ƒ ‹ F | Œfia‹ ˙'e›ß• |–M^D‹ ª¤s›p e ƒ¤"G‡ł§i

| |
|---|
| •s¿ofi fi˜––¤ ' °‰w˜ ¶Œ† fk‹‹/§¶} o |

›p e^ §¡G §O‹‹ ›p e

›p e‰ ¸s„¡GNSC94-2622-B-038-002-CC3

ıƒ · ¶¡¡G94 ƒ~05 /°01 / Ø 95 ƒ~04 /°30 /Ø

ıƒ ‡ ƒ ¡G» O ¥´ ˙/j ˙^˜ ˙¤t(' )

›p e¥ D ø/¡HG‡ \ de•

›p e »P/H›ß¡G" L §´‡

‡ł§i^ ‹‹¡G" °†‡ł§i

‡ B † zŁ¡fG¡¥»›p e‹ · £ / † £~§H/‡N/ ¸¤‹|ª¤s›p e¡ A / £ £¤¶}‹‰¸d

// ¥` Œ 95 ƒ~7 /°31 /Ø

# 國科會補助提升產業技術及人才培育研究計畫成果完整報告

新穎時效控制性緩釋圓粒劑型之開發

計畫類別：☑ 個別型計畫　　□ 整合型計畫

計畫編號：NSC94-2622-B-038-002-CC3

執行期間：　94 年 05 月 01 日至　95 年　04 月　30 日

計畫主持人：許明照

共同主持人：

計畫參與人員：　林宏糧

處理方式：完整報告內容因涉及專利、技術移轉案或其他智慧財產權，不予公開。

執行單位：台北醫學大學

中　華　民　國　95 年　05 月　31　日

# 國科會補助提升產業技術及人才培育研究計畫成果精簡報告

學門領域：藥學

計畫名稱：新穎時效控制性緩釋圓粒劑型之開發

計畫編號： NSC94-2622-B-038-002-CC3

執行期間：自民國 94 年 5 月 1 日起至民國 95 年 4 月 30 日

執行單位：臺北醫學大學

主 持 人：許明照

參與學生：

| 姓　名 | 年　級<br>(大學部、碩士班、博士班) | 已發表論文或已申請之專利(含大學部專題研究論文、碩博士論文) | 工作內容 |
|---|---|---|---|
| 林宏糧 | 博士班 | 1. **Lin, Y.T**., Yen, C.L., Chen, L.C. and Yeh, G.C., Bioequivalence study of two cefuroxime axetil products in healthy volunteers with a single dosed oral administration. | 試驗執行<br>文獻收集<br>數據處理 |

## 合作企業簡介

合作企業名稱：正和製藥股份有限公司

計畫聯絡人：吳明烜

資本額：1,2000 萬元

產品簡介：

有些心臟血管疾病的發生率在一天 24 小時可預測性的有所不同，也就是具有生理節律模式的變化 (Chronotherapeutics for Cardiovascular Disease, Drugs 1998, 55, pp631-643)。例如，急性心肌梗塞與舒張血壓兩者的快速增加在一個設計良好的臨床研究的真正病人上已被報導過。在此狀況下，給予不同形式的單劑量劑型能在最需要的時段輸送較高的藥物濃度，典型的在清晨時候，但在需要較低的時段給予較低的濃度，如在晚上或睡覺前期。如對服用降血壓藥來控制高血壓的病患而言，一天中收縮壓之尖峰時間為上午 10 到下午 2 點，如何有效控制藥物釋出並達

到最佳治療效果，唯有結合劑型設計與生理因素二者考量為最佳方式。已就是如能適時的於疾病發生率最大的時機給予適當劑量的藥物，將能更有效的發揮藥物劑型的臨床效能。美國申請案號 (Ser. No. 09/778645, Feb. 7, 2001 filed) 就揭露一種脈衝式釋放系統，是由各自具有的特定釋放曲線的兩種或三種圓粒組合而成。所以服用此一新穎的劑型後，血漿藥物濃度曲線變化可以隨著生理節律 (circadian rhythm) 形式的變化。

Propranolol 是屬於 beta-adrenergic 阻斷劑，因此是 catecholamine 在 beta-adrenerigc 接受器部位的競爭性抑制劑。Propranolol 的主要作用是能藉由減少或防止 beta-adrenergic 的刺激而降低心臟活性 (cardiac activity)。藉由減少心臟的收縮速率與收縮力，以及經由傳導系統降低脈衝傳導速率，降低心臟對壓力或運動的反應性。這些藥理性質被應用於治療心肌梗塞，試圖減少氧氣的消耗量以及增加心臟對運動的耐受性。Propranolol 也被應用於治療心肌不整來阻斷心律調整器電壓的 adrenergic 性的刺激。Propranolol 也對於高血壓的長期治療具有助益性。

Propranolol 的其他用途包括偏頭痛與焦慮等。 Propranolol 作為屬於降血壓藥物中之門脈高壓劑的一種，propranolol之降低門脈壓力之機轉，與此藥能夠降低心輸出量 ($\beta_1$接受器之阻斷作用)，及促使臟器血管收縮 ($\beta_2$接受器之阻斷而突顯α接受器之作用) 有關。因此為讓此些疾病的治療與預防達到最大效能，除了控釋藥物的釋放速率之外，尚需考慮藥物開始釋放的時效控制性。而相對的開發能製備時效控制性緩釋的包覆技術，將使藥物藉由控釋劑型的設計而更發揮臨床的有效性，尤其如能將此包覆技術應用於製備緩釋圓粒劑型，不但利用圓粒劑型設計的多樣化以及高再現性，使得放大製程的實務性提高，也提高病患使用圓粒劑型之方便性與依順性。

「正和製藥」成立於1973 年，於1988 正式年通過GMP 評鑑查廠，預計2005 年完成通過cGMP 全面性三階段審查，現為符合國際製藥水準之國資製藥廠。本公司主要業務為西藥、中藥之製造，加工與銷售，其業務大致區分為下列兩項：

1. 西藥類藥品之製造、加工與販售，包括下列各種劑型：

   ◆ 固型製劑：錠劑(糖衣、膜衣) 、膠囊劑、顆粒劑、散劑等。

   ◆ 半固體製劑：乳膏劑、軟膏劑、凝膠劑等。

◆ 液型製劑：液劑(外用、口服)、糖漿劑、懸浮劑等。

2. 中藥類藥品之製造、加工與販售，包括下列各種劑型：

◆ 傳統中藥：丸劑、散劑、口服液劑等。

◆ 科學中藥：顆粒劑、細粒劑、膠囊劑、錠劑、糖漿液劑等。

本公司所生產之各類藥品除供應國內各醫療院所使用外，現正積極擴展國外市場。除本身研發製造生產的品項外，現正與美、日等先進國家之藥品公司洽談新藥開發合作案，積極爭取新藥品項、新技術輸入台灣市場，以提升正和製藥之研發能力與行銷競爭力，希冀藉由新藥的導入以擴增企業經營能力並服務廣大國內患者之所需。

網址：www.chenho.com.tw　　電話：(06) 6529311

研究摘要(500 字以內)：

本計劃將以 propranolol 為模式藥開發具有時效控制性緩釋包覆的圓粒劑型，探討利用親水性不同的包覆材質之組合配合添加親水性不同的塑化劑以單層包覆的濕潤作用而達到時效控制性與緩釋的雙重效果的可行性，此時效控制性緩釋可以將 propranolol 適時於高血壓與心肌梗塞之高發生率時段適量的釋出，使 propranolol 的臨床療效發揮更大更有效。時效控制性緩釋包覆的製備評估，主要是藉由流動床噴式包覆模式藥物 propranolol 於糖蕊圓粒表面 (25-30 mesh)，再包覆 Pharmacoat 606 於藥物層當作隔離層，並進行時效控制性緩釋膜衣的包覆。實驗將先評估添加不同量及不同親水特性的塑化劑與包覆 Eudragit RS 與 Eudragit RL 的不同量，以各種不同比例的組合方式，是否可以達到具有控制釋放時間的作用以及緩釋效果，並界定處方變數的可行範圍。再應用 central composite design 統計實驗設計法，以時效控制性以及緩釋速率為應對值(response)，解析塑化劑種類與用量，以及 RS/RL 的相對比例等處方因素於界定的可行範圍對於兩種應對值的定量性影響，進而適宜化的界定能具有體外溶離曲線相等於 Innopran XL 的處方因素組合範圍，作為設計生體相等性於 Innopran XL 的時效控制性緩釋圓粒處方之依據。

人才培育成果說明：

1. 對於研發人員針對選用不同特性之膜衣材料，可以因材料特性對於現場人員操作時，明確控制操作包覆膜衣機之進風溫度、產品溫度與出風溫度，並縮短製程時間與提升產品再現性。
2. 研究人員及藥廠相關之製造人員，對於控釋型、緩釋型等藥物設計可以應用之膜衣材料、特性與注意事項，有明顯提升相關人員理論與應用之相關性。
3. 了解針對不同膜衣特性，選用之溶劑與添加塑化劑不同對於膜衣特性影響藥物釋出之影響性。
4. 對於如何評估國外專利之特異性與應用性，並了解針對其專利之重要關鍵之技術，對於專利期之年限與技術有更深之了解與幫助，可供日後參考。

技術研發成果說明：

本論文之研究目的乃在於發展以口服方式投與一天一次的時效控制性 propranolol 圓粒劑型。使用單一緩釋型材料(Eudragit RS)依添加不同特性之塑化劑之比例混合製備時效緩釋型 propranolol 之圓粒膠囊。實驗結果顯示，不同特性之塑化劑對於藥物釋出之時間有明顯之差異性，再者塑化劑的不同添加量與緩釋型材料之包覆量亦是重要影響因素。本實驗也成功地將含隔離層(HPMC 6cps)之處方取代為單一緩釋型材料包覆，並添加水溶性之材料於處方中，雖製程與操作的條件與先前製備方式有所差異，經溶離曲線之比對，仍有相似之藥物溶離曲線。

由圖一(Fig. 1)之溶離結果顯示，本實驗結果之處方於模擬胃腸道酸鹼值變化之藥物溶離顯示，本處方藥物之釋出可以與對照商品 Innopran XL 相似，因本實驗之處方設計，以非受酸鹼值影響之膜衣材料為主，藥物之釋出於 0.1N HCl、pH 4.5 與 pH 6.8 之磷酸緩衝溶液下，藥物之釋出曲線仍與圖一所示相同，雖藥物於 3~4 小時有釋出，但基於本實驗使用單一緩釋型材料相較於對照商品之材料屬腸衣與緩釋型材料不同比例混合製備，本處方已不受限於酸鹼值變化影響之緩釋型材料為主。因此，此選用材料之差異性將會是影響藥物釋放於 3~5 小時之決定步驟，且膠囊圓粒劑型於人體胃腸道排空之時間較錠片快，預期此差異將會降低。

利用水不溶性與緩釋型材料不同比例混合製備時效控制性緩釋包覆，此技術已揭露於 US Patent 6500454，並已應用於製備 propranolol 的時效控制性緩釋圓粒劑型於美國上市 (Innopran XL)，此技術需要利用多種包覆材質與多層包覆達到時效控制效果。本實驗之處方結果，可以依單一之緩釋型膜

衣材料製備預期與對照商品(Innopran XL)相似之藥物溶離曲線。

技術特點說明：

本計劃結果，使用單一緩釋型材料(Eudragit RS)取代水不溶性與緩釋型材料不同比例混合製備時效緩釋型propranolol膠囊，可不受限於USP6500454保護，且其製程容易、穩定與製造成本低，基本上圓粒製劑的製程與臨床效能的再現性皆優於錠片子母式時效控制性緩釋錠。

國內迄今無 propranolol 延遲性緩釋劑型與時效控制性緩釋劑型上市，而國外的延遲性緩釋劑型與時效控制性緩釋劑均屬於腸衣與緩釋型材料不同比例混合製備；本計劃之設計概念以單層緩釋型材料所製備的 propranolol 時效控制性緩釋圓粒劑型，將有助於開創新穎性的時效控制性緩釋圓粒劑型，以開拓國內外藥品市場，而提昇國家製藥水準與競爭力。

可利用之產業及可開發之產品：

本計劃之技術與緩釋型材料之應用，仍較適合運用於製藥產業，並欲使藥物以穩定速率持續的釋放或於接近藥物吸收部位。然而，對於高劑量藥物之緩釋或投與老人用藥之順依性，均可利用此技術與材料不同特性之選用，達到最大的治療效能並有效地降低其副作用產生。例如：降血糖藥物、抗生素藥物與降血壓藥物等等。對於酸不安定之藥物亦可應用此技術與材料之不同包覆量，達到預期之效果。

推廣及運用的價值：

有關本計劃之實驗結果評估，可應用於藥物欲以穩定速率持續的釋放在或接近吸收部位，以此方式釋出的藥物於吸收後通常能達到所需的藥物血中濃度，而導致藥物最大的治療效能及最低的副作用產生等。然而有時候維持穩定血中濃度並不一定是理想的給藥方式，譬如將治療直腸疾病或是以直腸為吸收部位的胜肽類或蛋白性藥物以所謂 “position-controlled”的藥物輸送系統選擇性輸送至直腸或許較為有效能。

有效控制藥物釋出並達到最佳治療效果，可結合劑型設計與生理因素二者考量為最佳方式。已就是如能適時的於疾病發生率最大的時機給予適當劑

量的藥物，將能更有效的發揮藥物劑型的臨床效能。

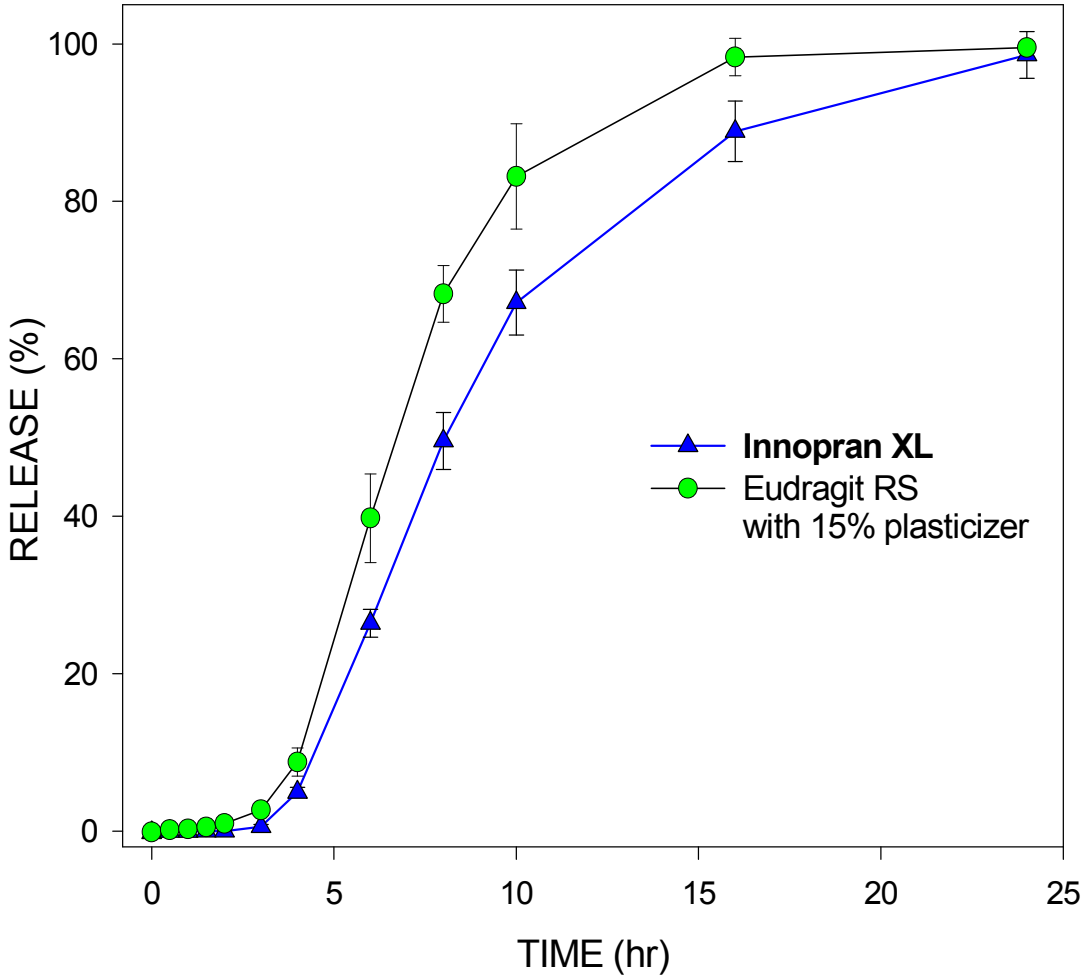


Fig.1 Propranolol HCl 80 mg pH medium change (first 2 hours in 0.1N HCl, next 1hour at pH 4.5 and then at pH 6.8 for 21 hours; n=4)