

作用。

國父在「民權主義第一講」說：「近來大科學家考察萬事萬物……方法有兩種：一種是用觀察，即科學；一種是用判斷，即哲學。人類進化的道理，都是由此兩種學問得來的。」由此可知國父的治學方法，是科學方法和哲學方法並用，亦即觀察與判斷並用。我們研究藥學，如能從我國本草學去發掘先賢遺留之寶藏。用觀察、實驗、分析、比較、歸納、證實等方法，並加以藥理之研究，而後與病理配合，加以取捨判斷。相信必能達到理想之目標，為人類解除無數之奇難怪病之痛苦，我們研究藥學纔有意義。

(作者：本學院國藥專書教授)

寫後感吟

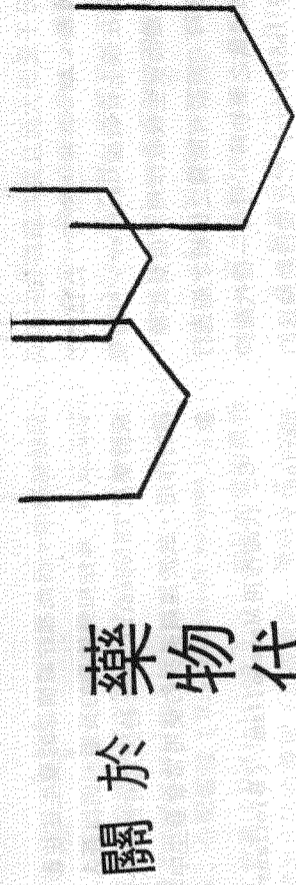
擊碎唾壺心欲塞，為因無計挽狂瀾。

醫宗金鼎承先覺，藥理丹爐有十端。

歐化東侵驚變幻，文明喪盡感辛酸。

時珍倘使今猶在，怒火中燒傷肺肝。

註：十端：陰陽、三才(天、地、人)五行(金、木、水、火、土)



關於藥物代謝的幾個問題

◆藥五 謝建裕◆

道亦然，故此兩處均無法行吸收作用。口服主要產生吸收係在胃、小腸及大腸，小腸之表面積極大，根據Edwards之估計，人類之小腸每尺表面積約為900 cm²；所以在小腸處之吸收遠比胃及大腸為多，而胃腸之蠕動使藥物與粘膜有充分接觸之機會，有助於藥物之吸收，崩散和溶解。

藥物的吸收有兩種方式即被動的吸收與自動的吸收，被動吸收係起於自由擴散，據 Brodie 之研究，大部分之吸收均屬於被動，其吸收速率與吸收藥物濃度成正比例。故吸收進行中吸收率最初很大，其後由於藥物濃度變低，吸收率亦漸減少。若是藥物之吸收與濃度無關時即為自動吸收。

1 被動輸送 (Passive Transport) :

藥物進入體內後，能被輸送到組織各部去，輸送的方式因本身存在於吸收處與在體液中濃度的差異發生的猶為被動輸送 (Passive Transport)。

(1) Rate of diffusion-Fick's Law

$$\frac{dm}{dt} = -DA \frac{dc}{dx}$$

m = 在時間 t 時擴散物之量。

dc = 溶質在膜兩邊濃度之差異。

dx = 膜厚。

A = 膜之面積。

D = 透過常數

$$\frac{dm}{dt} = \text{擴散速率}$$

$$\frac{dc}{dx} = \text{跨膜濃度}$$

2 自動輸送 (Active Transport) :

前言

藥物進入體內發揮其效用後，同時在體內由於代謝作用將其變成毒性較小或毒性較高，但易於排泄之物，而排出體外。在其發揮效用，排出體外之前，藥物在體內如何分佈亦是一個重要問題。現就 Biopharmaceutics 及 Pharmacokinetics 二方面試討論之。

一、Biopharmaceutics

I. 藥物對於細胞膜之穿透作用 (Penetrating of Drugs through body Membrane) :

A. 細胞膜之特性 (Nature of body Membrane) 大部分細胞膜都能讓脂溶性物質 (lipid-soluble) 穿透，對於非脂溶性物質 (lipid-insoluble Substance) 大部分不能穿透，但是在血液和腦細胞之間存有某種障礙 (barrier)，只有具高脂溶性的物質才有穿透作用，而使藥物達到作用部位 (Action Site)。

藥物具有低的油水分配係數 (lipid/water Partition Coefficient) 者通常是表現出對於細胞膜有較低之穿透作用，但是却較易於被排出體外。對於那些具有較高油水分配係數者，則有較好的穿透作用。有一些具低分子量且為非脂溶性之物質，如尿素或水，亦對細胞膜有很強的穿透作用。

B. 藥物在體內之吸收和輸送 (Absorption and Transport) 藥物口服時經口腔、食道、胃、小腸及大腸等處，但各處吸收情形均不一致。如非口腔含之錠劑，藥物在口腔停留之時間不長，在食

時代打字行

書籍打字 各種案設計

歡迎賜教

台北市三民路二段376號 TEL 8181

有些藥物的分子量很大而且為非脂溶性，但仍可被吸收，如氨基酸、糖、及維生素等，此種情形發生，可能是因為在膜上有載體 Carrier，可將藥物由一邊帶至另一邊而發生吸收作用，但是此種 Carrier 發生作用時，需要能量之供給才能進行，因此，如服用過量之藥物時，可用一種代謝抑制劑 (Metabolic Inhibitor) 把此種自動輸送的途徑阻止，即可防止其被吸收而發生中毒現象。

II. 分佈、貯藏、代謝和排泄 (Distribution, Storage, Metabolism and Excretion) :

A. 分佈 (Distribution) :

1. 藥物之理化性質不同，各種細胞膜之組成亦不完全相同，因此藥物在體內分佈於各組織中之量亦不盡相同。藥物必須有適當的油水分配係數 (lipid/water Partition Coefficient) 才能進入細胞內，改變細胞功能。

2. 藥物之分配係數 (Partition Coefficient) 體內各組織之細胞組成可視為細胞膜為一油層物質其外圍再有一層水層，故藥物要達細胞就需經過水層和油層，亦即必需具有適當之水溶性及油性才能順利地對於細胞發生影響。此種油、水對於藥物溶解度之比例即為藥物之油、水分配係數 (lipid/water P.C.) 在此順便討論一下關於溶質在互不相溶液體中之分佈 (Distribution of Solute between Immiscible Solvents) 情形。

假如有一過量之固體或液體，將其加入一個由二不互相混合的液體所組成的混合液中，則此加入的固體或液體將會分佈在二個相 (Phase) 中，而且飽和此“二相”。但是，如果所加入物質的量足以去飽和時，則亦能在二不相混合液體層之間存在有一定的濃度比例 (Concentration ratio)。

例如一物質在溶劑(1)和溶劑(2)之間之濃度已達平衡時，以 C_1, C_2 表示之，則吾人可得知 $C_1/C_2 = k$ 。即 Solvent₁ 和 Solvent₂ 所含溶質濃度有一定之比例存在。吾人稱此 k 值為分配比例或分配係數 distribution ratio or distribution coefficient 或 Partition Coefficient。

B. 貯藏 (Storage) :

藥物送入人體後，有時並不立刻代謝或排泄，它可能一部分與血漿蛋白或其他分子結合而貯積於

脂肪組織中。而此種貯藏情形之發生往往影響到藥物的效價，毒性和藥效期的長短。例如吾人在使用麻醉藥品 Thiopental Sod. 時因其有貯積於脂肪組織的作用，故於連續多次的使用常會發生中毒的現象。

C. 代謝作用 Metabolism (Biotransformation) :

藥物之代謝往往是形成有較大水溶性之物質以便於排出體外，減少毒性，故藥物之代謝常是一種解毒機構。

D. 排泄 (Excretion) :

藥物之排泄可經皮膚、消化道、肺和腎臟，對於一些吸收不好的藥物亦常由糞便中排出。

二、 Pharmacokinetics

I. 藥物消失指數 (Exponential drug disappearance) :

A. 數學表示法 (Mathematically expression)

1. $C = C_0 e^{-kt}$

2. $C = C_0 10^{-kt/2.303}$

3. $\log C = \frac{-kt}{2.303} + \log C_0$

C = 在時間為 t 時之濃度。
C₀ = 初始濃度。

the height of each hour
ly block is a fixed fraction of the height of the preceding block

k = 藥物排泄係數之淨率。
 e^{-k} = 總計表上每塊與其前項高度之比 (the ratio of the height of each block to the preceding one)

B. 生物半化期 (Biologic Half-Life)

1. 藥物在任何時間之消失率與該時之濃度成正比。

2. 生物半化期 Biologic Half-Life (t_{1/2})
 $k = \frac{0.693}{t_{1/2}}$

$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$

II. 影響血液濃度之因素 (Factors influencing Blood concentration) :

A. 分配體積 (Distribution volume)

1. 定義 (Definition) : 一個已知量的藥物所在體內所佔的體積 (此體積為一種視容積 Apparent volume)。

2. 公式 : (Calculation equation)

a. $V = \frac{W}{C}$

W = 體內藥物之量 (mg)
C = 體內含藥量為 W 時，在組織之濃度 (mg/ml 血漿)

b. $V = \frac{W_i - U_t}{C_t}$

W_i = 最初投藥量
U_t = in time 在 t 時間由尿排出藥物之總量
C_t = 在時間為 t 時，血漿中藥物之濃度

c. 例 :

吾人以靜脈注射 2.0 gm 的藥物，在 6 小時後血漿中的濃度是 0.090 mg/ml，而且在收集的尿中有 0.620 gm，問血漿的分配體積 (Plasma distribution Volume) 是多少？

答 : $V = \frac{2000 \text{mg} - 620 \text{mg}}{0.060 \text{mg/ml}} = 23,000 \text{ml}$ 即 23 公升 (liters)

3. Distribution Volume 並非一種真正之藥物而有所佔之體積，只是一種“視體積” (Apparent Volume)，其大小受藥物在體內分佈之部位而不同。

4. Distribution Volume 之另一種表示方法。
 $V\% = \frac{V}{V_s} \times 100$
 $V\% = \text{百分分配體積 (或分配體積百分率)}$
(the % distribution Volume)
V_s = 個體總體積
V = 分配體積

∴ $V\% \times V_s = \frac{W}{C} \times 100$ 此公式能用於預測在組織中需要有多少濃度，才能得到在血液或血漿中所意欲得到的濃度。

5. 例 :

對於一 70 公斤的病人，需要得到血漿中濃度為 0.10 mg/ml 時，若採用 18 % 分配體積 distribution volume 的藥物時需用多少重？

$18 \times 70,000 = \frac{W}{0.10} \times 100$
W = 1260 mg

B. 組織分配 (Tissue Distribution)

藥物分配在不同的組織中亦影響血液中之濃度，亦影響到排泄的速度。

III. 藥物經腎小管之排泄 (Renal Elimination of Drugs) :

A. 消失率 (Rate of disappearance) :

半化期 Half-Life (min) = $2.303 \log$

分配體積 (Volume of distribution (ml))
腎廓清值 Renal Clearance (ml/min)

1. 如果藥物的分佈是在全身的體液中，而在腎小管重吸收時的比例與對水的重吸收一樣時，則該藥在尿中和在血漿中的濃度就不會有什麼差異，因此腎廓清值 (Renal Clearance) 就會跟尿流量一樣，因此它的排泄速率便會很慢，以乙醇為例，如果單靠腎臟排泄它的半化期就須要 24 日之久。

2. 如果藥物在腎小管分泌出去時不再重吸收，則雖然它在全部體液中都有分佈，可是排泄的速率仍可大大地增加，當腎小管的分泌效力達到頂峰時，藥物的 Half-Life 就只有 50 分鐘而已。

3. 有些藥物在體內大部分與血漿蛋白或組織結合在一起，因此，真正游離在血漿內者並不多，所以它的排泄便大受阻礙，以 Quinacrine 為例，它的 Half-Life 可達數年之久。

III. 藥物的毒性 (Drugs Toxicity) :

A. 治療比例 (Therapeutic ratio) =

最小生效劑量 (minimum effective dose) / 最小中毒劑量 (minimum toxic dose) =

$\frac{MED_{50}}{MTD_{50}}$

B. 治療指數 (Therapeutic index) =

致死量 (Lethal dose) / 生效量 (Effective dose) = $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$

C. 藥物的毒性是指對大多數患者產生的作用，此作用與過敏反應 (Hypersensitivity) 或特

異反應 (Idiosyncrasy) 只對小部分患者所引起之作用不同。所謂副作用 (Side effect) 是指藥物所產生的作用中屬於患者所不需要的各種作用而言。

D. Landsteiner 指出單純的物質能與蛋白質結合而變成抗原 (Antigen)，因此，這種物質的繼續投用會引起過敏反應的現象，常見的這種症狀有發燒、皮疹和顆粒性白血球減少 (Granulocytopenia) 等，此種反應有時亦可致死。

V 藥物在血液中標準及其消除的速率 (Blood level and Elimination Rate) :

藥物的治療效果和它在血液中的濃度有關，血藥中若未達一定之有效濃度時就不發生效果。而藥物在血液中的濃度亦因代謝而逐漸減少，其消失的速率 (Elimination Rate) 吾人可用下式來計算之：

$$\log C = -\frac{k_b}{2.303} t + \log C_0$$

k_b = 清除率常數。而藥物在血液中之半生期 (Half-Life)，亦可以下式求得：

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_b}$$

VI 藥物連續使用時在血中之濃度 (Blood Concentration Following Repeated Administration) :

通常在治療病人時，並不能使病人經一次用藥後就使其復原，常常需要多次的用藥以維持一定的有效濃度，而後經過一段時間才能使病人康復。

當吾人以一定量之藥物使用於病人時，我們可以用下式來發現出經過多次用藥時，在血液藥物濃度之變化情形，且可做為我們治療上之參考。

$$\log C = -\frac{k_b}{2.303} t + \log C_0$$

藥物之代謝使其在血液中濃度降低，再次的使用藥物又能使血液中濃度提高，在這濃度變化之間，當藥物在血中分佈濃度 (distribution concentration) 達到平衡時，這段期間叫做「穩定期 (Steady State)」。

穩定期有一個範圍就是在「Upper limit」及「Lower limit」之間，所形成的範圍。

關於穩定期，我們仍可用上式來找出它的上限及下限。

$$\log C = -\frac{k_b}{2.303} t + \log C_0$$

$$\text{或 } C = C_0 \cdot 10^{-kt/2.303}$$

若令 $r = \frac{C}{C_0} = 10^{-kt/2.303}$... 此表示在第二次用藥之前血液中之濃度比

$C = C_0 r$... 此表示剛用第二次藥物時血

中濃度

$C_2 = C_0 + C_0 r$... 第二次用藥後血中濃度

$C_3 = C_0 r + C_0 r^2$... 第三次用藥前血

中濃度

$\therefore C_n = C_0 (1 + r + r^2 + \dots + r^{n-1})$

$C_n r = C_0 (r + r^2 + r^3 + \dots + r^n)$

$C_n - C_n r = C_0 - C_0 r^n$

$$\therefore C_n = \frac{C_0 - C_0 r^n}{1 - r}$$

$$\therefore C_{\max} = \frac{C_0}{1 - r} \dots \text{upper limit Concentration}$$

$$C_{\min} = \frac{C_0 r}{1 - r} \dots \text{lower limit Concentration}$$

Example :

The first-order rate Constant for the elimination of Streptomycin from the Plasma is 0.3915 hr^{-1} , when intramuscular injection of 20,500mg/kg are repeated every 3 hrs, what are the Values for r , C_{\max} and C_{\min} ? (the extrapolated maximum Concentration C_0 is 85mg/ml)

$$\text{答: } \therefore \log r = -\frac{k}{2.303} t = -\frac{0.3915}{2.303} \times 3 = -0.51$$

$$\therefore r = 0.31$$

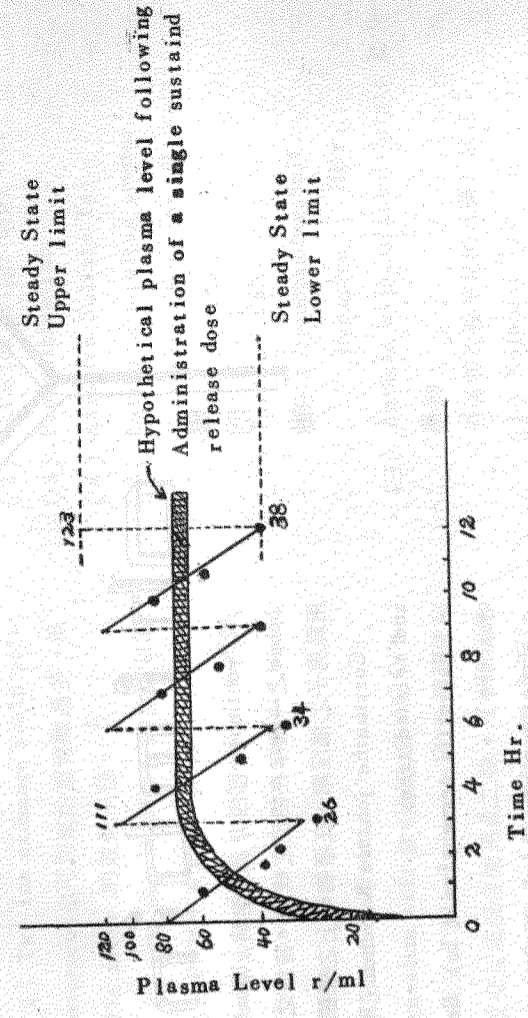
$$C_{\max} = \frac{C_0}{1 - r} = \frac{85}{1 - 0.31} = 123 \text{ mg/ml}$$

$$C_{\min} = \frac{C_0 r}{1 - r} = \frac{85 \times 0.31}{1 - 0.31} = 38 \text{ mg/ml}$$

在此，我們要注意到 $r = C/C_0$, C_0 是指在第二次用藥之前，原來藥物在血中未消失之量，例如說，原來所用劑量為 85mg/ml 則 85×0.31 或

$C_0 r = 26 \text{ mg/ml}$ 就是在再用藥之前血液中之濃度

$C_2 = C_0 + C_0 r$, 則新濃度應為 $C_2 = 85 + 26 = 111 \text{ mg/ml}$, 若有第三次用藥時，在第三次用藥前濃度為 $111 \times 0.31 = 34 \text{ mg/ml}$ Plasma here



Time Hr.

參考書：1. Remington's Pharmaceutical Science Chapter 27

2. Martin: Physical Pharmacy Chapter 1417

本文承藥系主任指正，特此致謝。

