

104年度尿酸合成抑制劑(allopurinol)、皮質類固醇(prednisolone)、抗生素(cephalexin及nalidixic acid)、安眠藥(lorazepam)及抗癲癇藥(valproic acid)等口服製劑之品質監測

黃秋羽 吳珍瑗 張淑涵 張靜嘉 范孟棋
林美智 陳玉盆 周秀冠 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

104年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，選定尿酸合成抑制劑之allopurinol成分、皮質類固醇之prednisolone成分、抗生素之cephalexin及nalidixic acid二成分、安眠藥之lorazepam成分及抗癲癇藥之valproic acid成分等口服製劑進行藥品品質監測，並於104年1至6月間委由全國各縣市衛生局，前往轄區內醫院、診所、藥局、藥商及製藥廠抽驗市售檢體共115件(國產108件，輸入7件)，參照藥典之規範及原核准之檢驗規格與方法，進行鑑別、溶離度、單位劑量均一度、含量測定、水分及有機不純物等項目之檢驗。結果計有1件國產含lorazepam成分之製劑不符合美國藥典第37版有機不純物之限量規格，其餘部分皆合格。

關鍵詞：尿酸合成抑制劑、皮質類固醇、抗生素、安眠藥、抗癲癇藥、異噻呤醇、培尼皮質醇、頭孢力欣、萘利啶酸、樂耐平、偉伯益酸

前 言

為加強藥品市售品之抽驗，以有效監控上市後產品之品質，本署自93年起即依風險管理原則，執行藥物化粧品品質監測計畫。本計畫品項之選擇係配合藥政管理政策，並依據本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及參酌各縣

市衛生局業務需求訂定品質監測品項，以確保國人用藥品質。104年度品質監測計畫，即依前述原則，選定尿酸合成抑制劑(uric acid synthesis inhibitors)之allopurinol成分、皮質類固醇(corticosteroids)之prednisolone成分、抗生素(antibiotics)之cephalexin成分及nalidixic acid成分、安眠藥(hypnotics)之lorazepam成分及抗癲癇藥(antiepileptic drugs)之valproic acid成分等之口服劑型製劑進行品質監測。

異噻呤醇(allopurinol)為尿酸合成抑制劑，具有抑制黃噻呤氧化酶(xanthine oxidase)而減少尿酸之生成的作用，為第一線治療痛風的降

104年度尿酸合成抑制劑(allopurinol)、皮質類固醇(prednisolone)、抗生素(cephalexin及nalidixic acid)、安眠藥(lorazepam)及抗癲癇藥(valproic acid)等口服製劑之品質監測

尿酸藥物，目前核准其適應症為痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症。然其可能引起罕見但嚴重的藥物過敏反應⁽¹⁾，如史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome)及毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis)而有致命風險，常為我國藥害救濟名列前位之藥品^(2,3)，亦為國人常用之痛風治療藥物，然截至目前為止，尚未執行過品質監測，為瞭解其口服製劑之品質情形，104年執行其品質監測。

培尼皮質醇(prednisolone)係一種皮質類固醇，為合成之副腎皮質荷爾蒙劑，具抗發炎及免疫性能，廣泛應用於風濕關節炎、支氣管氣喘、過敏性疾患、紅斑性狼瘡、痛風性關節炎、急慢性痛風及其他各種炎症皮膚疾患等之治療，為國人常用之類固醇藥物之一，國內曾於74年度執行市售國產prednisolone製劑之溶離度品質調查⁽⁴⁾，抽樣60件錠劑檢體中，10件不符合美國藥典規定，為瞭解其口服製劑之品質是否改善，104年執行其品質監測。

頭孢子力欣(cephalexin)為半合成的第一代頭孢子菌類(cephalosporin)抗生素，能抑制細菌細胞壁的合成而使其死亡，對於革蘭氏陽性菌及部分革蘭氏陰性菌細胞壁之合成具有抑制作用，是一種廣效性抗生素，其製劑之適應症為葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。國內曾於95年執行cephalexin膠囊製劑之品質監測⁽⁵⁾，抽樣90件檢體中，1件溶離度試驗不符合規範。為瞭解cephalexin膠囊製劑之品質是否改善，104年執行其品質監測。

奈利啞酸(nalidixic acid)係一種奎諾酮類(quinolones)抗生素，其製劑之適應症為革蘭氏陰性菌所引起之尿道炎、膀胱炎、腎盂炎等尿道感染症及細菌性痢疾、腸炎、膽囊炎、膽管炎等腸道、膽道感染症。國內曾於97年針對含nalidixic acid成分之膠囊及錠劑進行品質監測⁽⁶⁾，抽樣70件檢體分屬23張許可證中，有25件

檢體(分屬10張許可證)之溶離度試驗不符合規範，其中1件除溶離度不合格外，含量測定亦不符合規範。為瞭解其口服製劑之品質是否改善，104年執行其品質監測。

樂耐平(lorazepam)為苯二氮平類(benzodiazepine)安眠藥，列屬第四級管制藥品，具鎮靜安眠作用，其製劑之適應症為焦慮狀態或失眠之治療，為國內處方使用廣泛之安眠藥。自98年至103年間，國內共接獲13件疑似療效不等通報案件，而國內曾於民國92年進行市售lorazepam錠劑品質調查⁽⁷⁾，抽樣共計32件分屬27張許可證，依據美國藥典第24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等項之檢驗，結果各項均合格，惟當年度未包含有機不純物之檢測，為全面了解其口服製劑之品質，104年執行其品質監測。

偉伯益酸(valproic acid)係一種抗癲癇藥物，其製劑之適應症有癲癇之大發作、小發作、混合型及顫葉癲癇及躁病等之治療，國內部份品項亦核准其適應症可用於偏頭痛之預防，為抗癲癇藥物中第一個被美國食品藥物管理局通過可用於預防偏頭痛之藥物⁽⁸⁾，惟目前國內尚無相關該成分產品之品質調查報告，為了解其口服製劑品質之情形，104年執行其品質監測。

本計畫擬針對主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、水分、有機不純物與含量測定等試驗項目，依藥典之規範及原核准之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：由全國各縣市衛生局赴轄區內醫院診所、藥局、製藥廠、藥商及物流中心等地進行抽樣，共抽得檢體115件(97張許可證)。

(二)對照標準品：allopurinol、betamethasone、cephalexin、lorazepam、lorazepam related compound A、lorazepam related compound B、lorazepam related compound C、lorazepam related compound D、lorazepam related compound E、nalidixic acid、prednisolone、valproic acid、valproic acid related compound B均為USP級標準品；sulfanilic acid及hypoxanthine為Sigma公司生產之標準品。

(三)試藥：鹽酸、磷酸(85%)、磷酸二氫鉍、磷酸二氫鉀、十二烷基硫酸鈉、磷酸二氫鈉、氫氧化鈉、溴化十六烷基三甲鉍、四氫呋喃、醋酸鈉、正戊烷磺酸鈉、氯丁烷、氯仿、三乙胺、冰醋酸、丙酮、Karl Fisher solvent、Karl Fisher reagent均採試藥級。甲醇、乙腈採HPLC級。

(四)儀器設備

1. 高效液相層析儀(1100 series, Agilent, USA)
2. 溶離試驗機(PTWS 3E, Pharma Test, Germany及VK-7000, Vankel, USA)
3. 紫外光/可見光分光光譜儀(8453, Agilent, USA)
4. Karl Fisher水分測定儀(787KF, Metrohm, Switzerland)
5. 五位數電子天平(XP205DR, Mettler Toledo, Switzerland)
6. 超音波震盪器(8510, Branson, UK)
7. 水平震盪儀(902, Hotech, Taiwan)

8. 離心機(Z 383k, Herml, USA)

二、實驗方法

(一)allopurinol

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度及含量測定等試驗，並參照中華藥典第七版異嘌呤醇錠(Allopurinol Tablets)⁽⁹⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(二)prednisolone

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、含量均一度及含量測定等試驗，並參照中華藥典第七版培尼皮質醇錠(Prednisolone Tablets)⁽¹⁰⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(三)cephalexin

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、水分及含量測定等試驗，並參照中華藥典第七版頭孢子欣膠囊(Cephalexin Capsules)⁽¹¹⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(四)nalidixic acid

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度及含量測定等試驗，並參照美國藥典第37版Nalidixic Acid Tablets⁽¹²⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(五)lorazepam

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、含量均一度、有機不純物及含量測定等試驗，並參照美國藥典第37版Lorazepam Tablets⁽¹³⁾及中華藥典第七版樂耐平錠(Lorazepam Tablets)⁽¹⁴⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(六)valproic acid

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度及含量測定等試驗，並參照美國藥典第37版Valproic Acid Capsules⁽¹⁵⁾、中華藥典第七版偉伯益酸膠

104年度尿酸合成抑制劑(allopurinol)、皮質類固醇(prednisolone)、抗生素(cephalexin及nalidixic acid)、安眠藥(lorazepam)及抗癲癇藥(valproic acid)等口服製劑之品質監測

囊(Valproic Acid Capsules)⁽¹⁶⁾之檢驗方法及規格執行主成分鑑別、單位劑量均一度及含量測定等項目之檢驗，另依各品項原核准之溶離度試驗規格及方法執行溶離度試驗。

結果與討論

本計畫係針對市面上常用之尿酸合成抑制劑之allopurinol成分、類固醇之prednisolone

成分、抗生素之cephalexin及nalidixic acid二成分、安眠藥之lorazepam成分及抗癲癇藥之valproic acid成分等口服製劑，進行藥品品質監測。

為使品質監測抽樣具代表性，並能涵蓋整個藥品供應體系之源頭與下游，本計畫以分區分階段方式進行抽樣，先由北中南各縣市衛生局抽樣市售之藥品，不足者再至製造廠或代理商源頭抽樣，其抽樣地點遍及全國之醫院、診所、藥局及製藥廠或代理商(表一)。

表一、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計表

(a) 尿酸合成抑制劑、皮質類固醇及安眠藥等類別

類別	尿酸合成抑制劑					皮質類固醇					安眠藥			
品項	allopurinol					prednisolone					lorazepam			
來源	診所 醫院	藥局	製造 廠	藥商	小計	診所 醫院	藥局	製造 廠	藥商	小計	診所 醫院	藥局	製造 廠	小計
基隆市	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1
臺北市	0	1	0	1	2	2	1	0	0	3	0	1	0	1
新北市	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	2	3
桃園市	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	2	0	2
新竹縣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
新竹市	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1
苗栗縣	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
臺中市	1	0	1	0	2	2	1	0	0	3	1	0	5	6
南投縣	0	1	1	0	2	0	1	1	0	2	1	0	1	2
彰化縣	0	1	1	0	2	0	1	2	0	3	0	1	2	3
雲林縣	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
嘉義縣	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
嘉義市	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
臺南市	0	0	2	0	2	0	0	1	0	1	0	0	1	1
高雄市	1	1	1	0	3	1	2	0	0	3	0	1	2	3
屏東縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
宜蘭縣	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	1
花蓮縣	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
臺東縣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
澎湖縣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
合計	5	6	7	1	19	11	13	4	1	29	5	7	13	25
百分比(%)	26.3	31.6	36.8	5.3	-	37.9	44.8	13.8	3.4	-	20.0	28.0	52.0	-

(b) 抗生素及抗癲癇藥類別

類別	抗生素						抗癲癇藥						總計			
品項	cephalexin						nalidixic acid				valproic acid					
來源	診所 醫院	藥局	製造廠	公司	物流	小計	診所 醫院	藥局	製造廠	小計	診所 醫院	藥局		製造廠	藥商	小計
基隆市	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
臺北市	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	8
新北市	1	1	0	0	2	0	0	1	1	2	0	0	0	0	2	10
桃園市	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	7
新竹縣	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
新竹市	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
苗栗縣	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
臺中市	1	1	0	0	2	1	0	1	2	1	1	0	0	0	2	17
南投縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
彰化縣	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	10
雲林縣	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
嘉義縣	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4
嘉義市	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
臺南市	0	1	1	0	2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	8
高雄市	1	1	0	0	2	1	0	1	2	2	0	1	0	0	3	16
屏東縣	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
宜蘭縣	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
花蓮縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
臺東縣	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
澎湖縣	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
合計	11	9	1	1	22	5	1	4	10	6	1	2	1	10	115	
百分比(%)	50.0	40.9	4.5	4.5	-	50.0	10.0	40.0	-	60.0	10.0	20.0	10.0	-	-	

104年度藥品品質監測總共抽得含allopurinol成分之口服製劑19件，含prednisolone成分之口服製劑29件，含cephalexin成分之膠囊製劑22件，含nalidixic acid成分之口服製劑10件，含lorazepam成分之口服製劑25件，含valproic acid成分之口服製劑10件，總計115件。市面抽樣與源頭抽樣百分比詳如表二。

另查食品藥物管理署藥物許可證查詢作業

表二、市面抽樣與源頭抽樣百分比

品項	市面抽樣(%)	源頭抽樣(%)
allopurinol	57.9	42.1
prednisolone	82.8	17.2
cephalexin	90.9	9.1
nalidixic acid	60.0	40.0
lorazepam	48.0	52.0
valproic acid	70.0	30.0

104年度尿酸合成抑制劑(allopurinol)、皮質類固醇(prednisolone)、抗生素(cephalexin及nalidixic acid)、安眠藥(lorazepam)及抗癲癇藥(valproic acid)等口服製劑之品質監測

系統，本次監測品項之許可證查詢結果及抽樣情形分述如下：

1. 含allopurinol成分之口服製劑，我國現有核准之許可證有劑量為100或300毫克之錠劑；劑量為100毫克之膠囊等製劑，共計44張(國產41張，輸入3張)，分屬33家製造廠。本次抽驗檢體19件(國產18件、輸入1件)，分屬18張許可證(國產17張、輸入1張)，16家製造廠(國產15家、輸入1家)，抽得檢體中，1件為輸入品，其為劑量100毫克之錠劑，為本成分製劑唯一核准之輸入許可證。
2. 含prednisolone成分之口服製劑，許可證有劑量為5毫克之錠劑或膠囊等劑型，共79張(均為國產)，分屬56家製造廠，本次抽驗檢體29件(均為國產)，分屬25張許可證，23家製造廠。
3. 含cephalexin成分之膠囊製劑，許可證有劑量為250或500毫克之膠囊製劑，共54張(均為國產)，分屬23家製造廠，本次抽驗檢體22件(均為國產)，分屬15張許可證，5家製造廠。
4. 含nalidixic acid成分之口服製劑，許可證有劑量為250或500毫克之錠劑；劑量為500毫克之膠囊等，共44張(均為國產)，分屬39家製造廠，本次抽驗檢體10件(均為國產)，分屬9張許可證，9家製造廠。
5. 含lorazepam成分之口服製劑，許可證有劑量為0.5、1或2毫克之錠劑，共41張(國產40張，輸入1張)，分屬18家製造廠，本次抽驗檢體25件(國產23件，輸入2件)，分屬22張許可證(國產21張，輸入1張)，18家製造廠(國產17家，輸入1家)，抽得檢體中，1件為輸入品，其為劑量0.5毫克之錠劑，為本成分製劑唯一核准之輸入許可證。
6. 含valproic acid成分之口服製劑，許可證有劑量為300毫克之軟膠囊；劑量為150、

300或500毫克之腸溶軟膠囊；含主成分劑量145毫克及其鹽類(valproate sodium)劑量333毫克之持續釋放膜衣錠、持續性膜衣錠或持續性藥效膜衣錠；含主成分劑量87毫克及其鹽類(valproate sodium)劑量199.8毫克之持續性藥效膜衣錠等不同劑型；共11張，分屬8家製造廠，本次抽驗檢體10件(國產6件，輸入4件)，分屬8張許可證(國產5張，輸入3張)，7家製造廠(國產4家，輸入3家)。

本計畫抽驗檢體數、許可證張數、製造廠家數統計及國產與輸入抽驗率詳如表三；各項製劑核准許可證張數、製造廠家數與實際抽驗檢體數統計，詳如表四。總計抽驗市售檢體共115件(國產108件，輸入7件)，國產許可證整體抽驗率為34.8%，輸入許可證整體抽驗率為55.6%。

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，許多製造廠或申請商，雖領有藥品許可證，但未實際生產製造或輸入、已停產或停止輸入及已無庫存品可供抽樣等原因所致。

104年度藥品品質監測抽驗之115件檢體經檢驗，其結果allopurinol(19件)、prednisolone(29件)、cephalexin(22件)、nalidixic acid(10件)、valproic acid(10件)，其全項檢驗皆合格；另lorazepam 25件檢體於主成分鑑別、溶離度、含量均一度及含量測定等項目之檢驗結果均合格，惟在有機不純物限量試驗方面，經依美國藥典第37版所載之試驗方法及規格進行檢驗，1件(4.0%；佔總件數之0.9%)不符合美國藥典第37版之限量規範，檢出lorazepam類緣化合物C、D、E (lorazepam related compound C, D, E)含量及不純物總量(total impurities)分別為8.135%、1.112%、0.616%及9.863%，皆超出美國藥典之限量規格(規格分別不得超出3.0%、0.5%、0.5%及4.0%)。

表三、抽驗檢體數、許可證張數、製造廠家數及國產與輸入抽驗率統計

品項	統計類別	國產	輸入	小計	國產抽驗率(%)	輸入抽驗率(%)
allopurinol	檢體數	18	1	19	94.7	5.3
	許可證張數	17	1	18	94.4	5.6
	製造廠家數	15	1	16	93.8	6.2
prednisolone	檢體數	29	0	29	100.0	0.0
	許可證張數	25	0	25	100.0	0.0
	製造廠家數	23	0	23	100.0	0.0
cephalexin	檢體數	22	0	22	100.0	0.0
	許可證張數	15	0	15	100.0	0.0
	製造廠家數	5	0	5	100.0	0.0
nalidixic acid	檢體數	10	0	10	100.0	0.0
	許可證張數	9	0	9	100.0	0.0
	製造廠家數	9	0	9	100.0	0.0
lorazepam	檢體數	23	2	25	92.0	8.0
	許可證張數	21	1	22	95.5	4.5
	製造廠家數	17	1	18	94.4	5.6
valproic acid	檢體數	6	4	10	60.0	40.0
	許可證張數	5	3	8	62.5	37.5
	製造廠家數	4	3	7	57.1	42.9

本計畫中含nalidixic acid成分之製劑，歷年3次溶離度品質調查不合格率均高⁽⁵⁾，分別高達58.0% (73年)、32.3% (83年)及35.7% (97年)，此次調查結果，扣除未實際生產製造、已停產及已無庫存品而無法抽得之產品外，實際共抽得10件產品，分屬9張許可證，溶離度試驗全數合格；所抽得許可證已涵蓋97年度監測結果不合格計10張許可證中之其中2張，而其餘8張不合格許可證，經清查為近期已無生產或其許可證已過期註銷，本次調查幾乎已將前次調查不合格品項全數囊括在內，由此顯見國內藥廠對此成分產品製程或配方設計已作出相應之調整及管制，產品溶離度問題有改善。含lorazepam成分之口服製劑，此次調查依新版藥典(美國藥典第37版)之規格納入有機不純物之監測分析，發現1件產品未能符合藥典規範，不符合原因應為藥廠沿用舊規格，未

依新版藥典或相關公定書公告方法更新。由於現行版次之中華藥典及美國藥典均已收載lorazepam製劑之不純物限量規格，製造廠應落實自我審查之機制，定期審視檢驗規格方法是否合宜，淘汰不合時宜之檢測方法，依現況適時修訂檢驗規格，品管項目也應涵蓋藥典所規範之全項檢驗，以提升製藥品質。

另一方面，藥品不純物之管控攸關藥品之品質及安全，也是先進國家所重視之議題，國際藥品法規協和會(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)將藥品不純物之管理收載在Q3A及Q3B章節中(Q3A是有關原料藥中不純物之管理準則，Q3B是有關成品中不純物之管理準則)，針對藥品不純物限量標準及相應處置方式有詳盡敘述，依該章節所述，藥品不純物可歸納為

104年度尿酸合成抑制劑(allopurinol)、皮質類固醇(prednisolone)、抗生素(cephalexin及nalidixic acid)、安眠藥(lorazepam)及抗癲癇藥(valproic acid)等口服製劑之品質監測

表四、各項製劑核准許可證張數、製造廠家數與抽驗檢體數之統計

品項	來源	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(%)
allopurinol	國產	41	17	41.5	30	15	50.0
	輸入	3	1	33.3	3	1	33.3
	小計	44	18	40.9	33	16	48.5
prednisolone	國產	79	25	31.6	56	23	41.1
	輸入	0	0	0.0	0	0	0.0
	小計	79	25	31.6	56	23	41.1
cephalexin	國產	54	15	27.8	23	5	21.7
	輸入	0	0	0.0	0	0	0.0
	小計	54	15	27.8	23	5	21.7
nalidixic acid	國產	44	9	20.5	39	9	23.1
	輸入	0	0	0.0	0	0	0.0
	小計	44	9	20.5	39	9	23.1
lorazepam	國產	40	21	52.5	27	17	63.0
	輸入	1	1	100.0	1	1	100.0
	小計	41	22	53.7	28	18	64.3
valproic acid	國產	6	5	83.3	5	4	80.0
	輸入	5	3	60.0	3	3	100.0
	小計	11	8	72.7	8	7	87.5

三大類，分別為在製造過程或貯存過程中出現的「有機不純物」、「無機不純物」及製造過程中參與的「殘餘溶媒」等三類，其中「有機不純物」可來自於起始原料、副產物、中間產物、降解產物及反應試劑等。由於原料藥之不純物主要來自於合成過程所產生，成品則考量到製造過程，製劑加工對成分可能具有破壞之作用，著重在可能產生之分解產物，所以製藥廠應就製劑之製造及保存過程中，最常造成分解之因素如：水解、氧化及光解及相關安定性指標如：溫度及濕度等因素嚴加管控，從原料藥品質管制、處方設計、製程管制甚或貯存條件等方面著手加強研究，以期製造出品質優良之產品。

本年度監測總計六類產品共115件檢體，其中1件產品不符合規定(佔總件數之0.9%)，

係因有機不純物含量不符合美國藥典第37版之限量範圍，相關檢驗結果提供行政管理參考。

本計畫針對不符合規定之產品，已函送原送驗衛生局參辦，同時啟動產品回收作業，限期請製造廠回收，廠商也已完成回收作業，並且更新廠規。另並安排機動性查廠，追蹤後續改善情形。

綜上所述，本年度監測計畫在主成分鑑別、溶離度試驗、單位劑量均一度、水分及含量測定等檢驗項目，檢驗結果均符合規範。惟在lorazepam製劑之有機不純物方面需加強控管。建議業者可就原料藥品質管制、處方設計及製劑製程確效等方面，加強管控與改進，另對上市產品之持續性安定性試驗，需要確實執行，檢測項目也需涵蓋藥典規範之全項檢驗，經由在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。再者製造廠需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。未來將針對安定性較有疑慮之市售產品，持續進行不純物等相關限量試驗之調查分析，以確保市售藥品之品質。

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藥品之品質，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，以確保民眾之健康安全。

參考文獻

1. 食品藥物管理署。2014。Allopurinol成分藥品之用藥安全資訊。食品藥物管理署官網 (<http://www.fda.gov.tw>)公告資訊。
2. 遲蘭慧、翁苑菲、顏秀瓊。2011。從歷年藥害救濟申請案例探討 Allopurinol 之使用。藥學雜誌，27(3): 113-120。
3. 王宏育。2014。醫師開立Allopurinol之探討。台灣醫界，57(9): 53-55。
4. 許淑縷、李榆澤、魏念慈、徐廷光等。1988。市售國產 Prednisolone 製劑之溶離度試驗調查報告。藥物食品檢驗局調查研究年報，6: 22-25。
5. 蔡美麗、連淑華、羅瀚倫、葉美伶等。2007。抗生素膠囊之品質監測。藥物食品檢驗局調查研究年報，25: 64-70。
6. 連淑華、王姿惠、許鳳麟、葉美伶等。2009。97年度抗生素製劑之品質監測。藥物食品檢驗局調查研究年報，27: 28-35。
7. 史濟振、張沅琦、陳玉盆、溫國慶。2002。市售Lorazepam錠劑之含量均一度及品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，20: 34-41。
8. 吳佩霖、黃秋谷、陳俊憲。2012。偏頭痛預防藥物之臨床療效及安全性比較。臺灣臨床藥學雜誌，20(4): 285-300。
9. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。329頁。行政院衛生署食品藥物管理局，臺北。
10. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。1580-1581頁，行政院衛生署食品藥物管理局，臺北。
11. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。588頁，行政院衛生署食品藥物管理局，臺北。
12. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2014. The United States Pharmacopeia 37th, The National Formulary 32. pp. 3919-3920. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
13. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2014. The United States Pharmacopeia 37th, The National Formulary 32. pp. 3602-3603. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
14. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。1233-1235頁，行政院衛生署食品藥物管理局，臺北。
15. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2014. The United States Pharmacopeia 37th, The National Formulary 32. pp. 5111-5112. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
16. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。1944-1945頁，行政院衛生署食品藥物管理局，臺北。

104年度尿酸合成抑制劑(allopurinol)、皮質類固醇(prednisolone)、抗生素(cephalexin及nalidixic acid)、安眠藥(lorazepam)及抗癲癇藥(valproic acid)等口服製劑之品質監測

Quality Surveillance Study on the Oral Preparations of Uric Acid Synthesis Inhibitors (Allopurinol), Corticosteroids (Prednisolone), Antibiotics (Cephalexin and Nalidixic Acid), Hypnotics (Lorazepam) and Antiepileptic Drugs (Valproic Acid)

CHIU-YU HUANG, CHEN-YUAN WU, SHU-HAN CHANG,
CHING-CHIA CHANG, MENG-CHI FAN, MEI-CHIH LIN,
YU-PEN CHEN, HSIU-KUAN CHOU AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

To present an update of drug-quality in Taiwan market, representative active ingredients in oral preparations such as allopurinol (inhibitor of uric acid synthesis), prednisolone (corticosteroid), cephalexin(antibiotic), nalidixic acid (antibiotic), lorazepam (hypnotic) and valproic acid(antiepileptic) were surveyed. This study was supported by local health authorities of Taiwan which collected drug samples (115 in total) from hospitals, clinics, pharmacy, pharmaceutical firms and pharmaceutical manufacturers between January and June in 2015. Samples were analyzed by the methods as described in the Chinese Pharmacopoeia VII and USP 37. Specifications of identification, dissolution, uniformity of dosage units, assay, water determination and organic impurities were investigated. The results showed only one sample which contained lorazepam as active ingredient failed to comply with the USP 37 in the specification of organic impurities; the others all met the compendial requirements.

Key words: uric acid synthesis inhibitors, corticosteroids, antibiotics, hypnotics, antiepileptic drugs, allopurinol, prednisolone, cephalexin, nalidixic acid, lorazepam, valproic acid