

心血管用藥(amlodipine besylate)之品質監測

楊明玉 黃秋羽 王博譽 陳玉盆 羅吉方

研究檢驗組

摘要

99年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，選定心血管用藥amlodipine besylate成分之口服藥品進行監測，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、製藥廠及代理商抽驗市售檢體共27件(國產22件，輸入5件)，檢驗項目參照美國藥典第34版之檢驗規格及方法，進行溶離度試驗、含量均一度試驗、含量測定及有機雜質檢查等之檢驗。結果計2件不符合美國藥典第34版有機雜質檢查之規範，其餘部分皆符合藥典規範。

關鍵詞：心血管用藥、amlodipine besylate

前言

藥品之品質管理，除須嚴格之上市前查驗登記審查及檢驗外，亦經由主動監測方式，執行上市後產品抽樣檢驗，以確保藥品之品質，保障民眾健康及用藥安全。本局自71年起即啓動「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驗。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」。

99年度仍承襲歷年對上市後藥品之品質把關工作，持續執行品質監測計畫，以配合政策需要，並針對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、健保用量較多之品項及健保藥價調查交易價偏低者等風險因子為考量，選定amlodipine besylate之口服製

劑進行品質監測。

Amlodipine besylate為控制血壓和防止心肌缺血之心血管用藥，因專利期結束，96年學名藥開始上市。為瞭解後市場之品質，本計畫參照美國藥典第34版之檢驗規格及方法，進行溶離度試驗、含量均一度試驗、含量測定及有機雜質檢查等項目之檢驗，全面監測其品質，所得結果可供施政參考，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、藥局及製藥廠抽驗，共抽得檢體27件。
- (二)對照標準品：amlodipine besylate及amlodipine related compound A (3-ethyl, 5-methyl [2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate] fumarate)均

為USP級標準品。

(三)試藥：鹽酸、磷酸均採試藥特級。甲醇、乙腈、三乙胺採HPLC級，濾膜(Nylon，孔徑0.45 μm)。

(四)儀器裝置：

1. 高效液相層析儀
 - 1.1. 幫浦：1100 series (Agilent)
 - 1.2. 自動注入器：1100 series (Agilent)
 - 1.3. UV檢測器：1100 DAD/MWD longlife-C (Agilent)
 - 1.4. 記錄器：Chemstation rev. A09.01 (1206) (Agilent)
2. 溶離試驗機/分光光譜儀
 - 2.1. 溶離試驗機：VK-7000 (Vankel)
 - 2.2. 分光光譜儀：Cary 100UV Detector (Varian)
3. pH meter：UB-10 (Denver)
4. 電子天平：TB-214 (Denver); ARPW60 (Adventurer)
5. 超音波震盪器：Branson 5510
6. Vortex震盪器：SHIN KWANG Vortex mixer TS-IT

二、檢驗項目

本計畫檢驗項目為一般檢查(包含外觀、平均重量)、主成分鑑別、溶離度試驗、含量均一度試驗、有機雜質檢查及含量測定。

三、檢驗方法

本計畫參照美國藥典第34版(1) Amlodipine Besylate Tablets之檢驗規格及方法予以檢驗。

(一)鑑別、含量均一度試驗與含量測定

1. 磷酸三乙胺溶液(稀釋液)之配製

取三乙胺7 mL置於1000-mL容量瓶中，加水800 mL溶解，以磷酸調整pH至3.0，以水稀釋至1000 mL。
2. 移動相溶液之配製

取磷酸三乙胺：乙腈：甲醇溶液以50：

35：15混液，過濾並予脫氣處理，供作移動相溶液。

3. 標準品儲備溶液之配製

精確稱取amlodipine besylate標準品約50.0 mg，置於50-mL容量瓶中，以移動相溶液溶解並定容，供作標準品儲備溶液。

4. 標準曲線溶液之配製

取上述(一)3.標準品儲備溶液分別量取3.0、4.0、5.0、6.0、7.0及8.0 mL，各置於100-mL容量瓶中，以移動相溶液定容，混勻後以濾膜過濾，供作標準品溶液。

5. 檢品溶液之配製

5.1. 鑑別及含量測定

取檢品20粒稱重後研磨成細粉後，取相當於一粒錠劑重量之粉末，精確稱定，置50-mL容量瓶中，以稀釋液定容後以濾膜過濾，供作檢品溶液。

5.2 含量均一度試驗

取檢品10粒，分別置於50-mL容量瓶中，以稀釋液定容後以濾膜過濾，供作檢品溶液。

6. 分析條件

層析管：Agilent ZORBAX SB-C18，4.6 mm \times 150 mm，充填粒徑5 μm

層析管溫度：25 $^{\circ}\text{C}$

檢出器波長：237 nm

移動相：依(一)3.節所調配之溶液

流速：1.0 mL/min

注射體積：10 μL

7. 標準曲線之製作

取上述(一)4.標準品溶液，分別以10 μL 注入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。

8. 測定法及計算式

取上述(一)4.標準品溶液及(一)5.檢品溶液各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

amlodipine besylate之含量計算求出含量百分比，計算式如下：

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

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

M：檢品溶液理論濃度($\mu\text{g/mL}$)

(一)溶離度試驗

1. 標準品儲備溶液之配製

精確稱取amlodipine besylate標準品約7.0 mg，置於100-mL容量瓶中，以0.1 N鹽酸溶解並定容，供作標準品儲備溶液。

2. 標準曲線溶液之配製

取上述(一).1.標準品儲備溶液分別量取2.0、3.0、4.0、5.0、6.0及7.0 mL，各置於25-mL容量瓶中，加0.1 N鹽酸定容，混勻後以濾膜過濾，供作標準品溶液。

3. 溶離條件：

溶媒：0.1 N HCl

體積：500 mL

裝置：Apparatus II；Paddle

轉速：50 rpm

溫度：37 ± 0.5°C

溶離時程：30 min

4. 分析條件：同(一).6.節

5. 標準曲線之製作：同(一).7.節

6. 測定法及計算式：同(一).8.節

(二)有機雜質檢查

1. 磷酸三乙胺溶液(稀釋液)之配製

取三乙胺7 mL置於1000-mL容量瓶中，加水800 mL溶解，以磷酸調整pH至3.0，以水稀釋至1000 mL。

2. 移動相溶液之配製

取磷酸三乙胺：甲醇：乙腈溶液以50：35：15混液，過濾並予脫氣處理，供作移動相溶液。

3. amlodipine related compound A標準品溶液之配製

精確稱取amlodipine related compound A標準品約10 mg，置於500-mL容量瓶中，以移動相溶液溶解並定容，得濃度約0.02 mg/mL標準品溶液。

4. 系統適用性溶液之配製

精確稱取amlodipine besylate標準品約20.0 mg，置於100-mL容量瓶中，以移動相溶液溶解並定容，取前液10.0 mL，置於100-mL容量瓶中，加入amlodipine related compound A標準品溶液10.0 mL，以移動相溶液定容，供作系統適用性溶液。

5. 檢品溶液之配製

取適當檢品置於25-mL容量瓶中(濃度約為0.4 mg/mL amlodipine)，先加移動相溶液10 mL以超音波震盪5分鐘，冷卻後以移動相溶液定量至25 mL，過濾後供作檢品溶液。

6. 分析條件

層析管：Agilent ZORBAX SB-C18 column，
3.9 mm × 150 mm，充填粒徑5 μm

層析管溫度：25°C

檢出器波長：237 nm

移動相：依(二).2.節所調配之溶液

流速：1.0 mL/min

注射體積：50 μL

7. 測定法及計算式

取上述(二).4.標準品溶液及(二).5.檢品溶液各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amlodipine related compound A含量，計算式如下：

amlodipine related compound A(%) =

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{M_1}{M_2}\right) \times 100$$

r_U = 檢品溶液中related compound A之peak response

r_S = 標準品溶液中related compound A之peak response

C_s = 標準品溶液中related compound A之濃度(mg/mL)

C_U = 檢品溶液中related compound A之濃度(mg/mL)

M_{r1} = Related compound A之分子量(406.87)

M_{r2} = Related compound A fumarate之分子量(522.95)

其他個別不純物含量計算：

$$\text{個別不純物(\%)} = \left(\frac{r_{UI}}{r_{sa}} \right) \times \left(\frac{C_{Sab}}{C_{Ua}} \right) \times 100$$

r_{UI} = 檢品溶液中其他個別不純物之peak response

r_{sa} = 標準品溶液中amlodipine之peak response

C_{Sab} = 標準品溶液中amlodipine besylate之濃度(mg/mL)

C_{Ua} = 檢品溶液中amlodipine之濃度(mg/mL)

結果與討論

本計畫係針對市面上常用之心血管用藥藥品—含amlodipine besylate成分之口服製劑，進行藥品監測。為使含amlodipine besylate成分之品質

監測抽樣具代表性，涵蓋整個藥品供應體系之源頭與下游。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，不足者再至製造廠或代理商源頭抽樣，其抽樣地點遍及全省及北高兩市之醫院、診所、藥局及製藥廠或代理商(表一)，約有53.6%係由市面上抽樣取得，44.4%至製藥廠或代理商源頭抽樣。

目前國內核准之amlodipine besylate製劑均為錠劑，劑量包含5或10毫克之速效錠，自96年專利期結束，學名藥許可證張數不斷的增加，由食品藥物管理局藥物許可證查詢作業系統查詢核准之錠劑藥品許可證張數共42張，分屬28家製造廠，本次抽驗檢體27件(國產22件、輸入5件)，其中有3件為輸入輝瑞大藥廠股份有限公司脈優錠之不同批號產品，分屬25張許可證，23家製造廠(國產20家、輸入3家)(表二)。

本計畫抽驗之27件檢體經檢驗，溶離度試驗之結果落在70至111.5%之間(美國藥典第34版Amlodipine Besylate Tablets溶離度試驗容許範圍不得少於標誌量之75%(Q))，其中一件檢體在 S_1 檢次，6粒中有1粒溶離度試驗之結果落在70%(小於 $Q+5\%$)，依藥典規範，再取6粒檢驗後，12粒檢體平均大於 $Q(75\%)$ 符合 S_2 檢次規範。含量均一度試驗之結果落在86.6至112.3%之間，含量測定

表一、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計表

品名	來源	臺北市	臺北市	桃園縣	新竹縣	新竹市	苗栗縣	臺中縣	南投縣	彰化縣	雲林縣	嘉義縣	嘉義市	臺南市	臺南市	高雄市	高雄縣	屏東縣	宜蘭縣	花蓮縣	臺東縣	澎湖縣	臺中市	基隆市	合計
Amlodipine besylate	醫院診所	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	11
	藥局	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	4
	製造廠	0	0	2	1	0	0	1	0	1	0	0	1	3	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	11
	代理商	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	合計	2	1	2	1	1	0	2	1	2	0	0	2	4	1	2	1	1	0	1	1	0	1	1	27

表二、抽驗檢體數、製劑許可證張數與製造廠數統計表

抽驗檢體件數	許可證(張)				許可證製造廠(家)		
	核准	抽驗檢體	抽驗率(%)	核准	抽驗檢體	抽驗率(%)	
國產	22	29	22	75.8	21	20	95.2
輸入	5	13	3	23.1	7	3	42.9
合計	27	42	25	60.9	28	23	82.1

之檢驗結果落在95.6至104.0%之間，皆符合美國藥典第34版之規範。惟在有機雜質檢查，有2件檢體檢出amlodipine related compound A之含量，超過1.0% (分別為1.25及1.34%)，不符合美國藥典第34版之限量(其中1件原核准之檢驗規格無「有機雜質檢查」之規範)。

Amlodipine besylate於國內上市之新藥為輝瑞大藥廠製造之「脈優錠」，曾於95年11月爆發疑似服用無效之假藥新聞事件，華濟醫院疑似購入假降血壓藥事件，該院隸屬嘉義縣衛生局管轄，於事件披露後抽驗其轄內醫療院所、衛生所及輝瑞大藥廠股份有限公司之「脈優錠」共13件檢體送至藥檢局檢驗，其中11件合格，2件不合格(含量不足)，經原廠辨識真偽，確認為偽藥。國內製造該成分之學名藥自96年開始上市，現已有29張製劑之許可證，此次抽驗檢體之國產製造廠，幾近全數囊括入內，檢驗結果無amlodipine besylate溶離或含量不足情事。

綜合上述，針對不合格產品，已函送原送驗衛生局參辦，並會知本局藥品組及風險管理組，

已請製造廠回收，並安排機動性查廠，追蹤後續改善情形。

99年度監測計畫心血管用藥amlodipine besylate成分之藥品，在主成分鑑別、溶離度試驗、含量均一度試驗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。惟在雜質檢查部分需加強控管。未來將針對對安定性較有疑慮之市售產品，進行不純物之調查分析，以確保市售藥品之品質。本計畫為延續性之藥品上市後品質監測計畫，本局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進行查核，以確保民眾之健康安全。

參考文獻

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2011. The United States Pharmacopeia 34th, the National Formulary 29. p.p. 1873-1875, United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.

Surveillance on the Quality of Marketed Cardiotonics Preparation in Taiwan

MING-YU YANG, CHIU-YU HUANG, PO-YU WANG, YU-PEN CHEN AND
CHI-FANG LO

Division of Research and Analysis

ABSTRACT

In order to survey the quality of the marketed cardiotonics preparations in Taiwan area, a total of 27 samples of amlodipine besylate cardiac vessel drug preparations were acquired from different counties and cities in Taiwan from January to September 2010. Samples were analyzed by the methods as described in the USP 34 with authorized specifications. The items of analysis included the appearance, average weight, identification, assay, dissolution, content uniformity, and percentage of organic impurity. The results showed that two samples (7.4%) failed to meet the specification of organic impurity. Others met the compendia requirements for amlodipine besylate.

Key words: cardiotonics preparations, amlodipine besylate