

出國報告(出國類別：開會)

2013 年控釋學會年會
(2013 Controlled Release Society
Annual Meeting)

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：湯松陵、藥師

派赴國家：美國

報告日期：102 年 7 月 29 日

出國時間：102 年 7 月 20 日至 7 月 26 日

摘要

2013 年 7 月 21 日至 24 日藥物控制釋放學會(Controlled Release Society, 簡稱 CRS) 於美國夏威夷國際會議中心舉辦第 40 屆年會，此次會議由世界各國的製劑專家及學者一同出席控釋劑型之學術盛會。藥物控制釋放學會具有 1600 以上的會員及超過 50 以上的國家加入，在藥物劑型的研究是個極具重要的學會。本院臨床藥學部職等 1 員，奉國防部核准前往與會，發表壁報論文「Preparation and evaluation of chondroitin sulfate-chitosan nanoparticles for doxorubicin delivery」以展現本院藥學相關的學術研究成果，藉此與各國學者間相互交流，提升本院及本部的國際能見度。

此次大會除歐美、巴西、日本、韓國、菲律賓、馬來西亞及澳洲等國學者參與外，本國亦有國防江樵熹教授、北醫、清華及台科大等著名學校教授與學生參與。本次大會約有上千人員及近千篇的論文發表，其研究重點包含腸道持續性藥物遞送系統、RNAi 與 DNA 之遞送研究、Peptide 與 Protein 之遞送研究、腦部藥物遞送系統、眼部藥物遞送系統、肺部藥物遞送系統、微米及奈米劑型設計、局部及皮膚藥物遞送系統、藥物遞送系統的影像技術等。

藥物控制釋放學術年會每年均會在各國知名景點舉行，對於從事劑型開發之業者與學者是個不能不出席的盛會，而學會三分之二成員來自業界的情形可知，藥物控制釋放學會在劑型的實際應用上是有相當的重視程度。台灣學者在控釋劑型劑的研究成果一向有著不錯的成績，在年會中也有相當數量的論文發表，對於從事藥物劑型研究的年輕學者而言，藥物控制釋放學術年會是個值得每年參與的重要會議。

目次

摘要	2
目次	3
本文	4
目的.....	4
過程.....	4
心得.....	7
建議.....	7
附錄	7

本文

目的

第 40 屆藥物控制釋放學會(Controlled Release Society, 簡稱 CRS)於美國夏威夷國際會議中心舉辦，會議期間為 2013 年 7 月 21 日至 24 日為期 4 日。藥物控制釋放學會具有 1600 以上的會員及超過 50 以上的國家加入，在藥物劑型的研究是個極具重要的學會。學會三分之二成員來自業界，三分之一成員來自學界及官方政府，是個以應用科學為主的學會。職於去年起就讀台灣科技大學應用科技研究所博士班，並從事藥物劑型奈米科技之相關研究。本次年會有幸奉國防部核准前往與會，將個人初步研究成果以壁報方式呈現，論文題目為「Preparation and evaluation of chondroitin sulfate-chitosan nanoparticles for doxorubicin delivery」。經由參與國際年會的方式，聽取各國學者的口頭論文與觀看壁報論文，大量接觸該領域的最新研究，是個人快速成長的重要方法之一。此次大會除歐美、巴西、日本、韓國、菲律賓、馬來西亞及澳洲等國學者參與外，本國亦有國防江樵熹教授、北醫、清華及台科大等著名學校教授與學生參與。對於拓展個人國際視野與國內學術間往來交流是個絕佳的機會，而大會論文主題包含腸道持續性藥物遞送系統、RNAi 與 DNA 之遞送研究、Peptide 與 Protein 之遞送研究、腦部藥物遞送系統、眼部藥物遞送系統、肺部藥物遞送系統、微米及奈米劑型設計、局部及皮膚藥物遞送系統、藥物遞送系統的影像技術等，可以一次將所有的相關研究領域盡收眼底。因此，對於從事藥物劑型研究的年輕學者而言，藥物控制釋放學術年會是個值得每年參與的重要會議。

過程

本年度控釋學會年會的地點在美國夏威夷，時間為 7 月 21 日至 24 日假夏威夷國際會議中心舉辦 (Hawaii Convention Center Honolulu, Hawaii, U.S.A.)。配合大會行程，21 日 1500 前至會場完成海報張貼及佈置與會員報到。22 日至會場聆聽各主題口頭報告並觀看海報內容，23 日上午於會場進行個人海報口頭說明，下午協助實驗室同仁進行海報口頭說明，24 日年會結束。

個人於本次年會所發表的海報題目為”Preparation and evaluation of chondroitin sulfate-chitosan nanoparticles for doxorubicin delivery” 中文為「硫酸軟骨素-幾丁聚糖奈米粒作用於 doxorubicin 遞送之製備與性質評估」，doxorubicin 雖然是一種可廣泛用於多種癌症治療的化療藥物，但在毒殺細胞的過程中也會造成正常細胞的傷害，

常見的副作用如嘔吐、噁心、脫髮和黏模組織發炎等，doxorubicin 尚會造成心臟累積性的傷害，一旦藥物終生累積劑量超過 300-400mg/m² 以上，便有可能發生心臟毒性，累積劑量超過 450mg/m² 以上，便可能會造成鬱血性心衰竭的產生而有致命的危險，因此大大限制了該藥物的臨床使用次數。本研究之目的在於利用奈米大小的藥物劑型特性，將副作用大的抗癌藥物 doxorubicin 包覆在奈米中，提高藥物作用於癌細胞之專一性，藉此降低藥物作用於體內其它器官、細胞的濃度，以達到毒性降低療效提高的臨床結果。研究顯示，癌細胞微血管的通透性較一般正常組織的血液通透性為佳，顆粒大的物質可以通過癌病變組織，但不見得可以通過一般正常組織的微血管屏壁，藉此顆粒的大小來達到組織篩選的專一性，而奈米載體材質的選擇，以幾丁聚糖(Chitosan)為主，主因於幾丁聚糖具有許多優異的特性，首先幾丁聚糖之來源幾丁質於自然界中之含量僅次於纖維素，是屬於天然界中含量第二豐富之高分子。再者，幾丁聚糖具有生物分解性，有良好之生物適合性及抗菌性，其物理性質於低 pH 值下會溶解。由於安全性高已有許多藥物載體方面的相關研究發表於諸多知名期刊。另一方面，其成份所製成之載體系統已可使原本經由細胞間隙穿透之藥物，增加以穿透上皮細胞層之方式傳遞，因而增進藥物吸收程度。基於上述特性及優點，幾丁聚糖為本研究首選之載體材料。Doxorubicin 在奈米相關粒子的研發上，已有商品在臨床上使用，最有名的就是已上市抗癌藥物 Liposomal-Doxorubicin (Doxil®)，該產品是將 doxorubicin 包載於 polyethyleneglycol (PEG) 材質的 liposome 中，以達到 doxorubicin 的半衰期延長的效果，由 8.7 小時提升至 41.7 小時，其穩定狀態分佈體積 (V_{ss}) 由 254 L 降低至 3.9 L，得知 liposome 的奈米載體除了增長 doxorubicin 停留於體內的時間，也增加在腫瘤組織蓄積的情形，有效減少副作用發生。所以 doxorubicin 在奈米載體的研發上確實有其必要性並有其成功的相關案例。

本研究硫酸軟骨素與幾丁聚糖奈米粒載以 doxorubicin 與牛血清白蛋白複合物之製備方法為利用 doxorubicin—幾丁質混合陽離子溶液與硫酸軟骨素—牛血清白蛋白混合陰離子溶液，經由離子鍵結而成，為避免陰陽離子於奈米粒反應完成前先行發生結合的現象，在反應試劑的配製上先將同屬陽離子的幾丁聚糖與 doxorubicin 混合在同一溶液中，而硫酸軟骨素與牛血清白蛋白則混合於另一溶液中，研究過程中可以發現反應前兩液體均呈現澄清的溶液，顯示溶解狀況良好，且無奈米顆粒產生，一旦兩溶液進行反應後，立刻呈現混濁不透光的溶液，顯示奈米粒製備成功藥劑物化性質改變。在奈米粒子特性與細胞毒性評估方面，研究結果顯示 doxorubicin 與牛血清白蛋白複合體奈米粒子大小介於 250-400 毫微米間，而界面電位則在 +12 至 +32 毫伏間，在藥物溶離試驗結果中，doxorubicin 到了 144 小時，從奈米粒釋出的比率達 99%，顯示 doxorubicin 不會因為包覆在奈米粒後而形成不可分解的聚合物。細胞試驗方面，以肝癌 HuH6 細胞珠進行細胞毒性測試，其結果發現載以 doxorubicin 與牛血清白蛋白複合體奈米粒於高濃度時，其細胞毒性明顯低於單獨投予 doxorubicin。結論，載以 doxorubicin 與牛血清白蛋白複合體奈米粒是個新穎有潛力之抗癌藥物傳遞系統。

大會中參與之每項論文發表，重要內容摘要如下：美國哈佛大學 D A Weitz 的演講，題目：Precision fabrication of emulsion-templated structures for encapsulation and release using microfluidics。其研究內容是運用微流體(microfluidic devices)來製備出複合式乳劑劑型，該劑型的特色是製備出不同的劑型結構，以取代舊有的包埋形式。在複合式乳劑劑型製備的過程中，運用毛細管大小的微流體技術，可以快速地製備不同型式的複合式乳劑，如一個微球內含有 2 到 3 個小的微球，每個小的微球還可以再包入更小數個微球，形成大球包小球，小球包小小球的型式，不同小球可以放入不同藥物，而藥物的釋放也很穩定，是個很有潛力的藥物劑型。美國哈佛醫學院博士後研究員 X Xu 的演講，題目：Enhancing tumor cell response to chemotherapy by simultaneous delivery of siRNA and anticancer drug using nanoparticle。該團隊運用 polymer-lipid hybrid nanoparticles 的方式同時將抗癌藥物 cisplatin 及 anti-Rev1、Rev3L siRNA 製備成 polymer 與 lipid 複方之奈米劑型，可同時在前列腺癌釋放出 cisplatin 及 anti-Rev1、Rev3L siRNA，以達協同抗癌的效果，該團隊研究顯示，運用在動物模式中複方的奈米劑型與單一 cisplatin 相比，複方的奈米劑型可達到 11%的載藥率，持續釋放達到 10 天，且確實有較佳的抗癌效果。英國劍橋大學 L.Chen 的演講，題目：Direct multi-nuclear magnetic resonance imaging studies of controlled drug release。該團隊為首次以多核種(19F 及 1H)的磁振造影(MRI)技術運用於藥物溶離試驗。藉由雙核種的呈像作用，可以有效地將不同目的影像結果予以合併，例如 19F MRI 可直接監測含螢光藥物的釋放特性，而 19F 及 1H 則可同時監測藥物溶出及溶入的情形。該項技術可運用於傳統藥物溶離試驗的測量，也可以設計理想的控釋劑型研發。美國加州大學 Liangfang Zhang 的演講，題目：Biomimetic long-circulating nanoparticles for combinatorial drug delivery。該研究也是複方的相關研究，其所使用的抗癌藥物為 doxorubicin 及 camptothecin，其製備方式為運用 nanoprecipitation method 以 drug-polymer conjugate 的方式將 DOX-PLA (hydrophobic polylactic acid)、CPT-PLA 製備奈米粒子，最後再以紅血球膜以 extrusion method 將奈米粒包覆在膜內，以達到在血液長期循環的目的，並可避開免疫反應以達到最佳治療效果。其研究結果其奈米粒約為 100 nm，與 PEG 材質所製成的奈米粒，有更長的血循時間。美國喬治亞化學工程學院教授 Mark R. Prausnitz 的演講，題目：Formulation of Inactivated Polio Vaccine for Thermal Stability。該團隊運用微針貼片 (microneedle patches)作為藥物遞送的方式，以簡化疫苗的投予方式。該團隊已研發出安性佳的藥物劑型貼片，可在 22°C 下保存 4 週，並在 40°C 下仍可達到 60%的藥物強度。在研發的過程中，嘗試了 60 種不同的成份包含 polymers、oligomers、mono-或 di-polysaccharides、sugar alcohols、amino acids、vitamins 及 salts，最後找出可人體吸收降解的材質，作為微針貼片的材料。研究顯示，運用 maltodextrin DE 或 13 與 ovalbumin 的複合物能有最佳的安定性。未來用於其它藥物如胰島素之遞送，具有相當的潛力，畢竟病人還是比較不願意接受打針的方式給予藥物。

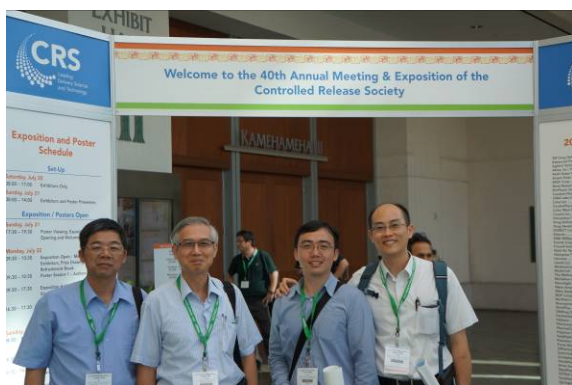
心得

經本次國際會議的洗禮，從中學習到很多，也體會到國際學者從事研究的規模、做學問的態度及著手於實驗的方法。藥物控釋的研究方向上，可以發現傳統錠劑的緩釋劑型相關研究發表已是少數，大多著重於奈米技術運用於藥物遞送系統的研究，或是經皮吸收尤以微針貼片為主，這兩大劑型方向幾乎成為本次大會論文的主軸，由此可見奈米科技確實是當今劑型研發的重點，然而數以千計的人員在這兩大傳遞系統之投入，也提高研究結果被期刊接受的門檻。再者，奈米粒所包埋的藥物又多以抗癌藥物為大宗，可見本研究室的研究方向是現今最熱門的題目之一，但仍有許多技術有待突破，尤其是複方的包埋方式，所以合併療法的奈米劑型，應可列為實驗室未來的研究題目之一。此外，藉由壁報發表的方式，許多國際學者給予了諸多研究建議，例如 $t=0$ 的溶離出率已達 80%，可見藥品的包埋率不高，這方面也是本劑型需要再改進的地方。

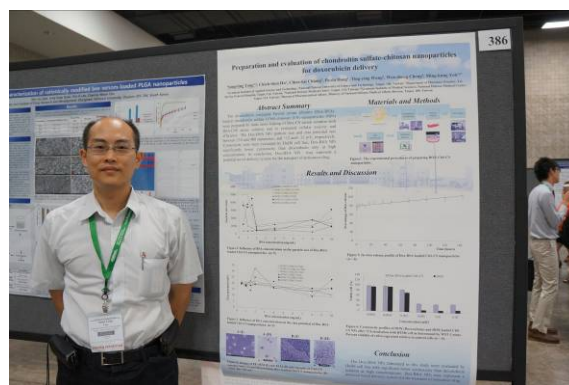
建議

這次會議有很多國際知名的學者與會，其中不乏有知名論文或教科書的作者，尤其此學會強調實際應用的重要性（商品化），包含諸多廠商地均有許多研究論文之發表，對從事劑型發開的人員來說，是個產學同時瞭解的好機會；國內也有諸多該領域的知名教授出席，參與此會對於控釋劑型的新知獲得及人際關係之培養皆有莫大的助益，因此個人認為實在有參與之必要性，並應多鼓勵國內、院內學者積極參與。相較於部分國家因美簽問題而無法出席此類型的國際會議，國內學者更應好好把握這個學習、國際交流的好機會。

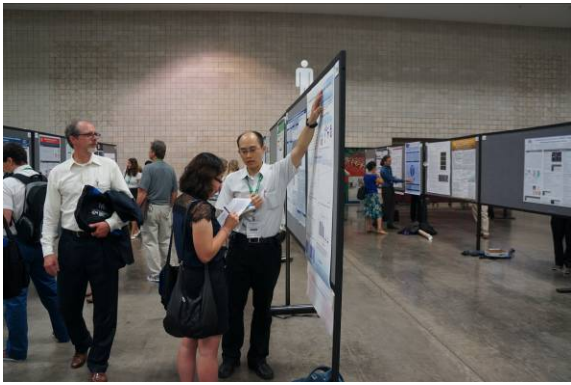
附錄



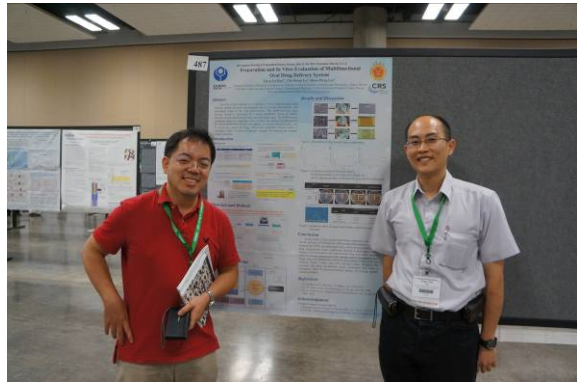
圖一：國防與會江樵熹老師及實驗室成員



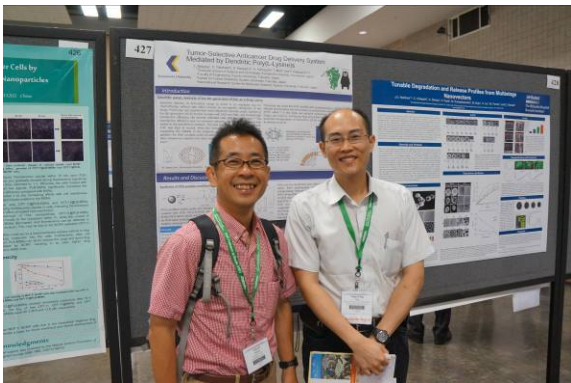
圖二：個人壁報論文發表



圖三：個人壁報論文說明



圖四：與台科大高震宇教授壁報論文合影



圖五：與日本 T. Niidome 教授合影



圖六：與德國 Johannes Krämer 博士合影



圖七：D A Weitz 的演講內容



圖八：壁報論文發表場地



圖九：大會會場外觀



圖十：大會會場內設施