

100年度抗生素製劑之品質監測

連淑華 李珮玲 王德原 施養志

食品藥物管理局研究檢驗組

摘 要

抗生素可經由特定的作用，達到抑制或殺死細菌的效果，為目前用於抗感染治療之最佳藥物，其製劑品質之優劣攸關治療感染症的效力。本計畫為監測台灣地區市售抗生素製劑之品質狀況，並依據風險評估結果，選定頭孢泰新鈉(Cefotaxime sodium)、氯絲菌素(Chloramphenicol)及諾弗洒欣(Norfloxacin)相關製劑，作為100年監測之品項。檢體係委託各地方衛生局逕至轄區醫療院所、藥廠及代理商進行抽樣，並依據中華藥典第六版(Ch. P. VI)、美國藥典第32版(USP 32)及原廠之檢驗規格，進行外觀檢查、單位劑量均一度(重量差異試驗)、含水量(水分)、pH值、溶離度、含量測定(力價試驗)及細菌內毒素等試驗項目之檢驗。本計畫於100年1至10月間，抽樣頭孢泰新鈉37件、氯絲菌素58件及諾弗洒欣38件，共計133件檢體。檢驗結果有129件符合規定，4件不合格，不合格率為3.0%。不合格檢體中，2件為溶離度試驗不符合規定，分別是氯絲菌素膠囊與諾弗洒欣膠囊；另2件為氯絲菌素眼藥水，其pH值與藥典所載不符，均已函請轄區衛生局進行相關行政處理，並由本局派員查廠，實地找出問題所在並輔導改善。

關鍵詞：頭孢泰新鈉(Cefotaxime sodium)、氯絲菌素(Chloramphenicol)、諾弗洒欣(Norfloxacin)

前 言

人類已知的第一種抗生素—青黴素(Penicillin)，是由微生物學家亞歷山大·弗萊明(Alexander Fleming)於1928年偶然發現的，爾後為醫學開啟了治療的大門，治癒人們病痛改善生活品質。抗生素是微生物分泌物經純化後之物質，近五十年來才被人類使用於對抗細菌、抑制或殺傷其它微生物(包括細菌、黴菌、病毒等)及抗癌能力的化合物，其製劑品質優劣攸關治療感染症之效力。目前抗生素已有幾千種，主要由微生物的培養液中提取或者用合成、半合成方法製造⁽¹⁾。

衛生署於91年10月2日公告⁽²⁾「非新藥安全監視期間(七年)內申請之學名藥製劑查驗登記或變

更案，採書面審核方式，毋需送驗，惟將加強市售品之抽驗」，為貫徹政策之執行，本局於93年結合中央、地方衛生機關資源與民間檢驗能量，整合規劃辦理「藥物品質監測計畫」，運用有限資源對於全國性抗生素類藥品進行各項檢驗項目之監測調查，以掌握抗生素之品質狀況。

每年抗生素製劑之檢驗品項選定，係依據風險評估策略考量與分析結果，選定市面上使用量高、曾發生藥物不良品通報、歷年市售抽驗不合格率較高者之品項作為監測計畫優先調查之品項。100年依風險考量結果，選定頭孢子菌素類之頭孢泰新鈉(Cefotaxime sodium)、氯黴素類之氯絲菌素(Chloramphenicol)與恩韋類之諾弗洒欣(Norfloxacin)等各類製劑之產品進行品質監測，上述抗生素品項之使用率皆在臺灣公立醫院抗生

素排名內，其中頭孢泰新鈉與氯絲菌素曾登錄於藥物不良品通報系統，諾弗洒欣則是健保交易價過低，且以往從未執行頭孢泰新鈉之品項，為了充分掌握其製劑品質，有必要全面調查與監控，以保障民眾健康，且各項檢驗項目之結果，可建立完整品質評估資料庫，並提供衛生主管機關作為管理該類藥品之依據。

頭孢泰新鈉為乙內醯胺類抗生素，其基本結構為具有乙內醯胺環(Beta-lactam)，乙內醯胺類抗生素依其結構可分為四大類，包括具有thiazolidine乙內醯胺環的青黴素類、dihydrothiazine乙內醯胺環的頭孢子菌素(cephalosporin)類、carbapenem類及單環monobactam類，其中青黴素及頭孢子菌素是目前臨床上最廣泛使用的乙內醯胺類抗生素⁽³⁾。乙內醯胺類抗生素作用機轉主要藉由抑制細菌細胞壁的合成，破壞菌體結構，以達殺菌的效果，因此，乙內醯胺類抗生素的抗菌效果，主要與乙內醯胺類抗生素穿透細菌細胞外膜的能力、標的蛋白的親和力及對抗細菌酵素分解的能力有關⁽⁴⁾。100年執行之頭孢泰新鈉抗生素屬於第三代cephalosporins類，對於革蘭氏陰性菌的抗菌效力增加，為廣效的抗生素之一。

氯黴素為歷史悠久的類四環黴素抗生素，最早是從鏈黴菌(*Streptomyces venezuelae*)代謝產物分離萃取出來⁽⁵⁾，由於結構較簡單，目前主要利用人工化學合成。氯黴素為廣效性抗生素，主要透過干擾細菌體內蛋白質合成達到抗菌的作用，早期視為療效較好的抗生素，對於革蘭氏陽性G(+)與陰性G(-)球菌與桿菌、立克次體、披衣菌、及黴漿菌等皆有療效，被認為是唯一能抑制沙門氏菌屬(*Salmonella*)生長的抗生素，但不久即發現氯黴素對人體的毒性非常高，並嚴重導致生命危險，加上近年來具氯黴素抗藥性細菌的增加，因此目前已不是臨床第一線用藥。

諾弗洒欣為氟奎諾酮類或新奎諾酮類(Fluoroquinolones或New Quinolones)抗生素，自1962年首次合成性萘利啶酸(Nalidixic acid)上市後，即開始於臨床上廣泛使用，並成功應用於治療人類泌尿道感染症。由於廣泛地使用

quinolone類抗生素，因而造成抗藥性細菌日益增加⁽⁶⁾。自1980年起，第二代的quinolone類抗生素—諾弗洒欣合成上市，因其抗菌活性遠優於第一代quinolone類抗菌劑⁽⁷⁾，且對於治療腸內菌(*Enterobacteriaceae*)、特定革蘭氏陰性菌及特定革蘭氏陽性球菌感染具有良好效果，同時可增加口服藥物的吸收、組織分佈性及延長體內半衰期，同時對治療生物體較不具中樞神經毒性，至今已被廣泛應用於人類和家畜禽之細菌性感染症治療⁽⁸⁾。喹諾酮類藥品主要作用機轉，藉由結合DNA螺旋酶(DNA gyrase)或拓撲異構酶(topoisomerase IV)，進而抑制細菌DNA之合成⁽⁹⁾。DNA gyrase與革蘭氏陰性菌活性有關，而topoisomerase IV則與革蘭氏陽性菌有關，不同的喹諾酮類藥品及其藥效關鍵因素源於對DNA gyrase及topoisomerase IV之親和力不同，其影響因素為細菌DNA螺旋酶結合能力及組織的通透性⁽¹⁰⁾。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源

台北市政府衛生局、新北市政府衛生局、台中市政府衛生局、台南市政府衛生局、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處抽驗之檢體共計133件，包括頭孢泰新鈉乾粉注射劑37件，氯絲菌素膠囊、注射劑、點眼液劑、栓劑、糖漿劑及軟膏劑58件，諾弗洒欣膠囊、錠劑及點眼液劑38件。

(二)對照標準品

Cefotaxime Sodium (lot. K0I356)、Chloramphenicol (lot. O0H011)、Norfloxacin (lot. H1D317)，均為USP對照標準品，細菌內毒素比對標準品(Control Standard Endotoxin, CSE)。

(三)試藥

1. 費氏試劑(Karl Fischer reagent，試藥級，J. T. Baker)

2. 鹽酸(Hydrochloric acid, 試藥級, J. T. Baker)
3. 甲醇(Methanol, HPLC級及試藥級, Merck)
4. 冰醋酸(Glacial acetic acid, 試藥級, Fluka)
5. 環己烷(Cyclohexane, 試藥級, RDH)
6. 氫氧化鈉(Sodium hydroxide, 試藥級, Aldrich)
7. 磷酸(Phosphoric acid, 試藥級, Aldrich)
8. 乙腈(Acetonitrile, HPLC級, Merck)
9. 磷酸氫二鈉(Sodium phosphate dibasic, 試藥級, Sigma)
10. 碳酸鈉(Sodium carbonate, 試藥級, RDH)
11. LAL試劑(Limulus Amebocyte Lysate Reagents, LONZA)

二、儀器及裝置

- (一)電子天平(Mettler TOLEDO, 瑞士)
- (二)水分測定儀(Metrohm 701KF/703T1, 瑞士)及 KEM/MES-510 (日本)
- (三)真空烘箱(DENGYNG, 台灣)
- (四)酸鹼值測定儀(Suntex sp-220, 台灣)
- (五)全自動溶離試驗機(Pharma Test PTWS/HP8453, 德國)及 Vankel VK-7000 & Vankel VK-7010 (美國)
- (六)分光光譜儀(Shimadzu UV-160, 日本)
- (七)液相層析儀
 1. 幫浦(Gasukuro Kogyo HPLC Pump Model 576, 日本)
 2. 偵測器(Gasukuro Kogyo Spectro Detector 502C, 日本)
 3. 自動取樣儀(Spark Holland MIDAS Autosampler, 德國)
 4. 軟體(SISC 4.0 system, 台灣)
- (八)震盪器(LMS Vortex Mixer, 日本)
- (九)超音波震盪器(Branson B8510-DTH, 美國)
- (十)內毒素分析儀(BioTek Elx 808, 美國)

三、實驗項目及方法

參考中華藥典第六版⁽¹¹⁾、美國藥典第32版⁽¹²⁾及原廠提供之檢驗方法進行檢驗。錠劑及膠囊進行外觀、重量差異、水分測定、溶離度試驗、主成分鑑別及含量測定,注射劑進行外觀、pH值、水分測定、主成分鑑別、細菌內毒素及含量測定,藥典未收錄之劑型則依原廠規定進行檢驗。

(一)檢體外觀

以目視方式紀錄檢體外包裝、標示及檢體本體之描述。

(二)水分測定

1. 費氏法(Karlfisher, KF): 本法應用碘、二氧化硫、砒啶及甲醛所組成之費氏試劑滴定檢品中所含之水分。
2. 乾燥減重: 取本品約100 mg, 置於有蓋之乾鍋或玻璃瓶中, 於60°C (不超過5 mmHg) 真空乾燥4小時, 計算水分減失之重量百分比。

(三)重量差異

以電子天平測定之, 測定錠劑及膠囊內容物重量, 計算其平均值、重量百分比及相對標準差。

(四)溶離度

溶離度試驗依據中華藥典第六版與美國藥典第32版, 並依各該製劑項下之規定測試。溶離條件如下:

	諾弗西欣錠劑	氯絲菌素膠囊
裝置	Paddle (Apparatns 2)	Basket (Apparatas 1)
轉速	50 rpm	100 rpm
溶離液	pH 4.0 buffer	0.01 N HCl
體積	750 mL	900 mL
取樣時間	30 min	
分析方法	UV 278 nm	
溫度	37 ± 0.5°C	
檢品量	6粒(取樣量10 mL)	

(五)鑑別及含量測定

檢品溶液及標準品溶液分別注入層析裝置層析之, 紀錄其層析圖譜, 測計各主波峰值。按所得圖譜鑑別, 並計算所取檢品中含抗生素之含量。

內細菌內毒素

1. 凝膠法

中華藥典之細菌內毒素凝膠法，係利用蠶(*Limulus polyphemus*)之循環阿米巴變形細胞(circulating amebocyte)水性抽提液製成之LAL (Limulus Amebocyte Lysate)試劑，與細菌內毒素結合可形成凝膠之特性，以已知濃度之內毒素標準品稀釋液及檢品所作稀釋液，與已知效價之LAL試劑同時作用相比對，以測定檢品內所含細菌內毒素量之方法。依據中華藥典之規定，頭孢泰新鈉注射劑細菌內毒素含量不得超過0.2 EU/mg。

2. 呈色法

呈色法參考美國藥典〈85〉之細菌內毒素試驗方法進行檢驗。

操作程序：

(1)標準內毒素儲備溶液配製(Control Standard Endotoxin, CSE)

內毒素標準品係參照試劑CoA (Certificate of analysis)進行配製，取Endotoxin Standard，加入適量之無熱原水，所得之溶液即為內毒素儲備溶液，本試驗濃度為50 EU/mL。

(2)標準內毒素檢量線溶液配製

為避免稀釋倍數過大產生實驗誤差，故先以無熱原水將內毒素儲備溶液稀釋至10 EU/mL，再以無熱原水稀釋1.6倍，濃度為6.25 EU/mL之試驗溶液(S1)，再取上述S1溶液進行5倍之系列稀釋倍數，得到1.25、0.25、0.05、0.01 EU/mL之內毒素試驗溶液，標示為S1-S5。上機呈色前檢量線溶液需添加等量無熱原水，因此檢量線配製濃度應為實驗計算最終濃度之2倍。

(3)Pyrochrome LAL Reagent配置

本試驗使用LAL Reagent其最大靈敏度及檢測極限為0.005 EU/mL，取Pyrochrome LAL Reagent，依CoA所示加入無熱原水進行溶解，待溶液澄清後即可使用。

(4)檢品之最大有效稀釋倍數計算(Maximum Valid Dilution, MVD)

$$MVD = Lc/\lambda$$

L：檢品之細菌內毒素限值(EU/mL)

c：檢品溶液之濃度(mg/mL)

λ ：LAL Reagent標示靈敏度(EU/mL)

(5)檢品稀釋溶液(等比級數稀釋)

上機呈色前檢品溶液需添加等量無熱原水，因此檢量線配製濃度應為實驗計算最終濃度之2倍。最終稀釋倍數以4的等比級數為倍數。

(6)操作流程

將標準內毒素系列稀釋液(檢量線)、空白液、檢液及陽性檢品對照液(Spicee 0.25 EU/mL)，各取上述溶液及試劑加入96孔盤中進行二重複檢測。

NC (negative control)：空白試驗

S1-S5 (standard curve)：標準內毒素檢量線

T (test solution)：檢品稀釋液

P (positive control)：陽性檢品對照液

計算公式：

$$\text{內毒素含量(EU/mL)} = C \times D$$

C：檢品Onset Time (OD 450 nm)值代入檢量線換算之濃度(EU/mL)

D：檢品稀釋倍數，陽性對照回收率(%)
 $= (CP - CT)/CS3 \times 100\%$

CP：陽性檢品對照組Onset Time (OD 450 nm)值代入檢量線換算之濃度(EU/mL)

CT：檢品稀釋液Onset Time (OD 450 nm)值代入檢量線換算之濃度(EU/mL)

CS3：檢量線中點(S3)溶液Onset Time (OD 450 nm)值代入檢量線換算之濃度(EU/mL)

(7)判定標準

標準品及檢品之內毒素檢測皆需重複2次，且SD或CV值須小於10%。試劑確效試驗及檢量線之回歸係數(r)均須 ≥ 0.98 ，且NC均無偵測到內毒素，符

合上述規格時，標準品之檢量線為有效。另外，陽性對照組添加回收率須介於50-200%，表示檢品無抑制或促進現象，若不符合，需將檢品原液稀釋至無抑制或促進現象為止，實驗才能持續進行。

結果與討論

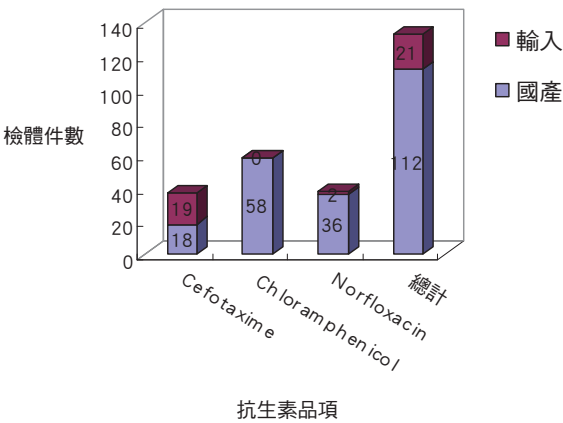
一、市售品抽樣

截至100年11月止，由衛生署許可證查詢系統，查本計劃品項可抽樣許可證資料結果：頭孢泰新鈉(Cefotaxime sodium)注射劑許可證共計17張，氯絲菌素(Chloramphenicol)膠囊、注射劑、栓劑、點眼液劑、糖漿劑及軟膏劑共計34張，諾

表一、100年抗生素製劑許可證抽樣分布情形

抗生素名稱	劑型	衛生署核可許可證			抽樣比例 (%)
		可抽樣張數	無法抽到之張數*	已抽到張數	
頭孢泰新鈉 (Cefotaxime sodium)	注射劑	17	9	8	100
	小計	17	9	8	100
氯絲菌素 (Chloramphenicol)	錠劑	2	2	0	100
	膠囊	14	7	7	100
	注射劑	4	1	3	100
	糖漿劑	1	0	1	100
	栓劑	2	0	2	100
	軟膏劑	5	0	5	100
	點耳液劑	1	1	0	100
	點眼液劑	5	1	4	100
	小計	34	12	22	100
諾弗洒欣 (Norfloxacin)	膠囊	3	2	1	100
	錠劑	14	7	7	100
	點眼液劑	6	0	6	100
	小計	23	9	14	100
總計		74	30	44	100

*經確認該廠商已無生產該品項產品，無法於市面上抽到該產品



圖一、國產與輸入抗生素製劑檢體件數

弗洒欣(Norfloxacin)錠劑、膠囊及點眼液劑共計23張。如領有許可證但本次未抽到檢體，大都因為廠商未生產製造、輸入、停止生產或停止銷售等因素無法抽得檢體，扣除上述許可證，總計市面上可抽得之有效許可證張數為44張。表一為本次有效許可證抽樣情形，每個品項之可抽到許可證皆已抽到，顯示本次抽樣結果足以代表市售之產品品質。

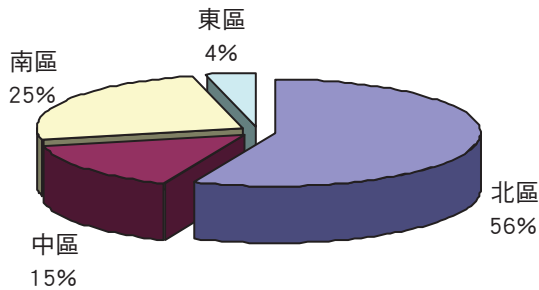
二、市售品抽樣分佈

本計畫預定抽樣件數150件，最後檢體抽樣總件數133件，達成率為88.7%。而抽樣檢體類別112件為國內產品，21件為輸入產品(圖一)。抽樣檢體之地區分布比例詳見圖二，其中藥局、診所及醫院抽樣佔總檢品53% (71件)，藥廠及代理商佔47% (62件)，各品項於藥局、醫院及藥廠(申請商、製造商)所佔件數如圖三，抽樣結果足以反應市面上產品之品質。

三、檢驗結果

氯絲菌素共抽樣58件檢體，其中膠囊18件、注射劑6件、糖漿劑1件及軟膏劑8件，皆為中華藥典第六版收載，另有4件栓劑，其處方複方成分為Chloramphenicol及Carbarsone，中華藥典第六版與USP 32皆未收載，此4件檢體則依據原廠規格進行檢驗與判定。另21件氯絲菌素點眼液劑，中華藥

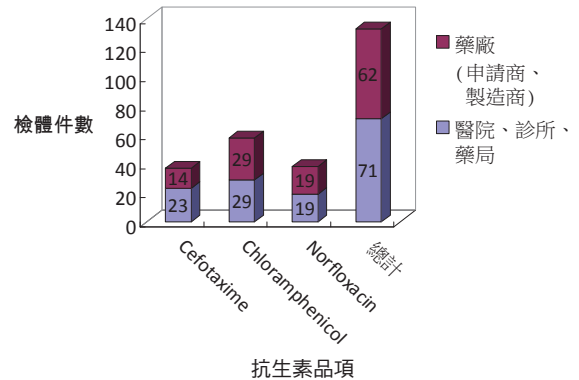
100年度抗生素製劑之品質監測



北區：基隆市、台北市、新北市、桃園縣、新竹縣、新竹市、苗栗縣
 中區：台中市、南投縣、彰化縣、雲林縣、嘉義縣、嘉義市
 南區：台南市、高雄市、屏東縣
 東區：宜蘭縣、花蓮縣及台東縣

圖二、抗生素製劑檢體抽樣地區分布情形

典未收載，但可依據USP 32版規格方法執行檢驗與判定。諾弗洒欣共抽樣38件檢體，其中錠劑20件、點眼液劑17件，另有1件為膠囊劑型，中華藥典第六版與USP 32皆未收載，依廠規執行，產品資料見表二。本計畫執行之抗生素品質監測，除了藥典未收載之劑型依廠規執行外，其各項檢驗均依照中華藥典第六版及USP 32版之檢驗規格及方法規定執行，不符合藥典規範者，另以原核准



圖三、抽驗檢體之抽樣地點分析

查驗登記檢驗規格與檢驗方法判定。

在本次抽樣133件抗生素檢體中，有129件符合規定，其中國外進口21件皆符合規定，國內製造之檢體則有2件氯絲菌素點眼液劑、1件氯絲菌素膠囊及1件諾弗洒欣膠囊不合格，合格率为97%。各項檢驗結果顯示於表三，37件頭孢泰新鈉注射劑皆符合藥典規範，58件氯絲菌素相關製劑中，有2件點眼液劑之pH值與1件膠囊之溶離度不符合藥典規定，38件諾弗洒欣相關製劑中，1件諾弗洒欣膠囊，依據廠商之檢驗規格，顯示其諾弗洒欣膠囊溶離度不合格，表四為100年抽樣品項之藥典規格表。

表二、中華藥典尚未收載之品項劑型

品項	劑型	處方成分	中文品名	申請商	許可證字號	USP
Chloramphenicol	栓劑	Carbarson, Chloramphenicol	"永信" 克路淨栓劑	永信藥品工業股份有限公司	衛署藥製字第029726號	無收載
			氯黴素C坐劑	中國化學製藥股份有限公司	內衛藥製字第002783號	
	點眼液劑	Chloramphenicol	"景德" 氯絲菌素眼藥水0.25%	景德製藥股份有限公司	衛署藥製字第032282號	有收載
			"綠洲" 氯黴素點眼液0.25%	綠洲化學工業有限公司	衛署藥製字第035464號	
			"杏輝" 氯黴素眼藥水0.25%	杏輝藥品工業股份有限公司	衛署藥製字第044483號	
			"應元" 視益眼藥水0.25%	應元化學製藥股份有限公司	衛署藥製字第045307號	
Norfloxacine	膠囊	Norfloxacine	必克淨膠囊100公絲	政德製藥股份有限公司	衛署藥製字第033459號	無收載

表三、100年市售抗生素檢驗結果及來源

品項	劑型	總抽樣件數	檢驗結果 (合格件數/總件數；合格率%)		
			總合格率	國產	進口
頭孢泰新鈉(Cefotaxime sodium)	注射劑	37	37/37；100%	18/18；100%	19/19；100%
	膠囊	18	17/18；94%	17/18；94%	—
	注射劑	6	6/6；100%	6/6；100%	—
	糖漿劑	1	1/1；100%	1/1；100%	—
	栓劑	4	4/4；100%	4/4；100%	—
	軟膏劑	8	8/8；100%	8/8；100%	—
	點眼液劑	21	19/21；90%	19/21；90%	—
	小計	58	55/58；95%	55/58；95%	—
諾弗洒欣(Norfloxacin)	錠劑	20	20/20；100%	20/20；100%	—
	點眼液劑	17	17/17；100%	15/15；100%	2/2；100%
	膠囊	1	0/1；0%	0/1；0%	—
	小計	38	37/38；97%	35/36；97%	2/2；100%
總計		133	129/133；97%	108/112；96%	21/21；100%

表四、100年抽樣品項之藥典規格

項目	劑型	含量規格(%)	溶離度規格(Q)	pH	水分	細菌內毒素
Cefotaxime Sodium	注射劑	90-115	—**	4.5-6.5	<3%	<0.2 EU/mg
	注射劑	90-115	—	5.0-8.0	—	熱原試驗
	膠囊	90-120	>85%	—	—	—
Chloramphenicol	錠劑	90-120	—	—	—	—
	軟膏	90-130	—	—	—	—
	口服溶液	90-120	—	—	—	—
	Ophthalmic solution*	90-130	—	7.0-7.5	—	—
Norfloxacin	錠劑	90-110	>80%	—	—	—
	眼用溶液	90-110	—	5.0-5.4	—	—

*Chloramphenicol Ophthalmic solution為USP 32所收載之規範

** — “係指該品項劑型尚不須執行此項檢驗項目

四、討論

審視本次抽樣抗生素製劑之藥廠規格與方法，與藥典之規格不同者總計22件：頭孢泰新鈉注射劑6件(3件含量規格為95-105%，另3件為90-110%，藥典含量規格為90-115%)、1件氯絲菌素眼用液劑含量規格為90-110% (藥典含量規格為90-130%)，諾弗洒欣錠劑1件及眼用液劑3件，含

量規格為95-105% (藥典含量規格為90-110%)，2件頭孢泰新鈉注射劑之水分規格為6% (藥典含量規格為3%)，4件頭孢泰新鈉注射劑之細菌內毒素(1件0.5 EU/mL，3件0.05 EU/mg)，而藥典規範則為0.2 EU/mg，1件頭孢泰新鈉注射劑、2件氯絲菌素注射劑及1件氯絲菌素眼用液劑、1件諾弗洒欣眼用液劑之pH值範圍與藥典規範不同。綜合以上

表五、藥廠廠規與藥典相異處統計

單位：件數

品項	劑型	規格相異					方法相異			
		含量測定	溶離試驗	pH值	細菌內毒素(LAL)	水分	含量測定	溶離試驗	細菌內毒素/熱原	水分
Cefotaxime	注射劑	6	—	1	4	2	2	—	0	2
	膠囊	0	0	0	—	—	0	4	—	—
	注射劑	0	—	2	—	—	3	—	2**	—
Chloramphenicol	糖漿劑	0	—	0	—	—	1	—	—	—
	眼用液劑*	1	—	1	—	—	1	—	—	—
	軟膏劑	0	—	—	—	—	1	—	—	—
Norfloxacin	錠劑	1	0	—	—	—	1	4	—	—
	眼用液劑	3	—	1	—	—	0	—	—	—
合計		11	0	5	4	2	9	8	0	2
總計		22					19			

*Chloramphenicol Ophthalmic solution為USP 32所收載之規範

**中華藥典為執行熱原試驗，USP 32則收載細菌內毒素法，原製造廠則是執行細菌內毒素，所以此處不予以計算

統計，其廠規大部分都較藥典規範嚴謹，僅1件孢泰新鈉注射劑較藥典規範寬鬆。而廠規與藥典使用之方法不同者總計19件：2件頭孢泰新鈉注射劑之含量測定HPLC法使用波長不同(藥典為235 nm，廠規則是254 nm)。氯絲菌素糖漿劑、軟膏劑、眼用液劑各1件及注射劑3件、諾弗洒欣錠劑1件，其含量測定使用UV方法(藥典為HPLC法)。氯絲菌素膠囊藥典溶離試驗方法中，藥典規範溶媒為0.01 N HCl，而有4件與藥典規範不同，廠規溶媒使用0.1 N HCl。諾弗洒欣錠劑藥典溶離試驗方法，藥典規範溶媒體積為750 mL，波長278 nm，而有4件與藥典規範不同，其中溶媒不同2件(廠規體積為900 mL)，波長不同2件(廠規波長為315及365 nm)。頭孢泰新鈉注射劑之水分測定，藥典為減重乾燥法，有2件頭孢泰新鈉注射劑使用KF法，另外氯絲菌素注射劑有2件使用細菌內毒素法，雖中華藥典記載為熱原試驗，惟USP 32以細菌內毒素試驗方法之取代熱原試驗，表五為藥廠廠規與藥典規範相異處之統計。

綜觀廠商核准規格與藥典規格比對確認結果，歸類下列狀況：(1)早期藥典規範之規格及本局依原廠核准之規格過於簡略與寬鬆，不符合目前檢驗規格與項目之需求；(2)新版藥典增列之檢

驗規格與方法廠商尚未更新；(3)新增之檢驗規格方法與新版藥典不同等，造成依藥典檢驗不合格之項目，在檢驗結果判定上無法直接判定，亦會衍生後續行政處辦執行之困難。

五、結論

本次總抽樣檢體共133件，129件符合規定，其中2件氯絲菌素點眼液劑之pH值不符合規定、1件氯絲菌素膠囊及1件諾弗洒欣膠囊溶離度不合格。不合格之產品均函請轄區衛生局進行相關之行政處理，並由本局派員查廠和輔導。藉此市售品質調查機制，建立完善藥品稽核與品質監視管制系統，並適時提供資料作為主管機關政策擬訂、修改及執行之參考依據。另外，為避免藥廠延用舊規格未依藥典或相關公定書公告方法更新，且未執行此項試驗，擬提供行政單位考量現況適時公告依循政策，以改善不合時宜之檢測方法。

本計畫監測執行之各項檢驗項目之結果，可提供完整之品質評估，隔離市面上的劣質產品，而為確保市售抗生素製劑之品質，本局仍將持續進行上市後產品之全面性監測調查，以系統性調查與全面性檢測，為各項產品之品質把關，克盡

保障消費大眾健康與權益之責。

參考文獻

1. Di Corcia, A. and Nazzari, M. 2002. Liquid chromatographic-mass spectrometric methods for analyzing antibiotic and antibacterial agents in animal food products. *J. Chromatogr. A* 974: 53-89.
2. 行政院衛生署。2002。簡化藥品查驗登記程序。91.10.02衛署藥字第0910063638號公告。
3. 張上淳、謝維銓。1996。目前臺灣地區抗藥性菌株流行概況。中華感染醫誌，7: 83-88。
4. 張家銘、陳立佳、柯文謙。1999。乙內醯胺類抗生素及其抗藥性。內科學誌，10(5): 185-197。
5. Ehrlich, J., Bartz, Q. R., Smith, R. M., Joslyn, D. A. and Burkholder, P. R. 1947. Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete. *Science* 31: 417-419.
6. Leshner, G. Y., Forelich, E. J., Gruett, M. D., Bailey, J. H. and Brumdage, R. P. 1962. 1,8-Naphthyridinederivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J. Med. Pharm. Chem.* 91: 1063-1065.
7. Eliopoulos, G. M. 1995. *In vitro* activity of fluoroquinolones against gram-positive bacteria. *Drugs* 49: 48-57.
8. Norris, S. and Mandell, G. L. 1988. The Quinolones: History and Overview. The Quinolones. Andriole, V. T. ed. pp. 1-22. Academic Press Inc. San Diego, USA.
9. Ball, P. 2000. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J. Antimicrob. Chemother.* 46 Suppl. T1: 17-24.
10. 張菊香。2009。建立禽畜水產品中之喹諾酮類藥物分析方法及恩氟喹諾酮羧酸在吳郭魚中藥物動力學之研究。國立中山大學海洋生物科技暨資源學系博士論文。
11. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2009。中華藥典。第六版補篇。行政院衛生署。台北。
12. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2009. The United States Pharmacopeia XXXII. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
13. 行政院衛生署。2010。藥品查驗登記審查準則部分條文修正條文。99.12.09署授食字第0991412567號令。

Quality Survey of Antibiotic Preparations in Taiwan

SHU-HWA LIAN, PEI-LING LEE, DER-YUAN WANG AND
DANIEL YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the quality of antibiotics used in Taiwan, including Cefotaxime sodium, Chloramphenicol and Norfloxacin to ensure the drug safety and efficacy. All these samples were collected from hospitals, clinics, manufacturers and importers in various counties from January to October, 2011 by the local health authorities. Totally, 133 samples were evaluated by the analytical methods described in the Chinese Pharmacopoeia VI, the US Pharmacopoeia 32 and the original manufactures specification. The results showed 4 samples (3.0%) were unqualified, among which the chloramphenicol capsule and norfloxacin capsule did not meet the requirements of dissolution test in pharmacopeia and original regulation. pH test of 2 chloramphenicol ophthalmic solution did not meet the requirements of pharmacopeia. The unqualified products will be followed up and continuously tracked by the local health authorities.

Key words: Cefotaxime sodium, Chloramphenicol, Norfloxacin