藥物食品檢驗局調查研究年報. 26 : 45-49 2008
Ann Rept. BFDA Taiwan R.O.C. 26 : 45-49 2008

氯林絲菌素（Clindamycin）原料藥之品質調查

許家銓　王姿惠　蔡美麗　許鳳麟　葉美伶　連淑華　陳瑜絢　林嘉伯

第二組

摘　要

為瞭解台灣地區抗生素氯林絲菌素（Clindamycin）原料藥之品質狀況，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96年3月至8月間，赴轄區內氯林絲菌素製劑製造廠抽驗檢體共計25件，包含12件鹽酸氯林絲菌素（Clindamycin Hydrochloride）原料藥及13件磷酸氯林絲菌素（Clindamycin Phosphate）原料藥。參照中華藥典第六版（Ch. P. VI）、美國藥典第29版（USP 29）、歐洲藥典第5.0版（EP 5.0）及英國藥典2000年版（BP 2000）之檢驗規格及方法進行檢測，其結果均符合藥典規定，結果提供衛生主管機關作為藥政管理之參考。

關鍵詞：鹽酸氯林絲菌素、磷酸氯林絲菌素、原料藥

前　言

本局自民國70年起配合藥政管理進行一系列全國性抗生素類藥物抽驗，其結果充分顯示了大部分市售抗生素製劑之品質現況。近年來開放大陸抗生素原料藥之進口，對於其品質有必要進一步調查瞭解，以提供衛生主管機關作為管理該類藥品之參考，俾保障國人之健康。94及95年度分別檢驗Cephalexin原料藥27件及四環素類（Tetracyclines）原料藥18件，所有抽樣結果全數合格[1,2]。96年依據風險評估原則選定氯林絲菌素，作為抗生素原料藥品質調查研究之優先品項。

氯林絲菌素（Clindamycin）為林絲菌素類（Lincomycins）抗生素，與林絲菌素之結構及藥理皆類似，均能抑制細菌蛋白質合成，對革蘭氏陽性菌有效，特別是對無芽孢厭氧性菌的抑菌效果最強。此抗生素為全民健康保險醫療常用第一線抗微生物製劑，為93年度全國健保給付排行第94名，係屬一般病患常用之抗生素，原料藥的品質優劣直接影響成品品質，影響民眾健康至鉅。國內有鹽酸氯林絲菌素（Clindamycin Hydrochloride）、磷酸氯林絲菌素（Clindamycin Phosphate）及氯林絲菌素棕櫚酸鹽酸鹽（Clindamycin Palmitate Hydrochloride）等3種氯林絲菌素製劑，鹽酸氯林絲菌素常製成口服膠囊製劑，氯林絲菌素棕櫚酸鹽酸鹽因無苦味因此被用於製成口服懸浮糖漿乾粉劑，磷酸氯林絲菌素則最常被用當作注射製劑及局部使用之製劑的原料藥。本局往年尚未執行過氯林絲菌素之品質調查，因此本計畫除對氯林絲菌素原料藥進行抗生素力價試驗外，並依據中華藥典第六版（Ch. P. VI）[3]、美國藥典第29版（USP 29）[4]、歐洲藥典第5.0 版（EP 5.0）[5] 及英國藥典 2000 年版（BP 2000）[6] 針對水分及酸鹼值進行品質評估。

材料與方法

一、材料

㈠檢體來源：委請台北市政府衛生局、高雄市政府衛生局及各縣市政府衛生局就轄區內氯林絲菌素製劑製造廠抽驗或由製劑製造廠提供原料藥檢體，共計25件。

㈡對照標準品：鹽酸氯林絲菌素（Clindamy-

cin Hydrochloride ，力價：867 μg/mg，lot. HOE044）及磷酸氯林絲菌素（Clindamycin Phosphate，力價：798 μg/mg，lot. H-1），均為 USP 對照標準品。

㈢試藥：費氏試劑（Karl Fischer reagent）、磷酸、磷酸二氫鉀、氫氧化鉀及醋酸均採試藥級；乙腈採HPLC級。

㈣濾膜：

1. Membrane Filter：材質為 Hydrophilic polyethersulfone，孔徑0.45 μm，直徑47 mm（移動相溶液使用）。
2. Syringe Filter：材質為 Nylon，孔徑0.45 μm，直徑13 mm（標準品溶液及檢品溶液使用）。

二、儀器及裝置

電子天平（Mettler AT200、Mettler Toledo AX-105）、水分測定儀 （KEM/MES-510）、酸鹼值測定儀（Suntex microprocessor pH meter）、高效液相層析儀（GL sciences PU 614/ GL sciences PU 614 UV-Vis Detector/ Spark Holland MIDAS Autosampler / SISC 4.0 system）、Vortex震盪器、超音波震盪器（Branson）。

三、檢驗方法

參考中華藥典第六版、美國藥典第 29 版、歐洲藥典第 5.0 版及英國藥典 2000 年版之檢驗方法進行檢驗，檢驗項目包含檢體外觀、水分、pH 值、鑑別及力價測定。

㈠檢體外觀：以目視觀察檢體之外包裝、標示及檢體本身之性狀表現。

㈡氯化物鑑別：以中華藥典第六版氯化物測定法第一法測定之。

硝酸銀試液之配製：取硝酸銀1.7 g，溶於適量之水，加水稀釋至100 mL。

檢品配製：取檢品 1.0 g，加水溶解並稀釋成100 mL，必要時過濾，為 1% 檢品溶液。

操作方法：取1% 檢品溶液約10 mL，加硝酸銀試液1 mL，呈白色凝乳狀沉澱。

㈢含水量：以中華藥典第六版水分測定法第一法費氏法測定之。

㈣酸鹼值：以中華藥典第六版酸鹼值測定法第一法電位測定法測定之。

1. 鹽酸氯林絲菌素原料藥：取檢品1.0 g加水溶解並稀釋成10 mL，作為檢品溶液（100 mg/mL），利用電位測定計，測定電位差，以決定其 pH 值。
2. 磷酸氯林絲菌素原料藥：取檢品 1.0 g 加水溶解並稀釋成100 mL，作為檢品溶液（10 mg/mL），利用電位測定計，測定電位差，以決定其pH 值。

㈤鑑別及力價測定：依據中華藥典第六版及美國藥典第29版以高效液相層析法測定之。

移動相溶媒：取磷酸二氫鉀6.8 g，溶於水 1 L，以8 N氫氧化鉀溶液調整pH值為7.5，取此溶液與乙腈以550：450 (v/v) 混合，經濾膜過濾並脫氣處理。

測定條件：

管柱：Phenomenex® C18, 4 × 250 mm, 10 μm

檢測器：UV 210 nm

流速：0.8 mL/min

注入體積：20 μL

鹽酸氯林絲菌素標準品溶液：取鹽酸氯林絲菌素對照標準品56.7 mg，精確稱定，置50 mL容量瓶中，加移動相溶媒定容，混勻，以超音波短暫震盪使標準品完全溶解。使用前取此溶液10 mL，以濾膜過濾，取濾液供作標準品溶液。

磷酸氯林絲菌素標準品溶液：取磷酸氯林絲菌素對照標準品62.7 mg，精確稱定，置50 mL容量瓶中，加移動相溶媒定容，混勻，以超音波短暫震盪使標準品完全溶解。使用前取此溶液10 mL，以濾膜過濾，取濾液供作標準品溶液。

檢品溶液：取本品相當含鹽酸氯林絲菌素或磷酸氯林絲菌素約200 mg之內容物，精確稱定，置200 mL容量瓶中，加移動相

溶媒定容，混勻，以超音波震盪，使檢品完全溶解。使用前取此溶液10 mL，以濾膜過濾，濾液供作檢品溶液。

分離率測試液（標準品混合溶液）：取鹽酸氯林絲菌素標準品溶液及磷酸氯林絲菌素標準品溶液各10 mL，混勻，以超音波短暫振盪使標準品完全溶解。使用前取此溶液10 mL，以濾膜過濾，供作分離率測試液溶液。

測定法：取檢品溶液及標準品溶液各20 μL，分別注入高效液相層析儀中，記錄其層析圖譜，計算各主波峰面積值。就檢品溶液與標準品溶液所得主波峰之滯留時間比較鑑別之。依下列計算式求出每mg檢體中含抗生素之力價：

（Ws×P / Wu）×（200/50）×（Ru/Rs）

Ws：配製標準品溶液所用鹽酸氯林絲菌素標準品或磷酸氯林絲菌素標準品之mg數

Wu：配製檢品溶液所用檢品之mg數

P：對照標準品標示每mg含鹽酸氯林絲菌素或磷酸氯林絲菌素之μg數

Rs 及 Ru：分別為標準品溶液及檢品溶液所測得之波峰面積值

系統適用性：由訊華 SISC 4.0 版軟體算出數據，取標準品溶液注入層析之，紀錄其波峰面積值，其理論板數大於4,000，其曳尾因數小於1.2，重複注入之相對標準差小於1.0%。另取分離率測試液注入層析之，記錄其波峰面積值，其鹽酸氯林絲菌素與磷酸氯林絲菌素二波峰間之分離率大於2.0。

結果與討論

至95年8月15日止，氯林絲菌素所有製劑有效許可證共71張，國內製造該製劑之製造廠有28家，查無原料藥之許可證。本計畫由各縣市衛生局至轄區內氯林絲菌素製劑製造廠進行廠內該成分原料藥之抽樣，實際抽樣數因廠商停產或停止銷售、未輸入或無庫存品、註銷或不再辦理許可證展延等因素，僅在22家氯林絲菌素製劑製造廠抽得25件原料藥檢體，其中12件為鹽酸氯林絲菌素原料藥，13件為磷酸氯林絲菌素原料藥，檢體均為輸入品，分別來自7家不同原料藥製造廠。12件鹽酸氯林絲菌素原料藥均來自大陸（5家廠商）；13件磷酸氯林絲菌素原料藥中，來自墨西哥1件（1家廠商）、瑞士1件（1家廠商）及大陸11件（3家廠商），抽樣件數來源分佈百分比各佔磷酸氯林絲菌素原料藥之7.7%、7.7%及84.6%，以大陸來源比例較高，表一為各原料製造廠廠名

表一、本計畫檢體抽樣廠牌之分布

原料藥製造廠名(股份有限公司)	件數
鹽酸氯林絲菌素原料藥	
（大陸） Zhejiang Hisoar Pharmaceutical Co., LTD（浙江海翔藥業）	5
（大陸）Nanyang Pukang pharmaceutical CO.,LTD（南陽普康藥業）	4
（大陸）Suhou No.4 Pharmaceutical Factory（蘇州第四製藥廠）	1
（大陸）Zhejiang Jinhua Pharmaceutical Co., LTD（浙江金華藥業）	1
（大陸）North China Pharmaceutical Co., LTD（華北藥業）	1
磷酸氯林絲菌素原料藥	
（墨西哥）Quinonas de Mexico S.A.	1
（大陸）Zhejiang Hisoar Pharmaceutical Co., LTD（浙江海翔藥業）	9
（大陸）Suhou No.4 Pharmaceutical Factory（蘇州第四製藥廠）	1
（大陸）North China Pharmaceutical Co., LTD（華北藥業）	1
（瑞士）Scierlabs Basel AG	1

及抽樣之件數。

本計畫抽得之2種原料藥，鹽酸氯林絲菌素及磷酸氯林絲菌素於美國藥典第29 版（USP 29）、歐洲藥典第5.0版（EP 5.0）及英國藥典2000年版（BP 2000）皆有收載，而中華藥典第六版（Ch. P. VI）只收載鹽酸氯林絲菌素，未收載磷酸氯林絲菌素；此2種原料藥所有檢體外觀均為類白色粉末，且易溶於水。12件標示為鹽酸氯林絲菌素之原料藥，加入硝酸銀試劑均產生氯化銀白色沉澱加以鑑別，並與標準品之高效液相層析圖譜比對，判定為鹽酸氯林絲菌素。而13件標示為磷酸氯林絲菌素原料藥，加入硝酸銀試劑均無產生氯

表二、氯林絲菌素原料藥之檢驗結果

鹽酸氯林絲菌素原料藥						
編號	批號(生產國別)	外觀	氯化物鑑別	含水量(%)	pH 值	抗生素力價 (mcg/mg)
L3	P-003-2006169(大陸)	類白色粉末	+	4.3	4.1	846.6
L5	P-003-2006214(大陸)	類白色粉末	+	5.0	4.1	850.6
L7	P-003-2006211(大陸)	類白色粉末	+	4.6	4.1	846.2
L9	2007020321(大陸)	類白色粉末	+	5.1	3.9	831.2
L10	R-C-53-9R(大陸)	類白色粉末	+	4.8	3.9	845.3
L11	P-003-2007053(大陸)	類白色粉末	+	4.5	4.1	842.1
L12	2007022821(大陸)	類白色粉末	+	4.4	4.0	854.2
L17	2007013021(大陸)	類白色粉末	+	4.1	3.7	846.4
L18	70309(大陸)	類白色粉末	+	4.9	3.7	850.2
L20	P-003-2007096(大陸)	類白色粉末	+	4.4	3.9	855.2
L21	2007051821(大陸)	類白色粉末	+	4.1	4.0	849.1
L24	SCH0703006(大陸)	類白色粉末	+	4.3	3.9	851.9
合格標準		類白色粉末	+	3.0~6.0	3.0~5.5	≥ 800
磷酸氯林絲菌素原料藥						
編號	批號(生產國別)	外觀	氯化物鑑別	含水量(%)	pH 值	抗生素力價 (mcg/mg)
L1	P-006-20060801(大陸)	類白色粉末	-	4.5	3.7	801.3
L2	P-006-2005194(大陸)	類白色粉末	-	1.4	3.8	828.2
L4	P-006-2005081 (大陸)	類白色粉末	-	1.0	3.8	796.7
L6	P-006-2006163(大陸)	類白色粉末	-	3.0	3.7	831.6
L8	117-31181216(墨西哥)	類白色粉末	-	1.0	4.0	788
L13	P-006-2005185(大陸)	類白色粉末	-	1.8	3.7	831.5
L14	P-006-20060801(大陸)	類白色粉末	-	1.1	3.6	816.8
L15	P-006-20070115(大陸)	類白色粉末	-	0.6	3.6	801
L16	P-006-20060807(大陸)	類白色粉末	-	4.0	3.8	794.9
L19	71264(大陸)	類白色粉末	-	0.9	4.0	822.3
L22	P-006-20060801(大陸)	類白色粉末	-	4.8	3.7	796.1
L23	SCP0609612(大陸)	類白色粉末	-	2.1	3.8	804
L25	20070126(瑞士)	類白色粉末	-	0.8	3.7	808.6
合格標準		類白色粉末	-	≤ 6.0	3.5~4.5	≥ 758

化銀白色沉澱，並與標準品高效液相層析圖譜比對，判定為磷酸氯林絲菌素。25件檢體之pH值、含水量及抗生素力價檢測結果均符合藥典規定（表二），本調查結果除了可以瞭解目前氯林絲菌素原料藥品質現況外，更提供衛生主管機關作為藥政管理之參考。

參考文獻

1. 蔡美麗、邱怡寧、邱進益、林嘉伯。2006。抗生素Cephalexin原料藥之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，24: 57-64。
2. 蔡美麗、羅瀚倫、許家銓、連淑華、邱怡寧、許鳳麟、葉美伶、邱進益、林嘉伯。2007。四環素類（Tetracyclines）原料藥之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，25: 46-52。
3. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2006。中華藥典。第六版。行政院衛生署，台北市。
4. The United States Pharmacopeia Convention, Inc., 2006, The Pharmacopeia of United States of America XXIX. United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, U.S.A.
5. The Directorate for Quality of Medicines of the Council of Europe (EDQM), 2005, European Pharmacopoeia Fifth Edition, France.
6. British Pharmacopoeia Commission, 2000, British Pharmacopoeia 2000, the Stationery Office under license from the controller of Her Majesty's Stationery Office for the Department of Health on Health Ministers, U.K.

Quality Survey of Clindamycins Active Pharmaceutical Ingredient in Taiwan

JIA-CHUAN HSU, TZU-HUI WANG, MEI-LIE TSAI, FONG-LING HSU, MEI-LING YEH, SHU-HWA LIAN, YU-HSUAN CHEN AND CHIA-PO LIN

Drug Biology Division

ABSTRACT

In order to survey the quality of clindamycin active pharmaceutical ingredient (API), 25 samples were collected by local health authorities from March to August, 2007 and analyzed according to the methods described in the Ch.P. VI, USP 29, EP 5.0 and BP 2000. The results showed that all samples including 12 clindamycin hydrochloride samples and 13 clindamycin phosphate samples met the pharmacopeia requirements.

Key words: clindamycin hydrochloride, clindamycin phosphate, Active Pharmaceutical Ingredient (API)