

嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

計畫名稱

Preparation and release studies of controlled-release pellets containing
enteric polymer- formulation studies

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：CNPH93-02

執行期間：93 年 1 月 1 日至 93 年 12 月 31 日

計畫主持人：宋國峻

計畫參與人員：黃正芬、韓若怡

執行單位：藥學系

中華民國 94 年 2 月 1 日

內容摘要

隨控釋劑型藥物的推動進展，其中控釋圓粒以其釋藥速率受生理因素影響小、副作用較少以及同時可進行多種成分的配合等特有的優點使其日益受到人們的重視，成為口服緩控釋製劑的發展方向。所以本研究採用 ketoprofen 當模式藥物，以膜衣包覆方式來製備控制釋放圓粒，分別以乙基纖維素 (EC)、羥丙基纖維素 (HPCL) 當粘合劑，將 ketoprofen 噴於惰性糖蕊圓粒上；再於藥蕊圓粒上包覆控釋膜衣。以不溶性膜衣材質乙基纖維素與腸溶性膜衣材質虫膠 (Shellac) 當致孔劑做為控釋圓粒外表包覆的材料，且利用不同的混合比率及包覆厚薄的程度來探討其釋藥速率，此外也以 Glatt 迴旋流動床顆粒機和 CF 顆粒機設備，製備 ketoprofen 之藥蕊圓粒。並以體外溶離試驗來探討包覆的材料和機械設備對控釋圓粒藥物的釋放影響效應。

前言

控釋製劑其優點除了藥物釋離速度慢，藥物血中濃度能持續恒定外，還有下列優點：(1)減少給藥次數，改善患者的順應性；(2)減少藥物在血中濃度的變動幅度、降低副作用。而且對於控釋圓粒劑型而言，其單位劑量分散在多個直徑小於 2.5 mm 圓粒中，除了具有一般緩釋劑型之優點外，還有下列優點：(1)在胃腸道分佈面積大，生物利用度高，刺激性小；(2)由於粒徑小，受消化道輸送食物節律影響小 (如幽門關閉等)；(3)控釋圓粒可使血藥濃度迅速達到療效濃度，並維持平穩、長時間的有效濃度，血藥波動小；(4)圓粒的流動性好，大小均勻，易於處理 (如包衣、分劑量)；(5)適合複方製劑的配伍。此特有的優點使控釋圓粒劑型成為口服緩控釋製劑的發展方向。

本實驗設計採用膜控圓粒的釋藥機制，使用 ketoprofen 為模式藥物，分別探討膜衣之不同厚度及不同的聚合物配方 (不溶性膜衣材質 EC、腸溶性膜衣材質 Shellac) 對於 ketoprofen 藥物釋離速度之影響，並比較不同機器 (Glatt 及 CF) 對核蕊釋控之影響

儀器、材料與方法

儀器

- (1) 自動溶離機 (Vankel ; USA)
- (2) UV 光譜儀 (Varian ; USA)
- (3) Glatt 迴旋流動床顆粒機 (Glatt ; German)
- (4) CF 顆粒機 (元成機械；台灣)

材料

- (1) 模式藥物 (ketoprofen ; NIBULAND ; MIANLAND)
- (2) 惰性糖蕊 (Nu-Pareils ; IPS ; ITALY)

(3) 羥丙基纖維素(HPCL ; KLUCEL ; USA)

(4) 乙基纖維素(Ethyl Cellulose ; HERCULES ; HOPEWELL)

(5) 滑石粉(Talc ; MATSUMURA ; JAPAN)

(6) 苯二甲酸二丁脂(DBP ; FIRST)

(7) 虫膠(Shellac ; TEMUSS ; CANADA)

實驗方法

Ketoprofen 控釋圓粒製程：

1. 藥物核蕊層製備 (機器:Glatt 迴旋流動床顆粒機及 CF 顆粒機)

將空白糖芯置於離心顆粒機中，由下而上鼓入氣流，再噴入藥物與輔料粘合劑的混合懸浮液，以噴霧乾燥法，是將藥物溶液或混懸液噴霧乾燥，將其乾燥後再重複進行此操作當顆粒大小滿足要求時停止噴霧，所得顆粒乾燥後即得藥芯。Glatt 迴旋流動床顆粒機之製程條件為：轉速 250~360rpm，溫度 45°C，藥液流速 2 ml/min，噴槍壓力 1.2~1.5 bar。CF 顆粒機之製程條件為：轉速 180~190rpm，溫度 35°C，藥液流速 4 ml/min，噴槍壓力 2.5 bar。

2. 控釋膜衣層製備(機器:CF 顆粒機)

將藥芯置於 CF 顆粒機中，製程條件為：轉速 180~190rpm，溫度 35°C，藥液流速 4 ml/min，噴槍壓力 2.5 bar。由下而上鼓入氣流，再噴入緩釋膜衣液，將其乾燥後再重複進行此操作當顆粒大小滿足要求時停止噴霧，所得顆粒乾燥後即得緩釋圓粒。

溶離釋放試驗

口服藥物必需先經過 disintegration, dissolution 等過程 drug in solution 後才會被胃腸吸收，所以本研究以不同 pH 溶媒的體外溶離試驗 Paddle method 籃架法(dissolution profile) 評估藥品體外釋出的情形。儀器裝置：basket 和轉速 75 rpm；溶離媒液(medium)：須於模擬胃腸道 pH 值或至少包含 3 個足以模擬胃腸道 pH 值下進行，例如：0.1 NHCl, USP buffer pH 4.5 和 USP buffer pH 6.8；溶離媒液量(900 ml)和試驗溫度；檢品品名與數量(n=3)；採樣時間：0.5、1、2、4、6、8、10、12、14 及 16 小時，每隔 2 小時採樣乙次，採樣時間不得少於給藥間隔；含量測定方法：標準液與檢品液配製方法，以及偵測方法，例如：以 UV 光譜儀 260nm

結果與討論

由本實驗溶離分析確效試驗中，我們得到以下幾點結果：〔1〕專一性：賦形劑(E)不會對主成份(D)產生干擾， $(E/D) \times 100\% = -0.43\% < 1\%$ ；〔2〕線性和線性範圍：16.65 ~277.5 g/ml $Y = -0.00434 + 0.00654 x$ ， $r = 0.99999$ (X= Conc. mg/ml, Y= Absorbance)；〔3〕準確性：Recovery % = 100.0 % ± 0.3 % (Mean ± SD，n=18)，RSD % = 0.3 %

95%信賴區間 = Mean \pm t SE = [99.8% ~ 100.1 %] , t (0.05/2 , 17) = 2.110

本實驗欲探討腸溶性高分子虫膠(Shellac)對於控釋圓粒藥物的製備及釋放之影響，根據體外溶離試驗之結果，加以分析討論。圖(1)以乙基纖維素(EC)為黏合劑之處方 Rx-2，比較不同之機種器製備藥芯，對溶離釋放速率所造成之影響，由實驗結果得到 Glatt 迴旋流動床顆粒機比 CF 顆粒機製備之藥芯圓粒對藥物的釋放速率有明顯影響效應，這是因為製程設備不同而影響圓粒表面的特性和結構，進而影響釋藥速率。圖(2)主要探討乙基纖維素(EC)搭配虫膠(Shellac)進行控釋膜衣包覆，結果發現藥物釋出速率隨聚合物量的增多而減慢，主要是因膜衣高分子材料用量所造成控釋圓粒外表包覆的厚薄程度會明顯的影響釋藥速率。

參考文獻

1. A. G. Ozturk, S. S. Ozturk, B. O. Palsson, T. A. Wheatley and J. B. Dressman, Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film, *Journal of Controlled Release*, 14 (1990) 203-213.
2. F. M. Sakr, El-Dim Zin, E. Esmat and F. M. Hasheim, Release kinetics of some drugs from a suggested polymeric device, *Acta Pharm. Technol.*, 33 (1987) 31-34.
3. F. W. Goodhart, M. R. Harris, K. S. Murthy and R. U. Nesbitt, An evaluation of aqueous film-forming dispersions for controlled release, *Pharm. Technol.*, 8 (1984) 64-71.
4. G. S. Banker, Film coating theory and practice, *J. Pharm. Sci.*, 55 (1966) 81-89
5. Isabelle Husson, Bernard Leclerc, Gilles Spenlehauer, Michel Veillard and Guy Couarraze , Modelling of drug release from pellets coated with an insoluble polymeric membrane, *J Control Release*, 17 (1991), 163-173.
6. Russell U. Nesbitt, Majid Mahjour, Nancy L. Mills and Mahdi B. Fawzi, Effect of substrate on mass release from ethylcellulose latex coated pellets, *J Control Release* , 32 (1994) 71-77.

Fig 1. 使用 Glatt 迴旋流動床顆粒機及 CF 顆粒機，對模式藥物 ketoprofen 藥物溶離釋放之情形。

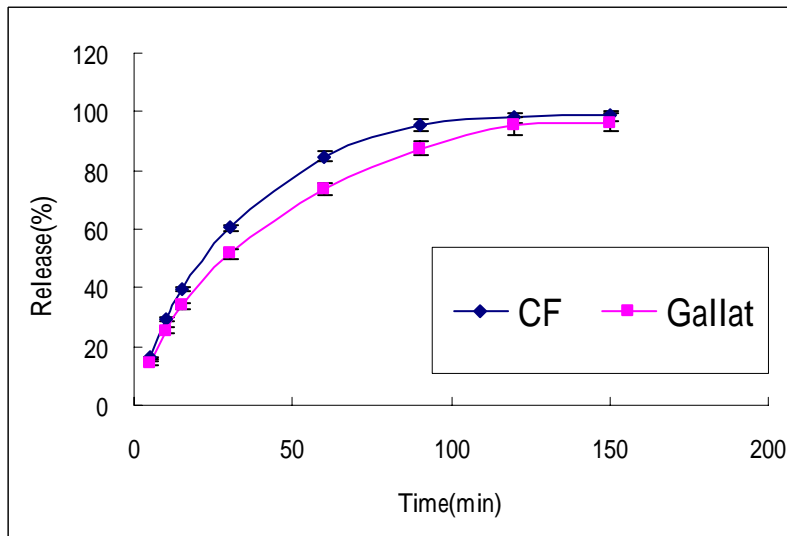


Fig 2. 討論 EC 與 Shellac 以相同比例(1.25:1)但不同膜衣厚度，對模式藥物 ketoprofen 藥物溶離釋放之情形。

