

抗組織胺劑之品質監測

范孟棋 陳玉盆 黃明權 鄒玫君

第一組

摘要

為瞭解臺灣地區現階段市售監視期滿學名藥及處方藥品—抗組織胺劑 (Cetirizine dihydrochloride、Chlorpheniramine maleate、Cyproheptadine hydrochloride) 口服固型製劑品質狀況，經函請北、高兩市及各縣市衛生局，於民國95年1月至6月間，赴轄區內醫院診所、藥局、藥廠及代理商抽驗市售抗組織胺劑檢體，抽得Cetirizine dihydrochloride 計26件、Chlorpheniramine maleate 計27件、Cyproheptadine hydrochloride 計16件，共計69件，其中輸入品7件，國產品62件。參照中華藥典第五版及USP 26版之檢驗規格、方法及本局常用藥物化粧品檢驗方法專輯進行一般檢查、鑑別及含量測定等重點項目檢驗，結果均合格。本調查計畫之結果將提供作為藥政管理之參考。

關鍵詞：抗組織胺劑、品質監測、cetirizine dihydrochloride、chlorpheniramine maleate、cyproheptadine hydrochloride

前言

95年度品質監測選用項目依配合政策需要之目標，加強監視期滿藥品及指示藥品之監測，另針對經常使用，健保用量大、或因許可證張數多，在多家廠商生產製造之藥品，有品質參差不齊等風險因子之考量，選定抗組織胺劑共3個成分之口服固型製劑，進行品質監測。

抗組織胺劑常用於氣喘、鼻炎、蕁麻疹及暈動症之治療與預防，但僅能減輕症狀，而不能根治疾病，為一種廣泛使用之藥物。共選定Cetirizine dihydrochloride、Chlorpheniramine maleate及Cyproheptadine hydrochloride等3種抗組織胺藥物成分之錠劑進行監測。已核准含Cetirizine dihydrochloride成分之口服固型製劑（含錠劑及膠囊劑）許可證計有20張，屬處方用藥。已核准含Chlorpheniramine maleate成分之口服固型製劑（含錠劑及膠囊劑）許可證計有78張，屬指示用藥。已核准含Cyproheptadine hydrochloride成分之口服固型製劑（錠劑）許可證計有43張，屬處方用藥。Cetirizine dihydrochloride為新一代強效H1 receptor 拮抗劑，主要用於治療鼻炎及蕁麻疹，中樞神經抑制作用較弱，常用劑量為每日10毫克，對於腎功能不良患者建議劑量為每日5毫克。Chlorpheniramine maleate為一種頻繁使用之強效抗組織胺藥物，對於感冒、鼻炎、蕁麻疹、暈動症、皮膚炎及各種過敏症狀均有效，常用劑量為每日4—24毫克，常有嗜睡之副作用，併用其他CNS抑制劑或飲酒時應減量。Cyproheptadine hydrochloride對組織胺及Serotonin都有顯著拮抗作用，用於皮膚炎、鼻炎及氣喘，並可促進食慾，常用劑量為每日4—12毫克，副作用為嗜睡、口渴等。

本計畫所得結果供衛生行政主管機關施政之參考，並藉此提高醫護人員對用藥安全的警覺性。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：

委請台北市、高雄市政府衛生局及各縣市衛生局就轄區內醫療院所、藥局及經銷商抽驗，共抽得69件檢體。

(二)對照標準品：

Cetirizine dihydrochloride、Chlorpheniramine maleate、Cyproheptadine hydrochloride均為USP級標準品。

(三)試藥：

異丙醇、磷酸二氫鉍、磷酸、三乙胺均採試藥級，甲醇及乙腈均採HPLC級。

(四)儀器裝置：

高效液相層析儀

1. 幫浦：Agilent 1100 series
2. 自動注入器：Agilent 1100 series
3. UV檢測器：Agilent 1100 series
4. 記錄器：Agilent Chemstation 7.00

二、實驗方法

(一)Cetirizine dihydrochloride

1. 標準品儲備溶液配製
取預經乾燥之Cetirizine dihydrochloride 標準品

約50 mg，精確稱定，置於100 mL 容量瓶中，以移動相溶液溶解並定容，供作標準品儲備溶液。

2. 檢品溶液配製

取檢品20 粒，精確核計其平均重量後，研成細粉，取相當於1粒檢品平均重量之細粉，精確稱定，依其標示含量作定容（標示含量為10 mg/Tab.者，將樣品置於50 mL 容量瓶中，以移動相溶液定容；標示含量為5 mg/ Tab.者，將樣品置於25 mL 容量瓶中，以移動相溶液定容。），以濾膜過濾，取濾液，供作檢品溶液。

3. 分析條件

層析管：C18，4.6 mm × 250 mm，充填粒徑5 μm

管柱控溫：40°C

檢出器波長：230 nm

移動相：甲醇：0.01M 磷酸二氫銨水溶液（70：30，v/v）混液，以濾膜過濾，取濾液，供作移動相溶液。

流速：1 mL/min

注射體積：10 μL

4. 標準曲線之製作

取上述Cetirizine dihydrochloride之標準品儲備溶液以移動相溶液系列稀釋成140、160、180、200、220及240 μg/mL六種濃度之標準溶液，以樣品自動注射器，每次10 μL三重覆分別注入高效液相層析儀，由積分儀之波峰面積與濃度作圖，經線性回歸分析後即可得標準品之標準曲線。

5. 鑑別與含量測定

取上述檢品溶液及標準溶液各10 μL，分別注入高效液相層析儀，就檢品溶液與標準溶液所得波峰之滯留時間比較鑑別之。並由標準曲線中求得Cetirizine dihydrochloride之含量，計算式如下：

檢品溶液中Cetirizine dihydrochloride之含量 (%) = $X/M \times 100\%$

X：由標準曲線中求得Cetirizine dihydrochloride之濃度 (μg/mL)

M：檢品溶液配製濃度 (μg/mL)

(二)Chlorpheniramine maleate

1. 標準品儲備溶液配製

取預經乾燥之Chlorpheniramine maleate 標準品約50 mg，精確稱定，置於100 mL 容量瓶中，以移動相溶液溶解並定容，供作標準品儲備溶液。

2. 檢品溶液配製

取檢品20 粒，精確核計其平均重量後，研成細粉，取相當於1粒檢品平均重量之細粉，精確稱定（若檢品標示含量小於10 mg/Tab. 或10 mg/Cap.，則稱取相當於有效成分10 mg 的量），置於50 mL 容量瓶中，以移動相溶液定容，以濾膜過濾，取濾液，供作檢品溶液。

3. 分析條件

層析管：C18，4.6 mm×150 mm，充填粒徑5 μm
管柱控溫：40°C

檢出器波長：230 nm

移動相：乙腈：水：三乙胺（300：700：1，v/v）混液，以磷酸調整pH 值至 3.0 ± 0.1 ，以濾膜過濾，取濾液，供作移動相溶液。

流速：1 mL/min

注射體積：10 μL

4. 標準曲線之製作

取上述Chlorpheniramine maleate之標準品儲備溶液以移動相溶液系列稀釋成140、160、180、200、220及240 μg/mL六種濃度之標準溶液，以樣品自動注射器，每次10 μL三重覆分別注入高效液相層析儀，由積分儀之波峰面積與濃度作圖，經線性回歸分析後即可得標準品之標準曲線。

5. 鑑別與含量測定

取上述檢品溶液及標準溶液各10 μL，分別注入高效液相層析儀，就檢品溶液與標準溶液所得波峰之滯留時間比較鑑別之。並由標準曲線中求得Chlorpheniramine maleate之含量，計算式如下：

檢品溶液中Chlorpheniramine maleate之含量 (%) = $X/M \times 100\%$

X：由標準曲線中求得Chlorpheniramine maleate之濃度 (μg/mL)

M：檢品溶液配製濃度 (μg/mL)

(三)Cyproheptadine hydrochloride

1. 標準品儲備溶液配製

取預經乾燥之Cyproheptadine hydrochloride 標準品約25 mg，精確稱定，置於100 mL 容量瓶中，以移動相溶液溶解並定容，供作標準品儲備溶液。

2. 檢品溶液配製

取檢品20 粒，精確核計其平均重量後，研成細粉，取相當於1粒檢品平均重量之細粉，精確稱定（若檢品標示含量小於10 mg，則稱取相當於有效成分10 mg 的量），置於100 mL 容量瓶中，以移動相溶液定容，以濾膜過濾，取濾液，供作檢品溶液。

3. 分析條件

層析管：C18，4.0 mm × 150 mm，充填粒徑5 μm

管柱控溫：25°C

檢出器波長：285 nm

移動相：乙腈：異丙醇：0.5% 磷酸水溶液（25：15：60，v/v）混液，以磷酸及三乙胺調整pH 值至 4.0 ± 0.05 ，以濾膜過濾，取濾液，供作移動相溶液。

流速：1 mL/min

注射體積：10 μL

4. 標準曲線之製作

取上述Cyproheptadine hydrochloride之標準品儲備溶液以移動相溶液系列稀釋成70、80、90、

100、110及120 µg/mL六種濃度之標準溶液，以樣品自動注射器，每次10 µL三重覆分別注入高效液相層析儀，由積分儀之波峰面積與濃度作圖，經線性回歸分析後即可得標準品之標準曲線。

5. 鑑別與含量測定

取上述檢品溶液及標準溶液各10 µL，分別注入高效液相層析儀，就檢品溶液與標準溶液所得波峰之滯留時間比較鑑別之。並由標準曲線中求得Cyproheptadine hydrochloride之含量，計算式如下：

檢品溶液中Cyproheptadine hydrochloride之含量 (%) = $X/M \times 100\%$

X：由標準曲線中求得Cyproheptadine hydrochloride之濃度 (µg/mL)

M：檢品溶液配製濃度 (µg/mL)

結果與討論

上市後之產品品質監測，需要有系統性地運用風險評估策略，選取優先監測之品項，結合中央、地方衛生機關與民間之檢驗能量，方能全面性地為各項產

品之品質把關，確保產品之安全性及有效性。95年度仍依風險評估策略針對攸關民眾健康與安全之藥品，經評估後選定抗組織胺劑共3個成分之藥品，作為藥品品質監測之標的，並進而作為產品品質管理方向研訂之參考，以確保民眾用藥之安全。

在抗組織胺劑藥物類別中含Cetirizine dihydrochloride、Chlorpheniramine maleate及Cyproheptadine hydrochloride等3種抗組織胺藥物成分之口服固型製劑，目前藥品許可證共計有845張，包括Cetirizine dihydrochloride 有20張、Chlorpheniramine maleate有782張及Cyproheptadine hydrochloride 有43張（見表一）。本次抽樣檢體分別佔各品目固形製劑（含錠劑及膠囊劑）藥品許可證之2.3~60.0%（見表二）。本計畫共抽得Cetirizine dihydrochloride 26件、Chlorpheniramine maleate 27件及Cyproheptadine hydrochloride 16件，共計69件。其中包括Cetirizine dihydrochloride之國產品20件，輸入品6件，分屬12張許可證；Chlorpheniramine maleate之國產品26件，輸入品1件，分屬18張許可證及Cyproheptadine hydrochloride之國產品16件，分屬8張許可證（見表三）。相同品名重複抽驗的檢體中，批號不同者，計31件。抽樣地點以醫院診所最多，其次

表一、衛生署核准含抗組織胺劑成分口服固型製劑之藥品許可證張數

成分	劑型	錠劑		膠囊劑		小計
		國產	輸入	國產	輸入	
Cetirizine dihydrochloride		15	4	0	1	20
Chlorpheniramine maleate		398	9	360	15	782
Cyproheptadine hydrochloride		43	0	0	0	43
合計		845				

表二、市售抗組織胺劑檢體抽樣件數與該固型製劑之藥品許可證張數統計表

品名	張數(件數)		佔有率(%)
	許可證張數	抽樣件數	
Cetirizine dihydrochloride	20	12	60.0
Chlorpheniramine maleate	782	18	2.3
Cyproheptadine hydrochloride	43	8	18.6

表三、市售抗組織胺劑抽樣檢體國別及件數統計表

品名	抽樣許可證張數			抽樣件數		
	國產	輸入	總計	國產	輸入	總計
Cetirizine dihydrochloride	10	2	12	20	6	26
Chlorpheniramine maleate	17	1	18	26	1	27
Cyproheptadine hydrochloride	8	0	8	16	0	16
合計	35	3	38	62	7	69

附註：抽樣許可證相同者，其批號均不同

抗組織胺劑之品質監測

為藥局（見表四）。上述抽樣檢體檢驗結果均符合規定。

本計畫綜合結果，其抽樣地點遍及全省及北高兩市之醫院診所、藥局及製造商，來源分布尚平均，涵蓋了整個供藥體系之下游與源頭，符合監控下游與源頭管制之精神。抽驗檢體檢驗結果均合格。期盼在政府的把關下，製藥廠能秉持精益求精的精神，嚴格控管品質，不論是在製程、產品放行、運銷及醫院、藥局之陳列販賣及庫存等，皆能維持良好之品質，使民眾用藥的安全更有保障。

參考文獻

1. Walily, A. M. F. El., Korany, M. A., Gindy, A. El. and Bedair, M. F. 1998. Spectrophotometric and high performance liquid chromatographic determination of cetirizine dihydrochloride in pharmaceutical tablets. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 17 (3): 435-442。
2. 行政院衛生署藥物食品檢驗局檢驗方法審議委員會。1991。藥物食品叢書之十三—常用藥化粧品檢驗方法專輯（三），P.39-41，行政院衛生署藥物食品檢驗局。
3. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2003, The United States Pharmacopeia 26th., P.535-P.537。

表四、市售抗組織胺劑抽樣檢體依檢體來源及縣市分布統計表

縣市名稱	品名 來源 件數	Cetirizine dihydrochloride				Chlorpheniramine maleate				Cyproheptadine hydrochloride				總計
		醫院 診所	藥局	其他	小計	醫院 診所	藥局	其他	小計	醫院 診所	藥局	其他	小計	
臺北市		2			2	1	3		4					6
臺北縣		3	2		5	2		1	3	2		1	3	11
桃園縣		2			2		1		1					3
新竹縣						1			1	1			1	2
新竹市		1			1					1			1	2
苗栗縣						1			1					1
台中縣			1		1	2			2					3
南投縣										1			1	1
彰化縣										1			1	1
雲林縣		1			1		1	1						2
嘉義縣										1			1	1
嘉義市		1			1	2			2					3
台南縣		2			2	1			1			1	1	4
台南市		1			1			2	2	1			1	4
高雄市		3			3	3			3					6
高雄縣		2			2		1		1					3
屏東縣							1		1					1
宜蘭縣			1		1									1
花蓮縣			1		1									1
台東縣										1			1	1
澎湖縣			1		1					1			1	2
台中市		1			1	1		1	2	3			3	6
基隆市		1			1	2			2			1	1	4
合計		20	6	0	26	16	6	5	27	13	1	2	16	69

Survey on the Quality of Oral Preparations of Antihistamine Agents in Taiwan

MENG-CHI FAN, YU-PEN CHEN,
MING-CHUAN HUANG AND MEIR-CHYUN TZOU

Drug Chemistry Division

ABSTRACT

In order to understand the quality of the marketed oral preparations of antihistamine agents in Taiwan, a total of 69 samples (26 of cetirizine dihydrochloride, 27 of chlorpheniramine maleate, 16 of cyproheptadine hydrochloride) were acquired from various counties and cities during January to June 2006. Samples were analyzed by methods described in the Ch.P. V, USP 26 and BFDA analytical methods for drugs and cosmetics. All samples of antihistamine agents met the requirement described in the pharmacopeia.

Key words: antihistamine agents, cetirizine dihydrochloride, chlorpheniramine maleate, cyproheptadine hydrochloride