

Clotrimazole 外用製劑之品質調查

李明鑫 楊明玉 黃明權

第一組

摘要

為瞭解臺灣地區市售 clotrimazole 軟膏、乳膏、液劑等外用製劑之品質狀況，經函請北、高兩市及各縣市衛生局，於民國九十一年三月至五月間，赴轄區內藥廠及輸入代理商抽驗市售檢體共計 24 件(包括國產 20 件，輸入 4 件，分屬 22 家藥廠所製造)，參照美國藥典二十四版之檢驗方法，進行 clotrimazole 成分之鑑別及含量測定。結果「含量測定」不合格者 2 件，不合格率約 8.3%。本調查係本局之比較檢檢，曾於九十一年十月十八日發佈新聞在案。

關鍵詞：Clotrimazole，指示藥品，外用製劑，鑑別，含量測定

前言

Clotrimazole 係一種抗黴菌的 imidazole 衍生物，作用機轉主要是干擾脂質之合成，改變黴菌細胞壁之通透性，劑量高時更有抑制酵素的作用⁽¹⁾。其療效與 econazole、miconazole 等相當或甚至更強。臨床上證實對皮膚真菌、酵母菌及其他各種黴菌所引起的皮膚黴菌病，有相當卓越療效⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾。

市面上最常見的 clotrimazole 藥品劑型有軟膏、乳膏、液劑及陰道栓劑。其軟膏、乳膏供局部使用時，主成分可迅速滲入皮膚並分佈於皮下組織中，主治香港腳、汗斑、各種體癬、念珠菌陰唇炎、念珠菌龜頭炎。依據行政院衛生署民國八十五年四月頒布之「指示藥品審查基準」⁽⁵⁾，一般皮膚外用製

劑之指示藥品中，clotrimazole 最高限量為 1%，且處方中可與尿素、氧化鋅及水楊酸等配合；若處方中有抗生素、類固醇等其他成分時，則列入醫師處方藥管理；目前國內所見 clotrimazole 指示藥品劑型多為單方之軟膏、乳膏及液劑；醫師處方藥除了陰道栓劑外，常見之外用製劑則是另含有類固醇 betamethasone dipropionate(或 valerate)、抗生素 gentamicin sulfate 等複方軟膏或乳膏。

「指示藥品審查基準」公告之後，符合基準之十大類藥品辦理查驗登記申請時，僅採書面審查方式，而無須送驗；其目的固在簡化政府管理程序，一方面亦是符合世界潮流，便民利民，更何況我國推展製藥工廠之 GMP 管理制度近二十年，製藥工業已具一定水準，「指示藥品審查基準」之公告執行，

自有其時代意義；尤其是我國加入世界貿易組織之後，必須遵守公平待遇之原則，消除貿易障礙，開放藥品市場是必然的趨勢；為提昇國產藥品之競爭力，政府除簡化管理程序外，業者更應提高自制能力，對於自己生產之藥品品質能夠自我管制。

而「指示藥品審查基準」公告之後，相關藥品之品質究竟如何，由於其十大類藥品種類繁多，實無法做全面性之探討，本計畫之主要目的，希望就 clotrimazole 軟膏、乳膏、液劑等外用指示藥品之品質狀況予以調查，檢驗其 clotrimazole 成分是否符合規定，並檢視其標示事項。所得結果供行政管理之參考，保障消費者之權益。

材料與方法

一、材料

- (一)檢體來源：由臺北市、高雄市及全省各縣市衛生局就轄區內藥廠及輸入代理商抽樣，共抽得 clotrimazole 軟膏、乳膏、液劑檢體 24 件。
- (二)對照標準品：clotrimazole USP 對照標準品。
- (三)試藥：
methanol (J.T.Baker, Mexico)採 HPLC 級，dibasic potassium phosphate (E.Merck, Germany)採 ACS、ISO 級。

二、儀器及裝置：高效液相層析儀

- (一)溶媒輸送系統：Waters 510 HPLC Pump。
- (二)逆相層析管柱： μ -Bondapak C18 10 μ m, 3.9 \times 300 mm。
- (三) UV 偵測器：Waters 991 Photodiode

Array Detector。

- (四)自動注射器：Hitachi AS-2000 Autosampler。

三. 實驗方法：參考美國藥典第 24 版之 HPLC 法進行檢驗⁽⁶⁾：

(一)檢品溶液之配製：

精確稱取相當於 clotrimazole 約 10 mg 之檢體，移置 50 mL 容量瓶中，加 methanol 約 40 mL，置於 mini shaker 上振盪至基劑崩散，續加 methanol 至刻度，振盪混合均勻。過濾，取濾液供作檢品溶液。

(二)標準品溶液之配製：

精確稱取 clotrimazole 對照標準品 10 mg，移置 50 mL 容量瓶中，加 methanol 至刻度，振盪使之溶解混合均勻，供作標準品溶液。

(三)移動相之配製：

稱取 dibasic potassium phosphate (K_2HPO_4) 4.35 g 溶於 1 L 的水中，此液與 methanol 以 1:3 之比例混合，經 0.45 μ m (Millipore, HVLP 047 00)溶媒濾清器過濾，脫氣即得。

(四)分析條件：

- 1.管柱： μ -Bondapak C18 10 μ m, 3.9 \times 300 mm。
- 2.移動相：如(三)移動相之配製
- 3.檢測器：UV 230 nm。
- 4.流速：1.0 mL/min。
- 5.注入體積：20 μ L。

(五)鑑別及含量測定：

依上述分析條件，將標準品溶液及檢品溶液分別注入高效液相層析儀中層析，就檢品溶液與標準品溶液中 clotrimazole

之滯留時間比較鑑別之，並依下列公式計算檢品中 clotrimazole 之含量百分比。

$$\text{clotrimazole (\%)} = \frac{R_u}{R_s} \times \frac{C_s}{C_u} \times 100$$

R_u：檢品溶液中 clotrimazole 之 peak response

R_s：標準品溶液中 clotrimazole 之 peak response

C_u：檢品溶液中 clotrimazole 之最終濃度

C_s：標準品溶液中 clotrimazole 之最終濃度

結果與討論

目前國內含 clotrimazole 外用製劑之許

可證約有 90 張，其中指示藥品有 47 張(包括 35 張國產品及 12 張輸入品)。原計畫針對指示藥品抽驗 30 件檢體，抽樣地點可在醫療院所或藥廠藥局等，惟各地衛生局均只在藥廠及輸入代理商抽樣，而因部分藥廠及輸入代理商未生產製造或無庫存。是以，本調查報告共只抽得 clotrimazole 外用製劑檢體 24 件(見表一)，其中有 7 件檢體尚屬醫師處方用藥(6 件另含有 betamethasone dipropionate，1 件另含 betamethasone dipropionate 及 gentamicin sulfate)，真正是指示藥品的為 17 件；此 24 件檢體中，國產品 20 件、輸入品 4 件(編號 7、22~24，22 與 23 號檢體為同產品不同批號)，分屬 22 家藥廠所製造(見表二)，依劑型統計則包括軟膏 5 件、乳膏 15 件及液劑 4 件。

表一、市售 Clotrimazole 軟膏、乳膏、液劑抽樣檢體分佈表

地區		台北市	台北縣	桃園縣	台中縣	彰化縣	雲林縣	台南縣	高雄縣	宜蘭縣	合計
件數	指示藥	3	3	3	1	1	2	1	2	1	17
	處方藥	1	1	3	0	2	0	0	0	0	7
小計		4	4	6	1	3	2	1	2	1	24
備考		均為輸入品									

表二、行政院衛生署藥物食品檢驗局九十一年度品質調查研究抽購藥物檢驗紀錄表

計畫名稱：九十一年度市售 Clotrimazole 外用製劑之品質調查檢驗記錄表

第 1 頁 共 3 頁

檢體編號	檢 體 標 示				抽購地點	檢 驗 結 果				備 考
	檢體名稱 (標誌量)	製造廠名	許可證 字號	批號		外觀	鑑別	含量 測定	判定	
02	“景德” 必克黴乳膏 10mg/g	景德製藥 股份有限 公司	衛署藥製 字第 029876 號	AM052	台北縣土城 市中央路二 段 104 號	白色乳膏	陽性	96.5%	合格	處 方 藥
03	“人人” 可樂舒乳膏 10mg/g	人人化學 製藥股份 有限公司	衛署藥製 字第 032845 號	ZC2840	桃園縣中壢 市南園二路 3 號	白色乳膏	陽性	95.2%	合格	
04	“全福” 倍膚爽親水 性軟膏	全福化學 股份有限 公司	衛署藥製 字第 041559 號	HB004	桃園縣觀音 鄉工業區工 業六路 4 號	白色軟膏	陽性	94.9%	合格	處 方 藥
05	“瑞安” 悠樂膚乳膏	瑞安大藥 廠股份有 限公司	衛署藥製 字第 035181 號	1083	桃園縣觀音 鄉大同一路 26 號	白色乳膏	陽性	102.6%	合格	處 方 藥
06	“榮民” 克黴樂乳膏 10mg/g	榮民製藥 廠	衛署藥製 字第 022686 號	0-0025	中壢市中山 東路 3 段 447 號	白色乳膏	陽性	97.9%	合格	
07	“祥全兄弟” 克黴舒乳膏 10mg/g	E.DENK OHG 81675 MUENCHEN, GERMANY	衛署藥輸 字第 020818 號	11004	台北市長安 西路 303 號 4 樓之 2(祥 全兄弟貿易 有限公司)	白色乳膏	陽性	96.1%	合格	
08	“世紀” 克濕癬乳膏 10mg/g	世紀化學 製藥股份 有限公司	衛署藥製 字第 033454 號	HH0701	台北縣瑞芳 鎮瑞芳工業 區頂坪路 115 號	白色乳膏	陽性	96.0%	合格	

計畫名稱：九十一年度市售 Clotrimazole 外用製劑之品質調查檢驗記錄表

第 2 頁 共 3 頁

檢體編號	檢體標示				抽購地點	檢驗結果				備考
	檢體名稱 (標誌量)	製造廠名	許可證 字號	批號		外觀	鑑別	含量 測定	判定	
10	☒ “長安” 速康軟膏 10mg/g	長安化學 工業股份 有限公司	衛署藥製 字第 034581 號	DJ11	彰化縣福興 鄉工業區福 工路 19 號	白色軟膏	陽性	61.2%	不合格	處 方 藥
11	☒ “長安” 速好乳膏 10mg/g	長安化學 工業股份 有限公司	衛署藥製 字第 035887 號	DF03	彰化縣福興 鄉工業區福 工路 19 號	白色乳膏	陽性	80.8%	不合格	處 方 藥
12	“中美兄弟” 賀爾爽液 10mg/mL	中美兄弟 製藥股份 有限公司	衛署藥製 字第 029469 號	M02A	彰化市彰鹿 路 106 號	無色透明 液體	陽性	101.9%	合格	
13	“信隆” 黴速鎮乳膏 10mg/g	信隆藥品 工業股份 有限公司	衛署藥製 字第 041504 號	927111	台南縣仁德 鄉中正路 3 段 269 號	白色乳膏	陽性	99.3%	合格	
14	“派頓” 癬膚淨外用 液 10mg/mL	台灣派頓 製藥股份 有限公司	衛署藥製 字第 035059 號	0661	高雄縣岡山 鎮為隨東路 50 號	無色透明 液體	陽性	107.1%	合格	
15	“皇佳” 淨膚樂軟膏 10mg/g	皇佳化學 製藥股份 有限公司	衛署藥製 字第 023533 號	Y4S16	高雄縣鳥松 鄉松埔路 1 巷 1 號	白色軟膏	陽性	96.4%	合格	
16	“明德” 膚麗安乳膏 10mg/g	明德製藥 股份有限 公司	衛署藥製 字第 032385 號	601627	桃園縣楊梅 鎮民富路 2 段 360 號	白色乳膏	陽性	95.9%	合格	處 方 藥
17	“政德” 克黴朗乳膏 10mg/g	政德製藥 股份有限 公司	衛署藥製 字第 022525 號	910320	雲林縣大埤 鄉嘉興村豐 田路 2 號	白色乳膏	陽性	104.6%	合格	

計畫名稱：九十一年度市售 Clotrimazole 外用製劑之品質調查檢驗記錄表

第 3 頁 共 3 頁

檢體編號	檢體標示				抽購地點	檢驗結果				備考
	檢體名稱 (標誌量)	製造廠名	許可證 字號	批號		外觀	鑑別	含量 測定	判定	
19	“杏輝” 黴克頓乳膏 10mg/g	杏輝藥品 工業股份 有限公司	衛署藥製 字第 025136 號	B0310	宜蘭縣東山 鄉中山路 84 號	白色乳膏	陽性	103.0%	合格	
20	“德周” 黴淨乳膏 10mg/g	德周製藥 股份有限 公司	衛署藥製 字第 041972 號	20214	桃園縣楊梅 鎮幼獅工業 區幼一路 1 號	白色乳膏	陽性	97.3%	合格	
21	“國嘉” 可癒液 10mg/mL	國嘉製藥 工業股份 有限公司	衛署藥製 字第 035037 號	KH013	台中縣大甲 鎮青年路 155 號	無色澄明 液	陽性	104.3%	合格	
22	“拜耳” Cansten 乳 膏 10mg/g	台灣拜耳 股份有限 公司	衛署藥輸 字第 021502 號	CCXVK1	臺北市松江 路 237 號 5- 11 樓	白色乳膏	陽性	103.3%	合格	
23	“拜耳” Cansten 乳 膏 10mg/g	台灣拜耳 股份有限 公司	衛署藥輸 字第 021502 號	CCSCC1	臺北市松江 路 237 號 5- 11 樓	白色乳膏	陽性	100.6%	合格	
24	“富富” 達敏膚乳膏 10mg/g	富富企業 股份有限 公司	衛署藥輸 字第 022614 號	0022	台北市民生 東路一段 42 號 5 樓	白色乳膏	陽性	102.0%	合格	處方藥

☒：品質檢驗不合格檢體

有關檢體中 clotrimazole 之檢測，係參考 USP 24 版所收載的 clotrimazole 乳膏之 HPLC 方法進行含量測定，惟不使用內部標準品，並以甲醇做為溶媒。所用偵測器為光

電二級體陣列檢測器 (photodiode array detector)，除了藉波峰面積定量外，並利用滯留時間(retention time)及 UV 圖譜加以鑑別。在此分析條件下 clotrimazole 的波峰滯留

時間約 11 分鐘，複方製劑之分析圖譜中 betamethasone dipropionate 的波峰則出現在 8.5 分鐘左右，並不會干擾 clotrimazole 的定量結果。而且本方法適用於軟膏、乳膏及洗劑等不同劑型。

24 件檢體之檢測結果歸納在表二，其中「外觀」一項因未能查調原廠規格一一比對，在此僅提供參考；「鑑別」項則全部陽性，未有不符之情形；「含量測定」以 USP 24 版規範應為標誌量之 90-110% 予以判定，不合格者計有編號 10、11 兩件，實測得 clotrimazole 含量分別只有標誌量 (10 mg/g) 的 61.2% 及 80.8%，而且係屬同家產品不同品名之醫師處方用藥，其他 22 件檢體之 clotrimazole 含量測定均合格。

對「含量測定」不合格檢體，本局已行文函請轄區衛生局依相關規定辦理，並在一個月內至該製造廠實地專案查核，經廠方證實該二產品早已運銷至經銷商，衛生局抽樣之二檢體係取自經銷商，而非廠內之留樣品；本局遂取回二產品之廠內留樣，與原不合格之檢體再行比較檢驗，確知廠內留樣品之 clotrimazole 含量尚符合原規格，因此原送驗檢體是否為運銷儲存不當，抑或本身配方的問題、或是製造過程混合不均勻之故，廠方應進一步去探討。另一方面，由實際查核得知，廠方對於 clotrimazole 之分析方法並非依據藥典，其層析圖譜中 clotrimazole 波峰滯留時間僅一分多鐘，又未經過分析方法確效，所得結果之可信度難免遭到質疑，藥廠之品管部門亦應檢討。

綜合本調查結果顯示，除「含量測定」不合格者 2 件醫師處方藥外，餘 22 件均合格，亦即其中 17 件外用指示藥品 clotrimazole 含量均符合規定，惟有關外用指

示藥品之標示有所謂“指示藥品”、“醫師指示藥”及“醫師藥師藥劑生指示用藥”等不同方式，雖然此類不同標示目前非違法情事，然卻易造成一般民眾的混淆與困擾；為確保民眾用藥安全和知的權利，業者除製造品質優良的產品供消費者使用外，檢體包裝的正確標示和適時依規定更新其標示內容更是應盡的責任，而政府行政管理單位亦有必要加以宣導，教育民眾其緣由，以釐清困惑。

在此亦呼籲消費大眾在使用 clotrimazole 外用製劑時，除慎選業經衛生署核准、標示清楚、品質優良之產品外，應接受醫藥專業人員的用藥指導，詳閱藥品外盒、標籤、仿單或說明書上刊載之藥品名稱、許可證字號、失效日期、適應症、禁忌、注意事項、副作用、用法及用量、儲藏方法等標示事項，才能保障用藥安全、維護身體健康。

參考文獻

1. Sawyer PR, Brogden RN, Pinder RM et al., 1975, Clotrimazole: a review of its antifungal activity and therapeutical efficacy. *Drugs* ; 9 : 424-447。
2. Zaun H, Luszpinski P., 1987, Antifungal treatment of hospital inpatients – “left versus right” study to compare naftifine and clotrimazole. *Mykosen* ; 30 (Suppl 1) : 42-48。
3. Mselle J., 2001, Use of topical clotrimazole in human keratomycosis. *Ophthalmologia* ; Sep-Oct ; 215(5) : 357-360
4. Fernandez-Torres B, Carrillo AJ, Martin E, Del Palacio A, Moore MK, Valverde A, Serrano M, Guarro J., 2001, In vitro

- activities of 10 antifungal drugs against 508 dermatophyte strains. Antimicrob Agents Chemother ; Sep ; 45(9) : 2524-2528
- 5.行政院衛生署，1996，指示藥品審查基準，85.4.12 衛署藥 字第八五〇一八五七〇號公告。
- 6.The United States Pharmacopoeia Convention, Inc. 2000, The United States Pharmacopoeia 24th Revision and The National Formulary, 19th Edition, Rockville, MD. p.451- 454 。

Clotrimazole External Preparations Quality Survey in Taiwan District

Ming-Shin Lee, Ming-Yu Yang, Ming-Chuan Huang

Division of Drug Chemistry.

ABSTRACT

Twenty-four samples of Clotrimazole external preparations were collected via local health authorities in Taiwan from March to May in 2002. These samples were analyzed by referring to the method as described in the USP 24th edition to evaluate the quality. The results showed that 2 samples (about 8.3%) failed to meet the assay specification.

Key words : Clotrimazole, External Preparations, Identification, Assay.