

安莫西林口服製劑之品質監測

葉美伶 王姿惠 蔡美麗 許鳳麟 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之品質狀況，保障民眾使用藥物之安全，96年度進行安莫西林（Amoxicillin）3種口服製劑（膠囊、錠劑及懸浮糖漿乾粉劑）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72件，參照中華藥典第六版、美國藥典第29版及原製造廠之檢驗規格、方法進行檢驗，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6件檢體之溶離度不符合規定，符合規定者64件，合格比率為91.4%。不合格之產品已由衛生局進行相關之行政處理，另由本局派員查廠和輔導，本調查結果並提供衛生主管機關作為藥政管理之參考。

關鍵詞：安莫西林膠囊、安莫西林錠劑、安莫西林懸浮糖漿乾粉劑

前言

為了解市售抗生素之品質，配合藥政管理持續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，過去僅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檢驗各項品目，並提供衛生主管機關，作為管理之依據，俾保障國人之健康。96年度依據風險評估原則選定安莫西林（Amoxicillin）三種口服製劑（膠囊、錠劑及懸浮糖漿乾粉劑）為品質調查對象。

安莫西林（Amoxicillin）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，也均為全民健康保險醫療常用之第一線抗微生物製劑，92年度全國健保給付資料安莫西林排行第198名（抗生素排行第22名）。此抗生素之錠劑及懸浮糖漿乾粉劑往年未曾進行檢測，本局曾於民國74年、78年、80年及87年各進行126件、50件、50件及87件安莫西林膠囊製

劑之抗生素力價品質調查，合格率各為77.8⁽¹⁾、90.0⁽²⁾、92.0⁽³⁾及100.0⁽⁴⁾（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第六版⁽⁵⁾及美國藥典第29版⁽⁶⁾規定除了檢測外觀及抗生素力價外，更包含含水量、單位劑量均一度（重量差異）及溶離度等項目之檢驗。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，此效力通常以力價（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。依上述經完整的品質評估，除了可以瞭解目前市售品質現況外，更提供衛生主管機關作為藥政管理之參考。

表一、本局歷年Amoxicillin製劑之品質調查結果比較表

調查年度	抽驗品項	檢驗項目	結果											
			國產				輸入				總抽樣件數	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(%)				
74	膠囊製劑	鑑別及力價	112	86	26	76.8	14	12	2	85.7	126	98	28	77.8
78	膠囊製劑	鑑別及力價	45	41	4	91.1	5	4	1	80.0	50	45	5	90.0
80	膠囊製劑	鑑別及力價	47	43	4	91.5	3	3	0	100.0	50	46	4	92.0
87	膠囊製劑	鑑別及力價	86	86	0	100.0	1	1	0	100.0	87	87	0	100.0
		總計	290	256	34	89.85	23	20	3	91.43	313	276	37	89.95

材料與方法

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72件，其中因部分批號重複未進行檢驗，實際進行檢驗件數為70件，包括安莫西林膠囊57件、安莫西林錠劑1件、安莫西林懸浮糖漿乾粉劑12件。

(二)對照標準品：Amoxicillin（力價：862 µg/mg，lot. JOC043）及 Clavulanate Lithium（力價：952 µg/mg，lot. I），均為 USP 對照標準品。

(三)試藥：Karl Fischer試劑（Karl Fischer reagent）、磷酸鈉、氫氧化鈉及磷酸均採試藥級；甲醇及乙腈均採HPLC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）、水分測定儀（Metrohm 701KF/703T1 & KEM/

MES-510）、酸鹼值測定儀（Suntex sp-220 & Denvex 220）、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 Diode-array Detector/1100 Autosampler/Degasser）、震盪器（Vortex）、超音波震盪器（Branson）。

三、實驗項目及方法

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⁽⁷⁾及原製造廠所提供之檢驗方法進行檢驗，檢驗項目包含檢體外觀、含水量、重量差異、溶離度、鑑別及含量測定。

(一)檢體外觀：以目視觀察檢體之外包裝、標示及檢體本身。

(二)含水量：安莫西林膠囊、安莫西林錠劑及安莫西林懸浮糖漿乾粉劑皆以中華藥典第六版水分測定法第一法費氏法測定之。

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

(四)溶離度

1. 安莫西林膠囊之溶離度

溶媒：水；900 mL

檢品溶液：取試驗檢品依所述條件進行溶離，所得溶液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 膠囊之最終濃度皆含安莫西林277.7 µg/mL
標準品溶液：取安莫西林對照標準品力價約13.9 mg，精確稱定，置50 mL容量瓶中，加水定容，其濃度為278.0 µg/mL

裝置 I (筒狀網籃)：100 rpm (含量250 mg 用)

裝置 II (攪拌槳)：75 rpm (含量500 mg用)

時程：60分鐘

測定法：取試驗檢品以上述條件進行溶離，若安莫西林為單一主成分則按紫外光吸光度測定法於波長272 nm 附近呈最大吸收處，測定其吸光度，與安莫西林對照標準品溶液之吸光度相比對，計算溶離安莫西林之量。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經濾膜過濾之濾液之吸收波峰面積，與安莫西林對照標準品溶液之吸收波峰面積相比對，計算所溶離安莫西林之量

2. 安莫西林錠劑之溶離度

溶媒：水；900 mL

裝置 II (攪拌槳)：75 rpm

時程：90分鐘

測定法：取試驗檢體以上述條件進行溶離，其檢品溶液與標準品溶液與1.之膠囊溶離度相同。若安莫西林為單一主成分則按紫外光吸光度測定法於波長272 nm 附近呈最大吸收處，測定其吸光度，與安莫西林對照標準品溶液之吸光度相比對，計算所溶離安莫西林之量。若非單一主成分則按照含量測定法以液相層析儀測定，經濾膜過濾之濾液吸收波峰面積，與安莫西林對照標準品溶液之吸收波峰面積相比

對，計算其所溶離安莫西林之量
(五)鑑別及抗生素力價測定

稀釋液：取磷酸鈉7.8 g溶於水900 mL，以磷酸或10 N氫氧化鈉溶液調整其pH值為4.4 ± 0.1，加水至1000 mL，混勻。

移動相溶媒：取稀釋液與甲醇以95：5 (v/v) 混合，以濾膜過濾並脫氣處理

層析裝置：

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

B. 檢測器：UV 230 nm

C. 流速：1.5 mL/min

D. 注入體積：10 µL

安莫西林標準品溶液：取對照標準品適量，精確稱定，溶於稀釋液使成每mL含安莫西林約0.5 mg之溶液，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：取本品克拉烏蘭酸鋰 (Clavulanate Lithium) 對照標準品適量，精確稱定，溶於標準品溶液使成每mL含安莫西林及克拉烏蘭酸約0.5 mg及0.2 mg之溶液，供作分離率測試液以及含安莫西林及克拉烏蘭酸安莫西林及克拉烏蘭酸之複方標準品溶液

檢品溶液：取本品20粒，稱量後，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，空膠囊精確稱定，以計算其內容物之平均重量。取相當於安莫西林約500 mg之內容物，精確稱定，置500 mL容量瓶中，加水至容量，混勻，取該溶液5.0 mL，置10 mL玻塞燒瓶中，以水定容混合後，以濾膜過濾，取濾液供作檢品溶液

測定法：取檢品溶液及標準品溶液等量，分別注入層析裝置層析之，記錄其層析圖譜，測計各主波峰值。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，並依下列計算式求出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品溶液之最終力價濃度

Rs及Ru：分別為標準品溶液及檢品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，取標準品溶液注入層析之紀錄其波峰值，其理論板數大於1,800，其曳尾因數小於1.5，重複注入之相對標準差小於2.0%，安莫西林及克拉烏蘭酸波峰間之分離率大於3.5。

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年4月至7月間於製造廠及輸入代理商進行源頭抽樣。至96年3月底止，安莫西林膠囊許可證有11張、安莫西林錠劑有3張及安莫西林懸浮糖漿乾粉劑有10張，共24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72件，包括國產71件及輸入1件（表三為各轄區抽樣件數），其中重複批號有2件，由於重複批號案件並未檢測，實際檢測件數為70件，包含：膠囊57件、錠劑1件及懸浮糖漿乾粉劑12件。本計畫係委託財團法人製藥工業發展中心檢驗，不合格檢體則由本局進行複驗。

安莫西林膠囊、安莫西林錠劑及安莫西林懸浮糖漿乾粉劑檢體的外觀、含水量及抗生素力價均符合原廠規格。安莫西林膠囊及安莫西林錠劑檢體的單位劑量均一度（重量差異）檢測結果亦符合原廠規格。

安莫西林膠囊及安莫西林錠劑測定溶離度時依據之步驟如圖一，及判定標準如表六。安莫西林膠囊及其錠劑依據原廠所提供方法進行檢測，結果顯示安莫西林膠囊57件中51件檢測結果符合中華藥典及廠規規定，有6件不符合中華藥典及廠規，不符合之檢體來自6家廠商之源頭抽樣（5家製造廠及1家申請商），1件安莫西林錠劑及12件

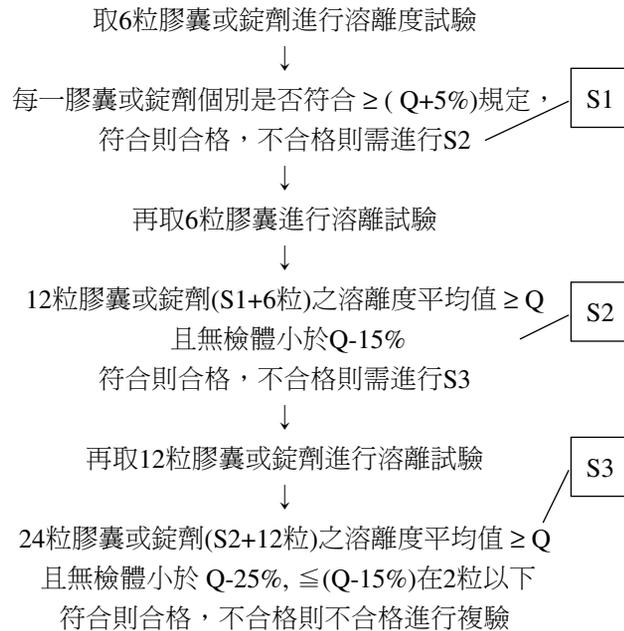
表二、安莫西林膠囊、安莫西林錠劑及安莫西林懸浮糖漿乾粉劑之許可證數與廠商家數分析表

項目	輸入		國產		小計	
	廠商家數	許可證數	廠商家數	許可證數	廠商家數	許可證數
安莫西林膠囊	2	3	7	8	9	11
安莫西林錠劑	0	0	1	3	1	3
安莫西林懸浮糖漿乾粉劑	1	2	5	8	6	10
總計	5		19		24	

表三、安莫西林膠囊、安莫西林錠劑及安莫西林懸浮糖漿乾粉劑檢體抽樣地區分布情形一覽表

分區	管轄區	件數	安莫西林膠囊	安莫西林錠劑	安莫西林懸浮糖漿乾粉劑
			件數	件數	件數
北區	基隆市	1	0	0	
	臺北市	4	1	4	
	臺北縣	7	0	3	
	桃園縣	6	0	1	
	新竹縣	6	0	0	
	新竹市	1	0	0	
中區	苗栗縣	1	0	0	
	臺中縣	8	0	0	
	臺中市	5	0	0	
	南投縣	1	0	0	
	彰化縣	2	0	1	
南區	雲林縣	2	0	0	
	嘉義縣	1	0	0	
	嘉義市	1	0	0	
	臺南縣	0	0	0	
	臺南市	3	0	0	
	高雄縣	2	0	1	
東區	高雄市	1	0	2	
	屏東縣	2	0	0	
	宜蘭縣	1	0	0	
	花蓮縣	2	0	1	
	台東縣	1	0	0	
抽樣數總計			58	1	13
重複件數			1	0	1
檢驗件數			57	1	12

備註：安莫西林三種製劑檢體總計為72件，重複件數為2件，檢驗件數為70件。



圖一、安莫西林膠囊及錠劑之溶離度試驗流程

安莫西林懸浮糖漿乾粉劑均符合中華藥典及廠規規定。

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，然後被運送至藥理作用部位，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規格，進行抗生素製劑之溶離度、含水量及力價的檢驗。本次抽樣70件安莫西林抗生素製劑，有64件符合藥典規定，合格率为91.4% (表四)。安莫西林懸浮糖漿乾粉劑12件及錠劑1件檢測結果均合格，安莫西林膠囊57件中有6件檢體之溶離度不符合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。不合格之檢體除由相關單位行政處理外，本局亦已派員前往不合格製造廠進行必要之稽查和輔導。

參考文獻

表四、安莫西林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 (%)
安莫西林膠囊	58	1	57	51	6	89.5	10.5
安莫西林錠劑	1	0	1	1	0	100.0	0
安莫西林懸浮糖漿乾粉劑	13	1	12	12	0	100.0	0
總計	72	2	70	64	6	91.4	8.6

表五、安莫西林製劑抽樣檢測結果不合格一覽表

抗生素膠囊品目	檢測件數	合格件數	不合格件數	含水量不合格件數	含水量不合格百分比(%)	溶離度不合格件數	溶離度不合格百分比(%)	抗生素力價不合格件數	抗生素力價不合格百分比(%)
安莫西林膠囊	57	51	6	0	0.0	6	10.5	0	0.0
安莫西林錠劑	1	1	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
安莫西林懸浮糖漿乾粉劑	12	12	0	0	0.0	--	--	0	0.0

表六、安莫西林膠囊及錠劑之判定標準

品目	Q值	S1個別 ≥(Q+5%)	S2平均≥Q (0#≤(Q-15%))	S3平均≥Q (0#≤(Q-25%))
安莫西林膠囊	80%	85%	80%(65%)	80%(55%)
安莫西林錠劑	75%	80%	75%(60%)	75%(50%)

1. 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。
2. 張雅雯、許美智、林嘉伯。1990。台灣地區市售安莫西林(Amoxicillin)膠囊製劑力價之調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，8: 82-85。
3. 范燕珍、林玉珊、許美智、林嘉伯。1992。台灣地區市售安莫西林(Amoxicillin)膠囊製劑力價之調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，10: 21-25。
4. 許鳳麟、林玉珊、邱進益、林嘉伯。1999。市售Amoxicillin膠囊製劑之力價調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，17: 81-85。
5. 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。
6. The United States Pharmacopeia Convention, Inc., 2006, The Pharmacopeia of United States of America XXIX., United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, U.S.A.
7. 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。

Quality Survey of Amoxicillin Oral Preparations in Taiwan Area

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

Drug Biology Division

ABSTRACT

The purpose of this study was to survey the quality of antibiotic drugs in Taiwan area to ensure the medication safety. Seventy-two amoxicillin oral preparations were sampled from hospitals, clinics, manufacturers and importers in different counties by local health authorities from January to July, 2007. Excluding the repeated lots, 70 samples, including amoxicillin capsules, amoxicillin tablets, and amoxicillin particles for suspension, 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 64 samples (91.4%) met the requirements of pharmacopeia and government regulations. Six amoxicillin samples failed to meet the dissolution test requirements, and the local health authorities were notified for penalty according to Pharmaceutical Affairs Act.

Key words: amoxicillin capsules, amoxicillin tablets, amoxicillin particles for suspension