
超临界抗溶剂过程制备聚乳酸微粒及表征

滕新荣, 任杰, 张鹏

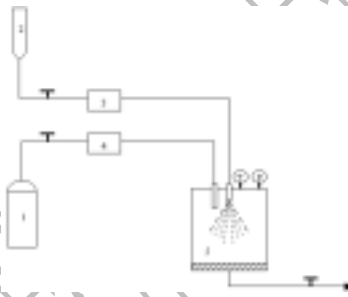
同济大学材料学院纳米与生物高分子材料研究所, 上海, 200092

1. 引言

药物控制释放体系近年来广泛引起人们的研究兴趣。具有良好降解性和相容性的生物医用高分子材料—聚乳酸可以作为控制释放体系中缓释药物的载体。本文采用超临界 CO₂ 抗溶剂法成功地制备了空白及载药聚乳酸及其共聚物微粒, 并进行了测试与分析。

2. 材料及方法

超临界 CO₂ 抗溶剂法制备微细粒子的主要装置如图 1 示。

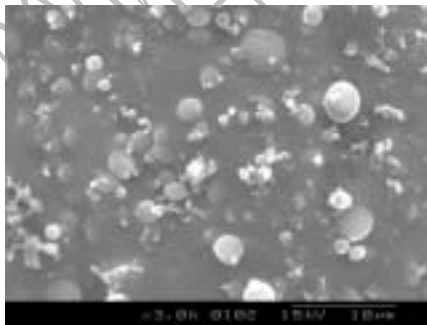


1.CO₂ 钢瓶 2.聚合物溶液 3.液泵 4.高压气泵 5.沉淀室

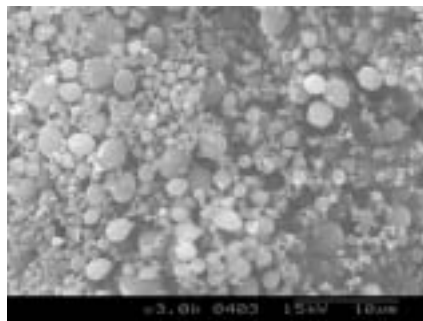
图 1. 超临界 CO₂ 抗溶剂法制备微粒装置图

3 结果与讨论

3.1 PLLA 空白微粒的制备及分析



(a)



(b)

图 2. 不同相对分子质量的 PLLA 的 SEM 图 (a) Mw: 5855 (b) Mw: 73000

由图 2, 重均相对分子质量为 5855 的 PLLA 所制得的微粒粒径数目很少, 颗粒形状很不规则, 大小不均一, 粒径分布很大, 并且粒子之间粘连现象严重。相比之下, 重均相对分子质量为 73000 的 PLLA 得到的微粒数目明显增多, 形状较为规则, 圆形粒子的数目较多, 粒径分布也有所减小, 粒径约在 $0.5\mu\text{m}$ 到 $3\mu\text{m}$ 。由于 PLLA 是半结晶性聚合物, 分子量小的 PLLA 结晶性能比较差, 不易结晶析出。当 PLLA 的分子量增大时, 分子链的规整性相对增加, PLLA 结晶性变好, 越容易形成微粒。

3.2 PDLGA 空白微球的制备及分析

分别选取两种不同配比的 PDLGA (D,L-LA:GA=70 : 30, MW: 65000)及(D,L-LA:GA=85 : 15, MW: 58500), 配成溶液浓度为 40mg/ml 的二氯甲烷溶液。在操作温度 34°C 、 CO_2 压力 14mpa 、溶液喷射速率 1ml/min 的条件下制备微球。所得结果如图 3(a), (b)所示。

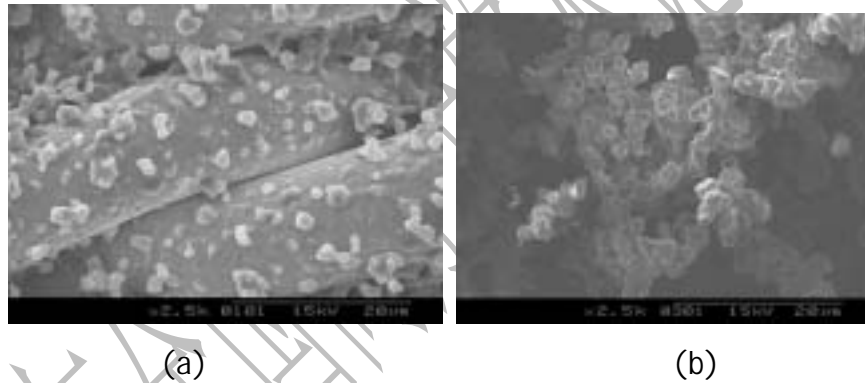


图 3. 不同 GA 配比的 PLGA 共聚物微球形貌

由于 PDLGA 是无定形聚合物, 所以粒子不易结晶, 所形成的粒子的形态比 PLLA 要差 (图 2)。由图 3(a) 可以看出所得到的微粒尺寸大概范围是 $1\sim 3\mu\text{m}$, 分散性稍好, 粒子间的粘连相对较少。由图 3(b) 可以看到所得的微粒尺寸范围大概是 $2\sim 5\mu\text{m}$, 比图 3(a) 的要大些, 粒子形状很不规则, 粒子与粒子间的粘结现象非常严重。说明不同共聚物配比制得的微粒的结果有较大差别。这是因为 GA 的结晶性相对于 LA 来说比较好, GA 的含量较高时, PDLGA 的结晶性变好, 在溶液喷射时, 聚合物越容易结晶析出, 形成较规则的微粒。

3.3 PLLA 载药微球的制备及分析

3.3.1 载药 PLLA 微粒形貌

在空白微球的制备基础上，本文对载药微球进行了探索性研究。选用的药物是油溶性药物非诺贝特。非诺贝特是一种降血脂药物。

将药物示先溶于二氯甲烷溶剂,配成药物浓度为 4mg/ml 的溶液。然后将药物溶液混入示先配好的浓度为 20mg/ml 的 PLLA 溶液。在温度 35℃,压力 14MPa,液泵流速 1ml/min 的操作条件下,进行 SAS 过程,得到圆形或椭圆形的粒子,如图 4 所示。其中图 4(a) 和 (b) 分别为不同分子量的 PLLA 所制得的载药微球的电镜照片。

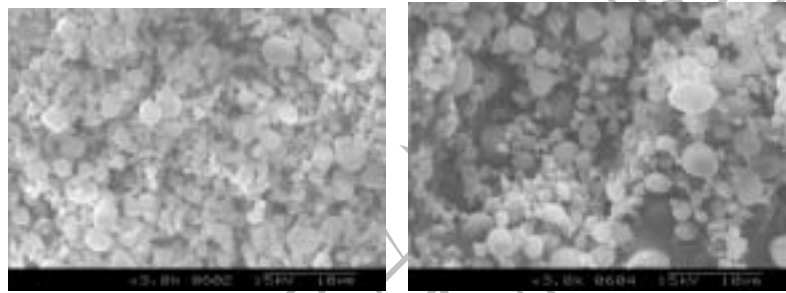


图 4. PLLA 载药微粒的 SEM 照片 (a) PLLA , Mw: 110000, (b) PLLA , Mw: 73000

由图 4(a)中可见,所得的微粒粒径大约从 0.5~4 μ m,粒径尺寸较小,且粒径分布范围也较小,粒子尺寸较为规则。由图 4(b)中可以看出,所得的微粒粒径在 0.1~7 μ m 之间,粒径分布范围较大,粒子形状也相对不太规则。这是因为 PLLA 是半结晶聚合物,当分子量大时,聚合物结晶性相对比较好,容易结晶析出形成微粒。

3.3.2 药物 (非诺贝特) 封装率的测定

当加入了不同的药物时,0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 时,测定了不同药物用量时,药物的封装率及微球的载药量的变化,所得结果如图 5, 6 所示。

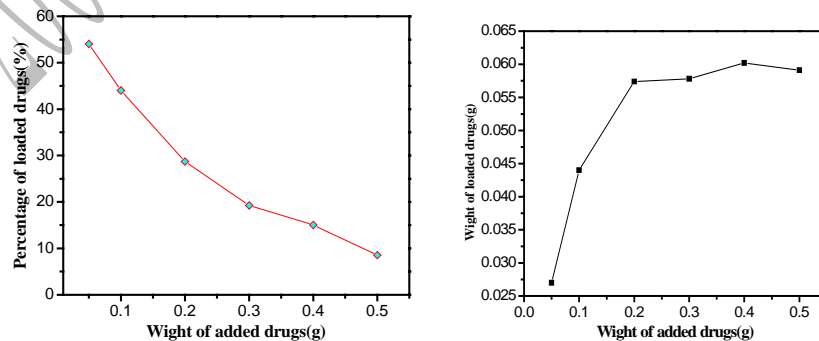


图 5. 包封率随投药量的变化曲线

图 6. 载药量随投药量的变化曲线

由图 5 所示：随着投药量的增加，包封率呈明显下降趋势，这是因为随着投药量的增加，包封过程中损失的药量也在增加，且损失的量多于包封的量。由图 6，而随着投药量的增加，载药量初期呈明显上升趋势，到达一定程度后趋于饱和，几乎不再上升。说明药物所被包裹的最大量有一限值，超过这个值，即使增加投药量，也不会增加被包裹的药物的量，而只能包封过程中，造成一部分药物的损失。

4. 结论

本文利用超临界 CO₂ 抗溶剂 (SAS) 技术成功也制备了粒度为几个 μ 的聚乳酸空白及载药微粒中，研究表明：聚合物结晶性较好时，容易形成微粒，如分子量较大时，PLLA 容易结晶析出；GA 含量较高时，PDLGA 容易结晶析出，所形成的微粒的形态也较好。药物所被包裹的最大量有一限值。

Preparation and characterization of PLA microparticles by supercritical antisolvent Processing

Teng Xinrong, Renjie, Zhangpeng

Institute of Nano and Bio-Polymeric Materials, School of Material Science and Engineering, Tongji University, Shanghai, 200092, China

Abstract: PLLA and PDLGA blank and pharmaceutical particles have been prepared by SAS processing successfully and spherical or elliptical particles were obtained. The effects of the molecular weight of PLLA on the morphology of particles were studied. Besides, the entrapment efficiency of drugs of pharmaceutical particles were measured and analysed. This work provides a basic for further studying degradable pharmaceutical particles using SAS technology.

Key words: Supercritical carbon dioxide anti-solvent; poly (L-lactide), drug