

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

## 大腸標的藥物制放：酸鹼敏感性高分子薄膜應用於 5-FU 制放及其對 Caco-2 細胞的影響

計畫編號：NSC 90-2213-E-002-074

執行期限：90 年 8 月 1 日至 91 年 7 月 31 日

計畫主持人：王正一 台灣大學醫學工程學研究所

共同主持人：楊台鴻 台灣大學醫學工程學研究所

謝銘鈞 台灣大學醫學院腫瘤醫學部

### 一、中文摘要

惡性腫瘤近幾年來一直是台灣地區十大死因的首位，值得注意的是大腸癌排名第三名且有逐年增加的趨勢。目前在臨床上治療大腸癌最有用的藥物為 5-FU，但是傳統治療上經由靜脈注射或點滴注射給藥大部分會經由肝臟代謝(約 80-90%)，導致 5-FU 在人體的半衰期只有 10-15 分鐘，且在代謝過程中，5-FU 易對細胞及組織產生毒性及副作用。

本研究利用乙烯-乙醇共聚合物摻入少量的聚丙烯酸於不同溫度製成薄膜，在酸性環境中不帶電；而到了微鹼性的環境則解離帶負電，並因靜電斥力而使薄膜擴張、孔洞放大，助於藥物的釋放，應用於大腸標的藥物制放，以提高 5-FU 生物可用率及降低副作用。由膨潤度及 5-FU 藥物制放結果發現，成膜溫度為 60 時，乙烯-乙醇共聚合物 poly(ethylene-co-vinyl alcohol) (EVAL)摻入不同比例的聚丙烯酸 poly(acrylic acid) (PAA)，能使原本不具有酸鹼敏感性的乙烯-乙醇共聚合物薄膜具有酸鹼敏感的特性，此特性隨著摻入聚丙烯酸的量而愈益明顯。成膜溫度為 45 及 25 時，因為薄膜的孔洞大，以致於靜電排斥力的效應降低，酸鹼敏感的特性漸漸消失。培養 Caco-2 細胞可以發現隨著 5-FU 濃度增加細胞活性降低。成膜溫度 60 的乙烯-乙醇共聚合物/聚丙烯酸薄膜適合發展為大腸標的藥物制放之薄膜。  
關鍵詞：高分子薄膜 大腸藥物制放 5-FU

### 二、Abstract

Recently, malignancy is the leading

cause of mortality in Taiwan, and colon cancer accounted approximately 3000 deaths each year. In the recent decade, the most useful drug for therapy of colon cancer is 5-Fluorouracil (5-FU). It has been reported to have considerable toxicity and side effects administered by intravenous injections or via alimentary treat and would be metabolized by liver that result in the half-life only 10~15 minutes in human. Thus, it would be clinically beneficial to localize 5-FU to a particular site within the gastrointestinal tract, either to maximize the therapeutic response to the colon, or to reduce the side effects caused by drug delivered to an inopportune region other than target site.

In this study, pH-sensitive polymers with the capability of selectively releasing drug in desired compartment for colon-specific drug delivery was prepared by PAA/EVAL blends. The swelling degree and the 5-FU permeation of PAA/EVAL membranes prepared at 60 are functioning as protective carriers of drugs in the pH 2.0. The 5-FU permeation at pH 2.0 was small, which indicates that drugs are protected in the acidic environment. But the pH-sensitive character disappeared gradually at 45 and 25 of membrane preparation, because the effect of pore size is more than electrical repulsion between adjacent carboxylate ions. This suggests the PAA/EVAL membrane prepared at 60 is a potential material for the specific delivery of drugs to the colon for local treatment.

**Keywords :** Polymer membrane, colon-specific drug delivery, 5-FU

### 三、計畫緣由與目的

口服藥是臨床上最普遍的用藥途徑，而其在消化道中的釋放情形也和其療效有絕對的關係，因此有效控制藥物在消化道中的釋放及吸收，一直是藥物動力學的重要課題，近來則有將藥物包覆在聚合物薄膜內，設計成藥物在身體指定部位才釋放出來，達到加強局部治療或延長血液中有有效濃度時間的目的。5-FU 為化療主要藥物，至今仍以靜脈注射為主，原因在於 5-FU 在消化道中的釋放及吸收相當不穩定，這也是一直其口服劑型無法推廣的原因。

聚丙烯酸屬於對於酸鹼值敏感的功能性水膠，當處於較低 pH 環境的時候，羧酸基未解離且氫鍵形成，使得水膠呈現收縮的情形(可以設計來保護藥物)；在較高的 pH 環境下，羧酸基呈現解離狀態且離子間的靜電排斥力增加，使得水膠的膨潤度增大(可設計來釋放藥物)。且聚丙烯酸具有生物黏膜黏附(mucoadhesive)的效果，所謂生物黏膜黏附作用是指某些高分子材料對於有機體組織黏膜具有較長時間的黏著力，由於有機體組織黏膜可分泌黏液，高分子材料與黏膜接觸後，吸收黏膜中的水分而在黏膜表面發生膨潤，靠著機械結合力、靜電吸引力、凡得瓦力或氫鍵、共價鍵作用與黏膜接和在一起。研究指出生物黏膜黏附能夠延長藥物釋放劑型在大腸停留的時間[1]，儘管分泌黏液的杯狀細胞沿著腸胃道數目會越來越多，但是大腸黏膜的更新速率相對上較慢，所以利用丙烯酸高分子用於大腸黏膜黏附劑增加藥物劑型停留的時間，會比用於其他胃及小腸黏膜組織效果要好。本研究目的為開發高分子薄膜應用於腸道給藥的藥物控制釋放。實驗採用不同比例的聚丙烯酸水膠與乙烯-乙醇共聚合物摻和後製膜，並探討薄膜之膨潤度及 5-FU 擴散量。

### 四、材料與方法

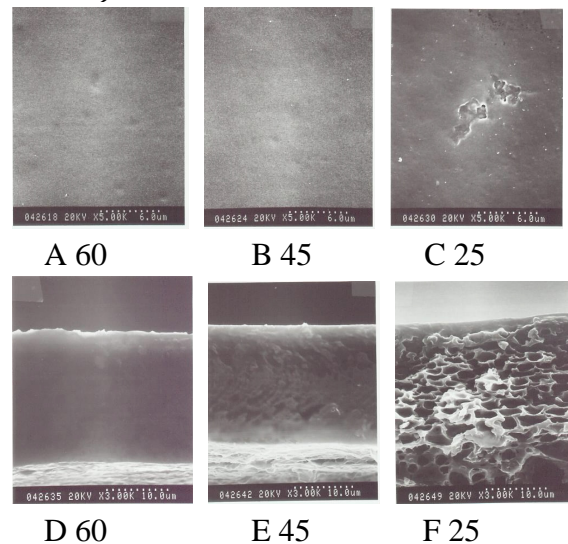
1. 將聚丙烯酸溶於乙醇/水=3/2 之溶液中配製 1.5% PAA 溶液。
2. 將乙烯-乙醇共聚合物溶於乙醇/水=3/2 之溶液中，製成 15% EVAL 溶液
3. 將 PAA 溶液及 EVAL 溶液依照不同

比例混和後於 25、45、60 製膜

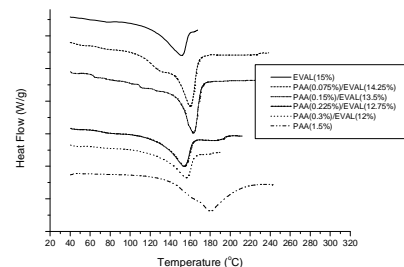
4. 膨潤度實驗：將不同比例的 PAA/EVAL 薄膜至於不同 pH 值緩衝溶液，偵測薄膜吸水平衡後之重量，計算其膨潤度。
5. 藥物釋放實驗：5-FU 起始濃度為 50 $\mu$ g/ml，使用薄膜為 EVAL 及 PAA/EVAL 薄膜，擴散槽內溶液為 pH7.4 PBS、pH2.0 PBS。

### 五、結果與討論

1. 掃描式電子顯微鏡觀察 25、45、60 製成的薄膜，由照片可以明顯看出隨著製膜溫度降低，薄膜的孔隙度增加。如下圖 A~C (表面) D~F (斷面)



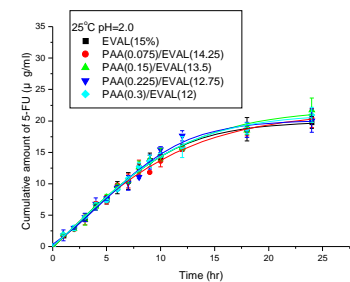
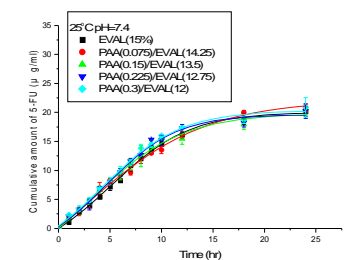
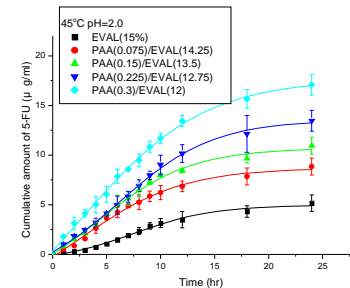
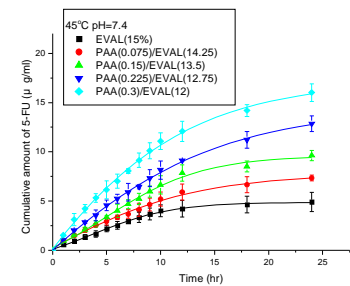
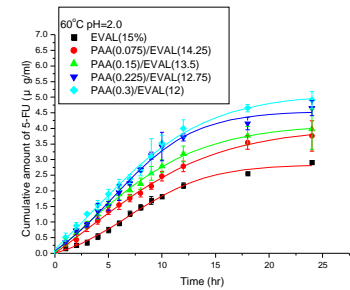
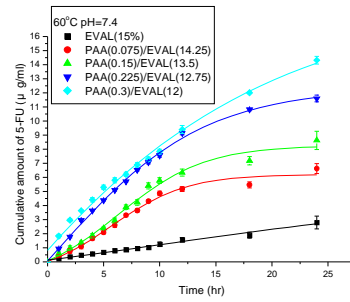
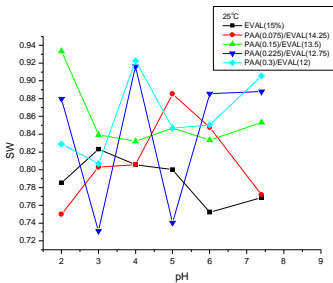
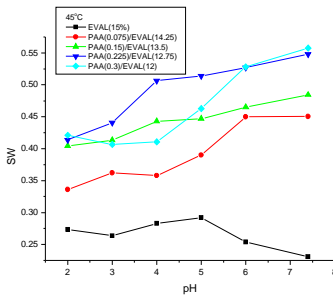
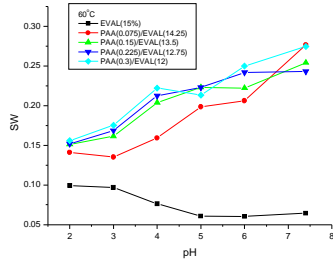
2. EVAL 及 PAA/EVAL 薄膜 DSC 偵測結果如下圖。結果發現摻入少量的 PAA 和 EVAL 相容性佳。



DSC 圖

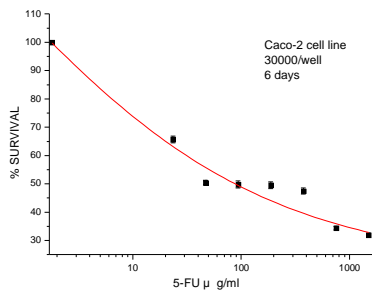
3. EVAL 及 PAA/EVAL 薄膜膨潤度偵測結果如下，60 成膜的薄膜摻入 PAA 可以明顯提高膨潤度，且有酸鹼敏感

的特性，45 成膜的薄膜膨潤度較 60 成膜時高，但摻入 PAA 仍比 EVAL 膨潤度高，仍有酸鹼敏感的特性。25 成膜的薄膜 EVAL 與 PAA/EVAL 薄膜之膨潤度較混亂，無法看出是否有酸鹼敏感性，不過膨潤度較 60 及 45 成膜的薄膜高。



4. 5-FU 藥物釋放實驗如下圖。
  - 於同樣的 pH 值，60 及 45 成膜的薄膜，PAA/EVAL 的 5-FU 釋放量較高且隨著摻和的比例而增加，原因是 PAA 的親水性。於 25 成膜時，摻入 PAA 無法增加 5-FU 藥物釋放量，此時薄膜孔洞為藥物釋放的主要原因。
  - 比較同樣溫度成膜，60 及 45 具有酸鹼敏感特性，原因是 PAA 在微鹼性下會解離，因靜電排斥力的關係使藥物釋放量增加[2]。25 則因薄膜孔隙度為藥物釋放的主因，因此無酸鹼敏感特性。

5. 5-FU v.s.Caco-2 的實驗結果如下，當 5-FU 濃度越高，細胞活性降低。



## 六、結論

1. 摻入 PAA 於 EVAL 所製成的薄膜，如果是緻密膜，則加入 PAA 可以增加膨潤度且具有酸鹼敏感特性，如果是具孔洞之薄膜，當孔洞大到一定程度時，加入 PAA 較無法增加膨潤度，也無法使薄膜具有酸鹼敏感特性。因此加入少量 PAA 於適當條件下可以大大改變原本 EVAL 薄膜之特性，可以應用於腸道給藥之包覆材料。

## 七、計畫成果自評

1. 本研究利用簡單方式改變高分子的特性應用於藥物控制釋放系統，未來將實驗著手進行動物實驗，進一步評估此高分子之可用性。

## 八、參考文獻

1. D.E. Chickering, J.S. Jacob, E. Mathiowitz, Bioadhesive microspheres.  
2. Characterization and evaluation of bioadhesion involving hard, bioerodible polymers and soft-tissue, *Reactive Polymer*, 25(1995), 189-206.
2. M.J. Shieh, P.S. Lai, T.H. Young, 5-aminosalicylic acid permeability enhancement by a pH-sensitive EVAL membrane, *J. Membr. Sci.*, 204(2002), 237-246.

附件：封面格式

# 行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

## 大腸標的藥物制放：酸鹼敏感性高分子薄膜應用於 5-FU 制放及其對 Caco-2 細胞的影響

計畫類別：個別型計畫      整合型計畫

計畫編號：NSC 90 - 2213 - E - 002 - 074

執行期間：90年8月1日至91年7月31日

計畫主持人：王正一

共同主持人：楊台鴻

共同主持人：謝銘鈞

計畫參與人員：張津愷、賴秉杉、陳君熒

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：國立台灣大學工學院醫學工程學研究所

中華民國 91 年 10 月 15 日