RRPG91010226（38 .P）

計畫編號：DOH91-TD-1102

行政院衛生署九十一年度科技研究發展計畫

低生體可用率藥物口服吸收之研究 － 藥劑學參數改善對不同藥動學特質藥物之生體可用率的影響

研 究 報 告

執行機構：臺北醫學大學

計畫主持人：許 明 照

研究人員：

執行期間： 91 年 1 月 1 日至 91 年 12 月 31 日

＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見＊＊

目　　錄

目錄	2
中文摘要	3
英文摘要	4
前言	6
材料與方法	13
結果與討論	21
結論與建議	26
參考文獻	28
圖、表	30

中文摘要

本研究計劃之目的在於探討藥劑學參數對於不同藥動學特質藥物的低生體可用率之提昇效果，以瞭解利用改善藥劑學參數以解決低口服生體可用率問題的可行性範圍以及藥動學參數的關鍵性影響因子。本計劃將先建立電腦模擬程式進行模擬計算，以比較探討藥劑學參數改善程度對於不同藥動學特質藥物之生體可用率的影響性，依此而做為選擇藥物進行臨床驗證之依據。模擬的藥劑學參數包括溶解度改善與粒度大小及分布範圍等；而模擬的藥動學參數包括藥物的滲透係數 (permeability) 高低，於胃腸道的吸收模式 (absorption pattern) 差異，首渡代謝效應 (first-pass effect) 程度，以及吸收分布與排除常數大小。在本模擬中的顆粒分佈區分割為 16 等份，以減少運算的時間而又不會失去模擬所要求的準確度。但由初步的模擬試驗結果顯示，為使難溶性的藥物容易達到生體相等性，仍首要謹慎的控制藥物的溶解度和顆粒分佈的標準偏差這兩個因素。因此選用固定相同滲透係數與胃腸道吸收模式的藥物於相同的首渡代謝程度下進行模擬，而在交叉的生體相等性試驗模擬顯示，試驗藥物的溶解度必需落在文獻藥物溶解度的75%-150%，才可通過生體相等性試驗。在溶解度，顆粒分佈和受試者差異之三因素的交叉生體相等性試驗結果，可以發現受試者的 inter-error 和 intra-error 是試驗藥物是否能通過生體相等性試驗的關鍵因素。另外，增加受試者的人數，確實能夠改善通過生體相等性試驗的百分比，且可改善 Cmax，Tmax 和 AUC 之間的變異程度。預期未來能驗證電腦模擬程式之預估能力，確認改善藥劑學參數對於生體可用率的影響程度與相關性，以提供國內廠商應用相關資訊於有效改善低生體可用率藥物之用，研發得到良好品質的學名藥產品，進一步提昇臨床治療的有效性。

關鍵詞: 難溶性藥物，生體可用率，藥劑學參數，藥動學特質，電腦模擬

英文摘要

The aim of the study was to explore the pharmaceutical factors improving the low bioequivalence of drugs with different pharmacokinetic characteristics and to understand these possible critical factors for oral dosage forms containing drugs with low bioavailability. In this study, computer simulation was conducted to examine factors affecting bioequivalence and to compare the influence of those factors on the drugs with different pharmacokinetic property. The pharmaceutical factors examined included solubility, particle size and its distribution. On the other hand, the pharmacokinetic parameters compared involved permeability, absorption pattern, first-pass effect, absorption rate constant, and elimination rate constant. Results of preliminary simulation illustrated that 16 size fractions for a distribution was appropriately generated in the following simulation to reduce execution time of computer without sacrificing the accuracy of simulation. The preliminary simulation further demonstrated that the solubility and the standard deviation of a particle size distribution were two main factors that needed to be carefully controlled for a practically insoluble drug in order to achieve bioequivalence. Since that, a drug with the same permeability and absorption pattern was selected to conduct simulation at a constant extent of the first-pass effect. With the simulation of a cross-over design for bioequivalence study, drug solubility in test formulation must be in the range about 75-150% of drug solubility in reference formulation to pass bioequivalence test. Simultaneous influence of drug solubility, standard deviation, and inter- and intra-error of volunteer on the bioequivalence test was concluded that inter- and intra-error of volunteer was the critical factor to have a higher pass percentage for Cmax, Tmax, and AUC. Furthermore, the passing percentage of bioequivalence test could be improved by increasing the number of volunteer as a result of improving the variability for these three test criteria.

In the future, we expect to verify the prediction of computer simulation program and to confirm the correlation between pharmaceutical factors and bioequivalence. Offering these information to the industry would improve the passing percentage of bioequivalence of drugs with low bioavailability, in addition to promote the effect of clinical therapy.

Key words : practically insoluble drug, bioavailability, pharmaceutical factors, pharmacokinetic characteristics, computer simulation

前言

低生體可用率藥物於臨床治療所遭遇的最大問題是口服吸收的變異性(variability) 大，而且個體間之療效差異也可能隨之增加，進而降低病人服藥的依順性，故影響藥物臨床治療的有效性。因此為提高此類藥物臨床治療之品質，以及降低個體臨床治療之差異度，研發適當的改善方法一直是藥劑學領域努力的目標，這也是本國開發俗名藥產品所面對的重要課題。藥物之所以具有較低的生體可用率之原因可歸類如下：(1) 藥物於胃腸道的溶解度過低；(2) 藥物於胃腸道的不安定性，包括化學性與酵素性降解；(3) 藥物於胃腸壁的代謝與排除過多；(4) 藥物於胃腸壁的滲透係數過小；以及(5) 藥物於肝臟的首渡效應太嚴重。其他影響因素尚有如藥物吸收只限定於胃腸道的特定區域，此對於速溶藥物之吸收或許較不會引起生體可用率之問題，但對於長效性控釋劑型的藥物則可能因而降低生體可用率。

針對低生體可用率的此些原因，除了是藥物本身所具有的生理性或物化性特質而無法改變之外，已有詳細的研究以探討其影響生體可用率之機轉，並謀求解決之道。藥物於胃腸道的溶解度過低，不管是因為酸鹼性藥物受到胃腸道酸鹼度變化影響而造成離子型態藥物不易吸收所致，或是受到未解離型藥物的低溶解度所影響，適當的添加緩衝物質於處方中，都應可以有效的改善藥物溶離的問題，進而提高生體可用率。對於解決難溶性藥物的低生體可用率問題，是研究最多成效最佳的古典藥學問題。鹽類的選擇與製備是於新藥開發階段所採用於解決此類難溶性藥物低生體可用率的方法，所以對於已上市藥物而言，應該是其最佳鹽類型態的選擇，因此再以鹽類修飾以提高溶解度應較無很大的改變可能性。尋求不同溶解度的藥物晶體型態以獲得較高溶解度者，也是改善低溶解度藥物的重要策略之一[1]。

然而以晶型改變藥物的溶解度之效果有限，大都無法很大幅度的增加藥物溶解度，而達到實用的價值，反而需要探討影響晶型轉換的機轉，並監控整體的製造過程中是否發生晶型轉換之現象，以避免因晶型轉換而導致回復到原有低溶解度的藥物晶型體，而失去原先選擇特定晶型體以提高藥物溶解度的設計理念。助溶劑 (Solubilizer) 的應用是最常用於提高難溶性藥物之溶解度的方法。不管是形成分子複合體 (Complex formation)，利用界面活性劑 (Surfactants) 之微膠體 (micelle) 助溶，以及藉助親水性高分子材質 (Hydrophilic polymers) ，都能極有效的提高難溶性藥物之溶解度，尤其以親水性高分子材質與非離子界面活性劑的應用更是目前最常被採用的[2,3]。

藥物因於胃腸道的不安定性而降低其生體可用率，不管是化學性或酵素性的降解，都可藉助適當的添加劑或酸鹼值調整而有效的提高可被吸收的藥物量，進而提高此藥物的生體可用率。於胃酸之低酸鹼值下不安定的藥物可添加緩衝物質以提高局部性酸鹼值，而降低其降解效果，或是經由傳統的腸衣包覆以保護藥物安全通過胃部，這都是提高藥物可被吸收量的可行方法。而對於蛋白性藥物易受到蛋白酵素或其他酵素的降解破壞，可以添加酵素活性抑制劑而降低酵素對此類蛋白性藥物的降解作用，而提高其可被吸收的劑量。再加上腸溶膜衣的包覆，提供蛋白性藥物另一層的保護，不受胃酸的降解，必然有效的防護此類蛋白性藥物安全的通過胃部，而於腸道釋出後藉由酵素抑制劑的抑制作用，以有效的可被吸收量進行吸收[4]。

藥物因於胃腸壁的代謝或排除過多而導致生體可用率降低，大多數屬於個體本身的防護機制所致[5,6]。例如腸壁上的 cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

對於由胃腸道吸收進入腸壁的藥物會進行代謝作用，而降低被吸收藥物實際進入肝臟部位的有效量，進而改變藥物的藥動學模式。而此作用模式如因為抑制劑的存在，如葡萄柚汁能不可逆抑制 CYP3A4 對藥物的代謝，就可能因為葡萄汁與藥物的共服，而提高藥物的生體可用率，導致因血中濃度過高的副作用。如果藥物的低生體可用率是因由此機轉所導致的，或許利用此類的代謝抑制劑以抑制腸壁酵素的代謝，就能夠有效的提高藥物的低生體可用率，這也是目前於尋求有效提高口服生體可用率的方法之一，但至目前為止尚未有更詳盡的報導。如果可篩選得到不具藥理或生理療效的有效代謝抑制劑，讓其與藥物共處同一處方或共服而抑制酵素對藥物的代謝，必然能提高吸收的有效量而增加生體可用率。對於藥物於腸壁的排除現象主要是在研究耐藥性過程所發現的，由於 p-glycoprotein 的活化而將已被吸收的特定藥物由腸壁細胞內向細胞外排除，明顯的降低藥物的有效吸收量，因此減少藥物的生體可用率而導致療效降低，發生所謂的耐藥性[7]。所以耐藥性的發生是因為 p-glycoprotein 的被活化，如能抑制 p-glycoprotein 的排除作用而減少已被吸收藥物的排除效用，將也是另一種提高藥物生體可用率的可行方法。已知某些界面活性劑或常用的賦型劑都有可能具有抑制作用，而且效能也不錯，因此尋求一種具有最低的生理或藥理作用但能有效的抑制 p-glycoprotein 的排除效用，是目前此類研究的重要課題之一。但此兩種提高生體可用率的方法，都有可能因為抑制劑的作用，而導致影響其他同性質藥物的藥動學代謝分佈模式，加重藥物交互作用的機率與可能性，增加臨床治療的複雜性與不可預測性。

藥物於胃腸壁的滲透係數過小而降低其吸收滲透的速率，因此會進而減少藥物的生體可用率[8]。滲透係數之大小是源自藥物本身之物理化學性質以及

壁層之間的交互關聯性，如果藥物不經任何修飾而改變其通透的物化性性質，則修飾壁層的生理狀態是唯一能改變藥物滲透係數之方法。因此探討研究促進藥物吸收的滲透增強劑一直是傳統尋求改善口服藥物之生體可用率的重點，尤其目前對於蛋白性藥物的增強口服吸收研究，除了由專一接受器的方式以提高吸收速率之外，也同樣利用添加吸收滲透促進劑，而達到由口服管道有效吸收具生理活性之蛋白性藥物的目的。此類的吸收滲透促進劑主要以改變壁層的通透性，以加速藥物經由壁層滲透的速率，由此增加藥物的吸收速率與有效量，而提高生體可用率。其可能的作用機轉為對細胞脂層的擾動而降低藥物通透的阻礙性，或是擴大細胞間隙以提供較無阻礙的通透管道，或是打開 tight junction 以輔助藥物的快速通透。但同樣的，如果利用吸收滲透增強劑修飾腸壁結構為不可逆的，則對於腸壁造成永久性的傷害，或是此修飾的影響性持續較長的時間，則可能增加與其他藥物發生交互作用的機率，而加大臨床治療的複雜性與不可預測性。

藥物於肝臟的首渡效應太嚴重是造成藥物低生體可用率的最常見原因[9]。肝臟負有降低外來物質之毒性的天職，是身體最重要的解毒器官，所以對於被吸收藥物在其進入全身循環系統之前，會藉由肝臟酵素的親水性化或代謝而使藥物更易於排除不累積於體內，因而由口服管道吸收進入體內的藥物必先經過肝臟，再藉由肝臟內各種酵素的代謝而去活性化，被代謝殘留的藥物才能進入全身循環系統後，運送到藥物的作用部位或器官，以發揮其臨床效用。所以藥物可能由胃腸道百分之一百的被吸收進入肝門靜脈而流經肝臟，但肝臟部位的代謝則會或多或少的降低藥物的生體可用率，甚至有些藥物或物質的生體可用率可能降至相當低的程度，而造成口服給藥無法達到臨床療效應有的效果。當然如果利用酵素抑制劑抑制酵素對於藥

物之代謝，必然可以有效的提高其生體可用率，但相對的，如果酵素活性的抑制為不可逆性或為可逆但過於持久，則可能造成肝臟永久的傷害性，或是影響肝臟對其他藥物的解毒代謝作用，而引發嚴重的交互作用。所以利用此方式以提高生體可用率是為可行的，但尚有許多後續的研發必須進行以獲得較為理想的酵素抑制劑。

綜合以上所討論的可以瞭解到，對於改善藥物的低生體可用率可以針對各個可能的機轉進行修飾，但如果牽涉到改變生體機制者，雖然可以統一解決因此些機轉所導致的低生體可用率，但必須注意其對生體機制可能造成的傷害性，尤其可能造成永久傷害性者更需深入研究。所以利用改善或修飾藥物的物化性質以達到提高生體可用率之目的應是較為安全而可行的方法，這表示對於因胃腸道之溶解度過低所造成的低生體可用率，藉由助溶劑以改善藥物於胃腸道的溶解度以提昇生體可用率，應是最為可行也是最為需求的研究主題。這對於以開發學名藥產品為主的國內廠商，提供此研究主題的相關資訊，將有助於廠商開發出與原開發廠具有生體相等性的學名藥產品，因此針對因胃腸道之溶解度過低而導致低生體可用率的藥物所進行的研究探討，是行政單位協助國內廠商開發品質穩定且療效均一之產品的重要政策，也列為本年度的獎助研究重點之一。所以本研究計劃也期望以此為目標，探討於胃腸道溶解度過低之藥物的改善方法，其成果將可作為國內廠商開發學名藥產品之參考，提高國產學名藥產品的品質，增進國人臨床治療的有效性。

改善難溶性藥物之溶離速率長久以來一直是也將是藥學產業的大問題，如上所述，此時溶離速率將成為藥物由固體劑型被吸收的速率決定步驟，而

利用藥物物理化學因子之修飾以改善其溶離速率將成為最為可行而有效的方法。控制藥物溶離速率的物理化學因子之影響性是可以利用 Noyes-Whitney and Nerst 關係式來描述，此關係式顯示溶離速率是與溶離的有效表面積成正比關係，所以可以藉由藥物顆粒粒度之下降而增加其表面積，進而加速藥物之溶離速率[10,11]。顆粒粒度之降低通常伴隨著凝集現象而無法實質增加有效的溶離表面積，所以必須添加去凝集劑以改善微細粉末的分散度，或是以其他的方法以達到此目的，例如共熔體 (Eutectic)、共沉物 (Coprecipitate)、固體溶液 (Solid solution)、表體之固體分散相 (Surface solid dispersion) 等[12,13]。

以上所述改善溶離速率之方法需要特定的藥物分子形式以達到其效果。許多種難溶性藥物以溶媒溶解而沉積於二氧化矽分子上 (Fumed silicon dioxide) 所呈現的溶離速率比純微細粉末更為快速的事實已有文獻報導，而此矽膠吸附物的表面積是決定吸附藥物之溶離速率增加的重要因素[14]。溶媒沉積系統 (Solvent deposition system) 是一種製備固體分散相的方法，是將溶解於溶媒的藥物沉積於載體形成而得，此步驟通常是將用於分散藥物至載體之質體上的溶媒揮發而達成，所以溶媒或混合溶媒的選擇，以及它們的移除之速率與完全程度對於分散相的品質都是相當重要的關鍵點，同時揮發溶媒對於環境衝擊之問題也必須考慮。除了溶媒沉積系統之外，熔融也被應用於製備固體分散相。但在熔融過程，將溫度加高至藥物融點以上通常是此製程的最大缺點，因為許多藥物在融點時進行部分或完全的分解。然而為達到修飾藥物於固體分散相內的晶體狀態，以微波能量取代傳統加熱方法也已能夠滿意的被應用。另外於真空狀態下，藥物可由晶體狀態昇華而立刻以非晶形體沉積於載體表面，由此修飾藥物顆粒粒度及晶體狀態而改善藥物之溶離速率[15]。

由此可見溶解度改善及顆粒大小與分布範圍之修飾對於藥物的溶離特性是有相當大的影響性，進而影響藥物的低生體可用率。然而對於不同藥動學特質藥物，此些藥劑學參數的改善是否能有效的影響其生體可用率都無法預知，甚至藥動學參數的關鍵性影響因子為何也不得而知，尤其對於滲透係數 (permeability) 高低、吸收模式 (absorption pattern) 差異、與首渡效應 (first-pass effect) 程度的交互影響藥劑學參數對於生體可用率之影響程度與相關性尚無可供參考之資訊。

本研究計劃預計先以一年期間進行模擬電腦程式的建構，總目標期望能設計電腦模擬程式以有效預測改善藥劑學參數對於生體可用率的影響程度與相關性，計畫目的在於建立電腦模擬程式，模擬測試改善藥劑學參數對於不同藥動學特質藥物的生體可用率之影響程度，未來再選用一個模式藥物，驗證電腦模擬程式的預估能力，瞭解藥劑學參數改善對於不同藥動學特質藥物之生體可用率的實際影響程度。預期能驗證電腦模擬程式之預估能力，確認改善藥劑學參數對於生體可用率的影響程度與相關性，可提供國內廠商應用相關資訊於有效改善低生體可用率藥物之用，研發得到良好品質的學名藥產品，以提昇臨床治療的有效性。

材料與方法

本計畫預計先進行建立電腦模擬程式，未來再以實際模式藥的處方設計與臨床試驗，以驗證電腦模擬程式是否足以預估能否利用改善藥劑學參數以解決低生體可用率之問題。本年度計畫的實施內容是以電腦模擬藥物的藥劑學參數對於藥物的滲透係數高低不同、吸收模式差異不同、以及首渡效應程度不同之藥物的生體可用率之影響程度，希望由此能瞭解利用改善藥劑學參數是否能夠達到解決低生體可用率之問題，以及參數之間的交互影響性與關鍵性因子。選用的藥劑學參數包括顆粒粒度大小與分布範圍以及溶解度，而藥動學參數包括滲透係數 (D/h)、吸收模式 (吸收連續性式、吸收單區域式、或吸收多段式)、以及首渡代謝程度 (Intrinsic clearance 與 extraction ratio)。詳細的實施方法及進行步驟如下[16,17]。

(一)顆粒粒度大小與分布範圍的模擬產生及解析

一般的藥劑顆粒組合以符合線性常態 (Normal) 或對數常態 (Log-Normal) 分佈者為多，其中又以對數常態分佈最為常見，所以本計畫將以對數常態分佈為不同粒度分佈之顆粒組合的模擬標準。對於任何顆粒組合的起始粒度分佈是利用公式一的對數常態機率密度函數 (Log-Normal Probability Density Function) 將粉體總重細分為多組不同粒度之顆粒而模擬得到的：

$$f(r_o) = \frac{1}{\log \sigma_g \sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{1}{2}\left[\frac{\log r_o - \log \mu_g}{\log \sigma_g}\right]^2\right] \qquad \text{公式一}$$

μ_g 和 σ_g 分別代表對數常態分佈顆粒的幾何平均直徑和標準偏差。由於對數常態分佈是由負無窮大分佈到正無窮大，不合實際顆粒分佈狀態，而一般平均值加減參個標準偏差的範圍可涵蓋 99% 以上的分佈區域，所以利用此特性設定顆粒組合的粒度分佈的上下限分別為 $r\max = \mu_g\sigma_g^3$ 和 $r\min = \mu_g/\sigma_g^3$，再於此區間分割為 16 或其他等份，然後計算相對於每一細間格之起始粒度大小 (roi) 的起始質量 (Xoi)，由此完成一組顆粒組合的模擬，如果改變幾何平均直徑和標準偏差即可以模擬得到不同粒度大小和分佈之顆粒組合，以作為以下的溶離試驗模擬之用。

(二) 藥物顆粒溶離試驗之模擬

模擬藥物顆粒的溶離試驗將依據利用 Noyes-Whitney 關係式所導引得到的公式二為基礎來進行：

$$-\frac{dXs}{dt} = \frac{DS}{h}\left[Cs - \frac{Xd}{V}\right] \qquad \text{公式二}$$

其中 Xs 為任何時間的藥物顆粒質量，D 是藥物在滲透層的滲透係數，S 是溶離表面積，Cs 為藥物的溶解度，h 是滲透層的厚度，Xd 是任何時間的藥物溶離量，而 V 則表示溶離液的體積。如果假設藥物顆粒皆為球體，而同一細區間的球粒大小是相同，並假設滲透層厚度隨時間而依公式四變化，則藥物由每一細區間顆粒的溶離速率將可由公式三表示：

$$-\frac{dXsi}{dt} = \frac{3DSXoi^{1/3}Xsi^{1/3}}{\rho hir_{oi}}\left[Cs - \frac{Xd}{V}\right] \qquad \text{公式三}$$

$$h_i = r_{oi}\left(\frac{Xsi}{Xoi}\right)^{1/3} \qquad \text{公式四}$$

式中的 ρ 表顆粒的真密度，下標 i 是指第 i 個細區間顆粒的特性，下標 o 則都表示起始值，其他符號所代表的意義與上述一樣。如將公式四代入公式三後所得的公式五將正確的模擬單一藥物顆粒組合的溶離速率：

$$-\frac{dXsi}{dt} = \frac{3DSXoi^{2/3}Xsi^{1/3}}{\rho r_{oi}^2}\left[Cs - \frac{Xd}{V}\right] \qquad \text{公式五}$$

利用公式五中的藥物溶解度 (Cs) 由 10ug/ml 至 10 mg/ml 的選擇可以模擬不同藥物溶解度的難易程度，而設定 [Cs-Xd/V] 趨近於 Cs 或為一變值可以分別模擬 Sink 或 Non-sink 的溶離狀態，所以在不同粒度大小和分佈的顆粒組合下可以配合溶解度的改變和溶離狀態的不同，可以作為設定不同藥劑學參數之基準，對影響其溶離速率的因素作一整體性解析。

(三) 藥物吸收進入肝門靜脈血中濃度變化之模擬

以上述的藥物溶離速率模擬為基礎，再配合藥物由胃腸道吸收的特性以及是否進行首渡代謝的考慮，將可以進一步瞭解不同溶離特性的藥物與其吸收特性對生體可用率的共同影響性。在此研究中將先以一次吸收常數的設定來改變藥物的滲透特性，並假設特定的生體可用率，利用下列公式進行藥物血中濃度變化之模擬：

$$\frac{dXsi}{dt} = -\frac{3DSXoi^{2/3}Xsi^{1/3}}{\rho r_{oi}^2}\left[Cs - \frac{Xd_T}{V}\right] \qquad \text{公式六}$$

$$\frac{dXdi}{dt} = -KaXdi + \frac{3DSXoi^{2/3}Xsi^{1/3}}{\rho r_{oi}^{2}}\left[Cs - \frac{Xd_T}{V}\right] \qquad 公式七$$

$$\frac{dXai}{dt} = KaXdi \qquad 公式八$$

$$Xs_T = \sum_{i=1}^{n} Xsi \qquad 公式九$$

$$Xd_T = \sum_{i=1}^{n} Xdi \qquad 公式十$$

$$Xa_T = \sum_{i=1}^{n} Xai \qquad 公式十一$$

XsT、XdT、和 XaT 分別代表藥物顆粒的總溶離量、藥物在胃腸道的總殘留量、以及藥物吸收進入肝門靜脈之總量。n 表藥物顆粒組合的細區間格數，而其他符號的定義與以上所述為相同。利用數值解析法的 Runge-Kutta Method 以適當的時間間隔對公式六到公式八進行積分，再代入適當的藥物動力學參數將可以模擬口服吸收後藥物於肝門靜脈血中濃度與時間變化之關係[18]。利用同技巧，可以針對上述不同溶離特性和吸收特性的藥物進行生體可用率的模擬，以作為影響生體可用率之評估[19]。

(四) 首渡效應 (First-Pass Effect) 特性對於藥物血中濃度影響之模擬

首渡效應的模擬是利用由 Weiss 所建議的線性首渡模式 (linear first-pass model)[20]，其關係如下圖所示。定義模式的參數具有以下的關係，其中 CL_S 為總清除率 (systemic clearance；hepatic and/or renal)；CL_H 為肝清除率 (hepatic clearance)；Q_H 為肝血流速率 (liver blood flow)；CL_{INT} 為游離態藥

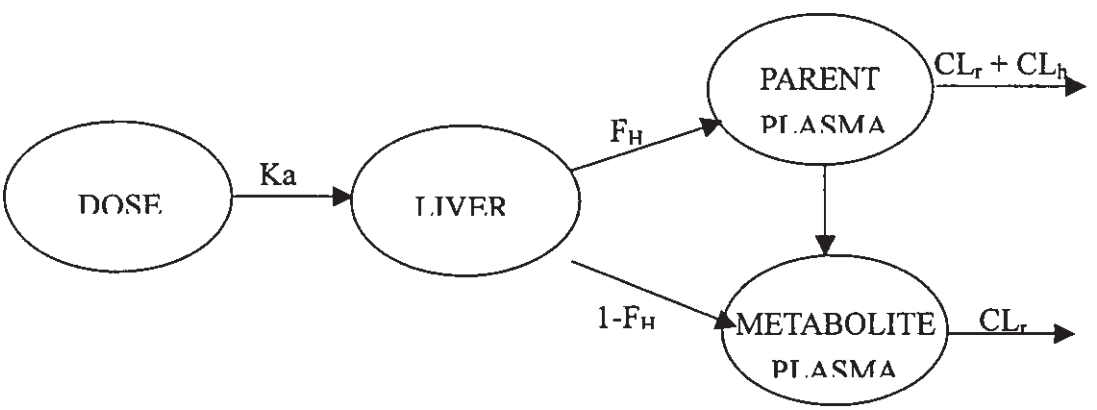
物清除率 (intrinsic clearance)；F_H 為未經首渡效應代謝分率；E_H 為肝萃取分率 (hepatic extraction ratio)。

$$CL_H = Q_H * \left[\frac{CL_{INT}}{Q_H + CL_{INT}} \right]$$

$$F_H = \frac{Q_H}{Q_H + CL_{INT}}$$

$$E_H = \frac{CL_{INT}}{Q_H + CL_{INT}}$$

$$CL_S = CL_H + CL_R$$



(五) 生體可用率參數 (AUC、Cmax、Tmax) 計算與生體可用率之評估判定

由以上的模擬，將可以得到不同吸收與滲透特性以及不同首渡代謝程度之藥物在不同顆粒組合與不同溶離特性和狀態時的血中濃度與時間之關係曲線。將此些關係曲線利用傳統的梯形法計算得到其零到最後模擬時間 t 的

曲線下面積 (AUC0-t)，而 t 時間至無窮長時間的曲線下面積 (AUCt-∞) 則利用 Ct/Ke 的關係求得，而兩者相加將求得總曲線下面積。至於 Cmax 和 Tmax 應可以準確的由關係曲線讀取。由此將可以比較不同顆粒組合、不同溶離特性和狀態在不同吸收特性下對此些參數之影響，以作為模擬生體可用率之參考。

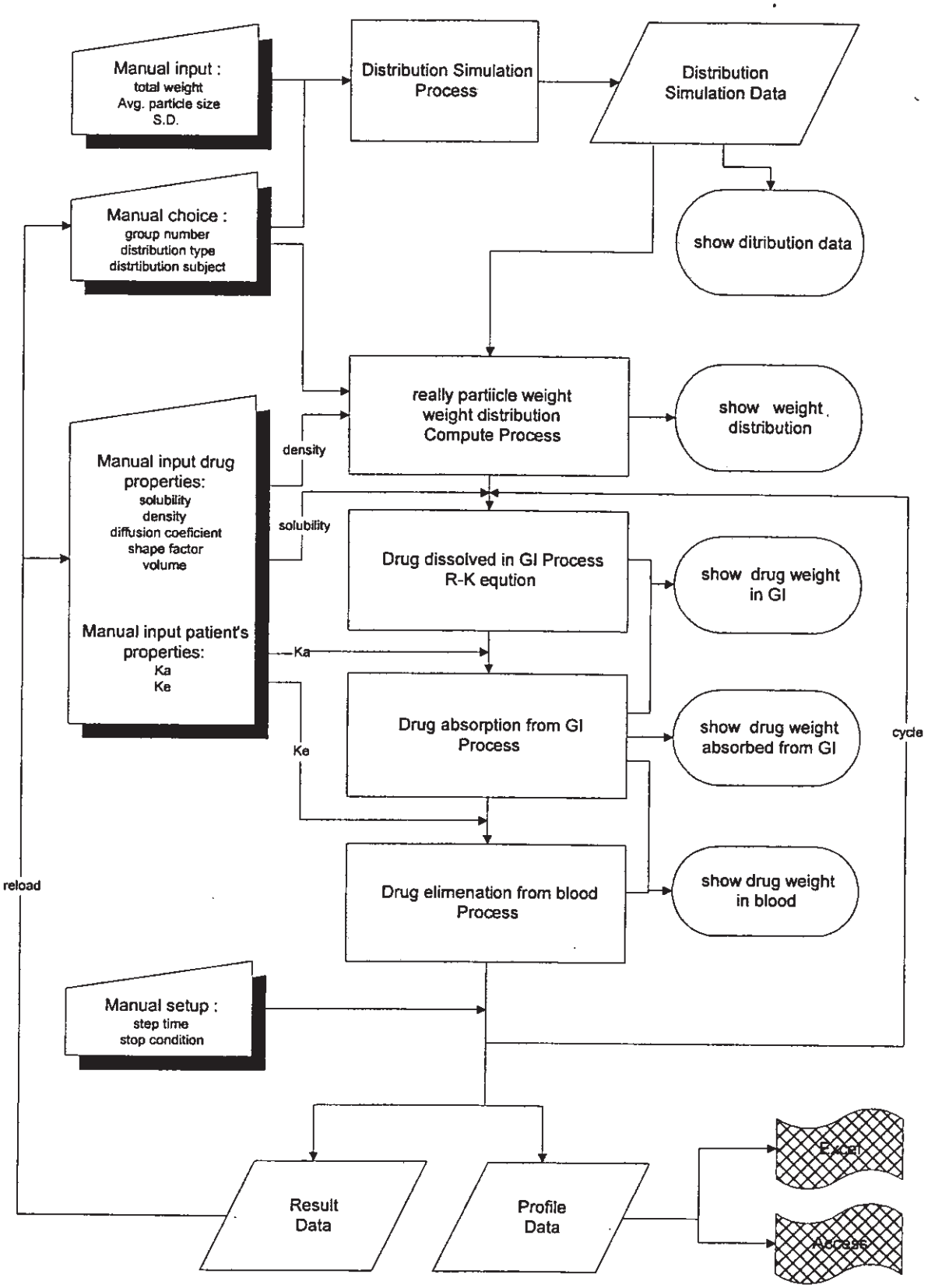
生體可用率參數與藥劑學參數的相關性與相等性可依據參數差值百分比或百分比值是否介於 -20～+20% 間或 80～120% 間為基準，其判定的方法可以根據傳統的 90% Confidence Interval 方法或利用 Two one-sided t Tests 進行 90% Confidence Interval 的計算。進行數據的 90% Confidence Interval 計算之前，也必須利用適當統計軟體如 SAS 進行變異數分析 (ANOVA)，以瞭解重要的變異數來源及其影響性。

(六) 利用具有誤差值之數據作生體相等性試驗模擬

以上的溶離吸收分佈和代謝都是以無誤差的理論數據為模擬對象，但實際的實驗狀況都可能導入各種的實驗的誤差值；對一設計良好的試驗如交叉試驗而言，誤差值的主要來源應該是以分析方法誤差為主的隨意誤差 (Random Error)，而一般此隨意誤差可以利用蒙地卡羅法與予模擬之後加於原先不含誤差的理論值，便可得到具誤差的數據，而利用這種數據的模擬試驗將更符合實際狀況。而誤差值的大小也可設定不同，進一步瞭解不同誤差值大小對生體相等性判定之影響，以及對於設定能確保生體相等性的藥物物性特質之相對影響性。

以上的模擬都將利用 VISUAL BASIC 的程式語言書寫，並將結果數據串連至 MICROSOFT 的 EXCEL 中進一步作數據的圖形製作和分析計算，同樣也可利用 EXCEL 內建的統計程序進行 ANOVA 分析，以及利用其內建的函數作藥動學參數之計算以及生體相等性的判定，最後利用 EXCEL 格式化功能將結果作成報告型式。

程式設計流程圖


Manual input :
total weight
Avg. particle size
S.D.
Distribution Simulation Process
Distribution Simulation Data
show ditribution data
Manual choice :
group number
distribution type
distrtibution subject
really partiicle weight weight distribution Compute Process
show weight distribution
density
Manual input drug properties:
solubility
density
diffusion coeficient
shape factor
volume
solubility
Drug dissolved in GI Process R-K eqution
show drug weight in GI
Manual input patient's properties:
Ka
Ke
Ka
Drug absorption from GI Process
show drug weight absorbed from GI
cycle
Ke
reload
Drug elimenation from blood Process
show drug weight in blood
Manual setup :
step time
stop condition
Result Data
Profile Data
Excel
Access

結果與討論

在本研究中以對數常態分布（Log-Normal）作為藥物顆粒的粒度組合，其中標準偏差（σ_g）設定為 2.4，而將細粉末的幾何平均直徑（μ_g）設定為 10 um，粗粉末設定為 35.9 um，並將分佈的區間分割為 16 等份進行模擬。將這些顆粒的形態設定為球形，並將滲透層的厚度是否會隨時間而變化加以考慮，分別利用電腦模擬出這些對數常態分布顆粒的溶離狀況，其結果如圖 1 所示。由圖中發現，不論是粗或細的顆粒所模擬出之溶離曲線和文獻值對照都非常接近，因此將這電腦程式應用在往後的模擬溶離上應具有相當的可信度。

圖 2 所比較的是將分佈區間分割成不同等份（16，32，64 和 128 等份）其對溶離曲線表現的影響。由圖中可以發現分割成不同等份所模擬出的溶離曲線，都和文獻值對照非常相近。理論上分割的等份越多，模擬出的溶離曲線會和實際值越接近，但從結果看來，只要球狀顆粒的平均直徑和標準偏差能夠固定，分布區間所分割的等份和溶離曲線的表現並沒有顯著的關係。因此，在接下來的模擬都將把顆粒分佈區分割設定為 16 等份，如此既可減少運算的時間又不會失去模擬所要求的準確度。

由初步的模擬試驗結果顯示，為使難溶性的藥物容易達到生體相等性，仍首要謹慎的控制藥物的溶解度和顆粒分佈的標準偏差這兩個因素。因此選用固定相同滲透係數與胃腸道吸收模式的藥物於相同的首渡代謝程度下進行模擬。圖 3 所探討的是不同溶解度的藥物（高溶解度：Hydrocortisone，低溶解度：Nifedipine），當其分別在相同的平均直徑，不同的標準偏差下，對溶離曲線和血中濃度曲線的影響。圖 4 所表示的是相同平均直徑，但不

同標準差之顆粒其在分割的 16 區間內相對應的重量分布狀況。如圖 3A 所示，藥物的溶解度越高，其溶離速率也越快。同時也可以發現，溶解度較高的藥物，不同的標準偏差對其溶離的影響要比低溶解度的藥物來得小。另外這兩種不同溶解度的藥物，在口服後相對應出的藥物血中濃度也模擬在圖 3B，分別探討這兩種藥物其最高血中濃度（Cmax），達到最高血中濃度時間（Tmax）和曲線下面積（AUC）的表現。對於 Cmax 來說，藥物溶解度的高低對其具有顯著的影響，溶解度越高，Cmax 也會有越高的表現。然而，不同的標準偏差對於這兩種不同溶解度的藥物，其在血中濃度的影響卻有不同的表現。對於高溶解度的藥物來說，當標準偏差越大，Cmax 會變得越低，而 Tmax 的位移並不明顯。但對於低溶解度的藥物來說，隨著顆粒分佈的標準偏差增加，Cmax 和 Tmax 都會有明顯的變化，尤其是當標準偏差變得非常大的時候。因此由這部分的模擬可知，必須要謹慎的控制藥物的溶解度和顆粒分佈的標準偏差這兩個因素，才會使難溶性的藥物容易達到生體相等性。

接下來進行交叉的生體相等性試驗模擬，探討影響生體相等性的因素。每次試驗都模擬 30 組，每組 10 人，以組為單位做變異數分析，觀察 30 組中與對照組差異不顯著的數量。藥動學參數 Ka 和 Ke 可藉由 inter-error 和 intra-error 的變化來模擬不同的受試者狀況。其中 inter-error 指的是受試者與受試者之間的差異性，intra-error 則是指同一受試者服藥兩次之間 Ka（或 Ke）其值間的差異性。圖 5 表示的是與文獻藥物（溶解度：0.033 mg/ml，平均直徑：35.9 um，標準偏差：2.4）顆粒大小分佈相同但溶解度不同的藥物，經模擬分析後 Cmax，Tmax 和 AUC 分別通過生體相等性的組數。其中 inter-error 和 intra-error 的設定分別為 20%和 10%。在這三個藥動學參數中，以 AUC 最不受溶解度的影響，維持集中在 20 左右的通過組數。Tmax 對於

藥物溶解度的變化影響次之，不過其通過的組數都維持在蠻高的分佈。而 Cmax 是最受溶解度影響的參數，只有在試驗的藥物其溶解度與文獻藥物（溶解度：0.033 mg/ml）相近的時候，其才有 100%的通過組數，而當溶解度在最高和最低時，其通過的組數為 0 組。由這個模擬可以發現，試驗藥物的溶解度必須落在 0.025 mg/ml 到 0.050 mg/ml 之間，Cmax 才可通過生體相等性試驗，而這部分的溶解度約是文獻藥物溶解度的 75%-150%。

溶解度（0.033 mg/ml 到 10mg/ml）、顆粒分佈（平均直徑為 35.9 um，標準偏差：2.0，2.2，2.4，2.6 和 2.8）和受試者差異（inter-error 和 intra-error 的設定：50-50，40-40，40-20，20-10 和 10-5）的三因素交叉生體相等性試驗結果如下，其中文獻藥物為溶解度 0.033 mg/ml，平均直徑為 35.9 um，而標準偏差為 2.4。每次試驗都模擬 30 組，每組 10 人，以組為單位做變異數分析，觀察 30 組中與對照組差異不顯著的數量。溶解度，顆粒分佈和受試者差異三因素交叉生體相等性試驗的結果利用等高線圖來表示。表 1 進一步表示每一組模擬通過組數的百分比。圖 6 分別表示不同顆粒分佈的試驗藥物其 Cmax 通過組數的百分比（等高線其上的數值），與溶解度（Y 軸）以及 intra-error（X 軸）之間的變化情形。

結果顯示，當受試者的 inter-error 和 intra-error 的變異在 40%，且試驗藥物的溶解度和顆粒大小分佈以致於溶離曲線都和文獻藥物相同時，Cmax 和 Tmax 都有相當的機會能夠通過生體相等性的標準，但若 AUC 也要通過生體相等性的標準，則必須把受試者的 inter-error 和 intra-error 的變異縮小到 20%-10%。如此的現象也都存在於其他溶解度的試驗藥物（0.033 mg/ml 到 10mg/ml）。此外，試驗藥物顆粒大小的分佈對於 Cmax，Tmax 和 AUC 通過的百分比也有類似的情形。這樣的結果指出 Cmax 和 Tmax 主要是受到

吸收速率的影響，而受試者的差異對其影響不大，而相反的，AUC 卻主要受到受試者的 inter-error 和 intra-error 差異影響。因此，不論是何種溶解度的藥物，顆粒大小的分佈對於 Cmax，Tmax 和 AUC 通過百分比的影響都是相似的，而受試者的 inter-error 和 intra-error 才是試驗藥物是否能通過生體相等性試驗的關鍵因素。所以，只要藥物的溶解度相似，對於模擬顆粒分佈不同的試驗藥物，都可預測出其體內溶離的狀況。當為了要精確的預測出體內吸收速率和吸收量時，受試者的吸收速率常數和排泄常數就會變的相當重要。因此，這或許可以解釋當 Cmax，Tmax 和 AUC 要決定其通過生體試驗百分比時，受試者的 inter-error 和 intra-error 為何會成為決策性的因素。

已知增加受試者的人數，能夠改善通過生體相等性試驗的百分比，且可改善 Cmax，Tmax 和 AUC 之間的變異程度，所以在這個部分討論的是受試者的 inter-error 和 intra-error 的差異，受試者人數和藥物溶解度，三個因素對於通過生體相等性試驗百分比的影響。圖 7 的等高線圖分別表示在不同溶解度下，受試者人數和受試者的 intra-error 對於 AUC 通過百分比的影響，其中文獻藥物和試驗藥物的受試者 inter-error 皆為 40%，但顆粒分佈的標準偏差分別為 2.4 和 2.6。表 2 把溶解度，改變受試者人數和受試者的 intra-error，分別對於 Cmax，Tmax 和 AUC 通過生體相等性試驗百分比的影響作一整理（Cmax 和 Tmax 也都繪製如圖 7 的等高線圖來判定）。由結果可以明顯發現，不論是何種溶解度 Cmax，Tmax 和 AUC 的通過百分率，都會隨著降低受試者的 intra-error 或是增加受試者人數而增加。不過對於提高 AUC 的通過百分率，降低受試者的 intra-error 或是增加受試者人數，要比 Cmax 和 Tmax 來得更為重要。由模擬中可以發現對於 AUC 來說，並沒有任何一個條件能夠使其 100%的通過生體相等性，即使是將受試者的

intra-error 設定大於 20%，其通過的組數也只能增加到 24 組。另一方面，對於 Cmax 和 Tmax 來說，當受試者人數為 24 組，而受試者的 intra-error 在大於 50%時，Cmax 和 Tmax 就能夠達到幾乎 100%的生體相等性通過率。

結論與建議

經由以上大量的模擬，指出製程中相當多的條件可以影響生體相等性試驗通過機率。調整各製程的成本容易評估但效益卻很難事先預測，過去均需累積相當多的經驗才能決策製程改善的成本效益，甚至放棄改良製程以節省成本。本研究指出程式模擬的價值在於以最小成本做事先估計的工作。當然本程式只是初步試驗程式估計的可能性，對於各種藥物不同特性、藥物動力學性質差異、人體其他生理因素影響的計算功能都有待繼續擴充，也已有文獻模擬藥物在組織的動力學。藥廠可針對某類藥品進行精細的藥物動力學電腦程式模擬，本研究也指出這樣的投資可能有相當的助益。且研發出來針對該藥物模擬的軟體也是一種輔助性的產品。如果可以相當準確的預估藥物動力學性質，對於該藥物的使用有相當的助益，藥品治療的最終目的更有可能達成。

受試者的吸收排除能力實際是很難準確估測，即 Ka、Ke 值無法在生體相等性試驗之前做精細推算，但經由地區人文特性或多次試驗的評估之後應可以增加 Ka、Ke 值趨勢的估計。可能需要專業生物科技公司對各次生體相等性試驗結果反向評估該地區或各地區受試者可能差異，但由模擬結果可知對受試者的品質控制是影響通過與否的重要條件，所以經由程式估計對受試者品質要求的程度也相對是在要求生物科技公司的實驗成本控制。

本程式所應用的公式只是基本藥物動力學公式，各藥品可以利用 Deconvolution 程序的方式推算藥物動力學可能的變化。Deconvolution 程式可以程式計算完成，可以避免不明因素影響的爭論而直接關連關鍵性的步驟（如利用溶出濃度與血中濃度計算吸收方程式）。Deconvolution 計算可能需要較多實驗數據以供參考，但結果實證性質較理論性質大。

Artificial Neural Network 是推論藥物動力學途徑的新方法，所受到的限制更少，但需要的實驗數據更多才能獲得相當程度準確的效果，已有用作預測住院病人的抗生素濃度。較少的限制可對錯綜複雜的製程條件做有效準確的設定，甚至改良處方設計或受試者因素影響的評估。Artificial Neural Network 的程式模擬需要相當軟硬體支援，比本研究套用公式及 Optimization techenique 或 Deconvolution 程序都還要困難非常多。但對於細部的修正，未知的因素影響途徑都有能力預測。

以計算取代許多實務已經是科技進步的動力之一。軟體模擬就是發展計算能力的果實，也是藥劑領域中亟待耕耘的範疇，希望本研究對於這個新方向有些微的幫助。

參考文獻

1. Kerč J, Srčič S, Mohar M, and Šmid-Korbar J, Int. J. Pharm., 68, 25 (1991).
2. Srčič S, Kerč J, Urleb U, Zupančič I, Lahajnar G, Kofler B, and Šmid-Korbar Int. J. Pharm., 87, 1 (1992).
3. Kerč J, Srčič S, Kofler B, and Šmid-Korbar J, Int. J. Pharm., 81, R1 (1992).
4. Ho HO, Hsiao CC, and Sheu MT, J. Pharm. Sci., 86, 138-143 (1996).
5. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, Brown MB, Guo W, and Watkins PB, J. Clinical Invest., 99(10), 2545-2553 (1997)
6. Takanaga H, Ohnishi A, Matsuo H, Murakami H, Sata H, Kuroda K, Urae A, Higuchi S, and Sawada Y., Bri. J. Pharmacol., 49(10, 49-58 (2000).
7. Fricker G, Drewe J, Huwyler J, Gutmann H, and Beglinger C, Bri. J. Pharmacol., 118, 1841-1847 (1996).
8. Walter E, Janich S, Roessler BJ, Hilfinger JM, and Amidon GL, J. Pharm. Sci., 85(10), 1070 (1996).
9. Harris JW, USP Patent Number 5,820,915 (1998).
10. Noyes AA and Whitney WR, J. Chem. Soc., 19, 930 (1897).
11. Nerst Z, Z. Phyz. Chem., 47, 52(1904).
12. Kerč J, Mohar M, Srčič S, Kofler B, and Šmid-Korbar J, Acta Pharm., 43, 113 (1993).
13. Kerč J, and Šmid-Korbar J, Farm. Vestn., 39, 157 (1988).
14. Monkhouse DC and Lach JL, J. Pharm. Sci., 61(2), 282 (1992).
15. Kono T, Kinuno K, and Kataoka K, Chem. Pharm. Bull., 34, 301 (1986).
16. R.J. Hintz and K.C. Johnson, "The effect of particle size distribution on dissolution rate and oral absorption", Int. J. Pharmaceutics, 51, pp.9-17 (1989)
17. A.T.K. Lu, M.E. Frisella, and K.C. Johnson, "Dissolution Modeling:Factors

affecting the dissolution rates of polydisperse powders", Pharma. Res., 10:9, pp.1308-1314 (1993)

18. H.-O. Ho, M.T. Sheu and C.Y.Chen, "The application of numerical analysis to pharmacokinetic simulation and dosage form design", J. Tawain Pharma. Asso. 39:4 pp. 260-266 (1987)

19 M.T. Sheu and C.H. Liu, "Design of controlled release dosage forms by computer simulation: the comparison of concentration profile in plasma between single unit system and multiparticulate system", in "Advances in Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology" edited by S.Y. Lin, O.Y.-P Hu, Y. Matsuda and Y. Kawashima, pp. 160-167 (1989)

20. M. Weiss. A general model of metabolite kinetics following intravenous and oral administration of the parent drug. Biopharmaceutics and Drug disposition. 9:159-176 (1988).

圖、表

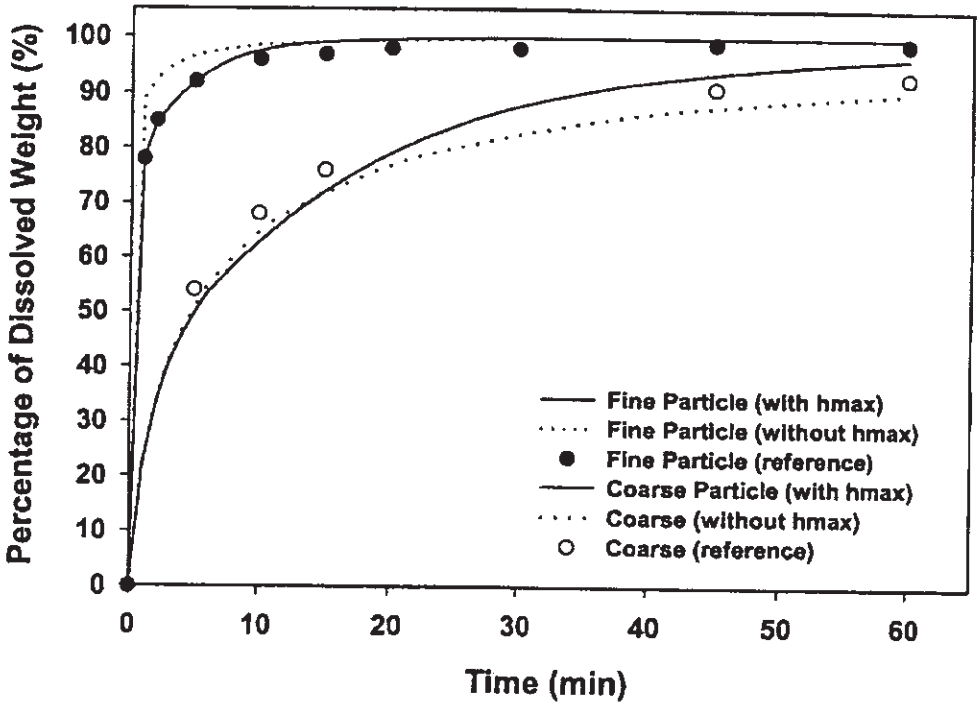


圖 1. 粗細兩種顆粒以及使用 hmax 與否的模擬溶離曲線，實線為有使用 hamx，虛線為沒有，圓形圖示為實際體外溶離對照值

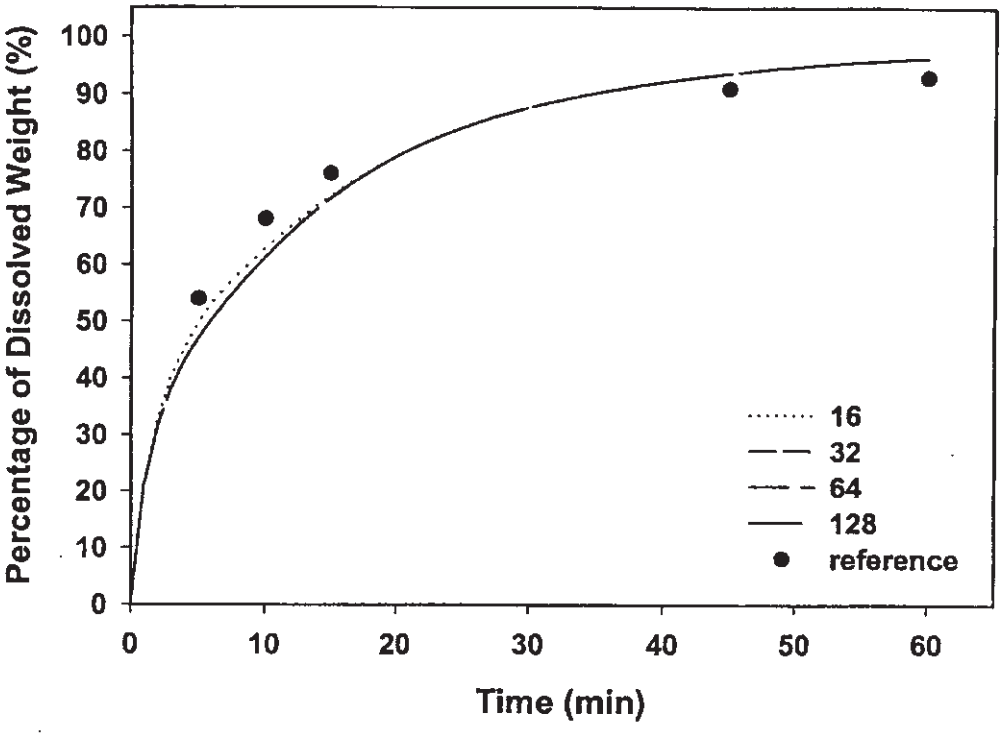


圖 2. 不同分割組數的模擬溶離曲線

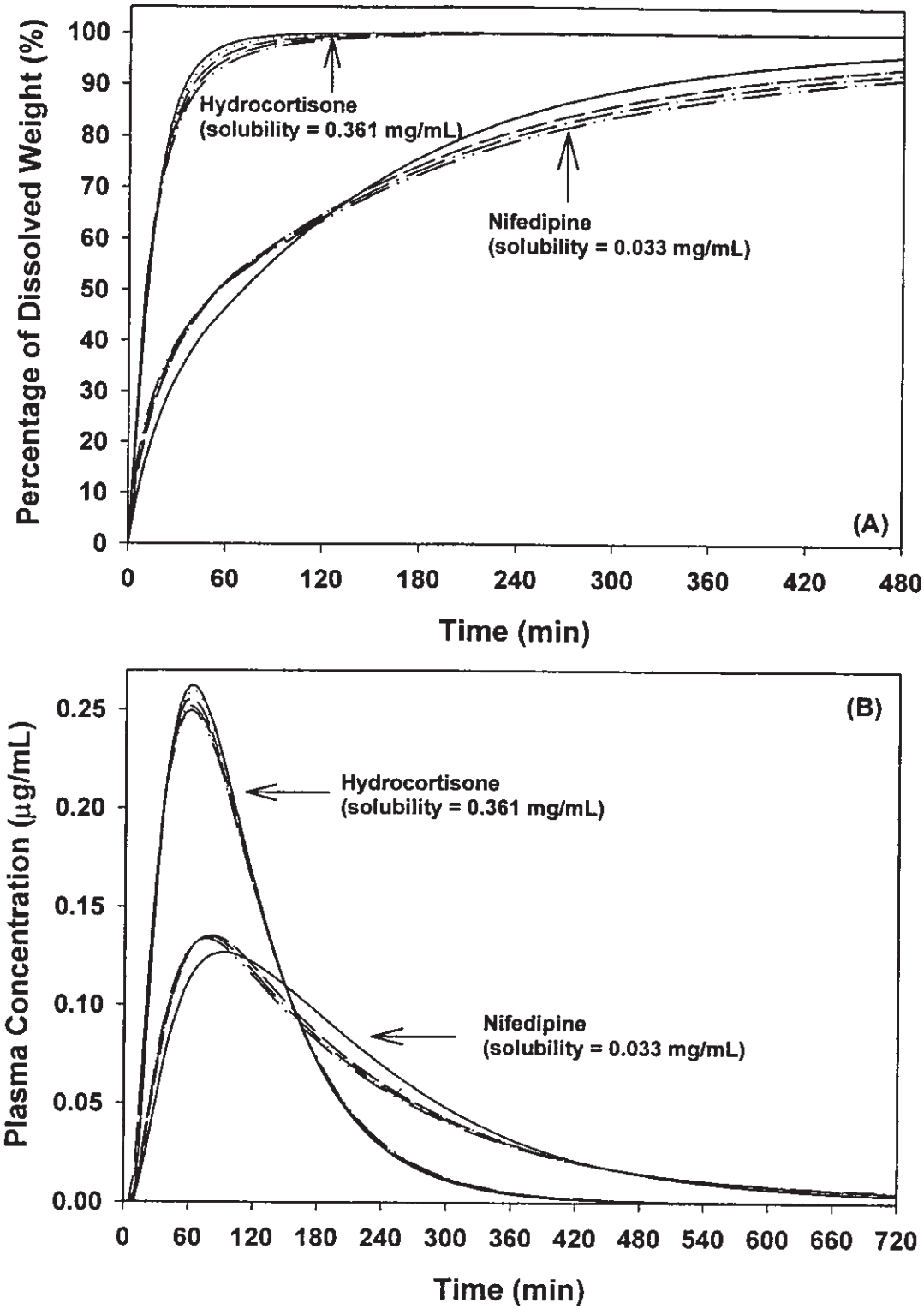


圖 3. 不同溶解度的藥物之

(A) 溶離曲線

(B) 血中濃度曲線

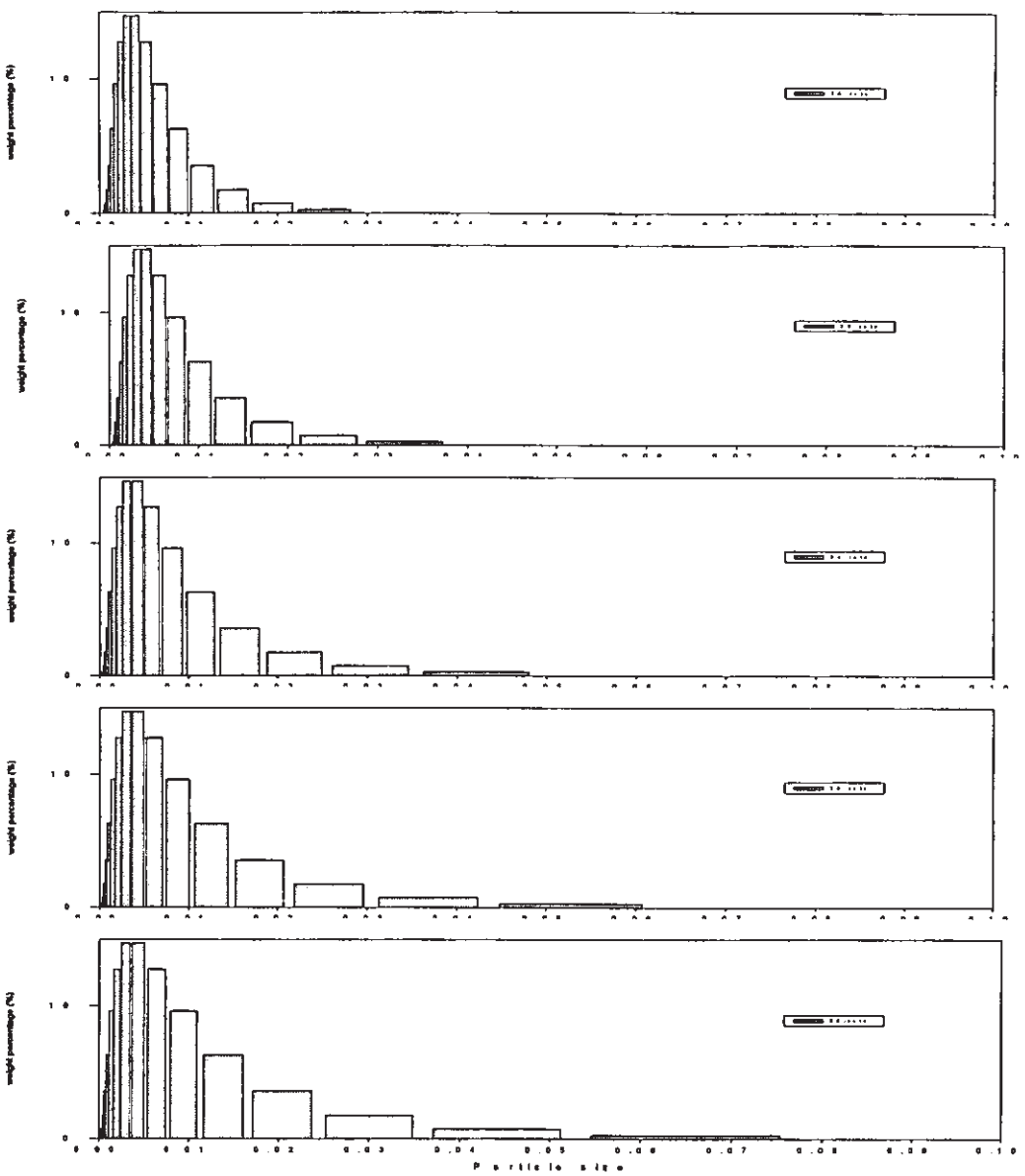


圖 4. 相同平均直徑，但不同標準差之顆粒（由上到下 SD：2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8）在分割的 16 區間內相對應的重量分布狀況

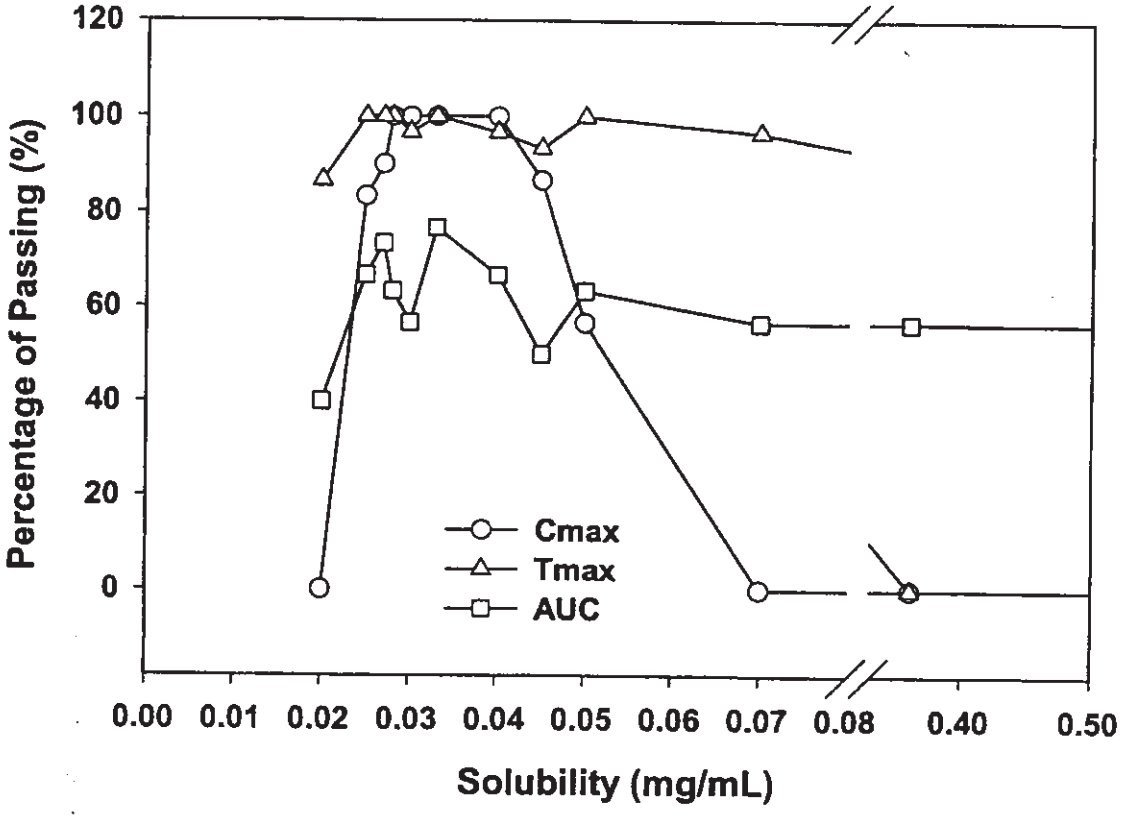


圖 5. 與文獻藥物顆粒大小分佈相同但溶解度不同的藥物，經模擬分析後 Cmax，Tmax 和 AUC 分別通過生體相等性的組數

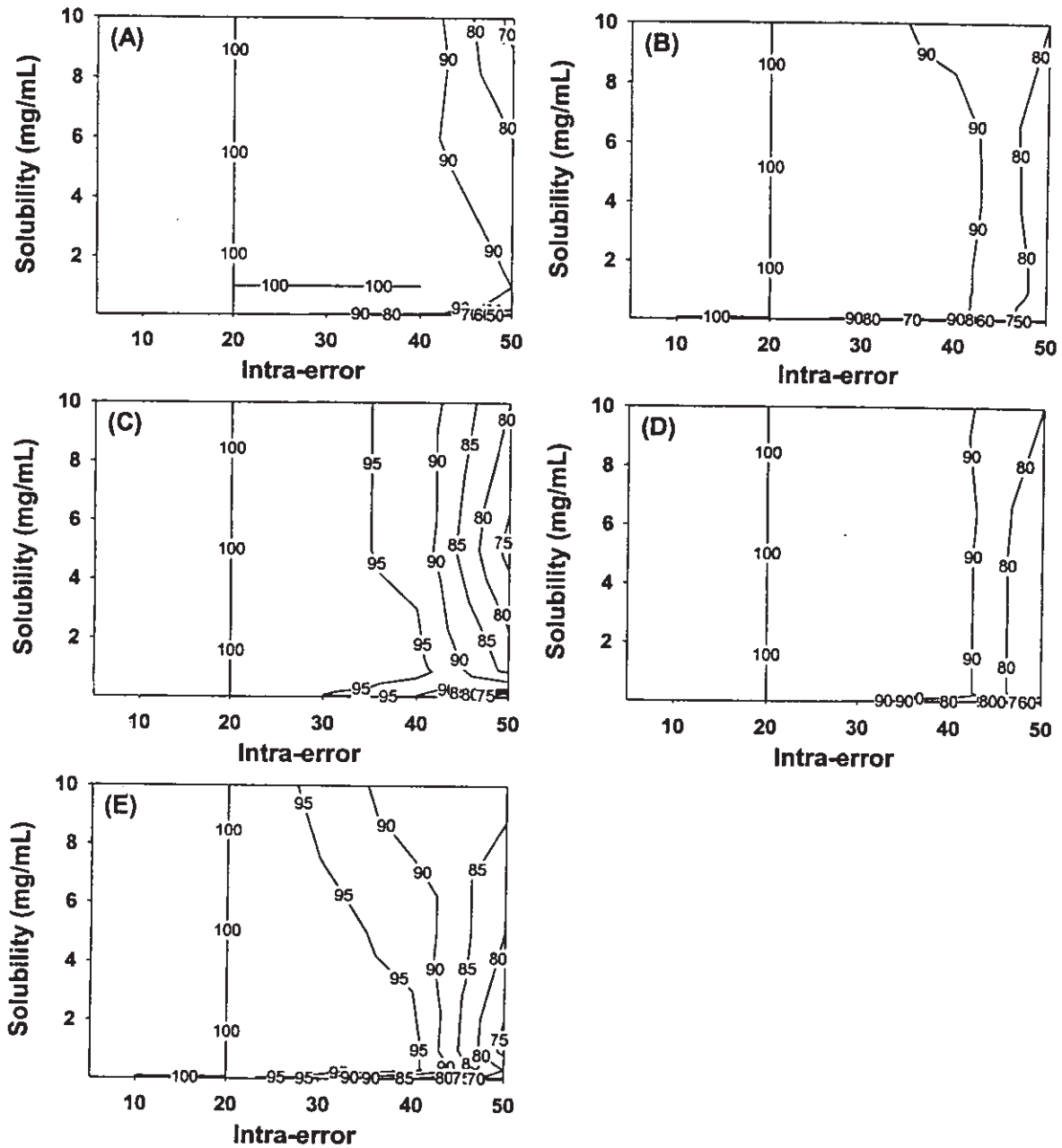


圖 6. 不同顆粒分佈下（標準偏差由 A 到 E：2.0, 2.2, 2.4, 2.6 和 2.8），溶解度和受試者差異對 Cmax 通過生體相等性試驗組數的百分比等高線圖

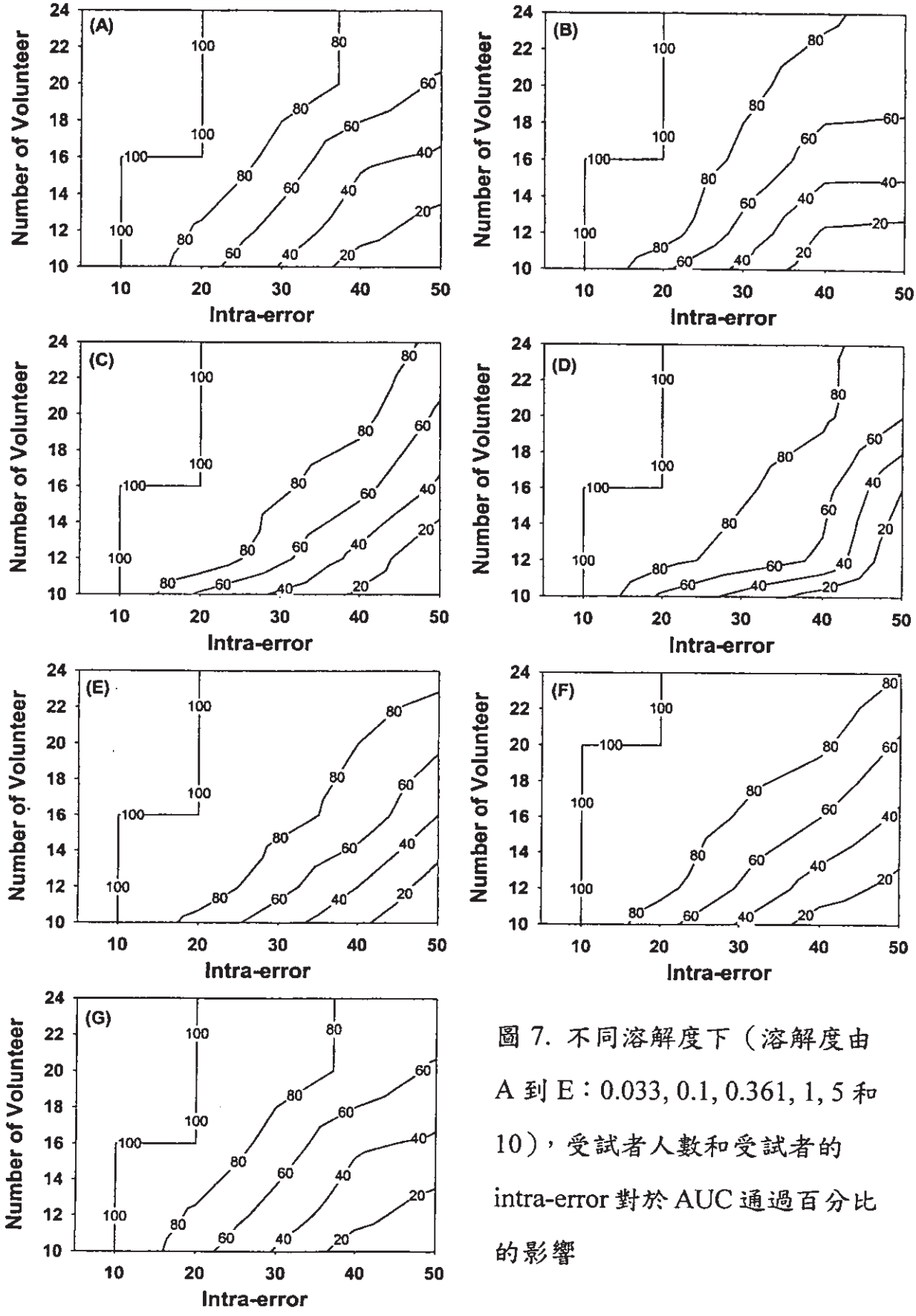


圖 7. 不同溶解度下（溶解度由 A 到 E：0.033, 0.1, 0.361, 1, 5 和 10），受試者人數和受試者的 intra-error 對於 AUC 通過百分比的影響

表 1. 顆粒分佈，溶解度和受試者差異（inter-error/intra-error）三因素的交叉生體相等性試驗模擬的結果，網點部分為通過的百分比。每次模擬 30 組，每組 10 人，共 9000 人

	顆粒分佈 / 受試者間差異 / 溶解度	2.4/2.0					2.4/2.2					2.4/2.4					2.4/2.6					2.4/2.8				
		50/50	40/40	40/20	20/10	10/5	50/50	40/40	40/20	20/10	10/5	50/50	40/40	40/20	20/10	10/5	50/50	40/40	40/20	20/10	10/5	50/50	40/40	40/20	20/10	10/5
Cmax	0.033	36.7	73.3	100.0	100.0	100.0	36.7	73.3	100.0	100.0	100.0	76.7	96.7	100.0	100.0	100.0	53.3	93.3	100.0	100.0	100.0	63.3	93.3	100.0	100.0	100.0
	0.100	70.0	96.7	100.0	100.0	100.0	70.0	96.7	100.0	100.0	100.0	70.0	90.0	100.0	100.0	100.0	90.0	86.7	100.0	100.0	100.0	76.7	86.7	100.0	100.0	100.0
	0.361	86.7	96.7	100.0	100.0	100.0	86.7	96.7	100.0	100.0	100.0	93.3	93.3	100.0	100.0	100.0	70.0	96.7	100.0	100.0	100.0	80.0	96.7	100.0	100.0	100.0
	1.00	90.0	100.0	100.0	100.0	100.0	90.0	100.0	100.0	100.0	100.0	83.3	96.7	100.0	100.0	100.0	70.0	96.7	100.0	100.0	100.0	73.3	96.7	100.0	100.0	100.0
	5.00	83.3	93.3	100.0	100.0	100.0	83.3	93.3	100.0	100.0	100.0	73.3	93.3	100.0	100.0	100.0	70.0	96.7	100.0	100.0	100.0	80.0	93.3	100.0	100.0	100.0
	10.0	66.7	96.7	100.0	100.0	100.0	66.7	96.7	100.0	100.0	100.0	80.0	93.3	100.0	100.0	100.0	80.0	93.3	100.0	100.0	100.0	86.7	86.7	100.0	100.0	100.0
Tmax	0.033	13.3	10.0	6.7	73.3	100.0	13.3	10.0	6.7	73.3	100.0	36.7	76.7	100.0	100.0	100.0	33.3	73.3	96.7	100.0	100.0	43.3	56.7	93.3	100.0	100.0
	0.100	46.7	66.7	96.7	100.0	100.0	46.7	66.7	96.7	100.0	100.0	50.0	73.3	100.0	100.0	100.0	46.7	83.3	100.0	100.0	100.0	53.3	76.7	100.0	100.0	100.0
	0.361	43.3	93.3	100.0	100.0	100.0	43.3	93.3	100.0	100.0	100.0	56.7	70.0	100.0	100.0	100.0	60.0	80.0	100.0	100.0	100.0	40.0	80.0	100.0	100.0	100.0
	1.00	36.7	70.0	100.0	100.0	100.0	36.7	70.0	100.0	100.0	100.0	43.3	73.3	100.0	100.0	100.0	40.0	80.0	100.0	100.0	100.0	40.0	70.0	96.7	100.0	100.0
	5.00	36.7	63.3	100.0	100.0	100.0	36.7	63.3	100.0	100.0	100.0	33.3	66.7	93.3	100.0	100.0	33.3	80.0	100.0	100.0	100.0	30.0	83.3	100.0	100.0	100.0
	10.0	53.3	63.3	96.7	100.0	100.0	53.3	63.3	96.7	100.0	100.0	30.0	66.7	100.0	100.0	100.0	36.7	50.0	96.7	100.0	100.0	33.3	66.7	100.0	100.0	100.0
AUC	0.033	0.0	16.7	66.7	100.0	100.0	0.0	16.7	66.7	100.0	100.0	6.7	10.0	63.3	100.0	100.0	3.3	16.7	56.7	100.0	100.0	3.3	16.7	56.7	100.0	100.0
	0.100	3.3	20.0	60.0	100.0	100.0	3.3	20.0	60.0	100.0	100.0	3.3	13.3	60.0	100.0	100.0	3.3	16.7	70.0	100.0	100.0	3.3	13.3	53.3	100.0	100.0
	0.361	0.0	6.7	50.0	100.0	100.0	0.0	6.7	50.0	100.0	100.0	0.0	20.0	46.7	100.0	100.0	3.3	10.0	60.0	100.0	100.0	0.0	3.3	60.0	100.0	100.0
	1.00	0.0	6.7	53.3	100.0	100.0	0.0	6.7	53.3	100.0	100.0	3.3	10.0	66.7	100.0	100.0	0.0	23.3	50.0	100.0	100.0	3.3	30.0	50.0	100.0	100.0
	5.00	3.3	16.7	83.3	100.0	100.0	3.3	16.7	83.3	100.0	100.0	0.0	20.0	66.7	100.0	100.0	0.0	6.7	53.3	100.0	100.0	6.7	20.0	53.3	100.0	100.0
	10.0	0.0	6.7	63.3	100.0	100.0	0.0	6.7	63.3	100.0	100.0	0.0	20.0	73.3	100.0	100.0	3.3	0.0	63.3	100.0	100.0	3.3	10.0	53.3	100.0	100.0

表 2. 溶解度，受試者差異（intra error）和受試者人數三因素的交叉生體相等性試驗模擬的結果，網點部分為通過的百分比。每次模擬 30 組，每組 10 人，共 9000 人

	溶解度	10.0					5.00					1.00					0.361					0.100					0.06					0.033				
	受試者人數 / 受試者差異	10	12	16	20	24	10	12	16	20	24	10	12	16	20	24	10	12	16	20	24	10	12	16	20	24	10	12	16	20	24	10	12	16	20	24
Cmax	50	76.7	86.7	93.3	100.0	100.0	73.3	86.7	96.7	100.0	100.0	80.0	90.0	100.0	100.0	100.0	66.7	80.0	93.3	100.0	100.0	80.0	90.0	100.0	96.7	100.0	63.3	93.3	100.0	100.0	96.7	46.7	76.7	90.0	100.0	100.0
	40	100.0	96.7	100.0	100.0	100.0	93.3	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	96.7	100.0	100.0	100.0	93.3	100.0	100.0	100.0	100.0	86.7	96.7	100.0	100.0	100.0	93.3	96.7	100.0	100.0	100.0	93.3	93.3	100.0	100.0	100.0
	20	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	10	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Tmax	50	26.7	60.0	76.7	86.7	96.7	40.0	56.7	90.0	96.7	100.0	33.3	56.7	90.0	90.0	100.0	40.0	56.7	86.7	93.3	96.7	43.3	60.0	86.7	96.7	96.7	33.3	50.0	83.3	96.7	96.7	56.7	56.7	83.3	90.0	96.7
	40	46.7	66.7	86.7	96.7	100.0	53.3	70.0	86.7	96.7	100.0	86.7	96.7	100.0	100.0	100.0	90.0	100.0	100.0	100.0	100.0	80.0	96.7	100.0	100.0	100.0	63.3	73.3	100.0	100.0	100.0	73.3	86.7	90.0	96.7	96.7
	20	96.7	100.0	100.0	100.0	100.0	96.7	100.0	100.0	100.0	100.0	96.7	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	96.7	100.0	100.0	100.0	100.0	96.7	100.0	100.0	100.0	100.0
	10	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
AUC	50	3.3	10.0	36.7	56.7	76.7	6.7	13.3	50.0	66.7	70.0	3.3	0.0	36.7	56.7	73.3	0.0	0.0	20.0	60.0	70.0	3.3	10.0	40.0	63.3	86.7	3.3	13.3	36.7	56.7	80.0	10.0	6.7	40.0	53.3	66.7
	40	10.0	26.7	43.3	76.7	76.7	6.7	16.7	50.0	70.0	83.3	16.7	33.3	66.7	86.7	96.7	10.0	56.7	66.7	83.3	83.3	23.3	40.0	73.3	80.0	90.0	10.0	30.0	60.0	83.3	96.7	16.7	30.0	73.3	86.7	86.7
	20	66.7	76.7	100.0	100.0	100.0	63.3	90.0	100.0	100.0	100.0	56.7	96.7	100.0	100.0	100.0	56.7	86.7	100.0	100.0	100.0	73.3	93.3	100.0	100.0	100.0	66.7	86.7	96.7	100.0	100.0	63.3	90.0	100.0	100.0	100.0
	10	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0