

Phenytoin 製劑之溶離曲線試驗

李明鑫 黃淑華 林步芳 陳金榮 張柏林 溫國慶

第一組

摘 要

本研究之目的在於比較國內 Phenytoin 錠劑與美國 PARKE-DAVIS 廠之 Dilantin 錠劑對照品溶離曲線之相似性，每一檢體均分別以(1)0.05M Tris Buffer (pH9.0)、(2)水(含 1.6% Sodium Lauryl Sulfate, SLS)及(3)0.1N HCl(含 0.4% SLS)當作溶媒，所用裝置為 USP Apparatus II (Rotating Paddle Apparatus)，轉速 100rpm，測定 15、30、60、90、120 及 180 分鐘各點之溶離量，再繪製溶離曲線；並依照 FDA 提出的 SUPAC 中之 f_2 因子，與對照品比較並判定是否相似。結果八件檢體於三種溶媒之 f_2 值均低於 50，亦即溶離曲線均與對照品不相似；比較八件檢體間之溶離情形，除了在溶媒(3)彼此之溶離曲線差異較大外，大部份檢體在溶媒(1)及(2)之溶離曲線則相類似。

關鍵詞：Phenytoin，溶離曲線， f_2 因子。

前 言

固形製劑崩散及成分之溶解速率，為影響藥品吸收的重要因素。為達到足夠的血中濃度，以獲得預期之療效，各國藥典除將崩散度列入品管項目外，更進一步管制溶離速率與溶離量，畢竟溶離度與生體可用率的關係至為密切。

有關藥品的溶離度於美國藥典第十七版首次提及，第十八版則開始收載溶離試驗品目⁽¹⁾，其目的即在於確定該藥品批次間或相同成分之其他廠牌均具有相當之藥效相等性。

我國目前在藥政管理上，對於溶離試驗品目之要求，原則上乃參照中華藥典之

規定⁽²⁾；惟藥典上有關溶離度之測定，大都於單一 pH 值，測量在固定時間內之溶離度，以作為品質管制之參考。此種溶離度測定並無法反應藥品服用後，在生體環境內之溶離變化情形；而由體外溶離試驗想要建立與體內之生體可用率/生體相等性之相關性並非易事，且尚無定論^(3,4,5)；但是以溶離曲線之比對，求得不同 pH 條件下，不同時間內藥品之溶離度，進一步作為評估生體可用率與相等性之參考，或許更為貼切；而且即使未能藉此建立體外/體內的相關性，其不同廠牌製劑的品質比較上也較有意義。

行政院衛生署對於控釋製劑及監視新藥成分速效製劑之查驗登記審核，於原開

發廠之在臺子廠、授權製造廠及委託製造廠或該廠廠址遷移時，欲以溶離曲線比對，作為與原開發廠產品生體可用率/生體相等性評估之參考者，均有相關規定⁽⁶⁾。1996年9月16日亦公告口服製劑查驗登記可以溶離曲線比對資料取代生體可用率/生體相等性試驗報告辦理原則⁽⁷⁾，以做為業者申請查驗登記時之審核依據。

本研究計畫所針對的Phenytoin製劑屬Hydantoins類之中樞神經系統抑制劑，自1938年發現後，經過六十餘年的使用，至今仍是對抗癲癇大發作主要的藥物；本藥可單獨使用，但與Phenobarbital併用之效果較佳。其結構式1-位之N為Amide，屬中性；3-位之N為Imide，其氫原子較易游離，故具弱酸性，可溶於鹼性溶液中而生成鹽類，如Sodium Phenytoin。市面上即有鹽類與自由酸之Phenytoin製劑；惟鹽類通常製成膠囊、錠劑或注射劑，而自由酸則見於錠劑及懸液劑。而由於不同廠牌之製劑，常因配方的不同賦形劑、粒子大小及形狀，以及鹽類與否等而有所差異，致使在體內有不同的吸收速率及吸收量，亦即存在生體可用率與生體相等性(BA/BE)的問題。

至於Phenytoin製劑體外溶離試驗與體內生體可用率相關性之研究，1983年Shah, V. P. 及 Yau, M. K. T. 等人均分別有發表相關的研究報告^(8,9)，前者發現某些製劑可建立良好的體內/體外之相關性；後者之結果則不是很滿意。

另有關Phenytoin製劑間溶離曲線比對的相關研究，1997年葡萄牙Farinha, A. 等人曾發表於文獻中⁽¹⁰⁾，其主要是比較各國市場上不同廠牌間之溶離曲線，但僅止於單一pH值之測定結果。

而根據衛生署1995年5月24日集合專

家學者之『藥品生體可用率暨生體相等性試驗第二次會議』，建議某些非監視新藥應進行生體相等性試驗，本局並先提供其市售品之溶離曲線比對資料。本研究即希望探討三種不同溶媒下之Phenytoin製劑溶離曲線，以作為生體相等性試驗檢討評估之參考。

材料與方法

一、材料及試藥

- (一) 檢體：由本局函請各縣市衛生局至持有Phenytoin錠劑許可證之廠商抽驗檢體，每一許可證一批號至少100錠，總計有8件。
- (二) 對照品：由美國PARKE-DAVIS廠提供“Dilantin”二百錠(每錠含Phenytoin 50mg)。
- (三) 對照標準品：Phenytoin USP標準品。
- (四) 試藥：磷酸二氫鉀、氫氧化鈉、鹽酸、氯化鉀、磷酸、甲醇、乙腈(Acetonitrile)、等均採用德國Merck GR級，醋酸、三乙胺(Triethylamine)、Tris-(hydroxymethyl)-aminomethane、Sodium lauryl sulfate(SLS)使用J. T. Baker牌之ultrapure級。

二、儀器裝置

- (一) 溶離度測定：採用之系統包括溶離度測定儀(Logan D-800，美國)、樣品收集裝置(Logan SYP-8 sample/dilutor system 及 SCT-72/96，美國)。
- (二) 高效液相層析定量：採用之系統包括高效液相層析幫浦(Waters 510，美國)、檢出器(Waters 484，

美國)、自動進樣裝置(TSP 牌 A100, 美國)及積分儀(Shimadzu C-R6A, 日本)。

三、實驗方法

(一) 溶離曲線(Dissolution Profile)試驗：

1. 溶媒：每一檢體均分別於 0.05M Tris Buffer (pH9.0)、水(含 1.6% SLS)及 0.1N HCl(含 0.4% SLS)之溶媒進行溶離試驗；其中 0.05M Tris Buffer (pH9.0)參照 USP 之方法⁽¹¹⁾配製，另兩種則分別以水及 0.1N HCl 當溶媒，各含 1.6% 與 0.4% SLS。
2. 裝置：USP Apparatus II (Rotating Paddle Apparatus)
3. 時程：分別於溶離 15、30、60、90、120、180 分鐘後測定其溶離量。
4. 轉速：100rpm
5. Phenytoin 標準品溶液之配製：取 Phenytoin USP 標準品，以少量酒精溶解後，再以溶媒稀釋，使其濃度相當於各檢體標示量溶於 900 毫升溶離液之濃度。
6. 溶離曲線繪製：

以取樣點之溶離百分比繪製溶離曲線，各溶離百分比之測定係依據 USP 收載之 HPLC 方法，所用條件如下⁽¹¹⁾：

層析管： μ -Bondapak C₁₈ 10 μ m
3.9 × 300mm

移動相：水 / 甲醇 / 乙腈 / 1% 三乙胺 / 醋酸 = 500/270/230/5/1
檢出器：254nm

流 速：1 mL/min

(二) 與對照品之比對：

取美國 PARKE-DAVIS 廠之 Dilantin 錠劑(50mg/Tab.)對照品於溶離曲線繪製同條件下，於所有檢體試驗前後及試驗進行中，進行溶離試驗三次(每次六顆)，取其平均值後繪製溶離曲線。再依照 FDA 所提 SUPAC(Scale-up and Postapproval Change)中的 f_2 因子⁽¹²⁾與檢品比對，當 $f_2 > 50$ 時表示兩者之溶離曲線相似：

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T (X_t - Y_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

其中 X_t 為時間 t 時之對照品溶離百分比， Y_t 為時間 t 時檢品之溶離百分比

(三) 含量測定：

取二十顆檢體計算其平均重量後，磨成粉末，取相當於約 100mg Phenytoin 之粉末置於 100mL 容量瓶中，以甲醇溶解並定容，過濾，取濾液 5.0mL 置 50mL 容量瓶內，再以移動相溶液定容，以此當作檢液。另配製標準品溶液，其濃度約為 0.1mg/mL。取標準品溶液及檢液各 20 μ L 分別注入 HPLC 中，以前述溶離曲線試驗中的 HPLC 條件分析其含量。

結 果

本計畫主要針對 Phenytoin 錠劑檢體，目前領有此許可證者，計有國產品十一張、輸入品三張，合計十四張許可證；經本局函請各縣市衛生局至持有 Phenytoin 錠

劑許可證之廠商抽樣，抽得 8 件均為不同廠牌之國產檢體。其中編號 1、2、5 為 100mg/Tab，編號 3、4、8 為 50mg/Tab，而 6 號檢體是 20mg/Tab，7 號檢體則 25mg/Tab。

表一是對照品 PARKE-DAVIS 廠 Dilantin 錠劑在三種不同溶媒中之溶離曲線測定結果；依據表一測定結果繪製其溶離曲線如圖一所示。至於八件檢體在三種不同溶媒之溶離曲線與對照品比對結果歸納

在表二內，並沒有任何溶離曲線是與對照品相似的，而且所有 f_2 值均不超過 40，顯示檢品與對照品之溶離曲線的差異性很大，其中較特殊的是 3、4 號檢體在 0.05M Tris buffer 中之溶離量偏低，所以將兩者在三種溶媒的溶離度詳列於表三。又所有檢體在三種溶媒的溶離曲線均不相似，同時為了一窺市售品溶離曲線之情形，特將各溶媒中對照品與所有檢體之溶離曲線繪製於圖二、三、四中。

表一 對照品 Dilantin Tab. 在三種溶媒中溶離曲線之測定值(%)與相對標準偏差(RSD) (n=3)

時間(分)		15	30	60	90	120	180
溶媒 I*	測定值	17.02	34.50	70.16	93.11	95.19	95.03
	RSD(%)	3.28	4.26	5.94	1.02	0.76	1.54
溶媒 II*	測定值	11.73	19.96	39.31	77.13	89.44	93.45
	RSD(%)	9.80	6.65	9.53	9.73	4.30	1.81
溶媒 III*	測定值	15.87	32.09	81.75	96.05	98.58	99.29
	RSD(%)	7.56	7.26	4.80	0.98	0.25	0.39

*溶媒 I：0.05M Tris buffer (pH9.0)，溶媒 II：水(含 1.6% SLS)，溶媒 III：0.1N HCl(含 0.4% SLS)

表二 Phenytoin 製劑與 Dilantin Tab. 之溶離曲線比對結果

檢體編號	結果						備考
	溶媒 I*		溶媒 II*		溶媒 III*		
	f ₂ 值	相似性	f ₂ 值	相似性	f ₂ 值	相似性	
1	21.07	否	18.26	否	28.44	否	
2	24.05	否	25.41	否	27.04	否	
3	23.31	否	13.04	否	21.70	否	**
4	39.75	否	31.65	否	11.29	否	**
5	18.43	否	14.70	否	29.46	否	
6	19.65	否	15.48	否	20.64	否	
7	19.74	否	17.15	否	35.31	否	**
8	18.99	否	16.10	否	33.92	否	**

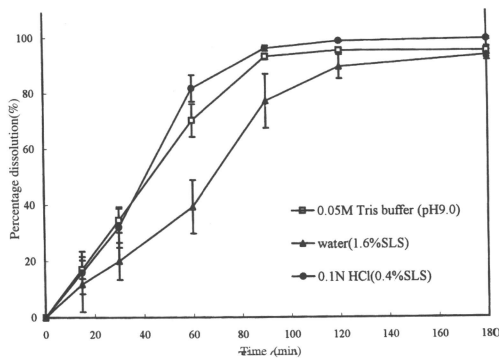
*溶媒 I：0.05M Tris buffer (pH9.0)，溶媒 II：水(含 1.6% SLS)，溶媒 III：0.1N HCl(含 0.4% SLS)

**複方製劑，含 Phenytoin 及 Phenobarbital

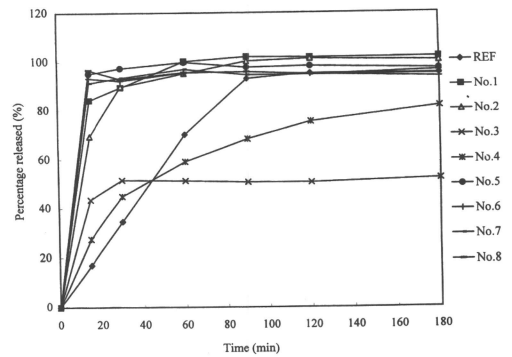
表三、編號 3、4 號檢體在三種溶媒中 Phenytoin 之溶離百分比

檢體 編號	溶媒 *	Phenytoin 之溶離百分比					
		15 分鐘	30 分鐘	60 分鐘	90 分鐘	120 分鐘	180 分鐘
3	I	43.6	51.6	51.2	50.7	50.5	52.0
	II	97.0	100.2	100.3	99.8	98.2	99.6
	III	79.6	93.4	98.9	99.3	99.3	100.1
4	I	27.5	44.9	59.1	68.3	75.3	81.5
	II	14.3	24.9	37.3	47.2	52.8	62.4
	III	4.6	8.7	15.1	20.0	23.9	30.1

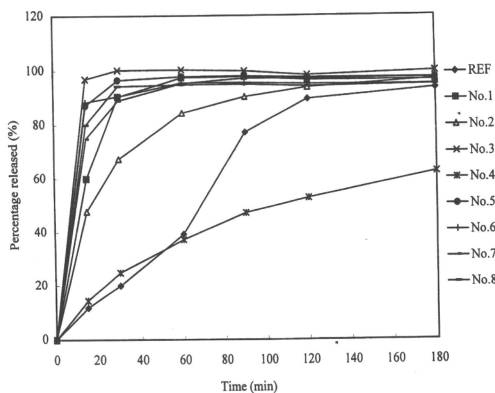
* 溶媒 I : 0.05M Tris buffer(pH9.0), 溶媒 II : 水(含 1.6%SLS), 溶媒 III : 0.1N HCl(含 0.4%SLS)



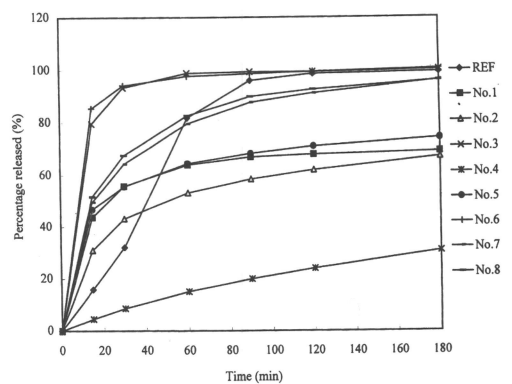
圖一 對照品 Dilantin Tab在三種不同溶媒中之溶離曲線



圖二 對照品(REF)Dilantin Tab.與所有檢體在0.05M Tris Buffer(pH9.0)溶媒中之溶離曲線



圖三 對照品(REF)Dilantin Tab. 與所有檢體在水(含1.6%SLS)溶媒中之溶離曲線



圖四 對照品(REF)Dilantin Tab.與所有檢體在 0.1N HCl(含 0.4%SLS)溶媒中之溶離曲線

討 論

目前藥典僅要求藥品的溶離度，並未進一步做到溶離曲線的比對；而 Phenytoin 錠劑在中華藥典第四版並無溶離度的要求⁽¹³⁾，美國藥典第二十三版在補篇第 6 冊 (Sixth Supplement) 即開始納入；惟因 Phenytoin 水溶性不佳具弱酸性，其溶離度測定所用溶媒即採用 pH9.0 的 Tris buffer (0.05M)，且含有約 1.6% 界面活性劑 SLS，以增加溶解度，儘管此與實際生理狀況差異很大，但至少可作為不同品牌間品質比較的手段之一。其既是藥典公定方法，首先即採用此溶媒進行溶離曲線試驗；其餘包括溶離裝置 II、轉速 100rpm 也都依藥典的條件，測定時程的選擇，因藥典規定為單一時間 120 分鐘之溶離度 (Q 值為 70%)，所以溶離曲線測定時程設為 15、30、60、90、120、180 分鐘，以保證完全之溶離達一穩定狀態。另外，再嘗試以水、pH1.2、4.5、5.8、6.8 及 7.4 等不同的磷酸緩衝液加適量 (如 1.6%、0.8%、0.4% 及 0.2%) 的 SLS 當作溶媒，試驗在不同條件下之溶離程度，每一測試所設定的溶離時間均為三個小時；測試中除了考慮 SLS 在不同溶媒的溶解度 (例如在 pH6.8 及 7.4 中溶解不佳)，另外不同濃度的 SLS 是否具差異性 (1.6%、0.8%、0.4% SLS 在 0.1N HCl 中並無顯著差異，因此選擇濃度較小者)，也是必須顧及的。最終是決定以含有 1.6% SLS 的水及含 0.4% SLS 之 0.1N HCl 當作另外兩種溶媒。其次，有關溶離量測定方面，利用前述美國藥典收載的 HPLC 條件分析，Phenytoin 的滯留時間 (retention time) 約為 8 分鐘。

有關對照品 Dilantin 錠劑的溶離曲線測定與繪製，表一顯示各取樣點相對標準偏差 (relative standard deviation, RSD) 的差異

不小；而除藥典收載之溶媒 0.05M Tris buffer 外，另兩種溶媒測定結果之 RSD 普遍較大，尤其是以水 (1.6% SLS) 作為溶媒時更甚，0.1N HCl 中則僅前三個取樣點之 RSD 稍大；不過，由三種不同溶媒中最終 (180 分鐘) 溶離百分比的 RSD 均較小，可知此時每錠的溶離程度已達穩定狀態，且含量均一性亦很好。另由圖一有關對照品之溶離曲線，顯然在 0.05M Tris buffer 中溶離狀況較有規則 (曲線較平滑)，另兩種溶媒中溶離情形就不是很好。此與 Dilantin 錠劑本身之配方設計是否有關不得而知，因為此產品標示服用方式是咀嚼後吞服或直接吞食，既然可以咀嚼後吞服則溶離度測定就較無意義。當然，因目前原開發廠美國 PARKE-DAVIS 公司僅生產此一錠劑，所以利用它作為對照品以資參考。

對照品溶離曲線與每一檢體之溶離曲線比對結果，是依 FDA 提出之 SUPAC 的 f_2 方程式計算以判定兩者是否相似，其結果如表二；由表二之結果，八件檢體之溶離曲線在三種溶媒中均不相似，檢討其中 f_2 之結果，發現其值均偏低，且在三種溶媒中並沒有特殊之處。

既然所有檢體之溶離曲線均與對照品不相似，且有可能是對照品選擇的問題，因此將對照品與 8 件檢體在各溶媒之溶離曲線集中繪於圖二至圖四內，由此對於溶離情形可一目了然，不但可在對照品與檢體間做一比較，也可針對國內不同品牌間溶離曲線的差異，得到概括的瞭解。

圖二是 Tris buffer 溶媒中對照品與檢體的溶離曲線，雖然所有檢體之溶離情形與對照品差異很大，但是除了 3、4 號檢體之溶離量偏低外，其它檢體之最終溶離百分比均接近 100%，且彼此溶離曲線亦相當類似；另外，鑑於此溶媒為美國藥典收載之

條件，如果以藥典訂定的標準是 120 分鐘，Q 值為 70% 加以判定，則除 4 號檢體不符此標準外，其餘都屬合格。再論及圖三有關水溶媒(含 1.6% SLS)中對照品與檢體的溶離曲線，僅 4 號檢體之溶離量偏低，包括 3 號等其它檢體之最終溶離百分比則都接近 100%，彼此之溶離曲線亦相當類似。至於圖四中以 0.1N 鹽酸(含 0.4% SLS)為溶媒時，對照品、檢體溶離曲線彼此間的差異性就很大，唯一與前兩種溶媒相似的是 4 號檢體的溶離百分比仍低。

為進一步瞭解 3、4 號檢體實際溶離情形，特別將二者在三種溶媒中各取樣點的溶離度詳列於表三，由此知道 4 號檢體是唯一在三種溶媒中溶離百分比均偏低者，為證明是否為含量有問題，乃進行含量測定，得到結果是 101.0%；亦即排除含量不足的因素；而可能是製造技術或其他添加劑影響溶離情形。

結 論

總括本次對於國內 Phenytoin 錠劑溶離曲線之探討，在方法建立上必須考慮幾乎不溶於水的性質，所用溶媒均得添加適量的界面活性劑；比對結果是檢體與對照品的溶離曲線差異很大，但檢體彼此之間大多數是相似的。儘管檢體只有 8 件，但測試結果或可作為業者及管理單位的參考。

參考文獻

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1970. The United States Pharmacopeia XVIII, pp. 934-935. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Bethesda, MD. U.S.A.
2. Department of Health, Executive Yuan, Chinese Pharmacopeia Editorial Committee. 1995. The Chinese Pharmacopeia. 4th Edition. Annex pp.37 - 38. Department of Health. Executive Yuan, Taipei.
3. Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P. and Crison, J. R. 1995. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification : The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. Pharm. Res., Vol.12, No.3, 413 - 420.
4. Dressman, J. B. and Fleisher, D. 1986. Mixing-tank Model for Predicting Dissolution Rate Control of Oral Absorption. J. Pharm. Sci. 75: 109 - 116.
5. Hintz, R. B. and Johnson, K. C. 1989. The Effect of Particle Size Distribution on Dissolution and Oral Absorption. Int. J. Pharm., 51: 9 - 17.
6. Department of Health, Executive Yuan, 1996. The Related Regulations of Evaluations of Bioavailability/ Bioequivalence (BA/BE) Data Which Shall Be Submitted by the Manufacture Branch Site of the Drug Original Developing Company or Its Authorized Contract Manufactures. Announcement No. 85044723 & 85053264. Taipei.
7. Department of Health, Executive Yuan, 1996. The Managing Principles about Using Drug Dissolution Profiles Comparison as an Alternative of the Required BA/BE Test Report for Applying Oral Dosage Form Evaluation Registration. Announcement No. 85053115. Taipei.
8. Shah, V. P., Prasad, V. K., Alston, T.,

- Cabana, B. E., Gural, R. P. and Meyer, M. C. 1983. Phenytoin I: In Vitro-In Vivo Correlation for 100-mg Phenytoin Sodium Capsules. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol.72, No.3, 306-308.
9. Yau, M.K.T., Meyer, M.C., 1983. In Vivo-In Vitro Correlations with a Commercial Dissolution Simulator II: Papaverine, Phenytoin, and Sulfisoxazole. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol.72, No.6, 681-686.
10. Farinha, A., Nobrega, S.D., Paulo, M.G., 1997. Evaluation of Pharmaceutical Quality of Phenytoin Sodium Capsules and Tablets from Multinational Markets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 23 (1), 47-61.
11. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1995. *The United States Pharmacopeia XXIII Sixth Supplement*, pp. 3722. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD., U.S.A.
12. U.S. Food and Drug Administration. 1995. *Code of Federal Register*, Vol. 60, No. 230/ Thursday, November 30, 61638-61642.
13. Department of Health, Executive Yuan, *Chinese Pharmacopeia Editorial*

Study on Dissolution Profile of Commercial Phenytoin Tablets

MING-SHIN LEE, SHU-HWA HUANG, BUH-FANG LIN,
CHIN-JUNG CHEN, BER-LIN CHANG AND KUO-CHING WEN

Division of Drug Chemistry

ABSTRACT

In this study, the dissolution profile (DP) of a phenytoin containing tablet - Dilantin (supplied by PARKE-DAVIS, U.S.A. and used as the reference sample) was compared with those obtained from eight brands of commercial phenytoin tablets manufactured domestically. Dissolution tests were performed by using a USP XXIII apparatus-II (paddle type) at 100 rpm, and three aqueous solutions of 0.05M Tris buffer pH 9.0(I), 1.6% Sodium Lauryl Sulfate (SLS, II) and 0.1N HCl (containing 0.4% SLS, III), were used as test media. Released percentages of the active ingredient were measured at 15, 30, 60, 90, 120 and 180 minutes, respectively. SUPAC f_2 factor proposed by FDA was applied to verify the similarity between the DP of Dilantin and that of each sample. That f_2 values of samples were all less than 50 no matter which media was used indicated that all samples produced different DPs from that of Dilantin. But it can be seen that most of DPs of investigated samples are similar to each other in (I) and (II) except that in (III).

Key words: Phenytoin, Dissolution Profile, f_2 factor