

市售 Lorazepam 錠劑之含量均一度及品質調查

史濟振 張沅琦 陳玉盆 溫國慶

第一組

摘 要

有關管制藥品範圍及種類，行政院業已於八十八年十二月八日公告生效，計分為第一級至第四級，共計 263 品目。Lorazepam (耐樂平)則列屬第四級管制藥品。為瞭解現階段市售 Lorazepam 錠劑之含量均一度品質管制情形，本局於九十年四月至六月間函請台北市政府衛生局、及各相關縣(市)衛生局就轄區內藥局(房)、醫院診所、藥廠及代理商協助抽樣，共抽得檢體 32 件分屬 27 個廠牌。依據美國藥典第二十四版所載之試驗方法進行重量差異、鑑別、含量均一度及含量測定。

上述試驗項目之試驗結果顯示均合於規定。

關鍵詞：Lorazepam，含量均一度，含量測定

前 言

台灣人的壓力真不小!一項針對亞洲六國所進行的跨國調查「二〇〇一亞洲區健康型態大調查」顯示在亞洲六國受訪國中，感覺壓力越來越大之受訪地區，台灣高居第二位。壓力大之前提下，往往造成焦慮、失眠等症狀。而目前臨床應用最廣之鎮靜催眠藥是 Benzodiazepines 類，其中 Lorazepam (樂耐平)為目前 Benzodiazepines 類中劑量最低，其單位劑量分別為 0.5mg, 1mg, 2mg 即能達到解除精神不安及精神緊張引起之症狀。本計劃即針對 Lorazepam 固型製劑進行含量均一度等品質調查，期能提供品質現況資料供行政單位施政之參考。於九十年三月至五月間，自全省各縣市藥局(房)、醫

院(診所)等場所，抽得檢體 32 件，依據美國藥典第二十四版⁽¹⁾所記載之方法進行鑑別、含量均一度及含量測定。並參照中華藥典第四版⁽²⁾之規定進行重量差異檢驗。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：委請台北市政府衛生局、高雄市政府衛生局、及各縣(市)衛生局就轄區內藥局(房)、醫院、藥廠及代理商抽驗含 Lorazepam 錠劑，共抽得檢體 32 件。

(二)對照標準品：Lorazepam 為 USP Reference standard

(三)試藥：乙腈(Acetonitrile)，冰醋酸

(Glacial acetic acid)均為 HPLC 級。

(四)儀器裝置：

1. 高效液相層析儀：

(1) 溶媒輸送系統：高效液相層析幫浦 (Shimadzu LC-10AD)。

(2) 逆相層析管柱：Inertsil 10 ODS, 4.6 X 250mm。

(3) UV 偵測器：Shimadzu SPD-10A Absorbance Detector。

(4) 自動注射裝置：Shimadzu SIL-10A Autosampler。

(5) 紀錄器：Shimadzu SCL-10A Chromatopac。

二、實驗方法

依據美國藥典第二十四版所載方法進行鑑別、含量均一度及含量測定。並參照中華藥典⁽²⁾之規定進行重量差異檢驗。

(一) 鑑別：按含量測定項操作所得層析圖譜，檢品溶液與標準品溶液主波峰之滯留時間相同。

(二) 含量均一度試驗：

1. 分析條件：

(1) UV 偵測器：UV 254nm。

(2) 流速：2.0 mL/min。

(3) 注射量：20 μ L

2. 移動相溶液配製：水：乙腈：冰醋酸 (55：45：2, V/V) 混勻，以濾膜過濾，濾液供作移動相溶液。

3. 標準品溶液配製：

稱取 Lorazepam USP 對照標準品約 1.0 mg 精確稱定，加水 15mL 溶解並加甲醇稀釋至 100mL，取此溶液供作標準品溶液

4. 檢品溶液配製：取 10 粒檢體分別置於 100mL 容量瓶中，加水 15 mL，振

搖崩散後，加甲醇 60mL，以超音波振盪 15 分鐘，再以甲醇定容，混勻，過濾，棄初濾液 10 mL，續濾液再以濾膜過濾，供作檢品溶液。

(三) 含量測定：

依上述分析條件，將標準品溶液與檢品溶液各 20 μ L，分別注入高效液相層析儀中層析，就檢品溶液及標準品溶液中 Lorazepam 所得波峰之滯留時間比較鑑別之，並依下列計算式計算檢品中 Lorazepam 之含量百分比：

$$\text{Lorazepam (\%)} = \frac{Ru \times Cs}{Rs \times Cu} \times 100$$

上列計算式：

Ru：為檢品溶液中 Lorazepam 之 Peak response

Rs：為標準品溶液中 Lorazepam 之 Peak response

Cu：為檢品溶液中 Lorazepam 之最終濃度 (mg/mL)

Cs：為標準品溶液中 Lorazepam 之最終濃度 (mg/mL)

(四) 含量均一度試驗判定基準：

檢測結果，依美國藥典第二十四版記載之含量均一度規定 10 個檢品各別所含有有效成分均為標誌含量之 85.0%~115.0%，而其相對標準偏差小於或等於 6.0%，即符合含量均一度之規定。如有 1 個檢品超出上述標誌含量範圍，但所有 10 個檢品含量均未超出標誌含量之 75.0%~125.0%，或相對標準偏差超過 6.0%，或上二項均不符規定，則另取 20 個檢品測定。如合計 30 個檢品含量僅 1 個超出標誌含量之 85.0%~115.0%，但均未超出標誌含量之 75.0%~125.0%，30 個檢品

之相對標準偏差亦未超過 7.8%，即符合含量均一度之規定。

(五)重量差異試驗：

取錠劑十粒，個別精確稱定，計算其平均重量，由依各該品目含量測定項操作結果，計算其每錠所含有效成分之量，以確定所含有效成分之均勻分布。

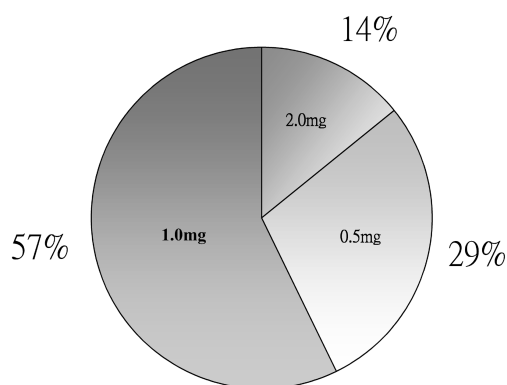
結果與討論

有關管制藥品範圍及種類，行政院業已於八十八年十二月八日台 88 衛第 44501 號公告生效，計分為第一級至第四級，共計 263 品目。Lorazepam (耐樂平)則列屬第四級管制藥品。由衛生署資料庫查知目前 Lorazepam 錠劑許可證共有 69 筆，扣除註銷登記及超過許可證有效期限者外，有效許可證共 52 張；計有國產品 41 張、輸入品 11 張，本計劃預計抽購檢體 30 件，因該錠劑係屬第四級管制藥品，不易購得，為顧及抽樣檢體必須具有之代表性，自九十年三月至五月間，委請台北市政府衛生局、高雄市政府衛生局、及全省各縣(市)衛生局就轄區內藥局(房)、醫院診所、藥廠及代理商協助抽樣，共抽得檢體數 32 件(另有衛生單位來函無法抽得所要求之 4 廠牌檢體)，故其實際抽樣率為 67%，有效抽樣率為 56.5%。於北、中、南三區分屬 12 縣市，北區 16 件(10 廠牌)，中區 8 件(8 廠牌)，南區 8 件(8 廠牌)，國產品佔 28 件(分屬 24 家廠牌，重複抽得之廠牌檢體共 4 件，檢體批號重複共 2 件)，輸入品佔 4 件，由區域分佈與廠牌種

類可知，抽得之檢體上具代表性。但部分未能完整抽樣廠牌原因可能為：(1)雖持有許可證，但無產品上市者。(2)有許可證，目前停產，無產品可茲提供。

單位劑量均一度，可由重量差異或含量均一度之結果得之，一般劑型所含有效成分在 50 mg 以上或占單位製劑重量 50%以上適用於重量差異試驗，至於其他含量較少之有效成分，則適用含量均一度之規定。本計劃抽樣檢體主成分計有 0.5mg、1.0mg、2.0mg 三種劑量，故採含量均一度試驗法。

本試驗依據美國藥典第二十四版所載之含量均一度方法加以檢驗外，並進行重量



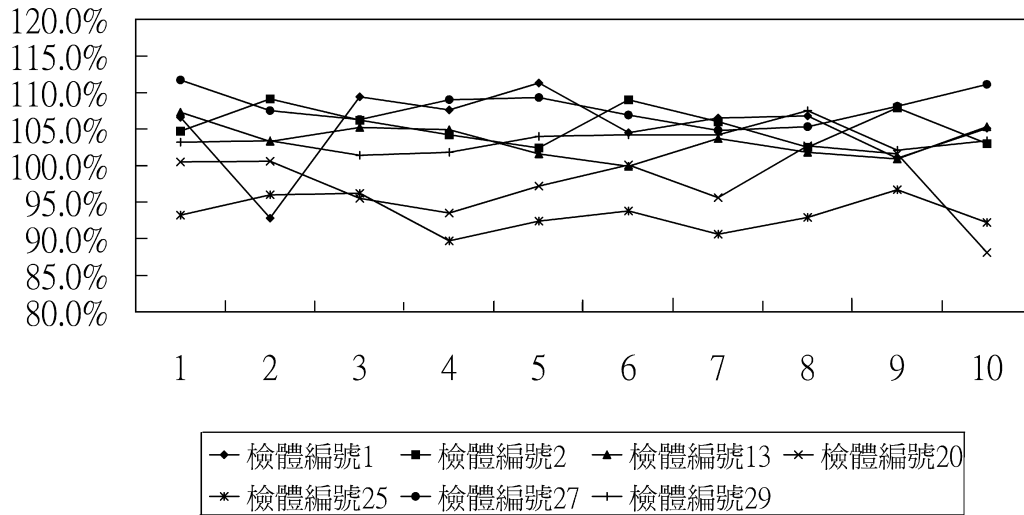
圖一市售抽驗Lorazepam劑量分布圖

差異、鑑別及含量測定。試驗結果顯示重量差異、鑑別及含量測定、含量均一度試驗共 32 件，均符合藥典規定，(表一)。

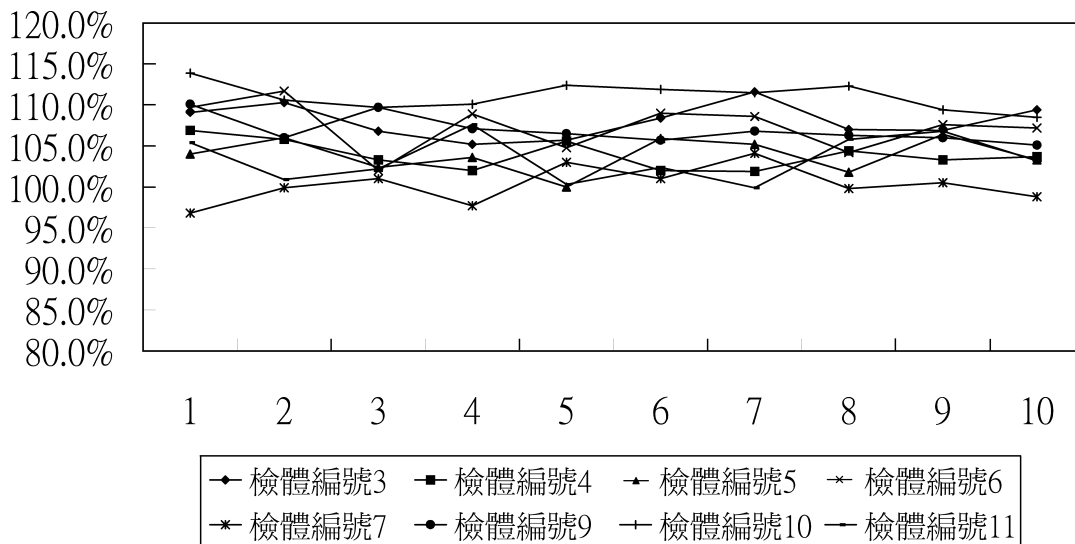
市售 Lorazepam 錠劑之含量均一度及品質調查

表一 市售 Lorazepam 含量均一度明細表

檢體編號	劑量(mg)	含量均一度試驗									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0.5	106.6%	92.8%	109.4%	107.6%	111.3%	104.5%	106.5%	106.8%	101.0%	105.1%
2	0.5	104.7%	109.1%	106.2%	104.2%	102.4%	109.0%	106.0%	102.5%	107.9%	103.0%
13	0.5	107.3%	103.3%	105.2%	104.9%	101.6%	99.9%	103.7%	101.8%	100.9%	105.3%
20	0.5	100.5%	100.6%	95.5%	93.5%	97.2%	100.1%	95.6%	102.7%	101.6%	88.1%
25	0.5	93.2%	96.0%	96.2%	89.7%	92.4%	93.8%	90.6%	92.9%	96.7%	92.2%
27	0.5	111.7%	107.5%	106.3%	109.0%	109.3%	106.9%	104.8%	105.3%	108.1%	111.1%
29	0.5	103.2%	103.4%	101.4%	101.8%	104.0%	104.2%	104.2%	107.5%	102.1%	103.4%
檢體編號	劑量(mg)	含量均一度試驗									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	1.0	109.1%	110.3%	106.8%	105.2%	105.7%	108.4%	111.6%	107.0%	106.9%	109.4%
4	1.0	106.9%	105.8%	103.3%	102.0%	105.6%	102.0%	101.9%	104.4%	103.3%	103.7%
5	1.0	104.0%	106.0%	102.4%	103.6%	100.0%	105.9%	105.2%	101.8%	106.4%	103.3%
6	1.0	109.7%	111.7%	102.0%	108.9%	104.8%	109.0%	108.6%	104.2%	107.6%	107.2%
7	1.0	96.8%	99.9%	101.0%	97.7%	103.0%	101.0%	104.1%	99.8%	100.5%	98.8%
9	1.0	110.1%	106.0%	109.7%	107.1%	106.5%	105.7%	106.8%	106.3%	106.0%	105.1%
10	1.0	113.9%	110.6%	109.7%	110.1%	112.4%	111.9%	111.5%	112.3%	109.4%	108.5%
11	1.0	105.4%	100.9%	102.2%	107.6%	100.3%	102.4%	99.9%	105.8%	106.8%	103.2%
12	1.0	110.5%	110.5%	114.5%	112.6%	105.5%	110.7%	112.6%	108.8%	108.0%	108.1%
14	1.0	100.4%	104.9%	104.1%	108.4%	106.1%	107.2%	103.1%	103.5%	103.3%	104.2%
15	1.0	100.8%	103.2%	102.8%	103.0%	101.6%	102.8%	100.8%	99.9%	101.6%	102.9%
16	1.0	104.0%	103.1%	103.1%	106.2%	103.4%	99.9%	106.3%	103.9%	104.0%	106.6%
17	1.0	100.5%	112.2%	107.7%	94.0%	95.5%	97.6%	94.7%	95.3%	91.4%	97.7%
18	1.0	110.0%	97.0%	108.1%	104.1%	108.2%	103.2%	102.9%	108.5%	102.3%	109.0%
19	1.0	92.1%	91.4%	91.6%	89.7%	91.1%	93.0%	92.5%	94.2%	89.9%	91.1%
22	1.0	109.2%	110.1%	106.7%	108.8%	101.6%	99.5%	101.3%	114.2%	108.7%	109.0%
23	1.0	96.4%	97.3%	99.6%	99.2%	89.7%	96.2%	96.4%	88.9%	102.1%	90.6%
24	1.0	100.7%	106.9%	110.5%	104.8%	102.4%	107.5%	107.2%	104.4%	104.3%	101.9%
26	1.0	107.0%	113.5%	105.7%	105.0%	107.5%	107.9%	106.8%	108.9%	105.5%	105.8%
28	1.0	104.7%	102.9%	107.5%	103.1%	105.3%	104.6%	102.5%	106.9%	106.4%	102.9%
30	1.0	100.8%	99.9%	110.6%	104.7%	108.5%	109.4%	102.3%	88.5%	94.7%	92.4%
31	1.0	108.9%	90.0%	109.3%	109.5%	110.4%	108.0%	111.5%	103.3%	110.4%	111.4%
32	1.0	99.5%	101.5%	102.3%	99.0%	99.4%	99.8%	106.4%	101.7%	99.1%	100.6%
檢體編號	劑量(mg)	含量均一度試驗									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8	2.0	102.5%	101.5%	100.9%	99.5%	100.8%	101.4%	106.7%	103.2%	105.5%	101.6%
21	2.0	98.2%	87.8%	94.4%	89.0%	93.3%	89.1%	86.8%	98.6%	95.8%	87.6%

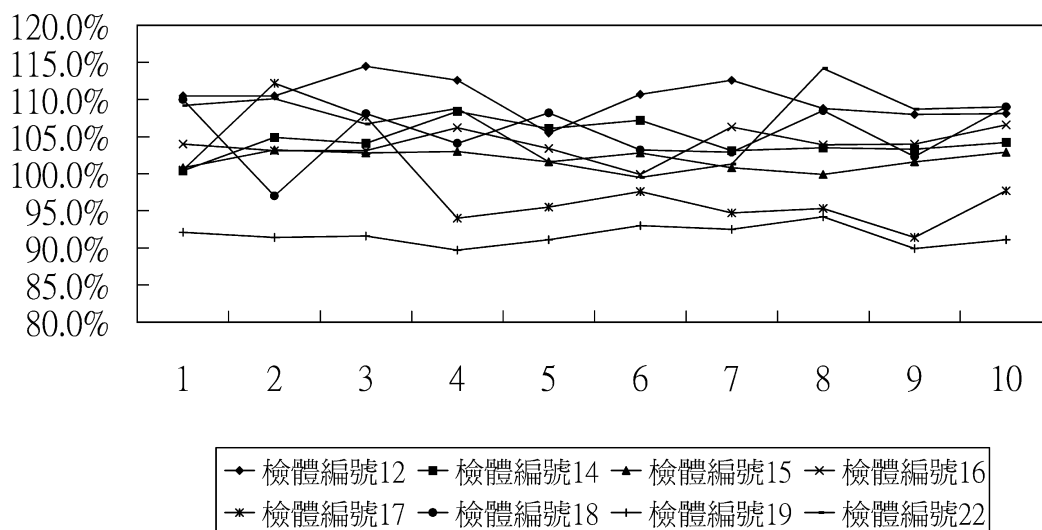


圖二市售Lorazepam 0.5mg含量均一度分布圖

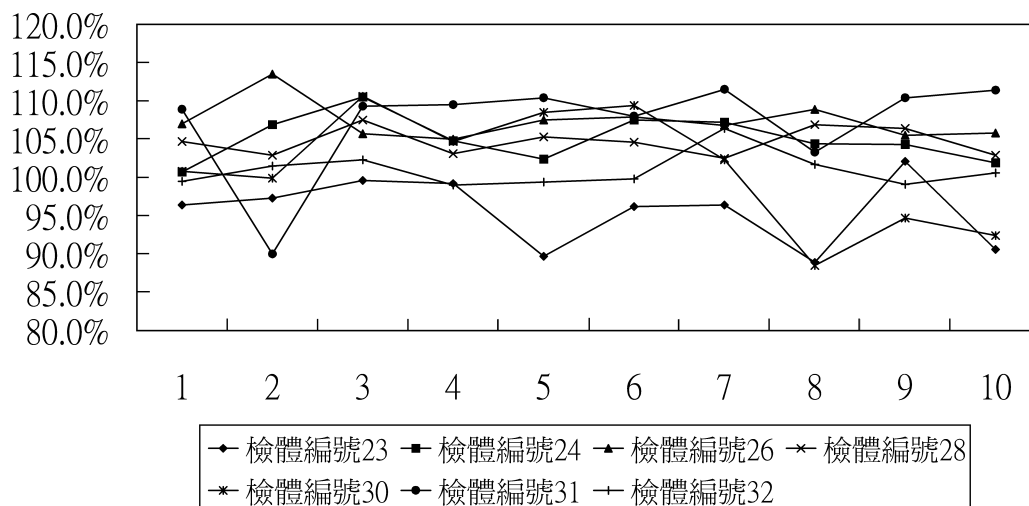


圖三市售Lorazepam 1.0mg 含量均一度分布圖

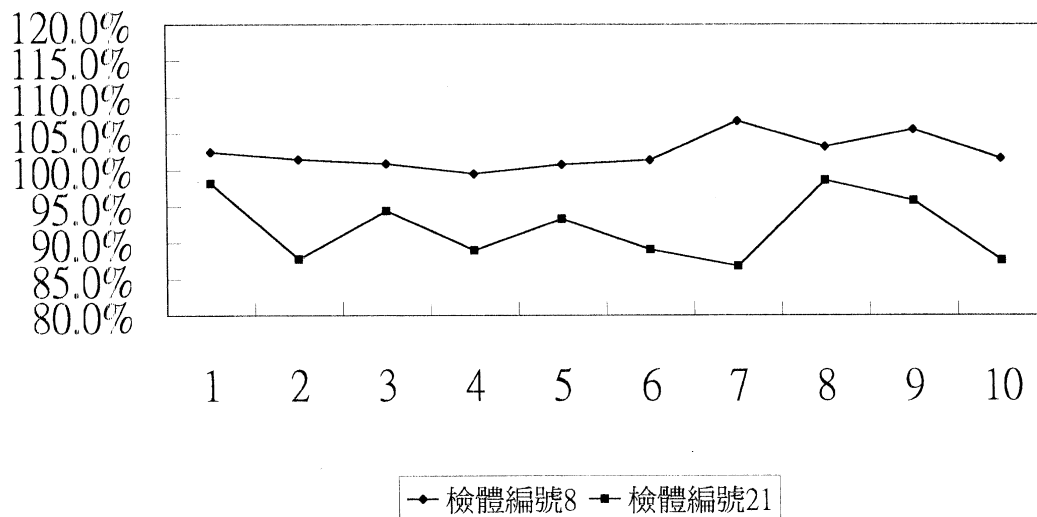
市售 Lorazepam 錠劑之含量均一度及品質調查



圖四市售Lorazepam 1.0mg含量均一度分布圖



圖五市售Lorazepam 1.0mg 含量均一度分布圖



圖六市售Lorazepam 2.0mg 含量均一度分布圖

參考文獻

1. The United States Pharmacopeial Convention Inc. 1999. 〈 991 〉 Uniformity of dosage units of compendial

articles. U.S. Pharmacopeia & National Formulary. USP 24 and NF19, p991.

2. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。1995 單位劑量均一度試驗法。中華藥典第四版附錄第 39-41 頁。

Survey on the Content Uniformity of Lorazepam Tablets

Chih-Chein Shih, Yuan-Chi Chang, Yu-Pen Chen, Kou-Chin Wen

Division of Drug Chemistry

ABSTRACT

Lorazepam tablets are oral benzodiazepines preparations used in the treatment of patients with anxiety and epilepticus, and were approved by the FDA in September 1977. This survey was conducted to unveil the quality and content uniformity of marketed Lorazepam tablets. Thirty-two samples were taken from the drug stores, clinics, manufactures and drug agencies in Taiwan from April to June in 2001. All samples were tested according to the monograph for Lorazepam tablets described in the USP 24 and Ch.P. IV. The test categories included weight variation, identification, content uniformity and assay were performed. The results showed that all samples met the requirements of both pharmacopoeia.

Key words: Lorazepam, uniformity