

# 藥物晶型對生物利用度和生體相等性的影響

忻凌偉<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>台灣藥學會，台北，台灣

<sup>2</sup>國立臺灣大學藥學專業學院，台北，台灣

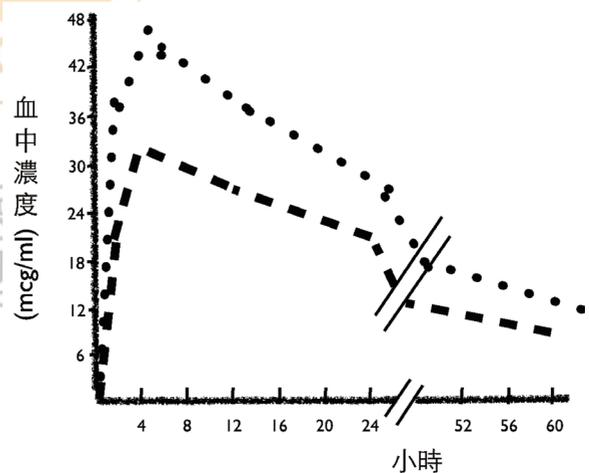
<sup>3</sup>國立臺灣大學創新藥物研究中心，台北，台灣

## 摘要

藥物晶型 (crystal forms) 的不同，對於生物利用度 (bioavailability) 和生體相等性 (bioequivalency) 可以有顯著的影響，因此必須妥善了解箇中差異，才能掌握固體劑型藥物的溶離速率與血中濃度，否則將影響藥品的療效與安全性。(生醫2014;7(1):45-49)

關鍵字：生物利用度 (bioavailability)、生體相等性 (bioequivalency)、晶型 (crystal forms)

在學名藥的開發與上市過程中，最重要的過程包括藥品是否符合生物利用度 (bioavailability; BA) 和生體相等性 (bioequivalency; BE) 的規範，而固體劑型藥物的晶型 (crystal forms) 對BA/BE可以有顯著的影響。早在四十年前，醫學期刊<sup>1</sup>中就已經刊載，不同晶型的長效抗菌磺胺藥物sulfameter在給藥時發現受試者的藥物血中濃度有明顯的差異。其中晶型II能達到較高的血中濃度 (圖一)。這也意謂著很早以前就已經有實際的實驗數據證明，晶型對於藥物吸收進入血中的速率、濃度及BA確實有顯著的影響。



圖一、Sulfameter的血中濃度示意圖。「●●」：晶型II；「--」：晶型III。(彩圖詳見本刊網頁)

通訊作者：忻凌偉 副教授

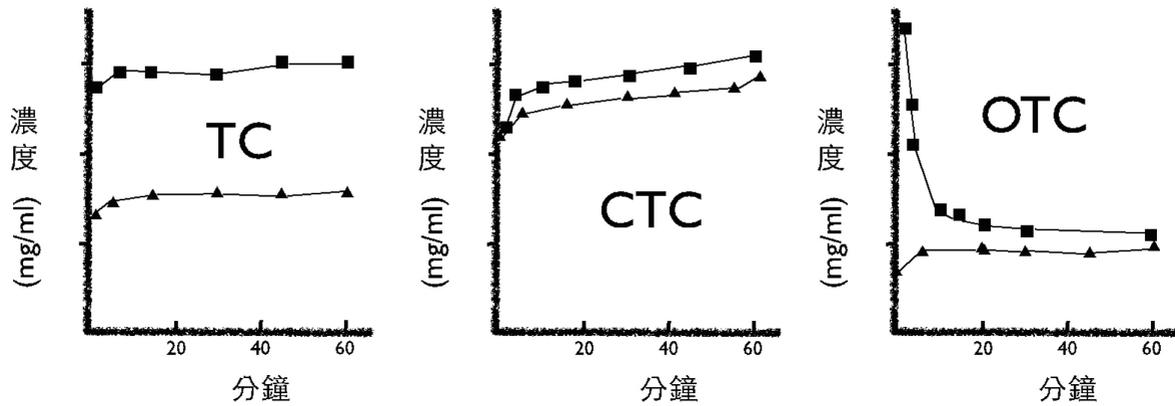
電話：886-2-3366-8693

傳真：886-2-2351-2086

地址：10055 台北市中正區徐州路17號936室

電子郵件：lwshin@ntu.edu.tw

2014年2月14日來稿；2014年2月18日修改；2014年2月21日同意刊登



圖二、四環素 (TC)、金黴素 (CTC) 及土黴素 (OTC) 在pH 7.5, 37°C, 模擬小腸溶液中的溶離曲線示意圖。「▲▲」: 晶型I; 「■ ■」: 晶型II。(彩圖詳見本刊網頁)

另一項研究則是針對包括四環素 (tetracycline; TC)、金黴素 (chlortetracycline; CTC) 及土黴素 (oxytetracycline; OTC) 等三種不同四環素類藥品的晶型進行探討<sup>2</sup>。在TC的溶離試驗中, 晶型I與晶型II兩者間的最高濃度可相差達兩倍之多; 而只比TC多了一個氯原子的CTC兩種晶型, 在溶離試驗中的濃度曲線則十分相近。OTC的晶型II在溶離試驗剛開始進行時, 實際濃度遠大於晶型I的濃度, 但是在20分鐘後, 晶型I與晶型II所達到的濃度則幾乎完全相同, 這是因為在溶離試驗進行的過程中, 溶離速度比較快的OTC晶型II會在溶媒中轉變為溶離速度較慢的OTC晶型I所產生的結果 (圖二)。

由四環素的晶型研究可說明, 即使是結構非常類似的藥物, 其不同晶型所造成的影響可能迥然不同, 從有明顯差異的TC晶型到沒有差異的CTC晶型, 或者是晶型II會變成晶型I的OTC。因此, 若未對藥物的晶型作深入詳盡的探討, 就難以掌控不同晶型藥物的溶離速率與血中濃度, 也因此無法預期晶型對BA/BE的影

響, 結果就可能對於藥品的療效與安全性造成影響。

## 口服的固體劑型藥物需通過溶離及吸收、分布、代謝、排泄過程的嚴峻考驗

近三十年來的生物醫學研究與新藥研發經常都是先在生物體外進行初步的研究, 雖然常常可以在短時間內就發現具有良好生物活性的新化合物, 但這個階段找到的活性化合物與未來成功上市可應用於臨床的藥物之間還有著很大的距離。以口服的固體劑型藥物為例, 藥物進入體內後, 必須通過溶離及ADME (吸收、分布、代謝、排泄) 過程的重重考驗, 只要其中任何一個步驟表現不佳, 就無法成為一個理想的藥物。而在試管中經由篩選得到的活性化合物, 只能代表該化合物與生物標靶分子的作用性強, 卻沒有探討活性化合物的其它物理化學與藥物動力學性質。實際上, 許多有潛力的候選藥物在開發過程中被捨棄, 就是因為無法通過ADME步驟的考驗。

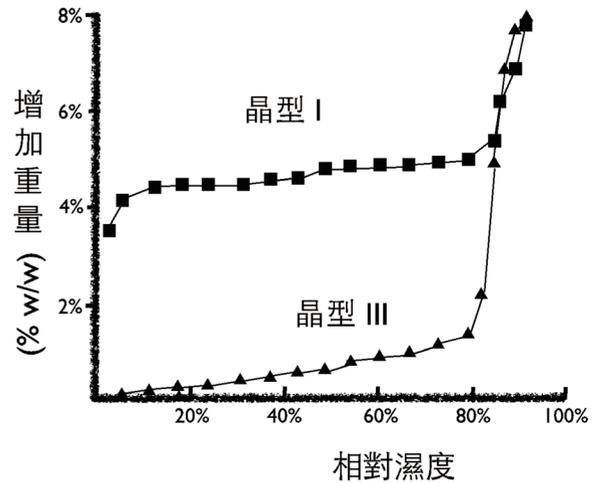
因而當同樣的藥物有效主成份以不同形態出現時（如鹽類、水合物、晶型等），會具有不同的物理化學性質，這使得藥物的動力學性質也會出現差異，所以這些同主成份但不同物理化學形態的藥物被認定為不同的藥物。就以hydroxyzine hydrochloride與hydroxyzine pamoate兩種藥物為例，兩者的藥理作用相同。Hydroxyzine hydrochloride的水溶性極佳，每1毫升可溶解1公克；但hydroxyzine pamoate的水溶性則很低，需要1000毫升才能溶解1公克。也就是說，當同主成份藥物鹽類的對等離子不同時，會使藥物的水溶性出現很大差異，可由極易溶於水變成幾乎不溶於水。因此這些藥物的不同鹽類在進入人體消化道後，在吸收與藥效上就會有很大的差異，這也說明了為何不同鹽類藥物申請上市許可時，必須要以「新藥」的方式進行審查。

在談到藥物的固態形式時，可分成原型（free form）、鹽類（salt）及共晶體（co-crystal）等，這些組成都可以不同的晶型與非晶型（amorphous）形態存在。以生活中常見的例子來看，鑽石與石墨的成份相同皆為碳元素，但其性質與價值則有天壤之別，其差異就在於其晶型不同。鑽石是由 $sp^3$ 混成軌域鍵結的碳元素所組成；石墨則是由 $sp^2$ 混成軌域鍵結的碳元素所構成。立體鍵結組態的不同，造成兩種碳元素物理形態具有顯著的性質差異。

會受到不同晶型影響的藥物性質包括：密度、熔點、吸濕性、物理化學安定性、展現的溶解度與溶離速率、BA/BE、可製造性等等。針對藥物的固體多晶型，在工業藥學中有一份文件可作為重要的參考依據：「ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism」，利用其中的決策樹狀圖（Decision Tree）可協助決定遭遇藥物多晶型時應採取的步驟與策略。

## 多晶型對於藥物性質的影響

在一篇文章中<sup>3</sup>指出fluoroquinolone的不同晶型具有顯著不同的吸濕性。晶型I的藥物在20%至80%的相對濕度範圍內，重量增加的幅度皆約為4.0%；晶型III在20%的相對濕度時，重量增加的幅度小於



圖三、Fluoroquinolone的吸濕性示意圖（彩圖詳見本刊網頁）

0.5%；而在80%的相對濕度時，重量增加的幅度約為1.0%（圖三）。也就是說，晶型I的吸濕性遠大於晶型III。藥物的吸濕性若高，將可能導致藥物的製造、安定性、保存與使用上產生不確定性，因此在藥物開發的過程中，一般會及早避免使用高吸濕性的晶型。

該文章也提到，不同晶型fluoroquinolone的溶解度也有很大的差異。實驗證明，晶型I的展現溶解度較高，可到達每毫升3.0毫克；但是晶型III的展現溶解度每毫升僅有約0.2毫克，與晶型I有很大的差異。綜合上述結果，晶型I與水的作用力強、吸濕性高、溶解度大；相對的，晶型III與水的作用力弱、吸濕性

低、溶解度小。在藥物開發時這些物理特性時常需要適當調和，避免過與不及的現象發生。

另外在針對酰胺咪嗪 (carbamazepine; CBZ) 晶型 I、晶型 II 與水合物的研究中發現，晶型 I 的溶離速率最快、晶型 II 次之，而水合物最慢。再次證明不同的晶型、水合物或鹽類，都分別具有獨立的物理化學特性。實際觀察晶型 I 與水合物的 BA 可以發現，晶型 I 的最高血中濃度及曲線下面積 (AUC) 都比水合物大。由於口服藥物的吸收速率與藥物在腸胃道的濃度成正比，加上藥物在完全溶離之後以單一分子的形式存在時，其被吸收速率是固定的，不再受到原本藥物晶型的影響，因此溶離速率是決定口服藥物 BA/BE 的關鍵因素之一。

總結來說，多晶型會使藥物活性成份具有不同的物理性質，這些物理性質的差異會使得藥物具有不同的 BA，因此也不具備療效的相等性，亦即跟參考藥物 (reference drug) 或原廠藥不相等，這些將會造成病患用藥安全性上的潛在風險。

## 學名藥需具備相同之生物利用度和生體相等性才能保障用藥者

即使是參考藥物，也必須具備與原廠藥相近之 BA/BE，才能確保與原廠藥具有相近的品質、安全性與有效性。如前所述，雖然很早就知道晶型對藥物有很大的影響，但早期臨床及製藥工業界對此議題並沒有太多的關注，直到 1998 年「ritonavir」的事件才使得所有的藥廠與藥政管理機關開始重視這個議題，畢竟多晶型會影響藥物的物理化學安定性、展現的溶離速率、BA/BE 以及藥物可製造性，而這些都會影響藥物的品質、安全性與有效性。

「Ritonavir」是在 1996 年三月被美國 FDA 核准分別以半固體膠囊配方及液體配方上市，但兩年後卻發現有一批次的半固體劑型 ritonavir 成品無法通過溶離試驗，同時發現在產品中出現大量沉澱物。經過進一步分析，這些沉澱物是一種新的 ritonavir 晶型 (晶型 II)，更嚴重的是，同樣的生產設備之後所產出的藥物都是晶型 II。所以晶型 II 不僅影響 ritonavir 的 BA/BE，也造成同樣的生產設備無法再生產原來使用的 ritonavir 晶型 I。後來經過亞培藥廠投入大量的金錢及兩年的努力後，才知道如何控制晶型 I 與晶型 II 形成與互相轉換的參數。在 1999 年六月，ritonavir 再度獲美國 FDA 許可一項新配方的軟膠囊。由此可見，在藥物開發階段若不重視晶型，即便在藥物上市後都可能造成藥廠很大的困擾與損失。

另一個例子則是胃藥「ranitidine hydrochloride」，具有多晶型的 ranitidine 是一個水溶性很高的藥物，因此其溶離速率受到多晶型的影響極輕微，因此即使原廠藥為晶型 II，但在市面上有許多含有晶型 I 的學名藥仍被批准使用，因為已經有足夠的數據支持晶型 I 的學名藥與原廠的晶型 II 形態藥物有相等的 BA/BE。

在美國，所有被核可的藥物都會被收載在美國 FDA 的 Orange Book (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations) 中，學名藥的生產者一定要有足夠的證據可證明該藥物具有生物相等性。當藥物是屬於液態劑型時只有單一形態，這時沒有多晶型的問題。簡單來說，晶型所會造成的各種影響僅限於藥物完全變成溶液態之前。

## 晶型對於藥品製造的影響

多晶型比較容易出現在具有下列特性的化合物中，包括水溶解度低、有機鹽類、水合物 (尤其是大分子)、成份中含有有機媒合物 (organic

solvates)、分子量小於350等。至於要在何時以及如何控制與監測藥物的多晶型，基本上可參考ICH Guidance G6A的決策樹狀圖，依據此方法來考量不同藥物的晶型判斷基準。

決策樹狀圖的第一個抉擇點，是考量晶型的溶解度差異，若溶解度一樣，後續的BA/BE相差就小；若藥物多晶型的溶解度不同，且具有低溶解度時，就需要進入第二層次評估，反之則不需要考慮晶型的影響。第二層次需要考量該藥品是否具備高溶解度，若是，則不需要考慮晶型的影響；若非，則需要進入下一層次評估。第三層次是考量有無足夠的藥典規範，若有，只要照著做就可以；反之則需要針對藥物多晶型建立新的規格。由於此項工程可能十分浩大，因此必須謹慎加以評估是否具有必要性。更重要的是，一旦建立規範，就必須有足夠控制與監測藥物多晶型以及晶型比例的管理能力，否則仍無法達到實際的功效。

以imatinib mesylate為例，該藥物在開發的早期，就發現其中有 $\alpha$ 與 $\beta$ 兩種晶型。利用乙醇做為結晶溶劑，會得到 $\alpha$ 晶型；利用丙酮做為結晶溶劑，則會得到 $\beta$ 晶型。由於 $\beta$ 晶型在熱力學上的穩定性較 $\alpha$ 晶型高，比較沒有機會再轉變成其它種晶型。相反的，因為 $\alpha$ 晶型的穩定度低，仍有可能會轉變成 $\beta$ 晶型。比較穩定的 $\beta$ 晶型，因為具有比較好的粉體流動性，在造粒過程較不會因為吸濕性高產生結塊（caking），利於藥物的製造過程，同時也發現 $\beta$ 晶型的吸濕性較低，穩定度較高。從這些特質來看， $\beta$ 晶型的製造優勢遠較 $\alpha$ 晶型高，這也是許多藥廠在新藥開發過程中挑選晶型的重要考量點之一。

然而因為很早就發現 $\beta$ 晶型的製造優勢，所以諾華藥廠並沒有將 $\alpha$ 晶型的imatinib mesylate進行後續的試驗，因此在基立克（Glivec）的開發過程中，並

沒有任何關於 $\alpha$ 晶型的臨床數據。據了解，目前所有的Glivec人體試驗都是在 $\beta$ 晶型的形態下完成。因此未來無論imatinib mesylate的學名藥是以何種結晶型態上市，對病患來說，都必須保證治療效果與安全性與原廠藥具有一致性。以藥政管理的角度來看，藥物主成份的多晶型，雖然不是一定會對BA/BE造成影響，但評估時必須十分審慎，需有足夠的實驗證據佐證，才能確保固體劑型藥物的多晶型不影響藥物的臨床療效與安全性。

## 引用文獻

1. Khalil SA, Moustafa MA, Ebian AR, Motawi MM. GI absorption of two crystal forms of sulfameter in man. *J Pharm Sci* 1972;61:1615-1617.
2. Miyazaki S, Nakano M, Arita T. Effect of crystal forms on the dissolution behavior and bioavailability of tetracycline, chlortetracycline, and oxytetracycline bases. *Chem Pharm Bull* 1975;23:552-558.
3. Gandhi Saurabh, Chandrul Kaushal. Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Application (ANDA)-A Regulatory Perspective. *J Chem Pharm Res* 2011;3:6-17.