

(A)突發性肝衰竭 (FHF 急性黃色萎縮, 塊狀肝壞死) 0.2 ~ 1.0% 之病毒性肝炎病人在三週內會轉變為突發性肝衰竭症狀, 為蔓延性黃膽肝萎縮和因肝腦病而產生的昏迷及嚴重的不正常血凝集現象產生, 此併發症的產生率以女性較高, 且B型肝炎併發率高於A型肝炎, 另報告指出若曾一度昏迷及則死亡率高達 80 ~ 90%, 其他FHF的原因有暴露於Halothane (吸入性麻醉藥) 過量服用 acetaminophen (止痛退熱藥) CCl<sub>4</sub> 或硫之中毒, Reye's 綜合病徵和懷孕者的急性脂性肝; 除最後之病症, 其他都與塊狀肝壞死有關。流血或感染極易導致死亡, 可以高劑量的Corticosteroids (100mg/day 或Cortisol 亦可) 但證據顯示效果不佳, 不正常的血凝集現象可以新鮮的冷凍血漿改善之。

(B)約有 10% 之病人會復發且經常伴隨著疲倦與食慾不振, 治療法與初期得病相同, 且須立即實施, 病況的預測一般是良好的, 只有 3 ~ 5% 的發展性或復發性病人, 在一年後易轉成活動性的肝疾病。在任何發展性的病例中, 須考慮其他類型的肝病或慢性肝炎的可能性。

(C)慢性肝炎可能轉為潛伏性或來自急性肝炎, 慢性的定義為病症及生化上的不正常 (SGOT 和 r 球蛋白值) 持續 10 ~ 12 週通常在肝組織學上, 病情預測改善時多以肝組織抹片檢查, 以決定是否要繼續治療。

(1)持續性慢性肝炎, 就組織而言, 只是肝門靜脈發炎, 而未損及肝本體。

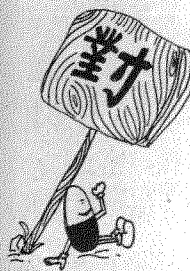
(2)活動性 (侵略性) 慢性肝炎 (CAH): 肝門靜脈與其周圍本體均已發炎, 這是非常軌性的發展, 通常導致硬化和慢性肝衰竭。因急性B型肝炎 (HBAG<sup>+</sup>) 而住院病人約有 10% 會持續B型肝炎的症狀而發展成CAH, 這顯示僅少數的CAH病人和一些隔離的HBAG<sup>+</sup>病人, 對ANA和LE測驗呈陽性反應, CAH也可能因服用某些藥物 (oxyphenisatin, acetaminophen, methyl dopa 和 methotrexate) 而產生。當病人長期給予高劑量的SGOT (x 10) 或 SGOT (x 10) 加 ISG (x 2) 顯示對壽命延長有確切的進展, 在長達四年的治療, 對CAH病人僅有 20% 能發生自動減輕效果, 但在臨床上、生化上、組織上有 60 ~ 80%, 能達減輕的效果, 另以Corticosteroids 或 azathioprine 混合使用, 亦能獲得很好的效果, 成人另可用 prednisone 作為初期的用藥劑量為 1 mg/day 而且漸降至 20mg/day, 並交替的以 azathioprine 的混合劑量 50mg/day, 也許Corticosteroids 的量可較少 (最初 0.5mg/kg/day 漸降至 10mg/day) 但 azathioprin 單獨使用欲無效, 一旦有減輕的效果即完全停止治療約有 50% 的病人會復發, 因此迄今減輕的再舒導是不夠的, 必須不斷的持續治療才行。

# 明膠與阿拉伯膠

## 複合共物

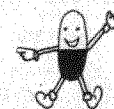
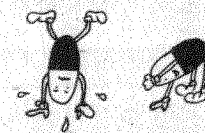
Sulfamthoxazole

## 之影響



鄧琳

### 一、摘要



如何利用明膠和阿拉伯膠所形成之複合共聚物, 來將 sulfamethoxazole 微粒製成微粒膠囊之過程。此外亦涉及到製造時, 產生共聚效應, 所需之PH值和 formaldehyde 之用量等問題。此種微粒膠囊之粒子大小和其膠囊殼層之平均厚度呈對數的關係; 當PH值升高時, 粒子反而有減小的趨勢 (8.5 ~ 28.5 μm), 經調節不同之PH值所得之微粒膠囊呈不同之孔度, 一般乃介於 0.158 至 0.277 之間。因為脫水和乾燥後之整修過程可防止微粒膠囊皺縮, 因之整修過者通常較未整修者大。整修過之微粒膠囊經掃描可見其表面有皺紋樣之網狀構造, 而未經整修者表面光滑得很。此外, 我們還發現, 經噴霧乾燥製成之微粒膠囊

其表面有深入之折疊痕跡。當PH值等於3.5時，有高過77.5% w/w之最大核容量，所以稱它是產生共聚效應之最恰當PH值。若我們將1g之微粒膠囊用50ml之formaldehyde整修過，則不難發現最後formaldehyde之殘存量約僅6.73 μg左右。若我們用噴霧乾燥的方式將共聚物質噴於藥物微粒上，則原來呈結晶性之sulfamethoxazole將因此乾燥步驟轉呈非結晶形，而傳統的乾燥方式，却無晶形變化的情形發生。

## 二、重點



- Sulfamethoxazole 用明膠和阿拉伯膠共聚作用製成微粒膠囊。
- Microencapsulation (微粒膠囊化) Sulfamethoxazole和明膠與阿拉伯膠之共聚作用。
- 抗菌藥 乃sulfamethoxazole，利用明膠和阿拉伯膠共聚物經微粒膠囊化製成成品。

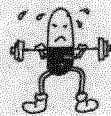
各種劑型製造中，諸如藥物釋出速率之控制，分開在調劑上有配伍禁忌之物質，避免藥物吸潮和氧化等問題，都可藉助於微粒膠囊化之技巧來解決。考慮的因素包括攪拌速率，明膠的分子量和溫度。然而亦有少數研究人員將其焦點放在其他方面，例如產生共聚現象之最適當PH值問題；所用交錯劑之量和微粒膠囊之粒子大小，分佈膠囊殼厚度、孔等的關係。

## 三、實驗



- 微粒膠囊化 本微粒膠囊化之製造乃採用經Luzzi和Gerraghty所改良之Green and Schleicher方法。詳細操作請參考原文。
  - 微粒性質之測定 照像計數法是利用粒子大小分析儀測定粒子大小之一種方法。此法只在待測粒子數多於600時方有效。詳細操作請參考原文。
- 不同之原料（例如明膠和Sulfamethoxazole之微粒）所製出之微粒，其密度亦有差異，通常其密度可由氮一空氣對照比重瓶求出。掃描式電子顯微鏡提供了微粒膠囊之表面解剖圖，其前處理是用雙邊膠帶將其固定在樣品棒上，再於真空下包被一層碳和金即可。
- Sulfamethoxazole之晶形，則可由X-射線繞射儀或Cuk之α放射線（1.5418 Å）之放射現象偵測出來。此外，亦可用紅外線分光計來分析其紅外光譜。
  - Sulfamethoxazole含量及福馬林殘存量之測定 硬化劑福馬林之殘存量，可經由改良過之乙酰丙酮法測定之。

## 四、實驗結果和討論



A. 從上面的實驗得知：同為未整修過之粒子，在不同PH值下，其大小也有差異，通常在PH值高於3.5之下製造者粒子較大。一般在水洗之前就從共聚物系統中直接將共聚物取出供測定粒子大小。其餘之共聚物在用一升蒸餾水洗的時候，有膨脹的現象產生。接下來

的乾燥是與丙醇處理和40°C熱空氣乾燥雙管齊下。此時引起之收縮剛好和方才之膨脹相抵消。然而假如包衣稍厚之共聚物處於較高之PH，雖也經同樣的乾燥處理，却無收縮現象，當然也沒有上述抵消的結果了。當PH值等於3.0時，包衣較薄之粒子收縮大於膨脹，因此粒子較共聚物為小。掃描式電子顯微鏡也證實了這項預測 PH值較高者表面光滑，PH值較低者表面多皺。

B. 微粒膠囊包衣厚度及孔度 PH對於乾的微粒膠囊包衣厚薄之影響，由表中可知PH值愈高包衣愈厚，因為在PH值較高的情況下，明膠中帶正電的氨基離子遠較阿拉伯膠中帶負電之羧基離子少得多，所以在製造的時候，需供應較多之明膠，以提供較多和羧基結合之氨基離子，這樣包衣才不致太薄。粒子密度（1.02 ~ 1.19）可經由氮一空氣對照比重瓶測知，其值一般較原料如明膠（1.27）和Sulfamethoxazole（1.53）為小，那是因為微粒膠囊的膜很可能會妨礙氮深入其內部所致。我們只需將密度代入下式公式中，即可算出孔度（正）。

$$E = 1 - (C_g \rho_s + C_s \rho_g) \rho_m / \rho_s \rho_g$$

此處 $C_g$ 、 $C_s$ 分別為明膠和藥物之重量百分比， $\rho_s$ 、 $\rho_g$ 和 $\rho_m$ 各別為藥品，明膠和微粒膠囊顆粒之密度。一般e值約在0.158 ~ 0.277之間。



C. 微粒膠囊之表層解剖 未經整修之粒子表面光滑，無裂痕，穿孔和皺褶。經整修的粒子表面微光滑，無結構上之缺陷。有時候在膠囊表面也可發現有其他雜質存在，這乃硬化過程中，藥品之結晶或聚合物滯留其中所致。

D. 藥物含量即硬化劑之殘餘量 從原文表I得知Sulfamethoxazole微粒膠囊之抽出液中，藥物含量約45% (w/w)強。PH達3.5時含量最高，這充份說明了PH3.5時，正負電荷相等，且共聚物體積達於最高值。在這個反應系中，阿拉伯膠和明膠分別帶很強的正負電荷。1g經整修之粒子和50ml硬化劑反應，其產物中福馬林之殘餘量約為6.73 μg。根據co-trimoxazole (B.P. 1973)之配方，若口服710mg這種微粒膠囊（56.4%），一般預測，福馬林的含量只4.75 μg是不會引起副作用的。話雖如此，若我們要以福馬林當硬化劑，其移除法仍是一項很重要的工作。

E. 噴霧乾燥處理對微粒膠囊表面構造和藥品晶形之影響 未經整修之粒子經噴霧乾燥處理之後，其表面雖光滑，包衣上仍有少許裂縫存在，甚至有些有特殊之皺褶、深溝。這現象可以從噴霧乾燥處理之泥狀液滴中尋出一些脈絡來。

參考資料：Journal of Pharmaceutical Science Vol 69 No.5 May 1980.

