

不用挨針頭：Minitab 輔助口服蛋白質藥物研究

對慢性病患者而言，為了要控制疾病，每日需要多次的注射藥物。例如：糖尿病患者每日需注射胰島素。

然而，這些藥物中所含的蛋白質對於人體的消化道管壁特別敏感，通常在藥物進入人體血液作用前便已被消化。唯有使用針頭進行皮下注射，胰島素以及其他需注射之治療方能達到效用。

但若是這些蛋白質組成的藥物，例如：胰島素，能夠以口服取代注射，效果將如何？糖尿病患者不再需要接受惱人的注射過程，相反地，患者們只需以口服方式達成治療的目的。

挑戰

馬來西亞的 TAITIUC (Terengganu Advanced Technical University College) 大學講師兼研究員 Hajaratul Najwa Mohamed 博士進行臨床研究實驗，將蛋白質植入膠囊配方內，以抵抗其在人體胃腸道之衰敗，並後續在病患的血液中產生療效。Mohamed 博士使用 Minitab 統計軟體，追蹤配送給病患的控制組口服藥物，以最佳化蛋白質膠囊配方。

近期研究顯示，可生物分解與生物相容的聚合物可以成功地用於蛋白質膠囊，因其受到特殊的作用後，會變為圓珠狀組

成。然而，何種珠狀聚合物類型與程度，才能使蛋白質釋放到人體血液中有最佳的效果？

Minitab 如何協助客戶

Mohamed 博士研究兩種生物可分解的聚合物—藻酸鹽 (alginate) 與葡甘露聚糖 (konjac glucomannan, KGM)。此兩種聚合物皆為自然生成，且難以消化。因此，其珠狀組成為蛋白質的最佳載具，能通過人體胃腸的考驗。

應用統計方法實驗設計 (DOE)，Mohamed 博士利用 Minitab 來規劃與執行實驗，於不同量之藻酸鹽與 KGM 的珠狀組成中，分析三個反應變數—總蛋白質膠囊化效率 (protein encapsulation efficiency, PEE)、攝取兩小時後蛋白質釋放比率，以及所攝取的蛋白質完全被釋放所需時間。這項實驗本身乃是在生物體外進行，亦即，在模擬環境中模仿膠囊化藥物在被攝取後的反應狀況。以牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) 作為示範蛋白質，乃因牛血清白蛋白是常見蛋白質植入膠囊中的代表。

Mohamed 博士選擇一個中央合成的實驗設計 (central composite design, CCD)，此法通常用於反應曲面設計。Mohamed 博士說道「利用諸如 Minitab 的統計軟體，並選擇採用中央合成設計，對製藥

馬來西亞 TAITIUC 研究

概述

由於慢性病患者的治療藥物中的蛋白質對於人體的消化道管壁特別敏感，通常在藥物進入人體血液作用前便已被消化。唯有使用針頭進行皮下注射，治療方能達到效用。因此，患者需日復一日接受惱人的注射過程。馬來西亞 TAITIUC 大學的研究員設法研發出口服蛋白質藥物。

品質的挑戰

何種珠狀聚合物類型與程度，才能使蛋白質釋放到人體血液中有最佳的效果

使用的產品

Minitab®統計軟體

結果

此研究指出最理想的藻酸鹽與 KGM 的水準組合，具有作為蛋白質藥物載具的潛力

研究十分有益。因為 Minitab 幫助我們研究各別獨立變數的效應，以及當它們同時改變時，如何影響反應結果。」 Mohamed 博士並指出「這方法使我們能用較少的實驗次數，提供可靠的統計結果。」

利用二因子反應曲面設計，於三水準的藻酸鹽與 KGM 的量之下，進行十一次試驗。

Mohamed 博士接著使用 Minitab 建立實驗數據的 3D 反應曲面圖，視覺化檢視藻酸鹽與 KGM 對於總蛋白質膠囊化效率、攝取兩小時後蛋白質釋放比率，以及所攝取蛋白質完全被釋放至人體血液中所需時間的效用。

反應曲面圖，如下所示，協助 Mohamed 博士理解不同因子對於每個反應的效用。她發現蛋白質膠囊化效率的比率，隨著藻酸鹽與 KGM 的增加而上升。

同時，Minitab 亦幫助 Mohamed 博士繪製 2D 等高線圖，提供反應值的視覺化圖解，並幫助她進一步分析因子不同數量的變化如何影響反應變數。

結果

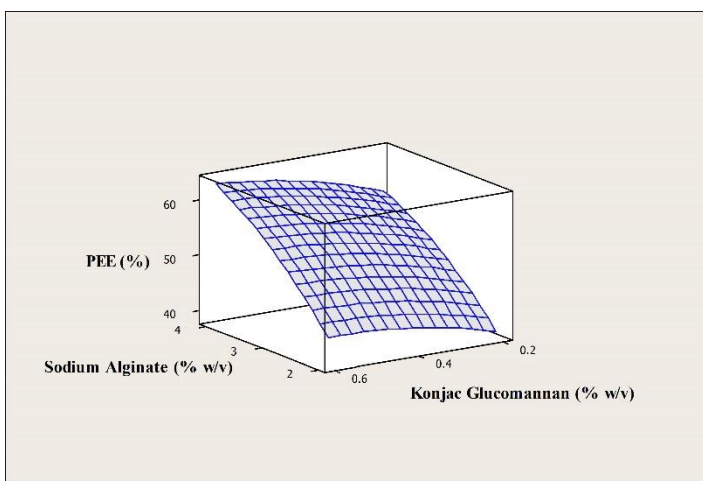
最後，Mohamed 博士使用 Minitab 的反應最佳化功能 (Response Optimizer) 來確立所有三個反應結果中，藻酸鹽與 KGM 最理想的設定程度。「當我們達到 4% 藻酸鹽與 0.6% KGM，我們便能取得最理想的反應結果。」她並表示「此項配方能有效地提升膠囊化蛋白在強酸環境中的穩定度，而強酸環境模擬人體的腸胃道，並顯示出蛋白質逐步適當的釋放。」

但由於此項研究無法完全模擬膠囊化蛋白質被人體攝取的真實情況，因此，此項研究結果可供未來研究在此課題更深入的探討。

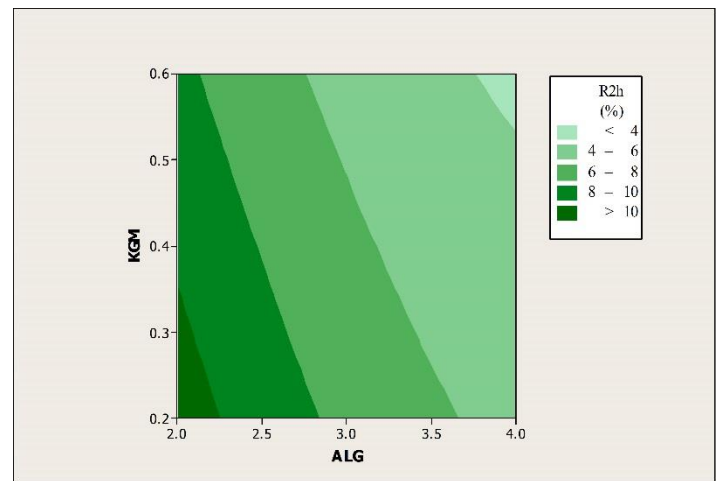
「此項研究發現指出最理想的藻酸鹽與 KGM 的水準組合，具有作為蛋白質藥物載具的潛力，因此，病患能避免如今日所面臨的頻繁且痛苦的注射過程。」 Mohamed 博士表示，「接下來，我的研究將會專注於膠囊化胰島素，而於此項研究中，我使用 Minitab 來達到最佳化的技術，這將對未來的研究有莫大的助益！」



此研究發表於 [International Journal of Current Pharmaceutical and Clinical Research](#) Volume 5, Issue 2。



反應曲面圖，協助使用者理解不同因子對於反應的效用。



2D 等高線圖，提供反應值的視覺化圖解。