

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

胃液對用於藥物控制釋放高分子薄膜的影響

計畫類別：√個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 89-2314-B-002-325-M08

執行期限：89 年 8 月 1 日至 90 年 7 月 31 日

計畫主持人：謝銘鈞 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

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：台灣大學醫學工程學研究所

中 華 民 國 90 年 10 月 25 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

胃液對用於藥物控制釋放高分子薄膜的影響

計畫編號：NSC 89-2314-B-002-325-M08

執行期限：89年8月1日至90年7月31日

計畫主持人：謝銘鈞

共同主持人：楊台鴻 台灣大學醫學工程學研究所

一、中文摘要

本計畫目的在於開發高分子薄膜應用於大腸給藥的藥物控制釋放，製備能隨環境酸鹼值改變孔洞結構的薄膜，希望藉著改質乙烯醇共聚合物薄膜，使其帶有羧酸基（-COOH group），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，以助於藥物的釋放，此外並探討胃液對高分子薄膜的影響，縮短體外實驗與體內實驗之差距。實驗結果發現不管是乙烯醇共聚合物薄膜或是改質後的乙烯醇共聚合物薄膜，用於包蓋 5-FU 的藥物釋放量在 pH 7.4 都比 pH 2.0 時要大，而在胃液的存在下，會抑制藥物釋放量。

關鍵詞：胃液、高分子薄膜、藥物釋放

二、Abstract

In this project, pH-sensitive membranes for colon-specific drug delivery will be synthesized by the covalent bonding of glycine on poly(ethylene-co-vinyl alcohol) (EVAL) membrane via isocyanation of surface hydroxyl groups of EVAL membrane and subsequent conversion to activated ester. The membranes are functioning as protective carriers of drugs in the stomach and small intestine. Regardless of the EVAL membrane and the glycine-immobilized EVAL membrane, the 5-FU permeation at pH 2.0 was small, which indicates that drugs are protected in the acidic environment. The permeability of 5-FU with gastric juice was the smallest. Gastric acid and gastrointestinal motility present a major impediment to the development of oral colon-specific delivery

medication.

Keywords: Gastric juice, polymer membrane, drug delivery

三、計畫緣由與目的

口服藥是臨床上最方便的使用途徑，而其在消化道中的釋放情形也和其療效有絕對的關係，因此利用各種包蓋 (coating)，例如早期的生物膠、蠟、糖衣等，以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 [1]。1985年 Tillotts 藥廠研發出最新之 5-ASA 藥物傳遞系統，發明一種專利之 acrylic based resin (Eudragit S) [2]，將 5-ASA 包上一層膜衣，使其在胃液中非常安定，只有在小腸末端及大腸前端，當 pH 值大於 7 時，才被溶解而釋放出真正有效之 5-ASA，而發揮其局部治療效果。本實驗選用的高分子是 乙 烯 乙 烯 醇 共 聚 合 物 (Poly (ethylene-co-vinyl alcohol); EVAL)，因為 乙 烯 乙 烯 醇 共 聚 合 物 薄 膜 在 研 究 上 已 證 明 其 具 有 較 佳 的 血 液 適 合 性，並 且 改 善 了 血 液 透 析 之 穿 透 性 質 [3]。改 質 的 方 法 參 考 Kondoh [4] 所 提 到 利 用 PVA 表 面 -OH 基 接 枝 peptides 的 步 驟，將 glycine 枝 至 乙 烯-乙 烯 醇 共 聚 合 物 薄 膜 表 面，使 材 料 表 面 帶 有 羧 酸 基 (-COOH group)，最 後 進 行 大 腸 給 藥 的 藥 物 控 制 釋 放 實 驗。研 究 主 要 目 標 有 兩 個：第 一 為 設 計 薄 膜 表 面 官 能 基 應 用 於 大 腸 給 藥 的 藥 物 控 制 釋 放，探 討 薄 膜 表 面 官 能 基 對 藥 物 釋 放 的 影 響，主 要 是 將 蛋 白 質 (或 氨 基 酸) 接 枝 於 乙 烯-乙 烯 醇 共 聚 合 體 薄 膜 表 面，藉 由 蛋 白 質 (或 氨 基 酸) 所 帶 官 能 基 (如 -COOH 基)，使 其 在 酸 性 環 境

不解離，而在鹼性環境解離使膜材帶負電，並因靜電排斥力使薄膜孔洞擴大，促進藥物釋放，希望能開發用於大腸給藥的高分子薄膜；第二希望能瞭解胃液對薄膜與藥物釋放的實際影響，避免體外實驗簡化後的盲點，縮短體外實驗與體內實驗之差距。

四、材料與方法

1. 胃液是抽取 24 位接受胃鏡檢查病患胃液各二十毫升，過濾掉胃粘液及雜質後用廣用試紙測其 pH 值。
2. 胃液潛血測試: 採用 EZ-DETECT™ TEST KIT。
3. 5-FU 藥物釋放 :5-FU 起始濃度為 50 μ g/ml，使用薄膜為 EVAL 薄膜 (17 μ m) 改質 EVAL 薄膜(15 μ m)，擴散槽內溶液為 pH7.4 PBS、pH2.0 PBS、胃液三種。

五、結果與討論

1. 胃液 pH 值分析方面 17 個病人胃液 pH 值介於 1~3 之間，7 個病人胃液 pH 值介於 3~5 之間。因此在實驗時分為 pH1~3、pH 3~5 兩組。胃液 pH1~3 應屬正常範圍，而 pH3~5 則有偏高的現象，由於胃液的取樣採隨機取樣，因此 pH3~5 的病人可能是有潰瘍方面的疾病而正在服用抑酸藥物，因此使得胃液的 pH 值偏高。潛血分析全部皆為 negative。代表 24 個樣品胃液中皆無潛血反應。
2. EVAL 薄膜改質流程參照圖一，用 ATR-FTIR 測表面 carboxyl 官能基 (data not shown)，酸鹼滴定測其 pKa 值，結果改質後 pKa 約為 6.35，確定薄膜表面有進行改質。
3. EVAL 薄膜 (圖二 a) 及改質 EVAL 薄膜 SEM 觀察 (圖二 b) 結果顯示改質前和改質後的 EVAL 薄膜皆為緻密

膜，因此改質並不會造成 EVAL 結構形態上有很大的改變。

4. 5-FU 藥物釋放，使用 EVAL 薄膜，24 小時 5-FU 累積釋放量在 pH7.4 PBS (2.23)較 pH2.0 PBS (1.42)略大 (圖三)。使用改質 EVAL 薄膜，24 小時 5-FU 累積釋放量在 pH7.4 PBS (3.02)約為 pH2.0 PBS(1.46)的兩倍 (圖四)。顯示改質後的薄膜在微鹼性的條件下較容易釋放，其原因可能是 glycine-immobilized EVAL 薄膜在 pH7.4 帶負電，薄膜因為靜電排斥力的關係使得薄膜孔洞變大。薄膜厚度和改質的結果有很大的關係，採用進行改質的薄膜由於厚度很薄，因此在接枝 glycine 後，對於整體 EVAL 薄膜結構似乎也造成了一定的影響，使得在 pH7.4 下，glycine-immobilized EVAL 薄膜會因為靜電排斥力的關係使得薄膜孔洞變大，藥物釋放量增加。
5. 在胃液實驗中，不管是 EVAL(0.90)或是改質後 EVAL 薄膜(0.86)，5-FU 藥物釋放量皆最低 (圖三、圖四)，表示在胃液有抑制藥物釋放的作用。可能原因：A：在取胃液樣本時，會將胃壁的黏膜也一起取下來，雖有做過前處理除去大塊的黏膜，但黏膜的碎屑在藥物釋放實驗時可能會吸附於薄膜表面造成藥物難以通過。B：胃液中還有胃蛋白及許蛋白，由於帶電的關係及黏性強，易吸附於薄膜表面影響藥物釋出的量。C：病人殘留於胃液中的殘渣，對於藥物釋放也會有影響。

六、結論

1. 接枝 glycine 的 EVAL 薄膜(15 μ m)，由於在 pH7.4 產生靜電排斥力的關

係，使得薄膜孔洞變大，因此 5-FU 的藥物釋放量在 pH7.4 較 pH2.0 大。

2. 在藥物釋放實驗中，胃液對於 5-FU 的藥物釋放有抑制的作用，原因可能與黏膜蛋白質的吸附及食物殘渣有關。
3. EVAL 薄膜在胃液的 5-FU 藥物釋放實驗中未見到很大的釋放量，可見 EVAL 薄膜（包含改質後）在胃液中仍然維持緻密膜的結構，未被胃液破壞，且在胃液中會因為蛋白質的吸附等造成藥物釋放緩慢，因此可作為口服用的藥物包覆材料並可應用於大腸標的藥物釋放。

七、計畫成果自評

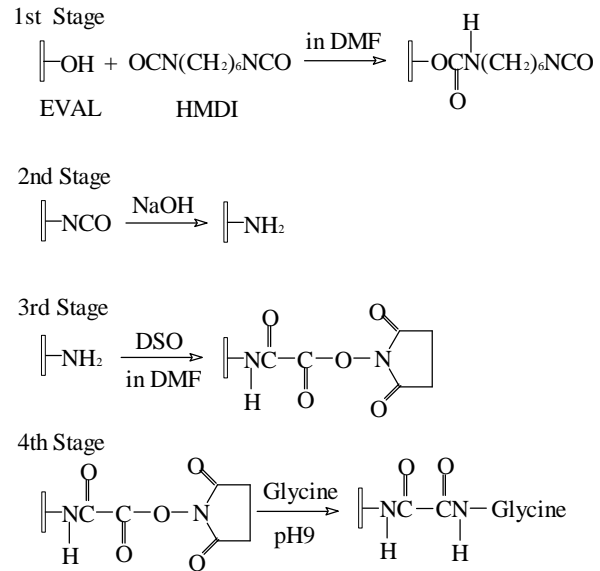
1. 由藥物釋放結果顯示改質後薄膜確實能夠使 5-FU 的藥物釋放量在 pH7.4 PBS 中比 pH 2.0 PBS 增加約為兩倍，但是增加的比例不如我們所預期的，未來將朝材料改質方面努力，例如 EVAL 與 poly (acrylic acid) (PAA) 摻和或將 EVAL 接上 PAA，期望製造出能在 pH 酸性及弱鹼性下產生明顯差異的高分子薄膜（pH 敏感性高分子薄膜），以增加在大腸中釋出的總藥量。
2. 由於胃液中成分複雜因此要分析其中的藥物的前處理步驟繁雜，未來將結合微透析的技術以便能方便快速的分析藥物濃度。

八、參考文獻

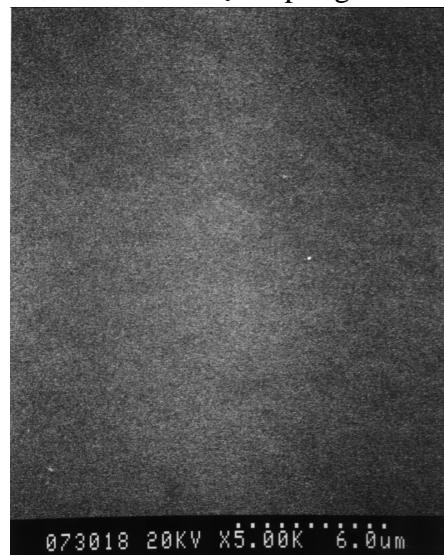
1. Banker GS: Pharmaceutical applications of controlled release: an overview of the past, present, and future, in *medical applications of controlled release*, vol. 2, Langer RS and Wise DL., Eds., CRC Press, Boca Raton, FL, 1984, 1-34.
2. J. Rhodes, B.K. Evans, Delayed release of oral dosage forms, UK patent, GB, 2123695 B, 1985.
3. Yamashita S, Nagata S, Takakura K. U.S. Patent 4, 134,837,1979.

4. Kondoh, K. Makino and T. Matsuda, Two-Dimensional Artificial Extracellular Matrix: Bioadhesive Peptide- Immobilized Surface Design, *J Appli. Polym. Sci.*, 47 (1993), 1983-1988.

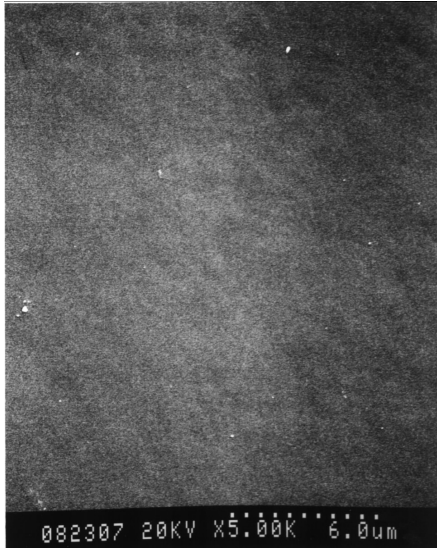
九、圖表



圖一、高分子製膜改質流程圖：第一階段為 isocyanation，目的為取代薄膜表面上的氫氧基 (-OH group) 成為異氰基 (isocyanic group, -NCO group)；第二階段是利用氫氧化鈉將異氰基水解成胺基 (-NH₂ group)；第三階段是利用 DSO 與表面的胺基發生反應擔任擔體 (spacer)；第四階段則是利用 DSO 未反應的另一端和 Glycine 行偶和反應 (coupling reaction)。

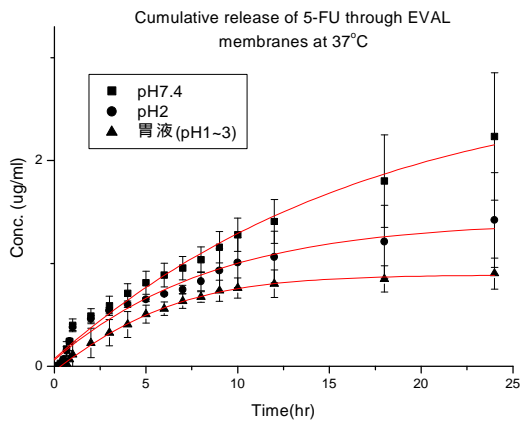


(a)

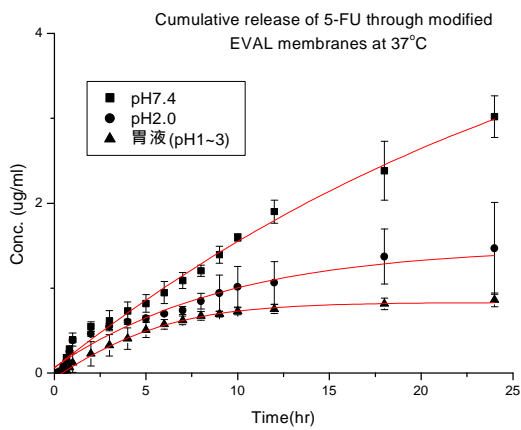


(b)

圖二、EVAL 製膜(a)改質前 (b)改質後



圖三、EVAL 薄膜用於 5-FU 藥物釋放



圖四、改質 EVAL 薄膜用於 5-FU 藥物釋放