

醫院用眼藥水及眼藥膏之滅菌檢查

李佳峰 杜慧珍 陳作琳 陳惠芳 謝榮添 林嘉伯

第二組

摘 要

為瞭解國人常用之眼藥膏及眼藥水之無菌品質，乃於民國八十七年度由台灣地區各省、市衛生局及本局至醫院抽取檢體，由17個衛生單位共抽得檢體53件，其中眼藥膏10件，眼藥水43件。並依據美國藥典第二十三版所載方法以微孔濾膜過濾法進行滅菌檢查，結果發現53件檢體皆未受到細菌及黴菌之污染，合格率達100%。

關鍵詞：滅菌檢查、眼藥水、眼藥膏。

前 言

眼藥膏及眼藥水為國人常使用之藥品，其無菌品質攸關眼睛健康甚巨，曾有多篇報告指出眼用藥品遭受微生物污染導致感染症發生的例子，如Kallings等人曾敘述眼用軟膏遭到綠膿桿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）污染導致患者失明，McCulloch亦指出有五個綠膿桿菌感染的例子是由於點眼藥受到污染所致⁽¹⁾，有鑑於此，本局自民國七十年起即開始進行台灣地區眼藥膏及眼藥水之滅菌檢查計畫⁽²⁾以確保國人使用眼藥膏及眼藥水之品質。另外，中華藥典第四版中規定有眼用溶液須為無菌溶液，且眼用軟膏須在無菌操作下製造⁽³⁾，又美國藥典第二十三版中眼用藥品亦列有滅菌檢查之規定。因此，於八十七年度乃進行相關之調查研究，即針對台灣地區醫院所使用之眼藥膏與眼藥水進行抽樣，並依據美國藥典第二十三版所載

方法進行滅菌檢查⁽⁴⁾，以瞭解國人使用之眼藥膏與眼藥水是否符合無菌之規定，進而評估國內藥廠施行無菌確效之成效，俾供為藥政管理之參考。

材料與方法

一、檢體來源：

由台北市政府衛生局、高雄市政府衛生局及台灣省政府轄區內衛生局及本局至各醫院，共抽取眼藥膏10件及眼藥水43件，每件同批號檢體20瓶（支）供試驗用。

二、菌種、材料及器材：

（一）試驗菌種：*Bacillus subtilis* ATCC 6633。

（二）培養基：硫醇乙酸鹽培養基（fluid thioglycollate medium, Millipore）、大豆分解蛋白質乾

酪素培養基 (soybean- casein digest medium / tryptic soy broth, Millipore) 及供環境監測用之 Agar Strip TC (Biotest) 與 Agar Strip YM (Biotest)。

(三) 試劑：洗淨液 A (1 g peptic digest of animal tissue, 加水至 1 L 並調整 pH 至 7.1 ± 0.2)、洗淨液 D (洗淨液 A 加 1 mL polysorbate 80, pH 7.1 ± 0.2) 及先經 $0.22 \mu\text{m}$ 濾膜過濾之 isopropyl myristate (Merck)。

(四) 濾膜： $0.22 \mu\text{m}$ (Durapore Membrane Filters GV, Millipore)、 $0.45 \mu\text{m}$ (Sterisolutest set-TTHV AB210 及 -TLHV SL210, Millipore)。

(五) 器材：Air Sampler RCS (Biotest) 及 Steritest Compact System (Millipore)。

三、檢驗方法：

(一) 眼藥水：

取檢體 10 瓶，使其以等量方式分別通過兩片 $0.45 \mu\text{m}$ 濾膜 (TTHV AB210) 進行過濾，再用 300 mL 洗淨液 A 沖洗濾膜。一濾膜放入硫醇乙酸鹽培養基 100 mL 後，置於 $30 \sim 35^\circ\text{C}$ 培養箱中培養 14 天；另一放入大豆分解蛋白質乾酪素培養基 100 mL 後，置於 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 培養箱中培養 14 天。培養期間檢視是否有微生物生長，若無微生物生長，則該檢體通過此項試驗。

(二) 眼藥膏：

1. 試驗樣品組：取檢體 10 支，每支取約 100 mg 放入 100 mL isopropyl myristate 中，並以 44°C 以下之水浴加溫溶解，將溶

解之檢品混合液以等量方式分別通過兩片 $0.45 \mu\text{m}$ 濾膜 (TLHV SL210) 過濾，過濾後，濾膜先用 200 mL 洗淨液 D 沖洗，再用 100 mL 洗淨液 A 沖洗。一濾膜放入硫醇乙酸鹽培養基 100 mL，置於 $30 \sim 35^\circ\text{C}$ 培養箱中培養 14 天；另一放入大豆分解蛋白質乾酪素培養基 100 mL，置於 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 培養箱中培養 14 天。培養期間檢視是否有微生物生長，若無微生物生長，則該檢體通過此項試驗。

2. 試驗樣品陽性對照組：取與試驗樣品組同之檢體，每支取約 100 mg 放入 100 mL isopropyl myristate 中，並以 44°C 以下之水浴加溫溶解，使成檢品混合液，加入 1 mL ($10 \sim 100 \text{ cfu/mL}$) 對照試驗菌種 (*Bacillus subtilis* ATCC 6633) 均勻混合後，以等量方式分別通過兩片 $0.45 \mu\text{m}$ 濾膜 (TLHV SL210) 過濾。其餘培養及觀察方法與試驗樣品組同。

(三) 對照試驗：

1. 陽性對照試驗：取 1 mL ($10 \sim 100 \text{ cfu/mL}$) 對照試驗菌種 (*Bacillus subtilis* ATCC 6633)，以等量方式分別通過兩片 $0.45 \mu\text{m}$ 濾膜過濾，再用 300 mL 洗淨液 A 沖洗濾膜。一濾膜放入硫醇乙酸鹽培養基 100 mL，置於 $30 \sim 35^\circ\text{C}$ 培養箱中培養 7 天；另一放入大豆分解蛋白質乾酪素培養基 100 mL，置於 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 培養箱中

醫院用眼藥水及眼藥膏之滅菌檢查

培養7天。培養期間檢視培養基應有微生物生長。

- 2.陰性對照試驗：取與陽性對照試驗相同之濾膜套組：一濾膜放入硫醇乙酸鹽培養基100 mL，置於30~35℃培養箱中培養7天；另一放入大豆分解蛋白質乾酪素培養基100 mL，置於20~25℃培養箱中培養7天。培養期間檢視培養基應無微生物生長。

(四)環境監測試驗：

以Air Sampler RCS於操作開始及測試結束，將Agar Strip TC及Agar Strip YM分別置於35℃及25℃培養箱中培養14天。

結果與討論

此次滅菌檢查試驗之所有檢體於培養期間均無微生物生長，而眼藥膏試驗樣品之陽性對照組於培養期間均有微生物生長，此外每次操作所進行之陽性對照試驗、陰性對照試驗均符合滅菌試驗方法中之規定，故試驗檢體均為有效性試驗。

本研究調查於國內各醫院共抽取檢體53件，如表一，其中眼藥膏10件（國產品9件，輸入品1件），佔總檢體數之19%，眼藥水43件（國產品19件，輸入品24件），佔總檢體數之81%；53件檢體中國產品佔28件，輸入品佔25件。檢驗結果皆未受到細菌及黴菌之污染，滅菌檢查之合格率达100%。原委託台灣地區23個衛生局抽取檢

表一、眼藥水、眼藥膏之國產品與輸入品抽驗件數表

國產/輸入	眼藥水	眼藥膏	合計
國產品	19	9	28(53%)
輸入品	24	1	25(47%)
合計	43(81%)	10(19%)	53(100%)

體，而抽送檢體者僅16個衛生單位抽取48件及本局自金門縣抽取之檢體5件共53件，如表二，雖然抽驗檢體數量已達預計數目，但在地區分布上無法概括國內各縣市。此外，於計畫執行之初雖配合抽樣之衛生局儘量抽取不同製造廠、不同批號之產品，但此次53件抽驗之檢體中，計有七個品目重複抽樣，該七個品目中一個品目抽取5件、一個品目抽取4件、二個品目各抽取3件及三個品目各抽取2件，其品目有重複抽樣者總共達21件。

表二、眼藥水、眼藥膏之抽樣地區件數表

抽樣地區	眼藥水	眼藥膏	合計
北區	16	4	20
中區	6	2	8
南區	10	2	12
東區	7	1	8
金門縣	4	1	5
合計	43	10	53

本局曾進行四次市售眼藥膏與眼藥水之滅菌檢查，首次於民國七十年至台灣地區各藥房抽購眼藥水與眼藥膏212件，檢驗結果陽性結果者56件，合格率为73.6%⁽²⁾。又曾於民國七十八年抽購眼藥水48件，檢驗結果為陽性者2件，合格率達95.8%⁽⁵⁾，再於民國八十三年抽購眼藥水與眼藥膏60件，檢驗結果陽性者1件，合格率達98.3%⁽⁶⁾，後又於民國八十四年抽購眼藥膏40件，檢驗結果陽性者0件，合格率達100%⁽⁷⁾。若比較上述歷年來對於眼用製劑之滅菌檢查結果，發現其合格率有顯著逐年上昇之趨勢，如表三。

自民國七十一年衛生署公告實施眼用製劑品質管制之重要政策以來，如表四⁽⁸⁾，本局執行市售眼用製劑滅菌檢查之合格率由七十年之73.6%提高至七十八年度之95.8%；而民國七十八年實施眼用製

藥物食品檢驗局調查研究年報 (Ann. Rept. NLFD)

表三、藥物食品檢驗局歷年市售眼藥水及眼藥膏滅菌檢查品質調查表

年度	眼藥水	眼藥膏	總計件數	不合格件數	合格率(%)
70	167	45	212	56	73.6
78	48	—	48	2	95.8
83	55	5	60	1*	98.3*
84	—	40	40	0	100
87	43	10	53	0	100

備註：*檢體已超過有效期限，且經檢驗為不合格。

表四、國內實施眼用製劑品質管制之重要政策

71年5月	經濟部與衛生署公告實施優良藥品製造標準 (GMP)
78年6月	衛生署實施眼用製劑專案管理
82年4月	衛生署執行無菌製劑專案管理 (注射劑及眼用製劑)
85年5月	衛生署實施無菌製劑廠確效專案管理查核

劑專案管理及民國八十二年執行無菌製劑專案管理 (注射劑及眼用製劑) 後，市售眼用製劑滅菌檢查之合格率更增加至八十三年度之98.3%及八十四年度、八十七年度之100.0%，由其合格率逐年增加之趨勢顯示眼用製劑之品質漸達藥典之無菌要求。此外，從七十年度不合格檢體56件 (國產品48件，輸入品8件)，七十八年度不合格檢體2件 (國產品)，八十三年度不合格檢體1件 (國產品) 來看，不合格件數有明顯減少之趨勢，證實了國內藥廠施行GMP及無菌確效之成效。

參考文獻

1. 倉田浩、石關忠一、宇田川俊一。1979。醫藥品化妝品的微生物試驗法，pp. 2 - 5。講談社株式會社，日本東京。
2. 林士鈺、陳繼昌、洪其壁。1981。台灣地區市售眼藥水及眼藥膏滅菌程度之調查，藥物食品檢驗局調查研究年報，1: 231 - 233。
3. 衛生署中華藥典編修委員會。

- 1995。中華藥典第四版，附錄 p.69、p.81，行政院衛生署，台北。
4. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1995. The United States Pharmacopeia XXIII, Sterility Tests, pp. 1686 - 1690. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. U.S.A.
5. 1991。眼用製劑之滅菌檢查，七十八年度藥物食品化妝品調查研究報告彙集，pp. 69 - 73。
6. 1995。市售無菌眼用製劑之滅菌檢查，八十三年度藥物食品化妝品調查研究報告彙集，pp. 67 - 73。
7. 葉美伶、賴秀芸、謝榮添。1996。市售眼藥膏滅菌檢查，八十四年度藥物食品化妝品調查研究報告彙集，pp.103 - 107。
8. 連淑華。1997。台灣實施優良藥品製造標準 (GMP) 之研究分析～結構-過程-結果層面之探討，國立台灣大學公共衛生學院公共衛生學研究所碩士論文，p.18。

醫院用眼藥水及眼藥膏之滅菌檢查

Investigation on the Sterility of Ophthalmic Solutions and Ophthalmic Ointments used in the Hospitals of Taiwan

Chia-Feng Lee, Huey-Jen Duh, Tso-Ling Chen,
Hwei-Fang Cheng, Juen-Tian Hsieh, Chia-Po Lin

Division of Pharmacobiology

ABSTRACT

During a period from July 1997 to June 1998, ophthalmic solutions and ointments were randomly sampled from hospitals / clinics of Taiwan by the local health bureaus and the National Laboratories of Foods and Drugs of the Department of Health. These samples including ten ophthalmic ointments and forty-three ophthalmic solutions were tested to assess the sterile quality of commercial ophthalmic products. The sterility testing was conducted according to the test procedures of membrane filtration as described in the twenty-third edition of United States Pharmacopeia. No growth of bacteria or fungus was observed in the incubation period for all the samples. Our results demonstrated that the ophthalmic products used in Taiwan hospitals meet the acceptable requirements of sterility.

Key Words: : Sterility, Ophthalmic Solution, Ophthalmic Ointment.