

103年度糖尿病治療劑及安眠藥等製劑之品質監測

黃秋羽 吳珍瑗 張靜嘉 林美智 陳玉盆 周秀冠 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

103年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，選定糖尿病治療劑(含metformin hydrochloride成分)及安眠藥(含zolpidem tartrate成分)等口服劑型之製劑進行藥品品質監測，並於1至9月間委由全國各縣市衛生局，前往轄區內醫院、診所、藥局、藥商及製藥廠抽驗市售檢體共56件(國產43件，輸入13件)，參照藥典之規範及原核准之檢驗規格與方法，進行鑑別、溶離度、單位劑量均一度、含量測定及類緣化合物等項目之檢驗。總計56件檢體中1件不合格，為含metformin hydrochloride成分製劑之溶離度試驗1件不合格。

關鍵詞：糖尿病治療劑、安眠藥、metformin hydrochloride、zolpidem tartrate

前 言

為因應加強市售品之抽驗，以有效監控上市後產品之品質，食藥署自93年起即依風險管理原則，執行藥物化粧品品質監測計畫。本計畫品項之選擇係配合藥政管理政策，並依據食藥署歷年市售品品質調查計畫不合格率較高之品項、曾發生藥物不良反應或不良品通報之品項、化性較不穩定或治療安全範圍較狹窄之成分、國內用藥量、是否需慢性長期使用及近期使用率漸增且國內尚未執行該品項之品質監測等風險評估因子，並參酌各縣市衛生局業務需求訂定品質監測品項，以確保國人用藥品質。103年度品質監測計畫，係參考食藥署接獲曾發生疑似藥物療效不等通報之品項、慢性病患長期使用之藥品及近期使用率急速增長且國內尚未執行其品質監測之品項，選定糖尿病治療劑(含metformin hydrochloride成分)及安眠藥(含zolpidem tartrate成分)等口服劑型之製劑進行品質監測。

Metformin hydrochloride係一種雙胍類(biguanide)口服降血糖藥，具降低肝臟糖質新生、減少腸道吸收葡萄糖及提高周邊組織葡萄糖利用之作用。其製劑之適應症為糖尿病之治療，除了單獨使用外，亦可與其他降血糖藥物併用，是目前使用廣泛，且為治療第二型糖尿病(Type 2 diabetes)的首選用藥⁽¹⁾。在國內與該成分相關產品之調查資料，國內曾於民國95年，針對降血糖藥(含metformin hydrochloride)之口服製劑執行品質監測，共計30件，分屬13張許可證，結果各項均合格，惟當年度僅執行外觀、鑑別及含量測定等重點項目之檢驗⁽²⁾；另於98-100年間，國內曾接獲含metformin成分降血糖藥品，疑似更換藥品後產生腸胃不適(如腹痛)不良反應之療效不等通報案件⁽³⁾。考量metformin為常用之降血糖藥品，有必要全面調查metformin hydrochloride口服製劑之品質，遂於103年執行其品質監測。

Zolpidem tartrate係一種非苯二氮平類(non-Benzodiazepines)之短效、新型安眠藥，屬第

四級管制藥品，具鎮靜安眠作用，選擇性作用在中樞神經GABA (gamma-amino butyric acid) 受體之 ω 1亞型(subclass)上，對周邊神經GABA受體則無影響。其製劑之適應症為失眠症，近期使用量急速增長，是目前國內處方使用極為廣泛之安眠藥。自98年至102年間，國內共接獲24件疑似療效不等通報案件，而國內尚無相關該品項之品質調查報告，為瞭解zolpidem tartrate口服製劑之品質，103年執行其品質監測。

本計畫針對主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、類緣化合物相關項目與含量測定等試驗，依藥典之規範及原核准之檢驗規格與方法執行藥品品質評估，瞭解該類市售產品之品質狀況。

監測所得結果可作為該類藥品之管理參考，亦可作為不合格產品處置及要求製造廠改善之依據，以防範劣質產品流入市面，保障民眾用藥安全。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：由臺北市、新北市、臺中市、臺南市、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、製藥廠、藥商及物流中心等抽驗，共抽得檢體90件(80張許可證)。

(二)對照標準品：metformin hydrochloride、zolpidem tartrate、zolpidem related compound A均為USP級標準品；melamine為Fluka公司生產之標準品。

(三)試藥：磷酸、磷酸二氫鉍、磷酸二氫鉀、磷酸二氫鈉、氫氧化鈉、濃鹽酸、氨水、三乙胺、甲醇、乙腈採HPLC級。

(四)儀器裝置

1. 高效液相層析儀(1100 series, Agilent, USA)
2. 溶離試驗機(PTWS3E, Pharma Test, Germany及VK-7000, Vankel, USA)

3. 紫外光/可見光分光光譜儀(8453, Agilent, USA)
4. Karl Fisher水分測定器(787KF, Metrohm, Switzerland)
5. 五位數電子天平(XP205DR, Mettler Toledo, Switzerland)
6. 超音波震盪器(8510, Branson, UK)
7. 水平震盪儀(902, Hotech, Taiwan)
8. 離心機(Z 383k, Herml, USA)

二、實驗方法

(一)Metformin hydrochloride

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、類緣化合物相關項目及含量測定等試驗，並參照中華藥典第七版鹽酸二甲二胍錠(metformin Hydrochloride Tablets)⁽⁴⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(二)Zolpidem tartrate

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、含量均一度、類緣化合物相關項目及含量測定等試驗，並參照美國藥典第36版Zolpidem Tartrate Tablets⁽⁵⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

結果與討論

本計畫係針對市面上常用之糖尿病治療劑(含metformin hydrochloride成分)及安眠藥(含zolpidem tartrate成分)等，進行藥品品質監測。

為使品質監測抽樣具代表性，並能涵蓋整個藥品供應體系之源頭與下游，本計畫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，不足者再至製造廠或代理商源頭抽樣，其抽樣地點遍及全國之醫院、診所、藥局及製藥廠或代理商(表一)。另本年度監測品項中，含zolpidem tartrate成分安眠藥品係屬於我國列管之第四級管制藥品，流通及使用管理有其特殊性，考量市售抽樣恐不易取得，故直接至製造廠或代理商進行源頭抽樣。

103年度藥品品質監測總共抽得含

103年度糖尿病治療劑及安眠藥等製劑之品質監測

表一、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計表

品項	糖尿病治療劑						安眠藥				
成分	metformin hydrochloride						zolpidem tartrate				
來源	醫院診所 衛生所	藥局	製造廠	藥商	物流公司	小計	製造廠	藥商	物流公司	小計	總計
基隆市	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
臺北市	0	2	0	6	0	8	0	2	0	2	12
新北市	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	5
桃園縣	1	1	0	0	1	3	2	0	2	4	8
新竹縣	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	4
新竹市	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
苗栗縣	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
臺中市	0	2	1	0	0	3	2	1	0	3	13
南投縣	1	0	1	0	0	2	1	0	0	1	3
彰化縣	0	2	0	0	0	2	1	0	0	1	3
雲林縣	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
嘉義縣	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
嘉義市	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
臺南市	1	1	2	0	2	6	3	0	0	3	12
高雄市	2	2	0	0	0	4	0	1	0	1	11
屏東縣	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
宜蘭縣	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
花蓮縣	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
臺東縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
澎湖縣	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
合計	11	14	5	6	3	39	11	4	2	17	90
百分比(%)	28.2	35.9	12.8	15.4	7.7	-	64.7	23.5	11.8	-	-

metformin hydrochloride成分之錠劑、膜衣錠及緩釋錠等口服製劑39件，含zolpidem tartrate成分之膜衣錠及長效錠等口服製劑17件，總計56件。市面抽樣與源頭抽樣百分比如表二。

另查食品藥物管理署藥物許可證查詢作業系統，本次監測品項之許可證查詢結果及抽樣情形分述如下：

一、含metformin hydrochloride成分之口服

表二、市面抽樣與源頭抽樣百分比

抽樣類別	metformin hydrochloride	zolpidem tartrate
市面抽樣(%)	69.2	0
源頭抽樣(%)	30.8	100

製劑，我國現有核准之許可證有劑量為250、500、850或1000毫克之錠劑及膜

表三、製劑許可證張數、製造廠廠數與抽驗檢體數分布表

		metformin hydrochloride			zolidem tartrate		
		國產	輸入	小計	國產	輸入	小計
許可證（張）	核准	73	42	115	15	4	19
	抽驗檢體	22	8	30	13	4	17
	抽驗比率(%)	30.1	19.0	26.1	86.7	100.0	89.5
製造廠（家）	核准	33	17	50	13	3	16
	抽驗檢體	16	4	20	11	3	14
	抽驗比率(%)	48.5	23.5	40.0	84.6	100.0	87.5

衣錠；劑量為500、750或1000毫克之緩釋錠，與劑量為500或750毫克之持續性藥效錠等劑型，共計115張(國產73張，輸入42張)，分屬50家製造廠。本次抽驗檢體39件(國產30件、輸入9件)，分屬30張許可證，20家製造廠(國產16家、輸入4家)，抽得之檢體中，有2件為劑量500毫克之緩釋錠劑型，均為國產。

二、含zolidem tartrate成分之口服製劑，許可證有劑量為10毫克之膜衣錠，與劑量為6.25毫克之長效錠等劑型，共計19張(國產15張，輸入4張)，分屬16家製造廠。本次抽驗檢體17件(國產13件，輸入4件)，分屬17張許可證，14家製造廠(表三)。國產及輸入抽驗檢體數百分比詳如表四。

本次藥品監測計畫未能將所有該等許可證之藥品抽得之因素，係因在源頭抽樣部分，許多製造廠或申請商，雖領有藥品許可證，但未實際生產製造或輸入、已停產或停止輸入及已無庫存品可供抽樣等原因所致。

表四、國產及輸入抽驗檢體數及百分比

類別	metformin hydrochloride	zolidem tartrate
國產抽驗檢體數(%)	30 (76.9)	13 (76.5)
輸入抽驗檢體數(%)	9 (23.1)	4 (23.5)

103年度藥品品質監測抽驗之56件檢體經檢驗，其結果分述如下：

一、metformin hydrochloride：39件中有1件(2.6%)因溶離度試驗不合格。該不合格產品之原核准檢驗規格，溶離度試驗之容許範圍係於30分鐘時程內所溶離之量，不得少於標誌含量之75% (Q)。該不合格產品之溶離度試驗測定結果，溶離區間介於57.9-70.5%，平均值63.1%，且少於Q-15%者超出2個。

二、zolidem tartrate：17件全項檢驗皆合格。

兩類產品總計56件抽驗樣品中1件不合格(不合格率1.8%)，係因溶離度試驗不符合原核准規格，相關檢驗結果提供行政管理參考。

本計畫針對不合格產品，已函送原送驗衛生局參辦，同時啟動不合格產品之回收作業，限期廠商回收，廠商並已完成回收，回收相關資訊皆登載在食藥署食品藥物消費者知識服務網之消費者不合格產品藥品回收資訊，另安排機動性查廠，追蹤後續改善情形。

本年度監測結果，與治療效果有關之主成分含量測定項，全數符合品質之要求，與影響藥品吸收有關之溶離度試驗項目則有1件不合格。溶離度試驗不合格之產品，是在規定之時程內主成分溶出量不足，該不合格產品為劑量1000

毫克之錠劑，顯見該產品之製程品質控管及處方設計應加以檢討，究竟是製程打錠壓力不當，抑或處方設計不良，添加之賦形劑不當等因素，廠商應自行再評估，否則即使主成分含量足夠，主成分無法崩散溶離出來，還是無法被人體吸收。

本年度監測計畫在主成分鑑別、單位劑量均一度、類緣化合物及含量測定等檢驗項目，檢驗結果均符合原核准之檢驗規範。惟在溶離度部分需加強控管。部分業者在處方設計及製程確效與管制等方面，仍須加強研究及改進。另，對上市產品之持續性安定性試驗，需要確實執行，檢測項目也需涵蓋藥典規範之全項檢驗，經由在產品架儲期全期之監控，方能確保在所標示的儲存條件下，該產品可以維持品質並符合規格，若發現品質已不符合要求時，應及時回收並通知衛生行政單位。再者製造廠需落實自我審查之機制，定期審視檢驗規格方法、作業程序是否合宜，適時修正。

本計畫為延續性之藥品上市後品質監測計畫，食藥署將持續監控上市後產品之品質，以系統性之調查，執行全面性之檢測，並對生產藥品之製造廠定期或不定期進行查核，以確保民眾之用藥安全。

參考文獻

1. 林建良、許惠恒、沈宜靜。2013。二甲雙胍類降血糖藥物「Metformin」：過去、現在與未來。內科學誌，24: 477-486。
2. 范孟棋、古凱文、陳玉盆、黃明權、鄒玫君。2006。含市售止咳祛痰類、心血管疾病用藥及降血糖藥-口服製劑之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，24: 19-27。
3. 詹孟儒、楊博文、陳可欣、戴雪詠等。2012。上市後藥品療效相等性監控機制之現況與展望。食品藥物研究年報，3: 198-203。
4. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。1296-1297頁，行政院衛生署，台北。
5. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2013. The United States Pharmacopeia 36th, The National Formulary 31. pp. 5636-5637. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2013. The United States Pharmacopeia 36th, The National Formulary 31. pp. 4269-4271. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.

Surveillance on the Quality of Antidiabetic and Hypnotic Preparations

CHIU-YU HUANG, CHEN-YUAN WU, CHING-CHIA CHANG,
MEI-CHIH LIN, YU-PEN CHEN,
HSIU-KUAN CHOU AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

In order to ensure the quality of the marketed antidiabetic agents and hypnotic oral dosage form preparations, fifty six samples of metformin hydrochloride and zolpidem tartrate preparations were collected from hospitals, clinics, pharmacy stores and pharmaceutical manufacturers in Taiwan by local health authorities from January to September 2014. Samples were analyzed by the methods as described in the Ch. P. 7 / USP 36 with authorized specifications. The analysis items included appearance, average weight, identification, assay, dissolution, uniformity of dosage unit and organic impurities. Only one sample failed on the specification of dissolution, all the others met the compendia requirements.

Key words: antidiabetic agents, hypnotics, metformin hydrochloride, zolpidem tartrate