

文章编号: 1673-9965(2009)04-341-04

# 复相乳液法制备聚乳酸/胰岛素缓释微胶囊\*

马爱洁<sup>1</sup>, 张玉祥<sup>2</sup>, 陈卫星<sup>1</sup>

(1. 西安工业大学 材料与化工学院, 西安 710032; 2. 西安 ABB 电力电容器有限公司, 西安 710029)

**摘要:** 探讨复相乳液法制备聚乳酸(PLA)/胰岛素缓释微胶囊的制备工艺。以聚乳酸为包裹载体, 胰岛素为模型药物, 通过复相乳液法制备出胰岛素缓释微胶囊。通过考察稳定剂、超声时间及功率、搅拌速度、聚乳酸分子量等条件对粒径大小及其分布、表面形态的影响, 初步探讨了聚乳酸包裹胰岛素微胶囊的制备工艺。经粒度分析仪、扫描电镜、激光共聚焦显微镜观察结果显示, 制备的微胶囊表面光滑圆整, 平均粒径在 4 μm 左右。复相乳液法制备载药微球工艺简单, 乳液稳定性好, 可以负载具有生物活性的药物。

**关键词:** 微胶囊; 缓释; 聚乳酸; 复相乳液法

**中图分类号:** TB34 **文献标志码:** A

微胶囊技术是用成膜材料把固体或液体包覆形成微小粒子的技术, 可以保护芯材物质免受环境影响<sup>[1-2]</sup>。囊壁可以屏蔽囊心的颜色、气味, 改变物质质量、体积、状态或表面性能, 隔离活性成分, 降低挥发性, 减少毒副作用<sup>[3]</sup>。通过控制制备条件和壁材的化学组成等控制芯材物质的缓慢释放的微胶囊, 已经在医学、农业、涂料工业、食品、日用化学品、生物制品化工等领域得到了广泛的应用<sup>[4-6]</sup>。药物微胶囊的制备大多使用界面聚合或原位聚合等化学方法<sup>[7-8]</sup>, 这些方法在制备过程中药物容易发生反应, 且壁材薄而多孔, 包覆的小分子药物会很快渗透, 较难达到缓释或控制释放的目的<sup>[9-10]</sup>。

实验采用复相乳液法, 将壁材聚乳酸溶液和胰岛素水溶液形成的初乳化体系以微滴状态分散到水介质中, 然后通过加热和溶剂萃取使壁材中的溶剂逐渐去除, 溶质聚乳酸析出并将形成壁囊。此方法优点在于溶剂挥发时, 聚乳酸层夹在两水相之间, 阻碍内水相中药物的渗透。较同一材料采用其它方法制备的微球, 初乳稳定性高, 具有更高的载药量和包封率。而且聚乳酸可降解为能被人体吸收和代谢的乳酸, 无毒害作用。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂及仪器

聚乳酸(PLA, 济南岱罡生物科技公司), 胰岛素(江苏万邦生化医药股份有限公司), 聚乙烯醇(PVA, 山西三维集团), 二氯甲烷(天津天力化学试剂公司), 异丙醇(天津海晶化学试剂厂), 吐温(Tween)(天津福晨化学试剂公司), 蒸馏水(自制)。

AMER Y-1000B 型扫描电子显微镜(美国 AMER Y 公司), FJ300-S 型高速分散均质机(上海标本模具厂), E400 POL 型偏光光学显微镜(尼康 Nikon), Leica SP5 型激光共聚焦显微镜(瑞士徕卡公司), JY-92 型超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司), EPICS XL 型流式细胞仪(美国 Counter 公司)。

### 1.2 微胶囊的制备

配制一定量的聚乳酸的二氯甲烷溶液, 加入表面活性剂, 搅拌制备初乳液。配制胰岛素水溶液, 注入初乳液中, 超声乳化。在搅拌条件下倾入含有 Tween 的聚乙烯醇(PVA)水溶液中, 再将其倾入

\* 收稿日期: 2009-04-08

基金资助: 陕西省教育厅重点科学研究计划(08JK308)

作者简介: 马爱洁(1980-), 女, 西安工业大学讲师, 主要研究方向为生物医用高分子材料。E-mail: ajma0213@163.com.

4%的异丙醇水溶液中,在磁力搅拌器上持续搅拌2~5 h,使溶剂完全蒸发,然后离心分离并用蒸馏水洗涤产物,最终得到聚乳酸微胶囊。

### 1.3 结构表征及测试

将少量微胶囊溶液均匀滴在金属片上晾干,然后在扫描电镜观察下先进行微胶囊表面形态观察;选择尼罗红为聚乳酸的荧光染料,采用激光共聚焦显微镜观察微胶囊内部形态;微胶囊粒径及其分布采用贝克曼LS13320粒度分析仪进行分析计算;将超声制备好的W/O初乳装入离心试管中,2500 r/min下离心5 min后取出,测量分离出的水量,初乳稳定性为

$$S = \frac{V_{W/O} - V_D}{V_{W/O}} \times 100\%$$

式中: $S$ 为初乳稳定性; $V_{(W/O)}$ 为初乳W/O的体积(mL); $V_D$ 为分离出的水体积(mL)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 微胶囊表面形态

表面活性剂 Tween 的加入可保持乳化体系稳定,防止发生逆向转化使囊心释放。改变 Tween 的种类,其对微胶囊表面形态的影响,如图1所示。

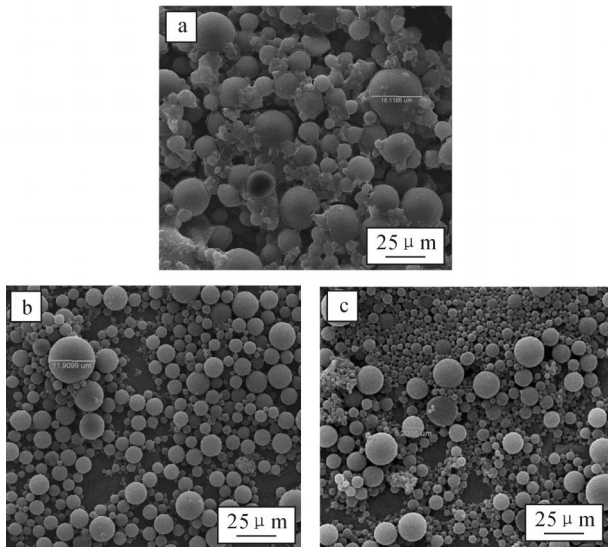


图1 不同表面活性剂制备的微胶囊 SEM 图

Fig. 1 SEM images of microcapsules prepared with different surfactants

图1(a)为添加 Tween20 表面活性剂制备的微胶囊,可以看到有团聚现象,且微球被破坏较多,分散性较差;图1(b)为添加 Tween60 制备的微胶囊,形态规整、分散性较好;图1(c)为添加

Tween80 制备的微胶囊,可以看出微球粒径分布较宽,均匀性差。这是由于 Tween60 的亲油性较另外两种好,且 Tween60 的硬脂酸基团与聚乳酸分子结构最为接近、亲和性和相容性较好,易于油水界面吸附,有利于保持 W/O 乳液在分散水相的稳定,使得制备的微球更易分散,粒径更均匀。

成膜材料聚乳酸本身的性质也会对微泡的成球性产生影响。实验中选用了分子量分别为  $3.0 \times 10^4$  和  $1.0 \times 10^5$  的聚乳酸制备微泡,其扫描电镜照片如图2所示。实验结果表明:相对分子质量小的聚乳酸制备的微泡(图2a)粒径分布相对集中,而相对分子质量较大聚乳酸制备的微泡(图2b)粒径分布较宽,且有许多大于  $10 \mu\text{m}$  的粒子。产生这种现象的原因在于 PLA 相对分子质量越高,油相的粘度就越大,在其他条件相同的情况下,致使乳化过程的分散程度降低,增加了溶剂挥发过程中乳液液滴碰撞发生聚集的可能性,从而产生一些粒径较大的微球。

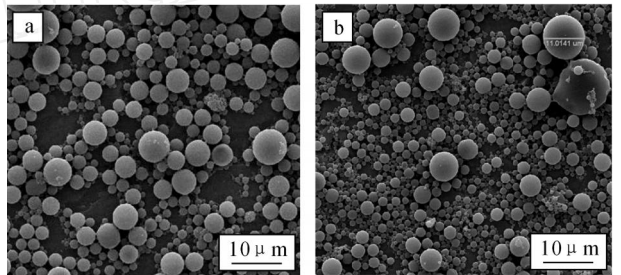


图2 不同分子量聚乳酸制备的微胶囊 SEM 图

Fig. 2 SEM images of microcapsule prepared with different molecular weight polylactide

### 2.2 微胶囊内部形态

采用激光共聚焦显微镜观察微胶囊的内部形态,如图3所示,图3a,3b分别为超声功率为100 W,300 W下制备的微胶囊。可以看到复相乳液法制备的微球壁厚均匀,大多具有内部中空结构(空心红色圆环),但也有3b图中所示的部分实心 PLA 微球(实心红色球状)。

分析影响微泡内部形态结构的原因发现,随着超声功率的增大,出现实心结构的微球增多。这是因为超声功率的增大使得有更多的水分被 PLA 囊壁所包裹,在成膜阶段,聚乳酸更易从二氯甲烷相中析出,内水相没有充足的时间分开,易形成实心球;另外,超声功率的增大使胰岛素溶液分散成更小的液滴,表面积大大增加,使其凝并在一起的几率增加,这时容易得到多腔结构的微胶囊。但内水

相体积也不宜过小,否则 PLA 浓度较大,在高速搅拌时容易聚集形成较多的实心 PLA 微粒。

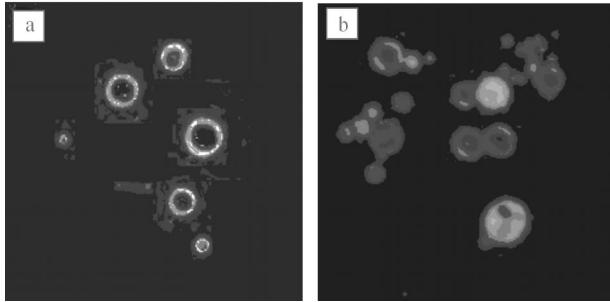


图 3 微胶囊内部形态激光共聚焦图

Fig. 3 CLMS images of the inner structures of microcapsules

### 2.3 微胶囊粒径及其分布

理想的缓释微胶囊应囊壁厚薄一致,连续均匀成一体,这样囊心在释放过程中可以保持尺寸大小均匀的圆球形状,有利于药品的稳定释放.经粒度分析仪测定微胶囊的粒径及其分布,结果如图 4 所示.从图中可以看到,复相乳液法制备的微胶囊的平均粒径为  $3.71 \mu\text{m}$ ,粒径比较均匀,分布较窄,大部分直径在  $3 \sim 5 \mu\text{m}$  之间,能够较好地满足药物缓释要求.

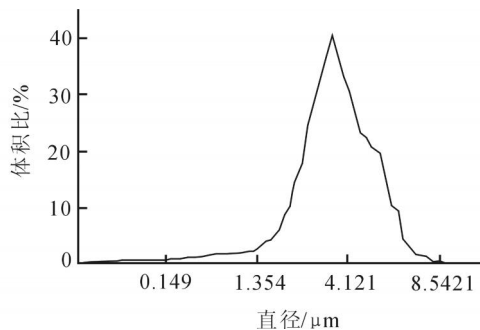


图 4 微胶囊粒径分布图

Fig. 4 The size distribution of the microcapsules

### 2.4 复相乳液体系的稳定性

复相乳液法在水浴干燥时能否成功的关键在于 W/O/W 复相乳液体系的稳定,而复相乳液的稳定关键在于保持 W/O 乳液在分散相水中的稳定,即囊心胰岛素水溶液的含量及稳定性.考察油相溶液的浓度、超声时间及功率对初乳稳定性的影响,见表 1~3.

从表 1 可看到,随着聚乳酸浓度的增加,油水相不易分开,有利于对胰岛素的包裹,增加乳稳定性.但如果 PLA 溶液粘度过高,乳粒不易分散,容易破裂,使得内水相溢出,降低初乳稳定性.

表 1 聚乳酸浓度的影响

PLA 浓度/ (mg/mL)	初乳稳定性/ %	胰岛素溶液 含量(v/v)/ %
20	94.8	0.50
40	96.4	0.91
80	98.9	1.32
100	97.7	0.88

以浓度为  $80 \text{ mg/mL}$  聚乳酸(分子量  $3.0 \times 10^4$ )为囊壁,浓度为  $1.32\%$  (v/v)的胰岛素溶液为囊心,改变初乳超声功率及超声时间长短,考察超声功率和超声时间对初乳稳定性的影响,结果见表 2~3.

表 2 超声功率的影响

超声功率/W	初乳稳定性/ %	胰岛素溶液含量(v/v)/ %
100	94.8	0.50
200	97.7	0.88
300	98.6	1.25
400	98.9	1.32

表 3 超声时间的影响

超声时间/s	初乳稳定性/ %	胰岛素溶液含量(v/v)/ %
50	94.8	0.50
100	96.7	0.90
150	97.8	1.25
200	98.9	1.32

从表 1~3 中可以看到,应用复相乳液法制备的初乳液稳定性都很高,基本都在  $94.8\%$  以上.随着超声功率的增加,或超声时间的延长,乳化越充分,W/O 初乳越稳定,囊心胰岛素溶液含量也越高.但超声功率过高,容易生成实心 PLA 微粒,使得囊心包覆率降低.综上所述,控制 PLA 浓度在  $80 \text{ mg/mL}$  左右,超声功率在  $400 \text{ W}$ ,超声时间为  $200 \text{ s}$ ,可得到较理想的微胶囊.

## 3 结论

实验以生物降解高分子聚乳酸(PLA)为成膜材料,通过复相乳液法,制备包裹胰岛素水溶液的 PLA 微胶囊.对影响聚乳酸微泡外部形态、粒径、内部形态及稳定性的各个因素进行了探讨,得到以下结论:

1) 以 Tween60 为表面活性剂,以浓度为  $80 \text{ mg/mL}$ 、分子量为  $3.0 \times 10^4$  左右的聚乳酸溶液进行包裹,控制超声功率为  $400 \text{ W}$ ,超声时间为  $200$

s,可得到表面光滑圆整、粒径大小均匀及分布可控的PLA/胰岛素药物缓释微胶囊。

2) 相比较一般的化学法,复相乳液法乳液稳定性好,基本都在94.8%以上,制备的药物缓释微胶囊包覆率较高,有利于长期保存。

#### 参考文献:

- [1] Jalil R, Nixon J R. Biodegradable Poly (lactic acid) and Poly (lactide-co-glycolide) Microcapsules: Problems Associated with Preparative Techniques and Release Properties[J]. Microencapsulation, 1990, 7(3) : 297.
- [2] Sah H, Chen Y W. Effects of H<sup>+</sup> Liberated from Hydrolytic Cleavage of Polyester Microcapsules on Their Permeability and Degradability[J]. Pharm Sci, 1995, 84(1) :1353
- [3] Chang T M. Recent and Future Developments in Modified Hemoglobin and Microencapsulated Hemoglobin as Red Blood Cell Substitutes [J]. Cells Blood Substit, 1997, 25(1) :1.
- [4] Heller J. Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery[J]. Crit Rev Therap Drug Carrier System, 1984, 1(1) :39.
- [5] Peppas L. Recent Advances on the Use of Biodegradable Microparticles and Nano-particles in Controlled Drug Delivery[J]. Int J Pharm, 1995, 116:1
- [6] Jamshidi K, Hyon S H, Ikada Y. Thermal Characterization of Polylactides [J]. Polymer, 1988, 29 (12) : 2229.
- [7] Feinstein S B, Cate F J T, Zwehl W, et al. Two Dimensional Contrast Echocardiography. I. In Vitro Development and Quantitative Analysis of Echo Contrast Agents[J]. J Am Coll Cardiol, 1984, 3(1) :14.
- [8] 梁治齐. 微胶囊技术及应用[M]. 北京:中国轻工业出版社, 1999.
- LIANG Zhi-qi. The Technique and Application of Microcapsules[M]. Beijing:China Light Industry Press, 1999. (in Chinese)
- [9] Dongb Y C, Feng C C. Methoxy Poly(ethylene glycol)-poly(lactide) (MPEG-PLA) Nano-particles for Controlled Delivery of Anticancer Drugs[J]. Biomaterials, 2003, 9(15) :2.
- [10] Giannavola C, Bucolo C, Maltese A, et al. Influence of Preparation Conditions on Acyclovir-Loaded Poly-D,L-Lactic Acid Nanospheres and Effect of PEG Coating on Ocular Drug Bioavailability [J]. Pharmaceutical Research, 2003, 20(4) :584

## Preparation of Poly(lactide)/ Insulin Sustained-release Microcapsules with Diphasic Emulsion Method

MA Ai-jie<sup>1</sup>, ZHANG Yuxiang<sup>2</sup>, CHEN Weixing<sup>1</sup>

(1. School of Materials and Chemical Engineering, Xi'an Technological University, Xi'an 710032, China

2. ABB Xi'an Power Capacitor Company Ltd., Xi'an 710029, China)

**Abstract:** Preparation of polylactide/ Insulin Sustained-release Microcapsules with diphasic emulsion method was studied. Microcapsules were prepared using polylactide as carrier and insulin as model drug. The factors influencing the particle sizes, surface topography and preparation technology such as stabilizer, ultrasonic time, ultrasonic power, and mixing rate were discussed. The surface of the particles was smooth, the average size was about 4 μm. The preparation techniques of drug-loading system are simple and the emulsion is stable. This method can be used to prepare the bioactive drugs carrier.

**Key words:** microcapsule; sustained-release; poly(lactide); diphasic emulsion method

(责任编辑、校对 张立新)