

## &lt;p.16&gt;

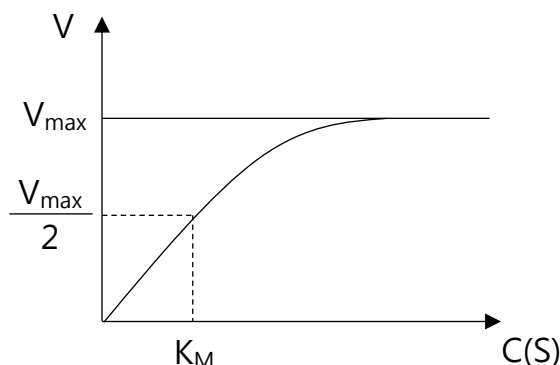
## 三、飽和酵素排除過程

公式 Michaelis Menten equation

定義 描述多種非變異構酶動力學之現象

$$R = \frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_M + C}$$

作圖



R 反應速率·排除速率(Elimination rate)  
 $V_{\max}$  最大反應速率(代謝酵素最大速率)  
 $K_M$  Michaelis constant, 表示藥物與酵素之親和力大小  
 =最大速率一半時之濃度( $0.5V_{\max}$ )  
 單位與濃度相同(同  $C_M$ ,  $C_m$ )

## &lt;Michaelis Menten 積分方程式&gt;

$$t = \frac{1}{V_{\max}} \left( D_0 - D_t + K_M \ln \frac{D_0}{D_t} \right)$$

當藥物(如 Phenytoin)初始濃度  $C_0$ (或  $D_0$ )  
 降低到特定目標濃度  $C_t$ (或  $D_t$ )時·所需要的  
 總時間(t)

## &lt;小試身手&gt;

1.卓先生目前正接受某藥品靜脈注射 300 mg Q6H·在第二劑給藥前·測得血中濃度為 2.5 mg/L·於第二劑給藥後 1 小時和 5 小時(假設此時已在藥品排除相)的藥品血中濃度分別為 8.2 mg/L 和 4.0 mg/L·此藥品之排除速率常數約為多少 hr<sup>-1</sup>?(115-1) B

(A) 0.08 (B) 0.18 (C) 0.22 (D) 0.38

[解析]

根據濃度變化·半衰期大約 4hr· $0.693/4=0.173$

2.承上題·此藥在卓先生之擬似分布體積為多少 L?(115-1) C

(A) 31 (B) 35 (C) 41 (D) 45

[解析]

$C = C_0 \cdot e^{-kt}$ · $2.5 = C_0 \cdot e^{-0.18 \times 6}$ · $C_0 = 7.36 \text{ mg/L} = D_0/V = 300/V$ · $V = 40.76$

3.某藥品口服後·以零級速率被吸收至體內·下列敘述何者錯誤?(115-1) B

(A)藥品以定速被吸收至體內

(B)單位時間被吸收至體內的藥量會改變

(C)零級吸收速率的單位可利用 mass/time 表示

(D)吸收速率不受胃腸道內待被吸收之藥量的影響

[解析]

(A)速率為一常數( $k_0$ )

(B)單位時間被吸收至體內的藥量不會改變(單位時間被吸收到體內的量固定)

(C)例如 mg/hr 或 g/min

(D)零級反應速率與濃度或藥量無關

4.具非線性藥動學之藥品，下列何種情形最容易達到飽和?(115-1)

B

- (A)最大代謝速率  $V_{max}$  較大 (B)Michaelis-Menten 常數(KM)較小  
(C)藥品濃度小於 KM (D)藥品劑量較低

[解析]

(A) $V_{max}$  大，代謝速率快，不容易達到飽和

(B)KM 小，親和力大，即使濃度低，酵素也會先抓取藥物進行代謝，藥物濃度稍微增加，所有酵素結合位點會迅速被填滿，導致代謝能力達到上限(飽和)

(C) $C \ll k_m$ ，傾向一級反應(線性)

(D)低劑量不容易達到飽和

<p.33>

## 恆速靜脈輸注(IV Infusion)

<小試身手>

1.林女士 28 歲，身高 165 公分，體重 60 公斤，最近腹瀉嚴重，就醫後確診為細菌性腸胃炎，醫生開立抗生素進行治療，療程為 7 天，每 8 小時口服給藥，每次劑量為 500 mg，已知此藥之排除半衰期為 8 小時，擬似分布體積為 1 L/kg，生體可用率為 0.8，若依據上述給藥模式，治療一週後，此藥於體內之穩定狀態平均血中藥品濃度約為多少 mg/L?(115-1)

B

- (A) 4.8 (B) 9.6 (C) 19.2 (D) 38.5

[解析]

$$R = C_{ss} \cdot Cl = D_0 \cdot F / \tau$$

$$C_{ss} \times (0.693/8) \times 60 = 500 \times 0.8 / 8$$

$$C_{ss} = 9.62$$

<p.46>

## 恆速靜脈輸注 + 快速靜脈注射

<小試身手>

1.某藥在體內遵循一室開放模式並以一階次排除，其半衰期為 0.693 h、分布體積為 10 L，今以 20 mg/h 靜脈輸注並且同時以 IV 給與 10 mg 之 loading dose，則何時可到達 99% $C_{ss}$ ? (115-1)

D

- (A)輸注開始時即到達 (B)1.4 h (C)2.3 h (D)4.6 h

[解析]

$$R = D_L \times k \cdot 20 = D_L \times 1 \cdot D_L = 20 \text{ mg}$$

但只給了 10mg 的 loading dose，所以 loading dose 不影響達 99%穩定的時間，一樣需 6.64 個半衰期(血中濃度不會在輸注時立即達到  $C_{ss}$ ，會慢慢上升至穩定狀態)

$$6.64 \times 0.693 = 4.6$$

如果題目改成"給與 20mg 之 loading dose"，答案選(A)

&lt;p.49&gt;

## 多劑量給藥(最高最低血中濃度)

&lt;小試身手&gt;

1.某藥品的清除率為 3.0 L/h，分布體積為 24 L，其治療濃度範圍為 4~10 μg/mL。此藥品最適當之給藥間隔(小時)範圍為何?(115-1) B

(A) 1~4 (B) 5~8 (C) 9~12 (D) 13~16

[解析]

$$\frac{C_{\max}}{C_{\min}} = \frac{1}{e^{-k\tau}}$$

$$10/4 = 1/(1 - e^{-(3/24)\tau}), \tau = 7.33$$

&lt;p.55&gt;

## 速效劑量、維持劑量

&lt;小試身手&gt;

1.徐先生以多次靜脈注射 procainamide HCl，此藥半衰期約為 3 h，擬似分布體積為 100 L，當量轉換為 0.87(salt value)，若每 6 h 給藥一次，欲達到穩定狀態平均血中濃度為 4 μg/mL，則應給與約多少 mg?(115-1) C

(A) 482 (B) 554 (C) 637 (D) 690

[解析]

$$R = C_{ss} \cdot Cl = D_0 \cdot F / \tau$$

$$D_0 / 6 = 4 \times (0.693 / 3) 100, D_0 = 554.4 (\text{純藥物需求量})$$

$$0.87 \times \text{給予劑量} = 554.4, \text{給予劑量} = 637.24$$

**Salt value** : 藥物鹽類(Salt)重量中，真正有藥效的"純藥物"所佔比例。Salt value=0.87，表示病人吃下 100mg 藥品鹽類中，只有 87mg 是有效成分，剩下的 13mg 是鹽酸根(HCl)等不具藥理活性的部分

2.承上題，欲快速到達穩定狀態平均血中濃度，則應給與 loading dose 多少 mg?(115-1) A

(A) 849 (B) 976 (C) 1,108 (D) 1,274

[解析]

$$D_L = D_M (1 / (1 - e^{-k\tau})) = 637 (1 / (1 - e^{-(0.693/3)6})) = 849.33$$

&lt;p.59&gt;

## 尿液檢品分析

### <小試身手>

1. 單次靜脈注射(IV bolus)投與藥品後，藥品完全從腎臟以一階次動力學排除，則此藥品之排除速率常數(elimination rate constant)，可利用下列何項數據之自然對數值對時間作圖，求其斜率而推知?(115-1) A

(A) 尿中藥品排泄速率

(B) 尿中藥品總排泄量

(C) 尿中藥品累積排泄量

(D) 尿中待排泄藥品總排除速率

[解析]

題目求排除速率常數  $k$ ，可根據 Excretion rate method

$\log(dDu/dt)$  對  $t$  作圖，斜率  $= -(k/2.303)$ ，推得  $k$  值

&lt;p.65&gt;

## 藥物代謝與反應

### <小試身手>

1. 以 Child-Pugh score 進行肝功能評估時，其評估指標應包括下列那些項目?(115-1) C

① international normalized ratio

② alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase

③ ascites

④ bilirubin

⑤ alkaline phosphatase

(A) ①②⑤

(B) ②③④

(C) ①③④

(D) ③④⑤

&lt;p.68&gt;

## 藥物排泄

### <小試身手>

1. 某一抗生素的用法用量為口服 200 mg Q8H，給藥後有 80% 的藥品經由腎臟排泄。腎功能正常病人的肌酸酐清除率為 100 mL/min。陳先生(68 歲、75 公斤)，其 serum creatinine 濃度為 3.0 mg/dL，欲接受此一抗生素治療。若須維持與腎功能正常病人，有相同穩定狀態平均血中濃度，劑量調整方式以下列何者最適當?(115-1) D

(A) 200 mg Q12H

(B) 200 mg Q24H

(C) 40 mg Q8H

(D) 80 mg Q8H

[解析]

Cockcroft and Gault method

$((140-68)/3) \times (75/72) = 25$ ， $25/100 = 25\%$  (腎功能剩下 1/4)

整體清除比率  $= 20\% + 80\% \times 1/4 = 40\%$

調整方式: 劑量變成 40%，或者給藥間隔拉長 10/4 倍

2. Tetracycline 劑量中 50% 會以原形經尿液( $f_e=0.5$ )排泄，其建議投藥劑量為 250 mg Q6H。某病人之腎功能為成人正常腎功能之 20%，應如何投與最適當?(115-1) **B**

(A) 250 mg Q8H      (B) 300 mg BID      (C) 250 mg BID      (D) 150 mg Q8H

[解析]

肝臟 + 腎臟 = 100%

病人: 肝臟 50% + 腎臟(50% × 20%) = 60%

劑量:  $250 \times 0.6 = 150 \text{ mg(Q6H)} = 25 \text{ mg(Q1H)}$

<p.80>

## 一室模式 口服給藥(血管外給藥)

<小試身手>

1. 有關多次口服給藥之敘述，下列何者最不適當?(115-1) **D**

- (A) 可用於治療慢性疾病  
 (B) 給藥間隔時間 < 排除半衰期會造成藥品的蓄積  
 (C) 需注意藥品的蓄積以免超過最低毒性濃度  
 (D) 較靜脈輸注可避免治療指數狹窄藥品的血中濃度波動

[解析]

(D) 靜脈輸注可控制給藥速率，將血中濃度維持在恆定值，波動較小，口服給藥會產生  $C_{max}$  與  $C_{min}$ ，對治療指數狹窄藥物，口服給藥所產生濃度波動較大

2. 藥品遵循線性藥動學特性且為非 flip-flop 的情形下，有關口服給藥後血中濃度變化，下列敘述何者正確?(115-1) **D**

- (A)  $k$  不變時， $k_a$  越大，AUC 越大      (B)  $k$  不變時， $k_a$  越小，半衰期越長  
 (C)  $k$  不變時， $k_a$  越大， $t_{max}$  越長      (D)  $k_a$  不變時， $k$  越大，AUC 越小

[解析]

- (A)  $k$  不變時， $k_a$  越大，AUC 不變  
 (B)  $k$  不變時， $k_a$  越小，半衰期不變  
 (C)  $k$  不變時， $k_a$  越大， $t_{max}$  越短

3. 藥品經由口服給與後，有關 flip-flop 現象之敘述，下列何者正確?(115-1) **D**

- (A) 會出現吸收雙峰現象      (B) 存在滯後吸收時間(lag time)  
 (C) 吸收速率常數 > 排除速率常數      (D) 需與靜脈注射給藥之排除速率常數值相比對後得知

[解析]

- (A) 不會出現吸收雙峰現象  
 (B) 不存在滯後吸收時間(lag time)  
 (C) 吸收速率常數 < 排除速率常數

4.某藥經靜脈注射之血中濃度方程式為  $C_p=15e^{-0.3t}$ ；若改以口服給與時，其血中濃度方程式為  $C_p=12e^{-0.3t}-14e^{-3t}$ ( $t$ ：小時)，口服後達最高血中濃度之時間( $T_{max}$ )約為多少分鐘?(115-1) C  
(A)35 (B)44 (C)51 (D)60

[解析]

(可先判斷有沒有 flip flop ·  $k=0.3$  ·  $k_a=3$ )

$T_{max}=(\ln k_a - \ln k)/(k_a - k)=(\ln 3 - \ln 0.3)/2.7=0.853\text{hr}=51.2\text{min}$

5.某藥遵循一室模式且無 flip-flop，經口服投與 200 mg 之血中濃度變化為  $C = 15(e^{-0.4t} - e^{-1.2t})$ ，( $C_p$ ：mg/L； $t$ ：h)，清除率為 4 L/h，則此藥之生體可用率為多少?(115-1) B  
(A)0.4 (B)0.5 (C)0.6 (D)0.7

[解析]

$15 = k_a F D_0 / V(k_a - k) = 1.2 \times F \times 200 / [V(1.2 - 0.4)]$

$Cl = kV \cdot 4 = 0.4 \times V \cdot V = 10$

$F = 0.5$

6.某藥品不具 flip-flop 現象，其生體可用率為 0.6。經口服 200 mg 後，體內血中濃度經時變化為  $C = 60(e^{-0.35t} - e^{-2.35t})$ ，此藥品在體內之清除率約為多少 mL/min?( $C$ :mg/L； $t$ :hr)(115-1) C  
(A)8.3 (B)10.4 (C)13.7 (D)15.7

[解析]

$Cl = kv = 0.35 \times V$

$60 = 2.35 \times 0.6 \times 200 / V(2.35 - 0.35) \cdot V = 2.35$

$Cl = 0.35 \times 2.35 = 0.8225 \text{ L/hr} = 13.70 \text{ ml/min}$

7.某藥遵循線性藥動學性質，下表是以不同劑型或給藥途徑在體內所獲得血中濃度經時曲線下面積，則 50 mg 錠劑的口服絕對生體可用率為多少(115-1) B

(A)0.1 (B)0.2 (C)0.4 (D)0.5

[解析]

口服( $AUC/D_0$ )/靜脈注射( $AUC/D_0$ )

$(40/100)/(50/25)=0.2$

劑型	給藥途徑	劑量 (mg)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )
錠劑	口服	100	40
溶液劑	口服	100	50
溶液劑	靜脈注射	25	50

&lt;p.107&gt;

## 二室模式

## &lt;小試身手&gt;

1. 將某藥品靜脈注射至體內後，經分析其血中濃度為  $C_p = 10e^{-2t} + 2.5e^{-0.5t}$  ( $C_p$ :  $\mu\text{g/mL}$ ;  $t$ :  $\text{hr}$ )，則該藥品由組織室分布回中央室之速率常數( $k_{21}$ )為多少  $\text{hr}^{-1}$ ? (115-1) B

(A) 0.6      (B) 0.8      (C) 1.7      (D) 4.0

[解析]

$$k_{21} = (A\beta + B\alpha) / (A + B) = (10 \times 0.5 + 2.5 \times 2) / (10 + 2.5) = 0.8$$

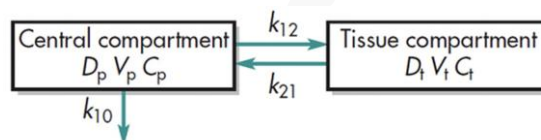
2. 某藥品經靜脈注射後，如圖示遵循二室開放模式並以一階次從中央室排除，其血中藥品濃度變化可表示為  $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$  ( $t$  為時間)，下列敘述何者錯誤? (115-1) D

(A)  $AUC = C_p0 / k_{10}$

(B)  $k_{10}V_p = \beta V_\beta$

(C)  $CL = [(A + B)\alpha\beta / (A\beta + B\alpha)]V_p$

(D) at steady-state,  $dD_p/dt = dD_t/dt$



[解析]

(A)  $AUC = D_0 / CL = C_0 / k$

(B)  $CL = kV = \beta V_\beta \cdot V_\beta =$  排除階段分布體積(末期分布體積)

(C)  $CL = kV = (\alpha\beta / k_{21})V = [(A + B)\alpha\beta / (A\beta + B\alpha)]V$

(D)  $dD_p/dt = dD_t/dt = 0$

<p.134 補充資料>	
Fluorouracil 設計為前驅藥 Capecitabine 目的	口服可吸收、降低全身毒性、對腫瘤具選擇性
測定藥物濃度之採樣樣本 (單一劑量)	血液、唾液、尿液 (頭髮為長期服藥採樣樣本，非單一劑量給藥採樣樣本)
乳糜微粒 (Chylomicron)	主要經由淋巴系統吸收 可避免口服首渡代謝效應 可提升 Aclarubicin, Bleomycin 之口服吸收
肌肉注射(IM)	給藥後之藥品吸收通常與靜脈注射不同，IM 後，藥品先從給藥部位擴散，並通過血管壁進入血液，具有吸收相，且可能受局部代謝或蛋白質結合影響，生體可用率不一定 =100%，IV 後，血中濃度會在瞬間達到最高點 使用油性基質作為載體，通常能使藥品緩慢釋放 注射部位以及注射部位血流量可能會影響藥品吸收
需隔離或特殊保護藥品	細胞毒性藥物(抗癌、化療藥) 性荷爾蒙類藥品(Estradiol、Progesterone、Testosterone) 高致敏性藥品(Penicillins、Cephalosporins(可能導致過敏性休克))
微細化/微粒化 (Micronized)處理後 可增加生體可用率	<b>Fenofibrate</b> 疏水且不易溶於水，市售劑型 Lipanthyl 應用微粒化技術，使其在低劑量下能達到理想血中濃度 <b>Griseofulvin</b> 微粒化後可使服用劑量減半，但仍維持相同藥效 <b>Nitrofurantoin</b> 溶解度低且吸收易受顆粒大小影響，微粒化劑型可增加吸收速率
分布體積	<b>蛋白結合率</b> 血漿蛋白結合比例越高，分布體積越小 藥物與血漿蛋白結合率越高，代表游離分率越小，藥物傾向留在血液，分布體積越小 <b>Digoxin</b> 在骨骼肌少之老年人的分布體積較小 Digoxin 主要結合在骨骼肌 Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase，老年人因肌肉萎縮，導致組織結合位點變少，分布體積較小 <b>Theophylline</b> 同體重肥胖與非肥胖者之分布體積大致相等 Theophylline 脂溶性低(親水性較高)，不傾向分布於脂肪組織，在肥胖者的分布體積隨總體重增加的比例不明顯，因此差異不大 <b>Gentamicin</b> 在肋膜積水病人之分布體積會變大 Gentamicin 屬於 Aminoglycoside，高度親水，主要分布於細胞外液(ECF)，病人患有肋膜積水或腹水時，細胞外液增加，導致分布體積變大

## &lt;小試身手&gt;

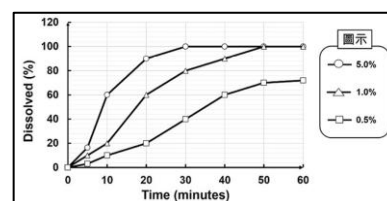
1. 有關藥物溶於乳糜微粒(chylomicrons)的敘述，下列何者錯誤?(108-2)  
 (A) 主要經由淋巴系統吸收 (B) 可避免口服首渡代謝效應  
 (C) 可提升 bleomycin 的口服吸收 (D) 可降低 aclarubicin 的口服吸收
2. 下列那一項不是 5-FU(fluorouracil)前驅藥 capecitabine 設計之主要目的?(109-1)  
 (A) 增加溶解度 (B) 口服吸收 (C) 降低全身毒性 (D) 對腫瘤具選擇性
3. 下列何種藥品屬 BCS Class 2，其原料經微粒化後可大幅增加其生體可用率?(115-1)  
 ①fenofibrate ②griseofulvin ③nitrofurantoin ④acetaminophen  
 (A) ①②③ (B) ②③④ (C) ①③④ (D) ①②④
4. 下列何項藥品具 potent pharmacodynamic response，在製造時，人員須做特別保護措施以避免藥品暴露產生不良反應?(115-1)  
 (A) doxazosin (B) omeprazole (C) estradiol (D) valsartan

[解析]

- (A) doxazosin，治療高血壓及良性前列腺肥大，不屬於特殊保護藥品  
 (B) omeprazole，治療胃食道逆流，製造時須留意粉塵，但藥理毒性遠低於荷爾蒙藥品  
 (C) estradiol，強效類固醇荷爾蒙，荷爾蒙類藥品具極強藥理活性，微量暴露(如經皮膚吸收或粉塵吸入)可能干擾人體內分泌系統，長期暴露可能導致生殖系統異常或增加癌症風險，製造時需採取高規格防護與隔離措施  
 (D) valsartan，血管收縮素受體拮抗劑(ARB)，治療高血壓，不屬於特殊保護類藥品

5. 下圖為某一藥品在配方中添加不同濃度(5.0%、1.0%及 0.5%)賦形劑後的體外溶離曲線。該賦形劑最有可能為下列何者?

- (A) microcrystalline cellulose  
 (B) talc  
 (C) ethylcellulose  
 (D) stearic acid



[解析]

- 賦形劑濃度增加，藥物溶離速度變快，表示此物質可促進溶離  
 (A) MCC：常見崩散劑 (Disintegrants) 與賦形劑，具有良好吸水溶脹性或毛細管作用，可加速崩散，進而增加藥物表面積，提高溶離速率，濃度愈高，溶離愈快  
 (B) Talc、(D) Stearic acid：潤滑劑 (Lubricants)，多為疏水性，配方中濃度過高，反而阻礙水分進入藥物顆粒，降低溶離速率  
 (C) Ethylcellulose：包衣或緩釋材料，不溶於水，大多延緩藥物釋放，增加濃度反而會降低溶離速率

1	2	3	4	5					
D	A	A	C	A					