

市售 Dexamethasone 錠劑之品質調查

許淑纓 楊明玉 邵清益 張柏林 溫國慶 廖俊亨

第一組

摘 要

Dexamethasone 錠劑為具有抗炎，抗過敏及抗癱瘓質斯等作用之合成皮質類固醇製劑，因其劑量甚低，品質控制不易，為瞭解現階段市售 Dexamethasone 錠劑之品質狀況，函請臺北市政府衛生局、高雄市政府衛生局及部分縣市衛生局於民國八十八年七月至八十八年十二月間，就轄區內醫院、藥局、藥廠及輸入代理商予以抽樣，計抽驗36件檢體，依據美國藥典所載方法進行檢驗，結果含量測定不符合規定者1件，不合格率為2.8%。本調查係本局之比較檢驗，曾於八十九年五月三十日發布新聞在案。

關鍵詞： Dexamethasone 錠劑，重量差異，崩散度，鑑別，含量測定

前 言

合成皮質類固醇在臨床上之使用，已經超過 40 年⁽¹⁾(見表一)，用途非常廣泛⁽¹⁾(見表二)，因其效果神奇素有“美國仙丹”之稱，常被唯利是圖的不肖商人加入風濕丸中，而包括奧運會等大型競技比賽在內的知名運動員為締造佳績，亦常濫用。國外曾有長期服用風濕丸致死的案例；國內也常有服用中藥丸，因摻入此類藥物，而至胃出血、骨質疏鬆，滿月臉，水牛肩，全身浮腫虛胖，皮膚多毛⁽²⁾等情事發生。這些固然是因藥物使用不當所造成傷害人體

健康甚至危及生命安全的惡果，然其所具有的神奇效果仍是不爭的事實。為增進療效減少副作用，專家學者們致力於化學結構上的研究改進，開發了多種的衍生物，其中於 C9 位置上導入一個 α F；C16 位置上導入一個 α C H 3 基所得到的 Dexamethasone 效果甚強⁽²⁾，為 Prednisolone 的 7 至 10 倍，而其誘發鈉滯留及鉀排失的副作用卻很少，是極理想的副腎皮質荷爾蒙製劑。唯因其劑量甚低，品質控制不易，本局曾於民國七十九年七月至八十年六月間赴全省各縣市藥局、藥房價購檢體 30 件進行重量差異、崩散度、鑑

表一 類固醇之發展史

1935	Kendall	分離 Cortisone
1948	Kendall & Sarrett	合成 Cortisone
1948	Hench	以Cortisone治療RA (Cushingoid, Hirsutism, Acne, Amenorrhea)
1950	Hench	臨床報告(包括副作用)
1952	Fraser et al	一病例因兩側腎上腺萎縮，致術後休克死亡

表二 類固醇之臨床應用

腎上腺功能不足	器官移植
先天性腎皮質增生	關節炎，結締組織病
高血鈣症	眼疾
過敏	腸胃疾病
血液病	傳染病
腎臟病	惡性突眼
肺病	神經系統疾病
皮膚病	

別和含量測定等檢驗，結果不符合規定者6件，不合格率為 20%。為瞭解現階段市售 Dexamethasone 錠劑之品質狀況，再次進行調查，所得結果供衛生主管機關管理之參考。

材料與方法

一、材料：

(一)檢體來源：由臺北市衛生局、高雄市政府衛生局及部分縣市衛生局就轄區內醫院、藥局、藥廠及輸入代理商予以抽樣，共抽得 Dexamethasone 錠劑檢體 36 件。

(二)對照標準品：Dexamethasone USP 對照標準品

(三)試藥：

Dichloromethane、Ethyl acetate

(Mallinckrodt ChromAR, England), Acetone、Chloroform、Diethyl ether、Acetonitrile (Lab Scan, 愛爾蘭), Methanol (BDH Laboratory, England) 均採 HPLC 級.; Diethylamine(日本和光純藥工業株式會社, 日本); Blue tetrazolium(E.Merck, Darmstadt, F.R.G., Germany) 及 Tetramethylammonium hydroxide solution (Fluka Chemie AG, Switzerland) 均為試藥級。

(四)儀器裝置：

- 1.崩散度試驗器：德製 Erweka ZT 61
- 2.薄層分析裝置：展開槽、毛細管、紫外燈
- 3.高效液相層析儀

(1)溶媒輸送系統：Waters 600E System Controller。

(2)逆相層析管柱：Inertsil ODS-80A 4.6 × 250 mm。

(3)UV 偵測器：Waters 484 Tunable Absorbance Detector。

(4)自動注射器：Waters 717 Autosampler。

(5)微電腦及資料處理系統：訊華公司。

二.實驗方法

依據美國藥典第 24 版 Dexamethasone Tablets⁽³⁾所載方法進行鑑別、含量測定；並依錠劑之一般規定加作重量差異及崩散度試驗。

(一)重量差異：按照 USP20〈931〉Weight Variation 項⁽⁴⁾所載“Tablets”方法及規定操作並測定之。

(二)崩散度試驗：按照 USP24〈701〉⁽³⁾Disintegration 項所載“Uncoated Tablets”方法及規定操作並測定之。

(三)鑑別：取自(四)含量測定項中“檢品溶液之配製”所得甲醇溶液 10mL，置汽鍋上蒸發至恰乾，殘留物以氯仿 1mL 溶解，取此溶液 10 μ L 及每 mL 含 Dexamethasone 對照標準品 500 μ g 之氯仿溶液 20 μ L，分別點於含螢光劑之矽膠薄層層析板上，按照 Single-Steroid Assay〈511〉，以 Methylene Chloride/Methanol(180:16)；Chloroform/Aceton(4 : 1)二種展開溶媒層析之，取出層析板風乾後，標示溶媒前端，於短波紫外光下檢視之：檢品溶液所呈現之主斑點，其 R_f值應與標準品溶液所呈現者相若。

(四)含量測定：

1. 檢品溶液之配製：任取檢體 10 錠以上，精確稱量後研成均勻細粉，稱取相當於含 Dexamethasone 5mg 之粉末，精確稱定，置於 100 mL 容量瓶中，加稀甲醇溶液(1 in 2)

60mL，先以超音波處理二分鐘，再以機械振盪三十分鐘後，以相同溶劑稀釋至定容，混勻，取部分過濾，即得。

2. 標準品溶液之配製：精確稱取 dexamethasone 對照標準品適量，溶於稀甲醇溶液(1 in 2)中，使成已知濃度為每 mL 含標準品約 0.05 mg 之溶液。

3. 移動相之配製：調製適當之乙腈 - 水 (1 in 3) 混液，經 0.45 μ m (Millipore, HVLP 047 00) 溶媒濾清器過濾及脫氣處理，必要時比例可適度調整。

4. 分析條件：

(1)管柱：Inertsil ODS-80A
4.6 $\times$ 250mm

(2)檢測器：UV 254 nm。

(3)流速：1.0 mL/min。

(4)注入體積：10 μ L。

5. 含量測定：依上述分析條件，將標準品溶液及檢品溶液分別注入高效液相層析儀中層析，比較檢品溶液與標準品溶液 Dexamethasone 之滯留時間，測計其波峰值，再按下列公式計算所取錠劑檢品中所含 Dexamethasone 之 mg 數。

$$50C(ru/rs)$$

C 代表標準品溶液每 mL 所含 Dexamethasone 對照標準品之 mg 數

ru, rs 分別代表檢品溶液及標準品溶液所測得之波峰值 其結果以符合美國藥典 24 版 90%~110% 之規定範圍者為合格。

結果與討論

類固醇是一種人工合成的皮質醇，於1948年明尼蘇達州羅傑斯特鎮上的梅奧診所，由美國風濕病專家 Hench 先生所合成，它能迅速減輕發炎和腫脹，控制類風濕關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、風濕性多肌炎的病情惡化，大大降低了死亡率，目前國內外醫師將它使用在重度氣喘、過敏疾病、血液疾病、器官移植、自體免疫疾病以及腎上腺機能不全等症，效果良好。然因長期被濫用，包含皮膚變薄、瘀青、傷口不易癒合、滿月臉、水牛肩、高血壓、糖尿病、白內障、胃潰瘍、幻覺情緒異常等副作用也隨之擴大。為防止患者未蒙其利先受其害，類固醇製劑務必在醫師、藥師的嚴格監督下使用。Dexamethasone 錠劑既為類固醇的一種，雖因結構上的改變已降低了某些副作用，然為用藥安全計，仍應遵循此等用藥原則。

又因 Dexamethasone 錠劑之有效劑量甚低，品質控制不易，為嚴格監控品質保護消費者，本局函請臺北市政府衛生局、高雄市政府衛生局及部分縣市衛生局於民國八十八年七月至十二月間，就轄區內醫院、藥局、藥廠及輸入代理商予以抽樣，共獲 Dexamethasone 錠劑 36 件(見表三)，依藥典收載方法進行檢驗。經查該製劑之藥品許可證共有 154 張，包括衛署藥製字 101 張，衛署藥輸字 6 張，內衛藥製字 44 張及內衛藥輸字 3 張，廠商分屬 23 個縣市所管轄(見表四)。了解部份縣市衛生局未能抽樣多件的原因有下列數種：1. 有些廠商雖擁有許可證，卻從未製售。2. 有些廠商雖擁有許可證，卻已不再製造亦無庫存品。3. 部分廠商因市場競爭激烈，目前暫停生產。分析此次抽樣之檢體，包括國產 35 件、輸

表三 抽樣之 Dexamethasone 錠劑檢體依縣市分佈表

縣市名稱	件數	縣市名稱	件數
臺北縣	3	屏東縣	2
桃園縣	3	宜蘭縣	1
臺中市	3	苗栗縣	1
臺中縣	3	臺南市	1
臺南縣	3	嘉義縣	1
臺北市	2	彰化縣	1
新竹縣	2	雲林縣	1
嘉義市	2	高雄縣	1
南投縣	2	花蓮縣	1
高雄市	2	臺東縣	1

表四 廠商持有 Dexamethasone 錠劑許可證依縣市分佈表

縣市名稱	件數	縣市名稱	件數
桃園縣	24	臺南市	3
臺南縣	21	嘉義縣	3
臺北縣	16	宜蘭縣	2
臺中縣	15	新竹市	2
臺北市	9	嘉義市	2
彰化縣	9	屏東市	2
新竹縣	8	屏東縣	2
彰化市	8	宜蘭市	1
南投市	7	基隆市	1
高雄縣	7	桃園市	1
臺中市	6	高雄市	1
雲林縣	4		

入 1 件，分屬 28 家藥廠所製造，除少數源自同一製造廠外，已儘量抽取不同製造廠，不同批號，但具代表性之產品予以檢驗，故就所得結果應可一窺藥品品質之良窳。經檢驗結果發現，36 件檢體當中，僅含量測定不合格者 1 件(係屬國產品，轄區衛生

市售 Dexamethasone 錠劑之品質調查

表五 市售 Dexamethasone 錠劑外盒、標籤、仿單標示項目明細表

檢體 編號	檢體 名稱	成分名稱 及分量	製造廠 及地址	許可證 字號	批 號	製造 日期	有效 期限	加註本藥須由 醫師處方使用	適應 症	效 能	用法 用量	注意 事項	副作 用	抽查 地點
1	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	△	藥局
2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	醫院
3	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	△	藥廠
4	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	△	藥廠
5	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	△	醫院(散裝)
6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	醫院(散裝)
7	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	△	藥廠
8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	△	醫院(散裝)
9	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	藥廠(法定留樣)
10	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	○	○	△	藥廠
11	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	藥廠
12	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	醫院(散裝)
13	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	醫院
14	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	醫院
15	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	△	藥廠(散裝)
16	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	△	藥廠(委託製造)
17	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	△	藥局(散裝)
18	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	△	藥廠
19	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	×	藥廠
20	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	○	○	△	藥廠
21	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	△	藥房(散裝)
22	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	×	藥廠
23	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	△	藥廠(散裝)
24	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	△	藥廠(散裝)
25	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	醫院(散裝)
26	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	△	藥廠(散裝) (委託製造)
27	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	藥廠(委託製造)
28	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	△	醫院
29	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	△	醫院(散裝)
30	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	△	藥局(散裝)
31	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	△	醫院(散裝)
32	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	醫院(散裝)
33	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	○	○	△	藥廠
34	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	△	醫院(散裝)
35	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	△	醫院(散裝)
36	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	○	○	△	藥廠

1. 「批號」與「製造日期」，二擇其一，即符合規定

2. 供醫院、藥局調劑用檢體，部份係大包裝，抽樣時僅取檢驗所需數量

3. ○：有標示 ×：無標示 △：標示於「注意事項」或「治療原則」中

局已依違反藥事法第二十一條第二款暨同法第九十條規定科處罰鍰，並依藥事法第八十條及七十九條限期回收及進行銷燬)，不合格率為2.8%。若與本局七十九年度同一品目所得調查結果⁽⁵⁾，30件錠劑檢體中，不符合藥典規定者6件，不合格率為20%比較，已有顯著進步。唯為保證用藥安全，加以我國積極籌劃加入WTO，市場開放在即，為提昇國際競爭力，國內藥廠應積極培育並提昇相關人員的素養和專業能力，全力配合政府推動的藥品優良製造確效作業基準(cGMP)，共同為進軍國際而努力，方可免於被世界潮流所衝擊。

另因該製劑係醫師處方用藥，為瞭解市售Dexamethasone錠劑之標籤、仿單或包裝，是否確實依藥事法第七十五條規定刊載標示事項，亦對36件檢體進行標示之檢查，結果均符合規定(見表五)。唯為用藥安全，仍需呼籲消費者勿擅自用藥，以免因用藥失當對身心造成無法彌補的傷害。

參 考 文 獻

1. 林興中。1992。類固醇在基層醫療之使用。臺灣醫界，35：68-76。
2. Wesley G. Clark；D. Craig Brater；Alice R. Johnson. 1988. Goth's Medical Pharmacology 12th.
3. The United States Pharmacopoeia Convention, Inc. 1999, The United States Pharmacopoeia 24 and The National Formulary, 19 Rockville, MD. p.514，515，1941。
4. The United States Pharmacopoeia Convention, Inc. 1979, The United States Pharmacopoeia 20th Revision and The National Formulary, 15th Edition, Rockville, MD. p.989，990。
5. 許淑縷、蔡式堂、邵清益。1992。台灣地區市售Dexamethasone錠劑之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，10:1-5。

An Investigation on the Quality of Dexamethasone Tablets in Taiwan area

SHU-YING HSU, MING-YU YANG, CHING-YIH SHAW,

BER-LIN CHANG, KUO-CHING WEN AND CHUN-HENG LIAO

Division of Drug Chemistry

ABSTRACT

Thirty-six samples of dexamethasone tablets, imported or manufactured by local pharmaceutical factories in Taiwan, were collected randomly via local health authorities. These samples were analyzed to evaluate the quality. The analysis included four tests according to the methods of the United States Pharmacopoeia XX and the United States Pharmacopoeia 24. The results showed that 1 sample (2.8%) failed to meet the assay requirement of the government regulation.

In conclusion, it is recommended that the manufacturers should emphasize on their manufacturing techniques, quality control systems and composition of pharmaceuticals to comply with government regulations.

key words : dexamethasone tablets, weight variation, disintegration, identification, assay