

解熱鎮痛類藥品之品質監測

黃秋羽 楊明玉 王博譽 陳玉盆 羅吉方

研究檢驗組

摘要

99年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，選定解熱鎮痛類藥品Aspirin及Ibuprofen成分口服之藥品進行監測。於1月至9月間委由全國各縣市衛生局，前往轄區內醫院、診所、藥局、製藥廠及代理商抽驗市售檢體共31件，其中Aspirin成分者11件(國產9件，輸入2件)；Ibuprofen成分者20件(國產19件，輸入1件)，檢驗項目參照中華藥典第6版進行鑑別、溶離度試驗、含量均一度試驗、含量測定及不純物相關項目等之檢驗。結果計2件含Aspirin成分製劑之游離水楊酸限度試驗不合格，其餘部分皆符合藥典規範。

關鍵詞：解熱鎮痛類藥品、Aspirin、Ibuprofen

前言

藥品之品質管理，除須嚴格之上市前查驗登記審查及檢驗外，亦經由主動監測方式，執行上市後產品抽樣檢驗，以確保藥品之品質，保障民眾健康及用藥安全。本局自71年起即啓動「市售藥品品質調查計畫」，每年透過風險評估機制選擇特定品項，經由各醫院、診所或社區之藥局、藥房等藥品通路進行市售產品之品質抽驗。85年起接受行政院消保會建議，轉型為市售藥品品質比較檢驗計畫。93年起本局整合地方縣市衛生局資源，將所執行之「市售藥品品質比較檢驗計畫」規劃為全國性之「藥品品質監測計畫」。

99年度仍承襲歷年對上市後藥品之品質把關工作，持續執行品質監測計畫，以配合政策需要，並針對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、健保用量較多之品項及健保藥價調查交易價偏低者等風險因子為考量，選定解熱鎮痛類藥品Aspirin及Ibuprofen成分進行品質監測。

Aspirin係為解熱鎮痛劑，低劑量時可減少血栓形成，防止血小板凝集，預防心肌梗塞、減少次發性心臟病發作或中風的機率。Ibuprofen係屬非類固醇之抗發炎藥，有緩解發炎之疼痛、經痛及解熱作用，Ibuprofen之降解產物4-異丁基苯乙酮(4-isobutylacetophenone)，會引起中樞神經系統之不良反應，各國藥典規範錠劑每錠所含4-異丁基苯乙酮不得超過0.1%。為瞭解Aspirin及Ibuprofen二藥品後市場之品質，本計畫參照中華藥典第6版進行鑑別、溶離度試驗、含量均一度試驗、含量測定及不純物相關項目等之檢驗，全面監測其品質，所得結果可供施政參考，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：由台北市、高雄市政府衛生局及各縣市衛生局就轄區內醫院診所、藥局及製藥廠抽驗，共抽得檢體31件。
- (二)對照標準品：Aspirin、Ibuprofen、USP related

compound C (4-isobutylacetophenone)及 Salicylic acid均為USP級標準品。

(三)試藥：磷酸二氫鉀、氫氧化鈉、鹽酸、三氯醋酸鈉、醋酸、醋酸鈉、冰醋酸、水楊酸、Sodium 1-hexanesulfonate acid、Valerophenone、0.2 M Tri-sodium phosphate dodecahydrate均採試藥特級。甲酸、乙腈採HPLC級，濾膜(Nylon，孔徑0.45 μm)。

(四)儀器裝置：

1. 高效液相層析儀
 - 1.1. 幫浦：1100 series (Agilent)
 - 1.2. 自動注入器：1100 series (Agilent)
 - 1.3. UV檢測器：1100 DAD/MWD longlife-C (Agilent)
 - 1.4. 記錄器：Chemstation rev. A09.01 (1206) (Agilent)
2. 溶離試驗機/分光光譜儀
 - 2.1. 溶離試驗機：VK-7000 (Vankel)
 - 2.2. 分光光譜儀：Cary 100UV Detector (Varian)
3. pH meter：UB-10 (Denver)
4. 電子天平：TB-214 (Denver); ARPW60 (Adventurer)
5. 超音波震盪器：Branson 5510
6. Vortex震盪器：SHIN KWANG Vortex mixer TS-IT

二、檢驗項目

本計畫檢驗項目為一般檢查(包含外觀、平均重量)、主成分鑑別、溶離度試驗、含量均一度試驗、不純物相關項目之檢驗及含量測定。有關不純物相關項目之檢驗，在Aspirin品項係執行游離水楊酸限量試驗，在Ibuprofen品項係執行4-異丁基苯乙酮限量試驗。

三、檢驗方法

本計畫在Aspirin品項係參照中華藥典第6版⁽¹⁾乙醯水楊酸錠(Acetylsalicylic Acid Tablets; Aspirin

Tablets)之檢驗規格及方法予以檢驗，檢體若為腸溶膜衣錠及腸溶膠囊時，其溶離度試驗另依不同製造廠核准之廠規進行檢測。Ibuprofen品項係參照中華藥典第6版⁽²⁾異布落芬錠(Ibuprofen Tablets)之檢驗規格及方法予以檢驗。

結果與討論

99年度選定含Aspirin及Ibuprofen成分之口服藥品執行品質監測，為使抽樣具代表性，涵蓋整個藥品供應體系之源頭與下游。本計畫遂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，不足者再委請衛生局前往製造廠或代理商源頭抽樣，其抽樣地點遍及全省及北高兩市之醫院、診所、藥局及製藥廠或代理商(表一)。在Aspirin品項約有72.7%係由市面上抽樣取得，27.3%至製藥廠源頭抽樣，Ibuprofen品項有40.0%係由市面上抽樣取得，60.0%至製藥廠源頭抽樣。

目前國內核准之Aspirin口服固型製劑有錠劑、腸溶膜衣錠及腸溶膠囊等，因服用劑量需求不同有81至650毫克不同劑量之產品，由食品藥物管理局藥物許可證查詢作業系統查詢核准之藥品許可證張數共73張，分屬46家製造廠，本次抽驗檢體11件(國產9件、輸入2件)分屬10張許可證，9家製造廠(國產7家、輸入2家)(表二)，其中2件為不同批號之相同許可證產品。

國內核准之Ibuprofen口服固型製劑有錠劑及膠囊等，有100至600毫克不同劑量之產品。固型製劑藥品許可證張數共152張，分屬76家製造廠，本次抽驗檢體20件(國產19件、輸入1件)，分屬20張許可證，15家製造廠(國產14家、輸入1家)(表三)。

本計畫抽驗之11件Aspirin品項檢體經檢驗，其「溶離度試驗」之結果落在83至112%之間，中華藥典之錠劑及膠囊溶離度規範均為不得少於標誌含量之80%。另腸溶膜衣錠及腸溶膠囊之檢體，其溶離度試驗係依照原廠規格及方法進行檢測，結果均符合原廠規；「含量均一度項」之結果落在93至110%之間，中華藥典之合格範圍為

表一、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計表

品名	Aspirin				Ibuprofen				總計
	來源	醫院	藥局	製造廠	小計	醫院	藥局	製造廠	
臺北市	0	1	0	1	0	1	0	1	2
臺北縣	0	0	0	0	0	1	2	3	3
桃園縣	0	0	2	2	1	0	0	1	3
新竹縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0
新竹市	1	0	0	1	0	0	0	0	1
苗栗縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0
台中縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0
南投縣	0	0	0	0	0	0	1	1	1
彰化縣	1	0	1	2	1	0	2	3	5
雲林縣	1	0	0	1	0	0	2	2	3
嘉義縣	0	1	0	1	0	0	0	0	1
嘉義市	0	0	0	0	1	0	0	1	1
台南縣	0	0	0	0	0	0	3	3	3
台南市	0	0	0	0	1	0	1	2	2
高雄市	0	1	0	1	1	0	0	1	2
高雄縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0
屏東縣	0	1	0	1	0	0	1	1	2
宜蘭縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0
花蓮縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0
台東縣	0	0	0	0	0	1	0	1	1
澎湖縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0
台中市	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基隆市	1	0	0	1	0	0	0	0	1
合計	4	4	3	11	5	3	12	20	31

85-115%；「含量測定項」之結果介於97至105%之間，中華藥典之錠劑合格範圍為90-110%，膠囊之合格範圍為93-107%。前述檢驗項目之結果均符合中華藥典第六版⁽²⁾之規範，惟在「游離水楊酸限量」部分，有2件不合格，分別為0.70及1.6%，超過中華藥典之限量要求(0.3%)。

本計畫抽驗之20件Ibuprofen品項之檢體經檢驗，其「溶離度試驗」結果落在77至110%之間，

中華藥典之規範為不得少於標誌含量之70%；「含量均一度項」結果落在86至102%之間，中華藥典之規範為85-115%；「含量測定項」結果介於93至102%之間，中華藥典之規範為90-110%；「4-異丁基苯乙酮限量」皆小於0.1%，以上結果皆符合中華藥典第6版⁽²⁾之規範。

經查藥物食品檢驗局曾分別於75、91及92年執行Aspirin之原料藥及市售產品之品質調查。在原料藥品質調查部分，在75年(抽驗檢體11件)及91年(抽驗檢體3件)之檢驗結果均符合中華藥典要求。在市售產品之品質調查，在75年抽驗檢體215件中，有61件檢體不符合中華藥典要求(不合格率28.4%)，及91年抽驗檢體30件中，有1件檢體不符合中華藥典要求(不合格率3.3%)，不合格項目皆為游離水楊酸限度試驗項。99年度再次針對含Aspirin成分之錠劑或膠囊進行品質監測，許多領有該成分許可證之藥廠已未生產或無庫存(包括台裕、政德、榮民…等多家製造廠)，現抽得10家藥廠之產品，仍有2家藥廠之含Aspirin成分之錠劑產品，其游離水楊酸限量超過中華藥典第六版之要求。追查其檢體來源，均抽樣自藥廠，送驗檢體之包裝為塑膠罐裝，因Aspirin係屬水楊酸之衍生物，遇濕氣會水解生成游離水楊酸，是否為產品包裝之故，值得探討。

綜合上述，針對不合格產品，已函送原送驗衛生局參辦，並會知本局藥品組及風險管理組，已請製造廠回收，並安排機動性查廠，追蹤後續改善情形。

99年度監測計畫解熱鎮痛類藥品Aspirin及Ibuprofen成分之藥品，主成分鑑別、溶離度試驗、含量均一度試驗及含量測定等檢驗項目，檢驗結果均符合原核准之檢驗規範。惟在不純物相關項目部分，需加強控管。未來將針對安定性較有疑慮之市售產品，進行不純物之調查分析，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，本局將持續監控上市後產品之品質，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進行查核，以確保民眾之健康安全。

表二、Aspirin品項抽驗檢體數、製劑許可證張數與製造廠廠數統計表

	抽驗 檢體件數	許可證(張)			許可證製造廠(家)		
		核准	抽驗檢體	抽驗率(%)	核准	抽驗檢體	抽驗率(%)
國產	9	68	8	11.8	42	7	16.7
輸入	2	5	2	40	4	2	50
合計	11	73	10	13.7	46	9	19.6

表三、Ibuprofen品項抽驗檢體數、製劑許可證張數與製造廠廠數統計表

	抽驗 檢體件數	許可證(張)			許可證製造廠(家)		
		核准	抽驗檢體	抽驗率(%)	核准	抽驗檢體	抽驗率(%)
國產	19	141	19	13.5	68	14	20.6
輸入	1	11	1	9.1	8	1	12.5
合計	20	152	20	13.2	76	15	19.7

參考文獻

1. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2006。中華藥典第六版，p. 45-49，附錄 p. 37-41，行政院衛生署，台北。
2. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2006。中華藥典第六版，p. 763-764，附錄 p. 37-41，行政院衛生署，台北。

Surveillance on the Quality of Marketed Antipyretics and Analgesics Preparation in Taiwan

CHIU-YU HUANG, MING-YU YANG, PO-YU WANG, YU-PEN CHEN AND
CHI-FANG LO

Division of Research and Analysis

ABSTRACT

In order to survey the quality of the marketed antipyretics and analgesics preparations in Taiwan area, a total of 31 samples, including aspirin and ibuprofen preparations, were acquired from different counties and cities in Taiwan from January to September in 2010. Samples were analyzed by the methods as described in the Ch. P. VI, with authorized specifications. The items of analysis included the appearance, average weight, identification, assay, dissolution, content uniformity, and the limit of free salicylic acid in aspirin preparations, or the limit of 4-isobutylacetophenone in ibuprofen preparations. The results indicated that two samples failed to meet the specification of the limit of free salicylic acid. Others met the compendia requirements for aspirin and ibuprofen.

Key words: antipyretics and analgesics preparations, aspirin, ibuprofen