

聚乳酸微球的制备及应用^{*}

陆 荣 郑雪芹 安 晶

董 锐

(盐城工学院材料工程学院, 盐城 224003) (盐城工学院实验教学部, 盐城 224003)

摘要 以聚乳酸(PLA)为基体材料,选择聚乙烯醇(PVAL)为乳化剂,采用乳化-溶剂挥发法制备形态较好的 PLA 微球。在固定可确定因素、保证成球质量的基础上,分别通过调节乳化剂的浓度和其它因素在一定范围内来控制微球的平均粒径。实验结果表明,PLA 浓度、乳化剂浓度、搅拌速度、滴加速度 4 个因素对微球性能影响显著。通过正交实验摸索出制得粒径约为 100 μm 的 PLA 微球的最佳工艺方案:搅拌速度为 600 r/min, PLA 浓度为 0.09 g/mL, PVAL 浓度为 0.005 g/mL, 滴加速度为 1.5 mL/min。这为下一步将此工艺应用于载药微球的研究奠定了基础。

关键词 聚乳酸 微球 制备 应用 正交设计

微球又称微球囊或微囊,是利用天然的或者合成的高分子材料将固体或液体药物包裹成直径 1 ~ 500 μm 的微小胶球,微球外面一般呈球状实体或呈平滑的球状膜壳形、葡萄串形及表面平滑或折叠的不规则的结构等各种形状,其外形取决于微球材料的性质和材料凝聚的方式^[1]。高分子微球是近年来特别受到关注的精细化学产品,这是因为高分子微球材料的应用范围非常广泛,几乎涉及到所有领域,从低价位的涂料到高附加值的液晶显示器、微电子器件粘结剂、生物分离用层析填料、包埋药物的微球等^[2-6]。高附加值的微球产品对粒径均一性和制备重复性要求非常高。

聚乳酸(PLA)是一种无毒、无刺激性、具有良好生物相容性的新型高分子材料,是以乳酸为单体经缩聚反应合成的生物可降解高分子材料。它在生物体内经过酶分解,最终形成二氧化碳和水,在医学上有很广泛的应用前景。众所周知,中药的使用很不方便,但将药物制成微囊剂便可以防止其挥发,利于携带又便于服用。近年来,国内制备了一批医用 PLA 微球,如环丙沙星 PLA 微球、伊维菌素 PLA 微球等^[7-8]。

微球制剂制备方法有乳化分散溶剂挥发法、凝聚法、聚合法、喷雾干燥法等,其中以乳化分散溶剂挥发法最常用。此方法是将不相容的两相通过机械搅拌或超声乳化方式制成乳剂,内相溶剂挥发除去,成球材料析出,固化成微球。这种制备法又分为乳化-溶剂挥发法(O/W)、O/O、W/O/W、W/O/O/O 型复乳 4 种类型^[9]。笔者采用 O/W 型方法,研究了制备粒径约为 100 μm 的 PLA 微球的最佳反应条件,以期为进一步用到以后的药物微球剂中做好技术支持。

1 实验部分

1.1 主要原料

PLA: 分子量 8 万, A 级, 宁波环球塑料制品有限公司;

聚乙烯醇(PVAL): 分析纯, 广东西陇化工厂;

三氯甲烷: 分析纯, 上海化学试剂公司;

阿奇霉素: 化学纯, 江西东太科技有限公司。

1.2 仪器及设备

多功能搅拌器: D-8401 型, 天津市华兴科学仪器厂;

激光粒度分析仪: BT-9300S 型, 丹东亦营特仪器有限公司;

扫描电子显微镜(SEM): S-570 型, 上海蔡康光学仪器厂;

高效液相色谱仪: P680 型, 美国 Dionex 公司。

1.3 微球制备及检测

将 PVAL 水溶液加入三口烧瓶中在一定速度下搅拌, 量取 10 mL PLA 的三氯甲烷溶液, 以固定的滴加速度滴加到三口烧瓶中, 此时溶液析出形成两相, 搅拌桨的剪切作用使有机相分散成小球形成乳状液。在固定的搅拌速度下, 连续搅拌数小时后水浴加热挥发三氯甲烷, 待其挥发完毕, 将微球洗涤、过滤、真空干燥后进行检测。成品微球用激光粒度分析仪进行分析, 并做 SEM 分析。

2 结果与讨论

2.1 固定因素的确定

(1) 搅拌时间

实验发现, 搅拌时间越长, PLA 微球的成球性越

^{*} 江苏省生态环境材料重点实验室重点学科建设开放基金项目(XKY2007015)

好。这主要是长时间搅拌、乳化保证了乳化剂作用的发挥,使溶液能够充分乳化。搅拌时间以 3 h 为宜,此时乳液均匀分布且稳定,PLA 微球在此条件下已达到最小化。超过 3 h,时间对成球性的影响基本相同,所以选择乳化时间为 3 h。

(2) 油水相体积比的影响

随着油水相体积比的减小,PLA 微球的成球性变好,且粒径分布较均匀。这是因为油水相体积比越小,单位体积中乳化剂的含量越大,溶液能够得到充分乳化,使得搅拌分散的效果越好。因此确定油水相体积比为 1/10。

2.2 单因素实验

前期发现,搅拌速度、PVAL 浓度、PLA 浓度、滴加速度是影响 PLA 微球质量较显著的 4 个因素。

(1) 搅拌速度

搅拌速度升高时,乳液体系所受的剪切力增大,使分散相在连续相中的分散效果较好,油相乳滴较小,因而成球较好、粒径更小。故应采用机械搅拌,重点控制其稳定性,并要长时间保持高速稳定运转。

(2) PVAL 浓度

实验发现,PVAL 浓度越大,微球的粒径越小,成球性越好,粒径分布也越集中。因为 PVAL 浓度太低时使得 PVAL 对油相分散性不好,使 PLA 发生粘连结块,而且成球性也不好。反之,PVAL 浓度增大,其粘度增大,容易使微球保持成型,得到粒径越小的乳滴,粒径分布也较集中。但是,如果 PVAL 浓度太高会给微球的洗涤带来困难。

(3) PLA 浓度

PLA 浓度越大,微球的粒径越大。因为 PLA 浓度越大,其粘度就越大,在相同剪切力下微球在分散剂中的分散速度减慢,微球粒径就越大。随着 PLA 浓度升高,不规则结晶逐渐增多;PLA 浓度越大,内分散相的粘度就越大,在相同剪切力下更不易分散,会发生粘连现象,因而不易成球。但如果浓度过稀,微球在固化时就会从内部塌陷,无法较好地成球。

(4) 滴加速度

实验发现,滴加速度越慢,微球的粒径越小。因为滴加速度越慢,单位时间内乳液越容易被打散,乳液分散更均匀,微球粒径越小,分布也越好。

2.3 正交实验优化工艺

为了优化工艺,选择以上 4 个因素作为考察对象,每个因素选择三个水平列于表 1,进行正交实验。正交实验方案及其极差分析见表 2、表 3。从表

3 可知,影响 PLA 微球粒径的主次顺序依次为搅拌速度、PVAL 浓度、PLA 浓度、滴加速度。制备粒径约为 100 μm 的 PLA 微球,最佳的工艺条件组合为搅拌速度为 600 r/min, PVAL 浓度为 0.005 g/mL, PLA 浓度为 0.09 g/mL,滴加速度为 1.5 mL/min。

表 1 正交设计因素水平表

水平数	因 素			
	A	B	C	D
	搅拌速度 / $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$	PVAL 浓度 / $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	PLA 浓度 / $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	滴加速度 / $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$
1	400	0.003	0.05	1.5
2	600	0.005	0.07	2.0
3	800	0.007	0.09	2.5

表 2 正交实验方案

水平数	因 素				平均粒径 / μm
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	120
2	1	2	2	2	112
3	1	3	3	3	108
4	2	1	2	3	102
5	2	2	3	1	99
6	2	3	1	2	95
7	3	1	3	2	90
8	3	2	1	3	84
9	3	3	2	1	80

表 3 正交实验极差分析

项 目	粒 径 / μm			
	A	B	C	D
I	340	312	299	299
II	296	295	294	297
III	254	283	297	295
I / 3	113.33	104	99.67	99.67
II / 3	98.67	98.33	98	99
III / 3	84.67	94.33	99	98.33
极差	28.66	9.67	1.67	1.34

注: I 一对应表 2 右栏水平 1 的粒径值之和; II、III 分别对应水平 2 和水平 3 的粒径值之和。

2.4 粒径分布

图 1 示出不同搅拌速度(400、600、800、1 000、1 200 r/min)对应的 PLA 微球粒径区间质量分数。由图 1 可以看出,搅拌速度越快,所得到的微球粒径越小,其分布也越均匀。这为合成所需粒径的微粒提供了依据,笔者旨在制备粒径为 100 μm 左右的 PLA 微粒,因此转速控制在 600 r/min,这与正交实验的结果吻合,且在此转速下制备的 PLA 微粒分布也较均匀。

2.5 SEM 表征

图 2、图 3 分别为 PLA 微球整体形态和单个微球表面状况的 SEM 照片。从图 2 可以看出,PLA 微

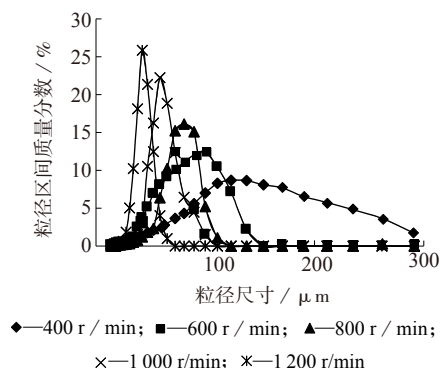


图 1 不同搅拌速度下 PLA 微球粒径分布

球呈均匀圆球状,表面光滑,无粘连现象;但粒径不太均一,其原因可能是机械搅拌器很难长时间完全保持高速稳定造成的。从图 3 可看出,在一定放大倍数下 PLA 微球表面并不完全光滑,也存在凹凸不平,可能是在微球制备过程中微球表面已固化而微球内部没有完全固化,内部固化时外部塌陷所形成的皮芯结构所致。

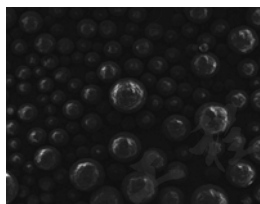


图 2 PLA 微球的 SEM 照片

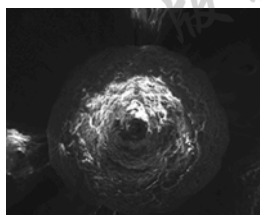


图 3 单个 PLA 微球的 SEM 照片

3 PLA 微球的应用前景

目前国内对 PLA 微球的应用暂限于医用药物方面,也就是 PLA 载药微球的研究。研究发现,PLA 载药微球能延缓药物的释放,降低药物的毒副作用;它具有靶向性,无免疫原性;另外载药微球可经多种途径给药,节省了人力、物力、财力。其中 PLA 微球作为靶向药物和缓释控释药物载体的功能也已显现。作为靶向药物的微球载体,其粒径大小不同,靶向作用的部位也不同,例如为了达到肺靶向目的,需将载药微球粒径控制在 $20\ \mu\text{m}$ 左右,经静脉注射后,达到截留于肺部,提高肺部药物浓度,减少不良反应的目的^[10]。又例如将治疗风湿性关节炎的甾体抗炎药制成微球制剂注入关节腔,能更有效地延

长药物在关节腔内的作用时间,但需注意要将微球直径严格控制在 $6\ \mu\text{m}$ 以下,这样才不会对关节腔产生刺激作用^[11]。

掌握了空白微球(未包裹任何药物的微球)制备工艺后,笔者将此工艺应用于阿奇霉素-PLA 载药微球的合成,通过调节不同的工艺参数,制备出了平均粒径在几十微米至几百微米且分布均匀的载药微球。不同粒径及分布的微球可以满足应用于不同的给药方式及疗效。将一定量的平均粒径为 $100\ \mu\text{m}$ 的载药微球放在 37°C 、pH 值为 7.4、浓度为 $0.1\ \text{mol/L}$ 的磷酸盐缓冲液中(模拟人体液环境),进行体外药物释放性能研究,将 30 d 内观测结果绘成释放曲线,结果见图 4。

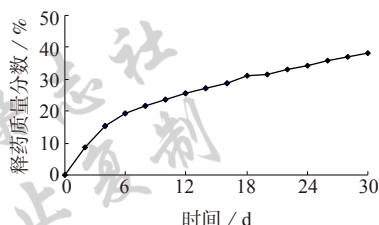


图 4 载药 PLA 微球的释药曲线

由图 4 可见,在前 4 d 药物释放相对较快,之后释放趋于平稳,在 30 d 时释药百分率为 38.3%,整个过程没有显示突释效应与释放延迟,反映出 PLA 微球对药物具有较好的缓释及控释性能,应能满足长效安全的缓释制剂应用于治疗疾病的要求。

研究证明,PLA 微球是一种极有开发前途的载体,随着微球制剂的陆续研发与上市,在不久的将来,必将成为人类征服疾病的又一有效手段。而随着研究的深入,PLA 微球也将越来越广泛地应用于各个领域。

4 结论

以 PLA 为原料,选择 PVAL 为乳化剂,采用 O/W 法制得形态较好的 PLA 微球。通过正交实验得出制得平均粒径为 $100\ \mu\text{m}$ PLA 微球的最佳工艺方案:搅拌速度为 $600\ \text{r/min}$,PLA 浓度为 $0.09\ \text{g/mL}$,PVAL 浓度为 $0.005\ \text{g/mL}$,滴加速度为 $1.5\ \text{mL/min}$ 。通过对 PLA 微球制备工艺的探索可知,可以通过改变工艺条件,制备所需粒径的高分子微球,为合成不同尺寸的载药微球提供技术参考。

参考文献

- [1] 马光辉.微球和微囊的制备与应用研究[J].科技潮,2006(12):36.
- [2] 白雁斌,赵爱平,高发奎.聚乳酸及其共聚物载药微球的研究进展[J].高分子通报,2007(12):34-40.

- [3] 兰婷.聚乳酸微球的制备及性能研究[D].西安:西北大学,2007.
- [4] Chen C C, Chueh J Y, Tseng H, et al. Preparation and characterization of biodegradable PLA polymeric blends[J]. *Biomaterials*, 2003, 24: 1 167 - 1 173.
- [5] Schwach G, Coudane J, Engel R G, et al. Influence of polymerization conditions on the hydrolytic degradation of poly(dl-lactide) polymerized in the presence of stannous octoate or zinc-metal[J]. *Biomaterials*, 2002, 23: 993 - 1 002.
- [6] Dunne M, Corrigan O I, Ramtoola Z. Influence of particle size and dissolution conditions on the degradation properties of polylactide-co-glycolide particles[J]. *Biomaterials*, 2000, 21: 1 659 - 1 668.
- [7] 吴海燕,谢瑞娟.可生物降解型载药微球的研究进展[J]. *国外丝绸*, 2007(4): 25 - 29.
- [8] 李良,李国明,黎茂荣,等.利福平/聚乳酸微球的制备研究[J]. *华南师范大学学报*, 2003(3): 102 - 107.
- [9] 王哲,倪宏哲,张明耀,等.聚乳酸微球制备工艺的研究[J]. *高分子材料科学与工程*, 2007, 23(6): 207 - 210.
- [10] Huo Dongie, Deng Shuhai, Li Lingbing, et al. Studies on the poly(lactic-co-glycolic) acid microspheres of cisplatin for lung-targeting[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, 289(1-2): 63 - 67.
- [11] Carballido A, Vanrell R, Martinez I T, et al. Biodegradable ibuprofen-loaded PLGA microspheres for intraarticular administration: Effect of Labrafil addition on release in vitro[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 279(1-2): 33 - 41.

PREPARATION AND APPLICATION OF PLA MICROSPHERES

Lu Rong, Zheng Xueqin, An Jing

(School of Materials Engineering, Yancheng Institute of Technology, Yancheng 224003, China)

Dong Rui

(Department of Experiment Teaching, Yancheng Institute of Technology, Yancheng 224003, China)

ABSTRACT Polylactic acid (PLA) microspheres were prepared through emulsion/solvent evaporation method by choosing PLA as foundation material and polyvinyl alcohol as emulsifier. On the basis of ensuring the quality of produced particles, the concentration of emulsifier and other factors were adjusted in a certain range to control the average particle sizes of microspheres after the confirmable factors were fixed. Single factor experiment results showed that there were four factors significantly affecting the performance of the microspheres: concentration of PLA, concentration of emulsifier, stirring rate and dropping speed. The best craft to obtain PLA microspheres with the diameters of about 100 μm was found through orthogonal-designed experiment: stirring rate was 600 r/min, concentration of PVAL was 0.005 g/mL, concentration of PLA was 0.09 g/mL and the dropping speed was 1.5 mL/min. The microspheres with required sizes and good drug-releasing properties could be synthesized through applying this craft.

KEYWORDS polylactic acid, microspheres, preparation, application, orthogonal-designed method

博禄将在上海开建工程塑料生产基地

作为具有技术创新和价值创造的高性能塑料原料的领先供应商,博禄集团并未因全球金融风暴而停下对中国投资脚步。博禄集团12月宣布,第一阶段总投资为2980万美元,设计年产量达5万t的汽车工程塑料生产基地,将在上海市奉贤区海港开发区正式开建。

博禄集团公司董事长兼主席表示,近年来,博禄公司以其创新的技术和为客户提供高附加值的产品得到全球市场的高度认可。目前公司投资数十亿美元建设中的‘博禄2期工程’进展顺利,预计将于2010年竣工。采用北星BORSTAR双峰技术的该扩建工程将使聚烯烃产能3倍增长,达到年产200万t。使公司在阿联酋鲁韦斯的生产基地成为世界级石化工厂。其产品将主要销往中东和亚太地区。”

据介绍,该中国项目是博禄集团在中国的一个重要投资,旨在建造一个高附加值工程塑料生产基地,目前设计的年产量为5万t,未来扩建后则计划达到8万t。按照计划,该基地将主要采用阿联酋鲁韦斯基地提供的高品质基础原料,应用北欧化工先进的技术,生产聚丙烯、聚乙烯基弹性

体;矿物添加和玻璃纤维加强型复合工程塑料,将广泛用于汽车生产制造领域,其中包括汽车保险杠、仪表板、车身面板、门板内体、引擎罩盖和进气歧管等。(慧聪网)

浙江平湖年产2000t高性能玻纤项目投产

由杭州钱塘江特种玻璃技术有限公司投资8200万元,占地3.3万 m^2 ,年产能2000t的高性能玻璃纤维项目,在世界经济增长放缓的情况下逆势而上。该项目生产的高性能玻璃纤维,其性能优于2[#]玻璃纤维。公司在高强2[#]玻璃纤维生产技术的基础上,自制开发日产2~3t的全电熔玻璃熔制技术和日产能提高30%以上的拉丝工艺技术。这几项技术的改造,提高了劳动生产率和产品质量,降低了生产成本,有利于实现大卷装拉丝,满足高质量需求。形成年产高性能玻璃纤维无捻粗纱1800t、有捻纱76t和布124t的生产规模,以满足市场的需求。

由于高强玻璃纤维主要是为满足军工需求而研发的,因此,钱塘江玻璃公司建立和实施了军标等质量管理体系,通过了CJB 9001A-2001/GB/T 19001-2000和GB/T 24001-2004体系认证。相信在2009年,该公司将成为国内一家规模型生产高强度玻璃纤维及布的企业。(工塑网)