

101年度市售奈米藥品品質調查

范孟棋 王博譽 陳玉盆 闕麗卿 施養志

食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

為建立奈米粒子檢測技術及奈米化藥品之品質，TFDA委請台北市、桃園縣及新竹縣等衛生局進行市售奈米化藥品之抽驗。實際抽得檢體計8件(含口服劑型5件，注射劑型3件)，並進行注射液微粒物質檢查及平均粒徑等項目之檢驗，以建立奈米粒子檢測技術，同時依據原查驗登記核准之檢驗規格及方法進行鑑別、含量測定、單位劑量均一度及溶離度試驗，以瞭解品質狀況。檢驗結果3件注射劑產品之微粒物質檢查均符合藥典規範，其中有1件注射劑另訂有平均粒徑規格，該項目之檢驗結果符合原廠規格，其他一般藥品製劑檢驗項目之檢驗結果均符合藥典規範及原廠規格。

關鍵詞：奈米藥品、微粒物質檢查、平均粒徑

前言

隨著奈米科技蓬勃發展，奈米藥品品項逐漸增加，藥政管理也逐漸重視奈米藥品管理的相關議題。歐盟EMA於2006年6月發佈「Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for human use」⁽¹⁾，說明奈米藥品審查的相關事項。美國FDA也在2011年6月公佈「Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology Guidance for Industry(draft guidance)」⁽²⁾，闡述奈米藥品的特性。此外，國際標準組織(International standard organization)於2012年公佈ISO 13014標準，列舉奈米檢測的九大參數，包括Particle size、Aggregation/Agglomeration、Shape、Surface area、Composition、Surface chemistry、Surface charge、Solubility及Dispersibility，使奈米檢測方法有所依循。

目前有關於奈米藥品的定義，尚無全世界共同接受的明確定義。一般而言，奈米藥品係指利

用奈米技術製造，使粒子大小達到100 nm以下，或粒徑之縮小雖尚未達到100 nm以下，但已經表現出完全不同於原本物化特性的藥品製劑。為建立實驗室之奈米科技藥品品質評估檢驗技術，強化TFDA檢驗能量，以因應奈米藥品科技發展後，隨之而來的法規管理層面與藥品品質把關之議題，本計畫藉由抽查市售奈米化藥品，以評估相關奈米檢測方法，並建立TFDA實驗室對於奈米藥品的檢驗技術。

奈米藥品的類別，依行政院衛生署100年委託科技研究計畫「建構奈米化藥品法規審查與安全性評估機制」研究報告⁽³⁾之歸納，包括了Micronized類、Pegylation類及Liposome等幾大類。本計畫主要依據TFDA藥品及新興生技藥品組提供之奈米藥品清單，原擬定抽驗之奈米藥品品項計15件(含口服劑型9件，注射劑型6件)，均為輸入藥品，委請台北市、新北市、桃園縣及新竹縣等衛生局，於101年3至6月間分別至轄區之進口代理商或經銷商進行抽驗。惟衛生局人員抽驗過程中，發現部分奈米藥品雖已取得藥品許可

證，但卻從未進口，或已久未再進口，故無法抽得檢體。實際僅在台北市及桃園縣抽得檢體計8件(含口服劑型5件，注射劑型3件)，進行注射液微粒物質檢查及平均粒徑等有關粒子大小之檢驗，同時也依據原查驗登記核准之檢驗規格及方法執行鑑別、含量測定、單位劑量均一度、溶離度試驗等一般藥品製劑之檢驗項目。

材料與方法

一、材料

- (一)檢體來源：本計畫之檢體係委由各縣市衛生局於101年3至6月間分別至代理商及經銷商抽驗，共抽得8件檢體(表一)。
- (二)對照標準品：均為USP級對照標準品或原廠提供之標準品。
- (三)試藥：冰醋酸、氫氧化鈉、硫酸銨、磷酸二氫鉀、硫酸月桂酯鈉、乳糖及磷酸均採試藥級。甲醇、乙腈、二氧陸園及四氫呋喃均採HPLC級。
- (四)儀器裝置：
 1. 水中粒子計數器(9703+, Hiac/Royco, USA)
 2. 雷射光動態散射儀(Zetasizer Naon ZS, Malvern, UK)
 3. 高效液相層析儀(1100 series, Agilent, Germany)
 4. 高效液相層析儀(Ultimate 3000, Dionex, USA)
 5. 離子交換層析儀(ICS-3000, Dionex, USA)

表一、實際抽得奈米藥品檢體一覽表

代號	抽樣衛生局	抽樣地點	劑型
A	台北市政府衛生局	申請商	口服劑型
B	台北市政府衛生局	經銷商	口服劑型
C	台北市政府衛生局	經銷商	口服劑型
D	桃園縣政府衛生局	經銷商	口服劑型
E	桃園縣政府衛生局	經銷商	口服劑型
F	台北市政府衛生局	申請商	注射劑型
G	台北市政府衛生局	申請商	注射劑型
H	台北市政府衛生局	經銷商	注射劑型

6. 紫外光分光光度計(Cary 300, Varian, Australia)
7. 溶離度測定儀(VK7010, Varian, USA)

二、實驗方法

(一)檢驗項目、規格及方法

經查詢中華藥典第七版及美國藥典第34版收載之藥品檢驗項目，其中與粒子檢測相關者為注射液微粒物質檢查(Particulate matter)^(4,7)。本計畫依照藥典規範執行3件注射劑產品之微粒物質檢查項目，並依據原廠規格執行奈米粒徑之檢測項目。此外，抽得樣品也依照藥典規範及原查驗登記核准之檢驗方法進行鑑別、含量測定、溶離度試驗^(5,8)及單位劑量均一度^(6,9)等一般藥品製劑之檢驗項目。

(二)檢驗方法

1. 注射液微粒物質檢查^(4,7)

- (1)檢品溶液配製方法：取注射液檢品適量，均勻混合，避免污染及產生氣泡。如經判認及許可，亦可將適當數量製品內容物混合，用無微粒物質水適當稀釋成25 mL或以上容量為檢樣。
- (2)檢測法：依照USP<788>及中華藥典第七版通則(3034)規範，以光阻微粒物質檢查法執行，自動檢測微粒物質之大小，並依其大小計算數量。先進行儀器環境測試，通過後，再測定檢品。供試之檢樣計4份，每份不少於5 mL，測定其所含微粒物質之等於或大於10 μm 及25 μm 之數目，將第1份測得結果不計，以其餘3份計算其所含微粒物質之平均數。

(3)合格標準

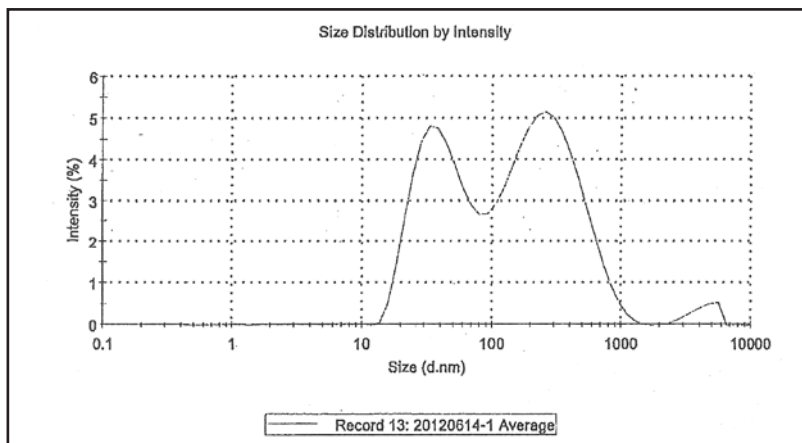
- (i)注射劑包裝容量小於100 mL者：
 - 等於或大於10 μm 之粒子數：每容器不得超過6,000個
 - 等於或大於25 μm 之粒子數：每容器不得超過600個
- (ii)注射劑之包裝容量大於100 mL者：
 - 等於或大於10 μm 之粒子數：每mL不



Results

	Size (d.nm)	% Intensity	Width (d.nm)
Z-Average (d.nm): .72.59	Peak 1: 294.1	59.2	194.7
Pdl: 0.681	Peak 2: 41.41	38.5	17.20
Intercept: 0.459	Peak 3: 4301	2.3	974.9

Result quality Good



圖一、DLS檢測奈米粒徑分布圖

得超過25個

等於或大於25 μm之粒子數：每mL不得超過3個

2. 平均粒徑

(1)檢品溶液配製方法：取注射液檢品靜置10分鐘後，加入適量依原廠規格配製之乳糖溶液，翻轉容量瓶數次，使混合均勻。

(2)檢測法：取檢品溶液至cuvette達適當高度，以雷射光動態散射儀，測定懸浮液中奈米粒子的平均粒徑，計算6次測定結果數據之平均值。

(3)合格標準：須符合原廠規格。

結果與討論

由於奈米科技的發展，應用新興奈米科技已研發多種藥品製劑，例如奈米結晶(Nanocrystal)、奈米懸浮液(Nanosuspension)及奈米化高分子(Nanonized macromolecule)等產品。奈米藥品約略可分為奈米載體與奈米化藥物。奈米載體可以包

覆毒性較強之藥物，減低對正常組織之毒害，一旦經由血液循環到達腫瘤組織等特定組織部位，則能於定點釋放，發揮藥效，這些奈米科技帶來藥物動力學之變革是傳統製劑所無法達成的⁽¹⁰⁾。至於奈米化藥品的優越之處，使原本無法做成口服劑型的難溶性藥物成分，經奈米化之後，大幅增加粒子表面積，口服後進入腸道，能顯著提高水中溶解度，大幅改善藥品的生體可用率，甚至可以控制釋放速率，減少藥品使用劑量，降低副作用，對於病患具有莫大的助益⁽¹¹⁾。

本調查計畫實際抽得TFDA 100年委託科技研究計畫「建構奈米化藥品法規審查與安全性評估機制」研究報告⁽³⁾記載之奈米藥品檢體計8件(含口服劑型5件，注射劑型3件)。注射劑3件，依據藥典規範執行微粒子檢查結果均符合規範。其中，有1件注射劑成品規格中訂有平均粒徑檢測項目，依據原廠規格記載之方法配製檢品溶液，以雷射光動態散射儀(DLS)檢測粒徑，儀器之檢測數據包括了兩方面的資訊－平均粒徑及粒徑分布。平均粒徑之檢驗結果為72 nm，符合原廠規格(18-

101年度市售奈米藥品品質調查

104 nm)，可確認產品的奈米性。另外，從粒徑分布圖(圖一)，可發現懸浮在乳糖溶液中奈米粒子之粒徑，實際表現出雙峰分布的情況，可推論本產品之奈米粒子約略由兩種不同粒徑的粒子所組成。然而，雖然DLS法已廣為運用來測定奈米粒子平均粒徑，DLS法所量測之粒徑分布數據，卻容易受儀器及實驗操作程序等因素之影響，因此，必須再併用其他奈米檢測法，才可得到較精確的粒徑分布資訊⁽¹²⁾。

由於奈米粒徑之檢測方法除了DLS法之外，尚包括了電子顯微鏡法、X光繞射法及拉曼法等，每一種方法皆各有其優越之處，也有其侷限性。以本計畫採用之DLS法為例，雖然可測到奈米粒子的粒徑，但對於粒子三度空間的形狀或是否有奈米粒子聚集的情況，則無法得知。奈米科技為新興發展的技術，奈米檢測也需要累積眾人的學識與經驗，才能發展到成熟的階段。因此，同一樣品可嘗試用不同的檢測方法，比較不同方法間所得結果差異性，以更多不同的奈米檢測技

術進行檢驗，發揮不同檢測法間互補的效用，是值得繼續努力的研究方向。

本計畫除了執行有關粒徑之檢測，也依據藥典規範及原查驗登記核准之檢驗規格及方法進行檢驗鑑別、含量測定、溶離度試驗及單位劑量均一度等一般藥品製劑之檢驗項目。檢驗結果均符合藥典規範及原廠規格，顯示目前市售奈米藥品品質尚符合要求(表二及三)。本品質調查計畫結果將提供藥政管理之參考，並希望藉逐年對於藥品之品質監測，以確保民眾用藥之品質安全。

本計畫主要依據原廠規格檢驗，所抽得5件口服(固體)劑型，均未有粒徑檢測規格，3件注射劑中，僅1件產品之檢驗規格收載與奈米性檢測相關之檢驗項目，例如「平均粒徑」測試(一般之奈米性檢測項目可能包括平均粒徑、粒徑分布等)。本年度奈米藥品品質調查計畫，期望能建立實驗室對於奈米藥品奈米性檢測之技術。

奈米科技為近代的新興科技，應用奈米科技之藥品製劑已有長足之進步，因此藥政管理也需

表二、101年度口服劑型奈米藥品檢驗結果一覽表

代號	鑑別	含量測定*	單位劑量均一度*	溶離度試驗*
A	陽性	106.1%	105.9%-107.1%；RSD：0.58%	**
B	陽性	101.4%	99.6%-102.6%；RSD：1.1%	79.6%-100.2%
C	陽性	100.0%	98.6%-105.5%；RSD：2.0%	74.5%-101.1%
D	陽性	104.3%	79.1%-112.8%；RSD：7.2%	87.6%-105.6%
E	陽性	97.4%	**	**

*標誌量之百分比

**檢體之原廠規格無單位劑量均一度及溶離度試驗項目

表三、101年度注射劑型奈米藥品檢驗結果一覽表

代號	鑑別	含量測定*	注射液微粒子質檢查	平均粒徑	備註
F	陽性	101.1%	10 μm 粒子數：1087個/ vial 25 μm 粒子數：20個/ vial	72 nm	平均粒徑合格標準 18-104 nm
G	**	**	10 μm 粒子數：3101個/ vial 25 μm 粒子數：8個/ vial	**	
H	陽性	102.4%	10 μm 粒子數：352個/ vial 25 μm 粒子數：4個/ vial	**	

*標誌量之百分比

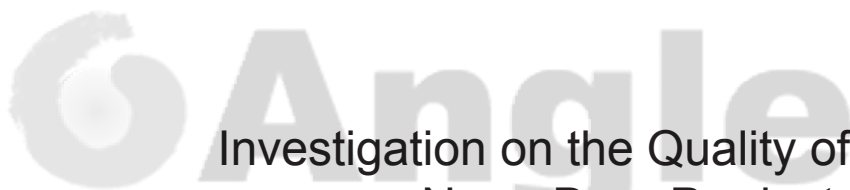
**本品項因無法取得對照標準品，故未執行鑑別及含量測定檢驗項目。

要重視奈米藥品管理的相關議題。本計畫調查奈米藥品的品質，除了達到監測藥品品質的目的，亦可藉由對於奈米藥品之檢驗研究，增進實驗室對於奈米藥品的檢驗能力。

參考文獻

1. European Medicines Agency. 2006. Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for human use.
2. Food and Drug Administration, USA. 2011. Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology Guidance for Industry (draft guidance).
3. 鄭慧文、余萬能、蔡正弘、鄭幼文。2011。建構奈米化藥品法規審查與安全性評估機制。行政院衛生署，台北。
4. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。49-51頁，行政院衛生署，台北。
5. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。36-38頁，行政院衛生署，台北。
6. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。38-40頁，行政院衛生署，台北。
7. United States Pharmacopeia Convention, Inc. 2011. The United States Pharmacopeia XXXIV, the National Formulary XXIX. pp. 326-328. United States Pharmacopeia Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
8. United States Pharmacopeia Convention, Inc. 2011. The United States Pharmacopeia XXXIV, the National Formulary XXIX. pp. 278-284. United States Pharmacopeia Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
9. United States Pharmacopeia Convention, Inc. 2011. The United States Pharmacopeia XXXIV, the National Formulary XXIX. pp. 403-406. United States Pharmacopeia Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
10. 葉明功、胡接燊、洪伯達。2012。奈米藥品在臨床上的運用。藥學雜誌，28(2)：21-25。
11. Lee, J. 2005. Nanoparticle Formulation Increases Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs: Approaches Experimental Evidences and Theory. Current Nanoscience, pp. 237-243. Bentham Science Publishers.
12. Kato, H., Nakamura, A., Takahashi, K. and Kinugasa, S. 2012. Accurate Size and Size-Distribution Determination of Polystyrene Latex Nanoparticles in Aqueous Medium Using Dynamic Light Scattering and Asymmetrical Flow Field Flow Fractionation with Multi-Angle Light Scattering. Nanomaterials 2012, 2(1), pp.15-30. MDPI.

101年度市售奈米藥品品質調查



Investigation on the Quality of Marketed Nano-Drug Products

MENG-CHI FAN, POR-YUH WANG, YU-PEN CHEN,
LIH-CHING CHIUEH AND YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

In order to establish nanoparticle analytical technique, a total of 8 marketed nano-drug samples were collected by local health authorities from Taipei city, Taoyuan county and Hsinchu county for test of particulate matter and particle size. In addition, The test of identification, assay, content uniformity and dissolution were also conducted for surveying the quality of pharmaceutical products. All samples met the requirement as described in Pharmacopeia. Besides, the particle size test result of one of the injectable drug products showed compliance with in-house specification.

Key words: nano-drug, particulate matter, particle size