

## · 药剂 ·

## 白蛋白微球制剂(续)

钟延强 蒋雪涛 孙其荣

(第二军医大学药学院 上海 200433)

## 四、白蛋白微球的释放

## 1. 释放规律

白蛋白微球制剂的体外释放规律研究较多<sup>[2~11]</sup>,提出了多种释药数学模型,其中最具有代表性的为1963年由Higuchi提出的Higuchi方程。

$$Q = \left[ \frac{D_s \cdot \epsilon \cdot S}{\tau} (2A - \epsilon \cdot C_s) C_s \cdot t \right]^{1/2}$$

$$= [Deff \cdot S (2A - \epsilon \cdot C_s) C_s \cdot t]^{1/2}$$

Q: t 时该药物的释放量

D<sub>s</sub>: 渗透液中药物的扩散系数

ε: 骨架的孔隙率

S: 骨架的暴露面积

A: 单位体积骨架中含有的药物量

C<sub>s</sub>: 释放液中药物的溶解度

Deff: 骨架中药物的扩散系数

t: 骨架的曲折率

t: 释放药物 Q 时的时间

此外用于描述药物从白蛋白微球中释放规律的方程式还有零级释放动力学方程:

$$d_0/d_t = K_0 \cdot C_m$$

d<sub>0</sub>/d<sub>t</sub>: 释放速率

K<sub>0</sub>: 零级释放速率常数

C<sub>m</sub>: 微球中的药物浓度

一级释放动力学方程:

$$\ln(Q_0 - Q) = \ln Q_0 - Kt$$

K: 一级释放速率常数

Q<sub>0</sub>, Q 同前式

两项指数一级动力学方程:

$$Q_0 - Q = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

A, B 分别为释放开始和结束阶段零时的截距

α, β 分别为释放开始和结束阶段释放速率常数

Ficks 扩散第一定律:  $d(Q_0 - Q)/dt = -Deff \cdot S(C_m - C)/h$

Q<sub>0</sub>, Q, Deff, S 同前式

C: t 时刻释放介质中药物浓度

C<sub>m</sub>: 球内的药物浓度

h: 扩散层厚度

药物从蛋白微球中的释放机理取决于药物在载体中的附着方式及微球骨架的性质,药物可以吸附在微球表面也可以包埋在球中,药物在微球中可能存在的位置见图3。

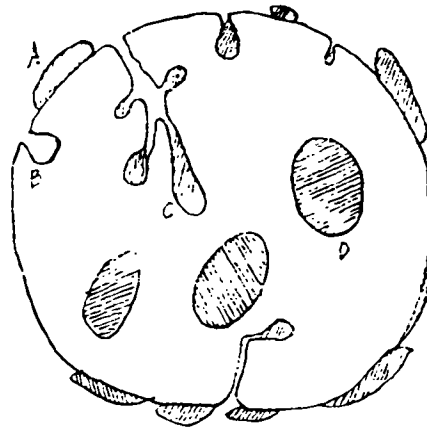


图3 药物在微球中可能存在的位置

由图可知,药物的释放速率随药物在微球中的位置不同而不同,处于位置A的药物

的释放过程是药物溶解和药物从微球表面解吸附的过程,药物释放速度取决于药物在释放介质中的溶解度和药物与蛋白的亲合力,该释放过程可用零级或一级释放动力学模型模拟.如果微球骨架在有整个释放过程中不发生变化,药物从 B、C 位置的释放为控制扩散过程可用 Higuchi 方程来描述,假定微球骨架是均匀的,那么 D 位置的药物的释放也可用 Higuchi 方程描述,但实际上,在药物释放过程中,随着水的渗入,骨架会不同程度地产生溶胀,使其扩散层厚度,微球与介质的接触面积增加.根据 Ficks 扩散第一定律,一方面扩散层的增厚会降低药物的释放速率,另一方面随着药物的溶出,骨架的孔隙率增加,Deff, S 的增加,又会使释药速率加快;如果扩散层厚度的增加与 Deff. S 的增加程度相同,骨架中的药物浓度  $C_m$  远大于介质中的药物浓度 C,药物的释放即变为零级释放过程

$$d(Q_0 - Q)/dt = -K_0$$

$$K_0 = \frac{-Deff. S}{h} \cdot C_m$$

总之,药物从白蛋白微球中的释放机理比较复杂,一般认为分为两个阶段释放,一是快速释放阶段,二是延缓临界释放阶段.Yapel 报道,白蛋白微球的释放与包埋药物量有关,若结合药物量超过 30%时,两个阶段的药物释放变为一阶段释放.难溶于水的药物也有类似的释放.在以上讨论的释放模型中,Higuchi 释放模式对某些药物可能具有普遍性,但大多数研究表明,Higuchi 公式中只适用于开始释放阶段,且在整个释放过程中存在一负偏差,该负偏差的出现,可能为药物释放后的后阶段中,药物与游离微球的部分增加致。

## 2. 影响药物释放的因素

### (1) 药物浓度

一般药物在微球中存在一渗透压 P

$$P = \sigma RTC \quad \text{式中 } \sigma \text{ 为渗透压有效率}$$

(理论值) R 为气体常数

T 为绝对温度

C 为药物在介质中的溶解度

可见增加载药量在合适的溶解度(大于 1%37℃)可增加微球内渗透压,加速药物从微球中的释放。

### (2) 蛋白质浓度

通常,以热稳定法制备白蛋白微球,如果增大蛋白浓度,相当于减少了固体后微球表面的曲折率,减少了微球与释放介质的接触面积,从而降低药物从微球中的释放速率.根据 Fick 定律,这也增加了扩散层厚度,使药物释放率下降,阿霉素微球的实验结果证明了这一点

### (3) 微球的粒径大小

微球的粒径大小对药物释放速率影响很大<sup>[14]</sup>.Fick 定律证明释放速率与表面积 S 及扩散层厚度有关,减小粒径不仅增加表面积而且减少了扩散层厚度,故可显著增加药物从微球中的释放速率。

### (4) 载体的稳定程度

载体白蛋白微球变性的程度也会影响其释药速率<sup>[12][13]</sup>,通常增大其稳定性,就等于减小了扩散系数,结果导致整体药物释放率下降,故可利用白蛋白微球的热稳定温度与时间来调节药物从白蛋白微球中的释放速率。

### (5) 药物与白蛋白之间的相互作用

与白蛋白不发生相互作用的药物从微球中的释放比与白蛋白结合率较高的药物快,如 5-Fu 与白蛋白几乎不发生相互作用,而阿霉素可与白蛋白形成复合物,故前者比后者释放快

### (6) 微球中的其它成分<sup>[15]</sup>

白蛋白微球中加入葡萄糖能增加呋喃坦啶的释放,葡萄糖为水溶性很大的物质,可以使水快速渗透到微球的基质中,增加呋喃坦啶的扩散率,而  $Fe_3O_4$  在一定程度上减少阿霉素从白蛋白微球的释放率。

### (7) 微球中药物存在的部位

微球的洗涤次数会影响药物的释放,增加洗涤次数或改变洗涤方法,可清除松散吸附于微球表面的药物,有时可使三阶段或二阶段释放的微球转变为一阶段释放,因此制备微球时有必要进行工艺处理或决定洗涤次数。

### (8) 白蛋白溶液的 pH

白蛋白溶液的 pH 值变化往往会影响到药物释放,通常认为合适的 pH 值为 7.4,因为在 pH5 时往往会形成交联分子。此外蛋白质分子的密度也会影响药物的释放率。

### (9) 药物的分子量和药物释放环境

低分子量药物比高分子量药物释放快,可能因为高分子量药物更易被蛋白分子网状结构所包围。药物释放介质的 pH、温度、搅拌速度对其释放有很大影响,有蛋白水解酶的释放介质要比没有酶的介质释药快。

## 五、白蛋白微球实例

### 1. 硫酸链霉素白蛋白微球

链霉素是抗结核的重要药物,但对耳神经毒性及肾毒性影响了它的广泛应用与疗效,因此提高链霉素在靶器官中浓度,降低其不良反应已成为当前迫切需要解决的问题。魏树礼<sup>[16]</sup>用聚合物分散法制备了硫酸链霉素白蛋白微球,其制备方法如下:称取分散剂适量溶于氯仿-甲苯(1:1)的混合溶媒 9.0ml 中,另将白蛋白 0.45g 溶于 1.5ml 水中,再加入 0.9g 注射用硫酸链霉素,溶解后逐渐加入上述有机溶媒中,边滴边搅,用 YKH-Ⅰ型液体快速混合器混合 2.5h,再加入 3ml 戊二醛饱和的甲苯溶液,旋转交联固化 5h,离心体弃上清液,加 2% 甘氨酸水溶液 2.4ml,搅 1h 离心,弃上清液,依次用氯仿甲苯混合溶媒、丙酮、无水乙醇洗涤,40℃干燥,得粉末状微球,粒径在 10-30μm 范围内。

微球的体外释放采用动态渗折法,以 pH7.4 缓冲液为释放介质,结果表明该微球体外释放符合 Higuchi 方程(即药物累积释

放而分率与释放时间的平方根呈线性)。

大鼠尾静脉注射用荧光素异硫氰酸标记的链霉素白蛋白微球,30min 和 60min 后将大鼠处死,测定肝、肺、肾、脾等组织的荧光强度,同法测定用<sup>125</sup>I 标记的链霉素白蛋白微球的各组织中的放射性,结果 10-30μm 的微球集中分布于肺部,说明此种微球有肺的靶向作用。

### 2. 黄体酮(Progesterone)白蛋白微球

Lee. K<sup>[1]</sup>等用化学交联法制备了黄体酮白蛋白微球,并研究了微球在家兔体内的释放速度。取 10mg 黄体酮混悬于 0.1% 十二烷基硫酸钠的 pH7.5 的磷酸盐缓冲液 0.8ml 中,再加入 200mg 牛血清白蛋白使溶解,保持在 4℃ 以下加入戊二醛约 0.2ml,使戊二醛浓度达 1%。将此液在快速搅拌下加到 100ml 混合油相(玉米油:石油醚为 1:4)中使形成 W/O 型乳液,继续搅拌 1h,分出微球用石油醚洗涤三次,真空干燥得粒径为 100-200μm 微球,含药量视加入药物浓度不同可达 5-30%。显微镜(100 倍)下可看到黄体酮结晶均匀地附着在微球表面。增大搅速可使微球粒径减小。将未经洗涤微球 70mg 混悬于 3ml 玉米油中给予雄兔肌肉或皮下注射,不同时间经心脏穿刺取血采样,用放射免疫法测定血清中黄体酮浓度,实验表明该微球维持体内黄体酮浓度 1ng/ml 达 20 天,如图 4 作者认为这种近似于零级的释放过程是由于微球中药物的扩散与体内蛋白水解酸对蛋白水解的双重作用所致。(此外作者还考查了不同的交联剂浓度对 18-甲基炔诺酮白蛋白微球体外释放的影响),结果显示戊二醛浓度在小于 3% 时随浓度升高体外释放减慢,浓度大于 3% 时其释放速度不随其浓度升高而减慢,这是由于被交联的赖氨酸已达到饱和的缘故。

### 3. 5-氟尿嘧啶(5-Fu)白蛋白微球

Sugibagashi<sup>[2][3]</sup>制备了含 5-Fu-6-<sup>3</sup>H 的白蛋白微球并测定了微球在小鼠体内的分布

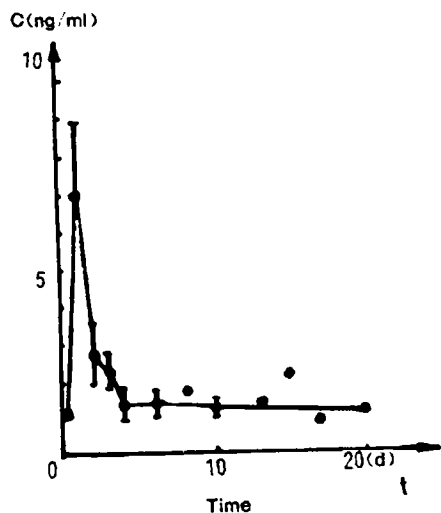


图 4 黄体酮白蛋白微球家兔皮下给药血清浓度—t 曲线

情况和经历过程,其制法是在药物水溶液 1ml 中加入 250mg 牛血清白蛋白,另在 100ml 棉子油中溶于 10% 的司盘 85,于 2500rpm 搅拌下乳化上述两种液体再经超声波分散(100W 30 分钟),将乳液倾至已预热至 180℃100ml 棉子油中固化,加入乙醚分离并多次洗涤,干燥即得 0.4-1.0 $\mu$  的微球,平均粒径为 0.66 $\mu$ m。将微球给小鼠自尾静脉注射,与注射游离的 5-Fu 相比,微球有延长组织药物浓度的作用。游离型 5-Fu 注射后 10min,肝脏中的药物量为总剂量的 34.3%,其它组织仅微量,至 120min,肝脏中的药物量降至 3.14%,而注射含药微球后的 10-120min,在肝脏可维持总剂量的 48%,其它脏器均有少量。实验表明固化温度愈高,药物愈难从微球中释出,表现出体内组织药浓维持时间愈长。

4. 丝裂霉素 C(Mitomycin c)白蛋白微球

Fujimeto<sup>[17]</sup>等采用改进后的 Scheffel 法制得了丝裂霉素 C 白蛋白微球,平均粒径为 45 $\pm$ 8 $\mu$ m,药物含量为 5%,将该微球对后腿接种 V<sub>x</sub>-2 肿瘤的家兔进行动脉栓塞治疗,

结果使 V<sub>x</sub>-2 肿瘤明显缩小,之后又对 32 名患不同肿瘤的病人实施动脉栓塞治疗(19 例)和常规输注治疗(13 例),除 7 名微球治疗病人和 3 名常规输注治疗者的存活期相同外,其余 12 名栓塞治疗病人的存活期比 10 名常规治疗的存活期明显延长,对于不宜手术的病人尤其是肝癌患者实施栓塞治疗不仅可以阻断肿瘤区肿瘤细胞的营养使其坏死,而且通过微球的缓释作用不断释放药物,有效地杀伤癌细胞达有效治疗,同时随着白蛋白的体内降解有可能使部分血管再通而恢复正常,因此含有抗癌药物白蛋白微球在癌症栓塞化疗领域具有广泛的应用前景。

参考文献

[1] Timothy K. L et al. Serum albumin beads: An injectable biodegradable system for the sustained release of drug. *Science*, 1981; 213(10): 233

[2] Gupta P. K et al. Albumin microspheres I: release characteristics of adriamycin. *Int. J. Pharm*, 1986; 33: 137

[3] Gupta P. K et al. Albumin microspheres I: effect of stabilization temperature on the release of adriamycin. *Int. J. Pharm*, 1986; 33: 147

[4] Gupta P. K et al. Quantitation of release of doxorubicin from colloidal dosage forms using dynamic dialysis. *J. Pharm. Sci*, 1987; 76: 141

[5] Higuchi T, et al. Mechanism of sustained-action medication, Theroetical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci*, 1963; 52: 1145

[6] Egbaria K. et al. Sustained release albumin microspheres containing antibacterial drugs; effect of preparation conditions on kinetics of drug release. *Journal of Controlled Release*, 1990; 14: 79

[7] Widder K. J et al. In vitro release of biologically active adriamycin by, magnetically responsive albumin microspheres. *Cancer Res*, 1980; 40: 3512

[8] Gurkan. h et al. streptomycin sulphate microsphere dissolution rate study and release kinetics I. *J. Microencapsulation*, 1987; 4(1): 39

[9] Gupta P. K et al. Albumin microspheres I: physical-chemical characteristics. *J. Microencapsulation*, 1989; 6(4): 427

[10] Egbaria. K et al. Release profiles of metronidazole

and L-phenylalanine from albumin microspheres. *J. controlled Release*, 1990;14(3):215

[11]Vural I et al: Cyclophosphamide loaded albumin microspheres I: Release characteristics. *J. Microencapsulation* 1990;7(4):511

[12]Reza. A et al. Albumin microspheres and microcapsules: methodology of manufacturing techniques. *J. Controlled Release*, 1990;14(2):111

[13]Vyas S. P et al. Preparation and characterization of HSA-propranolol microspheres for nasal administration. *Int J. Pharm*, 1991;69:5

[14]Yutaka. N et al. Preparation and evaluation of albumin

microspheres and microcapsules containing cis-platin. *Chem. Pharm. Bull*, 1989;37(5):1399

[15]Yutaka. N et al. Preparation and release characteristics of cis-platin albumin microspheres containing chitin and treated with chitosan. *Chem. Pharm. Bull*, 1989;37(11):3074

[16]魏树礼等. 注射用硫酸链霉素白蛋白微球的研究. *药学报*, 1990;25(4):284

[17]Fujimoto S et al. Biodegradable mitomycin C microspheres given intraarterially for inoperable hepatic cancer. *Cancer*, 1985; 56(15):2404

## 氟哌酸霜剂的研制

李新生 王丽\* 廖成\*\*

(第三军医大学第三附属医院 重庆 630042)

**摘要** 氟哌酸霜剂,其基质系O/W型。本文着重对其霜剂的处方设计、制备工艺、质量标准、稳定性、刺激性以及实验室抑菌性能等进行实验研究。

**关键词** 氟哌酸霜剂;质量标准;稳定性

## A study on norfloxacin cream

Li Xinsheng, Wang Li, Liao Cen

(The 3rd Affiliated Hospital, the 3rd Military Medical University)

**ABSTRACT** Norfloxacin cream is an oil-in-water(O/W)emulsion. This paper emphasizes on the experimental study of its prescription design, preparative procedure, quality standard, stability, stimulation and laboratory inhibition of bacteria.

**KEY WORDS** Norfloxacin cream, Quality standard, Stability

氟哌酸系氟代喹诺酮类抗菌药,具有广谱高效的抗菌作用,其口服制剂已广泛应用于临床。目前国内尚无其霜剂的报道,为此我们自行设计了氟哌酸霜剂的处方并对其进行了实验性研究,结果介绍如下:

### 材料与仪器

氟哌酸(西南制药二厂,批号 PXI-921125);十八醇(上海化学试剂采购供应站进口分装); $\beta$ -CD(苏州味精厂);DU-70 紫外分光光度计(美国贝克曼仪器公司);CS501型超级恒温水箱(重庆试验设备厂);SPM-10A 数字酸度计(浙江萧山仪器标准件厂)。

\* 贵阳中医学院 89 级专题实习生

\*\* 本院药剂科