

## 105年度心血管用藥(Atenolol)、解熱鎮痛藥品(Acetaminophen)及抗生素(Rifampin)等製劑之品質監測

黃秋羽 吳珍瑗 張淑涵 張靜嘉 林美智  
陳玉盆 王德原 周秀冠 陳惠芳

食品藥物管理署 研究檢驗組

### 摘 要

105年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，選定心血管用藥(含Atenolol成分)、解熱鎮痛藥品(含Acetaminophen成分)及抗生素(含Rifampin成分)等口服劑型之市售品進行藥品品質監測，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、藥商及製藥廠抽驗市售檢體共88件(國產80件，輸入8件)，參照藥典之規範及原核准之檢驗規格與方法，進行鑑別、溶離度、單位劑量均一度、含量測定及乾燥減重等項目之檢驗。結果88件檢體中，不合格者5件，為含Acetaminophen成分之製劑2件及含Atenolol成分之製劑3件的溶離度不符合規定；其餘部分皆合格。本計畫監測結果將提供藥政管理參考。

**關鍵詞：**心血管用藥、解熱鎮痛藥品、抗生素、Atenolol、Acetaminophen、Rifampin

### 前 言

為有效監控上市後藥品之品質，加強市售品之抽驗，食藥署自93年起即依風險管理原則，執行藥物化粧品品質監測計畫。本計畫品項之選擇係配合藥政管理政策，並依據食藥署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、化性較不穩定或治療安全範圍較狹窄之成分、國內用藥量、是否需慢性長期使用、近期使用率漸增而國內尚未執行該品項之品質監測等風險評估因子，並參酌各縣市衛生局業務需求訂定品質監測品項，以確保國人用藥品質。

105年度品質監測計畫，係參考歷年市售藥品品質調查計畫不合格率較高之品項及往年國內曾接獲之不良品回收通報事件，選定心血管用藥(含Atenolol成分)之口服製劑、解熱鎮痛藥品(含Acetaminophen成分)之錠劑及膠囊等製劑及抗生素(含Rifampin成分)膠囊製劑等之市售品進行品質監測。

Atenolol係為一種乙型腎接受體阻斷劑( $\beta_1$ -adrenergic receptor blocker agent)，主要用於高血壓及狹心症之治療，可選擇性地作用在心臟乙型接受體上，降低心率及收縮力，使血管壁放鬆而使心臟負荷降低達到降血壓的療效，為國人常用之心血管疾病藥品。前行政院

衛生署藥物食品檢驗局曾分別於75年及94年進行Atenolol製劑之品質調查<sup>(1,2)</sup>，檢驗項目總共包括外觀、鑑別、重量差異、崩散度試驗及含量測定等項目，結果各項均合格。然於103年度，國內發生2家製藥廠主動回收其Atenolol製劑產品之通報案例，均因溶離度不合格而回收，顯見本項製劑有再次調查其品質之必要，為全面瞭解國內Atenolol製劑之品質情形，於105年度依藥典規範之檢驗項目納入溶離度試驗項目，全面執行其品質監測。

Acetaminophen為乙醯胺酚類的止痛藥，屬於醫師藥師或藥劑生指示藥，不需醫師處方即可於一般藥房購買，是許多民眾家裡的常備藥品，其製劑核准之適應症包括：退燒及止痛(緩解頭痛、牙痛、咽喉痛、關節痛、神經痛、肌肉酸痛及月經痛)，為國人最常使用之解熱鎮痛藥品。雖然本藥品使用上限制較少，但長期或過量使用含Acetaminophen成分藥品可能導致病人嚴重肝臟傷害<sup>(3)</sup>，美國食品藥物管理局(US Food and Drug Administration, FDA)亦曾於102年8月發出有關Acetaminophen可能造成罕見但嚴重之皮膚損傷的藥物安全警訊。國內曾於74至75年間針對Acetaminophen單方錠劑之市售品進行溶離度試驗及其品質調查<sup>(4)</sup>，當時抽驗132件檢體中，21件溶離度不符合規定，且其中8件崩散度亦不合格，另有2件含量測定不合格，6件重量差異試驗不合格，不合格者總計27件，不合格率高達20.5%，為瞭解目前市售Acetaminophen製劑之品質是否改善，105年執行其品質監測。

Rifampin為半合成廣效殺菌性抗生素，藉與DNA依賴性RNA聚合酶(DNA-dependent RNA polymerase)的 $\beta$ 次單元之強力結合，阻斷RNA轉錄而抑制細菌RNA合成，為目前常用的第一線抗結核用藥，其製劑之適應症為用於肺結核及奈瑟氏腦膜炎球菌(*Neisseria meningitidis*)帶原者之治療。食藥署曾於99年執行Rifampin市售膠囊及錠劑之品質調查<sup>(5)</sup>，

抽驗64件檢體中，有2件含量測定及1件外觀不符合規範，為瞭解Rifampin製劑之品質是否改善，105年執行其品質監測。

本計畫擬針對主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、乾燥減重與含量測定等試驗項目，依藥典之規範及原核准之檢驗規格與方法執行藥品品質評估，瞭解該類產品市售品之品質狀況。

監測所得結果可作為該類藥品之管理參考，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，保障民眾用藥安全。

## 材料與方法

### 一、材料

(一)檢體來源：由全國各縣市衛生局赴轄區內醫院、診所、藥局、製藥廠、藥商及物流中心等地進行抽樣，共抽樣檢體88件(78張許可證)。

(二)對照標準品：Atenolol、Acetaminophen、Rifampin、Rifampin quinone均為USP級對照標準品。

(三)試藥：磷酸二氫鉀、氫氧化鈉、磷酸(85%)、醋酸、醋酸鈉、1-庚磺酸鈉、無水磷酸氫二鈉、二丁胺、鹽酸、磷酸氫二鈉、檸檬酸、過氯酸鈉均採試藥級；甲醇、乙腈採HPLC級。

#### (四)儀器裝置

1. 高效液相層析儀(1100 series, Agilent, USA)
2. 溶離試驗機(PTWS 3E, Pharma Test, Germany、VK-7000, Vankel, USA、VK-7025, Varian, USA及Sotax, AT Xtend, Switzerland)
3. 紫外光/可見光分光光譜儀(8453, Agilent, USA)

4. Karl Fisher水分測定儀(787KF, Metrohm, Switzerland)
5. 五位數電子天平(XP205DR, Mettler Toledo, Switzerland)
6. 超音波震盪器(8510, Branson, UK)
7. 水平震盪儀(902, Hotech, Taiwan)
8. 離心機(Z 383k, Hermi, USA)
9. 烘箱(NDO-400W, EVELA, Japan)

## 二、實驗方法

### (一) Atenolol

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、含量均一度及含量測定等試驗，並參照中華藥典第七版阿廷諾錠(Atenolol Tablets)<sup>(6)</sup>及美國藥典第38版 Atenolol Tablets<sup>(7)</sup>之檢驗規格及方法予以檢驗。

### (二) Acetaminophen

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度及含量測定等試驗，並參照中華藥典第七版乙醯胺酚錠(Acetaminophen Tablets)<sup>(8)</sup>之檢驗規格及方法予以檢驗。

### (三) Rifampin

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、乾燥減重及含量測定等試驗，並參照中華藥典第七版立汎黴素膠囊(Rifampin Capsules)<sup>(9)</sup>及美國藥典第38版<sup>(10)</sup>之檢驗規格及方法予以檢驗。

## 結果與討論

本計畫係針對市面上常用之心血管用藥(含Atenolol成分)、解熱鎮痛藥品(含Acetaminophen成分)及抗生素(含Rifampin成分)等製劑，進行藥品品質監測。

為使品質監測抽樣具代表性，並能涵蓋整個藥品供應體系之源頭與下游，本計畫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)。

105年度藥品品質監測總共抽得含Atenolol成分之錠劑及膜衣錠等口服製劑25件，含Acetaminophen成分之錠劑及膜衣錠等口服製劑52件，含Rifampin成分之膠囊製劑11件，總計88件。市面抽樣與源頭抽樣百分比詳如表二。

另查食品藥物管理署藥物許可證查詢作業系統，本次監測品項之許可證查詢結果及抽樣情形分述如下：

一、含Atenolol成分之單方口服製劑，我國現有核准之許可證有劑量為25、50或100毫克之錠劑或膜衣錠等劑型，共計37張(國產28張，輸入9張)，分屬15家製造廠。本次抽驗檢體25件(國產21件、輸入4件)，共計24張許可證(國產21張、輸入3張)，分屬15家製造廠(國產13家、輸入2家)。

二、含Acetaminophen成分之單方錠劑及膠囊製劑，我國現有核准之許可證有劑量為80、120、250、325、300或500毫克之錠劑及劑量為500毫克之膜衣錠和劑量為500毫克之膠囊等劑型，共計126張(國產118張，輸入8張)，分屬71家製造廠。本次抽驗檢體52件(國產48件、輸入4件)，共計44張許可證(國產40張、輸入4張)，分屬31家製造廠(國產29家、輸入2家)。

三、含Rifampin成分之單方膠囊製劑，許可證有劑量為150、300或450毫克，共19張(均為國產)，分屬10家製造廠。本次抽驗檢體11件(均為國產)，共計10張許可證，分屬7家製造廠。

本計畫抽驗檢體數、許可證張數及製造廠家數之統計，詳如表三；各項製劑核准之許可證張數、製造廠家數與實際抽驗檢體數之統計，詳如表四；國產及輸入抽驗檢體數百分比，詳如表二。總計抽驗市售檢體共88件(國

表一、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計表

| 品項     | 心血管藥<br>Atenolol |     |      |      |      |    | 解熱鎮痛藥<br>Acetaminophen |     |      |      |      |    | 抗生素<br>Rifampin |      |    |
|--------|------------------|-----|------|------|------|----|------------------------|-----|------|------|------|----|-----------------|------|----|
| 來源     | 醫院               | 診所  | 藥局   | 製造廠  | 藥商物流 | 小計 | 醫院                     | 診所  | 藥局   | 製造廠  | 藥商物流 | 小計 | 醫院              | 製造廠  | 小計 |
| 基隆市    | 0                | 0   | 0    | 0    | 0    | 0  | 0                      | 0   | 2    | 0    | 0    | 2  | 0               | 0    | 0  |
| 臺北市    | 0                | 0   | 2    | 0    | 1    | 3  | 0                      | 0   | 4    | 0    | 3    | 7  | 0               | 0    | 0  |
| 新北市    | 0                | 0   | 1    | 0    | 1    | 2  | 0                      | 2   | 2    | 0    | 0    | 4  | 1               | 0    | 1  |
| 桃園市    | 0                | 0   | 0    | 0    | 1    | 1  | 1                      | 0   | 0    | 1    | 1    | 3  | 1               | 1    | 2  |
| 新竹縣    | 0                | 0   | 0    | 1    | 0    | 1  | 0                      | 1   | 1    | 3    | 0    | 5  | 0               | 0    | 0  |
| 新竹市    | 0                | 0   | 0    | 0    | 0    | 0  | 0                      | 0   | 1    | 0    | 0    | 1  | 1               | 0    | 1  |
| 苗栗縣    | 0                | 0   | 0    | 0    | 0    | 0  | 0                      | 0   | 1    | 0    | 0    | 1  | 0               | 0    | 0  |
| 臺中市    | 1                | 1   | 0    | 5    | 0    | 7  | 0                      | 2   | 2    | 2    | 0    | 6  | 1               | 2    | 3  |
| 南投縣    | 0                | 0   | 1    | 0    | 0    | 1  | 0                      | 0   | 1    | 0    | 0    | 1  | 0               | 0    | 0  |
| 彰化縣    | 0                | 0   | 1    | 1    | 0    | 2  | 0                      | 0   | 2    | 1    | 0    | 3  | 0               | 0    | 0  |
| 雲林縣    | 0                | 0   | 0    | 0    | 0    | 0  | 0                      | 0   | 2    | 0    | 0    | 2  | 0               | 0    | 0  |
| 嘉義縣    | 1                | 0   | 0    | 1    | 0    | 2  | 1                      | 0   | 1    | 1    | 0    | 3  | 0               | 0    | 0  |
| 嘉義市    | 0                | 0   | 1    | 0    | 0    | 1  | 1                      | 0   | 1    | 0    | 0    | 2  | 0               | 0    | 0  |
| 臺南市    | 1                | 0   | 0    | 1    | 0    | 2  | 0                      | 0   | 0    | 2    | 0    | 2  | 1               | 0    | 1  |
| 高雄市    | 2                | 0   | 0    | 1    | 0    | 3  | 1                      | 0   | 1    | 2    | 0    | 4  | 1               | 0    | 1  |
| 屏東縣    | 0                | 0   | 0    | 0    | 0    | 0  | 0                      | 0   | 1    | 1    | 0    | 2  | 1               | 0    | 1  |
| 宜蘭縣    | 0                | 0   | 0    | 0    | 0    | 0  | 0                      | 0   | 1    | 0    | 0    | 1  | 1               | 0    | 1  |
| 花蓮縣    | 0                | 0   | 0    | 0    | 0    | 0  | 0                      | 0   | 1    | 0    | 0    | 1  | 0               | 0    | 0  |
| 臺東縣    | 0                | 0   | 0    | 0    | 0    | 0  | 0                      | 0   | 1    | 0    | 0    | 1  | 0               | 0    | 0  |
| 澎湖縣    | 0                | 0   | 0    | 0    | 0    | 0  | 0                      | 0   | 1    | 0    | 0    | 1  | 0               | 0    | 0  |
| 合計     | 5                | 1   | 6    | 10   | 3    | 25 | 4                      | 5   | 26   | 13   | 4    | 52 | 8               | 3    | 11 |
| 百分比(%) | 20.0             | 4.0 | 24.0 | 40.0 | 12.0 | -  | 7.7                    | 9.6 | 50.0 | 25.0 | 7.7  | -  | 72.7            | 27.3 | -  |

表二、「市面與源頭抽樣」及「國產與輸入抽驗」  
檢體數百分比

| 品項            | 市面<br>抽樣<br>(%) | 源頭<br>抽樣<br>(%) | 國產<br>抽驗<br>(%) | 輸入<br>抽驗<br>(%) |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Atenolol      | 52.0            | 48.0            | 84.0            | 16.0            |
| Acetaminophen | 67.3            | 32.7            | 92.3            | 7.7             |
| Rifampin      | 72.7            | 27.3            | 100.0           | 0.0             |

產80件，輸入8件)，國產許可證整體抽驗率為43.0%，輸入許可證整體抽驗率為41.2%。

本次藥品監測計畫未能將所有該等許可證之藥品抽得之因素，係因在源頭抽樣部分，許多製造廠或申請商，雖領有藥品許可證，但未實際生產製造或輸入、已停產或停止輸入及已無庫存品可供抽樣等原因所致。

105年度藥品品質監測抽驗之88件檢體經

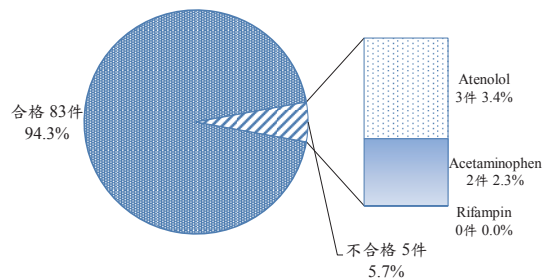
表三、抽驗檢體件數、許可證張數與製造廠家數統計表

| 品項            | 類別    | 國產 | 輸入 | 小計 |
|---------------|-------|----|----|----|
| Atenolol      | 檢體件數  | 21 | 4  | 25 |
|               | 許可證張數 | 21 | 3  | 24 |
|               | 製造廠家數 | 13 | 2  | 15 |
| Acetaminophen | 檢體件數  | 48 | 4  | 52 |
|               | 許可證張數 | 40 | 4  | 44 |
|               | 製造廠家數 | 29 | 2  | 31 |
| Rifampin      | 檢體件數  | 11 | 0  | 11 |
|               | 許可證張數 | 10 | 0  | 10 |
|               | 製造廠家數 | 7  | 0  | 7  |

檢驗，其結果如圖一所示並分述如下：

一、Atenolol：25件中有3件(12%；佔總件數之3.4%)溶離度試驗不合格，不合格產品之溶離度試驗結果分別為42.3 - 56.0% (平均值48.9%)、11.5 - 16.6% (平均值13.2%)及7.4 - 10.2% (平均值8.9%)，其溶離量在原核准之檢驗規格規定之30分鐘時程內，所溶離之量均少於標誌含量之80% (Q)，且少於Q - 25%者均有1粒以上。

二、Acetaminophen：52件中有2件



圖一、105年度心血管用藥(Atenolol)、解熱鎮痛藥品(Acetaminophen)及抗生素(Rifampin)等製劑之品質監測之檢驗結果

(3.8%；佔總件數之2.3%)溶離度試驗不合格，不合格產品之溶離度試驗結果分別為22.3 - 29.4% (平均值24.6%)及52.8 - 63.8% (平均值58.5%)，其溶離量在原核准之檢驗規格規定之30分鐘時程內，所溶離之量均少於標誌含量之80% (Q)，且少於Q - 25%者均有1粒以上。

三、Rifampin：11件全項檢驗結果皆合格。

總計88件中5件不合格(不合格率5.7%)，5件皆因溶離度試驗結果不符合原核准規格，不合格產品分屬5張許可證，4家製造廠。相關檢

表四、各項製劑核准許可證張數、製造廠家數與抽驗檢體數統計表

| 品項            | 來源 | 許可證(張) |      |        | 製造廠(家) |      |        |
|---------------|----|--------|------|--------|--------|------|--------|
|               |    | 核准     | 抽驗檢體 | 抽驗率(%) | 核准     | 抽驗檢體 | 抽驗率(%) |
| Atenolol      | 國產 | 28     | 21   | 75.0   | 14     | 13   | 92.9   |
|               | 輸入 | 9      | 3    | 33.3   | 6      | 2    | 33.3   |
|               | 小計 | 37     | 24   | 64.9   | 20     | 15   | 75.0   |
| Acetaminophen | 國產 | 118    | 40   | 33.9   | 66     | 29   | 43.9   |
|               | 輸入 | 8      | 4    | 50.0   | 5      | 2    | 40.0   |
|               | 小計 | 126    | 44   | 34.9   | 71     | 31   | 43.7   |
| Rifampin      | 國產 | 19     | 10   | 52.6   | 10     | 7    | 70.0   |
|               | 輸入 | 0      | 0    | -      | 0      | 0    | -      |
|               | 小計 | 19     | 10   | 52.6   | 10     | 7    | 70.0   |

驗結果提供行政管理參考。本計畫針對不合格產品，均已函送原送驗衛生局處辦，並會知食藥署藥品組及風險管理組，同時啟動產品回收作業，限期請製造廠回收，廠商並已完成回收作業，回收相關資訊皆登載在食藥署食品藥物消費者知識服務網之消費者不合格產品藥品回收資訊，並另安排機動性查廠，追蹤後續改善情形。

綜觀本年度監測結果，產品不合格之原因均為溶離度試驗不符合規定，抽驗88件中有5件不符合規定，然此5件含量測定項均合格，顯見處方主成分含量足夠，惟可能為崩散劑或賦形劑使用不當，造成主成分在規定時程內無法適量溶出。由於藥品進入人體後，需先經適當之崩散及溶離釋出主成分後，方可被人體吸收，溶離度試驗是模擬口服固體制劑在胃腸道中崩解和溶出有效成分之溶離程度，是影響藥品吸收之重要因素，也是評估藥品生體可用率的重要指標。本計畫溶離度試驗不合格之產品，均是在規定之時程內主成分溶出量不足，顯見該產品之製程品質控管及處方設計應加以檢討，究竟是製程打錠壓力不當，抑或處方設計不良，添加之賦形劑不當等因素，廠商應自行再評估，否則即使主成分含量足夠，主成分無法崩散溶離出來，還是無法被人體吸收。

綜上所述，本年度監測計畫在主成分鑑別、單位劑量均一度、乾燥減重及含量測定等檢驗項目，檢驗結果均符合原核准之檢驗規範。惟在製劑之溶離度試驗部分需加強控管。部分業者在處方設計及製程確效與管制等方面，仍須加強研究及改進。另，對上市產品之持續性安定性試驗，需要確實執行，檢測項目也需涵蓋藥典規範之全項檢驗，經由在產品架儲期全期之監控，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，若發現品質已不符合要求時，應及時回收並通知衛生行政單位。再者製造廠需落實自我審查之機制，定期審視檢驗規格方法、作業程序是否合

宜，適時修正。

本計畫為延續性之藥品上市後品質監測計畫，食藥署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或不定期進行查核，以確保民眾之健康安全。

## 參考文獻

1. 王丹紅、徐廷光、孫慈悌。1989。市售Atenolol製劑之品質。藥物食品檢驗局調查研究年報，6: 171-172。
2. 范孟棋、古凱文、陳玉盆、黃明權等。2006。含市售止咳祛痰類、心血管疾病用藥及降血糖藥-口服製劑之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，24: 19-27。
3. 財團法人藥害救濟基金會。2014。Acetaminophen成分藥品安全資訊。藥物安全簡訊，45: 2-4。
4. 許淑纓、魏念慈、李鳳儀、徐廷光等。1988。市售Acetaminophen錠劑之溶離度試驗及其品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，6: 43-46。
5. 連淑華、李珮玲、葉美伶、王德原。2011。99年度抗生素製劑之品質監測。食品藥物研究年報，2: 261-269。
6. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。402頁，行政院衛生署，台北。
7. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2015. The United States Pharmacopeia 38<sup>th</sup>, The National Formulary 32. pp. 2309-2310. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
8. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。292頁，行政院衛生署，台北。
9. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。

- 2011。中華藥典。第七版。1695頁，行政院衛生署，台北。
10. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2015. The United States Pharmacopeia 38<sup>th</sup>, The National Formulary 32. pp. 2006-2007. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
11. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2015. The United States Pharmacopeia 38<sup>th</sup>, The National Formulary 32. pp. 2006-2007. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.

## Quality Surveillance Study on the Preparations of Cardiovascular Drugs (Atenolol), Antipyretic Analgesics (Acetaminophen) and Antibiotics (Rifampin)

CHIU-YU HUANG, CHEN-YUAN WU, SHU-HAN CHANG,  
CHING-CHIA CHANG, MEI-CHIH LIN, YU-PEN CHEN,  
HSIU-KUAN CHOU, DER-YUAN WANG AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

### ABSTRACT

This project surveyed oral preparations of cardiovascular drugs, antipyretic analgesics, and antibiotics for the quality test in the Taiwan market. Eighty eight medical preparations contained atenolol, acetaminophen, or rifampin were supported by the local health authorities sampled from the hospitals, clinics, pharmacy, pharmaceutical firms, and pharmaceutical manufacturers in Taiwan during January to June in 2016. Samples were analyzed by the methods described in the Ch. P. VII/USP 38 with authorized specifications. Several test items such as identification, dissolution, uniformity of dosage units, assay, and loss on drying were included. The results showed that two and three samples of acetaminophen and atenolol contained drug preparations, respectively, failed in the specification of dissolution. The surveillance results of this project will be provided to drug administration and management for reference.

Key words: cardiovascular drugs, antipyretic analgesics, antibiotics, atenolol, acetaminophen, rifampin