

含類固醇類(betamethasone esters)外用製劑之品質監測

黃秋羽 楊明玉 王博譽 陳玉盆 施養志

食品藥物管理局研究檢驗組

摘要

100年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，選定含類固醇類(betamethasone esters)成分之外用製劑進行藥品品質監測，並於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、代理商及製藥廠抽驗市售檢體共90件(國產82件，輸入8件)，參考美國藥典第34版之檢驗規格及方法，開發並經確效可同時檢測betamethasone、betamethasone acetate、betamethasone benzoate、betamethasone dipropionate、betamethasone 17-valerate、betamethasone 21-valerate 及betamethasone 21-aldehyde等西藥成分之定性及定量分析方法，進行含量測定及層析法純度檢查之分析。總計90件檢體中16件含量測定不合格。不合格率為17.8%。另外在層析法純度檢查之背景值調查部分，有47件檢體檢出betamethasone 21-valerate成分，3件檢體檢出betamethasone成分，12件檢體檢驗分析之層析圖譜中有其他類似betamethasone成分特徵光譜之層析峰出現，90件檢體均未檢出betamethasone 21-aldehyde成分。

關鍵詞：類固醇、外用製劑、betamethasone、betamethasone esters、betamethasone dipropionate、betamethasone valerate

前言

為加強市售藥品之監測，以有效管控上市後產品之品質，自93年起即依風險管理原則，開始執行藥物化粧品品質監測計畫。本計畫品項之選擇係配合管理需要，並依據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、國內用藥量、健保藥價調查交易偏低者等風險評估因子及各縣市衛生局業務需求，以確保國人用藥品質。100年度品質監測計畫，係參考歷年市售品品質調查計畫不合格率較高之品項，選定含類固醇類(betamethasone esters)成分之外用製劑進行品質監測。

含類固醇類(betamethasone esters)成分之外用製劑療效主要為濕疹、接觸性皮膚炎、藥物性皮膚炎、過敏性皮膚炎等發炎症狀之解除，是皮膚

科經常使用之外用藥品。目前藥品許可證核准使用之betamethasone esters有betamethasone acetate、betamethasone benzoate、betamethasone dipropionate、betamethasone valerate等成分。市面上能見度較高常用之成分，主要是betamethasone dipropionate及betamethasone valerate。

Betamethasone esters在製成軟膏、乳膏類等外用製劑時，因製程中須加酸或鹼來調整pH值，易造成主成分不安定，降解成其他相關物質，藥典記載之betamethasone valerate為betamethasone 17-valerate，係在betamethasone C₁₇位置上之hydroxy官能基酯化為valerate酯類，部份藥典如英國藥典在檢驗方法上規範必須與betamethasone 21-valerate分離⁽¹⁾。本計畫針對betamethasone esters開發同時檢測betamethasone、betamethasone acetate、betamethasone benzoate、betamethasone

dipropionate、betamethasone 17-valerate、betamethasone 21-valerate 及betamethasone 21-aldehyde 之定性及定量分析方法，並依藥典之規範執行藥品品質評估，瞭解該類產品市售品之品質狀況。

監測所得結果可提供管理該類藥品之依據，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之危害，並進而作為產品品質管理方向研訂之參考。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：由全國20個縣市衛生局就轄區內醫院、診所、藥局、藥商、代理商及製藥廠抽驗，共抽得檢體90件(82張許可證)。

(二)對照標準品：betamethasone、betamethasone acetate、betamethasone benzoate、betamethasone dipropionate、betamethasone 17-valerate、betamethasone 21-valerate、betamethasone 21-aldehyde均為USP級標準品。betamethasone 21-aldehyde為Schering-Plough公司供應之標準品。

(三)試藥：甲醇、醋酸、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)幫浦：2998 series (Waters)
 - (2)自動注入器：2998 series (Waters)
 - (3)檢測器：DAD 2998 series (Waters)
 - (4)記錄器：2998 series (Waters)
2. 電子天平
 - (1)四位數天平：OHAUS PA214C
 - (2)五位數天平：METTLER AG245
3. 超音波震盪器：Delta DC900H
4. vortex震盪器：SHIN KWANG TS-IT

二、檢驗項目及方法

參考美國藥典第34版⁽²⁾ 適當調整移動相比例、梯度，並經方法確效後予以檢驗，執行主成分鑑別、層析法純度檢查及含量測定。

(一)鑑別、層析法純度檢查與含量測定

1. 移動相溶媒

取醋酸2 mL置於2000-mL容量瓶中，以水定容後過濾並予脫氣處理，供作移動相溶媒A。乙腈為移動相溶媒B。

2. 內部標準品溶液

稱取betamethasone dipropionate對照標準品約50 mg，置於1000-mL容量瓶中，加甲醇使溶並加至容量，混勻。

3. 標準品儲備溶液

(1)含量測定標準品儲備溶液

取betamethasone、betamethasone acetate、betamethasone valerate、betamethasone benzoate、betamethasone dipropionate對照標準品約50 mg，精確稱定，置50-mL容量瓶中，加內部標準品溶液使溶並加至容量。

(2)層析法純度檢查標準品儲備溶液

分別精確稱取betamethasone、betamethasone acetate、betamethasone valerate、betamethasone benzoate、betamethasone dipropionate、betamethasone 21-aldehyde、betamethasone 21-valerate標準品約50 mg，精確稱定，置50-mL容量瓶中，加內部標準品溶液使溶並加至容量，取此溶液1.0 mL置100-mL容量瓶中，加內部標準品溶液使溶並加至容量。

4. 標準曲線溶液

(1)含量測定標準曲線溶液之配製

上述3(1)節標準品儲備溶液分別取2.0、3.0、4.0、5.0、6.0及7.0 mL，各置50-mL容量瓶中，加內部標準品溶液使溶並加至容量，混勻後以濾膜過濾。

(2)層析法純度檢查標準曲線溶液

上述3(2)節層析法純度標準品儲備溶液分別取2.0、2.5、3.0、4.0及5.0 mL，各依下表，各置10、50或100-mL容量瓶中，加內部標準品溶液使溶並加至容量，混勻後以濾膜過濾。如下表取樣配

製方式：

| | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) |
|--|------|------|------|------|------|------|
| 配製濃度($\mu\text{g/mL}$) | 0.25 | 0.50 | 1.00 | 2.00 | 3.00 | 4.00 |
| 取量體積(mL) (標準品儲備溶液： $10\ \mu\text{g/mL}$) | 2.5 | 2.5 | 5 | 2 | 3 | 4 |
| 定量體積(mL) | 100 | 50 | 50 | 10 | 10 | 10 |

5. 檢品溶液之配製

精確稱取檢品約1.0 g置於50-mL離心瓶中，加內部標準品溶液10.0 mL，置50°C超音波震盪器中震盪15分鐘，並震搖1分鐘，置冰鍋中冷卻15分鐘後，以濾膜過濾。

6. 分析條件

層析管：Supelcosil LC-18，4 mm × 30 cm，充填直徑5 μm

管柱控溫：30°C

檢測器：波長240 nm

移動相：取第1節所調配之移動相溶媒A及B，採梯度沖提，梯度沖提比例如下：

| Time (min) | 移動相溶媒A (%) | 移動相溶媒B (%) |
|------------|------------|------------|
| 0 | 60 | 40 |
| 35 | 60 | 40 |
| 37 | 50 | 50 |
| 53 | 50 | 50 |
| 55 | 10 | 90 |
| 65 | 10 | 90 |
| 67 | 60 | 40 |
| 75 | 60 | 40 |

流速：1.0 mL/min 注射體積：10 μL

7. 標準曲線之製作

取上述第4節配製之各標準品溶液10 μL ，分別注入高效液相層析儀，由電腦之波峰面積與濃度作圖，經線性回歸分析後，製作標準曲線。

8. 測定法及計算式

(1) 主成分與不純物含量測定

取上述第4節配製標準品溶液及第5節配製檢品溶液各10 μL ，分別注入高效液相

層析儀，就檢品溶液與標準品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betamethasone與不純物之含量，計算式如下：

$$\text{檢品中betamethasone之含量(\%)} = \frac{X}{M} \times 100\%$$

X：由標準曲線中求得betamethasone之濃度($\mu\text{g/mL}$)

M：檢品溶液理論濃度($\mu\text{g/mL}$)

$$\text{檢品中不純物之含量(\%)} = \frac{X}{M} \times 100\%$$

X：由標準曲線中求得不純物之濃度($\mu\text{g/mL}$)

M：檢品溶液理論濃度($\mu\text{g/mL}$)

(2) 其他未知不純物含量測定

將其他不純物之面積，相對於主成分面積計算，計算式如下：

$$\text{betamethasone與不純物之含量(\%)} = \frac{a_1}{a_2} \times 100\%$$

a_1 ：其他不純物之分析面積

a_2 ：主成分之分析面積

結果與討論

本計畫係針對市面上常用之含類固醇類(beta-methasone esters)成分之外用製劑，進行藥品品質監測。為使其品質監測抽樣具代表性，涵蓋整個藥品供應體系之源頭與下游。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)。抽樣結果，總共抽得含betamethasone dipropionate成分之外用製劑35件，約有91.4%係由市面上抽樣取得，8.6%至製藥廠源頭抽樣。含betamethasone valerate成分之外用製劑55件，約有76.4%係由市面上抽樣取得，23.6%至製藥廠或代理商源頭抽樣，總計90件。另外經查並無betamethasone acetate成分外用製劑許可證，含betamethasone benzoate成分之外用製劑，僅4張許可證，惟在此次計畫中並未抽得。

目前國內核准之含betamethasone dipropionate/betamethasone valerate成分之外用製劑有軟膏、

含類固醇類(betamethasone esters)外用製劑之品質監測

乳膏、霜劑及液劑等劑型，所含劑量主要為每公克含相當於0.5或1.0公絲之betamethasone。由食品藥物管理局藥物許可證查詢作業系統查詢核准之含betamethasone dipropionate成分外用製劑許可證張數共82張，分屬37家製造廠，本次抽驗檢體35件(國產30件、輸入5件)，分屬32張許可證，23家製造廠(國產19家、輸入4家)。含betamethasone valerate成分外用製劑許可證張數共100張，分屬53家製造廠，本次抽驗檢體55件(國產52件、輸入3件)，分屬49張許可證，38家製造廠(國產36家、輸入2家)(表二、三、四及五)。

抽驗之90件檢體經檢驗，在betamethasone dipropionate部份，35件中有5件(14.3%)含量不足。在betamethasone valerate部份，55件中有11件(20.0%)含量不足，總計90件中16件(17.8%)含量測定不合格。在美國藥典第34版betamethasone dipropionate及betamethasone valerate之外用製劑規範含量測定合格範圍為標誌量之90至110%之間。含量不足之結果落在60至90%之間者有8件(佔

表一、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計

| 品名 | betamethasone valerate | | | | | betamethasone dipropionate | | | | | 總計 |
|-----|------------------------|----|----|-----|----|----------------------------|----|----|----|----|----|
| | 醫院/診所 | 藥局 | 藥廠 | 申請商 | 小計 | 醫院/診所 | 藥局 | 藥商 | 藥廠 | 小計 | |
| 臺北市 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 | 6 |
| 新北市 | 1 | 2 | 2 | 0 | 5 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 6 |
| 桃園縣 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| 新竹縣 | 0 | 3 | 1 | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 6 |
| 新竹市 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| 苗栗縣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 臺中市 | 1 | 0 | 3 | 0 | 4 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 7 |
| 南投縣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | 5 | 5 |
| 彰化縣 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 5 |
| 雲林縣 | 2 | 1 | 2 | 0 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 7 |
| 嘉義縣 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 5 |
| 嘉義市 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| 臺南市 | 1 | 5 | 1 | 0 | 7 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 | 10 |
| 高雄市 | 1 | 6 | 0 | 0 | 7 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 10 |
| 屏東縣 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 宜蘭縣 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 花蓮縣 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 臺東縣 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 澎湖縣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 基隆市 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 合計 | 13 | 29 | 12 | 1 | 55 | 12 | 18 | 2 | 3 | 35 | 90 |

表二、含betamethasone dipropionate外用製劑抽驗檢體數與核准之許可證張數統計

| | 抽驗檢體件數 | 許可證(張) | | 抽驗率(%) |
|----|--------|--------|------|--------|
| | | 核准 | 抽驗檢體 | |
| 國產 | 30 | 82 | 27 | 32.9 |
| 輸入 | 5 | 11 | 5 | 45.5 |
| 合計 | 35 | 93 | 32 | 34.4 |

表三、含betamethasone dipropionate外用製劑抽驗檢體數與核准之製造廠數統計

| | 抽驗檢體件數 | 製造廠(家) | | 抽驗率(%) |
|----|--------|--------|------|--------|
| | | 核准 | 抽驗檢體 | |
| 國產 | 30 | 37 | 19 | 51.4 |
| 輸入 | 5 | 6 | 4 | 66.7 |
| 合計 | 35 | 43 | 23 | 53.5 |

表四、含betamethasone valerate外用製劑抽驗檢體數與核准之許可證張數統計

| | 抽驗檢體件數 | 許可證(張) | | 抽驗率(%) |
|----|--------|--------|------|--------|
| | | 核准 | 抽驗檢體 | |
| 國產 | 52 | 94 | 46 | 48.9 |
| 輸入 | 3 | 6 | 3 | 50.0 |
| 合計 | 55 | 100 | 49 | 49.0 |

表五、含betamethasone valerate外用製劑抽驗檢體數與核准之製造廠數統計

| | 抽驗檢體件數 | 製造廠(家) | | 抽驗率(%) |
|----|--------|--------|------|--------|
| | | 核准 | 抽驗檢體 | |
| 國產 | 52 | 48 | 36 | 75.0 |
| 輸入 | 3 | 5 | 2 | 40.0 |
| 合計 | 55 | 53 | 38 | 71.7 |

表六、含類固醇類外用製劑之品質監測不合格案件數統計

| 含量 | betamethasone dipropionate | | | | betamethasone valerate | | | |
|--------|----------------------------|----|----|-----------|------------------------|----|----|------------|
| | 軟膏 | 乳膏 | 霜劑 | 小計 | 軟膏 | 乳膏 | 霜劑 | 小計 |
| 60-90% | 0 | 2 | 0 | 2 | 4 | 2 | 0 | 6 |
| 30-60% | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 | 4 |
| < 30% | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 小計 | 0 | 5 | 0 | 5 (14.3%) | 7 | 3 | 1 | 11 (20.0%) |
| 合計 | 16 (17.8%) | | | | | | | |

註：抽驗件數90件，不合格總件數16件

8.9%)，落在30至60%之間者有6件(佔6.7%)，小於30%者有2件(佔2.2%)(表六)。不合格產品分屬16張許可證，15家製造廠，其中1家製藥廠有2張betamethasone dipropionate許可證之藥品檢驗不合格。另因各國藥典無相關不純物之限度規範，本計畫附加執行層析法純度檢查之背景值調查，發現47件檢體檢出betamethasone 21-valerate成分，3件檢體檢出betamethasone成分，12件檢體檢驗分析之層析圖譜中有其他類似betamethasone成分特徵光譜之層析峰出現，90件檢體均未檢出betamethasone 21-aldehyde成分。相關檢驗結果可做為行政管理之參考。

本計畫針對不合格產品，已函送原送驗衛生局參辦，並請製造廠回收，並安排機動性查廠，追蹤後續改善情形。

100年度監測計畫含類固醇類(betamethasone esters)成分之外用製劑，在含量測定檢驗項目，檢驗結果不合格率偏高，分析檢驗結果不合格原因分析如後：

1. 含betamethasone valerate成分之外用製劑，有3件檢體，其核發之許可證主成分為「每公克含betamethasone (as 17-valerate) 0.5 mg」，製造廠疑似將處方視為「每公克含betamethasone 17-valerate 0.5 mg」，以致於在產品製造時下料量不足。
2. 有9件檢體經檢驗發現主成分betamethasone 17-valerate部份含量轉換成藥效較低之betamethasone 21-valerate⁽³⁾，導致主成分betamethasone 17-valerate含量不足。

3. 含betamethasone dipropionate成分之外用製劑，在檢驗分析之層析圖譜中有其他類似betamethasone成分特徵光譜之層析峰出現，推斷可能係產品分解所致。

另分析不合格檢體有8件保存期限仍在未來1年內，有4件其保存期限仍在未來1至2年內，有4件其保存期限仍在未來2至3年內。且經查前藥物食品檢驗局於81年自全國各縣市藥局、藥房抽購30件betamethasone valerate軟膏類檢體檢驗，6件含量測定檢驗不合格，皆因含量不足，不合格率20%⁽⁴⁾。複查此次抽驗檢體，幾近全數囊括目前仍在生產之國產製造廠，在含betamethasone valerate成分之外用製劑部分，檢驗結果含量不足者仍佔其20%。顯示業者在處方設計及製程確效與管制等方面，仍須加強研究改進，並對此類產品之持續性安定性試驗，應加強監控在產品架儲期全期之監測，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。另查此類藥品的許可證核發時間，部份已有數十年，部份業者之檢驗方法在分析主成分或降解產物之間，缺乏專一性，也因此無法監控產品是否已經變質，需針對是否降解開發新的檢驗方法來執行持續性安定性試驗。製造廠在自我審查作業程序上也需再努力。未來會針對對安定性較有疑慮之市售產品，進行產品品質及不純物之調查分析，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，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。

參考文獻

1. British Pharmacopoeia Commission Secretariat. 2009. British Pharmacopoeia 2009. pp. 2335-2336. The Stationary Office. London.
2. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2011. The United States Pharmacopeia 34th, The National Formulary 29. pp. 2020-2033. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
3. Florence, A. T. and Attwood, D. 2011. Physico-chemical Principles of Pharmacy, 5th ed. pp. 124. Pharmaceutical Press. London.
4. 許淑纓、黃文延、邵清益。1993。市售Beta-methasone Valerate軟膏類之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，11: 187。

Surveillance on the Quality of Marketed Betamethasone Esters Topical Preparations in Taiwan

CHIU-YU HUANG, MING-YU YANG, PO-YU WANG, YU-PEN CHEN AND DANIEL YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

In order to survey the quality of the marketed topical corticosteroid (betamethasone esters) preparations in Taiwan area, a total of 90 samples of topical betamethasone dipropionate/valerate preparations were acquired from different counties and cities in Taiwan from January to June 2011. Samples were tested by a stability high-performance liquid chromatographic method that has been developed and validated for the analysis of betamethasone, betamethasone acetate, betamethasone benzoate, betamethasone dipropionate, betamethasone 17-valerate, betamethasone 21-valerate and betamethasone 21-aldehyde in topical dosage forms, in accordance with USP 34th ed. The results showed that 16 samples (17.8%) failed to meet the specification of assay.

Key words: topical corticosteroid preparations, betamethasone dipropionate, betamethasone valerate