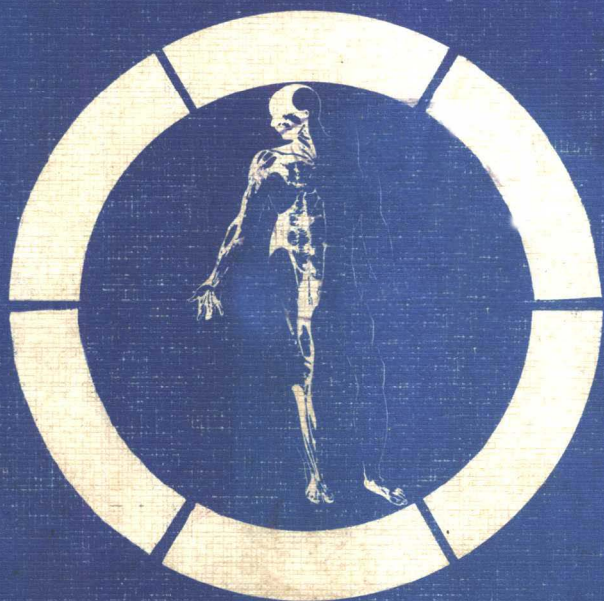


**Biopharmaceutics and
Clinical pharmacokinetics**

藥效藥劑學



大碩士陳長安編譯

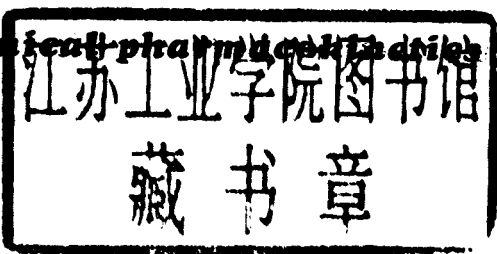
杏文出版社印行

杏文藥學大庫 ⑦

藥效藥劑學

Biopharmaceutics and

Clinical pharmacokinetics



台大碩士

陳長安

編譯

杏文出版社印行

版權所有



翻印必究

內政部登記證內版台業字第2047號

杏文藥學大庫 ⑦

藥 效 藥 劑 學

編著者：MILO GIBALDI

譯 者：台大碩士陳長安藥師

發行人：余 政 經

發行所：杏文出版社有限公司

地址：台北市新生南路一段一四五
巷 六 ~ 二 號

電話：(0 2) 7051234 · 7042002

郵撥：19026

印刷所：宏 運 印 刷 公 司

地址：台 北 市 大 埔 街 18 號

中華民國六十九年十月初版

實價新台幣150元

(脫頁或裝訂錯誤可隨時掉換)

編 譯 者 序

藥物進入我們身體內這個“大觀園”以後，何去何從呢？它們在裡面究竟有什麼作用，是否揚“善”隱“惡”呢？“藥力”是否恰到好處，會不會有副作用呢？說實在的，自先民開始嘗百草治病，就已面對著這些問題。藥物在體內吸收、分佈、代謝、排泄等過程中對每一個病患都能臻至理想呢？事實上未盡然，遂有藥效藥劑學的興起。相信有一天能把藥效藥劑學的精神注入藥典的編排上，人類就有更安全、更有效的治療。

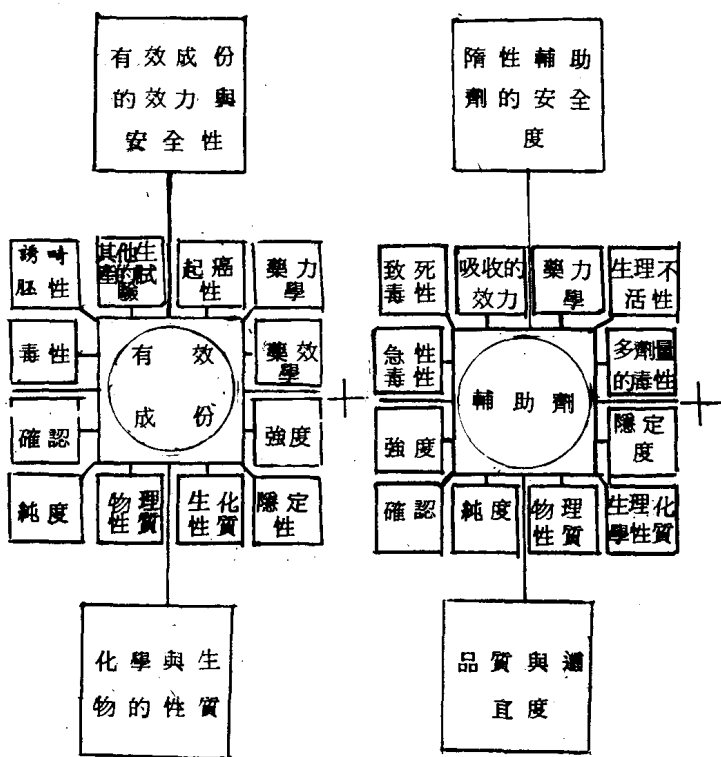
所謂藥效藥劑學，就是研究劑型裡藥物的物化性質與服用後產生的藥理、毒性或臨床反應間的關係以及藥物之吸收、分佈、代謝、排泄的時間計量。本書的重點專注於病人服藥後之藥效個體差異 (Patient to patient variability in response) 和劑量—藥效間的關係 (dose-response relationship)。

本書譯自MILO GIBALDI所著的Biopharaceutics and Clinical Pharmacokinetics，它是一本在美國廣為流傳的教科書，可做為邁向臨床藥學的跳板。準藥師應當努力充實這方面的學術凝成一把利刃，把醫藥剖開分業之，證明藥師並不只是會提著“皮包”的矮灌木，而是能茁壯成森林的大喬木，共勉之。

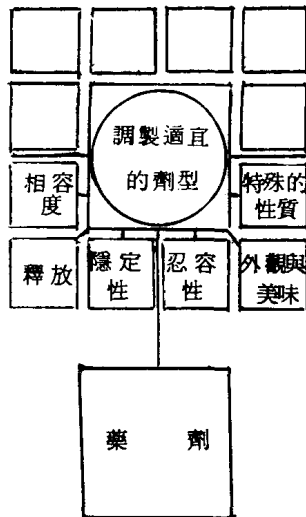
陳長安 誌

發展新葯的過程

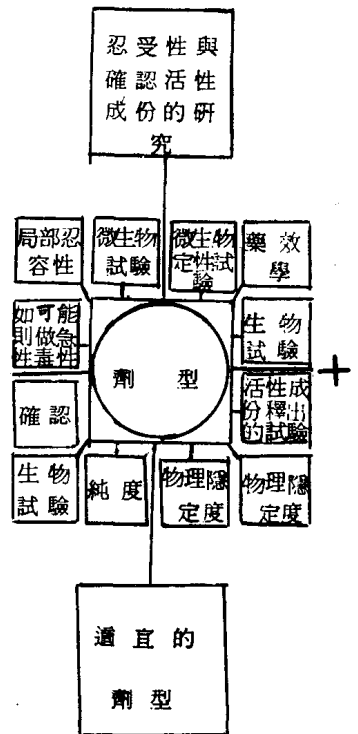
依照藥物試驗的方針對動物做藥理與毒性試驗



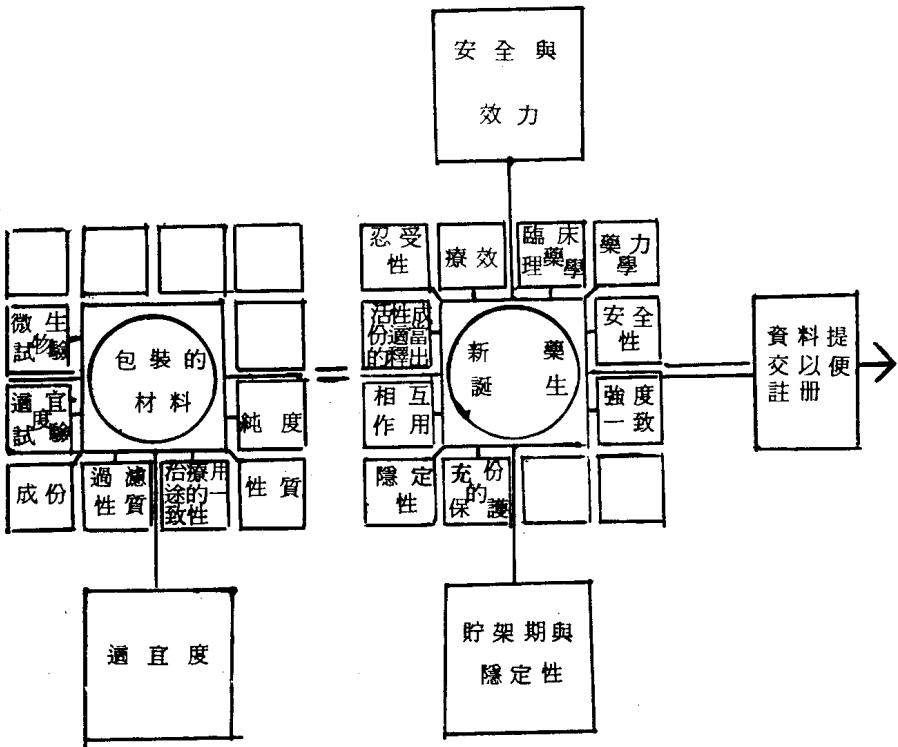
根據分析生物和藥劑的試驗檢定之



=



依照藥物試驗的方針
對人類進行臨床試驗

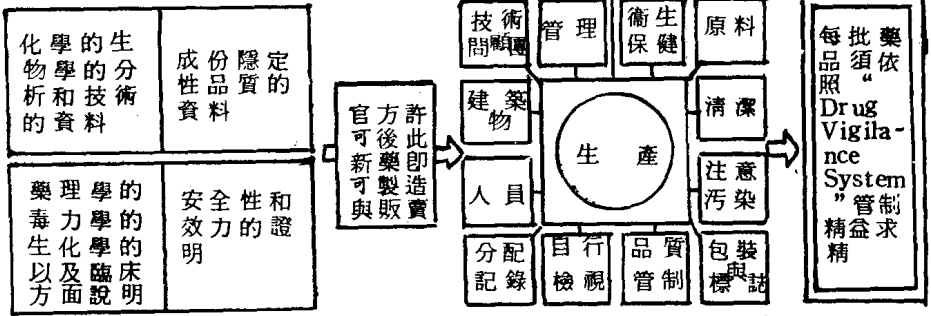


根據隱定試驗檢定之

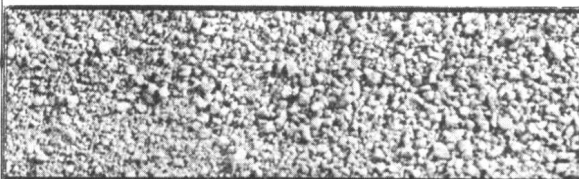
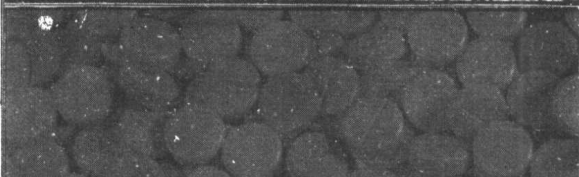
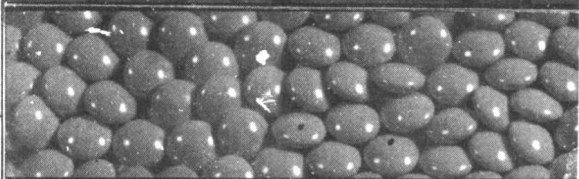
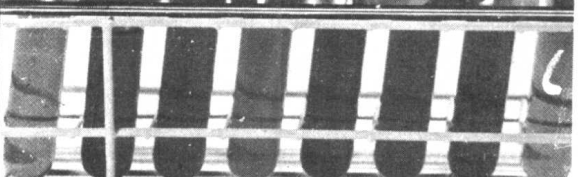
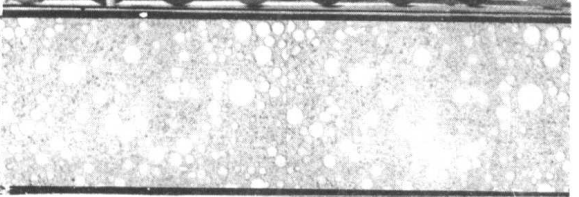
行 銷 證 明

製造過程，設備管制品質管制必須依照世界衛生組織〔W, H, O〕所認可的“Good Practices in the manufacture and Quality Control of Drugs”之標準設立

提出研究資料的報告

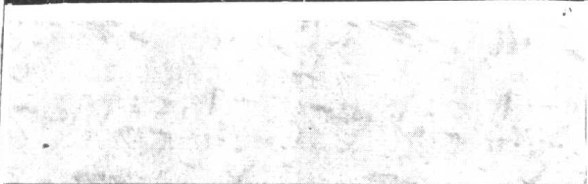
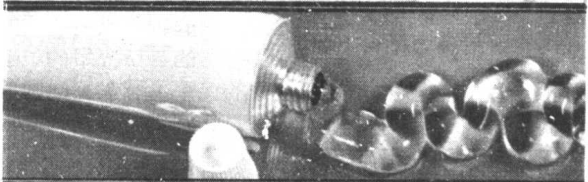
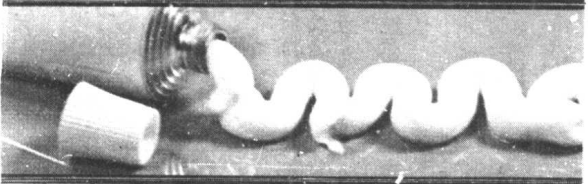
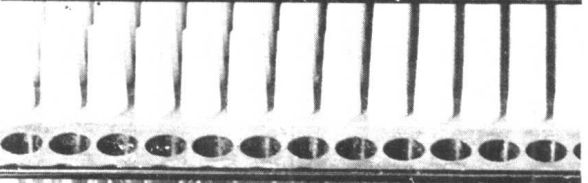
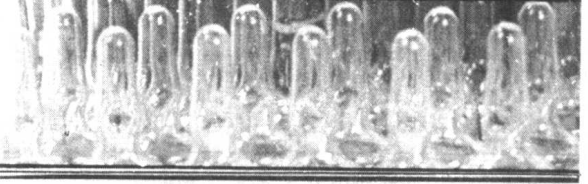
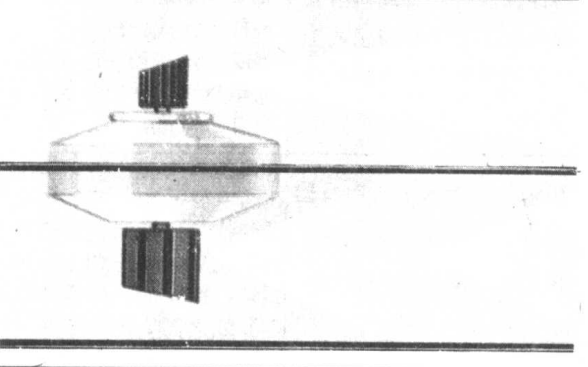


主要的劑型

劑 型	定 義
	顆粒劑： 顆粒劑為粉末凝集的微粒，主要靠黏合劑的力量凝集在一起。
	錠劑： 大部份的錠劑皆從顆粒劑製備而成，即把顆粒劑加壓成型。
	糖衣錠： 以素錠為核心，素錠的外層包上一層均勻的糖衣，糖衣主要成份是糖與著色劑。
	硬膠囊： 硬膠囊為圓柱形，且有兩個半圓球的末端，通常分成兩半，裡面裝填粉末或顆粒。
	軟膠囊： 軟膠囊的外型可分為球形、圓柱形、卵形或香腸似的，內容物通常為液體或柔軟混合物。
	溶液劑： 溶液劑為澄清液，不含任何肉眼可見的固體，活性成份亦溶在溶液中。
	乳劑： 一種含有兩種或兩種以上不互溶（或僅部份互溶）的液體的分散系統，其中一種是點狀分散在另一種液體的連續相裡。

製造過程所須的輔助劑	調製法	備註
溶液 (如水、乙醚、乙醇) 蔗糖 糖漿 甘油 黏質液乳糖 Polyvinylpyrrolidone 溶液	濕粒法：粉末先以溶劑或黏著劑潤濕，然後使力捏揉，過篩、乾燥。乾粒法：將粉末壓成較大的圓盤形餅，然後將這些壓碎，通過適當的篩。	如果有效成份的吸濕性強，則較易於使用乾粒法，顆粒製備錠劑必經的過程，市面上亦有顆粒的劑型，例如：藥物要泡成液體再服用時，通常製備成顆粒劑。
裝填劑 抗分散劑 分散劑 吸附劑 崩解劑 持濕劑 黏著劑 潤滑劑	將各種顆粒劑混合，然後在非常大的壓力下，經過精確的過程打成錠劑，最後除去雜粉。	丸劑，片劑，咀嚼用的、植入皮下用的、溶成液體用的、注射用的、口含用的、陰道用的錠劑，圓錠，凸圓錠，狹長凸圓錠等皆是。
錠劑包衣：糖、滑石粉、澱粉、黏質液、樹脂、天然漆、臘、脂、烷屬烴、磨光劑與著色劑。	將素錠核心置於迴轉的鉢中，經防水、固封、次包衣、包糖衣、著色、平整、磨光等步驟即成。	包衣不但可以保護素錠，而且可掩蓋不愉快的味道便於吞嚥，以及增加美觀。
膠囊的外殼為膠經過特別過程製造，內容物為：粉末或顆粒。	粉末或顆粒乾燥後，充填至下部膠囊殼再套上部膠囊殼。	有時利用澱粉製造的糯米紙或膠囊可取代膠製的。
軟膠囊的外殼為膠經過特別過程製造的內容物：為柔軟混合物或懸浮著活性成份的油質，必須脫水。	將內容物充填在兩條膠帶間，經由特殊的機器成型，溶封，有時要經過乾燥的步驟，例如：腸溶軟膠囊須乾燥令其變硬。	直腸膠囊亦屬之。
溶劑 助溶劑，隱定劑、緩衝劑、複合物形成劑、防腐劑、著色劑和芳香劑、稠厚劑、有時須加某些鹽類以便調配等張溶液。	將活性成份和輔助劑溶在溶劑中即成，有時須經氣體或過濾處理，或者滅菌處理。	糖漿亦屬之： 根據活性成份的濃度：滴劑或劑也屬於溶液劑、滴劑特別用於眼、鼻。如鼻噴霧劑。
溶劑和乳化劑 (有陰離子性、陽離子性、兩性等)，亦可參入防腐劑、隱定劑、香劑、以及著色劑。	粉末先予溶解，再與液體混合，然後摻入乳化劑，再加壓，噴射入均和器。	乳化劑可為油在水中型或水在油中型。如此調配法亦適用於軟膏和霜劑。非藥劑用的乳化劑如牛奶和 (一種以蛋黃、橄欖油、檸檬汁或醋等混製之調味醬汁)。

主要的劑型

劑 型	定 義
	懸浮劑：一種含有微細不溶性藥品顆粒懸浮於液體的分散系統，外觀看起來很均勻。
	凝膠： 一種凝膠劑與液體的分散系統有效成份溶解在液體中
	軟膏： 軟膏是一種軟性的製劑，很容易擴散。通常局部使用，塗敷於黏膜上。
	栓劑： 栓劑在溫室下呈固態，於體溫下則溶化，主要用於直腸，亦適用於身體其他的腔道。
	安瓿： 安瓿為熔封在玻璃小瓶內之滅菌濃液或懸浮液。
	一般的氣化噴霧劑： 一種含有活性成份溶液或懸浮劑與推動劑的包裝，若按壓頂上的活門，即噴出不定量的活性成份出來 定量氣化噴霧劑： 此種氣化噴霧劑的活門有特別的構造，所以一經按壓能噴出定量的活性成份

製造過程所須的輔助劑	調製法	備註
潤濕劑、胜化劑、隱定劑、分散劑、着色劑、芳香劑、防腐劑	粉末先與懸浮劑混合，然後再利用均和器或其他適合的機器調整使其分配均勻。	糊劑嫌水性的溶膠皆屬之。
凝膠劑：結合性體有大分子、矽鹽膠體、防腐劑、緩衝液、著色劑。	將凝膠劑量於液體中，使其發脹；其他物質則利用適當的方法混合之。	凍膠為具有較高彈性的凝膠。
碳水化合物、參酸甘油酯、臘、親水性凝膠劑、水、乳化劑。	有效成份與輔助劑適宜地攪入軟膏的基劑、混合直至均一為止。	軟膏一般都依據它的使用情形分類：例如保護用的、緩和用的、化妝用的或者依據藥劑的形式來分類：例如乳化劑—懸浮劑—軟膏、凝膠糊劑、霜。
親脂性、親水性或混合型的基劑防腐劑。	活性成份與輔助劑摻入溶化的栓劑基劑，徹底的混合均勻，然後再倒入鑄模。當凝固之後，將完成的栓劑從鑄模移出	陰道的栓劑，直腸的膠囊均屬之。
溶劑 防腐劑 調整溶液等張度的鹽	開口的玻璃小瓶經洗滌、滅菌後，充填澄徹的溶液（盡可能充鈍氣），熔封、滅菌，還得經過一連串試驗。	包括：注射溶液、點滴用的溶液、結晶形的懸浮劑。
推動劑 溶劑 隱定劑 助溶劑	首先將活性成份或懸浮液充填至氣化噴霧劑的容器內，然後加入液化態的推動劑。將容器熔封，做漏液試驗，測強度以及試驗能否操作。	凡做醫療用途之各種施壓的噴霧劑皆屬於這個範疇，特別是用於皮膚黏膜上。包括有各種形式如粉末軟膏、糊劑、糊劑、糖漿、泡沫、溶液等。
推動劑 溶劑 助溶劑 隱定劑	首先將活性成份或懸浮液充填至氣化噴霧劑的容器內，然後加入液化態的推動劑，將容器熔封，做漏液試驗，測強度以及試驗能否操作。	凡做醫療用途之各種定量氣化噴霧劑和壓力的包裝（泡沫）均屬之。

目 錄

第一章 藥物動力學 (Pharmacokinetics)	1
第二章 胃腸道的吸收——生物方面的探討	16
第三章 胃腸道的吸收——物化方面的探討	30
第四章 胃腸道的吸收——劑型的角色	48
第五章 胃腸外及其他非口服的投與法	81
第六章 藥物在體內的情形 (Drug Disposition)	102
第七章 血漿藥物濃度的個體差異	136
第八章 藥物血中濃度——治療的指標	192

第一章 藥物動力學

由於藥物動力學日新月異的發展，藥效藥劑學（Biopharmaceutics）在定量方面已有長足的進步。藥效藥劑學是研究及描述藥物吸收、分佈、新陳代謝及排泄與時間的關係，同時也研究了這些過程和藥物強度、療效及毒性與時間的關係。藥物動力學在臨床上漸被重視，以便對各個病人達到安全及有效的醫療管理。因此這門科學被命名為臨床藥物動力學（Clinical Pharmacokinetics）。

分佈及排泄

藥物由其吸收部位經血液的移轉而分佈至全身，最後被排泄等等步驟，詳見於圖 1—1。

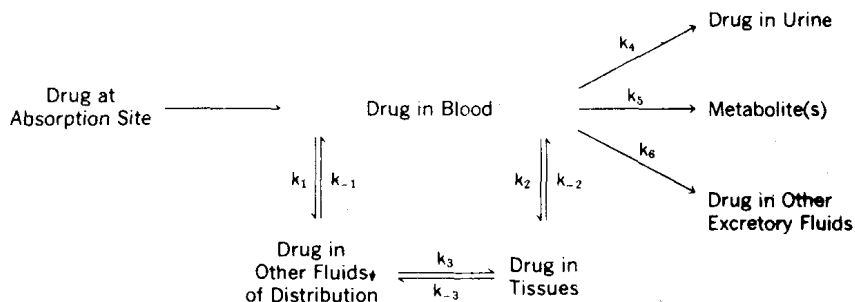


圖 1—1 藥物吸收、分佈及排泄的圖解。

於血液中，藥物迅速的分佈至血漿及紅血球之間。在血漿中藥物迅速分佈於血漿蛋白（經常是白蛋白）及血漿水份之間。我們設想生物體分為許多部門（Compartments），每一部門皆含有部份的服用藥量。藥物由一部門到另一部門的移轉繫於「特殊速率常數」— K 。特殊速率常數決定移轉的快慢。

一般說來，藥物由一部門到另一部門的移轉可被視為「第一級動力學」（First order Kinetics）；例如，藥物由血漿到尿液中的移轉速率與血漿中的藥物濃度成正比。此種移轉的特殊速率常數就是移轉速率和血漿中藥物濃度的比例常數。若移轉只是單方面的，則： $-dc/dt = kc$ ，那麼 dc/dt 為移轉速率，

c 為在開始移轉的部門中的藥物濃度（如：血漿）， k 是此過程的速率常數。負號表示血漿中的藥量逐漸損失。

藥物從血液中移轉至血管外體液（*Extravascular Fluids*）（如：細胞間和細胞內的水份）及組織稱為分佈（*Distribution*）。藥物分佈的速度通常是很快的，其有一相當大的速率常數。分佈的另一特性為具有可逆的。於是，血漿中的藥物與紅血球，其他的體液，及各種組織中的藥物成「分佈平衡」（*Distribution Equilibrium*）。由於這種平衡，血漿中藥物濃度的改變通常表示說其他組織——包括具有藥理作用的部位——的藥量之改變。

藥物由血中到尿及分泌部門（如：膽囊、唾液、乳汁）的移轉；及藥物在組織，血漿中經過酵素、生化的變化（即新陳代謝）成為無藥效的代謝產物，通常為不可逆的過程。這些不可逆步驟的淨結果如圖 1-1 所示，稱為藥物的排泄（*Drug Elimination*）。排泄過程負責將藥物移出體內。各種排泄過程的速率常數通常遠小於藥物分佈的速率常數。因此，在藥物尚未明顯的排出體外前，通常先達成藥物平衡。在這種情況下，生物體很像是一單獨的部門，也就是說，藥物的分佈不明顯。另一種情況下，許多藥物在達成分佈平衡之前已大量的排出體外，這類藥物即為分佈於具有多重部門系統特性的生物體內。

血漿中藥物濃度的生理意義

同劑量的兩種藥物經靜脈注射（*I. V.*）不久後，抽出的血漿樣品檢視之。雖然在體內每一種藥物均為同量，但血漿中的藥物濃度却有極大的差異。這是因為藥物分佈的程度大部份取決於藥物的物化性質。此性質每種藥各不同的。

達到分佈平衡時，體內每一部門的藥物濃度是絕少相同的，有些部門，例如，中樞神經系統和脂肪組織，藥物是進不去的。另有些組織及器官對藥物有很大的親和力，可與之強勁的結合。在這些部門的藥物濃度將遠越過血漿中的藥物濃度。然而，藥物和血漿蛋白的高度結合則可降低組織，血漿的濃度比例，無論如何，只要藥物達成分佈平衡，血漿中的濃度當可反應出這些分佈因素，亦即在血漿中的藥物濃度〔 C 〕與體內的總藥量〔 A 〕之間有一特定關係。此二數量之比例常數稱為「分佈的必然體積」（*Apparent Volume of Distribution*），即是 $V =$

A/C，這分佈的必然體積是藥物的特性而不是生物系統的，雖然某些疾病對藥物會導致V的改變。V的大小通常並不表示血漿體積細胞外體積（Extracellular Volume），或生物體內的總水量，而在70公斤的人體內其差異會由數升到數百升。因此，V並不是一體積，它只表示藥物的分佈程度。許多酸性藥物，包括Salicylate, Sulfonamides, Penicillins, 及Anticoagulants, 或是高度結合於血漿蛋白，或是水溶性太高，皆可大量進入細胞內的水分和脂肪中。這些藥物在人體中有較低的組織／血漿濃度比例，及較小的分佈體積約10～20公升。定量此種藥物在血漿中會有較高的濃度。這表示分析藥物濃度已沒什問題。另一種情況為：許多鹼性藥物，包括Tricyclic Antidepressants, Antihistamines, 及Sympathomimetic Amines 會廣泛的與血管外的組織結合，而被脂肪組織吸收。這種藥物的分佈體積較大，通常大於總生物體體積。例如Amphetamine在人體中的分佈體積約為200公升（約3公升／公斤）。這些藥物的小劑量及大分佈體積使得血漿中的定量測定十分困難。

血漿中藥物濃度的藥物動力學探討

血漿中包含了無數可知量的體內化合物。在健康的個體中這些化合物的濃度大致恒定，例如血漿中Creatinine 或Bilirubin之濃度。血漿中藥物濃度極少恒定。在服用後不同時間內所測得的血漿藥物濃度經常是不等的。這種改變顯示了藥物吸收，分佈及排泄的進行。服用後，在吸收部位的藥量不斷的因藥物的溶解或進入體循環而降低。也就是說藥物轉變成代謝物的量及出現在尿或其他分泌液中的量不斷的升高。因此，體內的藥物負擔不斷的受這種「增加」和「減少」的影響而改變。圖1—2表示藥物在吸收部位，生物體及排泄部門所構成的簡化的系統中濃度的改變，即：

吸收部位之藥 → 生物體內之藥 → 藥物之排泄形式

很明顯的即使在這種簡單的情況下，還是有許多事情同時發生，體內藥量的改變決定於「增加」，即吸收過程的動態和「減少」，即排泄過程的動態。更簡單的看法是利用一種可以直接將藥物注體循環系統中的一種服用方法，如此可以不必考慮藥物吸收。

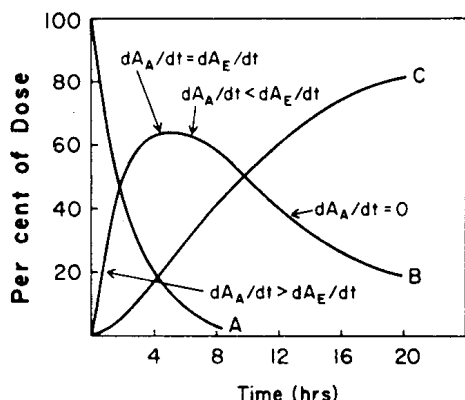


圖 1—2 服用後藥物分佈與時間的圖示關係。曲線 A，吸收部位的劑量百分比；曲線 B，生物體的劑量百分比，曲線 C，排泄出的劑量百分比。

靜脈注射

許多藥物分佈迅速，所以欲在靜脈注射後不久求證生物體藥量及血漿中藥物濃度隨時間的改變，只要考慮排泄的過程。絕大多數藥物在平衡分佈時的全部排泄速率可被視為「第一級動力學」。因此藥物經靜脈注射後由體內損失的速率可寫成： $-dA/dt = dAE/dt = KA$ [1—3]。A 是於時間 t 時的體內藥量，AE：於時間 t 時由體內排出的藥量， K 為第一級排泄速率常數， $-dA/dt$ 和 dAE/dt 分別為於時間 t 時體內藥量的改變速率和排泄速率。經由靜脈注射這些速率是相同的。藥物的排泄速率在靜脈注射後立刻達到高峯，由 K 和劑量的乘積表示。因此，排泄速率隨著 A 之減小而減小。

排泄速率常數是各個與藥物損失有關的速率常數的總合。例如，在圖 1—1 所描述的模型中，總體排泄速率 $[K]$ 可寫為 $K = K_1 + K_2 + K_3$ 。方程式 [1—3] 的單位分析顯示 K 的單位是時間的倒數，例如， 天^{-1} ， 小時^{-1} ， 分^{-1} 。

因為在生物體之藥量及血漿中藥物濃度間有一定的關係 [Eq 1—2]，我們可重寫 [Eq 1—3] 為

$$-d[VC]/dt = -v dC/dt = K[VC]，或 -\frac{dC}{dt} = KC$$