

## 行政院衛生署八十八年度委託研究計劃

市售 Indomethacin 經皮吸收製劑生體可用率

### 研究報告

執行機構：國防醫學院藥研所

計劃主持人：胡幼圃

研究人員：羅芹懿 鮑力恆 郭培中 王昭日

執行期限：87年7月1日至88年6月30日

**\*\*本研究報告僅供參考用，不代表本署意見\*\***

# 目錄

摘要.....	1
本文.....	8
參考資料.....	26
圖次.....	29
表次.....	50

## Abstract

### Bioavailability studies with percutaneous drug dosage forms marketed on Taiwan

More than one hundred topical use ointments, creams and gels on Taiwan market claimed systemic effects. Also, there are more than one hundred of these kinds of topical use preparations covered by the current National Health Insurance (NHI) drug payment. However, all of these topical use preparations did not submit documents such as bioavailability data validating the topical dosage form had systemical therapeutic effects while they applied manufacture licence from the Department of Health (DOH). Since they are generic drugs and used topically, no clinical efficacy and safety data are needed for applying license. Furthermore, many imported of these kinds of topical preparations from Japan and Germany may contain special percutaneous enhancers causing much greater amount of drug penetrating through the skin reach to systemic circulation than preparations without any enhancer.(3~6) Therefore, different brand drugs may have dramatically different bioavailability, subsequently, different therapeutical outcomes and possible side effects.

The present project plans to select most commonly used topical preparations, which have approved in Taiwan and covered by the current National Health Insurance payment, claimed having systemic efficacy, studying their bioavailability by using animal and human fresh or cadaver skins. In the first year, piroxicam is selected, since more than 6 piroxicam topical products are on the Taiwan market currently. In the second year, etofenamate is selected, since more than 8 etofenamate topical products are on the Taiwan market currently. In the third year, indomethacin is selected, since more than 7 indomethacin topical products are on the Taiwan market currently.

The first year finding: the penetration of piroxicam according to the amount of penetration after 72hr diffusion study using human cadaver skin are : Chuan-fu > Wu-chou > Swiss > Standard > Pfizer. The results are nude mice skin and artificial membrane (28%EVA) have good correlation with human skin .

The second year finding: the penetration of etofenamate according to the amount of penetration after 72hr diffusion study using human cadaver skin are : Wu-chou > Century > Yu Sheng > Swiss > N.K > Rheumon > Pfoshen. The rank order of the effect of penetration of etofenamate according to the amount of penetration after 72hrs diffusion study using human cadaver skin and artificial membranes, the result is artificial membranes (3M-9720) is closer to those of human skin than nude mice skin.

The third year finding: the penetration of indomethacin according to the amount of penetration after 72hr diffusion study using human cadaver skin are : Purzer > Yung- shin > Germany > Sinphar > C.H > R.T > Sumitomo > Sawai., the result is nude mice skin and artificial membranes (28% EVA) have good correlation with human skin .

By using General Linear Model (Multivariate Tests) to analysis data by cumulative amount and permeation coefficient, the results from the penetration of etofenamate according to the amount of penetration after 72hr diffusion study, Purzer is significant different from other company's products and 28%EVA has no significant difference comparison with nude mice skin , according to the permeation coefficient after 72hr diffusion study, Purzer is significant different from other company's products and 28%EVA has no significant difference comparison with human cadaver skin.

**Key words : percutaneous absorption; topical preparation; artificial membrane; piroxicam gel; indomethacin gel ;etofenamate gel ; bioavailability**

## 提要

台灣市售之軟膏劑、乳膏劑及凝膠劑，宣稱具全身療效者百餘種，收載於全民健保給付品項中也近百種。此種局部給藥卻宣稱具止痛發炎等全身作用，在申請許可證時，因為是局部製劑（僅劑型為局部製劑），故藥政處並未要求其生體可用率資料，又因為是學名藥（generic drug），不需在臨床上證明其療效，也不知其副作用。

本研究擬針對全民健保收載給付品項中及已經藥政處核准上市之各種外用藥劑卻需經皮吸收才能具全身療效的品項中，選擇幾個主要品項進行一個四年計劃。

於第一年中，選擇至少五家市售piroxicam製劑進行研究；於第二年中，選擇至少八家市售etofenamate製劑進行研究；於第三年中，選擇至少七家市售indomethacin製劑進行研究。

於第一年中，針對市售piroxicam製劑（生達、全福、輝瑞、五洲、瑞士）我們發現：就市售piroxicam製劑穿過人皮之72hr累積穿透量的排序為，全福>五洲>瑞士>生達>輝瑞；我們發現就各家藥廠72hr累積藥量的排序結果來說，裸鼠皮及28%EVA人工膜與人皮有很好的相關性。

於第二年中，針對市售etofenamate七家外用製劑（五洲、厚生、優生、瑞士、Rheumon、世紀、南光）我們發現：就市售etofenamate製劑穿過人皮之72hr累積穿透量的排序為，五洲>世紀>優生>瑞士>南光>Rheumon>厚生；就72hr累積藥量的結果來說，最接近人皮的就屬3M-9720人工膜；其次為裸鼠皮。

第三年之研究主要針對Indomethacin製劑進行研究。本實驗採用(瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得)八家之製劑與人皮、裸鼠皮、28%EVA 及3M-9720等四種人工膜及皮膚進行經皮吸收的研究。我們發現就市售indomethacin製劑穿過人皮之72hr累積穿透量的排序為,瑞安>永信>西德>杏輝>正和>羅得>住友>澤井; 穿透量範圍為 107.45 ~ 1941.25 $\mu$ g; 其中以瑞安(1941.25 $\mu$ g)經人皮穿透量最高; 而澤井(107.45 $\mu$ g)則為最低, 相差約18倍, 而其穿透係數亦差了13.5倍。以吸收程度來說: 於24hr時, 以裸鼠皮較接近人皮; 但於48及72hr時, 則以28% EVA人工膜與人皮較相近。

以 General Linear model(Multivariate Tests)再經事後分析(scheffe)結果, 就 72hr 累積藥量的結果來說, 瑞安藥廠顯著高於其它藥廠; 而裸鼠皮與 28% EVA 人工膜的結果無顯著差異; 就穿透係數來說, 瑞安藥廠亦顯著高於其它藥廠; 而 28% EVA 人工膜與人皮結果無顯著差異。

中文關鍵詞: 經皮吸收; 局部製劑; 人造膜; piroxicam 凝膠; indomethacin 凝膠; etofenamate 凝膠; 生體可用率

## 壹、前言

台灣市售之軟膏劑、乳膏劑及凝膠劑，宣稱具全身療效者百餘種，收載於全民健保給付品項中也近百種。此種局部給藥卻宣稱具止痛發炎等全身作用，在申請許可證時，因為是局部製劑（僅劑型為局部製劑），故藥政處並未要求其生體可用率資料，又因為是學名藥（generic drug），不需在臨床上證明其療效，更不知其副作用。尤有甚者，許多進口（日本、德國）之凝膠劑，其可能含有特定的經皮促進劑，可能使得主成分的經皮吸收量較市面上其他具相同主成分和相同劑量之外用劑型大為增加。醫師或病人在使用此類製劑時，實無法知道在更換廠牌後，吸收量可能大不相同，副作用（可能由促進劑引起的）也不能預期。

本研究擬針對全民健保收載給付品項中及已經藥政處核准上市之各種外用藥劑卻需吸收才能具全身療效的品項中，選擇幾個主要品項進行一個四年計劃。第三年正就Indomethacin（8家外用劑型）進行穿皮吸收的研究，比較各種製劑其經人工膜、動物皮或人皮之吸收量及吸收速率。同時，希望能經由Indomethacin的研究，找出3M-9720、28% EVA人工膜、裸鼠皮何者與人皮有最接近的穿透效果。

## 貳、材料與方法

### 一、藥品與試劑

1. Indomethacin Gel: (採用瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得等八家藥廠之製劑,其中除永信為0.75% w/w;其餘濃度皆為1% w/w)

2. 人工膜的特性:(a)28% EVA (polyester laminate film)

Transparent

Heat sealable

Controlled caliper

ETO/Radiation

28%ethylene vinyl acetate (28% EVA)

(b) 3M-9720 (polyethylene film)

Uniform caliper

Matte finish both sides

Corona treated both sides

3. 磷酸氫二鉀 $K_2HPO_4$ , MERCK, 美國

4. 氫氧化鈉NaOH, FISONS Analytical Reagent, 美國

5. 鹽酸HCl, Nacalai tesque, 日本

6. 二甲基磺酸DMSO(Dimethylsulfoxide), Riedel-deHaen, 德國

7. 甲醇(Methanol), J. T. Baker, 美國

8. 甲氰(Acetonitrile), LAB-SCAN, 美國
9. 二氯甲烷(Dichloromethane), LAB-SCAN, 美國

實驗所用之水(包括HPLC用水)均為逆滲透去離子水。

## 二、各溶液之製備

### (一) 0.2 M 氫氧化鈉(NaOH)溶液

精確稱定氫氧化鈉 2 克加水溶解稀釋至 250 ml，於定量瓶中。

### (二) 0.2 M 磷酸氫二鉀( $K_2HPO_4$ )溶液

精確稱定磷酸氫二鉀 17.4 g 置於 500 ml 定量瓶中，加水稀釋至 500 ml。

### (三) 0.2 M, pH=7.4 磷酸緩衝溶液

精取(二)250ml 及(一)195.5ml 置於 1000ml 之定量瓶中，加水稀釋至 1000ml，並以 1N 鹽酸調整 pH 值至 7.4。

### (四) 30% DMSO 磷酸緩衝溶液

取(三) 700ml 及 300ml DMSO 均勻混合，並除氣泡。

### (五) 0.5mg/ml Indomethacin 溶液

精確稱定 50 mg Indomethacin 置於 100 ml 定量瓶中，加(四)至 100ml 即成。

### (六)高壓液相層析法中移動相之配製

精確量取methanol 700ml 及acetonitrile 100ml 於1000ml 的量筒中，再加入milli Q水至1000 ml。

## 三、Indomethacin之分析方法

### (一)高效液相層析儀之分析條件

層析管柱(Column)：  $5\mu$ ，Waters C18， $4.6\times 250$  mm。

保衛管柱(Guard Column)：  $5\mu\text{m}$ ，Silica Gel， $3.9\times 30$ mm。

移動相(Mobile Phase)： Acetonitrile: MeOH:H<sub>2</sub>O = 1:7:2。

流速(Flow Rate)： 1 mL/min。

檢測器(Detector)：波長設定於 330 nm 之紫外光檢測器。

滯留時間(Retention time)： 5~6 min

注射量(Inject volume): 100  $\mu$ L

### (二)標準曲線(Standard Curve)之製作

由0.5 mg/mL Indomethacin 溶液加接受相稀釋成0.1 - 150  $\mu$ g/mL各400  $\mu$ L，再加入100  $\mu$ L 之300  $\mu$ g/mL Fenbufen為內在標準品。並以1 mL之Dichloromethane作抽取，於抽取前需充份混勻(約1 min)，取下層850  $\mu$ L之Dichloromethane吹乾，再加入150  $\mu$ L之移動相作再溶解，經HPLC分析後，以層析圖譜中Indomethacin對 Fenbufen 之波峰高度比與其濃度作圖，並以標準差及變異係數百分比大小來驗證分析的精確性，同時以相關係數來確証標準曲線之線性。

### (三) Indomethacin 接受相(Receptor Phase)檢品之處理

於一定的時間間隔，分別取400  $\mu\text{L}$ 的檢品，然後加入100  $\mu\text{L}$ 的內在標準品，並以1ml之Dichloromethane作抽取，於抽取前需充份混勻(約1 min)，取下層850  $\mu\text{L}$ 之Dichloromethane 吹乾，再加入150  $\mu\text{L}$ 之移動相作再溶解，即可注入HPLC分析。

## 四、體外經皮穿透試驗之方法

### (一) Indomethacin體外經皮穿透試驗之裝置

本實驗採用的體外經皮穿透試驗裝置，是自行改良的直立式 Franz Cell，其構造為一組直立式且上下可分離的雙層玻璃容器。其擴散面積為0.7854  $\text{cm}^2$ 。下端容器內充填定量的 0.2 M磷酸緩衝溶液(含30% DMSO)，底部放置多磁鐵攪拌石於多磁點攪拌器上以定速(速度為600 rpm)攪拌。內外壁間的夾層以 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 的循環水充填之，以維持恆定的溫度。上端容器內，於置0.5 ml或0.5 g的不同劑型的樣品，上端的開口則以保鮮膜覆蓋之。上、下二容器依實驗設計夾著動物的皮膚或人工膜作為滲透障壁，利用金屬固定夾加以固定，即完成釋出裝置。在定時間由取樣口(Sampling Port)抽取400  $\mu\text{L}$ 的磷酸溶液檢品，並立即添加400  $\mu\text{L}$ 的磷酸溶液(含30% DMSO)於容器內，以維持固定的溶液量。以HPLC 測量 Indomethacin的含量，依校正曲線換算出藥品的穿透量，由此可了解藥品從製劑中釋出的程度。

## (二)各種不同種類的皮膚之穿透試驗

### 1. 以裸鼠皮為體外試驗的皮膚

選擇公的且7至9週大的Balb/C裸鼠，以脊椎易位休克法 (Spinal Dislocation Shock) 將其殺死。取下完整的腹部皮膚，並將脂肪及組織切除乾淨，然後將角質層朝上，固定於釋出裝置中，投與0.5 ml的各種製劑，於適當間隔取樣，以HPLC 測量Indomethacin的穿透量。

### 2. 以人類皮膚為體外試驗的皮膚

分別從乳癌病人取下胸部之皮膚，除去皮下脂肪，用生理食鹽水濕潤，其保存方法，是以紗布外包，再以錫箔紙包住，放入夾鏈袋中，存放於-80°C的冰箱中，要用時則取出化冰即可使用，並將角質層朝上，固定於釋出裝置中，投與0.5 ml或0.5 g之各種製劑，於適當間隔取樣並以HPLC測量Indomethacin之穿透量。

### 3. 以人工膜為體外試驗的皮膚

分別採用美國3M公司編號9720及含28 % EVA等二種人工膜，再分別給予不同藥廠的Indomethacin Gel於適當間隔取樣，並以HPLC測量Indomethacin的穿透量。

## 五、經皮吸收動力參數之測定及計算

### (一) 流量(Flux; J)

$$-(dm/dt) = J \times A = P \times \Delta C \times A = [(K_p \times D)/h] \times \Delta C \times A$$

積分後可得

$$M = P \times \Delta C \times A \times t = J \times A \times t$$

以藥物穿透累積量(M)對時間(t)作圖，取達穩定態時呈直線部份，利用線性迴歸可以得到斜率為 $J \times A$ ，以斜率除以穿透面積(A)，即可得到藥物穿透膜的流量(J)。

### (二) 穿透係數(Permeability Coefficient; P)

$$J = P \times \Delta C$$

$$P = J / \Delta C$$

$\Delta C$ ：藥物在給藥相及接受相之濃度差

假設在皮膚給藥端的藥物濃度遠大於受藥端，則上式可簡化成下式：

$$J = P \times C_d$$

$$P = J / C_d$$

由藥物穿透累積量(M)對時間(t)作圖，取達穩定態時呈直線部份，利用線性迴歸可以得到斜率為 $P \times C_d \times A$ ，軸截距為延遲時間(Lag time,  $t_l$ )，由斜率除以穿透面積(A)及給藥端藥物濃度( $C_d$ )，即可求得穿透係數(P)。

## 參、研究結果與討論

### 一、不同藥廠(瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得)之製劑穿過人皮之穿透試驗

以八家藥廠(瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得)的Indomethacin gel 穿過人皮之穿透試驗結果如圖一(數據如表一)所示，其24hr結果為：瑞安藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高，其次依序為永信、西德、杏輝、正和、羅得、住友、澤井(如表十七所示)。其48hr結果為：瑞安藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高，其次依序為西德、永信、住友、正和、杏輝、羅得、澤井(如表十八所示)。其72hr結果為：瑞安藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高，其次依序為西德、永信、正和、杏輝、住友、羅得、澤井(如表十九所示)。其穿透係數排序結果如表二十一(數據如表二十)所示，以瑞安藥廠的Indomethacin gel之穿透係數最高，其次分別為西德、永信、杏輝、住友、正和、羅得、澤井。

### 二、不同藥廠(瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得)之製劑經由裸鼠皮之穿透試驗

以八家藥廠(瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得)的Indomethacin gel 穿過裸鼠皮之穿透試驗，其24hr結果結果如

圖二(數據如表二)所示為：瑞安藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高,其次依序為永信、西德、住友、正和、杏輝、澤井、羅得(如表十七所示)。其48hr結果為：瑞安藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高,其次依序為西德、永信、住友、杏輝、正和、澤井、羅得(如表十八所示)。其72hr結果為：瑞安藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高,其次依序為西德、永信、住友、杏輝、正和、澤井、羅得(如表十九所示)。其穿透係數排序結果如表二十一(數據如表二十)所示,以瑞安藥廠的Indomethacin gel之穿透係數最高,其次分別為永信、西德、住友、杏輝、正和、澤井、羅得。

### 三、不同藥廠(瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得)之製劑穿過3M-CoTran 9720人工膜之穿透試驗

以八家藥廠(瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得)的Indomethacin gel 穿過3M-CoTran 9720人工膜之穿透試驗結果如圖三(數據如表三)所示,其24hr結果為：西德藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高,其次依序為澤井、正和、羅得、杏輝、永信、住友、瑞安(如表十七所示)。其48hr結果為：西德藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高,其次依序為澤井、正和、羅得、永信、杏輝、住友、瑞安(如表十八所示)。其72hr結果為：澤井藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高,其次依序為西德、正和、羅得、瑞安、永信、杏輝、住友(如表十九所示)。其穿透係數排序結果如表二十一(數據如表二十)所示,以澤井藥廠的Indomethacin gel之穿透係數最高,其次分別為正和、羅得、瑞安、西德、住友、永信、杏輝。

#### 四、不同藥廠(瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得)之製劑穿過28%EVA人工膜之穿透試驗

以八家藥廠(瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得)的Indomethacin gel 穿過28%EVA人工膜之穿透試驗結果如圖四(數據如表四)所示,其24hr結果為:瑞安藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高,其次依序為住友、西德、永信、澤井、正和、杏輝、羅得(如表十七所示)。其48hr結果為:瑞安藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高,其次依序為住友、西德、永信、澤井、正和、杏輝、羅得(如表十八所示)。其72hr結果為:瑞安藥廠的Indomethacin gel 之穿透量最高,其次依序為西德、住友、杏輝、永信、澤井、正和、羅得(如表十九所示)。其穿透係數排序結果如表二十一(數據如表二十)所示,以瑞安藥廠的Indomethacin gel之穿透係數最高,其次分別為杏輝、西德、住友、永信、澤井、正和、羅得。

#### 五、瑞安藥廠之製劑穿過(3M-9720、28%EVA)不同人工膜及皮膚(人皮、裸鼠皮)之穿透試驗

以瑞安藥廠的indomethacin gel(濃度為1% w/w)經穿過(3M-9720、28%EVA)不同人工膜及皮膚(人皮、裸鼠皮)之穿透試驗,其穿透累積量結果如圖五(數據如表五)所示,以裸鼠皮之穿透效果最好,其次分別為28%EVA、人皮、3M-9720。其穿透係數排序結果如表二十二(數據如表二十)所示,以裸鼠皮之穿透係數最高,其次分別為人皮、28%EVA、3M-9720。

#### 六、澤井藥廠之製劑經由各種不同人工膜及皮膚之穿透試驗

以澤井藥廠的indomethacin gel(濃度為1% w/w) 經穿過(3M-9720、28%EVA)不同人工膜及皮膚(人皮、裸鼠皮)之穿透試驗，其穿透累積量結果如圖六(數據如表六)所示，以28%EVA之穿透效果最好，其次分別為裸鼠皮、人皮、3M-9720。其穿透係數排序結果如表二十二(數據如表二十)所示，以28%EVA之穿透係數最高，其次分別為裸鼠皮、人皮、3M-9720。

#### 七、住友藥廠之製劑經由各種不同人工膜及皮膚之穿透試驗

以住友藥廠的indomethacin gel(濃度為1% w/w) 經穿過(3M-9720、28%EVA)不同人工膜及皮膚(人皮、裸鼠皮)之穿透試驗，其穿透累積量結果如圖七(數據如表七)所示，以28%EVA之穿透效果最好，其次分別為裸鼠皮、人皮、3M-9720。其穿透係數排序結果如表二十二(數據如表二十)所示，以裸鼠皮之穿透係數最高，其次分別為28%EVA、人皮、3M-9720。

#### 八、杏輝藥廠之製劑經由各種不同人工膜及皮膚之穿透試驗

以杏輝藥廠的indomethacin gel(濃度為1% w/w) 經穿過(3M-9720、28%EVA)不同人工膜及皮膚(人皮、裸鼠皮)之穿透試驗，其穿透累積量結果如圖八(數據如表八)所示，以28%EVA之穿透效果最好，其

次分別為裸鼠皮、人皮、3M-9720。其穿透係數排序結果如表二十二（數據如表二十）所示，以28%EVA之穿透係數最高，其次分別為裸鼠皮、人皮、3M-9720。

#### 九、羅得藥廠之製劑經由各種不同人工膜及皮膚之穿透試驗

以羅得藥廠的 indomethacin gel(濃度為1% w/w) 經穿過(3M-9720、28%EVA)不同人工膜及皮膚(人皮、裸鼠皮)之穿透試驗，其穿透累積量結果如圖九(數據如表九)所示，以裸鼠皮之穿透效果最好，其次分別為28%EVA、人皮、3M-9720。其穿透係數排序結果如表二十二（數據如表二十）所示，以人皮之穿透係數最高，其次分別為裸鼠皮、28%EVA、3M-9720。

#### 十、永信藥廠之製劑經由各種不同人工膜及皮膚之穿透試驗

以永信藥廠的 indomethacin gel(濃度為0.75% w/w) 經穿過(3M-9720、28%EVA)不同人工膜及皮膚(人皮、裸鼠皮)之穿透試驗，其穿透累積量結果如圖十(數據如表十)所示，以裸鼠皮之穿透效果最好，其次分別為28%EVA、人皮、3M-9720。其穿透係數排序結果如表二十二（數據如表二十）所示，以裸鼠皮之穿透係數最高，其次分別為人皮、28%EVA、3M-9720。

### 十一、正和藥廠之製劑經由各種不同人工膜及皮膚之穿透試驗

以正和藥廠的indomethacin gel(濃度為1% w/w) 經穿過(3M-9720、28%EVA)不同人工膜及皮膚(人皮、裸鼠皮)之穿透試驗，其穿透累積量結果如圖十一(數據如表十一)所示，以裸鼠皮之穿透效果最好，其次分別為28%EVA、人皮、3M-9720。其穿透係數排序結果如表二十二(數據如表二十)所示，以裸鼠皮之穿透係數最高，其次分別為人皮、28%EVA、3M-9720。

### 十二、西德藥廠之製劑經由各種不同人工膜及皮膚之穿透試驗

以西德藥廠的indomethacin gel(濃度為1% w/w) 經穿過(3M-9720、28%EVA)不同人工膜及皮膚(人皮、裸鼠皮)之穿透試驗，其穿透累積量結果如圖十二(數據如表十二)所示，以裸鼠皮之穿透效果最好，其次分別為28%EVA、人皮、3M-9720。其穿透係數排序結果如表二十二(數據如表二十)所示，以裸鼠皮之穿透係數最高，其次分別為28%EVA、人皮、3M-9720。

### 十三、以General Linear Model(Multivariate Tests)再經事後分析(Scheffe)結果如下

以General Linear Model(Multivariate Tests)之統計方式將factory及membrane定為fixed factor(s);將cumulative amount及permeability coefficient定為 dependent variables再經事後分析

(Scheffe)結果如下:就24hr累積藥量的結果來說,瑞安藥廠除了與西德藥廠無顯著差異外其與其它藥廠皆有顯著差異而其它藥廠間無顯著差異;3M- 9720人工膜與人皮結果無顯著差異;就48hr累積藥量的結果來說,瑞安藥廠亦與其它藥廠間有顯著差異;住友、杏輝、永信、西德藥廠間無顯著差異;澤井、羅得、正和藥廠間無顯著差異;而28% EVA人工膜、裸鼠皮及 3M- 9720人工膜與人皮間皆有顯著差異;就72hr累積藥量的結果來說,藥廠間的結果與48hr累積藥量的結果相同;而裸鼠皮與28% EVA人工膜的结果無顯著差異;就穿透係數來說,藥廠間的結果與48hr累積藥量的結果相同;而28% EVA人工膜與人皮結果無顯著差異。此統計亦說明此市售八家藥廠間不論就累積量或是穿透係數來說是有差異的。而28% EVA、人皮、裸鼠皮及 3M- 9720則依不同時段累積量或是穿透係數而有不近相同的結果。

#### 十四、以各家藥廠穿過28% EVA人工膜、裸鼠皮及 3M- 9720人工膜的累積穿透量及穿透係數的排序與人皮的结果作線性迴歸

我們進一步以各家藥廠穿過 28% EVA 人工膜、裸鼠皮及 3M- 9720人工膜的累積穿透量及穿透係數的排序與人皮的结果作線性迴歸,我們發現就 24hr 各家藥廠累積藥量的排序結果來說,裸鼠皮與人皮有很好的相關性( $R=0.91$  ; $P=0.001$ ) ;就 48hr 各家藥廠累積藥量的排序結果來說,裸鼠皮與人皮( $R=0.92$  ; $P=0.001$ )及 28% EVA 人工膜與人皮( $R=0.81$  ; $P=0.014$ ) 皆有很好的相關性;就 72hr 各家藥廠累積藥量的排序結果來說,裸鼠皮與人皮亦有很好的相關性( $R=0.85$  ; $P=0.006$ ) ; 就各家藥廠穿透係數的排序結果來說,裸鼠皮與人皮( $R=0.89$  ; $P=0.003$ )及 28% EVA 人工膜與人皮( $R=0.71$  ; $P=0.049$ ) 皆有很好的相關性;而 28%

EVA 人工膜與裸鼠皮不論於 24, 48, 72hr 各家藥廠累積藥量的排序結果皆有很好的相關性( $R > 0.85$  ;  $P < 0.05$ ), 故依此觀點來說: 裸鼠皮與 28% EVA 人工膜與人皮相近。

## 肆、結論

一. 由第一年五家市售piroxicam製劑(生達、全福、輝瑞、五洲、瑞士)的穿皮試驗中,我們發現以28%EVA人工膜及裸鼠皮與人皮有很好的相關性。於第二年中,針對市售etofenamate七家外用製劑(五洲、厚生、優生、瑞士、Rheumon、世紀、南光)我們發現:以3M-9720的人工膜及裸鼠皮較28%EVA人工膜更接近人皮。故本年度,我們繼續選擇裸鼠皮、人皮、28%EVA、3M-9720的人工膜進行穿皮試驗。

二. 本實驗分別採用市售的八家Indomethacin gel(包括瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得)穿過裸鼠皮、人類女性的胸部皮膚及兩種人工膜(28%EVA及3M-9720)的體外穿透試驗,我們發現:以各家藥廠穿過28% EVA人工膜、裸鼠皮及 3M-9720人工膜的累積穿透量及穿透係數的排序與人皮的結果作線性迴歸,就24hr各家藥廠累積藥量的排序結果來說,裸鼠皮與人皮有很好的相關性( $R=0.91$  ; $P=0.001$ ) ;就48hr各家藥廠累積藥量的排序結果來說,裸鼠皮與人皮( $R=0.92$  ; $P=0.001$ )及28% EVA人工膜與人皮( $R=0.81$  ; $P=0.014$ )皆有很好的相關性;就72hr各家藥廠累積藥量的排序結果來說,裸鼠皮與人皮亦有很好的相關性( $R=0.85$  ; $P=0.006$ ) ;就各家藥廠穿透係數的排序結果來說,裸鼠皮與人皮( $R=0.89$  ; $P=0.003$ )及28% EVA人工膜與人皮( $R=0.71$  ; $P=0.049$ )皆有很好的相關性;而28% EVA人工膜與裸鼠皮不論於24, 48, 72hr各家藥廠累積藥量的排序結果皆有很好的相關性( $R>0.85$  ; $P<0.05$ ),故依此觀點來說:裸鼠皮與28% EVA人工膜與人皮相近。

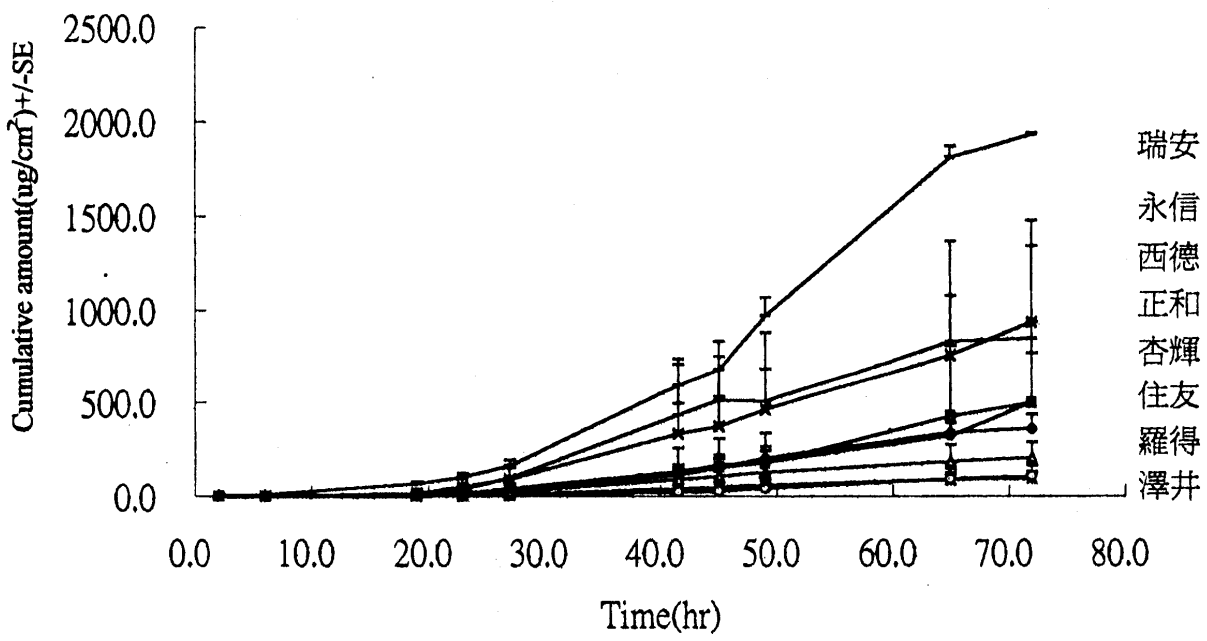
三. 採用市售的八家Indomethacin gel(包括瑞安、西德、住友、永信、杏輝、正和、澤井、羅得)穿過裸鼠皮、人類女性的胸部皮膚及兩種人工膜(28%EVA及3M- 9720)的體外穿透試驗，我們發現，而以人胸部皮膚為準，各藥廠產品72小時之穿透量範圍為 107.45 ~ 1941.25 $\mu$ g；其中以瑞安(1941.25 $\mu$ g)經人皮穿透量最高；而澤井(107.45 $\mu$ g)則為最低，相差約18倍，而其穿透係數亦差了13.5倍。

四. 以General Linear Model(Multivariate Tests)再經事後分析(Scheffe)結果發現,就累積藥量來說,瑞安藥廠與其它藥廠間有顯著差異。就穿透係數來說,瑞安藥廠亦與其它藥廠間有顯著差異;而28% EVA人工膜與人皮結果無顯著差異。此統計亦說明此市售八家藥廠間不論就累積量或是穿透係數來說是有差異的。而28% EVA、人皮、裸鼠皮及 3M- 9720則依不同時段累積量或是穿透係數而有不盡相同的結果。

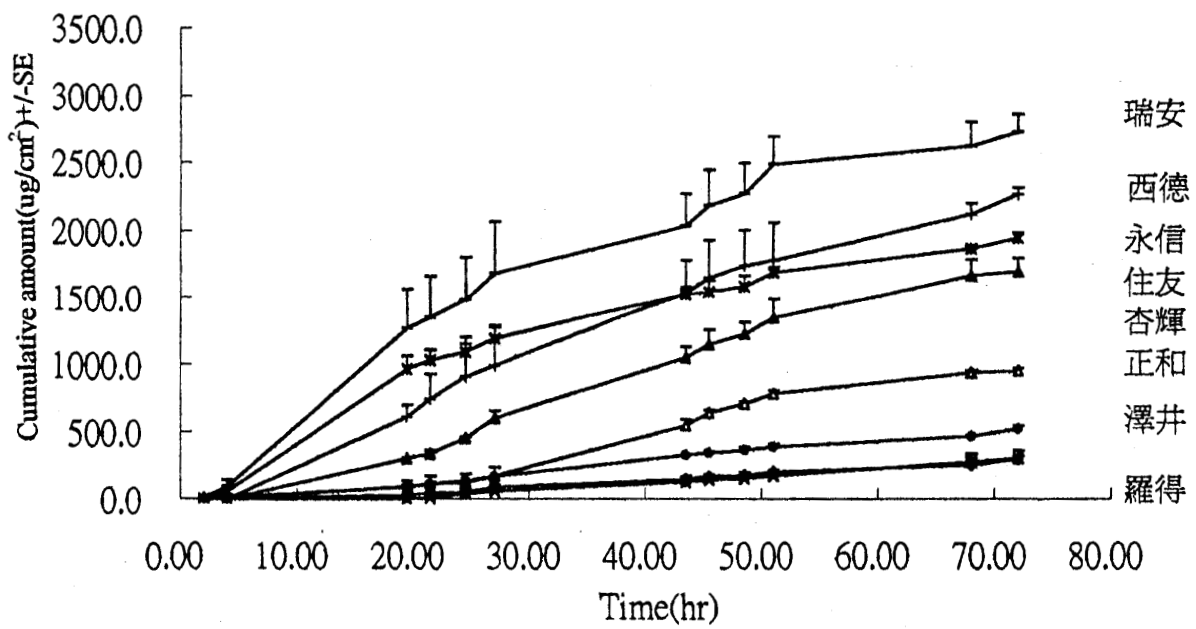
## 伍、參考文獻

1. Wiseman EH. Pharmacologic Studies with a New Class of Nosteroidal Anti-Inflammatory Agents-The Oxicams-With Special Reference to Piroxicam (Feldene). *The American Journal of Medicine* 72(2A): 2-8, 1982.
2. Mihalic M, Hofman H, Kuftinec J, Krile B, Caplar V, Kajfez F, Blazevic N: Piroxicam. Analytical profiles of drug substances, Vol. 15, pp. 509531, Academic Press, Orlando, 1986.
3. Benveniste C, Striberni R, and Dayer P: Indirect Assessment of the enterohepatic recalculation of Piroxicam and Tenoxicam. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 38: 547-549. 1990.
4. Brogden RN, Heel RC: Piroxicam: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs* 22: 165-187, 1981
5. Kozjek F, Mrhar A, Kmatec V:- Bioavailability of Piroxicam : Oral and Rectal Multiple Application in *Humans*. *International Journal of Pharmacology, Therapy and Toxicology* 25: 313-316, 1987
6. Bachmann F: Correlation of Plasma and Synovial Fluid Concentrations of Piroxicam in Patients with Rheumatoid Arthritis. In: Dessain P, ed. *Rheumatology in the Eighties: An Advancement in therapy - Piroxicam*: 45-51, 1981.
7. Oyekan AO, Thomas WAO: The energetics of the interaction of piroxicam with plasma *albumin*. *J. Pharm. Pharmacol.* 36: 831-834, 1984.
8. Wiseman EH and Hobbs DC: Review of Pharmacokinetic Studies with Piroxicam. *The American Journal of Medicine* 72(2A): 9-17, 1982.

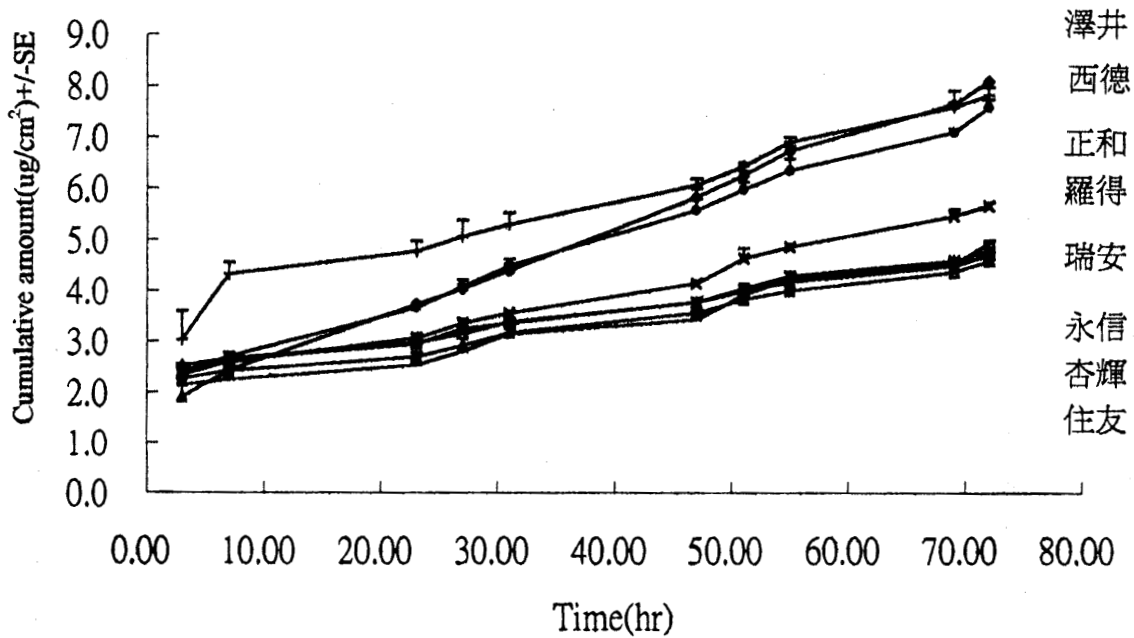
17. Robert. L, Bronaugh and Raymond F. Stenwart : Methods for In Vitro Percutaneous Absorption Studies IV : The Flow-Through Diffusion cell. *J. Pharm. Sci.* 74(1) : 64-67, 1985.



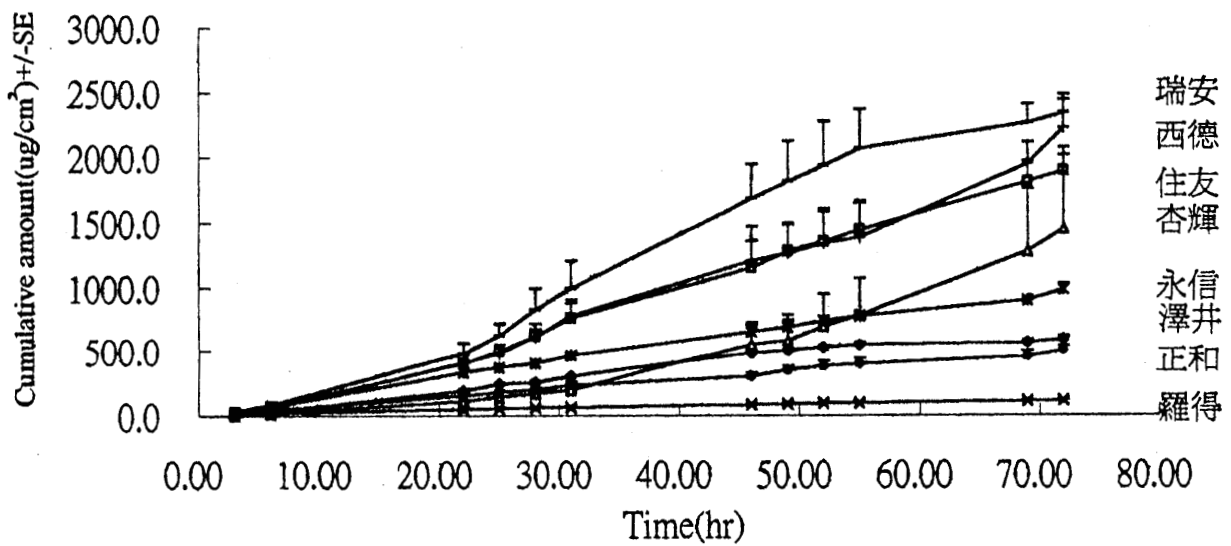
圖一：各家藥廠(瑞安，杏輝，住友，澤井，羅得，正和，永信，西德)之indomethacin gel穿過同種皮膚(人胸部皮)之經皮吸收的比較



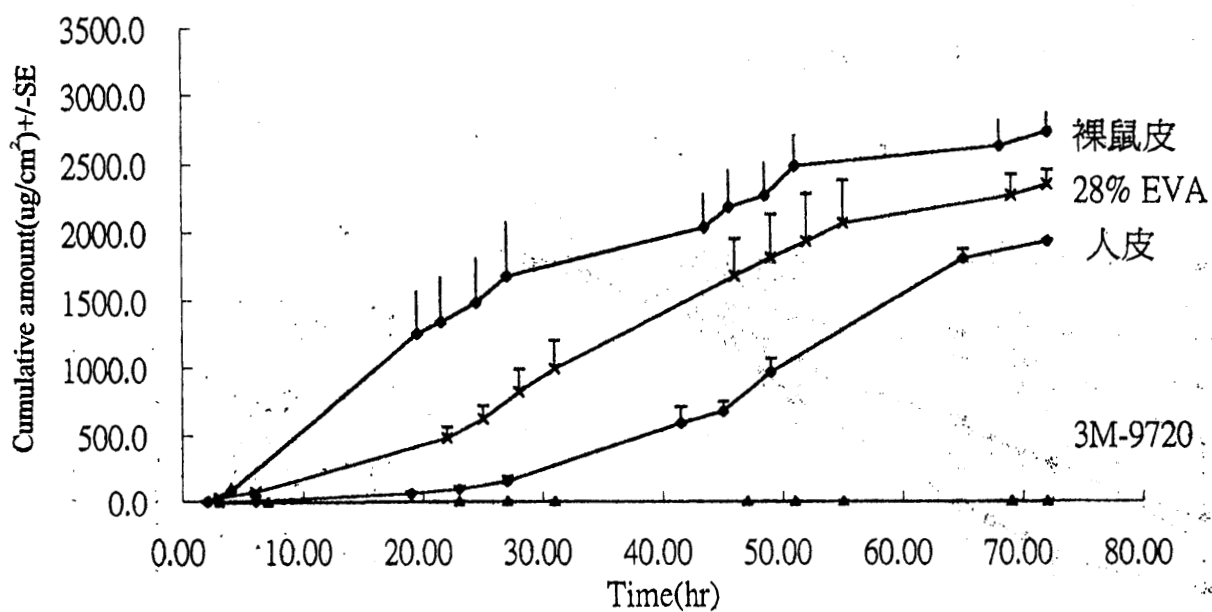
圖二：各家藥廠(瑞安, 杏輝, 住友, 澤井, 羅得, 正和, 永信, 西德)之indomethacin gel穿過同種皮膚(裸鼠腹部皮)之經皮吸收的比較



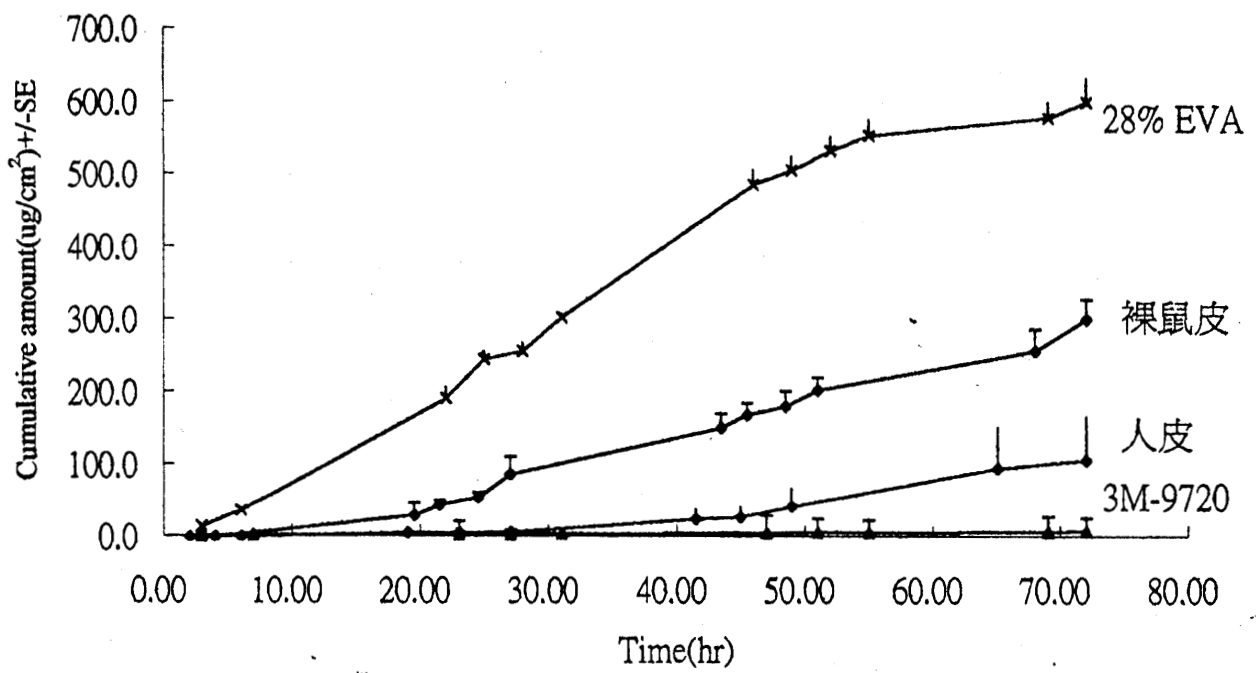
圖三：各家藥廠(瑞安, 杏輝, 住友, 澤井, 羅得, 正和, 永信, 西德)之indomethacin gel穿過同種人工膜(3M-9720)之經皮吸收的比較



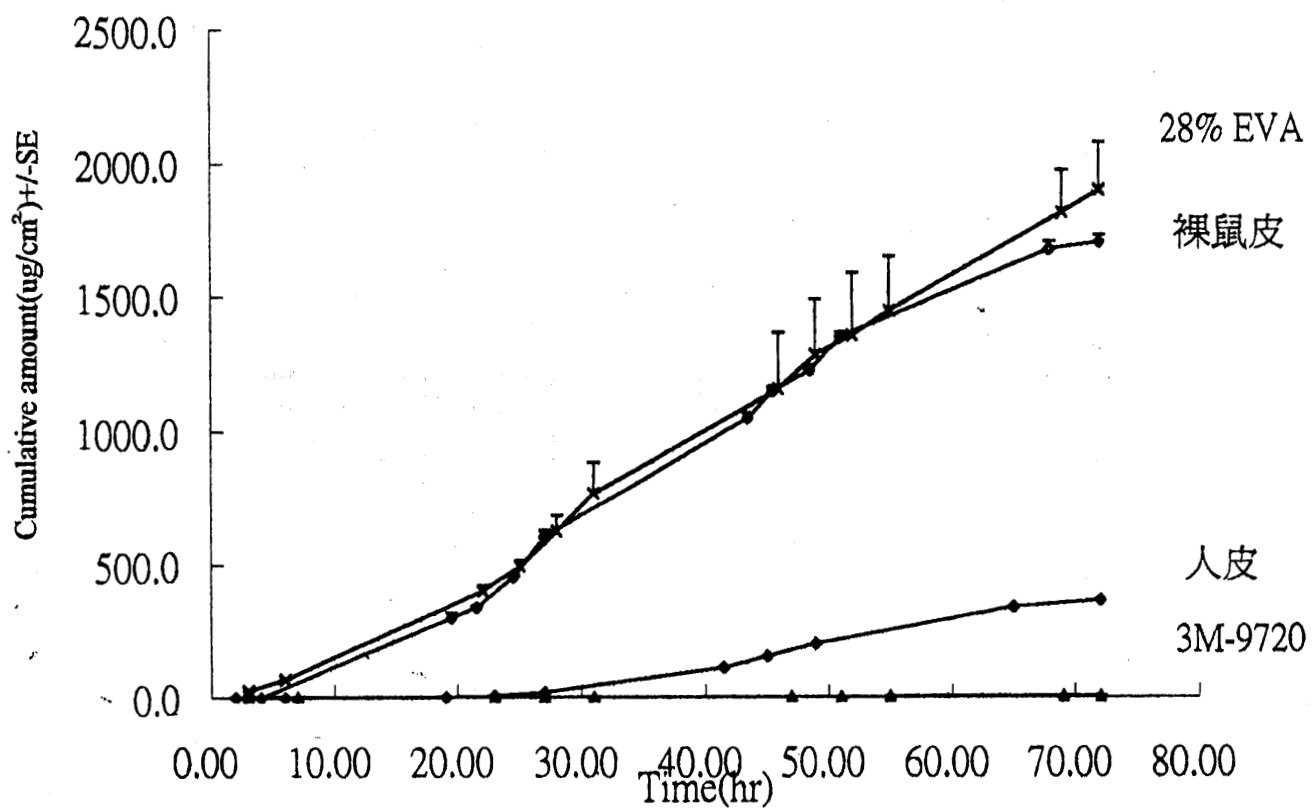
圖四：各家藥廠(瑞安, 杏輝, 住友, 澤井, 羅得, 正和, 永信, 西德)之indomethacin gel穿過同種人工膜(28%EVA)之經皮吸收的比較



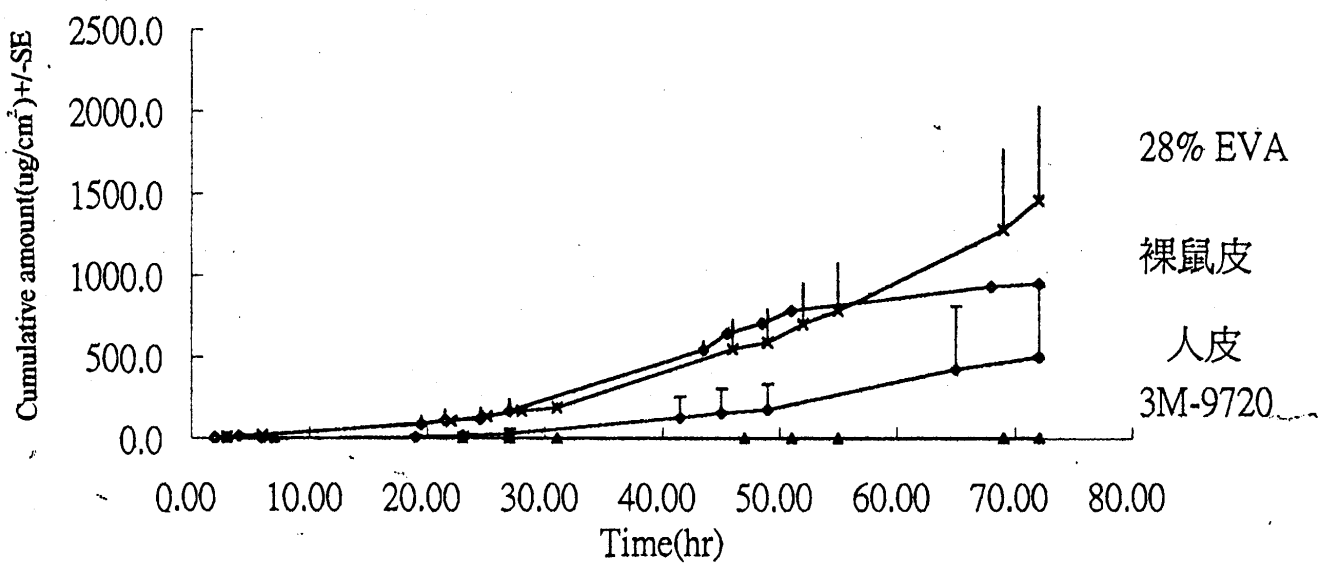
圖五. 瑞安藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之經皮吸收的比較



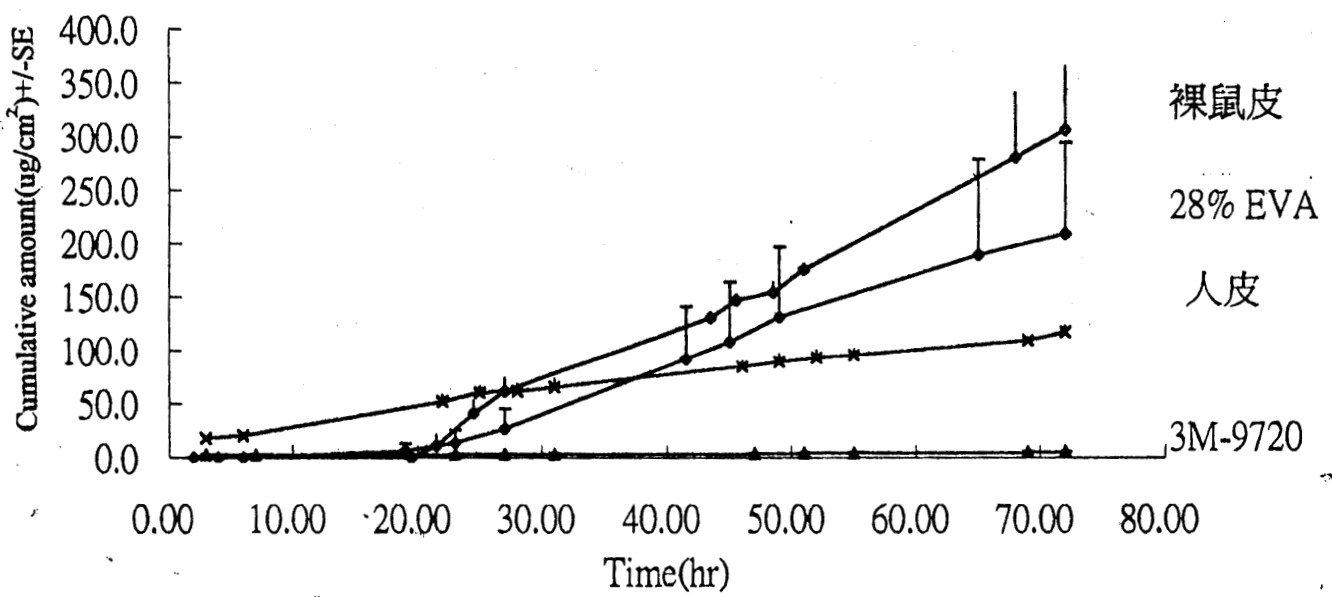
圖六. 澤井藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之經皮吸收的比較



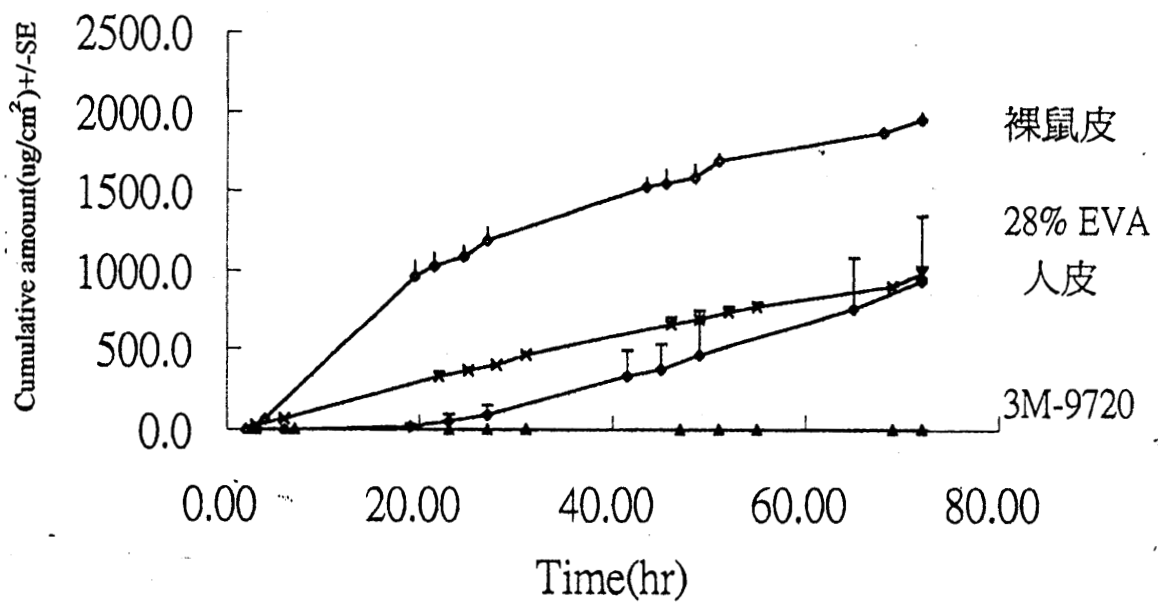
圖七. 住友藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之經皮吸收的比較



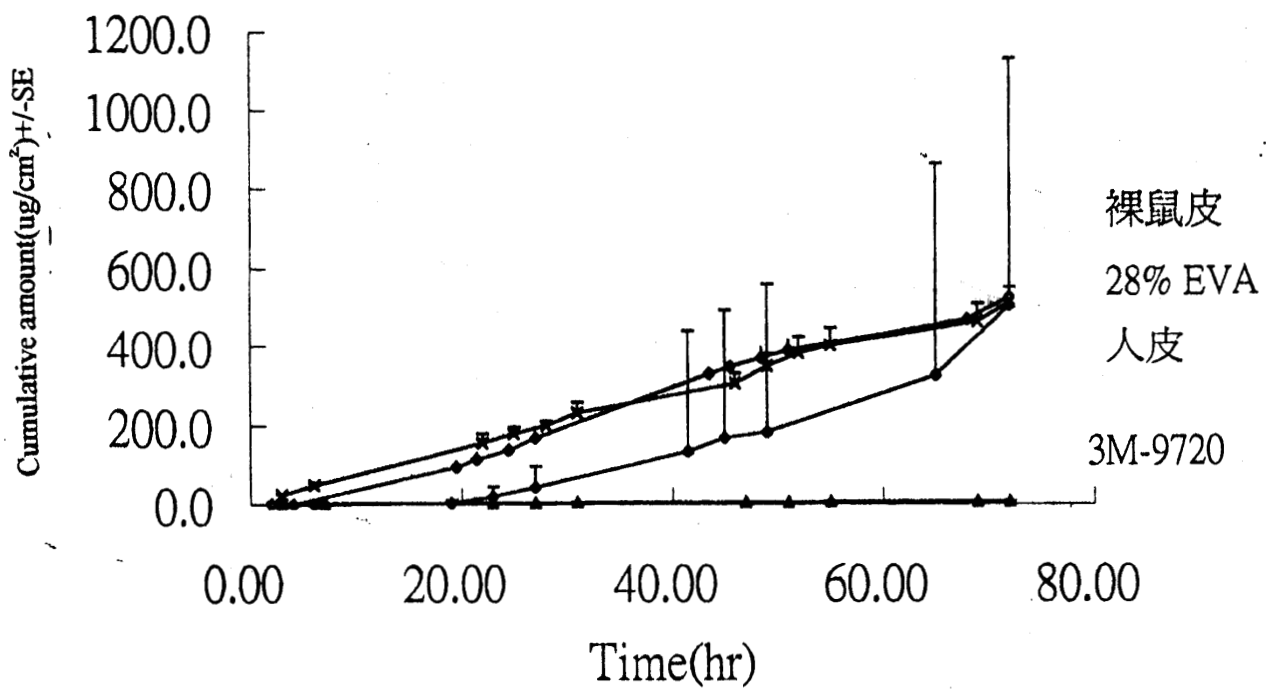
圖八. 杏輝藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之經皮吸收的比較



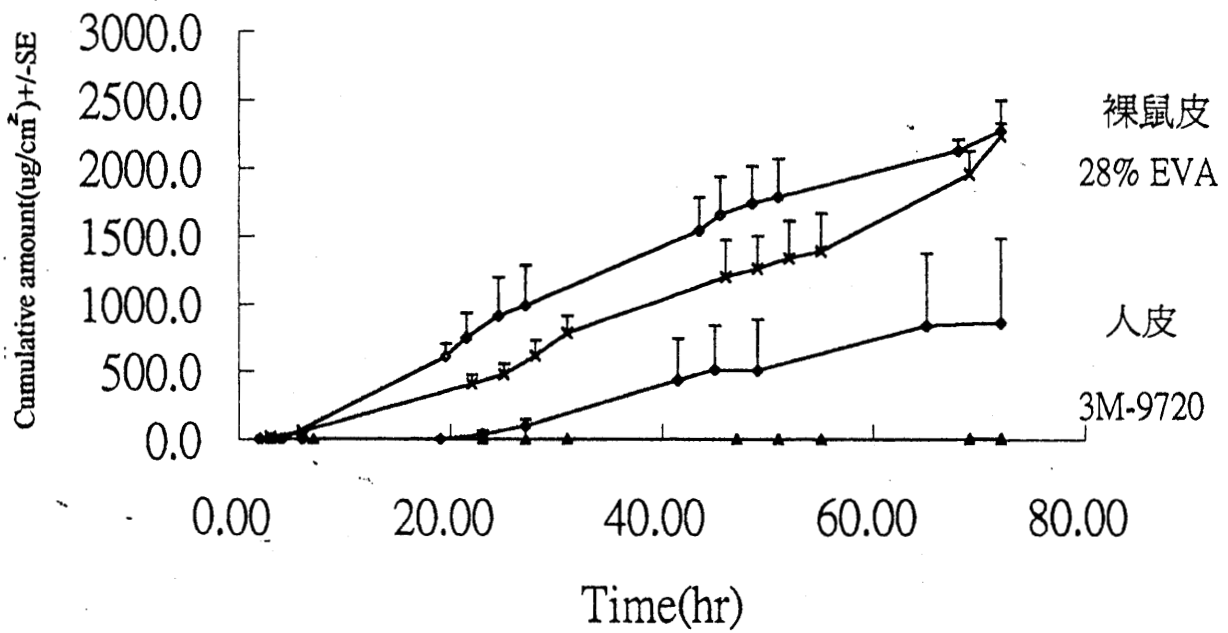
圖九. 羅得藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之經皮吸收的比較



圖十. 永信藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之經皮吸收的比較

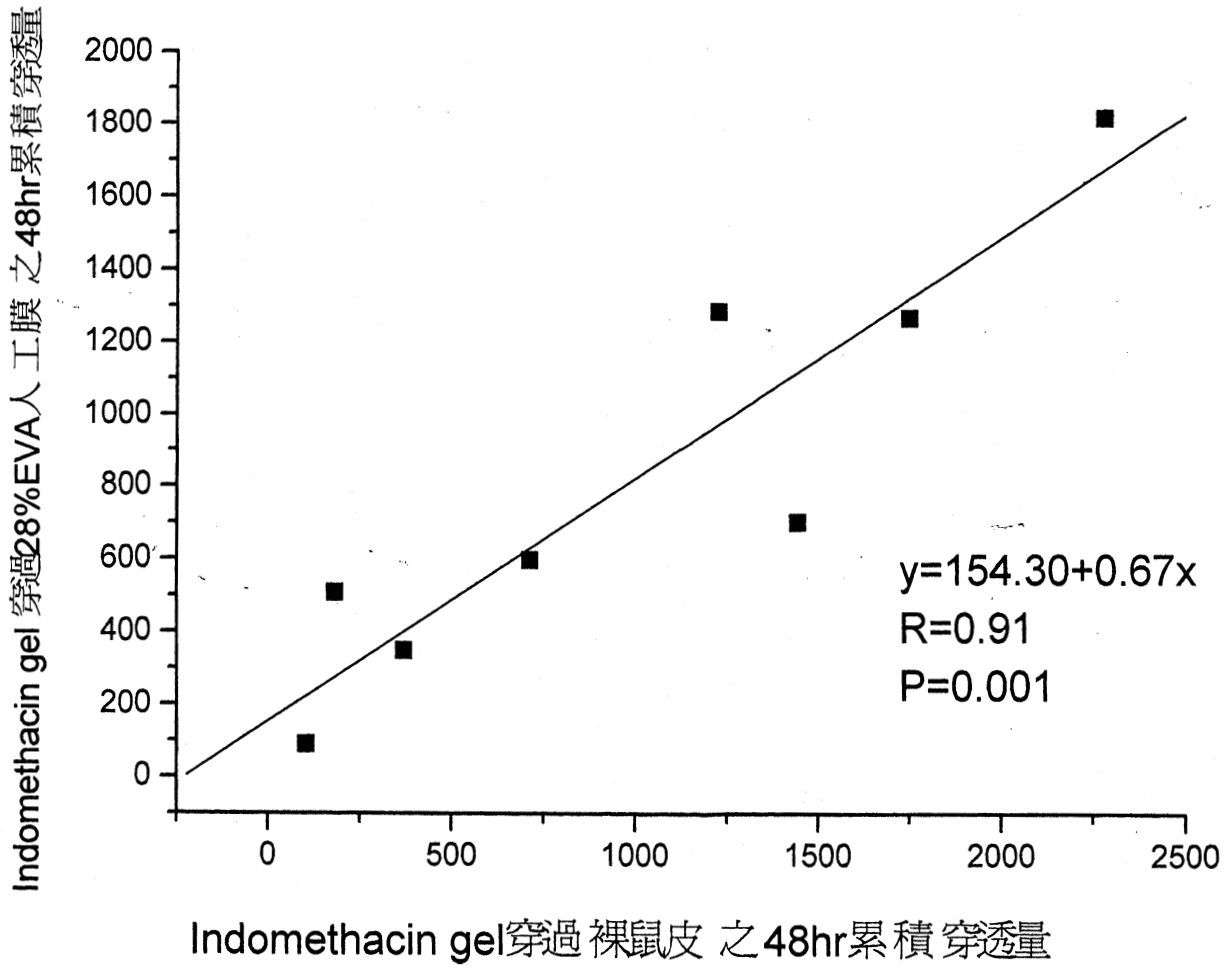


圖十一. 正和藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之經皮吸收的比較

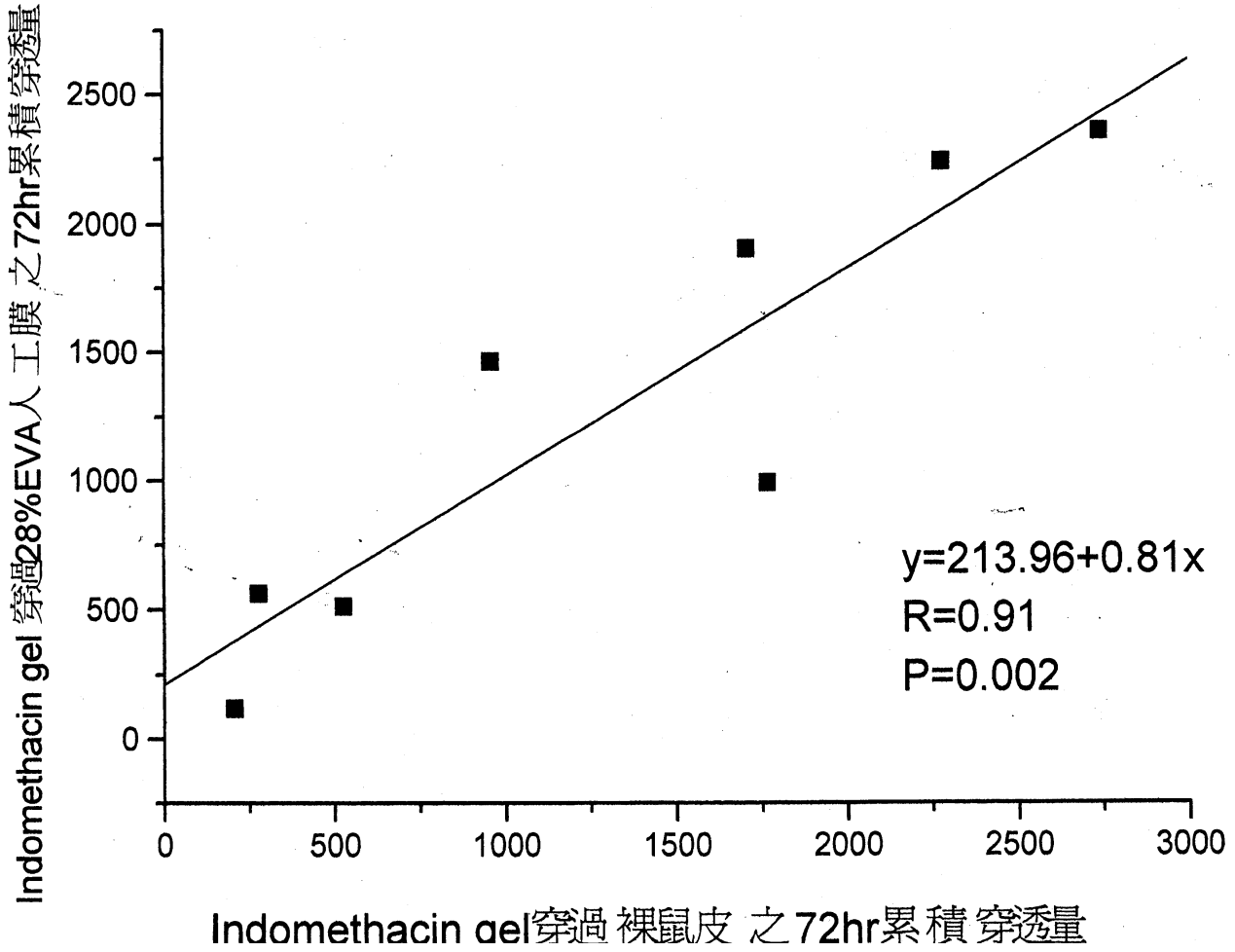


圖十二. 西德藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之經皮吸收的比較

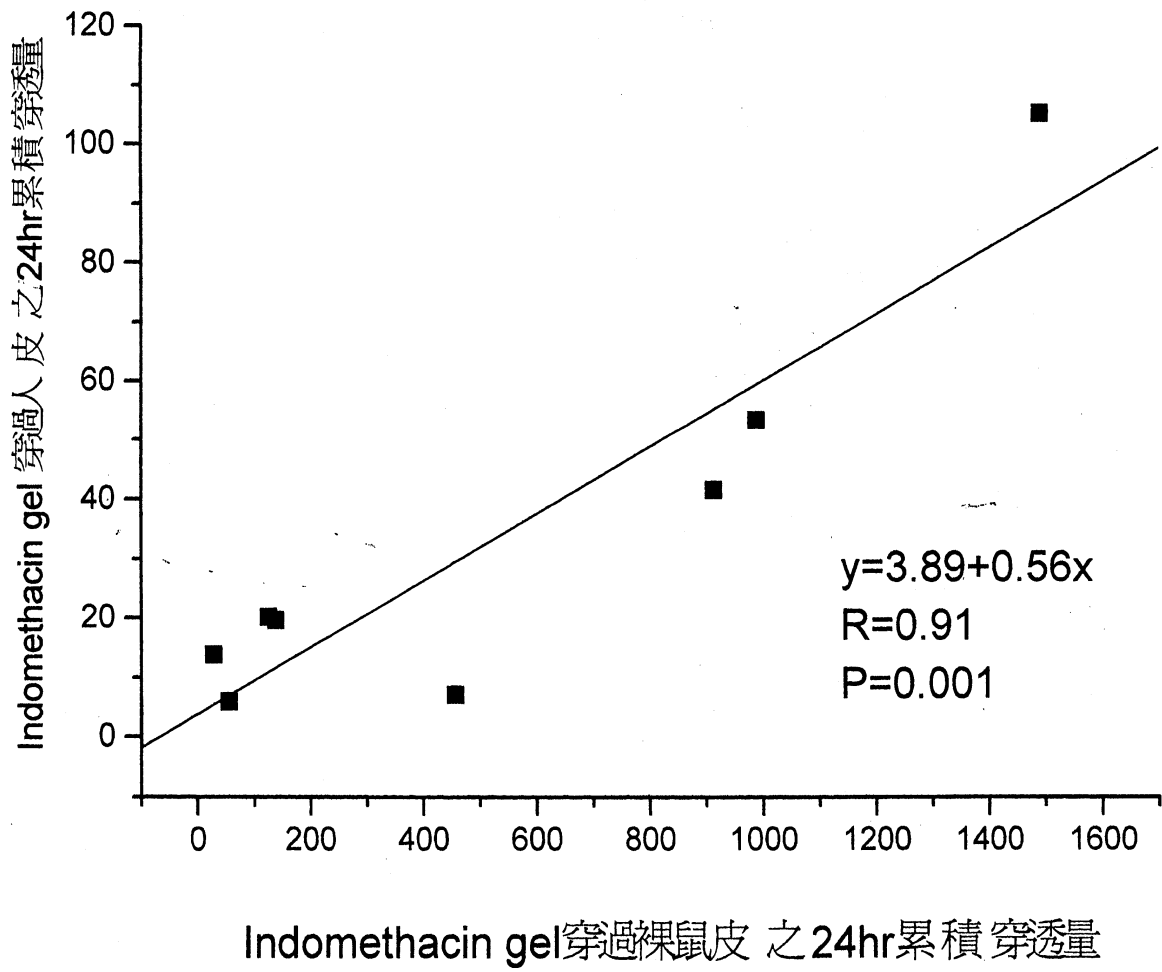
圖十四 Indomethacin gel 穿過裸鼠皮及28%EVA人工膜之48hr累積穿透量的相關性



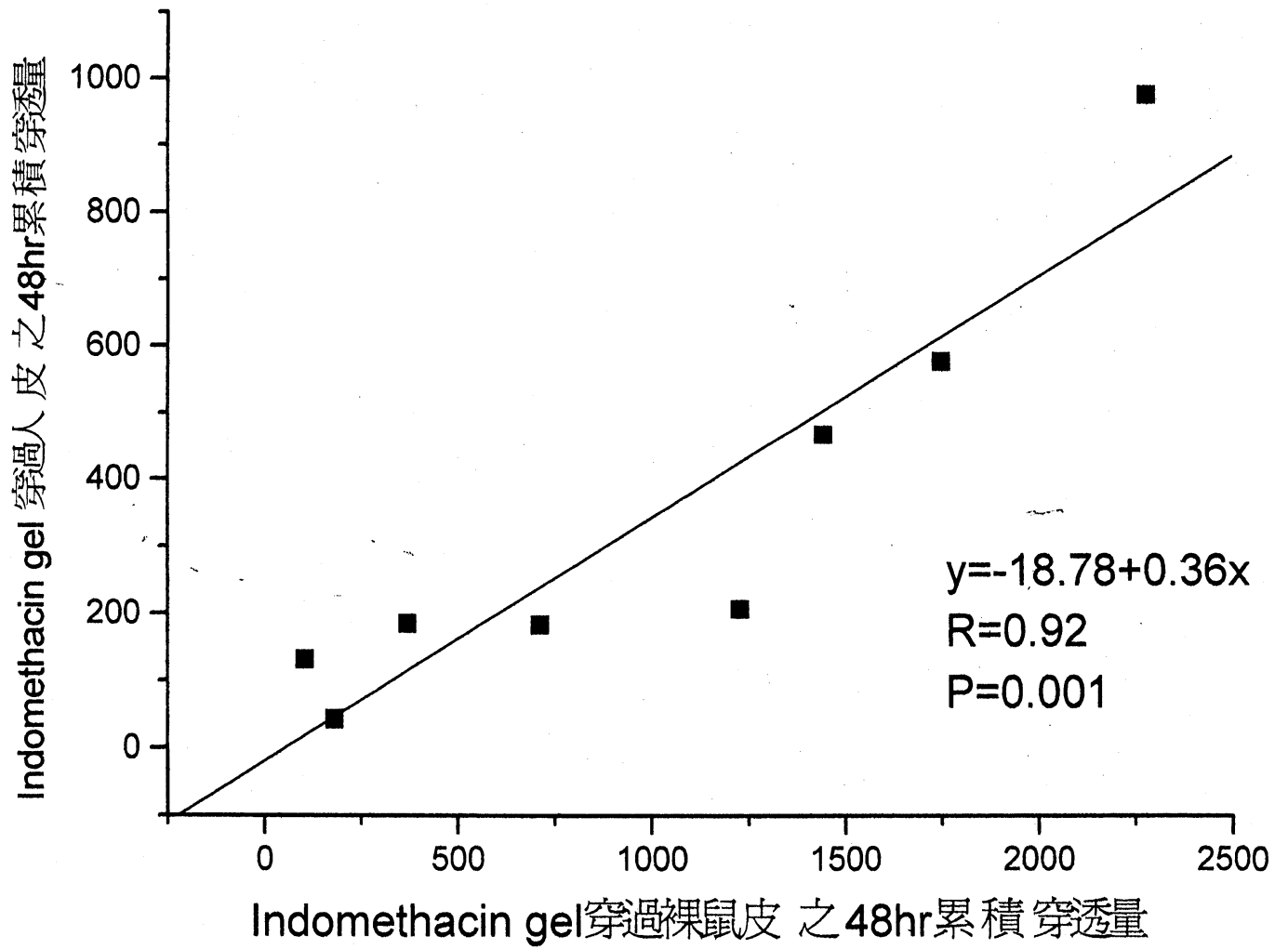
圖十五. Indomethacin gel 穿過裸鼠皮 及 28% EVA 人工膜 之 72hr 累積穿透量



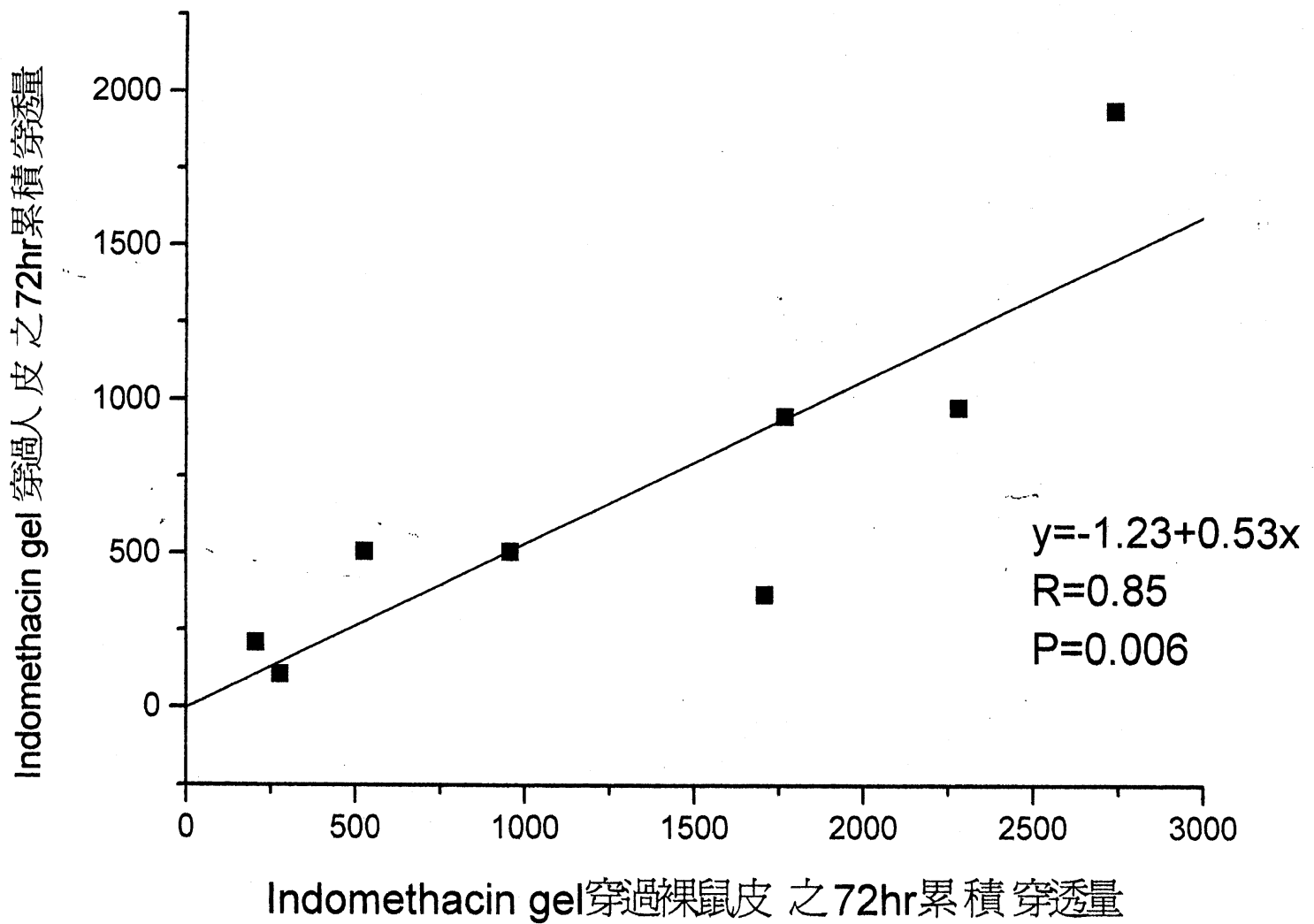
圖十六. Indomethacin gel 穿過裸鼠皮 及人皮 之 24hr 累積穿透量的相關性



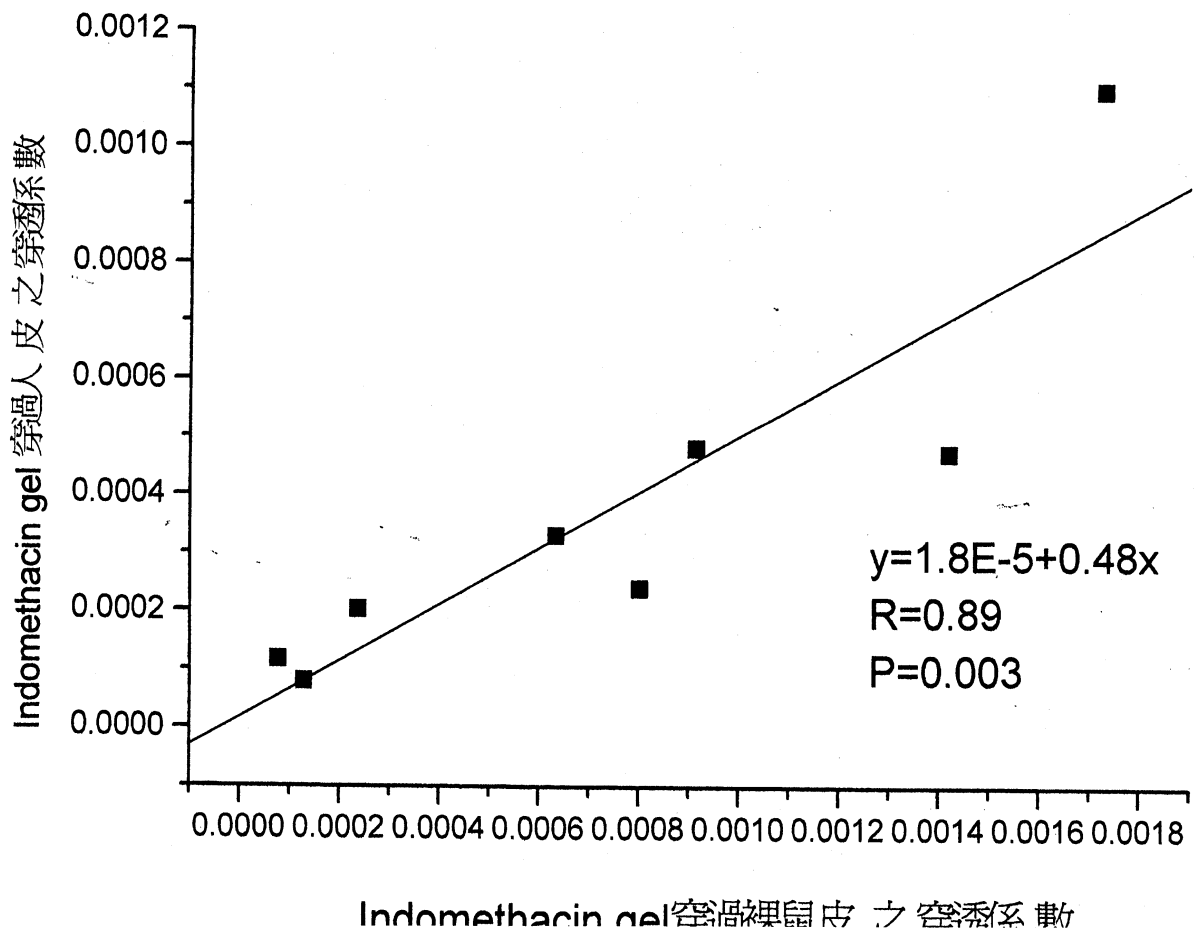
圖十七 .Indomethacin gel穿過裸鼠皮 及人皮 之48hr累積穿透量的相關性



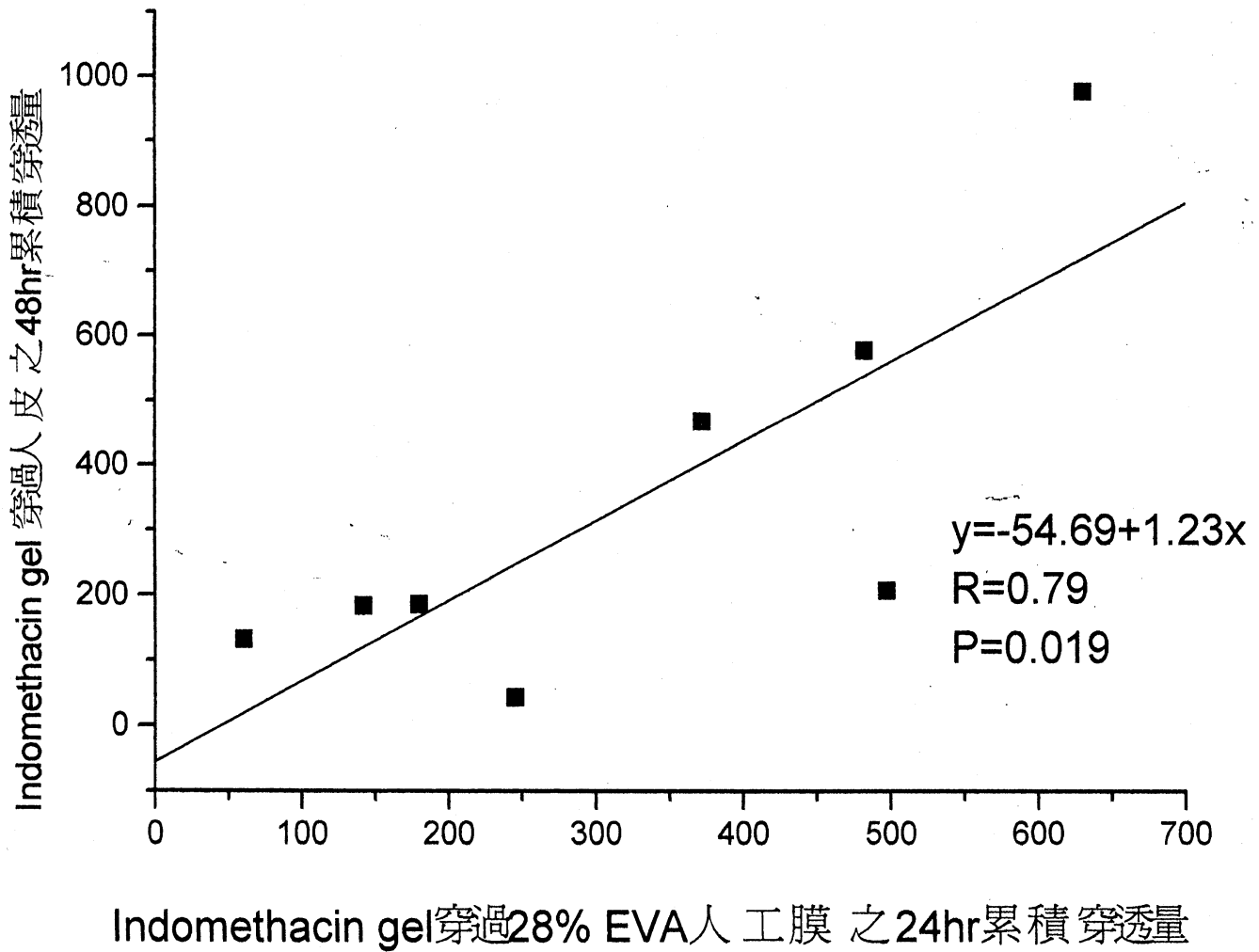
圖十八. Indomethacin gel 穿過裸鼠皮 及人皮 之 72hr 累積穿透量的相關性



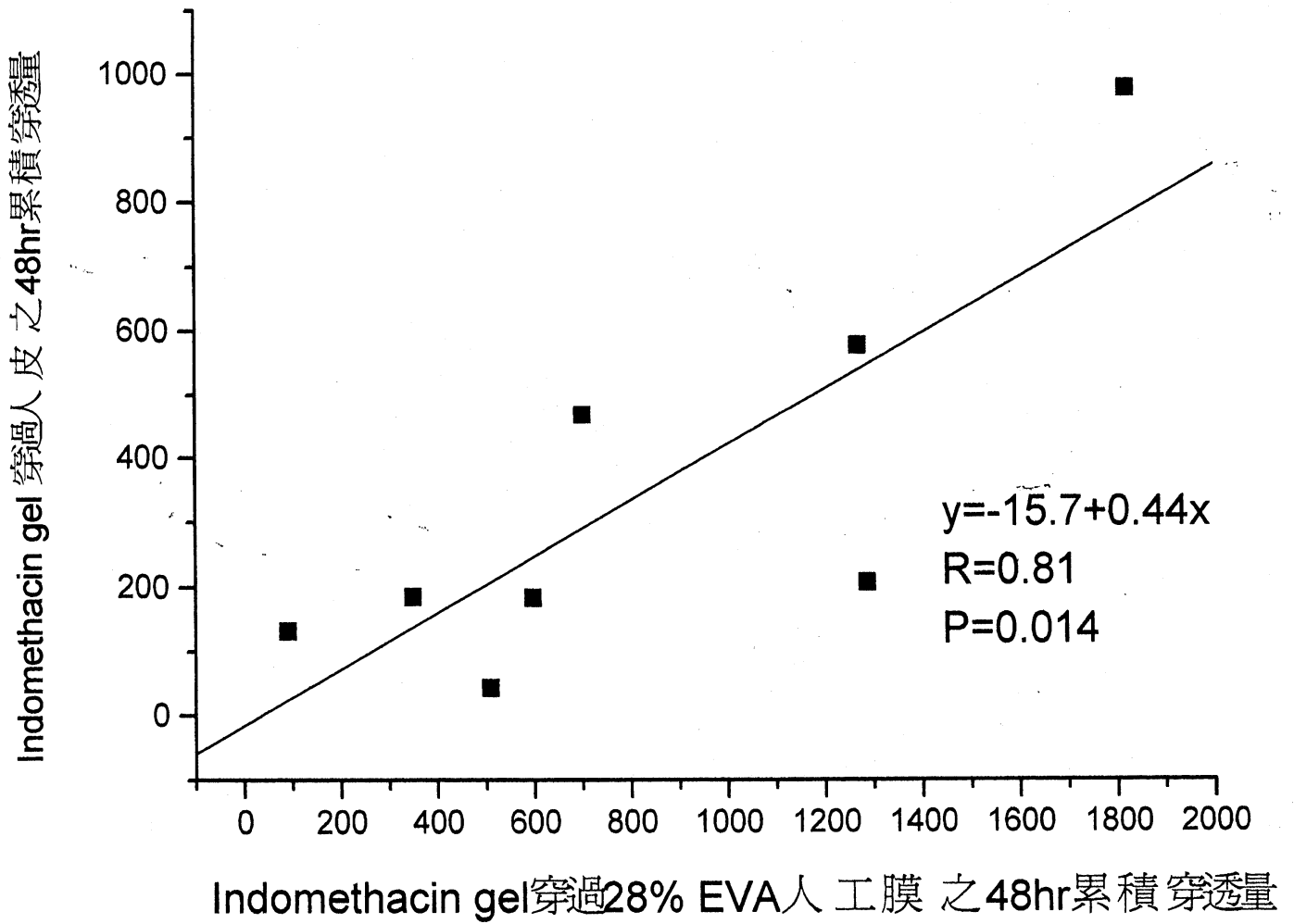
圖十九. Indomethacin gel 穿過裸鼠皮 及人皮 之穿透系數 的相關性



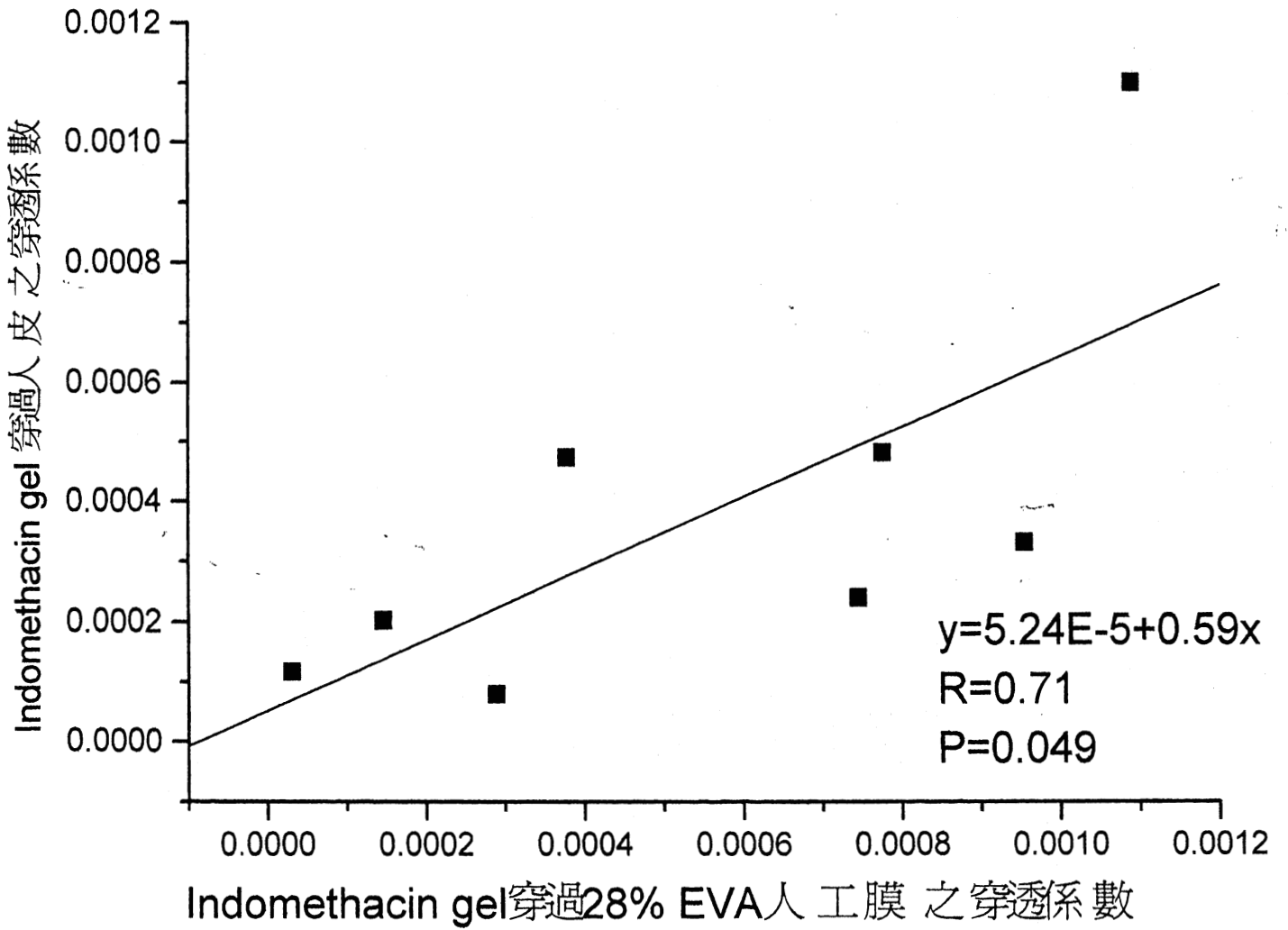
圖二十 .Indomethacin gel 穿過28% EVA人工膜 之24hr及人皮 之48hr累積穿透量的相關性



圖二十一 .Indomethacin gel穿過28% EVA人工膜 及人皮 之48hr累積穿透量的相關性



圖二十二 .Indomethacin gel穿過28% EVA及人皮之穿透係數 的相關性



表一. 各家廠商(瑞安, 澤井, 住友, 杏輝, 羅得, 永信, 正和, 西德)之Indomethacin gel  
穿過同種皮膚(人皮)之累積藥量平均值( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )及其系統偏差

Time(hr)	瑞安		澤井		住友		杏輝		羅得		永信		正和		西德	
	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE
2.00	4.94	4.9457	0.0	0	0.0	0	0.00	0	0.0	0	0.0	0	0.00	0	5.78	5.7796
6.00	9.23	1.2872	0.0	0	0.0	0	0.50	0.4951	0.0	0	0.0	0	0.00	0	5.98	5.9782
19.00	70.25	8.4696	5.4	5.3794	1.4	1.4032	12.05	9.9913	6.4	6.407	19.8	19.626	3.87	3.8726	6.88	6.8802
23.00	105.22	20.943	5.9	5.8865	7.1	4.2828	20.16	18.326	13.8	11.761	53.4	44.164	19.67	18.14	41.53	25.957
27.00	165.23	34.212	6.5	6.4928	22.2	10.454	32.83	31.264	27.0	18.577	92.6	61.96	43.38	0.3701	100.64	53.848
41.50	598.67	117.79	24.5	13.345	114.3	42.458	131.61	128.14	92.3	49.175	335.9	163.46	134.03	36.592	439.34	305.91
45.00	688.68	70.518	28.0	12.629	156.6	48.582	160.86	149.78	108.6	56.116	378.4	158.91	169.89	56.076	519.03	323.08
49.00	977.58	98.448	42.5	24.21	205.7	62.019	182.15	157.7	131.6	65.446	467.8	225.47	184.14	63.242	510.83	375.88
65.00	1817.97	63.266	96.0	55.711	343.5	52.645	432.00	386.46	189.8	89.203	768.2	318.49	326.44	115.23	841.43	536.33
72.00	1941.25	7.9492	107.5	59.672	365.4	76.965	503.80	440.08	209.7	85.113	945.3	405.35	506.05	271.85	860.02	625.33

表二. 各家廠商(瑞安, 澤井, 住友, 杏輝, 羅得, 永信, 正和, 西德)之Indomethacin gel  
穿過同種皮膚(裸鼠皮)之累積藥量平均值( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )及其系統偏差

Time(hr)	瑞安 n=3		澤井 n=3		住友 n=3		杏輝 n=3		羅得 n=2		永信 n=3		正和 n=3		西德 n=3	
	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE
2.00	10.90	8.572	0.0	0	0.0	0	9.34	4.7469	0.0	0	0.0	0	0.00	0	0.00	0
4.00	94.86	48.627	0.0	0	0.0	0	15.64	7.8233	0.0	0	62.5	13.361	0.00	0	0.00	0
19.50	1266.99	300.03	29.5	16.866	304.0	9.2886	91.47	46.98	0.0	0	969.9	91.226	96.02	14.02	615.24	87.036
21.50	1350.24	321.07	45.3	5.7113	342.9	25.254	116.64	59.901	11.4	9.3451	1034.8	75.862	115.07	15.764	748.74	182.13
24.50	1491.13	319.06	55.3	6.8615	456.3	8.4084	125.35	64.957	41.2	11.209	1092.6	63.008	138.25	8.8231	912.13	289.36
27.00	1689.29	384.84	88.3	23.924	604.4	58.132	175.20	63.886	61.9	11.6	1192.8	84.783	169.95	5.8892	993.45	295.14
43.50	2043.92	238.77	152.0	18.721	1052.3	79.703	552.20	45.931	131.0	0.6946	1532.8	55.712	329.63	4.0624	1545.86	241.87
45.50	2197.77	257.01	169.6	15.775	1150.7	109	648.03	17.401	147.3	4.9533	1555.0	84.061	347.83	10.072	1661.49	279.77
48.50	2280.04	229.23	181.5	19.566	1226.4	85.454	710.77	13.902	155.0	8.7506	1593.8	79.668	368.47	25.004	1748.85	269.01
51.00	2494.93	212.75	203.3	17.444	1351.3	146.33	789.40	22.545	176.4	1.9976	1700.9	41.337	389.50	25.038	1791.95	278.87
68.00	2638.17	180.43	257.7	29.693	1682.0	117.85	940.58	18.462	281.6	59.181	1880.2	22.401	469.94	10.014	2134.08	79.935
72.00	2742.52	135.27	301.9	26.223	1707.5	103.86	956.38	23.497	306.7	58.804	1959.0	43.605	525.09	28.419	2280.69	51.684

表三. 各家廠商(瑞安, 澤井, 住友, 杏輝, 羅得, 永信, 正和, 西德)之Indomethacin gel  
穿過同種人工膜(3M-9720)之累積藥量平均值( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )及其系統偏差

Time(hr)	瑞安 n=3		澤井 n=3		住友 n=3		杏輝 n=3		羅得 n=3		永信 n=3		正和 n=3		西德 n=3	
	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE	MEAN	SE
3.00	2.14	0.0214	2.3	0.0563	1.9	0.2131	2.53	0.0278	2.4	0.1641	2.4	0.0319	2.39	0.1067	3.04	0.5565
7.00	2.25	0.0093	2.4	0.0995	2.4	0.1035	2.67	0.0224	2.6	0.1163	2.6	0.0437	2.71	0.0757	4.34	0.2187
23.00	2.55	0.0295	3.8	0.008	2.7	0.0877	2.99	0.0291	3.1	0.087	3.0	0.0075	3.67	0.0301	4.78	0.2003
27.00	2.81	0.0186	4.1	0.0692	2.9	0.1421	3.17	0.0337	3.4	0.0608	3.3	0.0444	4.09	0.1307	5.09	0.3143
31.00	3.15	0.1133	4.4	0.1122	3.2	0.1429	3.41	0.0602	3.6	0.0288	3.4	0.0186	4.50	0.1379	5.33	0.2226
47.00	3.45	0.1585	5.9	0.1718	3.6	0.0701	3.79	0.0804	4.2	0.053	3.8	0.0647	5.61	0.2173	6.09	0.1393
51.00	3.94	0.0185	6.3	0.0773	3.9	0.0249	4.02	0.0538	4.7	0.196	4.1	0.0847	6.02	0.15	6.46	0.0764
55.00	4.26	0.0167	6.8	0.0952	4.0	0.0279	4.19	0.0384	4.9	0.0531	4.3	0.0853	6.39	0.2218	6.94	0.0925
69.00	4.55	0.0499	7.7	0.2681	4.4	0.0199	4.52	0.0581	5.5	0.1348	4.6	0.0265	7.14	0.0871	7.64	0.0906
72.00	4.98	0.0448	8.2		4.6	0.0233	4.74	0.0539	5.7	0.0632	4.8	0.0527	7.64	0.1514	7.88	0.1403

表四. 各家廠商(瑞安, 澤井, 住友, 杏輝, 羅得, 永信, 正和, 西德)之Indomethacin gel  
穿過同種人工膜(28% EVA)之累積藥量平均值( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )及其系統偏差

Time(hr)	瑞安 MEAN	n=3 SE	澤井 MEAN	n=3 SE	住友 MEAN	n=3 SE	杏輝 MEAN	n=3 SE	羅得 MEAN	n=3 SE	永信 MEAN	n=3 SE	正和 MEAN	n=3 SE	西德 MEAN	n=3 SE
3.00	36.21	1.5817	14.4	0.6019	26.3	0.8904	11.79	1.5185	17.5	1.3217	27.1	2.331	22.75	4.6068	21.91	1.6211
6.00	85.34	2.397	36.1	2.7215	68.9	3.2273	19.89	2.4434	20.1	1.9371	66.6	5.0082	48.22	8.3655	60.14	2.6754
22.00	485.69	80.449	192.0	14.559	403.6	21.516	113.70	5.2217	51.6	5.1735	333.4	26.46	156.36	24.246	409.04	66.304
25.00	630.83	96.847	245.3	9.3799	497.4	19.874	141.96	5.1564	60.3	5.2481	371.8	11.71	179.63	15.747	482.16	76.89
28.00	831.19	164.97	257.0	10.328	627.6	57.296	172.04	21.597	61.6	6.3879	403.1	7.7041	199.17	12.739	618.74	110.92
31.00	998.70	213.47	304.1	3.2266	769.3	117.8	194.64	23.642	65.9	6.8041	467.0	18.116	232.50	26.123	785.64	125.8
46.00	1688.91	266.58	487.6	19.755	1158.3	208.63	554.90	175.35	85.2	4.8065	665.9	48.387	304.96	26.087	1208.58	266.23
49.00	1820.73	313.91	508.4	17.555	1285.5	208.74	596.80	197.15	89.9	6.5752	699.9	56.655	348.92	30.744	1268.27	236.28
52.00	1942.41	345.35	535.0	18.193	1357.7	236.64	707.40	247.7	93.5	6.4531	746.5	34.101	380.65	44.482	1342.51	272.22
55.00	2077.24	308.39	555.3	21.621	1451.4	204.41	788.94	290.82	96.6	5.2206	784.4	24.14	400.48	47.733	1391.41	282.31
69.00	2279.04	149.9	580.7	20.532	1819.7	160.82	1284.54	484.89	110.4	2.4693	908.1	6.0213	463.98	46.052	1959.53	168
72.00	2358.74	102.08	603.0	31.177	1904.2	181.45	1462.72	566.39	118.3	5.1582	990.4	42.584	512.50	37.303	2241.97	257.49

表五. 瑞安藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之累積藥量平均值( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )及其系統偏差

人皮 n=2			裸鼠皮 n=3			3M-9720 n=3			28%EVA n=3		
Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE
2.00	4.94	4.95	2.00	10.90	8.57	3.00	2.14	0.02	3.00	36.21	1.58
6.00	9.23	1.29	4.00	94.86	48.63	7.00	2.25	0.01	6.00	85.34	2.40
19.00	70.25	8.47	19.50	1266.99	300.03	23.00	2.55	0.03	22.00	485.69	80.45
23.00	105.22	20.94	21.50	1350.24	321.07	27.00	2.81	0.02	25.00	630.83	96.85
27.00	165.23	34.21	24.50	1491.13	319.06	31.00	3.15	0.11	28.00	831.19	164.97
41.50	598.67	117.79	27.00	1689.29	384.84	47.00	3.45	0.16	31.00	998.70	213.47
45.00	688.68	70.52	43.50	2043.92	238.77	51.00	3.94	0.02	46.00	1688.91	266.58
49.00	977.58	98.45	45.50	2197.77	257.01	55.00	4.26	0.02	49.00	1820.73	313.91
65.00	1817.97	63.27	48.50	2280.04	229.23	69.00	4.55	0.05	52.00	1942.41	345.35
72.00	1941.25	7.95	51.00	2494.93	212.75	72.00	4.98	0.04	55.00	2077.24	308.39
			68.00	2638.17	180.43				69.00	2279.04	149.90
			72.00	2742.52	135.27				72.00	2358.74	102.08

表六. 澤井藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之累積藥量平均值( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )及其系統偏差

人皮 n=2			裸鼠皮 n=3			3M-9720 n=3			28%EVA n=3		
Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE
2.00	0.0	0.0	2.00	0.0	0.0	3.00	2.3	0.1	3.00	14.4	0.6
6.00	0.0	0.0	4.00	0.0	0.0	7.00	2.4	0.1	6.00	36.1	2.7
19.00	5.4	5.4	19.50	29.5	16.9	23.00	3.8	0.0	22.00	192.0	14.6
23.00	5.9	5.9	21.50	45.3	5.7	27.00	4.1	0.1	25.00	245.3	9.4
27.00	6.5	6.5	24.50	55.3	6.9	31.00	4.4	0.1	28.00	257.0	10.3
41.50	24.5	13.3	27.00	88.3	23.9	47.00	5.9	0.2	31.00	304.1	3.2
45.00	28.0	12.6	43.50	152.0	18.7	51.00	6.3	0.1	46.00	487.6	19.8
49.00	42.5	24.2	45.50	169.6	15.8	55.00	6.8	0.1	49.00	508.4	17.6
65.00	96.0	55.7	48.50	181.5	19.6	69.00	7.7	0.3	52.00	535.0	18.2
72.00	107.5	59.7	51.00	203.3	17.4	72.00	8.2	0.0	55.00	555.3	21.6
			68.00	257.7	29.7				69.00	580.7	20.5
			72.00	301.9	26.2				72.00	603.0	31.2

表七. 住友藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之累積藥量平均值( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )及其系統偏差

人皮 n=2			裸鼠皮 n=3			3M-9720 n=3			28%EVA n=3		
Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE
2.00	0.0	0.0	2.00	0.0	0.0	3.00	1.92	0.21	3.00	26.3	0.9
6.00	0.0	0.0	4.00	0.0	0.0	7.00	2.42	0.10	6.00	68.9	3.2
19.00	1.4	1.4	19.50	304.0	9.3	23.00	2.70	0.09	22.00	403.6	21.5
23.00	7.1	4.3	21.50	342.9	25.3	27.00	2.94	0.14	25.00	497.4	19.9
27.00	22.2	10.5	24.50	456.3	8.4	31.00	3.19	0.14	28.00	627.6	57.3
41.50	114.3	42.5	27.00	604.4	58.1	47.00	3.59	0.07	31.00	769.3	117.8
45.00	156.6	48.6	43.50	1052.3	79.7	51.00	3.85	0.02	46.00	1158.3	208.6
49.00	205.7	62.0	45.50	1150.7	109.0	55.00	4.03	0.03	49.00	1285.5	208.7
65.00	343.5	52.6	48.50	1226.4	85.5	69.00	4.40	0.02	52.00	1357.7	236.6
72.00	365.4	77.0	51.00	1351.3	146.3	72.00	4.63	0.02	55.00	1451.4	204.4
			68.00	1682.0	117.9				69.00	1819.7	160.8
			72.00	1707.5	103.9				72.00	1904.2	181.5

表八. 杏輝藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之累積藥量平均值( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )及其系統偏差

人皮 n=2			裸鼠皮 n=3			3M-9720 n=3			28%EVA n=3		
Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE
2.00	0.0	0.0	2.00	9.3	4.7	3.00	2.53	0.03	3.00	11.8	1.5
6.00	0.5	0.5	4.00	15.6	7.8	7.00	2.67	0.02	6.00	19.9	2.4
19.00	12.0	10.0	19.50	91.5	47.0	23.00	2.99	0.03	22.00	113.7	5.2
23.00	20.2	18.3	21.50	116.6	59.9	27.00	3.17	0.03	25.00	142.0	5.2
27.00	32.8	31.3	24.50	125.3	65.0	31.00	3.41	0.06	28.00	172.0	21.6
41.50	131.6	128.1	27.00	175.2	63.9	47.00	3.79	0.08	31.00	194.6	23.6
45.00	160.9	149.8	43.50	552.2	45.9	51.00	4.02	0.05	46.00	554.9	175.4
49.00	182.2	157.7	45.50	648.0	17.4	55.00	4.19	0.04	49.00	596.8	197.2
65.00	432.0	386.5	48.50	710.8	13.9	69.00	4.52	0.06	52.00	707.4	247.7
72.00	503.8	440.1	51.00	789.4	22.5	72.00	4.74	0.05	55.00	788.9	290.8
			68.00	940.6	18.5				69.00	1284.5	484.9
			72.00	956.4	23.5				72.00	1462.7	566.4

表九. 羅得藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之累積藥量平均值(ug/cm<sup>2</sup>)及其系統偏差

人皮 n=2			裸鼠皮 n=3			3M-9720 n=3			28%EVA n=3		
Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE
2.00	0.0	0.0	2.00	0.0	0.0	3.00	2.37	0.16	3.00	17.5	1.3
6.00	0.0	0.0	4.00	0.0	0.0	7.00	2.60	0.12	6.00	20.1	1.9
19.00	6.4	6.4	19.50	0.0	0.0	23.00	3.08	0.09	22.00	51.6	5.2
23.00	13.8	11.8	21.50	11.4	9.3	27.00	3.37	0.06	25.00	60.3	5.2
27.00	27.0	18.6	24.50	41.2	11.2	31.00	3.58	0.03	28.00	61.6	6.4
41.50	92.3	49.2	27.00	61.9	11.6	47.00	4.17	0.05	31.00	65.9	6.8
45.00	108.6	56.1	43.50	131.0	0.7	51.00	4.67	0.20	46.00	85.2	4.8
49.00	131.6	65.4	45.50	147.3	5.0	55.00	4.90	0.05	49.00	89.9	6.6
65.00	189.8	89.2	48.50	155.0	8.8	69.00	5.50	0.13	52.00	93.5	6.5
72.00	209.7	85.1	51.00	176.4	2.0	72.00	5.71	0.06	55.00	96.6	5.2
			68.00	281.6	59.2				69.00	110.4	2.5
			72.00	306.7	58.8				72.00	118.3	5.2

表十. 永信藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之累積藥量平均值(ug/cm<sup>2</sup>)及其系統偏差

人皮 n=2			裸鼠皮 n=3			3M-9720 n=3			28%EVA n=3		
Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE
2.00	0.0	0.0	2.00	0.0	0.0	3.00	2.43	0.03	3.00	27.1	2.3
6.00	0.0	0.0	4.00	62.5	13.4	7.00	2.65	0.04	6.00	66.6	5.0
19.00	19.8	19.6	19.50	969.9	91.2	23.00	2.96	0.01	22.00	333.4	26.5
23.00	53.4	44.2	21.50	1034.8	75.9	27.00	3.27	0.04	25.00	371.8	11.7
27.00	92.6	62.0	24.50	1092.6	63.0	31.00	3.38	0.02	28.00	403.1	7.7
41.50	335.9	163.5	27.00	1192.8	84.8	47.00	3.80	0.06	31.00	467.0	18.1
45.00	378.4	158.9	43.50	1532.8	55.7	51.00	4.07	0.08	46.00	665.9	48.4
49.00	467.8	225.5	45.50	1555.0	84.1	55.00	4.32	0.09	49.00	699.9	56.7
65.00	768.2	318.5	48.50	1593.8	79.7	69.00	4.62	0.03	52.00	746.5	34.1
72.00	945.3	405.4	51.00	1700.9	41.3	72.00	4.82	0.05	55.00	784.4	24.1
			68.00	1880.2	22.4				69.00	908.1	6.0
			72.00	1959.0	43.6				72.00	990.4	42.6

表十一. 正和藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)  
及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之累積藥量平均值( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )及其系統偏差

人皮 n=2			裸鼠皮 n=3			3M-9720 n=3			28%EVA n=3		
Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE
2.00	0.0	0.0	2.00	0.0	0.0	3.00	2.39	0.11	3.00	22.8	4.6
6.00	0.0	0.0	4.00	0.0	0.0	7.00	2.71	0.08	6.00	48.2	8.4
19.00	3.9	3.9	19.50	96.0	14.0	23.00	3.67	0.03	22.00	156.4	24.2
23.00	19.7	18.1	21.50	115.1	15.8	27.00	4.09	0.13	25.00	179.6	15.7
27.00	43.4	0.4	24.50	138.2	8.8	31.00	4.50	0.14	28.00	199.2	12.7
41.50	134.0	36.6	27.00	170.0	5.9	47.00	5.61	0.22	31.00	232.5	26.1
45.00	169.9	56.1	43.50	329.6	4.1	51.00	6.02	0.15	46.00	305.0	26.1
49.00	184.1	63.2	45.50	347.8	10.1	55.00	6.39	0.22	49.00	348.9	30.7
65.00	326.4	115.2	48.50	368.5	25.0	69.00	7.14	0.09	52.00	380.6	44.5
72.00	506.0	271.9	51.00	389.5	25.0	72.00	7.64	0.15	55.00	400.5	47.7
			68.00	469.9	10.0				69.00	464.0	46.1
			72.00	525.1	28.4				72.00	512.5	37.3

表十二. 西德藥廠之Indomethacin gel穿過不同種皮膚(人皮, 裸鼠皮)  
及人工膜(3M-9720, 28%EVA)之累積藥量平均值( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )及其系統偏差

人皮 n=2			裸鼠皮 n=3			3M-9720 n=3			28%EVA n=3		
Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE	Time(hr)	MEAN	SE
2.00	5.8	5.8	2.00	0.0	0.0	3.00	3.04	0.56	3.00	21.9	1.6
6.00	6.0	6.0	4.00	0.0	0.0	7.00	4.34	0.22	6.00	60.1	2.7
19.00	6.9	6.9	19.50	615.2	87.0	23.00	4.78	0.20	22.00	409.0	66.3
23.00	41.5	26.0	21.50	748.7	182.1	27.00	5.09	0.31	25.00	482.2	76.9
27.00	100.6	53.8	24.50	912.1	289.4	31.00	5.33	0.22	28.00	618.7	110.9
41.50	439.3	305.9	27.00	993.4	295.1	47.00	6.09	0.14	31.00	785.6	125.8
45.00	519.0	323.1	43.50	1545.9	241.9	51.00	6.46	0.08	46.00	1208.6	266.2
49.00	510.8	375.9	45.50	1661.5	279.8	55.00	6.94	0.09	49.00	1268.3	236.3
65.00	841.4	536.3	48.50	1748.9	269.0	69.00	7.64	0.09	52.00	1342.5	272.2
72.00	860.0	625.3	51.00	1792.0	278.9	72.00	7.88	0.14	55.00	1391.4	282.3
			68.00	2134.1	79.9				69.00	1959.5	168.0
			72.00	2280.7	51.7				72.00	2242.0	257.5

表十三. 各家藥廠之Indomethacin Gel 於 24, 48及72hr的累積量(ug/cm<sup>2</sup>)

藥廠名稱		瑞安	澤井	住友	杏輝	羅得	永信	正和	西德
人皮	24小時	105.22	5.89	7.09	20.16	13.84	53.36	19.67	41.53
	48小時	977.58	42.5	205.7	182.15	131.61	467.78	184.14	576.98
	72小時	1941.25	107.45	365.44	503.8	209.72	945.31	506.05	975.06
裸鼠皮	24小時	1491.13	55.29	456.35	125.35	27.48	987.99	138.25	912.13
	48小時	2280.04	181.48	1226.37	710.77	103.34	1443.12	368.47	1748.85
	72小時	2742.52	276.58	1707.49	956.38	204.48	1768.21	525.09	2280.69
28% EVA	24小時	630.83	245.27	497.35	141.96	60.34	371.85	179.63	482.16
	48小時	1820.73	508.43	1285.52	596.8	89.86	699.86	348.92	1268.27
	72小時	2358.74	562.46	1904.2	1462.72	118.31	990.45	512.5	2241.97
3M-9720	24小時	2.55	3.75	2.7	2.99	3.08	2.96	3.67	4.78
	48小時	3.45	5.86	3.59	3.79	4.17	3.8	5.61	6.09
	72小時	4.98	7.77	4.63	4.74	5.17	4.82	7.64	7.88







表十七. 各家藥廠之Indomethacin gel穿過各種膜及皮膚上之24hr穿透量的排序比較

膜的種類	人皮	裸鼠皮	28%EVA	9720
藥廠 排列 順序 ↓ 高 低	瑞安	瑞安	瑞安	西德
	永信	永信	住友	澤井
	西德	西德	西德	正和
	杏輝	住友	永信	羅得
	正和	正和	澤井	杏輝
	羅得	杏輝	正和	永信
	住友	澤井	杏輝	住友
	澤井	羅得	羅得	瑞安

表十八. 各家藥廠之Indomethacin gel穿過各種膜及皮膚上之48hr穿透量的排序比較

膜的種類	人皮	裸鼠皮	28%EVA	9720
藥廠 排列 順序 高 ↓ 低	瑞安	瑞安	瑞安	西德
	西德	西德	住友	澤井
	永信	永信	西德	正和
	住友	住友	永信	羅得
	正和	杏輝	澤井	永信
	杏輝	正和	正和	杏輝
	羅得	澤井	杏輝	住友
	澤井	羅得	羅得	瑞安

表十九. 各家藥廠之Indomethacin gel穿過各種膜及皮膚上之72hr穿透量的排序比較

膜的種類	人皮	裸鼠皮	28%EVA	9720
藥廠 排列 順序 ↓ 高 低	瑞安	瑞安	瑞安	澤井
	西德	西德	西德	西德
	永信	永信	住友	正和
	正和	住友	杏輝	羅得
	杏輝	杏輝	永信	瑞安
	住友	正和	澤井	永信
	羅得	澤井	正和	杏輝
	澤井	羅得	羅得	住友

表二十. 各家藥廠之Indomethacin Gel 之穿透係數 (mm/hr)

藥廠名稱 膜的種類	瑞安	澤井	住友	杏輝	羅得	永信	正和	西德
人皮	1.10E-03	7.94E-05	2.39E-04	3.30E-04	1.17E-04	4.72E-04	2.03E-04	4.80E-04
裸鼠皮	1.73E-03	1.29E-04	8.01E-04	6.33E-04	1.15E-04	1.42E-03	2.37E-04	9.13E-04
28% EVA	1.09E-03	2.88E-04	7.44E-04	9.54E-04	3.05E-05	3.77E-04	1.46E-04	7.75E-04
3M-9720	1.01E-06	2.14E-06	9.08E-07	7.94E-07	1.21E-06	8.53E-07	1.88E-06	6.80E-07

表二十一. 各家藥廠之Indomethacin gel穿過各種膜及皮膚上之穿透係數的排序比較

膜的種類	人皮	裸鼠皮	28%EVA	9720
藥廠 排列 順序 高 ↓ 低	瑞安	瑞安	瑞安	澤井
	西德	永信	杏輝	正和
	永信	西德	西德	羅得
	杏輝	住友	住友	瑞安
	住友	杏輝	永信	西德
	正和	正和	澤井	住友
	羅得	澤井	正和	永信
	澤井	羅得	羅得	杏輝

