

國立臺灣大學工學院化學工程研究所

碩士論文

Department of Chemical Engineering

College of Engineering

National Taiwan University

Master Thesis

利用超臨界流體分散溶液法進行得舒緩與胭脂紅酸
的微粒化與多晶型轉變

Micronization and Polymorphic transition of
Erlotinib HCl and Carminic Acid
from SEDS Technique



田耀鈞

Yao-Chun Tien

指導教授：陳延平 博士


Advisor : Yan-Ping Chen, Ph.D.

中華民國 98 年 7 月

July, 2009

誌 謝

經過二年的碩士生活，能夠順利完成這本論文，首先要感謝恩師 延平老師。在研究上，感謝老師指導我研究的方向與技巧，讓我有機會參與台灣神隆公司的合作研究計劃，使研究更貼近實務。並且提供我們舒適與資源充足的研究環境，讓實驗能順利進行。在生活上，老師教導我正確的做事態度，也關懷同學們的近況，常常與我們聊天，讓大家開懷大笑。同時亦感謝 陳立仁教授與 蘇至善博士擔任我的口試委員，在百忙之中審核論文，提出了精闢的見解與建議，使得本論文更加的完善。



接下來要感謝實驗室中，我們都很尊敬的大學長，同時也是我的口試委員的蘇至善學長，在我面對一堆雜亂的實驗數據感到茫然無措時，幫助並教導我整理實驗。感謝學長彥銘、豐年、柏青，學姊淑鈺在研究上給我的幫助，尤其是彥銘學長，搞笑的風格帶給我們許多歡笑與話題。好同學們炳震、志清、司豪，教我各項儀器的操作與組裝，在這二年中，大家互相鼓勵，一起撐過實驗的困境。一起歡笑，迎接畢業的到來，真的很高興認識你們，有了你們，讓我的研究生生活特別的充實有樂趣。學妹瓊云、科科、房子、綉惠活潑的個性，讓實驗室增添了許多歡笑。好友阿岱、宜靜、蘇爽、嘴哥、羅伯、菸、阿虧、哲維、阿壯、一麟、姿蓉，感謝你們對我的關懷，讓這段研究之路，走得更加的溫馨與快樂。

最後要感謝我的父母與姊姊，當我的求學之路遇到挫折時，不曾責罵我，給我支持，讓我有堅持下去的勇氣，使我的人生生活得更加寬廣與快樂，我愛你們！還有我的女友綉雯，這二年八個月來，感謝有你的陪伴，常常說笑話逗我開心，讓我忘卻了許多煩惱。在此，懷著感謝、感恩的心，將我的碩士論文，獻給所有我愛與愛我的人，謝謝大家。

摘要

本研究以超臨界流體分散溶液(SEDS)法，針對原料藥得舒緩(Erlotinib HCl)與天然色素胭脂紅酸(Carminic acid)進行處理。主要目的為將原料藥與色素進行微粒化與多晶型轉變，以提升在人體中的溶離速率。

本研究首先以 Erlotinib HCl 進行參數效應之探討，探討在不同的溶劑、壓力、溫度及溶液流速下對粒徑大小與分布及多晶型之影響。研究結果顯示，在溶劑為甲醇、壓力為 100bar、溫度為 35°C、溶液濃度為 100%飽和濃度、溶液流速為 0.75 mL/min 的情況下，可以得到 Erlotinib HCl 平均粒徑為 0.98 微米的顆粒，且多晶型由原始的 Form B 轉變為 Form E，在人體胃液中之溶離速率，較原始藥物提升了 2.68 倍；當溶液流率提升為 1 mL/min 的情況下，可以得到 Erlotinib HCl 平均粒徑約 0.99 微米的顆粒，且多晶型由原始的 Form B 轉變為 Form A，溶離速率較原始藥物提升了 3.64 倍。

本研究再以 Carminic acid 進行參數效應之探討，研究在不同的壓力、溫度、溶液濃度與溶液流速下對粒徑大小與分布及多晶型之影響。研究結果顯示，在溶劑為乙醇、壓力為 100bar、溫度為 35°C、溶液濃度為 100%飽和濃度、溶液流率為 1 mL/min 的情況下，可得到 Carminic acid 平均粒徑約為 0.15 微米的顆粒，多晶型由原始的 Form I 轉為 Form II，在人體胃液中之溶離速率，較原始色素提升了 2.06 倍；當溫度提升為 45°C，可得到 Carminic acid 平均粒徑約為 0.18 微米，多晶型由原始的 Form I 轉為 Form III，溶離速率較原始色素提升了 4.07 倍。當溶液流率降為 0.5 mL/min，可得到 Carminic acid 平均粒徑約為 0.19 微米的顆粒，多晶型為原始的 Form I，溶離速率較原始色素提升了 9.63 倍。

關鍵字：微粒化、多晶型、超臨界分散溶液法、得舒緩、胭脂紅酸

Abstract

The objective of this study was to investigate the application of solution enhanced by supercritical fluids (SEDS) technique for the micronization and polymorphic transition of Erlotinib HCl and Carminic acid. Using various operating parameters in SEDS result in different particle size and polymorphs. These parameters such as solvent, pressure, temperature, solution concentration, solution flow rate were investigated in order to find the optimum operating condition for increasing the dissolution rate in human body.

For Erlotinib HCl, the results showed the mean particle size decreased from the original 20.74 μm to 0.98 μm , and the polymorphs changed from the original Form B to Form E under the following operating conditions : solvent=methanol, P=100bar, T=35°C, solution concentration=100% sat., solution flow rate=0.75 mL/min. The dissolution rate of this experimental result increased by 2.68 times to original Erlotinib HCl. Upon increasing the solution flow rate to 1 ml/min, the mean particle size decreased to 0.99 μm . The polymorphs changed to Form A, and the dissolution rate increased by 3.64 times.

For Carminic acid, the mean particle size decreased from the original 18.39 μm to 0.15 μm , and the polymorphs changed from the original Form I to Form II under the following operating conditions : solvent=ethanol, P=100bar, T=35°C, solution concentration=100%sat., solution flow rate=1 mL/min. The dissolution rate of this experimental result increased by 2.06 times to original Carminic acid. Upon increasing temperature to 45°C, polymorphs changed to Form III and the dissolution rate increased by 4.07 times. Upon decreasing solution flow rate to 0.5 mL/min, polymorphs didn't change and the dissolution rate increased by 9.63 times.

Keyword : Micronization, Polymorphs, SEDS, Erlotinib HCl, Carminic acid

目 錄

口試委員會審定書	
誌謝	
中文摘要	I
英文摘要	II
目錄	III
表目錄	VI
圖目錄	VII
第一章 緒論	1
1-1 超臨界流體簡介	1
1-2 超臨界流體應用	1
1-3 微粒化技術介紹	2
1-4 藥物／食品微粒化目的	3
1-5 藥物／食品多晶型轉變目的	4
1-6 超臨界流體微粒化技術介紹	5
1-6-1 超臨界溶液快速膨脹法	6
1-6-2 氣體飽和溶液沉積法	6



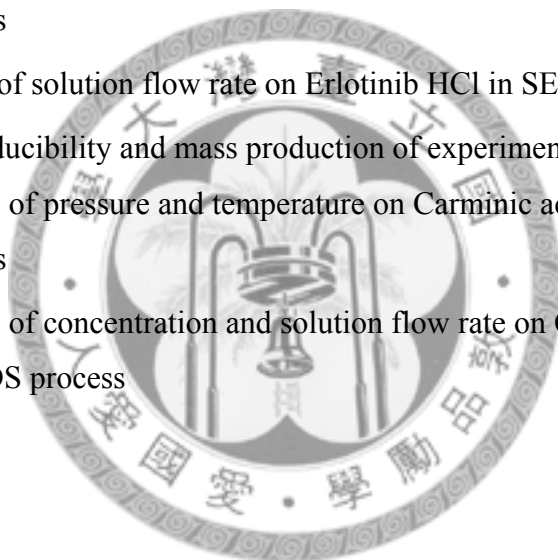
1-6-3	超臨界流體輔助霧化法	7
1-6-4	超臨界反溶劑法	7
1-7	實驗目的與研究標的介紹	11
第二章	實驗方法	13
2-1	實驗裝置	13
2-2	實驗操作步驟	14
2-2-1	目標藥物與色素溶解度測試	14
2-2-2	超臨界流體分散溶液法操作步驟	15
2-3	分析方法	16
2-3-1	顆粒型態及大小	17
2-3-2	多晶型特性分析	17
2-3-3	熱效應分析	17
2-3-4	定性分析	18
2-3-5	溶離速率試驗	19
第三章	結果與討論	20
3-1	Erlotinib HCl 微粒化及多晶型轉變研究	20
3-1-1	溶劑效應與選擇	20

3-1-2 壓力與溫度效應	23
3-1-3 溶液流速效應	25
3-1-4 再現性與大量生產	26
3-1-5 溶離速率	28
3-2 Carminic acid 微粒化及多晶型轉變之研究	30
3-2-1 壓力與溫度效應	31
3-2-2 溶液濃度與流速效應	34
3-2-3 溶離速率	36
第四章 結論	38
參考文獻	87



表目錄

Table 1-1	Thermalphysical properties of liquid , gas and supercritical fluid	39
Table 1-2	Critical coordinates and dipole moments of supercritical fluids	40
Table 1-3	Physical properties of unprocessed materials used in this study	41
Table 2-1	Components of experimental apparatus used in this study	42
Table 3-1	Effect of solvents on Erlotinib HCl in SEDS process	47
Table 3-2	XRD Characteristic peak position of polymorphs in patents	48
Table 3-3	Effects of pressure and temperature on Erlotinib HCl in SEDS process	49
Table 3-4	Effect of solution flow rate on Erlotinib HCl in SEDS process	50
Table 3-5	Reproducibility and mass production of experiment (1)	51
Table 3-6	Effects of pressure and temperature on Carminic acid in SEDS process	52
Table 3-7	Effects of concentration and solution flow rate on Carminic acid in SEDS process	53



圖目錄

Figure 1-1	Schematic diagrams of supercritical processes : (a) RESS (b) PGSS (c) SAA	54
Figure 1-2	Principle of SAS recrystallization	55
Figure 1-3	Solubility of a solute in solution as a function of volume expansion	55
Figure 1-4	Schematic diagrams of various processes : (a) GAS (b) ASES (c) SEDS	56
Figure 1-5	Selection of supercritical particle formation processes	57
Figure 2-1	Experimental apparatus of the SEDS process	58
Figure 2-2	Structure of coaxial injection component	59
Figure 3-1	SEM images of Erlotinib HCl in SEDS process when using different solvent : (a) Original Erlotinib HCl (b) MeOH (c) MeOH/THF (d) EtOH (e) DCM (f) NMP	60
Figure 3-2	DSC results of solvent effect on polymorphs (P=140bar、T=35°C、Conc.=100%sat.)	61
Figure 3-3	XRD results of solvent effect on polymorphs (P=100bar、T=35°C、Conc.=100%sat.)	61
Figure 3-4	SEM images of pressure effect on Erlotinib HCl in SEDS process (T=35°C、Conc.=100%sat.、F _{sol'n} =1 mL/min) : (a) P=100bar (b) P=140bar (c) P=180bar	62
Figure 3-5	SEM images of temperature effect on Erlotinib HCl in SEDS process (P=100bar、Conc.=100%sat.、F _{sol'n} =1mL/min) : (a) T=35 °C (b) T=55 °C	63
Figure 3-6	DSC results of pressure effect on polymorphs (T=35°C、Conc.=100%sat.、F _{sol'n} =1ml/min)	64
Figure 3-7	XRD results of pressure effect on polymorphs	64

	(T=35°C 、 Conc.=100%sat. 、 F _{sol'n} =1ml/min)	
Figure 3-8	DSC results of temperature effect on polymorphs (P=100bar 、 Conc.=100%sat. 、 F _{sol'n} =1ml/min)	65
Figure 3-9	XRD results of temperature effect on polymorphs (P=100bar 、 Conc.=100%sat. 、 F _{sol'n} =1ml/min)	65
Figure 3-10	SEM images of solution flow rate on Erlotinib HCl in SEDS process (P=100bar 、 T=35°C 、 Conc.=100%sat.) (a) Original Carminic acid (b) F _{sol'n} =0.5 (c) F _{sol'n} =0.75 (d) F _{sol'n} =1.0 (e) F _{sol'n} =1.25 (f) F _{sol'n} =2.0 (Unit:mL/min)	66
Figure 3-11	DSC results of solution flow rate effect on polymorphs (P=100bar 、 T=35°C 、 Conc.=100%sat.)	67
Figure 3-12	XRD results of solution flow rate effect on polymorphs (P=100bar 、 T=35°C 、 Conc.=100%sat.)	67
Figure 3-13	DSC results of mass production of exp.10	68
Figure 3-14	XRD results of mass production of exp.10	68
Figure 3-15	SEM images of mass production (Input:936 mg 、 P=100bar 、 T=35°C 、 Conc.=100%std. 、 F _{sol'n} =1 mL/min) : (a) Exp.10-a (b) Exp.10-b	69
Figure 3-16	DSC results of mass production of exp.11	70
Figure 3-17	XRD results of mass production of exp.11	70
Figure 3-18	SEM images of mass production (Input:286 mg 、 P=100bar 、 T=35°C 、 Conc.=100%std. 、 F _{sol'n} =1 mL/min) : (a) Exp.11-a (b) Exp.11-b	71
Figure 3-19	FTIR results of mass production in SEDS process (a) Exp.10 (b) EXP.10(zoom in)	72
Figure 3-20	UV result of Original Erlotinib HCl	73
Figure 3-21	The UV calibration curve of Erlotinib HCl (y=75.2106x , R ² =0.9996)	73
Figure 3-22	Dissolution profile of Erlotinib HCl from the SEDS process	74
Figure 3-23	SEM image of original Carminic acid	74

Figure 3-24	SEM images of pressure effect on Carminic acid in SEDS process ($T=35^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{conc.}=100\% \text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$) : (a) 100bar (b) 140bar (c) 180bar	75
Figure 3-25	SEM images of pressure effect on Carminic acid in SEDS process ($T=35^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{conc.}=100\% \text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$) : (a) 100bar (b) 140bar (c) 180bar	76
Figure 3-26	SEM images of pressure effect on Carminic acid in SEDS process ($T=55^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{conc.}=100\% \text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$) : (a) 100bar (b) 140bar (c) 180bar	77
Figure 3-27	Pressure effect on particle size distributions for Carminic acid at $P=100$ 、 140 、 180bar	78
Figure 3-28	Temperature effect on particle size distributions for Carminic acid at $T=35$ 、 45 、 55°C	78
Figure 3-29	XRD result of original Carminic acid	79
Figure 3-30	XRD results of pressure effect on polymorphs ($T=35^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{Conc.}=100\% \text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$)	79
Figure 3-31	XRD results of pressure effect on polymorphs ($T=45^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{Conc.}=100\% \text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$)	80
Figure 3-32	XRD results of pressure effect on polymorphs ($T=55^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{Conc.}=100\% \text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$)	80
Figure 3-33	XRD results of temperature effect on polymorphs ($P=180$ 、 $\text{Conc.}=100\% \text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$)	81
Figure 3-34	SEM images of concentration effect on Carminic acid in SEDS process ($P=100\text{bar}$ 、 $T=35^{\circ}\text{C}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$) : (a) $\text{Conc.}=100\% \text{sat.}$ (b) $\text{Conc.}=50\% \text{sat.}$	82
Figure 3-35	SEM images of concentration effect on Carminic acid in SEDS process ($P=100\text{bar}$ 、 $T=35^{\circ}\text{C}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=0.5\text{mL/min}$) : (a) $\text{Conc.}=100\% \text{sat.}$ (b) $\text{Conc.}=50\% \text{sat.}$	83
Figure 3-36	XRD results of solution concentration and solution flow rate	84

effects on polymorphs (P=100bar、T=35°C)

Figure 3-37	FTIR results of Carminic acid after SEDS process	84
Figure 3-38	UV result of original Carminic acid	85
Figure 3-39	The UV calibration curve of Carminic acid ($y=75.2106x$ 、 $R^2=0.9988$)	85
Figure 3-40	Dissolution profile of Carminic acid from the SEDS process	86



第一章

緒 論

1-1 超臨界流體簡介

一般來說，物質在不同的溫度與壓力下具有固、液、氣三相，當所處的溫度與壓力未達臨界點時，液相與氣相之間存在明顯的分界，肉眼可輕易分辨。當物質所處的溫度與壓力超過該物質的臨界溫度及臨界壓力時，即進入所謂的超臨界狀態。在此狀態下，液氣之間的分界消失，成為一均勻相，稱為超臨界流體。超臨界流體的物理性質介於液體與氣體之間，如表1-1所示。超臨界流體黏度接近於氣體，密度接近於液體。因黏度低，輸送所須的能量則較液體為低；因密度高，溶解力大，所以可溶解比氣體更多物質。另外，超臨界流體擴散係數高於液體10至100倍，亦即質量傳遞阻力遠較液體為小，因此在質量傳遞上較液體為快。此外，超臨界流體有如氣體幾無表面張力，因此很容易滲入物質中。在超臨界流體的選擇上，常見的超臨界流體如表1-2所示，其中又以二氧化碳最常被使用，主要的原因為二氧化碳的臨界溫度與壓力相對其他物質較低($T_c=31.1^\circ\text{C}$ 、 $P_c=7.4\text{MPa}$)，以及不可燃性、無毒性、無腐蝕性、價格低廉且在室溫下為氣體，易於分離，處理後不會有殘留的問題。因此基於操作安全性、成本及環保等考量，選擇二氧化碳為本研究所用之超臨界流體。

1-2 超臨界流體應用

超臨界流體應用的範圍非常廣泛，主要以萃取、反應、層析、清洗、與微粒製造等五個方向為主。例如在超臨界流體萃取(Supercritical Fluid Extraction, SFE)方面，主要以取出或分離物質中的特定成分為目的，例如文獻(Chun et al., 2009)從蕃茄皮中萃取茄紅素(Lycopene)當作健康食品、文獻(Abd El-Aty et al., 2009)在血漿與牛奶中分離出抗生素奧比沙星(Orbifloxacin)，以檢測抗生素在食品中的殘留劑量。在超臨界流體反應(Supercritical Fluid Reaction, SFR)方面，則有文獻(Cao et al., 2008)

利用超臨界流體當作溶劑，將PNIPA與PDMS-g-PAA合成為智慧型核殼(Core-Shell)材料，這樣的材料同時具有溫度與酸鹼敏感性，藉由外在環境溫度與PH值的改變，產生膨潤現象，可用於控制藥物釋放，同時以超臨界流體取代有機溶劑的使用，來提高人體服用的安全性；文獻(Garcia Jarana et al., 2008)提出利用超臨界流體處理工廠有機廢水，此時超臨界流體不但是溶劑，也是反應物，藉著超臨界流體與廢水中有機物的化學反應，可分解廢水中有機化合物，產生氫氣與低碳數的碳氫化合物，除了產生能源，也達到淨化與回收廢水的功效。在超臨界層析(Supercritical Fluid Chromatography, SFC)方面，則是利用超臨界流體取代一般層析操作中的液體移動相，例如文獻(DePhillipo et al., 2008)利用超臨界流體將氫經腎上腺皮質素(Hydrocortisone)從藥物中分離出來。在超臨界清洗(Supercritical Fluid Washing, SFW)方面，文獻(Chen et al., 2006)利用超臨界流體清洗半導體晶圓表面及去除光阻劑。最重要的是，近年來受到相當重視的超臨界流體微粒製備技術，即為在顆粒生成的過程中，與超臨界流體產生交互作用，改變顆粒結晶途徑，生產出平均粒徑小且顆粒均勻的微米或奈米級顆粒，並且藉由控制結晶環境，使得物質發生多晶型轉變。

1-3 微粒化技術介紹

當物質達到微米甚至奈米等級的顆粒，其物理或化學性質通常會改變，使得應用層面更廣，效果更優異。例如在火藥加工與光電材料方面，奈米級顆粒能達到最密堆積，使得粒徑分布均勻與流動性佳，增加其使用效率。在塗料、化妝品和乳化液方面，奈米顆粒能達到穩定膠態溶液的效果，使溶液中布朗運動粒子不易沉澱。在精密陶瓷方面，則可降低固相反應溫度，達到易燒結的效果。在觸媒基材、酵素擔體方面，則可增加其多孔性，增加表面積，提高催化效果與使用壽命。微粒化技術種類繁多，一般常用的方法為研磨法與水熱法，以下將對這兩種方法進行簡單的介紹並與超臨界流體法進行比較。

研磨法顧名思義，就是利用磨擦力、剪切力或衝力將粉體微粒化。研磨法大致分為兩種：乾式研磨與溼式研磨，乾式研磨在研磨的過程中，粉體溫度將因大量能量導入而急遽升高，可能破壞粉體的化學結構與安定性，且機具可能因摩擦而剝落而污染粉體。溼式研磨則將顆粒與適當溶劑混合，再加入助磨劑進行研磨，完成後進行過濾與乾燥，得到最後的顆粒，因此選擇適當的溶劑與助磨劑為溼式研磨最重要的一環。

水熱法為物質於密封的容器中，在高溫與高壓的環境下，利用水對於溶質的溶解度變化，使溶質再結晶析出而達到微粒化的功效。由於在高溫與高壓的環境下，可能使一些原本不溶於水的溶質完全溶解或溶解度提高，形成一均勻的溶液。其後利用降溫或降壓的方式，使溶質在溶液中過飽和而析出。水熱法的優點為粒子純度高，晶型完整。在文獻(Kolen'ko et al., 2004)提出利用水熱法進行光觸媒奈米TiO₂粒子的製備。由於此法須在較高溫下(150~250°C)下操作，對於熱敏感之有機化合物可能造成破壞，因此常用於無機材料的生產。

利用超臨界二氧化碳製備微米、奈米顆粒，可減少甚至完全取代溶劑的使用，且微粒化、乾燥一氣呵成，為單步驟製程且無溶劑殘留。由於操作環境溫和，溫度接近室溫，因此不會破壞粉體，且微粉化之粉末平徑粒徑小且顆粒均勻，在規範嚴格的藥物、食品、生醫等方面，為極合適的方法。

1-4 藥物／食品微粒化目的

藥物的顆粒大小對生體可用率(Bioavailability)有很大的影響，以一般最常使用的口服藥為例：口服藥於胃腸道中溶解，穿過腸壁進入血液中，最後被人體所吸收。如果藥物難溶於水溶液或者溶離速率過慢，解決的辦法只能改以靜脈注射或肺部吸入。對於難溶於水的藥，靜脈注射通常會添加助溶劑或使用其他溶劑將藥物溶解，然後注入體內，這樣的情況可能造成身體不適或增加疼痛感。因此藉由

將藥物微粒化，增加其比表面積，則可提高藥物的溶離速率與溶解度，增加生體可用率，進而可降低藥劑投入量，達到降低藥物對人體副作用(Side effect)的目的。在肺部吸入方面，文獻(ACGIH, 2001)指出當藥物顆粒為10微米時，吸入效率為77%；當顆粒小於2.5微米時，則吸入效率則會高達90%。由此可知藥物要用於吸入性治療，必須要有足夠小的顆粒以利懸浮於空氣中及避免附著於氣管黏膜上，來增加身體吸收效率。而在食品或食品添加劑微粒化方面，如果製做巧克力的可可粉顆粒能夠小到讓口腔神經感覺不出(小於20微米)，即可產生滑順的口感，成為高品質的巧克力(Weidner, 2009)；維他命E為一種食品添加劑且為良好的抗氧化劑，常添加於飲料中，但由於維他命E對於水溶液的溶解度很低，使得維他命E懸浮其中而使外觀呈現混濁，影響美觀。因此有文獻(Chen et al., 2004)利用超高壓均質法(Ultra high-pressure homogenization)將維他命E微粒化，使平均粒徑降至75奈米，讓溶液恢復澄清。

1-5 藥物／食品多晶型轉變目的

一般來說，固體物質依結晶度大小分為二種：多晶型(Polymorphs)與無定型(Amorphous)。同一物質，化學結構相同、晶體結構排列整齊，且有兩種或兩種以上不同結晶型態，稱為多晶型；晶體結構沒有一定次序，排列鬆散則稱為無定型(Rodri'guez Spong B. et al., 2004)。多晶型的發現，始於1798年M.H.Klaproth發現方解石與文石因多晶型不同而使其外觀不同，但其組成都是碳酸鈣，之後M.V. Laue在1912年發現可利用X光繞射來鑑別多晶型的結構。不同的多晶型，由於原子或分子在晶格上的排列方式不同，晶格中分子內部或分子間的作用力不同，使得不同的多晶型有不同的物理、化學性質如密度、熔點、穩定度(Stability)、溶解度、溶離速率、反應性(Reactivity)等。不同的多晶型間，晶體結構較強之多晶型，穩定度較高，使得溶解度、溶離速率、反應性較低；熔點則較高。無定型則因為結晶度低，晶體結構強度較多晶型弱，因此擁有較高的表面能(Surface energy)，使其穩定度較低，溶離速率、反應性則較多晶型高(Moribe, 2008)。

同一物質的多晶型，可因為壓力、溫度、溼度等外在環境改變，而發生多晶型轉變(Polymorphic transition)。多晶型轉變主要有三種途徑：第一種為物質的多晶型直接轉變，轉變過程中物質相態皆為固相，沒有經過液相或氣相等中間相。第二種為將物質加熱，達到其熔點使物質熔化成液相或氣相，再降溫冷卻，在此過程中物質因熔化再結晶使分子重新排列，得到不同的多晶型。第三種為將物質溶於溶劑中，再逐漸將溶劑移除，物質在溶劑中因過飽和而再結晶析出，成為其他的多晶型(Zhang et al., 2004)，本研究所產生的多晶型轉變即為此轉變途徑。

在製藥領域，通常是希望藉由多晶型的轉變，降低藥物的結晶度，把原始較穩定的藥物多晶型轉為較不穩定的多晶型甚至無定型，藉此來提高藥物在人體胃液或腸液的溶解度與溶離速率，或者轉變為藥效更好的多晶型。舉例來說，神經藥物尼莫地平(Nimodipine)有H及L兩種多晶型，其中L型在水中的溶解度較H型高，其生體可用率也較高(Wang et al, 1995)；肺結核藥利福定(Rifandin)目前有四種多晶型，其中I、IV型為有效型，II、III型為無效型(鄒元概等, 1991)。抗生素醋酸麥迪霉素(Acetylmidecam)在多晶型時無療效，在無定型時才有療效，且水溶性大增，口服易吸收(張曉松, 1999)。在食品方面，文獻(Letourneau, 2005)則利用超臨界技術將可可亞油進行多晶型轉變來改變熔點，使其應用的範圍更加廣泛。

1-6 超臨界流體微粒化技術介紹

超臨界流體微粒化技術，依超臨界流體所扮演的角色，可分為四類。第一類為超臨界溶液快速膨脹法(Rapid Expansion of Supercritical Solution, RESS)，在此技術中，把超臨界流體當作溶劑進行微粒化。第二類為氣體飽和溶液沉積法(Particles form Gas Saturated Solution, PGSS)，把超臨界流體當作溶質進行微粒化。第三類為超臨界流體輔助霧化法(Supercritical Assisted Atomization, SAA)，把超臨界流體當作共溶質進行微粒化。第四類為超臨界反溶劑法(Supercritical Anti-Solvent, SAS)，

此時把超臨界流體當作反溶劑進行微粒化。以上四類超臨界技術，將分別介紹如下：

1-6-1 超臨界溶液快速膨脹法

超臨界溶液快速膨脹法(RESS)，為超臨界流體微粒技術上最早的方法。在此方法中，超臨界流體扮演的角色為溶劑。其流程為首先將待微粒化之溶質填充於萃取槽中，再注入超臨界流體並達到預設之溫度與壓力，之後將帶有溶質的超臨界流體經由一噴嘴噴入沉澱槽，沉澱槽的壓力與溫度通常為常壓與室溫。在噴入的瞬間，由於超臨界流體由超臨界態變回氣態，體積急速膨脹，造成溶解力下降，使得溶質在超臨界流體中過飽和析出，生產出微小且粒徑分布均勻的顆粒，超臨界溶液快速膨脹法的設備圖如圖1-1(a)所示。在RESS技術中，影響顆粒大小的因素有萃取槽的壓力與溫度、噴入前後溫度、噴嘴口徑大小、型式及噴嘴到收集面的距離等。此方法最大的優點為以超臨界流體取代有機溶劑，故不會有溶劑殘留的問題，同時也不會造成環境的污染。但此法受限於必須確定溶質易溶於超臨界流體中，如果溶解度過低，則不適用此法。藥物微粒化方面，文獻(Tozuka et al.,2008)中有利用RESS法將抗瘧疾藥Dihydroartemisinin (DHA)進行微粒化至1微米，提升此藥在水中的溶離速率。

1-6-2 氣體飽和溶液沉澱法

在氣體飽和溶液沉澱法(PGSS)中，超臨界流體所扮演的角色為溶質。其流程與RESS相似，首先將溶質填入飽和槽中，再通入超臨界流體使其變為熔融態以在管線中流動，並將壓力與溫度提升至預設值。經過一段時間，待超臨界流體與溶質達到熱力學平衡後，將熔融態的溶質經過一噴嘴噴入沉澱槽中，沉澱槽的壓力與溫度通常為常壓與室溫。在噴入的瞬間，由於壓力急遽下降，溶入溶質中的超臨界流體大量汽化，使得溫度驟降，造成溶質過飽和而析出成固體微粒，PGSS的設備圖如圖1-1(b)所示。在PGSS技術中影響顆粒大小的因素有：噴入前後壓力與溫度，噴嘴型式與口徑。此方法的優點為較少的超臨界流體消耗量，但由於必

須使溶質為熔融態，通常必須把溫度提升至溶質熔點，對於熱敏感性的溶質，可能會造成其化學結構改變。藥物微粒化方面，文獻 (Tandya et al., 2008) 利用 PGSS 法將抑制免疫力藥物 Cyclosporine 從 70 微米微粒化至 150 奈米，提升此藥在水中的溶離速率。

1-6-3 超臨界流體輔助霧化法

超臨界流體輔助霧化法(SAA)，為近年來新發展出來的技術，由 Reverchon (2002)以 PGSS 法為基礎，所提出新的一種超臨界流體微粒製備技術。最初設計的目的，是為了改善當 PGSS 法中，填充於飽和槽中的物質為含有溶質的水溶液的情況下，因為某些超臨界流體(如二氧化碳)對於水的溶解度不高，使得在 PGSS 法中，微粒化的效果不理想。在此方法中，超臨界流體扮演的角色為共溶質。SAA 法的流程為先將待處理的溶質溶於水或有機溶劑中，填充於飽和槽，再通入超臨界流體，並將壓力與溫度提升至預設條件，經過一段時間後，等溶液與超臨界流體達到平衡後，再將溶液經由一噴嘴噴入常壓常溫的沉澱槽中，同時以另一入口通入加熱氮氣。在噴入的瞬間，溶液液滴會經過兩次霧化：第一次為噴嘴霧化(Pneumatic atomization)，第二次為液滴在進入沉澱槽時，溶於其中的超臨界流體因壓力驟降而在液滴內部急遽汽化，使液滴變得更小的減壓霧化(Decompressive atomization)，最後溶劑由加熱氮氣揮發，溶質在液滴中因過飽而析出，達成微粒化的效果。SAA 的設備圖如圖 1-1(c)所示。在 SAA 技術中，影響顆粒大小的因素有：噴入前後壓力與溫度、噴嘴型式與口徑與氮氣溫度。此方法的優點為適用水溶液或其他有機溶劑，並且改善了 PGSS 對於造成熱敏感物質化學結構改變的問題，缺點為多了氮氣的消耗。藥物微粒化方面，文獻(Reverchon et al., 2008)有利用 SAA 製程將分散劑羥丙基甲基纖維素(Hydroxyl propyl methyl cellulose, HPMC)與抗生素氨苄西林(Ampicillin)進行共沉澱微粒化並包覆藥物，達到控制藥物釋放的目的。

1-6-4 超臨界反溶劑法

在超臨界反溶劑法中，超臨界流體扮演的角色為反溶劑。所謂反溶劑，即為反溶劑可溶於溶劑中，但與溶質不互溶。因此 SAS 技術的基本適用範圍即為溶質不溶於超臨界流體，且超臨界流體可溶於溶劑中。SAS 的微粒化原理如圖 1-2 所示：溶有溶質的溶液與超臨界流體接觸後，由於超臨界流體溶於溶液中，使得溶液體積膨脹(Volume expansion)，密度降低，造成溶劑的溶解能力降低，進而使溶質達到過飽和而再結晶析出。形成微米或奈米的顆粒。微粒化的效果，與溶劑的體積膨脹程度有關，當溶液與超臨界流體混合越完全，則溶液體積膨脹程度就越大，溶質的過飽和程度就越大而生產出微小且分布均勻的顆粒。

在超臨界反溶劑法中，過飽和度對於微粒化效果的好壞影響甚深，與其原理以圖 1-3 來說明(Müller et al., 2000)。圖中依溶質的結晶環境分為三個區域，右上方為成核區域(Nucleation zone)，即溶質超飽和區。中間為次穩定區域(Meta-stable zone)，為溶質過飽和區域而未達超飽和區。左下方穩定區域(Stable zone)，也就是溶質未飽和區域。只有在成核區域內，溶質才會有自發性的晶體成核與成長；在次穩定區域內，只發生晶體成長而不會有成核現象；在穩定區域內則晶體成核與成長均不會發生。在實驗中，一開始配製的溶液濃度為飽和濃度或低於飽和濃度，即圖中的 α 點；當超臨界流體與溶液接觸，溶液產生體積膨脹，使溶質結晶環境達到超飽和區域，即圖中 β 點，當到達 β 點之後，有兩種不同的效應，第一為反溶劑質傳之效應，反溶劑在溶液中的質傳速率大，將提高體積膨脹率與過飽和度，另一效應為晶體成核與成長效應，結晶成核與成長皆會消耗溶質，降低過飽和度，因此這兩種效應彼此相互競爭，而產生三種可能途徑而到達終點 ω 。

當反溶劑的質傳速率大於晶體成核與成長速率時，會增加溶液的超飽和度，即圖中之路徑 A，系統會快速產生體積膨脹，在短暫的時間內達到非常大的超飽和度，系統在成核區域的時間較長，大量的晶核生成，多數的溶質消耗於晶體成

核與成長，達到次穩定區後，晶體不再成核，只有成長作用，最後則到達實驗終點 ω 。路徑 A 因停留成核區域時間長，因此產生的顆粒數量多，粒徑小且分佈均勻。相反的，若反溶劑的質傳速率小於晶體成核與成長速率時，則由圖 1-3 中之路徑 C 表示。系統依然會達到超飽和才開始產生晶體成核與成長，但由於反溶劑的質傳速率較慢，使得晶體成核與成長開始作用後，系統便無法提供足夠的超飽和度提供晶體成核與成長，產生的晶核數量不多，並以較快的速度進行晶核的成長，逐漸消耗溶質直到到達實驗終點 ω 。C 路徑由於產生的晶核不多，且主要以晶體成長為主，故生成之顆粒較大，數量較少，且粒徑分佈也較為不均勻。若反溶劑的質傳速率與晶體成核與成長速率相當，即圖 1-3 中路徑 B，產生的結果便會介於路徑 A 與 C 之間，得到中等大小的顆粒，或者由於顆粒形成過程在超飽和區域與次穩定區域遊移，平均粒徑可能會出現雙峰的現象。由上可知，以超臨界反溶劑法進行微粒化，反溶劑對於溶劑的質傳速率極為重要，當反溶劑與溶劑混合良好，可使反溶劑的質傳速率大於晶體成核與成長速率，得到圖 1-3 中 A 路徑的結果，生產出粒徑小且分布均勻的顆粒。

在超臨界反溶劑法(SAS)中，文獻(Jung and Perrut, 2001)對於不同的進料方式與設備構造進行整理，細分為批式(Batch)的氣體反溶劑法(Gas Anti-Solvent, GAS)以及連續式的氣溶膠萃取系統法(Aerosol Solvent Extraction System, ASES)與超臨界流體分散溶液法(Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids, SEDS)等。將分別介紹如下：

操作方式為批式的氣體反溶劑法(GAS)為先把配製好的溶液預先填充在沉澱槽中，再將超臨界流體由沉澱槽下方通入直至操作壓力，由於超臨界流體為反溶劑，在與溶液接觸後，會溶入溶液裡而使溶液體積膨脹，密度降低，溶解能力下降，使得溶質因過飽和而析出。GAS 設備圖如 1-4(a)所示。GAS 法的優點與 PGSS 法相似，對於二氧化碳的消耗量均較少，但在通入二氧化碳期間，沉澱槽的壓力

逐漸提升，部份溶質可能先結晶析出，且超臨界流體在溶液中的擾動不足以達到均勻混合，使得沉澱槽中可能只有一小部份區域達到過飽和，形成的晶核不足，結晶的路徑易成為圖 1-3 中的路徑 C，導致最後產物微粒化效果不佳。又由於 GAS 為批式操作，不利於大量生產，在應用受到限制。

操作方式為連續式的氣溶膠萃取系統法(ASES)則為先將超臨界流體在一入口通入沉澱槽中，待沉澱槽壓力達到預設值且穩定後，再將溶液經由另一噴嘴噴入沉澱槽中與超臨界流體接觸，此時溶液因超臨界流體的溶入而體積膨脹，溶質因而過飽和析出，ASES 的設備圖如圖 1-4(b)所示。此法不同於 GAS 法，溶質可在壓力穩定的環境下再結晶析出，故顆粒分布較均勻且平均粒徑較小。之後為了使溶液與超臨界流體的混合效率更好，文獻(Hanna and York, 1994)提出了超臨界流體分散溶液法(SEDS)，其設備構造與操作流程與 ASES 法大致相同，惟在超臨界流體與溶液的進料方式上進行改良，不同於 ASES 以不同的入口將超臨界流體與溶液噴入沉澱槽，SEDS 法以同心圓管的方式，內管輸送溶液，外管輸送超臨界流體，將兩者同時噴入沉澱槽，由於在外管的超臨界流體，會衝擊內管的溶液，使溶液分散為更小的液滴，使得溶液與超臨界流體混合的效果更好，體積膨脹程度達到最大，結晶環境如同圖 1-3 中的路徑 A，生產出的顆粒不僅最小且粒徑分布最為狹窄，其設備圖如圖 1-4(c)所示。在 SEDS 法中，影響顆粒大小的原因有操作壓力、溫度、溶液濃度與流速、超臨界流體流速與噴嘴口徑大小等。藥物微粒方法面，文獻(Pyo and Lim,2008)利用 SEDS 法將胰島素(Insulin)微粒化至 50 奈米，除了增進其在水中的溶離速率，同時也增加吸入性治療的可行性。

由以上各類超臨界流體技術的介紹可知，依照待微粒化物質的特性及超臨界流體對溶劑溶解度，可選擇出適當的超臨界粉體製造技術。圖 1-5 即為四種超臨界流體粉體製造技術之適用條件與挑選流程(蘇至善,2007)。若待微粒化物質在超臨界流體中有高溶解度，則快速膨脹法(RESS)為優先選擇，由於此法在操作上較為簡單，發展歷史較久，且不需使用溶劑，通常為超臨界粉體製造技術的第一選擇。

但大部份的化合物，通常對超臨界流體(如二氧化碳)的溶解度都不甚高，此時就必須考慮其他的超臨界微粒製造技術。若超臨界流體能大量溶入待微粒化物質，則可選擇氣體飽和溶液沉積法(PGSS)，此法同 RESS 法有著不需使用溶劑的優點。倘若待微粒化物質與超臨界流體相互溶解度很低時，則必須使用有機溶劑將物質先行溶解，如果超臨界流體在溶劑中的溶解度較低，則可選擇超臨界流體輔助霧化法(SAA)。舉例來說，以二氧化碳為超臨界流體，由於二氧化碳對於水的溶解度很低，因此在溶劑必須使用水或溶質僅能溶於水溶液的情況下，則適用 SAA 法。如果超臨界流體在溶劑中的溶解度高，則可使用超臨界反溶劑法(SAS)，此法包含了氣體反溶劑法(GAS)、氣溶膠萃取系統法(ASES) 及超臨界流體分散溶液法(SEDs)。超臨界反溶劑法由於發展較久、適用層面廣，能處理的物質也較多，因此本研究使用效果較好的超臨界流體分散溶液法(SEDs)對藥物與食品色素進行微粒化與多晶型轉變實驗。

1-7 實驗目的與研究標的介紹

本研究以超臨界流體分散溶液法對原料藥(Active Pharmaceutical Ingredient, API)得舒緩(Tarceva, Erlotinib Hydrochloride) 與天然食品色素胭脂紅酸(Carminic Acid)進行微粒化與多晶型轉變。表 1-3 為本研究中 Erlotinib HCl 與 Carminic acid 的名稱、分子式、結構式、來源、純度、熔點等相關資料。以下將對這兩種物質的用途與性質進行詳細介紹。

(1) 得舒緩(Tarceva, Erlotinib Hydrochloride)

Erlotinib HCl 為一種治療非小細胞肺癌(Non-small cell lung cancer)的藥物，由羅氏藥廠(Roche)所生產。非小細胞肺癌(Non-small cell lung cancer)患者常發生癌細胞轉移，而肝臟、骨骼、以及腦部為最容易產生轉移的部位，癌細胞一旦轉移到這些地方則會使治療效果不佳，大多數的病患會在一年內死亡，五年內存活率不到百分之十，因此 Erlotinib HCl 是用來治療轉移性的非小細胞肺癌。

在非小細胞肺癌患者身上的癌細胞與正常細胞上，通常會有磷酸化的 HER1/EGFR 酪胺酸激酶存在於其表面，而磷酸化的 HER1/EGFR 酪胺酸激酶為讓非小細胞肺癌細胞生長的重要蛋白，這種蛋白質的存在會使患者病情惡化，因此 Erlotinib HCl 的治療機制為阻斷 HER1/EGFR 酪胺酸激酶結構發生磷酸化。在臨床試驗結果證明，Erlotinib HCl 可以在一些病人身上延長存活率及減緩或停止腫瘤生長，且其為口服，一天服用一次，在治療上相當的便利。由於 Erlotinib HCl 在服用後常有皮膚起疹、腹瀉等副作用，因此希望藉由超臨界流體分散溶液法(SEDs)將 Erlotinib HCl 進行微粒化與多晶型轉變，除了降低平均粒徑外，也降低多晶型的熔點，使其穩定度降低，藉此增加此藥在胃液中的溶離速率，增加生體可用率，減少藥劑使用量，達到降低副作用的目的。

(2) 胭脂紅酸(Carminic Acid)

Carminic acid 在歷史上被人類使用已有千年的歷史，為重要的紅色色素來源。Carminic acid 來自乾燥雌性胭脂紅蟲(Cochineal)，為一種天然色素，全球年產量約為 300 公噸。由於 Carminic acid 對熱、光線、氧及二氧化硫都很安定，因此常用於加工肉品、果醬、蜜餞、飲料及部分乳製品等，同時也可用於化妝品工業。Carminic acid 在歐洲、北美洲各國均允許可在食品中添加，在湯類及調味醬中其添加量最高不得超過 50 -500ppm 不等。芬蘭及瑞士更允許使用於糖果點心，其最高使用量分別為 100ppm 及 200ppm。Carminic acid 同時為一種抗氧化劑，可清除妨礙人體健康的自由基，因此在本研究中，希望藉由超臨界流體分散溶液法將 Carminic acid 進行微粒化與多晶型轉變，提升此色素在胃液的溶離速率，提高對胃液中食物所含自由基的清除效率。

第二章

實驗方法

2-1 實驗裝置

本研究所使用的超臨界流體微粒技術為超臨界流體分散溶液法，實驗裝置如圖 2-1 所示。實驗裝置依照實驗流程先後，主要分為三個部分：第一部份為二氧化碳與溶液進料段，主要由兩個高壓泵浦(HPLC pump)與背壓閥(Back pressure Regulator)組成，功能為將二氧化碳與藥物溶液連續輸入至沉澱槽(Precipitation vessel)並控制系統壓力。第二部份為微粒回收段，主要由沉澱槽、恆溫水槽(Water bath)與其他鋼管、轉接頭組成的超臨界二氧化碳輸送管線，功能為微粒化的顆粒回收與控制系統溫度。第三部份為溶劑與藥物回收段，主要由裝有水與乾燥劑的錐形瓶與浮子流量計組成，功能為將殘留溶劑與藥物回收，並且量測二氧化碳流量。以上三個實驗裝置區段詳細的功能敘述如下：

(1) 二氧化碳與溶液進料段

在二氧化碳與溶液進料段中，二氧化碳由二氧化碳鋼瓶(CO₂ cylinder, 1)輸出，先通過裝滿孔徑7微米的分子篩(Molecular sieve)過濾鋼瓶，將二氧化碳中可能帶有的水氣及雜質吸附以達到純化的效果。接著經過約0°C的冷凍循環水槽(Cooler, 2)確保二氧化碳為液態，以免造成高壓泵浦(HPLC Pump, 3)的損傷。高壓泵浦(HPLC pump, 3)將二氧化碳加壓(最大流率為99.9 mL/min、最大壓力為3000 psi)並經由一止逆閥(Check valve, B2)進入預熱器(Preheater, 5)將二氧化碳溫度提升至操作溫度並進入沉澱槽(Precipitation vessel, 7)。溶液則由高壓泵浦(HPLC pump, 3)加壓，經由三向針閥(Three-way needle valve, D)進入沉澱槽中。高壓泵浦出口端裝設一壓力錶來監控高壓泵出口壓力以及安全爆破片來避免壓力過高。沉澱槽的壓力由壓力傳送及顯示器(Pressure transducer and indicator, 8)偵測，以背壓閥(Back pressure

regulator, C)來調節。溫度則由熱電偶溫度量測元件(Thermometer, 9)量測。

(2) 微粒回收段

在微粒回收段中，沉澱槽由高壓鋼管、轉接頭與過濾片組成，過濾片(Stainless frit, 10)置於沉澱槽底部，孔徑為0.5微米，其功能為在進行超臨界乾燥與減壓時，作為阻隔藥物顆粒及取樣之用。沉澱槽溫度由一恆溫水浴槽(Water bath, 4)進行控制。藥物溶液置於樣品瓶中(Solution reservoir, 6)，以高壓泵浦(HPLC pump, 3)加壓(最大流率為9.9 mL/min、最大壓力為6000 psi)並經止逆閥(Check valve, B3)流經三向針閥(Three-way needle valve, D)進入毛細管噴嘴，並噴入沉澱槽。毛細管噴嘴為雙套管式結構，如圖2-2所示。其中內管為1/16吋毛細管(內徑127微米)，用來輸送藥物溶液；外管與沉澱槽相連接，用來輸送二氧化碳。藥物溶液於噴嘴出口處與超臨界二氧化碳混合而生成藥物微粒，於沉澱槽中析出並堆積於濾片上。

(3) 溶劑與藥物回收段

在溶劑與藥物回收段中，微計量閥(Micrometering valve, E)用來調節離開沉澱槽的超臨界二氧化碳流速，流速由一浮子流量計量測(Rotameter, 12)。離開沉澱槽的超臨界二氧化碳在後端管線中由於壓力的驟減而溫度驟降，使超臨界二氧化碳回歸氣態二氧化碳，溶劑因而凝結而與二氧化碳分離。將氣態二氧化碳通入裝有水的錐形瓶(Solvent trap, 11)，以回收溶劑與溶於二氧化碳的藥物，其後再通入一裝滿乾燥劑(Silica gel)的錐形瓶(Solvent trap, 11)，以去除二氧化碳中的水氣，避免水氣在浮子流量計中凝結造成浮子阻塞。實驗裝置的各組成元件、儀器的規格、說明、型號與廠商資料則於表2-1有詳細描述。

2-2 實驗操作步驟

2-2-1 目標藥物與色素溶解度測試

在進行 SEDS 操作前，必須找出適當的溶劑來溶解藥物。飽和溶解度的量測，

即在定溫下不斷加入藥物於溶劑中，直到無法再溶解。靜置一段時間後，取定量澄清液滴入樣品瓶中並加熱去除溶劑，藉由加熱前後樣品瓶之重量變化，可得到藥物在溶劑中的飽和溶解度。

2-2-2 超臨界流體分散溶液法操作步驟

超臨界流體分散溶液法操作步驟可分成五個步驟。

(1) 設備組裝、預清洗與測漏

將經過超音波震盪與去離子水清洗、烘乾的沉澱槽組裝完成後，通入二氧化碳以除氣(Purge)的方式進行系統的預清洗，確保沉澱槽內無雜質。待預清洗完成後，通入二氧化碳至實驗欲操作之壓力，靜置約一至二小時，觀察沉澱槽及各部位管件接合處是否有漏氣，並以壓力計量測壓力是否有改變，若經過二小時後，沉澱槽壓力下降量小於 0.2bar，則視為系統無氣體洩漏。

(2) 超臨界二氧化碳進料

將恆溫水浴槽注滿水並使用油壓升降台車將恆溫水浴槽往上升，直至沉澱槽本體完全沉浸在水中，開啟恆溫水浴槽將溫度提升至預設溫度，靜置一段時間後，當系統溫度達到實驗欲操作之溫度時，將鋼瓶中之二氧化碳經一高壓泵浦(HPLC pump, 3)加壓，再經過一預熱器(Preheater, 5)，從沉澱槽頂端進入，沉澱槽壓力則由背壓閥(Back pressure regulator, C)來調節控制。當沉澱槽達到欲操作之壓力並且穩定後，開啟雙向針閥(Two-way needle valve, A-4)使二氧化碳從沉澱槽底部離開，二氧化碳的流率則由微計量閥(Micrometering valve, E)進行微調，由浮子流量計讀取。

(3) 溶液進料

當沉澱槽溫度及壓力與二氧化碳流速達到預設值且穩定後，即進行溶液進料的輸送。在溶液輸送至沉澱槽之前，為確保進料管線中沒有殘留溶劑與空氣，先

使用與藥物溶液相同的溶劑 10 毫升由高壓泵浦(HPLC pump, 3)輸送至進料管線，調整三向針閥(Three-way needle valve, D)將出口方向調為對外，使管線中的殘餘溶劑、空氣排出。接著再將藥物溶液由高壓泵浦(HPLC pump, 3)輸送至進料管線，同樣藉由三向針閥的調整，將藥物溶液排出約 10 毫升，以確保進料管線充滿藥物溶液。之後將三向針閥關閉，持續利用泵浦將藥物溶液打入管線，直到藥物液壓與沉澱槽壓力相等，確保二氧化碳不會將藥物溶液逆衝後，即打開沉澱槽頂端的三向針閥開關，使藥物溶液經由毛細管噴入到沉澱槽中。

(4) 超臨界乾燥

待所配製之藥物溶液全部進入沉澱槽後，即停止溶液的輸送。持續通入超臨界二氧化碳，對生成之藥物微顆粒進行超臨界乾燥，以確保微粒化的藥物無溶劑殘留。藥物微顆粒中之殘留溶劑因超臨界二氧化碳的溶入而被帶出沉澱槽，並由裝有水與乾燥劑的錐形瓶吸收。生成之藥物顆粒則收集在孔徑大小為 0.5 微米的金屬過濾片上。超臨界乾燥的時間視噴入的溶液量與所使用的溶劑沸點而定，一般約為 1 小時至 2 小時。

(5) 減壓與後清洗

當微粒乾燥完成後，關閉二氧化碳進料閥(Valve, A3)與高壓泵(HPLC pump, 3)以停止二氧化碳的輸送，並將沉澱槽減壓。壓力從操作壓力減壓至常壓所需時間約 1 至 1.5 小時左右，出口二氧化碳流量控制在每分鐘 1.5 公升左右。減壓時不可太快，否則會因擠壓顆粒，而造成顆粒聚集。當沉澱槽壓力降至常壓後，即拆卸沉澱槽，將收集於濾片上的藥物顆粒取出。之後再對沉澱槽及管線進行清洗與烘乾，以進行下一次的實驗。

2-3 分析方法

在分析方法方面，本研究主要探討經超臨界流體分散溶液法處理前後，藥物

與色素顆粒晶貌(Crystal habit)與粒徑大小、多晶型特性、熱效應、化學結構與其他物理、化學性質之改變。本研究所採用的分析方法，介紹如下：

2-3-1 顆粒晶貌及大小

(1) 電子顯微鏡分析

本研究利用掃描式電子顯微鏡(Scanning Electron Microscope, SEM)。進行藥物與色素顆粒處理前後外觀與晶貌之分析。分析前須將粉末進行一些前處理：取一定量藥物粉末，沾黏於附有碳膠帶的金屬盤上，並於真空中鍍金。之後以掃描式電子顯微鏡，拍攝顆粒晶貌並以電子檔方式儲存。掃描式電子顯微鏡(JEOL JSM-5600)之分析於台灣大學昆蟲系進行。

(2) 粒徑分布計算

將掃描式電子顯微鏡拍攝出的照片電子檔以影像軟體 ImageJ 進行分析 (Abramoff et al., 2004)，於 SEM 照片上，選取 100 至 200 顆完整之結晶顆粒，量測其粒徑長度，利用統計方法求出其平均粒徑與粒徑分佈。

2-3-2 多晶型特性分析

本研究使用 X 光繞射儀(X-Ray Diffractometer, XRD)，進行藥物與色素粉體處理前後之多晶型性質量測。分析前須將藥物粉末進行一些前處理：取一定量粉末填至壓克力樣品凹槽上，用玻璃片將藥粉抹平後進行 X 光繞射分析。X 光繞射角度由 5 度掃描至 40 度，掃描速率為每分鐘 3 度。X 光繞射儀 (PANalytical, X'pert) 之分析於台灣大學化學工程學系共同儀器室進行。

2-3-3 熱效應分析

本研究使用熱示差掃描分析儀(Differential Scanning Calorimeter, DSC)，進行藥物與色素粉體經超臨界反溶劑處理前後。多晶型熔點是否有改變。熱示差掃描分

析儀之掃描速率為每分鐘 10 °C。熱示差掃描分析儀(PerkimElmer, Jade DSC)之分析於台灣大學化學工程學系熱力與超臨界技術實驗室進行。

2-3-4 定性分析

(1) 傅立葉轉換紅外線光譜分析

本研究使用傅立葉轉換紅外線光譜儀(Fourier Transform Infrared Spectrometer, FTIR)，進行藥物與色素定性分析。FTIR 為鑑定化合物官能基的一項有力工具，化合物中分子中的原子會振動或轉動，每一個振動或轉動都會產生一個紅外光吸收峰，因此特定官能基有特定的吸收帶，並藉由不同吸收位置用來鑑定化合物分子所含官能基及其相對含量。由於有機物的重要的吸收帶介於波數為 $4,000\text{cm}^{-1}\sim 1000\text{cm}^{-1}$ 的範圍，因此在本研究中藥物與色素的光譜圖皆定於此範圍內。分析流程如下：取一定量粉末置於硒化鋅(ZnSe)單晶上，掃描波數範圍在 $4000\sim 1000\text{ cm}^{-1}$ 之間，掃描次數為 10 次，解析度為 4 cm^{-1} 。傅氏轉換紅外線吸收光譜(PerkinElmer, Spectrum 100 series)之分析於台灣大學化學工程學系熱力與超臨界技術實驗室進行。

(2) 紫外光與可見光譜分析

本研究使用紫外光與可見光譜儀(Ultraviolet-visible spectrometry)進行藥物與色素定性與定量分析。紫外線及可見光吸收光譜法，是利用物質分子會吸收特定波長的光線來鑑定物質種類的一種分析方法。不同的物質，具有不同的分子，因此在光譜圖上會有不同位置的吸收峰。若為同一種物質，在同一種溶劑、濃度、溫度等相同環境下，其吸收峰的位置與強度應完全一致，因此紫外與可見光譜分析同時具有物質定性與定量的功能。分析流程為先將藥物溶於特定溶劑中，約取 3.5 毫升的藥物溶液滴於石英樣品槽中，放入光譜儀中並設定溫度。靜置一段時間待藥物溶液達到預設溫度，即可進行分析。紫外光與可見光譜儀(Shimadzu, UV-1800)之分析於台灣大學化學工程學系熱力與超臨界技術實驗室進行。

2-3-5 溶離速率試驗

為了探討藥物與色素經超臨界流體分散溶液法處理過後，微粒化與多晶型轉變對溶離速率的影響，而進行溶離速率試驗。溶離試驗機(Dissolution Tester, Shin Kwang Machinery,DT3)之分析於台灣大學化學工程學系熱力與超臨界技術研究室進行。

(1) 溶離媒介的配製

溶離速率試驗中所使用的溶離媒介為 pH 值 1.2 之緩衝溶液(Buffer solution)，由氯化鈉(Sodium Chloride)2.0 克、胃蛋白酶(Pepsin) 3.2 克與鹽酸(Hydrochloric acid) 7 毫升加蒸餾水至 1000 毫升，配製成 pH 值為 1.2 之模擬胃液(Simulated gastric fluid)。以上方法是依據美國藥典配製(The United States Pharmacopeia,2008)。

(2) 檢量線的製作

在進行溶離速率試驗前，必須進行全波長掃描，以得到藥物與色素最大吸收波長。製作流程為先將藥物與色素分別溶解於模擬胃液中，經由 UV-Vis 光譜儀全波段掃描(1100 奈米至 190 奈米)後的吸收光譜，找出最大吸收波長。之後將藥物與色素溶液配製成不同濃度，在此最大吸收波長下，進行標準線之製作。

(3) 溶離速率測定

本研究中所使用的溶離速率試驗的攪拌方式為槳葉式(Paddle)，轉速設定為 50 rpm，溫度設定在 $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ，以模擬人體胃中的環境與蠕動。使用模擬胃液 900mL，將約 40 毫克之原始與經處理後之 Erlotinib HCl 與約 50 毫克的 Carminic acid 直接投入溶離試驗機之緩衝液中。於不同時間下取樣 5 毫升，取出之樣品經孔徑 0.45 微米之注射過濾頭(Syringe filter)進行過濾，以濾除取樣過程中可能取到的粉體，經過濾後之樣品溶液，直接以 UV-Vis 光譜儀在溫度同為 37°C 下進行濃度分析。

第三章

結果與討論

本章節中，主要討論藥物與食品色素在經過超臨界流體分散溶液法處理之後，各種操作變數對於微粒化與多晶型的影響，並依處理物質的不同，分為兩部分介紹。第一部分為原料藥 Erlotinib HCl 的微粒化與多晶型轉變，所討論的操作變數為溶劑、壓力、溫度、溶液流速以及進料量。第二部份為天然色素 Carminic acid 的微粒化與多晶型轉變，所討論的操作變數為壓力、溫度、溶液濃度與溶液流速。

3-1 Erlotinib HCl 微粒化及多晶型轉變研究

本研究針對 Erlotinib HCl 藥物經超臨界流體分散溶液法，藉由不同溶劑與操作條件而得到不同大小的顆粒與多晶型，並以 SEM、DSC、XRD、FTIR、UV-Vis 等儀器分析微粒化藥物粒徑大小、晶貌、多晶型、熔點、化學結構與溶離速率等。

3-1-1 溶劑效應與選擇

在 SEDS 法中，為了測試在不同溶劑下，Erlotinib HCl 微粒化的效果，使用了五種不同的溶劑與混合溶劑，分別為甲醇(Methanol, MeOH)、乙醇(Ethanol, EtOH)、二氯甲烷(Dichloromethane, DCM)、N-甲基吡咯酮(N-Methyl-2-Pyrrolidone, NMP)與甲醇和四氫呋喃(Tetrahydrofuran, THF) 1:1 的混合溶劑。在溶劑效應實驗中，固定操作壓力為 140bar、溫度為 35°C、溶液濃度為 100%飽和濃度，溶液流速依各溶劑進行適當調整，二氧化碳流速則固定為 3.6 L/min。生產出的藥物微粒，以 SEM 觀測其顆粒形態，並利用影像分析軟體 ImageJ 對藥物粒徑大小及分布進行統計。表 3-1 為 Erlotinib HCl 在經 SEDS 操作後，所得藥物粒徑大小、分布及回收率。

(1) 溶劑對微粒化的影響

Erlotinib HCl 原始藥物如圖 3-1(a)所示，其晶貌為棒狀，平均粒徑約為 20.74 微米。當溶劑使用甲醇，溶液流速為 1 mL/min，經 SEDS 法操作後，可得到晶貌為片狀，平均粒徑約為 2.68 微米的顆粒，如圖 3-1(b)所示。當溶劑使用甲醇與四氫呋喃 1:1 混合溶劑，溶液流速為 0.5 mL/min，可得到晶貌為不規則狀，平均粒徑約為 0.61 微米的顆粒，如圖 3-1(c)所示。當溶劑使用乙醇，溶液流速為 0.5 mL/min，可得到晶貌變為片狀，平均粒徑約為 1.95 微米的顆粒，如圖 3-1(d)所示。當溶劑使用二氯甲烷，溶液流速為 0.5 mL/min，可得到晶貌為類球狀，平均粒徑約為 0.25 微米的顆粒，如圖 3-1(e)所示。當溶劑使用 N-甲基吡咯酮，溶液流速為 0.25 mL/min，可得到晶貌為片狀，平均粒徑約為 0.98 微米的顆粒，如圖 3-1(f)所示。

針對 Erlotinib HCl 藥物，利用 SEDS 法進行微粒化與再結晶操作，在不同溶劑下進行操作，可得到不同的晶貌，且微粒化效果顯著。不管使用何種溶劑，平均粒徑皆可由 20 微米降至 2 微米以下，尤其當溶劑使用二氯甲烷時，可得到最小且分布最均均的顆粒，且晶貌近似於球型。

(2) 溶劑對多晶型的影響

原始 Erlotinib HCl 與以上溶劑效應實驗的 DSC 分析結果如圖 3-2 所示。原始 Erlotinib HCl 藥物於 230-234°C 有一吸熱峰，將熔點定義為熔化的起始點(Onset point，即水平基線與吸熱峰左側斜邊之切線交點)可知原始藥熔點為 232.82°C，經查詢專利 (Norris et al., 2005) 上為多晶型 Form B 之熔點(227~231°C)。當使用甲醇為溶劑，多晶型熔點為 207.94°C，經查詢為多晶型 Form A 之熔點(205~208°C)；當使用甲醇與四氫呋喃混合溶劑，多晶型熔點為 206.24°C，經查詢為多晶型 Form A 之熔點。當使用乙醇為溶劑，多晶型熔點為 206.10°C，經查詢為多晶型 Form A 之熔點。當使用二氯甲烷為溶劑，多晶型熔點為 207.55°C，經查詢為多晶型 Form A 之熔點。當使用 N-甲基吡咯酮為溶劑，多晶型熔點為 208.80°C，超出專利(Norris, 2005)對

於多晶型 Form A 之熔點範圍，因此在表 3-1 中將此列為未知(Unknown)多晶型。

進一步進行 XRD 分析，結果如圖 3-3 所示。根據專利(Norris, 2005);(Bubendorf, 2004)所宣稱多晶型 Form A、B、E 的 DSC 熔點與 XRD 特性峰位置如表 3-2 所示。經比對 Form B 與 Form A、Form E 有明顯的差異，但 Form A 與 Form E 之 XRD 特性峰位置幾乎重疊，因此單以 XRD 圖譜極難分辨出 Form A 與 Form E 之差別，因此在判斷晶型上，必須同時比較 DSC 與 XRD 結果，熔點在 205~208°C 範圍內為 Form A，在 211~214°C 即為 Form E。原始 Erlotinib HCl 之 XRD 圖，經比對 DSC 與 XRD 圖後，判定多晶型為 Form B。當使用甲醇為溶劑，經比對 DSC 與 XRD 後，判定多晶型為 Form A。當使用甲醇與四氫呋喃混合溶劑，經比對判定多晶型為 Form A。當使用乙醇為溶劑，經比對判定多晶型為 Form A。為當使用二氯甲烷為溶劑，經比對判定為多晶型為 Form A。當使用 N-甲基吡咯酮為溶劑，經比對 DSC 與 XRD 圖後，無符合的資料，因此判定多晶型為 Form Unknown。

由 DSC 與 XRD 之分析結果來看，Erlotinib HCl 在經過 SEDS 法再結晶操作在不同溶劑下，可轉變原始藥物的多晶形，多晶型皆由 Form B 轉為 Form A，且 205-208°C 與 220-230°C 處各有一個吸熱峰存在，原因在於 DSC 升溫的過程中，熔點較低的多晶型會熔化並再結晶成為熔點較高的多晶型(Verdonck, 1999)。由於多晶型由 Form A 轉變至 Form E 與 Form B 的過程中，Form E 與 Form B 相互影響，造成一廣闊的吸熱峰，因此在圖 3-2 中，同時具有熔點較低與熔點較高兩個吸熱峰。在多晶型純度方面，文獻(McGregor and Bines, 2008)將高低熔點的多晶型進行不同比例的混合，並以 DSC 分析。當低熔點多晶型比例低時，DSC 圖譜上同樣具有高低熔點的兩個吸熱峰，但低熔點的吸熱峰強度微弱，隨著低熔點多晶型混合比例不斷提高，其低熔點吸熱峰強度則越強，最後強度超過高熔點吸熱峰。在圖 3-2 中，低熔點的 Form A 吸熱峰皆大於高熔點吸熱峰，由此可推斷經由 SEDS 法生產出來的藥物多晶型純度很高。

(3) 溶劑的選擇

在以上溶劑效應實驗可知，不管使用何種溶劑，在適當的操作條件下，可將多晶型由原始的 Form B 轉為 Form A。其中由於甲醇對於 Erlotinib HCl 的飽和濃度較其他溶劑高(甲醇：2.22、甲醇/四氫呋喃：1.06、乙醇：0.4、二氯甲烷：0.14、N-甲基吡咯酮：2.06 ,單位：mg/ml)，在大產生產上較有優勢，且沸點較低，易於去除殘留溶劑，操作時間較少，減少二氧化碳的消耗。因此選用甲醇為溶劑，進行後續實驗，以改變操作壓力、溫度、溶液流速，對微粒化及多晶型熔點進行探討。

3-1-2 壓力與溫度效應

針對 Erlotinib HCl 藥物，在溶劑為甲醇、濃度為 100%飽和濃度、溶液流速為 1mL/min 的情況下，用不同的操作壓力與溫度將 Erlotinib HCl 利用超臨界流體分散溶液法進行微粒化與多晶型轉變。表 3-3 為 Erlotinib HCl 為在不同壓力與溫度下經 SEDS 法處理後所得到的藥物粒徑大小、多晶型熔點、回收率等。

(1) 壓力與溫度對微粒化的影響

為了探討壓力對微粒化的影響，將溫度固定為 35°C、濃度為 100%飽和濃度、溶液流速為 1 mL/min。當壓力為 100bar，經 SEDS 法操作後，可得到晶貌為片狀，平均粒徑約為 2.68 微米的顆粒，如圖 3-4(a)所示。當壓力為 140bar，可得到晶貌為片狀，平均粒徑約為 1.67 微米的顆粒，如圖 3-4(b)所示。當壓力為 180bar，可得到晶貌為片狀，平均粒徑約為 1.11 微米的顆粒，如圖 3-4(c)所示。由上可知，當提升操作壓力，會使平均粒徑減少，這是因為當壓力增加時會增加反溶劑在溶液中的溶解度，使溶液體積膨脹率提高，過飽和度增加而使成核速率較快，因此較易得到粒徑較小且分布均勻的顆粒(Gao et al., 1998)。

接著探討溫度對微粒化的影響，將壓力固定為 100bar、濃度為 100%飽和濃度、溶液流速為 1 mL/min，當溫度為 35°C 時，經 SEDS 法操作後，可得到晶貌為片狀，平均粒徑約為 2.68 微米的顆粒，如圖 3-5(a)所示。當溫度提升為 55°C 時，可得到晶貌為不規則狀，平均粒徑約為 0.77 微米的顆粒，如圖 3-5(b)所示。由上可知，當提升操作溫度，同樣會使平均粒徑減少，這是因為當溫度增加時，會提高溶液的汽化程度與提高溶液與反溶劑的質傳係數，提高溶液與反溶劑間的混合效果與質傳，使溶液體積膨脹率提高，過飽和度增加而使成核速率較快，因此較易得到粒徑較小且分布均勻的顆粒(Gao et al., 1998)。

(2) 壓力與溫度對多晶型的影響

首先進行壓力對多晶型的探討，將表 3-3 中的實驗(1)、(2)、(3)等三種不同壓力下的實驗結果進行 DSC 分析，如圖 3-6 所示。當壓力為 100bar，多晶型熔點為 206.43°C，經查詢文獻(Norris, 2005)為多晶型 Form A 之熔點。當壓力為 140bar，多晶型熔點為 207.94 °C，經查詢為多晶型 Form A 之熔點。當壓力為 180bar，多晶型熔點為 208.99°C，超出文獻(Norris, 2005)對於多晶型 Form A 之熔點範圍(205~208°C)，因此在表 3-3 中將此列為未知(Unknown)多晶型。進一步進行 XRD 分析，結果如圖 3-7 所示。當壓力為 100bar 經與文獻(Norris, 2005)比對 XRD 圖與 DSC 圖後，判定多晶型為 Form A。當壓力為 140bar，經比對判定多晶型為 Form A。當壓力為 180bar，經比對判定多晶型為 Form Unknown。

接下來為溫度對多晶型的探討。將以上二種不同溫度下的實驗結果進行 DSC 分析，如圖 3-8 所示。為當溫度為 35°C，多晶型熔點為 206.43°C，經查詢文獻(Norris, 2005)為多晶型 Form A 之熔點。當溫度為 55°C，多晶型熔點為 212.91°C，經查詢為多晶型 Form E 之熔點。進一步進行 XRD 分析，如圖 3-9 所示。當溫度為 35°C 時，經與文獻(Norris, 2005)比對 XRD 圖與 DSC 圖後，判定多晶型為 Form A。當溫度為 55°C 時，經比對後判定多晶型為 Form E。

由以上實驗結果可知，當溫度為 35°C 時，不論在何種壓力，都可將原始藥物的多晶型由 Form B 轉為 Form A。而當溫度為 55°C 時，可將原始藥物的多晶型轉為 Form E。當提高壓力或溫度，皆會使多晶型熔點提高，且由多晶型熔點改變的幅度可知溫度對於多晶型熔點的影響大於壓力：當溫度增加 20°C 時，多晶型熔點增加 6°C，而壓力每增加 40bar，多晶型熔點增加 1°C。

3-1-3 溶液流速效應

在以上的壓力與溫度實驗中，由於在壓力為 100bar、溫度為 35°C、濃度為 100%飽和濃度的條件下可生產出熔點最低的多晶型，如表 3-3 中的實驗(1)。因此針對實驗(1)做進一步的研究，以不同的溶液流速進行實驗。表 3-4 為 Erlotinib HCl 在不同溶液流速下，經 SEDS 法處理後所得到的藥物粒徑大小、多晶型熔點、回收率等。

(1) 溶液流速對微粒化的影響

為了探討溶液流速對微粒化效果影響，將壓力固定為 100bar、溫度為 35°C、濃度為 100%飽和濃度，以五種不同的溶液流速進行實驗。Erlotinib HCl 原始藥物其晶貌為棒狀，平均粒徑約為 20.74 微米，如圖 3-10(a)所示。當溶液流速為 0.5 mL/min，可得到晶貌為不規則狀，平均粒徑約為 0.64 微米的顆粒，如圖 3-10(b)所示。當溶液流速為 0.75 mL/min，可得到晶貌為不規則狀，平均粒徑約為 0.98 微米的顆粒，如圖 3-10(c)所示。當溶液流速為 1.0 mL/min，可得到晶貌為片狀，平均粒徑約為 2.68 微米的顆粒，如圖 3-10(d)所示。當溶液流速為 1.25 mL/min，可得到晶貌為片狀，平均粒徑大小 0.90 微米的顆粒，如圖 3-10(e)所示。當溶液流速為 2.0 mL/min，可得到晶貌為片狀，平均粒徑約為 0.90 微米的顆粒，如圖 3-10(f)所示。由以上的實驗結果可發現，除了實驗(1)的平均粒徑較大之外，其餘實驗平均粒徑皆差異不大，因此可推論溶液流速在此操作條件下，對於微粒化效果影響不大，在不同流速下經 SEDS 法生產出的平均粒徑約為 1~2 微米。

(2) 溶液流速對多晶型的影響

為了探討溶液流速對多晶型的影響，將以上五種不同溶液流速的實驗結果進行 DSC 分析，結果如圖 3-11 所示。原始 Erlotinib HCl 的 DSC 圖，多晶型熔點為 232.84°C，在文獻(Norris, 2005)上經查詢為多晶型 Form B 之熔點。當溶液流速為 0.5 mL/min 時，多晶型熔點為 211.30°C，經查詢為多晶型 Form E 之熔點。當溶液流速為 0.75 mL/min 時，多晶型熔點為 211.90°C，經查詢為多晶型 Form E 之熔點。當溶液流速為 1.0 mL/min 時，多晶型熔點為 206.43°C，經查詢為多晶型 Form A 之熔點。當溶液流速為 1.25 mL/min 時，多晶型熔點為 208.28°C，超出專利上記載的熔點範圍，因此在表 3-4 中將此列為未知(Unknown)多晶型。當溶液流速為 2 mL/min 時，多晶型熔點為 209.97°C，超出專利上記載的熔點範圍，因此在表 3-4 中將此列為未知(Unknown)多晶型。

進一步進行 XRD 分析，結果如圖 3-12 所示。將原始 Erlotinib HCl 經與文獻(Norris, 2005)比對 XRD 圖與 DSC 圖後，判定多晶型為 Form B。當溶液流速為 0.5 mL/min，經與文獻(Bubendorf, 2004)比對 XRD 圖與 DSC 圖後，判定多晶型為 Form E。當溶液流速為 0.75 mL/min，經比對判定多晶型為 Form E。當溶液流速為 1.0 mL/min，經比對判定多晶型為 Form A。當溶液流速為 1.25 mL/min，經比對判定多晶型為 Form Unknown。當溶液流速為 2 mL/min，經比對判定多晶型為 Form Unknown。

由以上溶液流速效應的實驗結果可知，當提高溶液流速時，會使多晶型熔點下降至至一最低點，之後再繼續提高溶液流速，則會使多晶型熔點提高。因此要得到最低熔點的多晶型，適當的溶液流速是必須的。

3-1-4 再現性與大量生產

將 Erlotinib HCl 的多晶型由原始較穩定(熔點較高)的多晶型 Form B 轉變為較

不穩定(熔點較低)的多晶型 Form A 為本研究中在多晶型轉變方面的實驗目的。在表 3-3 與 3-4 的實驗(1)中,當壓力為 100bar、溫度為 35°C、濃度為 100%飽和濃度、溶液流速為 1 mL/min 時,可以得到熔點最低的多晶型 Form A,符合本研究實驗目的。為了驗證其再現性,以同樣的條件再進行一次相同的實驗,如表 3-5 中的實驗(9)。結果顯示同樣可以得到多晶型 Form A。

確定再現性後,即進行量產可能性之試驗。表 3-5 中的實驗(10)為大量進料實驗,進料量為 936 毫克。實驗(10-a)為在沉澱槽濾片上收集而來的藥粉,實驗(10-b)為由濾片上堆積藥粉頂端收集。經 DSC 與 XRD 分析,在濾片上的藥粉多晶型為 Form A,藥粉堆積頂端之多晶型為 Form E,如圖 3-13 與圖 3-14 所示。這是由於在大量進料的情況下,藥粉在沉澱槽中累積堆高,使得噴嘴與藥物堆積頂端的距離大幅縮短,改變了藥物液滴漂浮時間等流體力學環境(Hydrodynamic condition),使得藥物結晶環境改變,因此產出的藥粉多晶型狀態不一致。由圖 3-15 可看出因藥物堆積導致結晶環境不同,上層的藥物顆粒平均粒徑遠大於濾片上的顆粒。為避免這樣的情況,以實驗(11)修正實驗(10)之進料量,改以進料 286 毫克,結果顯示在較少量進料的情況下,噴嘴與藥物堆積頂端距離縮短較少,流體力學環境改變量較小,因此可得到全為 Form A 之多晶型,其 DSC 與 XRD 分析結果如圖 3-16 與 3-17 所示。且由 SEM 可看出平均粒徑差異不大,如圖 3-18 所示。在回收率方面,在進料量較大的情況下,回收率達到 85%,原因為當大量進料時,濾片阻塞程度較大,使得較少的藥物被二氧化碳帶走,使得回收率提高。

由於在大量進料情況下,甲醇使用量很大,因此將表 3-5 中的實驗(10)進行 FTIR 分析,以確認溶劑的殘留度,若有溶劑殘留則在 FTIR 圖中波數為 1040cm^{-1} 處會出現甲醇的吸收峰。分析結果如圖 3-19(a)所示,結果顯示 Erlotinib HCl 經 SEDS 法處理後,不會產生化學結構改變,且經 SEDS 處理過的藥物在波數為 1040cm^{-1} 處沒有吸收峰,由此可知無溶劑殘留,如圖 3-19(b)所示。

3-1-5 溶離速率

Erlotinib HCl 經壓力、溫度及溶液流速等參數效應探討後，結果顯示在經過 SEDS 法處理過後，平均粒徑與多晶型皆發生顯著的改變。表 3-4 中的實驗(6)為當溶劑使用甲醇、壓力為 100bar、溫度為 35°C、濃度為 100%飽和濃度、溶液流速為 0.75 mL/min 之實驗結果，平均粒徑為 0.98 微米，多晶型為 Form E；表 3-5 的實驗(11-a)為溶劑使用甲醇、壓力為 100bar、溫度為 35°C、濃度為 100%飽和濃度、溶液流速為 1 mL/min 之實驗結果平均粒徑為 0.99 微米，多晶型為 Form A，兩者平均粒徑相當但多晶型種類不同，為了試驗微粒化與多晶型的在溶離速率上的差異，本研究選擇這兩組實驗的結果進行溶離速率試驗，並與原始藥物進行比較。

在進行溶離試驗前，需先進行 Erlotinib HCl 藥物 UV-Vis 標準線之製作，圖 3-20 為 Erlotinib HCl 在模擬胃液中，經紫外可見光譜儀全波段掃描後之吸收光譜，可得知出 Erlotinib HCl 最大吸收波長為 247.6 nm。再配置不同濃度的 Erlotinib HCl 溶液在此最大吸收波長下，進行標準線的製作，如圖 3-21 所示。原始藥物、實驗(6)與實驗(11-a)的在模擬胃液中的溶離速率結果如圖 3-22 所示。由圖可看出，在經過超臨界增加擴散溶液法處理過後之藥物微粒，溶離速率較原始藥物有明顯的提升。

(1) 溶離速率係數的計算

對於溶離行為的模擬，文獻(Costa et al., 2001)有提到一常用來描述溶離行為的經驗式：韋伯模式(Weibull model)，來進行藥物溶離行為之描述。該模式數學方程式如下：

$$m = 1 - \exp\left[\frac{-t^b}{a}\right] \quad (3-1)$$

式中 m 即為特定取樣時間 t 之下，藥物的累積釋放率(Cumulative release percentage)，可利用取樣溶液中的濃度反推已溶離的總量來求得。而 a 與 b 為兩

參數，可由溶離實驗點進行回歸得到。在得到 a 、 b 的數值後，即可計算溶離速率。溶離速率大小由溶離速率係數(Dissolution rate coefficient, k_w)決定，計算的公式為：

$$k_w = \frac{1}{b\sqrt{a}} \quad (3-2)$$

將 a 、 b 兩數代入，即可求出溶離速率係數 k_w 。溶離速率係數也可由另一方法求得：文獻(Loth et al., 1986)由韋伯模式為基礎，定義成溶離速率係數為藥物溶離達 63.2 %時，所需時間之倒數。溶離速率係數求出後，即可比較藥物溶離速率的快慢。

在本研究中，經溶離實驗數據之回歸與計算，原始藥物的溶離速率係數為 $0.583 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ ，實驗(6)的溶離速率係數增加為 $1.565 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ ，實驗(11-F)的溶離速率係數增加為 $2.125 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ 。由以上計算結果，可知 Erlotinib HCl 由原始平均粒徑 20.74 微米降至約 1 微米的 Form E 與 Form A 微粒，溶離速率分別增加為原始藥物之 2.68 倍與 3.64。在粒徑相當的情況下，Form A 微粒的溶離速率為 Form E 的 1.35 倍。與文獻(Norris, 2005)上所記載的 Form A 溶離速率大於 Form E 的結果相符合。

(2) 溶離行為的相似度計算

利用數學模式來討論溶離速率的差異雖然是一個很方便的方法，但有可能這樣的差異是因為人為實驗誤差造成，因此必須考慮溶離行為的相似性(Similarity)。若兩者溶離行為的相似性高，代表即使兩者間的溶離曲線有差異，仍視為同樣的溶離行為，溶離曲線的差異可判定為實驗誤差造成。因此，在本研究中利用文獻(Costa et al., 2001)所使用的差異因子(Difference factor, f_1)來判斷溶離行為相似性。針對上述溶離速率的實驗數據，進行溶離行為相似與否的探討。

關於差異因子(Difference factor, f_1)，其定義如下：

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100 \quad (3-3)$$

式中 R_j 與 T_j 分別為參考樣本(Reference sample)與測試樣本(Test sample)在特定時間下的溶出百分比。在本研究中參考樣本即為原始 Erlotinib HCl 藥物，測試樣本為經 SEDS 法處理過的藥物。經過計算後，若差異因子愈小，表示兩溶離曲線愈具相似性，一般來說，當差異因子小於 15 時，即可判定兩溶離曲線具有相似性(Costa et al., 2001)。在本研究中，實驗(6)為平均粒徑 1 微米，多晶型為 Form E 的微粒，經過計算得到 $f_1=31.77$ ；實驗(11-F)為平均粒徑約 1 微米，多晶型為 Form A 的微粒，經過計算得到 $f_1=42.57$ 。以上兩個實驗結果的差異因子皆遠大於 15，表示 Erlotinib HCl 在經過 SEDS 法處理後，其溶離行為有很大的不同，證明了溶離速率確實有明顯的提升，並非實驗誤差所導致。

3-2 Carminic acid 微粒化及多晶型轉變研究

本研究第二部分為針對天然色素 Carminic acid 的研究，經超臨界流體分散溶液法操作後，藉由不同的操作條件而得到不同大小的顆粒與多晶型，並以 SEM、XRD、FTIR、UV-Vis 等儀器來分析色素的粒徑大小、晶貌、多晶型種類、化學結構、溶離速率等。由於此色素常用於食品，因此在溶劑的選擇上，以低毒性的乙醇為優先，且在 SEDS 製程中，文獻(Martin and Cocero, 2008)指出，乙醇與二氧化碳的混合度，高於乙酸乙脂、二氯甲烷，因此當乙醇與二氧化碳在同心圓管噴嘴噴入沉澱槽時，距噴嘴出口之下兩公分即可達到完全均相的情況，不會有混合不均的情形。基於以上兩種考量，決定乙醇為本研究使用溶劑，並以三種不同的壓力與溫度，二種不同的濃度與溶液流速，二氧化碳流速固定為 3.6 L/min，進行 Carminic acid 的微粒化與多晶型研究。

3-2-1 壓力與溫度效應

針對 Carminic acid 色素，在溶劑為乙醇、濃度為 100%飽和濃度(1.07mg/ml)、溶液流速為 1 mL/min 的情況下，以不同的操作壓力與溫度將 Carminic acid 利用超臨界流體分散溶液法進行微粒化與多晶型轉變。表 3-6 為 Carminic acid 在不同壓力與溫度下經 SEDS 法處理後所得到的粒徑大小、多晶型熔點、回收率等。

(1)壓力與溫度對微粒化的影響

為了探討壓力對微粒化效果的影響，將溫度固定為 35°C、溶液濃度為 100%飽和濃度(1.07 mg/ml)、溶液流速為 1mL/min 進行實驗。原始 Carminic acid 的平均粒徑為 18.39 微米，晶貌為不規則片狀，如圖 3-23 所示。當壓力為 100bar，經 SEDS 法操作後，可得到晶貌為粒狀，平均粒徑約為 0.15 微米的顆粒，如圖 3-24(a)所示。當壓力為 140bar，可得到晶貌為粒狀，平均粒徑約為 0.17 微米的顆粒，如圖 3-24(b)所示。當壓力為 180bar，可得到晶貌為粒狀，平均粒徑約為 0.53 微米的顆粒，如圖 3-24(c)所示。提高溫度至 45°C，溶液濃度與溶液流速不變，同樣在 100、140、180bar 等三種壓力下進行實驗：當壓力為 100bar，經 SEDS 法操作後，可得到晶貌為粒狀，平均粒徑約為 0.18 微米的顆粒，如圖 3-25(a)所示。當壓力為 140bar，可得到晶貌為不規則狀，平均粒徑約為 0.36 微米的顆粒，如圖 3-25(b)所示。當壓力為 180bar，可得到晶貌為不規則狀，平均粒徑約為 0.51 微米的顆粒，如圖 3-25(c)所示。最後將溫度提升至 55°C，溶液濃度與溶液流速不變，同樣在 100、140、180bar 等三種壓力下進行實驗：當壓力為 100bar，經 SEDS 法操作後，可得到晶貌為不規則狀，平均粒徑約為 0.54 微米的顆粒，如圖 3-26(a)所示。當壓力為 140bar，可得到晶貌為不規則狀，平均粒徑約為 0.89 微米的顆粒，如圖 3-26(b)所示。當壓力為 180bar，可得到晶貌為不規則狀，平均粒徑約為 0.99 微米的顆粒，如圖 3-26(c)所示。

由以上實驗結果可知，不論在何種溫度，當提升操作壓力，皆會使平均粒徑與粒徑分布增加，如圖 3-27 所示。這是因為當壓力增加時，沉澱槽中的系統密度增加，提高了反溶劑對溶液的質傳阻力，使得溶液體積膨脹率下降，過飽和度減少而使成核速率降低，因此得到粒徑較大且分布較不均勻的顆粒(Roberston et al., 1997a,b)。與 Erlotinib HCl 的實驗結果進行比較，發現壓力效應有相反的結果：當壓力增加，Carminic acid 粒徑隨之增加，但對於 Erlotinib HCl 粒徑卻是減少。由此可知，當壓力增加一方面會造成反溶劑對溶液的質傳阻力，使粒徑上升；但一方面又會提高反溶劑對溶液的溶解度，使粒徑下降。因此可推論，壓力對於粒徑大小存在競爭效應。

接下來探討溫度對微粒化效果的影響，如圖 3-28 所示，可看出不論在何種壓力下，提升溫度都會使平均粒徑變大。這是因為當溫度增加時，會減少反溶劑的密度，使得反溶劑在溶液中的溶解度下降，溶液體積膨脹率減少，過飽和度減少而使成核速率降低，因此較易得到粒徑較大且分布較不均勻的顆粒(Schimtt et al., 1995)。與 Erlotinib HCl 的實驗結果進行比較，同樣發現溫度效應有相反的結果：當溫度增加，Carminic acid 粒徑隨之增加，但對於 Erlotinib HCl 粒徑卻是減少。由此可知，當溫度增加一方面會造成反溶劑在溶液中的溶解度下降，使粒徑上升；另一方面又會提高溶液的汽化程度與溶液與反溶劑的質傳效果，使粒徑下降。因此可推論，溫度對於粒徑大小存在競爭效應。

關於壓力與溫度對於粒徑大小的影響，文獻(Reverchon, 1999)中提到兩者為密不可分，應該一起考慮。因為在不同的壓力與溫度下，可決定溶液與反溶劑是否為均相或者為非均相(汽液共存相)。辨別系統為均相或非均相，則是由溶液與反溶劑的混合臨界點(Mixture Critical Point, MCP)判斷。若實驗在 MCP 之上進行，則系統為均相，溶液與反溶劑有良好的混合，使得溶質在均勻穩定的環境下成核與成長，生產出的顆粒較小且較均勻。反之若實驗在 MCP 之下進行，因為汽-液界面

的存在，一方面使得溶液與反溶劑間的質傳阻力增加，使溶質無法達到快速的過飽和，晶核數量少(Hong et al., 2000)，另一方面析出的溶質可能又因液相的存在而再度溶解。因此在此環境下，生產出的粒子顆粒較大且分布不均。為了確保操作環境在 MCP 之上，文獻(Martin and Cocero, 2008)利用 Peng-Robinson 狀態方程式計算在 40°C 下，乙醇、乙酸乙脂與二氯甲烷在超臨界二氧化碳中的混合度，結果發現當壓力高於 90bar 時，溶劑與超臨界二氧化碳可完全混合而達到均相，由此可知，要使操作環境超過 MCP，壓力應至少高於 90bar，因此在本研究中，將最低的操作壓力定為 100 bar，確保實驗在均相中進行，以達到最佳的微粒化效果。

(2) 壓力與溫度對多晶型的影響

首先進行壓力對多晶型的探討，原始 Carminic acid 的 XRD 結果如圖 3-29 所示，經由文獻搜尋未發現此色素的多晶型資料，因此將原始 Carminic acid 多晶型定為 Form I。將表 3-6 中的實驗結果進行 XRD 分析，當溫度為 35°C，壓力分別為 100、140、180bar 的實驗結果經 XRD 分析後，三者具有相同的多晶型，與原始色素的多晶型進行比較，發現有顯著的差異：在 $2\theta=6.8$ 、 10.2 、 16.0 等處具有原始色素沒有的繞射峰，因此將此多晶型定為 Form II，其 XRD 分析結果如圖 3-30 所示。當溫度為 45°C，壓力分別為 100、140、180bar 的實驗結果經 XRD 分析後，三者具有相同的多晶型，與原始色素的多晶型進行比較，發現有顯著的差異：在 $2\theta=10.2$ 、 16.0 等處具有原始色素沒有的繞射峰且在 $2\theta=6.8$ 處無繞射峰，因此多晶型不同於 Form I 與 Form II，定義為 Form III，其 XRD 分析結果如圖 3-31 所示。當溫度為 55°C，壓力分別為 100、140、180bar 的實驗結果經 XRD 分析後，三者具有相同的多晶型，與原始色素的多晶型進行比較，發現有顯著的差異：在 $2\theta=10.2$ 、 16.0 等處具有原始色素沒有的繞射峰且在 $2\theta=6.8$ 處無繞射峰，因此多晶型不同於 Form I 與 Form II，與 45°C 的多晶型相同，因此同樣定義為 Form III，其 XRD 分析結果如圖 3-32 所示。

由以上分析結果可知，經過 SEDS 法處理過後的色素，其多晶型皆會由 Form I 轉至 Form II 或 Form III。在固定溫度下，改變壓力不會造成多晶型轉變，在溫度為 35°C 時，多晶型皆為 Form II；在溫度為 45°C 與 55°C 時，多晶型皆為 Form III，如圖 3-33 所示。因此可推斷，Carminic acid 在 SEDS 法中，溫度為造成多晶型轉變的原因之一。

3-2-2 溶液濃度與流速效應

由以上溫度與壓力效應實驗，可知 Carminic acid 在溶劑為乙醇、壓力為 100 bar、溫度為 35°C、濃度為 100%飽和濃度、溶液流速為 1 mL/min 的情況下，可得到最佳的微粒化效果，平均粒徑由 18.39 微米降至 0.15 微米，且多晶型由 Form I 轉變成 Form II。因此針對此實驗，固定壓力與溫度，改變溶液濃度與溶液流速進行探討。表 3-7 為 Carminic acid 在不同溶液濃度與溶液流速下經 SEDS 法處理後所得到的粒徑大小、多晶型熔點、回收率等。

(1) 溶液濃度與流速對微粒化的影響

為了探討溶液濃度對微粒化效果的影響，首先將壓力固定為 100bar、溫度為 35°C、溶液流速為 1 mL/min 進行實驗。當濃度為 100%飽和濃度，經 SEDS 法操作後，可得到晶貌為粒狀，平均粒徑約為 0.15 微米的顆粒，如圖 3-34(a)所示。當濃度降為 50%飽和濃度，可得到晶貌為不規則狀，平均粒徑約為 0.60 微米的顆粒，如圖 3-34(b)所示。之後將溶液流速降為 0.5 mL/min 進行實驗，當濃度為 100%飽和濃度，可得到晶貌為粒狀，平均粒徑約為 0.19 微米的顆粒，如圖 3-35(a)所示。當濃度降為 50%飽和濃度，可得到晶貌為粒狀，平均粒徑約為 0.60 微米的顆粒，如圖 3-35(b)所示。

溶液濃度對微粒化的影響，由以上實驗結果可知，不論溶液流速高或低，溶液濃度為 100%飽和濃度的實驗可生產出較小的顆粒。因為在濃度高時，溶質須達

到過飽和梯度小，不論溶液流速高低，在與超臨界二氧化碳接觸後，溶質可達到很高的過飽度，溶質主要消耗於晶體成核，因此可得到較小的粒徑；當濃度低時，溶質須達到的過飽和梯度大，溶液流速就顯得重要，在與超臨界二氧化碳接觸後，溶質在較低的過飽和度析出，溶質同時消耗於晶體成核與成長，因此得到較大的粒徑。

接著探討溶液流速對微粒化的影響。當溶液濃度為 100%飽和濃度，溶液流速的高低對於粒徑的影響不大，原因為在此高濃度下，溶質過飽和梯度小，高溶液流速或低溶液流速在固定的二氧化碳流速下皆可達到極大的過飽和度，因此生產出的顆粒平徑粒徑差異不大，這樣的結果與 Erlotinib HCl 的溶液流速效應實驗結果相同。但在溶液濃度為 50%飽和濃度下，由於溶質過飽和梯度大，在固定的二氧化碳流速下，較低的溶液流速在單位時間中，可與較大體積的二氧化碳接觸，使得體積膨脹率較大而達到較高的過飽和度，因此生產出的顆粒較小。反之較高的溶液流速，只能與較少體積的二氧化碳接觸，使得體積膨脹率較小而導致較低的過飽和度，生產出的顆粒也就較大。

(2) 溶液濃度與流速對多晶型的影響

將表 3-7 中的實驗結果進行 XRD 分析，如圖 3-36 所示。在壓力為 100bar、溫度為 35°C、溶液流速為 1 mL/min 的情況下，溶液濃度為 100%飽和濃度的實驗結果經 XRD 分析，多晶型為 Form II；濃液濃度為 50%飽和濃度的實驗結果經 XRD，多晶型為 Form III。在壓力為 100bar、溫度為 35°C、溶液流速為 0.5 mL/min 的情況下，溶液濃度為 100%飽和濃度的實驗結果經 XRD 分析，多晶型為 Form I；濃液濃度為 50%飽和濃度的實驗結果經 XRD，多晶型為 Form III。

由 XRD 分析結果可知，當溶液濃度為 100%飽和濃度，在較高的溶液流速下，多晶型為 Form II；在低溶液流速下則會產生原始的多晶型 Form I。當溶液濃度為

50%飽和濃度，則不論在高溶液流速或低溶液流速，多晶型皆為 Form III。

以上所有實驗，在 SEDS 法處理過後，經 FTIR 分析，可知 Carminic acid 在化學結構上皆未發生改變，且無溶劑殘留，分析結果如圖 3-37 所示。

3-2-3 溶離速率

Carminic acid 經壓力、溫度、溶液濃度及溶液流速等參數效應探討後，結果顯示在經過 SEDS 法處理過後，平均粒徑與多晶型皆發生顯著的改變。其中最佳的操作條件為表 3-6 中的實驗(1)：當溶劑使用乙醇、壓力為 100bar、溫度為 35°C、濃度為 100%飽和濃度、溶液流速為 1 mL/min 之實驗結果，平均粒徑為 0.15 微米，多晶型為 Form II 以及實驗(4)：溶劑使用乙醇、壓力為 100bar、溫度為 45°C、濃度為 100%飽和濃度、溶液流速為 1 mL/min 之實驗結果，平均粒徑為 0.18 微米，多晶型為 Form III 與表 3-7 中的實驗(11)：當溶劑使用乙醇、壓力為 100bar、溫度為 35°C、濃度為 100%飽和濃度、溶液流速為 0.5 mL/min 之實驗結果，平均粒徑為 0.19 微米，多晶型為 Form I。此三者平均粒徑相當但多晶型不同，為了試驗微粒化與多晶型的在溶離速率上的差異，本研究選擇表 3-6 中的實驗(1)、實驗(4)與表 3-7 中的實驗(11)進行溶離速率試驗，並與原始藥物進行比較。

在進行溶離試驗前，需先進行 Carminic acid 色素的 UV-Vis 標準線製作，圖 3-38 為 Carminic acid 在模擬胃液中，經 UV-Vis 譜儀全波段掃描後之吸收光譜，可得知出 Carminic acid 最大吸收波長為 273.4 nm。再配置不同濃度的 Carminic acid 溶液在此最大吸收波長下，進行檢量線的製作，如圖 3-39 所示。原始 Carminic acid 色素、實驗(1)、實驗(4)與實驗(11)的在模擬胃液中的溶離速率結果如圖 3-40 所示。由圖可看出，在經過超臨界流體分散溶液法處理過後之色素微粒，溶離速率較原始色素有明顯的提升。經過溶離實驗數據之回歸與計算，原始色素的溶離速率係數為 $0.735 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ ，實驗(1)的溶離速率係數增加為 $1.510 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ ，溶。實驗(4)

的溶離速率係數增加為 $2.989 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ 。實驗(11)的溶離速率係數增加為 $7.077 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ 。由以上計算結果，可知 Carminic acid 由原始平均粒徑 18.39 微米降至 0.15 微米且多晶型為 Form II 的實驗結果、0.18 微米且多晶型為 Form III 的實驗結果與 0.19 微米且多晶型為 Form I 的實驗結果，溶離速率分別增加為原始藥物之 2.06 倍、4.07 倍與 9.63 倍。由此可知，在粒徑相當的情況下，Form I 微粒的溶離速率為 Form II 的 4.67 倍，為 Form III 的 2.37 倍，由此可知多晶型 Form I 的穩定度較 Form II 與 Form III 低，故溶離速率較快。

在溶離行為的相似度計算方面，在本研究中，實驗(1)為平均粒徑 0.15 微米，多晶型為 Form II 的微粒，經過計算得到 $f_i=27.55$ ；實驗(4)為平均粒徑約 0.18 微米，多晶型為 Form III 的微粒，經過計算得到 $f_i=45.24$ ；實驗(11)為平均粒徑約 0.19 微米，多晶型為 Form I 的微粒，經過計算得到 $f_i=54.51$ 。以上三個實驗結果的差異因子皆遠大於 15，表示 Carminic acid 在經過 SEDS 法處理後，其溶離行為有很大的不同，證明了溶離速率確實有明顯的提升，並非實驗誤差所導致。

第四章

結論

本研究以超臨界流體分散溶液(SEDS)法，針對原料藥 Erlotinib HCl 與天然色素 Carminic acid 進行微粒化與多晶型轉變實驗。藉由不同的參數效應(溶劑、壓力、溫度、溶液濃度與溶液流速)的探討，將此藥物與色素進行微粒化與多晶型轉變，使其在胃液中的溶離速率提高。

(1) Erlotinib HCl 經 SEDS 法微粒化與多晶型轉變之結果

在這部分的研究中，微粒化最佳的操作條件為在溶劑為甲醇、壓力為 140bar、溫度為 35°C、溶液濃度為 100%飽和濃度、溶液流速在 0.75 mL/min 的情況下，平均粒徑為 0.98 微米，多晶型為 Form E，溶離速率提升為原來的 2.68 倍。而在溶劑為甲醇、壓力為 140bar、溫度為 35°C、溶液濃度為 100%、溶液流速提升為在 1 mL/min 的情況下，平均粒徑為 0.99 微米，多晶型為 Form A，溶離速率則提升為原來的 3.64 倍。由此可知，經微粒化後的藥物，溶離速率有明顯的提升，且在相同的粒徑下，多晶型 Form A 的溶離速率較 Form E 高。

(2) Carminic acid 經 SEDS 法微粒化與多晶型轉變之結果

關於此色素的研究中，微粒化最佳的操作條件為在溶劑為乙醇、壓力為 100bar、溫度為 35°C、溶液濃度為 100%飽和濃度、溶液流速在 1 mL/min 的情況下，平均粒徑為 0.15 微米，多晶型為 Form II，溶離速率提升為原來的 2.06 倍。在溶劑為乙醇、壓力為 100bar、溫度提升為 45°C、溶液濃度為 100%、溶液流速為 1 mL/min 的情況下，平均粒徑為 0.18 微米，多晶型為 Form III，溶離速率則提升為原來的 4.07 倍。在溶劑為乙醇、壓力為 100bar、溫度為 35°C、溶液濃度為 100%飽和濃度、溶液流速在 0.5mL/min 的情況下，平均粒徑為 0.19 微米，多晶型為 Form I，溶離速率提升為原來的 9.63 倍。由此可知，經微粒化後的色素，溶離速率有明顯的提升，且在相同的粒徑下，多晶型 Form I 的溶離速率較 Form II 與 Form III 高。

Table 1-1 Thermalphysical properties of liquid , gas and supercritical fluid
(Subra & Jestin,1999)

	Liquid	Supercritical Fluid	Gas
Density (kg/m ³)	0.6~1.6	0.2~0.5	0.5x10 ⁻³ ~2x10 ⁻³
Compressibility(MPa ⁻¹)	1x10 ⁻³ ~5x10 ⁻³	~∞	1~10
Viscosity (Pa*s)	0.2x10 ⁻³ ~3x10 ⁻³	1x10 ⁻⁵ ~3x10 ⁻⁵	1x10 ⁻⁵ ~4x10 ⁻⁵
Thermal diffusivity (m ² /s)	1x10 ⁻⁷ ~2x10 ⁻⁷	~0	~5x10 ⁻⁴
Mass diffusivity (m ² /s)	0.2x10 ⁻⁹ ~2x10 ⁻⁹	~7x10 ⁻⁸	1x10 ⁻⁵ ~3x10 ⁻⁵

Table 1-2 Critical coordinates and dipole moments of supercritical fluids (Subra & Jestin,1999)

Fluid	T _c (°C)	P _c (MPa)	Dipole moment μ (Debye)
CO ₂	31.0	7.4	0
N ₂ O	36.6	7.2	0.2
C ₃ H ₈	96.8	4.2	0
C ₅ H ₁₀	196.6	3.3	0
C ₂ H ₄	9.4	5.0	0
CH ₃ OH	239.4	7.8	1.7
CHF ₃	26.0	4.7	1.6
CHClF ₂	96.2	4.8	1.3
NH ₃	132.4	11.2	1.5
H ₂ O	374.1	22.1	1.8
C ₂ H ₅ OH	243.1	6.4	1.7

Table 1-3 Physical properties of unprocessed materials used in this study

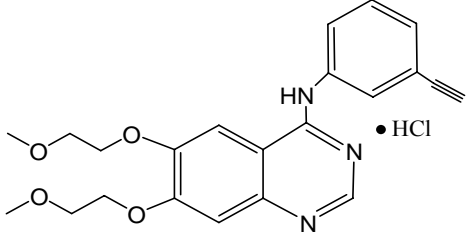
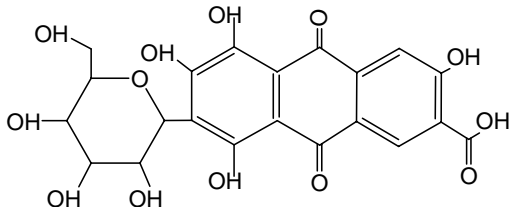
Material	Synonym	Molecular Formula/Weight	Source	Purity (%)	T _m (°C)	Structure
Erlotinib HCl	Tarceva Erlotinib	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ (429.91)	ScinoPharm Taiwan Ltd.	>98	232.8	
Carminic Acid	Natural Red 4	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₃ (492.39)	Sigma	>96		

Table 2-1 Components of experimental apparatus used in this study

名稱	說明	規格	廠牌	型號
(一) 閥組件				
背壓閥 Back pressure regulator	調節系統壓力	最大調節壓力 6000 psi	Tescom	26-1762-24-014
止逆閥 Check valve	確保流動方向性， 避免逆流	耐壓 6000 psi	Swagelok	SS-53-series
三向針閥 Three way needle valve	控制管路方向	耐壓 11500 psi，1/8”	Autoclave	10V2075
雙向針閥 Two way needle valve	控制管路之開關	耐壓 11500 psi，1/8”	Autoclave	10V2071
微計量閥 Micrometering valve	微量控制流量	耐壓 11000 psi，1/8”	Autoclave	10VRMM2812

Table 2-1 Components of experimental apparatus used in this study (cont.)

名稱	說明	規格	廠牌	型號
(二) 幫浦				
高壓幫浦 High pressure pump	加壓藥物溶液	Max. 6000 psi (10mL/min)	SSI	Series II
高壓幫浦 High pressure pump	加壓二氧化碳	Max. 3000 psi (100mL/min)	SSI	Prep 100
離心幫浦 Centrifugal pump	循環冷卻流體用	Max. 31 L/min	Iwaki	MD-20R-11ON
真空幫浦 Vacuum pump	對系統抽取真空	Min. 5×10^{-4} torr	ULVAC	GVD-050A

Table 2-1 Components of experimental apparatus used in this study (cont.)

名稱	說明	規格	廠牌	型號
(三) 量測原件				
壓力傳送器 Pressure transducer	量測系統壓力	壓力最高到 400 bar	BD sensors	26.600
壓力顯示器 Pressure indicator	顯示壓力傳送器指示壓力	4 位數字壓力顯示至 0.1bar	TAIK	S2-412
溫度計 Thermometer	量測系統溫度	溫度顯示至 0.01 °C	Lutron	TM-917
壓力表 Pressure gauge	量測高壓幫浦出口壓力	Max. 500 bar，刻度間隔 10 bar	PRO instrument	-----
高壓鋼管 Stainless steel tube	沉澱槽本體	1”(O.D.)，耐壓 20000 psi	Autoclave	MS15-099

Table 2-1 Components of experimental apparatus used in this study (cont.)

名稱	說明	規格	廠牌	型號
(四) 沉澱槽				
高壓鋼管 Stainless steel tube	沉澱槽本體	1”(O.D.)，耐壓 20000 psi	Autoclave	MS15-099
轉接頭 Reducing union	沉澱槽連接街頭	1”鋼管轉接 1/2”鋼管	Swagelok	SS-1610-6-8
過濾片 Stainless frit	蒐集與過濾顆粒	孔徑 0.5 μ m	Valco	1000.500.062-05
(五) 其他				
恆溫水槽 Water bath	維持系統恆溫	溫度控制精確度為 $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$	FIRSTEK	B117
冷凍循環槽 Low temp. circulator	提供冷卻流體	溫度設定約 -5°C	NESLAB	RTE-111

Table 2-1 Components of experimental apparatus used in this study (cont.)

名稱	說明	規格	廠牌	型號
(五) 其他				
濕式流量計 Wet test meter	量取二氧化碳之流量	最小顯示流量為 0.1 L	Ritter	TG1
高壓鋼瓶 High pressure cylinder	填裝分子篩，濾去 CO ₂ 雜質	耐壓 1800 psi，150 mL	Swagelok	304L-HDF4-150
過濾器 Filter	過濾二氧化碳	耐壓 6000 psi，孔徑 7μm	Swagelok	SS-4FW2-7
分子篩 Molecular sieve	吸附雜質用	3A，8 to 12 mesh	ARCOS	197255000
管接頭組 Tube fittings	管線組裝之用	各式管件之接頭	Swagelok	-----
油壓升降台車	升降恆溫水槽用	耐重 300 Kg	台製	-----

Table 3-1 Effect of solvents on Erlotinib HCl in SEDS process

Solvent	P (bar)	T (°C)	Conc. (%sat.)	F _{sol'n} (mL/min)	T _m (°C)	Polymorph Form	Particle Size (µm)	Standard Deviation (µm)	Recovery (%)
Original Erlotinib HCl					232.82	B	20.74		
MeOH	140	35	100	1.0	207.94	A	1.67	0.98	78.2
MeOH/THF	140	35	100	0.5	206.24	A	0.61	0.30	65.3
EtOH	140	35	100	0.5	206.10	A	1.95	1.21	79.3
DCM	140	35	100	0.5	207.55	A	0.25	0.12	71.6
NMP	140	55	100	0.25	208.80	Un	0.98	0.54	57.8

Note :
P : Pressure
T : Temperature
Conc. : Solution concentration
F_{sol'n} : Solution flow rate
T_m : Melting point
Un : Unknown form

Table 3-2 XRD Characteristic peak position of polymorphs in patents
(Norris , 2005 & Bubendorf , 2004)

Form A $T_{\text{onset}} = 205\sim 208^{\circ}\text{C}$ (Patent : Norris , 2005)							
2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)
5.579	100.0	18.862	12.2	24.175	8.8	26.173	6.0
9.841	13.1	22.703	12.4	24.594	8.2	26.572	5.3
11.251	7.8	23.502	24.2	25.398	9.3	29.240	7.1

Form E $T_{\text{onset}} = 211\sim 214^{\circ}\text{C}$ (Patent : Bubendorf , 2004)									
2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)
5.7	100	11.3	4.4	22.8	5.1	24.7	2.7	29.3	2.0
9.7	2.7	18.9	3.9	23.6	9.0	25.4	3.2		
10.1	3.3	1.3	2.6	24.2	3.0	26.2	2.2		

Form B $T_{\text{onset}} = 227\sim 231^{\circ}\text{C}$ (Patent : Norris , 2005)					
2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)	2-Theta	I(rel)
6.255	100.0	20.196	14.4	25.138	10.0
12.483	6.4	21.103	14.4	26.911	5.6
13.385	9.6	24.459	6.8	28.617	4.3

I(rel) : Relative intensity

Table 3-3 Effects of pressure and temperature on Erlotinib HCl in SEDS process

Experiment	P (bar)	T (°C)	Conc. (%sat.)	F _{sol'n} (mL/min)	T _m (°C)	Polymorph Form	Particle Size (µm)	Standard Deviation (µm)	Recovery (%)
Effect of pressure									
(1)	100	35	100	1.0	206.43	A	2.68	2.40	75.8
(2)	140	35	100	1.0	207.94	A	1.67	0.98	78.2
(3)	180	35	100	1.0	208.99	Un	1.11	0.61	79.1
Effect of temperature									
(1)	100	35	100	1.0	206.43	A	2.68	2.40	75.8
(4)	100	55	100	1.0	212.91	E	0.77	0.36	31.3

Note :
 P : Pressure
 T : Temperature
 Conc. : Solution concentration
 F_{sol'n} : Solution flow rate
 T_m : Melting point
 Un : Unknown form

Table 3-4 Effect of solution flow rate on Erlotinib HCl in SEDS process

Experiment	P (bar)	T (°C)	Conc. (%sat.)	F _{sol'n} (ml/min)	T _m (°C)	Polymorph Form	Particle Size (µm)	Standard Deviation (µm)	Recovery (%)
Original Erlotinib HCl					232.82	B	20.74		
(5)	100	35	100	0.5	211.30	E	0.64	0.32	81.2
(6)	100	35	100	0.75	211.90	E	0.98	0.65	76.9
(1)	100	35	100	1.0	206.43	A	2.68	2.40	75.8
(7)	100	35	100	1.25	208.28	Un	0.90	0.39	77.9
(8)	100	35	100	2.0	209.97	Un	0.77	0.36	41.9

Note :

- P : Pressure
- T : Temperature
- Conc. : Solution concentration
- F_{sol'n} : Solution flow rate
- T_m : Melting point
- Un : Unknown form

Table 3-5 Experiments results for reproducibility and mass production of experiment (1)

Experiment	P (bar)	T (°C)	Conc. (%std.)	F _{sol'n} (mL/min)	T _m (°C)	Polymorph Form	Particle Size (µm)	Standard Deviation (µm)	Recovery (%)
(9)	100	35	100	1.0	206.63	A	2.30	1.80	74.1
(10-a)	100	35	100	1.0	206.84	A	1.25	0.78	85.3
(10-b)	100	35	100	1.0	212.87	E	22.00	13.90	
(11-a)	100	35	100	1.0	207.83	A	0.99	0.60	76.9
(11-b)	100	35	100	1.0	206.60	A	2.77	1.49	

Note :

- Exp.10 Input : 932 mg
- Exp.11 Input : 286 mg
- a : Particles collected at the filter surface
- b : Particles collected at the top of the product
- P : Pressure
- T : Temperature
- Conc. : Solution concentration
- F_{sol'n} : Solution flow rate
- T_m : Melting point
- Un : Unknown form

Table 3-6 Effects of pressure and temperature on Carminic acid in SEDS process

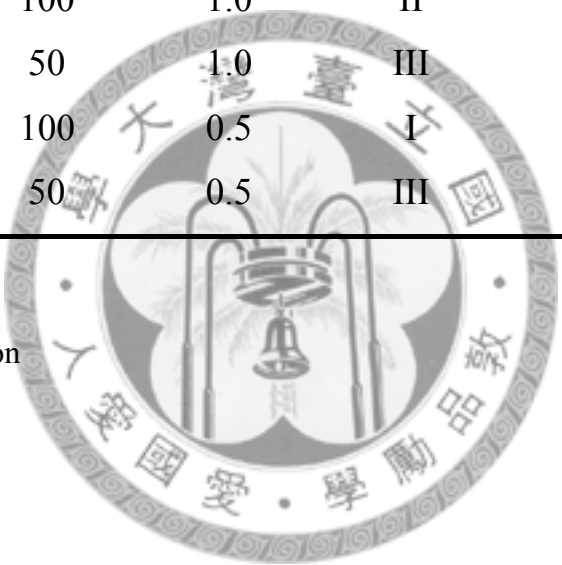
Experiment	P (bar)	T (°C)	Conc. (%std.)	F _{sol'n} (mL/min)	Polymorph Form	Particle Size (µm)	Standard deviation (µm)	Recovery (%)
Raw material					I	18.39		
(1)	100	35	100	1.0	II	0.15	0.03	80.8
(2)	140	35	100	1.0	II	0.17	0.06	83.1
(3)	180	35	100	1.0	II	0.53	0.16	78.2
(4)	100	45	100	1.0	III	0.18	0.05	79.5
(5)	140	45	100	1.0	III	0.36	0.14	73.3
(6)	180	45	100	1.0	III	0.51	0.26	78.8
(7)	100	55	100	1.0	III	0.54	0.19	73.3
(8)	140	55	100	1.0	III	0.99	0.39	78.7
(9)	180	55	100	1.0	III	0.89	0.61	77.2

Note :
 P : Pressure
 T : Temperature
 Conc. : Solution concentration
 F_{sol'n} : Solution flow rate

Table 3-7 Effects of concentration and solution flow rate on Carminic acid in SEDS process

Experiment	P (bar)	T (°C)	Conc. (%std.)	F _{sol'n} (mL/min)	Polymorph Form	Particle Size (µm)	Standard deviation (µm)	Recovery (%)
(1)	100	35	100	1.0	II	0.15	0.03	80.8
(10)	100	35	50	1.0	III	0.60	0.29	77.0
(11)	100	35	100	0.5	I	0.19	0.05	63.3
(12)	100	35	50	0.5	III	0.33	0.17	75.3

Note :
 P : Pressure
 T : Temperature
 Conc. : Solution concentration
 F_{sol'n} : Solution flow rate



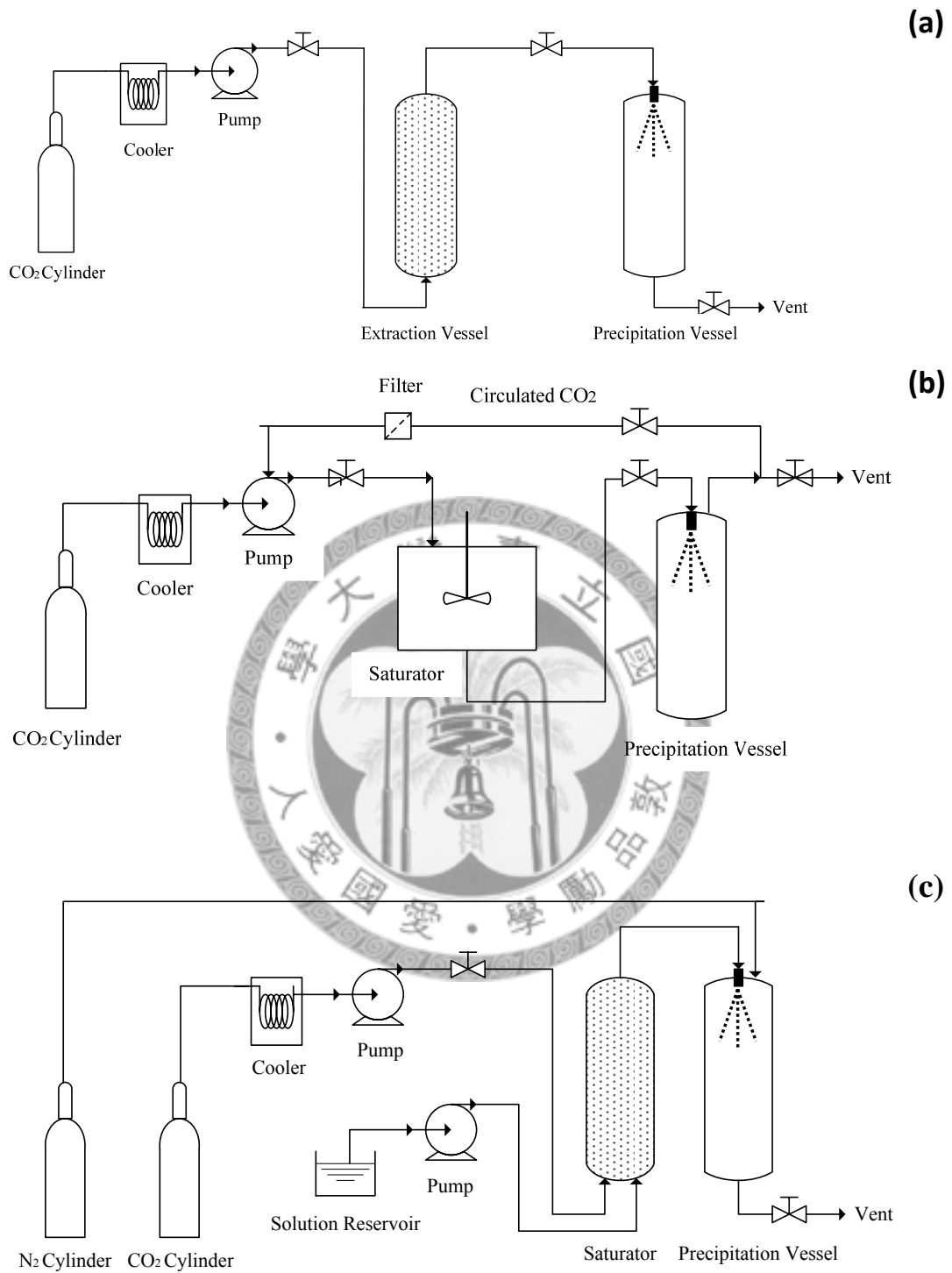


Figure 1-1 Schematic diagrams of supercritical processes :

(a) RESS (b) PGSS (c) SAA

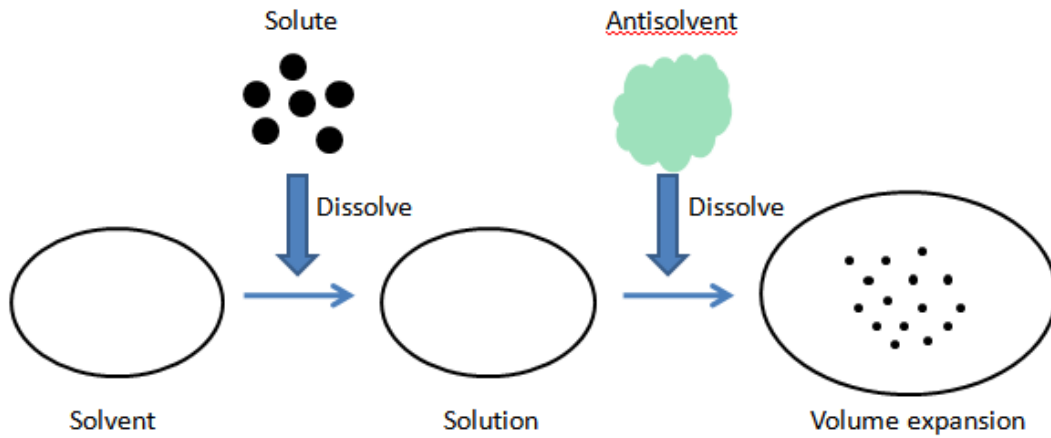


Figure 1-2 Principle of SAS micronization

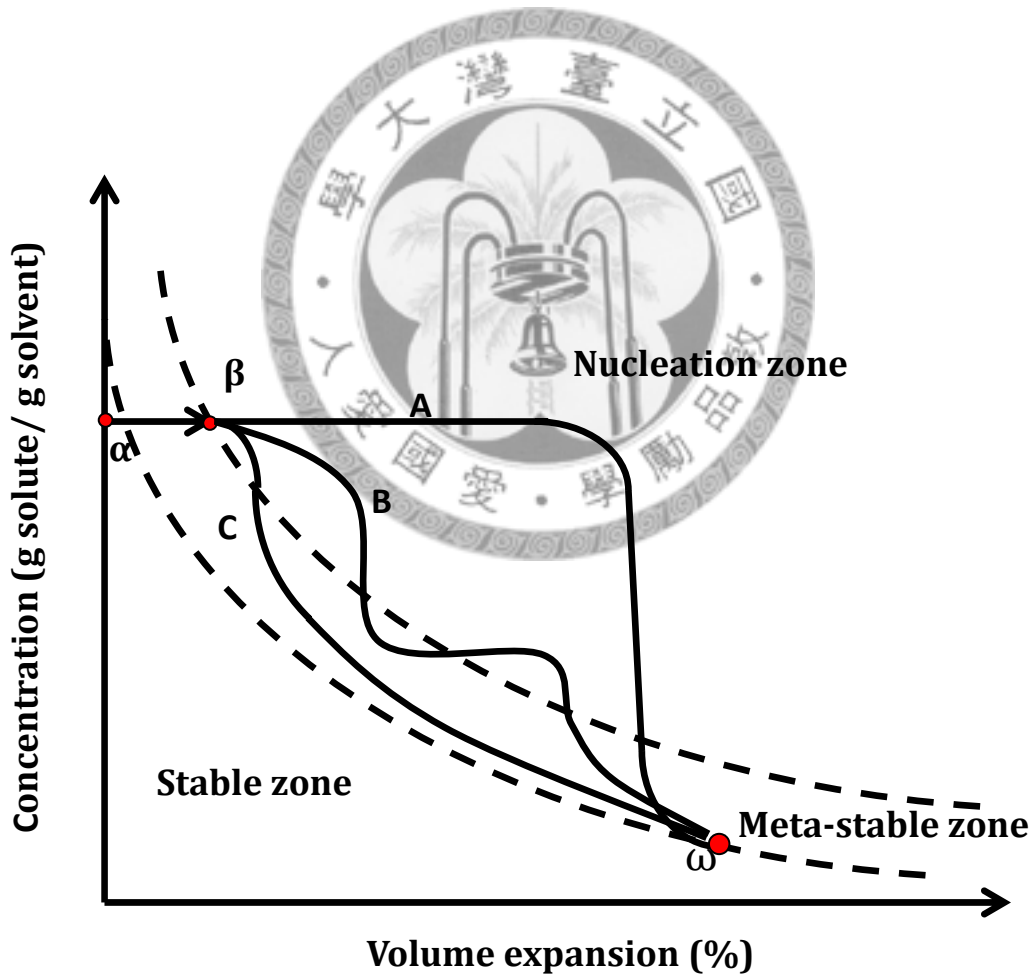


Figure 1-3 Solubility of a solute in solution as a function of volume expansion (Müller et al.,2000)

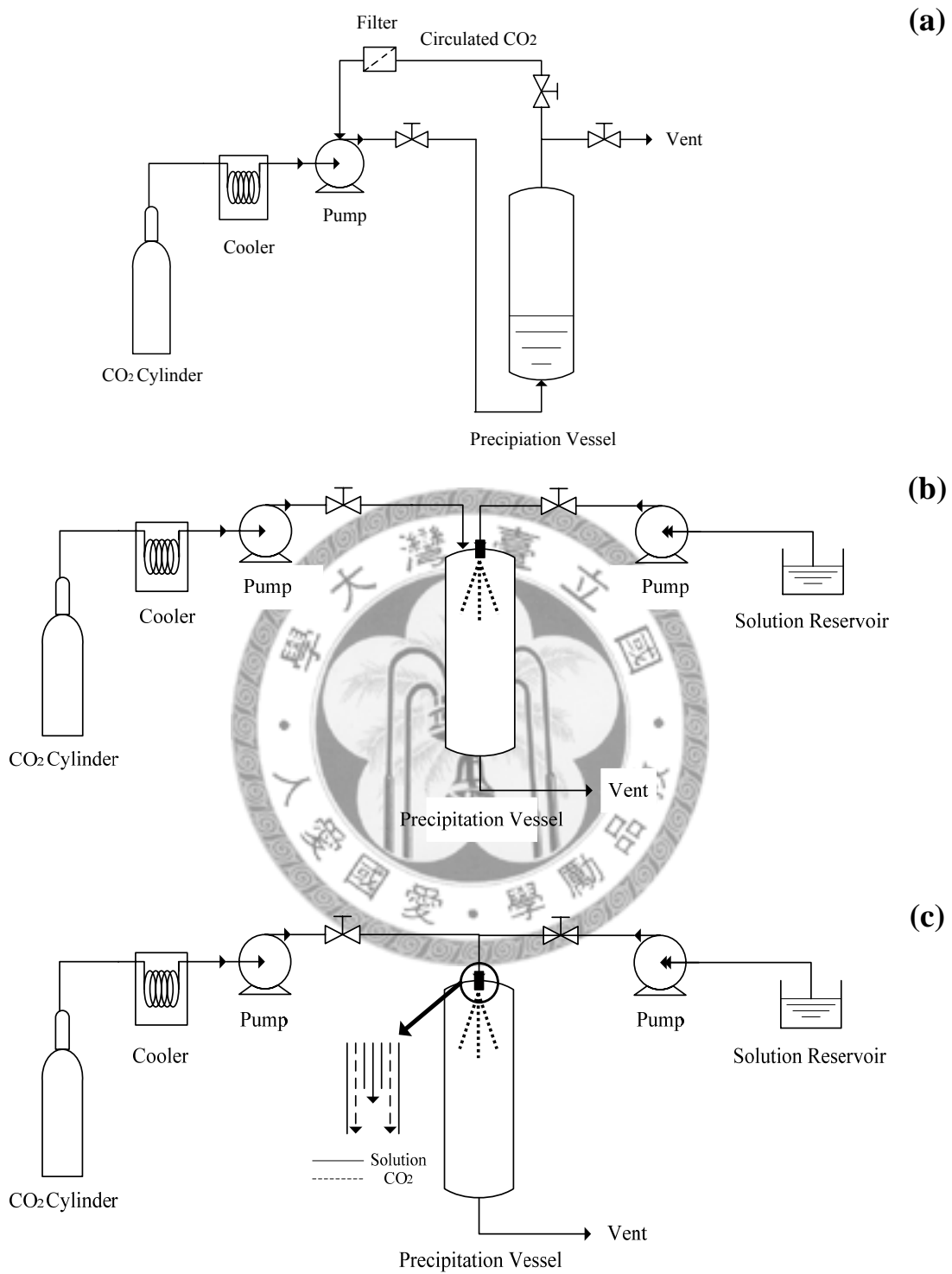


Figure 1-4 Schematic diagrams of SAS processes :

(a) GAS (b) ASES (c) SEDS

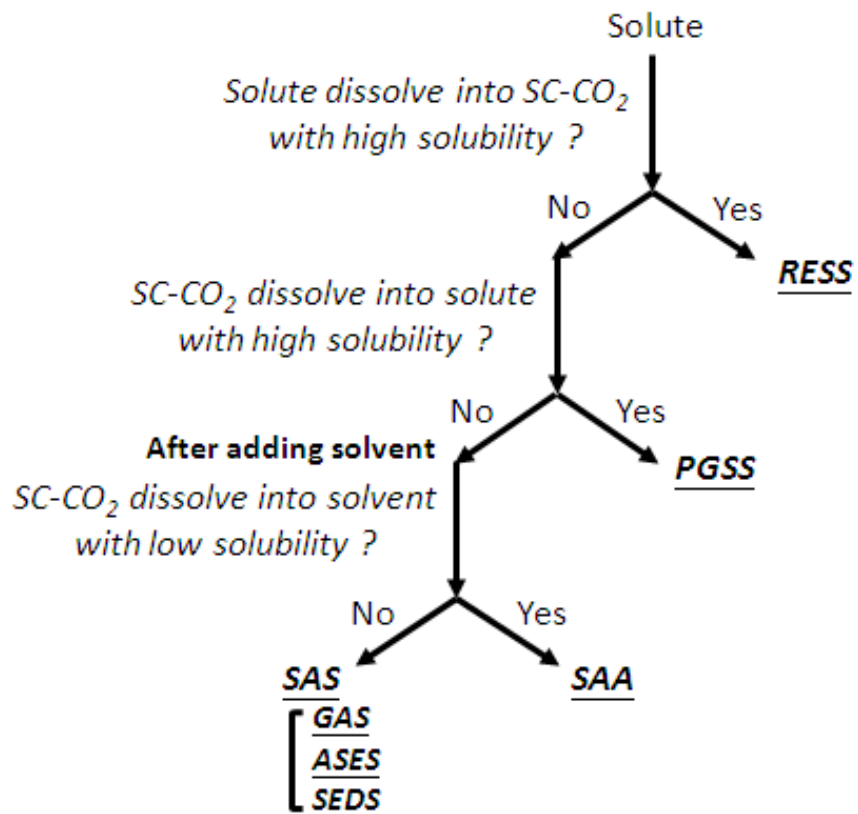
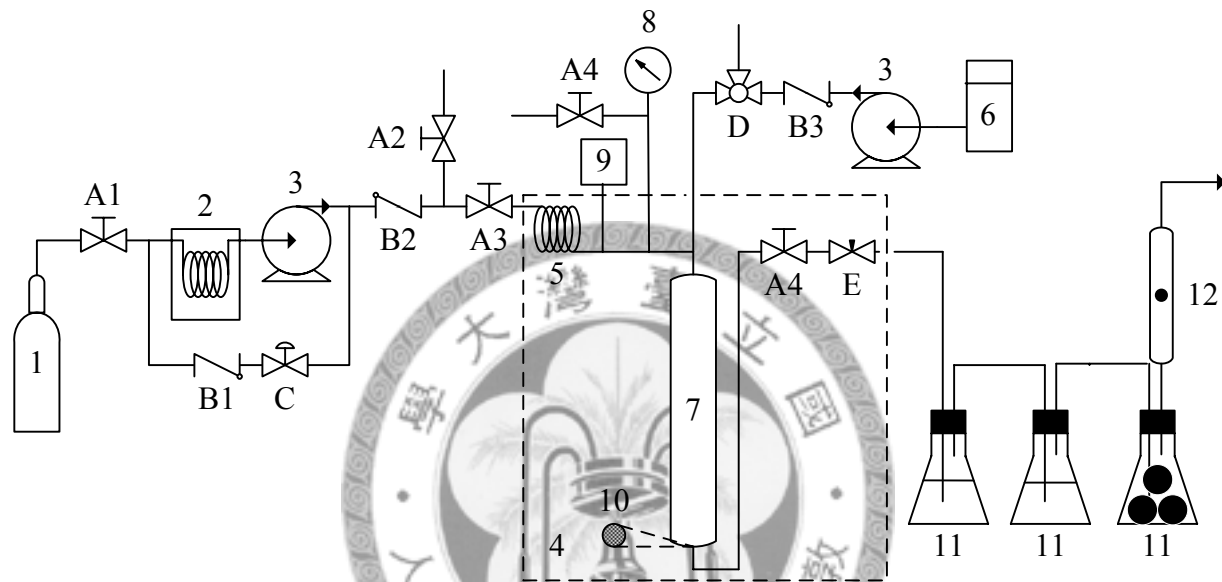


Figure 1-5 Selection of supercritical particle formation processes (蘇至善,2007)





Valve description		Element description	
A : Two way needle valve		1 : CO ₂ cylinder	7 : Precipitation vessel
B : Check valve		2 : Cooler	8 : Pressure transducer
C : Back pressure regulator		3 : HPLC pump	9 : Thermometer
D : Three way needle valve		4 : Water bath	10 : Stainless frit (0.5 μm)
E : Micrometering valve		5 : Pre-heater	11 : Solvent trap (water & silica gel)
		6 : Solution reservoir	12 : Rotameter

Figure 2-1 Experimental apparatus of the SEDS process

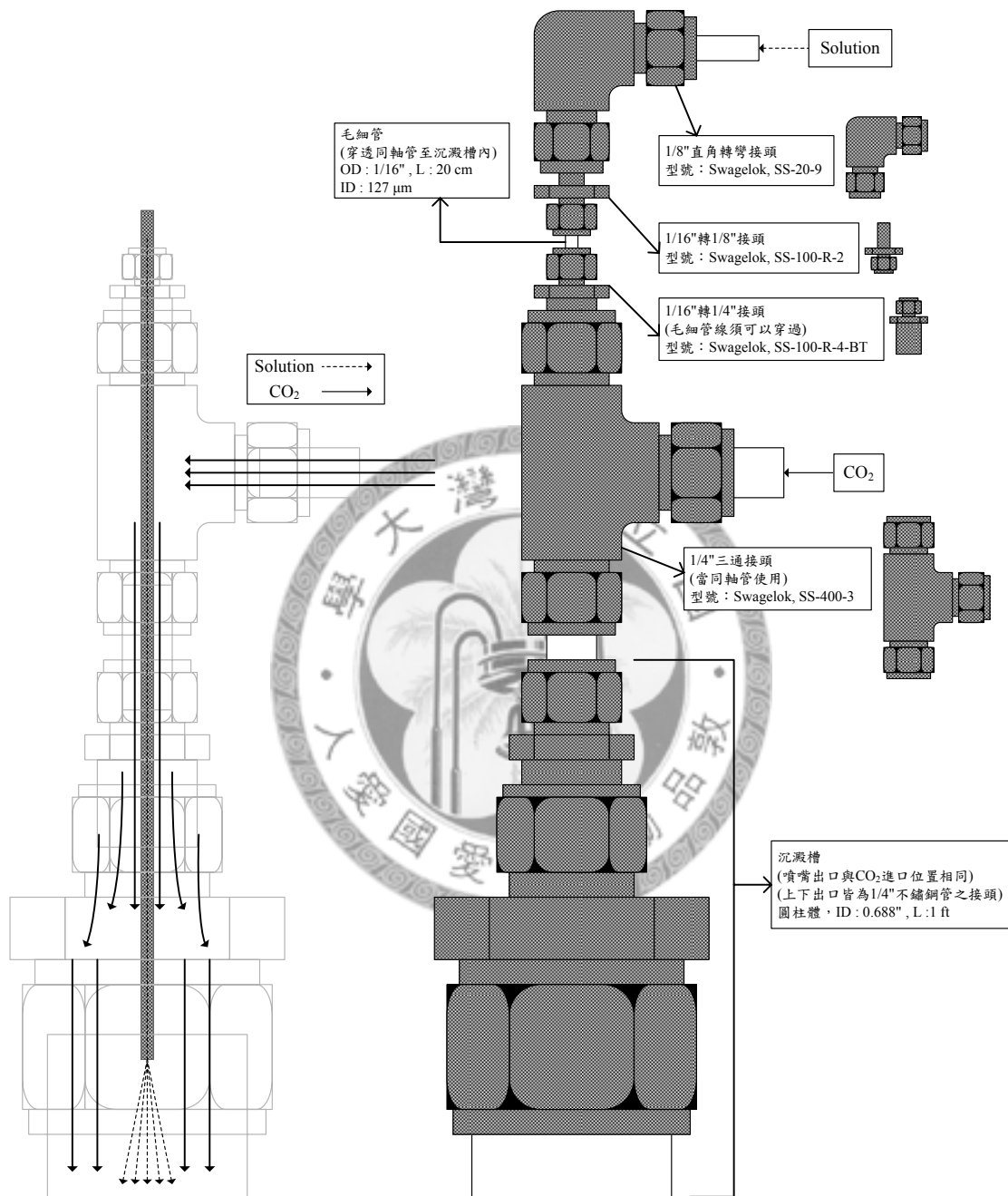


Figure 2-2 Structure of coaxial injection component

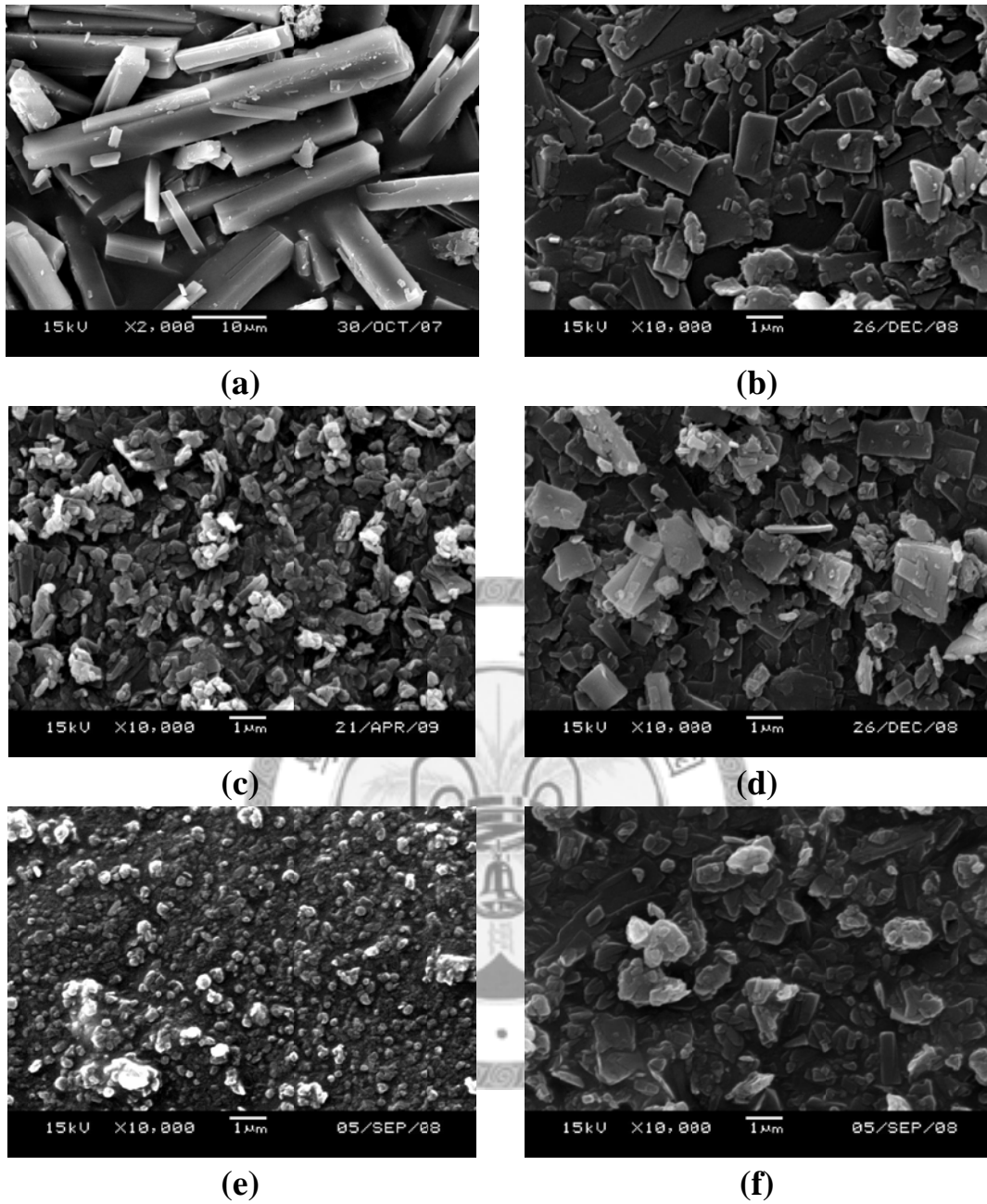


Figure 3-1 SEM images of Erlotinib HCl in SEDS process when using different solvent : (a) Original Erlotinib HCl (b) MeOH (c) MeOH/THF (d) EtOH (e) DCM (f) NMP

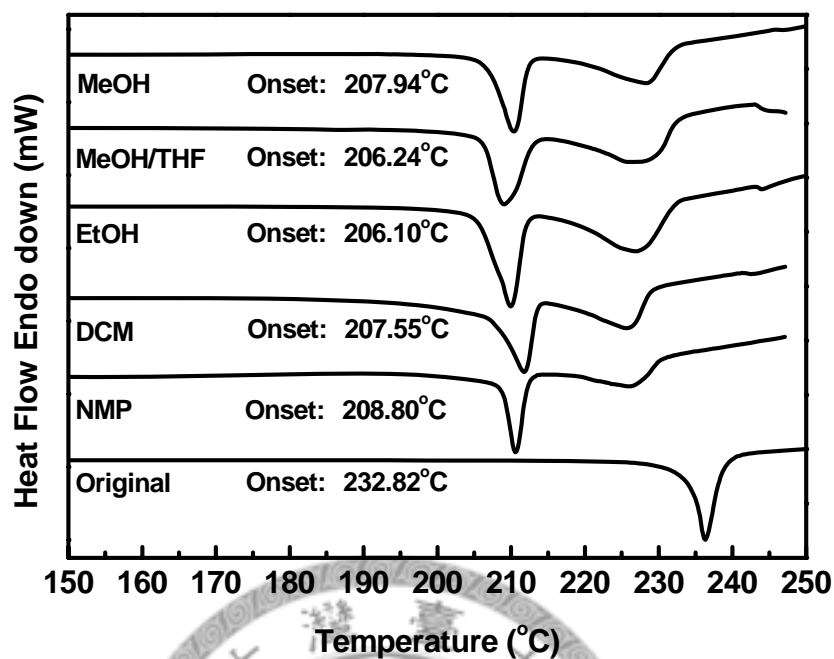


Figure 3-2 DSC results of solvent effect on polymorphs
(P=140bar、T=35°C、Conc.=100%sat.)

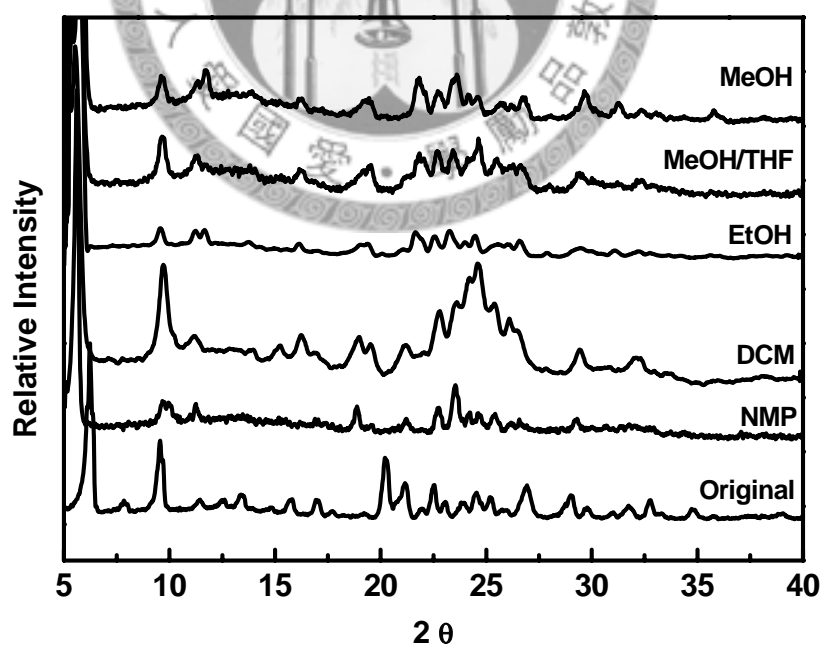


Figure 3-3 XRD results of solvent effect on polymorphs
(P=100bar、T=35°C、Conc.=100%sat.)

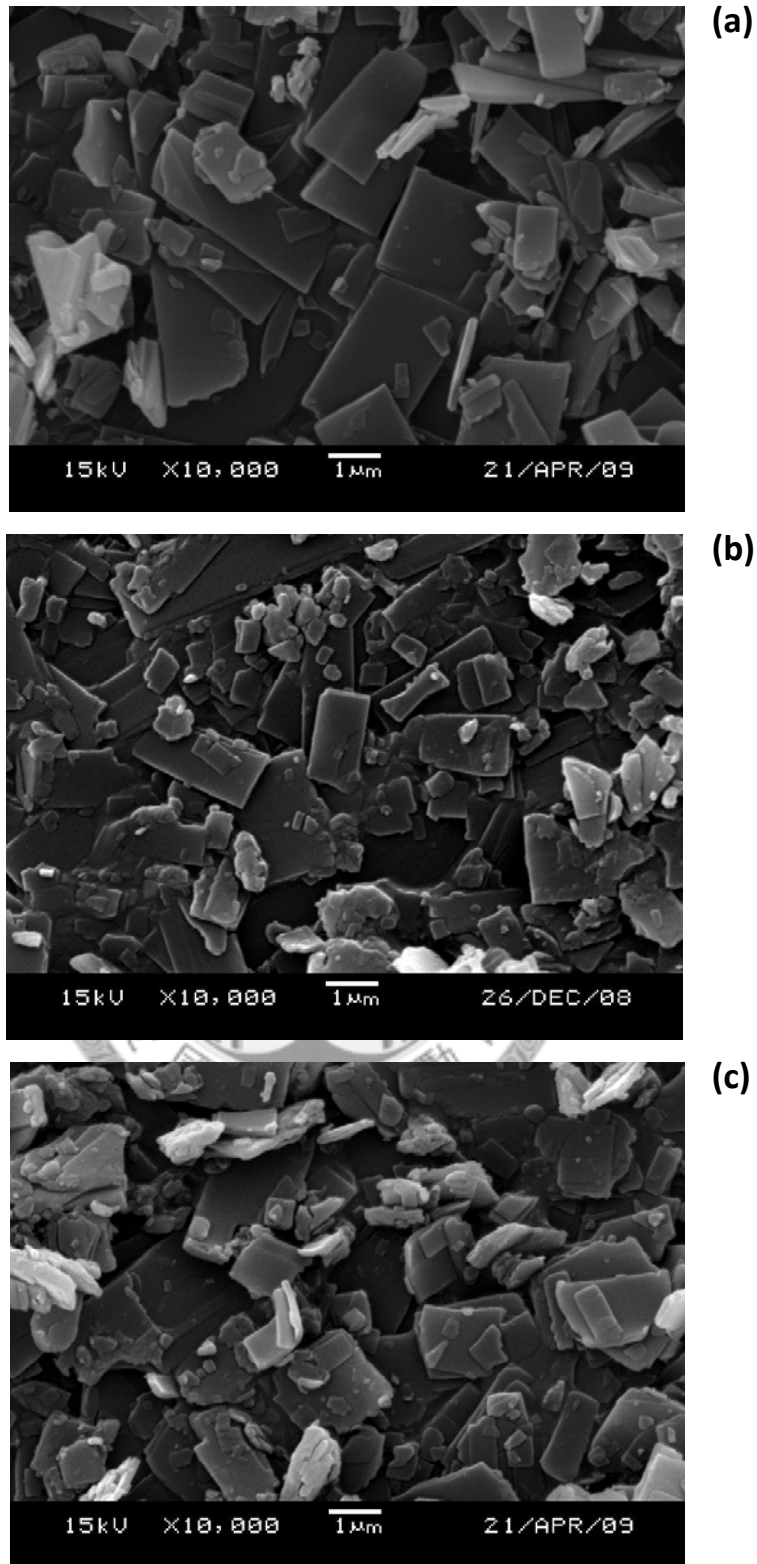


Figure 3-4 SEM images of pressure effect on Erlotinib HCl in SEDS process ($T=35^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{Conc.}=100\%\text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$) :

(a) $P=100\text{bar}$ (b) $P=140\text{bar}$ (c) $P=180\text{bar}$

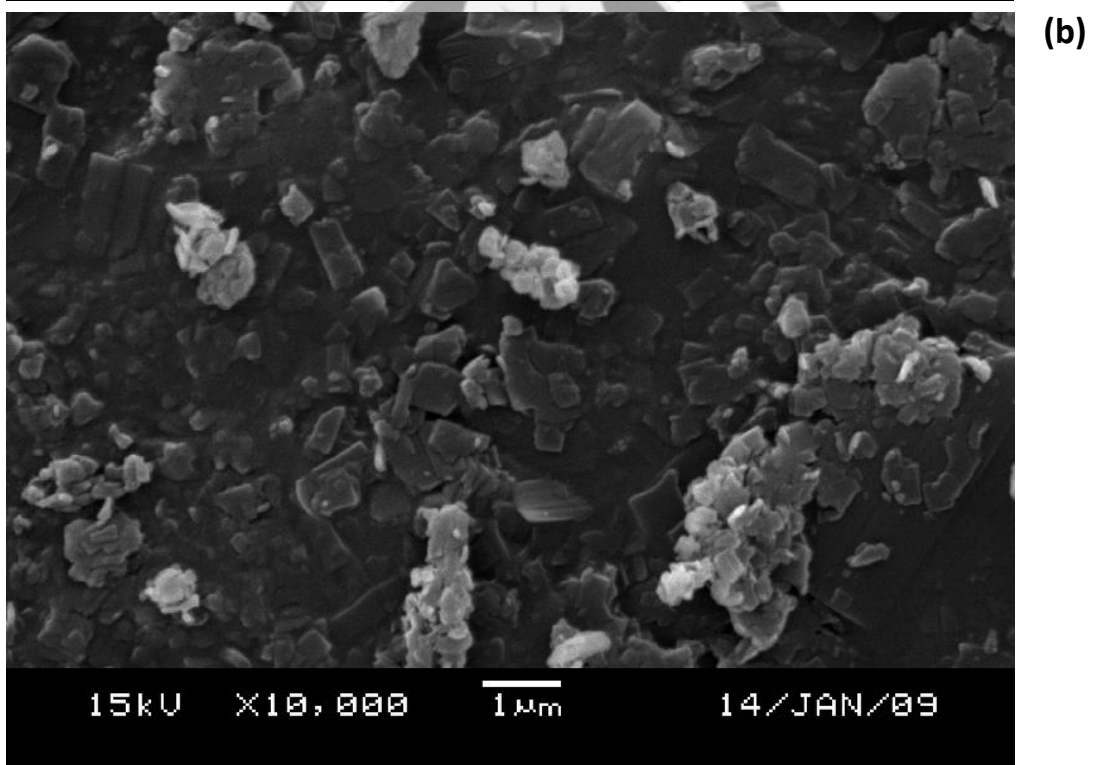
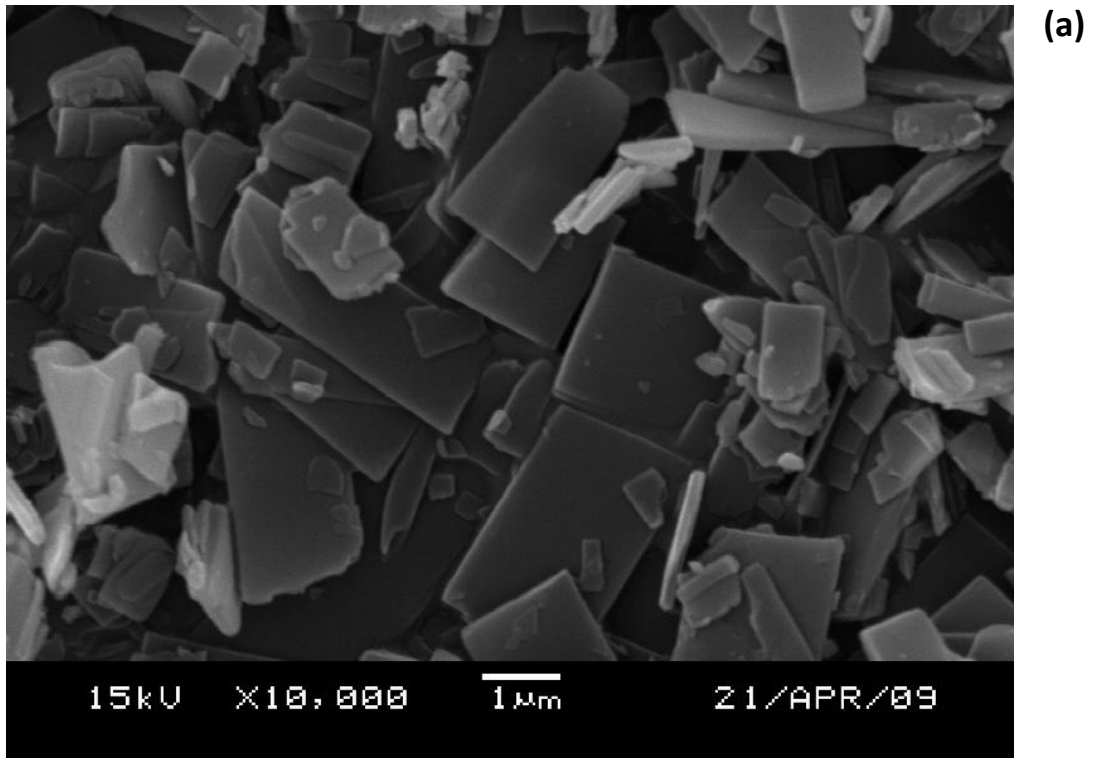


Figure 3-5 SEM images of temperature effect on Erlotinib HCl in SEDS process (P=100bar、Concentration=100%sat.、 $F_{sol'n}$ =1mL/min) : (a) T=35 °C (b) T=55 °C

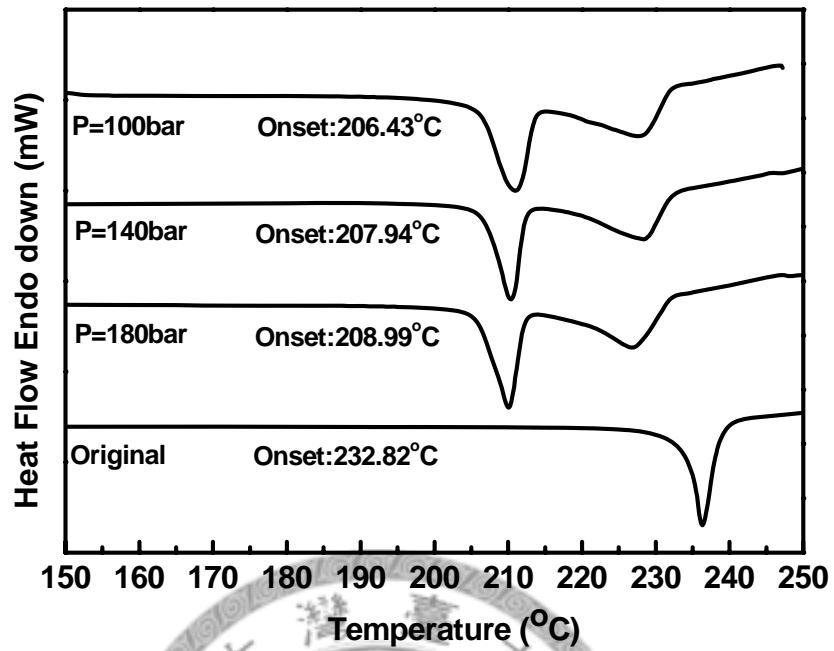


Figure 3-6 DSC results of pressure effect on polymorphs
 (T=35°C、Conc.=100%sat.、 $F_{sol'n}$ =1mL/min)

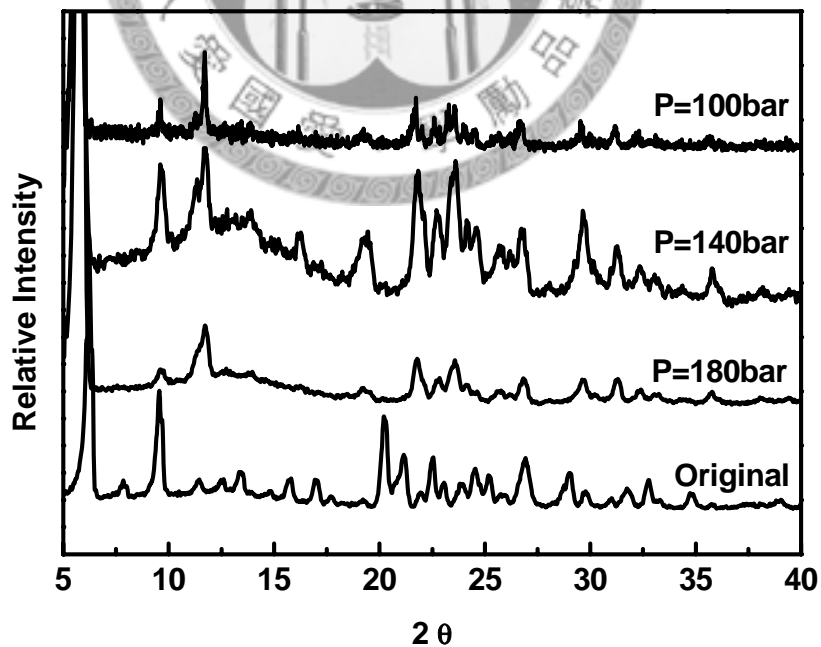


Figure 3-7 XRD results of pressure effect on polymorphs
 (T=35°C、Conc.=100%sat.、 $F_{sol'n}$ =1mL/min)

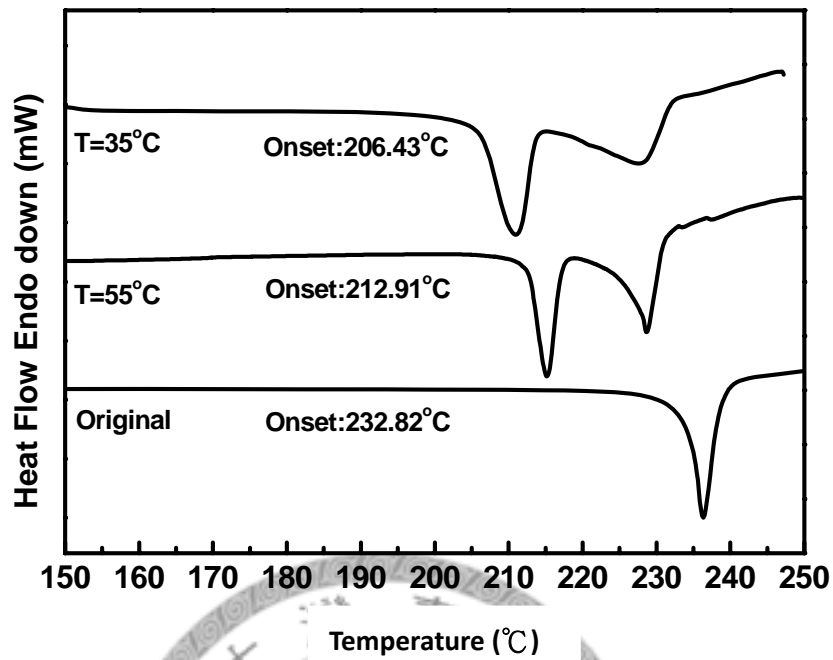


Figure 3-8 DSC results of temperature effect on polymorphs
(P=100bar、Conc.=100%sat.、 $F_{sol'n}$ =1mL/min)

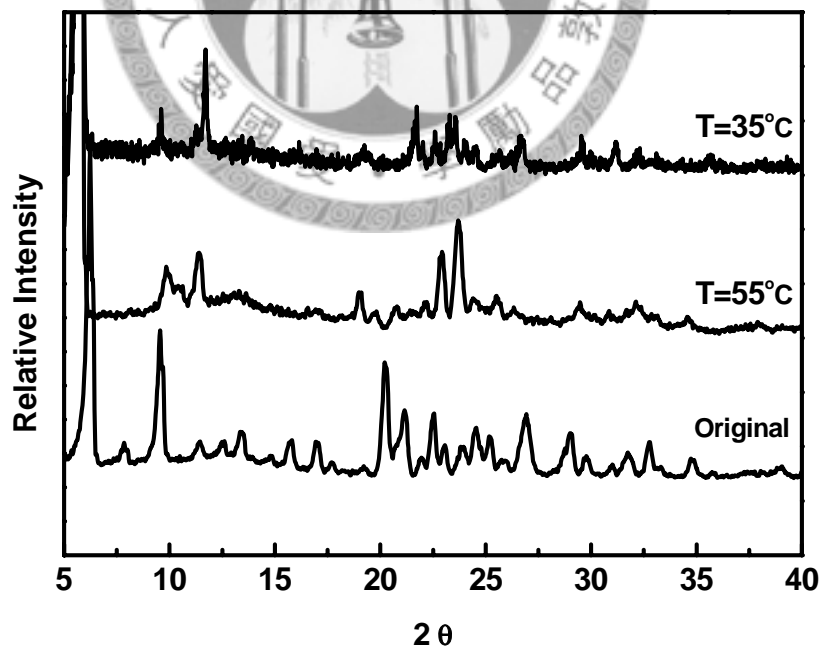


Figure 3-9 XRD results of temperature effect on polymorphs
(P=100bar、Conc.=100%sat.、 $F_{sol'n}$ =1mL/min)

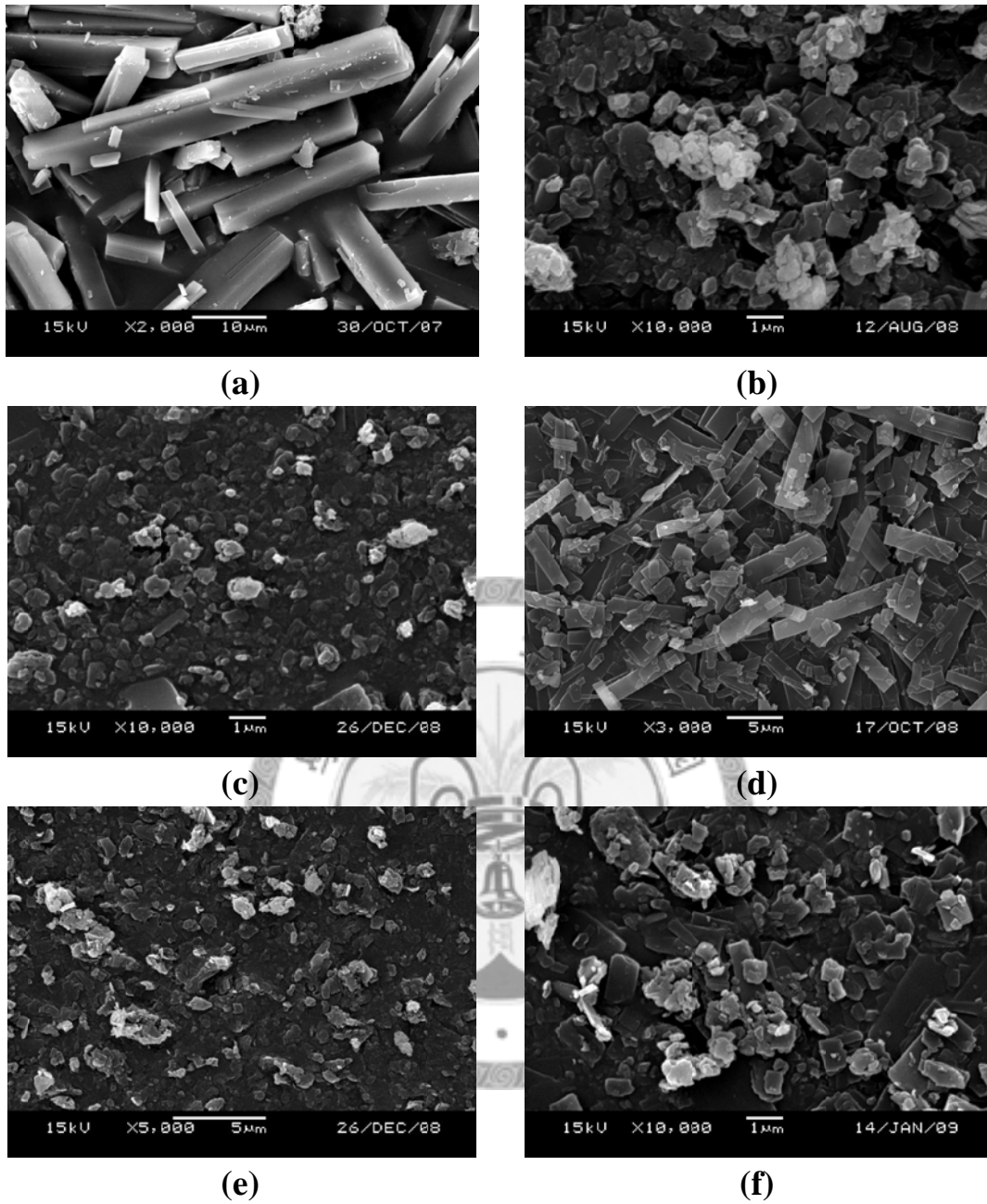


Figure 3-10 SEM images of solution flow rate on Erlotinib HCl in SEDS process (P=100bar、T=35°C、Conc.=100%sat.)
(a) Original Carminic acid (b) $F_{sol'n}=0.5$ (c) $F_{sol'n}=0.75$
(d) $F_{sol'n}=1.0$ (e) $F_{sol'n}=1.25$ (f) $F_{sol'n}=2.0$ (Unit:mL/min)

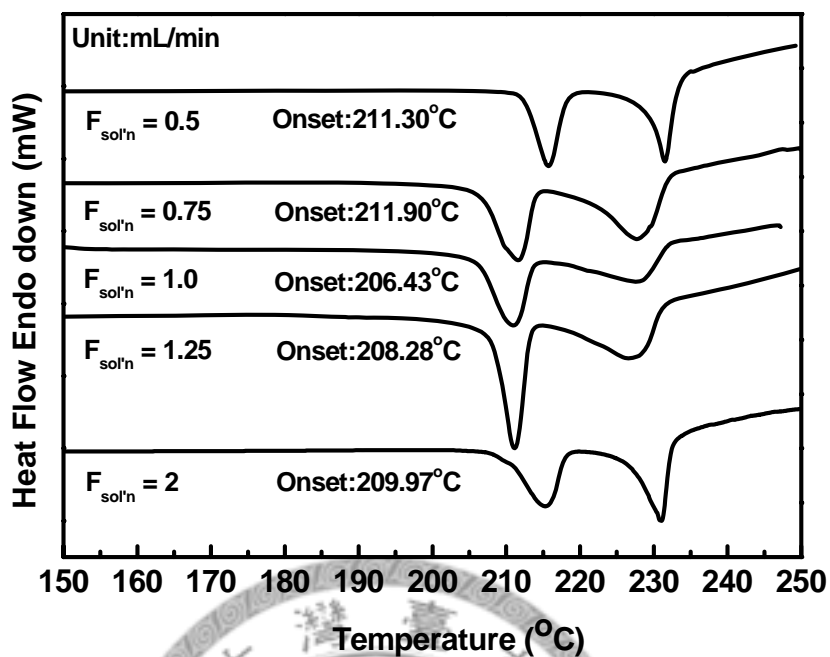


Figure 3-11 DSC results of solution flow rate effect on polymorphs
($P=100\text{bar}$ 、 $T=35^\circ\text{C}$ 、 $\text{Conc.}=100\%\text{sat.}$)

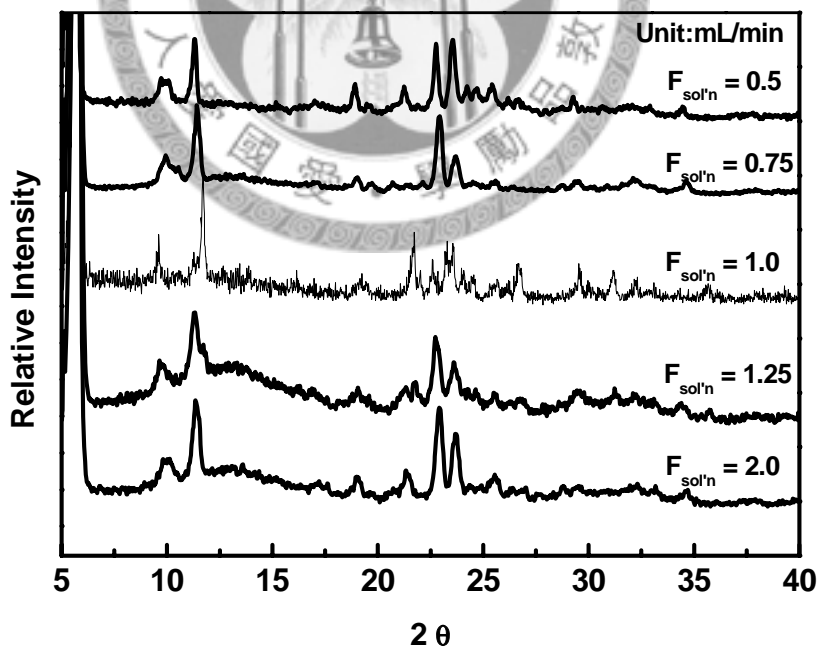


Figure 3-12 XRD results of solution flow rate effect on polymorphs
($P=100\text{bar}$ 、 $T=35^\circ\text{C}$ 、 $\text{Conc.}=100\%\text{sat.}$)

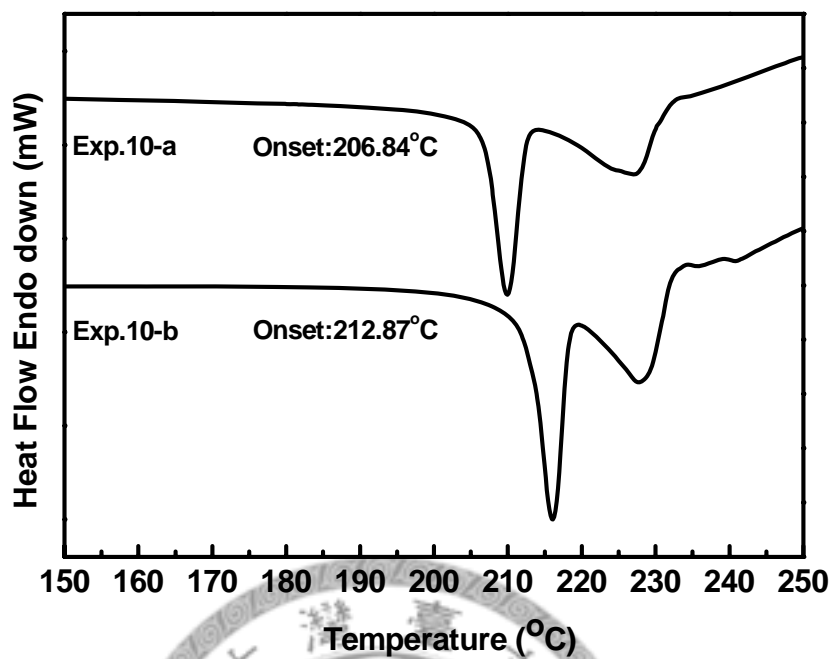


Figure 3-13 DSC results of mass production of exp.10

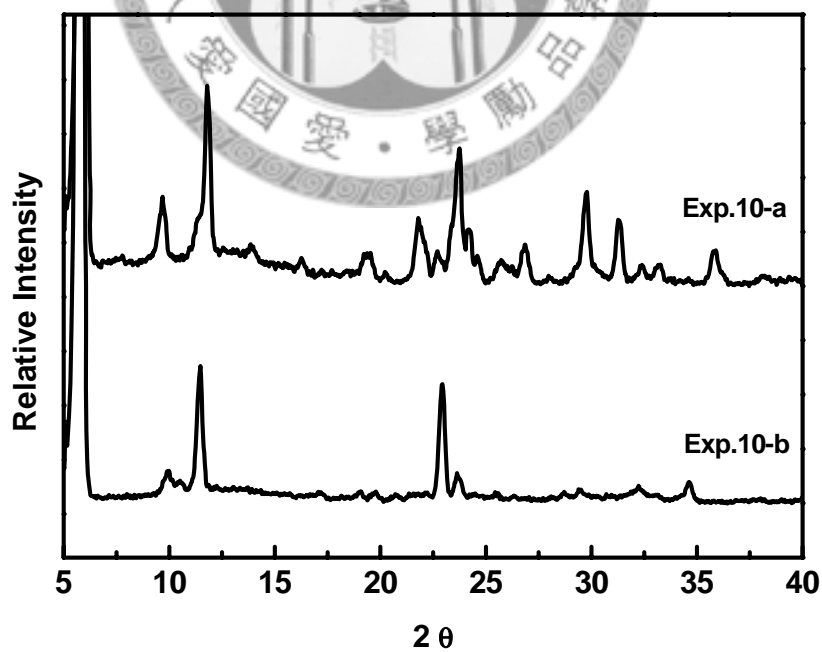
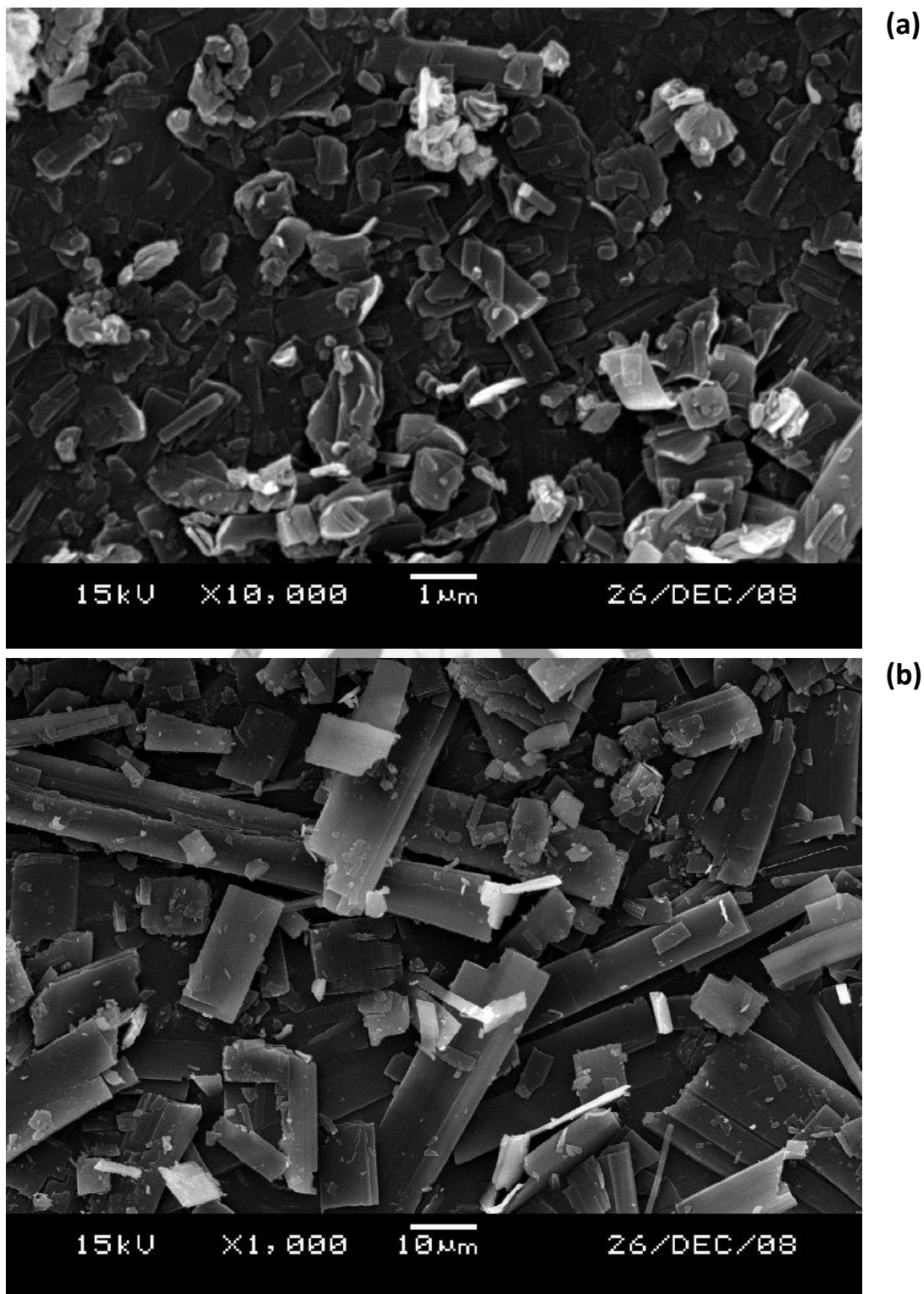


Figure 3-14 XRD results of mass production of exp.10



**Figure 3-15 SEM images of mass production (Input:936 mg 、
P=100bar 、 T=35°C 、 Conc.=100%std. 、
F_{sol'n}=1mL/min) : (a) Exp.10-a (b) Exp.10-b**

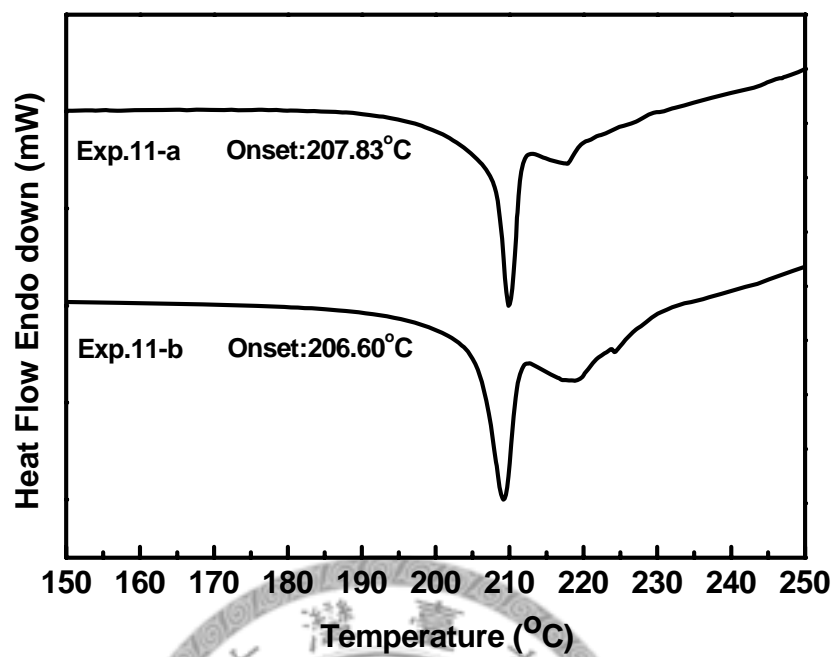


Figure 3-16 DSC results of mass production of exp.11

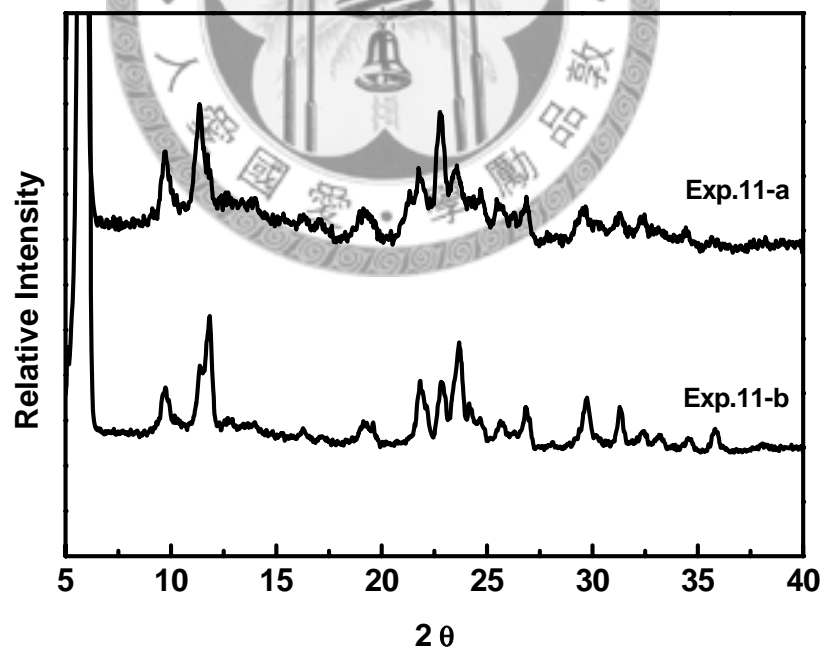
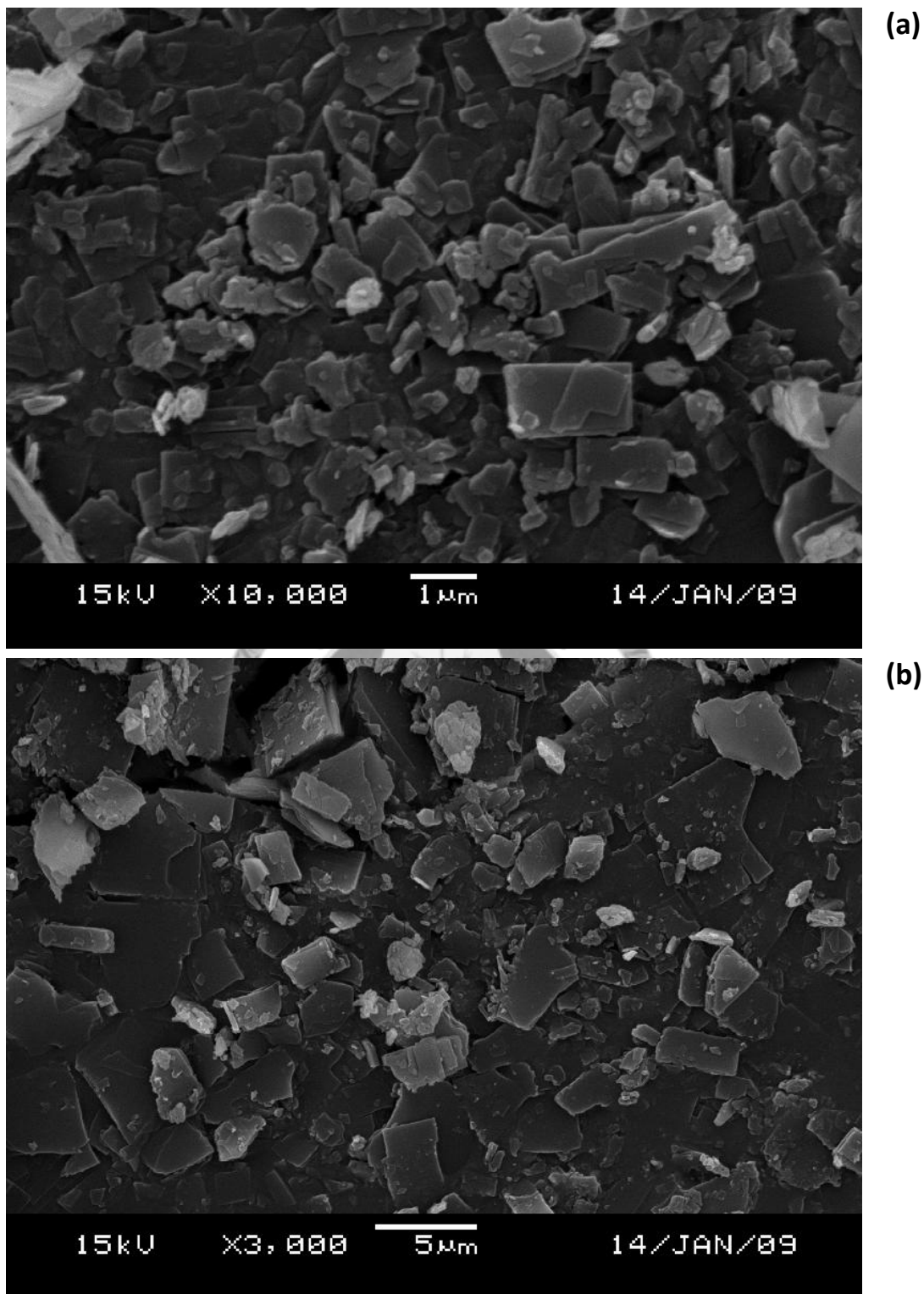


Figure 3-17 XRD results of mass production of exp.11



**Figure 3-18 SEM images of mass production (Input:286 mg 、
P=100bar 、 T=35°C 、 Conc.=100%std. 、
F_{sol'n}=1mL/min) : (a) Exp.11-a (b) Exp.11-b**

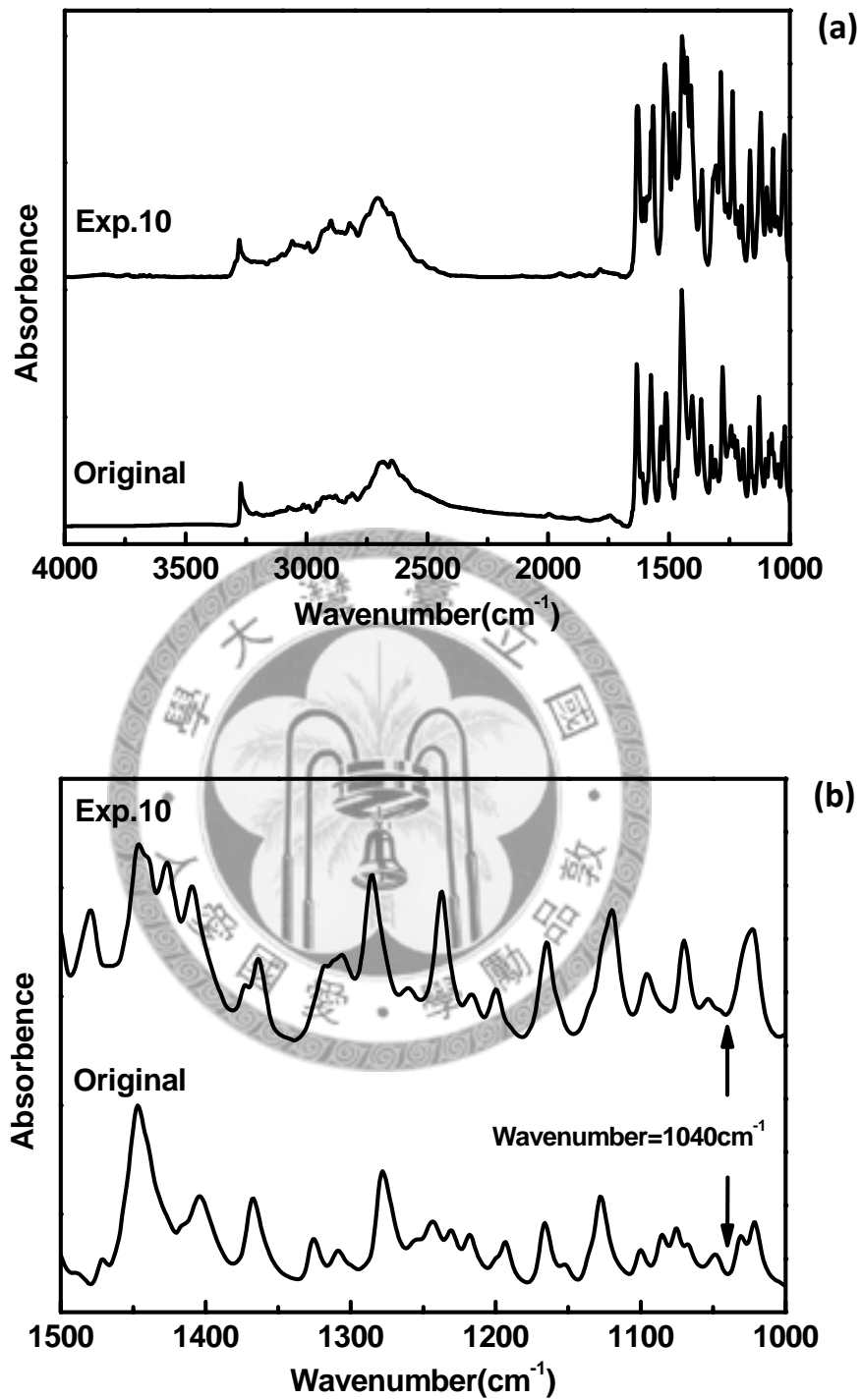


Figure 3-19 FTIR results of mass production in SEDS process

(a) Exp.10 (b) Exp.10 (zoom in)

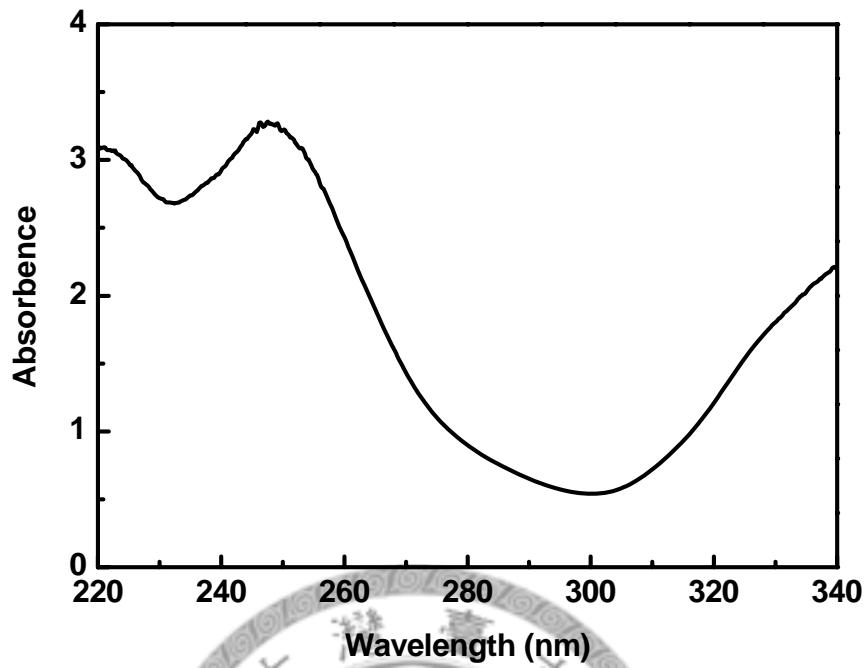


Figure 3-20 UV result of Original Erlotinib HCl

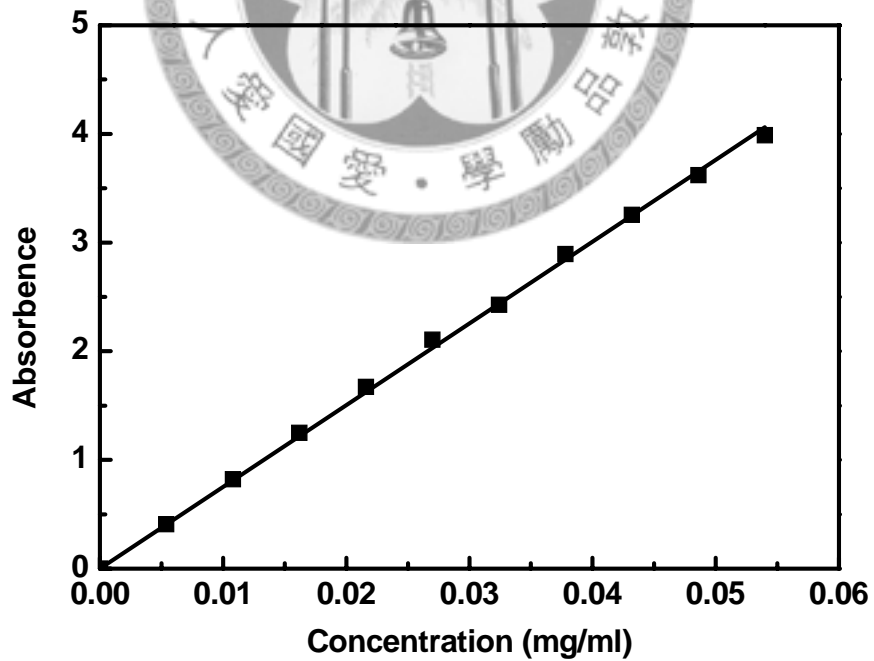


Figure 3-21 The UV calibration curve of Erlotinib HCl

$$(y=75.2106x, R^2=0.9996)$$

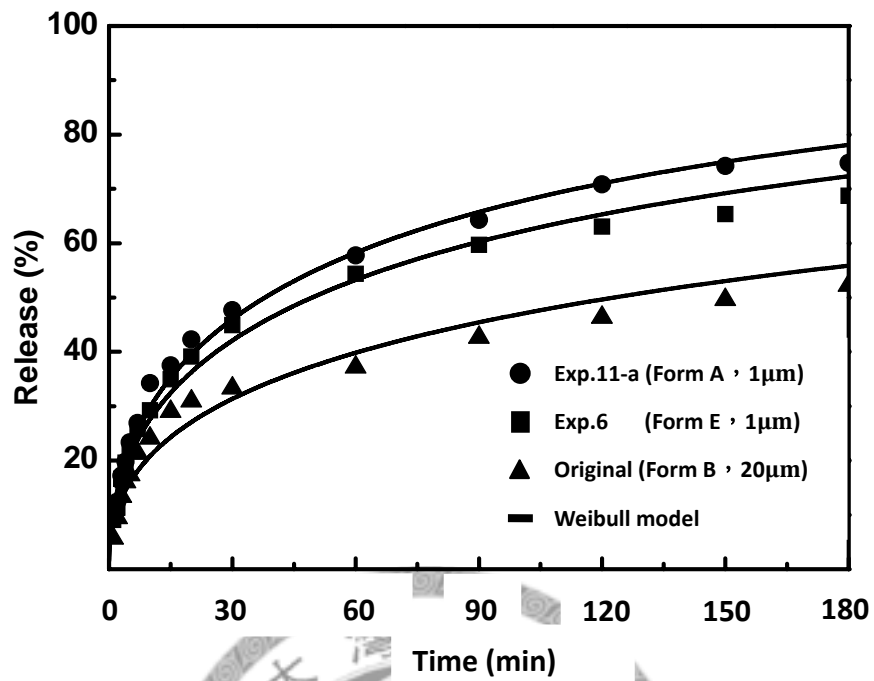


Figure 3-22 Dissolution profile of Erlotinib HCl from the SEDS process

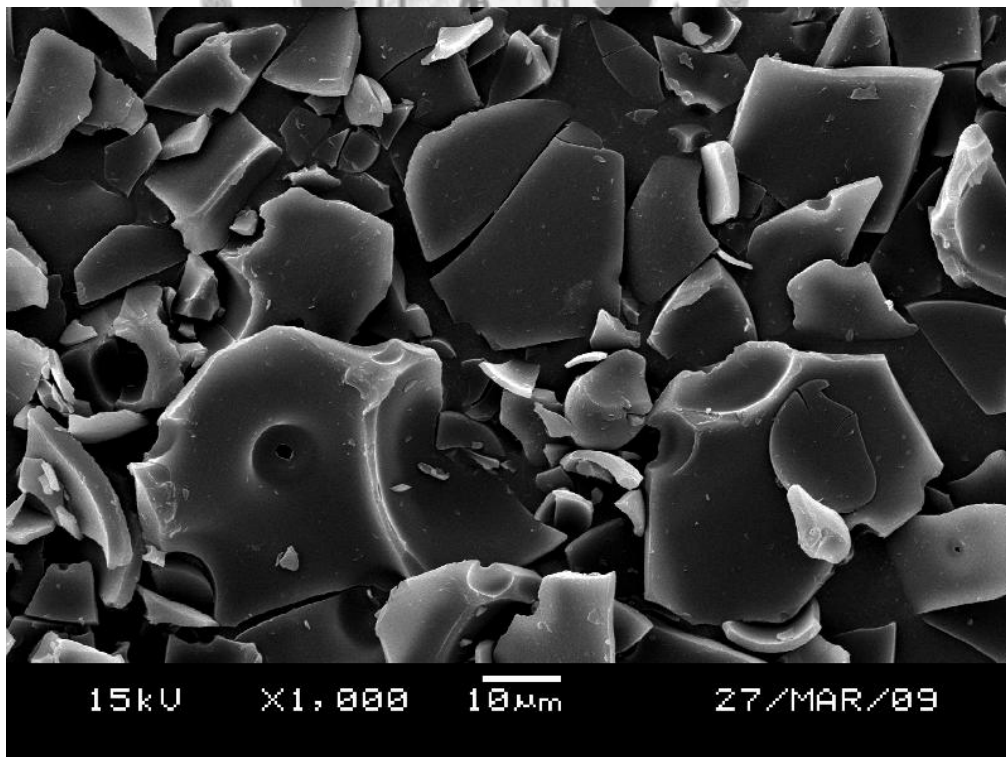


Figure 3-23 SEM image of original Carminic acid

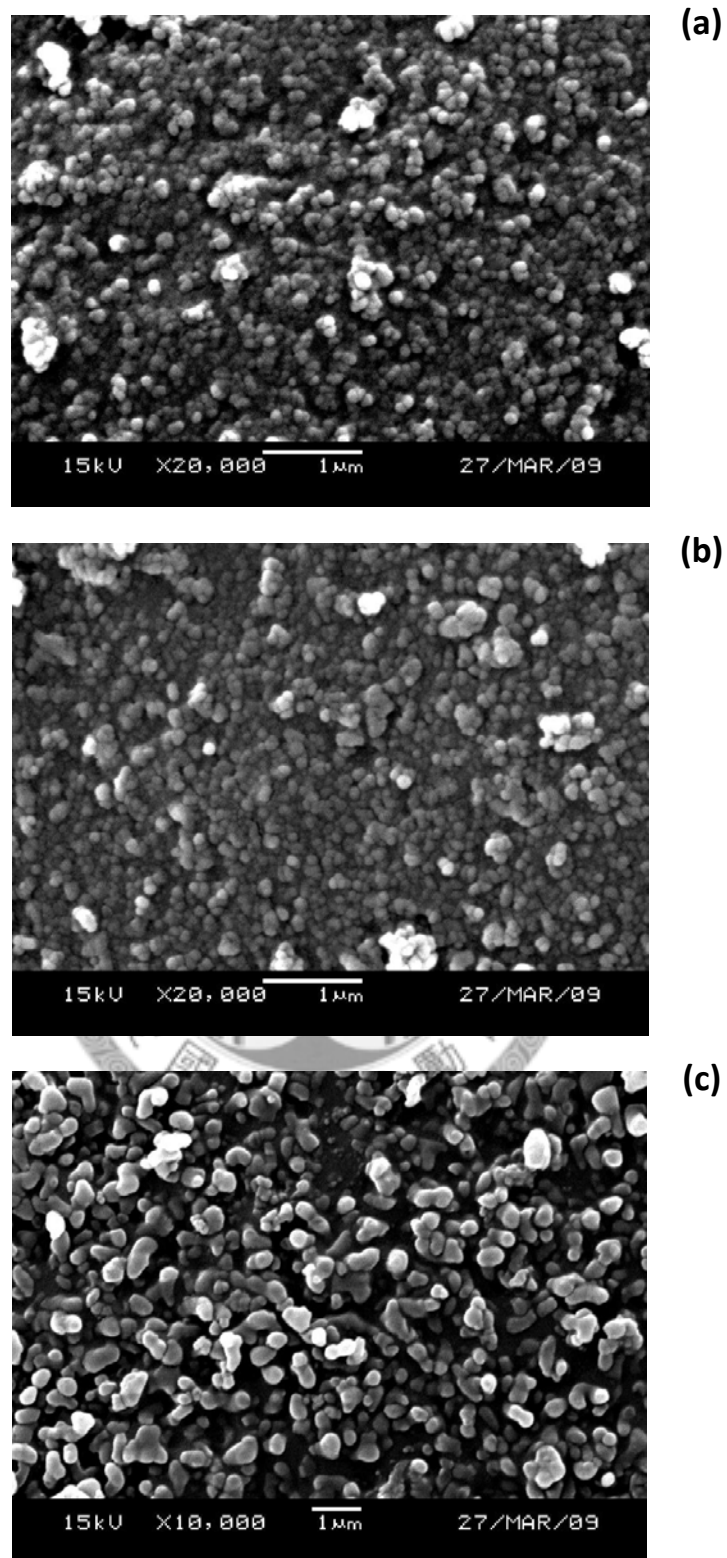
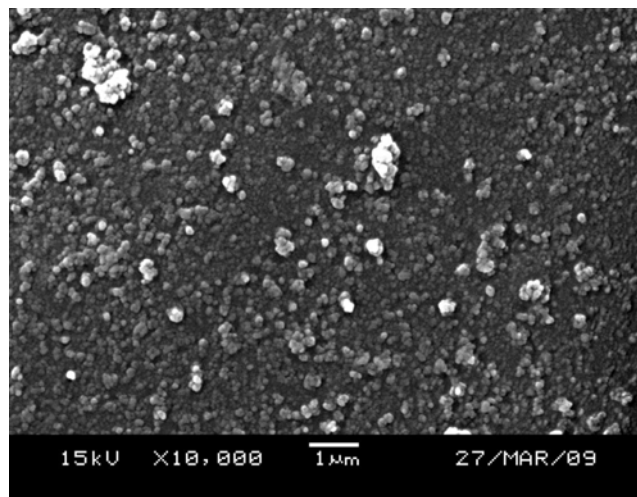


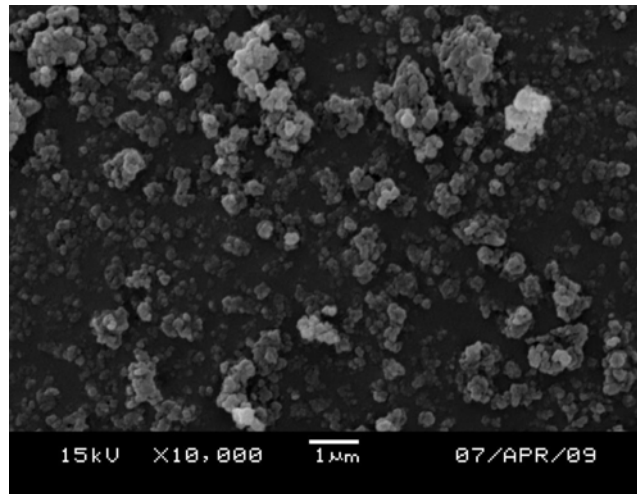
Figure 3-24 SEM images of pressure effect on Carminic acid in SEDS

process ($T=35^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{conc.}=100\%\text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$) :

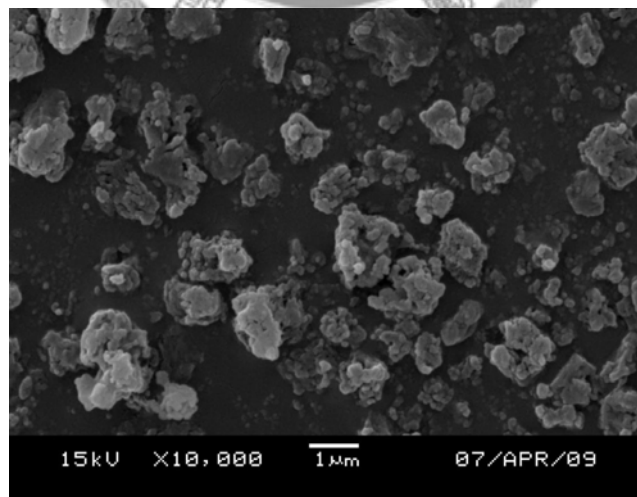
(a) 100bar (b) 140bar (c) 180bar



(a)



(b)

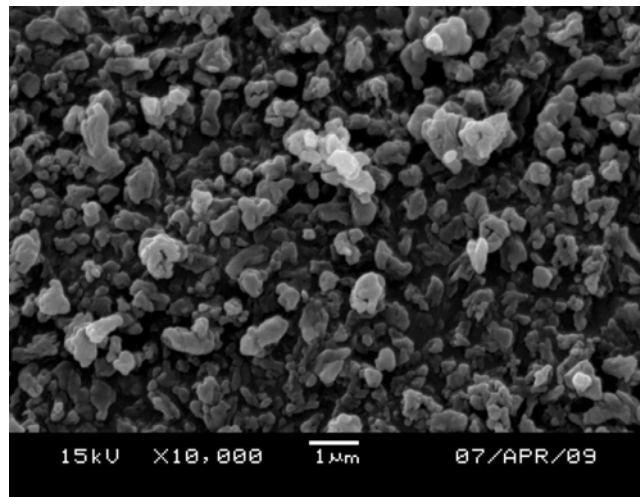


(c)

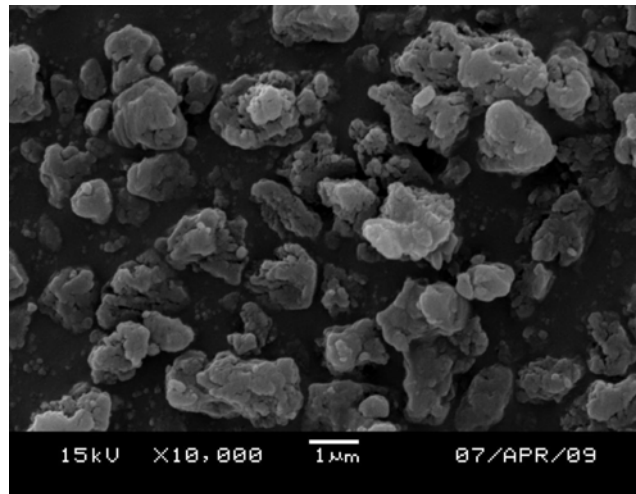
Figure 3-25 SEM images of pressure effect on Carminic acid in SEDS

process ($T=45^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{conc.}=100\%\text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$) :

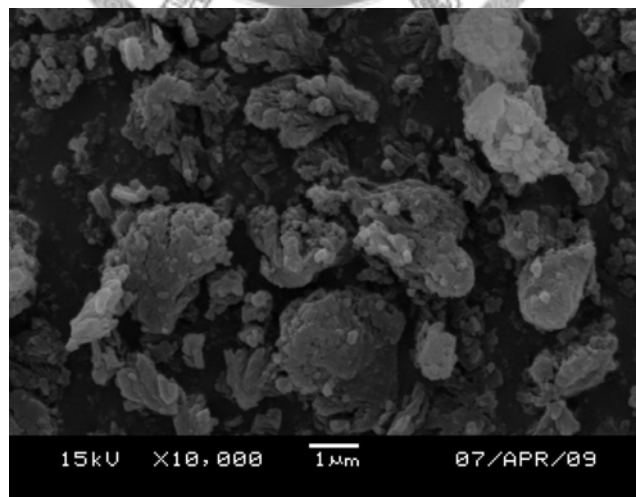
(a) 100bar (b) 140bar (c) 180ba



(a)



(b)



(c)

Figure 3-26 SEM images of pressure effect on Carminic acid in SEDS

process ($T=55^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{conc.}=100\%\text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$) :

(a) 100bar (b) 140bar (c) 180bar

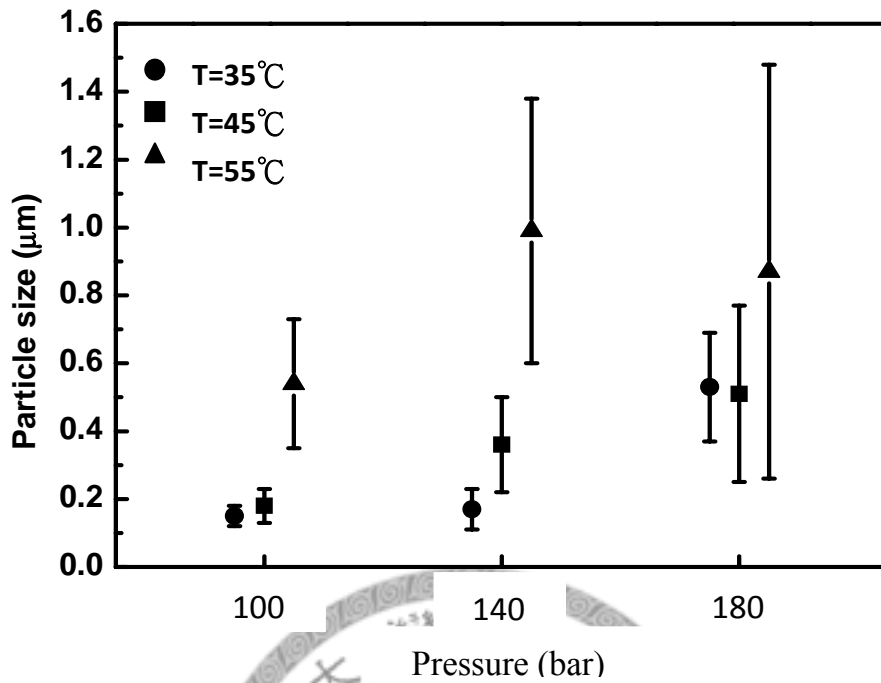


Figure 3-27 Pressure effect on particle size distributions for Carminic acid at P=100、140、180bar

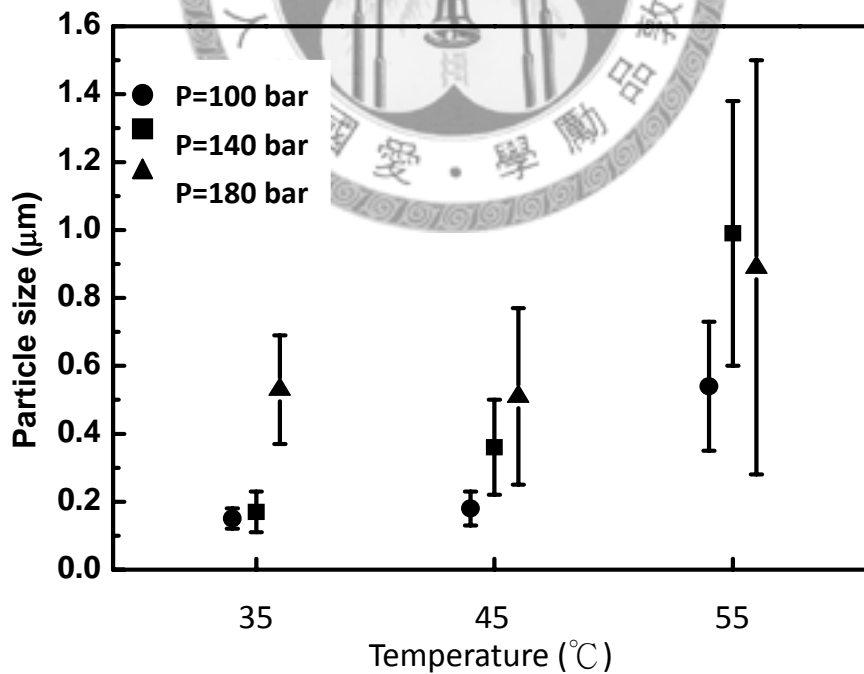


Figure 3-28 Temperature effect on particle size distributions for Carminic acid at T=35、45、55°C

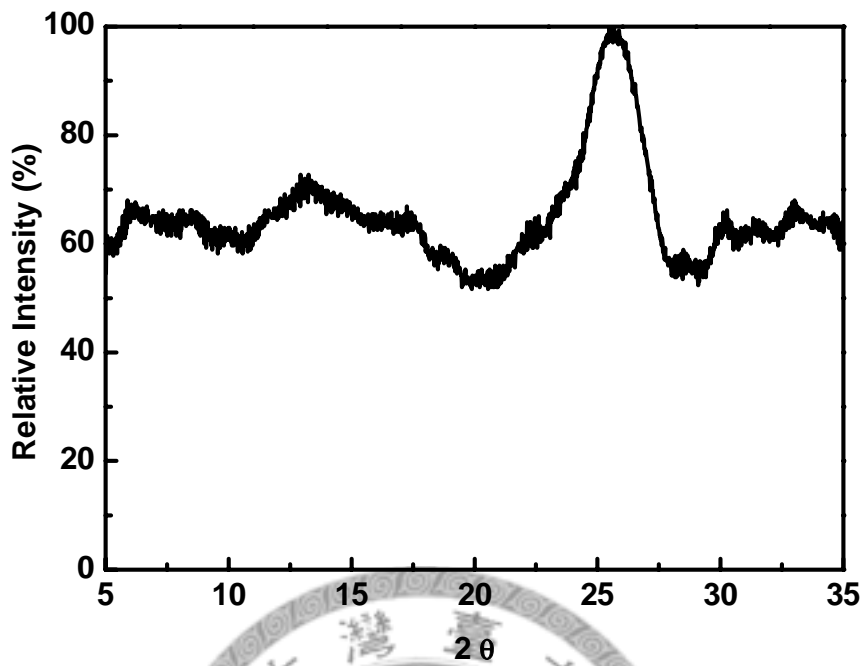


Figure 3-29 XRD result of original Carminic acid

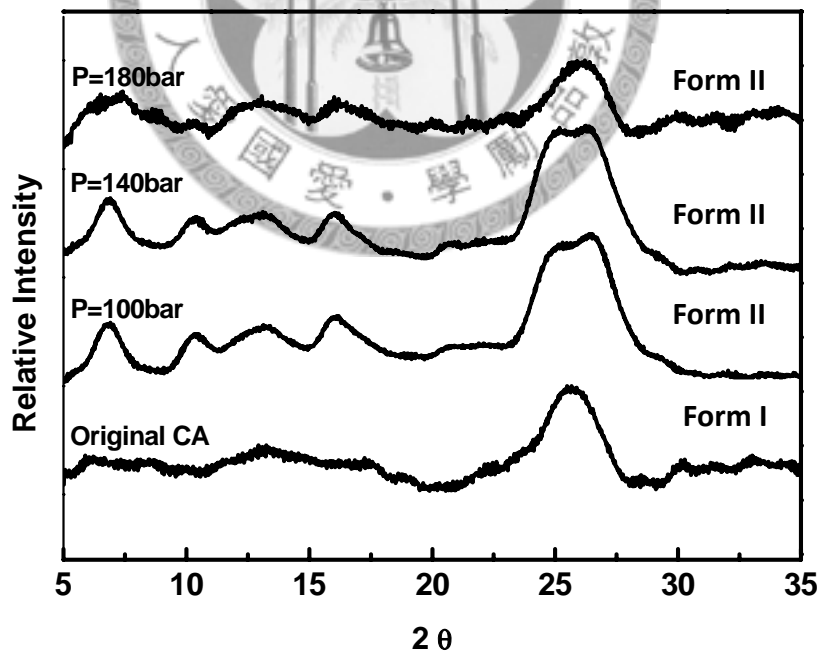


Figure 3-30 XRD results of pressure effect on polymorphs

($T=35^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{Conc.}=100\%\text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$)

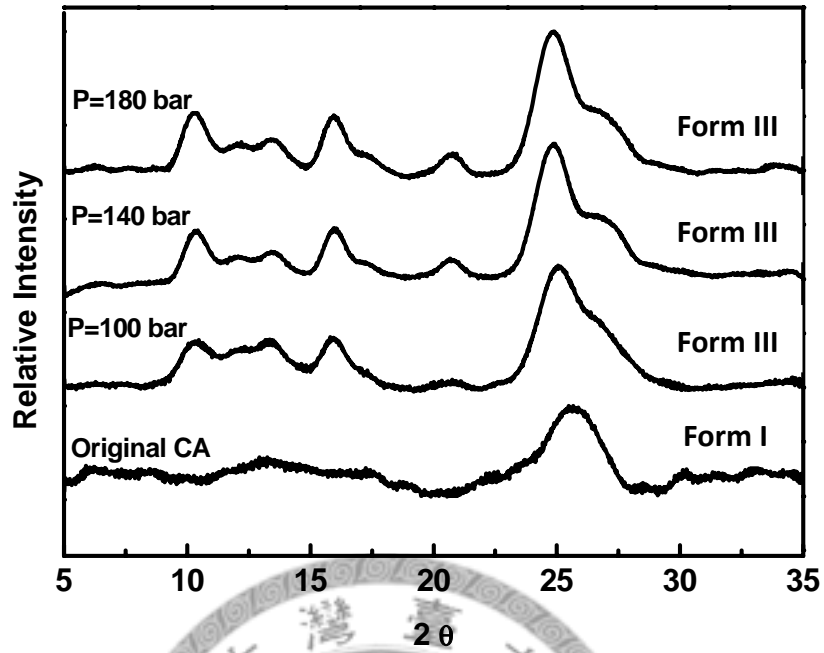


Figure 3-31 XRD results of pressure effect on polymorphs
 (T=45°C、Conc.=100%sat.、F_{sol'n}=1mL/min)

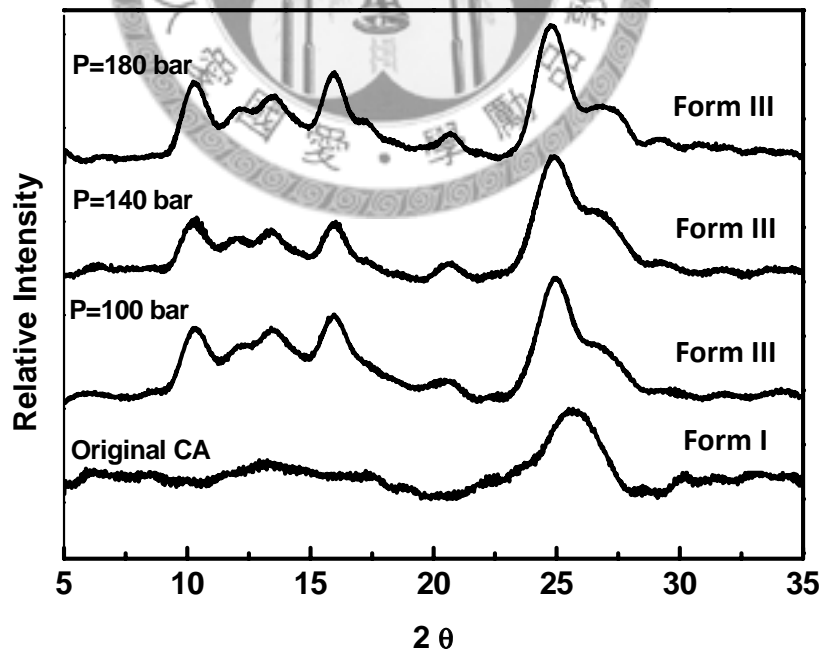


Figure 3-32 XRD results of pressure effect on polymorphs
 (T=55°C、Conc.=100%sat.、F_{sol'n}=1mL/min)

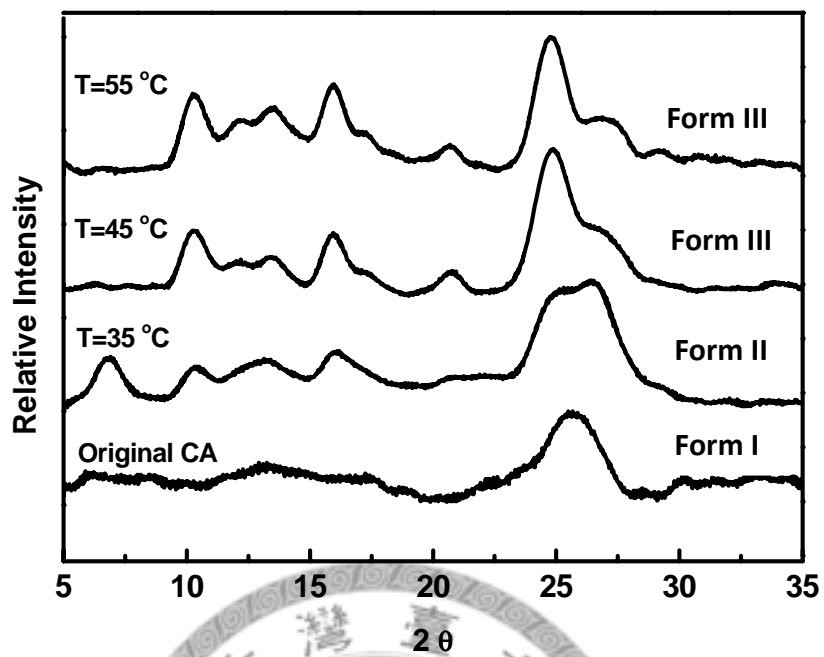
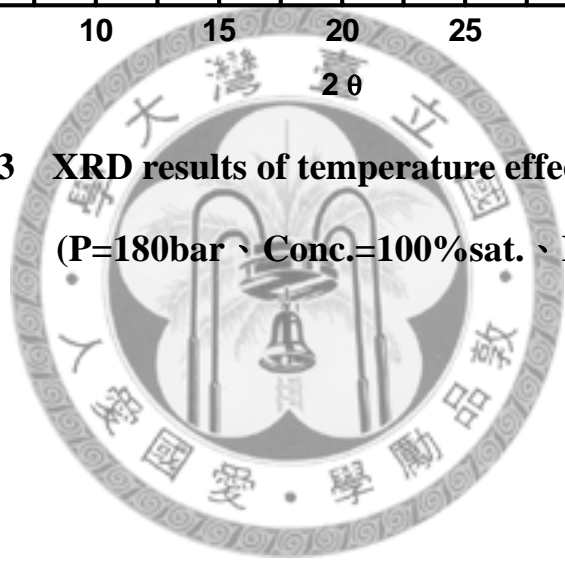


Figure 3-33 XRD results of temperature effect on polymorphs
($P=180\text{bar}$ 、 $\text{Conc.}=100\%\text{sat.}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$)



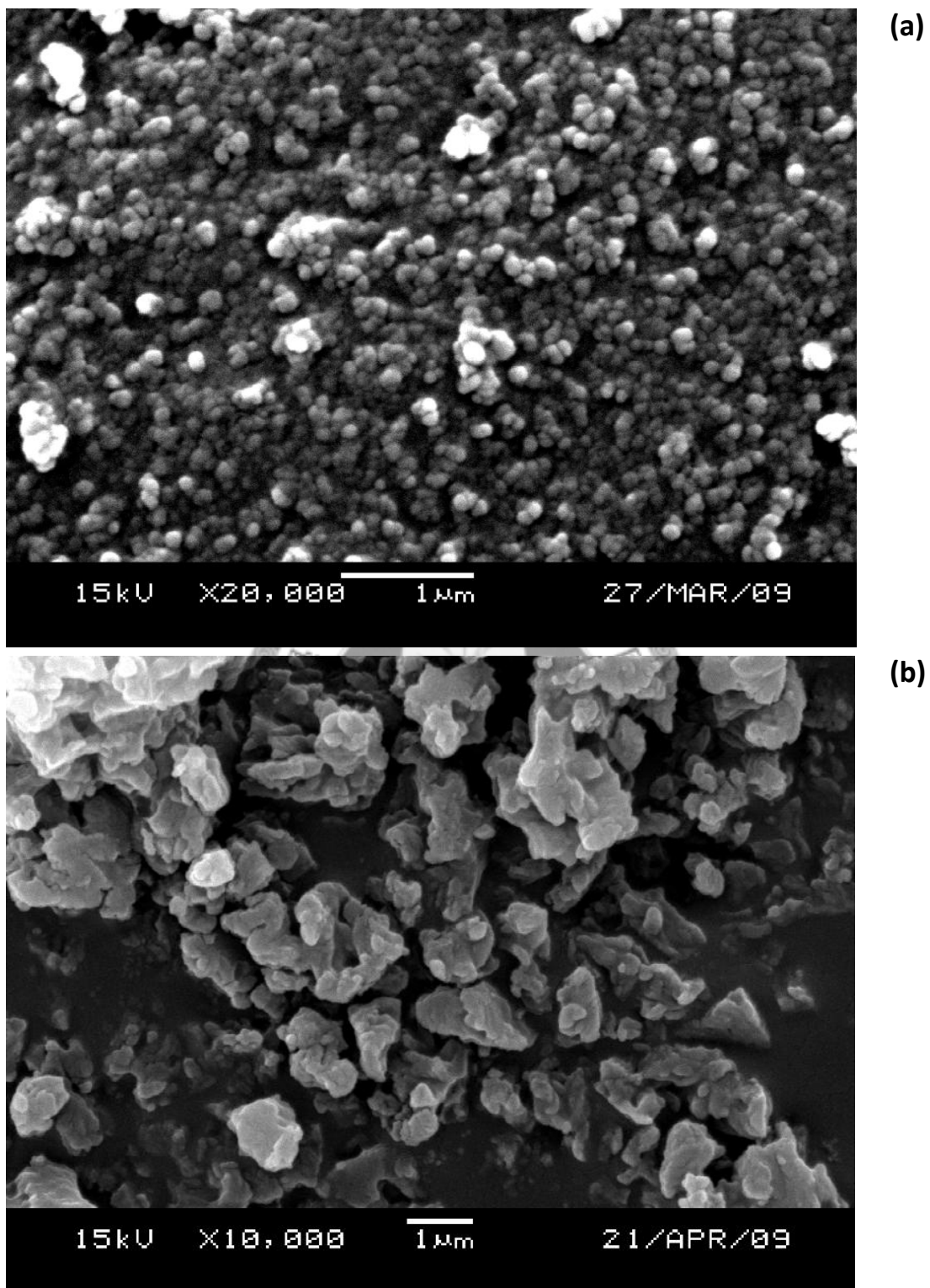


Figure 3-34 SEM images of concentration effect on Carminic acid in SEDS process ($P=100\text{bar}$ 、 $T=35^{\circ}\text{C}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=1\text{mL/min}$) :
(a) Conc.=100%sat. (b) Conc.=50%sat.

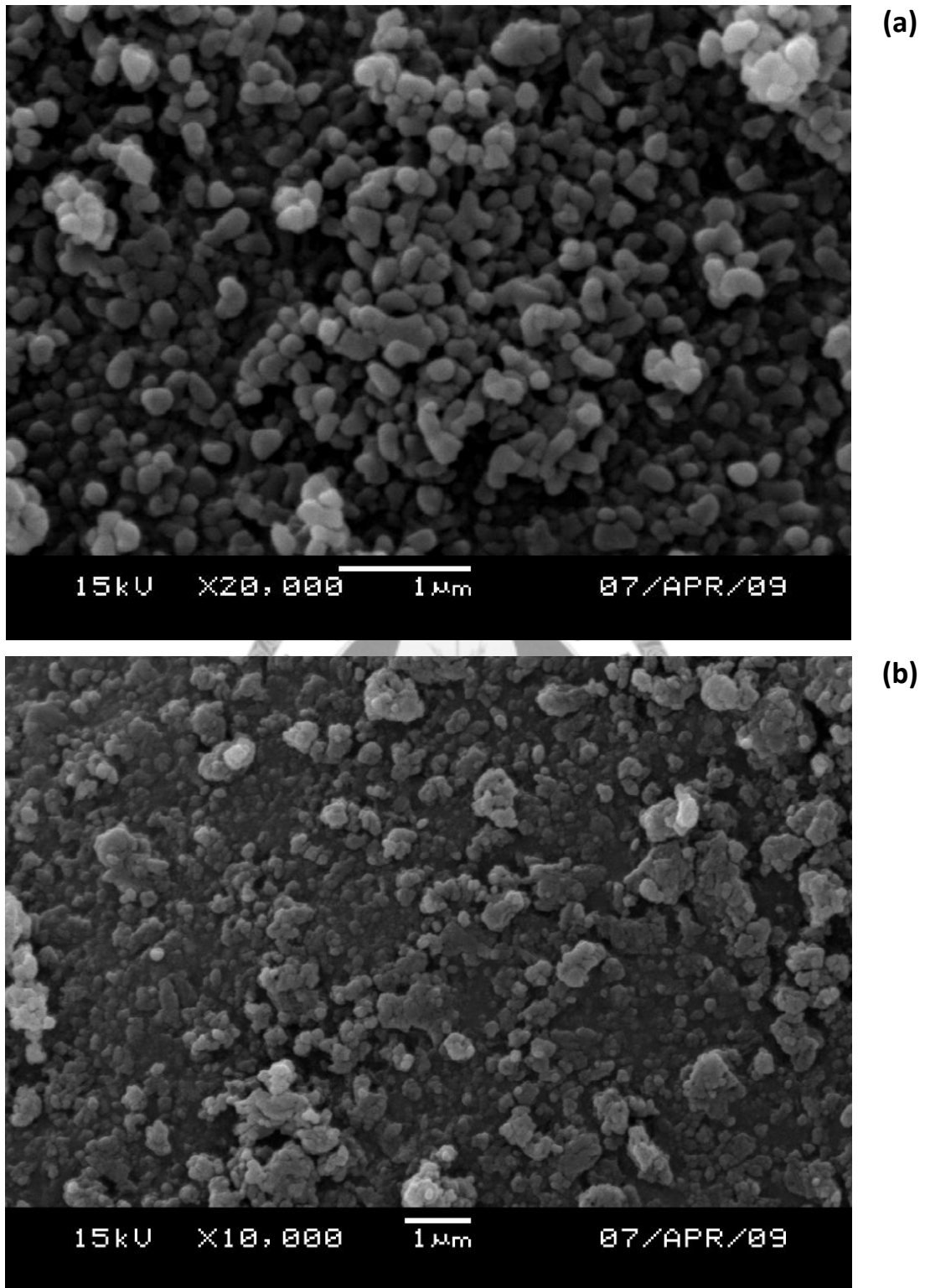


Figure 3-35 SEM images of concentration effect on Carminic acid in SEDS process ($P=100\text{bar}$ 、 $T=35^{\circ}\text{C}$ 、 $F_{\text{sol'n}}=0.5\text{mL/min}$) :
(a) Conc.=100%sat. (b) Conc.=50%sat.

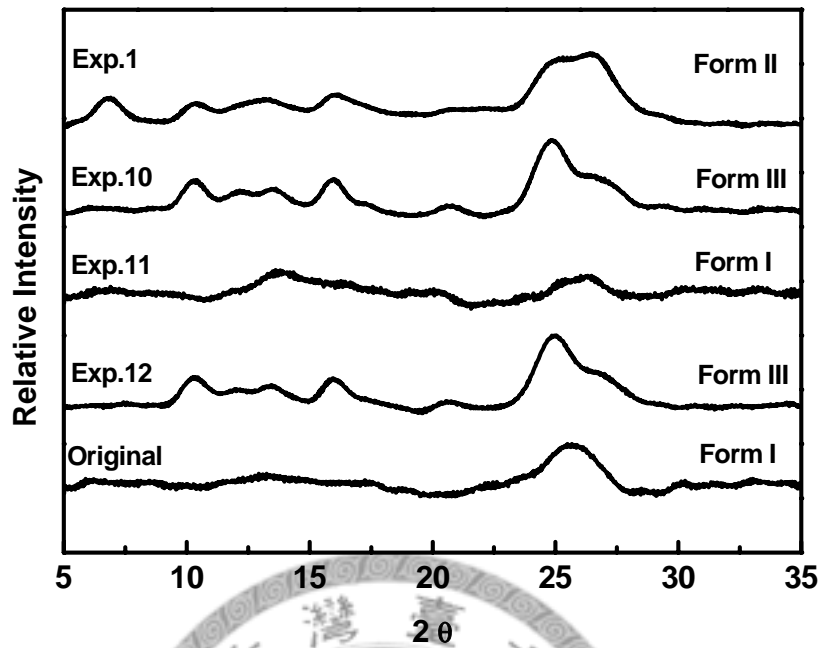


Figure 3-36 XRD results of solution concentration and solution flow rate effects on polymorphs (P=100bar、T=35°C)

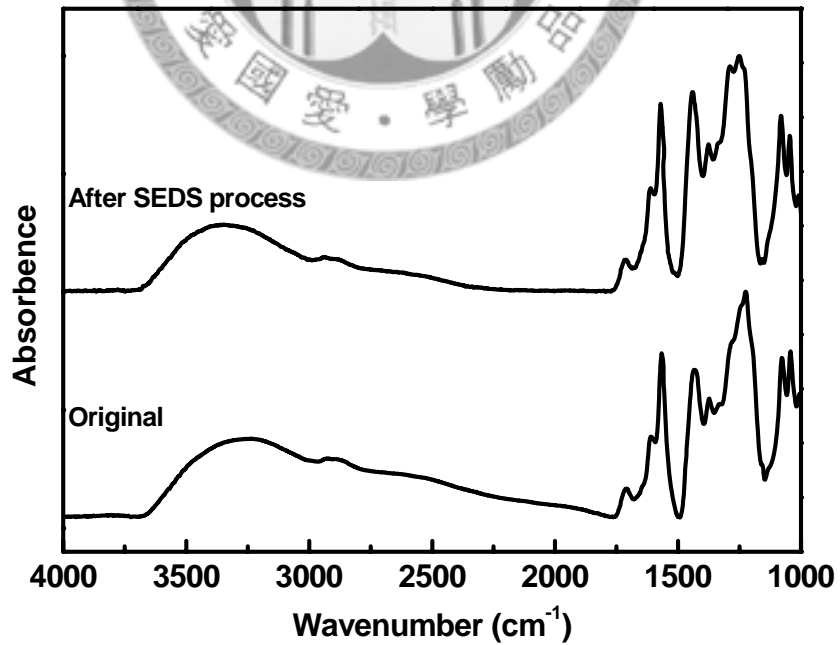


Figure 3-37 FTIR results of Carminic acid after SEDS process

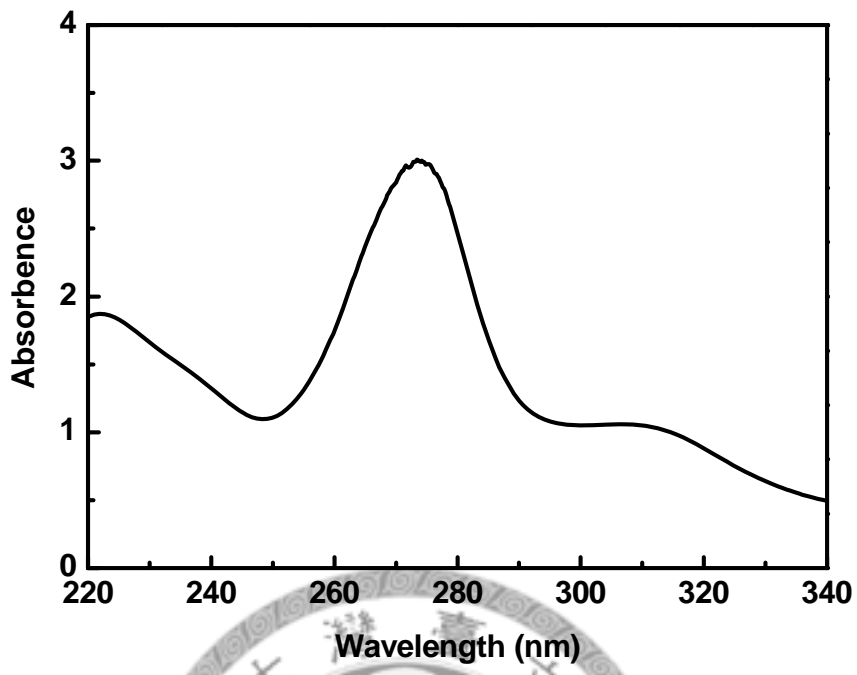


Figure 3-38 UV result of original Carminic acid

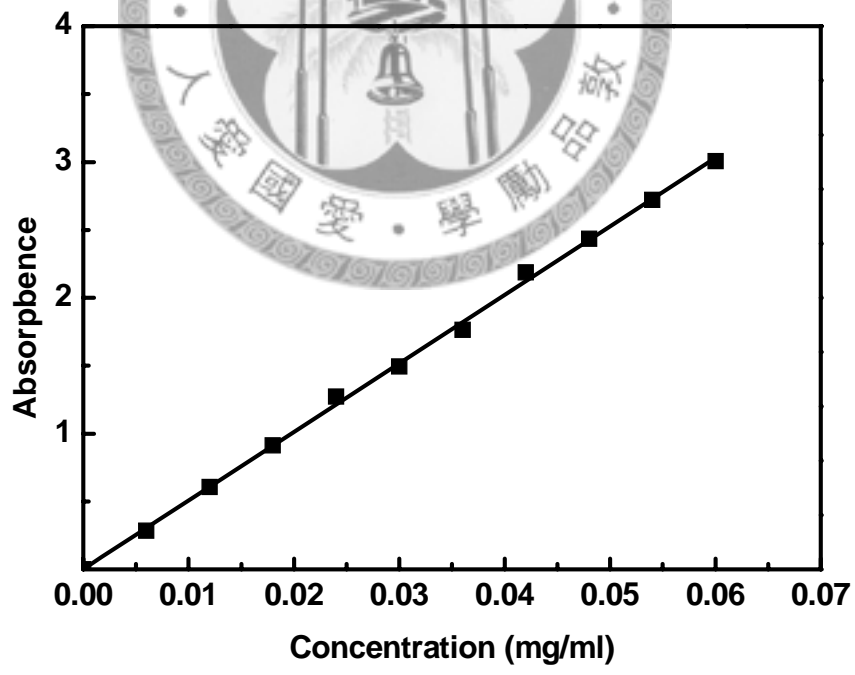


Figure 3-39 The UV calibration curve of Carminic acid

$(y=75.2106x, R^2=0.9988)$

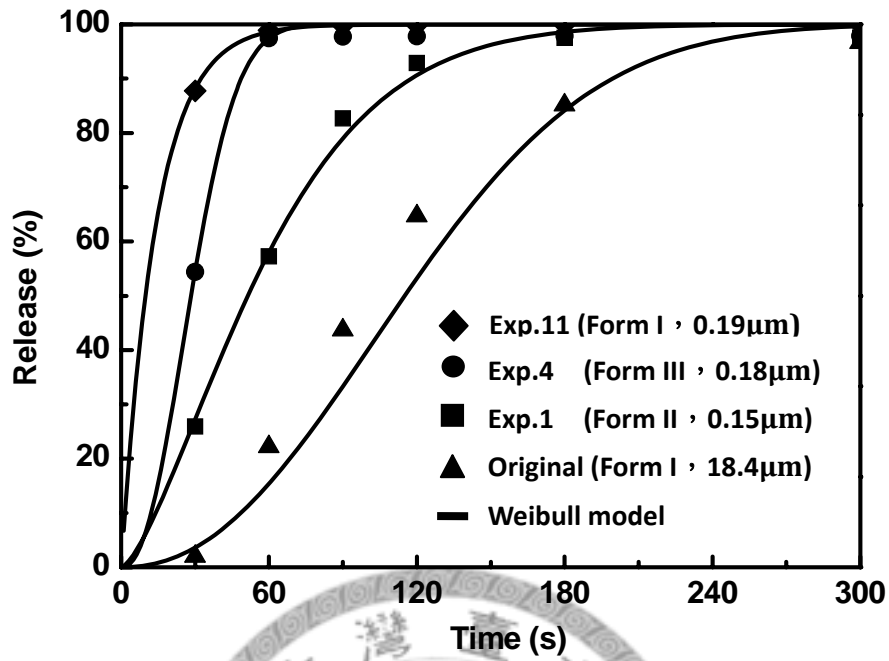
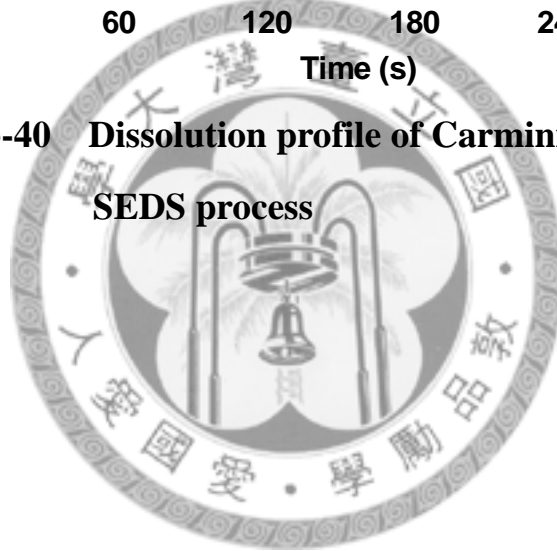


Figure 3-40 Dissolution profile of Carminic acid from the SEDS process



參考文獻

- Abd El-Aty A.M., Choi J.-H., Ko M.-W., Khay S., A. Goudah A., Shin H.-C., Kim J.-S., Chang B.-J., Lee C.-H., Shim J.-H., Approaches for application of sub and supercritical fluid extraction for quantification of orbifloxacin from plasma and milk: Application to disposition kinetics, *Anal. Chim. Acta.* 631 (2009) 108–115.
- Abramoff M. D., Magalhaes P. J., Ram S. J., Image processing with ImageJ, *Biophotonics Inter.* 11 (2004) 36-42.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH, 2001
- Bubendorf et al., Patent US 2004/0162300 A1, 2004.
- Cao L-Q., Chen L.-P., Cui P.-Y., Wang J.-D., Synthesis of PNIPA/PDMS-g-PAA core-shell composites in supercritical carbon dioxide, *J. Appl. Polym. Sci.* 108 (2008) 3843-3850.
- Chen C.-C., Wagner G., Vitamin E nanoparticle for beverage applications, *Chem. Eng. Res. Des.* 82 (2004) 1432–1437.
- Chen J.-L., Wang Y.-S., Kuo H.-I., Shu D.-Y., Stripping of photoresist on silicon wafer by CO₂ supercritical fluid, *Talanta* 70 (2006) 414–418.
- Chun Y., John S., Sophia J.-X., Yueming J., Dong L., Effects of supercritical fluid extraction parameters on lycopene yield and antioxidant activity, *Food Chem.* 113 (2009) 1088–1094.
- Costa P., Lobo J. M. S., Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001) 123–133.
- DePhillipo T., Chen R., Separation and quantitative determination of hydrocortisone in

- cortizone 10 plus creme by supercritical fluid chromatography (SFC), LC.GC Eur. 21 (2008) 37-38.
- Gao Y., Mulenda T. K., Shi Y.-F., Yuan W.-K., Fine particles preparation of Red Lake C pigment, J. of Supercrit. Fluids 13 (1998) 369-374.
- Garcia Jarana M. B., Sanchez-Oneto J., Portela J.R., Sanz E. N., Martnez de la Ossa E.J., Supercritical water gasification of industrial organic wastes, J. of Supercrit. Fluids 46 (2008) 329–334.
- Jung J., Perrut M., Particle design using supercritical fluids: literature and patent survey, J. of Supercrit. Fluids 20 (2001) 179-219.
- Hong L., Guo J., Gao Y., Yuan W.-K., Precipitation of microparticulate organic pigment powder by a supercritical antisolvent process, Ind. Eng. Chem. Res. 39 (2000) 4882-4887.
- Hanna M., York P., Patent WO 95/01221, 1994.
- Kolen'ko Y. V., Maximov V. D., Garshev A. V., Meskin P. E., Oleynikov N. N., Churagulov B. R., Hydrothermal synthesis of nanocrystalline and mesoporous titania from aqueous complex titanyl oxalate acid solutions, Chem. Phys. Lett. 388 (2004) 411.
- Letourneau J. J., Vigneau S., Gonus P., Fages J., Micronized cocoa butter particles produced by a supercritical process, Chem. Eng. Process. 44 (2005) 201-207
- Loth H., Hemgesberg E., Properties and dissolution of drugs micronized by crystallization from supercritical gases, Int. J. Pharm. 32 (1986) 265-267.
- Martin A., Cocero M. J., Micronization processes with supercritical fluids: fundamentals and mechanisms, Adv. Drug Deliv. Rev. 60 (2008) 339–350.
- McGregor C., Bines E., The use of high-speed differential scanning calorimetry (Hyper-DSCTM) in the study of pharmaceutical polymorphs, Int. J. Pharm.

350 (2008) 48–52.

Moribe K., Tozuka Y., Yamamoto K., Supercritical carbon dioxide processing of active pharmaceutical ingredients for polymorphic control and for complex formation, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60 (2008) 328–338.

Müller M., Meier U., Kessler A., Mazzotti M., Experimental study of the effect of process parameters in the recrystallization of an organic compound using compressed carbon dioxide as antisolvent, *Ind. Eng. Chem. Res.* 39 (2000) 2260-2266.

Norris et al., Patent US 6900221 B1, 2005.

Pyo D. and Lim C., Nanonization of Insulin from dimethylsulfoxide solution using supercritical carbon dioxide as an antisolvent, *J. Liq. Chromatogr. Related Technol.*, 31 (2008) 1123–1131.

Reverchon E., Lamberti G., Antonacci A., Supercritical fluid assisted production of HPMC composite microparticles, *J. Supercrit. Fluids* 46 (2008) 185–196.

Reverchon, E., Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nano-particles, *J. Supercrit. Fluids*, 15 (1999) 1-21

Reverchon E., Supercritical-assisted atomization to produce micro- and/or nanoparticles of controlled size and distribution, *Ind. Eng. Chem. Res.* 41 (2002) 2405-2411.

Robertson J., King M. B., Seville J. P. K., Merrifield D. R., Buxton P. C., Recrystallisation of organic compounds using near critical carbon dioxide, *Proceedings of the Fourth International Symposiums on Supercritical Fluids*, Sendai, Japan (1997) 4.

Robertson J., King M. B., Seville J. P. K., Merrifield D. R., Buxton P. C., Recrystallisation of organic compounds using near critical carbon dioxide, *Proceedings of the Fourth International Symposiums on Supercritical Fluids*,

- Sendai, Japan (1997) 47.
- Rodri'guez-Spong B, Price C. P., Jayasankar A., Matzger A. J., Rodri'guez-Hornedo N.,
General principles of pharmaceutical solid polymorphism : a supramolecular
perspective, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56 (2004) 241-274
- Schmitt W. J., Salada M. C., Shook G. G., Finely-divided powders by carrier solution
injection into a near or supercritical fluid, *AIChE J.* 41 (1995) 2476-2486.
- Subra P., Jestin P., Powders elaboration in supercritical media: comparison with
conventional routes, *Powder Technol.* 103 (1999) 2–9.
- Tandya A., Dehghani F., Foster N. R., Micronization of cyclosporine using dense gas
techniques, *J. Supercrit. Fluids* 37 (2006) 272–278.
- Tozuka Y., Moribe K., Yamamoto K., Micronization of dihydroartemisinin by rapid
expansion of supercritical solutions, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 34 (2008) 609-617
- The United States Pharmacopeia, Test Solution. Volume 1, page 817, United States
Pharmacopeia Convention, Rockville, MD, USA, 2008.
- Verdonck E., Schaap K., Thomas L. C., A discussion of the principles and applications
of Modulated Temperature DSC (MTDSC), *Int. J. Pharm.* 192 (1999) 3–20.
- Wang J., Zhang R.-H., Sun S.-Y., Studies on the polymorphism of Nimodipine, *Acta
pharm. Sinica* 30 (1995) 443~448.
- Weidner E., High pressure micronization for food applications, *J. Supercrit. Fluids* 47
(2009) 556–565.
- Zhang G. G. Z., Law D., Schmitt E. A., Qiu Y., Phase transformation considerations
during process development and manufacture of solid oral dosage forms, *Adv.
Drug Deliv. Rev.* 56 (2004) 371– 390.
- 張曉松,藥物的多晶性對藥效及理化性質的影響,華西藥學雜誌 14 (1999) 37-39.
- 蘇至善,藥物固體於超臨界二氧化碳中溶解度與微粒化之研究,國立台灣大學化學

工程學研究所博士論文 (2007)

鄒元概,李玉琛,畢興福,對不同晶型利福定的研究,中國藥物化學雜誌 22 (1991) 68.

