



缓释微球的制备方法

缓释微球是指药物溶解或分散在聚合物材料基质中形成的粒径尺寸大小分布在 5~250 μm 之间的球状实体,利用缓释微球开发新型的给药系统逐渐成为科学界及工业界关注的焦点,理想的缓释微球制剂的性质由活性物质、乳化技术以及聚合物材料三者共同决定。微球的制备关键在于不仅要保持药物原有的活性,还需要药物包封率高、微球粒径均一、制备工艺重复性好,因此在制备微球时,不仅要非常了解药物自身的理化性质,还要非常熟悉常用辅料的性质及乳化工艺技术。本文详细介绍了常见几种缓释微球的制备方法和对应的工艺设备。

1、缓释微球制剂的材料选择

目前微球制剂材料可大体分为两类:天然来源的聚合物和人工化学合成的聚合物。天然来源的聚合物价格低廉且来源广泛,可分为多糖和蛋白质类等,如葡聚糖、壳聚糖、海藻酸盐、淀粉、明胶、白蛋白等,天然来源的聚合物对纯化有着较高的要求,当作为微球辅料用于大批量生产时较难保持批次间严格的质量标准。常用的化学合成聚合物可分为聚酯、聚酸酐、聚磷腈、聚酰胺、聚磷酸酯等,其优点是可以通过人为控制聚合制备工艺,来保证药用辅料级别的质量,当作为载药微球的骨架材料时,聚合物材料还可以通过改变黏度及分子量等参数,灵活地控制载药微球的降解速度,以调节所包埋药物的释放速率。另外对聚合物材料或微球表面进行特异性修饰能使微球具有主动靶向性,精准定位到病灶区域或改变释放行为,因此化学合成的聚合物是微球研究及生产原料的主要来源。

2、微球的制备方法

微球的制备方法很多,常用的有乳化—溶剂挥发法、喷雾干燥法、相分离法、超临界流体沉积法和热熔挤出研磨法等,可根据药物的性质、制备微球的目的选择合适的方法。

2.1 乳化溶剂挥发法

使用 PLGA 作为载体制备微球,乳化—溶剂挥发方式是最常用的,乳化溶剂挥发法包括单乳法和复乳法,适用于亲脂性药物,用水包油(O/W)方法进行制备,具体方法①根据药物的物理性质选择相应的 PLGA 修饰的末端基团,②选择合适分子量大小的 PLGA,

③通过控制 PLGA 分子量，溶剂的浓度及第一相与第二相的比例及搅拌速率，控制制备的 PLGA 微球。

对于不溶于水或水溶性较差的药物适用单乳法，具体方法是药物溶解或混悬于高分子溶液当中，然后将得到的混合物分散在与其不相容的含有乳化剂的水相中，不断搅拌，使溶剂挥发，得到固体微球。对于难溶于有机溶剂的水溶性药物适用复乳法，具体的制备方法：

(1) 将药物溶解于水中；(2) 将 PLGA 溶于二氯甲烷等有机溶剂；(3) 将两者高速搅拌后得到初乳；(4) 将初乳置于外水相中，得到复乳（即 W/O/W 水包油包水乳浊液）。

制备的工艺和设备：法国 VMI 公司的实验室多功能均质乳化机 Turbotest 可以选配多种乳化搅拌工具，处理能力 200ml-20L，乳化速度范围 50-3300RPM；其中试和生产规模乳化设备的处理能力从 50L 到 1500L 可选。



2.2 喷雾干燥法

喷雾干燥法制备微球的过程是将液体原料喷雾到热干燥介质(空气、或者氮气)中，使其转变成干粉的过程，大体可分为三个步骤：①通过雾化器将原料雾化成小液滴；②在与干燥气体接触时将液滴干燥；③将干燥的颗粒从干燥介质中分离出来。过程中通过选择不同大小的喷嘴和调整实验条件可以制备不同形态和大小的微球。

喷雾干燥制备微球技术的优点：①可用于制备多种药物微球，特别是具有生物活性的蛋白和多肽类药物，在制备过程中，活性损失小；②制备过程中无外水相的药物损失，可达到很高的包封率。缺点：①制得的微球可能黏附在喷雾干燥器的内部，造成物料损失；②在制备过程中需要特别注意温度控制，干燥温度过高容易使微球变形、聚集、造成热敏感性药物失去活性，而干燥温度过低时溶剂残较多，对微球粒径的控制较差。

喷雾干燥法因操作比较简单、包封率高、制得微球粒径均匀、一步成球等特点，减少了人为操作的误差，简化了过程中的灭菌工艺，适合于工业上大规模的放大生产，在微球生产制备中的应用也越来越多。



制备的工艺和设备：英国 Labplant 公司的全自动实验室喷

北京嘉盛兴业科技有限公司

雾干燥机 SD-06AG 可以提供四种喷嘴 0.5、1.0、1.5、2.0mm，适合制备不同大小的微球，能获得 0.1-40 微米的球形粉末；独特设计的二级旋风系统可以捕获更小的微球，实时绘制实验过程的进口温度和出口温度曲线，防止样品因温度波动失去活性；全不锈钢设计，满足药物 GMP 的要求。

2.3 相分离法

相分离法也应用广泛，可以将不同特性的药物包埋进微球。在载药微球的制备中，应用较为广泛的是溶剂-非溶剂法，原理是在聚合物的有机溶液中加入第三组分来降低聚合物的溶解度，一个重要的特点是该工艺产生两个液相(相分离)。在搅拌下向聚合物-药物-溶剂体系中加入有机非溶剂，该有机非溶剂逐渐地萃取聚合物的溶剂，结果使聚合物进行相分离，形成非常软的载药液滴(可以用搅拌速率控制液滴粒径)，然后将该系统转移到另一种有机非溶剂中，使微球固化以得到最终的微球产品。

相分离法制备微球优点：①只需要标准常规设备并且易于分批次制备，不需要在设备上进行昂贵的投资；②对于亲水性药物成球性好。缺点：①制备过程中使用大量有机溶剂，最终产品中有机溶剂的去除比较困难；②相分离制备的微球容易聚集成团，大规模生产困难；③相比其他制备方法，微球在亲脂性的硬化剂中固化，疏水性可能更强，需要特别关注分散剂或者表面活性剂的地方开发；④无菌控制比较困难。

制备的工艺和设备：法国 VMI 公司的实验室多功能均质乳化机 Turbotest 选择合适的搅拌浆很容易完成相分离法的搅拌功能。



2.4 超临界流体沉积法

超临界流体法是将药物、聚合物和超临界流体溶液混合均匀后，通过调整温度和压力使整个体系处于饱和状态，再通过改变温度和压力等，降低整个体系的饱和度，从而使溶质从整个体系中析出，实现聚合物对药物的包裹，形成粒径均一的微球。超临界流体沉积法制备工艺条件温和，微球形成时间短、包封率高、有机溶剂残留量少，适合热敏性药物以及挥发性药物微球的制备。

2.5 热熔挤出研磨法



北京嘉盛兴业科技有限公司

热熔挤出研磨法是将药物同聚合物或其他辅料进行熔融混合，得到均匀分布原料药的 PLGA 条块状产品，再对此产品进行研磨，得到颗粒状微球，可通过控制熔融温度和研磨条件来调整微球药物分布状态和粒径大小。

热熔挤出技术制备微球的优点：①制备过程中不需要使用有机溶剂，不会带来有机溶剂的问题，安全无毒，质量优良；②产率高，连续性强，包封率接近 100%。缺点：①制备过程中有高温过程，对温度敏感的蛋白多肽类药物不能应用此方法；②活性药物成分(API)的质量控制更严格，需要在制备前预处理，其直接影响微球的理化性质甚至功效。

2.6 微流控技术

微流控技术制备微球的方法是通过微通道生产液滴，利用体积(如注射器泵)或压力(如压力容器)的驱动力将不相溶的连续相和分散相分别在各自的通道流动，气体或液体在通道的交汇处相遇，利用连续相对分散相进行挤压或剪切作用，促使界面不稳定而断裂，生成分散液滴。微通道可以制备的微球尺寸在 10 到 300 μm 之间，制作精良的微通道内部结构规整，能够保证液滴在每一条微通道内的微环境完全相同，在扩大生产规模时，只需要并行增加数量或者微反应器单元，所有的工艺控制参数均具有延续性。并且通过不同参数输入到预先设计的数学模型中，就可以实现对微球粒径的预测，从而快速实现释放行为的优化。

微流控技术制备微球的优点：①可控尺寸和形态：通过改变流速可以控制制备微球粒径，变异系数(CV)可以控制到小于 2%。由于每个颗粒以相同的方式单独形成，可以生成粒径均一的微球。②具有生产多乳剂的能力，在各相通道内通入多相互不相溶的溶液使其在微通道内依次剪切并乳化，一层一层包覆从而形成分散的多重乳液；③在放大过程中具有高度的重现性。大规模并行化可以大批量生产，同时保持固定的产品特性；④乳化、聚合和分析的过程容易结合；⑤系统是封闭的，因此可以消除空气/氧气对药物的降解，同时容易进行无菌生产。缺点：①清洗比较困难；②生产效率还有待提高，以满足工业化生产；③预测液滴直径的模型较少。

2.7 SPG 膜乳化法

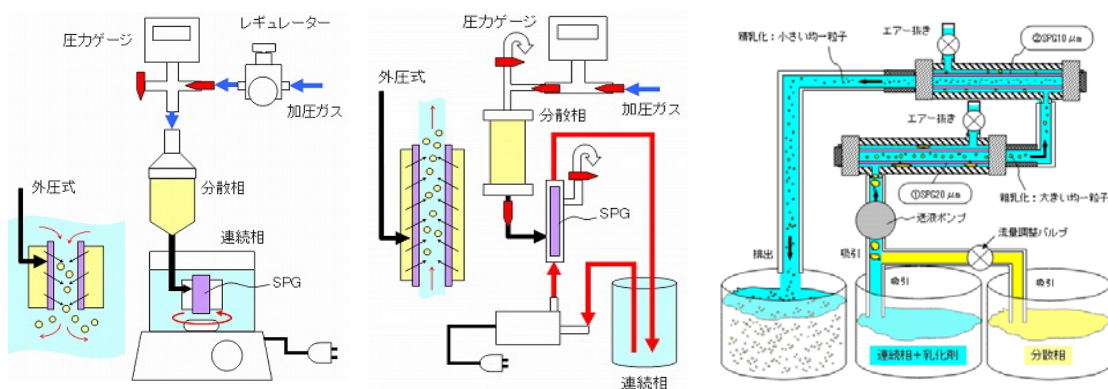
根据膜乳化制备过程的成乳原理，膜乳化技术主要可分为两大类型：直接(常规)膜乳化和快速膜乳化，两种膜乳化方法在制备粒径均一的乳液的过程各有优势，适用的乳液粒径控制范围不同。直接乳化是将分散相和连续相分别准备在不同的容器中，分散相穿过 SPG 膜利用表面张力产生均匀的乳化液，连续相要求轻微的流动，乳化液的粒子大小是 3-4 倍的

北京嘉盛兴业科技有限公司

SPG 膜的孔径；快速膜乳化器的工作原理是通过将常规乳化法制备粒径大于膜孔孔径的预乳液，随后利用外部压力将预乳液快速通过尺寸大小可选择的微孔膜，形成粒径均一的乳滴，一般重复操作 3-5 次后，即可得到粒径均一的乳液，乳化液的粒子大小一般小于 SPG 膜的孔径；SPG 膜乳液固化后即可得到粒径均一可控的载药微球。

膜乳化技术制备微球的优点：①微球尺寸均一可控，微球粒径取决于膜孔径，微球制剂批次间重复性好；②反应条件温和，可以用于对搅拌敏感的蛋白多肽类药物；③乳液稳定性好，制备过程中利用表面活性剂不易发生乳液团聚、破乳现象，表面活性剂用量少；④操作过程简便，易于工业规模扩大生产。缺点：①制备的微球粒径过于单一，会影响药物体内释放周期，并且有造成突然释放的危险，有待进一步研究；②目前还没有应用膜乳化技术生产的微球产品上市，主要制约因素在于生产设备中膜材质要符合多重要求：机械强度高、保持孔径大小保持稳定、易于清洗，不易堵塞。

制备的工艺和设备：日本 SPG 公司发明的膜乳化技术是时间上唯一能制备均一微球的方法，并且能选择不同孔径的膜，来获得不同大小的微球，对应的设备从微量样品到大规模生产，其中 MG-20 和 KH-125 是最常用的型号。



2.8 高压均质方法

为了实现在液体中长期混合一种或多种物质，高压均质机可将液体中分散的悬浮物质微粒化，样品在低速和高压的情况下到达均质阀门时，在各种力的作用下而使样品微粒化：压力的剧烈减小而引起雾化的水珠之间摩擦、高频扰动，最后以极高的速度冲击到碰撞环上，而产生撞击，其过程包含了空穴效应、碰撞效应和剪切效应等，达到细化和均质的作用，获得超细的微球和液滴。高压均质机可以使用单级均质阀门，适于单纯的分散预处理；也可以使用两级均质阀门，适于乳液样品和对粘度有要求的样品。

高压均质机常用于制备微米纳米乳剂、微粒、脂质体，一般是先利用搅拌剪切进行初乳制备，再经过高压均质得到较小粒径的制剂，其粒径大小一般会呈正态分布，高压均质机的可控参数有均质压力、循环次数(循环时间)和温度等，微粒大小和分布一般随着均质压力增加和循环次数增多明显下降，达到一定压力和循环次数后渐趋平衡，也有的乳液当均质压力和循环次数超过一定值后，粒径和分布反而增加，因而存在一个最佳的实验参数。

制备的工艺和设备：意大利 FBF 公司一直致力于高压均质机的研发和生产，其实验室型号 HomoLab 的最高均质压力可以达到 1800bar，处理能力为 20L/小时，最小处理量为 50ml 的样品，独有的强制进样技术特别适合高粘度样品的均质和制备特殊的微球；中试和生产型号有近百种供选择，以满足不同用户不同的应用需求。



3.微球制剂产品的质量控制

通常评价微球的指标有微球形态、粒径及其分布、载药量、包封率及其释放度，有时还包括有关物质和溶剂残留等项目。

3.1 形态

通过扫描电子显微镜或者透射电子显微镜观察微球的形态，如形状(圆形或类圆形)、表面形貌(光滑或粗糙)、骨架结构(多孔或实心)。微球形态与结构的不同对微球的载药量以及释放行为有显著影响。表面粗糙的微球易吸附药物结晶，往往会导致高突释。通过对微球形态进行观测，总结形态与处方工艺之间的关系，不但可以对微球的制备机理进行探索，还可以对释放行为进行优化。

3.2 粒径及分布

影响微球产品释放度的关键因素主要是粒径和粒径的分布。粒径测定方法有很多种，主要包括动态光散射法(DLS)、激光衍射法(LLD)、透射电镜(TEM)以及扫描电镜(SEM)、原子力学显微镜(AFM)等。其测量方法各有优缺点，DLS 法可准确测量的粒径范围较窄，LLD 法测量粒径范围为 1~1000 μm ，但其需要的样品量大，而 TEM、SEM 易受样品制备过程影响，AFM 则设备较复杂，综上所述，激光衍射法仍是最常用的测量粒径及粒径分布的方法。



3.3 载药量/包封率

载药量是指微球制剂中所含药物的质量分数,而包封率是指微球制剂中包封的药量占微球制剂中包封与未包封总药量的比值,二者是衡量制备工艺和成本的重要指标。其检测方法一般是先采用合适的有机溶剂将微球高分子材料骨架溶解,再根据药物的性质选择不同的方法将药物分离或提取出来,进行含量测定。

3.4 释放度

选择合适的高分子聚合物材料与工艺制备不同结构的载药微球,使活性成分按照预期的药代动力学模型释放。对于可生物降解材料,溶胀和溶蚀机制也是控制药物释放的主要因素。释放介质的组成、pH 值、离子强度、渗透压和温度等都会对释放速率产生影响。在载药微球的研发阶段,应确定好合适的体外释放条件,并根据体内释放条件建立体内、体外相关性。

3.5 高分子聚合物的玻璃化转变温度与晶型改变

在 高分子聚合物材料析出形成微球后,聚合物的玻璃化转变温度(T_g)会发生改变。当聚合物和药物或溶剂共同存在时,易产生共价键吸引力,使得聚合物的 T_g 降低。比较常用的 T_g 检测方法是差示热分析法和差示扫描量热法。高分子聚合物的晶型与结晶度的变化可以从侧面反映药物的释放速率和微球的降解速度。

3.6 有机溶剂残留

制备过程中引入的油相(有机溶剂)在固化的过程中会存在未能完全除去的问题,诸如丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷等的残留不仅影响微球储存的稳定性,还会在注射后引起人体的副作用,因此每个国家的药典都对微球的有机溶剂残留量有着严格的要求。不同的有机溶剂毒性不同,限度也有所不同,目前常规使用气相色谱法进行残留有机溶剂的检测。

另外,通过材料降解实验考察分子量,缓释微球的微生物检查等也是微球药物质量评价的指标。