

109年度降血壓藥、降血糖藥、抗憂鬱症藥、鎮靜安眠藥及抗思覺失調症藥物等口服製劑之品質監測

張靜嘉 范孟棋 張淑涵 吳建霖 林雅筠 許瑋庭
陳靜怡 徐雅慧 林美智 曾素香 王德原

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

109年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，選定降血壓藥(含Amlodipine besylate或Bisoprolol fumarate成分)、降血糖藥(含Glimepiride成分)、抗憂鬱症藥(含Escitalopram成分)、鎮靜安眠藥(含Estazolam成分)及抗思覺失調症藥物(含Risperidone成分)等單方口服製劑市售品進行品質監測，本監測計畫於1至8月間委由全國各地方政府衛生局，前往轄區內醫院、診所、藥局、藥商及製造廠抽驗產品共95件(國產77件，輸入18件)，參照中華藥典第八版及原核准檢驗規格與方法，進行主成分鑑別、含量測定及溶離試驗等項目之檢驗，總計95件檢體皆符合規定。本計畫監測結果將提供作為藥政管理參考。

關鍵詞：降血壓藥、降血糖藥、抗憂鬱症藥、鎮靜安眠藥、抗思覺失調症藥物

前 言

為有效監控上市後藥品之品質，加強市售品之抽驗，食品藥物管理署(下稱食藥署)自93年起即依風險管理原則，執行藥品品質監測計畫。本計畫品項之選擇係配合藥政管理政策，並依據食藥署歷年市售品品質調查計畫不合格率較高之品項、曾發生藥物不良反應或不良品通報之品項、化性較不穩定或治療安全範圍較狹窄之成分、國內用藥量、是否需慢性長期使用、近期使用率漸增而國內尚未執行該品項之品質監測等風險評估因子，並參酌各地方政府衛生局業務需求選定每年度品質監測之品項，於1至8月間委由全國各地方政府衛生局前往轄區內醫院、診所、藥局、藥商及製造廠抽樣，

進行品質監測，以了解相關產品品質狀況。

依食藥署研析資料顯示，近年後市場監測所發現之不合格藥品，以溶離試驗及主成分含量測定發生不合格居多，故109年度藥品品質監測計畫以溶離試驗及主成分含量之調查為主軸，考量治療高血壓及高血糖等三高用藥之使用量高，參考其健保申報量高且同時具有原廠及學名藥者，選定降血壓藥(含Amlodipine besylate或Bisoprolol fumarate成分)與降血糖藥(含Glimepiride成分)等3種品項納入監測。其中，Amlodipine besylate為鈣離子通道阻斷劑⁽¹⁾，我國目前核有35張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症為「高血壓、心絞痛」。Bisoprolol fumarate為一種 β_1 -選擇性腎上腺受體阻抗劑⁽²⁾，我國目前核有19張含該

成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症為「狹心症、高血壓、穩定型慢性中度至重度心衰竭」。Glimepiride則為硫醯尿素類(Sulfonylurea)口服降血糖藥，其作用為刺激胰島素之分泌並增加組織對胰島素之反應，以達到控制血糖之目的⁽³⁾，我國目前核有22張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症為「非胰島素依賴型(第2型)糖尿病」。

另檢視疑似藥品療效不等通報案件資料，常見通報藥品之適應症為失眠症、憂鬱症等，參考其健保申報量高且同時具有原廠及學名藥者，選定抗憂鬱症藥(含Escitalopram成分)、鎮靜安眠藥(含Estazolam成分)及抗思覺失調症藥物(含Risperidone成分)等中樞神經作用藥物之單方口服製劑進行品質監測。其中，Escitalopram為選擇性血清素(Serotonin)再吸收抑制劑⁽⁴⁾，我國目前核有20張含該成分之單方口服製劑藥品許可證，核准適應症為「鬱症之治療及預防復發，恐慌症、社交焦慮症、泛焦慮症、及強迫症之治療」。Estazolam為苯二氮平(Benzodiazepine)衍生物⁽⁵⁾，我國目前核有7張藥品許可證，核准適應症為「失眠」。Risperidone對Serotonergic 5-HT₂及Dopaminergic D₂受體具高度親和力⁽⁶⁾，我國目前核有29張藥品許可證，核准適應症為「思覺失調症之相關症狀、雙極性疾患之躁症發作、治療失智症病人具嚴重攻擊性、躁動或精神病症狀、行為障礙和其他破壞性行為障礙、兒童及青少年自閉症之躁動症狀」。

本計畫針對上述6種成分製劑產品之主成分鑑別、含量測定及溶離等試驗項目，依藥典規範及原核准檢驗規格與方法執行藥品品質評估，瞭解該類產品市售品之品質狀況。監測所得結果可作為該類藥品之管理參考，亦可作為不合格產品處置及要求製造廠改善之依據，以防範劣質產品流入市面，保障民眾用藥安全。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：由全國各地方政府衛生局赴轄區內醫院、診所、藥局、藥商及製造廠等進行抽樣，共抽樣檢體95件(88張許可證)。

(二)對照標準品：Amlodipine besylate、Amlodipine besylate related compound A、Bisoprolol fumarate、Citalopram hydrobromide、Escitalopram oxalate、Estazolam、Glimepiride、Glimepiride related compound B、Glimepiride related compound C、Propranolol hydrochloride及Risperidone購自USP (United States Pharmacopeial Convention, Inc., USA)。

(三)試藥及溶劑：氨水(Ammonia water)、醋酸銨(Ammonium acetate)、無水醋酸鈉(Anhydrous sodium acetate)、無水磷酸氫二鈉(Dibasic sodium phosphate, anhydrous)、二氯甲烷(Dichloromethane)、二乙胺(Diethylamine)、甲酸(Formic acid)、冰醋酸(Glacial acetic acid)、七氟丁酸(Heptafluorobutyric acid)、鹽酸(Hydrochloric acid)、磷酸二氫鉀(Monobasic potassium phosphate)、磷酸(Phosphoric acid)、氫氧化鈉(Sodium hydroxide)、磷酸二氫鈉(Sodium dihydrogen phosphate monohydrate)、三氟醋酸(Trifluoroacetic acid)及三乙胺(Triethylamine)均採試藥級；甲醇(Methanol)及乙腈(Acetonitrile)均採HPLC級。

(四)儀器裝置

1. 高效液相層析儀(1100 series, Agilent, USA, 1260 Infinity, Agilent, USA及e2695, Waters, USA)

2. 溶離試驗機(VK-7010, Varian, USA及AT Xtend, Sotax, Switzerland)
3. 紫外光/可見光分光光譜儀(BioMate 3S, Thermo Scientific, USA及Cary 100 Conc, Varian, USA)
4. 超音波震盪器(DC400, Delta, Taiwan及GT-2120QTS, GT SONIC, China)
5. 離心機(Z383K, Hermle, Germany)
6. 水分滴定儀(KF Titrino 852, Metrohm, Switzerland)
7. 水平震盪儀(MTV-2500, ChromTech, Taiwan)

二、實驗方法

(一)含Amlodipine besylate成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離及含量測定等試驗，參照中華藥典第八版補篇(一)苯磺酸安氯迪品錠(Amlodipine besylate tablets)⁽⁷⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(二)含Bisoprolol fumarate成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離及含量測定等試驗，參照中華藥典第八版反丁烯二酸必舒普洛錠(Bisoprolol fumarate tablets)⁽⁸⁾之檢驗規格及方法，有2件檢體之含量測定另以原製造廠之檢驗方法及規格予以檢驗。

(三)含Glimepiride成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離及含量測定等試驗，參照中華藥典第八版補篇(二)格列美脲錠(Glimepiride tablets)⁽⁹⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(四)含Escitalopram成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離及含量測定等試驗，參照中華藥典第八版艾斯息達普林錠(Escitalopram tablets)⁽¹⁰⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

本品項主成分Escitalopram為Citalopram

消旋化合物(racemic mixture)之*S*-enantiomer，鏡像異構物鑑別方法係參考相關文獻⁽¹¹⁾並經確效後使用，詳述如下：

1. 緩衝溶液之配製

取醋酸銨1.54 g，加入去離子水950 mL，以氨水調整pH值至 9.00 ± 0.05 ，以去離子水定量至1 L，供作緩衝溶液。

2. 移動相溶液之配製

取乙腈350 mL與緩衝溶液650 mL，混合均勻，經過濾及脫氣，供作移動相溶液。

3. 標準儲備溶液之配製

(1)Citalopram hydrobromide標準儲備溶液之配製

取Citalopram hydrobromide標準品約10 mg，精確稱定，以甲醇溶解並定容至10 mL，使成Citalopram hydrobromide濃度約為1000 µg/mL之標準儲備溶液(含Escitalopram及*R*-Citalopram濃度分別約為400 µg/mL)。

(2)Escitalopram oxalate標準儲備溶液之配製

取Escitalopram oxalate標準品12.8 mg，精確稱定，以甲醇溶解並定容至10 mL，使成Escitalopram oxalate濃度約為1280 µg/mL之標準儲備溶液(含Escitalopram濃度約為1000 µg/mL)。

4. 系統適用性溶液之配製

取Citalopram hydrobromide標準儲備溶液125 µL，以移動相溶液溶解並定容至2 mL，使成含Escitalopram及*R*-Citalopram濃度分別約為25 µg/mL之系統適用性溶液。

5. Escitalopram oxalate標準溶液之配製

取Escitalopram oxalate標準儲備溶液

50 μL ，以移動相溶液溶解並定容至2 mL，使成含Escitalopram約為25 $\mu\text{g/mL}$ 之標準溶液。

6. 檢品溶液之配製

取檢品5粒以上研成細粉，精確稱取相當Escitalopram成分1 mg之檢品粉末，置於離心管中，加入移動相溶液40 mL，超音波振盪30分鐘，以 4500 rpm 離心10分鐘，取上清液過濾後供作檢品溶液。

7. 分析條件

層析管：Phenomenex Lux[®] Cellulose-4,
250 $\times$ 4.6 mm, 5 μm

層析管溫度：30 $^{\circ}\text{C}$

檢出器波長：230 nm

移動相：依二、(四)、2.節所調配之溶液
流速：0.6 mL/min

注射體積：5 μL

系統適用性溶液之Escitalopram及R - Citalopram波峰之分離率不得小於1.3；Escitalopram之波峰曳尾因數介於0.8 - 2.5。

8. 測定法

取上述二、(四)、4系統適用性溶液、二、(四)、5標準溶液及二、(四)、6檢品溶

液各5 μL ，分別注入高效液相層析儀，記錄其層析圖譜，比對檢品溶液及標準品溶液主波峰之滯留時間，兩者滯留時間之差異應在 $\pm 2.5\%$ 以內。

(五)含Estazolam成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離及含量測定等試驗，參照中華藥典第八版補篇(三)舒樂安定錠(Estazolam tablets)⁽¹²⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(六)含Risperidone成分單方口服製劑

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離及含量測定等試驗，參照中華藥典第八版理斯培酮錠(Risperidone tablets)⁽¹³⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

結果與討論

一、檢體抽樣

本計畫以分區分階段方式執行降血壓藥(含Amlodipine besylate或Bisoprolol fumarate成分)、降血糖藥(含Glimepiride成分)、抗憂鬱症藥(含Escitalopram成分)、鎮靜安眠藥(含Estazolam成分)及抗思覺失調症藥物(含Risperidone成分)等單方口服製劑之抽樣，由各地方政府衛生局於109年1至8月期間前往醫

表一、各項製劑抽樣地點分布

品項	抽樣地點(件數)				
	醫院	診所	藥局	藥商	製造廠
降血壓藥(含Amlodipine besylate成分)	10	3	6	2	4
降血壓藥(含Bisoprolol fumarate成分)	6	0	4	1	4
降血糖藥(含Glimepiride成分)	9	2	3	0	3
抗憂鬱症藥(含Escitalopram成分)	7	2	0	2	1
鎮靜安眠藥(含Estazolam成分)	2	2	0	0	3
抗思覺失調症藥物(含Risperidone成分)	14	3	1	1	0
總計	48	12	14	6	15

院、診所、藥局等抽樣市售藥品，不足者再至藥商或製造廠源頭抽樣，檢體抽樣地點分布統計如表一。

109年度共抽得含Amlodipine besylate成分錠劑25件，含Bisoprolol fumarate之膜衣錠15件，含Glimepiride成分之錠劑17件，含Escitalopram成分之膜衣錠12件，含Estazolam成分之錠劑7件，含Risperidone成分之膜衣錠19件，總計95件(國產77件，輸入18件)，國產許可證整體抽驗率為68.5%，輸入許可證整體抽驗率為56.0%。經由查詢食藥署「西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢系統」，本次監測各項製劑核准之許可證張數、收載劑型及劑量，以及抽樣情形統計如表二。

本次藥品監測計畫未能將所有該等許可證

之藥品抽得之因素，係因在源頭抽樣部分，許多製造廠或藥商，雖領有藥品許可證，但未實際生產製造、已停產及已無庫存品可供抽樣等原因所致。

二、檢驗結果

109年度藥品品質監測抽驗之95件檢體經檢驗，其結果詳見表三，其主成分鑑別、含量測定及溶離試驗等檢驗結果均符合中華藥典規範。惟其中有1件含Amlodipine besylate成分之檢體(國產錠劑產品，有效期限至110年8月)，檢驗結果顯示含量測定值為91.5% (規格為90.0 - 110.0%)，溶離試驗結果介於71.2 - 81.0%之間，平均值為75.7% (規格為Q = 75%)，雖符合中華藥典規範，然檢驗結果已趨近規格界限，

表二、各項製劑核准許可證張數、製造廠家數與抽驗檢體數統計表

品項	劑型及劑量	來源	抽驗 檢體 件數	許可證(張)			製造廠(家)		
				核准	抽驗 檢體	抽驗 率(%)	核准	抽驗 檢體	抽驗 率(%)
降血壓藥 (含Amlodipine besylate成分)	5或10毫克之錠劑	國產	21	29	19	65.5	19	16	84.2
		輸入	4	6	3	50.0	4	3	75.0
		小計	25	35	22	62.9	23	19	82.6
降血壓藥 (含Bisoprolol fumarate成分)	1.25、2.5、5或10毫克之膜衣錠	國產	12	16	12	75.0	7	7	100.0
		輸入	3	3	2	66.7	1	1	100.0
		小計	15	19	14	73.7	8	8	100.0
降血糖藥 (含Glimepiride成分)	1、2或4毫克之錠劑	國產	15	21	15	71.4	13	11	84.6
		輸入	2	1	1	100.0	1	1	100.0
		小計	17	22	16	72.7	14	12	85.7
抗憂鬱症藥 (含Escitalopram成分)	5、10、15或20毫克之膜衣錠	國產	7	11	7	63.6	8	5	62.5
		輸入	5	11	5	45.5	4	2	50.0
		小計	12	22	12	54.5	12	7	58.3
鎮靜安眠藥 (含Estazolam成分)	1或2毫克之錠劑	國產	7	7	6	85.7	6	6	100.0
		輸入	0	0	0	0	0	0	0
		小計	7	7	6	85.7	6	6	100.0
抗思覺失調症藥物 (含Risperidone成分)	1、2或3毫克之膜衣錠	國產	15	24	15	62.5	11	9	81.8
		輸入	4	4	3	75.0	2	1	50.0
		小計	19	28	18	64.3	13	10	76.9

表三、109年度藥品品質監測計畫檢驗結果

監測項目		檢驗件數	合格率	檢體外觀及外包裝標示
品項	檢驗項目			
降血壓藥 (含Amlodipine besylate成分)	主成分鑑別、含量測定、溶離	25	100%	1件外包裝盒刊載之藥品許可證字號與核准不符(國產)
降血壓藥 (含Bisoprolol fumarate成分)	主成分鑑別、含量測定、溶離	15	100%	1件膜衣錠外觀有部分破損(國產)
降血糖藥 (含Glimepiride成分)	主成分鑑別、含量測定、溶離	17	100%	-
抗憂鬱症藥 (含Escitalopram成分)	主成分鑑別、含量測定、溶離	12	100%	-
鎮靜安眠藥 (含Estazolam成分)	主成分鑑別、含量測定、溶離	7	100%	-
抗思覺失調症藥 (含Risperidone成分)	主成分鑑別、含量測定、溶離	19	100%	-

且該錠劑產品於本計畫執行期間，因製造廠內持續性安定性試驗部分批次之含量試驗結果未能符合規格，經廠商評估後，自主回收效期內全批號產品。食藥署已參考此檢驗結果，函請廠商重新評估該錠劑產品藥品配方及製程之適妥性。

有關含量測定檢驗項目，共95件檢體中之93件，參照中華藥典第八版收載檢驗規格及方法執行，均符合藥典規範；另有2件含Bisoprolol fumarate成分之檢體(國產膜衣錠產品)，分屬2家製造廠，經檢視製造廠之成品檢驗規格及方法，均與中華藥典所載規格範圍一致(標誌量之90.0 - 105.0%)，然於檢體配製時所用之稀釋液、稀釋倍數及分析條件與藥典所載內容有差異，故依原製造廠之檢驗方法進行檢驗，2件檢體之含量測定結果皆符合廠規。

三、抽樣檢體外觀及外包裝標示

本計畫抽樣95件檢體中，1件含Amlodipine besylate成分之國產錠劑產品，其外包裝盒刊載之藥品許可證字號與核准不符；另有1件含Bisoprolol fumarate成分之國產膜衣

錠產品，經檢視其膜衣錠外觀有部分破損，廠商已主動通報此批號產品外觀品質不良情形。對於前述產品，食藥署均已啟動產品回收作業，限期請製造廠回收改善。

四、結論

綜上所述，109年度品質監測計畫所抽得產品之主成分鑑別、含量測定及溶離試驗等檢驗結果均符合中華藥典規範，顯示國內外製造廠對於相關產品品質管制作業尚能符合要求。關於部分檢驗結果已趨近規格界限之產品，建議列入未來後市場抽驗優先監測對象，並建議業者落實上市後產品安定性之持續監測，經由產品架儲期全期之監控，方能確保在所標示的儲存條件下，該產品可以維持品質並符合規格，若發現品質已不符合要求時，應及時回收並通知衛生主管機關。再者，製造廠應落實自我審查之機制，定期審視檢驗規格方法、作業程序是否合宜，適時修正。必要時，在產品處方設計及製程確效與管制等方面，仍須加強研究及改進，以提升產品品質。

本計畫為延續性之藥品上市後品質監測計

畫，食藥署將持續監控上市後產品之品質，以系統性之調查，執行全面性之檢測，並對生產藥品之製造廠定期或不定期進行查核，以確保民眾之用藥安全。

參考文獻

1. Meredith, P.A., Elliott, H.L. 1992. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin. Pharmacokinet.* 22(1): 22-31.
2. Leopold, G., Ungethum, W., Pabst, J., Simane, Z. and *et al.* 1986. Pharmacodynamic profile of bisoprolol, a new beta 1-selective adrenoceptor antagonist. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 22(3): 293-300.
3. Sola, D., Rossi, L., Schianca, G.P., Maffioli, P. and *et al.* 2015. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci.* 11(4): 840-848.
4. Pastoor, D., Gobburu, J. 2014. Clinical pharmacology review of escitalopram for the treatment of depression. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 10(1): 121-128.
5. Hester, J.B., Duchamp, D.J., Chidester, C.G. 1971. A synthetic approach to new 1,4-benzodiazepine derivatives. *Tetrahedron Lett.* 12(20): 1609-1612.
6. Fenton, C., Scott, L.J. 2005. Risperidone: a review of its use in the treatment of bipolar mania. *CNS Drugs.* 19(5): 429-444.
7. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2017。中華藥典。第八版補篇(-)，2835-2837頁。衛生福利部食品藥物管理署，臺北。
8. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2016。中華藥典。第八版，761頁。衛生福利部食品藥物管理署，臺北。
9. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2018。中華藥典。第八版補篇(二)，3447-3450頁。衛生福利部食品藥物管理署，臺北。
10. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2016。中華藥典。第八版，1281-1283頁。衛生福利部食品藥物管理署，臺北。
11. Etienne, W., Alice, P., Kim, A. N., Grosjean, D. and *et al.* 2016. Stereoselective determination of citalopram and desmethylecitalopram in human plasma and breast milk by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 30(131): 233-245.
12. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2019。中華藥典。第八版補篇(三)，4290-4291頁。衛生福利部食品藥物管理署，臺北。
13. 衛生福利部中華藥典編修諮議會。2016。中華藥典。第八版，2234-2236頁。衛生福利部食品藥物管理署，臺北。

Surveillance on the Quality of Oral Preparations of Antihypertensives, Antidiabetic Agents, Antidepressants, Sedative-hypnotics and Antipsychotics in Taiwan, 2020

CHING-CHIA CHANG, MENG-CHI FAN, SHU-HAN CHANG,
JIAN-LIN WU, YA-YUN LIN, WEI-TING HSU, CHIN-YI CHEN,
YA-HUI HSU, MEI-CHIH LIN, SU-HSIANG TSENG
AND DER-YUAN WANG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

The 2020 surveillance project aimed to study the quality of oral preparations of antihypertensives, antidiabetic agents, antidepressants, sedative-hypnotics and antipsychotics marketed in Taiwan. A total of 95 samples (77 domestic and 18 imported) were collected from hospitals, clinics, pharmacies, pharmaceutical firms and pharmaceutical manufacturers by local health authorities over the period of January-August 2020. All collected samples were subjected to quality control testings, including identification, assay and dissolution. The analytical methods applied consisted of the regulations of Chinese Pharmacopoeia VIII and in-house methods from the manufactures with authorized specifications. The results indicated that all of the 95 samples met the requirements.

Key words: surveillance, quality, antihypertensives, antidiabetic agents, antidepressants, sedative-hypnotics and antipsychotics