

Sprol's'
藥劑學

(下 冊)

國立台灣大學醫學院

理學碩士

藥師 陳長安 譯

American
Pharmacy

An Introduction to
Pharmaceutical
Techniques
and Dosage Forms

Edited by

LEWIS W. DITTERT,

合記圖書出版社 發行

Sprolws'
藥劑學

(下 册)

國立台灣大學醫學院
理學碩士

藥師 陳長安 譯

American
Pharmacy

An Introduction to
Pharmaceutical
Techniques
and Dosage Forms

Edited by

LEWIS W. DITTERT,

合記圖書出版社 發行

中華民國七十一年四月改訂版

局版台業字第 0698 號

台內著字第 號

版權所有・翻印必究

藥劑學（下冊）

實價新台幣 250 元正

編譯者：陳長安
發行人：吳富章
發行所：合記圖書出版社
總經理：合記書局
地址：台北市吳興街 249 號（台北醫學院正對面）
電話：7071647・7019404 劃撥 6919
印刷廠：瑞明彩色印刷有限公司
打字部：3012065
香港代理：藝文圖書公司
地址：香港・九龍塘尾道 66-68 號十五樓 1 號
電話：3-966266

目 錄

第九章 栓 劑(Suppositories)	1
栓劑史觀(HISTORY).....	1
栓劑醫療的目的(PURPOSE OF SUPPOSITORY MEDICATION).....	2
血液循環的條件(ANATOMY OF RECTUM AND CONDITIONS FOR ABSORPTION OF DRUG INTO BLOOD CIRCULATION).....	2
栓劑中藥物吸收的定量研究(QUANTITATIVE STUDIES OF DRUG ABSORPTION FROM SUPPOSITORIES).....	3
由肛門栓劑吸收藥物的途徑(THE PATH OF DRUG FROM RECTAL SUPPOSITORY).....	3
藥物吸收的體外實驗測定(DETERMINATION OF DRUG UPTAKE IN VITRO).....	5
藥物吸收的體內實驗測定(動物的)(DETERMINATION OF DRUG UPTAKE IN VIVO: IN ANIMALS).....	5
藥物吸收的體內實驗測定(人體的)(DETERMINATION OF DRUG UPTAKE, IN VIVO : IN MAN).....	7
栓劑的賦形劑(SUPPOSITORY VEHICLES).....	8
在體溫下熔化的賦形劑(VEHICLES THAT MELT AT BODY TEMPERATURE).....	8
脂溶性賦形劑(LIPIDSOLUBLE VEHICLES).....	8
水溶性賦形劑(WATERSOLUBLE VEHICLES).....	13
栓劑的大小與形狀(SIZE & SHAPE OF SUPPOSITORIES).....	18
劑量(DOSAGE).....	18
栓劑的製備法(PREPARATION OF SUPPOSITORIES).....	19
栓劑的貯藏(STORAGE OF SUPPOSITORIES).....	21
第十章 粉末粉劑型(Powdered Dosage Forms)	23
降低顆粒大小的方法(PARTICLE SIZE REDUCTION).....	23
顆粒大小的分析與分類(PARTICLE SIZE ANALYSIS AND CLASSIFICATION).....	31

粉末的流動性質 (POWDER FLOW PROPERTIES)	33
混合 (BLENDING)	35
散劑的劑型 (POWDERS AS A DOSAGE FORM)	39
膠囊劑 (CAPSULES)	43
粉末劑型的特殊問題 (SPECIAL PROBLEMS IN POWDERED DOSAGE FORMS)	56
影響粉末劑型之藥物生體利用率的因素 (FACTORS AFFECTING DRUG AVAILABILITY FROM POWDERED DOSAGE FORMS)	60
第十一章 錠劑和錠劑製劑的設計 (Radioactive Dosage Foms)	69
錠劑的類型與分類 (TYPES AND CLASSES OF TABLETS)	71
錠劑的設計與製造 (TABLET DESIGN AND MANUFACTURE)	78
錠劑的包衣 (TABLET COATING)	110
包裝衣需要的設備 (EQUIPMENT REQUIREMENTS FOR SUGAR COATING)	118
膜包衣的設備 (FILM COATING EQUIPMENT)	120
錠劑製劑的設計 (TABLET PRODUCT DESIGN)	122
第十二章 氣體分散系：氣化噴霧劑及噴霧劑 (Gas Dispersion: Aerosols and Sprays)	129
氣化噴霧劑史觀 (HISTORY)	130
氣化噴霧劑的操作原理 (OPERATION OF AEROSOLS)	131
包裝 (PACKAGING)	137
藥劑的製備 (PHARMACEUTICAL PREPARATIONS)	141
第十三章 放射性劑型 (Tablets and Tablet Product Design)	151
基礎概念 (FUNDAMENTALS)	152
放射性藥物的劑型 (RADIOPHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS)	160
法定的放射性藥物 (OFFICIAL RADIOPHARMACEUTICALS)	166
物理的核子藥學 (PHYSICAL NUCLEAR PHARMACY)	174
藥效藥劑學 (BIOPHARMACEUTICS)	180
第十四章 無菌製劑 (Sterile Products)	185
緒論 (INTRODUCTION)	185
無菌製劑的史觀 (HISTORY)	185

注射劑的用途 (UTILITY OF INJECTABLES)	188
關於細菌學與滅菌科技的原理與專用語 (PRINCIPLES AND TERMS PERTI- NENT TO BACTERIOLOGY AND STERILE TECHNIQUES)	190
滅菌法 (STERILIZATION)	190
一般的規格 (GENERAL REQUIREMENTS)	196
注射投與途徑 (PARENTERAL ROUTES OF ADMINISTRATION)	197
注射製劑的類型 (TYPES OF PARENTERAL PRODUCTS)	201
溶液劑 (SOLUTIONS)	202
懸浮劑 (SUSPENSIONS)	202
乳劑 (EMULSIONS)	203
冷凍乾燥的製劑 (FREEZEDRIED PRODUCTS)	203
乾燥的固體 (DRY SOLIDS)	204
放射性藥物製劑 (RADIOPHARMACEUTICALS)	205
產品的發展過程 (PRODUCT DEVELOPMENT)	205
注射劑的製造 (PRODUCTION OF PARENTERALS)	211
生產設備 (DESIGN OF FACILITIES)	211
製備過程的步驟 (STEPS IN PROCESSING)	218
眼用製劑 (OPHTHALMIC PRODUCTS)	222
品質管制 (QUALITY CONTROL)	224
中華藥典(CHPM) 附錄的摘要	231

第九章 栓 劑

(Suppositories)

栓劑爲供放置在人體不同腔道的一種固體製劑，一般說來，肛門栓劑與陰道栓劑較爲流行。栓劑應於體溫即能軟化或溶解，以發揮有效成份的療效。目前，陰道栓劑已漸有被陰道片取代的趨勢。肛門栓劑雖然早就被人類所熟知的製劑，可供局部或全身性藥物的分佈，但是目前却少使用。

栓劑史觀 (HISTORY)

紀元前 2600 年前，阿索利亞人 (Assyrians) 就已開始使用栓劑；一千年後，在埃及、希臘、羅馬人也相繼使用。埃及人僅應用栓劑於局部治療，而 Hippocrates 却利用此種劑型促進小孩的呼吸作用，Dioscorides 則應用於催眠作用。第二世紀時，Galen 則只應用這種劑型做爲輕瀉劑。我國在後漢時張仲景就利用所謂「蜜煎導方」(收載於傷寒論中) 來通便，說來它屬肛門栓劑。

最早，只是利用小塊木片、骨頭、布及金

屬片浸在脂肪、蠟、蜂蜜及藥物的混合物中，來製備栓劑；也有利用肥皂塊、葡萄乾、植物或捲心菜的幹及片條等做爲賦形劑。此種“土法”製備的栓劑，有小至小丸，大至 20 gm 重的大丸。

但是這種劑型應用於肛門時劑量很難控制，就漸被人忽視，例如 Paracelsus 和 Galen 僅將其用於通便而已。直到 18 世紀，可可豆 (cocoa butter) 被用做基礎劑，以及 19 世紀，栓劑模型發明後，栓劑纔廣泛地使用。

“ Suppository ” 並無確切的字源，較爲接近者爲拉丁語的 “ suppositus ”，意即“放置於下面”(placed underneath)。迄至 19 世紀，“ Suppository ” 一詞是指凡塞入人體腔道 (口中除外) 的固體成型的製劑。20 世紀初葉，尿道栓劑 (urethral suppositories) 的名稱以 “ Bougies ” 一詞表示。

因爲栓劑是藥物賦與有相當利用價值的劑型，目前，在歐洲較美國更普遍地使用。在美

國，肛門栓劑占所有處方的1%，但是，據估計，有更多的栓劑是經非處方購得的。

栓劑醫療的目的 (PURPOSE OF SUPPOSITORY MEDICATION)

栓劑大部份做局部醫療，例如痔瘡 (hemorrhoids) 及陰道發炎，但是，也有用作全身性給藥的方式。例如嬰孩及較為虛弱的病人，當口服藥物能產生噁心及腸胃道障礙時，栓劑的藥物可經過肛門黏膜而直接進入血液循環，不經過肝臟，故藥物發揮作用較口服為快，且可避免胃腸道酵素對藥的破壞，及肝的酵素系統對藥物的代謝。

因此，栓劑用途可分為局部作用與全身性作用。(1)局部作用是肛門栓劑最普遍的用途，以便解除病人的便秘、疼痛、刺激、痔瘡或發炎等等，最有名的例子為通便的甘油栓劑，其可刺激黏膜，使黏膜脫水而導致瀉下作用。陰道栓劑則大部份用以治療滴蟲或念珠菌所引起的陰道發炎。(2)全身性作用。直腸與陰道的黏膜可吸收一些水溶性的藥物，而進入血管，引起全身性作用。利用直腸給藥引起全身性作用的藥物，包括 aminophylline, prochlorperazine, chloral hydrate, hydromorphone, belladonna, ergotamine tartrate。

直腸的解剖學及藥物吸收進入血液循環的條件 (ANATOMY OF RECTUM AND CONDITIONS FOR ABSORPTION OF DRUG INTO BLOOD CIRCULATION)

直腸 (Rectum) 位於腸之末端，起自直腸的乙狀結腸交會處 (rectosigmoid junction)，終於肛門 (anus) 的末端。全長約 15 cm，其中 $\frac{2}{3}$ 沿著下脊椎彎曲。在尾骨 (coccyx) 的頂端，直立時人類的直腸呈較水平的彎曲，向下急轉正好彎入肛門的括約肌中。正常的狀況下，直腸除了含有少量的黏液以外，更空空如也。成年人所含的黏液平均約為 2 ml，其 pH 與血液的相當。

直腸中並沒有絨毛 (villi) 存在，表示它沒有基本的吸收功能，但是，黏膜的上皮細胞具有擴散的作用，在黏膜的下層富含淋巴及血管，藥物可藉此擴散作用而被吸收。在直腸附近的靜脈循環 (venous circulation) 可分為3大分支：

(一)靠近肛門括約肌的下痔靜脈 (inferior hemorrhoidal vein)。

(二)接受直腸中間部位微血管流來之血液的中痔靜脈 (middle hemorrhoidal vein)。

(三)接近直腸上部的上痔靜脈 (superior hemorrhoidal vein)。

下痔靜脈和中痔靜脈都直接注入下腔靜脈 (inferior vena cava)，而上痔靜脈則注入下腸系膜的靜脈 (inferior mesenteric vein)，再流至門靜脈 (portal vein)。許許多多的小血管都匯入下與中痔靜脈，所以有人假設直腸給藥，可直接進入下腔靜脈，而不必取道肝臟，大家都知道，大部份藥物的代謝都發生在肝臟。

此項假設至多也只有部份正確，因為上痔靜脈與中痔靜脈之間廣泛相連，而且中痔靜脈與下痔靜脈也是一樣。根據靜脈流動的途徑，藥物在直腸下部吸收後，就進入下腔靜脈，如果藥物置於直腸上部，那麼藥物必然擴散進入血管，而流入肝臟中。為了印證這項假設，

K. Bucher 把 ^{33}P 以 Na_2HPO_4 的形式投與給老鼠，經半小時後，在門靜脈進入肝臟的入口處以及腔靜脈在胸腔的匯合處收集血液檢品。從一塞入直腸下端的栓劑，檢出結果發現 $\frac{1}{4}$ 的放射性磷酸鈉 (^{33}P) 到達肝臟，而 $\frac{3}{4}$ 的放射磷酸鈉則直接進入腔靜脈。如果把該栓劑加長 4 倍 (如止血栓那麼長)，當其塞入後，在上述二處可得同等量的 ^{33}P 。而利用 X - 射線研究硫酸鋇栓劑，可知栓劑並不停留在直腸下部，它會往直腸的上端移動，而流向通往肝臟的靜脈。Hennig 也做類似利用放射線顯影之藥物的研究，以確認栓劑在直腸中的移動情形，他發現，不論栓劑的形狀、大小如何，都停留在肛門括約肌以 4 至 6 cm 之間，但是，他却沒有進一步說明不同賦形劑在崩解後，沿直腸壁分佈的情形。另外那有一項實驗，證實栓劑可擴散至肛門括約肌向上 12 cm 處。當栓劑在直腸迅速崩解後，相當有利於直接吸收進入連接腔靜脈的血管。但是，由於沿著黏膜所塗敷的賦形劑不同且接合面有所差異，因此沒有辦法確定藥物塞入直腸後，立即吸收的實際情形。然而，對大多數藥物而言，初步吸收後，是否進入肝臟，並不重要。

Bucher 認為淋巴液的流動遠較血液緩慢，因此淋巴液對藥物的運送起不了作用。然而，做狗的直腸吸收 sulfanilamide 的研究，顯示出少數藥物經由淋巴液輸送的量較經由血液輸送的為多，甚至發現經由淋巴管輸送較為迅速。

栓劑中藥物吸收的定量研究 (QUANTITATIVE STUDIES OF DRUG ABSORPTION FROM SUPPOSITORIES)

早在 1874 年，就已注意到肛門對藥物的吸收，當時取碘化鉀溶液以肛門給藥的方式投與後，在短時間內自尿中可檢查出碘離子。事實上，溶液劑較栓劑藥效更快發揮。Rapp 發現亞甲基藍 (Methylene blue) 以灌腸的方式給藥較用栓劑 (可可豆油做基礎劑) 藥效發揮快 2 倍。由於這發現，進而研究栓劑所使用的賦形劑，主要是屬於鹽、酸、鹼等問題。這些因素是決定藥效發揮的快慢，以及作用的長久。並探討口服劑量、栓劑劑量的比較。欲在人體內探討這些問題，似乎不太簡單，於是有些學者以動物或體外實驗試圖解決這些問題。然而，在這麼多賦形體的情況下，採用篩選法較利用人體及動物對藥物吸收的研究方式更為簡單且方便。

就醫學上的應用而言，陰道給藥僅侷限於局部的作用，但是也可以產生全身性的作用。利用人體、貓和狗做實驗，發現陰道對亞甲基藍 (methylene blue) 並不吸收，至於對碘化鉀、水楊酸鈉 (sodium salicylate) 的吸收力則甚強。以上三種藥物都可以經由肛門吸收，因此，如欲藉栓劑產生全身性作用，應選由直腸途徑給藥較佳，雖然這樣，但是藥物藉陰道給藥而引起全身性作用的可能仍然存在。

由肛門栓劑吸收藥物的途徑 (THE PATH OF DRUG FROM RECTAL SUPPOSITORY)

栓劑在體內代謝的程度，可根據體內實驗 (In vivo) 所測定出來藥物在血液、尿中的濃度，以及其藥理反應來決定。

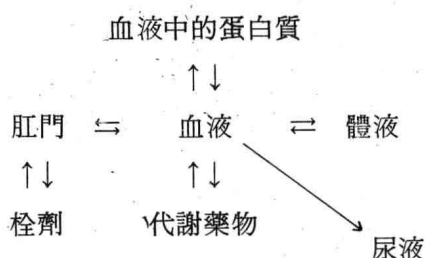
栓劑中的藥物從肛門的黏膜吸收到血液循環至少要經過 2 個步驟：

(1) 藥物從賦形劑釋出。

(2)藥物經由黏膜擴散，而進入血液循環。當藥物經由靜脈或淋巴管輸送至循環系統後，其命運為：

- (1)直接排出體外。
- (2)經解毒、代謝後，再排出體外。
- (3)分佈於體液中。

因此藥物在血液中的濃度由上述三項因素所支配。同時也須要考慮到藥物在血液及體液中與蛋白質結合的可能性。上述的關係可圖解如下：



上圖有些途徑為可逆的。藥物自賦形劑釋放取決於藥物對賦形劑與肛門周圍體液的相對親和力；若藥物與賦形劑的親和力低，藥物在水性黏液中的可溶性大則有利於藥物的釋放及對黏膜的擴散；相反的，若藥物與賦形劑的親

和力高，而且不易溶於水性黏液中，可延遲吸收速率，及降低藥物的吸收量。Eckert 曾利用水溶性 procain HCl 及油溶性 aminopyrine 於不同的基礎劑，在不同的溫度之下來比較這些藥物在體內之釋放。如圖 9-1 所示，為溫度對上述藥物以可可豆油為基礎劑的影響。在 32.5°C 時，固體的軟化點藥物釋放量與溫度俱增。在 34.3°C 時為軟塊的熔化點，procain HCl 釋放量比在軟化點多 6 倍，aminopyrine 的釋出量只增加 2 倍。以上兩種藥物在可可豆油中釋出的情形，為對大多數脂肪賦形劑研究的典型例子，所以 Eckert 和 Muhlemann 認為基礎劑中的藥物大部份是在熔化點時釋放出來。懸浮在栓劑中的藥物，約 70% 以上的藥物在熔化點能有效釋出的比例為 90%，而在熔點以下，軟化點以上，藥物有效釋出的比例為 10% 以下。

藥物自賦形劑釋出的速率以及它在黏膜的擴散速率，主要取決於藥物的油/水分配係數 (lipid/water distribution coefficient)；同時賦形劑的物理性質也有關係。

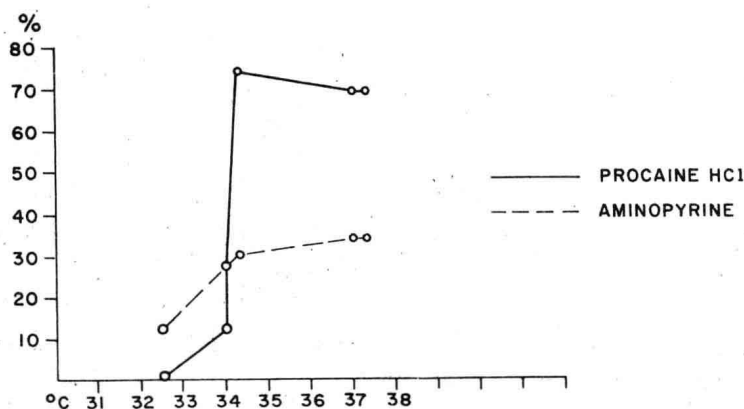


圖 9-1 在 90 分鐘後藥物自可可豆油脂的栓劑中釋出量與溫度的關係

在未熔化時，藥物與黏膜的作用，僅限於栓劑的表面，這種情形，藥物自然未能全部發揮作用。藥物在直腸內的黏膜上溶解，纔慢慢地游離出來，因此，藥物進入黏膜的速率為其到達作用點的速率的決定步驟。Diller 和 Banger 根據藥物動力學 (pharmacokinetics) 將肛門給藥的過程分為三個階段來討論：

- (1) 藥物從栓劑釋出的速率。
- (2) 體液吸收藥物的速率。
- (3) 尿液排泄藥物的速率。

藥物是以被動的方式進入黏膜，此過程為可逆的。但是，由於濃度梯度 (concentration gradient) 的影響，促使藥物從直腸向黏膜下層及痔靜脈血管擴散。直腸的上皮層為油脂性，而且它與直腸周圍體液之 pH 不同。Kakemi 等人曾利用老鼠做實驗，以肛門灌注法求出未解離藥物在肛門及血液的比值，結果測出，沿著小腸腔為微酸性帶，其 pH 約 5.3，而在結腸處約 6.5。這種具微酸性腔內膜更增加藥物吸收的複雜性。

在圖 9-2 中所述，我們可看出 pH 對 sulfisoxazole 藥物吸收的影響。最初 pH 值增高時，吸收率也隨著增加，過了最高點 (

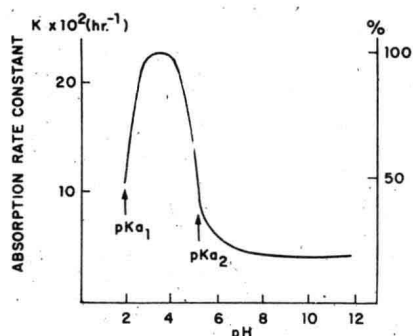


圖 9-2 投藥 1 小時後，不同的 pH 下，sulfisoxazole 的直腸吸收速率。

等電點) 後，吸收率就開始下降，這時的吸收率是與 pK 值相符。這表明吸收率受藥物解離度的影響，藥物在未解離狀態，吸收的較快，根據 Riegelman 和 Crowell 二人的實驗，他們更進一步地證實直腸吸收為第一級 (10) 反應。其他諸如酵素作用的感受性，蛋白質的結合力，去毒作用的機序、腎臟的廓清率等也影響藥物在體內的代謝命運。

藥物吸收的體外實驗測定

(DETERMINATION OF DRUG UPTAKE IN VITRO)

凡是要做體外實體，其所模擬的生理狀況的定性與定量的因素必須儘可能的接近。例如，要做人工直腸，可利用一條通以 37°C 水的試管，而不考慮肛門周圍黏液的體積、黏度及化學組成，同時也不考慮肛門膜壁能促進栓劑加速崩解的壓力。雖然這些體外實驗環境並不盡與肛門相似，但是許多有關肛門栓劑的研究報告都依據這項實驗設計。Henning 設計一種測定栓劑之熔點的試管，他比較放射性呈影劑之肛門栓劑在體內崩解時間與相同的栓劑在 38°C 完全熔化所需的時間，結果他發現可可豆脂之栓劑在體內崩解所需的時間為 3~4 分鐘，而在試管熔化的時間為 3 分 50 秒，合成的可可脂代替品，Witepsol[®] 栓劑在體內為 5~7 分，而在試管內則為 6 分 25 秒；polyethylene glycol 在體內為 40~60 分，在試管內為 55 分，這項實驗對合成脂肪以及放置數天的栓劑並不適用。

藥物吸收的體內實驗測定 (動物的) (DETERMINATION OF DRUG UPTAKE IN VIVO :

IN ANIMALS)

Henning 利用特殊的熔點測定法，做體外實驗能夠測定栓劑的近似崩解時間，但是，此法並不能提供其他有關藥物穿透黏膜的擴散及直腸給藥的藥理效應的資料。

Henning 一直信賴由人類之尿道排泄所測得的資料，有些學者專家却轉而比較研究栓劑在動物體內的吸收情形。利用放射性追蹤劑來做動物實驗，既簡單又準確。美國加州伯克萊大學的 Buchner 就是利用這種方法來研究栓劑的給藥效果。Canals 及其助理比較研究放射性鈣鹽直腸與口服吸收的情形。Peterson 及其助理，Cemeli 和 Bardet 都利用放射性追蹤劑比較栓劑的基礎劑對藥物吸收的影響。從這種方法所得的結果臆測藥物由黏膜進入循環系統是單向的，也就是不可逆的。但是藥物及其代謝物可能會再擴散到直腸。放射性計數器沒有辦法分辨原來的藥物或失去療效的代謝物。

藥物在動物體內分佈的情形除了利用上述的方法測定外，尚有其他的方法。由於藥物聚積在體內，以及化學與物理方法上種種的困難，所以在尿及血液中藥物不易測出，但是，我們可觀察生理反應，例如讓荷蘭豬 (guinea pig) 服用菸草酸甲基酯 (methyl ester of nicotinic acid) 後，結果造成動脈充血，體溫上昇。以不同的賦形劑做實驗，結果證明上述的原理，也就是說藥物和賦形劑的親和力小時，將有利於藥物的吸收，其中以甘油明膠的效果為最好，可可豆油次之，聚乙二醇 (polyethylene glycol) 最差。Hasler 和 Sperandio 利用水溶性巴比妥鹽類 (barbiturates) 的安眠作用 (hypnotic effect) 來估計不同賦形劑的效用 (effec-

tiveness)，油脂性賦形劑的藥物作用得快，但藥效期短，而水溶性賦形劑剛剛相反，它的藥物作用慢，藥效期長。最近，以 tolbutamide 及其鈉鹽來降低兔子的血糖，結果證明水溶性的鈉鹽的降血糖反應比 tolbutamide 來得快。

最常用於動物的藥物，如阿斯匹林 (aspirin) 和水楊酸鈉 (sodium salicylate)。這兩種化合物頗有相關，前者難以解離，而且又水不溶性，反之，後者則可解離，且易溶於水。其他，如磺胺藥物及巴比妥類之酸與它們的鈉鹽亦復如此。

Kuhne 利用 phenobarbital 及其鈉鹽，atropine 及其硫酸鹽，並以不同的賦形劑做成栓劑，使用在家兔身上，然後利用紙層析法 (paper chromatography) 來測定 phenobarbital 的吸收，至於 atropine 的吸收則量瞳孔的直徑；同時也用半透膜來試驗上述藥物的擴散，從這些實驗的結果，證實水不溶性的 phenobarbital 和 atropine 在體外試驗時，並不能透過半透膜；可是在做兔子體內實驗時，却可經過肛門黏膜而進入循環系統，所以他得到了結論：體外實驗的結果並不能做體內實驗的依據。

以上所述的研究報告，結果並不一致，因其所使用的賦形劑的差異，導致藥物在血中濃度的不同。賦形劑間的化學性質差別很小，但却會使藥物的血中濃度產生極大的差異。目前已證實的是：愈容易溶於黏膜的藥物，較易被自脂肪性賦形劑中吸收，當然有其例外，至於溶解度與藥物的吸收量與速率沒有定量上差異的關係。

藥物吸收的體內實驗測定 (人體的) (DETERMINATION OF DRUG UPTAKE, IN VIVO : IN MAN)

由於動物實驗所得的結果有差異，而且所下的結論並不一定適合人體，因此學者專家轉向以人體做為實驗的對象。他們利用藥物在血中的濃度以及尿中的排出量來探討肛門給藥後藥物的吸收。

Schwarz 和 Bichsel 將動物實驗所得的結果應用到人體，研究其適用性。他們以 sulfisomidine 及其鈉鹽為材料做成的栓劑，應用到人體，試驗其吸收的情形。在此以前，Pennati 與 Steiger-Trippi 也以家兔做過同樣的實驗。比較的結果，發現家兔實驗時，以合成的三酸甘油酯 (Massupol[®]) 為基

礎劑的吸收為最多；而人體實驗時，却以聚乙二醇二醇 (PEG) 為基礎劑的吸收為最多。

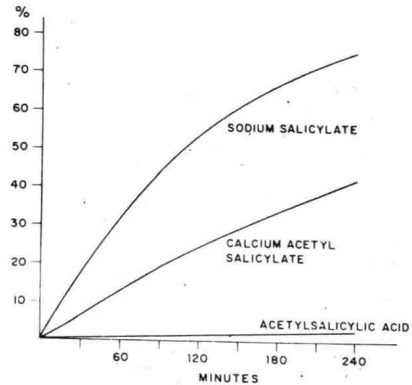


圖 9-3 體外實驗時，藥物自 Witepsol 栓劑擴散出。(Adapted from Neuwald, F., and Kunze, F: *Arzneim. Forsch.*, 14: 1029 and 1162, 1964)

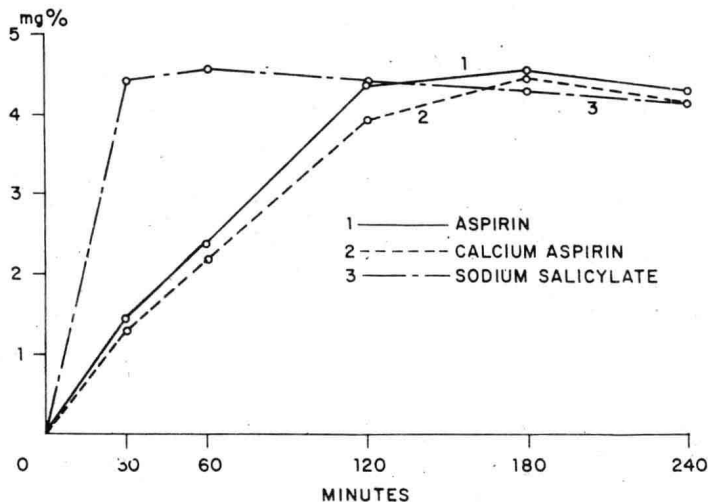


圖 9-4 投與含有等劑量之 Witepsol 栓劑後，所測定出來的血漿中水楊酸的濃度。(1)表示乙酰水楊酸，(2)表示乙酰水楊酸鈣，(3)表示水楊酸。(Neuwald, F., and Kunze, F.: *Arzneim. Forsch.* 14: 1029 and 1162, 1964)

Neuwald 和 Kunze將體外實驗的結果與藥物在血液中的濃度做過比較，他們選擇三種水楊酸鹽（或酯）做實驗，即乙醯水楊酸（aspirin），乙醯水楊酸鈣（calcium aspirin）和乙醯水楊鈉（sodium aspirin），它們的溶解度分別為 $4 \text{ in } 300$ ， $1 \text{ in } 6$ ， $1 \text{ in } 0.9$ 。體外擴散實驗的結果發現水楊酸鈉有75%可由栓劑透過黏膜，乙醯水楊酸鈣為41%，乙醯水楊酸僅3%（圖9-3）。體內實驗是在4小時內，測量5次血液中的濃度，4小時後，藥物在血液中的濃度遞減。可是，2小時後三種藥物的血中濃度差不多相等。水楊酸鈉在半小時內就可達到最高濃度，其他兩種藥欲達血中最高濃度所須的時間稍長，大約為3小時；雖然這兩種藥物在2小時後就可接近最高血中濃度，但水溶性最高的鈣鹽略為下降（圖9-4）。Neuwald 和 Kunze 的實驗結果不僅與他們所做的體外實驗結果不一致，而且與其他的動物實驗之結果也不一致，但是，與其他人所做的乙醯水楊酸在可可豆油中的吸收情形則相吻合。所使用的不同劑量經調整後，其血漿中濃度的比較可參見表9-1。Neuwald 和 Kunze 最後認為“體外或動物實驗不能做為評價人體栓劑投與實驗的依據”。當然，此結論還待進一步的實驗證明。

表 9-1 血漿中乙醯水楊酸的濃度

	投與可可 脂栓劑後 (mg%)	投與口服 錠劑後 (mg%)
Neuwald 和 Kunze (2小時以後)	3.35	
Cacchillo 和 Hassler (2小時以後)	3.5	5.4
Samelius 和 Astrom (90分鐘以後)	4.6	5.2

栓劑的賦形劑 (SUPPOSITORY VEHICLES)

除了藥物的劑型以外，賦形劑對藥物的釋放及進入肛門黏膜有密切的關係，栓劑的賦形劑的種類繁多，以下僅討論法定栓劑所常用者。

栓劑在直腸通常以(1)熔化，(2)溶解等二種方式產生崩解；因此，各種賦形劑常依此分類之。

在體溫下熔化的賦形劑 (VEHICLES THAT MELT AT BODY TEMPERATURE)

理想的栓劑賦形劑必須具備下列條件：

- (1)在體溫下熔化之。
- (2)在室溫下為堅硬的固體，便於插入體腔內。
- (3)軟化點與熔點的溫差應很小。
- (4)無刺激性。
- (5)不會被吸收。
- (6)不易起化學變化。
- (7)與主藥不產生配合禁忌。
- (8)久置不變質，貯藏穩定。

脂溶性賦形劑 (LIPID-SOLUBLE VEHICLES)

A. 可可脂 (Cocoa-butter) :

大部份的脂肪或蠟在接近 37°C 時熔化，在低於 37°C 軟化，但是，可可脂例外。可可脂的熔化點 34°C ，軟化點 32.5°C ，凝固點 27.5°C 。可可脂在U. S. P. 中被稱為 Theobroma oil，俗稱 cocoa butter。

它作為栓劑的基礎劑已有 2 個世紀的歷史，它是三醯甘油（triglycerides）的混合物，大約含有 $\frac{1}{3}$ 的油酸。就像其他的三醯甘油一樣，可可脂具有多形態（polymorphism），在不同的組態（configuration）具有不同的熔點。其正常的 β 形式在熔點下仍然很穩定，當加熱超過其熔點時，可可脂就轉變成不穩定的形式（metastable form），於是在 20°C 以下就凝固，在 24°C 左右就熔化，同時需要幾天以後纔能再轉變回復到穩定的 β 形式。在 35°C 時，約有少於 1% 的固體脂肪還未完全熔化；在 36°C 時，則完全熔化。如果沒有種仁晶體（seed crystals）存在，可可脂的固化相當緩慢。通常在 22°C 以下固化進行得比較迅速；就是對穩定的 β 形式而言也是如此。一般而言，在 16°C 為固化（solidification）和收斂（contraction）最佳溫度。如果想要在理想的時間內完成固化，通常都必須有種仁晶體（seed crystals）的存在。把物質溶解在可可脂中也可降低它的熔化點，例如把 chloral hydrate 加至可可脂中，將會延長固化時間以及由不穩定形式轉變為穩定的形式所花費的時間，此其時固化點可能在室溫的範圍；如果添加高熔化點的蠟始終也沒有什麼明顯的變化。

早在 1926 年即在可可脂的水溶液中須添加乳化劑之議，文獻上所記載可可脂的含水數（the number of water）為 20 至 30，表示水只是被包在油中，並沒有真正形成乳劑。乳化劑對栓劑中藥物的釋出與吸收的效應並不一致，有的報告說是釋出增加，有的報告說減少。還有，含有水份的可可脂栓劑的貯藏穩定性不良，常常發生酸敗，及硬度改變的情形。

由於可可脂的吸水性的重被過高的估價

，事實上，水溶性的藥物能夠均勻的分散在乳化過的脂肪中，所以釋出後也許呈分子態或膠體分散系供做利用，但是，水溶性的成分從穩定的乳劑中釋出較為緩慢，特別是從 w/o 型的乳劑中，凡此種種我們都可以從 Muhlemann 和 Neuenschwander 的體外實驗獲得證明。

因為可可脂有某些缺點，所以有人建議共用某些脂肪與蠟做為栓劑的賦形劑；然而，至目前為止還沒有一種能像可可脂使用得那麼普遍和廣泛的。由於第二次世界大戰可可脂短缺，於是新的脂肪質基礎劑就在歐洲發展起來，有多種脂質與水溶性的栓劑基礎劑被認定可以使用。目前，某些已停止使用，有些已不需使用；還有些雖然它們的化學性、物化性，與配伍性的文獻未報告出，却有廠商用做栓劑的製造。

如表 9-2 所列為目前美國有廠商供應的賦形劑脂肪組成。

B. Witepsol 類：

除了可可脂外，大部份有關賦形劑的文獻報告都與 Witepsol 類有關。這類的基礎劑不具有上述之可可脂的缺點。利用 Witepsol H 15 做成硫酸鋇栓劑試驗的結果，它在肛門的崩解速度與可可脂不相上下。可可脂熔化所需的時間為 4 分鐘，Witepsol H 15 則需要 6 分鐘。Witepsol 的熔點比可可脂高，在進入肛門較深的部位後纔能熔化，然而可可脂熔化的較快，常有漏出的情形。Witepsol 類的基礎劑加熱超過其熔點並不改變它的結構，所組成的脂肪酸（碳數在 12~18）大部份為月桂酸又因為含有甘油單脂和雙脂（glycerol mono-and diesters），所以此類基礎劑能夠吸水，軟化點與熔化點相差很小，通常低於其軟化點 $1\sim 2^{\circ}\text{C}$ 就可凝固，凝固所需的時間很短，體積的收縮也比可可脂大；所以勿須

將其模型冷却與加潤滑劑。Witepsol H15 可與其他的Witepsols 類的基礎劑混合，如圖 9-5 所示為 Witepsol H15 與 E85 混合後，其熔化點範圍的變化。用以提高可可脂之熔化點所加入的蠟，對Witepsol 基礎劑來

講是不適合且不需要。既使在Witepsol H15 加入 20% 的 chloral hydrate，亦僅將其熔化點降至 31°C ，凝固點 24°C 。Witepsol 類的基礎劑都近乎白色、無味，密度略大於可可脂。

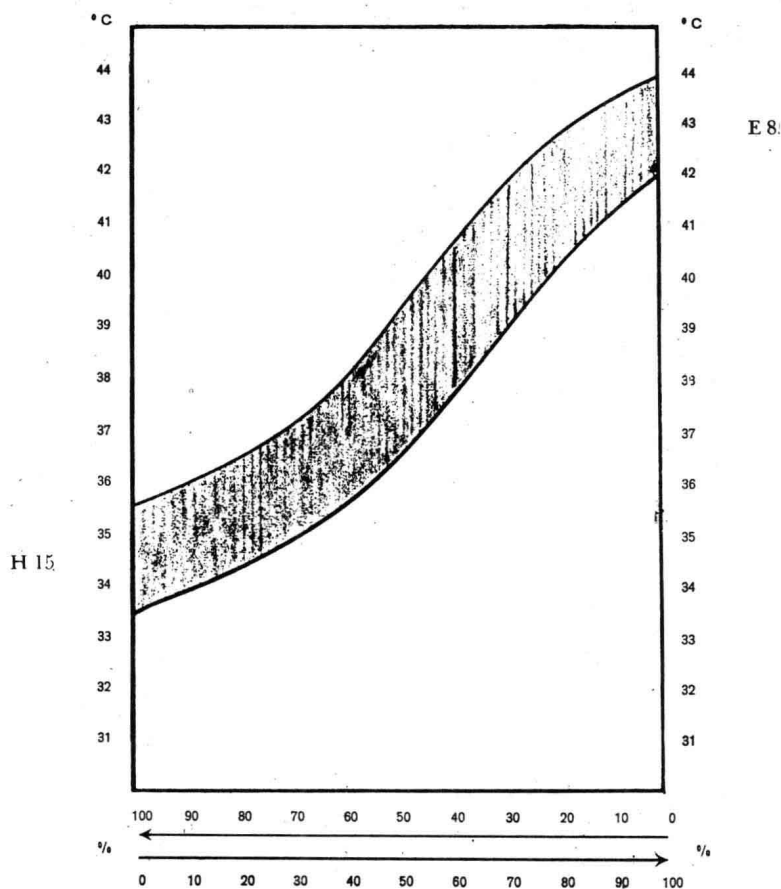


圖 9-5 Witepsol H15 與 E85 混合後，其熔化點變化的範圍。

(Chemische Werke, Witten)

表 9-2 脂質的賦形劑 (Lipid Vehicles*)

賦 形 劑	組 成	熔 點 範 圍 (°C)	凝 固 範 圍 (°C)	比 重	碘 價	皂 化 價
Cocoa Butter	Mixed triglycerides of oleic, palmitic, stearic acids	30~35		0.86	35~43	188~195
Cotmar ⁺	Partially hydrogenated cottonseed oil	35~89			70	
Dehydtag Suppository ⁺						
Base I	Hydrogenated fatty	33~36	32~33	0.9	8	200
Base II	alcohols and esters	37½~39½	36~37½	0.88	12	140
Base IV	Glycerides of saturated fatty acids C ₁₂ ~C ₁₈	29~37	26½~34	0.97		215~240
Base G	Branched fatty alcohols	31~41			below 10	15~45
		5 ranges				
Paramount B§	Modified coconut oil	34½~35½	33		below 3	240
Wecobee R	Triglycerides derived	33½~35½	31~32		below 4	240
Wecobee SS	from coconut oil	40½~43	33~35		4	236