

中國醫藥學院中國藥學研究所藥學碩士論文

組別：藥局學組 編號：ICPS-M266

指導教授：陳甘霖 博士

論文題目

無縫膠囊於中藥製劑上的應用

The application of seamless capsule
in Chinese medicinal preparation.



研究生：胡峻銘

中國醫藥學院中國藥學研究所
中華民國九十二年六月十日

目 錄

內文目錄.....	i
附表目錄.....	iv
附圖目錄.....	v
中文摘要.....	viii
英文摘要.....	ix

正文目錄

壹、緒 言.....	1
第一章 研究背景.....	1
第一節 膠囊劑的發展歷史.....	1
第二節 膠囊劑優點及缺點.....	1
1. 硬膠囊.....	2
2. 軟膠囊.....	2
第二章 膠囊殼材料的使用歷史.....	3
第一節 明膠與膠原蛋白之特性與醫藥用途.....	5
1. 膠原蛋白的結構與特性.....	5
2. 膠原蛋白的製造.....	8
3. 明膠的特性.....	9
4. 明膠的製造.....	10
第二節 Eudragit E 之用途.....	11

第三章 無縫膠囊之發展歷史.....	11
第四章 中藥材品質管制之指紋圖譜與雷達圖.....	17
第一節 品質管制與指紋圖譜之關係.....	17
第二節 指紋圖譜之建立方法.....	18
第三節 開發指紋圖譜分析方法之考量.....	18
第五章 研究目的.....	19
貳、實 驗	20
第一章 儀器與設備.....	20
第二章 材料與試藥.....	22
第三章 實驗方法.....	29
第一節 材料之製備.....	29
1. 藥材之製備.....	29
2. 明膠水溶液之製備.....	30
3. 15 及 30 % 甘油之明膠水溶液之製備.....	30
4. Eudragit E 溶液之製備.....	30
第二節 分析方法.....	31
1. 紫草色素之分光光譜分析.....	31
2. 中藥化學指紋圖譜及雷達圖之建立.....	33
第三節 無縫膠囊之製備.....	35
1. 明膠材料之無縫膠囊研究.....	35
2. 非明膠材料之無縫膠囊研究.....	38
第四節 無縫膠囊之品管.....	38

1. 紫草無縫膠囊重量差異試驗.....	38
2. 紫草無縫膠囊色素含量差異試驗.....	39
參、結 果 與 討 論.....	40
第一章 材料之製備.....	40
第一節 雙面刺與白花丁豎朽之回收率.....	40
第二節 明膠水溶液之製備.....	40
第二章 分析方法.....	40
第一節 紫草色素之分光光譜分析.....	40
第二節 中藥化學指紋圖譜及雷達圖之建立.....	48
第三章 無縫膠囊之製備.....	92
第一節 明膠材料之無縫膠囊研究.....	92
第二節 非明膠材料之無縫膠囊研究.....	104
第四章 無縫膠囊之品管.....	109
第一節 紫草無縫膠囊重量差異試驗.....	111
第二節 紫草無縫膠囊色素含量差異試驗.....	111
參考文獻.....	116

附表目錄

表 1	紫草素紫外光可見光光譜分析同日精密度.....	46
表 2	紫草素紫外光可見光光譜分析異日精密度.....	47
表 3	白花丁豎朽之 HPLC 各指峰面積之再現性 I.....	56
表 4	白花丁豎朽之 HPLC 各指峰面積之再現性 II.....	58
表 5	白花丁豎朽之 HPLC 各指峰面積之再現性 III.....	60
表 6	雙面刺之 HPLC 各指峰面積之再現性 I.....	72
表 7	雙面刺之 HPLC 各指峰面積之再現性 II.....	74
表 8	雙面刺之 HPLC 各指峰面積之再現性 III.....	76
表 9	雙面刺葉五批之 HPLC 各指峰面積.....	90
表 10	明膠材料製程研究結果.....	93
表 11	紫草無縫膠囊製劑重量差異試驗之結果.....	114
表 12	紫草無縫膠囊製劑含量均一度試驗結果.....	115

附圖目錄

圖 1 膠原蛋白纖維結構組成.....	6
圖 2 明膠生產製造流程圖.....	12
圖 3 無縫膠囊生產裝置.....	14
圖 4 Andrew 等人設計之無縫膠囊噴嘴.....	15
圖 5 Tadashi 等人設計之無縫膠囊噴嘴.....	16
圖 6 雙層無縫膠囊噴嘴.....	23
圖 7 三層無縫膠囊噴嘴.....	24
圖 8 三室無縫膠囊噴嘴.....	25
圖 9 雙層無縫膠囊生產流程圖.....	26
圖 10 三層無縫膠囊生產流程圖.....	27
圖 11 三室無縫膠囊生產流程圖.....	28
圖 12 紫草素之紫外光-可見光光譜圖.....	43
圖 13 紫草素之紫外光可見光吸收光譜分析之標準曲線.....	44
圖 14 紫草萃取液之紫外光可見光吸收光譜分析之標準曲線....	45
圖 15 白花丁豎朽 HPLC 層析圖 (波長 210 nm).....	50
圖 16 白花丁豎朽 HPLC 層析圖 (波長 254 nm)	51
圖 17 白花丁豎朽 HPLC 層析圖 (波長 280 nm)	52
圖 18 白花丁豎朽 HPLC 層析圖 (波長 300 nm)	53
圖 19 白花丁豎朽 HPLC 層析圖 (波長 500 nm)	54
圖 20 白花丁豎朽 HPLC 層析圖再現性 I.....	55
圖 21 白花丁豎朽 HPLC 層析圖再現性 II.....	57
圖 22 白花丁豎朽 HPLC 層析圖再現性 III.....	59
圖 23 白花丁豎朽 EM001 全株 HPLC 層析圖.....	61
圖 24 白花丁豎朽 EM001 葉 HPLC 層析圖.....	62
圖 25 白花丁豎朽 HPLC 層析圖 (波長 210 nm)	66

圖 26 白花丁豎朽 HPLC 層析圖 (波長 254 nm)	67
圖 27 白花丁豎朽 HPLC 層析圖 (波長 280 nm)	68
圖 28 白花丁豎朽 HPLC 層析圖 (波長 300 nm)	69
圖 29 白花丁豎朽 HPLC 層析圖 (波長 500 nm)	70
圖 30 白花丁豎朽 HPLC 層析圖再現性 I.....	71
圖 31 白花丁豎朽 HPLC 層析圖再現性 II.....	73
圖 32 白花丁豎朽 HPLC 層析圖再現性 III.....	75
圖 33 雙面刺 ZN001 全株 HPLC 層析圖.....	77
圖 34 雙面刺 ZN002 全株 HPLC 層析圖.....	78
圖 35 雙面刺 ZN001 葉 HPLC 層析圖.....	79
圖 36 雙面刺 ZN002 葉 HPLC 層析圖.....	80
圖 37 雙面刺 ZN003 葉 HPLC 層析圖.....	81
圖 38 雙面刺 ZN004 葉 HPLC 層析圖.....	82
圖 39 雙面刺 ZN005 葉 HPLC 層析圖.....	83
圖 40 雙面刺 ZN001 莖 HPLC 層析圖.....	84
圖 41 雙面刺 ZN002 莖 HPLC 層析圖.....	85
圖 42 雙面刺 ZN003 莖 HPLC 層析圖.....	86
圖 43 雙面刺 ZN004 莖 HPLC 層析圖.....	87
圖 44 雙面刺 ZN005 莖 HPLC 層析圖.....	88
圖 45 雙面刺 ZN005 根 HPLC 層析圖.....	89
圖 46 為雙面刺各批層析指紋雷達圖.....	91
圖 47 以不同速度輸送 20%明膠溶液之無縫膠囊乾燥後之重量 分布圖.....	95
圖 48 以不同速度輸送 20%明膠溶液之無縫膠囊乾燥後之粒徑 分布圖.....	95
圖 49 以不同速度輸送 30%明膠溶液之無縫膠囊乾燥前後之重 量分布圖.....	96
圖 50 以不同速度輸送 30%明膠溶液之無縫膠囊乾燥後之粒徑 分布圖.....	96
圖 51 不同甘油含量之 25%明膠無縫膠囊乾燥前後重量.....	98
圖 52 不同甘油含量之 25%明膠無縫膠囊乾燥後粒徑.....	98

圖 53	不同操作溫度無縫膠囊乾燥前重量.....	100
圖 54	不同甘油含量之無縫膠囊乾燥重量變化圖.....	101
圖 55	三室之無縫膠囊.....	105
圖 56	三室之無縫膠囊浸置於液態石蠟中.....	106
圖 57	包水型無縫膠囊.....	110
圖 58	紫草無縫膠囊.....	112
圖 59	紫草無縫膠囊浸置於液態石蠟中.....	113

摘 要

本研究設計出一種多層與多室無縫膠囊之設備與製法，該透明無接縫圓形膠囊，能同時充填不同內容物，分別獨立保存在不同腔室之中。該含藥膠囊之製程簡單，可同時進行膠囊殼及藥液之壓出，一體成形。無需事先製備膠囊殼，再充填藥液，等步驟；而能縮減製作時間，具有製程低成本、低污染、高效率等特色。

本研究適用於硬膠囊及軟膠囊，不限於明膠材料所組成之膠囊殼。可利用 pH 控制型聚合物之材料，所製成之包水型無縫膠囊，以供包封中草藥水性萃取液之應用。

Abstract

The study provides the equipment and the manufacturing process for multi-layer and multi-chamber seamless capsules. It is a transparent and seamless ball, which could be simultaneously filled with different fillers individually storing in different chambers. The process of manufacturing is simple and easy. It could simultaneously extrude the capsule shell with filler inside. All the processes were in one. The features of the process are time saving, low cost, limited pollution, and high efficiency.

The study suited for hard capsules or soft capsules and the material of capsule shell is not limited in gelatin. The materials of pH-dependent polymer could be used to produce seamless capsules containing water solution for encapsulating hydrophilic liquid extraction of Chinese herbal medicine.

壹、緒 言

一、研究背景

膠囊劑(capsule)是一種固體劑型，係將藥品包封在硬、或軟膠囊殼中。內容物之形式可以是粉末(powder)、顆粒(granule)、小丸(pellet)、錠劑(tablet)、液體(liquid)，或半固體(semi-solid)。明膠是膠囊殼的主要材料，明膠的膠囊殼不適合裝會溶解明膠的液體，例如水或醇水溶液，這個缺點限制了許多藥品製劑的使用，尤其是中藥材的水萃取液。

(一) 膠囊劑的發展歷史

膠囊最先是 1834 年，法國的 Mothes 及 DuBlanc 等人⁽¹⁾，以手工的方式，將皮革的模具浸入明膠水溶液中，乾燥後，再將藥物裝入膠囊中，最後以明膠溶液封口。其外形較近似於今日之軟膠囊。

1846 年，Lehuby 首先發明硬膠囊(hard gelatin capsule)⁽¹⁾，由膠囊帽(cap)與膠囊體(body)套合組成，而最早的膠囊殼材料是用澱粉，或者是鹿角菜加上明膠之混合物。

1848 年，Murdock 所發明之兩片式明膠膠囊(two-piece gelatin capsule)⁽¹⁾，獲得了英國專利，被認為硬膠囊之發明人。

(二) 膠囊劑優點及缺點

1. 硬膠囊

優點：

硬膠囊之外殼能在人體內快速崩解，使藥物能夠迅速的釋放。相較之下，錠劑因為被壓錠，崩散及溶離不易，造成藥物的生體可用率較低的現象。

配方設計上，硬膠囊劑研發比錠劑容易。在製備膠囊充填粉體時，不像錠劑必須顧慮可壓縮性及黏合性的要求。不過，膠囊的充填粉體，還是需要考慮到混合時之均質性及流動性等問題⁽²⁻³⁾，這些因子會影響到硬膠囊含量的均一性。

現代的膠囊填充機，具有充填不同形式之內容物的能力，例如：粉體、顆粒、小丸、錠劑、半固體等⁽⁴⁾。以作為控釋劑型之研發，並可克服因藥物間之不相容性所造成藥品安定性的問題。

缺點：

雖然近年已發展高速膠囊自動充填設備，膠囊的生產效率，一般比錠劑低且成本高。

硬膠囊不適合充填易潮解(deliquescence)及風化(efflorescence)的藥物⁽⁵⁻⁷⁾。這些藥物會影響明膠膠囊外殼之水分含量，造成膠囊容易脆裂，或膠囊容易沾黏。

2. 軟膠囊

優點：

軟膠囊的充填物，一般是液態。藥物被溶解、分散或懸浮在液體的介質當中，充填時可以經由定量泵浦，準確的將液體充填至軟膠囊中。以旋轉印模法(rotary die process)製造軟膠囊時，所充填之體積的變動較小，僅為 $\pm 1\sim 3\%$ ⁽⁸⁾，而且生體可用率較高⁽⁹⁾。藥物在密封的軟膠囊中生產，能減少氧化分解的機會。

缺點：

軟膠囊的生產設備昂貴，生產技術層次較高。軟膠囊的充填物必須不能溶解明膠外殼，通常是油脂類，此點限制了軟膠囊的應用範圍。

由於充填物與軟膠囊殼緊密的接觸，藥物因其油/水分配係數，而在膠囊殼(水相)與充填物(油相)之間，容易發生藥物在兩相的分配及遷移(migration)問題⁽¹⁰⁾。

二、膠囊殼材料的使用歷史

膠囊殼大都以明膠為材料。明膠所提供的堅韌性、熱融性、彈性結構，是許多合成的聚合物所不能及的。

但是，膠囊的明膠殼不適合素食者，亦不適合充填含水量高的藥液，例如中藥水萃取液。

1977年，Christen 等人⁽¹¹⁾，發明澱粉型膠囊。他們將玉米澱粉(含75%高直鏈型澱粉與25%支鏈型澱粉)，加入氫氧化鈉與環氧丙烷

(propylene oxide)，反應合成羥丙基澱粉(hydroxypropyl starch)。配製 27.3 % 羥丙基澱粉水溶液，以沾膠法，將模杵沾膠 20 秒，取出乾燥後，得到澱粉型膠囊。

1998 年，Yamamoto 等人⁽¹²⁾，發明 HPMC(hydroxypropylmethyl cellulose)膠囊。其膠囊組成是 79.6-98.7 % 的 HPMC，0.03-0.5 % 的鹿角菜膠(carrageenan)，0.14-3.19 % 的鉀離子或鈣離子。鹿角菜膠為凝膠劑(gelling agent)；鉀/鈣離子為共凝膠劑(co-gelling agent)。配製 16 % HPMC、0.2 % Kappa-carrageenan、0.1 % potassium chloride、0.62 % titanium oxide 之水溶液，以 52℃ 恆溫保持之，並以沾膠法製得膠囊。

2001 年，Tanida 等人⁽¹³⁾，發明雙層包衣之 HPMC 膠囊。將 HPMC 膠囊進行薄膜包衣，第一層包覆陽離子型聚合物(例如 Eudragit E)，第二層包覆陰離子型聚合物(Eudragit S)。此膠囊具有耐胃酸性，作為結腸的靶向給藥。

2001 年，陳甘霖等人⁽¹⁴⁾，提出非明膠材料硬膠囊殼之製法。其中提及以熱融法將為纖維素類聚合物製備成硬膠囊殼。

2002 年，陳甘霖等人⁽¹⁵⁾，提出一種封裝水溶液之膠囊。其中提及以甲基丙烯酸樹酯為材料，例如 Eudragit 等製備成膠囊殼。

(一) 明膠與膠原蛋白之特性與醫藥用途

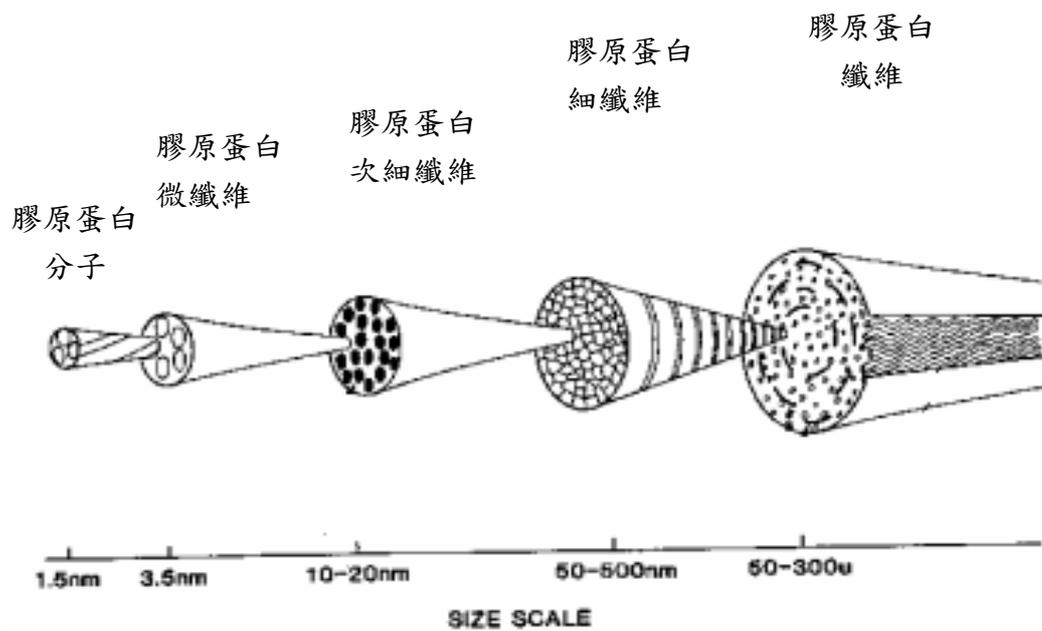
膠原蛋白(collagen)經過溫和的部分水解之後，所得之產物即是明膠⁽¹⁶⁾。它是天然多胜肽聚合物。明膠的來源為動物(豬，牛等)的結締組織(包括軟骨，動物皮及肌腱等)和硬骨組織。含有18種胺基酸，其中異常高含量的脯胺酸(proline)，羥脯胺酸(hydroxyproline)和甘胺酸(glycine)，很少量蛋胺酸(methionine)。胺基酸在明膠分子鏈中的排列非常複雜。膠原蛋白的來源及處理的方法，會影響明膠的組成及性質。

1. 膠原蛋白的結構與特性

膠原蛋白為動物結締組織中最主要的結構性蛋白質，同時亦為細胞外間質裡，最重要的成分，在動物的結締組織中，含有約60.7 %的水分、20.3 %的膠原蛋白。膠原蛋白以不溶性纖維存在動物體內，為脊椎動物體內含量最豐富的蛋白質，占總蛋白質的25 %。

(1) 膠原蛋白的結構

膠原蛋白係由膠原蛋白纖維所組合而成。膠原蛋白最基本的單位為膠原蛋白分子(tropocollagen)，它是由三條多胜肽(poly peptides)鏈所組成的⁽¹⁷⁾。此三條多胜肽鏈以平行排列，利用鏈間的氫鍵，緊密地結合在一起，形成穩定的三股螺旋膠原蛋白分子結構。如圖1所示，由多個膠原蛋白分子平行排列聚集成膠原蛋白微纖維，再形成膠原蛋白



取材自：

http://hodad.bioen.utah.edu/~weiss/classes/bioen5201_f00/lecture/092700/sld013.htm

圖1 膠原蛋白纖維之結構

次細纖維，最後集成較大的膠原蛋白。膠原蛋白分子於纖維母細胞 (fibroblast) 中合成，再分泌出來。合成完之膠原蛋白分子於細胞間質中，在酵素催化下，進行交聯反應 (cross-linking) 與纖維之形成 (fibril formation)。

每一條多胜肽鏈具有1000個胺基酸，而且具有Gly-X-Y之重複序列 (repeat amino acid sequence)。由於每一條多胜肽鏈 (稱為 α 鏈) 的組成相似，但不完全相同，所組成的膠原蛋白形式也不相同，有由三條完全相同的 α 鏈所組成的 (如第二型 type II： $\alpha 1(\text{II})$)，也有由完全不同的 α 鏈所組成的 (如第四型 type IV： $\alpha 1(\text{IV})$ 、 $\alpha 2(\text{IV})$ 、 $\alpha 3(\text{IV})$ 、 $\alpha 4(\text{IV})$ 、 $\alpha 5(\text{IV})$)。迄今，已發現的動物膠原蛋白可分成20種型式，如表一所示，依組織的不同而有不同的膠原蛋白，其中以第一型 (type I) 膠原蛋白的含量最多，約占全部膠原蛋白含量的90%，也是用途最廣的膠原蛋白。

膠原分子依其特性及多分子結構，可分為基底膜膠原蛋白 (basement membrane collagens)、短鏈膠原蛋白 (short-chain collagens) 及非纖維絲膠原蛋白 (fibril-associated collagens)。

(2) 膠原蛋白的特性⁽¹⁸⁾

a. 膠原蛋白的物化性質：

- 分子量約為283,000道爾頓(daltons)
- 長度約280奈米(nm)
- 直徑1.5奈米(nm)
- 抗拉強度5.10公斤／平方毫米(kg/mm²)

b. 膠原蛋白生化性質：

- 可促使血小板凝集而催化血塊的形成
- 可控制分子通透
- 促進傷口癒合
- 組織修復
- 調控細胞與組織

膠原蛋白具有趨化性質(chemotactic properties)，可以做為形成纖維結構之核心點，因此可以促進傷口癒合及止血。此外，膠原蛋白亦可用來治療風濕性關節炎⁽¹⁹⁾、尿失禁⁽²⁰⁻²¹⁾、醫學美容用之軟組織填補術(Soft-tissue augmentation)的材料⁽²²⁾及應用於輸藥系統(drug delivery system)⁽²³⁾。

2. 膠原蛋白的製造

製造膠原蛋白的原料來源豐富，價格便宜。主要是取自動物的皮膚及肌腱組織，如牛或豬的皮及骨，磨碎後，於酸中溶解以去除雜質⁽²⁴⁾，分解結締組織纖維，使膠原蛋白懸浮於溶液中，再萃取，分離，純化得膠原蛋白。

酵素法⁽²⁵⁾可製備不同分子量的膠原蛋白，並改變膠原蛋白的溶解性，因此普遍應用於膠原蛋白的製備。然而由於萃取的產物純度不高，容易引起發炎反應。隨著狂牛症及Creutzfeldt - Jakob疾病的出現，由牛隻取得的膠原蛋白可能會受污染。為降低抗原-抗體發炎反應及病毒蛋白質污染的可能性，Sadowska等人⁽²⁶⁾改從波羅的海之鱈魚中，萃取分離膠原蛋白。美國Collagen公司⁽²⁷⁾已使用基因轉殖動物如：老鼠及乳牛等，由乳腺來生產膠原蛋白。

膠原蛋白為重要之天然的聚合物，於人體中較其他材料的相容性、安定性較高。膠原蛋白具有獨特的結構及特性，是製造人工器官或組織的理想材料，如：人工血管、氣管、皮膚等。在人體器官組織的修復及再生上，為重要的生醫材料。

3. 明膠的特性^(16,28)

明膠得自於膠原蛋白之水解，故其性質與膠原蛋白有關。膠原蛋白水解時，三股螺旋胜肽鏈互相拆開，造成胜肽鏈不同程度的斷裂，形成大小不同的碎片，即是明膠分子。

分子量：15000-250000

含水量：7-11 %

酸鹼度：type A pH=3.8-6.0 type B pH=5.0-7.4

等電點：type A pI=7.0-9.0 type B pI=4.7-5.3

溶解度：不溶於丙酮，氯仿，乙醇(95 %)，甲醇，乙醚；

溶於水，甘油，酸液，鹼液(強酸及強鹼會造成沉澱)。

明膠會吸收5-10倍重量的水，並呈現溶脹及軟化現象。明膠的分子量越大，分子鏈越長，越有利於網狀結構的形成，黏度也越大。

4. 明膠的製造

明膠的生產方法有酸法與鹼法兩種方法^(16,29)，如圖2所示。

(1) 酸法(type A gelatin)

將骨粉浸漬在5 %鹽酸液中，約10-30小時，再用水洗去過量的酸，皮組織中含有許多非膠原蛋白和黏蛋白，在pH 3.5-4.0時，溶解度小，容易凝聚而去除。再用熱水提取，過濾，濃縮，乾燥，研碎成適當顆粒。酸法處理，成本低，原料預處理時間短。

(2) 鹼法(type B gelatin)

將小牛皮或豬皮浸泡在石灰水中5 -12個月。一般認為鹼法生產之明膠較酸法純度高。

2002年，Arnesen等人⁽³⁰⁾利用菱紋海豹(格陵蘭海豹)的皮來萃取明膠。降低對狂牛症的危險性。開發其他膠原蛋白及明膠之來源也是當務之急。

(二) Eudragit E之用途⁽³¹⁾

Eudragit E為德國Rohm GmbH所生產的一種甲基丙烯酸樹酯(aminoalkyl methacrylate copolymers) :Poly(butyl methacrylate, (2-dimethyl amino ethyl) methacrylate, methyl methacrylate) 1:2:1。為膜包衣劑(film -coating)，造粒之黏合劑(binder)及經皮給藥(transdermal delivery system)等之材料⁽³²⁾。

三、無縫膠囊之發展歷史

1984年，Suzuki等人⁽³³⁾，發明一種無縫膠囊生產裝置，如圖3所示，該裝置主要由定量馬達、雙層同心圓噴嘴、冷卻系統等所組成。膠囊殼材料為明膠水溶液(明膠：甘油：水=15：5：80)，被包封的物質為油脂類(辣油：芝麻油 = 7：3)。明膠水溶液與油質藉由定量馬達，分別輸送至噴嘴的外管與內管，在噴嘴出口，油質立即被包封在明膠外殼中，產生無縫膠囊。此膠囊經過冷卻系統(低溫的植物油或液態石蜡)，冷卻凝膠固化成型。

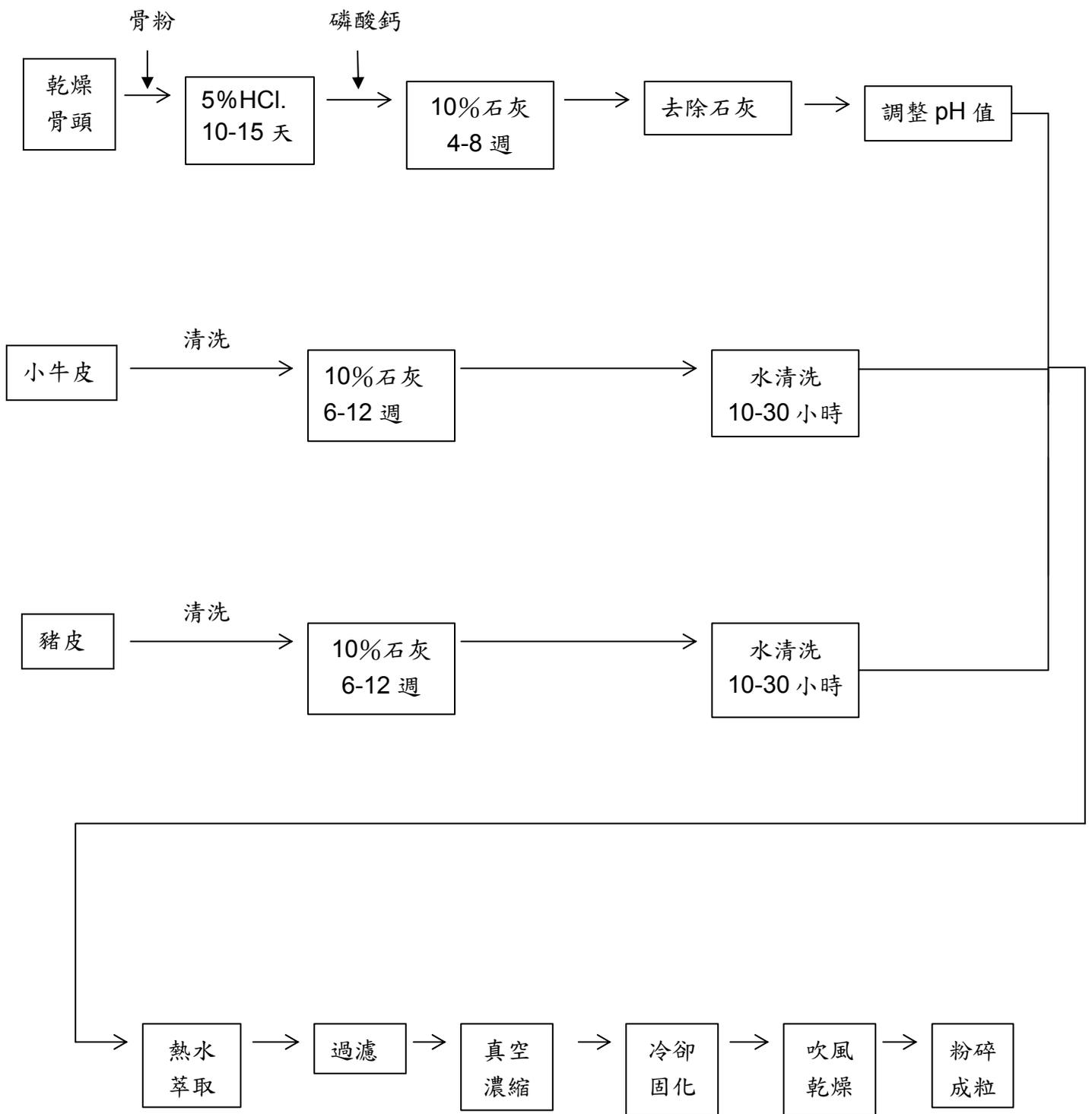


圖2 明膠生產製造流程圖 (From Ref. 29.)

1990 年，Andrew 等人⁽³⁴⁾，發明一種特殊噴嘴，該噴嘴是由兩組雙層同心圓噴頭(噴頭 1 與噴頭 2)併合在一起，如圖 4 所示。噴頭 1：外管灌入膠囊外殼材料 S(1)，內管灌入充填物 C(1)；噴頭 2：外管灌入膠囊外殼材料 S(2)，內管灌入充填物 C(2)。由於在噴嘴出口處，兩噴頭會並聯在一起，因此 S(1)與 S(2)會混合融合在一起，而膠囊包封成形後 C(1)與 C(2)亦會發生混合融合。

1993 年，Tadashi 等人⁽³⁵⁾提出，一種複合式噴嘴，如圖 5 所示，該噴嘴是由兩至三組雙層同心圓噴頭並聯在一起，相當於 Andrew 之設計。不過，在噴嘴出口，多了一道對向切割流，將相鄰之雙層同心圓噴頭所產生之雙層膠囊，擠壓黏合在一起，並切割成適當大小。

1994 年，Suzuki 等人⁽³⁶⁾，提出三層無縫膠囊，他們的噴嘴設計是由三層同心圓之套管所構成。明膠水溶液輸送至噴嘴外管；脂肪酸蔗糖酯(sucrose fatty acid ester)輸送至噴嘴的中管；水或高極性溶劑輸送至噴嘴的內管，形成三層無縫膠囊。為了包封水、含乙醇溶液及濃縮果汁等高極性溶劑，可是膠囊殼材料依然選擇明膠，明膠是水溶性的，無法直接包封水溶劑，因此多了一層保護層設計，就是在膠囊殼與高極性溶劑之間多加一層脂肪酸蔗糖酯，作為保護層。

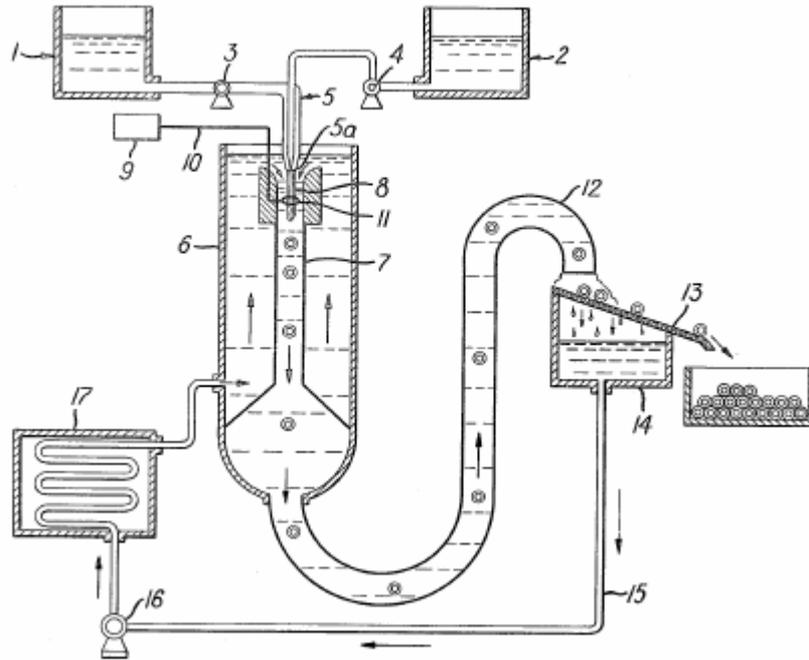


圖 3 Suzuki 之無縫膠囊生產裝置 (From Ref. 33.)

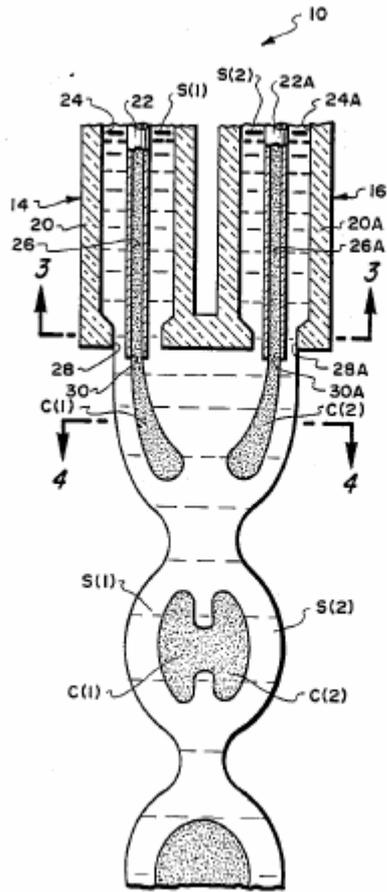


圖 4 Andrew 之無縫膠囊噴嘴 (From Ref. 34.)

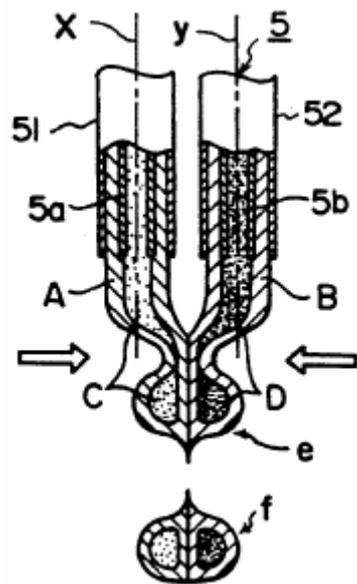


圖 5 Tadashi 之無縫膠囊噴嘴 (From Ref. 35.)

1999年，Suzuki 等人⁽³⁷⁾，提出充填懸浮液至無縫膠囊中。有些活性成分是難溶於充填的溶劑當中，如果將其研磨成微粒，懸浮在溶劑中，這些微粒會傷害膠囊外殼。將活性成分研磨至粒徑小於 20 μm ，製備成懸浮液，將不會傷害膠囊殼。

四、中藥材品質管制之指紋圖譜與雷達圖

中藥製劑的現代化,首先必對中藥藥材及製劑的品質定出規範及標準,進行品管。指紋圖譜是一可行的方法，可以同時監控許多化學成分的變化，這對中藥的基原而言，是有意義的⁽³⁸⁾。

(一) 品質管制與指紋圖譜之關係

現行的中藥品管模式，其缺點為：僅測定指標成分，無法防範人為摻偽。但中藥的真偽必須包括其化學成分，特別是活性成分的內容。採用傳統的性狀鑑別法和組織顯微鑑別法，進行種間鑑別，有時難以得出準確的結論。尤其，對以飲片或粉末形式應用的植物中藥，更是如此。標準提取物中，類似化學成分的不同或主要成分間相對含量的明顯差別，均可引起其指紋圖譜不同。指紋圖譜不要求對其中的各層析峰的化學結構都清楚或定量⁽³⁹⁾，只需指紋圖譜都保持基本一致，這樣就能有效地保證藥品的品質的相對穩定。當前中藥指紋圖譜的建立，應以系統化學成分研究和藥理研究為基礎，要有系統性、特

徵性、穩定性。

(二) 指紋圖譜之建立方法

指紋圖譜之建立，可以使用下列的分析方法⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾：

1. 紅外光光譜法
2. 紫外光可見光光譜法
3. X-射線繞射法
4. 高效微細管電泳法
5. 薄層層析法⁽⁴²⁾
6. 高效液相層析法⁽⁴³⁾
7. 氣相層析法⁽⁴⁴⁾
8. 聚合酵素連鎖反應⁽⁴⁵⁾

(三) 開發指紋圖譜分析方法之考量：

- (1) 再現性
- (2) 效率性
- (3) 實用性
- (4) 代表性

每種中草藥之 HPLC 化學指紋圖譜，有其專一之移動相組成、梯度方式。而移動相的組成、梯度方式通常是相當複雜。因此，HPLC

化學指紋圖譜具有代表性及品管的能力。

五、研究目的

傳統之硬膠囊劑型，需先製備膠囊體與膠囊帽，充填物亦需預先製備成粉體、顆粒、小丸、錠劑等適當型式，所需之步驟及時間，繁瑣複雜，而且其所能充填及保存之物質種類有限。傳統之軟膠囊劑型，也要先製備明膠片，充填內容物後，再以印模法壓封之，其內容物以油類為主，雖然近年來亦有發展充填親水性溶劑，如 PEG 400 等，但是相對的生產成本較高，適用範圍有限。無縫膠囊的優點是生產過程簡單，從溶膠，充填，封合，固化成型等製程，是一貫作業。生產效能相當快速，所得產品也相當美觀。

膠囊劑所能充填內容物質，受限於膠囊殼材料，大多是油性溶劑，對於水溶劑卻是束手無策。

因此，本研究試圖：

1. 開發無縫膠囊之各種材料如明膠材料，與非明膠材料。
2. 研發實驗室規模之多室與多層無縫膠囊的設備。
3. 油性中藥提取物無縫膠囊之製備。
4. 水性中藥提取物無縫膠囊之製備。

貳、實 驗

一、儀器與設備

1. 無縫膠囊生產設備：

本裝置由下列組成：

(1)蠕動泵浦：

502E，Watson-Malow，英國

503U，Watson-Malow，英國

(2)水浴鍋：EYELA SB-35，Tokyo Rikakikai，日本

(3)自組多層/室噴嘴

2. 純水製造機：Milli-Q-Academic，Millipore，美國

3. 紫外光可見光光譜儀：UV - 1601，Shimadzu，日本。

UV - 160A，Shimadzu，日本。

4. 高效液相層析儀（High-performance Liquid Chromatography

；HPLC）：Hitachi，日本。

本裝置由下列組成：

(1) 液相層析溶劑輸送系統（Solvent Delivery Pump）：

L-7100

(2) 紫外光可見光檢測器（UV Detector）：L-7400

(3) 二極體列陣檢測器（Diode Array Detector）：L-7455

(4) 自動注射器（Auto-sampler）：L7200

(5) 除氣系統 (Degas) : DG-2410

(6) 層析管柱 : Purospher[®] STAR RP-18e 5 μ m (4.6 \times
250 mm), Merck, 德國。

5. 電子分析天平 : AG104, Mettler toledo, 瑞士。

6. 冷凍箱 : 進信, 台北。

7. 恆溫箱 : 進信, 台北。

8. 冷凍乾燥機 : Flexi-Dry[™] μ P, FD-3-85A-MP
, FTS SYSTEMS, 美國。

9. 粘度機 : LV/RV/HA/HB, Brookfield, 美國。

10. 粉碎機 : RT-02B, 濟生, 中華民國。

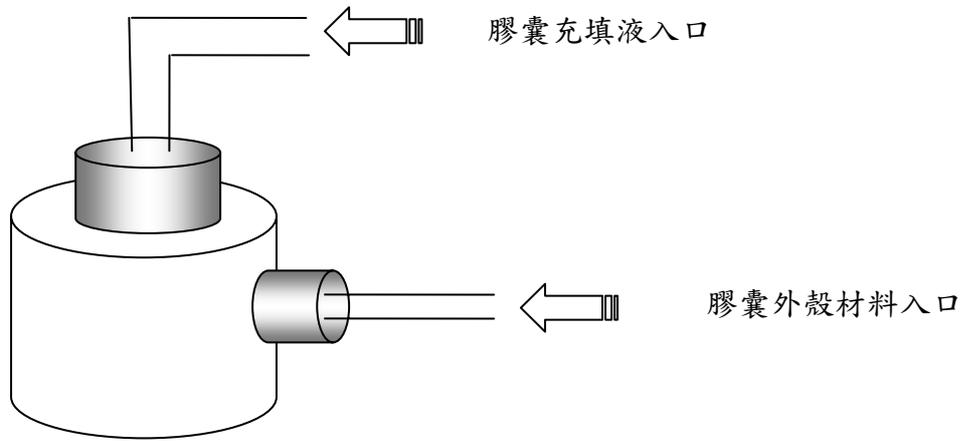
11. 減壓濃縮機 : Buchler Instruments, 美國。

12. 水壓抽氣機 : Aspirator A-3S, Eyla, 日本。

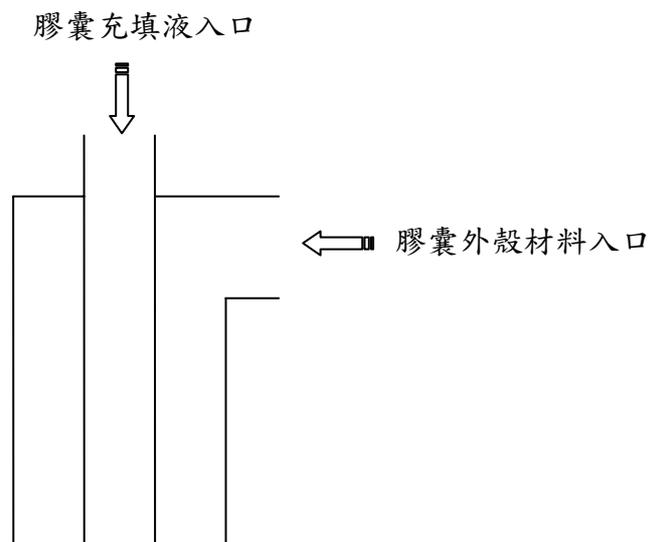
13. 超音波振盪器 : Transsonic-TP 690, Elma, 德國。

二、材料與試藥

1. 明膠 (豬皮, type A), 博成公司, 台北。
2. 紫草, 中西聯合藥局, 台中。
3. 雙面刺, 漢強百草店, 台中。
4. 白花丁豎朽, 漢強百草店, 台中。
5. Glycerin, Merck, 德國。
6. Dichloromethane (CH_2Cl_2), Mallinckrodt, 美國。
7. Ortho-phosphoric acid, 85 % (H_3PO_4), Merck, 德國。
8. Acetonitrile (ACN), Merck, 德國。
9. Acetone ($\text{CO}(\text{CH}_3)_2$), Merck, 德國。
10. Methanol (CH_3OH), Merck, 德國。
11. Ethanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), 台灣省菸酒公賣局, 台北。
12. Eudragit E100, Röhm, 德國。
13. DBS (Dibutyl sebacate), Acros, 美國。
14. 食用紅色六號色素, 幅興公司, 台中。
15. Shikonin, TCI, 日本。
16. 濾紙: #2, Whatman, 英國。

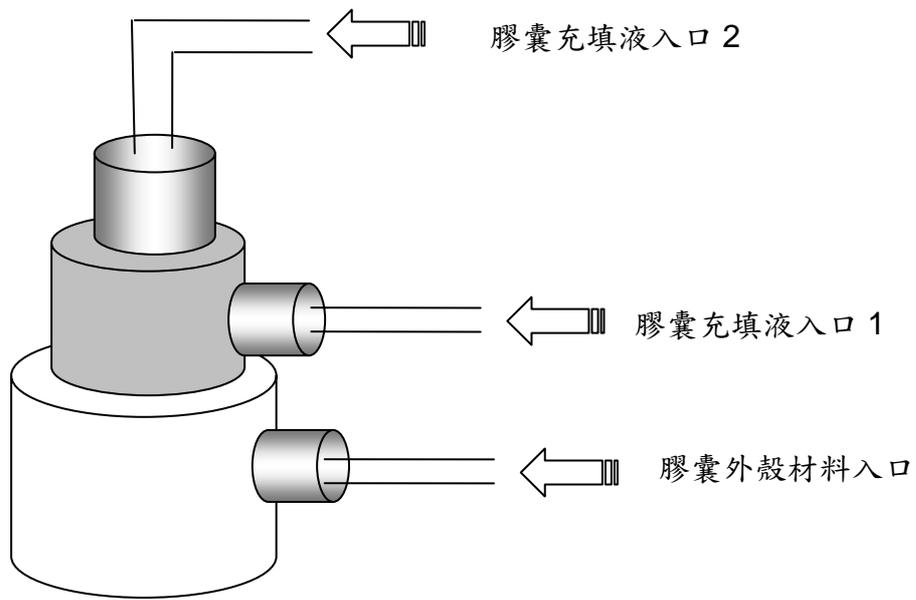


雙層無縫膠囊噴嘴之立體圖

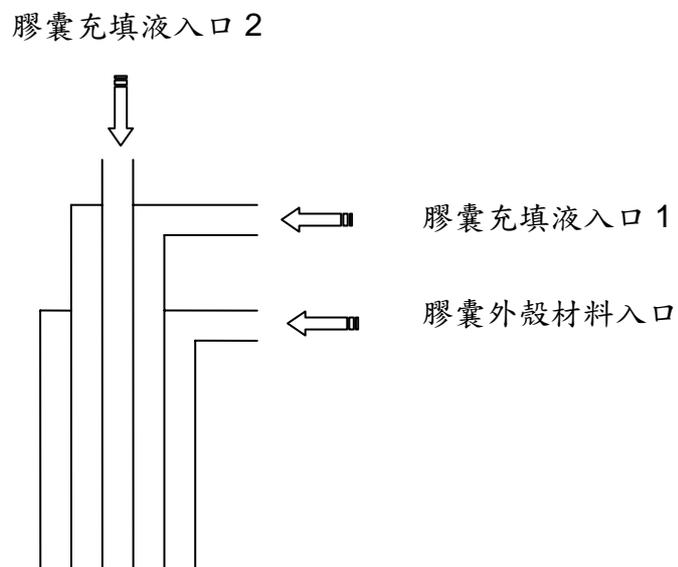


雙層無縫膠囊噴嘴之縱切面

圖 6 雙層無縫膠囊噴嘴之設計

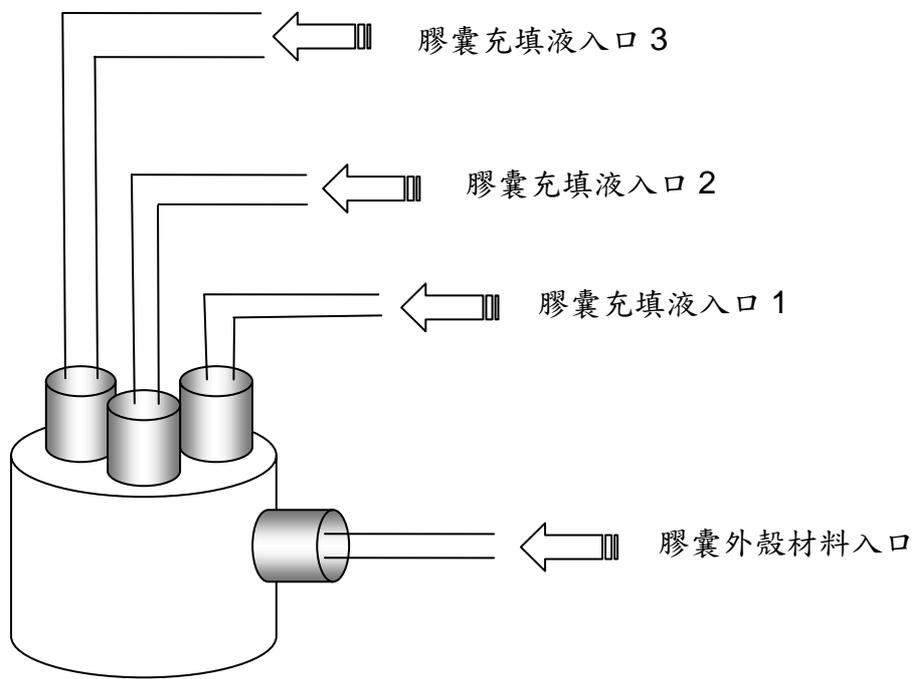


三層無縫膠囊噴嘴之立體圖

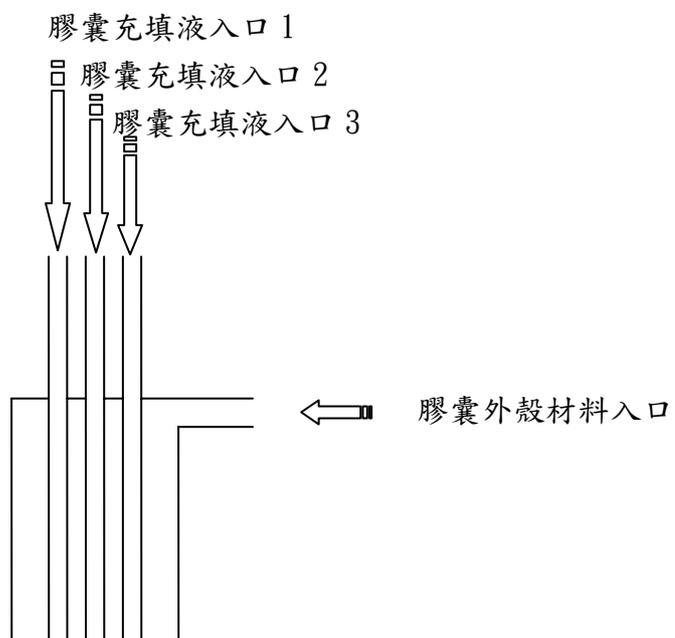


三層無縫膠囊噴嘴之縱切面

圖 7 三層無縫膠囊噴嘴之設計



三室無縫膠囊噴嘴之立體圖



三室無縫膠囊噴嘴之縱切面

圖 8 三室無縫膠囊噴嘴之設計

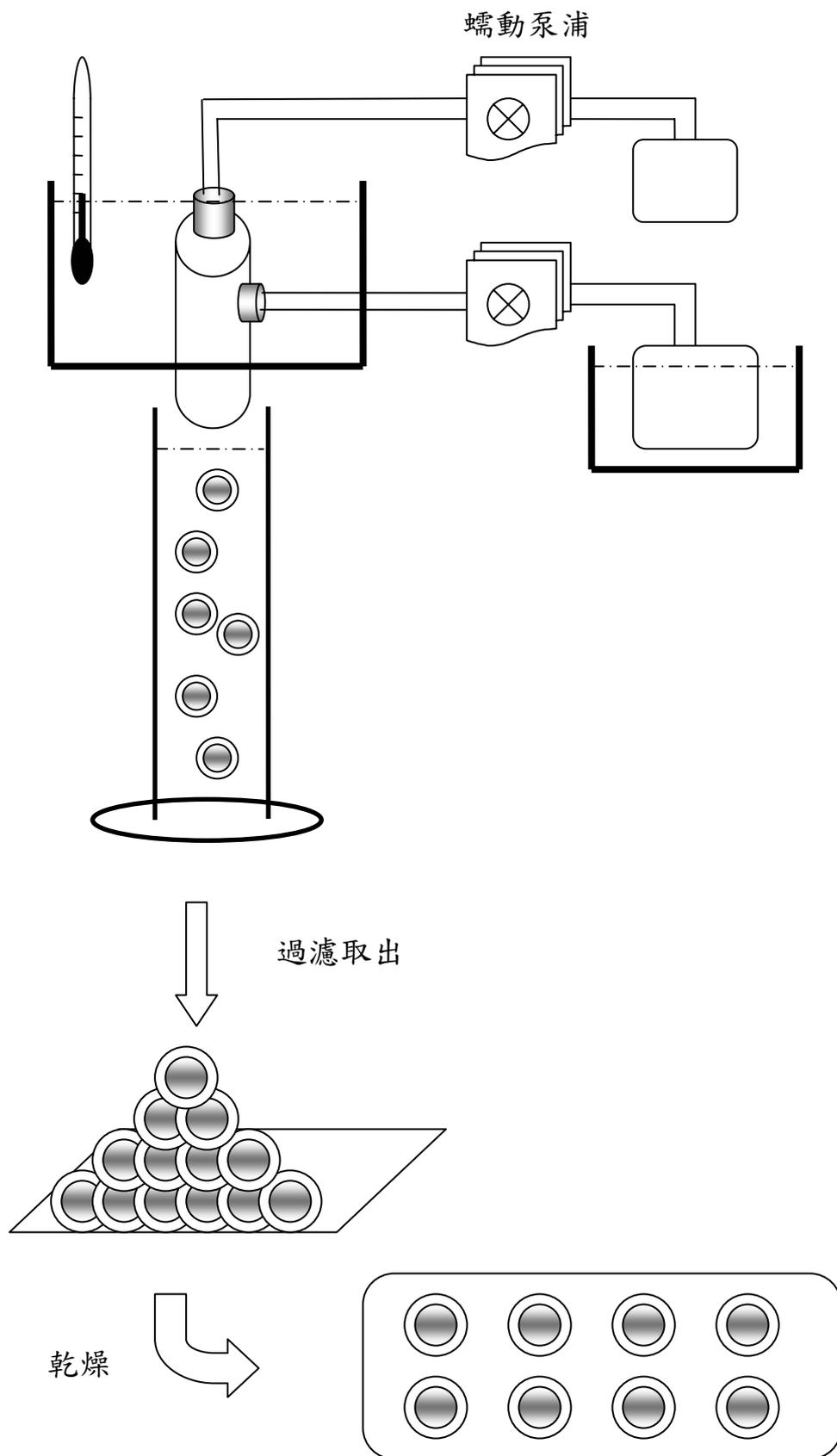


圖 9 雙層無縫膠囊之生產流程圖

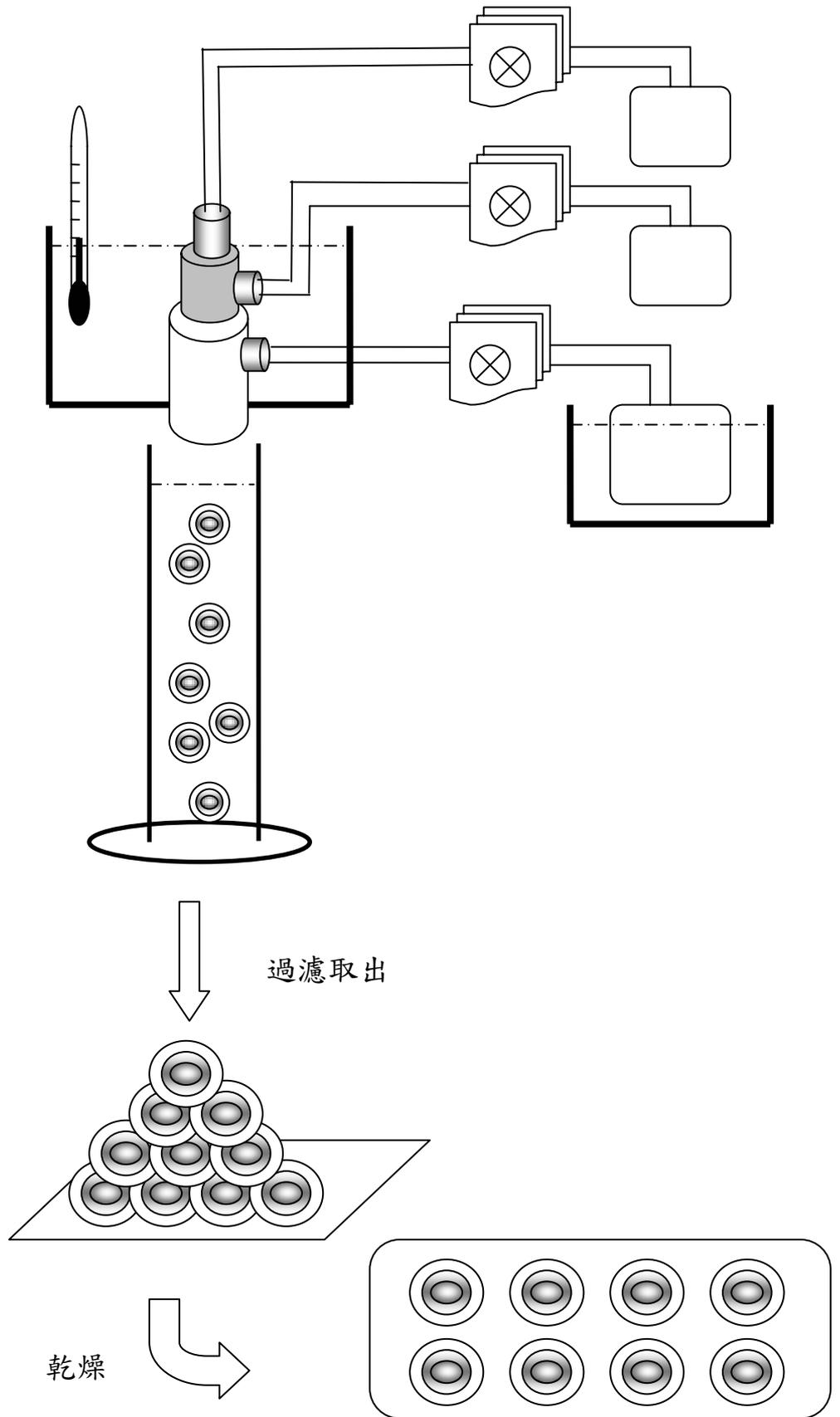


圖 10 三層無縫膠囊之生產流程圖

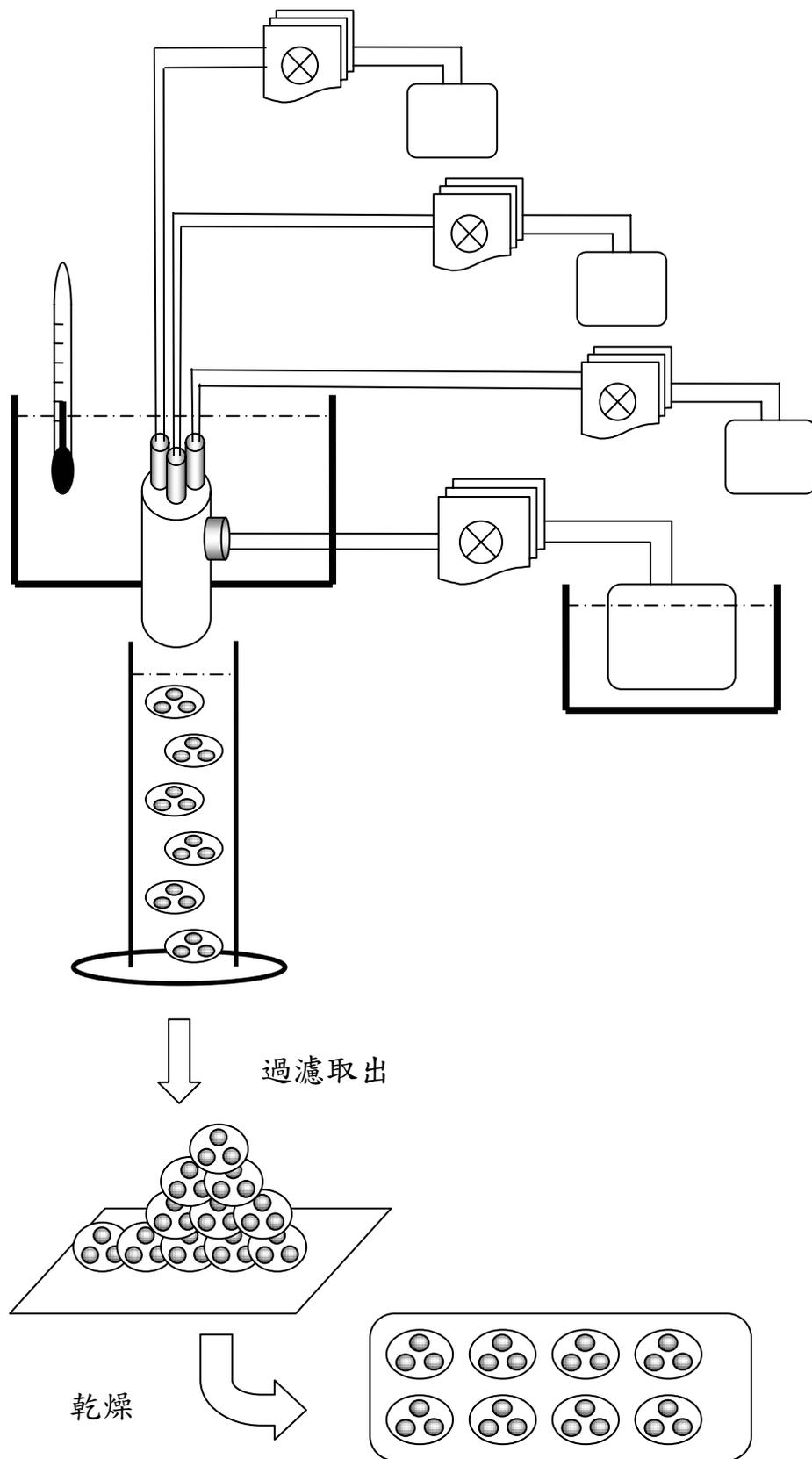


圖 11 三室無縫膠囊之生產流程圖

三、實驗方法

(一) 材料之製備

1. 藥材之製備

(1) 紫草萃取液之製備：

取 30 克紫草藥材，加入大豆沙拉油 240 克後，置入水浴鍋中，以 80 加熱萃取 1 小時。萃取結束後，經超音波震盪 5 分鐘，以紗布過濾，得紫草萃取液 161 克。

(2) 雙面刺與白花丁豎朽之萃取、濃縮及乾燥：

藥材 200 g，以打粉機粉碎，取其中生藥 100 g。加入 500 ml 的抽提溶劑(70 % 甲醇水溶液)，以超音波震盪，並加溫保持 40 ，萃取 1 小時。以紗布過濾，收集濾液(a)。加入 250 ml 的抽提溶劑(70 % 甲醇水溶液)，以超音波震盪，並加溫保持 40 ，萃取 1 小時。以紗布過濾，收集濾液(b)。加入 250 ml 的抽提溶劑(70 % 甲醇水溶液)，以超音波震盪，並加溫保持 40 ，萃取 1 小時。以紗布過濾，收集濾液(c)。合併(a)、(b)、(c)三次萃取濾液。並以濾紙過濾。濾液經減壓濃縮機濃縮。濃縮物進行凍晶乾燥(溫度-80 ，壓力 < 50 mT)。

(3) 雙面刺與白花丁豎朽之回收率計算：

將藥材萃取之濃縮液，置入冷凍乾燥機，凍晶乾燥至恆重。

取出並精確秤取其重量，計算其回收率。

2. 明膠水溶液之製備：

(1) 取適量的明膠與純水，混合均勻。於 70 °C 水浴鍋中，加熱溶化之。分別配製 20、25 及 30 % 明膠水溶液。

(2) 將明膠水溶液放置室溫下，冷卻 30 分鐘，以去除氣泡。

(3) 將已去除氣泡的明膠凝膠，置入自製無縫膠囊生產設備，60 °C 加熱 30 分鐘，使其融化備用。

3. 15 及 30 % 甘油之明膠水溶液之製備：

(1) 取明膠 25 克，加入適量的甘油與純水，混合均勻。置入水浴鍋中，以 70 °C 加熱融化之。分別配製含 15 及 30 % 甘油之明膠水溶液。

(2) 將明膠水溶液放置室溫下，冷卻 30 分鐘，以去除氣泡。

(3) 將已去除氣泡的明膠凝膠，置入自製無縫膠囊自動生產設備，以 60 °C 加熱 30 分鐘，使其恢復成明膠水溶液，然後備用。

4. Eudragit E 溶液之製備

取 Eudragit E，加入適量的溶劑與塑化劑，混合均勻，並以超音波震盪，加速聚合物溶解速度。

配方 1：Eudragit E：Ethanol = 1 : 1 (w/v)

配方 2：Eudragit E：CH₂Cl₂ = 1 : 1 (w/v)

配方 3：Eudragit E：DBS：CH₂Cl₂

= 5 : 1 : 4 (w/v/v)

配方 4：Eudragit E：DBS：CH₂Cl₂：Ethanol

= 5 : 1.5 : 3 : 3 (w/v/v/v)

配方 5：Eudragit E：DBS：CH₂Cl₂：Acetone

= 5 : 0.5 : 1 : 3 (w/v/v/v)

配方 6：Eudragit E：DBS：CH₂Cl₂：Acetone

= 4 : 0.5 : 1 : 3 (w/v/v/v)

配方 7：Eudragit E：DBS：CH₂Cl₂：Acetone

= 6 : 0.5 : 1 : 3 (w/v/v/v)

(二) 分析方法

1. 紫草素之紫外光-可見光光譜分析

(1) 紫外光-可見光光譜分析

將紫草素 (Shikonin)，以二氯甲烷為溶劑，配製成濃度為 0.1 mg/ml 之標準品溶液，測定其紫外光-可見光吸收光譜，置入紫外光-可見光光譜儀中，做全波長掃描 (200-600 nm)。

(2) 分析方法及確效

a. 標準曲線及範圍的建立

i 紫草素標準品之標準曲線建立

將紫草素標準品溶液，以二氯甲烷為溶劑，稀釋成 0.0125、0.025、0.05、0.075 和 0.1 mg/ml 五個不同之濃度，利用紫外光可見光光譜分析，進行標準曲線之建立。以 512 nm 為檢測波長，檢測其吸光值，並製作標準曲線。

ii 紫草萃取液之標準曲線建立

將紫草萃取液，二氯甲烷為溶劑，稀釋成五個不同的濃度 (12.5、25、50、75 和 100 $\mu\text{l/ml}$)，溶解並震盪均勻之。以 512 nm 為檢測波長，檢測其吸光值，並製作標準曲線。

b. 同日及異日精密度之變異性測定

於同日，分別製備高、中、低三種濃度 (20、60、100 $\mu\text{l/ml}$) 之樣品，依已確立之分析方法進行同日內精密度之測定。同日內精密度之測定，將高、中、低之樣品，分別於早、中、晚各測定三次，以考驗本分析法之同日變異性。

於不同日，分別製備高、中、低三種濃度 (20、60、100 $\mu\text{l/ml}$) 之樣品，依已確立之分析方法進行異日間精密度之測定。異日間

精密度之測定，將高、中、低之樣品，分別於不同日期之早、中、晚各測定三次，以考驗本分析法之異日變異性。

2. 中藥化學指紋圖譜及雷達圖之建立

本實驗選擇台灣產藥材雙面刺及白花丁豎朽為化學指紋圖譜之研究目標，以及雙面刺之雷達圖研究。

(1) 樣品製備方式

a. 藥材前處理取樣

依中華藥典第 5 版附錄第 93 頁所規定⁽⁴⁶⁾，樣品經研細後，放置，混和均勻，平鋪成薄層，按照四等分法取取需要之量，以備分析用。

b. 萃取方式

將經基原鑑定之台灣中草藥藥材，以粉碎機打成粉末，依上述之取樣方式前處理。精秤粉末 1 g，置入 25 mL 的樣品瓶中，加入 3 mL 的 70 % MeOH 水溶液後，超音波震盪 15 分鐘，以 1500 rpm 離心機離心 5 分鐘，取上層液，殘渣再加入 8 mL 的 70 % MeOH 超音波震盪 15 分鐘，重複三次。合併上層液，以 70 % MeOH 定容至 25 mL 作為檢測液。

(2) 分析條件之初篩選

a. 移動相的選擇：

由於中草藥萃取物所含成分相當多，因此開發中草藥的指紋圖譜之分析方法時，我們建議移動相以梯度方式來發展，比較有利。剛開始分析檢品時，以梯度變化，從高極性到低級性 HPLC 移動相，快速跑一遍(有機相(Acetonitrile)與磷酸水(0.1 %)比例，從 0 % 隨著時間遞升至 90 %，分析時間為 60 分鐘，變化速率為 1.5 %/min)，得到初步指紋圖譜。初步指紋圖譜有助於對未知檢品，其所含之化合物族群的極性分佈狀況。也許大部分化合物族群分佈高極性區域，也有可能是廣泛的分佈在高、中、低極性中。了解所含化合物族群之極性分佈情形，並將分析方法最適化。此外，移動相的酸鹼度也會影響指紋圖譜的結果。

b. 檢測波長之選擇

用 PDA(photodiode array)為檢測器，作全波長的掃描，然後再選定適合的波長，來做為同日及異日精密度之檢測波長。掃描波長：210、254、280、300、500 nm 等，其中以 300 nm 為本實驗之同日及異日精密度之檢測波長。

(3) 測定方法

管柱：Purospher[®] STAR RP-18e(5 μm)

檢測波長：300 nm

檢測液：將上述檢測液，先以濾紙過濾，再經 0.45 μm 濾膜過濾，取濾液 20 μL 注入高效液相層析儀中，檢測其成分。

a. 化學指紋圖譜

將已確定基原品種之供試品的檢測結果，制定相關參數。

b. 指紋圖譜雷達圖之製作

將經基原鑑定之雙面刺藥材五批，以 HPLC 檢測分析得其 UV 吸收層析峰圖譜，標記編號各層析峰時間，計算藥材各層析峰積分面積，並求得平均值及 S.D. 值。外圍圓座標為 HPLC 圖譜中各層析峰編號，相對於層析峰編號之積分面積為該座標軸數值，製成之雙面刺藥材指紋圖譜雷達圖。

(三) 無縫膠囊之製備

1. 明膠材料之無縫膠囊研究

(1) 雙層無縫膠囊之製程研究

a. 明膠水溶液濃度與明膠水溶液輸送速度之研究

分別配製 20、25 及 30 %明膠水溶液濃度

- i 將紫草萃取液置入自製無縫膠囊自動生產設備中，以蠕動泵浦每分鐘 1.39 毫升之輸送速度，注入噴嘴中。
- ii 明膠水溶液以蠕動泵浦，分別以每分鐘 15、30、40、50 轉等不同轉速（輸送速度），注入噴嘴中。
- iii 將剛包封完成之紫草無縫膠囊，立即滴入 100 ml 量筒，內含 5-10 之冷卻大豆沙拉油，30 分鐘後，取出並陰乾 48 小時。

b. 塑化劑之研究

本實驗選用甘油為塑化劑，分別配製含甘油 0、15 及 30 % 之明膠水溶液。

- i 將紫草萃取液置入自製無縫膠囊生產設備中，以蠕動泵浦每分鐘 1.39 毫升之輸送速度，注入噴嘴中。
- ii 含不同濃度甘油之明膠水溶液亦是採用蠕動泵浦為輸送動力，以每分鐘 40 轉輸送速度，注入噴嘴中。
- iii 將剛包封完成之紫草無縫膠囊，立即滴入 100 ml 的量筒，內含 5-10 之冷卻大豆沙拉油，30 分鐘後，取出並陰乾 48 小時。

c. 研究溫度之製程參數

環境溫度分別為 50、60、70 °C

- i 將紫草萃取液置入自製無縫膠囊生產設備中，以蠕動泵浦每分鐘 1.39 毫升之輸送速度，注入噴嘴中。
- ii 配製 25 %明膠水溶液，並以蠕動泵浦為輸送動力，以每分鐘 40 轉之轉輸送速度，注入噴嘴中。
- iii 將剛包封完成之紫草無縫膠囊，立即滴入 100 ml 的量筒，內含 5-10 之冷卻大豆沙拉油，30 分鐘後，取出並陰乾 48 小時。

(2) 紫草無縫膠囊之乾燥過程研究

依照 b.之生產方法，生產不同塑型劑含量之紫草無縫膠囊，分別是 0 %、15 %及 30 %。隨機分別各取五顆膠囊，然後將三組不同塑化劑含量之無縫膠囊，依照排定的時間間隔：0、0.5、1、1.5、2、3、4、5、7、9、11、19、25、31、43、49、55 小時，精確秤取重量。

(3) 三室無縫膠囊之生產研究

- a. 配製 25 %明膠水溶液，並以蠕動泵浦每分鐘 30 轉之轉輸送速度，注入噴嘴中。
- b. 將紫草萃取液、胡麻油及大豆沙拉油置入自製無縫膠囊生產設備中，採用蠕動泵浦以每分鐘 1.39 毫升之輸送速度，同時分別注入

三室噴嘴中。

- c. 紫草萃取液、胡麻油及大豆沙拉油同時被獨立地包封在明膠的外殼之中，形成三室之無縫膠囊。
- d. 將剛包封完成之紫草無縫膠囊，立即滴入 100 ml 量筒，內含 5-10 之冷卻大豆沙拉油，30 分鐘後，取出並陰乾 48 小時

2. 非明膠材料之無縫膠囊之研究

包封水溶液之噴嘴設計，與包封油溶液之噴嘴有所不同。包封油溶液之噴嘴是平口設計，內管與外管相平行與對齊；包封水溶液的噴嘴是非平口設計，內管凸出於外管 1 mm 。

- (1) 以 1.1 kg/cm^2 壓力，推送 Eudragit E 溶液注入噴嘴中，先擠壓出 Eudragit E 溶液 600 mg，形成球狀於外管，同時快速風乾。
- (2) 以蠕動泵浦每分鐘 10 轉輸送速度，灌注欲包封之試樣水溶液 500 μl 。
- (3) 以熱刀切割膠囊，落入固化液（92 %的水，3 %的食鹽，5 %的蔗糖）中，十分鐘後取出，乾燥成形。

（四）無縫膠囊之品管

1. 紫草無縫膠囊重量差異試驗

取 30 顆紫草無縫膠囊，隨機挑選取 20 顆，分別秤其重量，並計算其平均值。以每一膠囊之重量與平均重量之差異計之，依 USP XX II 中規定⁽⁴⁷⁾，重量百分率應在 85 % 及 115 % 之間。

2. 紫草無縫膠囊色素含量差異試驗

取 30 顆紫草無縫膠囊，隨機挑選取 10 顆，進行其中紫草素含量之測試。將膠囊壓破，溶於 1 ml CH_2Cl_2 中，以紫外光可見光光譜儀，於波長 512 nm 下檢測其吸光值。並代入迴歸方程式，計算膠囊所包封之紫草素萃取液的體積。評估無縫膠囊中包封物之含量均一性。

參、結果 與 討論

(一) 材料之製備

1. 雙面刺與白花丁豎朽之回收率

雙面刺與白花丁豎朽的回收率分別是 2.69 % 及 8.08 %。

2. 明膠水溶液之製備

在加熱溶化的過程中，容易產生大量的氣泡，混雜在明膠水溶液中。於室溫下冷卻後，氣泡會逐一地漂浮在液面上。於本研究中，明膠水溶液不需要真空抽氣裝置，就能輕易去除氣泡。

(二) 分析方法

1. 紫草素類之分光光譜分析

紫草為三種紫草科植物⁽⁴⁸⁾：(軟紫草 *Arnebia euchroma* (Royle) Johnst.[*Lithospermum euchroma* Royle] (紫草 *Lithospermum euchroma* Sieb. Rt Zucc.[*L. officinale* L. subsp. *Erythrorhizon*(Zieb. Et Zucc.) Hand.-Mazz.] (黃花紫草 *Arnebia guttata* Bunge[*A. thomsonii* C. B. Clarke] 之根。始載於『本經』⁽⁴⁹⁾，列為中品，味苦寒。主心腹邪氣，五疸，補中益氣，利九竅，通水道。一名紫丹，一名紫天。涼血、活血、清熱、解毒、燒傷、濕疹、丹毒、癰瘍....等。

紫草之有效成分為萘醌類色素，目前已知為紫草素 (shikonin)、去氧紫草素 (deoxyshikonin)、乙醯紫草素

(acetylshikonin) ...等。

已有文獻⁽⁵⁰⁻⁵³⁾記載，利用高效液相層析法 (HPLC) 及薄層層析分析法，來測量紫草之紫草素含量。

利用紫外光可見光分光法來檢測其色素含量，作為製劑品質管制的參考指標。

(1) 紫外光-可見光吸收光譜分析

將紫草素標準品以二氯甲烷為溶劑，配製成 0.1 mg/ml 之標準品溶液，測定其紫外光-可見光吸收光譜，如圖 12 所示，於可見光區之最大吸收波長為 515 nm。

(2) 分析方法及確效

a. 標準曲線及範圍的建立

i 紫草素 (Shikonin) 標準品之標準曲線建立

將紫草素 0.0125、0.025、0.05、0.075 和 0.1 mg/ml 五個不同之濃度之標準曲線建立。如圖 13 所示，其迴歸方程式為 $Y=5.5691X+0.0266$ ，判定係數大於 0.999，顯示線性關係良好。

ii 紫草萃取液之標準曲線建立

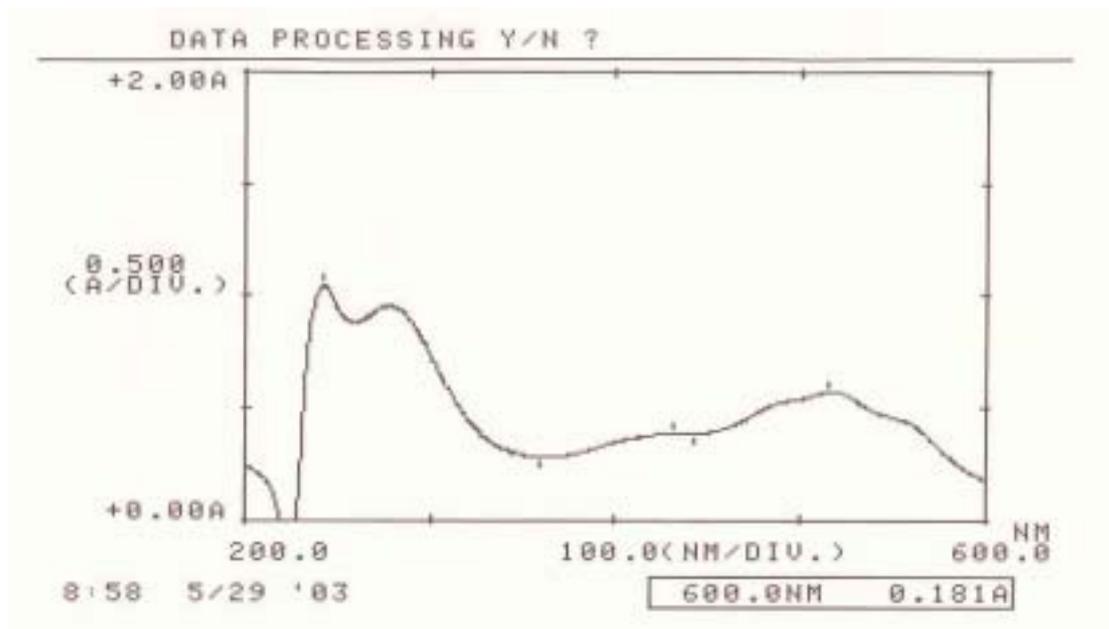
將紫草萃取液，二氯甲烷為溶劑，稀釋成五個不同的濃度 (12.5、25、50、75 和 100 $\mu\text{l/ml}$)，進行標準曲線建立。以 512 nm

為檢測波長，檢測其吸光值，如圖 14 所示，其迴歸方程式為 $Y=0.0145X+0.0753$ ，判定係數大於 0.999，顯示線性關係良好。可作為評估膠囊之含量均一性。

b. 同日及異日精密度之變異性測定

於同日，各製備高、中、低三種濃度（20、60 和 100 $\mu\text{l/ml}$ ）之樣品，依已確立之分析方法，進行同日內精密度之測定。將高、中、低之樣品，分別於早、中、晚各測定三次，以考驗本分析法之同日變異性。結果如表 2 所示，變異係數分別是 1.10、0.82 和 1.68 %。

於不同日，分別製備高、中、低三種濃度（20、60 和 100 $\mu\text{l/ml}$ ）之樣品，依已確立之分析方法，進行異日間精密度之測定。將高、中、低之樣品，分別於不同日期之早、中、晚各測定三次，以考驗本分析法之異日變異性。結果如表 3 所示，變異係數分別是 1.13、1.63 和 1.23 %。



*** PEAK-PICK ***

-- PEAK --		-- VALLEY --	
λ	ABS	λ	ABS
515.5	0.576	443.0	0.386
432.0	0.392	359.5	0.281
241.5	1.050	224.5	-0.260

圖 12 紫草素之紫外光-可見光光譜圖

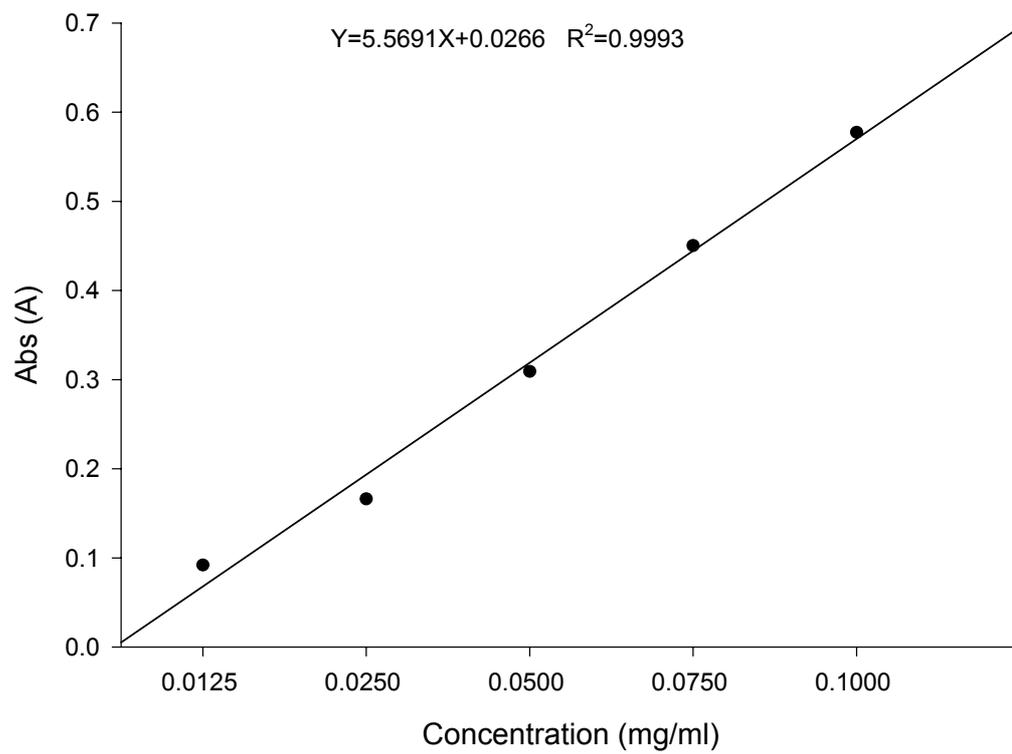


圖 13 紫草素之紫外光可見光光譜分析之標準曲線

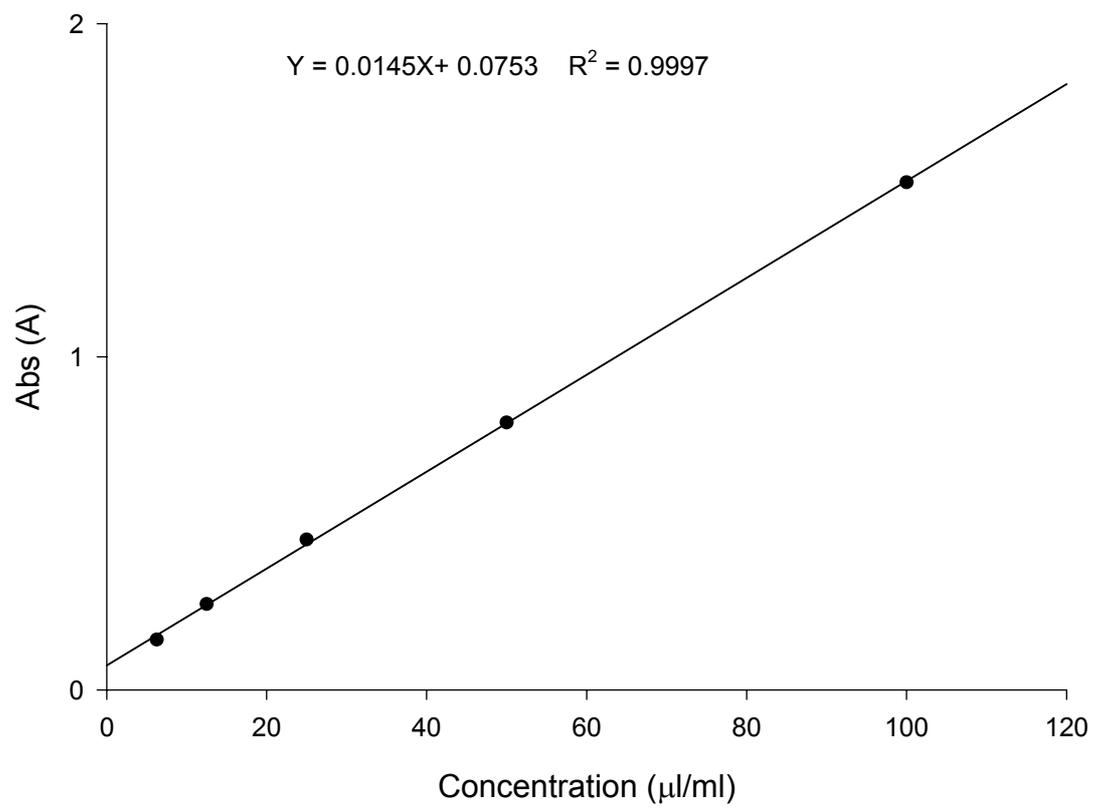


圖 14 紫草萃取液之紫外光可見光光譜分析之標準曲線

表 1 紫草素紫外光可見光分析法之同日精密度

Conc. ($\mu\text{l/ml}$)	20 $\mu\text{l/ml}$	60 $\mu\text{l/ml}$	100 $\mu\text{l/ml}$
1	0.3079	0.8539	1.3500
2	0.3125	0.8531	1.3512
3	0.3196	0.8453	1.3547
4	0.3114	0.8461	1.3644
5	0.3121	0.8400	1.3669
6	0.3121	0.8453	1.3070
7	0.3123	0.8582	1.3822
8	0.3116	0.8585	1.3757
9	0.3076	0.8585	1.3784
Mean	0.3119	0.8510	1.3589
S.D.	0.0034	0.0070	0.0228
C.V.(%)	1.1032	0.8175	1.6759

表 2 紫草素紫外光可見光分析法異日精密度

Conc. ($\mu\text{l/ml}$)	20 $\mu\text{l/ml}$	60 $\mu\text{l/ml}$	100 $\mu\text{l/ml}$
Day 1	0.3079	0.8539	1.3500
	0.3125	0.8531	1.3512
	0.3196	0.8453	1.3547
	0.3114	0.8461	1.3644
	0.3121	0.8400	1.3669
	0.3121	0.8453	1.3070
	0.3123	0.8582	1.3822
	0.3116	0.8585	1.3757
	0.3076	0.8585	1.3784
Day 2	0.3180	0.8632	1.3500
	0.3164	0.8646	1.3512
	0.3164	0.8682	1.3547
	0.3186	0.8708	1.3644
	0.3186	0.8751	1.3669
	0.3201	0.8816	1.3707
	0.3164	0.8806	1.3822
	0.3170	0.8855	1.3757
	0.3179	0.8871	1.3784
Day3	0.3174	0.8724	1.3536
	0.3152	0.8732	1.3536
	0.3165	0.8772	1.3596
	0.3181	0.8776	1.3633
	0.3187	0.8878	1.3644
	0.3185	0.8732	1.3719
	0.3181	0.8806	1.3644
	0.3186	0.8823	1.3966
	0.3195	0.8790	1.3846
Mean	0.3158	0.8681	1.3643
S.D.	0.0036	0.0142	0.0168
C.V.(%)	1.1259	1.6331	1.2314

2. 中藥化學指紋圖譜及雷達圖之建立

(1) 白花丁豎朽化學指紋圖譜⁽⁵⁴⁾

《基原》

為菊科植物白花丁豎朽 *Elephantopus mollis* H.B.K. 根部或帶根全草。

《別名》

白花燈（丁）豎朽，大本丁豎朽，地塹頭，地膽頭（台灣），白花地膽草，牛舌草。

《化學成分》

毛蓮菜素（elephantopin）

柔毛蓮菜素（molephantin）

C₁₉-甲基毛蓮菜素（molephantinin）毛蓮菜靈（phantomolin）

三十二醇（dotriacontanol）

表無羈帖醇（epifriedelinol）

乙酸蛇麻脂醇酯（lupeol acetate）

蛇麻脂醇（lupeol）

《功效》

根或全草有清熱，解毒，利尿，消腫，涼血之效。

《主治》

治感冒，咳嗽，急性扁桃腺炎，咽喉炎，肝病，腎炎，腳氣水腫，疔瘡癰腫。

- a. 圖 15~19 為白花丁豎朽之高效液相層析圖，以 PDA 作為檢測器，波長分別為 210、254、280、300 及 500 nm，以波長 300 nm 顯示之層析圖最佳。
- b. 圖 20~22 為白花丁豎朽異日分析之結果，得知此白花丁豎朽層析條件能有好的分離效果及層析之再現性很高。
- c. 圖 23~24 為白花丁豎朽之全株與葉部之指紋層析圖譜。
- d. 由表 4~6 的同日及異日間的方法確效，其各指紋層析峰之面積在此分析條件下，不論在同日或異日確效試驗中，發現層析峰有 12 根之變異係數均在 8% 以內。

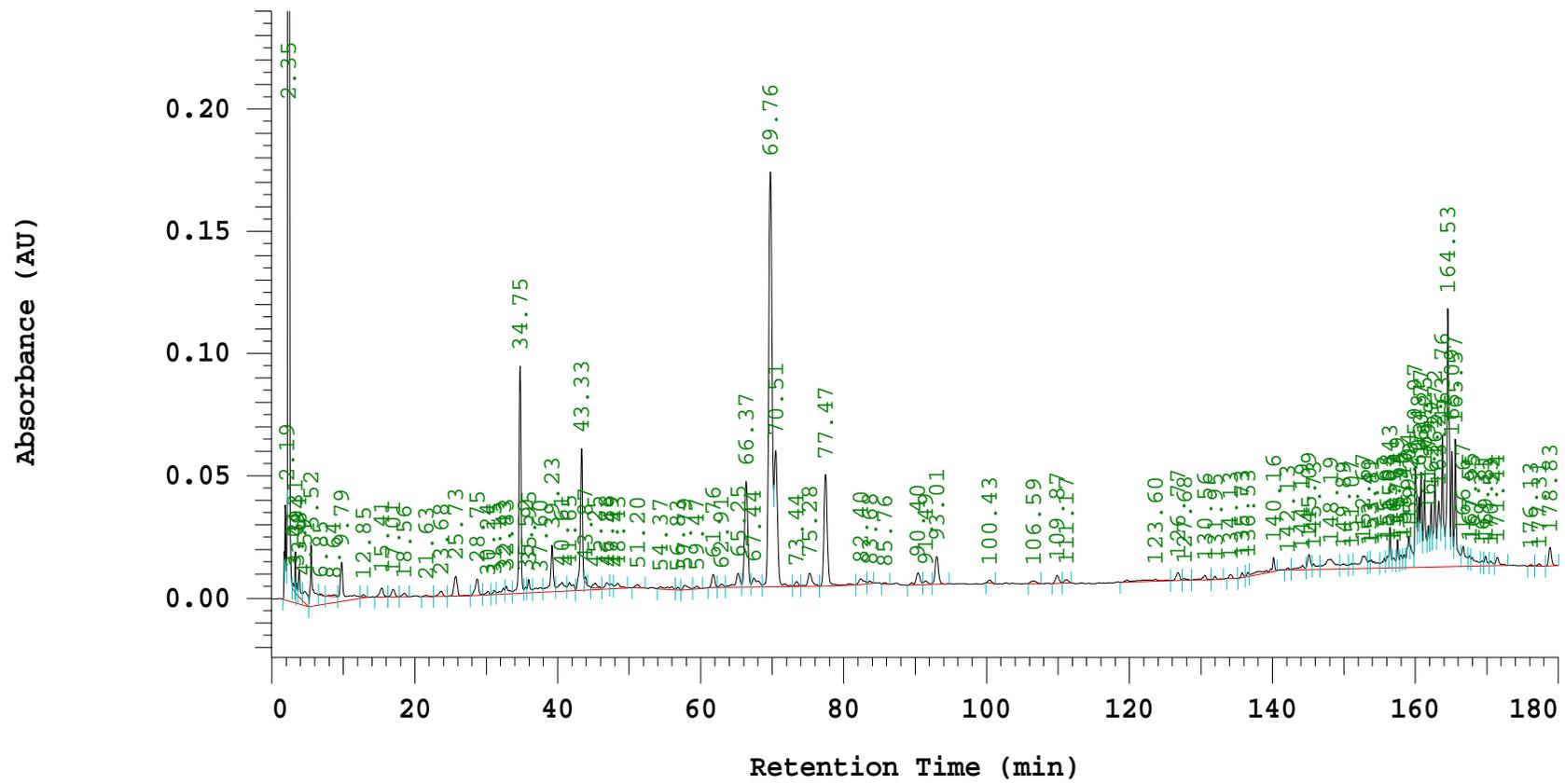


圖 15 白花丁豎朽 HPLC 之 PDA 層析圖 (波長 210 nm)

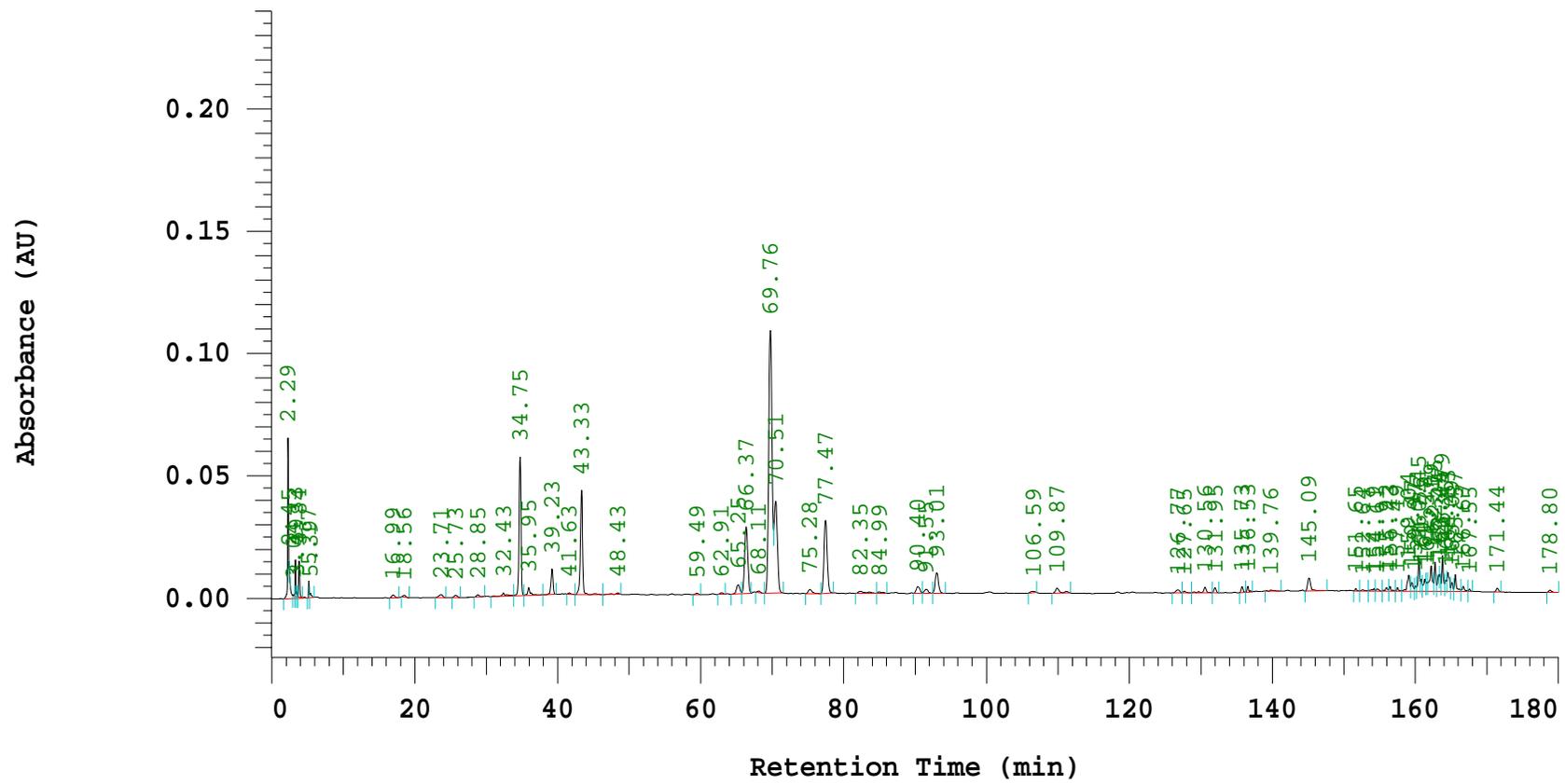


圖 16 白花丁豎朽 HPLC 之 PDA 層析圖 (波長 254 nm)

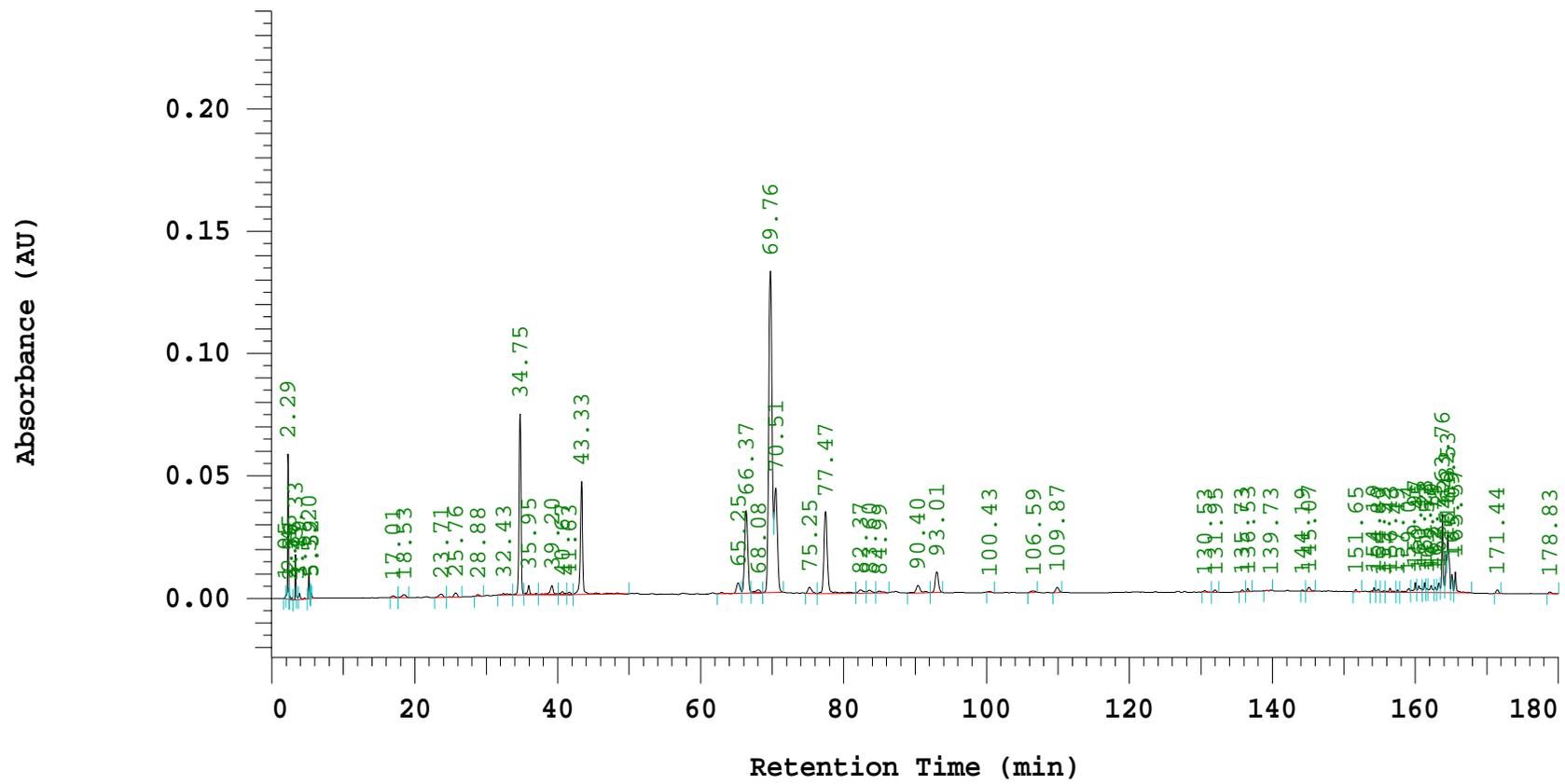


圖 17 白花丁豎朽 HPLC 之 PDA 層析圖 (波長 280 nm)

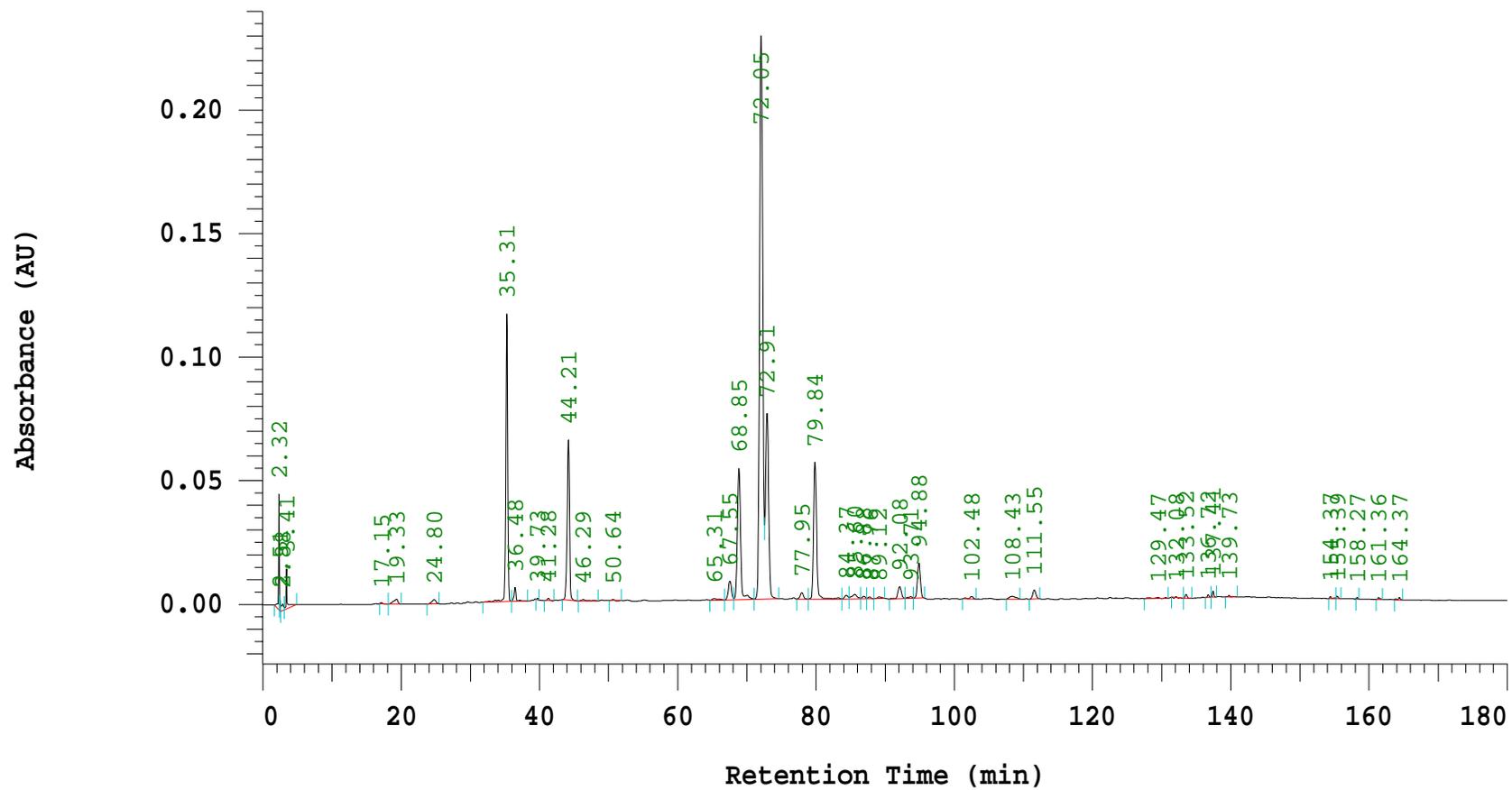


圖 18 白花丁豎朽 HPLC 之 PDA 層析圖 (波長 300 nm)

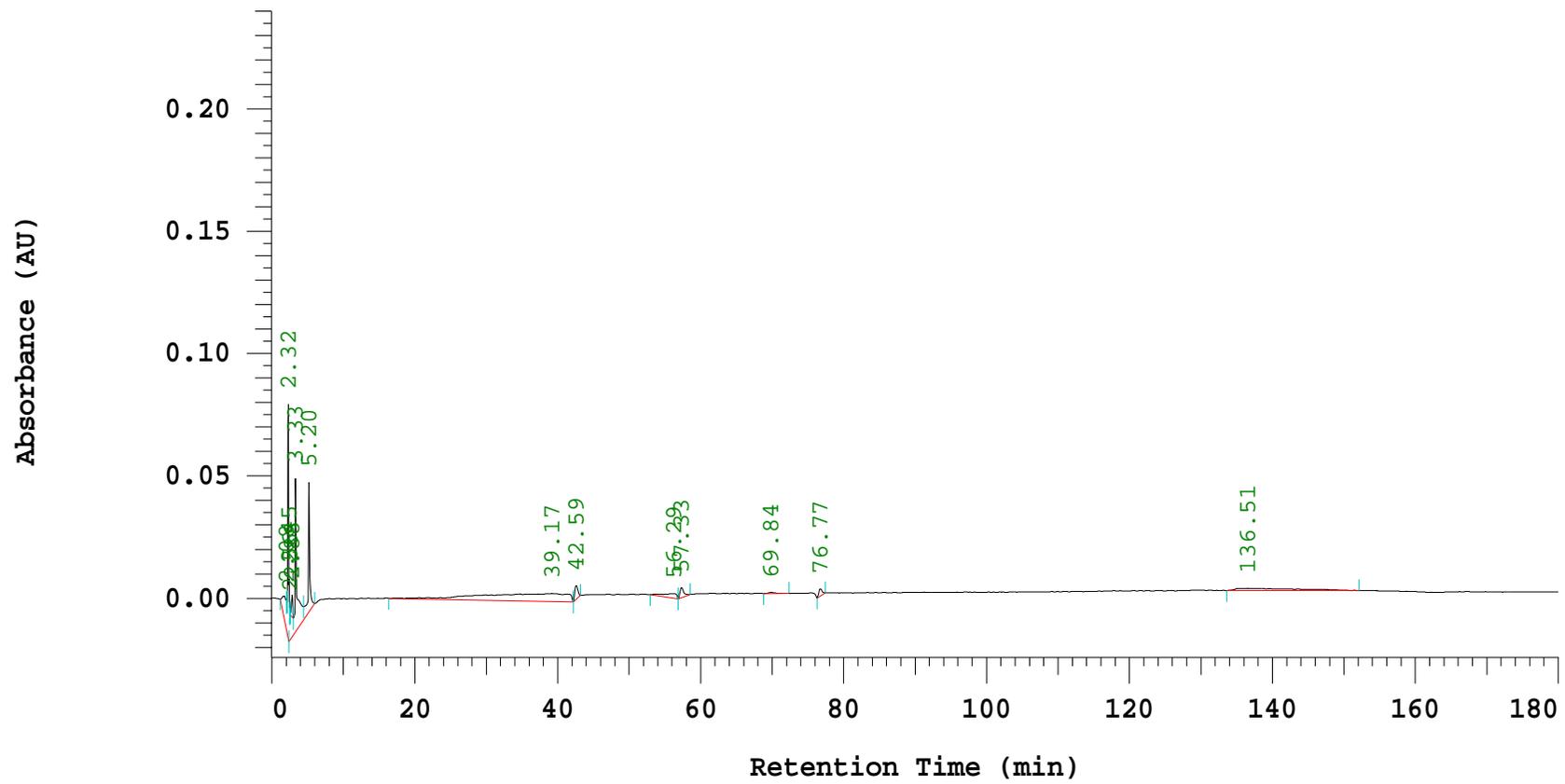


圖 19 白花丁豎朽 HPLC 之 PDA 層析圖 (波長 500 nm)

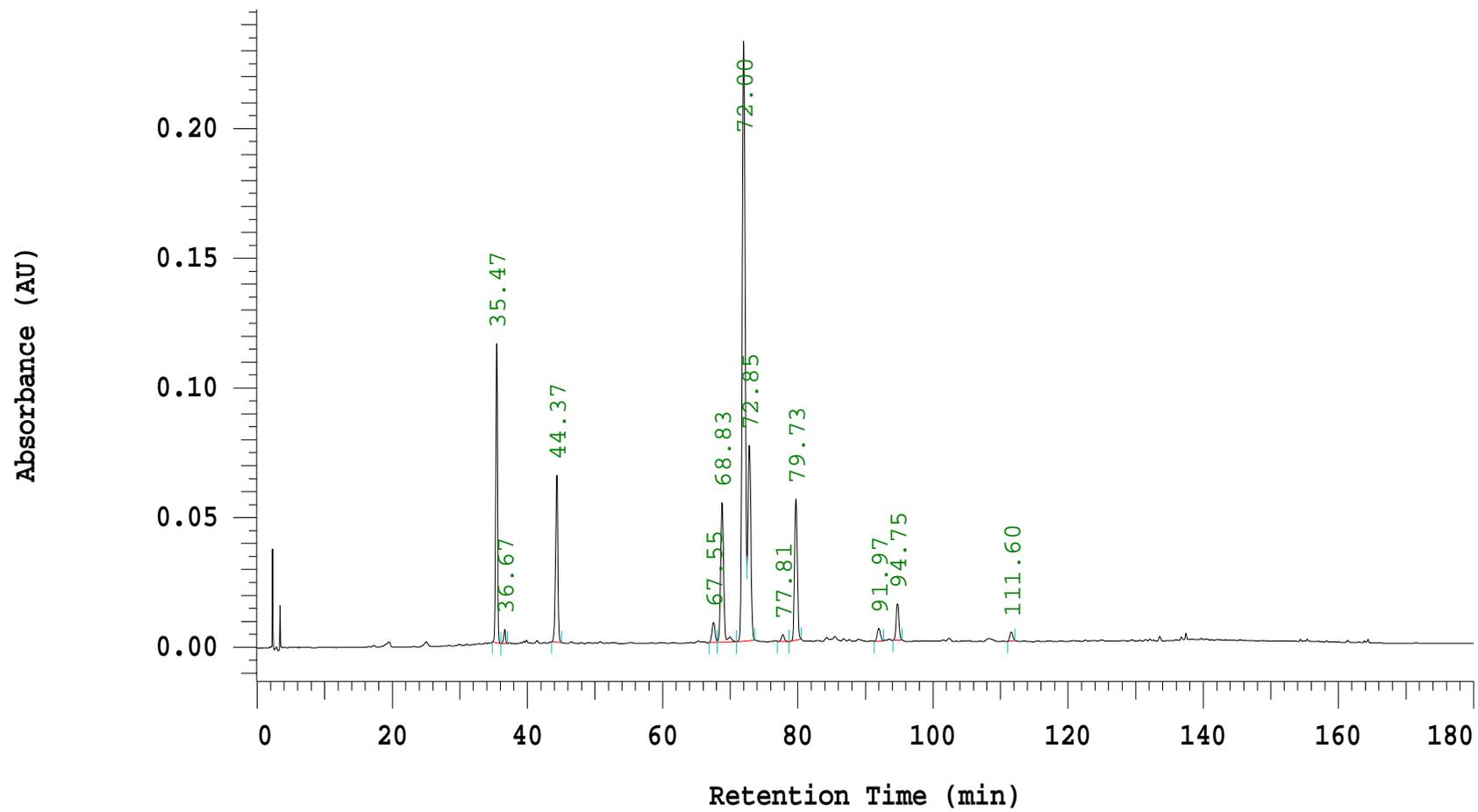


圖 20 白花丁豎朽 HPLC 層析圖 I (C.V. <8%)

表 3 白花丁豎朽藥材於高效液相層析圖譜(HPLC)中各指峰面積之再現性 I (C.V. <8 %)

NO.	R.T.	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D.	C.V. (%)
1	35.47	972246	982696	983412	1003726	961272	990338	982281.7	14617.35	1.49
2	36.67	46349	46982	48128	47785	46195	50029	47578	1423.453	2.99
3	44.37	699751	716878	692873	684763	683798	702964	696837.8	12483.46	1.79
4	67.55	114077	114031	115420	113903	108158	116550	113689.8	2901.274	2.55
5	68.83	801839	803599	817426	811262	734059	817753	797656.3	31866.16	3.99
6	72	3399103	3379866	3411723	3371709	3381995	3349435	3382305	21662.63	0.64
7	72.85	1102639	1116526	1126312	1124720	1104217	1112058	1114412	10004.17	0.90
8	77.81	40523	40716	33946	34705	40263	38053	38034.33	3038.125	7.99
9	79.73	739130	759013	792512	800522	741507	802894	772596.3	29548.18	3.82
10	91.97	77110	78227	83631	76621	76011	77912	78252	2758.125	3.52
11	94.75	191618	191674	191333	187921	190262	190224	190505.3	1421.688	0.75
12	111.6	49064	48086	53257	49578	48971	50745	49950.17	1839.815	3.68

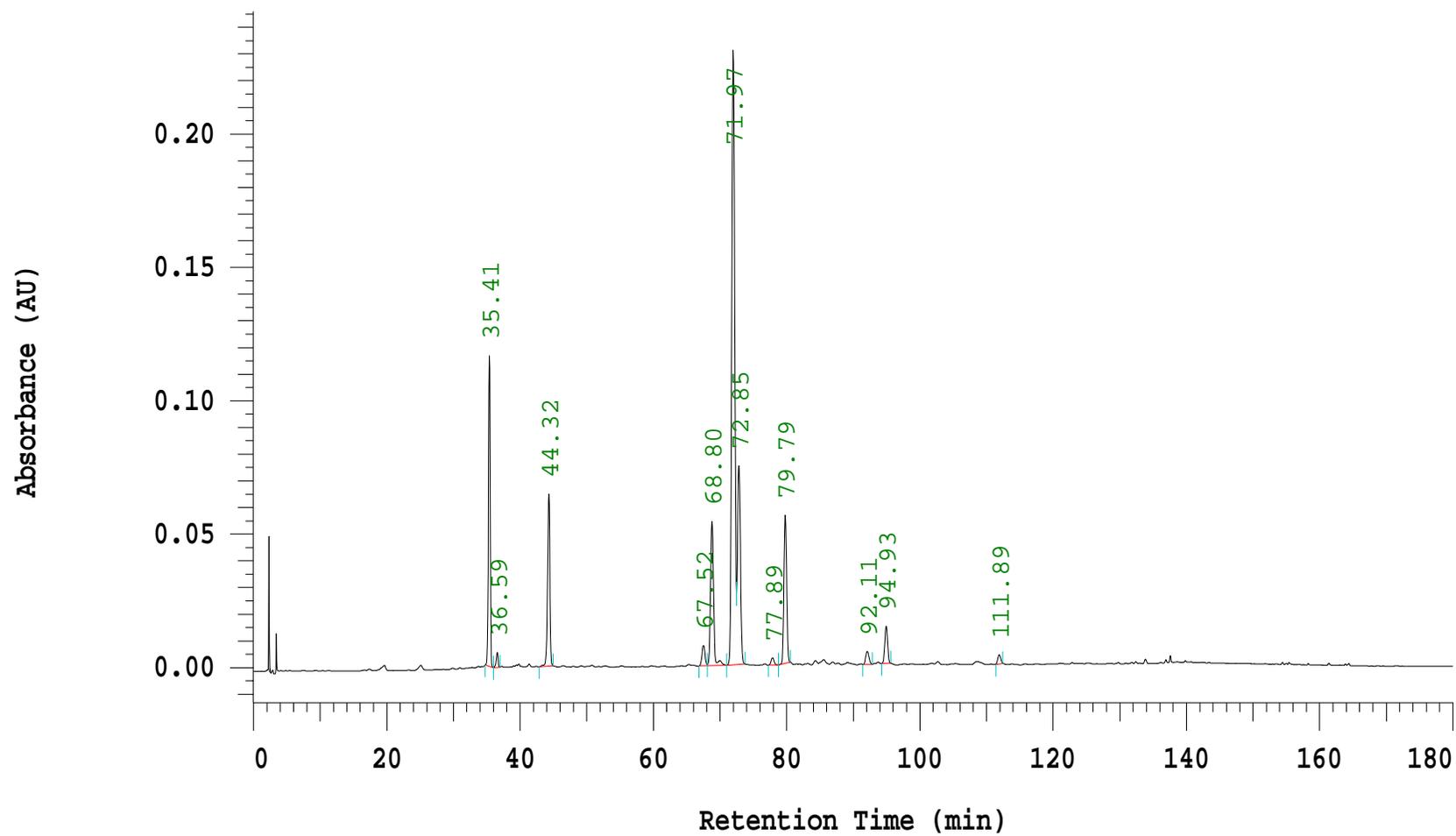


圖 21 白花丁豎朽 HPLC 層析圖再現性 II (C.V. <8 %)

表 4 白花丁豎朽藥材於高效液相層析圖譜(HPLC)中各指峰面積之再現性 II (C.V. <8 %)

NO.	R.T.	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D.	C.V. (%)
1	35.41	972083	987948	995152	974533	1001114	1004297	989187.8	13527.51	1.37
2	36.59	46982	48759	49524	46864	48048	48350	48087.83	1029.951	2.14
3	44.32	714526	696678	714878	700497	711431	697314	705887.3	8643.616	1.22
4	67.52	115072	114621	117983	113764	115385	117080	115650.8	1581.64	1.37
5	68.8	808346	811345	828133	804530	818004	824007	815727.5	9238.029	1.13
6	71.97	3395366	3311121	3359314	3404024	3423930	3427467	3386870	44464.02	1.31
7	72.85	1119921	1101884	1113331	1097320	1133449	1132005	1116318	15038.09	1.35
8	77.89	39092	37111	39974	36917	38648	31658	37233.33	2972.089	7.98
9	79.79	754669	801631	825150	741805	771117	809706	784013	33080.72	4.22
10	92.11	78799	76451	77514	75818	77933	89254	79294.83	4992.646	6.30
11	94.93	191541	189488	197001	190968	193845	191582	192404.2	2653.092	1.38
12	111.89	48822	49165	47791	49170	51015	53942	49984.17	2200.98	4.40

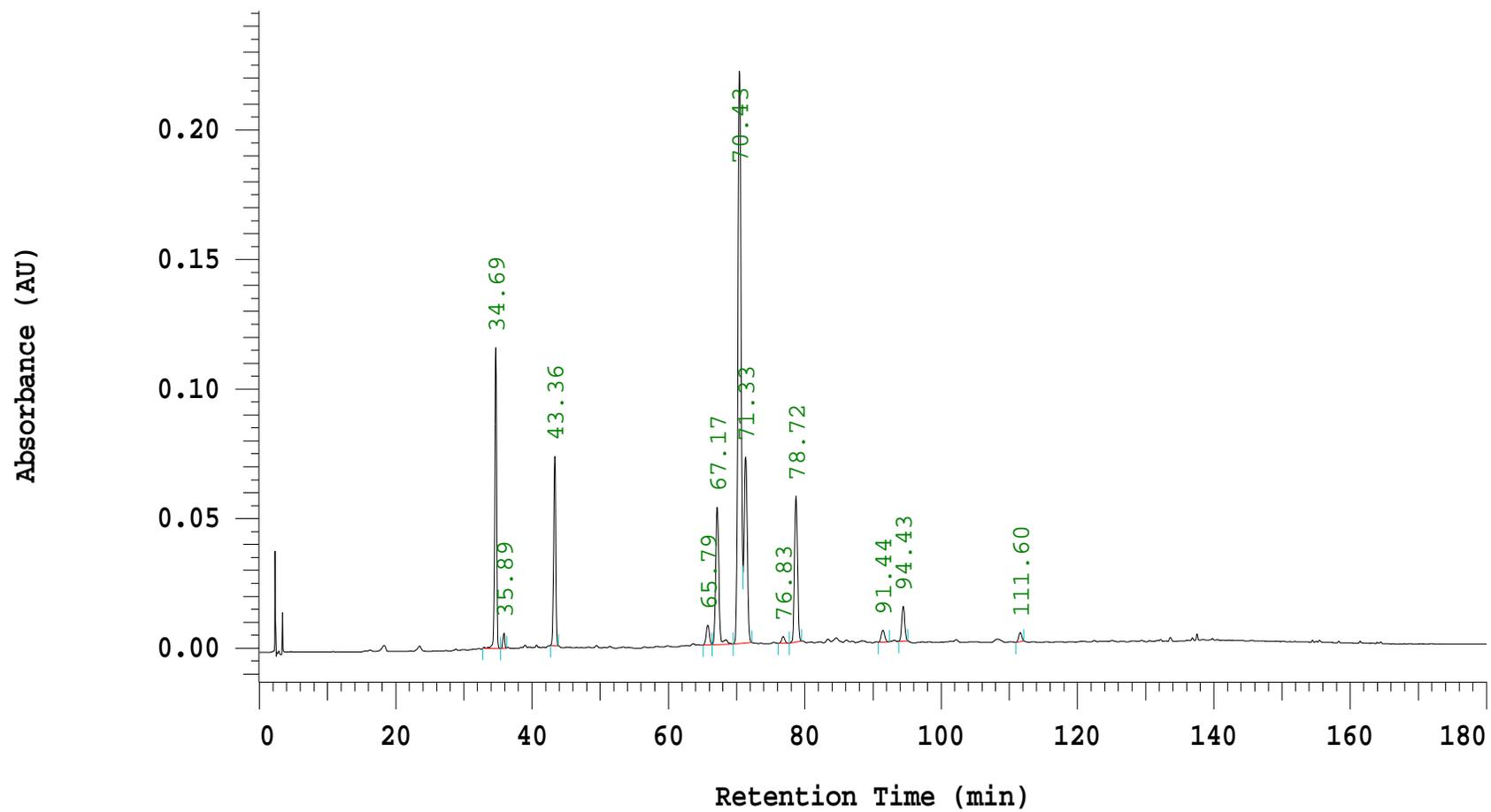


圖 22 白花丁豎朽 HPLC 層析圖再現性 III (C.V. <8 %)

表 5 白花丁豎朽藥材於高效液相層析圖中各層析峰面積之再現性 III (C.V. <8 %)

NO.	R.T.	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D.	C.V. (%)
1	34.69	1023295	979458	991206	988378	978074	995004	992569.2	16440.45	1.66
2	35.89	49018	47068	46496	48039	42932	49490	47173.83	2365.498	5.01
3	43.36	701970	702927	718294	690601	693547	704513	701975.3	9737.11	1.39
4	65.79	117812	114377	115213	113846	114360	116416	115337.3	1510.262	1.31
5	67.17	833890	812656	810400	808151	813424	821127	816608	9538.398	1.17
6	70.43	3433310	3400702	3382361	3376068	3382267	3349196	3387317	28015.46	0.83
7	71.33	1139251	1130591	1132566	1119370	1114669	1134266	1128452	9427.355	0.84
8	76.83	38787	41461	42401	40093	33988	38279	39168.17	2977.705	7.60
9	78.72	821735	746947	760082	770450	783663	796841	779953	26904.51	3.45
10	91.44	76785	77437	75650	77648	83799	76451	77961.67	2948.172	3.78
11	94.43	193047	191967	194512	188032	187739	191375	191112	2719.116	1.42
12	111.6	50146	49107	48429	51275	52004	48936	49982.83	1418.363	2.84

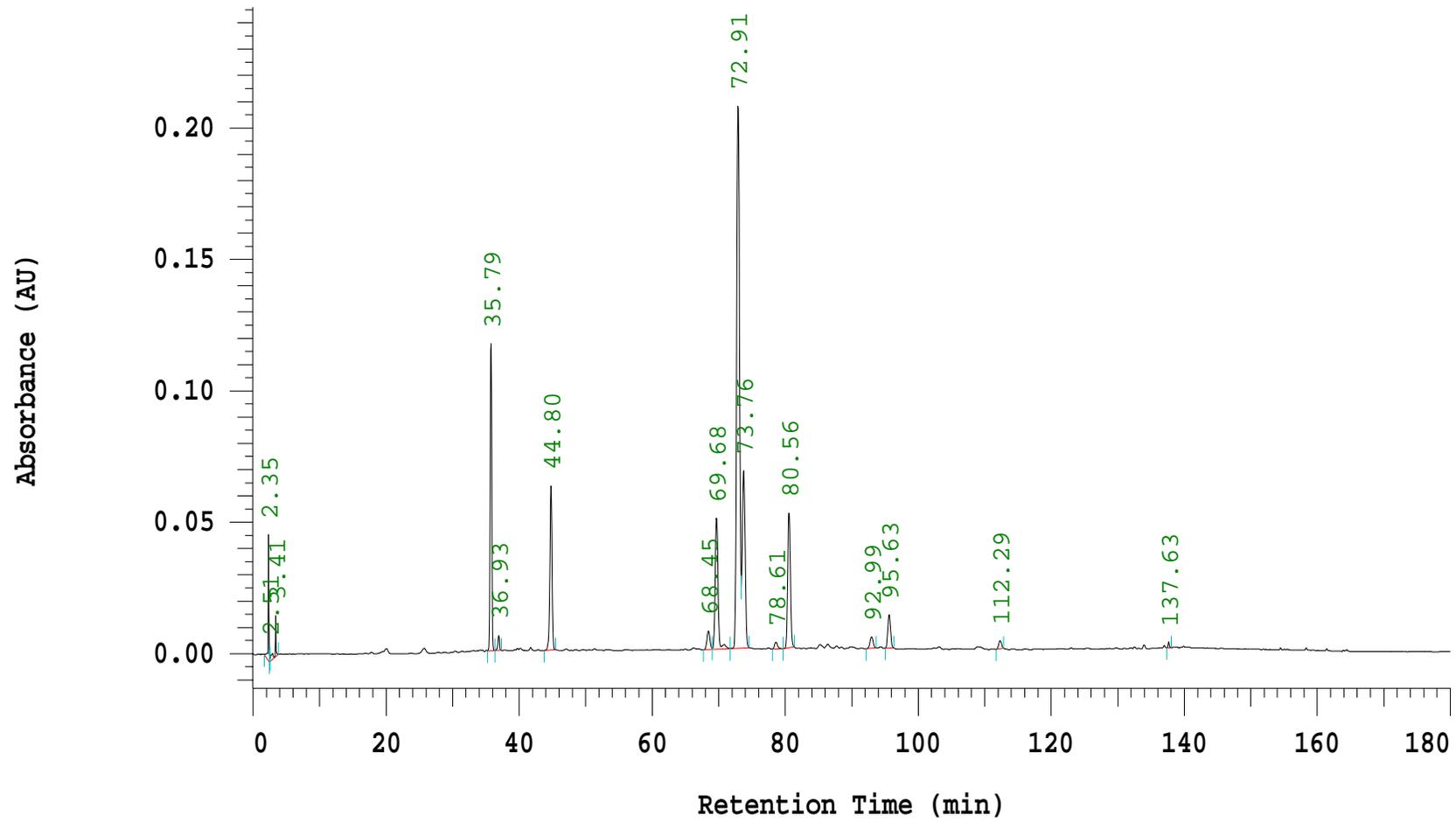


圖 23 白花丁豎朽 EM001 全株 HPLC 層析圖

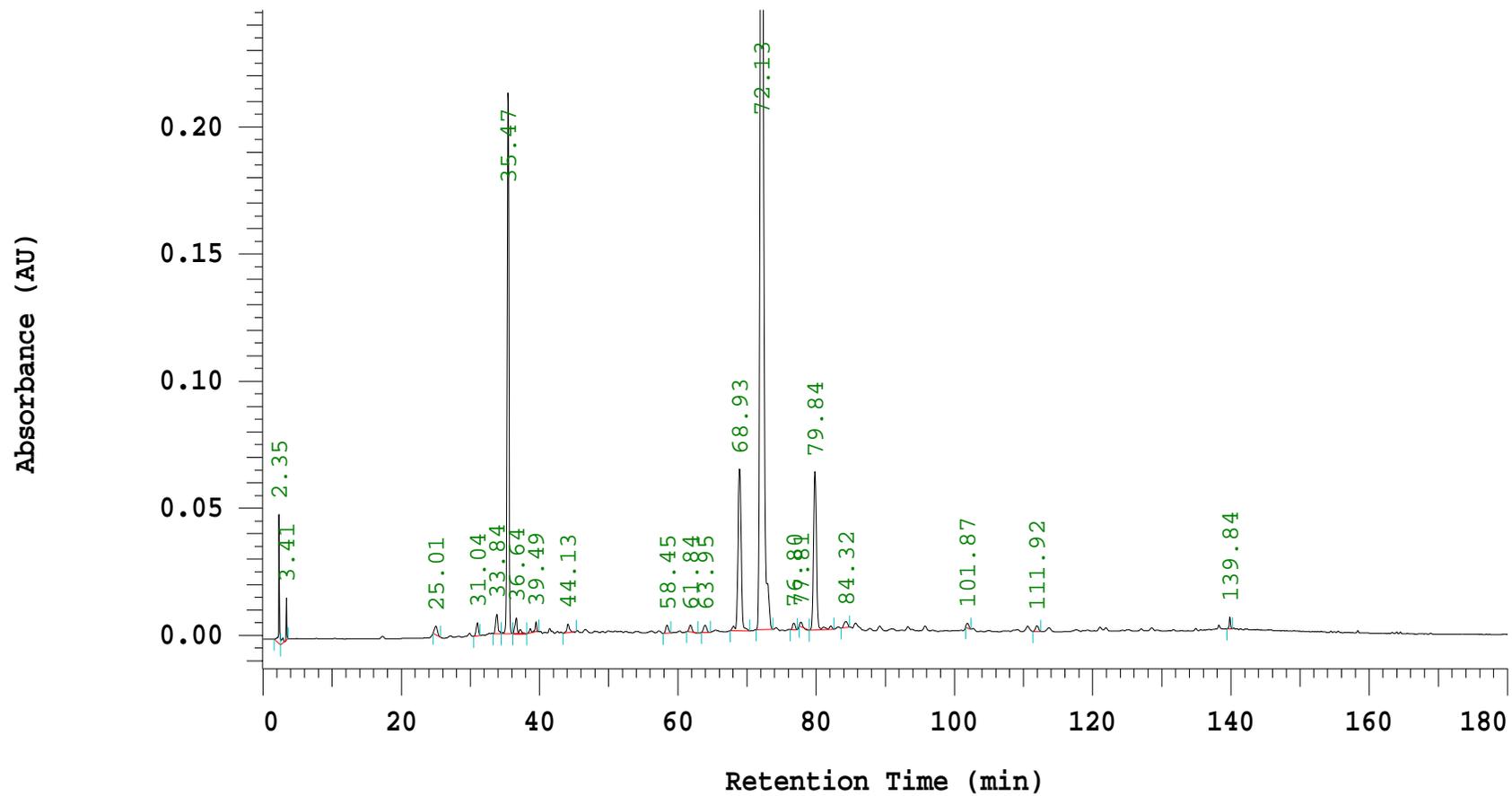


圖 24 白花丁豎朽 EM001 葉 HPLC 層析圖

(2) 雙面刺化學指紋圖譜⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾

《基原》

為芸香科植物雙面刺 *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC.的根部或枝葉。

《別名》

『本經』：蔓椒、豕椒，『別錄』：豨椒、狗椒，『圖經』：金椒、崖椒，『求原』：入地金牛，『採藥錄』：兩面針，『陸川本草』：入山虎，雙面刺，鳥踏刺，鳥不宿，白馬屎，胡月根（台灣），光葉花椒。

《化學成分》

6-甲氧基-5,6-二氫白屈菜紅鹼（6-methoxydihydrochelerythrine）

雙面刺鹼（nitidine）

氧化雙面刺鹼（oxynitidine）

氯化雙面刺鹼（nitidinechloride）二氫雙面刺鹼（dihydroneitidine）

α -別隱品鹼（ α -allocryptopine）茵芋鹼（shimmianine）

香葉木（diosmin）

牡荊素（vitexin）

內檸檬烯（limonene）

糖醛（glycuronic acid）

《民間宣稱之功效及治療》

根與粗莖有通經絡，祛風除濕，散瘀消腫，活血解毒，麻醉止痛，

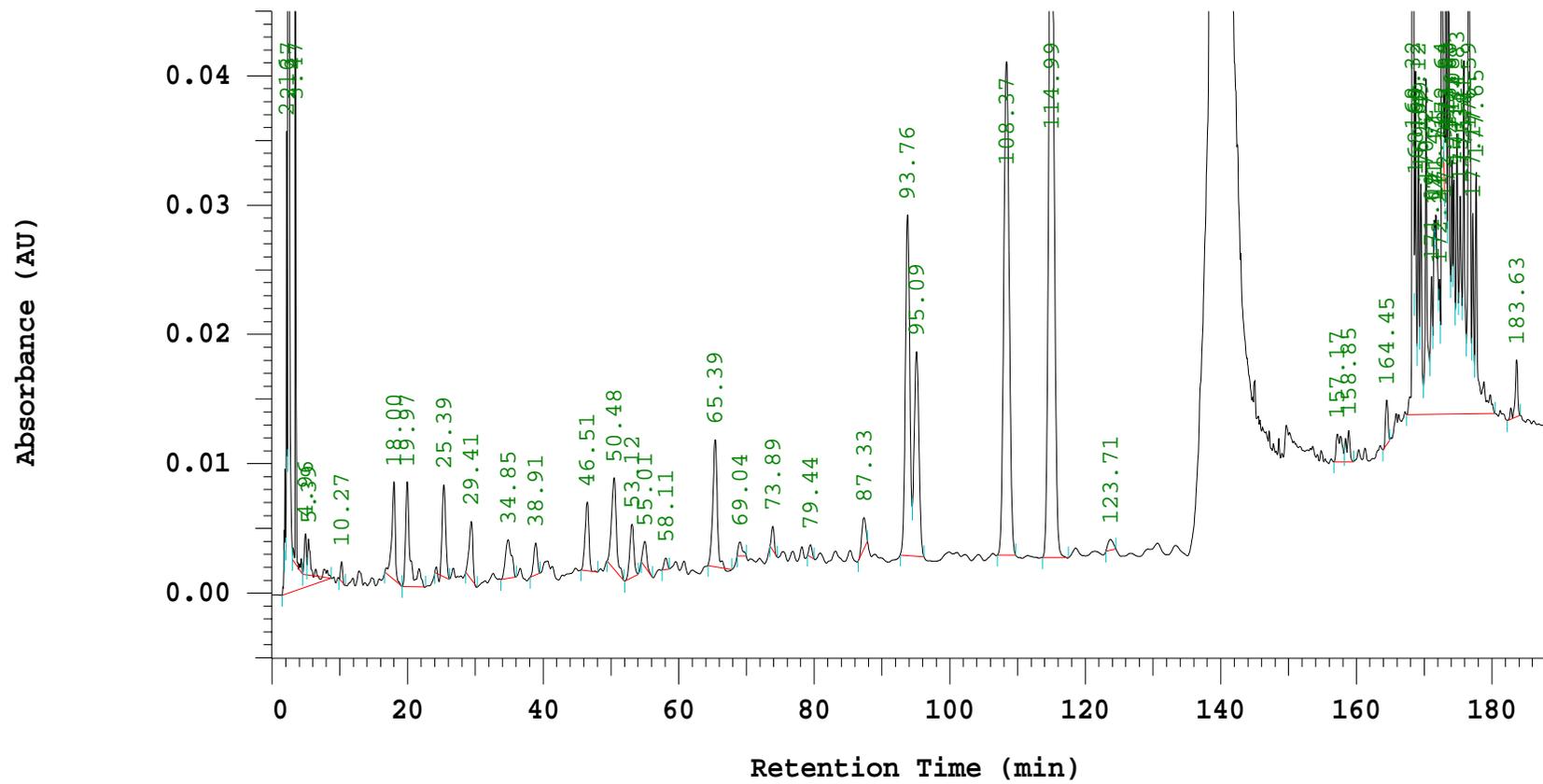
抗腫瘤之效。治風濕骨痛，肌肉麻痛，腰腳勞損，跌打瘀痛，骨折疼痛，感冒咳嗽，頭痛，牙痛，腮種，喉痛，扁桃腺炎，腹痛，盲腸炎，梅毒，腫瘤，毒蛇咬傷，燙火燒。

- a. 圖 26~30 為雙面刺之高效液相層析圖，以 PDA 作為檢測器，波長分別為 210、254、280、300 及 500 nm，波長 300 nm 顯示之層析圖最佳。
- b. 圖 31~33 為雙面刺，異日分析之結果，得知此雙面刺之層析條件能有好的分離效果及層析之再現性很高。
- c. 圖 34 至 46 為雙面刺不同批次及不同藥用部位之層析圖，由層析圖可知，不同部位之化學成分有相當大的差異。以全株與葉部的化學成分為最多，而莖部與根部的化學成分為最少。
- d. 由表 7~9 之同日及異日間的分析方法確效報告，得知其各指紋層析峰之面積在此分析條件下，不論在同日或異日確效實驗中，發現層析峰有 11 根之變異係數均在 8 % 以內。

(3) 雙面刺之雷達圖譜

- a. 表 10 為雙面刺的葉五批於高效液相層析圖中各層析峰之面積，批號為 ZN001、ZN002、ZN003、ZN004、ZN005。

- b. 圖 48 為雙面刺各批層析指紋雷達圖。
- c. 利用 HPLC UV 檢測藥材，所得之指紋圖譜雷達圖，都具有相似的組成型態可能。因不同採收時間或地點，導致藥材化學成分有所變化，所以指紋圖譜之指標層析峰消長互見，但其層析峰組成型態不變。而雷達圖亦具有相同的消長趨勢與組成型態。因此可以作為基原鑑定之參考工具。



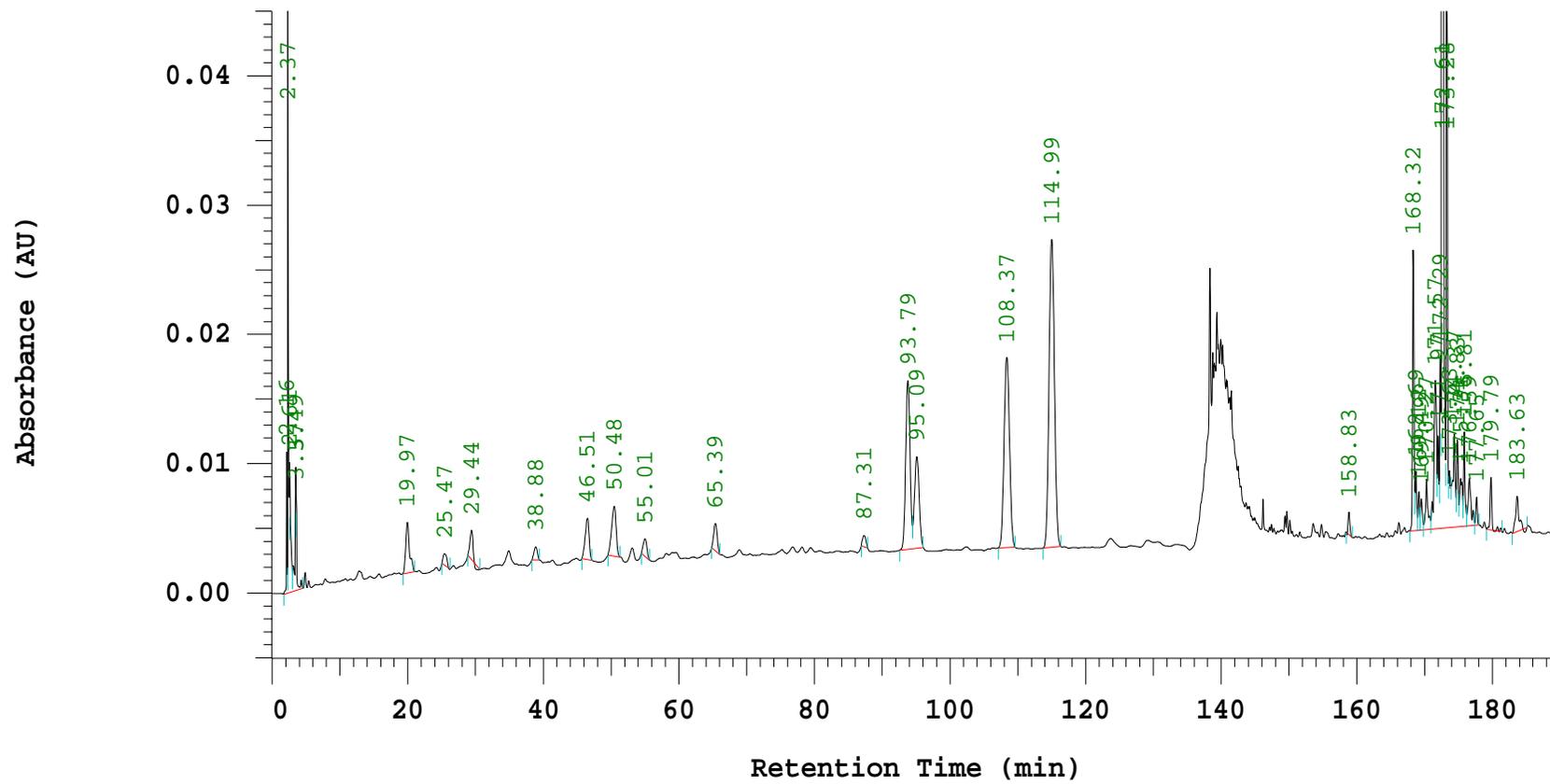


圖 26 雙面刺 HPLC 之 PDA 層析圖 (波長 254 nm)

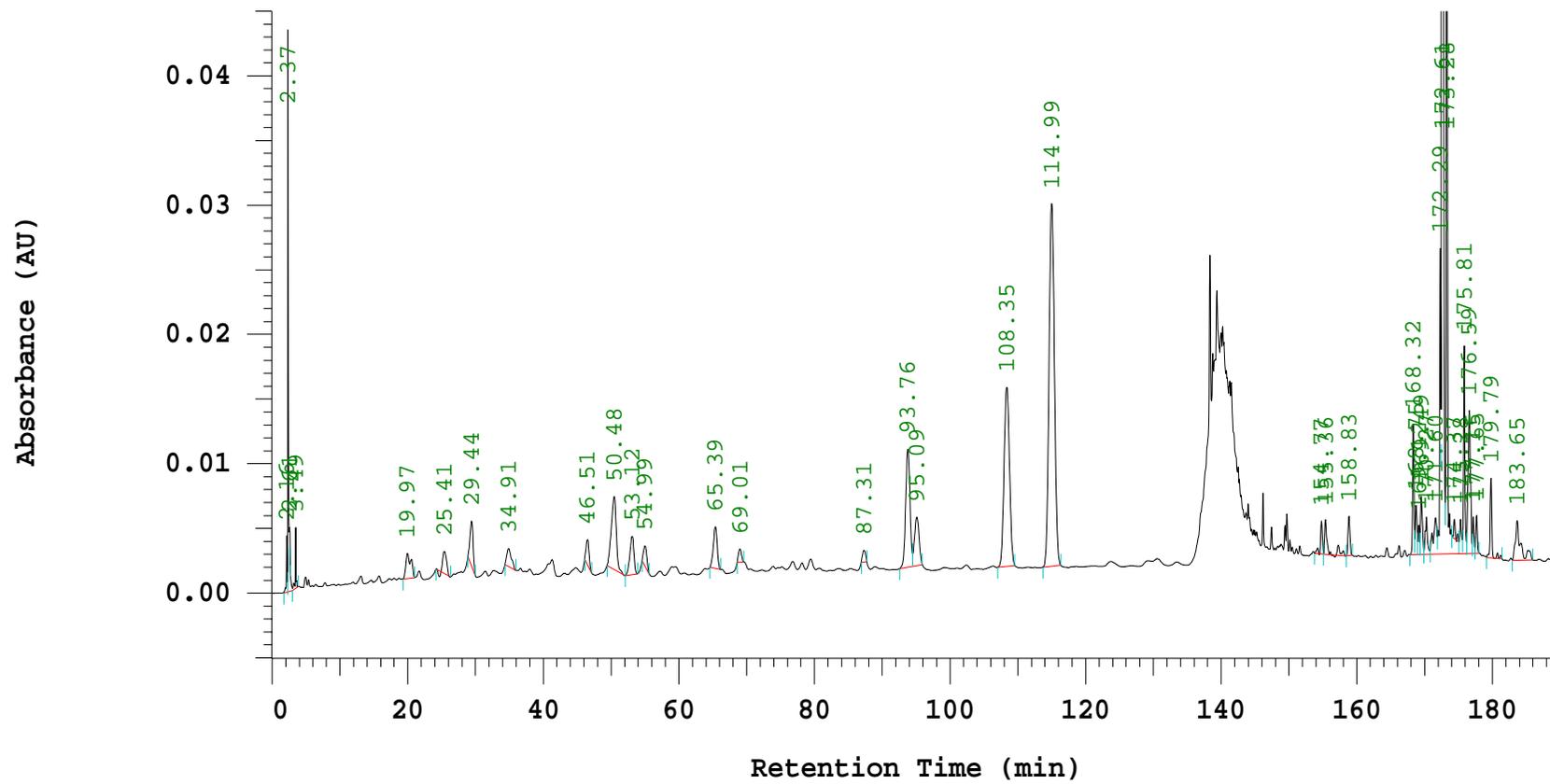


圖 27 雙面刺 HPLC 之 PDA 層析圖 (波長 280 nm)

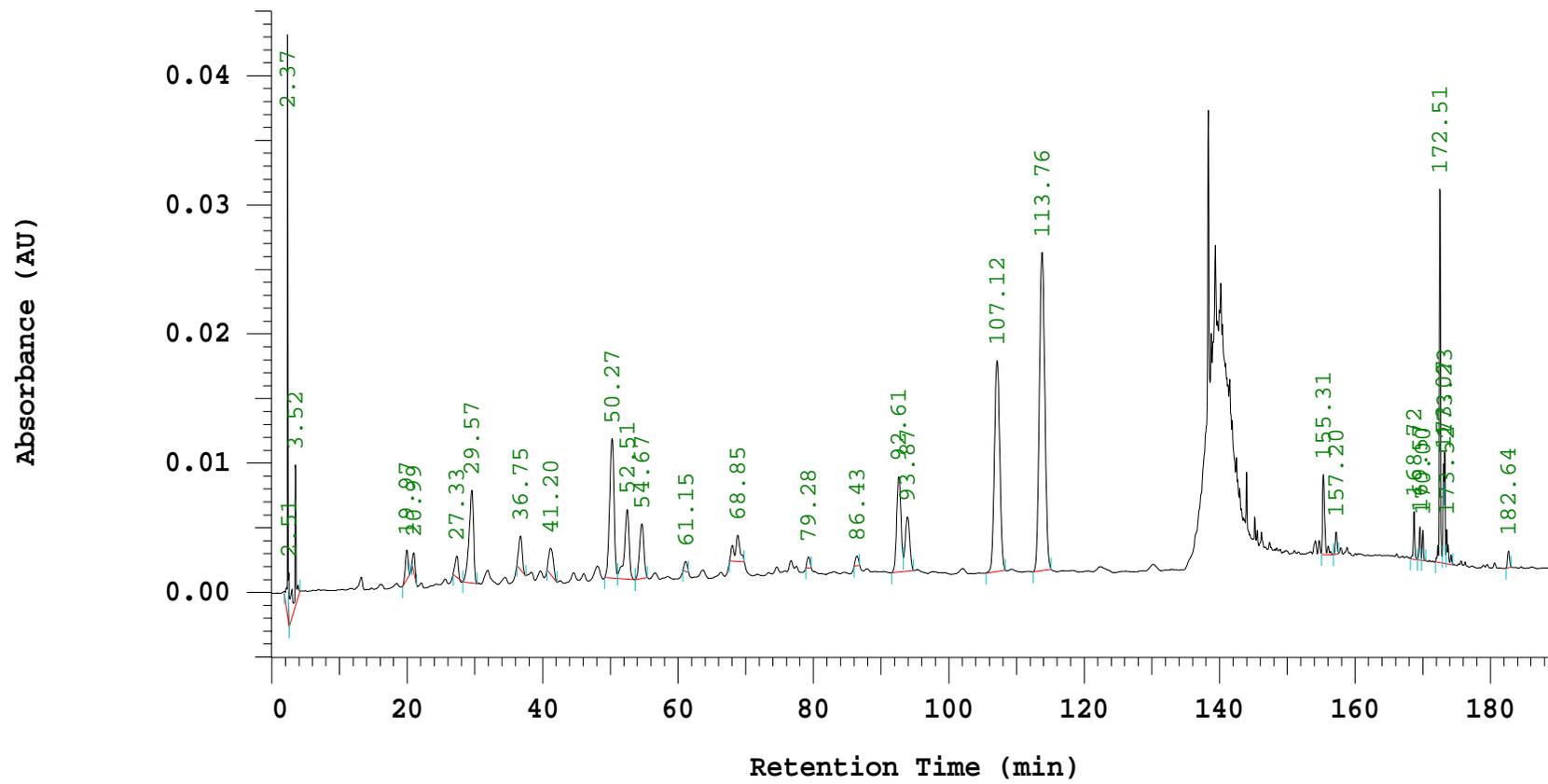


圖 28 雙面刺 HPLC 之 PDA 層析圖 (波長 300 nm)

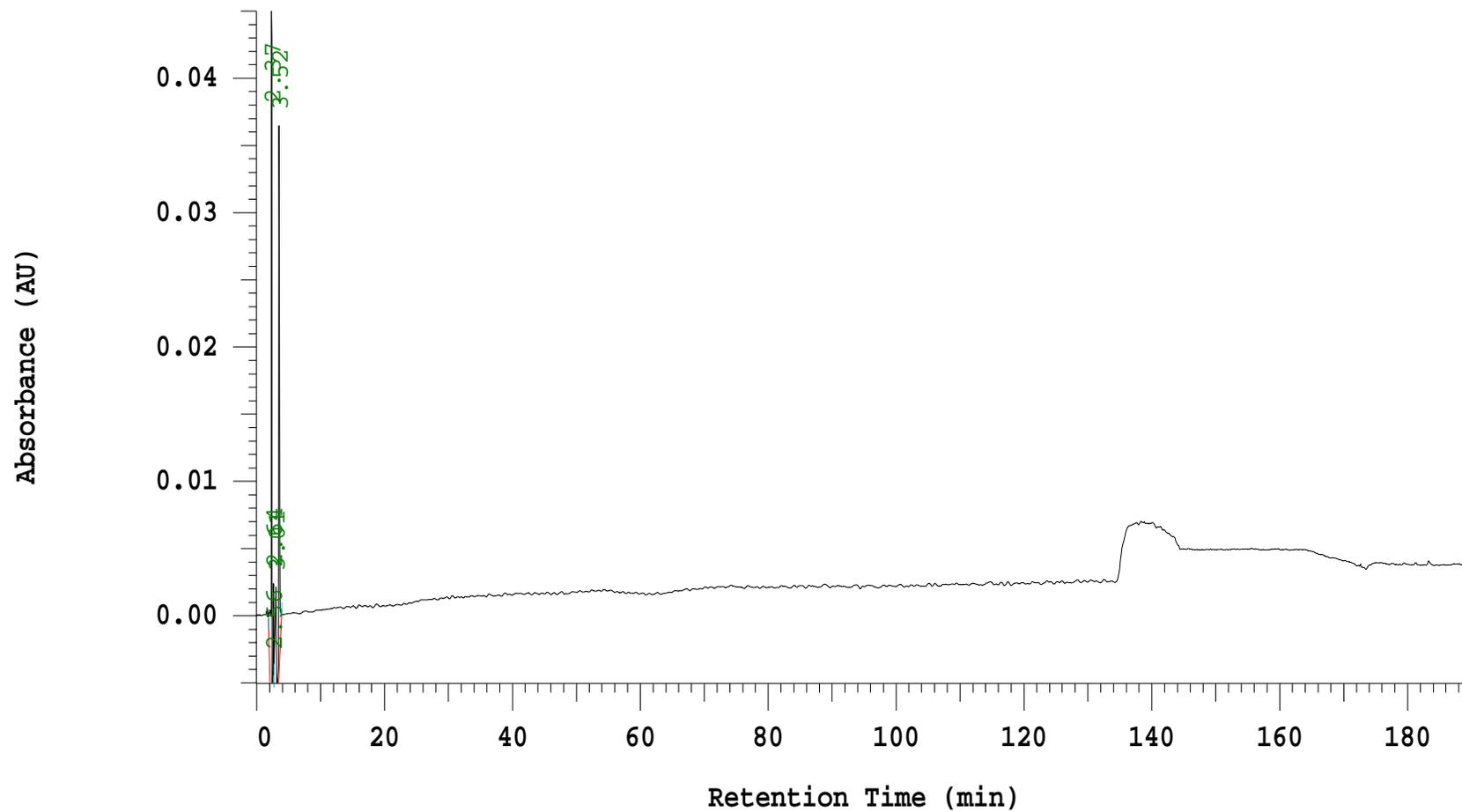


圖 29 雙面刺 HPLC 之 PDA 層析圖 (波長 500 nm)

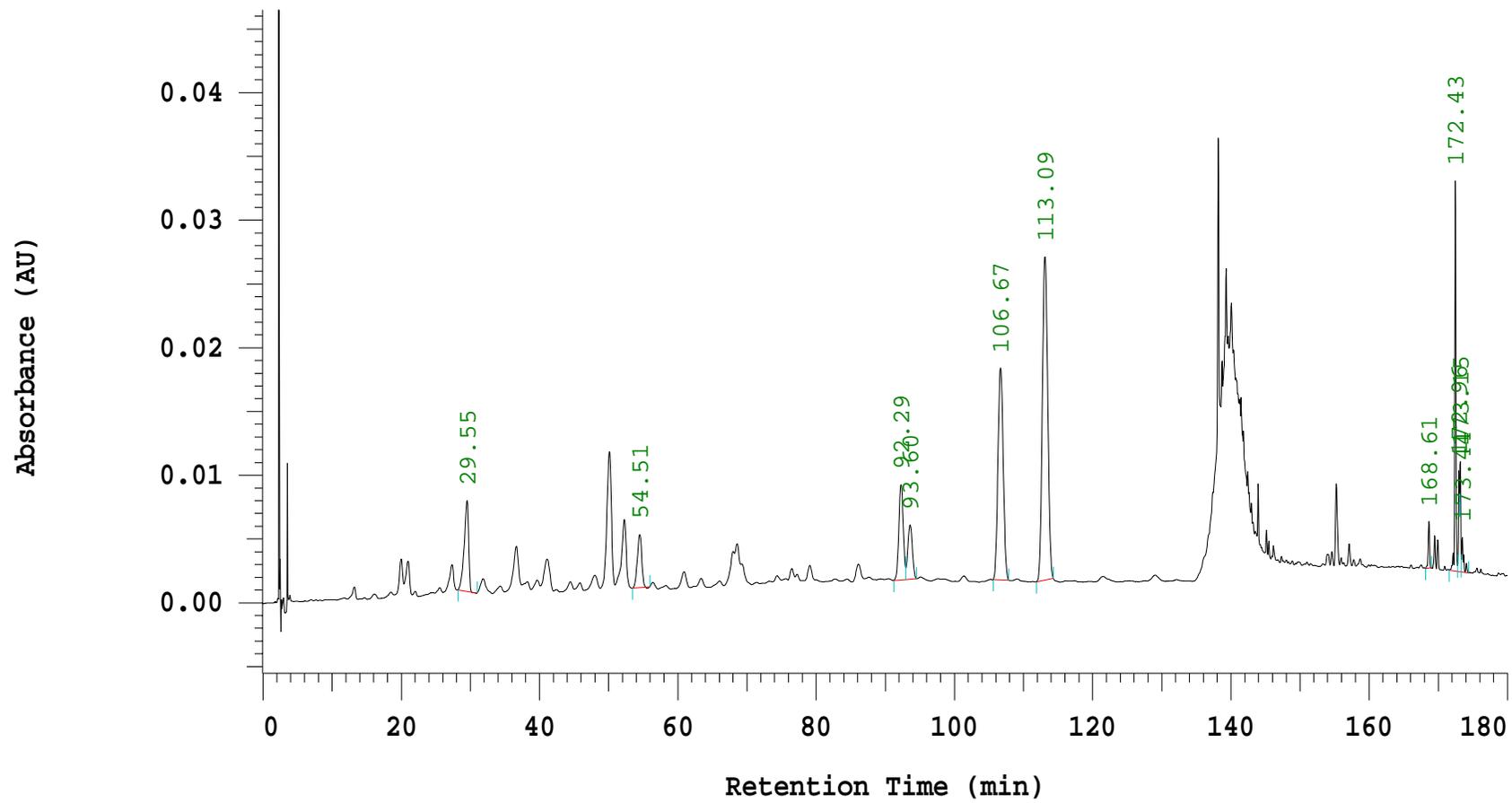


圖 30 雙面刺 HPLC 層析圖再現性 I (C.V. <8 %)

表 6 雙面刺藥材於高效液相層析圖譜(HPLC)中各指峰面積之再現性 I (C.V. <8 %)

NO.	R.T.	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D.	C.V. (%)
1	29.55	154046	152686	153187	154543	153904	154844	153868.3	812.658	0.53
2	54.51	87334	87029	81790	88909	85334	89208	86600.67	2742.072	3.17
3	92.29	158871	158167	158400	156319	156220	156956	157488.8	1136.915	0.72
4	93.6	93913	92649	94622	91767	93363	91731	93007.5	1170.447	1.26
5	106.67	424704	430884	435684	426858	429301	426144	428929.2	3987.137	0.93
6	113.09	662171	662549	664000	665304	661022	663880	663154.3	1532.516	0.23
7	168.61	23269	23028	23396	23702	24259	23406	23510	427.1023	1.82
8	172.43	146604	145440	146809	144967	144287	145489	145599.3	962.5252	0.66
9	172.96	31016	31379	35058	31298	33649	34674	32845.67	1831.755	5.58
10	173.15	41669	40545	39859	39684	39377	38698	39972	1027.711	2.57
11	173.44	21299	22819	23756	22524	22131	21795	22387.33	857.8225	3.83

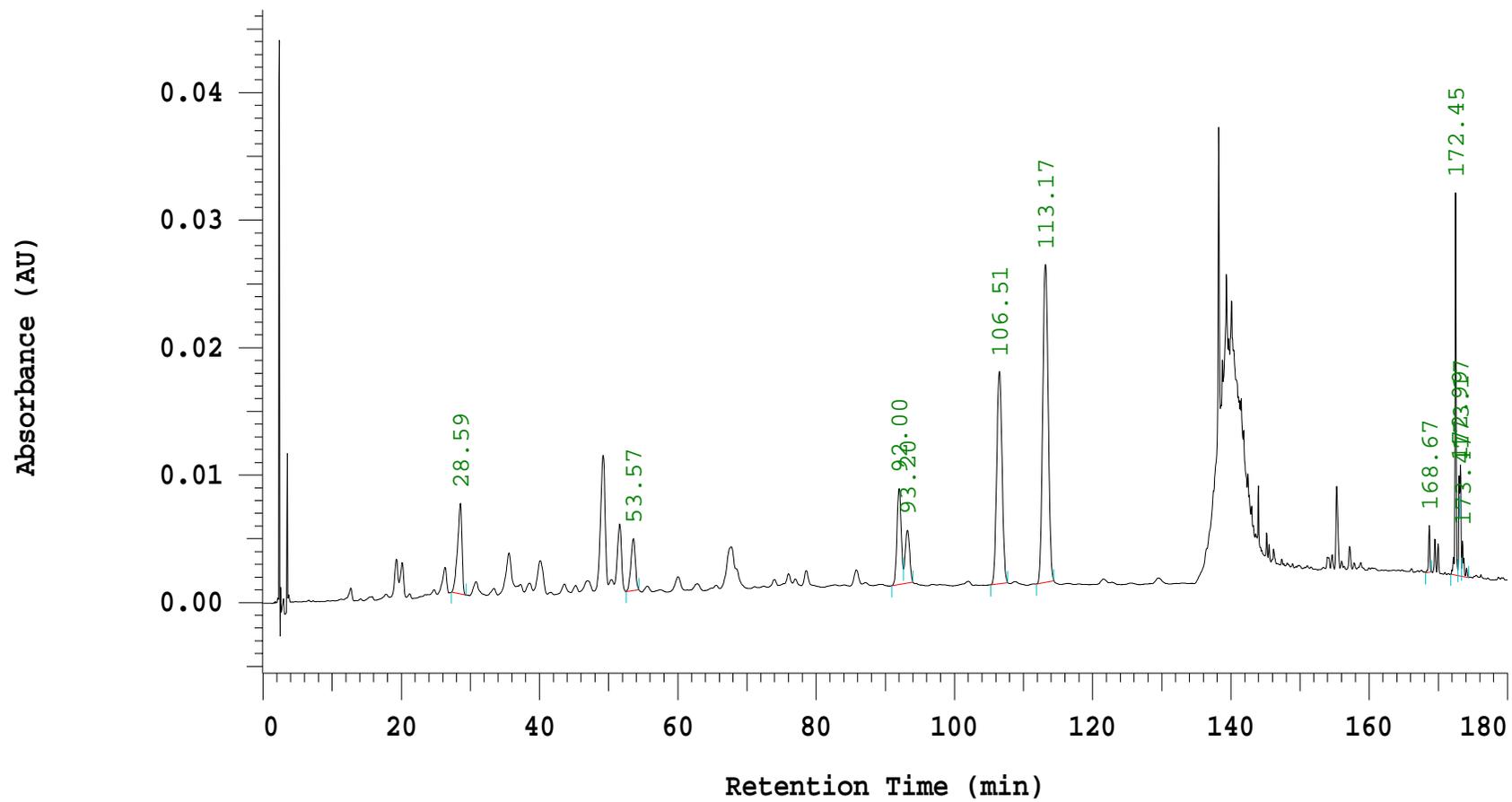


圖 31 雙面刺 HPLC 層析圖再現性 II (C.V. <8 %)

表 7 雙面刺藥材於高效液相層析圖譜(HPLC)中各指峰面積之再現性 II (C.V. <8 %)

NO.	R.T.	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D.	C.V. (%)
1	28.59	156419	153191	157458	149147	159422	150378	154335.8	4095.258	2.65
2	53.57	86097	82883	82535	75878	91796	88998	84697.83	5596.32	6.61
3	92	154503	155811	155156	146133	158563	156933	154516.5	4349.289	2.81
4	93.2	89924	92406	91806	84643	95253	91993	91004.17	3557.236	3.91
5	106.51	431616	430406	431594	404354	429495	419951	424569.3	10838.07	2.55
6	113.17	660744	658351	660859	628371	667361	661802	656248	13981.21	2.13
7	168.67	23231	23077	23778	22990	23829	24212	23519.5	490.2198	2.08
8	172.45	144963	144840	144738	135760	146322	145356	143663.2	3914.713	2.72
9	172.99	30581	30317	31316	30247	33876	33706	31673.83	1683.949	5.32
10	173.17	42699	41712	40796	38113	39458	39022	40300	1738.975	4.32
11	173.47	22213	22376	20862	20064	21224	20453	21198.67	935.1427	4.41

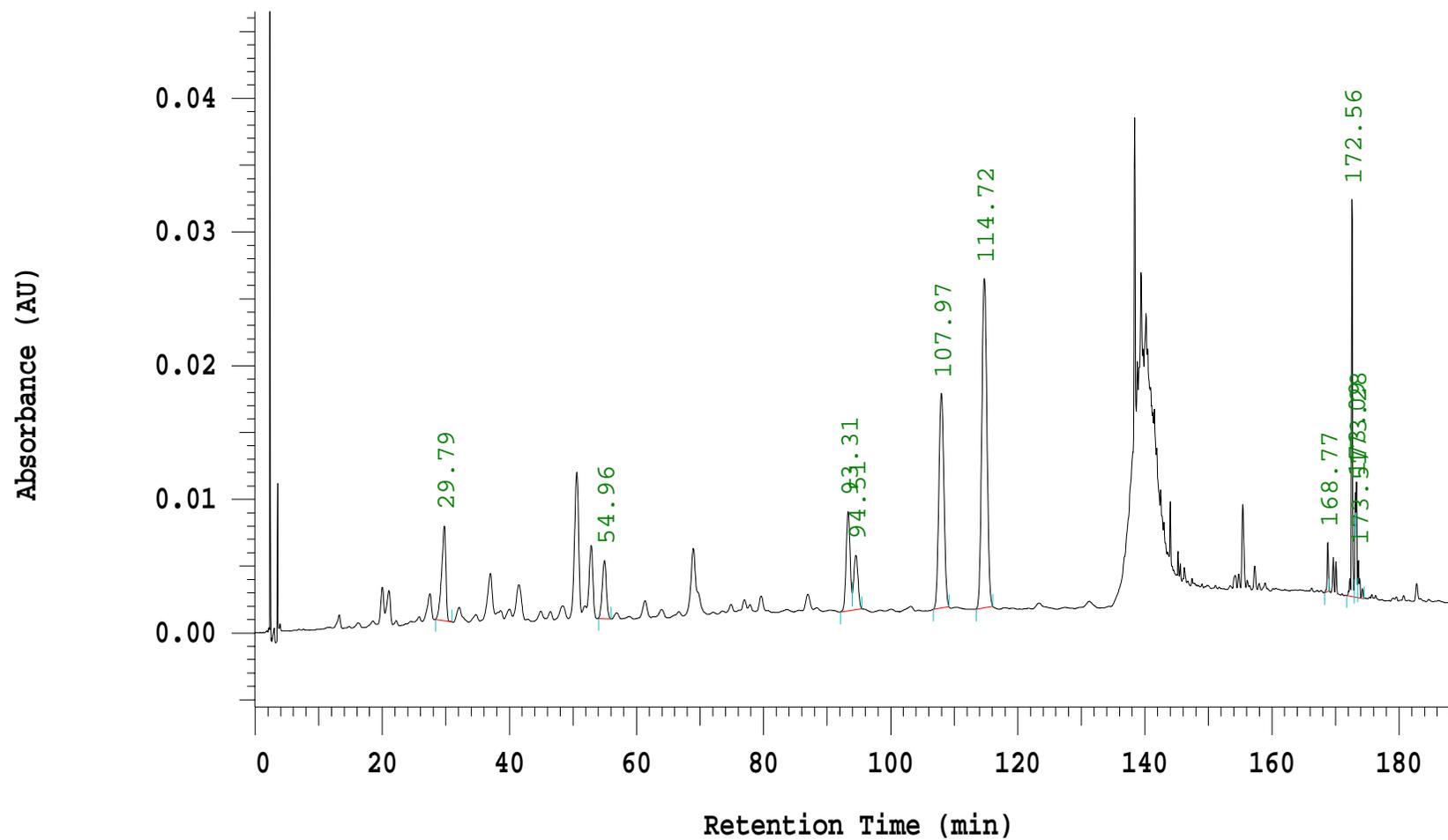


圖 32 雙面刺 HPLC 層析圖再現性再現性 III (C.V. <8 %)

表 8 雙面刺藥材於高效液相層析圖中各層析峰面積之再現性 III (C.V. <8 %)

NO.	R.T.	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D.	C.V. (%)
1	29.79	157382	156712	157063	159780	159596	159775	158384.7	1476.297	0.93
2	54.96	90709	89756	89514	86781	84048	89627	88405.83	2509.088	2.84
3	93.31	156687	159169	156972	154961	157713	157158	157110	1372.703	0.87
4	94.51	92484	93257	92650	90819	91928	94319	92576.17	1185.133	1.28
5	107.97	431031	429497	427088	434498	433450	430936	431083.3	2674.496	0.62
6	114.72	668132	666456	668132	666814	663764	668473	666961.8	1762.161	0.26
7	168.77	24312	24476	24049	24198	24267	23834	24189.33	223.2879	0.92
8	172.56	145751	147036	145325	145096	146170	144606	145664	860.5693	0.59
9	173.09	31142	32000	31742	33543	31461	34229	32352.83	1240.612	3.83
10	173.28	42817	41964	40576	39394	42890	40144	41297.5	1467.215	3.55
11	173.57	22341	21239	20947	22246	24998	22861	22438.67	1444.955	6.44

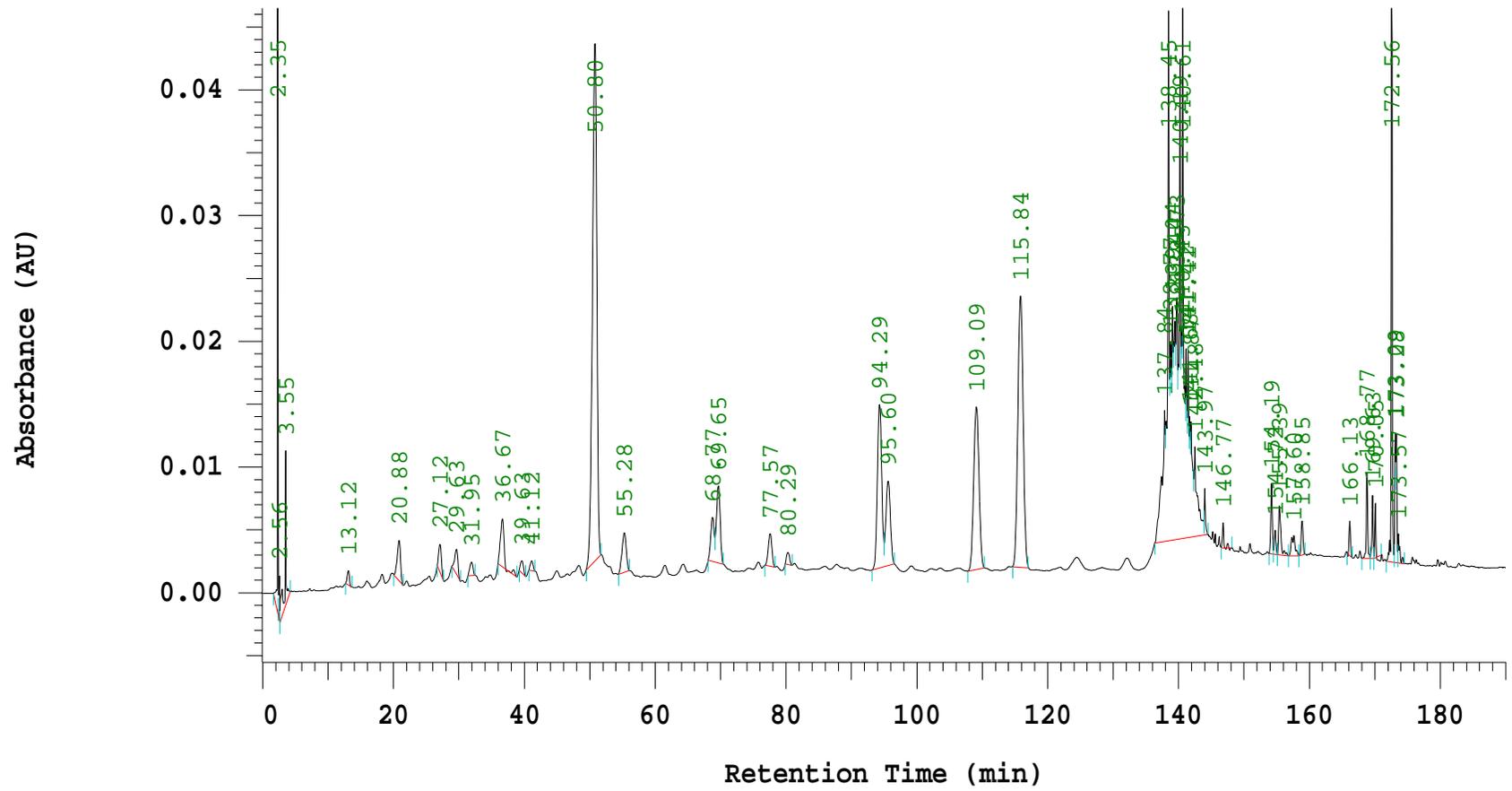


圖 33 雙面刺 ZN001 全株 HPLC 層析圖

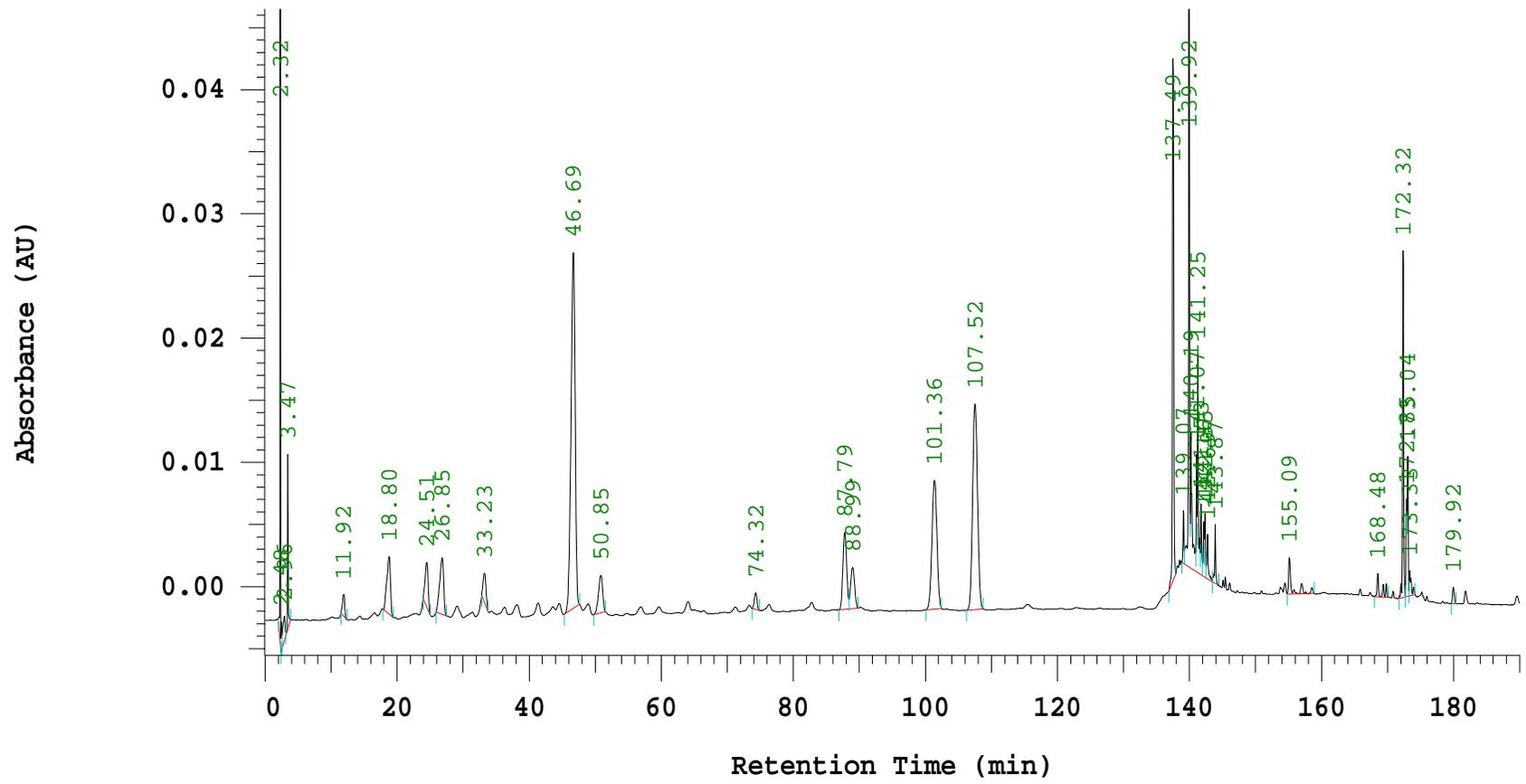


圖 34 雙面刺 ZN002 全株 HPLC 層析圖

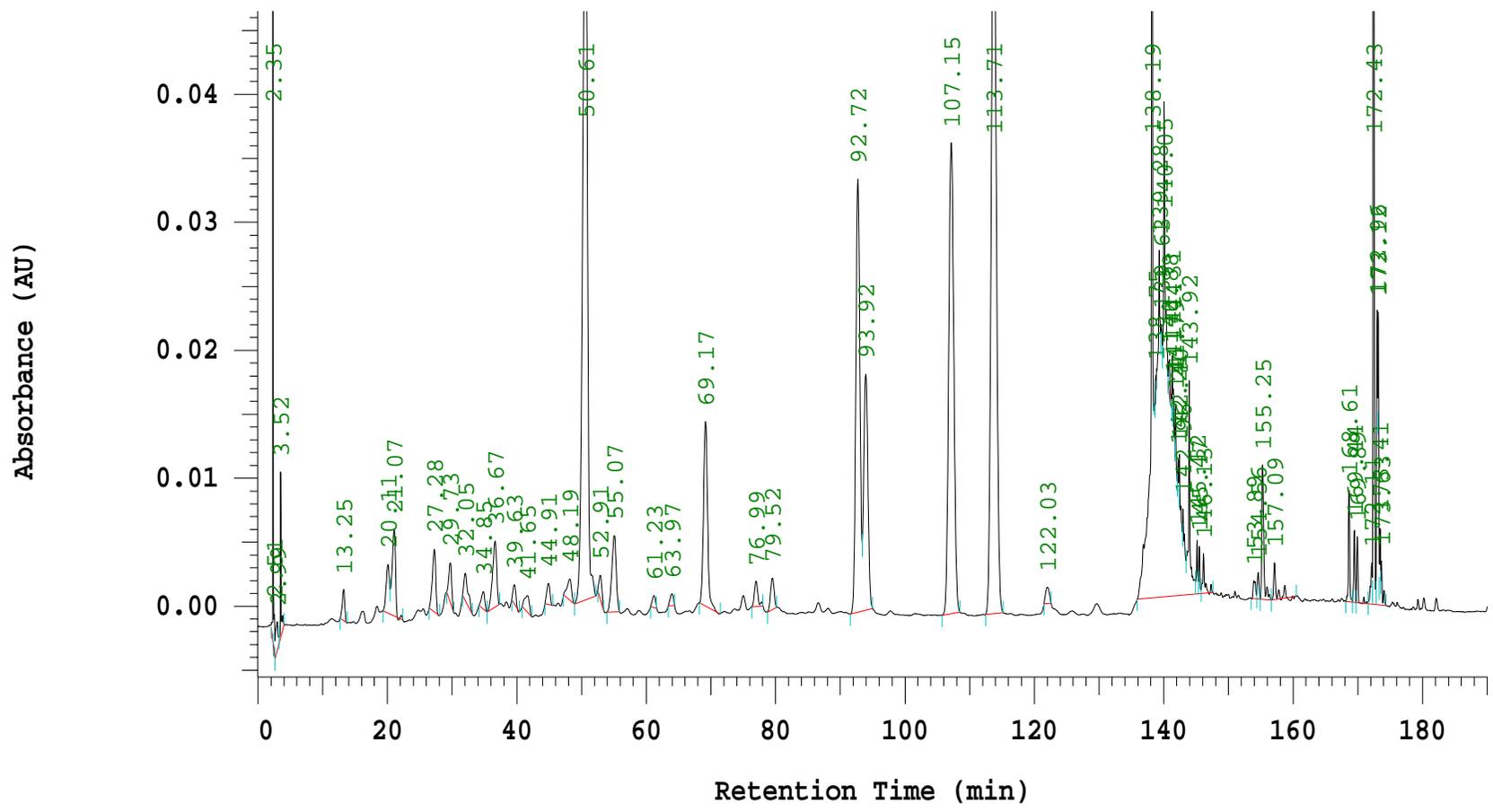


圖 35 雙面刺 ZN001 葉 HPLC 層析圖

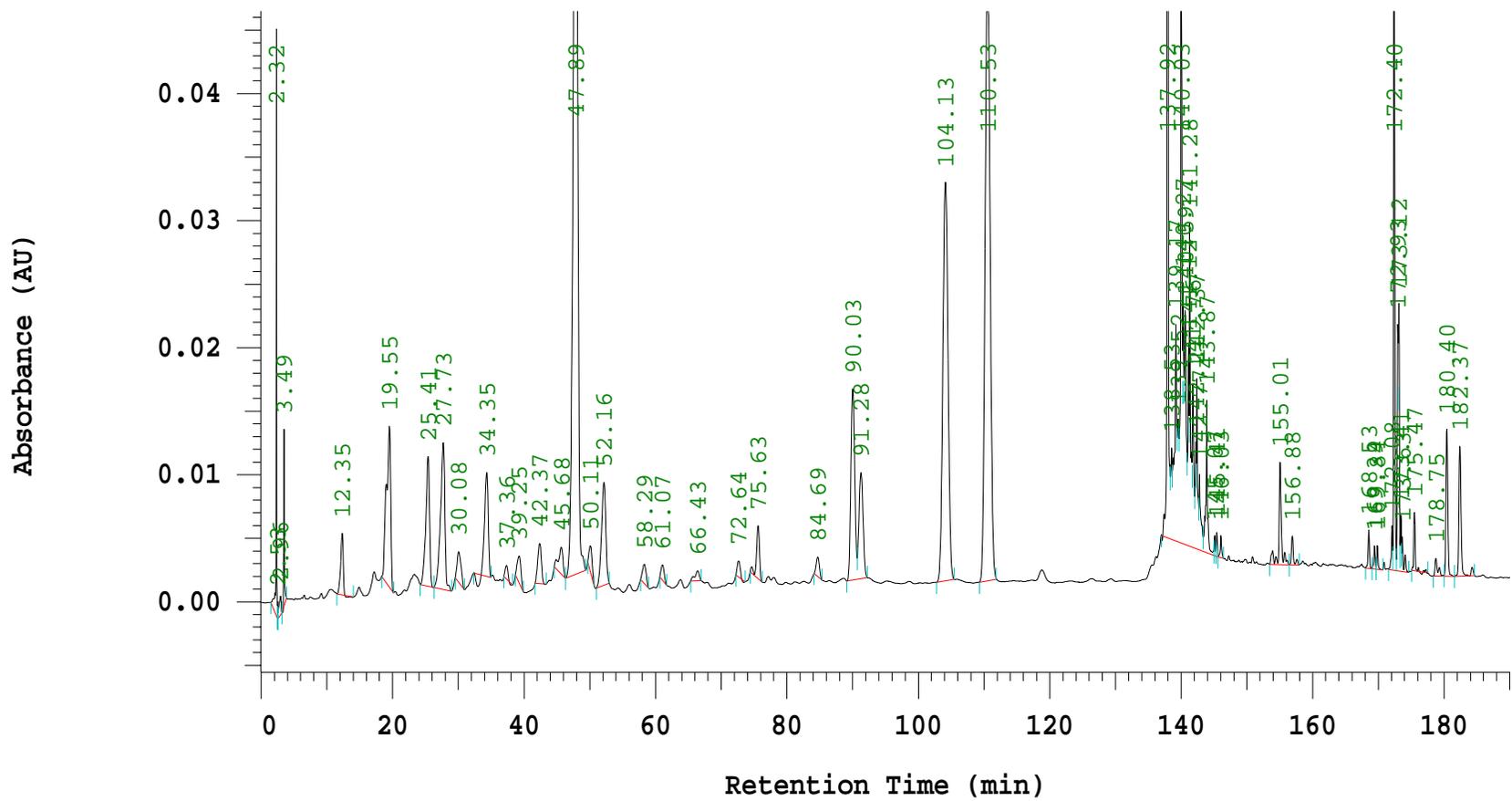


圖 36 雙面刺 ZN002 葉 HPLC 層析圖

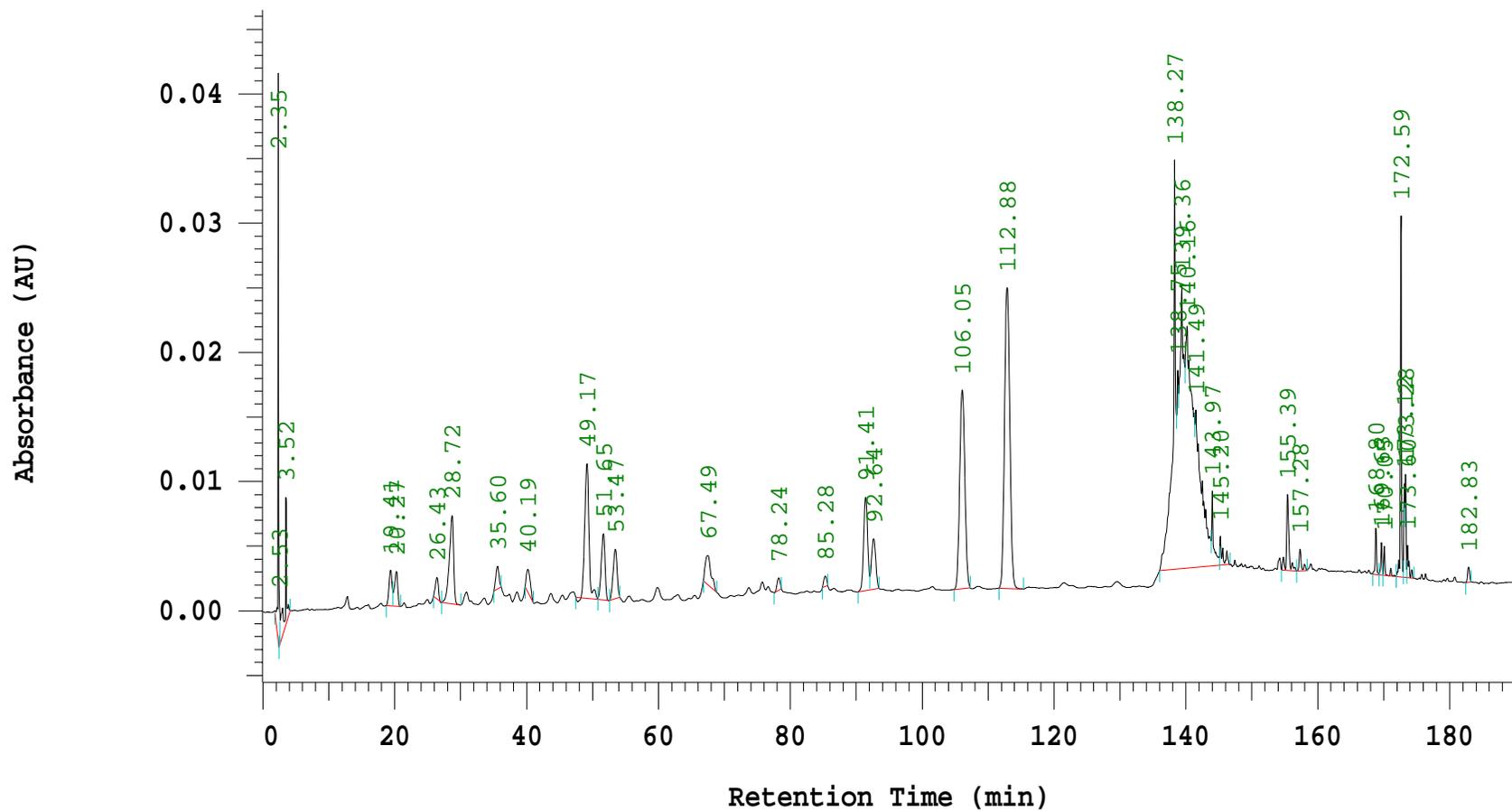


圖 37 雙面刺 ZN003 葉 HPLC 層析圖

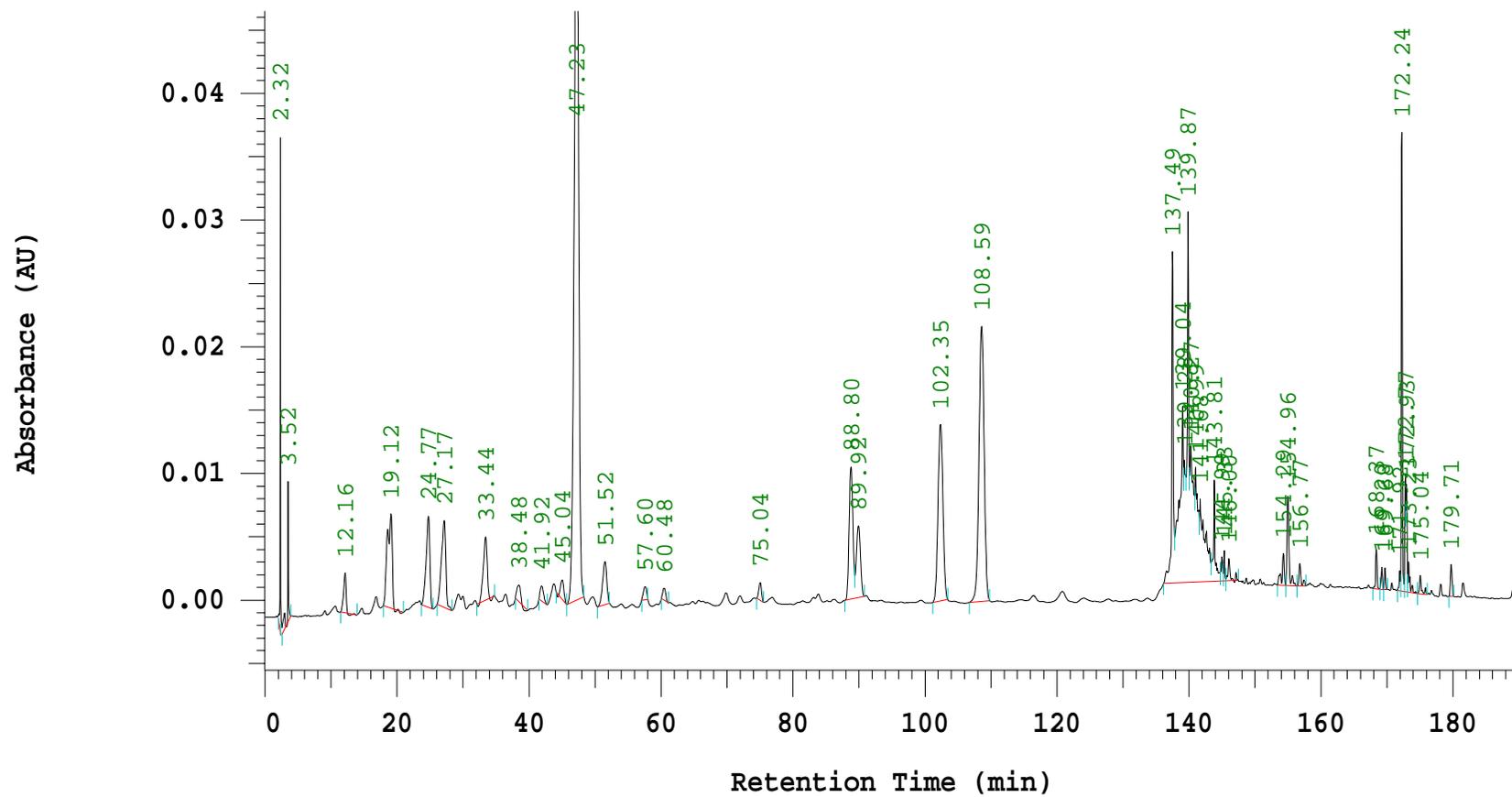


圖 38 雙面刺 ZN004 葉 HPLC 層析圖

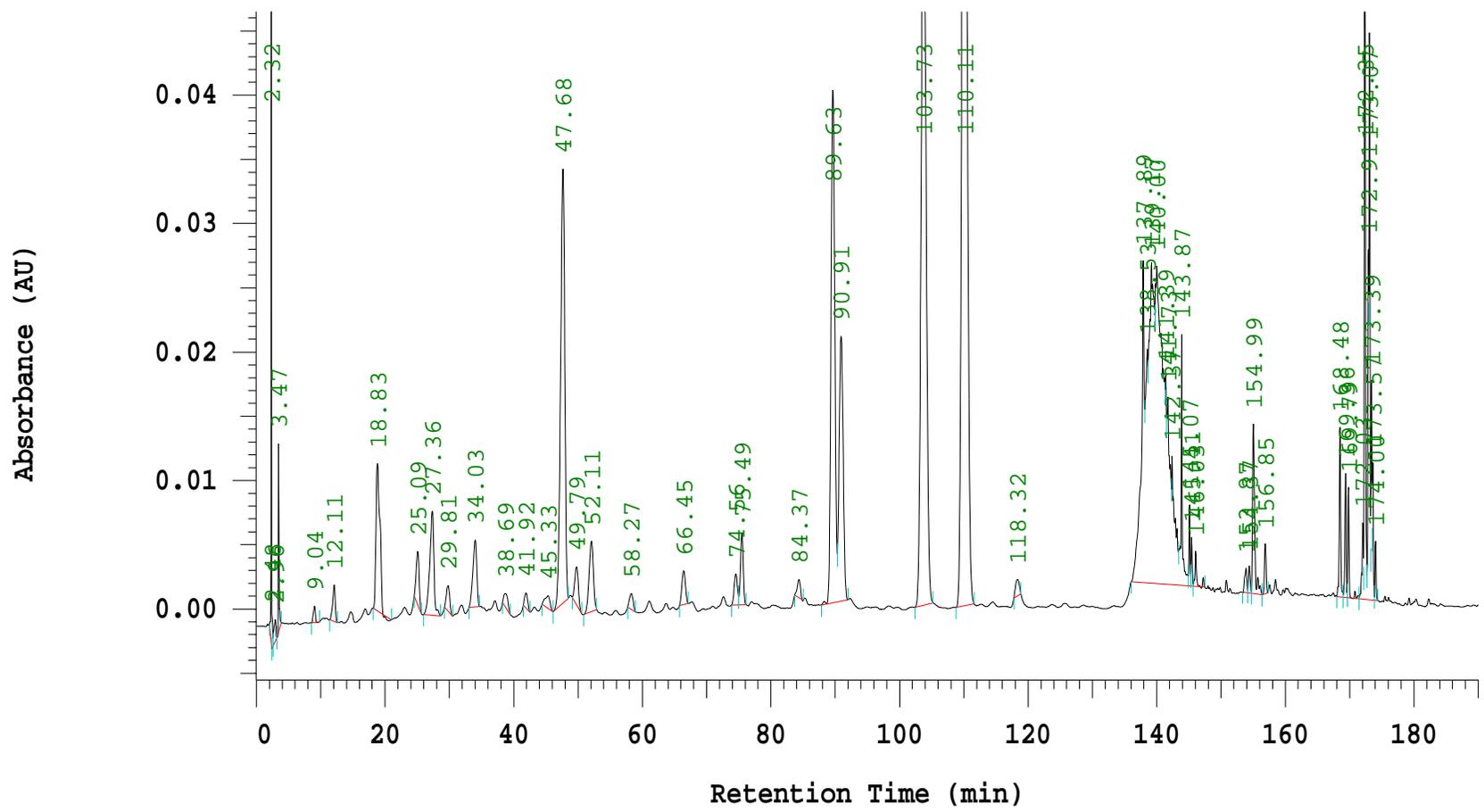


圖 39 雙面刺 ZN005 葉 HPLC 層析圖

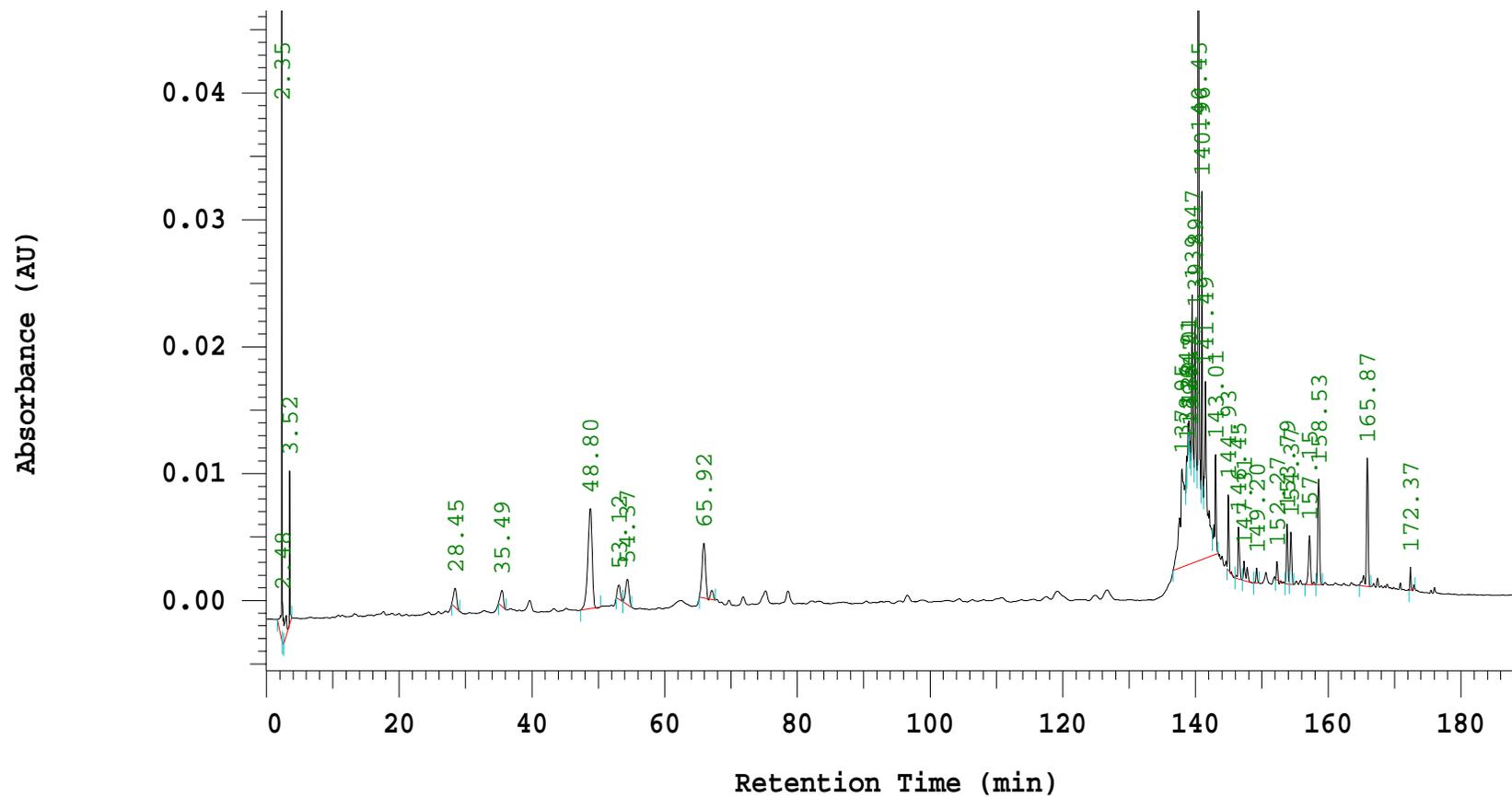


圖 40 雙面刺 ZN001 莖 HPLC 層析圖

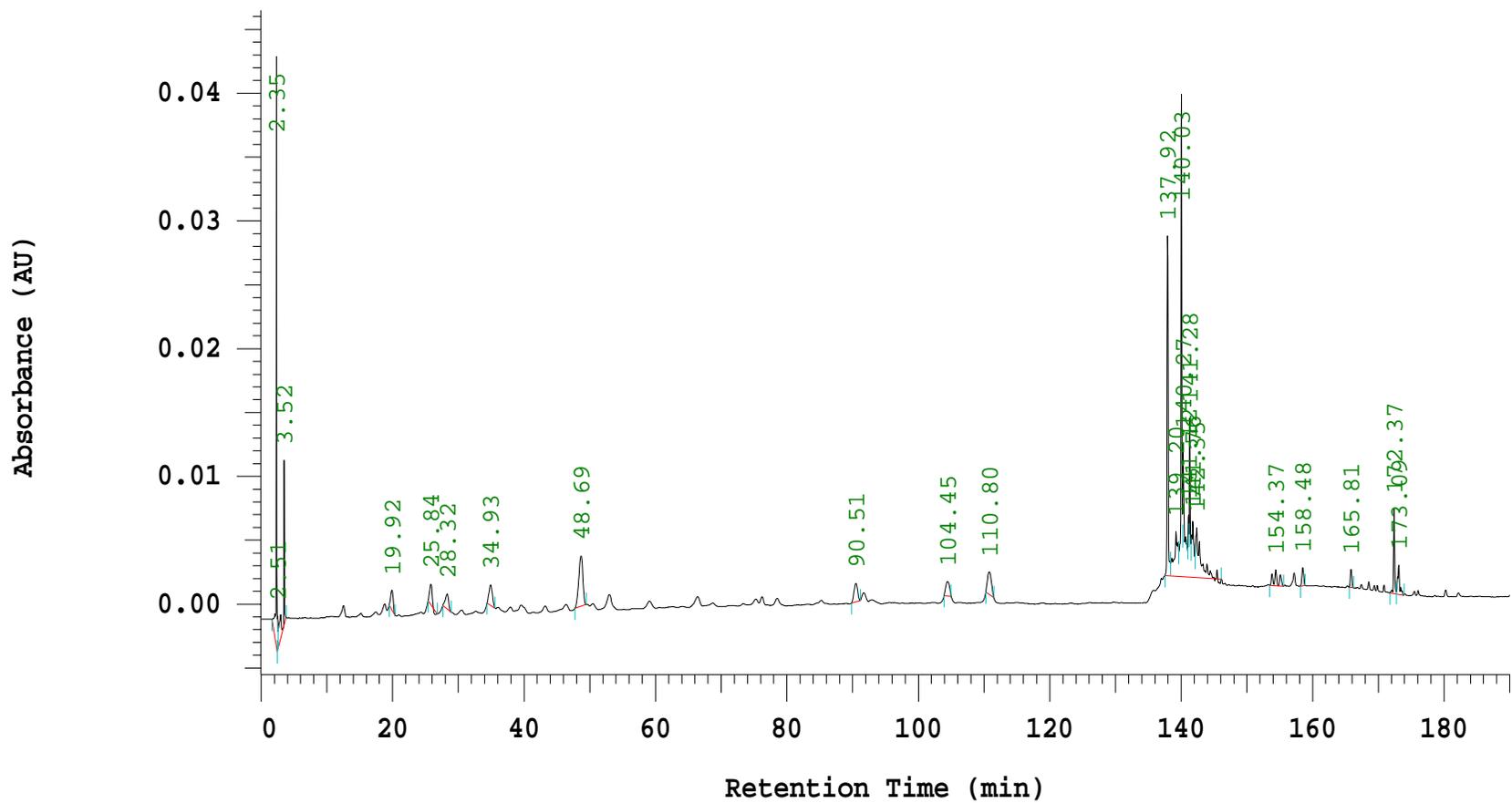


圖 41 雙面刺 ZN002 莖 HPLC 層析圖

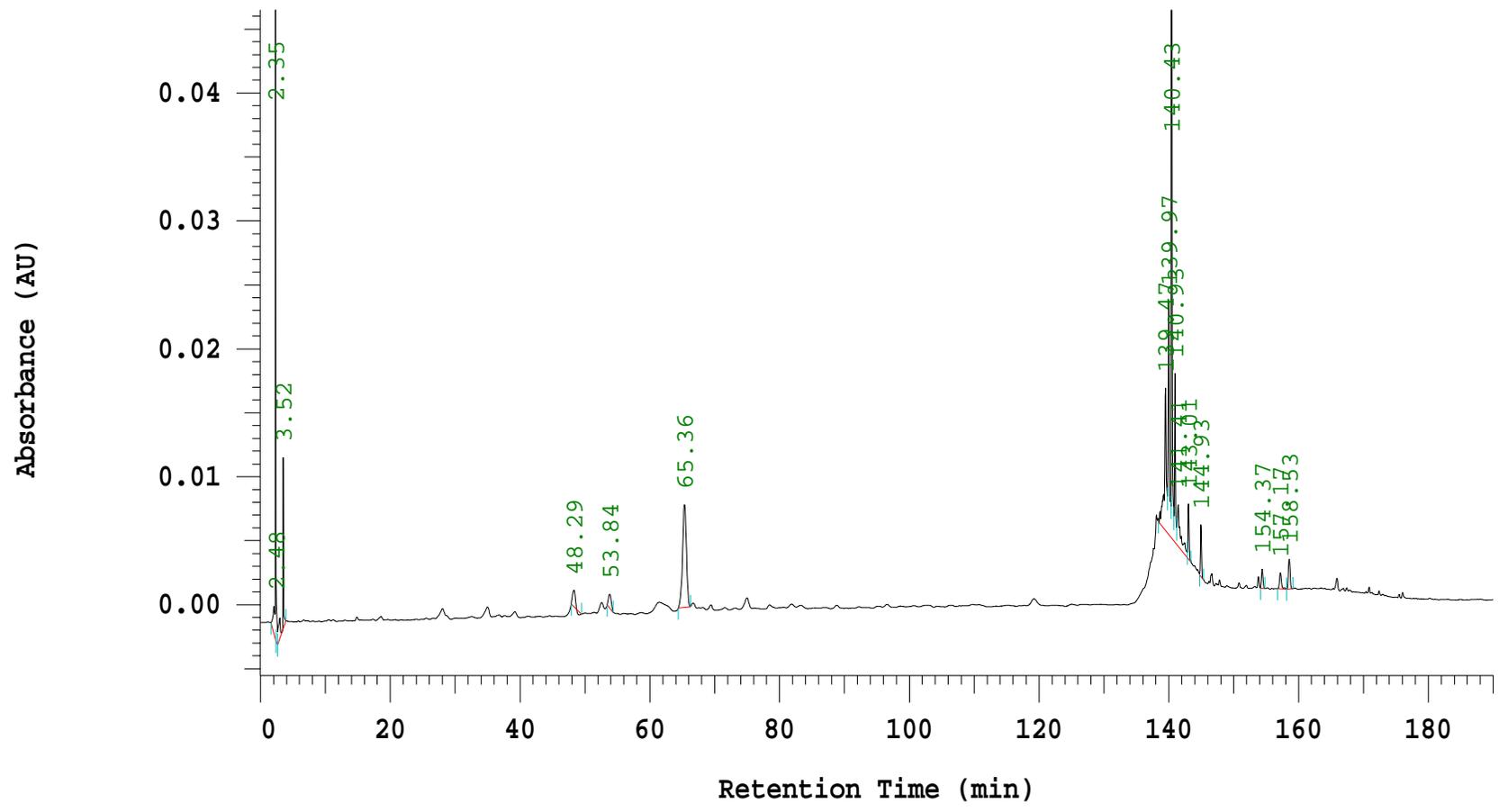


圖 42 雙面刺 ZN003 莖 HPLC 層析圖

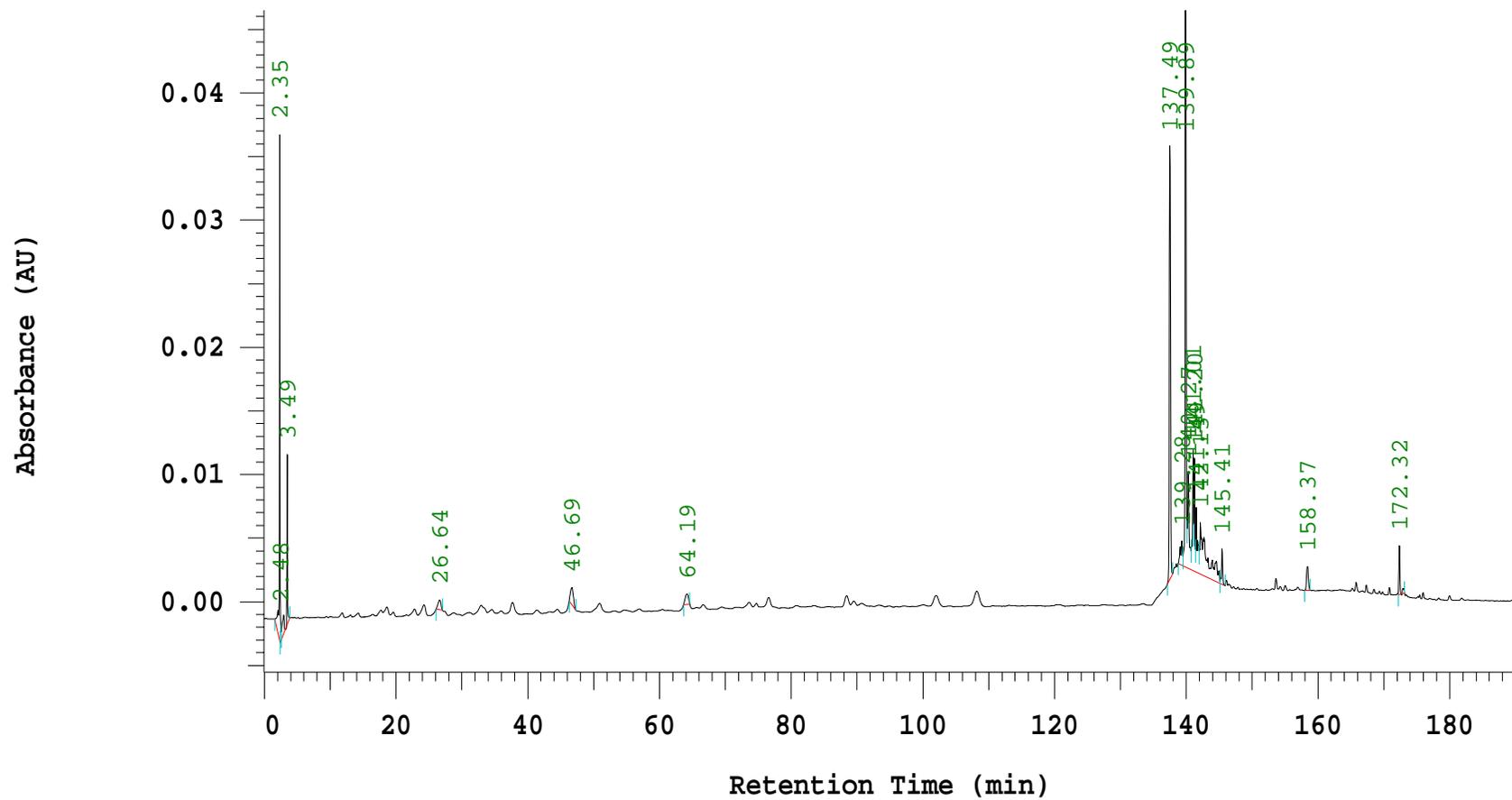


圖 43 雙面刺 ZN004 莖 HPLC 層析圖

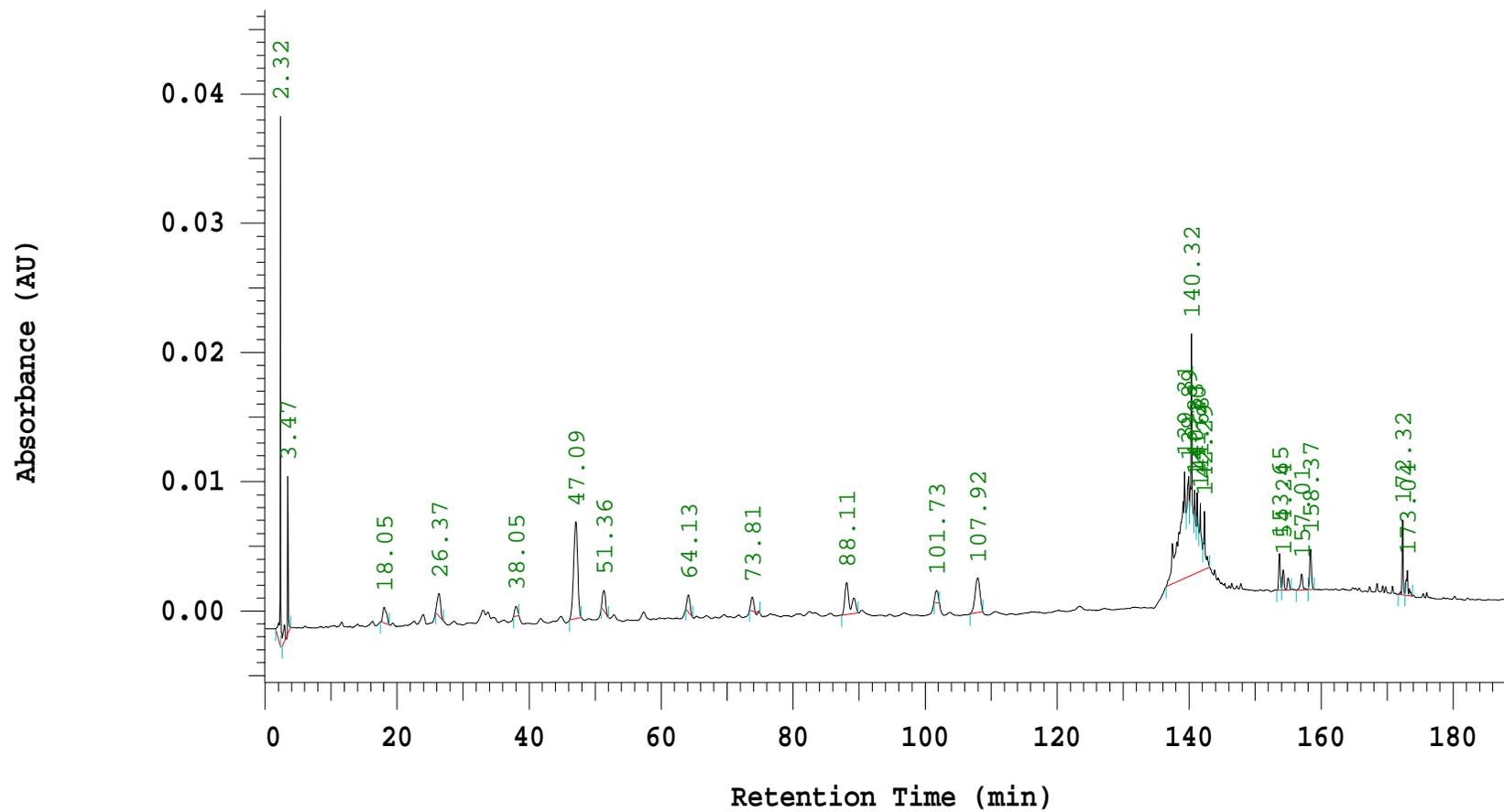


圖 44 雙面刺 ZN005 莖 HPLC 層析圖

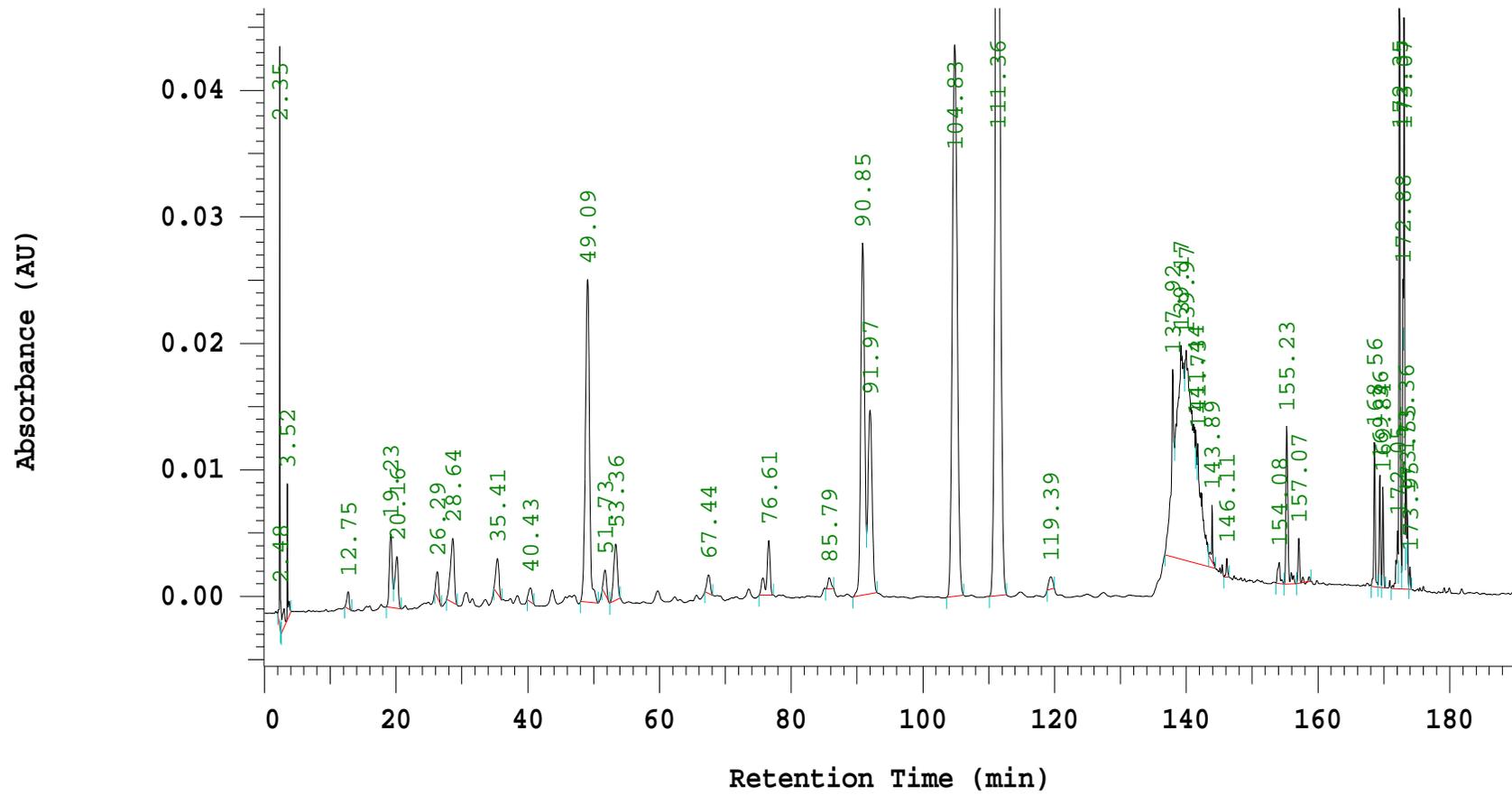


圖 45 雙面刺 ZN005 根 HPLC 層析圖

表 9 雙面刺的葉五批於高效液相層析圖中各層析峰之面積

NO.	R.T.	ZN003	ZN004	ZN002	ZN005	ZN001	Mean	±S.D.	C.V.(%)
1	28.72	149147	149420	255937	177922	45585	155602.2	75413.72	48.47
2	53.47	75878	71596	174632	120862	134370	115467.6	42950.2	37.20
3	91.41	146133	198507	296524	785214	705332	426342	297448.8	69.77
4	92.64	84643	117243	175846	436972	409249	244790.6	166319.9	67.94
5	106.05	404354	346772	826191	1507169	966457	810188.6	471676.3	58.22
6	112.88	628371	571627	1241760	2402906	1551703	1279273	752099.2	58.79
7	168.8	22990	19828	19576	84376	54757	40305.4	28722.47	71.26
8	172.59	135760	169039	319515	422377	427768	294891.8	137547	46.64
9	173.12	30247	38069	78104	106508	94356	69456.8	33875.28	48.77
10	173.28	38113	41325	106164	221526	108356	103096.8	74332.35	72.10
11	173.6	20064	20562	18243	72757	25579	31441	23255.92	73.97

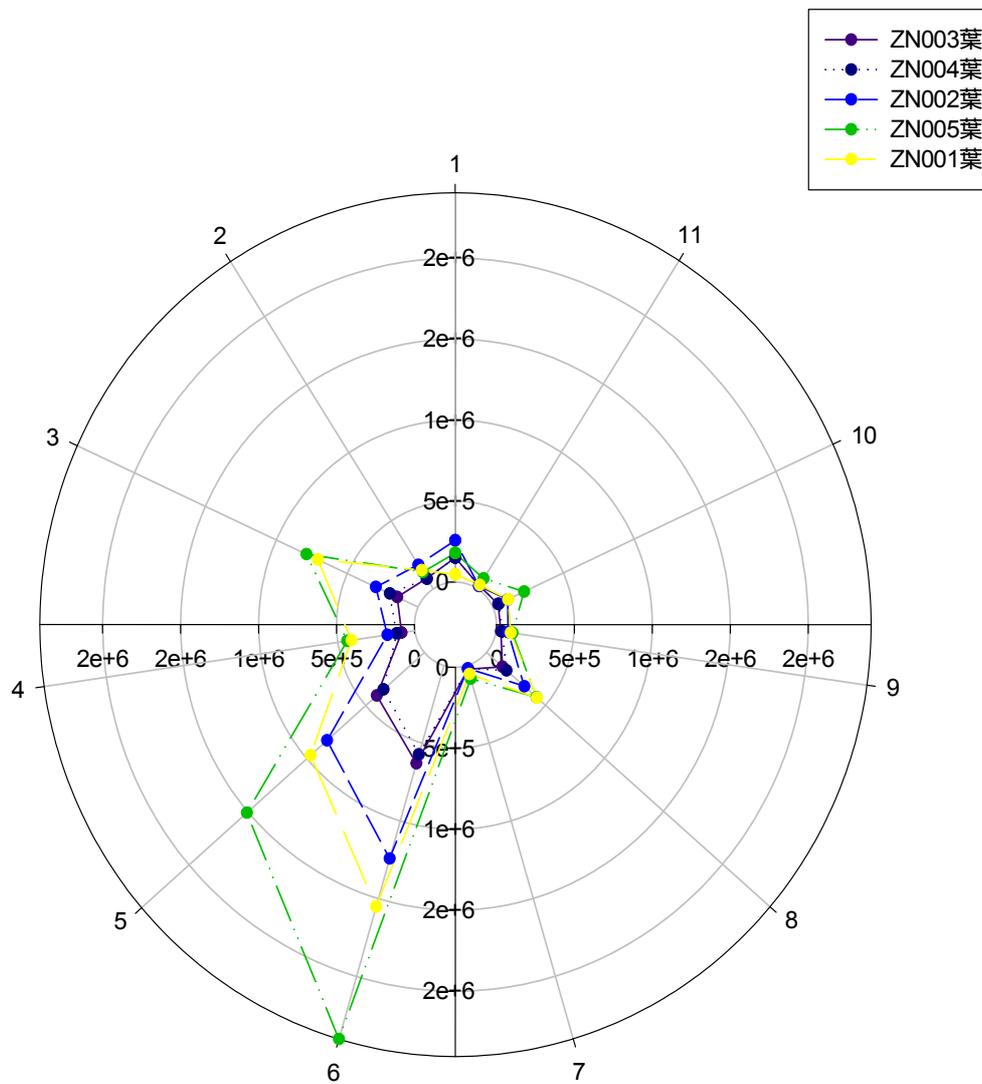


圖 46 為雙面刺各批層析指紋雷達圖

(三) 無縫膠囊 (seamless capsule; S.C.) 之製備

1. 明膠材料之無縫膠囊研究

(1) 雙層無縫膠囊之製程研究

無縫膠囊之生產技術，不同於傳統之硬膠囊及軟膠囊，而其相關報告文獻相當有限。無縫膠囊之優點是生產過程簡單，從溶膠，充填，封合，固化成型等製程，是一貫作業。生產效能相當快速，而其產品也相當美觀，具有『高價值，低成本』的優勢。

就製藥工業而言，製程參數的控制是相當重要的，因為製程參數對其產品的生產過程，以及影響產品品質是相當大的。經過許多實驗，認為製程參數為：明膠水溶液濃度、輸送速度、塑化劑、溫度等因子。因此進行了這些製程參數對無縫膠囊產品生產之影響。

表 10 明膠材料製程研究結果

轉速	15 rpm			30 rpm			40 rpm			50 rpm		
20 % 明膠水溶液 n=20												
	乾前重 (mg)	乾後重 (mg)	粒徑 (mm)									
Mean	68.6	44.3	4.46	72.9	36.7	4.11	68.0	32.0	3.87	69.2	30.3	3.82
S.D.	1.32	1.14	0.11	1.66	1.75	0.14	2.380	1.39	0.11	2.31	1.03	0.14
C.V.	1.93	2.57	2.36	2.28	4.77	3.36	3.501	4.35	2.94	3.34	3.39	3.61
25 % 明膠水溶液 n=20												
Mean	67.2	44.3	4.37	69.2	38.4	4.14	81.2	41.5	4.22	88.9	42.5	4.23
S.D.	0.98	0.76	0.07	1.27	1.12	0.10	1.170	1.07	0.06	1.11	0.86	0.08
C.V.	1.46	1.72	1.64	1.83	2.91	2.30	1.441	2.57	1.53	1.25	2.02	1.94
30 % 明膠水溶液 n=20												
Mean	75.2	54.3	4.69	86.8	53.8	4.64	88.8	53.1	4.59	92.7	52.2	4.54
S.D.	1.95	1.53	0.11	1.54	1.08	0.06	1.674	1.20	0.06	1.26	1.32	0.09
C.V.	2.59	2.81	2.29	1.77	2.01	1.36	1.886	2.27	1.30	1.36	2.53	2.00

25 % 明膠水溶液 n=20									
	0 % 甘油			15 % 甘油			30 % 甘油		
	乾前重 (mg)	乾後重 (mg)	粒徑 (mm)	乾前重 (mg)	乾後重 (mg)	粒徑 (mm)	乾前重 (mg)	乾後重 (mg)	粒徑 (mm)
Mean	88.1	42.0	4.22	82.6	45.6	4.24	70.3	59.5	4.65
S.D.	1.24	1.09	0.07	2.27	0.62	0.11	1.42	1.09	0.09
C.V.	1.40	2.61	1.60	2.75	1.36	2.70	2.02	1.83	2.01
25 % 明膠水溶液 n=20									
	50			60			70		
Mean	75.2	44.7	4.41	78.4	45.4	4.34	80.3	44.7	4.35
S.D.	0.71	0.99	0.10	0.83	0.86	0.05	1.03	0.83	0.09
C.V.	0.95	2.22	2.27	1.06	1.88	1.26	1.28	1.86	1.99

a. 明膠濃度及輸送速度對 S.C.之影響

對於低濃度明膠 (20%)，如圖 47、48 所示，於低輸送速度 (15 rpm)，乾燥後重量偏高，粒徑偏大。

對於高濃度明膠(30%)，如圖 49、50 所示，低輸送速度(15rpm)，膠囊乾燥前重量偏低，但是膠囊乾燥後重量及粒徑與其他輸送速度無明顯差異。

高濃度明膠之膠囊，不論乾燥前或乾燥後，均較低濃度明膠重。是因為明膠含量較高，比重較大所致。

高濃度明膠溶液的無縫膠囊，生產速度較慢，但是所得之膠囊較為堅韌，生產過程不易破裂。低濃度明膠溶液的無縫膠囊，生產速度較快，但是所得之膠囊較為柔軟、脆弱，生產過程容易破裂。應該依照生產的產品，以及生產環境之不同，選擇適當的明膠濃度範圍，濃度不宜太高，否則黏度太高，操作生產不便；亦不能太低，不然外殼堅韌度不足，生產容易失敗。

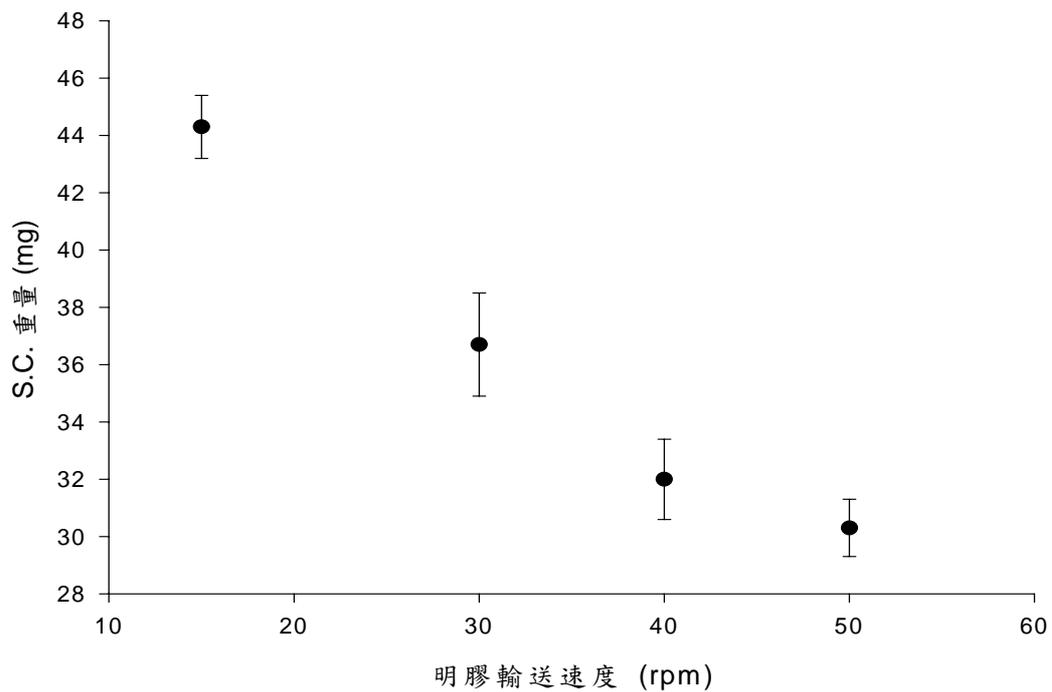


圖 47 以不同速度輸送 20%明膠水溶液所製得之無縫膠囊
乾燥後之重量分布圖 n=20

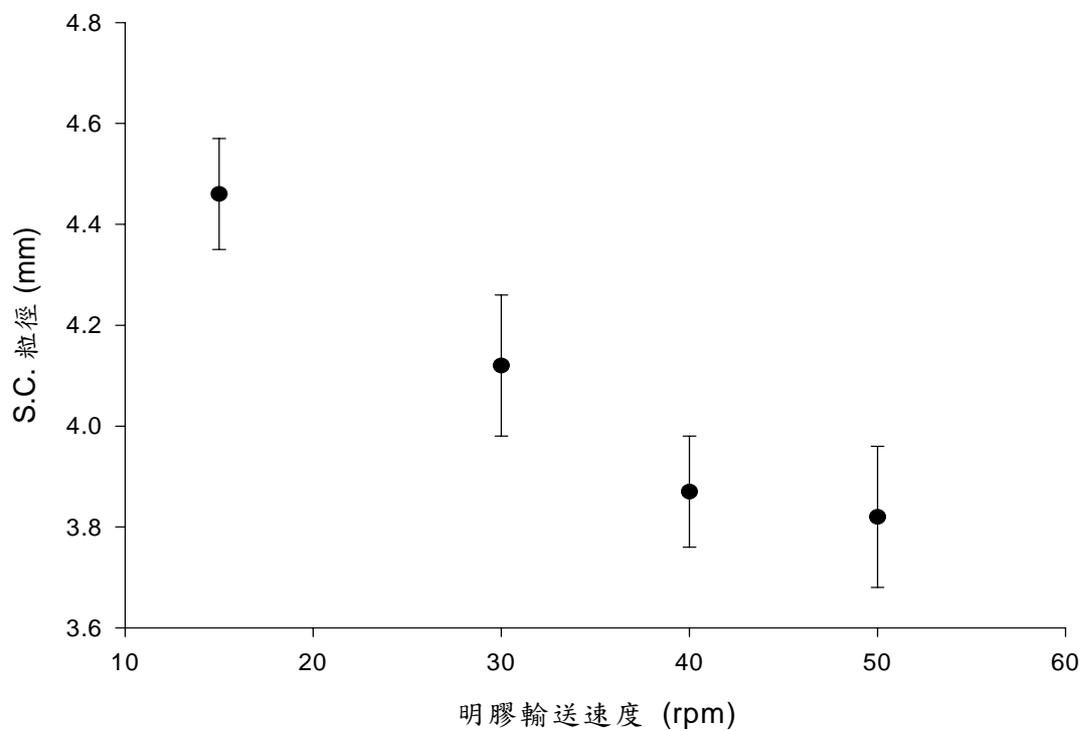


圖 48 以不同速度輸送 20%明膠水溶液所製得之無縫膠囊
乾燥後之粒徑分布圖 n=20

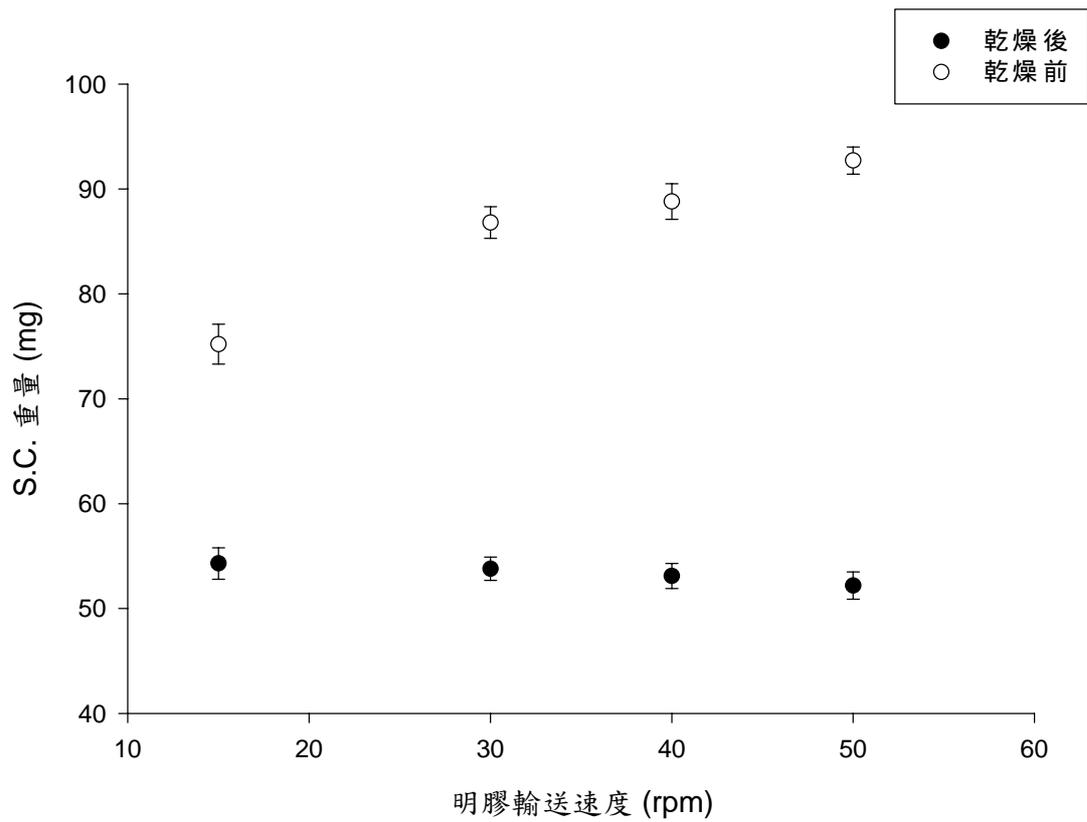


圖 49 以不同速度輸送 30%明膠溶液所製得之無縫膠囊
乾燥前後之重量分布圖 n=20

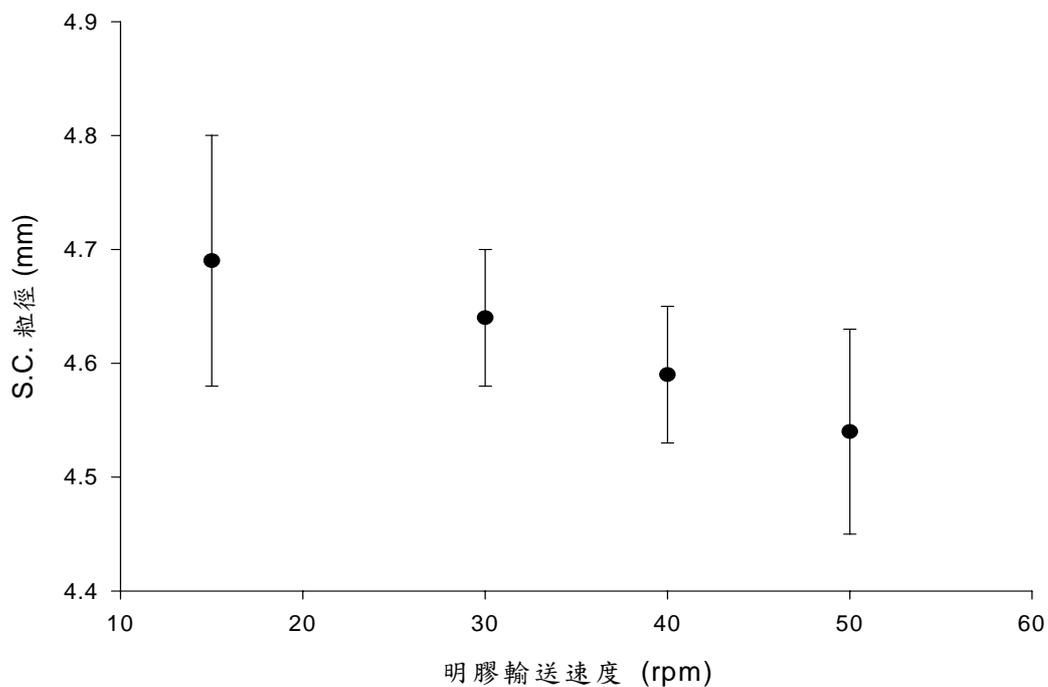


圖 50 以不同速度輸送 20%明膠水溶液所製得之無縫膠囊
乾燥後之粒徑分布圖 n=20

b. 塑化劑對 S.C.之影響

高濃度的甘油（30%），如圖 51 所示，膠囊乾燥前重量較其他濃度輕。但乾燥後，重量較其他濃度重。乾燥時，甘油會保持水分，因此高濃度甘油之膠囊，反而變的比其他濃度甘油之膠囊較為重。

含甘油的無縫膠囊，在乾燥過程，較不易破裂洩漏，因此在生產上而言，給予適當及適量的塑化劑是必要的。乾燥之後，富有彈性，而且柔軟。彈性與柔軟度是與甘油的含量有關，甘油的含量越高，越柔軟，越有彈性。但是也不宜太高，因為太軟的結果，會導致機械強度不足，在分裝過程容易沾粘及破裂。

不含甘油的無縫膠囊，乾燥之後，形成堅硬的外殼，毫無彈性可言。需要施以較大的力量才能將其壓破，此過程是不易的。此之膠囊接觸硬質平板時，會反彈且不會破裂。此之特性，與含甘油之無縫膠囊，相差甚遠，含甘油之無縫膠囊，雖富有彈性，但是接觸硬質平板時，卻不會反彈。

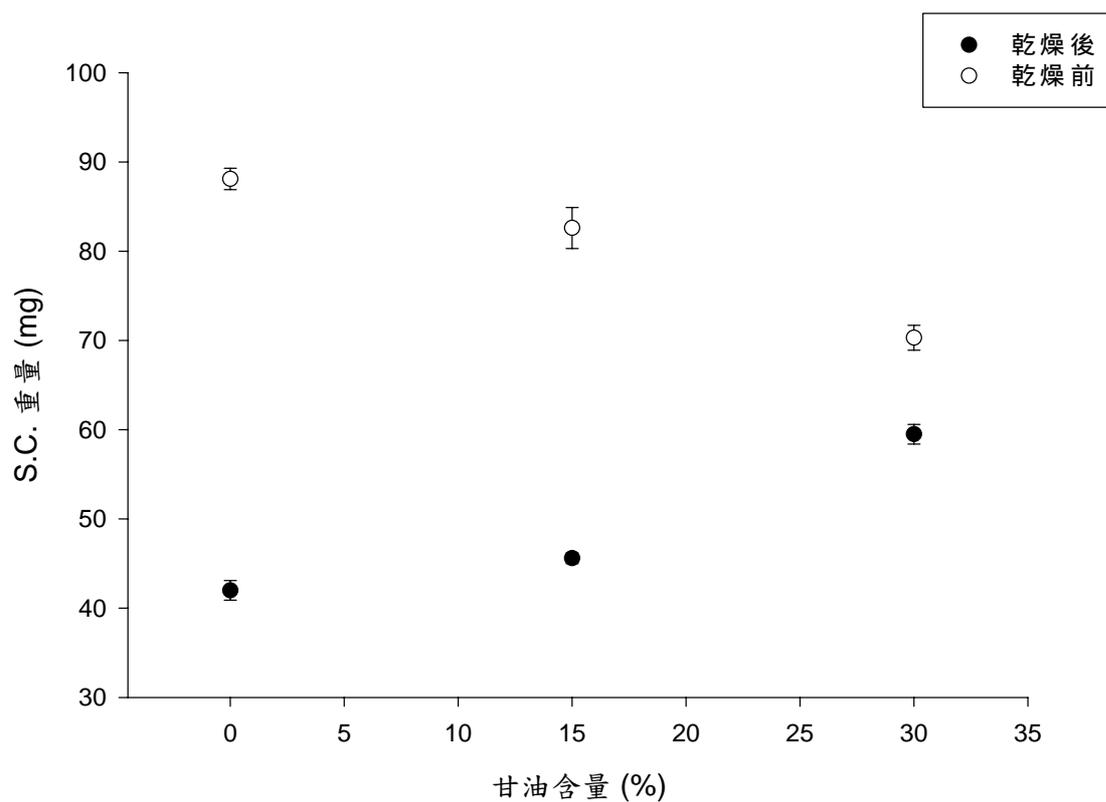


圖 51 不同甘油含量之 25%明膠無縫膠囊乾燥前後重量 n=20

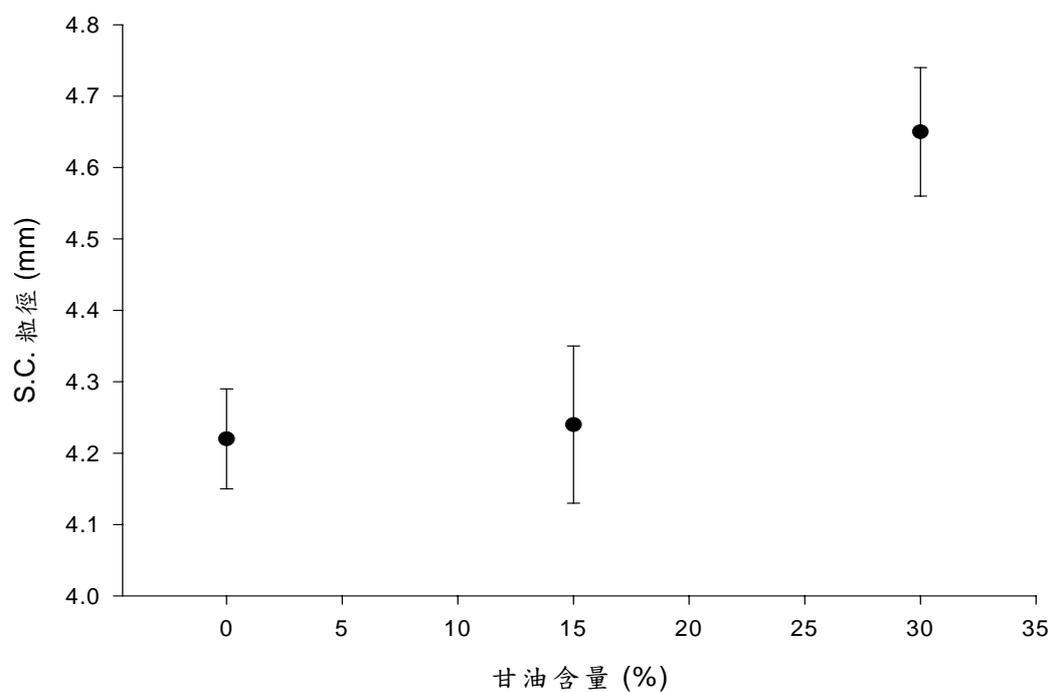


圖 52 不同甘油含量之 25%明膠無縫膠囊乾燥後粒徑 n=20

c. 操作溫度對 S.C.之影響

低溫之操作環境 (50°C)，如圖 53 所示，其乾燥前重量較輕。因為低溫之操作環境，明膠溶液黏度較小，外殼輸送速度較低，充填量較多，膠囊外殼較薄所致。

溫度如果太低，明膠黏度會很大，難於輸送，此不利於生產過程。溫度如果太高，明膠黏度降低，雖然輸送容易，但是在無縫膠囊的包封過程中，外殼材料需要一定的黏度與膠強度，才能將充填物完整的包封起來。所以溫度過高，造成黏度不足，亦不適合生產膠囊。

d. 紫草無縫膠囊之乾燥過程研究

不含甘油之無縫膠囊，於乾燥過程之中，其重量變化速率最大，如圖 54 所示，而所得膠囊亦最輕。不含甘油之膠囊乾燥 24 小時之後，可達衡重，因此可得知乾燥時間需要 24 小時。

含甘油之無縫膠囊，於乾燥過程中，其重量變化速率較小，如圖 54 所示，而所得膠囊重量較重，甘油含量越高，重量越重。

因此，甘油對無縫膠囊之乾燥過程，不論是乾燥速率以及產品重量，均有相當大的影響。

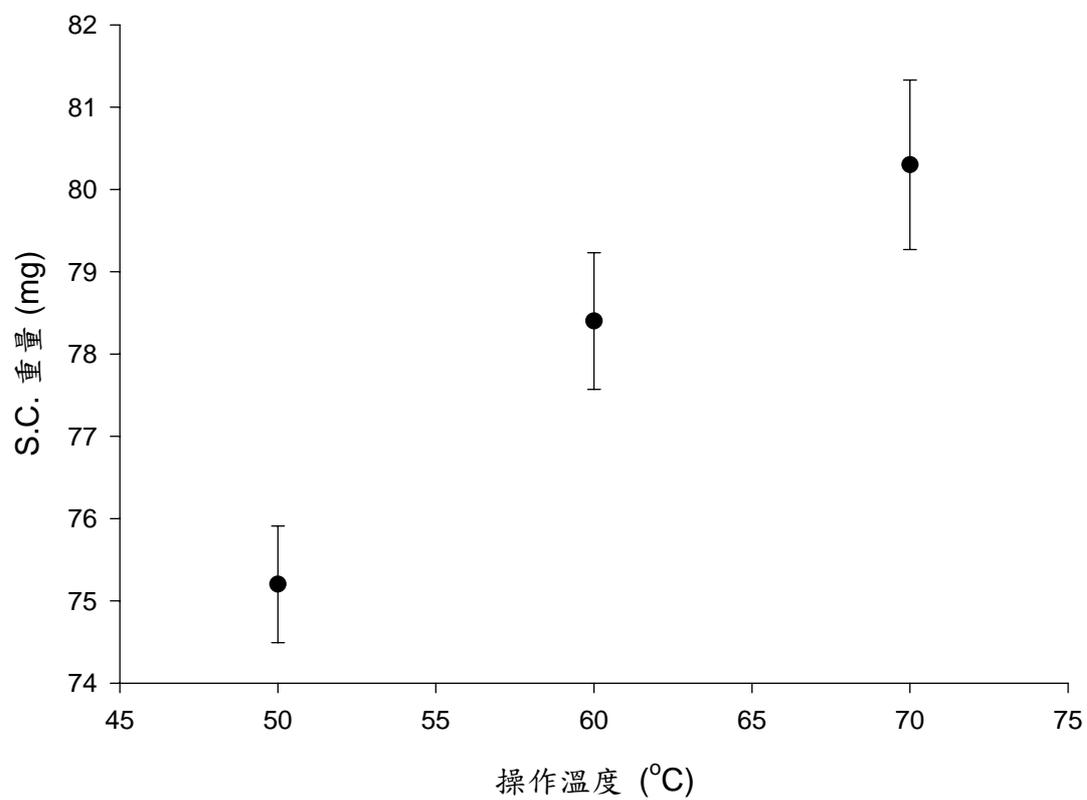


圖 53 不同操作溫度無縫膠囊乾燥前重量 n=20

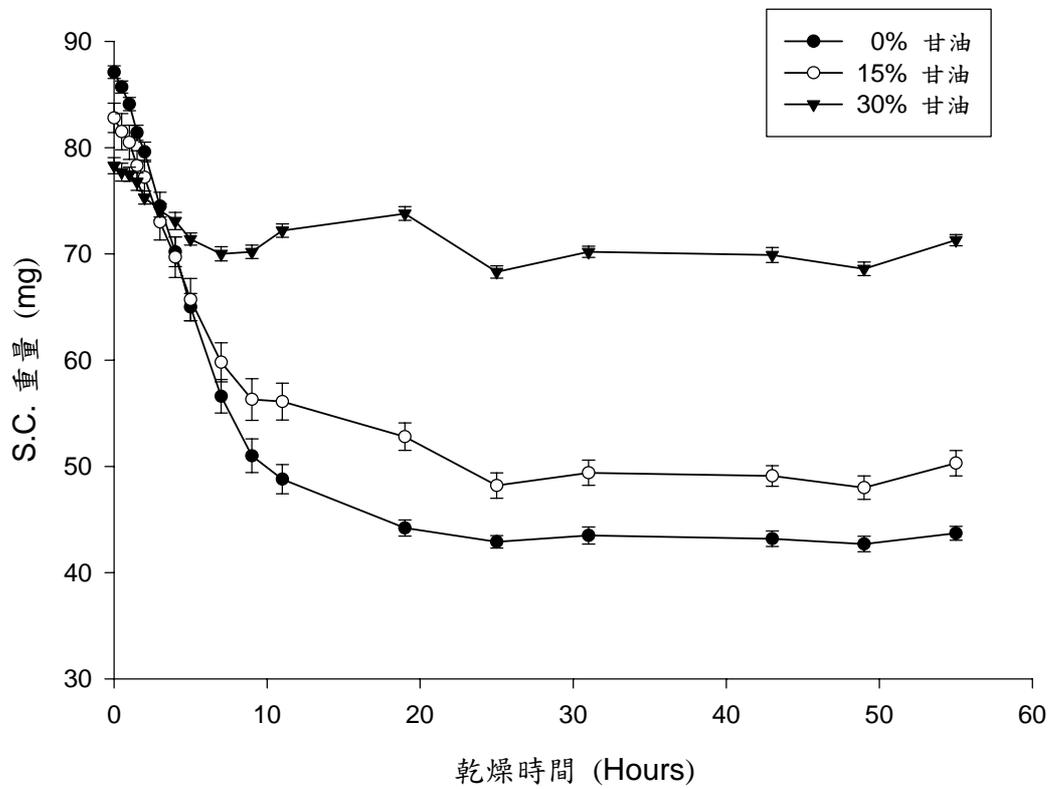


圖 54 不同甘油含量之無縫膠囊乾燥重量變化圖

◎明膠材料之無縫膠囊製程研究小結:

無縫膠囊之生產製程，是將膠囊殼製備、充填藥液、包封成型等許多製程結合在一起，其製法簡單，生產效率高。本研究在於探討其製程參數，對於生產過程及產品之影響。總觀實驗結果，不論是明膠溶液濃度、塑化劑含量、操作溫度等製程參數，都是影響明膠溶液之黏度。因此，在生產無縫膠囊時，明膠溶液之黏度是必須被控制的。

以明膠為材料，所生產之無縫膠囊為透明、圓形，外觀美觀。外殼之堅韌度由塑化劑的含量來控制，可依產品之需求，提供堅硬或柔軟之外殼。

本研究所選用之模式藥為紫草，紫草是中醫外科常用藥物，常用來治療燒燙傷、凍傷等疾病⁽⁵⁷⁾。而其製劑大都是以麻油、香油等油類為抽提溶劑，並加入腊質製成膏劑，塗抹在患部。本研究將紫草萃取液直接包封在無縫膠囊當中，可作為攜帶式外用製劑。病患只需攜帶幾顆膠囊外出活動，需要時再壓迫擠出紫草萃取液，直接塗抹在患部，相當方便。因此，無縫膠囊可以應用在化妝品產業以及外科製劑之中。

(2) 三室無縫膠囊之生產研究

根據文獻報告⁽³³⁻³⁷⁾，無縫膠囊之噴嘴設計，都是以多層之同心圓方式組成，所製得之無縫膠囊，亦都是多層（兩層或三層居多）同心圓之膠囊。為了發展多室無縫膠囊，我們自行組裝多腔室之噴嘴，該噴嘴如圖 8 所示，已經能成功的生產多室無縫膠囊。

利用自製之多室噴嘴，分別將紫草萃取液、胡麻油及大豆沙拉油獨立地注入噴嘴之中，而同時亦供給膠囊殼材料（明膠水溶液）。三種充填物質，能夠立即同時獨立地包封在膠囊中，形成三獨立腔室之無縫膠囊，如圖 55 所示。將三室無縫膠囊浸入液態石蠟中，如圖 56 所示，可以清楚地觀察到膠囊之三腔室結構，紅色為紫草萃取液，黃色為胡麻油，白色為大豆沙拉油。

發展多室無縫膠囊之目的，是為了解決複方製劑之安定性問題。複方製劑之潛在的問題，就是其藥物之間的交互作用以及其安定性。尤其是中草藥製劑，大部份都是複方製劑，在製劑的保存期間，有可能發生交互作用及造成安定性下降，這些問題是難於解決的。有人提出一解決方法，假設藥品 A 及 B 會發生交互作用，將藥品 A 預先壓錠或裝入一小型膠囊中，然後裝填硬膠囊中，另一藥品 B 亦是以顆粒、粉末或小藥丸等形式，充填在同一膠囊中。此之方法較不實際，因為製程太過複雜，而且需要較好的膠囊充填機。這些都是圖增生產的成

本，以及增加藥廠的負擔。我們發展之三室無縫膠囊，能夠分別獨立地保存藥物，而且生產方式簡單，生產效能較高。能夠直接快速的充填藥物，不需要混合、造粒、打錠、充填…等製程。這是一種相當方便而且低成本之生產技術，比傳統之硬膠囊與軟膠囊之製造，還要經濟。原因之一，就是膠囊殼材料的節省，對於硬膠囊而言，在製造膠囊殼時，沾膠及乾燥結束之後，需要裁切膠囊至規格範圍，此會浪費些許明膠；對於軟膠囊而言，在灌注壓合完後，亦會剩餘些許明膠膠帶。這些剩下的明膠，看起來雖然不多，但是累計起來就相當可觀。無縫膠囊的生產方式，能夠充分地完全利用膠囊材料，不會產生浪費的問題。

2. 非明膠材料之無縫膠囊研究

本研究所選用之非明膠材料為 Eudragit E，其目的是用來包封水溶液。此聚合物之物化特性與明膠相差甚遠，因此其無縫膠囊之製法與明膠為材料時有所不同。

噴嘴之內管必須凸出於外管，否則在灌注水溶液及切割膠囊時，容易阻塞管路。

在生產的過程，加上吹風裝置，能夠加速膠囊外殼有機溶劑的揮發，有利於膠囊的成形過程。



圖 55 三室之無縫膠囊

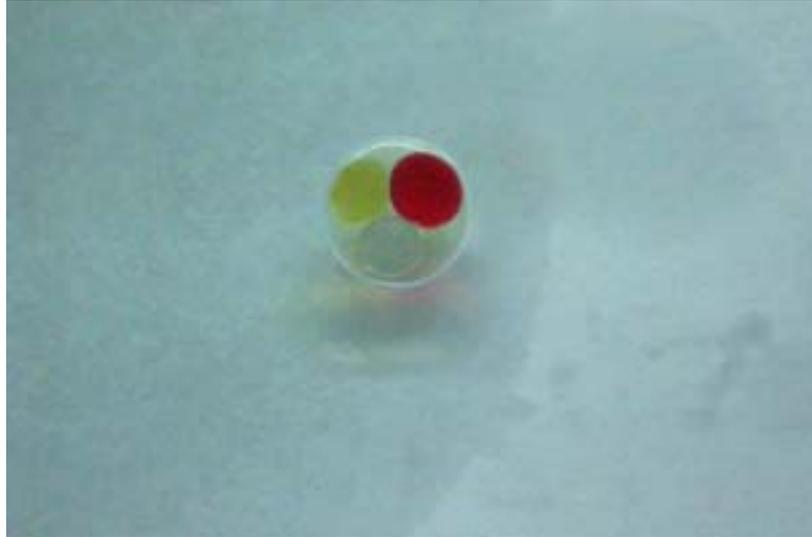


圖 56 三室之無縫膠囊浸置於液態石蠟中：

紅色為紫草萃取液

黃色為胡麻油

白色為大豆沙拉油

剛成形之膠囊，外殼容易沾黏器壁。在固化液中添加適當鹽類與糖類，形成高張溶液，可以降低沾黏的發生，以及幫助膠囊的乾燥過程。

Eudragit E 溶液的配方組成，影響包水型無縫膠囊之成型過程，因此設計不同配方組成，尋找最適合的配方組成。

配方 1 Eudragit E:Ethanol=1 : 1 (w/v)

由於乙醇與水互溶，因此於噴嘴出口處，在灌注水溶液時，Eudragit E 會快速凝絮析出，產生白色沉澱不溶物。強制繼續灌入水溶液，形成包水型膠囊。其缺點為沉澱物的產生，阻塞噴嘴。

配方 2 Eudragit E: CH₂Cl₂=1 : 1 (w/v)

水與 Dichloromethane 是不互溶的，因而不會產生凝絮沉澱的現象。不過此配方的聚合物溶液延展性不足，在膠囊成型的過程中，容易產生形狀不一的外殼，而且容易破裂。乾燥後所形成的膠囊殼質地硬脆。

配方 3 Eudragit E:DBS: CH₂Cl₂=5 : 1 : 4 (w/v/v)

爲了改善配方 2 的缺點，嘗試加入油性塑化劑 (DBS)。加入塑化劑後大大改善聚合物溶液的延展性，在膠囊成型的

過程中，不會產生形狀不一的外殼，而且不易破裂。乾燥後所形成的膠囊殼具有彈性與韌性。不過，由於 CH_2Cl_2 的比重比水重，因而此配方之聚合物溶液密度比水小，在成形的過程中，所灌入的水溶液會有上浮的現象，這現象是不利於裁切膠囊的過程。

配方 4 Eudragit E:DBS: CH_2Cl_2 :Ethanol

$$=5 : 1.5 : 3 : 3 \text{ (w/v/v/v)}$$

此配方之聚合物溶液黏度較低，流動性較好。所生產之包水型無縫膠囊為透明圓形之小球體。投入水中，可以清楚地觀察到包封情形。不過，此膠囊之囊殼太薄，膠囊機械強度不足，容易破裂。

配方 5 Eudragit E:DBS: CH_2Cl_2 :Acetone

$$=5 : 0.5 : 1 : 3 \text{ (w/v/v/v)}$$

丙酮的揮發性高，這是相當有利於膠囊殼的成型。經過許多實驗，發現以此比例之混合溶劑，能有很好的包封效果。成形過程中，囊殼不易破裂，而且乾燥較快，比起單一溶劑均較好。所得成品，囊殼有堅固彈性。

配方 6 Eudragit E:DBS: CH_2Cl_2 :Acetone

$$=4 : 0.5 : 1 : 3 \text{ (w/v/v/v)}$$

得到適當比例之溶劑系統後，接著探討聚合物的濃度。低濃度的聚合物，溶液之黏度低，在灌注水溶液時，膠囊形狀不一，無法均勻的膨脹成形。

配方 7 Eudragit E:DBS: CH₂Cl₂:Acetone
=6 : 0.5 : 1 : 3 (w/v/v/v)

高濃度的聚合物溶液，黏度非常高，能夠灌注較大量的水溶液。不過，在裁切膠囊時，就顯得相當不方便。

綜合實驗之經驗，包水型無縫膠囊，的生產製程中，最重要的參數是囊殼材料的黏度。黏度會影響其包封成形過程，此結果與明膠材料相印證。除了黏度外，使用之溶劑系統，亦是會影響聚合物包封水溶液之行為。圖 57 為包水型無縫膠囊成品。

(四) 無縫膠囊之品管

小批量試製紫草無縫膠囊，膠囊殼之組成配方為明膠：甘油：水 = 25:10:65，操作溫度為 60 °C，明膠水溶液輸送速度 10 rpm，紫草萃取液輸送速度 1.39 ml/min。所製得之紫草無縫膠囊，如圖 58 所示。將膠囊投入液態石蠟中，如圖 59 所示，可以清楚的觀察到，明膠之外殼結構，以及紫草之包封情形。



圖 57 包水型無縫膠囊



1. 紫草無縫膠囊重量差異試驗

取其中之 20 顆膠囊，並分別精確秤取其重量。依 USP XX II 中規定，20 顆膠囊重量差異百分率應於 85% 及 115% 之間，由表 11 所列之結果得知本研究所製得之膠囊劑，其重量最大為 56.5 mg，最小為 53.6 mg，平均為 55.3 mg，變異係數為 1.58%，其重量差異試驗符合 USP XX II 中之要求。

2. 紫草無縫膠囊色素含量差異試驗

取 30 顆膠囊，以其中 10 顆進行含量試驗。表 12 為紫草無縫膠囊之色素含量均一性結果。由 10 顆膠囊之吸光值可得知，變異係數為 1.25%，其色素含量相當穩定。而將吸光值代入迴歸方程式，可以得知每顆膠囊所包封之充填物體積（紫草萃取液）。結果顯示，每顆膠囊所包封之充填物體積，平均為 44.1 μ l，變異係數為 1.47%。因此，可以得知每顆膠囊之均一度相當穩定。



圖 58 紫草無縫膠囊

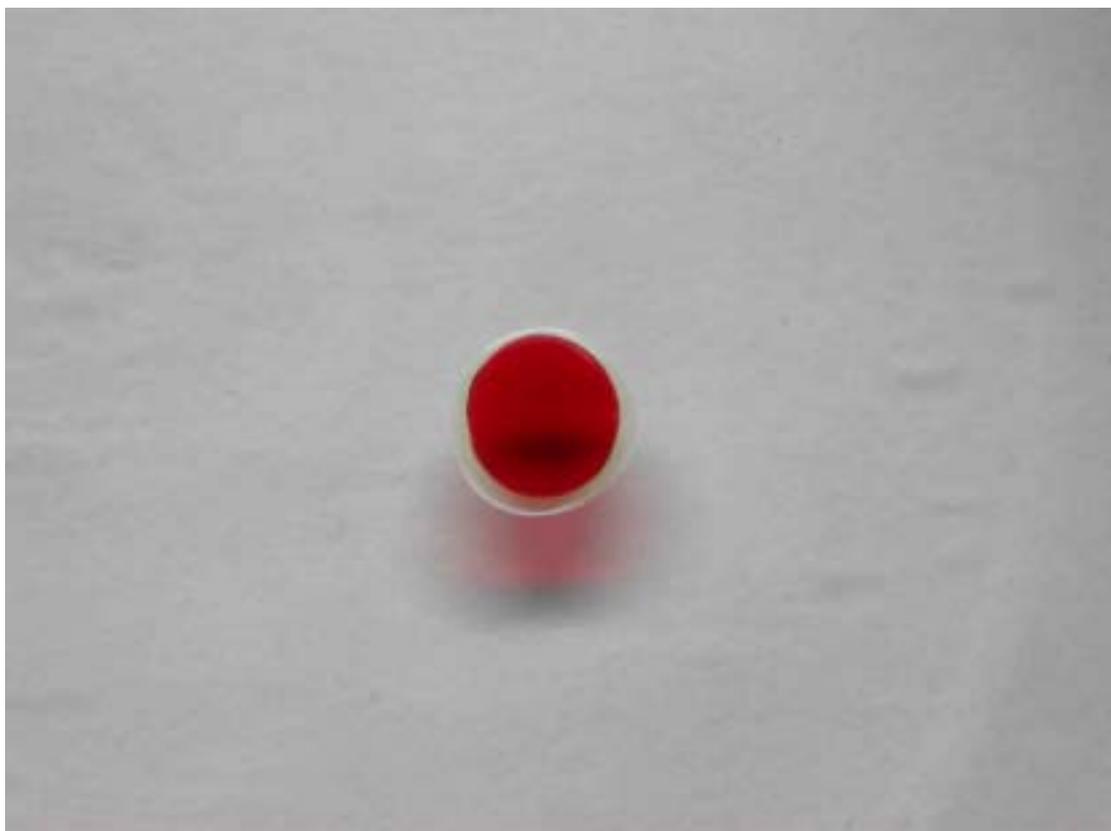


圖 59 紫草無縫膠囊浸置於液態石蠟中

(可以清楚的觀察到明膠之外殼)

表 11 紫草無縫膠囊製劑重量差異試驗之結果

編號	重量(mg)	編號	重量(mg)
1	55.2	11	56.6
2	54.8	12	56.5
3	53.6	13	55.1
4	56.2	14	56.4
5	55.8	15	55.0
6	54.3	16	55.3
7	57.0	17	55.2
8	55.9	18	54.6
9	54.7	19	54.9
10	55.2	20	54.5
Mean		55.3	
S.D.		0.88	
C.V.(%)		1.58	
平均每顆無縫膠囊重量(M) = 55.3mg			
$M \times 85\% = 47.0 \text{ mg}$			
$M \times 115\% = 63.6 \text{ mg}$			

表 12 紫草無縫膠囊製劑含量均一度試驗結果

編號	吸光值(abs.)	紫草萃取液體積(μl)
1	0.6821	44.1
2	0.6793	43.8
3	0.6897	44.6
4	0.6793	43.8
5	0.6675	43.0
6	0.6910	44.7
7	0.6901	44.7
8	0.6815	44.0
9	0.6742	43.5
10	0.6953	45.1
Mean	0.6830	44.1
S.D.	0.0086	0.65
C.V.(%)	1.2526	1.47
平均每顆無縫膠囊所含紫草萃取液體積(V) = 44.1 μl $V \times 85\% = 37.5 \mu\text{l}$ $V \times 115\% = 50.7 \mu\text{l}$		
每顆無縫膠囊壓破於 1ml 二氯甲烷中, 以 UV 吸收波長 512nm 所測得吸光值		

參考文獻

1. Augsburger L. L., 1990. Hard and soft gelatin capsules. In: Banker G. S., Rhodes C.T. (Eds.), *Modern pharmaceuticals*. 2nd edn. Marcel Dekker, New York, pp. 441-442.
2. Ito K., Hitomi M., Kaga S. I., Takeya Y., 1969. Studies on hard gelatin capsule. . the capsule filling on powders and effects of glidant by ring filling method machine. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 17(6):1138-1145.
3. Botzolakis J. E., Augsburger L. L., 1984. The role of disintegrants in hard capsules. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 36:77-84.
4. Lightfoot D. K., 1994. Multiparticulate encapsulation equipment and process. In: Isaac G. S. (Eds.), *Multiparticulate oral drug delivery*. 1st edn. Marcel Dekker, New York, pp.159-180.
5. Strickland W. A., Jr., Moss M., 1962. Water vapor sorption and diffusion through hard capsule. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 51(10):1002-1005.
6. Ito K., Kaga S. I., Takeya Y., 1969. Studies on hard gelatin capsule. I. water vapor transfer between capsules and powder. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 17(6):1134-1137.
7. Bell J. H., Stevenson N. A., Taylor J. E., 1973. A moisture transfer effect in hard gelatin capsules of sodium cromoglycate. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 25(suppl.):96-103P.
8. Stanley J. P., 1986. Capsules . Soft gelatin capsules. In: Lachman L., Lieberman H. A., Kanig J. L. (Eds.), *The theory and practice of industrial pharmacy*, 3rd edn. Lea & Febiger, USA, pp. 398-399.
9. Hong S. S., Lee S. H., Lee Y. J., Chung S. J., Lee M. H., Shim C. K., 1998. Accelerated oral absorption of gliclazide in human subjects from

- a soft capsule containing a PEG 400 suspension of gliclazide. *Journal of Controlled Release*. 51:185-192.
10. Armstrong N. A., James K. C., Pugh W. K., 1984. Drug migration into soft gelatin capsule shells and its effect on in-vitro availability. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 36(6):361-365.
 11. Christen J.D., Cheng W.J., 1977. Capsule shell. US Pat. 4,026,986.
 12. Yamamoto T., Matsuura S., Akai K., 1998. Capsule shell. US Pat. 5,756,123.
 13. Tanida N., Aoki J., Nakanishi M., 2001. Capsules for oral preparations and capsule preparations for oral administration. US Pat. 6,214,378.
 14. 陳甘霖, 李健源, 劉正雄, 2001. Method for manufacturing hard non-gelatin pharmaceutical capsules.
美國專利申請日:2001/12/03 ,application No.09/998,317
中華民國專利申請日:2003/4/18,application No.092109161
 15. 陳甘霖, 郝為華, 2001. Capsule for holding liquid-containing compositions and method for making the same.
美國專利申請日:2002/01/04,application No.10/035,242
中華民國專利申請日:2003/4/18,application No.092109162
 16. 鄭俊民, 藥用高分子材料學, 中國醫藥科技出版社, 北京, 1996, pp. 83-85.
 17. Patino M. G., Neiders M. E., Andreana S., Noble B., Cohen R. E., 2002. Collagen:an overview. *Implant Dentistry*. 11(3):280-285.
 18. 黃彥富, 湯正明, 徐善慧, 揭開膠原蛋白的神秘面紗, 科學發展, 2003, 362:44-47.
 19. Choy E. H., Scott D. L., Kingsley G. H., Thomas S., Murphy A. G., Staines N., Panayi GS., 2001. Control of rheumatoid arthritis by oral tolerance. *Arthritis & Rheumatism*. 44(9):1993-1997.

20. Griebeling T. L., Kreder K. J. Jr., Williams R. D., 1997. Transurethral collagen injection for treatment of postprostatectomy urinary incontinence in men. *Urology*. 49(6):907-912.
21. Groutz A., Blaivas J. G., Kesler S. S., Weiss J. P., Chaikin D. C., 2000. Outcome results of transurethral collagen injection for female stress incontinence : assessment by urinary incontinence score. *Journal of Urology*. 164(6):2006-2009.
22. Fagien S., 2000. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plastic and Reconstructive Surgery*.105(1):362-375.
23. Bogdansky S., 1990. Natural polymers as drug delivery systems. In: Chasin M., Langer R. (Eds.), *Biodegradable polymers as drug delivery systems*. Marcel Dekker, New York, pp. 231-239.
24. Semal P., Orban R., 1995. Collagen extraction from recent and fossil bones:quantitative and qualitative aspects. *Journal of Archaeological Science*. 22: 463–467.
25. 黃彥富, 湯正明, 徐善慧, 揭開膠原蛋白的神秘面紗, 科學發展, 2003, 362:46.
26. Sadowska M., Kolodziejska I., Niecikowska C., 2003. Isolation of collagen from the skins of Baltic cod (*Gadus morhua*). *Food Chemistry*. 81: 257–262.
27. Berg R. A., 1997. Human recombinant collagen in the milk of transgenic animals. US Pat. 5,667,839
28. Kibbe A. H., 2000. Handbook of pharmaceutical excipients. 3rd edn. American pharmaceutical association, USA, pp. 215-217.
29. Hostetler V., 1986. Capsules . Hard capsules. In:L. Lachman,

- Lieberman H. A., Kanig J. L. (Eds.), The theory and practice of industrial pharmacy. 3rd edn. Lea & Febiger, USA, pp. 374-375.
30. Arnesen J. A., Gildberg A., 2002. Preparation and characterisation of gelatine from the skin of harp seal(*Phoca groenlandica*). *Bioresource Technology*. 82(2):191-194
31. Arthur H. Kibbe, 2000, Handbook of pharmaceutical excipients, 3rd edn. American pharmaceutical association, USA, pp. 401-406.
32. Sinha V.R., Kumria R., 2002. Binders for colon specific drug delivery: an in vitro evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 249:23-31.
33. Suzuki T., Matsumura F., Maeda H., Imai A., kurokawa N., 1984. Method for producing seamless capsule material-filled capsule and miniature capsules. US Pat. 4,426,337.
34. Andrew D., Morrison, Altadena, Calif, 1990. Multi-element spherical shell generation. US Pat. 4,902,450.
35. Tadashi K., Omata K., HashimotoT., Yamazaki T., Hayashi K., Hosoi; T., Ikuta K., 1993. Seamless soft capsule and production thereof. US Pat. 5,209,978.
36. Suzuki T., Kamaguchi R., 1994. Seamless capsule comprising a lower fatty ester of sucrose. US Pat. 5,362,564.
37. Suzuki T., Ikeda M., Sugiyama M., 1999. Seamless capsule and method of manufacturing the same. US Pat. 5,882,680.
38. 謝培山, 2001. 色譜指紋圖譜分析是中草藥質量控制的可行策略. 中藥新藥與臨床藥理, 12(3):141-151.
39. 黃力強, 2001. 中藥注射劑研製中應用指紋圖譜技術探討. 遼寧中醫雜誌, 28(8):499.
40. 聶晶, 田頌九, 王國榮等, 2000. 中藥指紋圖譜的研究現況. 中草藥,

- 31(12): 881-884.
41. 蔡寶昌, 2000. 指紋圖譜在中藥研究中的應用. 世界科學技術-中藥現代化, 2(5):9-14.
 42. 李彩君, 林巧玲, 謝培山, 陳佃, 2001. 高良薑中黃酮類成分薄層色譜指紋圖譜鑑別. 中藥新藥與臨床藥理, 12(3):183-187.
 43. 翟為民, 袁永生, 周玉新, 高霞, 魏璐雪, 2001. 人參、西洋參及三七參指紋圖譜鑑別. 中國中藥雜誌, 26(7):481-482.
 44. 錢浩泉, 李彩君, 謝培山, 2001. 高良薑及其近緣植物揮發油成分的氣相色譜指紋圖譜研究. 中藥新藥與臨床藥理, 12(3):179-182.
 45. 曹暉, 劉玉萍, 邵鵬柱, 畢培曦, 1998. DNA 分子指紋圖譜與測序技術在中藥品質研究中的現狀及展望. 中國中藥雜誌, 23(11):643-653.
 46. 中華藥典, 第 5 版, 行政院衛生署, 附錄 pp. 93.
 47. USP XXII, 1990, pp. 1617-1618.
 48. 中華本草, 上海科學技術出版社, 上海, 1999, vol.6 pp.525~530.
 49. 謝文全, .神農本草經與飲膳正要. P.83
 50. 馬瑛, 王嗣岑, 黃猛, 2000. HPLC 測定紫草中紫草素含量. 中國藥學雜誌., 35(2):98.
 51. Li H., Luo S., Zhou T., 1998. Metabolism of shikonin in rats. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*. 8(3):148-151.
 52. 劉芳, 王小平, 2001. 薄層掃描法測定燒傷膏中左旋紫草素的含量. 基層中藥雜誌, 15(2):21-22.
 53. 石秀琪:紫雲膏製備方法之研究, 中國醫藥學院中國藥學研究所藥學碩士論文, 1996.
 54. 邱年永, 張光雄, 原色台灣藥用植物圖鑑, 南天書局, 台灣, 1998, vol.5 pp. 233.
 55. 邱年永, 張光雄, 原色台灣藥用植物圖鑑, 南天書局, 台灣, 1998, vol.5 pp. 124-125.

56. 中華本草，上海科學技術出版社，上海，1999, vol.4 pp.991~994.
57. 陳佑邦，王永炎，中醫急診醫學，福建科學技術出版社，福建，1997 ,.pp.235、241.