

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

新型玻尿酸-buprenorphine 高分子前驅藥及相轉變藥物控
釋系統：特性鑑定，劑型設計及生體外/生體內藥物釋放之
研究

研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 96-2320-B-041-001-
執行期間：96年08月01日至97年07月31日
執行單位：嘉南藥理科技大學藥物科技研究所

計畫主持人：宋國峻

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：王啓凱
碩士班研究生-兼任助理人員：涂嘉霖
碩士班研究生-兼任助理人員：林宗佑
講師級-兼任助理人員：林意馨

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

中華民國 97年10月31日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫

新型玻尿酸-buprenorphine 高分子前驅藥及相轉變藥物控釋系統：
特性鑑定，劑型設計及生體外/生體內藥物釋放之研究

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC 96-2320-B-041-001

執行期間： 96 年 8 月 1 日至 97 年 7 月 31 日

計畫主持人：宋國峻

共同主持人：

計畫參與人員：

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：精簡報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

二年後可公開查詢

執行單位：嘉南藥理科技大學藥物科技研究所

中 華 民 國 97 年 10 月 31 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

新型玻尿酸-buprenorphine 高分子前驅藥及相轉變藥物控釋系統：
特性鑑定，劑型設計及生體外/生體內藥物釋放之研究

計畫編號：NSC 96-2320-B-041-001

執行期間：96年8月01日至97年07月31日

主持人：宋國峻 嘉南藥理科技大學藥物科技研究所

Abstract

The major purpose of this project is to prepare and characterize novel hyaluronic acid (HA)-based polymeric phase sensitive systems for buprenorphine drug delivery. By utilizing the HA-based phase sensitive system, the blood drug concentration may thus be maintained and the therapeutic efficacy as well as patient compliance may be improved. This project is a continued effort of our laboratory in pursuing prolonged release dosage form for narcotics in pain management. The obtained information from this study may contribute to the development of novel dosage forms for narcotics.

Key words: Phase-transition, buprenorphine, prolonged released narcotics, controlled release

中文摘要

本計畫主要目的乃是製備新型之玻尿酸高分子衍生物相轉變系統以控制輸送 narcotics 類之藥物 buprenorphine。希望藉由以玻尿酸為材質之高分子相轉變系統設計出具良好控釋效果之製劑來延長 buprenorphine 於血中之濃度，以便能維持較長之治療效果，減少血中波動帶來的不良作用並增加藥物使用之方便性。此研究乃是延續近年來計畫之主持人對長效止痛製劑之一系列研究。經由本計畫之執行，將對 narcotics 類藥物製劑之實際應用及理論探討上均將有所助益。

關鍵詞：相轉變，buprenorphine，長效止痛製劑，控制釋放

Introduction

近年來，藥物控釋技術的開發已成為各國學術界及工業界重要之研究方向。藉由藥物控釋技術的研發，除可改善藥物原型分子(parent compound)在投遞及藥動/藥效學特性的缺點外，也可保有原型分子本身的安全性及有效性(safety & efficacy)，因而經由新控釋製劑的研發，不但可使製藥界在最低成本及最短時間內享有如新藥般的專利保護；對病患而言更可改善一般傳統劑型施用之不便及副作用，並適時地釋出體內所須之藥物而發揮最大療效。

Buprenorphine 是一種來自蒂巴因(thebaine)的半合成類鴉片，屬於成癮性鎮痛劑中之部份致效劑(partial agonist)，具有類鴉片(opioid)接受器之親和性及拮抗性雙重作用，因此大幅減弱其呼吸抑制作用及降低其加成性、成癮性等副作用，且其具有強效之止痛效果，止痛強度約為嗎啡之 25 至 40 倍。由於上述各項優點，buprenorphine 在臨床上，已廣泛地被使用於急性、慢性疼痛上。除上述止痛效果外，由於 buprenorphine 具有以下優點，非常適合用來治療類鴉片藥物的成癮，如：有較長的代謝半衰期，使給藥方式為隔日仍為有效。且因本藥其在藥效及副作用上皆有天花板效應(ceiling effect)，在大量使用時較美沙冬安全許多。因此，若能延長 buprenorphine 之作用時間(duration)，譬如：注射一針有一週、二週或甚至一個月的療效時，對於慢性疼痛病患及類鴉片藥物成癮(如海洛英、嗎啡)的病患之療效將有顯著的幫助。

在闡明上述之背景資料後，本計畫主要目的乃在發展以新型之 HA-chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) 為相轉變高分子控釋系統並配合適當的製劑研究來延緩 buprenorphine 藥物之釋放速率以達到 buprenorphine 長時間緩慢並穩定釋放之要求。

Materials and methods

HA-chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) 之合成

本研究之合成乃參考相關之文獻，其步驟如下：將 N-isopropylacrylamide (NIPAM) 單體溶於 benzene 後，加入 mercaptoacetic acid(MAA) 及 α, α -azobis-isobutyronitrile(AIBN) 並在熱水浴及氮氣下攪拌將溶劑揮發後；再將固形物真空乾燥在溶於 acetone 中並逐滴加入乙醚。將沉澱物收集並利用透析去除小分子後再予以冷凍乾燥便可形成：poly(N-isopropylacrylamide)。在合成具相轉變特性之 poly(N-isopropylacrylamide) 後，本研究中預計也將其衍生加入 chitosan-HA 之高分子結構，以改變此相轉變系統之親水/親油特性並進一步改善其生體可相容性。首先先將 poly(N-isopropylacrylamide) 及 chitosan 溶於 2-morpholineethanesulfonic acid (MES) 中並加入 N-hydroxysuccinimide (NHS) 及 1-ethyl-3-(3-dimethylammonopropyl)-carbodiimide (EDC) 從事共價之合成反應。反應一段時間後加入濃 NaCl 溶液並在熱水浴一段時間後便可收集 poly(N-isopropylacrylamide)-chitosan 產物(CPN)。之後再將 CPN 和 HA 溶於 MES buffer 中加入 EDC 及 NHS 反應後即可形成最後之產物。

HPLC 分析

本分析方法利用 HPLC 使用正相層析法，並以醋酸鈉溶液和乙腈當移動相，螢光偵測器之波長設定為：激發波長、放射波長、狹縫寬分別為 210 nm、352 nm、5 nm，pump 流速設定為 1.2 ml/min。

體外藥物釋放研究

本系統之藥物釋放試驗將利用 Franz 擴散槽進行。擴散槽中將保持 37°C 之恆溫，所使用之媒液為 pH7.4 磷酸緩衝液，在 Donor 及 Receptor 槽間則以纖維素薄膜分開。在適當取樣點由 Receptor 槽中吸取樣本再以 0.45 μ 過濾器過濾後注射入 HPLC 中分析定量藥物之釋放。

Results and discussion

附圖乃是 buprenorphine 藥物由 HA-chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) 相轉變高分子控釋系統溶離之結果。本研究乃使用媒液為 pH7.4 磷酸緩衝液，在 Donor 及 Receptor 槽間則以纖維素薄膜分開。在適當取樣點由 Receptor 槽中吸取樣本再以 0.45 μ 過濾器過濾後注射入 HPLC 中分析定量藥物之釋放。

此結果顯示於 37°C 之恆溫下此 HA-chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) 相轉變高分子控釋系統在體外對 buprenorphine HCl 藥物確實具有良好之緩釋效果。

本研究另一目標乃是執行 buprenorphine polymer-based prodrug。然因合成等各項因素尚未克服，仍須更多研究資源之投入以便得到較佳之成果。

References

1. A. R. Aitkenhead et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 25 (1988) 264-268.
2. S. T. Ho et al., J. Chromatogr. B, 678 (1996) 289-296.
3. K. C. Sung et al., J. Controlled Rel., 67(2000) 1-8.
4. R. Vanbever et al., J. Controlled Rel., 69(1999) 35-47,
5. H.R.Lin, J. Controlled Release 69 (2000), pp. 379-388.
6. B. Jeong, Macromolecules 32 (1999), pp. 7064-7069.
7. K. S. Liu, Novel long acting formulations of buprenorphine and its prodrugs in the treatment of pain and opioid dependency, Ph. D. Thesis (2006)
8. S. Ohya, Biomaterials, 26 (2005) 655-659.
9. M. R. Kim, J. Controlled Release, 80(2002)69-77.

圖一



