The background of the slide features a large, faint watermark of the Wingso logo. The logo consists of a stylized bird with its wings spread, positioned above the Chinese characters '穩' (Wen) and '尚' (Shang), which are flanked by the word 'Wingso' in English. The watermark is centered and serves as a background for the main text.

藥劑學與 生物藥劑學

目錄

藥劑學.....	3
藥劑學導論.....	4
溶液劑.....	9
芳香水劑.....	15
糖漿劑(Syrup).....	16
酹劑(Spirits).....	18
醃劑(Elixir).....	20
酊劑(Tincture).....	21
浸劑(Infusion).....	23
浸膏劑.....	24
膠體.....	26
界面活性劑.....	31
流變學，懸浮劑，乳劑，凝膠劑.....	35
糊劑.....	25
擦劑.....	26
洗劑.....	27
栓劑.....	28
微粒學.....	32
散劑.....	51
顆粒劑.....	53
膠囊劑.....	57
錠劑、控制藥物釋放製劑.....	65
注射劑.....	76
眼用製劑.....	92
噴霧劑.....	97
生物製劑.....	107
生物藥劑學.....	114
生物藥劑學一般原理，一室藥物動力學理論.....	115
二室和多室藥物動力學理論.....	145
藥物分佈與蛋白質結合藥物分佈與蛋白質結合.....	155
藥物排除和肝臟清除.....	161
藥物排除，清除和腎臟清除.....	169
生體可用率及生體相等性.....	181
Intravenous Infusion 靜脈輸注.....	190
Multiple-Dosage Regimens 多次劑量給藥.....	195
藥物代謝與遺傳學.....	201
非線性藥物動力學.....	206
臨床藥物動力學.....	208
腎臟病病人的藥物劑量調整.....	210



Winga

Winga



Winga

Winga





Wingo Wingo

藥劑學



Wingo

Wingo



藥劑學導論

一、藥劑學 (Pharmaceutics) 導論

劑型 (dosage form) = 原料藥 (活性成分, drug) + 賦形劑 (無活性成分, excipient)

1. 原料藥：真正具有療效的成分
2. 賦形劑：除了主成分 (有效成分) 之外，其他添加的成分都稱為賦形劑。

賦形劑	作用	常見賦形劑
助溶劑 (solubilize)	增加藥物在溶劑中的溶解度	甘油 (Glycerin)、PEG、Tween
增稠劑 (thickening agent)	多用於眼藥水，延長藥物與眼球接觸時間。	甲基纖維素 (methylcellulose)
保藏劑 (preservative)	多用於糖漿劑。抑制細菌滋生。	乙醇 (ethanol)、甘油 (Glycerin)、parabens
崩散劑 (disintegrants)	提高藥物的溶出速度及生物利用度	玉米澱粉、pregelatinized starch、croscarmellose

二、給藥途徑

給藥途徑	優點	缺點	備註
口服	方便 安全性高	<ol style="list-style-type: none"> 1. 首渡效應，降低生體可用率。 2. 需較長時間發揮藥效 3. 可能受到胃腸道酸鹼值或酵素破壞 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 最常見 2. 口含錠 (Lozenges) 為局部作用 (107-2)
口腔黏膜給藥 (舌下、口頰錠 Buccal Table)	可避開首渡效應。 吸收快、作用快	需為小分子藥物	<ol style="list-style-type: none"> 1. 局部或全身性作用。 2. 舌下錠溶解速度快，需快速崩散而迅速達到療效。口頰錠溶解速度慢。(112-1)
直腸	無法口服、嘔吐症狀的患者適用	吸收不穩定	<ol style="list-style-type: none"> 1. 局部或全身性作用 2. 上痔靜脈有首渡效應；下痔靜脈不經過首渡效應
注射給藥	<ol style="list-style-type: none"> 1. 作用快 2. 較準確達到所需血中濃度 3. 病患無意識時仍可使用 		
經皮	1. 可以快速停藥	需為小分子藥物	

	2. 較能避開首渡效應 3. 單次使用延長療效，改善服藥順從性		
呼吸道	1. 快速直接地進入呼吸道，加速藥物吸收 2. 避免首渡效應 3. 減少全身性的副作用	若吸入劑操作不當會影響藥效	局部與全身性作用
眼部			需為無菌
鼻腔	作用快	小分子才可被鼻腔黏膜吸收	局部與全身皆可

三、單位換算

重量	1 磅 (lb, pounds) =16oz	454g
	1 格林 (grain)	64.8g
	1 盎司 (oz)	28.35g
容量	1 加侖 (gallon)	3.785L
	1 品脫 (pint)	473mL
	1 湯匙 (tablespoonful)	15mL
	1 茶匙 (teaspoonful)	5mL
長度	1 英尺 (ft) =12inch	30.48cm
	1 英寸 (inch)	2.54cm

km	m	dm	cm	mm	μm	nm
10 ⁻³	1	10	100	10 ³	10 ⁶	10 ⁹

四、密度與比重

1. 密度：有單位(g/cm³=g/ml、kg/m³)，單位體積所含的質量。水的密度在 4°C 時約為 1 g/cm³ 或 1000 kg/m³
2. 比重：沒有單位。為物質之密度與一標準物質密度之比值，亦稱相對密度。水的比重為 1，固體或液體的比重 (specific gravity)，是由某物質的密度與水的密度之比值而得到

五、濃度表示

%w/v	100mL 溶液中含有溶質若干 g	1%w/v=1g/100mL
------	-------------------	----------------

%v/v	100mL 溶液中含有溶質若干 mL	1%v/v=1mL/100mL
%w/w	100g 溶液中含有溶質若干 g	1%w/w=1g/100g
ppm	百萬分之幾	1ppm=1g/10 ⁶ g=1mg/1kg=1μL/1L
Molality (m)	重量莫耳濃度	Mole/kg
Molarity (M)	體積莫耳濃度	Mole/L
Normality (N)	當量濃度	Eq/L mEq/L

六、pH 計算：Henderson-Hasselbalch equation

1. 酸性藥物：

$$pH = pK_a + \log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right)$$

酸性藥物[HA]，共軛鹼[A⁻]

2. 鹼性藥物：

$$pH = pK_a + \log\left(\frac{[B]}{[HB^+]}\right)$$

鹼性藥物[B]，共軛酸[HB⁺]

七、緩衝容量計算

$$\beta = \frac{\Delta B}{\Delta pH}$$

β=緩衝容量。使一公升緩衝溶液 pH 值變化一單位，所需加入的強酸或強鹼的當量數。

ΔB=加入的酸或鹼之莫耳數 x 化學當量

ΔpH=緩衝溶液的 pH 值變化

[國考題練習]

若 0.5 mole 的 NaOH 加到體積為 1 L 的 0.2 M HCl 溶液中，pH 從 1.8 升 到 2.6，其緩衝容量 (buffer capacity) 為多少 M？(108-1)

- (A) 0.25
- (B) 0.625
- (C) 1.60
- (D) 3.125

詳解：

$$\beta = \frac{0.5 \text{ mole} \times 1 \text{ eq}}{(2.6 - 1.8) \times 1 \text{ L}} = \frac{0.5 \text{ M}}{0.8} = 0.625 \text{ M}$$

八、依數性質

$$i = \frac{\text{解離後實際粒子總莫耳數}}{\text{解離前溶質的莫耳數}}$$

1. 沸點上升度數： $\Delta T_b = K_b \times C_m \times i$ 。 ΔT_b ：溫度升高值。 K_b ：溶劑的摩爾沸點升高常數。 C_m ：mol/kg
2. 凝固點下降度數： $\Delta T_f = K_f \times C_m \times i$ 。 ΔT_f ：溫度下降值。 K_f ：凝固點下降常數。
3. 蒸氣壓下降量： $\Delta P = P_A^\circ \times X_B = P_A^\circ \times \frac{n_B \times i}{n_A + n_B \times i}$ 。A 為溶劑，B 為溶質。 X_B ：溶質的莫耳分率。 n_A ：溶劑的莫耳數。 n_B ：溶質的莫耳數。
4. 滲透壓： $\pi = C_m \times R \times T \times i$ 。R：氣體常數（ $0.082 \text{ atm} \cdot \text{l/mole} \cdot \text{K}$ ）。
T：絕對溫度（絕對溫度 K = 攝氏溫度 $^\circ\text{C} + 273^\circ$ ）

九、活化能計算（Arrhenius equation）

$$\log \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_A}{2.303R} \times \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)$$

k：反應速率常數 E_A ：活化能（單位為焦耳 J）

R：氣體常數 = $8.314 \text{ (J/K} \cdot \text{mol)}$ T：絕對溫度

[國考題練習]

某藥物之降解遵循一階次動力學過程，已知其在 77°C 時之降解速率常數為 27°C 時之 10 倍，其活化能為若干 cal/mol？（110-1） 答案 C

- (A) 190
- (B) 795
- (C) 9,597
- (D) 40,157

詳解：

$$T_1 : 27 + 273 = 300\text{k}$$

$$T_2 : 77 + 273 = 350\text{k}$$

$$1\text{cal} = 4.2\text{J}$$

$$E_A = \log \frac{10k_2}{k_1} \times 2.303 \times 8.314 \div \left(\frac{1}{300} - \frac{1}{350} \right) = 40208 \text{ (J/mol)} = 9573$$

(cal/mol)

十、安定性

零階次降解反應（與濃度無關）

$$C = C_0 - k_0 t \quad t_{1/2} = \frac{1}{2} \left(\frac{C_0}{k_0} \right)$$

C_0 ：藥品初濃度 C：藥品剩餘濃度 k_0 ：零階次反應速率常數

一階次降解反應

$$C = C_0 e^{-kt} \quad t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{k}$$

k：一階次反應速率常數

十一、 架儲期 t_{90} (shelf life)

1. 定義：藥品藥效剩下出廠時藥效的 90% 所需時間
2. 溫度係數 (Q10)：溫度每升高 10°C ，其分解速率相對於初始速率的比值

$$t_{90}(T2) = t_{90}(T1) \times Q10^{-\left(\frac{\Delta T}{10}\right)}$$

T：溫度

[國考題練習]

某藥品 Q10 值為 2，其在冰箱 (5°C) 的架儲期為 96 小時，估計其在室溫下 (25°C) 的架儲期為若干小時？ (112-1) 答案 C

- (A) 6
- (B) 12
- (C) 24
- (D) 48

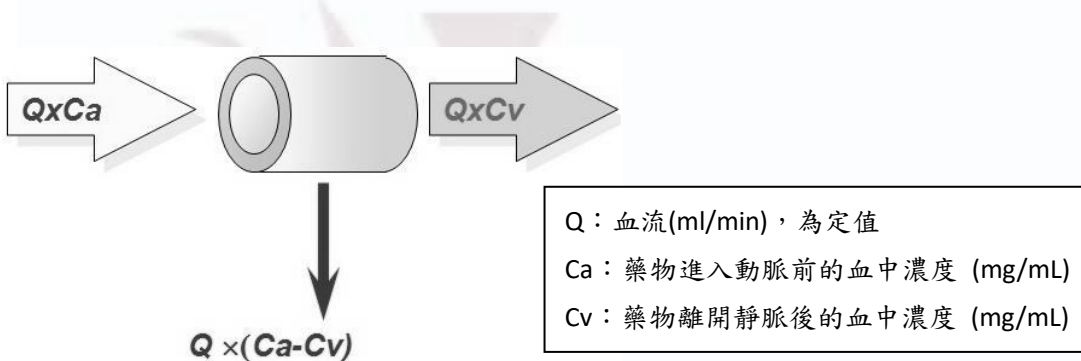
詳解：

$$t_{90}(T2) = t_{90}(T1) \times Q10^{-\left(\frac{\Delta T}{10}\right)} = 96 \times 2^{-\left(\frac{25-5}{10}\right)} = 96 \times \frac{1}{4} = 24$$

十二、 貯藏溫度

	貯藏溫度 ($^{\circ}\text{C}$)
微溫	30~40
常溫	15~30
控溫	<25
涼處	8~15
冷藏	2~8
冷處	<8
冰凍	-10~-25

藥物排除和肝臟清除



一、 藥物清除率 (Clearance)

1. 定義：單位時間內藥物從身體完全清除的總體積 (ml/min)
2. 抽提速率 (rate of extraction)
 - i. 說明：血流 Q 帶著藥物經過體內組織後，濃度由 Ca 變為 Cv
 - ii. 抽提速率 = $Q \times (Ca - Cv)$
 - a. 低抽提率 (<30%) : $Ca \approx Cv$ ，幾乎沒有藥物經組織清除
 - b. 高抽提率 (>70%) : $Ca \gg Cv$ ，幾乎所有藥物經組織清除，清除率僅與肝臟流速有關
3. 抽提率 (Extraction, E)
 - i. 說明：代表多少%的藥物會被抽提
 - ii. $E = \frac{\text{rate of extraction}}{\text{rate of presentation}} = \frac{Q \times (Ca - Cv)}{Q \times Ca} = \frac{(Ca - Cv)}{Ca}$
4. 藥物的肝抽提率 (E)

低抽提率 (<0.3)	中 (0.3-0.7)	高 (>0.7)
Diazepam	Aspirin	Desipramine
Digitoxin	Quinidine	Isoproterenol
Isoniazid	Codeine	Lidocaine
Phenobarbital	Nortriptyline	Meperidine
Phenytoin		Morphine
Procainamide		Nitroglycerine
Salicylic acid		Pentazocine
Theophylline		Propoxyphene
Tolbutamide		Propranolol
Warfarin		Salicylamide

5. 清除率 (clearance, CL)
 - i. 說明：代表血流進入組織後，單位時間內有多少體積的藥物被清除
 - ii. $CL = \frac{\text{rate of extraction}}{\text{drug concentration}} = Q \times E = \frac{Q \times (Ca - Cv)}{Ca}$
6. 主要器官血流速率

- i. 肝臟 1500 ml/min
 - ii. 腎臟 1200 ml/min
7. 影響肝臟血流速的因素

血流量增加(Q↑)	血流量減少(Q↓)
生理學	
慢性呼吸道疾病 消化進食 平躺的姿勢 懷孕	急性呼吸道疾病 體溫上升、發燒 運動 直立的姿勢 血壓降低，體液減少 門靜脈分流手術 老人
病理學	
病毒性肝炎 未控制的糖尿病 嚴重腹瀉 腎衰竭：Cl _{cr} <5 (ml/min)	鬱血性心衰竭 燒傷>25%體表面積 肝硬化 低血容休克 腎性高血壓
藥理學	
升糖素 低劑量 dopamine Isoproterenol Salbutamol Phenobarbital Phentolamine PGE ₂ Clonidine	Propranolol 高劑量 dopamine Norepinephrine Phenylephrine Anesthetics Cimetidine Ranitidine Labetalol

二、 肝臟固有清除率 (Hepatic intrinsic clearance, CL_{int})

描述肝臟在沒有血流限制時，移除藥物的能力。受到下列因素影響

1. 基因
2. 環境、藥物
 - (1) 酵素誘導
 - (2) 酵素抑制
3. 生理狀況
 - (1) 年齡
 - (2) 性別
 - (3) 飲食/營養
 - (4) 疾病

- i. 酒精性肝病/肝硬化
 - ii. B、C、D、E 型肝炎
 - iii. 膽汁性肝硬化
 - iv. 膽管炎
 - v. α 1-抗胰蛋白酶(AAT)缺乏症
 - vi. 藥物造成的肝損傷
4. 藥物劑量
 5. 給藥途徑
 6. 疾病

三、常見藥物代謝酵素

CYP1A2	Theophylline, Caffeine, Ropinirole, Fluvoxamine
CYP3A4	Midazolam, Nifedipine, Simvastatin, Buspirone
CYP2D6	Desipramine, Amitriptyline, Tamoxifen, Codeine, Fluoxetine, dextromethorphan
CYP2C8	Repaglinide, Retinoic acid
CYP2C9	Warfarin, Phenytoin, Celecoxib, Losartan, Glipizide, Tolbutamide
CYP2C19	Clopidogrel, Omeprazole

四、首渡效應(first pass effect)

1. 定義：藥物口服後經腸胃道吸收進入腸肝循環，在進入全身循環前被腸壁細胞、肝臟代謝而失去部分活性
2. 口服藥主要在十二指腸吸收，透過小腸旁邊的腸繫膜靜脈先匯集至肝門靜脈(hepatic portal vein)，進入肝臟後會有三種下場
 - i. 經由肝臟代謝：排除掉部分量
 - ii. 進入下腔靜脈：生體可用
 - iii. 膽汁排除：腸肝循環，可能在十二指腸中重新吸收。接著再排除然後再吸收。
3. 絕對生體可用率(F)公式 (限制藥物口服只透過首渡效應移除)：

$$F = \frac{[AUC]_{0,oral}^{\infty} / D_{0,oral}}{[AUC]_{0,IV}^{\infty} / D_{0,IV}}$$

4. 口服經首渡效應的藥物，口服濃度 $[AUC]_{0,oral}^{\infty}$ 小於注射濃度 $[AUC]_{0,IV}^{\infty}$ ，因此 $F < 1$

五、膽汁排泄

1. 藥物作用完後，經肝動脈送入肝臟經phase1與phase2 conjugate代謝成容易溶於膽汁的形式，從膽道一起排入十二指腸。
2. 腸肝循環：部分藥物排入十二指腸後，被腸道微生物分解切斷 conjugation 形成游

離態，並再次被腸道吸收回血液循環，如此會增加藥物的duration。

3. 膽汁流量： 0.5 ~0.8 ml/min
4. 能利用膽汁排泄的藥物分子特色
 - i. 分子量： 400~500
 - ii. 有極性
 - iii. 經主動運輸從肝到膽囊
5. 排泄於膽汁的藥物
 - i. 以原型態排泄的藥物： Digitoxin、Cromolyn、Erythromycin、Rifampicin
 - ii. 經代謝後排泄的藥物： Indomethacin、Morphine、Carbenoxolone、Estradiol

六、腎清除率 (Renal Clearance, CLr)

1. 定義： 每分鐘有多少體積的藥物由腎臟清除 (mL/min)
2. 公式： $CLr = \frac{dXu/dt}{Cp} = \frac{\text{藥物排泄速率}}{\text{藥物血漿濃度}} = \frac{\text{過濾速率} + \text{分泌速率} - \text{再吸收速率}}{Cp}$

其意義在於，當藥物的血中濃度減少時，藥物的排除率也會減少，因此清除率會是一固定常數。在first order elimination時，而清除率通常為定值，此時我們稱此藥物遵守 linear PK

CLr也可以= $\frac{Cu \times Vu}{Cp}$ (Cu=尿中濃度mg/ml；Vu=產生尿液速度ml/min；Cp=血中濃度mg/ml)

七、臨床腎功能檢測

24hr 尿量換算法 (mL/min)	最準 $CLcr = \frac{Ucr(\frac{mg}{dL}) \times Vol(mL)}{Scr(\frac{mg}{dL}) \times Time(min)}$
eGFR (MDRD) (mL/min/1.73m²)	公式 $eGFR = 175 \times Scr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times (0.742 \text{ if 女性})$ <p>使用 1628 位 18-70 歲、GFR<60 mL/min/1.73m² (平均 40) 的 non DM-CKD 患者設計。因為體表面積大者，腎臟也大，GFR 較高，所以 BSA 統一校正成 1.73m² 較公平。沒有體重參數，所以肥胖、水腫皆不影響。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 限制：GFR>60 低估、GFR<20 高估。>75 歲 <18 歲、亞洲人可能不準 ● 適用情境：CKD 患者(GFR 30-60 最準)

Clcr (Cockcroft-Gault formula)
(mL/min)

多數藥廠進行，藥物腎功能調整劑量使用

$$Clcr = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{體重}}{72 \times \text{Scr}} \times (0.85 \text{ if 女性})$$

這公式當初設計時，是收錄 249 位 18-92 歲(大多<70 歲)理想體重之男性，平均 CCr 73 (30-130 ml/min)推算出來的。所以有以下限制：

- 一、沒有用 1.73 m² 體表面積校正
- 二、SCr 會經腎小管分泌，所以實際血中的 SCr 只有部分經腎絲球過濾，CG 公式會高估。
- 三、當 CCr<30、極老人(研究沒收錄)、極瘦人(沒肌肉低估 SCr)、極肥人,水腫人(非肌肉、高估體重)、營養不良人、截肢或四肢癱瘓人，都可能高估 GFR
- 四、適用情境：非極端體態、年紀、腎功能者(即健康人)，多數藥物劑量調整用。

■ 測定腎清除率的標準品 (inulin 、creatinine)的特性

- ◆ 可自由過濾，不會被分泌和再吸收
- ◆ 不會被代謝
- ◆ 不會和血漿蛋白結合
- ◆ 對人體無毒
- ◆ 可簡單且精確地測量在血液&尿中的濃度

■ 菊糖(Inulin)：屬於植物多糖，不存在於人和動物體內，符合條件

■ 肌酸酐(Creatinine)：主要是肌肉組織的代謝產物，幾乎符合條件。人體本來就會產生，臨床上廣泛使用於評估腎功能。

七、清除率比 (clearance rate)

- 定義：藥物和標準品 (inulin 、creatinine) 的腎清除率比值。
- 用途：了解某藥的腎臟排泄機轉
- 以菊糖為例

清除率比	腎排泄機轉	物質(補充)
$Cl_{drug}/Cl_{inulin} < 1$	過濾+部分再吸收	脂溶性藥物
$Cl_{drug}/Cl_{inulin} = 1$	只有過濾	菊糖、肌酸酐
$Cl_{drug}/Cl_{inulin} > 1$	過濾+分泌作用	離子態藥物

八、 三室vs二室排除模型

二室模式 v.s. 三室模式：

二室模式	三室模式
$C_p = A \cdot e^{-at} + B \cdot e^{-bt}$	$C_p = A \cdot e^{-at} + B \cdot e^{-bt} + C \cdot e^{-ct}$
$V_p = \frac{D_0}{A+B}$	$V_p = \frac{D_0}{A+B+C}$
$[AUC] = \frac{A}{a} + \frac{B}{b}$	$[AUC] = \frac{A}{a} + \frac{B}{b} + \frac{C}{c}$

舉例：某藥物以360 mg 靜脈注射後，體內藥動學之經時濃度變化為 $C=75e^{-1.5t}+ 20e^{-0.2t}+ 25e^{-0.05t}$ (C：μg/mL，t：hr)，則其 $AUC_{0-\infty}$ 為若干μg·h/mL？

此為三室模型題目， $AUC=A/a+B/b+C/c=75/1.5+20/0.2+25/0.05=650$

而中央室分布體積 (V_p) = $D_0/(A+B+C)=360/(75+20+25)=3$ L

九、 口服藥物Flip-Flop現象

1. 正常情況下口服藥物吸收速率常數(k_a) > 排除速率常數(k)，所以血中會有個高高的濃度peak (吸收峰)
2. Flip-Flop：口服藥物排除速率常數(k) >> 吸收速率常數(k_a)
常見於緩釋劑型、Salicylic acid, Isoproterenol
3. 若藥物血中濃度變化為 $C=45(e^{-0.17t}-e^{-1.5t})$
 - i. 若無Flip-Flop： $k_a=1.5 > k=0.17$
 - ii. 若有 Flip-Flop： $k_a=0.17 < k=1.5$

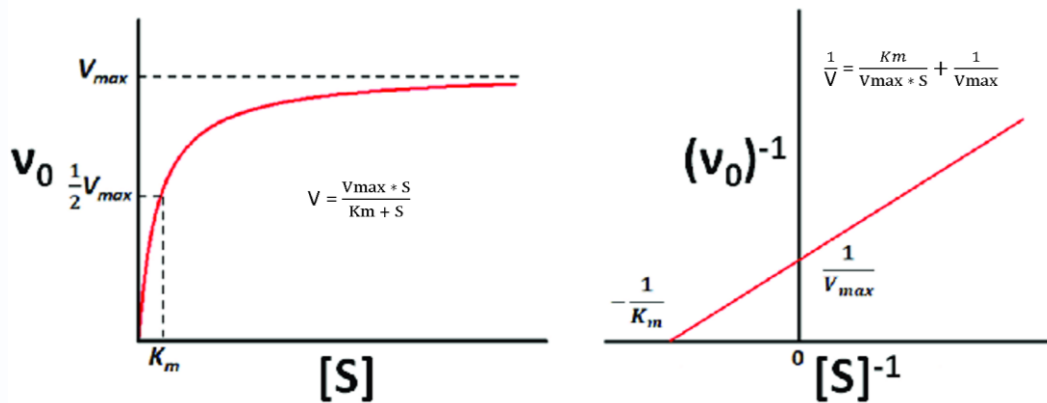
十、 酵素動力學方程式 Michaelis-Menten equation

$$\text{藥物代謝速率 } V = \frac{V_{\max} * S}{K_m + S}$$

V_{\max} ：最大反應速率

S：藥物濃度

KM：藥物與代謝酵素的親合常數



國考題練習

某藥口服生體可用率 50%，可經由肝臟代謝及腎臟排泄，今以 100 mg 口服給藥後血中濃度曲線下面積為 20 mg · h/L，已知此藥有 80% 經由腎臟排出體外，則肝清除率為若干 L/h？

答案：A
110-2 藥劑學
與生物藥劑學

詳解：

$$F = [AUC] \cdot Cl / D_0$$

$$0.5 = 20 \cdot Cl / 100$$

$$Cl = 2.5$$

腎佔 80%，肝代謝佔 20%

$$2.5 \cdot 20\% = 0.5$$

下列藥品與其代謝 CYP 之配對，何者錯誤？

- A. desipramine – CYP2D6
- B. midazolam – CYP3A4
- C. repaglinide – CYP2C8
- D. warfarin – CYP1A2

答案：D
112-2 藥劑學
與生物藥劑學

詳解：

antipyrine 由多種酵素代謝 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, and CYP3A4

vindesine 由 CYP3A 代謝

常見藥物代謝酵素

CYP1A2 Theophylline, Caffeine, Ropinirole, Fluvoxamine

CYP3A4 Midazolam, Nifedipine, Simvastatin, Buspirone

CYP2D6 Desipramine, Amitriptyline, Tamoxifen, Codeine, Fluoxetine, dextromethorphan

CYP2C8 Repaglinide, Retinoic acid

CYP2C9 Warfarin, Phenytoin, Celecoxib, Losartan, Glipizide, Tolbutamide

CYP2C19 Clopidogrel, Omeprazole

下列何種情況最容易造成藥品與血漿蛋白的結合呈飽和現象？

答案：B

- A. 藥品與血漿蛋白的親和力較高
- B. 藥品濃度與血漿蛋白濃度相當
- C. 藥品之血漿蛋白未結合分率較低
- D. 血漿蛋白的濃度較高

詳解:

- A. 親和性高也可能藥量很少，就算全部結合上也沒飽和
- C. 未結合=free form，free form 低也可能是蛋白量高，全結合了但尚未飽和
- D. 這樣更容易不飽和

Wingo

Wingo



Wingo

Wingo

