

药用辅料质量管理规范 与现代辅料新技术应用全书

主编：徐浩

(二)

天津电子出版社

第四章 胶囊剂辅料

第一节 概 述

胶囊剂作为口服药物剂型已有近 150 年历史,有胶囊和胶丸两种类型,均以明胶为包裹药物的材料。胶囊为采用模杆蘸胶法先制备囊身与囊帽两部分再套合起来的胶壳,打开后用以填充药物再套合即成。囊壁薄质硬呈圆筒形。胶丸剂由钢模法或旋转模法将明胶片压包药物一次制成,囊壁软厚而具有弹性,有圆形、椭圆形等形状。胶囊剂与胶丸剂具有许多优点,如防潮、防氧、避光、提高药物的稳定性;赋形剂可以少加,药物释放较快、吸收快,生物利用度好;如在胶壳中掺入不同色素,便于区别药物品种;可遮盖药物异味、异臭,服用方便,外表美观等。

胶囊剂生产工艺自 20 世纪 60 年代以来已由手工操作逐步过渡到机械化、自动化。早期胶囊剂只限于填充药物的固体粉末或颗粒,胶丸剂只能灌装药物的油性溶液、混悬体或糊状物。随着设备改进,胶囊剂现已能填充油状液体、混悬剂或糊状物和小片剂,胶丸剂亦可包装固体粉末、颗粒、药片、药丸等。新的品种如直肠用、阴道用、粉雾吸入用胶囊剂也相继出现。

一、胶囊剂(硬胶囊剂)

胶囊剂是在囊身囊帽紧密套合的空心胶囊(囊壳)内填充药物而成的。空心胶囊有代号为 000 号、00 号、0 号、1~5 号 8 种大小规格,均为圆筒形。其规格、重量和囊身容积见表 4-1。

表 4-1 空心胶囊的规格、重量和容积

规 格	000	00	0	1	2	3	4	5
重量,mg	162	142	92	73	53.3	50	40	23.3
容积,ml	1.37	0.95	0.68	0.50	0.37	0.30	0.21	0.13

(一)空心胶囊的制备

1. 胶壳的组成

一般用明胶作基质,甘油、山梨醇作增塑剂。胶壳的硬度可由增塑剂用量的多少来调节,另加相应的色素、遮光剂和防霉剂等。有时加入阿拉伯胶或蔗糖以提高其胶壳的

机械强度,加入疏水性物质以增加耐水性,加入肠溶性物质以达到肠溶目的,也有在胶壳表面进行包衣的。

2. 明胶胶囊的制备

(1)溶胶 用于制造硬胶囊的明胶的粒径大小与其吸水后软化膨胀的体积有关。浸胀完全后加水,在 60℃以下溶解,同时减压脱泡,再经 50℃老化 2~3h 备用。

(2)成型工序 包括模具涂抹润滑剂、蘸胶、干燥、脱模、切口、套合等工序。

(二)硬胶囊剂型种类

硬胶囊剂除一般内服品种外,为适应不同的用途,还制成了不少特殊类型的内服、植入和外用的品种,举例如下:

1. 速溶胶囊

囊身囊帽各有十个小孔,适用于灌装食品或由食物浸出制得的粉末,制品能在热水中迅速溶解。例如每个胶囊中装咖啡等浸出粉末 0.4~0.5g,应用时将其泡于热水中,10s 左右,咖啡即溶出。

2. 泡腾胶囊

取主药地塞米松,辅料碳酸氢钠、富马酸、枸橼酸、PVP、聚乙二醇、微粉硅胶、Triton X100,混合压片装于胶囊内,供阴道或直肠给药。用前将胶壳打一小孔,加入适量蒸馏水,放入应用部位,使其发泡、粘附于粘膜表面。

3. 粉雾吸入剂用胶囊

取适宜于吸入的药物粉末,制成一次剂量使用的硬胶囊剂。用时将其放入粉雾装置进行吸。

4. 植入用胶囊

用一端封闭的硅橡胶管,填充药物后将另一端亦用硅橡胶封闭,使用前灭菌,可埋置于体内组织,持续释药。黄体酮硅橡胶胶囊埋植体内,药效可维持数月或数年之久。

二、胶丸剂(软胶囊剂)

软胶丸剂具有如下的特点:

(1)良好的生物利用度 以硝苯地平为代表的药物溶于聚乙二醇制成的胶丸剂,获得良好的血药浓度,这类制剂很好。药物溶解于中链甘油脂肪酸三酯制成胶丸剂是使药物吸收良好的方法。研究新药的吸收动态表明,其他固形制剂所难以达到的血药浓度,在制成胶丸剂后多可以解决。

(2)含量精确均匀 溶液或混悬液在囊化过程中,必须边搅拌边囊化,装填精度高,含量差异小,能保持在 1%~2%以内。

(3)最适宜于低熔点物质的制剂 低熔点药物在常温时为液体或半固体,欲制成其他固形制剂,必须加入较大体积的吸附剂,再进行粉碎处理,尚须考虑主药在贮藏期的析出、压制时放热软化等问题。而胶丸剂则无。

(4)能防止药物的氧化或光分解 胶丸剂的囊膜无透气性,有时含二氧化钛和色素,可以阻断阳光对药物的影响。

(5)适宜直肠给药。将主药的溶液或油性混悬液制成栓剂型胶丸,这种胶丸剂在贮藏和运输过程中,不须冷藏,保管处理方便。由于药物经调制后粘度有所降低,在直肠内容易扩散,因而吸收较好。

(一)制法和设备

胶丸的制备方法有滴制法、钢板模法和旋转模法等。

1. 滴制法

是利用同心管滴制的方法。明胶液从管的外层流下,药物液体从中心管流下,在管的下端出口处形成包有药液的胶丸。此法适用于油溶性药物,但仅限于生产较小的胶丸,重量差异较大。

2. 钢板模法

这是由单孔模手工操作发展起来的多孔模半机械操作的一种老方法。应用成套的上下多孔模钢板一片与油压机或水压机配合,先将明胶、甘油与蒸馏水加热溶化成明胶溶液,制成厚薄均匀胶片,置于下钢板模内加入油液,覆盖另一片明胶片与上模,然后加压成型。此法原辅料损耗达 15% ~ 20%,装量差异达 20% ~ 40%,仅适用于少数价廉的鱼肝油、食用香料和非烈性药物制品。目前只有少数工厂仍在采用。

3. 旋转模法

这是用机械自动连续输注药物于两片明胶薄片之间轧制胶丸的方法。采用旋转法生产胶丸的设备有:①Scherer 旋转模轧丸机:这种机器可用 CO₂ 防止药物氧化,产量大,计量精确,损耗很小,装量差异不超过 $\pm 3\%$;②Norton 胶囊灌装机:具有全自动往复冲模设备;③Accogel(或 Stern)胶囊机:该机是惟一能准确灌装干粉于胶丸的设备,液体、软体以及粉末与液体混合物均可适用,采用附加装置后还可将团块或压制片进行囊化,并可有不同颜色和大小;④Leiner 型胶丸机,系 Scherer 型改进而成,制品含水量 12%。

(二)处方

对胶丸剂的胶壳与内容药物应进行精心的处方设计,以使能够投入大量生产、产品具有最好的物理和化学稳定性,并显示出良好的疗效。

1. 胶壳

胶壳由明胶、阿拉伯胶、增塑剂、水及附加成分如防腐剂、遮光剂、色素、香料、糖和肠溶材料等组成。

处方物料配比,须根据药物的性质和要求来决定。明胶与增塑剂的重量比决定胶壳的硬度,一般为 1.0:0.4 ~ 0.6。若两者比例为 1.0:0.3 时,胶壳很硬;若为 1.0:1.8 时,胶壳很软。明胶与水的用量比一般是 1:1,减少胶壳处方内的含水量,可以减少吸湿性药物从胶壳吸取的水分。色素用量应使胶壳色泽深于药物的颜色,并应试验内容混合物之间以及药物与明胶之间有无引起色泽变化的配伍问题。可用溶出度方法来研究溶出介质及囊膜组成对胶丸剂药物溶出速率的影响,以设计各种不同要求的处方。

2. 药物处方

一般胶丸内装一种液体或几种互溶的液体、固体溶于液体的溶液、固体分散于液体

的混悬液,其中液体是胶丸内容物的主要形式。能够囊化用作处方内有效成分或赋形剂的液体可分为二类:第一类为与水不混溶的挥发性或不挥发性的液体,如植物油和芳香油、脂肪烃和芳香烃、氯化烃、醚、酯、醇和有机酸;第二类为能与水相混溶的不挥发液体,如聚乙二醇、非离子表面活性剂如吐温 80、甘油、丙二醇、异丙醇等。

(1)液体囊化 上述第一类液体或混合液体的囊化,通常不需要处方设计,只要按剂量和液体比重计算模具大小即可。第二类液体的最小装量,用相同方法计算模具大小,但应注意这类液体有吸水性,囊壳水分可转移入囊内液体,这种水分转移可达 20%,即使经过干燥,仍可存留 5% 左右。在处方设计时,经常采用复合混溶液体。

(2)溶液囊化 以上液体囊化的原则同样适用于溶液囊化。如一个处方可用溶液也可用混悬液时,最好采用溶液,因为溶液更容易囊化,成品显示较好的均匀度、物理稳定性和生物有效性。

(3)混悬液囊化 目前大部分的胶丸都是囊化的混悬液,除少数水溶性很大的化合物外,多数固体物都可以囊化,但其粒度应小于 80 目,混悬液必须具有与液体相同的流动性。

(三)胶丸剂型种类

胶丸剂就应用方法可有内服、外用两种。还可按其制法和作用进行分类。

1. 速效胶丸

如一种治疗伤风感冒的速效胶丸,将薄荷脑、薄荷油及鼻粘膜止血剂麻黄素或麻黄素等溶解于植物油中,取少许加入明胶液制备胶片,余下的油溶液制成胶丸。服用时先含服片刻,挥发性物质及粘膜止血剂溶于唾液内,很快产生“通窍”作用,随后吞服胶丸,药物再经机体吸收。

2. 液囊

一种内含明胶或虫胶包衣的片、丸剂(如阿司匹林)及 0.6 ~ 1.0ml 的水或其他液体的药囊,可用钢板模法或旋转模法生产。服用时先咬碎液囊,内含的丸、片因液囊中的水分而便于吞服。

3. 骨架胶丸

一种可装含水量较高的物质的胶丸。先用 10% ~ 50% 水溶性大分子量胶性结构,如明胶酶蛋白、琼脂、PVP 或其混合物做成一骨架载体吸附水液胶丸内容物(30% ~ 50%)后,由高冻力的明胶加增塑剂与水制成胶皮,将骨架包裹而成。

4. 包衣胶丸

为适合不同需要,采用了各种材料对胶丸进行包衣:①抗湿性包衣胶丸:以 0.75% 安息香酸与 3% 甲醛的乙醇溶液用浸入法处理二次,每次 1min,取出在干燥气流中甩干而成,胶壳具有抗湿性,但在胃液中与未包衣的胶丸同样容易溶解,释放内容药物;②保护膜包衣胶丸:用 20% ~ 30% β -派烯聚合物的氯仿溶液涂于胶皮里层作隔离膜,能保护囊内药物(特别是油状物),防止泄漏,而不影响药物在体内的释放,其效果比用虫胶或安息香包衣要好;③抗胃酸性包衣胶丸:胶壳由明胶 33.5% ~ 58%、甘油或山梨醇 17% ~

29.5%、硅油 1%~9.0%、水 23%~27%等组成,用甲醛溶液进行处理,胶壳的机械强度高,具有抗酶、抗湿、抗胃酸性能;④抗热性包衣胶丸:是由甲基丙烯酸与其甲酯共聚物的异丙醇溶液,加增塑剂二丁基苯二甲酸酯约 9%,需要时加蓖麻油 12%~26%作胶囊保护膜材料,进行喷雾包衣而成,胶壳较坚硬,具抗热、抗粘结作用。适用于热带气候,亦可用丙烯酸或甲基丙烯酸烷胺基酯类作胶丸抗热包衣辅料。

5. 缓释胶丸

含不同释药速度的包衣小粒,例如①甲紫的聚乙二醇 6000 的溶液,滴入液体石蜡中而成小丸;②甲紫细粉混悬于石蜡中,滴入或喷入水中而成小丸;③甲紫细粉混悬于白蜡中,滴入或喷入稀醇中而成小丸。将三种小丸等量均匀混合,灌装于胶丸而成。另一种缓释胶丸:将药物如可待因、氯苯那敏溶解或混悬于虫胶、聚乙二醇溶液中,加硬脂酸盐、酸、碱、磷酸盐等促进主药释放的辅助物质制成。可在胃液或肠液中形成一微孔性的贮库(depot),第 1h 释放全量的 40%,在以后的 6~7h 内,连续释放其余的药物。每天服一、二粒胶丸,即可达到 8~10h 的连续治疗作用。

6. 直肠用胶丸

包衣工艺有多种,如用聚乙烯山梨醇三硬脂酸酯与石蜡混合加热共熔,冷却后的固体,或以二辛基硫代琥珀酸钠与硬脂酸加蒸馏水形成的乳化液,或以十二烷基硫酸钠与硬脂醇、硬脂酸加蒸馏水形成的乳化液为材料,进行胶丸包衣。亦有用聚乙二醇、单油酸甘油酯、聚醋酸乙烯等溶于三氯乙烯或丙酮的溶液,或甲基纤维素、卡博普混悬于氯仿,再加甲醇将其溶解所得溶液进行包衣。另一种直肠用胶丸是在胶丸内插入一塑料管,将该管插入直肠部位后再将药物挤出。

7. 阴道用胶丸

一种用于治疗白色念珠菌感染的阴道胶囊。囊身较长约 6~7cm,上端有一小头,状如圆底安瓿,用法和栓剂一样,引入阴道后,使其溶解。

第二节 胶囊剂和胶丸剂辅料品种

(一) 明胶 Gelatin

明胶虽含 18 种氨基酸,但其中人体必需氨基酸含量少,营养价值不高,一般约含 16%水分,脂肪和灰分 0.5%以下,平均分子量 10 万左右,以 5~10 万最适宜。

明胶在冷水中吸水膨胀不溶解,水温约 35℃以上溶解成溶胶,降温即成凝胶。明胶品质的优劣,常按其在溶胶状态时粘度大小和在凝胶状态时冻力(凝胶强度)大小来判断。溶胶粘度用以表示分子链的长短,凝胶冻力用以表示网状结构分子量的大小。粘度与冻力对胶囊、胶丸成型质量影响很大。囊壳的机械强度、囊壁厚薄,是明胶用于生产的两大重要因素。

由于生产明胶所用原料及工艺不同,而有骨明胶、皮明胶及酸法胶与碱法胶之分。

在胶囊生产上单独或混合使用均可,条件许可时,则混合使用较好。国外用于生产胶囊的明胶规格如表 4-2。

表 4-2 明胶质量规格

规格	品 种	A 型猪皮明胶 高强度	A 型猪皮明胶 中强度	B 型骨和牛皮 碱法明胶	A 型酸法 骨明胶
外观		无气泡、油脂及 其他可见污染物	无气泡、油脂及 其他可见污染物	无气泡、油脂及 其他可见污染物	无气泡、油脂及 其他可见污染物
冻力(凝胶强度)		280~300	245~260	250~265	250~265
		水分 11.5%, AOAC 方法	水分 11.5%, AOAC 方法	水分 11.5%, AOAC 方法	水分 11.5%, AOAC 方法
粘度 (60℃ 12.5%液)		19.0~20.5mPa·s	17.5~19.0mPa·s 3.8~4.2mPa·s 6.66%液	19.0~20.5mPa·s	19.0~20.5mPa·s
粘度破坏		24% 12.5%液	24% 12.5%液	24% 12.5%液	24% 12.5%液
pH		5.2~5.7 12.5%液	5.2~5.7 12.5%液	5.5~5.9 1.5%液	5.5~5.9 1.5%液
灰分 (550℃, 12~15h)		0.75%	0.75%	1.0%	1.0%
SO ₂		<0.004%	<0.004%	<0.004%	<0.004%
干燥失重		<12%	<12%	<12%	<12%
重金属		0.003%	0.003%	0.003%	0.003%
砷		0.00008%	0.00008%	0.00008%	0.00008%
总铁		0.003%	0.003%	0.0015%	0.0015%
磷酸盐		0.05%	0.05%	0.05%	0.05%
臭味		无异臭	无异臭	无异臭	无异臭
溶解度		冷水膨涨不溶,能 溶于热水,12.5% 溶液溶于热水, 12.5%溶液	冷水膨涨不溶,能 溶于热水,12.5% 溶液无乳光, 无不溶物	冷水膨涨不溶,能 溶于热水,12.5% 溶液无乳光, 无不溶物	冷水膨涨不溶,能 溶于热水,12.5% 溶液无乳光, 无不溶物

规格	品 种	A 型猪皮明胶 高强度	A 型猪皮明胶 中强度	B 型骨和牛皮 碱法明胶	A 型酸法 骨明胶
粒径		100%通过 US # 4 筛 95%通过 US # 10 筛 <20%通过 US # 20 筛 <5%通过 US # 40 筛	100%通过 US # 4 筛 95%通过 US # 10 筛 <20%通过 US # 20 筛 <5%通过 US # 40 筛	100%通过 US # 4 筛 95%通过 US # 10 筛 <20%通过 US # 20 筛 <5%通过 US # 40 筛	100%通过 US # 4 筛 95%通过 US # 10 筛 <20%通过 US # 20 筛 <5%通过 US # 40 筛
等电点		pH7 ~ 9	pH7 ~ 9	pH7 ~ 9	pH7 ~ 9
微生物		总菌数 < 500/g 致病菌:无	总菌数 < 500/g 致病菌:无	总菌数 < 500/g 致病菌:无	总菌数 < 500/g 致病菌:无

明胶的冻力决定明胶的成本。冻力可随胶囊厂生产工艺要求而不同,一般在 150 ~ 250 勃鲁姆克范围内,“勃鲁姆克”是明胶分子间所形成的内聚力的量度,并与明胶分子量成正比。是测定 6.6% 浓度的胶液,在 10℃ 贮藏 17h 后,用 0.5 英寸直径的塑料柱塞从冻结的明胶液面压下 4mm 深所需要的质量数值(以克表示)。一般在其他因素相同时,如采用冻力较高的明胶所制得的胶壳的物理稳定性亦较高。

粘度反映明胶分子链的长度,并决定明胶膜的特性,测定时胶液浓度也是 6.6%,温度 60℃。明胶的粘度范围一般为 25 ~ 45mPa·s。为了利用标准处方并能符合标准生产条件,个别生产厂对特种明胶规定了比较狭窄的范围,例如为 $38 \pm 2\text{mPa}\cdot\text{s}$ 。

用于制备胶囊的,明胶含铁量应在 0.0015% 以下,因为铁同食品、药品、化妆品使用的色素有作用,并能与某些有机化合物产生显色反应。

明胶具有较强的保护胶体性,常用于防止混悬微粒的沉降。用于生产胶囊时,除具有药用规格外,要求的冻力一般不低于 200 ~ 250 勃鲁姆克。用于生产硬胶囊时,要求在 250 勃鲁姆克以上,同时要求具备适宜的粘度(4.5mPa·s 左右)。但应注意到明胶在溶胶状态时,其冻力和粘度受热易破坏,其他如 pH 的变化、与蛋白质分解酶接触以及细菌的存在等对明胶的质量都有影响。因此在明胶胶囊的生产时应予以重视。

由于明胶胶囊暴露于空气中易受水分影响而软化,曾采用琥珀酸、马来酸、苯二甲酸、富马酸等酸酐酰化,或用硫醇内酯硫化(Thiolation),或用甲醛处理,使明胶适当硬化,试图通过以上的手段使明胶改性,以增加明胶的耐湿性,但结果往往引起明胶胶囊的崩解时限延长以致无法应用到生产中。

应用例:

(1) 软胶囊用明胶液(浸渍法)

处方	明胶	22kg
	甘油	9kg
	山梨醇	4kg

防腐剂	适量
-----	----

水	48kg
---	------

(2)硬胶囊用明胶液

处方 明胶	1kg
-------	-----

阿拉伯胶	0.2kg
------	-------

单糖浆	0.15kg
-----	--------

水	1.5kg
---	-------

取明胶与适量低于 15℃ 的水放入附有减压搅拌装置的夹套不锈钢锅内,同时搅拌,使明胶充分膨胀后加热,注意胶液温度不超过 60℃,加入色素与二氧化钛,同时搅拌并减压脱泡。测定胶液的粘度并调节至适当的范围。

(3)维生素 A、D 胶丸(每丸含维生素 A 3000U,维生素 D 400U)

处方 明胶	100 份
-------	-------

水	120 份
---	-------

甘油	50 ~ 60 份
----	-----------

鱼肝油	按量
-----	----

取甘油及水加热至 70 ~ 80℃,混合均匀,加入明胶(预先加水浸胀)搅拌使溶解保温静置 1 ~ 2h,刮去上浮的泡沫,以尼龙布过滤,另取鱼肝油,经含量测定后在滴丸机中用特制的双层滴管,滴丸机内管输送去鱼肝油,外层管输送 75 ~ 80℃ 的明胶液,胶丸滴入液体石蜡冷却剂中冷却,此时明胶液包于油滴外层,逐渐凝固成为珠形胶丸。

(4)蜂乳精胶囊(蜂王浆胶囊)每粒含鲜王浆 50 或 75mg。

处方	50mg/丸	75mg/丸
----	--------	--------

鲜王浆	500g	750g
-----	------	------

淀粉加至	2300g	2500g
------	-------	-------

取鲜王浆加入适量淀粉,冷冻干燥后,用球磨机研磨混匀,过 120 目筛,然后按每粒 50 或 75mg 王浆计算,加干燥过的淀粉至全量(每粒总重 230mg 或 250mg),混合均匀装入 2 号空心胶囊即得。

(二)甘油(丙三醇) Glycerin

用途:明胶胶囊用增塑剂。

处方:	钢板模法	旋转模法
-----	------	------

明胶	1000g	45%
----	-------	-----

甘油	33ml	22.5%
----	------	-------

防腐剂	适量	适量
-----	----	----

水	1100ml	32.5%
---	--------	-------

(三)山梨醇 Sorbitol

用途:明胶胶囊用增塑剂。

处方 明胶	22kg
-------	------

甘油	9kg
山梨醇	4kg
防腐剂	适量
水	48kg(用浸渍法制备胶丸)

(四)阿拉伯胶 Arabic Gum

用途:用作明胶胶囊稳定剂。

(五)二氧化钛(钛白粉) Titanium Dioxide

[$\text{TiO}_2 = 79.9$]

性状:白色无臭无味粉末,相对密度 3.84 或 4.26,1:10 水混悬液对石蕊试纸呈中性,溶于氢氟酸和热硫酸,不溶于水、盐酸、硝酸、稀硫酸,能与硫酸氢钾、碳酸钙或氢氧化碱共熔。

用途:用作遮光剂或白颜料。应用时一般先用少量明胶与二氧化钛加水通过球磨或胶体磨制成极细的钛白粉糊(1:10),再与明胶液混合,用量根据处方的规定。亦可与十二烷基硫酸钠制成混悬液备用,用量为明胶量的 2% 左右。

钛白粉贮备液制法:十二烷基硫酸钠 0.08 份,水 50 份混合后加二甲基硅油 0.024 份制成硅油乳液,再加钛白粉 32.5 份,剧烈搅拌至钛白粉全部湿润后,再加甘油 11.5 份,搅拌再加枸橼酸钠 3 份,加水适量至 100 份。

(六)硫酸钡 Barium Sulfate

[$\text{BaSO}_4 = 233.40$]

性状:白色疏松细粉,无臭、无味,不溶于水、有机溶剂、酸或氢氧化碱中。

用途:用于胶壳作遮光剂,代替二氧化钛。

(七)沉降碳酸钙 Calcium Carbonate

[$\text{CaCO}_3 = 100.00$]

性状:白色结晶或粉末,相对密度 2.07 ~ 2.95,溶于酸并释放二氧化碳,极难溶于水。

用途:为二氧化钛代用品,作遮光剂。

第五章 微囊材料和包含材料

第一节 微囊材料

一、概述

微囊,亦称微型胶囊,一般粒径为 $1 \sim 5000\mu\text{m}$,是采用特殊的制备方法将某些具有成膜性能的包裹材料包裹于囊心物质外层而成的一种粒子。囊膜具有透膜或半透膜性质。囊心物质可藉压力、pH 值、温度或提取等方法释出。

微囊工艺可广泛用于医药、食品、农药、饲料、化妆品、染料、粘合剂、复写纸等领域。微囊应用于药物制剂已有四五十年历史,并越来越受到重视,有如下几个方面:

1. 应用微囊制备多种药物剂型

目前制药工业中常采用各种药物的微囊制成各种剂型,如散剂、胶囊剂、咀嚼片、含片、埋植片及其他口服用压制片、注射剂、混悬剂、洗剂、冷霜、软膏剂、涂剂、栓剂、膜剂、敷料等。

用微囊制备的药物制剂,具有许多优越性,如:

(1)能减少复方制剂中某些药物之间的配伍禁忌。

(2)用微囊配制散剂,流动性好,剂量比较准确。可改善药品的易吸湿引湿性,粉末不易结块。

(3)用微囊灌装空心胶囊,流动性好,装量准确。

(4)可直接用微囊压制片剂,可压性良好。制得的颗粒流动性好,填入冲模的量准确,片重差异较小。亦可减少压片时粉末飞扬。

2. 利用微囊控制药物释药速率及作用时间

用高分子材料将药物包裹后,利用膜的半透膜性质、在消化道中不溶解性,体液首先渗入微囊,溶解囊心物质成溶液,由于微囊内外存在浓度差,药物溶液向外逐渐扩散,持续释药直至微囊内外浓度达到平衡为止。微囊的释药速率,与微囊的材料和结构(如囊粒大小、囊壁厚度)、以及药物的理化性质有关。

(1)长效注射剂 以低分子药物与大分子的化合物结合成复盐,制成微囊,配制长效混悬注射液。有资料介绍用丙烯酸酯类高分子材料作囊材,制成药物的微囊后再配制成长效混悬注射液。

(2)长效胶囊剂 将不同释药速率的微囊,着以不同颜色,按比例混合装入空心胶囊中。某些液体药物亦可先制成微囊,再装入空心胶囊中。

(3)外用长效制剂 如避孕药微囊装入聚乙烯管中,植入子宫腔,逐渐释药;或微囊与硅橡胶制成避孕环,植入子宫,逐渐释药。

3. 使液态或挥发性药物成为稳定的粉末

中草药中提取所得的挥发性物质,过去均先用空白颗粒或吸附剂吸附后压制成片再包糖衣或薄膜衣,工艺操作复杂,挥发性物质易损失。如制成微囊,可直接压片,简化工艺。

4. 使药物在消化道特定部位释放

用明胶囊材,因能在十二指肠部位受胰酶的作用而迅速溶解,释放其中包裹的药物,是较理想的在十二指肠释药的剂型。可溶性高分子材料如聚乙烯吡咯烷酮及聚乙二醇6000制备的微囊,能在消化道中较快溶解,释放药物。肠溶性高分子材料,如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物S及L(Eudragit S,L)在pH5.5~6.0溶解。

5. 提高药物的稳定性

一些易于氧化变质或潮解的药物制成微囊后,药物表面有一层薄膜覆盖,减少了药物与外界环境接触的机会,从而提高了药物的稳定性。

6. 遮盖药物的不适臭味

某些具有苦味、刺激性或其他不良臭味的药物,特别是儿科用药制成微囊后,便于儿童服用。一些对胃、肠道有刺激性的药物,制成微囊可减少副作用。

7. 其他

(1)微囊化人工肝肾,系将脲酶-活性炭、脲酶-活性炭-阳离子交换树脂或脲酶-门冬酰胺酶-反丁烯二酸微囊化,使体内脲分解为游离氨,然后被活性炭、阳离子交换树脂吸附或作用,可除去氨或使氨成为无毒的门冬氨酸。

(2)某些酶类用高分子半透膜为包囊材料,将酶包在微囊中,酶不能自半透膜渗出,而微囊外的一些物质则可渗入微囊中,与囊内的酶起作用。据此可制备门冬酰胺酶微囊用于治疗白血病。其机制为:癌细胞的生长需要门冬酰胺作营养,如用门冬酰胺酶分解癌细胞生长所必需的门冬酰胺,则癌细胞因缺乏营养而死亡。将门冬酰胺酶制成半透膜微囊,患者某类血液组分通过半透膜时;血液中的门冬酰胺受酶作用而分解,达到治疗白血病的目的。微囊化的门冬酰胺酶注射后,维持疗效一个月以上,而门冬酰胺酶水溶液注射后,作为异性蛋白迅速分解。

二、囊心物质、包囊材料、作用相和固化剂

1. 囊心物质

被包在微囊中的内容物称为“囊心物质”。这些物质大部分是固体或液体。除主药外,可含稳定剂、稀释剂以及控制释药速度的阻滞剂或促进剂等。囊心物质直径一般不宜过大。

2. 包囊材料

包裹囊心物质用的物质称为囊材。囊材为可成膜性材料,多为天然或合成聚合物。囊材很大程度上决定着微囊的理化性质。

选用包裹材料时,应考虑到:①产品或剂型的要求,如稳定性、减少挥发性物质的挥发、释放速度、遮盖臭味等;②何种包裹材料能满足这类要求;③何种包裹方法能达到这些目的。

包裹材料应符合以下要求:①惰性,对囊心药物不起作用;②成膜性能好,能包裹囊心物质成膜,形成一层有粘着力之薄膜;③成膜后具有一定强度、韧度、稳定性、渗透性;④如供制备注射剂用,还要求有生物相容性和生物降解性能。

一般的包裹材料能做到的囊膜厚度由零点几微米到几百微米不等,取决于囊心与包裹辅料的比例、囊心的粒度和包裹方法。

常用的包裹材料有如下四类:

(1)水溶性包裹材料 ①天然胶类:明胶、阿拉伯胶、卵蛋白、果胶等;②纤维素类:甲基纤维素、羧甲基纤维素(钠)等;③聚合物类:聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇 6000、聚乙烯醇等。

(2)水不溶性包裹材料 ①脂类与蜡类:硬脂酸、软脂酸、月桂酸、蜂蜡、牛脂等;②纤维素类:乙基纤维素、醋酸纤维素、硝酸纤维素等。

(3)聚合物类 聚乙烯、聚氯乙烯、聚酰胺、聚丙烯酸甲酯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、苯乙烯-马来酸共聚物。

(4)肠溶性高分子类 邻苯二甲酸醋酸纤维素、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物 L 及 S 等。

3. 作用相

在单凝聚法中,于囊心物质相与包裹材料——明胶的混悬液系统中,加入适量的硫酸钠(铵),降低系统中明胶的溶解度而形成凝聚现象,此硫酸钠(铵)即为作用相。

在复凝聚法中,混悬液系统中有囊心物质及含二种以上包裹材料,一般为明胶与阿拉伯胶。缓缓加入稀醋酸以调节明胶液的 pH 值,在等电点以下时,明胶液带正电荷,并逐步与负电荷阿拉伯胶液凝聚,此反应发生于囊心物质的界面,形成微囊化过程,所用的醋酸即为作用相。

在有机溶剂相分离法中,以苯乙烯-马来酸共聚物为包裹材料,溶解于乙醇介质中,囊心物质亦混悬于乙醇溶液。加入适量的异丙醚,它对囊心物质及包裹材料均不溶解(非溶剂),而可与乙醇混溶。因此苯乙烯-马来酸共聚物在异丙醚-乙醇中的溶解度低于在乙醇中的溶解度,使包裹材料析出沉积于囊心物质的周围,形成微囊。异丙醚在此工艺中即为作用相。

4. 固化剂(变性剂)

微囊层的固化一般是用温度或溶剂置换法进行,凝聚法亦可用固化剂(变性剂)进行。所用的固化剂有甲醛溶液、戊二醛等。用甲醛溶液作变性剂时,微囊层固化后,必须除尽残留在体系中的甲醛。

三、微囊的制备法

根据囊心物质和囊材性质以及所需微囊的粒径与释药性能,可采取多种方法制备微囊,按制备原理可分为化学法、物理化学法及物理机械法三大类(表 5-1,7-2)。

表 5-1 微囊制备方法

分 类	制备方法
化学法	界面聚合法、单体聚合法、辐射法(γ -射线催化交联)、液中硬化包衣法
物理化学法	相分离法(单凝聚、复凝聚、溶剂-非溶剂)、液中干燥法
物理机械法	喷雾干燥法、喷雾冷凝法、空气悬浮包衣法、静电沉积法、多乳离心法、锅包法

表 5-2 微囊的粒径与制备方法

制备方法	粒径范围, μm	适用的囊心物质
相分离	1 ~ 5000	固体和液体
界面聚合	2 ~ 2000	液体和气体
锅包法	600 ~ 5000	固体
空气悬浮	30 ~ 5000	固体
喷雾干燥	5 ~ 600	固体和气体

目前在制剂学中常用的胶囊方法有相分离法、喷雾干燥法、液中干燥法、空气悬浮法和界面聚合法等。

1. 相分离法

此项微囊制备法分三步进行,即:①将囊心物质乳化或混悬在包裹材料溶液中;②使包裹材料浓缩液滴沉积在囊心物质微粒的周围形成囊膜;③囊膜的固化。

相分离法因囊心物质及包裹材料理化性质的不同,工艺亦随之各异。可分为:①单凝聚法;②复凝聚法;③溶剂-非溶剂法。

(1)单凝聚法 将可溶性无机盐加至某种水溶性包裹材料的水溶液中(其中有已乳化或混悬的囊心物质)造成相分离,使包裹材料凝聚成囊膜而制成微囊,再用甲醛溶液固化。包裹材料为明胶,作用相为 20% 硫酸钠溶液。

(2)复凝聚法 利用两种高分子聚合物在不同 pH 值时电荷的变化(产生相反的电荷)引起相分离凝聚,称为复凝聚法。例如用阿拉伯胶与明胶作包裹材料,先用 20% 氢氧化钠液调 pH 至 6.5,此时阿拉伯胶与明胶的胶体质点均带负电荷,因此相互不起作用。然后将水不溶性囊心物质混悬在胶液中,随即加 10% 醋酸液,调 pH 至 4.1 ~ 4.5 左右。在此 pH 值时,明胶胶体质点上的负电荷转变为正电荷,被阿拉伯胶胶体质点负电荷所吸引而引起相分离,凝聚在囊心物质表面成为囊膜,再用甲醛溶液固化。

复凝聚法常选用的包裹材料有:明胶-阿拉伯胶、明胶-桃胶-杏胶等植物胶等。

(3)溶剂-非溶剂法 将某种聚合物的非溶剂的液体,加至该聚合物的溶液中可以引起相分离,从而将囊心物质包裹成微囊。囊心物质可用水溶性、亲水性物质、固体微粉或微晶、油状物等,但必需具有在系统中对聚合物的溶剂与非溶剂均不溶解、混合或反应的性质。下列为可发生相分离的三成分组成(次序为聚合物-溶剂-非溶剂):乙基纤维素-四氯化碳或苯-石油醚或玉米油、羧基纤维素-三氯乙烯-丙醇、聚乙烯-二甲苯-正己烷、聚氯乙烯-四氢呋喃或环己烷-水或乙二醇、橡胶-苯-丙醇、苯乙烯马来酸共聚物-乙醇-醋酸乙酯、醋酸纤维素丁酯-丁酮-异丙醚。

2. 喷雾干燥法

喷雾干燥过程主要为:①将物料自动送至喷嘴;②雾化液滴与热空气接触;③干燥雾化液滴;④收集固体产物。

与其他方法相比,该法有以下特点:①由于溶剂快速蒸发,液滴的温度可保持远低于干燥空气的温度,所以尤适合于对热敏感的药物和辅料;②操作过程连续(一步法);③易于大生产。

药物和辅料的性状、药物和囊材的配比以及增塑剂等与微囊的形成和质量密切相关。制备过程中的可变因素为加入物料的性质(粘度、均匀度)、囊心物质及包裹材料的浓度、加料速度、雾化方法及干燥速度。干燥速度可用调节进、出口温度及空气流速和溶剂的浓度来控制。

喷雾干燥法常用的辅料有:聚乳酸、聚羟乙酸、明胶、白蛋白、壳聚糖、丙烯酸树脂及纤维素衍生物等。

3. 液中干燥法

该法又称复乳包裹法。按所用介质的不同,可分为水中干燥法与油中干燥法,前者较为常用,系将水溶性囊心溶解于水,然后在适宜的有机溶剂中溶入包裹材料。二者混合经乳化制成油包水(W/O)型乳剂,外层再以水为连续相制成W/O/W型的复乳。在减压、低温条件下,将有机溶剂(中间的油相)除去,膜材料即沉积于内相(囊心物质相)的周围而成囊,例如取L-聚乳酸5g溶解于苯1000ml中,将胰岛素水溶液50ml加司盘851ml,乳化后制成油包水(W/O)型乳剂,再加蒸馏水100ml,吐温20 1ml,乳化后制成W/O/W型复乳。在减压、低温条件下,将苯除去,得以I-聚乳酸为囊膜的胰岛素微囊。

4. 空气悬浮法

该法又称沸腾干燥法。利用气流将囊心物质悬浮在包裹室内空气中,另用包裹材料制成适宜浓度的溶液,通过喷嘴喷至悬浮于热气流的囊心物质粒子上,包裹材料溶液的溶剂迅速蒸发,囊心物质外表面沉积一层薄膜,即成微囊。装置基本上与片剂悬浮包衣相同。包裹时在包裹室中导入一定温度的热气流,气压的大小应控制在使包就的微囊能自由降落。操作时囊心物质的大小、包裹材料的溶液浓度、喷雾速度以及热空气的流速等,都直接影响囊膜的厚度以及微囊的质量。

5. 界面聚合法

当亲水性的单体和亲油(脂)性单体在囊心物质的界面处,藉引发剂及表面活性剂的作用,在瞬间发生聚合反应生成聚合物包裹在囊心物质的表层周围时,就形成了半透性膜层的微囊。

门冬酰胺酶微囊制备:取门冬酰胺酶 1260U,溶解于 10% 血红蛋白溶液 1.5ml 内。另新鲜配制 1,6-己二胺 4.4g、碳酸氢钠 1.6g、碳酸钠 6.6g、蒸馏水加至 100ml 的碱性溶液,将此碱性溶液 1.5ml 与血红蛋白溶液 1.5ml 混合。另取氯仿-环己烷(1:4,含司盘 85 1%)的混合溶剂 15ml 加至上述含门冬酰胺酶的水溶液内,于 40℃ 乳化后得均匀乳粒。加入 0.018mol/L 癸二酰氯液 15ml,混和后,用离心法分去上清液。加入分散液(等体积的吐温 20 与水的混合物)30ml,快速搅拌 1min,加入水 30ml,再搅拌 30min。将所得混悬液倾入生理盐水 200ml 中,滤取沉淀,反复洗涤,即得门冬酰胺酶微囊。

6. 其他制备方法

(1)挥散溶剂沉积法 将药物混悬或乳化于溶有包囊材料的有机溶剂中,然后将混合液加热,使有机溶剂挥散,包囊材料在囊心物质周围沉积而形成微囊。此法常用的包囊材料-溶剂有:聚苯乙烯加聚氧乙烯蓖麻油-苯、对苯二甲酸醋酸纤维素-丙酮、乙基纤维素-醋酸乙酯。

(2)分散冷凝法 将囊心物质混悬在加热熔融的固体脂肪中,然后与有机溶剂或亲水胶体混合。搅拌分散,最后冷却使囊膜凝固后,即得微囊。常用的固体脂肪及亲水性胶体有牛脂、明胶等,有机溶剂有丙二醇、甲醇等。

(3)喷雾冷凝法 系将囊心物质分散于熔融的包囊材料中,直接将此熔融混合物喷雾至冷气流中,使囊膜材料凝固而成微囊。凡蜡类、脂肪酸和脂肪醇在室温为固体而在较高温度能熔融的,均可用作包囊材料,以喷雾冷凝法制备微囊。Scott 介绍,当使用其设计的喷雾包囊设备时,典型喷雾冷凝法所得产品的粒径可以准确控制,是加料速度、雾化转轮的速度、加入物料分散液的粘度等可变因素的函数。

喷雾冷凝法与喷雾干燥法有颇多相似之处,但不同的是后者囊心物质分散于包囊材料溶液,喷雾至热气流中;前者囊心物质分散于熔融的包囊材料,喷雾至冷气流中而得。

(4)滴入冷凝法 将囊心物质分散于含有包囊材料的溶液中,将混合液以小滴形式骤然导入至一种非溶剂或包囊材料的冷凝液中,囊膜在小滴周围冷凝,即成微囊。随后通过适当的洗涤及干燥将溶剂或非溶剂除去。

或将液体或固体囊心物质均匀分散(或乳化)于在室温以下能冷凝的包囊材料溶液中,将此液化状态混合物徐徐倾入非溶剂冷凝液中(如包囊材料为明胶,则以液体石蜡或植物油为冷凝液),高速搅拌,分散成圆球小粒,经分筛后,取不能通过一定筛目的粒子再加温熔化后,重复上述操作,最后得到均匀的微囊。

(5)喷雾淀粉吸附包囊法 设备为立式圆桶喷雾器,顶端装有离心喷嘴,喷嘴周围装有细孔筛网,桶壁上侧装有喷粉口。维生素 A 与包囊材料形成的乳化液自顶部喷嘴喷射,通过筛网成为均匀的雾粒。同时将含有助流剂的玉米淀粉在正压下自喷粉口以切线

方向喷出,在沿桶壁旋转的同时,吸附乳液雾粒;照此连续滚转、吸附、干燥至一定程度,即下坠至桶底筛网上,整粒后,得粒度均匀的维生素 A 微囊。

常用囊材及有关的制备方法见表 5-3。

表 5-3 常用包囊材料及制备方法

包囊材料	制备方法			包囊材料	制备方法		
	相分离	喷雾干燥 (冷凝)	空气悬浮		相分离	喷雾干燥 (冷凝)	空气悬浮
明胶	+	+	+	聚乙烯		+	
阿拉伯胶	+	+	+	聚酰胺(尼龙)		+	
羧甲基纤维素	+	+	+	硝酸纤维素	+	+	+
聚乙烯醇	+	+	+	硬脂酸		+	+
聚丙烯酸	+	+	+	硬脂酸甘油酯		+	+
羟乙基纤维素	+	+	+	虫胶	+	+	+
聚乳酸	+	+		苯二甲酸醋酸纤维素	+	+	+
乙基纤维素	+	+	+				

第二节 微囊材料品种

一、水溶性包囊材料

(一)明胶 Gelatin

明胶为两性化合物,在酸性溶液中以阳离子存在而带正电荷,在碱性溶液中以阴离子存在而带负电荷,在等电点时则带数量相等的正负电荷。碱法明胶的等电点为 pH4.7~5.2,酸法明胶的等电点为 pH7~9。明胶在等电点时的许多物理性质如粘度、渗透压、表面活性、溶解度、透明度、膨胀度等均为最小,而胶冻的熔点却最高。

用途:作为包囊材料。酸法制备的明胶,仍能保留较多量的高等电点的氨基酸组成,故等电点较高。第一、二次所熬出胶液制得的明胶等电点 pH 可高达 8.5 以上,用此明胶与阿拉伯胶等植物胶进行复凝聚法包囊时的凝聚反应终点 pH 值可控制在 4 以上;如采用等电点为 pH5.2 的碱法制备的明胶包囊,则其凝聚终点 pH 在 3.0 以下。

(二)苯二甲酸明胶 Phthalic Acid Gelatin

苯二甲酸明胶为一种改性明胶,系带负电荷的亲水性胶体。明胶经改性后,等电点有所下降。可单用此辅料进行包囊。

制法:明胶 100g 溶解于 40℃ 的蒸馏水 1100ml 中,用 10% 氢氧化钠液调节 pH 值至 9.5~10.5。另取苯二甲酸酐 11g 溶解于丙酮 77ml 的溶液滴加至明胶液中,并滴加 10%