

嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

幾丁聚醣-聚乙烯醇顆粒之製備及其在藥物釋放之應用

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：CNAC-94-06

執行期間：94年1月1日至94年12月31日

計畫主持人：林彰泰

共同主持人：

計畫參與人員：劉孟春

本計畫成果：不公開

執行單位：醫藥化學系

中華民國 95 年 2 月 25 日

嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

計畫編號: CNAC-94-06

執行期間:94 年 1 月 1 日至 94 年 12 月 30 日

主持人:林彰泰

一.摘要

幾丁聚醣具有良好的生物相容性、吸收、分解特性，且低毒性又易於高溫高壓下滅菌，應用於生物醫藥材料。本實驗係利用幾丁聚醣—聚乙炔醇及交聯劑三聚磷酸鹽形成複合物顆粒，以製造控制釋放載體，並比較不同顆粒包覆阿斯匹靈之效果及其在控制釋放特性上的差異。研究發現 TPP 交聯之幾丁聚醣—聚乙炔醇顆粒比無交聯之顆粒較能維持顆粒的完整性。且加入阿斯匹靈之幾丁聚醣與聚乙炔醇顆粒，都有粗糙表面，推測可能是阿斯匹靈妨礙聚乙炔醇與其他分子相互作用所致。

關鍵詞：幾丁聚醣；聚乙炔醇；交聯劑；三聚磷酸鹽；控制釋放

二.前言

醫藥工業為高投資,高風險,附加價值高之產業,新藥開發到核准,對台灣的大部份的製藥廠,就整體研究環境,現有人力,財力限制下,較不易進行,但舊藥新劑型之研究開發著手是較為可行的途徑,較適合台灣醫療界發展,亦為世界各大藥廠的開發潮流

在傳統的藥物治療，不論是口服給藥或是針劑注射，常因藥物半衰期短，需多次服藥，或因人體代謝作用，在藥濃度低於療效時卻未再服藥等因素，導到血液中藥物濃度呈現鉅齒狀的高低峰谷，徒增病患用藥的不便與危險。因此對於治療指數 1 低的藥物，傳統劑型往往無法提供最適化的藥物動力學模式

(pharmacokinetic pattern)，以達最佳治療效果。有鑑於此，控制釋放技術(controlled release technology)著手改良傳統製劑的缺點，利用特殊設計的高分子材質(如薄膜、水膠等)來控制藥劑於定點、定時及定量的釋放，以期提供穩定血中藥物濃度，使病患能在減少用藥劑量與次數的同時，亦可達到相同療效，而不致產生副作用。控制釋放技術可廣泛應用於醫藥、農藥、肥料及化妝品……等方面，而且目前市面上已有不少產品問市。而所謂藥物控制釋放技術，其作用就是將藥物用高分子材料加以包覆或吸收鍵結，使藥物在輸送過程中減少或不受破壞，而達到目標點後緩慢穩定的釋出，其釋放量並可加以控制，以免過量或不足。

目前控制釋放之型態有：

1. 微膠囊化(microencapsulation)
2. 微酯球(liposomes)
3. 薄膜(membrane)
4. 生物可蝕性高分子聚合物(bioerodible polymers)
5. 侵蝕分解高分子聚合物(erodible polymers)

6. 水凝膠(hydrogel beads)
7. 微小球(microsphere)
8. 顆粒劑或錠劑包衣處理(coating)
9. 微海綿體(microsponge)

所選用的材料大都為高分子材料，具備的條件如下：

1. 不與生化活性分子作用
2. 使用與保存時能安定
3. 具有生物相容性及生物可分解性
4. 不能增加成本
5. 滲透性佳
6. 具釋當的釋放性
7. 無毒性

高分子材料若具有高度地相容性，可避免毒性，排斥性及汙染。其中幾丁聚醣(Chitosan)是一種黏多醣，被認為具有保持個體恆常性(homeostatic)和有抑制細菌生長的功能，其具有良好的生物相容性、吸收、分解特性，且低毒性又易於高溫高壓下滅菌，故廣泛應用於生物醫藥材料，無論是在人工腎臟系統的半透膜應用實例上，能有效對尿素、尿酸等成分達到分離，或是在人工韌帶、人工血管、傷口癒合線積極研究都顯現出其重要性。

在製藥領域上，因為幾丁聚醣同時具有陽電荷及形成膠體和薄膜等特性，故可應用於藥物製放上。例如穩定藥物中的成分、延長或控制藥物的溶解速度，促進藥物的吸收，使藥物運送至目標器官……等。

Jumaa and Muller, 1999 研究指出，由於幾丁聚醣具有正電荷可以與藥物中帶負電荷游離脂肪交互作用形成乳狀劑的共聚物，能有效的保護脂肪的功能，避免藥物中的脂肪在高溫滅菌過程中遭到破壞。Felt, 1999 及 Ganza-Gonzalez, 1999 研究指出，對於有些水溶性藥物或遇酸即溶解的藥物，常導致這些藥物無法到達小腸進行吸收而喪失其功效，若將經過處理的幾丁聚醣以不同比例與高水溶性的藥物混合做成錠片，可有效延長其溶解時間，達到延緩藥物釋放的功能。

另外依照不同的釋放速率控制機構，微粒的控制釋放大致可分為四個系統：

1. 擴散控制系統(diffusion-controlled system)
2. 膨潤控制釋放系統(swelling-controlled release system)
3. 侵蝕或化學反應控制系統(erosion or chemical reaction controlled system)
4. 滲透幫浦系統(osmotic pump system)

故本實驗採用的幾丁聚醣與聚乙烯醇為包覆材料，適用於藥物的釋放控制以達治療功效及防止副作用發生，使物質達到緩慢釋出之效果而且目前環境汙染問題相當嚴重，為了避免加重其嚴重性，所以我們選擇的包覆材料亦考慮能自行分解。

本研究將探討製備幾丁聚醣與聚乙烯醇包覆之粒子所需的條件，分別探討不同條件下所形成之顆粒控制釋放之效果及釋放速率控制機構。

三、實驗:

幾丁聚醣與聚乙烯醇顆粒與聚乙炔醇顆粒之製備:

A.將幾丁聚醣、聚乙烯醇和阿斯匹靈溶於 5%HOAc

B.配製 5%TPP

C.將 B 滴入 A 中

D.收集所得高分子藥物顆粒烘乾

幾丁聚醣與聚乙烯醇顆粒之藥物釋放測試

A. 緩衝溶液的配製

pH=7 Na₂HPO₄-NaH₂PO₄ 緩衝溶液

pH=4 NaOAc-HOAc 緩衝溶液

pH=2 KCl-HCl 緩衝溶液

B.將藥物顆粒置於緩衝溶液(pH=2、4or7)中進行藥物控制測試釋放

C.波長 296nm 下進行 UV 吸收度的測定。

D.將所得的吸收值代入校正曲線求出被釋放的 Aspirin 濃度。

幾丁聚醣與聚乙烯醇顆粒之分析:

A.電子顯微鏡之測定:

測定幾丁聚醣與聚乙烯醇顆粒顆粒大小及表面結構

四.結果與討論

1.幾丁聚醣-PVA 顆粒之製備

調整 PVA 含量製備不同的幾丁聚醣-PVA 藥物顆粒,其配方如下:

結果發現添加 PVA 製備藥物釋放顆粒不易成形,以致於無法達到原先所預期,且 PVA 添加量太少,不足以協助幾丁聚醣包埋阿斯匹靈,須添加 TPP 幫助製備反應。

2.幾丁聚醣與聚乙烯醇顆粒之藥物釋放測試測量幾丁聚醣與聚乙烯醇顆粒藥物釋放效果

Chitosan(g) 1.000

Aspirin(g) 0.330

PVA(g) 0.050 0.100 0.200

5

0

100

200

300

400

500

0 5 10 15 20 25

Time(hr)

ppm

添加不同量的 PVA 的藥物釋放圖由圖可明顯添加不同量的 PVA 聚合體對緩和初期的藥物釋放速率並無改善的效果，亦即在初期時，藥物仍有大量釋放的效應 (burst effect)，其原因可能是藥物濃度太高所致，以致於無法達到原先所預期:PVA 的添加有助於提高藥物延遲(sustain)釋放的效能。

0

100

200

300

400

500

0 5 10 15 20 25

Time(hr)

ppm

pH 7

pH 4

pH 2

圖



6

幾丁聚醣-PVA 顆粒在 pH=2、4 or 7 下的藥物釋放圖

由圖看出改變 PVA 量在 pH=2、4 or 7 之下，初期藥物釋放速率快，有突然大量釋放的現象(burst effect)。

釋放前顆粒

釋放後的顆粒

釋放前、後顆粒表面

由圖可以觀察到釋放前顆粒其外觀呈球形，表面較為粗糙；但在 pH2、4 or 7 釋放後的顆粒表面則較為平坦；另外其顆粒外徑有稍縮小的現象，不過並不明顯，其原因可能是有部分的高分子母質(polymer matrix)有溶蝕(erodable)的現象。且由圖可看出不同 pH(2、4 or 7)值下的藥物控制釋放速率並無太大差異，亦即 pH 值對藥物釋放速率沒有影響。

.

7

3.評估幾丁聚醣-PVA 顆粒控制釋放之動力模式

0

1000

2000

3000

4000

5000

0 1 2 3 4 5 6

Time(hr)

ppm

pH 7

pH 4

pH 2

上圖在不同 pH 值下其釋放時間與藥物累加釋放量的關係，由圖看初期藥物之釋放為零級反應，符合溶蝕釋放模式。

五結論:

由 Chitosan/PVA 藥物釋放控制系統發現:

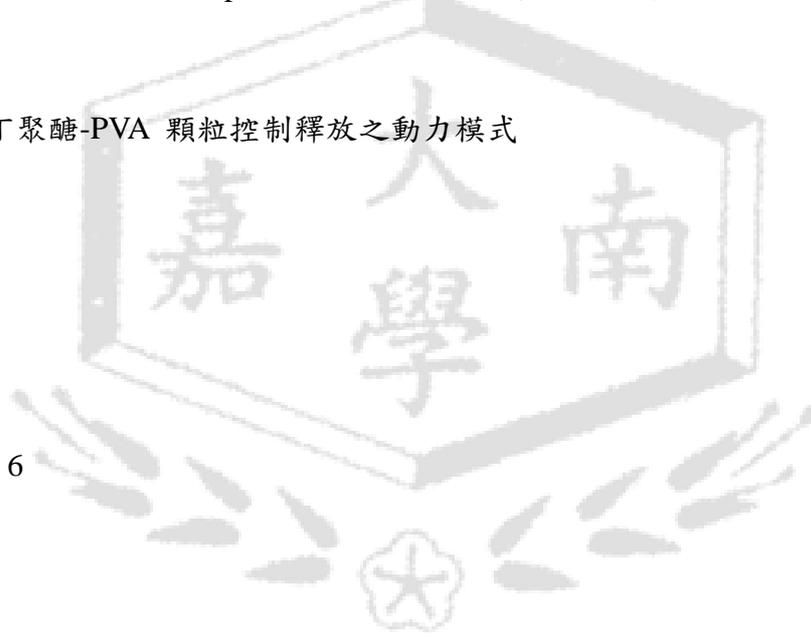
1. PVA 添加量太少，不足以協助 Chitosan 包埋 Aspirin 。
2. 藥物顆粒粒徑於釋放後有縮小之情況。
3. 初期藥物有大量釋放(burst effect)效應，為溶蝕釋放控制機制。

六.致謝

本研究承蒙學校補助(CNAC-94-06)得以順利完成，在此特表謝意。

六.參考文獻:

- 1.J. R. Robinson, Ed., "Sustained and Controlled Released Drug Delivery



System,” Marcel Dekker, New York , 1978

2.A. F. Kydonienus, Ed., “Controlled Release Technologies”, Vol. 1&2 ,CRC Press., Boca Raton, FL, 1980

3.A. C. Tanquary and R. E. Lacey, Ed., “Controlled Release of Biologically Active Agents”, Plenum, 1974. .

4. V. B. Jennifer, Bio/Technology, 7, 127 (1989).

10. K. C. Sung, R.-Y. Han, O.Y. P. Hu and L.-R. Hsu, International Journal of Pharmaceutics, vol . 172 (1-2), 17-25(1998)



11. T. S. Vivekanandam, A. Gopalan , .T.Vasudevan and S. Umapathy, *Polymer*, vol:40(3), 807-811 (1999).
12. S. P. Sanghvi and J. G. nairn, *J.Pharm. Sci.*, 80,394(1990).
13. M. G. Moldenhauer, and J. G. nairn, *J. Controlled Release*, 17, 49, (1991).
14. M. Pajeau, A. Huc and D. Heobage, *Int'l, J. Pharm .* 77, 31(1991).
15. S. Yoshioka, *Pharm. Tech. Japan*, 8, 161(1992).
16. S. S. Dayis and L. Illum, *Bri. Polym. J. ,* 15, 160,(1983).
17. C. G. Gebelein and C. E. Carrahew Ed., “Bioactive polymeric system”, New York & London 1985.
18. J. Heller, “Use of Polymer in Controlled Drug Release”,in *Biocompatible polymers, Science and Technology*, Syccher. M. Technobic Publishing, Westport, Corr., 1983 Chap24.
19. S. Margel, M. Tenanbaum and I. Fisher, *J. of Colloidal and Interface Science*, 150, 22(1992).
20. H. Takeuchi, T. Niwa and Y. Kawashima, *Chem.Pharm.Bull.*,39,3362(1992).
21. N. Konar, C. J. Kim, *J.of Appl. Polym. Sci.*, vol. 69, 263-269(1998).
22. S. C. Vasudev, T. Chandy and C. P. Sharma, *Biomaterials*, 18(56), 375-381(1997).
22. 蔣挺大，甲殼素，中國環境科學出版社，北京，1996。
23. Hirano S., Noishiki Y., *J Biomed Res*,19 34,21(1997)
24. Tarsi R., Muzzarelli R.A.A., Guzman C.A., Pruzzp C., *J Dent Res*, 76,665(1997)
25. Muzzarelli R.A.A., Biagimi G., Pugnaroni A., Fillippini O., Baldassarre V., Castaldini C., Rizzoli C., *Biomaterials*, 10,598(1989)
26. Jumaa M., and Muller B.W., *J. Pharmaceutics*,183,175-184(1999)
27. Felt O., Furrer P., Mayer J.M., Plazonner B., Buri P., and Gurny R., “Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention,”*International J.Pharmaceutics*,180,185-193(1999)
28. Ganza-Gonzalez A., Anguiano-Igea S., Otero-Espinar F. J., and Blanco Mendez J., “Chitosan and chondroitin microspheres for oral-administration controlled release of metoclopramide,”*European J.Pharmaceutics & Biopharmaceutics*, 48,49-155(1999)