

降血糖用藥之品質監測

張子威 楊博文 呂理福 黃明權 鄒玫君

第一組

摘要

本監測計畫以風險評估為原則，選定含Glipizide成分之最常用降血糖用藥進行品質監測。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含Glipizide成分降血糖用藥檢體共計13件，國產品10件，輸入品3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1件國產品檢體外觀及平均重量與原核准檢驗規格不符，判定不合格。不合格率7.7%。不合格產品已函送原抽驗衛生單位依違反藥事法處辦。

關鍵詞：降血糖用藥製劑、Glipizide

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年度起即啟動「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年度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年度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，選定含Glipizide成分之降血糖用藥進行品質監測。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13件檢體。
- (二)對照標準品：Glipizide為USP級標準品。
- (三)試藥：氫氧化鈉、磷酸二氫鉀、磷酸二氫鈉、均採試藥特級，甲醇採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 (Agilent)
 - (2)自動注入器：1100 series (Agilent)
 - (3)UV檢測器：1100 DAD/MWD longlife-C (Agilent)
 - (4)記錄器：Chemstation rev. A09.01 (1206) (Agilent)
 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)

檢出器波長：225 nm
 移動相：依(一) 2節所調配之溶液
 流速：1 mL/min
 注射體積：20 μ L

二、實驗方法

(一) 鑑別、含量均一度試驗與含量測定：

1. pH 6.0緩衝溶液之調製：
 稱取磷酸二氫鈉(NaH_2PO_4) 13.8 g加水溶解使成1 L，並以2 N氫氧化鈉調整至pH 6.0。
2. 移動相溶液之調製：
 取pH 6.0緩衝溶液550 mL再加入甲醇450 mL，混合均勻，以濾膜過濾，濾液經脫氣處理，供作移動相溶液。
3. 標準品溶液之配製：
 取預經乾燥之Glipizide標準品約10 mg，精確稱定，置於50 mL容量瓶中，以甲醇溶解並定容。取此液25.0 mL置於50 mL容量瓶中，以pH 6.0緩衝溶液定容。分別量取此溶液4.0、4.5、5.0、5.5及6.0 mL，各置於10 mL容量瓶中，以pH 6.0緩衝溶液定容，混勻後過濾，供作標準品溶液。
4. 檢品溶液之調製：
 - (1) 鑑別及含量測定
 取檢品20粒稱重後研成細粉，取相當於Glipizide約5 mg之粉末，精確稱定，置於100 mL容量瓶中，以甲醇50 mL溶解，超音波震盪，以pH 6.0緩衝溶液定容，再以超音波震盪。離心，取上清液供作檢品溶液。
 - (2) 含量均一度試驗
 取檢品10粒，個別精確稱定後，分別置於100 mL容量瓶中，加pH 6.0緩衝溶液50 mL，超音波震盪15分鐘後，加甲醇定容，再以超音波震盪。離心，取上清液供作檢品溶液。
5. 分析條件：
 層析管：Mertsil ODS-2 C18 column，3.9 mm \times 150 mm，充填粒徑5 μ m
 管柱控溫：25 $^{\circ}$ C

6. 測定法及計算式：

精確量取檢品溶液及標準品溶液各20 μ L，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Glipizide之含量，計算式如下：

檢品中Glipizide之含量(%) = $X/M \times 100\%$
 X：由標準曲線中求得Glipizide之濃度(μ g/mL)

M：檢品溶液理論濃度(μ g/mL)

(二) 溶離度試驗：

1. 溶媒：人工腸液(不加胰酶)之調製
 取磷酸二氫鉀(KH_2PO_4) 6.8 g溶於水250 mL，再加0.2 N氫氧化鈉190 mL及水400 mL混合均勻，並以0.2 N氫氧化鈉調節pH值至7.5，加水稀釋至1 L。
2. 標準品溶液之配製：
 取預經乾燥之Glipizide標準品適量，加入甲醇10 mL使其全溶後，再以溶媒配製為相當於樣品完全溶離(100%)之10倍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。
3. 溶離條件：
 - (1) 一般劑型
 溶媒：人工腸液(不加胰酶)
 體積：900 mL
 裝置：Apparatus 2；Paddle
 轉速：50 rpm
 溫度：37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C
 取樣時間：45 min
 - (2) 持續性藥效劑型：依該產品之原核准查驗登記檢驗方法中訂定之溶離條件。
4. 標準曲線之製作：
 Glipizide之標準品溶液，於波長276 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. 測定其吸光度測定法及計算式：

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276 nm (Cell: 1 cm) 附近呈最大吸收處測定其吸光度，以溶媒(人工腸液(不加胰酶))為對照，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Glipizide之含量，計算式如下：

$$\text{檢品中溶離Glipizide之含量(\%)} = \frac{X}{M} \times 100\%$$

X：由標準曲線中求得Glipizide之濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)

M：檢品溶液理論濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)

6. 容許範圍：

一般劑型：45分鐘時程內所溶離Glipizide之量不得少於標誌含量之80%(Q)。

持續性藥效劑型：該產品之原核准查驗登記檢驗規格。

結果與討論

隨著民眾生活品質提升，糖尿病之患者逐年增加，高居國人十大死因之第四位，而血糖控制不良易伴隨併發症之產生，如血管硬化引起的腎臟特殊病變而導致尿毒症、高血壓導致中風、心臟病變導致心絞痛、心肌硬塞、眼睛病變致使視力減退而失明以及神經系統的病變等，故降血糖用藥之使用量極大，為確保民眾用藥之品質安全，本監測計畫係運用風險評估策略，結合中央、地方衛生機關及民間之檢驗量能，系統性的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Glipizide成分之降血糖用藥進行品質監測，作為研訂藥品品質管理方向之參考，及確保民眾用藥品質。

本計畫之執行成果分析如下：

一、抽樣情形

針對本計畫執行監測項目，調查衛生署核准之錠劑及膠囊之藥品許可證張數，含Glipizide成

分者共24張，計國產22張，輸入2張，且全數核准劑型皆為錠劑劑型，目前僅7張許可證上市販賣。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，不足者再至製造廠源頭抽樣，其中並以電訪方式，對領有該等藥品許可證之生產製造廠商及進口代理商，一一確認已生產或有進口販售者均被抽樣，以確認其抽樣已具全面代表性。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下游與源頭。本次抽得檢體共13件，計國產品10件，輸入品3件，分屬7張許可證，7家製造廠，詳如表二，其中同許可證字號不同批次之檢體國產品4件(分屬2張許可證)，輸入品2件，共計6件。

二、檢驗項目

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劑型者，參照原核准查驗登記檢驗規格及方法。

三、判定依據

本計畫所執行各項檢驗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。

四、檢驗結果

檢驗結果13件檢體中12件均符合規範。僅1件含Glipizide成分降血糖用藥國產藥品，外觀及平均重量與原核准檢驗規格不符，判定不合格，不合格率7.7%(見表三)。該檢體另檢測出溶離度試驗，不符合藥典規範，本檢體為藥典收載品項前核准之查驗登記案，其原核准之查驗登記檢驗

降血糖用藥之品質監測

表一、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計表

品名	來源	Glipizide				小計	總計
		醫院 診所	藥局	製造 廠	物流 中心		
臺北市	件數	0	1	0	0	1	1
臺北縣		0	1	1	0	2	2
桃園縣		1	0	0	0	1	1
新竹縣		0	0	1	0	1	1
新竹市		0	0	0	0	0	0
苗栗縣		1	0	0	0	1	1
台中縣		0	0	1	0	1	1
南投縣		0	1	0	0	1	1
彰化縣		0	1	0	0	1	1
雲林縣		1	0	0	0	1	1
嘉義縣		0	0	0	0	0	0
嘉義市		1	0	0	0	1	1
台南縣		0	0	0	1	1	1
台南市		0	0	0	0	0	0
高雄市		0	0	0	0	0	0
高雄縣		0	0	0	0	0	0
屏東縣		1	0	0	0	1	1
宜蘭縣		0	0	0	0	0	0
花蓮縣		0	0	0	0	0	0
台東縣		0	0	0	0	0	0
澎湖縣		0	0	0	0	0	0
台中市		0	0	0	0	0	0
台東市		0	0	0	0	0	0
基隆市		0	0	0	0	0	0
合計		5	4	3	1	13	13

表二、Glipizide製劑許可證張數與製造廠數分布表

	許可證	製造廠數
國產	6	6
輸入	1	1
小計	7	7

表三、Glipizide製劑抽驗檢體數及檢測結果分析表

	國產	輸入
抽驗檢體數	10	3
合格	9	3
不合格 (不合格率)	1 (7.7%)	0
總計	13	

規格未列此項檢驗規格，故此項檢驗結果暫不判定。

五、不合格案件處理情形

本局已於97年9月4日以藥檢壹字第0970006866號函送原送驗衛生局參辦，該局已於97年11月25日以府授衛藥字第0970157644號裁處書，依藥事法第92條第1項「違反藥事法第46條」規定，處罰鍰新台幣5萬元在案。

六、結論

本計畫抽驗檢體涵括目前市面上仍生產製造販售含Glipizide成分之降血糖用藥之藥品。檢驗結果僅1件含Glipizide成分降血糖用藥，外觀及平均重量與原核准檢驗規格不符，判定不合格，惟其鑑別及含量測定符合原查驗登記規格，顯示製造廠商在製程中處方已有改變但並未向衛生署申請變更登記，建議於執行後續性GMP查廠時，應將此一情形列入查核重點，並宣導廠商應依藥物查驗登記審查準則辦理必要之變更登記，以維護產品品質並保障用藥安全。

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. 691-693，附錄p. 37-40，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 Antidiabetic Preparations in Taiwan

TZ-WEI CHANG, PO-WEN YANG, LI-FU LIU, MING-CHUAN HUANG AND
MEIR-CHYUN TZOU

Drug Chemistry Division

ABSTRACT

In order to survey the quality of the marketed antidiabetic preparations in Taiwan area, a total of 13 samples of Glipizide antidiabetic 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 with authorized specifications. The items of analysis included the appearance, average weight, identification, assay, dissolution and content uniformity. The results indicated that one sample (7.7%) failed to meet the specification of appearance and average weight. Others met the compendial requirements for Glipizide.

Key words: antidiabetic preparations, glipizide