

發展原位成膠和可注射的 Pluronic-PAA 液態栓劑

曾昭智、林鴻儒*

南台科技大學化學工程與材料工程系

* E-mail:hrlin@mail.stut.edu.tw

摘要

一般固態栓劑塞入體內會有異物感，當固態栓劑在體內溶化時易流出體外，若沒適當的生物黏附力會使栓劑移到直腸上端受到首過效應使藥物濃度減少。本實驗利用 Pluronic 和 Polyacrylic acid(PAA)製備成具原位成膠和可注射之液態栓劑能在生理狀態下(37°C, pH 7.4)迅速成膠，且有適當的凝膠強度和生物黏附力。在活體試驗中 5 min 內就能成膠，且不會移到直腸上端可避免首過效應，並具有釋放藥物功能，盡而可發展成更方便和更有效之直腸藥劑。

關鍵字：原位成膠、可注射、生物黏附力、液態栓劑

一、前言

直腸給藥系統是將藥物由肛門進入直腸，然後藥物在直腸釋放經由直腸黏膜吸收。直腸給藥已被運用很久的一段時間，它有下列幾個特點(1)藥物經直腸吸收，大部份會繞過肝臟直接進入體循環，可避免受到肝首過效應，還能減少藥物對肝臟的副作用。(2)避免受到腸胃首過效應或飲食對藥物吸收有不良的影響。(3)藥物吸收比口服給藥快，是理想的速效劑型。(4)對嬰兒或無意識的病患，使用直腸給藥比口服給藥或注射給藥更容易、更安全。(5)使用簡單方便。

直腸的吸收途徑：為藥物進入直腸後經直腸黏膜吸收，約 30%~50%的藥物通過直腸上靜脈進入肝臟，進行代謝後再由肝臟進入體循環；另外 50%~70%則經由直腸下靜脈繞過肝臟直接進入體循環[1]。

一般的栓劑在常溫下為固體，所以塞入人體時往往讓病患有異物感。固體栓劑塞入人體後，在體溫下會迅速溶化，因此部分栓劑會從體內流出造成病患的不便。固體栓劑沒有生物黏附性，當藥物進入直腸後會移到直腸上端，經直腸上靜脈吸收進入肝臟而受到首過效應，使原本的藥物濃度減少[2]。另外，固體栓劑在體內迅速的溶化沒有緩釋藥物的作用。

本實驗為了改善以上的問題而製備

Pluronic-PAA 液態栓劑。液態栓劑有下列幾個特點：(1)在體溫能快速形成凝膠。(2)有適的凝膠強度，給藥後不會流出。(3)有適當的生物黏附力，可避免栓劑移到直腸上端。(4)具有緩釋藥物的功能。

二、材料與方法

1. 材料:

本實驗所使用之藥品：Pluronic (F-127, Sigma), Acrylic acid (AAc, Fluka), N,N'-methlenebisacrylamide (NMBA, Fluka), Ammonium peroxodisulfate (APS, Wako), N,N,N,N'-tetra-methylethylene-diamine (TEMED, Fluka)。

2. 液態栓劑製備:

Pluronic 溶液：取 Pluronic 28 g 於 250 ml 燒杯中，製備 28% (W/W) 濃度的 Pluronic 溶液，並放入冰箱等待溶解，溶解後再加入促進劑，儲存於 4°C。

PAA 溶液：取 AAc 單體 27.45 ml、13.73 ml、6.86 ml 各別置於 250 ml 燒杯中，並加入去離子水 40 ml，再取出 AAc 溶液 20 ml 於另一 250 ml 燒杯，用 NaOH 水溶液將 pH 值調至 5.7，加入起始劑、交聯劑均勻混合使之聚合

成 PAA 溶液，儲存於 4°C。

之後取體積比 1:1 的 Pluronic 溶液和 PAA 溶液在冰浴下均勻攪拌，即可得到 pH 7.4 的液態栓劑。

3.凝膠溫度測試:

在 20 ml 的燒杯放入一顆磁石，加入 6 ml 的液態栓劑放置在低溫循環槽且利用恆溫攪拌器攪拌(轉速固定，溫度由 4°C 開時升溫)，直到磁石停止轉動的溫度，即為凝膠溫度。

4.凝膠時間測試:

在 20 ml 的燒杯放入一顆磁石，加入 6 ml 的液態栓劑放置在恆溫攪拌器攪拌(轉速固定，溫度控制在 37°C)，直到磁石停止轉動的時間，即為凝膠時間。

5.凝膠強度:

液態栓劑(50 ml)倒入 100 ml 的量筒，之後放入 37°C 恆溫水槽 30 min。取出量筒內的水膠，將測量凝膠強度的法碼(35 g)放置在水膠頂端，直到水膠下降 5 cm 的時間，即為凝膠強度[3]。

6.生物黏附力測試:

取兩段兔子直腸用膠帶固定於玻璃瓶上，將玻璃瓶和直腸組織放置於 37°C 模擬腸液 10 min。之後將一個玻璃瓶掛在天秤上，另一個固定在升降閥上。將液態栓劑放置在兩段直腸中間，之後點滴瓶開始滴水，直到兩段直腸分開才停止。再將燒杯中的水倒出來秤重，此重量即為生物黏附力 [4]，如圖 1 所示。

7.流變性質測試:

7.1 黏度測試:

利用 Brookfield Viscometer DV-III 測量不同溫度時的黏度，取 3 ml 液態栓劑於測量盤上，固定剪切速率 10 s^{-1} ，溫度從 4°C 升至 37°C，測量其黏度。

7.2 遲滯現象觀察:

利用 Brookfield Viscometer DV-III 在生理狀態下(37°C，pH 7.4)，改變剪切速率(0 s^{-1} 測至 200 s^{-1} ，再由 200 s^{-1} 測回 0 s^{-1})，觀察剪切速率對剪切應力之變化情形。

8.膨潤度測試:

將製備之水膠放置室溫下乾燥，分別置於常溫與 37°C 之模擬腸液中，在一特定的時間內取出以濾紙擦拭秤重，直至重量不再變化再帶入下列公式換算成膨潤度及含水率。

水膠之膨潤度為：

$$\text{膨潤度(g/g)} = (W_s - W_0) / W_0$$

水膠之含水率為：

$$\text{含水率(\%)} = (W_t - W_0) / W_t * 100$$

(W_0 : 水膠未膨潤之重量; W_s : 水膠膨潤後之重量; W_t : 水膠吸水達平衡後重)。

9.SEM 型態觀察:

將剛配置完成水膠置於 25°C 之去離子水中充分膨潤至平衡，置於 -40°C 下冷凍，取出以冷凍乾燥機乾燥。再以 SEM 觀察截面型態，水膠孔洞結構變化情形。

10.活體試驗:

紐西蘭兔體重 3-4 kg，在實驗前先絕食 24 h，但允許自由飲水。液態栓劑加入 0.1% Toluidine Blue O 用注射器注入兔子直腸 6 cm 以上。給藥後 5 min 和 6 h，切開直腸且觀察藍色液態栓劑是否有褪色和向上移動。

三、結果與討論

本實驗以 Pluronic 為栓劑基質，改變不同 AAC 濃度來比較哪一組最符合液態栓劑所需之特性。

首先為了知道液態栓劑注入直腸後是否能成膠而且會不會流出體外，因此測試凝膠時間、凝膠溫度和凝膠強度。所得結果如表 1 所示。可得知當 AAC 濃度越高，其凝膠時間越快，所需凝膠溫度越低，凝膠強度越強。三種

不同 AAc 濃度的液態栓劑皆在人體體溫(37°C)下就能成膠，且在 4 min 以內快速成膠和適當的凝膠強度(10 s 以上)，因此液態栓劑注入直腸後不會流出體外。文獻指出液態栓劑之凝膠強度小於 10 s 栓劑容易流出體外[5]。另外，液態栓劑必須有適當生物黏附力才能避免移到直腸上端，因此測試生物黏附力如表 1 所示。可看出當 AAc 濃度越高，其生物黏附力越高。因為聚丙烯酸有提升生物黏附力和凝膠強度的作用[6]。

液態栓劑的流變特性如圖 2。如圖 2.a 所示，液態栓劑在低溫時黏度低呈現液態。如圖 2.b 所示，當溫度逐漸升高黏度也隨之升高，液態栓劑則由液態形成凝膠。其整體來看 AAc 濃度越高黏度越高。

液態栓劑在生理狀態(37°C，pH 7.4)下會由液態形成凝膠因此會有遲滯現象，如圖 3。當 AAc 濃度越高，則凝膠強度越高，遲滯現象也會越明顯。

比較不同 AAc 濃度之膨潤度和含水率如圖 4 所示。AAc 含有親水性的-COOH 基所以會與水產生鍵結，因此提高它的膨潤度。所以當 AAc 濃度越高，其膨潤度和含水率越高。

為了觀察添加不同 AAc 濃度是否會造成凝膠強度的影響，我們由 SEM 圖來觀察水膠所呈現的孔洞結構差異性，如圖 5。PAA 凝膠時會成為三維網狀立體空間結構，所以當 AAc 濃度越高，其網狀結構會越緻密，如圖 5.a，因此凝膠強度會明顯提升。

為了知道我們製備的液態栓劑在活體內是否能成膠，注入直腸後是否會向上移動和有沒有釋放的功能，因此做了活體試驗，如圖 6 所示。液態栓劑注入兔子直腸內 5min 就能成膠，而且注入 5 min 和 6 h 的位置差不多，這表示液態栓劑注入直腸後不會再向上移動。由圖 6.c 所示，液態栓劑注入 6 h 後顏色明顯變淡，這表示液態栓劑具有釋放的功能。

四、結論

綜合以上結論可以得知，添加 AAc 濃度越高會加快凝膠時間、提升凝膠強度、生物黏附

力和降低凝膠溫度。本實驗製備的液態栓劑在活體內能快速成膠且不會移到直腸上端，又有釋放的功能，將來可發展成更方便和更有效的直腸藥劑。

五、參考文獻

- [1] 童倉農，最新藥劑學，國興發行，民國 82 年。
- [2] Huang, C.H., Tokumura, T., Machida, Y., Nagai, T., Formulation of double-layered suppository for prolonged stay in lower rectum. *Yakuzaigaku* 47, 42–48. (1987).
- [3] Schmolka, I.R., Artificial skin I. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns. *J. Biomed. Mater. Res.* 6, 571–582. (1972).
- [4] Ch'ng, H.S., Park, H., Kelly, P., Robinson, J.R., Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery II: synthesis and evaluation of some swelling, water-insoluble bioadhesive polymers. *J. Pharm. Sci.* 74, 399–405. (1985).
- [5] Choi, H.G., Jung, J.H., Ryu, J.M., Yoon, S.J., Oh, Y.K., Kim, C.K., Development of in-situ gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository. *Int. J. Pharm.* 165, 33–44. (1998).
- [6] Robinson, S.S., Robinson, J.R., Polymer structure features contributing to mucoadhesion. II. *J. Control. Release* 12, 187–194. (1990).

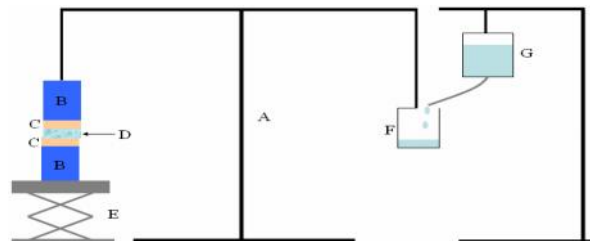


圖 1. 生物黏附力測量裝置:(A)修改過之天秤 (B)玻璃瓶(C)直腸組織(D)液態栓劑(E)升降閥 (F)燒杯(G)點滴瓶。

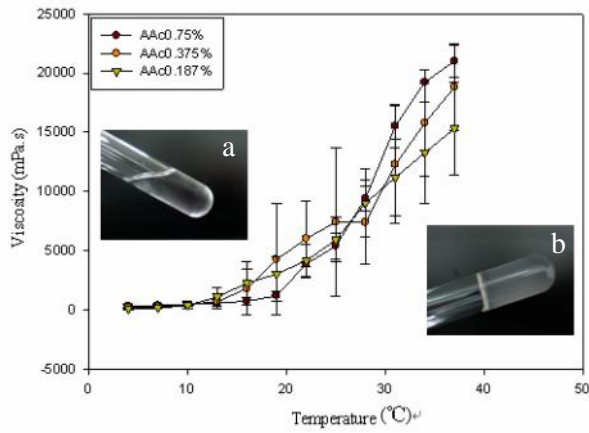


圖 2.溫度 4°C 升至 37°C 時 Pluronic 14 % 添加 AAc 0.75 %、0.375 %、0.187 % 之黏度。液態栓劑在(a) 4°C 時為液態和(b) 37°C 時為固態。

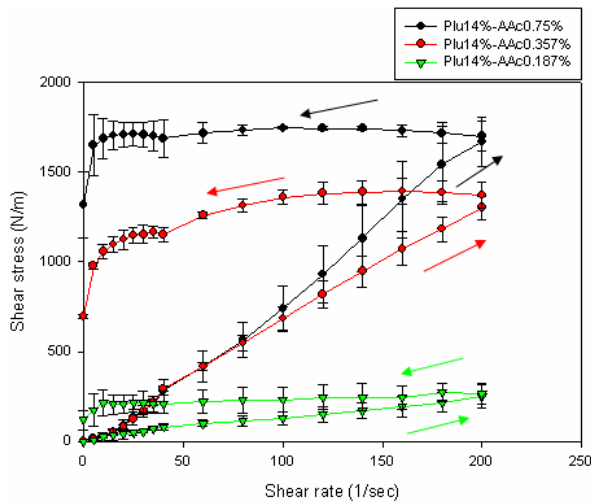


圖 3.Pluronic 14 % 添加 AAc 0.75 %、0.375 %、0.187 % 在生理狀態(37°C, pH 7.4)之遲滯現象。

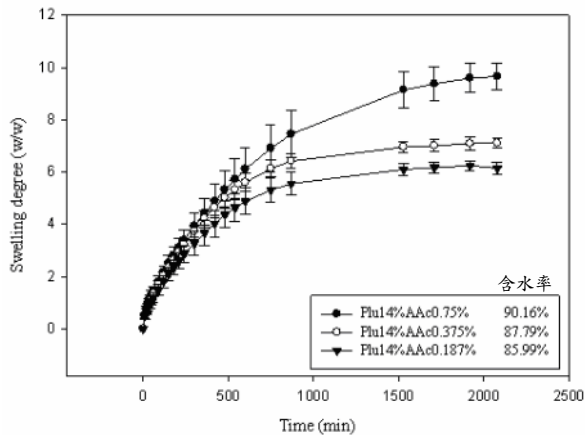


圖 4. Pluronic 14 % 添加 AAc 0.75 %、0.375 %、0.187 % 之膨潤曲線圖與含水率。

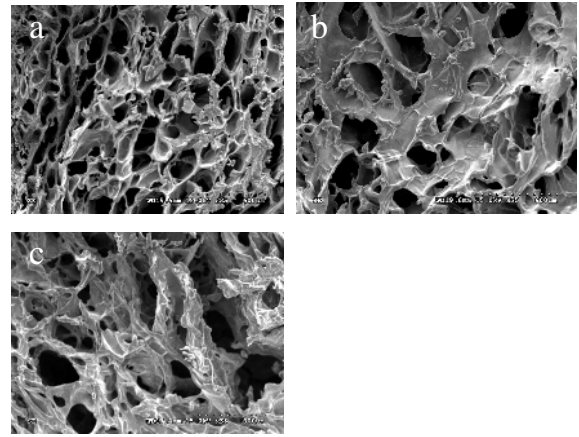


圖 5.Pluronic 14 % 添加(a)AAc 0.75 % (b)AAc 0.375 % (c)AAc 0.187 % 之 SEM 圖(×35)。

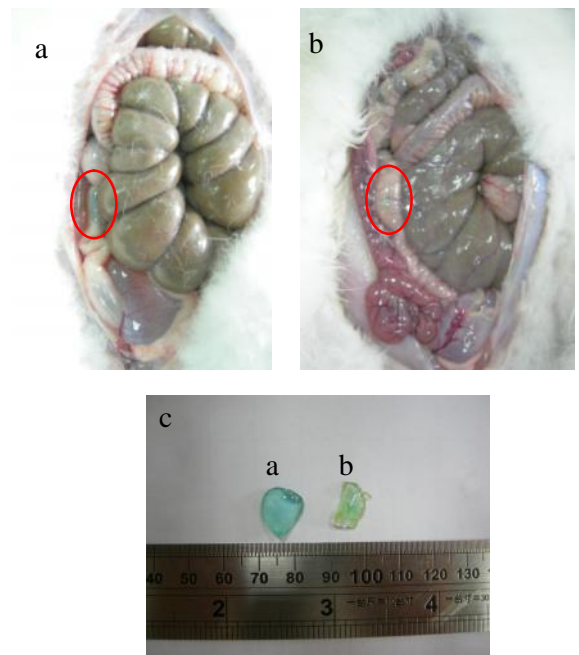


圖 6.液態栓劑添加藍色染料注入兔子直腸。之後在(a)5 min 和(b)6 h 解剖兔子觀察。(c)由 a、b 圖中直腸取出之栓劑。

表 1.液態栓劑之物化特性

	Gelation	Gelation	Gel	Bioadhesive
	time(s)	temperature(°C)	strength(s)	force(dyne/cm ²⁺)
Plu 14 %-AAc 0.187 %	222.00±7.6	31.8±0.8	18.3±1.5	6611.47±1.1
Plu 14 %-AAc 0.375 %	195.33±3.5	20.8±0.8	> 300	8443.39±0.6
Plu 14 %-AAc 0.75 %	170.33±6.4	18.3±0.6	> 300	10167.77±0.4