

—顾学裘 主编—

药物制剂新剂型选编

4

—人民卫生出版社—

责任编辑 刘家崧
封面设计 孙 宇

药物制剂新剂型选编

顾 学 裘 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

天水新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 7印张 155千字

1984年4月第1版 1984年4月第1版第1次印刷

印数：00,001—14,320

统一书号：14048·4536 定价：0.73元

〔科技新书目62—53〕

0110

目 录

第一章	微型胶囊的生产技术及其在药物制剂上的应用 (顾学裘、李焕秋)	(1)
第二章	前体药物制剂进展 (顾学裘)	(71)
第三章	抗癌药物新剂型——脂质体及其它超微粒药物载体进展 (顾学裘)	(121)
第四章	从提高免疫功能角度设计的抗癌药物新剂型——多相脂质体 (顾学裘、马竹卿)	(144)
第五章	磁性药物制剂 (陈琪 孙淑英 顾学裘)	(164)
第六章	静脉乳与复合型乳剂 (顾学裘 林东海、邹善卿)	(176)
第七章	固体分散物及脂溶性药物分散剂 (顾学裘、孙淑英)	(194)

第一章 微型胶囊的生产技术及其在药物制剂上的应用

第一节 前言

微型胶囊(简称微囊)Microcapsules, 是近二十多年来发展起来的一种新剂型。系将固体或液体药物(简称心料), 利用高分子物质或共聚物(简称囊材)包裹于药物的表面, 使成半透性或密封的微型胶囊。外观呈粒状或圆球形, 直径以微米(μm)计, 范围在 $1\mu\text{m}$ 至 $5000\mu\text{m}$, 一般大小在 $5\sim400\mu\text{m}$ 之间。所以微型胶囊可看作是一种药物包裹在囊膜内而形成的微型无缝胶囊。

微型胶囊最初用于“无碳复写纸”^[1]的生产, 到六十年代初期才开始用于药物包囊^[2], 到目前十多年内国外已有三十余类药物包成微囊后制成各种制剂(如速效制剂、长效制剂、混悬型注射剂等等)。此外, 还广泛用于各个方面, 如农业方面: 将某些杀虫剂、杀鼠剂、制霉剂、除草剂以及各种抗微生物的农药等制成微囊^[3], 以保持其药效的持久性。家畜、家禽的饲料, 如多种维生素添补剂制成微囊后, 可代替青饲料, 以促进动物的生长发育。食品工业方面: 用微囊保存脂肪油、植物油及香料的质量。机械工业方面: 将润滑油制成微囊, 用于机器防锈。磁化物料包囊, 可以保持其永久磁化, 用于计算机等方面。在石油工业方面正在研究将酸包囊以防止管道腐蚀的工作。其它如印刷工业、印染工业、

照相材料工业以及日用品工业等都广泛应用。

近年来我国在微型胶囊的研究方面有了许多新的进展，并发表了不少有关微型胶囊的综述材料^{〔4~7〕}。已投入大量生产的除“无碳复写纸”与心电图纸外，在药物微囊研究方面上海医药工业研究院，上海黄河制药厂与上海第六制药厂等单位，利用国产囊材(以桃胶代替进口的阿拉伯胶)采用复凝聚法研制成功维生素A微型胶囊，并已投入大量生产^{〔8〕}。北京中医研究院中药研究所，以微型胶囊这一新剂型运用于中草药的剂型改革，将各种中草药挥发油(如牡荆油)，制成微囊后，压成微囊片，已试用于临床，取得了一定的成果^{〔9〕}。四川医学院药学系等单位协作，将甲地孕酮进行包裹，制成复方甲地孕酮微型胶囊针剂，这样不仅药效延长，并且减少了某些副反应^{〔10〕}。南京药学院药剂教研组也进行了氯霉素微囊片^{〔11〕}与慢心律微囊片等题目的研究。沈阳药学院在微型胶囊的生产技术方面也做了一些研究工作；(1)与东北制药总厂九车间等单位协作做了“用正交设计法优选复凝聚法制备V_A母液微型胶囊的最优工艺条件”^{〔12〕}；(2)“驱绦虫药鹤草酚微型胶囊的工艺探索及体外释放试验”^{〔13〕}；(3)挥发油与挥发性物质如麻黄挥发油(赤峰制药厂提供的副产品)、双戊烯(即d1—柠檬烯系黑龙江柴河林业局化工厂自白松根蒸馏产物，具有平喘镇咳作用)、薄荷油、冰片等微囊的试制；(4)脂肪油及其它油状药物，如安妥明、五味子(仁)油、亚油酸等也试制了微型胶囊。

国内在医学方面正在进行将胆固醇型液晶作为微囊，涂成薄膜，根据体温改变而显示色泽，用作乳腺癌的早期诊断^{〔14〕}。

第二节 微型胶囊的特点

(1) 凡在一般贮存环境下遇湿气(如硫酸软骨素等吸湿性药物)、光线或氧气不稳定的药物,制成微囊后,使药物与外界环境隔绝,能增加药物的稳定性。

(2) 对具有苦味,特殊臭味或强烈刺激性的药物,能起到蔽盖或保护膜的作用。

(3) 防止挥发性药物在生产或贮存过程中的挥发损失。如许多挥发油可先作成微囊,混入其他药物颗粒中,压片或制成丸剂、散剂等固体剂型。

(4) 某些药物在胃酸中容易破坏者,可使囊膜肠溶衣化,制成肠溶微囊,以代替丸片剂的包肠溶衣。

(5) 可利用微囊,制备长效制剂。

(6) 一些液体药物,如油脂类、脂溶性维生素等,制成微囊后,便于投药。如“脉通”中的亚油酸乙酯制成微囊后,可直接压片。比制成胶丸不仅工艺简单,成本降低,而且增加药物的稳定性。

(7) 一些含有油状药物与固体粉末的复方片剂配制时,由于油状药物影响颗粒的流动性,一般需要将油剂用辅料吸收,然后再和粉状药物混和,但在压片时,仍有可能发生粘冲等现象,如将油剂包成微囊,则可完全改变其外表的性状,所得颗粒流动性能良好,易于混匀。有些含油质的片剂包衣后,由于油质向外渗透致包衣变色或出现油斑,生产上如V_E糖衣片常发现这种情况。特别是含有液体与固体的复方片剂,为了改善颗粒混合时的均一性,可将油质成分包制微囊后压片,以克服上述渗油或混合不均匀现象。

(8) 能减少复方制剂中某些药物之间的配伍禁忌等等。

第三节 微型胶囊的生产技术

微型胶囊的制法，简称微囊化。现选择几种在制药工业上实用意义较大的制法，并举例介绍如下：

一、喷雾干燥法 (Spray drying)

是将心料分散于囊材的溶液中，将此混合物用气流雾化，使溶解囊材的溶剂迅速蒸发而使囊膜凝固，将心料包囊而成微囊。此法制成的微囊，近圆形结构，直径为 $5 \sim 600 \mu\text{m}$ 。成品质地疏松，具有低松密度，配料时主药含量超过20%，则成品难以达到足够的保留量。

例1 维生素C微囊〔15〕：取维生素C细粉，分散于乙基纤维素的异丙醇溶液中，经喷雾干燥得乙基纤维素包囊的维生素C微囊，可直接压成片剂，在贮存期间质量较稳定而不易变色〔15〕。

例2 维生素E微囊〔16〕：维生素E可制成直径为 $20 \sim 40 \mu\text{m}$ 、 $d = 0.25 \sim 0.35$ 的微囊，供压制多种维生素片的原料，其制法如下：

取苯甲酸钠5g与山梨酸2g溶于550g蒸馏水的溶液，加热至 $60 \sim 70^\circ\text{C}$ ，加入明胶适量用以乳化dl-a-醋酸生育酚（I）500g，然后稀释至含固体量45%为止，在 $90 \sim 100^\circ\text{C}$ 喷雾干燥，得维生素E的白色微囊，含（I）50%、山梨酸0.2%、明胶加至100%。

例3 青霉素类微囊〔17〕：将青霉素类结晶性粉末混悬于

含有适当囊材的有机溶剂（介电常数 <35 ）中，进行喷雾干燥制成微囊。囊材可选用二甲基氨乙基异丙烯酸酯（Dimethylaminoethyl methacrylate）（I），CAP，或其它适宜共聚物。有机溶剂可选用 C_{1-4} 醇类， C_{3-5} 酮类， C_{3-6} 酯类及 C_{1-2} 卤烃类。

取 α -氨基苄青霉素45g，（I）105g，四氯乙烯500ml配成均匀的混悬液，喷雾干燥成平均直径为 $5\mu\text{m}$ 的微囊。

例4 苯巴比妥微囊^[18]：是用乙基纤维素作囊材，按喷雾干燥法制成微囊。囊材与主药（心料）的配比，能影响药物的释放速度，如乙基纤维素：苯巴比妥为35：65，则所制的微囊，全部释放时间为80分钟，如将配比增为50：50与68：32，则延长释放时间分别为120与180分钟。囊材也可改用海藻酸钠。

例5 阿斯匹林微囊（I）^[19]：阿斯匹林用乙基纤维素制成微囊，然后压片，可使阿斯匹林达到缓释的结果。先将乙基纤维素溶解于醋酸乙酯中，取阿斯匹林结晶（直径 $<300\mu\text{m}$ ）混悬于乙基纤维素溶液中，将此混悬液倾入氢化氧乙萘麻油（Hydrogenated oxyethylenated Castor oil）中，然后将混合液喷雾干燥，使醋酸乙酯挥发，得圆球形阿斯匹林微囊。再按一般工艺压片。成品在人工胃液中释放缓慢。

例6 灰黄霉素微囊^[20]：取灰黄霉素微粉与甲基纤维素等量加于氯仿与甲醇（7：3）的混合溶剂中而后喷雾干燥，所得微囊能增加灰黄霉素的溶解度，比单纯的灰黄霉素大2倍，其溶解速度也快。

二、喷雾冻凝法（Spray congealing）

是将心料分散于熔融的囊材中，然后将此混合物喷雾于冷气流中，则使囊膜凝固而成微囊。凡蜡类、脂肪酸和脂肪醇等，在室温为固体，但在较高温度能熔融的囊材，均可采用喷雾冻凝法。

例7 单硝酸维生素B₁微囊^[21]：取单硝酸维生素B₁细粉340g，搅拌分散于660g熔融（65.5℃）的棕榈酸和硬脂酸的单和双甘油酯混合物中，该混合物边搅拌边加热至74℃，然后移至离心雾化器，以每分钟12000转在常规喷雾室中进行喷雾，雾化小滴经冷气流冷却，囊膜凝固便成微囊，粒子约60μm大小。

例8 磺胺乙基噻二唑（SETD）微囊^[22]：取蓖麻蜡75g，溶于氯仿250g中，加热至55~60℃。另取SETD极细粉末（400目）100g，在搅拌下加入于该热蜡溶液中，使之均匀分散。将此混合物在入口温度为90℃，出口温度为40℃时喷雾干燥，所得微囊直径约20μm，可将这微囊在适当水性赋形剂中混悬，制成长效口服制剂。

例9 性激素微囊^[23]：用囊材聚异丁基丙烯酸酯（Polyisobutyl methacrylate）、硬脂酸等与性激素混合，溶于乙醇与醋酸乙酯溶液中，将此混合液喷射于搅拌的冰水中，使性激素包成直径<10μm的微囊，自水中沉淀析出，过滤，干燥，灭菌，供配制长效混悬注射液或口服混悬剂。性激素的含量：己烯雌酚5.26%，黄体酮14.28%。

三、滴入冻凝法

将心料分散于含有囊材的溶液中，将所得混合液以小滴形式骤然导入于一种非溶剂或囊材的冻凝液。囊膜在小滴周

围冻凝，即成微囊。随后用适当干燥技术将溶剂或非溶剂除去。凡液体或固体心料均可用此法制备微囊。

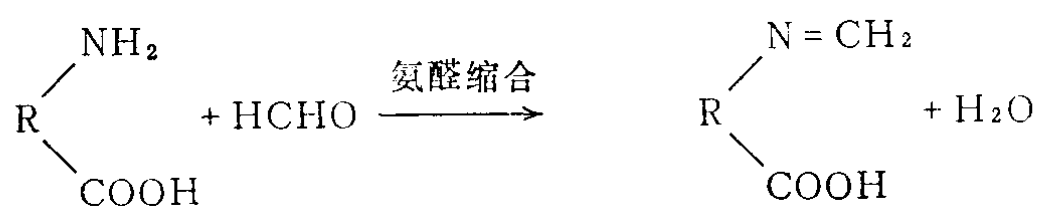
另一种类似的方法，是将心料均匀分散（或乳化）于在室温以下能冻凝的囊材溶液中，将此混合物在保持液化的状态下徐徐倾入非溶剂冻凝液中（如囊材采用明胶，则以液状石蜡或植物油作冻凝液），高速搅拌，即分散成圆球状小粒，经筛选后，大粒加温熔化后，再重复上述操作，最后得到均一的微囊。

例10 维生素A棕榈酸酯微囊（1）〔24〕：取明胶418g，葡萄糖233g与65℃的热水1200g混合使完全溶解，加入V_A棕榈酸酯383g以及抗氧剂叔丁基羟基茴香醚18.3g和叔丁基羟基甲苯16.5g，剧烈搅拌混合，制成乳浊液后，仍在65℃继续搅拌，直至微粒大小达3~7 μm为止。将乳浊液通过热交换器送至喷雾器，于75℃通过直径为0.004吋的细孔喷雾。在喷嘴下面距2吋处冷却桶内盛有乙烷8000g，为明胶囊膜非溶剂，该乙烷用冷却盘旋管冷至-25℃，并在其中分散约160g玉米淀粉作抗胶凝剂，后者用不断搅拌来维持其混悬。对热乳浊液加压，该液便从孔眼中每分钟发射出约240g小滴。小滴在冷却非溶剂中冻凝，即成微囊。

例11 维生素C微囊（2）〔25〕：有人用聚乙二醇6000为包裹材料，以滴入冻凝法制备了维生素C等易氧化药物。其方法取液体石蜡20g，在水浴上加热至70℃，然后向此热的液状石蜡中分次少量加入适量司盘40或60，加入聚乙二醇6000及维生素C10g，并使其熔化，混合物自水浴中取出搅拌直至形成均匀的分散物，加入40ml冷石油醚，不断搅拌，聚乙二醇即凝固成微囊，过滤分离，然后用石油醚洗涤，自然干燥。

例12 乙酰磺胺微囊^[26]：取乙酰磺胺(直径 $<50\mu\text{m}$ 者) 40g,加入于240g明胶溶液中(明胶60g加水200g配成),加温使成均匀的分散物,将明胶溶液倒入600g液体石蜡中(预热至 $55\sim 60^{\circ}\text{C}$),用电动搅拌器(18~22转/分钟)搅拌,5~6分钟后将容器浸于冰水中迅速冷至 5°C 以下,在同温保存并不断搅拌直至明胶冻凝成微囊,加异丙醇(5°C) 300g脱水,再将微囊浸在10%甲醛-异丙醇混合液中硬化,微囊直径约 $0.3\sim 0.5\mu\text{m}$ 。

明胶囊膜必须进行硬化处理,使微囊长久保持其囊形,不聚结,不粘连。硬化的方法：①降温促使胶凝,因明胶分子间形成氢键,因而在较低的温度下可以胶凝；②用甲醛溶液进行硬化,其反应是明胶结构中氨基上的N具有未用电子对能与甲醛进行氨醛缩合而成交联,因此变性后明胶结构中已无氨基,失去了与酸结合的能力,故在酸性溶液中不溶解。



上述反应在碱性介质中,交联作用比较完全。所以加甲醛溶液交联时,微囊液须碱化以缩短硬化时间,如在异丙醇溶液中进行也能加强交联作用。

例13 活性炭微囊^[27]：将活性炭分散在5~10%明胶溶液中,比例为1 : 1~5 : 1,然后滴入冷水或醋酸乙酯-二氯甲烷冷混合溶剂中(含适量表面活性剂)。

取活性炭30分,分散于5~10%明胶溶液150分,滴入醋酸乙酯-二氯甲烷(5 : 5)含2% Niccolso—15(一种表面活性剂为脱水山梨醇单油酸酯与三油酸酯的混合物),充

分搅拌，过滤，用0.25%戊二醛（glutaldehyde）处理18小时。所制微囊直径为0.25~2 mm，每克活性炭吸附力：对尿酸为1~1.5mg；Creatinine为3~8 mg。

明胶囊膜的固化，一般用甲醛处理比较简单，但必须在碱化条件下，（pH值较高）进行，不适用于某些心料。用戊二醛或丙酮醛（Techeglyoxol）等代替，不需碱化。

此法还有将心料混悬在加热熔化的固体脂肪中，然后与有机溶剂或亲水胶体搅拌分散，最后冷却使囊膜冻凝成微囊。

例14 含有氨基酸的微囊^[28]：取牛脂（硬化油熔点 $58^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ）75分，加热至 75°C 熔化，加入dl-蛋氨酸（结晶直径0.1~0.2 μm ）25分，搅拌使分散均匀，将此混悬油徐徐倾入丙二醇与甲醇混合液（2：1）中，在 70°C 搅拌分散，温度骤冷却至 40°C ，即形成含dl-蛋氨酸的微囊，直径在0.5~1 mm之间。

例15 氯霉素微囊^[29]：取氯霉素50g，白陶土50g，均匀混悬于 80°C 熔化的400g牛脂中，在此混合物中加入21.2%明胶溶液，不断搅拌，使氯霉素均匀分散于明胶中形成微囊，当容器于冰浴中冷却时，明胶膜即硬化，最后制成的微囊中含氯霉素9.5%。

例16 水溶性药物用固体油脂类包制微囊^[30]：将室温时呈固体的油脂类（囊材）溶于有机溶剂中，选用的有机溶剂必须对药物（心料）不溶解，而仅能溶解囊材。然后将被包囊的药物分散于油脂类溶液中，不断搅拌下冷却，油脂体即凝固包于药物表面而成微囊，过滤除去溶剂即得。例：氢化蓖麻油5 g加乙醇80ml加热至 78°C 溶解，加抗坏血酸钙5 g，不断搅拌下冷却至室温，离心分离得抗坏血酸钙油脂

微囊 9 g。

例17 dl-甲硫氨基酸微囊^{[31][32]}：水溶性氨基酸先分散于熔融的氢化油中，再混悬于热醇中，制成微囊。

取氢化牛油（M.P.58℃）加热至70℃熔融，将dl-甲硫氨基酸细粉（3~20μm），均匀混悬于油液中，然后将混悬液趁热分散于含有丙二醇的乙醇70℃热溶液中，加速冷却至40℃，不断搅拌得圆珠状微囊。

四、喷雾淀粉吸收干燥法

将干淀粉装入糖衣锅内，心料分散于囊材的溶液中，然后将混合物喷雾于旋转的干淀粉中，微囊表面的水分被淀粉所吸收，最后过筛，将淀粉筛出，微囊可直接用于压片。

例18 维生素A微囊（2）^[33]：取低冻力明胶 10g 溶于100ml水中，加热至60℃，将预先在63℃温度下熔融的维生素A结晶（290万IU/g）17.85g在氮气气流下加于明胶溶液中，均匀乳化，再加入50℃蔗糖液（蔗糖20g，水53ml）。

另在包衣锅内盛憎水性淀粉——十一烯琥珀酸酯铝-淀粉^[34] 2 kg（含水量为3%），将维生素A细粉，逐渐成圆珠状小粒，在锅内静置1小时，用150目筛筛去细粉，细粉置45℃温度中干燥。

40~150目细粉含量为25万IU/g淀粉量25%。

150目细粉含量为273000IU/g淀粉量16%。

五、沸腾包囊法（空气悬浮法Air suspension）

此法是利用强气流将心料浮悬在包囊室中，囊材调成适

宜浓度的溶液，通过喷嘴喷射于粒子的表面，使心料悬浮的热气流，很快将囊材溶液中的溶剂蒸发，这样在浮悬的心料上沉积一层薄膜，即成微囊。设备装置基本上与片剂悬浮包衣法所用的装置相同，包囊时，在包囊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。当心料通过滑动片进入包囊室时，即被热气流所支撑，呈悬浮状态，将囊材溶液喷于心料表面，使逐渐沉积包至一定厚度即往下沉降，落于出口处。用此法所包的微囊直径在50 μm 左右，操作时心料的大小，囊材溶液的浓度，喷雾的速度以及热气流的温度等，都能直接影响囊膜的厚度与微囊的质量。

例19 阿斯匹林微囊（2）〔35〕：为了防止口服药物对胃部的刺激性，结晶性药物如阿斯匹林或对氯苯氧基异丁酸（P-Chlorophenoxyisobutyric acid）用乙基纤维素溶液在沸腾床中制成微囊。为了避免颗粒凝聚，可加入二氯甲烷与环己烷或乙醇与水的混合溶剂。

例：取阿斯匹林结晶（直径为0.3~1.0mm）作心料，置沸腾床中，用囊材配成的溶液〔乙基纤维素（粘滞度为20厘泊）100g，二氯甲烷1.5l，加环己烷适量至10l，液温为20℃〕沸腾包衣。制成的微囊进行药物释放度试验，在人工胃液中作用2小时释放47.2%，在人工肠液中作用4小时，则释放87.8%。而用乙基纤维素的乙醇溶液包衣者，相对释放度为63.3与98.7%。

六、相分离——凝聚法（Phase separation coacervation）

此法是在心料与囊材的混合物（乳化或混悬状）中，加

入另一种物质或非溶剂或采用其它手段，以降低囊材的溶解度，使囊材从溶液中凝聚出来而沉积于心料的表面，形成囊膜，继而使囊膜硬化后完成微囊化（microencapsulation）过程。

此法一般分三步骤进行，即（1）将心料乳化或混悬在囊材的溶液中；（2）使囊材凝聚并沉积在心料微粒的周围使成囊膜；（3）囊膜的硬化。但具体操作又由于心料与囊材的理化性质不同而工艺有所改变，又分为下列几种方法：

（一）单凝聚法 将一种凝聚剂（强亲水性电解质如硫酸钠、硫酸铵等，或乙醇、丙醇等强亲水性非电解质）加于某种水溶性囊材的水溶液中（其中已乳化或混悬心料），由于大量的水与凝聚剂的结合，使体系中囊材的溶解度降低而凝聚出来，造成相分离；最后形成微囊。或将药物分散在含有纤维素衍生物的水混溶的有机溶剂中，然后加无机盐类的浓溶液使囊材凝聚成囊膜而制成微囊。高分子物质的凝聚是可逆的，在某些条件下（如高分子物质的浓度、溶液温度以及电解质的浓度等）出现凝聚，但一旦这些条件改变或消失时，已凝聚成的囊膜也会很快消失，即所谓解凝聚现象。这种可逆性在制备过程中可利用来使凝聚过程多次反复，直到包制的囊形达到满意为止。最后利用高分子物质的某些化学或物理性质使凝聚成的囊膜硬化，使形成的微囊避免变形、聚结或粘连等现象。

例20 非那西汀微束^[36]：

包囊材料：1. 醋酸纤维素邻苯二甲酸酯（CAP）：含结合的邻苯二酸 $[\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2]$ 34.1%与游离酸（按邻苯二酸计）应为2.7%。

2. 20%（W/W）硫酸钠溶液作凝聚剂。

工艺：1.取非那西汀微晶（7，10或13g）搅拌混悬于囊材溶液100ml中（含CAP 2g与 Na_2HPO_4 0.74g，每1g CAP相当于0.37g Na_2HPO_4 。配液时将 Na_2HPO_4 先溶于适量蒸馏水中，加入CAP，在60℃搅拌约15~20分钟，使充分溶解，然后过滤，添加蒸馏水至100ml，混匀备用，贮存时间不超过一周），在60℃搅拌（转速500转/分）混匀。

2.分次加入20%（W/W）硫酸钠溶液，每次加入前均须将硫酸钠溶液预热至60℃，加入后搅拌15~20分钟。整个过程中混合液均须保持在40℃。

3.在20~30分钟内将混合液逐渐冷却至20℃，然后置冰浴中急速冷却至5℃。用倾泻法将形成微囊表面的液体倾出。

4.微囊用5%硫酸钠溶液反复冲洗，以除去未凝聚的CAP，然后再用2%醋酸溶液冲洗，使囊膜硬化。最后用冷水洗涤。在整个操作过程中温度均须保持在5℃。

5.制成的微囊（湿）可按下列二法处理：

（1）抽滤将液体除尽，再用少量水抽洗，在30℃干燥。

（2）抽滤将液体除尽，用5%（W/W）甘油水溶液洗涤，抽干，在30℃干燥。用此法处理者，微囊口服后溶解度比（1）法较快。

例21 阿斯匹林微囊（3）〔37〕：将阿斯匹林结晶（2~500 μm ）分散于水混溶的有机溶剂如醋酸甲酯（MeOAC）中，含有纤维素衍生物如乙基纤维素。将此混悬液滴入无机盐类〔如 Na_2SO_4 ， $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 〕的浓溶液中，即得包有纤维素衍生物的爱斯匹林微囊。

取阿斯匹林9g，混悬于溶有1g乙基纤维素的50ml醋

酸甲酯溶液中，将此混悬液滴入300ml饱和硫酸铵溶液中，制成微囊颗粒直径为0.3~1.5mm。

例22 阿斯匹林微囊〔4〕^[38]：将阿斯匹林磨成10μm以下细粉，混悬于2%明胶液50ml中，维持在37℃，缓缓加入硫酸钠溶液28.5ml（含Na₂SO₄13g），产生凝聚作用而成微囊，用甲醛-乙醇混合溶剂洗涤，固化，空气自然干燥得坚固的微囊。

例23 磺胺甲基嘧啶微囊^[39]：将磺胺甲基嘧啶分散于明胶溶液中，加入乙醇或20%硫酸钠溶液，混合物在40℃搅拌，即凝聚成微囊。将得到的微囊倒入5倍量30%(W/W)乙醇溶液或7%(W/W)硫酸钠溶液中，保持在5℃，继续搅拌30分钟，分离，每1g微囊以10ml甲醛-异丙醇（1：4，V/V）的混合液中固化15分钟至3天，过滤，干燥。

例24 水不溶性药物的微囊^[40]：根据资料介绍，对水不溶性药物包囊时采用甲基纤维素、乙基纤维素等非极性囊材，其原理是利用这类囊材在适宜的溶剂中具有增高温度降低溶解度的特性，在混合液加热到一定温度时，加入可溶性无机盐类促使囊膜凝聚固化。此法常在囊材的溶液中加入适量聚合电解质如羧甲基纤维素钠、阿拉伯胶等作为囊膜形成聚合物的补充。

取水不溶性药物10g，在搅拌下加至100g 2%的甲基纤维素溶液中，再加入100g 2%羧甲基纤维素钠水溶液，将混合液加热至约60℃，然后加入300ml 20%氯化钠〔或Na₂SO₄，NH₄Cl，(NH₄)₂SO₄等均可〕，继续加热1小时，并不断搅拌，趁热过滤，微囊在烘箱或热空气中干燥，即得。

例25 赖氨酸微囊^[41]：一种能形成冻胶的囊材，在酸