

# 三碘苯酚乙基纤维素微球的制备

刘瑞丽<sup>1†</sup> 姜庆军<sup>2</sup> 刘士远<sup>2</sup> 李文新<sup>1</sup>

(1 中国科学院上海应用物理研究所, 上海 201800; 2 第二军医大学, 上海 200433)

(2004 年 7 月 26 日收稿; 2004 年 10 月 14 日收修改稿)

Liu RL, Jiang QJ, Liu SY, et al. Development of 2,4,6-triiodophenol microspheres with ethylcellulose. Journal of the Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, 2005, 22(5): 575 ~ 578

**摘要** 为提高造影剂的颗粒度,减少血池造影剂透过血管壁向组织间质渗出,影响血池造影剂的造影效果,采用液中干燥法制备了三碘苯酚乙基纤维素微球,研究了三碘苯酚与乙基纤维素的质量比对微球成球性、粒径以及载药量的影响,发现两者的质量比为 1:2 时成球性最好,所得微球为规整的球形,微球粒径最小,平均粒径 D50 为 3.68 $\mu\text{m}$ ,载药量为 41.4%.

**关键词** 液中干燥法,三碘苯酚,乙基纤维素微球,血池造影剂

**中图分类号** R96

## 1 引言

血池造影剂<sup>[1]</sup>是一类主要用于检查器官组织的血液灌注情况及毛细血管壁的完整性的造影剂.这类造影剂通过毛细血管向血管外渗出及经过肾小球排出非常缓慢,在给药后一定长时间内,血管的强化程度保持恒定,因而造影剂无或很少向血管外渗出,组织间质则无增强.这就要求这类造影剂有较大的相对分子质量,而目前常规造影剂的分子较小,经静脉注射后迅速通过毛细血管壁,在几分钟内即达到血液和组织液之间的平衡,降低了二者间的对比度,影响了早期和微小病变的发现.

乙基纤维素(ethylcellulose, EC)是纤维素链中的部分羟基被乙氧基取代的纤维素衍生物,它无毒,无药理活性,是一种理想的不溶性药理材料,近几年在药物制剂中的应用越来越广泛<sup>[2,3]</sup>,常用作制备微球和固体分散体的载体.

本文以乙基纤维素为载体,采用液中干燥法<sup>[4]</sup>制备了三碘苯酚乙基纤维素微球(2,4,6-triiodophenol ethylcellulose microsphere, TIP-EC-MS),作为大颗粒造影剂,希望能通过提高颗粒度来减免药物向血管外渗出,从而达到良好的血池造影效果,及早诊断出早期和微小的病变.

## 2 实验部分

### 2.1 仪器与药品

JJ-2 型组织捣碎匀浆机, TCL-16G 高速离心机, FA-2004 型电子天平, AXIS-ULTRA 型 X 射线光电子能谱仪, 250-NK3 型电子扫描显微镜, XSP-8CA 光学显微镜, WJL 型激光粒度仪, 乙基纤维素(中国医药公司上海化学试剂采购供应站), 三碘苯酚(Lancaster), 聚乙烯醇 1788(第二军医大学提供).

† E-mail: liuruili@sinap.ac.cn

## 2.2 实验方法和结果

### 2.2.1 TIP-EC-MS 的制备

采用液中干燥法(又称溶剂蒸发法)来制备,将不同质量比的三碘苯酚和乙基纤维素(2:1,1:1,1:2)溶于适量二氯甲烷,加入到 3% 的 PVA 水溶液中,12000r/min 乳化 3min,加入适量水,低速搅拌 20h,使二氯甲烷挥发.放置 1~3d,使杂质沉降,同时有部分较大的颗粒也沉降在底部,弃去沉淀物,将乳白色悬浮液 12000r/min 高速离心,得白色颗粒,水洗 3 遍,40℃ 真空干燥,得到三碘苯酚乙基纤维素微球的白色粉末.

### 2.2.2 微球中碘含量及载药量的测定

常规测定微球载药量的方法是紫外吸收标准曲线法<sup>[5]</sup>,本微球的良性溶剂氯仿的极限吸收波长是 235nm,而三碘苯酚的最大吸收峰在 228nm,低于溶剂的极限吸收波长,所以不适合用紫外吸收标准曲线法.

由于三碘苯酚中碘的质量分数固定,为 80.7%,所以可以通过碘的质量分数的测定来计算载药量.表 1 是通过 X 射线光电子能谱仪测定的微球中碘及由此得到的微球载药量.由表 1 可以看出,TIP-EC 质量比为 2:1 时,载药量最大;TIP-EC 质量比为 1:1 时,载药量最小.

表 1 TIP-EC 不同质量比所得微球碘的质量分数和载药量

质量比 TIP-EC	碘的质量分数/(%)	载药量/(%)
1:2	33.4	41.4
1:1	29.2	36.2
2:1	38.9	48.2

### 2.2.3 微球形貌及粒径分布测定

#### (1) 光镜检测

药物与载体 3 种不同质量比的微球光镜(放大 400 倍)照片参见图 1.

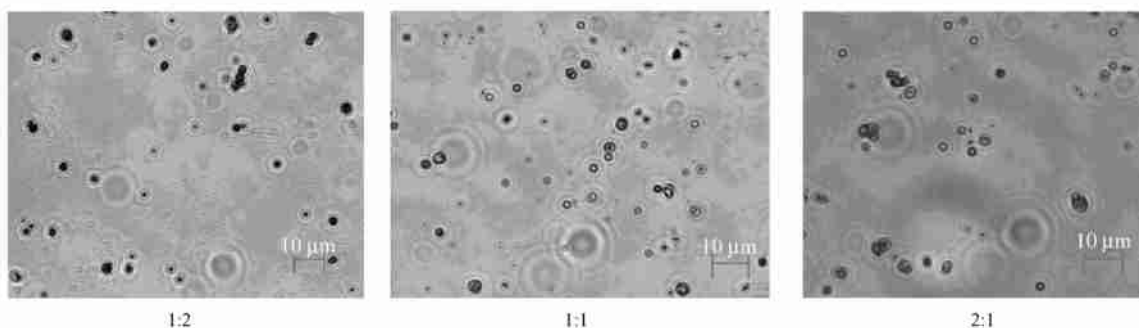


图 1 不同 TIP-EC 的微球光镜照片( $\times 400$ )

从图 1 的照片可以看出,药物与载体 3 种不同质量比的微球在 400 倍光镜下均为点状颗粒,无明显的差别.

#### (2) SEM 检测

3 种不同质量比的微球 SEM 照片如图 2 所示.

由图 2 可以看出,药物与载体的质量比为 1:2 和 1:1 时,所得微球的形貌较好,其中质量比为 1:2 时,形成的微球形状较为规整,为圆球形,上有小的孔洞;质量比为 1:1 时,所得微球中有部分形貌规整,为圆球形,上有小的孔洞,还有一部分微球上的孔洞较大而多,更有一些为不规则形状;质量比为 2:1 时,所得微球形状极为不规则.

#### (3) 激光粒度仪检测

采用 WJL 型激光粒度仪测定了不同 TIP-EC 质量比的微球粒度分布,计算其平均粒径,结果见图 3 及表 2.

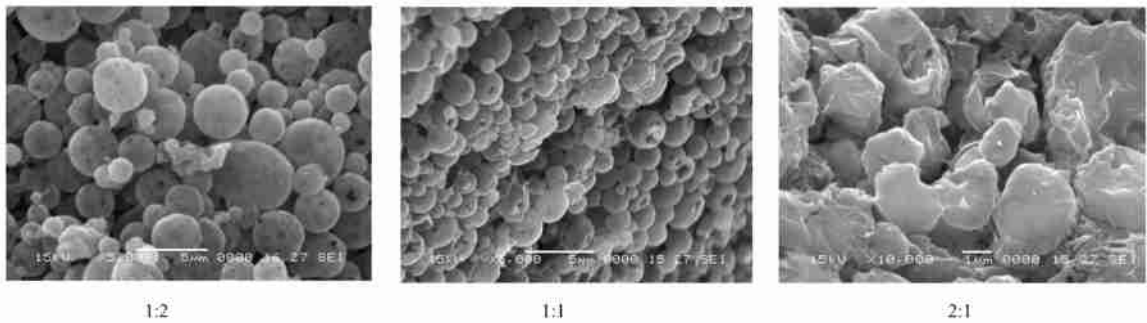


图 2 不同 TIP EC 的微球 SEM 照片( ×640)

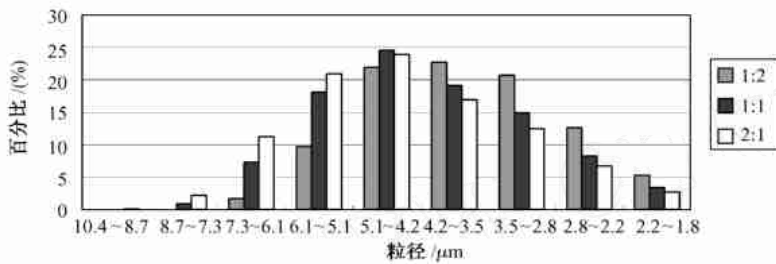


图 3 不同 TIP EC 质量比的微球粒径分布图

表 2 不同 TIP EC 质量比的微球平均粒径

TIP EC 质量比	平均粒径 D50/ $\mu\text{m}$
1 2	3.68
1 1	4.23
2 1	4.52

由图 3 和表 2 可以看出,随着 TIP EC 质量比的增加,所得微球的平均粒径逐渐增大,TIP EC 质量比越大,得到的较大粒径的微球所占比例越高;反之,TIP EC 质量比越小,得到的较小粒径的微球所占比例越高.以上结果说明,药物与载体的不同质量比对微球的粒径有着一定的影响.

### 3 讨论

本文采用液中干燥法,制备了三碘苯酚乙基纤维素微球(TIP-EC-MS),研究了三碘苯酚与乙基纤维素的质量比对微球成球性及粒径的影响,发现两者的质量比为 1 2 时成球性最好,所得微球为规整的球形,微球粒径最小,D50 为 3.68 $\mu\text{m}$ ;质量比为 1 1 时,所得微球中有部分为规整的球形,部分为不规则形状,微球粒径居中,D50 为 4.23 $\mu\text{m}$ ;而质量比为 2 1 时,所得微球形状极不规则,微球粒径最大,D50 为 4.52 $\mu\text{m}$ .由此说明,三碘苯酚与乙基纤维素的质量比对成球的影响较大,质量比越低,所得微球粒径越小,形状越规则;反之,质量比越高,所得微球粒径越大,形状越不规则.

实验发现,药物与载体的质量比为 1 2 时,载药量为 41.4%;质量比为 1 1 时,载药量反而低,为 36.2%,这可能与成球性有关.同样,质量比为 2 1 时,载药量仅为 48.2%,药物质量比提高了 4 倍,而载药量仅增加了 7%,而且其成球性远远不如质量比为 1 2 的好.

综合以上结果,可以看出,制备三碘苯酚乙基纤维素微球的药物与载体的最佳质量比为 1 2.

### References

[ 1 ] He GX,Wang YX. The Pharmacology and Clinical Application of Contrast Agents. Shanghai :Shanghai Science and Technology Press ,2002. 123 (in Chinese)

[ 2 ] Guo BH,Cheng Y. Application of ethylcellulose in slack released pharmaceuticals. *Guangdong Pharmaceuticals* , 2003 ,13 (1) : 14 ~ 16 (in Chinese)

[ 3 ] Ji J ,Guo SR ,Fang XL. Application of ethylcellulose in pharmaceuticals. *Chinese Journal of Pharmaceuticals* ,2000 ,31 (2) : 89 ~ 92 (in Chinese with English abstract)

[ 4 ] Lu B. New Medicament and New Technology of Pharmaceuticals. Beijing : People 's Sanitation Press ,2001. 186(in Chinese)

- [ 5 ] Fan TY,Zhou XL ,Wei SL. Development and evaluation of rifampin microspheres with ethylcellulose. *Journal of Beijing Medical University*. 1999 , 31(2) :28 ~ 30 (in Chinese with English abstract)

### 附中文参考文献

- [ 1 ] 何国祥,王毅翔. 造影剂药理学及临床应用. 上海:上海科学技术出版社,2002. 123  
[ 2 ] 郭波红,程 怡. 乙基纤维素在缓控释制剂中的应用. *广东药学*,2003,13(1) :14 ~ 16  
[ 3 ] 姬 静,郭圣荣,方晓玲. 乙基纤维素在药物制剂中的应用. *中国医药工业杂志*,2000,31(2) :89 ~ 92  
[ 4 ] 陆 彬. 药物新剂型与新技术. 北京:人民卫生出版社,2001. 186  
[ 5 ] 范田园,周喜林,魏树礼. 利福平乙基纤维素微球的制备和质量评价. *北京医科大学学报*,1999,31(2) :28 ~ 30

## Development of 2,4,6-Triiodophenol Microspheres with Ethylcellulose

LIU Rui-Li<sup>1</sup> JIANG Qing-Jun<sup>2</sup> LIU Shi-Yuan<sup>2</sup> LI Wen-Xin<sup>1</sup>

(1 *Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China;*

*2 Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)*

**Abstract** In this paper, 2,4,6-triiodophenol-ethylcellulose-microsphere was developed by in-liquid drying method, in order to increase the granularity of the X-ray CT contrast agent and to prevent the blood vessel X-ray CT contrast agent from exuding through the vascular wall to the tissue. The influences of the composition ratio of 2,4,6-triiodophenol: ethylcellulose to the microspheres' appearance and diameter, and the entrapment of 2,4,6-triiodophenol were studied. It was found that when the composition ratio was 1:2, the microspheres' appearance was round, the average diameter was only 3.68  $\mu\text{m}$ , and the entrapment of 2,4,6-triiodophenol was 41.4%.

**Key words** in-liquid drying method, 2,4,6-triiodophenol, ethylcellulose microsphere, blood vessel X-ray CT contrast agent