

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.044

· 专论与综述 ·

长效缓释微球制剂生产技术的发展现状*

徐明新 陶颖 陈园园 Jebun Nessa Diana 袁伟恩[△]

(上海交通大学药学院 上海 200240)

摘要: 长效缓释微球是将药物溶解或分散在骨架材料中的微米级别的药物释放载体,这种新剂型可以显著降低给药频率,同时大分子材料的包裹可以提高药物的稳定性,降低药物的毒副作用,目前广泛应用在蛋白多肽等药物。已有一些用于治疗糖尿病、精神病、子宫内膜异位等疾病的长效缓释微球制剂被批准上市。然而,因为微球的制备工艺繁杂、质量控制困难,至今只在少数产品上应用,现在越来越多的口服难吸收的生物药物开始产品化,长效缓释微球在提高患者依从性方面备受瞩目。本综述对目前典型的微球制备技术做出分析和评判,以期对完善微球制备工艺有所帮助。

关键词: 微球;工业化;膜乳化

中图分类号: R94 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)19-3772-04

Advanced Studies in the Preparation Techniques of Sustained-release Microsphere*

XU Ming-xin, TAO Ying, CHEN Yuan-yuan, Jebun Nessa Diana, YUAN Wei-en[△]

(School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT: Long-acting microspheres, as a kind of micron level drug carrier, are made from drug dissolving or dispersing in polymer materials. This new dosage form can significantly reduce dosing frequency, improve the stability and reduce the side effects of drugs with macromolecular material package. Nowadays, microspheres become widely used in protein polypeptide drugs. Some sustained-release microsphere dosage forms have been launched to the market for diabetes, mental disease and endometriosis. However, only a few microsphere products due to their complicated manufacture processes and difficulties in quality control. As more and more orally non-absorbable biologic medicines are coming to commercialization, microspheres will become more favorable in terms of improving patient compliance. In article the typical microspheres are reviewed with the purpose of helping scientists and students in pharmaceutical sciences to improve the art of microsphere formulation with the analysis and critiques we offered.

Key words: Microsphere; Industry; Membrane emulsification

Chinese Library Classification(CLC): R94 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)19-3772-04

前言

随着现代医药行业日新月异的发展,越来越多的蛋白多肽类药物因其出色的药用价值而备受瞩目,如2002年,经美国食品药品监督管理局FDA批准通过了蛋白质药物共计12个^[1],是自1993年数量最多的一年。与传统化学药物相比,蛋白多肽类药物具有药理活性高、特异性高、疗效稳定、毒副作用小等优点^[2]。但又因其大分子结构不稳定,易被降解失活,生物半衰期短、口服利用度低等,极大的限制了该类药物的临床应用^[3]。

缓释微球作为近年来的热门剂型,是将药物溶解或分散在骨架材料中的微米级别的药物释放载体,这种新剂型可以显著降低给药频率,提高患者的顺应性;大分子材料的包裹

可以提高药物的稳定性,降低药物的毒副作用^[4],目前广泛应用在蛋白多肽等药物。常用的高分子材料是经过FDA批准应用具有良好安全性和生物降解性的聚乳酸乙醇酸共聚物(Poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)^[5],常常被作为药物载体和生物支架使用^[6]。数十载的研究中形成了多种多样的微球制备方法,既可以由单体聚合而成,也可以由高分子聚合物分散后制备,例如溶剂蒸发法^[7]、相分离法^[8]、喷雾干燥法^[9]、低温喷雾提取法^[10]等等。并由此开发出了一些成熟的微球产品,例如醋酸亮丙瑞林微球(Lupron® Risperdal CONSTA)^[11]、生长素微球(Nutropin Depot™, Genetech)^[12]和艾塞那肽微球(Bydureon™, Lilly)^[13]等等。纵观国内市场微球产品相对很少,该剂型长期以来被发达国家的药企垄断,直到2009年国内首个醋酸亮丙瑞林缓释微

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81373366);上海市自然科学基金项目(15ZR1432500);

上海交通大学医工交叉项目(YG2013MS52, YG2013MS62, YG2014QN06)

作者简介:徐明新(1990-),硕士研究生,主要研究方向:药剂学, E-mail: xiaoxin_summer@163.com

△ 通讯作者:袁伟恩(1974-),硕士生导师,副研究员,主要研究方向:大分子药剂学, E-mail: yuanweien@126.com, 电话: +86(21)3420-5072

(收稿日期:2016-12-09 接受日期:2016-12-24)

球才获准上市。由于国内微球研究起步晚,微球产品的生产流程的复杂程度与成本控制、微球产品的质量、药物的稳定性等等都是目前的技术壁垒,若想要得到具有市场价值的微球产品,这些因素便不得不考虑在内,但在现有多种微球制备技术中,仍然是各有长短,很多方法不适用于应用中试规模以上的微球生产。本文对已经实施或具有产业化生产潜力的长效缓释微球制剂的制备方法进行了评估分析和总结,以期对完善微球制备工艺有所帮助。

1 常用微球制备法

1.1 传统的乳化成型法

1.1.1 溶剂挥发法(solvent evaporation method) 也称为乳液-固化法、溶剂蒸发法和液中干燥法等,是实验室中最常用的微球制备方法。将天然高分子或生物可降解性高分子分散在溶剂中制得乳液,根据高分子和药物性质的不同,可以制得 O/W、W/O、S/O/W 等单乳或复乳体系,再通过挥发除去溶剂的方式将高分子析出成球^[14-17]。醋酸亮丙瑞林微球(Lupron® Risperdal CONSTA)便是由此方法制得^[18]。Li^[19]等人通过减压溶剂挥发法将阿奇霉素包裹在 PLGA 微球中,24 小时内的突释为 4.12%,包封率达到 57.19%。Xiao^[20]等人通过改进的溶剂挥发法得到了具有核-壳结构的 PLGA/PLLA 微球,缓释时间 19 天,突释为 3.49%。

溶剂挥发法作为最经典的微球制备方法之一,这种实验室常用制备微球方法简单易操作,通过在内水相添加合适的添加剂可以优化处方,提高药物的包封率,保护蛋白的结构等优势。但由于操作环境相对开放,不仅极易受到多种外界因素影响,如蛋白多肽类有机溶剂的残留、乳化剂性质和浓度、机械搅拌带来的粒径不均一以及油水界面导致蛋白分子失活等,另外微球灌装和无菌控制等工艺等技术难点尚未攻克。虽然已有此方法制备的醋酸亮丙瑞林微球已经产品化,但工艺尚未完善带来的微球突释以及释放曲线不稳定等问题依然悬而未决,这些技术瓶颈都制约着其在长效缓释微球的产业化生产方面应用推广。

1.2 非传统乳化成型法

1.2.1 喷雾干燥法(spray drying) 喷雾干燥法^[21,22]是将高分子材料和药物溶解在溶剂中,通过雾化器(喷嘴)将原料液分散成雾滴,喷散在温度高达 120-300 °C 的热气流中,使物料在十几秒的时间内迅速干燥。喷雾干燥法简便易行、成本低廉。甲磺酸溴隐亭微球(Parlodel®, Sandoz)便是由此方法制得^[23]。孙玉卿^[24]等人采用喷雾干燥法制备壳聚糖/卵磷脂/ β -环糊精微球采用 $L_9(3^4)$ 正交设计,优化工艺制得的微球载药量、包封率为 $(5.08 \pm 0.18)\%$ 和 $(9.53 \pm 0.69)\%$ 。宋益民^[25]等人通过喷雾干燥法制备重组(酵母)鲑鱼降钙素微球,发现当以进风温度 160 °C、进料速度 10 mL·min⁻¹、雾化压力 0.5 MPa、出风温度 85-95 °C 条件下喷雾干燥,所得微球能达到缓释 12 h 的试验设计要求。

喷雾干燥法制备属于物理过程,需要特定的设备,通过参数调节的不仅简化操作过程也可以节省时间,比较适合推广工业化应用。但就目前的设备来说,喷出液滴的粒径难于控制,不利于微球产品的质量控制,往往需要通过过筛来保证粒径的均一性,造成了原料的损失。另外最大的局限是热气流的应用,喷嘴的高剪切力及气-液界面都极易导致蛋白等大分子药物的失活。

1.2.2 低温雾化萃取法(cryogenic atomization) 也称为冷冻喷雾法(spray freeze drying),该方法是将药物和高分子材料共同分散在溶剂里,然后通过喷头将原料液分散成液滴,喷入低温液氮中,使得液滴能迅速得到固化成球,固化沉淀下来的微球通过底部的乙醇将微球中的有机溶剂抽提而出,经过数日之后就可以通过过滤得到微球并真空干燥得到最终成品。该方法某种程度上借鉴了喷雾干燥的理念,但相反地通过低温实现固化过程。该方法避免了溶剂挥发法中的油水界面导致的蛋白大分子失活,同时非水溶剂的使用也能有效避免易于水解的物料的损失。Lopac^[26]等人通过该方法制备了卵清蛋白的两亲性高分子微球,有效地保护了蛋白分子结构,提高了稳定性。Burke^[23]等人通过对比该法和喷雾干燥法制备的 Darbepoetin Alfa 微球,发现该法能得到粒径更小的微球,并实现了长达 7 周的缓释。

该方法是在喷雾干燥法基础上的完善,如创新的低温实现固化过程,操作中避免油-水界面等对大分子药物都有很大的保护作用,曾经上市的生长素微球(Nutropin Depot®, Genentech)便是采取这种低温无水的制备工艺,但是该方法生产成本比较高,生产效率一般,使其因商业原因退市。

2 新兴微球成型法

2.1 相分离法(phase separation)

该方法的基本原理是,在药物与高分子材料溶液中,通过加入另一种物质或不良溶剂,或采用其它物理化学手段使得高分子的溶解度降低,在溶液中产生一个新相(凝聚相)凝聚成球。它还可以细分为改变温度法、溶剂-非溶剂法,单凝聚法和复凝聚法。1986 年上市的曲普瑞林缓释微球(达菲林®)便是通过此法所制得^[23],使得患者的给药频率 1 次/天变为 1 次/月,极大的改善患者的顺应性。Go^[28]等人应用热诱导的相分离技术制备了 PLGA、PCL 和明胶的微球,粒径在 80-200 微米之间。

该方法简便易行,虽也以成功制备微球。但缺点是对参数敏感,细小的变化就可以引起巨大的结果差异,不利于批间重现;同时也存在相分离过程中不同微球之间互相粘连聚集的现象。如果采用非溶剂法、凝聚法等,如何有效移除新引入的溶剂和化学试剂也是一个棘手的问题,这些都阻碍着相分离技术的发展。

2.2 多孔微球的封孔(self-healing of porous microsphere)

大多数微球在微球制备和药物包埋中常常会引入不想要的条件,例如有机溶剂引入之后难以除去;热诱导的相分离或者聚合成球不利于热敏性的物料稳定性;或者由于制备工艺的不完善,最终产品需要进行过筛处理来进行质量控制浪费原料药。多孔微球曾经由于密度小,内部空间大,多用于呼吸道方式给药或者是提高药物载药量。然而孔洞的遗留也会带来水解速度的加快,不能得到长效缓释的效果。自封闭多孔微球是利用已经制备好的空白微球孔洞吸附药物之后,再利用高分子的热处理提高活性将孔洞关闭。有别于常规的载药方式,该种后载药的形式可以避免很多对药物不利的因素。将来也可以大规模的制备空白模板微球再载入各种药物,具有极大的工业应用潜力。Reinhold^[29]等人用溶解酵素作为模型蛋白药物,考察了在自封闭多孔微球中的载药和释放,得到了较好的蛋白稳定性和稳定长效的释放行为。Na^[30]等人通过远红外照射或者添加溶剂使

高分子膨胀的方法,将微球的孔洞封闭,也得到了不错的效果。

该方法具有发展前途但还未充分研究,需要解决的问题也很多,如切实可靠的封孔技术以及模板化大规模制造空白多孔微球的能力等,所以在应用微球产业化发展上也是任重道远。

2.3 微流控装置(microfluidic device)

微球的制备过程常常会应用到乳滴的形成与固化,因此乳滴的粒径分布和形态在很大程度上决定了微球成品的质量,常用的机械搅拌法得到的乳滴粒径分布很宽,应用受限。而微流控装置通过应用微米级(5-500 μm)的微通道,例如通过小孔使液体在界面张力的作用下形成均匀且分散性良好的球形乳滴,再通过种种方式固化成微球。Choi^[31]等人通过微流控方式得到的聚乙二醇微球,具有很窄的粒径分布范围(45-95 μm)。Carroll^[32]等人在十六烷的流动相中,通过溶剂挥发法也制得了粒径均一的硅微球。

由于微流控设备可以制备出固定几何尺寸的微流体通道,因而在微球在粒径均一方面大有突破,近年来,也广受关注,取得较好的进展。但其技术关键是需要研究出合适的微通道装置,该装置因目前的弊端有生产效率不高、粒径只可依据通道几何尺寸而定不可调、模具难以清洗等问题^[33],从中可以看出其工艺的复杂性和成本的昂贵。希望未来能在装置的材料、通道设计等方面能有更大的进展。

2.4 膜乳化法(membrane emulsification)

同样是为了制备粒径均一的乳滴,将分散相通过粒径均一的膜孔挤入连续相得到乳滴,比微流控装置就简便了许多。现在使用的无机多孔质膜 SPG 膜 (Shirasu porous glass membrane),可以在通入气压的条件下将高分子溶液挤过膜孔,根据膜材料的不同得到油包水或水包油乳液,再通过溶剂蒸发等方式得到均一的乳滴。曾焯婧^[34]等人采用快速膜乳化法、均质乳化法和超声法制备聚乳酸空白微球,三种方法制得的微球多分散指数分别为 0.005、0.133 和 0.145,可以看到膜乳化制备的微球粒径均一性明显高于其他两种方法。杨柳青^[35]等人通过快速膜乳化的条件优化,进一步得到了微球粒径均一性好(Span<0.7),药物包埋率高达 80%以上,突释率 24 h 内低于 20%,线性持续稳定释药时间长达 30 d 的胸腺法新的长效缓释微球。何帆^[36]等人采用快速膜乳化技术结合复乳溶剂挥发法制备粒径均一的载生长激素释放肽-6(GHRP-6)的 PLGA 微球包封率高达 85%,长效缓释达 40 d。

膜乳化法以简易的方式得到了高质量的均一微球,装置简单,降低了生产成本,具有极大的工业生产应用前景。然而在连续大批量生产方面仍有难度,高均匀度的微球制备仍然需要比较复杂的低效率方式得到,例如多次循环过膜等,操作过程中设计很多界面接触等因素,缺乏完整的理论指导。若能进一步简化制备流程,提高制备效率,膜乳化法将具有更大的应用价值。

3 结语

长效缓释微球产品的生产工艺仍有许多改进的空间,在原有的溶剂蒸发法、相分离法之外涌现的许多新技术有很大的应用潜力。例如膜乳化法如果能够实现连续生产和以较高的生产效率得到均一的微球产品将会是十分诱人的前景。相信未来的成功更需要多种技术的交叉联用,一个简易可靠的通用微球生

产工艺将会进一步拓展微球在临床医疗上的应用,给整个世界的制药工业和医学界带来一次巨大变革,具有重大的现实意义。

参考文献 (References)

- [1] Mullard A. 2012 FDA drug approvals[J]. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12(2): 87-90
- [2] 谭焯波, 邹培建, 秦刚. 肽类或蛋白质类药物体内稳定性控制策略[J]. 中国药理学通报, 2013(12): 1634-1639
Tan Huan-bo, Zou Pei-jian, Qin Gang. Strategies to prolong the half-life of therapeutic peptides and proteins [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2013(12): 1634-1639
- [3] 顾东标. 蛋白多肽类药物及其微球制剂技术 [J]. 科技风, 2015(1): 48-49
Gu Dong-biao. Protein and peptide drugs and their microsphere[J]. Technology Wind, 2015(1): 48-49
- [4] 梅兴国, 黄似焕, 白承之. 注射用缓释微球的国内外发展现状[J]. 中国药物评价, 2014, 31(1): 27-28
Mei Xing-guo, Huang Si-huan, Bai Cheng-zhi. Worldwide Development Status of Injectable Microspheres for Sustained Release[J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2014, 31(1): 27-28
- [5] Makadia HK, Siegel SJ. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier [J]. Polymers, 2011, 3(3): 1377-1397
- [6] Wu SC, Chang JK, Wang CK, et al. Enhancement of chondrogenesis of human adipose derived stem cells in ahyaluronan-enriched microenvironment[J]. Biomaterials, 2010, 31(4): 631-640
- [7] Pan Yi-ming, Huang Yue-shan. Preparation and in vitro evaluation of poly (lactide)/tocopheryl polyethylene glycol succinate-Curcumin nanoparticles [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2012, 16(3): 421-425
- [8] Roney C, Kulkarni P, Arora V, et al. Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood-brain barrier for Alzheimer's disease [J]. J Control Release, 2005, 108(2): 193-214
- [9] 于泮力, 王洪光, 王超. 喷雾干燥法制备罗红霉素掩味肠溶缓释微球[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(8): 613-616
Yu Pan-li, Wang Hong-guang, Wang Chao. Preparation of masked enteric microcapsule of roxithromycin by spray drying [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2011, 36(8): 613-616
- [10] 白海娇, 丁一. 多肽微球制剂的释放度研究 [J]. 天津药学, 2014, (3): 57-60
Bai Hai-jiao, Ding Yi. Research on the release of peptides microsphere[J]. Tianjin Pharmacy, 2014, (3): 57-60
- [11] Rawat A, Stippler E, Shah V P, et al. Validation of USP apparatus 4 method for microsphere in vitro release testing using Risperdal® Consta® [J]. International journal of pharmaceutics, 2011, 420(2): 198-205
- [12] Cook D M, Biller B M K, Vance M L, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a long-acting growth hormone (GH) preparation (nutropin depot) in GH-deficient adults [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002, 87 (10): 4508-4514
- [13] DeYoung MB, MacConell L, Sarin V, et al. Encapsulation of exenatide in poly- (D, L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 dia-

- betes [J]. Diabetes technology & therapeutics, 2011, 13 (11): 1145-1154
- [14] Ren T, Yuan W, Zhao H, Jin T. Sustained-release polylactide-co-glycolide microspheres loaded with pre-formulated protein polysaccharide nanoparticles[J]. Micro & Nano Lett, 2011, 6(2): 70-74
- [15] Zhao H, Wu F, Cai Y, Chen Y, Wei L, Liu Z, Yuan W. Local antitumor effects of intratumoral delivery of rIL-2 loaded sustained-release dextran/PLGA-PLA core/shell microspheres [J]. Int J Pharm, 2013, 450 (1-2): 235-240
- [16] Yang X, Zheng R, Cai Y, et al. Control released levodopa methyl ester/benserazide-loaded nanoparticles ameliorated levodopa-induced dyskinesia in dyskinetic rats [J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 2077-2086
- [17] Cai Y, Xu M, Yuan M, Liu Z, Yuan W. Development on human growth hormone preparations: sustained-release, prolonging half-life, novel injection devices and alternative delivery routes [J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 3527-3538
- [18] Okada H. One-and three-month release injectable microspheres of the LH-RH superagonist leuporelin acetate [J]. Advanced drug delivery reviews, 1997, 28 (1): 43-70
- [19] Li X, Chang S, Du G, et al. Encapsulation of azithromycin into polymeric microspheres by reduced pressure-solvent evaporation method [J]. International journal of pharmaceutics, 2012, 433(1): 79-88
- [20] Xiao C, Shen X, Ling T. Modified emulsion solvent evaporation method for fabricating core-shell microspheres [J]. International journal of pharmaceutics, 2013, 452 (1): 227-232
- [21] Tanja P I, Lidija P T, Anita G, et al. From optimization of symbiotic microparticles prepared by spray-drying to development of new functional carrot juice[J]. Chem Ind Chem Eng Q, 2014, 20 (4): 549-564
- [22] Sansone F, Mencherini T, Picerno P, et al. Microencapsulation by spray drying of Lannea microcarpa extract: technological characteristics and antioxidant activity [J]. J Pharm pharmacol, 2014, 2 (4): 100-109
- [23] Burke PA, Klumb LA, Herberger JD, et al. Poly (lactide-co-glycolide) microsphere formulations of darbepoetin alfa: spray drying is an alternative to encapsulation by spray-freeze drying[J]. Pharmaceutical research, 2004, 21(3): 500-506
- [24] 孙玉卿, 冯占芹, 李志初, 等. 壳聚糖 / 卵磷脂 / β -环糊精微球的工艺优化考察[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 8(34): 176-179
- Sun Yu-qing, Feng Zhan-qin, Li Zhi-ren, et al. Study on process optimization of the chitosan/phosphatidylcholine/ β -cyclodextrin microspheres [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2014, 8 (34): 176-179
- [25] 宋益民, 范鸣浩, 杨青, 等. 重组鲑鱼降钙素结肠黏附缓释微球的制备[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2014, 44(1): 57-61
- Song Yi-Min, Fan Ming-Hao, Yang Qing, et al. Preparation of Colon Adhesive and Sustainably Releasing Microsphere of Recombinant Salmon Calcitonin[J]. Periodical of Ocean University of China, 2014, 44(1): 57-61
- [26] Lopac SK, Torres MP, Wilson-Welder JH, et al. Effect of polymer chemistry and fabrication method on protein release and stability from polyanhydride microspheres[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2009, 91(2): 938-947
- [27] Wischke C, Schwendeman S P. Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles [J]. Int J Pharm, 2008, 364(2): 298-327
- [28] Go DP, Harvie DJ, Tirtaatmadja N, et al. A simple, scalable process for the production of porous polymer microspheres by ink-jetting combined with thermally induced phase separation[J]. Particle & Particle Systems Characterization, 2014, 31(6): 685-698
- [29] Reinhold SE, Schwendeman SP. Effect of Polymer Porosity on Aqueous Self-Healing Encapsulation of Proteins in PLGA Microspheres[J]. Macromolecular bioscience, 2013, 13(12): 1700-1710
- [30] Na XM, GaoF, Zhang LY, et al. Biodegradable microcapsules prepared by self-healing of porous microspheres [J]. ACS Macro Letters, 2012, 1(6): 697-700
- [31] Choi CH, Jung JH, Hwang TS, et al. In situ microfluidic synthesis of monodisperse PEG microspheres[J]. Macromolecular Research, 2009, 17(3): 163-167
- [32] Carroll NJ, Rathod SB, Derbins E, et al. Droplet-based microfluidics for emulsion and solvent evaporation synthesis of monodisperse mesoporous silica microspheres[J]. Langmuir, 2008, 24(3): 658-661
- [33] 张艳, 雷建都, 林海, 等. 利用微流控装置制备微球的研究进展[J]. 过程工程学报, 2009, 9(5): 1028-1034
- Zhang Yan, Lei Jian-du, Lin Hai, et al. Progress in Preparation of Microspheres Using Microfluidic Devices [J]. The Chinese Journal of Process Engineering, 2009, 9(5): 1028-1034
- [34] 曾婧婧, 王连艳, 马光辉, 等. 快速膜乳化法制备载紫杉醇聚乳酸类微球[J]. 过程工程学报, 2010, 10(3): 568-575
- Zeng Ye-jing, Wang Lian-yan, Ma Guang-hui, et al. Preparation of Microspheres of Paclitaxel-loaded PLA, PLGA and PELA by Premix Membrane Emulsification [J]. The Chinese Journal of Process Engineering, 2010, 10(3): 568-575
- [35] 杨柳青, 王丽秋, 吴颀, 等. 快速膜乳化法制备胸腺法新长效缓释微球[J]. 过程工程学报, 2014, 14(6): 995-999
- Yang Liu-qing, Wang Li-qiu, Wu Jie, et al. Preparation of Thymalfasin Loaded PLGA Microspheres by Premix Membrane Emulsification as Long-term Effective Formulation [J]. The Chinese Journal of Process Engineering, 2014, 14(6): 995-999
- [36] 何帆, 齐峰, 吴颀. 快速膜乳化法制备载生长激素释放肽-6 的 PLGA 微球[J]. 过程工程学报, 2013, 13(3): 459-465
- He Fan, Qi Feng, Wu Jie. Preparation of Growth Hormone-releasing Peptide-6 Loaded PLGA Microspheres by Premix Membrane Emulsification[J]. The Chinese Journal of Process Engineering, 2013, 13(3): 459-465