

出國報告（出國類別：國際會議）

FDA 與 USP 聯合研討會-藥品賦形劑在製劑開發
中的關鍵重要性會議報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：岳宗漢 技士

派赴國家：美國

出國期間：106.2.25-3.3

報告日期：106.5.22

摘要

美國藥典委員會(簡稱 USP)於 2017 年 2 月 27 日至 2 月 28 日在美國馬里蘭總部 Rockville 舉辦「FDA 與 USP 聯合研討會-藥品賦形劑在製劑開發中的關鍵重要性」，內容主要是依據美國藥典委員會 2010-2015 年 5 年目標之一提升賦形劑品質(Pharmaceutical Excipient Quality)-鑑於全球賦形劑供應鏈蓬勃發展，大幅增加賦形劑惡意攙偽、取代或汙染，缺乏檢測方法。以往藥典只注重主成分(Active Pharmaceutical Ingredients)的安全與療效，長期忽略賦形劑的影響，而 USP 逐漸發現其對於藥品安全及療效的重要性，所以本次研討會邀請美國食品藥物管理局(簡稱 FDA)一同探討，從賦形劑定義、常見種類、毒性及藥理作用、不同劑型賦形劑管制(如局部外用、吸入劑)以及新興劑型(如微脂體)賦形劑等主題切入，喚起製藥產業對於賦形劑的重視，宗旨是提升並加速賦形劑的正確使用，申請學名藥配方能有所依據，並擴大賦形劑於新興藥品之應用。

本次出國參與此研討會，研習賦形劑可能造成生物可用率(Bioavailability)及生物相等性(Bioequivalence)改變之原因，並與 FDA 及 USP 專家、學者互動與交流相關經驗，應用所習得之國際檢驗趨勢，用以建構與國際同步，而有助於帶動國內檢驗機構之國家實驗室的藥典，以健全國人用藥安全。

目次

壹、目的	4
貳、行程紀要	4
參、會議過程	5
肆、心得與建議	18
伍、附錄	20

壹、目的

美國藥典委員會(以下簡稱 USP：The United States Pharmacopeial Convention)成立於 1820 年，是一個科學的非營利機構，以提升藥品及食品安全及品質為宗旨，其所出版的美國藥典及處方選集(United States Pharmacopeia - National Formulary，USP - NF)，內容涵蓋藥品及膳食補充劑之鑑別、純度及含量等之檢驗規格及方法之收錄。

USP 於 2017 年 2 月 27 日至 2 月 28 日在美國馬里蘭總部 Rockville 舉辦「FDA 與 USP 聯合研討會-藥品賦形劑在製劑開發中的關鍵重要性」，內容主要是依據美國藥典委員會 2016-2020 年 5 年目標之一提升賦形劑品質(Pharmaceutical Excipient Quality)-鑑於全球賦形劑供應鏈蓬勃發展，大幅增加賦形劑惡意攙偽、取代或汙染可能，但缺乏檢測方法。因此，參加本次會議有助於了解先進國家藥典發展現況，蒐集國際間賦形劑管理及檢驗最新資訊及技術資料、汲取國際的藥政管理經驗，提升檢驗技術及了解藥典研發編纂之趨勢。此外，相關資訊有助於藥品檢驗技術之修訂，提供國內藥廠檢測方法之參考，作為政策制定及檢驗方法開發與制定之重要參考。故本出國計畫派員自 2017 年 2 月 27 日至 28 日赴美國馬里蘭州 USP 總部參加賦形劑討論會。

貳、行程紀要

時間	行程紀要
2 月 25 日至 2 月 26 日	啟程 (臺北→美國洛杉磯→美國華盛頓)
2 月 27 日	參加 2017 美國藥典 FDA 與 USP 聯合研討會-藥品賦形劑在製劑開發中的關鍵重要性會議報告
2 月 28 日	參加 2017 美國藥典 FDA 與 USP 聯合研討會-藥品賦形劑在製劑開發中的關鍵重要性會議報告
3 月 1 日至 3 月 3 日	返程(美國華盛頓→美國紐約→臺北)

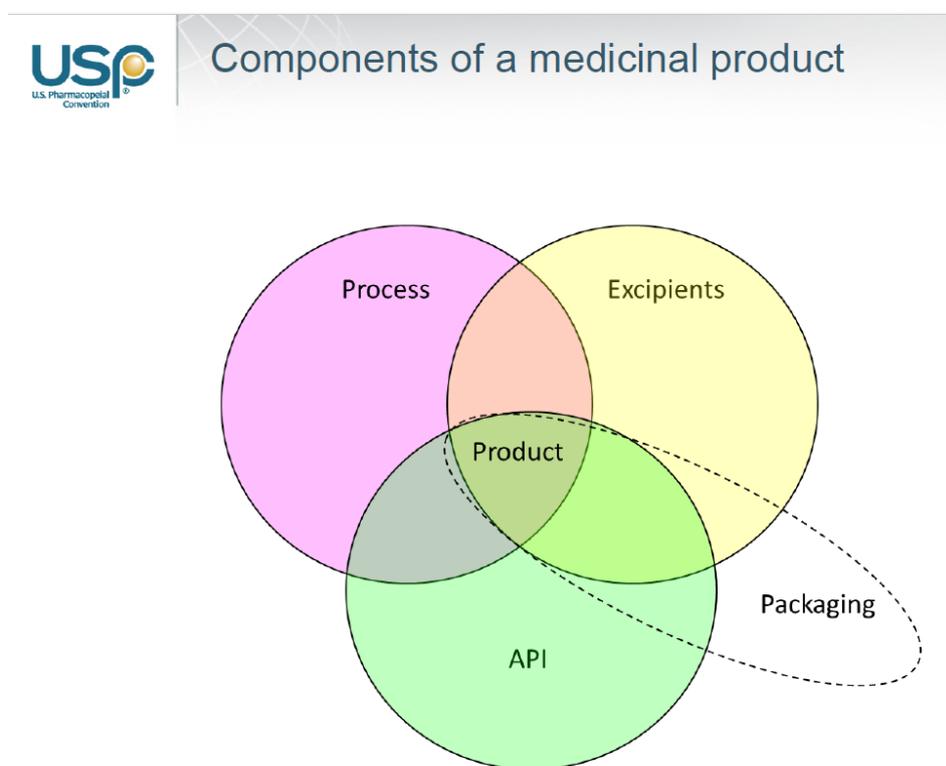
參、 會議過程

本次會議一開始由USP執行長簡單歡迎USP及FDA後，就目前USP賦形劑現況簡單介紹，節錄如下：USP收載賦形劑大約有480種，為確保藥品安全及療效，持續收載賦形劑，然而目前遇到收載賦形劑的挑戰如下：

1. 很多沒有專一性的鑑別方式
2. 很多沒有確定的含量測定方式
3. 不太可能去監控賦形劑的組成
4. 聚合物(Polymer)的定性很困難

因此辦理此次會議，邀請FDA官員及產業界共同研究解決方式。

執行長提到藥品之組成不只是主成分與賦形劑，亦包含了包材及製程(圖一)等因素。因此現代化的藥品管理方式不應只重視主成分部分，USP重視可能影響藥物ADME或是BA、BE的賦形劑，也著重在製程(Procedure)及包材(Package)部分，期待藉由本次會議加速賦形劑選擇及幫助藥政管理單位評估審查及鼓勵產業創新新的賦形劑。



圖一

第一部份 Session I: General Introduction

1. Introduction to Pharmaceutical Excipients-Chris Moreton, Ph.D., Vice Chair, USP Excipient Monographs 1 Expert Committee (EC)(USP賦形劑小組1召集人)

賦形劑具有多功能之物質。按照 per 21 CFR 210.3(b)(8) 定義”不是活性藥物成分 (API), 成品藥物或簡單的惰性物質”且”為了某個目的而加入製劑”。而製程中的連續製造(continuous manufacturing) 更需要注意賦形劑的性質和使用限制。FDA中藥物評估中心部門(Center for Drug Evaluation and Research)所列無活性成分資料庫(Inactive Ingredient Database, 以下簡稱IID)可查詢目前核可使用之賦形劑, 惟IID不包括使用在生物製品許可申請之Biologics License Applications (簡稱BLAs)的賦形劑。賦形劑也可能出現在國家衛生研究院的(NIH) DailyMed列表中, 兩者不同單位收集資料。USP將持續跟FDA溝通, 就個案認定是否需要發展賦形劑公告標準。

2. Impact of Excipient Grade (Q1/Q2) on Bioequivalence of Generic Drug Products -Stephanie Choi, Ph.D., U.S. FDA

主要探討不同等級之賦形劑(如食品級、化粧品級及藥品級)造成BA及BE之改變, FDA將持續投入研究計畫在學名藥中, 公布參考建議之賦形劑使用準則。現場討論何謂等級(Grade)之定義, 如果這個物質有相同的CAS number? 講者認為, 若廠商之含有賦形劑產品符合藥典的規格, 雖然有些不同等級之規格變化很大(如藥品及食品級), 如果沒有不同等級之體內研究相關性研究, 則無法通用。未來FDA將和廠商一同研發檢測方法去檢測賦形劑等級(Grade)變異。

(1) 硬指酸鎂Q&A

現場馬上討論如硬指酸鎂(Magnesium Stearate)的不同結晶水含量, 因不同結晶水會影響物理性質造成功能改變, 廠商知道卻無能為力, 或是即便知道差異, 卻只求規格符合規範而已, 應坐下來思考幾個結晶水才是最穩定最好的產品。其他如Alginates, carrageenan, and hydroxypropyl methylcellulose 也有這種高度變異的問題。

(2) 重金屬Q&A

過氧化物和重金屬影響藥品安定性, USP在賦形劑標準中會幫助產業界提升產品品質

嗎?難題是賦形劑不只用在製藥業，這樣會使賦形劑使用受限，且廠商有責任執行不只個論的檢驗方法，以此證明賦形劑的安全性。USP會持續增加通則章節(目前1000)嗎?過氧化物或重金屬將在製程設計章節規範，包材內加入抗氧化劑會是一個解決方案。

(3) FDA的Inactive Ingredient Database (IID)非活性成分資料庫 Q&A

IID資料庫有關每日可攝取量(permissible daily intake)會像食品標示賦形劑在包裝上標示GRAS (Generally Recognized As Safe)嗎?標示為可視為安全的?資料庫會標示特定族群使用方式嗎?多久更新?種族資料連結於資料庫嗎?

講者回答如下:二代學名藥使用費修正案(Generic Drug User Fee Amendment, 簡稱GDUFA II)希望包含每個品項的每日使用上限，但不會依照毒理資料上限設定每日可攝取量。FDA不會特別標示特定使用族群，雖然小兒族群可能會特別標註。

IID每季更新，有些商業機密配方因為專利權問題不會在上面，裡面若有缺漏的資料可電郵通知FDA補齊。

3. Impact of Excipient Quality Attributes on Bioequivalence of Complex Drug Products:

Pharmaceutical Industry Perspectives-Tony Wei-Qin Tong, Ph.D., G&W Laboratories

賦形劑影響藥物生物相等性極為重要，藥品品質源於設計(Quality by Design, QbD) 方法以了解藥物賦形劑的效果，並了解賦形劑特性，正確使用時機或用法將確保藥物產品品質。

4. Understanding the Impact of Material Attributes on Product Quality for Continuous

Manufacturing -Thomas O' Connor, Ph.D., U.S. FDA

在連續製藥過程，不同物質的特性及物理特性必須被清楚定義，因此加強管制措施施行。

5. Improved Excipient Characterization Beyond USP Monographs -Eric Munson, Ph.D., Chair,

USP Excipient Monographs 1 EC

USP賦形劑小組召集人來自業界、非官方或學界，講者提及賦形劑的安全性由FDA的IID決定，品質將由USP賦形劑小組決定之，賦形劑效果表現並不是由委員會決定的。

目前將會和FDA一同將發展賦形劑鑑別(Identification, ID)技術視為第一優先事項、並發展檢驗和監控賦形劑組成方法，探討賦形劑的組成、安全及性能三者之關聯性。

<Up-to-date>

USP致力於更新藥典，增加新藥品、刪除過時章節或修改章節及增強供應鏈安全等過程定義為現代化(Modernization)，但此現代化字眼有貶抑固有方法的意涵，考量舊法未必不好，遂將技術至上準則(state-of-the-art)改為產業至上(state-of-the-industry)核心概念，Modernization改為Up-to-date，重點為刪除不需要的檢驗方法及增加可能應用的儀器(表一)及確保標準品提供不虞匱乏。

表一:賦形劑檢測目前所需的儀器	
現在	IR、UV、GC、HPLC、TLC、pH、Loss on Drying、Karl Fisher、ICP-AES(GC<233>)、Non-aqueous/aqueous titration、Particle size(Laser diffraction及Sieve analysis)、U-tube viscometers及Microscope。
近期擴增	Rheometry(取代U-tube viscometers)、Bench top NMR、Raman、Near IR及X-ray fluorescence
長期可能	Differential Scanning Calorimetry (DSC)、Thermogravimetric Analysis (TGA)、Solid-state NMR、X-ray diffraction

未來可能挑戰為檢測有毒的不純物(如Asbestos在Talc)、賦形劑攙偽問題(如海地甘油事件、Heparin醜聞)等，並於會中討論硬脂酸鎂(Magnesium Stearate)為例，硬脂酸鎂具有高度變異性，主要有潤滑之功能，可由超過40%Stearate或超過90%Stearate及Palmitate製成，有至少5種水合形式，造成很難獨立測量，各廠商於批號之間存在差異，其粒徑大小及表面積在性質上扮演重要角色，適當使用量為0.25-2%，探討不同的水合型態之C13的 NMR圖譜、PXRD、DSC及TGA圖譜，食藥署爾後研究賦形劑將可利用上述儀器檢驗。

6. Risk-based Evaluation of Drug Product Quality: Impact of Excipients

Andre Raw, Ph.D., U.S. FDA

2012年7月9日，學名藥使用者付費修正案(GDUFA)由總統簽署成為法律。GDUFA在加

速向大眾提供安全有效的學名藥，並提高審查過程的效率。由廠商出資成立Regulatory science research之研究計畫，GDUFA基於FDA和學名藥代表商定的協議，以解決越來越多的學名藥審查。GDUFA使FDA能夠評估藥廠費用，為FDA的學名藥計畫的績效提供衡量標準，為審查學名藥申請帶來更準確的可預測性和及時性。

第二部份 Session II: Toxicity and Pharmacology

1. Toxicity and Pharmacology Moderator: Susan Zuk, M.S., U.S. FDA

Safety Assessments for Excipients in Generic Drugs: A Regulatory Perspective

Sruthi King, Ph.D., U.S. FDA

以臨床和非臨床評估學名藥的賦形劑，以確保與原廠藥相比安全性不會改變。

FDA藥理學/毒理學部門主要任務為審核學名藥賦形劑安全性，透過臨床和非臨床安全數據評估賦形劑資料，證明劑量、途徑及藥效時間不會因使用者種族不同而改變(但非臨床數據不可用致畸性、組織病理或生殖毒品在人體試驗)，而這些安全性試驗資料可匯入IID資料庫裡，可應用於學名藥之開發，確保學名藥和原廠藥相比不會提高可能之毒性或不良反應。

2. Bridging Justifications: Supporting the Safety of Excipients in Generic Drug Products

Robert Dorsam, Ph.D., U.S. FDA

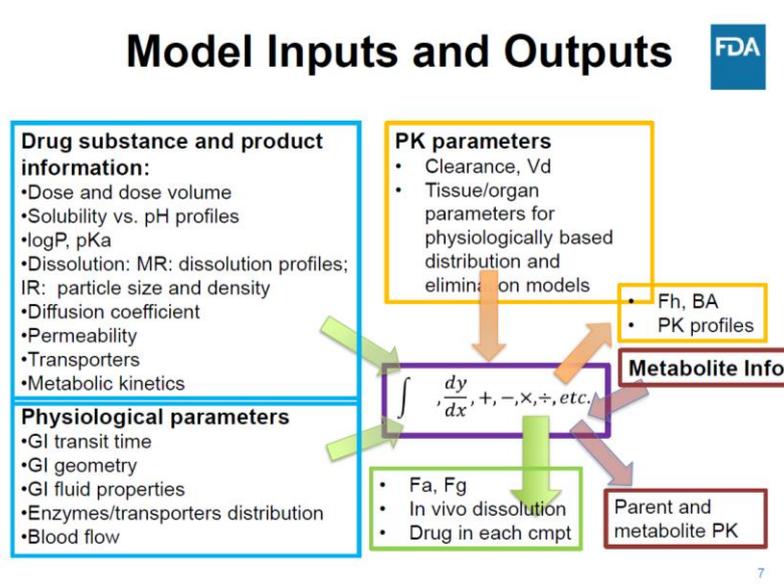
銜接性試驗是一個評估不同藥物安全的方法，包含賦形劑的相似性及臨床及非臨床數據，以及他們使用目的的比較。FDA學名藥部門(Office of Generic Drugs, OGD)將在NDA/ANDA審查時利用銜接性試驗確保賦形劑安全性，OGD 藥理及毒性小組(Pharm/Tox) 審查賦形劑準則為” Nonclinical Studies for Excipients”，銜接性試驗主要根據不同使用途徑、劑量及作用時間區分不同審查項目，完整試驗包含賦形劑的比較、臨床和非臨床數據資料比較。

第三部分 Session III: Considerations for complex drug products

1. Assessing Excipients Impact on Drug Absorption by Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling

Liang Zhao, Ph.D., U.S. FDA

本演講探討賦形劑影響BA的方式，並導入模型(如圖二)去預測可能影響賦形劑的因素，如賦形劑Sorbitol會影響Ranitidine的C_{max}和AUC面積等，原因是Sorbitol促進腸胃蠕動，而賦形劑影響吸收的機制有：改變等藥物溶解度(增加穿透性、抑制運輸蛋白作用及抑制肝臟代謝酵素等)而影響藥物釋放及腸道排空速度等作用(圖三)。



圖二、影響藥物吸收模型

Excipient (g)	Drug (BCS class)	Effect	Mechanism
Sorbitol (5)	Ranitidine (3)	Decrease C _{max} and AUC	GI motility affected
Sorbitol (5)	Metoprolol (1)	Decrease C _{max} but not AUC	
Sorbitol (10)	Theophylline (1)	Minimal effects on BA	
Sorbitol	Risperidone (2)	7mg sorbitol decreases C _{max} , 60 mg decrease AUC	
Mannitol (2.3)	Cimetidine (3)	Decrease C _{max} and AUC	
Sodium acid pyrophosphate (1.1)	Ranitidine (3)	Decrease AUC	
PEG 400 (1.5, 10, gender)	Ranitidine (3)	Complicated effects	
Crephor RH (600 mg)	Digoxin (3)	Increased C _{max} (22 %) and AUC (22 %)	Increase solubility, increase permeability, inhibit efflux transporters, inhibit gut CYP450-mediated metabolism
Crephor EL (5000 mg)	Saquinavir (1)	Increased C _{max} (13-fold) and AUC _{inf} (5-fold)	
TPGS (0.04%)	Talinolol (2)	Increased C _{max} and AUC	

圖三、常見賦形劑影響藥物吸收效果、機制

2. Impact of Excipients on Absorption of Oral Dosage Forms

Kathy Giacomini, Ph.D., UCSF

講者提及賦形劑也會影響小腸吸收藥物，將近27種賦形劑抑制OATP2B1，其他111種被認為弱抑制性，賦形劑中有azo bond鍵結的會被小腸細菌還原，被還原的賦形劑為較弱的OATP2B1抑制劑，抑制常數 K_i (inhibitor constant)可在

<http://excipients.ucsf.bkslab.org/> 網站查詢。

(1) 銜接性試驗Q&A

現場討論若賦形劑使用在不同劑型上，賦形劑可直接使用還是需要做銜接性試驗(圖四)? 講者回答如下：如果口服劑型之間存在微小差異，可能不需要銜接性試驗。然而，一些具有顯著差異的劑型(例如，舌下錠和口服錠劑)就要了，以這個例子來說，舌下錠要由評估局部和全身的毒性，而口服錠劑中賦形劑安全性可以透過口服途徑來評估。

Duration of Use	<ul style="list-style-type: none"> • Acute (≤ 14 days per treatment episode) • Intermediate (2 weeks to 3 months per treatment episode) • Long-Term Use (> 3 months per treatment episode)
Toxicology Studies	<ul style="list-style-type: none"> • General toxicology (route-specific) with histopathology: <ul style="list-style-type: none"> Acute: 14 days to 1 month, 2 species Intermediate: 3 months, 2 species Long-Term: 6 months (rodent), 9 months (nonrodent) • ADME (ICH S3) • Genotoxicity (ICH M7, ICH S2) • Reproductive toxicology (ICH S5) • Carcinogenicity (ICH S1) • Additional toxicology studies, as needed
Pharmacology Studies and Other Considerations	<ul style="list-style-type: none"> • Safety Pharmacology • Study requirements for Pulmonary, Injectable and Topical Products • Photosafety testing

Short-Term Use (14 days or less)	Intermediate Use (14 to 90 days)	Long-Term Use (90 days or recurrent)
Acute Toxicology	Studies from short term	Studies from short and intermediate use columns
ADME	3-month repeat dose tox in 2 species	6-month general toxicology study (rodent)
Genetic toxicology		9-month general tox (non-rodent)
1-month general tox*		2-year carci study (2-species)
DART (devel. and repro)		

圖四、常見銜接性試驗需做的項目

如果藥物動力學是銜接性試驗的一部分，那要做的是賦形劑的還是API的PK？

回答是賦形劑也要做。

3. Pharmacologic Targets of Inactive Excipients

Brian K. Shoichet, Ph.D., University of California, San Francisco (UCSF)

講者開發了一種可公開使用的賦形劑數據庫，具有單體化學結構的賦形劑。研究人員可以通過賦形劑名稱，繪製的化學結構或SMILES(Simplified molecular-input line-entry system)字符串詢問該資料庫，並有539種賦形劑的來源、物理性質、使用歷史和供應商，還列出了近2000個等相關資訊。(<http://excipients.ucsf.bkslab.org/>)。目的是預測使用者可能會遇到的問題，並減少市場進入的障礙。並且提到非活性賦形劑成分對特定分子受體有活性，而研究電腦可用於預測和測試非活性成分分子作用之處。研究發現賦形劑中有azo bond(如食用色素)會受腸道載體OATP2B1而影響藥物吸收，故將腸道載體(transporter，如OATP2B1)視為優先研究目標，因為目前仍機制不明。現場提到UCSF的資料庫可否和FDA的IID連結，與會人士說是個好的主意。並說UCSF資料庫可以標示是否在藥典裡有規範。

4. Why do We Call Excipients in Topical Products “Inactive Ingredients” ?

Sam Raney, Ph.D., U.S. FDA

賦形劑在局部外用有以下功能:

滲透增強劑、乳化劑、安定劑、黏滯性、防腐劑、凝膠、基質、潤滑劑、著色劑、芳香劑、風味劑、pH調整、溶劑等。賦形劑在治療上有療效嗎?研究顯示會調節API的遞送及生體可用率，有療效而賦形劑品質和組成可以影響藥物在劑型內擴散速率、藥物進入皮膚後分布情形、改變皮膚結構和化學性質、藥品在接觸人體後的擴散速率、藥物在局部的遞送和身體可用率、皮膚水和化情形、皮膚不適及和皮膚接觸後的藥物型態等作用(圖五)。

	Zovirax (USA)	Zovirax (UK)	Zovirax (Austria)	Aciclostad (Austria)	Aciclovir-1A (Austria)
	Water	Water	Purified water	Water	Water
	Propylene glycol	Propylene glycol	Propylene glycol	Propylene glycol	Propylene glycol
	Mineral oil	Liquid Paraffin	Liquid Paraffin	Liquid Paraffin	Viscous Paraffin
	White petrolatum	White soft paraffin	White Vaseline	White Vaseline	White Vaseline
	Cetostearyl alcohol	Cetostearyl alcohol	Cetostearyl alcohol	Cetyl alcohol	Cetyl alcohol
	SLS	SLS	SLS		
	Poloxamer 407	Poloxamer 407	Poloxamer 407		
		Dimethicone 20	Dimethicone 20	Dimethicone	Dimethicone
		Arlacel 165	Glyceryl Mono Stearate	Glyceryl Mono Stearate	Glyceryl Mono Stearate
		Arlacel 165	Polyoxyethylene stearate	Macrogol stearate	Polyoxyethylene stearate
Density (g/cc)	1.02	1.02	1.02	1.02	1.01
Content Uniformity (%)	97.9 ± 0.7	99.6 ± 1.4	100 ± 2.2	99.7 ± 1.7	98.3 ± 2.6
Polymorphic Form	2,3 hydrate	2,3 hydrate	2,3 hydrate	2,3 hydrate	2,3 hydrate
Crystalline Habit	Rectangular	Rectangular	Rectangular	Ovoid	Ovoid
Particle size (d50) (µm)	3.8	2.5	3.4	6.8	6
pH	7.74	7.96	7.54	4.58	6.05
Work of Adhesion	59	81	60	17	18
Drug in Aq (mg/g)	0.49	0.64	0.49	0.37	0.26
Drying Rate (T-30%)	>12h	~8h	~7h	<1h	<1h
Water Activity	0.75	0.73	0.74	0.95	0.95

圖五、5種主成分相同的Acyclovir cream 藥劑，賦形劑組成不同，造成物質物化性質不同

5. Impact of Excipients on Topical Drug Formulation Microstructure and Performance

Norman Richardson, M.S., BASF

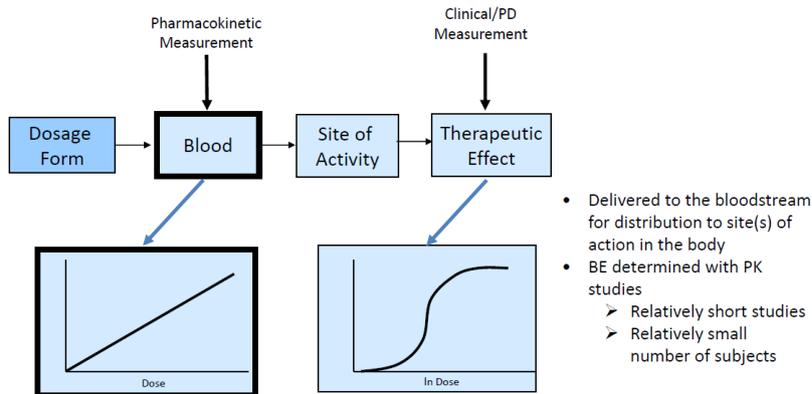
在局部藥物配方選擇上，由不同的物理化學性質 (e.g. 高熔點的脂類、親水性的溶液、線型或球狀的聚合物、非離子或陰陽離子乳化劑等)決定功能，賦形劑造成黏滯性、延展性和美感、主成分溶解或維持固態以及製劑的化學安定性、皮膚藥物穿透性及其他性質。舉例來說，有名的脂肪酸如 cetyl alcohol可以製成乳化劑polyoxyl-20 cetostearyl ether，形成多層結構(如洋蔥球形或延長成一張紙)，因為可以延伸至水相，所以可以透過改變結構而改變乳劑的流動性或是觸感。

6. Impact of Excipients on Inhalation Drug Products

Kimberly Witzmann, M.D., U.S. FDA

學名藥與原廠藥相等，有製劑相等(Pharmaceutically)、療效相等(Therapeutically)和生物相等(Bioequivalent)，其中療效相等有幾個指標做比較，包括製劑設計、產品組成、作用位置、藥物遞送及釋出位置、測量藥物可用率位置、預期及實際測量等。

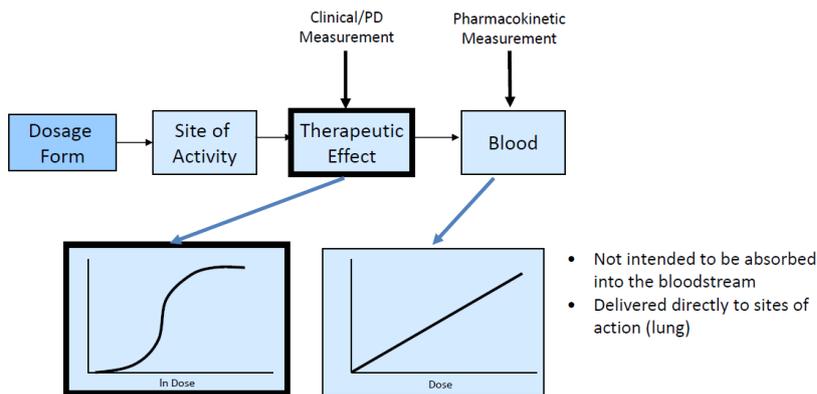
BE for Systemically-Acting Drugs



www.fda.gov

6

BE for Locally-Acting Drugs

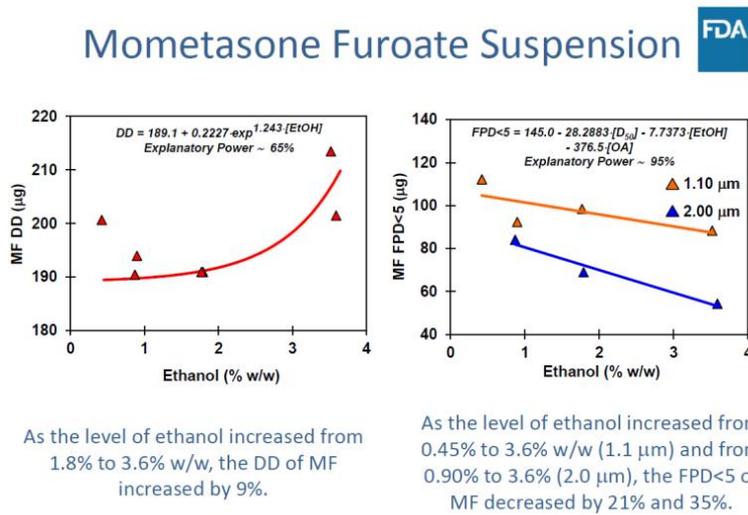


圖六、全身及局部作用藥品血中濃度及療效作用關係圖

由圖六可知局部和全身吸收的差別在於局部不在乎全身吸收，而局部賦形劑最大的挑戰在測量局部效果，而口服吸入和鼻用藥物會影響患者。會中也討論不同賦形劑濃度會造成MDI製劑效果改變(如圖七)。以下說明產品相互作用和生體可用率的因素包括：

- 存放在肺中的劑量百分比與直接由胃腸道吸收的百分比
- 局部溶解度/滲透性
- 受體親和力
- 沉積在肺部部位
- 局部清潔能力（微纖毛和RES運輸）
- 在肺停留時間

• 裝置設計



圖七、探討不同賦形劑濃度會造成Metered Dose Inhalers (MDIs)製劑效果改變，如乙醇濃度改變將造成每單位劑量Mometasone Furoate 增加

7. The Role and Influence of Excipients in Orally Inhaled Drug Products

Anthony Hickey, Ph.D., Member, USP Expert Committee General Chapters-Dosage

本課程介紹常見口服吸入劑的常用的賦形劑及其作用，如多為溶劑幫助藥品溶解(表二及表三)，雖然只有少數的賦形劑在口服吸入劑中，卻影響藥品顯著。

表二、常見吸入性賦形劑組成及用途

Purpose of ODP Excipients		
Product	Excipient	Purpose
Nebulizer	Solvent	Solubilizing Agent
	Surfactant	
pMDI	Salts	pH/Ionic Strength
	Solvent	Solubilizing Agent
	Surfactant	Solubilizing Agent
		Suspending Agent
	Propellant	Valve Lubricant
DPI		Diluent
	Sugar	Diluent
		Dispersion Aid

表三、常見吸入性賦形劑組成及用途

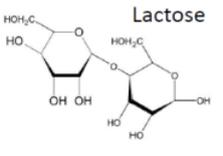
Excipients

- Solvent/pMDI
 - Ethanol
- Surfactant /pMDI
 - Oleic Acid, DSPC
- Propellant/pMDI
 - HFA 134a, HFA 227
- Sugars/DPIs
 - Lactose, Mannitol
- Surfactant
 - DPPC

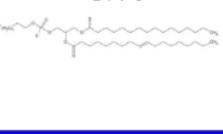
Oleic Acid



Lactose

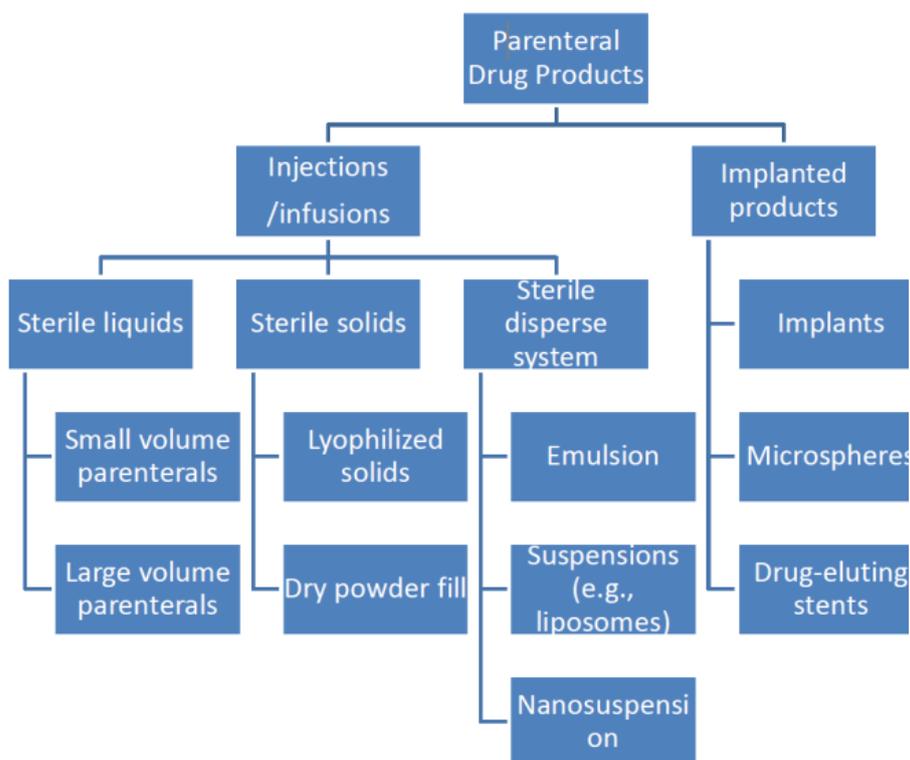


DPPC



8. Excipients in Parenteral Drug Products

Wenlei Jiang, Ph.D., U.S. FDA



圖八、注射劑分類

注射劑包含溶液、乳化劑、懸浮劑(包含微脂體)、無菌粉末(溶液或懸浮劑)、移植(包含微粒、支架)等(如圖八)，很多注射劑都會用到賦形劑。注射劑產品的獨特性:無菌、無熱原、溶液中無粒子、無著色劑(除非用以區別添加)、等滲透性(最好)及輔助器材(如打針器材)皆須考慮。

注射劑產品的賦形劑獨特性:超高純度等級、生物熱原及內毒素限量、要能忍受滅菌過程、高成本及 GRAS 產品一般不能使用在注射劑。

賦形劑在注射劑功用為溶劑、懸浮劑、乳化劑、黏稠劑、箝制劑(chelating agent)、抗氧化劑、防腐劑、緩衝劑、增加體積、保護劑、等滲透調節等功能，用以增加藥物溶解度、穩定性、緩釋、製造方便、安全並減少使用不適及生物相容性等。注射劑的賦形劑要注意防腐劑可能會被橡膠管或濾頭吸收。

學名藥的賦形劑和原廠藥原則上要相同，但有些廠商在防腐劑、緩衝劑及抗氧化劑會有不同。而學名藥的標示，在美國及歐盟會要求在標籤上註明賦形劑名稱及使用量，而新興的注射劑的賦形劑有 Tocopherol-PEG-succinate(抗氧化劑或助溶劑)及 Sulfobutyl ethers of cyclodextrins(助溶劑)，FDA 建議選用注射賦形劑必須考量的有：溶劑的溶解、避免身體不能代謝的礦物油或 paraffin、選用適當緩衝強度賦形劑免於注射不適、若多重注射需有防腐劑(但腦部注射或及脊髓不能有)。FDA 提及目前注射用賦形劑的挑戰則是有些聚合物在批號之間或是產地之間有變異性，又加上本身會降解，難去確認其分子量。

表四、常見注射賦形劑乳化劑種類

Table 15. Description of soybean lecithin in regulatory directives

Pharmacopeia/directive	Food chemicals codex	231/2012 EC	NF 31	CP 2010	JPE 2004
Monograph number	INS: 322	E 322	–	–	106893
Monograph title	Lecithin	Lecithins	Lecithin	Soya lecithin	Soybean lecithin
Special characteristics	From soybeans and other plant sources	Animal or vegetable origin; additional specifications for hydrolysed lecithins	Origin from the crude vegetable oil source	Extracted and refined from soybean	From soybean, composed mainly of phospholipid
Acetone-insoluble matter	n.l.t. 50.0%	n.l.t. 60.0%	n.l.t. 50.0%	n.l.t. 90.0%	n.l.t. 60%
Toluene-insoluble matter	–	n.m.t. 0.3%	–	–	–
Hexane-insoluble matter	n.m.t. 0.3%	–	n.m.t. 0.3%	n.m.t. 0.3%	–
LPC content/ LPE content	–	–	–	n.m.t. 3.5% /n.m.t. 0.5%	–
Water content or loss on drying	n.m.t. 1.5%	n.m.t. 2.0%	n.m.t. 1.5%	n.m.t. 1.5%	n.m.t. 1.5%
Peroxide value	n.m.t. 100	n.m.t. 10	n.m.t. 10	n.m.t. 5	n.m.t. 10
Acid value	n.m.t. 36	n.m.t. 35	n.m.t. 36	n.m.t. 30	n.m.t. 40
Iodine value	–	–	–	n.l.t. 75	–

n.l.t., not less than; n.m.t., not more than.

另外，注射乳化劑的賦形劑(如表四)有脂肪長碳鏈 long-chain triglyceride (LCTs): triolein, soybean oil, safflower oil, sesame oil, and castor oil、中碳鏈 Medium-chain triglyceride (MCTs): fractionated coconut oil, Miglyol[®] 810, 812, Neobee[®] M5, Captex[®] 300、乳化劑- Lecithin、滲透壓調節劑- Glycerin, sorbitol, or xylitol、抗氧化劑: α -tocopherol, ascorbic acid, and deferoxamine mesylate、防腐劑則有- sodium benzoate and benzyl alcohol。

FDA 也注意到不同膽固醇及脂肪賦形劑來源、批號、製造商會影響注射劑的好壞，如各國都有對乳化劑 lecithin 列標準，其他未列的脂肪類產品仍有進步空間，將會持續調查不同膽固醇或磷脂質影響微脂體的形成和安定性，並和歐盟、日本法規協和化

Q&A

FDA 目前和其他國家法規機構發展脂肪和微脂體的同等品標準，希望 USP 一同加入努力，若有同等品資訊也可交給 FDA 的 ORA 部分做評估，油酸在吸入劑的賦形劑純度很重要，有些賦形劑還會標示”吸入劑使用”，脂肪酸的不純物會影響表現，FDA 必須找到純度標準。

變更供應商和變更使用級一樣視為重大改變，若賦形劑供應商改變需要像使用級改變提供數據資料嗎?噴劑製造業也許使用數個來源的賦形劑，取決於物理化學性質。

中國大陸目前有新的注射賦形劑規範?美國會有類似的嗎? 要請中國藥典專家解釋。

肆、心得與建議

心得

一、USP為美國制定藥品及食品公告建議方法之單位，為非官方、非營利式的機構，組成由官方、產業、學界、營養師、藥師、醫師及各公協會組成，多元價值，反觀中華藥典雖為官方組織，但參考USP及歐洲藥典委員會之運作機制，自105年起為強化中華藥典編修現代化作業，由原10人小組增加至17小組，且擴增編修委員及各小組委員人數，並對外廣徵產、官、學界精英參與中華藥典編纂作業，此一重大變更自105年開始試行，106年正式實施，執行至今，各個小組之互動已開始活絡起來，由於業界代表一同參與藥典編修作業，使中華藥典內容更貼近本國產業需求。持續參與國際藥典相關會議，以汲取國際新知及藥典運作機制，作為中華藥典編修現代化之參考。

二、有關藥品賦形劑及食品添加物，USP其所制定之標準恐無法應付多樣化產品，積極建立夥伴關係，包含和業界的結合，希望產業能主動提供研發產品如賦形劑，一同開發檢驗方法，對照國內廠商或檢驗公司較被動，時常希望直接提供檢驗方法節省研發成本等消極行為，減少科學發展之可能性，本次研討會常看到業界問FDA官員這樣行不行，而FDA都幾乎回答我們可以一起如何做、開發、討論。期許政府、業界能戮力發展有確效的檢驗方法，崇尚標準方法的思維已過時，經得起考驗的是大家努力思辨、合作開法的科學方法。

建議

- 一、賦形劑使用長期被忽略其安全性、療效及對主成分的影響，考量國情及使用需求，要符合國內業界及藥政管理之藥典，未必每個賦形劑都能完全收載，建議可優先強化常用賦形劑品項規範，漸漸補齊所有品項，但考量預算有限，有必要提高經費並增加人力外，如此，較有機會快速充實藥典內容。
- 二、為了解國際間藥典編修趨勢，可推派我國專家學者專家，參與USP各專家群(Expert Committee)，如中華藥典賦形劑專家可加入USP賦形劑專家小組討論，實際了解國際間對藥典編修概念、重點與未來走向，以期中華藥典能與國際接軌。USP為推廣藥典編修業務，辦理相關研習訓練課程，應主動積極派員參加相關訓練課程或薦派專家，以提升相關檢驗技術，厚植實力，並應用於藥典之編修。

伍、附錄



USP 總部外觀



USP Auditorium 會場一隅



USP Panel Discussion