

Study on Dissolution Profile of Commercial Glyburide Tablets

Follow this and additional works at: <https://www.jfda-online.com/journal>

Recommended Citation

Lee, M.-S.; Chang, Y.-C.; Shih, C.-C.; Chen, C.-J.; and Chang, B.-L. (1999) "Study on Dissolution Profile of Commercial Glyburide Tablets," *Journal of Food and Drug Analysis*: Vol. 7 : Iss. 1 , Article 4.
Available at: <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2882>

This Original Article is brought to you for free and open access by Journal of Food and Drug Analysis. It has been accepted for inclusion in Journal of Food and Drug Analysis by an authorized editor of Journal of Food and Drug Analysis.



Glyburide 製劑溶離曲線之探討

李明鑫* 張沅琦 史濟振 陳金榮 張柏林

藥物食品檢驗局
台北市南港區昆陽街 161-2 號

摘 要

本研究之目的在於比較國內市售 Glyburide 單方錠劑與德國 Hoechst 廠之 Daonil Tab 對照品溶離曲線之相似性，每一檢體均分別以 pH 7.8、6.8、5.8 之磷酸緩衝液當作溶媒，所用裝置為 USP Apparatus 2 (Rotating Paddle Apparatus)，轉速 75 rpm，測定 15、30、45、60、90 及 120 分鐘各點之溶離量，再繪製溶離曲線；並依照 FDA 提出的 SUPAC 中之 f_2 因子，與對照品比較並判定是否相似。送樣三十四件檢體中，溶離曲線與對照品比對結果，三種 pH 均相似者有十件(佔全數檢體的 29.4%)；pH 7.8、5.8 相似，但 pH 6.8 時不相似者三件(佔 8.8%)；pH 6.8、5.8 相似，而 pH 7.8 不相似之檢體有七件(佔 20.6%)。其次是只有 pH 5.8 之溶離曲線相似，而 pH 7.8、6.8 時均不相似之檢體十三件(佔 38.2%)。最後，是於三種 pH 之溶離曲線均與對照品不相似者一件(佔 2.9%)。另外，如就各不同 pH 溶媒中溶離曲線相似之件數予以統計，於 pH 7.8 相似者十三件(佔 38.2%)，pH 6.8 時有十七件(佔 50%)，pH 5.8 則有三十三件(佔 97.1%)。

關鍵詞：Glyburide，溶離曲線， f_2 因子。

前 言

固形製劑崩散及成分之溶解速率，為影響藥品吸收的重要因素。為達到足夠的血中濃度，以獲得預期之療效，各國藥典除將崩散度列入品管項目外，更重要的是進一步管制溶離速率與程度，畢竟溶離度與生體可用率有相當大的關係。

有關藥品的溶離度於美國藥典第十七版首次提及，第十八版則開始收載溶離試驗品目⁽¹⁾，其目的即在於確定該藥品批次間或相同成分之其他藥品均具有相當之藥效相等性。

我國目前在藥政管理上，對於溶離試驗品目之要求，原則上乃參照中華藥典之規定⁽²⁾；惟藥典上有關溶離度之測定，大都於單一 pH

值，測量在固定時間內之溶離程度，以作為品質管制之參考。此種溶離度測定並無法反應藥品服用後，在生體環境內之溶離變化情形；而由體外溶離試驗想要建立與體內之生體可用率/生體相等性之相關性並非易事，且尚無定論^(3,4,5)；但是以溶離曲線之比對，求得不同 pH 環境下，不同時間內藥品之溶離程度，進一步作為評估生體可用率與相等性之參考，或許更為確切；而且即使未能藉此建立體外/體內的相關性，其不同品牌製劑的品質比較上也可能較有意義。

行政院衛生署對於控釋製劑及監視新藥成分速效製劑之查驗登記審核，於原開發廠之在臺子廠、授權製造廠及委託製造廠或該廠廠址遷移時，欲以溶離曲線比對，作為與原開發廠產品生體可率/生體相等性評估之參考者，均

有相關規定⁽⁶⁾。1996年9月16日亦公告口服製劑查驗登記可以溶離曲線比對資料取代生體可率/生體相等性試驗報告辦理原則⁽⁷⁾，以做為業者申請查驗登記時之審核依據。

本研究計劃所針對的 Glyburide 製劑是被廣泛使用的 Sulfonyleurea 類口服糖尿病用藥，它能刺激胰臟的 β 細胞分泌胰島素而產生降血糖作用，適用於成人型糖尿病患者。自 1983 年專利期滿後，不同廠牌的製劑如雨後春筍般的出現在市場上；而由於 Glyburide 具水不溶性的特點，利用各種不同添加劑以提高溶離度的處方迭有報告^(8,9,10)，加上製程中其它因素的影響，不同廠牌製劑間可能就有不同的溶離情形，進而有不一樣的生體可用率。至於 Glyburide 製劑體外溶離試驗與體內生體可用率相關性之研究，1992 年 Varma, M.M. 等人利用兔子從事生體可用率之研究，發現在 Glyburide 製劑中添加某些比例的崩散劑(如 PEG 6000)時，可建立良好的體內/體外之相關性⁽¹¹⁾；另外，Signoretti, E. C. 等人在比較 Glyburide 錠劑中不同粒子大小對生體可用率之影響時，也提出了體內/體外具關聯性⁽¹²⁾的報告。

另有關 Glyburide 製劑間溶離曲線比對的相關研究，德國 Blume, H. 等人曾於 1993 年發表於文獻中⁽¹³⁾，其主要是比較各國市場上不同廠牌間之溶離曲線，但僅止於單一 pH 值之測定結果。其次，荷蘭 Smeets, O. S. N. M. 等人也發表過類似的報告⁽¹⁴⁾，不過同樣是於單一 pH 值。

而根據衛生署 1995 年 5 月 24 日集合專家學者之『藥品生體可用率暨生體相等性試驗第二次會議』，建議增列 Glyburide 等六種非監視新藥應做生體相等性試驗，本局就其中 Glyburide 單方製劑先提供其市售品之溶離曲線比對資料。本研究即希望探討三種不同 pH 值溶媒下之 Glyburide 製劑溶離曲線，以作為生體相等性試驗檢討評估之參考。

材料與方法

一、材料及試藥

(一)檢體：由行政院衛生署藥政處函請五十三家持有 Glyburide 單方錠劑廠商提供檢體，每一許可證一批號至少 100 錠，總計有三十四件(每錠

含 Glyburide 5 mg 者三十一件，含 2.5 mg 者三件)，其中國產三十一件，輸入三件。

(二)對照品：由德國 Hoechst 廠提供“Daonil Tab”三百錠(每錠含 Glyburide 5 mg)。

(三)對照標準品：Glyburide 採 USP 標準品。

(四)溶離度測定儀校正錠：USP Dissolution Calibrator Prednisone Tab. 50 mg (Lot K)。

(五)試藥：磷酸二氫鉀、磷酸二氫銨、氫氧化鈉、鹽酸、氯化鉀、磷酸、無水酒精及氰甲烷(Acetonitrile)等均採用德國 Merck GR 級。

二、儀器裝置

(一)溶離度測定：採用之系統包括溶離度測定儀(Logan D-800，美國)、蠕動幫浦(Logan SP100，美國)及 UV-Visible 偵測器(Camspec M330，英國)。另外也用樣品收集裝置(Logan SYP-8 sample/dilutor system 及 SCT-72/96，美國)。

(二)高效液相層析定量：採用之系統包括高效液相層析幫浦(Waters 510，美國)、偵測器(Waters 484，美國)、自動注射裝置(HITACHI AS-2000，日本)及積分儀(Shimadzu C-R6A，日本)。

三、實驗方法

(一)溶離度測定儀之適用性試驗(Suitability Test)

取 USP 校正錠 Prednisone Tab. 50 mg 六顆(Lot K)，依校正錠規定之條件測試其溶離度，結果應在 USP 規定的範圍內(50 rpm：41-54%，100 rpm：57-66%)：

溶媒：水

裝置：USP Apparatus 2 (Rotating Paddle Apparatus)

時間：30 分鐘

轉速：(1)50 rpm、(2)100 rpm

偵測器：UV 242 nm

(二)溶離曲線(Dissolution Profile)試驗

- 1. 溶媒：每一檢體均分別於 900 毫升的 pH 5.8、6.8、7.8 之溶媒進行溶離試驗；此三種溶媒配製乃參照 USP 之方法⁽¹⁵⁾。
- 2. 裝置：USP Apparatus 2 (Rotating Paddle Apparatus)
- 3. 時段：分別於溶離 15、30、45、60、90、120 分鐘後測定其溶離量。
- 4. 轉速：75 rpm
- 5. Glyburide 對照標準品溶液之配製：取 Glyburide USP 標準品，以少量酒精溶解後，再以溶媒稀釋，使其濃度相當於各檢體標示量溶於 900 毫升溶離液之濃度。(5 mg/900 ml；2.5 mg/900 ml)。
- 6. 溶離曲線繪製

Table 1. Number of licenses and samples of glyburide tablet

	Domestic	Imported	Sum
Number of Samples	31	3	34(64.2%)
Not Dilivered Samples but Answered the Reasons	3	2	5(9.4%)
Not Dilivered Samples and Answered the Reasons	8	6	14(26.4%)
Total (No. of Licenses)	42	11	53(100%)

Table 2. Percentage released and related standard deviation(RSD) in three different media of dissolution profiles of reference sample(n=5)

Time(min)		15	30	45	60	90	120
pH 7.8	Average	55.38	73.25	82.41	87.89	94.17	98.07
	Medium RSD(%)	5.85	6.51	6.06	5.75	5.75	5.52
pH 6.8	Average	16.96	24.37	29.61	33.41	39.11	43.56
	Medium RSD(%)	2.88	4.14	4.88	5.42	6.44	7.03
pH 5.8	Average	6.20	8.05	9.46	10.41	11.66	12.59
	Medium RSD(%)	0.59	0.49	0.61	0.41	0.53	0.60

(1)設定電腦程式控制 Logan SP100 蠕動幫浦於溶離試驗 15、30、45、60、90、120 分鐘後，自動吸取溶媒進入 Camspec M330 之 UV-Visible 偵測器，於 UV 225 nm 測每一時段之吸光值，並與 Glyburide 對照標準品溶液的吸光值比對後，自行算出溶離百分比並繪製溶離曲線。

(2)對於 UV 225 nm 波長有干擾之溶離度的測定，則採 HPLC 方法，所用條件如下⁽¹⁶⁾：

- 層析管：Inertsil C8, 5 μm 4.6 × 250 mm
- 移動相：氰甲烷(Acetonitrile)/0.045 M 磷酸二氫銨(pH 4.5) = 7/4
- 偵測器：225 nm
- 流 速：1 ml/min

(三)與對照品之比對

取 Hoechst 廠 Daonil (Glyburide 5 mg) 於溶離曲線繪製同條件下，於所有檢體試驗前後及試驗進行中，進行溶離試驗五次(每次六顆)，取其平均值後繪製溶離曲線。再依照 FDA 所提 SUPAC(Scale-up and Postapproval Change)中的 f₂

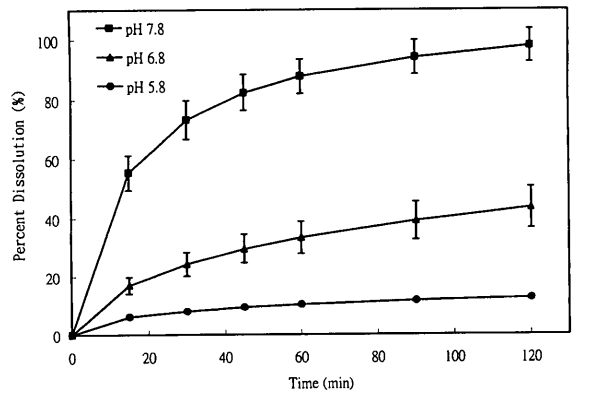


Figure 1. Dissolution profiles of Daonil tablet (as reference) in three different media.

Table 3. The summary of dissolution profile of commercial tablets

Sample No.	Label Ammount (mg/Tab)	Results						categories of similarity ^a	sources
		pH 7.8		pH 6.8		pH 5.8			
		f ₂ values	similarity	f ₂ values	similarity	f ₂ values	similarity		
1	5	72	YES	88.9	YES	71.5	YES	1	Domestic
2	5	52.6	YES	53.7	YES	79.7	YES	1	Domestic
3	5	80	YES	59.3	YES	69	YES	1	Domestic
4	5	57.7	YES	65.9	YES	76.2	YES	1	Domestic
5	5	59.1	YES	54.2	YES	63.5	YES	1	Domestic
6	5	54.3	YES	54.9	YES	86.5	YES	1	Domestic
7	5	62.8	YES	78.2	YES	76.5	YES	1	Domestic
8	5	60.3	YES	58.1	YES	76	YES	1	Domestic
9	2.5	52.8	YES	56.8	YES	67.1	YES	1	Domestic
10	5	80.6	YES	81.5	YES	97.7	YES	1	Australia
11	5	55.1	YES	47.1	NO	76.6	YES	2	Domestic
12	5	87.4	YES	40.2	NO	52.2	YES	2	Domestic
13	5	53.1	YES	46	NO	79.7	YES	2	Domestic
14	5	35.6	NO	61.5	YES	64.6	YES	3	Domestic
15	5	43.1	NO	87.9	YES	95.7	YES	3	Germany
16	2.5	37.2	NO	60.7	YES	62.1	YES	3	Domestic
17	5	31.5	NO	83.5	YES	87.8	YES	3	Domestic
18	5	27.8	NO	59.3	YES	73	YES	3	Domestic
19	5	42.8	NO	61.5	YES	69.7	YES	3	Domestic
20	5	27.7	NO	71.9	YES	83.3	YES	3	Domestic
21	5	48.3	NO	41.8	NO	69	YES	4	Domestic
22	5	16.7	NO	32.6	NO	62.1	YES	4	Domestic
23	5	46.1	NO	45.6	NO	77.9	YES	4	Domestic
24	2.5	26	NO	40.4	NO	72.5	YES	4	Domestic
25	5	26.4	NO	46.3	NO	66.2	YES	4	Domestic
26	5	35	NO	37.5	NO	66.3	YES	4	Domestic
27	5	22.3	NO	34.7	NO	67.5	YES	4	Domestic
28	5	18.7	NO	42.7	NO	79.5	YES	4	Domestic

Table 3. Continued

Sample No.	Label Ammount (mg/Tab)	Results					categories of similarity ^a		sources
		pH 7.8		pH 6.8		pH 5.8			
		f ₂ values	similarity	f ₂ values	similarity	f ₂ values	similarity		
29	5	7.5	NO	26.3	NO	53.1	YES	4	Domestic
30	5	43.6	NO	40.9	NO	83.3	YES	4	Domestic
31	5	37.3	NO	42.96	NO	53.4	YES	4	Canada
32	5	18.8	NO	38.3	NO	67.7	YES	4	Domestic
33	5	45.1	NO	38.6	NO	90.2	YES	4	Domestic
34	5	14.2	NO	42.4	NO	48.7	NO	5	Domestic

^a category 1 : The dissolution profiles of tested samples are similar to that of reference tablet in three different media.
category 2 : The dissolution profiles of tested samples are similar to that of reference tablet in pH 7.8 and 5.8 media, but not in pH 6.8 medium.
category 3 : The dissolution profiles of tested samples are similar to that of reference tablet in pH 6.8 and 5.8 media, but not in pH 7.8 medium.
category 4 : The dissolution profiles of tested samples are similar to that of reference tablet in pH 5.8 medium, but not in pH 7.8 and 6.8 media.
category 5 : The dissolution profiles of tested samples are not similar to that of reference tablet in three different media.

因子⁽¹⁷⁾與對照品比對，當 $f_2 > 50$ 時表示兩者之溶離曲線相似：

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{T} \sum_{i=1}^T (X_i - Y_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

其中 X_t 為時間 t 時之對照品溶離百分比， Y_t 為時間 t 時檢品之溶離百分比。

(四)含量均一度(Content Uniformity)測定

當於 pH 7.8 檢品之溶離曲線比對與對照品不相似時，則進一步執行檢品含量均一度之測定，其方法乃取檢體(5 mg/Tab)十顆，分別以適量甲醇溶解，再以甲醇稀釋至 100 毫升(如係 2.5 mg/Tab，則稀釋至 50 毫升)，過濾，濾液當作檢液。另取適量 Glyburide 對照標準品，用適量甲醇溶解並稀釋，使其濃度為 0.05 mg/ml，以此當作標準品溶液。取檢液及標準品溶液各 20μl，以前述溶離曲線繪製中之 HPLC 條件分析，計算每顆錠劑之實際含量。

結果與討論

本計劃之檢體，目前領有 Glyburide 單方錠劑許可證者，計有國產品四十二張、輸入品十一張，合計五十三張許可證；經行政院衛生署函請廠商檢送檢體至本局者，國產品有三十一件、輸入品三件，總共三十四件檢體則佔全數五十三張許可證的 64.2%。另外，有五家廠商(國產三家，輸入二家)來函說明不能送達檢體乃因無產品上市之故，其餘十四家持有許可證之廠商則全無音訊，相關之統計資料見表一。而三十四件檢體 Glyburide 含量除了編號 9、16、24 為 2.5 mg/Tab 外，其餘均為 5 mg/Tab。在檢體標示方面，只有編號 29 之檢體未標示批號，其它檢體各項標示均符合規定。

目前藥典僅要求藥品的溶離度，並未進一步做到溶離曲線的比對；而 Glyburide 製劑在藥典中甚至未有溶離度的要求⁽¹⁸⁾，所以在尋求溶離度的條件時，遂選定德國 Hoechst 廠的 Daonil Tab.(Glyburide 5 mg)當作對照品，依其廠規亦即使用 pH 7.8 的磷酸緩衝液為必要的溶媒之一，其它如轉速 75 rpm 及 paddle model 裝置亦均比照該廠規格；另外，依據行政院衛生署有關溶離曲線比對之要求⁽¹⁹⁾，應至少於包含三個足以模擬胃腸道 pH 值的條件下進行，乃再嘗試以水、pH 1.2、4.5、5.8、6.8 等不同的磷

酸緩衝液當作溶媒，試驗在不同條件下之溶離程度，每一測試所設定的溶離時間均至少兩個小時，以確定溶離度已達一穩定狀態。結果以水或是低於 pH 5.8 之磷酸緩衝液為溶離液時，溶離百分比不是低於 10% 就是根本不溶；而 pH 5.8 時之溶離度約為 10% 左右，pH 6.8 時則為 40-50%，pH 7.8 條件下則可達 95% 以上，且在九十分鐘後均達一穩定狀態。此因 Glyburide 屬 Phenylsulfonyleurea 衍生物，連接 sulfonyl 基團之 -NH- 其中氫原子解離後具有良好的共振結構，是故具有弱酸(pKa 5.3)的特性，因此在 pH 7.8 之弱鹼性溶媒中會有較好的溶離度。

至於 Glyburide 對照標準品溶液的配製方面，由於其在 pH 5.8 及 6.8 溶解度不佳，因此

Table 4. The similarity of dissolution profile in three different media between reference sample and commercial products

Media	pH 7.8	pH 6.8	pH 5.8
Similar	13	17	33
(%)	(38.2)	(50)	(97.1)
Different	21	17	1
(%)	(61.8)	(50)	(2.9)
Total	34	34	34
(%)	(100)	(100)	(100)

配製標準品溶液時，應先以溶液體積 5% 以下的乙醇溶解後，再用溶離液稀釋至定量。所用乙醇的量最好不要超過 5%，以免影響其 UV 吸收值。

在選擇定量方法時，依照 Hoechst 廠規格係採用 UV 測試，送樣的三十四件檢體亦大多數可利用此方法定量；但是觀察 pH 7.8 溶媒之實際溶離曲線的變化，並用 UV 掃描結果，發現編號 16 及 20 二件有干擾現象，因此改採 HPLC 方法定量，以計算溶離百分比。在此條件下 Glyburide 波峰之滯留時間(retention time)約為 7 分鐘。

有關對照品 Daonil Tab. 的溶離曲線測定與繪製，是在測試檢體前後及每隔約十件檢體之間，分別測試一次，總計測試五次得到平均值及相對標準偏差(relative standard deviation, RSD)如表二，再依據表二之結果繪製溶離曲線，如圖一所示，pH 7.8 時溶離曲線中每一取樣點平均溶離度之相對標準偏差都在 $\pm 6.5\%$ 以內，pH 6.8 之各點標準偏差均介於 $\pm 2.88 \sim 7.03\%$ 間，pH 5.8 的溶離曲線每一點之標準偏差，則從最小值的 0.41% 到最大值 0.61%。此溶離曲線與每一檢體之溶離曲線比對結果，經 FDA 提出之 SUPAC 的 f_2 方程式計算以判定兩者是否相似其結果如表三；由表三之結果，三十四件檢體之溶離曲線是否與對照品相似可區分

Table 5. The percentage released of glyburide and f_2 values of sample 20, 27, 29, 33 and 34

Sample	Media	Percentage Release of Glyburides						f_2 values
		15min	30min	45min	60min	90min	120min	
No.20	pH 7.8	33	56.4	61.1	61.8	62.8	62.9	27.7
	pH 6.8	17.2	29.2	33.9	36.5	38.5	38.9	71.9
	pH 5.8	3.2	5.7	7.7	9.0	10.7	11.4	83.3
No.27	pH 7.8	25.2	36.7	43.9	49.4	58.0	63.9	22.3
	pH 6.8	6.0	8.9	10.7	12.5	14.6	17.2	34.7
	pH 5.8	3.4	4.4	5.1	5.9	6.6	9.4	67.5
No.29	pH 7.8	4.0	6.8	9.9	12.4	16.7	20.3	7.5
	pH 6.8	0.6	1.0	1.7	2.3	3.5	5.0	26.3
	pH 5.8	0.2	0.5	0.8	1.2	2.0	2.8	53.1
No.33	pH 7.8	38.1	58.9	69.9	77.1	84.8	89.6	45.1
	pH 6.8	6.3	9.3	12.5	15.8	20.1	23.7	38.6
	pH 5.8	6.7	7.9	8.9	9.2	10.1	10.5	90.2
No.34	pH 7.8	20.8	26.0	29.0	31.9	36.1	39.9	14.2
	pH 6.8	14.6	17.0	18.0	19.0	20.6	22.1	42.4
	pH 5.8	16.9	19.8	20.8	21.2	21.3	21.5	48.7

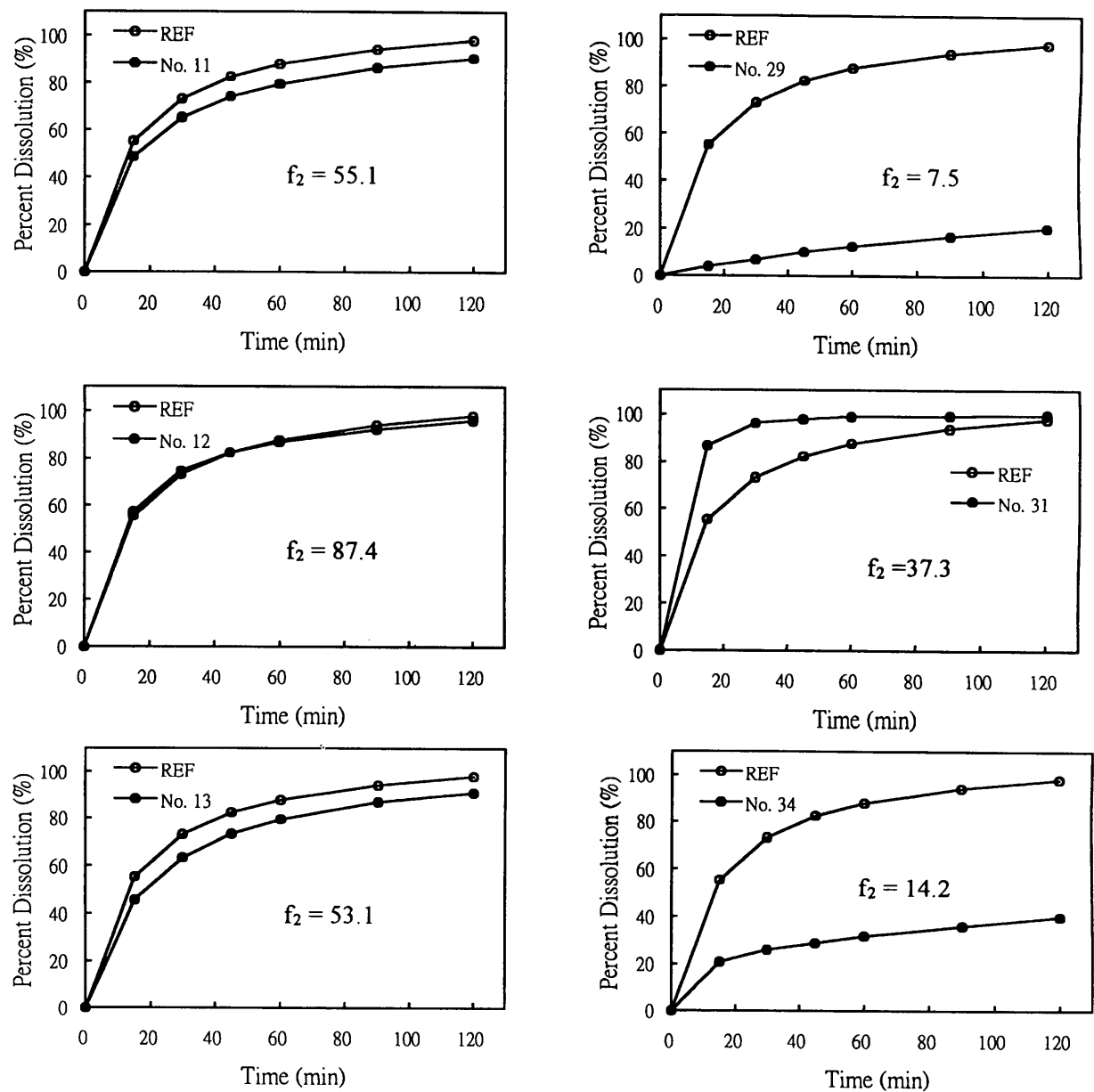


Figure 2. Dissolution profiles of sample 11, 12, 13, 29, 31 and 34 in pH 7.8 medium.

為五級，其中相似性最大的，當然是三種 pH 值均相似者屬於第一級，包括編號 1 至 10 等十件(佔全數的 29.4%)，其中第 10 號檢體屬於輸入品，另外九件為國產品。第二級是 pH 7.8、5.8 曲線相似，但 pH 6.8 曲線不相似如檢體第 11、12、13 號三件(佔 8.8%)；第三級則是 pH 6.8、5.8 曲線相似，而 pH 7.8 時不相似之檢體如編號 14 至 20 等七件(佔 20.6%)；此二、三級之檢體均有兩種 pH 值之溶離曲線與對照品相似，合計共有十件(佔全數的 29.4%)，當中 15 號檢體是輸入品。第四級是只有 pH 5.8 之溶離

曲線相似，而 pH 7.8、6.8 時均不相似之檢體，包括編號 21 到 33 等十三件(佔全數的 38.2%)。最後，是於三種 pH 之溶離曲線均與對照品不相似者，此只有 34 號檢體一件(佔 2.9%)。

另外，如就各不同 pH 溶媒中溶離曲線相似之件數予以統計如表四，pH 7.8 時之溶離曲線有十三件(佔 38.2%)與對照品相似，pH 6.8 時有十七件(50%)，pH 5.8 時因溶離程度一般均不好，相似性自然較佳，達三十三件相似(佔 97.1%)，而僅有編號 34 檢體的溶離曲線與對照

品不相似。

檢討以上之結果，值得注意的是第二級相似之編號 11、12、13 三件檢體，其在 pH 7.8 之比對結果既已相似，按理 pH 6.8 之比對溶離曲線亦應相似才是，可是卻得到相反結果，究其原因不應是含量均一度出了問題，而可能是製劑中賦形劑等其它配方的影響。

在此進一步綜合檢視所有檢體之溶離之情形，發現 34 號在三種不同 pH 下之溶離曲線並沒有明顯差別，pH 7.8 時 15 分鐘之溶離度為 20.8%，120 分鐘為 39.9%；pH 6.8 時則分別為 14.6% 及 22.1%；而 pH 5.8 時溶離度則較對照品為高，15 分鐘達 16.9%，120 分鐘為 21.5%；其三個 pH 值溶離曲線之 f_2 值，分別是 14.2、42.4 及 48.7，是故均與對照品不相似(詳細之溶離百分比如表五)；由此檢體之溶離情形，可知影響溶離度的因素實在很多，尚待吾人去探

討。

鑑於所有檢體於 pH 7.8 之溶離曲線與對照品相似性比率較低，遂於圖二繪出部分較為特殊的溶離曲線，其中包括 f_2 值高達 87.4 的 12 號檢體，其溶離曲線幾乎與對照品重疊；編號 29 檢體之 f_2 值僅 7.5，其溶離曲線則與對照品有很大的差異；其次，根據 Hoechst 廠的溶離度規格為六十分鐘 Q 值 60%，如果僅就此點比對，則如編號 31 等多件檢體均可符合要求，但溶離曲線比對卻都無法與對照品相似，在此亦將 31 號檢體之溶離曲線列出。另外也繪出前述之 11、13 及 34 號檢體之溶離曲線供作參考。

為進一步瞭解溶離曲線的不相似，是否為錠劑本身含量及均勻性問題所至，乃就 pH 7.8 溶離曲線不相似之二十一件檢體進行含量均一度試驗，每一檢體取十錠測得各顆 Glyburide 的含量如表六。依藥典規定加以判定，發現大部

Table 6. Results of content uniformity tests of Daonil tablet (as reference) and commercial samples of which dissolution profiles, obtained in pH 7.8 medium, are different from that of reference tablet

Sample No.	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	Average (%)
00 ^a	93.2	97.3	95.4	94.0	95.2	94.2	98.6	97.3	94.9	93.8	95.4
14	94.7	88.3	98	96.7	86.8	107.1	112.5	113.1	97.6	110.3	100.5
15	89.2	99.7	100	100.8	94.6	100	97.3	96.3	94	102.1	97.4
16	101.6	93.5	91.2	90.4	90.3	95.9	93.3	91.1	91.2	93.2	93.2
17	91.5	99	102.2	94.1	103.9	101.7	102.6	100.7	93.7	97.7	98.7
18	112.4	107.2	97.3	101	104.3	108.8	103.5	100.4	100.3	99.1	103.4
19	96.1	97.8	93	88.5	91.4	98.1	96	92.4	95.4	100.3	94.9
20	77.5	77	79.1	71.5	76.6	77	78.3	78.3	81.4	80.2	77.7
21	94.1	99.1	99	100.5	97.6	100.5	98	98.4	105.8	93.1	98.6
22	103	99	93.1	90.7	89.3	91	92.1	93.2	92.4	89.9	93.4
23	94.5	95.8	99.4	92.7	95.1	96.2	95.1	98.7	96.2	95.5	95.9
24	108	100.9	109.9	106.6	112.5	109.9	114.8	101.9	101.6	112	107.8
25	103.6	103.4	98.6	104	101.2	98.4	105.5	108.2	102.1	96.8	102.2
26	91.4	92.2	88.5	89.2	92.8	94.3	89.4	95	89.9	89.1	91.2
27	111.9	101.3	115.4	100.9	120.4	110.6	110.8	110.9	105.6	112.6	110.0
28	103.7	105.9	106.3	102.8	106.4	98.7	105.5	106.4	106	112.1	105.4
29	109.1	121.1	122.9	116.2	114.4	115.6	120.6	112.5	120.4	109.3	116.2
30	104.2	98.9	97.1	101.8	99.1	101.6	98.9	97.5	94.8	98.3	99.2
31	101.1	102.1	111.8	111.9	93.7	96.1	108.1	97.8	91.8	102.6	101.7
32	98.2	104	108.8	110.4	99.1	103.1	101.1	98.3	102.2	105.9	103.1
33	106.6	116.9	109.1	119	117.7	130.4	127.3	126	119.6	117.1	119.0
34	100.8	106.5	111.5	101	112.3	107.1	110.8	108.5	111	99.6	106.9

00^a: Daonil Tablet.

份檢體均符合要求，只有編號20、27、29及33檢體均有兩顆以上含量在標誌量的85~115%之外，編號20檢體甚至十顆含量均偏低，由表五中則發現其pH 7.8各點之溶離百分比亦較低。另外三件則Glyburide的含量有偏高的情形，但是表五所列之結果，pH 7.8時之溶離情形卻均低於表二中對照品測定值。其次，由表六其他檢體之含量均一度測定結果均符合規定，證明並不是含量或製劑均一性有問題，才導致其溶離曲線與對照品不相似，而可能是製造技術或其他添加劑影響溶離情形。由前述之結果，可知含量均一度雖無法做為溶離曲線比對是否相似之證明，但至少可知含量均一度不合格時該檢體製造品質有問題，導至溶離曲線比對的不相似，同時也進一步印證影響溶離因素之複雜。

總括本次市售Glyburide溶離曲線之探討，大體上與德國Blume,H.等人所做的研究結果類似，亦即含量均一度大致上符合規定，但並不表示溶離曲線比對就沒問題；且所有檢體之比對結果，不管是國內或國外廠之產品亦均有不相似之情形。本研究報告之結果或可作為生體相等性試驗檢討評估之參考。

謝 誌

本計劃蒙北醫黃崇恆教授不吝指教；財團法人製藥工業技術發展中心李世裕博士在數據處理方面的協助；本局何智專員於寫作上之指導及其他同仁熱心幫忙，得以順利完成。特申謝忱。

參考文獻

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1970. The United States Pharmacopeia XVIII, pp. 934-935. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Bethesda, MD. U.S.A.
2. Department of Health, Executive Yuan, Chinese Pharmacopeia Editorial Committee. 1995. The Chinese Pharmacopeia. 4th ed. Annex pp. 37 - 38. Department of Health. Executive Yuan, Taipei, Taiwan. (in Chinese)
3. Amidon, G. L., Lennernas, H., Shah, V. P. and Crison, J. R. 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification : The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. Pharm. Res. 12: 413 - 420.
4. Dressman, J. B. and Fleisher, D. 1986. Mixing-tank model for predicting dissolution rate control of oral absorption. J. Pharm. Sci. 75: 109 - 116.
5. Hintz, R. B. and Johnson, K. C. 1989. The effect of particle size distribution on dissolution and oral absorption. Int. J. Pharm. 51: 9 - 17.
6. Department of Health, Executive Yuan. 1996. The Related Regulations of Evaluations of Bioavailability/Bioequivalence (BA/BE) Data Which Shall Be Submitted by the Manufacture Branch Site of the Drug Original Developing Company or Its Authorized Contract Manufactures. Ordinance No. 85044723 & 85053264. July 23 & Sep. 23, Taipei. (in Chinese)
7. Department of Health, Executive Yuan. 1996. The Managing Principles about Using Drug Dissolution Profiles Comparison as an Alternative of the Required BA/BE Test Report for Applying Oral Dosage Form Evaluation Registration. Ordinance No. 85053115. Sep. 16, Taipei. (in Chinese)
8. Geneidi, A. S., Adel, M. S. and Shehata, E. 1980. Preparation and *in vitro* dissolution characteristics of various fast-release solid dispersions of glibenclamide. Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences 15: 78-80.
9. Geneidi, A. S., Adel, M. S. and Shehata, E. 1980. Enhanced dissolution of glibenclamide from glibenclamide-poloxamer and glibenclamide-PVP coprecipitates. Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences 15: 81-84.
10. Sanghavi, N. M., Venkatesh, H. and Tandel, V. 1994. Solubilization of glibenclamide with beta-cyclodextrin and its derivatives. Drug Development and Industrial Pharmacy 20: 1275-1283.
11. Varma, M. M., Jayaswal, S. B. and Singh, J. 1992. *In-vitro* and *in-vivo* evaluation of fast release solid dispersions of glibenclamide.

- India Drugs 29(Oct): 608-611.
12. Signoretti, E. C., Dell, U. A., Cingolani, E., Avico, U. and Fumelli, P. 1985. Bioavailability of glibenclamide tablets. *Farmaco-Ed-Prat.* 40(May): 141-151.
13. Blume, H., Ali, S.L. and Siewert, M. 1993. Pharmaceutical quality of glibenclamide products a multinational postmarket comparative study. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19: 2713-2741.
14. Smeets, O.S.N.M., Van De Vaart, F.J., Van De Langerijt, A.E.E.M. and Elferink, F. 1992. Comparative study on the pharmaceutical quality of glibenclamide containing tablets. *Pharmaceutisch Weekblad.* 127(May 15): 545-549.
15. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1995. *The United States Pharmacopeia XXIII*, pp. 2049 - 2050. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD., U.S.A.
16. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1995. *The United States Pharmacopeia XXIII*, pp. 713. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD., U.S.A.
17. U. S. Food and Drug Administration. 1995. *Code of Federal Register*. Vol. 60, No. 230/ Thursday, November 30, pp. 61638-61642.
18. The British Pharmacopoeia Commission. 1993. *British Pharmacopoeia*. pp. 928 - 929. The British Pharmacopoeia Commission. London, England.
19. Department of Health, Executive Yuan. 1996. *The Revised Formats of Applying—Evaluation of Drug Dissolution Profiles Comparison Report and Other Formats Related to BA/BE Evaluation*. Ordinance No. 85058950. Sep. 23, Taipei. (in Chinese)

Study on Dissolution Profile of Commercial Glyburide Tablets

MING-SHIN LEE*, YUAN-CHI CHANG, CHI-CHEN SHIH,
CHIN-JUNG CHEN AND BER-LIN CHANG

*National Laboratories of Foods and Drugs, Department of Health,
Executive Yuan, 161-2, Kuen Yang Street, Nankang 115, Taipei, Taiwan, R.O.C.*

ABSTRACT

The dissolution profile (DP) of a glyburide containing tablet - Daonil (supplied by Hoechst, Germany and used as the reference sample) was compared with those obtained from thirty-four commercial glyburide tablets in this study. Dissolution tests were performed by using a USP XXIII apparatus-II (paddle type) at 75 rpm, and three buffer solutions of pH 7.8, 6.8 and 5.8, respectively, were used as the media. Released percentages of the active ingredient were measured at 15, 30, 45, 60, 90 and 120 minutes. SUPAC* f_2 factor proposed by FDA was applied to verify the similarity between the DP of Daonil and that of each investigated samples. Results indicated that 10 out of 34 case samples (29.4%) were similar in DPs to Daonil in all of three media. In the meantime, three samples (8.8%) gave similar profiles as the control in two media of pH 7.8 and pH 5.8. It was also found that thirteen tested samples (38.2%) were similar in DPs to Daonil in a buffer solution of pH 5.8, but different in both media of pH 6.8 and pH 7.8. Furthermore, only one case sample gave a completely different profile compared with that of Daonil no matter what pH of dissolution media was. Finally, statistics on the number of tested samples having similar DPs as Daonil in individual media are as follows: 13 in pH 7.8 (38.2%); 17 in pH 6.8 (50%); and 33 in pH 5.8 (97.1%).

Key words : glyburide, dissolution profile, f_2 factor.