

# 空膠囊對溶離度試驗之影響—空膠囊含水率 對其崩解時間之影響及市售品之含水率調查

黃麗珠 許清萍 許淑纓 徐廷光

第一組

## 摘 要

依日本藥典第十一版，溶離度試驗方法二 paddle 的規格<sup>1</sup>，將空膠囊置於特製輔助膠囊沉降用之不銹鋼網籃中，擲入以水為媒液的容器中，測定其崩解時間(定義為膠囊沉入水中至破損時，放出第一個汽泡所經的時間。)進行空膠囊溶離度試驗本實驗發現，在設定條件下空膠囊含水率與崩解時間之間有負相關性，相關係數為0.9790( $Y = 80.2 - 1.7X$ ,  $P < 0.01$ )，即當空膠囊含水率增加時，其崩解時間隨之減少。同時對市售0號1號及2號空膠囊進行含水率與崩散時間之測試，其結果經統計學 ANOVA Test<sup>2</sup>檢定其  $P > 0.05$ ，即空膠囊大小不影響其含水率與崩解時間。

鍵語：空膠囊、含水率、崩解時間。

## 前 言

膠囊製劑無味且易下嚥，在醫藥品使用上佔有相當的份量，為監視市售膠囊製劑的品質，本局曾於七十三年與七十五年分別進行市售 Nalidixic acid 製劑(內含膠囊檢體十件)及 piroxicam 膠囊劑之溶離度試驗品質調查<sup>3,4</sup>。結果，前者十件膠囊檢體之溶離度試驗均不合格，而後者五十件中有十八件不合格，比率可謂不低，在測定膠囊製劑的溶離速時，膠囊必先崩解才有藥品的溶出發生。而實驗進行中發現不合格檢體中，有些會形成濕潤不完全的明膠團塊，也就是沒有崩解的現象發生，為探討「空膠囊對溶離度試驗之影響」，首先，實有必要對膠囊本身之品管作一研討，而影響膠囊崩解的因素有溶離溫度、溶離液 PH 值<sup>5</sup>、膠囊賦形劑種類<sup>6</sup>等，但膠囊含水率的影響，卻少有

人報告。而空膠囊因含有 gelatin 易受潮，已廣為人知，因此空膠囊含水率對溶離度之影響乃成為本研究首要之要目標。首先，就產製 piroxicam 膠囊業者所使用的各號空膠囊進行含水率測試，並使空膠囊分別在三個不同濕度之密閉容器內，控制其含水率，以了解其對崩解時間之影響。

## 材料及方法

### 一、檢體來源：

函請國內生產 piroxicam 膠囊製劑藥廠提供其所採用之空膠囊，並就業者覆函提供之檢體予以歸類整理獲得：0號膠囊十件；1號膠囊九件；2號膠囊十一件；合計三十件。另取0號膠囊(大豐膠囊廠，批號7703250)分別放在三個不同濕度之密閉容器內(其中兩個容器分別預先放有100毫升硫酸，100毫升水，另一容器

放一般之空氣)欲控制其含水率,以測其崩解時間的變化。

二、儀器裝置:溶離度試驗器(HANSON AUTOMATED DISSOETTE)

三、實驗方法:

取三個密閉容器 A、B、C, A 容器預入100毫升硫酸, B 容器裝入100毫升水, C 容器放一般之空氣, 各容器密閉靜置二天後, 分別放入同一批號0號空膠囊各200粒, 於24、72及120小時後各取出五十粒, 測其含水率及崩解時間, 市售之檢體則逕自進行含水率及崩解時間之測試。

(一)含水率: 將玻璃稱量瓶洗淨置烘箱中, 以105°C乾燥至恒量後, 移至含矽膠的乾燥器中, 冷卻後精確稱重(C), 加約1公克之空膠囊檢體並精確稱重(A), 再放入105°C烘箱中乾燥至恒量, 冷卻後稱重(B)由其重量的損失計算其含水率  $(\frac{A-B}{A-C} \times 100\%)$ , 每件檢體, 重覆同樣步驟操作三次, 求其平均含水率。

(二)崩解時間: 依日本藥典第十一版<sup>1</sup>, 溶離度試驗方法二的規格, 其攪拌翼轉速為100 ± 2r.p.m, 將空膠囊置於藥典規定的特製輔助膠囊沉降用的不銹鋼網籃中, 擲入媒液為500毫升的水中, 溫度控制在37 ± 0.5°C測定膠囊破損時放出第一個氣泡的時間, 每一件檢體, 連續操作十粒膠囊, 求其平均崩解時間。

### 結果與討論

目前各國藥典均有膠囊製劑的一般規定, 對空膠囊的檢驗規格則付之闕如, 所以業者均自訂其檢驗項目及規格, 此等項目包括重金屬含量、含水率、崩解時間、灰分、脆度……等, 就測定崩解時間一項, 有膠囊內充填細砂、色素或小鋼珠以及觀測氣泡釋出等方法, 本實驗採觀測氣泡法進行之。

將膠囊放 A, B, C 三個不同濕度之密閉容器後, 於第24、72、120小時取出, 測其含水率, 結果見表1, 發現含水率大於23.9%時, 膠囊蓋與體間有沾黏的現象, 且含水率愈高時, 有色素部分混合, 膠囊蓋與體不易分離的現象發生; 反之, 當含水率愈低時, 則變為易脆, 所

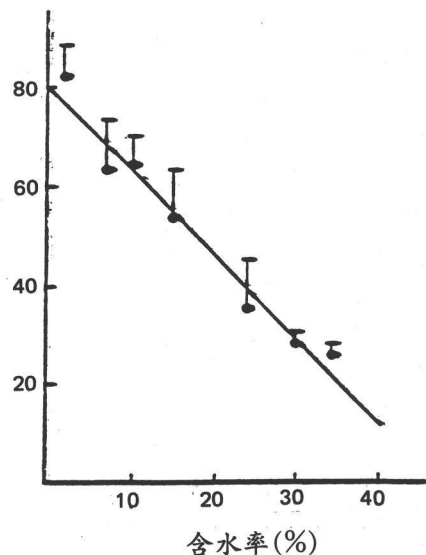
以濕度的控制, 是膠囊儲存條件的重要因素之一。

將含水率由1.72%至34.03%的九批0號空膠囊, 個別測其在水中的崩解時間, 結果見表一, 將含水率對崩解時間做圖得圖一, 得知二

表一 在不同濕度情形下放置不同時間後0號空膠囊之含水率及崩解時間

類別*	時間(小時)	含水率(%)	崩解時間(秒) n= 10, x ± SD
A	24	9.77	64.4 ± 6.7
	72	6.98	63.6 ± 10.7
	120	1.72	83.2 ± 7.4
B	24	23.94	34.5 ± 11.9
	72	29.57	28.3 ± 4.4
	120	34.03	26.6 ± 3.6
C	24	14.98	53.4 ± 16.0
	72	14.97	52.7 ± 8.3
	120	15.05	54.0 ± 10.1

\* A為密閉容器中裝有100毫升硫酸, B裝有100毫升水, C為空密閉容器。



圖一 0號空膠囊之含水率與崩解時間關係圖  
( $Y = 80.2 - 1.7x$ ,  $n = 10$ , F-test,  $p < 0.01$ )

空膠囊對溶離度試驗之影響—空膠囊含水率對其崩解時間之影響及市售品之含水率調查

者間有負相關性，其相關係數為0.9790( $Y = 80.2 - 1.7X, P < 0.01$ )即當空膠囊含水率增加時，其崩解時間會隨之減少，此可能是因含水率較高者，水化較快，比較容易溶解的緣故。

市售的0, 1, 2 號空膠囊的含水率及崩解時間測試結果如表二，各號膠囊之平均含水率及平均崩解時間見表三，各檢體含水率的差異性不甚顯著，多介於15.4%至16.6%之間，而0號膠囊的平均崩解時間為66.1±15.6秒，1號

表二 市售的0,1,2 號空膠囊的含水率及崩解時間測試結果

編號	含水率	崩散時間
0-01 *	16.6%	87.6±22.0 秒
0-02	15.3%	72.7±10.5 秒
0-03	15.3%	61.5±13.3 秒
0-04	16.0%	58.0± 9.6 秒
0-05	15.3%	74.6± 8.7 秒
0-06	15.7%	50.5± 9.2 秒
0-07	15.2%	87.2±15.1 秒
0-08	16.0%	45.8±17.7 秒
0-09	15.5%	79.6± 7.6 秒
0-10	16.2%	43.9± 8.1 秒
1-11	16.1%	51.5±11.1 秒
1-12	16.2%	47.0± 8.4 秒
1-13	15.7%	66.0± 7.0 秒
1-14	15.6%	66.0± 6.7 秒
1-15	15.6%	57.3± 6.2 秒
1-16	16.0%	45.7± 6.7 秒
1-17	15.4%	59.4± 5.2 秒
1-18	16.0%	48.3± 8.3 秒
1-19	16.3%	76.7±11.8 秒
1-20	16.5%	40.1±15.1 秒
1-21	15.4%	39.0±11.4 秒
2-22	15.4%	59.7± 6.5 秒
2-23	15.9%	52.7± 6.9 秒
2-24	15.3%	57.6±13.0 秒
2-25	16.6%	22.6± 3.7 秒
2-26	16.2%	40.7± 5.8 秒
2-27	16.0%	63.5± 9.5 秒
2-28	16.5%	46.3± 9.1 秒
2-29	16.4%	58.1± 8.4 秒
2-30	16.0%	49.6± 4.5 秒

\* A-BC：A表示0,1,或2 號空膠囊，BC表示市售品之代號

表三 各膠囊檢體之含水率及崩解時間測定結果：

膠囊代號	件數	平均含水率	平均崩解時間
0 號	10	15.728%±0.439%	66.1±15.6秒
1 號	9	15.863%±0.299%	58.7± 9.2秒
2 號	11	16.012%±0.458%	48.2±11.4秒

膠囊為58.7±9.2秒，2號膠囊為48.2±11.4秒。彷彿崩解時間隨著膠囊號碼增大而減小，即膠囊體積愈小，崩解所需時間愈短，但經統計學ANOVA Test 檢定其 $F < 1, P > 0.05$ ，故空膠囊大小不影響含水率外，也不影響膠囊崩解時間，即空膠囊大小與其含水率、崩解時間無相關性。

由本實驗得知：(一)空膠囊大小與含水率及崩解時間無關即空膠囊大小不影響其含水率與崩解時間。(二)空膠囊含水率增加時，其崩解時間隨之減少。但由此實驗可知，膠囊劑溶離度不及格，似非單由空膠囊含水率可影響。

誌謝：本報告得以順利完成感謝大豐膠囊廠及國內製藥廠提供所採用之空膠囊，特此致謝。

### 參考文獻

1. 日本藥局方解說書，第十一改正，日本公定書協會，B-425~428。
2. 楊志良，1983生物統計學新論，ch. 11，“數組樣本間等距變項之檢定：One-way analysis of Variance”，巨流圖書公司，台北市。
3. 許清萍，陳玉盆，蘇自安，徐廷光，謝彭生，1987，市售 Nalidixic acid 錠劑之溶離度品質調查，藥物食品檢驗局調查研究年報，第5號69-72頁。
4. 林宗昌，徐廷光，莊清堯，羅美顯，1988，市售 piroxicam 膠囊之溶離度試驗及其品質調查，藥物食品檢驗局調查研究年報，第6號，26-28頁。
5. Juhl, R. P., Blaug, S. M. Factors affecting release of medicaments from hard-gelatin capsules. J. Pharm. Sci., 62, 170, 1973.

藥物食品檢驗局調查研究年報(Ann. Rept. NLFD)

6. Botzolakis, J. E., Small, L. E. & Augsburg, L. L. Effect of disintegrants on drug dissolution from cap-

sules filled on a dosator-type automatic capsule-filling machine. Int. J. Pharm. 12, 341-349, 1982.

## EFFET OF EMPTY CAPSULE ON DRUG DISSOLUTION-EFFECT OF WATER CONTENT ON DISINTEGRATION TIME OF EMPTY CAPSULE

LI-CHU HUANG, CHING-PING HSU, SHU-YING HSU AND TING-GUANG SHYU

DIVISION OF DRUG CHEMISTRY

### ABSTRACT

The disintegration time of empty hard capsule was determined by the paddle method of JP XI. They were put in stainless sinkers, then submerged in water. When capsules were about to decompose, several fine bubbles would be seen. The disintegration time of empty hard capsule was defined as the duration between the submergence time of the capsule and the release time of the first bubble.

Negative correlation was found between the disintegration time and the water content at the range of 1.72%

~34.0%. The equation of calibration curve was:  $Y = 80.2 - 1.7X$  (the correlation coefficient was 0.9790,  $P < 0.01$ ), which meant the disintegration time decreased as the water content increased. Both the disintegration time and the water content of different size of capsules (0#, 1# and 2#) were also examined. Results showed that the size of empty hard capsule was not related to neither the disintegration time nor the water content (ANOVA test,  $F < 1$ ).