考察微球专用溶媒混悬效果的方法研究

李红美[1]，周海若[1]，苏日佳[2*]

（1. 珠海市丽珠微球科技有限公司，广东珠海 519090；2. 丽珠医药集团股份有限公司，广东珠海 519090）

摘要：为了考察微球在微球专用溶媒中的物理稳定性，基于多重光散射原理对溶媒的混悬效果进行测试。结果显示，在测试的 10 min 内，该法可以区分 2 种微球专用溶媒对同一种微球的混悬效果。混悬性能较好的溶媒与微球形成的混悬液的 Turbiscan 背散射曲线没有改变，提示该混悬液没有发生聚结、沉淀、絮凝或乳化。该研究提出了一种新的研究微球专用溶媒混悬效果（稳定性）的方法。与传统方法相比，该法能更直观地区分微球专用溶媒的混悬效果，且操作简单、便捷，在微球制剂的开发中具有一定参考价值。

关键词：混悬；微球专用溶媒；稳定性；多重光散射；测试方法

中图分类号：TQ460.6；R944.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2025)05-0653-06

引用：李红美，周海若，苏日佳．考察微球专用溶媒混悬效果的方法研究［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(5): 653-658.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.05.012

Study on the Method for Investigating the Suspension Effect of Microspheres in Specialized Solvents

LI Hongmei[1], ZHOU Hairuo[1], SU Rijia[2*]

(*1. Zhuhai Livzon Microsphere Technology Co., Ltd., Zhuhai 519090; 2. Livzon Pharmaceutical Group Inc., Zhuhai 519090*)

ABSTRACT: In order to investigate the physical stability of the microspheres in microsphere specialized solvents during the suspension process, a method for evaluating the suspension effect of the microsphere specialized solvent was conducted based on the principle of multiple light scattering. The results showed that within 10 min of testing, the suspension effects of two microsphere specialized solvents on the same kind of microspheres could be distinguished. The Turbiscan backscattering curves of the suspension formed by the solvent with good suspension performance and microspheres did not change, indicating that no aggregation, precipitation, flocculation or emulsification occurred in the suspension. This study proposed a new research method for investigating the suspension effect (stability) of microsphere specialized solvents. Compared with the traditional methods, this method could more intuitively distinguish the suspension effect of microsphere specialized solvents, and it was simple and convenient to operate, making it of certain reference value in the development of microsphere formulations.

Key Words: suspension; microsphere specialized solvent; stability; multiple light scattering; testing method

普通注射剂为了维持药物的有效治疗浓度，需要频繁注射给药，导致患者依从性下降。长效注射制剂能增大给药间隔、增强患者依从性，因而受到广泛研究。微球作为一种具有长效、缓释作用的剂型，已被越来越多地用于长效注射剂的研发。在大多数情况下，长效注射微球能够减少给药频率和不良反应并提高患者依从性，克服传统注射给药系统存在的问题[1—2]。

上市的长效注射微球制剂一般由微球粉末及其专用溶媒组合而成。因为此类微球粉末不溶于水，所

收稿日期：2024-07-28

作者简介：李红美（1984—），女，硕士，从事微球制剂的研究。

通信作者：苏日佳（1977—），男，高级工程师，从事复杂药物制剂的开发与应用。

E-mail：surijia@Livzon.cn

以在临床使用时需要用微球专用溶媒将微球粉末快速混悬，再注射到人体内。要使微球中的有效成分进入人体内发挥药效，与之相配的溶媒的作用不可忽视。微球专用溶媒的组分取决于给药途径和需满足的治疗要求。这些组分不仅会改变微球混悬体系的渗透压等性质，还影响着微球体系的混悬效果；而微球体系的混悬效果可直接影响药物进入人体后的疗效。能否在一定时间内维持稳定的混悬效果是微球制剂技术需要解决的重要问题之一。混悬效果的评估通常是筛选微球溶媒的一个关键点。但由于微球注射剂的剂量较小，不能像传统混悬剂那样评价悬浮效果，所以探索适合评价小容量体系中微球混悬稳定性的研究方法尤为必要。一般来说，混悬体系不稳定通常是由 2 种物理现象引起的：(1) 颗粒尺寸增大（聚结）或颗粒聚集（絮凝）；(2) 颗粒迁移（乳化或沉淀）[3]。颗粒的聚集或沉淀都不利于临床使用，因此为了更好地筛选微球专用溶媒的处方，在研发阶段需要采用更多的方法去分析溶媒中微球的悬浮效果。

评价溶媒混悬效果的方法通常涉及色散原理。在颗粒密集的悬浮液或乳剂中，光子在逃离介质并进入接收器前会经历多次散射 [3]。因此，基于多次散射理论的分析方法，在微球专用溶媒体系混悬性能的评价中具有重要的研究价值和应用潜力。静态多重光散射（static multiple light scattering，SMLS）法作为一种新型技术，可利用光的多次色散现象分析液体分散体中颗粒的活动轨迹，目前已被广泛应用于食品 [4—5]、制药 [6—7]、油墨 [8—9] 等领域。与经典方法相比，这种新技术可以评估微球专用溶媒的物理稳定性，避免稀释配方的操作。另一个重要的优点是能够比目视法更早地检测到体系不稳定的现象 [10]，因此被认为能预测产品的长期稳定性。

目前微球混悬效果的研究尚未得到充分重视。值得注意的是，对于微球专用溶媒混悬效果的评价涉及微球自身的物理性质、溶媒特性以及评价方法本身。本研究针对方法本身，通过检测样品的背散射图谱来研究微球混悬体系的稳定性，对比了不同微球专用溶媒与同一种微球在混悬过程中的稳定性，建立微球混悬效果的测试方法，以期为提高微球注射剂的质量安全提供参考。

1　仪器与试药

Turbiscan Tower 型稳定性分析仪（法国 Formulaction 公司）。

阿立哌唑微球（由珠海市丽珠微球科技有限公司研制 [11]，规格 400 mg，批次分别为 221214-1、221214-2、221214-3，记作微球 **1** ～ **3**）；羧甲纤维素钠（亚什兰化工有限公司）；甘露醇［罗盖特（中国）营养食品有限公司］；聚山梨酯 -80（南京威尔药业集团股份有限公司，规格 500 g）。

2　方法与结果

2.1　仪器基本原理

Turbiscan Tower 型稳定性分析仪基于多重光散射原理，通过检测光线经过圆柱形玻璃管中的分散体系后产生的透射光信号和背散射光信号（可反映颗粒体积和浓度的信息），快速测定混悬体系中颗粒的分层和沉淀速度，以此反映体系是否出现迁移和颗粒聚集现象 [10,12]。此外，该分析仪还能提供与不稳定过程类型相关的信息。例如，当样品出现沉淀时，可观察到样品底部的透射率随时间延长而减小；当样品发生乳化时，可观察到顶部透射率随时间的延长而减少。如果混悬体系不稳定的现象是因粒子聚集而发生的，则在样品的整体高度上都可以观察到背散射光信号随时间的延长而增加；如果透射光曲线的偏差在 ±2% 以内，则可以认为混悬体系中颗粒的粒径没有显著变化；而若偏差达到 ±10%，则表明颗粒在该混悬体系中不稳定 [10,12]。根据 MENGUAL 等 [3] 报道的原理，测量池底部背散射光信号的减小或增大分别与乳状液的分层或沉降有关；测量池中部的变化是颗粒尺寸增加引起的，没有区分絮凝、聚结或奥斯特瓦尔德熟化；而顶部背散射光信号的变化可能是不同原因造成的，如聚结、脱油或样品体积减少等 [13]。

2.2　混悬体系的配制

微球专用溶媒 **1**：在室温下称取羧甲纤维素钠（0.1 g）、甘露醇（4.5 g）和聚山梨酯 -80（0.1 g），置烧杯中，加水搅拌至完全溶解，定容至 100 mL，即得到专用溶媒 **1**。

微球专用溶媒 **2**：在室温下称取羧甲纤维素钠（0.5 g）、甘露醇（4.5 g）和聚山梨酯 -80（0.1 g），置

烧杯中，加水搅拌至完全溶解，定容至 100 mL，即得到专用溶媒 **2**。

混悬体系：精密称取微球（微球 **1**、**2** 或 **3**）400 mg，每种微球各 2 份，置 5 mL 西林瓶中，分别加入微球专用溶媒（上述微球专用溶媒 **1** 或 **2**）2 mL，充分混悬，即得混悬体系 **1** ～ **6**。

2.3 混悬性测试

将“**2.2**”项下制得的混悬体系 **1** ～ **6** 分别装入样品瓶中并盖好盖子，上下摇动 10 ～ 15 次，使样品混悬均匀。然后，将待分析的分散体系放入圆柱形玻璃测量池中，通过光学探头沿样品的高度进行垂直扫描。测试条件为：温度 25 ℃，时间 10 min，扫描次数 18 次，设备的电发光二极管作为脉冲近红外光源（880 nm），由 2 个同步光学传感器分别接收通过样品的透射光以及被反射的背散射光信号，透射光检测器接收通过样品透射出来的光强信号（与入射光夹角为 0°），背散射检测器接收被样品散射的光强信号（与入射光夹角为 135°）。每隔一段距离获取 1 个透射光和背散射光的光强数据。以单分散的球体和硅油作为标准颗粒模型测得标准光强，计算出待分析样品经扫描后得到的透射光和背散射光光强度相对于标准光强的百分比，并以样品高度绘制扫描线。这些扫描线构建出待分析样品在给定时间的指纹图谱。透射光用来分析澄清分散体，背散光用于分析不透明和高浓度的分散体。本研究使用的微球混悬体系是不透明的，因此仅使用背散射光图谱来评价体系的物理稳定性。

混悬体系 **1** 和 **2** 的检测结果如图 1、2 所示。背散射光参比图谱显示了微球混悬体系的背散射增量（ΔBS/%）与样品高度和稳定时间的关系。曲线两端因检测位置接近瓶口或瓶底而有一定的波动；曲线中部可以反映出微球专用溶媒 **1** 与微球 **1** 所形成的混悬液在 10 min 内背散射光的光强变化。由图 1 可见，曲线中部几乎没有观测到演化，这说明混悬体系 **1** 在 10 min 内的悬浮状态没有明显变化。而混悬体系 **2** 的背散射曲线大部分都处于波动状态，说明整个体系在被测的 10 min 内悬浮状态不稳定，发生了微球的聚集或沉淀，这种微球颗粒在微球专用溶媒中分布的变化导致测得的背散射光强度出现整体下降。综上所述，微球专用溶媒 **1** 对微球 **1** 的悬浮效果优于微球专用溶媒 **2**。

为进一步确证上述结论，对另外 2 批次微球进行同样的测试，所得的背散射光图谱如图 3 ～ 6 所示。对于不同批次的同种微球，由微球专用溶媒 **1** 配制的混悬体系的背散射曲线在大部分样品高度上的 ΔBS 接近于 0，这表明 10 min 内不同批次微球在微球专用溶媒 **1** 中没有发生位置及尺寸上的变化。而微球专用溶媒 **2** 与微球组成的混悬体系，在大部分样品高度上的 ΔBS 均略有下降（图 4、6），这与图 2 观察到的现象一致。因此，可以判定微球专用溶媒 **1** 对微球的混悬效果普遍优于微球专用溶媒 **2**。

3 讨论

随着微球制剂的不断发展，对微球各方面的研

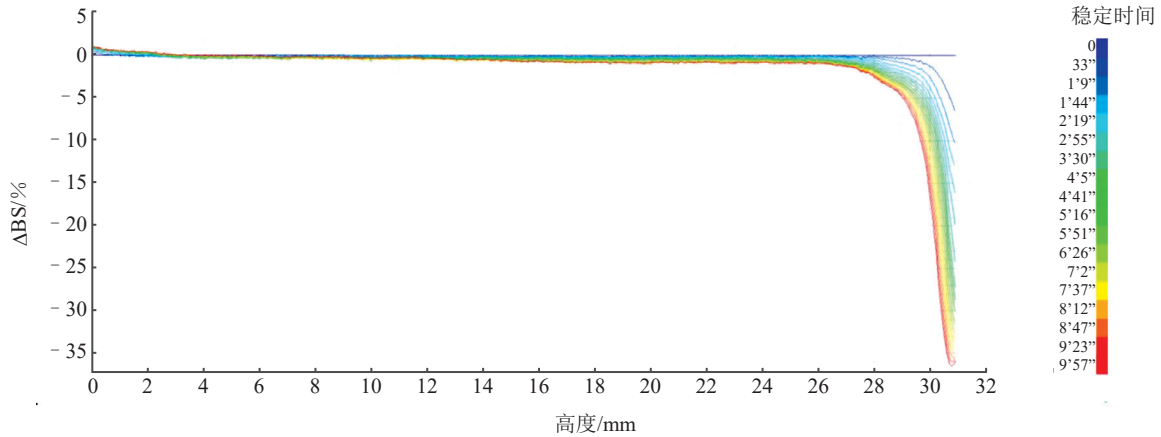


图 1 混悬体系 1 的背散射光参比图谱（微球 **1**+ 微球专用溶媒 **1**）

Fig.1 Backscatter Light Reference Spectra of Suspension System **1** (Microspheres **1**+Microsphere Specialized Solvent **1**)

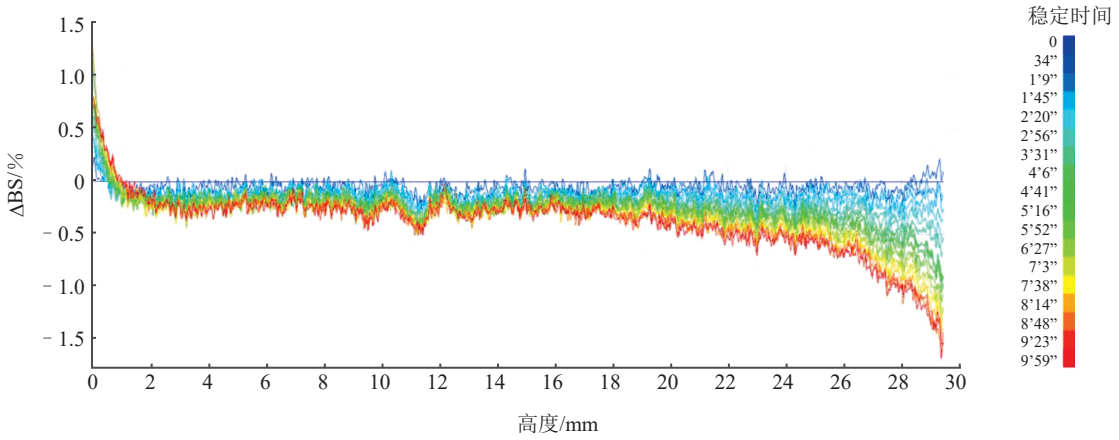


图 2　混悬体系 2 的背散射光参比图谱（微球 1+ 微球专用溶媒 2）

Fig.2　Backscatter Light Reference Spectra of Suspension System **2**(Microspheres **1**+Microsphere Specialized Solvent **2**)

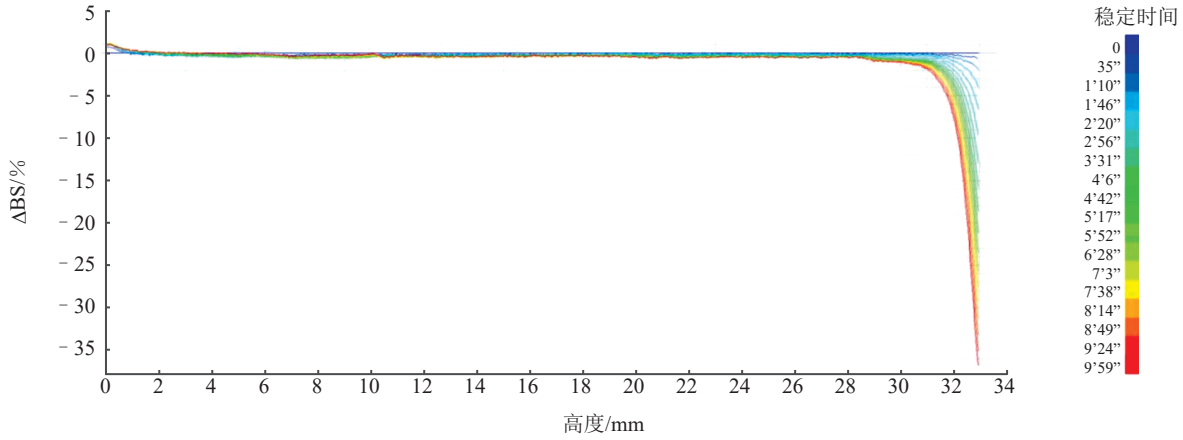


图 3　混悬体系 3 的背散射光参比图谱（微球 2+ 微球专用溶媒 1）

Fig.3　Backscatter Light Reference Spectra of Suspension System **3**(Microspheres **2**+Microsphere Specialized Solvent **1**)

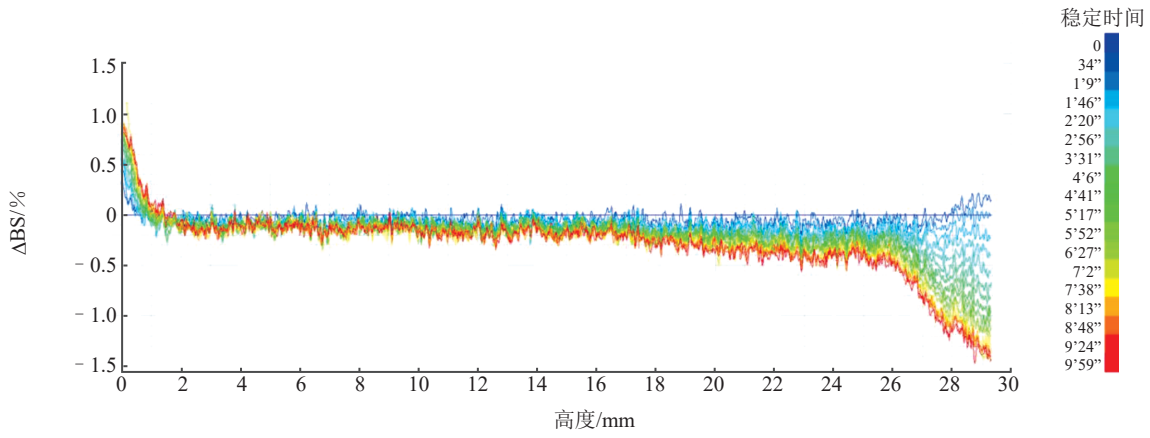


图 4　混悬体系 4 的背散射光参比图谱（微球 2+ 微球专用溶媒 2）

Fig.4　Backscatter Light Reference Spectra of Suspension System **4**(Microspheres **2**+Microsphere Specialized Solvent **2**)

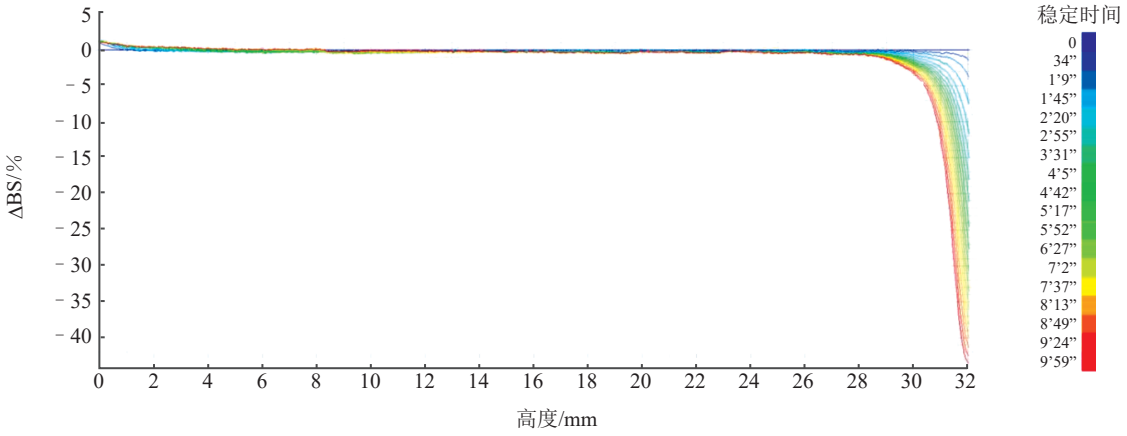


图 5 混悬体系 5 的背散射光参比图谱（微球 **3**+ 微球专用溶媒 **1**）

Fig.5 Backscatter Light Reference Spectra of Suspension System **5**(Microspheres **3**+Microsphere Specialized Solvent **1**)

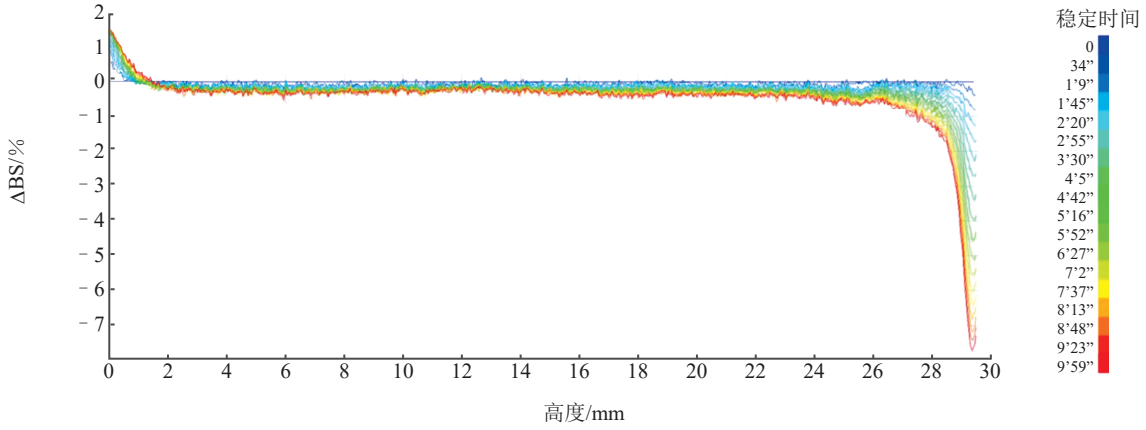


图 6 混悬体系 6 的背散射光参比图谱（微球 **3**+ 微球专用溶媒 **2**）

Fig.6 Backscatter Light Reference Spectra of Suspension System **6**(Microspheres **3**+Microsphere Specialized Solvent **2**)

究需求不断增多。当前，有关微球专用溶媒混悬效果评价方法的报道较少。本研究使用以多重光散射技术为原理的稳定性分析仪测试了不同微球专用溶媒对不同批次的同一种微球的混悬效果，以识别悬浮性更好专用溶媒的处方，从而改善药品的临床使用效果。试验中需要注意的是，在表征样品特性时，要尽可能平稳地移动样品，避免产生气泡，否则会使曲线发生偏移或波动，影响试验结果。微球专用溶媒 **1** 和 **2** 对同种微球的背散射光图谱有明显区别，表明该仪器能区分不同微球专用溶媒对微球混悬效果的差别。本研究提出了一种新的评价微球专用溶媒混悬效果的方法，与传统方法相比，能更加直观地区分微球的混悬效果，且操作简单、便捷，在微球制剂的开发中具有一定的参考价值。

参考文献：

[1] JI Y B, LEE S, JU H J, *et al*. Preparation and evaluation of injectable microsphere formulation for longer sustained release of donepezil [J]. *J Control Release,* 2023, **356**: 43-58.

[2] CHOI G W, LEE S, KANG D W, *et al*. Long-acting injectable donepezil microspheres: formulation development and evaluation [J]. *J Control Release*, 2023, **340**: 72-86.

[3] MENGUAL O, MEUNIER G, CAYRE I, *et al*. Characterisation of instability of concentrated dispersions by a new optical analyser: the TURBISCAN MA 1000 [J]. *Colloid Surface A*, 1999, **152**: 111-123.

[4] RAMEZANI M, FERRENTINO G, MOROZOVA K, *et al*. Multiple light scattering measurements for online monitoring of milk fermentation [J]. *Foods*, 2021, **10**(7): 1582.

[5] WANG Q, GUO Q, NIU W, *et al*. The pH-responsive phase separation of type-A gelatin and dextran characterized

with static multiple light scattering (S-MLS)[J]. *Food Hydrocoll*, 2022, **127**: 107503.

[6] YE J, LI R , CHENG J, *et al*. Comparative colloidal stability of commercial amphotericin nanoformulations using dynamic and static multiple light scattering techniques[J]. *Int J Nanomed*, 2022, **17**: 6047-6064.

[7] 严玉丽 , 谢 松. 用多重光散射技术判断柳氮磺吡啶口服混悬液的物理稳定性[J]. 上海医药 , 2020, **41**(3): 72-75.

[8] LIU J, DAI S, BAO X, *et al*. Investigation into the influence of droplet size on the stability of diesel emulsions based on multiple light scattering[J]. *J Mol Liq*, 2023, **390**: 123182.

[9] GE D, YANG X, CHEN Z, *et al*. Colloidal inks from bumpy colloidal nanoparticles for the assembly of ultrasmooth and uniform structural colors[J]. *Nanoscale*, 2017, **9**: 17357-17363.

[10] CELIA C, TRAPASSO E, COSCO D, *et al*. Turbiscan Lab® expert analysis of the stability of Ethosomes® and ultradeformable liposomes containing a bilayer fluidizing agent[J]. *Colloid Surface B*, 2009, **72**: 155-160.

[11] 陆文岐 , 陈 斌 , 孔祥生 , 等. 一种阿立哌唑缓释微球及其制备方法 : 中国 , 108498456A[P]. 2018-09-17.

[12] CAMPOS F F, CAMPMANY A C, DELGADO G R, *et al*. Development and characterization of a novel nystatin-loaded nanoemulsion for the buccal treatment of candidosis: ultrastructural effects and release studies[J]. *J Pharm Sci*, 2012, **101**(10): 3739-3752.

[13] MUNOZ J, PRIRTO-VARGAS P, GARCIA M C, *et al*. Effect of a change in the $CaCl_2$/pectin mass ratio on the particle size, rheology and physical stability of lemon essential oil/w emulgels[J]. *Foods*, 2023, **12**(6): 1137.

(上接第 583 页)

millions of COVID-19 vaccine doses[EB/OL]. (2021-04-02)[2024-11-26]. https://edition. cnn. com/2021/03/31/health/pfizer-vaccine-manufacturing/index. html.

[40] CHON C H, KIM J H, ON H S, *et al*. A microfluidic application for mass production of drug-loaded polymeric microspheres for a long-acting injectable with IVL-DrugFluidic®, a novel microfluidic microsphere manufacturing platform technology[J]. *OpenNano*, 2023, **12**: 100153.

[41] KIM M, KIM J H, KIM S, *et al*. New long-acting injectable microspheres prepared by IVL-DrugFluidic™ system: 1-month and 3-month *in vivo* drug delivery of leuprolide[J]. *Int J Pharm*, 2022, **622**: 121875.

[42] LIN H, LENG J, FAN P Q, *et al*. Scalable production of microscopic particles for biological delivery[J]. *Mater Adv*, 2023, **4**(14): 2885-2908.

[43] SHAH V M, NGUYEN D X, PATEL P, *et al*. Liposomes produced by microfluidics and extrusion: a comparison for scale-up purposes[J]. *Nanomedicine*, 2019, **18**: 146-156.

[44] MEHTA M, BUI TA, YANG X, *et al*. Lipid-based nanoparticles for drug/gene delivery: an overview of the production techniques and difficulties encountered in their industrial development[J]. *ACS Mater Au*, 2023, **3**(6): 600-619.

[45] SHAH S, DHAWAN V, HOLM R, *et al*. Liposomes: advancements and innovation in the manufacturing process[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2020, **154-155**: 102-122.