

# 吲哚美辛微球的制备及其包封率和释放性能\*\*\*

高颖<sup>1</sup>, 吴艺君<sup>1</sup>, 南开辉<sup>1,2</sup>, 李文生<sup>1</sup>, 温俊<sup>3</sup>

## Preparation, entrapment efficiency, and release property of indomethacin microspheres

Gao Ying<sup>1</sup>, Wu Yi-jun<sup>1</sup>, Nan Kai-hui<sup>1,2</sup>, Li Wen-sheng<sup>1</sup>, Wen Jun<sup>3</sup>

<sup>1</sup>School of Ophthalmology and Optometry, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China; <sup>2</sup>Biomedical Engineering Academy, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China; <sup>3</sup>Pharmacy School of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China

Gao Ying★, Studying for master's degree, School of Ophthalmology and Optometry, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, China  
 gaoying.1987517@163.com

Corresponding author: Wen Jun, Associate professor, Pharmacy School of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China  
 terwj2004@yahoo.com.cn

Supported by: Scientific and Technological Innovation Project of Zhejiang University, No. 2010R413051\*; Research Foundation of Medicine and Health of Zhejiang Province, 2009A138\*; General Foundation of Science and Technology Agency of Wenzhou, No. Y20090014\*

Received: 2011-09-19  
 Accepted: 2011-10-23

### Abstract

**BACKGROUND:** Indomethacin requires multiple doses to achieve treatment effect because of its short half-life in ocular.

**OBJECTIVE:** To prepare indomethacin microspheres and analyze its entrapment efficiency and release property.

**METHODS:** Indomethacin microspheres were prepared by emulsion solvent evaporation using poly lactic acid-glycolic acid copolymer and polyacrylic acid resin based on their good safety. The influences of preparation parameters on encapsulation efficiency and release property were investigated, such as different organic solvent (dichloromethane, acetone), different proportions of polymer, different pH values and osmotic pressures.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The microspheres were spherical shape with a smooth and imperforation surface, and had fine dispersibility at a diameter of 2-3 μm. The dichloromethane, lower weight of polyacrylic acid resin, lower pH and osmotic pressure in water medium could result in higher entrapment efficiency. The entrapment efficiency was the highest and the release rate was the slowest at 1:3 of poly lactic acid-glycolic acid copolymer and polyacrylic acid resin.

Gao Y, Wu YJ, Nan KH, Li WS, Wen J. Preparation, entrapment efficiency, and release property of indomethacin microspheres. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2012;16(12): 2212-2216. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 吲哚美辛在眼内半衰期短, 需要多次给药才能达到治疗作用。

**目的:** 制备吲哚美辛微球, 并分析其包封率及缓释性能。

**方法:** 选择安全性好的聚乳酸-羟基乙酸共聚物和聚丙烯酸树脂类两种共聚物作为载体材料, 以乳化溶剂挥发法制备含吲哚美辛微球, 分析不同有机溶剂(二氯甲烷、丙酮)、不同载体材料比例、不同 pH 值及不同渗透压因素对微球包封率和体外释放性能的影响。

**结果与结论:** 微球表面光滑圆整, 无孔, 粒径分布表现出多分散性, 粒径 2.0~3.0 μm。制备过程中发现, 有机溶剂使用二氯甲烷、载体材料聚乳酸-羟基乙酸共聚物: 聚丙烯酸树脂类的质量比例越小、水相中 pH 值越低、渗透压越低, 载药微球的包封率越大。在聚乳酸-羟基乙酸共聚物: 聚丙烯酸树脂类的质量比为 1:3 时, 包封率最高, 体外释放速率最慢。

**关键词:** 吲哚美辛; 聚乳酸-羟基乙酸共聚物; 聚丙烯酸树脂类; 微球; 乳化溶剂挥发法

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.12.028

高颖, 吴艺君, 南开辉, 李文生, 温俊. 吲哚美辛微球的制备及其包封率和释放性能[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(12):2212-2216. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

吲哚美辛是非类固醇抗炎药之一, 被广泛用于类风湿性疾病、疼痛和发热等疾病的治疗, 主要通过直接抑制环氧酶活性, 阻止前列腺素合成, 且对脂氧酶也有抑制作用, 从而减少白三烯生成, 实现抗炎、解热、镇痛的目的<sup>[1]</sup>。目前, 吲哚美辛在眼科疾病防治应用中逐渐受重视, 包括视网膜和脉络膜血管疾病, 白内障手术等<sup>[2-3]</sup>。据研究显示吲哚美辛在玻璃体内的半衰期仅为7.71 h, 要想到达治疗效果需要多次给药, 这就增加了眼部并发症的可能性, 降低了患者的顺应性<sup>[4]</sup>。

聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly(D, L-lactic-co-glycolic acid, PLGA))的安全性、生物相容性和可降解性早已被美国FDA认可, 目前已广泛应用于控释系统。丙烯酸树脂类是药

物制剂研究中较常用的一类高分子聚合物, 其中Eudragit RS 100不易溶解, 对水和药物有渗透性<sup>[5-6]</sup>, 同时具有生物安全性, 在缓控释剂剂材料中应用广泛。

目前制备微球的方法有很多<sup>[7-9]</sup>。本实验采用的是乳化溶剂挥发法制备载药微球。乳化溶剂挥发法虽然操作简单, 易于工业化生产, 但是不足之处在于包封率往往受很多因素影响, 制备的微球表面往往镶嵌药物, 影响缓释性能。本实验较为系统的考察了相关因素对药物包封率及缓释性能的影响。

## 1 材料和方法

**设计:** 微球制备及其包封率和释放性能的研究。

**时间及地点:** 于2010-06/2011-06在温州医学院眼视光生物材料实验室和眼科药物开发

研究所完成。

#### 材料:

#### 试剂与仪器:

试剂及仪器	来源
吡啶美辛	中国药品生物制品 检定所
PLGA (50 : 50, 6 W)	济南岱罡生物工程 有限公司
Eudragit RS 100	上海赢创罗姆药用 树脂部
PVA ( $M_n$ 30 000~70 000, 醇解度 81%~90%)	Sigma 公司
乙腈(色谱纯)	德国 Merck 公司
冰醋酸(分析纯)	国药集团化学试剂 有限公司
安捷伦 1200 系列高效液相 色谱仪	美国安捷伦公司
T10 型高剪切分散机	德国 IKA 公司
CHRIST ALPHA 1-4/2-4 LD plus 冷冻干燥机	德国 CHRIST 公司
Discovery DV 215 CD 电子 分析天平	美国奥豪斯公司
RE-2000 旋转蒸发器	上海亚荣生化仪器厂
扫描电镜	Nova NanoSEM 200

#### 实验方法:

**吡啶美辛缓释微球制备:** 采用乳化溶剂挥发法(O/W)制备微球,精密称取一定量药物和载药材料,溶解于有机溶剂中,在高剪切分散机搅拌条件下将溶解有材料和药物的有机溶剂缓慢滴加入2% PVA水溶液中,有机溶剂与外水相的体积比例为1:10,将形成的乳液转移至旋转蒸发器,在室温真空条件下旋转蒸发4 h,使有机溶剂充分蒸发,将得到的离心液体经过离心洗涤3次,最后冷冻干燥,收集并保存微球。

**实验参数:** ①根据药物吡啶美辛的理化性质、载体材料溶解性以及液中干燥法对有机溶剂的要求,实验选用了二氯甲烷和丙酮作为考察溶剂,以10%为理论载药量,在相同的制备工艺下,考察不同有机溶剂对微球包封率的影响。②通过使用不同的材料配比,考察药物与载体材料的结合性,选用PLGA和Eudragit RS 100作为载体材料,理论载药量为10%,选择了二氯甲烷作为有机溶剂,在相同制备工艺条件下,通过改变载体材料中PLGA和Eudragit RS 100的比例观察载体材料对载药微球包封率的影响。③2%PVA水溶液作为乳化溶剂挥发法(O/W)中的外水相,通过在外相中加入一定量0.01 mol/L磷酸盐缓冲液和0.1 mol/L冰醋酸改变水相pH值。由pH计测得,单纯2% PVA水溶液pH值6.4~6.7,0.01 mol/L磷酸盐缓冲液pH

值7.4~7.6,0.1 mol/L冰醋酸pH值2.95~3.00。理论载药量为10%,选择有机溶剂为二氯甲烷,材料为PLGA,在相同制备工艺条件下,通过3种不同pH值考察在酸性、中性、碱性环境下固化对微球包封率的影响。④使用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 作为调节渗透压的试剂,在2% PVA水相中按分别加入2%  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 和3%  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 。理论载药量为10%,选择有机溶剂为二氯甲烷,材料为PLGA,在相同制备工艺条件下,考察在不同渗透压环境进行固化对微球包封率的影响。

**微球的物化性质表征:** 将冷冻干燥后的吡啶美辛微球粉末均匀涂抹在导电胶上,喷金制成电镜标本,用扫描电镜观察表面形态及粒径分布大致情况。

**HPLC色谱条件:** 微球中的吡啶美辛的含量通过HPLC检测,色谱条件为: ZORBAX Eclipse XDB-C18色谱柱(4.6 mm×150.0 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相: 0.1 mol/L冰醋酸溶液-乙腈(20:80); 检测波长: 320 nm; 柱温: 30  $^\circ\text{C}$ ; 流速: 1.0 mL/min; 进样量20  $\mu\text{L}$ 。在此色谱条件下,吡啶美辛的出峰时间为2.296 min。

**HPLC标准曲线:** 精密称取经干燥至恒质量的吡啶美辛原料药,用色谱条件中1 mL流动相超声溶解30 min,然后将溶液通过0.22  $\mu\text{m}$ 有机微孔滤膜。再用流动相稀释至80, 40, 20, 10, 5, 2 mg/L浓度进样,按上述色谱条件和检测过程制作标准曲线。

**载药量和包封率测定:** 平行称取10 mg吡啶美辛微球3份,用色谱条件中1 mL流动相超声溶解30 min,然后将溶液通过0.22  $\mu\text{m}$ 有机微孔滤膜。再用流动相稀释到一定浓度进样,根据HPLC标准曲线测定含量。

**体外释放研究:** 平行称取3份10 mg样品放入透析袋中(相对分子质量7 000),置于50 mL离心管中,并加入10 mL pH值7.4的PBS作为释放介质,于恒温摇床内(37  $^\circ\text{C}$ , 100 r/min)进行体外释放。IN原料药的含量与载药微球的绝对药物含量一致,分别于预先设计的时间点取样,每次取样4 mL再加入等量的新鲜PBS溶液。吡啶美辛浓度通过HPLC检测,根据标准曲线计算释药量和累积释药百分率。

**主要观察指标:** 不同参数作用下吡啶美辛微球的包封率及释放性能。

## 2 结果

### 2.1 吡啶美辛微球形貌 通过乳化溶剂挥发

<sup>1</sup>温州医学院附属眼视光医院,浙江省温州市 325027; <sup>2</sup>温州医学院生物医学工程研究院,浙江省温州市 325027; <sup>3</sup>温州医学院药学院,浙江省温州市 325027

高颖★,女,1987年生,安徽省肥西县人,汉族,温州医学院在读硕士,主要从事生物材料,眼科药物载体及眼科疾病治疗等方面的研究。gaoying.1987517@163.com

通讯作者:温俊,副教授,温州医学院药学院,浙江省温州市 325027 terwj2004@yahoo.com.cn

中图分类号:R318  
文献标识码:B  
文章编号:1673-8225  
(2012)12-02212-05

收稿日期:2011-09-19  
修回日期:2011-10-23  
(20110815010/GW·L)

法制备的吲哚美辛微球, 扫描电镜图片见图1, 所制备的微球表面光滑圆整, 无孔, 粒径分布表现出多分散性, 粒径2.0~3.0 μm。

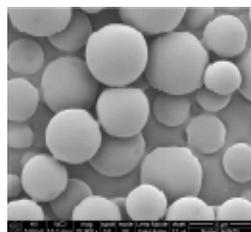


Figure 1 Scanning electron microscopy of the surface of indomethacin microspheres (×25 000)  
图1 扫描电镜下吲哚美辛微球的表面形态(×25 000)

2.2 吲哚美辛HPLC标准曲线结果 在色谱条件下, 2.0~80.0 μg/L质量浓度范围内与吸收呈良好线性关系。以吲哚美辛质量浓度X(μg/L)为横坐标, 峰面积Y为纵坐标制备标准曲线, 见图2。

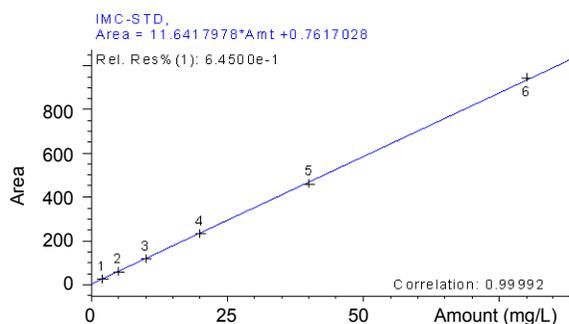


Figure 2 The standard curve of reference substance indomethacin  
图2 吲哚美辛标准曲线

2.3 不同参数对吲哚美辛微球包封率的影响  
不同有机溶剂的影响: 见图3。

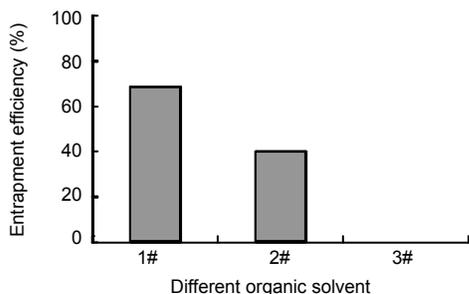


Figure 3 Effects of different organic solvent on the entrapment efficiency of indomethacin microspheres  
图3 不同有机溶剂对吲哚美辛微球包封率的影响

在微球制备过程中发现, 随着丙酮含量增加, 微球的包封率下降。当有机溶剂全部是丙酮时, 把溶解药物和材料的有机相滴入水相时, 迅速出现析出现象。故在

有机溶剂全部为二氯甲烷时, 载药微球的包封率最高。  
不同载体材料的影响: 见图4。

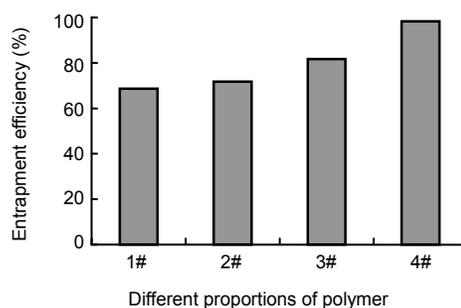


Figure 4 Effects of different proportions of polymer on the entrapment efficiency of indomethacin microspheres  
图4 不同材料比例对吲哚美辛微球包封率的影响

单纯使用PLGA虽然可以达到(68.55±3.86)%的包封率, 但是, 随着载体材料中Eudragit RS 100比例的递增, 微球的包封率增加, 当PLGA和Eudragit RS 100的质量比为1:3时, 微球的包封率可达到(98.25±2.11)%。

不同pH值的影响: 见图5。

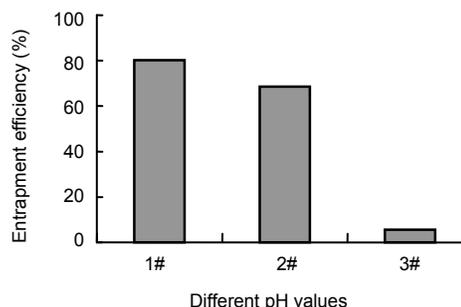


Figure 5 Effects of different pH in water medium on the entrapment efficiency of indomethacin microspheres  
图5 不同pH值对吲哚美辛微球包封率的影响

结果表明在外水相为酸性条件下, 微球的包封率最高, 为(80.13±0.84)%。随着pH值的增加, 微球的包封率逐渐降低。在碱性条件下, 包封率不到10%。

不同渗透压的影响: 见图6。

结果表明改变渗透压没能提高微球的包封率, 随着Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>含量增加, 微球的包封率下降。

2.4 吲哚美辛微球体外释放结果 考察了10%理论载药量下, 上述4种参数中包封率最高的载药微球在相同体外环境下释放1周的情况, 见图7, 在4种参数中, 载体材料的影响最大, 见表1。4#样品包封率最高, 体外

释放速度最慢。

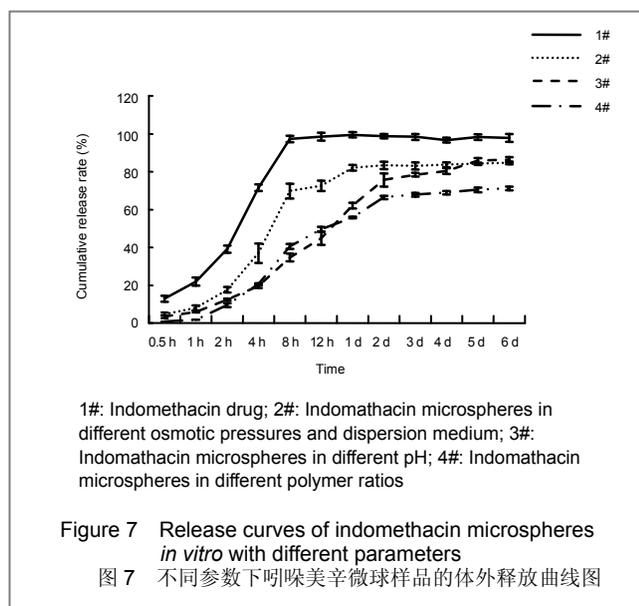
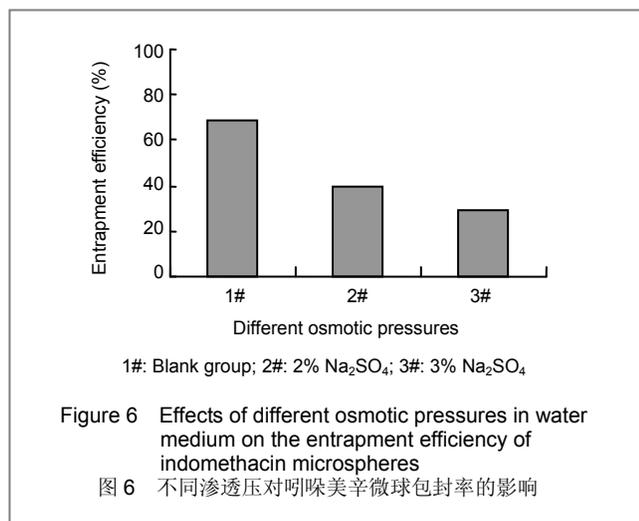


表1 不同参数下最高包封率的载药微球  
Table 1 Indomethacin microspheres with the highest entrapment efficiency under different parameters

Parameter	2#	3#	4#
Organic solvent	Dichloromethane	Dichloromethane	Dichloromethane
Polymer	PLGA	PLGA	PLGA : polyacrylic acid resin (1: 3)
pH	6.4-6.7	2.95-3.00	6.4-6.7
Osmotic pressure	Without Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Without Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Without Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Entrapment efficiency (%)	68.55	80.13	98.25

PLGA: Poly lactic acid-glycolic acid copolymer; 2#: Indomethacin microspheres in different osmotic pressures and dispersion medium; 3#: Indomethacin microspheres in different pH values; 4# Indomethacin microspheres in different polymer ratios

### 3 讨论

微球制剂因能维持药物有效浓度, 降低患者用药频

率, 提高患者顺应性而广受关注, 已经上市的载药微球有曲谱瑞林微球注射剂, 醋酸亮丙瑞林微球注射剂等。在已报道的微球制备方法中, 乳化溶剂挥发法是制备疏水性药物最广泛、最简单的方法。

**3.1 有机溶剂选择对包封率的影响** 吲哚美辛是疏水性药物, 采用乳化溶剂挥发法制备载药微球, 可以得到较高的包封率, 但是载药微球的体外释放性能受到制备方法的限制。本实验采用沸点较低的溶剂二氯甲烷和丙酮作为有机溶剂, 当增加丙酮含量时, 微球的包封率下降, 与Layre等<sup>[10]</sup>研究结果一致, 二氯甲烷的沸点低, 容易挥发, 丙酮水溶性好。根据吲哚美辛理化性质, 其在丙酮中溶解度大于在二氯甲烷中的溶解度, 虽然通过增加丙酮的体积能使吲哚美辛在有机溶剂中更好地溶解, 但是在固化过程中, 丙酮比二氯甲烷更快进入水相中, 吲哚美辛和载体材料会随着丙酮流失在水相中, 导致微球的包封率下降。但是在奎尼丁微球研究结果中提到随着与水混溶的有机溶剂体积的增加, 药物包封率都有明显提高<sup>[11]</sup>。虽然奎尼丁也是疏水性药物, 易溶于乙醇中, 但可能与药物其他理化性质有关。

**3.2 载体材料选择对包封率的影响** 随着Eudragit RS 100在载体材料中含量的增加, 微球的包封率也提高, 考虑Eudragit RS 100中含有一定数量的季铵阳离子基团, 带正电荷, 而吲哚美辛含有羧基, 通过静电结合降低了吲哚美辛在水相中的流失。

**3.3 pH值和渗透压的选择对包封率的影响** Al-Maaieh等<sup>[12]</sup>研究在制备硫酸奎尼丁微球时, 发现在外水相中加入不同类型和不同浓度的盐对药物包封率有影响。该研究中提到加入0.1 mol/L Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>降低了硫酸奎尼丁的包封率, 本实验中, 在外水相中加入不同浓度的Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>得出的结果与Al-Maaieh等<sup>[12]</sup>的研究一致。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>虽然能抑制药物向外水相扩散, 但同时也减少了二氯甲烷在外水相中的溶解度, 增加了固化时间, 不能很好的改善药物包封率。已有研究提出在体外释放时, 释放介质的pH值对载药微球的释放性能产生影响<sup>[13]</sup>, 本实验根据药物性质, 分别加入了医用0.01 mol/L PBS和0.1 mol/L冰醋酸改变水相的pH值, 考察微球在不同pH值的水相中固化对微球包封率和释放性能的影响, 吲哚美辛末端含有一个羧基, 属于弱酸性药物, 通过在水相中加入0.1 mol/L冰醋酸产生酸性环境, 与医用0.01 mol/L PBS产生的碱性环境相比, 包封率明显提高。这可能是由于酸性环境会降低吲哚美辛在水相中的溶解度, 从而降低药物在水相中的流失。

**3.4 不同参数条件对微球体外释放的影响** 4种不同参数下得到包封率最高的载药微球, 在相同体外释放条件下, 与原料药相比均具有缓释效果, 但是药物与材料结合性影响最大, PLGA和Eudragit RS 100两种载体材料的不同质量比例对载药微球的释放性能影响最为明

显。当Eudragit RS 100在微球载体材料中含量达到75%时,包封率最高,载药量最高,突释量最少,体外释放速度最慢。Eudragit RS 100中含有带正电荷季铵阳离子基团,它与吡啶美辛的羧基产生静电结合,降低了吡啶美辛在水相中流失,同时使吡啶美辛能更好地分散在载体材料中,减少了药物在微球表面的镶嵌,改善了该制备方法带来的弊端。同时两种载体材料的药物释放原理不同,可以互补。Eudragit RS 100不溶解于水,通过吸水膨胀释放药物,单独使用该材料包裹药物时,体外释放较快,达不到长期体外释放的要求。而PLGA是通过高分子材料自身降解使包裹在材料内的药物缓慢释放,一般有两种释放模式,一种是吸附在微球表面的药物首先释放,随后是通过自身降解释放药物,从而达到长期释放的效果。如果临床上需要首次给药给予一定的负荷量,可以通过调整两种材料的比例来实现。

总之,通过选择水混溶性低、沸点低的有机溶剂,药物结合性好的材料,适当调整外水相渗透压和pH值可以提高药物包封率和降低体外释放速度。但是由于不同药物的理化性质不同,与材料的结合性不同,不同药物缓释制剂的制备工艺需要具体研究。

致谢:感谢温州医学院生物医学工程研究院孟永春老师,温州医学院药学院药剂学赵应征老师在实验过程中提供的建议和帮助,同时感谢杜文楠、李杰、金蓉蓉等同学在实验操作过程中提供的帮助。

#### 4 参考文献

[1] Assis TD, Goncalves dST, Souza FE, et al. Impact of early malnourishment on the chronic inflammatory response and its implications for the effect of indomethacin on Wistar rats. *Br J Nutr*.2011; 106(6):1-7.

[2] Weigert G, Berisha F, Resch H, et al. Effect of unspecific inhibition of cyclooxygenase by indomethacin on retinal and choroidal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2008;49(3):1065-1070.

[3] Andley UP, Hebert JS, Morrison AR, et al. Modulation of lens epithelial cell proliferation by enhanced prostaglandin synthesis after UVB exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.1994;35(2):374-381.

[4] Wen J, Chen ZJ, Li WS, Yanke Yanjiu. 2006;24(2):129-131. 温俊,陈祖基,李文生.吡啶美辛玻璃体腔内注射的药代动力学研究[J].眼科研究,2006,24(2):129-131.

[5] Chen Y, Wang BH, Wu D. Zhongguo Yaoye.2007;16(14):25-27. 陈阳,王宝华,伍丹.聚丙烯酸树脂类辅料在制剂中的应用[J].中国药业,2007,16(14):25-27.

[6] Oth MP, Moes AJ. Sustained release solid dispersions of indomethacin with Eudragit RS and RL. *Int J Pharm*.1989;55:157-164.

[7] Puebla P,Pastoriza P,Barcia E, et al.PEG-derivative effectively modifies the characteristics of indomethacin-PLGA microspheres destined to intra-articular administration. *J Microencapsul*.2005; 22(7):793-808.

[8] Johnson OL,Jaworowicz W,Cleland JL,et al.The stabilization and encapsulation of human growth hormone into biodegradable microspheres. *Pharm Res*.1997;14(6):730-735.

[9] Sacchetti C,Artusi M,Santi P,et al.Caffeine microparticles for nasal administration obtained by spray drying. *Int J Pharm*.2002; 242 (1-2): 335-339.

[10] Layre AM,Gref R,Richard J,et al. Nanoencapsulation of a crystalline drug. *Int J Pharm*.2005;298(2):323-327.

[11] Chen QH,Zhang Q.Beijing:Renmin Weisheng Chubanshe.2008: 85-87. 陈庆华,张强.药物微囊化新技术及应用[M].北京:人民卫生出版社,2008:85-87.

[12] Al-Maaieh A,Flanagan DR.Salt and cosolvent effects on ionic drug loading into microspheres using an O/W method. *J Control Release*. 2001;70(1-2):169-181.

[13] Xian YF,Wang SJ,Zhao XX.Zhongguo Yiyuan Yaoxue Zazhi.2010; 30(6):473-475. 洗远芳,王娟娟,赵小星.释放介质对阿司匹林聚乳酸微球体外释放的影响[J].中国医院药学杂志,2010,30(6):473-475.

#### 来自本文课题的更多信息--

**基金声明:** 浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)资助项目(2010R413051), 课题名称: 吡啶美辛眼用缓释微球的制备; 浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(2009A138), 课题名称: 吡啶美辛缓释植入体防治增生性玻璃体视网膜病变的实验研究; 温州市科技局面上项目资助(Y20090014), 课题名称: 吡啶美辛缓释植入体的制备及对兔眼增生性玻璃体视网膜病变防治作用研究。

**作者贡献:** 第一、四、五作者进行实验设计, 实验实施为第一、二、三、四、五作者, 实验评估为第三作者, 资料收集为第二作者, 第一作者完成成文, 第四作者完成审核, 第一、五作者对文章负责。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**本文创新性:** 以“吡啶美辛, 聚乳酸-羟基乙酸共聚物, 聚丙烯酸树脂类, 微球, 乳化溶剂挥发法; indomethacin, PLGA, Eudragit RS, microspheres, solvent evaporation”为关键词检索 PubMed、CNKI、维普、万方、中国生物医学等数据库创立至 2011-06 文献, 检索到英文文献 210 篇, 中文文献 9 篇, 目前国内外制备的吡啶美辛微球多单独使用 Eudragit RS/RL 100 和聚乳酸-羟基乙酸共聚物两种载体材料。实验用 Eudragit RS/RL 100 和聚乳酸-羟基乙酸共聚物两种高分子聚合物作为载体材料, 利用两种高分子材料在体外释放的不同释放机制, 制备成的吡啶美辛微球包封率高, 体外释放时间长。