

## 劑型開發與體內藥物配達系統的進步

林山陽

近年來生物藥劑學 (Biopharmacy) 之發展，非常地受到關注，和物理藥劑學 (Physical Pharmacy) 共同成爲藥劑學 (Pharmacy) 之基礎分野。其目的乃在於檢討藥物在體內分布、吸收、代謝和排泄，基於這些 *in vivo* 的 data，而設計出一種最適合之劑型 (Drug Design) 或處方之設計或投與方法之改變，使藥物達到安全性及有效性的發揮。

從生物藥劑學的觀點來看，有效性之吸收爲提高 Bioavailability 之首要因素。但是藥物過量被吸收往往產生不可料想的副作用，衆所周知，藥物之安全性會造成很大之社會不幸問題，如 SMON 病 (Subacute Myelo-Optico Neuropathy) (日本目前正處於此種病害糾紛中)，況且新藥之開發不但困難且需要浪費很多的金錢及時間。假如對於既存的藥物經過投與型態或劑型的選擇及設計，使原藥之副作用減至最低程度，因而能夠提高安全性及發揮有效能率時，這種貢獻足可以和新藥的開發合成匹敵相稱。

因此目前外國各大藥廠及藥學研究教室對於這一方面之研究已進入相當之階段。譬如日本藥局方第九版中，細粒劑新被採用，其粒度與散劑或顆粒劑有別，可以說是一種新的投與劑型。這裏所謂之劑型並不是指外觀而言，也包括藥物投與方法之設計及改善等系統而言。本文就將各國所發表 (或已被應用) 之各種新設計有系統之整理介紹給大家，以期大家對此有所了解因而參與此項設計開發工作。

### (一) 投與方法及劑型之選擇

醫藥品在開發過程中，皆以小動物爲試驗對象，以水溶液或懸濁液投與到動物的腹腔內來進行各種試驗，但是進入臨床階段時，投與方法爲最先考慮的問題，因爲往往投與形態或方法的改變，會得到不同之結果。因此臨床試驗成爲藥品之投與方法及投與劑型之選擇場所。當然投與方法決定於藥物之作用部位，假如作用點位於體表附近，則局部投與最佳，但是許多場合對於作用部位直接使用相當困難，只好依靠其他間接投與方法，(如經口或注射投與) 來達到治療的目的。一般而言，經口投與爲最簡便且安全之方法，但易受到消化管液影響，則不能達到預期的效果，而需改用他法來投與。譬如 Insulin 或 Steroid 系之荷爾蒙類製劑，口服後在胃中分解或被肝臟代謝而減弱藥效，故以注射劑，舌下錠或坐劑投與服用。對於胃粘膜有刺激性的藥物爲了避免對胃產生障礙，包有劑皮或膜 (film) 之腸溶衣錠或直接由直腸吸收之坐劑或注射劑可被採用。在各國之藥典中就有 20 幾種以上之劑型被採用，在這麼多種劑型中，藥物之被吸收速度及利用率受到投與劑型，投與方法及劑型自體之



性質等之影響，例如利尿劑 spironolactone 之製品中，因劑型之相異，其最差與最優之利用率，竟相差 64 倍左右。投與方法及劑型之選擇可由第一表中很明顯地判別出來。

(一) 依藥物固有之物理化學性質來設計

投與方法及劑型決定之後，再進一步就是檢討製劑處方之可行性。由主藥之有效性及安全性之觀點來看，主藥之物理化學性質必須加以考慮或修飾，以期達到完全效率之發揮，其物理化學性質包括溶解度、PK 值、分配系數、融點、結晶多形、粒子徑、安定性、蛋白質結合性及配合禁忌等，如第二表中所例。例如糖尿病治療劑，Insulin 注射劑，在體內半衰期 (half-life) 很短，效果產生也很短暫，故有各種 Insulin 結合體之水性懸濁劑被製造，而得到持續化效果。利用微粉化法使粒子徑減小，增加藥物之溶解性，因而提高吸收率，如圖 1-(a) 所示。又如 chloramphenicol 因具有苦味在投與時發生相當困擾，特別是小孩子，因此把 chloramphenicol 變成塩類時以懸濁劑經口服用，在腸內由酵素分解再被吸收，這種苦味因此被遮蔽 (masking) 起來。又因 chloramphenicol 之塩類往往有結晶多形之存在 (A 及 B 形)，B 形比 A 形吸收良好，如圖 1-(b)，但 B 形為不安定形，在常溫時會經時變化成 A 形 (安定形)，故可以非晶質化 (amorphous) 及 B 形之微細結晶化等特別加工來防止 B 形轉移到 A 形。又因添加物之添加可增進藥物之溶解度而提高血中濃度，如 Tetracycline 爲了提高吸收性可以添加 citric acid 或 Metaphosphoric salt 等。此外配合禁忌亦爲相當重要之因素。不過依照藥物固有之物理化學性質設計出來之製劑，除了其 bio-availability 應詳加考慮之外，製品之品質保證，亦爲藥劑學上之大問題，特別是生產工程之 GMP (Good Manufacturing Practice) 及流動過程之 GPSP (Good Promotional & Supplying Practice) 更爲最近製劑開發，製造過程中相當重要之推進動向。

(二) Prodrug 利用 (藥物誘導體之開發利用)

爲了增加藥物之有效性，種種化學方法常被利用，譬如低溶解性藥物，經口服用後，吸收不良，或因味道，安定性不好且製劑化因難之藥物，若以可溶性或安定構造之誘導體 (derivatives) 投與後，在體內因化學的或酵素的作用而恢復回原來之活性構造，這種誘導體化合物稱爲 prodrug 乃是通過身體關門後分解成原化合物 (Parent Compound) 於作用部位發揮藥效之醫藥品化合物也。但是成爲 prodrug 的先決條件是在體內中分解後，修飾基部分 (modified groups) 安全性之確保又不得有害於分解之器官。第二表爲 prodrug 之代表例及修飾之目的。最近利用構造活性相關 (Q.S.A.R.) 或藥物體內速度論 (Pharmacokinetics) 等手法來設計 prodrug 之例很多。今以癌化學療法劑 (Cancer Therapeutic Agents) 之有效化學修飾法之 drug design 加以闡明。活性體之原藥物 (parent drug) 以化學方法將 modified group 導入，轉變成毒性少之輸送形 (Transported form) 化合物，投與後，輸送形化合物進入體內再遊離成制癌活性原藥物而發揮制癌效果。這裏的輸送形化合物即爲 pyodrug。輸送形化合物在體內之移形及變化關係模式如圖 2。理想的輸送形化合物須具備下列條件：

(a) 毒性比原藥物小或相等 (制癌劑常爲有毒之化合物)。

(b) 能夠有效且完全的運送到癌組織。

(c) 在體內之致癌 (長癌) 組織或細胞中能夠放出原活性藥物。

(d) 效果發現後，主藥及修飾基部分可完全被代謝而排泄。

致於那一種修飾基部分可以被導入，或特定藥物如何加以改良比較合適，各種選擇可被採用。一般所期望之修飾基有下列幾種條件：

(a) 具有對癌細胞及正常細胞之選擇性。

(b) 沒有副作用發生及顯示良好的吸收效率

(c) 對於目標組織 (癌組織) 具有很大之親和性。

(d) 抑制不活性化之速度，但促進活性形之



持續的滯留性。

(e) 對活性藥物之放出有控制性。

大部分之修飾法以共有結合 (covalent bonding) 為多, 如第四表所示, × 記號即 modified group 之主要部分, 各種之 modified group 可被選擇, 如表中(3)(4)以高分子 polymer 為修飾基部分。(附: modified group 亦可稱之為 Carrier group。)

#### 四體內藥物配達系統之開發

關於新劑型之介紹, 美國 ALZA 公司在這一方面扮演著非常重要之角色。ALZA 公司創立於 1968 年, 其公司設立主要目的不只包括新藥之發明而已, 更重要的是利用有效的方法或裝置把藥物投與別人體而得到很好的治療效果, 因此 ALZA 公司致力於藥物動力學, 工學原理, 高分子化學等之研究, 以新投與形態之開發為目標, 達到最大限之治療 potential。如青光眼治療用之 Qcusert<sup>®</sup>, 這種經過特別設計的新投與劑型, 比以往所使用的劑型更進一步, 也就是只在必要時間, 只在必要部位, 或只以必要量 (適時、適地、適量) 把藥物投與別人體內, 其間只有最小副作用發生, 但藥效則發揮到最大限, 且避免輸送途中, 藥物被不活性<sup>o</sup>, 代謝或排泄之命運。這種治療系統稱為藥物配達系統 (Drug Delivery System)。這個系統可以比喻為運送船, 而投與部位則為出發港口, 要到某一目的地 (作用部位) 利用運送船之直線移行, 不但可以節省時間 (作用發現快, 治療效果良好), 也可以避免浪費燃料 (不活性化、代謝、排泄), 可以說百發百中, 恰到好處。利用此種配達系統後, 下列幾點可以得到改善。

- (a) 減低不必要之高血中濃度。
- (b) 適當的使在體內作用持續時間延長。
- (c) 抑制副作用的發生。
- (d) 避免藥物的浪費。

一般而言, 體內藥物配達系統可分為二大類:

- (A) 控制型配達系統 (Controlled Drug Delivery System)
- (B) 作用部位配達系統 (Targeting of Dr

ug Delivery System)

(A) 控制型配達系統 (Controlled Drug Delivery System)

本系統以持續性 (sustained release) 製劑為主, 利用膜之透過性 (Diffusion Controlled System), 高分子化合物之侵蝕分解 (Slowly eroding matrix or membrane), 或滲透壓差設計裝置 (Osmotic pumping devices) 來控制藥物之放出。如圖 3 中所示, 一般反復投與顯出波狀曲線 (a, b 曲線), 但理想持續型製劑則顯出 0 次放出速度 (zero order release) (c 曲線) 使血中濃度保持一定不變。具體的實例有下列幾種:

(1) 持續性製劑 (Sustained Release Pharmaceuticals)

有各種方法及物質可以製造此種製劑, 如 Spansule<sup>®</sup> (S.K.F.), Lontab<sup>®</sup> (Ciba), 油性懸濁注射劑等, 現在市面上已出現很多關於此類製劑, 如第五表所列。如 Spansule<sup>®</sup> 利用皮膜之組成及厚度來控制藥物之放出, 亦即在膠囊內含有在各個不同時間內可以把藥物放出之顆粒, 因而保持血中有效濃度之一定值, 如圖 4 所示。

(2) 微粒膠囊 (Microcapsules)

藥物利用各種微粒膠囊化法 (Microencapsulation) 來控制藥物之放出及藥物之安定性或藥物副作用之防止, 如圖 5 及第六表所示。

圖 5 為 Sulfamethoxazole Microcapsule 之電子顯微鏡下的外貌及 Aspirin Microcapsule 之溶出舉動。

第六表 (a) 為醫藥品微粒膠囊化之目的與應用例。(b) 為市面所見之微粒膠囊化製品。

(3) 子宮內避孕藥治療系統 (Intrauterine Contraceptive System)

為了防止經口服用後, 避孕藥之副作用, 而將性荷爾蒙如 progesterone (半衰期很短), 放置於子宮內, 低濃度之藥物持續性之放出而達避孕之效果。ALZA 公司將 progesterone 之 silicon oil 懸濁液包藏於



高分子膜 ( Ethylene-vinyl acetate copolymer ) 之 T 字形管 ( Intrauterine contraceptive devices , IUD ) 中，將此 T 字形管插入子宮內，從管中每天以 65ug 之一定速度放出 progesterone，如此之避孕作用可持續到一年之久。圖 6 所示之 Progestasert TM 65 之外觀及溶出舉動。

#### (4) 眼科治療系統 ( Ocular Therapeutic System )

在眼科用治療劑中，點眼劑在眼中很難維持一定之滯留時間，故一日需使用數次，而油性液或軟膏之類，雖然多少有持續效力，但正確的投與量則很難控制，且使患者有不適感存在。ALZA 公司鑒於此種缺點，於是將藥物放入二枚高分子膜中間，藥物可由膜之透過速度來調整，而持續的放出。如 Qcusert<sup>®</sup> 乃是青光眼治療用縮瞳劑 pilocarpine，爲了減少副作用及正確部位之投與，於是將 Pilocarpine 放入如圖 7 所示之二枚控制膜 ( Ethylene-vinyl acetate copolymer ) 中，像隱形眼鏡似地裝入眼內，可每隔四日換用一次，便可以達到治療目的。

#### (5) 經皮治療系統 ( Transdermal Therapeutic System )

經口服用或注射投與往往會造成胃腸道之不適或生命之危險，爲了達到治療目的，局部投與爲有效且避免上述副作用發生之有效可行方法。雖然皮膜上有角質層之存在，藥物的透過比消化管或其他部位的粘膜還遲，但少量透過之藥物若進入血液循環系統中，則持續效果之產生可以被期待，這種治療系統稱爲經皮治療系統 ( T.T.S. )。如圖 8 所示 TTS - Scopolamine 利用這種方法來防止噁心及嘔吐，這種經皮投與的 TTS 是以多層薄片狀 ( multilayer laminate ) 的構造來設計的。

#### (6) 高分子化合物之侵蝕分解 ( Slowly Eroding Matrix or Membrane )

將藥物埋藏於能夠在體內分解、代謝的高分子化合物 ( biodegradable polymers

) 內，藥物因 matrix 之分解或崩壞而逐漸由 matrix 中放出來，而達到持續性效果。如麻醉拮抗劑 ( Narcotic antagonist )，cyclazocine 埋藏於乳酸重合體 [ poly ( lactic acid ) ] 中可長期治療麻藥類之中毒現象。ALZA 公司之 Chronomer 即屬於此種類型。圖 9 爲 cyclazocine 從 matrix 溶出情形。(註：第五表中 " slow Erosion Core " 部分亦可包含於此部分。)

#### (7) 滲透壓差設計裝置 ( Osmotic Pumping Devices )

圖 10 所示 OROS<sup>®</sup> 爲 ALZA 公司開發出來之 Oral Osmotic Delivery System 產品，形狀與錠劑相似，利用 cellulose membrane 樣之半透膜 ( 如 cellulose triacetate ) 將主藥及滲透壓誘發物質包於膜內。半透膜具有能使水滲入，但藥物不會滲出之特性。在膜上有一小孔 ( orifice )，使溶於水之藥物可由此孔放出來。由於有以上之特性，因此這種錠劑經口服用後，消化管內之水分會滲入，因滲透壓誘發物質之溶解，使錠劑內部之壓力增高，而持續化地把藥物由小孔中壓出。

以上(1)至(7)項之 Drug Delivery Devices 均是以藥物持續性放出爲目的，醫藥工學色彩非常濃厚。

#### (B) 作用部位配達系統 ( Targeting of Drug Delivery System )

從藥物投與到體內後，因藥物之物理化學性質，酵素反應性，生理循環及吸收，代謝，而將藥物分布於體內各部，其中藥物會移行到不必要之器官或組織，除了浪費外，還可能導致有害反應之發生，爲了改良這種情形，作用部位配達系統施是被廣泛的研究開發。本系統是利用一種担體 ( Carrier ) 將藥物包藏於担體內，再藉著身體的特殊輸送機構把藥物直接 ( 近乎直接 ) 送到目的地的作用部位，這種配達系統最近有很多被開發出來，特別是應用在癌化學療法，其特性是制癌劑與正常細胞不會作用，但對於癌細胞其親和性 ( affinity



特別強。使用的担體必須是無毒且在身體內可以分解、代謝 (biodegradable) 為必要條件。其運送機構大要如圖 11 所示。担體的種類及被運送的藥物如第七表所列，依照所欲運送藥物之性質及對於作用點之親和性而選擇適當的 carrier。圖 12-(a) 為 Microsphere 在電子顯微鏡下所觀察出的外貌，圖 12-(b) 為具有三層化之 Liposome 圖解式圖。

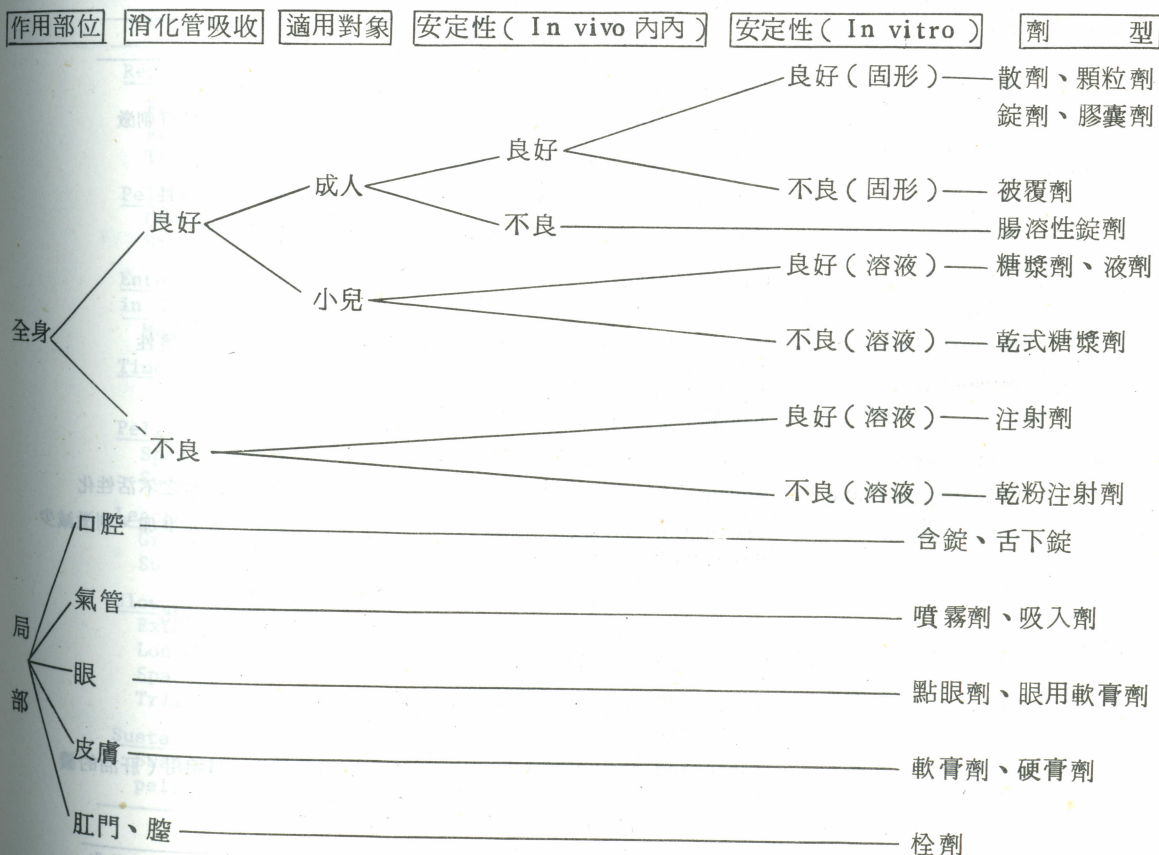
總之，除了以上二大類之藥物體內配達系統外，最近更有各種之最特殊設計，如活性炭微粒膠囊 (Activated charcoal microcapsule)，利用活性炭之吸着作用來除去過剩之藥物，血液中之雜質或治療藥物中毒，為一種有用之人工解毒臟器。又如體內藥物捕捉系統 (Drug Entrapping System) 乃是利用液膜乳劑 (Liquid membrane emulsions) 如圖 13，來捕捉體內過剩之 Barbituric acid 或 Sa-

licylic acid 等藥物，這種液膜乳劑為一種 w/o/w 型乳劑。因內相水之相含有鹼性物質，故對於上述之酸性物質可以捕捉。非解離形之藥物，由外相 (水相) 通過很薄之油相而進入內相之水相中。圖化為在 PH 2 之溶液中 (胃液近似)，Aspirin 及 Phenobarbital 被捕捉之情形，內相之捕捉劑為 0.1 N NaOH，5 分以內有 95 % 左右之藥物被捕捉。

目前迷你錠 (Mini Tablet) 之設計又發現也大被看好，已有幾種 mini Tablet 被實際應用在治療上。其優點乃因小易於服用 (2) 保管成貯藏所佔地方小 (3) 調劑作業方便 (4) 省資源及具有經濟者，(5) 易於 GMP 之施行。

為了提高藥物之有效性及安定性，期對人類健康有所貢獻，各種劑型之開發及設計，在各國中非常盛行，我們也寄望國內藥學專家及藥廠能參與從事此一工作，為人類健康努力。

第一表  
投與方法及劑型之選擇法





第二表

藥物之物理化學性質及製劑設計時應考慮之項目

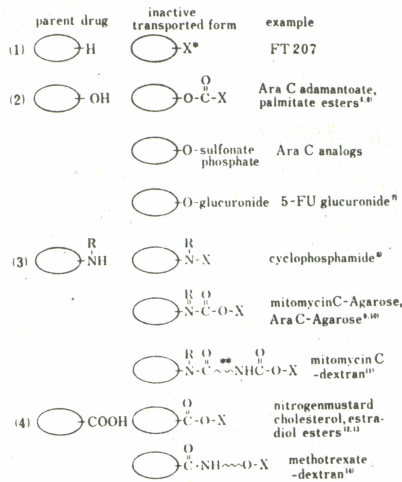
物理化學性質	設計應考慮之項目
溶解度、溶解速度	吸收、水溶性製劑化之可否
分配係數	消化管，經皮吸收等之影響（透過性）
P K 值	溶解性、吸收、安定性。
融點	製劑工程（粉碎、其融點之製造）
安定性	經時變化、消化管液之分解性
結晶多形（非晶體）	溶解、吸收
蛋白質結合性	膜之透過性，吸收
粒子徑	溶解、吸收
溶媒合	溶解、吸收
潤濕性	溶解、吸收
配合禁忌	效率減低副作用

第三表 Prodrug 之代表例及修飾之目的

Parent drug	Prodrug	Object
Chloramphenicol	Chloramphenicol palmitate	苦味去除
Aspirin	Aspirin aluminum	難溶性，減輕胃刺激
Carbenicillin	Carbenicillin indanyl sodium	增加吸收
Penicillin G	Penicillin G procaine	安定化、持續性
Caffeine	Caffeine sodium benzoate	水溶性增加
Spiramycin	Acetylspiramycin	吸收增加
Thiamine HCl	Thiamine HNO <sub>3</sub>	吸濕性減少
Thiamine	TPD, TTFD	吸收增加、持續性
Dexamethasone	Dexamethasone acetate	持續性
	Dexamethasone 21-phosphate sodium	水溶性增加
Testosterone	Testosterone propionate	持續性
Colistin sulfate	Sodium colistimethate	抑制被胆汁酸之不活性化
Indomethacin	Inclusion compound made with cyclodextrin	可溶化、吸收增加、刺激減少
Prostaglandin	"	安定性增加
Vitamine A	"	安定化、粉末化
Benzocaine	"	加水分解抑制
Oxocamphor	Inclusion compound made with thiourea	結晶化
Methanol	Inclusion compound made with urea	結晶化、濃縮用（肝油的濃縮）
etc.		

包接化合物（Inclusion compound）乃是利用各種 Carrier（host）將藥物（guest）包在其內，改變其物理化學性質，經投與到人體內，原藥物會放出來，也是屬於一種 prodrug





第四表 X: Modified group

~~~~~: Carbon chain

第五表 市面上常見之持續性製劑

| Designation                                 | Typical Product              | Manufacturer |
|---------------------------------------------|------------------------------|--------------|
| <u>Repeat action Tablets:</u>               |                              |              |
| Repeat action                               | Bentyl Repeat Action Tablets | Merrell      |
| Repetab                                     | Chlortrimeton Repetab        | Schering     |
| Timed-release                               | Triaminic Tab                | Dorsey       |
| <u>Pellets in Capsules:</u>                 |                              |              |
| Continuous action                           | Contac                       | Menley James |
| Spansules                                   | Dexamyl Spansules            | S.K.F.       |
| <u>Enteric Coated Pellets in Capsules :</u> |                              |              |
| Medules                                     | Medrol Medules               | Upjohn       |
| <u>Timed-Pill:</u>                          |                              |              |
|                                             | Indepan                      | Sumitomo     |
| <u>Pellets in Tablets:</u>                  |                              |              |
| Spacetabs                                   | Bellergal Spacetabs          | Sandoz       |
| Sustained-action                            | Nitroglyn                    | Key          |
| <u>Leaching:</u>                            |                              |              |
| Gradumets                                   | Dexsoxyn Gradumet            | Abbott       |
| Sustained                                   | Metamine Sustained           | Pfizer       |
| <u>Slow Erosion Core:</u>                   |                              |              |
| Extentab                                    | Donuatal Extentab            | Robins       |
| Lontab                                      | Pyribenzamine Lontab         | Ciba         |
| Spantab                                     | Sulspantab                   | S.K.F.       |
| Trimespan                                   | Mestion Trimespan            | Roche        |
| <u>Sustained Release Liquids:</u>           |                              |              |
| Suspension of micro-pellets                 | Sulspansion                  | S.K.F.       |



第六表

## (a) 醫藥品微粒膠囊化之目的與應用例

| Core material                             | Characteristic property      | Purpose of encapsulation                                   | Final product form |
|-------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------|
| Vitamin A palmitate oil solution          | Nonvolatile liquid           | Stabilization to oxidation                                 | Dry powder         |
| Aspirin                                   | Slightly water-soluble solid | Taste masking, Eliminate side effect and sustained release | Tablet or Granule  |
| Chlorpheniramine maleate                  | High water-soluble solid     | Taste masking sustained release                            | Tablet or Capsule  |
| Menthol/Methyl salicylate camphor mixture | Volatile solution            | Reduction of volatility and sustained release              | Lotion             |
| Clofibrate                                | Nonvolatile liquid           | Odor, taste masking, sustained release                     | Capsule            |
| Dexamethasone                             | Slightly water-soluble solid | Sustained release                                          | Aerosol            |
| Chloramphenicol                           | "                            | "                                                          | Ophthalmic used    |

## (b) 市面所見之微粒膠囊化製品

| Typical product      | Manufacturer | Typical product | Manufacturer   |
|----------------------|--------------|-----------------|----------------|
| Pavabid Plateau Caps | Marion       | Cerespan        | USV            |
| Measurin             | Breon        | Levius          | Farmitala U.K. |
| Colfarit             | Bayer        | Tylenol         | McNeil         |
| Diffugran            | Eurand       | Diffugel        | Eurand         |
| Diffusip             | Eurand       | Diffuspan       | Eurand         |
| Diffusol             | Eurand       | Diffucap        | Eurand         |
| Rhonal               | Torii        | etc.            |                |

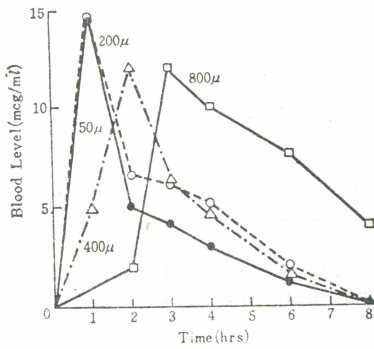
第七表 Drug carriers in biology and medicine

| Carriers                                  | Associated drug                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Macromolecules:</b>                    |                                                                                                                                                                             |
| Immunoglobulins                           | Methotrexate, Daunomycin, Adriamycin, Chlorambucil, Radioactive iodine, Diphtheria toxin, Glucose oxidase                                                                   |
| Desialylated glycoproteins                | Lysozyme, Albumin                                                                                                                                                           |
| Fibrinogen                                | Dichloroethylphosphoramine                                                                                                                                                  |
| Albumin                                   | Amanitin, Phalloidin, Deoxycholic acid                                                                                                                                      |
| Dextran                                   | Insulin, Noradrenaline, Amphetamine, Novocaine                                                                                                                              |
|                                           | Coenzyme B <sub>12</sub>                                                                                                                                                    |
| Deoxyribonucleic acid                     | Daunomycin, Adriamycin                                                                                                                                                      |
| <b>Cell:</b>                              |                                                                                                                                                                             |
| Erythrocytes                              | $\beta$ -glucosidase, $\beta$ -galactosidase, Asparaginase, Methotrexate, Adriamycin                                                                                        |
| Leucocytes                                | Corrective enzyme                                                                                                                                                           |
| Hepatocytes                               | Uridine diphosphate glucuronyltransferase                                                                                                                                   |
| <b>Synthetic system-nonbiodegradable:</b> |                                                                                                                                                                             |
| Nylon semi-permeable microcapsules        | Carbonic anhydrase, Uricase, Asparaginase, Urease                                                                                                                           |
|                                           | Catalase                                                                                                                                                                    |
| Polyacrylamide gel                        | Asparaginase                                                                                                                                                                |
| Liquid surfactant membrane                | Urease                                                                                                                                                                      |
| Glass beads                               | Uricase                                                                                                                                                                     |
| Nanocapsule (Nanoparticle)                | Gamma-globulin, Tetanus toxoid                                                                                                                                              |
| <b>Synthetic system-biodegradable:</b>    |                                                                                                                                                                             |
| Albumin microspheres                      | 6-Mercaptopurine, Actinomycin D <sup>31</sup>                                                                                                                               |
| Multiple oil emulsion                     | Naltrexone                                                                                                                                                                  |
| Lactic acid polymers                      | Cyclazocine                                                                                                                                                                 |
| Liposomes                                 | Lysozyme, AMP, Pepstatin, Glutamate, EDTA, DTPA, TcO <sub>4</sub> , Penicillin G, Steroids, Insulin, 5-FU, Bleomycin, Peroxidase, Lectins, Neuraminidase, Glucosidase, etc. |

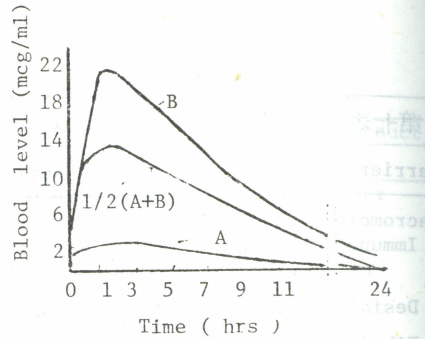
\* Association of drugs with carriers can be effected through covalent, hydrophobic, hydrogen or other types of binding.

\* In synthetic systems passive entrapment of drugs is also possible.





(a) Blood level of 200 mg Chloramphenicol following oral administration of various particle sizes



(b) Comparison of mean blood serum levels obtained with Chloramphenicol palmitate suspensions containing varying ratios of A and B polymorphs, following oral dose equivalent to 1.5gram Chloramphenicol

圖 1

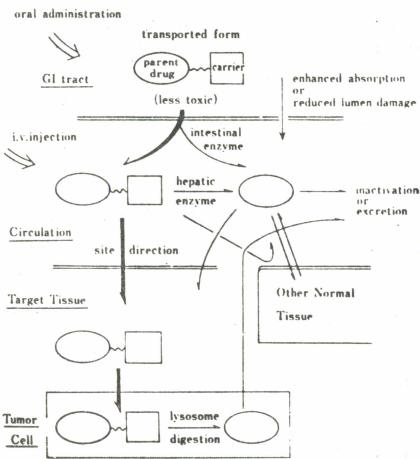


圖 2 Drug Design 與體內藥物移行

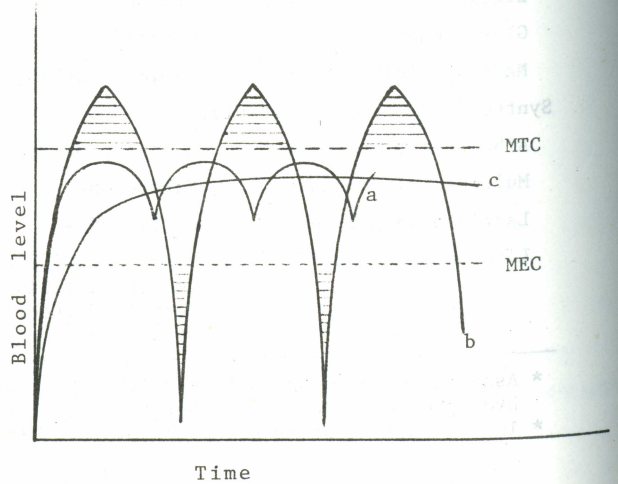


圖 3 Blood level-time profile for administrated single dose form repeatedly (a,b curve) and sustained release dose form. (c curve)

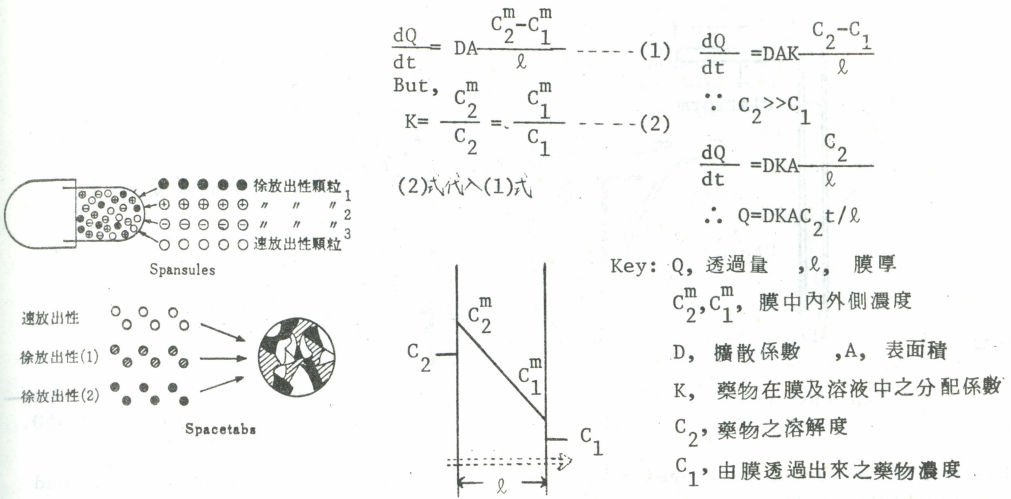
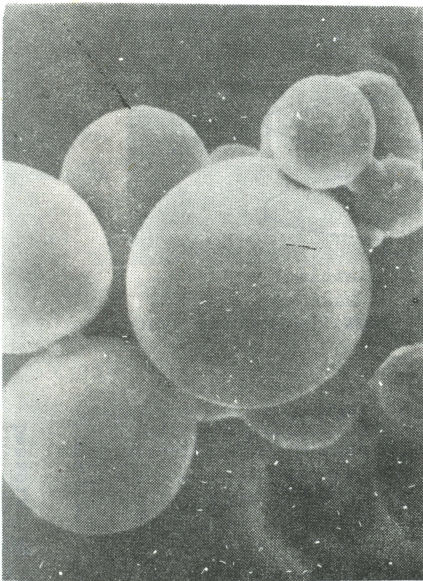
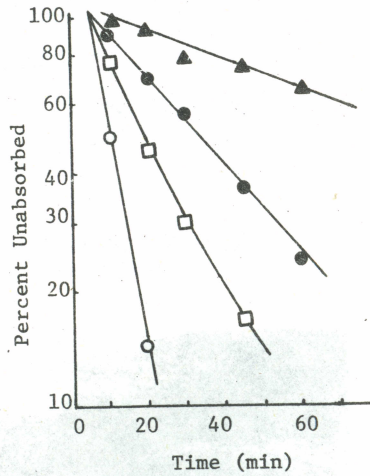


圖 4

Appearance of Sustained Release Pharmaceuticals and Diffusion mechanism of film



(a) Scanning electron micrograph of sulfamethoxazole microcapsule (4000x)



(b) Absorption of 0.65 gm of aspirin from solution(○), from tablets containing alkaline additives(□), plain tablets(●), and micro-encapsulated particles(▲).

\* Average of 12 Subjects

圖 5



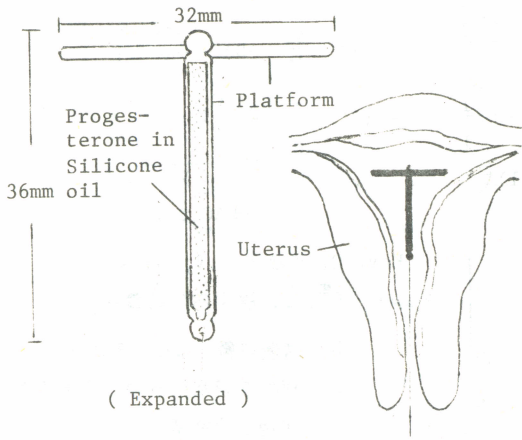
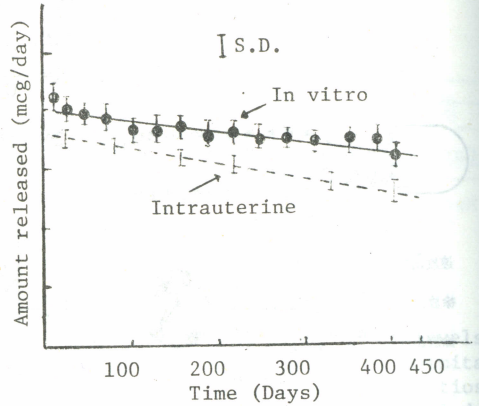


Diagram of intrauterine Progesterone contraceptive system  
Alza Pharmaceuticals: Progestasert™ 65



Amount of Progesterone released from intrauterine Progesterone contraceptive system

圖 6

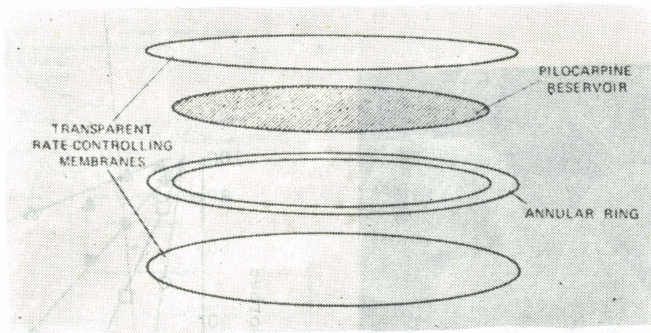
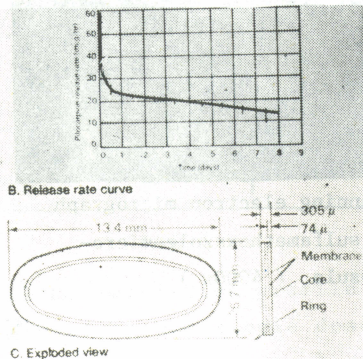


圖 7 Diagram of pilocarpine ocular therapeutic system components.

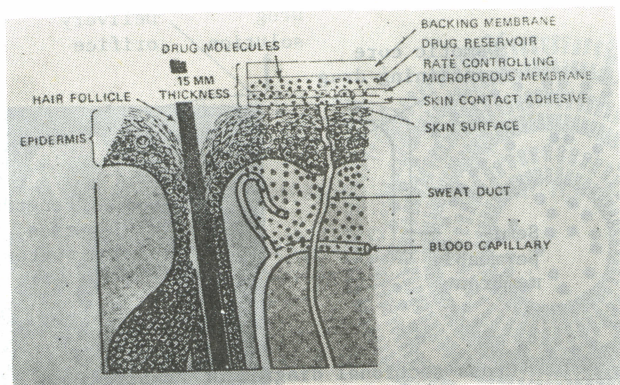


A. An ocular insert in the eye

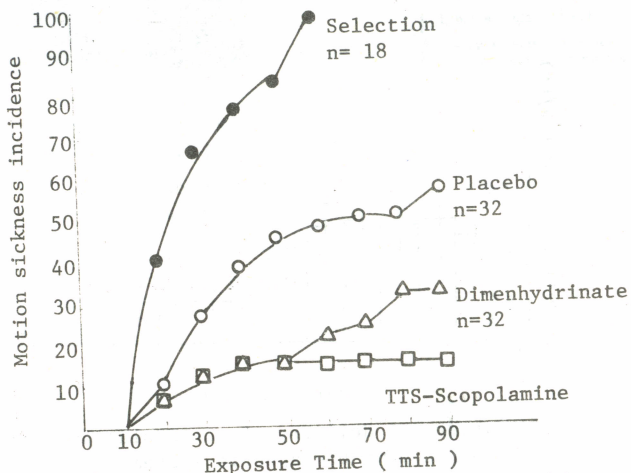


C. Exploded view

The Alza Ocusert®. Membrane-controlled depot device made by laminating a drug reservoir between two-controlling membranes.



Schematic drawing of the transdermal therapeutic system—scopolamine in place on surface of intact skin



Incidence of motion sickness in 32 subjects exposed to the same motion under three treatment conditions in a vertical oscillator.

圖 8

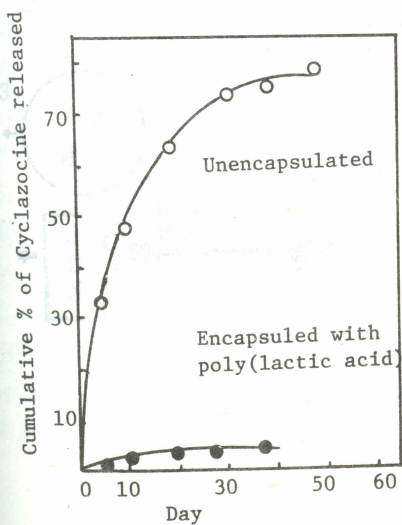
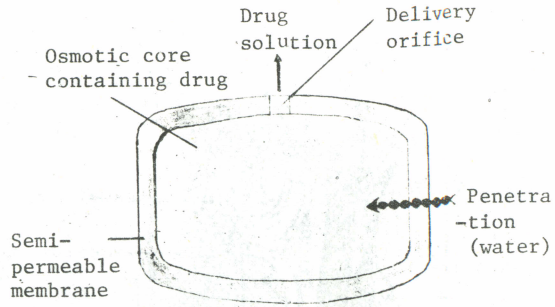


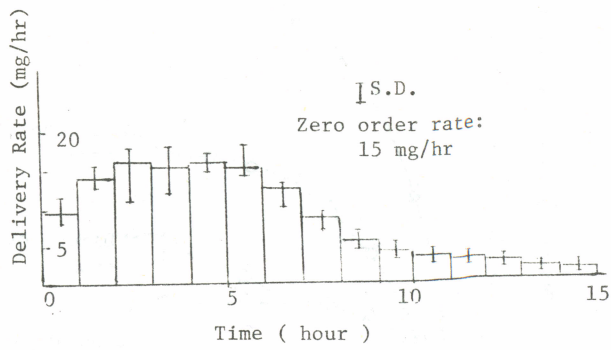
圖 9

Cumulative amounts of Cyclazocine released from composites of poly(lactic acid) and core material



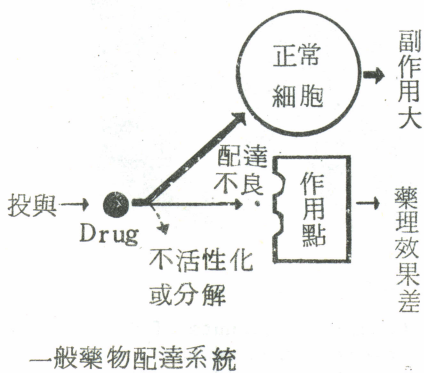


Cross-sectional diagram of Osmotic pump therapeutic system

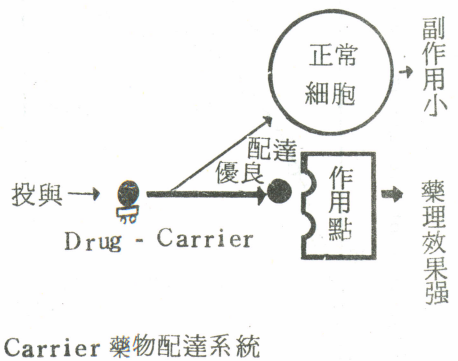


Pattern of delivery of acetazolamide from osmotic pump therapeutic system

圖 10

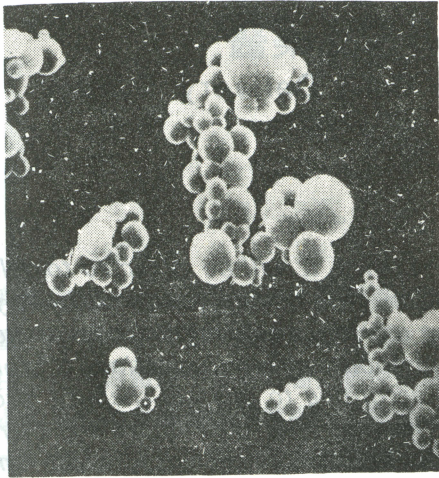


一般藥物配達系統



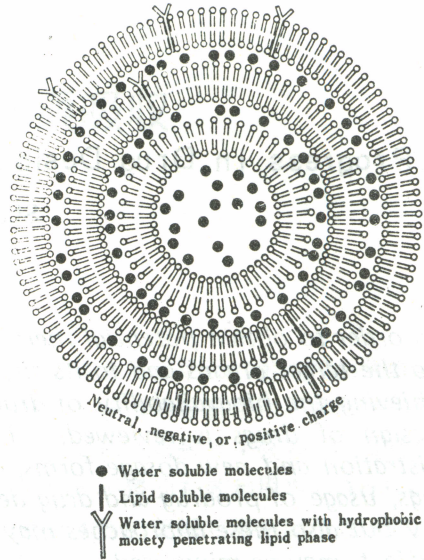
Carrier 藥物配達系統

圖 11



Scanning electron micrograph(10000X) of human serum albumin microspheres containing daunomycin hydrochloride

( a )



Three layer Liposome

( b )

圖 12

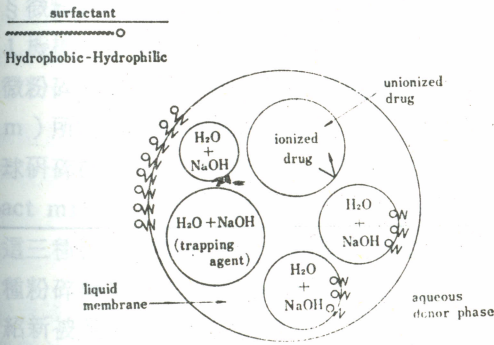


圖 13 Liquid Membrane Emulsions

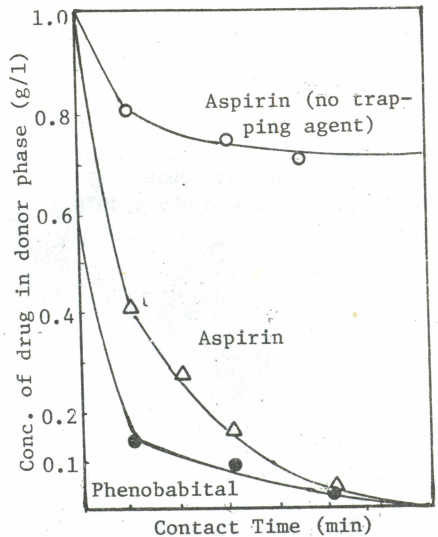


圖 14 Removal of phenobarbital and aspirin from pH 2 donor phase by liquid membrane emulsion



## Progress in Drug Design and Drug Delivery System

Shan-Yaug Lin

*In order to obtain potential therapeutic activity, it will be expected to deliver the drug to the target organs and to its site of action. Drug design is also effectively useful for achieving the bioavailability of drug. The use of various methods for the delivery and design of drugs is reviewed. These methods include selection of routes of administration and new dosage forms, design according to physico-chemical properties of drugs, usage of prodrug and drug delivery system. Not only improving therapeutic efficacy but also these approaches may reduce the total dose of drug which unwanted toxic effects may be minimised.*

---

\*Gifu College of Pharmacy, Japan  
Received for Publication: July, 4, 1979.