

嘉南藥理學院專題研究計畫成果報告

計畫名稱:微小球控制釋放系統

執行期間:87年9月1日至88年6月30日

計畫編號:CNAC-88-03

計畫類別: ■個別型

整合型

主持人:劉孟春

計畫總主持人:

協同研究:

協同研究:

摘要

控制釋放技術是利用高分子材料將物質以包覆,吸收,鍵結的方式,使物質在輸送過程中減少或不受破壞,於目的地後緩慢釋放以避免過量或不足,實驗擬利用微小球以高分子化合物將物質包覆於300-500微米之粒子作為控制釋放之材料。

研究主要探討製備甲基丙烯酸甲酯系微小球所需條件,包括共單體的種類,比例,分別探討不同條件下所形成之微小球控制釋放之效果。

關鍵詞:控制釋放; 甲基丙烯酸甲酯; 微小球

ABSTRACT

The polymeric microencapsulation is normally used for the controlled release delivery of microencapsulated drugs and for targeting drug delivery. It can also be utilized in major industrial fields and environmental on a specific site. The drug substances presently available for use in clinical medicine are often highly active pharmacological substances. In many cases, drug molecules have specific site of action, either in certain tissues of the body or on certain receptor sites.

The performance of controlled delivery device is on the polymeric microencapsulation. So our goal is concerned with the amount of the drug release of Methyl methacrylate microencapsulation. The effects of various preparation parameters, monomer and comonomer species and particles size, on the drug controlled release will be extensively studied.

Keywords: Microencapsulation; Controlled Release Delivery; Methyl methacrylate

前言

醫藥工業為高投資,高風險,附加價值高之產業,新藥的開發到核准,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,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，亦為世界個大藥廠的開發潮流。

一般生化活性分子(bioactive agents)傳輸途徑有 1. 口服傳輸(oral delivery systems) 2. 注射傳輸(parenteral delivery systems) 3. 穿皮傳輸(transdermal delivery systems) 4. 直腸, 眼睛, 鼻子等途徑之傳輸。而控制釋放 (Controlled Release) 技術是利用物質作為障壁(barrier), 藉包覆, 吸收或鍵結的方式, 有效控制生化活性分子(bioactive agents)在輸送過程中減少或不受破壞, 而於作用部位釋放, 可避免腸胃刺激, 降低副作用, 增加療效, 減少投藥頻率及維持有效濃度, 其放出的量可加以控制, 以免過量或不足(1-3), 其廣泛的應用於農藥, 醫學, 香料, 食品及化粧品等方面(4-11)。

目前控制釋放之形態(4,12-22)有 1. 微膠囊化(microencapsulation) 2. 微脂球(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(erodable polymers) 6. 水凝膠(hydrogel beads) 7. 微小球(microsphere) 9. 顆粒劑或錠劑包衣處理(coating) 10. 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. 具適當釋放性 7. 無毒性。

本研究擬利用微小球作為控制釋放研究之探討, 所謂的微粒包覆(microencapsulation)是將較薄的膜壁被覆於固體或液體的小滴(droplet)表面, 其所覆蓋的粒子大小可由一微米至數千微米。此技術被應用於無碳複寫紙, 農藥, 肥料, 醫藥品, 環境保護, 食品, 香料, 顯示材料, 油漆等方面。此技術具有下列之特性: 1. 有效性延長 2. 防止氧化, 變色 3. 遮蔽苦味, 臭味 4. 將液態物質轉化為固態, 方便使用及攜帶 5. 保護具反應性物質與周遭隔絕 6. 延緩釋放 7. 防止副作用之產生 8. 保護包覆物不受光, 熱, 濕氣, 等侵蝕。

目前微小球之所以被重視, 是因其可選擇不同的高分子化合物為壁膜, 由於高分子化合物種類的不同, 而會有不同的物性; 或藉由不同的製備方法改變微小球的形態等, 以製備具有特殊性質的微小球, 供各種特殊的用途。為達理想的控制釋放, 選擇適當的高分子材料及配方時, 需注意下列條件:

1. 材料與包覆物是否產生作用
2. 材料本身對水及周圍環境之安定性
3. 材料本身物性是否符合要求。

近年來, 生物可分解性高分子之應用被廣泛地應用, 因其具有高度地相容性可避免毒性, 排斥性及汙染, 非常適合用作控制釋放的包覆材料。故本研究將採用甲基丙烯酸甲酯與材料為包覆材質。其中為親水性材料, 與身體細胞組織之蛋白質結構類似, 故不易受身體細胞組織的排斥, 故非常適合於藥物的釋放控制以達治療功效及防止副作用發生, 使物質達到延緩釋出之效果。而且目前環境污染問題相當嚴重, 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之因素, 因此本研究將針對此系統之微小球作探討。我們將改變各種反應條件研究其影響甲基丙烯酸甲酯系微膠囊製備因素及其控制釋放之成效。

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).
5. R. Rury, R. Patel, K. Longe, Chem. Tech., Jan., 42(1992).
6. G. Dahms ; ICI Cosmetics & Toiletries, 101, 113 (1986).
7. H. Lautenschlager, Cosmetics & Toiletries, 105, 63 (1990).
8. E. H. Gans, Cosmetics & Toiletries, 104, 51 (1989).
9. 細川隼人, Frangrance J., Mar., 63 (1991).
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. Pajean, 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).

實驗步驟:

一. 甲基丙烯酸甲酯系聚合物之合成:

- 1.以水為溶劑加入甲基丙烯酸甲酯單體及其共單體進行聚合反應
- 2.改變單體濃度
- 3.製備微小球,而後過濾、清洗、真空乾燥,就可以獲得甲基丙烯酸甲酯微小球。

二. 甲基丙烯酸甲酯系聚合物之分析:

1.FT-IR 之測定:

測定甲基丙烯酸甲酯系聚合物之結構

2.NMR 之測定:

測定甲基丙烯酸甲酯系聚合物之結構

3.DSC 之測定:

測定甲基丙烯酸甲酯系聚合物之性質

三. 甲基丙烯酸甲酯系微小球之分析:

1.電子顯微鏡之測定:

測定微膠小球顆粒大小及表面結構

四.控制釋放成效之測定:

以 UV 測定微小球控制釋放成效

由以上結果,將探討甲基丙烯酸甲酯系微小球的控制釋放之成效。

結果與討論

1. 以不同比例之 MMA 與 Hydroxyethyl methacrylate(HEMA) 製備微小球
取不同比例之單體在 60°C 下反應以製備不同之微小球, 其可影響藥物包覆之效果進而造成藥物釋放速度之影響。

2. 微小球結構之分析:

以 FTIR 分析 MMA-HEMA 共聚合之微小球結構, 結果如下表:

Table1. IR bands of MMA-HEMA copolymer (cm⁻¹)

IR cm ⁻¹	Assignment
3500	-OH
2996	vCH ₂
2954	v CH ₂
1727	C=O(st)
1485	δ (C-H)CH ₂
1271	C-O-C
1240	C-O-C
1148	C-O-C
703	rCH ₂

3. 藥物之包覆:

取 MMA 與 Hydroxyethyl methacrylate 製備之微小球, 經篩選後將粒徑 350-500nm 之顆粒溶於不同之溶劑, 攪拌均勻, 製成包覆溶液進行包覆, 其包覆狀況如下表所顯示。

藥物 \ 溶劑	甲醇	乙醇	水
Penicillin	佳	不易	不易
Aspirin	不易	不易	不易

故選擇 penicillin 做為包覆之藥物, 甲醇為包覆時所選用之溶劑。

4. 藥物釋放之測定:

不同粒徑之微小球置於裝有去離子水之試驗瓶中, 固定腳灑伴速率於 37°C 並於適當時間間隔自動取樣, 以 UV 測定其吸光度, 經比對下列檢量線後, 即可求出各取樣點之藥物溶出率, 以溶出百分率對時間作圖, 求出藥物釋放之曲線。

結論

本文利用各種聚合方法製造不同的微小球, 並分別使用於水溶性及油溶性藥物進行包覆的探討, 由結果本文做了以下幾點結論:

1. 以水為聚合溶劑, KPS 為起使劑進行乳化聚合反應, 形成易處理且粒徑小之微小球。
2. 以水溶性藥物進行包覆可獲得良好之藥物包覆量。
3. 不同溶劑進行包覆, 包覆的結構會受影響, 其中甲醇效果較佳。

誌 謝

本研究承蒙校長王昭雄教授與技術合作處(計劃 CNAC88-02)鼓勵支持, 本研究得以順利完成, 在此特表謝意。

濃度	0.0003	0.0005	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005
ABS	0.2114	0.3419	0.6922	1.4046	2.0889	2.6917	3.1184

