

# 聚合物载药微珠的制备研究

张艳红<sup>1,2</sup>, 王清文<sup>1</sup>, 师路<sup>2</sup>, 李泽文<sup>2</sup>, 张贞浴<sup>2</sup>,  
孙立国<sup>2</sup>, 孙志忠<sup>2</sup>

(1. 东北林业大学 生物质材料科学与技术教育部重点实验室, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江大学 化学化工与材料学院, 哈尔滨 150080)

**摘要:** 利用微流控技术制备出粒径大小可控、粒径均匀、形状规则的聚乳酸(PLA)载药微珠, 确定了流动相和分散相的条件, 研究了分散相与流动相的流速对载药液滴直径的影响及载药量对微珠粒径的影响。结果表明: 以聚乙烯醇水溶液为流动相的最佳溶液浓度为8%, 分散相中PLA的苯溶液与PLA的1,2-二氯乙烷溶液的体积比为17:10时密度正合适; 分散相的流速越大, 微珠粒径越大; 流动相的流速越大, 微珠粒径越小; 载药微珠的尺寸随着载药量的增加而增大。

**关键词:** 酮康唑; 微珠; 聚乳酸; 微流控制

**中图分类号:** TP23 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-7011(2011)03-0365-04

## 0 引言

酮康唑是咪唑类抗真菌药物, 具有很好的抑菌和杀菌作用, 是目前临床应用较为广泛的抗菌药物。它可用于治疗多种疾病, 如皮肤科、妇产科、眼科、耳科和儿科<sup>[1-3]</sup>等的疾病。但是它存在着不容忽视的副作用, 如恶心、呕吐、瘙痒、腹痛、头痛及嗜睡等, 而且随着用药时间的增加(即用药量的增加), 不良反应也将随之增加, 尤其是对肝的损坏, 这在很大程度上限制了它的应用。究其原因, 多是因为为了增强疗效, 过量和长期服用酮康唑, 导致其浓度难以控制, 在治疗的同时引发了更为严重的副作用<sup>[4-7]</sup>。以生物降解材料为载体的可控制释放系统, 可通过体内载体缓慢降解逐渐释放药物, 不仅可减少药物用量、降低毒副作用, 而且可使药物发挥其最佳疗效。聚乳酸(PLA)是一种性能优良及具有生物相容性和生物可降解性的聚合物, 在生物体内经过酶解, 可最终分解成水和二氧化碳, PLA在人体内的降解和降解产物的高度安全性已得到证实, 被认为是最有发展前景的医用生物降解材料<sup>[8]</sup>。可以将药物包裹到聚乳酸中制成微珠, 使药物缓慢释放。目前, 制备微珠的方法主要是传统的机械搅拌法, 但该方法获得的乳滴或微珠粒径分布宽, 形态难以控制, 使其应用大大受到限制<sup>[9]</sup>。采用微流控技术制备的微珠则因具有粒径均一、形态可控等优势而逐渐成为近几年的研究热点<sup>[10]</sup>。

为了降低酮康唑的副作用, 提高其疗效, 本实验采用缓释材料PLA包裹药物酮康唑, 利用微流控技术制成粒径均一的微珠, 以期让药物在体内缓慢释放, 并使药物浓度大小可控。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂材料及仪器

聚乳酸(分子量: 20 000, 济南岱罡生物科技有限公司), 酮康唑(含量99.5%, 湖北恒硕化工有限公司), 苯(AR, 天津市富宇精细化工有限公司), 1,2-二氯乙烷(AR, 天津市博迪化工有限公司), 聚乙烯醇(分子量7 7000, 山西三维集团股份有限公司), 蒸馏水(哈尔滨文景蒸馏水厂)。R-201旋转蒸发仪(上海

收稿日期: 2010-12-20

基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术面上项目(11531287)

作者简介: 张艳红(1969-), 女, 副教授, 博士研究生, 主要研究方向: 功能高分子材料的合成及应用

通讯作者: 王清文(1961-), 男, 教授, 博士生导师, 长江学者特聘教授

申胜生物技术有限公司) 移液枪(0.1~2.5  $\mu\text{L}$ , 京君龙实验仪器(北京)有限公司), WZS-50F6 双道微量注射泵(浙江史密斯医学仪器有限公司), T 型微通道(自制)。所搭建的微流控系统见图 1。注射器 A1 中装入酮康唑/PLA 溶液, 注射器 A2 中装入聚乙烯醇水溶液; B 部分为 T 型微通道放大图; C 部分为接收装置, 容器内需装入聚乙烯醇(PVA)水溶液, 并且在接收时需转动容器, 避免液滴粘连。

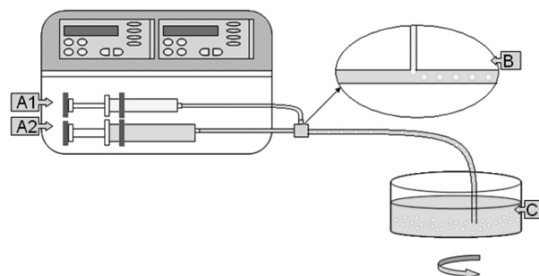


图 1 微珠制备过程示意图

Fig.1 Schematic diagram of the manufacture process of beads

## 1.2 载药微珠的制备

### 1.2.1 分散相 PLA 溶液的配制

将一定质量的 PLA 分别加入到苯和 1,2-二氯乙烷中, 配制成质量分数为 5% 的 PLA 的苯和 1,2-二氯乙烷溶液, 待用。将 5% 的 PLA 的苯溶液和 5% 的 PLA 的 1,2-二氯乙烷溶液以一定的比例混合, 使其液滴能悬浮于所选的 PVA 水溶液中。

### 1.2.2 流动相 PVA 溶液浓度的确定

分别配制质量分数为 1%、3%、5%、8% 的聚乙烯醇(PVA)水溶液。用移液枪分别向其中滴加分散相液滴, 并观察停留时间和位置, 选取适合浓度的 PVA 水溶液。

### 1.2.3 载药微珠的制备

将酮康唑溶于分散相混合液中, 分别配制酮康唑与 PLA 质量比为 2:10、4:10、6:10 的含药分散相混合液, 并将其用移液枪滴入所选 PVA 水溶液中, 观察其沉浮, 使微珠溶剂挥发完毕后恰能沉底。将 T 型头接于双道微量注射泵, 组装成微流控装置。调试, 选择合适的流动相、分散相流速, 制备不同载药量、不同粒径的微珠。将微珠与 PVA 水溶液一并装到旋转蒸发仪上, 以  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  的转速旋转蒸发 16 h, 让微珠中溶剂彻底挥发。溶剂挥发结束后, 将微珠从 PVA 水溶液中分离出来, 用蒸馏水洗涤微珠后, 将微珠放入真空干燥箱中干燥 1 h。将干燥后的微珠装入密封袋中(干燥、隔氧)保存。

## 2 结果与讨论

### 2.1 流动相的选择及浓度的确定

聚乙烯醇(PVA)水溶液具有如下优点: (1) 性质比较稳定, 在一般情况下不容易与其他物质发生反应; (2) 水溶液粘度比较大, 并且能够吸附在微珠液滴表面, 形成一层保护膜, 有效地阻止分散在流动相中的微珠相互粘接破坏。因此, 本实验中选用聚乙烯醇(PVA)水溶液作为流动相。用移液枪滴加微珠至 PVA 水溶液中时, 应选择微珠液滴与枪头容易分离的 PVA 水溶液为好。这样可保证制备微珠时微珠大小的均一性。经选择, 在质量分数为 8% 的 PVA 水溶液中滴加微珠时, 其分离效果最好。

### 2.2 分散相混合液比例的确定

分别测量质量分数为 8% 的聚乙烯醇水溶液、质量分数为 5% 的 PLA 的苯溶液和质量分数为 5% 的 PLA 的 1,2-二氯乙烷溶液的密度, 然后将两种 PLA 的溶液混合, 使得混合液的密度与质量分数为 8% 的 PVA 水溶液密度相近, 然后用移液枪吸取混合液, 滴入 PVA 水溶液中, 观察微珠的沉浮。通过调整 PLA 的 1,2-二氯乙烷溶液及 PLA 的苯溶液用量来调节混合液的密度, 使得微珠悬浮于 PVA 的水溶液中。最终得到质量分数为 5% 的 PLA 的苯溶液与质量分数为 5% 的 PLA 的 1,2-二氯乙烷溶液的体积比为 17:10 时密度正合适。图 2 是液滴形成过程示意图。



图 2 液滴形成过程示意图

Fig.2 Schematic diagram of droplet formation

### 2.3 分散相与流动相的流速对载药液滴直径的影响

载药液滴是由聚乙烯醇水溶液剪切载药微珠的分散相溶液形成的, 因此分散相液体和流动相液体的流速对载药液滴的大小起了决定作用。根据实验观察可发现, 在相同的流动相流速下, 分散相的流速越大, 出球速率越慢, 微珠粒径越大, 微珠间距越大; 在相同的分散相流速下, 流动相的流速越大, 出球速率越快, 微珠粒径越小, 微珠间距越小。图 3 是载药液滴直径随分散相流速和流动相流速的变化关系曲线。其中曲线 A 是 PLA 与药的比为 1:10, 流动相流速固定为  $50 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  时载药液滴直径与分散相流速之间的关系图; 曲线

B 是 PLA 与药的比为 2 : 10 ,分散相流速固定为  $1 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  时载药液滴直径与流动相流速之间的关系图。在相同流动相流速下 ,通过调整分散相流速得到想要的特定大小的微珠。图 4 是一组采用不同的分散相流速制备的不同大小的载药微珠在显微镜下放大 40 倍的照片。

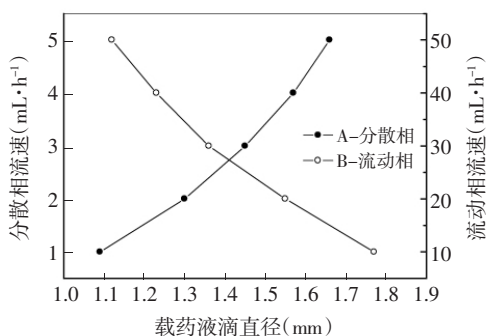


图 3 两相流速与液滴直径的关系图

Fig.3 Effects of flow rates on the diameter of droplets

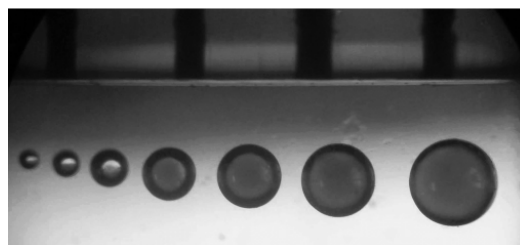


图 4 不同分散相流速下的 PLA 微珠

Fig.4 PLA microspheres from different dispersed phase flow rates

### 2.4 载药量对微珠粒径的影响

实验过程中还发现除两相流速对微珠粒径有决定作用外 ,载药量对微珠粒径的大小也存在一定的影响。载药液滴中所含酮康唑的浓度越高 ,最终干燥所得的载药微珠的尺寸就越大。图 5 是流动相流速为  $50 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  ,分散相流速为  $5 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  时 ,载药量与载药液滴直径之间的关系图。从图中可看出 ,随着载药量由 1 : 10 增大到 5 : 10 时 ,液滴直径从 1.68 mm 增大到 2.06 mm。从曲线的走势看 ,载药量越小 ,微珠直径就会越小。

### 2.5 微珠形貌

采用微流控技术制备的微珠不仅粒径均一、可控 ,而且微珠形态规整。微流控技术的优越性体现在对微珠尺寸的控制上 ,这主要表现在两个方面 ,一方面是能精确地制备各种尺寸的载药微珠 ;另一方面是微珠的单分散性。图 6 是分散相流速为  $2.0 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  ,流动相流速为  $30 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  时 ,载药量为 1 : 10 时 ,制得的直径为  $540 \mu\text{m}$  的聚乳酸载药微珠在显微镜下放大 40 倍所拍的照片。从照片中可以看出 ,当微珠粒径均一、形态规整时 ,微珠就可以进行自行组装 ,得到整齐有序的排列图。

## 3 结 论

本文基于微流控的思路设计和搭建了一套制备载药液滴的装置 ,通过蒸发溶剂的方法制备出载药微珠。实验表明 8% 的聚乙烯醇水溶液是非常适合的流动相 ,分散相中 5% 的 PLA 苯溶液与 5% 的 PLA 1 , 2 - 二氯乙烷溶液的体积比为 17 : 10 时密度正合适 ,可以得到粒径均一、形状规整的微珠。通过用微流控

制备酮康唑载药微珠的研究发现 ,除了分散相的溶液浓度直接影响微珠的粒径外 ,影响微珠粒径的主要因素还有 : ①两相流速 : 在相同的流动相流速下 ,分散相的流速越大 ,出球速率越慢 ,微珠粒径越大 ,微珠间距越大 ; 在相同的分散相流速下 ,流动相的流速越大 ,出球速率越快 ,微珠粒径越小 ,微珠间距越小 ; ②载药量 : 载

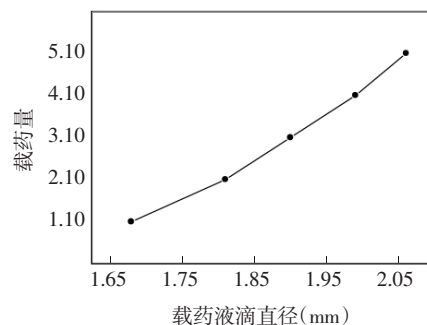


图 5 载药量与液滴直径关系图

Fig.5 Effects of the drug concentration on the diameter of droplets

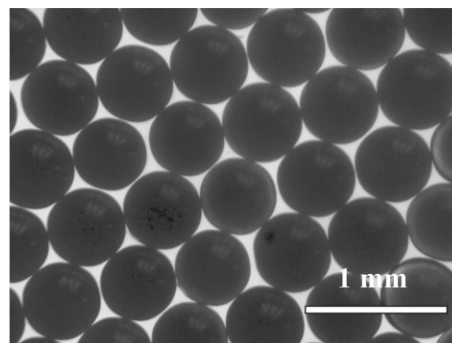


图 6 分散相流速  $2.0 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  和流动相流速  $30 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  时 ,载药比为 1 : 10 的 PLA 微珠

Fig.6 Drug-loaded PLA beads from the droplets at the dispersed phase flow rate of  $2.0 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  and the mobile phase flow rate of  $30 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$

药量越大,微珠直径越大。同时要注意,微珠的载药量不宜过大,否则易使微珠的规整度不好,而且可能会破裂。此外,酮康唑/PLA 溶液的出口直径也会影响载药微珠粒径,出口直径越大,微珠粒径越大。

## 参考文献

- [1] 庞捷. 酮康唑外用剂型在临床中的应用[J]. 海峡药学, 2009, 21(2): 114-115.
- [2] SCHEINFELD N. Ketoconazole: a review of a workhorse antifungal molecule with a focus on new foam and gel formulations [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2008, 44(5): 369-380.
- [3] BORGERS M, DEGREEF H. The role of ketoconazole in seborrheic dermatitis [J]. *Cutis*, 2007, 80(4): 359-363.
- [4] 邓家强, 刘敏, 刘俊. 66 例酮康唑所致不良反应分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2008, 14(2): 126.
- [5] LIN Ko-long, HUANG Chong-chih, CHENG Jin-shiung. Ketoconazole-induced JNK phosphorylation and subsequent cell death via apoptosis in human osteosarcoma cells [J]. *Toxicology in Vitro*, 2009, 23(7): 1268-1276.
- [6] 方丽华, 车瑾, 曹蔚. 酮康唑的不良不良反应分析[J]. 抗感染药学, 2006, 3(3): 125-126.
- [7] 蔡大伟, 韵磊. 酮康唑制剂的临床应用及不良反应[J]. 抗感染药学, 2006, 3(4): 183-185.
- [8] 江镇海. 聚乳酸的应用与市场前景[J]. 上海化工, 2010, 35(2): 37-38.
- [9] FWULONG M, SHINSHING S, YIMEI L. Chitin/PLGA blend microsphere as a biodegradable drug delivery system: a new delivery system for protein [J]. *Biomaterials*, 2003(11): 5023-5036.
- [10] 张艳, 雷建都, 林海, 等. 利用微流控装置制备微球的研究进展[J]. 过程工程学报, 2009, 9(5): 1028-1034.

## Study on preparation of drug - loaded polymer beads

ZHANG Yan-hong<sup>1,2</sup>, WANG Qing-wen<sup>1</sup>, SHI Lu<sup>2</sup>, LI Ze-wen<sup>2</sup>, ZHANG Zhen-yu<sup>2</sup>,  
SUN Li-guo<sup>2</sup>, SUN Zhi-zhong<sup>2</sup>

(1. Key Laboratory of Bio - Based Material Science and Technology of Ministry of Education, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China; 2. School of Chemistry and Materials Science, Heilongjiang University, Harbin 150080, China)

**Abstract:** Drug-loaded polylactide (PLA) beads with controlled diameter, uniform size and regular shape were prepared by microfluidic technology, the conditions of the mobile phase and the dispersed phase were determined, effects of the speed of the mobile phase and the dispersed phase on the diameter of drug-loaded drops were investigated, the changes of the beads' size with drug loadings were also studied. The results showed that the best concentration of polyvinyl alcohol aqueous solution as the mobile phase was 8%. The density was appropriate when the volume ratio of benzene solution of PLA and 1,2-dichloroethane solution of PLA was 17:10. The size of drug-loaded beads was increased with the increase of drug loading and the flow rate of the dispersed phase, but it was decreased with the increase of the flow rate of the mobile phase.

**Key words:** ketoconazole; beads; PLA; microfluidic