

# PH 值调节法制备载药缓释微球

胡一铭

呼伦贝尔职业技术学院 内蒙古 呼伦贝尔 021000

## 【作者简介】

胡一铭 1988 年 12 月 女 蒙古族 吉林镇赉 硕士研究生 讲师 研究方向:药物缓释性能研究和第二课堂育人

DOI:10.18686/jxgc.v2i2.21240

**【摘要】**目的:以壳聚糖为基质,对 PH 值法制备载药缓释微球的方法进行探索,确定制备的最佳工艺条件。方法:将壳聚糖醋酸溶液浓度、阿司匹林药物加入量、正庚烷与壳聚糖酸溶液的油水比、乳化时间 4 个因素进行正交试验,测定微球的回收率、载药量、包埋率,优化制备工艺。结论:该方法制备的阿司匹林-壳聚糖缓释微球回收率高达 64.56%,载药量为 14.10%,包埋率为 8.68%,体外累计释放度曲线可看出微球具有缓释性能。

**【关键词】**壳聚糖;阿司匹林;载药微球;最佳工艺

阿司匹林具有弱酸性,为降低肠道的不良反应,提升药物的稳定性,降低副作用,本研究用 PH 值调节法制备缓释微球,制备过程中不添加醛类交联剂,也不发生交联反应,防止药物微球制备过程中因洗涤不干净而使药物制剂含有微量醛类,造成失效和毒副作用。通过测定微球的回收率、载药量和包埋率,确定了制备的最佳工艺条件,并通过体外释放实验评价其释药性能。

## 1 材料

试剂:壳聚糖、阿司匹林、乙酸、无水乙醇、司盘-80、氨水、正庚烷、异丙醇。

仪器:超声波振荡器、恒温磁力搅拌器、气浴恒温振荡器、紫外可见分光光度计、电子天平、电动搅拌机、电热恒温鼓风干燥箱、扫描电镜、数显恒温真空干燥箱、架盘药物天平、离心机、精密 PH 计。

## 2 方法

### 2.1 PH 值调节法制备壳聚糖微球

把壳聚糖加入冰醋酸溶液中,配置壳聚糖水溶液。在正庚烷中加入几滴司盘-80 作为乳化剂,然后向正庚烷中加入壳聚糖溶液,高速乳化,得到壳聚糖乳液。把质量分数为 20%的氨水溶液加入到一定量的异丙醇溶液中,静置 1 min,再加入异丙醇脱水,使壳聚糖微球沉淀析出。离心清洗、真空抽干,得到干燥的白色壳聚糖微球。

### 2.2 阿司匹林—壳聚糖微球的制备

取阿司匹林加入至壳聚糖醋酸溶液中,在磁力搅

拌下,加入适量正庚烷,几滴司盘-80,不断搅拌,乳化得到阿司匹林壳聚糖乳液。取 20%氨水溶液 30 mL 加入至异丙醇中,混合均匀,将其缓缓加入至阿司匹林壳聚糖乳液中,静置 1 min,再加入异丙醇脱水,阿司匹林壳聚糖微球沉淀析出,抽滤,清洗,烘干至恒重,得到干燥的阿司匹林壳聚糖微球。

### 2.3 阿司匹林标准曲线的测定

取阿司匹林 25 mg,加蒸馏水至 5.0 mL 加入乙醇 50 mL 定容,在 300 nm 波长处测吸光度,列标准回归曲线方程。

### 2.4 正交实验

根据制备阿司匹林—壳聚糖微球工艺过程中的影响条件及相关资料,选取了壳聚糖醋酸溶液浓度(A)、阿司匹林药物加入量(B)、正庚烷与壳聚糖酸溶液的油水比(C)、乳化时间(D)等 4 个因素作为主要影响条件,设计了一个 4 因素、4 水平的正交试验,从中得到了最佳的制备工艺。其中测定的微球载药量、包埋率反映了微球的含药量,正交因素水平见表 1。

表 1 制备阿司匹林—壳聚糖微球的正交因素水平表

水平	因素			
	A(%)	B(g)	C	D(min)
1	1	0.020	5 : 1	8
2	2	0.040	4 : 1	10
3	3	0.060	3 : 1	12
4	4	0.080	2 : 1	15

## 2.5 载药量和包埋率的测定

称量 0.025 g 阿司匹林—壳聚糖微球,加入定量的缓冲液,静置 12 h,过滤,用移液管移至 50 mL 容量瓶中,用缓冲液稀释至刻度,检测其吸光度,重复 3 次。

$$\text{载药量} = \left( \frac{\text{微球中的药物量}}{\text{壳聚糖微球重量}} \right) \times 100\%$$

$$\text{包埋率} = \left( \frac{\text{微球中的药物量}}{\text{投药量}} \right) \times 100\%$$

## 2.6 体外释放实验方法

取 10 mg 含药物的微球,置于 50 mL 磷酸盐缓冲液(PH=7.4)中,放入气浴恒温振荡器(温度控制在  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ )中振荡,震荡速度为 100 r/min,在不同的时间点取 5 mL,同时用移液管补充缓冲液(PH=7.4)5 mL。测试液用微孔滤膜过滤后,在 300 nm 处测定吸光度 A 及 C,计算积累释药百分率。作释放度与释放时间曲线图。

$$\text{释放度} = \frac{\text{已释放浓度}}{\text{释放浓度最大值}}$$

磷酸盐缓冲液(PH=7.4)标准曲线方程:

$K=56.5 B=0.1 R^2=0.99$ 。(浓度范围  $5 \times 10^{-3} \sim 50 \times 10^{-3}$  mg/mL),

测定时间点:15 min、30 min、45 min、1 h、2 h、4 h、7 h、12 h、24 h、48 h、72 h、96 h,做释放度与时间曲线图。

## 3 结果

### 3.1 微球形貌分析

微球粒径在  $3 \sim 8 \mu\text{m}$ ,具有良好的球形外观,表面光滑,单分散性好,见图 1。

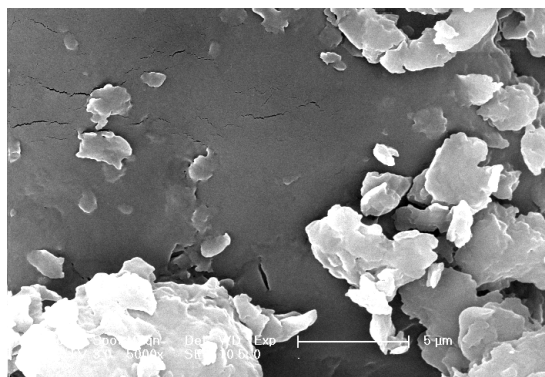


图 1 微球的扫描电镜图

### 3.2 正交实验结果

正交实验结果见表 2。

表 2 实验方案及结果

序号	A	B	C	D	回收率(%)	载药量(%)	包埋率(%)	S
1	1	1	1	1	38.58	6.10	2.35	47.03
2	3	3	1	3	55.42	4.80	2.66	62.88
3	4	4	1	4	58.33	3.10	1.81	63.24
4	2	2	1	2	55.83	1.60	0.89	58.32
5	2	4	3	1	55.36	6.50	3.60	65.46
6	4	3	2	1	59.41	5.30	3.15	67.86
7	3	2	4	1	60.76	5.30	3.22	69.28
8	1	4	4	3	47.87	3.10	1.48	52.36
9	4	1	4	2	59.64	2.40	1.43	63.47
10	1	3	3	2	46.25	4.40	2.04	52.69
11	2	3	4	4	37.81	9.20	3.48	50.49
12	2	1	2	3	37.91	9.60	3.64	51.15
13	3	1	3	4	64.56	6.00	3.87	74.43
14	3	4	2	2	61.58	14.10	8.68	84.36
15	4	2	3	3	61.70	9.20	5.68	76.58
16	1	2	2	4	36.57	10.60	3.88	51.05
K <sub>1</sub>	203.13	236.08	231.47	249.63				
K <sub>2</sub>	225.42	255.23	254.42	258.84	S=回收率+			
K <sub>3</sub>	290.90	233.92	269.16	242.97	载药量+			
					包埋率			
					K=Si+Sj+			
					Sm+Sn			

续表

序号	A	B	C	D	回收率(%)	载药量(%)	包埋率(%)	S
$K_i$	273.52	264.35	235.60	239.21	(i, j, m, n 为实验号)			
$k_i$	50.78	59.02	57.87	62.41	$k = K/4$			
$k_2$	56.36	63.81	63.61	64.71	$R_j =$			
$k_3$	72.73	58.48	67.29	60.74	$K_{\max} - K_{\min}$			
$k_4$	68.38	66.08	58.90	59.80				
极差 $R_j$	87.77	30.43	37.69	19.63				

由以上方案可确定,影响阿司匹林壳聚糖微球最大的因素为壳聚糖醋酸溶液浓度,壳聚糖醋酸溶液浓度的影响大小为  $A_3 > A_4 > A_2 > A_1$ ;阿司匹林药物加入量的影响大小为  $B_4 > B_2 > B_1 > B_3$ ;正庚烷与壳聚糖酸溶液的油水比的影响大小为  $C_3 > C_2 > C_4 > C_1$ ;乳化时间的影响大小为  $D_2 > D_1 > D_3 > D_4$ 。综合评价得出最佳方案为:  $A_3B_4C_3D_2$ ,即壳聚糖醋酸溶液浓度为 3%,阿司匹林药物加入量为 0.080 g,正庚烷与壳聚糖酸溶液的油水比为 3:1,乳化时间为 10 min。该方法制备的微球回收率最高为 64.56%,载药量为 14.10%,包埋率为 8.68%。

### 3.3 阿司匹林—壳聚糖释放度曲线

由微球的释放性能曲线可看出:14号药品完全释放需要 70 小时(图 2),4号药品完全释放需要 62 小时(图 3),14号较 4号缓释性能好。微球缓释性能与微球载药量和包埋率有关。14号比 4号载药量和包埋率略高,则微球缓释释放性能好。

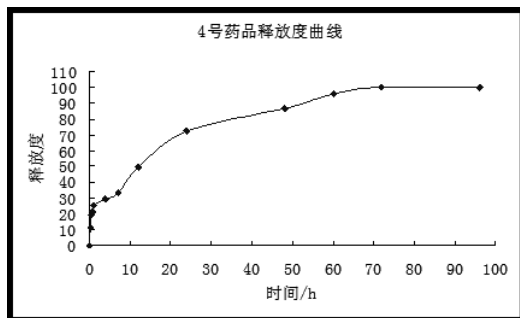


图 2 阿司匹林—壳聚糖 14号样品释放度曲线

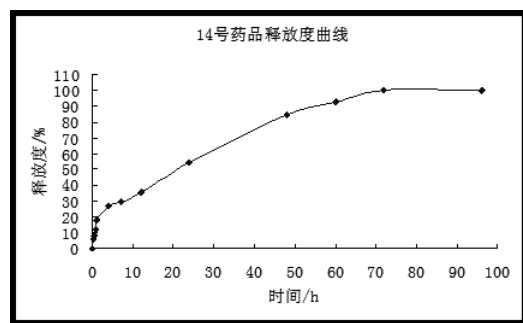


图 3 阿司匹林—壳聚糖 4号样品释放度曲线

## 4 讨论

### 4.1 壳聚糖浓度对微球制备的影响

扫描电镜的结果表明,微球粒径随着壳聚糖溶液浓度的增大而增大,原因如下:壳聚糖溶液浓度增加,黏度随之增大,乳滴粒径也增大,导致微球粒径随变大。此外,乳液中小乳滴的浓度随着壳聚糖浓度增加而增加,在固化过程中相互碰撞的概率增加,也会引起微球粒径的增加。如果壳聚糖浓度较小,则会导致微球的包埋率、载药量降低,所以壳聚糖浓度 3%为最佳配方。

### 4.2 PH 值调节法制备载药缓释微球的最佳制备工艺

不用添加醛类交联剂,采用 PH 值调节法制备的微球,具有较好的回收率、载药量和包埋率及缓释性能。通过正交实验确定制备的最佳工艺为:壳聚糖醋酸溶液浓度为 3%,阿司匹林药物加入量为 0.080 g,正庚烷与壳聚糖酸溶液的油水比为 3:1,乳化时间为 10 min,氨水和异丙醇混合溶液来调节 PH 值,该方法制备的微球回收率高达 64.56%,载药量为 14.10%,包埋率为 8.68%。

## 【参考文献】

- [1]胡艳秋.阿司匹林壳聚糖微球的制备及体外释放的研究[J].黑龙江医药科学,2009(32):17-18.
- [2]常海涛.壳聚糖/聚乙烯醇复合药物缓释微球制备工艺的研究[J].精细与专用化学用品.2008.16(14):21-23.