

九十九年市售苯甲香豆醇鈉錠劑品質調查

范孟棋 王博譽 陳玉盆 羅吉方

研究檢驗組

摘要

苯甲香豆醇鈉(Warfarin sodium)，為心血管病患使用之抗凝血劑，屬於治療指數狹窄之藥品，為瞭解市售產品之品質，本計畫選定含苯甲香豆醇鈉(Warfarin sodium)主成分之製劑(錠劑)，委由各縣市衛生局於99年4月至9月間分別至轄區之進口代理商及國內之製藥廠抽驗檢體，取得目前國內生產及輸入之產品共6件檢體，依據中華藥典第六版之檢驗規格及方法進行鑑別、溶離度試驗、含量均一度及含量測定等項目之檢驗，檢驗結果6件檢體之品質均符合藥典規定。

關鍵詞：苯甲香豆醇鈉、檢驗

前言

苯甲香豆醇鈉(Warfarin sodium)錠劑，為心血管病患使用之口服抗凝血劑，可預防血流中形成血栓，廣泛地用為預防中風、靜脈栓塞、肺栓塞等治療藥物，由於其治療濃度範圍相當狹窄，且病患對藥物反應的個別差異很大，醫院臨床使用上常須監測病患血液之凝血指標，作為調整劑量之參考，以避免因劑量太低而達不到療效，或劑量太高而造成出血之副作用。因此，苯甲香豆醇鈉錠劑品質之管控更形重要。

99年度將含苯甲香豆醇鈉製劑之市售品質調查列為執行項目，以瞭解市售產品之品質。目前國內已核准之苯甲香豆醇鈉錠劑藥品許可證計15張(表一)，本局於99年4月至9月間委由各縣市衛生局分別至轄區之進口代理商及國內之製藥廠抽驗檢體，依據中華藥典第六版之檢驗規格及方法進行鑑別、溶離度試驗、含量均一度及含量測定等項目之檢驗，期將檢驗結果作為藥政管理之參考。

表一、苯甲香豆醇鈉錠許可證一覽表

藥品名稱	許可證字號	國別
瓦化寧錠 5 公絲	衛署藥輸字第 023426 號	南非
可邁丁錠 1 公絲	衛署藥輸字第 020354 號	美國
可邁丁錠 2.5 公絲	衛署藥輸字第 020346 號	美國
可邁丁錠 5 公絲	衛署藥輸字第 020516 號	美國
可邁丁錠 10 公絲	衛署藥輸字第 020515 號	美國
脈化寧錠 5 毫克	衛署藥製字第 050095 號	國產
脈化寧錠 2.5 毫克	衛署藥製字第 050423 號	國產
脈化寧錠 1 毫克	衛署藥製字第 052559 號	國產
可化凝錠 1 毫克	衛署藥製字第 043862 號	國產
欣服寧錠 1 毫克	衛署藥製字第 050068 號	國產
欣服寧錠 3 毫克	衛署藥製字第 050230 號	國產
欣服寧錠 2.5 毫克	衛署藥製字第 055237 號	國產
欣服寧錠 5 毫克	衛署藥製字第 052458 號	國產
歐服寧錠 3 公絲	衛署藥輸字第 023573 號	芬蘭
歐服寧錠 5 公絲	衛署藥輸字第 023572 號	芬蘭

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：

本計畫之檢體係委由各縣市衛生局於99年4月至9月間分別至代理商及製藥廠抽驗，共抽得6件檢體(表二)。

(二)對照標準品：

Warfarin為USP級對照標準品。

(三)試藥：

冰醋酸、氫氧化鈉、磷酸二氫鉀、及磷酸均採試藥級。甲醇、乙腈均採HPLC級。

(四)儀器裝置：

1.高效液相層析儀

- (1)幫浦：1100 series (Agilent)
- (2)自動注入器：1100 series (Agilent)
- (3)UV檢測器：1100 series (Agilent)
- (4)數據處理系統：Chem Station 7.00 (Agilent)

2.溶離度測定儀：Varian VK7025

測定^(1,2)等項目之檢驗。

(二)檢驗方法

1.溶離度試驗

(1)溶離度試驗條件

溶媒：水900 mL

裝置II(Apparatus II)：攪拌槳(Rotating Paddle)

轉速：50 rpm

時程：30分鐘

(2)分析條件

(A)移動相溶媒：取甲醇：水：冰醋酸(64：36：1)混液，經脫氣處理。

(B)層析裝置：

A.管柱：Symmetry C8, 5 μm, 4.6×250 mm

B.檢測器：UV 280 nm

C.流速：1.1 mL/min

D.注入體積：40 μL

(C)標準品溶液：取本品對照標準品苯甲香豆醇(Warfarin USP)，精確稱定，加水溶解(以少量 0.1 N氫氧化鈉液助溶)，作成已知濃度為0.0011 L mg/mL之溶液，L為檢品每錠之標誌含量苯甲

二、實驗方法

(一)檢驗項目、規格及方法

依照中華藥典第六版之檢驗項目及方法進行鑑別、溶離度試驗、含量均一度試驗及含量

表二、實際抽得苯甲香豆醇鈉錠檢體一覽表

品名	許可證字號	抽樣衛生局	抽樣地點	製造廠	批號	製造日期	有效日期
可邁丁錠 1 公絲 Coumadin Tablet 1 mg	衛署藥輸字第 020354 號	台北市政府 衛生局	台灣必治妥施 貴寶股份有限 公司	Bristol-Myers Squibb Holdings	8L42397F	Jan 2009	Jan 2011
可邁丁錠 5 公絲 Coumadin Tablet 5 mg	衛署藥輸字第 020516 號	台北市政府 衛生局	台灣必治妥施 貴寶股份有限 公司	Bristol-Myers Squibb Holdings	9K52680C	Oct 2009	Oct 2012
歐服寧錠 5 公絲 Ofarin Tablet 5 mg	衛署藥輸字第 023572 號	新竹縣衛生局	健喬信元醫藥 生技股份有限 公司	Orion Corporation Orion Pharma Espoo Plant	1320974	10-2009	10-2012
脈化寧錠 5 毫克 Mafarin Tablet 5 mg	衛署藥製字第 050095 號	台中市衛生局	衛達化學製藥 股份有限公司	衛達化學製藥 股份有限公司	010104	*****	20120331
脈化寧錠 1 毫克 Mafarin Tablet 1 mg	衛署藥製字第 052559 號	台中市衛生局	衛達化學製藥 股份有限公司	衛達化學製藥 股份有限公司	011009	*****	20120905
可化凝錠 1 毫克 Cofarin Tablet 1 mg	衛署藥製字第 043862 號	雲林縣衛生局	政德製藥股份 有限公司	政德製藥股份 有限公司	T201004	100203	201201

香豆醇鈉(Warfarin sodium)之mg數。

(D)檢品溶液：取溶離度試驗所得溶液，經取樣過濾後，濾液供作檢品溶液。

(E)測定法：取檢品溶液及標準品溶液等量(約40 μL)，分別注入層析裝置層析之，記錄其層析圖譜，測計其主波峰值。按下列公式計算所溶解苯甲香豆醇鈉之mg數：

$$(330.32/308.34) (900C) (R_u/R_s)$$

330.32及308.34：分別為苯甲香豆醇鈉及苯甲香豆醇之分子量。

C：標準品溶液含苯甲香豆醇對照標準品每mL之mg數。

R_u 及 R_s ：分別為檢品溶液及標準品溶液測得之主波峰值。

(3)容許範圍：於30分鐘內溶離苯甲香豆醇鈉之量，應符合下表規定，如不符合 S_1 即進行 S_2 試驗，若再不符合 S_2 即進行 S_3 試驗。(Q = 80%)

檢次	檢品檢測數	合格範圍
S_1	6	每一檢品含量均不少於 Q+5%
S_2	6	12 檢品平均(S_1+S_2)等於或大於 Q，但無檢品少於 Q-15%
S_3	12	24 檢品平均($S_1+S_2+S_3$)等於或大於 Q，少於 Q-15%者在 2 個以下，而無檢品少於 Q-25%

2. 含量均一度試驗

(1)移動相溶媒：取甲醇：水：冰醋酸(64：36：1)混液，經脫氣處理。

(2)層析裝置：

A.管柱：Symmetry C8, 5 μm, 4.6 × 250 mm

B.檢測器：UV 280 nm

C.流速：1.1 mL/min

D.注入體積：20 μL

(3)pH 7.4緩衝液：取磷酸二氫鉀1.36 g，置200 mL容量瓶中，加水50 mL使溶後，加0.1 N氫氧化鈉液78 mL及水至容量，

用氫氧化鈉或磷酸調節其pH為7.4±0.1。

(4)混合溶媒：pH 7.4緩衝液：乙腈(85：15)混液。

(5)標準品溶液：取苯甲香豆醇對照標準品(Warfarin USP)約62.5 mg，精確稱定，置於200 mL容量瓶中，加0.1 N氫氧化鈉液78 mL溶解後，加0.2 M磷酸二氫鉀50 mL，用水稀釋至容量，混勻，取此溶液15.0 mL，移置50 mL容量瓶中，用混合溶媒稀釋至容量，混勻。

(6)檢品溶液：取本品錠劑1粒，置容量瓶中(標誌含量苯甲香豆醇鈉1 mg者置於10 mL容量瓶中，5 mg者置於50 mL容量瓶中)，加混合溶媒約容量瓶之六成體積，超音波處理10分鐘後，再機械震盪60分鐘，加混合溶媒至容量，混勻。

(7)測定法：取檢品溶液及標準品溶液等量(約20 μL)，分別注入層析裝置層析之，記錄其層析圖譜，測計其主波峰值。按下列公式計算每錠所含苯甲香豆醇鈉之mg數：

$$(330.32/308.34) C (R_u/R_s)$$

330.32及308.34：分別為苯甲香豆醇鈉及苯甲香豆醇之分子量。

C：標準品溶液含苯甲香豆醇對照標準品每mL之mg數。

R_u 及 R_s ：分別為檢品溶液及標準品溶液測得之主波峰值。

(8)合格標準：所測得10個檢品各別所含有有效成分均為標誌量之85.0-115.0%，而其相對標準差小於或等於6.0%，即符合規定。如有1個檢品超出上項含量範圍，但所有10個檢品均未超出75.0-125.0%，或相對標準差超過6.0%，或上二項均不符合規定，則再取20個檢品予以測定，如合計30個檢品含量僅1個超出標誌含量之85.0-115.0%，但均未超出75.0-125.0%，且30個檢品之相對標準差亦未超過7.8%，即符合規定。

3. 含量測定

標誌含量之95.0-105.0%。

- (1)移動相溶媒：取甲醇：水：冰醋酸(64：36：1)混液，經脫氣處理。
- (2)層析裝置：
A.管柱：Symmetry C8, 5 μ m, 4.6 × 250 mm
B.檢測器：UV 280 nm
C.流速：1.1 mL/min
D.注入體積：20 μ L
- (3)pH7.4緩衝液：取磷酸二氫鉀1.36 g，置200 mL容量瓶中，加水50 mL使溶後，加0.1N氫氧化鈉液78 mL及水至容量，用氫氧化鈉或磷酸調節其pH為7.4±0.1。混合溶媒：pH 7.4緩衝液：乙腈(85：15)混液。
- (4)標準品溶液：取苯甲香豆醇對照標準品(Warfarin USP)約62.5 mg，精確稱定，置於200 mL容量瓶中，加0.1 N氫氧化鈉液78 mL溶解後，加0.2 M磷酸二氫鉀50 mL，用水稀釋至容量，混勻，取此溶液150 mL，移置50 mL容量瓶中，用混合溶媒稀釋至容量，混勻。
- (5)檢品溶液：取檢品20粒以上，稱量後研成細粉，取相當於苯甲香豆醇鈉5 mg之粉末，置50 mL容量瓶中，加混合溶媒約30 mL，超音波處理10分鐘後，再機械震盪60分鐘，加混合溶媒至容量，混勻。
- (6)測定法：取檢品溶液及標準品溶液等量(約20 μ L)，分別注入層析裝置層析之，記錄其層析圖譜，測計其主波峰值。按下列公式計算所取檢品部分含苯甲香豆醇鈉之mg數：
$$(330.32/308.34) C (R_U/R_S)$$

330.32及308.34：分別為苯甲香豆醇鈉及苯甲香豆醇之分子量。
C：標準品溶液含苯甲香豆醇對照標準品每mL之mg數。
 R_U 及 R_S ：分別為檢品溶液及標準品溶液測得之主波峰值。
- (7)合格標準：本品所含苯甲香豆醇鈉應為

結果與討論

由於苯甲香豆醇鈉之治療效果對於病患的個體差異大，且該成分容易和其他多種藥品、食物產生交互作用，交互作用的結果可能增強或減弱本藥品之作用，這些因素都增加了病患服用劑量調整的複雜性。苯甲香豆醇鈉錠劑藥品的品質，例如主成分含量、含量均一度或溶離度等品質檢驗項目，對於病患的治療效果也有其重要性。

目前國內已核准之苯甲香豆醇鈉(Warfarin sodium)錠劑藥品許可證計15張，輸入許可證7張，國產許可證8張(表一)。其錠劑劑型的標誌含量包括每錠含苯甲香豆醇鈉1、2.5、3、5及10毫克等5種劑量。本調查委由台北市、台中市、新竹縣及雲林縣衛生局於99年4月至9月分別至進口之代理商及國內之製劑廠抽驗檢體，由於部分品項之藥廠停止生產該產品，或雖有許可證但尚未生產上市，實際取得目前國內生產及輸入之產品共6件檢體(表二)，輸入者3件(分別來自美國及芬蘭)，國產者3件，分屬4家藥廠。另，目前已上市且廣為使用之產品標誌含量大都為每錠含苯甲香豆醇鈉1毫克或5毫克，實際抽得檢體包括標誌含量1毫克者3件及標誌含量5毫克者3件，與市售品各種劑量類型之分布情況相仿。本調查計畫抽得之檢體依據中華藥典第6版收載之檢驗規格及方法進行鑑別、溶離度、含量均一度及含量測定等試驗項目之檢驗，各項檢驗結果均符合藥典之規定，顯示目前市售產品品質尚符合要求(表三)，經檢視各檢驗項目之結果，其中溶離度試驗之結果在不同製造廠之產品間呈現出較大之差異性。原開發廠製造之「可邁丁錠1公絲」及「可邁丁錠5公絲」溶離度試驗結果數據之變異係數(Coefficient of variation)較小(分別為0.44及2.7%)，且其溶離度平均值較接近100%；至於其他非原開發廠檢體，部分結果數據平均值稍有偏離100%，其變異係數較大(分別為8.6、3.1、2.0及10.4%)。對於溶離度檢驗結果的差異性，其影響因素包括產品處方中賦形劑的種類、製程

表三、99年度苯甲香豆醇鈣品質調查檢驗結果一覽表

品名	含量測定*		含量均一度*(%)				溶離度試驗*(%)		
	(%)		(10 個檢品測定結果)				(6 個溶離槽測定結果)		
可邁丁錠 1 公絲 Coumadin Tablet 1 mg	97.9	97.9	98.9	99.0	99.4	99.6	101.7	103.8	105.1
		99.7	100.0	100.8	101.9	103.7	105.5	107.8	109.8
RSD : 1.7%							RSD : 2.7%		
101.3 可邁丁錠 5 公絲 Coumadin Tablet 5 mg	98.9	98.4	99.0	99.4	99.6	99.7	100.4	101.0	101.1
		100.1	100.4	100.9	101.8	101.9	101.3	101.4	101.7
RSD : 1.2%							RSD : 0.44%		
歐服寧錠 5 公絲 Ofarin Tablet 5 mg	97.1	95.0	95.2	95.2	95.2	96.1	88.0	88.6	90.5
		96.1	96.3	96.6	97.6	97.9	91.2	93.7	109.5
RSD : 1.1%							RSD : 8.6%		
脈化寧錠 5 毫克 Mafarin Tablet 5 mg	96.9	95.0	95.4	96.5	96.6	96.6	89.5	90.3	91.5
		96.6	97.0	97.6	98.2	98.5	94.6	94.9	96.5
RSD : 1.1%							RSD : 3.1%		
脈化寧錠 1 毫克 Mafarin Tablet 1 mg	103.6	101.3	101.3	101.5	102.1	102.2	103.1	103.4	103.7
		102.7	102.8	103.3	103.3	103.4	103.8	105.6	108.7
RSD : 0.81%							RSD : 2.0%		
可化凝錠 1 毫克 Cofarin Tablet 1 mg	102.3	101.3	101.7	101.8	103.2	103.5	90.6	94.4	95.5
		103.8	104.8	105.9	107.4	107.5	101.4	102.4	120.0
RSD : 2.2%							RSD : 10.4%		

*含標誌量百分比

中造粒或打錠的方法、產品出廠後運送及貯存的环境條件等，都可能造成溶離度結果的差異，將可作為進一步探討之議題。本品質調查計畫結果將提供藥政管理之參考，並希望藉由逐年對於藥品之品質監測，確保民眾用藥之品質安全。

參考文獻

1. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2009。中

華藥典。第六版。pp.1879-1881。行政院衛生署，台北。

2. United States Pharmacopoeia Convention, Inc. 2009. The United States Pharmacopoeia XXXII, the National Formulary XXVII. pp. 3869-3870. United States Pharmacopoeia Convention, Inc. Rockville, MD, USA.

Investigation on the Quality of Marketed Warfarin Sodium Tablets in Taiwan Area

MENG-CHI FAN, 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 warfarin tablets in Taiwan area, a total of 6 samples were collected from different counties and cities in Taiwan during April thru September 2010. Samples were analyzed by the methods as described in the CHP 6th ed. The items of analysis included components identification, dissolution test, content uniformity and assay. All samples met the compendia requirement for warfarin tablets.

Key words: warfarin sodium, analysis