

市售Cimetidine 錠劑之溶離度 試驗調查

黃文延 洪志平 邵清益 張柏林

第一組

摘 要

為瞭解現階段市售 Cimetidine 錠劑之溶離度品質管制狀況，本局於民國八十六年十一月函請台灣省政府衛生處、台北市政府衛生局、高雄市政府衛生局協助抽取檢體共38件。依據中華藥典第四版所記載之規格及方法進行重量差異、鑑別、含量及溶離度試驗。試驗結果顯示重量差異、鑑別及含量均合於規定，溶離度試驗結果不合於規定者共3件，其不合格率為7.9%。

關鍵詞：Cimetidine，溶離度試驗，含量測定

前 言

一般固體劑型藥物欲產生臨床效果，必須先溶離於胃腸道才能吸收。所以，臨床效果不只有賴於藥物之藥理作用，且有賴於藥劑之溶離。體外溶離試驗為具有近似模擬體內吸收環境之作業系統。雖然溶離試驗並非一定皆可模擬體內之情況，但每一試驗應盡量可能地使用與體內情況相關聯性之設計與條件，其目的為確保該藥品之有效性與品質均一性，因此使用其來評估藥劑因配方賦形劑、配方設計、製造參數之改變而導致主成分釋出狀態之變化，乃不失為一經濟有效的方法。對藥廠而言，溶離度試驗乃是保證其製造過程中批次間，具有均一性之重要品質管制之一。Cimetidine 為行政院衛生署78.2.20.衛署藥字第781844號公告增列必須實施溶離

度試驗之拾種品目之一。若 Cimetidine 錠劑溶離率不能符合藥典之規格，其療效必令人質疑。本局謹就該成分錠劑溶離度研究調查，其檢驗結果彙整後，將陳報中央衛生主管機關作為藥廠品質管制嚴謹與否之施政參考。

材料與方法

- 一、檢體來源：委託台灣省政府衛生處、台北市政府衛生局及高雄市政府衛生局抽驗錠劑檢體共計38件，其抽購地區、件數及主成分標誌量之統計見表一。
- 二、試藥：Cimetidine 採用USP對照標準品，硫酸、磷酸及1-己磺酸鈉採用試藥級，甲醇採用BDH HPLC級，水採用去離子蒸餾水，濾膜(孔徑0.45 μ m)

採用Millipore Type HVLP。

三、儀器裝置：

(一)溶離度試驗器：LOGAN D800(德國製)

(二)分光光度計：HITACHI U-3210(日本製)

(三)高效液相層析儀：

1.溶媒輸送系統：Waters 510 HPLC pump

2.UV檢測器：Waters 486 Tunable Absorbance Detector

3.微電腦及資料處理系統：訊華公司

四、檢驗方法：依據中華藥典第四版 Cimetidine錠劑所載之方法操作⁽¹⁾。

(一)溶離度試驗：

1.溶離度試驗條件：

溶媒：水；900 mL

裝置 I：100 rpm

溫度：37±0.5°

時程：15分鐘

偵測波長：218nm

2.標準品溶液配製：

精確稱取Cimetidine USP 對照標準品15 mg，加0.1N硫酸溶解並稀釋至50 mL，取此溶液5 mL以0.1 N硫酸稀釋至100 mL，供作標準品溶液。

3.實驗步驟：取6粒檢體分別置於溶離度試驗之容器中，依照上述溶離度試驗條件測試，於時間終了時分別吸取經過濾之溶離度試驗後之溶液，並以0.1N硫酸適當稀釋後為檢品溶液。以0.1 N 硫酸為空白液，於波長218nm附近呈最大吸收處分別測定其吸光度。按下列公式計算檢品溶出Cimetidine百分率

$$\text{Cimetidine (\%)} = \frac{\text{Au} \times \text{Cs}}{\text{As} \times \text{Cu}} \times 100$$

上式計算式：

Au為檢品溶液之吸光度

As為標準品溶液之吸光度

表一 市售Cimetidine錠劑抽購地區、件數及主成分標誌量之統計表

抽購地區	件數	主成分標誌量			
		200mg	300mg	400mg	800mg
台北市	11	6	1	4	0
高雄市	7	3	0	4	0
基隆市	5	3	0	2	0
宜蘭縣	3	0	1	1	1
花蓮市	2	0	0	2	0
桃園市	1	1	0	0	0
新竹市	1	0	1	0	0
新竹縣	1	0	0	1	0
台中市	3	1	0	2	0
雲林縣	4	0	0	4	0
合計	38	14	3	20	1

Cs為標準品溶液之濃度((g/mL)

Cu為檢品溶液之濃度((g/mL)

容許範圍：於15分鐘時程內，所溶離Cimetidine不得少於標誌含量之75%(Q)。

Cimetidine溶離度試驗判定基準

S₁：6粒之溶離度均不少於標誌量之80%者為適，不符合S₁者另取6粒測試。

S₂：12粒之平均溶離度等於或大於標誌量之75%，且無任一粒之溶離度少於60%者為適，不符合S₁、S₂者另取12粒測試。

S₃：24粒之平均溶離度等於或大於標誌量之75%，其中溶離度為標誌量60%以下者不超過兩粒，且無任一粒之溶離度在標誌量之50%者以下者。

(二)重量差異：按照中華藥典第四版所載之方法及其規定操作並測定之。

(三)崩散度試驗：按照中華藥典第四版所載之方法及其規定操作並測定之。

(四)鑑別及含量測定：

1.標準品溶液配製：精確稱取Cimetidine USP 對照標準品25 mg，加水溶解並稀釋至50 mL，再取此溶液5 mL以流動相稀釋至50 mL，供作標準品溶液。

2.檢品溶液配製：取至少20粒以上錠劑稱量後研細，精確稱取相當於Cimetidine 25 mg之檢體粉末，加水至50 mL，以超音波震盪15分鐘後過濾，取此濾液1 mL以流動相稀釋至10 mL，供作檢品溶液。

3.HPLC 分析條件：

層析管柱：Prodigil ODS 4.6 x 150 mm，5 μm

移動相溶液：甲醇 240 mL，磷酸0.3 mL，1-己磺酸鈉 940 mg加水溶解，並稀釋至1000 mL，經脫氣處理及過濾。

紫外光檢出器：波長 220 nm

移動相流速：1.0 mL/min.

注射量：20 μL

4.實驗步驟：取檢品溶液及標準品溶液等量，分別注入層析裝置層析之，紀錄層析圖譜，測計各主波峰值並比較主波峰之滯留時間作為鑑別試驗。按下列公式計算Cimetidine之含量百分率。

$$\text{Cimetidine (\%)} = \frac{\text{Au} \times \text{Cs}}{\text{As} \times \text{Cu}} \times 100$$

上式計算式：

Au為檢品溶液之主成分波峰值

As為標準品溶液之主成分波峰值

Cs為標準品溶液之濃度(μg/mL)

Cu為檢品溶液之濃度(μg/mL)

結果與討論

本調查報告共抽樣38件檢體（均為國產製劑），其中一般錠劑共22件，膜衣錠共16件，經溶離度試驗結果不符合藥典規定有3件，且均屬一般錠劑，不合格率為7.9%（見表二）。38件檢體再進行重量差異及含量測定等檢驗，其檢驗結果均合格。

本次調查報告之檢體由於無法確知其詳細之配方及製程，故僅就實驗中觀察所得結果試行討論之。溶離度試驗中有3件不符合藥典判定基準（見溶離度實驗步驟中）分別為檢體編號11、15及31，其溶離度測定結果見表三。

表二 Cimetidine錠劑溶離度試驗不合格百分率

劑型	件數	合格件數	合格百分率	不合格件數	不合格百分率
一般錠劑	22	19	86.4	3	13.6
膜衣錠	16	16	100	0	0
合計	38	35	92.1	3	7.9

表三 不合格檢體溶離度測定結果階段表

檢體編號	11	15	31
	102.8	57.3	22.6
	41.0	67.4	23.44
溶離度	66.8	60.5	19.8
S1階段(%)	81.2	68.2	23.4
	41.7	62.6	22.7
	55.7	60.5	23.4
	69.7	66.5	20.5
	80.3	70.4	22.5
溶離度	63.5	69.9	22.7
S2階段(%)	47.7	59.2	21.5
	65.4	65.1	22.5
	54.9	64.1	23.1
S1+S2平均值	64.2	64.3	22.3
		60.5	
		63.6	
		62.2	
		57.6	
		64.6	
溶離度		64.2	
S3階段(%)		64.7	
		64.7	
		62.7	
		59.7	
		69.4	
		59.0	
S1+S2+S3平均值		63.5	

檢體編號11及15於溶離度試驗終了，發現均有粗顆粒鬆散於籃網及底槽中；而檢體編號31，發現大部份錠劑未完全崩散，錠劑外型隱約可見。為探究崩散度是否會影響其溶離度，此3件檢體再進行崩散度試驗，結果編號11及15均合格，但編號31卻不合格。顯示除非錠劑特別設計，否則一般若無法崩散，其溶離度亦無法符合規定。

編號31之未完全崩散，編號11及15因有顆粒殘存，推斷其配方設計及製造參數需要檢討。

本局曾於78年進行該藥品之溶離度試

驗調查⁽²⁾，不合格率為16.7%，雖然本年度之不合格率略有改善（7.9%），但對藥廠而言，如何提高製藥技術及品質仍是當務之急。

參考文獻

1. 衛生署中華藥典編修委員會，1995，中華藥典第四版，第188頁。
2. 蔡芳英、林瑞華、陳金榮、邵清益、張柏林。1991。市售Cimetidine製劑之溶離度試驗調查。藥物食品檢驗局調查年報，9：60-64。

Investigation of Dissolution of Cimetidine tablets from domestic market

Wen-Yen Huang , Chih-Ping Hong , Ching-Yih Shaw and
Ber-Lin Chang

Division of Drug Chemistry

ABSTRACT

Thirty-eight samples of commercial Cimetidine tablets were collected by health authorities from local markets. All samples were evaluated on weight variation, identification, assay and dissolution according to Ch.p IV. Three samples failed to meet the requirement for dissolution test.

Key word: Cimetidine, Dissolution, Assay.