

市售Doxycycline製劑溶離度之品質調查

邱怡寧 楊瑋銘 王姿惠 陳瑜絢 林嘉伯

第二組

摘要

為瞭解台灣地區抗生素去氧羥四環素 (Doxycycline) 製劑溶離度之品質狀況，保障民眾用藥安全，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1月至6月間，赴轄區內醫療院所、製造廠及輸入代理商抽驗檢品共計26件，均為國產膠囊製劑。參照中華藥典第5及6版、美國藥典第29版、歐洲藥典第5版及原廠檢驗規格、方法進行試驗，結果均符合藥典規範。

關鍵詞：去氧羥四環素 (Doxycycline) 製劑、溶離度試驗、品質調查

前言

本局自民國93年起對市售抗生素製劑進行品質檢測，除一般成品品質檢驗項目（例如含量測定、效價試驗）外，亦進一步全面調查檢驗各項品質管制項目以瞭解其製品品質，並提供衛生主管機關，作為管理該類藥品之依據，俾保障國人之健康。

去氧羥四環素 (Doxycycline) 係由Methacycline衍生而得的合成抗生素，屬於醫師處方藥，常用以治療肺炎、呼吸道感染、急性生殖泌尿道感染、軟組織感染、淋菌性尿道炎、腫性痤瘡、產科感染等疾病。此抗生素為全民健康保險醫療常用第一線抗微生物製劑，屬一般病患常用之抗生素，其溶離度的品質優劣直接影響成品品質與吸收，間接影響民眾健康至鉅。

95年度執行之品質監測計畫發現部分抗生素製劑之溶離度未符合原廠或藥典規範，因溶離度影響到藥物之吸收及生理效價，因此對於藥品溶離度的把關顯得格外重要。96年度執行溶離度試驗之調查，擬針對廣效且為民眾常用之抗生素Doxycycline製劑之溶離度及含量測定或效價試驗為優先調查對象，另也可以確認91年度本局曾執

行之Doxycycline膠囊市售調查計畫⁽¹⁾ 效價不合格檢品後續改善的狀況，本調查結果將提供衛生主管機關作為藥政管理之參考。

材料與方法

一、材料與儀器設備

(一) 檢品與試藥

1. 檢品：由台北市政府衛生局、高雄市政府衛生局及全省各縣市衛生局於各地醫院、診所、藥局、藥品代理商或製藥廠抽取Doxycycline製劑，每件2份，每份各60顆，總計共26件膠囊製劑，分別為14件一般膠囊劑及12件控釋型（腸溶）膠囊劑，皆為國產製品。
2. 對照標準品：採Doxycycline hyclate USP 對照標準品 (Lot. H)。
3. 試藥及材料：鹽酸、磷酸二氫鉀 (monobasic potassium phosphate)、氫氧化鈉、氯化鈉、硫酸氫四丁銨 (tetrabutylammonium hydrogen sulfate)、乙二胺四乙基二鈉 (edetate disodium, EDTA)、鄰苯二甲酸鉀 (potassium phthalate) 及第三丁醇 (tertiarybutyl alcohol)，均屬試藥特級，購自

Sigma。過濾膜 (Nylon/PP, 0.45 μm , 25 mm), 購自Millipore公司。

4. 培養基及標準菌種：抗生素培養基1號及2號購自Difco。標準菌種 *Micrococcus luteus* (BCRC 10449, ATCC 9341) 購自食品工業發展研究所生物資源保存及研究中心。

(二) 儀器設備

1. 溶離度試驗儀：採用全自動溶離試驗系統 (Vankel VK-7000 & Vankel VK-7010, 美國), 並依據藥典規範擇一選用裝置I (籃式) 或裝置II (槳式) 進行試驗。
2. 分光光譜儀 (Shimadzu UV-160A UV-Vis Spectrophotometer, 日本)。
3. 高效液相層析分析系統：採用高效液相層析系統及偵測器 (GL sciences PU 614 Pump & UV-Vis Detector)、數據處理系統 (SISC 4.0 system)。
4. 其他儀器：電子天平 (Mettler AX105 & AT200, 瑞士)、水分測定儀 (Metrohm 701KF/703T1 & KEM/MES-510, 瑞士)、酸鹼值測定儀 (Suntex sp-220 & Denvenx 220, 台灣)、震盪器及超音波震盪器。

二、檢驗項目及方法

參考中華藥典第5版及第6版^(2,3)、美國藥典第29版⁽⁴⁾、歐洲藥典第5版⁽⁵⁾及原製造廠所提供之檢驗方法進行檢驗, 所檢驗的項目包含檢品外觀、膠囊內容量差異、溶離度、鑑別及含量測定。

(一) 檢品外觀：以目視觀察檢品之外包裝、標示及檢品本身。

(二) 單位劑量均一度 (重量差異試驗)：以中華藥典第6版⁽³⁾附錄之重量差異試驗法測定。

(三) 一般膠囊劑之溶離度試驗法⁽²⁻⁴⁾：

1. Doxycycline標準品溶液之製備：取適量之Doxycycline hyclate USP對照標準品, 以少量水溶解後, 再用水稀釋至濃度為效價 22.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。(相當於標誌效價Doxycycline 100 mg膠囊完全溶離後之5倍稀釋)。

2. Doxycycline檢品溶液製備與溶離百分比之計算：依下述第3項溶離度試驗條件進行後, 對試驗溶液進行取樣, 並以濾紙過濾, 經水稀釋5倍後, 按紫外光吸光度測定法於波長276 nm測定其吸光值, 與Doxycycline對照標準品 (22.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 之吸光值相比對, 計算Doxycycline之溶離百分比 (%)。

3. 溶離度試驗條件

溶離試驗裝置II：槳式

轉速：75 rpm

時程：30分鐘

波長：276 nm

容許範圍：30分鐘內所溶離Doxycycline量不得少於標誌含量之80% (Q)

(四) 控釋型 (腸溶) 膠囊劑之溶離度試驗⁽⁴⁾

1. pH 5.5 鄰苯二甲酸緩衝液 (Neutralized phthalate buffer) 之製備：取0.2 M 鄰苯二甲酸鉀溶液250 mL及0.2 M氫氧化鈉溶液182.5 mL, 加水使成1000 mL。

2. Doxycycline對照標準品溶液之製備：

(1) Acid Stage：取適量之Doxycycline hyclate USP對照標準品, 以少量0.06 N鹽酸溶液溶解後, 以0.1 N鹽酸溶液稀釋至濃度為效價22.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。(相當於標誌效價Doxycycline 100 mg膠囊完全溶離後之5倍稀釋)。

(2) Buffer Stage：取適量之Doxycycline hyclate USP對照標準品, 以少量pH 5.5 鄰苯二甲酸緩衝液溶解後, 再以0.1 N鹽酸溶液稀釋至濃度為效價20.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。(相當於標誌效價Doxycycline 100 mg膠囊完全溶離後之5倍稀釋)。

3. Doxycycline檢品溶液製備與溶離百分比之計算：依下述第3項溶離度試驗條件分別依Acid Stage及Buffer Stage進行二階段試驗後, 對試驗溶液進行取樣, 並以濾紙過濾, 經0.1 N鹽酸溶液稀釋5倍後, 按紫外光吸光度測定法於波長345 nm測定其吸光值, 與已知濃度對照標準品之吸光值

相比對，計算Doxycycline之溶離百分比(%)。

4. 溶離度試驗條件

(1) Acid Stage：將膠囊內容物小心全量取出置入籃內，再進行溶離度試驗

溶離溶媒：0.06 N鹽酸溶液900 mL

溶離試驗裝置I：籃式

轉速：50 rpm

時程：20分鐘

波長：345 nm

稀釋液：0.1 N鹽酸溶液

容許範圍：Level 1試驗6粒膠囊，每個別檢品於20分鐘時程內Doxycycline溶離百分比皆不得高於50%；若Level 1試驗結果不合格，則進行Level 2，另取6粒膠囊依相同溶離度試驗條件進行，共計12個檢品中，溶離百分比超過50%之檢品不得超過2個。

(2) Buffer Stage：將膠囊內容物小心全量取出置入籃內，再進行溶離度試驗

溶離溶媒：pH 5.5鄰苯二甲酸緩衝液；1000 mL

溶離試驗裝置I：籃式

轉速：50 rpm

時程：30分鐘

波長：345 nm

稀釋液：0.1 N 鹽酸溶液

容許範圍：30分鐘內所溶離Doxycycline量不得少於標誌含量之85% (Q)

(五) 鑑別及含量測定

對於Doxycycline 100 mg膠囊製劑進行鑑別及含量測定品質調查，採USP 29⁽⁴⁾及中華藥典第6版⁽³⁾所述之條件進行：

層析裝置：高效液相層析裝置，具波長270 nm檢測器，移動相溶媒流速每分鐘約1.0 mL。

移動相溶媒：取磷酸二氫鉀2.72 g、氫氧化鈉0.74 g、硫酸氫四丁銻0.5 g及乙二胺四乙基二鈉0.4 g，置1000 mL容量瓶中，加水約850 mL，振搖使溶後，藉水之助加

第三丁醇60 g，加水至1000 mL，以1 N氫氧化鈉溶液調整其pH值為8.0 ± 0.1，混勻，以孔徑0.45 μm或更細之濾膜過濾，並予脫氣處理後備用。

層析管：充填5 μm苯乙烯-二乙烯苯共聚物之堅實圓粒，4.6 X 250 mm（溫度保持於60 ± 1°C）

檢品及對照標準品之稀釋液：0.01 N鹽酸溶液

(六) 抗生素效價測定（圓筒平碟法）⁽⁶⁾：針對部分原廠規格採微生物試驗法進行效價測定之產品，同時進行微生物效價試驗，依據中華藥典第6版附錄抗生素效價測定法所述「圓筒平碟法 II」，量測檢品與標準品高低濃度所對應抑菌圈大小計算效價。

菌種：*Micrococcus luteus* (ATCC9341)

培養基：抗生素培養基 No. 1 & 2

0.1 M 磷酸鹽緩衝液（pH 4.5）之製備：取磷酸氫二鉀16.73 g及磷酸二氫鉀0.523 g，加蒸餾水750 mL充分振搖使其完全溶解，以18 N磷酸溶液調整pH至8.0 ± 0.1，再加蒸餾水至1000 mL，經121°C高壓蒸汽滅菌15分鐘。

檢品溶液與對照標準品溶液之製備：取膠囊粉末或Doxycycline hyclate USP對照標準品適量，加入pH 4.5之0.1 M磷酸鹽緩衝液稀釋成每mL含Doxycycline 20 μg及5 μg之溶液，按照抗生素效價測定法測定之。

結果與討論

實施全民健保以來，抗生素製劑須經由專業醫師診斷並給予處方後，病患才能以處方籤於醫療院所或是藥局取得藥品，為確認病患所用藥品品質，本調查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96年1月至6月間，採隨機取樣赴轄區內醫療院所抽驗Doxycycline製劑進行品質調查。

國內目前Doxycycline 100 mg單方膠囊製劑之許可證共有輸入品4張、國產品28張，合計共

表一、去氧經四環素 (Doxycycline) 原料藥及製劑之藥品許可證與製造廠家數統計表

劑型別	件數	國產		輸入		小計	
		許可證	製造廠	許可證	製造廠	許可證	製造廠
膠囊劑	29 *	21	21	5 *	4	34	25
注射劑	2	1	1	0	0	2	1
原料藥	1 **	1	1	3	2	4	3
懸浮劑	4	1	1	0	-	4	1
顆粒劑	2 ***	2	2	0	-	2	2
膜衣錠劑	3 ****	3	3	1	1	4	4
小計	41	-	-	9	-	50	-

* 其中各1張許可證劑量為 50 mg/capsule

** 為製藥中間體

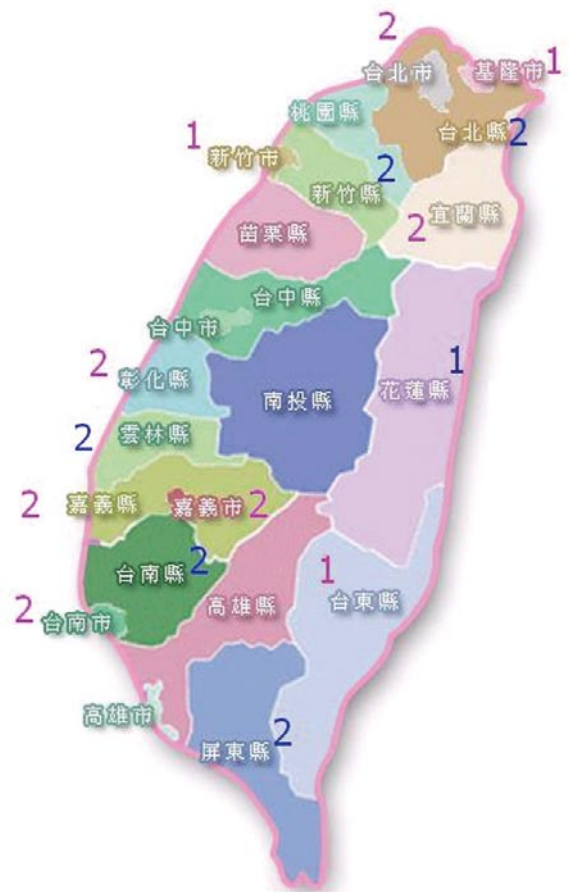
*** 主成分為 Doxycycline calcium

**** 其中一張許可證為複方，另含Vitamin B2

表二、Doxycycline製劑檢品抽樣單位及件數明細表

單位名稱	件數	單位名稱	件數
台北市政府衛生局	2	彰化縣衛生局	2
高雄市政府衛生局	0	雲林縣衛生局	2
台北縣衛生局	2	嘉義縣衛生局	2
基隆市衛生局	1	嘉義市衛生局	2
桃園縣衛生局	0	台南縣衛生局	2
新竹縣衛生局	2	台南市衛生局	2
新竹市衛生局	1	屏東縣衛生局	2
苗栗縣衛生局	0	宜蘭縣衛生局	2
台中縣衛生局	0	花蓮縣衛生局	1
台中市衛生局	0	台東縣衛生局	1
南投縣衛生局	0	總計	26

32張許可證（其他劑量及劑型許可證明細詳如表一）；本調查計畫共抽得檢品26件，均為國產膠囊製劑（抽樣單位及件數詳如表二，抽樣地區分布詳如圖一），其中22件檢品抽自區域/地區醫院及診所，2件抽自藥局，2件直接由原製藥廠抽得，26件檢品分屬8張製造許可證，製造廠分別為永信藥品工業、培力藥品工業、瑞士藥廠、聯邦化學製藥、中國化學製藥、西德有機藥品、溫士頓醫藥與元宙化學製藥等公司，各廠家所抽得檢品件數如表三，占全數32張Doxycycline 100 mg單方膠囊製造許可證之25.0%，其中永信藥品與西德有機藥品共計12件檢品（分別占總檢品數之

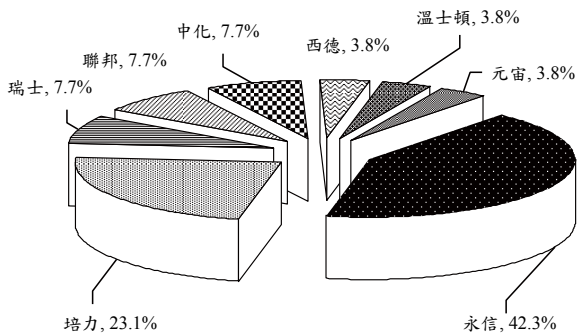


圖一、Doxycycline製劑檢品抽樣地區示意圖

表三、Doxycycline製劑抽驗檢品製造商件數明細表

劑型別	製造廠	品名	件數	小計
一般膠囊劑	永信藥品工業	多喜黴素腸溶膠囊100公絲（去氧羥四環素）	11	12
	西德有機藥品	獨拉膠囊	1	
控釋型（腸溶）膠囊劑	培力藥品工業	獨克士黴素膠囊100公絲（去氧羥四環素）	6	14
	瑞士藥廠	得喜寧膠囊	2	
	聯邦化學製藥	德霸黴素膠囊	2	
	中國化學製藥	特林黴素膠囊	2	
	溫士頓醫藥	溫達黴素膠囊	1	
	元宙化學製藥	多士林膠囊（去氧羥四環素）	1	

（製造廠依檢品件數多寡排列）



圖二、Doxycycline製劑抽驗檢品製造商比例分布圖

42.3%及23.1%)，為控釋型（腸溶）膠囊，為美國藥典第29版所收載的劑型（Delayed-Release Capsules），其他14件檢品為速釋型膠囊（Immediate Release），即一般硬膠囊（各廠家檢品比例如圖二所示），中華藥典第5版、第6版和美國藥典第29版皆收載此劑型，14件一般膠囊劑中有9件檢品（分別來自3家製造廠）原廠之成品檢驗規格即未包括溶離度試驗項目。

去氧羥四環素（Doxycycline）膠囊及錠劑多以Doxycycline monohydrate ($C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$) 或是Doxycycline hyclate ($((C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl)_2 \cdot C_2H_6O \cdot H_2O)$) 為主成分原料，Doxycycline hyclate較為常見，亦簡稱Doxycycline hydrochloride，是去氧羥四環素鹽酸鹽與乙醇-水（2：1）的複合物，此次抽取26件檢品之主成分皆為Doxycycline hyclate。口服懸液劑或是懸浮液劑用顆粒之主成分原料則為Doxycy-

cline calcium chelate，製造時都必須計算主成分原料之力價並扣除水分後下料，以確保最終成品之力價符合品質規格。我國在藥品管理上，有關溶離度的合格規範主要是參照中華藥典各品目之規定，溶離度試驗是學名藥執行體外生物相等性最重要的指標，溶離效果良好即代表口服藥物能在腸胃道適時崩散、溶離、釋放並為人體所吸收，國際標準ICH Q6A⁽⁷⁾ 規範中即明確指出影響產品溶離比例與速度最甚者為主成分及賦形劑原本的粒徑大小，更進一步影響其生體可用率（Bio-availability）。目前中華藥典第5版、第6版及美國藥典第29版皆對Doxycycline膠囊製劑有溶離度試驗之要求，美國藥典第29版除一般膠囊製劑外，更收載控釋型（腸溶）膠囊，不同膠囊劑型之溶離度試驗條件有所差異，其他品質管制項目，例如鑑別、水分及含量測定等，管制範圍各藥典間不盡相同（詳如表四所示），其中Doxycycline一般硬膠囊（即速釋型膠囊），進行試驗所得溶離度須依據表五所示的S1~S3檢次來判定合格與否。本調查計畫係依原廠檢驗規格進行試驗並參考現行版藥典規範，26件檢品之溶離度試驗皆符合規範。

檢品外包裝標示方面（包括品名、批號等）皆與原廠成品檢驗規格相符，亦符合GMP規範要求。此外針對其他品質管制項目，如單位劑量均一度（重量差異）及平均內容量項目，26件膠囊檢品之單位劑量均一度（重量差異）符合中華藥典第6版附錄有關膠囊劑的85.0 ~ 105.0 % 規範，

表四、各國藥典收載Doxycycline膠囊劑品質管制項目規格比較表

藥典版次 項目	中華藥典第5版	中華藥典第6版	美國藥典第29版	
品名	Doxycycline Hyclate Capsules	Doxycycline Hyclate Capsules	Doxycycline Hyclate Capsules	Doxycycline Hyclate Delayed-Release Capsules
鑑別	高效液相層析法		呈色法	
水份	不可高於5.0%	不可高於8.5%	不可高於8.5%	不可高於5.0%
溶離度容許範圍	Q= 80%	Q= 80%	Q= 80%	Q= 85% (Buffer stage)
含量測定	規格：90.0~120.0%			

表五、一般膠囊劑溶離度試驗之合格範圍表

檢次	檢品檢測數	合格範圍
S1	6	每一檢品含量均不少於Q+5%
S2	6	12檢品平均 (S1+S2) 等於或大於Q，但無檢品少於Q-15%
S3	12	24檢品平均 (S1+S2+S3) 等於或大於Q，少於 Q-15% 者在2個以下，但無檢品少於Q-25%

其相對標準偏差為0.6% ~ 2.4% (規範需小或等於6.0%)，含量測定之試驗結果亦均符合規定，顯示國內製藥廠多年來推動藥品優良製造規範的執行，藥品之品質已達一定之水準，本調查計畫之結果提供作為藥政管理之參考。

參考文獻

- 許鳳麟、葉美伶、邱進益、林嘉伯。2003。市售Doxycycline製劑之效價調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，21: 81-85。
- 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2000。中華藥典第五版，行政院衛生署藥物食品檢驗局叢書出版社，台北。
- 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。
- United States Pharmacopeia 29 - National Formulary 25, 2006, pp. 1996-2000. The United States Pharmacopeia Convention, Inc. Rockville, U.S.A.
- European Pharmacopoeia V, 2005, Volume 2, pp. 1482-1485, European Directorate for the Quality of Medicines, France.
- 財團法人日本抗生物質學術協議會。2000。抗菌性物質醫藥品 2000，pp. I 238-240 & II 103-106，財團法人日本抗生物質學術協議會。
- International Conference on Harmonization, guideline Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 1999.

Survey on Dissolution Quality of Doxycycline Formulations in Taiwan Area

YI-NING CHIOU, WEI-MING YANG, TZU-HUI WANG,
YU-HSUAN CHEN AND CHIA-PO LIN

ABSTRACT

In order to survey the dissolution quality of doxycycline formulations, 26 samples, including capsules and delayed-released capsules, were collected in Taiwan area via local health authorities from January to June, 2007. Samples were tested in accordance with their registered release specifications and current pharmacopeia requirements, i.e., Ch. P. VI, USP 29 and EP 5.0. The results showed all of the 26 doxycycline formulations complied with the official requirements.

Key words: doxycycline formulations, dissolution test, quality survey