

卡巴氮平(carbamazepine)製劑之品質調查

吳珍瑗 岳宗漢 蘇雅玲 王博譽 陳玉盆 施養志

食品藥物管理局研究檢驗組

摘要

Carbamazepine (CBZ)是治療癲癇與三叉神經痛的常用藥物，但易引起嚴重皮膚過敏不良反應(史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症, Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN)。根據統計，88-100年藥害救濟給付案，carbamazepine高居排行榜第二名，然因該藥品之臨床效益仍高於其風險，為保障病人用藥安全，瞭解本成分錠劑之市售產品品質，委請各縣市衛生局於100年3至5月間，分別至進口之代理商或國內之製劑廠抽驗檢體，取得目前國內有生產或輸入之產品共7件檢體，依據原查驗登記核准之檢驗規格及方法進行鑑別、溶離度試驗、含量均一度及含量測定等項目之檢驗，檢驗結果，有1件錠劑之溶離度試驗不符合原核准查驗登記之檢驗規格，其餘6件檢體均合格。

關鍵詞：carbamazepine、溶離度試驗、溶離度試驗第4型、持效錠

前言

Carbamazepine (CBZ)是治療癲癇與三叉神經痛的常用藥物⁽¹⁾，但易引起嚴重皮膚過敏不良反應(史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症, Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN)。研究發現誘發史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症的產生，與病患是否帶有HLA-B*1502基因型高度相關，而這種基因多出現於亞洲人種⁽²⁾，因此衛生署於99年6月1日起，將此基因篩檢納入全民健保給付項目⁽³⁾，以預防並減低因服用carbamazepine而產生史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症之副作用。根據統計，88-100年藥害救濟給付案，carbamazepine高居排行榜第二名⁽⁴⁾，然因該藥品之臨床效益仍高於其風險，為保障病人用藥安全，本署已於100年9月公告，要求持有此成分之藥商，應依本署公告之風險管控制計畫書執行控管，並每年回報執行成效⁽⁵⁾。

為瞭解本成分錠劑之市售產品品質，委請各縣市衛生局於100年3至5月間，分別至進口之代理商或國內之製劑廠抽驗檢體，取得目前國內生產或輸入之產品共7件檢體，包括錠劑5件，持效錠2件，依據各該藥品原核准查驗登記之檢驗規格及方法，進行一般檢查(外觀、平均重量及重量差異)、主成分鑑別、溶離度試驗、單位劑量均一度及含量測定等項目之檢驗，期將檢驗結果作為藥政管理之參考。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源

委由各縣市衛生局於100年3至5月間分別至進口之代理商或國內之製劑廠抽驗檢體，共抽得7件檢體(表一)。

(二)對照標準品

Carbamazepine及Phenytoin均為USP級對照標準品。

(三)試藥

1. 甲酸(Formic acid)及氯化鈉(Sodium chloride)，均為試藥級，J. T. Baker。
2. 鹽酸(Hydrochloric acid)，冰醋酸(Glacial acetic acid)及硫酸月桂酯鈉(Sodium Lauryl sulfate)，均為試藥級，RDH。
3. 三乙胺(Triethylamine)，三水(合)乙酸鈉(Sodium acetate trihydrate)，磷酸(Phosphoric acid)及聚氧乙炔失水山梨醇單月桂酸酯(Polysorbate 20)，均為試藥級，Sigma。
4. 氫氧化鈉(Sodium hydroxide)，磷酸二氫鉀(Potassium biphosphate)，磷酸氫二鉀(Potassium phosphate)及磷酸氫二鉍(Ammonium phosphate, dibasic)，均為試藥級，Merk。
5. 乙醇(Ethanol)，乙腈(Acetonitrile)，四氫喃(Tetrahydrofuran)及二氯甲烷(Methylene chloride)，均為HPLC級，Merk。
6. 甲醇(Methanol)，HPLC級，Mallinckrodt。
7. 濾膜(Nylon，孔徑0.45 μm)。

(四)儀器裝置

1. 高效液相層析儀
 - (1)幫浦：UlriMate 3000 RS pump (Dionex, USA)
 - (2)自動注入器：UlriMate 3000 RS autosampler (Dionex, USA)
 - (3)UV檢測器：UlriMate 3000 RS diode array detector (Dionex, USA)
 - (4)管柱恆溫器：UlriMate 3000 RS column compartment (Dionex, USA)
 - (5)數據處理系統：Chromeleon (Dionex, USA)
2. 溶離試驗機
 - (1)Apparatus II-VK7025 (Varian, USA)
 - (2)Apparatus IV-Sotax CE7 smart system、Sotax CP7 (Sotax, Switzerland)
3. 收集器：VK 8000 (Varian, USA)
4. 紫外光分光光譜儀：
 - (1)Cary 300 Bio (Varian, USA)

(2)DU 640 (Beckman, USA)

(3)Lambda 25 (Perkin Elmer, USA)

5. 分析天平：XS205 (Mettler Toledo, Switzerland)
6. 六聯式電磁加熱攪拌器：HMS-212 (Fargo, Taiwan)
7. 超音波震盪器：RK 1028H (Brandelin Sonorex, Germany)

二、實驗方法

依據各藥品原核准查驗登記之檢驗規格及方法，進行一般檢查(外觀、平均重量及重量差異)、主成分鑑別、溶離度試驗、單位劑量均一度試驗及含量測定等項目之檢驗。

(一)溶離度試驗

1. 錠劑

- (1)時程：依各產品原核准查驗登記所訂定，其容許偏差為± 2%。
- (2)容許範圍：應符合下表之規定，如不符合L1或L2規定，即進行L3試驗，Q係各產品原核准查驗登記所訂定於各時程之限量範圍。

15分鐘

檢次	檢品檢測數	合格範圍
L1	6	每一測定值均未超過限量範圍規定
L2	6	無任一試驗超出限量範圍5%
L3	12	無任一試驗超出限量範圍10%，且於24試驗中，超出限量範圍規定5%者，在2個以下。

60分鐘

檢次	檢品檢測數	合格範圍
L1	6	每一測定值均未超過限量範圍規定
L2	6	無任一試驗少於限量範圍Q-5%
L3	12	無任一試驗少於限量範圍Q-10%，且於24試驗中少於限量範圍Q-5%者，亦在2個以下。

2. 持效錠

- (1)時程：依各產品原核准查驗登記所訂定，其容許偏差為± 2%。
- (2)容許範圍：應符合下表之規定，如不符合L1及L2檢次規定，即進行L3檢次試驗。Q係各產品原核准查驗登記所訂定於各時程之限量範圍。

檢次	檢品檢測數	合格範圍
L ₁	6	每一測定值均未超過限量範圍規定，且均不少於測定時限終了之規定量。
L ₂	6	12檢品(L ₁ +L ₂)測定值平均數符合限量範圍規定，且未少於測定時限終了之規定量，無一測定值超出限量範圍之10%，亦無一測定值少於測定時限終了標誌量規定之10%。
L ₃	12	24檢品(L ₁ +L ₂ +L ₃)測定值平均數符合限量範圍規定，且未少於測定時限終了之規定量，24檢品中其測定值超出各限量範圍10%者，在2個以下，其超過時限終了標誌量規定10%者，在2個以下，亦無一測定值超過各標誌限量範圍之20%，亦無一於測定時限終了時少於標誌量規定之20%。

(二)單位劑量均一度試驗(重量差異試驗)⁽⁶⁾

1. 測定法：取錠劑10粒，個別精確稱定，計算其平均重量，由各品目含量測定項操作結果，按下列公式計算每錠所含有有效成分之含量百分比：
- $$mi \times C/M$$
- mi：每錠個別重量(mg)
C：含量測定所得有效成分之含量百分比(%)
M：10粒錠劑之平均重量(mg)
2. 規定範圍：所測得10個檢品各別所含有有效成分均為標誌量之85.0-115.0%，而其相對標準差≤ 6.0%，即符合規定。如有1個檢品超出上項含量範圍，但所有10個檢品均未超出75.0-125.0%，或相對標準差超過6.0%，或上2項均不符規定，則再取20個檢品予以測定，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75.0-125.0%，且30個檢品之相對標準差亦未超過7.8%，即符合規定。

(三)含量測定

- 移動相溶媒、標準品溶液配製、內部標準品溶液配製、檢品溶液配製及分析條件依據原核准規格。
- 測定法：取檢液及標準品溶液等量(約20 μL)，分別注入層析裝置層析之，紀錄其層析圖譜，計算主波峰面積，按下列公式計算檢品所含卡巴氮平為標誌量之含量百分比：

$$Ru/Rs \times Cs/Cu \times 100\%$$

Ru：檢品溶液之主波峰面積與內部標準品波峰面積比
Rs：標準品溶液之主波峰面積與內部標準品波峰面積比
Cs：標準品溶液之濃度(mg/mL)
Cu：檢品溶液之理論濃度(mg/mL)
- 合格標準：依據各該藥品原核准查驗登記之規格。

結果與討論

Carbamazepine口服吸收約為85%，並於4-8小時達到最高血中濃度，經肝臟代謝，其代謝物10,11-epoxide亦具藥理活性^(7,8)。此外，carbamazepine具有auto-inducer之特性以及為CYP450之代謝標的等，因其血中濃度容易被諸多因素影響，更增加其使用之風險。carbamazepine的治療範圍個體間差異很大，約為4-12 μg/mL⁽⁹⁾，使用後易與其他如primidone, phenytoin等癲癇藥或食物產生交互作用，因而改變血中藥物濃度⁽¹⁰⁾。

本計畫除進行鑑別及含量測定外，亦進行溶離度試驗，溶離度試驗係模擬人體消化系統的生理環境，來監測其崩散溶離的程度，並評估其生體可用率(Bioavailability, BA)。隨著製藥技術的發達，為方便服用，減少服藥次數並提高病人的順服性(compliance)，而發展出持效錠。由於此劑型經過處方設計，可在體內持續緩慢的釋放有

表一、Carbamazepine錠劑抽驗檢體數與核准之許可證張數統計

	核准之許可證張數			抽驗之許可證張數 (檢體件數)		
	國產	輸入	合計	國產	輸入	合計
一般錠劑	5	1*	6	5	0	5
持效錠	2 [#]	4 ^{\$}	6	0	2	2
合計	7	5	12	5	2	7

*：未進口上市

#：已停產

\$：2件未進口上市

效成分，使藥物的血中濃度維持在有效範圍內。

目前國內已核准carbamazepine製劑之許可證計13張，除1張許可證為液劑外，其餘12張許可證為錠劑，包括一般錠劑及持效錠各6張許可證(表一)。一般錠劑6張許可證中，國產有5張，輸入有1張；持效錠6張許可證中，國產有2張，輸入有4張。本調查委由各轄區衛生局於100年3至5月分別至進口之代理商或國內之製劑廠抽得檢體，由於國產2件持效錠已停產，輸入1件一般錠劑及2件持效錠均未進口上市，故實際抽得檢體，為國產一般錠劑5件，輸入持效錠2件，合計7件(表一)。依據各該藥品原核准查驗登記之檢驗規格及方法，進行一般檢查(外觀、平均重量及重量差異)、主成分鑑別、溶離度試驗、單位劑量均一度及含量測定等項目之檢驗。

檢驗結果一般檢查(外觀、平均重量及重量差異)、主成分鑑別、單位劑量均一度及含量測定等檢驗項目7件均合格，溶離度試驗除國產一般錠劑1件不合格外，其餘6件均合格，不合格率佔總抽樣檢體數14.3%(表二)。該件不合格檢體在L₁、L₂、L₃合計24顆試驗後，均不符合原核准規格，執行溶離度試驗時檢視其崩散溶離情形，發現各檢體崩散程度不一，時程終了，檢測其溶離百分比亦無法符合原核准規格，顯見該產品之製程品質控管應加以檢討，究竟是製程混拌不均勻，抑或賦形劑使用不當，廠商應徹底檢討，找出造成品質良莠不齊的原因，並加以改進，以符合規範。不合格案件已行文原送單位轉知原製造廠，進行產品回收召回，並責成廠商進行預防校正措

表二、Carbamazepine錠劑抽驗檢體數與檢驗結果分析

	國產	輸入	合計
抽驗檢體件數	5	2	7
合格	4	2	6
不合格	1	0	1
不合格率(%)			14.3

施，執行行政查處。

藥品主成分含量是否符合規定，為藥品品質之基本要求、而藥品能否崩散並使主成分經時適當溶離釋放，為影響藥品吸收的重要因素，進而影響病患投藥後之療效。Carbamazepine製劑為一高風險藥品，以往未曾對其市售產品品質進行調查，藉由這次調查結果掌握國內市場上此產品的品質，將提供藥政管理之參考。

在藥品管理趨勢，由以前的上市前送驗，至現今的後市場監測，除兼顧縮短藥品上市申請時程，使民眾得以早日用到品質良好及安全無虞之產品，亦希望藉由每年的品質調查，監控上市藥品的品質，督促藥廠提供安全、有效及良好品質的藥品給國人，保障國人的用藥安全。

參考文獻

1. Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G. and Posey, L. M. 2008. Pharmacotherapy. 7th ed. USA.
2. Chung, W. H., Hung, S. I., Hong, H. S., Hsieh, M. S., Yang, L. C., Ho, H. C., Wu, J. Y. and Chen, Y. T. 2004. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature 428: 486.
3. 行政院衛生署中央健康保險局。2010。修正「全民健康保險醫療費用支付標準」。99.05.18健保醫字第0990072701號令。
4. 行政院衛生署食品藥物管理局。2012。藥物過敏導致嚴重傷害藥害救濟有保障 藥物食品安全週報, 336: 1-2。
5. 行政院衛生署。2011。公告含Carbamazepine成分藥品之風險管控計畫書相關事宜。

- 100.09.07署授食字第1001404972號公告。
6. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。行政院衛生署藥物食品檢驗局，台北。
 7. Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P. and Lance, L. L. 2001. Drug Information Handbook 2001-2002. 9th Ed. Lexi Comp. OH, USA.
 8. Thomson Reuters Micromedex 2.0. [<http://www.micromedex.com/>].
 9. Katzung, B. G. 2007. Basic and Clinical Pharmacology. 10th Ed. McGraw-Hill Medical. USA.
 10. Schumacher, G. E. 1995. Therapeutic Drug Monitoring. Appleton & Lange. USA.

Investigation on the Quality of Marketed Carbamazepine Tablets in Taiwan Area

CHEN-YUAN WU, ZONG-HAN YUE, YA-LING SU, POR-YUH WANG,
YU-PEN CHEN AND DANIEL YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

Carbamazepine (CBZ) is the preferred agent for the treatment of trigeminal neuralgia and seizure disorders. However, CBZ frequently causes cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). In order to survey the quality of the marketed carbamazepine tablets in Taiwan area, 7 samples were collected from different counties and/or cities in Taiwan during March thru May 2011. Samples were analyzed by the previously approved analytical method. The result showed that 6 samples met the requirements. One sample failed to fulfill the dissolution test requirements.

Key words: carbamazepine (CBZ), dissolution test, extended-release tablets, quality