

九十八年度抗生素製劑之品質監測

連淑華 曾思諭 許鳳麟 許家銓 葉美伶
林憶薰 顏弼群 陳瑜絢 陳惠芳

研究檢驗組

摘 要

本計畫目的係為瞭解台灣地區抗生素之品質，保障民眾使用藥物之安全，進行頭孢福辛(Cefuroxime)錠劑、懸液劑及注射劑，氯噻青黴素(Cloxacillin)膠囊及注射劑，克拉黴素(Clarithromycin)錠劑及懸液劑之品質調查。本計畫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98年1月至7月間，逕赴轄區內藥局、醫療院所、製造廠及進口商處抽驗市售檢體共計137件。檢測方法依據中華藥典第六版(Ch. P. VI)、美國藥典第32版(USP 32)及製造廠之檢驗方法進行檢測。檢驗項目包括外觀檢查、單位劑量均一度(重量差異試驗)、水分測定、溶離度試驗、含量測定(力價試驗)及細菌內毒素試驗。總計完成頭孢福辛錠劑、懸液劑及注射劑59件，氯噻青黴素膠囊及注射劑38件，克拉黴素錠劑及懸液劑40件，共計137件之檢體。結果顯示134件符合規定，2件不符合規定，1件氯噻青黴素膠囊則已過保存期限。2件不符合規定檢體分別為氯噻青黴素膠囊與克拉黴素錠劑，皆為水分測定不符合藥典規定，不合格率為1.5%。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。

關鍵詞：頭孢福辛(Cefuroxime)、氯噻青黴素(Cloxacillin)、克拉黴素(Clarithromycin)

前 言

抗生素(Antibiotics)是目前用於抗感染治療之最佳藥物，其品質優劣攸關治療感染症之效力，為確保抗生素藥品之品質與一致性，應以主動監測方式，執行上市後產品抽樣檢驗，以保障民眾用藥健康安全。行政院衛生署為維護國人用藥安全，於91年10月2日公告⁽¹⁾「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」政策。93年更結合中央、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」，運用有限資源進行全國性抗生素類藥物抽驗，對其相關製劑進行各項檢驗項目之監測調查。

檢驗項目之選定係依據風險評估策略考量與分析，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為監測計畫優先調查之品項。98年度依風險考量選定Cephalosporin類頭孢福辛(Cefuroxime)錠劑、懸液劑及注射劑，Penicillin類氯噻青黴素(Cloxacillin)膠囊、注射劑及Erythromycin類克拉黴素(Clarithromycin)錠劑及懸液劑等類抗生素產品進行品質監測。因上述抗生素品項為全民健康保險醫療常用之第一線抗微生物製劑，或於96年及97年間曾登錄於藥物不良品通報系統中，或尚未執行過市售品質調查之品項。為全面了解上述產品之品質，依藥典規定執行各項檢驗，結果將有助於建立完整品質評估資料庫，並可作為該類藥品管理之依據。

頭孢福辛被推薦為治療呼吸道細菌感染症之抗生素，因為對於最常引起呼吸道細菌感染症之三種致病菌(*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*)都具有殺菌效力。Cefuroxime sodium是一種廣效半合成Cephalosporin類抗生素，能夠藉由抑制細菌細胞壁的合成而達到殺菌作用⁽²⁾。

氯噻青黴素為無臭、味苦、有引濕性，主要用於耐藥金黃葡萄球菌引起的各種感染，包括腦膜炎、骨髓炎、心內膜炎以及呼吸道、泌尿道和消化道等的感染⁽³⁾。

克拉黴素為半合成之Erythromycin A衍生物，經由與感染菌50s核糖體之次單位結合而產生抗菌作用，並且能抑制蛋白質合成，能強效且廣泛地抑制嗜氧和厭氧的革蘭氏陽性和陰性菌⁽⁴⁾。

本計畫依藥典規範執行各項檢驗，包括含量測定或力價(potency)試驗、水分測定及溶離度試驗，檢驗結果將有助於產品品質之判定。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，並使有效成分分解導致力價降低，甚至失去抑菌作用。溶離度是指模擬口服固體製劑、錠劑或膠囊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，為評估藥品生體可用率的重要指標。

為了持續了解市售抗生素之品質，本計畫依據中華藥典第六版⁽⁵⁾及美國藥典第32版⁽⁶⁾規定進行檢測。錠劑及膠囊製劑除檢測外觀及抗生素力價外，更包含鑑別、含水量、單位劑量均一度(重量差異試驗)及溶離度等項目之檢驗；注射劑另增加pH值及細菌內毒素測定。

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處抽驗之檢體共計137件，抗

生素製劑包括頭孢福辛錠劑、懸液劑及注射劑59件，氯噻青黴素膠囊及注射劑38件，克拉黴素錠劑及懸液劑40件。

(二)對照標準品：

Cloxacillin (lot. J)、Cefuroxime (lot. G)、Clarithromycin (lot. G1G324)、細菌內毒素比對標準品(Control Standard Endotoxin, CSE)，均為USP對照標準品。

(三)試藥：

1. 費氏試劑，Karl Fischer reagent，試藥級，J. T. Baker。
2. 磷酸氫二鉀，dipotassium hydrogen phosphate，試藥級，J. T. Baker。
3. 溴化十六基三甲基銨，hexadecyltrimethylammonium bromide，試藥級，Sigma。
4. 甲醇，methanol，HPLC級及試藥級，Merck。
5. 磺胺酸，sulfanilic acid，試藥級，Aldrich。
6. 氫氧化鈉，sodium hydroxide，試藥級，Aldrich。
7. 磷酸二氫鉀，potassium dihydrogen phosphate，試藥級，RDH。
8. 鹽酸，hydrochloric acid，試藥級，RDH。
9. 氯化鈉，sodium chloride，試藥級，Aldrich。
10. 無水磷酸二氫鉀，monobasic potassium phosphate，試藥級，J. T. Baker。
11. 十二醯硫酸鈉，sodium dodecyl sulfate，試藥級，Fluka。
12. 乙腈，acetonitrile，HPLC級，Merck。
13. 醋酸，acetic acid，試藥級，Fluka。
14. 對羥基苯甲酸丙酯，propylparaben，試藥級，USP。
15. 重硫酸四丁銨，tetrabutylammonium hydrogen sulfate，試藥級，Fluka。
16. 四乙酸乙二胺二鈉，edetate disodium，試藥級，J. T. Baker。
17. 第三丁醇，tertiary butyl alcohol，試藥級，Sigma。

18. LAL試劑，Limulus Amebocyte Lysate Reagents，LONZA。

二、儀器及裝置

- A. 電子天平，Mettler TOLEDO，瑞士。
- B. 水分測定儀，Metrohm 701KF/703T1，瑞士、KEM/MES-510，日本。
- C. 真空烘箱，DENG YING，台灣。
- D. 酸鹼值測定儀，Suntex sp-220，台灣。
- E. 全自動溶離試驗機，Pharma Test PTWS/HP8453，德國、Vankel VK-7000 & Vankel VK-7010，美國。
- F. 分光光譜儀，Shimadzu UV-160，日本。
- G. 液相層析儀：
幫浦，Gasukuro Kogyo HPLC Pump Model 576，日本。
偵測器，Gasukuro Kogyo Spectro Detector 502C，日本。
自動取樣儀，Spark Holland MIDAS Autosampler，德國。
軟體，SISC 4.0 system，台灣。
- H. 震盪器，LMS Vortex Mixer，日本。
- I. 超音波震盪器，Branson B8510-DTH，美國。

三、實驗項目及方法

參考中華藥典第六版、美國藥典第32版及原製造廠所提供之檢驗方法進行檢驗，錠劑及膠囊執行外觀、重量差異、水分測定、溶離度試驗、主成分鑑別及含量測定，懸液劑執行外觀、pH值、水分測定、主成分鑑別及含量測定之檢驗，注射劑執行外觀、pH值、水分測定、主成分鑑別、細菌內毒素及含量測定之檢驗。

(一) 檢體外觀：

以目視觀察檢體之外包裝、標示及檢體本身。

(二) 水分測定：

頭孢福辛錠劑、懸液劑，氯噻青黴素膠囊與注射劑以費氏法測定，克拉黴素錠劑以費氏

法測定為主，乾燥減重法為輔。

1. 費氏法：

此法係應用由碘、二氧化硫、吡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：

取本品錠劑研磨後，精確稱定，於110℃(不超過5 mmHg)真空乾燥3小時，求減失之重量百分比。

(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，適用於錠劑及膠囊劑，並依各該製劑項下之規定測試。溶離條件如下：

	頭孢福辛錠劑 (Axetil)	氯噻青黴素膠囊	克拉黴素錠劑
裝置	II	I	II
轉速	55 rpm	100 rpm	50 rpm
溶離液	0.07 N 鹽酸溶液	水	0.1 M醋酸鈉溶液 (pH 5.0)
體積	900 mL	900 mL	900 mL
取樣時間	15/45 min	45 min	30 min
分析方法	UV 278 nm	UV 225 nm	HPLC (UV 210 nm)
溫度	37 ± 0.5℃		
檢品量	6粒(取樣量10 mL)		

(五) 鑑別及抗生素力價測定：

取檢品溶液及標準品溶液等量，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力價百分比。

(六) 細菌內毒素：

本法係利用鰲(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。頭孢福辛注射劑之規格為不得超過0.1 EU/mg，以中華藥典之細菌內毒素凝膠法進行檢測。

判定原則：

1. 內容物為穩固之凝膠體者為陽性，而不成凝膠體或濃稠膠體者為陰性。
2. 陽性對照組：幾何平均終點濃度應介於LAL試劑標誌靈敏度0.5 λ 至2 λ 之間。
陰性對照組：不能有凝集產生。
陽性檢品對照組(2 λ)：產生凝集。
檢品稀釋液：不能有凝集產生。

結果與討論

一、檢驗計劃與市售品抽樣

本計畫執行之監測項目，係經由衛生署西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢系統，查詢核准之藥品許可證張數，查詢期間截至97年8月15日止共有頭孢福辛(Cefuroxime)錠劑、懸液劑及注射劑許可證32張，氯噻青黴素(Cloxacillin)膠囊、栓劑及注射劑許可證45張，克拉黴素(Clarithromycin)錠劑及懸液劑許可證15張，總計

92張，扣除已過期之許可證16張，市面上可抽得檢體之許可證張數為76張。全國性抽樣調查計畫，抽樣策略係以分區分階段方式進行，先由北中南各縣市衛生局抽樣市售之藥品，扣除許可證重複抽樣張數及抽樣數不足者，再至製造廠或代理商處進行源頭抽樣。本次許可證有效期限內抽樣結果：頭孢福辛30張抽到15張(50.0%)、氯噻青黴素31張抽到11張(35.5%)、克拉黴素15張抽到14張(93.3%)(表一)，其中未被抽到檢體之許可證大都因為廠商停止生產或停止銷售、不再辦理許可證展延等因素無法抽得檢體。本次抽樣地點遍及全省及北高兩市之醫院診所、藥局及製造廠或代理商，抽樣代表性涵蓋整個供藥體系之下游與源頭。

二、市售品抽樣來源分佈

本計畫預定抽樣件數150件，最後檢體抽樣總件數137件，達成率為91.3%，其中包含重複批號抽樣共42件，98年度抽樣品項因銷售與製造批量因素，不易於市面上抽得，故將所有抽得產品全數檢驗。此137件檢體，分屬20家藥廠製造，其中有103件為國產檢體，由國內17家製造廠生產，另有34件進口產品由3家進口商代理。分析本次

表一、98年度抗生素製劑許可證抽樣分布情形

抗生素名稱	品項	衛生署核可許可證張數	許可證已過期	可抽樣許可證數	98年度已抽檢	
					張數	百分比(%)
頭孢福辛 (Cefuroxime)	錠劑	11	-	11	4	36.4
	注射劑	20	2	18	10	50.0
	懸液劑	1	-	1	1	100.0
	小計	32	2	30	15	50.0
氯噻青黴素 (Cloxacillin)	膠囊	28	8	20	9	45.0
	注射劑	16	6	10	2	20.0
	栓劑	1	-	1	0	0
	小計	45	14	31	11	35.5
克拉黴素 (Clarithromycin)	錠劑	13	-	13	13	100.0
	懸液劑	2	-	2	1	50.0
	小計	15	0	15	14	93.3
總計		92	16	76	40	52.6

表二、98年度市售抗生素製劑檢體抽樣地點分布情形

品名	製造商/代理商	醫院	診所	藥局	總計
Clarithromycin	13	22	1	4	40
Cloxacillin	11	18	3	6	38
Cefuroxime	14	44	0	1	59
總計	38 (27.8%)	84 (61.3%)	4 (2.9%)	11 (8.0%)	137 (100%)

抽驗檢體之抽樣地點，結果詳見表二，以醫院抽樣居多，佔總抽樣檢體之61.3 % (84件)，原製造廠27.8% (38件)次之，藥局8.0% (11件)更次之，診所2.9% (4件)最少，約有72.3%檢體係由市面上抽得，27.7%由製造廠或代理商處取得，其品質檢測結果足以呈現產品之品質狀況。

三、檢驗結果

頭孢福辛錠劑、懸液劑及注射劑59件、氯噻青黴素膠囊及注射劑38件及克拉黴素錠劑及懸液劑40件之外觀判定與單位劑量均一度均符合廠規規定。頭孢福辛注射劑之內毒素檢驗均符合藥典不得超過0.1 EU/mg之規定，氯噻青黴素注射劑之內毒素檢驗雖未納入藥典之檢驗規範中，但各檢體亦均符合原製造廠之檢驗規格。

98年度總抽樣之137件檢體之抗生素含量測定(力價)及溶離度試驗結果亦均符合中華藥典及廠規之規定。

本計畫執行檢驗方法均依照中華藥典第六版規定執行，然不同抗生素製劑之水分測定檢測方法及規格各有不同，檢驗流程如表三。頭孢福辛錠劑及懸液劑、氯噻青黴素膠囊以費氏法測定，克拉黴素錠劑之水分測定係以乾燥減重法進行檢驗，為求精確，另以費氏法為輔助證明。

四、討論

抗生素固體劑型之含水量過高，容易產生結塊、潮解與顏色變化，影響製劑之安定性，有效成分分解造成力價降低，甚至失去抑菌作用，在治療效用上大打折扣。溶離度試驗是學名藥執行體外生物相等性最重要的指標，口服劑型藥品在服用後，必須先在腸胃道適時崩散、溶離、釋放才能為人體所吸收而發揮療效。影響產品溶離因素包含主成分及賦形劑原本的粒徑大小比例、晶型形態、處方組成、相關佐劑(黏合劑、崩散劑等)及製程技術，所以在品質管制上，即使效價符合規定，若溶離度不佳，則會因無法達到良好的吸收，進而影響其治療效果。

另外，抗生素的效價是治療細菌性感染之關鍵，具有抑制細菌的效力，通常以力價(potency)表示，若力價不符合規定，將直接影響治療效果。藥物食品檢驗局於民國79年以微生物法(Bioassay)進行Cloxacillin與Dicloxacillin對照標準品之力價標定，其力價標定結果均符合規範^(7,8)。為了提升具特異性、簡單、且迅捷之方法，於民國80年時發展出高液相層析法(HPLC)，用來測定Cloxacillin與Dicloxacillin之原料藥及膠囊之力價，顯示於99%可信度範圍內，微生物法與高液相層析法(HPLC)測定所得之數據並不具統計上之

表三、抗生素製劑水分測定之檢驗流程

Karl Fischer法	乾燥減重法
↓ 取檢品6顆，將其研磨成粉末，混勻	↓ 將稱量瓶置於烘箱乾燥30分，取出冷卻後稱重
↓ 取適量樣品粉末，稱重	↓ 取檢品6顆，研磨成粉末，至於稱量瓶中，再稱重
↓ 以費氏試劑滴定檢品中所含之水分	↓ 於110℃真空(5 mmHg以下)乾燥3小時
	↓ 以電子秤測定其重量，計算其所減少的水分百分比

差異^(9,10)。於民國80及81年以HPLC的方法針對市售Dicloxacillin與Cloxacillin膠囊製劑進行監測，並添加不同賦形劑，檢測賦形劑對於回收率的影響，結果顯示以HPLC方法操作，所得之回收率並不因賦形劑之不同而受影響^(11,12)。因此，98年度以HPLC方法監測市售Cloxacillin製劑之含量測定(力價)。

五、結論

98年度抽驗137件抗生素檢體，有134件符合規定，合格率为97.8%(表四)。其中國外進口之34件皆符合規定。國內製造之檢體則有氯噻青黴素膠囊與克拉黴素錠劑各1件之水分含量不符合規定，另外有1件氯噻青黴素膠囊則已過保存期限。對於檢驗不合格之檢體，除函告藥政主管機關及轄區衛生局進行相關之行政處理措施外，藥物食品檢驗局亦前往藥廠查核，實地找出問題所在並輔導改善，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政策擬訂、修改及執行之參考依據。

98年度檢驗不合格檢體，與主成分有關之力價試驗均符合品質之要求，相較於歷年來抗生素的溶離度試驗結果，98年度所抽樣之檢體均符合

藥典及原廠規範，顯示製造廠在此方面已有改善，但與產品安定及吸收有關之水分含量檢測中，尚有1.5%的不合格率，因此在檢體的水分含量品質上，製造廠尚須持續改善製造與品管之品質。

本計畫監測執行之各項檢驗項目之結果，提供完整之品質評估，可區隔市面上的劣質產品。為確保市售抗生素製劑之品質，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. 行政院衛生署。簡化藥品查驗登記程序。2002。91.10.02衛署藥字第0910063638號公告。
2. 張筱靈。2008。Cefuroxime (Sodium) Injection 於胸腔感染時做為經驗性抗生素使用之適當性評估。行政院衛生署胸腔病院。
3. 藥物教育資源中心(Drug Education Resources Centre, DERC)。[<http://www.derchk.org/modules/wfsection/article.php?articleid=1370>]。
4. Peters, D.H., and Clissold, S. P. 1992.

表四、98年度市售抗生素檢驗結果一覽表

抗生素名稱	劑型	檢測件數	合格件數	不合格件數	水分測定不合格	
					件數	百分比
頭孢福辛 (Cefuroxime)	錠劑	11	11	0	0	0
	注射劑	43	43	0	0	0
	懸液劑	5	5	0	0	0
氯 青黴素 (Cloxacillin)	膠囊	35	34	1	1*	2.9
	注射劑	3	3	0	0	0
克拉黴素 (Clarithromycin)	錠劑(含持效性錠劑)	39	38	1	1	2.56
	懸液劑	1	1	0	0	0
總計		137	135	2	2	1.5

*氯噻青黴素膠囊已過保存期限。

- Clarithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 44(1):117-164.
5. 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。
 6. The United States Pharmacopeia Convention, Inc., 2009, The Pharmacopeia of United States of America XXXII, United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, U.S.A.
 7. 鄭美釵、許美智、柯錫津、林嘉伯。1990。藥物食品檢驗局對照標準品之力價測定—CLOXACILLIN SODIUM。藥物食品檢驗局調查研究年報，8: 343-346。
 8. 鄭博震、柯錫津、許美智、林嘉伯。1990。藥物食品檢驗局對照標準品之力價測定—DICLOXACILLIN SODIUM。藥物食品檢驗局調查研究年報，8: 347-350。
 9. 鄭美釵、許美智。1991。應用HPLC方法測定Cloxacillin原料藥及其製劑之力價。藥物食品檢驗局調查研究年報，9: 120-127。
 10. 范燕珍、許美智。1991。應用HPLC方法測定Dicloxacillin原料藥及其製劑之力價。藥物食品檢驗局調查研究年報，9: 128-134。
 11. 范燕珍、許美智。1991。應用HPLC方法於Dicloxacillin製劑之品質管制。藥物食品檢驗局調查研究年報，9: 105-110。
 12. 鄭美釵、許美智。1992。應用HPLC方法於Cloxacillin製劑之品質管制。藥物食品檢驗局調查研究年報，10: 36-41。

Quality Survey of Antibiotic Preparations in Taiwan

SHU-HWA LIAN, SZU-YU TSENG, FONG-LING HSU, JIA-CHUAN HSU,
MEI-LING YEH, YI-HSUN LIN, PI-CHUN YEN, YU-HSUAN CHEN AND
HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis

ABSTRACT

In order to ensure the safety for the patients using antibiotic pharmaceuticals, this study was aimed to investigate the qualities of cefuroxime tablets, oral suspension and injections, cloxacillin capsules and injections, and clarithromycin tablets and oral suspension in Taiwan area. All samples were collected by the local health authorities from hospitals, clinics, manufacturers and importers in various counties from January to July, 2009. One hundred and thirty-seven samples were tested by analytical methods described in the US Pharmacopeia XXXII, the Chinese Pharmacopoeia VI and the test methods originated from manufactures. The results showed that 2 samples (1.5%) didn't meet the requirements of pharmacopeia and regulations. One cloxacillin and one clarithromycin sample failed to meet the water content test requirements.

Key words : cefuroxime, cloxacillin, clarithromycin.