

## 知识介绍

# 微胶囊技术及其应用

郝红<sup>1,2</sup> 梁国正<sup>2</sup>

(1.西北工业大学化工系,西安 710072;2.西北大学化工系,西安 710069)

**摘要:**微胶囊技术是使用成膜材料把固体和液体包覆成微小颗粒的技术。介绍了微胶囊壁材的选择、芯材的释放,讨论了微胶囊化技术的研究现状和在各行各业中的应用,展望了今后的研究方向。

**关键词:**微胶囊;制备;应用

**中图分类号:**TQ460.6

**文献标识码:**A

## Microencapsulation technology and its application

HAO Hong<sup>1,2</sup>, LIANG Guo-zheng<sup>2</sup>

(1. Department of Chemical Engineering, Northwest Polytechnic University, Xi'an 710072, China;

2. Department of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an 710069, China)

**Abstract:** Microencapsulation is a technology that uses membranous materials to coat solids or liquids into micro particles. The selection of coating materials and the release of core materials are introduced, the research and application situation is discussed and the future development trend is also proposed.

**Key words:** microencapsulation; preparation; application

微胶囊技术是使用成膜材料把固体或液体包覆成微小颗粒的技术。通常制备的微胶囊粒子大小可在 2 ~ 1 000  $\mu\text{m}$ , 壁材厚度为 0.2 ~ 10  $\mu\text{m}$ 。目前随着技术的进步, 已可制备出 1 ~ 1 000  $\mu\text{m}$  范围的纳米胶囊。微胶囊壁材多用天然或合成的高分子材料, 也有使用无机化合物材料。

自 1954 年美国首先将微胶囊应用于无碳复写纸后, 这项技术便得到了快速发展和广泛应用。美国对它的研究一直处于领先地位, 日本在 20 世纪 60 ~ 70 年代也逐步赶了上来, 我国的研究起步较晚, 但在微胶囊技术方面也有较深入研究和实际应用。微胶囊可改变囊芯物质的外观形态而不改变它的性质, 可以使囊芯与外界环境隔绝开来, 使性质不稳定、易挥发的物质的使用和保存期限延长。若壁材为半透过性膜, 囊芯物质就能透过膜壁释放出来, 因而具有缓控释功能。微胶囊的这些特点, 使它广泛应用于医药、食品、涂料、油墨、粘合剂等行业。

## 1 微胶囊壁材的选择

可用作壁材的有天然高分子材料及其衍生物和人工合成高分子材料。天然高分子材料主要有植物胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、卡拉胶、琼脂等, 其次是淀粉及纤维素衍生物, 如糊精、低聚糖、甲壳素等。国外开发了乳化性、成膜性及致密性良好的淀粉衍生物作为包埋香精的壁材<sup>[1]</sup>。此外明胶、酪蛋白、大豆蛋白、蜡(虫蜡、石蜡、蜂蜡)等也是很好的壁材。这类材料无毒或毒性很小、黏度大、易成膜、但机械强度差, 其中淀粉及纤维素不耐酸、不耐高温、易水解。人工合成高分子材料主要有聚酯、聚醚、聚酰胺等。这类材料具有良好的机械性能并且容易通过化学或物理修饰进行控制。不同的芯材需要不同类的壁材。一般油溶性的芯材需选水溶性的壁材, 水溶性的芯材需选油溶性的壁材, 壁材(包括单体及其添加剂)必须不与芯材反应。用于食品、医药等方面的壁材还需无毒, 具有良好的生物相容性及可生物降解。

近年来又有一些新的壁材出现,如脂质体,由于无毒,与人体有很好的生物相容性,该材料广泛应用于食品、化妆品和医药行业。把SOD用脂质体包裹后涂于皮肤上可增加受损皮肤腺的吸氧能力,防止皮肤老化,对光过敏以及皮肤病的发生<sup>[2]</sup>。正在研制的抗癌药脂质体有紫杉醇、长春新碱、喜树碱等,而柔红霉素脂质体也正在临床试验中。英国科学家利用微生物制备生物降解高分子材料作为壁材。英国纺织技术集团利用纺织厂的废酵母为原料得到干酵母细胞微胶囊,并以此开发出纺织品持久性抗菌整理和香料整理技术<sup>[3]</sup>。另外还有报道<sup>[4]</sup>,用于生物物质固定化的生物微胶囊体系NACS-PDADMAC(硫酸纤维素钠/聚二丙烯基二甲基氯化铵)与目前应用较多的聚赖氨酸-海藻酸钠微胶囊相比具有制备方法简单、膜物理化学性质稳定及机械强度高等优点,同时可为固定化的生物物质提供液态生物环境,比海藻酸-钙离子体系和卡拉胶-钾离子体系更符合生物物质的生长要求。

## 2 微胶囊芯材的释放

芯材释放分为瞬间释放和缓慢释放两种。瞬间释放是用各种形式的外力如机械压碎、摩擦、变形等方法使囊壁破裂,在热的作用下使之熔化,或用化学方法如酶的攻击、用溶剂的溶解或提取的方法、混入一些膨胀剂到囊芯或使用电磁方法等使胶囊破碎。缓慢释放是芯材通过囊壁扩散以及壁材的融蚀或降解而释放。缓释对于药物、农药、肥料等是非常重要的。壁材对芯材释放速率的影响主要为壁材膜厚度、囊壁存在的孔洞、壁材变形(如吸水膨胀、溶解、降解)、结晶度、交链度等影响,而芯材的溶解度、扩散系数等也直接影响到其释放速率。芯材从微胶囊中释放的规律一般遵循零级或一级释放速率方程式。此外还有其他的一些动力学方程式,如与 $t^{1/2}$ 有关的方程。

## 3 微胶囊化技术

微胶囊技术大致分为化学法、物理法及物理化学法。化学法主要利用单体小分子发生聚合反应生成高分子或膜材料并将芯材包覆,常使用的是界面聚合法。物理化学法是通过改变条件(温度、pH值、加入电解质等)使溶解状态的成膜材料从溶液中聚沉出来并将芯材包覆形成微胶囊,具体有凝聚法、油相分离法、干燥浴法、熔化分散冷凝法等。物理法是利用物理和机械原理的方法制备微胶囊,主要有空

气悬浮法、喷雾干燥法、包结络合法等。

### 3.1 乳化聚合法

在分散介质中,乳化剂存在下,利用机械搅拌或超声波将药物和聚合物单体分散成纳米大小,然后引发聚合反应,同时形成的聚合物对药物进行包裹。通常用水作分散介质。影响其载药量的因素有pH值、乳化剂浓度、微粒大小、分子质量等。彭应旭以Poloxamer 407为表面修饰剂,采用乳化聚合法制备柔红霉素PACA(聚 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯)纳米粒,平均粒径70nm,包封率达97%<sup>[5]</sup>。

### 3.2 界面聚合法

这种方法是利用在界面处发生聚合反应而形成纳米粒,不仅包封率高,而且能很好地保护药物。Micheal等应用界面聚合法制备粒径为200~220nm的胰岛素微胶囊,包封率达54.9%<sup>[6]</sup>。

### 3.3 乳化溶剂挥发法

这是制备聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PGA)等微胶囊的常用方法。首先将载体聚合物溶于易挥发的有机溶剂中,然后将得到的混合物注入到含乳化剂的水相中,不断搅拌,形成乳液后,在常压或减压下使溶剂从微滴中挥发掉,则得到固态的载药微胶囊,适用于水不溶性药物。对于水溶性药物,只能用有机溶剂把它们分散成油包水的乳液,再用油性壁材进行包裹形成纳米胶囊。影响纳米粒的尺寸、包封率、载药量的因素有药物性质、有机溶剂的种类、乳化剂的类型、浓度、温度、搅拌速度、载体聚合物的性质等。

### 3.4 干燥浴法

这种方法首先选择一种与水不相混的溶剂,一般要求它的沸点比水低的易挥发有机溶剂,把载体聚合物溶解在这种溶剂中,然后把药物水溶液分散到上述溶液中,通过搅拌加入表面活性剂等手段形成油包水型乳液。另外,单独制备一种含有胶体稳定剂的水溶液作微胶囊化的介质溶液,在搅拌作用下将油包水乳液加到介质溶液中并分散形成水包(油包水)乳液的多相乳液,然后除去有机溶剂,水洗,收集微球,冻干。Maria等采用干燥浴法,超声乳化制备载有L-天门冬酰胺酶的纳米球,得到粒径200nm左右的微胶囊,药物包封率达40%<sup>[7]</sup>。微胶囊的大小、均匀性和成球率与有机相中的载体聚合物的浓度和相对分子质量、外相中的胶体稳定剂(常用聚乙烯醇)的浓度、温度和搅拌速度等因素有关。国外有人<sup>[8]</sup>采用改进的干燥浴法,将多肽药物和一种天然高分子聚合物溶解于水作为内水相,将药物

和此聚合物一起包入聚乙交酯/聚乳酸共聚物(PLGA)中,可为抗原创造 pH 值相对稳定的微环境。这主要是因为内水相中的高分子聚合物可增加药物包封率,同时能减少微球制备中有机溶剂在冻干等过程中疏水基团相互作用等引起抗原结构完整性的破坏及活性损失,在外相中添加盐类,可使微球表面光滑,体外释放突释量少,同时显著提高药物包封率。

### 3.5 喷雾冷冻法

将药物及稳定剂溶液分散到疏水性载体高分子的有机溶剂中(常用二氯甲烷)形成油包水乳液后,混合液经喷雾装置进入到冷的酒精中,后者界面封以液氮,在  $-70^{\circ}\text{C}$  温度下乙醇将微球中的有机溶剂不断抽提,经过滤、干燥即可得包载药物的微胶囊,此方法制得的药物包封率可接近  $100\%$ <sup>[9]</sup>。

## 4 微胶囊的应用

### 4.1 在医药中的应用

目前已有多种微胶囊药物问世。药物微胶囊化可降低药物毒副作用,提高药物在肠胃中的稳定性,并使之具有良好的组织靶向性。若选用适宜的壁材还可使药物具有控释作用。如选用智能高分子材料为壁材制备微胶囊,则能够根据患者的内部病理信号的大小自动控制药物释放。这些信号可以是糖、激素、电解质等物质的浓度;也能够通过外部物理刺激控制药物释放速率,如热、电、磁、超声波等。Pepas N. A. 等人利用对 pH 值敏感的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)和聚乙二醇(PEG)接枝共聚物水凝胶引入葡萄糖氧化酶<sup>[10]</sup>,该酶能使葡萄糖转变为葡萄糖酸。此时微环境的 pH 值降低,PMMA 的羟基质子化,它与 PEG 上的醚键的氧形成氢键,导致疏水性增强,引起凝胶收缩。pH 值升高时,羟基解离,凝胶溶胀。用这种凝胶包裹胰岛素,借凝胶的收缩和溶胀可控制胰岛素的释放。如果在微胶囊药物中加有磁性材料,在外磁场的作用下可使药物集中到肿瘤部位实现专一靶向性<sup>[11]</sup>。

### 4.2 在食品工业中的应用

微胶囊在食品工业中的应用主要包括:食品微胶囊化、食品添加剂微胶囊化、营养素微胶囊化以及酶的微胶囊化。凡是食品中需要改变形状并保持其特定性能的都可作为芯材。如含有高度不饱和脂肪酸的油脂(深海鱼油、月见草油等),因极易氧化而失去功能,因此有必要微胶囊化以保持其原有特性。目前食品中的甜味剂阿斯巴甜在酸性饮料中易水解,若制成微胶囊则稳定性提高很多,可用于汽水等

饮料中,且添加到烘烤食品中,受热分解损失也大为降低。再如,在  $950^{\circ}\text{C}$  微胶囊化的维生素 C 的保存率为  $95\%$  以上<sup>[12]</sup>,而同样条件下未胶囊化的维生素 C 的保存率仅为  $42\% \sim 49\%$ 。

### 4.3 在农药中的应用

农药的微胶囊制剂具有延长药效、降低高毒农药毒性、减少药物挥发、提高药剂选择性、减少环境污染的作用。自美国 Pennwalt 公司生产的 Penncap-M 微胶囊农药在 1974 年投入使用以来,先后有多种品牌和规格的商品出售。澳大利亚利用喷雾干燥法将杀螟松、灭多威等多种高毒农药微胶囊化<sup>[13]</sup>。日本住友公司也将硫磷类及氯菊酯等农药微胶囊化并已出售。

目前我国已有以聚脲为囊材的对硫磷、马拉硫磷等微胶囊品种出售<sup>[14]</sup>。随着人们对安全生态环境可持续发展的意识的增强,微胶囊制剂必将成为农药制剂的重要发展方向。

### 4.4 其他方面的应用

微胶囊还可应用于涂料、纺织、日用化妆品等行业中。如将酞菁铜颜料用丙烯酸树脂制成微胶囊后,粉尘明显减少,制得的水性墨光泽度高、透明度高<sup>[15]</sup>,若将其制成汽车涂料,双色效应比未胶囊化的更强烈。

## 5 结语

微胶囊技术从 20 世纪 50 年代进入实用阶段以来已经得到了广泛的应用,这项技术的发展大大地提高了其他行业产品的技术含量。然而对于微胶囊技术本身,在理论上和应用方面还有一些问题需要深入研究。如微胶囊的表征、芯材的扩散机理等,另外这项技术也需要不断改进制备工艺、开发适用不同应用范围的新材料以及研制便于工业生产的设备,才能更好地拓宽应用范围,使许多实验室的研究成果尽早地投入实际生产。

### 参考文献

- [1] 鲍鲁生.食品工业中应用的微胶囊技术[J].食品科学,1999,20(9):6~8
- [2] 梁治齐.微胶囊技术及其应用[M].北京:中国轻工业出版社,1999
- [3] 薛迪庚.新颖印花[M].北京:纺织工业出版社,1987
- [4] Dautzenberg H, Lukanoff B, Holzapfel G, et al. DE, 4021050. 1992-01-02
- [5] 彭应旭.骨髓靶向柔红霉素毫微粒的研究[J].中国医药工业杂志,2000,31(2):57

(下转第 67 页)

度里该公司向中国出口了 2.6 万 t PU。

东索公司预期亚洲对 PU 的需求量将以 10% 的年增长率幅度明显增长。

上周,东索公司通过收买保士谷化学公司拥有的日本聚氨酯公司的股份,使其所持有的股份增加 8.6%。东索公司是保士谷公司的主要股东,拥有保士谷公司 21.4% 的股份。

ACN, 2001, 8(334):5

### 用酶催化氧化法生产 光学活性物质

据巴斯夫公司科学部主任兼巴斯夫 ChiPros 分公司与生物催化中间部负责人 Bernard Haaer 在柏林举行的“生物技术与化学会”论坛上说,巴斯夫公司正在研究将酶催化氧化反应应用于工业生物催化。

这一合作项目是欧盟(EU)资助的合作项目的一部分,参加这一合作项目的伙伴包括苏黎世瑞士联邦技术研究所(ETH)的 Bernard Witholt 与英国牛顿大学的 Allen Hill。

这一项目是利用一锚系在电极表面上的酶催化氧化反应。电子将由电极而非由细胞中的还原型烟酰胺嘌呤二核苷酸(NADH)——烟酰胺嘌呤二核苷酸(NAD)偶联供给酶。

Haaer 说:“我们利用高选择性酶,这种酶不仅在准确的位置氧化一种形式的光学活性物质。这类反应对化学工业特别重要,因为氧化反应占工业生产中的 80%,并且一般需要高温、高压。”

这一种研究目的是,早期阶段将检验金属表面上的酶,后几阶段将研究导电聚合物表面上的酶。

ECN, 2001, 75(1980):28

### 利用生物技术处理城市废物

利用环境生物技术可建成高效的生

物处理系统,其次生成的废物少,能源效率较高。城市废物约 80% 是生物废物,和农业废物合在一起,构成生物开发的主要资源。作者指出,焚烧浪费潜在的宝贵原料,将现代生活的生物废物用于堆肥会使农药、多氯联苯和重金属富集,这可能使得堆肥不适于土壤施肥。生物技术可以从废水中去掉有机固体,控制磷和氮的释出。生物转化、生物增浓、植物治理、生物促进和生物销毁等生物技术使用细菌、微藻、真菌和酵母。这些有机物的酶可将生物废物转变为生物产品。

几乎 70% 的城市固体废物是由木质纤维素(35% ~ 50% 纤维素、20% ~ 35% 半纤维素、15% ~ 25% 木质素)组成的。将纤维素转化成糖和乙醇需要用预处理打开其结晶组织。最近解决这一问题的方法包括酸催化蒸汽爆裂、CO<sub>2</sub> 爆破、纤维素酶连续处理和应用在同来源的纤维素酶。

生物法生产乙醇的成本由 1980 年的 0.95 美元/L 下降到 1993 年的 0.32 美元/L,其价格现仍保持在这一水平,需进行进一步研究使废物的生物转化法更有经济效益。潜在的发酵产品包括医药如 β-胡萝卜素和乳酸,后者可用作生物降解性聚合物的原料。该文作者指出,虽然公众对于用生物技术对有机体进行基因修饰持否定态度,但环境生物技术能对大多数人的生活有良好影响。

Trends in Biotechnol, 2001, 19:172 ~ 177

### 超导磁石加速废水处理

日本日立公司与日本超导研究实验室合作开发成功利用超导磁石分离城市污水处理厂废水中凝结物的技术。据称,此法曾以 100 t/d 的规模进行过试验,总处理时间仅 4 min,而通常的凝结-沉淀法则需 2 ~ 3 h。含微絮凝物的污泥

体积减少到相当于常法的 1/20。

在新处理法中,往废水里添加聚氯化铝和明矾凝结剂并添加磁粉。生成的絮凝物被一转筒表面上的膜收集,此转筒贴着另一转筒作与之相反方向的转动,并部分浸泡在水中。在后一转筒内部,与前一转筒的接触点处有一固定的磁系磁石,此磁石为 50 ~ 70 K 低温的超导磁体。因为絮凝物中含有磁粉,故被吸引到第二转筒上,但在絮凝物随转筒转动而离开磁化区后,很容易从转筒上剥离下来。

据称,此法的电力消耗很低,并且设备与操作费用预计比常法处理低得多。

Chemical Engineering, 2001, 108(7):11

### 喷粉法清除烟道气中的二 ■ 英

用向烟道气中喷射一种还原剂就能将焚烧炉排放的二 ■ 英含量 1 标准 m<sup>3</sup> TEQ 减少至 1 ng (TEQ = 毒性当量)。此法是由日本 ミヨシ 油脂公司开发成功的,该公司已在日本一家公司安装了第一套采用此法的工业规模装置。

所用的还原剂 Diocut G-20 含一无机磷化合物(内含钙),此还原剂在 300 ~ 400℃ 分解产生原子氢。原子氢与二 ■ 英的氯自由基反应,从而使二 ■ 英还原,生成氯化钙。早期所用还原剂要与焚烧炉的进料或飞灰混合。与此不同,新的粉末型还原剂,需连同空气喷入 500 ~ 900℃ 烟道气即可,混合的还原剂的用量为焚烧处理的废物的 0.1% (体积分数)。生成的氯化钙在粉尘捕集器上用水洗出。

该公司称,此法的基本建设费用大约为熔融焚烧法的 1/2,与活性炭处理法相同,而操作费用估计低于此二法的 1/2。Diocut G-20 的售价为 7 美元/kg 左右。

Chemical Engineering, 2001, 108(12):21

(上接第 62 页)

- [6] Micheal C, Aprahamian M, Defontaine L, et al. The effect of site administration in the gastrointestinal tract on the absorption of insulin from nanocapsules in diabetic rats [J]. J Pharm Pharmacol, 1991, 43:1 ~ 5
- [7] Maria M C, Blanco D, Cruze M, et al. Formulation of L-asparaginase-loaded PLGA nanoparticles [J]. J Controlled Release, 1998, 52(1):53 ~ 62
- [8] Westley G J, Schaefer J, Sifton D W. Physician desk reference [M]. 49ed. Montvale: Medical Economics, 1995. 2503 ~ 2507
- [9] Cleland J L, Johnson O L, Putney S, et al. Recombinant human growth hormone poly(lactic-co-glycolic acid) microsphere formulation develop-

ment [J]. Adv Drug Deli Rev, 1997, 28:71

- [10] Dagani R. [J]. Chemical Engineering News, 1997, 75(23)
- [11] Lubbe A S, Bergeman C, Riess H, et al. Clinical experience with magnetic drug targeting [J]. Cancer Research, 1996, 56:468
- [12] 郑理, 袁亦亚. 微胶囊技术对维生素 C 的保护作用 [J]. 食品工业, 1997(4):11 ~ 14
- [13] Mulqueen P J. In: Chemistry of Agrochemical Formulations [M]. London: Kluwer Academic Publishers, 1998
- [14] 高德霖. 微胶囊技术在农药剂型中的应用 [J]. 现代化工, 2000, 20(2):10 ~ 14
- [15] Sole J. Method for preparing colloidal size particulate [P]. US, 4680200. 1987-07-14 ■