

中國醫藥大學藥物化學研究所藥學碩士論文

指導教授：陳甘霖 博士

論文題目

包覆油/水性溶液無縫膠囊生產條件之研究

The Study on Manufacturing Process of Seamless
Capsule which Encapped Oil/Water Solution

A circular stamp from the National General Library, featuring the text 'NATIONAL GENERAL LIBRARY' and 'ROC' around the perimeter, and '圖書' in the center.

研究生：王克勤

中國醫藥大學藥物化學研究所
中華民國九十四年七月

目錄

目錄.....	I
附表目錄.....	V
附圖目錄.....	VII
摘要.....	IX
Abstract.....	X

正文目錄

壹、前言.....	1
一、明膠之來源.....	1
二、明膠之製造.....	3
三、明膠之特性.....	5
四、明膠之取代材料.....	8
4-1 羥丙基甲基纖維素.....	8
4-2 澱粉.....	8
4-3 聚乙烯醇.....	9
五、明膠中常見之添加.....	9
5-1 塑化劑.....	9
5-2 著色劑、遮光劑.....	10
5-3 防腐劑.....	10
5-4 膠囊之殺菌方法.....	11
5-5 膠囊之包衣.....	11
六、膠囊劑型之製造和特性.....	11
6-1 硬膠囊.....	11
6-1-1 製造.....	11
6-1-2 內容物.....	12
6-1-3 充填.....	13

6-2 軟膠囊.....	15
6-2-1 製造.....	15
6-2-2 內容物.....	16
6-3 無縫膠囊.....	18
七、研究目的.....	23
貳、實驗.....	25
一、儀器與設備.....	25
二、材料與試藥.....	26
三、實驗方法.....	29
3-1. 包油之無縫膠囊製程參數之研究.....	29
3-1-1 以明膠為材料製造無縫膠囊.....	29
3-1-1-1 泵浦流速對明膠無縫膠囊重量之影響.....	29
3-1-1-2 濃度對明膠無縫膠囊重量之影響.....	29
3-1-1-3 塑化劑類對明膠無縫膠囊重量之影響.....	30
3-1-1-4 噴嘴大小對明膠無縫膠囊重量之影響.....	30
3-2. 包水無縫膠囊製程參數之研究.....	30
3-2-1 以石蠟為材料製備無縫膠囊.....	30
3-2-1-1 流速對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	31
3-2-1-2 冷卻液種類對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	31
3-2-1-3 冷卻液液面與噴嘴出口之距離對蠟無縫膠囊重量與 外觀之影響.....	32
3-2-1-4 冷卻液溫度對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	32
3-2-1-5 冷卻液組成對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	33
3-2-1-6 冷卻液體積對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	33
3-2-1-7 噴嘴大小對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	33
3-2-2 以可可脂為材料製備無縫膠囊.....	33
3-2-2-1 流速對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響.....	34

3-2-2-2 冷卻液液面與噴嘴出口之距離對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響.....	34
3-2-2-3 冷卻液溫度對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響	34
3-2-2-4 冷卻液組成對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響	34
3-2-2-5 冷卻液體積對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響	35
3-2-2-6 噴嘴大小對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響....	35
3-2-2-7 蠟/可可脂混合無縫膠囊重量之影響.....	35
3-2-3 包水無縫膠囊之包覆性質研究.....	35
3-2-3-1 無縫膠囊之硬度試驗.....	35
3-2-3-2 無縫膠囊之脆度試驗.....	35
3-2-3-3 無縫膠囊之崩散試驗.....	36
3-2-3-4 無縫膠囊之儲存試驗.....	36
3-4. 數據處理及統計方法.....	36
參、結果與討論.....	37
一、包油之無縫膠囊製程參數之研究.....	37
1-1 以明膠為材料製造無縫膠囊.....	37
1-1-1 泵浦流速對明膠無縫膠囊重量之影響.....	37
1-1-2 濃度對明膠無縫膠囊重量之影響.....	37
1-1-3 塑化劑類對明膠無縫膠囊重量之影響.....	39
1-1-4 噴嘴大小對明膠無縫膠囊重量之影響.....	39
二、包水無縫膠囊製程參數之研究.....	50
2-1 以石蠟為材料製備無縫膠囊.....	50
2-1-1 流速對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	50
2-1-2 冷卻液種類對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	52
2-1-3 冷卻液液面與噴嘴出口之距離對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	52
2-1-4 冷卻液溫度對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	53

2-1-5 冷卻液組成對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	54
2-1-6 冷卻液體積對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	55
2-1-7 噴嘴大小對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響.....	56
2-2 以可可脂為材料製備無縫膠囊.....	77
2-2-1 流速對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響.....	77
2-2-2 冷卻液液面與噴嘴出口之距離對可可脂無縫膠囊重量 與外觀之影響.....	78
2-2-3 冷卻液溫度對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響.....	79
2-2-4 冷卻液組成對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響.....	80
2-2-5 冷卻液體積對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響.....	81
2-2-6 噴嘴大小對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響.....	82
2-2-7 蠟/可可脂混合物對無縫膠囊重量之影響.....	83
2-3 包水無縫膠囊其包覆性質之研究.....	99
2-3-1 無縫膠囊之硬度試驗.....	99
2-3-2 無縫膠囊之脆度試驗.....	100
2-3-3 無縫膠囊之崩散試驗.....	100
2-3-4 無縫膠囊之儲存試驗.....	100
肆、結論.....	105
伍、參考文獻.....	107

附表目錄

表 1.	不同物種來源製成之明膠所含胺基酸比較.....	2
表 2.	各國藥典中對明膠性質之規範.....	7
表 3.	一般軟膠囊形狀、充填體積及其應用.....	17
表 4.	明膠溶液之流速與明膠無縫膠囊重量之關係.....	41
表 5.	明膠濃度與明膠無縫膠囊重量之關係.....	44
表 6.	塑化劑濃度與明膠無縫膠囊重量之關係.....	45
表 7.	塑化劑種類與明膠無縫膠囊重量之關係.....	46
表 8.	噴嘴大小與明膠無縫膠囊重量之關係.....	48
表 9.	蠟溶液流速對蠟無縫膠囊重量之影響.....	58
表 10.	蠟與水溶液流速對蠟無縫膠囊重量之影響.....	59
表 11.	蠟溶液流速對蠟無縫膠囊空殼重量之影響.....	60
表 12.	冷卻液於不同溫度之界面張力.....	65
表 13.	溶媒對蠟無縫膠囊重量之影響.....	65
表 14.	冷卻液液面與噴嘴距離對蠟無縫膠囊重量之影響.....	67
表 15.	冷卻液溫度對蠟無縫膠囊重量之影響.....	69
表 16.	冷卻液組成對蠟無縫膠囊重量之影響.....	71
表 17.	冷卻液體積對蠟無縫膠囊重量之影響.....	73
表 18.	噴嘴大小對蠟無縫膠囊重量之影響.....	75
表 19.	可可脂溶液流速對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	84
表 20.	可可脂與水溶液流速對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	85
表 21.	冷卻液液面與噴嘴距離對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	89
表 22.	冷卻液溫度對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	91
表 23.	冷卻液組成對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	92
表 24.	冷卻液體積對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	94
表 25.	噴嘴大小對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	96
表 26.	蠟/可可脂對混合物無縫膠囊重量之影響.....	98

表 27.	蠟溶液流速對蠟無縫膠囊硬度之影響.....	102
表 28.	蠟與水溶液流速對蠟無縫膠囊硬度之影響.....	102
表 29.	溫度對蠟/可可脂混合物無縫膠囊釋放內容物之影響.....	104

附圖目錄

圖 1.	商業上製備明膠之流程圖.....	6
圖 2.	1943 年 Scherer 之製備無縫膠囊生產裝置.....	24
圖 3.	自製噴嘴生產概念圖.....	25
圖 4.	無縫膠囊生產裝置圖簡圖.....	28
圖 5.	量測界面張力示意圖.....	31
圖 6.	明膠溶液流速對明膠無縫膠囊重量之影響.....	42
圖 7.	明膠濃度對明膠無縫膠囊重量之影響.....	45
圖 8.	塑化劑濃度對明膠無縫膠囊重量之影響.....	45
圖 9.	塑化劑種類對無縫膠囊重量之影響.....	47
圖 10.	噴嘴大小對無縫膠囊重量之影響.....	49
圖 11.	明膠無縫膠囊之成品圖.....	49
圖 12.	蠟溶液流速對蠟無縫膠囊重量之影響.....	61
圖 13.	蠟與水溶液流速對蠟無縫膠囊重量之影響.....	61
圖 14.	蠟溶液流速對蠟無縫膠囊、蠟殼及殼內之水在重量之影響.....	62
圖 15.	蠟溶液流速對蠟無縫膠囊外觀之影響.....	63
圖 16.	蠟與水溶液流速對蠟無縫膠囊外觀之影響.....	64
圖 17.	溶媒種類對蠟無縫膠囊重量之影響.....	66
圖 18.	溶媒種類對蠟無縫膠囊外觀之影響.....	66
圖 19.	冷卻液液面與噴嘴間距離對蠟無縫膠囊重量之影響.....	68
圖 20.	冷卻液液面與噴嘴間距離對蠟無縫膠囊外觀之影響.....	68
圖 21.	冷卻液溫度對蠟無縫膠囊重量之影響.....	70
圖 22.	冷卻液溫度對蠟無縫膠囊外觀之影響.....	70
圖 23.	冷卻液組成對蠟無縫膠囊重量之影響.....	72
圖 24.	冷卻液組成對蠟無縫膠囊重量之影響.....	72
圖 25.	冷卻液體積對蠟無縫膠囊重量之影響.....	74
圖 26.	冷卻液體積對蠟無縫膠囊外觀之影響.....	74

圖 27.	噴嘴大小對蠟無縫膠囊重量之影響.....	76
圖 28.	噴嘴大小對蠟無縫膠囊外觀之影響.....	76
圖 29.	可可脂溶液流速對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	86
圖 30.	可可脂與水溶液流速對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	86
圖 31.	可可脂溶液流速對可可脂無縫膠囊外觀之影響.....	85
圖 32.	可可脂與水溶液流速對可可脂無縫膠囊外觀之影響.....	88
圖 33.	冷卻液液面與噴嘴間距離對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	90
圖 34.	冷卻液液面與噴嘴間距離對可可脂無縫膠囊外觀之影響.....	90
圖 35.	冷卻液溫度對可可脂無縫膠囊外觀之影響.....	91
圖 36.	冷卻液中乙醇濃度對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	93
圖 37.	冷卻液中乙醇濃度對可可脂無縫膠囊外觀之影響.....	93
圖 38.	冷卻液體積對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	95
圖 39.	冷卻液體積對可可脂無縫膠囊外觀之影響.....	95
圖 40.	噴嘴大小對可可脂無縫膠囊重量之影響.....	97
圖 41.	噴嘴大小對可可脂無縫膠囊外觀之影響.....	97
圖 42.	蠟/可可脂百分比對混合無縫膠囊重量之影響.....	98
圖 43.	蠟溶液流速對蠟無縫膠囊硬度之影響.....	103
圖 44.	蠟與水溶液流速對蠟無縫膠囊硬度之影響.....	103
圖 45.	溫度對蠟/可可脂混合物無縫膠囊釋放內容物之影響.....	104

摘要

本論文在研究無縫膠囊之設備與製程。無縫膠囊為外形圓潤且表面無接縫之球體。以明膠、蠟或可可脂等，做為殼膜之材料，可包覆油性及水性之液體，對於製劑之製造有很大之方便性。研究溶液流速、溶液濃度、溶液種類、冷卻液液面與噴嘴之距離、冷卻液溫度、冷卻液組成、冷卻液體積及噴嘴大小等參數，對於無縫膠囊製備之影響。並對包水無縫膠囊之包覆性做初步性之研究。

無縫膠囊在食品、化妝品、健康食品、藥品之產品中，可因包覆內容物、溶解條件及外觀等需求，做適當之調校，深具開發應用之潛力。

Abstract

This study was focused on the design of equipments and processes for preparation the seamless capsules. The capsule was made of gelatin, wax, cocoa butter, or their mixtures. The manufacturing process was simple and easy. These capsules can encapsulate liquids, either oil or water solution. In the manufacturing process, the parameters were studied as: the flow speed of outer and inner material solutions, the solution concentrations and compositions, the distance between orifice and level of gelling solutions that a capsule traveled in air, as well as the temperatures, volumes and the compositions of gelling solutions. The size of the outer and inner orifices greatly influenced the size of seamless capsules.

These seamless capsules could be used to encapsulate liquid solutions either oil or water. The physical properties of them such as contents and disintegration, appearance, weight variation, size, and stability were investigated. Use these seamless capsules to encapsulate aqueous solutions were the advantages in this study. The technique could be applied to food, cosmetics, and drugs product.

壹、前言

一、明膠之來源---膠原蛋白

明膠(gelatin)不是一種天然存在之蛋白質，但可由動物的皮膚、骨頭、肌腱及結締組織中主要之成分---膠原蛋白纖維中取得。研究明膠，需要瞭解膠原蛋白(collagen)之結構及其如何轉換成明膠之過程。

自 1950 年代發現人類第一型(Type I)膠原蛋白開始，隨著萃取及分析技術之不斷進步，目前已定義出 27 種不同形式之膠原蛋白，但是在醫學上應用仍以第一型之膠原蛋白為主⁽¹⁾。膠原蛋白分子量約為 28.3 kDa，長度約為 300 nm，直徑為 1.5 nm⁽²⁾。為動物體內細胞間隙中最重要，含量最多之蛋白質，約佔體內總蛋白質之 25~35%。

植物體內不含膠原蛋白。膠原蛋白之來源為哺乳動物、鳥類、魚類等動物組織中萃取獲得。膠原蛋白的主要結構為胜肽鏈鏈結 α -胺基酸和亞胺基酸(imino acids)所形成之聚合物。膠原蛋白在哺乳動物中含有約三分之一的甘胺酸(glycine)及多量的脯胺酸(proline)、羥基脯胺酸(hydroxyproline)和羥基離胺酸(hydroxylysine)⁽³⁾；如表 1 所示，胺基酸為許多種類膠原蛋白之基本組成^(4,5)，不同動物來源，在膠原蛋白上也會有明顯不同。膠原蛋白分子是以三條多胜肽鏈 (polypeptides) 所組成之三股螺旋結構 (triple-helical structure)，而每一條多胜肽鏈 (α -chain) 組成相似，藉由鏈與鏈間之氫鍵、凡得瓦力相互纏繞而成，稱為旋轉膠原蛋白(tropocollagen)。

膠原蛋白因熱或化學物質破壞這些鏈結使分子之螺旋結構展開，造成「變性 (denaturation)」⁽⁶⁾。當膠原蛋白處於 pH 7.4，溫度接近 37°C 之生理條件時，膠原蛋白分子便會重組聚集成膠。早期膠原蛋白重組動力學之研究，是藉由膠原蛋白形成纖維之過程中，量測

表 1. 不同物種來源製成之明膠所含胺基酸比較^(4, 5)

Amino acid	豬	牛	鱈魚	海豹	鬚鯨	紅鯛魚	黑鯛魚
Aspartic acid	4.4	4.3	5.2	4.5	4.8	3.9	4.0
Hydroxyproline	10.9	9.6	6.6	10.1	8.5	-	-
Threonine	1.8	1.7	2.6	2.3	2.9	13.4	15.5
Serine	3.3	3.2	6.3	3.8	4.0	-	-
Glutamic acid	7.8	7.4	8.0	7.6	8.0	7.2	7.7
Proline	12.7	12.4	10.8	12.0	12.6	-	0.1
Glycine	30.8	33.3	31.5	31.6	30.2	30.8	33.8
Alanine	11.1	11.5	10.2	10.8	10.4	7.6	9.0
Valine	2.3	2.0	1.8	2.3	2.2	1.8	2.3
Cysteine	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.3
Methionine	0.5	0.5	1.5	0.5	0.6	1.4	1.8
Isoleucine	1.1	1.2	1.3	1.0	1.2	0.8	0.9
Leucine	2.6	2.4	2.2	2.5	2.8	1.8	2.0
Tyrosine	0.2	0.1	0.5	0.4	0.5	0.6	0.7
Phenylalanine	1.3	1.3	1.3	1.4	1.5	1.9	2.1
Hydroxylysine	0.7	0.7	0.7	0.7	0.9	-	-
Ornithioin	0.2	0.6	0.0	0.0	0.0	-	-
Lysine	2.7	2.6	2.9	2.6	3.0	2.1	2.8
Histidine	0.4	0.5	0.9	0.6	0.6	-	-
Arginine	5.1	4.6	5.6	5.2	5.3	3.0	3.5

膠原蛋白溶液混濁度 (turbidity) 隨時間之變化量，當膠原蛋白之混濁度變化趨於遲緩時，代表膠原蛋白已達重組平衡期。而膠原蛋白溶液之濃度、溫度、pH 值及溶液離子強度，皆會影響膠原蛋白重組之情形⁽⁷⁾。

膠原蛋白可在體內自然分解 (biodegradable)、其生物相容性佳 (biocompatibility)、材料來源豐富、低抗原性。應用性高使得膠原蛋白成為一種重要且理想之天然高分子生醫材料，目前已應用在組織整型、燒燙傷敷料、藥物釋放、眼科、手術縫線等生醫材料上⁽⁸⁾。

二、明膠之製造

商業上，明膠之製造以豬牛之皮骨最為通用，其由原料至成品之流程如圖 1。各階段說明如下^(3,9)：

「骨」：篩選除去不良或之材料，置於輸送帶，以電磁鐵吸附骨中含之鐵，再裁切絞碎不同大小之骨頭。

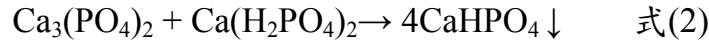
「皮」：經解凍後，進行裁切及清洗等步驟。

「脫脂」：新鮮之骨頭中，平均含有 35% 之水分及 15% 之脂肪。除去脂肪，可避免脂肪之疏水性和可乳化性，使原料在石灰中浸漬之時間加長和使明膠透明度變差，凝結力、黏合力下降。

「分類」：不同部位和物種之骨料組織結構不同，脫去骨中礦物質之條件也會不同。若不區分便浸泡於鹽酸中除去礦物質，有可能組織緊密之骨碎片脫除礦物質不徹底，而組織疏鬆之骨碎片水解嚴重，影響產品之產率及質量。

「除去礦物質」：骨中含有 80% 之礦物質，主要為磷酸鈣，其他還有氟化鈣、碳酸鈣及磷酸鎂。將骨碎片浸於鹽酸，主要發生式(1)之化學反應，酸要足夠，否則將發生式(2)之反應，生成不溶於水

之沉澱，影響進一步之處理。



這樣之過程，通常以 4~5%(pH 值<1.5)之鹽酸浸漬 48 小時，溫度控制在 10~15°C，如此脫除礦物質之條件溫和，膠原蛋白不會過度水解。經過去除礦物質之明膠，殘餘灰分含量<2%。

「浸灰(liming)」，用石灰懸浮液、氫氧化鈉溶液等處理含有膠原蛋白之原料來生產明膠之方法稱為鹼法。鹼法能生產高品質之明膠。

「脫灰(deliming)」：使石灰或強鹼溶液不再存在於皮骨之中。

「酸化」：為酸製法。酸法製膠之過程較快。其未經浸灰處理，含有較多未破壞之醛類蛋白質降解產物。

「萃取」：利用熱水將明膠萃取出來。溫度約 50~60°C，萃取出之明膠濃度是 6~7%左右。

「澄清」：加入碳酸鈣等物質，於明膠中產生絮狀物，吸附細微之固體懸浮物及膠體混濁物後，與明膠液分離沉澱。

「過濾」：萃取後之明膠液內含有非明膠雜質，需過濾去除。

「去離子」：利用明膠液通過離子交換樹脂，提高明膠之純度。

「濃縮」：淨化過之明膠溶液濃度在 5~7%，難以進行乾燥，必須採用濃縮之方式，使濃度逐漸增加到 25~45%之明膠溶液，以便乾燥。

「殺菌」：明膠滅菌大部分是使用瞬間滅菌之方法。將蒸氣與濃縮液同時放入滅菌容器之中，瞬間加熱到 138~142°C，維持 4 秒，

使細菌在濕熱下迅速被消滅。

「冷卻固化」：可自然或機器將明膠溶液冷卻成凝膠。凝膠快速冷卻產生之強度較低，不若慢速冷卻產生之强度高。慢速冷卻比快速冷卻之凝固點高。

「乾燥」：凝膠進行乾燥，最後含水量大約 8~13%。

「磨碎」：為達到要求之粒度，可使用裝有固定和轉動磨盤之粉碎機，而錘式粉碎機可獲得較粗之顆粒。

「分類」：將顆粒大小過篩、色澤稍作分別。

「混合」：為維持出產之一定品質，將各生產批次做適當之混合。

三、明膠之特性

明膠分子量介於 15~250 kDa。Type A 以酸法製得，pH 值為 3.8~6.0，Type B 以鹼法製得，pH 值為 5.0~7.4。含水量約 9~11%。外觀為淡黃色、琥珀色之粉末。乾燥品置於空氣中無變化，但遇潮濕或製成溶液後則易為微生物分解。明膠略溶於冷水，久置水中則吸水膨脹變軟，約可吸收 5~10 倍量之水；易溶於熱水之中，冷卻則凝結成膠；亦可溶於醋酸或甘油與水之熱混合液中；在乙醇、氯仿、乙醚、脂肪油或揮發油中則不溶。明膠為製備膠囊劑最常應用之材料，各國藥典中均有記載相關之說明及試驗⁽¹⁰⁻¹³⁾，表 2 比較各國藥典中對明膠性質之規範。

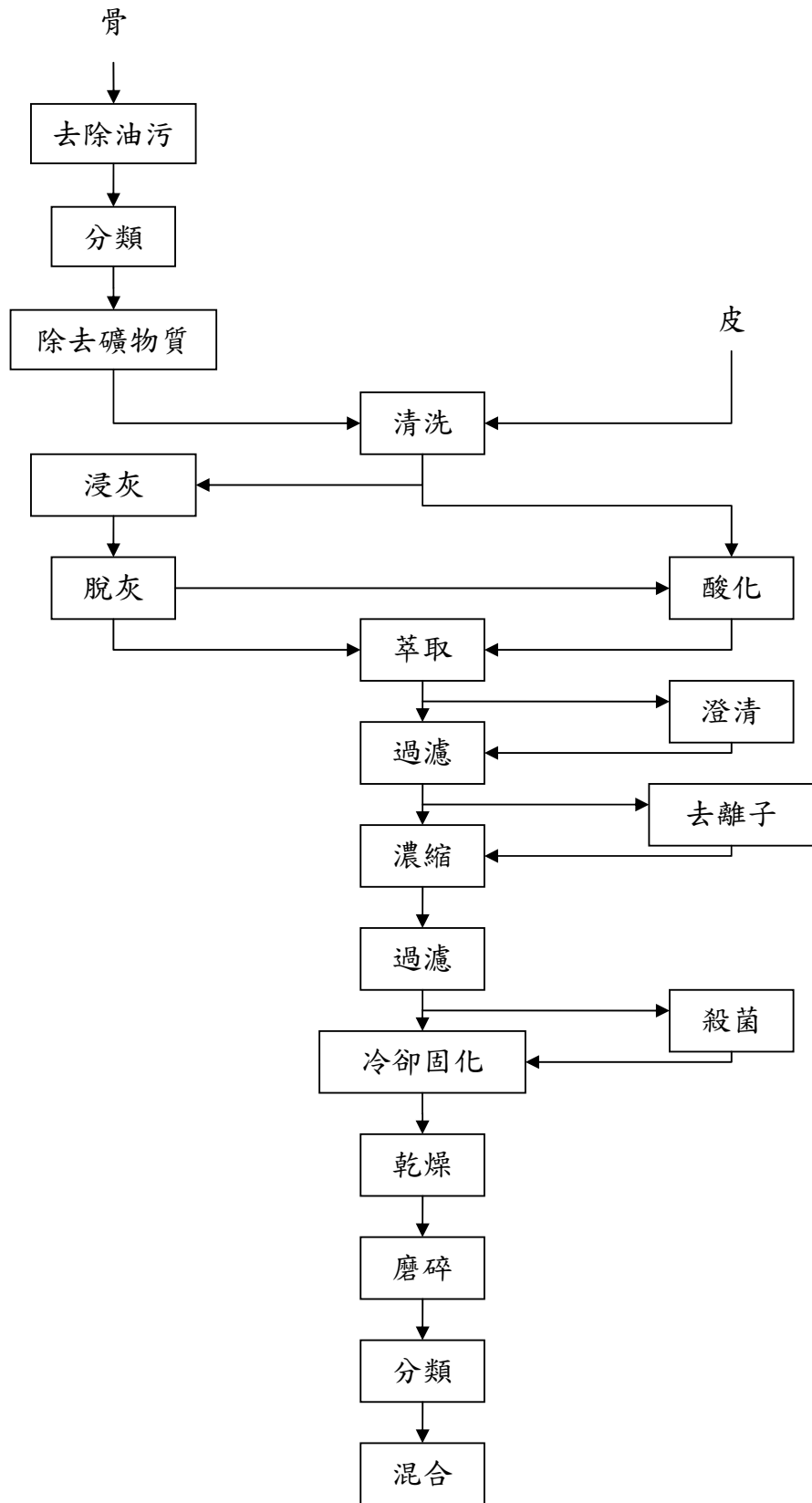


圖 1. 商業上製備明膠之流程圖⁽⁹⁾

表 2. 各國藥典中對明膠性質之規範⁽¹⁰⁻¹³⁾

Test	日本藥典 (JP)	歐洲藥典 (PhEur)	美國藥典 (USP)	中華藥典 (Ch P)
鑑別	+	+	+	+
性狀	+	+	-	+
等電點				
(酸製法)	7.0~9.0	6.3~9.2	-	-
(鹼製法)	4.5~5.0	4.7~5.2	-	-
微生物限量	-	1000/g	1000/g	1000/g
熾灼殘渣	≤ 2.0%	≤ 2.0%	≤ 2.0%	≤ 2.0%
烘乾減重	≤ 15.0%	-	≤ 15.0%	-
異臭及水不溶物	+	-	+	+
酸鹼度	-	+	-	-
溶液之顏色及清析度	-	+	-	-
二氧化硫	-	≤ 200ppm	≤ 0.15%	≤ 40ppm
總灰分	-	≤ 2.0%	-	-
酚類防腐劑	-	+	-	-
砷	≤ 1 ppm	≤ 0.8ppm	≤ 1 ppm	≤ 0.8 ppm
重金屬	≤ 50 ppm	≤ 50 ppm	≤ 50 ppm	≤ 50 ppm
汞	≤ 0.1ppm	-	-	-
過氧化物	-	≤ 100ppm	-	-
膠凝結力	-	+	-	+

+表示藥典中有文字說明 -表示藥典中無記載

四、明膠之取代材料

明膠係由豬及牛等之骨、皮經水解製得。明膠具有良好之韌性及彈性。但明膠膠囊殼之缺點為^(14, 15)：(1) 膠囊失水則硬化、吸水則軟化，不宜填充易吸濕、風化之內容物；(2) 遇醛類物質產生交聯，影響膠囊之溶離，造成藥物藥效上之差異；(3) 1986年英國發現牛海綿狀腦病(bovine spongiform encephalopathy, BSE, 狂牛病)後，對明膠來源產生質疑；(4) 明膠製得之膠囊，對素食主義者或宗教團體有接受上之問題。

明膠取代物目前已研發之材料為：

4-1 羥丙基甲基纖維素 (hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)：

1950年，Murphy發明甲基纖維素膠囊及其製備過程⁽¹⁶⁾。然而在體內 (*in vivo*)卻因崩散不完全，未廣泛使用。之後，有不少應用其他纖維素包括甲基纖維素 (methylcellulose)、羥丙基纖維素 (hydroxypropyl cellulose)、羥烷基烷基纖維素酯類 (hydroxyalkyl-alkyl cellulose esters) 製造膠囊方法之專利發表⁽¹⁷⁻¹⁹⁾。在1980~1990年間，都以HPMC材料之發展為主，其重點為掌握聚合物之黏度-溫度之屬性或使用添加劑。在1998年Cade等人之專利中研發出Vcap之素食膠囊成品⁽²⁰⁾，其材料亦為HPMC及同類聚合物之混合。以HPMC為主體之素食膠囊殼生產公司，目前有日本之Shionogi Qualicaps、Japan Elanco及美國之Warner Lambert公司。

4-2 澱粉 (starch)：

1977年Christen等人由水溶性澱粉來取代明膠⁽²¹⁾，發明中由2-羥丙基澱粉 (2-hydroxypropyl starch)配製成水溶液以沾膠法來製備硬膠囊；1987年Wittwer等人發明以模具射出成型製備膠囊⁽²²⁾，可將澱粉水溶液做為膠囊殼材料；1999年Tanner等人以羥丙基澱粉

(30~60%)與鹿角菜膠(*t*-carrageenan, 12~24%)混合，並以轉動沖模法 (rotary die process)製備軟膠囊⁽²³⁾；1999年 Tomka 等人以馬鈴薯 (potato starch, 45~80%)、塑化劑 (如甘油>12%)、滑動劑 (glidant)和崩散劑製成軟膠囊⁽²⁴⁾。

4-3 聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA)：

1997年 David 使用 PVA (70~75%)、glycerol (10~15%)和澱粉 (5~10%)以轉動沖模法在溫度 140~180°C下製作軟膠囊⁽²⁵⁾。

2004年 Chen 等人提出包括 cellulose 或 cellulose 衍生物，丙烯酸 (acrylate)類單種、共聚合物或衍生物，乙烯基 (vinyl)類聚合物，對聚烯烴 (polyolefin)，海藻酸 (alginate)，poly(2-ethyl-2-oxazoline)等材料之熱熔法，製備非明膠材質之膠囊⁽²⁶⁾。

五、明膠中常見之添加物

5-1 塑化劑 (plasticizer)

軟硬膠囊之差別在，軟膠囊中加入塑化劑之量較多。塑化劑減少膠囊殼硬度，使具有彈性。無塑化劑使得膠囊保存上容易發生碎裂，不安定。塑化劑通常在硬膠囊中佔 2~6%，在軟膠囊中佔 20~40%範圍，膠囊殼對強度之需求，決定塑化劑之使用量。一般常見之塑化劑如下：^(3, 27)

甘油 (glycerin)，最常使用之塑化劑，有高塑化性、低揮發性及與明膠能充分結合之優點，在膠體熱轉變性質中較安定。甘油可與明膠發生交互作用改變可塑性，對濕潤度增加之影響較小。

山梨醇 (sorbitol)，主要之作用為增加水份濕潤性而影響塑化之效果。與甘油相比，其對明膠之塑化能力、或玻璃轉移溫度減少之影響較小。

丙二醇 (propylene glycol)，塑化之能力較甘油和山梨醇好，可是與明膠溶解度好，對凝膠結構有負面之影響。

其他如：多羥基醇類 (polyhydric alcohols)、低分子量聚乙烯二醇 (polyethylene glycols) 等，其因為與明膠之協調性有限，通常與甘油或丙二醇共同使用。

5-2 著色劑、遮光劑

膠囊顏色具：(1) 美觀；(2) 便於產品分辨；(3) 影響病人之順從性的目的。著色劑可分成 FD & C. (用於食品、藥物和化妝品) 及 DC (藥物和化妝品)，使用時要注意是否會與有效成分發生作用，不可造成產品褪色或變色。

膠囊殼中，添加適宜之遮光劑對光不安定之活性成分有益，如二氧化鈦 (titanium dioxide)，2% w/w 二氧化鈦之加入，可見光穿透率為 1%，膠囊體與膠囊帽重疊之部位僅為 0.2%。

5-3 防腐劑

環境潮濕時，明膠容易長細菌及黴菌。1950 年代使用二萘酚 (β -naphthol)，儲存時膠囊會變成咖啡色。二氧化硫 (sulphur dioxide) 當成膠囊之防腐劑，中華藥典規定其含量中不得超過 40 ppm。同時使用二氧化硫會造成著色膠囊之退色(因其亦為還原劑，且在明膠中會與含氮染料產生交聯作用)。目前使用以對苯甲酸 (*p*-hydroxybenzoic acid) 之酯類為主。商業上常將羥基苯甲酸甲酯 (methylhydroxybenzoate, methylparaben) 與羥基苯甲酸丙酯 (propylhydroxybenzoate, propylparaben) 兩者比例為 4：1 共用，使用量最多到 1% (w/w)。

目前 GMP 之標準，並不建議使用膠囊之防腐劑。認為 GMP 之規範已經可以大幅減低污染。將明膠 50°C 加工及濕度之控制，可抑

制細菌生長。

5-4 膠囊之殺菌方法

膠囊之安定性之研究，亦需探討細菌滋生之問題。1999年 Taizo 等人之專利說明從模具上脫下之 HPMC 膠囊⁽²⁸⁾。即時在紫外光照射下殺菌。在室溫下為無色易燃之環氧乙烷(ethylene oxide)，混合惰性氣體使用，常用來殺菌(如：10%環氧乙烷與 90%鹵化碳氫化合物(halogenated hydrocarbons))。但殺菌後膠囊表面環氧乙烷之殘餘量不可超過 40ppm。

5-5 膠囊之包衣

許多膠囊之配方都設計為即溶釋放。然而，膠囊之包衣技術，可使藥物在設定之位置釋放(如腸衣包衣)。常用包衣聚合物如：鄰苯二甲酸乙酸纖維素 (Cellulose acetate phthalate, CAP)、聚乙烯鄰苯二甲酸乙酸 (polyvinyl acetate phthalate)、丙烯酸類聚合物 (methacrylic acid polymers，包括 Eudragit RS100、Eudragit L30D-55、Eudragit S100)、HPMCP (hydroxypropyl methylcellulose phthalate)、cellulose acetate trimellitate (CAT)... 等等。

包衣中亦可添加塑化劑來改善處方包衣膜之張力及彈性，常用之有鄰苯二甲酸二乙酯 (diethylphthalate)、鄰苯二甲酸二丁酯 (dibutylphthalate)、丙二醇及三醋精 (triacetin)。⁽³⁾

六、膠囊劑型之製造和特性

6-1 硬膠囊

6-1-1 製造

硬膠囊，為目前膠囊劑型中使用之主流，兩片式膠囊 (two-piece capsules)則為工業上主要之生產製備方法。其空膠囊之生產可分為：

溶膠、沾膠、乾燥、脫模、切割、套合等過程^(3,27)。

(1)溶膠：取乾淨定量之明膠，先加部份蒸餾水使之吸水膨脹。然後移置夾層蒸氣鍋中，逐次加入塑化劑、防腐劑、著色劑及適量之蒸餾水加熱熔融成膠液(溫度在 70°C 以下)，再用約 150 號篩過濾，濾液置於 60°C 溫度下，靜置，澄清，去除泡沫後使用。

在製備空膠囊過程中，明膠溶液濃度及粘度，會對硬膠囊囊壁之厚薄及均勻造成影響。因此配製後之膠液需再經過測定含水量、粘度，調整成一定濃度、粘度之膠液。

(2)沾膠：不銹鋼模具 (stainless steel mould pins)，浸入高溫 (45~55°C) 之明膠溶液中，浸入數秒後，緩慢地將模具抽回，此時明膠液會依附在模具之表面，為了讓膠液能均勻之分佈，將模具組轉動翻起，並由原本置於水平面之下層移至上層。移至上層後以冷空氣對流吹風，使明膠能夠凝結固定於模具之上。製膠囊時，浸入時間之長短與膠囊之大小有密切之關係，較大之膠囊則需要較長之浸入時間。

(3)乾燥：模具再經由機器式之輸送帶通過連續之恆溫乾燥區(烘箱)，使凝膠脫水變硬，在此乾燥之程度(烘箱之溫度)與輸送之速率都要經過嚴格之調整。

(4)脫模切割：在乾燥以後，套上並轉動圈夾，在刀鋒過處就可以把膠囊帽與膠囊體修整成適當之長度。

(5)套合：最後把完成之膠囊帽與膠囊體排齊，套合，再從機器中彈出。經由電子儀器檢查，剔除不良品。

6-1-2 內容物

硬膠囊充填之處方一般為固體粉末及顆粒狀物，進年來也有使用液體或半固體為填充內容物，兩者在生產上之處方和設備各相同。

(1)固體粉末或顆粒充填：對小劑量藥物可加入稀釋劑如乳糖、甘露醇、碳酸鈣、碳酸鎂、和澱粉，加入稀釋劑也可以促進藥物分散和溶出。為了使藥粉具有良好之流動性，可加入2%以下之潤滑劑如聚矽酮、二氧化矽、硬脂酸鹽、硬脂酸、滑石粉、羥乙基纖維素、甲基纖維素以及澱粉等，加入這些潤滑劑後可使粉末安息角降低。為了使疏水性藥物在體液中更好地分散和溶解，以利於吸收，常以親水性物質如甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素，對藥物進行處理，增加生物可用率。

(2)液體、半固體之填充：為了克服膠囊中藥物之泄漏，常用具有觸變性質或熔融性質之配方填料，使得藥物填充過程中因切變力增加或熱作用而液化，隨後切變力減小或冷卻而立即固化。熔融型配方選用具有適宜熔點之賦型劑如蜂蠟、石蠟、液態石蠟、氫化植物油、植物油、PEG (polyethylene glycol) 400 ~ 600 等，此類配方易形成固態分散體而提高藥物溶出度。

6-1-3 充填

傳統上半自動之充填方式，在操作之程序上先將空膠囊成行之排列在整理器 (rectifier)上。然後轉送到有排孔之膠囊充填環 (perforated capsule filling ring)。這種充填環在轉盤上旋轉，旋轉時藉真空抽氣之牽引而使膠囊體嵌入充填環之下半部，至於膠囊帽則卡在充填環之上半部。然後用手操作把充填環之上半部與下半部分開，而將卡著膠囊帽之移至一旁，使卡膠囊體之移至另一機械運動之轉盤，並對準裝盛粉末之漏斗。這個漏斗配置有螺旋器，能引導粉末至膠囊體與膠囊帽環又重新組合起來，然後對準一針板環 (capsule closing assembly)，再把一個阻擋板 (retaining plate)放置在膠囊與針板環之另一邊，藉空氣之壓力對膠囊體與膠囊帽一起施壓，當把阻板移開，整個膠囊就會被彈出。

工業上運用之大量之充填皆採用自動化之設備，不論作業之程序如何，各種機器之操作原理不外乎：排列膠囊，校準方向，移去膠囊帽，藥物填充膠囊體最後套合膠囊帽。最近幾年發展之多種之全自動膠囊充填機，粉末和顆粒劑方面分為直接與間接充填。

(1)直接充填：

(a)螺旋鑽充填法 (Auger-filling)，膠囊則置於底部之轉盤之上，粉末供料槽中含有可攪拌之螺旋鑽，利用螺旋鑽之旋轉將粉末推進膠囊之中，旋轉之速度越快，充填之含量越多。

(b)振動輔助充填法 (Vibration-assisted filling)，先利用機器之振動使粉末落入膠囊中，經由彈簧活塞之壓縮減少粉末空隙，再將轉盤上之囊體提高並刮去表面多餘之部份，最後才套筒夾起膠囊帽套合；其可由轉盤之速度、振動之程度、活塞壓縮之設定及刮板刮除之多寡來調校膠囊之含量。

(2)間接充填：

(a)搗實充填法(Tamp-filling)，先經過 5 個填塞柱 (tamping pin)分別壓縮不同份量之粉末後再將壓縮成之條塊充入膠囊體中；新型可更換之柱塞能在壓縮時給與 20 ~ 200 牛頓之間之力(傳統上會大於 500 牛頓)，使崩散、溶離、生體可用率有所提升。

(b)杜沙特噴嘴法 (Dosator nozzle)，不同於搗實充填法，此法僅有一此壓縮；設計為填充管先置於粉末容器中，經由活塞將粉末壓縮抽取再轉換位置到膠囊體之上方，將粉末排出裝進膠囊體中。

(c)真空充填法 (Vacuum-filling)，利用真空吸引裝置，配合具有活塞之多孔管柱，先由一孔抽真空將粉末吸入噴嘴成為小條塊，移至膠囊體上時，再由另一孔吹入氣體推出小條塊，充填於膠囊之中。

6-2 軟膠囊

6-2-1 製造

軟膠囊，具有“彈性”之外殼，其中常包覆半流體 (semi-liquid) 或液體。軟膠囊有以下之幾種製備法：

(1)板印模法 (Plate Process)⁽²⁹⁾

最早期為半自動之製備法，現已被連續之製備法取代。一般之程序為：(a) 將具有可塑性之明膠膠囊殼上半張平鋪在有許多囊袋印模 (die pockets)之模板之上；(b) 利用真空吸引之原理將殼吸附在囊袋印模上；(c) 填入液體或糊狀物 (paste)；(d) 對摺膠囊殼之下半張蓋在囊袋印模上；(e) 再把模板置於印模機 (die press)完成製作。

(2)轉動印模法 (Rotary Die Process)⁽²⁹⁾

此製備法由 Scherer 於 1933 年所發明，為首次能連續製備之方法。除此之外，更可提高製備時之良率及維持充填體積在 $\pm 1\sim 3\%$ 之範圍之內。在此法中，印模製作在兩個滾筒之表面上。左手邊滾筒上之囊袋印模形成膠囊之左邊之外殼；右手邊滾筒上之囊袋印模形成膠囊之右邊之外殼。兩滾筒上之囊袋印模隨著滾筒轉動而彼此相配對。兩條具有可塑性之明膠帶，和充填在轉動印模滾筒之間之液體 (或半固體)一起連續且同時地給與。當左右兩邊明膠帶相吻合時，注入內容物，將膠囊加熱封合，切離而成。

(3)Accogel 法 (Accogel Process)^(27, 29)

1949 年由 Lederle Laboratories 公司之 Accogel 及 Stern 將原本之轉動沖模機改良，發展成可連續充填粉末或顆粒 (granules)之軟明膠膠囊製備法。一般之組成為：(a) 量測轉筒 (measuring roll)；(b) 沖模轉筒；(c) 封合轉筒。量測轉筒直接在沖模轉筒之上方轉動，囊袋則位在量測轉筒和沖模轉筒同一線上之位置。粉末或顆粒在真空之吸引下由量測轉筒上之囊袋所夾住。而具有可塑性之膠囊殼則讚真空吸

引在沖模轉筒上之囊袋之中。當量測轉筒和沖模轉筒轉動之時候固定之劑量就會轉移至沖模轉筒之明膠囊袋之中。接下來繼續轉動至封合轉筒完成封合及切除之動作。

(4) 泡泡法 (Bubble Method)^(3, 29)

泡泡法，由英國 I.T.S. 公司之機器 (Globex Mark III encapsulator) 所生產完全無縫合地一片式軟明膠膠囊。以具有同心圓之管柱將熔融之明膠由外環管而液體包含於內管同時地排出製備。使用蠕動泵浦，讓藥液包封於熔融明膠核心之液體從同心圓管口滴落於冷卻液之中。液滴 (droplets) 在界面張力之作用下形成一球形，且外層之明膠在冷卻下凝結。

6-2-2 內容物

硬膠囊與軟膠囊在製作流程上最大之差別則在於硬膠囊殼製造完後需再經另一充填之步驟，而軟膠囊則製造與充填在同一步驟下即可完成。軟膠囊常因各種需要，可製成各種不一樣之形狀以供使用，一般之形狀及充填之體積如表 2 中所示⁽³⁾。充填時可將液體、互溶性液體之混合液、溶液、懸浮液、半固體、乾粉末或小條塊等包封於其內。該內容物不能溶解膠囊之外殼才能適合充填，目前大部份仍以油性材料為主，包括動物、植物、礦物油以及聚乙二醇等類。其中，尚未見到『可直接包封水溶液』之軟膠囊。

表 3. 一般軟膠囊形狀、充填體積及其應用⁽³⁾

形狀	可充填體積(mL)	應用	成品例	
圓球形	0.05-6 (主要為較小之體積)	口服一般	0.15-0.3mL	Adalat、Targretin
卵形	0.05-7(主要為較大之體積)	口服一般	0.1-0.5mL	Nitrangin Isis、Gepan
橢圓形	0.1-20	口服一般	0.3-0.8mL	Mebucalets F Gelsolet、 Orofar Gelsolet
魚雷形	0.1-20	直腸、陰道		Emesan E、 Klismacort、 Polygynax、Fosssyol
管形	0.1-30 (主要為較大之體積)	外用(僅當容器)		

6-3 無縫膠囊

無縫膠囊屬於軟膠囊製備方法之一類，然而特殊之製程及專精之技術漸漸成為膠囊劑型中之另一門學科。

1943 年，Scherer^(30, 31)發明膠囊之製備，如圖 2 所示。經由同圓心內外兩層大小不同之管所製之噴嘴，吹出具有彈性之明膠膠囊殼，包覆特殊材質之膠囊，包覆之物質有固定之比重，透過噴嘴自動充滿膠囊，最後因界面張力作用形成液滴與噴嘴分離落入 U 形管之固化液中。U 形管之前段在外面罩著溫度略高之恆溫裝置，使液滴最初落入 U 形管時，具有可塑型之狀態，微調形成無縫膠囊，使外表更加圓潤。下一段 U 形管外層為冷卻裝置，溫度下降使無縫膠囊凝結固化。順著固化液之流向，流至過濾用之貯液槽，濾網使經過之無縫膠囊留下，固化液由泵浦再迴流進入 U 形管之中。噴嘴開口亦可設計成浸沒於固化液面之下，液滴未完全冷卻呈熔融狀態時，會懸浮於管柱之中，待冷卻後漸漸沉降下來。比重及溫度，會影響無縫膠囊固化後之形狀。

同年，Mabbs 等人⁽³²⁾製造出可同時包含有獨立多核心之多室膠囊 (polycellular capsule) 如二室、三室無縫膠囊。噴嘴之與 US Pat. 2,331,572 差異最大，以各自獨立之內層管柱(二支或三支)取代了原本同圓心之雙層管柱。內管可導入不同性質之填充藥液，外管導入膠囊殼溶液，流出時內管填充溶液，逐漸充滿包覆於外之膠囊殼溶液，再形成液滴落下。

1944 年，Scherer⁽³³⁾發明新型之噴嘴，改變流出藥液噴嘴之層數，以同心圓多層口徑由內而外逐漸增大之空心管，以製備多層無縫膠囊 (五層無縫膠囊)。可以在膠囊殼上形成連續包衣，保護或避免內含物質受到破壞。亦可製備成包覆兩種或多種之內容物。

1945 年，Mabbs 等人⁽³⁴⁾將其 1994 年各自獨立之內層管柱，由單層改為雙層，所製得之成品形狀為兩顆獨立之雙層無縫膠囊包含在同一個膠囊殼層之中。

1950 年，Pile 等人⁽³⁵⁾提出將噴嘴、膠囊殼填充液、內容物有效成分溶液，連同加熱設備一起置於可滑動之櫥櫃之上，在滴注無縫膠囊之時候，能夠有順序不在同一位置之落入冷卻液。噴嘴也不在同心圓之中央位置，而在管內之一邊。

1959 年，Dorens 等人⁽³⁶⁾認為在一定溫度下，製備無縫膠囊之膠液黏度不可超過 1500 厘泊，最好範圍在 500~1000 厘泊之間，吹出噴嘴處，加上冷卻液適當地從噴嘴兩側向流出之膠囊殼溶液推擠，以利無縫膠囊之分離。並把噴嘴置於似腳踏車避振器之彈性裝置上，噴嘴上再加裝特殊之齒輪與噴嘴緊靠，產生規律穩定之振動，利用振動促進無縫膠囊落下成形。

1976 年，Hagiwara 等人⁽³⁷⁾以填入膠囊之材料、液態溶液和水不溶之溶液一起，由同心之三層空心管噴射入固化液中，製備三層無縫膠囊。最外面之第三層，僅作為暫時包覆維持形狀之作用，在固化液流動之過程中，碰到阻擋板後即被破壞，此時第二層外露，接觸到固化液。固化液中含有大量之多價金屬離子，與第二層液態溶液(如：海藻酸鹽、低甲氧基果膠(甲氧基含量 7%以下)、果酸鹽、乙基纖維素羥基乙酸鹽類或聚丙烯酸鹽類)接觸作用後，易造成水合作用之減少，變成具有彈性及不可逆之網狀結構，成為良好之膠囊殼材質，將填充物完整之包覆。

1977 年，Dziedzic 等人⁽³⁸⁾提出利用上下兩層之冷卻液(固化液)，上層為水不溶之溶液，維持無縫膠囊之形狀；下層為含二價、三價之離子 (Ca^{2+} ， Mg^{2+} ， Ba^{2+} ， Sr^{2+} ， Fe^{3+} ， Al^{3+} ， Cr^{3+} ，)水溶液，用以固化無縫膠囊，使溶液態變為膠態。最後無縫膠囊再沉至底下經過濾膜

取出。

1981 年，Suzuki 等人⁽³⁹⁾設計無縫囊製備裝置，引固化液過濾流出再經冷卻後迴流至管內，與液滴落下之方向為平行之，在噴嘴末端之下方加置一環狀物 (或筒狀物)，噴嘴擠出如麵條之條狀物，最外層是套著內容物之膠囊殼，馬達透過上述之環狀物 (或筒狀物)傳遞振動，促進其分離成一顆無縫膠囊。

1983 年，Morishita 等人⁽⁴⁰⁾建立三層無縫膠囊之製法，噴嘴為三層。最外面之第三層為加熱之循環固化液，其溫度與膠囊殼包覆材料之溫度接近或更高。噴出物一出噴嘴口後，即由固化液水流(約 0°C)冷卻之，使多層之噴出物，隨著溶液流之擠壓分離，成一顆圓形之無縫膠囊。

1992 年，Connell⁽⁴¹⁾設計之化妝用品膠囊，為無縫膠囊之延伸。

1993 年，Takei⁽⁴²⁾在噴嘴上加裝振動之馬達，透過輪軸，讓噴嘴來回之移動，再由泵浦推進，擠出製備膠囊之材料，讓成形之膠囊垂直落入冷卻液中。而且冷卻液中，還可在適當之位置上導入流速小不同流向之固化液，使無縫膠囊固化時，間距略為拉開。

同年，Takei 等人⁽⁴³⁾認為固化液無法冷卻完全時，會產生彼此黏附在一起，造成產率下降。因此提出利用無縫膠囊在固化液螺旋狀旋轉落下，延長固化之路徑與拉開前後彼此之間隔，提高生產之效率。也提出空氣中形成無縫膠囊，落入固化液時，沿著切線旋轉進入，及在固化液中形成時，加置一旋轉之接頭，讓無膠囊在固化液中沿切線旋轉射出之方法，不干擾下一滴之形成。

1994 年，Kikushi 等人⁽⁴⁴⁾發明可包含親水性物質之無縫膠囊(如：PEG、PVP、醇類)組成。具有黏性幾乎不溶於水之物質 (如：芳香油、脂肪酸酯類，HLB 值在 2~8 之間)在 100°C 下，黏度不得超過 1000 厘

泊，包覆著核心之親水性物質。最外層之膠囊殼材料以明膠為主。一起由多層同心之噴嘴所吹出。

同年，Suzuki 等人⁽⁴⁵⁾提出三層無縫膠囊，可包覆水 (100%)、果汁或高級性之醇類。以蔗糖脂肪酸酯 ($C_2\sim C_6$ fatty ester of sucrose)，在加熱下變為液體時包覆內層之水溶性物質，固化後能保護內層不會滲露，外層為明膠或含有多羥醇 (polyhydric alcohol，如 sorbitol) 之明膠。

1995 年，Takei⁽⁴⁶⁾在設備中，從旁加入不對稱之水流，這道水流是主要迴流進入管之分支，會與主流在管內連接。加入之水流會讓無縫膠囊之下降造成偏向，控制無縫膠囊維持最理想之形狀。

同年，Suzuki 等人⁽⁴⁷⁾用黏度在 20~100 mPa·s 冷水溶液為固化液。噴嘴吹出之核心溶液包覆於膠囊殼溶液，與固化液彼此間之比重差距在 0.05 以內。

1997 年，Aebischer 等人⁽⁴⁸⁾製備出細長型之無縫膠囊，經促凝結劑處理，用於包覆如細胞之懸浮液或其他生物材料。

同年，Kiefer 等人^(49, 50)提出以碳水化合物，如異麥芽酮糖醇(isomalt)及木糖醇 (xylitol)之混合物)在玻璃態 (glassy state)下由噴嘴吹出包覆溶液製備無縫膠囊之方法與裝置。以改善明膠為膠囊殼材料之缺點：不易去除水分及使用後口中殘留不舒服之塑膠氣味。

同年，Glenn 等人⁽⁵¹⁾以同心之噴嘴列，製備無縫膠囊，可由內層管與外層管截面積之比例來控制充填物與包覆於外面之膠囊殼液體之流出量。

1999 年，Kiefer 等人⁽⁵²⁾提出用於製備無膠囊之設備及方法，其特殊之處，為使用加熱之固化液，導入於噴嘴之出口處，接著在下端導入冷卻後之固化液，使無縫膠囊外殼由液態轉為固態型式。

1999年，Fusejima 等人⁽⁵³⁾針對無縫膠囊在貯存時容易發生破裂及服用方便，提出製備之限制，無縫膠囊之直徑大小 (d) 宜在 0.5~5 mm 之間，膠囊殼膜之厚度 (θ) 需介於 $0.01d \leq \theta \leq 0.05d$ ，管內外軸之比例 (ρ) 得不超過 1.3，否則膠囊殼易過厚，最適當之則是在 1.15 以下。

2001年，Kiefer 等人⁽⁵⁴⁾改良之前裝置上冷、熱迴流溶液再流進固化液槽之位置，以此新之方法製備無縫膠囊。在無縫膠囊製造之過程中，分別給予加溫與冷卻過之水流，促進無縫膠囊之形成及固化作用。

同年，Kiefer 等人⁽⁵⁵⁾以玻璃態之碳水化合物材料及內含包覆之無縫膠囊，應用於食品、飲料、藥劑、口香糖、糖果、糕點和口腔清潔上。殼之材料可為：蔗糖、葡萄糖、果糖、異麥芽酮糖醇、木糖醇、山梨醇、赤藻糖醇 (erythritol)、甘露糖醇或是以上之混合物。

同年，Urabe 等人⁽⁵⁶⁾將生物聚合物 (biopolymer) 用於無縫膠囊上。(a) 內容物為合成之生物聚合物與水溶液。(b) 無縫膠囊殼以聚糖類或是果膠來形成膜，包覆上述之混合水溶液。(c) 在上述之內容物及無縫膠囊殼之間，有一層具有黏度，對水幾乎不溶之液體物質，用來包覆內層且保護外層。

2002年，Kiefer 等⁽⁵⁷⁾製備無縫膠囊之新裝置上冷、熱迴流溶液再流進固化液槽之位置，促進無縫膠囊之形成及固化作用。

同年，Sunohara 等人⁽⁵⁸⁾提供製備多層軟膠囊 (四層，多層包覆多種溶液)，有效除去口中不良氣味。並以服用大蒜比較去除口腔不良氣味之能力。

2004年，Nakamura 等人⁽⁵⁹⁾改良製備時無縫膠囊之溫度之控制。灌注液置於儲料槽，經過管線輸送至噴嘴再吹出成膠囊，在儲料槽中維持低之溫度，到達噴嘴之途中，加熱逐漸提高溫度，以控制在製程維持良好之黏度。並在噴嘴處給與振動，促進無縫膠囊之形成。

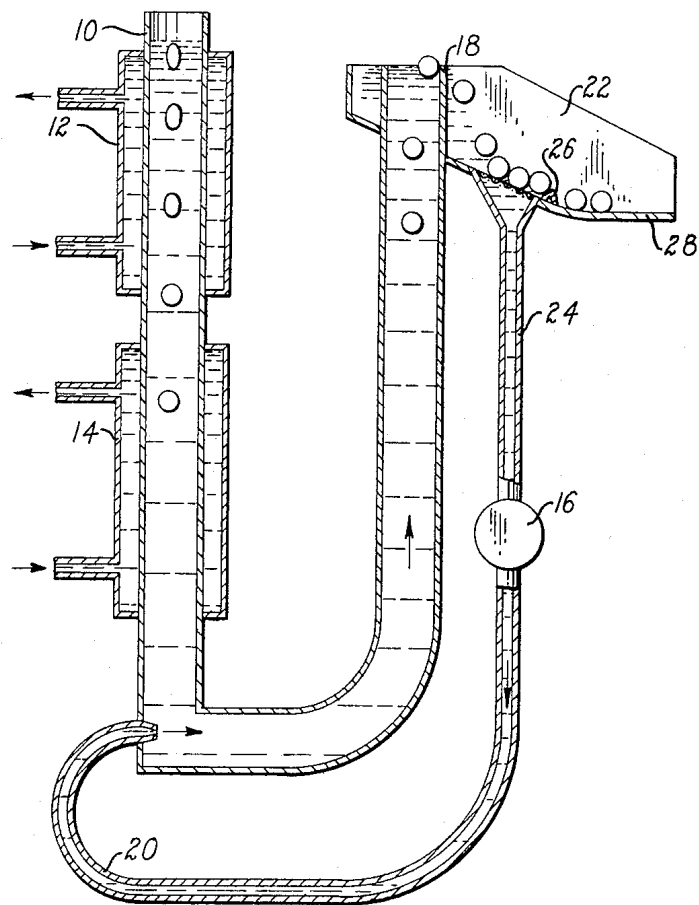
七、研究目的

口服固體藥物常會有不易吞服之情況，而一般對於膠囊劑之順從性則優於錠劑⁽⁶⁰⁾。另一方面軟膠囊可包覆液體之特性，減少藥物在體內溶解之步驟，增加生體可用率⁽⁶¹⁾，且充填方便，生產迅速。

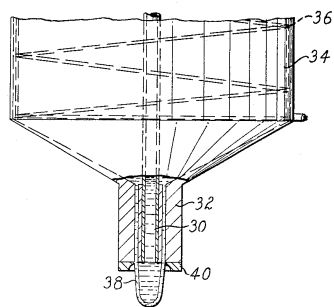
本研究之無縫膠囊，屬軟膠囊，研究之方向朝向：設備簡單、無縫膠囊外形可大可小、生產方便、一體成形。可包覆內容物之方向朝向：固體、半固體或液體，更進一步，液體可包覆水溶液或油溶液。

因此，本研究為可包覆水或油溶液之無縫膠囊，其研究目標為：

- (1) 膠囊外殼材料之研究；
- (2) 膠囊生產設備之研究；
- (3) 膠囊生產製程參數之研究；
- (4) 膠囊物化性質之研究；
- (5) 膠囊包覆功能之研究。



(a)



(b)

圖 2. 1943 年 Scherer 之製備無縫膠囊生產裝置
 (a) U 形管、冷卻液構形 (b) 噴嘴之構形。

貳、實驗

一、儀器與設備

1. 脈動泵浦 (Pulsated Pump)：502E，Watson-Malow，英國。
2. 蠕動泵浦 (Peristalsis Pump)：503U，Watson-Malow，英國。
3. 水浴鍋 (Water Bath)：EYELA SB-35，Tokyo Rikakikai，日本。
4. 輸液管 (TYGON tubing)：1/16 1/8 1/32，Saint-Gobain，美國。
5. 噴嘴 (Orifice)：由本實驗室設計組裝。
6. 分析天平 (Analytical balances)：CP224S，Sartorius，德國。
6. 恆溫烘箱 (Oven)：進信有限公司，台灣。
7. 冷凍箱 (Freezer)：進信有限公司，台灣。
8. 純水製造機 (Water purification equipment)：Milli-Q，
Academic，Millipore，美國。
9. 熔點測定機 (Melting point apparatus)：Fisher Scientific
Company，美國。
10. 硬度測試儀 (Hardness Tester)：KC-03，Ko-Chiang，台灣。
11. 脆度測試儀 (Friabilator)：新光精機，台灣。
12. 崩散測試儀 (Disintegration Tester)：D-63512，Hainburg，德
國。

二、材料與試藥

1. 明膠 (豬皮, Type A), Sigma, 美國。
2. 石蠟 (Paraffin), 莊峰榮化工企業有限公司, 台灣。
3. 可可脂 (Cocoa butter), 莊峰榮化工企業有限公司, 台灣。
4. 大豆沙拉油 (Salad oil), 台糖, 台灣。
5. 甘油 (Glycerin), Merck, 德國。
6. 甲醇 (Methanol, CH_3OH), Merck, 德國。
7. 乙醇 (Ethanol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 95%), 菸酒公賣局, 台灣。
8. 聚乙二醇 400 (Polyethylene Glycol, PEG 400), Merck, 德國。
9. 丙二醇 (Propylene Glycol, PG), 和光, 日本。

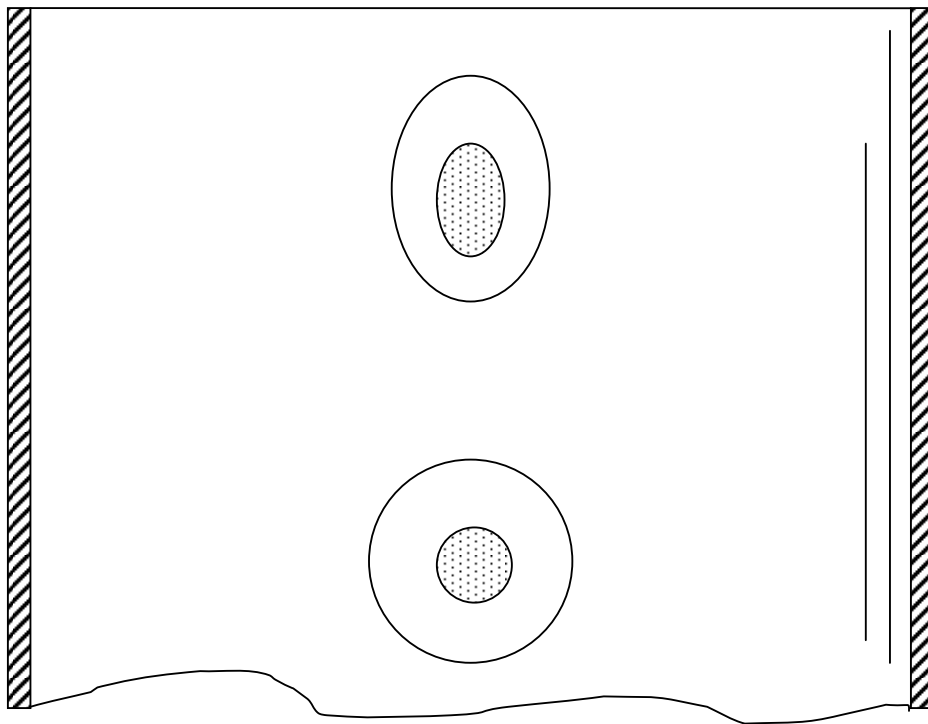
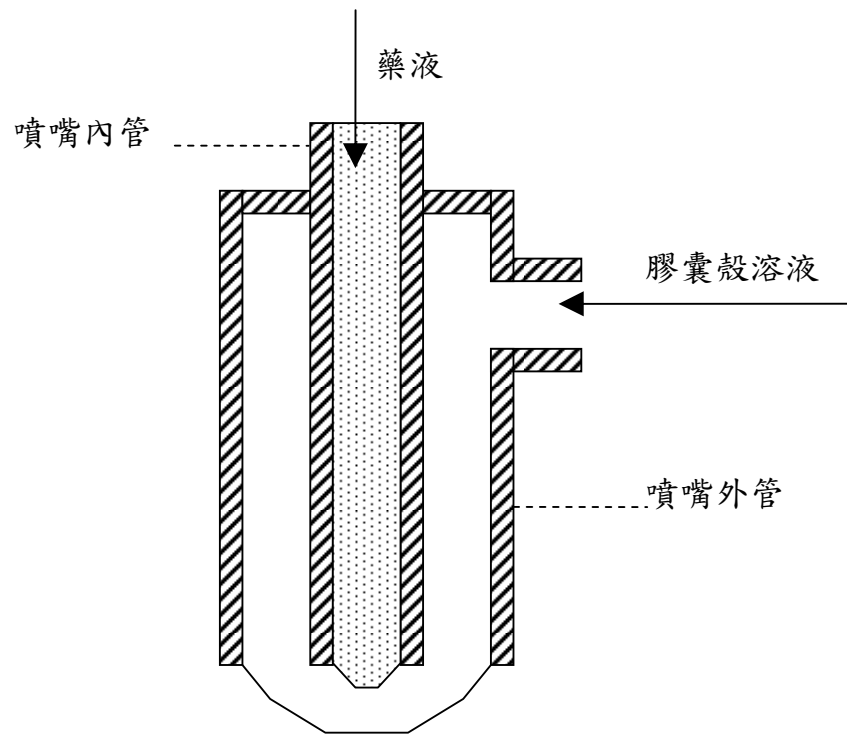


圖 3. 自製噴嘴生產概念圖

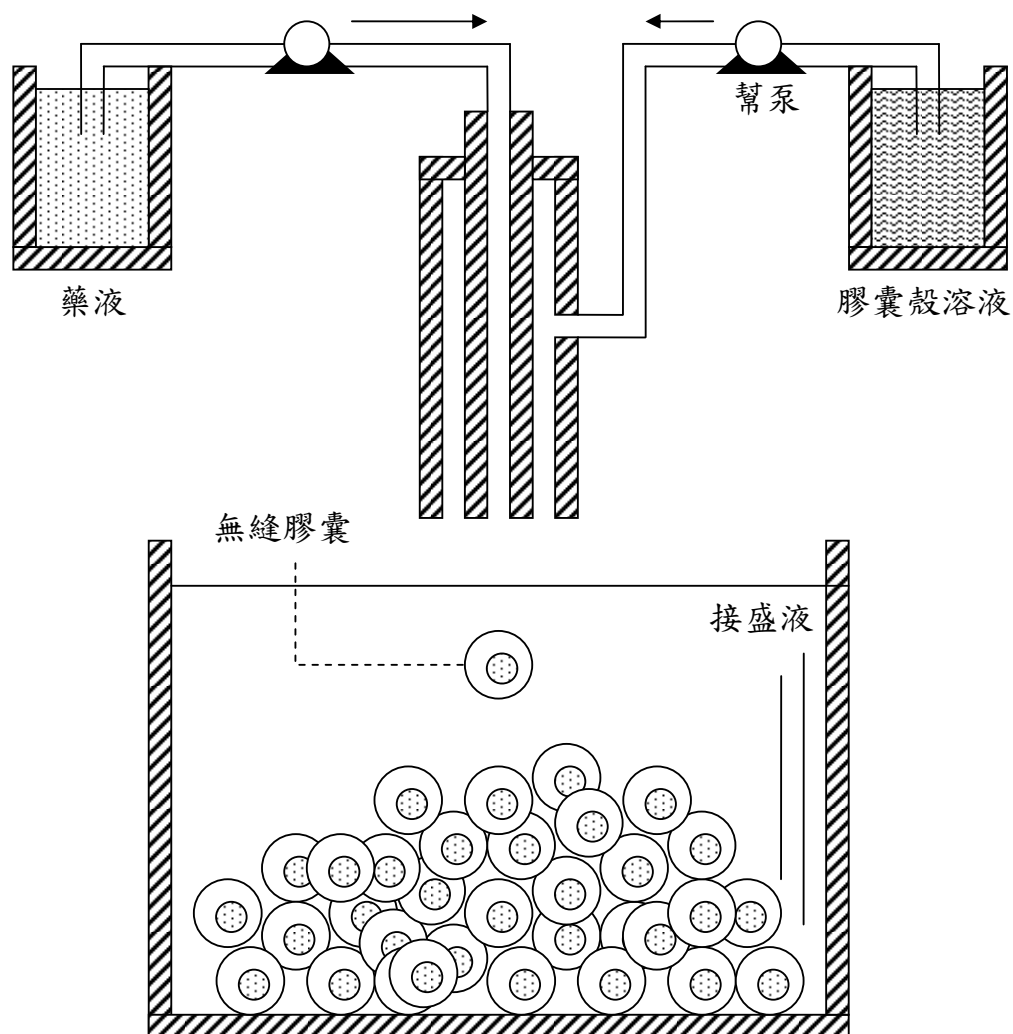


圖 4. 無縫膠囊生產裝置圖簡圖

三、實驗方法

3-1. 包油無縫膠囊製程參數之研究

3-1-1 以明膠為膠囊殼材料製造無縫膠囊：

由圖 4 之儀器設備為主體，製造無縫膠囊。製備流程如下：
稱適量之明膠與純水，均勻混合，純水體積需考慮塑化劑濃度。(例：明膠濃度 30% (w/v)，30 g 明膠，溶於 100 mL 之液體；若為塑化劑 15% (v/v)，先加入 15 mL 之塑化劑，再混和純水至 100 mL)。室溫下靜置 40 分鐘，待明膠顆粒將液體吸收、浸潤完全。水浴鍋中加熱溶解，時間為 50 分鐘，溫度控制在 65°C。將水溫調降至 40°C 靜置 30 分鐘，待液面上泡沫消除。以上步驟準備完成後，便可進行製備無縫膠囊。設定蠕動泵浦流速將明膠水溶液與油性溶液注入噴嘴之中製備無縫膠囊。製備完成之無縫膠囊會滴入預先準備好之冷卻液 (約 0~5°C) 中成型。取出冷卻液中之無縫膠囊，置於 30°C 之烘箱中乾燥 48 小時。將外層明膠中之水份除去。

3-1-1-1 泵浦流速對明膠無縫膠囊重量之影響⁽⁵⁵⁾

配製明膠濃度 30% (w/v)、塑化劑 15% (v/v) 之明膠水溶液(明膠 30 g，甘油 15 mL)。在製備時，油性溶液由脈動泵浦固定流速為 21 rpm，改變明膠水溶液蠕動泵浦流速分別為 15、20、25、30 及 35 rpm 之不同流速來注入噴嘴。研究流速對無縫膠囊重量之影響。

3-1-1-2 濃度對明膠無縫膠囊重量之影響

配製 (1)明膠水溶液中明膠濃度分別為 20、25、30、35 及 40% (w/v)，塑化劑 15% (v/v)；(2) 明膠水溶液明膠濃度 30% (w/v)，塑化劑濃度分別為 0、10、15、20 及 30% (v/v)。在製備時，蠕動泵浦以明膠水溶液 13 rpm，脈動泵浦以油性溶液 38 rpm 之固定流速來注入噴嘴。研究明膠水溶液之濃度對無縫膠囊重量之影響。

3-1-1-3 塑化劑類對明膠無縫膠囊重量之影響

配製明膠濃度 30% (w/v)，塑化劑分別為 20% (v/v) 之 (1) 丙二醇；(2) 甘油；(3) 聚乙烯二醇 400 之明膠水溶液。在製備時，蠕動泵浦以明膠水溶液 13.5 rpm，脈動泵浦以油性溶液 30 rpm 固定之流速來注入噴嘴。研究塑化劑種類對無縫膠囊重量之影響。

3-1-1-4 噴嘴大小對明膠無縫膠囊重量之影響^(51, 55)

配製明膠濃度 30% (w/v)，塑化劑 15% (v/v) 之明膠水溶液。在製備時，蠕動泵浦以明膠水溶液 20 rpm，脈動泵浦以油性溶液 21 rpm 固定之流速來注入噴嘴，噴嘴之大小分別為 (1) 外徑 0.60 cm，內徑 0.48 cm；(2) 外徑 0.75 cm，內徑 0.50 cm；(3) 外徑 0.95 cm，內徑 0.60 cm。研究噴嘴口徑大小對無縫膠囊重量之影響。

3-2. 包水無縫膠囊製程參數之研究

本研究中，應用包油無縫膠囊之技術，改以石蠟及可可脂兩種材料，評估包水無縫膠囊製備之條件與參數上之研究。

3-2-1 以石蠟為膠囊殼材料製備無縫膠囊：

取適量之石蠟置於水浴鍋中加熱，溫度約 85~90°C。(噴嘴加熱溫度維持 80~85°C)。準備包封於膠囊內之水溶液。設定蠕動泵浦流速將溶液分別注入噴嘴之中製備無縫膠囊。製備完成之無縫膠囊會滴入預先準備好之冷卻液 (約-10°C) 中成型。

3-2-1-1 流速對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響⁽⁵⁵⁾

(1) 如圖 4 之裝置，固定輸送水溶液脈動泵浦之流速為 21 rpm，僅改變石蠟液之蠕動泵浦流速分別為 10、15、20、25 及 30 rpm (兩泵浦對溶液流量比為 0.4890、0.1789、0.9490、1.1784 及 1.4081) 不同之流速來注入噴嘴；(2) 如圖 4 之裝置，改變蠕動泵浦之流速分別

為 30、35、40、45 及 50 rpm (兩溶液流速皆相同)不同之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C ，體積 30 mL 之乙醇，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中；(3) 取前述(1)中之蠟無縫膠囊成品，破壞外殼後置入於烘箱，使被包覆之水份完全排出，再稱量其重量之變化。研究改變流速對無縫膠囊重量與外觀之影響。

3-2-1-2 冷卻液種類對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響

冷卻液基本物理性質-界面張力：在 -10°C 與室溫不同溫度下測量

(1) 水；(2) 甲醇；(3) 乙醇三種溶液，在界面張力上之不同。

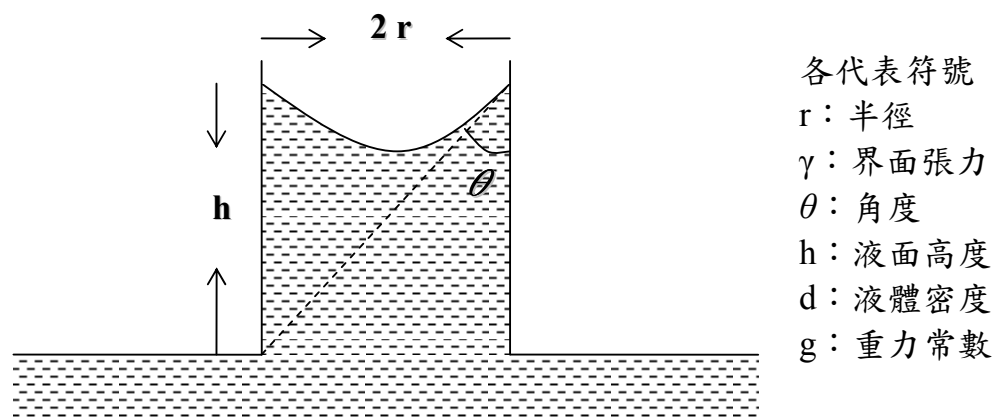


圖 5. 量測界面張力示意圖

以毛細管來測量界面張力之大小。當毛細管直立於液體內時，表面張力使管內一面上升之力為 F_1 ，向下之力為 F_2 。

$$F_1 = 2 \pi r \gamma \cos \theta$$

$$F_2 = \pi r^2 h d g$$

當 $F_1 = F_2$ 相等 $2 \pi r \gamma \cos \theta = \pi r^2 h d g$

$$\gamma = \frac{r h d g}{2 \cos \theta}$$

假如 $\theta = 0$ 則 $\cos\theta = 1$

$$\gamma = rhdg/2 \quad (\text{式 } 3)$$

取石蠟溶液與水溶液於圖 4 之裝置之中，石蠟溫度為 90°C ，蠕動泵浦以兩溶液皆為 35 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C ，體積 30 mL 之乙醇，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中。研究冷卻液種類對無縫膠囊重量與外觀之影響。

3-2-1-3 冷卻液液面與噴嘴出口之距離對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響⁽⁵¹⁾

取石蠟溶液與水溶液於圖 4 之裝置之中，石蠟溫度為 90°C ，蠕動泵浦以兩溶液皆為 35 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C ，體積 30 mL 之乙醇，液面與噴嘴液滴之出口相距(1) 0.5 cm；(2) 1.0 cm；(3) 1.5 cm 落入冷卻液中。研究冷卻液液面與噴嘴出口之距離對無縫膠囊重量與外觀之影響。

3-2-1-4 冷卻液溫度對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響⁽⁵⁵⁾

取石蠟溶液與水溶液於圖 4 之裝置之中，石蠟溫度為 90°C ，蠕動泵浦以兩溶液皆為 35 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 (1) -10°C ；(2) 0°C ；(3) 10°C ；(4) 20°C ，體積 570 mL 之乙醇，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中。研究冷卻液溫度對無縫膠囊重量與外觀之影響。

3-2-1-5 冷卻液組成對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響

取石蠟溶液與水溶液於圖 4 之裝置之中，石蠟溫度為 90°C ，蠕動泵浦以兩溶液皆為 35 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C ，體積 30 mL，濃度(1) 83%；(2) 89%；(3) 95%之乙醇水溶液，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中。研究冷卻液組成對無縫膠囊之影響。

3-2-1-6 冷卻液體積對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響

取石蠟溶液與水溶液於圖 4 之裝置之中，石蠟溫度為 90°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 35 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C，體積為(1) 30 mL；(2) 70 mL；(3) 200 mL 之乙醇，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中。研究冷卻液體積對無縫膠囊之影響。

3-2-1-7 噴嘴大小對蠟無縫膠囊重量與外觀之影響^(51, 55)

取石蠟溶液與水溶液於圖 4 之裝置之中，石蠟溫度為 90°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 30 rpm 固定之流速來注入噴嘴(1) 外徑 0.55 cm，內徑 0.30 cm；(2) 外徑 0.75 cm，內徑 0.50 cm；(3) 外徑 0.95 cm，內徑 0.60 cm。接盛液為溫度 -10°C，體積為 30 mL 之乙醇，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中。研究噴嘴大小對無縫膠囊之影響。

3-2-2 以可可脂為膠囊殼材料製備無縫膠囊：

取適量之可可脂置於水浴鍋中加熱，溫度約 35~48°C。準備包封於膠囊內之水溶液。設定蠕動泵浦流速將溶液注入噴嘴之中製備無縫膠囊。製備完成之無縫膠囊會滴入預先準備好之冷卻液（約 -10°C）中成型。

3-2-2-1 流速對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響⁽⁵⁵⁾

如圖 4 之裝置，固定輸送水溶液脈動泵浦之流速為 21 rpm，僅改變可可脂液蠕動泵浦流速分別為 5、10、15、20、及 25 rpm 不同之流速來注入噴嘴；(2) 如圖 4 之裝置，改變蠕動泵浦之流速分別為 5、10、15、20 及 25 rpm 不同之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C，體積 30 mL，濃度約 64% 之乙醇水溶液，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中。研究可可脂流速對可可脂無縫膠囊重量與外觀

之影響。

3-2-2-2 冷卻液液面與噴嘴出口之距離對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響⁽⁵¹⁾

取可可脂溶液與水溶液於圖 4 之裝置之中，可可脂溫度為 40°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 30 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C，體積 30 mL，濃度 95% 之乙醇溶液，液面與噴嘴液滴之出口相距 (1) 0.5 cm；(2) 1.0 cm；(3) 1.5 cm 落入冷卻液中。研究冷卻液液面與噴嘴出口之距離對無縫膠囊重量與外觀之影響。

3-2-2-3 冷卻液溫度對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響⁽⁵⁵⁾

取可可脂溶液與水溶液於圖 4 之裝置之中，可可脂溫度為 40°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 15 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 (1) -10°C；(2) 0°C；(3) 10°C；(4) 20°C，體積 200 mL，濃度約 95% 之乙醇水溶液，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中。研究冷卻液溫度對無縫膠囊重量與外觀之影響。

3-2-2-4 冷卻液組成對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響

取可可脂溶液與水溶液於圖 4 之裝置之中，可可脂溫度為 40°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 15 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C，體積 30 mL，濃度 (1) 64%；(2) 83%；(3) 95% 之乙醇水溶液，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中。研究冷卻液組成對無縫膠囊重量與外觀之影響。

3-2-2-5 冷卻液體積對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響

取可可脂溶液與水溶液於圖 4 之裝置之中，可可脂溫度為 38°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 20 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C，體積為 (1) 30 mL；(2) 70 mL；(3) 200 mL，濃度約 95% 之乙醇水溶液，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中。研究

冷卻液體積對無縫膠囊重量與外觀之影響。

3-2-2-6 噴嘴大小對可可脂無縫膠囊重量與外觀之影響^(51, 55)

取可可脂溶液與水溶液於圖 4 之裝置之中，可可脂溫度為 38°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 20 rpm 固定之流速來注入噴嘴 (1) 外徑 0.60 cm，內徑 0.48 cm；(2) 外徑 0.75 cm，內徑 0.50 cm；(3) 外徑 0.95 cm，內徑 0.60 cm。接盛液為溫度-10°C，體積為 30 mL，濃度約 64%之乙醇水溶液，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中。研究噴嘴大小對無縫膠囊重量與外觀之影響。

3-2-2-7 蠟/可可脂混合無縫膠囊重量之影響

取蠟/可可脂溶液為外殼溶液，水溶液為內容物於圖 4 之裝置之中，水浴鍋溫度 65°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 20 rpm 固定之流速來注入噴嘴，蠟/可可脂的濃度分別為 0%、6%、12%、24%、48%(w/w%)。接盛液為溫度-10°C，體積為 30 mL，濃度約 64%之乙醇水溶液，液面與噴嘴液滴之出口相距 0.5 cm 落入冷卻液中。研究蠟/可可脂百分比對混合無縫膠囊重量之影響。

3-2-3 包水無縫膠囊之包覆性質研究

目前之製藥業中，尚無可包覆水溶液之膠囊可供使用。將研究中部分之包水無縫膠囊做一簡單、初步之試驗。以硬度、脆度、崩散及一般儲存條件之試驗來驗證包水無縫膠囊之包覆能力。

3-2-3-1 無縫膠囊之硬度試驗

取 2-1-1(1)、(2)及 2-2-1(1)、(2)所製備之蠟/可可脂無縫膠囊各十顆，以硬度機試驗無縫膠囊之品質。

3-2-3-2 無縫膠囊之脆度試驗

取 2-1-1 (1)及 2-2-1 (1)所製備之蠟/可可脂無縫膠囊各十顆，以脆

度機試驗無縫膠囊之品質。

3-2-3-3 無縫膠囊之崩散試驗

取 2-1-1 (1)及 2-2-1 (1)所製備之蠟/可可脂無縫膠囊各十八顆，以崩散機試驗無縫膠囊之品質。

3-2-3-4 無縫膠囊之儲存試驗

取 2-1-7 (1)及 2-2-6 (1)所製備之蠟及可可脂無縫膠囊各四十顆，
a. 觀察無縫膠囊儲存於室溫下之影響；b. 由室溫開始，提高溫度直至無縫膠完全溶化，觀察無縫膠囊儲存於不同溫度下之影響；c. 觀察無縫膠囊儲存於水中之影響；d. 觀察無縫膠囊儲存於乙醇中之影響。

取 3-2-2-7 所製備之混合無縫膠囊各十顆，裝進 30mL 充滿純水之容器內，密封後置於烘箱觀察混合無縫膠囊將內容物釋於水中之溫度。

3-3 數據處理及統計方法

由以上對各參數之研究結果，以線性回歸計算出各條件對重量上影響之趨勢。再以 One-way ANOVA ($\alpha=0.05$, 95% Confidence Interval) 分析，來比較各項中是否會因條件不同，製備之產品有無差異性存在。

參、結果與討論

一、包油之無縫膠囊製程參數之研究

1-1 以明膠為膠囊殼材料製造無縫膠囊

1-1-1 泵浦流速對明膠無縫膠囊重量之影響

如圖 4 中所示，溶液於自製之噴嘴滴下無縫膠囊，需經過泵浦設備定量輸送液體。研究改變泵浦之流速，對明膠無縫膠囊形成之影響，係明膠無縫膠囊製程中需控制之參數。以明膠 30%、塑化劑 15% 之明膠水溶液製備，固定輸送油溶液之脈動泵浦流速為 21 rpm，改變明膠水溶液蠕動泵浦流速分別為 15、20、25、30 及 35 rpm，成品再經烘箱定溫 30°C 乾燥 48 小時。明膠無縫膠囊乾燥後經稱量，結果如表 4 所列，分別為 69.49 ± 1.95 、 68.96 ± 2.20 、 66.99 ± 2.29 、 63.49 ± 1.28 及 59.55 ± 1.27 mg。

如圖 6 所示，明膠無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = -0.5069x + 78.367$ ($R^2 = 0.9263$)，有隨著 x 而遞減的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 4 之 5 組數據(15、20、25、30 及 35 rpm)後，組間在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)；以 Tukey Test，15 rpm 與 20 rpm 之間無統計上之意義。

於試驗當中，改變明膠溶液泵浦之流速為 15、20、25、30 及 35 rpm，造成明膠溶液與油溶液之間產生流速差異，明膠之比例越來越多，再加上明膠在乾燥後，水分會散失，更加速重量遞減之差異。因此說明，明膠無縫膠囊於改變明膠溶液泵浦時，會使明膠無縫膠囊在重量上有遞減之傾向。

1-1-2 濃度對明膠無縫膠囊重量之影響

如圖 4 中所示，溶液於自製之噴嘴滴下無縫膠囊，需經過泵浦設

備定量輸送液體。研究明膠及塑化劑之濃度，對明膠無縫膠囊形成之影響，係明膠無縫膠囊製程中需控制之參數。

(1) 改變明膠濃度為 20、25、30、35 及 40%，塑化劑 15%，固定脈動泵浦以明膠水溶液 13 rpm 及油性溶液 38 rpm 輸送，成品再經烘箱定溫 30°C 乾燥 48 小時。明膠無縫膠囊乾燥後經稱量，如表 5 所示，分別為 67.57 ± 2.39 、 70.64 ± 3.17 、 71.59 ± 3.93 、 73.77 ± 2.05 及 80.56 ± 3.89 mg。

如圖 7 所示，明膠無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 0.5822x + 55.36$ ($R^2 = 0.8954$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 5 之 5 組數據(20、25、30、35 及 40%)後，組間在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)；以 Tukey Test，30%與 25%、35%之間無統計上之意義。

(2) 明膠濃度 30%，改變塑化劑濃度為 0、10、15、20 及 30%，固定蠕動泵浦以明膠水溶液 13 rpm 及油性溶液 38 rpm 輸送，成品再經烘箱定溫 30°C 乾燥 48 小時。明膠無縫膠囊乾燥後經稱量，如表 6 所示，分別為 38.99 ± 2.79 、 62.45 ± 3.86 、 70.90 ± 6.29 、 74.80 ± 1.68 及 80.13 ± 3.77 mg。

如圖 8 所示，明膠無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 1.3577x + 45.089$ ($R^2 = 0.8847$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 6 之 5 組數據(0、10、15、20 及 30%)後，組間在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)；各組間皆有顯著差異。

明膠濃度增加，經過烘乾後之明膠無縫膠囊，殼中之明膠含量多也較厚重。當明膠濃度 30%時，與 25%、35%製備之明膠無縫膠囊，差異性小。但就整體組間之差異，仍具有顯著意義。可說明，在增加明膠濃度，對明膠無縫膠囊重量上有增加之傾向存在。

塑化劑濃度之增加，對明膠囊無縫膠囊重量上之具有顯著差異。在不含塑化劑時，明膠無縫膠囊會因乾燥後，水分完全散失。而增加塑化劑時，會佔著原本所含水分之比例，少了水分散失的機會，重量便有大幅度上升之現象。另外，由實驗中可知，不含塑化劑時，明膠無縫膠囊之皮膜堅硬，沒有壓縮之空間；含塑化劑時，皮膜具有彈性，柔軟有壓縮之空間；但至高濃度(30%)時，容易在輕壓後破裂，滲出包封之油溶液。因此可說明，增加塑化劑之濃度，對明膠無縫膠囊在重量上有增加之傾向存在，對本身之特性亦有所影響。

1-1-3 塑化劑種類對明膠無縫膠囊重量之影響

如圖 4 中所示，溶液於自製之噴嘴滴下無縫膠囊，需經過泵浦設備定量輸送液體。研究塑化劑之差異，對明膠無縫膠囊形成之影響，係明膠無縫膠囊製程中需控制之參數。

明膠 30%，塑化劑 20%，分別為丙二醇、甘油、PEG400，固定蠕動泵浦以明膠水溶液 13 rpm 及油性溶液 30 rpm 輸送，成品再經烘箱定溫 30°C 乾燥 48 小時。明膠無縫膠囊乾燥後經稱量，如表 7 所示，分別為 49.36 ± 2.24 、 56.52 ± 3.56 及 59.77 ± 4.21 mg。

如圖 9 以管柱圖表示，彼此為獨立之條件。以 One-way ANOVA 分析表 7 之 3 組數據後，各組間在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)。

改變塑化劑種類，對明膠無縫膠囊有統計上顯著之意義。可說明，改變塑化劑之種類，對明膠無縫膠囊在重量上為值得注意之參數。

1-1-4 噴嘴大小對明膠無縫膠囊重量之影響

如圖 4 中所示，溶液於自製之噴嘴滴下無縫膠囊，需經過泵浦設備定量輸送液體。研究改變噴嘴大小，對明膠無縫膠囊形成之影響，係明膠無縫膠囊製程中需控制之參數。

明膠 30%，塑化劑 20%，固定蠕動泵浦以明膠水溶液 20 rpm 及

油性溶液 21 rpm 輸送，注入噴嘴，噴嘴之大小分別為，小型噴嘴(外徑 0.60 cm，內徑 0.48 cm)、中型噴嘴(外徑 0.75 cm，內徑 0.50 cm) 及大型噴嘴(外徑 0.95 cm，內徑 0.60 cm)，成品再經烘箱定溫 30°C 乾燥 48 小時。明膠無縫膠囊乾燥後經稱量，如表 8 所示，噴嘴製備之明膠無縫膠囊平均重量各為 61.56 ± 0.50 、 75.50 ± 1.17 及 90.62 ± 1.42 mg。

圖 10 即以外管管柱之管徑平方對重量作對之結果，表示截面積對重量之影響。蠟無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 52.624x + 43.876$ ($R^2 = 0.9852$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 8 之 3 組數據後，各組間在重量上有顯著差異($\alpha < 0.05$)。

噴嘴管徑加大，製備出的明膠無縫膠囊較大也較重。以上可說明，將噴嘴大小改變，對蠟無縫膠囊在製備上，無論重量及外觀上，均有顯著之影響。

表 4. 明膠溶液之流速與明膠無縫膠囊重量之關係

流速	20 rpm	25 rpm	30 rpm	35 rpm	40 rpm
No.	重量 (mg)				
1	66.8	63.8	63.2	60.5	57.2
2	67.0	64.9	64.5	60.9	57.6
3	67.1	66.9	64.5	61.2	58.0
4	67.2	67.4	65.0	62.4	58.2
5	67.5	67.6	65.1	62.5	58.4
6	67.8	67.7	65.2	63.6	58.5
7	67.8	68.1	65.5	63.7	58.6
8	68.0	68.3	65.5	63.8	58.6
9	68.9	68.5	66.0	63.9	59.6
10	69.5	68.6	66.0	63.9	59.9
11	69.8	69.9	67.0	64.0	60.2
12	70.4	70.1	67.2	64.0	60.2
13	70.7	70.1	67.7	64.2	60.3
14	71.0	70.2	68.4	64.2	60.5
15	71.1	70.3	68.8	64.3	60.6
16	71.2	70.4	69.1	64.4	60.7
17	71.5	71.2	69.4	64.5	60.8
18	72.0	71.7	70.0	64.5	61.0
19	72.0	71.7	70.4	64.6	61.0
20	72.4	71.8	71.3	64.6	61.1
Mean	69.49 ^{cde}	68.96 ^{cde}	66.99 ^{abde}	63.49 ^{abce}	59.55 ^{abcd}
SD	1.95	2.20	2.29	1.28	1.27

註：a 表示與該數據第一組數據有顯著差異；b 表示與該數據第二組數據有顯著差異，c、d、e 以此類推。

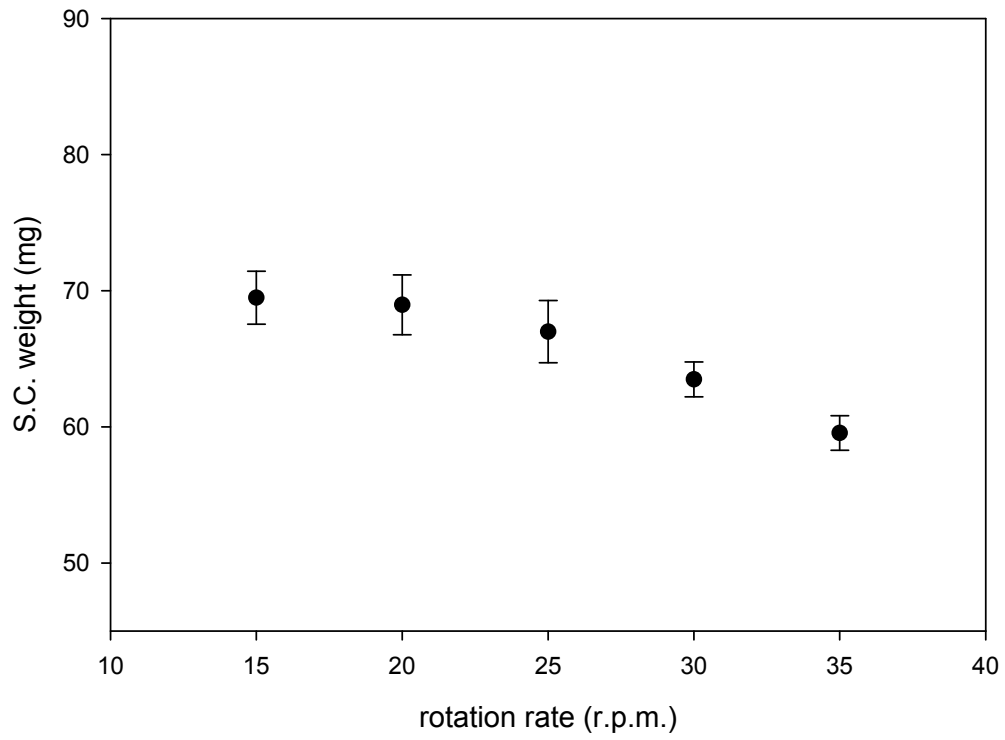


圖 6. 明膠溶液流速對明膠無縫膠囊重量之影響

(註：明膠 30%，塑化劑 15%，藥液流速 21 rpm，冷卻液 0°C)

表 5. 明膠濃度與明膠無縫膠囊重量之關係

濃度	20 %	25 %	30 %	35 %	40 %
No.	重量 (mg)				
1	63.7	64.0	62.8	69.6	73.0
2	64.4	66.1	65.0	70.8	74.0
3	64.8	66.7	66.1	71.2	74.2
4	64.9	67.2	68.8	72.3	77.1
5	65.0	68.2	68.9	72.3	78.2
6	66.2	68.4	69.8	72.6	78.5
7	66.4	68.4	70.3	72.8	79.3
8	66.6	70.1	71.0	73.1	79.6
9	67.0	70.8	71.1	73.1	80.7
10	67.1	70.9	71.2	73.2	81.1
11	67.4	71.3	72.3	73.8	81.7
12	67.7	71.6	72.5	74.3	81.7
13	67.7	71.8	73.0	74.4	81.8
14	69.5	72.6	73.7	75.0	82.6
15	69.5	73.2	74.4	75.6	82.8
16	70.3	73.4	75.6	75.6	83.1
17	70.4	73.8	75.8	75.6	83.9
18	70.8	73.9	76.3	76.0	84.2
19	70.9	74.5	76.4	76.3	86.4
20	71.1	75.8	76.8	77.7	87.2
Mean	67.57 ^{bcde}	70.64 ^{ade}	71.59 ^{ae}	73.77 ^{abe}	80.56 ^{bcde}
SD	2.39	3.17	3.93	2.05	3.89

註：a 表示與該數據第一組數據有顯著差異；b 表示與該數據第二組數據有顯著差異，c、d、e 以此類推。

表 6. 塑化劑濃度與明膠無縫膠囊重量之關係

濃度	0%	10%	15%	20%	30%
No.	重量 (mg)				
1	34.0	58.2	58.7	72.5	75.9
2	35.0	58.6	61.2	72.9	76.4
3	35.8	58.6	61.8	73.1	77.0
4	36.3	58.6	62.8	73.2	77.0
5	37.7	59.1	63.1	73.4	77.1
6	37.8	59.6	68.8	73.6	77.1
7	38.3	60.0	68.9	73.8	77.4
8	38.4	60.1	70.0	73.9	78.0
9	38.6	60.3	71.0	74.0	79.0
10	38.7	60.4	71.1	74.2	79.2
11	38.9	61.5	72.3	74.3	79.2
12	39.1	62.1	74.4	74.8	79.3
13	39.2	62.6	75.6	75.1	79.6
14	39.4	63.7	75.8	75.3	81.2
15	39.4	65.2	76.3	75.6	81.4
16	40.8	66.3	76.4	76.4	82.0
17	41.0	66.5	76.8	77.1	84.0
18	41.5	67.8	77.5	77.1	85.4
19	44.4	69.0	77.7	77.5	86.3
20	45.5	70.7	77.7	78.2	90.0
Mean	38.99*	62.45*	70.90*	74.80*	80.13*
SD	2.79	3.86	6.29	1.68	3.77

註：*表示與其他各組皆有差異。

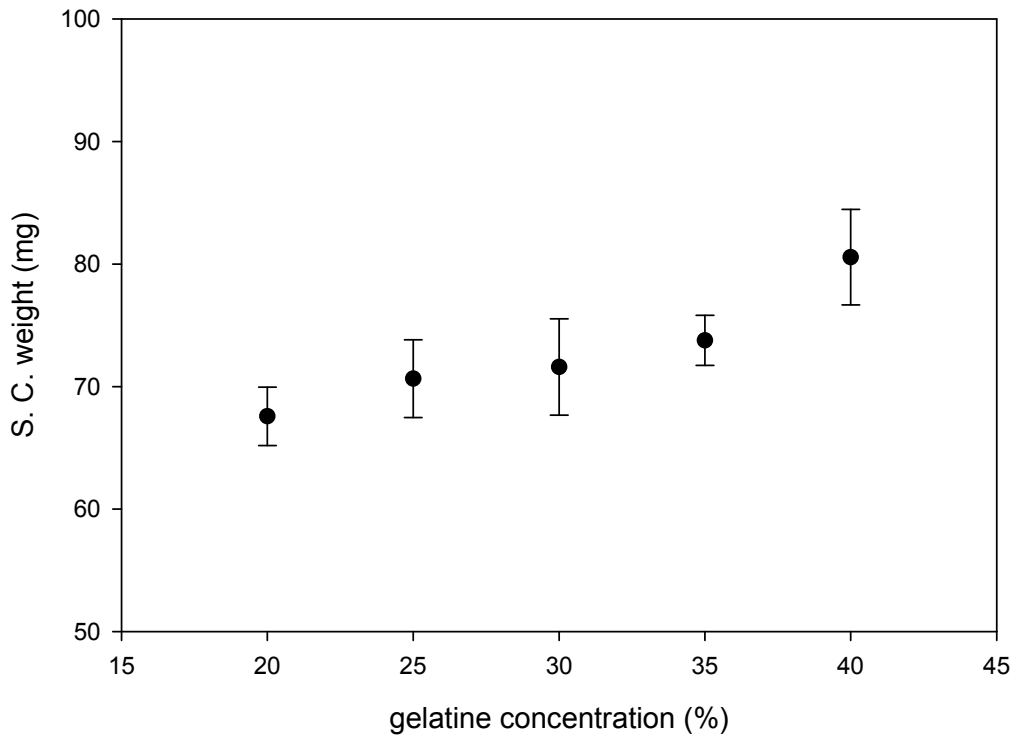


圖 7. 明膠濃度對明膠無縫膠囊重量之影響

(註：塑化劑 15%，明膠流速 13 rpm，藥液流速 38 rpm，冷卻液 0°C)

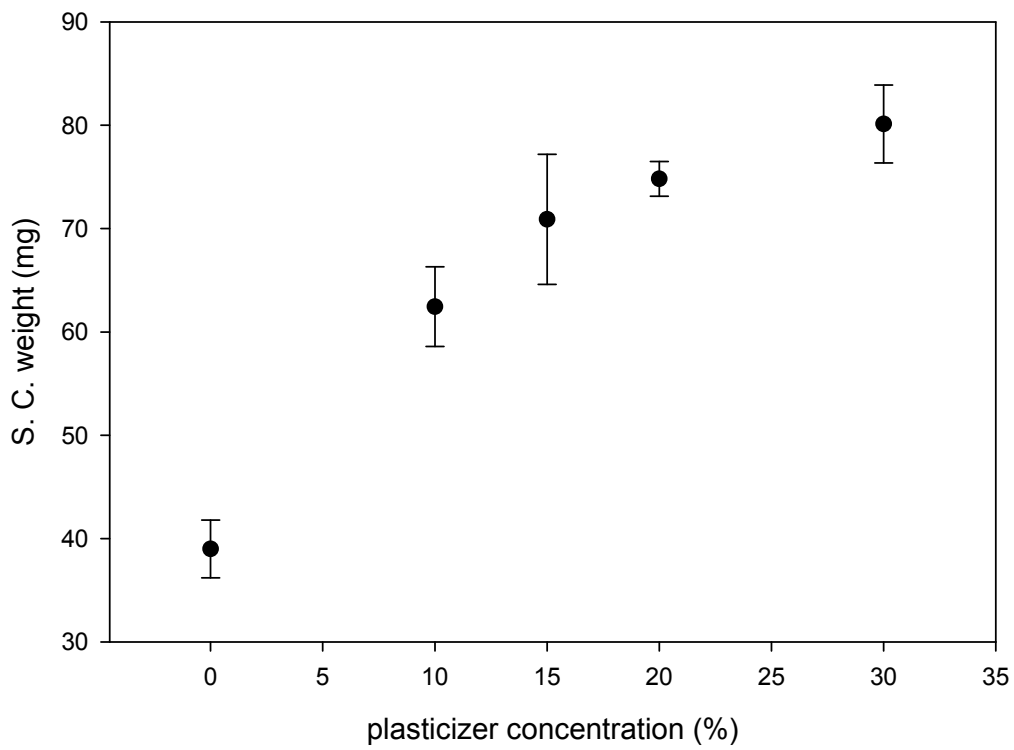


圖 8. 塑化劑濃度對明膠無縫膠囊重量之影響

(註：明膠 30%，明膠流速 13 rpm，藥液流速 38 rpm，冷卻液 0°C)

表 7. 塑化劑種類與明膠無縫膠囊重量之關係

塑化劑	PG	Glycerin	PEG400
No.	重量 (mg)		
1	45.1	51.6	52.1
2	45.1	51.9	53.5
3	47.2	52.5	55.1
4	47.3	52.8	55.5
5	48.3	53.0	56.4
6	48.3	53.3	56.6
7	48.8	54.5	57.0
8	48.9	54.8	57.6
9	48.9	55.3	58.7
10	49.1	55.5	59.5
11	49.2	56.3	60.5
12	49.7	56.6	60.6
13	49.8	57.6	61.6
14	49.9	58.9	62.1
15	50.1	59.5	63.6
16	50.8	59.6	64.2
17	52.1	60.5	64.5
18	52.4	61.8	65.2
19	52.8	62.2	65.5
20	53.3	62.2	65.6
Mean	49.36*	56.52*	59.77*
SD	2.24	3.56	4.21

註：*表示與其他各組皆有差異。

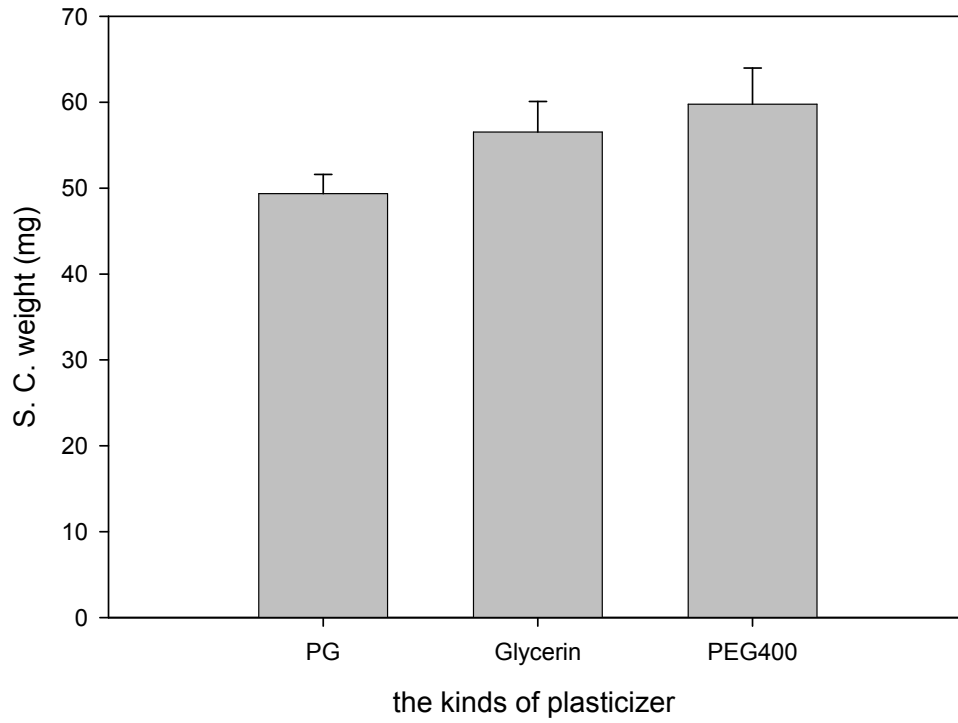


圖 9. 塑化劑種類對無縫膠囊重量之影響

(註：明膠 30%，塑化劑 20%，明膠流速 13.5 rpm，藥液流速 30 rpm，冷卻液 0°C)

表 8. 噴嘴大小與明膠無縫膠囊重量之關係

外/內管徑 (cm)	0.60/0.48	0.75/0.50	0.95/0.60
No.	重量 (mg)		
1	61.0	73.5	88.0
2	61.0	74.0	88.3
3	61.1	74.2	88.8
4	61.1	74.3	89.4
5	61.1	74.5	89.5
6	61.2	74.9	90.2
7	61.3	75.0	90.2
8	61.3	75.2	90.3
9	61.3	75.3	90.5
10	61.4	75.4	90.6
11	61.5	75.5	90.6
12	61.6	75.5	90.9
13	61.6	75.8	90.9
14	61.6	76.0	90.9
15	61.7	76.0	91.2
16	61.8	76.1	91.5
17	62.1	76.3	91.5
18	62.1	76.5	92.7
19	62.6	77.5	92.9
20	62.7	78.4	93.4
Mean	61.56*	75.50*	90.62*
SD	0.50	1.17	1.42

註：*表示與其他各組皆有差異。

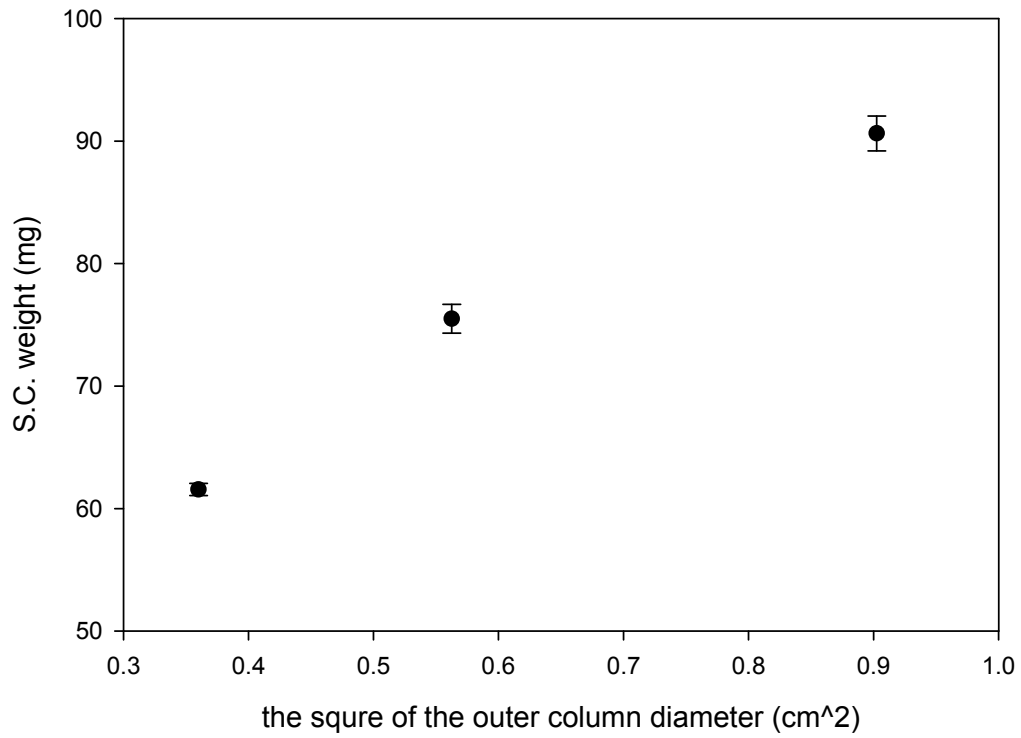


圖 10. 噴嘴大小對無縫膠囊重量之影響*

(註：明膠 30%，塑化劑 15%，明膠流速 20 rpm，藥液流速 21 rpm，冷卻液 0°C)

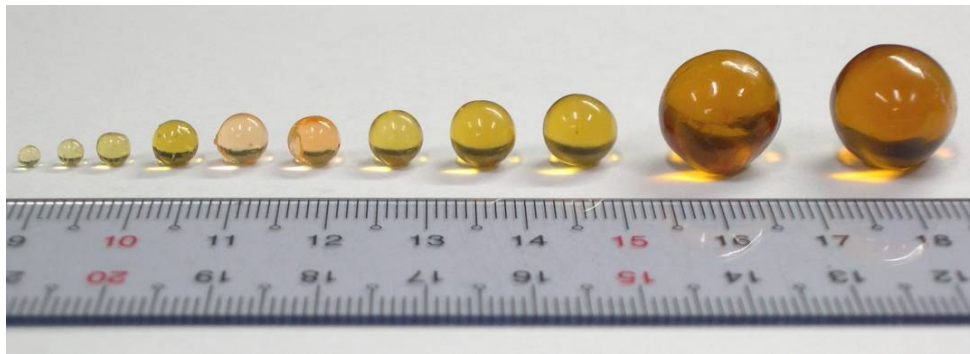


圖 11. 明膠無縫膠囊之成品圖

二、包水無縫膠囊製程參數之研究

本研究中，應用包油無縫膠囊之技術，以石蠟及可可脂兩種材料，評估包水無縫膠囊製備之條件與參數研究之結果。

2-1 以石蠟為膠囊殼材料製造無縫膠囊：

2-1-1 流速對蠟無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 4 中所示，溶液於自製之噴嘴滴下無縫膠囊，需經過泵浦設備定量輸送液體。研究改變泵浦之流速，對蠟無縫膠囊形成之影響，是蠟無縫膠囊製程中需控制之參數。

(1) 如圖 4 所示，固定輸送水溶液脈動泵浦之流速為 21 rpm，僅改變石蠟液蠕動泵浦之流速分別為 10、15、20、25 及 30 rpm 不同之流速來注入噴嘴，接盛液為溫度-10°C，體積 30 mL 之乙醇，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備蠟無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 9 所列，分別為 69.80 ± 2.83 、 66.24 ± 1.82 、 65.87 ± 2.13 、 62.35 ± 1.49 及 61.45 ± 1.53 mg (以 Mean \pm SD 表示)。

如圖 12 所示，蠟無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = -0.412x + 73.38$ ($R^2 = 0.9454$)，有隨著 x 而遞減的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 9 之 5 組數據(10、15、20、25 及 30 rpm)後，組間在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)；以 Tukey Test，15 rpm 與 20 rpm，25 rpm 與 30 rpm 之間無統計上之意義。

(2) 如圖 4 所示，改變蠕動泵浦之流速分別為 30、35、40、45 及 50 rpm 不同之流速來注入噴嘴，接盛液為溫度-10°C，體積 30 mL 之乙醇，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備蠟無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 10 所列，分別為 66.55 ± 2.70 、 65.43 ± 2.26 、 65.48 ± 1.30 、 66.95 ± 4.29 及 67.30 ± 3.31 mg。

如圖 13 所示，蠟無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 0.0607x + 63.911$ ($R^2 = 0.3153$)，有隨著 x 而遞增的傾向。但以 One-way ANOVA 分析表 10 之 5 組數據(30、35、40、45 及 50 rpm)後，組間在重量上無顯著差異($\alpha > 0.05$)。

(3) 取前述(1)製備之蠟無縫膠囊成品，破壞外殼後置入於烘箱，使被包覆之水分完全排出，再稱量其重量之變化。依流速 10、15、20、25 及 30 rpm 之不同，稱量後所得到之結果如表 11 所列，分別為 17.57 ± 2.08 、 18.71 ± 1.75 、 21.80 ± 2.09 、 23.15 ± 2.42 及 25.52 ± 2.31 mg。

如圖 14 所示，蠟無縫膠囊之蠟殼(\circ)重量經線性回歸後之方程式： $y = 0.4065x + 13.218$ ($R^2 = 0.9829$)，有隨著 x 而遞增的傾向；殼內水(\blacktriangledown)重量之方程式： $y = -0.8185x + 60.162$ ($R^2 = 0.9963$)，有隨著 x 而遞減的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 11 之 5 組數據(10、15、20、25 及 30 rpm)後，組間在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)；以 Tukey Test，10 rpm 與 15 rpm、20 rpm 與 25 rpm 之間無統計上之意義。

於(1)之試驗當中，僅改變蠟溶液泵浦之流速為 10、15、20、25 及 30 rpm，造成蠟溶液與水溶液之間產生流速差異，兩泵浦對溶液流量比(蠟/水)為 0.4890、0.1789、0.9490、1.1784 及 1.4081，會對蠟無縫膠囊產生比例上之不同。加上(3)之試驗，隨著流速的增加，所製備之蠟無縫膠囊在蠟殼之重量上有所遞增，包覆之水溶液則會遞減，然而蠟殼變動之斜率 0.4065，不及含水量之變動-0.8185，無法平衡。因此說明，蠟無縫膠囊於僅改變蠟溶液泵浦時，會使蠟無縫膠囊在總重量上有遞減之傾向($k = -0.412$)。

於(2)之試驗中，同時改變兩溶液流速，對蠟無縫膠囊之重量沒有變化。然而，因流速加快，可提高生產之效率，亦為製程上之優點。

就外觀上而論，圖 15 之中外形相似無不同，但可觀察出流速為 10rpm 時蠟無縫膠囊包覆之皮膜最薄；流速增加，皮膜之厚度隨之增

加。圖 16 中蠟無縫膠囊之外形、皮膜厚薄相似，於不同流速之間無差異存在。因此可說明，改變流速，提高蠟/水之比值，對製備蠟無縫膠囊，有使包覆之皮膜厚度增加之趨勢($k = 0.4065$)。

2-1-2 冷卻液物性對蠟無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 3 中所示，噴嘴滴下無縫膠囊之過程，先在空氣中成形後，再落入冷卻液中固化。在接盛之冷卻系統中，會因不同溶液之特性，具有不同之界面張力。研究改變冷卻液之溶媒，對蠟無縫膠囊形成之影響，係蠟無縫膠囊製程中需控制之參數。

以毛細管來測量界面張力之大小。當毛細管直立於液體內時，液面會上升至一定的高度，量測後，將數據再代入式 3 之公式。如表 12 所示，甲醇與乙醇在 -10°C 之界面張力為 25.5486 與 23.9228 dyne/cm；室溫(20°C)下，為 23.226 與 20.9034 dyne/cm。

如圖 4 所示，石蠟溫度為 90°C ，蠕動泵浦以兩溶液皆為 35 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C ，體積 30 mL 之乙醇，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備蠟無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 13 所示，以甲醇及乙醇作為冷卻固化液時，製備蠟無縫膠囊平均重量為 66.68 ± 1.98 及 $66.26 \pm 2.24\text{mg}$ 。

由圖 17 所示，重量上之差異，及圖 18，觀察外形及皮膜厚度上之比較，亦無法看出彼此差異性的存在。

本試驗中，界面張力之差異對於製備無縫膠囊，無明確之結果。或著說，差異性不足以看出其對無縫膠囊重量或外觀影響之趨勢。

2-1-3 冷卻液液面與噴嘴距離對蠟無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 3 中所示，噴嘴滴下無縫膠囊之過程，先在空氣中成形後，再落入冷卻液中固化。研究改變冷卻液液面與噴嘴間之距離，對蠟無縫膠囊形成之影響，係蠟無縫膠囊製程中需控制之參數。

如圖 4 所示，石蠟溫度為 90°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 35 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度-10°C，體積 30 mL 之乙醇，僅改變接盛之高度，液面與噴嘴相距為 0.5、1.0 及 1.5 cm。製備蠟無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 14 所列，分別為 66.28 ±1.74、67.49 ±1.39 及 67.56 ±2.44 mg。

如圖 19 所示，蠟無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 0.64x + 65.83$ ($R^2 = 0.7909$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 14 之 3 組數據(0.5、1.0 及 1.5 cm)後，組間在重量上無顯著差異($\alpha > 0.05$)。

理論上，在蠟無縫膠囊經過噴嘴後，便完成了包覆內容物之程序。一顆顆皆是由蠕動泵浦定量輸送液體所製備，離開了噴嘴口，在重量上便不受影響，不會因噴嘴與接盛冷卻液液面之距離改變而有所影響。

在外觀上，如圖 20 所示，可明顯地分辨其不同。當無縫膠囊落下之高度為噴嘴末端距離冷卻液液面 0.5 cm 時，液態狀之蠟溶液包含著水溶液平順地落入冷卻液之中，固化形成外表圓潤之蠟無縫膠囊。從 1.0 cm 之高度落下時，液滴接觸到液面時受力較大，拍打冷卻液之液面，造成似鈕扣之外形。在距離 1.5 cm 之高度度落下時，快速之重力使蠟無縫膠囊直接衝擊冷卻液，對其表面造成皺摺，而進入冷卻液後，則因速度過快，在蠟無縫膠囊之後半部呈現出如慧星末端之拖尾。因此可說明，改變噴嘴與接盛冷卻液間之距離，對製備蠟無縫膠囊，可使包覆外形有所不同。

2-1-4 冷卻液溫度對蠟無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 3 中所示，噴嘴滴下無縫膠囊之過程，先在空氣中成形後，再落入冷卻液中固化。研究改變冷卻液之溫度，對蠟無縫膠囊形成之影響，係蠟無縫膠囊製程中需控制之參數。

如圖 4 所示，石蠟溫度為 90°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 35 rpm 固定之流速來注入噴嘴僅改變冷卻液之溫度，接盛液溫度為 -10°C、0°C、10°C 及 20°C，體積 570 mL 之乙醇，液面與噴嘴相距 0.5 cm。在製備之前後溫度之變化在 ±1°C 內，製備蠟無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 15 所列，分別為 65.89 ± 1.67、65.47 ± 1.00、65.59 ± 1.00 及 66.58 ± 1.81 mg。

如圖 21 所示，蠟無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 0.022x + 65.771$ ($R^2 = 0.3275$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 15 之 4 組不同的數據後，組間在重量上無顯著差異 ($\alpha > 0.05$)。外觀上，如圖 22，外形相似無明顯之差異存在。

同前所述，蠟無縫膠囊離開了噴嘴口，在重量上便不受影響，亦不會因冷卻液溫度改變而有所影響。在不同之溫度下，與液態蠟之溫度差異，足以在落下的時間之內將無縫膠囊冷卻完全。說明將冷卻液溫度控制在 -10°C ~ 20°C 之間，對蠟無縫膠囊在製備上無影響。

2-1-5 冷卻液組成對蠟無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 3 中所示，噴嘴滴下無縫膠囊之過程，先在空氣中成形後，再落入冷卻液中固化。蠟無縫膠囊在冷卻液中沉下，使包覆於外層的蠟完全硬化，液中含乙醇之濃度，對蠟無縫膠囊之沉降有關。研究改變冷卻液組成之濃度，對蠟無縫膠囊形成之影響，係蠟無縫膠囊製程中需控制之參數。

如圖 4 所示，石蠟溫度為 90°C 固定蠕動泵浦之流速為 35 rpm，僅改變冷卻液之溫度，接盛液為溫度 -10°C，體積 30 mL，乙醇液濃度為 83%、89% 及 95%，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備蠟無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 16 所列，分別為 73.06 ± 1.47、71.03 ± 1.85 及 67.80 ± 2.08 mg。

如圖 23 所示，蠟無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = -0.4011x + 106.19$ ($R^2 = 0.9687$)，有隨著 x 而遞減的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 16 之 3 組數據後，各組間在重量上有顯著差異($\alpha < 0.05$)。

改變接盛液含乙醇之比例，即改變了溶液中之密度，對無縫膠囊下沉之速度產生影響。前面所述，理論上，蠟無縫膠囊離開了噴嘴口，在重量上便不受影響，亦不會因冷卻液組成改變而有所影響。然而在低濃度時，無縫膠囊未完全離開噴嘴，恰進入液面時，會因密度差較小，所受的浮力較大稍有停頓，較多之蠟與內容物繼續灌注流入未落下之液滴內，造成低濃度時無縫膠囊之重量較大。增加乙醇的濃度，無縫膠囊與接盛液密度差變大，無縫膠囊落下之動作較為流暢，不會有所停頓，平均重量較小。因此說明，蠟無縫膠囊於改變冷卻液組成時，會使蠟無縫膠囊在重量上有所影響。

外觀上，如圖 24 所示，低濃度時因所受浮力較大，落下速度不順暢，未完全冷卻時，常會影響下一顆無縫膠囊的成形，在液面產生聚集，部份之無縫膠囊呈現相連(黏)之外觀。高濃度時，則能順利成形，顆顆分明。說明改變冷卻液組成，對製備蠟無縫膠囊之外觀上，有明顯之差別。

2-1-6 冷卻液體積對蠟無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 3 中所示，噴嘴滴下無縫膠囊之過程，先在空氣中成形後，再落入冷卻液中固化。研究改變冷卻液之體積，對蠟無縫膠囊形成之影響，係蠟無縫膠囊製程中需控制之參數。

如圖 4 所示，石蠟溫度為 90°C ，蠕動泵浦以兩溶液皆為 35 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C 之乙醇，體積為 30 mL、70 mL 及 200 mL，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備蠟無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 17 所列，分別為 64.29 ± 4.29 、 64.06 ± 4.59 及 64.10

± 2.98 mg。

如圖 25 所示，蠟無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = -0.0008x + 64.231$ ($R^2 = 0.3396$)，有隨著 x 而遞減的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 17 之 3 組數據(30 mL、70 mL 及 200 mL)後，組間在重量上無顯著差異($\alpha > 0.05$)。外觀上，如圖 26，外形相似無明顯之差異存在。

快速滴下之蠟無縫膠囊，會讓周遭冷卻液溫度瞬間升高，經由試驗之結果在重量上沒有不同。而在外觀上，在 200mL 時所製備之蠟無縫膠囊，外形最為圓潤。由於，增加冷卻液之體積，可固化之空間較大，降低在未完全固化即碰觸其他蠟無縫膠囊之機會。因此，所形成之蠟無縫膠囊也較為美觀。

2-1-7 噴嘴大小對蠟無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 3 中所示，噴嘴滴下無縫膠囊之過程，先在空氣中成形後，再落入冷卻液中固化。研究改變噴嘴之管徑大小，對蠟無縫膠囊形成之影響，係蠟無縫膠囊製程中需控制之參數。

如圖 4 所示，石蠟溫度為 90°C ，蠕動泵浦以兩溶液皆為 30 rpm 固定之流速來注入小型噴嘴(外徑 0.55 cm，內徑 0.30 cm)、中型噴嘴(外徑 0.75 cm，內徑 0.48 cm)及大型噴嘴(外徑 0.95 cm，內徑 0.60 cm)噴嘴。接盛液為溫度 -10°C ，體積為 30 mL 之乙醇，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備蠟無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 18 所示，分別為 66.28 ± 1.74 、 70.64 ± 2.79 及 94.21 ± 4.37 mg。

圖 27 表示截面積對重量之影響。蠟無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 49.875x + 15.876$ ($R^2 = 0.9334$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 18 之 3 組數據後，組間在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)。

在圖 28 中，蠟無縫膠囊之外形上相似，尺寸亦隨著管徑增加而提高。由以上可說明，將噴嘴大小改變，對蠟無縫膠囊在製備上，在重量上有增加傾向($k = 49.875$)，及外觀上，均有顯著之影響。

表 9. 蠟溶液流速對蠟無縫膠囊重量之影響

流速	10 rpm	15 rpm	20 rpm	25 rpm	30 rpm
No.	重量 (mg)				
1	66.4	63.9	60.4	59.9	59.2
2	66.6	64.0	62.6	60.1	59.2
3	67.0	64.3	63.2	60.6	59.3
4	67.0	64.6	63.6	60.9	59.6
5	67.0	64.8	64.1	60.9	59.7
6	67.2	64.9	65.7	61.1	60.5
7	67.7	65.1	65.7	61.3	61.0
8	67.8	65.1	65.9	61.4	61.3
9	67.9	65.1	66.0	62.0	61.3
10	68.2	66.2	66.2	62.3	61.4
11	69.9	66.3	66.3	62.4	61.5
12	70.6	66.6	66.3	62.8	61.6
13	70.8	66.7	66.3	63.4	61.7
14	71.7	67.0	67.0	63.7	61.9
15	72.0	67.0	67.6	63.7	62.6
16	72.6	67.4	67.9	63.8	62.7
17	73.1	67.5	67.9	63.8	62.9
18	73.4	68.6	68.1	64.0	63.7
19	74.4	68.8	68.1	64.2	63.9
20	74.6	70.9	68.5	64.6	63.9
Mean	69.80 ^{bcd}	66.24 ^{ade}	65.87 ^{ade}	62.35 ^{abc}	61.45 ^{abc}
SD	2.83	1.82	2.13	1.49	1.53

註：a 表示與該數據第一組數據有顯著差異；b 表示與該數據第二組數據有顯著差異，c、d、e 以此類推。

表 10. 蠟與水溶液流速對蠟無縫膠囊重量之影響

流速	30 rpm	35 rpm	40 rpm	45 rpm	50 rpm
No.	重量 (mg)				
1	63.5	63.2	63.2	57.2	60.3
2	63.7	63.4	63.5	59.2	60.6
3	64.4	63.4	63.8	63.2	63.0
4	64.4	63.5	64.0	63.3	65.0
5	64.4	63.6	64.4	63.8	65.0
6	64.9	63.7	64.4	64.5	65.6
7	64.9	63.9	64.8	65.0	65.7
8	65.3	64.0	65.3	65.2	65.8
9	65.7	64.1	65.4	67.4	67.1
10	66.0	64.5	65.4	68.4	68.2
11	66.2	64.5	65.7	68.5	68.3
12	66.3	64.6	65.9	68.5	69.3
13	66.6	66.3	66.0	69.0	69.6
14	67.0	66.4	66.1	69.5	69.7
15	67.3	66.4	66.2	69.5	70.2
16	67.8	66.9	66.4	69.5	70.3
17	67.9	67.9	67.0	69.5	70.3
18	67.9	68.0	67.1	69.9	70.4
19	72.8	68.7	67.4	73.2	70.4
20	73.9	71.5	67.5	74.7	71.2
Mean	66.55	65.43	65.48	66.95	67.30
SD	2.70	2.26	1.30	4.29	3.31

表 11. 蠟溶液流速對蠟無縫膠囊空殼重量之影響

流速	10 rpm	15 rpm	20 rpm	25 rpm	30 rpm
No.	重量 (mg)				
1	13.2	15.3	19.0	18.8	20.5
2	13.3	16.0	19.0	19.4	20.9
3	15.0	16.9	19.0	19.8	21.5
4	15.9	17.3	19.3	20.2	23.9
5	16.1	17.6	20.0	20.5	24.2
6	16.3	17.6	20.2	21.1	24.6
7	16.9	18.0	20.4	21.3	25.0
8	17.4	18.1	20.5	23.6	25.5
9	17.9	18.2	21.2	23.7	25.7
10	18.1	18.6	21.9	23.9	26.2
11	18.2	18.6	22.0	24.0	26.7
12	18.4	18.7	22.0	24.2	26.7
13	18.5	19.4	23.0	24.3	26.8
14	18.6	19.4	23.3	24.8	26.8
15	18.9	19.5	23.3	24.9	26.8
16	18.9	19.6	23.4	24.9	27.0
17	19.3	21.1	23.7	25.3	27.4
18	19.6	21.2	24.2	25.6	27.8
19	19.8	21.4	24.6	26.0	28.1
20	21.1	21.7	26.0	26.6	28.2
Mean	17.57 ^{cde}	18.71 ^{cde}	21.80 ^{abe}	23.15 ^{abe}	25.52 ^{abcd}
SD	2.08	1.75	2.09	2.42	2.31

註：a 表示與該數據第一組數據有顯著差異；b 表示與該數據第二組數據有顯著差異，c、d、e 以此類推。

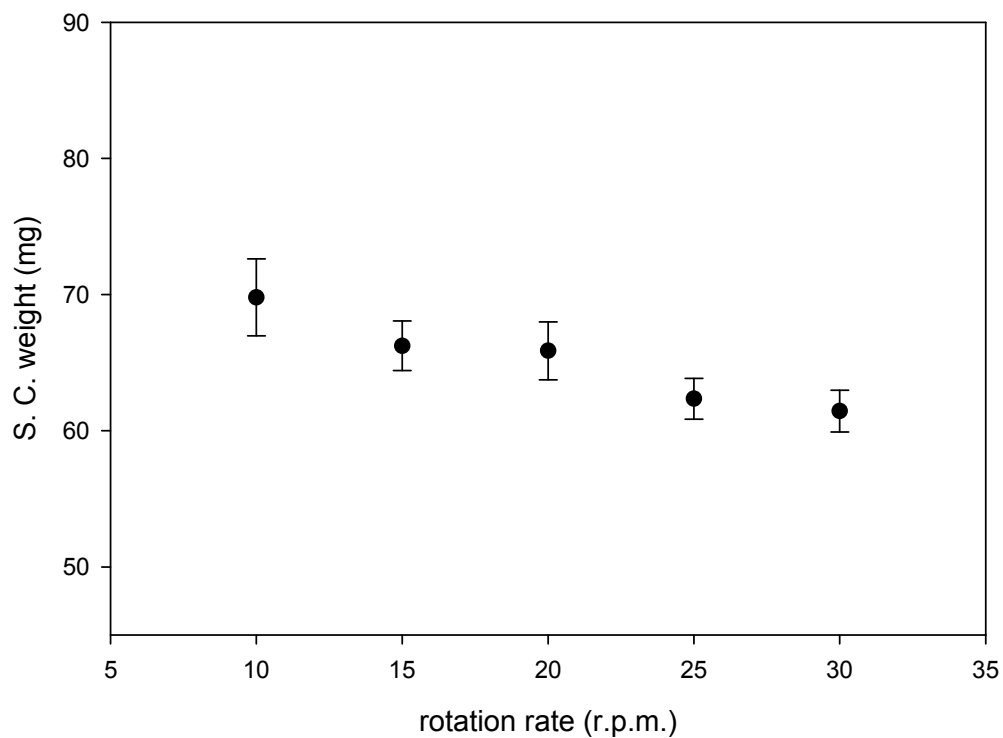


圖 12. 蠟溶液流速對蠟無縫膠囊重量之影響

(註：水溶液流速 21 rpm，冷卻液為 -10°C 、30mL 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

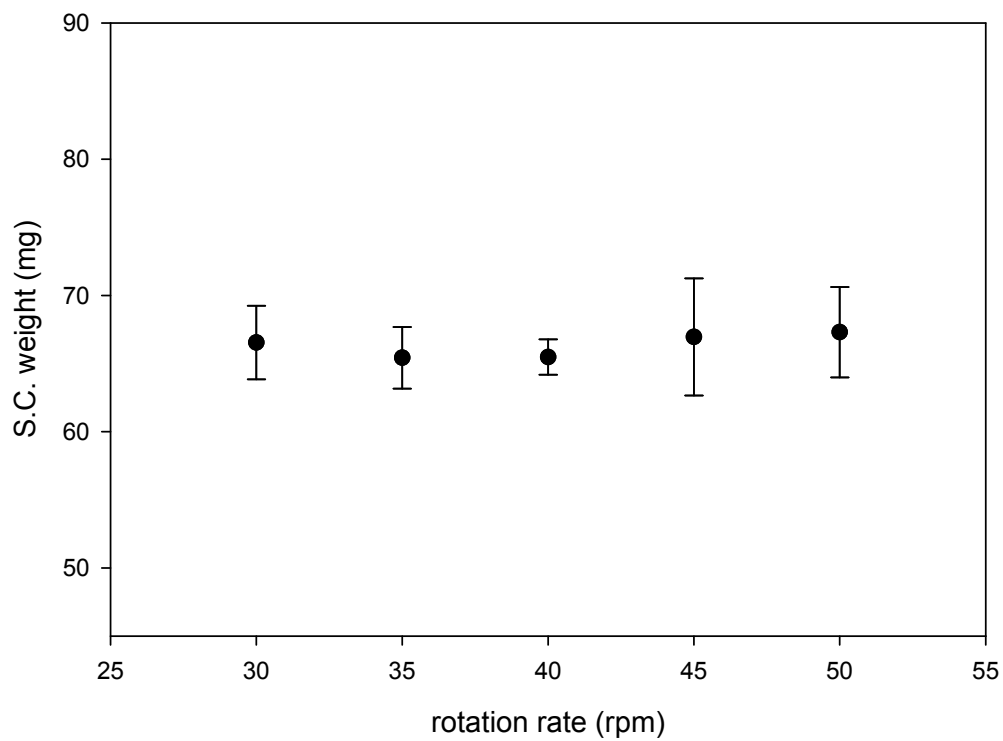


圖 13. 蠟與水溶液流速對蠟無縫膠囊重量之影響

(註：冷卻液為 -10°C 、30mL 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

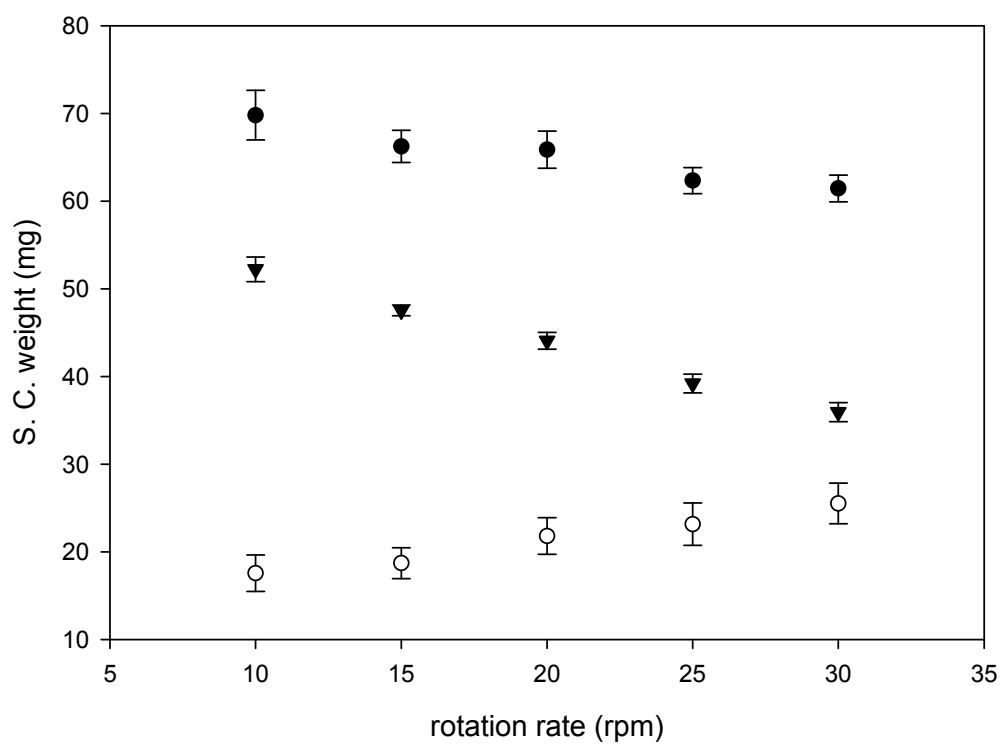


圖 14. 蠟溶液流速對蠟無縫膠囊(●)、蠟殼(○)及殼內之水(▼)在重量之影響

(註：水溶液流速 21 rpm，冷卻液為-10°C、30mL 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

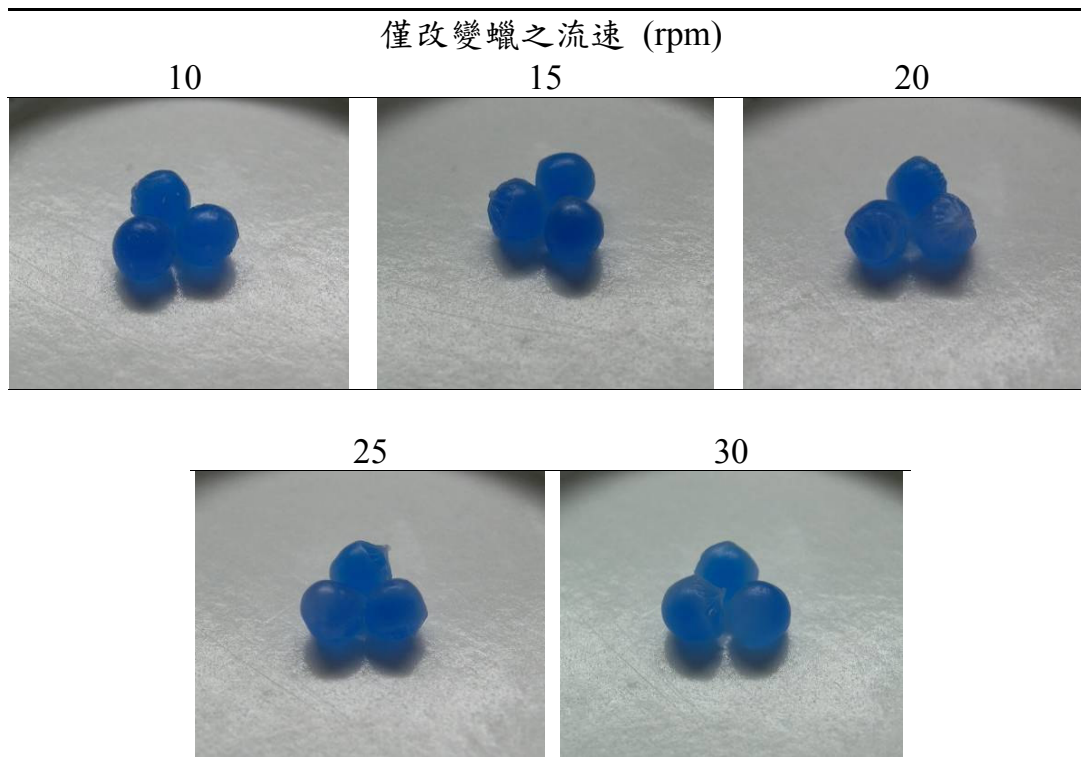


圖 15. 蠟溶液流速對蠟無縫膠囊外觀之影響

(註：水溶液流速 21 rpm，冷卻液為 -10°C 、30mL 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

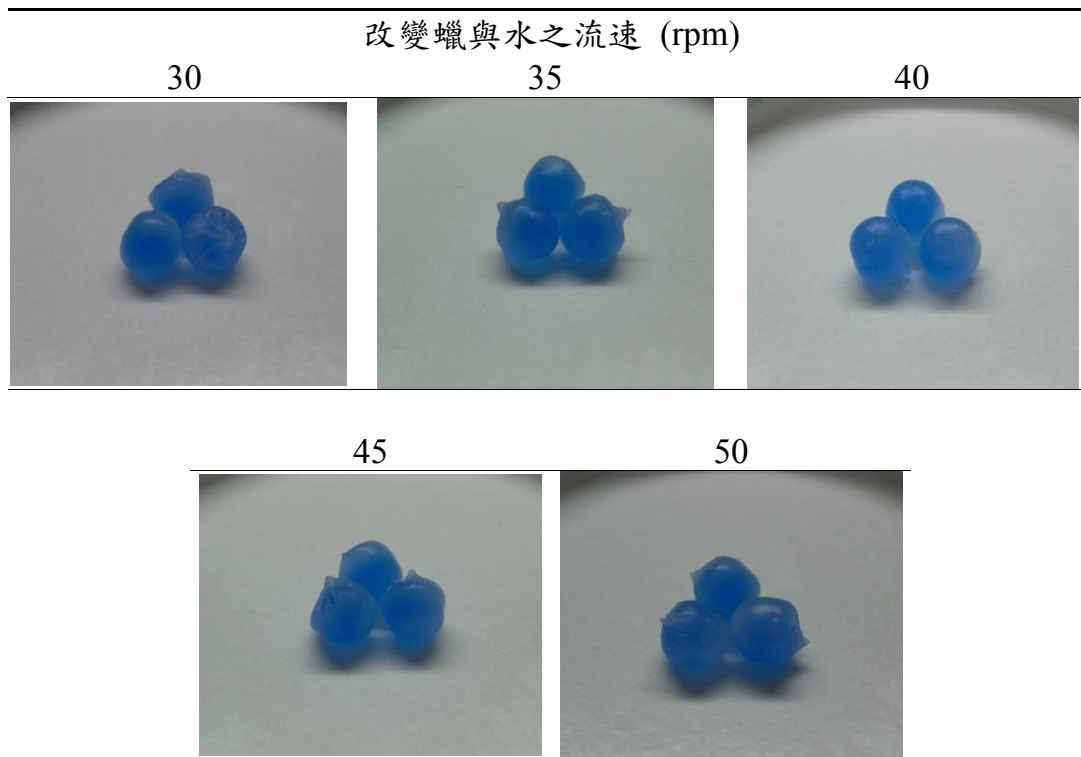


圖 16. 蠟與水溶液流速對蠟無縫膠囊外觀之影響

(註：冷卻液為 -10°C 、30mL 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

表 12. 冷卻液於不同溫度之界面張力

溫度	- 10°C	20°C
冷卻液	界面張力(dyne/cm)	
水	-	74.97
甲醇	25.5486	23.9228
乙醇	23.226	20.9034

表 13. 溶媒對蠟無縫膠囊重量(mg)之影響

溶媒	甲醇	乙醇
No.	重量 (mg)	
1	63.7	63.5
2	63.8	63.7
3	64.8	64.0
4	64.8	64.1
5	65.0	64.3
6	65.0	64.3
7	65.0	64.6
8	65.2	64.7
9	65.2	64.9
10	66.6	65.5
11	67.0	65.8
12	67.7	66.5
13	67.8	66.9
14	68.3	67.5
15	68.5	67.8
16	68.5	68.4
17	68.8	69.1
18	68.9	69.6
19	69.1	69.9
20	69.9	70.1
Mean	66.68	66.26
SD	1.98	2.24

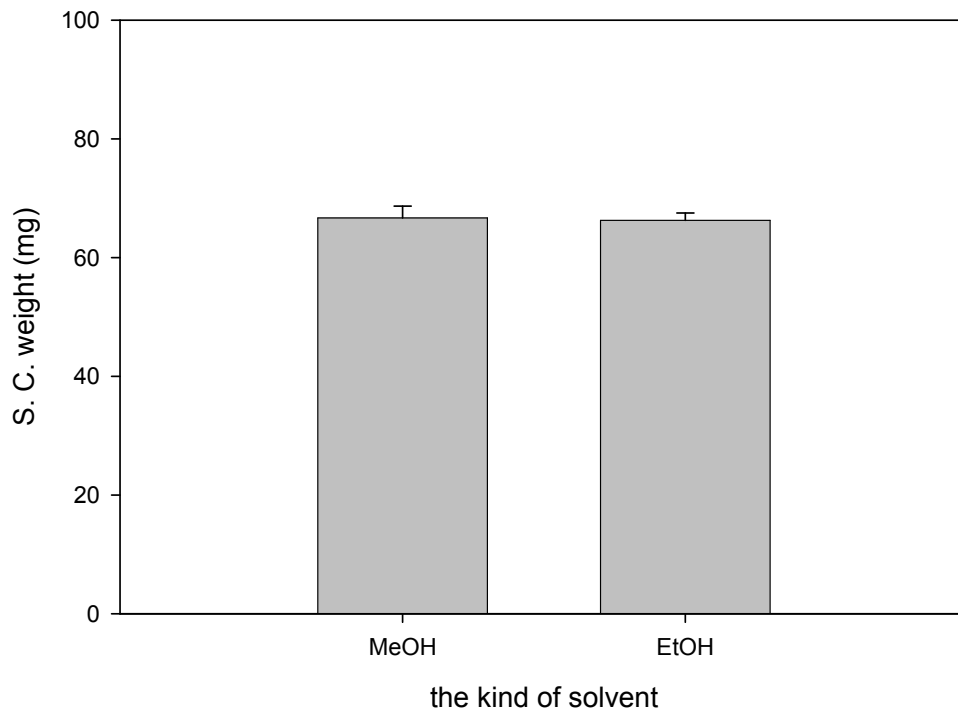


圖 17. 溶媒種類對蠟無縫膠囊重量之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為-10℃、30mL，液面距噴嘴 0.5 cm)

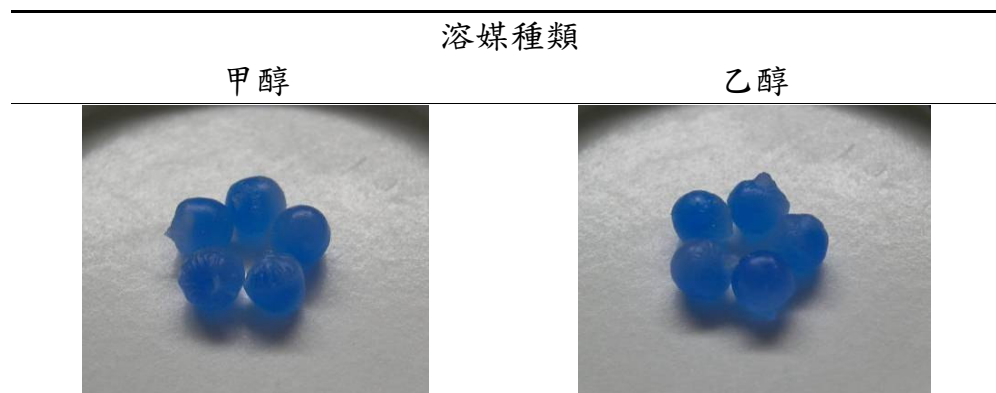


圖 18. 溶媒種類對蠟無縫膠囊外觀之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為-10℃、30mL，液面距噴嘴 0.5 cm)

表 14. 冷卻液液面與噴嘴距離對蠟無縫膠囊重量之影響

距離	0.5 cm	1.0 cm	1.5 cm
No.	重量 (mg)		
1	64.1	64.9	62.2
2	64.5	65.6	63.8
3	64.5	65.6	64.4
4	64.6	66.0	66.0
5	64.8	66.6	66.0
6	65.4	66.9	66.2
7	65.6	67.0	66.8
8	65.6	67.0	66.9
9	65.7	67.1	67.1
10	66.2	67.2	67.6
11	66.2	67.2	67.6
12	66.3	67.9	68.0
13	66.3	67.9	68.4
14	66.4	68.0	68.4
15	66.4	68.6	68.8
16	66.9	68.6	69.6
17	67.9	68.8	70.2
18	68.0	69.5	70.7
19	68.7	69.7	70.7
20	71.5	69.7	71.8
Mean	66.28	67.49	67.56
SD	1.74	1.39	2.44

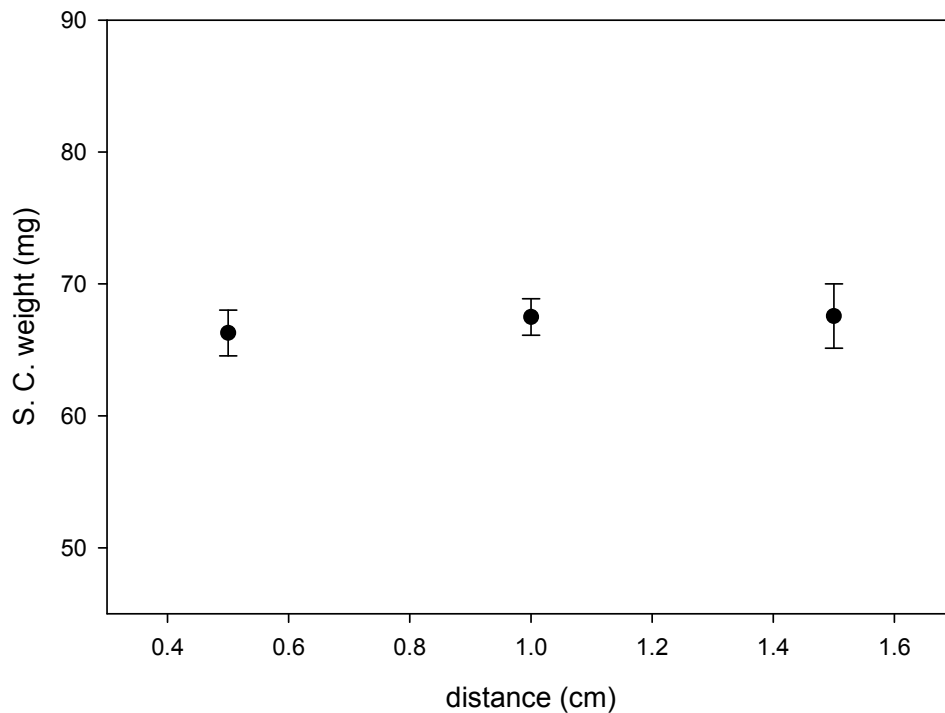


圖 19. 冷卻液液面與噴嘴間距離對蠟無縫膠囊重量之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為 -10°C 、30mL 之乙醇，液面與噴嘴間距離為變因)



圖 20. 冷卻液液面與噴嘴間距離對蠟無縫膠囊外觀之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為 -10°C 、30mL 之乙醇)

表 15. 冷卻液溫度對蠟無縫膠囊重量之影響

溫度	- 10 °C	0 °C	10 °C	20 °C
No.	重量 (mg)			
1	63.8	64.0	64.2	64.0
2	63.9	64.2	64.3	64.8
3	64.1	64.2	64.5	64.8
4	64.2	64.3	64.6	64.9
5	64.2	64.7	64.8	64.9
6	64.6	64.9	64.9	65.4
7	64.8	64.9	65.1	65.4
8	64.9	64.9	65.1	65.4
9	65.4	64.9	65.1	65.7
10	65.5	65.3	65.4	65.7
11	66.0	65.4	65.6	65.7
12	66.1	65.6	65.6	66.7
13	66.2	65.9	65.8	67.0
14	66.9	66.1	65.8	67.6
15	66.9	66.2	65.8	68.0
16	66.9	66.4	66.4	68.4
17	67.1	66.5	66.9	68.5
18	67.5	66.7	67.0	69.3
19	69.2	67.1	67.2	69.5
20	69.5	67.2	67.7	69.9
Mean	65.89	65.47	65.59	66.58
SD	1.67	1.00	1.00	1.81

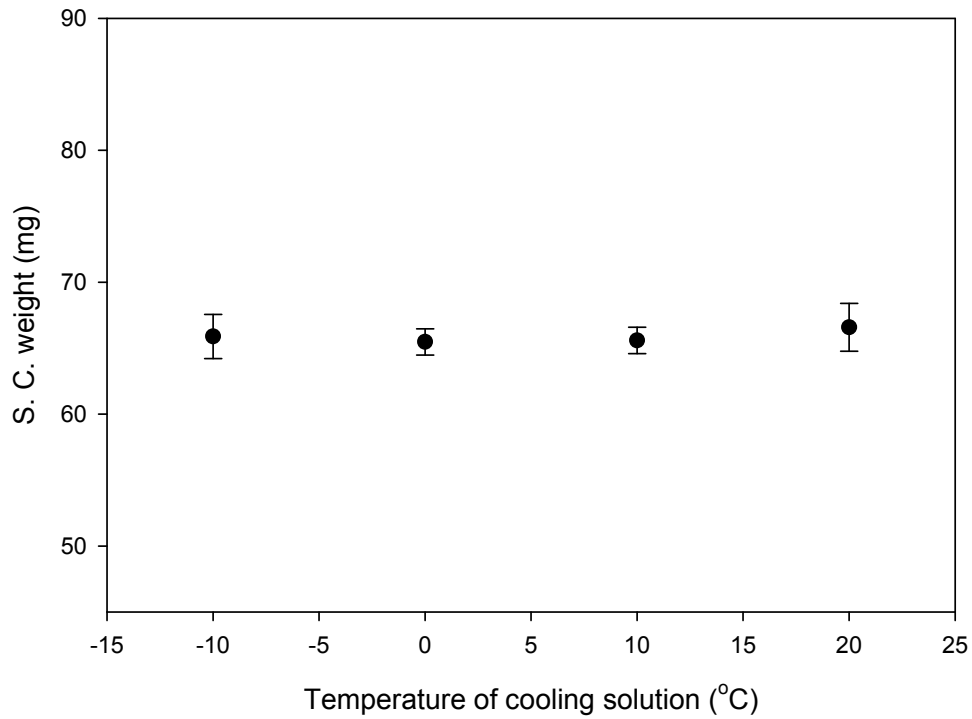


圖 21. 冷卻液溫度對蠟無縫膠囊重量之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為 570mL 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

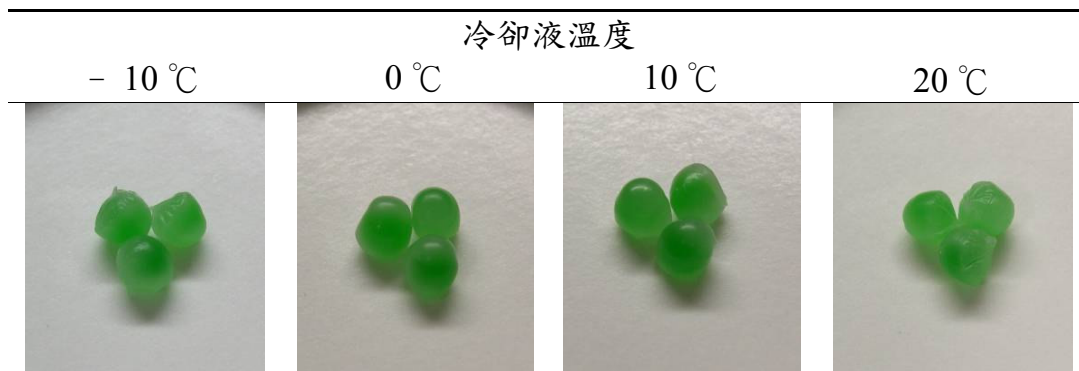


圖 22. 冷卻液溫度對蠟無縫膠囊外觀之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為 570mL 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

表 16. 冷卻液組成對蠟無縫膠囊重量之影響

乙醇	82 %	89 %	95 %
No.	重量 (mg)		
1	70.0	67.9	64.0
2	70.4	68.4	64.7
3	71.5	68.4	64.9
4	72.0	68.8	65.2
5	72.0	69.4	65.4
6	72.0	69.4	65.8
7	72.3	70.2	67.0
8	72.4	70.3	67.7
9	72.9	70.4	67.9
10	73.2	71.6	68.4
11	73.3	71.7	68.5
12	73.4	71.7	68.6
13	73.8	71.8	69.0
14	73.9	72.3	69.3
15	74.3	72.4	69.6
16	74.4	72.6	69.7
17	74.5	72.7	69.8
18	74.7	72.8	70.0
19	74.8	73.8	70.2
20	75.3	73.9	70.3
Mean	73.06*	71.03*	67.80*
SD	1.47	1.85	2.08

註：*表示與其他各組數據皆有差異。

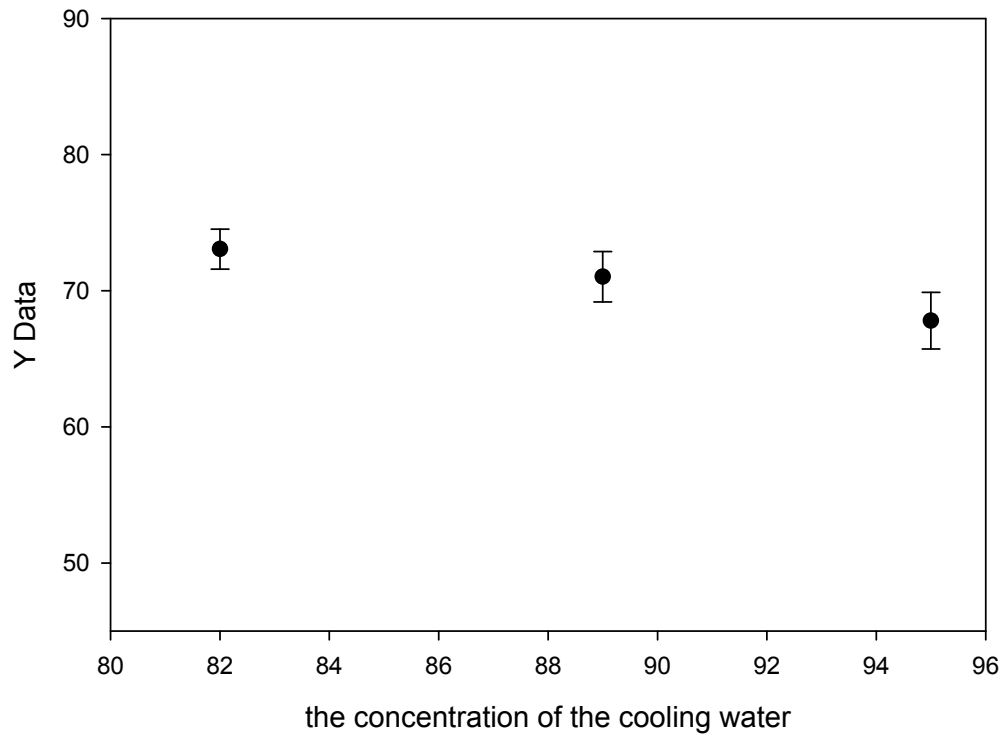


圖 23. 冷卻液組成對蠟無縫膠囊重量之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為-10°C、30mL 之乙醇水溶液，液面距噴嘴 0.5 cm)

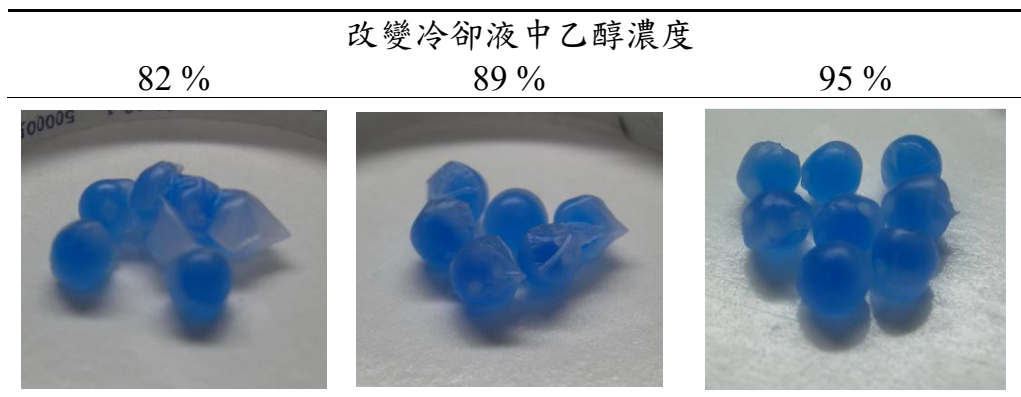


圖 24. 冷卻液組成對蠟無縫膠囊重量之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為-10°C、30mL 之乙醇水溶液，液面距噴嘴 0.5 cm)

表 17. 冷卻液體積對蠟無縫膠囊重量之影響

體積	30 mL	75 mL	200 mL
No.	重量 (mg)		
1	59.60	57.80	60.50
2	59.60	58.50	60.60
3	60.00	58.60	60.60
4	60.20	59.50	60.70
5	60.40	59.60	61.80
6	60.90	60.50	62.00
7	61.20	60.70	62.00
8	61.30	61.20	63.30
9	61.40	61.30	63.50
10	62.00	63.80	63.50
11	63.20	63.90	63.90
12	64.30	63.90	64.40
13	66.20	66.50	64.40
14	66.50	66.80	64.40
15	67.50	67.40	65.80
16	68.30	69.00	66.50
17	69.20	69.30	67.10
18	70.20	70.10	67.20
19	71.20	71.20	67.60
20	72.60	71.50	72.10
Mean	64.29	64.06	64.10
SD	4.29	4.59	2.98

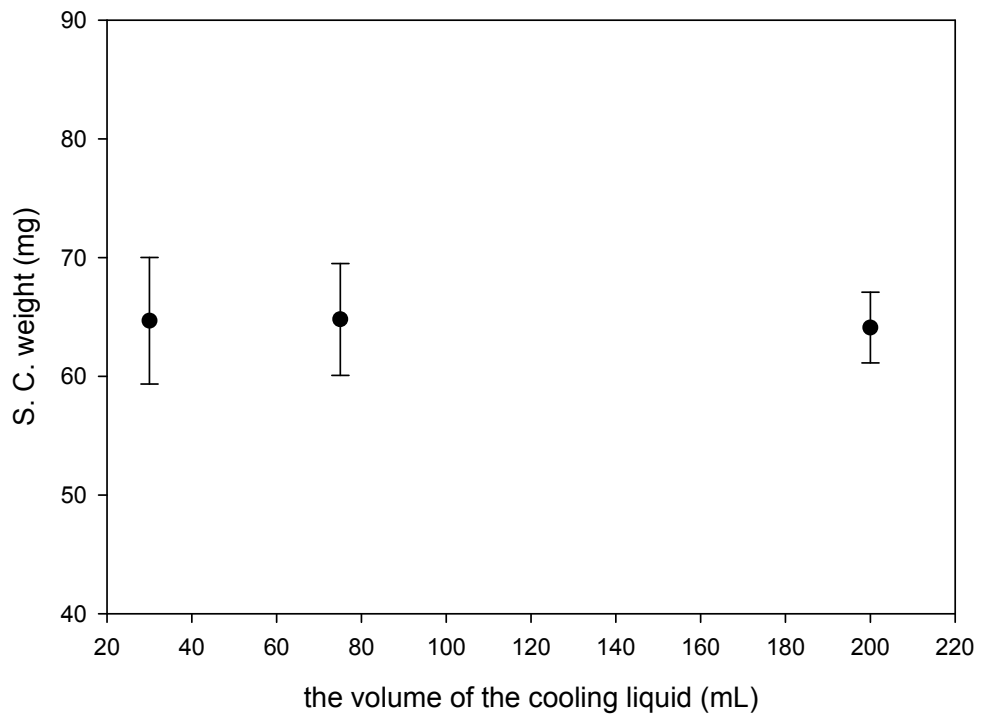


圖 25. 冷卻液體積對蠟無縫膠囊重量之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為 -10°C 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

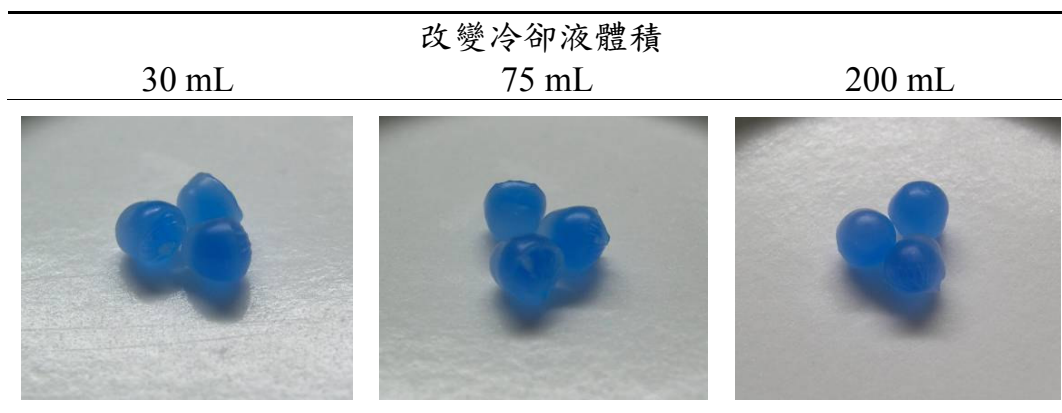


圖 26. 冷卻液體積對蠟無縫膠囊外觀之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為 -10°C 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

表 18. 噴嘴大小對蠟無縫膠囊重量之影響

外/內管徑 (cm)	0.55/0.30	0.75/0.50	0.95/0.60
No.	重量 (mg)		
1	64.1	66.2	88.7
2	64.5	66.6	89.1
3	64.5	67.1	89.2
4	64.6	67.7	89.3
5	64.8	67.8	89.6
6	65.4	68.9	90.2
7	65.6	69.1	91.2
8	65.6	69.4	91.7
9	65.7	70.2	92.5
10	66.2	71.0	93.4
11	66.2	71.3	93.8
12	66.3	71.4	95.0
13	66.3	71.5	95.1
14	66.4	71.7	96.6
15	66.4	72.0	98.0
16	66.9	72.4	99.4
17	67.9	73.0	99.9
18	68.0	75.1	99.9
19	68.7	75.2	100.4
20	71.5	75.2	101.2
Mean	66.28	70.64	94.21
SD	1.74	2.79	4.37

註：*表示與其他各組數據皆有差異。

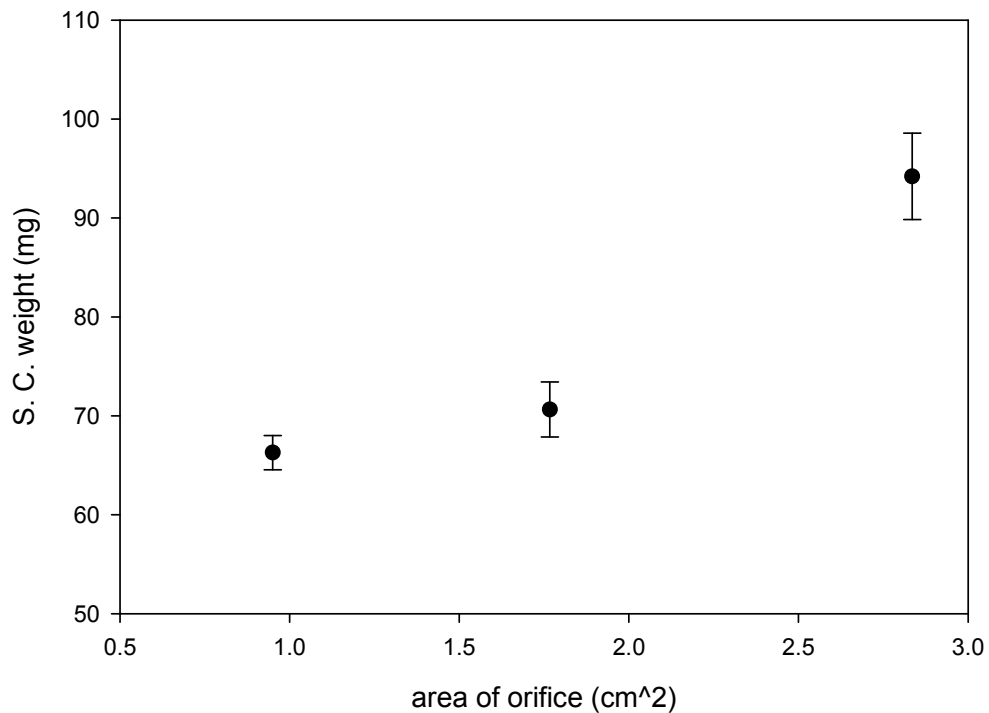


圖 27. 噴嘴大小對蠟無縫膠囊重量之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為-10°C、30mL 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

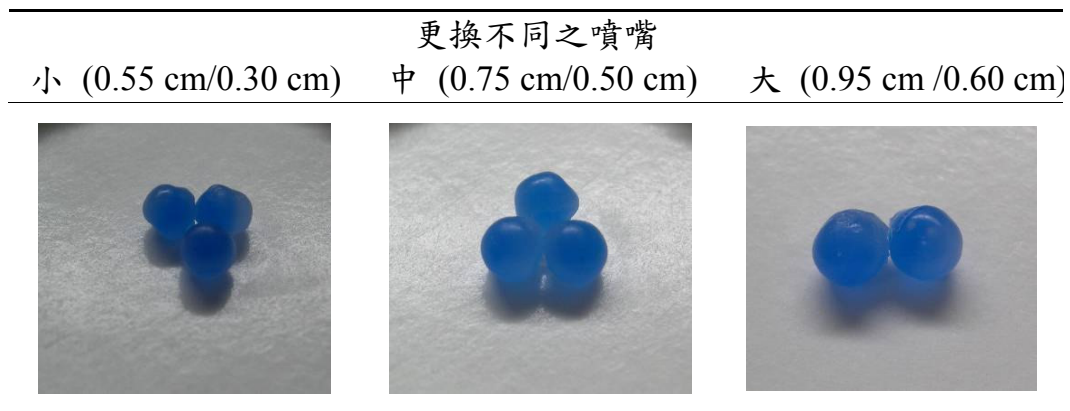


圖 28. 噴嘴大小對蠟無縫膠囊外觀之影響

(註：蠟與水流速 35 rpm，冷卻液為-10°C、30mL 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

2-2 以可可脂為膠囊殼材料製造無縫膠囊

2-2-1 流速對可可脂無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 4 中所示，溶液於自製之噴嘴滴下無縫膠囊，需經過泵浦設備定量輸送液體。研究改變泵浦之流速，對可可脂無縫膠囊形成之影響，係可可脂無縫膠囊製程中需控制之參數。

(1)如圖 4 所示，固定輸送水溶液脈動泵浦之流速為 21 rpm，僅改變可可脂液蠕動泵浦之流速分別為 5、10、15、20、及 25 rpm 不同之流速來注入噴嘴，接盛液為溫度-10°C，體積 30 mL，濃度約 64% 之乙醇水溶液，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備可可脂無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 19 所列，分別為 68.69 ± 2.94 、 73.68 ± 3.62 、 69.97 ± 1.76 、 64.44 ± 3.41 及 60.32 ± 2.60 mg。

如圖 29 所示，可可脂無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = -0.5195x + 75.209$ ($R^2 = 0.633$)，有隨著 x 而遞減的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 19 之 5 組數據(5、10、15、20、及 25 rpm)後，組間在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)；以 Tukey Test，5 rpm 與 15 rpm 之間無統計上之意義。

(2)如圖 4 所示，改變蠕動泵浦之流速分別為 5、10、15、20 及 25 rpm 不同之流速來注入噴嘴，接盛液為溫度-10°C，體積 30 mL，濃度約 64% 之乙醇水溶液，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備可可脂無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 20 所列，分別為 56.19 ± 3.67 、 59.61 ± 2.42 、 61.73 ± 3.37 、 63.63 ± 2.49 及 66.12 ± 3.46 mg。

如圖 30 所示，可可脂無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 0.4776x + 54.29$ ($R^2 = 0.9883$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 20 之 5 組數據(5、10、15、20、及 25 rpm)後，組間

在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)；以 Tukey Test，15 rpm 與 10 rpm、20rpm，25rpm 與 20rpm 之間無統計上之意義。

就外觀上而論，圖 31 之中外形相似無不同，但可觀察出流速為 5 rpm 時可可脂無縫膠囊透光率最佳，包覆之皮膜最薄；流速增加，皮膜之厚度隨之增加。圖 32 中所示，可可脂無縫膠囊之外形、皮膜厚薄相似，於不同流速之間無法觀察出差異存在。

在試驗(1)，隨著流速的增加，所製備之可可脂無縫膠囊在可可脂膜之厚度逐漸增加，包覆之水溶液則相對減少，可可脂之比重更小於水 (25°C 密度約 $0.88\sim 0.90\text{ g/cm}^3$)。因此說明，可可脂無縫膠囊於僅改變可可脂溶液泵浦時，會使可可脂無縫膠囊在重量上有遞減之傾向($k = -0.5195$)。

於流速 5 rpm 至 10 rpm 時，可可脂無縫膠之平均重量上升，10 rpm 至 15 rpm 時，又產生下降之結果。合理之解釋為，當可可脂無縫膠囊欲滴下之瞬間，同時有一向上的力(F1)與一向下(F2)的力拉扯。F1 包含有界面張力、溶液之內聚力及噴嘴壁所給與之摩擦力，F2 為物體所受之重力。流速增加，可可脂的流量增加，F1 仍在可平衡的情況下，因此，可可脂無縫膠囊重量之增加是可以預期的。但當可可脂的流量及速度超過一定的閾值，反而會因為流速的增加，使得重量變小。此閾值對應之重量恰於 5~10 rpm 之間，所以在 10 rpm 時有一最大值之產生。

在試驗(2)，隨著流速的增加，可可脂無縫膠囊在重量上，有逐漸上升之傾向。然而，無法由外觀上得到相符合之結果，需再做更進一步之試驗，以求了解。

2-2-2 冷卻液液面與噴嘴距離對可可脂無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 3 中所示，噴嘴滴下無縫膠囊之過程，先在空氣中成形後，

再落入冷卻液中固化。研究改變冷卻液液面與噴嘴間之距離，對可可脂無縫膠囊形成之影響，係可可脂無縫膠囊製程中需控制之參數。

如圖 4 所示，可可脂溫度為 40°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 30 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度-10°C，體積 30 mL，濃度 95% 之乙醇溶液，僅改變接盛之高度，液面與噴嘴液滴之出口相距為 0.5、1.0 及 1.5 cm。製備可可脂無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 21 所列，分別為 69.24 ±1.04、69.63 ±1.45 及 69.42 ±0.76 mg。

如圖 33 所示，可可脂無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 0.18x + 69.245$ ($R^2 = 0.2126$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 21 之 3 組數據(0.5、1.0 及 1.5 cm)後，組間在重量上無顯著差異($\alpha > 0.05$)。

理論上，在可可脂無縫膠囊經過噴嘴後，便完成了包覆內容物之程序。一顆顆皆是由蠕動泵浦定量輸送液體所製備，離開了噴嘴口，在重量上便不受影響，不會因噴嘴與接盛冷卻液液面之距離改變而有所影響。

在外觀上，如圖 34 所示，有顯著的區隔。當可可脂無縫膠囊落下之高度為噴嘴末端距離冷卻液液面 0.5 cm 時，液態狀之可可脂溶液包含著水溶液平順地落入冷卻液之中，形成接近球形外表之可可脂無縫膠囊。從 1.0 cm 之高度落下時，液滴接觸到液面時受力較大，拍打冷卻液之液面，造成似鈕扣之外形。在距離 1.5 cm 之高度度落下時，快速之重力使可可脂無縫膠囊直接衝擊冷卻液，使可可脂無縫膠囊之外形更為扁平(三個條件下，皆會因沉降之速度過快，產生細長之尾巴。)。因此可說明，改變噴嘴與接盛冷卻液間之距離，對製備可可脂無縫膠囊，可使包覆外形有所不同。

2-2-3 冷卻液溫度對可可脂無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 3 中所示，噴嘴滴下無縫膠囊之過程，先在空氣中成形後，再落入冷卻液中固化。研究改變冷卻液之溫度，對可可脂無縫膠囊形成之影響，係可可脂無縫膠囊製程中需控制之參數。

如圖 4 所示，可可脂溫度為 40°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 15 rpm 固定之流速來注入噴嘴，僅改變冷卻液之溫度，接盛液溫度為 -10°C、0°C、10°C 及 20°C，體積 200 mL，濃度約 95% 之乙醇水溶液，液面與噴嘴相距 0.5 cm。在製備之前後溫度之變化在 ±1°C 內，製備可可脂無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 22 所列，分別為 60.80 ± 2.95 及 61.60 ± 3.06 mg，10 及 20°C 則無法製成。

僅有兩組數據結果，無法以前述之線性回歸及統計方法，來說明對可可脂影響之傾向。

如圖 35，當冷卻液之溫度控制在 20°C，無法提供足夠固化之能力，落入之液滴無法固化成形，沉至底部形成似三分熟之荷包蛋，一段時間後，再慢慢凝固成形。在 10°C 下，亦無法有完全固化之能力，可可脂無縫膠囊在完全固化時便與前後落下之無縫膠囊產生沾黏，完全固化時，已無法分離。因此可說明，冷卻液溫度對可可脂無縫膠囊影響較蠟無縫膠囊深切。且在製備可可脂無縫膠囊時，冷卻液溫度以 -10 ~ 0°C 之低溫為佳。

2-2-4 冷卻液組成對可可脂無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 3 中所示，噴嘴滴下無縫膠囊之過程，先在空氣中成形後，再落入冷卻液中固化。可可脂無縫膠囊在冷卻液中沉下，使包覆於外層的可可脂完全硬化，液中含乙醇之濃度，對可可脂無縫膠囊之沉降有關。研究改變冷卻液組成之濃度，對可可脂無縫膠囊形成之影響，係可可脂無縫膠囊製程中需控制之參數。

如圖 4 所示，可可脂溫度為 40°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 15 rpm

固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C ，體積 30 mL，乙醇液濃度為 64%、83%及 95%，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備可可脂無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 23 所列，分別為 61.61 ± 3.17 、 61.57 ± 3.20 及 61.47 ± 2.76 mg。

如圖 36 所示，可可脂無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = -0.0042x + 61.881$ ($R^2 = 0.8755$)，有隨著 x 而遞減的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 23 之 3 組數據 (83%、89%及 95%) 後，組間在重量上無顯著差異 ($\alpha > 0.05$)。

在試驗之中，需將可可脂無縫膠囊滴落至液面下沉後，使溶液能完全將其冷卻固化成形。改變接盛液含乙醇之比例，即改變了溶液中之密度，對可可脂無縫膠囊下沉之速度產生影響。低濃度時，密度差較小，可可脂無縫膠囊在液面中下沉之速度較緩慢。增加乙醇的濃度，無縫膠囊與接盛液密度差變大，無縫膠囊落下之動作較為迅速。

外觀上，如圖 37 所示，低濃度條件下呈現較為圓滑之球形；高濃度條件下，呈現出細長拖尾之外形。說明此條件對製備可可脂無縫膠囊之外觀，之趨勢。說明改變冷卻液組成，對製備可可脂無縫膠囊之外觀上，有影響表面圓潤度之差別。

2-2-5 冷卻液體積對可可脂無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 3 中所示，噴嘴滴下無縫膠囊之過程，先在空氣中成形後，再落入冷卻液中固化。研究改變冷卻液之體積，對可可脂無縫膠囊形成之影響，係可可脂無縫膠囊製程中需控制之參數。

如圖 4 所示，可可脂溫度為 38°C ，蠕動泵浦以兩溶液皆為 20 rpm 固定之流速來注入噴嘴。接盛液為溫度 -10°C ，體積為 30 mL、70 mL 及 200 mL，濃度約 95%之乙醇水溶液，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備可可脂無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 24 所列，分別為 61.47

± 2.76 、 61.68 ± 1.76 及 60.80 ± 2.95 mg。

如圖 38 所示，可可脂無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = -0.0046x + 61.785$ ($R^2 = 0.7795$)，有隨著 x 而遞減的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 24 之 3 組數據(30 mL、70 mL 及 200 mL)後，組間在重量上無顯著差異($\alpha > 0.05$)。外觀上，如圖 39，外形相似無明顯之差異存在。

快速滴下之可可脂無縫膠囊，會讓周遭冷卻液溫度瞬間升高，在經由試驗之結果在重量及外觀上皆沒有明顯之不同。說明將冷卻液體積改變，對可可脂無縫膠囊在製備上無影響。

2-2-6 噴嘴大小對可可脂無縫膠囊重量外觀之影響

如圖 3 中所示，噴嘴滴下無縫膠囊之過程，先在空氣中成形後，再落入冷卻液中固化。研究改變噴嘴之管徑大小，對可可脂無縫膠囊形成之影響，係可可脂無縫膠囊製程中需控制之參數。

如圖 4 所示，可可脂溫度為 38°C ，蠕動泵浦以兩溶液皆為 20 rpm 固定之流速來注入小型噴嘴(外徑 0.60 cm，內徑 0.48 cm)、中型噴嘴(外徑 0.75 cm，內徑 0.50 cm)及大型噴嘴(外徑 0.95 cm，內徑 0.60 cm)噴嘴。接盛液為溫度 -10°C ，體積為 30 mL，濃度約 64%之乙醇水溶液，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備可可脂無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 25 所示，分別為 64.78 ± 2.10 、 73.91 ± 2.48 及 88.78 ± 3.76 mg。

圖 40 即以外管管柱截面積對重量作圖之結果。可可脂無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 14.068x + 48.936$ ($R^2 = 0.9999$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 25 之 3 組數據後，組間在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)。

在圖 41 中，可可脂無縫膠囊之外形上相似，尺寸亦隨著管徑增加而提高。然而，液態時之可可脂無縫膠囊，其體積大小並沒有因管

徑之增加，等比例地放大。應為液滴成形至一定大小時，受重力與界面張力拉扯，失去平衡後，即落下成形。由以上可說明，將噴嘴大小改變，對可可脂無縫膠囊在製備上，無論重量及外觀上，均有顯著之影響。

2-2-7 蠟/可可脂混合無縫膠囊重量之影響

如圖 4 所示，可可脂溫度為 38°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 20 rpm 固定之流速來注入噴嘴。蠟/可可脂的濃度為 0%、6%、12%、24%、48%(w/w%)。接盛液為溫度-10°C，體積為 30 mL，濃度約 64%之乙醇水溶液，液面與噴嘴相距 0.5 cm。製備混合無縫膠囊成品經稱量後，結果如表 26 所示，分別為 47.21 ± 1.34 、 47.527 ± 0.78 、 47.78 ± 2.46 、 47.49 ± 1.25 及 48.16 ± 0.88 mg。

圖 42 即以蠟在可可脂中之重量百分比對重量作圖。混合無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 0.016x + 47.344$ ，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 26 之數據後，組間在重量上無顯著差異($\alpha > 0.05$)。

表 19. 可可脂溶液流速對可可脂無縫膠囊重量之影響

流速	5 rpm	10 rpm	15 rpm	20 rpm	25 rpm
No.	重量 (mg)				
1	64.1	65.9	66.9	60.3	54.0
2	64.2	66.9	67.3	60.4	54.2
3	64.8	69.0	67.4	60.5	57.9
4	65.0	69.9	67.8	60.6	58.6
5	65.0	71.4	67.9	61.4	58.9
6	66.9	72.1	68.9	61.6	58.9
7	67.1	72.5	69.3	61.7	59.3
8	67.8	72.6	69.3	62.5	60.7
9	68.1	72.8	70.0	63.2	61.1
10	68.6	73.9	70.3	64.2	61.2
11	69.0	75.2	70.5	64.8	61.5
12	70.7	75.4	70.7	65.0	61.5
13	70.9	76.2	70.7	65.1	62.0
14	70.9	76.6	71.3	65.4	62.0
15	71.0	76.7	71.4	66.3	62.1
16	71.1	77.0	71.5	67.2	62.1
17	71.3	77.1	71.9	68.1	62.3
18	71.9	77.1	72.0	68.6	62.4
19	72.1	77.5	72.1	70.9	62.5
20	73.2	77.8	72.1	70.9	63.2
Mean	68.69 ^{bde}	73.68 ^{acde}	69.97 ^{bde}	64.44 ^{abce}	60.32 ^{abcd}
SD	2.94	3.62	1.76	3.41	2.60

註：a 表示與該數據第一組數據有顯著差異；b 表示與該數據第二組數據有顯著差異，c、d、e 以此類推。

表 20. 可可脂與水溶液流速對可可脂無縫膠囊重量之影響

流速	5 rpm	10 rpm	15 rpm	20 rpm	25 rpm
No.	重量 (mg)				
1	52.2	53.6	57.0	59.0	60.2
2	52.5	55.8	57.1	59.5	60.3
3	52.6	56.9	57.7	60.5	60.4
4	52.8	57.1	58.6	60.9	61.4
5	53.0	57.9	58.9	61.8	61.9
6	53.5	58.5	59.1	62.1	65.4
7	53.7	58.7	59.5	62.5	66.1
8	53.9	58.9	60.4	62.5	66.3
9	54.1	59.9	61.3	62.9	66.6
10	54.4	59.9	61.5	63.8	66.6
11	54.9	60.3	61.5	63.8	66.7
12	55.5	60.8	62.2	64.3	66.9
13	57.2	60.8	62.3	65.0	67.6
14	57.4	61.0	62.5	65.9	68.3
15	57.4	61.4	63.4	65.9	68.5
16	59.9	61.8	63.9	65.9	68.9
17	61.1	61.8	65.2	66.2	69.2
18	61.7	62.2	66.2	66.4	69.9
19	62.9	62.4	67.5	66.7	70.1
20	63.0	62.5	68.8	67.0	71.0
Mean	56.19 ^{bcd}	59.61 ^{ade}	61.73 ^{ae}	63.63 ^{ab}	66.12 ^{abc}
SD	3.67	2.42	3.37	2.49	3.46

註：a 表示與該數據第一組數據有顯著差異；b 表示與該數據第二組數據有顯著差異，c、d、e 以此類推。

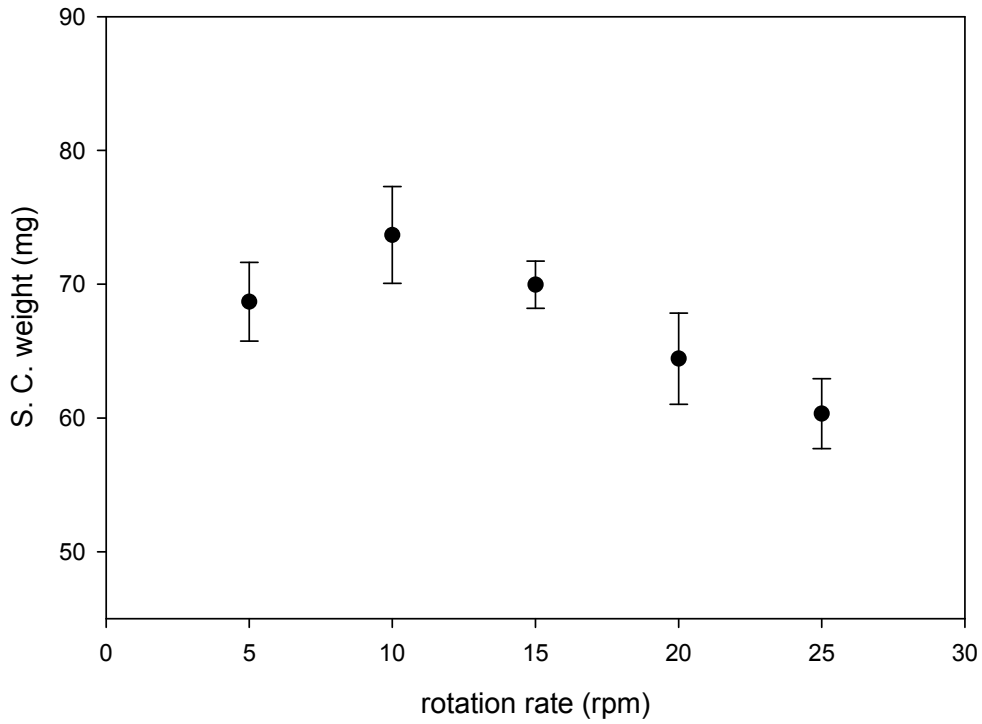


圖 29. 可可脂溶液流速對可可脂無縫膠囊重量之影響

(註：水溶液流速 21 rpm，冷卻液為 -10°C 、30mL、濃度 64%之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

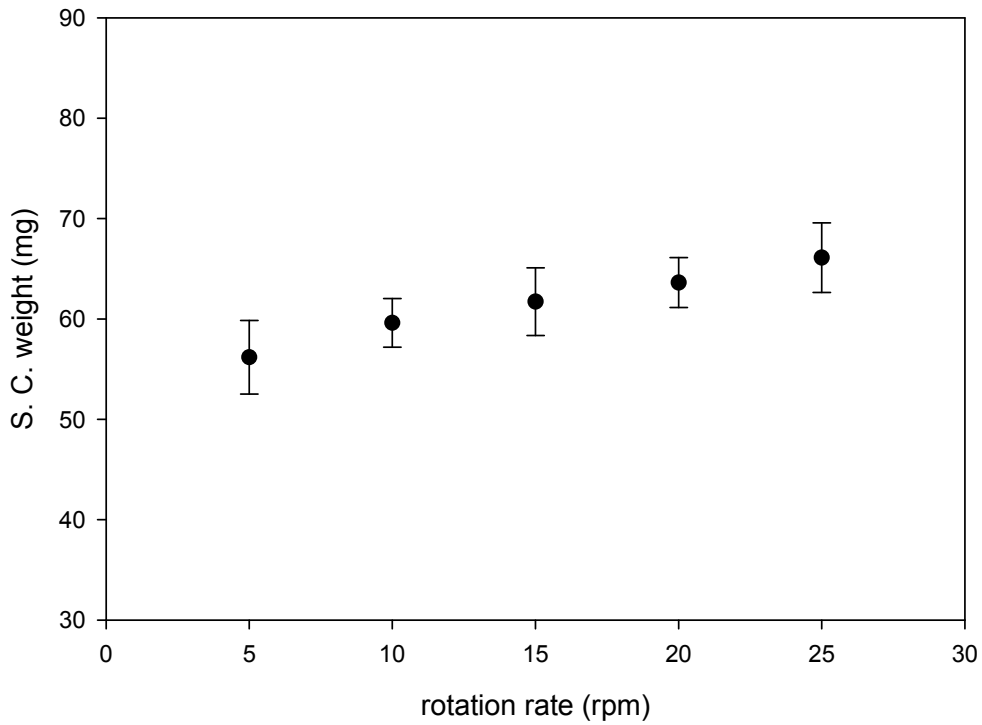


圖 30. 可可脂與水溶液流速對可可脂無縫膠囊重量之影響

(註：冷卻液為 -10°C 、30mL、濃度 64%之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

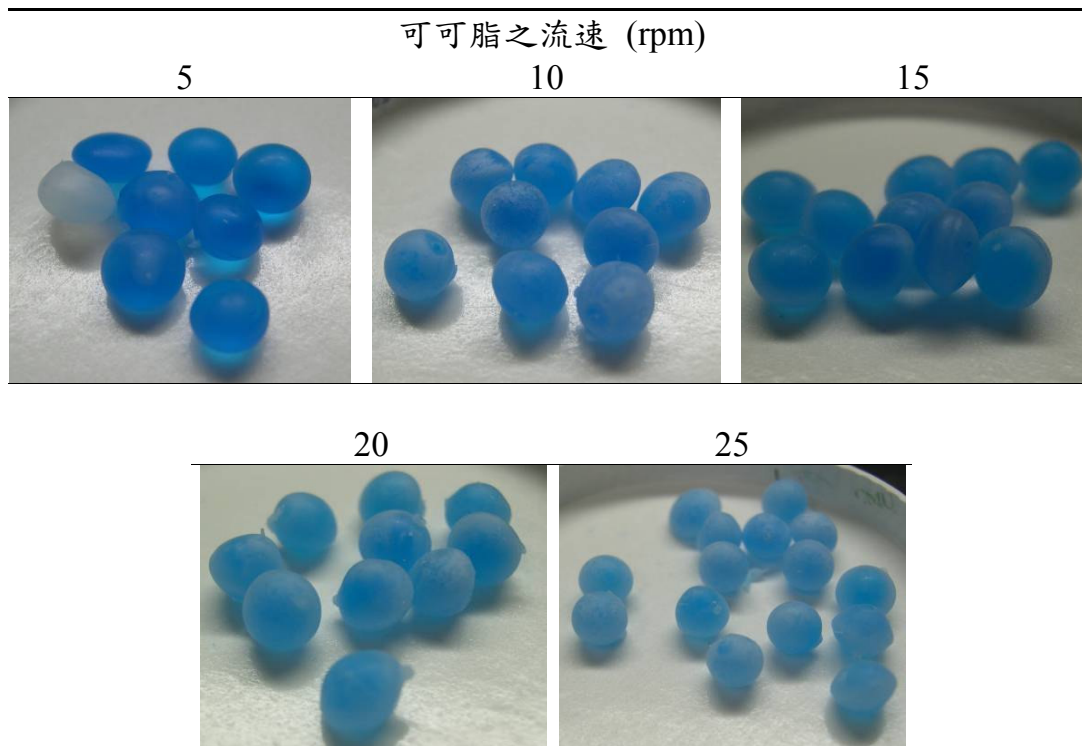


圖 31. 可可脂溶液流速對可可脂無縫膠囊外觀之影響

(註：水溶液流速 21 rpm，冷卻液為 -10°C 、30mL、濃度 64%之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

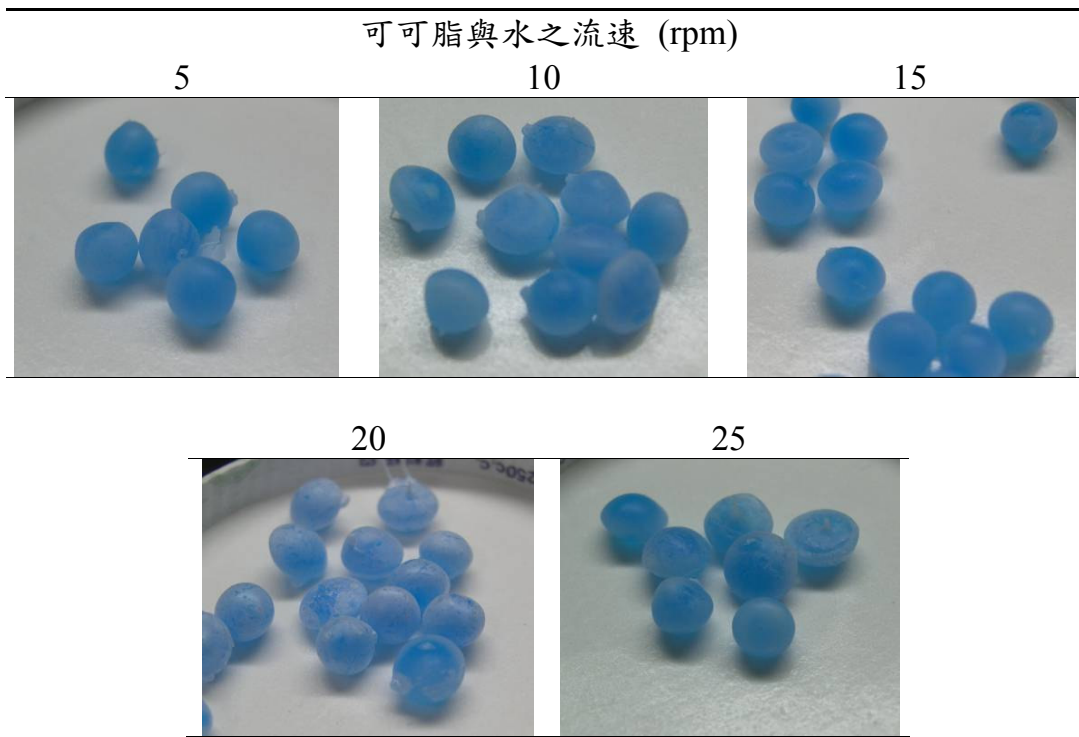


圖 32. 可可脂與水溶液流速對可可脂無縫膠囊外觀之影響

(註：冷卻液為 -10°C 、30mL、濃度 64%之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

表 21. 冷卻液液面與噴嘴距離對可可脂無縫膠囊重量之影響

距離	0.5 cm	1.0 cm	1.5 cm
No.	重量 (mg)		
1	67.5	66.5	68.5
2	67.7	67.1	68.6
3	67.8	67.7	68.7
4	67.9	67.8	68.8
5	68.5	68.4	68.9
6	68.5	69.1	69.0
7	68.6	69.3	69.0
8	68.8	69.5	69.0
9	69.1	69.6	69.1
10	69.4	70.0	69.1
11	69.6	70.2	69.2
12	69.8	70.2	69.3
13	69.8	70.3	69.4
14	69.9	70.5	69.5
15	70.0	70.5	69.5
16	70.0	70.8	70.1
17	70.0	71.0	70.2
18	70.0	71.1	70.4
19	70.4	71.4	70.5
20	71.4	71.5	71.5
Mean	69.24	69.63	69.42
SD	1.04	1.45	0.76

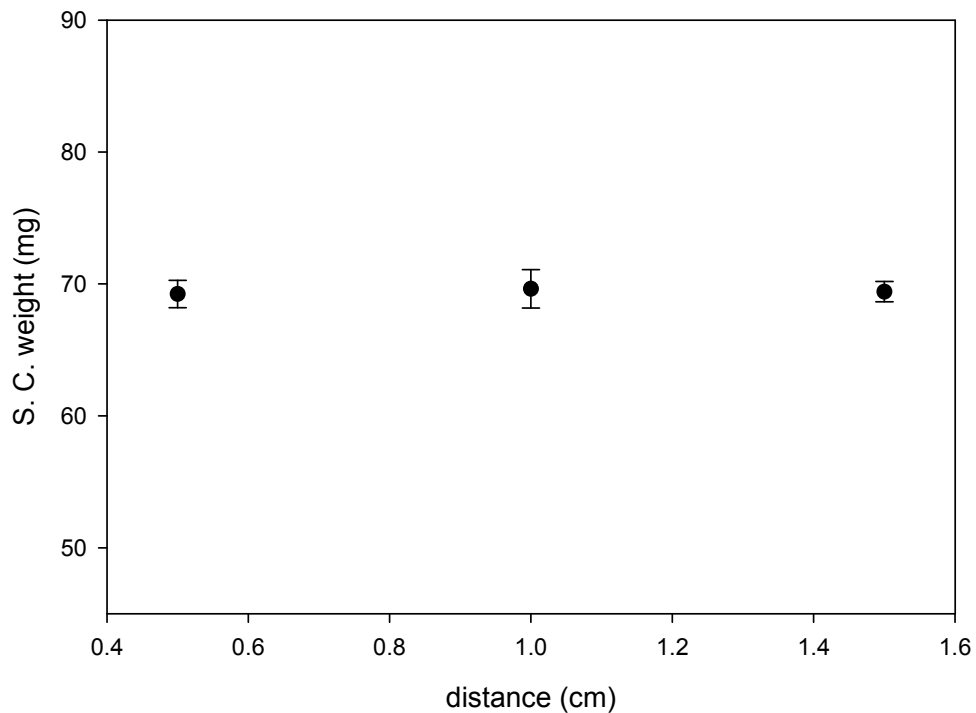


圖 33. 落下高度對可可脂無縫膠囊重量之影響

(註：可可脂與水流速 30 rpm，冷卻液為-10°C、30mL、濃度 95%之乙醇)

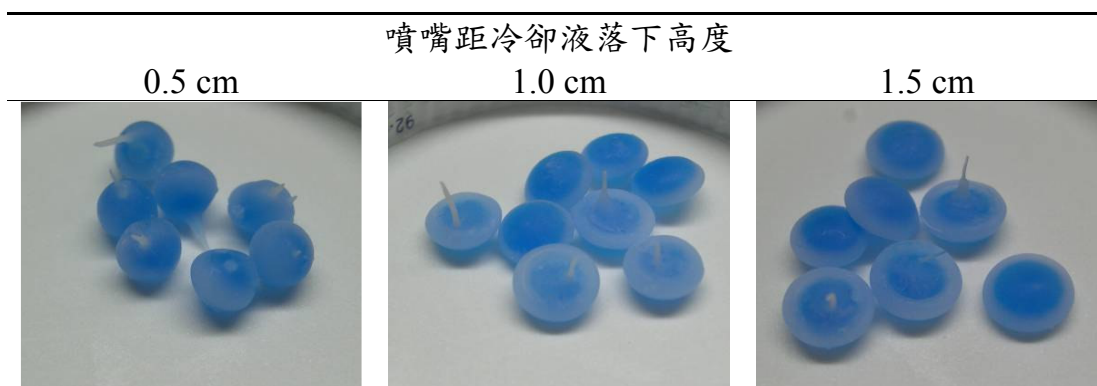


圖 34. 落下高度對可可脂無縫膠囊外觀之影響

(註：可可脂與水流速 30 rpm，冷卻液為-10°C、30mL、濃度 95%之乙醇)

表 22. 冷卻液溫度對可可脂無縫膠囊重量之影響

流速	- 10°C	0°C	10°C	20°C
No.	重量 (mg)			
1	55.7	55.8	-	-
2	56.7	56.1	-	-
3	56.8	57.0	-	-
4	57.3	57.5	-	-
5	57.3	58.4	-	-
6	59.3	59.3	-	-
7	59.4	62.2	-	-
8	60.1	62.4	-	-
9	61.1	62.4	-	-
10	61.2	62.5	-	-
11	61.4	62.5	-	-
12	61.4	62.8	-	-
13	61.9	63.0	-	-
14	62.1	63.4	-	-
15	62.3	63.7	-	-
16	62.5	63.9	-	-
17	63.9	64.3	-	-
18	64.7	64.7	-	-
19	64.9	64.9	-	-
20	66.0	65.2	-	-
Mean	60.80	61.60	-	-
SD	2.95	3.06	-	-

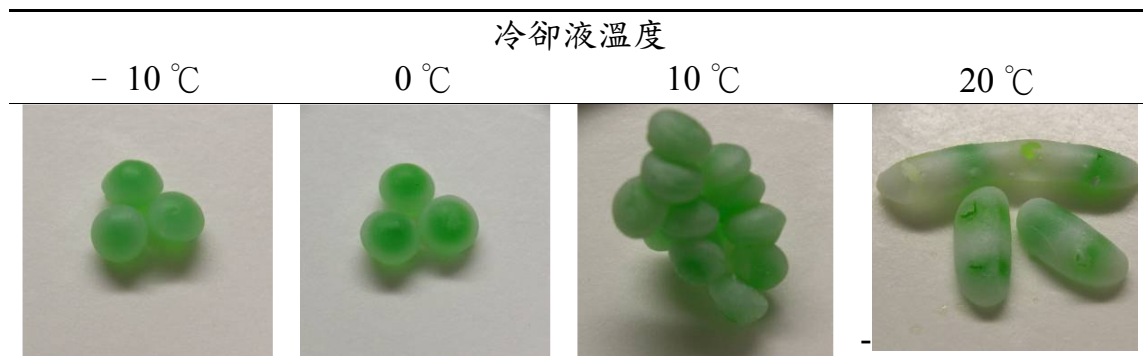


圖 35. 冷卻液溫度對可可脂無縫膠囊外觀之影響

(註：可可脂與水流速 15 rpm，冷卻液為 200mL、濃度 95%之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

表 23. 冷卻液組成對可可脂無縫膠囊重量之影響

流速	64 %	83 %	95 %
No.	重量 (mg)		
1	55.8	55.7	56.5
2	56.2	56.0	58.2
3	56.6	56.1	58.4
4	58.0	57.4	58.8
5	58.1	58.8	59.1
6	61.0	59.7	59.5
7	61.2	60.9	59.9
8	61.5	61.4	60.7
9	61.5	62.3	60.7
10	61.6	62.5	60.8
11	62.0	62.9	60.9
12	62.1	63.2	61.3
13	62.4	63.3	62.0
14	64.1	63.6	63.0
15	64.5	63.9	64.1
16	64.9	64.1	64.2
17	64.9	64.2	64.3
18	65.0	64.3	64.8
19	65.1	65.3	66.1
20	65.6	65.7	66.1
Mean	61.61	61.57	61.47
SD	3.17	3.20	2.76

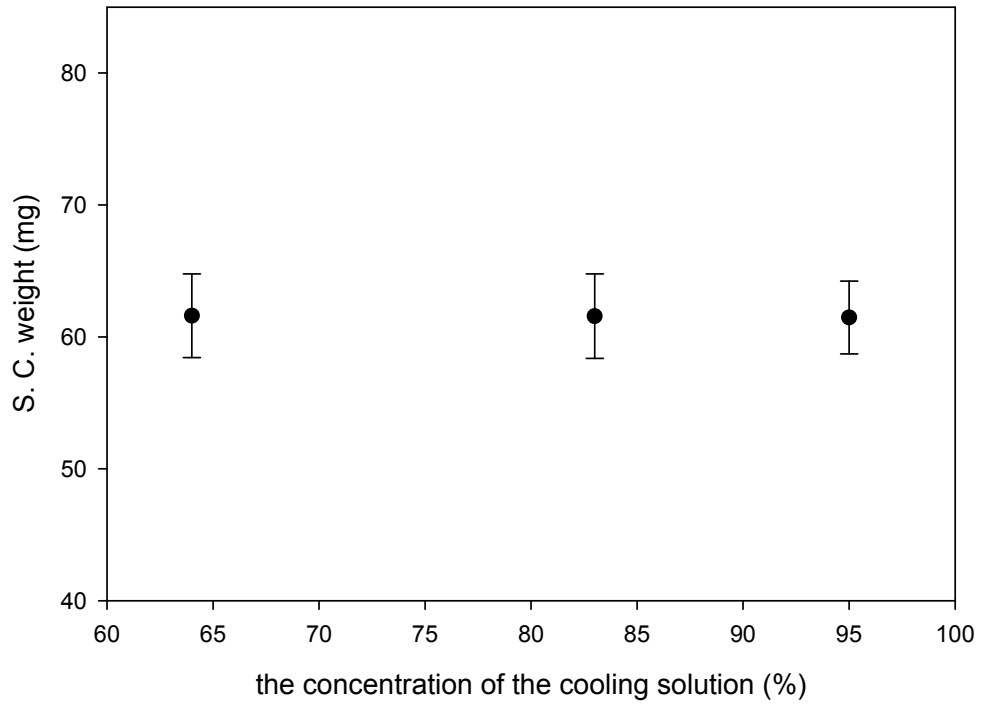


圖 36. 冷卻液中乙醇濃度對可可脂無縫膠囊重量之影響

(註：可可脂與水流速 15 rpm，冷卻液為 -10°C 、30mL 之乙醇水溶液，液面距噴嘴 0.5 cm)



圖 37. 冷卻液中乙醇濃度對可可脂無縫膠囊外觀之影響

(註：可可脂與水流速 15 rpm，冷卻液為 -10°C 、30mL 之乙醇水溶液，液面距噴嘴 0.5 cm)

表 24. 冷卻液體積對可可脂無縫膠囊重量之影響

流速	30 mL	75 mL	200 mL
No.	重量 (mg)		
1	56.5	58.8	55.7
2	58.2	58.9	56.7
3	58.4	60.4	56.8
4	58.8	60.7	57.3
5	59.1	60.9	57.3
6	59.5	61.4	59.3
7	59.9	62.0	59.4
8	60.7	62.5	60.1
9	60.7	62.9	61.1
10	60.8	63.0	61.2
11	60.9	63.1	61.4
12	61.3	63.2	61.4
13	62.0	63.4	61.9
14	63.0	63.6	62.1
15	64.1	64.0	62.3
16	64.2	60.0	62.5
17	64.3	60.1	63.9
18	64.8	64.6	64.7
19	66.1	60.0	64.9
20	66.1	60.1	66.0
Mean	61.47	61.68	60.80
SD	2.76	1.76	2.95

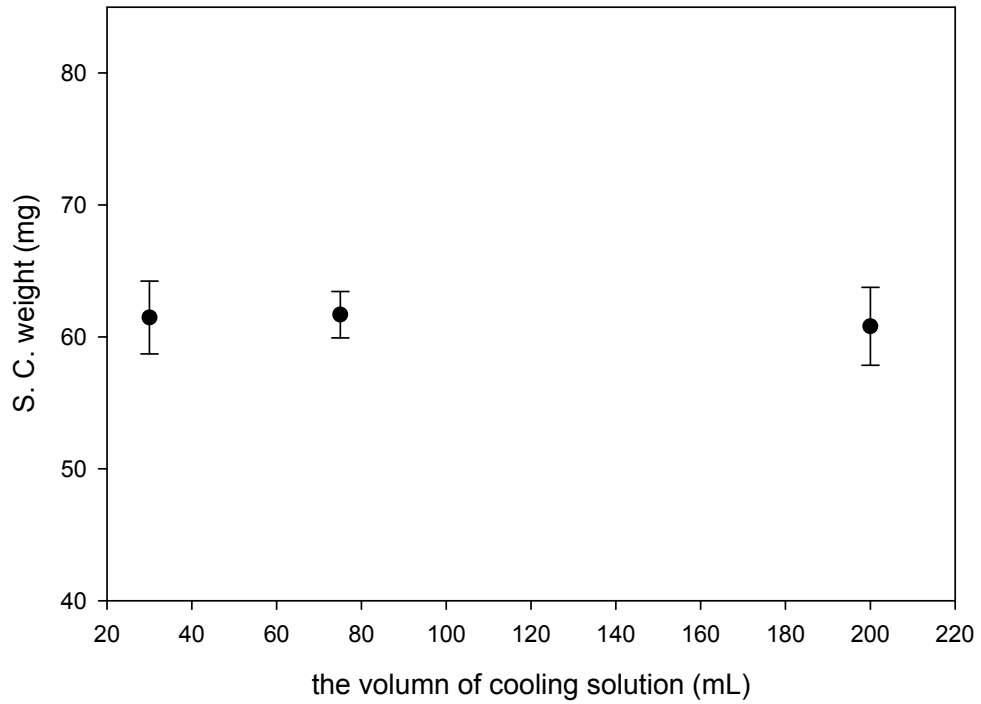


圖 38. 冷卻液體積對可可脂無縫膠囊重量之影響

(註：可可脂與水流速 20 rpm，冷卻液為-10°C、濃度 95%之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)



圖 39. 冷卻液體積對可可脂無縫膠囊外觀之影響

(註：可可脂與水流速 20 rpm，冷卻液為-10°C、濃度 95%之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

表 25. 噴嘴大小對可可脂無縫膠囊重量之影響

外/內管徑 (cm)	0.60/0.48	0.75/0.50	0.95/0.60
No.	重量 (mg)		
1	60.9	70.4	83.0
2	61.8	70.5	83.5
3	62.1	71.3	84.8
4	62.5	71.4	85.0
5	62.5	71.6	85.2
6	62.9	71.8	85.4
7	63.8	72.2	86.3
8	63.8	72.4	87.1
9	64.3	72.8	87.6
10	65.0	73.8	88.6
11	65.9	73.9	88.8
12	65.9	74.0	89.9
13	65.9	75.0	90.1
14	66.2	75.0	90.9
15	66.4	75.4	90.9
16	66.7	76.8	91.9
17	67.0	77.3	92.0
18	67.1	77.4	94.8
19	67.3	77.5	94.8
20	67.5	77.7	95.0
Mean	64.788*	73.91*	88.78*
SD	2.10	2.48	3.76

註：*表示與其他各組皆有差異。

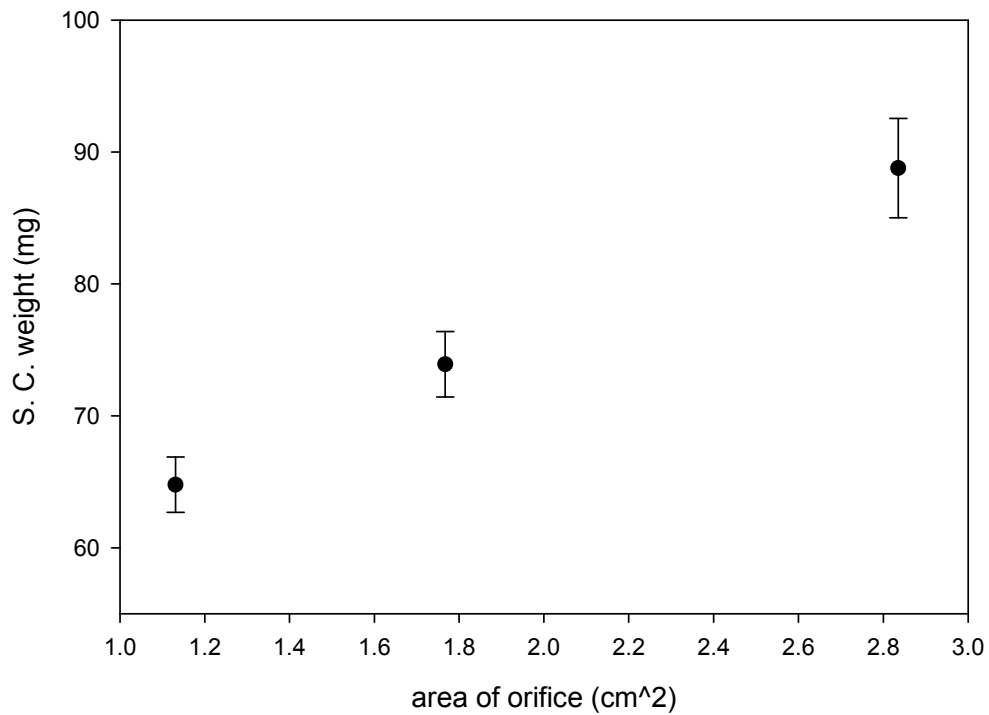


圖 40. 噴嘴大小對可可脂無縫膠囊重量之影響

(註：可可脂與水流速 20 rpm，冷卻液為-10°C、30mL、濃度 64%之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm，噴嘴大小為變因)

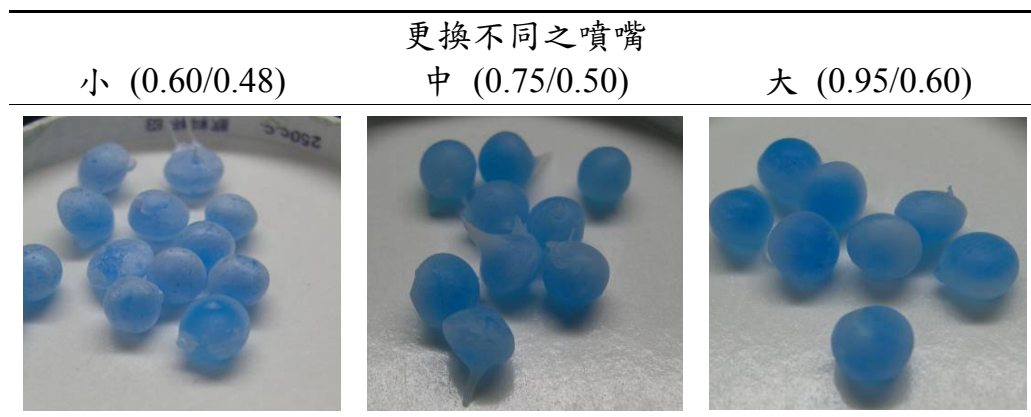


圖 41. 噴嘴大小對可可脂無縫膠囊外觀之影響

(註：可可脂與水流速 20 rpm，冷卻液為-10°C、30mL、濃度 64%之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm)

表 26. 蠟/可可脂對混合物無縫膠囊重量之影響

w/w %	0 %	6 %	12 %	24 %	48 %
No.	重量 (mg)				
1	45.8	46.8	44.8	46.1	46.9
2	47.8	46.6	45.1	46.1	47.1
3	48.8	46.8	45.2	46.2	47.4
4	49.8	46.9	45.9	46.7	47.6
5	48.1	47.9	46.9	46.7	48.1
6	46.3	48.1	48.7	48.2	48.3
7	46.3	47.5	49.6	48.3	48.7
8	46.5	48.4	49.9	48.5	49
9	46.1	48.9	50.8	48.7	49.2
10	46.6	47.3	50.9	49.4	49.3
Mean	47.21	47.52	47.78	47.49	48.16
SD	1.34	0.78	2.46	1.25	0.88

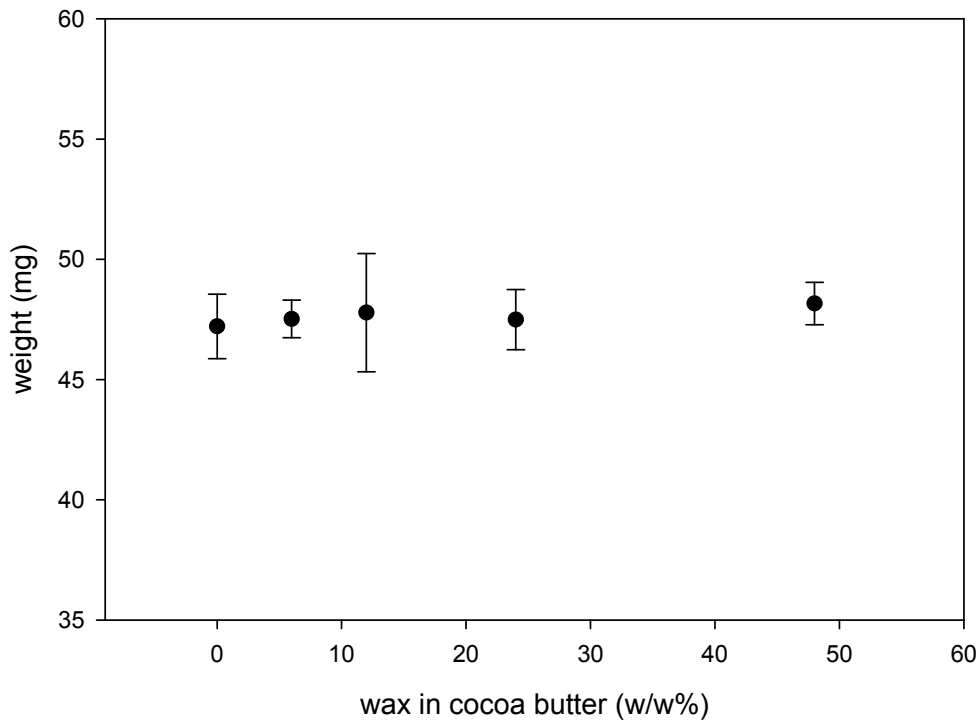


圖 42. 蠟/可可脂百分比對混合無縫膠囊重量之影響

(註：可可脂與水流速 20 rpm，冷卻液為 -10°C、30mL、濃度 64% 之乙醇，液面距噴嘴 0.5 cm，水浴溫度為 65°C，蠟在可可脂中之含量百分比為變因)

2-3 包水無縫膠囊包覆性之研究

目前之製藥業中，尚無可包覆水溶液之膠囊可供使用。將研究中部分之包水無縫膠囊做一簡單、初步之試驗。以硬度、脆度、崩散及一般儲存條件之試驗來驗證包水無縫膠囊之包覆能力。

2-3-1 無縫膠囊之硬度試驗

取前述 2-1-1(1)僅改變蠟流速所製備之蠟無縫膠囊，如表 27 所示，當流速為 10、15、20、25 及 30 rpm 時，所測得之平均硬度各為 0.06 ± 0.03 、 0.14 ± 0.03 、 0.23 ± 0.06 、 0.26 ± 0.04 及 0.36 ± 0.04 Kg。

如圖 43 所示，蠟無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 0.0143x - 0.075$ ($R^2 = 0.985$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 27 之 5 組數據(10、15、20、25 及 30 rpm)後，組間在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)。

以同時改變蠟與水流速所製備之蠟無縫膠囊，如表 28 所示，當流速為 30、35、40、45 及 50 rpm 時，所測得之平均硬度各為 0.24 ± 0.03 、 0.27 ± 0.10 、 0.30 ± 0.09 、 0.28 ± 0.05 及 0.28 ± 0.05 Kg。

如圖 44 所示，蠟無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 0.0016x + 0.2104$ ($R^2 = 0.3247$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 28 之 5 組數據(30、35、40、45 及 50 rpm)後，組間在重量上無顯著差異($\alpha > 0.05$)。

以上可說明，製備之蠟無縫膠囊，其包覆性於硬度上之試驗，僅改變蠟溶液之流速時，因其蠟殼隨著流速增加，耐受之硬度也隨之提高；同時改變蠟及水之流速時，蠟殼比例不變，其硬度也無顯著之差異。

而對於可可脂無縫膠囊之試驗，由於使用機器之限制，結果皆小

於最低量測值：0.01 Kg，無法由測得硬度值說明製備條件對於可可脂無縫膠囊包覆性之影響。

2-3-2 無縫膠囊之脆度試驗

取 2-1-1 (1)及 2-2-1 (1)所製備之蠟/可可脂無縫膠囊各十顆。於 2-1-1 (1)僅改變蠟流速，所製備之蠟無縫膠囊，隨著流速為 10、15、20、25 及 30 rpm 時，蠟無縫膠囊經脆度機試驗後破損之顆數分別為：3 顆、0 顆、1 顆、0 顆及 0 顆。

於 2-2-1 (1)僅改變可可脂流速，所製備之可可脂無縫膠囊，隨著流速為 5、10、15、20 及 25 rpm 時，可可脂無縫膠囊經試驗後破損之顆數分別為：10 顆、9 顆、9 顆、6 顆及 4 顆。

以脆度試驗之結果能證實，在蠟及可可蠟為材料下，增加包水性無縫膠囊之皮膜厚度，有提高無縫膠囊包覆性之趨勢，使其不易產生破裂、滲出。

2-3-3 無縫膠囊之崩散試驗

崩散試驗方面，蠟無縫膠囊完全沒有崩散之現象；而可可脂無縫膠囊方面，則皆於十秒之內完全崩散。

2-3-4 無縫膠囊之儲存試驗

蠟無縫膠囊於室溫下，130 天內不產生變化(仍繼續進行中)，在溫度達 $58\pm 1^{\circ}\text{C}$ 時，才開始有液化之現象；可可脂無縫膠囊於室溫下，94 天不產生變化(仍繼續進行中)，然而在溫度達 $32\pm 1^{\circ}\text{C}$ 時，即產生液化之現象。

蠟無縫膠囊與可可脂無縫膠囊置於一般純水之中，包覆性良好，不會將內容物溶出。

蠟無縫膠囊置於乙醇中三週，內容物不受影響(仍繼續進行中)。

而可可脂無縫膠囊久置於乙醇溶液中時，會使內容物滲出，12 小時內即有 7/10(顆)滲漏；24 小時後，可可脂無縫膠囊之內含水溶液，皆有滲出於乙醇之現象。

混合無縫膠囊置於烘箱之結果如表 29 所示，當蠟/可可脂之比例為 0、6、12、24 及 48%時，測得之溫度分別為 35.6 ± 1.35 、 38.5 ± 1.08 、 41.5 ± 1.18 、 47.1 ± 1.66 及 $51.9 \pm 1.20^\circ\text{C}$ 。

如圖 45 所示，混合無縫膠囊之重量經線性回歸後之方程式： $y = 0.3388x + 26.823$ ($R^2 = 0.9538$)，有隨著 x 而遞增的傾向。以 One-way ANOVA 分析表 29 後，組間在重量上具有顯著差異($\alpha < 0.05$)。

混合無縫膠囊包覆水溶液所耐受之溫度明顯增加。能克服以可可脂單一材料製備，在 32°C 即產生液化之現象，使應用範圍更為廣泛。

表 27. 蠟溶液流速對蠟無縫膠囊硬度之影響

流速	10 rpm	15 rpm	20 rpm	25 rpm	30 rpm
No.	硬度 (kg)				
1	0.02	0.10	0.17	0.21	0.30
2	0.03	0.12	0.18	0.22	0.30
3	0.04	0.12	0.19	0.22	0.31
4	0.05	0.12	0.20	0.23	0.35
5	0.06	0.14	0.20	0.27	0.36
6	0.06	0.15	0.21	0.28	0.38
7	0.06	0.16	0.22	0.28	0.39
8	0.08	0.17	0.26	0.28	0.39
9	0.10	0.17	0.31	0.30	0.40
10	0.12	0.18	0.36	0.35	0.42
Mean	0.06 ^{bcd}	0.14 ^{acde}	0.23 ^{abe}	0.26 ^{abe}	0.36 ^{abcd}
SD	0.03	0.03	0.06	0.04	0.04

註：a 表示與該數據第一組數據有顯著差異；b 表示與該數據第二組數據有顯著差異，c、d、e 以此類推。

表 28. 蠟與水溶液流速對蠟無縫膠囊硬度之影響

流速	30 rpm	35 rpm	40 rpm	45 rpm	50 rpm
No.	硬度 (kg)				
1	0.20	0.14	0.16	0.20	0.17
2	0.21	0.20	0.20	0.23	0.23
3	0.22	0.20	0.23	0.25	0.26
4	0.22	0.22	0.25	0.25	0.27
5	0.23	0.23	0.31	0.27	0.27
6	0.24	0.26	0.32	0.28	0.30
7	0.25	0.28	0.34	0.30	0.30
8	0.26	0.31	0.38	0.30	0.32
9	0.29	0.40	0.40	0.31	0.33
10	0.30	0.46	0.45	0.39	0.33
Mean	0.24	0.27	0.30	0.28	0.28
SD	0.03	0.10	0.09	0.05	0.05

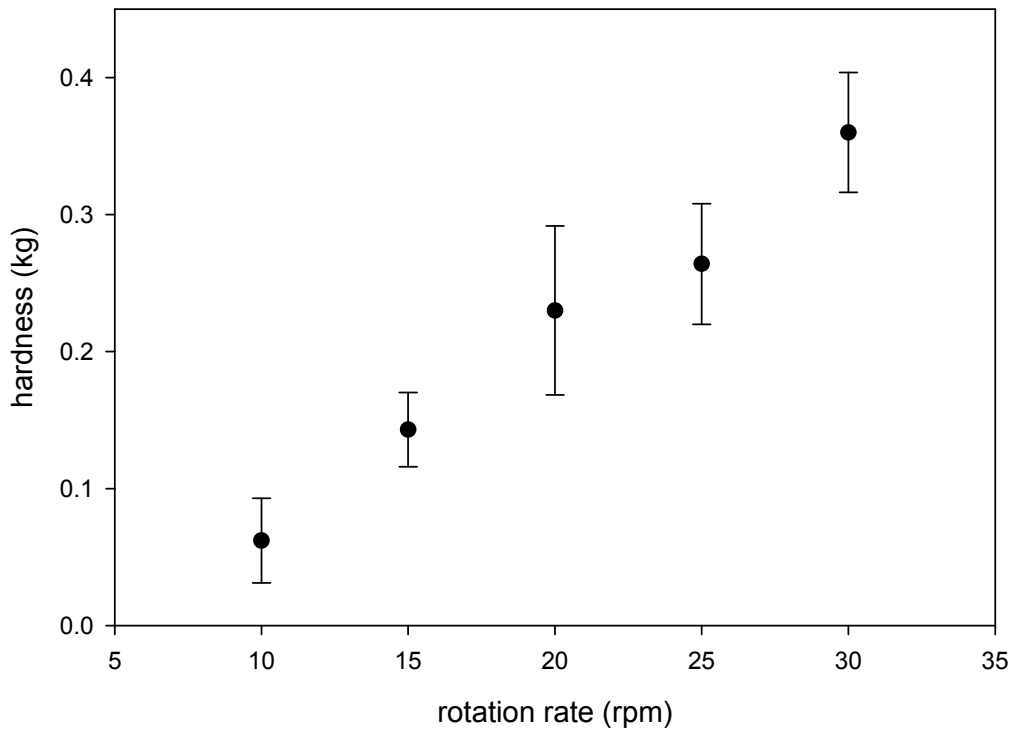


圖 43. 蠟溶液流速對蠟無縫膠囊硬度之影響

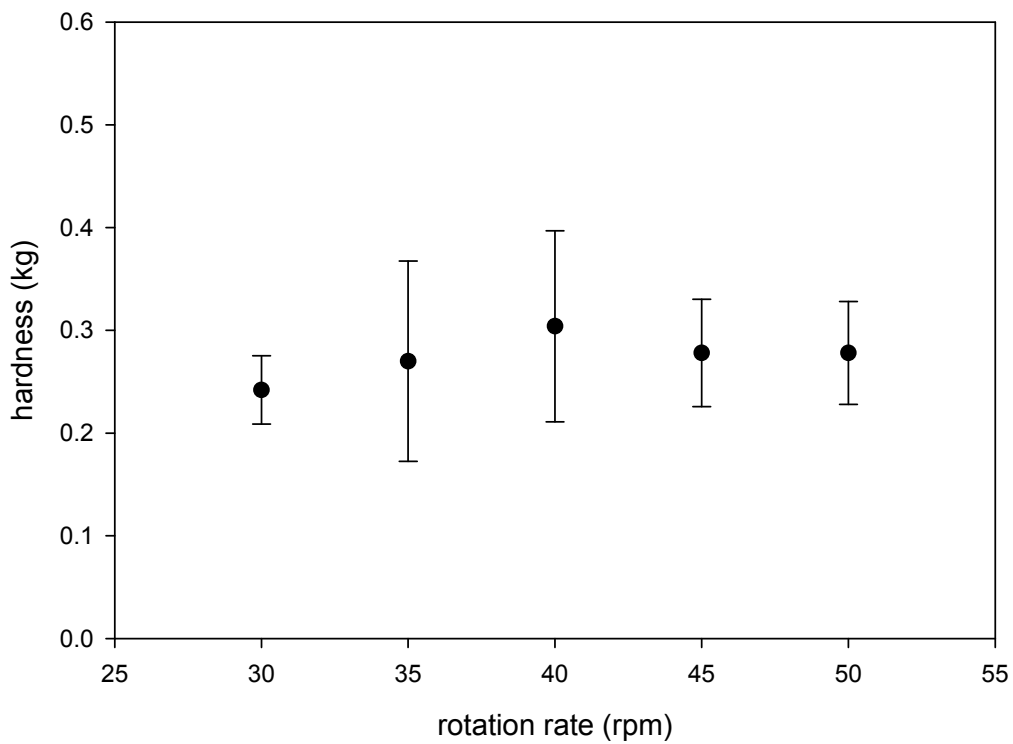


圖 44. 蠟與水溶液流速對蠟無縫膠囊硬度之影響

表 29. 溫度對蠟/可可脂混合物無縫膠囊釋放內容物之影響

w/w %	0 %	6 %	12 %	24 %	48 %
No.	溫度 (°C)				
1	35	38	41	48	51
2	35	39	43	47	52
3	38	40	43	48	52
4	37	37	41	48	51
5	37	39	43	46	53
6	36	40	41	49	51
7	35	38	40	43	50
8	34	39	42	47	53
9	34	37	41	48	52
10	35	38	40	47	54
Mean	35.6*	38.5*	41.5*	47.1*	51.9*
SD	1.35	1.08	1.18	1.66	1.20

註：*表示與其他各組皆有差異。

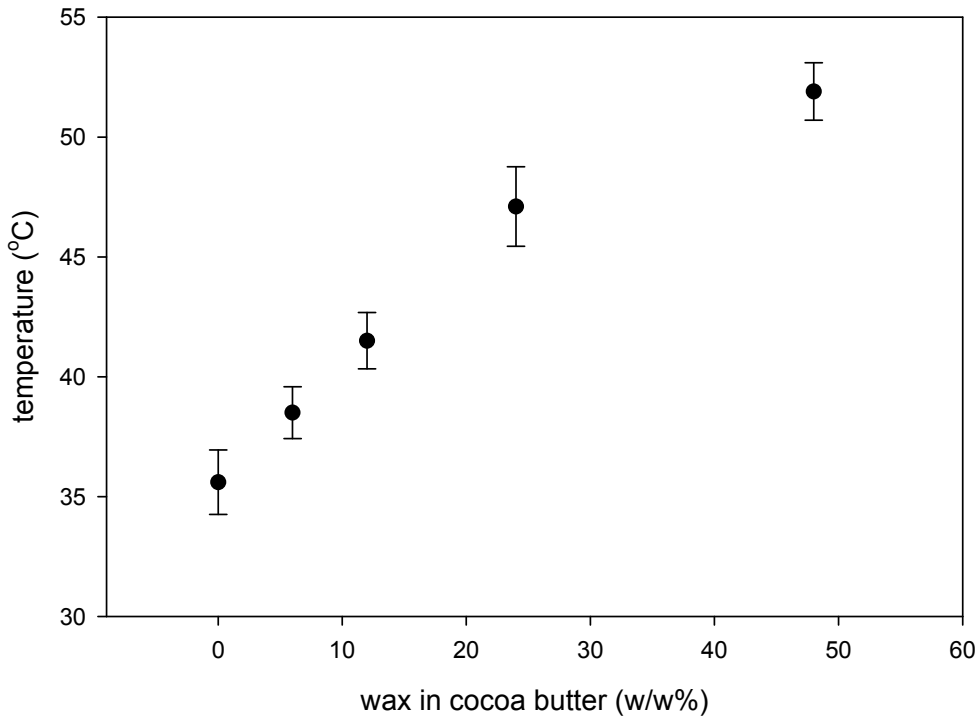


圖 45. 溫度對蠟/可可脂混合物無縫膠囊釋放內容物之影響

肆、結論

1. 以明膠無縫膠囊之劑型將油溶液包覆於內。並更進一步嘗試以新的材質，如蠟與可可脂做為殼膜材料，製備可包覆水溶液之無縫膠囊。
2. 由結果可得知，對於無縫膠囊之製程上，影響明膠無縫膠囊製備之參數有：輸送液流速、明膠濃度、塑化劑濃度、塑化劑種類及噴嘴大小。較佳製備條件為：明膠 30%，甘油 15%之明膠水溶液，加溫至 40°C 蠕動泵浦以明膠水溶液 20 rpm 及油性溶液 21 rpm 固定之流速來注入外徑 0.60 cm、內徑 0.48 cm 之噴嘴，冷卻液為 0°C 之沙拉油。
3. 影響蠟無縫膠囊製備之參數有：外相/內相之流速比、冷卻液接盛高度、冷卻液之濃度及噴嘴大小。較佳製備條件為：石蠟溫度為 90°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 30 rpm 固定之流速來注入外徑 0.55 cm、內徑 0.30 cm 之噴嘴。接盛液為溫度 -10°C，體積為 200 mL 之乙醇，液面與噴嘴相距 0.5 cm。
4. 影響可可脂無縫膠囊製備之參數有：外相/內相之流速比、冷卻液接盛高度、冷卻液之濃度及噴嘴大小。較佳製備條件為：可可脂溫度為 40°C，蠕動泵浦以兩溶液皆為 20 rpm 固定之流速來注入外徑 0.60 cm、內徑 0.48 cm 之噴嘴，接盛液為溫度 -10°C，體積為 200 mL，濃度 64% 之乙醇水溶液，液面與噴嘴相距 0.5 cm。
5. 本製品對包覆油性或水性之動、植物抽取物及對不安定製品之保存有助益。可減少中藥製劑之濃縮過程，及減少因受熱所造成之不安定性。
6. 此技術之生產效能高、產品也相當美觀，且由蠟或可可脂包覆液體之型式在文獻中尚未見到，具有獨創之新穎性。在食品、化妝

品、健康食品、藥品之產品中，無縫膠囊深具開發應用之潛力。

7. 本研究屬於實驗室層次，將來在量產等對於製程上所有參數，尚需進一步研究探討。並可再朝全自動化製程之方向邁進。

伍、參考文獻

1. 湯家潤，組織工程中的膠原蛋白。科學發展，2004；380：19-21。
2. 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；362：45-47。
3. Podczec F., Jones B. E., Pharmaceutical capsules. 2nd ed. London. Pharmaceutical Press. 2004.
4. Arnesen J. A., Gildberg A., Preparation and characterization of gelatine from the skin of harp seal (*Phoca groenlandica*). *Bioresource Technology*, 2002; 82: 191-194.
5. Jamilah B., Harvinder K. G., Properties of gelatins from skins of fish-black tilapia (*Oreochromis mossambicus*) and red tilapia (*Oreochromis nilotica*). *Food Chemistry*, 2002; 77: 81-84.
6. 葉明熙，張原嘉，淺談生醫材料-膠原蛋白。化工科技與商情，2002；39：13-17.
7. Djabourov M., Lechaire J.P., and Gaill C., Structures and rheology of gelatin and collagen gels. *Biotheology*, 1993; 30: 191-205.
8. 陳美瑾，膠原蛋白包覆 Sirolimus 之藥物釋放型血管支架研究，國立清華大學化學工程學系碩士論文，台灣，2004；6.
9. 《明膠生產工藝及設備》編寫組，明膠生產工藝及設備，北京，中國輕工業出版社，1996。
10. Japan Koseisho, Japanese Pharmacopoeia, 3rd ed., Tokyo, Yakuji Nippo, LTD. 1996: 785
11. Council of Europe, European pharmacopoeia, 3rd ed. Strasbourg

Council of Europe 2000:893

12. United States Pharmacopeial Convention, United States Pharmacopoeia, 27th ed., Rockville, United States Pharmacopeial Convention 2004:2869-2870
13. 行政院衛生署中華藥典編修委員會，中華藥典，第五版，台北，行政院衛生署 2000：591-592。
14. 周建平，新一代膠囊—植物膠囊的特性及其應用。中國藥業，2003；12：II
15. Vilivalam V. D., Illum L., Iqbal K., Starch capsules: an alternative system for oral drug delivery. *Pharm. Sci. Technol. Today.* 2000; 3 (2): 64-69.
16. Murphy H. W., Methyl cellulose and the process of manufacture. US Pat. 2,526,683, 1950.
17. Greminger G. K., Thermoplastic compositions of water-soluble cellulose ethers. US Pat. 2,810,659, 1957.
18. Greminger G. K., Preparation of medicinal capsule shells from hydroxyalkyl-alkylcellulose ethers. BP 1,144,225, 1969.
19. Chisholm D. S., Apparatus for heating capsule forming pins. US Pat. 3,842,242, 1974.
20. Cade D.; He X.; Scott R. A., Polymer film composition for capsule. WO 98/27 151.
21. Christen J. D., Cheng W. J., Capsule shell. US Pat. 4,026,986, 1977.
22. Wittwer F., Tomka I., Polymer composition for injection molding. US

- Pat. 4,673,438, 1987.
23. Tanner K. E., Getz J. J., Burnett S. T., Youngblood E., Draper P. R.,
Film forming compositions comprising modified starches and
κ-carrageenan and methods for manufacturing soft capsules using same.
WO 01/03 677
 24. Tomka I., Engel D. W., Brocker E., Menard R., Method for producing
a moulded body containing starch. WO 01/37 817.
 25. Brown M. D., Improvements in or relating to encapsulation. WO
97/35 537
 26. Chen G. L., Lee C. Y., Liu C.H., Method for manufacturing hard
non-gelatin pharmaceutical capsules. US Pat. 6,752,953, 2004
 27. 陳長安，藥劑學，合記出版社，台北，1982：43-50。
 28. Taizo Y., Seinosuke M., Kiyooki H. Kenji A., Kazukiyo A., Hard
capsules. European Patent 0592130, 1999.
 29. Augsburger L. L., Hard and soft gelatin capsules. In: Banker G. S.,
Rhodes C. T., ed. Modern pharmaceuticals. 2nd ed. New York: Marcel
Dekker; 1989: 481-482
 30. Scherer R. P., Fabrication of capsule shells and filled capsules. US Pat.
2,331,572, 1943.
 31. Scherer R. P., Fabrication of filled sealed capsules. US Pat. 2,332,671,
1943.
 32. Mabbs C. E., Scherer R. P., Scherer M. L., Apparatus and process for
making capsules. US Pat. 2,333,433, 1943.

33. Scherer R. P., Method of forming and filling capsules. US Pat. 2,339,114, 1944.
34. Mabbs C. E., process and apparatus for making a capsule. US Pat. 2,379,817, 1945.
35. Pile B.D., McCallum A. H., Process and apparatus for producing capsules. US Pat. 2,531,986, 1950.
36. Jansen J. C., Process and apparatus for the manufacture of seamless filled capsules. US Pat. 2,911,672, 1959.
37. Hagiwara Y., Suzuki T., and Imai A., Method and apparatus for manufacturing seamless material-filled capsules. US Pat. 3,962,383, 1976.
38. Dziedzic C. J., Particulate product of self supporting spheres containing inorganic material and apparatus for producing same. US Pat. 4,063,856, 1977.
39. Suzuki T., Matsumura K., Maeda H., Kurokawa N., Apparatus for making miniature capsules. US Pat. 4,251,195, 1981.
40. Morishita T., Sunohara H., Sono S., Method and apparatus for encapsulation of a liquid or meltable solid material. US Pat. 4,422,985, 1983.
41. Connell V., Cosmetic capsule. US Pat. Des.327,216, 1992.
42. Takei N., Apparatus for manufacturing seamless capsules. US Pat. 5,186,948, 1993.
43. Takei N., Kurita K., Method of manufacturing seamless capsules and apparatus therefore. US Pat. 5,223,185, 1993.

44. Kikushi Y., Kamaguchi R., Seamless capsule and process for producing the same. US Pat. 5,330,835, 1994.
45. Suzuki T., Kamaguchi R., Seamless capsule comprising a lower fatty ester of sucrose. US Pat. 5,362,564, 1994.
46. Takei N., Apparatus for manufacturing seamless capsules. US Pat. 5,387,093, 1995.
47. Suzuki T., Ikeda M., Okuda T., Method of producing seamless capsule. US Pat. 5,478,508, 1995.
48. Aebischer P., Mills J. F., Wahlberg L., Doherty J., Tresco P. A., Preparation of elongated seamless capsules containing a coaxial rod and biological material. US Pat. 5,643,773, 1997.
49. Kiefer J. J., Glenn B. H., Seamless capsules. US Pat. 5,595,757, 1997.
50. Kiefer J. J., Glenn B. H., Seamless capsules. US Pat. 5,795,590, 1997.
51. Glenn B. H., Kiefer J. J., Method for making seamless capsules. US Pat. 5,650,232, 1997.
52. Kiefer J. J., Glenn B. H., Methods and apparatus for making seamless capsules. US Pat. 5,888,538, 1999.
53. Fusejima Y., Ikeda M., Suzuki T., Food-like medicine. US Pat. 5,939,097, 1999.
54. Kiefer J. J., Glenn B. H., Methods for making seamless. US Pat. 6,174,466, 2001.
55. Kiefer J. J., Glenn B. H., Food products containing seamless capsules and methods of making the same. US Pat. 6,238,690, 2001.

56. Urabe I., Yomo T., Yamamoto K., Sunohara H., Kamaguchi R., Hatano Y., Seamless capsule for synthesizing biopolymer and method for producing the same. US Pat. 6,251,661, 2001.
57. Kiefer J. J., Glenn B. H., Patankar S. V., Methods and apparatus for making seamless capsules. US Pat. 6,426,298, 2002.
58. Sunohara H., Kamaguchi R., Kagawa M., Nishikawa M., Miura Y., Multilayered soft capsule for eliminating bad breath and process for producing the same. US Pat. 6,426,089, 2002.
59. Nakamura T., Nemoto K., Matsude I., Nakajima H., Method for manufacturing seamless capsule. US Pat. 6,719, 933, 2004.
60. Overgaard A. B. A., Moller-Sonnergaard J., Christrup L. L., Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. *Pharmacy world & science*. 2001; 23 (5) 185-188.
61. Hong S. S., Lee S. H., Lee Y. J., Chung S. J., Lee M. H., Shim C. K., Accelerated oral absorption of gliclazide in human subjects from a soft gelatin capsule containing a PEG 400 suspension of gliclazide. *Journal of Controlled Release*. 1998; 51:185-192.