

壹、緒言

第一章 皮膚與經皮給藥系統

經皮給藥是藥物通過皮膚吸收的一種給藥方式，給藥後，藥物在預定時間內，穿過皮膚角質層，經微血管滲透吸收後進入血液循環產生作用，而達到全身治療目的⁽¹⁾。傳統的經皮給藥製劑有浴劑 (bath preparation)、洗劑 (lotion)、擦劑 (scrubbing manipulation)、酊劑 (tincture)、熨劑 (hot application method)、油劑 (oil)、糊劑 (paste)、軟膏 (ointment)、硬膏 (plaster) 等。隨著高分子聚合物的發展及對皮膚的瞭解，新的經皮給藥製劑陸續發展出來如：貼片劑 (patch)、膜劑 (membrane)、凝膠劑 (gel) 和噴霧劑 (aerosol)。藥物經皮給藥系統 (Transdermal Drug Delivery system; TDDS) 或稱經皮治療系統 (Transdermal Therapeutic System; TTS) 廣義說，經皮給藥系統包含上述各種製劑；但狹義是指皮膚貼片 (dermal patch)。

新藥研究需耗費很多金錢及時間，故新的給藥系統之開發，使臨床使用的老藥能發揮較好的療效，越來越受重視。經皮給藥治療系統因為生產容易、成本低廉，且具下列優點⁽²⁻⁴⁾：

- 1、使藥物以恆定速率進入體內，長時間維持穩定的血中濃度，減少給藥頻率，降低毒副作用。
- 2、避免肝臟的首渡效應，降低藥物代謝，減少用藥的個體差異。
- 3、提高生體可用率，小劑量即可達治療效果。

- 4、適用於年幼、老人或不易服藥之病患。
- 5、用藥方便，發生問題時能立即移除，停止給藥。

由於經皮給藥具有上述之優點，此系統備受矚目。目前經皮給藥的開發研究，已從局部向全身、靶向器官及控釋機制發展，並已應用在臨床上。

一、傳統中醫學之外治法

傳統醫學中，經由外敷達到治療疾病的方法稱之為外治法，相應的製劑稱為外用製劑，藥物直接到達患處，即現代醫學所稱的經皮給藥系統（TDDS）或經皮治療系統（TTS）。

廣義來說，凡非口服藥物，助人解除病痛的各種方法，都算是中醫外治法的領域。狹義的說，是將藥物置於體表，經皮膚或穴位、五官或病變部位之黏膜吸收，而達到治療疾病的目的。即「於辨證論治的基礎上，一切體表施治的方法」，目前使用的敷、貼、燙、薰、浸、洗、坐、枕、按摩及膏藥敷貼等皆屬之。本研究著重於經皮貼片之發展，將歷代有關外治藥的數據比較，藉由資料的整理，可將中醫的外治之優點，注入西藥的製劑中。

（一）中國外治法發展史和著述

戰國時期、秦漢朝代

公元前 1300 年，甲骨文《殷墟卜辭》中就有 22 種疾病使用外

治法；《周禮·天官》提出了醫的類別，有疾醫、瘍醫之分，對於內治、外治已有明確劃分⁽⁵⁾。湖南長沙的西漢馬王堆古墓之帛書，屬秦朝或戰國時期的遺文，其《五十二病方》⁽⁶⁾中記載了中醫外治法近二十種，全書現存之 283 方中(57 方無法確定)，內服法只有 61 方，佔 21.6%，其餘 165 方都是外治法⁽⁷⁾；同時出土的《雜療方》⁽⁸⁾，述及利用外敷方法，增加男性的性功能。漢朝《黃帝內經》是中醫學理論體系形成的經典醫書^(9,10)，該書描述了十八種中醫外治方法，如浸漬、熱浴、熱熨、塗敷等。從這些古代醫書可了解，經皮給藥在當時已是重要的醫療途徑。

東漢張仲景《傷寒雜病論》、《金匱要略》兩本書記載的外治方，仍沿用至今，方法備齊、效果卓越⁽¹¹⁻¹⁶⁾。

魏晉及隋唐

晉朝葛洪《肘後備急方》對黑膏藥製法、條件、用具均有詳細記載⁽¹⁷⁾；晉末《劉涓子鬼遺方》、隋朝巢元方《諸病源侯論》中報導許多外治的經驗⁽⁵⁾。

唐朝孫思邈《千金要方》和《千金翼方》中外治法有多種。《千金要方》記載婦科、兒科、皮膚、五官等內科疾病之治療。其中兒科記載最多，37 種療法中，外治法就佔 27 種 290 條。此外，還記載外治法在預防方面的運用⁽¹⁸⁻²⁰⁾。《敦煌遺書》收錄外治法 10 餘種，藥物約 50 種⁽²¹⁾。王燾《外台秘要》所載豐富，除藥物處方外，還有記載外治方法^(22,23)。

宋金元明清

宋《太平惠民和劑局方》⁽²¹⁾是中國第一本由官方頒布的製劑規範，由陳承、裴宗元、陳師文等校正，具備藥典特徵及功能；南宋《幼幼新書》⁽²⁴⁾集南宋以前兒科醫學大全，為兒科文獻中首部專著；明朝王肯堂《証治准繩》⁽¹⁰⁾、李時珍《本草綱目》等醫書⁽²⁵⁻²⁷⁾，都記載很多中藥經皮治療及劑型。

清陳復正《幼幼集成》根據“小兒腑臟未充，則藥物不能多受”的觀點，加上對外治法之深入研究，並依多年臨床經驗，創立外治方，較高實用價值的小兒外治法⁽²⁸⁻³⁰⁾；趙學敏《串雅內編》《串雅外編》介紹許多簡、便、廉、驗的民間外治用方^(31,32)；鮑相璈《驗方新編》輯錄很多民間驗方⁽⁵⁾。晚清程鵬程纂輯的《集救廣生集》，又名《得生堂外治秘方》是我國歷史上第一部外治法的專著⁽⁵⁾；吳尚先所著《理瀉駢文》歸納了清末以前的外治方法，方劑多達 1500 餘首。吳尚先提出了“外治之理，即內治之理，外治之藥，即內治之藥，所異者法耳。”之獨特見解，奠定了外治法的理論基礎⁽³³⁻³⁵⁾。

自橡膠引用入後，以橡膠為基質的硬膏劑逐漸增多，但主要仍用在外用治療方面。由於中藥成分複雜，不可能測出所有成分。但利用對中藥成分的理化性質、結構特點及其藥效學、藥動學與毒理學等的深入研究，是發展中藥經皮給藥系統製劑的基礎。

(二) 經皮貼片的現代發展

自 1981 年美國加州公司研究的東莨菪鹼 (Scopolamine) 經皮貼片上市之後^(36,37)，陸續有 7 種藥品和 25 以上不同類型、釋放機

制的貼片陸續上市：clonidine（抗高血壓）、estradiol（治療骨質疏鬆症、婦女停經症候群）、fentanyl（止痛藥）、nicotine（戒煙）、nitroglycerin（治心絞痛、狹心症）、testosterone（治療男性功能低下）⁽³⁸⁾。

二、經皮吸收的機制

藥物要經過皮膚吸收，首先要能經由皮膚，發揮局部效果，然後再進入血液循環而達到全身吸收的治療目的，因此，主要的藥物吸收屏障為皮膚。

（一）皮膚的功能

皮膚除能與外界產生互動、適應環境外⁽³⁹⁻⁴¹⁾，還有下列功能：

1、保護功能

保護體內器官、組織免受外界環境中機械、物理、化學、熱、光、電、放射線等有害因素損害。並對於微生物、細菌等侵害具有免疫功能。

2、感覺功能

皮膚含有豐富的神經纖維網，其神經感覺末梢，可接受冷、熱、痛、觸、壓力等外界刺激引起的神經衝動，傳至大腦產生感覺。

3、調節體溫之功能

當環境溫度升高時，微血管擴張，散熱加速，使體溫不致過高；反之，溫度降低時，微血管收縮，減少熱量散失，避免體溫過低。

4、代謝功能

皮膚含有很多水分及脂肪外，還有維生素、蛋白質、醣類、無機鹽類及酵素，這些物質參與身體氧化（Oxidation）、還原（Reduction）、水解（Hydroxylation）、結合（Conjugation）等代謝反應。

5、調節血壓的功能

皮膚是血醣的儲存室，當血醣增加時，很多血醣進入皮膚；若血醣減少，皮膚中的血醣便釋放進入血液中。

6、分泌與排泄的功能

皮膚的皮脂腺及汗腺具有此功能。皮脂腺可以分泌皮脂，潤滑皮膚；汗腺在體溫較高時，可以藉發汗而散熱。

7、吸收功能

有一些物質是可以經皮膚被吸收的。吸收與否和皮膚狀態、物質的理化性質有關。

（二）皮膚的構造

人體最大的器官是皮膚，平均 70 公斤的人，皮膚表面積約為 1.5 2.0 m²，厚度一般在 0.5 4 mm 之間，重量約佔體重的 16 %⁽⁴²⁾。每平方公分的皮膚含有 10 個毛囊、12 條神經、15 條皮脂腺、100 條汗腺和 3 條總長 92 公分的血管等附屬器⁽⁴³⁾。

皮膚的結構如圖 1 所示，除了各種腺體、毛髮和毛囊等附屬器官外，由外而內可分成三層：表皮層、真皮層、皮下組織⁽⁴⁴⁾；其厚度

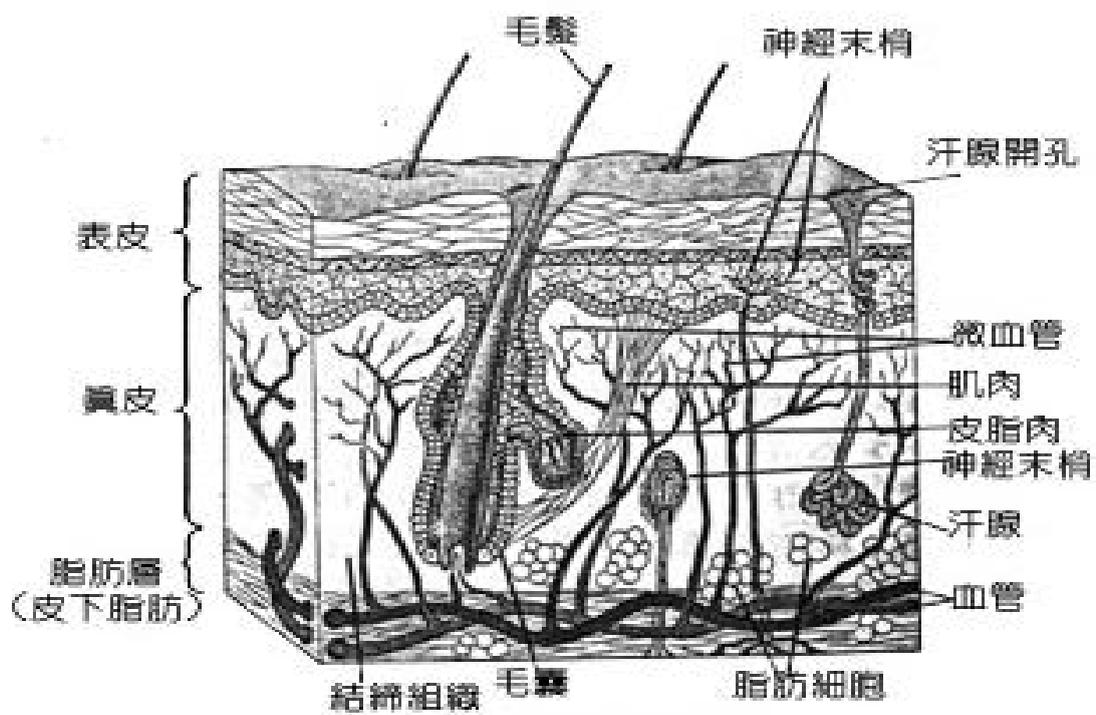


圖 1. 皮膚構造圖

隨年齡、性別和部位不同而有差異。

表皮層 (Epidermis)

表皮厚度約 0.16 - 0.80 mm，由幾層大小、型態不同的細胞層組成，由上到下分別為角質層 (stratum corneum)、透明層 (stratum lucidum)、顆粒層 (stratum granulosum)、棘皮層 (stratum spinosum)、基底層 (stratum basale)⁽⁴⁵⁾ (圖 2)。表皮中除角質層外，其他四層可統稱為活性表皮 (viable epidermis)，因角質層之性質與其他層有較大不同。

1、角質層

由 15 - 25 層死亡的角化細胞組成，形狀為扁平、排列緻密的小片，細胞長約 30 - 40 μm ，寬約 0.5 μm ，最外面 2 - 3 層排列疏鬆較易剝落，其他各層則緊密，具良好屏障作用。角質層厚度隨身體部位不同而有所差異，眼瞼、包皮、額頭、腹部、肘窩等部位較薄，手掌及腳底最厚⁽⁴⁶⁾。

角質層細胞由蛋白質、類脂和水組成，蛋白質 80 % 是角蛋白 (Keratin)，為一種非水溶性的硬蛋白，吸水後重量可增加 5 倍⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾。脂質含量約 7 %，水分 15 % - 25 %；類脂填充於細胞間隙，性質與脂肪類似，佔此層重量 14 %，其由三酸甘油酯、游離脂肪酸、膽固醇等組成，主要控制水溶性物質的擴散。類脂於各部位不同組成及其組成比率列於表 1⁽⁵⁰⁾ 及表 2⁽⁴⁹⁾。

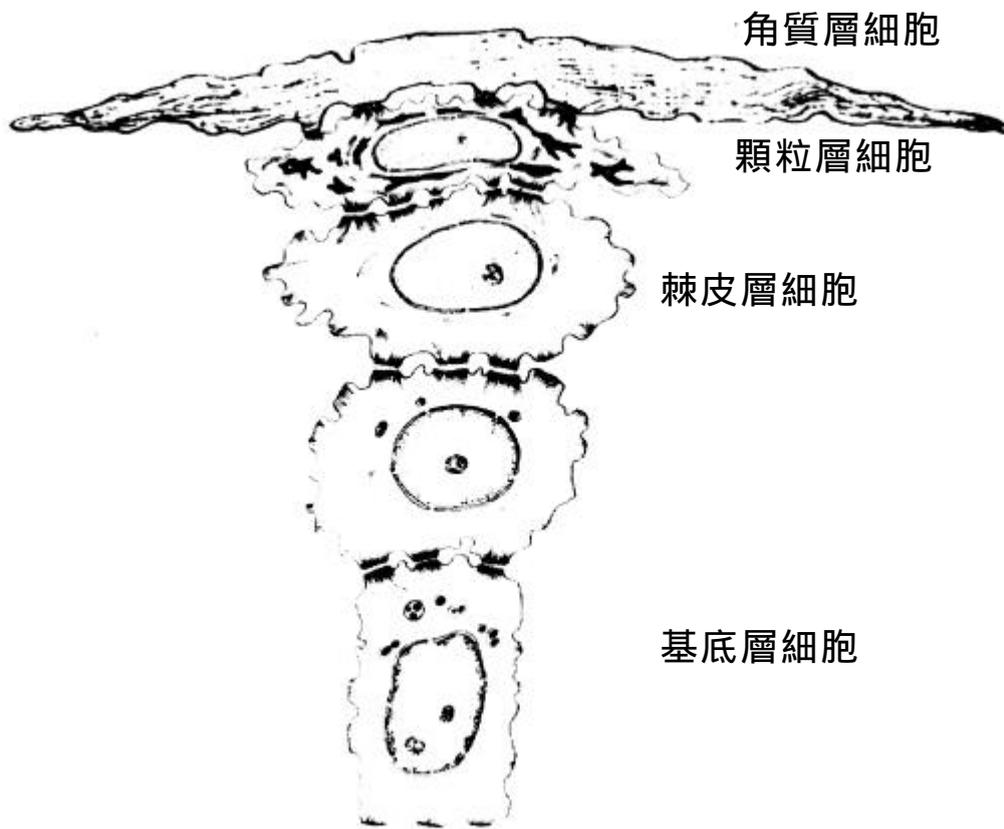


圖 2 角質層中各層之細胞

2、透明層

由充滿角質素的透明細胞組成，具有透過光線的功能。

3、顆粒層

顆粒層的細胞幾乎接近死亡，含有充滿角質的細胞，具有折射光線的作用，可以減少紫外線照射入體內，也可以防止體內水分、電解質的流失，並阻擋異物的滲入。

4、棘皮層

為表皮層中最厚的一層⁽⁵¹⁾，各個細胞間以棘連結，棘上有膠原纖維 (collagen fibers)、彈性纖維 (elastin fibers)，其作用為鞏固表皮細胞組織。細胞之間有淋巴液通過，具有供給表皮營養以恢復疲勞，並防止射線傷害。

5、基底層

？表皮的母體，具有？生新細胞的功能，表皮的各層細胞是角化過程中不同階段的細胞形成的。基底層到角質層的細胞的動態變化，稱？角質化。一般表皮的角質化過程約需 3 4 星期⁽⁵²⁾。表皮從基底層形成細胞，增殖、分裂，向上層逐漸推移，最後至細胞衰亡、脫落。此層並有色素母細胞，分泌黑色素製造膚色，抵抗紫外線的侵害。

表 1 角質層的組成

成分	含量 %
膽固醇酯 (Cholesteryl ester)	10
三酸甘油脂 (Triacyl gcerols)	0.0
脂肪酸 (Fatty acid)	9.1
膽固醇 (Cholesterol)	26.9
神經醯胺 1 (Ceramide)	3.2
神經醯胺 2 (Ceramide)	8.9
神經醯胺 3 (Ceramide)	4.9
神經醯胺 4 (Ceramide)	6.1
神經醯胺 5 (Ceramide)	5.7
神經醯胺 6 (Ceramide)	12.3
神經醯胺糖? 元 (Glucosylceramide)	0.0
膽固醇硫酸酯 (Cholesteryl sulfite)	1.9
其他	11.1

表 2 角質層類脂於各部位的差異

類脂組成	腹部	大腿	臉部	腳底
總類脂含量(%)	6.5±0.5	4.3±0.8	7.2±0.4	2.0±0.6
各類脂含量(%)				
極性類脂 (Polar lipids)	4.9±1.6	5.2±1.1	3.3±0.3	3.2±0.89
膽固醇硫酸酯	1.5±0.2	6.0±0.9	2.7±0.3	3.4±1.2
中性類脂 (Neutral lipids)	77.7±5.6	65.7±1.8	66.4±1.4	60.4±1.2
鞘脂類 (Sphingolipids)	18.2±2.8	25.9±1.3	26.5±0.9	34.8±2.1

真皮層 (Corium ; dermis)

真皮的厚度約 3 5 mm, 比表皮厚 20 30 倍, 主要由結締組織活細胞及基質 (matrix) 構成, 有豐富的血管、神經、淋巴管, 汗腺、毛囊、皮脂線等皮膚附屬器, 皮膚附屬器有 80 % 深入到皮下組織。

真皮層主要可分成兩層：乳頭層 (papillary layer) 與網狀層 (Reticular layer)⁽⁴⁹⁾。乳頭層與基底層交錯緊密連結, 乳頭層含有捲曲的毛細血管及末梢神經, 膠原纖維、彈性纖維⁽⁵³⁾, 是真皮中水分最多的地方。因膠原纖維會膨脹, 所儲藏水分佔全部皮膚組織的 60 %⁽⁵⁴⁾。乳頭層對於水溶性物質通透性良好, 但會阻礙水不溶性物質之擴散。皮膚老化時, 乳頭層會萎縮。網狀層較深, 與皮下組織相接, 由彈性纖維與成膠原纖維所交組成的網狀組織, 使皮膚緊實富有彈性。真皮層中皮膚附屬器之如下⁽⁵⁵⁾：

1、汗腺

調節皮膚溫度, 幫助體內流質的排出, 如：身體內多餘的鹽分、尿素、尿酸和水分。

2、皮脂腺

成囊狀, 為不規則且大小不同的結構, 皮脂腺主要分泌皮脂 (sebum), 會經過毛孔到毛根, 使皮膚與毛髮具光澤。皮膚表面的脂質 (皮脂與表面類脂的組成如表 3), 因受皮膚微生物分解, 所以油脂組成大不相同⁽⁵⁶⁾。

3、微血管：

供給皮膚營養。當藥物滲透至真皮時，便會被微血管吸收。

4、毛囊、毛乳頭：

毛乳頭為毛囊前端凹陷的地方，負責供給毛髮營養和發育。

5、淋巴管：

輸送營養成份供給表皮細胞的血管收集，並運送廢物。

6、末梢神經：

接收皮膚表面訊息再傳達至大腦。

皮下組織 (Subcutaneous tissue)

皮下組織的脂肪細胞負責製造並儲藏脂肪。脂肪的厚度隨部位和性別有差異，一般女性比男性發達，成人又比小孩子發達⁽⁵⁷⁾。脂肪有儲存熱量，保護組織，維持體溫的功能。人類脂肪主要為甘油三酯，其 90%以上為脂肪酸：肉荳蔻酸、棕櫚酸、油酸、硬脂酸、亞麻二烯酸、十六碳烯酸。

皮膚表皮含水量最少，約 10 - 25%，皮膚表面的 pH 在 4.2 - 5.6；真皮層的 pH 為 7.1 - 7.3，由皮膚表面向內部逐漸失去酸性。

表 3 皮膚皮脂與表面類脂之不同組成比例

組成	組成百分比 %	
	皮脂	表面類脂
鯊稀 (Squalene)	12	10
固醇酯 (Sterol ester)	< 1	2.5
固醇 (未酯化)	0	1.5
蠟酯 (Wax esters)	23	22
三酸甘油脂	60	25
甘油脂及二酯 (mono- and Di-acyl glycerols)	0	10
脂肪酸	0	25
其他 (Unidentified)	5	4

(一) 藥物經皮吸收的途徑 ^(55, 58)

藥物經皮吸收途徑主要有兩種，一是藉由表皮的滲透作用進入真皮，另一是經由皮膚附屬器進入真皮層，兩者皆在滲透入真皮層後被微血管吸收進入體循環。

1、經表皮吸收

角質層對藥物吸收有阻礙作用，同時對已滲透的藥物具有儲存作用。藥物透過角質層有穿過角質層細胞或經由角質層細胞間隙兩種被吸收途徑。

由於穿過角質層細胞的阻力較大，所以主要是藉由角質層細胞間隙而被吸收。角質層細胞間質是由類脂分子形成的多層脂質雙層結構，類脂分子的親水部分結合水分子成親水區，而烴鏈部分聚集成疏水區。極性藥物分子主要經角質層之親水區擴散，非極性藥物經疏水區擴散 ⁽⁵⁹⁾。

2、經皮膚附屬器吸收

皮膚附屬器面積只佔皮膚 0.1 %，雖吸收的速度快，但不是藥物吸收的主要途徑。對一些離子型及大分子類的藥物，難以經由含類脂的角質層吸收，仍需藉由皮膚附屬器，故此路徑仍具重要性 ^(60, 61)。

3、其他吸收途徑

(1) 經黏膜吸收：

如口腔的舌下粘膜、鼻粘膜、直腸粘膜等均為藥物外用的常見給藥部位，因為粘膜處沒有角質層，粘膜下有很多的細血管，藥物透入較容易、速度快。

(2) 穴位吸收：

經絡理論是中醫的精髓，藥物若經人體的穴位滲透吸收，由經絡傳遞到達身體各臟腑，其發揮的作用效果，一定特殊。經絡穴位處與周圍皮膚相比，經絡穴位處皮膚具有阻抗低、電容大、電位高的電學特性，有特異的聲學、熱學變化。因此，藥物經穴位吸收，可望疏通經絡臟腑⁽⁶²⁻⁶⁴⁾。

三、影響藥物經皮吸收的因素

藥物經皮吸收，受藥物特性、給藥系統的設計和皮膚的生理狀況的影響。皮膚內的滲透速率，主要決定於藥物理化性質^(55, 65)。

(一) 藥物因素

因促進藥物吸收技術的發展，使經皮吸收的藥物受物化和藥理性質的限制性不再是絕對。但分子量、融點、溶解度、pKa值的限制，仍是重要的參考依據^(58, 66)。

(二) 給藥系統性質

1、劑型影響

不同劑型中的藥物，有不同的釋放效果。若藥物為易釋放之劑型，則有利於藥物的滲透。

2、給藥系統組成影響

給藥系統的副料，會影響藥物的溶解度、釋放及藥物與皮膚間的分配。部分副料在穿透過程中會與皮膚相互作用，改變皮膚的屏障作用，因而影響滲透性。若副料與藥物親合力強，則分配係數減小，滲透係數降低⁽⁶⁷⁾。高分子聚合物，其聚合度及用量影響黏度與結構，進而影響給藥系統中藥物的釋放⁽⁶⁶⁾。

3、pH 影響

pH 影響藥物的解離；離子型的藥物，滲透係數小，經皮吸收減少，不解離，有助吸收。

4、給藥面積與藥物濃度

藥物經由皮膚的滲透是屬於被動擴散，釋藥量和藥物吸收量與給藥面積和藥物濃度成正比。

(三) 皮膚生理性質⁽⁶⁷⁾

1、皮膚部位

皮膚部位影響藥物滲透主要與角質層的厚度有關，越薄的部位滲透越快。不同部位的角質層厚度依下列順序減少：腳底(600 μm) > 手掌(400 μm) > 手背(50 μm) > 前臂內側(16 μm) > 腹部(15 μm) >

背部(11 μm) > 前額(13 μm) > 陰囊(5 μm)⁽⁶⁸⁾。

2、個體差異

皮膚之個體間差異性很大，如：角質層厚度、單位面積汗腺與毛孔、皮脂腺數量、性別、年齡、工作屬性等不同，皆影響滲透性。

3、皮膚含水量

含水量增加後，角質層膨脹成多孔狀態，有利於藥物穿透；同時還能使皮膚溫度提高，加速血液循環。

4、溫度

血管擴張使局部皮膚溫度升高，藥物滲透的速度增加，因而促進吸收⁽⁶⁹⁾。

5、皮膚健康狀況

發炎、燒傷、濕疹、潰瘍、皮膚受創傷等，會使其屏障的功能降低，造成滲透速率增加^(70, 71)。

6、重複應用

重複多次給藥可能引起給藥部位皮膚滲透性改變⁽⁷²⁾。

四、經皮給藥系統之組成及類型

目前開發的經皮給藥系統有許多種，其分類方法不一，大致上可以分成三大類⁽⁷³⁻⁷⁵⁾：儲存室系統（Reservoir System）、基質系統（Matrix System）和微儲存室系統（Microreservoir System）。

經皮給藥系統主要皆包含下列部分：支持層（backing layer）、感壓黏膠層（pressure-sensitive adhesives；PSA）、儲藥室（drug reservoir）、保護膜（release liner），依不同類型之系統設計，另有能控制釋放速率的控釋膜（rate-controlling membrane）。

（一）儲存室系統經皮給藥系統

儲藥室是由藥物及賦形劑所組成，位於支持層與控釋膜之間；並藉由控釋膜作用，控制藥物釋放速率。儲藥室可以是溶液、軟膏或凝膠等半固體劑型，控釋膜為微孔膜（microporous films）或非微孔膜（non-porous films）⁽⁴⁾。儲藥室外塗上黏膠層後，系統即能黏附於皮膚。如圖 3 所示。

（二）基質型經皮給藥系統

以高分子聚合物作為儲藥室負載藥物，根據儲藥室之不同設計，又分為：

- 1、基質分散型（Matrix-dispersion system），如圖 4(a)。
- 2、黏膠基質型（Drug-in-adhesive；DIA），如圖 4(b)。
- 3、微孔基質型（microporous），如圖 4(c)。

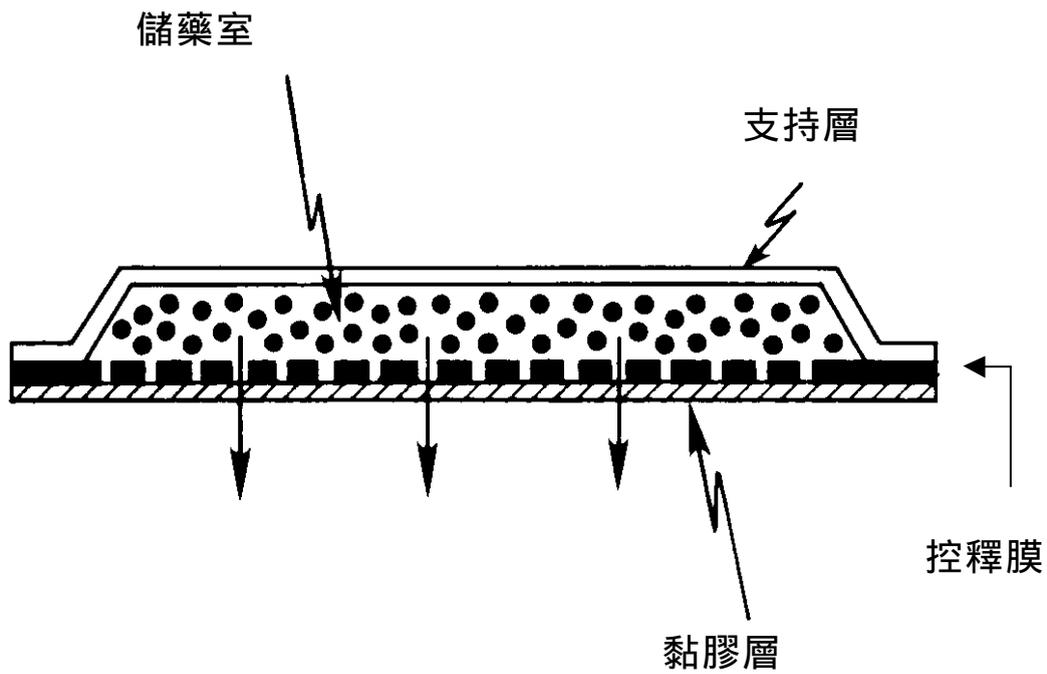


圖 3 儲存室型經皮給藥系統

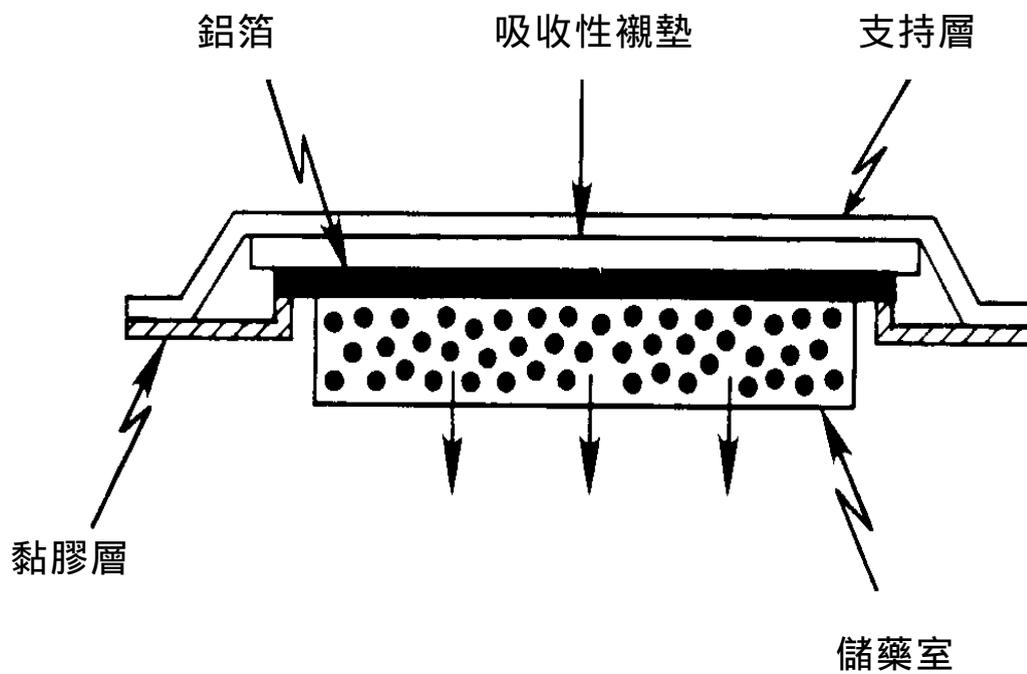


圖 4 (a) 基質分散型經皮給藥系統

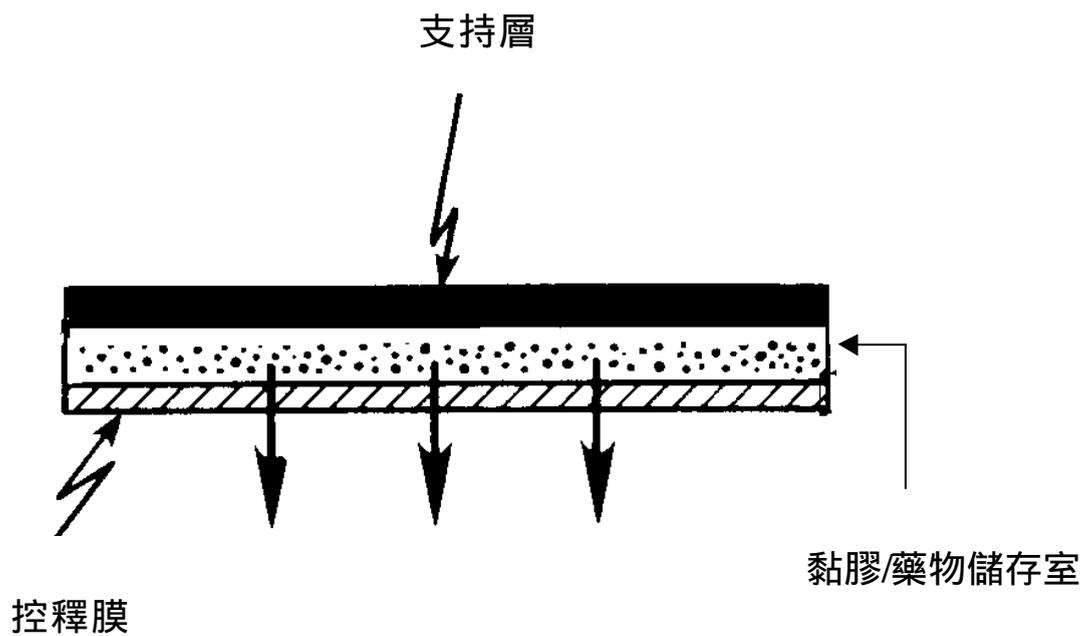


圖 4 (b) 黏膠基質型經皮給藥系統

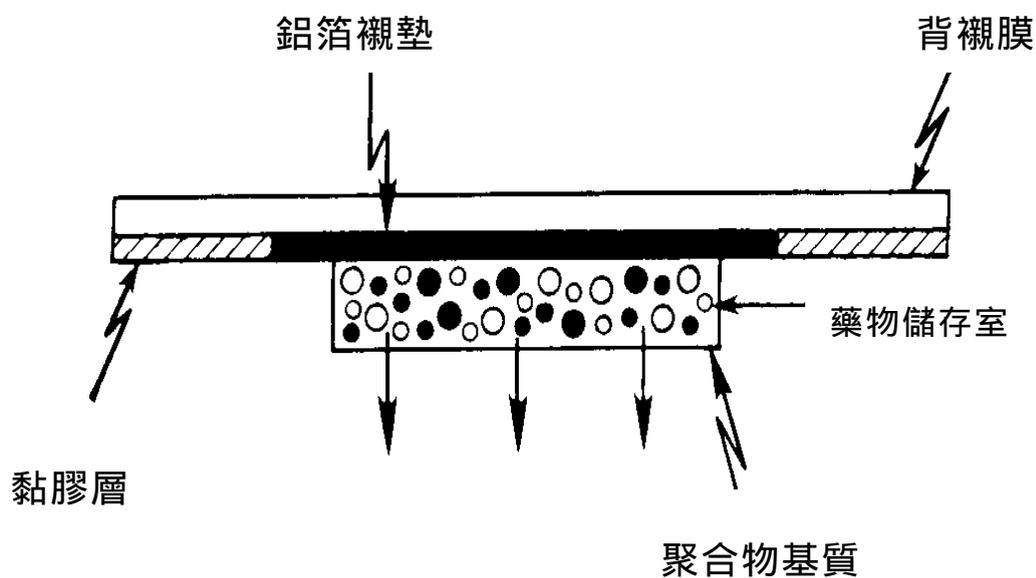


圖 4 (c) 微孔基質型經皮給藥系統

除上述的單層系統外，還可以是多層的，由黏膠層及控釋膜組成，為 DIA 多層膜型。

這些不同類型的經皮給藥系統中，具有控釋膜的系統能控制藥物以零級速率釋放，遵循 Fick's law⁽⁴⁾。

五、應用於經皮給藥系統的高分子聚合物

經皮給藥系統除活性成份外，賦型劑中，含多種的聚合物，如：控制藥物釋放速率的控釋膜、基質構成物 (matrix formers)、感壓性黏膠、支持層及保護膜。表 4 列出目前已開發應用的高分子聚合物⁽⁷⁶⁾。

經皮給藥系統的高分子聚合物中，較常用者如下^(4, 77)：

(一) 基質構成物

1、丙烯酸 (Acrylic acid matrices)

丙烯酸已在經皮給藥系統中作為基質薄膜，此類常用作製造藥物多層型基質薄膜，常用的有 Eudragit 系列⁽⁷⁸⁾，為不具黏著性的厭水性聚合物，也可當作基質材料⁽⁷⁹⁾。

Carbopol 為另一種常用的丙烯酸聚合物又稱 carbomer，分子結構中含有 52% - 68% 的羧基基團，吸濕性強，呈弱酸性。在介質 pH > 4 時，羧基離子化後沿著聚合物主鏈產生負電荷，同性電荷相斥使捲曲分子鏈伸展呈極大的膨脹狀態而增稠，吸水膨脹後體積可以增加 1000 倍，並具有粘性⁽⁸⁰⁾。

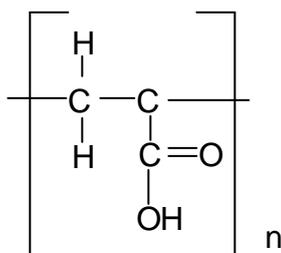


表 4 經皮製劑使用之聚合物

天然聚合物

Carboxymethylcellulose	Zein
Cellulose acetate phthalate	Nitrocellulose
Gelatin	Propylhydroxycellulose
Gum Arabic	Shellac
Methylcellulose	Waxes-paraffin
Arabinogalactan	Natural rubber
Starch	Succinylated gelatin

合成彈性體

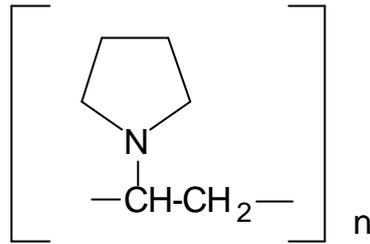
Polybutadiene	Hydrin rubber
Polyisoprene	Chloroprene
Neoprene	Butyl rubber
Polysiloxane	Butyl rubber
Styrene-butadiene rubber	Acrylonitrile
Silicone rubber	Ethylene-propylene-diene terpolymer

合成聚合物

Polyvinyl alcohol	Polyvinyl chloride
Polyethene	Polyacrylate
Polystyrene	Chlorinated polyethylene
Acetal copolymer	Polyacrylamind
Polyurethane	Polyether
Polyvinylpyrrolidone	Polyester
Poly(<i>p</i> -xylylene)	Polyurea
Polyhydroxyethyl methacrylate	Epoxy

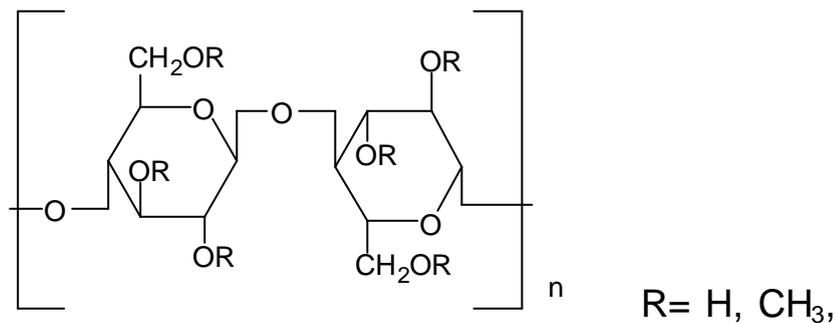
2、聚乙炔？咯酮 (Polyvinylpyrrolidone ; Povidone ; PVP)

PVP 為阻止藥物形成結晶之抗核種試劑 (antinucleating agent)，維持藥物的非晶型 (amorphous)，增加藥物溶解度，而能快速溶於穿透的溶離液⁽⁸¹⁾。



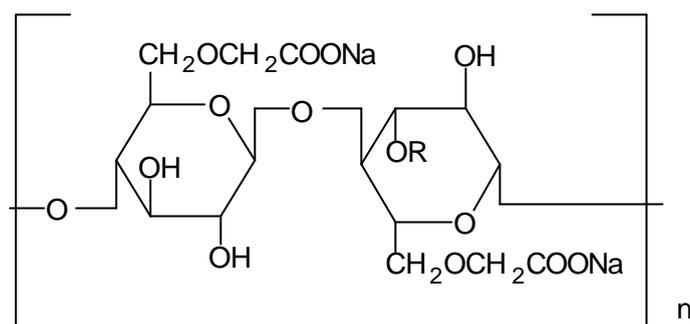
3、羥丙基纖維素 (Hydroxypropyl methylcellulose ; HPMC)

為一親水、吸濕膨脹的聚合物。HPMC 因容易水合膨脹，導致藥物能快速釋出作用 (burst effect)⁽⁸²⁾。



4、羧丙基纖維素鈉 (Sodium Carboxymethylcellulose)

此聚合物又可以稱為 SCMC、sodium CMC、CMC sodium 或 cellulose gum，分子量介於 90,000 700,000 之間，可用於傷口貼片，用於吸收傷口的分泌物、水分及化妝品、衛生用品和食品等。



(二) 感壓性黏膠 ⁽⁸³⁾

經皮給藥系統最常用的 PSA 有：聚異丁烯 (Polyisobutylene ; PIB)、聚丙烯酸酯共聚物 (Polyacrylate copolymers) 和矽膠 (Silicones) ^(84, 85) , 這些 PSA 已很多使用於局部及系統性的藥物傳送 ⁽³⁸⁾ 。雖然這三類 PSA 的化學性質和分子結構有很大的不同 , 但都適合用於 TDDS 或皮膚治療系統 (dermal therapy system) , 以及其他需要與皮膚接觸的藥用領域。

(三) 支持層

最合適的支持層材質應當具有彈性、良好的氧穿透率及高度的水氣穿透率 ⁽⁸³⁾ 。支持層亦可設計為儲藥室 ⁽⁸⁶⁾ 。

(四) 保護膜 ⁽⁸³⁾

黏膠層屬於包裝材料 , 而非運送有效成份的組成。保護膜選擇時要考慮其與藥物、滲透促進劑、水等之穿透性。可選用表面自由能低

的塑膠薄膜，如聚乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯，也可用有機矽處理，避免黏膠層與保護膜發生黏附的情形。

第二章 阿茲海默症

老年癡呆症有許多類型，最常見的是早發性癡呆 (early-onset or presenile dementia) 和遲發性癡呆 (late-onset senile dementia) 的總稱，佔老年癡呆 50 - 60%⁽⁸⁷⁾。阿茲海默症 (Alzheimer disease ; AD) 是由德國神經病學家 Alois Alzheimer 在 1907 年最先發現而命名，為一種腦部細胞退化，導致腦組織萎縮的一種漸進性神經性退化疾病，是一種原發性的老年癡呆症，常見於老年人的疾病中。在美國，其發生率在 65 - 74 歲的人口約佔 3% ， 75 - 85 歲約 18.7% ， 85 歲以上老年人則有 47.2% ；隨著人類壽命的延長，社會趨向老年化，AD 的發生率逐年攀升，已成為造成老年人死亡原因的第四位⁽⁸⁸⁾。AD 病程一般較長，約為 3 - 20 年，因此給社會、家庭和患者帶來沈重的負擔，給患者帶來極大的不便。

一、阿茲海默症之治療

(一) 膽鹼神經傳遞物質取代療法 (neurotransmitter replacement)

AD 症狀的發生與嚴重度和膽鹼乙醯轉移？活性下降程度⁽⁸⁹⁾有關，其治療可以給予直接及間接作用於膽鹼神經系統的藥物，如

乙醯膽鹼前驅物、擬膽鹼作用劑 (Cholinergic agonist ; N、M 受體作用劑) 和乙醯膽鹼脂？抑制劑 (Acetylcholinesterase inhibitors ; AChEI)⁽⁹⁰⁻⁹²⁾來提高中樞的乙醯膽鹼濃度，延長期受體

作用。

1、乙醯膽鹼脂？抑制劑

乙醯膽鹼酯？抑制劑可抑制乙醯膽鹼脂？的水解作用，延遲乙醯膽鹼的代謝分解，增加乙醯膽鹼的濃度，延長突觸後受體的興奮。此類藥物是治療 AD 的主要用藥，且為最成功的方法。如 Tarcine 及其水解產物 Velnacrine⁽⁹³⁾、Physostigmine⁽⁹⁴⁾、Donepezil⁽⁹⁵⁾、Huperzine A，其中以 Huperzine A 的作用最強，能夠選擇性抑制乙醯膽鹼？，毒性及副作用最小⁽⁹⁶⁾。

5-HT₃ 具有調控大腦皮層之功能，能抑制皮層乙醯膽鹼釋放，故使用 5-HT₃ 拮抗劑可增加乙醯膽鹼釋放，改善 AD 症狀，如 Ondansertron⁽⁹⁷⁾。

2、擬膽鹼作用劑

與 N 或 M 受體結合，改善膽鹼神經的傳導功能，如 Bethanacol、Arecoline、RS-86、Oxotremorine、Nicotine 等。

(二) 雌激素 (Estrogen)⁽⁹⁸⁾

(三) 抗氧化劑

抗氧化營養物質能夠有效減緩 AD 的症狀，如 Vitamin C 及 Vitamin E 合併製劑⁽⁹⁹⁾。

(四) 神經生長因子 (Nerve growth factor)

神經生長因子是神經細胞生存和分化所必需的物質，可延長神經軸突，維持神經細胞生存，調節神經遞質的產生。

(五) 抗發炎藥物 (Anti-inflammatory drugs)

根據流行病學的資料顯示非甾固醇類抗發炎藥可減低 AD 之發生率⁽¹⁰⁰⁾。

(六) 鈣離子拮抗劑

給予鈣離子穩定劑，或給予阻斷鈣離子流入 AD 患者的大腦神經元細胞為主要的治療方式，如鈣離子拮抗劑 Nimodipine、神經醯胺等。

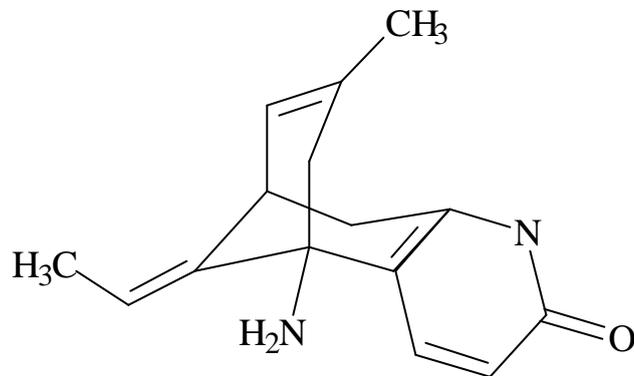
(七) 神經代謝促進劑

如 α -腎上腺受體阻斷劑 Nootropics、Hydegine⁽¹⁰¹⁾、促進血液循環的藥物 GABA 衍生物 Piracetam、Oxiracetam，及銀杏製劑等。

二、Huperzine A 之性質

(一) Huperzine A 之基本理化性質

- 1、 化學式：(5R, 9R, 11E)-5-amino-11-ethylidene-5,6,9,10-tetrahydro-7-methyl-5,9-methanocycloocta [b]pyridin-2(1H)-one
- 2、 分子式：C₁₅H₁₈N₂O
- 3、 分子量：242.32
- 4、 結構式：



- 5、 感官性質：為白色至微黃色結晶粉末
- 6、 紫外光譜： max：231、313 nm
- 7、 融點：228-229
- 8、 pKa 值：6.97
- 9、 油水分配係數：0.352 (n-octanol / water, pH=5)

(二) 來源植物

Huperzine A(石杉鹼甲)又稱為 *fordine*，為抗老年性癡呆的有效成分，Huperzine A 主要是由蕨類植物——石杉科(Huperziaceae)，石杉屬(Huperzia Bernh.)的蛇足石杉〔*Huperzia serrata* (Thunb) Trev.〕分離的一種新生物鹼⁽¹⁰²⁾。石杉科植物有5個屬 26 個種，除了蛇足石杉外，還有長柄石杉〔*H. longipetiontata* (Spring)〕、中間石杉〔*H. serrata f. intermedia* (Nakai)〕、長白山石杉〔*H. luciduca* var. *asiatica* Ching〕、四川石杉〔*H. sutchueniana* (Herter)〕、湖北石杉〔*H. hupehensis* Ching〕，馬尾杉屬(Phlegmariurus)的華南馬尾杉〔*P. fordii* (Baker) Cheing〕、閩浙馬尾杉〔*P. mingcheensis* Ching〕、廣東馬尾杉〔*P. guangdongensis* Ching〕、馬尾杉〔*P. phlegmaria* (Linn.) Hulod〕、狹葉馬尾杉〔*P. mingcheensis* var. *angustifolius* C. Y. Ma〕、龍岩馬尾杉〔*P. longyanensis* C. Y. Ma〕、矮小馬尾杉〔*P. nanus* C. Y. Ma〕、等 13 種。

在上述植物中，基本上都含有此成分，其中以蛇足石杉含量和蘊藏量為較多。蛇足石杉又稱為救命王、千層塔、金不換，民間用於治療癰癤腫毒、跌打損傷、清熱解毒等。

(三) 藥理作用

Huperzine A 為脂溶性物質，分子小，易通過血腦障壁，是一種比 tacrine 或 donepezil 毒性更低、作用長效、可逆並具有高選擇

性的乙醯膽鹼酯？抑制劑⁽¹⁰³⁻¹⁰⁴⁾，其對乙醯膽鹼酯的強大抑制作用，使分佈區神經突觸間隙內的乙醯膽鹼含量最明顯升高，因而增強神經元興奮傳導，強化腦部學習與記憶區的興奮作用，可以提高認知功能、增強記憶、保持和促進記憶。Huperzine A 對重症肌無力、記憶力減退和老年性癡呆具有良好的效果，其藥理作用如下：

1、抗膽鹼酯？作用：

由乙醯膽鹼酯？的立體結構可發現，乙醯膽鹼酯？的作用區為一道深的裂縫，以此處與乙醯膽鹼結合，造成乙醯膽鹼無法發揮作用。Huperzine A 的作用機轉是阻斷乙醯膽鹼酯？的分解作用，可阻止內生性乙醯膽鹼分解，使乙醯膽鹼含量升高，達到刺激腦內膽鹼傳遞系統的功能。Huperzine A 對於乙醯膽鹼酯？的抑制作用是毒扁豆鹼（physostigmine）的 3 倍⁽¹⁰⁵⁾；對小鼠的腦、紅血球和豬腦的乙醯膽鹼酯？抑制強度為血漿丁醯膽鹼酯？（butylcholine esterase；BuchE）抑制強度的數千倍⁽¹⁰⁶⁾。

2、對學習記憶的作用

利用 Huperzine A 以 0.1 mg/kg 腹腔注射及 0.3 mg/kg 灌食大鼠，能夠改善二氧化碳引起的短時間識別障礙⁽¹⁰⁷⁾，並對大鼠的學習、記憶的保持皆有促進的作用。以 0.1 0.2 mg/kg Huperzine A 皮下注射於大鼠，利用水迷宮測試大鼠對空間的記憶，結果顯示 Huperzine A 能增加其對空間記憶能力，改善自然衰老或東莨菪鹼引起的記憶障礙⁽¹⁰⁷⁾。

3、對神經肌肉的作用

以 Huperzine A 以皮下注射 10 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或口服 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 於重症肌無力之家兔, 可以使其症狀明顯恢復; 另外, 靜脈注射 Huperzine A 除有加強肌肉收縮的作用⁽¹⁰⁸⁾之外, 並能拮抗氯化管箭毒 (d-tubocurarine) 引起的阻斷作用。

第三章 中草藥層析指紋圖譜之建立與確效

中藥業發展至今，中草藥指紋圖譜質控技術已是牽動行業全面進步的關鍵技術。其應用研究，對保證中成藥功效、提高中藥工業整體水準，帶動中藥農業現代化，推進中藥走向世界，有非常重要的現實意義^(109, 110)。中草藥指紋圖譜的特點是(1)通過指紋圖譜的特徵性，能有效鑑別樣品的真偽；(2)通過指紋圖譜主要特徵峰的面積和比例的制定，能有效控制樣品質量，保證樣品質量的相對穩定。目前指紋圖譜已成為國際公認的控制中藥或天然藥物質量的最有效方法。

各種指紋圖譜方法的選擇和建立，應是互補的，應該根據被分析的檢品需要和可行而定。可以使用的分析儀器為：

1、紅外線光譜 (IR)

對純化合物而言，紅外線光譜有特徵吸收峰-即指紋區。但對於多種混合物的中藥提取物而言，所檢測出來的圖譜為多種化合物圖譜的堆疊結果，若單獨做為指紋圖譜的工具，並不容易。

2、紫外線光譜 (UV)

雖然已有相當多的資料表現用 UV 做為指紋圖譜的可行性，但僅用 UV 容易會有雜訊干擾，以及不同的化合物卻具有相似的紫外光譜。也可能不適於單獨做為指紋圖譜檢測工具。

3、X-射線繞射法 (X-ray)

X-射線繞射法是研究物質的物相以及晶體結構的主要方法。混合物所得繞射圖為各組成分繞射效應的疊加。X-射線繞射法具有快速簡便、穩定可靠、指紋性強、所需樣品小等特點。中藥目前已應用在珍

珠、熊膽等之鑑別上。

4、薄層層析法 (TLC)

薄層層析分析具有快速、經濟、可靠、操作簡單、適用範圍廣、再現性好等優點。雖然解析度沒有管柱層析分析高,但它提供的層析圖獨有的特點,為在同一薄層板上同時可比較 18 個樣品的指紋圖譜。如果配合層析圖掃描或數位處理,可獲得相應的積分資料。但薄層層析分析是開放式的層析系統,較容易受到環境的影響,結果會產生誤差。

5、高效液相層析法 (HPLC)

高效液相層析具有分離效果好,靈敏度高,選擇性高,分析快速等優點,並能夠反映出檢品化學成分組成以及含量的分布。而且還能同時串聯不同的檢測器如 IR、UV、PDA、MS 等,產生大量的資訊。因此是目前用途最廣、最適合用來製作指紋圖譜的工具。在利用 HPLC 測定指紋圖譜時,峰的純度是影響峰值重現和準確的關鍵因素,所含成分越多,其穩定性就越差,同時在對指紋圖譜相似性研究的過程中,也會影響到數據的比較。

6、高效毛細管電泳法 (HPCE)

具有分析速度快、分辨能力強、再現性好、管柱分離效果佳、清洗管柱容易等優點。目前已成功的用於分析生物鹼、黃酮、香豆素、強心甘等。

7、氣相層析 (GC)

氣相層析是適合揮發性成分分析。具有高速、高選擇性、高靈敏度、用量少等優點。氣相層析是密閉系統,因此不受外界干擾,穩

定性好，非常適合用來製作揮發性藥材的指紋圖譜。質譜與氣相或液相層析的聯用(GC/MS、LC/MS)，既能分離各成分，又能提供其化學結構資訊，是提供更深層次分析資訊的有力工具，而且其檢測的高靈敏度，可以解決某些藥材近緣品種指紋圖譜中的指紋特徵。中藥成分過於複雜，結構解析的準確率和足夠強大的質譜化學結構資料庫有關，尚待解決。

8、聚合酵素連鎖反應（PCR）

由於 DNA 分子標記直接分析的是生物的基因型而非表現型，因此基因在分子層次上的檢測，是最能表現物種遺傳上的差異。檢測結果不受藥材生產環境、採收季節以及各種後續處理過程等影響，對於中藥物種的鑑別更加準確可靠。

無論選擇何種分析方法，建立指紋圖譜的基本要求是專一性(排他性)、重現性和實用性。總觀以上各種分析方法，層析指紋圖譜(Chromatographic Fingerprint)是最適合用來鑑別及品質品管中藥的方法。本實驗採高效液相層析法，選定穿山龍，作為建立中草藥層析指紋圖譜之對象。

穿山龍

1、基原

衛矛科植物南蛇藤 *Celastrus nindsii* Thunb. 藤莖。

2、別名

金銀柳、金紅樹、果山藤、藥狗旦子、蔓性落霜紅、過山風、掛廊鞭、香龍草、窮攪藤、老石裸子、地南蛇、過山龍、大倫藤、大

南蛇、白龍、老龍皮、臭花椒、老牛筋。

3、形態特徵

落葉攀援灌木，高達3~8m。小枝圓柱形，灰褐色或暗褐色，有多數皮孔。單葉互生；葉柄長1-2cm；葉片近圓形、寬倒卵形或長橢圓狀倒卵形，長5~10cm，寬3~7cm，先端漸尖或短尖，基部楔形，偶為截形，邊緣具鈍鋸齒。腋生短聚傘花序，有花5-7朵，花淡黃綠色，雌雄異株；花萼裂片5，卵形；花瓣5，卵狀長橢圓形，長4-5mm；雌花具有5雄蕊；雌蕊1，子房上位近球形，柱頭3裂；雄花的雄蕊稍長，雌蕊退化。果球形。直徑7~8mm。種子卵形至橢圓形，有紅色肉質假種皮。花期4~5月。果熟期9-10月。

4、生境分布

台灣本島低中海拔灌叢中。

5、功效與主治

祛風除濕，活血通經。治筋骨疼痛、四肢麻木、小兒驚風、痧症，痢疾。

6、採集加工

春、秋季採收，鮮用或切段曬乾。

研究目的

本研究之目的為擬使用少量的甲基丙烯酸脂（俗稱亞克力黏膠），添加水性聚合物，作為藥物儲存室，製成透氣度佳、輕薄、之水性經皮貼片。若可行，將加入中草藥—穿山龍之萃取液於聚合物混合後製成貼片，評估直接中草藥萃取液對貼片黏性之影響，發展可含中藥液之貼片。

另外，本研究擬以阿茲海默症治療藥 Huperzine A 作為活性藥物，研究其長效型水性貼片之配方。