

生物可降解聚合物聚乳酸-聚三亚甲基碳酸酯 的体内外降解和释药试验研究

裴香玲, 余四九, 岳海宁

(甘肃农业大学动物医学院, 甘肃 兰州 730070)

摘要: 在新型可降解材料聚乳酸-聚三亚甲基碳酸酯(PLA-PTMC)中加入含量约为30%的兽药恩诺沙星, 于家兔体内、体外观察其降解和释药特性。结果发现, 第10周时体外药物释放率约为80%, 110 d时体外材料降解率约为48%; 体内第6周时材料开始破碎, 第10周时破碎完全。因此, PLA-PTMC是一种降解性、释药性及生物相容性均良好的外科用可降解材料。

关键词: 聚乳酸-聚三亚甲基碳酸酯; 恩诺沙星; 体外降解; 体外释药; 体内降解

中图分类号: S 859.79+9.9

文献标识码: A

文章编号: 1003-4315(2007)05-0039-04

Degradation and delayed release of enrofloxacin in biodegradable polymer PLA-PTMC

PEI Xiang-ling, YU Si-jiu, YUE Hai-ning

(College of Veterinary Medicine, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China)

Abstract: Biodegradable polymer PLA-PTMC supplemented with 30% of enrofloxacin was used to observe the character of degradation and delayed release of the drug both *in vivo* and *in vitro* of rabbits. The results indicated that the rate of enrofloxacin delayed release was 80% *in vitro* at the tenth week. At the 110th day, PLA-PTMC degraded 48% *in vitro* and began to break into pieces at the sixth week and completely broke into pieces at the tenth week *in vivo*.

Key words: PLA-PTMC; enrofloxacin; degradation; delayed release; degradation *in vivo*

虽然医用可降解材料的研究已有相当长的历史, 但距大规模的使用后还有相当长的一段距离, 尤其是在兽医领域, 涉及此方面的研究则更为鲜见。未来医用可降解材料的应用很可能拓宽到宠物领域。例如, 宠物外科手术中应用可降解材料以减少二次手术的痛苦; 利用材料的降解性可作为控制生育的缓释材料等。

为克服聚乳酸(PLA)的疏水性、脆性和降解缓慢的缺点^[1-4], 本研究用新型可降解材料聚乳酸-

聚三亚甲基碳酸酯(PLA-PTMC)聚合物为基料, 加入兽类专用药物恩诺沙星, 制成薄片状缓释材料, 对其降解性、释药性和生物相容性进行了研究。

1 材料和方法

1.1 材料

PLA-PTMC 聚合物: 由山东济南岱罡生物科技有限公司提供。

含恩诺沙星 PLA-PTMC 聚合物: 由山东济南岱罡生物科技有限公司提供。其中 PLA:PTMC=1:1, 聚合物与药物的质量比为 2:1。

恩诺沙星标准品购于中国兽药监查所, 含量 99.5%, 为乳白色粉末。

家兔: 购于兰州大学医学院实验动物部。

作者简介: 裴香玲(1978-), 女, 河南焦作人, 硕士, 研究方向为兽医外科学。

通讯作者: 岳海宁, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为兽医外科学。

E-mail: yuehn@gsau.edu.cn

收稿日期: 2007-01-09

1.2 方法

1.2.1 材料含药量的测定 准确称取恩诺沙星标准品 5 mg,置于 100 mL 烧杯中,用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液 10 mL 溶解后,用蒸馏水稀释至刻度.分别移取 1、3、5、7、9 mL 溶液于不同的 50 mL 容量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度^[5,6].分别移取上述溶液各 1.0 mL,以蒸馏水为空白对照,于 $\lambda_{271\text{nm}}$ 处测其吸光度,经线性回归后得标准曲线的回归方程.

准确称量恩诺沙星聚乳酸试件于锥形瓶中,加 20 mL 氢氧化钠溶液(0.1 mol/L),37.5 °C 温热 5 h 后吸取溶液 1 mL,并稀释至 100 mL,于 $\lambda_{271\text{nm}}$ 处测定其吸光度,用回归方程计算药物含量.

1.2.2 体外降解的检测 配制 pH7.4 的磷酸盐缓冲溶液(PBS 液)150 mL,平分装入 3 个容器中,每个容器放入 4 个已称质量的恩诺沙星聚乳酸试件,置(37±1)°C 的恒温箱中,每 5 d 更换 1 次 PBS 液,于试验第 10、20、50、80、110 天时从 3 个容器中各取 1 个样品,滤纸除去水分后,真空干燥箱中干燥 7 d,称干质量,计算质量丧失百分率: $m(\%) = (m_1 - m_2)/m_1$.

1.2.3 材料的体外药物释放 与 1.2.1.1 方法相同,改用 pH7.4 磷酸盐缓冲溶液作溶媒,得标准曲线的回归方程.

准确称量恩诺沙星 PLA-PTMC 试件,置于装有 pH7.4 磷酸盐缓冲溶液的容量瓶中,于(37±0.5)°C 的恒温中,分别于第 1、2、4、6、8、10 周取出 1 mL 溶液(并补充等体积新鲜释放介质),稀释至 10 mL 后于 $\lambda_{271\text{nm}}$ 处测定其吸光度,按回归方程计算释药量.

1.2.4 体内降解 将材料制成 10 mm×5 mm 的薄片状.选 25 只健康兔子,将灭菌试件于无菌条件下植入兔脊背两旁肌肉中,每只兔植入 4 块试件,横、纵向间距各 4 cm^[7,8].分别于术后 2、4、6、8、10 周随机取 5 只兔子,处死,取试件,连同包埋试件的组织一同取出.试件取出后清理干净粘连的组织,在干燥箱中干燥后称质量,记录质量变化,计算质量丧失百分率.

2 结果

2.1 材料性状

不含药聚合物为无色略透明,表面平整、光滑,

质地致密,均匀一致,弹性好,切面无孔隙.

含恩诺沙星聚合物为白色,表面平整、光滑,质地较不含药聚合物疏松,弹性也较前者较差,切面均匀一致.

2.2 材料含药量

用紫外分光光度计测标准溶液的吸光度,经线性回归后得标准曲线回归方程为 $y = 10.945x + 0.0943$ ($R^2 = 0.9999$).将所测数据代入回归方程计算试件含药量(表 1).

表 1 材料含药量

Tab. 1 Medicine content in tested materials

材料质量/g	吸光度	含药量/g	含药百分率/%
0.0465	0.642	0.0142	30.62
0.0432	0.607	0.0135	31.20
0.0424	0.593	0.0132	31.04
0.0599	0.845	0.0187	31.18

注:本试验制备的聚合物含药量约为 30%.

2.3 材料的体外降解

不同时间段聚合物试件均有不同程度的质量减轻和体积减小,如图 1、图 2 所示.

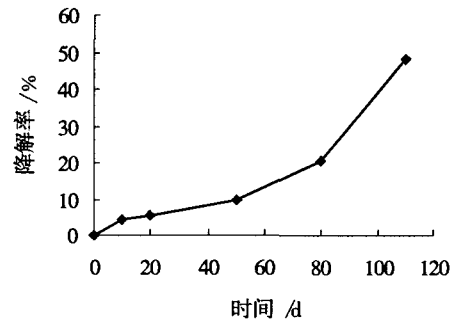


图 1 恩诺沙星聚合物的体外降解曲线

Fig. 1 The degradative curve of PLA-PTMC with enrofloxacin

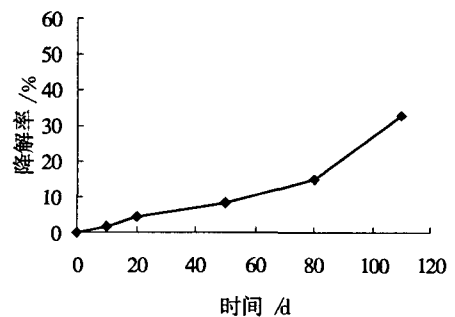


图 2 空白聚合物的体外降解曲线

Fig. 2 The degradative curve of PLA-PTMC without enrofloxacin

由降解曲线可见,空白聚合物在前20 d降解较快,21~80 d较慢,80 d后急剧加快,110 d时达到32.65%。含药聚合物前10 d降解较快,50 d降解较慢,之后加快,80 d后也急剧加快,到110 d时降解率达到48.0%。含药聚合物总体比空白聚合物降解快。

2.4 材料的体外药物释放

经线性回归后得标准曲线的回归方程为 $y = 10.006x + 0.2832 (R^2 = 0.9991)$ 。将所得数据代入方程,以累计释药百分率对时间作图(图3)。

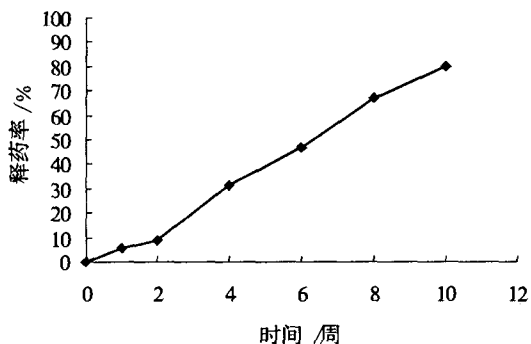


图3 恩诺沙星聚合物的体外释药曲线

Fig. 3 The release curve of PLA-PTMC with enrofloxacin

由释药曲线可见,在前两周,试件释药速度缓慢,从2周后释药加快,且以后各时期降解速度基本一致。到第10周释药率达到79.68%。

2.5 体内降解

试件植入后,前4周时间保持完整,表面变化不明显,不含药试件体积变化不明显,含药试件少有变化。从第6周开始,试件边缘开始变粗糙,有组织长入。第8周,试件开始破碎,周围呈小米粒样碎块,组织长入其中,无法分离。第10周,试件完全破碎,弥散于周围组织,与周围组织相容性良好。不含药试件的破碎速度较含药试件缓慢,且碎块较含药试件稍大,与组织相容性良好。

3 讨论

体外的降解中,含恩诺沙星 PLA-PTMC 聚合物稍快于同期不含恩诺沙星 PLA-PTMC 聚合物,在10、50、110 d时分别高出2.74%、1.2%和15.35%。前者质量丧失率较高的原因可能是聚合物在降解的同时释放药物,药物释放后,留下有孔

隙,这样就有助于内部药物释放,使孔隙率增加,聚合物和液体介质的接触面积增大,使降解加快。而后者只有表面和液体介质接触,降解只停留在表面。

体外释药过程中,前两周释药缓慢,第2~4周期间突然加快,释药率从9.09%增加到31.36%,之后又减慢,各时期释药率接近直线上升。其原因可能为前两周只有材料表面降解并释药,之后随降解和释药表面积增大,释药加快。但随药物浓度的增加,对进一步释药有一定抑制作用,所以降解和释药速度减慢。

试件植入体内后,所有动物均成活,手术伤口愈合良好,未见感染。术后2周,试件变化不明显,周围有组织包膜,组织稍有炎性反应。4周时,试件形状变圆润,组织包膜增厚,仍见炎性反应。6周时,试件边缘开始破碎,有少量组织长入,肉眼不见炎性反应,不含药试件变浑浊。8周时,试件破碎程度增加,组织长入,无法分离,不含药试件变为乳白色。10周时,试件完全破碎,无法分离。从降解率方面相比,体内降解明显高于体外降解,尤其是含药试件,因体内的巨噬细胞吞噬,清除了聚合物周围已降解的小分子碎片,使其质量丧失显著加快^[9-12]。

由此可见,PLA-PTMC 聚合物降解性、释药性以及生物相容性良好^[9-12],是一种有前途的外科用可降解材料。

参考文献

- [1] 刘建伟,赵强,万昌秀. 医用聚乳酸体内降解机理和应用研究进展[J]. 航天医学与医学工程, 2001, 8(4): 308-311
- [2] 沈正荣,朱家蕙,吴兰亭,等. DL-聚乳酸微球大鼠体内的降解[J]. 生物医学工程学杂志, 1994, 11(2): 98-101
- [3] Hu Ji-Jie, Pei Guo-Xian. Significance of the application of polylactic acids sustained-release scaffold[J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9(46): 178-180
- [4] 赵东锴,刘维永,汪钢. 应用聚乳酸聚乙醇酸膜构建组织工程心脏瓣膜的实验研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2001, 11(4): 235-239
- [5] Middleton J C, Tipon A J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices[J]. Biomaterials, 2000, 21: 2335-2346
- [6] 沈正荣,朱家蕙,吴兰亭. 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球制备

- 及体内外释药特性的研究[J]. 中国医药工业杂志, 1995, 26(7): 306-309
- [7] 阮狄克, 沈根标, 何凤春. 可吸收聚乳酸植入材料的实验观察[J]. 中华骨科杂志, 1994, 6(6): 370-373
- [8] 王定国, 胡颖嘉, 郑 华. 生物降解材料聚乳酸-聚乙二醇共聚物体内外降解[J]. 北京生物医学工程, 1996, 15(2): 103-106
- [9] Christine Allen, Dusica Maysinger, Adi Eisenberg. Nano-engineering block copolymer aggregates for drugdelivery[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 1999, 16: 23-27
- [10] 田景振, 邱海霞, 梅兴国. 氟尿嘧啶聚乳酸微球在PVR家兔体内的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(2): 106-109
- [11] 陶金忠, 杨国林, 赵兴绪, 等. 盐酸环丙沙星在奶牛患子宫内膜炎时乳汁中的药动学及残留[J]. 甘肃农业大学学报, 2004, 39(3): 273-276
- [12] Matsusue Y, Yamamuro T, Ikada Y. Tissue reaction of bioabsorbable ultra high strength poly(L-lactone) rod[J]. Clin Orthop, 1995, 317: 246-253