

藥物食品檢驗局調查研究年報·17: 16-21 1999
Ann. Rept. NLFD Taiwan R.O.C 17: 16-21 1999

市售 Piroxicam 膠囊之溶離度品質調查

許淑纓 楊明玉 邵清益 張柏林

第一組

摘要

為瞭解現階段市售 piroxicam 膠囊之溶離度管制狀況，於民國八十六年十一月十八日函請臺北市政府衛生局、高雄市政府衛生局、臺灣省各相關縣市衛生局就轄區內藥廠及輸入代理商惠予抽樣，共獲 piroxicam 檢體45件，其中膠囊檢體43件、錠劑檢體1件、凝膠檢體1件，因錠劑及凝膠劑藥典未收載且非本次調查之劑型，故就43件膠囊劑參考美國藥典第XXIII版所載方法進行溶離度試驗，結果43件檢體中，不符合藥典規定者6件，不合格率為14%。

關鍵詞：Piroxicam，溶離度試驗，含量測定

前言

溶離度試驗係測試藥品自製劑中所能溶離之量及速率的體外試驗方法。它通常是製造業者為對某一特定處方保證其製造過程中批與批之間保持均一性的管制步驟之一，亦可為處方設計發展時良好之選擇工具。一種特定藥品其療效成分溶離的量為該試驗之動力、試驗裝置、體積、溫度、取樣時間、藥品本身之物理性及劑型結構等變數及這些變數與變數之間相互影響之函數。而事實上取樣時間及試驗系統，公定書以過去試驗性測試結果為基礎已將其標準化，然而，藥品之物性、劑型結構及變數與變數之間的相互影響則尚未標準化。因此，藉由業者本身之個別技術使其藥品在特定時限內定量溶離以符合藥典規定之容許範圍，不失為控制藥品品質及確保一製造處方於臨床上為既安全又有

效的重要評估方法之一。

Piroxicam為非類固醇抗炎劑。為瞭解現階段市售piroxicam膠囊之溶離度試驗及其品質管制狀況，遂作此調查，期就所得結果，供衛生主管機關施政之參考。

材料與方法

一、材料

- (一)檢體來源：函請臺北市政府衛生局、高雄市政府衛生局、臺灣省各相關縣市衛生局就轄區內藥廠及輸入代理商惠予抽樣，共獲 Piroxicam 檢體45件，包括膠囊43件、錠劑1件及凝膠1件。
- (二)對照標準品：Piroxicam 為 USP Reference standard
- (三)試藥：Methanol(E.Merck, Darmstadt, F.R., Germany) 採

HPLC 級 Hydrochloric Acid (日本藥理化學工業株式會社)、Sodium Chloride、Dibasic Sodium Phosphate (日本和光純藥工業株式會社) Chloroform、Anhydrous Citric Acid 及 Sodium Hydroxide (E. Merck, Darmstadt, F.R., Germany) 均為試藥級。

(四)儀器裝置：

1. 溶離度試驗器：美製 Vankel 7000 System control、System Monitor 及 Vankel 7500 System Monitor。
2. 分光光度計：Hitachi-3210 Spectrophotometer。
3. 崩散度試驗器：德製 Erweka ZT 61。
4. 高效液相層析儀
 - (1) 溶媒輸送系統：Waters 510 HPLC pump。
 - (2) 逆相層析管柱：Inertsil 10 ODS (4.6×250 mm)。
 - (3) UV 偵測器：Waters 484 Tunable Absorbance Detector。
 - (4) 自動注射器：Hitachi As-2000 Autosampler。
 - (5) 記錄器：Shimadzu C-R6A Chromatopac。

二. 實驗方法：

依據美國藥典第 XXIII 版 Piroxicam Capsules 所載方法進行膠囊檢體之溶離度試驗，並加作單位劑量均一度試驗、崩散度試驗及含量測定⁽¹⁾。

- (一) 溶離度試驗：按照美國藥典第 XXIII 版 General Tests and Assay 及 piroxicam Capsules, Dissolution 項

所記方法⁽¹⁾，以模擬胃液(但不含胃蛋白酶) 900mL 為溶媒，使用 Apparatus I (Basket) 之裝置，轉速為 50 rpm，於規定時限四十五分鐘後取出檢液，過濾，以紫外線分光光度分別於波長 333 nm 附近測定其吸光度，經與已知濃度 Piroxicam 標準品溶液比對後，計算每一膠囊之溶離量，並就所得結果加以判定，其判定基準如表一所示。

- (二) 單位劑量均一度試驗：按照美國藥典第 XX⁽²⁾ 及第 XXIII 版⁽¹⁾ Uniformity of dosage units 項下 Weight Variation 所載 "Hard Capsules" 方法及其規定操作並測定之。

- (三) 崩散度試驗：按照美國藥典第 XXIII 版⁽¹⁾ Disintegration 項所載 "Hard Gelatin Capsules" 部份操作並測定之。

- (四) 鑑別及含量測定：參照美國藥典第 XXIII 版 Piroxicam Capsules 含量測定法⁽¹⁾ 操作並測定之。

1. 分析條件：

- (1) UV Detector：UV 254 nm。
- (2) Flow Rate：1.8 mL/min。
- (3) Injection Volume：50 μ L。

2. 標準品溶液之配製：取 piroxicam 對照標準品適量，精確稱定，溶於 0.01N methanolic hydrochloric acid 中，使成濃度為每 mL 含標準品約 0.05 mg 之溶液。

3. 移動相之配製：

- (1) Buffer Solution：anhydrous citric acid 7.27g，置於 1000 mL 容量瓶中，加水 400 mL 使溶。另取 dibasic

市售 Piroxicam 膠囊之溶離度品質調查

sodium phosphate 5.35g加水 100mL使溶後，加入容量瓶中，加水稀釋至刻度，混勻。

- (2)取 Buffer Solution/Methanol (55 : 45) 混液經 0.45 μ m (Millipore, HVLP 047 00) 溶媒濾清器過濾及脫氣處理，必要時比例可適度調整。

4. 檢品溶液之配製：

- (1)任取膠囊20粒以上，精確稱重，儘量取出內容物，充分混合。空膠囊精確稱定，計算膠囊內容物之淨重。
- (2)精確稱取相當於 Piroxicam 約 50mg之檢體粉末，精確稱定，置於 100 mL容量瓶中，加 0.01N methanolic hydrochloric acid約 70 ml，機械振盪三十分鐘，以 0.01N methanolic hydrochloric acid稀釋至刻度，混勻。置離心管中離心分離，取上澄液 10 mL，置 100 mL 容量瓶中，以 0.01N HCl methanolic hydrochloric acid 稀釋至刻度，混勻。即得。

- 5.鑑別試驗及含量測定：依上述分析條件，將標準品溶液及檢品溶

液各 50 μ L 分別注入高效液相層析儀中層析，比較檢品溶液與標準品溶液 piroxicam 之滯留時間，並依下列計算式計算檢品中 piroxicam 之含量百分比

$$\text{Piroxicam}(\%) = \frac{R_u}{C_s} \times \frac{C_s}{R_u} \times 100$$

R_u ：檢品溶液中 piroxicam 之 Peak response。

R_s ：標準品溶液中 piroxicam 之 Peak response。

C_u ：檢品溶液中 piroxicam 之最終濃度 (mg/mL)。

C_s ：標準品溶液中 piroxicam 之最終濃度 (mg/mL)。

結果與討論

本計畫原預計抽購檢體30件，因該膠囊係醫師處方用藥，不易購得，為顧及抽樣檢體必須具有之代表性及公平性，於民國八十六年十一月十八日函請臺北市政府衛生局、高雄市政府衛生局、臺灣省各相關縣市衛生局就轄區內藥廠及輸入代理商惠予抽樣，共獲piroxicam 檢體45件，其中膠囊43件、錠劑1件、凝膠1件。經查 Piroxicam 膠囊藥品許可證共計 68 張，包括衛署藥製字19張，衛署藥輸字9張，分屬 15個縣市所管轄(見表一)。追查部份縣市衛

表一 抽樣檢體依縣市分佈表

縣市名稱	件數	縣市名稱	件數	縣市名稱	件數
臺北市	9	臺東市	2	宜蘭縣	1
高雄市	6	臺中市	1	宜蘭市	1
臺南縣	6	臺北縣	1	花蓮市	1
雲林縣	3	臺南市	1	苗栗市	1
高雄縣	2	臺中縣	1	屏東市	1
桃園市	2	新竹縣	1		
新竹市	2	南投縣	1		

生局未能抽樣多件(見表一)的原因有下列數種：1.雖擁有許可證，卻從未製售。2.雖擁有許可證，卻已不再製造亦無庫存品。3.市場競爭激烈，目前暫停生產。

此次抽樣之膠囊檢體共計43件(包括國產40件、輸入3件，分屬20家藥廠所製造)，除少數源自同一製造廠外，已儘量抽取不同製造廠，不同批號，但具代表性之產品予以檢驗，故就所得結果應可一窺藥品品質之良屬窳，經溶離度試驗結果顯示，43件膠囊檢體當中，不符合藥典規定者6件(見表二)且均為國產品，不合格率為14%，若加作單位劑量均一度、崩散度及含量測定等檢驗項目，結果亦同(見表三)。

有關市售品調查不合格案件之處分，除由所屬縣市衛生局依違反藥事法規定罰鍰、限期回收並予銷毀外，為配合中央主

管機關之管理政策，本局亦奉命派員會同所屬縣市衛生局作突擊性GMP專案查廠，除由廠方提出回收清冊、回收通知及銷毀記錄供稽查人員查核外，亦就實際狀況予以技術指導，期以專業知識輔導藥廠提升製藥水準克盡保護消費者職責。

Piroxicam 膠囊為政府規定必須作溶離度試驗的品目之一，早在民國七十五年本局即作過相同的調查，結果不合格率偏高⁽³⁾。為探討不合格率偏高的原因，我們分別從空膠囊及賦形劑兩方面進行探討。結果發現，在設定的實驗條件下，空膠囊含水率與崩散時間之間，相關係數為0.9790 ($P<0.01$)，即當空膠囊(指新鮮製品)含水率增加時所需崩散時間也隨之減少，此外空膠囊大小也不影響膠囊劑之崩散時間⁽⁴⁾。

在賦形劑方面，經實驗結果顯示，添

表二 Piroxicam 膠囊溶離度檢驗結果及其判定基準

溶離階段	取樣數	檢體件數	結果判定	
			合格(總計37件)	不合格(總計6件)
S1	6	43	35	8
S2	6	8	2	6
S3	12	6	0	6

S1: 6錠之溶離度均不少於標誌量之80%者為合格，不符合S1者另取6錠測試。

S2: 12錠之平均溶離度等於或大於標誌量之75%，但無任1錠之溶離度少於標誌量之60%者為合格，不符合S1、S2者另取12錠測試。

S3: 24錠之平均溶離度等於或大於標誌量之75%，不超過2錠以上其溶離度少於標誌量之60%且無任1錠之溶離度少於標誌量之50%者為合格。

容許範圍：於45分鐘時限內所溶離 $C_{15}H_{13}N_3O_3S$ 之量，不低於標誌含量之75%(Q)

表三 Piroxicam膠囊各項檢驗結果百分比

檢驗項目	檢驗結果			
	合格		不合格	
	件數	百分比(%)	件數	百分比(%)
重量差異	43	100	0	0
崩散度	43	100	0	0
含量測定	43	100	0	0
溶離度試驗	37	86	6	14

市售 Piroxicam 膠囊之溶離度品質調查

加 magnesium stearate 對 piroxicam 膠囊有顯著的影響，當 magnesium stearate 添加量達5%時藥物粉末會形成黏滯性糰塊，導致溶離度降低；另 magnesium stearate 與藥物粉末混合時間之長短對溶離度亦有某種程度之影響；而界面活性劑 sodium lauryl sulfate 能減少糰塊的形成，因而消除 magnesium stearate 對 piroxicam 膠囊溶離度之不利影響，並增加 piroxicam 之溶離度；但若添加量達3.02%時，則因形成難溶之複合物，反致溶離度降低。又當 piroxicam 粉粒變細時，表面積增加溶離度也跟著增加⁽⁵⁾。因此，賦形劑對溶離度確有很大影響，審慎評估和適切選擇將有助於溶離度之提升，增進其療效。

各種製劑劑型在上市之前均須歷經一系列之檢驗，包括安定性、溶離度試驗、有效性及安全性等試驗，體外溶離度試驗具有模擬體內吸收

環境之作業系統的機能，溶離率可視為口服製劑的體外綜合表現，利用它來評估藥劑因所用賦形劑、配方設計以及製造參數之改變所導致主成分釋出狀態產生的變化是最經濟的方法之一。因此，製造業者應就試驗結果審慎評估，開發優秀處方，設計並製造符合體外溶離度試驗之產品，以為進一步執行BA/BE臨床試驗之重要指標。

參考文獻

1. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. 1995, The United States Pharmacopoeia 23th Revision and The National Formulary, 18th Edition, Rockville, MD, Washington D.C. p.1235, 1838, 1790, 1791。
2. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. 1995, The United States Pharmacopoeia 20th Revision, and The National Formulary, 18th Edition, Rockville, MD, Washington D.C. p.989
3. 林宗昌、徐廷光、莊清堯、羅美顯。1988。市售 Piroxicam 膠囊之溶離度試驗及其品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，6:26-28。
4. 黃麗珠、許清萍、許淑縷、徐廷光。1990。空膠囊對溶離度之影響-空膠囊含水率對其崩散時間之影響及市售品之含水率調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，8：41-44。
5. 許淑縷、許清萍、徐廷光、簡俊生、張柏林。1990。賦形劑對膠囊溶離度之影響。中華藥學雜誌，42(6)：493-499。

藥物食品檢驗局調查研究年報 (Ann. Rept. NLFD)

Evaluation on Dissolution Quality of Piroxicam Capsules From Taiwan District

Shu-Ying Hsu, Ming-Yu Yang, Ching-Yih Shaw, Ber-Lin Chang

Division of Drug Chemistry

ABSTRACT

Forty-three samples of piroxicam capsules imported or manufactured by local pharmaceutical factories in Taiwan were randomly collected via local health authorities. These samples were analyzed to evaluate their quality by virtue of dissolution testing. The analysis included four tests according to the methods of United States Pharmacopoeia XXII. The results showed that all samples met requirements for weight variation test. Fourteen percent of the samples failed to pass the dissolution test.

Factors which affect the dissolution were analyzed on piroxicam capsules formulated and produced in this laboratory. It was shown that excipients have certain degree of effect on the dissolution. The dissolution rate was reduced if the capsule contains more than 5% of magnesium stearate. This may be due to the lamination and subsequent adhesion of piroxicam to the dry agglomerate. The mixing time of magnesium stearate did not have a significant effect on dissolution. It was also found that 0.75% and 1.56% of sodium lauryl sulfate increased the dissolution rate of piroxicam capsules. Higher concentration of sodium lauryl sulfate (3.12%) decreased the dissolution rate. However, sodium lauryl sulfate is not recommended for oral formulation.

Key words : Piroxicam capsule, dissolution, assay