

藥物食品檢驗局調查研究年報 16: 37-42 1998

Ann. Rept. NLFD Taiwan R.O.C 16: 37-42 1998

# 市售Vancomycin、Amikacin 注射劑之力價調查

陳苾芬 鄭美釵 邱進益 林嘉伯

## 第二組

## 摘 要

本計畫於八十五年七月至八十六年六月，由台灣地區各縣市衛生局代為抽樣國產及進口 Vancomycin、Amikacin 共71件。包括Vancomycin 19件（皆為進口產品），Amikacin 52件（國產39件、進口13件）。依據日本抗生物質醫藥品基準解說1993年版上所載之微生物法測定其力價，結果均符合公定書之合格標準（90~120%），合格率100%。

**關鍵詞：**Vancomycin, Amikacin, 力價。

## 前 言

本局每一年度均進行市售抗生素製劑之力價調查。Vancomycin、Amikacin製劑主要為注射劑，一般作為抗生素用藥的第三線藥劑，然而該類藥劑目前用量急增，顯然有被濫用之虞。以往本局從未曾對此類藥劑進行全面調查，因此其力價為何不得而知。本計畫特進行此二類藥劑之檢驗，以瞭解其力價之現況，以提供有關機關參考。

## 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衛生局代為抽樣各醫療院所批號不同且不逾有效期限之Vancomycin、Amikacin共71件。其中Vancomycin 19件，

分屬Eli Lilly & CO. (U.S.A.) 10件、Abbott.Lab.N. (U.S.A.) 5件、DBL (Australia) 2件、Lederle Parenterals Inc. (U.S.A.) 2件，均為進口產品；Amikacin 52件，國產39件，分屬台灣必治妥施貴寶14件、西德有機1件、中國化學3件、聯邦3件、南光7件、永信2件、永豐2件、壽元2件、台裕1件、優良4件，進口13件，分屬Pierrel S.P.A. (Italy) 9件、Banyu pharm. (Japan) 4件。

（二）試藥：葡萄糖、磷酸二氫鉀（ $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ）、磷酸氫二鉀（ $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ）均使用試藥級。抗生素培養基（購自DIFCO Laboratories, U.S.A.）之蛋白胨（Peptone）、牛肉浸膏（Beef extract）、酵母浸膏（Yeast extract）、胰消化乾酪素（Pancreatic digest of casein）、滅菌之生理氯化鈉溶液均採用微生物級。

（三）對照用標準品：採用U.S.P.對照

用標準品Vancomycin (批號 I) 及Amikacin (批號G-2)。

(四) 菌種：*Bacillus subtilis* (ATCC 6633) 購自食品工業研究所。

## 二、微生物法<sup>1</sup>：

(一) 0.5%磷酸鹽緩衝液 (pH 6.0) 之配製：

取磷酸氫二鉀 1.0g 及磷酸二氫鉀 4.0g 加水至 1000mL，如有必要以 18N 磷酸或 6N 氫氧化鉀試液調整之，使於 121℃ 高壓滅菌20分鐘後之 pH 為 5.9 ~6.1。

(二) 0.1M磷酸鹽緩衝液 (pH 4.5) 之配製：

取磷酸二氫鉀13.61g加水至1000mL，如有必要以 1N氫氧化鉀試液調整之，使於121℃ 高壓滅菌20分鐘後之 pH 為 4.4~4.6

(三) 0.1M磷酸鹽緩衝液 (pH8.0) 之配製：

取磷酸氫二鉀16.73g及磷酸二氫鉀 0.523g 加水至 1000mL，如有必要以 18N 磷酸或 10N 氫氧化鉀試液調整之，使於121℃ 高壓滅菌20分鐘後之 pH 為7.9~8.1

(四) 抗生素培養基1 號之配製：

蛋白胨 (Peptone) 6.0 g

胰消化乾酪(Pancreatic digest of casein) 4.0 g

酵母浸膏 (Yeast extract) 3.0 g

牛肉浸膏 (Beef extract) 1.5 g

葡萄糖 (Dextrose) 1.0g

瓊脂 (Agar) 15.0 g

取上列各成份加水至1000mL，溫熱助溶之，將溶液冷至室溫並以18N磷酸或6N氫氧化鈉調整其pH值，使於121℃ 高壓滅菌20分鐘後之 pH 為 6.5 ± 0.1，作為培養基種層。

(五) 抗生素培養基2 號之配製：

蛋白胨(Peptone) 6.0 g

酵母浸膏 (Yeast extract) 3.0 g

牛肉浸膏 (Beef extract) 1.5 g

瓊脂 (Agar) 15.0 g

取上列各成份加水至1000mL，溫熱助溶之，將溶液冷至室溫並以18N磷酸或6N氫氧化鈉調整其pH值，使於121℃ 高壓滅菌20分鐘後之 pH 為 6.5 ± 0.1，作為培養基基層。

(六) 抗生素培養基5 號之配製：

蛋白胨 (Peptone) 6.0 g

酵母浸膏 (Yeast extract) 3.0 g

牛肉浸膏 (Beef extract) 1.5 g

瓊脂 (Agar) 15.0 g

取上列各成份加水至1000mL，溫熱助溶之，將溶液冷至室溫並以18N磷酸或6N氫氧化鈉調整其pH值，使於121℃ 高壓滅菌20分鐘後之 pH 為 8.0 ± 0.1，作為培養基基層。

(七) 抗生素培養基11號之配製：

蛋白胨(Peptone)6.0 g

胰消化乾酪素 (Pancreatic digest of casein) 4.0 g

酵母浸膏 (Yeast extract) 3.0 g

牛肉浸膏 (Beef extract) 1.5 g

葡萄糖 (Dextrose) 1.0 g

瓊脂 (Agar) 15.0 g

取上列各成份加水至1000mL，溫熱助溶之，將溶液冷至室溫並以18N磷酸或6N氫氧化鈉調整其pH值，使於121℃ 高壓滅菌20分鐘後之 pH 為 8.0 ± 0.1，作為培養基種層。

(八) *Bacillus subtilis*接種液之配製<sup>2</sup>：

以*Bacillus subtilis* (ATCC 6633) 為試驗菌種，此菌種應於培養基1號上作斜面培養，且至少每隔一星期移植於新培養基上一次以保存之。於測定時將此菌種移植於新配製之斜面培養基1號上，於32~37℃作

斜面培養16~24小時，經二次培養後，以滅菌生理氯化鈉溶液2~3mL收集菌種製成懸液，將所得之懸液移植於貯有培養基1號之洛氏瓶中，移植時可用滅菌之玻璃珠使菌種均勻分佈於培養基表面上，於32~37℃培養24小時。以生理氯化鈉溶液50mL並藉玻璃珠之助洗培養基表層之菌層，使此懸液於波長580nm時之透射率為25%（1cm之貯液管）。此懸液應於5℃以下貯之，通常其貯存時間超過二星期，即不再供試驗用。此懸液之接種量應先依測定法做初步試驗，其量以接種於種層培養基100mL中能現明顯之抑制圈直徑為度。按初步試驗結果，於種層培養基中加入一定量之菌種懸液，充分混合，即得試驗用接種液。

#### （九）Vancomycin 標準品配製：

取 Vancomycin USP 對照用標準品約25mg（力價），精確稱定後置於容量瓶內，加水溶解並稀釋，使其濃度為每mL含1mg（力價）之Vancomycin作為儲備溶液，此溶液應於5℃以下冷藏貯存，經7天後即不再供試驗之用。試驗時，以0.1M 磷酸鹽緩衝液(pH4.5)稀釋成100  $\mu$ g/mL( $S_H$ )及25  $\mu$ g/mL( $S_L$ )供作標準品溶液。

#### （十）Vancomycin 檢品配製：

取檢品相當於 Vancomycin 500 mg（力價），精確稱定後，置於容量瓶內，加水溶解並稀釋，使其濃度為1mg/mL，再以0.1M 磷酸鹽緩衝液(pH 4.5)稀釋成100  $\mu$ g/mL( $U_H$ )及25  $\mu$ g/mL( $U_L$ )供作檢品溶液。

#### （十一）Amikacin 標準品配製：

取Amikacin USP對照用標準品約25mg（力價），精確稱定後置於容量瓶內，加0.5% 磷酸鹽緩衝液(pH6.0)溶解並稀釋，使其濃度為每mL含400  $\mu$ g（力價）之Amikacin 作為儲備溶液，此溶液應於5℃以下冷藏貯存，經30天後即不再供試驗之用。試驗時，再以0.1M磷酸鹽緩衝液(pH8.0)稀釋成20  $\mu$ g/mL( $S_H$ )及5  $\mu$ g/mL( $S_L$ )

供作標準品溶液。

#### （十二）Amikacin 檢品配製：

取檢品相當於Amikacin 25mg（力價），精確稱定後置於容量瓶內，加0.5% 磷酸鹽緩衝液(pH6.0)溶解並稀釋，使其濃度為400  $\mu$ g/mL，再以0.1M磷酸鹽緩衝液(pH8.0)稀釋成20  $\mu$ g/mL( $U_H$ )及5  $\mu$ g/mL( $U_L$ )供作檢品溶液。

#### （十三）操作方法：

依據日本抗生物質醫藥品基準解說<sup>1</sup>所載，以 *Bacillus subtilis* (ATCC 6633)為試驗菌種。於每100 mL種層培養基中加入接種液0.4 mL，以圓筒平碟法檢驗，每件檢品使用5個平碟，於32~35℃培養箱中培養16~18小時後取出，測量其抑制圈直徑，所得之值，以下列公式計算力價：

$$\log \theta = \frac{\Sigma(U_H + U_L) - \Sigma(S_H + S_L)}{\Sigma(U_H + S_H) - \Sigma(U_L + S_L)} \times \log A$$

$$A = \frac{S_H \text{ 之力價濃度}}{S_L \text{ 之力價濃度}}$$

$$\text{檢品Vancomycin力價}(\%) = \theta \times 100$$

(Amikacin)

## 結果與討論

本計畫首度針對 Vancomycin 及 Amikacin 類製劑做調查研究工作；此次經由台北市、高雄市及全省各縣市衛生局代為抽樣各醫療院所批號不同且不逾有效期限之 Vancomycin 及 Amikacin 共 71 件檢體（表一）皆為注射劑。其中 Vancomycin 19 件，分屬Eli Lilly & CO. (U.S.A.) 10 件、Abbott.Lab.N. (U.S.A.) 5 件、DBL (Australia) 2件、Lederle Parenterals Inc. (U.S.A.) 2件，均為進口產品；Amikacin 52件，國產39件，分屬台灣必治妥施實寶14件、西德有機1件、中國化學3件、聯邦3件、南光7件、永信2件、永豐2件、壽元

藥物食品檢驗局調查研究年報 (Ann. Rept. NLFD)

表一 各衛生局抽樣 Vancomycin、Amikacin 檢體地區之分佈

| 區域 | 抽樣之衛生局   | Vancomycin 件數 | Amikacin 件數 |
|----|----------|---------------|-------------|
| 北部 | 台北市政府衛生局 | 6             | 13          |
|    | 台北縣衛生局   | 0             | 2           |
|    | 基隆市衛生局   | 0             | 5           |
|    | 宜蘭縣衛生局   | 0             | 2           |
|    | 桃園縣衛生局   | 1             | 1           |
|    | 新竹市衛生局   | 0             | 5           |
|    | 新竹縣衛生局   | 0             | 1           |
| 中部 | 台中市衛生局   | 2             | 3           |
|    | 台中縣衛生局   | 1             | 3           |
|    | 雲林縣衛生局   | 1             | 3           |
|    | 台南市衛生局   | 1             | 2           |
| 南部 | 台南縣衛生局   | 0             | 1           |
|    | 高雄市衛生局   | 5             | 9           |
|    | 屏東縣衛生局   | 2             | 3           |
| 總計 |          | 19            | 52          |

2件、台裕1件、優良4件，進口13件，分屬 (Japan) 4件 (表二)。  
Pierrel S.P. A. (Italy)9件、Banyu pharm.

表二 Vancomycin、Amikacin 檢體製造廠之分佈

| Amikacin               |    | Vancomycin                       |    |
|------------------------|----|----------------------------------|----|
| 廠牌別                    | 件數 | 廠牌別                              | 件數 |
| Pierrel S.P.A. (Italy) | 9  | Eli Lilly & CO. (U.S.A.)         | 10 |
| Banyu pharm. (Japan)   | 4  | Abbott.Lab.N. (U.S.A.)           | 5  |
| 台灣必治妥施貴寶               | 14 | DBL (Australia)                  | 2  |
| 南光                     | 7  | Lederle Parenterals Inc.(U.S.A.) | 2  |
| 優良                     | 4  |                                  |    |
| 中國化學                   | 3  |                                  |    |
| 聯邦                     | 3  |                                  |    |
| 永信                     | 2  |                                  |    |
| 永豐                     | 2  |                                  |    |
| 壽元                     | 2  |                                  |    |
| 台裕                     | 1  |                                  |    |
| 西德有機                   | 1  |                                  |    |
| 總計                     | 52 | 總計                               | 19 |

市售 Vancomycin、Amikacin 注射劑之力價調查

依據日本抗生物質醫藥品基準解說<sup>1</sup>之規定，Vancomycin 及Amikacin 注射劑之合格範圍均為90～120%；以微生物法測定力價，其結果均符合規定，合格率100%。

上述的檢驗結果顯示目前各醫療院所使用之 Vancomycin 及Amikacin注射劑力價符合規定。由於上述兩類製劑，一般作為抗生素用藥之第三線藥劑，因此其力價是否合格極為重要！今後在加強追蹤管理之任務上，更刻不容緩。

參考文獻

- 1.The Japan Antibiotics Research Association. 1993.Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan, English Version. pp.35-39 & pp. 812-815.
- 2.The Office of the Federal Register National Archives and Records Administration. 1994. U.S. Code of Federal Regulations. pp.340-355.

藥物食品檢驗局調查研究年報 (Ann. Rept. NLFD)

## **An Investigation of the Potency of Vancomycin and Amikacin in the Taiwan area**

Pi-Fan Chen, Mei-Chai Cheng, Jin-Yi Chiou and Chia Po Lin

Division of Pharmacobiology

### **ABSTRACT**

During a period from July 1996 to June 1997, Vancomycin and Amikacin injection samples were randomly taken from different hospitals/clinics of Taiwan by members of the Bureau of Health. The samples were analysed to understand the potency of Vancomycin and Amikacin products. These samples consisted of nineteen Vancomycin injections, all imported, and fifty-two Amikacin injections, of which thirty-nine were domestic products and thirteen were imported products.

All the samples were determined by the Cylinder-Plate method as described in the Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan.

The results showed that all samples met the potency requirement of the government regulation (90%-120%).

Key Words : Vancomycin, Amikacin, Potency.