



◎ 溫裕瀚、駱俊良

藥物 傳輸系統

藥物跟人一樣，有它獨特的地方，也有與生俱來的缺點。
透過藥物傳輸系統的設計，可以幫助藥物改善自身的缺點並凸顯其優點，
以達到最佳的治療效率。



藥物傳輸的種類繁多，從巨觀肉眼可辨識的錠劑、膠囊、糖漿與針劑，到需用電子顯微鏡才能觀察到的奈米粒子。根據藥物的特性與給藥方式，會發展出不同的藥物傳輸系統。

大部分的藥物一開始在發展過程都會優先以針劑的方式上市，之後才會往口服製劑的方向發展下一代的产品。因為針劑的藥物吸收過程較口服製劑單純，不會有藥物在腸胃道吸收與肝臟首渡效應代謝的問題，導致血中藥物濃度降低，且口服製劑的製程與處方設計需考量的參數與成品規格比針劑複雜得多。但針劑施打需由受過專業訓練的護理師與醫師才能進行，對病人較為不便，且針筒與針頭對於醫療人員也有感染的風險，因此才有了口服劑型產品的發展，可讓病人在就診後自行在家服用。

一般市售的藥物商品可由兩個部分構成，包括具有藥效的原料藥（或稱活性有效成分）與不具有治療功能的賦形劑。原料藥鮮少給予病人直接服用，通常會把原料藥混以賦形劑加工，再製成藥局與醫院給予病人的產品。例如：某止痛藥成分上註明的乙醯苯胺就是該藥物的活性有效成分，未註記於仿單與外盒的其他成分就是賦形劑。既然得知藥品的療效來自其添加的有效成分，又為什麼不直接給予病人原料藥服用呢？

考量到病人服藥的便利性、藥品的穩定性與藥廠在製造過程中為了量產製造的種種因素，便會在製造過程中加入賦形劑。例如當原料藥的含量較少時，便會加入較多的稀釋劑，以利製劑廠在加工時製造出病人方便攜帶與吞嚥的成品；為了穩定控制病人血中藥物濃度，以維持長時間療效，便會在藥物的配方中加入黏合劑，或在成品外層塗一層不溶於水的高分子薄膜，以達到控制藥物釋放速率的目的；其他如遮蔽原料藥物不良味道的矯味劑；防止藥物氧化的抗氧化劑；抑制微生物生長的防腐劑等。

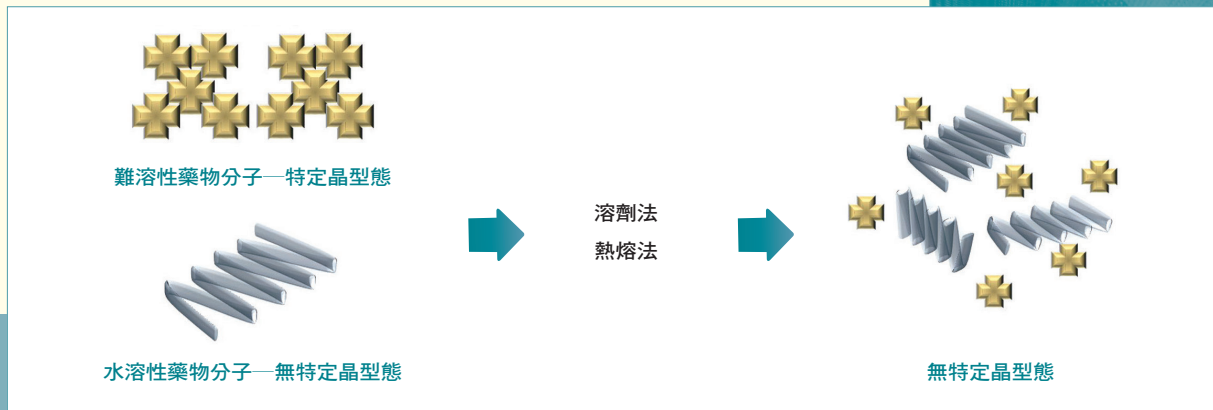


藥物傳輸系統的應用可針對藥物天生的缺陷做改良，但也會因為藥物的治療模式與給藥方式而有不同的考量。

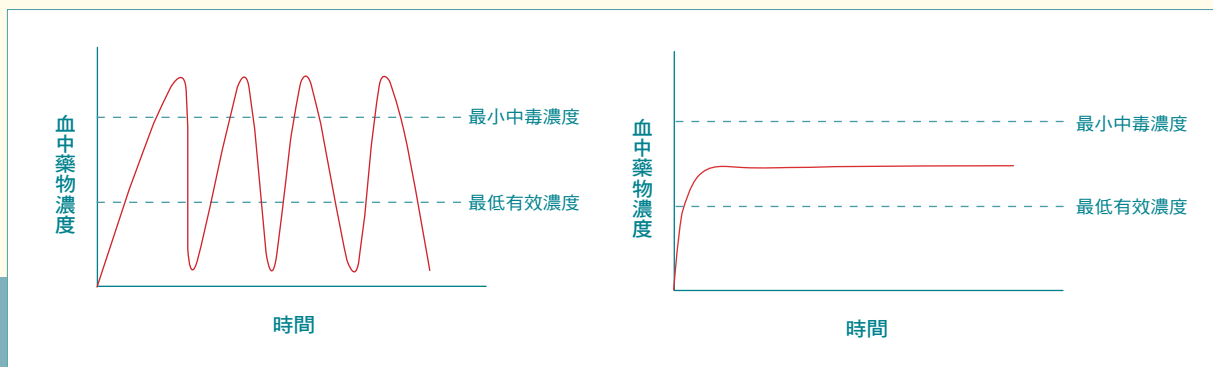
藥物傳輸系統的應用可針對藥物天生的缺陷做改良，但也會因為藥物的治療模式與給藥方式而有不同的考量。依據不同考量所發展的藥物劑型，開發方向也會截然不同，例如癌症的化療藥物大都傾向以針劑的模式開發，而慢性病的給藥大都傾向發展口服劑型為主。但最終目的都是期望達到最佳化的治療效果，也儘量不給病人帶來生活上的不便，並維持病人的生活品質。以下針對藥物開發過程常見的問題，與藥物傳輸系統該如何改良以達到最佳化的治療效果加以說明。

溶解度 根據藥品溶解度與穿透性分類原則，可把所有藥物分類為4種，分別是高溶解度與高穿透性、低溶解度與高穿透性、高溶解度與低穿透性、低溶解度與低穿透性。口服藥物需先自腸胃道崩解後溶解於消化液，並在胃部與小腸被人體吸收後進入全身血液循環系統，接著於作用部位透過標的細胞的細胞膜後進入細胞內作用。不論一個藥物的治療效果好，若不能溶解在水溶液中，則一切都是枉然。然而大部分的新藥候選藥物都是難溶性藥物，因此設計出改善難溶性藥物溶解度的藥物遞送系統，便顯得格外重要。

把原料藥研磨至微米甚至奈米的等級，是固體劑型（如錠劑、膠囊）的處方設計上常用



固態分散法—把特定具晶型的難溶性藥物與非特定晶型的水溶性高分子經由溶劑法溶解或熱熔法熔化後攪拌均勻，再烘乾或冷卻便可得到均勻分散的無特定晶型粉體。



左圖是一般速放型藥物在一天三餐服用後血中藥物濃度的變化，藥物濃度須超過最低有效濃度才有治療的效果，但高過最小中毒濃度又會產生副作用，且一天內多次服用往往會降低病人的服藥性。右圖則是控釋劑型，一日內僅需服用一顆，便可持續穩定地控制藥物在病人血中的濃度。

於提高溶解度的方法。因微米或奈米化的原料藥有較大與水介質接觸的表面積，可以提高藥物在病人血中的濃度，進而提高治療效果。

另一種常用於提高難溶性藥物的固態分散法，是把難溶性藥物與水溶性的基質（例如高分子或醣類）共同溶解於同一有機溶劑，或透過加熱的方式使兩者在熔融狀態下攪拌混合均勻，再經由烘乾、冷卻等步驟，把原本難溶性藥物的特定晶型轉變為非特定晶型，並經由水溶性的基質穩定該藥物的非特定晶型。

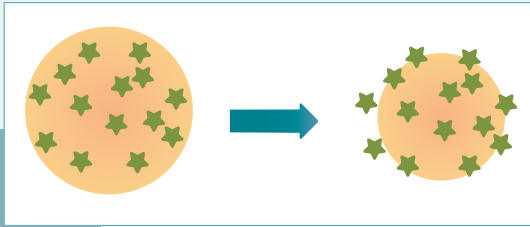
因非特定晶型的自由能較高，較特定晶型有高溶解度與不穩定的特點。過程中添加的

水溶性基質便可穩定該藥物的非特定晶型態，但畢竟非特定晶型態大都屬於較不穩定的狀態，會隨著儲存的時間慢慢轉換為較低溶解度的特定晶型態，如何針對不同藥物選用適合的固態分散基質與製程，便仰賴製劑人員的經驗與專業知識。

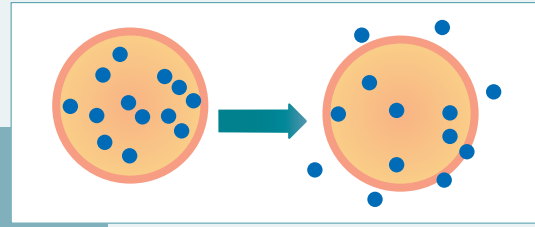
藥物控制釋放速率 慢性病、止痛、抗生素等用藥往往需一天服用多次，然而多次服藥會降低病人的服藥性，且藥物在血中濃度若不斷隨時間呈現波峰波谷的起伏，易使血液中的藥物濃度低於最低有效濃度或超過最小中毒濃度，造成病人的副作用或藥物浪費。

藥物劑型開發的目的是期望達到最佳化的治療效果，也儘量不給病人帶來生活上的不便，並維持病人的生活品質。

藉由奈米載體的包覆可促進藥物在水溶液中的分散程度，進而增加其水溶性，以提高藥物的施打劑量。



間質型系統的藥物控制釋放示意圖，隨著膠體被消化液侵蝕，導致藥物的釋放，但因位於表面的藥物分子會直接溶解，因此易產生藥物突然釋放的現象。



貯藏式系統的藥物控制釋放示意圖，藥物釋放需先擴散穿過表面的膜衣層。

因前述的顧慮便有了控釋劑型的延伸，常見的控釋劑型種類包括：

間質型系統一顧名思義是把藥物分散於高黏度的膠體或水不溶性高分子中，進一步製造成錠劑或藥丸等。這類緩釋藥物的優點是製作和一般速放劑型相似，僅在賦形劑的選擇上不同，製程上也較為簡單。缺點是在藥物釋放初期容易有大量藥物突然釋放的現象，這類的現象會導致瞬間局部或全身藥物濃度的大量增加，進而產生較大的副作用。

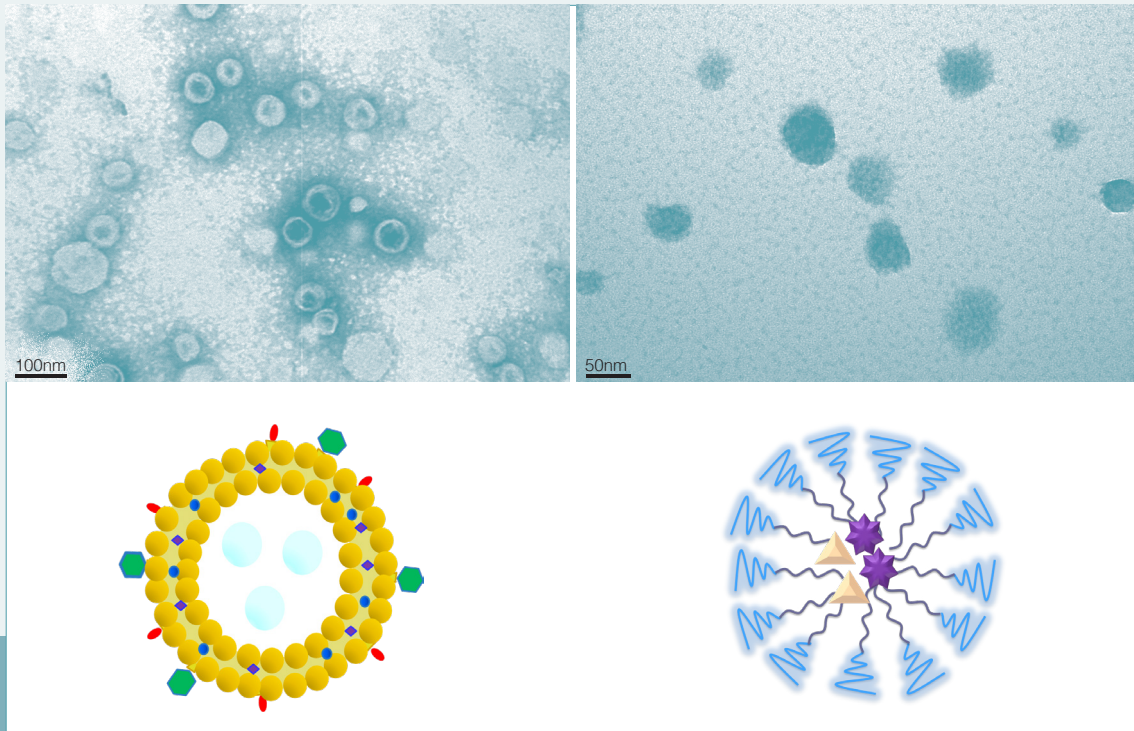
貯藏式系統一這類的藥物釋放系統需把藥物的裸錠經由特殊的膜衣工程，使水不溶性的高分子材料塗在藥錠的最外層，再藉由高分子種類或塗層的厚度控制藥物釋放的速率；或塗層是具酸鹼溶解度差異的高分子，便可製作特殊的腸溶錠。這樣一來，除可避免藥物在胃中被胃酸降解外，也可以防止部分刺激性藥物對病人胃部引起不適的副作用。這形式的藥物釋放系統較不易產生藥物突然釋放的現象，但對於設備與技術上的要求較間質型系統高。

應答型藥物載體—藥物傳輸的最終目標是希望把藥物遞送至病灶處，並在該處釋放。倘若藥物傳遞至非預期的組織或器官，除了降低治療效果外，也會造成藥物的耗費與其他副作用。因此，根據標的組織或

細胞的特性，便可設計出不同應答特性的藥物載體。以癌症治療為例，現行的化療藥物大都採取靜脈注射的方式，然而大部分化療藥物的毒性往往過高而造成病人身體很大的負擔，大多數藥廠的作法便是透過奈米載體包覆化療藥物，減少靜脈注射後藥物大量進入全身循環系統後造成的毒性。

除此之外，藉由奈米載體的包覆可促進藥物在水溶液中的分散程度，進而增加其水溶性，以提高藥物的施打劑量。目前奈米藥物載體的研究以微脂體與微胞為主。微脂體主要是由磷脂質所構成的脂雙層結構，在磷脂質中加入不同應答特性的高分子，便可組成具應答功能型的藥物載體。微胞則由一端親水與一端疏水的兩性高分子所構成，透過化學合成在分子側鏈進行修飾，可鍵結具功能型的分子，用以組成多功能型的奈米微胞。

酸鹼應答型奈米藥物載體—因癌細胞代謝的變異性，使得癌細胞即使在有氧的環境下依然偏好進行糖解作用產生 ATP。而一分子的葡萄糖經由糖解作用僅能產生 2 分子的 ATP，相較於有氧呼吸產生的 36 分子的 ATP，癌細胞利用糖解作用產生 ATP 的方式實在讓人匪夷所思。但後來科學家發現，癌細胞可利用糖解作用所產生的



左圖是微脂體在電子顯微鏡下的外觀，呈現雙層的結構，可把藥物包覆於中心或雙層結構的區域。右圖是微胞在電子顯微鏡下的外觀，微胞呈現單層的結構排列，並把藥物包覆於中心區域。

其他中間產物進行 DNA 的複製與細胞膜的生成，這也說明了癌細胞偏好使用如此沒效率的方式產生能量的原因。

另一方面，在糖解作用大量進行的過程中會伴隨著大量乳酸的產生，導致腫瘤微環境偏向弱酸性，根據這特性便可設計出適合的藥物載體在腫瘤微環境中進行藥物釋放。一般來說，會隨酸鹼值產生質子化與去質子化的奈米藥物載體，都可在腫瘤微環境中瓦解釋放藥物；或在高分子組成中導入對於酸性條件敏感的可分解官能基，也可達到一樣的效果。

高氧化物質與還原型應答奈米藥物載體—癌細胞需大量產生 ATP 以滿足細胞增生的目的，但也代表癌細胞內的粒線體必須大量運作，以產生足夠的 ATP 供應細胞分裂。然而在粒線體大量運作的過程中會產生活性氧化物質 (reactive oxygen species, ROS)，ROS 本身其實對細胞就是一種有害的物質，過量會造成細胞死亡。

有趣的是，癌細胞為了不讓自己被產生的 ROS 所毒死，有一套抵銷 ROS 氧化的還原機制，就是產生抗氧化物。因此，根據高氧化與高還原物質環境的特性，便可設計出具特異性藥物釋放的載體。

如雙硫鍵在還原物質抗氧化物的作用下，會斷鍵為較為親水性的硫醇基；而硫化物在高氧化物質的作用下會轉成親水性較高的亞砷基團。若微脂體或微胞的組成中含有雙硫鍵或硫化物的基團，分別在高還原或氧化的物質作用下會因為整體結構轉為親水性而造成結構的瓦解，使內部藥物釋放出來。

溫度與光照應答型奈米藥物載體—這類型應答的藥物載體有別於前述兩項透過細胞內環境差異造成藥物釋放，透過包覆對於溫度或光照敏感的物質就可組成具應答性的藥物載體。例如，溫度應答型藥物載體可把碳酸氫銨包覆於微脂體的內部，當環境加熱溫度至攝氏 42 度時，



碳酸氫銨會產生二氧化碳、氨氣和水。產生的二氧化碳與氨氣便可把載體脹破，導致藥物釋放。

另一方面，光照應答型藥物載體可把光敏感藥物包覆於載體內部，待藥物大量累積在腫瘤組織後給予特定波長的光照。光敏感藥物分子一旦照射到適合的波長，位於基態能階的電子便會躍升到激發態。電子回到基態的過程會釋出能量，產生 ROS 與單態氧（一種很不穩定的氧化物種），之後便會造成附近物質的破壞並引起藥物釋放。而光敏感藥物在不給予特定波長光照的條件下，不會發生前述的反應，如此特殊的特性讓光敏感藥物可像開關一般控制藥物的釋放。

以上從口服藥物到抗癌針劑做了初步的介紹，其實這只是一小部分。每一個新藥開發都是一段 10 到 20 年漫長的故事，

且近年來藥物傳輸系統的研究已經慢慢顛覆了我們的想像。你想像過之後的藥物系統可以透過磁場控制體內的迷你機器人移動嗎？或可以依據血糖濃度進行藥物的控制釋放嗎？看過微米機器人背著膠囊在胃壁爬行嗎？這些都是科學家正在研究的新型藥物傳輸。雖然這一切都還只是在研究的階段，但等到科技與經驗累積到一定程度時，便會是在醫院常見的治療方法喔。

溫裕瀚、駱俊良

陽明大學生物醫學工程學系

