

統計分析協助提升藥物分解

大多數人寧願選擇吞藥也不願打針，但是，若有吞嚥困難的人該如何是好呢？

雖然速溶錠 (fast-dissolving tablets) 使有吞嚥困難的人也能夠享有口服治療的益處。然而，速溶錠唯有在其主要成分能充分溶解至人體可吸收的程度，才能夠發揮效用。

近期尼泊爾的研究團隊展示了一種提升 Domperidone 溶解度的方法，該藥物用於治療嘔吐與噁心，並促使其能以速溶錠劑的形式所使用。

有些分子，其中包含 Domperidone，無法自行充分溶解。但是，若將它們與其他分子結合，便能改善其吸收。這些為了改進藥物傳遞而被加入藥品中的成分稱之為賦形劑 (excipients)。

挑戰

尼泊爾的研究團隊亟欲尋找出哪些賦形劑或是何種賦形劑組合，能夠最有效改善 Domperidone 的分解。他們著重於 Domperidone 的溶解程度及其溶解速度。

尼泊爾研究團隊使用 Minitab 統計軟體，並利用統計方法中的實驗設計 (design of experiments, DOE) 來進行研究。實驗設計能讓科學家改變

一個以上的因子，然後用統計分析，來同時獲得所有因子具意義的結果。

實驗設計分為兩大類。篩選實驗 (screening experiments) 能讓研究者評估大量的因素，並剔除影響性小的因素；另一則是最佳化實驗 (optimization experiments)，協助研究者微調製程中的重要因子，以達到最高效率。

尼泊爾的研究員建立一個以 Plackett-Burman 設計的篩選實驗，來作為開端，使團隊能僅以十二次試驗，測試九種賦形劑的綜合與個別效應。

Minitab 如何協助客戶

研究團隊依照 Minitab 功能來建立 Plackett-Burman 實驗設計，以各種賦形劑的配方與組合來製造藥錠。研究員將每個藥錠溶解於酸液中，並檢測其吸收性。接著，研究團隊於 Minitab 中分析數據，而 Minitab 所提供的主效應圖協助團隊，輕鬆的判斷何種賦形劑，對於溶解度與吸收有最大的影響。

溶解度 (dissolution) 的主效應圖顯示出 2-hydroxypropyl β -Cyclodextrin (HP- β -CD) 對於充分溶解 Domperidone 的影響最大。

尼泊爾研究

概述

尼泊爾的研究團隊展示提升 Domperidone 溶解度的方法，該藥物用於治療嘔吐與噁心，並促使其能以速溶錠劑的形式所使用。

品質的挑戰

研究團隊亟欲尋找出哪些賦形劑或是何種賦形劑組合，能夠最有效改善 Domperidone 的分解。

使用的產品

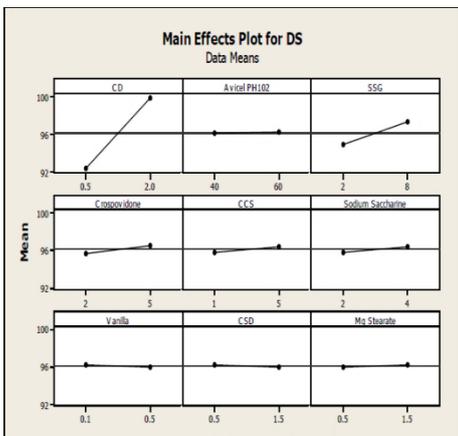
Minitab® 統計軟體

結果

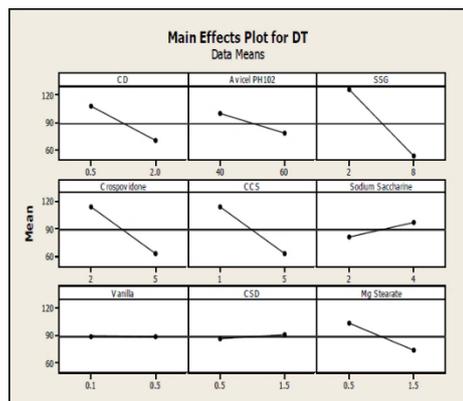
研究人員發現最理想的 HP- β -CD 濃度為 1:2 莫耳比 (molar ratio)，而最理想的 SSG 濃度為 7% (mass to mass)。

註：此項研究發表於 *Pharmacology and Pharmacy*, Volume 5, Issue 3.

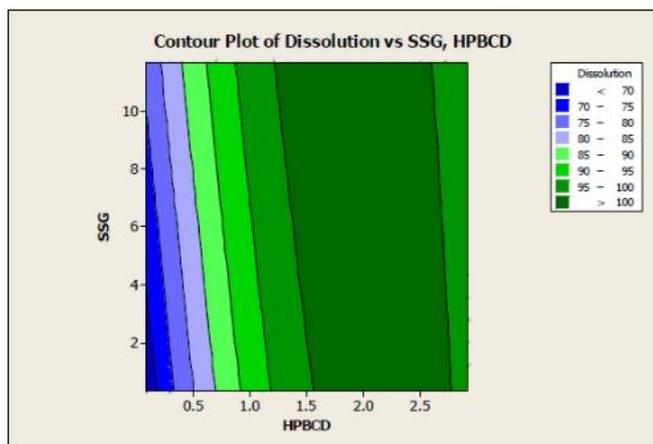
崩解時間 (disintegration time) 的主效應圖則顯示出，Sodium Starch Glycolate (SSG) 對於主要成分溶解所需時間具有最大的影響。



溶解度主效應圖顯示出 2 hydroxypropyl β -Cyclodextrin (HP- β -CD) 對於充分溶解 Domperidone 的影響。



崩解時間的主效應圖則顯示出，Sodium Starch Glycolate (SSG) 對於主要成分溶解所需時間的影響。



經研究發現 HP- β -CD 與 SSG 各別對溶解量與崩解時間有最大的影響，研究團隊後續利用 Minitab 來設計第二次的實驗，以最佳化這兩種成份的組成配方。他們選擇一個兩因子二水準的中央合成設計 (central composite design, CCD)，藉由製作與檢測十三種不同組合的藥錠，以最佳化藥錠配方。

由 SSG 和 HP- β -CD 對於溶解度的等高線圖中，顯示了 Domperidone 於不同 SSG 與 HP- β -CD 組合下的溶解量。其中，深藍色區域指出該配方水準之下有最好的充分溶解效果。

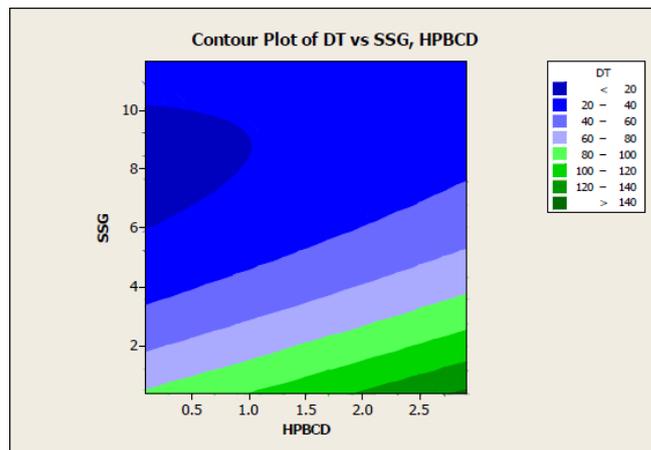
而由 SSG 和 HP- β -CD 對於溶解時間的等高線圖中，則顯示出不同 SSG 與 HP- β -CD 的組合對於溶解時間的影響。

結果

使用 Minitab 分析實驗結果後，研究人員發現最理想的 HP- β -CD 濃度為 1:2 莫耳比 (molar ratio)，而最理想的 SSG 濃度為 7% (mass to mass)。

於此研究的最終階段，研究人員將最佳化的配方與當地藥廠的商業配方樣本進行比較。他們發現實驗配方比當地藥廠的樣本溶解的更迅速、更完全。此項結果顯示出 HP- β -CD 與 SSG 能有效改善 Domperidone 的溶解度。研究團隊的藥物配方不僅溶解的更全面，同時也能成為符合藥典規範的耐久藥錠。

此項研究的成功，歸功於使用周延的實驗設計與統計分析。此研究能促使各種難以溶解的藥物，找到更全面與快速溶解的藥錠配方。▶



↑ SSG 與 HP- β -CD 對溶解時間的等高線圖，顯示出不同 SSG 與 HP- β -CD 的組合對於溶解時間的影響。

← SSG 與 HP- β -CD 對溶解度的等高線圖，顯示 Domperidone 於不同 SSG 與 HP- β -CD 組合下的溶解量。