

非類固醇抗發炎藥(piroxicam)及抗生素(cefaclor)口服製劑之品質監測

吳珍瑗 黃秋羽 黃昱綺 林美智 陳玉盆 周秀冠 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

103年度藥品品質監測計畫以風險評估為原則，配合藥政管理政策，選定非類固醇抗發炎藥(non-steroid anti-inflammatory drug, NSAIDs)(含Piroxicam成分)及抗生素(含Cefaclor成分)膠囊劑型之市售品進行品質監測，於1至9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，共抽得Piroxicam檢體27件(均為國產)，Cefaclor檢體7件(均為國產)參照中華藥典第七版及美國藥典36版進行外觀、平均重量、主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、水分、類緣化合物及含量測定之檢驗。檢驗結果Piroxicam成分之檢體2件溶離度試驗不合格，1件水分含量不合格，Cefaclor成分之檢體均合格。相較於81、87年進行Piroxicam口服製劑之品質調查及95年進行Cefaclor膠囊製劑之品質調查結果，兩種成分之市售品品質均有改善。

關鍵詞：非類固醇抗發炎藥、抗生素、膠囊劑型、piroxicam、cefaclor

前言

為有效監控上市後藥品品質，食藥署每年依風險管理原則，執行品質監測計畫，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、國內用藥量較高、慢性病長期使用及近期使用率漸增且國內尚未執行該品項之品質監測等風險評估因子，並審酌各縣市衛生局業務需求，訂定該年度之品質監測品項。抽樣地點從供貨端—藥局、診所、醫院，進而製造廠、輸入商，分階段逐一抽樣，以確保國人用藥品質。103年度品質監測計畫選定非類固醇抗發炎藥(含piroxicam成分)及抗生素(含cefaclor成

分)膠囊劑型之製劑進行品質監測。

Piroxicam係一種非類固醇抗發炎藥(non-steroid anti-inflammatory drug, NSAIDs)，具消炎止痛作用，其作用機轉主要是藉由抑制環氧化酶(cyclooxygenase, COX) COX-1 酵素及COX-2酵素的作用以阻斷前列腺素(Prostaglandin)的合成，而前列腺素增加即是造成發炎的主因⁽¹⁾。Piroxicam為一常用的消炎止痛藥，主要用於改善類風濕性關節炎、骨關節炎、僵直性脊椎炎、急性肌肉骨骼損傷和急性痛風引起的疼痛及發炎等現象，其常見的副作用有胃腸道出血及過敏反應，而長期使用應注意腎臟之不良反應。前行政院衛生署藥物食品檢驗局曾分別於81、87年進行Piroxicam口服製劑之品質監測計畫，在81年抽樣60件檢體中，3件內容量差異不符合規範，3件含量均一

度不符合規範，1件含量測定不符合規範⁽²⁾；87年抽樣43件膠囊檢體中，6件溶離度試驗不符合規範⁽³⁾。為瞭解Piroxicam口服製劑之品質是否改善，103年執行其品質監測。

Cefaclor係屬第二代頭孢子菌類(Cephalosporin)抗生素，其作用機轉是藉由抑制細菌細胞壁的合成而使其死亡，主要用於治療細菌引起的輕度至中度呼吸道感染，例如肺炎、支氣管炎、咽喉炎、扁桃腺炎等⁽¹⁾。國內曾於95年進行Cefaclor膠囊製劑之品質監測計畫，抽樣41件檢體中，2件溶離度試驗不符合規範，8件水分不符合規範⁽⁴⁾。為瞭解Cefaclor口服製劑之品質是否改善，103年執行其品質監測。

本計畫係依藥典之規範及原核准之檢驗規格與方法執行Piroxicam及Cefaclor全項檢驗，以瞭解該類市售品之品質。監測結果除作為不合格產品後續處置之依據，以防範劣質產品流入市面，亦可作藥政管理之參考，以保障民眾用藥安全。

材料與方法

一、材料

- (一)檢體來源：由臺北市、新北市、臺中市、臺南市、高雄市政府衛生局及各縣市衛生局第一階段至轄區內醫院、診所、藥局及物流公司進行市售品抽樣；第二階段再針對有許可證卻未能於市面上抽得之產品，直接至製藥廠或藥商進行抽樣，本計畫共抽得檢體34件(33張許可證)。
- (二)對照標準品：cefaclor、Delta-3-cefaclor isomer、piroxicam均為USP標準品。
- (三)試藥：磷酸(Riedel-de Haen)、磷酸氫鈉(Sigma)、磷酸二氫鈉(Sigma)、無水檸檬酸(Fluka)、濃鹽酸(Riedel-de Haen)、氯化鈉(Aldrich)、三乙胺(Aldrich)、1-戊磺酸鈉(Fluka)、標準水 5 mg/mL (Merk)及 Karl Fisher Reagent-甲醇(Merk)均採試藥特級。甲醇(Lab-scan)及乙腈(Lab-scan)均

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, Pharma Test, Germany及VK-7000, Vankel, USA)
3. 紫外光/可見光分光光譜儀(8453, Agilent, USA)
4. Karl Fisher水分測定器(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, Herml, USA)

二、實驗方法

(一)piroxicam

檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、水分及含量測定等試驗，並參照中華藥典第七版匹洛西卡膠囊(Piroxicam Capsules)⁽⁵⁾及美國藥典第36版Piroxicam Capsules⁽⁶⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(二)cefaclor

檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、水分、類綠化合物及含量測定等試驗，並參照中華藥典第七版頭孢可若膠囊(Cefaclor Capsules)⁽⁷⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

結果與討論

本計畫監測的品項為消炎止痛藥(含piroxicam成分)及抗生素(含cefaclor成分)之膠囊製劑。為使抽樣具代表性，且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、藥局及製造廠(表一)。

非類固醇抗發炎藥(piroxicam)及抗生素(cefaclor)口服製劑之品質監測

表一、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計表

品項	消炎止痛藥			抗生素			總計	
	piroxicam			cefaclor				
成分	piroxicam			cefaclor				
來源	醫院／診所	藥局	製造廠	小計	醫院／診所	藥局	小計	
基隆市	0	1	0	1	0	0	0	1
臺北市	0	2	0	2	0	0	0	2
新北市	0	1	1	2	1	0	1	3
桃園縣	0	1	0	1	0	0	0	1
新竹縣	0	1	0	1	0	1	1	2
新竹市	0	0	0	0	0	0	0	0
苗栗縣	0	1	0	1	0	0	0	1
臺中市	1	0	5	6	0	1	1	7
南投縣	0	0	0	0	0	0	0	0
彰化縣	0	0	0	0	0	0	0	0
雲林縣	0	0	1	1	0	0	0	1
嘉義縣	0	1	0	1	1	0	1	2
嘉義市	0	1	0	1	1	0	1	2
臺南市	0	0	2	2	1	0	1	3
高雄市	2	0	3	5	1	0	1	6
屏東縣	0	1	0	1	0	0	0	1
宜蘭縣	1	0	0	1	0	0	0	1
花蓮縣	1	0	0	1	0	0	0	1
臺東縣	0	0	0	0	0	0	0	0
澎湖縣	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	5	10	12	27	5	2	7	34
(%)	18.5	37.0	44.4	-	71.4	28.6	-	-

總計共抽得34件檢體，包括含piroxicam成分之膠囊製劑27件，含cefaclor成分之膠囊製劑7件。市面抽樣與源頭抽樣件數及百分比如表二。

另查食藥署藥物許可證查詢作業系統，本次監測品項之許可證張數及抽樣情形分述如下：

1. 含piroxicam成分之膠囊製劑，許可證有劑量為10或20毫克之膠囊，共計54張(國產51張，輸入3張)，分屬44家製造廠。本

表二、市面抽樣與源頭抽樣件數及百分比

	piroxicam	cefaclor
市面抽樣件數(%)	15 (55.6)	7 (100)
源頭抽樣件數(%)	12 (44.4)	0 (0)

表三、製劑許可證張數、製造廠廠數與抽驗檢體數分布表

	piroxicam			cefaclor			
	國產	輸入	小計	國產	輸入	小計	
許可證(張)	核准	51	3	54	22	1	23
	抽驗檢體	26	0	26	7	0	7
	抽驗比率(%)	50.1	0	48.1	31.8	0	30.4
製造廠(家)	核准	41	3	44	16	1	17
	抽驗檢體	24	0	24	4	0	4
	抽驗比率(%)	58.5	0	54.5	25	0	23.5

表四、抽驗檢體數、製劑許可證張數與製造廠廠數分布表

	piroxicam			cefaclor		
	檢體	許可證	製造廠	檢體	許可證	製造廠
國產	27	26	24	7	7	4
輸入	0	0	0	0	0	0
小計	27	26	24	7	7	4

次抽驗檢體27件均為國產，分屬26張許可證，24家製造廠(表三及表四)。

2. 含cefaclor成分之膠囊製劑，許可證有劑量為250或500毫克之膠囊，共計23張(國產22張，輸入1張)，分屬17家製造廠，本次抽驗檢體7件均為國產，分屬7張許可證，4家製造廠(表三及表四)。

本次抽驗未能將所有該等許可證之藥品抽得之因素，係因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，抑或已停止生產或停止輸入及已無庫存品可供抽樣等原因所致。檢驗結果分述如下：

1. Piroxicam：27件中有2件(7.4%；佔總件數

之5.9%)溶離度試驗不合格，其溶離量在核准之檢驗規格規定之45分鐘時程內，所溶離之量均少於標誌含量之75% (Q)；1件水分含量不合格，檢驗結果超出限量8.0%之規範，此件產品同時溶離度試驗不合格。

2. Cefaclor：7件全項檢驗皆合格。

本(103)年度抽驗檢體總計34件，不合格者2件(不合格率5.9%)，1件溶離度試驗不符合原核准規格，另1件為溶離度試驗及水分試驗項目不符合原核准規格。不合格產品分屬2張許可證，2家製造廠。

綜觀歷年品質調查檢果，piroxicam口服製劑不合格率分別為81年度11.7%、87年度14.0%及本(103)年度7.4% (表五)，不合格率已大有改善，不合格之檢驗項目以溶離度試驗為最多，分別有87年度6件，本(103)年度2件(表六)。Cefaclor口服製劑不合格率分別為95年度24.4%及本(103)年度0% (表七)。

本(103)年度不合格產品已函送原送驗衛生局參辦，並安排機動性查廠，追蹤後續改善情形。同時要求不合格產品之製造廠針對不合格情形做全面性之調查，提出預防矯正措施及預計改善時程，限期請製造廠回收，並對仍在

表七、Cefaclor口服製劑歷年不合格產品之檢驗結果分析

執行年度	不合格件數/總件數	不合格率(%)	不合格之檢驗項目	
			水分	溶離度
95	10/41	24.4	2	8
103	0/7	0	0	0

效期內的所有批次調查是否有類似情形，倘有不合規格之批次亦一併進行回收，回收相關資訊皆登載在本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。

分析其不合格項目之情形，發現以影響藥品吸收有關之溶離度試驗項目之不合格率最高(2件；5.9%)，其次為與製劑安定性有關之水分檢驗(1件；2.9%)，與治療效果有關之主成分含量測定項則全數符合規格。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，顯見該產品之處方設計及製程品質控管應加以檢討，究竟是主成分原料藥之顆粒大小不適當，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，主成分無法完全釋放溶離出來，還是無法被人體吸收。水分含量超出限量之產品係抽自藥局之分裝檢體，其造成原因究

表五、Piroxicam口服製劑歷年抽樣調查國產及輸入檢體統計

執行年度	國產			輸入			合計		
	抽樣件數	不合格件數	不合格率(%)	抽樣件數	不合格件數	不合格率(%)	總抽樣件數	不合格件數	不合格率(%)
81 ^a	55	-	-	5	-	-	60	7	11.7
87	40	6	15.0	3	0	0	43	6	14.0
103	27	2	7.4	0	0	0	27	2	7.4

a. 81年度報告無法得知不合格檢體為國產或輸入

表六、Piroxicam口服製劑歷年不合格產品之檢驗結果分析

執行年度	不合格件數/總件數	不合格率(%)	不合格之檢驗項目				
			內容量差異	含量均一度	水分	溶離度	含量測定
81	7/60	11.7	3	3	0	0	1
87	6/43	14.0	0	0	0	6	0
103	2/27	7.4	0	0	1	2	0

是藥局保存不當，抑或原廠包裝不良等其他因素，宜再進一步探究，找出原因加以改善。

綜上所述，本年度監測計畫在主成分鑑別、單位劑量均一度、類緣化合物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。惟在溶離度及水分部分需加強控管。在此呼籲藥廠應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，適時修正提出變更申請。對上市藥品之持續性安定性試驗，應確實執行，以符合國際PIC/S GMP之要求，取樣頻率及檢驗項目，雖可依風險評估作調整，但建議檢測項目能涵蓋藥典規範之全項檢驗，方能找出真正問題所在。經由架儲期全期之監控，才能確保藥品在所標示的儲存條件下，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。

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，以確保民眾用藥安全。

參考文獻

1. Gerald K. Mc Evoy, Elaine K. Snow and *et al.* 2013. American Hospital Formulary Service Drug information. American Society of Health-System Pharmacists, USA.
2. 魏念慈、呂理福、史濟振、蘇自安等。1993。台灣地區市售Piroxicam製劑之含量均一度及含量調查及Mefenamic acid製劑之含量調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，11: 185。
3. 許淑纓、楊明玉、邵清益、張柏林。1999。市售Piroxicam膠囊之溶離度品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，17: 16-21。
4. 蔡美麗、連淑華、羅瀚倫、葉美伶等。2007。抗生素膠囊之品質監測。藥物食品檢驗局調查研究年報，25: 64-70。
5. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。1546-1547頁，行政院衛生署，台北。
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2013. The United States Pharmacopeia 36th, The National Formulary 31. pp. 4818-4819. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
7. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。542-544頁，行政院衛生署，台北。

Monitoring the Quality of NSAIDs and Oral Antibiotics: Taiwan

CHEN-YUAN WU, CHIU-YU HUANG, YU-CHI HUANG, MEI-CHI LIN,
YU-PEN CHEN, HSIU-KUAN CHOU AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

Surveillance and vigilance systems for marketed medications is imperative to maintain the regulated standard of post marketed NSAIDs (non-steroids anti inflammatory drugs) and oral antibiotics in Taiwan. In this study, 34 samples of prepared piroxicam and cefaclor were acquired from various counties and cities in Taiwan from January to September of 2014. Samples were analyzed using methods described in Ch. P. 7/USP 36 with authorized specifications. Appearance, average weight, identification, assay, dissolution, uniformity of dosage units, water content and percentage of related compounds were the elements taken into consideration for analysis. The results showed that two samples failed to meet the specification of dissolution; one of which had failed to meet the specification of water content.

Key words: non-steroid anti-inflammatory drug, antibiotics, piroxicam, cefaclor