

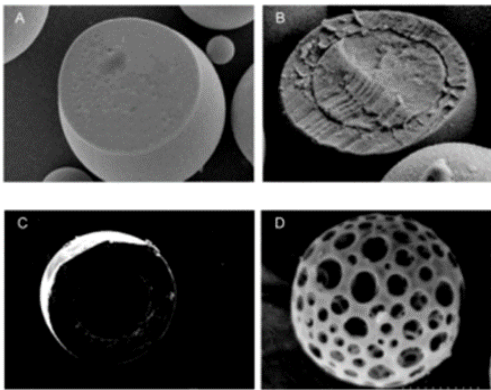
注射用微球制备及表征一体化解决方案

编辑:Jessie Date: 2023.4

微球的均一性控制的重要性

微球 (Microspheres) 是指将药物溶解或分散于天然或合成高分子材料中所形成的微小球体或类球体，粒径一般在1-250 μm 范围内，故名微球。微球将药物包埋或吸附在聚合物分子的表面，通过皮下或肌肉注射进入体内后，通过载体表面快速释放、药物扩散、聚合物的溶蚀降解等方式，实现药物的缓慢释放，可大大延长药物的半衰期。微球制剂是新型的给药系统，其粒径均一性非常重要，不仅影响产品批次间制备重复性，还会影响应用效果。因此，尺寸均一、可控的微球产品是医药制剂的关键核心。¹

微球的应用非常广泛，不同的应用需要不同性能的微球，很多高端应用都对微球的粒径大小和均一性都有极高的要求，注射用微球直径一般在20 μm 左右，以便于通过注射器进入人体，载药量为5%~18%，包封率大于95%；人血清白蛋白微球中，平均粒径为 $56\pm 16\mu\text{m}$ 等。均一的微球制剂的优势有：绿色环保、降低成本，利于规模放大、批次间重复性好，利于研究构效关系。

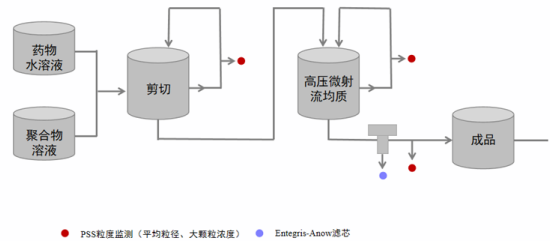


A: 实心微球; B: 双层微球; C: 中空微球; D: 多孔微球

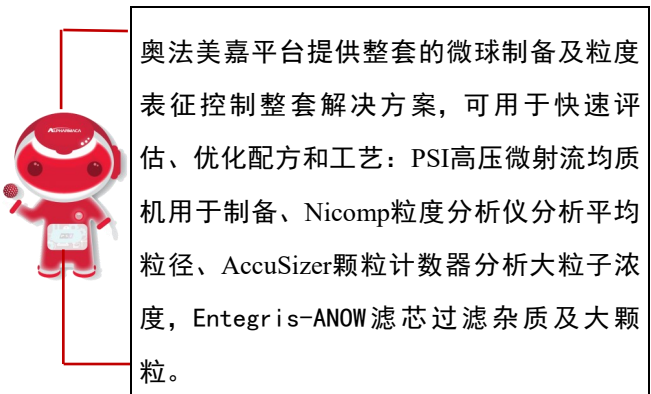
图一：各结构微球横截面电镜照片

微球制备工艺概述

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。此处，介绍一种微球的制备流程，见图二：制备药物水溶液和聚合物溶液，经过混合、剪切步骤形成混悬剂，再经微射流均质机均质得到较小粒径的制剂。均质后通过PSS的Nicomp粒度分析仪测试平均粒径、AccuSizer颗粒计数器测试颗粒浓度快速确认微球当前颗粒分布状态。均质后可通过滤芯过滤杂质以及较大粒径颗粒，从而使制剂颗粒粒径更加均一。



图二：注射用微球制备方法



奥法美嘉平台提供整套的微球制备及粒度表征控制整套解决方案，可用于快速评估、优化配方和工艺：PSI高压微射流均质机用于制备、Nicomp粒度分析仪分析平均粒径、AccuSizer颗粒计数器分析大粒子浓度，Entegris-ANOW滤芯过滤杂质及大颗粒。

微球粒度控制

高压微射流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步制备，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，高压微射流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。

高压微射流均质机

PSI-20高压微射流均质机（小试兼中试型）采用固定结构的均质腔，通过电液传动的增压器使物料在高压作用下以极大的速度流经交互容腔的微管通道，物料流在此过程中受到高剪切力、高碰撞力、空穴效应等物理作用，使得平均粒径降低、体系均一稳定，由此获得理想的均质、分散、去团聚的结果。

- 最高2069 bar的均质压力，最高处理量20L/h（PSI-20）
- 采用特殊设计Y型腔，去除尾端大颗粒效果佳，物料的混合更均一，处理效率高。
- 屏显界面，数据可溯源：支持数据导出设定压力及实时压力、监测点温度、实时流量、时间等。
- 配置K型热电偶：可用于实施监测料液温度。
- 低噪音：运行音量低于70分贝，工作环境友好型。



图三 PSI高压微射流均质机

平均粒径检测及zeta电位检测

粒径及粒径分布是影响微球制剂释放行为的关键因素。在微球粒径测试方法中，动态光散射技术采用密封测量的方式，不会破坏和干扰样品的原有状态，具有快速、便捷、可靠以及非侵入性等特点，在生物、化学和高分子材料等领域应用广泛^{2,3}。除了粒径分布，我们还需要关注微球的zeta电位检测。通过检测Zeta电位对微球稳定性进行评价，Zeta电位越高，体系更加稳定。

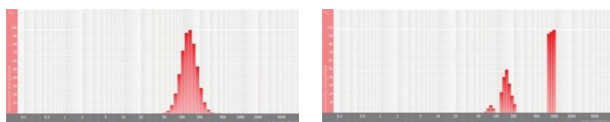
Nicomp纳米激光粒度仪系列

Nicomp系列纳米激光粒度仪采用动态光散射原理检测分析样品的粒度分布，基于多普勒电泳光散射原理检测ZETA电位。

- 粒径检测范围0.3nm-10 μ m，ZETA电位检测范围为 \pm 500mV
- 搭载Nicomp多峰算法，可以实时切换成**多峰分布观察各部分的粒径**。
- 高分辨率的纳米检测，Nicomp纳米激光粒度仪**对于小于10nm的粒子仍然现实较好的分辨率和准确度**。



图四 Nicomp N3000系列



图五 高斯粒径分布图

图六 Nicomp多峰粒径分布图

颗粒分布检测

微球制剂的生产质量难以控制，技术壁垒较高，其中粒径大小不一最为常见。动态光散射原理主要适用于一些亚微米级别样品样品的粒径分布测试，一般粒径超过 $5\mu\text{m}$ 后测试比较具有挑战。注射用微球直径一般要控制在 $20\text{--}50\mu\text{m}$ 左右，直径不能过小是为了防止微球大量被人体巨噬细胞吞噬，同时可以避免微球突破到皮下的毛细血管壁，进入毛细血管导致栓塞等严重并发症。同时微球直径也不能过大，如果微球过大，会影响通针性。对于此类微球，AccuSizer颗粒计数器不仅可以测试微米级别样品的粒径分布，更重要的是可对颗粒进行计数，可得到不同尺寸粒径颗粒的浓度。更容易捕捉到样品中少量的过大，过小颗粒，可以评价当前工艺的情况并做出相应的优化。⁴

AccuSizer颗粒计数器系列

AccuSizer系列在检测液体中颗粒数量的同时精确检测颗粒的粒度及粒度分布，通过搭配不同传感器、进样器，适配不同的样品的测试需求，能快速而准确地测量颗粒粒径以及颗粒数量/浓度。

- 检测范围为 $0.5\mu\text{m}\text{--}400\mu\text{m}$ （可将下限拓展 $0.15\mu\text{m}$ ）。
- $0.01\mu\text{m}$ 的超高分辨率，AccuSizer系列具有1024个数据通道，能反映复杂样品的细微差异，为研发及品控保驾护航。
- 灵敏度高达10PPT级别，即使只有微量的颗粒通过传感器，也可以精准检测出来。



图七 AccuSizer A7000系列

过滤

常规方法制备的微球大小参差不齐、粒度分布较宽，注射给药时易堵塞针头。为了解决这个难题，可以将制备好的载药微球经过一定尺寸的滤芯进行进行过滤筛分，以获得更多理想尺寸的载药微球，减少重复制备的次数以及原料药和辅料的浪费。

Entegris滤芯

Entegris-Anow是一家高分子微孔膜过滤企业，专业从事MCE、Nylon、PES、PVDF、PTFE等（膜孔径为 $0.03\mu\text{m}\sim 10\mu\text{m}$ ）微孔膜的研发及生产，具有二十多年服务与医药客户经验，并为全球生物制药、医疗器械、食品饮料、实验室分析、微电子及工业等领域的客户提供过滤、分离和净化解决方案。

Entegris与Anow的结合，引入Entegris质量管理体系，每一支滤芯都经过严格检查，此外，新建成的CTC验证中心，为全球客户提供专业的验证服务。



图八 Entegris 滤芯

参考资料:

- [1] 韦祎, 马光辉. 尺寸均一微球制剂的研究进展[J]. 化工学报, 2021, 72(12): 6176-6187.
- [2] 顾彩香, 李庆柱, 李磊等. 几种测量纳米粒子粒径方法的比较研究[J]. 机械设计, 2008, 25(5), 12-14.
- [3] 郭凤岐, 刘秋霞. 动态光散射中的多普勒效应[J]. 光散射学报, 1997, 9(2), 96-98.
- [4] 任翎, 陈钰, 马宏. 分散聚合制备功能性单分散水凝胶微球及粒径调控[J]. 生命科学仪器, 2020, 18(03): 66-71.



上海奥法美嘉科技有限公司

上海市 闵行区 浦江镇 浦江高科技园F区
新骏环路 588 号 23 幢 402 室

Customer Service
Tel: 400-829-3090
Email: info@Alpharmaca.com



官方公众号



官方服务号