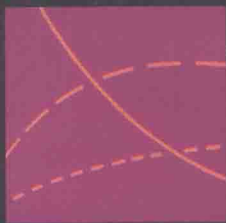




應用

生物藥劑學 與 藥物動力學

Applied
Biopharmaceutics
& Pharmacokinetics 4/e



原著 / Leon Shargel, PhD
Andrew Yu, PhD

編譯 / 中國醫藥學院藥學研究所教授
劉正雄 博士



The McGraw-Hill Companies, Inc.



合記圖書出版社 發行

應用生物藥劑學 與藥物動力學

Applied
Biopharmaceutics &
Pharmacokinetics 4/e



原著 / Leon Shargel, PhD
Andrew Yu, PhD

編譯 / 中國醫藥學院藥學研究所教授
劉正雄 博士



0324212

The McGraw-Hill Companies, Inc.

US

Boston, Burr Ridge IL, Dubuque IA, Madison WI, New York,
San Francisco, St Louis

International

Bangkok, Bogota, Caracas, Kuala Lumpur, Lisbon, London,
Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Santiago,
Seoul, Singapore, Sydney, Taipei, Toronto



合記圖書出版社 發行

應用生物藥劑學與藥物動力學

© 2002 年，美商麥格羅·希爾國際股份有限公司台灣分公司版權所有。本書所有內容，未經本公司事前書面授權，不得以任何方式（包括儲存於資料庫或任何存取系統內）作全部或局部之翻印、仿製或轉載。

Original: Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 4/e
By Leon Shargel, PhD & Andrew Yu, PhD
ISBN: 0-8385-0278-4
Copyright © 1999 by McGraw-Hill, Inc.
All rights reserved.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 P H W 2 1 0 9 8 7 6 5 4 3 2

作 者 Leon Shargel, PhD & Andrew Yu, PhD

編 譯 劉正雄

合作出版 美商麥格羅·希爾國際股份有限公司 台灣分公司

暨發行所 台北市 100 中正區博愛路 53 號 7 樓

TEL: (02) 2311-3000 FAX: (02) 2388-8822

總代理 合記圖書出版社

總公司 台北市 114 內湖區安康路 322-2 號

TEL: (02) 2794-0168 FAX: (02) 2792-4702

北 醫 店 台北市 110 信義區吳興街 249 號

TEL: (02) 2723-9404 FAX: (02) 2723-0997

台 大 店 台北市 100 中正區羅斯福路 4 段 12 巷 7 號

TEL: (02) 2365-1544 FAX: (02) 2367-1266

榮 總 店 台北市 112 北投區石牌路 2 段 120 號

TEL: (02) 2826-5375 FAX: (02) 2823-9604

台 中 店 台中市 404 北區育德路 24 號

TEL: (04) 2203-0795 FAX: (04) 2202-5093

高 雄 店 高雄市 700 三民區北平一街 1 號

TEL: (07) 322-6177 FAX: (07) 323-5118

郵政劃撥 19197512

戶名：合記書局有限公司

出版日期 西元 2002 年 10 月 初版

行政院新聞局出版事業登記證／局版北市業字第 323 號

印 刷 宏陽電腦製版排版有限公司

ISBN : 957-493-658-9

譯者序

本書從首版引入國內後，至第三版已成為藥學系學生主修生物藥劑學之授課教科書。第三版引入時，譯者應合記圖書出版社之邀，進行翻譯。由於翻譯工作在專有名詞方面較難一致，故大多採用藥典或當今較繁用者。本書原著四版仍有前版之打印或誤植之錯誤，在發現後均在譯本中修正。第四版之特色是增加臨床用藥之說明，使同學不會困惱於單純數學之演算。本書承合記圖書出版社協助出版，特此致感謝之忱。由於電腦輸入及校對疏忽可能仍有錯誤，希望讀者不吝指正。

譯者

藥學博士 劉正雄

第四版前言

對於這一版，我們納入主動學習與基於成果目的之題目。而且，我們繼續的結合基礎製藥科學與臨床藥學實務。如同我們的前一版，我們已強調在生物藥劑學與藥物動力學基本觀念的瞭解，及這些觀念應用於藥物療法。

基本生物藥劑學與藥物動力學的原理隨時可能有所補充，情況分析問題經設計以鼓勵學生學習，不僅在“基本事實與問題”而且在“分析與綜合”這些原理進入病人的照顧與藥物諮詢的場合。雖然藥物療法不是此教科書的主要目標，較大的臨床焦點已納入各章中，且超過50種新藥被引用在這新版內。在生物藥劑學，生體可用率，族群藥物動力學，藥效學，代謝及藥物遞送之新發展與改變皆提出。此新版可做生物藥劑學與藥物動力學綜合課程之教科書或作為每一課程分開教學之教科書。

在生物藥劑學與藥物動力學鼓勵自動學習，需要一本使用數學技巧最少與有說明解答問題之例的教科書作品。在這一版中，我們修訂了學習目的且添加一些新的特色。

學習的問題 (Learning Problems)

這些單元幫助基本的生物藥劑學與藥物動力學觀念，包括解題的計算技巧。同儕討論是鼓勵的。學習的目的包括瞭解基本的動力學觀念，應用公式與給藥劑量的計算。在本書末尾也提供解答與附註意見。

實用的焦點 (Practice Focus)

進階的技巧在這裡檢測，是應用生物藥劑學與藥物動力學知識於藥物療法之基礎外所必要的。有些考慮的情況包括：當失去一些重要資訊時，基礎藥物動力學如何應用於特定藥物情況；什麼藥物動力學參數與假設是適當藥物療法所必要的；以及執業醫師如何在臨床實務中處理失去資訊的問題。實用的焦點顯示利用基生物藥劑學與藥物動力學原理如何使藥物療法能最適宜化。

每章的時常問的問題 (FAQ for Each Chapter)

這些部份的設計是要澄清在生物藥劑學與藥物動力學觀念上時常被問的問題，以及它們的應用經常被學生在自己學習或教學講課時遇見的問題。從我們的經驗，替代的方法可以使一些讀者理解且給與其他的新鮮眼光。

應用藥物動力學於藥物療法 (Application of Pharmacokinetics to Drug Therapy)

應用藥物動力學於藥物療法，利用藥物動力學的方法是使用綜合的方法作更完全的討論。基礎藥物動力學方法與其他的方法，包括生理學的方法，族群藥物動力學，統計學的動差，臨床藥物動力學，及治療藥物監測等作比較。

本教科書的完成是由於來自讀者有價值的意見，包括同事；教職員；與學生，以及學會的評論家包括同事；教職員；與學生，以及學會的評論家包括：

Joseph S. Adair, Ph.D.
Professor and Assistant Dean
Howard University,
College of Pharmacy
Washington, DC

Srikumaran Melethil Ph.D.
Professor of Pharmaceutics & Medicine
University of Missouri-Kansas City

Kim Hancock, Ph. D.
Assistant Professor of
Pharmaceutics
Ferris State University,
College of Pharmacy

Gail Palmgren, Ph. D.
Clinical Assistant Professor
Auburn University,
School of Pharmacy

M. Delwar Hussain
Assistant Professor of
Pharmaceutics
University of Wyoming,
School of Pharmacy

我們歡迎並感謝他們的意見，而且加入許多他們的建議於這一版內。我們感激許多學生們，特別是 J. Lee 與 R. Asher，因為他們的奉獻。

Leon Shargel

Anarew B.C. Yu

目錄

● 譯者序	I
● 前言	III
● 1. 基礎數學之複習	1
概算與計算機或電腦之使用	1
微積分	6
曲線圖	9
藥物動力學的單位	16
有效數字的量度與使用	17
表示血中濃度的單位	18
統計學	18
反應速率與階次	21
時常問的問題	26
學習的問題	26
引用文獻	28
參考書誌	28
● 2. 生物藥劑學與藥物動力學緒論	29
生物藥劑學	29
藥物動力學	30
臨床藥物動力學	30
藥效學	31
毒物動力學與臨床毒理學	31
藥物濃度的測定	32
基礎藥物動力學與藥物動力學的模式	36

時常問的問題	43
學習的問題	43
引用文獻	44
參考書誌	45
● 3. 一室開放模式	47
藥物的靜脈途徑給藥	47
排除速率常數	48
擬似分佈體積	49
清除率	52
從尿中排泄數據計算 k	58
臨床的應用	62
時常問的問題	63
學習的問題	64
引用文獻	66
參考書誌	66
● 4. 多室模式	67
二室開放模式	69
實用的焦點	84
三室開放模式	85
分室模式的決定	88
時常問的問題	95
學習的問題	95
引用文獻	98
參考書誌	98
● 5. 與藥物吸收有關的生理學因素	99
細胞膜的性質	99
藥物通過細胞膜的通道	101
給藥途徑	108
時常問的問題	125
學習的問題	126
引用文獻	127
參考書誌	128

● 6. 藥物產品設計中生物藥劑學的考慮	129
藥物吸收中的速率限制步驟	130
影響藥物生體可用率的製劑學因素	131
藥物的理化性質	133
影響藥物溶離的配方因素	135
體外溶離試驗	138
溶離法的概要	140
試驗腸溶衣產品的方法	143
符合溶離的規定	143
溶離試驗的非法定方法	144
溶離試驗中變因控制的問題	145
溶離的體外－體內試驗相關性	146
體外試驗溶離對體內試驗吸收相關性的失敗	150
生物藥劑學的考慮	151
藥效學的考慮	152
藥物的考慮	152
藥物產品的考慮	152
病人的考慮	154
給藥途徑	154
臨床的例子	160
時常問的問題	164
學習的問題	164
引用文獻	165
參考書誌	165
● 7. 改良釋放藥物產品	169
改良釋放藥物產品	169
生物藥劑學的因素	172
劑型的選擇	174
藥物從間質釋放	174
延長釋放產品的優點與缺點	175
延長釋放劑型的動力學	176
延長釋放產品的藥物動力學模擬	178
延長釋放產品的類型	180
改良釋放產品評估之考慮	193
評估改良釋放產品的規定研究	195
體內生體可用率數據的評估	198

時常問的問題	200
學習的問題	200
引用文獻	201
參考書誌	202
8. 靶向遞藥系統與生物技術產品	205
靶向遞藥	205
生物技術學	207
生物技術產品的生體相等性	219
時常問的問題	220
學習的問題	220
引用文獻	220
參考書誌	221
9. 口服吸收的藥物動力學	223
藥物吸收的藥物動力學	223
零階次吸收模式	224
第一階次吸收模式	225
吸收速率常數的重要性	242
時常問的問題	242
學習的問題	243
引用文獻	244
參考書誌	245
10. 生體可用率與生體相等性	247
定義	247
生體可用率研究之目的	249
相對與絕對可用率	250
評估生體可用率的方法	252
生體相等性研究	256
生體相等性研究的設計與評估	259
數據的評估	263
生體相等性例子	265
俗名代用	271
時常問的問題	272
學習的問題	273
引用文獻	278
參考書誌	279

● 11. 生理學的藥物分佈與蛋白質結合	281
生理學的因素	281
擬似分佈體積的計算	299
藥物的蛋白質結合	303
蛋白質結合的動力學	306
經由作圖法決定結合常數與結合部位	309
藥物－蛋白質結合的臨床重要性	313
時常問的問題	320
學習的問題	320
引用文獻	322
參考書誌	323
● 12. 藥物的排除與清除率概念	325
藥物的排除	325
腎臟	326
藥物清除率	333
清除率的生理學方法	335
腎清除率	336
藥物的腎排泄	337
藥物清除率	340
腎清除率的決定	341
清除率、排除半衰期與分佈體積的關係	347
時常問的問題	349
學習的問題	350
引用文獻	351
參考書誌	351
● 13. 藥物的肝排除	353
未改變的藥物排泄分數 (fe) 與藥物被代謝分數 (1-fe)	354
臨床的焦點	355
藥物與代謝產物的藥物動力學	355
肝的解剖學與生理學	362
參與藥物的生體內轉變之肝內酵素	365
藥物的生體內轉變反應	366
給藥途徑與肝外的藥物代謝	376
首渡效應	377
肝清除率	383

藥物代謝的重要性	389
藥物的膽汁排泄	390
時常問的問題	393
學習的問題	393
引用文獻	396
參考書誌	397
● 14. 靜脈輸注	399
一室模式藥物	399
供計算病人排除半衰期的輸注法	404
速效劑量加IV輸注	406
由輸注數據估算藥物的清除率與 V_D	412
在臨床情況估算胺基苷類的 k 與 V_D	412
二室模式藥物的靜脈輸注	413
時常問的問題	414
學習的問題	415
引用文獻	417
參考書誌	417
● 15. 多次劑量控制	419
藥物的積蓄	419
重覆靜脈注射	424
間歇靜脈輸注	430
臨床的例子	432
多次口服劑量控制	433
速效劑量	436
在多次劑量控制中，生體可用率與生體相等性之決定	437
生體相等性研究	438
定劑量控制的時間表	441
時常問的問題	445
學習的問題	445
引用文獻	446
參考書誌	447
● 16. 非線性藥物動力學	449
可飽和的酵素性排除過程	451

藥物經由限制容量的藥物動力學排除：一室模式，快速IV注射	454
藥物以一室模式分佈及非線性藥物動力學排除的方程式	467
依賴時間的藥物動力學	468
遵循非線性藥物動力學之藥物的生體可用率	469
由於藥物－蛋白質結合的非線性藥物動力學	469
時常問的問題	472
學習的問題	472
引用文獻	473
參考書誌	474
17. 藥物動力學在臨床上的應用	475
藥物劑量控制的個別化	475
治療藥物的監測	476
劑量控制的設計	484
從靜脈輸注變為口服給藥	485
劑量的決定	487
改變劑量與給藥間隔於 $C_{\max}^{\infty}$ ， $C_{\min}^{\infty}$ 與 C_{av}^{∞} 之影響	489
決定給藥之次數	490
劑量與劑量間隔的決定	491
設計劑量控制的圖解法與列表	492
給藥途徑的決定	493
在嬰兒與小孩的給藥	494
在老人的給藥	496
在肥胖病人的給藥	500
藥物交互作用的藥物動力學	501
藥物代謝的抑制	504
膽汁排泄的抑制	506
藥物代謝的誘出	506
由於改變尿液 pH 而改變腎的重吸收	506
藥物吸收的抑制	507
食物對藥物在體內動向之影響	507
不良的病毒藥物交互作用	508
族群藥物動力學	508
時常問的問題	522
學習的問題	523
引用文獻	526
參考書誌	528

● 18. 腎病與肝病的劑量調整	531
藥物動力學的考慮	531
在腎病時劑量調整的一般方法	532
基於藥物清除率的劑量調整	533
基於改變排除速率常數的方法	534
腎小球過濾速率之測定	535
血清中肌酸酐濃度與肌酸酐清除率	536
對尿毒症病人的劑量調整	541
藥物的體外移除	554
透析	555
血液灌流	561
血液過濾	561
肝病對藥物動力學的影響	562
時常問的問題	567
學習的問題	568
引用文獻	569
參考書誌	570
● 19. 藥物動力學與藥效學之間的關係	573
藥效學與藥物動力學	573
劑量與藥理作用的關係	575
單次快速 IV 注射，劑量與活性作用期 (t_{eff}) 之間的關係	577
劑量與排除半衰期二者對作用期之影響	579
排除半衰期對於作用期之影響	580
藥物的吸收速率與藥效學的反應	584
藥物的耐藥性與身體的依賴性	585
過敏性與不良反應	586
藥物的分佈與藥理反應	587
藥效學模式	590
臨床的例子	601
時常問的問題	603
學習的問題	603
引用文獻	604
參考書誌	605

● 20. 生理學的藥物動力學模式，平均滯留時間，與統計學的動差理論	607
生理學的藥物動力學模式	608
平均滯留時間 (MRT)	619
統計學的動差理論	624
平均吸收時間 (MAT) 與平均溶離時間 (MDT)	635
藥物動力學模式的選擇	637
時常問的問題	639
學習的問題	639
引用文獻	640
參考書誌	641
● 附錄 A 統計學	643
● 附錄 B 電腦在藥物動力學中的應用	653
● 附錄 C 時常問的問題與學習的問題之解答	667
● 附錄 D 用人與動物研究的指引原則	727
● 附錄 E 普遍的藥物與藥物動力學參數	731
● 附錄 F 字彙	737
● 索引	739

基礎數學之複習

REVIEW OF MATHEMATICAL FUNDAMENTALS

在此提出之數學，僅作為複習之目的。如欲對基本原理作更周全的討論，需參閱適當的數學教科書。

概算與計算機或電腦之使用

(ESTIMATION AND THE USE OF CALCULATORS AND COMPUTERS)

大多數在本書中出現的藥物動力學與其他計算所需要的數學，可以使用鉛筆，作圖紙與符合邏輯的思考過程進行。一個具有對數與指數運算功能的科學計算機，會使計算較不冗長乏味。特殊的電腦軟體（見附錄B）在臨床藥物動力學中可用於疾病狀態之計算。

每當一個計算影響藥物的劑量時，吾人必須在心理上概算答案是否正確給了合適的資料。例如，對於一個問題，考慮答案中的數值是否有正確的量值與單位；例如，如果正確的答案是在 100 mg 與 200 mg 之間，則答案，像 12.5 mg 或 1250 mg，都是錯的。

一個問題的答案之單位必須小心的檢查；例如，如果預期的答案是一個濃度單位，則 mg/L 或 $\mu\text{g/mL}$ 皆可接受；而像 “Liter” 或 mg/hr 等單位一定是錯的。錯的單位可能是因不正確的代入或選用不正確的公式而引起。在藥物動力學的計算中，如果數值與單位二者都正確，答案才算正確。

近似法 (Approximation)

近似法是檢查一個合適計算之答案是否可能正確之有用的過程。近似法可以用鉛筆與紙進行，且有時利用鉛筆，作圖紙與尺。此程序在一忙碌的環境，當答案必須快速核對時特別有用。

為估算一系列的計算結果，利用科學符號逐一寫出數值，然後進行一系列的計算，要記住指數律。例如，估算下列問題之答案：

$$\frac{58 \times 489}{2114 \times 0.04} \approx \frac{6 \times 10 \times 5 \times 10^2}{2 \times 10^3 \times 4 \times 10^{-2}} \approx \frac{30 \times 10^3}{8 \times 10} \approx 400$$

上面計算的正確答案是 335.4。注意，近似的答案必須略小於 400，因為 $30 \div 8$ 是在 3 與 4 之間。

對於有些藥物動力學的問題，數據，像時間對藥物濃度，可以放在通常的作圖紙或半對數作圖紙上。問題的近似答案，可以檢視配適所有數據點之直線而得到。求解藥物動力學問題的作圖法在本章內的後半部份。

計算機 (Calculators)

一個手握的科學計算機對於計算是必要的。大多數科學計算機都具備經常在藥物動力學使用的指數與對數的功能。其他的功能像平均值，標準差，與線性迴歸分析等功能皆用於決定藥物的半衰期。另外，統計學的參數，像相關係數，則用於決定模式與觀察數據的一致性程度。

指數與對數 (Exponents and Logarithms)

指數 (Exponents)

在下式中

$$N = b^x \quad (1.1)$$

x 是指數， b 是底數，而 N 表示當 b 升到 x 次乘幂，即 b^x 之數值。例如，

$$1000 = 10^3$$

在此，3 是指數，10 是底數，而 10^3 是底數 10 的 3 次乘幂。在式 1.1 中， N 之值是 1000。在此例子中，可以反過來陳述 N 以 10 作底的對數是 3。因此，取數值 N 之對數，有“壓縮”數值的作用；有些數值，當“壓縮”或轉換成以 10 作底，即變為容易處理。轉換簡化許多數學的運算。

指數律	例
$a^x \cdot a^y = a^{x+y}$	$10^2 \cdot 10^3 = 10^5$
$(a^x)^y = a^{xy}$	$(10^2)^3 = 10^6$
$\frac{a^x}{a^y} = a^{x-y}$	$\frac{10^2}{10^4} = 10^{-2}$
$\frac{1}{a^x} = a^{-x}$	$\frac{1}{10^2} = 10^{-2}$
$\sqrt[y]{a} = a^{1/y}$	$\sqrt[3]{a} = a^{1/3}$