

膜衣錠之錠衣材料研究

謝明村 *

摘 要

用 Hydroxy propyl methyl cellulose 分散於 Chloroform 及 Isopropyl alcohol 等量混合液中後，加強溶劑 Methylene chloride，再加薄膜形成助劑 Ethyl cellulose, cellulose acetate butylate，及可塑劑 propylene glycol, polyethylene glycol 6000 等。最後添加 Titanium dioxide，當作 Film coating solution，其膜衣錠保存一年後，崩散度良好，色澤鮮艷明亮。本文並討論膜衣錠之操作方法應注意事項。

緒 言

近數十年來錠劑 (Tablets) 常加上一層糖衣 (sugar coating) 使外觀美麗，而使藥品價值提高，因此糖衣常使用為錠劑之包衣。但糖衣之原料蔗糖 (sugar) 是一種低分子物質，其本身不能形成強韌的薄皮 (film)，為達到糖衣錠所需要的韌度，故亦需要稍厚之包衣，因此每批藥品需要着底衣 (Subcoating)，加糖衣液 (Sugar Coating Solution) 及糖衣粉 (sugar Coating Powder)，一層又一層地從事於數日漫長且無效率的糖衣工作。尤其重要的是糖衣錠劑中，大部份主藥，往往因水而變質，使其力價藥效減低，蔗糖又不溶於有機溶劑，故先要溶於水成糖液後才能包衣，此點實是糖衣錠劑製造上最大之缺點。因此容易受水影響而分解變質的藥品如 Vitamins, Antacids, Antihistamines, Antibiotics, Enzymes, Bacteriostatics，等需要加糖衣時，往往要先加一層防水的蟲膠 (shellac) 再加糖衣。但因蟲膠之防水效果不佳，常使糖衣變色，藥品變質。又蟲膠是一種難溶於人體消化液與水的物質，因此糖衣錠被服用後，常有其外層之糖衣雖被溶解，而藥品原料却還被包圍在蟲膠中隨著排泄物排出體外的事實。故使用多量之蟲膠欲以防水，却影響藥效之吸收；反之若不使用蟲膠或使用量過少時，則糖衣錠易生斑點，甚至於長久貯存後發生糖衣溶化及主藥變質之現象。除此之外蔗糖對有糖尿病患者有不良

* 本院藥劑學科副教授

之反應。對糖衣錠之改善，雖然在工作效率方面有了改善，如完全自動糖衣機之出現，但其所使用蟲膠之矛盾與缺點、着色光澤及安定性、保存性、暨持久性等問題依然存在。

糖衣錠既有上述諸問題之存在，因此幾年來學者對錠劑包衣 (Tablet Coating) 都不斷地加以研究探討，以既可溶於有機溶液中，又能迅速溶於人體消化液與水中，而又能形成精美堅韌的薄衣，又對於生理上完全無害的物質為原料，最初由 Doerr et al 在錠劑上包一層 Cellulosic high polymers 薄膜⁽¹⁾，因此才有膜衣錠 (Film coating) 之出現，其方法是錠劑先加上一層防水的蟲膠，然後再使用 5% 之 hydroxyethyl Cellulose 或 sodium Carboxymethyl cellulose (溶於 50% 酒精)，反覆操作直至能將錠片邊緣遮蓋，最後用臘磨光，此方法於 1957 年得到美國專利⁽²⁾。有關膜衣錠之理論、材料及操作方法，過去學者研究報告很多，有 Banker⁽³⁾ 及 (4, 5, 6, 7, 8, 9) 等。又 Long 報告使用蟲膠及 Sodium Carboxymethylcellulose 之混合溶液可作為膜衣錠溶液 (Film Coating Solution)⁽¹⁰⁾，Winters and Dardorff 報告使用 15% Zein (溶於 91% isopropanol 加 3% 界面活性劑，如 Tween 20, Tween 80, Span 20, Span 80) 適合於當作膜衣錠溶液⁽¹¹⁾，Ahsan and Blaur 報告使用 5% polyvinylpyrrolidone 及 2% polyethylene Glycol 600 加或不加 5% Acetylated monoglyceride (溶於 70% 酒精) 為理想之膜衣錠溶液⁽¹²⁾。其他可作為膜衣錠之材料尚有 butyl stearate, silicone resins, shallac-castor oil, Vinyl acetate 等。雖然可用作膜衣錠之材料很多，其膜衣錠溶液處方各異，但皆有吸濕潮解現象，及每類皆有其適任性，故使用結果未必十分理想。今筆者就膜衣錠之錠衣材料，以 N.F.XIII 有收載之 Hydroxy propyl Methyl Cellulose (HPMC) 從事如下之實驗：

實驗部份及結果

一、實驗材料：

1. 錠衣材料：

本實驗所採用之錠衣材料係 Hydroxy Propyl Methyl Cellulose 及與 Ethylcellulose 之混合液如表 I、表 II。

表 I Film Coation Formulation A

Ingredients	% w/v
Hydroxy Propyl Methyl Cellulose a) NFXIII 50 cps	5.0
Titanium dioxide USP XVIII	1.5
Chloroform USP XVIII	q.s
Isopropyl Alcohol USP XVIII	q.s

a) HPMC 商品名為 Methocel HG - 60, 製造廠為 Dow Chemical co.

表 II Film Coating Formulation B

Ingredients	% w/v
HPMC NFXIII 50 cps	5.0
Ethylcellulose NFXIII 10cps	1.2
Cellulose acetate butylate	1.0
Propylene glycol USP XVIII	0.2
Polyethylene glycol 6000	0.2
Titanium dioxide USP XVIII	1.5
Methylene chloride USP XVIII	q.s
Chloroform USP XVIII	q.s
Isopropyl alcohol USP XVIII	q.s

2. 噴霧液之調配：

調配 Formulation A：以 HPMC 先分散於 Chloroform 及 Isopropyl Alcohol 等量混合液中，分幾次以少量投入，適當攪拌之，注意不要一次全部投入。最後加 Titanium dioxide。

調配 Formulation B：將 HPMC 分散於 Chloroform 及 Isopropyl Alcohol 等量混合液中後，加強溶劑 Methylene Chloride，再加 Ethylcellulose, Cellulose acetate butylate, Propylene glycol 及 Polyethylene glycol 6000，最後添加 Titanium dioxide⁽¹⁵⁾。

3. 素錠之樣品：

本實驗之素錠係 Placebo tablets，將 lactose 作成乾燥顆粒後，於壓錠機中，以 11/32 inch 之 concave punches 壓成錠劑，以 1 Batch (一批) 2 萬片作膜衣錠操作之。

二、實驗方法：

1. 素錠樣品之處理：

將素錠 Placebo tablets 置於糖衣錠之糖衣鉢 (Coating Pan) 內，各別用二種不同之膜衣錠溶液 (Formulation A, Formulation B) 噴施於錠劑上形成膜衣錠，即得 Product A, Product B。

2. Film Coating 之操作方法：

用糖衣錠之現有設備糖衣鉢 (Coating pan)，將 2 萬片之素錠放在 12 inch diameter Coating pan 中，緩慢轉動之，以噴射機 (Spray gun) 把調配好之噴霧液，噴射成極細之霧，向緩慢移動的素錠表面進行噴射。不能一次把多量之噴霧液體噴施於素錠上，若把多量之液體噴施於素錠上，錠劑表面之薄膜不能均勻，且溶劑之蒸發

不一致或不完全，而趨向內部浸透，致在產品上留有異臭，影響產品之銷售價值。操作時噴射機之噴射距離要注意，若使用沸點低的溶媒而又使用大型糖衣鉢時，其噴射距離要近，若太遠時，則噴霧液達到錠劑表面時就已乾燥，致使膜衣形成粗糙之薄膜，故噴射距離要注意之。

本實驗所用之鉢係不銹鋼製之 Coating pan，其迴轉數是每分鐘調整在 10 ~ 15 轉。（糖衣錠之迴轉數要比膜衣錠快，因錠劑之磨擦在 Sugar coating時為必要，而在 Film coating時不但不必要，反而有害）。每次噴霧~乾燥之週率（Spray-on-spray-off cycle），噴霧時間約 10 秒，乾燥時間約 30 ~ 50 秒，乾燥時使用溫度為 40 °C ~ 50 °C。使用噴霧液量每 2 萬片約 1.5 ~ 2 公斤，而 1 Batch（一批）操作時間僅需 3 小時。

依上述之操作方法，就能完成一批每錠大小均等外觀美麗，薄衣堅韌之膜衣錠。

三、實驗結果：

將做好的膜衣錠（Product A, Product B），分別裝於緊密玻璃螺旋蓋瓶中，置於室溫（20 °C），而每 6 個月，分別用 Distilled water 及 Simulated gastric fluid 測定其崩散度及觀察外觀（崩散度測定係依照 USP XVIII 錠劑崩散度試驗之測定方法測定之）⁽¹³⁾，以比較其崩散度及安定度。其結果列於表 III，表 IV。

表 III Disintegration Time of Film Coated Tablets in Product A and Product B after 6 months storage at 20°C

膜衣錠	保存時間	崩散時間	
		In Distilled water (in min)	In Simulated gastric fluid (in min)
Product A	六個月	5 - 7	10 - 12
	十二個月	5 - 8	10 - 13
Product B	六個月	5 - 7	10 - 12
	十二個月	5 - 7	10 - 12

表 IV Stability of film Coated Tablets in Product A
Product B after 6 months Storage at 20°C

膜衣錠	保存時間	顏 色	光 澤 度
Product A	六 個 月	White	Good
	十二個月	Some Fading	Some Fading
Product B	六 個 月	White	Good
	十二個月	No Change	No Change

結 論

Hydroxy Propyl Methyl Cellulose 於 N.FXIII 有收載，係白色或奶油色粉末，在常溫常濕中，非常安定，絕不變質。但如長時間放置在強烈紫外線或日光直射下，可能呈微黃色，於 100°C 以下溫度時，在比較長的時間內性質安定，故膜衣錠之錠衣材料以此為原料較理想。

由實驗結果顯示，膜衣錠之錠衣材料，膜衣錠溶液若單獨使用 HPMC (Formulation A) 時亦可形成薄衣，其 Film coated Tablets 保存一年後，崩散度雖不會引起重大之改變，但其安定度（顏色及光澤度）保存一年後，稍微有退色現象產生，且錠劑表面光澤不甚良好，美麗的外觀可以提高產品價值，消費者對於光澤的習慣性一時無法改變。而膜衣錠溶液若使用 Formulation B 時，即 HPMC 添加強溶劑 Methylene Chloride，薄膜形成助劑 Ethylcellulose, Cellulose acetate butylate 及可塑劑 Propylene glycol, Polyethylene glycol 6000 等，則可得到良好之結果，其 Film Coated Tablets，保存一年後，崩散度良好，崩散時間不變，色澤鮮艷明亮，但其 Propylene glycol, polyethylene glycol 6000 使用量不能太多，因易粘濕，故要注意其用量。

本實驗除探討錠衣材料外，亦注意膜衣錠之操作方法，如鉢之迴轉速度，噴霧液之用量，與所需之時間。其操作方法要依素錠之種類、形狀、包覆之目的、送風量和溫度之情況而有所變化⁽⁴⁾，因此要把素錠之基本條件決定後，再擬訂合於實施操作的具體方法，預先加以配合，其噴霧乾燥時間不能提早乾燥，因過速乾燥，則膜衣溶液無法均勻附着於素錠之表面，同時薄皮表面易生皺紋，此點宜注意，尤其較厚之錠劑，常有這種傾向，故不可把濃液一時噴上。通常膜衣錠之錠衣材料皆溶於有機溶劑，務必小心注意防火。

近幾年來 Film Coating 之產品，種類很多，但其製法都已申請專利或保密⁽⁶⁾，有關本實驗之討論，由於筆者才疏學淺，難免錯誤，祈藥界諸先進教正為幸。本文承黃占甲教授指正

，特在此申謝。

參考文獻

1. Doerr, D.W., et al, Compressed Tablet Coatings: Cellulosic High Polymers, Presented at the APHA Convention, Salt Lake City, 1953.
2. Doerr D.W., et al, US Pats, 2,816,061 and 2,816,062 (Dec; 10,1957)
3. Banker, G.S., J.Pharm. Sci., 55, 81(1966)
4. Endicott, C.J., and Martin, W.T.(Abbott Labs.), Can.Pat.643,311 (June 19,1962)
5. Abbott Labs., Brit.Pat.Spec.899,053(1962)
6. Tanabe Seiyaku CO., Brit.Pat. Spec.888,131(1962)
7. Millar, J.F., and Lindner, G., Can.Pat, 652,743(Nov.20,1962)
8. Johnson, R.H.(Upjohn CO.), Can.Pat.651,043(Oct.23,1962).
9. Spradling, A.B.(Upjohn Co.), US Pats.2,693,436 and 2,693,437 (1954).
10. Long, S.(Upjohn Co.), US Pat 3,043,747(July.10,1962)
11. Winters, E.P., and Deardorff, D.L., J.APhA, Sci.Ed, 45, 125(1956).
12. Ahsan, S.S, and Blaur, S.M., Drug, Std., 26,29 (1958)
13. "United States Pharmacopeia" 18th (1970).
14. Dhiraj S. Mody., J.Pharm. Sci., 53,8(1964)
15. Leon Lachman., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy P. 206.(1970)
16. Singiser, R.E (Abbott Laboratorie.), U.S. patent 3,256,111(1966)

Summary

Studies on Coating Materials for Film Coating

by

Ming Tsuen Hsieh *

This paper deals with the pharmaceutical studies on film coating. Certain basic drawbacks of sugar coating, the most significant being the very lengthy coating time necessary, led to the investigation of other type of tablet Coating (film coating).

The best formulas for the film coating solution were those containing 5% Hydroxy Propyl Methyl Cellulose, 1.2% Ethyl Cellulose, 1.0% Cellulose Acetate Butylate, 0.2% Propylene Glycol, 0.2 % Polyethylene Glycol 6000, 1.5% Titanium Dioxide in Methylene chloride, Chloroform and Isopropyl Alcohol. The basic film composition was easily colored by the addition of suitable pigments and showed good disintegration and stability characteristics.

Film coated tablets showed complete edge coverage and high tablet-to-tablet and batch-to-batch uniformity. Its disintegration and stability results are summarized in Table III. Table IV.

This paper also has particular utility in research studies with new film compositions.

* Associate Professor of Pharmacy.