

布洛芬/sPEG-b-PLLA 嵌段共聚物微球的制备及其体外释药的研究

林雅铃^{1*}, 张安强², 观富宜¹, 陈耀东¹, 谭维安¹, 王炼石²

(1. 华南农业大学资源环境学院制药工程系, 广东 广州 510642;

2. 华南理工大学材料科学与工程学院高分子系, 广东 广州 510641)

摘要: 以 L-乳酸、季戊四醇、聚乙二醇和星型聚乙二醇为原料, 采用直接熔融缩聚法分别合成了线形聚 L-乳酸 (PLLA)、四臂星型聚 L-乳酸 (sPLLA)、线形聚乙二醇-聚 L-乳酸嵌段共聚物 (PEG-b-PLLA) 和四臂星型聚乙二醇-聚 L-乳酸嵌段共聚物 (sPEG-b-PLLA), 并用 FT-IR、凝胶渗透色谱 (GPC) 和 ¹H NMR 确认了产物的结构。以上述 4 种聚合物为基材, 布洛芬 (IBU) 为模型药物, 采用溶剂挥发法制备了 IBU/PLLA 载药微球、IBU/sPLLA 载药微球、IBU/PEG-b-PLLA 载药微球和 IBU/sPEG-b-PLLA 载药微球, 采用正交试验设计对载药工艺进行优化, 研究了具有不同结构和组成、以聚乳酸为基础的系列可降解聚合物的载药特性及其载药微球的体外释药特性。结果显示, 与 IBU/PLLA 及 IBU/PEG-b-PLLA 相比, IBU/sPLLA 和 IBU/sPEG-b-PLLA 微球的药物包封率略高; 聚乳酸的星型化以及和星型聚乙二醇进行嵌段聚合, 均促进了聚合物基体的溶蚀, 有利于改善载药微球的早期突释, 使药物的释放更为平稳; 4 种载药微球的释药曲线均符合一级方程, 其释药机制为 non-Fickian 扩散, 即药物扩散和聚合物骨架降解的协同作用。

关键词: 星型聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物; 星型聚乳酸; 线形聚乳酸; 布洛芬/聚合物载药微球; 体外释药

中图分类号: R944

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 12-1570-06

Preparation of ibuprofen/sPEG-b-PLLA copolymer microspheres and its *in vitro* release properties

LIN Ya-ling^{1*}, ZHANG An-qiang², GUAN Fu-yi¹, CHEN Yao-dong¹, TAN Wei-an¹, WANG Lian-shi²

(1. Department of Pharmaceutical Engineering, College of Resources and Environment, South China Agriculture University, Guangzhou 510642, China; 2. Department of Polymer Material Science and Engineering,

College of Material Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China)

Abstract: Biodegradable four-arm star-shaped poly(ethylene glycol)-block-poly(L-lactic acid) copolymer (sPEG-b-PLLA), four-arm star-shaped poly(L-lactic acid) (sPLLA), linearly poly(ethylene glycol)-block-poly(L-lactic acid) copolymer (PEG-b-PLLA) and linearly poly(L-lactic acid) (PLLA) were synthesized from L-lactide acid, pentaerythritol, poly(ethylene glycol) and star-shaped poly(ethylene glycol), using the method of melt polycondensation, and the products were characterized and confirmed by ¹H NMR spectroscopy, FT-IR and GPC. Four types of ibuprofen loaded microspheres based on the above four types of polymers, i.e., IBU/PLLA, IBU/sPLLA, IBU/PEG-b-PLLA, and IBU/sPEG-b-PLLA microspheres were prepared using the method of solvent evaporation, and the optimized preparation technology was obtained *via* orthogonal experiments, and the drug-encapsulating properties and *in vitro* drug-releasing properties were studied. The results showed that compared with IBU/PLLA and IBU/PEG-b-PLLA microspheres, the drug encapsulate efficiency of IBU/sPLLA and IBU/sPEG-b-PLLA microspheres were higher and the *in vitro* drug releasing rate slowed down, which

收稿日期: 2010-06-28.

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (07300675); 广东省高性能与功能高分子材料重点实验室开放基金项目; 华南农业大学资源环境学院院长基金资助项目 (ZHXY2010B02).

*通讯作者 Tel: 86-20-38297109, Fax: 86-20-87112466, E-mail: linyaling@scau.edu.cn

mainly due to the faster degradation of sPLLA and sPEG-b-PLLA for the star-shaped structure and the block copolymerization of sPEG. The drug releasing curves of these three types of microspheres could be fit by first-order equation, and the releasing mechanism was non-Fickian diffusing, i.e., the synergetic effect of polymer degradation and drug diffusion.

Key words: star-shaped poly(ethylene glycol)-block-poly(*L*-lactic acid) copolymer; star shaped poly(*L*-lactic acid); linearly poly(*L*-lactic acid); ibuprofen/polymer microsphere; *in vitro* releasing

聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物因其具有良好的载药能力和独特的两亲性,可防止蛋白质的吸附并避免网状内皮系统的识别与吞噬,以及易通过生理屏障等优点,在载药领域得到广泛的应用^[1-3]。但线形嵌段聚合物存在诸多不足,合成星型嵌段共聚物引起研究者的兴趣^[4]。研究表明^[4-6],与相同分子量的线形聚合物相比,星型聚合物具有较小的流体力学体积、较低的黏度和结晶度,而其降解速率却比线形聚合物大,更有利于载药和输送,因而它是载药的两亲性聚合物的一个重要发展方向^[1,5]。

聚乳酸和聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物多数以丙交酯为原料进行开环聚合,或与乳酸直接熔融缩聚制备。前者由于丙交酯的制备过程冗长,成本较高;后者受制于乳酸的纯度,易产生副反应,产物分子量和产率均不高^[4]。前期研究发现,在一定的制备方法得到提纯乳酸的基础上,可有效提高直接法合成聚乳酸的分子量和产率,且重复性较好^[6,7]。本文以季戊四醇(PETH)、聚乙二醇(PEG)、四臂星型聚乙二醇(sPEG)和 *L*-乳酸为原料,用直接熔融缩聚法分别合成了以星型聚乙二醇为内部嵌段、聚乳酸为外部嵌段的四臂星型聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物(sPEG-b-PLLA)、四臂星型聚乳酸(sPLLA)、线形聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物(PEG-b-PLLA)及线形聚乳酸(PLLA),其结构经 FT-IR、¹H NMR 和 GPC 表征和确认。以脂溶性药物布洛芬(ibuprofen, IBU)为模型药物,采用溶剂挥发法^[4,5,8]制备了 IBU/PLLA、IBU/sPLLA、IBU/PEG-b-PLLA 和 IBU/sPEG-b-PLLA 微球,比较研究聚乳酸的星型化和星型聚乙二醇化对聚合物的载药特性及其载药微球的体外释药特性的影响,建立载药微球的体外模拟释药模型,明确其释药机制,以期以星型聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物作为缓释药物载体提供前期研究基础。

材料与方法

试剂 四臂星型聚乙二醇(sPEG), $M_n=3\ 860$ (黎明化工研究院); 聚乙二醇(PEG), $M_n=6\ 000$, Sigma-Aldrich 公司, sPEG 和 PEG 使用前均用二氯甲烷溶解、

冰乙醚沉析提纯,真空干燥后备用; *L*-乳酸,耐热级,含水量约为 12%,武汉三江固德有限公司,使用前经过除水和减压蒸馏处理;季戊四醇(PETH)和辛酸亚锡 [Sn(Oct)₂, 95%], Sigma-Aldrich 公司;布洛芬(ibu),浙江巨化集团公司制药厂,批次 091015,纯度 99.3%。布洛芬标准品(中国药品生物制品检定所);聚乙烯醇(PVA, $M_n=6\ 000$,水解度 95%,日本 Nopco 公司);二氯甲烷(DCM,分析纯,广州化学试剂厂);透析袋(截留分子量 3 500,上海绿鸟科技有限公司);PBS 缓冲溶液(人工肠液, pH 7.2),实验室配制。其他试剂均为分析纯。

仪器 UV2300 紫外-可见分光光度计(上海天美科技有限公司), Nicolet 6700 型红外光谱仪(美国 Thermo-Fisher 公司), Avance DRX-600 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司), 1515-2414 型凝胶渗透色谱仪(美国 Waters 公司), Nikon SMZ1000 光学显微镜(日本 Nikon 公司)。

PLLA、sPLLA、PEG-b-PLLA 和 sPEG-b-PLLA 的合成 采用直接熔融缩聚法^[7]合成 PLLA、sPLLA、PEG-b-PLLA 和 sPEG-b-PLLA。在装备冷凝器、机械搅拌的三口烧瓶中加入提纯的 *L*-乳酸 90 g (1 000 mmol), sPEG 12.8 g (3.3 mmol), 按 *L*-乳酸质量的 1% 加入催化剂 Sn(Oct)₂, 从 120 °C、10 kPa 下开始逐步升温聚合,每小时升温 5 °C,至 150 °C 下熔融聚合 12 h 得到粗品。粗品用二氯甲烷溶解、甲醇沉析的方法提纯两次,真空干燥后得白色粉末,即 sPEG-b-PLLA。当 sPEG 的用量为 0 时,所得的产物为 PLLA;以 0.449 g 季戊四醇(3.3 mmol)替代 sPEG,所得的产物为 sPLLA;以 19.8 g PEG (3.3 mmol)替代 sPEG,所得的产物为 PEG-b-PLLA。

聚合物的结构表征 采用 Nicolet 6700 型红外光谱仪(KBr 压片)和 Avance DRX-600 型核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂,四甲基硅烷为内标)分别测定合成产物的红外光谱和 ¹H NMR 谱,以表征其组分和结构。采用 Waters 1515-2414 型凝胶渗透色谱仪(以四氢呋喃为溶剂,单分散聚苯乙烯作为标准样品,流速 1 mL·min⁻¹,柱温 40 °C)测定产物的分子量及其分布。

正交试验优化处方 研究表明,采用溶剂挥发法制备载药微球的包封率受到制备工艺因素如分散剂浓度、聚合物浓度、搅拌转速等影响^[4, 8]。本文主要考察分散剂 PVA 浓度 (A)、搅拌转速 (B)、投药量 (C) 和聚合物浓度 (D) 对微球的包封率影响,每个因素选 3 个水平,如表 1 所示,用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验。如表 2 所示,以微球的包封率为评价指标,优选出最佳工艺条件,并以此工艺制备两批样品,考察制备工艺的稳定性,从而对该工艺进行验证,最佳工艺条件下的结果见表 3。

Table 1 Factors and levels of $L_9(3^4)$ orthogonal test

Level	Factor			
	A	B	C	D
	PVA content/%	Rotor speed /r·min ⁻¹	Loading level/%	Polymer content /mg·mL ⁻¹
1	0.0	1 000	40	100
2	0.25	1 200	45	150
3	0.5	1 400	50	200

布洛芬/聚合物微球的制备 布洛芬/聚乳酸系列聚合物载药微球均采用溶剂挥发法制备^[4, 8]。将布洛芬和聚合物按表 2 中的浓度要求溶于适量的二氯甲烷中,得到布洛芬与聚合物的混合溶液;混合溶液在高速搅拌下倾入 400 mL 一定浓度的 PVA 水溶液中,混合 5 min,形成高度分散的 O/W 型乳液。在 40 °C 下,250 r·min⁻¹ 机械搅拌下完全蒸发乳液微滴中的二氯甲烷,离心、抽滤,用蒸馏水洗涤 3 次、收集白色微球产物,干燥后得到包载布洛芬的聚合物微球,即 IBU/PLLA 微球、IBU/sPLLA 微球、IBU/PEG-b-PLLA 微球和 IBU/sPEG-b-PLLA 微球。根据表 2 中的配方,每个试样重复 3 次,分别测试其包封率,取均值。

标准曲线的绘制与方法学验证 精密称取在真空干燥箱中干燥至恒重的布洛芬适量,置 100 mL 量瓶中,用 PBS 缓冲溶液 (人工肠液) 溶解、稀释至刻度,摇匀。精密量取稀释液 1.0、1.5、2.0、5.0、7.5 和 10.0 mL 分别置 100 mL 量瓶中,加 PBS 缓冲溶液稀释至刻度,摇匀。以 PBS 缓冲溶液为空白样品,分别在 264 nm 波长处测定吸收度。结果表明,布洛芬质量浓度 (C) 在 0~200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内与吸收度 (A) 线性关系良好,回归方程为 $A=0.002\ 055\ C$, $r=0.999\ 9$ 。精密称取布洛芬对照品 10 mg,加 PBS 缓冲溶液定容至 100 mL,即得标准溶液。取标准溶液 1、5 和 10 mL,以 PBS 缓冲溶液定容于 100 mL 量瓶中,配制成 1、5 和 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的标准溶液。按标准曲线计算其回收率

为 $(99.23 \pm 0.33)\%$ ($n=3$)。精密度测定发现,日内 RSD 为 0.75%,日间 RSD 为 0.88%。表明所用分析方法符合有关规范要求,可用于布洛芬的体外释药试验研究。

载药微球的包封率和载药量测定 采用紫外-可见分光光度法^[8]测定包封率和载药量。精密称取适量布洛芬/聚合物微球,加到 10 mL PBS 缓冲溶液中,搅拌并超声 30 min,使所载药物充分释放溶解后,离心分离。取上清液,以 PBS 缓冲溶液为空白对照液,在 264 nm 波长处测定吸收度,根据标准曲线计算布洛芬的含量。

$$\text{载药量} = (\text{微球中布洛芬的含量} / \text{微球的质量}) \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{包封率} = (\text{微球中布洛芬的含量} / \text{所投布洛芬的总量}) \times 100\% \quad (2)$$

体外释放研究 采用透析袋法^[1, 3, 5]测定布洛芬/聚合物微球的体外释放度。精确称取按优选工艺制备的布洛芬/聚合物微球 200 mg,装入预先处理好的透析袋中,加入 pH 7.2 PBS 缓冲溶液 5 mL,两端密封,放入含有 100 mL pH 7.2 的 PBS 缓冲溶液 (人工肠液) 的具塞玻璃瓶中,于 (37 ± 0.5) °C 水浴恒温振荡每分钟 100 次,定时取样 5.0 mL,并补加 5.0 mL 新鲜释放介质。将所得样品离心分离取上清液,在 264 nm 处测定吸收度,根据标准曲线计算累计释放百分率 (Q),以 Q 对时间 (t) 作图,分别用一级方程和 Ritger-Peppas 方程拟合。

微球形态 采用光学显微镜观察微球的形态及其粒径分布。

结果与讨论

1 聚合物的结构表征

合成产物分别采用 ¹H NMR、FT-IR 和 GPC 进行表征。

PLLA、sPLLA、PEG-b-PLLA、sPEG-b-PLLA、PEG 和 sPEG 的 FT-IR 谱图如图 1 所示。由图 1 可见,在 sPEG-b-PLLA 和 PEG-b-PLLA 的红外谱图中,1 110 cm⁻¹ 和 2 877 cm⁻¹ 处分别对应于 sPEG₁ 和 PEG 中醚键 -C-O-C- 和亚甲基 (-CH₂) 的伸缩振动峰,2 950 cm⁻¹ 和 2 996 cm⁻¹ 处分别对应于 PLLA 中甲基 (-CH₃)、次甲基 (-CH-) 的伸缩振动峰,1 754 cm⁻¹ 和 1 189 cm⁻¹ 处分别对应 PLLA 中羰基 (>C=O) 和酯基 (>CO-O-) 的伸缩振动峰,从而证实 sPEG-b-PLLA 和 PEG-b-PLLA 中均具有 sPEG 嵌段和 PLLA 嵌段。与

PLLA 的红外谱图相比, 在 sPLLA 的谱图中, $2\ 877\text{ cm}^{-1}$ 处出现亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 的伸缩振动峰, 且在 $3\ 500\text{ cm}^{-1}$ 附近的羟基 ($-\text{OH}$) 吸收峰有所加强, 证实 sPLLA 具有以季戊四醇为核、以羟基为端基的结构。

^1H NMR 谱图分析 (图 2) 进一步证实了产物的结构: (b' , $\delta = 4.25$) 说明 sPEG 的末端 $-\text{OH}$ 与 PLLA 末端的 $-\text{COOH}$ 发生了酯化反应, 而 sPEG 的末端 $-\text{OH}$ (d , $\delta = 1.97$) 及 PLLA 的末端 $-\text{COOH}$ (g , $\delta = 3.78$) 在 sPEG-b-PLLA 和 PEG-b-PLLA 的 ^1H NMR 谱图上均

未出现, 从而说明 sPEG 及 PEG 与 L -乳酸之间发生了嵌段共聚, 提纯后的产物中无未反应的 sPEG、PEG 或 PLLA 均聚物。与 PLLA 的谱图相比, sPLLA 的谱图上未出现末端 $-\text{COOH}$ 的特征峰, 且增加了季戊四醇的 $-\text{CH}_2-$ (i , $\delta = 4.14$) 的特征峰, 说明 L -乳酸与季戊四醇发生了共聚反应。

相对分子质量的改变也是判断是否发生共聚反应的重要依据^[6]。与 sPEG、PEG 及 sPLLA 的 GPC 曲线相比, PEG-b-PLLA 和 sPEG-b-PLLA 的分子量分布曲线出现右移, 且保持为单峰结构, 说明 sPEG 及 PEG 与 L -乳酸发生了嵌段共聚, 如图 3 所示。

2 布洛芬/聚合物微球的载药工艺优化

根据表 2 中的实验方案进行 4 种聚合物的载药实验, 制备相应的载药微球, 其包封率和载药量也列在表 2 中。对表 2 中的数据进行极差分析, 得到 4 种布洛芬/聚合物载药微球所对应的最佳载药工艺参数及其包封率 (表 3)。

采用最佳载药工艺制备的载药微球的光学显微照片如图 4, 从图中可见 4 种载药微球的粒径大致相近, 以 IBU/PEG-b-PLLA 和 IBU/sPEG-b-PLLA 微球的粒径略大。研究表明^[8], 采用溶剂挥发法制备载药微球时, 当油相体积远小于水相体积时, 微球的平均粒径仅与搅拌转速有关, 转速越高, 粒径越小。4 种微球所采用的制备转速相同, 故其平均粒径相近, 而

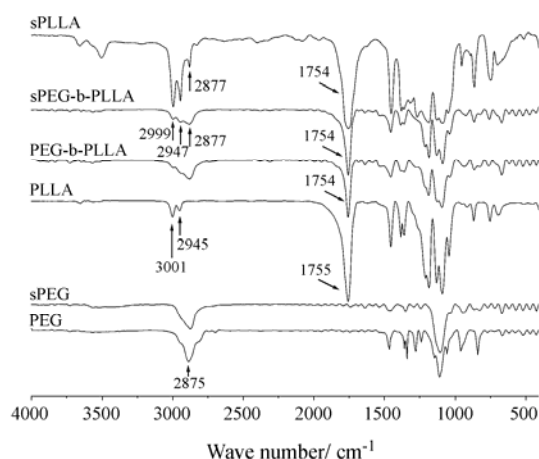


Figure 1 The FT-IR spectra of PLLA, sPLLA, sPEG, PEG-b-PLLA and sPEG-b-PLLA

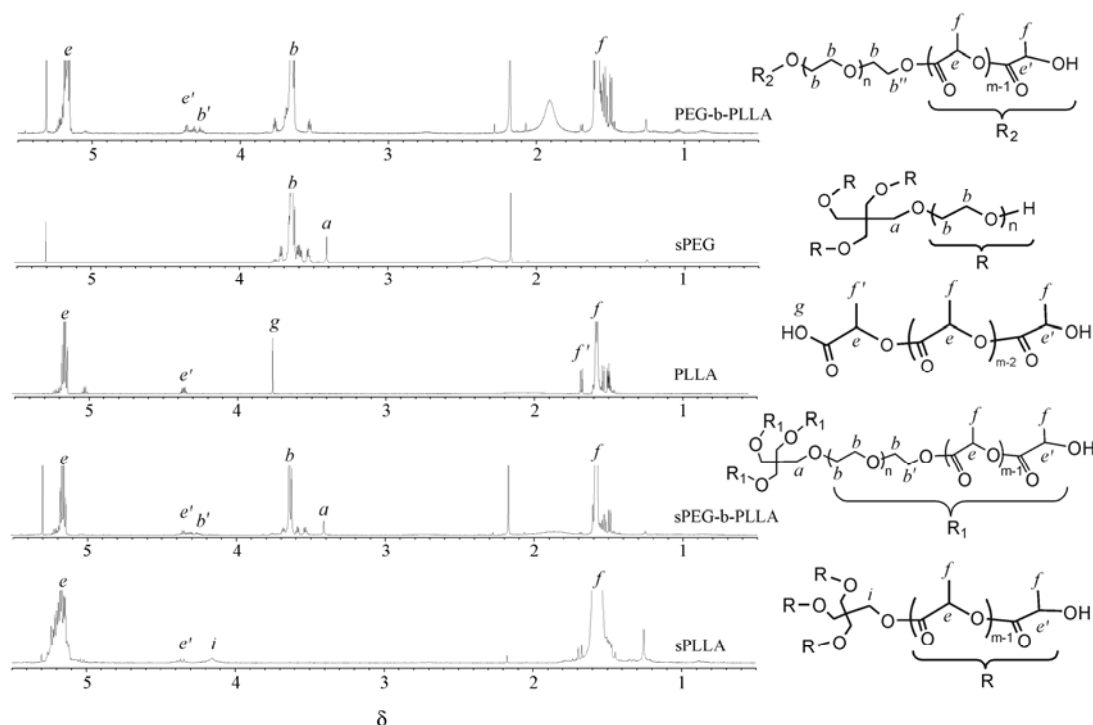
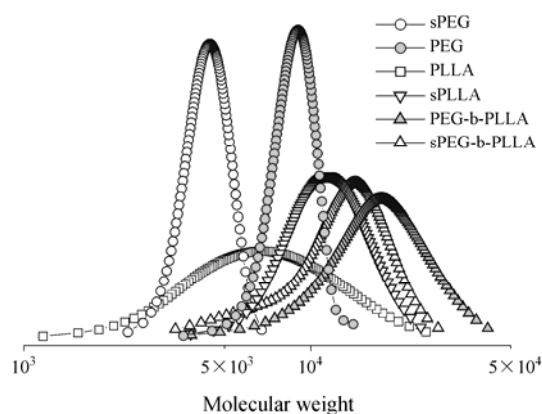


Figure 2 The ^1H NMR spectra of PLLA, sPLLA, sPEG, PEG-b-PLLA and sPEG-b-PLLA

Table 2 The encapsulate efficiency and degree of substitution for four ibuprofen/polymer microspheres based on the $L_{16}(4^4)$ orthogonal table

No.	Level				Encapsulate efficiency/%				Degree of substitution/%			
	A	B	C	D	IBU/PLLA	IBU/sPLLA	IBU/PEG-b-PLLA	IBU/sPEG-b-PLLA	IBU/PLLA	IBU/sPLLA	IBU/PEG-b-PLLA	IBU/sPEG-b-PLLA
1	1	1	1	1	89.0	84.4	52.7	69.3	35.6	33.8	22.6	27.7
2	1	2	2	2	91.1	88.1	94.3	96.0	41.0	39.6	39.6	43.2
3	1	3	3	3	91.4	90.7	92.9	81.3	45.7	45.4	43.6	40.7
4	2	1	2	3	91.8	88.6	87.4	78.6	41.3	39.9	42.1	35.4
5	2	2	3	1	88.7	87.6	84.5	90.3	44.4	43.8	31.9	45.2
6	2	3	1	2	89.9	91.2	62.4	74.0	36.0	36.5	30.2	29.6
7	3	1	3	2	96.0	96.8	92.8	86.3	48.0	48.4	39.2	43.2
8	3	2	1	3	93.9	91.7	76.3	60.8	37.6	36.7	38.9	24.3
9	3	3	2	1	95.6	93.8	79.5	84.7	43.0	42.2	39.8	38.1

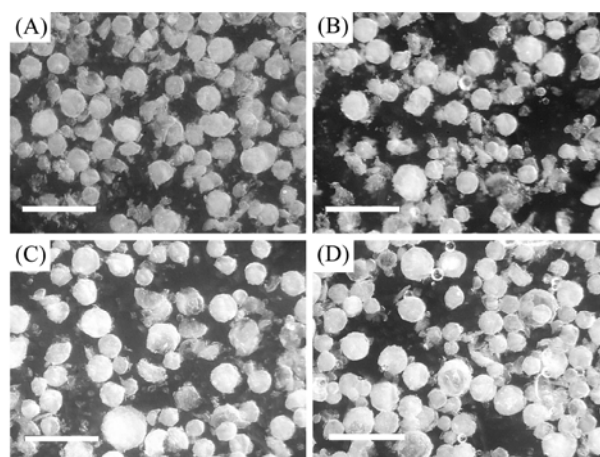
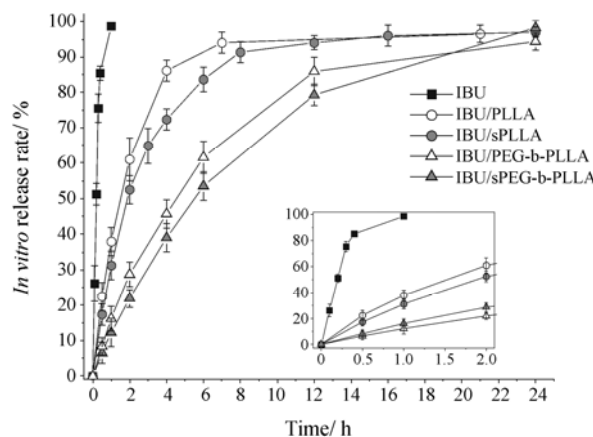
**Figure 3** The molecular distribution curves of sPEG, PEG, PLLA, sPLLA, PEG-b-PLLA and sPEG-b-PLLA based on GPC measurement**Table 3** The optimized preparation technology and its corresponding encapsulate efficiency for four kinds of ibuprofen/polymer microspheres

Microsphere	Factor				Encapsulate efficiency/%	Degree of substitution/%
	A	B	C	D		
IBU/PLLA	1	3	3	1	96.2	48.1
IBU/sPLLA	3	3	1	1	97.1	38.8
IBU/PEG-b-PLLA	2	3	2	3	97.5	39.0
IBU/sPEG-b-PLLA	2	3	1	3	98.5	39.4

PEG-b- PLLA 和 sPEG-b-PLLA 的分子量较大, 油相黏度较高, 故其平均粒径略大。

3 体外释药特征

布洛芬 (IBU) 和采用最优制备工艺制备得到 4 种载药微球在相同条件下的累积释放曲线 ($Q-t$) 见图 5。由图 5 可见, IBU 在 1 h 已经达到 98% 释放, 而 IBU/PLLA、IBU/sPLLA、IBU/PEG-b-PLLA 和 IBU/sPEG-b-PLLA 微球在 0.5 h 时累积释药率分别为 22.4%、17.3%、8.3% 和 6.5%, 说明聚乳酸的星型化

**Figure 4** The optical-photo of: (A) IBU/PLLA, (B) IBU/sPLLA, (C) IBU/PEG-b-PLLA, and (D) IBU/sPEG-b-PLLA microspheres (The bar represents 100 μ m)**Figure 5** The *in vitro* releasing curves of ibuprofen and four types of ibuprofen loaded microspheres

及与聚乙二醇进行嵌段聚合, 均有利于改善载药微球的早期突释, 使药物的释放更为平稳。分别用一级方程和 Ritger-Peppas 方程对 4 种载药微球的累积释药曲线进行拟合 (表 4)。结果表明, IBU/PLLA、IBU/

Table 4 The regression equations for the *in vitro* releasing curves of four types of ibuprofen loaded microspheres

Microsphere type	Model	Equation	<i>r</i>
IBU/PLLA (0–7 h)	First-order equation	$\ln(1-Q) = 0.411 t + 0.0835$	0.992 4
	Ritger-Peppas equation	$\ln Q = 0.558 \ln t - 1.01$	0.980 9
IBU/sPLLA (0–8 h)	First-order equation	$\ln(1-Q) = 0.298 t + 0.0728$	0.997 8
	Ritger-Peppas equation	$\ln Q = 0.598 \ln t - 1.20$	0.982 6
IBU/PEG-b-PLLA (0–12 h)	First-order equation	$\ln(1-Q) = 0.162 t - 0.001$	0.999 6
	Ritger-Peppas equation	$\ln Q = 0.647 \ln t - 1.82$	0.980 2
IBU/sPEG-b-PLLA (0–24 h)	First-order equation	$\ln(1-Q) = 0.167 t - 0.0994$	0.996 5
	Ritger-Peppas equation	$\ln Q = 0.727 \ln t - 2.08$	0.989 0

sPLLA、IBU/PEG-b-PLLA 和 IBU/sPEG-b-PLLA 微球的释放曲线都可用一级方程较好地拟合, 且其 Ritger-Peppas 方程的时间项 t 指数 n 分别为 0.558、0.598、0.647 和 0.727, 说明 4 种载药微球的药物释放机制均为药物扩散和骨架溶蚀协同作用, 而聚乳酸与聚乙二醇嵌段共聚及其结构的星型化, 均促进了聚合物基体的溶蚀, 这与星型聚乳酸及星型聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚的降解速率快于相应的线形聚合物的研究结果^[2, 4-6]吻合。聚 *L*-乳酸是一类脂溶性结晶性可降解聚合物, 其大分子链在常温下部分呈晶态, 在水性体系中降解速率较慢; 与亲水性的聚乙二醇嵌段共聚可增加聚乳酸嵌段与水的接触几率, 提高其降解速率; 而通过结构星型化亦可降低其结晶度; 在 sPEG-b-PLLA 中, 处于内部亲水性的星型聚乙二醇嵌段既可有效改善外部聚乳酸嵌段的亲水性, 又可降低聚乳酸嵌段微区的结晶度, 无定形区含量的增加有利于增加聚乳酸嵌段的降解速率; 故星型结构和两亲性嵌段结构的聚合物具有较快的降解速率, 这也是 IBU/sPEG-b-PLLA 微球的释药机制中, 骨架溶蚀具有较大比重的原因。

结论

聚乳酸通过结构的星型化、与亲水性的聚乙二醇共聚以及与星型聚乙二醇共聚可有效改善聚乳酸大分子链或聚乳酸嵌段的亲水性, 降低聚乳酸嵌段微区的结晶度, 有利于增加聚乳酸嵌段的降解速率。本文利用聚乳酸的上述特征, 采用直接熔融缩聚法分别合成了 PLLA、sPLLA、PEG-b-PLLA 和 sPEG-b-PLLA。在确证了其结构的基础上, 采用溶剂挥发法

制备了相应的布洛芬微球, 并优化了其制备工艺, 4 种载药微球的体外释药曲线表明, 对于载药量和粒径相近的载药微球而言, 聚合物载体的降解对其释药速率有明显的影响。

References

- [1] Agrawal SK, Sanabria-Delong N, Coburn JM. Novel drug release profiles from micellar solutions of PLA-PEO-PLA triblock copolymers [J]. J Control Release, 2006, 112: 64–71.
- [2] Lin YL, Wei FF, Zhang AQ, et al. A study on the synthesis technologies of star-shaped poly(*D, L*-lactide) [J]. Chin J Synth Chem (合成化学), 2009, 17: 492–494.
- [3] Yao DG, Sun KX, Mu HJ, et al. Preparation of cyclosporine A loaded mPEG-PLGA copolymer micelles and study its pharmacokinetics in rats [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2009, 44: 1410–1415.
- [4] Lassalle V, Ferreira ML. s-PLLA nano- and microparticles for drug delivery: an overview of the methods of preparation [J]. Macromol Biosci, 2007, 7: 767–783.
- [5] Salaam LE, Dean D, Bray TL. *In vitro* degradation behavior of biodegradable 4-star micelles [J]. Polymer, 2006, 47: 310–318.
- [6] Lin YL, Zhang AQ. Synthesis and characterization of star-shaped poly(*D, L*-lactide)-block-poly(ethylene glycol) copolymers [J]. Polym Bull, 2010, 65: 883–892.
- [7] Lin YL, Zhang AQ, Wang LS. Synthesis of poly(lactide acid) for drug carrier. CN 200810026430.5 [P]. 2008-02-22.
- [8] Lin YL, Mao C, Zhang AQ, et al. The applications of uniform design method in the preparation of water-soluble drug-loaded PLA microspheres [J]. China J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2009, 29: 273–276.