

## 安比西林膠囊之品質監測

許鳳麟 王姿惠 蔡美麗 葉美伶 許家銓  
連淑華 邱怡寧 楊瑋銘 陳瑜絢 林嘉伯

### 第二組

### 摘要

為瞭解台灣地區抗生素製劑之品質狀況，保障民眾使用藥物之安全，96年度進行安比西林（Ampicillin）膠囊之品質調查。由台北市政府衛生局、高雄市政府衛生局及各縣市政府衛生局，於民國96年1月至7月間，赴轄區內醫療院所、製造廠及輸入代理商抽驗市售檢體共計70件，因部分檢體重複批號未進行檢驗，實際進行檢驗件數為60件。參照中華藥典、美國藥典及原製造廠之檢驗規格方法進行檢測，檢驗項目包括外觀、含水量、單位劑量均一度（重量差異）、溶離度及抗生素力價試驗，結果顯示有1件檢體之溶離度不符合規定，符合規定者59件，合格比率為98.3%。不合格之產品已由衛生局進行相關之行政處理，本局並派員查廠和輔導，本調查結果提供衛生主管機關作為藥政管理之參考。

**關鍵詞：**安比西林膠囊

### 前言

為了解市售抗生素之品質現況，本局自成立以來，即配合藥政管理進行一系列的全國性抗生素類藥物抽驗，由於抗生素種類繁多，過去均僅針對抗生素力價進行品質調查，並無法瞭解其他與品質相關項目現況，因此有必要進一步全面調查各項檢驗項目以瞭解其品質，並提供衛生主管機關作為管理該類藥品之依據，俾保障國人之健康。96年度依據風險評估原則選定安比西林（Ampicillin）膠囊為品質調查對象。

安比西林（Ampicillin）為青黴素類（Penicillins）抗生素，能抑制病菌細胞壁的合成，對革蘭氏陽性菌及一些革蘭氏陰性菌有效，而且可以口服，為全民健康保險醫療常用之第一線抗微生物製劑。本局曾於民國73年、74年、78年、80年及89年各進行302件、225件、50件、50件及96件的安比西林膠囊製劑之力價調查，合格率各為66.9%<sup>(1)</sup>、74.2%<sup>(2)</sup>、72.0%<sup>(3)</sup>、90.0%<sup>(4)</sup>及

100.0%<sup>(5)</sup>（表一）。

由於以往的品質調查僅進行抗生素力價試驗，其餘與品質相關之檢驗項目均未進行，且所調查的年限距今已久，其藥物全面的品質現況有待了解。本計畫依據中華藥典及美國藥典規定，除了檢測外觀及抗生素力價外，更包括含水量、單位劑量均一度（重量差異）及溶離度等項目之檢驗，進行完整的品質評估。抗生素具有抑制細菌的效力，是治療細菌性感染之關鍵藥物，抑菌的效力通常以力價（potency）表示。抗生素膠囊的含水量過高會影響製劑之安定性，易產生結塊、潮解與顏色變化，有效成分分解使力價降低，甚至失去抑菌作用。溶離度是指錠劑或膠囊劑藥品有效成分之溶離程度，為影響藥品吸收之重要因素，因此，可進一步作為試驗評估藥品生體可用率重要指標。本調查結果除瞭解市售品質現況外，並提供衛生主管機關作為藥政管理之參考。

### 材料與方法

表一、歷年Ampicillin製劑之品質調查結果比較表

年度	抽驗品項	檢驗項目	國產				輸入				抽樣件數	合格件數	不合格件數	合格百分比(%)
			件數	合格件數	不合格件數	合格百分比(%)	件數	合格件數	不合格件數	合格百分比(%)				
			73	膠囊製劑	鑑別及力價	276	181	95	65.6	26				
74	膠囊製劑	鑑別及力價	201	144	57	71.6	24	23	1	95.8	225	167	58	74.2
78	膠囊製劑	鑑別及力價	48	34	14	70.8	2	2	0	100	50	36	14	72.0
80	膠囊製劑	鑑別及力價	46	42	4	91.3	4	3	1	75.0	50	45	5	90.0
89	膠囊製劑	鑑別及力價	76	76	0	100.0	20	20	0	100	96	96	0	100.0
93	注射乾粉	含水量、酸鹼值、細菌內毒素、鑑別及力價	46	46	0	100.0	8	8	0	100	54	54	0	100.0
		總計	693	523	170	83.2	84	77	7	91.9	777	600	177	83.8

## 一、材料

(一)檢體來源：由台北市政府衛生局、高雄市政府衛生局及各縣市政府衛生局就轄區內醫療院所、製造廠及輸入代理商抽驗之實際檢驗檢體共計70件，其中因部分批號重複未進行檢驗，實際進行檢驗件數為60件。

(二)對照標準品：Ampicillin（力價：988 µg/mg，lot. KOD139）及 Cloxacillin Sodium，（力價：896 µg/mg，lot. LOB086），均為 USP 對照標準品。

(三)試藥：甲醇及乙腈均採 HPLC 級；磷酸二氫鉀及醋酸均採試藥級。

(四)濾膜：

1. Membrane Filter：材質為Hydrophilic polyethersulfone，孔徑0.45 µm；直徑47 mm（移動相溶液使用）。

2. Syringe Filter：材質為Nylon，孔徑0.45 µm；直徑13 mm（標準品溶液及檢品溶液使用）。

## 二、儀器及裝置

電子天平（Mettler AX105 & AT200）、真空烘箱（DENGYNG）、全自動溶離試驗機/分光光譜儀（Pharma Test PTWS/HP8453 & Vankel VK-7000 & Vankel VK-7010/Shimadzu UV-160）、高效液相層析儀（Gasukuro Kogyo HPLC Pump Model 576/Gasukuro Kogyo Spectro Detector 502C/SIC Autosampler Model 23/ SISC 4.0 system & GL sciences、PU 614/ GL sciences PU 614 UV-Vis Detector/SIC Autosampler、Model 21/ SISC 4.0 system & Agilent 1100 sciences/1100、Quaternary Pump/1100 Diaode-array Detector/1100 Autosampler/ Degasser）、震盪器（Vortex）、超音波震盪器（Branson）。

## 三、檢驗方法

參考中華藥典第六版、美國藥典第29版、本局藥物化粧品檢驗方法專輯<sup>(8)</sup>及原製造廠所提供之檢驗方法進行檢驗，檢驗項目包含外觀、含水量、單位劑量均一度（重量差異）、溶離度、鑑別及含量測定。

(一)外觀：以目視觀察檢體之外包裝、標示及檢

體本身。

(二)含水量：以乾燥減重法測定，取本品膠囊內容，精確稱定，於60°C減壓（5 mmHg以下）乾燥3小時，求減失之重量百分比。

(三)單位劑量均一度（重量差異）：以中華藥典第六版附錄之重量差異試驗法測定。

#### 四)溶離度

檢品溶液：取試驗檢體依上述條件進行溶離，經取樣並以濾紙過濾，若為500 mg膠囊之濾液，須以水作2倍之稀釋，使250 mg膠囊及500 mg膠囊之最終濃度皆為含安比西林277.7 µg/mL，供作檢品溶液。

標準品溶液：取安比西林對照標準品力價為13.9 mg，精確稱定，置50 mL容量瓶中，加水定容，其濃度278.0 µg/mL，供作標準品溶液。

溶媒：水；900 mL。

裝置I（筒狀網籃）：100 rpm（適用於含量250 mg及500 mg膠囊）。

時程：45分鐘。

測定法：取試驗檢體依上述條件進行溶離，若安比西林為單一主成分則按照吸光度測定法測定其吸光度，與標準品溶液之最大吸收波峰之吸光度相比對，計算其所溶離安比西林之量。若非單一主成分則按照抗生素力價測定法，以高效液相層析儀測定檢品溶液之吸收波峰面積，與標準品溶液之吸收波峰面積相比對，計算其所溶離安比西林之量。

#### 五)鑑別及抗生素力價測定

移動相溶液：取水：乙腈：1 M磷酸二氫鉀溶液：1 N醋酸溶液以909：80：10：1混合，經濾膜過濾並脫氣處理。必要時其配合比例可予調整。

測定條件：

管柱：Phenomenex® C18, 4.6 × 250 mm, 10 µm

檢測器：UV 254 nm

流速：2 mL/min

注入體積：20 µL

安比西林標準品溶液：取安比西林對照標準品約15.0 mg，精確稱定，置50 mL容量瓶中，加移動相溶液定容，混勻，必要時以超音波短暫震盪使其完全溶解，以濾膜過濾，供作單方之標準品溶液。

分離率測試液：取克羅塞西林鈉（Cloxacillin Sodium）對照標準品適量，精確稱定，溶於安比西林標準品溶液，使所成溶液每mL含克羅塞西林鈉1.1 mg。

檢品溶液：取檢體20粒，精確稱定，取出其內容物充分混合，空膠囊以棉花棒清除粉末後稱量之，計算膠囊內容物之平均重量。取相當於安比西林約75 mg之膠囊內容物，精確稱定，置250 mL容量瓶中，加移動相溶液定容，混勻，必要時以超音波震盪使其完全溶解，以濾膜過濾，供作檢品溶液。

測定法：取檢品溶液及標準品溶液各20 µL分別注入高效液相層析儀中，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。依下列計算式求得檢體中含抗生素之力價：

$$(Cs/Cu) \times (Ru/Rs) \times 100\%$$

Cs及Cu：分別為標準品溶液及檢體溶液之最終力價濃度

Rs及Ru：分別為標準品溶液及檢體溶液所測得之波峰面積值

系統適用性：由Agilent 1100及訊華SISC 4.0版軟體算出數據，取分離率測試液注入層析之紀錄其波峰值，其克羅塞西林鈉與安比西林二波峰間之分離率大於2.0，另取標準品溶液注入層析之紀錄其波峰值，其曳尾因數小於1.4，重複注入之相對標準差小於2.0%。

## 結果與討論

本計畫係採市售藥品及源頭兩階段抽樣，由各縣市衛生局第一階段於96年1月至3月間赴轄區內醫療院所及藥局進行市售抽樣，第二階段於96

## 安比西林膠囊之品質監測

表二、安比西林膠囊之許可證數與廠商家數分析表

	廠商家數	許可證數
輸入	1	2
國產	23	57
小計	24	59

表三、安比西林膠囊檢體抽樣地區分布情形一覽表

分區	管轄區	件數
北區	基隆市	1
	臺北市	10
	臺北縣	11
	桃園縣	6
	新竹縣	4
	新竹市	0
	苗栗縣	1
中區	臺中縣	6
	臺中市	5
	南投縣	1
	彰化縣	4
	雲林縣	2
南區	嘉義縣	1
	嘉義市	1
	臺南縣	0
	臺南市	3
	高雄縣	2
	高雄市	6
	屏東縣	3
東區	宜蘭縣	1
	花蓮縣	1
	台東縣	1
合計		70

表四、安比西林膠囊製劑抽樣檢測結果一覽表

抗生素膠囊品目	總抽樣件數	重複批號未檢測數	檢測件數	合格件數	不合格件數	合格百分比(%)	不合格百分比(%)
安比西林膠囊	70	10	60	59	1	98.3	1.7

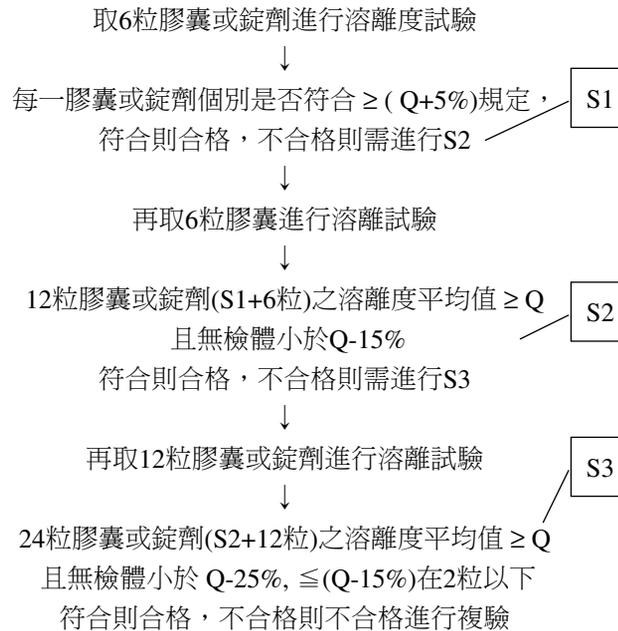
表五、安比西林膠囊製劑檢測結果不合格一覽表

檢測件數 60件	檢 驗 項 目		
	含水量	溶離度	抗生素力價
合格件數	60	59	60
不合格件數	0	1	0
不合格百分比(%)	0	1.7	0

年4月至7月間於製造廠及輸入代理商進行源頭抽樣。經查詢衛生署許可證查詢系統所登錄資料，至96年3月底止，衛生署網站之安比西林膠囊許可證有59張（表二）。本計畫實際抽樣數因廠商停產或停止銷售、未輸入或無庫存品、註銷或不再辦理許可證展延等因素，抽得抗生素製劑件數為70件（全為國產，表三為各轄區抽樣件數），其中重覆批號有10件，由於重覆批號案件並未檢測，因此實際檢測件數為60件。本計畫係委託財團法人製藥工業發展中心進行檢驗，而由本局進行複驗。

安比西林膠囊所有檢體的外觀、單位劑量均一度（重量差異）、含水量及抗生素力價之檢測結果，皆符合其廠規。安比西林膠囊檢體的溶離度試驗步驟及判定標準如圖一，檢測結果顯示安比西林膠囊60件中有1件不符合中華藥典及廠規。不符合之檢體來自1家製造廠之抽樣。

膠囊藥品在服用後，必須先經溶離才能為人體所吸收，進入血流，至藥理作用部位，發揮其療效。所以在品質管制上，即使效價測定符合規定，但是若無溶離，則無法達到良好的吸收而影響治療效果。而效價測定及溶離度符合規定，其外觀顏色雖然沒有變化，且藥品並無結塊、潮解現象，惟含水量若過高，雖不會立即影響療效，仍會漸進地影響藥品之安定。抗生素的效價測定通常以力價（potency）表示，具有抑制細菌的效力，是治療細菌性感染之關鍵。本計畫依據中華藥典第六版、美國藥典第29版及抽驗產品之檢驗



品目	Q值	S1個別 $\geq (Q+5\%)$	S2平均 $\geq Q$ (0 # $\leq (Q-15\%)$ )	S3平均 $\geq Q$ (0# $\leq (Q-25\%)$ )
安比西林膠囊	75%	80%	75%(60%)	75%(50%)

圖一、安比西林膠囊之溶離度試驗流程及判定標準

規格，進行抗生素膠囊之溶離度、含水量及力價的檢驗。本次抽樣60件安比西林膠囊，有59件符合藥典規定，合格率為98.3%（表四），有1件檢體之溶離度不符合規定中華藥典及廠規規定（表五），雖對病患用藥安全不致於造成威脅，但是效用上卻大打折扣。不合格之檢體除已由相關單位作行政處理外，本局並派員前往不合格製造廠進行稽查和輔導。

### 參考文獻

- 張天馨、陳益松、陳玉儀。1984。台灣地區市售安比西林(Ampicillin)膠囊製劑效價之調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，4: 31-32。
- 邱進益、鄭美釵。1988。市售Ampicillin和Amoxicillin膠囊製劑之效價測定。藥物食品檢驗局調查研究年報，6: 67-70。
- 陳苾芬、許美智、林嘉伯。1990。台灣地區市售安比西林(Ampicillin)膠囊製劑力價之調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，8: 86-89。
- 林玉珊、范燕珍、許美智、林嘉伯。1992。台灣地區市售安比西林(Ampicillin)膠囊製劑力價之調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，10: 16-20。
- 許鳳麟、葉美玲、邱進益、林嘉伯、廖俊亨。2001。市售Ampicillin膠囊製劑之力價調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，19: 73-78。
- 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2006。中華藥典。第六版，行政院衛生署，台北。
- The United States Pharmacopeia Convention, Inc., 2006, The Pharmacopeia of United States of America XXIX., United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, U.S.A.
- 行政院衛生署藥物食品檢驗局。1984。藥品中Ampicillin與Clavulanate Potassium鑑別及含量

測定方法(一)。常用藥物化粧品檢驗方法專輯(六), 217-219, 行政院衛生署藥物食品檢驗局叢書出版社, 台北。

9. 蔡美麗、邱進益、林嘉伯。1995。Amikacin注

射製劑、Ampicillin注射製劑、Cefazolin注射製劑及Lincomycin注射製劑之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報, 23: 51-63。

## Quality Survey of Ampicillin Capsules in Taiwan Area

FONG-LING HSU, TZU-HUI WANG, MEI-LIE TSAI, MEI-LING YEH,  
JIA-CHINA HSU, SHU-HWA LIAN, YI-NING CHIOU, WEI-MING YANG,  
YU-HSUAN CHEN AND CHIA-PO LIN

Drug Biology Division

### ABSTRACT

This study was aimed to survey the quality of antibiotic drugs in Taiwan area to ensure the medication safety. Seventy Ampicillin were sampled from hospitals, clinics, manufacturers and importers by local health authorities in different counties from January to July, 2007. Excluding the repeated lots, 60 samples were tested by analytical methods described in Ch. P. VI, USP 29 and the original manufacture analytical method to evaluate their qualities.

The results showed that 59 samples (98.3%) met the requirements of pharmacopeia and government regulations. One Ampicillin sample failed to fulfill the dissolution test requirements and was penalized by local health authority according to Pharmaceutical Affairs Act.

Key words: Ampicillin capsules