

目 錄

目 錄.....	
附表目錄.....	
附圖目錄.....	V
中文摘要.....	
英文摘要.....	

內 文 目 錄

第一章 緒 言	1
第二章 總 論	2
第一節 生體可用率研究的介紹.....	2
第二節 血中藥物濃度常用的定量法.....	3
第三節 Itraconazole 的簡介.....	7
第四節 Itraconazole 的理化特性.....	9
第五節 Itraconazole 的藥理與臨床作用.....	11
第六節 Itraconazole 的藥物動力學.....	22
第七節 Itraconazole 的定量方法.....	28
第八節 研究動機及目的.....	31

第三章 實驗材料與方法.....	32
第一節 實驗材料.....	32
第二節 實驗方法.....	36
第四章 結果與討論.....	44
第一節 結果.....	44
第二節 討論.....	48
第五章 結論.....	51
附 表.....	54
附 圖.....	95
附錄一.....	139
參考文獻.....	142

附表目錄

表 1	受試者資料.....	52
表 2	血漿中 Itraconazole 定量分析之標準曲線.....	52
	表 2-1 Itraconazole 定量分析方法之標準曲線....	52
	表 2-2 個別受試者之標準曲線.....	53
表 3	血漿中 Itraconazole 定量分析之確效試驗.....	65
	表 3-1 定量分析之偵測極限及定量極限.....	65
	表 3-2 定量分析之同日 (Intraday) 精密度及準確度試驗.....	65
	表 3-3 定量分析之異日 (Interday) 精密度及準確度試驗.....	66
	表 3-4 定量分析中之相對回收率試驗.....	67
	表 3-5 Itraconazole 標準血漿檢品於 25 ⁰ C 之安定性試驗.....	67
	表 3-6 Itraconazole 標準血漿檢品於 - 30 ⁰ C 之安定性試驗.....	68
	表 3-7 Itraconazole 標準溶液之母液於室溫之安定性試驗.....	68
	表 3-8 Itraconazole 血漿標準品連續解凍之安定性試驗.....	69
	表 3-9 Itraconazole 血漿檢品之品質管制試驗.....	70
表 4	十二位受試者個別之血漿中 Itraconazole 濃度.....	71
表 5	十二位受試者口服 Sporanox [®] 200 mg 膠囊劑後之血漿中 Itraconazole 濃度 (µg/ml).....	83
表 6	八位受試者口服 L6 200 mg 膠囊劑後之血漿中 Itraconazole 濃度 (µg/ml).....	84
表 7	四位受試者口服 L9 200 mg 膠囊劑後之血漿中 Itraconazole 濃度 (µg/ml).....	85

表 8	口服三種 Itraconazole 200 mg 膠囊劑後之平均 血漿中濃度比較.....	86
表 9	口服 Sporanox [®] 200 mg 膠囊劑後以非室模式處 理之藥物動力學參數.....	87
表 10	口服 Sporanox [®] 200 mg 膠囊劑後以一室模式處 理之藥物動力學參數.....	88
表 11	口服 L6 200 mg 膠囊劑後以非室模式處理之藥 物動力學參數.....	89
表 12	口服 L6 200 mg 膠囊劑後以一室模式處理之藥 物動力學參數.....	90
表 13	口服 L9 200 mg 膠囊劑後以非室模式處理之藥 物動力學參數.....	91
表 14	口服 L9 200 mg 膠囊劑後以一室模式處理之藥 物動力學參數.....	92
表 15	口服不同 Itraconazole 膠囊劑後非室模式之平均 藥物動力學參數比較.....	93
表 16	口服不同 Itraconazole 膠囊劑後一室模式之平均 藥物動力學參數比較.....	94

附圖目錄

圖 1	Itraconazole 之高效液相層析圖.....	95
圖 2	Itraconazole 之個別標準受試者的標準曲線.....	96
圖 3	個別受試者分別口服 Sporanox [®] 與 L6, L9 後血漿 中 Itraconazole 濃度-時間曲線圖.....	108
圖 4	八位受試者口服 L6 後血漿中 Itraconazole 平均濃 度-時間曲線圖.....	120
圖 5	四位受試者口服 L9 後血漿中 Itraconazole 平均濃 度-時間曲線圖.....	121
圖 6	十二位受試者口服 Sporanox [®] 後血漿中 Itraconazole 平均濃度-時間曲線圖.....	122
圖 7	個別受試者分別口服 Sporanox [®] 與 L6, L9 後血漿 中 Itraconazole log 濃度-時間曲線圖.....	123
圖 8	八位受試者口服 L6 後血漿中 Itraconazole 平均 Log 濃度-時間曲線圖.....	135
圖 9	四位受試者口服 L9 後血漿中 Itraconazole 平均 Log 濃度-時間曲線圖.....	136
圖 10	十二位受試者口服 Sporanox [®] 後血漿中 Itraconazole 平均 Log 濃度-時間曲線圖.....	137
圖 11	受試者口服 Sporanox [®] 與 L9 後血漿中 Itraconazole 平 均濃度-時間曲線圖.....	138.

中文摘要

伊曲康唑 (Itraconazole) 是一種口服有效且廣效性的三氮唑 (Triazole) 類抗黴菌藥劑，臨床上對感染人類的大部分黴菌都具抑制作用；在本研究中，主要是評估 Itraconazole 100 (mg) 膠囊劑在國人口服後的藥物動力學行為。三種配方包含台灣永信藥廠 (Yung Shin Pharmaceutical Ind. Co. Taiwan, R.O.C.) 的兩種預試品 (L6 及 L9) 與比利時楊森公司 (Janssen, Pharmaceutica. N.V. Beerse, Belgium.) 原廠的 Sporanox[®] 膠囊劑，於健康國人口服後就血中藥物濃度分析及藥物動力學參數提出討論。

十二位健康受試者接受此三種產品的隨機交叉研究，每人於試驗開始口服劑量 200 mg，依設定時間收集血液檢品。利用高效液相層析法 (HPLC) 分析血漿中 Itraconazole 的濃度。分析的相關確效試驗，包括其同日與異日精確性、準確性、安定性及定量極限等，均在合理範圍內，相對回收率亦接近 95 %。

Itraconazole 膠囊劑在國人口服後平均約 4.15 ± 0.22 小時可達到最高血中濃度約 105.5 ± 21.6 (ng/ml)。平均半衰期 ($T_{1/2}$) 約為 17.06 ± 4.80 小時、平均曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) 約 1829.4 ± 126.0 (ng·hr/ml)；與西方人比較， T_{max} 與 $AUC_{0-\infty}$ 非常相似，而 C_{max} 及 $T_{1/2}$ 略低。永信藥廠的 L6 與 L9 相比較，L6 的 $AUC_{0-\infty}$ 、 $T_{1/2}$ 跟 C_{max} 比 L9 略高。L9 配方於非分室模式中 C_{max} 、 T_{max} 及 AUC_c^0 與 Sporanox[®] 無統計上的顯著差異。

Abstract

Itraconazole is an orally active, broad - spectrum, triazole antifungal drug. Clinically, it has been used as a potent inhibitor of most human fungal pathogens. In this study, the plasma levels from three itraconazole capsule formulations (100 mg) in healthy Chinese male volunteers were evaluated. Three capsule formulations included pilot products, L6 and L9 (Yung Shin Pharmaceutical Ind. Co. Taiwan, R.O.C.) and reference product, Sporanox[®] (Janssen, Pharmaceutica. N.V. Beerse, Belgium.), were used as test drugs.

Twelve subjects were received each of formulation according to the randomized design, and the plasma sample were collected at 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0 hours from the baseline. Plasma itraconazole concentrations in samples were analyzed by a high performance liquid chromatography (HPLC) method. The method validation indicated that the precision and accuracy of this method were satisfactory.

Following the oral administrating of Itraconazole capsules, the peak concentration were closed to 105.5 ± 21.6 (ng/ml) at 4.15 ± 0.22 hours in Chinese subjects. The mean half - life ($T_{1/2}$) was about 17.06 ± 4.80 hours and the mean area under the serum concentration curve ($AUC_{0-\infty}$) was about 1829.4 ± 126.0 (ng·hr/ml). There are no statistic significant different from L9 formulation and the Sporanox[®] by compared with C_{max} , T_{max} and AUC .