

# 嘉南藥理學院專題研究計畫成果報告

計畫名稱:聚丙烯酸系微膠囊控制釋放之研究

計畫編號:CNAC-89-10

執行期間:88年9月1日至89年6月30日

計畫類別:  個別型

整合型

主持人:林彰泰

計畫總主持人:

協同研究:劉孟春

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,實驗利用 adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 將 penicilin G 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 adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 包覆之粒子所需條件,包括共單體的種類,比例,分別探討不同條件下所形成之顆粒控制釋放之效果。

關鍵詞:控制釋放; adipyl dichloride; hexamethylene diamine; penicilin G

## ABSTRACT

The polymeric particle is normally used for the controlled release delivery 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 particle. So our goal is concerned with the amount of the drug release of adipyl dichloride; and hexamethylene diamine polymeric particle. The effects of various preparation parameters, monomer and comonomer species and particles size, on the drug controlled release will be extensively studied.

Keywords: Polymeric particle; Controlled Release Delivery; adipyl dichloride; hexamethylene diamine;

## 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(erodible 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 adipyl dichloridem 與 hexamethylene diamine 作為控制釋放顆粒研究之探討,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。

目前高分子顆粒之所以被重視,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 adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 為包覆材質。其中 hexamethylene diamine 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作探討。我們將改變各種反應條件研究其影響 adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 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
4. 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. 細川集人, 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. 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).

## 實驗步驟:

### 一. adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 系聚合物之合成與藥物之包覆:

- 1.以水為溶劑加入 hexamethylene diamine 及 penicilin G 藥物
2. 以 HEXANE 為溶劑加入 adipyl dichloride
3. 將 2 與 1 混合聚合包覆藥物
- 5.製備包覆藥物之高分子顆粒溶液,而後過濾、清洗、真空乾燥,就可以獲得高分子包覆藥物顆粒

### 二. 藥物顆粒之分析:

.FT-IR 之測定:

測定 adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 系聚合物之結構

### 三.控制釋放成效之測定:

以 UV 測定 adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 系聚合物制釋放成效

## 結果與討論

- 1.以不同比例之 adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 系製備聚合物顆粒  
取不同比例之單體在 60-80°C 下反應以製備聚合物包覆藥物之顆粒,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.adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 系聚合物顆粒結構之分析:  
以 FTIR 分析 adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 聚合物顆粒之結構,結果如下表:

Table1. IR bands of adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine copolymer ( $\text{cm}^{-1}$ )

IR $\text{cm}^{-1}$	Assignment
3500	-NH
2996	$\nu\text{CH}_2$
2954	$\nu\text{CH}_2$
1727	C=O(st)
1485	$\delta(\text{C-H})\text{CH}_2$
703	r $\text{CH}_2$

### 3. 篩選包覆藥物之顆粒:

以 adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 製備之藥物顆粒,經篩選後取粒徑 350-500nm 之顆粒,進行藥物釋放之測定。

### 4. 不同藥物釋放方法之比較

- 不同粒徑之 adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 製備之藥物顆粒置於裝有去離子水之試驗瓶中,固定攪拌速率於  $37^\circ\text{C}$  並於適當時間間隔自動取樣,以連續式 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。如圖 2,由圖中發現使用乳化劑的配方及低溫所得之藥物顆粒釋放效果較佳。
- 不同粒徑之 adipyl dichloride 與 hexamethylene diamine 製備之藥物顆粒置於裝有去離子水之試驗瓶中,固定攪拌速率於  $37^\circ\text{C}$  並於適當時間間隔自動取樣,以累積式 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。如圖 3,由圖中發現使用乳化劑的配方及低溫所得之藥物顆粒釋放效果較佳。
- 由圖 4 發現其  $C_b, \text{max}$  為 140ppm,  $t_{\text{max}}$  為 75min 藥理活性之強度大吸收快。
- 圖 5 為圖 4 之藥物累積量。

## 結論

本文利用各種聚合條件製造不同的藥物顆粒,並,進行藥物釋放之探討,由結果本文做了以下幾點結論:

- 以水與 hexane 為聚合溶劑,進行界面聚合反應,形成易處理且粒徑小之藥物顆粒。
- 以不同的藥物釋放分析方法比較藥物包覆,其中以累積式測定效果較佳,不會有飽和的問題存在。
- 添加乳化劑之配方包覆及釋放效果皆較佳。

## 誌謝

本研究承蒙校長王昭雄教授與技術合作處(計劃 CNAC89-10)鼓勵支持,本研究得以順利完成,在此特表謝意。

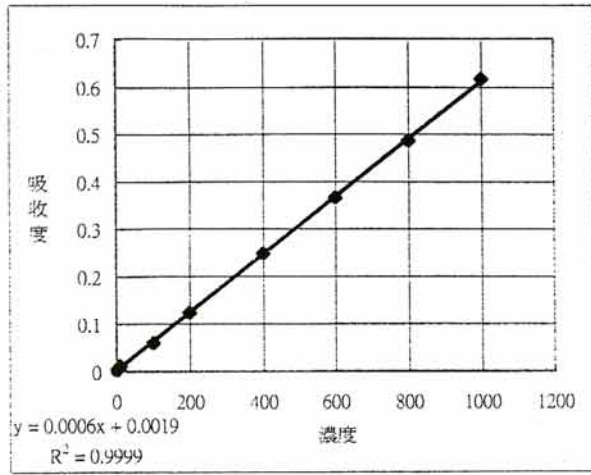


圖 1. peniciline G 校正曲線

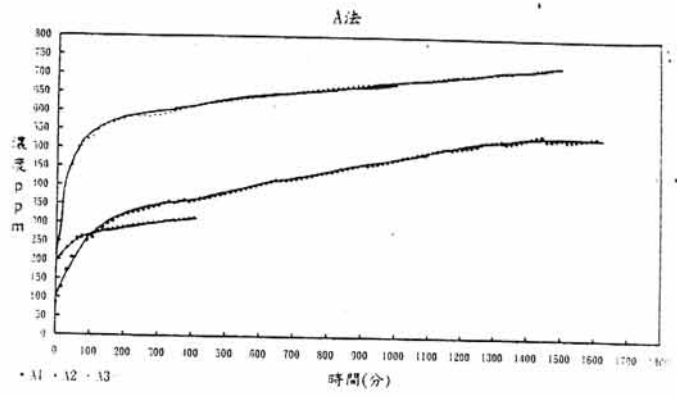


圖 2. peniciline G 經投與後藥物濃度-時曲線圖

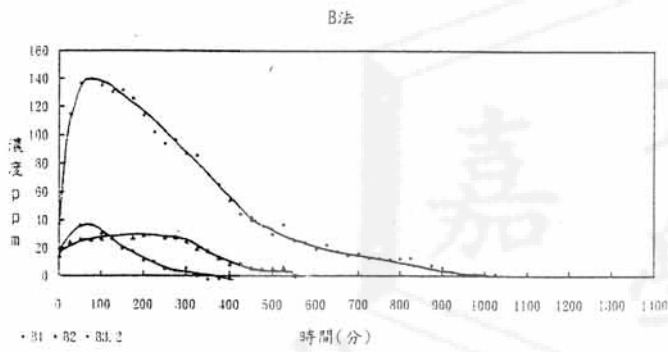


圖 3. peniciline G 經投與後藥物濃度-時間曲線圖

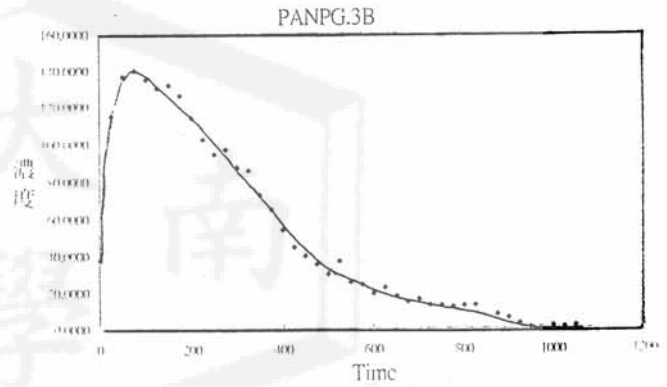


圖 4. peniciline G 經投與後藥物濃度-時間曲線

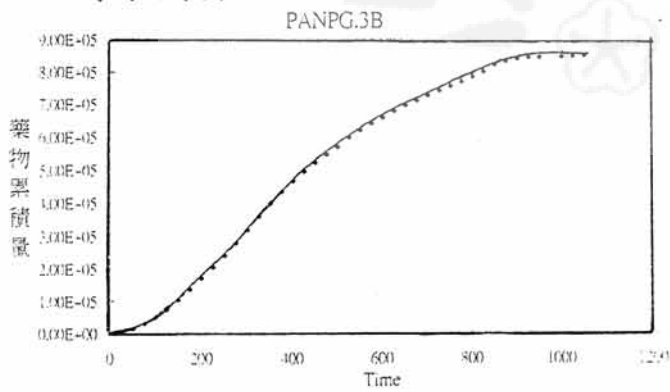


圖 5. peniciline G 經投與後藥物累積量-時間曲線圖