



# 安莫西林原料藥及口服製劑貯存期之 力價變化

鄭美釵 范燕珍 趙博震 柯錫津  
許美智 林嘉伯

第 二 組

## 摘 要

為調查安莫西林口服製劑及其原料藥於貯存期之力價變化，從民國七十五年十月收集安莫西林剛出廠之口服製劑 36 件及其原料藥 35 件，儲存於溫度：20~25°C，濕度：70~90% RH 之儲櫃架上，自 75 年 12 月開始，利用 High Performance Liquid Chromatography (HPLC) 方法，每隔三個月測定其力價。其結果以線性回歸分析 (Linear Regression Analysis)，口服製劑方面，平均力價下降率第 4 個月為 0.29%，第 7 個月為 0.59%，第 10 個月為 0.89%，第 13 個月為 1.18%，第 16 個月為 1.47%，原料藥方面，平均力價下降率第 4 個月為 0.37%，第 7 個月為 0.76%，第 10 個月為 1.14%，第 13 個月為 1.52%，第 16 個月為 1.91%。

比較口服製劑與原料藥，一般而言口服製劑較為安定。

由於經 16 個月測試結果下降率偏低且力價下降與貯存時間之間尚未構成統計上之有意義關係。故本實驗擬繼續進行，俾以了解於 25°C 之貯存條件下，口服製劑力價及原料藥力價劇降所需之時間。

## 前 言

為確保原料藥及成品製劑之含量、品質及純度均維持於規格範圍內，原料藥之安定性資料是非常重要的，因為當一批成品是由久存的原料製成時，此原料之安定性對成品之有效期間之建立是一項重要考慮因素<sup>1-6</sup>。又一般製藥廠將安莫西林口服膠囊製劑之有效期限訂為 2 至 3 年，為了解國內生產安莫西林口服製劑及其原料藥之力價變化，本試驗將安莫西林口服製劑及原料藥貯存於儲櫃架上（溫度 20~

25°C，濕度 70~90% RH）做長期儲存。於民國 75 年經由全省 24 家製藥工廠取得各製藥廠於 75 年 10-11 月間所生產之安莫西林膠囊 36 件及其所使用原料藥之不同批號 35 件，共計檢體 71 件。於這二年間每隔三個月取出檢品測定力價變化之情形，並將所有各廠之原料藥及成品一起作迴歸分析，以求每隔三個月之平均力價下降率。

近年來由於科技的進步，帶動著精密儀器的問世，使得抗生素原料純度更趨精純，用於抗生素的分析方法亦不斷更新，尤其高效能液

相層析 (High Performance Liquid Chromatograph) 方法更為普遍，其優點是快速、精確，而傳統之微生物檢定法 (Microbiological Method) 其實驗方法誤差較不易掌握，且所須之時間亦頗費時，故本計畫參考 M. Margosis<sup>8</sup> 所發表之高效能液相層析法予以測定力價，以求達到快速和精確之目的。

## 材料與方法

### 一、檢體來源：

由全省二十一家製藥工廠取得各製藥廠於七十五年十~十一月間所生產之 Amoxicillin 口服膠囊製劑 36 件，及其所使用之原料藥之不同批號 35 件，共 71 件，每件分成六份，於儲存櫃上 (溫度 20~25°C，濕度 70~90% RH) 儲存，每隔三個月由各件之六份檢體中任取一份測試。

### 二、試藥：

Acetonitrile 為 HPLC 級，Acetic acid 為試藥級。Amoxicillin Trihydrate 採用本局製備之標準品，力價為 842 $\mu$ g/mg。濾紙孔徑 0.45 $\mu$ m (Nillipore Co.)。水為 Milli-Q 系統處理過者。

### 三、標準品溶液配製：

精確稱取對照用 Amoxicillin trihydrate 標準品 25.0mg (力價) 配製成 1 mg/ml (力價) 之溶液。

### 四、檢品溶液配製：

(一)取 Amoxicillin 膠囊製劑檢體測定其平均內容量，依其力價標示配製成 1mg/ml 之溶液。

(二)稱取適當量原料藥檢體，配製成 1 mg/ml 之水溶液。

### 五、移動相：

取適當量之 Acetic acid 以水調配為 4% 之濃度。再依 Acetonitrile : 4% Acetic acid = 40 : 60 之比例配製。

### 六、儀器：高效能液相層析儀 (Waters Associates)

(一)溶媒輸送系統：Waters Model 6000 A pump.

(二)逆相層析管： $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub>, 3.9

mmX30cm Waters.

(三)U.V 檢測器：Waters Model 450.

(四)記錄器：Waters Date Module.

### 七、分析條件：

(一)偵測器：U.V. 254 nm, 0.2 AUFS.

(二)流速：1.0 ml/min.

(三)Chart speed : 0.5 cm/min.

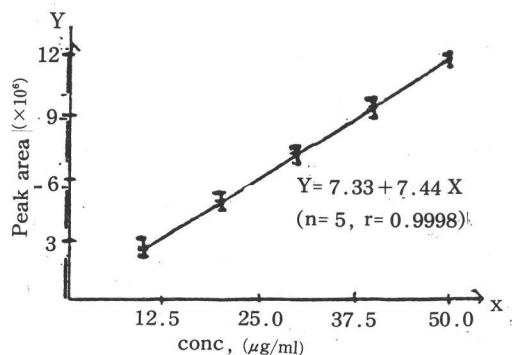
(四)注入量 10  $\mu$ l.

依上述分析條件，分別注入 Amoxicillin 之標準品溶液及檢品溶液，由兩者波峰面積之比值，測得力價。

## 結果與討論

本 77 年度 Amoxicillin 力價變化之研究計劃乃延續 76 年度之計劃，圖一為 Amoxicillin 標準品利用 HPLC 法所得之標準曲線，係以濃度為橫軸 (X 軸)，各對應面積為縱軸 (Y 軸)，濃度範圍從 10  $\mu$ g/ml 到 50 $\mu$ g/ml，所得之線性回歸方程式為  $Y=7.33867+7.49810X$ ， $r=0.9998$ ，其線性關係良好，且分析時間不超過 6 分鐘，故本計畫利用 HPLC 方法來測定 Amoxicillin 之力價，歷經 16 個月測試，將結果以線性迴歸分析<sup>9-11</sup> (Linear Regression Analysis)，各廠其件數大於或等於 2 者將其數據平均以代表一廠，口服製劑共有 6 組 (6 廠) 如表一，原料藥總共也有 6 組 (6 廠) 如表二。

口服製劑方面，用全部 6 廠 Amoxicillin 口服製劑之數據一起作線性迴歸分析，所得之線性迴歸方程式為  $y=99.47-0.0957x$ ， $r=-$



圖一 Amoxicillin 利用 HPLC 法所得之標準曲線

安莫西林原料藥及口服製劑貯存期之力價變化

表一 各廠Amoxicillin口服製劑之平均力價

廠 商	第 1 個月	第 4 個月	第 7 個月	第 10 個月	第 13 個月	第 16 個月	件 數
A	99.88%	103.78%	102.9%	100.29%	100.72%	100.11%	n= 8
B	94.88	99.51	93.63	97.87	99.62	93.1	n= 3
C	100.39	103.56	99.41	101.8	104.42	96.51	n= 3
D	92.26	97.37	93.12	94.31	97.61	93.24	n= 2
E	98.23	100.63	99.1	100.17	99.01	95.61	n= 3
F	98.2	101.22	103.71	101.95	97.19	96.22	n= 2

表二 各廠Amoxicillin原料藥之平均力價

廠 商	第 1 個月	第 4 個月	第 7 個月	第 10 個月	第 13 個月	第 16 個月	件 數
A	972.2 μg	974.8 μg	969.8 μg	954.5 μg	976.0 μg	974.3 μg	n= 8
B	959.5	964.1	953.5	950.0	979.1	962.9	n= 3
C	985.6	967.5	950.3	953.1	986.7	968.2	n= 3
D	973.2	938.0	889.9	896.5	913.1	892.6	n= 2
E	1006.9	977.0	936.9	956.3	959.6	954.3	n= 2
F	952.8	960.1	933.3	950.7	951.4	946.8	n= 2

0.15167731。以此方程式計算出力價理論值及其平均下降率如下(表三)：第1個月力價為99.37%，第4個月力價為99.08%，第7個月力價為98.78%，第10個月力價為98.49%，第13個月力價為98.20%，第16個月力價為97.91%，平均力價下降率自第1個月至第4個月為0.29%，第1個月至第7個月為0.59%，第1個月至第10個月為0.89%，第1個月至第13個月為1.18%，第1個月至第16個月為1.47%。

原料藥方面，用全部6廠 Amoxicillin 原料藥之數據作回歸分析所得之線性回歸方程式為  $y = 96.58 - 0.1226x$ ,  $r = -0.2492$  第1個月(力價為964.3μg，第4個月力價為960.9μg，第7個月力價為957.2μg，第10個月力價為953.5μg，第13個月力價為949.8μg，第16個月力價為946.1μg，平均力價下降率自第1個月至第4個月為0.37%，第1個月至第7個月為0.76%，第1個月至第10個月為1.14%，第1個月至第13個月為1.52%，第1個月至第16個月為1.91%。

表三 六廠Amoxicillin口服製劑以線性迴歸方程式算出之力價理論值及經時平均下降率：  
( $Y = 99.47 - 0.0975x$ )

月 份	力 價	平均力價下降率
第一個月	99.37%	-
第四個月	99.08%	第一至第四個月平均力價下降0.29%
第七個月	98.78%	第一至第七個月平均力價下降0.59%
第十個月	98.49%	第一至第十個月平均力價下降0.89%
第十三個月	98.20%	第一至第十三個月平均力價下降1.18%
第十六個月	97.91%	第一至第十六個月平均力價下降1.47%

事實上，Amoxicillin 口服製劑各廠之力價下降率，與全部6廠一起計算之平均力價下降率仍有差異。可能之原因有(1)出廠之製劑其始之力價不一。(2)所加賦形劑不盡相同。(3)製造過程不同。(4)有效成分或賦形劑之等級不

表四 六廠Amoxicillin原料藥以綫性迴歸方程式算出之力價理論值及經時平均下降率：  
( $y = 96.58 - 0.1226x$ )

月份	力價	平均力價下降率
第一個月	964.5 $\mu\text{g}$	-
第四個月	960.9 $\mu\text{g}$	第一至第四個月平均力價下降 0.37%
第七個月	957.2 $\mu\text{g}$	第一至第七個月平均力價下降 0.76%
第十個月	953.5 $\mu\text{g}$	第一至第十個月平均力價下降 1.14%
第十三個月	949.8 $\mu\text{g}$	第一至第十三個月平均力價下降 1.52%

同<sup>12</sup>。(5)原料藥之來源不同。而 Amoxicillin 原料藥各廠之力價下降率，與全部 6 廠一起計算之平均力價下降率亦有差異，可能原因有(1)出廠原料藥之純度不一。(2)製造過程不同。(3)儲存時間長短不一。比較口服製劑與原料藥力價變化之情形，一般而言發現口服製劑較為安定。由於力價下降與貯存時間之間尚未構成統計上之良好關係，經 16 個月測試結果下降率亦偏低，故本實驗須繼續進行。

### 參考文獻

1. 安定性試驗 I。中華民國 74 年 5 月，行政院衛生署編印。
2. Cooper, M.S., 1972, Quality control in the pharmaceutical industry, Academic Press, New York, 1, p.118.
3. Lachman, L., Lieberman, H.A. and Kaing, J.L., 1976, The theory and practice of industrial pharmacy, 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia, p.210.
4. Connors, K.A., Amidon, G.L., and Ken-

non, L., 1979, Chemical stability of pharmaceuticals, John Wiley and Sons, New York.

5. Banker, G.S. and Rhodes, C.T., 1979, Modern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, Inc. New York and Base 1, 7, p. 454.
6. Zograf., G., 1982, Physical stability assessment of emulsions and related disperse systems: a critical review, J. Soc. Cosmet. Chem., 33, p.345-358.
7. Code of Federal Regulations. 1980, 21th ed., the Office of the Federal Register National Archives and Record Administration.
8. Margosis, M. 1982. Quantitative reversed-phase high-performance liquid chromatographic analysis of ampicillin J. Chromatography. 236, p.p. 469-480.
9. Snedecor, G.W., and Cochran, W.G., 1967, Statistical Methods, 6th., Iowa state University Press, Ames, Iowa.
10. Easterling, R.G., 1969, Discrimination intervals for percentiles in regression, Journal of the American Statistical Association, 64, p.p.1031-1041.
11. Theodore Colton, SC.D., 1974, Statistics in Medicine, Little, Brown and Company Boston, Massachusetts 02106.
12. 安定性試驗 II。中華民國 75 年 5 月行政院衛生署編印。

安莫西林原料藥及口服製劑貯存期之力價變化

## INVESTIGATION ON THE POTENCY CHANGES OF MARKETING AMOXICILLIN DURING STORAGE

MEI-CHAI CHENG, YANN-JEN FANN, PO-CHENG CHAO  
HSI-CHIN KO, MEI-CHICH HSU AND CHIA PO LIN

DIVISION OF PHARMACOBIOLOGY

### ABSTRACT

Thirty six samples of Amoxicillin capsule and thirty five samples of Amoxicillin bulk drug were provided by 24 licensed manufactures in 1986. The tability of all

these samples was investigated by High Performance Liquid chromatography. The average descending rates were described in this paper.