

最新製藥

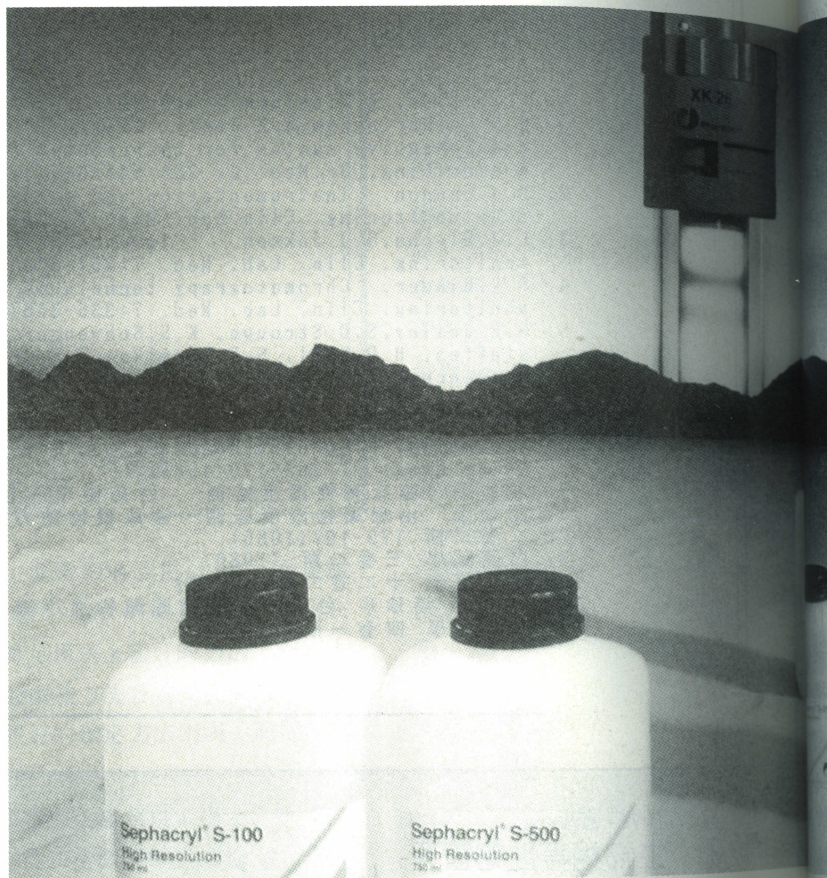
撰文/ 李忠吉

葉倪秀

陳秋桂

目前的製劑學技術 (Pharmaceutical Technology) 已進到一個新的領域。以往只能把藥物吃入肚子裏，至於其他方面就只能「聽天由命」。而現在由於製劑工程的發達，控釋性劑型的問世，使得所服用的藥物能依據事先的構想設計 (圖 A、B)，開發出種種安全便利的處方劑型。關於控釋性劑型的設計觀念，已經應用了好幾十年，與以農業與藥學方面的使用最為普遍。而在藥學方面，自 1950 年代起口服的控釋劑型以 Wax 為主體最多，eg：Enteric coating tablet — shellac, CAP 及 Encapsulated pellet 和 bead - galatin 等等，但雖然有這方面的觀念，仍缺乏動力學知識的支持。到 1960 年代，Folkman 發展出第一個 membrane diffusion device，這種薄膜擴散裝置，使用 Silicon rubber 來控制麻醉藥和心臟藥的釋放。由於此一時期致力於控釋劑型的發展，刺激了往後藥學界對這方面的研究，直到今天。

以下將介紹幾個最新製藥技術研究



的方向，希望有助於同學的了解，而能引發興趣，做更深入的探討，內容包括：

- 一、穿皮輸藥系統
- 二、巨膠囊
- 三、微粒膠囊
- 四、脂性微粒
- 五、包嵌化合物

一、穿皮輸藥系統 (Transdermal Drug Delivery System)

穿皮輸藥技術是利用簡單製劑貼於皮膚表面，經由皮膚微血管輸送到系統循環，使藥物在吸收上減至最低的變異並且可維持恒定的血漿濃度。這種劑型提供簡單而快速的藥效且簡化藥物的用量和次數，無形間地增加病人的便利與舒適。在代謝上因無經肝臟的初步代謝故可減少副作用產生及維持血漿中一定濃度。

因穿皮輸藥必須經過皮膚的吸收所

技術



- 一、穿皮輸藥系統
- 二、巨膠囊
- 三、微粒膠囊
- 四、脂性微粒
- 五、包嵌化合物

大，其比值在 1 與 2 之間擴散速率最大。若脂溶解度再增加，其通過皮膚的擴散速率就緩慢減低，即脂溶性化合物和水溶性化合物對皮膚的擴散速率原理相同對大多數藥物而言，在穿皮吸收速率的限制是通過皮膚障壁的吸收。要得到最大穿透速率，藥物在賦形劑要有最高活性，即對賦形劑有較弱的親合力，及充分的親油性以便自賦形劑擴散並通過角化的障壁，亦要有充分親水性以便使之快速地自表皮層移到障壁下方。

皮膚的水化，賦形劑性質，皮膚狀況穿透促進劑等因素皆是影響穿皮吸收的因素。在定溫下皮膚角質層含水依空氣中相對濕度而定。角質層的水化可使皮膚組織引起物理變化，造成孔隙度與厚度增加，改變了穿透物之擴散係數與活性係數，無形中增加了穿透速率。對賦形劑性質而言，閉塞性越大的賦形劑能防止正常水分蒸發，造成角質含水量增加，使得角質穿透性增加。若表皮受刀傷、抓傷、起泡或濕疹時藥物易容易穿透。膠布剝離或針刺傷亦有相同效果，雞眼或皮膚硬結造成過度角化或魚鱗癬造成角質素減少，會使角質層排列更緊密，而降低吸收。年老者表皮脫水亦會阻礙吸收。有機溶媒像苯、酒精或乙

醚可增加水溶性及脂溶性物質的穿透速率。表面活性劑亦是穿透促進劑，其促進穿透能力只要在稀的水溶液中就有效，不同部位的皮膚或不同個體其穿透能力有差別。性別、年齡、人種、溫度、皮膚血流，汗線功能變異都會改變皮膚穿透性。

nitroderm T.T.S 是目前應用最廣的穿皮輸藥劑型的一種 nitroderm T.T.S 為動脈粥樣硬化心臟病及動脈痙攣之治療。此種藥物若經口服入胃，則在胃內水解，因 nitroglycerin 化學特性極不安定且具有高度爆炸性，故會造成生命危險。所以此種藥物是應用於急救時含於舌下，經由舌下微血管吸收達到藥效。現在做成 TTS 劑型貼於胸口，可維持一定藥效。（圖 1）

這種劑型有兩個基本組成物，為黏膠層和擴散基層。外層為一閉塞性 PE 被覆物，內含一個吸收墊用以保持超量水分。此種輸藥裝置是用無過敏性微粒孔黏膠帶所密蓋，並用可撕去的釋離性襯裏所保護。內層是由甘油、水、乳糖

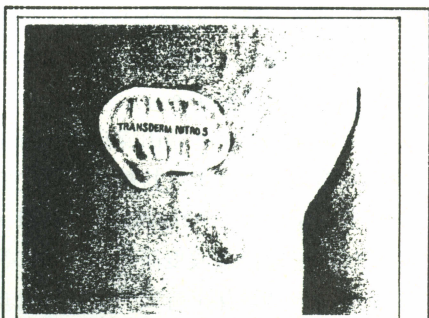


圖 1 Transderm-Nitro，一種含有 nitroglycerin 的小斑狀劑型，用來預防和治療由於冠狀動脈疾病引起的心肌痙攣。當其貼於皮膚上，nitroglycerin 在 24 小時內以一定的速率釋出而穿透皮膚進入血流中。

須通過皮膚的障壁，一般藥物對皮膚透性差，所以必須透過賦形劑的配製才能達到最高的擴散速率。藥物藉皮膚吸收必須包括藥物在賦形劑的溶解態的藥物從賦形劑擴散到皮膚，及穿透皮膚各層。藥物穿皮吸收要依其所使用的賦形劑性質而定。賦形劑會使得藥物的有效濃度變大。容易溶解於賦形劑之藥物其穿透速率比難溶解在賦形劑的藥物慢。一藥物的脂/水分配係數為 1 時，可得最大的穿透作用。幾乎只可溶於水的化合物，其通過皮膚的擴散速率相當小，其脂/水分配比值接近於 1 時則迅速增

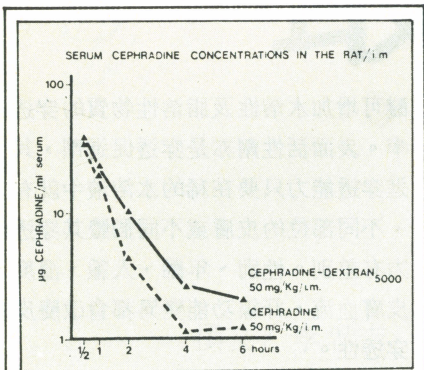


圖 2 dextran 5000-cefadrin (巨分子化合物)，在 IM 之後而吸收與同量未巨分子化的 cefedrin 被吸收後，發覺 dextran-5000 在血清中持續性更久。

polyvinyl alcohol, povidone 及枸橼酸鈉所組成的凝膠樣基質, nitroglycerin 分布其中。此基質結合到閉塞性鋁箔基板上, 使 nitroglycerin 不會穿透逸失。Polyester-foil polyethylene 外罩熱封於基板上, 用以將擴散基質完全密封, 以確保長期安定性。在擴散基質中, nitroglycerin 分子是在乳糖結晶與液相之間達成平衡。當此基質貼在皮膚上時, nitroglycerin 分子便由擴散而遷移, 提供藥物一個恒定的流動進入循環系統中。

nitroglycerin 藉由穿皮吸收可維持穩定的血漿濃度, 並持續二十四小時。在貯藥室中 nitroglycerin 所含量, 不會直接影響血漿濃度高低, 但會影響系統中藥物持續釋出時間的長短。當皮膚特別易於穿透時, 其吸收是受到 nitroglycerin 從輸藥系統之釋離速率所限制。因此由於貯藥室之加速消耗所可能造成的超劑量或是療效期不足的情況也不致發生。nitroglycerin 經由分子擴散不斷從貯藥室釋出, 並直接吸收進入循環系統裏, nitroderm T.T.S. 在

貼後 1 至 2 小時內便可達到有效治療血漿濃度。此種治療可在任何時間停止, 只要將它從皮膚移除就可。

當從皮膚移除後, 大約在 1 小時內便可降至治療濃度之下, 它與皮膚黏著力良好, 即使洗澡或輕度運動亦不會脫落, 最好在早上使用新的輸藥貼劑, 且最好貼在不同的皮膚部位上, 原先部位須經幾天後再作第二次貼用。nitroderm T.T.S. 貼藥部位對血漿濃度並無顯著影響, 但與接觸表面大小有關。

目前雖然穿皮輸藥系統的藥物不多, 但在應用上已得很大回響。所以將來必有很多老藥或新藥朝此劑型發展。

二、巨膠囊(Macrocapsule)

由巨分子來當藥品的攜帶者, 此在治療學上可充分地利用。而我們選擇巨大分子來當藥品的攜帶者時須考慮其生物活性, 利用分子的大小, 所帶的電

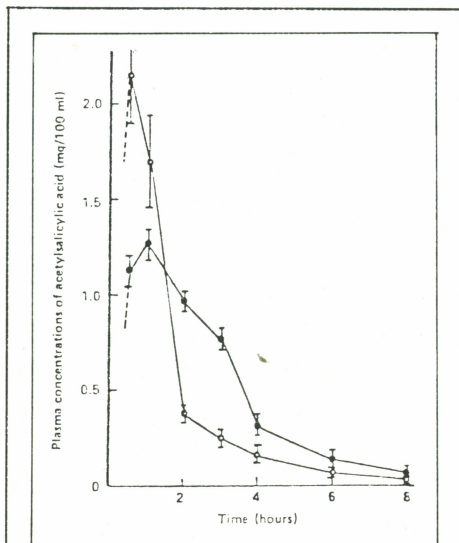


圖 3 plasma concentration-time relationship of acetylsalicylic acid after administration of 1g aspirin in a sustained release preparation (●—●) and 1g aspirin in a standard tablet (○—○). Each point is the mean \pm SEM, of observation on six subject.

荷, 親水親油性及其通過特殊膜的能力, 也須考慮它們所攜藥物在免疫學及藥理學上的活性。

高分子量電解質可由共價鍵或非共價鍵與有療效的部位鍵結。共價鍵鍵結可分永久性及暫時性的, 這要視與之鍵結的部位是否有效, 若有療效的部位能表現生理作用則屬永久性鍵結。另外也需 spacer 隔離骨架和接受器的相互作用。非共價鍵的結合可藉離子鍵, 氫鍵, 雙偶極的結合。

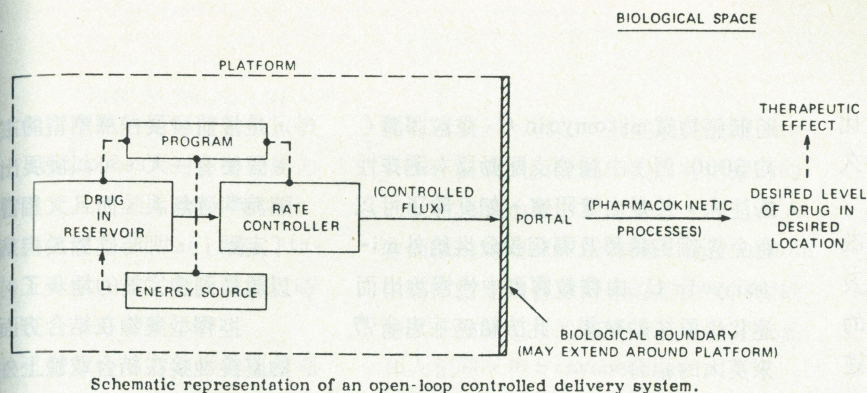
我們可由下面這個例子看出巨大分子當攜藥者在製劑歷史上將扮一重要角色。

以線狀排列的多醣類, 本身極易溶於水, 常作成巨分子攜藥者。在多醣和藥物之間有 spacer 可以有藥理作用, 且多醣的化學結構不會影響反應速率。且聚合物的活化程度也會影響所攜藥物分子的數目, 如 bradykinin 和部份活化的葡萄糖形成之聚合物比完全活化者來的有用; 亦即有些多醣衍生物和活性聚合體藉化學反應結合會加成其效力; 但, 當然有些例子是失去作用, eg dextran, bradykinin, terrility 所形成巨分子藥物打斷 hemopular bond 隱藏抗菌的作用。

一般而言巨分子攜藥的優點有: 持續性。如多糖類的攜藥者因為其巨大不易通過腎小管而由尿液排泄, 因而可在血清中維持相當之濃度。另外巨分子的代謝也相當安定, 所以此類的製劑可產生持續藥效。像葡萄糖聚醣中分子量越大則越能延長尿液排泄時間, 亦能持續藥效如圖 2。

除了持續性之外, 巨分子的製劑還可促使藥物有效作用于特殊器官或部位

Controlled Release: Status and Future Prospects



圖A 到目前為止，大多數對於釋控制型的研究都已包含了 open-loop drug delivery systems，這些系統包括有：一個平台和其他一些藥物傳遞途徑。而平台 (platform) 則由一個當作藥物儲存的“蓄水池”(a reservoir)，以及其能量供給處 (an energy source) 和一種極精巧的機構—— therapeutic program 所構成。
此種 program 可以控制通過 the rate-cont rolling mechanism 的藥量。

藥物時，它能安定存在而至目標才釋放成分，達有效治療。

化後的巨分子多醣類藥物不適合這是它的缺點；它不易從胃腸道再釋放，因此會失去大量成分且持續作用。 eg: 葡萄糖聚醣 70,000 Uit B₁₂ 衍生物若經口服則腎的濃度皆相同，也就表示藥被吸收又原封不動地被排泄掉了。這此巨分子劑型可以以 im 或 iv 治療效果。

今，此類聚合體也常用於治療，它利用巨分子電解質和不同電的高親和力，有著廣泛的生物易與腫瘤有專一性反應，進而抑癌細胞的生長分裂。

對於聚合物 (巨分子 or 電解質) 成份所合成劑型的前途是無限寬，無論是物理，化學性質或生物特，穩定性，持續性……等都較原先劑

型的藥理作用或毒性減低方面上來得好。我們更可確認它將在劑型演變史上扮演一個重要角色。

三、微粒膠囊 (Microcapsule)

利用高分子膜將微小的固體粒子或純液體包藏其內，而形成微小膠囊狀容器，此種製劑稱為微粒膠囊。其大小由十分之一 μm 至數 mm 。

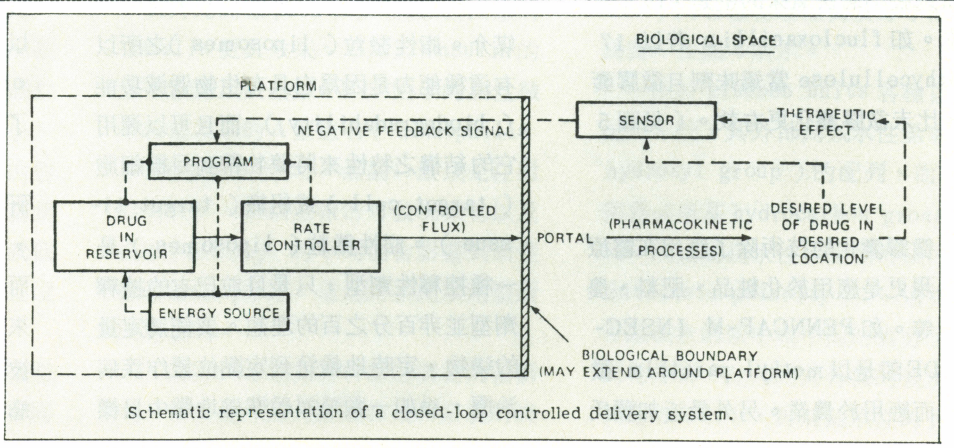
製成微粒膠囊的技術稱之為微粒膠囊化法。其包含三個步驟：(一) 形成三層不可溶的相；包含：液體製造的賦形相，核心物質相及被覆 (外被) 相。外被相及賦形相相當溶劑而核心物質分散於表層的聚合物中。(二) 被覆層的沈澱；在核心物質由液體聚合物沈澱所形成的外被層。假如聚合物在核心相及液相之接觸面所吸收而沈澱便形成了被覆層，若減少了系統的總游離接觸面能量則能增進被覆層的沈澱，ie：減少被覆物質

的表面積便能有助於被覆層的沈澱。(三) 被覆層的硬度：通常以溫度，交叉結合……等技術來形成一種徐放型的微粒膠囊，因為藥物的溶出受皮膜的厚度，硬度影響，所以可控制其釋放速度而達持續作用。

微粒膠囊此種製劑的優點包括下述幾點：

1. 將液體轉變成固體：有些藥不適合以液態存在，或當以液態服用時引起味覺不適，如此即可微膠囊化。
2. 控制釋放藥效，能產生持續性藥效：在生理 PH 值時，微粒膠囊的外被膜可藉連續的溶解而將有效內含物持續的釋放出來。如此其好處有：控制藥在作用位置釋放有效成分，使藥作良好的利用，增加患者的舒適感 (避免

由 closed-loop 可以用儀器 chemical substances 當作感 sensor)，達到控制的目的，如此一來，對於控制則更加適當。



傷到腸胃道)如微膠囊化Aspirin比同量原始的錠劑在血中濃度更能持久。如圖3

3. 增加流動性：因為微膠囊外被後可改變粒子的形狀，改變濕氣的吸收力及改變粒子表面特性，使微粒膠囊化的物質比沒有微膠囊化的物質能更快速流動。如未微膠囊化的甲醯二胺比微膠囊化的甲醯二胺在體內維持更多(因流動性差，無法排出)。見圖4
4. 減少毒性：可控制其生體可用率，如此一來便可減少物質的毒性。如未微膠囊化的Aspirin在鼠的 CD_{50} 等於1750mg/kg而微膠囊化的Aspirin其 CD_{50} 是2823mg/kg。
5. 避免胃腸道的刺激：很多口服的藥會刺激胃腸道中的粘膜，而如此一來嚴重的就導致胃穿孔，輕微便影響病人服藥的意願。而微粒化因為有持續可避免腸胃的不服感。如胃腸道對微粒化的KC1忍受力增加可由下列實驗得知：取20個自願者服微膠囊化之KC1(連續3個月)測血中濃度可知每天3g的量從糞便中排出？
6. 遮蔽藥物的苦味及不愉快的臭氣：對於口服的藥物，尤其是小兒科的劑型更需考慮遮蔽苦味，但仍須考慮在胃中能被有效吸收。最常被製成微膠囊化而遮蔽不愉快氣味的藥是Vit.及抗生素。如flucloxacillin若以17% ethycellulose當矯味劑且微膠囊化後比未微膠囊化更有效。(見圖5)

微膠囊化的技術除了應用在醫療方面外更是應用於化粧品、肥料、農業……等。如PENNCAP-M INSECTICIDE即是以methyl parathim微膠囊化而應用於農業。另外最近加藤氏

將制癌物質mitomycin C 微粒膠囊(約5000個)由腫瘍支配動脈有選擇性的注入，於是血管阻塞，如此除了可以避免癌細胞轉移及隔絕養分供給外mitomycin C 由微粒膠囊中慢慢溶出而達化學療法的效果，此法給癌症患者帶來莫大的福音。

四、脂性微粒(Liposomes)

在過去的十幾年來脂性微粒(lip-

，是當前發展控釋劑型的主要方向之一。假使有一天，可以發展出一種藥物，能夠準確無誤，而且又相當迅速地擊中「定點」，那時候對於疾病的治療真可以說是到達完美的地步了。

控釋型藥物在結合方面，除了將藥物直接地接在結合載體上外，也可以經由藥物攜帶系統來配帶。而在藥物系統的開發上，目前為止已有長足地進步了。例如微顆粒類(Microbead)中的

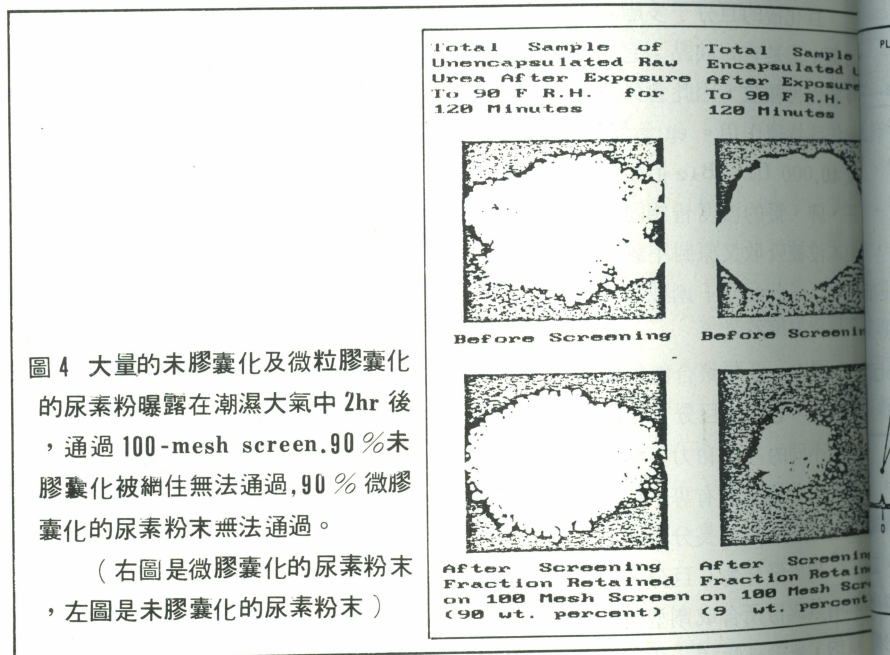


圖4 大量的未膠囊化及微粒膠囊化的尿素粉曝露在潮濕大氣中2hr後，通過100-mesh screen.90%未膠囊化被網住無法通過，90%微膠囊化的尿素粉末無法通過。

(右圖是微膠囊化的尿素粉末，左圖是未膠囊化的尿素粉末)

osomes)已經廣泛地被加以研究了。因為它是一種具有相當潛力的藥物傳遞媒介。脂性微粒(liposomes)之所以有這種能力是因為它具有生物遞減功能(biodegradability)而且可以運用它的結構之特性來將藥物帶到目標細胞(target cell)或組織(target tissue)。脂性微粒(liposomes)是一種控釋性劑型，只是目前已有的控釋劑型並非百分之百的理想。要能將定量的藥物，定時地輸送到定點位置作疾病治療，猶如一顆飛彈般準確地擊中目標

粉微顆粒(Starch Microbead)，血清蛋白微粒(Albumin Microbead)以及現在所要介紹的微脂顆粒(liposomes)都已經廣泛地被加以研究開發了。

接下來就微脂粒方面的一些特性與研究的結果來介紹：在Vitro的研究中，估計培養腫瘤細胞被微脂粒侵入，進而產生藥效，以及藉著使用包嵌微脂粒來阻遏剩餘的藥物殘留的可能性，都正被研究著。另外在vivo的研究中抗腫瘤藥物治療，利用脂微粒的例子甚多。

有一點值得注意的是，這種包以被藥物— liposomes，對在藥物動力而改變很大。例如：daunomycin 在自由態 (in the free state) 小於五分鐘，當它變為脂微粒時大於一百五十分鐘。

任何主張脂微粒傳遞藥物對抗腫瘤由態下的抗腫瘤藥物更有效，可以治療指數 (Therapeutic index) 加來證明。這種指數是經由測量最

而有所區別。例如：某些研究發現 insulin 製成微脂粒後，對患有糖尿病的老鼠會造成血糖下降的療效。可是在人體測試的時候，口服的脂性微粒 insulin 在臨床上並無血糖降低的證明。同樣的測試在狗和兔子的糖尿病試驗結果依然和人相同。但 Stevenson et al. (1980) 最近證明脂性微粒的 insulin 被施以皮下注射 (S.C) 於患有糖尿病的動物發現循環系中 insulin 的排泄變

介物。在此也有一些突破性的發展，但是如何使微脂粒或顆粒在抵達作用部位之前，也能保持游離在血液之中而不被體內的組織給代謝而清除掉，仍是將來研究的課題。

五、包嵌化合物(Inclusion Compound)

和其他許多最新劑型一樣，包嵌化合物也是在講求時效性，有效性，安全性等大前提下所研製出來的一種劑型。什麼是包嵌化合物？它具有那些特徵，這種 Compounds 的構造是怎麼樣的，又為何具有包嵌功能，我們將要一一來探討。包嵌化合物乃是具有嵌入空洞 (Cavity) 的主分子 (host molecule) 的進入，而將賓分子 (guest molecule) 的進入，而將賓分子包藏在其中的一種分子化合物，亦可稱為分子膠囊 (molecular capsule)。主賓分子之間由凡得瓦力以及氫鍵結合而成。具有包嵌能力的分子相當多，現在舉出一種代表性的化合物來說明；環糊精 (Cyclodextrins) 它是一種環狀的低級多醣類 (Cyclic oligomers of glucose)：是六個、七個或八個醣類單位 (glucose units) 以 1,4 α -glycosidic bond 形成的一種環狀化合物，包含有 α 、 β 、 γ 等三種。環糊精分子 (cyclodextrins) 的各種物理性質及分子構造分別為表一及圖 6 所示。

由於 glucose units 各種官能基的配列不同，其外部為親水性氫氧基 (hydroxyl group) 的配列，而在空洞側則為疏水性 hydrocarbon group 的排列，所以屬疏水性。因而形成內極性 (intrinsic polarity)，通常環糊精可以在水溶液中與不同的賓分子結成包嵌化合物，此乃因其外側的親水性基先使它溶在水中，再將疏水性的賓分子從

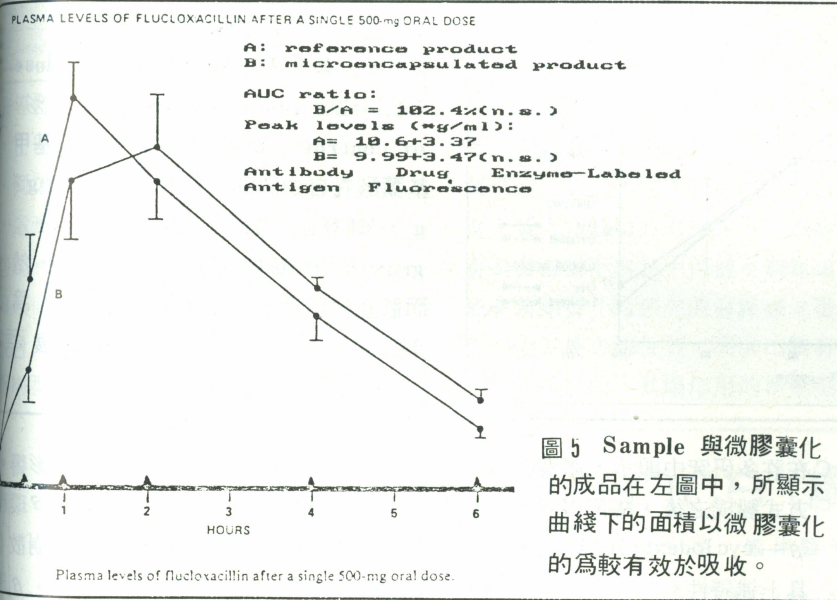


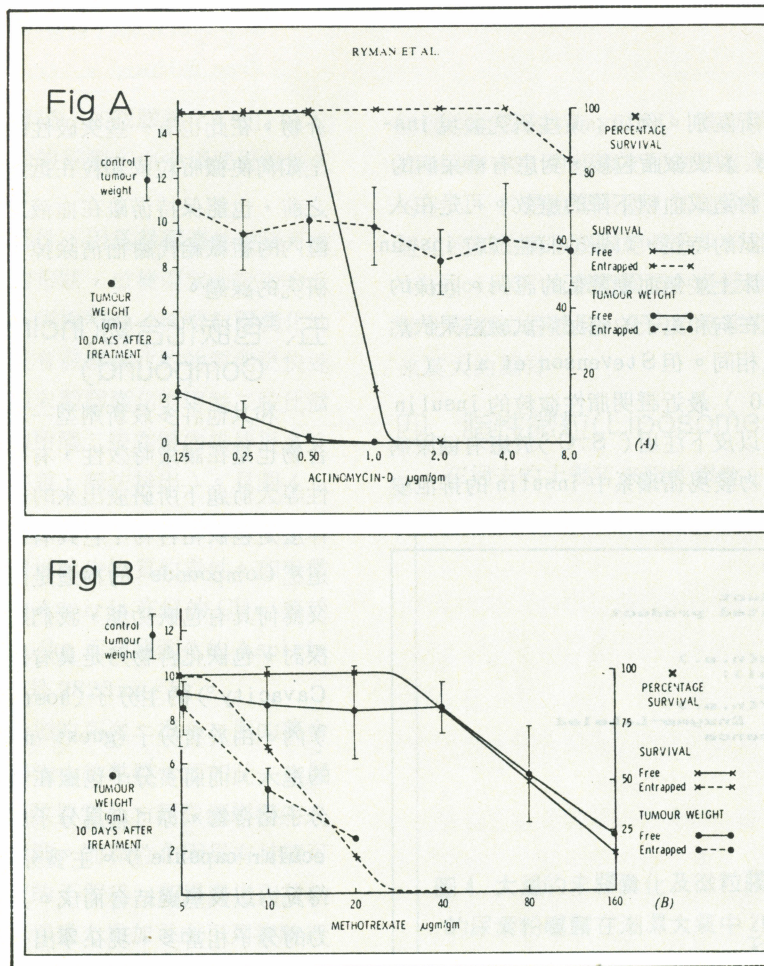
圖 5 Sample 與微膠囊化的成品在左圖中，所顯示曲線下的面積以微膠囊化的為較有效於吸收。

效計量的 LD₅₀ 比率而得的。在一試驗圖以 D 放線黴素在高敏感的 pathway 骨性肉瘤的治療指數時，在的計量範圍 (Fig A) 顯示微脂粒較好的療效，對人體的毒性較小。地，當有腫瘤的動物被施以自由態包嵌態 (即微脂粒) 的胺基甲基葉又發現，包嵌態微脂粒有效地減低的大小，但是卻更具毒性。並且沒面改變治療活性如 Fig B。

由於藥物的不同，當其被製成微脂，它的效果也就因藥物的種類不同

緩，而且對血糖濃度的降低具有長效性，另外比同樣 pathway 施以自由態的 insulin 更具效果。不同於 Insulin 的是，當施以凝血第 VIII 因子的脂性微粒於血友病的 A 型患者 (hemophilia A patients) 時，無論口服或是注射都有效果。由以上報告可發現藥物以及投藥 Pathway 的不同也會影響到脂性微粒製劑的作用。這是開發此類劑型所要注意的。

微脂粒等相關材料都已廣泛的被研究。希望能作為大量藥物攜帶系統的媒



患有 Ridgway 骨性肉瘤的老鼠 (Ridgway osteogenic bearing AKR mice)，以自由態及脂微粒形態的 D 放射徽素 (Fig. A) 和胺基甲基葉酸，即 methotrexate (Fig. B) 治療之後所得的 Therapeutic-toxicity data，其中脂微粒外膜成分的莫耳數比為 phosphatidylcholine : cholesterol : stearylamine = 18 : 4 : 5。圖中每一點代表每六隻老鼠實驗所得的標準差，作為對照，未經治療藥物投與癌細胞在 10 天的時候，重量仍為 (11.8 ± 1.0) g，D 放射徽素在自由態時 L.D.₅₀ 是 0.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，MED₁₀ (dose inhibiting tumor growth to 1.0 % of control) 為 0.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，而胺基甲基葉酸在自由態的時候 LD₅₀ 為 80 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，MED₂₀ (20 % control tumor growth inhibition) 是 160 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，然而胺基甲基葉酸在脂微粒態基 LD₅₀ 為 12 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，但是 MED 沒有一點進展。

水中吸入其具疏水性基的空洞內。

接著將以環糊精 (cyclodextrins) 為例，說明包嵌化合物在藥劑學，製劑學方面的應用。表二是 cyclodextrins 在溶解度，藥物的安定性，粉末化，刺激性，等各方面改善的一些應用實例。現在將一一介紹：

- A. 對於一些熔點較低的藥物，例如低碳數的酯類或具芳香揮發性的液體藥品，可以用包嵌的方式防止揮發。
- B. 液體性藥物為了處理方便，一面為了要使得容易儲藏，往往都做成粉末劑型。然而以包嵌化合物的方式，不但可以達到粉末化的目的，也可使得藥物具有高溶解性與熱安定性，例如脂溶性維生素和 PGE (prostaglandin E) 等等都屬於這類藥物。

C. 在許多研究中顯示，將藥物以包嵌的方式製成之後，將使得溶解度增加。 β -cyclodextrin 的包嵌化合物就具上述特性。

D. 環糊精用疏水性的空洞將賓分子 (藥物) 包嵌在其內部，對於賓分子於是具有保護的作用。如此一來藥物便受到保護。所以外來的試藥便不能與之作用，而可預防許多的配伍禁忌和防止許多副作用的發生。例如 phenothiazine 系的藥物藥因為有環糊精的存在，而控制光化學反應，對於藥效的產生，副作用，品質保證，製劑處

方等問題，有非常顯著的影響。

在一些研究中也發現 β 環糊精會促進 indomethacin 錠劑之崩散，並有增加溶解速率的效果。再者， β 環糊精也可以作為 indomethacin 之賦形劑，且對於 indomethacin 錠劑之物理性質，製劑特性，溶離度有促進作用，並且上述之特性與貯存時間長短無關，其效果不會改變，這說明 β 環糊精有促進安定化的作用。

經由 β 環糊精的介紹，簡單地說包嵌化合物對於藥物安定化，溶解度增加，藥效的調節，藥物味道或刺激性

表一 Cyclodextrin 的各種物性

Glucose unit	Name	Internal diameter (Å)	Water solubility (g/100 ml, 25°C)	(α) ₂
6	α -Cyclodextrin	4.5	14.5	+150.5°
7	β -Cyclodextrin	7-8	1.85	+162.5
8	γ -Cyclodextrin	9-10	23.2	+177.4

表二 Cyclodextrin 包藏化合物在藥劑學製劑學上的應用例
Improvements of pharmaceutical properties by Cyclodextrin-Inclusion compound

Effect	Examples of drug
Stabilization	Prostaglandin deriv. Non-steroidal Anti-inflammatory drugs, Digitalis glucosides, Steroidal hormone, Chloramphenicol, Barbituric acid deriv. Sulfa drugs, Phenyltoin, Benzodiazepin deriv. Coumarin deriv. Oral Hypoglycemic agents.
Modification	Hydrolysis (Aspirin, Digitalis glucosides, Atropine, Procaine), Oxidation (Chlorpromazine, Levomepromazine, Epinephrine, Aldehyde deriv. Linoleic acid), Photolysis (Phenothiazine deriv. Ubiquinone deriv. Vitamines), Dehydration (Prostaglandin deriv.)
Reduction of toxicity	Aspirin, Phenyltoin, Digoxin, Non-steroidal Anti-inflammatory drugs, Oral Hypoglycemic agents, Barbituric acid deriv. Sulfa drugs.
Masking	Vitamines (A, D, K), ONO-802, Nitroglycerin, Clofibrate, Benzaldehyde, Methylsaclyate, Essential oil, Gefarnate.
Masking	Prostaglandin deriv. Caloral hydrate, Thymol, Ibuprofen, Chloramphenicol, Allycine.
Masking of color	Indomethacin, Aspirin, Cu-Alcanoamine complex, 5-FU.
Prevention of bleeding	Phenothiazine deriv. Flufenamic acid, Antibiotics, Benzalcohol, Menadione.

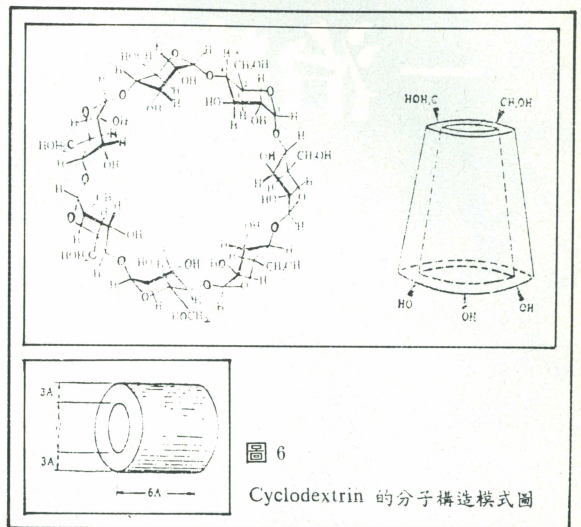


圖 6 Cyclodextrin 的分子構造模式圖

術等各方面，都有著莫大的貢獻。它也有許多技術上的障礙不易克服，例如：並非所有藥物都可以包藏，這牽涉到許多鍵結與有機化學方問題。這種困難就只有等待未來的專家們一一去解決了！

語

新劑型的使用替病人帶來許多使用

與治療上的好處，再則新劑型的發展也是國外藥廠延長既有的市場利潤和研究上所開出一個新方向。對於國內而言，在無大量人力及財力的支援下，開發一種新藥實在很不容易。但是不妨在這種“舊藥新劑型”的研究開發路線上發展，或許能以最小的投資，開發出較有效果且更加長效而不具副作用的新劑型

。進而提昇國內藥廠的形象。尤其在投入大量資金於 GMP 的設備之後，更應當確實地把握時機，不斷開發新產品。讓我們來為提昇國內製藥技術，進軍世界市場而努力吧！

Reference (續)

12. 阮建如 藥物動力學在藥物治療上的應用 臨床醫學 十九卷三期 (1987)
13. Basic Skills in cClinical Pharmacy Practice Edited by Max. D. Ray. Phar.D. (1983).
14. 三軍總醫院 臨床藥學部 臨床藥物治療監測作業規範
15. 陳智德 臨床藥物治療監測系統--毛地黃臨床應用 國防醫學 1988, 7:1, p22-28.
16. 劉燦榮 藥品監測--影響血清中藥量各類因素之探討

生體可用率

1. 行政院衛生署 76.11.27 公告
2. 許興智 Fundamentals of Pharmacokinetics 第五章 藥物之生體內的可用率及生物學的相等性
3. 林松洲 應用藥理學 第四版

最新製藥技術

1. Saenger, W. 1980 Angew Chem., 19, 344.
2. Nambu, N. and T. Nagai. 1987 Chem. Pharm. Bull., 26, 2952, 3069