

藥物食品檢驗局調查研究年報9:60-64,1991  
Ann. Rept. NLFD Taiwan R.O.C. 9:60-64,1991

# 市售Cimetidine製劑之溶離度試驗調查

蔡芳英 林瑞華 陳金榮 邵清益 張柏林

第一組

摘要

衛生署於78年2月頒發公告，增列Cimetidine為必需實施溶離度試驗藥物之一，本組於78年11月下旬起分批赴北、中、南各縣市抽購市售Cimetidine製劑30件，依美國藥典第廿二版所載方法，進行檢驗。結果30件錠劑檢體中，不符合美國藥典規定者5件，其不合格率達16.7%。

關鍵語：Cimetidine, 溶離度試驗, 分光吸光度測定。

## 前言

口服製劑投入人體後，需先經崩散凝集粉團後分散成顆粒或粉末，再經溶離才能在人體腸胃道被吸收，方有療效出現，因此固形製劑崩散情況及其成<sup>1</sup>分之溶解速率，遂成為影響藥物吸收之重大因素。為了達到足夠之血中濃度，以其獲得確實預期之療效，各國除將崩散度列入品管項目中，次劣未能於時限內崩散之製劑，亦列管其溶離速度及程度。藥品之生體可用率於美國藥典第十七版<sup>2</sup>首次提及，及至十八版<sup>3</sup>開始收載溶離度試驗項目，其目的在於能確定藥品在藥效上與該藥處方核准後逐批藥品或類似處方之藥品均具有相當之藥效相等性。

Cimetidine 於1974年<sup>4</sup>合成，1975年證明其直接與組織胺在胃壁細胞上之H<sub>2</sub>接受體結合，阻斷H<sub>2</sub>作用，即抑制胃酸分泌，對胃及十二指腸潰瘍，逆流性食道炎，上胃腸道出血，……等頗具療效<sup>5</sup>。(1)因Cimetidine之溶解度不佳。(2)服用藥次數與一般藥品不大相同，即標誌量200mg之錠劑每天三次及睡前一次400mg<sup>6</sup>或300mg之錠劑每天三次及睡前一次<sup>7</sup>，使得總劑量達1g或1g以上，有些症狀至少治療期可達六

週，因不好品質導致浪費消費者之金錢又延誤治療。(3)美國藥典第廿二版將其列為必須實施溶離度試驗之品目，基於上述原因，認為有必要了解國內藥品市場對有關該試驗所給與之重視程度，而作此調查研究。

## 材料與方法

### 一、檢體來源：

自北、中、南部各縣市藥局藥房抽購Cimetidine錠劑30件，其抽購地點，件數及檢體標誌之統計(見表一)。

### 二、儀器裝置：

#### (一)溶離度試驗器：

美製Hanson牌全自動藥品溶離度試驗儀。

#### (二)分光光度計：日製Shimadzu 201A。

### 三、實驗方法：

依據美國藥典二十二版，Cimetidine Tablets 所載方法進行錠劑檢體之溶離度試驗及重量差異。

#### (一)溶離度試驗：

按照美國藥典二十二版，Cimetidine Tablets, 溶離度試驗項所記載Apparatus I 方法，

市售Cimetidine製劑之溶離度試驗調查

以脫氣之蒸餾水為溶媒，轉速為100rpm,15分鐘後取檢液，於波長218nm處測試。結果依藥典規定：

- (S1)：六粒之溶離度均為標誌量之80%以上者為適。
- (S2)：十二粒檢體之平均溶離度等於或大於標誌量之75%，且無溶離度在標誌量之65%以下為適。
- (S3)：二十四粒檢體之平均溶離度大於或等於標誌量之75%，其中溶離度為標誌量之65%以下者不超過兩粒且無溶離度在標誌量之55%以下為適(p. 1579)。

即受檢測之六粒檢體於S1之溶離度有一檢體不在80%時，就進行S2。即取六粒再做測試，將S1所得各溶離率與S2所得值，求其平均，若等於或大於標誌量之75%且十二個溶離度無任何一個在標誌量之65%以下為適。若不符合(S1)及(S2)其中之一者，則依(S3)判定，再取十二錠，依上述方法，測得其溶離度，將所得十二個溶離度與S1、S2所得值平均，其值不得小於標誌量之75%，且二十四錠之各個溶離率在標誌量之65%以下者不得超出兩粒且無任何一個在標誌量之55%以下。

(二)重量差異：

按照美國藥典二十二版重量差異所載錠劑方法及其規定操作並測定之。

結果與討論

部30件抽購檢體之溶離度試驗結果，符合美國藥典規定者25件，不符合規定者5件不合格率為16.7% (見表二)，經加做一般品管項目：平均重量及重量差異後，依美國藥典二十二版操作，重量差異試驗有一件不符合規定，不合格率為3.8%；溶離度試驗：若以劑型分類，膜衣錠檢體7件，不符合規定者有2件，不合格率達28.6%，一般錠劑檢體有23件，未符合規定者3件，不合格率為13.0% (見表三)；若以廠牌為單位，計有國產26家，輸入4家，其中不合格者國產品，計4家，不合格率為15.4%；輸入製品，1家，不合格率為25%，雖不合格比率低於輸入品；從不合格五家檢體中，國產品有四件未符合規定，達百分之八十。雖國產品不合格率低於輸入品，但由於國內GMP制度實施後根據本次調查報告之結果約每十件有兩件不合格，由此可見國產品質尚待國內藥廠繼續加強並予以積極品管觀念致力於提昇工作。

進一步瞭解五件溶離度不合格檢體之溶離度分佈情形，就不合格溶離率可分為三種：(1)60%-79% (2)40%-59% (3)40%-0%，由(表四、五)

表一 市售Cimetidine製劑抽購地點、件數及標誌之統計表

抽 查 地 點	件 數	許 可 證 字 號	批 號		主 成 分 標 誌	
			有	無	200mg	300mg
臺 北 市	3	有	3	0	3	0
臺 北 縣	1	有	1	0	1	0
中 壢 市	2	有	2	0	2	0
新 竹 市	2	有	2	0	2	0
苗 栗 縣	2	有	2	0	2	0
臺 中 市	3	有	2	1	3	0
斗 南 鎮	1	有	1	0	1	0
嘉 義 市	5	有	5	0	5	0
臺 南 市	5	有	4	1	4	1
高 雄 市	3	有	3	0	3	0
屏 東 市	3	有	3	0	3	0
合 計	30	30	28	2	29	1

藥物食品檢驗局調查研究年報(Ann. Rept. NLFD)

表二 Cimetidine製劑之溶離度試驗結果及判定基準

判定基準	取樣錠數	試驗件數	結果判定 (件數)	適	不適
				(總計25)	(總計5)
S 1	6	30		24	6
S 2	12	1		1	0
S 3	24	0		0	---

S1：六粒檢體之溶離度均為標誌量之80%以上者。  
 S2：十二粒檢體之平均溶離度等於或大於75%，且無溶離度在標誌量65%以下。  
 S3：二十四粒檢體之平均溶離度等於或等於標誌量之75%，且其中溶離度為標誌量之65%以下者不超過兩粒且無溶離度在標誌量之55%以下。

表三 Cimetidine製劑之重量差異及溶離度檢驗結果

檢驗項目	劑型	檢驗件數	不合格		合格	
			件數	百分比(%)	件數	百分比(%)
重量差異	膜衣錠	7	×××××	××××××××	×××××	××××××××
	一般錠劑	23	1	4.3	22	95.7
溶離度試驗	膜衣錠	7	2	28.6	5	71.4
	一般錠劑	23	3	13.0	20	87.0

可知國產製劑中有兩件屬於(1)類，兩件屬於(2)；輸入製劑中僅有一件屬於(3)類溶離率為零近乎不崩散，即有約五分之一的檢體溶離度不符合USPXXII之規定，推測其原因可能由於Cimetidine及其錠劑於USPXXI版始予收載之故。美國藥典第二十二版規定此類錠劑需做溶離度試驗之管制，而大多數藥廠此成分製劑多在藥典收載以前即已申請查驗登記獲得製造許可證。緣於當時各藥廠品管項目中列有崩散度試驗，並無所謂之溶離度試驗之故。

觀察此次報告中錠劑經十五分鐘之時程後，滯留於不銹鋼網狀藍內粉團之情形可分為三種(1)幾乎保留錠片原貌，(2)崩散成大碎片，(3)崩散成碎片。輸入不合格製劑於十五分鐘後仍保留錠片原貌，屬(1)類；國產不合格製劑中(2)及(3)類各為兩件。長久以來崩散度試驗即用來檢查無效產品一在一定時間內無法崩散視為無效。Johnson及Mellinger<sup>9-11</sup>等證明：投與前將錠劑壓碎，由實驗測得之血中濃度高於沒有事先壓碎者，故知崩散度為決定是否有良

好溶離度因素之一。有些報告<sup>12,13</sup>提及潤滑劑中疏水性潤滑劑會影響錠劑之崩散度，充填劑(如磷酸氫鈣、澱粉)相互作用後，再因潤滑劑作用導致煤溶無法穿透碎片而影響溶離度<sup>14</sup>，本調查報告是否有上述或其他類似賦形劑影響溶離度之情形，尚待探討。

本報告按照美國藥典二十二版規定操作，發現部份檢體錠劑僅表面薄薄一層剝落，或部分錠劑崩散成較大之碎片以致有效成分未能在十五分鐘時程內溶出達至容許範圍內，致使此次溶離度試驗不合格率達16.7%，即崩散度與溶離度有密切關係，因此除了借助GMP之推行重新增列溶離度試驗於品管項目及就其他影響溶離度試驗之因素予以考慮：如錠劑之賦形劑組成成分配合量、壓力大小及膜衣之組成成分等均須詳加研討改進，以期製造出優良藥品維護全民健康。

參考文獻

1. Shingchu Hsu, 1985, Fundamentals of

市售Cimetidine製劑之溶離度試驗調查

表四 市售Cimetidine製劑之不合格溶離率明細表

階段 溶離率 檢體編號	6	8	25	26	29
S 1	64.8%	64.0%	46.4%	0%	45.2%
	53.2%	72.8%	68.6%	0%	44.7%
	64.7%	65.4%	74.6%	0%	27.3%
	60.0%	70.0%	18.0%	0%	41.1%
	67.3%	77.8%	32.3%	0%	46.2%
	77.4%	78.9%	57.8%	0%	44.7%

表五 不合格檢體之溶離率分佈情形

廠別 結果 溶離率	60%—79%		40%—59%		40%—0%		合 計	
	數目	百分比	數目	百分比	數目	百分比	數目	百分比
國 產	2	50	2	50	0	0	4	100
輸 入	0	0	0	0	1	100	1	100
合 計	2	50	2	50	1	100	5	100

Phar - macodynamics.

- The United States Pharmacopeia Convention Inc., 1970, The United States Pharmacopeia , 17th Revision, Preface xvii. Washington D. C.
- The United States Pharmacopeia Convention Inc, 1975, The United States Pharmacopeia, 18th revision, Preface xviii and the 22th Revision, 1990, Washington D. C.
- Martha Windholz, 1976, 9th, edi., The Merck Index, Appdix-1.
- MARTINDALE, 1983, 28th edi., The Extra Pharmacopeia, p.1300.
- 蔡靖彥,常用藥品手冊,1989,78年版, p. 602.
- Physician's Desk Reference, 1990, 44th edi., p.2110-2113.
- James E. Knobon and Philip O. Anderson Drug Intelligence Publications Inc, 1983, 5th, H andbook of Clinical

Drug Data, p.551.

- JOHNSON BF, BYE C. JONES. G, SABEY GA. : A completely absorbed preparation of digoxin, Clin. Pharmacol. Exp. Ther. 19 : 746, 1976.
- Mellinger, Bohdrfoush JG : Blood levels of dipyridamole in human. Arca Int. Pharmacodyn Ther., 163 : 471, 1966.
- Mellinger JJ : Serum concentration of thioridazine after different oral medication form. Am. J. Pschol. 121 : 1119, 1965.
- Joseph C. Samsule and Wan Yin Jung, J. Pharm. Sci. 59, p169-175, 1970.
- Z. T. Chowhan and Li-Hau Chi, J. Pharm. Sci. 75, p542-545, 1986.
- Z. T. Chowhan and Li-Hua Chi, J. Pharm. Sci. 75, p534-541, 1986.

藥物食品檢驗局調查研究年報(Ann. Rept. NLFD)



## INVESTIGATION ON DISSOLUTION QUALITY OF CIMETIDINE TABLETS FROM DOMESTIC MARKET

FANG-YIN TSAI, THUE-HOA LIN, CHING-YIH SHAW, CHIN-JUNG CHEN  
AND BERLIN CHANG

DIVISION OF DRUG CHEMISTRY

### ABSTRACT

Thirty samples of commercial Cimetidine tablets were purchased between November 1989 and January 1990 around Taiwan area. All samples were evaluated on weight variation and Dissolution

according to USP XXII.

Only one sample didn't meet Weight Variation Test, 5 samples failed to meet USP requirement for Dissolution test.