

抗高血壓藥之品質監測

楊明玉 陳盈妙 呂理福 黃明權 鄒玫君

第一組

摘要

以風險評估為原則，選定含diltiazem hydrochloride或indapamide成分之抗高血壓藥進行品質監測。於民國97年1月至6月間，由全國21縣市衛生局，赴轄區內醫院診所、藥局、藥廠、代理商及物流中心抽驗市售抗高血壓藥共計37件，其中含diltiazem hydrochloride成分者20件(國產16件，輸入4件)；含indapamide成分者17件，(國產12件，輸入5件)。參照中華藥典第六版、USP 30版及各該藥品原核准查驗登記之檢驗規格及方法，進行一般檢查「外觀、平均重量(內容量)及重量(內容量)差異」、主成分鑑別、溶離度試驗、含量均一度試驗及含量測定等重點項目檢驗，結果全部合格。

關鍵詞：抗高血壓藥、diltiazem hydrochloride、indapamide

前言

藥品發揮療效需先被人體吸收，因此藥品有效成分之含量及溶離情形，就成為影響藥品品質最重要的因素。有鑑於此，本局自71年起即啟動「市售藥品品質調查計畫」，每年透過風險評估機制選擇特定品項，經由各醫院、診所或社區之藥局、藥房等藥品通路進行市售產品之品質抽檢。85年起接受行政院消保會建議，轉型為市售藥品品質比較檢驗計畫。93年起本局整合地方縣市衛生局資源，將所執行之「市售藥品品質比較檢驗計畫」規劃為全國性之「藥品品質監測計畫」。

97年度所執行品質監測計畫係以製程之複雜性、使用頻率、核准許可證張數等風險因子為考量因子，選定含diltiazem hydrochloride或indapamide成分之抗高血壓藥進行品質監測。期就所得結果供衛生行政主管機關施政之參考，並藉此提高醫護人員對用藥安全的警覺性。

材料與方法

一、材料

- (一)檢體來源：由台北市、高雄市政府衛生局及各縣市衛生局就轄區內醫院診所、藥局、藥廠、代理商及物流中心抽驗，共抽得37件檢體。
- (二)對照標準品：d-tiazem HCl及indapamide均為USP級對照標準品。
- (三)試藥：Sodium hydroxide、Sodium 1-octanesulfonate、Glacial acetic acid、2'-chloroacetophenone、d-10-Camphorsulfonic Acid、Sodium Acetate均採試藥級，Acetonitrile及Methanol均採HPLC級，濾膜(Nylon，孔徑0.45 μm)。
- (四)儀器裝置：
 1. 高效液相層析儀：
 - (1)幫浦：1100 series (Ag÷ent)
 - (2)自動注入器：1100 series (Ag÷ent)
 - (3)UV檢測器：1100 DAD/MWD longlife-C (Ag÷ent)
 - (4)記錄器：Chemstation rev. A09.01 (1206)

(Ag÷ent)

2. 溶離試驗機/分光光譜儀：

- (1) 溶離試驗機機型：PTWS (Pharma Test)、VK-7000 (VANKEL)、Logan (DTV 678A)
 (2) 分光光譜儀機型：HP8453 (HP)

二、實驗方法

(一) diltiazem HCl 製劑之檢驗方法

1. 鑑別、含量均一度試驗與含量測定：

(1) 移動相溶液之配製：

稱取 1.16 g 之 d-10-camphorsulfonic Acid 溶於 1 L 之 0.1 M sodium acetate 溶液中，並以 0.1 N sodium hydroxide 溶液調整 pH 值至 6.2，混勻，取此溶液 500 mL 再加入 250 mL acetonitrile 及 250 mL methanol 混勻，以濾膜過濾，濾液經脫氣處理，供作移動相溶液。

(2) 標準品儲備溶液之配製：

取預經乾燥之 diltiazem HCl 對照標準品約 48 mg，精確稱定，置於 20 mL 容量瓶中，以 methanol 溶解並定容，供作標準品儲備溶液。

(3) 檢品溶液之配製：

A. 鑑別及含量測定

取檢品 20 粒稱重後，研成細粉或倒出內容物，取相當於 diltiazem HCl 約 60 mg 之粉末，精確稱定，置於 50 mL 容量瓶中，加入 20 mL 之 methanol，超音波震盪使充分溶解，靜置冷卻，再加 methanol 定容，混勻。離心，取上清液供作檢品溶液。

B. 含量均一度試驗

取檢品 10 粒，稱重後，分別置於 50 mL 容量瓶中，加入水 5 mL，超音波振盪使充分溶解，靜置冷卻。再以 methanol 溶解並定容。離心，取上清液，依適當比例稀釋成已知濃度約 1200 µg/mL 後，供作檢品溶液。

(4) 標準品溶液配製與標準曲線之製作：

取上述 1 (2) diltiazem HCl 之標準品儲備溶液分別量取 1.5、2.0、2.5、3.0、3.5 mL，各置於 5 mL 容量瓶中，以移動相溶液稀釋並定容，混勻後過濾，供作標準品溶液。每次以 10 µL 分別注入高效液相層析儀，由積分儀之波峰面積與濃度作圖，經線性回歸分析後，製作標準曲線。

(5) 分析條件：

層析管：Waters, C18 column, 3.9 mm × 300 mm, 充填粒徑 10 µm
 管柱控溫：25°C
 檢出器波長：240 nm
 流速：1.6 mL/min
 注射體積：10 µL

(6) 測定法及計算式：

取上述 1(3) 檢品溶液及 1(4) 標準品溶液各等量約 10 µL，分別注入高效液相層析儀，就檢品溶液與標準品溶液所得波峰之滯留時間比較鑑別之。並由標準曲線中求得 diltiazem HCl 之含量，計算式如下：

$$\text{檢品中 diltiazem HCl 之含量(\%)} = \frac{X}{M} \times 100\%$$

X：由標準曲線中求得 diltiazem HCl 之濃度 (µg/mL)

M：檢品溶液理論濃度 (µg/mL)

2. 溶離度試驗

(1) 一般劑型標準品溶液之配製：

取 diltiazem HCl 標準品適量，以溶媒(水)配製成相當於樣品完全溶離(100%)之理論濃度之儲備標準品溶液。分別取此液 1.0、2.0、4.0、5.0 及 6.0 mL，各置於 25 mL 容量瓶中，以溶媒稀釋並定容，混勻後過濾，供作標準品溶液。

(2) 持續性藥效劑型標準品溶液之配製：

取 diltiazem HCl 標準品適量，以溶媒配製成相當於樣品完全溶離(100%)之理論濃度之儲備標準品溶液。分別取此液

0.1、1.0、2.0、4.0、5.0及6.0 mL，各置於50 mL容量瓶中，以溶媒稀釋並定容，混勻後過濾，供作標準品溶液。

(3)溶離條件：

裝置：Apparatus 2；Paddle

轉速：75 rpm

溶媒：水

體積：900 mL

溫度：37 ± 0.5°C

取樣時間：1. 一般劑型：30 min，3 hrs.

2. 持續性藥效劑型：依該產品之原核准檢驗規格訂定之時間取樣

(4)標準曲線之製作：

取上述2(1)及2(2)diltiazem HCl之標準品溶液，於波長240 nm測定其吸光度，由吸光度與濃度作圖，經線性回歸分析後，製作標準曲線

(5)測定法及計算式：

本試驗所得溶液，經取樣、過濾，必要時以水適當稀釋後按照紫外光吸光度測定法，於波長240 nm (Cell：一般劑型：1 cm；持續性藥效劑型0.1 cm)，以水為對照，測定其吸光度，就檢品溶液與標準品溶液所得之吸光值，由標準曲線中求得diltiazem HCl之含量，計算式如下：

$$\text{檢品中diltiazem HCl之含量(\%)} = \frac{X}{M} \times 100\%$$

X：由標準曲線中求得diltiazem HCl之濃度(μg/mL)

M：檢品溶液理論濃度(μg/mL)

(二)indapamide製劑之檢驗方法

1. 鑑別、含量均一度試驗與含量測定

(1)移動相溶液配製：

稱取1.08 g 之sodium 1-octanesulfonate溶在700 mL水中，加入10 mL glacial acetic acid混勻後，再加入300 mL acetonitrile混勻，以濾膜過濾，濾液經脫氣處理，供作移動相溶液

(2)內部標準品溶液之配製：

取 2'-chloroacetophenone約25 mg，精確稱定，置於100 mL容量瓶中，以acetonitrile溶解並定容，供作內部標準品溶液

(3)標準品儲備溶液之配製：

取預經乾燥之indapamide標準品約10 mg，精確稱定，置於100 mL容量瓶中，以acetonitrile溶解並定容，供作標準品儲備溶液

(4)檢品溶液之配製：

A. 鑑別及含量測定

取檢品20粒稱重後，研成細粉或倒出內容物，取相當於indapamide約2.5 mg之粉末，精確稱定，置於50 mL容量瓶中，加acetonitrile 25 mL，超音波震盪，靜置冷卻後以acetonitrile溶解並定容。離心，取上層溶液10.0 mL加入內部標準品溶液3.0 mL，以水：acetonitrile (70：4 (v/v))混液定容至50 mL，供作檢品溶液

B. 含量均一度試驗

取檢品10粒，稱重後，分別置入50 mL容量瓶中，加入水2mL，以超音波振盪，靜置冷卻後以acetonitrile溶解並定容。離心取上層溶液10.0 mL加入上述1(2)內部標準品溶液3.0 mL，以水：acetonitrile (70：4 (v/v))混液定容至50 mL，供作檢品溶液

(5)標準品溶液配製與標準曲線之製作：

取上述1(3)indapamide之標準品儲備溶液分別量取4.0、4.5、5.0、5.5、6.0 mL，各置於50 mL容量瓶中，分別加入上述1(2)內部標準品溶液3.0 mL，以水：acetonitrile (50：10 (v/v))混液定容，混勻後過濾，供作標準品溶液。每次以20 μL分別注入高效液相層析儀，由積分儀之波峰面積與濃度作圖，經線性回歸分析後，製作標準曲線

(6)分析條件：

層析管：Waters，C18 column，4.6 mm
× 100 mm，充填粒徑3 μm

管柱控溫：25°C

檢出器波長：242 nm

流速：1 mL/min

注射體積：20 μL

(7)測定法及計算式：

取上述1(4)檢品溶液及1(5)標準品溶液各等量約20 μL，分別注入高效液相層析儀，就檢品溶液與標準品溶液所得波峰之滯留時間比較鑑別之。並由標準曲線中求得indapamide之含量，計算式如下：

檢品中indapamide之含量(%) = $X/M \times 100\%$

X：由標準曲線中求得indapamide之濃度(μg/mL)

M：檢品溶液理論濃度(μg/mL)

2. 溶離度試驗

(1)標準品溶液之配製：

取indapamide標準品適量，以acetonitrile配製成相當於樣品完全溶離(100%)之10倍濃度之儲備標準品溶液。取此液1.0、2.0、4.0、5.0及6.0 mL分別置於50 mL容量瓶中，以溶媒定容，混勻後過濾，供作標準品溶液

(2)溶離條件：

裝置：Apparatus 1；Basket

轉速：100 rpm

溶媒：0.05 M pH 6.8 phosphate buffer

體積：900 mL

溫度：37 ± 0.5°C

取樣時間：1. 一般劑型：45 min

2. 持續性藥效劑型：依該產品之原核准檢驗規格訂定之時間取樣

(3)標準曲線之製作：

取上述2(1)indapamide之標準品溶液，每次50 μL分別注入高效液相層析儀，由積分儀之波峰面積與濃度作圖，經線性回

歸分析後，製作標準曲線

(4)分析條件：

層析管：Waters，C18 column，4.6 mm
× 100 mm，充填粒徑3 μm

檢出器波長：242 nm

移動相：同鑑別、含量均一度試驗與含量測定之移動相。

流速：1.5 mL/min

注射體積：50 μL

(5)測定法及計算式：

本試驗所得溶液，經取樣、過濾，必要時以水適當稀釋後，每次50 μL，分別注入高效液相層析儀，就檢品溶液與標準品溶液所得波峰之滯留時間比較鑑別之。並由標準曲線中求得indapamide之含量，計算式如下：

檢品中indapamide之含量(%) = $X/M \times 100\%$

X：由標準曲線中求得indapamide之濃度(μg/mL)

M：檢品溶液理論濃度(μg/mL)

結果與討論

隨著國人生活形態的改變，高血壓成為威脅人類健康的主因，高血壓易造成血管病變，增加心肌梗塞的死亡率及腦病變、腎病變及高血壓心臟病等併發症，抗高血壓藥之使用率逐年增加，因此擬將抗高血壓藥列為97年品監之重點項目。

為確保民眾用藥之品質安全，運用風險評估策略，結合中央、地方衛生機關及民間之檢驗量能，系統性地為各項藥品之品質把關，以確保產品之安全性及有效性。97年度選定含diltiazem hydrochloride或indapamide成分之抗高血壓藥進行品質監測，作為研訂藥品品質管理方向之參考，以確保民眾用藥品質。

針對本計畫執行監測項目，首先調查衛生署核准之錠劑及膠囊之藥品許可證張數，分別為含diltiazem hydrochloride成分者計25張，含indapamide成分者計34張。惟，部分領有許可證之藥品未生產製造，為使抽樣具代表性，本計畫

抗高血壓藥之品質監測

表一、市售抗高血壓藥檢體來源統計表

品名 縣市名稱	d-tiazem HCl					indapamide					總計	
	來源 件數	醫院 診所	藥局	製造 廠	代理 商	物流 中心	小計	醫院 診所	藥局	製造 廠		代理 商
臺北市	0	0	0	2	0	2	1	0	0	1	2	4
臺北縣	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	2
桃園縣	0	0	2	0	0	2	1	0	0	0	1	3
新竹縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
新竹市	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
苗栗縣	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
台中縣	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	2
南投縣	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	2	3
彰化縣	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
雲林縣	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	2
嘉義縣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
嘉義市	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
台南縣	0	0	2	0	1	3	0	0	2	0	2	5
台南市	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高雄市	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
高雄縣	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
屏東縣	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
宜蘭縣	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
花蓮縣	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
台東縣	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2	3
澎湖縣	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
台中市	2	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	3
台東市	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基隆市	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	10	1	6	2	1	20	6	5	4	2	17	37

遂以分區分階段方式進行抽樣，先由北中南各縣市衛生局抽樣市售之藥品，不足者以電訪方式，對領有該等藥品許可證之生產製造廠商及進口代理商仍生產或有進口販售者而未抽樣者做源頭抽樣，達成具全面性抽樣。其抽樣地點遍及全省及北高兩市之醫院診所、藥局、製造商及物流中心，詳如表一。抽樣來源分布尚平均，並涵蓋整個供藥體系之源頭與下游。本次檢驗檢體共37件，分屬29張許可證，20家製造廠，國產13家，輸入7家。其中含diltiazem hydrochloride成分者20件，國產16件，輸入4件，分屬16張許可證，11家製造廠；含indapamide成分者17件，國產12件，輸入5件，分屬13張許可證，10家製造廠，詳如表二及三。

本計畫之檢驗項目為一般檢查(包含外觀、平均重量(內容量)及重量(內容量)差異)、主成分鑑別、溶離度試驗、含量均一度試驗及含量測定等重點項目之檢驗。鑑別、含量均一度試驗及含量測定檢驗規格及方法係參照中華藥典第六版⁽¹⁾及USP 30版⁽²⁾之檢驗規格及方法。溶離度試驗係參照中華藥典第六版⁽¹⁾，未收載於中華藥典第六版之成分或劑型者，參照原核准查驗登記檢驗規格及方法。詳見表四。

本計畫所執行各項檢驗係以藥典之規格與方法執行，不符合藥典規範者，另以原核准檢驗規格檢驗並據以判定。檢驗結果37件檢體均符合規範。

本次抽驗檢體涵括目前市面上仍生產製造販售含diltiazem hydrochloride或indapamide成分之抗高血壓藥。檢驗結果均符合規範，除鑑別及含量測定試驗項目均合格外，在含量均一度試驗部

表二、抽驗檢體各藥品成分之許可證張數與製造廠數分布表

類別	成分	分類	許可證(張)			製造廠(家)		
		數目	國產	輸入	小計	國產	輸入	小計
抗高血壓藥	d-tiazem HCl		12	4	16	8	3	11
	indapamide		9	4	13	6	4	10
	合計		21	8	29	13*	7	20

*：在此次品質監測檢驗檢體分屬13家國產製造廠，7家外國製造廠製造，有1家國產製造廠同時有2種成分之藥品被檢驗

表三、抽驗檢體依劑型分類檢驗件數及不合格分佈統計表

類別	劑型 成分	錠劑				膠囊劑				合計
		國產	輸入	小計	不合格 (%)	國產	輸入	小計	不合格	(不合格率%)
抗高血壓藥	diltiazem HCl	12	3	15	0	4	1	5	0	20 (0)
	indapamide	10	3	13	0	2	2	4	0	17 (0)
	合計	22	6	28	0	6	3	9	0	37 (0)

表四、抽驗檢體執行各項檢驗之檢驗規格方法依據及件數表

檢驗項目	檢驗規格方法依據	成分	
		diltiazem HCl	indapamide
鑑別、含量均一度試驗及含量測定試驗	中華藥典第六版	20	0
	USP 30版	0	17
溶離度試驗	中華藥典第六版	13	0
	原核准查驗登記檢驗規格方法	7	17*

*：有8張許可證之溶離度試驗與USP 30版之檢驗規格及方法相同

份，各檢體單位含量不論其含量多寡均符合藥典規定，如diltiazem hydrochloride之單位含量分別為30 mg至180 mg，indapamide之單位含量分別為1.25 mg及2.5 mg；另在溶離度試驗部份，無論劑型為一般劑型或持續性藥效劑型之錠劑或膠囊等亦均合格，顯示製藥廠在實行cGMP後，品質穩定且質優。

參考文獻

1. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2006。中華藥典第六版，p.533-534，附錄p37-40，行政院衛生署，台北。
2. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2007. The United States Pharmacopeia 30th, The National Formulary 25. P. 2341, United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. U.S.A.

Surveillance on the Quality of Marketed Antihypertensive Preparations in Taiwan

MING-YU YANG, YING-MIAO CHEN, LI-FU LIU, MING-CHUAN HUANG AND
MEIR-CHYUN TZOU

Drug Chemistry Division

ABSTRACT

In order to survey the quality of the marketed antihypertensive preparations in Taiwan area, a total of 37 samples, including diltiazem hydrochloride and indapamide antihypertensive preparations, were acquired from different counties and cities in Taiwan during January thru June 2008. Samples were analyzed by the methods as described in the Ch. P. VI, USP 30 with authorized specifications. The items of analysis included the appearance, average weight, identification, assay, dissolution, and content uniformity. All samples met the compendial requirements for diltiazem hydrochloride and indapamide.

Key words: antihypertensive preparations, diltiazem hydrochloride, indapamide