

101年度心血管藥、降血糖藥及尿路防腐劑等 口服劑型之品質監測

黃秋羽 楊明玉 王博譽 陳玉盆 闕麗卿 施養志

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

101年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，參考國內外不良品回收事件不合格率較高、生產過程易產生類緣化合物/分解物及慢性病患長期使用之藥品等因子，選定心血管藥(含dipyridamole及nifedipine成分)、糖尿病(含glimepiride成分)及尿路防腐劑(含nitrofurantoin成分)等口服劑型之市售品進行藥品品質監測，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83件(國產65件，輸入18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、含量均一度、含量測定及類緣化合物相關項目等之檢驗。總計83件檢體中3件不合格，分別為含dipyridamole成分之溶離度試驗1件不合格，含nifedipine成分之溶離度試驗2件不合格。另含nitrofurantoin成分之製劑有2件不符合中華藥典第7版nitrofurazone限度試驗之檢驗規格。

關鍵詞：心血管藥、糖尿病、尿路防腐劑、口服劑型、dipyridamole、glimepiride、nifedipine、nitrofurantoin、nitrofurazone

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，TFDA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TFDA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等風險評估因子及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。101年度品質監測計畫，係參考往年國內外曾發生之不良品回收事件、生產過程易產生類緣化合物/分解物及慢性病患長期使用之藥品，選定心血管藥(含dipyridamole及nifedipine成分)、糖尿病(含glimepiride成分)及尿路防腐劑

(含nitrofurantoin成分)等口服劑型之市售品進行品質監測。

Dipyridamole是降低血小板凝集的藥物，其製劑之適應症為慢性狹心症之治療、急、慢性冠狀動脈不全心肌梗塞。Nifedipine是鈣離子阻斷劑，其製劑之適應症為狹心症、高血壓及心絞痛。Glimepiride製劑之適應症為非胰島素依賴型(第二型)糖尿病，是新崛起糖尿病經常使用之藥品。Nitrofurantoin是尿路感染抗菌藥物，其製劑之適應症用於尿道感染症、腎盂炎、膀胱炎。

本計畫擬針對主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、不純物及其限度與含量測定等試驗，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，瞭解該類產品市售品之品質狀況。

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83件(61張許可證)。
- (二)對照標準品：dipyridamole、nifedipine、nifedipine nitrophenylpyridine analog RS、nifedipine nitrosophenylpyridine analog RS、glimepiride、glimepiride related compound B (glimepiride sulfonamide)、glimepiride compound C (glimepiride urethane)、nitrofurantoin、nitrofurazone均為USP級標準品。
- (三)試藥：甲醇、磷酸氫二鈉、二甲基甲醯胺(DMF)、磷酸、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、四氫呋喃(THF)、磷酸鈉、檸檬酸、十二烷基硫酸鈉(SLS)、氫氧化鈉、鹽酸、丙酮、氯化鈉均採試藥特級。甲醇、乙腈採HPLC級，濾膜(Nylon，孔徑0.45 μm)。

(四)儀器裝置

1. 高效液相層析儀(1100 series, Agilent, Germany)
2. 溶離試驗機/分光光譜儀
 - (1)溶離試驗機(VK-7010, Varian, USA)
 - (2)分光光譜儀(BioMate 3S, Thermo, USA)
 - (3)分光光譜儀(Cary100, Varian, USA)
3. pH meter (713, Metrohm, Switzerland)
4. 電子天平
 - (1)四位數天平(PA214C, Ohaus, USA)
 - (2)五位數天平(AG245, Mettler, Switzerland)
5. 超音波震盪器(DC900H, Delta, Taiwan)
6. Vortex震盪器(TS-IT, Shin Kwang, Taiwan)

二、檢驗項目及檢驗方法

(一)Dipyridamole

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、

含量均一度及含量測定等，並參照中華藥典第7版⁽¹⁾ Dipyridamole Tablets之檢驗規格及方法予以檢驗。

(二)Nifedipine

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、含量均一度、類緣化合物及含量測定等，並參照中華藥典第7版⁽²⁾ Nifedipine Capsules之檢驗規格及方法予以檢驗。

(三)Glimepiride

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、含量均一度、類緣化合物及含量測定等，並參照美國藥典第34版⁽³⁾ Glimepiride Tablets之檢驗規格及方法予以檢驗。

(四)Nitrofurantoin

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、含量均一度、nitrofurazone限度及含量測定試驗，並參照中華藥典第7版⁽⁴⁾ Nitrofurantoin Tablets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心血管藥(含dipyridamole及nifedipine成分)、糖尿病(含glimepiride成分)及尿路防腐劑(含nitrofurantoin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)。

101年度藥品品質監測總共抽得含dipyridamole成分之口服製劑37件。含nifedipine成分之口服製劑24件。含glimepiride成分之口服製劑20件。含nitrofurantoin成分之口服製劑2件，總計83件。市面抽樣與源頭抽樣百分比詳如表二。

另查TFDA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：

1. 含dipyridamole成分之口服製劑，核發之許可證有劑量為12.5、25、50或75毫克之糖衣錠

表一、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計

品項	心血管藥										降血糖藥					尿路防腐劑			總計
成分	Dipyridamole					Nifedipine					Glimepiride					Nitrofurantoin			
來源	醫院診所	藥局	製造廠	藥商	小計	醫院診所	藥局	製造廠	藥商	小計	醫院	藥局	製造廠	藥商	小計	醫院	藥局	小計	
基隆市	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
臺北市	4	0	0	1	5	1	0	0	1	2	1	0	0	1	2	0	0	0	9
新北市	0	4	1	0	5	1	1	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	8
桃園縣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
新竹縣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	2	0	0	0	3
新竹市	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
苗栗縣	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
臺中市	2	0	2	0	4	1	0	1	0	2	0	1	2	1	4	0	0	0	10
南投縣	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
彰化縣	1	1	1	0	3	1	0	0	0	1	1	0	1	0	2	1	0	1	7
雲林縣	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
嘉義縣	2	0	1	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	4
嘉義市	2	0	0	0	2	1	0	0	0	1	1	0	1	0	2	0	1	1	6
臺南市	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	3
高雄市	2	2	0	0	4	0	1	2	1	4	1	1	0	0	2	0	0	0	10
屏東縣	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	3
宜蘭縣	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	3
花蓮縣	1	0	0	0	1	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3
臺東縣	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
澎湖縣	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
合計	20	10	6	1	37	13	6	3	2	24	8	5	5	2	20	1	1	2	83

表二、市面抽樣與源頭抽樣百分比

	Dipyridamole	Nifedipine	Glimepiride	Nitrofurantoin
市面抽樣(%)	81.1	79.2	65.0	100
源頭抽樣(%)	18.9	20.8	35.0	0

及膜衣錠，與劑量為200毫克之持續性藥效膠囊等劑型，共65張，分屬49家製造廠，本次抽驗檢體37件(國產35件、輸入2件)，分屬27張許可證，21家製造廠(國產19家、輸入2家)。

2. 含nifedipine成分之口服製劑，核發之許可證有劑量為5及10毫克之膠囊及軟膠囊，與20、30及60毫克持續性藥效錠，共29張，分屬15家製造廠，本次抽驗檢體24件(國產12件、輸入12件)，分屬18張許可證，12家製造廠(國

表三、抽驗檢體數、製劑許可證張數與製造廠數分布

	Dipyridamole			Nifedipine			Glimepiride			Nitrofurantoin		
	檢體	許可證	製造廠	檢體	許可證	製造廠	檢體	許可證	製造廠	檢體	許可證	製造廠
國產	35	25	19	12	9	7	16	14	12	2	1	1
輸入	2	2	2	12	9	5	4	2	2	0	0	0
小計	37	27	21	24	18	12	20	16	14	2	1	1

表四、製劑許可證張數、製造廠數與抽驗檢體數分布表

		Dipyridamole			Nifedipine			Glimepiride			Nitrofurantoin		
		國產	輸入	小計	國產	輸入	小計	國產	輸入	小計	國產	輸入	小計
許可證 (張)	核准	61	4	65	14	15	29	16	7	23	16	0	16
	抽驗檢體	25	2	27	9	9	18	14	2	16	1	0	1
製造廠 (家)	核准	45	4	49	8	7	15	13	3	16	16	0	16
	抽驗檢體	19	2	21	7	5	12	12	2	14	1	0	1

產7家、輸入5家)。

- 含glimepiride成分之口服製劑，核發之許可證有劑量為1、2或4毫克之錠劑，共23張，分屬16家製造廠，本次抽驗檢體20件(國產16件、輸入4件)，分屬16張許可證，14家製造廠(國產12家、輸入2家)。

- 含nitrofurantoin成分之口服製劑，核發之許可證有劑量為50、80或100毫克之錠劑及膠囊，共16張，分屬16家製造廠，本次抽驗檢體2件(均為國產)，係屬1張許可證，1家製造廠(表三及表四)。

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。

101年度藥品品質監測抽驗之83件檢體經檢驗，其結果分述如下(詳見表五)：

1. Dipyridamole：37件中有1件(2.7%；佔總件數之1.2%)因溶離度試驗不合格。該不合格產品之原核准檢驗規格，溶離度試驗測定結果之容許範圍係於30分鐘時程內所溶

離dipyridamole之量，不得少於標誌含量之70% (Q)。此件溶離度試驗測定結果平均落在4.9%，該檢體於溶離時程結束時，錠劑未見崩散。

2. Nifedipine：24件中有2件(8.3%；佔總件數之2.4%)因溶離度試驗不合格。該等不合格產品之原核准檢驗規格，溶離度試驗測定結果之容許範圍係於20分鐘時程內，所溶離nifedipine之量，不得少於標誌含量之80% (Q)，其中1件溶離度試驗測定結果平均落在3.6%，該檢體於溶離時程結束時，軟膠囊之膠囊殼仍未破裂。1件平均落在67.4%。

3. Glimepiride：20件全項檢驗皆合格。

4. Nitrofurantoin：僅抽得2件，為同一許可證不同批號之產品，其nitrofurazone限量檢驗結果皆超出中華藥典第7版之限量規範(nitrofurazone限量為0.01%)，佔總件數83件之2.4%。

總計83件中3件(3.6%)不合格，皆因溶離度試驗不符合原核准規格。不合格產品分屬3張許可證，3家製造廠。相關檢驗結果提供行政管理參考。

本計畫針對不合格產品，函送原送驗衛生局參辦，並安排機動性查廠，追蹤後續改善情形。同時要求不合格產品之製造廠針對不良品發生情形進行調查，提出預防矯正措施及預計改善時程，限期請製造廠回收，並責成其對不合格情形做全面性之調查，評估仍在效期內的所有批次是否有類似情形，並對評估後其他不符合規格之批次進行回收，回收相關資訊皆登載在TFDA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。

本計畫中含nifedipine成分之口服製劑，因nifedipine暴露在光線下易變質。置於日光或一定波段之人工光線下，即迅速轉變為亞硝苯吡啶化合物(nifedipine nitrosophenylpyridine)，而於紫外光下，可變成硝苯吡啶化合物(nifedipine nitrophenylpyridine)⁽²⁾。在製程及檢驗上需加強注意，應於暗處下操作。此次Nifedipine製劑之類緣化合物檢查項目，24件均符合藥典規範，顯示藥廠針對此產品之特性做出因應之製程管制。

綜上所述，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。惟在溶離度及nitrofurazone限度部分需加強控管。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。

未來TFDA會針對安定性較有疑慮或通報溶離度試驗不良之市售產品，進行產品品質及不純物等相關限度試驗之調查分析，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，TFDA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，以確保民眾之健康安全。

參考文獻

1. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。826-828頁。行政院衛生署，台北。
2. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。1392-1398頁，行政院衛生署，台北。
3. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2011. The United States Pharmacopeia 34th, The National Formulary 29. pp. 2969-2970. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. USA.
4. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。1405-1407頁，行政院衛生署，台北。

Surveillance on the Quality of Marketed Cardiotonics, Antidiabetic Agents and Urinary Tract Antiseptics Oral Dosage Form Preparations in Taiwan

CHIU-YU HUANG, MING-YU YANG, PO-YU WANG, YU-PEN CHEN,
LIH-CHING CHIUEH AND DANIEL YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

In order to survey the quality of the marketed cardiotonics, antidiabetic agents and urinary tract antiseptics oral dosage form preparations in Taiwan area, a total of 83 samples of dipyridamole/glimepiride/nifedipine/nitrofurantoin preparations were acquired from different counties and cities in Taiwan from January to September in 2012. Samples were analyzed by the methods as described in the CHP 7 or USP 34 with authorized specifications. The analytical items included the appearance, average weight, identification, assay, dissolution, content uniformity, and percentage of related compounds. The results showed that 3 samples (3.6%) failed to meet the specification of dissolution and 2 samples (2.4%) failed to meet the specification of limit of nitrofurazone. Others met the compendia requirements.

Key words: cardiotonics, antidiabetic agents, urinary tract antiseptics, dipyridamole, glimepiride, nifedipine, nitrofurantoin