

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

藥物制放系統製造程序開發-----

子計畫四:藥物於高分子薄膜中輸送機制之研究

Drug transport mechanism in polymeric membranes

計劃編號: NSC 88-2214-E-002-003

執行期間: 87/08/01~88/07/31

主持人: 王大銘

臺灣大學化工系

一、中文摘要

本計劃在理論及實驗兩方面就膨潤現象對藥物在膜中擴散的影響進行探討。在理論推導方面,以 Flory-Huggins 及 Yasuda 之理論為基礎,將擴散係數之對數值展開為膨潤劑活性係數(activity)之冪級函數,同時,亦可將其表示為膨潤劑在膜中體積分率的冪級函數。實驗方面則量測透過物在膜中的擴散係數。所使用之膜材為聚乙烯乙酸酯(EVAc)及聚胺基甲酸酯(PU)兩種。膨潤劑為乙醇,並加入純水來調整乙醇之活性係數以及其膨潤能力,並量測 Benzocaine 及 NTG 兩種藥物和乙醇之擴散係數。經由分析實驗結果可發現,擴散係數之對數值會隨著乙醇活性係數之增加而呈線性遞增之趨勢,而以體積分率來描述,則呈現曲線關係。由此可知,以活性係數來描述膨潤效應對擴散係數之影響,似較以體積分率更為簡便。

關鍵字: 控制釋放, 膨潤, 擴散, 高分子膜, 藥物輸送

Abstract

In the present work, the effect of membrane swelling on the diffusivity of drugs was investigated theoretically and experimentally. On basis of the Flory-Huggins and Yasuda theories, a perturbation procedure was used to expand the logarithm of diffusivity in powers of the activity of swelling agent. Similarly, the logarithm of diffusivity can also be expressed in powers of the volume fraction of swelling agent in the swollen membrane. In addition, experiments

of measuring the diffusivity of drugs were performed. The membrane used was the poly(ethylene-co-vinylacetate) and polyurethane membranes. The swelling agent was ethanol, and water was added to adjust the activity of ethanol and the swelling ability. The diffusivities of benzocaine, nitroglycerin, and ethanol were measured. It was found that the logarithm of the measured diffusivity increases linearly with increasing ethanol activity. On the other hand, for the dependence of the logarithm of diffusivity on the volume fraction of ethanol, the quadratic term is required to bring about good agreement between experimental data and theoretical calculation. Therefore, it seems more convenient to use the dependence of diffusivity on the activity of swelling agent than to use the dependence on the volume fraction of the swelling agent.

Keywords: controlled release, swelling, diffusion, polymeric membrane, drug transport

二、計畫緣由與目的

透過物在膜中之擴散係數與膜材膨潤程度間有相當密切之關聯性[1],因此,了解膜材膨潤度與透過物擴散係數間之相互關係,對研究膜材中藥物控制釋放之輸送機制是非常重要的環[2]。

在一個儲槽式藥物控制釋放系統中,通常藥物會被溶在溶媒當中,並由一層控制速率步驟之膜材包覆[3]。當溶媒中含有膨潤劑時,此時膨潤劑會對包覆膜材產生膨潤作用,而改變藥物在膜材中之擴散速率。一般而言,膜材之膨潤程度愈高,藥物擴散係數

愈大，主因是由於膨潤效應造成膜材內自由體積(free volume)增加。基於上述之論點，Yasuda 等人[1]以膜材中膨潤劑的體積分率來描述膜材膨潤程度，根據自由體積理論推導出穿透物擴散係數與膨潤劑體積分率之關係式。

與實驗結果比較，Yasuda model 的準確性相當高，但由於 Yasuda model 為一非線性關係，使用上並不方便，且決定其中所需之參數也較困難。本研究採用膨潤劑活性係數(activity)取代膜材中的體積分率，來描述膨潤現象對藥物擴散係數的影響。膨潤膜材中液體體積分率與膨潤劑活性係數之關係，可以用 Flory-Huggins 理論來描述[4]。將 Flory-Huggins 理論與 Yasuda 理論結合起來，則可得到透過物擴散係數與膨潤劑活性係數間之相互關係。再引用 perturbation procedure [5]，將擴散係數之對數值以膨潤劑活性係數之冪級函數型式展開。結果發現，取活性係數之首項（一次項）即足以準確地描述出實驗值。這種線性關係可以減少用以描述膨潤效應之參數數目，也利於做更進一步之計算。

三、研究方法與成果

3.1 理論推導

透過物之擴散係數 (D) 與被膨潤膜材中膨潤劑之體積分率 (H) 可以用 Yasuda 的自由體積理論描述之。當 H 值不大時其相互之間的關係可以用下式來近似：

$$\ln \frac{D}{D_m} = s(1/r-1)H - s(1/r-1)^2 H^2 + \Lambda \Lambda \quad (1)$$

上式中 D_m 為透過物在乾膜(未膨潤)中之擴散係數， α 及 β 兩參數則與薄膜和膨潤劑的自由體積以及透過物的特性體積有關。另一方面，被膨潤膜材中膨潤劑之體積分率 (H) 和膨潤劑活性係數 (a_E) 間之關係式可利用 Flory-Huggins 理論求得。當 H 值不大時，Flory-Huggins 方程式可展開如下：

$$H = a_E v + (1+2t)a_E^2 v^2 + (1.5+5t+6t^2)a_E^3 v^3 + \Lambda \Lambda \quad (2)$$

上式中 χ 為薄膜和膨潤劑間的 interaction parameter。結合(1)式與(2)式可得擴散係數 (D)與活性係數(a_E)間之關係：

$$\ln \frac{D}{D_m} = s(1/r-1)v a_E - s[(1/r-1)^2 - (1+2t)(1/r-1)]v^2 a_E^2 + \dots \quad (3)$$

在(1)式中，二次項與一次項之比值為 $(1/\alpha-1)H$ ，而在 (3) 式中之比值為 $[(1/\alpha-1)-(1+2\chi)]\epsilon a_E$ 。因為 $[(1/\alpha-1)-(1+2\chi)]$ 小於 $(1/\alpha-1)$ ，而 ϵa_E 也小於 H (由(2)式可看出)，因此在(3)式中其二次項之影響要比在(1)式中之影響還小。換句話說，當在(1)式中其二次項仍然重要時，在(3)式中其二次項可能可以被省略。因此，引用(3)式將較引用(1)式，更可能得到一線性關係。關於上述論點，將引用實驗數據證明如下。

3.2 實驗方法

3.2.1 膜材製備

在本實驗中製備了兩種膜材：分別是聚乙 烯 / 乙 酸 乙 烯 酯 poly(ethylene-co-vinylacetate)(EVAc) 及 聚 胺 基 甲 酸 酯 polyurethane(PU)。EVAc 高分子是由 Aldrich Co.購得，其中乙酸乙烯酯的含量佔共聚物中之 40%。而聚胺基甲酸酯之合成過程則參考文獻[6]。

薄膜是以乾式法製成，鑄膜液是由 EVAc、PU 溶於氯仿中配製成。製成後之薄膜經由掃描式電子顯微鏡觀察，可確認為緻密、均相之薄膜。其中 PU 之厚度為 35-45 μ m，而 EVAc 之厚度為 30-40 μ m。

3.2.2 透過率量測

本實驗室使用 side by side cell 來做藥物透過薄膜速率之研究，有關實驗架設的過程可參考文獻[7]。量測之透過物質為乙醇及 nitroglycerin (NTG)、benzocaine 兩種藥物。而量測 NTG 濃度之儀器為 HPLC；量測 benzocaine 濃度之儀器為 UV；量測乙醇濃度之儀器為 GC。

3.2.3 在薄膜及溶媒間分配係數之量測

將薄膜浸置於藥物水溶液中並維持在與先前 side by side cell 中相同之溫度。待薄膜與溶媒間之分配達到平衡時，將薄膜取出並用乙醇將藥物萃取出。則薄膜中之藥物含量可由萃取後之溶液計算而得。因此分配係數即可由藥物在薄膜中之濃度除以藥物在溶液中之濃度得到。

3.2.4 薄膜中之膨潤度

薄膜中液體的吸附量可由量測乾膜與膨潤過後薄膜間的重量差得到。膨潤度之計算是由吸附之液體量除以乾膜重而得。藉由膨潤度，則可計算出膨潤劑在膜材中之體積分率(H)。

四、結果與討論

4.1 EVAc 膜材中之膨潤現象

圖一為水溶液中乙醇濃度對膨潤薄膜中液體體積分率作圖之實驗結果。由圖可看出，膨潤薄膜之液體體積分率會隨著乙醇濃度提昇而增加。圖一中的乙醇濃度是以乙醇之活性係數表示，而活性係數乃由乙醇-水溶液的氣液平衡數據得到。由圖一亦可看出，水幾乎無法膨潤 EVAc 薄膜，表示此 EVAc 薄膜為疏水性膜材。故可知被膨潤之薄膜內所含的液體主要為乙醇。因此，可用雙成份 Flory-Huggins 理論來描述乙醇體積分率與其活性係數間之關係。取 χ 值為 1.3，可計算出乙醇體積分率與活性係數間之關係，由圖可看出實驗結果與理論模式相當吻合。此外由 Flory-Huggins 理論之近似式(eq.(2))所計算出之值亦示於圖一。可看出當 $a_E < 0.6$ 時，近似值非常準確，但當 $a_E > 0.6$ 時，由近似過程所產生之誤差則較為顯著。雖然在 $a_E > 0.6$ 時，(2)式並不是非常準確，但由(2)式所推導而得的(3)式，卻可以精確地描述出透過物質擴散係數與膨潤劑活性係數間之關係。

4.2 EVAc 薄膜膨潤度對擴散係數之影響

將 benzocain 及 NTG 溶解於不同乙醇濃度之水溶液中，並將此含藥之溶液置於 donor cell。而在 receptor cell 部份則置入和 donor cell 相同乙醇濃度但不含藥之溶液。量測藥物在 receptor cell 中之累積量，並以其對時間作圖，而此線之初始斜率即為藥物通量。由藥物通量、膜厚及 cell 兩端之藥物濃度差，即可計算出藥物透過性(permeability)。

本實驗所用之 EVAc 膜材經 SEM 分析確認為緻密且均相之膜材，故可用 solution-diffusion model 來描述膜中之輸送現象。根據此 model，透過性(P)為分配係數(K)及溶

質擴散係數(D)之乘積。因此若先量得在不同乙醇活性係數下藥物之分配係數，則可計算出所對應之藥物擴散係數。圖二為 benzocaine、NTG 之擴散係數對膨潤薄膜中液體體積分率之關係圖，乙醇之擴散係數值亦繪於其上，有關乙醇擴散係數之量測方法可參考文獻[8]。由此圖可看出，透過物之擴散係數與膨潤度之關係可用 Yasuda 理論(式(1))估算出。

4.3 擴散係數與 EVAc 薄膜內膨潤劑活性係數之關係

由圖一及圖二可得擴散係數與乙醇活性係數之關係，並將此結果示於圖三。由圖可看出擴散係數對數值會隨乙醇活性係數增加成線性遞增。故可知取(3)式之首項即足以描述擴散係數與乙醇活性係數之關係，其餘高階項皆可忽略。此線性關係並不限於 EVAc 膜材，如下亦適用之。

4.4 PU 薄膜中乙醇活性係數對擴散係數之影響

PU 薄膜之實驗操作條件同前 EVAc 薄膜。圖四為 PU 系統中 benzocain、NTG 及乙醇的擴散係數對乙醇活性係數之關係圖。由圖可看出透過物質擴散係數對數值亦會隨乙醇活性係數增加而成線性遞增。故對 PU 薄膜而言，上述之特性亦適用。

五、結論

根據 Flory-Huggins 與 Yasuda 理論，引用 perturbation procedure 將擴散係數之對數值展開為膨潤劑活性係數之冪級函數，同時，亦可表為膨潤劑在薄膜中體積分率的冪級函數。並以實驗取得 benzocain、NTG 及乙醇的擴散係數值，發現擴散係數對數值會隨乙醇活性係數增加而成線性遞增，由導出式可看出，取活性係數之首項即足以準確地描述出實驗值，其餘高階項皆可省略。此外，若以膨潤劑在薄膜中之體積分率來描述膨潤度時，則需要二次項才足以讓理論值與實驗值相互吻合。因此，若要描述膨潤現象對穿透物擴散係數之影響時，以膨潤劑活性係數應較以體積分率更為簡便。

六、參考文獻

- [1] H. Yasuda, C. E. Lamaze, and L. D. Ikenberry, *Makromol. Chem.*, 118 (1968) 19.
- [2] G. L. Flynn, S. H. Yalkowsky, and T. J. Roseman, *J. Pharm. Sci.*, 63 (1974) 479.
- [3] Baker, R.W., *Controlled Release of Biological Active Agents*, Wiley, New York, (1987).
- [4] P. J. Flory, *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1953.
- [5] Nafeh, *Perturbation Methods*, Cambridge, London, 1976.
- [6] S.L. Huang and J.Y. Lai, *J. Appl. Polym. Sci.*, 64, 1235 (1997).
- [7] D.M. Wang, H.M. Yeh, and J.Y. Lai, *J. Chin. Inst. Chem. Engrs.*, 29, 337 (1998)
- [8] S. M. Dinh, B. Berner, Y. M. Sung, and P. I. Lee, *J. Membrane Sci.*, 69 (1992) 223.

七、圖表

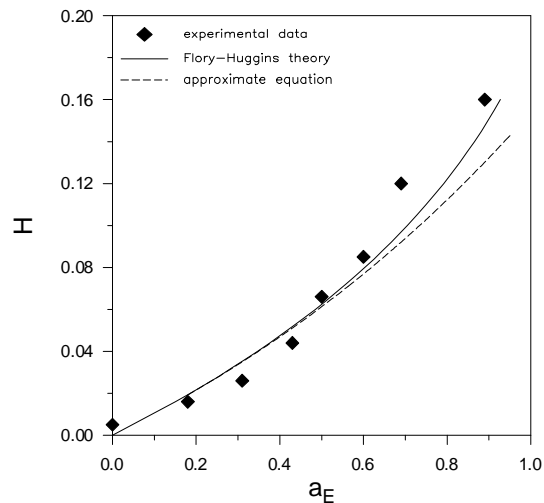


Fig.1 Dependence of the volume fraction of liquid in the swollen membrane on the activity of ethanol in EVAc membranes

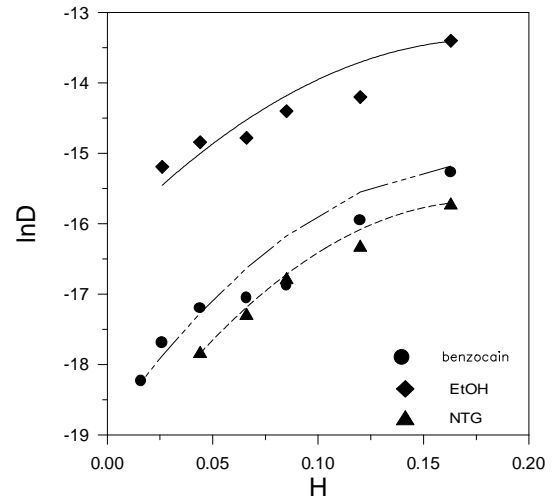


Fig.2 Dependence of the diffusivity of permeants on the volume fraction of liquid in the swollen membrane (EVAc membranes)

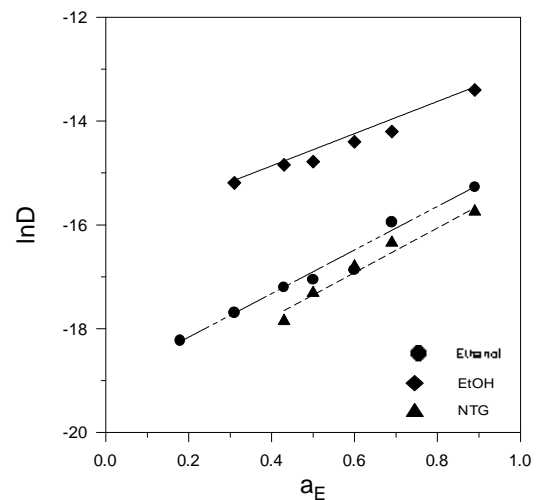


Fig.3 Dependence of the diffusivity of permeants on the activity of ethanol (EVAc).

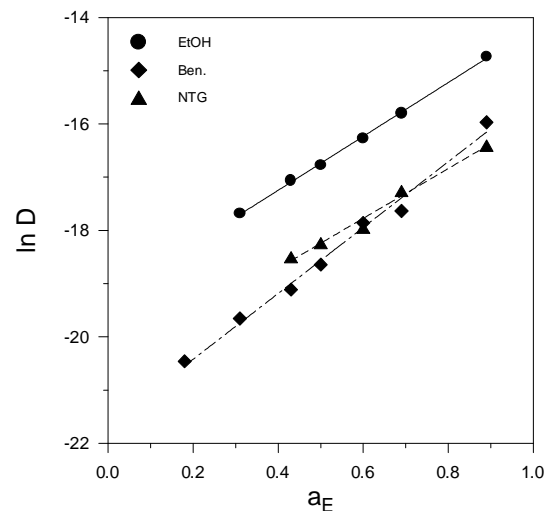


Fig.4 Dependence of the diffusivity of permeants on the activity of ethanol (PU).