

控釋性劑型簡介

(Controlled Release Dosage Form)

/ 許明照
藥劑學科客座副教授

控釋性劑型可定義為使藥物在某一期間內以一定速率進入特定組織以維持其藥效的一種劑型。控釋性劑型在七十年代有熱絡蓬勃的發展，全球無數的實驗室更以每年約1000篇的驚人速度於有名的雜誌上發表有關的技術。如今已有多種劑型上市，而仍有許多正在進行臨床實驗階段。在技術層次上控釋性劑型的發展已由幼兒期進入青少年期，而漸漸成熟為製藥工業中的重要一環。其遠景仍被製藥界及學術界看好，藥廠希望能藉由此項技術來改善專利保護著的舊有劑型的缺失，以求延伸專利過期後藥物原有的市場佔有率，更期望以多項劑型的選擇加速新藥的開發與推出，減少研究開發費用以提高公司的利潤。而對於病人的益處則包括服用次數的減少，副作用的降低或去除。無疑地，控釋性劑型的發展已成爲藥廠及學術界研究的新方向。

控釋性劑型的科學理論及應用技術是來自多層面的，而控釋性劑型的技術開發更是綜合了高分子學家、生化學家、物理藥學家、臨床藥理學家以及醫師們等的研究成果。控釋性劑型的使用有其與生俱有的優點，理論上如以固定的速率給藥應可得到特定的藥理作用。表

1以Pilocarpine和Scopolamine正說明二者之間的關係。在很低的給藥速率時，Pilocarpine有降低眼壓的作用，如再提高給藥速率則會引起miosis, myopia和browache，而以快速給藥時就會引發全身性作用。而scopolamine如以很低的速率給藥只會引起心律減慢，在高一點的給藥速率之下，有抑制暈車的作用，但再提高給藥速率則會導致嘴乾、心律加速和昏睡等的副作用，因而爲了達到理想的藥物作用則須控制藥物的釋放速率於特定的範圍之內。雖可以使用較高的藥物釋放速率來達到特定的藥效，但就脫不了引起其它副作用或危險性的可能。表2⁽¹⁾列出一些有此特性的藥物以作爲參考。一般的傳統劑型有非線性或不規律藥物釋放速率的先天限制，如以口服或注射的傳統劑型給藥之後，藥物在血中濃度迅速提昇至其最高峯，然後漸漸地減少下來（見圖1⁽³⁾）。在治療上，由於此種波峯波谷式的藥物血中濃度變化，無法由控制藥物血中濃度來調整藥物的藥理作用，而高的藥物血中濃度更有陷病人於危險的可能或產生不必要的副作用。一當藥物血中濃度降至有效範圍之下時，病人須再次服用另一劑藥以維持有效的藥物血中濃度，這不但增加病人服藥的不方便，更

有可能造成病人不依時間服藥降低治療的成效。比起傳統劑型，控釋性劑型就像“聰明”的子彈發射器能以精確的速度將藥物如子彈般的釋放出來，一者可直接進入目標器官，侷限其藥效於目標器官，減少對其它組織的傷害力，或可經由吸收進入全身循環系統，並維持藥物血中濃度於有效範圍之內（見圖1），提高了藥物的治療效果且降低危險性或副作用，更因藥效的延長，減少服藥次數，增高病人服藥的依順性，提高治癒的機率。所以控釋性劑型的開發不再只限於理論層面的探討而已，藥廠與學術界已有共識地認為控釋性劑型的技術應用是研究發展新產品過程中的一項利器，因而綜合各方的人才以開發實用性的控釋性劑型是勢在必行的。經過幾年來多方的努力已使得此項技術的開發如雨後春筍般地呈現於文獻與專利當中，茲依藥物由控釋性劑型中釋放的方式對控釋性劑型作一個概括性的介紹：

Chemical Approach

靠化學方式來釋放藥物的控釋性劑型是將藥物作成前驅藥（prodrug）或塩類（salts），藉著前驅藥的水解轉

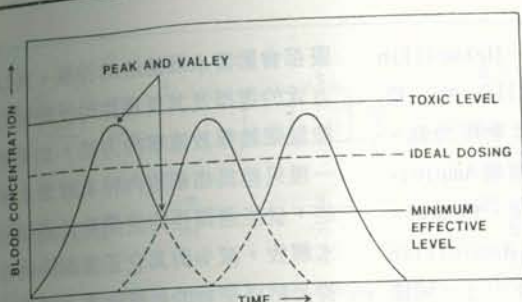


圖1.傳統方式多次給藥與服用理想的控釋劑型後的血中濃度模擬曲線

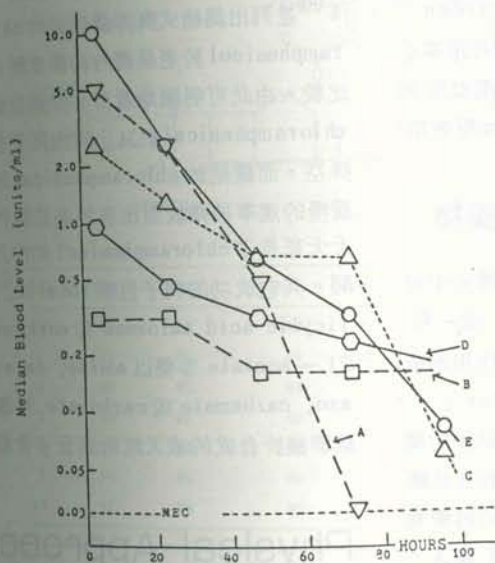


圖2.結晶大小不同的Procaine Penicillin G懸浮液於體內的血中濃度變化情形。

換速率或塩類的溶離速率來控制藥物釋放的速率。或者可將藥物以可水解的化學鍵接於高分子長鏈上 (polymer backbone) 而藥物的釋放則由連接藥物與高分子之間的化學鍵的水解來控制。

1. 塩類

水溶性的酸鹼性藥物可形成低水溶性的塩類。當藥物的溶離速率小於其被吸收速率時，藥物的吸收進入全身循環系統即可由藥物的溶離速率來調整控制。所以此種低水溶性的塩類具有“狄波

(Depot)”的效果，藥物可由注射位置慢慢溶離出來而被吸收，以達到控釋的目的。典型的例子即為將水溶解度良好的 penicillin G 鈉塩與 procaine 或 Benzathin 分別形成二者的低水溶性 penicillin G 塩類，其水溶解度分別降至 4 mg/ml 和 0.2 mg/ml，使二者的體內藥效比單獨使用 penicillin G 增加許多，有效期間也延長了。單獨使用 penicillin G 鈉塩作肌肉注射，可以很快的達到血中最高濃度，但因快速的腎排除，血中濃度即於幾小時內降下，所以不得不給予另一注射，以維持其血

中濃度於有效範圍之內。penicillin G 塩類的製成，減緩藥物的釋放，於相同注射劑量之下，可使其藥效延長至24. 到48.小時，甚至更久，減少多次注射的麻煩。圖2⁽⁴⁾，指出不同結晶大小的 procaine penicillin G 的水性懸浮劑於體內的血中濃度變化與時間的關係。由此圖可看出使用 procaine penicillin G 大小不同的結晶，都可使血中濃度維持於有效範圍之上達100小時左右。另一實際的例子即為 insulin 與 zinc chloride 所形成的塩類複合體，在醋酸緩衝液 PH = 5 到 6 之間，insulin 可與

Drug delivery rate	Rank order of actions elicited as delivery rate rises	
	Pilocarpine ^a	Scopolamine
Lowest	Ocular hypotension Miosis	Slight bradycardia Inhibition of motion sickness
↓	Myopia Browache, ciliary spasm	Dry mouth Slight tachycardia Drowsiness Cycloplegia
Highest	Systemic effects, (e.g., salivation, intestinal cramping)	Amnesia Hallucinations

^aTopical, to the eye.

表一、藥物釋放速率與藥理作用之間的關係

Acetazolamide	Hydrochlorothiazide
Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	Insulin
Angiotensin II	Methoxyflurane
Bleomycin	Minocycline
Chlordiazepoxide	Morphine
Cytosine arabinoside	Nitrofurantoin
Diethylcarbamazine	Nitroglycerin
Diphenhydramine	Nitroprusside
Dopamine	Norepinephrine
Estradiol	Parathormone
Ether	Phenacetin
Furosemide	Pilocarpine
Glucagon	Scopolamine
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	Vasopressin
Heparin	

表二、具有藥理或生理作用與給藥速率相關性的藥物

高濃度的 zinc chloride 形成結晶性的塩類複合體沈澱下來，此種劑型稱為 *ultralente*，其降血糖效果可持續維持 36 小時以上。另一種 *insulin* 的中長效劑型稱為 *semilente*，是於較高的 PH 值，使 *insulin* 與較低含量的 zinc chloride 產生非晶形的沈澱。因其非晶形的特性，*semilente* 釋放 *insulin* 的速率比 *ultralente* 快，作用時間也較短。圖 3⁽⁵⁾ 比較此二種劑型的 *insulin* 與普通的 *insulin* 於體內作用時間的差異。

2. 前驅藥

前驅藥本身不具有療效，其設計的目的在於改進原藥 (parent drug) 的缺失，如吸收不好，溶解度不良或作用時間太短等。但在前驅藥被吸收之後，藉由體內的酵素或普通的化學水解作用而轉變為原藥，以得到其應有的體內藥理效果。*Ampicillin* 的前驅藥設計是此類藥品有名的例子之一。*Ampicillin* 分子結構上具有一級胺的官能基，在高濃度之下會導致分子間的催化作用產生雙分子化 (dimerization) 或高分子化 (polymerization)，因此 *Ampicillin*

在高濃度時，安定性極差。*Hetacillin* (見表 3⁽⁶⁾) 是將 *Ampicillin* 的一級胺官能基作成可水解的衍生物所得到，可去除其催化作用，增加原藥 *Ampicillin* 的安定性。但服用之後，*Hetacillin* 可於體內迅速水解為 *Ampicillin* 而顯現出其治療效果 (圖 4⁽⁷⁾)。同樣的，*Ampicillin* 的口服效果不好，但其前驅藥如 *Bacampicillin* 和 *pivampicillin* 則明顯地增加 *anhydrous ampicillin* 原有的口服生體可用率 (Bioavailability) 53.% 分別至 82.% 和 87.%，改善了 *Ampicillin* 的口服效用。

3. 可分解的高分子性藥物

此類劑型主要是將藥物結構式中可反應的官能基如 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-C=O$ 與高分子骨幹上的官能基作用形成可水解的化學鍵結如酯鍵 (ester)，碳酸鍵 (Carbonate) 等。鍵結後的藥物即不具有任何藥理作用，唯有在其鍵結為體內的酵素水解之後，才可將藥物釋放出來，而達到治療的目的 (圖 5⁽⁸⁾)。鍵結的不同，其相關位置的立體障

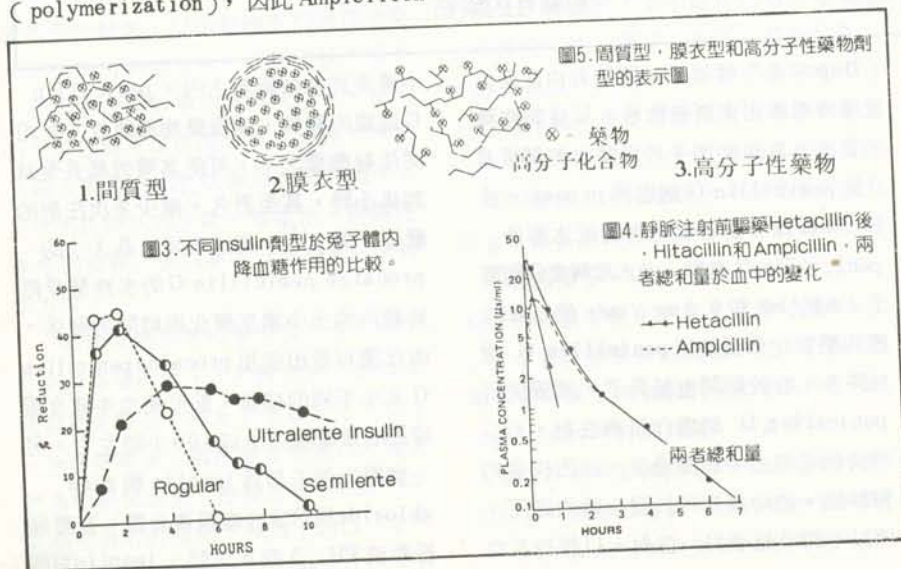
礙都會影響水解鍵結的速率。所以鍵結方式的選擇及其反應性的改變都可作為控制藥物釋放速率的方法。如果能設計一種只能為癌細胞內特有酵素水解的鍵結，就能選擇性的使藥物於癌細胞內被水解放，減少對其它正常細胞的毒性，提高抗癌藥物的治療效果。圖 6⁽⁹⁾ 說明 *Chloramphenicol* 如何與 *Glucosaminoglycan* (GAG) 形成化學鍵結。表 4⁽¹⁰⁾ 並列出鍵結式與非鍵結式的 *chloramphenicol* 於老鼠體內的濃度變化比較。由此可明顯地看出，非鍵結式的 *chloramphenicol* 於 24 小時內即完全被排空，而鍵結的 *chloramphenicol* 則以緩慢的速率被釋放而出現於老鼠體內，大大延長了 *chloramphenicol* 的作用時間。其它成功的例子包括 *insulin*，*salicylic acid*，*naloxone* 和 *cortisol-21-acetate* 等藥以 *amide*，*ester*，*azo*，*carbamate* 或 *carbonate* 等種類鍵聯接於合成的或天然的高分子骨幹上。

Physical Approach

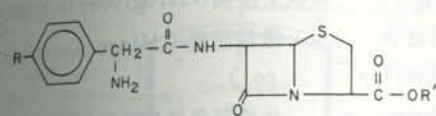
藥物的溶離 (Dissolution)，滲透 (Diffusion) 等物理現象或藉著物理力量如滲透壓 (Osmotic Pressure)，水柱壓 (hydrodynamic pressure) 等的活化來啟動藥物的釋放都可作為控制藥物的機轉，茲分述於下：

1. 溶離和滲透

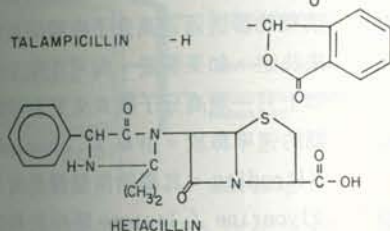
對藥物來說，其吸收的速率是決定於藥物溶離和藥物輸送至吸收部位後滲透進入全身循環系統的速率快慢。劑型設計時可利用二者之一作為控制藥物釋放的機轉。但以控釋性劑型的技術性難



表三



	R	R'
AMPICILLIN	-H	-H
AMOXICILLIN	-OH	-H
BACAMPICILLIN	-H	-CH-OCOC ₂ H ₅ CH ₃
PIVAMPICILLIN	-H	-CH ₂ -OC-C(CH ₃) ₃ O
TALAMPICILLIN	-H	-CH-OCOC ₂ H ₅ CH ₃



HETACILLIN

表四

Day	C4S	C6S	HA	Control
0.5	22	23	43	80
1	52	57	69	100
2	80	83	84	
3	87	89	88	
5	92	94	92	
7	94	96	94	
14	97	98	97	

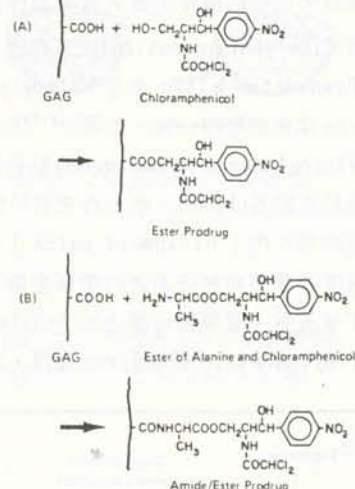
表三、Ampicillin和一些前驅藥，類似藥的化學結構式

表四、不同高分子性Chloram phenicol劑型於老鼠體內出現Chloramphenicol的速率比較

圖6.二種高分子性Chloramphenicol劑型的合成法：

(A)直接與GAG骨幹結合
(B)經由Alanine中間體與GAG骨幹結合。

圖6



速率，藥物的溶離速率或是藥物的滲透速率都有可能成為藥物釋放的決定速率步驟。其影響因素則包括藥物本身的物性以及選用的覆形劑或高分子間質的性質。因此基本上間質型是以選擇適當的覆形劑或高分子間質以控制體液的滲透，藥物的溶離或藥物的滲透來達到控釋藥物的目的。一般可使用的覆形劑有蠟 (wax)，脂肪 (Fat)，脂肪酸 (Fatty acid) 和蟲膠 (shellac)，但目前仍以高分子間質的研究最為廣泛，因其性質較易控制而且已有多種高分子間質可供使用。而為了免於高分子間質殘留物的傷害，目前的研究又趨向於選用具有可代謝性的 (Biodegradable) 高分子間質。希望高分子間質於達到藥物釋放之後，能進一步於體內分解為無毒性的代謝物而排出，減少累積可能造成的副作用 (圖5)。況且，覆形劑或高分子間質本身的分解速率尚可作為另一種控釋的方法，只要能將分解速率控制成為藥物釋放的速率決定步驟，則可使間質型控釋性劑型的設計更趨多樣化。美國 G. D. Searle 的產品 Syncro-

Mate-B 是此種間質型控釋性劑代表之一。其是將 Norgestomet 溶解於 Ethylene glycomethacrylate (Hydrons) 的酒精溶液，再以 Ethylene dimethacrylate 將混合液高分子化 (polymerization)，最後使用氧化劑催化使其於模型中形成不溶性圓筒狀外觀，可作為植入體 (Implant) 之用。其中藥物 Norgestomet 即是以分散狀態存在於高分子 Ethylene glycomethacrylate 所形成的間質中。另一種由 Key pharmaceuticals 所發展的 Nitroglycerin 穿皮劑型 (Transdermal)，也是將 Nitroglycerin 分散於高分子膠體中，而 Nitroglycerin 可慢慢滲透進入皮膚為身體所吸收，以發揮 Nitroglycerin

選擇適宜的間質或薄膜層則可改變藥物的溶解度，滲透常數以達到控釋藥物的目的。此為一種靠著控制藥物的滲透來控制藥物釋放的劑型，而由其滲透方式的不同可分為下列三種：

A. 間質型 (Matrix Type)

間質型控釋劑型就像是葡萄乾麵包。其中葡萄乾就是藥物，而包覆於藥物四週的覆形劑或高分子間質就如同麵包本身。如果想只吃葡萄乾就必須先撥開挖空葡萄乾四週的麵包，才能達到目的。相同的，此種劑型的藥物釋放，首先體液須滲透進入覆形劑或高分子介質中，將藥物溶離之後，藥物才能以溶解狀態經間質滲透釋出於吸收部位為身體所吸收。在藥物釋放過程中，體液的滲透

點來看，即使是利用溶離方式仍脫不了靠著限制體液的滲透進入劑型中溶離藥物的速率來達到控制藥物溶離的目的，因此滲透仍是較實際的控制方式。滲透是化學物質 (包括藥物) 於介質中讓其濃度達到均一的物理現象。當外層的藥物由其分佈的介質滲透出來後，使得藥物於介質中形成不均一的分布，造成藥物由高濃度的內層往低濃度的外層滲透，所以藥物就可源源由介質中釋放出來直到完畢為止。基本上，藥物的滲透有經由高分子或覆形劑間質的 (Matrix) 或經單一薄膜層 (membrane) 的。而滲透的速率則決定於藥物在間質或薄膜層的溶解度，滲透常數 (Diffusion Coefficient) 以及其厚度和表面積。

的藥理效用，其基本的劑型構造如圖 7⁽¹¹⁾所示。

B.膜衣型 (Film or Membrane Type)

基本上膜衣型控釋劑型是於藥物結晶 (crystal) 或藥物分散的間質外包覆一層膜衣或薄膜，以藥物通透此層膜衣或薄膜的速率來控制藥物的釋放。膜衣材料的選擇會影響藥物滲透常數，而其厚薄也可用來調整藥物的釋放速率。膜衣或薄膜可利用傳統的 Coating pan 或流動層包覆機的包覆方法來製得。Spansules 和康得 600 是此類劑型的代表者。由美國 Alza 公司發展出來的 progestasert 是用於避孕方面的此類劑型。其製造方法是將懸浮著 progesterone 結晶的液體 silicon 高分子懸浮液充填於 IUD (Intrauterine Device) 內，再於 IUD 外包覆一層由 Ethylene-vinyl Acetate copolymer 所形成的無孔性薄膜所組成的膜衣。Proge-

stasert 可於子宮內緩慢的將 progesterone 釋放出來，達到局部性的避孕作用。Alza 公司的另一產品 Occusert 是用於治療青光眼的同類劑型。Occusert 如圖 8⁽¹²⁾所示是由三層薄膜所組合而成的。中間一層是 pilocarpine Aliginate 的薄片，上下各包覆一層由 Ethylene-vinyl Acetate copolymer 所製成的微孔性薄膜。將 Occusert 置於眼球上端，可使 pilocarpine 緩慢的釋放，局部治療青光眼，減少副作用。而 Ciba pharmaceuticals 上市的 Transderm-Nitro 也是 Nitroglycerin 穿皮劑型的一種。如圖 9⁽¹³⁾所示 Nitroglycerin 和 Lactose 的混合物分散於液體 Silicon 中，再充填於橢圓形的膠片內 (Ellipsoid patch)，上層覆蓋著藥物無法通透的塑膠金屬箔，下層蓋有一層藥物可滲透的 Ethylene-Vinyl Acetate Copolymer 薄膜，以此

薄膜來控制 Nitroglycerin 的滲透速率。

C. 微儲體型 (Microreservoir Type)

此劑型是將藥物的細結晶懸浮在可溶性高分子的水溶液中，再將此混合液以高能攪拌器均勻地攪拌分散在另一分子液體內，以形成一群定形，unchangeable 的藥物微儲體。藥物的釋放速率就由藥物溶入高分子液體間質的速率或藥物滲透過高分子液體間質的速率來決定。如果需要，尚可在劑型外層加上另一層高分子膜衣來控制藥物以預期的速率釋放。由 G. D. Searle 販賣的 Nitrodisc，其藥物微儲體是由 Nitroglycerine / lactose 懸浮於 40% PEG 水溶液的懸浮液所構成。將此微儲體以高能混合法均勻地與 Isopropyl palmitate 一起分散在高黏稠度的 silicon elastomer 和催化劑混合液中。最後再將混合液以注射成型法製成所需的形狀後，馬上瞬間加熱使其固化成型即得，其詳細的結構可見圖 10⁽¹⁴⁾。

2. 物理力量活化

上述由滲透方式來控制藥物釋放的劑型，其滲透的過程是隨時隨地在進行，即使是在儲藏期間，也是如此，只是速率小於真正於體內使用時的速率。而利用物理力量來活化藥物釋放的劑型設計，將可減少此種缺失。此種劑型在儲藏時，因藥物無法滲透過儲存體的外圍高分子薄膜且無外來的物理力量來活化藥物的釋放，所以藥物可以完整地留在儲存體中，一當使用於體內之後，藉由物理力量的活力，即可促使藥物釋放而達到治療的目的，可茲利用的物理力量有下列幾種：

A. 滲透壓 (Osmotic Pressure)

半透膜的特性只允許水分自由通過而溶於水分的溶質則無法滲透。如以-

圖 7.

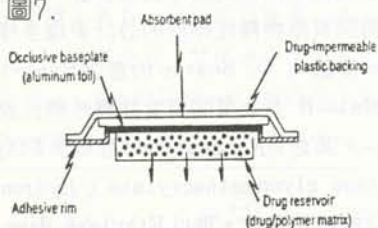


圖 9.

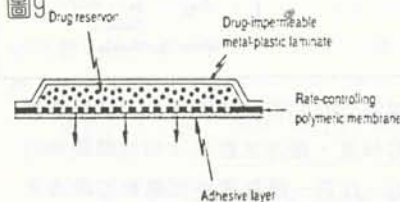


圖 10.

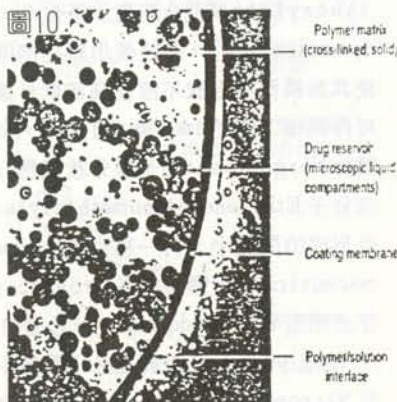


圖 8.

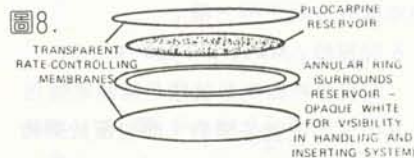


圖 7. 固質型控釋的經皮吸收劑型的縱剖圖

圖 8. Occusert® 的 Pilocarpino 眼球治療系統的剖析圖

圖 9. 膜衣型控釋的經皮吸收劑型的縱剖圖

圖 10. 微儲體型控釋劑型的顯微示圖

圖11. Alzet Osmotic pump的結構圖

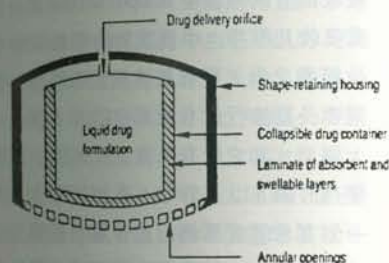
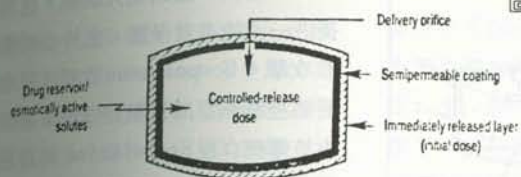


圖12. Hydrodynamic pressure 控釋劑型的結構圖

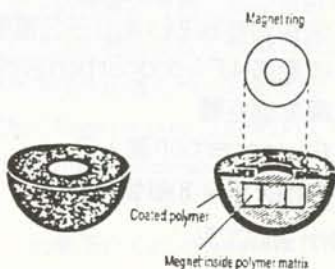


圖13. 埋藏磁塊的半球體型 控釋劑型

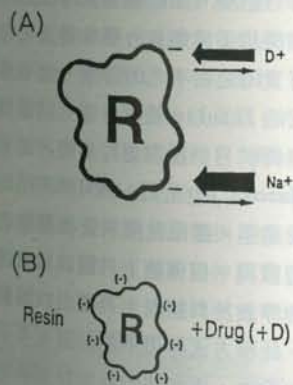


圖14. (A)離子交換劑型的作用原理
(B)離子交換劑型的剖析圖

B. 水壓 (Hydrodynamic Pressure)

當高分子材料因吸水而膨脹時，其向外擠壓的物理力量可作為啟動活化藥物釋放的原動力。圖12⁽¹⁶⁾即是一種利用水壓啟動藥物釋放的裝置。當胃腸液或體液由底部的細開口進入後，為高分子積層 (Laminate) 所吸收。吸水後的高分子積層會開始膨脹而向內擠壓含有藥物溶液的儲存體。因而受到擠壓後，藥物儲存體會將藥物溶液由釋放口排出而為身體所吸收。

C. 磁力 (Magnetism)

於外加磁力的作用之下，磁鐵會產生振盪的現象。此種振盪現象具有攪動的作用。如磁鐵是存在藥物儲存體，則可以加速藥物由儲存體的排出速率。移去外加磁力後，因無法產生振盪現象就使得藥物的釋放緩和下來。所以外加磁力的開動可以活化藥物的釋放。進一步也可以外加磁力來引導含有磁鐵的此種劑型局限於治療部位，使藥物的治療局部化，減少對正常組織的傷害。如果儲存於半圓球中心的開口釋放出來 (如圖13所示⁽¹⁷⁾)，則藥物的釋放會呈現零次方式的定速率。而內藏一磁鐵於此半圓球中則可活化加速藥物的釋放。所以綜合以上的功能，可將儲存於半球形中的藥物以零次方式定速的釋放，而以外加磁力引導劑型於治療部位具活化加速藥物的釋放，可使如抗癌藥物類的治療更趨完善。

D. 離子交換 (Ion Exchange)

人體胃腸道內有無數的離子分佈其間，如果將離子性藥物吸附於離子交換樹脂 (Resin)，則服用後，吸附於樹脂內的離子性藥物可被胃腸道內的離子所交換而釋放出來，達到預期的治療目的。圖14⁽¹⁸⁾所示為Pennwalt公司所設計的pennkinetic system的基本架構。首先將離子性藥物吸附於離子交換樹

雷射光開出一個藥物釋放口，當其與水分或液體接觸時，藥物溶液的滲透壓作用讓水分子以一固定且控制的速率滲透進入核心，而另一方面，滲透進入核心的水體積就會促使含有飽和藥物濃度的相同溶液體積由藥物釋放口釋放出來。所以只要有固體藥物存在核心，則藥物溶液的滲透壓作用就會使得 Alzet Osmotic Pump 以一定的速率將固定體積的飽和藥物釋放至吸收部位，以達其治療效果。

層半析膜將溶有藥物的溶液和純水溶液隔開，則於溶液中的水分子比純水的水分子有較弱的逃離驅動力 (Escaping Tendency) 會導致透析現象的產生。此時水分子就會由純水的一方滲透過透析膜進入另一方。理論上，可利用藥物溶液經由透析膜以滲透壓力吸取水分的現象來運輸治療藥物。圖11⁽¹⁵⁾是 Alza 公司設計的 Alzet Osmotic pump 的剖析圖，其結構是以一層半透析膜包覆於含有固體藥物的核心，並在半透析膜上以

脂內，再於樹脂藥物複合體顆粒外包覆一層 PEG 4000 來防止樹脂的膨脹。如有需要可再將顆粒以流動層包覆法包覆一層水不溶但可通透的高分子薄膜。服用之後，靠著胃腸道中的離子與藥物進行交換，藥物就可從樹脂顆粒中被釋放出來，而其速率可進一步為最外層的高分子膜來控制。

E. 蒸氣壓 (Vapor Pressure)

Freon 類的推進劑 (Propellant)

於低溫下即有良好的揮發性。靠著此類推進劑揮發產生蒸氣壓的作用，擠壓藥物儲存體，則可使藥物溶液不斷地由劑型中釋放出來。如圖 15¹⁹ 所示的一種植入體 (Implant)，藥物儲存體 5 受到 Fluorocarbon Chamber 中的 Freon 蒸氣擠壓，使得藥物由流速調整器開口釋放出來。此種系統的好處是植入於皮膚之後，不用開刀取出可連續使用，在藥物溶液告罄之時，只要由開口 8 重新注入藥物溶液則可重覆使用此系統於藥物治療。

結語

近年來，在控制藥物釋放方法的開發已有長足的進步，這些方法也被使用於不同的給藥途徑。除此之外，經皮吸收 (Transdermal)，鼻腔內給藥 (Intranasal)，口腔黏膜 (Buccal Mucosa) 和植入體 (Implant) 等給藥途徑逐漸受到廣泛的重視，研究風氣之盛導致了數種實用產品的上市。傳統的口服方式仍是最方便也是最受歡迎的給藥途徑。Theophylline 的口服長效劑型已將服用時間延長為每 12 小時甚至 24 小時服用一次。其所使用的控釋方式則有以包覆於 Theophylline 結晶外圍的高分子薄膜來控制或靠著滲透壓的活化。

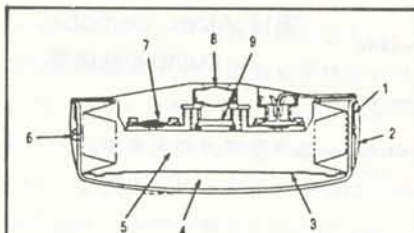


圖 15. Infusaid 的縱面觀面：

- (1) 流速調整器 (2) 高分子包覆層
- (3) 擠壓膜 (4) Fluorocarbon 容器槽
- (5) 藥物儲存體
- (6) Fluorocarbon 灌入口
- (7) Filter 組合 (8) 藥物再充填口
- (9) 針頭固定點

雖然因受胃腸停留時間 (Transit time) 的影響，對於使用超過 12 小時的口服長效劑型的可行性仍有懷疑。但數種延長 Transit time 來達到口服長效的方法已陸續開發出來，如減少密度，使用長條狀外觀，或使用具有黏著黏膜功能的高分子，將使其可行性增高。注射方式中的肌肉注射仍以發展各種減小藥物溶離速率的“狄波”為主，以此來延緩控制藥物的釋放。而點滴是以點滴唧筒 (infusion pump) 為主要發展方向，現今已有可攜帶式的 insulin infusion pump 上市，大大減少病人的長期間歇性注射的痛苦與不便，更可以將 infusion pump 與電腦的回饋功能 (feed back) 整合來控制藥物於需要時再釋放，進一步提高其理想性。經皮吸收劑型 (Transdermal) 的發展成功改變了一般人認為皮膚是牢不可突破的人體保護層的觀念，也改善了傳統使用外用軟膏給藥的諸多缺失，如給藥量不定及無法控制藥效等。Nitroglycerin 的經皮吸收劑型已有數家廠商上市，其所使用的控釋方式在前文已談到，在此不再重覆。經皮吸收劑型改善 Nitrogly-

cerin 無法口服的先天缺點，也為心臟提供一天的有效保護，免於心絞痛的突然攻擊。Scopolamine 的經皮吸收劑型更將控釋劑型的優點發揮得淋漓盡致。由於傳統口服 Scopolamine 無法避免高血中濃度所導致的副作用，長期限制此藥物的使用性。而 Scopolamine 經皮膚吸收劑型的開發使 Scopolamine 能由皮膚吸收且維持血中濃度於治療劑量的有效範圍之內，更有長達三天的時效，需要長期旅行但有暈車症的病人真是一大福音。其它尚有幾種以此劑型上市藥物列於表 5 以茲參考。鼻腔給藥也是一個有希望成為例行且普遍的給藥方法。以此種方式給藥，除了可減少藥物在肝臟首度代謝 (First Pass Effect) 之外，其藥效作用迅速，病人可於隨時，自行給藥。而給藥裝置的改良，由鼻腔供給正確劑量的藥物變成可行。最可貴的是在不久的將來，會有鼻給藥式的 Insulin 劑型上市，將為糖尿病患者提供另一種理想的治療方法。口腔黏膜 (Mucosa) 也是另一種可供利用的藥物吸收途徑。經由黏膜來吸收藥物是新的發現。但傳統上只能以口含方式將藥物釋放於口腔內，再經由口腔黏膜吸收。此種方式非但不能知道有多少藥物會被吞吃，更無法定量地控制藥物吸收的速率。但高分子化合物如 Carbopol 934 P (polyacrylic acid 的一種) 的開發，使口腔黏膜黏著劑型變成一種相當實用的產品。因 Carbopol 934 P 具有附著黏膜的功能，藉著 carbopol 934 P 將劑型附著於口腔黏膜上，藥物可由固定著的劑型中緩慢地釋放於黏膜外圍而為其所吸收，所以可以完全控制藥物的吸收速率。附著於子宮黏膜以治療子宮頸癌的此類劑型也已開發成功，將可使抗癌藥物的治療局限於子宮頸部，減少對正常細胞的毒性。

高治療效果，免除切除子宮後的心理負擔。植入式劑型 (Implant) 是用於埋置皮下的，藉著體液的滲入，慢慢將藥物溶離出來為身體所吸收。其控釋方式則包括上述的幾種方法如間質型或膜衣型等，而植入體本身必須不為身體所排斥，如能於藥物釋放完畢之後，被身體分解為無毒性的代謝物，將可提高其實用價值。此種劑型已應用於避孕方面。

控釋劑型的發展是無止境的。目前已有的控釋劑型並非百分之百的理想。將定量的藥物定時的輸送至定點位置作疾病治療是當前發展控釋劑型的積極目標。以長遠眼光來看，更希望控釋劑型具有對人體生理狀況有所反應的功能，而能於身體產生不正常的生理反應時，能適時的釋放定量的藥物於定點細胞，治療改善其病變。定時定量的藥物釋放已是目前控釋劑型已具有的特性。如何定點地釋放藥物將是今後更需要努力的目標。目前仍以單株抗體 (Monoclonal Antibody) 或結合體 (Receptor) 的應用最有前途。藉著與控釋劑型結合的單株抗體的引導，將控釋劑型攜帶至抗原的位置，使得控釋劑型中的藥物

能於抗原存在的位置釋放出來，達到定點釋放藥物的目的。如以癌細胞作為抗原，而以具抗體攜帶含有抗癌藥的控釋劑型至癌細胞位置，選擇性的將抗癌藥物釋放於癌細胞附近，將可使癌症的治療局部化且更具成效性。同樣的，藉著細胞膜上的特殊結合體 (Receptor)，也可利用結合體的受質 (Substrate) 將藥物選擇性的導入特定的細胞內。如肝細胞 (Hepatocytes) 的網狀內皮膜 (Sinusoidal membrane) 上有一個結合體，可與具有末端半乳糖 (galactose) 的醣蛋白 (glycoprotein) 結合，而將其進行吞噬作用導入細胞內。在巨噬細胞 (macrophage) 的細胞膜上也有一個特定的結合體，會與末端具有甘露糖 (Mannose) 的醣蛋白結合。所以，如以末端具有半乳糖或甘露糖的醣蛋白與藥物結合，將可藉著此類醣蛋白與肝細胞或巨噬細胞的結合而選擇性的用其所攜帶的藥物來治療肝細胞或巨噬細胞的病變。已有實例應用於治療肝細胞內的濾過性病毒和原生蟲感染。在藥物結合方面，除了可將藥物直接接於結合體的受體上之外，尚可接受體接於藥物

攜帶系統 (Drug Carrier) 上，以求得到更大的藥物攜帶量。在藥物攜帶系統的選擇開發上也有長足進步，如微顆粒類 (Microbead) 的血清蛋白微顆粒 (Albumin Microbead) 和澱粉微顆粒 (Starch Microbead) 以及微脂粒 (Liposome)，都已廣泛的被研究作為大量藥物攜帶系統的可行性，在此方面也有一些突破性的發展。但是如何使微顆粒或微脂粒在到達治療部位之前，仍能維持浮游於血液中，而不為體內的網狀內皮組織 (Reticuloendothelium) 或肺細胞所清除將仍是未來研究的主要課題。其成功將為標的治療 (Drug Targeting) 帶來一線希望。

控釋劑型的使用替病人帶來許多使用上和治療上的好處。控釋劑型的發展也為國外藥廠延長了既有的市場利潤以及在研究開發上開闢出另一條新方向。對於台灣藥廠來說，在無大量財力與人力支援之下，開發一種新藥是談何容易。然而控釋劑型的研究將有助於非新藥的新產品開發。在有限的資源中，以不同的控釋劑型來改善舊藥的缺點或副作用，或許能以最小的投資，開發舊藥的新劑型以發揮其最大的治療效果。這種“舊藥新劑型”的研究開發路線，應該是國內製藥廠提昇自我形象，使自己的產品特色化，獨創一格，以別於其它廠家的最佳途徑。尤其是在大量投資於 GMP 設備之後，如何以更有限的財力，不斷開發推出新產品以爭取台灣有限市場的佔有率，有心的經營者應有一良策以對。控釋劑型有其市場潛力，這是一項今天不做，明天就會後悔的投資，希望國內藥廠能以控釋劑型的開發研究為開端，讓藥學技術真正地於國內生根，為提昇國內製藥技術與進軍國際市場而努力。(參考資料請向本社索取)

表五、幾種已經上市或等待FDA通過的藥物經皮吸收劑型

YEAR DEBUT	PRODUCT NAME	INDICATION	FIRM
1981	Transderm-Nitro	Angina Pectoris	Ciba
1982	Nitro-Dur	Same	Key
1982	Nitro-Disc	Same	Searle
1981	Transderm-Scop	Kinetosis	Ciba
1985	Catapress-TTS	Antihypertensive	Boehringer Ingelheim
1986	Estraderm	Menopausal Symptoms	Ciba
FDA*	Timolol	Antihypertensive	Merck
FDA	Indocin	Antiarthritis	Merck
FDA	Propranolol	Antihypertensive	Ayerst
FDA	5-Fluorouracil	Skin Tumor	Nelson

*Awaiting FDA's approval