

学校编码: 10384

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

学号: 20051302559

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

膜乳化法制备单分散载药微粒

Monodisperse microspheres as drug release system prepared  
by Shirasu porous glass (SPG)

王衍戈

指导教师姓名: 张其清 教授/博导

侯振清 讲师

专业名称: 生物医学工程

论文提交日期: 2008年8月

论文答辩时间: 2008年9月

学位授予日期:

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2008年9月

---

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

---

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT.....	II
<b>第一章 绪论.....</b>	<b>1</b>
1.1 前言.....	1
1.2 缓释载药系统.....	2
1.3 微粒（球/囊）及纳米微球的制备方法.....	3
1.4 其他药物载体控释系统.....	10
1.5 可生物降解高分子材料.....	12
1.6 羟基喜树碱的理化性质和药理学性质.....	14
1.7 本课题的提出和研究内容.....	16
参考文献:.....	17
<b>第二章 SPG 膜乳化法制备聚乳酸空白微米颗粒及其形成和降解机理研究.....</b>	<b>22</b>
2.1 引言.....	22
2.2 实验部分.....	22
2.3 结果与讨论.....	25
2.4 本章结论.....	53
参考文献:.....	54
<b>第三章 SPG 膜乳化法制备载羟基喜树碱缓释微粒及其药物释放行为研究.....</b>	<b>56</b>
3.1 引言.....	56
3.2 实验部分.....	57
3.3 结果与讨论.....	59
3.4 本章结论.....	68
参考文献:.....	70
<b>第四章 全文总结和展望.....</b>	<b>72</b>
参考文献.....	77
硕士期间发表论文情况.....	79
<b>致 谢.....</b>	<b>80</b>

## Content

<b>Abstract in Chinese</b> .....	I
<b>Abstract in English</b> .....	II
<b>Chapter 1 Introduction</b> .....	错误！未定义书签。
1.1 Foreword.....	错误！未定义书签。
1.2 Sustained release drug delivery system .....	错误！未定义书签。
1.3 Preparation of microparticles(microspheres/capsules) & nanoparticles.....	3
1.4 Other drug delivery system.....	错误！未定义书签。
1.5 Biodegradable polymers .....	错误！未定义书签。
1.6 Physicochemical & pharmacological properties of HCPT.....	错误！未定义书签。
1.7 Objective and content of this dissertation.....	错误！未定义书签。
References.....	17
<b>Chapter 2 Preparation/formation and degradation of PLA microparticles by SPG</b> .....	错误！未定义书签。
2.1 Introduction.....	错误！未定义书签。
2.2 Experiments .....	错误！未定义书签。
2.3 Results and disscussion.....	错误！未定义书签。
2.4 Summary.....	错误！未定义书签。
References.....	错误！未定义书签。
<b>Chapter 3 Preparation and characterization of HCPT loaded microspheres</b> .....	错误！未定义书签。
3.1 Introduction.....	错误！未定义书签。
3.2 Experiments .....	错误！未定义书签。
3.3 Results and disscussion.....	59
3.4 Summary.....	68
References.....	错误！未定义书签。
<b>Chapter 4 Conclusions and Future Works</b> .....	错误！未定义书签。
References.....	错误！未定义书签。
Publications.....	79
<b>Acknowledgements</b> .....	80

## 摘 要

膜乳化法是将分散相在压力的作用下透过膜孔而在另一侧膜表面形成液滴，在流动连续相的冲刷下从膜表面剥离，从而形成粒径均一的乳液。用膜乳化法制备乳液具有操作简单、能耗小、易于控制液滴大小、乳液单分散性好、稳定性高等许多优点，可用于功能性单分散微球和微囊的制备。同时为弥补此法难以制备  $1\ \mu\text{m}$  以下的纳米颗粒的不足，本研究直接利用本实验室已有的研究成果，以透析法制备了纳米级的单分散性载药颗粒。

本论文以聚乳酸 (PLA) 为药物载体，使用微孔膜乳化器发展操作简单、粒径可控、易于规模化生产的微囊 (球) 的制备方法；以羟基喜树碱 (HCPT) 为模型药物，制备高载药量和包封率的缓释微球，并初步探索制备了植入型胶原膜。具体内容摘要如下：

(1) 采用膜乳化法制备了空白聚乳酸微囊 (球)，并考察了成球与成囊的条件，并通过改变膜孔径、乳化剂、乳化压力、溶剂挥发环境温度、分散相与连续相比比例等考察不同因素对所制备微囊 (球) 的影响，并对影响制备结果的各个因素进行了探讨，确定了控制粒径大小以及分布范围的具体条件和方法。

(2) 研究探讨了膜乳化法形成 PLA 微球导致粒径分布分散的原因。利用扫描电镜、Zeta 电位粒度分析仪等对微粒形成过程中其表面形态、粒径变化情况进行检测分析结果表明，同批次产物中较大颗粒的出现，主要是初乳中乳滴之间的融合导致。

(3) 膜乳化法制备了载羟基喜树碱 (HCPT) 微球。表征了微球的表面形貌、粒径分布等，对微球的载药量、包封率等进行试验结果表明，本法制备的微粒圆整均一，粒径分布窄，粒径范围在  $1\ \mu\text{m}\sim 10\ \mu\text{m}$  之间，载药量、包封率较高。透析法制备了载药纳米颗粒，本法制备的纳米颗粒，表面圆整，粒径分布均匀，粒径范围在  $300\ \text{nm}\sim 1\ \mu\text{m}$  之间。

(4) 初步考察了膜剂的制备方法。以胶原混合载药微粒烘干制备膜剂，考察其吸湿性以及体外释药特点结果表明，胶原膜具有一定的缓释效应。

**关键词：**药物释放系统；膜乳化法；羟基喜树碱

## Abstract

By employing Shirasu Porous Glass (SPG) emulsification technique, uniform polymer microspheres can be obtained. Disperse phase are permeated the holes through the SPG membrane by the press to form globelets and then rushed away by the continue phase. SPG emulsification is a simple and manageable technique. This way also has advantages such as lower wasted power, excellent homogenization and good stability and so on. So it can be used to prepare functional homogenized microspheres or microcapsules. Meanwhile, hard to manufacture nano-particles with diameter less than 1  $\mu\text{m}$  is the disadvantage. So we use the dialysis to prepare homogenized nano-particles carrying drug based on the former research of this laboratory.

In this work, a simple, manageable and easy to apply in industrial production way to produce microcapsules & microspheres was developed by using SPG. Further more, sustained release HCPT-loaded microspheres possessing high loading capacity and encapsulation efficiency were prepared. The collagen membrane was tentatively prepared for an expectation of implantable preparation. The main contents and results of the thesis are outlined as follows:

(1) Microparticles without HCPT prepared by SPG emulsification: Different conditions such as diameter of SPG holes, variety of emulsifier,  $\text{N}_2$  pressure, temperature for volatilization, ratio of disperse phase and continue phase etc were studied on the results of preparation. The theory that different factors cause diverse result was discussed and the conditions and methods to control the particle size and distribution were affirmed.

(2) Study on the process to form PLA micro-particles and the mechanism lead to size dispersed: By employing the SEM and Nano-zs, the figure change and size variety were observed to analysis the process to form particles. The result indicates that the different size especially the bigger ones were shaped by the droplets mergence.

(3) Preparation of HCPT-loaded microspheres by SPG: the shape and size

distribution were viewed and drug content and drug encapsulation were tested. The result shows that microspheres produced in this way have a character of spherical shape, homogeneous size distribution (between 1  $\mu\text{m}$ ~10  $\mu\text{m}$ ) and high drug content & drug encapsulation. HCPT-loaded nanoparticles were prepared by dialysis. Nanoparticles made in this way also had a homogeneous spherical shape while size distribution was between 300 nm~1  $\mu\text{m}$ .

(4) The membrane loading with HCPT microspheres was prepared and investigated primarily. Membrane was gained by blending the microspheres and collagen. The drug release characterization indicates that collagen membrane can delay the drug release to a certain extent.

**Key words:** Drug release system; SPG emulsification; HCPT



## 第一章 绪论

### 1.1 前言

缓释与控释制剂可使药物按一定的规律缓慢或恒速地释放，药物在体内较长时间保持有效药物浓度，从而减少药物剂量，提高药效，延长药物作用时间和减少药物不良反应。缓控释制剂是第三代药物制剂，是近年来研究比较多的领域。缓控释新技术之所以迫切寻求发展，其动力来自于以下三个方面<sup>[1]</sup>：

(1) 对于患者而言，药物释放新技术可以增加药物的疗效、减低不良反应、增加患者的顺应性和使用的舒适程度，特别是对于老人和儿童、需要长期接受治疗的患者，可以极大的提高患者的生活质量。

(2) 对于政府机构而言，药物释放新技术可以通过提高药物的顺应性和治疗方便程度，降低患者就医和需要专业服务的次数，降低社会医疗资源的占用，减轻政府医疗费用支出的压力。

(3) 对于制药企业，越来越多的新化学结构从研发之初就面临的生物利用度低、给药方式困难等问题，需要缓释技术的帮助才能为市场接受。另一方面，新的药物释放技术可以充分挖掘产品的潜力，给患者带来更多的选择，从而增加企业的效益。

《中国药典》规定：缓释制剂指药物在规定的溶剂中，按要求缓慢地非恒速释放，且每日用药次数与相应普通制剂比较至少减少一次或用药间隔有所延长的制剂。控释制剂是指药物在规定溶剂中，按要求缓慢地恒速或接近恒速释放，其每日用药次数与相应普通制剂比较至少减少一次或用药间隔时间有所延长的制剂。缓释制剂药物释放主要是一级速率过程，药物释放可持续数天至数月，口服药物持续时间根据其在消化道的滞留时间，一般以小时计。控释制剂能使药物在预定的时间内自动以预定速度释放，使血药浓度长时间恒定的维持在有效浓度范围内。

## 1.2 缓释载药系统

### 1.2.1 微粒药物载体控释系统

#### 1.2.1.1 纳米粒:

纳米技术是 21 世纪战略技术的制高点,在药物传输系统领域一般将纳米粒的尺寸界定在 1~1 000 nm。纳米粒属固态胶体粒子,由高分子物质组成,具有良好的生物可接受性并能延长药物的循环时间,减少给药频率。可作为理想的静脉注射的药物载体。

(1) 纳米球(囊): 纳米球(囊) 主要由聚乳酸、聚丙交酯-乙交酯、壳聚糖和明胶等生物降解高分子材料制备<sup>[2]</sup>。制备方法有乳化聚合法,天然高分子法,液中干燥法和自动乳化溶剂扩散法等。

(2) 固体脂质纳米粒: 固体脂质纳米粒是由多种类脂材料如脂肪酸、脂肪醇及磷脂等形成的固体颗粒,其性质稳定,制备较简便,具有一定缓释作用。

(3) 毫微粒活性炭: 活性炭具有很强的吸附功能,普通市售活性炭仅用作脱色,吸附热原与除味等。以微粒球磨机为粉碎器械,可加工制备粒径达 100 nm 的纳米炭微粒,具有优越的淋巴趋向性。目前,研究的比较成熟的剂型有活性炭吸附丝裂霉素 C、活性炭吸附博莱霉素、活性炭吸附甲氨蝶呤和活性炭吸附 5-氟脲嘧啶等。

#### 1.2.1.2 微囊(球):

目前,药物微囊化研究的进展很快,在缓控释制剂领域中被广泛应用。用喷雾干燥法制备水溶性药物扑热息痛的控释聚合物微囊,得到的微囊的可压性远远大于相应的扑热息痛物理混合物。而且虽然粉末不能减慢药物的释放,微囊压得片却可在聚合物含量很少时显示出良好的控释性,并且刺激性低。

微型包囊的制备过程通称微型包囊术(microencapsulation),简称微囊化,系利用天然的或合成的高分子材料(统称为囊材)作为囊膜壁壳,将固态药物或液态药物(统称为囊芯物)包裹而成药库型微型胶囊,简称微囊(microcapsule)。也可使药物溶解和(或)分散在高分子材料基质中,形成基质型微小球状实体的固体骨架物,称微球(microsphere)。微囊和微球的粒径属微米级。

#### 1.2.1.3 乳剂:

利用乳化技术制成普通乳与复乳,可作为缓释给药系统。

#### 1.2.1.4 干粉吸入剂:

将透明质酸和胰岛素共同喷雾干燥制备适宜肺部吸入的微球干粉吸入剂(平均粒径为  $1\sim 4\mu\text{m}$ ),通过对雄性比格犬肺部给药后,胰岛素水平和相应的血糖水平检测显示含 10% 透明质酸的胰岛素干粉吸入剂比单一的胰岛素干粉吸入剂体内平均保留时间和半衰期均延长。研究结果表明,复合透明质酸的胰岛素干粉吸入剂肺部给药系统达到缓释作用是有一定前景的。

#### 1.2.1.5 长循环免疫脂质体:

脂质体表面经适当修饰后,可避免单核巨嗜细胞的吞噬,延长在体内循环系统的时间,若再给此脂质体接上某种抗体,具有对靶细胞分子水平上的识别能力,可提高脂质体的靶向性。

### 1.2.2 微粒载药系统的作用特点

(1) 控制药物的释放速度以达到长效缓释目的 药物包封在微球内后,具有明显的控制释放及延长药物疗效的作用。

(2) 增加药物的靶向性 微球的被动靶向作用体现在粒径上。肺靶向卡铂明胶微球对肺肿瘤小鼠抑瘤结果表明,微球对肿瘤有明显的抑制作用,且用药量较常规粉针剂减少一半时,仍有较理想的抑制肺肿瘤效果。进一步的研究发现,连接有配基、抗体、酶的微球可主动地到达受体、抗原、酶底物等所在的靶部位,形成主动靶向微球。

(3) 减少药物刺激,降低毒副作用,提高疗效 由于在制备中可以通过控制微球的粒径而使药物具有靶向性,并使药物在靶区周围很快达到所需的药物浓度,从而降低用药剂量,减少药物对人体正常组织的毒副作用。

(4) 提高药物的稳定性 一些疫苗、蛋白类药物在微球制剂的制备过程、贮存和释放过程中,某些不利条件常导致蛋白质失活。因此提高蛋白质的稳定性十分重要。

(5) 提高疫苗免疫效果 破伤风类毒素聚乳酸微球能有效地控制疫苗释放,是目前研究的主要方向<sup>[3]</sup>。

## 1.3 微粒(球/囊)及纳米微球的制备方法

在微米级微粒和纳米微粒的制备方法中,其制备原理重复相似之处,因此将

两种微粒的制备方法一起做一综述。

### 1.3.1 溶剂挥发技术<sup>[4]</sup>

溶剂挥发技术又称溶剂挥发与抽提技术、液中干燥法、溶剂挥发法、乳化-溶剂挥发法。传统的油/水(o/w) 单乳制备方法是首先将高分子溶于一种不溶于水的挥发性溶剂中(例如二氯甲烷), 将药物加入到聚合物溶液中配制成溶液或药物粒子的分散体系, 再在适当的温度和搅拌条件下加入连续水相中产生 o/w 的乳液。将乳液在常压下自由挥发或用真空抽提的方法使溶剂挥发, 在这个过程中小液滴表面聚合物逐渐固化。固化的粒子可以通过洗涤、过滤和离心等方法得到粉状产品。微球的制备过程中搅拌速度、聚合物的物化性质, 聚合物的相对分子质量大小, 形成的溶液中粘度大小, 药物的物化特性, 药物/ 聚合物比值, 溶剂类型水相粘度及连续相/分散相比值<sup>[5]</sup>等对粒子表面形态和药物释放将产生不同的影响。

按制备时乳状液的类型, 本制备法可分为 o/w ,o/o ,w/o/w 三种类型。

#### 1.3.1.1 o/w 型乳状液

外相多用水溶液, 内相溶剂可选用二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯等或几种溶剂混合。所用乳化剂多为高分子物质如聚乙烯醇(PVA)、明胶(gelatin)、羧甲基纤维素(CMC)、羟丙甲基纤维素(HPMC) 的胶体溶液, 或表面活性剂如普朗尼克(Pluronic)、吐温(Tween) 等溶液。其中 PVA 的成球效果较好, PVA 与 CMC 合用可以达到最佳效果, 制得的乳剂可在冰浴、室温或升高温度、常压或减压下挥去溶剂, 该法较适用于脂溶性药物的包封, 水溶性药物在溶剂挥发过程中, 向外水相泄露殆尽, 导致包封率很低。

#### 1.3.1.2 o/o 型乳状液

o/o 乳化-溶剂挥发法是专为水溶性药物设计的, 外相多用油类物质如硅油、矿物油、蓖麻油等, 而内相溶剂采用的是与外相不相混溶的溶剂如乙腈等。本法制备时常需适当加热才能除去溶剂, 并且干燥时间一般较长。固化后的微球由于外表面沾有油, 必须用有机溶剂如环己烷等洗涤干净。水溶性药物与 PLA 相容性不好, 形成的微球中药物多以结晶形式存在, 微球表面出现裂隙等不规则形状<sup>[5]</sup>。

### 1.3.1.3 w/o/w

由于 o/o 乳化-溶剂挥发法存在的问题,仍有不少学者从 o/w 型乳化-溶剂挥发法出发寻求水溶性药物的包封方式,尤其是蛋白及多肽类药物。复乳制备时先将药物溶解于内水相,加入有机相中超声乳化使形成 w/o 初乳,再将此初乳加入外水相中,形成 w/o/w 乳剂,中间层中有机溶剂挥发完后,便可以形成固化的微球体。w/o/w 法已广泛应用于水溶性药物的包载<sup>[7~10]</sup>。

### 1.3.2 喷雾干燥法

喷雾成囊为一步成囊,已成功地用于白蛋白微球的制备,方法简便快捷,是微球制备工业化最有希望的途径之一,药物几乎全部包裹于微球中。本法影响因素包括混合液的粘度、均匀性、药物与材料的浓度,喷雾速率、喷雾方法、热气流温度等。

### 1.3.3 相分离法

药物以固体或乳滴形式分散于 PLA/PLGA 的溶液中,为凝聚核,往该溶液中加入凝聚剂,使 PLA/PLGA 溶解度降低而析出,沉积于凝聚核表面,搅拌下使沉积-溶解-沉积过程不断进行,以形成良好的球形,用该法制备微球,主要存在的问题是需用大量的有机溶剂<sup>[11~13]</sup>。

### 1.3.4 纳米沉积技术

纳米沉积技术又称自乳化/溶剂分散技术,实际上是一种改进的溶剂挥发法,但由于其成球机理不同和其在纳米微粒制备过程中的广泛应用,这种方法已经完全独立发展为一种纳米微粒制备技术。典型的一种方法就是采用水溶性溶剂(例如丙酮、乙氧)与一种非水溶性溶剂(例如二氯甲烷)相混合,一同作为油相,将药物溶于其中,由于水溶性溶剂进入水中后自发性分散,迅速穿透油/水界面,降低界面张力,使液滴不断变小,在水中不能溶解的聚合物向界面迁移、沉积并固化,最终形成纳米级粒子。这种技术的优点是重复性好,药物包载量大,粒径均匀。试验过程中油相里水溶性溶剂的比例对于粒子大小的影响最为显著,水溶性溶剂的比例越高,制得的粒子粒径越小,这主要是因为水溶性溶剂促进聚合物的分散,容易形成较小的粒子<sup>[14]</sup>。

### 1.3.5 聚合法

聚合法是通过将单体溶于含有乳化剂而无引发剂的水相中,在剧烈的搅拌下

形成小液滴，再加入引发剂或通过高能辐射在水相中引发聚合，形成微球<sup>[15]</sup>。由于聚合法的聚合机理遵循阴离子反应机理，反应需要阴离子引发剂引发聚合反应，例如： $\text{OH}^-$ ， $\text{CH}_3\text{O}^-$ 和 $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ，因此聚合产生的分子量不会很高，这样会使粒子在体内很快降解。为了避免这种情况，获得高分子量和稳定的产物微球，反应要在酸性环境下进行，并需要加入一定的稳定剂和表面活性剂，反应一般持续3h~5h以上，以保证产品的分子量达到要求。

### 1.3.6 盐析法

上述的几种方法都在制备过程中引入了有机溶剂和聚合物单体，这些物质都对人体有一定毒性，FDA对于注射用胶状体系中有毒有害物质有严格的限制标准。为了尽量避免这些问题，有人通过在溶液中加入盐类或其他非溶剂，改变溶液的电荷和离子强度等因素，使聚合物凝聚来制备微球<sup>[16]</sup>。这种方法的优点在于整个过程中没有引入有害的有机溶剂和聚合物单体，不必考虑其安全性。

### 1.3.7 嵌段共聚物制备纳米胶束

这种方法是将亲水性聚合物与疏水性聚合物嵌段聚合，得到包含亲水部分和疏水部分的两性产物，再将这类聚合物在溶液中通过自组装过程形成胶束粒子。聚合物的疏水部分聚集在胶束的内核，通过化学或物理的作用将药物包裹其中，而亲水部分则聚集在胶束外表面形成栅栏状结构以保持胶束的稳定，在栅栏结构包围中的核结构可作为不同药物包裹的“容器”<sup>[17~20]</sup>。

### 1.3.8 单分散聚合物微球及其制备方法

对药物传递系统(Drug Delivery System, 简称 DDS)来说，单分散小粒径载体要优于多分散大粒径载体。一方面由于通过某一器官的载体颗粒大小受到一定的限制，载体颗粒的大小决定其在体内的分布；另一方面载体与生物细胞的反应受粒径的影响很大。而小粒径载体可将注射部位的潜在刺激减小到最低程度。另外，如果应用单分散载体药物的释放动力特性能够得到有效控制从而可以更容易地构造较复杂的释放系统。因此制备小粒径单分散多孔微囊膜具有重要学术意义和实用价值。

自1955年Vanderhoff和Brodford公布他们制备高度均一粒径的聚苯乙烯微球的方法<sup>[21]</sup>以来，单分散聚合物微球的制备已成为高分子科学研究的一个新领域。粒径单分散聚合物微球因为具有比表面积大、吸附性强，以及表面反应能力

高等特性，可以作为功能高分子材料，在标准计量、生物化学、免疫医学、分析化学、化学工业、微电子领域以及某些高新技术领域有着广泛的应用<sup>[22-27]</sup>。

### 1.3.8.1 单分散聚合物微球的特性

(1) 小的粒径和体积：一般情况下高分子的分子量高于 10 kDa，即使聚合物微球仅由一个高分子链构成，其粒径也不小于 5 nm。一个直径 30 nm 的聚合物颗粒至少含有 1000 个分子量 10kDa 的高分子。由于凝胶微球体积变化的驰豫时间与微球直径的平方成正比，小粒径高分子微球可以对外界环境有敏锐的反应，所以可以作为高反应率的微型反应器<sup>[28]</sup>。

(2) 比表面积大：在假定微球表面完全光滑的情况下，1 g 直径为 0.1  $\mu\text{m}$  的微球表面积可以达到 60  $\text{m}^2$ 。实际上微球的表面不是完全光滑的，实际表面积远远大于其计算值。大的比表面积可以大大增加吸附，脱附，及化学反应的位点，使微球具有更高的反应性能。

(3) 均一性：单分散聚合物微球的均一粒径使其在应用中，具有很高的灵敏性，稳定性和可重复性等优点。例如用于药物释放，可以获得稳定的释放速度，同时由于释放模型固定，可以很方便的研究微球上的药物释放方程。

(4) 多样性：聚合物微球可以通过物理方法或者化学方法制备。通过不同的方法可以制得不同粒径、表面性质、组成、表面结构和形态的微球。

### 1.3.8.2 单分散聚合物微球的制备方法

常规物理方法包括如前所述的乳化-溶剂挥发、相分离、喷雾干燥等，采用普通物理方法所得到的微球一般分散较宽难以达到单分散的要求。

(1) 化学方法：与物理方法相比化学方法制备的微球具有更好的多样性，通过不同的化学方法和单体可以制备多种多样的聚合物微球，包括悬浮聚合法、乳液聚合法、分散聚合法、沉淀聚合法等，这些方法多具有条件难以掌控，分散性差等。

(2) 膜乳化法：在药物载体、酶固定载体、色谱柱填料、电子摄影调色剂颗粒以及标定标准颗粒等医药、生物和工业界的许多领域，对单分散微球和微囊有着大量而迫切的需求。要得到单分散微球或微囊的先决条件是要制备出大小均一的乳液液滴。虽然制备乳液的传统手段很多，如机械搅拌、胶体磨、转子定子系统和高压均质器等，但要制得单分散性良好的稳定乳液却不容易。膜乳化技术，

被认为是一种制备单分散性乳液的简单有效方法。在这里主要介绍一下膜乳化法制备单分散性聚合物微球。

(3) 透析法: 先将聚合物溶解于适当的有机溶剂中, 然后加入聚合物的不良溶剂, 随着聚合物的溶解度降低, 分离出高浓度聚合物相, 溶剂可在减压条件下除去。透析法属于去溶剂化法的一种, 此法操作简单, 近年来采用透析法制备聚合物微球。

### 1.3.8.3 膜乳化法的原理

膜乳化的原理是待分散相在压力的作用下透过孔径均一的微孔膜的膜孔而在另一侧膜表面形成液滴, 在沿膜表面流动连续相的冲刷作用下, 当液滴的直径达到某一临界值时从膜表面剥离, 从而形成粒径均一的乳液。用膜乳化法制备乳液具有操作简单、能耗小、易于控制液滴大小、乳液单分散性好、稳定性高, 以及可制备 w/o/w 和 o/w/o 复合型乳液等许多优点。

因此, 膜乳化法被认为是获得高质量单分散稳定乳液的有效方法, 可用于功能性单分散微球和微囊的制备<sup>[29~30]</sup>。

影响膜乳化过程的参数主要包括膜微孔孔径和分布、膜的孔隙率、膜表面类型、乳化剂类型及含量、分散相流量、连续相速度和操作压差等。在膜孔径尺寸分布充分窄的情况下, 可以制得单分散乳液。乳化剂的吸附速度越快, 乳液液滴就越小。随着连续相速度增加, 乳液液滴的尺寸将减小, 直到达到一个恒定的值。膜的孔径越小, 乳化压力就越高。最小乳化压力即膜外表面分散相刚开始透过膜的压力的计算式为:

$$P_c = 4\gamma\cos\theta/D_p$$

其中:  $D_p$  为膜孔径,  $\gamma$  为两相界面张力,  $\theta$  为分散相与膜表面的接触角,  $P_c$  为临界操作压力。

SPG 膜乳化法的乳化过程和由此所得到的乳化油滴, 归纳起来有六个主要的特征:

1) 液滴非常均一, 在优化条件下, 粒径分布可达 7% 以内。

由于各个油滴直径相等, 油滴之间不会发生互相吞并或破裂现象, 故油滴非常稳定, 被包埋的药物不会因油滴破裂而逃逸出来。



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库