**实验十三 微囊的制备及质量监控**

**一、实验目的**

1. 掌握以阿拉伯胶、明胶作囊材，用复凝聚法制备微囊的工艺。
2. 了解成囊条件，影响成囊的因素及控制方法。
3. 掌握光学显微镜目测法观察微囊性状的方法。

**二、基本概念与实验原理**

微型胶囊（简称微囊）系指利用天然的或合成的高分子材料作为囊膜壁壳将固体或液体药物包裹而成的直径1-250um的药库型的微小胶囊。根据临床需要，可将微囊制成散剂、胶囊剂、片剂、注射剂及软膏剂等。

药物制成微囊后，可增加药物的稳定性，掩盖药物的不良气味，控制和延缓药物的释放，使药物浓集于靶区，提高疗效，降低毒副作用。

微囊的制备方法很多，可归纳为物理化学法、化学法及物理机械法等。其中以物理化学法中的复凝聚法和单凝聚法较为常用。

1、复凝聚法就是采用两种具有相反电荷的高分子材料作囊材，将囊心物质分散在囊材的水溶液中，在一定条件下，相反电荷的高分子材料互相交联，溶解度降低，自溶液中凝聚析出成囊的方法。复凝聚法制备微囊的原理：以明胶与阿拉伯胶为例，明胶是两性蛋白质，其溶液pH值调至等电点以下带正电荷；而阿拉伯胶主要成分是阿拉伯胶酸，它总是带负电荷。在适当的温度（40～60℃）、浓度和pH值（4.5以下）时，两胶电荷互相吸引交联形成正负离子的络合物，溶解度降低而凝聚成囊，加水稀释，再经甲醛交联固化，洗去甲醛，即得到球形或类球形微囊。

复凝聚法的工艺流程如下：

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 固体或液体药物 | | | |  | 2.5-5%阿拉伯胶溶液 | | | | |  |
|  | | | | **↘↙** | | | |  | | | |
|  | | | | | **↓** |  | | | | | |
|  | | 混悬液或乳状液（O/W） | | | | | | | |  | |
| 50-55℃ | | | | | ↓ | 搅拌下加2.5-5%明胶溶液， 5%醋酸溶液调pH至4.0 | | | | | |
|  | | | 凝聚囊 | | | | | |  | | |
| 加30-40℃的水 | | | | | ↓ | 用量为成囊系统的l-3倍 | | | | | |
|  | | | 沉降囊 | | | | | |  | | |
| 10℃以下 | | | | | **↓** | 37％甲醛溶液(用20%NaOH调pH至8-9) | | | | | |
|  | | | 固化囊 | | | | | |  | | |
|  | | | | | **↓** | 水洗至无甲醛 | | | | | |
|  | | | | 微囊 | | |  | | | | |
|  | | | | | **↓** |  | | | | | |
|  | | | | 制剂 | | |  | | | | |

2、单凝聚法制备微囊的原理：以明胶为例，将药物分散在明胶材料溶液中，然后加入亲水的电解质作为凝聚剂，由于明胶分子水合膜的水分子与凝聚剂结合，使明胶的溶解度降低，分子间形成氢键，最后从溶液中析出而凝聚形成凝聚囊。然后根据囊材性质进行固化。

**三、实验内容**

**（一）实验仪器与材料**

仪器：普通天平、恒温水浴、电磁搅拌器、烧杯（500、250、50ml）、乳钵、冰浴、显微镜、载玻片、盖玻片、广泛pH试纸、温度计、抽滤装置等。

材料：薄荷油、阿拉伯胶、明胶、甲醛、醋酸、氢氧化钠

**（二）实验部分**

1、薄荷油微囊的制备（复凝聚法工艺）

**[处方]** 薄荷油1.5g 阿拉伯胶1.5g 明胶1.5g

37%甲醛溶液1.3ml 5%醋酸溶液 适量 20%氢氧化钠溶液 适量  
**[制备]**

（1）明胶溶液的制备：取明胶1.5g，加蒸馏水30ml充分使其溶胀后，在50℃水浴上加热不断搅拌使溶解，保温，备用。

（2）乳液的制备：称取阿拉伯胶1.5g与薄荷油1.5g(用吸量管吸取1.6ml)，置干燥乳体中研磨混匀，然后加3ml（用吸量管吸取）蒸馏水，迅速朝同一方向研磨至初乳形成（有噼叭声），再加蒸馏水27ml，继续研磨至均匀，倾入250ml烧杯中，置于50℃水浴中恒温，备用。在显微镜下观察乳滴的形状并记录。

（3）成囊：在上述50℃恒温的乳液中于搅拌下加入明胶溶液，并不断搅拌，滴加5％醋酸溶液适量至pH4.0为止，于显微镜下观察到微囊形成并绘图，再加入预热至30℃左右的酸化蒸馏水120ml（约为成囊系统体积的两倍，pH4±）稀释，得微囊混悬液。

（4）固化：从水浴上取出装有微囊混悬液的烧杯，用冰水浴急速冷却搅拌至10℃以下。加37％甲醛溶液1.3ml用电磁搅拌器搅拌15min，以20％氢氧化钠溶液适量调pH至8~9，继续搅拌冷却1小时（用温度计测量温度为10℃以下），静置至微囊沉降完全，抽滤，用蒸馏水洗至无甲醛气味，pH中性，抽干，即得湿囊，称重（湿囊可于50℃以下干燥得干囊）。

2、藤黄酸总碱微囊的制备（单凝聚法工艺）

**[处方]** 藤黄酸总碱2.0g 明胶2.0g 37%甲醛溶液1.3ml

10%醋酸溶液 适量 戊二醛溶液 适量  
**[制备]**

（1）明胶溶液的制备：取明胶2.0g，加蒸馏水50ml充分使其溶胀后，在40℃水浴上加热不断搅拌使溶解，保温，备用。

（2）藤黄酸总碱溶液的准备：称取藤黄酸总碱固体粉末2.0g，溶解于5.00ml无水乙醇中，超声使雷公藤总碱溶解，备用。

（3）成囊：取新制备的明胶溶液，不断搅拌下，将雷公藤总碱无水乙醇溶液缓慢滴加至明胶溶液中，搅拌至均匀，加入10%醋酸溶液调节pH值为4.5，冷却至室温。于显微镜下观察微囊的形成并绘图。

（4）固化：从水浴上取出装有微囊混悬液的烧杯，急速冷却搅拌至5℃以下，在冰水浴条件下加入0.5ml戊二醛，控制温度在0-5℃，继续搅拌30min，静置至微囊沉降完全，抽滤，用蒸馏水洗至无味，抽干，即得湿囊。

**[操作注意]**

（1）制备微囊所用的明胶应为A型（等电点为pH7～9）；所用的水均系纯水，以避免离子干扰复凝聚成囊。

（2）复凝聚法制备微囊，用10%醋酸溶液调节pH是操作关键。因此，调节pH时一定要把溶液搅拌均匀，使整个溶液的pH为3.8～4.0。

（3）搅拌速度不应太快，应尽量减少泡沫的产生，必要时加几滴戊醇或辛醇消泡，可提高收率，交联固化前切勿停止搅拌，以免微囊粘连成团。

（4）加30℃的蒸馏水240ml的目的是稀释微囊，以改善微囊形态，应搅拌至10℃以下才能加入甲醛，有利于改善交联固化效果。

（5）加入甲醛后，用氢氧化钠液调节pH至8～9时，可增强甲醛与明胶的交联作用，使凝胶的网状结构空隙缩小而使微囊固化（提高热稳定性）。过滤，用水洗多余的甲醛至席夫试剂检查不变红色。

（6）将分离洗涤后的微囊，置于50℃以下干燥，以防室温或低温干燥粘连结块。

**四、结果与讨论**

1. 将制备过程所用材料与试液的量填入下表中，用显微镜观察微囊的形状、颜色，并绘制光学显微镜下微囊的形态图。

表 7-1 薄荷油微囊的制备记录

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 材料 | | 试液 | | pH | 微囊的显微观察结果 |
| 名称 | 重量(g) | 名称 | 体积（ml） |
| 阿拉伯胶 |  | 5%醋酸溶液 |  |  | 形状： |
| 明胶 |  | 20%氢氧化钠溶液 |  |  |
| 薄荷油 |  | 纯水 |  |  | 颜色： |
|  |  | 37%甲醛溶液 |  |  |
| 湿微囊 |  |  |  |  |

1. 分析讨论微囊制备过程中的现象与问题。

**五、思考题**

1、复凝聚法制备微囊时，药物必须具备什么条件？为什么？

2、使用交联剂的目的和条件是什么？

3、药物微囊化后有什么特点？

4、本实验成囊的关键是什么？