RRPG89110009(38 .P)

計畫編號：DOH89-TD-1201

行政院衛生署八十九年度委託研究計畫

改善Cetirizine口服以降低昏睡指數之緩解劑型開發及生體可用率研究

研 究 成 果 報 告

執 行 機 構 ：私立台北醫學院

計 畫 主 持 人 ：許明照

執 行 期 限 ：88年11月1日至89年12月31日

＊＊本研究報告僅供參考用，不代表本署意見＊＊

目　　錄

目錄	1
中文摘要	2
英文摘要	3
前言	4
材料與方法	9
結果	13
討論	20
圖次	23
參考文獻	35

計 劃 摘 要

中文摘要：

關鍵詞: 生體可用率、間質性緩釋劑型、嗜睡指數、交叉試驗、溶離速率

本研究的目的在於改善 10mg 的 Cetirizine 錠劑（原廠藥品為 Zyrtec）的口服吸收，使其保留臨床療效但降低嗜睡副作用。第一部份為 Cetirizine 錠劑的處方製備，利用體外溶離篩選出三種處方，其溶離速率不相同且均小於原廠藥品，以改善 Cetirizine 的吸收動態，而降低嗜睡的副作用。第二部份則篩選出的三種錠劑與原廠錠片進行交叉試驗的生體可用率研究，同時並評估其嗜睡副作用發生的情形，以作為評估藥動學參數與昏睡副作用發生率之間的關係。第一部份的實驗結果顯示利用不同黏度規格的 HPMC 與 Ludipress 不同比例混合為較佳，可以採直接壓錠法壓製成含 10 毫克的間質性 Cetirizine 錠片，並藉由體外溶離試驗篩選出三種處方錠片，分別於 6-8、12-16、與 20-24 時內可以完全溶離。將篩選出的處方錠片及原廠錠片以口服交叉投予進行生體可用率試驗，共八位我國健康成年男性隨機分成四組進行四個 period 的交叉試驗。由服藥後血漿藥物濃度測量與嗜睡指數標定之結果顯示，於 12 小時內各個時間點的總嗜睡指數值，四個處方皆隨著時間而增高，至最高點後再行下降。而其中體外溶離速率最慢的處方 F4，最高總嗜睡指數是四個處方中最低的，而其他三者則有隨著溶離速率的增快而相對的最高總睡指數隨之提高，顯示嗜睡程度與體外溶離速率具有相關聯性。而由血漿藥物濃度則發現，處方 F4 具有明顯較低的 Cmax 值，而其他三種處方的 Cmax 也呈現隨體外溶離速率之增快而昇高，且 Cmax 與嗜睡指數曲線參數 (Vmax、AUC_{0-72}、與 AUC_{0-12}) 也存在著有統計意義的相關性。所以總結而言，由管控緩釋劑型的體外溶離速率可以達到調整 Cmax 之效果，且關聯的明顯降低 Cetirizine 嗜睡的副作用。

英文摘要：

Key words: Bioavailability、Controlled release formulation、Somnolence score、Cross-over design、Dissolution rate

The purpose of this study is to design a formulation of 10-mg cetirizine tablet with an expectable minimization of its side effects. The study includes two parts: preparation of modified release 10-mg cetirizine tablet and oral bioavailability study. In the formulation design, Ludipress was selected to mix with two viscosity grades of HPMC in certain ratio. Among them, three formulations of 10-mg cetirizine tablets were prepared and demonstrated different release rates and slower release than immediate release product (Zyrtec) in vitro dissolution tests within three media simulating the pH change of GI tract. The time needed to complete release drug from those formulations of Zyrtec、F2、F3、and F4 was 0.5、6-8、12-16、and 20-24 hours respectively. Eight healthy Taiwanese male volunteers participated in the oral bioavailability study by four-way cross over design. Following the administration of the drug, blood samples were drawn at an appropriate interval according to the schedule plan and somnolence score was recorded as a scale from 1 to 100. These samples were analyzed for cetirizine concentration using a validated HPLC method newly developed. The results showed that for the first 12 hours, total somnolence score for each formulation increased with time and reached a maximum. Relatively, the slower the in vitro dissolution rate, the lower the maximal somnolence score achieves. It demonstrates that Formulation F4 with the slowest dissolution rate shows the lowest somnolence score. Formulation F4 also shows the lowest Cmax among four formulations. Furthermore, correlations between Cmax with parameters obtained from the somnolence score curve，including Vmax、AUC_{0-72} and AUC_{0-12}, were found to be statistically significant. In conclusion, design of controlled release formulation is possibly utilized to regulate the plasma concentration of cetirizine to minimize its side effect of somnolence.

本　　文

前言

組織胺 H_1 受體拮抗劑（Histamine H_1 Receptor Antagonist），亦稱為 H_1 抗組織胺劑，在臨床上廣泛地用於治療因組織胺所引起的過敏性症狀，如眼睛紅腫、皮膚發疹、流鼻涕、咳嗽等等。第一代的 H_1 抗組織胺劑由於較易通過血腦障壁層（Blood Brain Barrier），所以具有較強烈的中樞神經抑制作用且受體專一性（Specificity）較低；因此會造成鎮靜及抗膽鹼激性（Anticholinergic Effects）等副作用產生，包括嗜睡、昏眩、注意力消失、頭痛、口乾等，病人服藥的依順性相對也變差了。第二代 H_1 抗組織胺劑則具有較佳的 H_1 受體選擇性（Selectivity）及較低的鎮靜及抗膽鹼激性作用（Spencer et al., 1993; Slater et al., 1999）。第二代 H_1 抗組織胺劑包括：Acrivastine、Astemizole、Azelastine、Cetirizine、Ebastine、Emedastine、Fexofenadine、Ketotifen、Levocabastine、Loratadine、Mizolastine、Noberastine、Terfenadine、Oxatomide（Desager and Horsmans et al, 1995）。H_1 抗組織胺劑為一可逆性的 H_1 受體競爭拮抗劑，可降低血管的通透性及舒緩呼吸道及腸胃道平滑肌。第二代 H_1 抗組織胺劑另外具有抗過敏作用（Antiallergic Effects），它會干擾從肥大細胞（Mast Cell）釋出的媒介物質（Mediator），進而抑制鈣離子進出細胞的通透性（Rimmer and Church, 1990）。它也可能會與 Leukotrienes 或 Prostaglandins 作用或刺激抗凝血活化因子（Anti-Platelet Activating Factor）來抑制過敏反應的產生。

第二代 H_1 抗組織胺劑中以 Cetirizine 的吸收最快，約 0.5 小時可達最高血中濃度；而 Azelastine 最慢，約 5 小時達最高血中濃度。大部份第二代

H_1 抗組織胺劑的吸收不受食物所影響，只有 Loratadine 及 Ebastine 會增加，而 Astemizole 會降低。藥物的半衰期（Half-Life）以 Ebastine 最短，Azelastine 最長（Desager and Horsmans et al, 1995）。

第二代 H_1 抗組織胺劑的使用劑量愈大（超過建議使用量），並不會有更好的治療效果，反而會增加副作用的產生（Simons, 1993）。在過敏性鼻炎的研究中顯示口服 Terfenadine，120mg/qd 與 60mg/bid 的效果相當，但 120mg/qd 的使用卻會增加此藥物的副作用（Henauer et al, 1987; Rosario, 1991）。在 Wheal-and-Flare 皮膚試驗中顯示 Cetirizine 及 Mizolastine 比其他第二代 H_1 抗組織胺劑有效（Rosenzweig et al, 1995; Simons et al, 1990）。在治療蕁麻疹（Urticaria）的研究中顯示第二代 H_1 抗組織胺劑均有效，其中以 Cetirizine、Ebastine、Mizolastine 及 Terfenadine 較佳。在蕁麻疹治療的首選藥為 Cetirizine（DuBuske, 1995; Jobst et al, 1994），因為其作用迅速且效果優異。在比較嚴重的情況中可輔以 Prednisolone 作短程治療。在異位性皮膚炎（Atopic Dermatitis）的治療研究中顯示 Cetirizine、Ketotifen 及 Loratadine 效果較佳。異位性皮膚炎的治療除了使用抗組織胺劑來止癢以外，應併用潤滑劑（Emollients）減少皮膚的乾燥性且避免再接觸其他刺激性物質，如肥皂；局部的低劑量類固醇製劑可控制發炎反應。

一個理想的 H_1 抗組織胺劑應具有完整拮抗 H_1 受體的作用且無任何副作用的產生。第二代 H_1 抗組織胺劑對於 CNS 的主要副作用包括昏睡、頭痛及口乾。美國食品藥物管理局將 Astemizole、Fexofenadine、Loratadine 及 Terfenadine 歸類為非鎮靜型 H_1 抗組織胺劑。Astemizole、Azelastine 及

Kitotifen 具有刺激食慾的效果，長期服用會導致體重的增加。第二代 H_1 抗組織胺劑最嚴重的副作用莫過於對心血管的毒性，主要為 Terfenadine 及 Astemizole 會阻斷心肌細胞鉀離子通道，造成 QT 波延長及嚴重的心律不整。Terfenadine 具有高首渡代謝效應（First-Pass Effect），會被肝臟的 CYP3A4 快速代謝；因此，肝功能不全或同時併用 CYP3A4 抑制劑及其他需 CYP3A4 代謝的藥物均會導致 Terfenadine 的蓄積，造成嚴重的心臟副作用。

懷孕用藥分類等級中第二代 H_1 抗組織胺劑主要為 B 級（Acrivastine、Cetirizine、Loratadine）及 C 級 （Astemizole、Azelastine、Fexofenadine、Levocabastine、Terfenadine），至今無致畸胎報告且不建議授乳產婦使用。

第二代 H_1 抗組織胺劑優於第一代的原因乃在於大大地降低副作用，如鎮靜及抗膽鹼激性的副作用降低、減少服藥次數及精神運動性的功能（Psychomotor Function）不受影響。雖然第二代 H_1 抗組織胺劑較第一代 H_1 抗組織胺劑貴，在臨床上還是較常被使用，因為可大大地降低副作用。至於如何選擇適當的第二代 H_1 抗組織胺劑應考慮現有藥品的價格、作用速度及時間、預期治療與副作用的考量。Astemizole、Terfenadine 及 Ebastine 由於會增加心毒性，所以應避免使用

綜合上述，在臨床使用上 Cetirizine 是第二代 H_1 抗組織胺劑中治療效果最好，副作用最小的首選藥物。Cetirizine 其原廠商品名為 Zyrtec，臨床使用

上顯示 Cetirizine 能夠有效且安全地治療過敏性鼻炎及異位性皮膚炎及蕁麻疹等因為 H_1 組織胺受體受刺激所引起的相關症狀。臨床上建議使用劑量為成人每日每次 5 至 10 毫克，兒童則為 2.5 至 5 毫克，視症狀作劑量調整。Cetirizine 在臨床上的藥動學已被廣泛地研究(Campoli-Richards et al, 1990; Spencer et al, 1993)。Cetirizine 為所有第二代 H_1 抗組織胺劑中吸收最快速（Slater et al, 1999），1 小時內即可達到最高血中濃度，並可維持 24 小時的治療效果（Desager and Horsmans, 1995）。在一項臨床試驗中顯示口服投予 10 毫克 Cetirizine 後 20 分鐘即可有效地緩解 Wheal-and-Flare 的現象（Coulie et al, 1991）。Cetirizine 的有效治療濃度並未定義出來，但其治療指數（therapeutic index）卻相當大（Simons et al, 1987），因此在臨床上毋需作常規性的藥物血中濃度監測。

Cetirizine 其藥動學與藥效學具有一線性關係 （Desager and Horsmans, 1995; Gengo et al, 1987），當藥物血中濃度達到最高時，其藥效也最好，然而相對地藥物的不良反應也達到最大。在臨床上 Cetirizine 的耐受性（tolerance）即佳，使用上並無嚴重的副作用發生，最常見的副作用為嗜睡或鎮靜(somnolence/sedation)作用(Campoli-Richards et al, 1990; Falliers et al, 1991; Harvey et al, 1996)，且此副作用的發生與所投予的劑量有關（Falliers et al, 1991 and 1998）。換言之，當投予的劑量增加時，嗜睡的情形也加強。

因此本試驗的目的即是改善 10mg 的 Cetirizine 錠劑的口服吸收狀態，使其副作用（主要為嗜睡作用）降低或完全消除，但在臨床上又兼具優異的

治療效果。由藥物投予體內後其藥物血中濃度與時間的關係圖可知，當藥物投予後，藥物的溶離釋出愈快，達到最高藥物血中濃度的時間也愈短。相反地釋出愈慢，達到最高藥物血中濃度的時間也隨之增加。一般而言，副作用的發生與藥物血中濃度有關，血中濃度值需高於最低有效治療濃度（Minimum Effective Concentration），才有治療的效果；但是超過最低中毒濃度（Minimum Toxic Concentration）時，則會發生中毒現象。當藥物血中濃度愈高，副作用的症狀也隨之加強。本研究的第一步就是利用體外溶離試驗先篩選出三種不同溶離速率的 Cetirizine 錠片，此三種錠片的溶離速率均比原廠藥品 Zyrtec 緩慢。可以預期的，當口服此三種 10 毫克的 Cetirizine 錠片時，改善其口服吸收狀態，使其最高藥物血中濃度會比原廠藥品來得低，相對地可降低或消除其副作用的產生。因此在第二部份藥品生體可用率試驗中，將選擇適當我國健康男性成人志願者參與此試驗。

材料與方法 (Materials and Methods)

材料 (Materials)

本實驗所使用的材料與試劑都是藥品級或試藥級以上。

實驗方法 (Methods)

0.□ 體外溶離率之分析方法確效

體外溶離方法主要採用紫外線光度測量法進行溶離液中 Cetirizine 濃度之檢測，選定 Cetirizine 的最高吸收度波長的 230 nm 為測試波長，測試的濃度範圍介於 0.3-30 ug/ml 之間。分析方法的系統適宜性以及同日間與異日間的準確度與精確度是以六個濃度以上而重複數至少三個以上進行確效。同時亦開發 Cetirizine 的高效液相層析法，其選用 JASCO 的唧筒 (PU-980) 及紫外線偵測器 (UV-970)，而以 SISC 積分軟體作為數據處理。分析管柱選用 RP-C8 (Lichrospher 100, 250x4 mm, 5um)，移動相組合為 50% Acetonitrile 及 50% 去離子水，再添加 0.05% Triethylamine (TEA)，並以磷酸調整酸鹼值至 3.0，流速為 1.5 ml/min。此分析方法的系統適宜性以及同日間與異日間的準確度與精確度同樣是是以六個濃度以上而重複數至少三個以上進行確效。系統適宜性將依藥典之規定進行判定，而同日間與異日間的準確度與精確度應在可接受範圍之內。經比對之後，紫外線分析法與高效液相層析法所測得的濃度無統計上有意義的差別，確保紫外線測量法不受賦型劑之影響，由此再應用於溶離試驗時，樣品中 Cetirizine 濃度之檢測。

2. 體內血漿樣品之分析方法的開發與確效

血漿藥物濃度是利用液相層析法以紫外光檢測器進行偵測與分析。Cetirizine 的高效液相層析法，仍選用 JASCO 的唧筒(PU-980) 及紫外線偵測器 (UV-970)，而以 SISC 積分軟體作為數據處理。分析管柱同樣選用 RP-C8 (Lichrospher 100, 250x4 mm, 5um)，但移動相組合改為 35% Acetonitrile 及 65% 去離子水，再添加 0.1% Triethylamine (TEA)，並以磷酸調整酸鹼值至 3.0，流速降為 1.0 ml/min。初步的預試驗，將血漿樣品一毫升分別以數種不同萃取方法萃取，最後將被氮氣吹乾的殘留物以移動相 0.25 毫升溶解，離心後取其上清液，注入其中的 0.10 毫升於分析管柱，以比較藥品 (Cetirizine) 及內部標準品 (Amytriptyline) 的波峰高度與分離效果。同樣的，最佳分析條件的系統適宜性以及同日間與異日間的準確度與精確度經過確效之後，再應用於生體可用率試驗時，血液樣品中 Cetirizine 濃度之檢測。系統適宜性將依藥典之規定進行判定，而同日間與異日間的準確度與精確度應在可接受範圍之內。

3. 緩釋處方之設計與溶離

錠劑的處方選擇以直打的方式將不同黏度規格的 HPMC (50 與 4000 cps) 依不同比例 (1:1 與 2:1) 配合其他賦型劑 (直打乳糖、Fujicalin、或微晶纖維素等) 與 10 毫克的 Cetirizine 混合，混合均勻後的粉末以打錠機或壓片機直接壓製成間質性錠片。依據藥典規定測試錠片的硬度與脆度，並進行溶離試驗。由溶離試驗結果篩選出三種緩釋處方錠劑，即 F2 (Ludipress:HPMC-50=1:1) 、 F3 (Ludipress:HPMC-4000=1:1) 及 F4 (Ludipress:HPMC-4000=1:2)。與原廠的溶離速率比較結果如下，原廠

（Zyrtec）＞F2＞F3＞F4。溶離試驗乃根據中華藥典第四版溶離度試驗法裝置二，轉速為 50rpm 或 100rpm，溶離液為 0.1N 鹽酸溶液、pH4.5 醋酸鹽緩衝液 （Acetate Buffer）及 pH6.8 磷酸鹽緩衝液（Phosphate Buffer）。藉由藥物溶離釋出百分比的時間，即釋出 25%、50%、及 80%（T_{25}、T_{50}、T_{80}），比較各處方錠劑的溶離速率。

4. 生體可用率試驗與昏睡指數評估

參與 Cetirizine 錠片生體可用率試驗的受試者需先經過健康檢查，包括血液及尿液的生化檢查，無其他疾病且於試驗前兩週及試驗期間無服用任何藥物或其他酒精性飲料，共篩選出 8 位健康成年男性受試者參與交叉試驗的生體可用率研究。將此 8 位受試者隨機分成四組，每組 2 人。每組受試者需空腹 10 小時以上，並於四個 periods 各投予一種處方或原廠錠片一顆，每個 period 至少間隔一星期以上。口服投予錠片前及投予後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48 及 72 小時抽血，每次抽血量約為 10 毫升，共持續四天。血液檢品收集後，立刻離心取上層血清分裝於微量離心管並冷凍儲存於 -20℃ 冰箱中，待分析時再取出。取 1 毫升血漿加入內部標準品 Amitriptyline 100μL（2μg/mL），然後以震盪器（Vortex-Mixer）混合數秒。加入 4 mL Acetonitrile 震盪盪混合 3 分鐘。震盪後的混合液以冷凍離心機離心（4000 rpm，5 分鐘）後，取下層澄清有機相置於乾淨的試管內，並以氮氣將有機溶媒吹乾。乾燥之殘留物加入 0.5 毫升 1N NaOH，震盪混合均勻後以 4 ml 的 Ethyl Acetate 萃取，震盪離心有機層，以氮氣吹乾後加入 250μL 移動相使其溶解，其中 100μL 注射至 HPLC 分析管柱。

藥動學相關的參數將利用適當的分析軟體進行個人血中濃度與時間之關係圖數據解析計算，計算的參數包括 Cmax，Tmax，AUC(0-t)，MRT 等。臨床昏睡指數的評估於生體可用率試驗的過程中同時進行。受試者投予藥物前後除抽血外，由合格醫師評估其副作用的發生（主要為昏睡）。昏睡強度的評估乃參考 Spaeth 等人提出的視覺模擬級數（Visual Analogue Scale）為基準進行判定，並記錄之（Spaeth et al, 1996）。

5. 評估藥動學參數與嗜睡副作用發生比例及程度之相關性

藥動學參數與昏睡指數之間的關係性解析將利用 Canonical correlation analysis 或 Pearson correlation analysis 進行，並由統計觀點探討藥動學參數與昏數指數之間的關聯性，也藉由藥效學的解析來說明昏睡指數與藥動學參數之間的關係，如能由藥動學參數解說昏睡指數的差異或變化，最終將建立溶離曲線參數與藥動學參數之間的關聯性，以作為設計具有良好臨床療效但昏睡最低的 Cetirizine 緩釋劑型之依據，以提高本產品或此類產品的市場競爭力。

結果

在體外分析方法方面，先以紫外線分光光度儀確定 Cetirizine 的最高吸收度波長為 230 nm，並配置 0.3, 0.9, 1.5, 3.0, 6.0, 15, 30 ug/ml 七個濃度標準品溶液建立檢量線，在此濃度範圍內，濃度與波峰面積比具有線性關係，其同日間檢量線的線性方程式為 $y = 0.0315x + 0.0015$ (圖 1A，R^2=0.9999)，而同日間七個濃度於三個不同時段偵測得到的誤差值與變異係數值分別為 –1.69% 至 1.94%，以及 3.54% 至 14.07% 之間。異日間檢量線的線性方程式為 $y = 0.0322x + 0.0012$ (圖 1B，R^2=0.9999)，而六天次重複偵測得到的誤差值與變異係數值分別為 –1.77% 至 15.25%，以及 0.32% 至 16.88% 之間。兩者顯示皆符合確效的標準，證明此分析可應用於溶離樣品的藥物濃度測量。相對的，以高效液相層析法分析體外溶離樣品的結果顯示，Cetirizine 與內部標準品的 Amitriptyline 的滯留時間分別為 4.2 與 5.6 分鐘。同樣在此濃度範圍內，濃度與波峰面積比具有線性關係，其同日間檢量線的線性方程式為 $y = 0.0737x – 0.0002$ (圖 2A，R^2=0.9999)，而同日間七個濃度於三個不同時段偵測得到的誤差值與變異係數值分別為 –1.70% 至 7.54%，以及 0.78% 至 9.01% 之間。異日間檢量線的線性方程式為 $y = 0.0731x + 0.0016$ (圖 2B，R^2=0.9999)，而六天次重複偵測得到的誤差值與變異係數值分別為 –4.14% 至 5.18%，以及 0.89% 至 4.68% 之間。兩者顯示皆符合確效的標準，證明此分析可應用於溶離樣品的藥物濃度測量。更由空白樣品的分析圖譜顯示 (圖 3)，在藥品與內部標準品的波峰位置並無明顯的干擾物存在，因此證明此高效層析分析方法的專一性 (Specificity)。

於預試驗過程中，將溶離樣品分別以上述的紫外線分光光度測定法以及高效液相層析法測定藥品含量，其結果顯示，兩者的溶離曲線於各個時間點

所測得的藥物濃度皆非常相近，此證明紫外線分光光度測量法可適用於本計劃的處方溶離試驗，所使用的賦型劑對於藥品的吸光度並無任何干擾，因此利用紫外線分光光度測量法取代高效液相層析法來測量溶離樣品的藥物濃度，以減少分析大量樣品所需要的實驗負載量。

緩釋錠片處方的設計以獲得溶離速率緩慢於原廠速放劑型 (Zyrtec) 為目標，而劑量仍維持原有的 10 毫克。初步選用兩種不同黏度等級 (50 與 4000 cps) 的 HPMC 為間質性材質，配合混合直打型的賦型劑包括 Ludipress、Avicel PH102、與 Fujicalin 等，以直打方式製備含 10 毫克 Cetirizine 的緩釋錠片劑型。基於實驗組數的限制，以篩選得到三組分別能於 6-8、12-16、與 20-24 小時內藥物完全溶離的處方組合為目標，並能具有良好的含量均一性，顆粒流動性、以及成錠性。比較實驗結果顯示，以 Fujicalin 為賦型劑的處方組合具有較佳的顆粒流動性，但其成錠性最不佳，需要在較高的壓錠力下，才能壓制得到具有適當硬度的錠片，而且藥物的含量均一性也較差，此可能由於 Fujicalin 具有較為圓滑的顆粒表面所致。而以 Avicel PH102 為賦型劑的處方組合，雖能保持處方的成錠性，藥物的含量均一性也不錯，但由於纖維狀外觀所導致的不規則顆粒表面，而使得整體的流動性欠佳。最後以 Ludipress 為賦型劑的處方組合，在流動性與含量均一性兩方面皆有良好的表現，而成錠性除在高壓錠力時會有些微頂裂現象之外，都尚在可接受之範圍。此可能是由於 Ludipress 以乳糖為主體所形成的直打成分，而乳糖的成錠機轉是以表面被壓制碎裂的顆粒為結合成錠片的主力，在高壓錠力下，錠片表面的碎裂顆粒必然增加與中模的摩擦力，因而導致發生頂裂現象，此可以提高顆粒的潤滑性來解決，而親脂性的潤滑劑對於黏膠型間質材料的溶離速率之影響性較小，所以是為可行的方法。最終選用 Ludipress 為賦型劑，配合兩種黏度的 HPMC 組

合成四個處方，進行溶離測試。

四個處方所含的成分與比例分別是 F1 為 HPMC-50 : Ludipress = 1:2、F2 為 HPMC-50 : Ludipress = 1:1、F3 為 HPMC-4000 : Ludipress = 1:1、而 F4 為 HPMC-4000 : Ludipress = 2:1。其中 F1 處方的溶離太快，可能是 HPMC-50 的黏度較低，又含有較多量的水溶性賦型劑所致。而 F2、F3、與 F4 的溶離速率可以接近達到原先所設定的標準，即是能分別於 6-8、12-16、及 20-24 小時內完全溶離。因此選用此三個處方與原廠的速溶型錠片 (Zyrtec) 進行臨床試驗，而在進行生體可用率比對之前，先針對此四個處方分別於 0.1 N HCl 擬胃酸溶液、pH 4.5 醋酸溶液、以及 pH 6.8 擬腸液溶液中進行溶離試驗，以確保溶離的再現性，以及瞭解胃腸道之酸鹼值變化可能造成的影響。其結果分別列於圖 4A (0.1 N HCl 擬胃酸溶液)、圖 4B (pH 4.5 醋酸溶液)、與圖 4C (pH 6.8 擬腸液溶液)，而 Zyrtec 於三種溶液的溶離結果則列於圖 5。此結果顯示，Cetirizine 的溶離稍微會受到酸鹼值的影響，此因 Cetirizine 為弱鹼性化合物，其鹽酸鹽的溶解度將受到酸鹼值之影響而導致溶離速率的改變，可預期的隨著酸鹼值的增加，溶解度降低，所以溶離速率也稍微隨之減緩，而此結果可由溶離曲線的比較而得證。同時，此結果也顯示 Cetirizine 由 Zyrtec 錠片的溶離速率最快，約於三十分鐘內可以完全溶出，其他四種處方的溶離如先前所測試的一樣，約分別於 4、6-8、12-16、與 20-24 小時完全溶離，而隨著酸鹼值的提高，此時間間距有稍微延緩的趨勢。

期中報告中所完成的血漿藥物濃度分析方法確效，是利用高效液相層析法進行，機器組合包括 JASCO 的唧筒 (PU-980) 及紫外線偵測器 (UV-970)，而以 SISC 積分軟體作為數據處理。分析管柱選用 RP-C8

(Lichrospher 100, 250x4 mm, 5um)，但移動相組合為 30% Acetonitrile 及 70% 去離子水，再添加 0.05% Triethylamine (TEA)，並以磷酸調整酸鹼值至 3.0，流速為 1.5 ml/min。Cetirizine 與內部標準品的 Amitriptyline 的滯留時間分別為 23 與 38 分鐘。在測試的濃度範圍內 (25、50、100、200、400、600、與 800 ng/ml)，濃度與波峰面積比具有線性關係，其同日間檢量線的線性方程式為 $y = 0.0032x - 0.0288$ (圖 6A，R^2=0.9992)，而同日間七個濃度於三個不同時段偵測得到的誤差值與變異係數值分別為 –4.50% 至 10.35%，以及 0.72% 至 14.16% 之間。異日間檢量線的線性方程式為 $y = 0.0033x - 0.0325$ (圖 6B，R^2=0.9996)，而六天次重複偵測得到的誤差值與變異係數值分別為 0.99% 至 11.14%，以及 5.33% 至 19.96% 之間。兩者顯示皆符合確效的標準，證明此分析可應用於溶離樣品的藥物濃度測量。但由空白樣品的分析圖譜顯示，在藥品與內部標準品的波峰位置或多或少存在著干擾物，而分析的時間也相當長，也需要較長的注入樣品的間隔時間，以確保干擾程度達最低可能範圍，所以嘗試繼續改善分析方法並能提高偵測的敏感度。

分析條件如實驗部分所述，固定 Acetonitrile 與去離子水之比例為 35:65，提高 TEA 至 0.1%，流速降為 1.0 ml/min，由此比較不同萃取方法對 Cetirizine 與內部標準品的分離狀況、耗費時間、與干擾程度之影響。以下列出九組萃取方法組合： (*t*-BME: *t*-butylmethylether ; DCM: dichloromethane ; ACN: acetonitrile ; EA: ethyl acetate)

(1) 以 4 ml *t*-BME/DCM/ACN=5/1/2 直接萃取，離心取有機層吹乾。

(2) 以 1.0 ml NaOH 鹼化後，添加 4 ml EA/DCM=2/1 萃取，離心取有

機層吹乾。

(3) 以 0.5 ml NaOH 鹼化後，添加 6 ml EA/DCM=2/1 萃取，離心取有機層吹乾。

(4) 以 0.1 ml NaOH 鹼化後，添加 4 ml EA/DCM=2/1 萃取，離心取有機層吹乾。

(5) 以 0.5 ml NaOH 鹼化後，添加 4 ml ACN 去蛋白後，離心取有機層吹乾。

(6) 以 4 ml ACN 去蛋白後，離心取有機層吹乾，添加 0.5 ml 1N NaOH 鹼化，再以 4 ml EA/DCM=2/1 萃取。

(7) 以 4 ml ACN 去蛋白後，離心取有機層吹乾，添加 0.5 ml 1N NaOH 鹼化，再以 4 ml EA 萃取。

(8) 以 4 ml ACN 去蛋白後，離心取有機層吹乾，添加 1.0 ml 1N NaOH 鹼化，再以 4 ml EA 萃取。

(9) 以 6 ml ACN 去蛋白後，離心取有機層吹乾，添加 0.5 ml 1N NaOH 鹼化，再以 4 ml EA 萃取。

圖 7 分別比較上述九種萃取方法的四種樣品 (含藥品與內部標準品的溶液、空白血漿、含內部標準品的血漿、與含藥品加內部標準品的血漿) 之分析結果。萃取方法 (1) 之分析結果顯示，藥品與內部標準品都有可能被干擾，而兩者的萃取率都只有約一半而已。萃取方法 (2) 至 (5) 的分析結果顯示，鹼化後以 EA/DCM 萃取或以 ACN 去蛋白後，都只能萃取到內部標準品而已，藥品則大部分都流失。所以考慮改用兩段式的萃取步驟，先以 ACN 去蛋白後，離心取有機層吹乾，殘留物經鹼化後，再以不同有機溶媒萃取。萃取方法 (6) 雖仍以 EA/DCM=2/1 萃取，其分析結果顯示，

藥品與內部標準品都可以被萃取得到，而且干擾性也相當低。當萃取方法 (7) 選用 EA 萃取時，藥品與內部標準品的萃取率都相對提高許多。如果提高鹼化液的體積，由萃取方法 (8) 的分析結果顯示並沒有增加多大的效果，但是如果提高先前去蛋白的 ACN 體積，則如萃取方法 (9) 之分析結果所顯示的，不但萃取率降低，干擾似乎有增多的趨勢，而且兩者的留滯時間也都延後，所以最終結果以萃取方法 (7) 為最佳，將以此方法進行分析方法的確效。

在測試的濃度範圍內 (10、20、50、100、200、400、與 800 ng/ml)，濃度與波峰面積比具有線性關係，其同日間檢量線的線性方程式為 $y = 0.00322x - 0.0278$ (R^2=0.9993)，而同日間七個濃度於三個不同時段偵測得到的誤差值與變異係數值分別為 1.42% 至 13.62%，以及 1.01% 至 9.03% 之間。異日間檢量線的線性方程式為 $y = 0.00334x - 0.0315$ (R^2=0.9995)，而六天次重複偵測得到的誤差值與變異係數值分別為 1.01% 至 11.89%，以及 1.28% 至 8.64% 之間。兩者顯示皆符合確效的標準，證明此分析可應用於溶離樣品的藥物濃度測量。

四種處方之臨床評估採用八個人的交叉試驗進行，分四個 periods，其間的間隔時間為一星期，於單劑量給藥後於預定的時間點由靜脈採取血液樣品，同時志願者必須由 scale 從 1 至 100 選擇紀錄其嗜睡指數。服用四個處方之後，每個志願者於各個時間點的嗜睡指數值以及各個處方於各個時間點的總嗜睡指數分別列於表一中，而圖 8A 比較處方的各個時間點之總嗜睡指數值，圖 8B 進而比較於 12 小時內總嗜睡指數與時間的關係。雖然監測嗜睡程度與抽血時間長達 72 小時，但因在 12 小時之後的數據會有較多的影響因素而較為不可靠，所以只以 12 小時內的總嗜睡指數值

作為比較。其結果顯示，各個處方所導致的總嗜睡指數之變化大致相同，隨著時間增長，而嗜睡指數值隨之增加，但在數值程度上，則以處方 F4 為最低，顯示服用處方 F4 之後，所造成的嗜睡程度較低。而與其他兩個處方 F2 與 F3 比較，則在嗜睡程度上都是呈現 F2 > F3 > F4 的關係。此似乎與其體外溶離速率相關聯，較快的溶離速率可能導致較高的血漿濃度，因而引發較高的總嗜睡指數值。而雖然處方 Zyrtec 於初期的總嗜睡指數值與處方 F2 及 F3 蠻接近，但在 6-8 小時卻呈現最高的總嗜睡指數值，這也可能與 Zyrtec 處方具有最快的溶離速率有關。

表二列出服用四種處方後，個別志願者的血漿藥物濃度與時間之變化關係。圖 9 也比較分別比較服用此四種處方的平均血漿濃度與時間的變化關係。由圖 9B 的 12 小時內的血漿濃度變化可以明顯瞭解，隨著溶離速率的減緩，相對的血漿藥物濃度之 Cmax 隨之降低，而處方 F4 的下降程度更明顯有別於其他處方。由於 Cmax 高低或許與其嗜睡程度會有某些程度上的相關性，所以相對的反應出四個處方的總嗜睡指數值與時間的變化關係。

表三分別列出四個處方的藥動學參數，包括血中最高濃度 (Cmax)、零點至最低可偵測濃度時間的血中濃度曲線下面積 (AUC0-t)、零點至無限長時間的血中濃度曲線下面積 (AUC0-inf)、達最高濃度之時間 (Tmax)、排除速率常數 (Kel)、排除相半衰期 (T1/2)、分布體積 (Vd/F)、與總清除率 (CL/F) 等。並以 ANOVA 分別檢定四個處方的此些參數是否具有統計意義的差異，其結果也列於表三，而且顯示四個處方的 Cmax、 Kel、與 Vd/F 都具有統計意義的差異。雖然可能由於志願者人數或許太少，如果變異數太大則無法檢定出有意義的差異，但對於有明顯差異的參數仍有足夠的 power

作有意義的統計檢定。此表示此些控釋處方可以有效的降低最高血中濃度，但其生體可用率並無太大的影響，尤其對其排除半衰期及總清除率並無統計意義的改變。此顯示控釋處方所影響的仍以最高血中濃度為主。

表四列出嗜睡指數曲線的參數值，包括最高嗜睡指數值 (Vmax)、零點至最後採樣時間的嗜睡曲線下面積 (AUC0-72)、與零點至十二小時的嗜睡曲線下面積 (AUC0-12)等。也以 ANOVA 檢定四個處方的此些參數是否具有統計意義的差異。其結果同樣列於表四，並顯示四個處方的此三個參數都不具統計意義的差異。

由於四個處方的藥動學參數中，只有與生體相等性有關的 Cmax 具有統計意義的差別，而為尋求與嗜睡指數之關聯性，因此進行 Cmax 與三個嗜睡指數曲線參數之相關性探討，其結果列於圖 10 中。此結果顯示 Cmax 分別與此三個參數 (Vmax、AUC0-72、與 AUC0-12) 都有良好的線性關係，線性方程式分別列於圖示中，而其相關係數 (R^2) 可分別高達 0.6476、0.8777、與 0.8546。由此可看出處方口服後的 Cmax 與其嗜睡指數曲線參數具有相當程度的關聯性，因此可由 Cmax 的調控來修飾口服後的嗜睡程度，而降低 Cetirizine 的副作用。

討論

本計劃嘗試利用緩釋劑型以降低 Cetirizine 的嗜睡副作用，首先以經確效之紫外線光度檢測法及高效液相層析法分別比較測試溶離率之差異性，而結果顯示兩種所測量的溶離速率曲線大致上相近，此說明紫外線光度測量法受到本實驗所使用賦型劑之干擾極為輕微，因此直接利用紫外線光度法測量藥物溶離速率是為可行，並能減少實驗的負載量。而初步經一系列的比較可直接壓錠賦型劑 (包括 Ludipress、Avicel、Fujicalin 等) 與 HPMC 混合物之製程特性與控釋特質，發現 Ludipress 是較佳的選擇，因此選用 Ludipress 與 HPMC 兩種黏度等級 (50 與 4000 cps) 作不同比例混合設計。

四種處方 (F1-F4) 的溶離顯示，處方 F2、F3 與 F4 的溶離速率有較明顯的差異性，約分別能於 6-8、12-16、與 20-24 小時內完全溶離，因此理論上應可以達到有顯差異的血漿藥物濃度。加上原廠的速溶劑型處方 Zyrtec (約於三十分鐘內可完全溶離) 共組成四組處方，利用交叉實驗設計進行八個人的臨床試驗，以比較其嗜睡指數與血漿藥物濃度。在進行體內臨床試驗之前，也針對血漿藥物含量測定的高效液相層析法進行確效，雖然於期中報告之前已有初步的分析結果，但由於分析時間過長，敏感度較差，而且有明顯的干擾物質存在，因此再花費一段時間探討比較不同萃取方法對於改善分析狀況之效果。由此證明兩段式的樣品處理，可以更有效率且敏感度更高干擾更少的分析血漿中的藥物濃度，所以改採用本方法於臨床試驗的血漿藥物濃度之測定。

由八個人的交叉設計之臨床試驗結果顯示，雖然志願者人數在統計上稍嫌

不足，但仍顯現出明顯的趨勢，即是在前 12 小時內，各個處方的總嗜睡指數值隨時間增加，至高點後又隨之下降，同時隨著處方的溶離速率之減緩，其各個時間點的總嗜睡指數值相對的隨之增加，所以溶離速率最為緩慢的處方 F4 的總嗜睡指數值於各個時間點都是所有處方中最低，同樣的溶離速率最快的 Zyrtec 則呈現最高的總嗜睡指數值。此嗜睡指數值也由其最高血漿藥物濃度反應得到，其中處方 F4 的 Cmax 最低，所以睡指數值也較低，而其他三種處方的 Cmax 大約相近但都比處方 F4 高，因此呈現較高且相近的總嗜睡指數值。

雖然可能因為志願者的人數較低，對於四個處方的特定藥動學參數如 AUC 並不呈現統計意義的差異，但仍有 Cmax 具有統計意義的差異，且由相關分析結果可知，四個處方的 Cmax 與其嗜睡指數曲線參數都存在著有統計意義的相關性，所以此四個處方的溶離速率改變所導致的 Cmax 改變，可做為調控嗜睡副作用之參考，進而應用於處方設計，以開發能降低 Cetirizine 口服後之嗜睡副作用的劑型。

圖、表

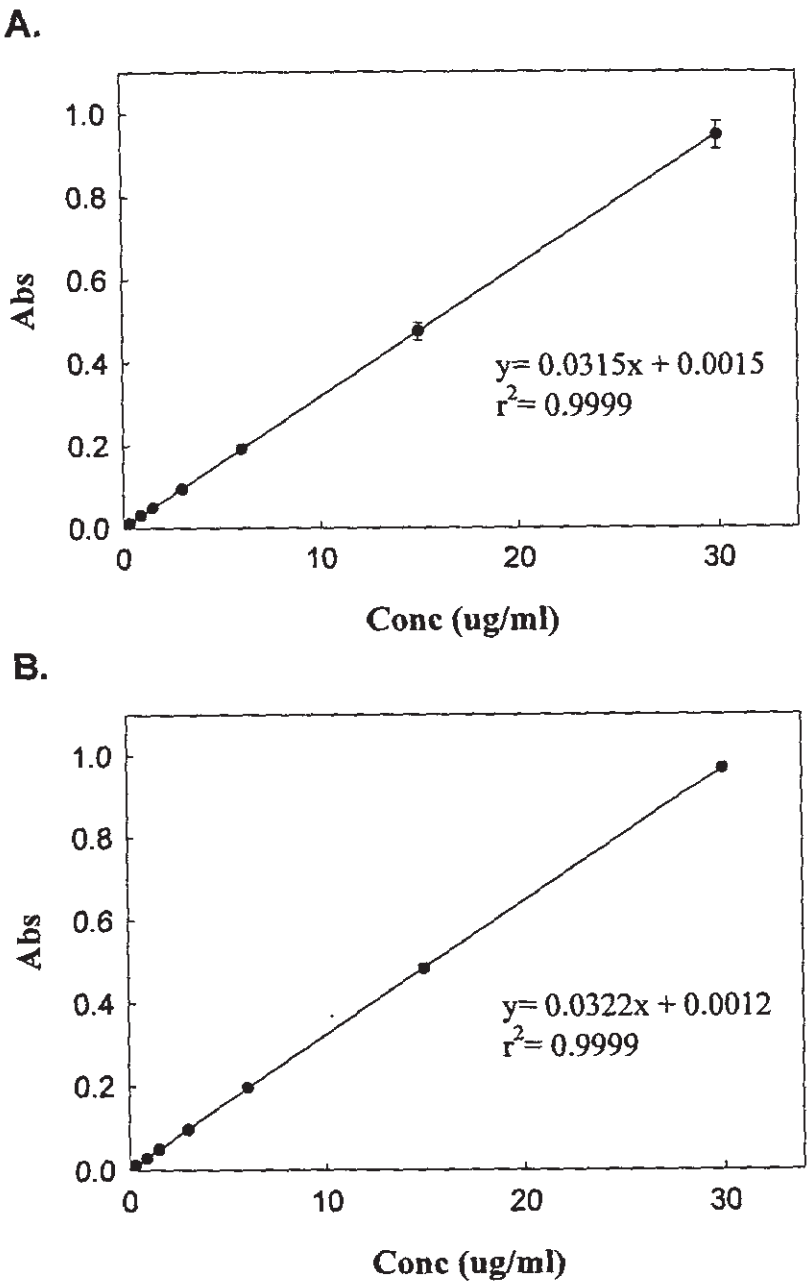

圖 1、紫外線分光光度儀檢測溶離液中藥物含量之檢量線 (A)同日間 (B)異日間

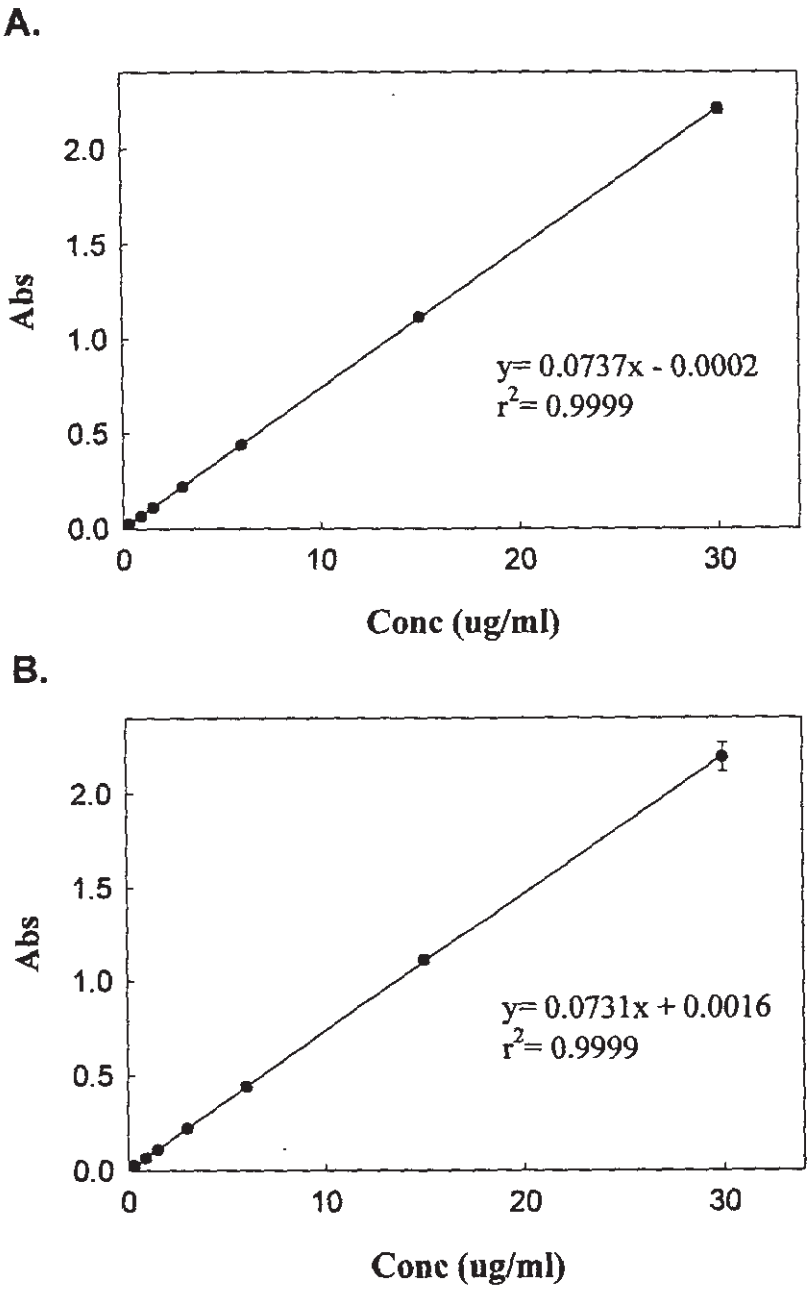

圖 2、高效液相層析儀檢測溶離液中藥物含量之檢量線 (A)同日間 (B) 異日間

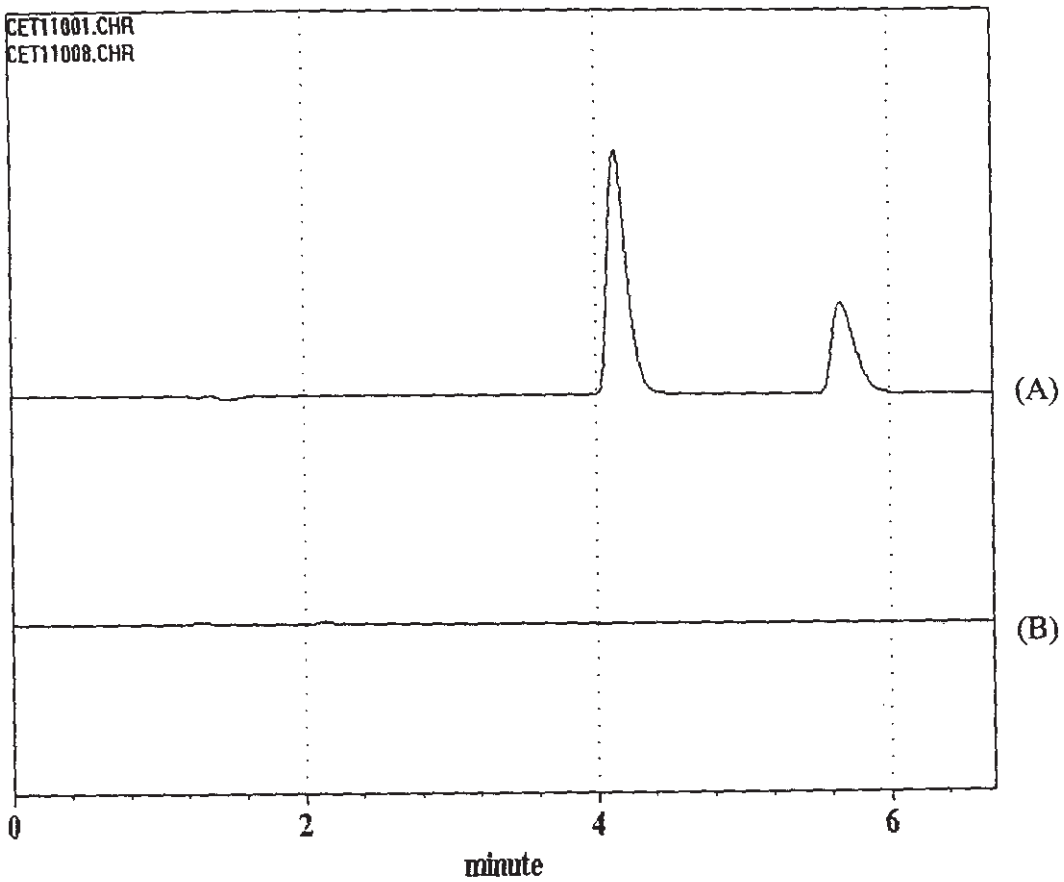

圖 3. 藥品、內部標準品與空白樣品的 HPLC 分析圖譜 (A) 藥品與內部標準品 (B) 空白樣品

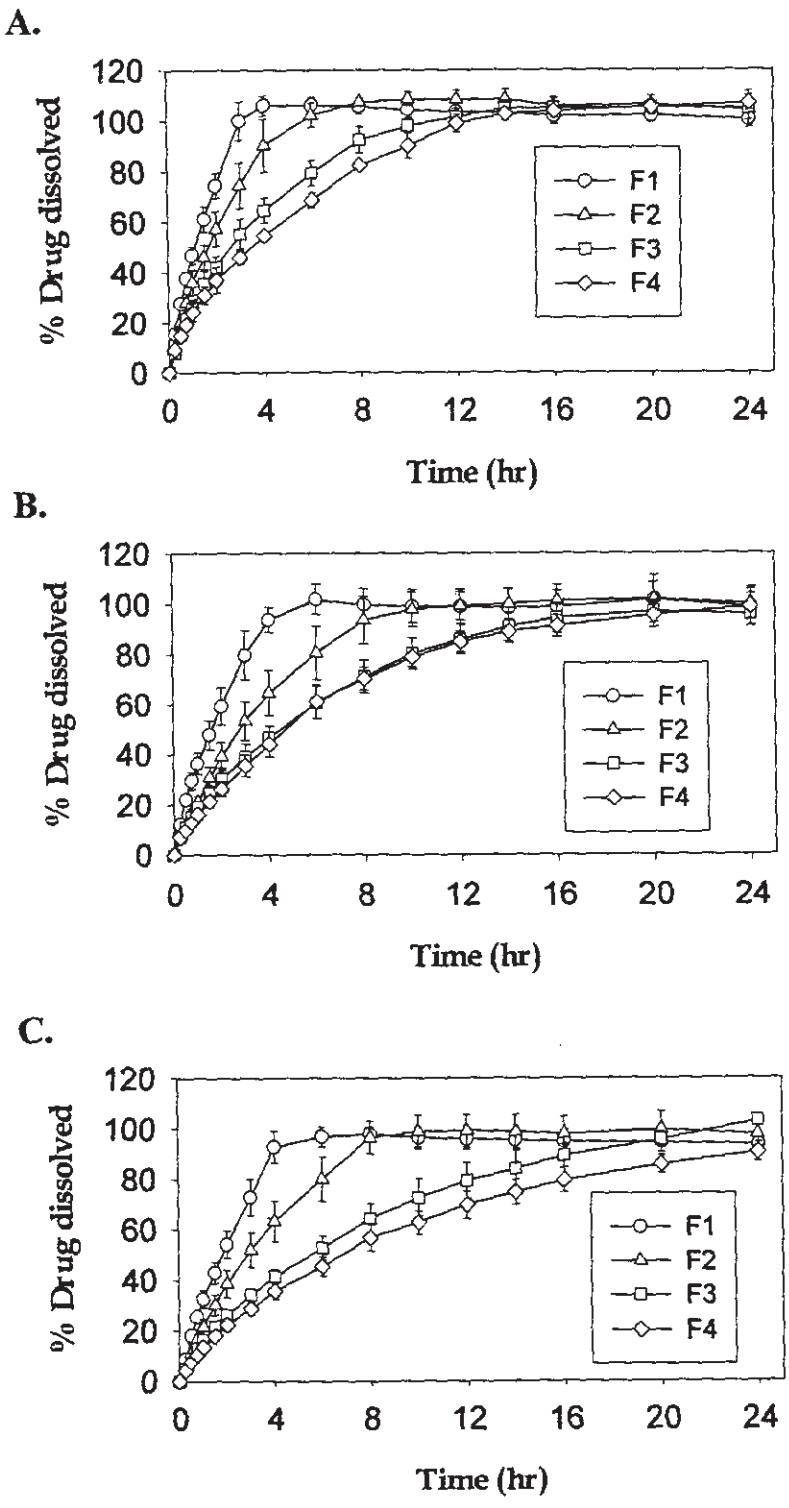

圖 4. 四種處方的溶離率之比較 (A) 0.1 N HCl (B) pH 4.5 (C) pH 6.8

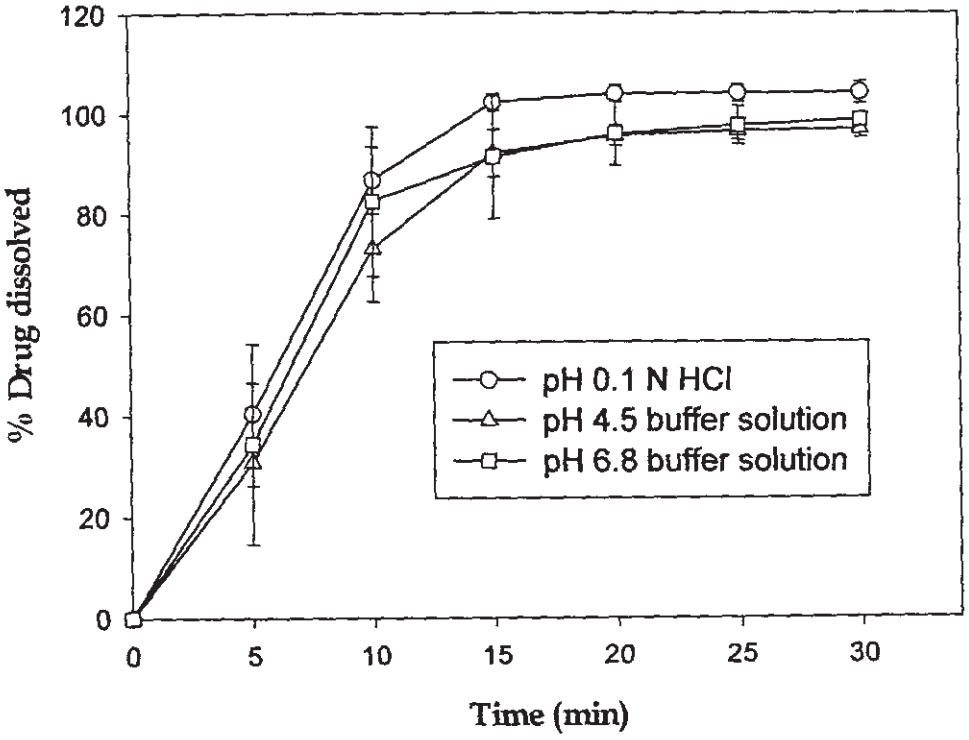

圖 5. Zyrtec 於不同溶離液中溶離率之比較

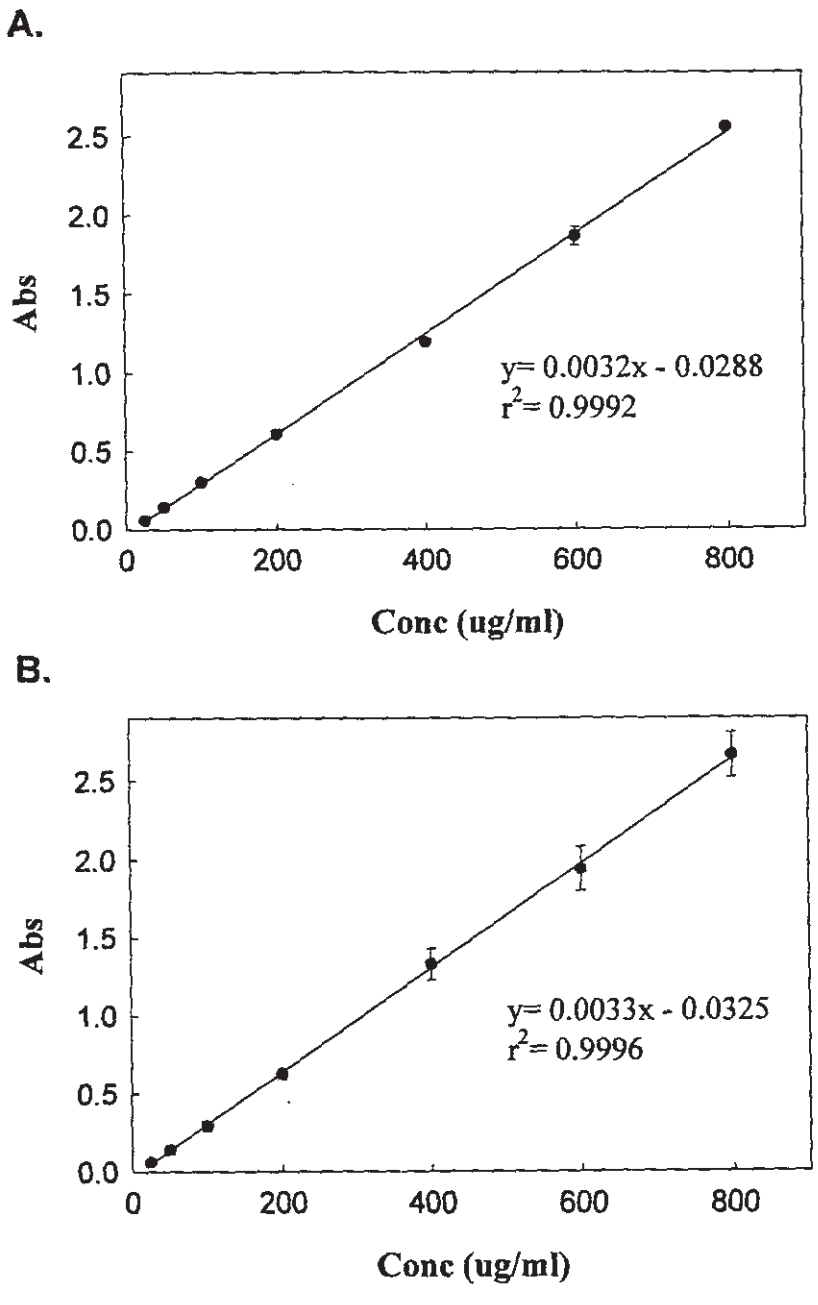

圖 6、高效液相層析儀檢測血漿中藥物含量之檢量線 (A)同日間 (B) 異日間

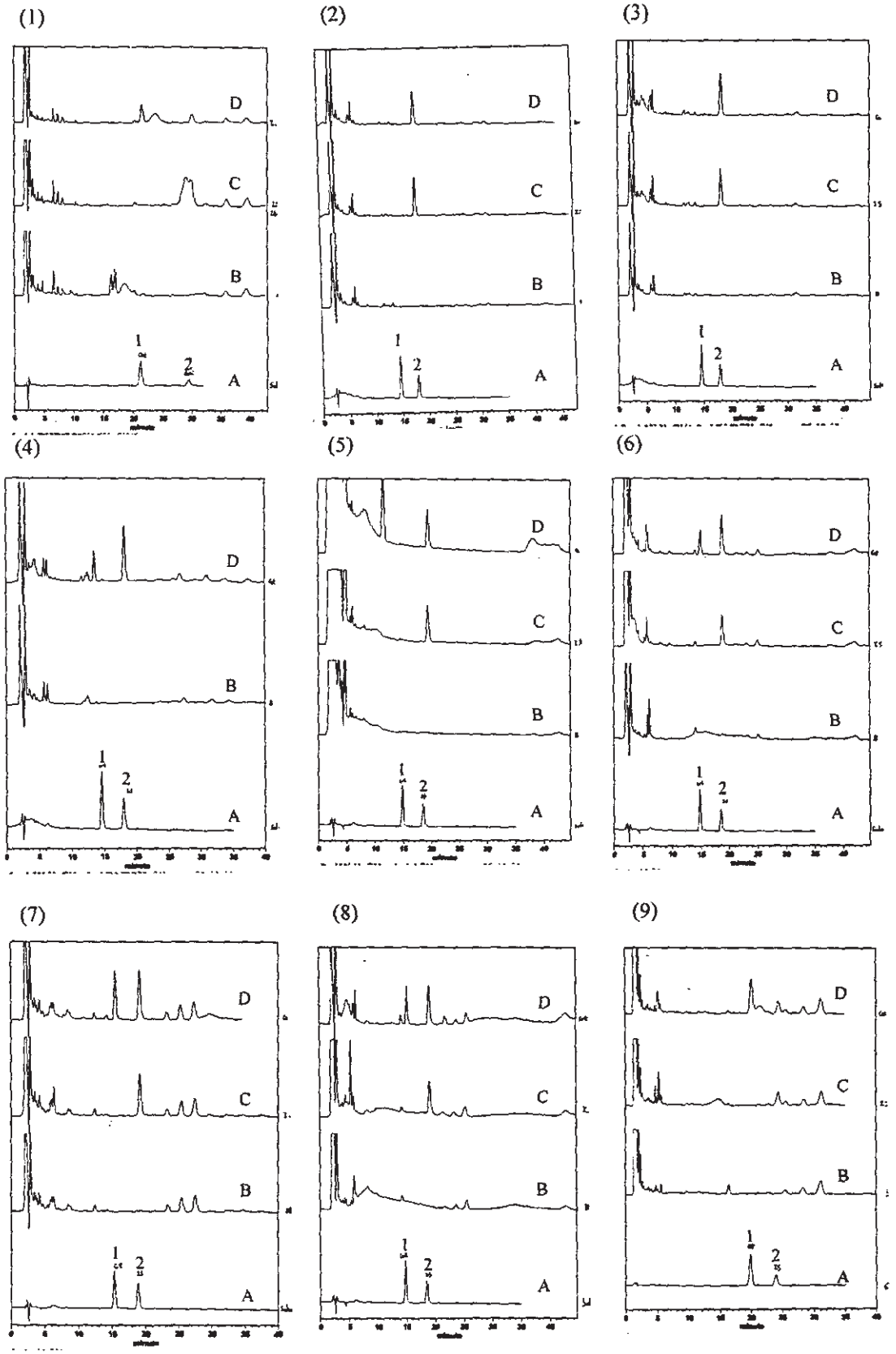

圖 7. 不同萃取方法之分析結果 (1:cetirizine; 2: IS)

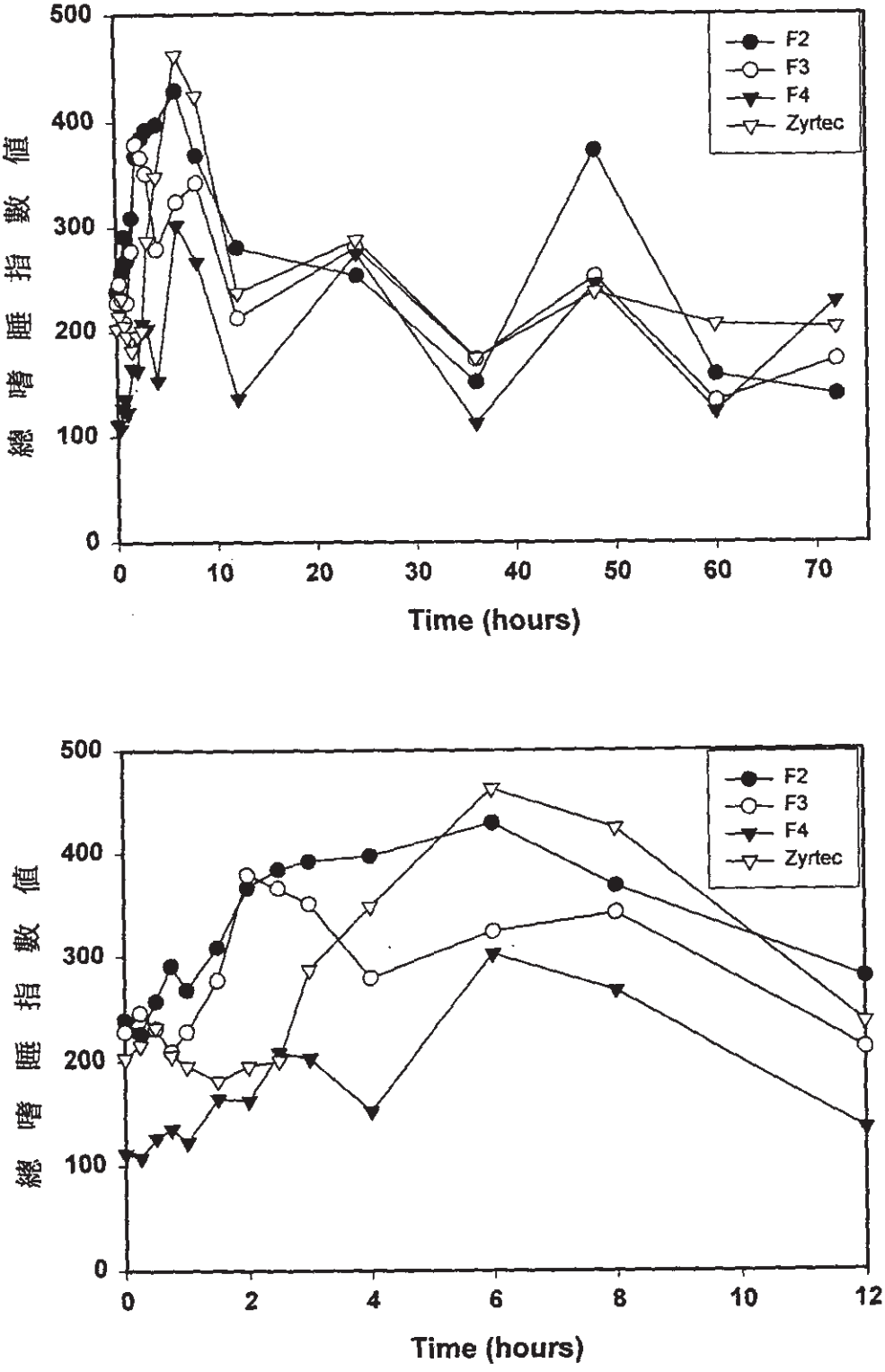

圖 8. 總嗜睡指數值與時間之關係圖

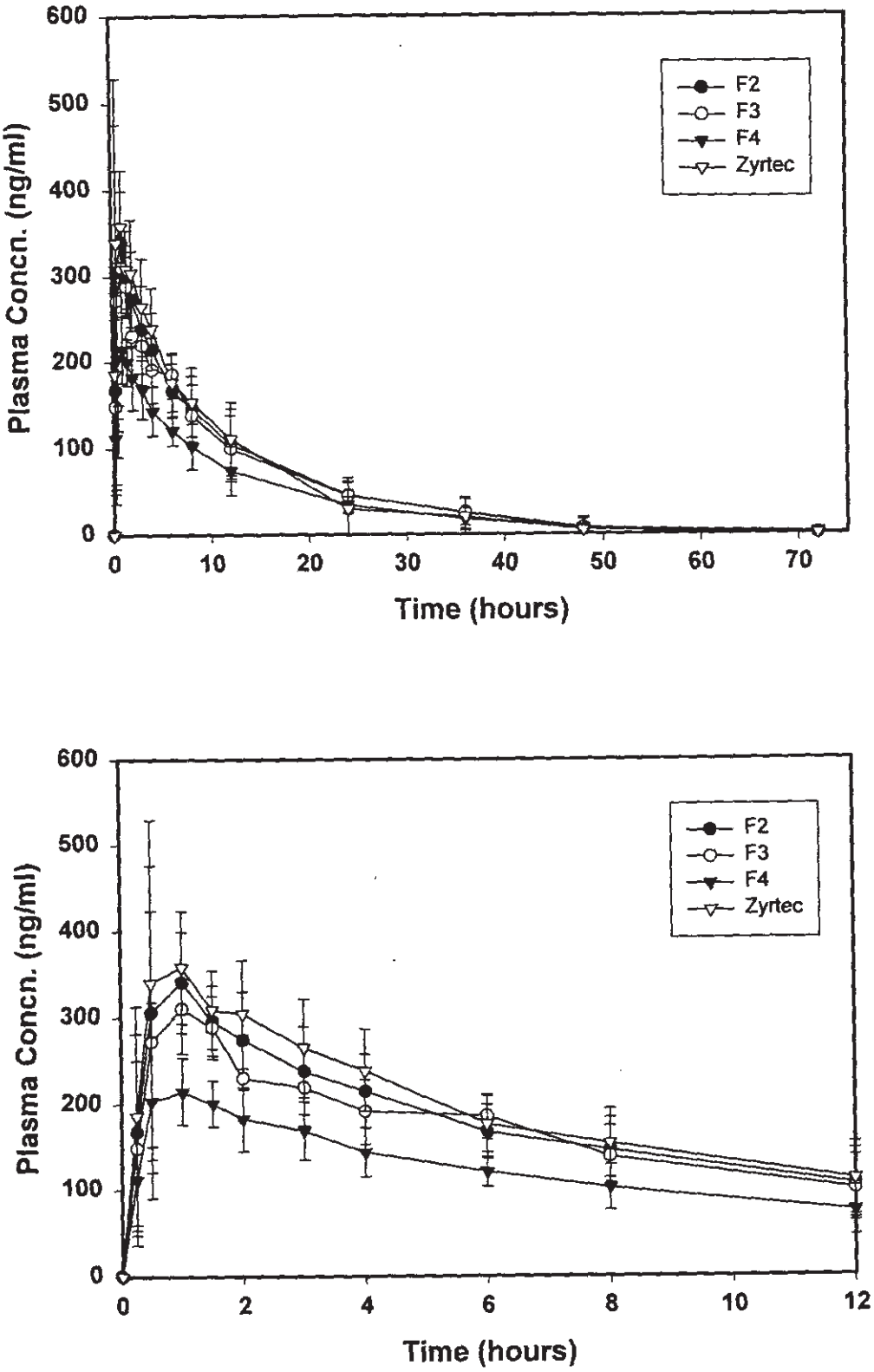

圖 9. 血漿藥物濃度與時間的關係圖

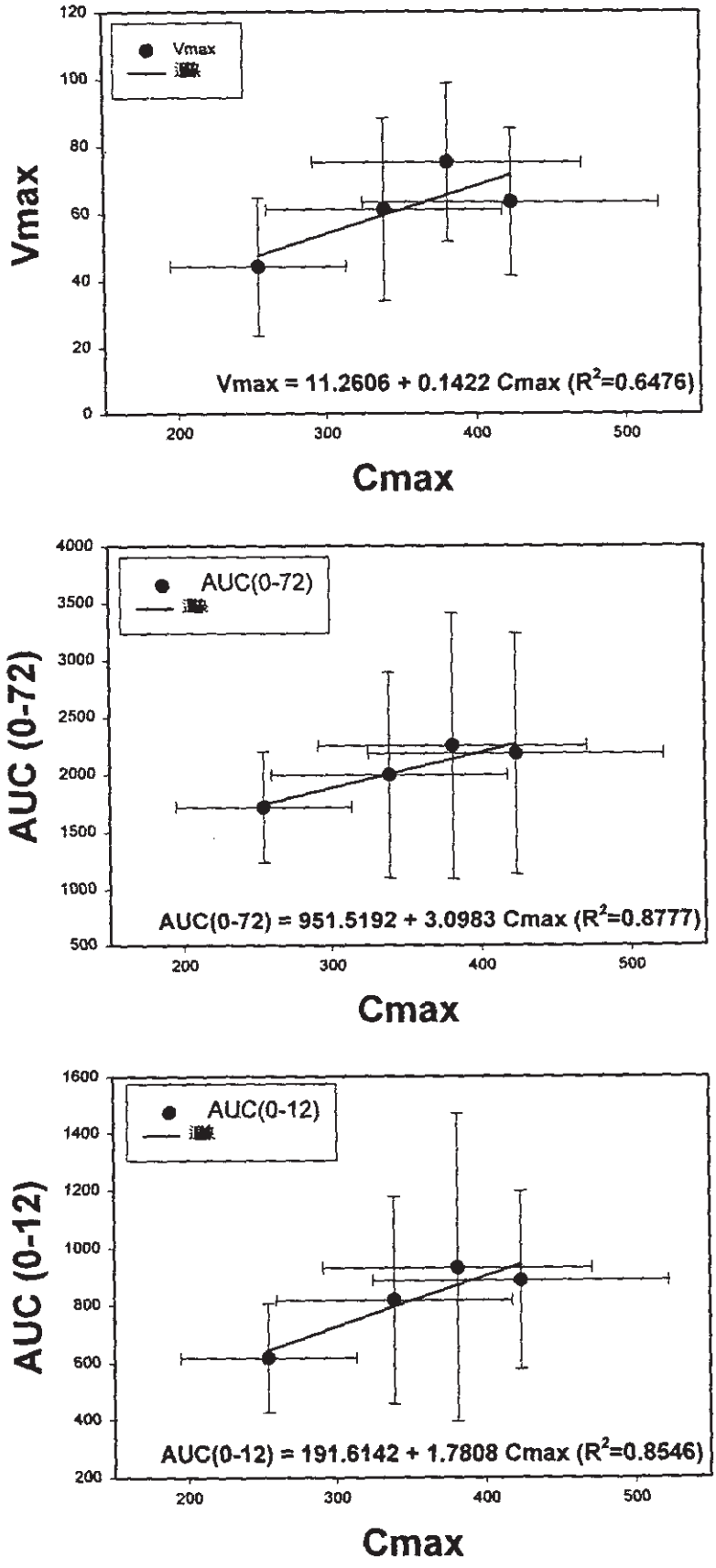

圖 10. 血漿藥物最高濃度與嗜睡指數參數的相關係圖

表一、嗜睡指數表

	F2										F3									
Time (h)	A	B	C	D	E	F	G	H	Total	SD	A	B	C	D	E	F	G	H	Total	SD
0.00	1	41	15	68	13	21	68	12	*239*	*26.1*	12	7	35	52	14	25	23	60	*228*	*19.2*
0.25	8	39	20	62	17	17	52	11	*226*	*20.2*	12	7	34	37	14	45	36	61	*246*	*18.5*
0.50	17	37	24	62	21	7	52	37	*257*	*18.5*	10	6	34	32	12	32	43	62	*231*	*18.9*
0.75	15	37	38	58	15	11	72	45	*291*	*21.9*	11	6	32	23	13	17	43	64	*209*	*19.5*
1.00	8	34	45	59	22	15	39	46	*268*	*17.3*	12	12	47	54	16	12	37	38	*228*	*17.4*
1.50	7	42	47	58	23	25	65	42	*309*	*19.2*	12	7	37	70	17	20	75	39	*277*	*25.9*
2.00	8	58	47	58	21	33	79	63	*367*	*23.6*	12	36	35	77	29	79	72	39	*379*	*25.1*
2.50	7	58	37	69	14	56	55	88	*384*	*27.3*	16	36	37	61	34	95	56	31	*366*	*24.4*
3.00	7	57	26	66	14	94	66	62	*392*	*30.1*	16	36	37	78	34	88	37	25	*351*	*25.4*
4.00	2	74	50	70	13	92	78	18	*397*	*34.3*	16	37	17	8	31	87	22	61	*279*	*26.7*
6.00	23	43	57	76	14	96	88	32	*429*	*30.7*	13	11	37	90	21	22	48	82	*324*	*30.7*
8.00	64	24	60	76	20	28	90	6	*368*	*30.3*	24	16	43	52	31	77	17	82	*342*	*25.8*
12.0	8	10	90	53	20	6	88	5	*280*	*36.8*	29	8	0	68	32	17	42	17	*213*	*21.5*
24.0	52	11	39	71	22	15	35	8	*253*	*22.0*	28	8	42	52	30	84	22	14	*280*	*24.4*
36.0	12	8	24	59	9	7	27	5	*151*	*18.1*	24	8	22	66	15	19	12	7	*173*	*19.0*
48.0	74	9	16	64	8	82	57	62	*372*	*30.5*	55	12	31	68	8	37	33	8	*252*	*22.0*
60.0	32	5	1	66	6	1	18	29	*158*	*22.3*	27	8	34	20	7	10	17	10	*133*	*9.8*
72.0	41	3	0	3	15	9	50	18	*139*	*18.6*	34	11	37	18	5	10	25	32	*172*	*12.2*

	F4										Zyrtec									
Time (h)	A	B	C	D	E	F	G	H	Total	SD	A	B	C	D	E	F	G	H	Total	SD
0.00	22	7	2	8	19	0	20	34	*112*	*11.6*	17	9	3	32	22	71	27	22	*203*	*20.7*
0.25	24	8	2	9	14	0	26	25	*108*	*10.4*	17	8	3	34	26	81	17	29	*215*	*24.2*
0.50	24	12	6	8	13	0	28	36	*127*	*12.3*	17	8	5	34	30	81	23	34	*232*	*23.8*
0.75	26	10	11	8	18	7	37	19	*136*	*10.4*	17	9	6	32	28	68	17	29	*206*	*19.5*
1.00	27	8	7	9	24	11	20	17	*123*	*7.7*	17	16	7	29	28	69	7	23	*196*	*19.8*
1.50	23	8	1	22	17	12	33	49	*165*	*15.1*	17	10	4	30	32	50	12	27	*182*	*14.9*
2.00	25	8	3	18	18	28	33	30	*163*	*10.7*	20	13	27	26	38	36	14	22	*196*	*9.2*
2.50	25	7	38	29	17	22	24	46	*208*	*12.0*	20	10	25	27	48	41	7	23	*201*	*14.0*
3.00	24	8	37	28	12	22	36	36	*203*	*11.1*	21	10	47	37	52	50	28	42	*287*	*15.0*
4.00	52	7	2	19	12	7	24	30	*153*	*16.3*	60	12	47	37	52	32	52	56	*348*	*15.8*
6.00	52	22	52	27	13	85	29	22	*302*	*23.7*	73	12	66	52	61	68	71	59	*462*	*19.7*
8.00	53	23	52	18	21	31	38	31	*267*	*13.4*	76	10	70	53	41	92	55	27	*424*	*26.8*
12.0	48	3	2	28	6	3	27	19	*136*	*16.6*	18	10	62	62	28	13	26	18	*237*	*20.9*
24.0	17	19	42	22	44	72	28	30	*274*	*18.2*	17	9	6	62	38	31	76	48	*287*	*25.2*
36.0	15	16	0	12	4	5	36	24	*112*	*11.8*	18	9	2	53	14	12	48	18	*174*	*18.5*
48.0	12	8	37	14	37	71	24	42	*245*	*20.8*	18	17	18	56	32	12	44	40	*237*	*15.8*
60.0	7	12	3	48	7	7	14	25	*123*	*14.8*	17	17	28	74	12	20	26	12	*206*	*20.3*
72.0	51	12	26	52	7	52	5	23	*228*	*20.5*	22	17	22	77	7	14	13	31	*203*	*22.1*

表二、血漿藥物濃度表

	F2										F3									
Time (h)	A	B	C	D	E	F	G	H	Mean	SD	A	B	C	D	E	F	G	H	Mean	SD
0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00	0.00
0.25	265.3	60.2	267.9	15.7	158.7	50.4	300.5	199.5	167.28	114.12	235.9	53.5	255.9	13.9	141.1	44.8	267.2	177.3	148.69	101.44
0.50	469.3	152.4	455.3	53.2	339.9	144.9	502.8	328.4	305.78	170.20	417.1	135.5	404.7	47.3	302.1	128.8	447.0	291.9	271.81	151.29
1.00	350.8	299.5	346.0	399.0	265.5	255.2	395.4	266.6	322.23	58.50	311.8	266.2	307.5	354.6	236.0	226.8	351.5	238.9	286.43	52.00
1.50	271.3	225.8	290.1	355.1	246.9	244.9	302.9	285.5	277.82	40.72	241.2	200.7	257.9	315.7	219.4	217.7	269.3	253.8	246.95	36.20
2.00	243.9	202.2	334.8	339.4	243.2	232.3	342.2	250.7	273.60	55.94	216.8	179.8	297.6	301.7	216.2	206.5	304.2	222.8	243.20	49.73
3.00	190.8	180.2	337.7	239.7	217.7	216.8	242.6	279.4	238.10	50.88	169.4	160.2	300.2	213.0	193.5	192.8	215.6	248.3	211.64	45.23
4.00	158.2	179.6	286.0	258.1	195.1	196.4	208.0	238.1	214.93	42.60	140.6	158.7	254.2	229.4	173.4	174.6	184.9	211.7	191.05	37.87
6.00	146.5	133.1	188.6	145.9	143.8	170.7	183.7	226.4	167.35	31.24	123.4	112.1	158.8	122.9	121.1	143.7	154.7	190.6	140.93	26.31
8.00	118.3	96.0	197.1	121.5	116.7	155.5	186.0	177.6	146.07	37.83	112.0	91.0	186.7	115.2	110.5	147.3	176.2	168.2	138.38	35.84
12.0	83.4	65.7	176.3	54.8	90.1	115.0	115.9	142.0	105.39	40.40	79.0	62.2	167.0	51.9	85.4	108.9	109.8	134.5	99.84	36.27
24.0	34.2	25.8	74.5	16.9	42.9	51.3	66.4	53.8	45.72	19.73	32.4	24.9	70.6	33.8	40.7	48.6	58.7	51.0	45.06	15.11
36.0	15.3	0.0	51.5	0.0	39.9	29.4	25.7	32.3	24.26	18.26	18.3	10.2	48.7	0.0	37.8	27.8	28.9	30.6	25.31	15.45
48.0	0.0	0.0	35.3	0.0	13.2	0.0	0.0	0.0	6.07	12.69	0.0	0.0	33.4	0.0	15.8	0.0	10.5	0.0	7.47	12.14
72.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00	0.00

	F4										Zyrtec									
Time (h)	A	B	C	D	E	F	G	H	Mean	SD	A	B	C	D	E	F	G	H	Mean	SD
0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00	0.00
0.25	176.9	40.1	192.0	10.4	105.8	33.6	200.4	133.0	111.52	76.08	294.8	66.9	319.9	17.4	176.4	56.0	333.9	221.6	185.86	126.80
0.50	226.6	96.6	335.2	218.9	312.9	101.6	303.5	35.5	203.86	113.47	521.4	169.3	505.9	59.1	377.7	161.0	558.7	364.9	339.76	189.11
1.00	177.0	170.1	263.6	177.7	233.9	199.6	230.7	266.0	214.82	39.00	389.8	332.7	384.4	443.3	295.0	283.5	439.3	296.2	358.04	84.99
1.50	164.6	163.3	202.0	190.3	180.9	150.5	193.4	236.8	185.21	27.15	301.5	250.9	322.4	394.6	274.3	272.2	336.6	317.2	308.69	45.25
2.00	162.1	154.9	228.1	167.1	162.6	134.8	223.2	226.3	182.40	37.30	271.0	224.7	372.0	377.1	270.2	258.2	380.2	278.5	304.00	62.16
3.00	145.2	144.6	161.7	186.2	127.1	120.2	225.2	159.8	158.73	33.92	211.8	200.3	375.3	266.3	241.9	240.9	269.5	310.4	264.55	56.53
4.00	130.1	130.9	138.6	158.8	105.5	119.7	190.7	172.0	143.29	26.40	175.8	199.6	317.8	286.7	216.8	218.2	231.1	264.6	238.81	47.34
6.00	100.9	119.8	128.9	138.9	102.8	93.4	132.3	102.4	114.94	17.14	154.2	140.1	198.5	153.6	151.4	179.7	193.4	238.3	176.16	32.88
8.00	81.9	109.1	130.5	124.6	83.0	67.4	138.3	85.3	102.50	26.55	124.5	101.1	207.4	127.9	122.8	163.6	195.8	186.9	153.76	39.82
12.0	63.2	80.7	81.3	99.6	58.5	46.1	123.7	38.4	73.96	28.35	87.8	69.1	185.6	57.7	94.8	121.0	122.0	149.5	110.93	42.53
24.0	30.1	36.0	38.6	37.7	22.8	33.4	52.3	20.5	33.93	9.96	0.0	0.0	78.4	0.0	45.2	54.0	0.0	56.6	29.28	32.64
36.0	28.0	20.6	18.5	22.7	10.5	0.0	36.1	0.0	17.05	12.84	0.0	0.0	54.2	0.0	42.0	30.9	0.0	34.0	20.14	22.58
48.0	18.4	11.4	0.0	0.0	0.0	0.0	24.8	0.0	6.83	10.08	0.0	0.0	37.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.64	13.14
72.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	11.2	0.0	1.40	3.97	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00	0.00

表三、藥動學參數表

參數 \ 處方	F2	F3	F4	Zyrtec	Statistics (ANOVA)
Cmax (ng/ml)	381.17 (88.98)	338.81 (79.09)	254.11 (59.32)	423.52 (98.86)	SIG (P=0.0025)
AUC(0-t) (ng.hr/ml)	3787.21 (1210.28)	3561.09 (1091.20)	2644.89 (714.90)	3735.67 (1400.08)	NS (P=0.1742)
AUC(0-inf) (ng.hr/ml)	4313.64 (1299.10)	4019.73 (1192.36)	3088.22 (644.19)	4485.79 (1448.52)	NS (P=0.1093)
Kel (hr^{-1})	0.0513 (0.0152)	0.0551 (0.0133)	0.0496 (0.0159)	0.0884 (0.0521)	SIG (P=0.0388)
$T_{1/2}$ (hr)	14.97 (5.76)	13.29 (3.47)	15.57 (5.83)	10.02 (4.79)	NS (P=0.1457)
Tmax (hr)	0.69 (0.26)	0.69 (0.26)	0.69 (0.26)	0.69 (0.26)	NS
Vd/F (L)	53.57 (22.80)	50.04 (15.55)	73.51 (25.61)	31.76 (11.17)	SIG (P=0.0026)
CL/F (L/hr)	2.51 (0.75)	2.68 (0.78)	3.37 (0.72)	2.43 (0.74)	NS (P=0.0707)
Extrapolated (%)	14.56 (7.64)	13.52 (10.11)	19.58 (21.07)	22.14 (11.07)	NT

SIG: significant (α=0.05); NS: insignificant (α=0.05); NT: no test.

表四、嗜睡指數參數表

參數 \ 處方	F2	F3	F4	Zyrtec	Statistics (ANOVA)
Vmax	75.13 (23.56)	61.13 (27.15)	44.13 (20.54)	63.38 (21.88)	NS (P=0.0906)
AUC(0-72)	2248.42 (1159.77)	1993.03 (898.32)	1713.95 (482.80)	2180.86 (1050.46)	NS (P=0.6688)
AUC(0-12)	932.92 (536.23)	817.03 (360.79)	617.45 (189.88)	887.86 (308.60)	NS (P=0.3533)

Vmax: 嗜睡指數最大值; NS: insignificant (α=0.05).

參考文獻

Campoli-Richards DM, Buckley MM-T and Fitton A; Cetirizine: A review of its pharmacological properties and clinical potential in allergic rhinitis, pollen-induced asthma, and chronic urticaria. *Drugs*, 40: 762-781 (1990).

Coulie PJ, Ghys L and Rihoux JP; Inhibitory effects of orally or sublingually administered cetirizine on histamine-induced wheals and flares and their correlation with cetirizine plasma concentrations. *J Int Med Res*, 19:174-179 (1991).

Desager JP and Horsmans Y; Pharmacokinetic-pharmacodynamics relationships of H1-antihistamines. *Clin Pharmacokinet*, 28:419-432 (1995).

DuBske L; Dose-ranging comparative evaluation of cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol, 74:345-354 (1995).

Falleirs CJ, Brandon ML and Buchman E; Cetirizine therapy in seasonal allergic rhinitis: A dose response study. *Ann Allergy*, 60:166 (1988).

Falleirs CJ, Brandon ML and Buchman E; Double-blind comparison of cetirizine and placebo in the treatment of seasonal rhinitis. *Ann Allergy*, 66:257-260 (1991).

Gengo FM, Dabronzo J and Yurchak A; The relative antihistaminic and psychomotor effects of hydroxyzine and cetirizine. *Clin Pharmacol Ther*, 42:265-272 (1987).

Harvey R, Comer C and Sanders B; Model for outcomes assessment of antihistamine use for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 97:1233-1241 (1996).

Henauer S, Hugonot L and Hugonot R; Multi-centre double-blind comparison of terfenadine once daily versus twice daily in patients with hay fever. *J Int Med Res*, 15:212-223 (1987).

Jobst S, van den Wijngaart W and Schubert A; Assessment of the efficacy and safety of three dose levels of cetirizine given once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Allergy*, 49:598-604 (1994).

Nolen TM; Sedative effects of antihistamines: Safety, performance, learning, and quality of the life. *Clin Ther*, 19:39-55 (1997).

Rihoux J-P and Mariz S; Cetirizine: An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Clin Rev Allergy*, 11:65-88 (1993).

Rimmer SJ and Church MK; The pharmacology and mechanisms of action of histamine H_1-antagonists. *Clin Exp Allergy*, 20 Suppl. 2:3-17 (1990).