

# 緩釋藥物錠的製備及特性研究

李明奇、楊博文

E-mail: 321349@mail.dyu.edu.tw

## 摘要

藥劑學上口服緩釋錠 (Sustained-release tablets) 常見的作法是以間質型系統(Matrix system)與貯藏式系統(Reservoir system)為主。而這兩種方式所用的材質大多為高分子聚合物(Polymer)。例如幾丁聚醣 (Chitosan)、三仙膠(Xanthan gum)、羥丙基甲基纖維素 (Hydroxypropyl methylcellulose, HPMC) 等。所謂貯藏式系統(Reservoir system), 即是利用流動床噴霧造粒機設備(Fluid-bed spray granulator), 將高分子聚合物噴灑於錠劑表面, 使其能形成一層薄膜, 進而達到緩釋效果。而另一種間質型系統(Matrix system)則是利用一般傳統錠製粒方式, 將藥物均勻分散於親水膠 (Hydrogel), 或水不溶聚合物中, 再製成間質型緩釋錠。因其容易進行配方研究且易製備、不須從新添購機具, 相對研究費用比一般控釋劑型低。許多傳統藥物製劑是屬於“傾瀉系統”(Dump system), 基於安全性與療效兩者必須同時兼顧下, 因而開發口服緩釋錠。緩釋錠比傳統口服劑型有著許多優點, 包括可維持血中有效之藥物治療濃度, 減少藥物副作用, 且減少投藥次數和藥物之浪費, 及增加病人的服從性。

關鍵詞: 緩釋錠、間質型、幾丁聚醣、羥丙基甲基纖維素

## 目錄

目錄封面內頁 簽名頁 授權書iii 中文摘要iv 英文摘要v 誌謝vi 目錄vii 圖目錄xi 表目錄xii 1.前言1 2.藥物劑型概況4 2.1錠劑的種類4 2.2錠劑之著衣種類及其各論6 2.2.1糖衣錠6 2.2.2膜衣錠6 2.2.3腸衣錠7 2.2.4特效性錠7 3.控釋劑型概述9 3.1控釋劑型發展的必要性9 3.2藥物的吸收9 3.3控釋劑型的定義12 3.4藥物控制釋放的概念12 3.5傳統劑型與控釋劑型藥物在體內血中濃度波動之比較13 3.6藥物控制釋放之目的15 3.7口服控釋劑型的優點15 3.8控制釋放之型式15 4.藥物釋放動力學探討17 4.1藥物釋放動力學模式17 4.2控釋劑型藥物釋離模式18 4.2.1擴散式釋出控制系統18 4.2.2膨脹式釋出控制系統20 4.2.3滲透壓幫浦系統24 4.2.4溶蝕式釋出控制系統26 5.緩釋錠的製備29 5.1固體劑型配方設計29 5.1.1配方設計前評估要素29 5.2製程開發階段之主要工作31 5.3賦型劑的選用35 5.4緩釋劑型製備方法36 5.4.1貯藏式緩釋系統製備原理及流程36 5.4.2間質型緩釋系統製備原理及流程39 6.緩釋性包覆材質簡介41 6.1幾丁聚醣41 6.1.1幾丁聚醣在藥物輸送系統上之應用43 6.1.2幾丁聚醣在藥物輸送系統發揮的特性43 6.2果膠44 6.2.1果膠安定性45 6.2.2果膠在藥物釋放之應用45 6.3羥丙基甲基纖維素46 6.3.1羥丙基甲基纖維素控釋水溶性藥物釋放機制47 6.3.2三仙膠49 6.5阿拉伯膠51 6.6海藻膠51 7.影響藥物釋放因素53 7.1聚合物的濃度53 7.2包覆藥物性質之影響53 7.3離子濃度之影響54 7.4藥品的顆粒大小54 7.4.1顆粒粒徑之測定55 7.5潤滑劑的影響55 8.結論56 參考文獻58 圖目錄 圖1藥物的吸收、分佈、代謝、排除過程11 圖2傳統藥物與控釋劑型藥物在體內血中濃度波動之比較14 圖3貯藥池控釋劑型之橫切面及溶釋模式19 圖4緩釋性膜包衣包覆的厚度對藥物溶離釋出的影響19 圖5以擴散做為控釋機制之單體劑型圖示23 圖6理想之膨脹式控釋劑型模式23 圖7基本滲透壓幫浦之藥品釋放機轉25 圖8含助滲透劑之滲透壓幫浦裝置25 圖9溶蝕式系統 a.物理性系統 b.化學性系統28 圖10濕式造粒法錠劑因果圖34 圖11水分散液包圍圓粒形成膜衣過程37 圖12幾丁質、幾丁聚醣和纖維素的結構圖42 圖13果膠之結構45 圖14口服控釋劑型在體內之溶離步驟48 圖15三仙膠化學結構50 圖16三仙膠在溶液中的分子結構50 圖17海藻膠的組成分子52 表目錄 表1美國藥品開發及審核程序2 表2國外藥廠研發經費比較3 表3錠劑種類5 表4不同口服釋放控制劑型的比較8 表5間質型緩釋錠造粒之製程變數及其反應33

## 參考文獻

- 1.王祥光。2007。生物科技產業概論。第164-169頁。新文京開發出版公司。台北,台灣。
- 2.王偉、秦汶、李素清、薄淑琴。1991。甲殼素的分子量。應用化學8(6):85-87。
- 3.王聚樂。2002。淺談藏藥的劑型改進與新技術的應用。西藏大學學報17(2):50-52。
- 4.何亦晨。2004。Tolbutamide在不同pH值溶液中之溶解度及溶出速率與機制之分析:第12頁。東華大學碩士論文。花蓮,台灣。
- 5.吳耀文。1999。台灣大型製藥廠技術取得模式之決定因素分析:第22-27頁。國立中山大學碩士論文。高雄,台灣。
- 6.李昂。2004。藥用高分子賦型劑(一)。化工資訊與商情。9:58-63。
- 7.李昂。2004。藥用高分子賦型劑(二)。化工資訊與商情。10:66-72。
- 8.李昂。2004。藥用高分子賦型劑(三)。化工資訊與商情。11:62-67。
- 9.林宗旦、林景彬。2000。中藥製劑學。第59-62頁。合記圖書出版社。台北,台灣。
- 10.林建和、陳淑娟、謝樹木、鄭建新。1997。控制釋放技術在醫藥上的新應用。化工44(2):28-35。
- 11.林澤青。1998。幾丁聚醣-果膠顆粒pH敏感性及其蛋白質控制釋出特性。國立台灣海洋大學碩士論文。基隆,台灣。
- 12.林山陽。1996。膜衣包覆技術。第195頁。九州圖書文物有限公司。台北,台灣。
- 13.俞篤文。2005。Oxtriphylline延緩製劑及極低劑量Procaterol HCl固體製劑之研究:第3-32頁。國立台灣大學博士論文。台北,台灣。
- 14.夏慧芬。2000。海藻膠 (Algin) 的特性及於食品上的應用。食品資訊178:60-63。
- 15.栗津莊司、

川島嘉明、北澤式文。2001。最新藥劑學，第七版:216-217。16.草地道一。1984。果膠在食品工業上的應用。食品工業(日)11下:44-55。17.財團法人製藥工業技術發展中心。1999。不同階段之製程確效解說:61-72。1999.5.24。行政院勞委會職訓局。台中，台灣。18.郭孟鎧。2002。Oxatomide錠劑之配方設計及研究:第8-11頁。中國醫藥學院。台中，台灣。19.陳怡宏。1995。三仙膠性質與應用。食品工業月刊27:24-29。20.陳怡宏。1996。褐藻膠的性質與應用。食品工業月刊28:32-38。21.陳細鎧。1999。藥物溶離率研究。中國文化大學碩士論文。台北，台灣。22.陳慶源。2000。幾丁聚醣在藥物運送系統上之應用。食品工業32(4):18-28。23.黃曉鳳。2004。Ketoprofen控釋圓粒劑型之研究:第2頁。高雄醫學大學碩士論文。高雄，台灣。24.劉正雄譯(Shargel,L.and Yu,A.B.C.1993.Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 3e)。1994。應用生物藥劑學與藥物動力學。合記圖書出版社翻譯出版。台北，台灣。25.盧煒譯(栗京莊司，小泉保)。1995。最新生物藥劑學。第187-193頁。合記圖書出版社。台北，台灣。26.蕭嘉玲。2000。Pentoxifylline控釋劑型:體內體外相關性之研究:第11-13頁。國立成功大學碩士論文。花蓮，台灣。27.Amsden, B. G., Cheng, Y. L. and Goosen, M. F. A. 1994. A Mechanistic Study of the Release of Osmotic Agents from Polymeric Monoliths. J.Contr.Rel.1:45-56. 28.Ansel, H. C., Allen, Jr. L.V. and Popovich, N. G. eds.1999. " Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.7th ed. p.123. Lippincott Williamsand Wilkins New York. 29.Baker,R.1987.Controlled Release of Biologically Active Agents,John. Wiley & Sons, New York. 30.Baras,B.,Benoit,J.and Gillard,J.2000. Parameters influencing the antigen release from spray-dried poly (DL-lactide) microparticles. Int. J. Pharm. 200: 133-145. 31.Brine, C. J. 1989. Controlled release pharmaceutical applications of chitosan.In "Chitin and Chitosan" Skjak-Braek, G., Anthonsen, T. and Sandford,P. (eds.) . p. 679-691. Elsevier Applied Sci, London and New York. 32.Cardinal,J.R.1984. chap 2. Matrix Systems in Medical Applications of Controlled Release. Vo.I, R.S.Langer and D.L.Wise,Ed.,CRC Press, Boca Raton,Florida. 33.Chien, W. Y. 1992. Novel drug delivery system. 2th ed Drug and Pharmacy. Sci.149-157. 34.Cortese, R. and Theeuwes,F.1980.Osmotic Device with Hydrogel Driving Member. U.S.Patent 4:327,725. 35.Fan, L. T. and Singh, S. K. 1989.Controlled Release A Quantitative Treatment.p. 9-161, Springer- Verlag, Berlin. 36.Ford,J.L.,Mitchell,K.and Hogan,J.E.1985.Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropylmethylcellulosematrices. International Journal of Pharmaceutics 24: 327-338. 37.Ford, J. L., Rubinstein, M. H., Hogan, F., M., J. E. and J., E. P.1987.Improtance of Drug Type, Tablet Shape and Added Diluents on Drug Release Kinetics From Hydroxypropyl methylcellulose Matrix Tablets. International Journal of phamaceutics 40: 223-234. 38.Gandhi, R., Kaul, C. L. and Panchagnula, R. 1999. Extrusion and spherionization in oral controlled-release dosage forms. Pharm. Sci. Technol. Today. 2:160-170. 39.Grant,S.,Blair,H.S.and Mckay,G.1988.Water soluble derivatives of chitosan. Polym. Comm.29: 342-344. 40.Higuchi,T.1963.Mechanism of sustained-action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drug dispersed in solid matrices.J. Pharm. Sci.52:1145. 41.Hutchinson, F. G. 1982. Medical and pharmaceutical applications of watersoluble polymers. In " Chemistry and Technology of Water-Soluble Polymers " . p.267-277.Finch, C. A. ed. plenum press. New York, USA. 42.Ichikawa,H.,Fukumori,Y.and Adeyeye,C.M.1997.Design of prolonged-release microcapsules containing diclofenac sodium for oral suspensions and theirpreparation by the Wurster process.Int.J.Pharm.156:39-48. 43.Jansson P.E., Kenne L., and Lindberg B. 1975. Carbohydrate Research, 45:275. 44.Juma, M. and Muller, B. W. 1999. Physicochemical properties of chitosan-lipide mulsions and their stability.Int.J. Pharm.183:175-184. 45.Langer,R. 1990. New Methods of Drug Delivery. Sciences.249: 1527-1533. 46.Langer,R. and Peppas, N. 1983. Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents:A Review.J.Macromel Sci Rev.Macromol.Chem.Phys.23:61-126 47.Lapidus,H.and Lord,N.G.1966.Some Factors Affecting the Release of a Water Soluble Drug from a Compressed Hydrophillic Matrix.J.Pharm. Sci.55:840-843. 48.Lee,P.I.and Good,W.R.1987.Controlled-Release Technology Pharmaceutical Applications.American Chemical Society Press. 49.Macleod,G.S.,Collett,J.H.and Fell,J.T.1999.The potential use of mixed flims of pectin,chitosan and HPMC for bimodal drug release.J.Control.Rel.58:303-310. 50.Miwa, A., Ishibe, A., Nakano, M., Yamahira, T., Itai, S. and Kawahara, H.1998. Development of novel chitosan derivatives as micellar carriers of taxol. Pharm Res. 15: 1844-1850. 51.Nakano,M.,Ohmani,N.,Ogata,A.,Sugimato,K.,Tabino,Y.,Iwaoku,R.and kazuhiko, J.1983. Sustainedrelease of theophylline from hydroxypropylcellulose tablets.Journal of Pharmaceutical Science 72:378-380. 52.Oulahna,D.,Cordier,F.,Galet,L.and Dodds,J.A.2003.Wet granulation the effect of shear on granule properties. Powder. Tech.130:238-246. 53.Pearnchob, N. and Bodmeier, R. 2003. Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based oatings for Eudragit? RS ethylcellulose and shellac. Eur. J. Pharma. Biopharma.56:363-369. 54.Pepin,X.,Simons,S.J.R.,Blanchon,S.,Rossetti,D.and Couarraze.G. 2001. Hardness of moist agglomerates in relation to interparticle friction, granule liquid content and nature.Power Tech. 117:123-138. 55.Podczek,F.,Miah.Y.,1996.The influence of partical size and shape on the angle of internal friction and the flow factor of unlubricated and lubricatedpowders. Int. J. Pharm. 144:187-194 . 56.Sadeghi, F., Ford, J. L. and Siahboomi, A. R. 2003. The influence of drug typeon The release profiles from Surelease-coated pellets. Int.J.Pharm.254:123-135 57.Sakr, F. M. 1999. A programmable drug delivery system for oral administration. Int.J. Pharm.184: 131-139. 58.Schipper,N.G.,Varum,KM.,Stenberg, P.,Ocklind,G.,Lennernas,H.and Artursson,p. 1999. Chitosan as absorption enhancers of poorly absorbable drug.Influence of mucus on absorption enhancement. European J. Pharm. Sci. 8: 335-343. 59.Stovitz,S.D.and Johnson,R.J. 2003. NSAIDs and musculoskeletal treatment. Phys. Sportsmed. 31: 1 60.Sung,K.C., Nixon, P. R., Skoug,J.W.,Ju,T.R.,Gao, P.,Topp,E.M.and Patel,M.V.1996. Effect of formulaiton variables on drug and polymer release from HPMC based matrix tablets. International Journal of Pharmaceutics 142:53-60. 61.Theeuwes,F.1975. Elementary Osmotic Pump.J. Pharm. Sci.64:1987-1991. 62.Vagelos , P.R.1991.Are prescription drug prices high.Sci.252:1080-1084. 63.Van Buren,J.P.1991.Function of pectin in plant tissue structure and firmness In "The Chemistry and Technology of pectin".ed.by Walter,R. H.p4 Academic Press, Inc.New York. 64.Velasco,M.V.,Ford,J.L.,Rowe,P.and Rajabi-Siahboomi,A.R. 1999. Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio,drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac

sodium from HPMC tablets. *Journal of Controlled Rel.*57: 75-85. 65. Xu, G. and Sunada, H. 1995. Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 43:483-490