

巴金森藥物新劑型研發近況

先進多樣的給藥機制讓藥效更完整

文／洪千岱 部立雙和醫院神經科主治醫師

藥物治療是巴金森病友長期面對的問題，如何方便服用、拉長藥效、減少波動、迅速救急，都是醫藥界研發的重點。

近年來，結合先進的材料與製藥技術所開發的各種劑型，可望解決巴友在用藥上常見的困擾。



巴金森病友不論初期、中期或後期，幾乎每天都要面對的事情，就是吞下大大小小的藥丸。這些藥丸作用不一，吃藥的時間不盡相同；有的要剝，有的千萬不能剝，有的人說飯前吃，有的人說配飯吃才好……零零總總的條件以及要求，不勝枚舉，讓人老是搞不清楚，怎樣才是正確的吃藥方式。

藥物研發人員也察覺到病友的心聲，正透過一連串的新技術研發，設法讓病友服藥這件事情變得簡單容易些。

口服藥物的瓶頸

大多數巴金森的症狀源自多巴胺的缺乏，因此從 1960 年代開始，多巴胺的口服藥問世之

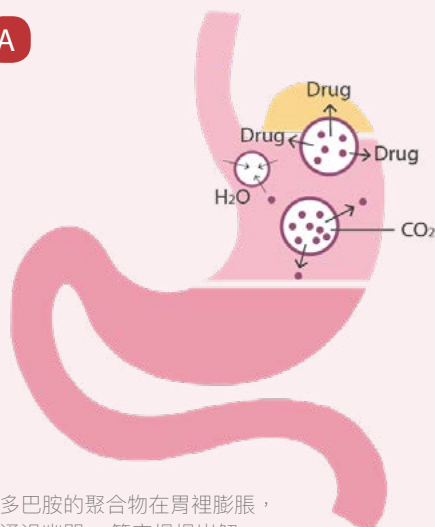
後，巴金森的治療就有了劃時代的改變。

不過口服多巴胺還是有許多未盡理想的缺點，例如：多巴胺在腸胃被代謝後，會造成噁心、嘔吐的感覺；口服的多巴胺真正能夠到達腦部被吸收運用的比率，只有個位數字；藥效也僅能維持 3-4 小時，容易產生藥效波動。此外，巴金森患者因為腸胃蠕動緩慢的關係，藥物到達小腸的時間較久，也造成藥物吸收及療效的延遲。

因此，最近十年，製藥界努力嘗試利用各種新技術來克服以上這些困難。目前已有數種劑型研發成功或進入第 2/3 期臨床試驗，其研發成果十分讓人引頸企盼。

讓多巴胺慢慢進入腸道的製藥技術

A



包著多巴胺的聚合物在胃裡膨脹，無法通過幽門；等它慢慢崩解，多巴胺才會慢慢釋出。

B



將附有多巴胺的網狀結構收納在膠囊裡，膠囊在胃中溶解後，網狀展開卡在胃裡，多巴胺再慢慢進入腸道。

速效長效混搭 拉長半衰期

目前病友常用的多巴胺藥物不論美道普或心寧美，都是屬於速效型，藥物釋放快速，但也很很快就被分解代謝掉。在藥物動力學上的研究發現，其半衰期僅僅 2.5-3 小時。為了讓藥物能緩慢釋放，以拉長藥效持續的時間，可透過進步的材料科學來解決。

目前已在美國上市的 **Rytary**，就是透過膠囊中合併速效型及長效型左多巴胺的設計，讓血中左多巴濃度的半衰期拉長到 4 小時。在臨床試驗中發現，服用 **Rytary** 的患者，無藥效（OFF）的時間減少，且平均每天要服藥的次數也從 5.1 次下降到 3.6 次。

透過製藥技術讓藥劑緩緩釋放

此外，製藥科技的進步，也能把多巴胺暫時保留在胃裡，再慢慢地分批釋放到腸道中。

例如，將左多巴胺用一些聚合物包覆起來。當藥物到達胃部，這些聚合物可能因吸水而膨脹，一直懸浮在胃液中而不會通過幽門到達小腸。等到這些膨脹的藥物聚合物結構慢慢崩解，其內含的左多巴胺成分才會逐漸進入小腸而被吸收。巴病中期患者常因短效多巴胺藥效無法持久而造成 OFF 時間逐漸增常的現象，即可透過這個方法解決。

另一種增加藥物在胃部停留時間的方法，則是透過藥劑結構的改變。在膠囊中的藥物並不

是傳統的粉末或顆粒，而是一個網狀結構捲曲收納在膠囊中。當膠囊進入胃部，外殼溶解之後，網狀結構就會攤開來，由於網子本身的大小超過幽門的孔徑，因此不會直接進入小腸，而是貼附在胃壁；此時，黏附在網狀結構上的左多巴胺藥物便會慢慢釋出進入小腸。目前已進入臨床試驗的藥品 DM-1992 即藉由這種方式，達到縮短 OFF 時間的效果。

增加藥物被人體吸收的機會

另外一個拉長藥效的方法則是增加人體對左多巴胺吸收的區域。

目前的左多巴胺藥物僅能在小腸被吸收，一旦藥物在通過小腸時沒被吸收，就只能隨著糞便排出。近來有一個研究中的新劑型 XP-21279 正在嘗試克服這個缺點。XP-21279 本身是左多巴胺的前身物質，進入人體後經過酵素作用，就會變成左多巴胺。

XP-21279 和左多巴胺最大的不同，在於它能被人體吸收的部位，從小腸增加到大腸；因此，相同劑量的 XP-21279 與左多巴胺，藥效可增加約 30-50%。

上述這些藥物的投予還是傳統的口服形式，雖然在一定程度上，能達到延長藥物作用的目的，但是距離人體生理上持續製造多巴胺的狀態，畢竟不同。口服藥物無可避免地會有服藥後短時間內血中藥物濃度快速增加的現象，若要避免這個缺點，就必須把多巴胺轉換成溶液型態，搭配一個給藥幫浦，持續投藥。目前已經上市的小腸灌流術（levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG）是直接透過小腸給藥，穩



小腸灌流術把藥物轉換成溶液型態，透過幫浦持續投藥，可解決口服藥服藥後短期內血中藥物濃度起伏太大的問題；但是必須做胃造口，傷口護理須多加注意，避免感染。

定血液中的藥物濃度，可有效改善藥效波動現象；不過這必須進行胃造口手術。

為了增加給藥的方便性，新的多巴胺溶液 ND0612 可透過皮下吸收。患者只需要一個小型皮下給藥口，搭配幫浦，就可以達到類似小腸灌流術的效果。在臨床試驗中，ND0612 可以提供患者不亞於小腸灌流術的治療效果。

速效劑型作為救急用藥

左多巴胺新劑型的開發，除了希望達成延長藥效的目的，另一方面也希望能縮短從給藥到藥效發揮的間距，提供患者在「斷電（OFF）」時的「救急」選擇。

吸入型的左多巴胺 CVT-301 是一個相當前瞻的研發計畫，透過與氣喘患者隨身攜帶的「吸入器」類似的服藥工具，讓患者在藥效 OFF 時吸



快速幫助病患脫離「OFF 期」的給藥方式：

1. 皮下注射：是最有效的，但要隨身攜帶針具比較不方便。
2. 吸入器：類似氣喘藥的型態，吸入後大約 10 分鐘即可產生藥效。
3. 舌下含片：含在舌下吸收，平均約 5-12 分鐘可脫離 OFF 期。

入藥劑。臨床試驗中發現，這種方式藥效平均約 10 分鐘即可產生，幫助患者快速脫離 OFF 期。

目前，此類幫助 OFF 患者迅速脫離無效期的劑型中，最有效的是 apomorphine 針劑皮下注射。但許多患者無法隨身攜帶藥水及針具，出國通過海關或其他安檢時，也格外麻煩。因此，apomorphine 發展出新劑型 APL-130277，是一種舌下吸受的薄片，患者在 OFF 時只需含著這個薄片，apomorphine 就可在舌下吸收並且發揮作用。在臨床試驗中，患者平均約 5-12 分鐘即可產生藥效，脫離無效期。

長效型異動症藥物效果長達一年

長效型的給藥技術不使用於左多巴胺及多巴

胺促效劑，目前用於控制巴金森治療所致的異動現象主流藥物 amantadine，也開發出長效劑型。今年 2 月，美國 FDA 通過了第一種長效劑型的 amantadine, Osmolex ER 上市許可；在上市前的臨床試驗中，長效型 amantadine 可提供長達一年以上的異動症改善的功效。

結語

巴金森的藥物治療雖然進展速度不如其他癌症治療般迅速，但許多新科技的應用，已帶來許多革命性的突破，未來幾年的巴金森藥物治療可能會因為這些變化，進入嶄新的局面，大幅增加病友服藥的便利性，帶給病友更好的生活品質。