



### 蛋白质微球介绍资料

作者: Alpharmaca 编辑: Jason Wu

#### 一、什么是蛋白质微球?

白蛋白是一种天然的可生物降解的高分子材料,作为药物载体受到广泛关注[1]。

白蛋白微球大多由人血清白蛋白(HSA)或牛血清白蛋白(BSA)制备[2]。由于药物性质的差异,所以制备白蛋白微球的方法也有很大的不同。常用的制备方法有1) 乳化固化法2) 溶剂挥发法3) 聚合物分散法4) 超声雾化法[3]。

①乳化固化法就是将药物溶解或混悬于白蛋白水溶液中,采用超声或搅拌的方法制成W/O溶液,然后加热固化或加入交联剂使白蛋白分子间交联的方法使乳剂固化,最终得到微球。

②溶剂挥发法是最常用的方法之一,简单的说,就是在制备微球的过程中将其中的分散相溶剂除去,从而制得微球的一种方法,可以成功的控制粒径在纳米范围内。

③聚合物分散法采用高分子聚合物(聚甲基丙烯酸甲酯PMMA)作为有机相,白蛋白水溶液作为水相,戊二醛作为交联剂。乳化微球经过固化,离心洗涤,干燥后制备得到适宜大小的微球。

④超声雾化法是制备白蛋白微球的新方法,是将白蛋白溶液或者药与白蛋白混合水溶液放在超声雾化器中,从而使白蛋白溶液变性,固化,雾滴变成微球。

白蛋白微球以其良好的可降解性和生物相容性被广泛用于抗肿瘤治疗,提高了微球对肿瘤细胞的杀伤能力。

#### 二、蛋白质微球的质量评价

##### 1. 微球的形态、粒径大小及其

白蛋白微球的粒径大小和表面特征已经成为微球能否达到靶向效果的关键因素,如粒径大小为0.5~0.7 $\mu\text{m}$ 的微球适合栓塞肝脏,粒径为12~44 $\mu\text{m}$ 的微球静脉注射后,大部分分布于肺。因此,有效的控制微球的粒径,既是优化白蛋白微球制备工艺的重点,也是评价微球质量的一个重要指标。

##### 2. 微球的稳定性

在微球制备过程中,不同的制备工艺对微球影响性重大,可能会导致白蛋白微球的变性、变质或产生聚集反应或者副反应,对人体危害较大。因此,考察微球稳定性对评价微球质量意义重大。影响微球稳定性的工艺如下:

稀释工艺(稀释剂的种类,浓度及稀释时间);

搅拌程度(搅拌速度,时间及搅拌设备);

存储条件(储存温度及储存时间)等。

#### 3. 载药微球的释放研究

载药微球在应用于患者时,为避免患者产生不良反应,应有效控制药物突释效应,使得药物平稳、缓慢释放。而药物的释放量是通过微球的粒度大小进行控制。

#### 三、白蛋白微球检测案例

白蛋白微球给药途径不同,其质量要求也各不相同,很难制定统一的质量标准。但对所制备的白蛋白微球的质量必须有最基本的评定。而微球粒径大小分布是研究其稳定性及释放效果等必不可少的检测项。

紫杉醇白蛋白结合性是常用一类药品,其不同浓度下,白蛋白结合方式有所不同,其粒度检测结果如图1所示。图1左右图分别为不同浓度下紫杉醇白蛋白粒度分布图。

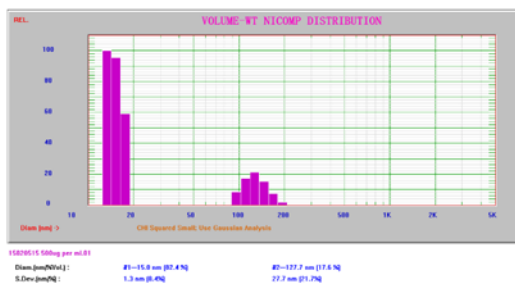
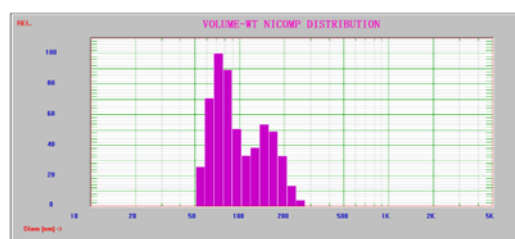


图1 不同浓度紫杉醇白蛋白Nicomp N3000测试结果



### 蛋白质微球介绍资料

作者: Alpharmaca 编辑: Jason Wu

poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) 微球是用于治疗帕金森的一种药物，采用水包油乳液/溶剂挥发法制备微球，考察了配方及工艺参数(聚合物浓度)对微球的影响。考察了有机溶剂、相体积比、有机溶剂蒸发速率对微球粒径、负载、形貌、释放及药物释放前后的稳定性等的影响[4]。不同浓度配方制备的微球形貌及粒度分布图结果如图3所示。

#### 参考文献

[1] Muvaffak Asli, Gurhan Ismet, Gunduz Ufuk, et al. Preparation and characterization of a biodegradable drug targeting system for anticancer drug delivery: microsphere-antibody conjugate[J]. Journal of drug targeting, 2005, 13(3):151~159

[2] Hetal Thakkar, Rakesh Kumar Sharma, Anil Kumar Mishra, et al. Albumin microspheres as carriers for the antiarthritic drug celecoxib[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2005, 6 (1) :65~73.

[3] 殷悦, 阎雪莹, 马艳南, 蔡丽杰. 白蛋白微球的制备方法及质量评价的研究进展[J]. 黑龙江医药, 2015, 28(01):43-46.

[4] E. D'Aurizio, C.F. van Nostrum, M.J. van Steenberg, P. et al. Preparation and characterization of poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres loaded with a labile antiparkinson prodrug[J]. International Journal of Pharmaceutics 409 (2011) 289-296.

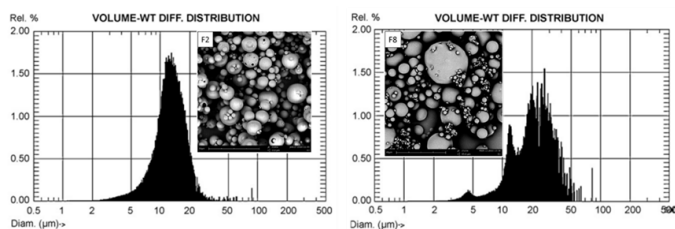


图3 不同PLGA/DCM 比例制备的LD-LA加载PLGA微球 SEM及AccuSizer 780 测试结果对比

Representative examples of size distribution results (volume-weight mean diameter) obtained by Accusizer measurements. Left: F2 formulation (PLGA in DCM 200 mg/mL in the o-ph). Right: F8 formulation (PLGA in DCM 800 mg/mL in the o-ph).

#### 粒度检测解决方案

美国PSS可以提供白蛋白微球粒度检测问题的最优化方案。

测试纳米及亚微米级别微球粒径分布的仪器型号有:

Nicomp 380 N3000 和 Z3000

测试亚微米及微米级别微球粒径分布的仪器型号有:

AccuSizer 780 A7000 AD