

## 市售 Cephadrine 膠囊製劑之力價調查

邱怡寧 許家銓 邱進益 林嘉伯 廖俊亨

### 第二組

### 摘 要

為配合衛生署之藥政政策，維護國人用藥安全，抗生素已自藥局下架。近年來頭孢子菌素類抗生素（Cephalosporins）的大量使用已有漸取代過去常被使用的青黴素類、紅黴素類及四環素類等抗生素之趨勢。隨著細菌抗藥性的產生，頭孢子菌素類抗生素已發展至第四代，其中 Cephadrine 係屬第一代第一線常用藥物。為了解市售 Cephadrine 膠囊製劑之品質，本計畫於民國 90 年 4 月至 90 年 6 月委託台北市政府衛生局、高雄市政府衛生局及全省各縣市衛生局到各公私立醫院或藥局抽取 Cephadrine 膠囊製劑之檢體 100 件，共收到 77 件，包括國產品 74 件及輸入品 3 件。依據美國藥典第二十四版（The United States Pharmacopeia 24, 2000）所記載之高效液相層析法（HPLC method）予以檢驗，不合格者再以微生物法（Bioassay）予以複驗，結果 77 件中有一件國產品不符合藥典規定力價之合格範圍（90 ~ 120 %），合格率为 98.7 %。檢體外包裝標示之檢查，有一件國產品未能符合相關藥事法之規定。相關不合格檢體，均已分別函請原送驗衛生單位查明處辦中。本調查係本局之比較檢驗，曾於九十一年一月八日發布新聞在案。

**關鍵詞：** 抗生素製劑、Cephadrine、力價、高效液相層析法

### 前 言

Cephadrine<sup>(1)</sup> 係屬頭孢子菌素（Cephalosporins）第一代第一線常用廣效性抗生素，用於抑制細菌細胞壁的合成，以致其死亡，抗菌活性強且為同類藥品中唯一同時具有口服及注射二種劑型，口服或注射吸收均良好，且幾乎不會進入中樞神經系統。台灣地區係屬溼熱氣候之地區，高溫高

濕度的環境因素，對於藥物不論於製造、儲存、運輸、販售及使用過程中時，環境皆對其品質有極大的影響；又我國施行 GMP（優良製造標準）多年，近年來更是積極推動 cGMP（現行優良製造標準），以其對藥品品質有良好的管控。而抗生素消耗量佔我國西藥市場之比例極高，為了解市場上 Cephadrine 膠囊製劑之品質概況，本局曾於民國八十三年進行該抗生素市售膠囊製劑之品質調查<sup>(2)</sup>，國產品及輸入品之合格率分

別為 80 % 及 100 %，顯示不合格率偏高。近年來，因應政府對抗生素之管理要求，抗生素製劑已自藥局下架，民眾需持醫師處方籤才能取得抗生素，使得實際使用者實為需用抗生素進行治療的患者，也因此針對療效有直接影響的力價進行調查。為了解現行市售 Cephadrine 膠囊製劑之品質概況，本年度委託台北市政府衛生局、高雄市政府衛生局及全省各縣市衛生局於公私立醫院或藥局進行該抗生素膠囊製劑共 77 件，進行力價測定及品質調查，依據美國藥典第二十四版<sup>(3)</sup> (The United States Pharmacopeia 24, 2000) 所記載之高效液相層析法 (HPLC method) 予以檢驗，不合格者再以微生物法<sup>(4)</sup> (Bioassay) 予以複驗，以提供衛生行政機關管理之參考。

## 材料與方法

### 一、材料與試藥

#### (一) 檢體來源

由台北市、高雄市及全省各縣市之公私立醫院、診所及藥局隨機抽樣不同批號且不逾有效期限 Cephadrine 膠囊製劑之檢體共 77 件。

#### (二) 試藥

醋酸鈉 (Sodium acetate) 及醋酸 (Glacial acetic acid) 分別購自美國 Sigma 及德國 Riedel-de Haen，皆為試藥級，甲醇 (Methanol) 購自墨西哥 J.T. Baker，為 HPLC 級，H<sub>2</sub>O 則為 Millipore 級。

#### (三) 移動相

H<sub>2</sub>O、Methanol、0.5 M Sodium acetate 及 0.7 N Acetic acid 依比例 (782: 200: 15: 3) 混合均勻後，以 0.45  $\mu$ m pore size 過濾始成移動相。

#### (四) 標準品溶液配製

係採用 USP Cephadrine reference standard (Lot. H)，力價 906  $\mu$ g/mg。取標準品約 25 mg (力價)，精確稱定之，以 H<sub>2</sub>O 為溶解液和稀釋液，配製成 100  $\mu$ g/mL、200  $\mu$ g/mL、400  $\mu$ g/mL、600  $\mu$ g/mL 及 800  $\mu$ g/mL 濃度之標準品溶液。

#### (五) 檢體溶液配製

取檢品二十顆，精確秤定其膠囊內容量，計算出平均膠囊內容量後，精確秤取相當於力價 50 mg 之檢品，以 H<sub>2</sub>O 為溶解液和稀釋液，配製成 400  $\mu$ g/mL 濃度之檢品溶液。

## 二、操作方法

### (一) 高效液相層析法

儀器：Gasukuro Kogyo Model 576 HPLC Pump

層析管柱：Intersil ODS 10  $\mu$ m, 4.6  $\times$  250 mm

檢出器：Gasukuro Spectro Detector 520U, 254 nm

流速：2.0 mL/min

注入量：20  $\mu$ L

注入次數：每個濃度之標準品溶液及檢品溶液各重複分析三次。

檢體力價之換算：將檢體所得之波峰面積代入標準曲線予以換算。

## 結果與討論

本計畫於年度內發文台北市政府、高雄市政府及全省各縣市衛生主管單位，委請其配合執行抽樣工作，至九十年八月底止於台北市政府衛生局、高雄市政府衛生局及全省二十一縣市衛生局轄區內各公私立醫院或

藥局(表一),採隨機抽樣方式,共抽取十五家不同廠牌之國產品及二家輸入品,檢體件數為七十七件(表二),其中國產品七十四件,分屬於十三個廠家,其中三件檢體則直接由原製造廠商抽得,輸入品有三件,分

屬二家藥廠(日本、義大利);七十七件檢體中相同批號者為十三品項,其中八個品項分屬四個不同廠家,此應足可反應市售 Cephadrine 膠囊製劑之品質狀況。

表一、西華定膠囊製劑檢體抽樣地區之分佈

縣市政府衛生局	件 數	縣市政府衛生局	件 數
台北市政府衛生局	22	雲林縣衛生局	3
高雄市政府衛生局	5	嘉義縣衛生局	3
基隆市衛生局	3	嘉義市衛生局	3
台北縣衛生局	2	台南縣衛生局	3
桃園縣衛生局	2	台南市衛生局	3
新竹縣衛生局	3	高雄縣衛生局	1
新竹市衛生局	3	屏東縣衛生局	1
苗栗縣衛生局	0	宜蘭縣衛生局	3
台中縣衛生局	3	花蓮縣衛生局	3
台中市衛生局	2	台東縣衛生局	2
彰化縣衛生局	2	澎湖縣衛生局	2
南投縣衛生局	3		
		總 計	77

市面上販售之 Cephadrine 膠囊製劑有二種劑量(力價),即 250 mg/ Cap. 及 500 mg/ Cap., 在七十七件檢體中劑量為 250 mg/ Cap. 有四十一件(佔 53.2%), 500 mg/ Cap. 則有三十六件(佔 46.8%), 二種劑量同時被抽驗之廠家有五家, 三家廠家則分別有一種劑量被抽驗, 另七家廠家只單獨持有其中一種劑量之許可證(表二)。

本次抽樣檢體係依據美國藥典第二十四版(USP 24, 2000) Cephadrine 膠囊製劑所記載之高效液相層析法(HPLC Method)予以檢驗, 先以 Cephadrine 對照標準品配製成五個不同濃度作為測試點, 依其波峰對

應之面積值繪製標準曲線圖(Standard Curve), 其線性方程式及相關係數(r)值為  $Y(\text{Peak area}) = 32547.1 + 25764.04 \times X(\text{Concentration})$ ,  $r = 0.9999$ , 其線性關係良好。續將檢品配製為中間濃度, 將分析所得之波峰面積代入標準曲線計算其力價, 試驗結果顯示七十七件檢體中, 有一件國產檢體力價未符合中華藥典及美國藥典規定之合格範圍(90~120%), 其餘七十六件均符合藥典之規定。分析檢驗結果顯示七十七件檢體中, 其力價為標誌量之 101~110% 者有三十二件為眾, 110~120% 次之有二十六件, 另 90~100% 者則為十八件, 另有

表二、西華定膠囊製劑檢體抽樣廠牌之分佈

製造廠名	件數	劑量	
		250 mg	500 mg
南光化學製藥股份有限公司新化廠	10	10	0
優良化學製藥股份有限公司	12	11	1
聯邦化學製藥股份有限公司	1	1	0
瑞士製藥股份有限公司	8	3	5
健亞生物科技股份有限公司(*)	2	2	#
信東化學工業股份有限公司	17	9	8
政德製藥股份有限公司	1	1	0
行政院國軍退除役官兵輔導委員會 榮民製藥廠	2	1	1
瑞安大藥廠股份有限公司觀音廠	4	1	3
台裕化學製藥廠股份有限公司	4	#	4
生達化學製藥股份有限公司	7	#	7
台灣藤澤藥品工業股份有限公司觀音廠	2	#	2
永信藥品工業股份有限公司台中幼獅廠	4	#	4
Choseido Pharmaceutical Co., Ltd., Japan	2	2	#
<b>Laboratorio Farmaceutico C. T. S. R. L., Italy</b>	1	#	1
總計件數	77	41	36

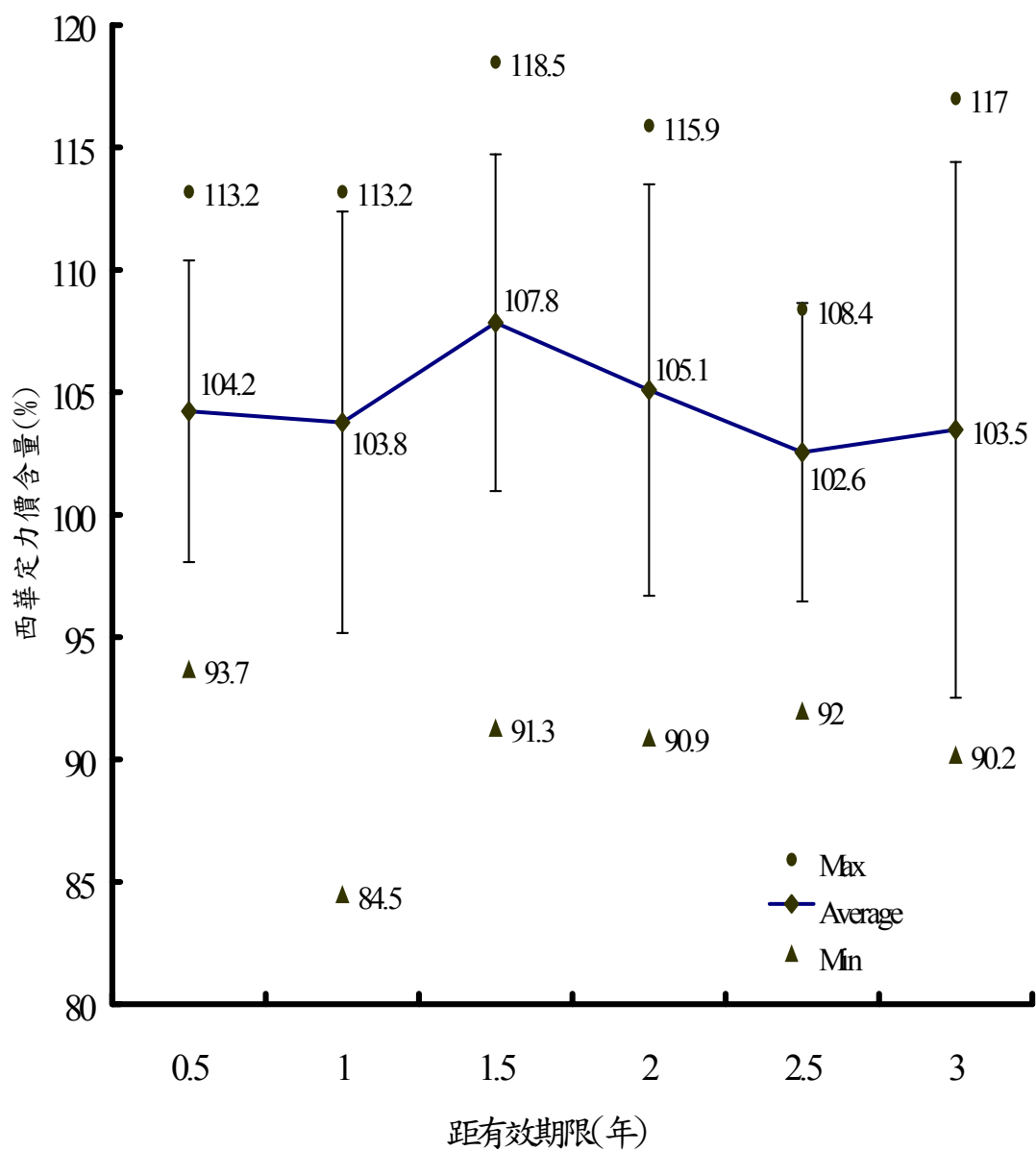
註 #: 該製造廠未持有該劑量之藥品許可證

註\*: 台灣必治妥施貴寶製藥股份有限公司委託製造

一件不符合藥典規格。另同時針對每件抽樣檢體，各取二十顆膠囊分別測定其平均含量，測定結果均符合藥典之要求。

有關檢體批號及有效期限之標示，依據藥事法<sup>(5)</sup>第七十五條之規定，有一件國產品未符合規定；另分析檢體標示之有效期限，以九十年七月底為計算基點，將距有效期限之時間區隔為 0~0.5 年、0.5~1.0 年、1.0~1.5 年、1.5~2.0 年、2.0~2.5 年及 2.5~3.0 年等六個區隔，其力價(%)與有效期限(年)之相關線性分析(如圖一)。結果顯示愈接

近有效期限末之檢體，其力價亦愈接近合格範圍之下限(90%)，然既使在相同之有效期限內，力價(%)亦會因不同廠家而有所差異。依據行政院衛生署八十九年七月公告之藥品安定性試驗基準，藥廠對於有效期限之制定需備齊三批完整之安定性試驗(即架儲試驗)之報告作為依據，其書面資料及實驗數據等資料且須留廠備查<sup>(6)</sup>。本計畫之試驗結果顯示各廠牌所定之有效期限內其力價之安定性尚符合規定。上述不合格檢體均已函請原送驗單位依相關規定處辦。



圖一、西華定力價(%)與距有效期限之年限分析

市售 Cephadrine 膠囊製劑之力價調查

相較於民國八十三年之調查，在此力價調查中，國產西華定膠囊製劑之合格率已由 80.0 % 提昇至 98.6 % (如表三)，可見繼十年前國內藥廠全面實施 GMP 後，本署持續推

行之「cGMP 確效作業基準」，的確有助於製藥水準及藥品品質之提昇，除可確保藥品之安全及有效性外，更可保障國人用藥之安全。

表三、八十三年及九十年度市售西華定膠囊製劑力價調查之結果

年度	來源	力價範圍 件數 (百分比)	合於	不合於	總計 件數
			合格標準 90~ 120 %	合格標準 < 90 % > 120 %	
83	國產品		50 (80 %)	10 (20 %)	60
	輸入品		10 (100 %)	0 (0 %)	10
	總計		60	10	70
90	國產品		73 (98.6 %)	1 (1.4 %)	74
	輸入品		3 (100 %)	0 (0 %)	3
	總計		76	1	77

參考文獻

1. Delgado, N. T. and Remers, W. A. 1991. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal Pharmaceutical Chemistry. pp. 261- 262. J. B. Lippincortt Company
2. 范燕珍、林玉珊、邱進益、林嘉伯。1994。台灣地區市售 Cefaclor、Cephadrine 抗生素製劑之品質調查。藥物食品檢驗局調查年報，13：282-287
3. The United States Pharmacopial Convention, Inc. 2000. The United States Pharmacopeia XXIV, The National Formulary VXIV. pp. 368.
4. Department of Health, Executive Yuan, Chinese Pharmacopeia Editorial Committee. 1995. The Chinese Pharmacopeia 4th ed. Annex, Department of Health, Executive Yuan, Taipei, Taiwan (in Chinese)
5. 行政院衛生署，1993，藥事法及藥事法施行細則。
6. 行政院衛生署，1996，衛署藥字第八五〇〇二四三一號。

# An Investigation on the Quality of Cephadrine Capsules in Taiwan

Yi- Ning Chiou, Jia- Chuan Hsu, Jin- Yi Chiou, Chia Po Lin

Division of Pharmacobiology

## ABSTRACT

In order to assess the quality of cephradine capsules, seventy- seven samples (74 domestic, 3 imported) were randomly collected by local health authorities in Taiwan from April to June 2001. The 77 samples were analyzed by the high performance liquid chromatographic method (HPLC) as described in the United States Pharmacopoeia (USP 24, 2000). The result showed that one out of 74 domestic products failed to meet the potency requirement (90- 120 %). The other one of the domestic products did not meet the labeling requirement. The 3 imported samples were all qualified.

Key Words: Antibiotics, Cephadrine, Potency, HPLC