

三總藥訊

(ISGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 97 年 05 月

ADR 相關警訊— 全國藥物不良反應中心公告

衛生署說明維骨力僅為商品名不代表所有含葡萄糖胺成分產品

衛生署再次提醒 mycophenolate 成分藥品之用藥安全資訊

本期專題

A Peptide Prodrug Approach for Improving Bisphosphonate Oral Absorption

利用胜肽類前驅物改善雙磷酸鹽類藥物口服吸收

ADR 相關警訊— 全國藥物不良反應中心公告

衛生署說明維骨力僅為商品名不代表所有含葡萄糖胺成分產品

(2008 年 05 月 06 日刊於 ADR 網站)

衛生署說明製品含葡萄糖胺成分之管理類別：硫酸鹽葡萄糖胺是藥品，鹽酸鹽或不含鹽類的葡萄糖胺是食品，維骨力僅為商品名不代表所有含葡萄糖胺成分產品

目前充斥市面上產品含葡萄糖胺 (Glucosamine) 類成分主要有3種：Glucosamine (葡萄糖胺不含鹽類)、Glucosamine hydrochloride (鹽酸鹽葡萄糖胺)，及Glucosamine sulfate (硫酸鹽葡萄糖胺) 等3種成分。基於坊間含葡萄糖胺成分 (Glucosamine) 製品之種類繁多，民眾不易識別，衛生署曾於91年至93年間蒐集彙整所有國內、外相關資料後，針對葡萄糖胺類成分製品進行再評估。依據科學證據，文獻資料及毒藥理活性及臨床研究，多僅針對硫酸鹽葡萄糖胺之療效進行，無相關文獻支持鹽酸鹽葡萄糖胺或不含鹽類之葡萄糖胺具有療效，故當時

評估結果為：含Glucosamine（葡萄糖胺不含鹽類）、Glucosamine hydrochloride（鹽酸鹽葡萄糖胺）二種成分，因缺乏足夠臨床文獻支持其有效性，不以人用藥品列管，而Glucosamine sulfate（硫酸鹽葡萄糖胺）有部分文獻支持其輔助關節炎之作用，應以藥品列管，同時適應症修訂為「退化性關節炎」，且屬於「醫師藥師藥劑生指示藥品」，民眾於購買前應諮詢醫師、藥師或藥劑生後依指示小心使用。

有關美國銷售之Schiff Move Free品牌之葡萄糖胺成分為Glucosamine hydrochloride，是屬於經衛生署評估後以食品列管之成分。另外衛生署提醒民眾「維骨力」是商品名單指一種商品，不能泛指所有葡萄糖胺類成分之產品，衛生署核准之藥品許可證為衛署藥輸字第010641號，所含葡萄糖胺成分為Glucosamine sulfate，所核適應症為「緩解退化性關節炎之疼痛」，因此民眾在購買前應仔細諮詢醫師、藥師、藥劑生之後遵循指示使用。倘若民眾只是要買不含鹽類（free base）或含鹽酸鹽（Hydrochloride, HCl）之葡萄糖胺保健食品，也應查明是否經過衛生署食品衛生處同意輸入之錠狀、膠囊食品。

摘自：

http://drug.doh.gov.tw/news_cnt.php?type=pro&id=387

衛生署再次提醒 mycophenolate 成分藥品之用藥安全資訊

（2008年05月19日刊於ADR網站）

美國食品藥物管理局（FDA）於2008年5月16日再次發布含mycophenolate成分藥品（藥品名稱：Cellcept 或Myfortic）用藥安全資訊。Mycophenolate成分藥品係一種免疫抑制劑，做為預防器官移植排斥現象，婦女於懷孕初期服用該藥品，可能導致流產及增加先天性異常之風險，包括小耳症、顎裂及兔唇等。因此該藥品之懷孕等級由原來C級（無法排除對胎兒的危害）改為D級（有證據顯示對胎兒會造成傷害）。有些患有自體免疫疾病（全身性紅斑狼瘡/SLE 或多型性紅斑/erythema multiforme）之婦女可能於懷孕前開始服用含mycophenolate成分藥品，而且持續到懷孕前4個月，也一樣有增加胎兒發生先天性畸形的風險。

衛生署核准含mycophenolate成分藥品之許可證有5張，衛署藥輸字第021757, 024215 及 024623 號山喜多（Cellcept）膠囊250公絲、膜衣錠500公絲及注射劑500毫克，所核適應症為「與CYCLOSPORIN 和類固醇合併使用，以預防或緩解腎臟移植之急性器官排斥、預防心臟和肝臟移植之急性器官排斥」；及衛署藥輸字第023737, 023738 號睦體康（MYFORTIC）180、360公絲腸衣錠，所核適應症為「併用以CYCLOSPORIN的微乳劑型（MICROEMULSION）和皮質類固醇以預防腎臟移植病患之患性排斥現象發生」，該些藥品仿單已將前述之風險刊載於藥品仿單中。

衛生署曾於96年10月31日、97年4月11日發布含Mycophenolate成分藥品之藥品安全資訊，再呼籲醫師為婦女病患處方該免疫抑制劑藥品時，應小心注意病患是否懷孕，且中止或停止治療時須提醒病患於6週內應避免懷孕。

摘自：

<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/395.pdf>

A Peptide Prodrug Approach for Improving Bisphosphonate Oral Absorption

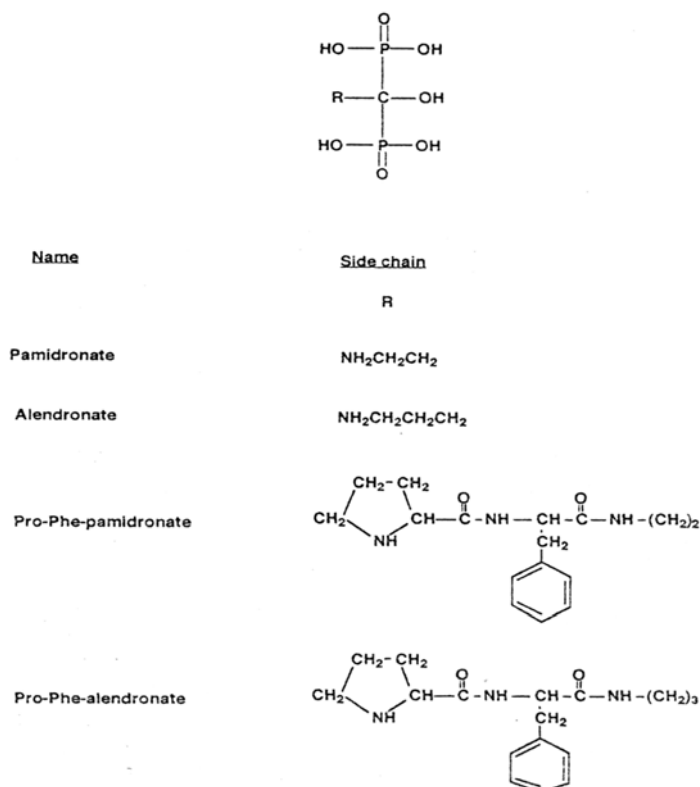
利用胜肽類前驅物改善雙磷酸鹽類藥物口服吸收

編譯 傅永輝 藥師

前言

正常骨頭重造程序乃包括骨再吸收 (resorption phase) 和骨合成 (formation phase) 兩個過程。有很多種疾病，如癌症、副甲狀腺亢進、畸型性骨疾病 (Paget's disease) 及骨質疏鬆症等，會分泌一些因子，影響骨的再吸收，刺激蝕骨細胞 (osteoclast) 活性化，造成骨質大量流失，而產生骨折、骨疼痛、高血鈣等臨床症狀。此研究的目的是為了改善雙磷酸鹽類 (bisphosphonates) 藥物口服吸收問題，利用靶向輸送系統及腸道胜肽輸送系統 (hPEPT1)，在腸道原位 (in situ) 灌流實驗，顯示競爭性抑制劑 Pro-Phe (proline-phenylalanine) 抑制藥物輸送，因此可了解是藉由胜肽輸送系統運送藥物。發現胜肽前驅藥物 (prodrug) 明顯較原藥物好，並且在腸道中與組織間具較高親和力。在鼠體內，口服給予雙胜肽前驅藥物 (dipeptidyl prodrugs) 使藥物吸收增加三倍，且生體可用率較原藥物高。結果證明利用雙胜肽藥物可以改善雙磷酸鹽類藥物經由 hPEPT1 口服吸收。

許多雙磷酸鹽類藥物已經被證實在臨床使用治療 Paget's disease、腫瘤之骨質溶解 (tumor osteolysis) 及惡性高鈣血症 (hypercalcemia)，而且 alendronate 目前已經證實治療骨質疏鬆症 (osteoporosis)。Alendronate (Fosamax; Merck) 及 pamidronate (Aredia; Novartis) 之化學結構，如【圖一】。在臨床上使用主要的缺點是經由胃腸道口服吸收差，將近低於口服藥物之百分之一被吸收，且常常因食物的存在而抑制口服吸收。此外，病患之間及病患個體吸收差異，使得難以準確計算口服劑量。然而因大部分吸收的藥物與骨質緊密結合，且長期使用該藥物，所以變異大及低於百分之一的藥物吸收仍能有效治療骨質疏鬆症。最有效的給藥途徑是靜脈給予，因肌肉注射及皮下注射將會造成組織壞死 (necrosis)，然而口服給予也是一可行給藥方式，當口服高劑量時也可達到增加吸收。



【圖一】 Structure of pamidronate, alendronate, Pro-Phe-pamidronate, and Pro-Phe-alendronate.

hPEPT1 是腸道主動運送系統之一，負責 di/tri-peptide、β-lactam 抗生素、renin、angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor 藥物的吸收。研究中證明胜肽前驅藥 Pro-Phe-pamidronate 及 Pro-Phe-alendronate 可增進口服吸收，改善生體可用率。

(一) 靜脈輸注

Pro-Phe-alendronate 及 alendronate 為例，在老鼠體內鈣化組織與非鈣化組織分布，如【表一】所示。在靜脈注射藥物後，尿液中所發現排泄之藥物及前驅藥並無明顯差異。而在非鈣化組織中，腎臟及肝臟具有較高分部之前驅藥，腎臟中較原藥高 5.6 倍，肝臟中較原藥高 2.5 倍，在鈣化組織中脛骨則較原藥低 1.2 倍。

【表一】 Distribution of [¹⁴C]alendronate and Pro-[³H]Phe-[¹⁴C]alendronate in rat (n=6) tissues after iv dose of 1 mg/kg Alendronate

Tissue	Distribution (% dpm or % dpm/g tissue)	
	[¹⁴ C]alendronate	Pro-Phe-[¹⁴ C]alendronate
urine	19.4 ± 6.9	23.9 ± 5.01
tibia	5.2 ± 0.4	4.2 ± 0.45*
femur	3.8 ± 0.6	3.2 ± 0.28
kidney	0.28 ± 0.1	1.59 ± 0.38*
liver	0.048 ± 0.02	0.119 ± 0.02*
feces	0.88 ± 0.3	2.2 ± 1.41

Differences were termed statistically significant by two-tailed nonparametric Mann-Whitney U-test (n=6, mean ±SD, p <0.05)

(二) 口服吸收及生體可用率

口服給予 Pro-Phe-pamidronate 時，發現尿液中測得 ^{14}C pamidronate 較原藥高 3 倍，分別為 0.64% 及 0.21% dpm；在脛骨則中發現， ^{14}C pamidronate 較原藥高 4.8 倍。使用第二種同位素時發現，尿液中利用 ^3H pamidronate 測量較 ^{14}C pamidronate 測量高 2.5 倍，尤其在軟組織肝臟中發現，而脛骨中則是相同濃度。

口服給予 Pro-Phe-alendronate 時，發現尿液中測得 ^{14}C pamidronate 較原藥高 2 倍，分別為 0.74 % 及 0.32 % dpm；而在脛骨中發現，則 ^{14}C pamidronate 較原藥高 2.7 倍。而不同的同位素測量時，尿液中 ^3H pamidronate 測量較 ^{14}C pamidronate 測量高 5 倍，在軟組織肝臟中發現 ^3H pamidronate 測得高達 73 倍，而脛骨中則是相同濃度。

生體可用率計算是根據利用藥物蓄積於骨質及尿液中，並與原藥物比較；可知 Pro-Phe-pamidronate 之 F_{TIBIA} 與 F_{URINE} 為 1.65% 及 3.17%，較原藥高 3.75 倍及 1.8 倍，Pro-Phe-alendronate 之 F_{TIBIA} 與 F_{URINE} 為 1.74% 及 3.10%，較原藥高 3.3 倍及 1.9 倍，如【表二】。

【表二】 Prodrug oral bioavailability

	Pro-Phe- ^{14}C alendronate	alendronate	Pro-Phe- ^{14}C pamidronate	pamidronate
F_{URINE}	3.10*	1.65	3.17*	1.74
F_{TIBIA}	1.74*	0.52	1.65*	0.44

Bioavailability values of the prodrugs were estimated by the ratios of $^{14}\text{Cpo}/^{14}\text{Civ}$ accumulated in bone and urine 24 h following administration. *Significantly different from the respective parent drug by one-tail nonparametric Mann-Whitney U-test (n=6, mean \pm SD, $p < 0.05$)

(三) 前驅藥物吸收機轉

為測定前驅藥物吸收部位及機轉，不管是在腿骨及脛骨，給予原藥或前驅藥骨質中之 ^{14}C 濃度皆相同。運用原位灌注實驗，並利用競爭性抑制劑 Pro-Phe 研究 Pro-Phe-pamidronate 滲透力，而 Pro-Phe 抑制 Pro-Phe-pamidronate 吸收降低 2 倍；與原藥比較，滲透係數 Pro-Phe-pamidronate 較高 7.9 倍，Pro-Phe-alendronate 較高 6.9 倍。

腸壁吸收 Pro-Phe-alendronate，可證實較原藥物 alendronate 吸收好，表示前驅藥物對腸壁組織具有較佳親和力。體外研究，利用 Caco-2 細胞株實驗，前驅藥 Pro-Phe-pamidronate 及 Pro-Phe-alendronate 從表層 (apical, ap) 到底層 (basolateral, bl) 輸送較原藥好，並發現 Pro-Phe 從 ap 到 bl 具較高滲透力，顯示具主動運送，如【表三】。

【表三】 Apical to basolateral and basolateral to apical fluxes of mannitol, Pro-Phe, Alendronate, Pamidronate, and their dipeptidyl prodrugs (Pro-Phe-alendronate and Pro-Phe-pamidronate) across Caco-2 cell monolayers at 37°C

	Permeability $\times 10^{-7}$ (cm/s)	
	ap-bl	bl-ap
Mannitol	2.6 \pm 1.0	2.2 \pm 1.0
Pro-Phe	22.9 \pm 8.5	11.4 \pm 0.6*
Alendronate	0.6 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1
Pro-Phe-alendronate (Pro-Phe)	10.3 \pm 2.0**	5.5 \pm 1.2*
Pro-Phe-alendronate (alendronate)	2.3 \pm 2.4*	1.6 \pm 0.7
Pamidronate	0.5 \pm 0.2	0.4 \pm 0.2
Pro-Phe-pamidronate (Pro-Phe)	5.0 \pm 0.2**	4.1 \pm 0.2*
Pro-Phe-pamidronate (pamidronate)	1.1 \pm 0.5*	0.9 \pm 0.06

Difference were termed statistically significant by Mann-Whitney one-tailed test (mean \pm SD, $n > 6$, $p < 0.05$), except for Pro-Phe-alendronate (14C counts, alendronate) vs alendronate, $p = 0.0564$. *Significantly different in comparison to ap-bl ($p < 0.05$). **Significantly different in comparison to parent bisphosphonate ($p < 0.05$).

生物轉變與代謝方面，Pro-Phe-pamidronate 明顯發現大部份在腸道空腸中水解，約 36%，而在提高前驅藥 Pro-Phe-pamidronate 濃度時，水解可以降低至 12%，在人工胃液及其他腸道部位，並沒有發現水解的情況，如【表四】。

【表四】 Enzymatic hydrolysis of Pro-Phe-pamidronate in rat jejunum homogenate and artificial gastric juice

GI segment	prodrug conc.	hydrolysis (%)
duodenum	1	5
jejunum	1	12
	0.5	20
	0.25	36
ileum	0.5	6
artificial gastric juice	0.5	no hydrolysis
	(with pepsin) 0.25	no hydrolysis

The extent of hydrolysis was determined by radioactive measurements of ^3H derivatives (represented by the fragments cleaved off from pamidronate, Pro-Phe, and/or Phe) after selective precipitation of calcium-bisphosphonate complex ($n = 2$, 16h).

生理活性方面，抗鈣化活性 pamidronate 及 Pro-Phe-pamidronate 皆明顯抑制 HAP 生成，且體外試驗結果，發現原藥與前驅藥具相同活性。Pro-Phe-pamidronate、Pro-Phe-alendronate、pamidronate 及 alendronate 明顯抑制組織鈣化，pamidronate = alendronate > Pro-Phe-pamidronate = Pro-Phe-alendronate。

討論

一般具有兩種方式增進口服高極性之水溶性藥物吸收，一是使用吸收促進劑，另一是設計脂溶性前驅藥物；而前者方法常常造成腸道黏膜受損，而目前利用設計藥物，使成靶向腸道胜肽系統，因此利用腸道黏膜之胜肽運送通道 hPEPT1 的藥物運送，在此之前，我們已經知道經胜肽載體主動運送 Proline-phenylalanine。當靜脈給予 alendronate 時，血漿中快速清除，60-70% 經骨質吸收或 30-40% 經由腎臟排除，在骨質中半衰期長達 200 天，所以因體液中快速的清除而無適當的分析方法，而 pamidronate 及 alendronate 在骨質中分佈具較長半衰期，因此，吸收的計算則是依骨質中藥物濃度測定。另外，因腎臟排除是唯一的途徑，因也從尿液中測定藥物吸收的情形；從研究中可知，口服前驅藥 Pro-Phe-pamidronate 及 Pro-Phe-alendronate 明顯增加吸收，從尿液中觀察知，口服吸收較原藥物高約 2 到 3 倍，在脛骨中也觀察到相同情形。雖然 Proline 及 Phenylalanine 為非極性胺基酸，但前驅藥物之油水分配係數卻是與原藥物相同的，而前驅藥物具有 2 倍的分子量，因此不可能認為有被動擴散現象，胃部是不具有運送的功能，而腸道中運送的能力為 Jejunum > Ileum > Duodenum，具有主動運輸的能力，然而競爭性抑制劑 Pro-Phe 將會降低前驅藥物的吸收，也證明了前驅物是經由 hPEPT1 胜肽輸送系統運送。因 Pro-Phe-pamidronate 及 Pro-Phe-alendronate 從 ap 到 bl 明顯較 bl 到 ap，所以前驅藥物與腸道組織具較佳親和力。從人工胃液觀察到前驅藥物具有抵抗胃蛋白酶及低 pH 值，因此不需製成腸衣錠設計，且在腸道中生物轉變相當低，因此，前驅藥 Pro-Phe-pamidronate 及 Pro-Phe-alendronate 是一安定的前驅藥物。此外，前驅物具有與原藥物相同的抗鈣化活性，抑制 HAP 的生成。

因此研究中可知，利用雙胜肽方法 Pro-Phe-pamidronate 及 Pro-Phe-alendronate，可促進口服吸收，增加前驅物主動運送，提高生體可用率。藥物設計與合成技術是利用前驅藥物特性，不會在服藥的途徑遭到破壞，因此可增加留在體內時間，減少藥物用量及增加身體可利用率，最大的貢獻是副作用可明顯的降低。

目前臨床應用上有：新型前驅藥物 Fosphenytoin 就比 Phenytoin 有較好的物性，因而使注射時間少 2 倍，減少皮膚刺激與疼痛；與前驅藥物也具標的給藥的特性，抗病毒藥 Valaciclovir 除在被病毒感染之細胞有效，且可增加生體可用率。

參考文獻

A. Ezra, A. Hoffman, E. Breuer, I.S. Alferiev, J. Mönkkönen, N.El Hanany-Rozen, Gal Weiss, D. Stepensky, I. Gati, H. Cohen, S. Törmälehto, G.L. Amidon, and G. Golomb, A peptide prodrug approach for improving bisphosphonate oral absorption, *J. Med. Chem.*, 43, 3641-3652 (2000).