

Oxatomide 錠劑之配方設計及研究

中國醫藥學院 藥物化學研究所*

郭 孟 鎧**

第一章 緒 言

新藥的開發費用昂貴，上市耗時且批准不易，對國內的製藥產業來說，新藥的開發可說是一項重大的負擔，故製藥界大都轉向學名藥的發展。隨著時代的進步及醫藥水準的提升，對學名藥的品質要求亦大為增加，除了提供價廉的藥品以外，學名藥相對於原開發廠藥品的安全、可靠、有效也是大眾所期許的，為了證明兩者之間的關聯性，生體相等性試驗因應而生。為了使兩者可以在生體上達到相等，配方的設計及研究佔了很大的因素，希望可以找出與原廠相近的配方及相似的溶離模式。

Oxatomide 為一抗組織胺(anti-histamine)類的藥品，於 1980 年代由 Janssen-Cilag 藥廠所開發⁽¹⁾，商品名 Tinset®。每錠含有 Oxatomide 30mg，每日服用 2 次。目前在日本藥品市場，Tinset®每年單項之銷售額約為 220 億日圓⁽²⁾，國內健保市場每年單項之銷售額也有八千萬

*台中市學士路 91 號

**中國醫藥學院 藥物化學研究所 研究生

元左右⁽³⁾，可見本項產品擁有很大的市場潛力及開發價值。國外 Oxatomide 目前在市場上之劑型除了錠劑以外，尚有軟膏劑型，於歐洲及亞洲各國都有上市⁽⁴⁾。

本研究擬採用各種常用的賦型劑，於三種不同 pH 下的緩衝溶液中，針對不同配方的 Oxatomide 錠劑溶離模式作討論及研究，試圖找出與 Tinset®錠劑相近的配方及溶離模式。

第二章 總論

第一節 錠劑

一、錠劑的種類⁽⁵⁾

內服用錠劑	口服錠 (Conventional tablets)	經由口服而達到全身作用的錠劑
	咀嚼錠 (Chewable tablets)	係供咀嚼，以產生口齒留香之作用，而易於吞服，服用後亦不至於留有苦味或不良的味道，大多供兒童投予使用。
	發泡錠 (Effervescent tablets)	錠劑中含有重碳酸鈉及檸檬酸或酒石酸，溶於水中即放出二氧化碳，可使藥品成分於投與前溶解或均勻分部於水中。
	調劑錠 (Dispensing tablets)	將劇毒的藥品製成適當小劑量的錠劑，以方便調劑時使用。
	舌下錠 (Sublingual tablets)	置於舌下投藥，所含之有效成分直接由舌下黏膜快速吸收。
非經口服錠劑	植入用錠劑 (Pellets or Implants)	直徑 2~3mm，長度 2~3mm 的無菌製劑，植入皮下使用，一般為緩慢釋放之長效劑型。
	陰道錠劑 (Vaginal tablets)	置於女性陰道中，一般用於治療局部性感染症狀。

二、錠劑之製造⁽⁶⁾

1. 配方：

錠劑配方多數含主成分、稀釋劑（填料）、黏合劑、崩散劑及潤滑劑等成分，亦可使用法定色素及其鋁麗基著色，用芳香料及甘味劑矯味。當主成分較少或難於壓製時，則加適當之稀釋劑，常用者有乳糖、澱粉、磷酸鈣及結晶纖維素等；咀嚼錠則常用山梨醇、甘露醇或蔗糖為稀釋劑，當藥用成份量少時，錠劑之所有特性多由稀釋劑決定。當藥用成分為低水溶性或疏水性時，基於生體可用率考量，以使用水溶性稀釋劑為宜。

黏合劑對於初步顆粒之製造，以及錠劑之壓製，提供黏合力，亦可加強稀釋劑原有之凝聚力，乾燥之黏合劑可直接加入使用者，如不配成溶液而逕行加入乾粉，則其黏合之效果更佳。常用之黏合劑有阿拉伯膠、蔗糖、普維酮、甲基纖維素、羥甲基纖維素鈉及水解澱粉糊等，而乾燥黏合劑之最強者為微晶纖維素，常用於直壓錠之製造。

崩散劑用於錠劑投予後促進其崩散，最常用者為澱粉，經化學處理後之澱粉及纖維素、海藻酸、微晶纖維素及交聯聚乙烯吡咯酮等可供使用。發泡混合劑則用為可溶性錠之崩散劑。崩散劑使用之濃度、加入之方法、錠劑之固結程度等對崩散作用均具影響力。

滑潤劑用於錠劑壓製及射出時減低其摩擦及粉粒對杵模之黏結。常用之滑潤劑有金屬之硬脂酸鹽、硬脂酸、硬化植物油及滑石粉等。由於其滑潤功能多屬疏水性，因此易導致所成錠劑崩散度及溶離度之低落，故應避免過量使用。聚乙二醇及月桂硫酸鹽曾用為可溶性滑潤劑，但因其滑潤性欠佳而需用較高濃度。

滑動劑係用於增進粉末之滑動力，常添加於不經製作顆粒之直壓

製錠，其中最具功效者為膠性熱解砂石。

法定色素用於錠劑之製造，以增加美觀或作產品鑑別之用，法定食用色素及其鋁麗基均可使用，惟多數色素均屬光敏感性，露光常易褪色，故應注意使用。

2. 製造：

壓製錠之製造通常有濕式顆粒法、乾式顆粒法及直壓法等三種，使用顆粒法是為促進壓製過程粉料之流動性、提高其壓縮性並增重量之均一度。

濕式顆粒法通常是以主藥加稀釋劑、崩散劑等賦形劑，混合均勻，加適量黏合液，經混合控壓處理，以適當方法作成顆粒，乾燥後經整粒壓製成錠。

乾式顆粒法即重壓法，通常係將配方成分混勻後強壓成大而不甚堅實之錠塊，再經粉碎過篩作成大小適當之顆粒後，壓製成錠，此種製作過程，可避免配方成分受熱及溼度之影響，亦可將配方成分，經由壓力滾筒擠壓成薄塊狀，再經適當之篩選或打碎製成適當之顆粒。

直壓法則係不經製粒過程，而將配方成分直接壓製成錠，宜於高速生產，此種方法所用賦形劑，包括多種物理性狀特殊具有理想流動性及壓縮性之物品，如乳糖、蔗糖、葡萄糖及纖維素等，而微晶纖維素、無水乳糖、噴霧乾燥乳糖、可壓蔗糖以及改良之澱粉，均廣泛用為直壓法之填料，直壓法確可避免濕式顆粒及乾式顆粒法伴生之諸多難題，但需特別注意諸多填料之各別物理性，些許輕微之差異，即可影響其流動及壓縮特性，甚至不適用於直壓法之製錠。

三、錠劑之品質

錠劑之品質，除物理上之因素外，於調劑中尤重安定性及生體可用率。當有效成分為錠劑之主要部分，而重量控制可適當控制含量均一度時，錠劑需符合單位劑量均一度重量差異之規定，當有效成分僅為錠劑之較小部份時，重量差異不能表示含量均一度，此錠劑即應符合含量均一度之規定，亦即錠劑有效成分在 50mg 或以下，而重量在該錠重量 50 % 以下，需符合單位劑量均一度含量均一度測定法逐一測定個別實際成分含量之規定。

崩散度除咀嚼度及延效錠外，為口服錠劑，主要品質特性之一，藥典規定有崩散度試驗法並於各該品目中有時間限制之規定。

溶離度對低水溶性藥品錠劑之品質更具意義，雖此項品質特性僅為初步篩檢品質及例行之品質管制步驟，但與有效成分之生體可用率有所關聯，錠劑之溶離度試驗法以有操作之規定，而其容許範圍則列於各該品目正文規格中

四、錠劑之著衣

錠劑需著衣原因甚多，為保護有效成分對光線、潮濕及空氣之安定掩飾，不良之臭及味，改善外觀及管制胃腸道藥品釋放處所等均屬之。

1. 一般著衣錠：

傳統上，錠劑僅以糖液，藉阿拉伯膠或明膠之助，使澱粉、碳酸鈣、滑石粉或二氧化鈦等不溶性粉均勻分散，著衣於錠劑表面，為示區別及美觀，外層可與著色，著衣完成之錠劑，可用蠟之稀薄溶液(如溶於氯仿)或混合乾粉予以磨光，防水錠衣可由含蟲膠或 酸纖維素

非水性溶劑所成溶液於著糖衣前先予著衣處理製成，應避免過量使用，糖衣之缺點則包括施工時間過長，需防水，有礙有效成分之釋出及最終成品糖衣錠體積大增等。

2. 膜衣錠

膜衣錠可由含有水溶性或分散性物質如輕丙甲基纖維素、甲基纖維素、輕丙基纖維素、輕甲基纖維素鈉及乙酸夫酸纖維素與聚乙二醇之混合物，以非水性或水性溶劑作溶液為之，當溶劑蒸發除去後，及留一薄膜直接黏附於錠之外表，而仍維持原有錠劑之外形、溝線或識別符號等。

3. 腸衣錠

凡藥品成分可為胃酸破壞或使之失效，或可使胃黏膜感覺不適，則予以「腸溶性著衣」，簡稱「腸衣」。利用特定種類的高分子化合物，可於胃酸的環境下產生保護膜，使錠劑不會崩解，直到達腸道才會崩解，此種劑型可以應用於對酸性不安定的藥物，或者是對胃黏膜刺激性較高的藥物。

4. 特效性錠

藉配方配合之變化使所含藥物投予後之作用時間延伸至某一時段，而以長效性、復效性、延釋性劑型稱之，藥典則以「特效性釋出」稱之，其規格及試驗法於品目下另有規定。

錠劑除符合鑑別及含量測定之規定外，並應符合上述類別之一般規定。

五、錠劑之配方設計

(一) 配方設計前的工作

配方設計前的工作，可以描述為對設計一個有效、安全、穩定的劑型有重要關係的理化性質的測定，使一個藥物達到最佳條件的過程。對預定用於最終產品的各種成份間可能發生的相互作用也應考慮在內。

任何錠劑的配方設計，首先應根據錠劑設計的需要仔細的進行調查研究，查閱國內外相關文獻，收集有關單位的產品配方，工廠資料及生產經驗，還需全面了解藥物的理化性質和臨床用途及劑量、分析方法等。設計前的工作大致需要了解以下內容：

1. 了解藥物的理化性質：藥物的理化性質能影響劑型的成型、外觀、藥物在體內的吸收，以及使用和貯藏。有時藥物的物理性質對劑型的選擇有決定性的作用，如吸濕性強的藥物、遇胃液易被破壞的藥物，難溶性和多晶型藥物等，對劑型都有特殊的要求。
 - a. 藥物的一般特性：藥物的名稱（化學名、藥品名或商品名等）、分子式、結構式、分子量、藥物的來源（與可能帶來的特質有關）、藥物的外觀形狀、色、臭、味；固體藥物的硬度、堆密度、流動性、可壓性、潤滑性或吸濕性和揮發性等對劑型的成型雖易、穩定性、崩解性能等都有密切關係。
 - b. 藥物的安定性：應考慮光線、溫度、溼度、氧等環境因素對藥物的影響，並應預測藥物是否易於發生水解、氧化或其他降解反應，並考察影響安定性的因素。
 - c. 溶解度和溶出速率：溶解度很小之藥物的吸收往往受溶出速

率的限制，所以藥物的溶解度和溶出速率對藥物的療效有影響。故對於溶解度小和溶出速率慢的藥物可採用適當的方法，如進行微粒化，製成固體分散物等來加以改善。

- d. 多晶型：化學結構相同的藥物，可能因結晶條件不同而得到不同晶型。晶型不同，他們的理化性質和密度、熔點、溶解度和溶出速率可能有所不同。在一定的溫度與壓力之下，多晶型中只有一種是穩定型，熔點最高，溶解度最小，化學穩定性好。其他晶型為非穩定型。非穩定型的溶點低、溶解度大、溶出速率快。一般非穩定型的生物利用度高，而穩定型藥物生物利用度較低，甚至無效。
- e. 粒子大小及分布：其對流動性、混合均勻程度等都有影響，對於難溶性藥物來說，應減少粒徑、改善其溶出度。但粒子大小的選擇還應考慮藥物本身的性質，如穩定性、刺激性等，應綜合考慮後在選擇。
- f. 藥物與賦形劑的相互作用：過去認為賦形劑純屬無生理活性的惰性物質，對藥效和毒性沒有影響，但研究證明，絕大部分的賦形劑都有活性，賦形劑可以透過多種方式起作用，與藥物發生化學反應，影響藥物的穩定性、延緩或加速藥物從製劑中釋放，通過吸附作用減少藥物的吸收等，賦形劑選用不當，往往會引起製劑生物利用度的改變或藥物的分解。
- g. 其他：如藥物的油水分配係數、解離常數（ pK_a ） 酸鹼度，以及分離分析方法等，在設計時亦應考慮。

2. 了解藥物的藥理特性與醫療用藥的要求

- a. 應了解藥物的藥理作用以及治療範圍作用部位特點，藥物在體內吸收、分布、代謝的一些藥物動力學參數等。
- b. 藥物的毒性、副作用及刺激性等。
- c. 藥物在胃腸液中的穩定性。
- d. 藥物的劑量等。

通過配方前的研究，可提出一個近似合理的推理配方，以減少盲目性，為合適產品的最大成功提供機會，為最終產品最優秀的特性和產量、品質提供依據。配方設計者可根據收集到的資料進行設計，設計時必須考慮到錠劑的一般和特殊的需要，以及藥物臨床要求和有關的經濟效益。

(二) 錠劑配方設計的方法

1. 確定藥物在胃腸道中釋放的最適地點或部位，這個因素基本上可以兩方面考慮，一是有些特殊的藥物在胃腸道的特定部位有較好的吸收；另一方面是要考慮藥物暴露在胃腸道各個部位中的 pH 值。有些藥物在酸性條件穩定，而有的藥物則在鹼性條件下穩定，所以要進行包腸溶衣保護之。
2. 生產方法的確定：錠劑有多種的生產方法，如直接壓錠法、濕式造顆粒法和乾式造粒法等，不同的造粒方法有其特點，須依照需求選擇最佳的生產方法。
3. 藥物賦型劑的選擇：錠劑是藥物在模型中加壓製成的，這些藥物要具有一定的流動性、黏著性，同時遇體液能迅速崩解或溶解。所以，幾乎所有的錠劑配方中均含有一種或多種崩散劑，把錠劑

崩解成較小粒子，而且可促進活性成分的溶出。為了增加顆粒的流動性或減少摩擦，可加入些許潤滑劑。另外，根據需要還可加入著色劑、芳香劑、甜味劑、緩釋劑、包衣劑等。賦形劑的選擇可根據所掌握的資料，仿照或參照其他類同的藥品，經驗配方或根據以前掌握的成功經驗進行選擇。一般在選賦形劑時，要考慮到可壓性、安定性和生物利用性與賦形劑間的安定性。應在新藥製錠之前定出可選用的大多數賦形劑，並選出數種較理想的賦形劑與藥物進行配伍安定性試驗，這樣可提供近似準確的結果，使藥物、輔料結合的粒子在錠劑中產生足夠的安定性。

4. 錠劑配方的初步確定：根據藥物的性質和臨床的要求，確定錠劑的類型、大小、形狀、生產的方法。依生產方法和賦形劑的種類，考慮組成初步的配方。

第二節 Oxatomide 之介紹

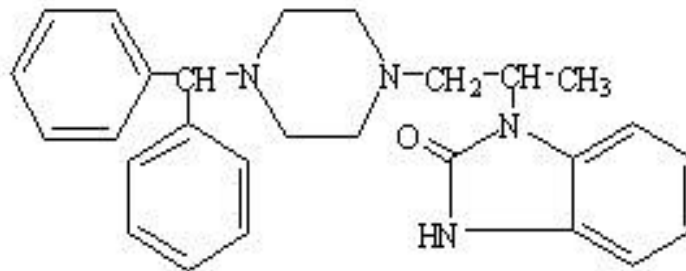
一、Oxatomide 之基本物理化學性質⁽⁷⁾

a. 分子式：C₂₇H₃₀N₄O

b. 分子量：426.6

c. 化學式：1-[3-(4-Benzhydrylpiperazine-1-yl)propyl]benzimidazol-2-one 或 1-[3-[4-(diphenylmethyl)-1-piperaziny]-2-benzimidazol-2(3H)-one

d. 結構式：



Oxatomide

e. 熔點：155-161

f. 性狀：白色或微黃色的結晶性粉末，易溶於冰醋酸及 Chloroform，不易溶於 Ethanol、Ether，完全不溶於水。

二、Oxatomide 之藥理作用

Oxatomide 是 H₁-histamine receptor 的拮抗劑，是由 cinnarizine 所衍生出來的一個化合物。在低濃度的情況下，Oxatomide 會抑制從肺部組織或者是巨大細胞(mast cells)所分泌的 Histamine 或是其他的過敏原，在一些的體內體外試驗中，Oxatomide 也有類似

anti-serotonin、anti-cholinergic 及 anti-SRS-A 的作用⁽⁸⁾。在對老鼠體內的巨大細胞、人體的肺部細胞、嗜鹼性白血球和在 guinea-pig 中巨大細胞型態的改變及過敏物質的釋放，Oxatomide 都顯現出抑制的效果。雖然發現 Oxatomide 在體外試驗有上述抑制介質產生的作用，但是在臨床試驗中，對於過敏反應的拮抗作用，及作用機轉則不明。另外研究也發現，Oxatomide 具有抑制 mast cell 釋放 Histamine 的作用，但作用部位則不明^(9~12)。在體外對人體巨大細胞的作用研究中顯示，Oxatomide 跟另一個抗過敏藥 Cromolyn sodium 的作用機轉不同，但是對於一些其他親脂性的 H₁-histamine receptor 拮抗劑，則有較相似的作用機轉⁽¹³⁾。另外研究還發現，Oxatomide 可以經由主動吸收作用，穿透體內巨大細胞的細胞膜，阻斷細胞間鈣離子的傳導作用。在濃度介於 2 到 20 μg/ml 時，Oxatomide 可以顯現出含有抑制 Histamine 及其他引起過敏的抗原所產生的效果^(14~16)。

在口服 Oxatomide 測試其抗組織胺活性的試驗中，先注射 50 μl 的組織胺於皮下，然後等待 2 小時後投藥，發現當濃度為 9.63mg/kg 時，可以達到 ED₅₀⁽¹⁷⁾。

另外 Oxatomide 也用於治療氣喘病患，在連續給予氣喘病患 Oxatomide 後，病患經由運動或過敏原引發氣喘測試的實驗中發現，約有 20% 的病患肺功能提升及氣管痙攣降低的現象，經過進一步的研究發現，Oxatomide 對於肺部的巨大細胞有安定作用，同時也抑制組織胺及過敏原的產生^(18~19)。

三、Oxatomide 的毒性研究⁽²⁰⁾

a. 急性毒性試驗：

LD₅₀ of I.V. Oxatomide : 27 mg/kg for mice、 30 mg/kg for rats、 23 mg/kg for guinea pigs。

LD₅₀ of Oral Oxatomide : 320 mg/kg in guinea pigs、 1280 mg/kg in dogs。

b. 亞急性、慢性毒性試驗：

持續給予老鼠及狗 90 天的 Oxatomide，劑量分別為 35 mg/kg daily、20 mg/kg daily 後，產生了肝臟代謝率增加、蛋白尿、糖尿及腎臟清除率降低的現象。

四、Oxatomide 藥物動力學研究^(21~23)

在服藥後大約 4 小時出現最高血中濃度(C_{max})，約 91%的藥物與蛋白質結合，體內半衰期(t_{1/2})約 14 小時。經由 aromatic hydroxylation 及 oxidative-N-dealkylation 兩種途徑代謝，大約 40% 經由尿液、54% 經由糞便排除，少於 0.1%的原形藥物經由尿液排出。

五、臨床應用⁽²⁴⁾

在治療慢性過敏性鼻炎的雙盲試驗中，經過服用 13 個月的 Oxatomide，70%的病人對治療感到滿意，可以有效的治療鼻炎⁽²⁵⁾，和 Chlorpheniramine 及 clemastine 有相同的臨床效果，另外比 phenothiazine、mequitazine 效果更佳^(26~28)。

本藥物多用於治療過敏性鼻炎、蕁麻疹、皮膚搔癢症、溼疹、皮膚炎、氣喘及其他過敏症。成人一次 30mg (1 粒)，早晚各服用一次，另外依年齡、症狀適當地增減。

六、使用上應注意之事項⁽²⁹⁾

1. 慎重投予（下列患者應慎重地給藥）

- a. 有肝臟機能障礙之病患。
- b. 幼兒應參照小兒用藥之投與辦法。

2. 基本注意事項

- a. 本劑偶有催眠作用，服用此藥之患者在開車或操作危險性機械時，應特別注意。
- b. 本品非氣管擴張劑，非全身性固醇類劑，也不是瞬間氣喘發作的速效治療藥，此類病患應特別注意。
- c. 長期使用固醇類藥物的病患，欲使用本劑以便減輕固醇類用量時，應慢慢地進行。
- d. 使用本品，有增加末梢血管中嗜酸性血球的數量，如有此情形要詳細觀察。

3. 交互作用

藥劑名稱	臨床症狀
酒精性飲料、中樞神經抑制劑、麻藥性鎮痛劑、鎮靜劑、催眠劑等	強烈地出現思睡、倦怠感之可能

4. 副作用^(30~32)

4.1 重大的副作用

- a. 肝炎、肝機能障礙、黃疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Bilirubin、Al-P、LDH 會顯著上升並伴隨肝炎，肝機能障礙、黃疸等症狀會出現，應謹慎觀察，若發現異狀要停止給藥。
- b. Shock Anaphyraing 症狀：有出現 Shock Anaphyraing 的可能，

應特別觀察，當發現血壓低下、呼吸困難、全身潮紅、咽頭浮腫等症狀時，應停止給藥，並適當處置。

c. 有發現血小板減少之可能，應特別的觀察，認定異常時應減量、停藥等適當處置。

4.2 其他的副作用⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

以下的副作用有出現的可能，應特別注意，發現異常時應予減量、停藥的處置；另外，下列有記載之副作用產生時，應終止給藥，如果發生錐體外路症時，應給予抗 Parkinson 劑治療。

種類	頻度不明
錐體外路症狀	硬直、眼球偏位、後屈頸、振顫
過敏症	發疹、顏面及手足浮腫
內分泌系統	月經障礙、乳房痛、女性化乳房
神經系統	眠氣、倦怠感、口渴、頭痛、頭重、眩暈
泌尿系統	膀胱炎樣症狀、排尿困難
消化系統	嘔氣、嘔吐、胃部不舒服、下痢、便秘、胃痛、腹痛、食慾不振、食慾亢進、苦感、腹部不舒服
其他	嗜酸性血球增多、鼻出血、發熱

5. 高齡者的給藥

本品主要在肝臟代謝，老年人肝機能不良者較多，應慎重給藥。

6. 孕婦、產婦、哺乳中婦人之給藥

a. 孕婦或可能懷孕之婦人禁止給藥：在老鼠的動物實驗中有口裂、合指症及指骨形成不全等畸形胎之報告。

b. 在哺乳中的婦人給藥時應停止哺乳或禁止給藥：在狗的動物實驗中，於乳汁中發現該藥。

7. 小兒給藥

幼兒（特別是兩歲以下）有發生錐體外路症者，應避免過量給藥。

8. 臨床檢查及其影響

本品會抑制過敏原皮內反應，造成過敏原檢查障礙，在過敏原測試前禁用。

9. 過量給藥

有發現錐體外路症、痙攣、意識障害、傾眠、血壓低下、徐脈、縮瞳等症狀時，應以支持療法處置。

第三章 實驗材料與方法

第一節 實驗材料

一、配方原料與賦形劑

Oxatomide (Lot No.912012 , Sumika Fine Chemicals , Japan)

Microcrystalline cellulose 102 (Mingtai Chemical , Taiwan)

Starch (Borculo Domo Ingredients , Holland)

Lactose (Borculo Domo Ingredients , Holland)

Sodium Starch Glycolate (Avebe , Holland)

Calcium Carboxymethylcellulose (Bolak Company , Korea)

Crosspovidone (ISP , USA)

Pregelatinized Starch (Avebe , Holland)

Polyvinylpyrrolidone K29/32 (ISP , USA)

Polyvinylpyrrolidone K90 (ISP , USA)

Tween 80 (Merck , Germany)

Tween 20 (Merck , Germany)

Magnesium Stearate (Wako Pure Chemical , Japan)

二、實驗試劑及藥品

Hydrochloric acid 37% (HCl) (Merck , Germany)

Methanol (CH₃OH) (Merck , Germany)

Sodium hydroxide (NaOH) (Merck , Germany)

Potassium dihydrogen phosphate (KH₂PO₄) (Merck , Germany)

Acetonitrile (CH₃CN) (Merck , Germany)

Tinset®30mg Tablets (Lot No.6453 , Janssen-Cilag , Korea)

三、實驗儀器

紫外光可見光光譜儀：Model UV-1601，Shimadzu，Japan

酸鹼度劑：Model 6071，Jenco，Taiwan

電子分析天平：AG104，Mettler toledo，Swiss

超音波震盪器：Transsonic TP690，Elma，Germany

自動取樣溶離裝置：Model DT-610，Jasco，Japan

收集器：Model DIS-422，Jasco，Japan

迴轉式打錠機：Model JC-RT-16H，Jenn-Chiang Machinery，Taiwan

硬度測試儀：Model SK-32060，Shin Kwang Machinery，Taiwan

脆度試驗儀：Model SK-17060，Shin Kwang Machinery，Taiwan

崩散測定儀：Model DST-3，Logan Instruments Corp.，USA

第二節 實驗方法

一、造粒及打錠方法

先將 Oxatomide 原料研磨並過 80 mesh 篩網,再根據 Table 3.1 的配方比例,以濕式造粒法的製程設計製備,每次批量為 200 錠。

濕式造粒法的製程設計：

- 1.先將 Oxatomide 原料研磨並過 80 mesh 篩網,再取等量之 Lactose 與之混合,混合後再以 80 mesh 篩網過篩兩次。
- 2.將其他賦形劑混合並過 60 mesh 篩網,潤滑劑、Tween 20 及 Tween 80 除外。
- 3.將 1.及 2.之粉體混合並過 60 mesh 篩網,然後滴入適量的水作成濕塊,過 20 mesh 篩網;若配方中含有 Tween 成分,則須先將 Tween 溶入適量的水中。
- 4.放入烘箱以 45 ± 5 乾燥 2 小時,取出後以 16 mesh 篩網整粒,並加入潤滑劑混合,充分混合後以固定壓力打成錠劑。

二、品質管制試驗 (錠片物性)

1.重量差異試驗

取 20 顆錠劑,分別以電子天平秤重,並計算其平均重量,以每一顆錠劑之重量與平均重量之差異計之,依中華藥典規定,其重量差異百分率超過 7.5% 者不得多於兩顆,並且不得有任何錠劑其差異百分率超過 10%。

2.含量均一性試驗

取 10 顆錠劑分別置於 500ml 之容量瓶中,以 0.1NHCl 緩衝溶液以超音波震盪溶解,取上清液過濾後,於 UV 279nm 下檢測其吸光值。依中華藥典第四版規定含量需在 85-115% 之間,且相對標準差 R.S.D. (Relative standard deviation) 必須小於 6%。

	A	B	C	D	E	F	G	H
Oxatomide	30	30	30	30	30	30	30	30
Avicel	100	100	100	100	100	100	100	100
Lactose	91	91	91	91	91	107	107	101
Premojel*	12		12	12				
Crosspovidone		12						
ECG505**					12			
Prejel***	12	12			12			
PVP-K29/32			12					
PVP-K90				12		6	6	12
Tween80						2		2
Tween20							2	
Mag. Stearate	5	5	5	5	5	5	5	5
Total	250	250	250	250	250	250	250	250

	I	J	K	L	M	N	O
Oxatomide	30	30	30	30	30	30	30
Avicel	100	100	100	100	100	100	100
Lactose	101	95	87	89	89	89	77
Premojel*		8	16	12	12		12
Crosspovidone							
ECG505**							
Prejel***							
PVP-K29/32		12	12			12	12
PVP-K90	12			12	12		
Tween80				2		2	
Tween20	2				2		2
Mag. Stearate	5	5	5	5	5	5	5
Total	250	250	250	250	250	250	250

Table 3.1 Oxatomide 30mg 錠劑配方用量表

* Premojel: Sod. Starch Glycolate

** ECG505: Ca. Carboxymethylcellulose

*** Prejel: Pregelatinized Starch

3. 硬度試驗

依 USP24 中建議之方法，在打錠過程中隨機採樣，以硬度測試計測量並分別紀錄之。

4. 脆度試驗

將每組配方所製得之錠劑十顆，放入錠劑脆度試驗儀內，令其於轉速 100rpm 下旋轉四分鐘後，收集顆粒粉碎的部分，並計算其重量百分比，即是錠劑之脆度。重複操作三次，並求其平均值。

5. 崩散度試驗

將六粒錠片分別置於崩散測定儀之每一玻璃管中，再加入塑膠片各一片，開動測定器進行試驗。以水為浸溶劑並維持溫度為 37 ± 2 。六粒錠片均應於三十分鐘內，完全崩散。

三、溶離試驗⁽³⁶⁾

1. 溶離試驗方法

分別以 900 ml 之 0.1N HCl 溶液(pH=1.2)，pH=4.5 及 pH=6.8 之 0.2M 磷酸鈉緩衝溶液(Sodium phosphate buffer)，並依據 USP 24 記載之 Apparatus 2 paddle method，溫度 37.5 ± 0.5 ，轉速固定於 50 rpm，分別於第 5、10、15、20、30、40、60、90 分鐘取樣，經過過濾以後，以紫外光可見光光譜儀 ($\lambda = 279\text{nm}$)測定溶液濃度。

2. 溶離試驗標準曲線之製備

a. 於 pH=1.2 及 pH=4.5 Buffer solution 中

精秤 Oxatomide 4mg，加 buffer solution 定量至 100ml，使濃度為 40 μ g/ml 之 Oxatomide 緩衝溶液。再以 buffer solution 等比稀釋製成 20、10、5、2.5 μ g/ml 之緩衝溶液，測定上述 5 種濃度溶液之吸光值並製作成標準曲線，如 Figure 1 及 Figure 2。

b. 於 pH6.8 Buffer solution

因為 Oxatomide 於 pH6.8 之溶解度很差，所以精秤 Oxatomide 1.6mg，先加入 Acetonitrile 5ml 溶解之，再加入 buffer solution 定 量至 100ml，使濃度為 16 μ g/ml 之 Oxatomide 緩衝溶液 再以 buffer solution 等比稀釋製成 8、4、2、1 μ g/ml 之緩衝溶液，測定上述 5 種濃度溶液之吸光值並製作成標準曲線，如 Figure 3。

四、配方相似度評估⁽³⁷⁾

本實驗採用美國 FDA 公告之「Guidance for Industry」中，所規 範的相似因子(Similarity Factor) f_2 參數，做為評估二種配方是否相 似。當 f_2 值大於或等於 50 時，則可以視為二種配方應為相似。但並 不是在所有的情況下都可以使用 f_2 參數來判斷不同配方間的相似 性，若配方在 15 分鐘內就有超過 85% 的有效成分溶出，或在 10 分鐘 之內，各個錠劑的溶離速率差異超過 20%，或者在後續的取樣點中， 各個錠劑的溶離速率差異超過 10%，則不適用 f_2 參數。

$$f_2 = 50 \text{ Log} \{ [1 + 1/n \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

(R_t 及 T_t 為每個時間點的溶離率)

第四章 結果與討論

第一節 粉末造粒後的外觀

各個配方經過相同的造粒過程後，所表現的顆粒及粉末外觀有明顯的差異。例如以 Pregelatinized Starch 為黏合劑的配方，經過造粒、整粒後其顆粒較粗，顆粒大小差異較大；以 Povidone K29/32 及 Povidone K90 為黏合劑的配方，經過造粒、整粒後其顆粒較以 Pregelatinized Starch 為黏合劑的配方細，顆粒大小較平均。細粉和顆粒的比例，隨著黏合劑的比例提高，細粉的比例降低。

第二節 品質管制試驗

一、重量差異試驗

取 20 顆錠劑，測得平均重量為 253.36mg，其 R.S.D. 為 1.436%，重量差異範圍在 7.5% 之間，符合中華藥典第四版之規定。

二、含量均一度試驗

含量均一度試驗結果如 Table 4.1。

	Weight (mg)	Abs	含量	%
	255.47	0.4814	30.66	102.19
	253.40	0.4775	30.41	101.36
	251.75	0.4744	30.21	100.70
	252.76	0.4763	30.33	101.10
	254.99	0.4805	30.60	102.00
	254.09	0.4788	30.49	101.63
	255.36	0.4812	30.64	102.14
	251.22	0.4734	30.15	100.49
	254.72	0.4800	30.57	101.89
	253.02	0.4768	30.36	101.21
Mean	253.68		30.44	101.47
R.S.D.	1.49		0.18	0.60

Table 4.1 Oxatomide30mg 錠劑含量均一度試驗

三、硬度試驗

每種配方各抽樣 6 錠檢測，結果如 Table 4.2。結果發現以 Pregelatinized Starch 為黏合劑的錠劑配方，硬度都較以 Povidone K29/32 及 Povidone K90 為黏合劑的錠劑配方小。

四、脆度試驗

結果如 Table 4.2。

Formulation	Hardness (Kg)	Friability (%)	Formulation	Hardness (Kg)	Friability (%)
A	8.42 ± 0.66	0.17 ± 0.01	I	12.38 ± 0.93	0.16 ± 0.04
B	8.14 ± 0.43	0.25 ± 0.02	J	9.47 ± 0.45	0.21 ± 0.09
C	10.51 ± 0.72	0.16 ± 0.03	K	9.80 ± 0.36	0.18 ± 0.10
D	12.02 ± 0.83	0.10 ± 0.02	L	11.03 ± 0.99	0.13 ± 0.02
E	8.10 ± 1.11	0.20 ± 0.06	M	13.51 ± 0.84	0.15 ± 0.02
F	9.52 ± 0.69	0.18 ± 0.02	N	10.37 ± 0.67	0.13 ± 0.03
G	9.30 ± 0.78	0.17 ± 0.02	O	9.75 ± 0.28	0.17 ± 0.08
H	11.88 ± 0.57	0.14 ± 0.02			

Table 4.2 Oxatomide 30mg 錠劑硬度及脆度

五、崩散度試驗

試驗結果顯示，各配方之崩散時間皆介於 12~20 分鐘之間，均符合崩散度規範，結果如 Table 4.3。

Formulation	Disintegration Time	Formulation	Disintegration Time
A	14' 25"	I	15' 50"
B	15' 35"	J	19' 16"
C	13' 48"	K	18' 47"
D	14' 05"	L	16' 41"
E	12' 48"	M	13' 26"
F	18' 23"	N	17' 44"
G	17' 36"	O	15' 28"
H	15' 12"		

Table 4.3 Oxatomide 30mg 錠劑平均崩散時間表

第三節 溶離試驗

由於 Oxatomide 於 pH6.8 的緩衝溶液中，最大溶解度只有 4.5ug/ml，在溶離試驗中約只有 10~15% 的藥物會溶出，每個配方之溶離曲線都非常相近，配方的差異性有限，所以在此只針對 pH1.2 及 pH4.5 的溶離試驗結果作討論。

一、關於不同種類黏合劑的比較

黏合劑的選擇在配方設計上是很重要的，因為黏合劑的種類會直接影響到錠劑的崩散時間及藥品釋放速率，本實驗使用 5% 的黏合劑，並選擇了三種不同的黏合劑 Povidone K29/32、Pregelatinized Starch Povidone K90，黏度分別為 5.5mPa s、10mPa s、300mPa s⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾ 來探討。如 Figure 4 及 Figure 5，結果顯示於 pH1.2 下 Pregelatinized Starch 與 Povidone K90 的溶離速率相似而 Povidone K29/32 則較差，在 pH4.5 下，溶離速率分別為 Povidone K90 > Pregelatinized Starch > Povidone K29/32，相較之下 Povidone K29/32 的溶離速率最慢，Povidone K90 的速率最快，黏度越高的黏合劑反而溶離速率越快。

二、關於不同比例濃度黏合劑的比較

在固定的藥量下，增加黏合劑的比例濃度，會減慢藥物自錠劑釋放的速率，在此以 Povidone K90 為例。如 Figure 7 及 Figure 8，無論於 pH1.2 或者 pH4.5 的環境下，藥物自錠劑釋放的速率，隨著黏合劑的比例濃度增加而降低。

三、關於不同種類崩散劑的比較

崩散劑的選擇和錠劑崩解速度有關，錠劑的崩解速度對於溶解度高的藥物影響較大，因為藥物崩解後表面積增加，對溶解度高的藥物溶離速率有增快的作用，但是對溶解度較差的藥品則影響較小，本實驗使用 5% 的崩散劑，並選擇了三種不同的崩散劑 Sod. Starch

Glycolate Crosspovidone Ca. Carboxymethylcellulose 來探討 如 Figure 10 及 Figure 11, 結果顯示三種不同的崩散劑, 無論於 pH1.2 或者 pH4.5 的環境下, 其溶離曲線差異不大, 可見在這個比例濃度下, 崩散劑的種類對 Oxatomide 的影響有限, 可能跟 Oxatomide 的溶解度較差有關

四、關於不同種類助溶劑的比較

對於溶解度較差的藥物, 或是在溶解較差的 pH 緩衝溶液下, 添加助溶劑是一個可以加快溶離速率的方法, 但並不是每種助溶劑都可達到助溶的效果, 有時候反而會有反效果。如 Figure 13 及 Figure 14, 當加入 Tween 80 於配方中當助溶劑時, 藥物的溶離速率反而比沒有加的時候更慢, 由此看來 Tween 80 反而阻礙了 Oxatomide 的溶離。另外如 Figure 16 及 Figure 17, 當加入 Tween 20 於配方中當助溶劑時, 藥物的溶離速率加快, 由此看來 Tween 20 明顯的達到了助溶的效果。所以助溶劑的種類及結構大小跟是否可以促進溶離速率有很密切的關係。如 Figure 19、Figure 20、Figure 22、Figure 23, 都印證了在這實驗中 Tween 20 的助溶效果比 Tween 80 還要好, 這有可能是 Tween 20 可以較均勻的分布在 Oxatomide 分子的表面, 而有較佳的助溶作用, 而 Tween 80 則有可能因為結構較大, 反而將 Oxatomide 包覆於其中, 阻礙了溶離。

第四節 配方相似度評估

根據所有的溶離圖比對，初步比較發現 Formulation H 的溶離曲線和原廠藥相似，在帶入 f_2 參數計算後，得到 pH 1.2 的 f_2 值為 76，pH4.5 的 f_2 值為 52，顯示 Formulation H 與原廠藥的溶離速率曲線相似，如 Figure 25、Figure 26、Figure 27 及 Table 4.4。

pH 1.2			pH 4.5			pH 6.8		
Time (min)	Tinset	H	Time (min)	Tinset	H	Time (min)	Tinset	H
0'	0	0	0'	0	0	0'	0	0
5'	21.55	22.26	5'	14.65	12.58	5'	9.60	2.22
10'	55.68	54.53	10'	20.67	26.62	10'	11.05	3.94
15'	75.14	79.99	15'	32.52	44.07	15'	12.80	6.22
20'	86.86	93.35	20'	44.38	62.81	20'	13.10	9.07
30'	95.04	96.82	30'	65.28	71.42	30'	13.39	11.38
40'	96.72	97.63	40'	81.05	79.21	40'	13.80	12.00
60'	97.51	98.39	60'	93.55	88.79	60'	14.23	12.35
90'	98.26	99.07	90'	98.33	95.89	90'	14.80	12.64
$f_2=74.88$			$f_2=53.29$			$f_2=65.72$		
Table 4.4 f_2 統計分析結果								

第五章 結論

- 一、由配方溶離曲線圖中可發現，pH1.2 的溶離速率較 pH4.5 者快速，而在 pH6.8 的環境下只有 10% 左右的 Oxatomide 溶出，可推論 Oxatomide 的溶解度，隨著 pH 值升高而降低。
- 二、在配方中，對於黏合劑的選擇，除了考慮黏合劑本身的性質以外，藥物的本性以外，也可以藉由加入崩散劑及助溶劑，來修飾其溶離速率。
- 三、在加入助溶劑時，需考慮到助溶劑本身的結構及分子大小，是否藥物適合藥物本身的結構，這樣才能發揮較佳的助溶效果。
- 四、已研發出一錠劑配方(Formulation H)。該配方於 pH1.2 及 pH4.5 的緩衝溶液下，與原廠 Tinset®有相似的溶離曲線，可作為日後執行生體相等性試驗的參考配方。

附圖

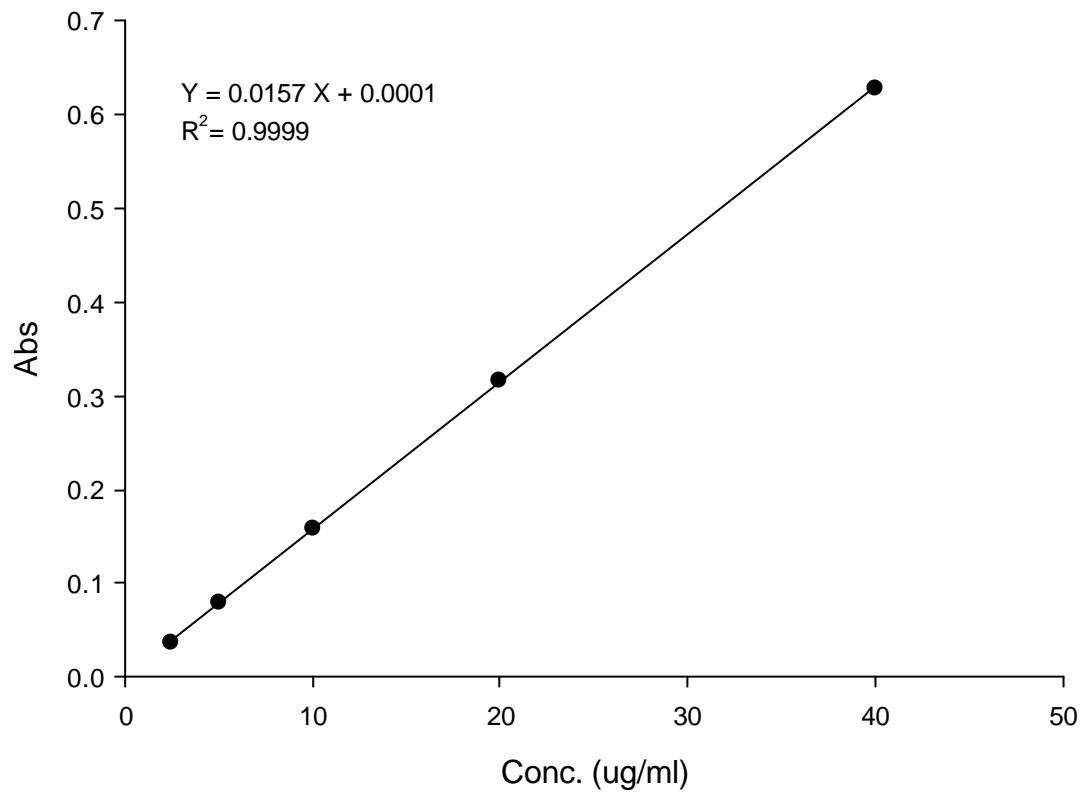


Figure 1. Calibration curve of Oxatomide in pH1.2 medium

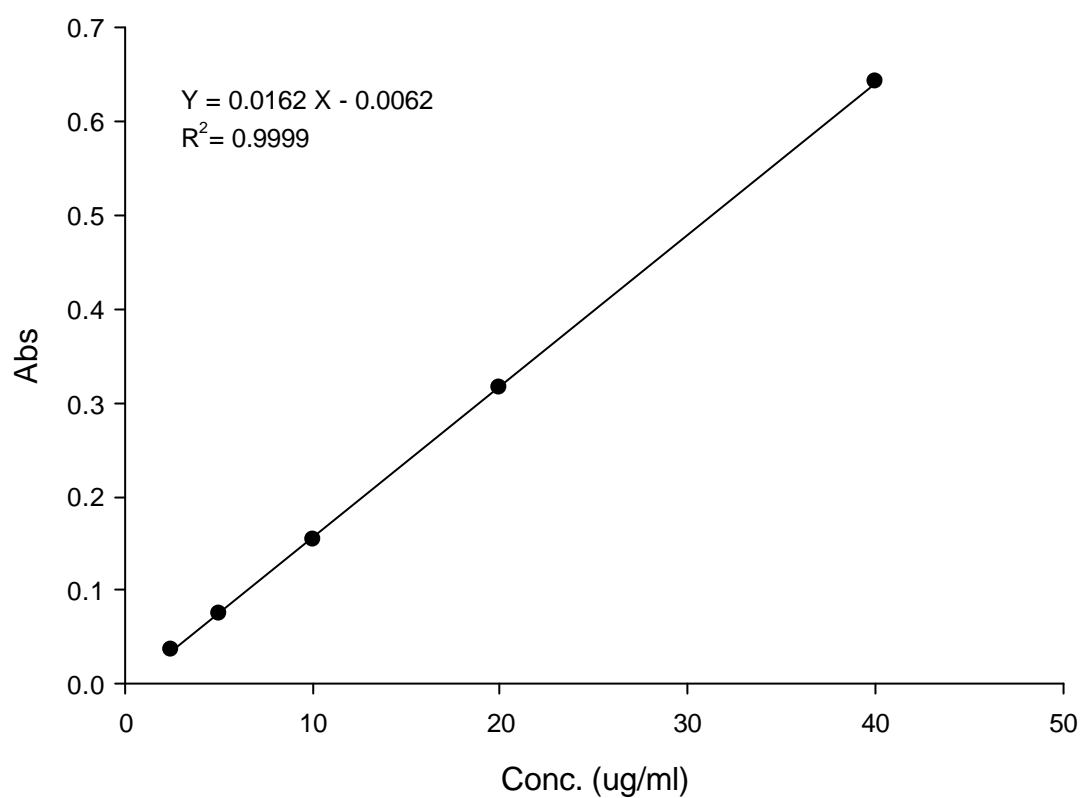


Figure 2. Calibration curve of Oxatomide in pH4.5 medium

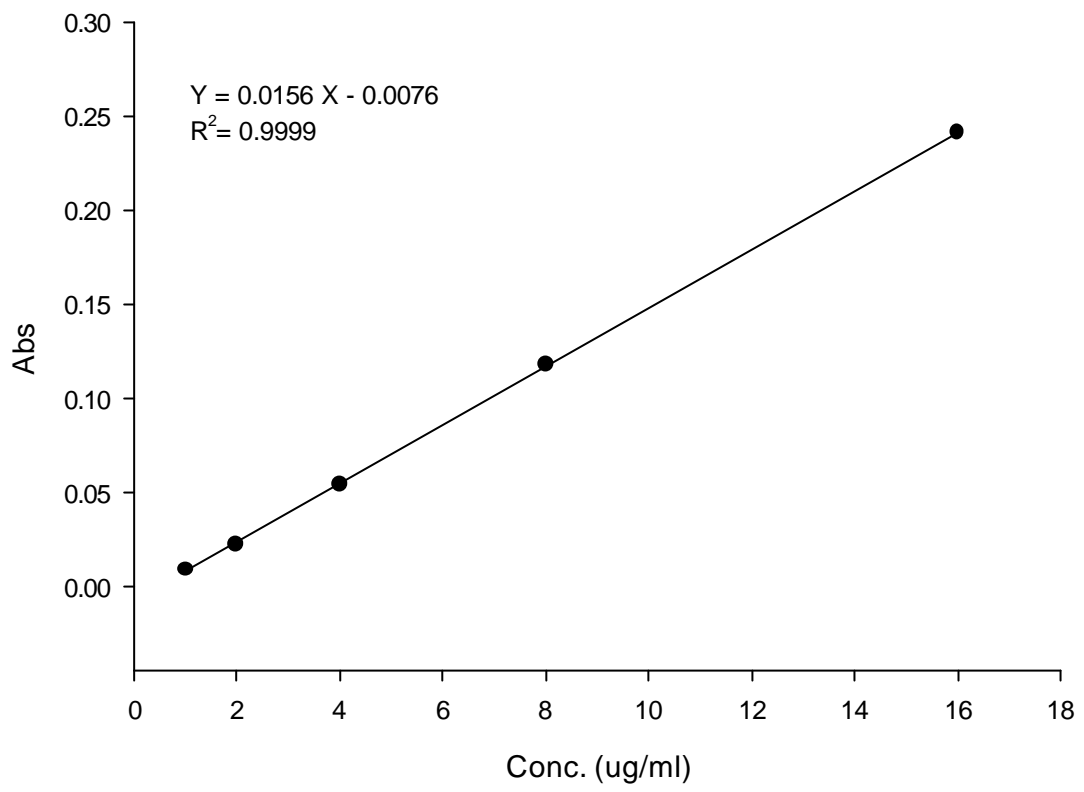


Figure 3. Calibration curve of Oxatomide in pH6.8 medium

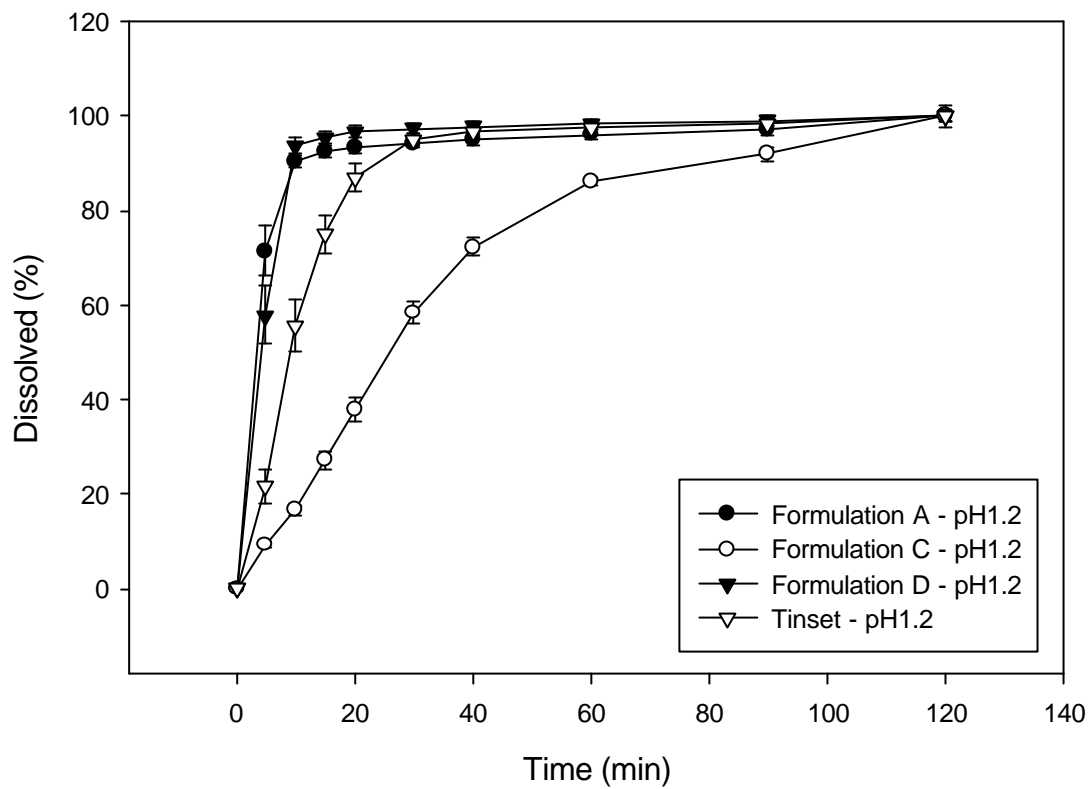


Figure 4. Dissolution profile of formulation A, C, D, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
A	12			12				
C	12				12			
D	12					12		

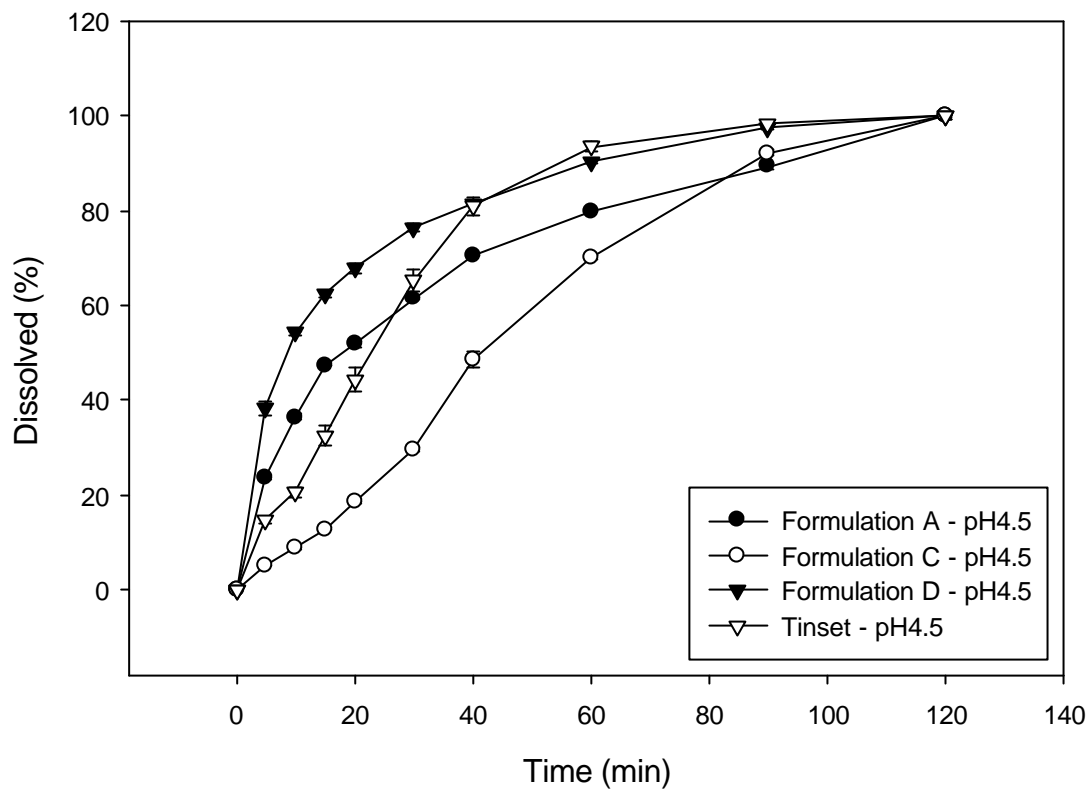


Figure 5. Dissolution profile of formulation A, C, D, Tinset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
A	12			12				
C	12				12			
D	12					12		

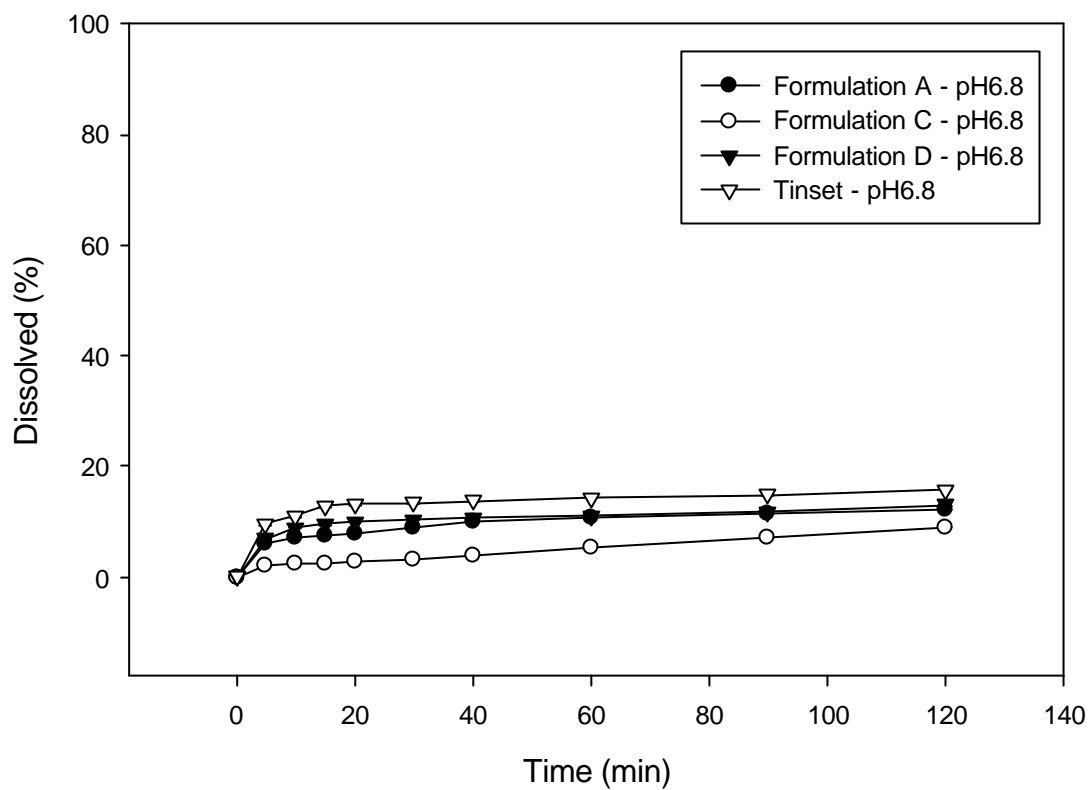


Figure 6. Dissolution profile of formulation A, C, D, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
A	12			12				
C	12				12			
D	12					12		

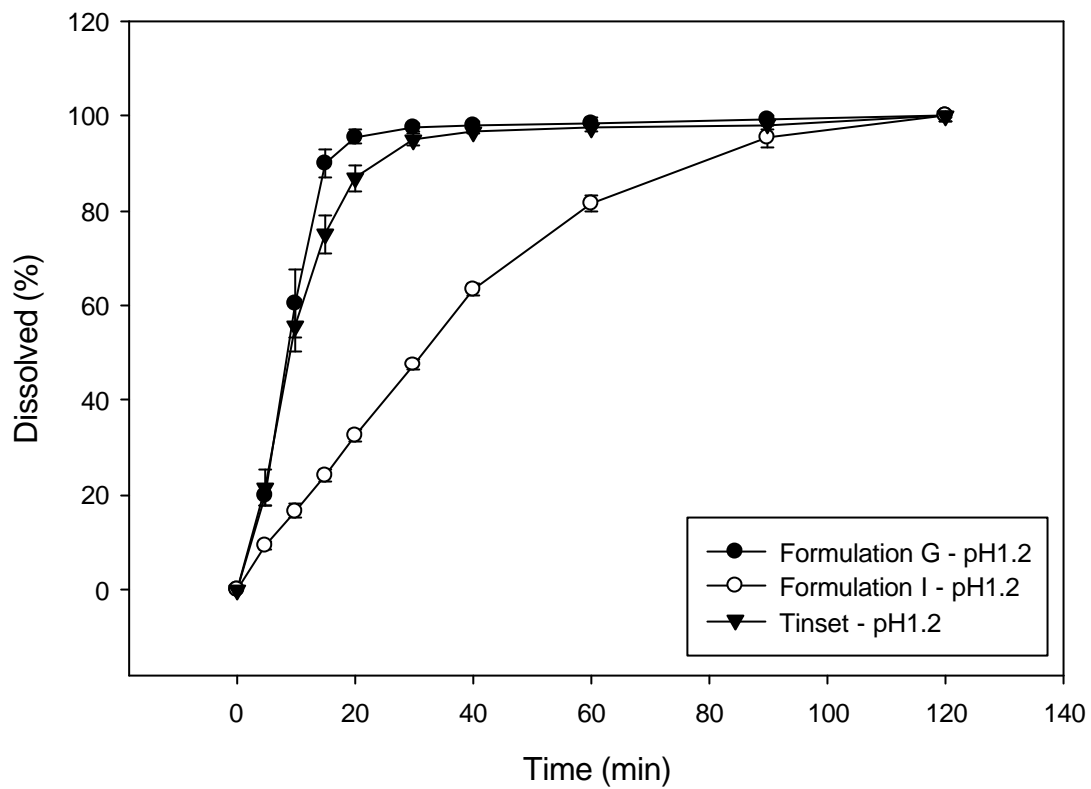


Figure 7. Dissolution profile of formulation G, I, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
G						6		2
I						12		2

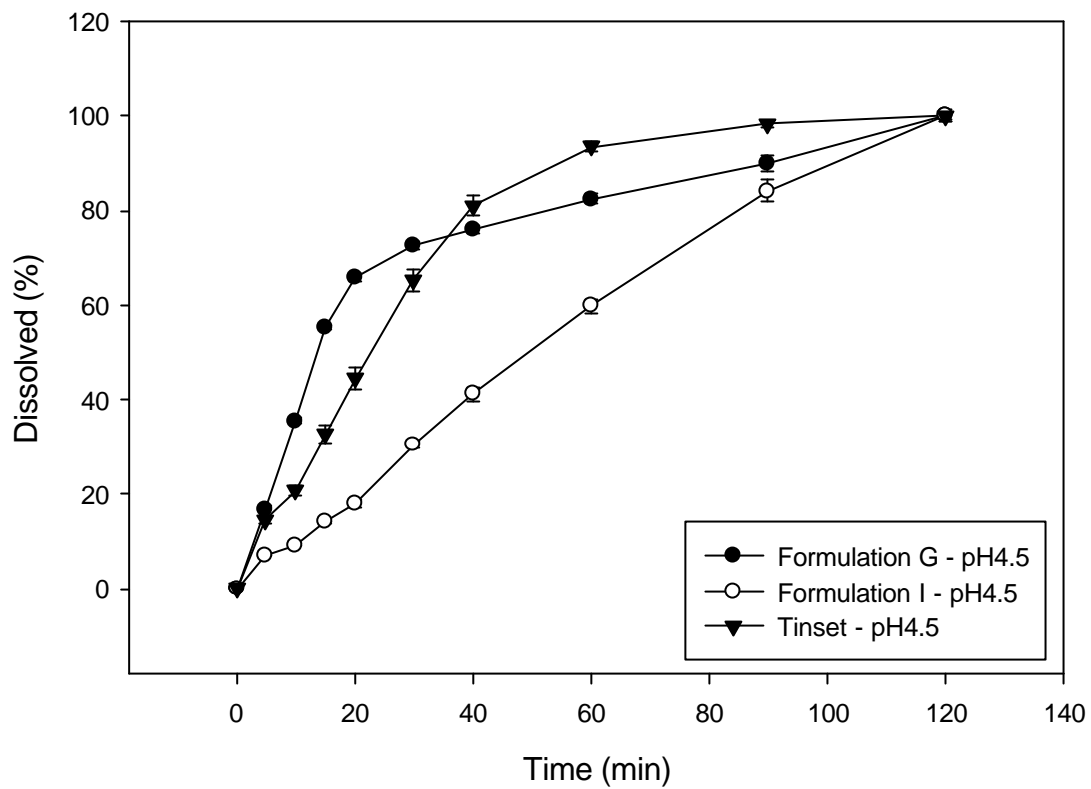


Figure 8. Dissolution profile of formulation G, I, Tinset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
G						6		2
I						12		2

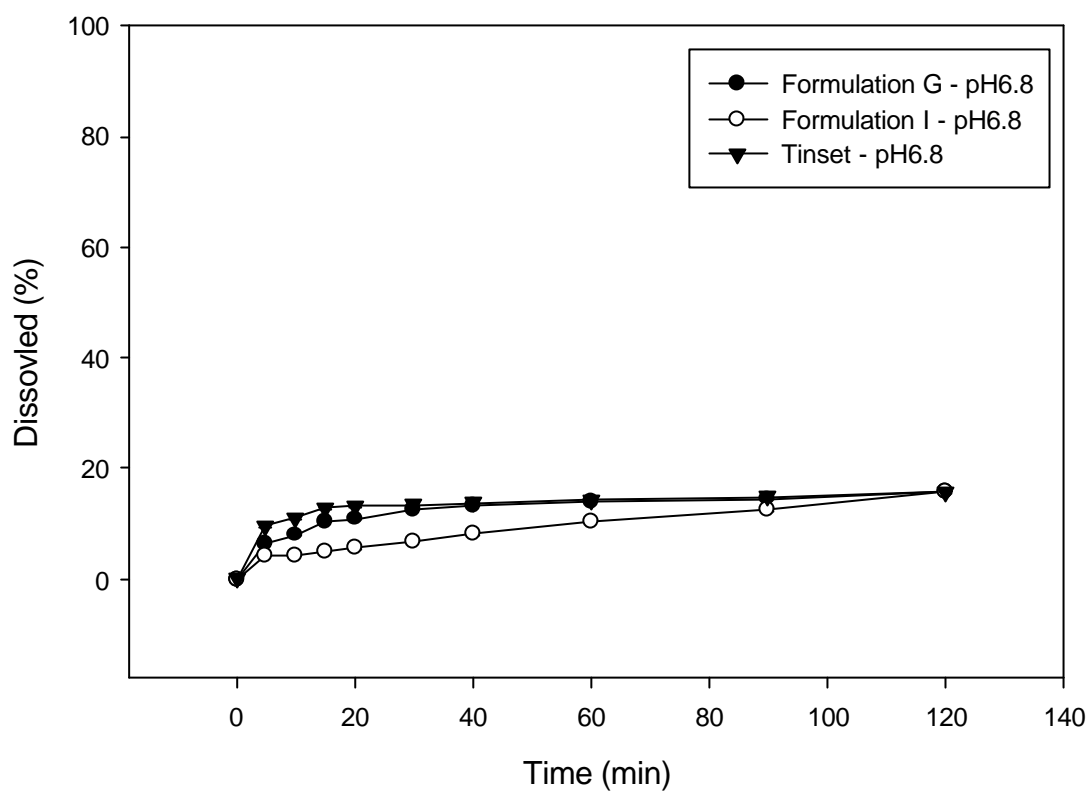


Figure 9. Dissolution profile of formulation G, I, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
G						6		2
I						12		2

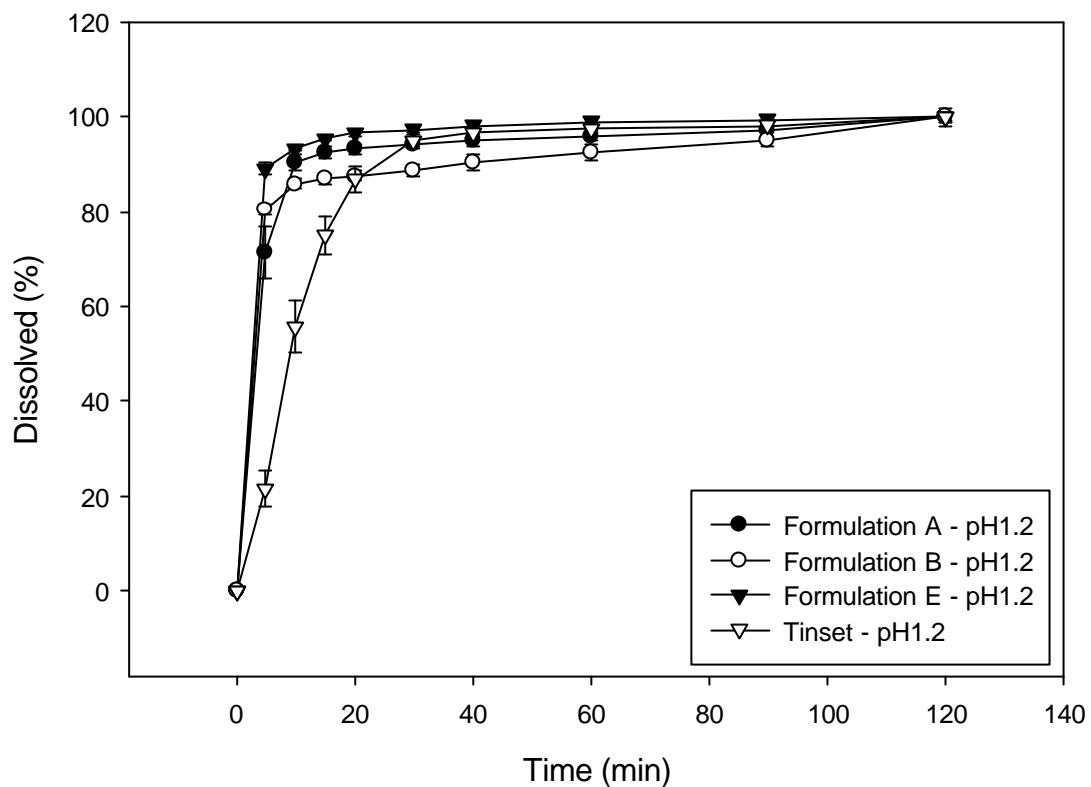


Figure 10. Dissolution profile of formulation A, B, E, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
A	12			12				
B		12		12				
E			12	12				

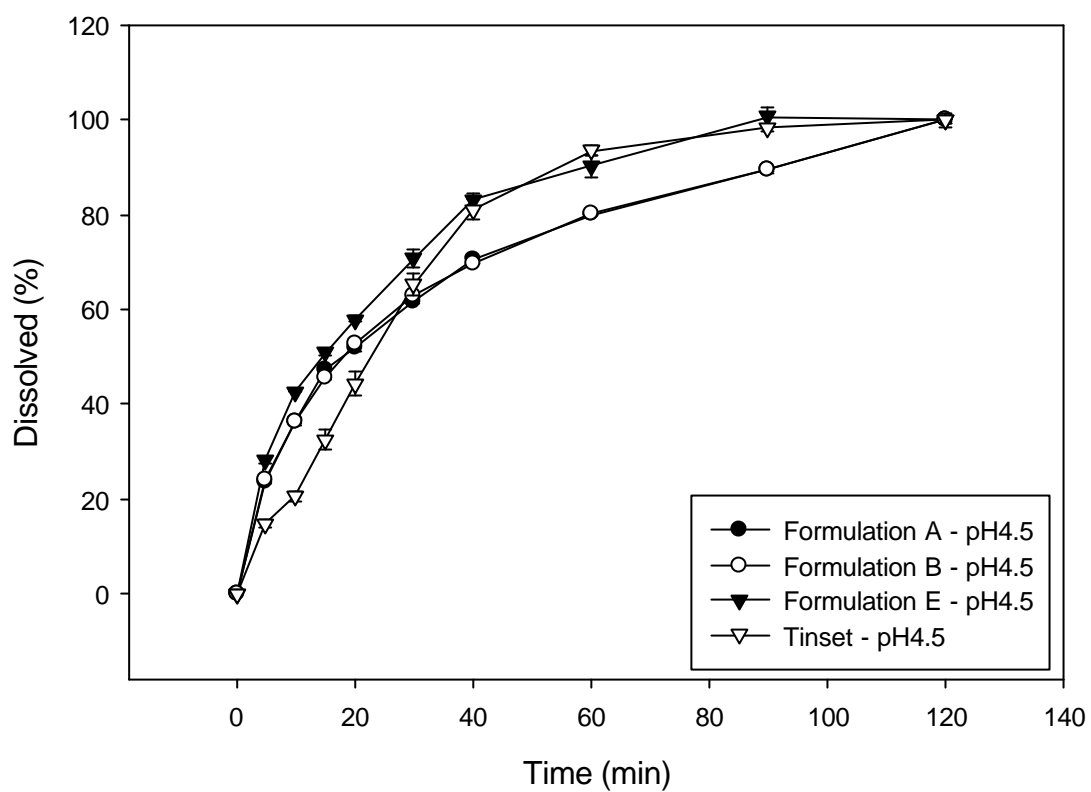


Figure 11. Dissolution profile of formulation A, B, E, Tinset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
A	12			12				
B		12		12				
E			12	12				

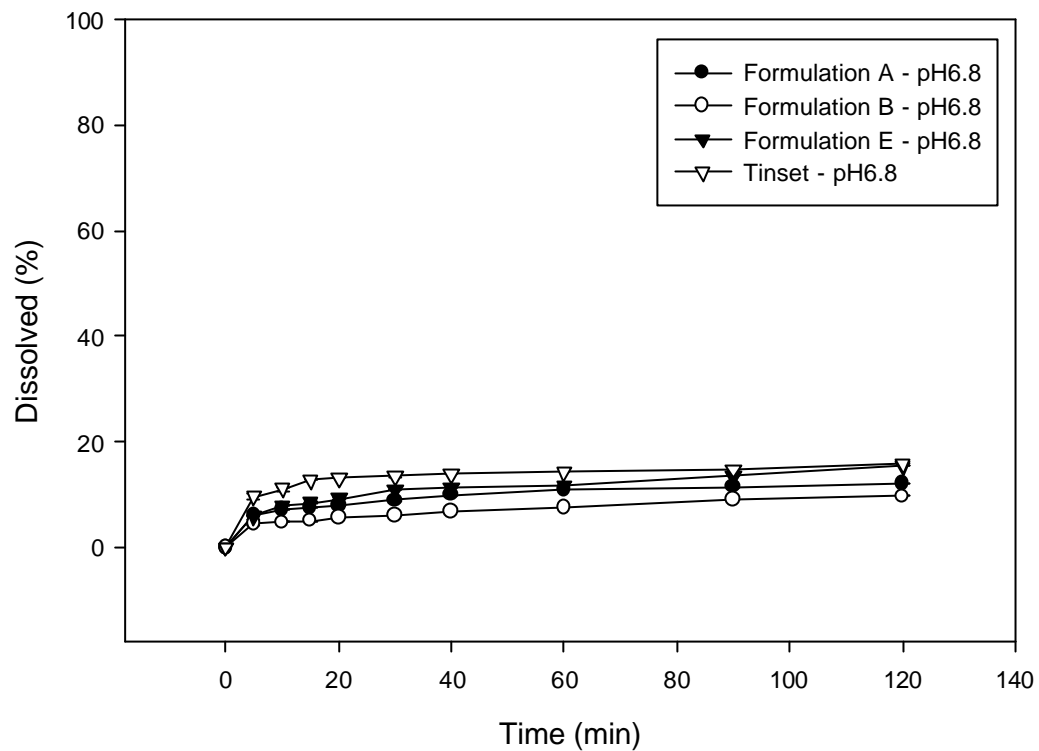


Figure 12. Dissolution profile of formulation A, B, E, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
A	12			12				
B		12		12				
E			12	12				

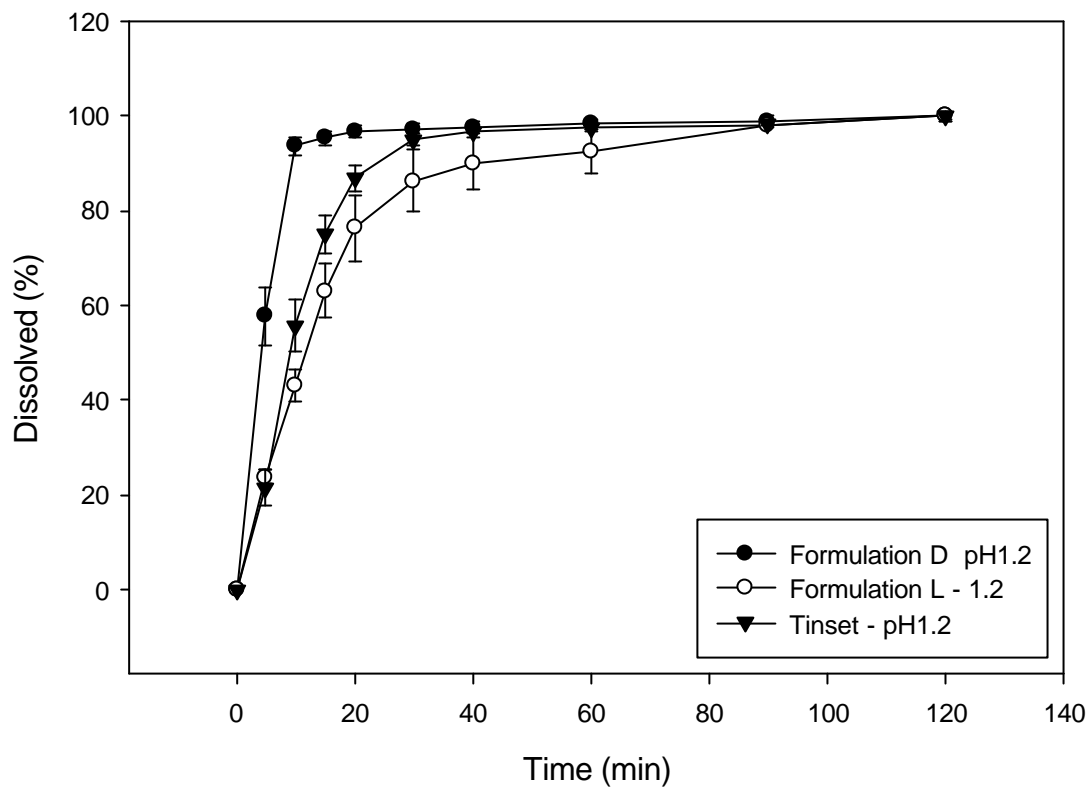


Figure 13. Dissolution profile of formulation D, L, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
D	12					12		
L	12					12	2	

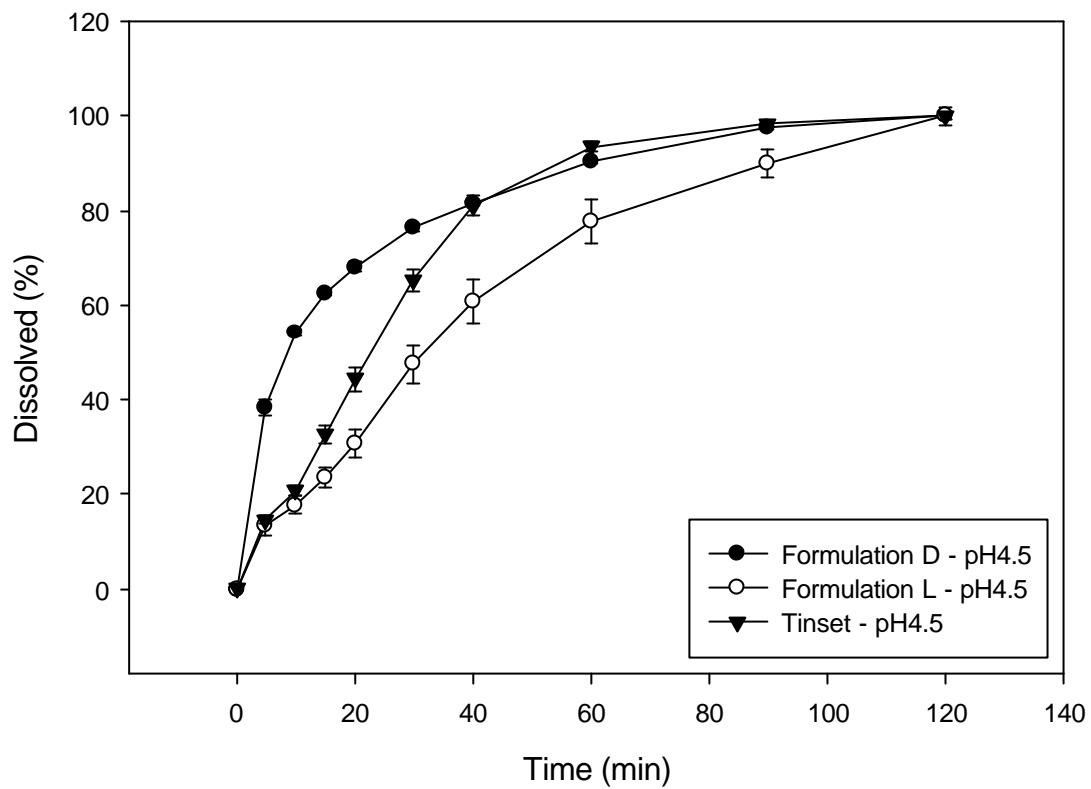


Figure 14. Dissolution profile of formulation D, L, Tinset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
D	12					12		
L	12					12	2	

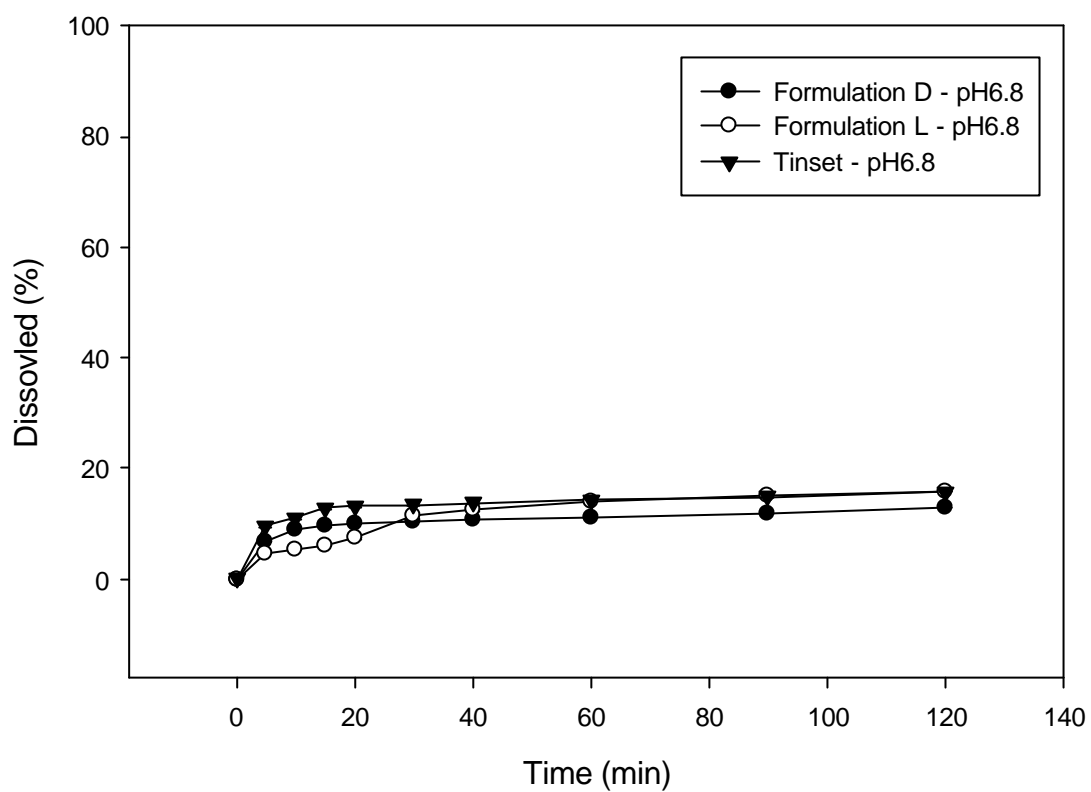


Figure 15. Dissolution profile of formulation D, L, Tinset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
D	12					12		
L	12					12	2	

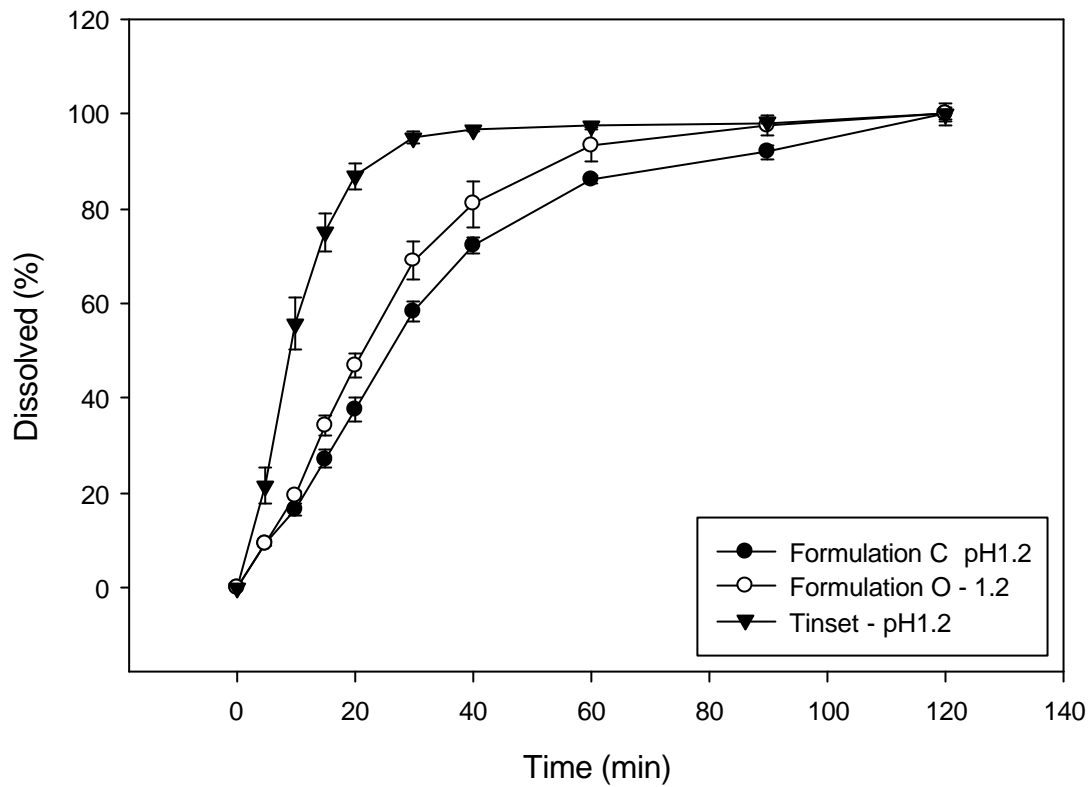


Figure 16. Dissolution profile of formulation C, O, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
C	12				12			
O	12				12			2

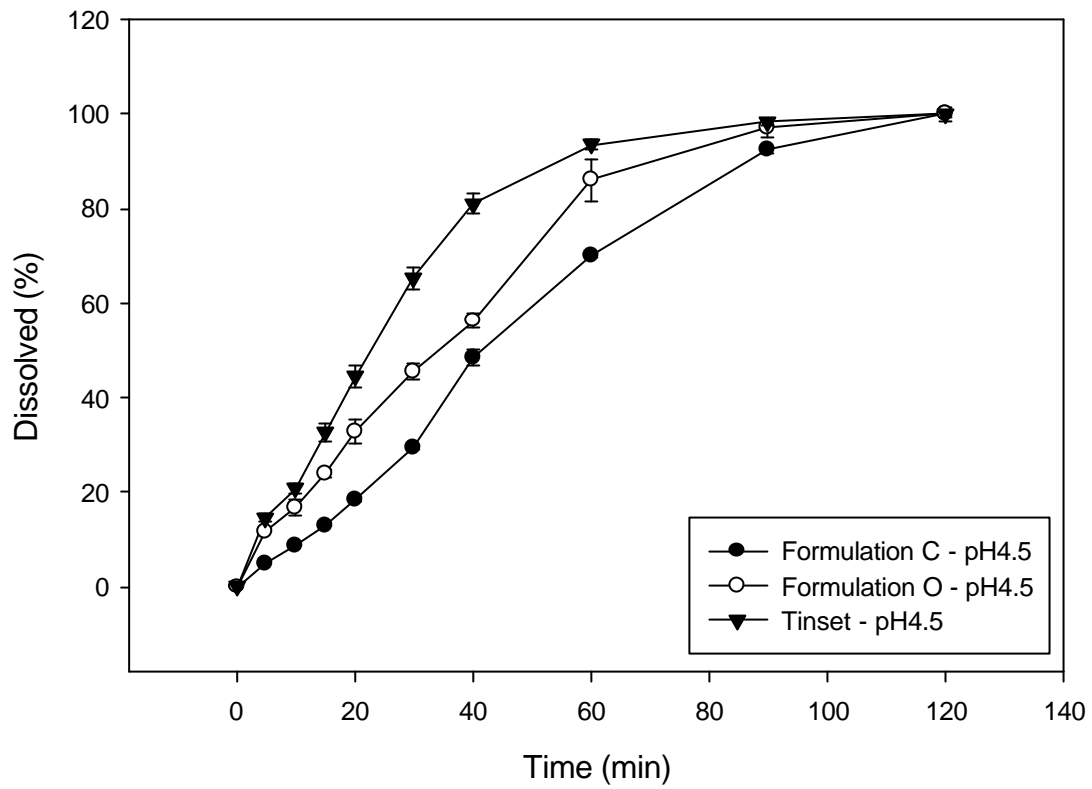


Figure 17. Dissolution profile of formulation C, O, Tinetset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
C	12				12			
O	12				12			2

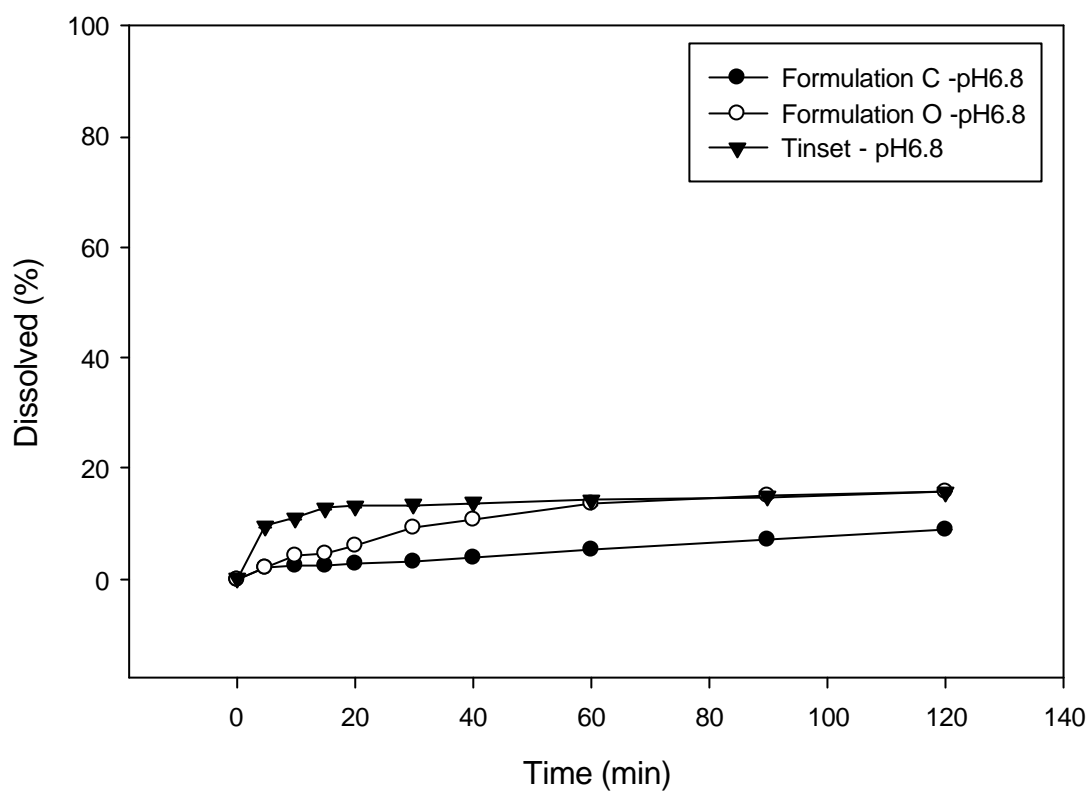


Figure 18. Dissolution profile of formulation C, O, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
C	12				12			
O	12				12			2

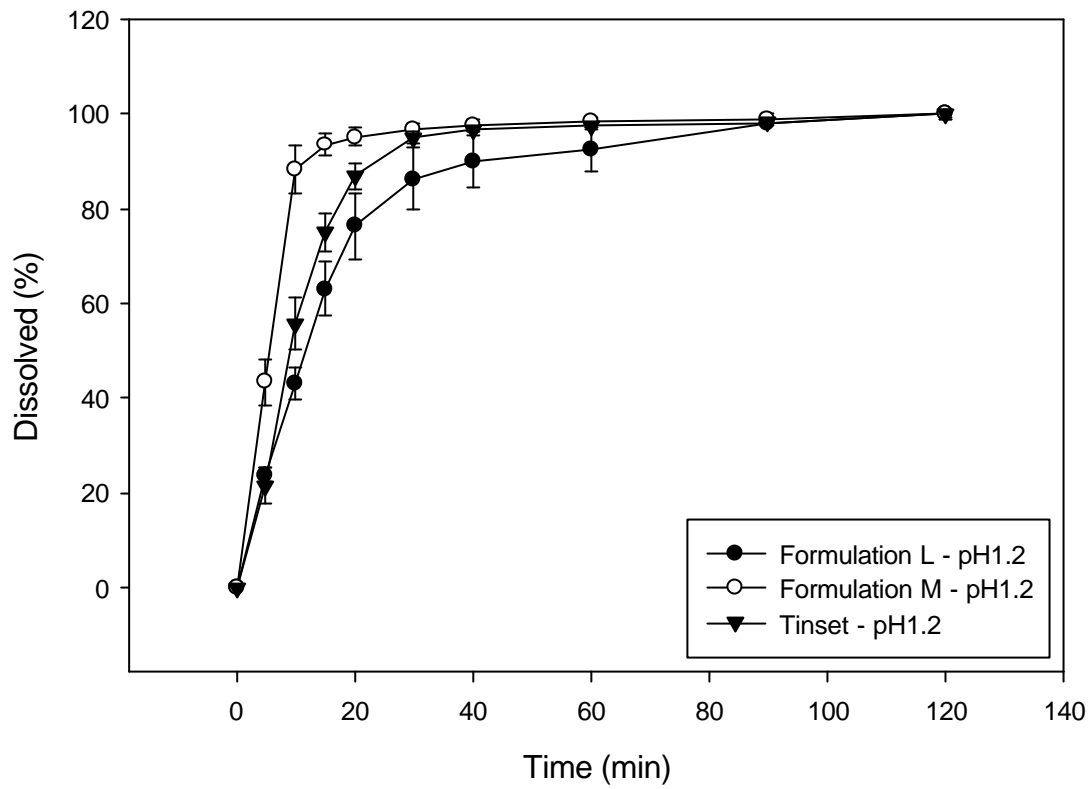


Figure 19. Dissolution profile of formulation L, M, Tinet in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
L	12					12	2	
M	12					12		2

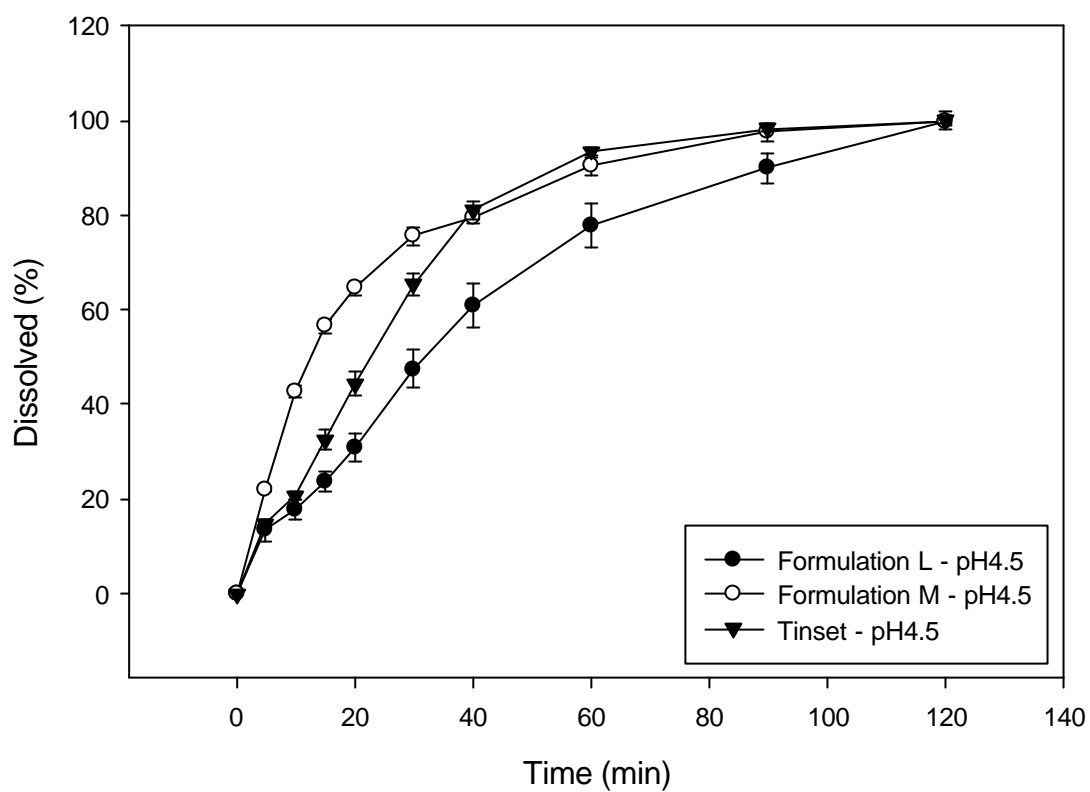


Figure 20. Dissolution profile of formulation L, M, Tinset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
L	12					12	2	
M	12					12		2

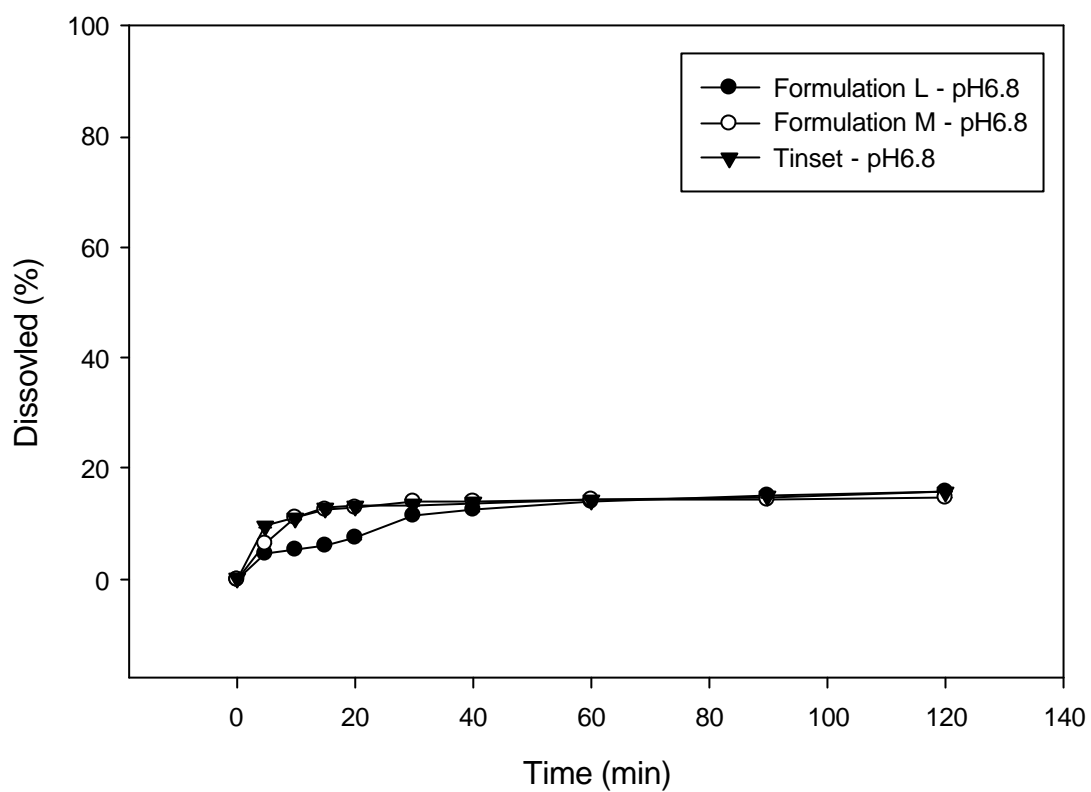


Figure 21. Dissolution profile of formulation L, M, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
L	12					12	2	
M	12					12		2



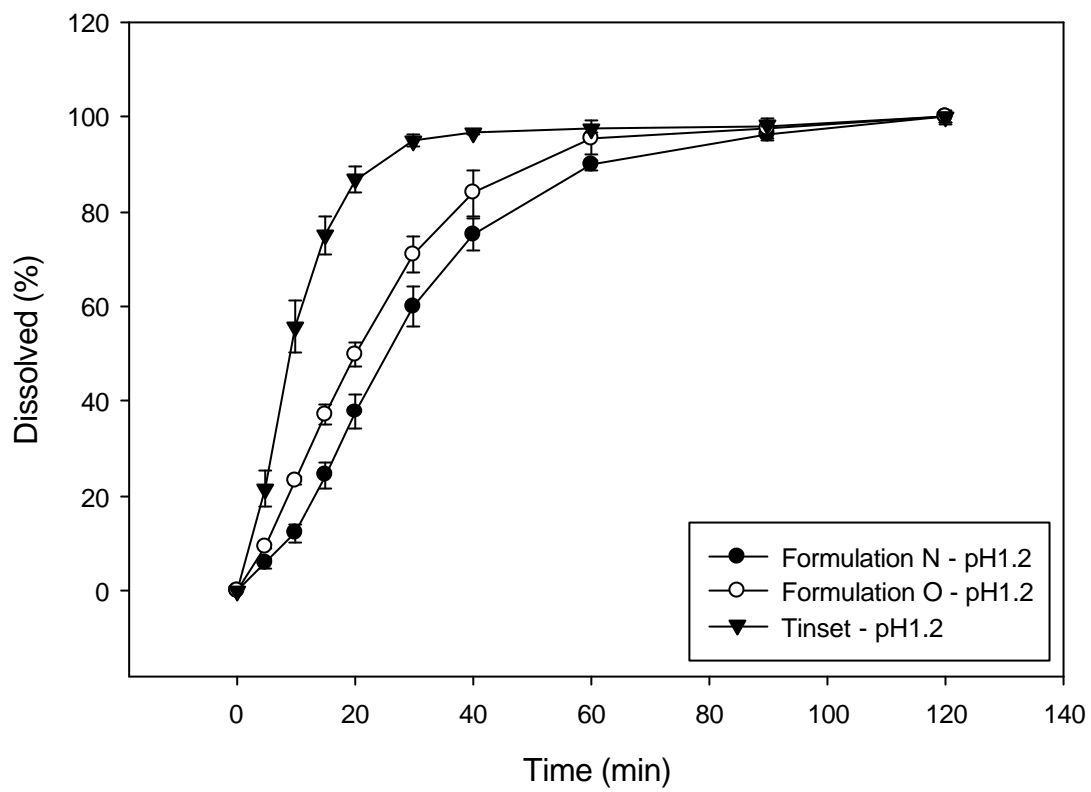


Figure 22. Dissolution profile of formulation N, O, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
N					12		2	
O	12				12			2

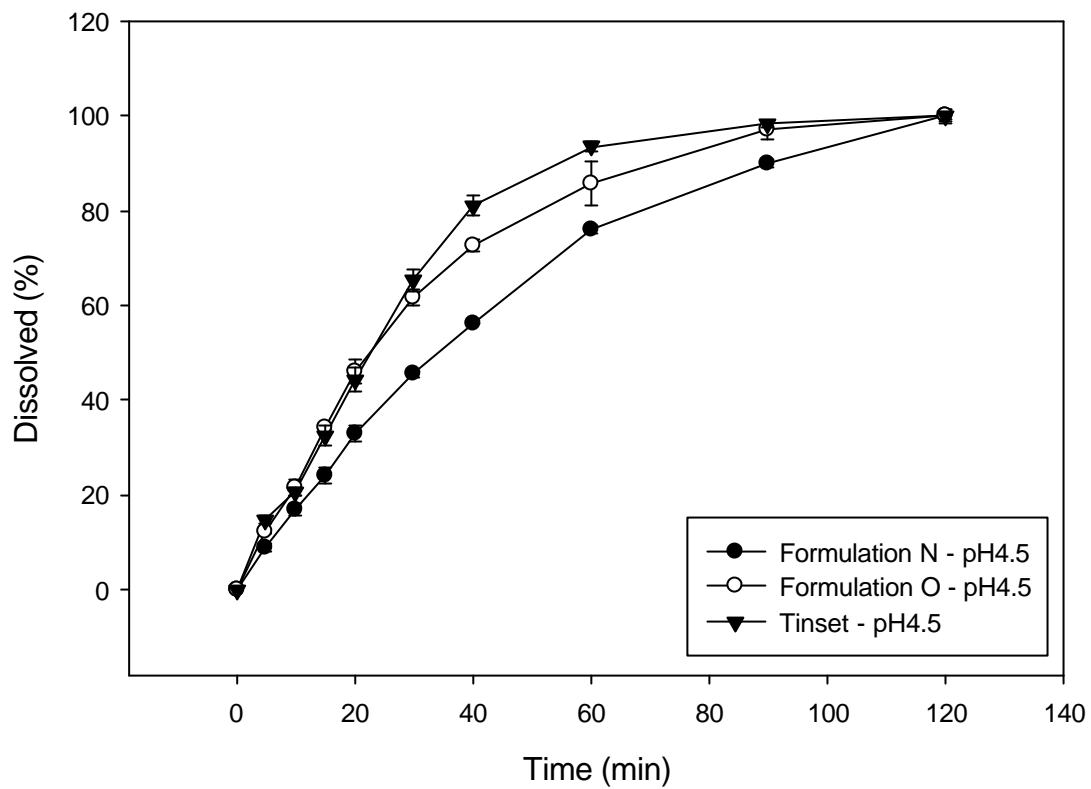


Figure 23. Dissolution profile of formulation N, O, Tinet in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
N					12		2	
O	12				12			2

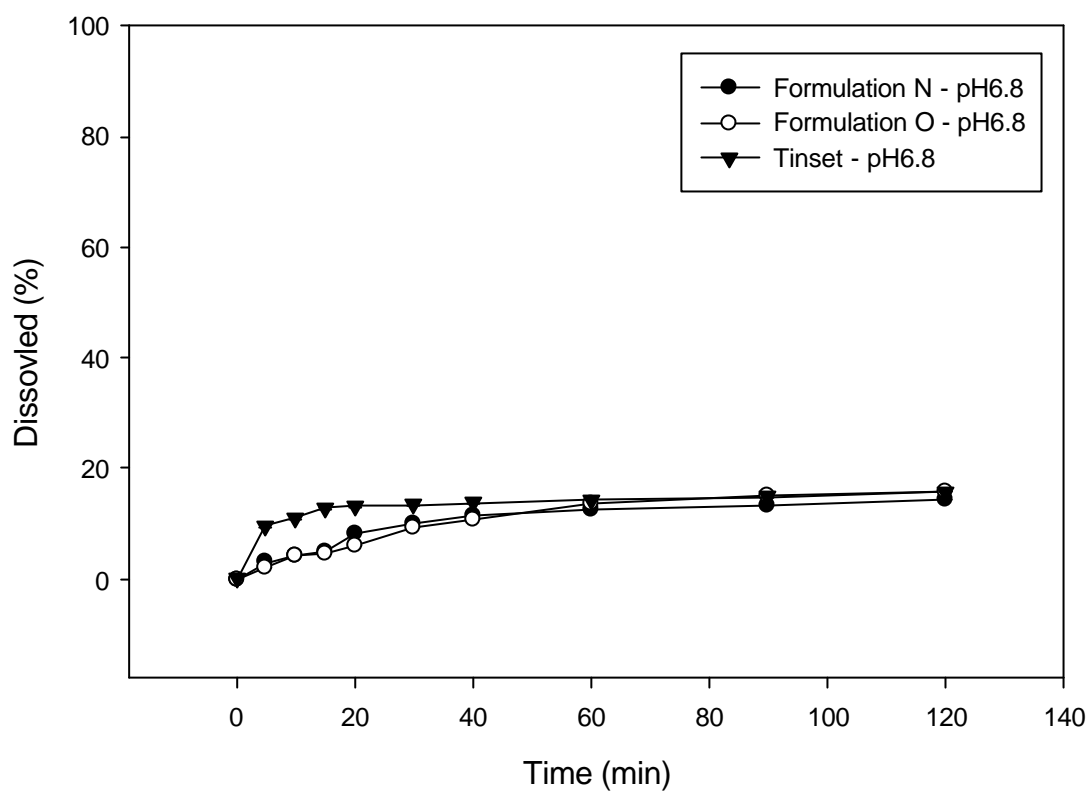


Figure 24. Dissolution profile of formulation N, O, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
N					12		2	
O	12				12			2

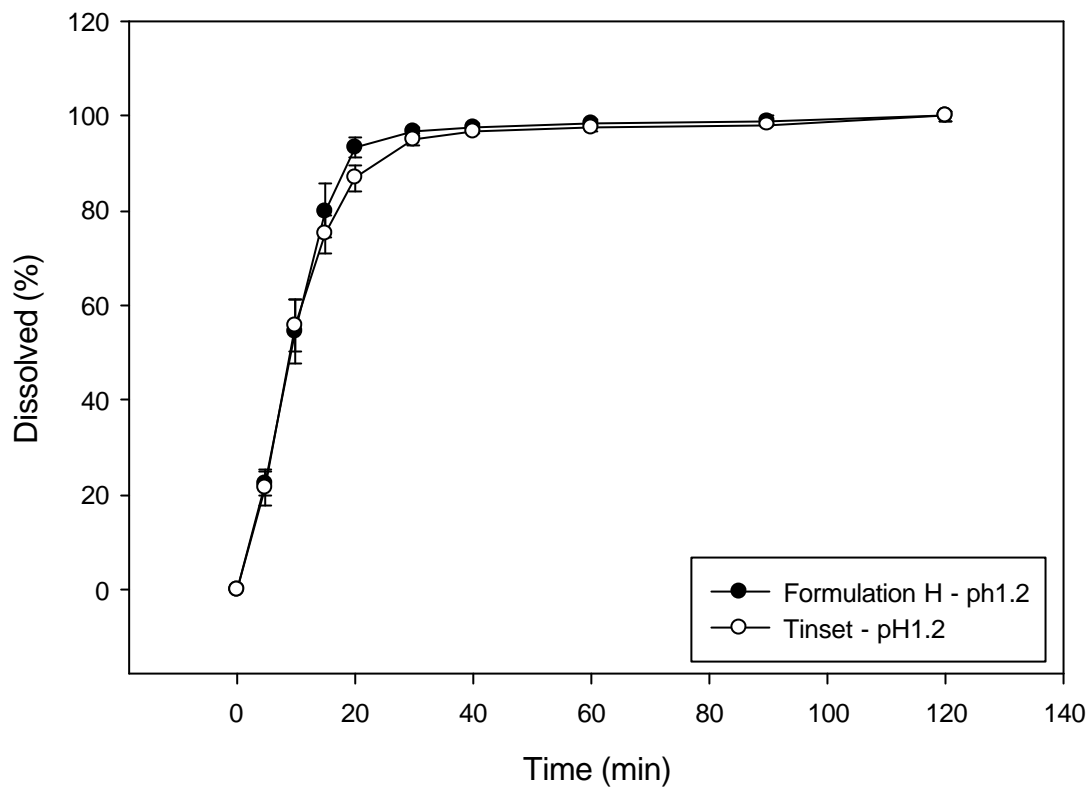


Figure 25. Dissolution profile of formulation H, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
H						12	2	

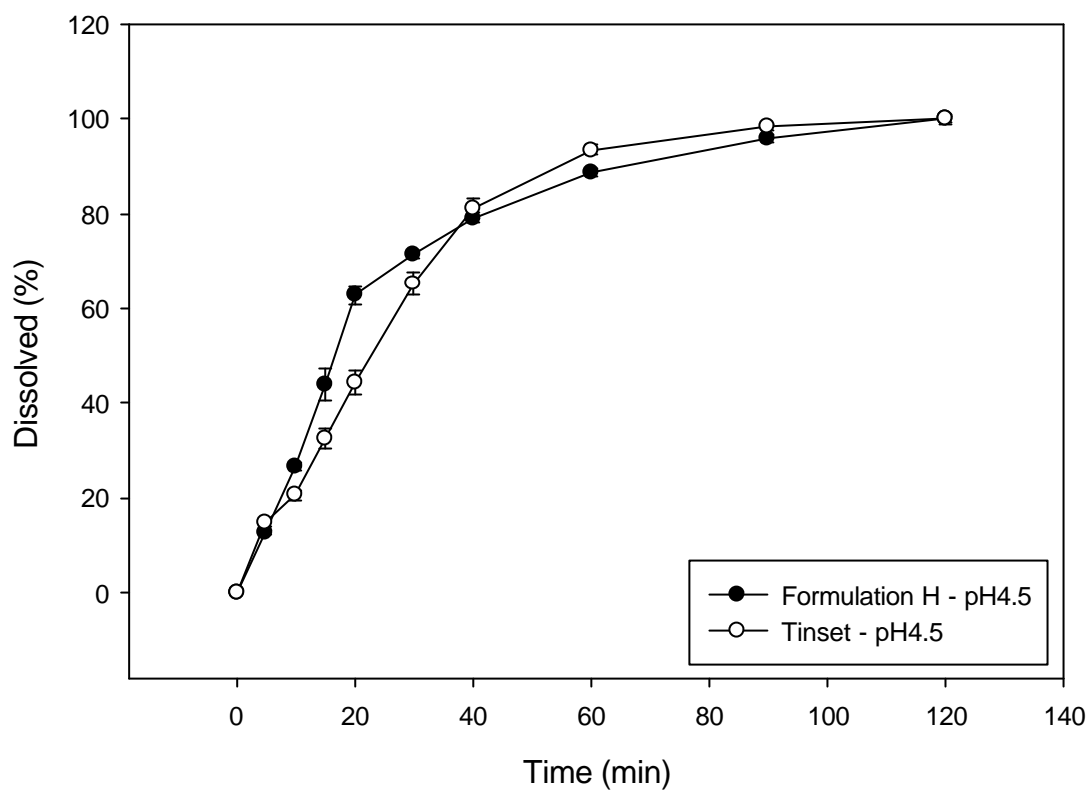


Figure 26. Dissolution profile of formulation H, Tinslet in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
H						12	2	

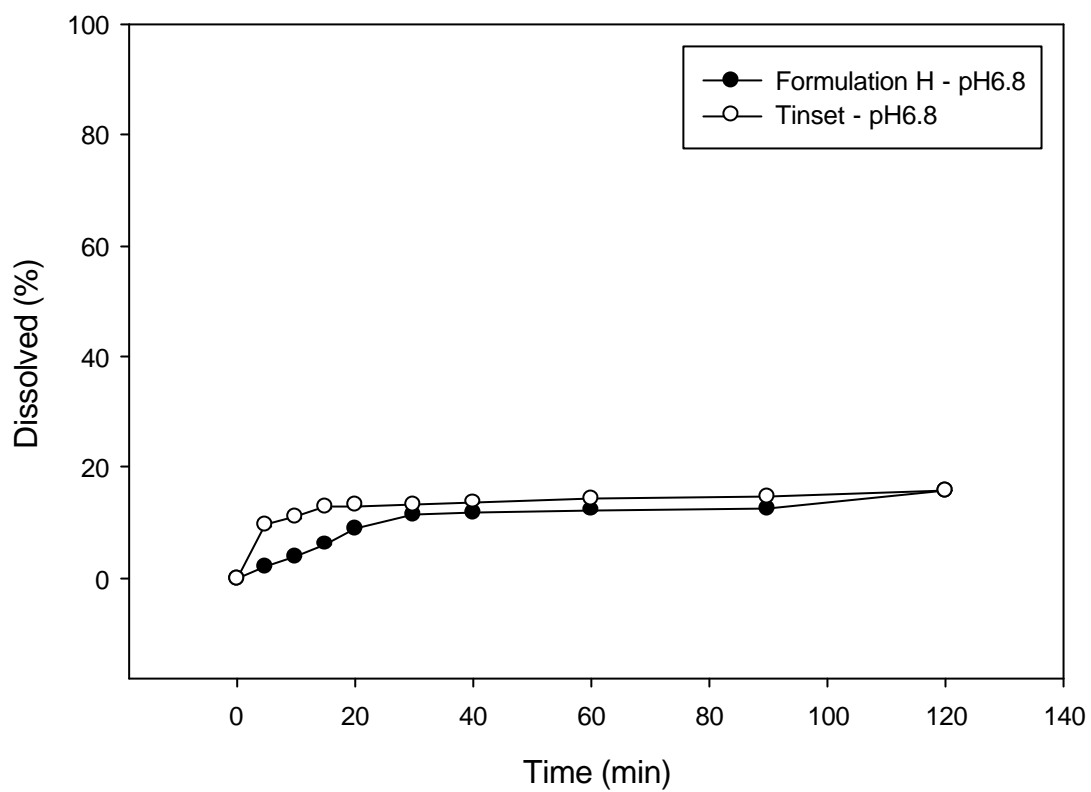


Figure 27. Dissolution profile of formulation H, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
H						12	2	

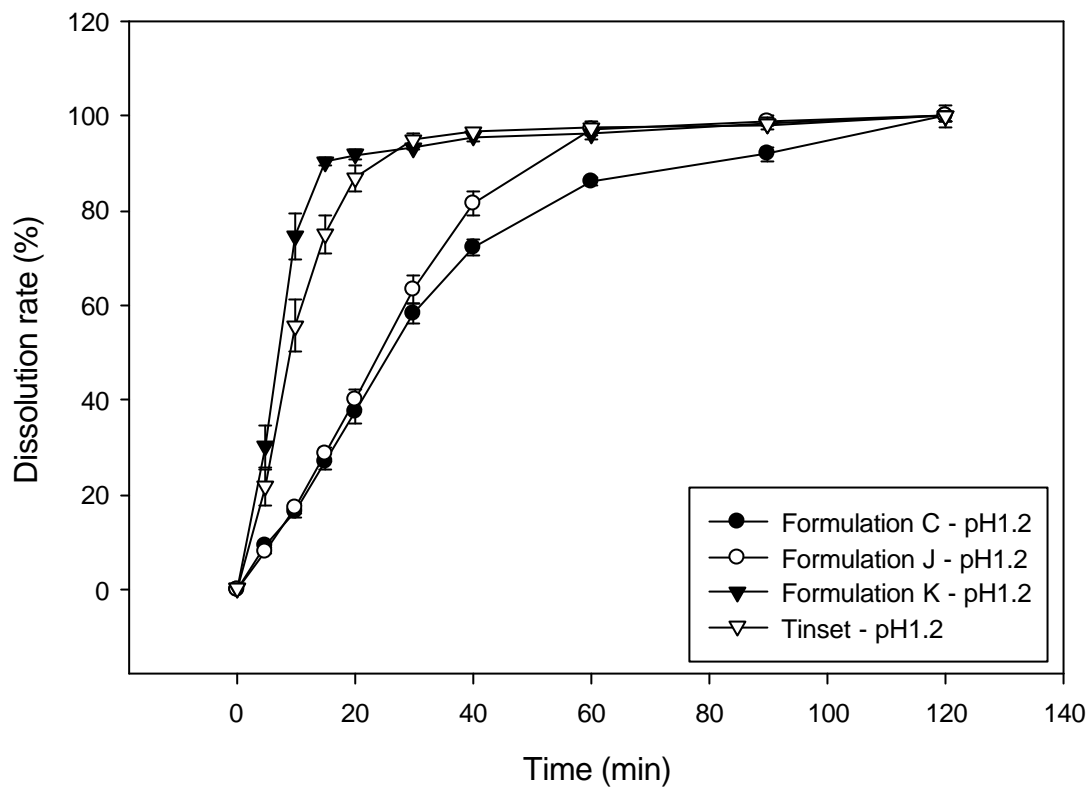


Figure 28. Dissolution profile of formulation C, J, K, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
C	12				12			
J	8				12			
K	16				12			

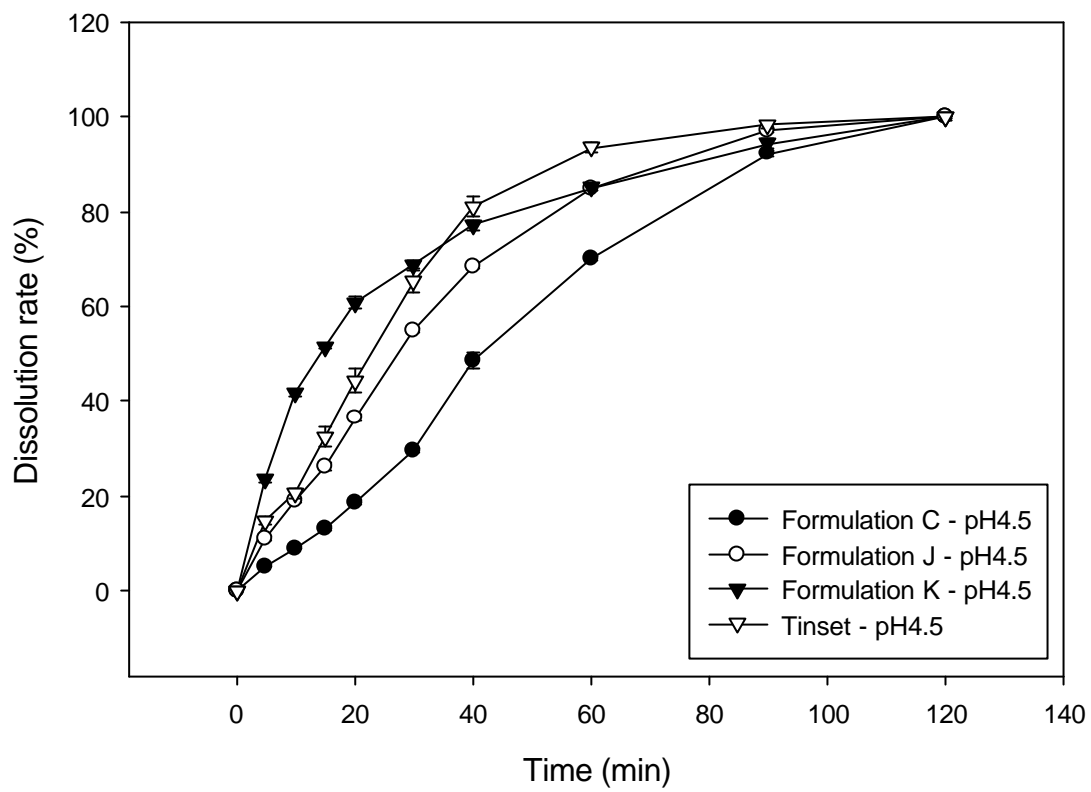


Figure 29. Dissolution profile of formulation C, J, K, Tinset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
C	12				12			
J	8				12			
K	16				12			

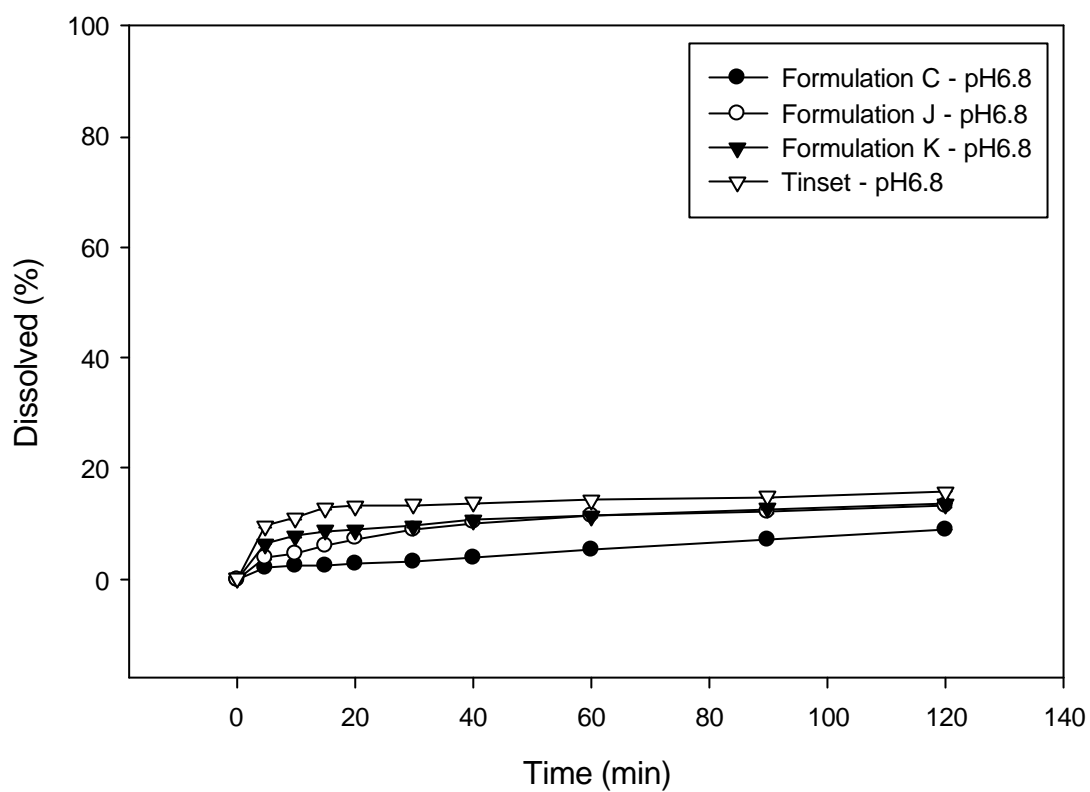


Figure 30. Dissolution profile of formulation C, J, K, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
C	12				12			
J	8				12			
K	16				12			

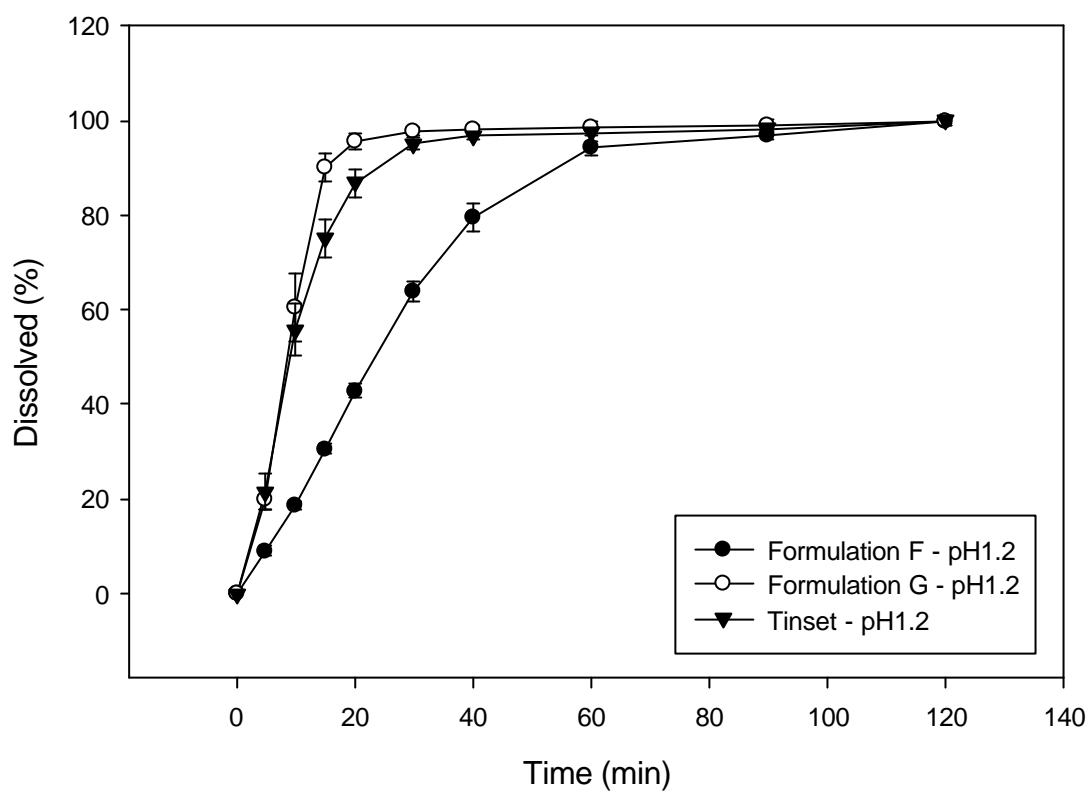


Figure 31. Dissolution profile of formulation F, G, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
F						6	2	
G						6		2

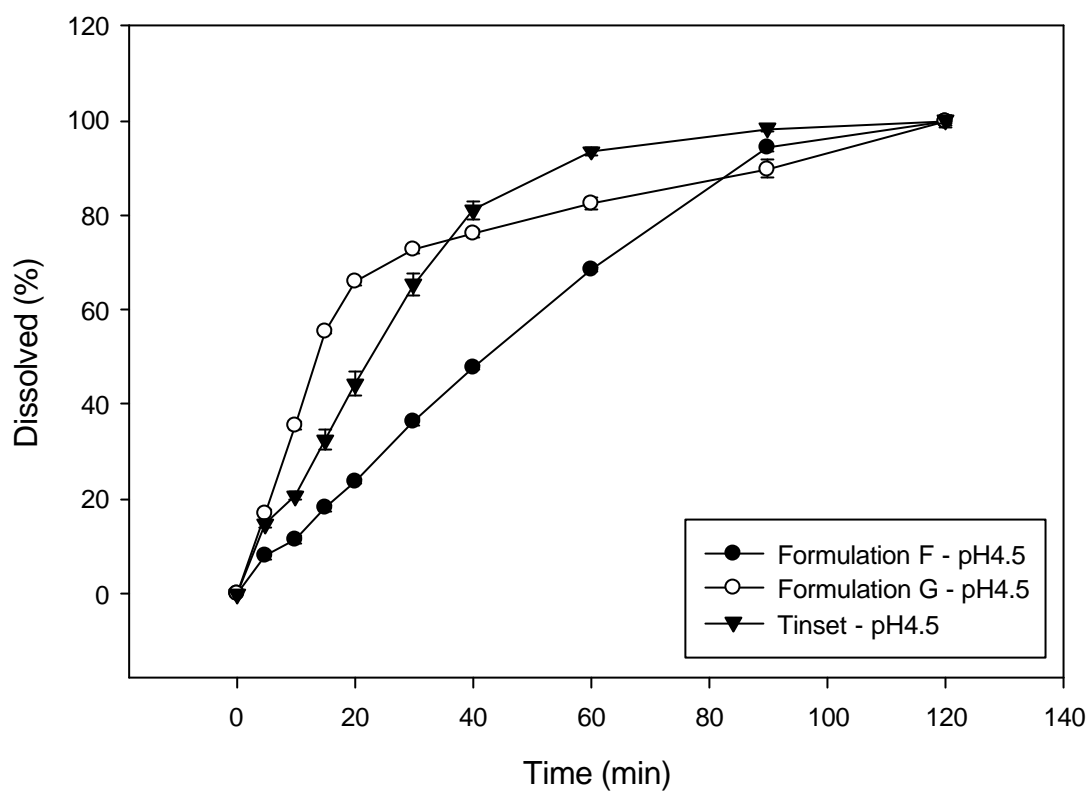


Figure 32. Dissolution profile of formulation F, G, Tinset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
F						6	2	
G						6		2

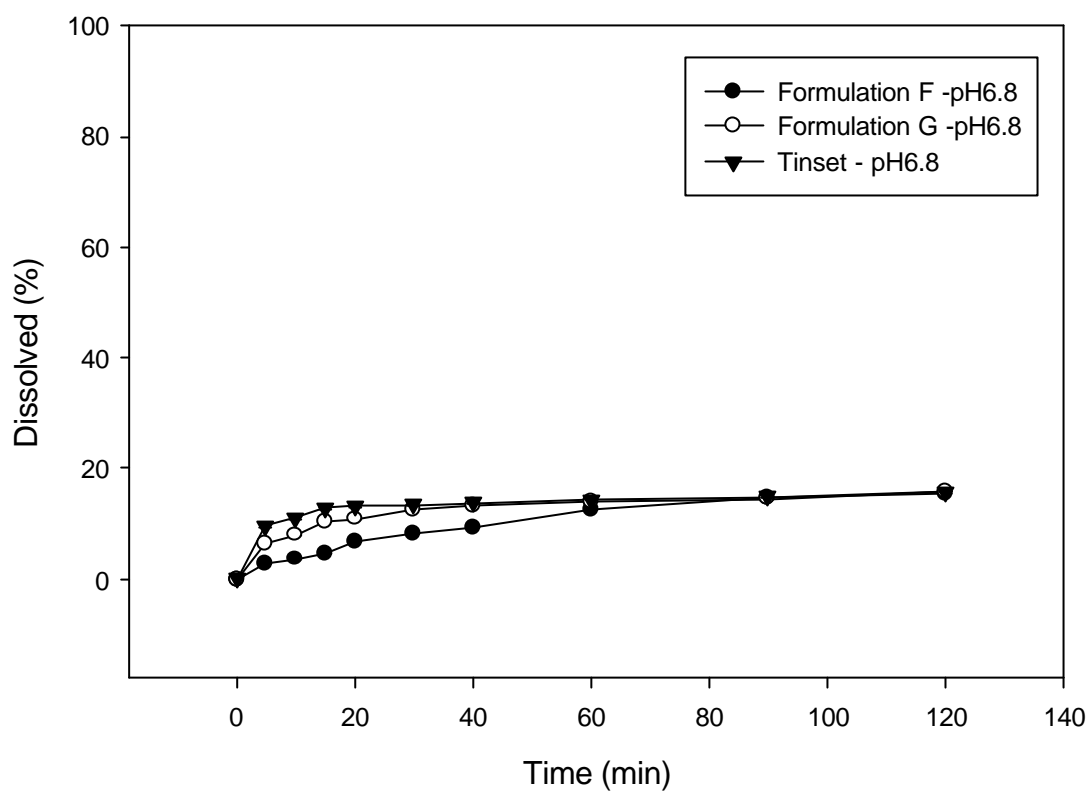


Figure 33. Dissolution profile of formulation F, G, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
F						6	2	
G						6		2

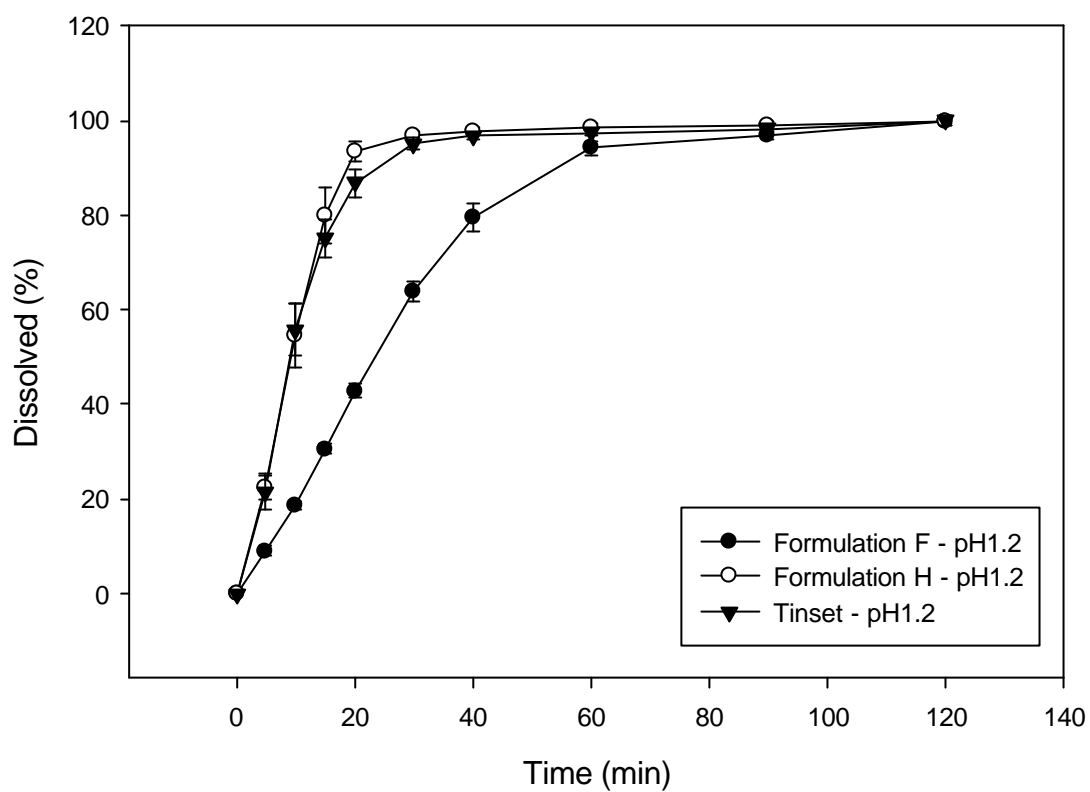


Figure 34. Dissolution profile of formulation F, H, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
F						6	2	
H						12	2	

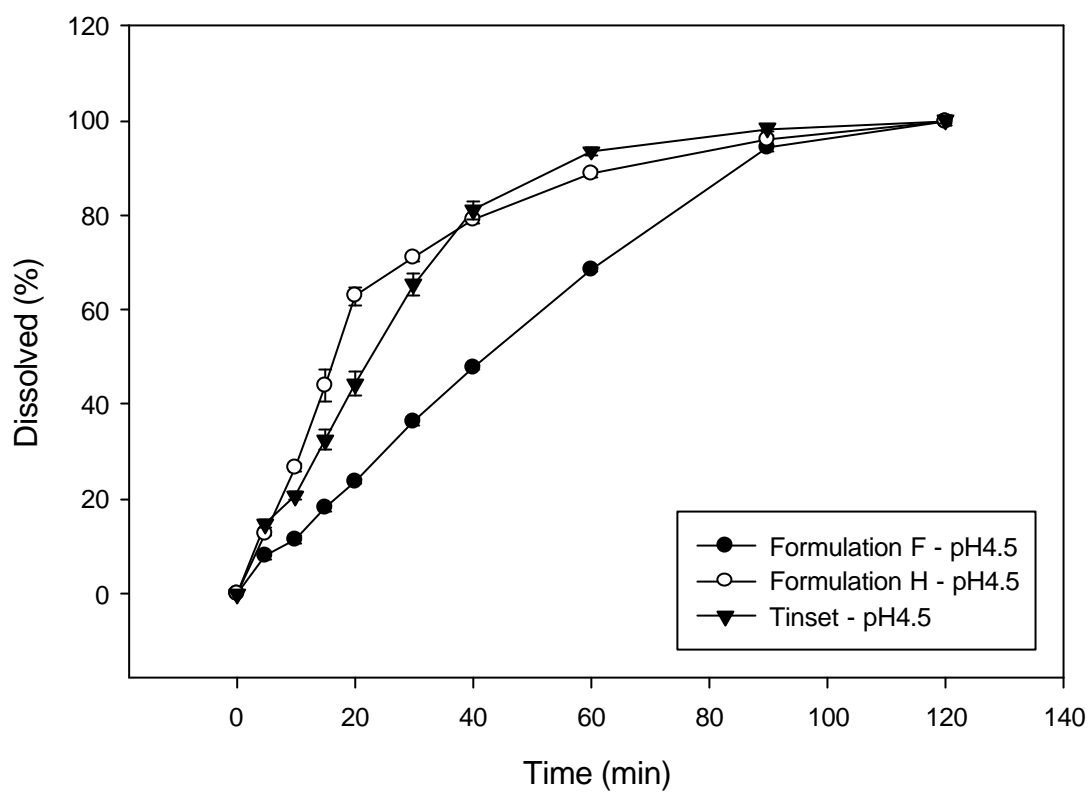


Figure 35. Dissolution profile of formulation F, H, Tinset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
F						6	2	
H						12	2	

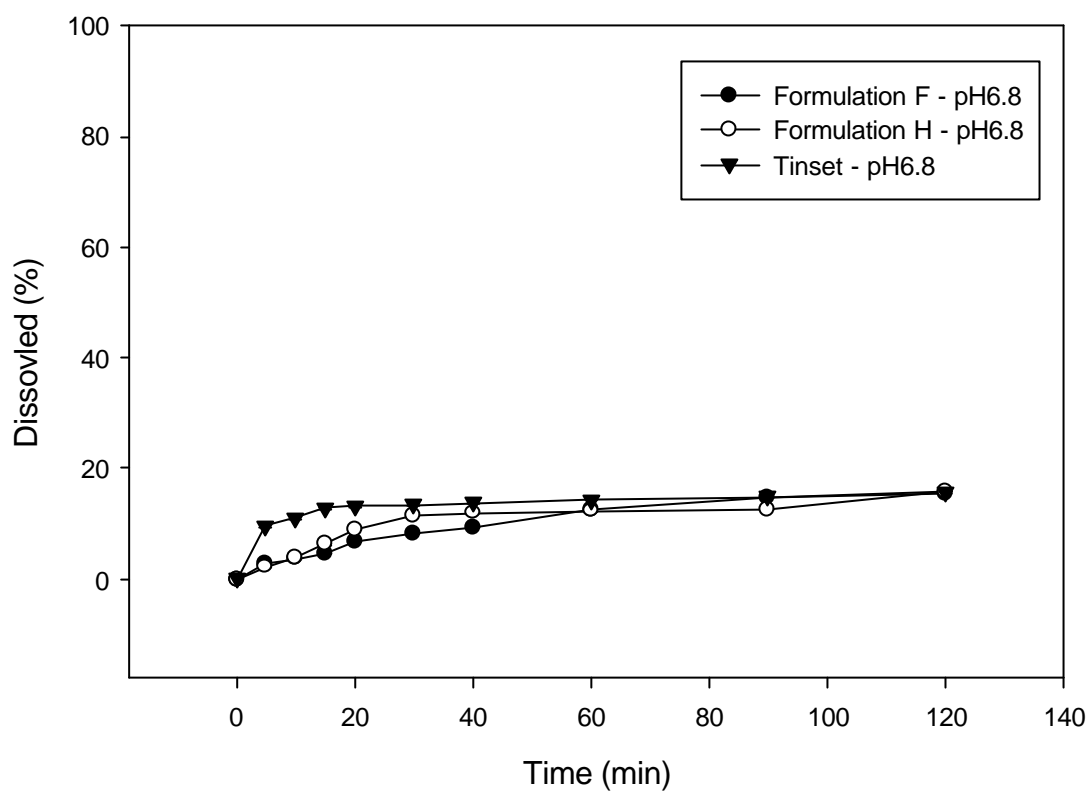


Figure 36. Dissolution profile of formulation F, H, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
F						6	2	
H						12	2	

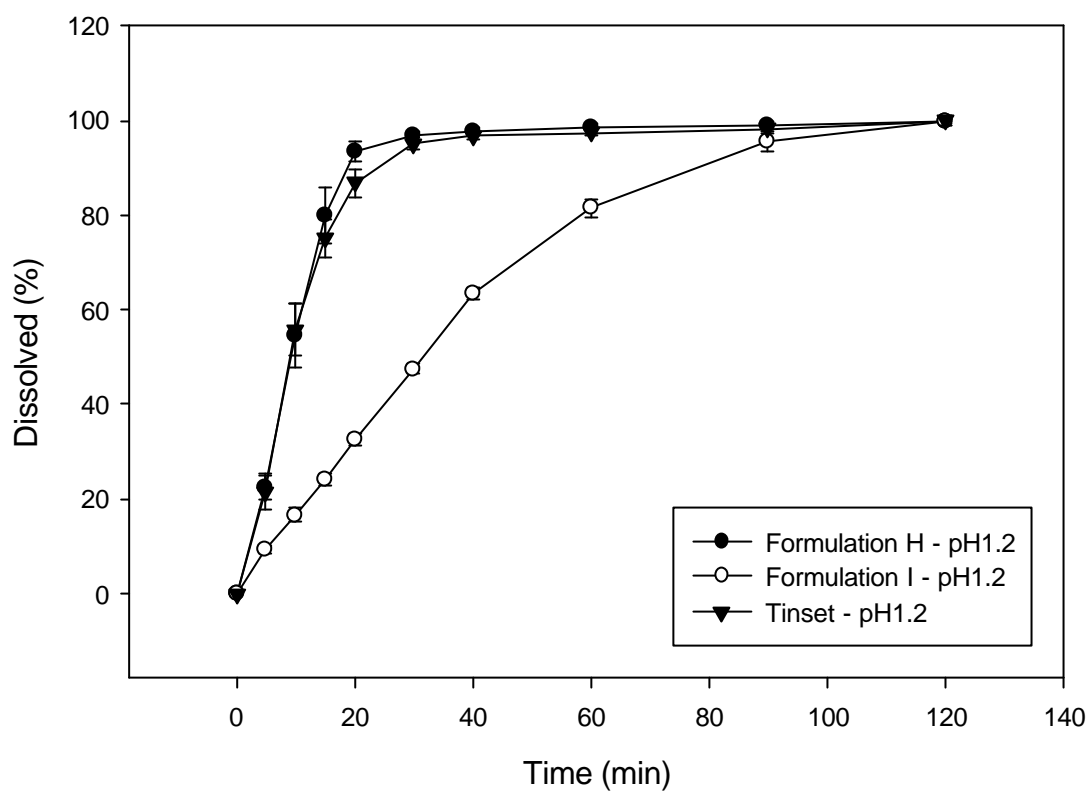


Figure 37. Dissolution profile of formulation H, I, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
H						12	2	
I						12		2

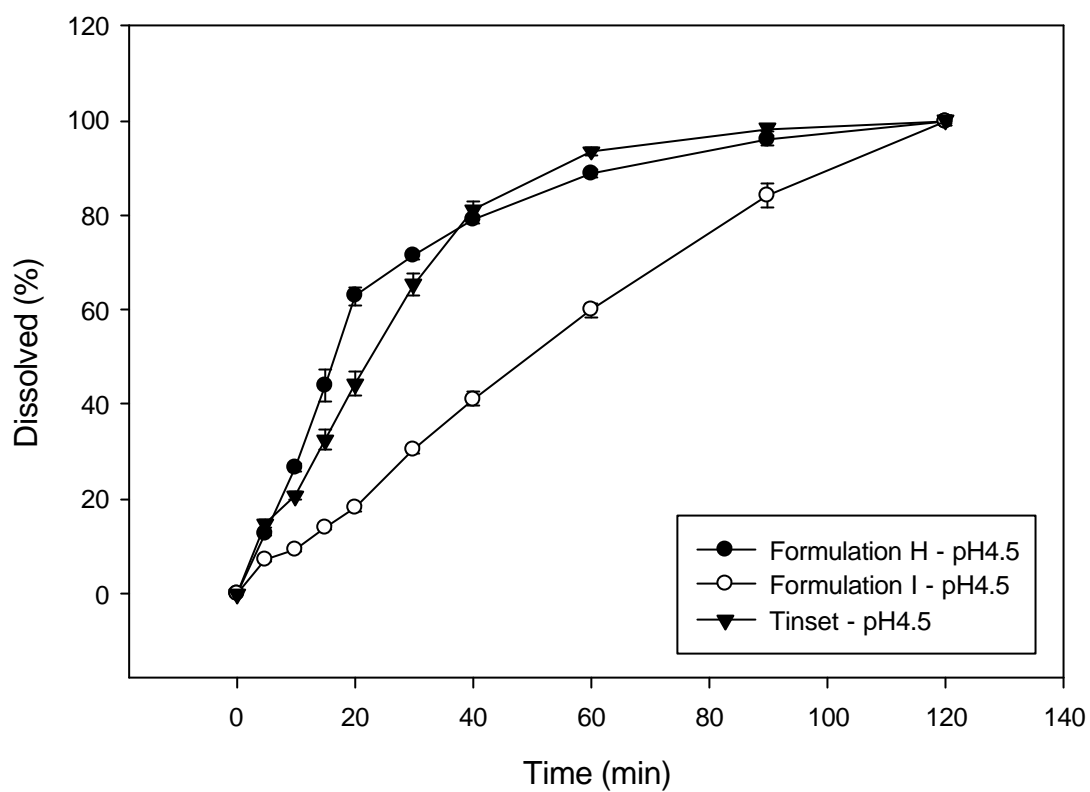


Figure 38. Dissolution profile of formulation H, I, Tinset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
H						12	2	
I						12		2

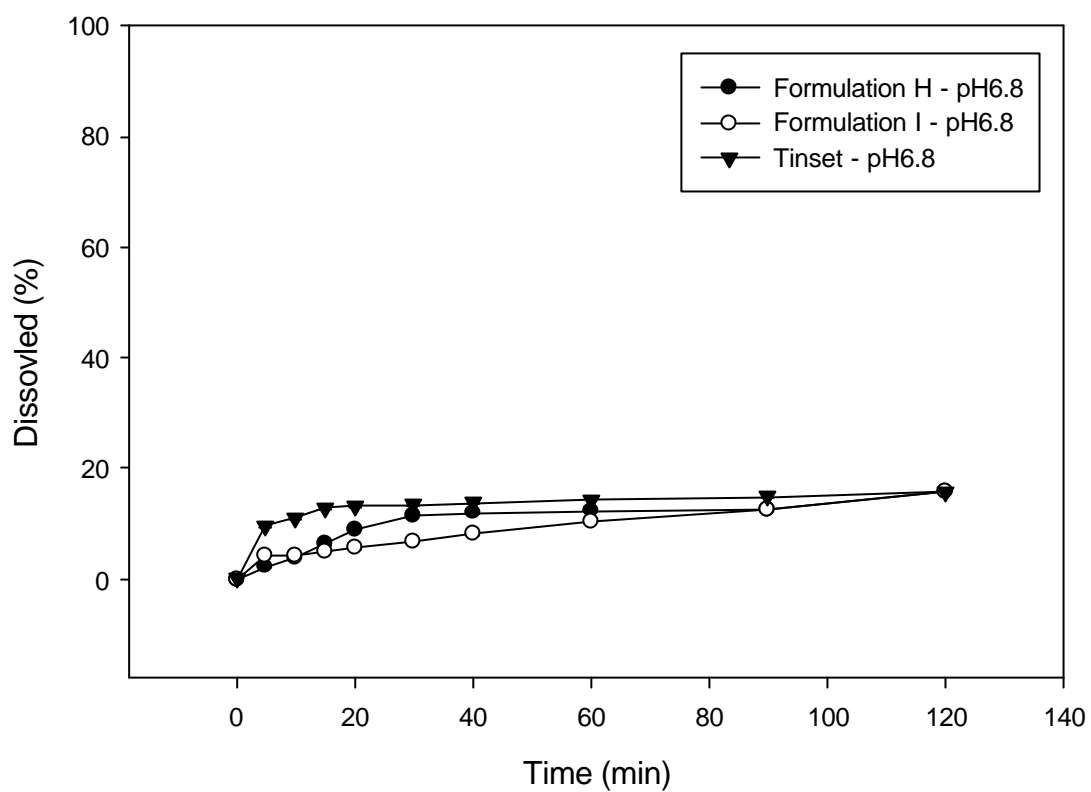


Figure 39. Dissolution profile of formulation H, I, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
H						12	2	
I						12		2

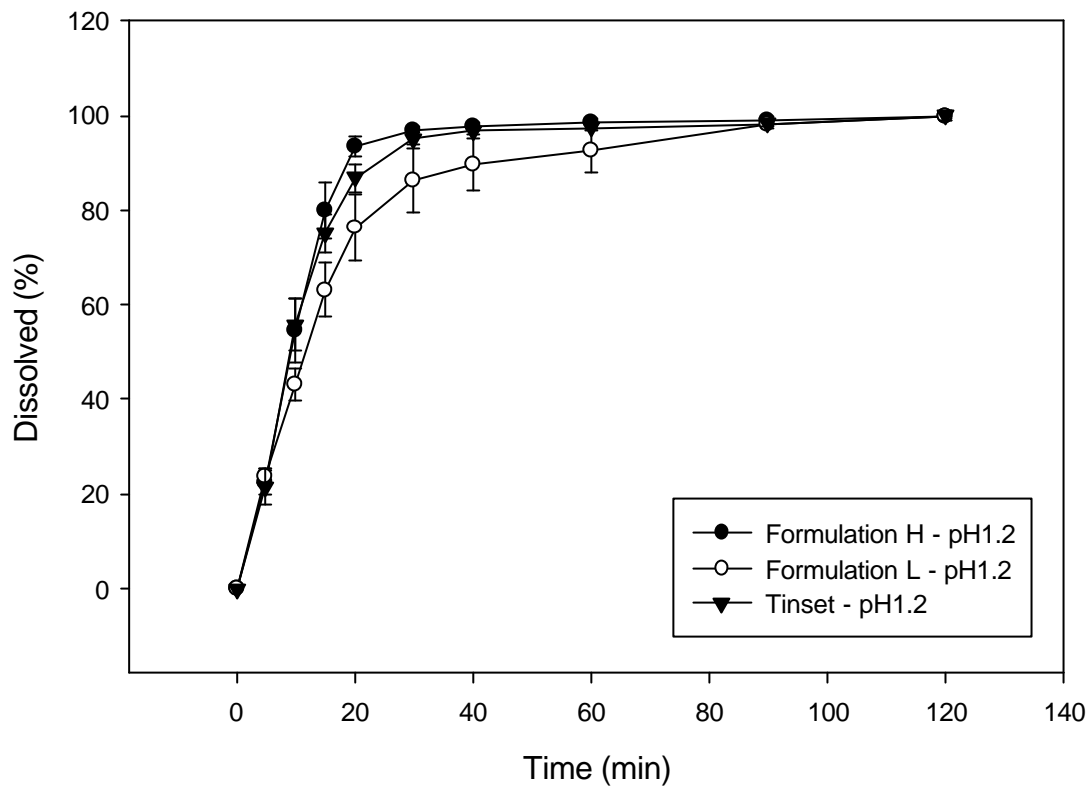


Figure 40. Dissolution profile of formulation H, L, Tinset in pH1.2 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
H						12	2	
L	12					12	2	

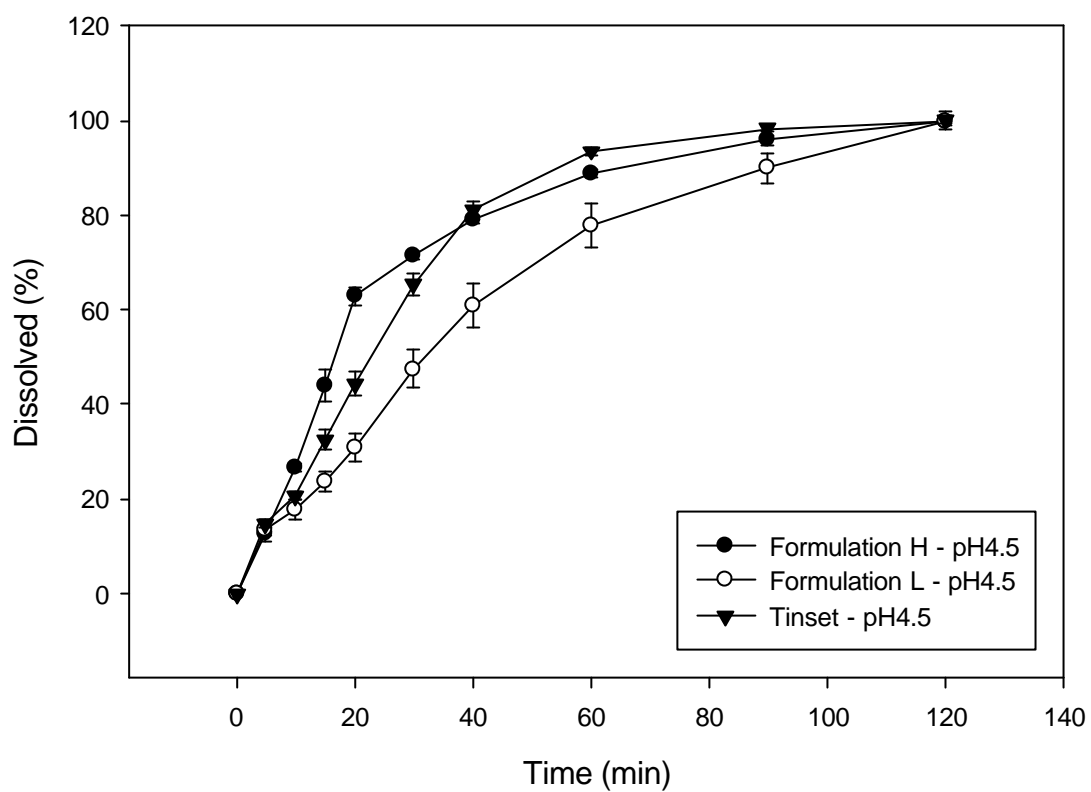


Figure 41. Dissolution profile of formulation H, L, Tinset in pH4.5 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
H						12	2	
L	12					12	2	

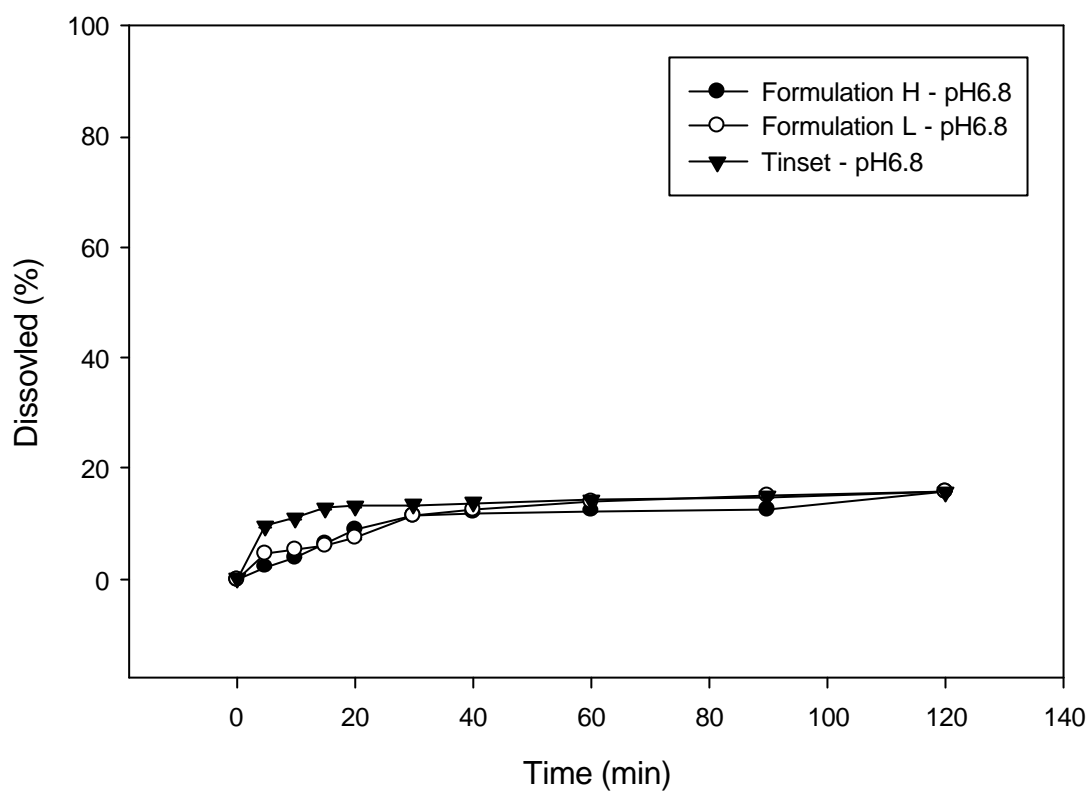


Figure 42. Dissolution profile of formulation H, L, Tinset in pH6.8 medium

	Premojel	Crosspovidone	ECG505	Prejel	PVP-K29/32	PVP-K90	Tween80	Tween20
H						12	2	
L	12					12	2	

參考文獻

1. Anonymous. Oxatomide – a new H₁-antihistamine. *Drug Ther Bull* 21: 35-6, 1983
2. Drug Marketing Research of Japan. Nomura Research Institute, Taipei Branch, 1999
3. 90 年度健保藥品給附資料。
4. Martindale, The Extra Pharmacopoeia 31 Edition. 448-449, 1996
5. 栗津莊司, 川島嘉明, 北澤式文, 最新藥劑學, 第七版, 216-217, 2001
6. 中華藥典, 第四版, 65-66, 1995
7. The Merck Index, 11 Edition 1095-1096, 1989
8. D.M. Richards; R.N. Brogden; R.C. Heel; T.M. Speight and G.S. Avery:
Oxatomide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy.
Drugs 27: 211-212, 1984
9. Lichtenstein, L.M.; Foreman, J.C.; Conroy, M.C.; Marone, G and Newball, H.H.:
Differences between histamine release from rat mast cell and human basophils
and mast cells; J. and Edwards, A.M. (Ed.) *The mast cell*, pp. 83-96, 1979
10. Truneh, A.; White, J.R. and Pierce, F.L.: Effect of ketotifen and Oxatomide on
histamine secretion from mast cell. *Agents and Actions* 12: 206-209, 1982
11. De Clerk, F.; Van Reempts, J. and Borgers, M.: Comparative effects of Oxatomide
on the release of histamine from rat peritoneal mast cells. *Agents and Actions* 8:
568-571, 1978
12. Gatti, S.; Coutts, A.; Francis, D and Greaves, M.W.: Oxatomide: In vitro
assessment of antagonistic activity and effects on histamine release and enzymatic
histamine degradation. *British J. of Dermatology* 103: 671-677, 1980
13. Church, M.K.: Cromoglycate-like anti-allergic drugs: a review. *Drugs of Today* 14:
281-341, 1978
14. Ohmori, K.; Ishii, H.; Shuto, K. and Nakamizo, N.: Pharmacological studies on
Oxatomide: (4) Effect on the histamine release from rat isolated peritoneal
exudates cells and lung slices. *Folia Pharmacologica Japonica* 80; 481-493, 1982
15. Bierman, C.W.; Assem, E.S.K. and Mongar, J.L.: Inhibition and stimulation of
histamine release by Oxatomide. *International J. of Immunopharmacology* 1:
227-231, 1979
16. Radermecker, M.: Inhibition of allergen-mediated histamine release from human
cells by ketotifen and Oxatomide. *Respiration* 41:45-55, 1981
17. Awouters, F.; Niemegeers, C.J.E. and Janssen, P.A.J.: Inhibition of mast
cell-mediated shock in the rat: relationship to histamine and serotonin antagonism.
Drug Development Research 1: 107-114, 1981

18. Silverman, M. and Tooley, M.: Oxatomide and exercise induced asthma in children: The value of serial exercise tests. *Clinical Allergy* 11: 421-428, 1981
19. Ahonen, A.; Muittari, A. and Sovijarvi, A.R.A.: Oxatomide, a new oral antiallergic drug in the treatment of asthma. *Current Therapeutic Research* 26: 82-88, 1979
20. D.M. Richards; R.C. Heel; T.M. Speight and G.S. Avery: Oxatomide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 27: 211-212, 1984
21. Ormerod AD.: Urticaria, Recognition, causes and treatment. *Drugs* 48(5):717-730, 1994
22. Benvenuti C., Brogginini M., Botta V., Valenti M., Broccali G., Dal Bo L.: Pharmacokinetics of oxatomide given percutaneously to healthy volunteers. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 13(7):495-502, 1992
23. Cavagni G., Caffarelli C., Giordano S., Romanini E., Bertolini P., Benvenuti C.: Pharmacokinetics of two oral liquid formulations of oxatomide in children. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, & Toxicology*. 30(8):275-6, 1992
24. Paton DM., Webster DR.: Clinical pharmacokinetics of H1-receptor antagonists (the antihistamines). *Clinical Pharmacokinetics*. 10(6):477-97, 1985
25. Halpern, G.M.,; Levy, C.; Benveniste, P., Levy A.: Treatment of chronic urticaria. *Medecine et Hygiene* 39:120, 1981
26. Locci F., Del Giacco GS.: Treatment of chronic idiopathic urticaria with topical preparations: controlled study of oxatomide gel versus chlorpheniramine cream. *Drugs Under Experimental & Clinical Research*. 17(8):399-403, 1991.
27. Juniper EF., Cartier A., Trebilcock AL., Frith PA., Dolovich J., Hargreave FE.: Effects of oxatomide compared with chlorpheniramine in allergic rhinoconjunctivitis. *Clinical Allergy*. 11(1):61-6, 1981
28. Demaubeuge J., Tennstedt D., Broux R.: Does mast cell protection plus mediator antagonism surpass the effect of a classic antihistaminic in the treatment of chronic urticaria? A double-blind comparison of oxatomide and mequitazine. *Dermatologica*. 164(6):386-94, 1982
29. Package Insert of Tinset. Janssen-Cilag Korea
30. Van der Bijl, W.J.F., Cordier, R.; Van Dishoeck, E.A.; De Proost W., Vannieuwenhuysse, E.: A double-blind comparison of Oxatomide (R35443) and diphenhydramine in the treatment of hay fever. *Laryngoscope* 90: 145-151, 1980
31. Verhaegen H., De Cree J.,: Treatment of idiopathic chronic urticaria with Oxatomide. A placebo-controlled study. *Allergologie* 3:30-33, 1980
32. La Rosa M., Leonardi S., Marchese G., Corrias A., Barberio G., Oggiano N.,

- Grimaldi I.: Double-blind multicenter study on the efficacy and tolerability of cetirizine compared with oxatomide in chronic idiopathic urticaria in preschool children. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 87(1):48-53, 2001
33. Pagliano F.: Prevention and treatment of bronchospasm using an extempore combination of salbutamol and oxatomide. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*. 5(1):71-4, 1985.
34. Ghiringhelli P.: Bronchospasm: prevention and treatment. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, & Toxicology*. 23(1):52-5, 1985
35. D'Souza MF., Emanuel MB., Gregg J., Charlton J., Goldschmidt J.: A method for evaluating therapy for hay fever. A comparison of four treatments. *Clinical Allergy*. 13(4):329-35, 1983
36. USP24/NF19 1941-1944, 2000
37. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products —General Considerations. FDA. USA Oct. 2000
38. BASF Corporation. Technical literature: polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry, 1998
39. Handbook of pharmaceutical excipients, 3rd Edition 2000