

微粒囊衣化

Microencapsulation

劉正雄

一、緒論 Introduction

微粒囊衣化 (Microencapsulation)，為一種較新且發展很快之技術。是應用較薄的膜衣，着於固體小顆粒或散之液體小滴上之法。與粗粒包衣技術 (Macrocoating technique) 不同的是，本法所用的顆粒較小，其大小由十分之一微米 (micron; μ) 至 5000 微米之間。

此技術發明以後，已成爲藥廠藥劑師之新工作。經由粒囊衣化，可以變換液體爲固體；改變膠體表面之性質提供周圍的保護作用；以及控制着衣後藥品成分之利用釋出特徵等。這些特性，有些可以用粗粒包衣技術達到的。然而，微粒囊衣化之特點是，着衣之顆粒很小，且品適合其他劑型及製劑上之應用。包括：持續性釋出或效作用藥劑 (Sustained-release or prolonged-action medication)；須隱味 (Taste-masked) 之錠劑、散劑及懸浮液；含有化學上配伍禁忌成分之單層錠；及一些酪膏 (Creams) 軟膏、氣態溶膠劑 (Aerosols) 濕敷劑 (Dressings)，硬膏劑、栓劑、及供注射用藥等之新配方，均可用之。其他與藥學有關的，如診斷用劑 (Diagnostic aids)、及醫療設備裝置，很多也應用到此技術。

此技術並不能解決各項問題。譬如並非所有的核心原料 (Core materials) 或成品，均適用於微粒囊衣化。本法仍有些困難的問題，例如：着衣不完全或不連續；較敏感的藥物其安定性不足；着衣後成品其成分之釋出不能定或不能釋出；以及經濟上的限制等。這些困難經常在使用微粒囊衣化技術之實際工作上遭遇到，但多數由於研究者在技術上之天才得臻成功。

在此僅簡單介紹一些較著名的微粒囊衣化法。這些方法僅代表一般通用者，至於具有專利性、商業上以及更進步的方法因限於資料無法備述。

二、基本要點

欲成功的完成微粒囊衣化，幾點有關微粒膠囊 (Microcapsules) 通性之基本常識，必須先予瞭解。例如：核心原料 (Core materials) 與上衣材料 (Coating materials) 之性質；着衣後藥品之安定性及成分釋出之特性；以及所選用之微粒囊衣化法等。然而，須瞭解的是，利用本法來製造微粒膠囊，可使不同成分、品質及效用之成品，均得良好之結果。

(一) 核心原料 Core material

欲着衣之特殊原料，稱爲核心原料，可爲液體或固體。核心原料之組成可以改變，例如：液態核心，可以含有分散或溶於其中之原料藥品；固態核心，可爲有效成分、安定劑、稀釋劑、賦形劑、以及成分釋出速率之延遲劑 (Retardants) 或加速劑 (Accelerators) 等之混合物。由於核心原料之組成可以改變，使成品具有一定之柔性，因而可以有效的設計及發展理想的微粒膠囊之性質。爲了幫助說明，茲將一些屬於本法之成品，列於表一。

(二) 上衣材料 Coating materials

欲選擇上衣材料，必須先考慮下述問題。

1. 那些是此特殊劑型 (或成品) 所需要的：安定作用；降低發揮性；成分釋出之特徵或環境之條件等。
2. 何種上衣材料可滿足成品之目標及要求。
3. 何種微粒囊衣化法最適合達到着衣成品之目的。

此外，最重要的是必須考慮成品之理化性質。上衣材料必須能夠形成一個薄膜 (Film) 而凝結於核心原料上；與核心原料可以化學上的配伍，而不生反應；並且能夠具有理想的包衣特性，例如：強度、柔性、不浸透性、光學特性、及安定性等。用於微粒囊衣化技術之上衣材料，

表一、部份經微粒囊衣化核心原料之性質

核 心 原 料	特 性	囊衣化之目的	最後成品型態
Vitamin A palmitate - oil solution	非揮發性液體	對氧化作用安定	乾 粉
Carbon tetrachloride	揮發性液體	降低揮發性及隱味	乾 粉
Aspirin	水微溶性固體	隱味及持續性釋出	錠 劑
Chlorpheniramine meclate	水易溶性固體	隱味及持續性釋出	錠劑和膠囊
Bacillus thuringiensis	孢子化細菌	改變表面特性，作爲生物除蟲劑供撒佈用	粉 末
Bacteriophage	活的病毒 (Virus)	周圍的保護作用及增進顯微處理	攝影用乳液
Meprobamate	水微溶性固體	隱味及持續性釋出	口服懸服液
Menthol / Methyl salicylate Camphor mixture	揮發性液體	降低揮發性及持續性釋出	洗 劑
Urease	水溶性酵素	酵素、基質及反應成品之滲選性	分 散 液

可以適當的改良，例如：加入色素，可掩飾原來的顏色，使成品之外觀優美。或是着衣時，可以經由交叉連結 (Cross linking) 使其可塑化或化學上的改變。又如，對於成分之分解作用及穿透性，到達有效的控制等。茲將於各種微粒囊衣化方法之上衣材料，取其具有代表性者列於表二。

表二、部份上衣材料及其適用之微粒囊衣化法

上 衣 材 料	方 法					
	空 氣 懸 浮 法	相 共 聚 一 分 離 法	靜 電 沈 積 法	多 孔 離 心 法	鉢 式 包 衣 法	噴 霧 乾 燥 噴 霧 凝 固 法
水溶性樹脂類						
Gelatin		×		×	×	×
Gum arabic		×			×	×
Starch		×			×	×
Polyvinylpyrrolidone		×		×	×	×
Carboxymethylcellulose		×			×	×
Hydroxyethylcellulose		×			×	×
Methylcellulose	×	×			×	×
Arabinogalactan		×			×	×
Polyvinyl alcohol		×		×	×	×
Polyacrylic acid		×	×		×	×

水不溶性樹脂						
Rosin						
Ethylcellulose		x				
Cellulose acetate	x					
Polyethylene						
Polypropylene						
Polymethacrylate						
Latexes						
Polyamide (Nylon)						
Poly (Ethylene-Vinyl acetate)						
Cellulose nitrate						
Silicones						
蠟及脂肪類						
Paraffin						
Carnauba						
Japan						
Spermaceti						
Beeswax						
Chinese-Castorwax						
Bayberry						
Montan						
Stearic acid						
Decanoic acid						
Palmitic acid						
Myristic acid						
Lauric acid						
Lauryl alcohol						
Cetyl alcohol						
Stearyl alcohol						
Myristyl alcohol						
Glyceryl stearates						
Glyceryl laurates						
Glyceryl palmitates						
Glyceryl myristates						
腸溶性樹脂類						
Shellac						
Cellulose acetate phthalate						
Cellulose acetate butyrate						
Cellulose acetate succinate						
Zein						

在選擇上衣材料時，尚須考慮到典型的包衣性質，例如：凝結性、滲透性、吸潮性、溶解度、安定性、及澄明等。對於包衣之選擇亦可研究模製膜衣 (Free or ca-

st films) 或參考現存文獻而得幫助。實際上，使用模製膜衣有下述之困難。

1. 模製膜衣，由一般模製技術製成，其膜衣較經由微

粒囊衣化法於小顆粒上所形成者厚些。因此，其成品無法取代微粒膠囊上之薄包衣。

2. 特殊的微粒囊衣化法，係利用沈積作用，形成一個品質特殊且與生俱來的包衣。現存的模製膜衣方法，難以模仿。

3. 着衣基質 (Substrates) 或核心原料，對上衣材料之性質，有決定性之影響。

因此，在選擇衣料時，需同時考慮到傳統的模製膜衣之資料及其應用後之結果。

如上所述，此種微粒膠囊，其性質、用途，包括微小的特徵，均很獨特。因之，此種用於保護的膜衣非常薄。雖然，許多微粒囊衣化之成品，其有效成分含量可由極少的百分率至 99% 以上，但可以考慮製造方法，而達到有效的包衣厚度。其厚度可由 $\frac{1}{10} \mu$ 至數百 μ ，依着衣速率與核心原料顆粒之大小 (表面積) 而定。

微粒囊衣化着衣之薄度 (Thinness)，雖然無須限制，但必須予以根本的考慮。正如微小的微粒膠囊，須有獨特的設備及配方以完成之。着衣後之薄度，亦能出現特殊之問題，例如：大部份之聚合物，在顯微鏡觀察下，呈現不連續性，且有某種程度上整齊或紛亂之結晶性，而使用微粒囊衣化技術所完成之包衣總厚度，為顯微可見之大小，因此，可能有少數的不均勻性於表面生成。

(二) 經選擇的安定性及成分釋出特徵 Selected Stability and Release Properties

目前，微粒囊衣化之應用，有三個主要範圍。即：核心原料之安定化 (Stabilization)；核心原料之效用或成分釋出之控制；以及錠劑或散劑等混合物，易生化學反應成分之分離。茲分別舉例說明之。

(1) 增進安定化作用——例如：一些維生素經微粒囊衣化後，可延遲分解失效。圖 1，係說明維生素 A 棕櫚酯油溶液 (Vitamin A palmitate oil solution) 經微粒囊衣化後，使效價延遲之情形。此外，揮發性液體轉為乾燥而流動自如之粉末，因而於長時間貯存時，可延遲液態核心原料之作用，為安定化作用之另一例子。如圖 2，係說明抗蠕蟲藥 (Anthelmintic) 四氯化碳及其矯味劑經微粒囊衣化後之安定性。

(2) 不相配伍之混合成分經微粒囊衣化而增加安定性——圖 3 即說明由阿司匹靈 (Aspirin) 與 Chlorpheniramine maleate 之混合物中，比較 Aspirin 之水解產物水楊酸含量之百分率。

(3) 成分之釋出特性——藥品經微粒囊衣化後，對於成分之釋出特性，須詳細考慮的是，包衣後之原料，必須能以預定或再生之形式釋出。有許多方式可使囊衣化之核心原料釋出。包衣之分裂可利用壓力，剪斷，或摩擦力等，任何方法均可給予一種釋出之機轉。其他方式，例如經由酵素作用所引起之滲透性改變。一個成分不變的液體，可

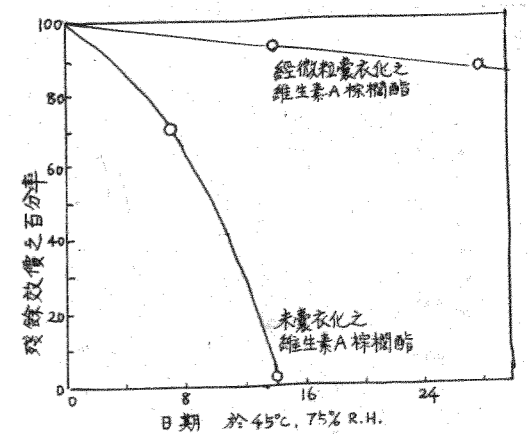


圖 1 以相分離共聚作用技術製造，經微粒囊衣化之維生素 A 棕櫚酯玉米油溶液，與未囊衣化之對照品，二者安定性之比較。

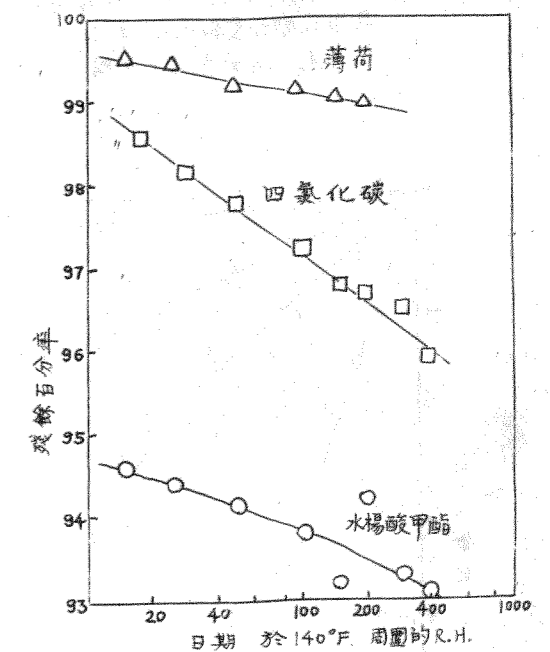


圖 2. 以相分離共聚作用技術製造，經微粒囊衣化之揮發性液體之安定性。

經由擴散或濾過作用，從惰性的包衣內釋出。釋出速率隨滲出液對包衣之穿透性，核心原料之分解速率；包衣之厚度，以及透過包衣膜之濃度遞增而改變。

長效作用或持續性釋出製劑，為微粒囊衣化成品控制成分釋出之另一例子。圖 4 及 5 為二個成分釋出之玻璃試驗 (In vitro) 結果。圖 4 是應用相分離共聚作用囊衣化技術，以不同量之乙基纖維素 (Ethyl cellulose) 包衣到阿司匹靈 (Aspirin) 小結晶上，然後經由擴散或濾過之機轉，使 Aspirin 自惰性及不受 pH 影響之乙基纖維素包衣中釋出。圖 5，則說明 Amphetamine Sulfate

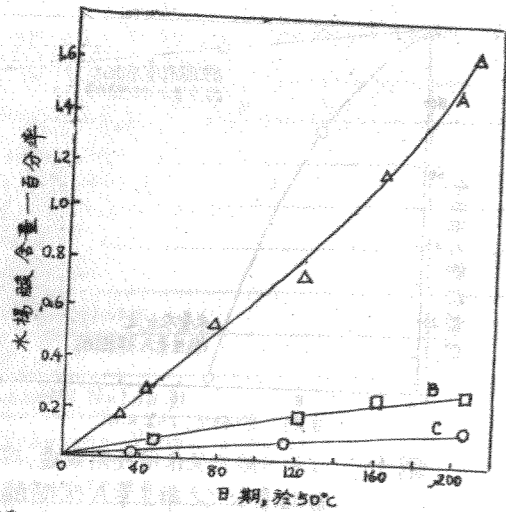


圖3. 不相配伍之 Aspirin mixture 經微粒囊衣化而增加安定性。
A. 為 Chlorpheniramine maleate - Aspirin mixture 中 Aspirin 水解。
B. 為經微粒囊衣化成品中 Aspirin 水解。
C. 為 Aspirin 對照品之水解。

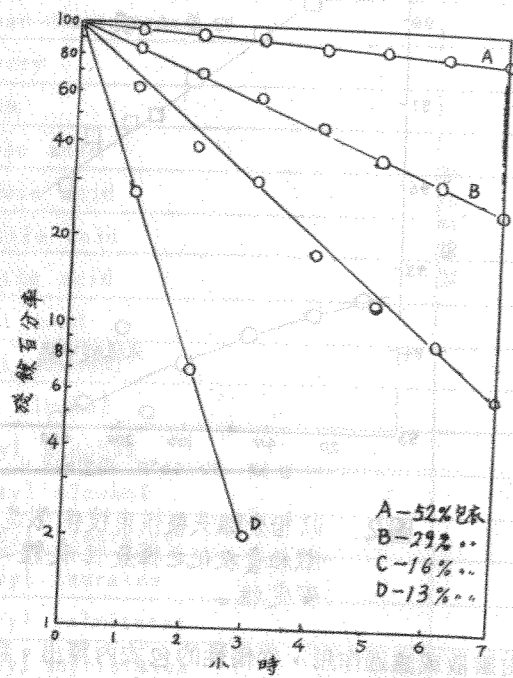


圖4. Aspirin 結晶以相分離共製作用技術，使用不同量之乙基纖維素 (ethylcellulose) 包衣，於玻璃試驗 (In vitro) 之釋出情形。

pellets 應用鉢式包衣方法，以不同量之 wax-fat 包衣後，經玻璃試驗其釋出之結果，圖5中並說明不同量之包衣，對釋出速率之影響及其在人工胃腸液中之性質。非線狀之釋出曲線，是表示 Amphetamine 最初以一種胃液抵

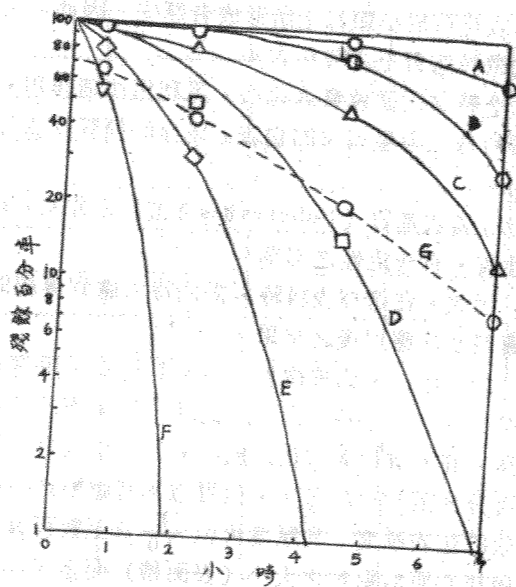


圖5. Amphetamine sulfate pellets 以鉢式包衣法，使用不同量之 wax-fat 包衣，於玻璃試驗其釋出情形。
A. 為 17% 包衣。B. 為 15% 包衣。
C. 為 13% 包衣。D. 為 11% 包衣。
E. 為 9% 包衣。F. 為 7% 包衣。
G. 為未包衣者與包衣者之混合品。

抗劑包衣，經濾過作用而釋出，而後可溶性或可崩散性的材料包衣，於人工腸液中使其釋出。至於虛線部份，表示已包衣之成品與未包衣原料，經適當混合而得持續性釋出之情形。

三、設備及作業

關於微粒囊衣化所須設備，依各法而異，均具專一性，且較一般之裝置複雜些，此將於後面一一介紹。

微粒膠囊 (Microcapsules) 如成散裝原料 (Bulk materials) 形態——乾粉或分散狀。可應用一般設備，如：V 型混合機、壓錠機、顆粒機、調勻機 (Homogenizers)、塑製機 (Kneaders)，硬膠囊充填機或上衣裝置 (如須沈積於某一基質上時用之) 等，製成最終之劑型。這些特殊設備之應用，均視最終成品所需之劑型及微粒膠囊之性質而定。所有方法及配方操作，必須始終注意避免產生不利之效果 (如破裂、磨損、或分解) 於薄的囊衣上。

而且，在一般操作上常有之危險，如：燃燒、毒性、有害的或其他類似危險物質，亦須注意。工作者必須避免暴露於溶媒之蒸氣及灰塵中。且標準工廠實際上之安全措施必須遵守。在各種成分之小顆粒上及各作業環境中，靜電荷之沈積是很普遍的事，由於許多微粒囊衣化法，須使用揮發性且易燃之溶媒，應適當的注意，防止靜電荷之沈

積，以免因放電可能引起之爆炸或燃燒。故習慣上，設備之電場、警告標誌、或揮發性氣體溶媒之管制，均應有效的作事先之預防。

四、方法及實例

微粒囊衣化法，適用於製藥上且已經應用的有：空氣懸浮法 (Air suspension)；共聚—相分離作用 (Coacervation - phase separation)；靜電沈積作用 (Electrostatic deposition)；多孔離心法 (Multiorifice centrifugal)；鉢式包衣法 (Pan coating)；及噴霧乾燥與噴霧凝固法 (Spray drying and Spray congealing) 等技術。尚未用於藥學上製劑者有真空沈積法 (Vacuum deposition) 與聚合作用 (Polymerization) 等。今僅就用於製劑上之方法，一一述之。表三，係核心原料之物理性質及顆粒大小與適用之微粒囊衣化法，以供參考。

表三、微粒囊衣化之方法及其應用

方 法	可應用之核心原料	顆粒大小之略值 (μ)
空氣懸浮法	固體	50 ~ 5000 *
共聚—相分離法	固體或液體	2 ~ 5000 *
靜電沈積作用	固體或液體	1 ~ 50
多孔離心法	固體或液體	1 ~ 5000 *
鉢式包衣法	固體	600 ~ 5000 *
噴霧乾燥及凝固	固體或液體	5 ~ 600

*其大小不限於 5000 μ ，本法亦適用於粗粒包衣 (macro-coating) 亦即顆粒可大於 5000 μ 以上。

(一) 空氣懸浮法 Air Suspension

空氣懸浮法是由威斯康辛大學教授 Dale E. Wurster 所發明。此種所謂 Wurster process，是利用一個垂直而騷動的氣流，使固態的核心原料成為粉體而懸浮於包衣槽 (Coating chamber) 中，而上衣材料則先配成上衣溶液，成霧狀噴到懸浮的顆粒上。支持懸浮的氣流可以加熱，以蒸除揮發性的包衣溶媒。因而上衣材料可在懸浮的核心原料上面沈積，形成一層薄薄的包衣。

Wurster 裝置，如圖6，由縱切面觀察，包含以下幾個部份：(1) 為一個垂直而向外張開的圓柱，通常是用金屬、玻璃或塑膠製成。在包衣槽 (Coating chamber) 中，由橫切面看，靠近底層有一個核心原料入口 (2)，及一個着衣成品出口管 (3)。管內裝配有玻璃板 (4)，以調節各批物料之流動。一個篩 (5)，固定於槽內，由入口至出口展開著，(即圖中斜線交叉部份)。此篩之作用是在支配顆粒，當包衣工作進行時，使顆粒自入口處經篩網而穿入槽中，包衣後於出口處降下。噴氣管 (Air jets) (9)，位於篩下，其管口向上，可支持壓縮空氣有足夠的速度，維持未着

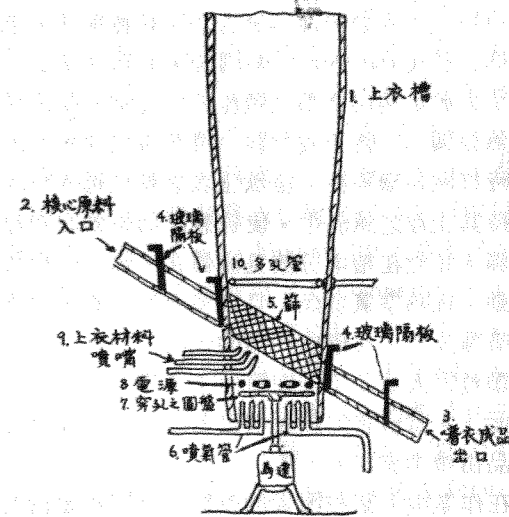


圖6 Wurster 氏空氣懸浮法裝置 (一)

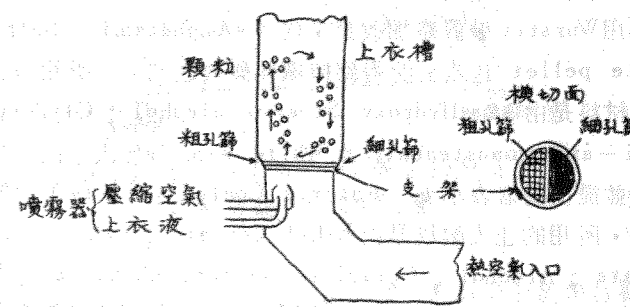


圖7 Wurster 氏空氣懸浮法裝置 (二)

衣或部份着衣之顆粒在篩上懸浮，同時造成一種適度的亂，引起顆粒滾動，使包衣達到均勻。騷動的氣流，是一個特殊的馬達轉動而促成。此種馬達上面，有一穿孔圓盤 (7)，圓盤上有四排孔眼，氣流即由這些孔眼向上噴；且因這四排孔眼，均朝不同的方向傾斜，故可支配氣向上方以不同的方向噴出，造成騷動的氣流，以及支持粒之懸浮。電源 (8)，作為氣流的熱源，使着衣的顆粒很乾燥。上衣材料溶液由一個或多個噴嘴 (Nozzles) (9) 噴入槽中，多個噴嘴可供不同的上衣液噴出。這些噴嘴對準篩網的邊緣，當顆粒剛進入包衣槽中，即將上衣液至顆粒表面。一個環形的多孔管 (Manifold) (10)，位於上，管上的孔隙可支配壓縮空氣沿著包衣槽之內壁，向且向外噴出，以防止上衣液及合成後之上衣材料黏附於

• 本法的設備，大略似此。但實際應用時常有改良。如7，為另一型態，係用於錠劑之包衣者。

在包衣操作時，圓盤以預定之速率轉動，熱空氣通入氣口以維持未着衣及部份着衣之顆粒懸浮，氣流的速度由抑止器 (Damper) 來調節，此時之氣壓 (及騷亂度) 不須大於足夠將全部之顆粒懸浮起來。輸入氣流之溫度由熱源調節。將上衣材料由噴嘴噴成霧狀進入包衣槽中同時打開玻璃隔板，讓欲上衣之顆粒進入包衣槽，並支持其上浮之氣流中，使被懸浮而滾動的顆粒與上衣材料接觸。顆粒在槽中分散且流體化，形成一種可控制的循環運動。經熱空氣乾燥，且藉多次的滾動，以不同的位置過噴霧液前，終形成均勻的包衣。待達到預定的着衣量，顆粒因太重而不能在篩面上繼續懸浮，落入靠近出口篩面上。當所有的顆粒均已着衣完全，打開出口，讓着成品由槽中流出。

在作業中，某些因素的改變，可以影響包衣的厚度。如：核心原料顆粒之大小 (表面積)；上衣材料之配方上衣溶液之濃度；上衣溶液噴霧之速率；氣流之速度、度、濕度等。

此種裝置能夠應用許多種上衣材料使核心原料着衣。心原料之大小，可由大約 50μ 至一般錠劑之大小。上衣材料之選擇，僅限於可溶解於揮發性溶媒者，且包衣必在溶媒除去後，仍能黏着於固態的核心原料上方可。

使用本法之例子，如：Caldwell 與 Rosen 之報告，用 Wurster 裝置略加改良，使 d-Amphetamine Sulfate pellet 包衣，而得到持續性藥效之成品。所用的上衣材料是由 12-Hydroxy Stearyl alcohol；Glycerol i-and monostearate 及 White wax 等配成。此二學並提出腸溶衣小丸 (Enteric Coated pellets) 之製法，所用的上衣溶液是由 Ethyl acetate；Ethyl lactate；Alcohol；Cellulose acetate phthalate；及 glyceryl monostearate 等配成，其操作過程及裝置亦

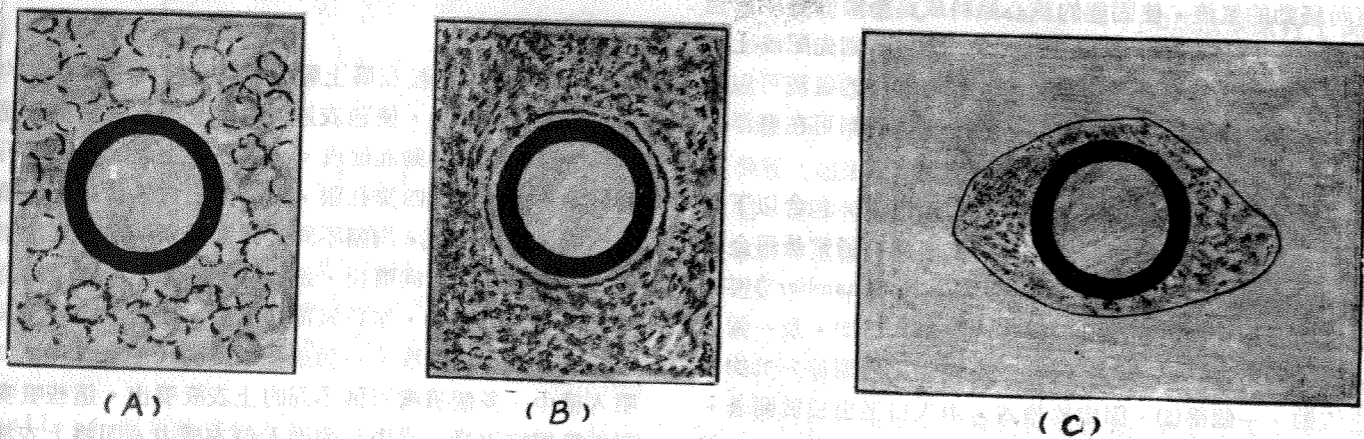


圖 8 相分離-共聚作用微粒囊衣化過程之顯微觀察圖

略有改良。

(二) 共聚——相分離作用 Coacervation-Phase Separation

共聚——相分離作用，主要是利用相的改變 (phase change)。高分子溶液分離為兩個液層之現象，稱為 Coacervation。在膠體化學，對 Coacervation 之解釋是：當二個疏水性膠體 (Hydrophobic Colloids)，在適當之條件下混合時，形成液態沈澱或相的分離作用。膠體粒子由分散相中分離形成一層濃而黏滯性較高之凝集物，此層稱為 Coacervate。

用此原理操作的微粒囊衣化技術，是 The National Cash Register Company 之專利發明。通稱為 NCR process。本法之作業程序可簡略分為三個連貫的步驟，且於連續的攪拌下進行。(1) 形成三個不相互溶的化學相 (Chemical phase)；(2) 上衣材料的沈積作用；(3) 包衣的硬化。如圖 8 所示之 A, B, C, 三步驟。

過程中之第一步驟，是形成三個不相互溶的化學相：即液體製成的媒液 (Vehicle) 相；核心原料相；上衣材料相。形成此三個相時，核心原料分散於上衣聚合物之溶液中，聚合物之溶媒即為液體製成的媒液相。上衣材料相是由一種不相互溶的聚合物，於液態利用相分離——共聚作用方法中之一種所形成。亦即可經由改變聚合物溶液之溫度；或添加一種鹽類，非溶媒 (Nosolvent)，或不相配伍之聚合物至該聚合物溶液中；或引起聚合物——聚合物之間的相互作用等方式而形成之。這些用來產生液——液相分離作用的方法，將在後面討論之。

過程中之第二步驟，係將上衣材料之液態聚合物，沈積在核心原料上。此操作可經由控制上衣材料 (於液態) 及核心原料於製成的媒液中，成物理性的混合來完成之。如果聚合物在核心原料與液態媒液相之間的界面被吸附，則可使上衣材料之液態聚合物沈積在核心原料上而着衣。此種吸附現象即為有效包衣之先決條件。且由於液態聚合

物之小滴結合時，上衣材料之表面積會減小，因之，上衣材料之沈積作用，可由系統中總自由內界面能 (Total free interfacial energy) 之降低而增進。

第三步驟為包衣的硬化 (Rigidization)。通常可用加熱、交叉連結 (Cross-linking) 或去媒作用 (Desolvation) 等方法，以形成一個獨立的微粒膠囊。

由於原料系統範圍與微粒囊衣化所用的方法有關，故在每個方法中各舉一代表性之例子以說明之。以下為各種引起相分離共聚作用之方法。

(1) 溫度改變 (Temperature change) ——圖 9 是一個普通溫度——組成相 (Temperature-Composition phase) 圖。以說明含有聚合物及溶媒之二相系。系統 A 包含所有的組成，以 X 點代表於橫座標上，成單相 (Single-phase) 存在。均勻的溶液位於相界上，即曲線 F E G 上各點。當此系統之溫度由 A 點沿著箭頭線 A E B 下

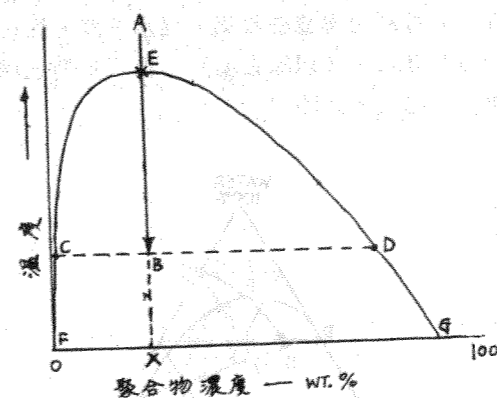


圖 9 因熱所產生之相分離共聚作用相圖

降，與相界交叉於 E 點，二相區即在此範圍內。經溶解的聚合物，則形成不相互溶的液態小滴而產生相分離作用。如果有一種核心原料，呈現在此系統中，於一般聚合物之濃度、溫度及攪拌條件下，則液態聚合物小滴，包圍在分散的核心原料顆粒上凝結起來，而形成微粒膠囊之粗胚。由相界曲線指示，如溫度下降時，一個相會變成聚合物缺乏者 (微粒囊衣化之媒液相)；而第二相 (上衣材料相) 變為富聚合物者 (polymer-rich)。例如：在 B 點，虛線部份表示媒液相為必要之純溶媒，故 C 點為共存相 (Coexisting phase)。而 D 點為經濃縮的聚合物與溶媒之混合物。在實際上，由富聚合物相中除去溶媒，可使聚合物凝固。因此微粒囊衣得以硬化或固化。

下面例子是利用上述原理操作之微粒囊衣化法。例如：Ethylcellulose 為一種水不溶性聚合物，利用其在羥類溶媒 Cyclo-hexane 中之溫度——溶解度特性，可用於水溶性核心原料之包衣。這種變化的纖維素，含有較多的 ethoxyl 基，在室溫下不溶於 Cyclo-hexane，但在較高溫度時則可溶。因此，有一實際作業之例子：即將 Ethyl

cellecose 分散於 Cyclo-hexane 中，形成一個濃度為 2% 之聚合物，將此混合物煮沸，形成一個均勻的混合物溶液。核心原料為 N-acetyl p-amino phenol 之細粒結晶，將其分散於溶液中並攪拌之。上衣材料對核心原料 (乾品) 之比為 1:2。讓此混合物冷卻，且繼續攪拌使 Ethyl cellulose 產生相分離——共聚作用，並使核心原料微粒囊衣化。然後，讓混合物更進一步冷卻至室溫，使包衣凝結及固化。微粒囊衣化後之成品，可利用過濾、傾瀉或離心等方法自 Cyclo-hexane 中收集而得。

(2) 不相配伍的聚合物添加作用 (Incompatible Polymer Addition) ——聚合的上衣材料之液相分離作用及微粒囊衣化，可以利用不同的聚合物，存於共同溶媒中之不相配伍性質而完成之。利用此原理之微粒囊衣化法，最好以圖 10 來幫助說明其過程。圖 10 中係說明含有一個溶媒，二個聚合物 (X 與 Y) 之三分系統 (Ternary

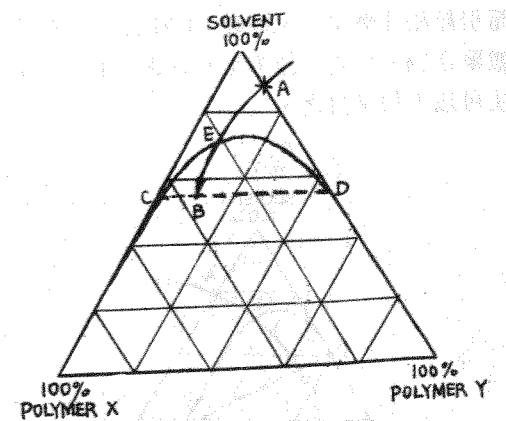


圖 10 因加入不相配伍之聚合物所產生之相分離共聚作用相圖

system)。如有一種不相互溶的核心原料分散於聚合物 Y 之溶液中 (A 點)，同時聚合物 X 也加入此系統 (以箭頭線表示)，而與相界交叉於 E 點。當添加更多的聚合物 X，穿透二相區，而形成不相互溶的小滴，則可凝結成微粒膠囊之粗胚。例如：微粒膠囊之包衣在 B 點，含有聚合物 Y 之濃溶液分散於主要由聚合物 X 組成之溶液中 (如虛線所示)，並與相界交於 C 與 D。聚合物在核心原料與溶媒之間的界面吸附較強，因之，聚合物 Y 成為上衣材料。

在實際操作時，可藉更進一步的穿透入二相區；化學的交叉連結；或是藉一種包衣 (聚合物 Y) 之非溶媒 (Non-solvent)，但為聚合物 X 之溶媒，來洗微粒膠囊之粗胚，以完成上衣材料之固化。

例如：Methylene blue hydrochloride 使用 Ethyl cellulose 之微粒囊衣化，即應用此原理。其法如下：將 Ethyl cellulose 先溶於 Toluene 中產生一個 2% w/w 濃度之聚合物。Methylene blue hydrochloride 根本

不溶於 Toluene 中，將其以一定比例（例如：4 份 Methylene blue hydrochloride 對 1 份 Ethyl cellulose）經攪拌而分散於聚合物溶液中。然後慢慢添加液態的 Polybutadiene（25 份 Polybutadiene 對 1 份 Ethyl cellulose 之比例），加至足量時即產生相分離共聚作用。因 Polybutadiene 可完全溶於 Toluene 中，而與 Ethyl cellulose 不相配伍，在 Polybutadiene toluene 溶液中可影響 Ethyl cellulose 不能混合，而使分散的核心原料微粒囊衣化。Ethyl cellulose 包衣之固化，是利用添加一種包衣聚合物（Ethyl cellulose）之非溶媒 hexane。而 Polybutadiene 亦可溶於 hexane 中。其洗滌法是將混合物循環的添加 hexane，以傾瀉法洗滌。最後成品即為經 Ethyl cellulose 包衣之 Methylene blue hydrochloride 結晶，可由標準的過濾方法或乾燥技術收集之。

(3) 非溶媒添加作用 (Non-solvent Addition)——一些聚合物之非溶媒 (Non-solvent)，可以加入聚合物溶液中，而引起相分離作用。如圖 11 所示。所形成之不相溶液態聚合物，可使一種不相溶之核心原料微粒囊衣化。其法可以下列說明之。

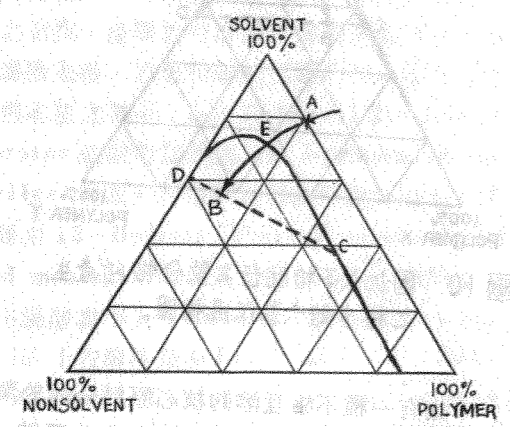


圖 11 因非溶媒 (Nonsolvent) 之添加所產生相分離共聚作用之相圖。

先配製一個 Cellulose acetate butyrate 之 Methyl ethyl ketone 溶液，其濃度為 5% w/w。而後將 Methyl scopolamine hydrobromide 之微粒分散其中並攪拌之。核心原料對上衣材料之比例（即 Methylscopolamine hydrobromide 對 Cellulose acetate butyrate 之比）大約 2:1。將此混合物加熱至 55°C，同時慢慢加入包衣聚合物之非溶媒——Isopropyl ether，而促成分散態核心原料之相分離共聚作用及微粒囊衣化。

將此系統慢慢冷卻至室溫，已形成微粒膠囊的顆粒以離心作用分離出，經 Isopropyl ether 洗滌後，於真空乾燥而得。

(4) 鹽類添加作用 (Salt Addition)——可溶性無機

鹽類，可加入某些水溶性聚合物之水溶液中，以引起相分離作用（圖 12）。下例是說明經由添加 Sodium sulfate 至一明膠溶液 (Gelatin solution) 中，以促使一種油溶性維生素微粒囊衣化。其法是将一種油溶性維生素溶於玉米油 (Corn oil) 中，且放入等電點 (Isoelectric point) 約在 pH 8.9 之 10% 高級豬皮明膠之溶膠 (Sol) 中，使其乳化成爲適當大小的小滴。通常以 20 份油對 100 份水 (重量比) 來製備此種油乳液。乳化作用係於 50°C 時進行，高於明膠之凝固溫度。將乳液之溫度維持在 50°C，然後慢慢添加 20% 之 Sodium Sulfate 溶液，以引起相分離共聚作用。此種鹽溶液添加之比例是，10 份乳液對 4 份鹽溶液。將鹽溶加入連續攪拌中之乳液內，而完成小油滴用明膠均勻包衣之微粒囊衣化。此種蛋白質包衣之硬化法，是将混合物送入 7% w/w 之 Sodium Sulfate 溶液中，維持 19°C，並連續攪拌。作爲凝固作用之塩液，其體積約爲微粒囊衣化混合物之 10 倍。經囊衣化之成品，可利用過濾法收集，經水洗滌，而後將明膠冷卻至凝固溫度以下（以除去塩），再以標準乾燥法（如噴霧乾燥法）除去水分即得。

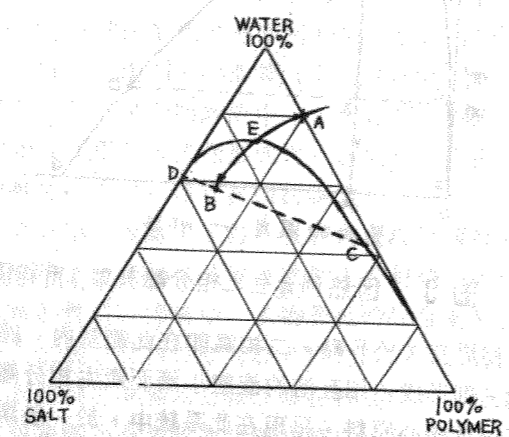


圖 12 因鹽類之添加所產生相分離共聚作用之相圖。

(5) 聚合物——聚合物相互作用 (Polymer-Polymer Interaction) ——帶相反電荷之多元電解質 (Polyelectrolytes) 間相互作用，可形成一種錯合物 (Complex)，而降低溶解度，產生相分離共聚作用。圖 13 係說明三成分系統之相圖，其中包含二個不相同電荷之多元電解質及一種溶媒——水。在稀溶液區，產生相反電荷多元電解質間的相互作用，因而，在相界曲線 ABA 內，引起相分離作用。虛線部份表示一個系統，於二相區內（例如 C 點），含有所有的成分。所包含的二個相，一個爲聚合物稀少者（即 A 點），另一個則含有已水化，液態之錯合物 Pe+ 及 Pe-，即 B 點。

微粒囊衣化即可利用上述相分離共聚作用原理以完成

之。明膠 (Gelatin) 及阿拉伯膠 (Gum arabic) 爲典型的多元電解質，可相互作用。明膠在 pH 低於等電點條件下，具有淨正電荷；而阿拉伯膠則爲負電荷。在一般溫度、pH、及濃度下，此二聚合物因帶有相反電荷，可相互作用，形成一個錯合物，而行相分離共聚作用。下述爲水不相互溶之液體 Methyl salicylate 之微粒囊衣化法，可爲本原理之例子。

其法是：先製備阿拉伯膠及豬皮明膠（等電點 8.9）之水溶液，各個濃度均爲 2% w/w，然後將此二種均勻聚合物以等量混合，再用水稀釋至約二倍體積，調整 pH 至 4.5，且加熱至 40~50°C。則相反電荷之大分子於此條件下相互作用，並進行相分離共聚作用。當維持此溫度條件時，將液態核心原料 Methyl salicylate 加入，其比例，依重量比計之，例如 25 份 Methyl salicylate 對 1 份 Gelatin-Gum arabic（乾品）。但，核心原料須先以攪拌法乳化成所需大小之小滴。核心原料加入後，將混合物慢慢冷卻至 25°C，並連續攪拌約 1 小時以上。在冷卻循環過程中可增進相分離共聚作用，最後完成核心原料以明膠——阿拉伯膠錯合物爲上衣材料之微粒囊衣化。包衣的硬化，是将混合物冷卻至 10°C 而達到乾燥之目的。

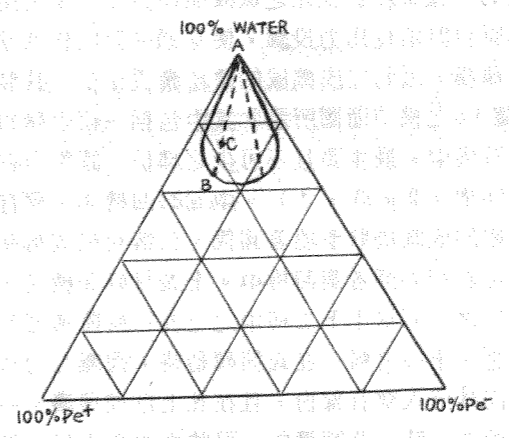


圖 13 因聚合物相互作用所產生之相分離共聚作用相圖。

以上所述相分離共聚作用技術及方法，可適當選擇，應用於水溶性或水不溶性液體、固體及懸浮液之微粒囊衣化。顆粒大小範圍，可自 2 μ 至 5000 μ 以上（見表三）。各種水溶性及水不溶性上衣材料，均適用於這些相分離共聚作用方法（參考表二）。

事實上，由於核心原料是分散於液體製成的媒液中來進行微粒囊衣化，故最後之乾燥操作是必要的。典型的乾燥方法，如噴霧法、冷凍法、流體化裝置 (Fluid bed)，溶媒、及盤式乾燥 (Tray-drying) 等技術，均可由於微粒囊衣化之產品的乾燥。

相分離共聚作用方法僅須一組較單純的生產裝置，一單元的微粒囊衣化裝備，包含聚合物溶液預先混合槽 (Pre-mix vessels)；一個核心原料貯存容器或漏斗；一個囊衣化桶，覆有蒸氣套，以便冷卻或加熱用；以及各種濃縮及乾燥設備。如圖 14，即說明此種相分離共聚作用裝置之操作過程。

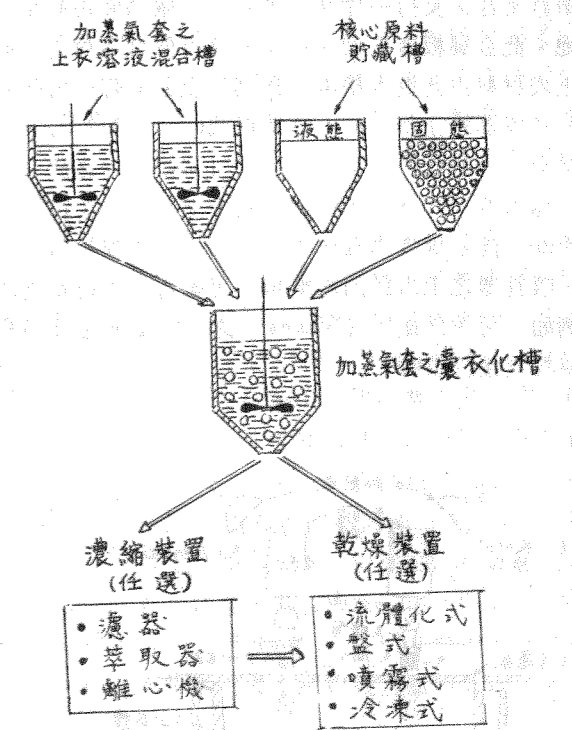


圖 14 相分離-共聚作用微粒囊衣化法之程序圖。

(三) 靜電沈積作用 Electrostatic Deposition
利用靜電原理之微粒囊衣化法，係由 Illinois Institute of Technology Research Institute 所提出。此法是利用一個噴霧設備，可發射出霧狀之液態上衣材料，進入一個槽中。當此霧狀物離開噴霧器時，賦予一種電荷，而後由於靜電吸引力，沈積於欲包衣之核心原料上。此霧狀上衣液，藉其發射入一個含有離子放電 (ion-discharge) 或冠狀放電 (Corona discharge) 之靜電場中，而帶上電荷。各電荷藉高電壓（約一萬伏特）之作用，而帶給核心原料及上衣材料之顆粒。利用此種原理，能以各種上衣材料，使液體或固體微粒着衣（見表二及表三）。

核心液體之基本要求是，其本身必須具有較高的表面張力 (Surface tension)，以便上衣材料容易分散在液體而上。此液體之黏滯度，則非重要之因素。爲了有好的電性噴霧作用，液體之導電度，必須大約 2×10^{-8} 至 5×10^{-6} ohm-cm。

上衣材料必須為液體。微粒囊衣化時之溫度，並不如上衣材料維持其流動性同樣重要。上衣材料必須具有較低的表面張力(如 20 至 30 dynes/cm)，及良好的濕潤性，以便有效的分散於核心原料上面，其導電度亦須與核心原料一致。

一種靜電的微粒囊衣化設備，如圖 15 所示。此裝置包括一個包衣槽(1)，其中架有一個無導電性支持(2)，此種玻璃或塑膠支柱，支持一片薄金屬板(3)，做為使用高壓電流之場地，此金屬板有二個開口(4)，帶有個別電荷之核心原料及上衣材料由此進入槽中。在開口上面，有一對噴霧設備(5)，噴霧器之上部，由一容器組成(6)，可裝核心原料和上衣材料。一個活門(Valve)(7)可調節材料之流速。活門之下為噴嘴(Nozzles)(8)，其中裝有末端尖銳的布片或紙片(9)，此不導電的紙或布片，成為欲噴霧材料之放電表面。噴霧器之上方為加熱燈(10)，可維持上衣材料之流動性。例如：可作為蠟類(Waxes)之熔化器。正及負高電壓電源均連接於噴嘴。

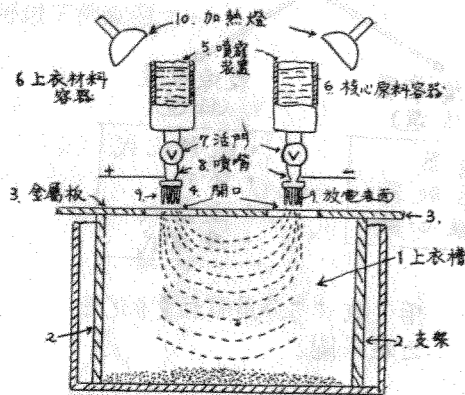


圖 15 靜電沉積微粒囊衣化裝置(一)

在操作時，核心原料及上衣材料，因重力或壓力而引起流動。由外邊穿過開口，潤濕布片或紙的放電表面；同時一個正及負的高電壓加至各個噴嘴及金屬板上；各個顆粒自放電層之尖端，以相反電荷之氣態溶膠(Aerosols)或成細煙霧狀流出。此種氣態溶膠物受地心引力作用降入槽中，在槽內之氣態溶膠可適當的混合。在此情況下，單獨的微粒囊衣化小滴或顆粒，以極高的百分比產生，成流動自如的細粉狀，落下槽底。

利用此種方法操作之實例。如：以 Glycerin 為核心原料(帶正電荷)，將其噴霧成 3 至 10 μ 之小滴。另用熔化的 Paraffin 為上衣材料(帶負電荷)，噴霧成 5 至 20 μ 之小滴。一個一萬伏特之高電壓通至各個噴嘴上，即可完成囊衣化。

另一種靜電的裝置，可供液體微粒囊衣化使用者，如圖 16 所示：包括二個三頸瓶(1)，配有活門的加熱罩(2)，瓶

中含有液態的核心原料(3)，及上衣材料(4)，各瓶居中之瓶頸，裝有溫度計(5)，以指示各物料之溫度。連接於下面的頸口，為一對電離器(Ionizer)(6)，是由一個上端帶有黃銅帽(7)，之圓筒型塑膠管所構成。帽的中央有一突起之小洞，經壓縮且電離之空氣，即由此孔通入。管中成軸狀突起的是鎢棒(Tungsten rod)(8)。在黃銅帽中，靠近小洞共軸位置之鎢棒形狀尖銳如細點，有一直流電源，連通於每一帽上及鎢棒。相反的電荷由各電離器產生，使相反的極化電位穿過電離器。電位的充分供給，使能產生一個電弧穿過帽——鎢棒間之缺口。然而，壓縮空氣經由入口(9)，通過電離器產生一個冠狀放電(非電弧所產生者)，同時許多離子於氣流中形成。此壓縮且經電離之氣流，穿過各個核心原料及上衣材料，而使各個經噴霧之顆粒帶上電荷。

氣態溶膠顆粒被壓迫經過一個小加熱管(10)，進入混合管(11)，且向上進入一個阻滯槽(12)，在此槽中經加熱以維持此氣態溶膠上衣材料於熔融狀態，且使相反電荷之核心及上衣材料碰撞且凝結，因而促成微粒囊衣化。經着衣之顆粒即進入冷卻管(13)，使上衣材料凝固。產品則於排出氣流中(14)藉靜電沈澱器(15)收集之。

四多孔離心法 Multiorifice — Centrifugal Process

這是由 Southwest Research Institute (SWRI) 發表的一種微粒囊衣化之機械操作方法。是利用離心力將核心原料與顆粒用力投擲，使穿過一個成包圍狀之微粒囊衣化薄膜，因而完成機械的微粒囊衣化法。其裝置如圖 17 及圖 18 之橫切面圖所示。其中包括一個迴轉的圓筒(1)，為此設備中，最主要且不可少之部份。圓筒內有三個圓周形的凹槽(2, 3, 4)。中間的凹槽(3)，穿有許多孔，且緊密的成圓周狀環繞著圓筒。已溶化或成溶液之上衣材料，經過管(5)至各個凹槽中。上衣材料凹槽(2及4)，有隆起之脊，當上下二槽中之上衣材料體積過多而溢出時可堵之。上衣材料在圓筒轉動時，因離心力作用，即沿著槽向外流入穿孔部份，且在孔上形成薄膜。一個反向迴轉的盤(7)，裝於此圓筒內，可將由中心入口(8)送入之核心原料，噴霧或分散。轉動的盤將核心原料微粒(液態小滴或固態顆粒)，向有膜衣的孔猛擲，核心原料到達孔中即遇到上衣材料形成的膜而着衣。經由轉動的圓筒引起之撞擊與離心力，將核心原料投擲並穿過由連續溢出之上衣材料即時產生之包衣膜，而形成一顆顆的微粒囊衣化粗胚。

微粒囊衣化粗胚離開孔口後，即硬化、凝固。或者可利用各種方法以除去上衣溶液之溶媒使其硬化。例如：可將微粒膠囊投入一個經加熱的逆流氣流中，以除去包衣上殘餘之溶媒，使包衣硬化或凝固。亦可將微粒膠囊送入一個轉動的硬化(或凝固)盆內(如圖 19)。上衣材料如經溶化者，可投入冷卻液中(須不為上衣材料之溶媒)，

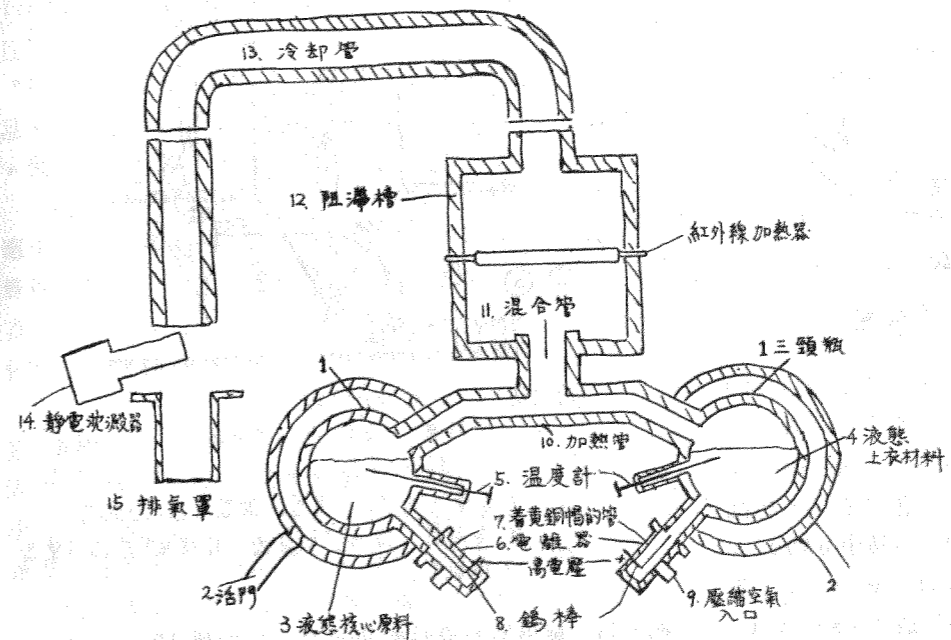


圖 16 靜電沉積微粒囊衣化裝置(二)

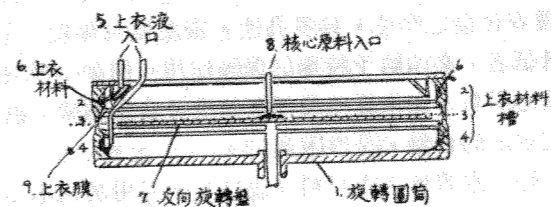


圖 17 多孔離心微粒囊衣化裝置

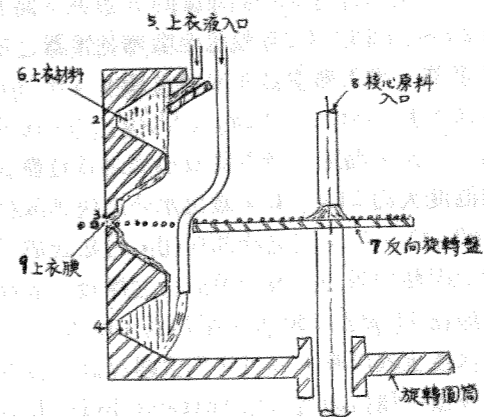


圖 18 多孔離心微粒囊衣化裝置橫切面圖

以使包衣降至熔點以下之溫度。硬化盆中亦可放入一種包衣非溶媒，使能抽提出上衣溶液所用之溶媒。轉動的硬化盆不但有去溶媒或凝固作用，且可減少微粒膠囊之撞擊，因而減少成塊之傾向。供硬化之液體於微粒膠囊取出後，可收集供下次應用。

操作上，可變的因素包括：圓筒的轉速，核心及上衣材料之流動率，上衣材料之黏滯度及濃度，以及核心原料之表面張力與黏滯度等。

Somerville 提供使用本法之例子：係將一種水不溶性的核心原料以水溶性上衣材料來包衣。即將 Kerosene 使用 Poly vinyl alcohol 來微粒囊衣化。裝置包括一個外徑為 8 吋之圓筒，其中有 180 孔，孔之直徑為 0.045 吋。圓筒之轉

速為 525 r.p.m. 圓筒內的盤直徑為 5.75 吋，轉速 192 r.p.m. 硬化盒中裝有 20% 氯化鈉溶液。在此條件下完成之微粒膠囊，其直徑為 500 μ，包衣厚度約 15 μ。其產量為每秒 20 粒(每分鐘達 216,000 粒)。此法可以不同之上衣材料用於不同大小液體或固體的微粒囊衣化。(參看表二、表三)。

(四)鉢式包衣法 Pan coating

較大的顆粒，利用鉢式包衣之微粒囊衣化法，已普遍的用於藥廠。所用的固體顆粒，必須大於 600 μ，被認為是有效包衣之要素。此種方法，已應用於控制成分釋出之製劑(製成小丸)。通常先將藥品上衣至各種球形的基質(例如超級糖粒)上面，而後再以各種聚合物包衣，成為保護層。

在實際操作時，上衣材料在包衣鉢(Coating pan)中，以溶液或噴霧狀加至欲包衣之固態核心原料上。進行包衣時，須通入熱空氣以除去上衣材料之溶液。在某些情況下，殘餘之溶媒須藉乾燥箱(drying over)來除去。

Blythe 曾說明一種製造持續性釋出小藥丸(Pellet)之方法。即將超級糖粒先以 Dextro-amphetamine Sulfate 包衣，而後再以一種可延遲成分釋出速率之 wax-fat 包衣。其法為：將大小約 12-40 mesh 之超級糖粒 15.5 kg.，放入一個轉動中之 36 吋包衣鉢中。取 U.S.P. Syrup 240 c.c. 慢慢倒於這些糖粒上並使其均勻的潤濕。然後將 750 Gm 的 Dextro-amphetamine Sulfate 與 Calcium dihydrate 之 80/20 混合物，灑於濕潤之超級糖粒上。形成的小丸可用空氣乾燥，此項包衣操作須重

