

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

利用添加物來控制藥物透膜速率-輸送機制之探討

Control of the drug permeation rate by additives — investigation on the transport mechanism

計畫編號: NSC 89-2214-E-002 -036

執行期間: 88年8月1日至89年7月31日

主持人: 王大銘 臺灣大學化工系

計畫參與人員: 王靜亞 臺灣大學化工系

計畫參與人員: 鍾欣航 中原大學化工系

一、中文摘要

本研究分為兩部份，一部份是探討在親水性藥物溶液中(theophylline)添加疏水性藥物(benzocaine)來提高親水性藥物透過疏水性薄膜的速率；另一部份則是在藥物溶劑中添加界面活性劑來改變藥物透膜速率。結果顯示添加 benzocaine 可以大幅提高 theophylline 在 PU 膜及 EVAc 膜中的透過速率，而其提升的機制是源自於 benzocaine 的透過可攜帶 theophylline 透過，此種攜帶作用與藥物間的作用力有十分密切的關係。添加界面活性劑亦可改變藥物的透膜速率，但其主要機制是界面活性劑會改變溶媒對膜材的膨潤度，提高膨潤度的界面活性劑可提高藥物透膜速率，減少膨潤度者則降低速率。

關鍵詞：藥物控釋，添加物，界面活性劑，攜帶作用，膨潤現象

Abstract

In this work, benzocaine (a hydrophobic drug) was added in the donor cell to enhance the permeation flux of theophylline (a hydrophilic drug) in the EVAc and PU (hydrophobic) membranes. It was observed that the theophylline flux could be greatly enhanced when benzocaine was added in the drug formula. Evidence was obtained showing that the enhancement effect on theophylline flux was originated from the

synergetic transport of benzocaine and theophylline. Data were also obtained indicating that the synergetic transport was strongly related to the interaction between the drugs involved. Besides, the addition of surfactants in the drug formula could also change the drug permeation rate. The effect stemmed from that the addition of surfactant could affect the swelling of membranes. Surfactants increasing the degree of swelling would enhance the drug permeation rate. And surfactants decreasing the degree of swelling would have the opposite effect.

Keywords: controlled release, additive, surfactant, synergetic effect, swelling

二、計畫緣由與目的

在儲槽式的藥物控釋系統中，藥物通常是溶於溶媒中，再以能夠控制釋放速率的薄膜包覆[1]。會影響藥物透過速率的最主要因素是薄膜的物理化學性質[2]；亦有研究顯示所用的溶媒對藥物的溶解度及對薄膜的膨潤度，對藥物透膜速率亦有十分重要的影響[3]。在大部分相關研究中，均是對單一藥物系統，來探討上述膜材性質及溶媒性質對透膜速率的影響。但是實際應用上，在藥物的配方中，有可能會利用兩種藥物來增加療效[4]，或是如在穿皮投藥系統中，添加促進劑(enhancer)來提高給藥速率[5]。在這些情況下，則必須考量藥物

與藥物間，或藥物與添加劑間，以及添加劑-溶媒-薄膜間的交互作用對藥物透膜速率的影響。本研究的主要目的是探討在藥物配方中加入其它藥物以及加入界面活性劑作為添加劑時，藥物透膜速率所受到的影響，並探討其影響的機制。

三、研究方法 系統選取

在探討添加其他藥物對原來藥物透膜速率之影響時，所用的藥物是親水性的 theophylline，所用的膜材是 PU 及 EVAc（疏水性膜材）。由於親水性藥物在疏水性膜材中的溶解性較小，因此透膜速率較低，在藥物配方中加入疏水性藥物 benzocaine，探討其是否能有效提高 theophylline 之透過速率。另外在界面活性劑添加方面，所用的膜材是疏水性 PU 及親水性 Nylon-4，在藥物配方中加入不同親疏水性的界面活性劑，探討對疏水性藥物 nitroglycerin 及親水性藥物 theophylline 透過速率的影響。

薄膜製備

EVAc 高分子由 Aldrich Co. 購得，其 vinyl acetate 的含量是 40%。PU 自行合成，係用 H₁₂MDI 為硬質段，HTPB 為軟質段，1,4-BD 為鏈延長劑所合成，合成之方法可參考[6]。Nylon-4 則是由丁內醯胺 (2-pyrrolidone) 加入氫氧化鉀及二氧化碳所合成，合成之方法可參考[7]。薄膜係以乾式法製成，將靜置後之高分子溶液倒在玻璃板上，以刮刀刮膜，迅速移至烘箱，讓溶劑揮發成膜。

藥物透過實驗

利用 side-by-side cells 來量測藥物透膜速率，詳細的實驗裝置與步驟請參考【8】。單一藥物濃度的量測是用 UV，而多種藥物存在時，則是用 HPLC 先分離再量測濃度。

膨潤度量測

將薄膜放入溶液中，置於恆溫震盪槽中 24 小時，使膨潤達平衡，量測膨潤前後薄膜之重量，計算單位乾膜重所吸的液體重，定義為薄膜之膨潤度。

四、結果與討論

疏水性藥物對親水性藥物透過疏水性薄膜的促進作用

將 theophylline 溶於乙醇水溶液中，置於 side-by-side cells 中的 donor cell, receptor cell 中置入與 donor cell 濃度相同的乙醇水溶液（不含藥），量測 receptor cell 中 theophylline 濃度隨時間的變化，其斜率即是藥物透膜速率，所得之結果如 Fig. 1、Fig. 2 所示。Fig. 1 中的溶媒是含 95wt% 乙醇的乙醇水溶液，相較於 Fig. 2 中含 47wt% 乙醇的溶媒，對 EVAc 具有較高的膨潤度，因此 Fig. 1 中 theophylline 的透過率較 Fig. 2 為高。當配方中無 benzocaine 時，theophylline 的透膜速率較低，而在 donor cell 中加入 benzocaine 後，透膜速率有明顯的提升，對以 47wt% 乙醇水溶液為溶媒之系統所產生的效果（提升約十倍）較以 95wt% 乙醇水溶液為溶媒之系統（提升約四倍）要更明顯。若將膜材改為 PU，類似的提升效果依然存在。除了 benzocaine 外，在 donor cell 中加入 nitroglycerin 亦會有提升的效果，但提升的效果遠低於 benzocaine。透過 FTIR 的分析，可發現 benzocaine 與 theophylline 間有很強的作用，而 nitroglycerin 與 theophylline 間的作用較弱，可知上述的提升效果，與藥物間的作用有十分密切的關係。

促進效用的機制

產生促進效用的可能機制有許多：如疏水性藥物可能會塑化疏水性薄膜，或增加膜材的膨潤度，以及提高 theophylline 在膜中的分配係數

等。但如果是屬於上述機制，在 donor cell 及 receptor cell 中同時加入 benzocaine，提昇效果應仍然存在，甚至更高，但由 Fig.1 及 Fig.2 可看出，在 donor cell 及 receptor cell 中同時加入 benzocaine，提昇效果完全消失，所以顯然並非由上述機制產生提昇效果。合理的提昇機制應是 benzocaine 對 theophylline 的攜帶作用：只在 donor cell 中置入 benzocaine 時，因膜兩端有濃度梯度，benzocaine 可透過薄膜，攜帶 theophylline 一起透過；而 donor cell 與 receptor cell 中同時加入 benzocaine，濃度梯度消失，benzocaine 不再透過薄膜，無法產生攜帶作用，故沒有提昇效果。根據上述機制，benzocaine 透過速率的提昇，應可促進 theophylline 透過速率，實驗結果 (Fig.3) 完全支持上述推論。

界面活性劑的影響

當界面活性劑加入藥物配方中，亦可有效地調整藥物透膜速率，當界面活性劑只加於 donor cell 中時，效應較小，而同時加於 donor 及 receptor cells 中時，趨勢相同，但效應明顯較大，實驗結果示於 Fig.4 中。當疏水性界面活性劑 (span 20, span 80) 加入時，可提昇藥物透膜速率；而加入親水性界面活性劑 (Tween 80) 則會降低藥物透膜速率。Fig.4 中所採用的藥物是 nitroglycerin (疏水性)，將藥物換為 theophylline (親水性) 時，可觀察到相同趨勢的效應 (Fig.5)；若將膜材由 PU 膜換為 EVAc 膜 (二者均為疏水性)，趨勢亦相同；但若膜材為 Nylon4 (親水性) 時，則加入親水性界面活性劑反而可以提昇 theophylline 透膜速率。上述提升效應的機制是源自於界面活性劑會改變溶媒對薄膜的膨潤度，當膨潤度提高時，藥物速率提升，膨潤度降低時，藥物速率降低。

五、參考文獻

- [1] Baker, R.W., *Controlled Release of Biological Active Agents*, Wiley, New York, (1987).
- [2] Flynn, G.L., S. H. Yalkowsky, and T. J. Roseman, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 479 (1974).
- [3] Chen, S.X. and R.T. Lostritto, *J. Control Release*, **38**, 185 (1996).
- [4] Chen, G.S., D.D. Kim, and Y.W. Chien, *J. Control Release*, **34**, 129 (1995).
- [5] Y. W. Chien, in: Y. W. Chien (Ed), *Novel Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York, (1992).
- [6] Huang, S.L. and J.Y. Lai, *J. Appl. Polym. Sci.*, **64**, 1235 (1997).
- [7] Lai, J.Y., T.C. Chang, Z.J. Wu, and T.S. Hsieh. *J. Appl. Polym. Sci.*, **32**, 4709 (1986).
- [8] Wang, D.M., H.M. Yeh, and J.Y. Lai, *J. Chin. Inst. Chem. Engrs.*, **29**, 337 (1998).

六、圖表

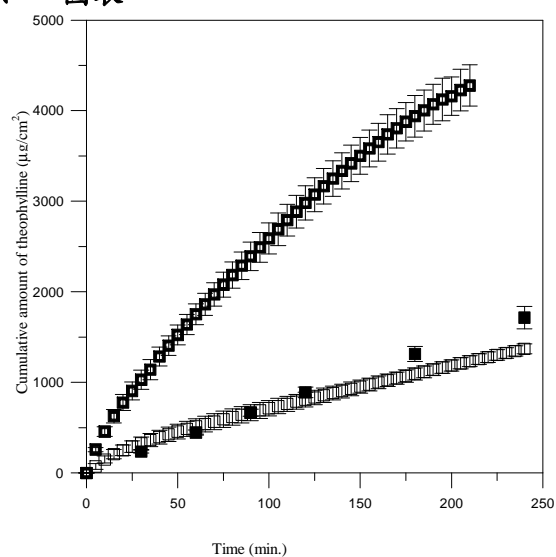


Fig.1 Cumulative amount of theophylline permeating through EVAc membranes. $n \geq 3$, (0.5 wt% of theophylline in the donor)

(medium contains 95 wt% of ethanol)
 (□) without benzocaine.
 (◻) with benzocaine (only in donor)
 (■) with benzocaine (in donor and receptor)

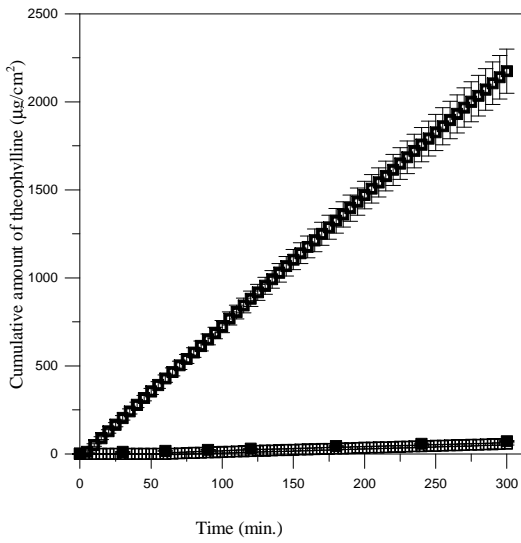


Fig.2 Cumulative amount of theophylline permeating through EVAc membranes. $n \geq 3$,

(0.5 wt% of theophylline in the donor)
 (medium contains 47 wt% of ethanol)
 (□) without benzocaine.
 (◻) with benzocaine (only in donor)
 (■) with benzocaine (in donor and receptor)

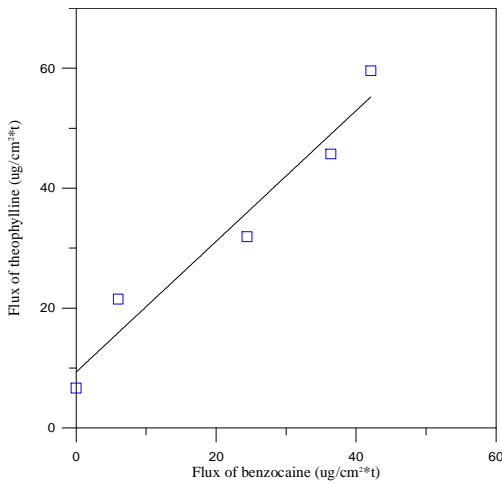


Fig.3 Relationship between the theophylline flux and the benzocaine flux

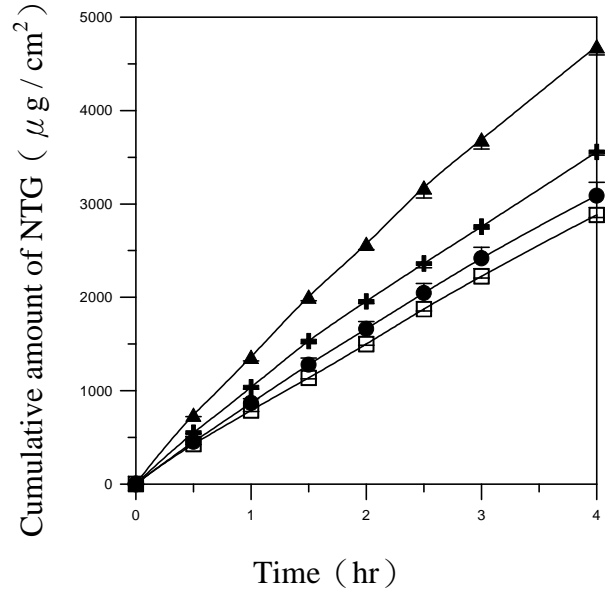


Fig.4 Effect of the addition of surfactant on the nitroglycerin permeation rate through PU membranes. ● : No surfactant; ◻ : Tween80; ⊕ : Span20; ▲ : Span80 ; $n \geq 4$

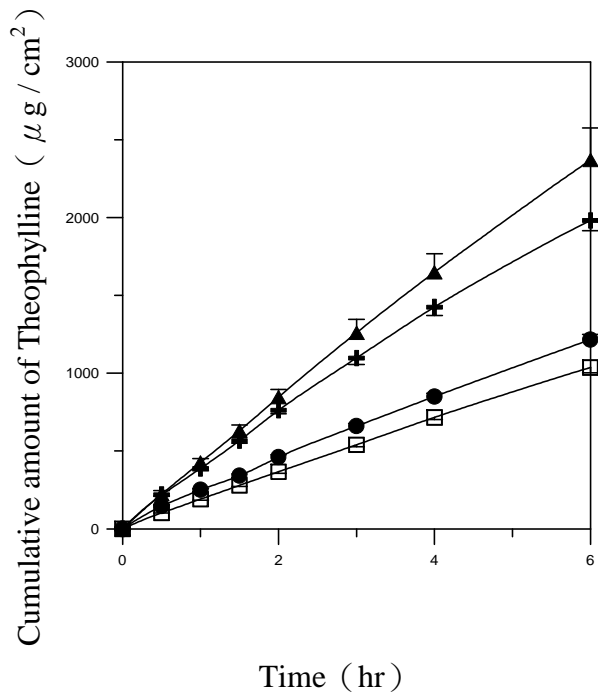


Fig.5 Effect of the addition of surfactant on the theophylline permeation rate through PU membranes. ● : No surfactant; ◻ : Tween80; ⊕ : Span20; ▲ : Span80 ; $n \geq 4$