



中山火炬职业技术学院



药物制剂生产

健康产业学院—吴旂





- ❖ 1. 重视课前预习
- ❖ 2. 遵守实训纪律
- ❖ 3. 严格操作规程
- ❖ 4. 注意安全卫生
- ❖ 5. 爱护公共财物
- ❖ 6. 按时完成实训报告





❖ (1) 基本目标:

- ❖ 1.掌握固体分散技术、微型包囊技术、包合技术;
- ❖ 2.熟悉固体分散技术、微型包囊技术、包合技术的其它生产技术;
- ❖ 3.了解固体分散技术、微型包囊技术、包合技术辅料的性质及应用。

◆ (2) 促成目标:

- ◆ 在此基础上, 学生通过顶岗实习锻炼, 能应用固体分散技术、微型包囊技术、包合技术的生产制备, 并能根据各类新剂型的特点合理指导用药。





固体分散技术

固体分散体 (solid dispersion) 通常是一种难溶性药物以分子、胶态、微晶或无定形状态，分散在另一种水溶性材料中或分散在难溶性、肠溶性材料中呈固体分散体。

将药物制成固体分散体所采用的制剂技术称为固体分散技术。





固体分散技术

固体分散技术1961年提出。是将难溶性药物高度分散在另一种固体载体中的技术。其目的是为了
提高难溶性药物的溶出速率和溶解度，从而提高药物的吸收和生物利用度。将固体分散体作为中间体，用来制备比如速释或者缓释制剂、肠溶制剂。





注意！



- ❖ 固体分散体是一种制剂的中间体。
- ❖ 添加适宜的辅料并通过适宜的制剂工艺可进一步制成片剂、胶囊剂、滴丸剂、颗粒剂等。





固体分散技术的特点

- ❖ 增加难溶性药物的溶解度和溶出速率，以提高药物的吸收和生物利用度；
- ❖ 控制药物释放，使药物具有缓释，控释或肠溶特性；
- ❖ 利用载体的包蔽作用，增加药物稳定性；
- ❖ 掩盖药物的不良臭味和刺激性；
- ❖ 使液体药物固体化等。





固体分散体的速效原理

1. 增加药物的分散程度
2. 载体对药物溶出的促进作用
 - ❖ 载体可使药物提高润湿性
 - ❖ 载体保证了药物的高度分散性
 - ❖ 载体对药物有抑晶性





固体分散体存在的主要问题

- ❖ 载药量少：往往需要大量的载体材料才能达到理想的溶出效果，因此不适用于剂量较大的难溶性药物。
- ❖ 物理稳定性差：属于不稳定态，高度分散的药物有可能自发聚集。
- ❖ 工业化生产困难：往往需要高温或大量使用有机溶剂





固体分散体的载体材料

水溶性载体材料

聚乙二醇类（PEG）

聚维酮类（PVP）

表面活性剂类

尿素

有机酸类

糖类、醇类与其他聚乙二醇类复合载体





- ◆ 水不溶性载体材料
 - 纤维素类
 - 脂质类
 - 聚丙烯酸树脂类
- ◆ 肠溶性载体材料
 - 纤维素醚酯类
 - 聚丙烯酸树脂类





固体分散体的分类

按分散形态分类：

- 简单低共熔混合物
- 固态溶液
- 共沉淀物





常用生产方法

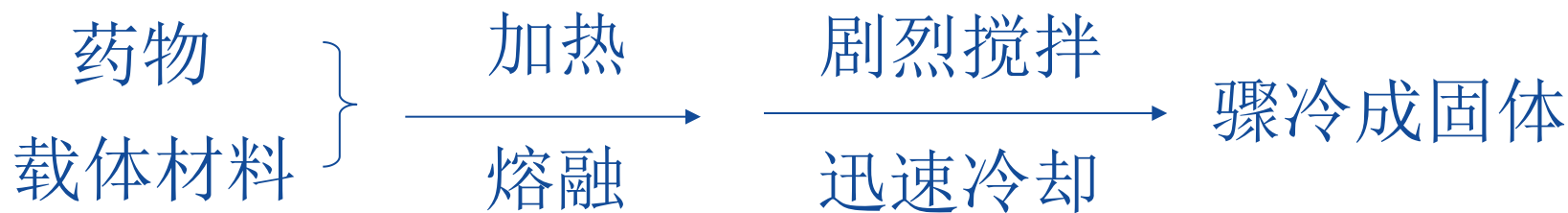
- ◆ 熔融法
- ◆ 溶剂法
- ◆ 溶剂—熔融法
- ◆ 研磨法
- ◆ 溶剂喷雾干燥法





◆ 熔融法

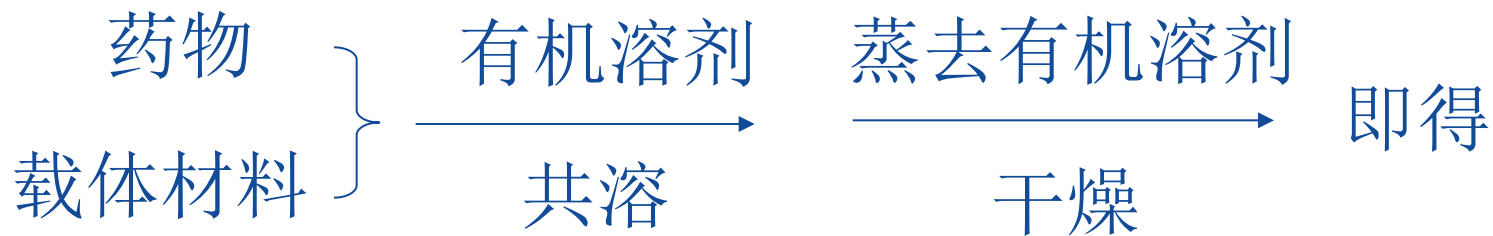
本法简便，适用于对热稳定的药物，适用于熔点低、不溶于有机溶剂的载体材料。





◆ 溶剂法

本法可避免高热，适用于对热不稳定或易挥发的药物。





◆ 溶剂-熔融法

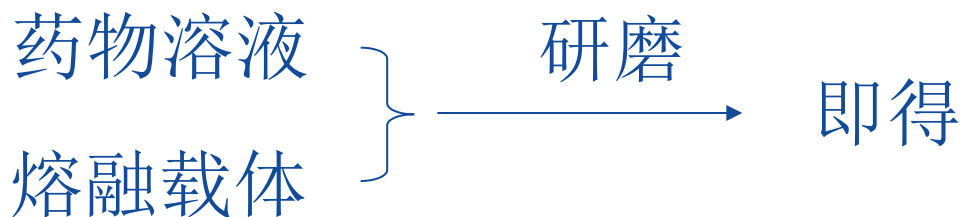
本法可避免高热，适用于对热不稳定或易挥发的药物。





◆ 研磨法

本法可避免高热，适用于对热不稳定或易挥发的药物。





◆ 溶剂喷雾干燥法

本法可避免高热，适用于对热不稳定或易挥发的药物。





微型包囊技术

微囊化技术

微囊(microcapsules)

微囊系利用天然的或合成的高分子材料（统称为囊材）作为囊膜壁壳，将固态或液态药物包裹成为的药库型微型胶囊。

生产微囊的过程称为微囊化。

天然的或合成的高分子材料(囊材)，将固体或液体药物（囊心物）包囊而成的直径为**1~500 μm** （通常为**5~250 μm** ）的封闭微小胶囊的技术。



微囊的发展



- 微囊可制成片剂、胶囊剂、注射剂等。
- 解热镇痛药、镇静药、多肽、避孕药、抗生素、抗癌药等。
- 微囊化是50年代发展起来的一种新技术，60年代在药剂学方面开始应用。



微囊的特点



1. 增加药物的稳定性
2. 盖不良气味及口感
3. 减少复方药物的配伍变化
4. 防止药物胃内失活
5. 延缓释放，减少毒副作用
6. 使液态药物固体化，便于应用及贮存
7. 具有良好的生物相容性和稳定性





微囊的生产



一、器材与试剂

乳匀机、磁力搅拌器、显微镜；液体石蜡、阿拉伯胶、明胶、甲醛溶液、醋酸、氢氧化钠。





液体石蜡微囊



【处方】

液体石蜡 4g 阿拉伯胶4g 明胶 4g 甲醛溶液 5ml 醋酸
(10%) 适量 蒸馏水 适量

【制法】

- (1) 液体石蜡乳剂的制备：在烧杯中,加入70ml 60℃水,加入阿拉伯胶，液体石蜡，置磁力搅拌机上乳化5分钟，同时在显微镜下观察结果，是否成乳剂。
- (2) 混合：用磁力搅拌机加热,使液体石蜡乳保持50℃恒温，另取明胶溶液（明胶4g加水100ml制成胶浆），预热至50℃，然后在搅拌下加入到上述乳剂中，测定混合液的pH值。
- (3) 调pH值成囊：在不断搅拌下，用10%HA_C溶液调节混合液pH至3.8~4.0（精密试纸）
- (4) 固化：将微囊液自磁力搅拌机上取下，不断搅拌，自然冷却，待温度冷至32~35℃时，在冰水浴中，不断搅拌急速降温至5~10℃，加入甲醛溶液5 ml，搅拌15分钟(可放置磁力搅拌机上不断搅拌,不需加热)，再用2%NaOH溶液调其pH至7.5~8.0，继续搅拌45分钟，取样在显微镜下观察微囊的外型及大小。
- (5) 过滤：将微囊液放入离心机中离心，收集微囊，称重（湿重）



[生产要点]

- 1. 明胶有A型和B型之分，A型明胶的等电点为 $\text{pH}7\sim8$ ，B型明胶的等电点为 $\text{pH}3.8\sim4.1$ ，制备微囊均可使用。
- 2. 用10%醋酸溶液调 pH 时，应逐渐滴入，特别是当接近等电点时更应小心，并随时取样在显微镜下观察微囊的形成。
- 3. 微囊容易粘连，故应不断搅拌并用适量酸水稀释。
- 4. 固化时应用少许甲醛先缓缓加入，再用氢氧化钠液调节 pH 至 $7\sim8$ ，使固化完全。
- 5. 甲醛用量的多少能影响明胶的变性温度，亦即影响药物的释放快慢。





实训记录

1. 醋酸(10%)、**NaOH**的用量
2. 制备微囊所需要的时间
3. 成品的外观、色泽





实验讨论



1. 囊材有哪些？
2. 明胶、阿拉伯胶的性质？
3. 制备微囊有哪些方法？
4. 如何评价微囊？





囊心物与囊材

(1) 囊心物:

主药,

附加剂 (稳定剂, 稀释剂, 促进剂)

(2) 囊材:

用于包囊所需的材料





微囊囊材的要求

- ♪ 1. 可以和药物配伍，不影响药物的药效，不与药物发生反应；
- ♪ 2. 理化性质稳定；
- ♪ 3. 无毒、无刺激性；
- ♪ 4. 有合适的释放药物的速率；
- ♪ 5. 有一定的强度及可塑性，能完全包封囊心物；
- ♪ 6. 具有合适的黏度、溶解性、渗透性等。





囊材的分类



(1) 天然高分子囊材:

明胶, 阿拉伯胶 苯二甲酸明胶 、海藻酸钠、壳聚糖、蛋白质

(2) 半合成高分子囊材:

羧甲基纤维素盐 (CMC-Na)、乙基纤维素 (EC)、邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP)、甲基纤维素 (MC)、羟丙甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)

(3) 合成高分子囊材:

聚酯类、聚乙二醇6000 (PEG-6000)、聚酰胺





微囊的制备方法

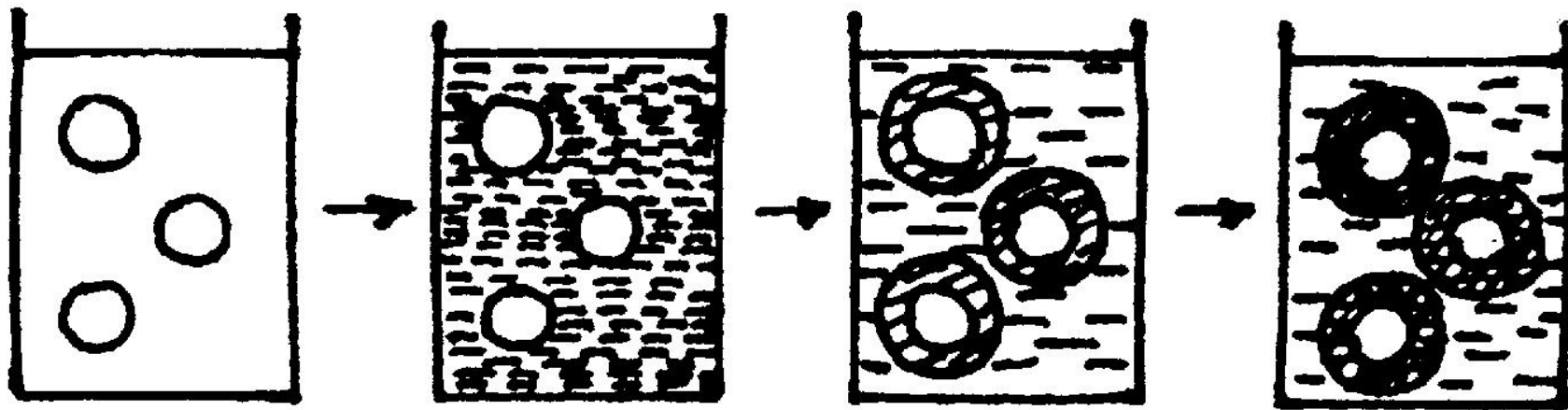
一、**物理化学法**：又称相分离法，是在芯料与囊材的混合物中(乳状或混悬状)，加入另一种物质(无机盐或非溶剂或采用其他手段)，用以降低囊材的溶解度，使囊材从溶液中凝聚出来而沉积在芯料的表面，形成囊膜，囊膜硬化后，完成微囊化的过程。





微囊化步骤:

❖ 囊芯物的分散、囊材的加入、囊材的沉积和囊材的固化四步。





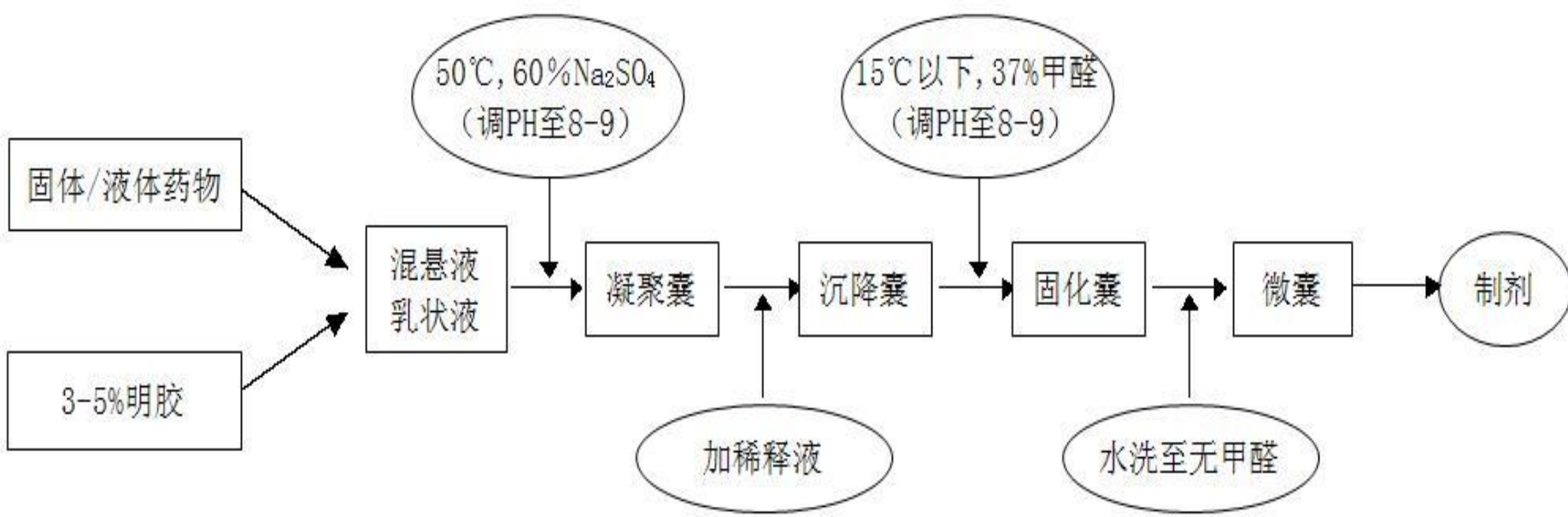
微囊化物理化学方法

- ⑩ 复凝聚法
- ⑩ 单凝聚法
- ⑩ 溶剂-非溶剂法
- ⑩ 改变温度法
- ⑩ 液中干燥法





- **单凝聚法：** 在**高分子囊材**中加入**凝聚剂**以降低**高分子材料**的**溶解度**而**凝聚成囊**。



单凝聚法制备微囊的工艺流程图





❖ 2、复凝聚法(complex coacervation)

- ❖ 利用两种聚合物在不同pH时电荷的变化(生成相反的电荷)引起相分离-凝聚，称作复凝聚法。
- ❖ 复凝聚法是经典的微囊化法，它操作简便，容易掌握，适合于难溶性药物的微囊化。





❖ **复凝聚法的基本过程：** 如用阿拉伯胶(带负电荷)和明胶(pH在等电点以上带负电荷，在等电点以下带正电荷)作囊材，药物先与阿拉伯胶相混合，制成混悬液或乳剂，负电荷胶体为连续相，药物(芯材)为分散相，在40-60℃温度下与等量明胶溶液混合(此时明胶带负电荷或基本上带负电荷)，然后用稀酸调节pH4.5以下使明胶全部带正电荷与带负电荷的阿拉伯胶凝聚，使药物被包裹。



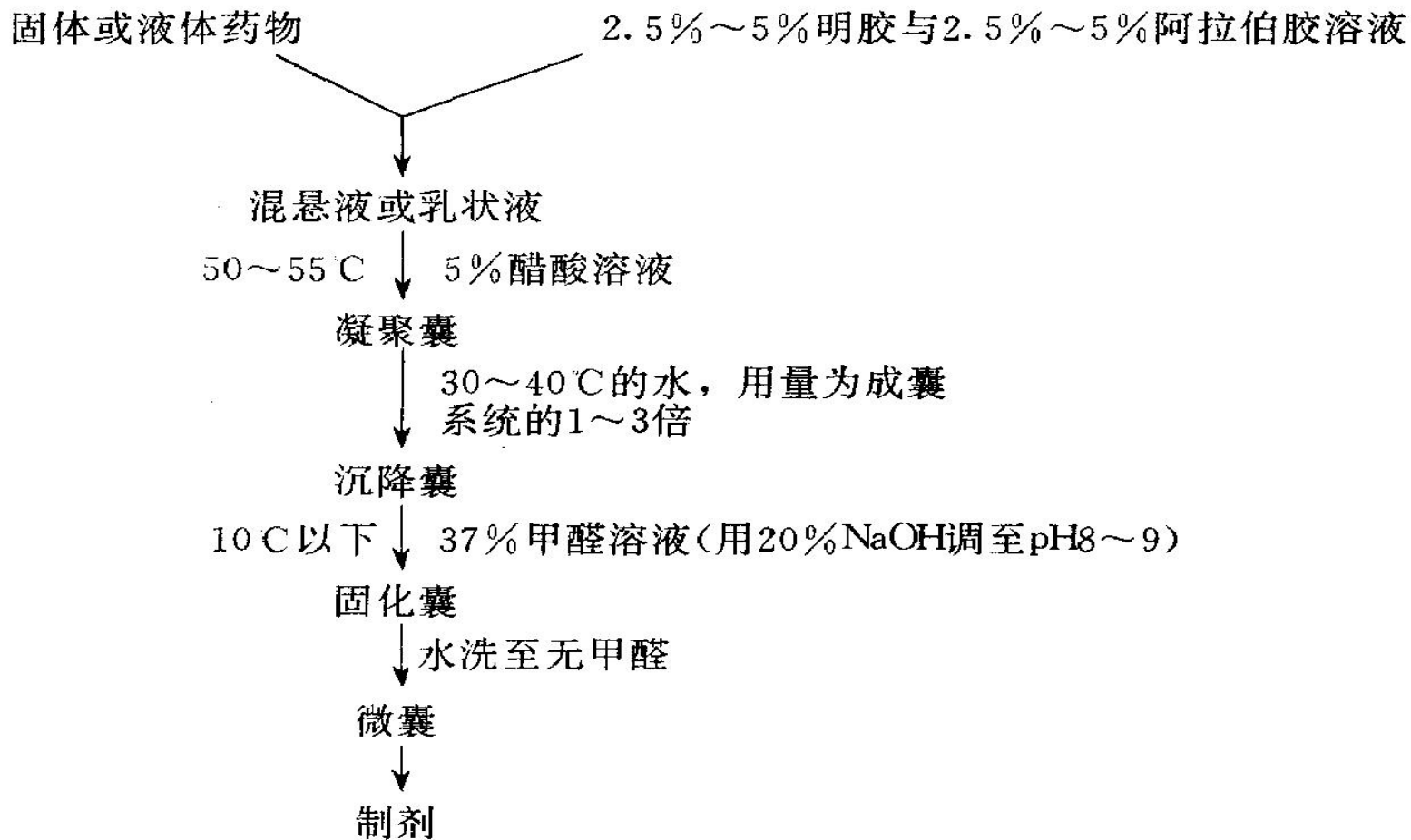


- ❖ 与明胶发生复凝聚作用，带负电荷天然植物胶还有：桃胶、果胶、杏胶、海藻酸等；合成纤维素有：CMC、CAP等。
- ❖ 可作复合材料的还有：海藻酸盐与聚赖氨酸(或壳聚糖)、白蛋白与海藻酸(或阿拉伯胶)。





复凝聚法的工艺流程





微囊化方法

二、物理机械法：在气相中进行微囊化

- 喷雾干燥法
- 喷雾凝结法
- 空气悬浮法
- 多孔离心法
- 锅包衣法





三、化学法：在溶液中单体或者高分子通过聚合反应或缩合反应，产生囊膜制成微囊。

✧ 界面缩聚法

✧ 辐射交联法





影响微囊粒径的因素



- ❖ 囊心物的大小
- ❖ 囊材的用量
- ❖ 制备的方法
- ❖ 制备温度
- ❖ 制备时的搅拌速度
- ❖ 附加剂的浓度





影响微囊释放速度的因素



- ❖ 微囊的粒径
- ❖ 囊壁的厚度
- ❖ 囊壁的物理化学性质
- ❖ 药物的性质
- ❖ 附加剂的影响
- ❖ 工艺条件与剂型
- ❖ **Ph**值的影响
- ❖ 溶出介质质子强度的影响





- 👉 微囊的囊形与大小
- 👉 微囊中药物溶出速度的测定
- 👉 微囊中药物的含量测定
- 👉 药物的载药量与包封率
- 👉 有机溶剂残留量

$$\text{载药量} = \frac{\text{微囊（球）中含药量}}{\text{微囊（球）的总质量}} \times 100\%$$

$$\text{包封率} = \frac{\text{微囊（球）中含药量}}{\text{微囊（球）和介质中的总药量}} \times 100\%$$

$$\text{包封产率} = \frac{\text{微囊（球）中含药量}}{\text{投药总量}} \times 100\%$$





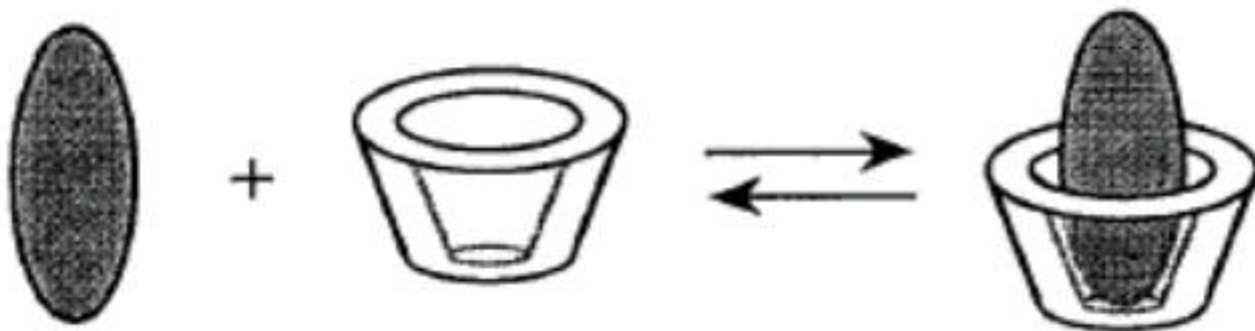
包合技术

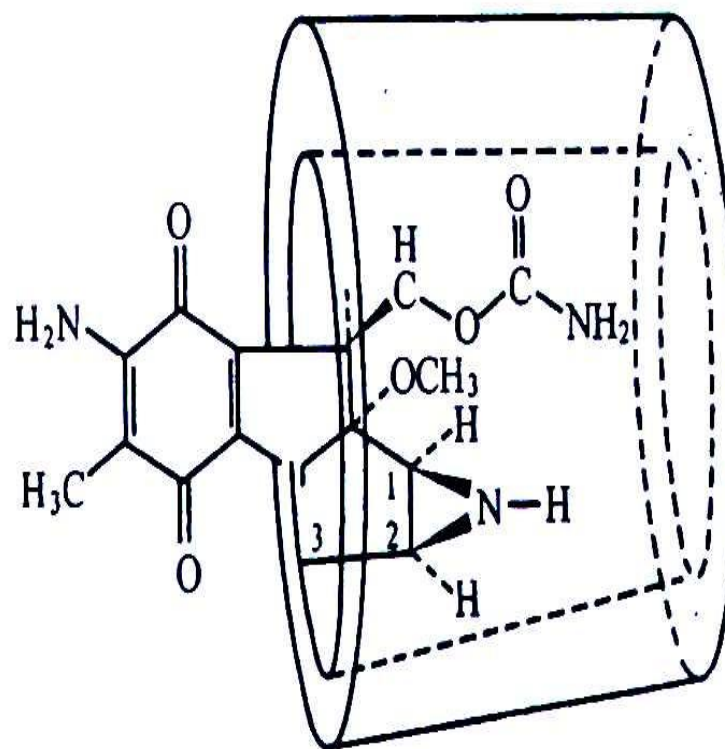
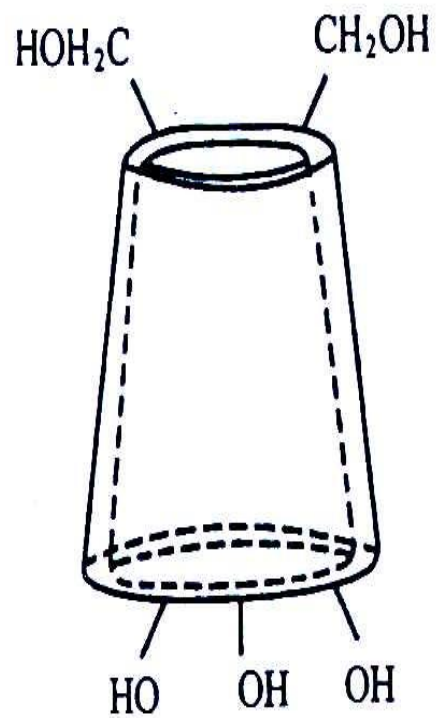
包合技术系指一种分子被包藏于另一种分子的空穴结构内，形成包合物的技术。

包合物

系指一种分子（客分子）被包嵌于另一种分子（主分子）的空穴结构内形成的复合物。

包合过程是物理过程而不是化学过程







包合物在药物制剂上的应用



增加药物的溶解度和溶出度

- ◆ 提高药物稳定性
- ◆ 液体药物粉末化与防挥发
- ◆ 掩盖药物的不良臭味和降低刺激性
- ◆ 减慢水溶性药物的释放，调节释药速度，
起缓控释作用





包合物分类



◆（1）按包合物的构成：

单分子包合物、多分子包合物和大分子包合物。

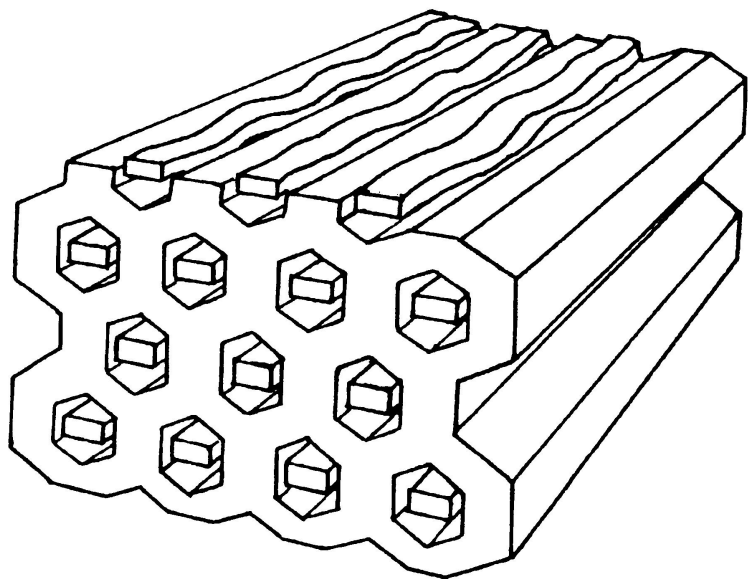
◆（2）按包合物的几何形状：

管状包合物、笼状包合物和层状包合物。

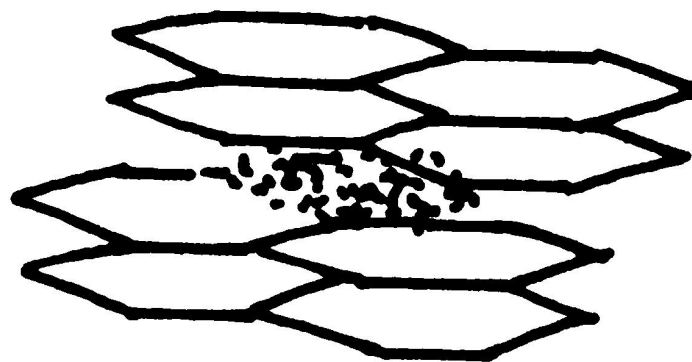




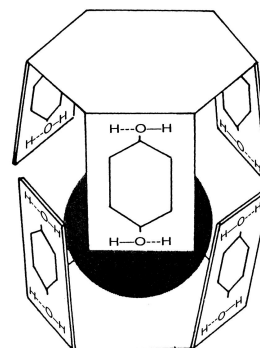
管形包合物



层状包合物



笼形包合物

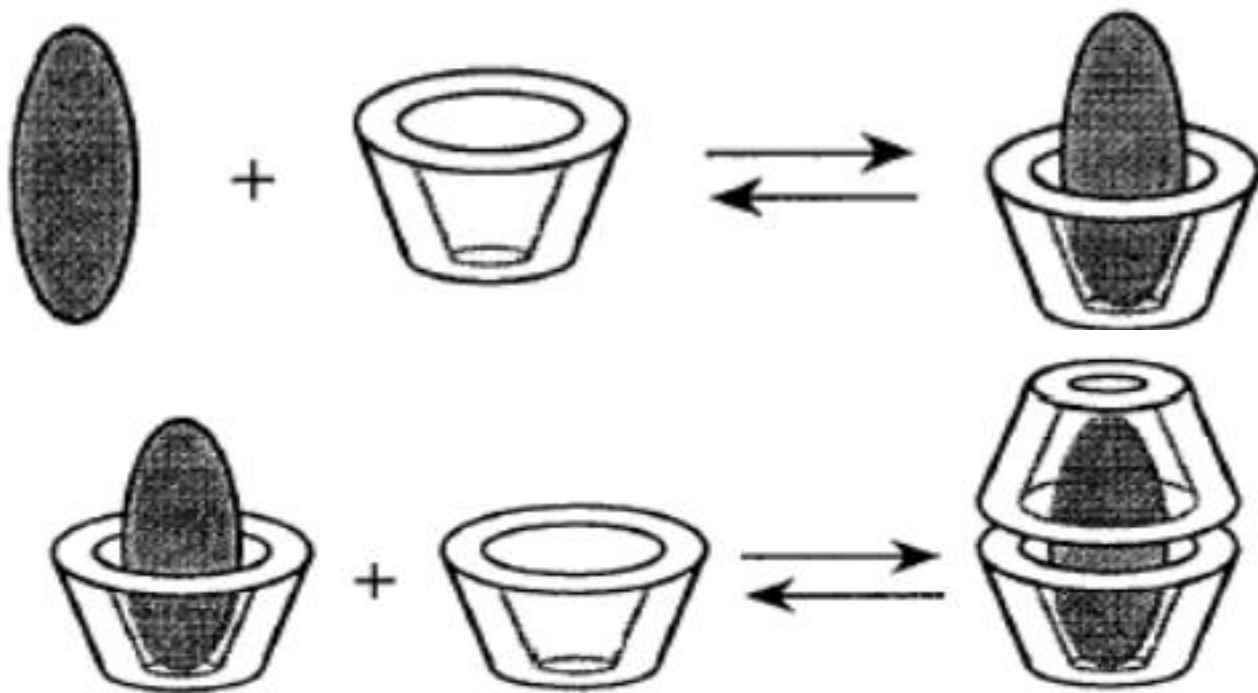




包合物的生产

一、器材与试剂

磁力搅拌器，布氏漏斗； β -环糊精、薄荷油、无水乙醇





薄荷油 β -环糊精包合物

【处方】

β -环糊精 4g 薄荷油 1ml 蒸馏水 50ml

【制法】

- 取 β -环糊精置烧杯中，加入水，加热溶解，降温至 50°C ，滴加薄荷油，恒温搅拌0.5小时，冷却，有白色沉淀析出，待沉淀完全后抽滤。沉淀用无水乙醇5ml分3次洗涤，至表面近无油迹，将沉淀置干燥器中干燥，即得。

β -CD在水中的溶解度小，易从水中析出结晶，随着温度升高溶解度增大，温度为20、40、60、80、 100°C 时，其溶解度分别为18.5、37、80、183、256g/L。





- ❖ 本试验中客分子为薄荷油，主要成分为薄荷脑、薄荷酮等
- ❖ 具有发汗、抗菌、解痉等作用
- ❖ 容易挥发，制成环糊精包合物后可延缓和减少其挥发，同时使液态油改变成固体粉末，便于配方，兼具缓释作用。

- ① 本实训采用饱和水溶液法（亦称共沉淀法）制备包合物，主分子 β -CD的水溶解度为1.79 % (25℃)，但在45℃时溶解度可增加至3.1%。故在实训过程中应控制好温度，使其从水中析出沉淀。
- ② 包合率取决于环糊精的种类、药物与环糊精的配比量以及包合时间，应按照实训内容的要求进行操作。
- ③ 加入薄荷油后，烧杯上应以适当物品覆盖，以防薄荷油过度挥发。





实训记录

1. 生产包合物所需要的时间
2. 成品的外观、色泽。





实验讨论



1. 包合材料有哪些？
2. 环糊精的性质？
3. 制备包合物有哪些方法？
4. 如何判断是否形成包合物？





包合材料



环糊精的研究进展

1. 1891年由Villes首先发现。
2. 二十世纪初期分离成功 α 、 β 环糊精。
3. 50年代处确定了环糊精的化学结构。
4. 1968年美国CPC公司开始小批量生产 β 一环糊精。
5. 1972年日本帝人公司发现利用细菌可大量生产 β 一环糊精。
6. 我国1984年工业生产试验通过鉴定。



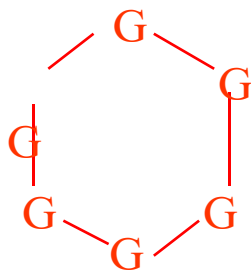


环糊精 (cyclodextrin, CD)

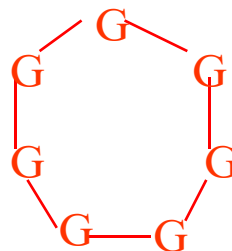


❖ 系指淀粉用嗜碱性芽孢杆菌经培养得到的环糊精葡萄糖转位酶作用后形成的产物。是由6~12个D-葡萄糖分子以1,4-糖苷键连接的环状低聚糖化合物，为水溶性的非还原性白色结晶状粉末，结构为中空圆筒形。

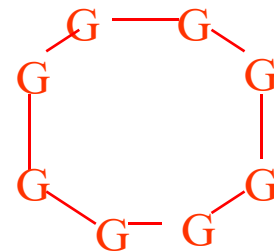
常见的有 α 、 β 、 γ 三种，分别由6、7、8个葡萄糖分子构成



α -环糊精



β -环糊精

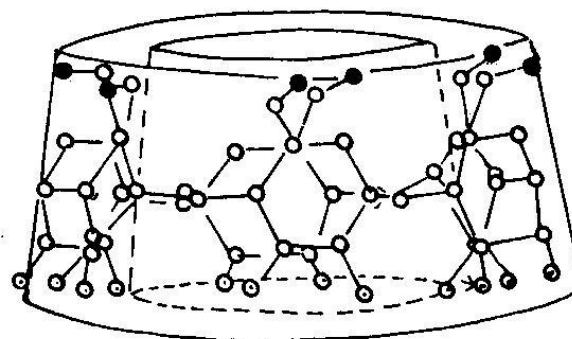
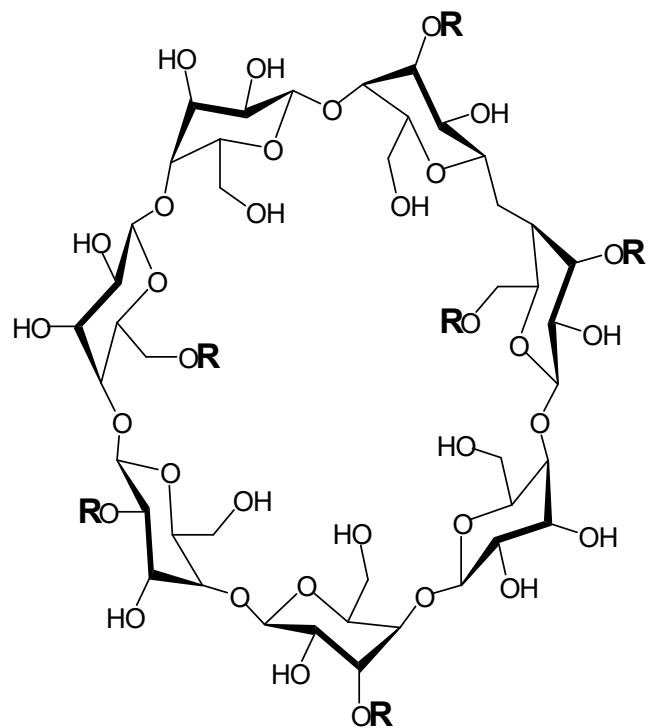


γ -环糊精





环糊精的分子结构





- ❖ ①无机药物一般不宜用环糊精包合；
- ❖ ②有机药物分子的原子数大于5，稠环数应小于5，分子量在100~400之间，水中溶解度小于10g / L，熔点低于250℃；
- ❖ ③非极性脂溶性药物易被包合；
- ❖ ④非解离型药物比解离型更易包合。





❖ β -环糊精的立体结构呈一环状中空圆筒形，其上端以-CH₃OH 为主，下端以-OH 为主的两端亲水、内部疏水的特殊结构，许多疏水性的化合物能嵌入空隙形成包合物，达到改变物质的溶解度、防挥发、抗氧化、抗光和热、排除异味和苦涩味等目的。





环糊精衍生物

❖ 目前，主要应用的CD衍生物分为亲水性、疏水性和离子型三类

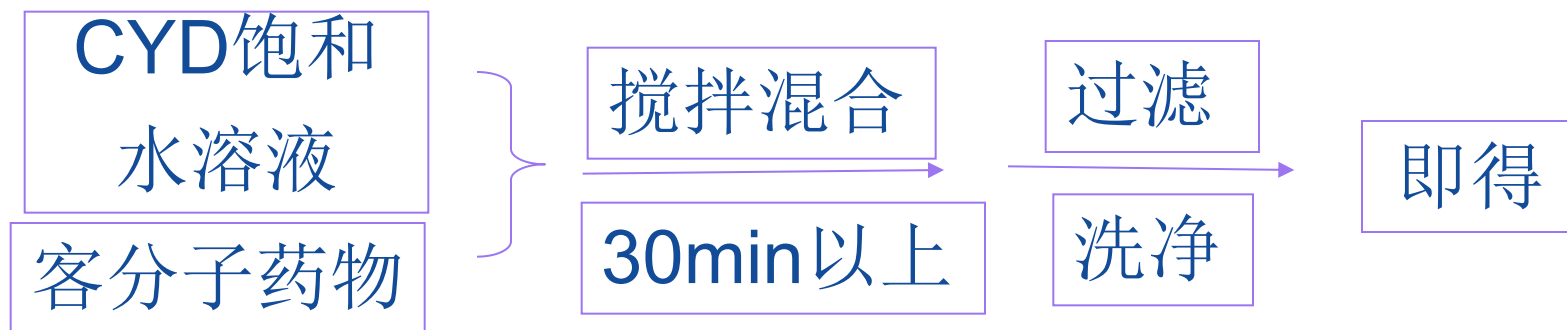




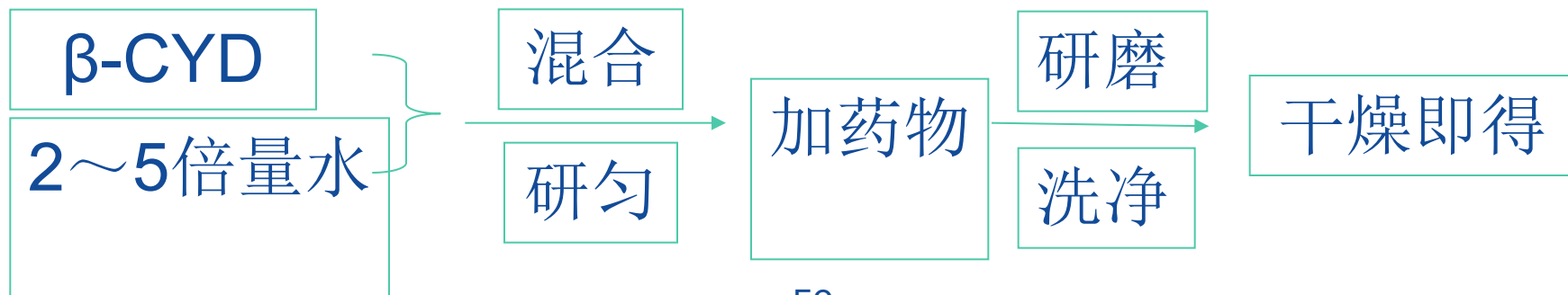
包合物的生产



◆ 饱和水溶液法



◆ 研磨法





◆ 冷冻干燥法

适用于制成包合物后易溶于水、且在干燥过程中易分解、变色的药物。所得包合物外形疏松，溶解性能好，可制成粉针剂。

◆ 溶液—搅拌法

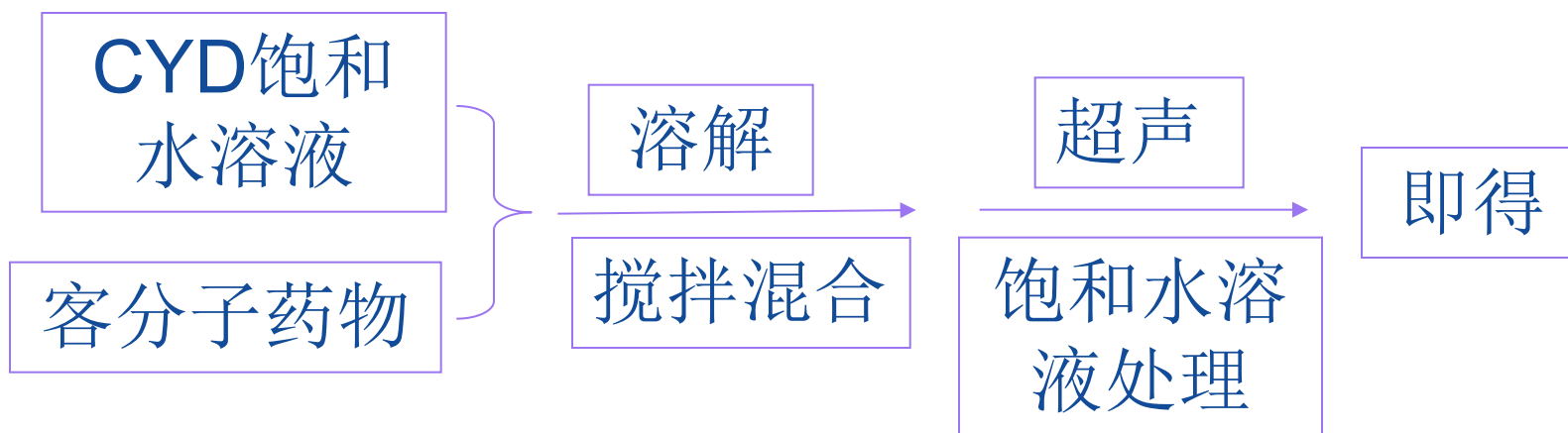




◆ 喷雾干燥法

适用于难溶性、疏水性药物。用喷雾干燥法生产包合物，产率高；制得的包合物易溶于水，遇热性质较稳定。

◆ 超声波法





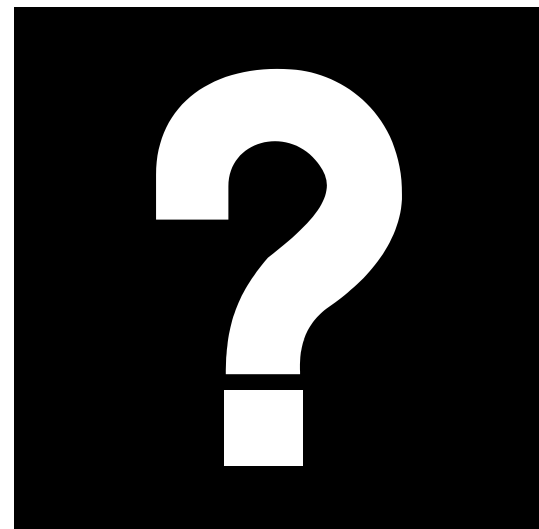
包合物的验证

1. 显微镜法与电镜扫描
2. X射线衍射法
3. 红外光谱法
4. 核磁共振法
5. 圆二色谱法
6. 热分析法
7. 薄层色谱法
8. 荧光光度法
9. 紫外分光光度法





学生总结



完成此项目时间8min





老师总结



完成此项目时间2min