

計畫編號：DOH89-TD-1200

行政院衛生署八十八年下半年及八十九年度科技研究發展計畫

抗過敏控制釋放製劑之研發、製程放大及口服吸收評估

## 研究報告

執行機構：台北榮民總醫院 教學研究部

計畫主持人：林山陽

研究人員：黎美真、羅雷

執行期間：88年11月1日至89年12月31日

# 目 錄

摘要 .....	7
英文摘要 .....	8
壹、前言 .....	9
貳、實驗方法 .....	12
一、材料與方法： .....	12
二、蕊物質的製造 .....	13
1. 糖粒為核造蕊： .....	13
2. 糖粉為核造蕊： .....	14
3. 離心造粒 .....	15
三、藥物包覆 .....	16
1. 粘合劑調製： .....	16
2. 配方製備： .....	16
3. 載藥方法： .....	16
四、控制釋放膜之包覆 .....	17
1. 控制釋放膜包覆液之調製： .....	17
2. 控制釋放膜之包覆： .....	17
3. 乾燥： .....	18

五、藥物分析 .....	19
1. 含量分析 .....	19
2. 溶離試驗 .....	20
(1)自動溶離試驗操作條件： .....	21
(2)操作過程： .....	21
參、結果與討論 .....	22
一、糖核心性質探討 .....	22
1. 糖粒造核 .....	22
2.糖粉造核 .....	23
3.糖粉造核之粒徑分佈 .....	24
二、控制釋放膜包覆 .....	26
1. 配方一之控釋膜衣 .....	26
2. 配方二之控釋膜衣 .....	28
3. 配方三之控釋膜衣 .....	30
4. 配方四之控釋膜衣 .....	32
5. 配方五之控釋膜衣 .....	33
6. 配方六之控釋膜衣 .....	34
7. 配方七之控釋膜衣 .....	36

8. 配方八之控釋膜衣 .....	38
9. 各種配方所製得圓粒與市售品結果比較 .....	40
肆、結論與建議 .....	45
一、結論 .....	45
二、建議 .....	46
伍、參考文獻 .....	47

# 圖目錄

圖 1 藥物圓顆粒構造圖 .....	11
圖 2 溶離槽構圖 .....	20
圖 3 由糖粒造核，不同澱粉含量之糖核心硬度變化 .....	22
圖 4 由糖粉造核，不同澱粉含量之糖核心硬度變化 .....	23
圖 5 以 100 mesh 糖粉為蕊，不同比例澱粉所製之糖蕊的粒徑分佈圖 .....	24
圖 6 為配方一之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 ..... 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市 售品。 .....	26 27
圖 7 為配方二之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市 售品。 .....	28
圖 8 為配方三之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市 售品。 .....	30
圖 9 為配方四之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市 售品。 .....	32

圖 10 為配方五之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。 .....	33
圖 11 為配方六之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。 .....	34
圖 12 為配方七之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。 .....	36
圖 13 為處方八之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。 .....	38
圖 14 膜衣配方一，膜衣重占圓粒重 30%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。 .....	40
圖 15 膜衣配方二，膜衣重占圓粒重 30%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。 .....	40
圖 16 膜衣配方三，膜衣重占圓粒重 30%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。 .....	41

- 圖 17 膜衣配方四，膜衣重占圓粒重 40%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。.....41
- 圖 18 膜衣配方五，膜衣重占圓粒重 40%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。.....42
- 圖 19 膜衣配方六，膜衣重占圓粒重 40%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。.....42
- 圖 20 膜衣配方七，膜衣重占圓粒重 30%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。.....43
- 圖 21 膜衣配方八，膜衣重占圓粒重 30%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。.....43

## 摘要

本計畫擬設計出含 Pseudoephedrine sulfate 與 Loratadine 之抗過敏控制釋放圓粒劑型。研究重點在於圓粒內層含有 Pseudoephedrine sulfate 的持續釋放層。圓顆粒構造在最內層為糖核心，其外層包覆 Pseudoephedrine sulfate 與賦形劑，最外層包覆一層高分子薄膜作為控制釋放層。

糖核心主要成份為蔗糖，以澱粉為添加劑，澱粉含量不同時糖核心的硬度也不同，澱粉比例占 10%時具有最佳硬度；以糖粒製造核心與糖粉製造核心在相同澱粉比例下時其核心硬度較高，但是糖粒製造法程序上較麻煩，且糖粉製造法亦符合硬度及粒度之需求，故本研究採用以糖粉製造之核心為核。

控制釋放膜是以 EC 高分子為基材，而隨著 EC 佔藥物圓粒中的重量百分比增加，藥物的釋放速率也隨之變慢，在高分子包覆液中分別加入  $\text{TiO}_2$  與 Talc 作為添加劑時，也會改變藥物的釋放速率，其中以 Talc 的持續釋放效果較佳；EC 本身為疏水性高分子，故在膜材上添加親水性高分子 HPMC 來調節藥物的釋放速率，並利用不同粘度的 HPMC 來研究體外溶離曲線變化，發現在膜材上 HPMC 粘度變化對釋放速率並無明顯影響，但是在藥物的包覆過程中添加高粘度的 HPMC 的確對體外溶離的曲線有明顯的影響，使得釋放曲線在趨勢上與市售品的趨勢上相似。

## Abstract

In order to develop controlled release preparation containing pseudoephedrine sulfate and loratadine, a pellet dosage form was designed. The core was prepared from using sugar powders and sugar particles by using syrup as a binder and starch-sugar mixture as a diluent. The core prepared by sugar powders had good hardness and size uniformity. The pseudoephedrine sulfate was coated on the core by using syrup as a binder. The suspension of ethylcellulose powder was selected as a main barrier for controlled release. Different types of additives such as  $\text{TiO}_2$ , Talc, HPMC with various viscosity were added into the suspension. The release profile of pseudoephedrine sulfate from pellets was dependent on the amount of EC and the additives used.

## 壹、前言

Pseudoephedrine sulfate (天然黃麻鹼) 與 Loratadine (長效的三環抗組織胺)，均是用來治療因過敏性鼻炎或是由感冒所引起的打噴嚏、鼻塞、流鼻水等症狀的藥物，當這兩種藥物以固定比例配合使用來治療上述症狀時，所得的療效比這兩種藥物分開使用時有更好的效果<sup>(1-4)</sup>。

而目前國內已上市由以上兩種藥物配合使用的藥劑，只有由美國 Schering 公司所製造販售的 Clarinase 持續藥效錠 12 小時的長效型錠劑<sup>(5)</sup>，其釋放機制是利用 matrix type 的方式來達到持續釋放的效果<sup>(6-7)</sup>。本研究之目的是希望能夠在劑型上作改良，研發出和市售品不同的持續釋放機制來達到和市售品相同的藥效，因此在劑型設計上是以控制釋放薄膜型的圓顆粒製劑作為研究開發的方向。

圓顆粒劑型本身有其多樣化的特點<sup>(8-9)</sup>，在作為控制釋放劑型的設計方向上有許多的好處，因為圓顆粒製劑粒徑很小(由數  $\mu\text{m}$  到數  $\text{mm}$ )所以總表面積大<sup>(10)</sup>，可以提高接觸面積，避免藥物吸收受阻，減少血液中濃度差異幅度，且大大的增加藥物的吸收率和減少可能的副作用而提昇藥物的生體可用率。並且圓顆粒因本身的體積小，因此可以改善胃排空速率差異所造成的蠕動時間的差異性，使得個體間和個體內的血中濃度差異幅度降至最小。另外，因圓顆粒屬多粒的性質，使得藥物在胃腸道中不會因為局部

濃度過高的現象而造成對胃腸道管壁的傷害，也較不會刺激胃腸道。同時圓顆粒劑型的多樣化設計更可以提供設計者在劑型設計上有較多的發展空間。

本研究擬設計多層圓顆粒。分為蕊物質、第一藥物層、膜衣控制釋放層、第二藥物層、與膜衣包覆層如圖 1 所示。蕊物質方面，擬選用蔗糖所製得的圓蕊作為藥物包覆用的核心。最內第一藥物層，由 60mg 的 Pseudoephedrine sulfate 加上一些賦形劑所組成，再利用高分子薄膜來控制藥物的釋出速率，藉此達到持續釋放的效果；外層的快速釋放層，則由 Loratadine 5mg 和 Pseudoephedrine sulfate 60mg 所組成，期在胃腸道溶液中迅速溶解馬上被吸收來產生療效。研發新劑型的目標是期望能達到體外溶離與體內溶離相一致的結果，且與市售品一致達到 12 小時服用一粒的臨床藥效<sup>(4-6)</sup>。

由於整顆圓粒之重點在於控制釋放圓粒之設計及製造，故本年度主要著重於控制釋放層之製造。

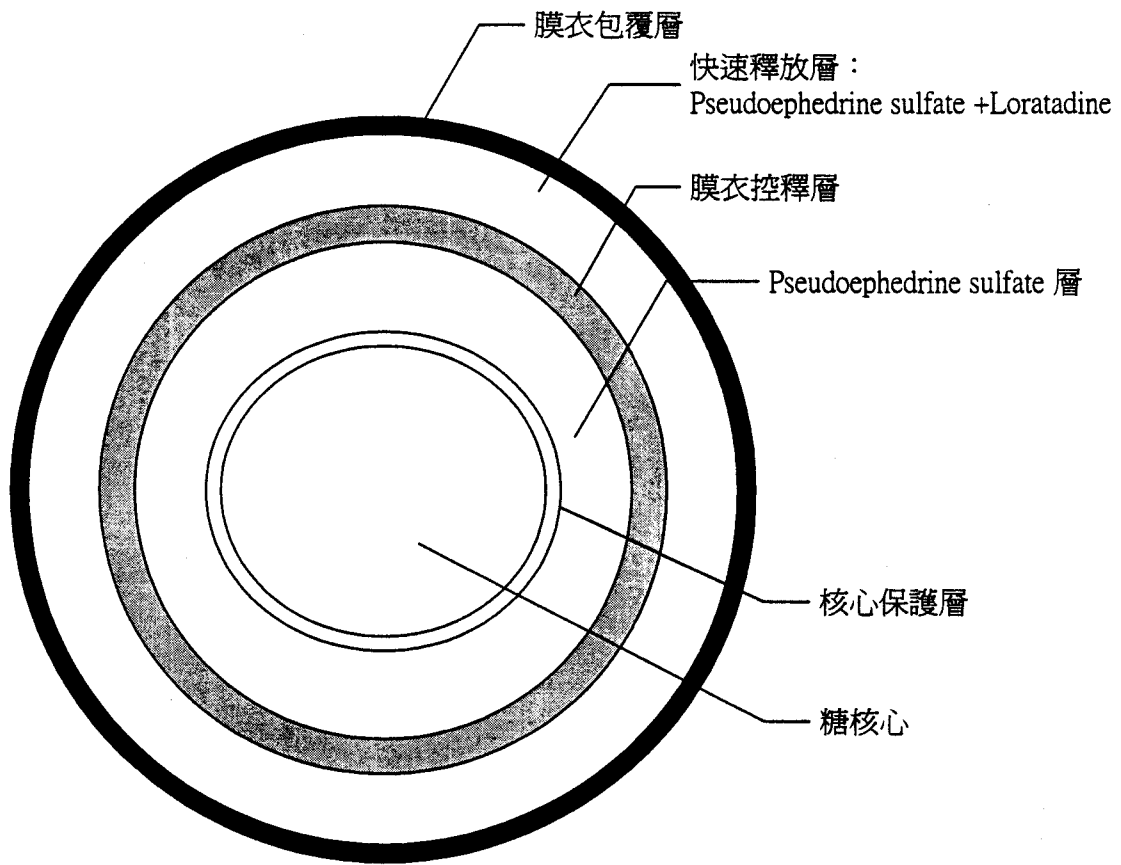


圖 1 藥物圓顆粒構造圖

## 貳、實驗方法

### 一、材料與方法：

糖蕊：藥用細砂糖 ..... 台糖

玉米澱粉 .....Roquette

藥物：Pseudoephedrine sulfate .....Transpharm GMBH

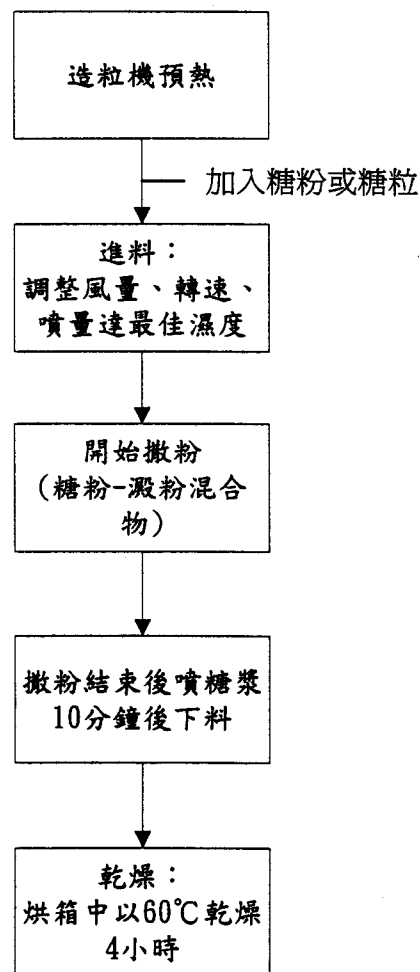
Loratadine ..... Morepen Laboratories

膜材：Ethylcellulose 水溶液

## 二、蕊物質的製造

本實驗以蔗糖糖粒及糖粉為蕊物質的主成份、50%的糖漿為粘合劑而澱粉當填充劑。

糖蕊製造流程圖



### 1. 糖粒為核造蕊：

#### (1)糖粒之選用

將細砂糖取出，先以 40 mesh 的篩網過篩，再以 50 mesh 的篩網過篩，

來篩選出 40 ~ 50 mesh 大小的細砂糖作為糖蕊製造的核心物質。

### **(2)包覆用糖粉-澱粉混合物之製備**

將蔗糖以粉碎機粉碎，再把糖粉與澱粉分別稱取所需重量後依比例混合(糖粉與澱粉比例：1：19 ~ 1：1 不等)，過 100 mesh 篩網後混合 3 分鐘使糖粉與澱粉混合均勻即完成。

### **(3)粘合劑之製備**

將水(或水加藥用酒精 0 ~ 5%)、蔗糖結晶依比例分別稱重後，先將水與蔗糖結晶混合，利用攪拌機攪拌至淡黃色澄清液體為止，再將藥用酒精倒入蔗糖溶液中攪拌 5 分鐘使溶液混合均勻。

## **2. 糖粉為核造蕊：**

### **(1)糖漿之調製**

將砂糖以粉碎機粉碎後，再以 100 mesh 的篩網過篩以供使用。

### **(2)包覆用之糖粉-澱粉混合物之製備**

將砂糖以粉碎機粉碎，再把糖粉與澱粉分別稱取所需重量後依比例混合(糖粉與澱粉比例：1：19 ~ 1：1 不等)，過 100 mesh 篩網後混合 3 分鐘使糖粉與澱粉混合均勻即完成。

### **(3)粘合劑準備**

將水(或水加藥用酒精 0 ~ 5%)、蔗糖結晶依比例分別稱重後，先將水與

蔗糖結晶混合，利用攪拌機攪拌至淡黃色澄清液體為止，再將藥用酒精倒入蔗糖溶液中攪拌 5 分鐘使溶液混合均勻。

### 3. 離心造粒

#### (1) 熱機

先將離心式造粒包衣機電源打開，再將進風開關打開，將溫度設定至所需溫度，剛開始溫度會先超出設定溫度，待約十分鐘後溫度達到平衡時打開轉盤，待十分鐘後準備下料。

#### (2) 造核

待將噴槍之噴壓、噴量設定與調整穩定後，把糖結晶顆粒或糖粉倒入轉盤內，此時轉盤之轉速設定為 150 rpm，此時將噴槍打開，將輸液量開小並同時將轉速調整至預定撒粉的轉速(330 rpm)，至此慢慢增加輸液量使核到達最佳濕潤度(輸液量的增加不可太快，流體化氣流量也不可大)後開始撒粉，使糖粉與澱粉的混合粉末可以層覆於核上而慢慢長大。

#### (3) 包埋(Sealing)

當粉末撒完之時，將流體化氣流之溫度調高至 70°C 並將氣流量開至最大，將輸液量調低並使糖蕊保持一定濕度，持續噴覆糖漿 10 分鐘後收下(在收下糖蕊時可加入適量的滑石粉，以防止糖蕊粘結。

#### (4) 乾燥

將糖球置於烘箱中以 60°C 中烘乾 4 小時，並且前 1 小時需每半小時翻動一次，防止糖球彼此粘結成團。

### 三、藥物包覆

#### 1. 粘合劑調製：

以天平稱取所需之 HPC-L，將 HPC-L 加入適量的 95% 乙醇中以攪拌機攪拌至溶解後再加入乙醇稀釋至適當濃度為止。

#### 2. 配方製備：

將 Pseudoephedrine sulfate 及賦形劑混合，過 100 mesh 之篩網後混合至均勻為止。

#### 3. 載藥方法：

打開離心造粒機電源，轉盤以低轉速轉動並打開流體化氣流熱機 20min；將糖蕊放入轉盤之上，調整轉速與氣流量至操作值後開始撒粉。

剛開始時，撒粉速度與流體化氣流量不可太大以避免圓粒的粘結產生，而在撒粉的過程中當圓粒包覆的粉末漸漸增加時，流體化氣流量與噴槍的噴量也隨之增加，而撒粉的速度也增加，以最適當的濕度來包覆藥物。撒粉完畢時，將流體化氣流量全開，並將噴槍的噴量固定進行 sealing 過程，將藥物圓粒表面噴上一層薄的粘合劑以保護包覆上的藥物使之不易剝落。

#### 四、控制釋放膜之包覆

控制釋放層的膜衣成份主要是採用 EC 水分散液當作核心膜衣材料，再配合各種材料之添加。

配方	代號
EC 水溶液	配方一
EC 水溶液 + TiO <sub>2</sub>	配方二
EC 水溶液 + Talc	配方三
EC 水溶液 + Talc + 1%HPMC (low viscosity)	配方四
EC 水溶液 + Talc + 2.5%HPMC (low viscosity)	配方五
EC 水溶液 + Talc + 5%HPMC (low viscosity)	配方六
EC 水溶液 + Talc + 1%HPMC (high viscosity)	配方七
EC 水溶液 + Talc + 2.5%HPMC 用 high viscosity HPMC loading (matrix type)	配方八

##### 1. 控制釋放膜包覆液之調製：

先將各種原料分別稱重後混合，加入適量的水後利用均質機使溶液混合均勻，並且固形物能均勻於溶液中懸浮。

##### 2. 控制釋放膜之包覆：

包覆藥物圓粒之控制釋放膜的包覆液必需保持在攪拌狀態，使溶液中的固體懸浮物質不會於容器底部沈澱。在剛開始噴覆的過程中，噴槍的噴

速不可太快以免造成圓粒的粘結產生，當藥物圓粒經一段時間後表面已漸漸有高分子薄膜形成，則就可以慢慢增加噴槍的噴速，達到最大噴速後(即固定流體化氣流量下不會過濕、並造成圓粒彼此的粘結)就不再調整，直至膜衣包覆工程完畢為止。

### 3. 乾燥：

當藥物圓粒的控制釋放膜包覆完成後，在圓粒中仍含有許多水份，並且薄膜上之高分子與高分子粒子間仍不是十分的緊密，因此在膜衣包覆完成後需要將圓顆粒置入乾燥箱中乾燥，乾燥時間設定 6 小時，溫度為 50°C ~ 70°C 之間。

## 五、藥物分析

### 1. 含量分析

#### (1) 檢量線之建立

精稱 500mg 的 Pseudoephedrine sulfate 標準品，置於 500ml 的定量瓶中，配製成 1000mg/L 濃度的溶液作為 stock solution，(分別配製在 pH1.2、純水、pH6.8 下 1000mg/L 濃度的 Pseudoephedrine sulfate 溶液作為 stock solution)，由 stock solution 中取出溶液再分別稀釋成 5 個濃度：10、20、40、80、160mg/L 的濃度，利用 UV / VIS 測得吸收值，以吸收值對濃度作圖得到三組斜率與截距的數值。

pH 值	斜率	截距
1.2	0.0009	0.0002
water	0.00865	0.0027
6.8	0.0009	0.0008

#### (2) 市售品中 Pseudoephedrine sulfate 分析

將市售品之錠劑包在不銹鋼網中(使攪拌子不會撞擊到錠片)，並將錠劑置入 1N 的鹽酸中攪拌 30min，此時錠劑外層(含 Pseudoephedrine sulfate 60mg、Loratadine 5mg)會剝落並溶解而留下內層控制釋放層的錠狀藥物(外層有保護膜故不會崩解開來)，將錠狀藥撈起並以純水沖洗(檢液一)，將藥錠放入 500ml 量瓶中加水至半滿後於超音波洗淨機中振盪 15 分鐘使藥錠

碎裂而內層之 Pseudoephedrine sulfate 完全溶解，加水至 500ml 後攪拌均勻 (檢液二)。分別利用紫外光光譜儀於 257nm(此為 Pseudoephedrine sulfate 的最大吸收)波長，分別測定檢液一與檢液二中 Pseudoephedrine sulfate 之含量，兩者之和即為市售品中之 Pseudoephedrine sulfate 的含量。

### (3) 試製品之 Pseudoephedrine sulfate 含量分析

取定量丹粒以研砵磨碎之，置於量瓶內以水溶解。以  $0.2\mu\text{m}$  孔徑的薄膜過濾溶液，用紫外光光譜儀在 257nm 波長測定藥物含量，經適當換算後得到試製品的 Pseudoephedrine sulfate 的含量。

## 2. 溶離試驗

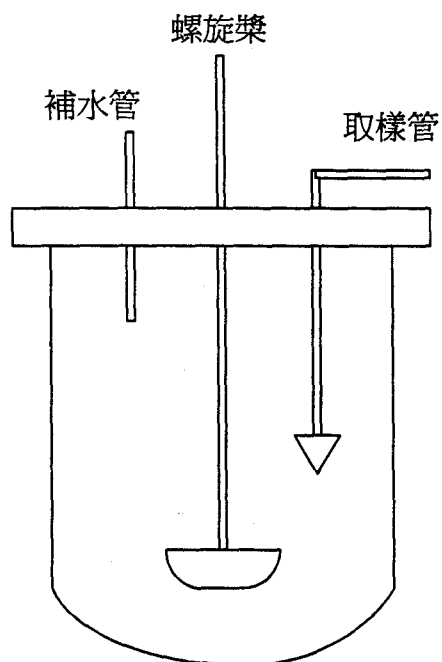


圖 2 溶離槽構圖

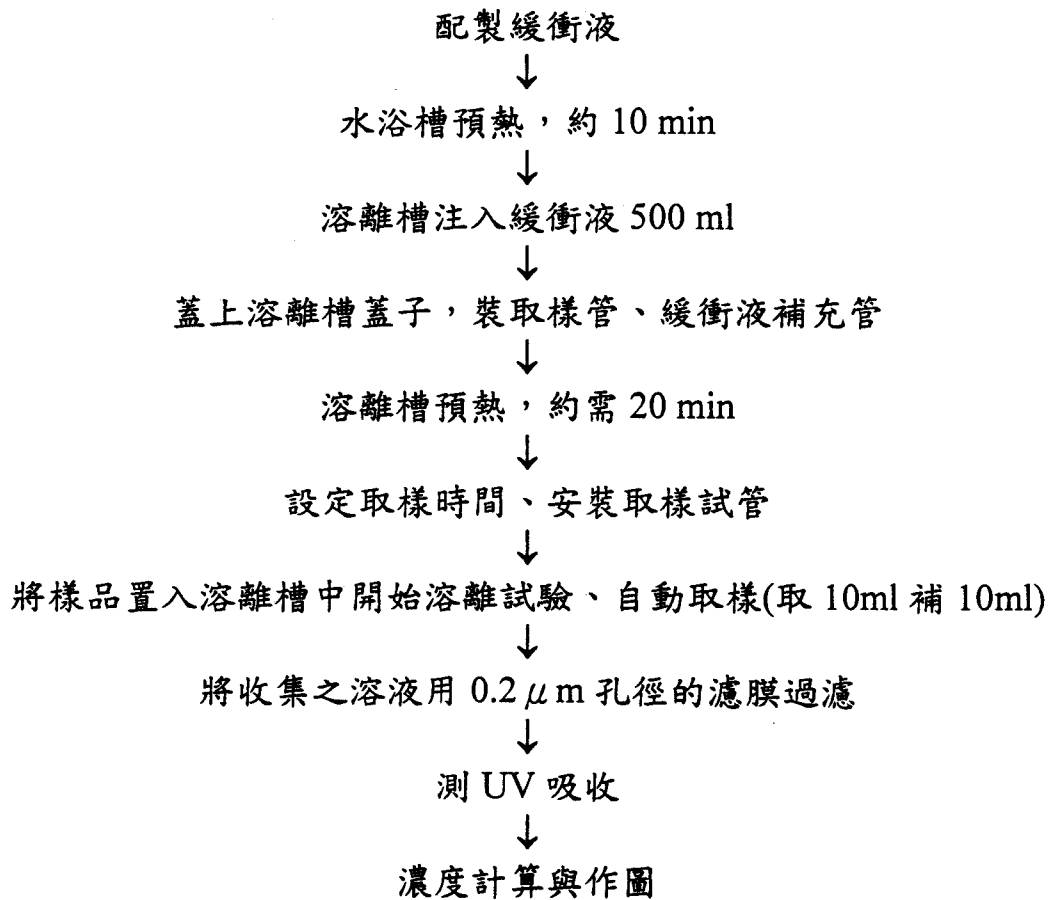
(1)自動溶離試驗操作條件：

操作溫度：37°C ± 5°C    攪拌方式：螺旋槳    溶液體積：500 ml

吸收波長：257 nm    螺旋槳轉速：50 rpm    取樣體積：10 ml

自動溶離試驗機：Toyama Dissolution Tester

(2)操作過程：



## 參、結果與討論

### 一、糖核心性質探討

蕊物質之硬度是整個圓粒重要的因素之一，硬度太小或是太軟在造粒過程中由於滾動，易使蕊粒變成粉末而無法進行造粒，因此蕊粒必須保持一定之硬度以備造粒之需。

#### 1. 糖粒造核

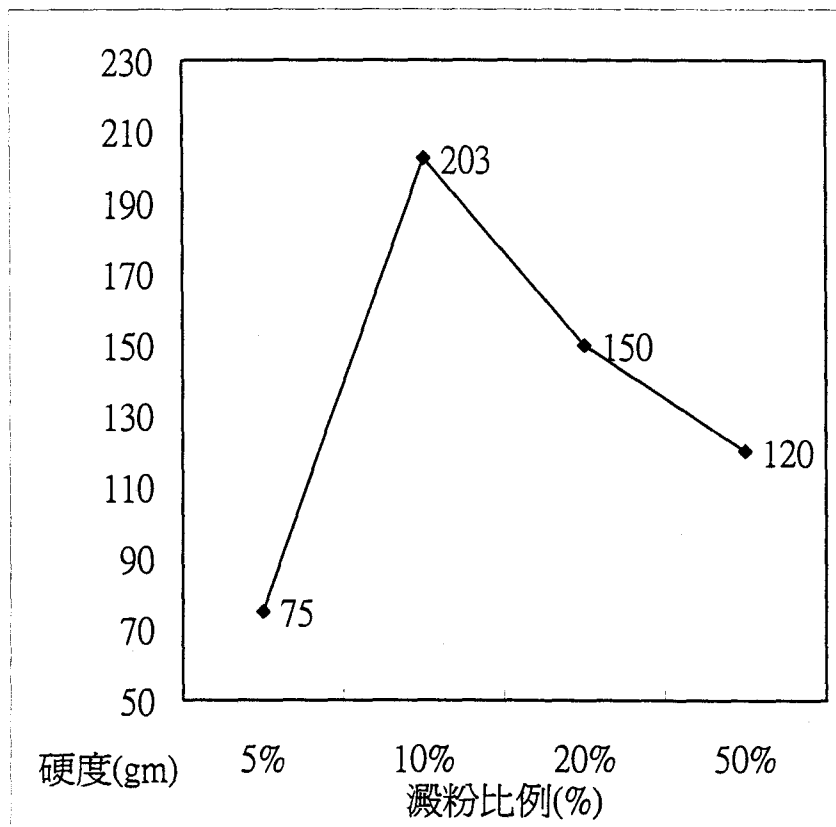


圖 3 由糖粒造核，不同澱粉含量之糖核心硬度變化

用糖粒為核以粉末層覆法造蕊的結果如圖 3 所示，很明顯可以看出澱粉之含量變化對糖核心硬度之影響，澱粉含量太低或太高所製得之糖核心之硬度明顯下降，由 10% 的糖粉-澱粉混合比製造之糖蕊有最大硬度，之後硬度值隨澱粉含量愈高而硬度愈低。

## 2. 糖粉造核

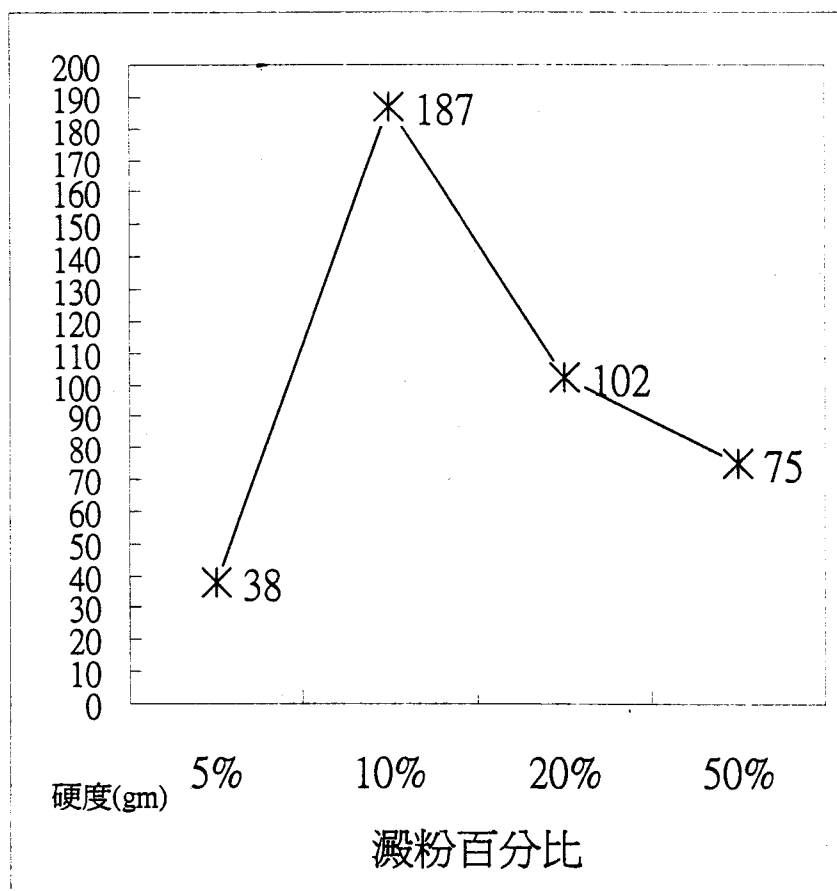


圖 4 由糖粉造核，不同澱粉含量之糖核心硬度變化

用糖粉製造糖核心的硬度結果如圖 4，所示結果顯示其硬度趨勢和用糖為核造蕊相一致。在澱粉含量占 10% 時達最大硬度，之後隨澱粉含量愈

高而硬度愈低，但在相同比例的澱粉含量下，糖粉為核法造蕊之平均硬度較以砂糖為核所製得之糖蕊低。

若使用糖粒製造糖核心，則必須過篩選用，不能使用之部分佔所購買原料之 80%，為了節省故採用糖粉為核，如此只要經過粉碎後，則全部糖粉皆可使用，由圖 4 可知，若利用糖粉為核之硬度即可達到後來加工的目標。

### 3.糖粉造核之粒徑分佈

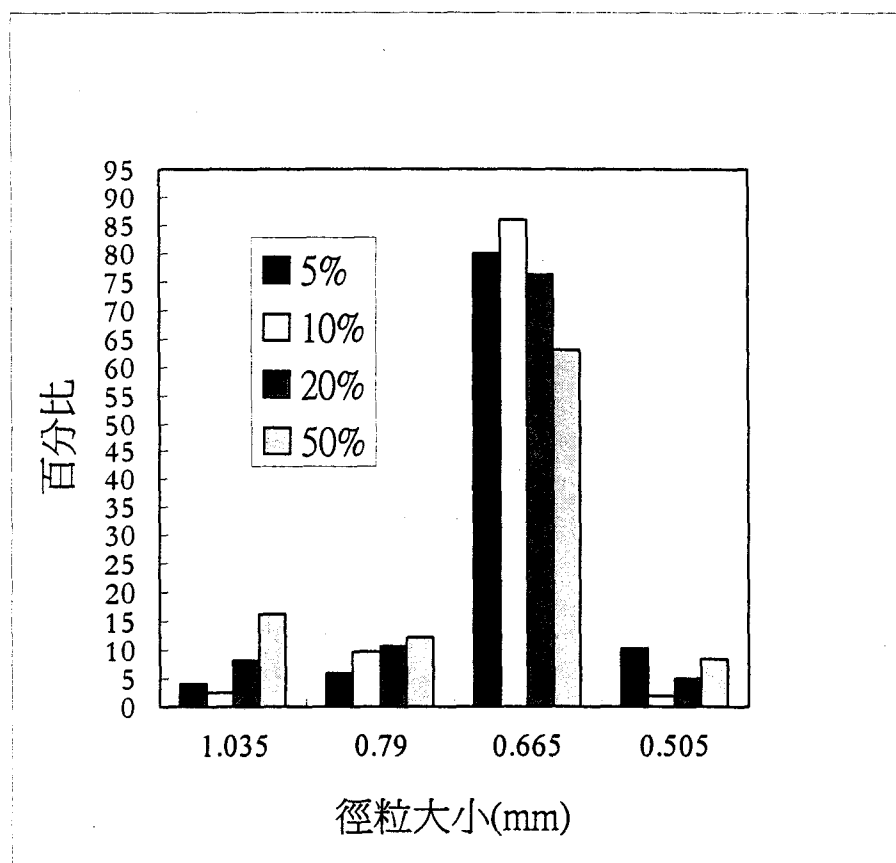


圖 5 以 100 mesh 糖粉為蕊，不同比例澱粉所製之糖蕊的粒徑分佈圖

在小量試製上，我們決定以糖粉造蕊的方式來進行藥物包覆及以後的製造程序，因此也將造程過程中糖蕊在不同糖粉-澱粉混合比例的粒徑分布作比較，如圖 5 所示。

澱粉在 loading 過程中扮演分散劑與稀釋劑的功能，並且澱粉本身的平均粒徑大小約  $35\ \mu\text{m}$ 、糖粉的平均粒徑約  $65\ \mu\text{m}$ ，大於澱粉約 2 倍，在以糖粉為蕊 loading 時，澱粉比例提高更有助於 loading。

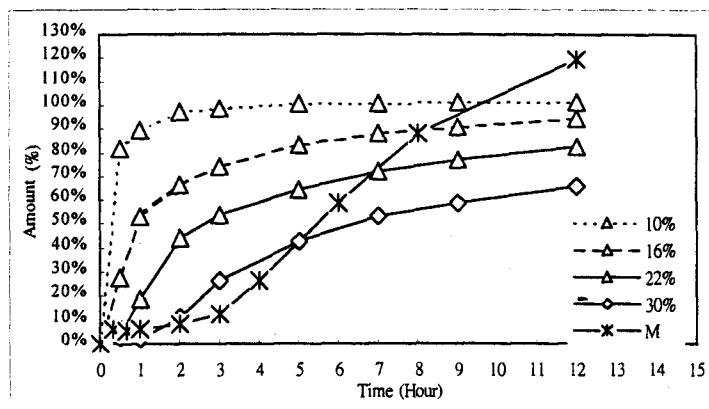
澱粉本身也具有良好的吸濕性，在 loading 時增加澱粉的量時，在濕度的控制上也較為容易。

但是在 5% 的澱粉所製作的糖蕊的硬度卻不如我們預期的高，反而是更低，這可能要從兩個方面來考慮與解釋：第一方面是糖的硬度較澱粉高出許多，但是彈性也比澱粉小許多，因此在硬度高的糖粉比例增加時，糖蕊的硬度應該來的更高，可是糖蕊在乾燥過程中會有收縮的現象，而含 5% 澱粉比例的糖蕊在收縮過程中因彈性差，在收縮時可能就有破裂或是不小的收縮壓力在糖蕊內部，因此造成糖蕊更易破裂。第二方面是糖粉的平均粒徑大小比澱粉大了約 2 倍，因此在澱粉少的時候糖蕊內部的空隙比較大，結構較澱粉含量高之糖蕊更為鬆散，且少了澱粉的彈性支撐也造成了硬度的下降。

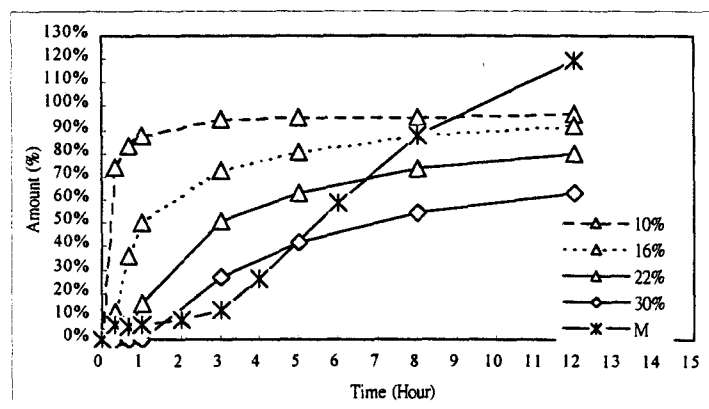
## 二、控制釋放膜包覆

### 1. 配方一之控釋膜衣

a



b



c

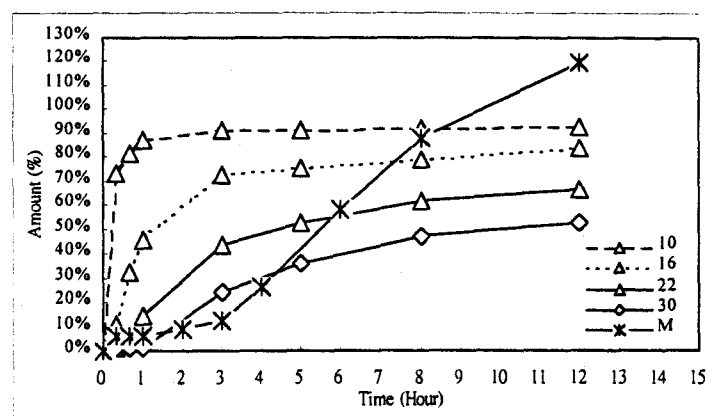


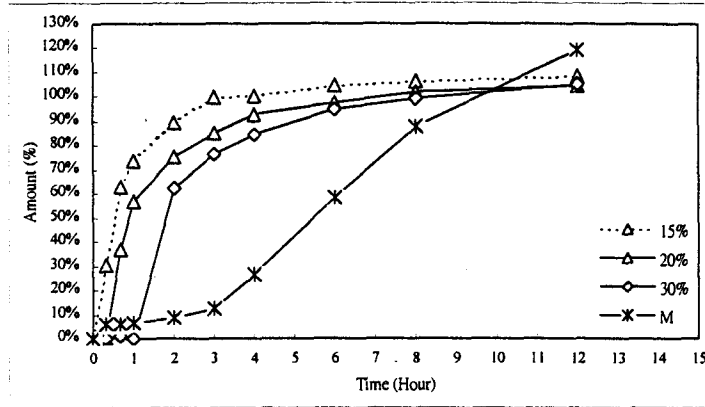
圖 6 為配方一之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8

的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。

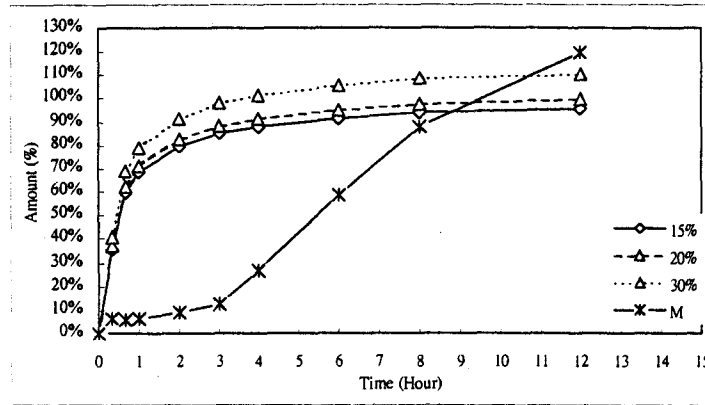
因為 EC 為疏水性高分子，因此常被用來作為控釋膜衣的基材，配方一主要是由 EC 組成，來研究不同重量百分比膜衣包覆之藥物釋放速率，圖 6 中分別為不同溶離液中釋放量對釋放時間的作圖，由圖可知當 EC 的包覆量愈高時藥物在相同時間下的釋放量就愈小。

## 2. 配方二之控釋膜衣

a



b



c

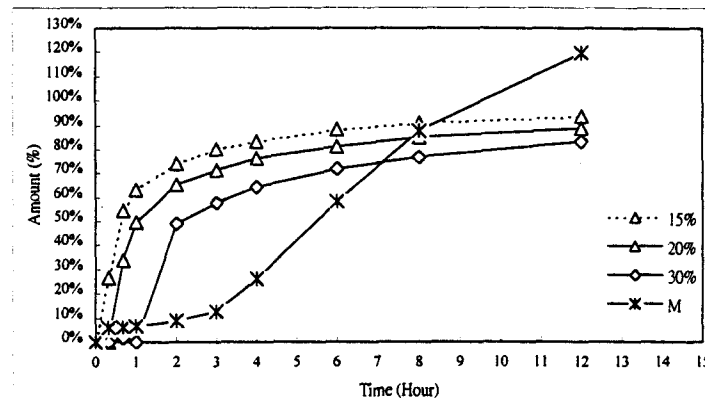
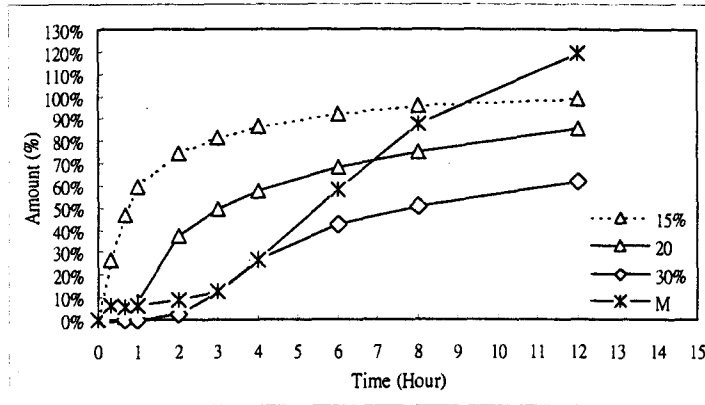


圖 7 為配方二之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。

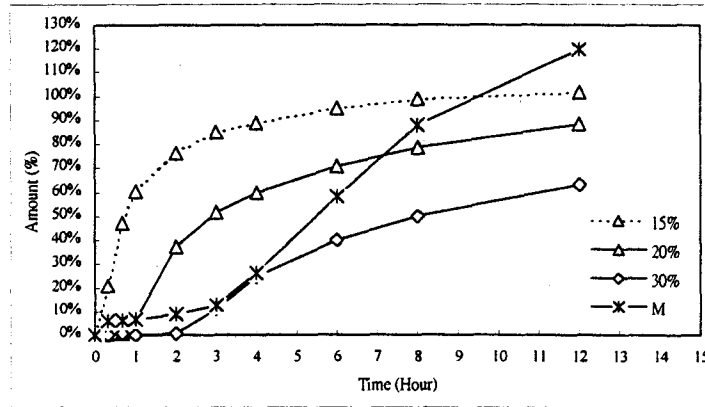
配方二的材質是在基材 EC 中加入固定比例的  $\text{TiO}_2$ ，在圖 7 為不同重量百分比包覆的藥物圓粒釋放結果中，得知藥物在同一時間下的釋放量較配方一來的大，是因為加入  $\text{TiO}_2$  後水溶液更易進入圓粒中，所以增加藥物的溶離速率；因藥物整體的溶離時間加快，使得不同比例厚度的釋放速率差異較之配方一並不是很大；而在 pH1.2 與水下的釋放結果類似，而 pH6.8 下的速率比前兩者快，可能是因為添加劑本身在中性下親水性會比較好的關係。

### 3. 配方三之控釋膜衣

a



b



c

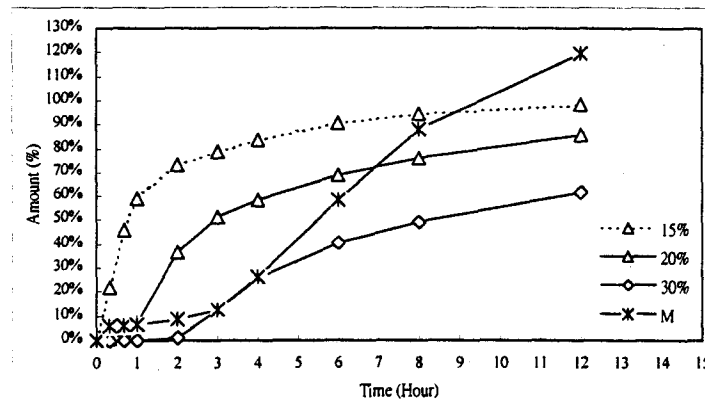
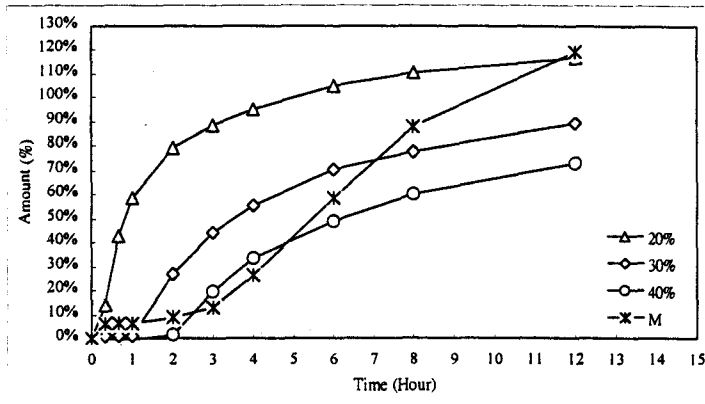


圖 8 為配方三之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。

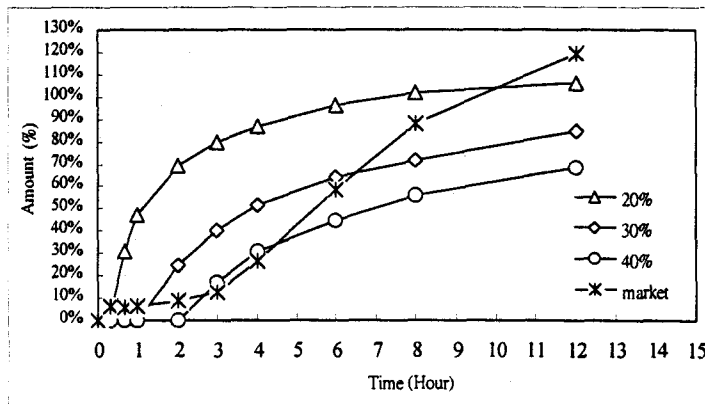
從配方二的結果，得知親水性添加劑會加快藥物的釋放速率，因此在配方三的材質是添加 Talc，期望讓藥物的釋放速率減慢，其結果在圖 8，在相同時間下的釋放量較之配方一來的慢，以 30% 的包覆量比，配方三在 2 小時後才開始釋放，而配方一在 1 小時後即開始釋放；膜厚 30% 圓粒在前 4 小時的釋放量和市售品的結果很接近，4 小時後釋放速率趨於緩和，較市售品慢；在到達 12 小時的釋放百分比配方一與配方三相似在 30% 時只達 60% 的釋放量，隨著膜厚的增加釋放速率愈趨緩慢。

#### 4. 配方四之控釋膜衣

a



b



c

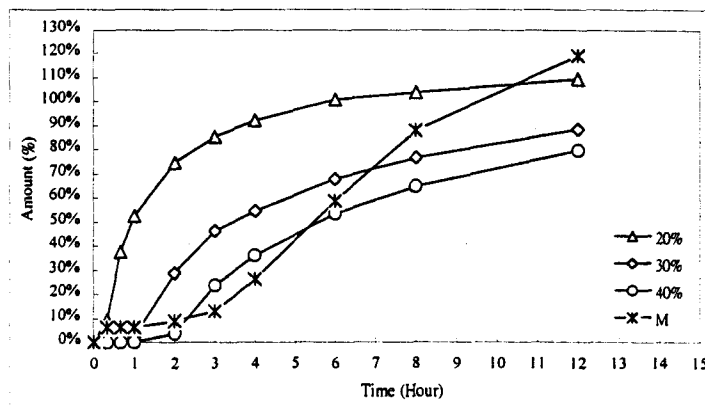
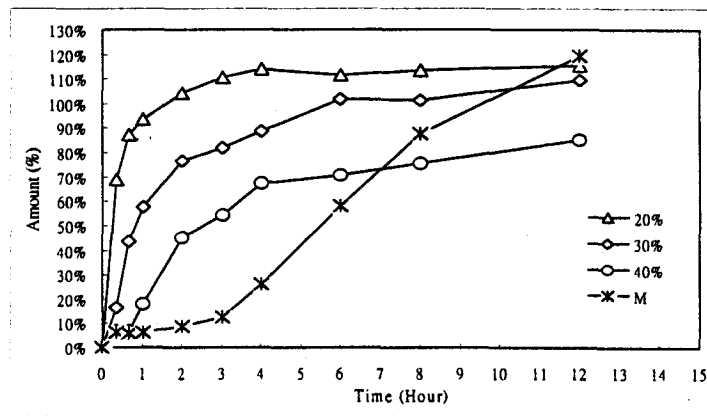


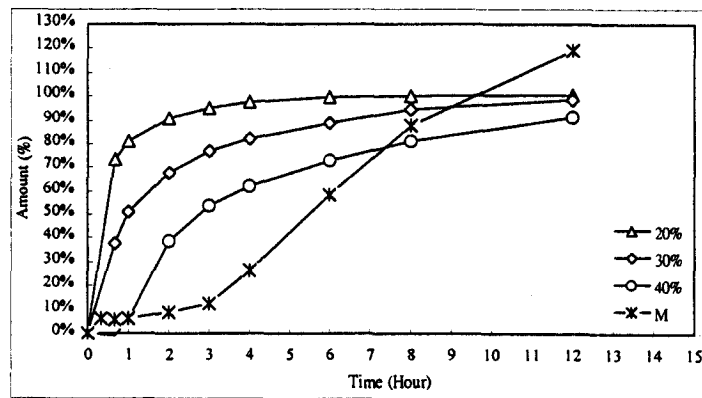
圖 9 為配方四之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。

## 5. 配方五之控釋膜衣

a



b



c

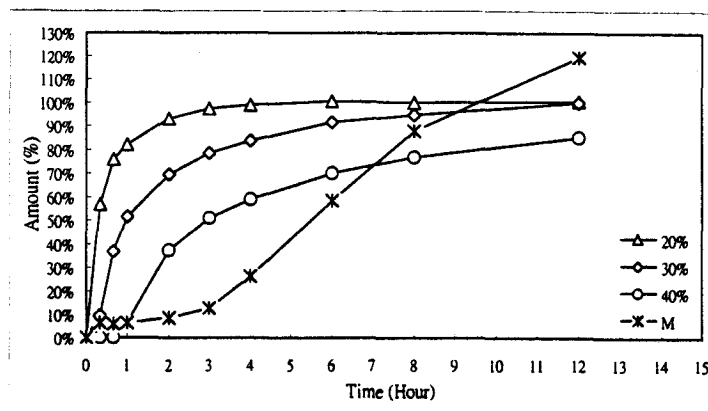
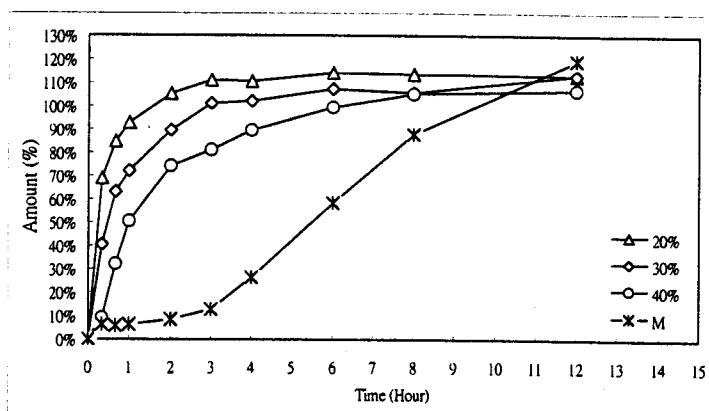


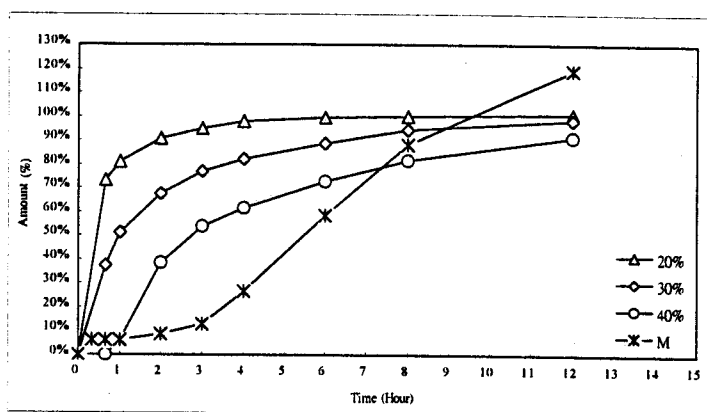
圖 10 為配方五之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。

## 6. 配方六之控釋膜衣

a



b



c

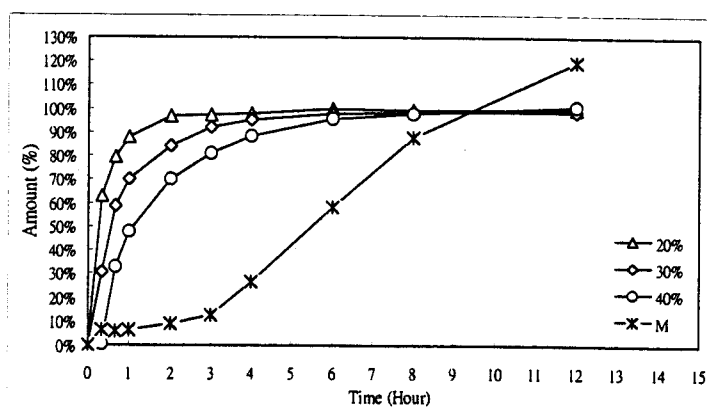
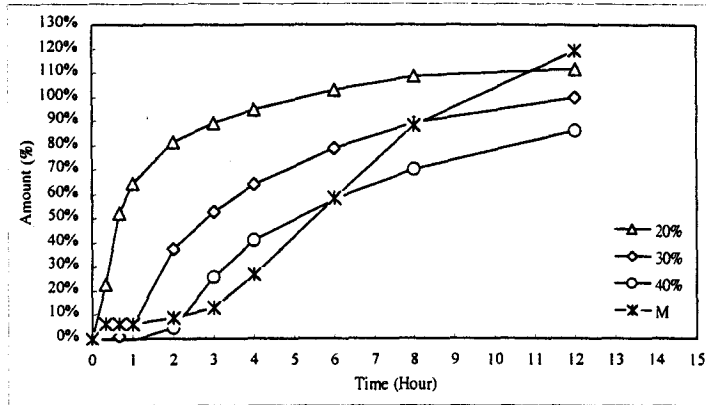


圖 11 為配方六之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。

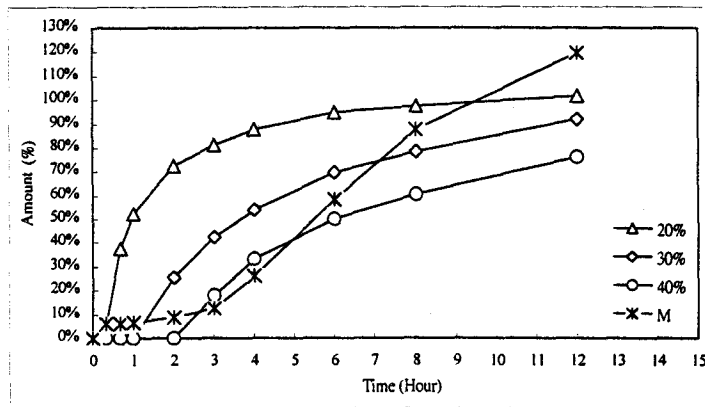
於 EC 中摻了 Talc 之後膜衣的整體性釋放速率變慢，並且在膜愈厚則藥物在達 12 小時後的釋放百分比就愈小，因此在 EC 中不僅加入 Talc，也摻入不同比例的親水性高分子，希望可以使前 4 小時的釋放速率與市售品接近，並且在 5~12 小時的釋放速率可以提高。配方四、五、六為添加三個比例之親水性高分子控釋膜衣，添加的比例分別為控釋膜的 1%、2.5% 及 5%，結果在圖 9-圖 11，結果顯示親水高分子愈多釋放愈快，配方四膜材可看出在 30% 的膜厚下，在前 5 小時之結果與市售品相近，並且達 12 小時時平均釋放量也提高到 70%，而 lag time 也維持在 2 小時不變，顯示添加適量的親水性高分子有助改善藥物的釋放量。

## 7. 配方七之控釋膜衣

a



b



c

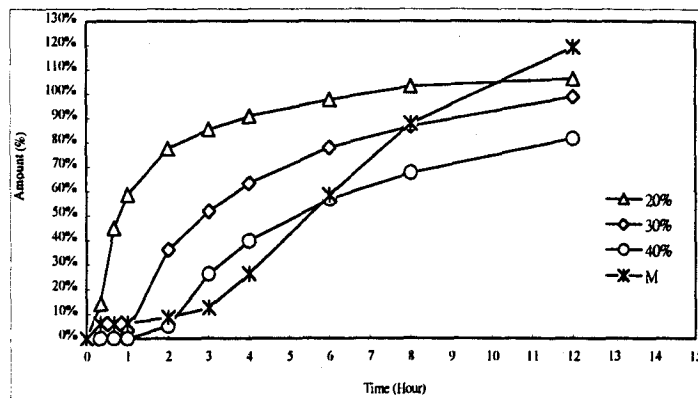
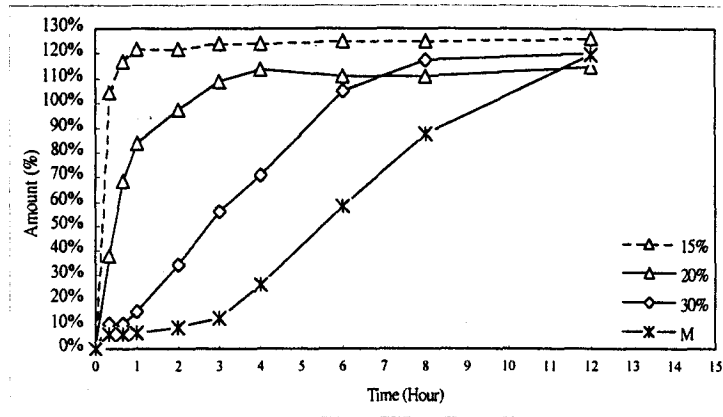


圖 12 為配方七之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。

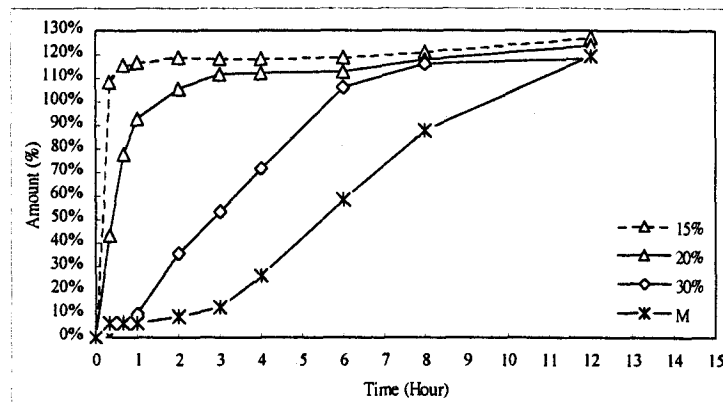
由配方四、五、六系列的膜材中，以配方四的釋放結果較佳，因此膜衣配方六改用不同的粘度與分子量的親水性高分子來研究釋放結果，結果在圖七圖中可看出配方七與膜配方四的差異，以同樣 30% 的膜來比，配方四於 2 小時開始釋放，配方七也於 2 小時左右開始釋放；於 6 小時前的釋放結果上來看，配方四與配方七很接近；最後比較在到達 12 小時後的平均釋放百分比，同樣約為 70%，所以由比較結果可看出，改變親水性高分子的粘度與分子量上的差異性並不大。

## 8. 配方八之控釋膜衣

a



b



c

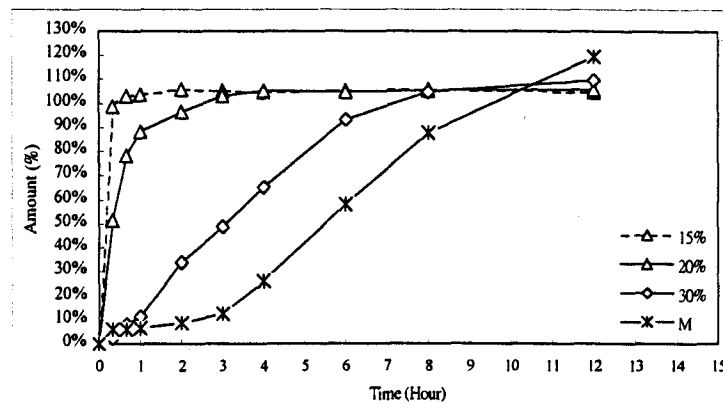


圖 13 為處方八之體外溶離圖，其中圖 a 圖 b 圖 c 為在 pH1.2、water、pH6.8 的溶離曲線；不同%數表示膜衣在圓粒中所含重量百分比，其中 M 代表市售品。

為了符合市售品的釋放趨勢，我們希望在釋放速率在前3小時是幾乎不釋放，而在3小時到8小時間是以固定速率釋放藥物，而到達12小時後藥物的釋放可達90%以上，如以就可以與市售品的結果一致，我們在藥物的包覆過程中加入其它高分子，用來改變外面控釋膜的釋放機制(前面釋放速率快，後面慢)，希望改善前面配方一與配方三、四、五系列的膜材釋放結果，改變後結果在圖13，以30%的膜來說，在藥物在1小時左右開始釋放，之後以固定速率釋放直到100%左右，比市售品釋放來得快，但是整體的釋放趨勢10%~80%與市售品幾乎一致，因此若能將釋放延遲至2.5小時左右開始釋放，則結果將與市售品一致。

### 9. 各種配方所製得圓粒與市售品結果比較

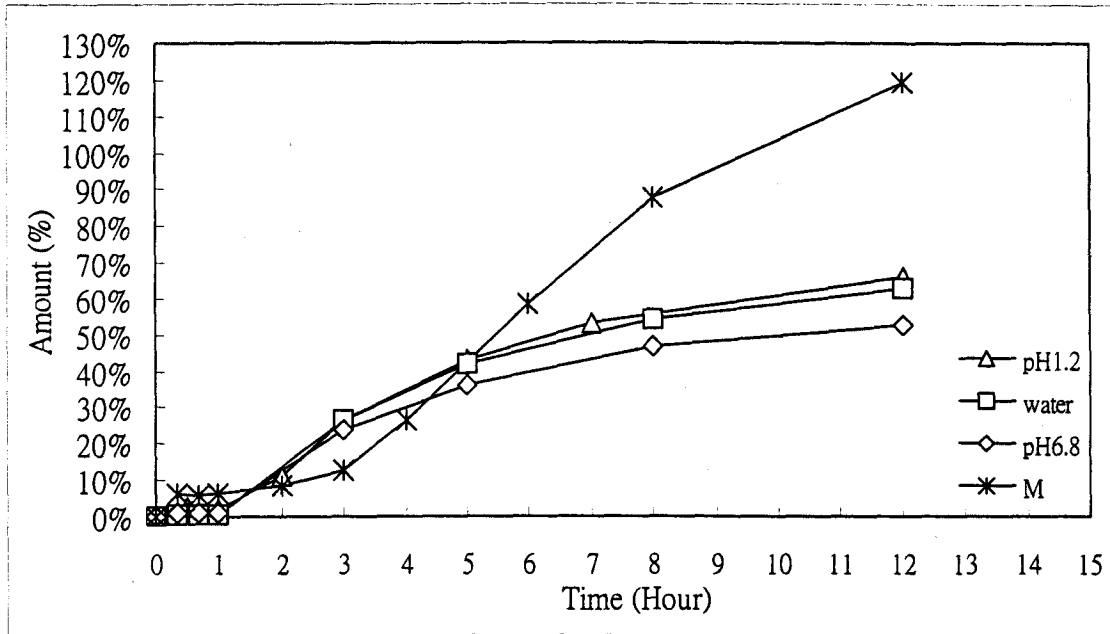


圖 14 膜衣配方一，膜衣重占圓粒重 30%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。

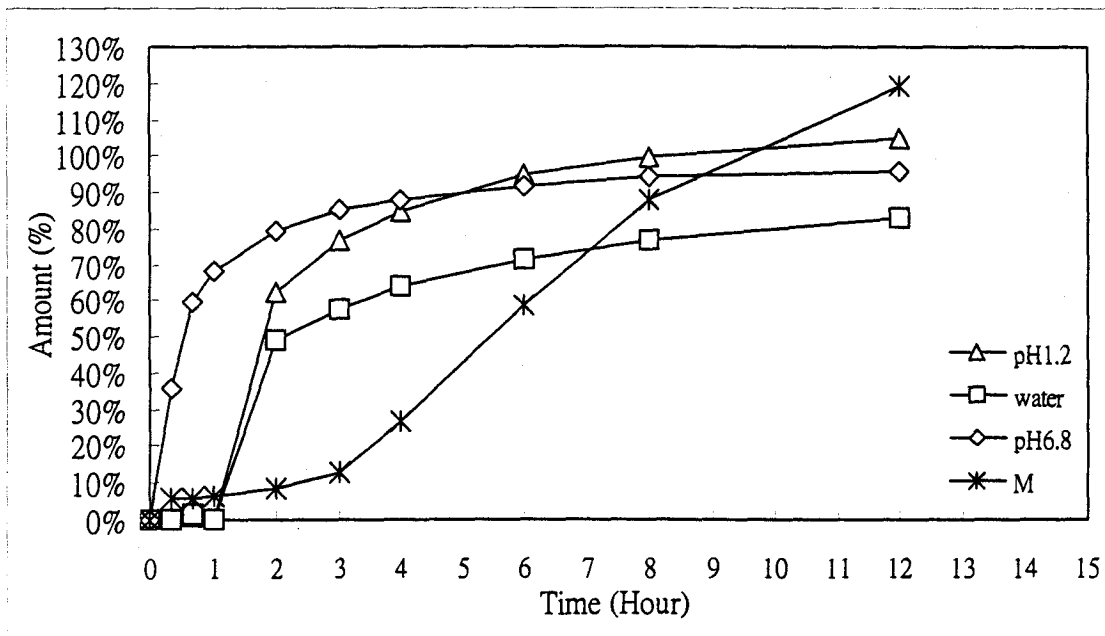


圖 15 膜衣配方二，膜衣重占圓粒重 30%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。

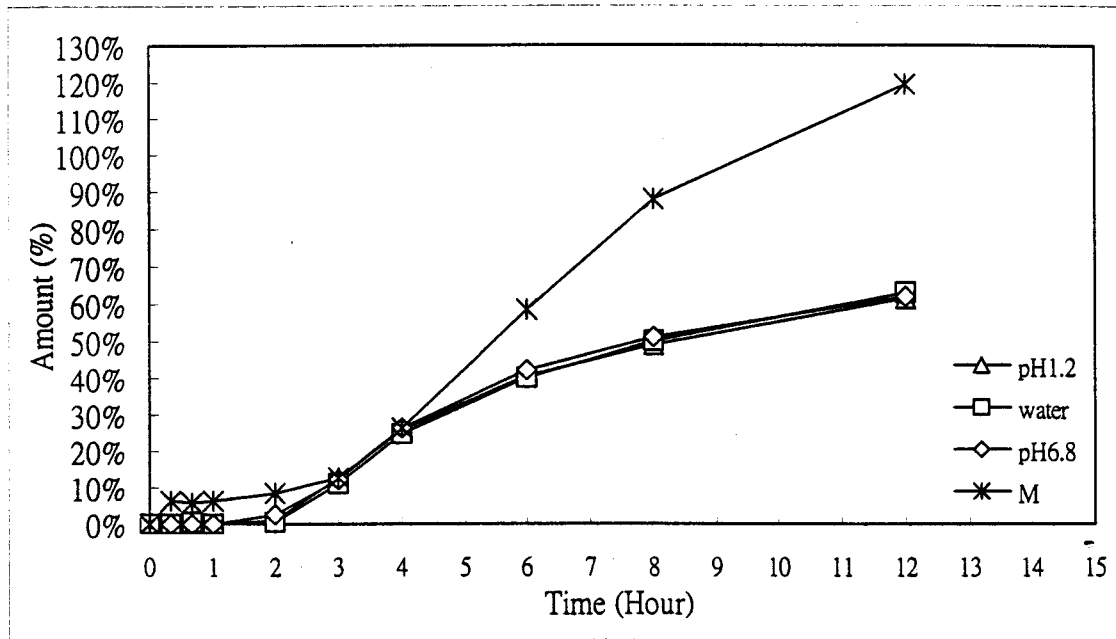


圖 16 膜衣配方三，膜衣重占圓粒重 30%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。

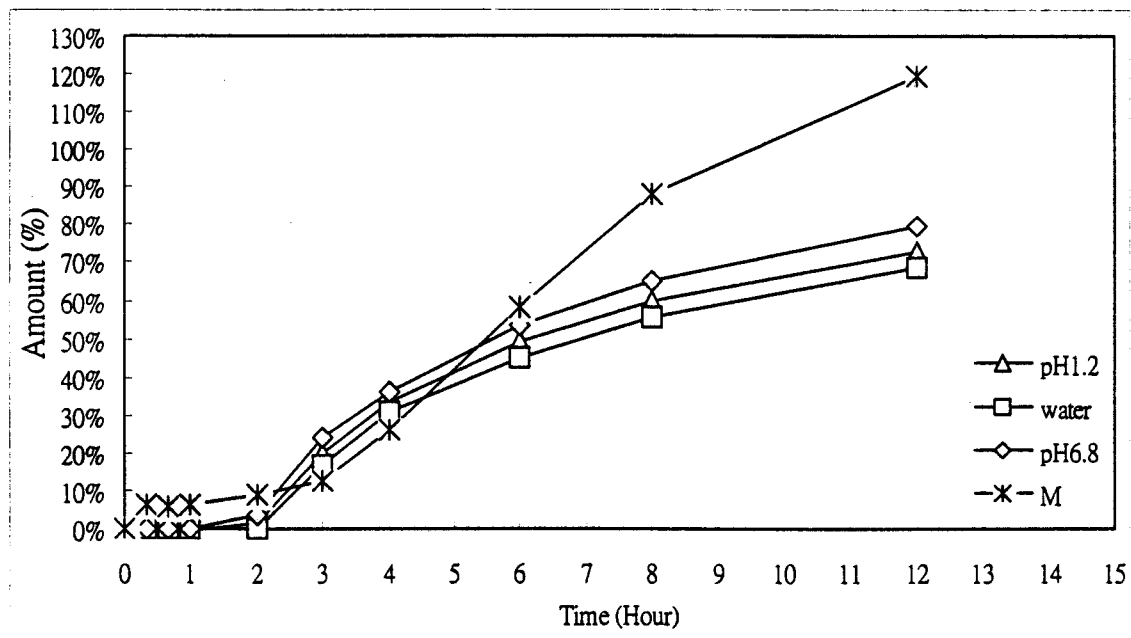


圖 17 膜衣配方四，膜衣重占圓粒重 40%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。

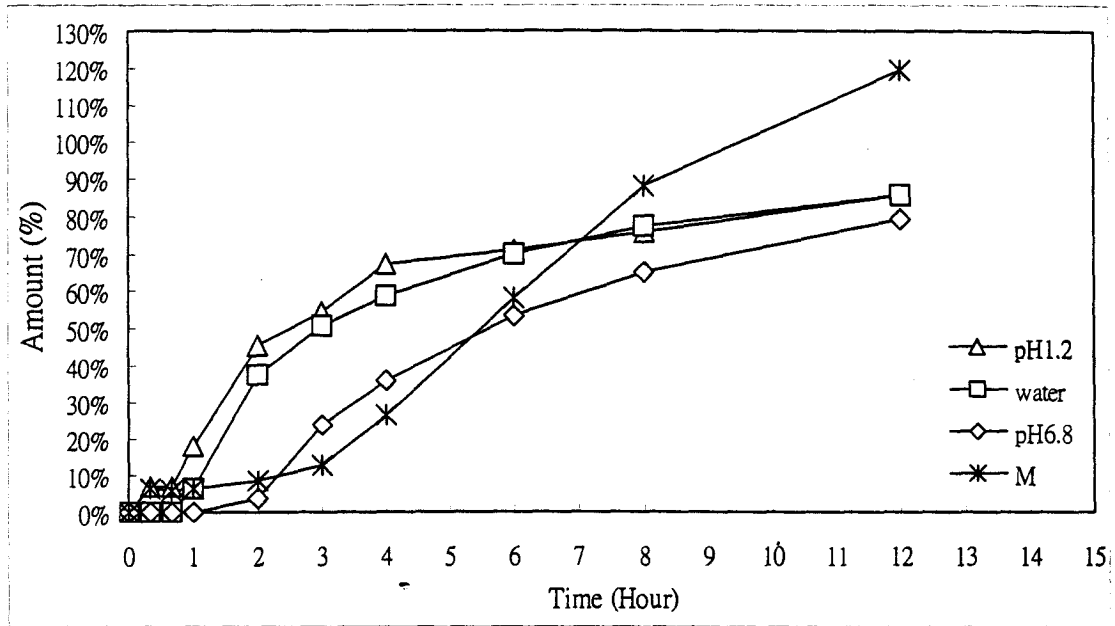


圖 18 膜衣配方五，膜衣重占圓粒重 40%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。

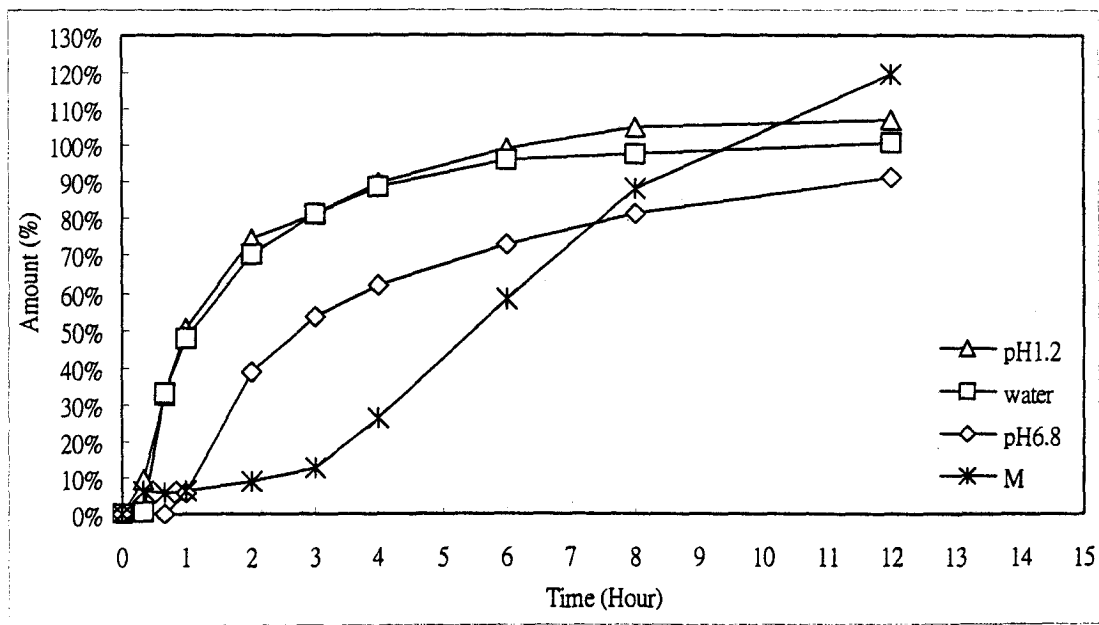


圖 19 膜衣配方六，膜衣重占圓粒重 40%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。

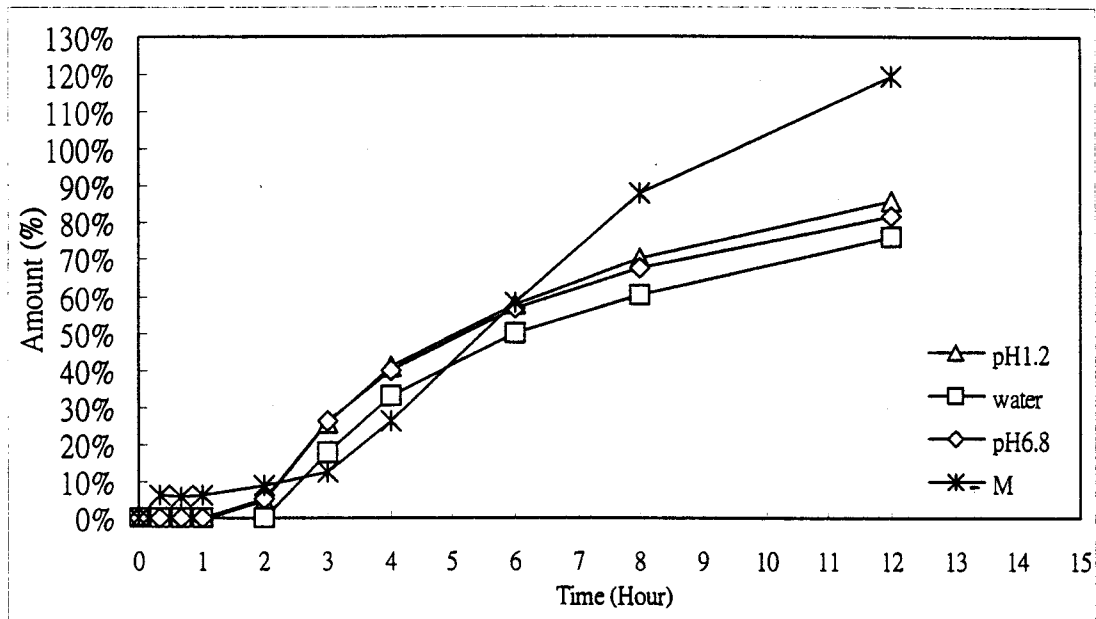


圖 20 膜衣配方七，膜衣重占圓粒重 30%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。

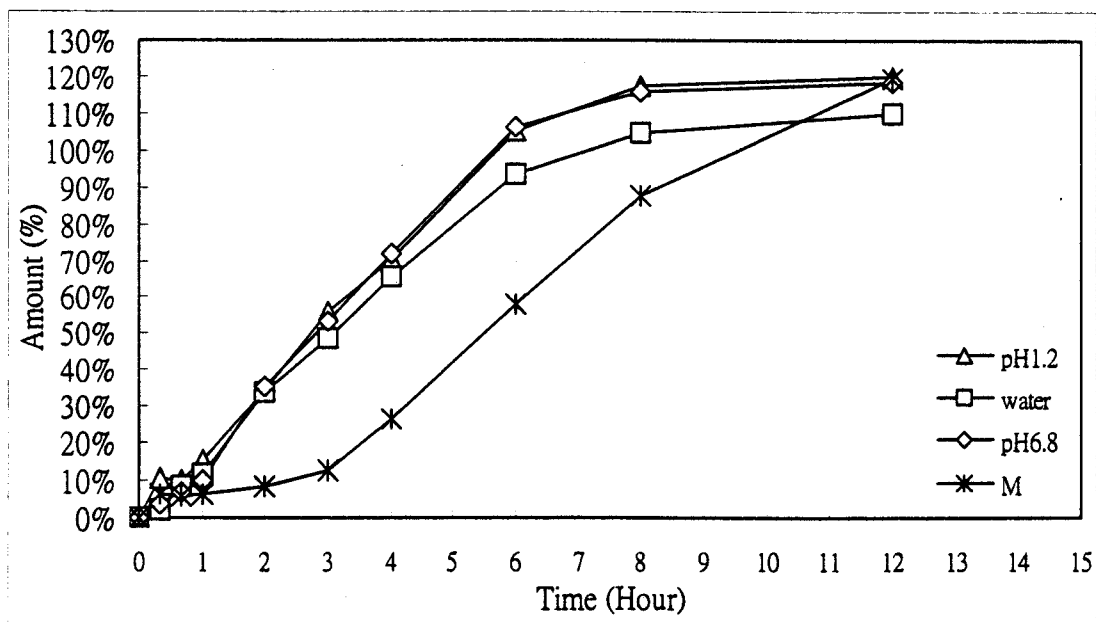


圖 21 膜衣配方八，膜衣重占圓粒重 30%下與市售品釋放曲線的釋放結果的比較，M 代表市售品，其它為試製品不同 pH 下的結果。

圖 14 到圖 21 顯示不同控制釋放膜材之不同 pH 值下的藥物釋放結果，可以看出配方二、五、六在不同 pH 值下藥物釋放速率會有一些不相同，而其它的膜材藥物通透不受 pH 影響，這樣藥物圓粒在胃腸道時都會以固定的速率釋放，而除了配方七外，其它膜材的圓粒均是藥物的含量愈高時釋放的速率愈快，只有配方八是由 10%~100%的釋放量都是以固定速率來釋放藥物。

## 肆、結論與建議

### 一、結論

1. 對蕊物質的製造而言，澱粉的比例會影響糖核心的硬度，當澱粉比例占 10% 時糖核心的硬度最高，不論是糖粒造核法或是糖粉造核法。
2. 以糖粉製造糖核心與糖粒製造糖核心的方法，在硬度上均能達到進一步加工的要求，但以糖粉造核的過程較為簡單。
3. 以 EC 高分子作為控制釋放膜的基材，則藥物的釋放速率與 pH 值無關。
4. EC 高分子包覆液中添加  $\text{TiO}_2$  時會加快藥物的釋放速率，而加入 Talc 作為添加劑時，則藥物釋放的“lag time”會增加，延遲釋放效果較好。
5. 膜衣包覆液中加入親水性高分子 HPMC 時，會加快藥物的釋放速率，而 HPMC 添加的比例愈高則藥物的釋放速率愈快。
6. 在藥物包覆過程中添加高粘度的 HPMC 時，則藥物體外溶離曲線會改變，在趨勢上與市售品的 matrix type 接近。

## 二、建議

1. 糖核心製造方面，糖蕊的製造上其技術關鍵在於離心造粒機的操作條件，糖蕊的製造必須在濕度上嚴格控制，才能維持糖粉-澱粉間的最佳粘合，使得糖核心的品質維持一定、結果上才有再現性。
2. 在控制釋放膜的部分，藥物圓粒在包衣機中進行包覆時，不同配方的膜衣包覆液在進風量、溫度上也必須一致，使得高分子薄膜的形成條件一致，使得體外溶離的結果更具有再現性。

## 伍、參考文獻

1. Berger, W, E., Fineman, S, M., Lieberman, P., Miles, R, M., Double-blind trials of azelastine nasal spray monotherapy versus combination therapy with loratadine tablets and beclomethasone nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. Rhinitis study groups, *Ann.. Allergy, Asthma, & Immunol.*, 82, 535-41 (1999)
2. Mendelson, L, M., Rooklin, A, R., Sholler, L, J., Stricker, W, W., Harrison, J, E., Danzig, M, R., Lorber, R, R., Comparative efficacy and safety of once-daily versus twice-daily loratadine-pseudoephedrine combinations versus placebo in seasonal allergic rhinitis, *Am. J. Therap.*, 5, 245-51 (1998)
3. Ransom, J, H., Esophageal retention of loratadine plus pseudoephedrine extended-release tablets, *J. Allergy & Clin.. Immunol.*, 101, 287-8 (1998)
4. Kosoglou, T., Radwanski, E., Batra, V, K., Lim, J, M., Christopher, D., Affrime, M, B., Pharmacokinetics of loratadine and pseudoephedrine following single and multiple doses of once- versus twice-daily combination tablet formulations in healthy adult males, *Clin. Therap.*, 19, 1002-12 (1997)
5. 衛署藥輸字第 020392 號
6. U.S. Patent : 5314697

7. Mojaverian, P., Rosen, J., Vadino, W. A., Liebowitz, S., Radwanski, E., In-vivo/in-vitro correlation of four extended release formulations of pseudoephedrine sulfate, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 15, 439-45 (1997)
8. Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Iwamoto, T., and Itoh, Y., Preparation of prolonged-release spherical micro-matrix of ibuprofen with acrylic polymer by the emulsion-solvent diffusion method for improving bioavailability, *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 425 (1989)
9. El-Helw, A., El-Said, Y., and Ramadan, E., Effect of Core Modification on the release and bioavailability of phenazopyridine hydrochloride from ethylcellulose-walled microcapsules, *Acta Pharm. Fennica*, 97, 29 (1988)
10. Bakan, J. A. (1986). Microencapsulation, in *The theory and practice of industrial pharmacy*, 3rd ed., edited by Lachman, L., Aleberman, H. A. and Kanig, J. L., Lea & Febiger Press, Philadelphia, 412-429.