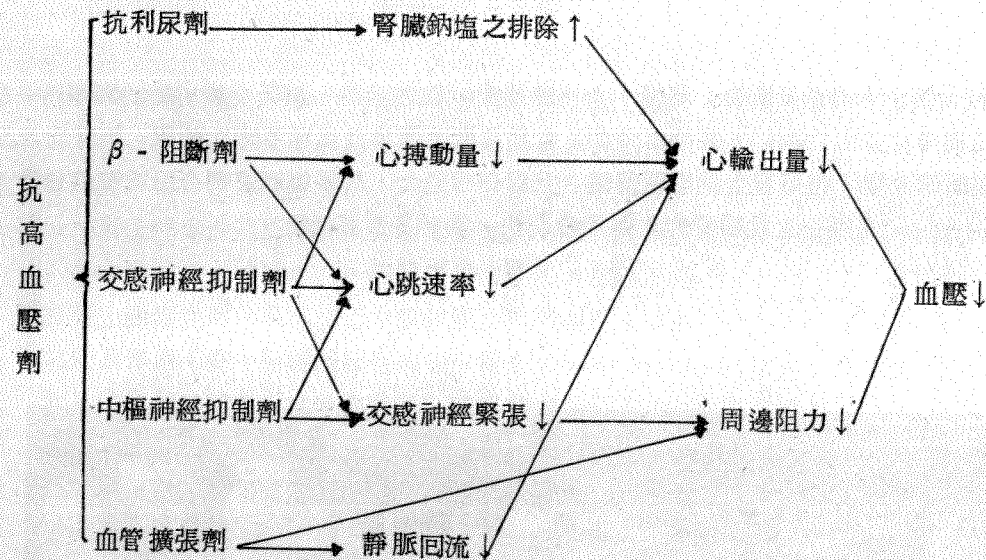


綜觀上述各類抗高血壓劑之作用可用下圖表說明之：



東藥

表維命錠

本藥係在嚴密的細
 菌學之操作下培
 養強有力之多量乳
 酸菌而製成之特
 效營養整腸消化劑。

東菱藥品工業有限公司
 中華民國·台灣
 潭子鄉栗林村中山路123號

富士相片公司

之

微粒包囊技術及其應用

原著者： Akio Watanabe

Takao Hayashi

譯者： 林見源

譯者按：微粒包囊技術 (Techniques of Microencapsulation) 是一種新發展之製藥技術，其不但對於藥物之延遲釋出及保護作用扮演重要的角色，而且於其他產品上如：無石灰複寫紙，都顯出了極佳的發展潛力，由於此技術發展時間不長，且為種種專利所矇蔽，故可見資料不多，今筆者譯出本篇，以饜有志者，本篇並非以製藥立場討論，而是一家相片公司此技術用途之說明。

富士相片公司的微粒包囊技術，最初是因無石灰複寫紙而發展出來，而如今已應用到各方面了。此篇論文略述本技術及其應用。

I. 微粒包囊法

表 1 列出各種微粒包囊法，其中被富士公司採用的有：內界面聚合法，原位聚合法，液體內固化法，水溶液相分離法，液體內乾燥法，冷卻熔融分散法。

表 I 微粒包囊法

- 1 內界面聚合法: Interfacial polymerifation
- 2 原位聚合法: In-situ polymerifation
- 3 液體內固化法: Solidifying in liquid
- 4 水相分離法: Phase separation from aqueous solution
- 5 液體乾燥法: Drying in liquid
- 6 冷卻熔融分散法: Cooling melted dispersion
- 7 流體床法: Fluid-bed
- 8 噴霧乾燥法: Spraying drying
- 9 真空蒸發法: Vaccum evaporation

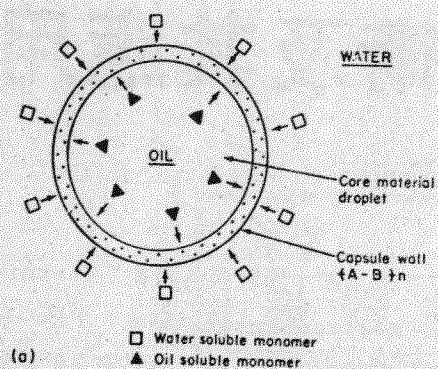


圖 1(a) 內界面聚合包囊法圖解

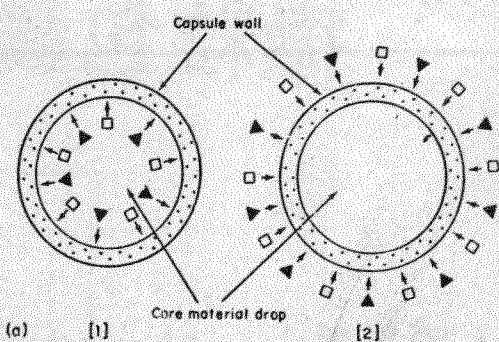


圖 2 (a) 原位聚合法

內界面和原位聚合法，如圖 1 和 2 所示，係利用兩種單聚合物 (monomers) 溶解於有機溶媒或水溶液中經由內界面聚合作用而形成一層薄壁。此法並不需要特別設備，但因種種活性大成份的存在限制了所能被包囊液體之種類。具代表性的囊壁材料有 polyamide, polyurea, polyurethane, polyphenylestor, 和 epoxy resin。圖 1 (b) 所示乃利用內界面聚合法製得之囊壁為 polyurea 之含油微粒囊。圖 2 (b) 所示乃利用原位聚合法製得之囊壁為 polyurethane 之含油微粒囊。



圖 1 (b) 內界面聚合法製得之含油微粒囊



圖 2 (b) 原位聚合法製造之微粒囊

液體內固化法為把一種含有核心材料之適當聚合物浸入一種聚合物硬化劑內，而使聚合物沉積於核心材料之微滴上。圖 3 (a) 說明三種基本方法 (a) 單管法，(b) 和 (c) 為雙管法；由於囊壁的形成不經化學反應，因此水溶性和有機性的溶媒都可以利用。最常用的囊壁材料是水溶性的聚合物，如 Sodium alginate, Polyvinyl alcohol 和 gelation，它們所能應用的範圍相當廣泛，包括藥物、維生素、香料、黏著劑，皆可用之包囊。圖 3 (b) 所示之囊壁為 Sodium alginate 之含香油微粒囊，即利用雙管法做成。微粒囊之大小視管之孔徑大小而定，通常為幾 mm。

相分離法，可能是最典型的微粒包囊法，尤其適用於水不溶性油類之包囊，無石灰複寫紙之製造即採用此法。此法中一種多陽離子膠體和一種多陰離子膠體混合，而引起相分離，結果造成濃膠體沉積於油滴上而形成囊壁，其核心材料限於水不溶性物質。而最典型的囊壁材料是 gelation 和 gum arabic。本法製得之微粒囊可用於無石灰複寫紙、黏著劑、照相材料、液狀晶體、磁鐵材料……等。

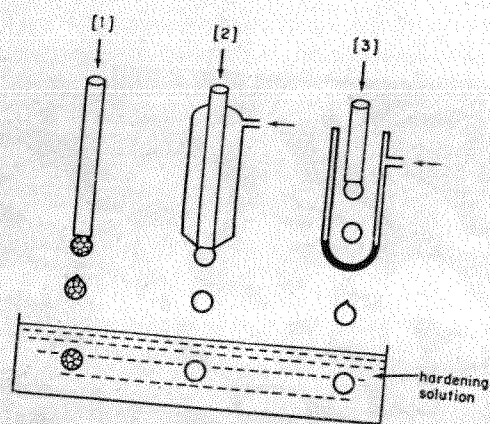
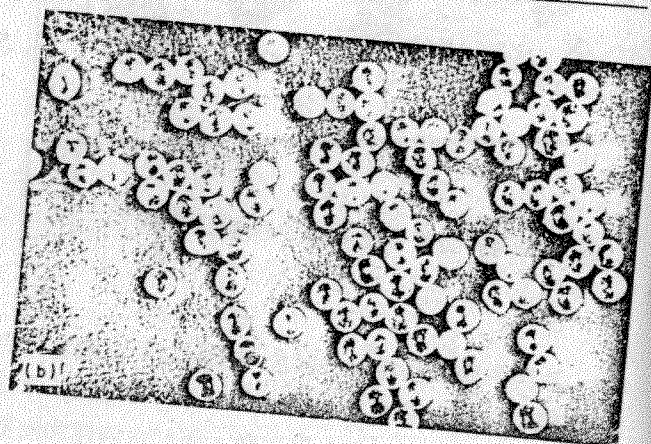


圖 3 (a) 製微粒囊之聚合物硬化技術

圖 3 (b) 囊壁為 Calcium alginate 之含香油微粒囊



液體內乾燥法，摘要於圖 4 (a)，此法把核心材料於一含有聚合物之有機溶媒中乳化，此溶媒和水不互溶且其沸點低於 100°C 。差不多任何一種有機性水不互溶的聚合物都可以利用，然後把核心材料乳劑分散於 polyvinyl alcohol gelation 等之保護膠體水溶液中而形成了水 / 油 / 水型乳劑。再經由加熱、減壓、溶媒抽取，使聚合物不溶而沉澱出於核心材料上形成囊壁。圖 4 (b) 所示即利用本法製得之囊壁為 ethyl cellulose 之 aspirin 微粒囊。此法特別適用於不易包囊之水溶性材料或水溶液。同時也可用於一些活性較大之材料而不致影響其活性，如：酶、血紅素、照相乳液，……等。

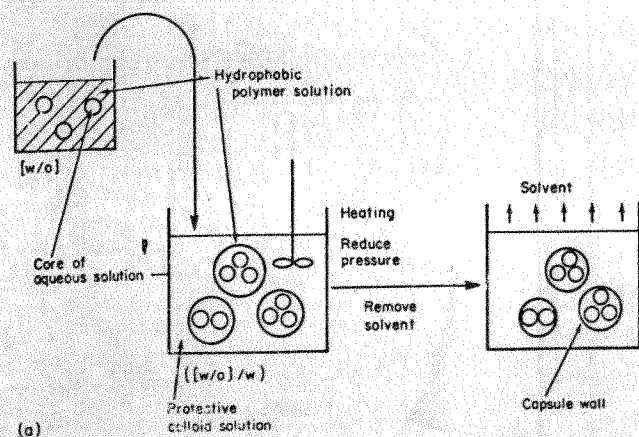


圖 4 (a) 液體內乾燥法圖解

圖 4 (b) 典型之 Aspirin 色以 ethyl cellulose 微粒囊



冷卻熔融分散法，如圖 5 (a) 所示應用蠟或近似材料之加熱性質，將核心材料分散於一熔融之蠟中，如：paraffin wax, hydrogenated fat，然後把它倒入溫度低於蠟熔點之水中，於是囊壁固化形成。微粒囊之形狀主要取決於冷卻速度和攪拌情況。圖 5 (b) 表含有水溶性抗生素之微粒囊，適用於水溶性材料和藥物，但對於熱不安定物質則否。

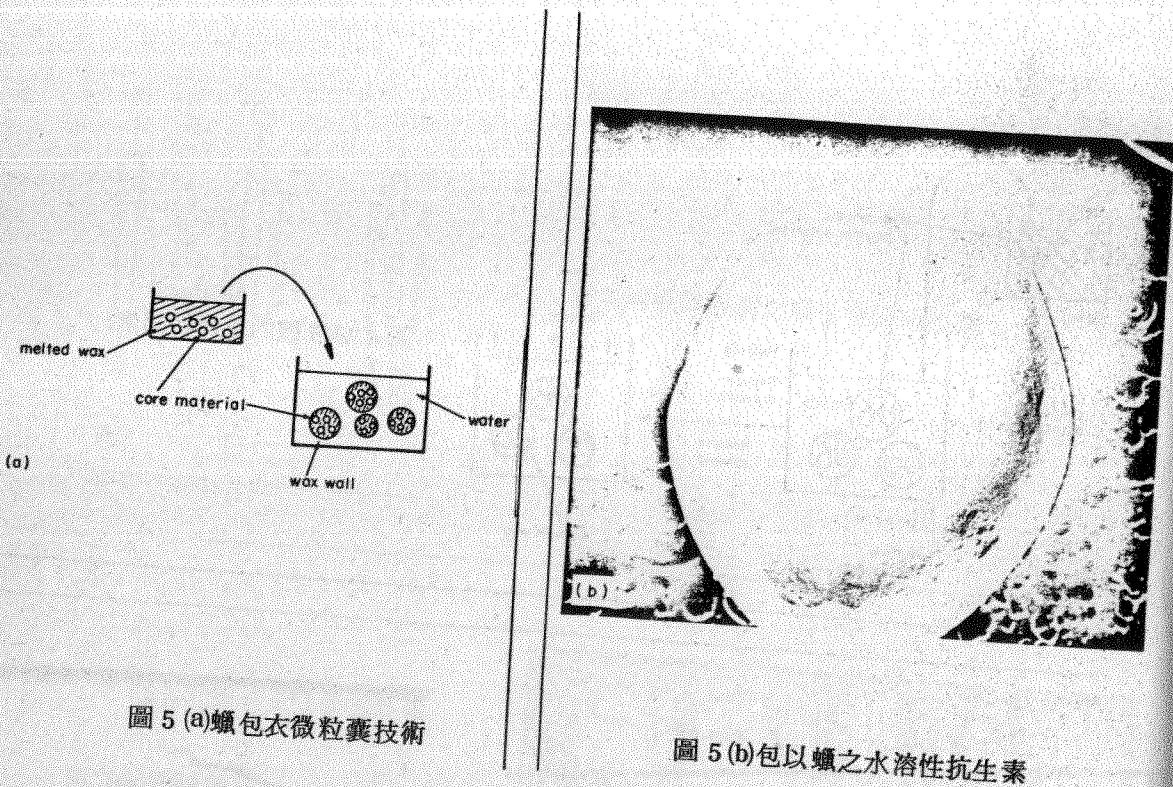


圖 5 (a) 蠟包衣微粒囊技術

圖 5 (b) 包以蠟之水溶性抗生素

A 明膠-阿拉伯膠共聚微粒囊

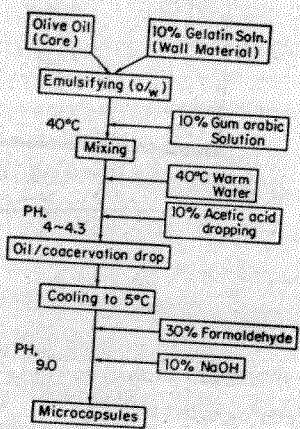


圖 6 明膠-阿拉伯膠共聚包囊衣過程圖

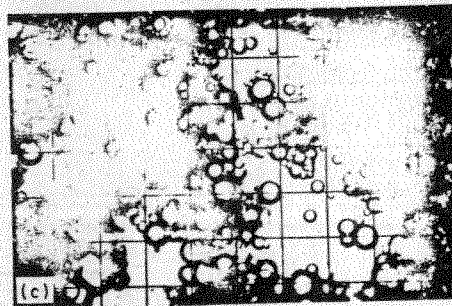
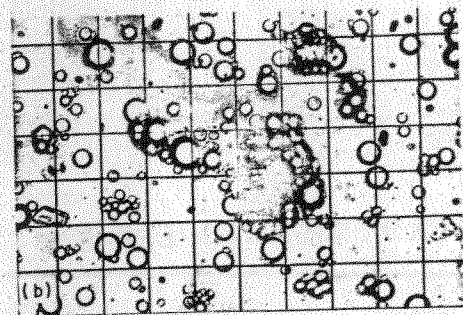
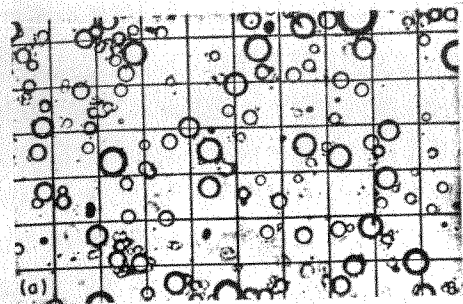


圖 7 形成明膠-阿拉伯膠微粒囊之各階段

(a) o/w 乳劑

(b) 共聚後冷却至 5°C

(c) 以 formaldehyde 硬化後

本法是油溶性液體之代表性包囊法，圖 6 為其摘要。此法中油滴分散於明膠和阿拉伯膠之水溶液內，再經由控制酸鹼度和膠體濃度而使之聚合。

共聚作用的條件是低濃度（膠體濃度低於 3%）酸鹼度低於 4.5，溫度高於 35°C 和低濃度之共存無機鹽類。這些要求可經由酸鹼度控制及稀釋作用而達成，然後把沉積於油滴上之共聚相冷却，再以 formaldehyde 處理，使之硬化即得微粒囊，圖 7 說明包囊步驟。

此法初乳中的油滴常會黏在一起，尤其於硬化微粒囊壁和硬化劑加入時。當上述所需條件無法滿足或因鹼之快速加入以致造成黏度大增時都會有嚴重的凝結現象，有時甚至整個系統固化。

圖 8 為固化階段中酸鹼度對黏度之作圖，當沒有電解質存在時，酸鹼度達 5.5 以上時黏度大增，酸鹼度為 6.5 時黏度可達 300 CP，PH=7 時則幾千個 C.P，以致於硬化步驟中足以使整個系統硬化。加入大分子電解質可以避免黏度的增加和微粒囊的凝結，而於酸鹼度 7.8 時有最大黏度。圖 8 說明了使用電解質的效應，此效應全視電解質的強度和聚合能力而定。有人假說此乃因 gelation 之官能基被阻擋和硬化劑形成強烈之網狀結構的結果。

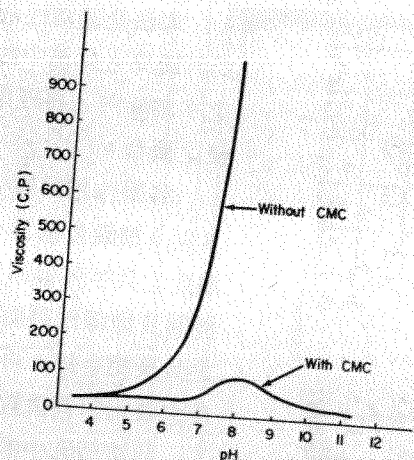


圖 8 於不同 PH 值硬化過程中，大分子電解質對於黏度的影響

B 內界面聚合法

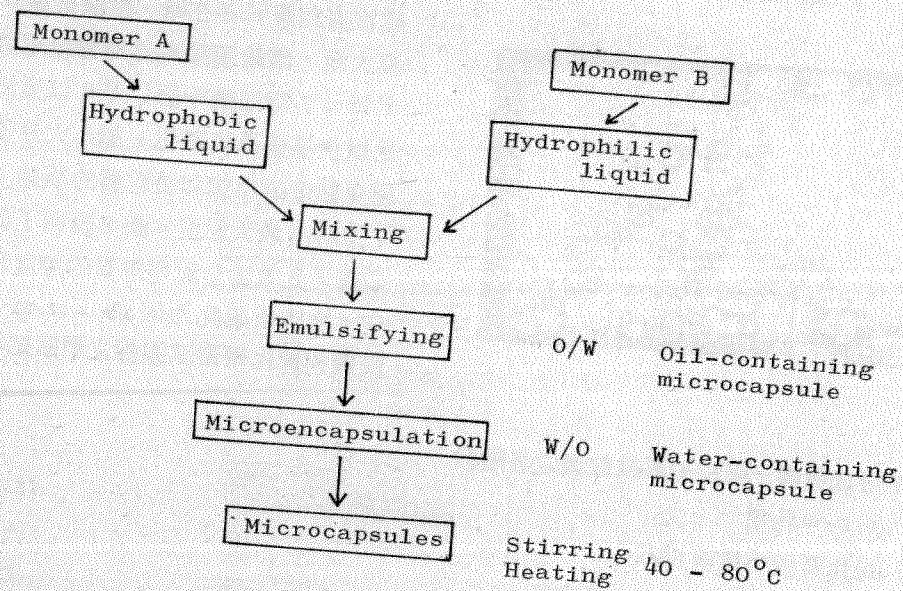


圖 9 內界面聚合法圖解

圖 9 所示，微粒囊的獲得是經由乳化核心物質於分散相中，並加熱和不停攪拌而得。此法可因選適當的乳劑型式而製造親水性或疏水性微粒囊。單聚合物 A 和 B 是具有多官能基可以引起多重聚合反應和加成反應，本法的優點是微粒囊的囊壁可以用一種以上的單聚合物同時使用。但一些副作用會影響此法包囊，圖 10 指出了可能的副作用。極其明顯的，單聚合物 A 和 B 之間，添加物和單聚合之間或單聚合物 B 產生水解都無法達成完全的包囊。尤其是核心材料和單聚合物之間的副作用更嚴重影響包囊和限制了可使用之核心材料的種類。有許多的色素和香料即基於這個原因而不能用法包囊。

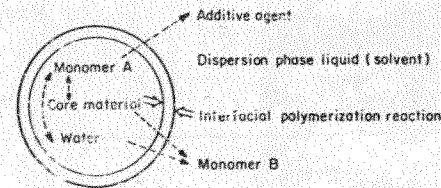


圖 10 影響內界面聚合作用之副作用：

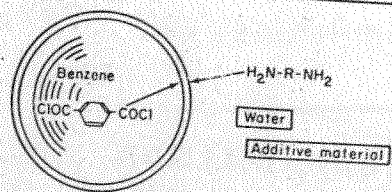
- (a) 核心材料和單聚合物之副作用
- (b) 單聚合物之水解
- (c) 單聚合物和添加物之作用

溶媒中的單聚合物可能水解，例如製造囊壁為 polyamide 或 polyphenylester 的微粒囊，含有八個或較少碳原子的酸性氯化物即因此而不能使用。表 2 列出許多的實驗結果供參考。換句話說，水解速度大於內界面聚合反應的單聚合物均不得使用製造微粒囊，因此低級酸性直氯化物不得利用。

添加物也會引起副作用，但只要不達到內界面反應區，則仍可用於包微粒囊。曾有人提出報告內界面反應係發生於界面中有機的一端，基於這個理由，水溶液中的包囊比有機溶媒中的包囊不理想，但是只要其分配係數大至可以接近內界面反應區，則仍可於水溶液中包囊。圖 11 指出了添加物於包囊壁及 Polyamide 微粒囊之作用，ammonia 由於它的低分配係數於有機溶媒中，故加入水相中對於包囊之影響很少。但是 aniline 却相反，由於其於有機相中之高分配係數足以達到內界面反應區而阻斷包囊。

表 2
鍵長對於囊壁強度之影響

Wall material	Wall strength
ClOC (CH ₂) ₂ COC Succinoyl chloride	Impossible
ClOC (CH ₂) ₄ COCI Adipoyl chloride	
ClOC (CH ₂) ₈ COCI Sebacoyl chloride	Impossible
ClOC COCI Terephthaloyl chloride	Weak
	Tough



Material	Distribution C H ₂ O/C solution	Capsule
<chem>C1CCNCC1</chem>	0.1	impossible
NH ₄ OH	75	no influence

圖 11 polyamide 微粒囊水溶液加入添加物之影響

如同於明膠-阿拉伯膠共聚包囊法中，由於微粒囊之凝結而引起黏度增高也出現了幾個例子，此現象於含油微粒囊和含水微粒囊有顯著的不同。圖12和圖13指出含油和含水之囊壁及 polyurea 微粒囊於相同條件下製造，前者單核且均勻分散，而後者由於凝結而黏度增加。有一個有趣的事實，即使相同的核材料，相同的操作程序，但只要乳化條件不同就會造成不同的結果。此種差異可解釋成由於囊壁尚未充分硬化而微粒囊繼續長大之故。同時界面中有機的一端所形成的低分子量聚合物和有機溶液中單聚合物作用而引起囊壁之不完全硬化，結果造成凝結。凝結可藉降低微粒囊的濃度，增加攪拌和控制單聚合物之加入而避免。

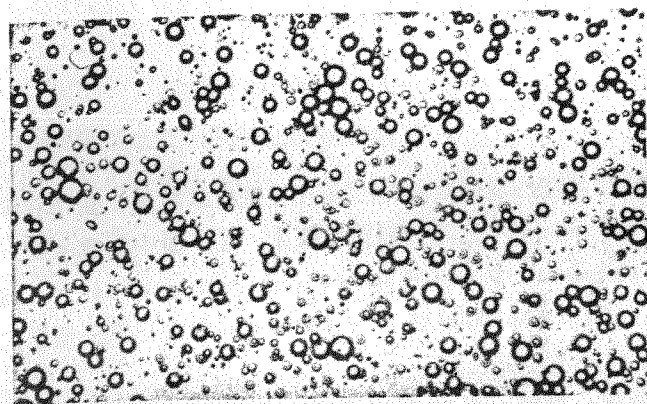


圖12 含油之 polyurea 微粒囊

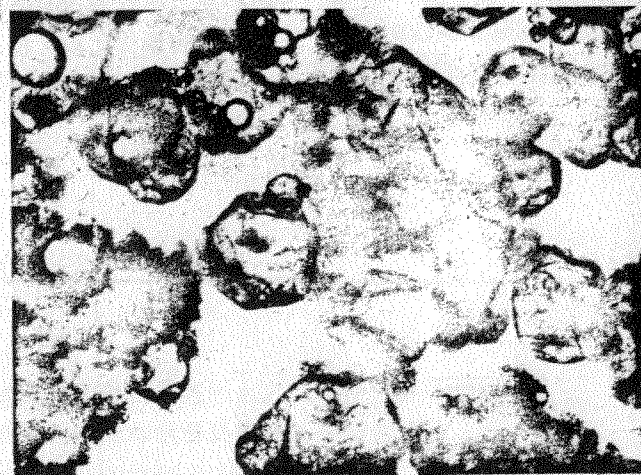


圖13 含水之 polyurea 微粒囊

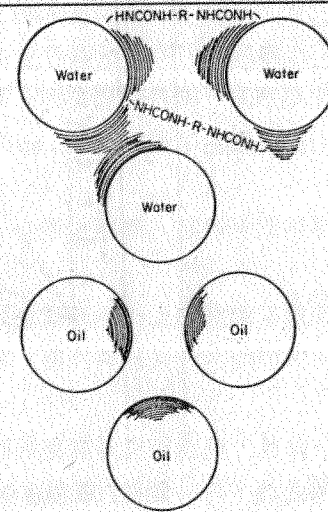


圖 14 含油和含水之 polyurea 微粒囊之囊壁成長圖

C. 複壁層微粒囊

內界面聚合作用發展的結果可以結合多種內界面聚合作用而製出複壁層微粒囊。圖15所示即含有 epoxy resin, polyurea, polyamide 三層分別於步驟 I, II, III 中形成。把 polyamine 化合物之水溶液分散於 toluene 中，再把 epoxy precondensates 溶液，polyisocyanate 和 polyacid chloride 等試液加入 toluene 中去形成三層壁之內界面聚合反應。

複壁層微粒囊比單壁層者更能保護核心材料，圖 17 作出了單壁層微粒囊和複壁層於相同厚度下之保護能力比較。此項比較之微粒囊含有 Ammonium Sulfate，把它們放入水中測其 ammonium sulfate 穿透出的量而比較，極其明顯地複壁層的保護能力較佳。複壁層微粒囊亦可經由改變單聚合物之結合而製得，而囊壁之性質全視所用單聚合物而定。

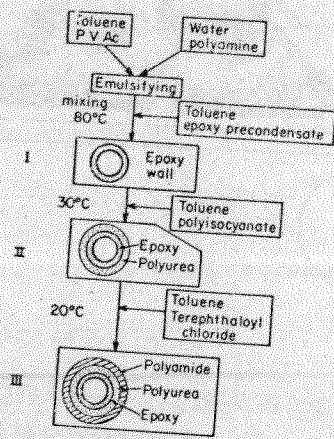


圖 6 複壁層微粒囊製造圖

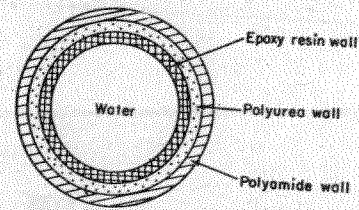


圖 15 複壁層微粒囊

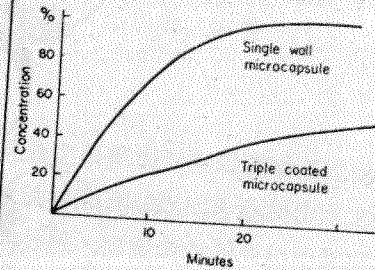


圖 17 單和複壁層微粒囊釋出核心材料比較圖

II. 富士公司發展之微粒囊應用

A. 無碳複寫紙

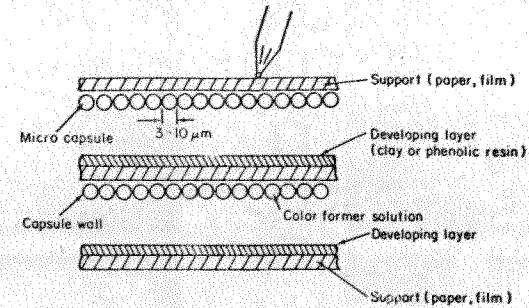


圖 18 無碳複寫紙組成

如同大家所熟悉，無碳複寫紙是微粒囊應用上之代表作。圖18指出了無碳複寫紙的結構，主要包括微粒囊層和色澤展開層。平均大小約 3~10 μm 之微粒囊含有一溶於適當油類之無色色澤形成劑流出並和色澤展開劑作用而產生可見之色澤。

表 3 列出了代表性之色澤形成劑用於包囊者，各種顏色，如：紅、黑、藍可各取所需。茲舉一個典型的色澤形成劑事例為 crystal violet lactone，其 lactone 環打開後和色澤展開作用形成 triphenyl methane 色素。

表 4 列出了常用於包囊之油類，這些油類需能溶解色素形成劑並且能使色澤形成反應完全。

商業上應用之無碳複寫紙所用之微粒囊多數利用明膠-阿拉伯膠共聚法製造為含油之微粒囊，而內界面聚合法偶而也有人用，致於含水之微粒囊¹¹ 發展出來了。

圖19所示即用於無碳複寫紙之微粒囊，無碳複寫紙之微粒囊之效果可以負載-密度曲線估計，圖 20 即其一例，此曲線和囊壁材料及微粒囊之大小有關。

表 3

無碳複寫紙所用之色澤形成劑

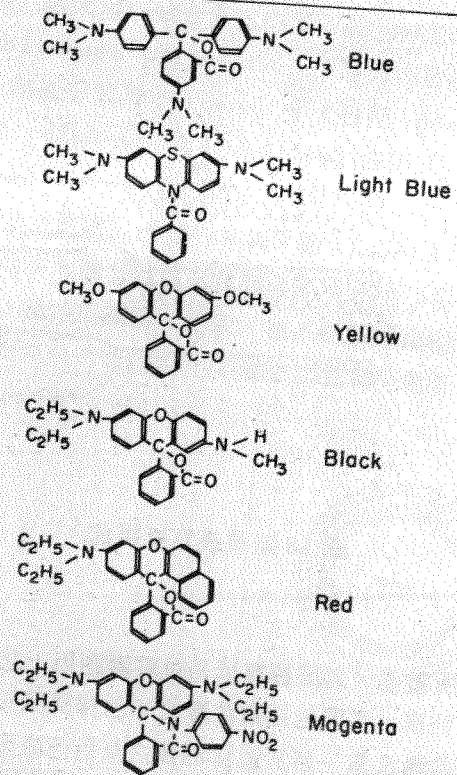


表 4

無碳複寫紙中用以溶解色澤形成劑之油類

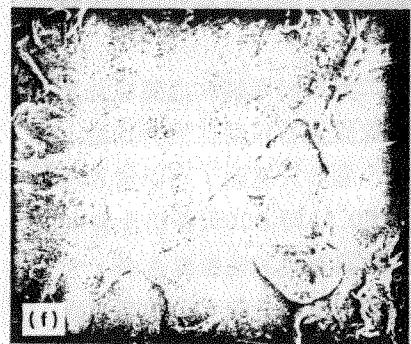
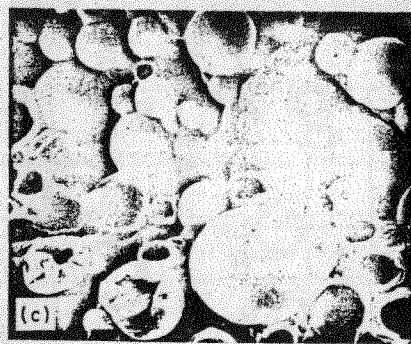
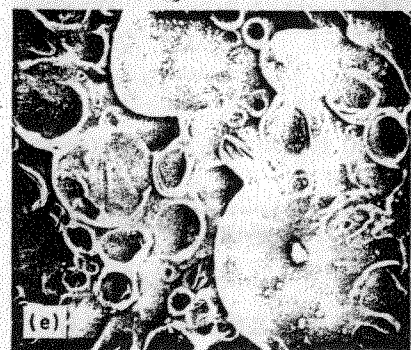
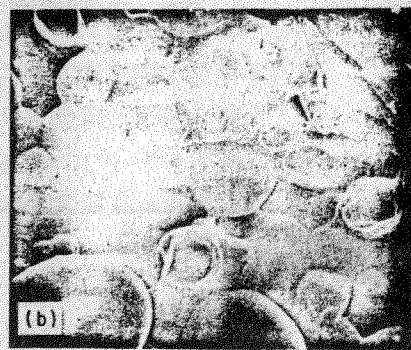
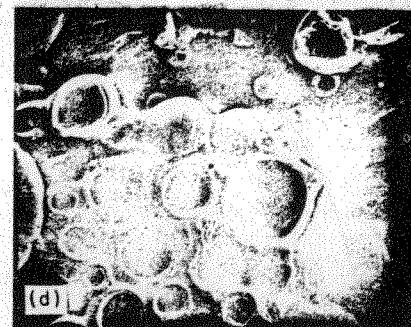
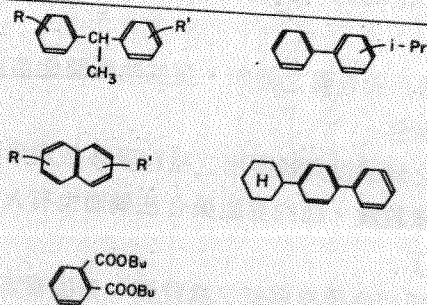


圖 19 壓力對於無碳複寫紙微粒囊之影響：

(a) 0 Kg/cm² (b) 50 Kg/cm² (c) 100Kg/cm² (d) 200Kg/cm² (e) 300Kg/cm² (f) 600Kg/cm²

B. 芳香油墨微粒囊

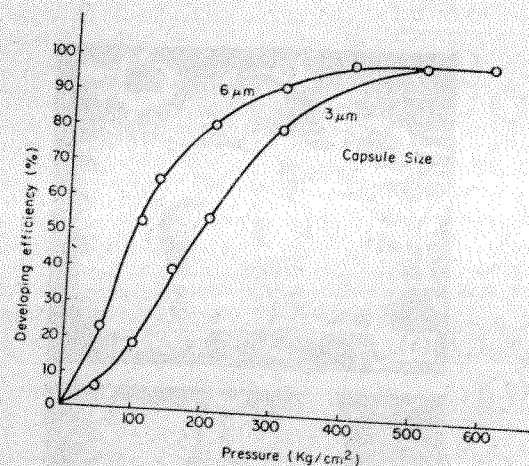


圖 20 無碳複寫紙於不同壓力下之色澤展開能力

圖，明膠-阿拉伯膠共聚法和聚合
法皆可以製得。具聚合物囊壁之微
粒囊通常有較佳之保護能力，但有
時由於單聚合物和香料作用而導致
變質。

圖22為香料單純和油墨混合及
做成微粒囊之香料保存能力比較，
做成微粒囊者於室溫下可保留 600
天，於 60°C 時 600 天後仍含有 90
%；而香料單純和油墨混合者，大
約一星期即香味全無。含香料之微
粒囊可經由檢字或影印印刷至紙上
。又香料之包裝必須十分小心以免
引起香料之變性，而微粒囊乳液必
須加以調整以利印刷，油墨之量大
約是 5 ~ 15g/m²，含香料油墨多
數用於廣告物印刷。

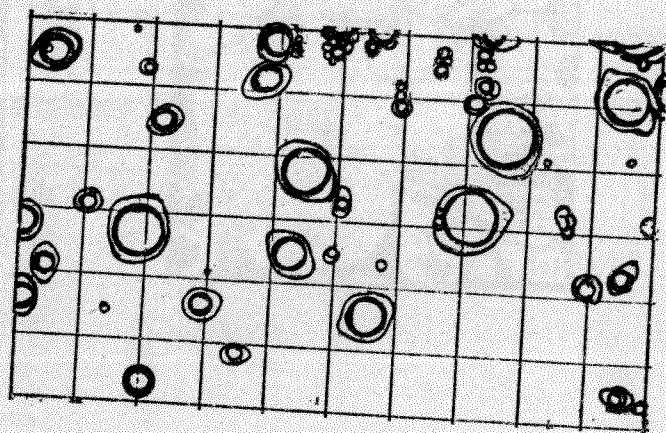


圖21即香水微粒囊之顯微照相

香料本身是一種高揮發性的混
合物，當香料混合於油墨中供印刷
用時其香味充其量能維持一個星期
，然而若做成微粒囊則可維持較長
久之時間。此外因加壓力使香味突
然釋出，具有魔術般的媚力。

供包裝用者包括各種香水，如
：Chanel No. 5 Tabu, Vol.
de Nuit, Gardenia, Rose
；食物芳香料，如：乳酪，
牛肉，洋葱；和水果芳香料，如：
梨、草莓、橘子、檸檬。供印刷用
之微粒囊大小約 30 μm 較適合。

C. 微粒囊映相版

映相版是微粒包裝技術的又一
應用，主要利用微粒囊之电泳特性
。映相版之組成如圖23所示，且有一
對電極，其中之一為透明，兩電
極之間充以如 TiO₂ 之發色微囊粒分
散於當中之帶色液體。當供給一電
動勢時微粒囊向電極移動，因此形
成可見之映相，即使電位移去仍舊
保存。其中發色微囊粒之比重須和
帶色液相同，微粒包裝技術具有防
止發色物質和帶色液互相作用之能
力。

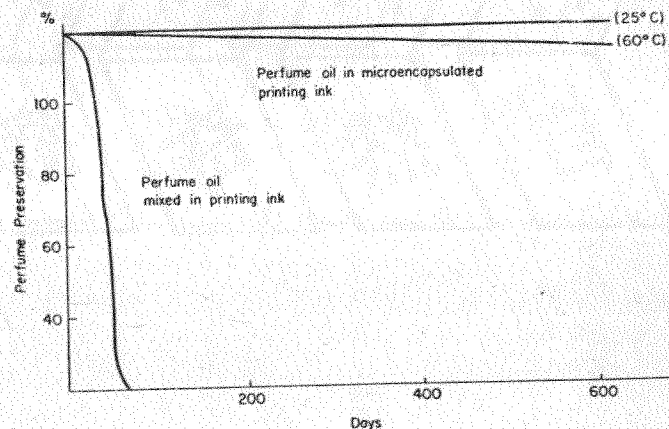


圖 22 包裝和未包裝香料於油墨中之保存時間

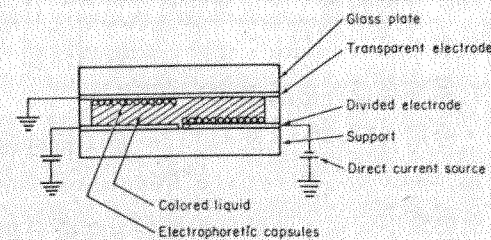


圖 23 微粒囊映相版