

刻度,以保证测定结果的准确性。

(四)益康口服液经 93 年 8 月至今一年多临床试用,并小范围内就其对进行放疗或化疗的肿瘤病人白细胞保护作用作初步观察,结果表明有效率达 82%,与对照组疗效

相比,差异非常显著($P < 0.01$)。

参考文献

- [1]史国兵,郭涛,马燕等. 源激发 X 荧光分析法测定益康口服液中锶-132 的含量. 沈阳部队医药, 1993;6(5): 503

用水分散性胶体共聚物制药物微囊

郭建平节译 周 全校

本文研究了用水分散性胶体共聚物为包料将具不同溶解度的药物(布洛芬、茶碱、愈创木酚甘油醚、盐酸伪麻黄碱)制成缓释微囊的制备工艺。这种制备工艺改变了有机溶剂溶解非水溶性共聚物载体包微囊的传统方法(溶剂蒸发或有机相分离法),以解决有机溶剂的安全性、毒性、包囊率问题。并研究了影响包囊率及药物释放的因素。

材料选择 氯化钙;愈创木酚甘油醚;布洛芬;盐酸伪麻黄碱;藻酸钠(粘性:2%的水溶液 25℃时 3500cps);茶碱;聚氨基葡萄糖;癸二酸二丁酯;Ethocal STD 10 premium(乙基纤维素,道氏化学公司生产);Aquacoat(乙基纤维素,FMC 公司生产);Surelease(乙基纤维素,Colorcon 公司生产);Eudragit L30D(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物); Eudragit NE 30 D(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物);Eudragit RS 30 D 或 RL30D(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸-盐酸三甲基乙胺丙烯酸共聚物)。

微囊制备 药物(0.51g)溶解或分散在藻酸钠[2g,2%(W/W)]的水溶液中,加入共聚物(乳胶或假性乳胶)[4g,30%(W/W)]固体,如果必要,加入占共聚物 20%的增塑剂,将这三种之混合物,通过一次性注射器,在搅拌下,缓缓滴入氯化钙[1%(W/W)]溶液(40ml)中,通过钙离子与藻酸钠阴离子的离子胶化作用形成乳胶粒子,乳胶离子过滤被

分离之后 1~2h,用蒸馏水清洗,60℃真空干燥 12h,胶态共聚体粒子形成均一的微囊骨架。过 18/20 筛,除另有规定,药物理论含量为 30%(W/W)。

含量测定 药物微囊用甲醇溶解,提取后,用紫外分光光度法测定。(布洛芬 221nm、茶碱 273nm,愈创木酚甘油醚 272nm、盐酸伪麻黄碱 256nm)。所有药物微囊测定都以完全相同的方法操作。

溶解度 测定每种药物在氯化钙溶液[1%(W/V)]中的溶解度。

溶出度 美国药典 XXI 版,旋浆法[0.1~0.5g 的微囊;37℃ 50rpm, 500mL, 0.1M (pH:7.4)磷酸盐缓冲液 n=3,变异系数<5%],在指定的时间间隔取样 2ml,用紫外分光光度法测定。

结果和讨论

对共聚物(乳剂或假性乳液)不同类型(Aquacoat; Surelease; Eudragit; NE30D, L30D; RS30D 或 RL30D)作为药物载体的研究表明:实际包囊率与理论包囊率 30%接近。微囊效率[$100\% \times \text{实际药物包囊率} / \text{理论包囊率}$]几乎>90%。除 Eudragit L30D 以外,药物的包囊率不受所用胶态共聚物的影响,微囊制备的首要条件就是共聚物分散剂、药物和藻酸钠三者之间的可配伍性。胶态共聚物中有阴离子或非离子表面活性剂或多聚体链中带有电荷集团,不会过早出现凝聚、沉

淀、合并现象。胶态共聚物粒子必须是中性或阴离子与藻酸钠阴离子相一致,才能形成微囊,如 Aquacoat, Surelease 分别有阴离子和非离子表面活性剂。相反,Eudragit RS 30D 和 RL 30D 中有季铵阳离子,因此,不能形成微囊,如果用阳离子多糖和三聚磷酸酯代替藻酸钠和氯化钙可形成微囊。药物与分散剂和药物与藻酸钠间的相互作用也可影响微囊化的效果,如:扑尔敏一种阳离子药物加到藻酸钠溶液中形成不溶性复合物,不能通过离子胶化作用形成微囊。

对不同制剂和制备工艺的研究表明:除了盐酸伪麻黄碱微囊,随着理论包囊率的增加,实际包囊率有所降低外,其它药物微囊则是随着理论包囊率[10~50%(W/W)]的增加,实际包囊率也增加,这可能是盐酸伪麻黄碱高水溶性或渗透作用,在分离之前,由于微囊中的药物释放到外部水相中,这就导致了不同的理论包囊率有相似的微效果。

对藻酸钠的浓度[在水性藻酸钠—乳胶—药物混合体中的浓度 0.17、0.34 和 0.67%(W/W)相应总固体的 0.57、1.14 和 2.29%]及外相氯化钙溶液的容积影响包囊率的研究表明:愈创木酚甘油醚包囊率与外相氯化钙的容积和藻酸钠的浓度无关。藻酸钠的各种浓度都可得到强硬的微囊。

搅拌时间对包囊的影响,包囊取决于药物在氯化钙溶液中的溶解能力,对于布洛芬这样的非水溶性药物,搅拌时间对包囊率没有影响,实际包囊率与理论包囊率 30%接近。对于水溶性药物(盐酸伪麻黄碱、愈创木酚甘油醚)搅拌时间延长,实际包囊率有所降

低,因此,水溶性药物微囊的搅拌时间必须降低到最低,以最大限度包裹药物。

药物的释放 四种药物的乙基纤维素(Aquacoat)微囊,在 0.1M(pH7.4)磷酸盐缓冲液中的释放情况表明:药物释放的排列次序与药物在氯化钙溶液中的溶解度相关。盐酸伪麻黄碱释放最快。一般来说:乳胶(胶态共聚物需加增塑剂以引起胶态共聚物粒子在烘干时变成不分裂的骨架。盐酸伪麻黄碱和茶碱不加增塑剂制备的微囊迅速破裂,因此,必须加增塑剂[总固体的 20%(W/W)]。相反,愈创木酚甘油醚、布洛芬微囊中不加增塑剂也不破裂,说明:药物对共聚体的增塑作用,这可能是药物的低熔点有助于药物的增塑作用。

共聚物分散剂的不同类型对药物的释放也有影响,Surelease 是一种已加增塑剂的乙基纤维素分散剂,Eudragit 是一种已加增塑剂的乙基纤维素分散剂,Eudragit NE30D 低于室温就可形成小膜,因此,这两种胶态共聚分散剂不需加增塑剂,Eudragit L30D 是肠溶性合成透明树脂共聚分散剂,在 pH7.4 的缓冲液中,药物可迅速释放。各种药物的释放情况,随着药物包囊率增加,药物释放也增加。一些共聚分散剂有高浓度的表面活性剂(如 Aquacoat 含 4%的月桂硫酸钠),微囊中表面活性剂的存在可增加药物的释放,用低浓度的表面活性剂或不同的稳定剂(如:天然共聚体稳定剂)可减少药物的释放。药物的释放是药物的溶解能力、包囊效能和共聚分散剂类型的一种综合性功能。

[J Pharm Sci 1993;82(2):191~194]