

△清熱鎮靜劑：

- 清熱—石膏、龍骨。
- 表熱—桂枝、麻黃。裏熱—黃連、大黃。
- 上焦虛弱—山梔子。血熱—牡丹皮、黃芩。
- 鎮靜 氣上衝—桂枝、石膏、茯苓、龍骨。
氣滿—厚朴。

△溫劑：乾薑（對於裏、上、中）附子（表裏）、烏頭（裏）、細辛（表、上、中）、蜀椒（中）。

1. 表 虛—桂枝劑。
2. 表 實—桂麻劑。
3. 表 實、裏 水—麻黃劑。
4. 表 虛 水—黃耆劑。
5. 胸 實—瓜蒂劑。
6. 胸 虛 煩—梔子豉劑。
7. 胸 脇 實—柴胡劑。
8. 心 下 實—芩連劑。
9. 心下停水、上衝—半夏劑。
10. 裏 實—大黃劑。
11. 外 熱—石膏劑。
12. 裏 寒—乾薑劑。
13. 血 實—桃仁劑。
14. 血 虛—當歸劑。
15. 血 燥—地黃劑。
16. 表 裏 虛 寒—附子劑。

• 主藥配置圖（引用龍野一雄先生之著作。）

桂枝劑	表	表	桂麻劑
黃耆劑	虛	實	麻黃劑

梔子豉劑		瓜蒂劑
------	--	-----

半夏劑		柴胡劑
		芩連劑

乾薑劑		大黃劑
-----	--	-----

當歸劑		桃仁劑
-----	--	-----

附子劑—表裏		外—石膏劑
--------	--	-------

藥師考試精粹（附國家考試試題）（全科分六冊）
合記書局 吳富章 台北市吳興街二〇九號（北醫對面）

複合作用及其 醫療效用

藥劑學助教
劉正雄

一、緒言

由二種或二種以上之物質間相互作用，形成一個安定之複合物（complex），在藥學上是一個較特殊的論題。當你知道，植物行光合作用所需的葉綠素（chlorophyll）是鎂的複合物；人體中攜帶氧的血紅素（hemoglobin）是鐵的複合物時，其重要性不待贅言了。在製劑中，常利用複合物之形成，以促進藥物之溶解，維持藥物之安定 並供分析或鑑定藥物之用。在醫療上，利用各種複合劑（complexing agents）以治療中毒或幫助診斷。甚至絕大多數的藥物，在體中之吸收、分佈及排泄均與複合作用有關，故其用途極廣。

雖然，一些學者認為一個複合物是「二種或二種以上可獨立存在之單質，所結合而成的物質。」亦有人認為是「由一種較多的物質包圍了一種較少的物質，所形成的錯綜排列體。」

參考文獻

1. Martin's : Remington's Pharmaceutical Sciences, P. 210-221 (1970)
2. Martin's : Dispensing of Medication, P. 558-591 (1971)
3. Martin Swarbrick. Cammarata : Physical Pharmacy, P. 325-352 (1970)
4. Burger : Medicinal Chemistry, Part I. P. 151-155 (1970)
5. Wilson : Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, P. 53-59 (1971)

」但是，迄今尚無一個較「複合物」更適當的名稱來代表之。多年來，有人將配位化合物（coordinated compounds）歸類為複合物，但在現今多數人的觀念中，已不承認其為複合物。因為事實上，有些複合物之結合情形並不規則，且無法明確確定其分子間之結合形式。

在此，首先扼要介紹常見的各類複合物之性質，次而論其在醫藥上之各種應用。

二、複合作用在醫藥上之應用

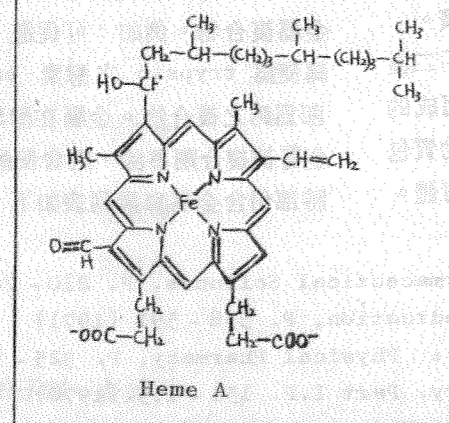
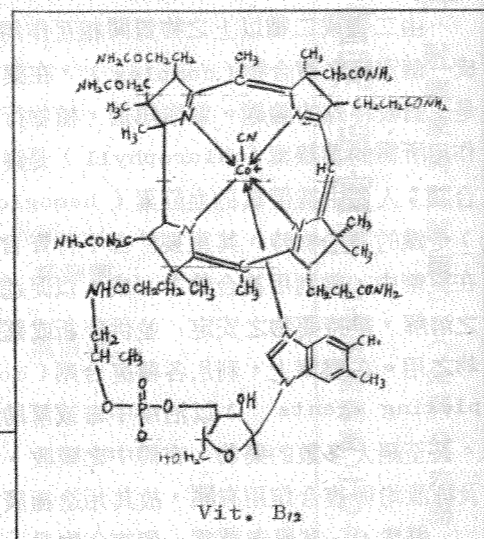
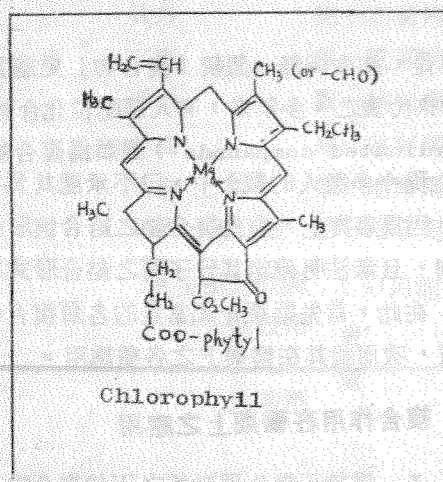
I. 維持正常生理功能之天然複合物

許多酵素及代謝產物，均為大家所熟知的金屬複合物。例如：可促進 chymotrypsin 轉變為 trypsin 之酵素 enterokinase，即為鈣之複合物。金屬在酵素中極為重要，如金屬被複合劑移除，則會使酵素失去活性。今將部份含金屬酵素列表如下：

表三：含金屬離子之酵素

金屬離子	酵 素 名 稱
Zn ²⁺	Alcohol dehydrogenase; Carbonic anhydrase; Carboxy peptidase
Mg ²⁺	Phosphohydrolases; Phosphotransferases; Carboxylase
Mn ²⁺	Arginase; Phosphotransferase,
Mo ²⁺	Xanthine dehydrogenase
Fe ²⁺ or Fe ³⁺	Cytochromes, Peroxidases, Catalases, Ferredoxin
Cu ²⁺	Tyrosinase, Cytochrome, Oxidase
K ⁺	Pyruvate Phosphokinase. (also requires Mg ²⁺)
Na ⁺	Plasma membrane ATPase (also requires K ⁺ and Mg ²⁺)

Porphyrin 螯合物，是生命不可缺乏之物質，包括了植物所需的葉綠素（含鎂）；血紅素中的 heme（含鐵）；非脊椎動物體中的 hemocyanin（含銅）。此外，如鋅存於 Insulin 中，鈷存於 Vitamin B₁₂ 中，均為生理作用上之重要成分。



II. 複合作用在醫療上之應用

以複合物之形式作為治療劑之例極多。例如：用於治療微血管出血及虛弱之 Carbazochrome salicylate 為 adrenochrome monosemicarbazone 及 sodium salicylate 之複合物。含鐵的補血劑，以複合物之型式口服後，可減少對胃腸之刺激性，且增加吸收作用，下表為此類成品之例。

表四：含鐵錯合物製劑之例

商 品 名	錯 合 物	給 藥 方 法
Jefron Elixir	Iron / carbohydrate	口服
Ferrolip	Iron / choline citrate	口服
Ferronord	Iron / glycerin	口服
Jectofer	Iron / sorbitol / citric acid	僅供 I.M.
Imferon	Iron / dextran	僅供 I.M.
Astrafer	Iron / dextran	靜脈給藥

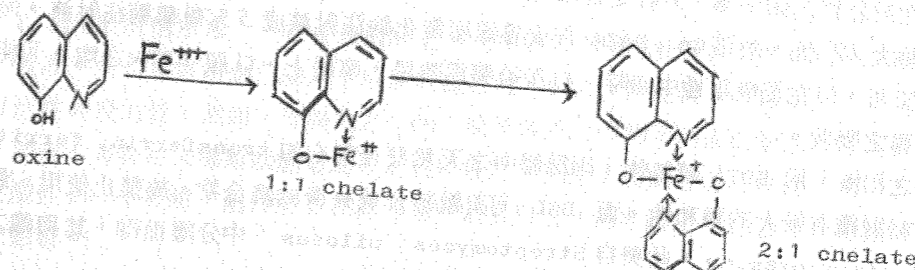
在離子交換樹脂中，有一種 Cholestyramine resin，為季胺離子交換樹脂，可解除由於膽管阻塞使過量膽汁在腸道吸收所引起之瘙癢。另一種類似的產品是 Kayexalate，為 Sodium poly-styrene Sulfonate 陽離子交換樹脂，用於治療高鉀症 (hyperkalemia)。此外很多離子交換樹脂，用作制酸劑，例如：Resinate，即是。

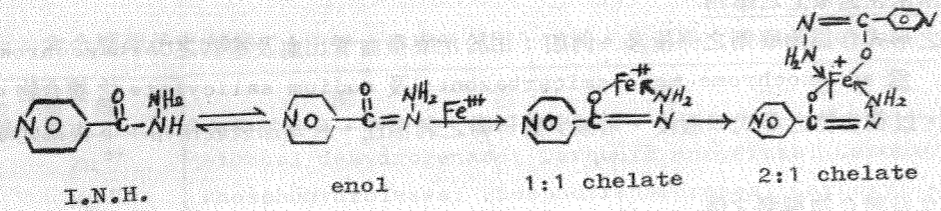
很多診斷用藥會應用到複合物。例如：technetium 99m 為放射性核製成之 Citrate 複合可測定腎功能及腎小球之過濾速率。又如 Dignex blue 為一種染料 Azure A 與 Carboxylic 陽離子交換樹脂錯合而成，用於檢查由於胃癌或惡性貧血引起之無胃酸症。

利用複合物之形成，亦可延遲藥物之作用，製成所謂長效劑型。例如四環素與二價或三價陽離子形成的複合物較不易吸收；許多抗組織胺藥，因屬陽離子性，可與親水膠體結合成複合物而延遲療效；Vit B₁₂ 可被鋅或鈷酸延遲吸收。離子交換樹脂亦已利用其吸附藥物之作用製成長效藥劑。例如 Rezipas，即 P-amino-salicylic acid 與陰離子交換樹脂作用而成者。

錯合劑 (Complexing agents) 主要利用與金屬產生螯合作用 (chelation) 作為各種用途。其中，最重要的是 F 於血液的保存。E. D. T. A. 及 Citrate 為體外試驗上常用者，其作用將是將血液中之鈣離子螯合。但不得用於體內，因體中的鈣如空虛，易引起骨骼肌痙攣及心律不整。由於 E. D. T. A. 對鈣的親和性高，故已被用於治療與高鈣症有關之疾病，例如手術前之副甲狀腺機能過高所引起之血鈣升高，尿道結石等。

許多抗菌劑亦藉螯合作用而生藥效。例如：8-Hydroxyquinoline (oxine) 之抗菌作用，Isoniazid 之抗結核菌作用等。因這些螯合劑，可與微生物所需之微量金屬 (如銅或鐵) 螯合，使其失去營養及酵素之作用而死。





有機汞利尿劑之利尿作用，已認為是與腎小管之 SH 活性酵素系統錯合而生。同理，有機汞、砷或銻化合物之抗菌作用，亦藉與 SH 酵素結合成錯合物而生藥效。

III. 利用錯合作用以治療中毒

利用複合劑及吸附劑可減少毒性在胃腸之吸收，利用透析方法可增進毒物的排除，均於以下分述之。

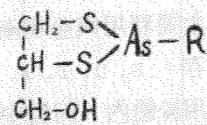
1 重金屬中毒——利用螯合劑治療重金屬中毒，在醫療上極為重要。下表為一般常用的螯合劑。

表五：治療重金屬中毒之螯合劑

中毒之金屬	對人可用之螯合劑
銻	BAL
砷	BAL
金	BAL
鉛	CaNa ₂ EDTA
汞	BAL
鉑	CaNa ₂ EDTA Ca ₂ EDTA

這些藥物之作用機轉是雙重的，首先藉螯合作用使體中之金屬失去活性，然後形成的螯合物（通常是水溶性的），可很快的經由腎臟排出體外。

治療砷及汞之中毒，最有效的藥物是 Dimercaprol (BAL, British, Anti-Lewisite)。砷與 BAL 之錯合物可表示如下：

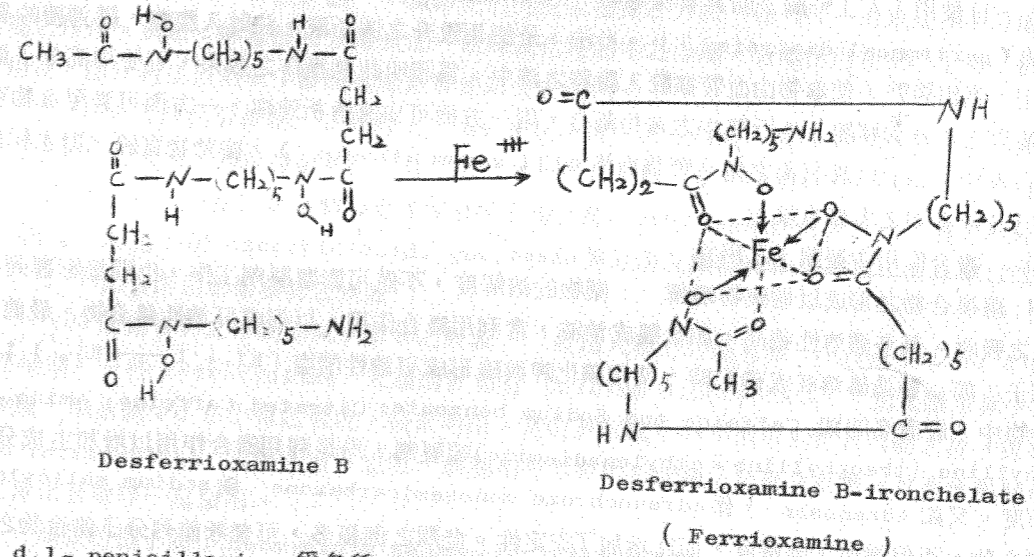


其中二個 SH 基與金屬螯合，游離之 -OH 基可促進對水之溶解度。據報告，BAL 對於金、鈹、銅、銻、鉻、鎳等金屬之中毒亦有效。將 BAL 以肌肉注射給藥後，可取出這些在組織中與 -SH 基酵素結合，因而阻礙其活性之金屬離子。所形成的 BAL-metal 錯合物可迅速排出體外。

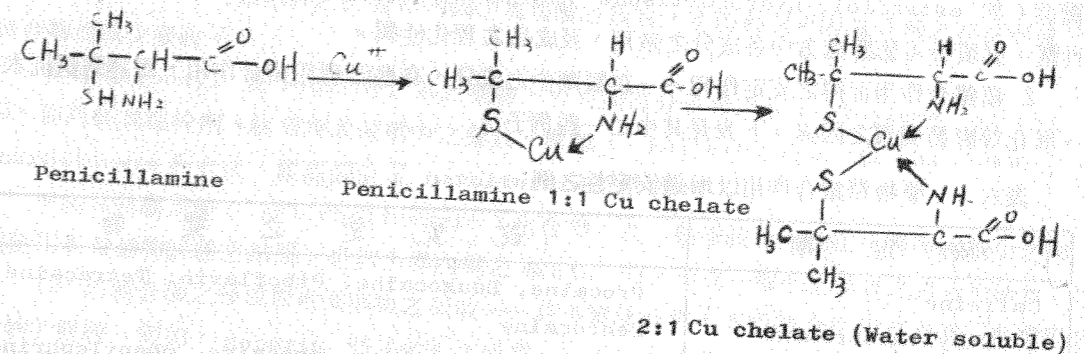
治療慢性或急性的鉛中毒，最好是靜脈注射鈣及二鈉的 EDTA 複合物。由於鉛螯合物之穩定常數比鈣螯合物大 10⁷ 倍，故將 Ca DATA 作成等滲壓氯化鈉注射液或 5% 葡萄糖注射液，慢慢靜脈點滴注射即可，但在治療急性中毒時，口服給藥為禁忌，事實上，口服 EDTA 之塩，可能增進鉛離子在胃腸之吸收。

鐵中毒之治療，用 EDTA 較無效，因為體中之天然螯合劑（如 transferrin, ferritin）顯然比 EDTA 對鐵有較大的親和性。而 BAL 可與鐵結合成有毒的錯合物，故禁止使用。最近常用的為 desferrioxamine，此藥自 Streptomyces pilosus 中分離而得，其與鐵之螯合

物表示如下：



d.l-penicillamine 為各種 penicillins 之水解產物，是銅中毒最有效的解毒劑。Wilson's 病之病徵為銅之排泄減少，而氨基酸之排泄量增加，可用本品治療，以除去積於體中之銅，使由尿中排出。此外，本品亦可作為汞及鉛中毒之解毒劑。



2 放射性物質中毒 由放射性金屬所引起之中毒，特別是半衰期較長之元素，對病人有雙重的危險，不但金屬本身有毒作用，且受放射作用之傷害。鈾與鈾的中毒，可成功的使用 Ca, Na₂ EDTA 治療，但必須接受更進一步的處理，尤其是鈾極易沈積於骨中。

3 其他中毒 例如，使用超劑量的強抗凝血劑 Heparin 後，會產生出血。可使用 Protamine sulfate, Tolonium chloride 及 hexadimethrine bromide 等與 heparin 形成複合物而消除其活性。

4 利用吸附劑解毒 在中毒治療上，使用吸附劑與嘔吐及洗胃法併用，可減少已攝食之毒物的吸收。有許多吸附劑已成功的用於此種目的。例如：治性炭、各種黏土，不溶性鎂塩等。其中以活性炭最有效。然而，胃腸內之 PH 值及各種內容物可明顯的影響吸附劑對毒物之吸附作用。通常，毒物在未解離狀態最易被活性炭吸附。因此，弱鹼最易在鹼性 PH 下吸附；弱酸最易在酸性 PH 下吸附，兩性藥物在其等電時最易吸附，而非離子性化合物（如酒精）則不受 PH 之影響。

5. 利用透析作用之解毒法 利用透析原理，可自全身循環中移出毒物；因此，患有腎虧的病人，可使用「人工腎臟」助其排除毒物。但因人工腎臟價昂，且壽命短，故有人改用「腹膜透析法(peritoneal dialysis)」。

此法，是使用數升之透析液，注射入腹腔，經連續的循環作用，進出腹腔，使毒物由血管擴散入腹腔之液中。為證明此種操作之效果，可使用高分子量而不擴散之成分與擴散入透析液中之毒物錯合，則一方面可加速透析速率，一方面可避免毒物重入循環液中。用於此種技術之錯合劑為血清蛋白(serum albumin)，據動物實驗，對水楊酸及巴比特魯類之中毒有效。

IV. 複合作用在製劑上之用途

1. 藉複合物之形成以助藥物溶解 藥物的溶解度，不僅可影響製劑工作，也間接影響到在體中之吸收。甚多難溶性藥品，如欲製成溶液，常利用錯合作用，以形成可溶性錯合物。最簡單的例子，如：製造碘溶液或碘酊時，使用碘化鉀與碘形成可溶性錯鹽 [KI₃ + I → KI₄]；在有機物中，最著名的如 Caffeine and Sodium benzoate; Citrated Caffeine; Amino-phylline (theophylline + ethylenediamine)等製劑，均是利用錯合作用以增加主成分之溶解度。又如 Adrenosen，係 adrenochrome monosemicarbazone 與 sodium salicylate 之錯合物，不但增加了溶解度，而且增加了安定性。此類之例極多，可參考前列分子錯合物之表。

利用界面活性劑作為助溶劑，其基本機轉乃是藉膠粒之作用，使欲溶解之藥物溶解。一些較重要的藥物，包括酚類消毒劑(如 Cresol)，煤焦油製劑，油溶性維生素製劑，各種類固醇荷爾蒙(如 estradiol, hydrocortisone)均已使用界面活性劑為助溶劑。但使用此類界面活性劑，必須不可影響處方中各成分之效用，及成品之理化性質。

2. 藉錯合作用而得之安定作用——在製劑中之成分，有些已利用錯合作用，而達到抵抗水解、氧化等影響變質之因素。下表是其中的一些例子。

表六：藥物藉錯合作用以增進安定性之例

安定劑	被安定之藥物
Caffeine	Procaine, Benzocaine, Piboflavin, Tetracaine
1-Ethyltheobromine	Benzocaine
EDTA	Papaverine, Morphine, procaine, phenylephrine, Sodium sulfacetamide, ascorbic acid, antibiotics, epinephrine, prednisolone.
Boric acid	Epinephrine
Polyvinyl pyrrolidone	Hexylresorcinol
α, β - Dextrins	Vitamin A palmitate
Surfactants	Chlorobutanol, Benzocaine, Aspirin.

由上表中，可見其基本作用機轉有數種。像局部麻藥 procaine 等酯類，可與 Caffeine 形成氫鍵錯合物而抵抗水解。而 epinephrine, ascorbic acid 等藥物，如有重金屬存在，即易變質，故使用 EDTA 等螯合劑以安定之。Dextrin 在水溶液中，可保護 Benzocaine 及 Vitamin A palmitate 等免受水解或氧化，係形成一種包含錯合物。界面活性劑可減少 Chlorobutanol 等藥物之水解，因在膠粒的柵層中，可阻止 -OH 基之攻擊而減少水合機會。

如果錯合劑與金屬形成一個安定而水溶性之螯合物，則該錯合劑稱為分離劑(Sequestering agents)。分離作用(Sequestration)(拉丁: Sequestrare, 意即分離)，是抑制或隱藏一個金屬的性質或反應，不須藉任何沉澱或抽提之方法，而可自一系統或相中分離出該金屬之作用。例如：檸檬酸可分離食品、飲料及化粧品中之金屬。分離作用在藥學上有二個重要的用途，即分析並自溶液中移除金屬雜質使其失去活性。

EDTA 及其他分離劑，在藥學上，可防止抗生素，抗組織胺、磺胺藥、腎上腺素、麻藥及巴比特魯類之製劑，因微量金屬存在而引起之變色；又可在化粧品用霜劑(creams)及洗劑(lotions)中，防止微量金屬促進不飽和脂肪酸及醇之氧化；在鹼性清潔劑中，避免金屬氫氧化物沉澱。其他，如 Ascorbic acid, gum, resin 等製劑及揮發油中均可加入錯合劑以安定之。

3. 藉錯合作用影響藥物之吸收

(a) 因錯合物之形成而減少藥物之吸收 最為人熟悉的是有關 tetracycline 的配方。在早期，一些 tetracycline 之製劑曾加有 Calcium diphosphate，結果雖可減少對胃之刺激，但亦減少了在小腸之吸收，後來明白，是由於形成一種不溶性的鈣錯合物之故。現在對服用 tetracycline 之病人有一忠告，該製劑不得與牛奶或鹼土金屬之製劑，甚至含於制酸劑中之錯化合物等一起服用。

類似的例子如：neomycin 及 Kanamycin 與鹽類共服後，在小腸吸收減少。鋁製劑、抗腹瀉用之粘土，錠劑及膠囊中之成分(如 talc, Starch)及界面活性劑，據研究對某些藥物為強錯合劑；Promazine 與活性炭共服，因吸附作用而減少吸收。草酸鈉及 EDTA 可降低馬錢子鹼、酒精及磺胺藥之吸收，因可與胃腸細胞膜內之金屬離子作用。界面活性劑(例如 Poly-sorbate 80)，可藉膠粒之錯合作用減少水楊酸之吸收，水楊酸又可因咖啡鹼之存在形成分子錯合物而減少吸收。

含有 Carboxyl 及 hydroxyl 基之藥物，因可與高分子量之 polyethylene glycol 作用，而降低其在栓劑、軟膏劑及錠劑中之藥效。例如：Polyethylene glycol 4000 與 barbiturate 配合後，顯然減少了 barbiturates 之吸收。

季胺類抗膽素能(Anticholinergic)化合物，及一些季胺化合物在小腸吸收較少之因，據使用老鼠動物試驗之結果，是與小腸內壁之 mucin 間，形成一種不能吸收之錯合物所致。

(b) 因錯合物之形成而增進藥物之吸收——許多實驗報告，認為錯合作用可增進一些難吸收藥物的吸收。例如：heparin 在 EDTA，或在 sodium lauryl sulfate, sodium sulfosuccinate 等界面活性劑之存在下，其在小腸中之吸收會顯著的增加。其原因，是與鈣、鎂產生螯合作用，而增加對細胞膜之滲透性。EDTA 亦可增進各種季胺化合物、有機酸，及一些中性分子(如 mannitol, inulin)等在小腸吸收。

藥物在鹽類或界面活性劑之存在下，其吸收作用並不規則，通常難溶性藥物因錯合後，溶解度增加，可增加吸收，但有時因膠粒的錯合作用而減少吸收，完全視藥物及界面活性劑本身，所使用的濃度及生理系統之情況而異。

Caffeine 與 ergotamine tartrate 之間，因形成錯合物，在小腸之鹼性部位，可阻止該生物鹼之沉澱，因而使藥物離胃以後，可不斷的吸收。

4. 錯合作用對防腐劑之影響

一般常用的防腐劑，可與一些常出現於各種製劑中之助懸劑(suspending agents)及乳化劑(emulsifying agents)作用，因而降低防腐劑之有效濃度，使之失去抗菌作用。茲將較重要者列表如下：

表七：常用防腐劑與其他藥物之錯合作用

防腐劑	錯合劑	研究法
季胺化合物：		
例如：cetylpyridinium Cl. benzalkonium Cl.	Tween 80, P.V.P. methyl cellulose	Equilibrium Dialysis microbiological
P-Hydroxybenzoic acid esters	Tween 80	Equilibrium Dialysis Solubility
Phenylmercuric nitrate, hydroxybenzoic acid esters, cetyltrimethyl ammonium Br.	Tween 80	Measured bacteria and Spore germination
各種 Cationic agents	Na, alginate	Bacteriological
Chlorobutanol, benzyl alcohol phenylethyl alcohol	Tween 80, P.V.P. methyl cellulose	Equilibrium dialysis
Parabens and phenols	Tween 80	Dealysis, solubility
各種季胺化合物	Hexachlorophene	Solubility, microbiological
各種 Parabens	Celluloses, PEG	Solubility, microbiological
P-Hydroxybenzoic acid sorbic acid	Starches	Solubility
Parabens, phenols, chlorocresol, Sorbic acid, dehydroacetic acid.	Tween 80, PEG 1000- monocetyl ether	Bacteriological

三、結論

錯合物之形成，可認為是由二種以上物質間相互作用之結果。其結合情形，不一定有結合力存在，但絕大多數的錯合物，其分子間均依靠極微弱之引力（如 Van der Waal force、氫鍵）或電子之轉移之結果而結合。

錯合物之種類極多，但迄今尚無一種較合理的分類法。雖然，在現代有許多物理化學的儀器，以幫助有關錯合物之研究，但仍有甚多錯合物之基本結構，尚無具體之解釋。金屬錯合物，可使用傳統之價鍵理論解釋其構造；分子錯合物，顯示出藉微弱的引力結合；至於包含錯合物，則幾無結合存在。

有關錯合物之研究，一直是多數化學家最感興趣之課題，不僅因其結構複雜及顏色之變化無窮，而且多數的錯合物在化工、醫藥，以至於生命循環上均極重要。

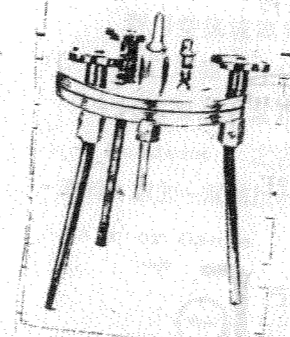
二種以上藥物併用之結果，在性質及作用方面，實有異於單獨使用者。錯合物之形成，其優點為可作為醫療及解毒劑，增加藥物之溶解度、安定性及藥效。然亦有缺點，因有時錯合作用之結果，會使品質改變（如變色）。

因此，藥師於平時工作時，應精細的觀察二種以上藥物相互作用後之結果，研究其對安定性、藥效及調配工作上之影響，作成報告，不但可作為製劑之參考，且可提醒病人於用藥時注意品質之改變，以策安全。

（編輯註：因篇幅關係，參考文獻置於文末）

膜濾法

* 溫國慶 *



一、緒言

膜濾法屬於過濾滅菌的一個分野，近年來製劑方面特別對於細菌過濾，最注目的研究濾材，即 Cellulose ester membrane 通常稱之為 Membrane filter。其詳細的製造法尚未公諸於世，於第二次世界大戰中由德國發明，戰後在美國發展利用於啤酒工業之過濾。

其應用於科學、產業者良多，在分析方面如航空宇宙方面的清淨室（clean room），火箭用作動流體中粒子計數，航空燃料中污染物的重量分析，水及食品中之微生物檢查，體液中癌細胞之檢出等。製造方面如水、溶劑及其他重要用途流體的超清淨，醫藥品及生物學製劑的過濾除菌等等。

二、性質

(1) 孔徑分佈均一性

孔徑之規格從 $0.025 \mu m$ ~ $14 \mu m$ 20 多種，並可由圖 1 知孔徑與細菌，微粒子的比較。但孔徑小易阻塞可加 Prefilter 以增長壽命。且其孔徑分佈均一可參考圖 2。

(2) 高多孔性

其孔容量占 filter 本身 80%。

(3) 高流量

其高多孔性及特異孔形，對同粒子之捕捉能力為其他濾器之 40 倍，且具 100% 之表面捕捉效果。

(4) 耐藥品性

各種 Polymer 材質，具有廣範圍的耐藥品性，對強酸強鹼等極端場合均可適當選擇應用。

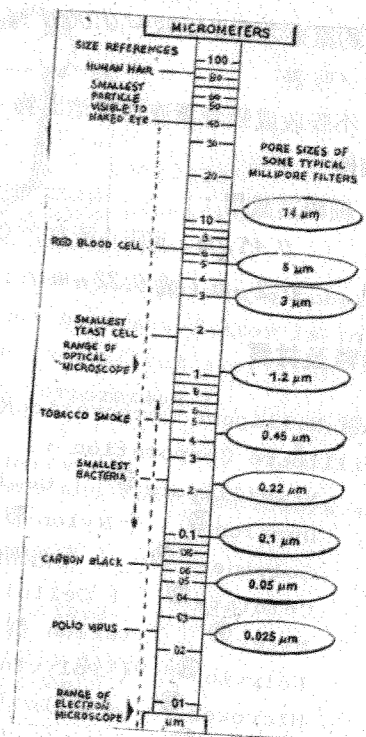


圖 1 Millipore filter 孔徑與細菌及微粒子之比較