



課程名稱：醫學工程概論

(Introduction to biomedical engineering)

界面現象

Interfacial Phenomena

授課教師：潘力誠副教授

開課單位：通識教育中心

開課學期：102學年度上學期

上課地點：2202 上課時間：星期一-3,
4



學習目標：



- 材料表面自發膜修飾技術介紹
- 天然界面活性分子介面動態特性介紹
- 生理系統或生醫材料裝置之輸送





材料表面自發膜修飾技術介紹

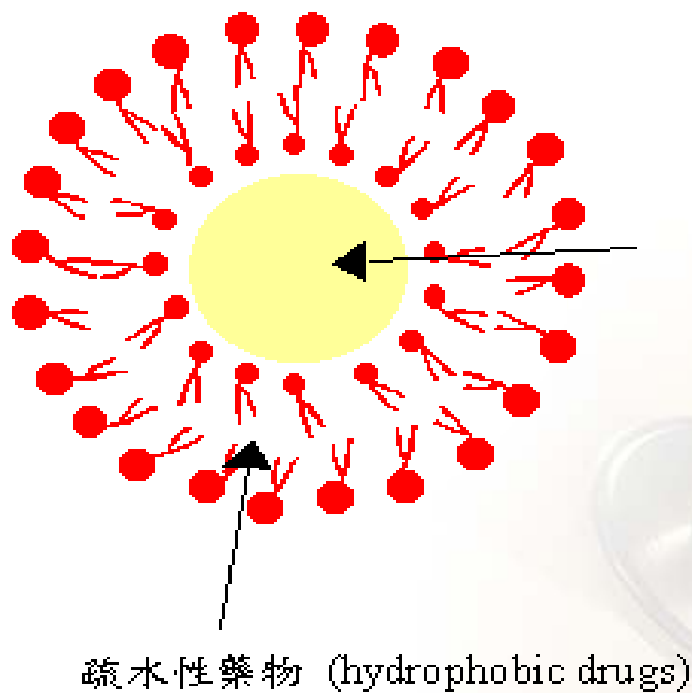


微脂粒的特點

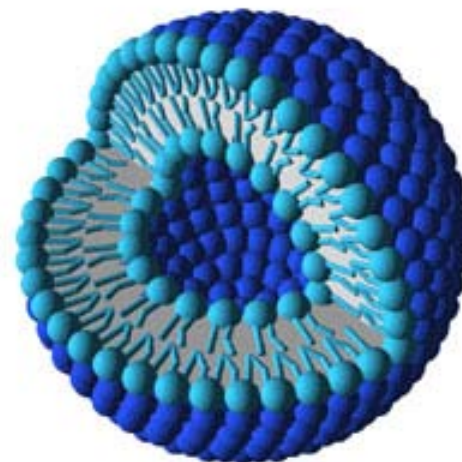
- 包覆親水性、疏水性藥物之特質
- 與細胞膜有相似之脂質結構相容性高
- 保護藥物提高可用率
- 緩釋控制
- 標的給藥，減少副作用



微脂粒 liposome



親水性藥物 (hydrophilic drugs)



<http://bunshi3.bio.nagoya-u.ac.jp/bunshi3/students/yohko/CG.html>

微脂體-doxorubicin vs. doxorubicin



	存活期	對心臟的毒性	心臟毒性之累積劑容許量
微脂體-doxorubicin	19個月	6%	2220mg/每平方公尺體表面積
doxorubicin	16個月	21%	480mg/每平方公尺體表面積



奈米膠原蛋白精華原液 Liposome-Collagen



- 一、具有良好的生物可吸收性
 - 相容性 • 黏稠性
- 二、可吸收水600~1000倍 • 是有效的保濕劑 •
- 三、可減少自由基的行成 • 減緩組織老化 •
- 四、可與纖維蛋白作用 • 促進口癒合 •





生理系統或生醫材料裝置之輸送



- 對於罹患疾病的人，醫院的治療方法是透過外科手術或是藥物治療法。到目前為止，藥物都是透過定期服用或是肌肉及靜脈注射而輸送到全身。透過注射的藥物輸入方式會產生疼痛或是組織傷害，經口服藥則須根據性別年齡及病狀等個體差異，在藥物的調配有困難之處。
- 被輸入體內的藥物不是只分布在患部上，也會分布在正常細胞（組織）裡，之後經過肝臟的代謝等方式而減少。因此，僅僅輸入量的一部分能到達患部發生作用，分散於正常細胞的藥物則是導致副作用的原因。光是服用或注射一次藥物無法在血液中維持長時間的有效濃度，必須要重複輸入比必要量還要多得多的藥物量才行。



DDS技術可能帶來的療效



- 能只取出特定作用或抑制特定作用的發生。（分離作用）
- 能使效果更為顯著，期待可擴大運用於藥物用量的消減。（增強效果）
- 可以使因副作用而不能使用的化合物重新當作用藥。（減輕副作用、增加安全性）
- 可以減輕醫療人員及患者的負擔，在時間上更有餘裕。（改善使用性）
- 可以延長藥品的使用期限，可能減輕醫療費用。（經濟性）



DDS的研發重點

DDS當中，擔負藥劑的材料非常重要，尤其是擔負血液輸送的藥物的材料，就必須有下面幾項特色。

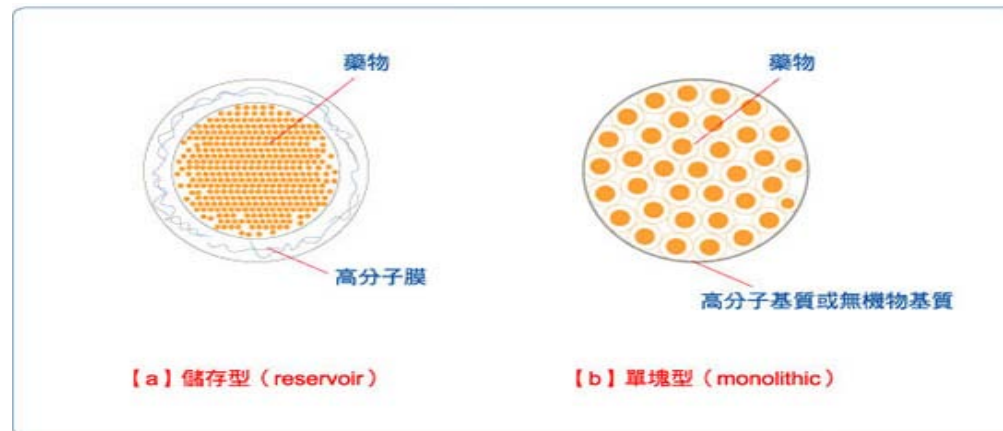
- 粒子直徑小(100nm)，藥物容量大
- 完成任務後能被生物體分解吸收
- 高水溶性
- 結構安定性高





DDS的徐放藥物方式

- **DDS**可大致分為在一定時間內用一定速度釋放出藥物的徐放化（藥物的徐放化），以及選擇運送藥物到特定的患部部位（藥物的特定目標化）
- 藥物的徐放化藥物徐放的目的是要確保藥物在血中的濃度能長時間保持一定。藥物徐放的基本原理，如下圖所示，分為儲存型(reservoir)與單塊型(monolithic)。



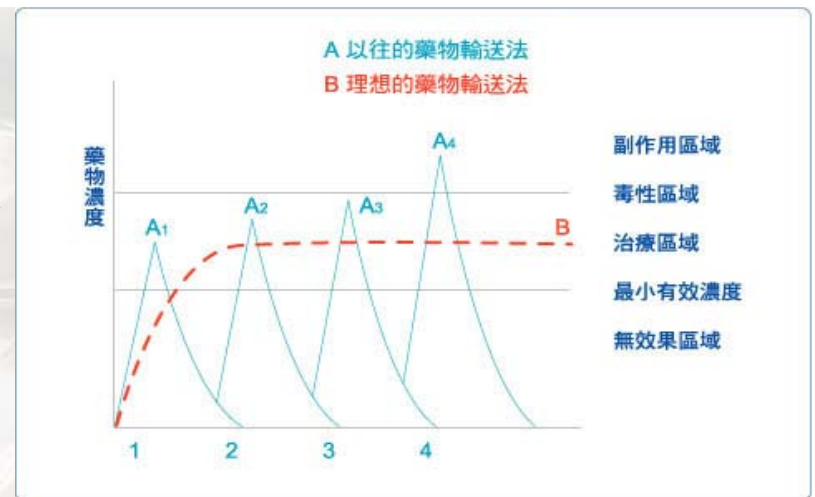
(科學技術動向研究中心製作)



DDS的徐放藥物方式

- 儲存型(reservoir)的方法是用高分子膜將藥物包覆，利用藥物透過性控制滲透量；單塊型(monolithic)則將藥物分散於高分子或無幾物基質中，以控制藥物的擴散。
- 使用一般方法輸送的藥物在血液中的濃度，會根據時間及輸送次數，顯示如下圖一般的刀刃狀變化。輸入藥物後在血液中的濃度會急速上升，有時會到達藥物有產生副作用危險的濃度。

另外一方面，血液中的藥物在各組織中代謝或排泄，濃度也會減少。如果濃度降低到必要最低限以下，就完全不會有治療的效果。



(科學技術動向研究中心製作)



DDS的徐放藥物方式

- 用乙烯酸膠的共同合體(EVA)包起來，然後如同隱形眼鏡般戴上，藥效可以持續4到7天，這種稱為Ocusert系統的藥物已經在1974年實用化，於1981年在日本上市。此系統的銷售額全世界每年超過600億日幣以上。
- 其他如貼藥般採用PEVA膜可以控制皮膚吸收的經皮吸收系統(Transdermal Therapeutic System.TTS)的狹心症藥物硝甘油及高血壓藥物clonidine (Catapres-TTS)等等藥物，也都於1989年得到實用化了。此外，最近用來幫助戒煙的TTS (尼古丁-TTS)也在1998年被實用化。這種類型的DDS不會產生副作用之類的缺點，很輕易就能停止使用，因為有這些優點，因此一般預估很快就能迅速達到實用化的目標。



DDS的徐放藥物方式

- 治療前列腺癌的武田藥物將能夠保持血中藥物濃度4星期的Lupron於1992年加以實用化。那種藥物目前在全世界70個以上的國家使用，年間的銷售額達到1,500億日幣以上。另外，透過將藥物封入更換材料的方式，可以在12週內保持藥物在血液中的濃度的LupronSR注射劑11.25也在2002年8月實用化了。
- 糖尿病患者每天需要注射胰島素好幾次，不過，1953年丹麥的諾和諾得藥廠透過將易溶性及難溶性兩種胰島素結晶混合，使得患者可以一天只注射一次。如果輸入過多的胰島素進入體內，則血液中葡萄糖的濃度就會變得過低，引發腦部機能障礙，出現危害生命非常危險的狀況（低血糖症），因此為了使得葡萄糖保持一定濃度，就必須適量的輸入胰島素。因此，能維持血液中葡萄糖濃度而釋放胰島素的材料及系統的研究開發已經展開了，但是還尚未到達實用的階段。



DDS的徐放藥物方式

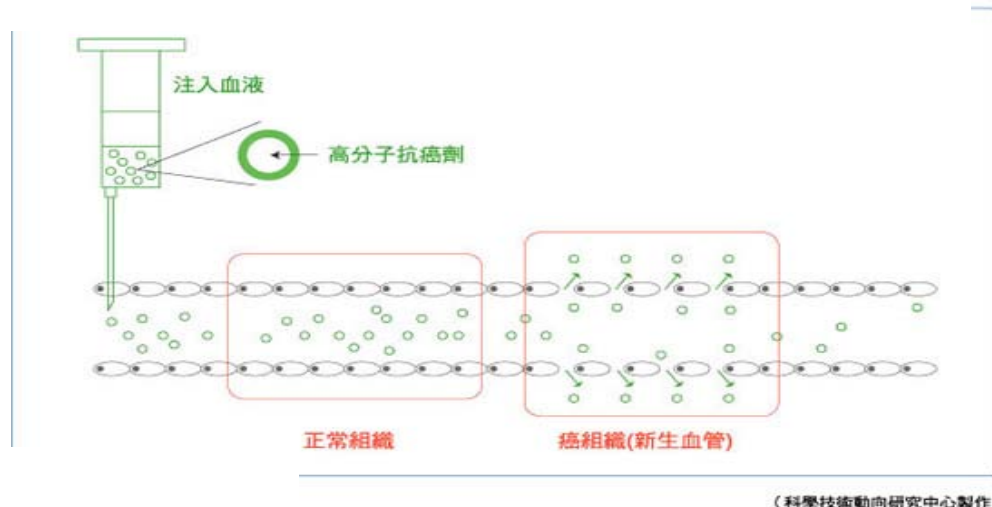
藥物特定目標化又稱為導彈療法，是將藥物有效率的運送到發炎的部位或是癌細胞等目標處，以使藥效得以發揮的方法。**1988**年開發出將藥物封入多重構造的人工磷脂質膜內部的微粒子（核糖體）而製作出來的核糖製藥。那是世界首宗特定目標的製藥，因此而受到關注。

核糖製藥利用脂肪的微粒子經常集中在發生動脈硬化的血管及發炎的部位之特性，在脂肪微粒子中封入對治療動脈硬化很有效的前列腺素**E1**，這種稱為核糖**PGE**的藥物（第一代）已經實用化了。**1992**年以來到最近為止，在日本的年銷售額維持在**350**億日幣。**PGE**製藥將藥物封入大豆油中，表面用卵磷脂覆蓋。除了上述藥劑以外，類固醇赫爾蒙及非類固醇性鎮痛消炎藥劑也已經實用化。



DDS的徐放藥物方式

- 關於癌細胞的特定目標藥物之研發，從前是利用癌細胞－抗體反應，將抗癌藥劑置於癌細胞的積極(Active)特定目標原理而實行的。雖然在實驗室裡已經得到了一定的成果，但是在動物實驗上卻沒有成功。那是因為目標物抗癌原體的類似抗原也存在血液及其他正常細胞表面，因此無法在目標位置集中必要的用量。





DDS的徐放藥物方式

- **EPR效果(Enhanced Permeation and Retention effect)**對固體癌的特定目標藥物研究有了很大的變化。如圖表5所示的一般，癌組織的新生血管比起正常的血管物質滲透性高，因此分子體積大的高分子化合物更能滲透、經過癌組織。加上因為癌細胞的淋巴管回收高分子化合物的機構不完全，因此高分子化合物容易滯留於癌組織內，這就稱為**EPR**效果。根據這種效果，被動的(**passive**)特定目標藥物比較能將血液中的藥物送入癌細胞中。
- 從以前對抗原-抗體反應的積極性特定目標藥物，改用抑制肝臟、腎臟代謝或運用徐放的被動特定目標藥物而出現了新的開始