

102年度抗凝血劑、類固醇及抗生素等 製劑之品質監測

黃秋羽 吳珍瑗 楊明玉 王博譽 陳玉盆 闕麗卿 施養志

食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

102年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，參考國內外不良品回收事件不合格率較高、生產過程易產生類緣化合物/分解物、慢性病患長期使用之藥品及近期使用率漸增且國內尚未執行該品項之品質監測等評估因子，選定抗凝血劑(含clopidogrel bisulfate成分)與類固醇(含betamethasone成分)等口服劑型及抗生素(含amoxicillin成分)口服及注射劑型之市售品進行藥品品質監測，並於1至9月間委由全國各縣市衛生局，前往轄區內醫院、診所、藥局、藥商及製藥廠抽驗市售檢體共85件(國產67件，輸入18件)，參照藥典之規範及原核准之檢驗規格與方法，進行鑑別、溶離度、單位劑量均一度、含量測定及類緣化合物相關項目等試驗之檢驗。總計85件檢體中1件不合格，不合格檢體及項目為含betamethasone成分之溶離度試驗。

關鍵詞：抗凝血劑、類固醇、抗生素、口服劑型、clopidogrel bisulfate、betamethasone、amoxicillin、glucocorticoids

前言

為有效監控上市後產品之品質，本署自93年起即依風險管理原則，執行市售藥物化粧品品質監測計畫。其中藥品品質監測計畫品項之選擇係配合藥品管理政策，並依據本署歷年市售品品質調查計畫不合格率較高之品項、曾發生藥物不良反應或不良品通報之品項、化性較不穩定或治療安全範圍較狹窄之成分、國內用藥量、是否需慢性長期使用等風險評估因子及近期使用率漸增且國內尚未執行該品項之品質監測，並參酌各縣市衛生局業務需求訂定品質監測品項，以確保國人用藥品質。102年度品質監測計畫，係參考往年國內外曾發生之不良品回收事件、生產過程易產生類緣化合物/分解物及慢性病患長期使用之藥品，選定

抗凝血劑(含clopidogrel bisulfate成分)與類固醇(含betamethasone成分)等口服劑型及抗生素(含amoxicillin成分)口服及注射劑型之市售品進行品質監測。

clopidogrel為一種血小板凝集抑制劑，具抗凝血作用，其作用機轉為藉由抑制ADP(adenosine diphosphate)與血小板上之P2Y₁₂感受器(platelet receptor)結合，達到抗凝血的目標。clopidogrel主要用於心血管疾病的病人，以預防並減少心肌梗塞、動脈栓塞及中風的發生。clopidogrel為前驅藥(prodrug)，口服吸收後經肝臟代謝成活性代謝物，才具有抑制血小板之作用。美國FDA於2010年3月12日發佈clopidogrel之用藥資訊，要求clopidogrel之仿單，應加框警語(boxed warning)，說明該藥品使用於肝臟酵素CYP2C19代謝活性較低之病

人，其藥品療效會降低，並建議醫療人員考慮使用其他抗凝血藥品或調整劑量。我國前食品藥物管理局亦於99年3月18日公告此相關訊息。有關抗凝血劑之品質調查資料，國內曾於99年，針對苯甲香豆醇鈉(warfarin sodium)錠劑執行品質調查，共計6件，檢驗結果均合格⁽¹⁾。clopidogrel bisulfate是近期使用量大之抗凝血劑，國內尚無該品項之品質調查報告，遂於102年執行其品質監測。

betamethasone係一種醣類代謝皮質素，具抗發炎及免疫性能。其製劑之適應症為原發性及續發性腎上腺皮質素不足、風濕性關節炎、膠原病(播種狀紅斑性狼瘡、皮膚硬化症、結節性動脈周圍炎、皮膚肌炎)過敏性疾患(支氣管氣喘、藥物過敏反應、過敏性眼疾)、腎炎症候群。一般使用量下不會有因鈉滯留產生之水腫徵狀，是經常使用之類固醇藥品。在國內外與該成分相關產品之調查資料，國外曾於99年發生betamethasone syrup含量不足之不良品回收事件⁽²⁾，國內亦曾於100年，針對含類固醇類(betamethasone esters)外用製劑執行品質監測，共計90件，其中16件主成分含量不足，不合格率為17.8%⁽³⁾。為瞭解betamethasone之口服製劑之品質，102年執行其品質監測。

amoxicillin係一種抗生素，其製劑之適應症用於葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。民國96年間，前藥物食品檢驗局針對amoxicillin錠劑、膠囊及懸浮糖漿、乾粉劑之品質監測，57件膠囊中6件溶離度試驗不符合規範⁽⁴⁾。事隔多年，為瞭解amoxicillin製劑之品質是否改善，102年執行其品質監測。

本計畫擬針對主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、類緣化合物相關項目與含量測定等試驗，依藥典之規範及原核准之檢驗規格與方法執行藥品品質檢驗，瞭解該類產品市售品之品質狀況。

監測所得結果可作為該類藥品之管理參考，亦可作為不合格產品處置及要求製造廠改善之依據，以防範劣質產品流入市面，保障民

眾用藥安全。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：由臺北市、新北市、臺中市、臺南市、高雄市政府衛生局及各縣市衛生局於轄區內醫院診所、藥局、製藥廠、藥商及物流中心等進行抽驗，共抽得檢體85件(79張許可證)。

(二)對照標準品：amoxicillin、betamethasone、beclomethasone、betamethasone 21-aldehyde、clopidogrel bisulfate、clopidogrel related compound A、clopidogrel related compound B、clopidogrel related compound C、methylene chloride、testosterone均為USP級標準品。

(三)試藥：磷酸二氫鉀、氫氧化鉀、甲醇、乙腈、鹽酸、氯化鉀、Karl Fisher Solvent、Karl Fisher Reagent均採試藥特級。甲醇、乙腈採HPLC級。二甲基亞砜(DMSO, Dimethyl sulfoxide)採Headspace級。濾膜(Nylon, 孔徑0.45 mm)。

(四)儀器設備

1. 高效液相層析儀(1100 series, Agilent, Germany)
2. 溶離試驗機/分光光譜儀
 - (1)溶離試驗機(VK-7000, Varian, USA)
 - (2)分光光譜儀(BioMate 3S, Thermo, USA)
 - (3)分光光譜儀(Cary100, Varian, USA)
3. pH meter (713, Metrohm, Switzerland)
4. 水分自動滴定儀 (701KF Tirino, Metrohm, Switzerland)
5. 頂空氣相層析質譜儀
 - (1)頂空進樣器(GC SAMPLER 120, Agilent, Switzerland)
 - (2)氣相層析儀(7890N, Agilent, China)
 - (3)質譜儀(5975C, Agilent, USA)
6. 電子天平

- (1)四位數天平(PA214C, Ohaus, USA)
- (2)五位數天平(AG245, Mettler, Switzerland)
7. 超音波震盪器(DC900H, Delta, Taiwan)
8. Vortex震盪器(TS-IT, Shin Kwang, Taiwan)

二、實驗方法

(一) clopidogrel bisulfate

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、類緣化合物相關項目及含量測定試驗，並參照美國藥典第35版clopidogrel tablets⁽⁵⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(二) betamethasone

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、含量均一度、不純物測定（包括betamethasone 21-aldehyde）及含量測定，並參照美國藥典第35版betamethasone tablets⁽⁶⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(三) amoxicillin

本品項之檢驗項目為pH值、主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、水分、含量測定及殘餘溶劑二氯甲烷項目限量試驗，有關pH值、主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度、水分、含量測定等試驗係參照美國藥典第35版⁽⁷⁾ amoxicillin capsule、amoxicillin tablets、amoxicillin for injectable suspension、amoxicillin for oral suspension、amoxicillin and clavulanate potassium tablets、amoxicillin and clavulanate potassium for oral suspension之檢驗規格及方法予以檢驗。有關殘餘溶劑二氯甲烷項目限量試驗係參考美國藥典第35版總論<467>Residual Solvents⁽⁸⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

結果與討論

本計畫係針對市面上常用之抗凝血劑(含clopidogrel bisulfate)、類固醇(含betamethasone

成分)及抗生素(含amoxicillin成分)等，進行藥品品質監測。

為使品質監測抽樣具代表性，並能涵蓋整個藥品供應體系之源頭與下游。本計畫以分區分階段方式進行抽樣，先由北中南各縣市衛生局抽樣市售之藥品，不足者再至製造廠或代理商源頭抽樣，其抽樣地點遍及全國之醫院、診所、藥局及製藥廠或代理商(表一)。

102年度藥品品質監測總共抽得含clopidogrel bisulfate成分之口服製劑16件。含betamethasone成分之口服製劑21件。含amoxicillin成分之口服製劑48件，總計85件。市面抽樣與源頭抽樣百分比如表二。

另查食品藥物管理署藥物許可證查詢作業系統，本次監測品項之許可證查詢結果及抽樣情形分述如下：

1. 含clopidogrel bisulfate成分之口服製劑，許可證計有26張，劑量分別為75或300毫克之膜衣錠，分屬20家製造廠。本次抽驗檢體16件(國產10件、輸入6件)，分屬15張許可證，13家製造廠(國產10家、輸入3家)，抽得之檢體中，其劑量僅1件輸入品為300毫克，其餘均為75毫克。
2. 含betamethasone成分之口服製劑，許可證有劑量為0.5或0.6毫克之膠囊及錠劑，共50張(均為國產)，分屬41家製造廠，本次抽驗檢體21件(均為國產)，分屬21張許可證，21家製造廠。
3. 含amoxicillin成分之口服及注射製劑，許可證有劑量為250或500毫克之膠囊及錠劑、劑量為500或875毫克之口溶錠、劑量為250、500或875毫克之膜衣錠、劑量為25、50或80毫克/公撮之糖漿用粉劑、劑量為25或50毫克/公撮之懸液用粉劑、劑量為600或1000毫克/瓶之注射劑，與劑量為250、500或1000毫克/瓶之乾粉注射劑等不同劑型，共95張，分屬19家製造廠，本次抽驗檢體48件(國產36件，輸入12件)，分屬43張許可證，15家製造廠(表三及四)。國產及輸入抽驗檢體數百分比

表一、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計表

品項	抗凝血劑					類固醇				抗生素					總計
	clopidogrel bisulfate					betamethasone				amoxicillin					
成分															
來源	醫院 / 診所	藥局	製造廠	藥商	小計	醫院 / 診所	藥局	製造廠	小計	醫院 / 診所	藥局	製造廠	藥商	物流公司	小計
基隆市	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
臺北市	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	8	0	8
新北市	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	1	3	0	0	7
桃園縣	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
新竹縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	3
新竹市	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
苗栗縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
臺中市	2	0	1	1	4	0	2	2	4	3	1	1	0	0	5
南投縣	1	0	1	0	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
彰化縣	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
雲林縣	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	3
嘉義縣	0	0	1	0	1	0	1	1	2	1	0	0	0	0	1
嘉義市	0	0	1	0	1	1	0	1	2	1	0	0	0	0	1
臺南市	0	0	1	0	1	0	0	2	2	3	0	0	0	0	3
高雄市	1	1	0	0	2	2	0	2	4	3	1	3	0	0	7
屏東縣	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	2
宜蘭縣	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	2
花蓮縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
臺東縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
澎湖縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
合計	7	1	5	3	16	5	4	12	21	22	7	9	9	1	48
%	43.8	6.2	31.2	18.8	-	22.7	19.0	57.1	-	45.8	14.6	18.8	18.8	2.1	-

如表五。

本次藥品監測計畫未能將所有該等許可證

之藥品抽得之因素，係因在源頭抽樣部分，許多製造廠或申請商，雖領有藥品許可證，但未實際生產製造或輸入、已停產或停止輸入及已無庫存品可供抽樣等原因所致。

102年度藥品品質監測抽驗之85件檢體經檢驗，其結果分述如下：

1. clopidogrel bisulfate：16件全項檢驗皆合格，合格率100%。
2. betamethasone：21件中有1件(不合格率4.8%)因溶離度試驗不合格。該不合格

表二、市面抽樣與源頭抽樣百分比

	clopidogrel bisulfate	betamethasone	amoxicillin
市面抽樣(%)	50	42.9	62.5
源頭抽樣(%)	50	57.1	37.5

102年度抗凝血劑、類固醇及抗生素等製劑之品質監測

表三、抽驗檢體數、抽驗製劑許可證張數與抽驗製造廠廠數統計

	clopidogrel bisulfate			betamethasone			amoxicillin		
	檢體	許可證	製造廠	檢體	許可證	製造廠	檢體	許可證	製造廠
國產	10	10	10	21	21	21	36	31	11
輸入	6	5	3	0	0	0	12	12	4
小計	16	15	13	21	21	21	48	43	15

表四、現有製劑許可證張數及製造廠廠數之抽驗情形統計

		clopidogrel bisulfate			betamethasone			amoxicillin		
		國產	輸入	小計	國產	輸入	小計	國產	輸入	小計
許可證(張)	核准	17	9	26	52	0	52	78	17	95
	抽驗張數	10	5	15	21	0	21	31	12	43
	抽驗比例(%)	58.8	55.6	57.7	40.4	0	40.4	39.7	70.6	45.3
製造廠(家)	核准	14	6	20	42	0	42	15	4	19
	抽驗廠數	10	3	13	21	0	21	11	4	15
	抽驗比例(%)	71.4	50	65	50	0	50	73.3	100	78.9

表五、國產及輸入抽驗檢體數百分比

	clopidogrel bisulfate	betamethasone	amoxicillin
國產抽驗(%)	62.5	100	75
輸入抽驗(%)	37.5	0	25

產品之原核准檢驗規格，溶離度試驗測定結果之容許範圍係於45分鐘時程內所溶離之量，不得少於標誌含量之75% (Q)，該不合格產品之溶離度試驗測定結果溶離區間58.8-65.5%；平均值63.0%。另在betamethasone 製劑中是否含有betamethasone 21-aldehyde成分之背景值調查部分，21件檢體均未檢出betamethasone 21-aldehyde成分。

3. amoxicillin：48件，依美國藥典第35版 amoxicillin藥品個論之規範(檢驗項目及合格範圍)，全項檢驗皆合格，合格率100%，另在殘餘溶劑二氯甲烷項目限量

調查部分，雖發現部份產品有檢出之情形，惟依據美國藥典對於殘餘溶劑之規定，已知每日食用量者，可採每日允許暴露量(permitted daily exposure; PDE)規範，而二氯甲烷之每日允許暴露量為6.0 mg/day。針對檢出之產品，如換算其每日暴露量，即依其檢出值及該成分製劑之每日最大食用量2 g作換算，結果尚符合美國藥典規範二氯甲烷之每日暴露量。

總計85件中1件不合格，係因溶離度試驗不符合原核准規格，相關檢驗結果提供行政管理參考，該不合格產品，已函送原送驗衛生局參辦，並會知本署藥品組及風險管理組，及請製造廠回收，並安排機動性查廠，追蹤後續改善情形。

綜上所述，本年度監測計畫在主成分鑑別、單位劑量均一度、類緣化合物及含量測定等檢驗項目，檢驗結果均符合原核准之檢驗規格；惟在溶離度部分需加強控管。部分業者在處方設計及製程確效與管制等方面，仍須加強

研究及改進。另，對上市產品之持續性安定性試驗，需要確實執行，檢測項目也需涵蓋藥典規範之全項檢驗，經由在產品架儲期全期之監控，方能確保在所標示的儲存條件下，該產品可以維持品質並符合規格，若發現品質已不符合要求時，應及時回收並通知衛生單位。再者製造廠需落實自我審查之機制，定期審視檢驗規格方法、作業程序是否合宜，適時修正。

未來本署會針對安定性較有疑慮或通報溶離度試驗不良之市售產品，進行產品品質及不純物等相關限度試驗之調查分析，以確保市售藥品之品質。本計畫為延續性之藥品上市後品質監測計畫，本署將持續監控上市後產品之品質，以系統性之調查，執行全面性之檢測，並對生產藥品之製造廠定期或不定期進行查核，以確保民眾之健康安全。

參考文獻

1. 范孟棋、王博譽、陳玉盆、羅吉方。2011。九十九年市售苯甲香豆醇鈉錠劑品質調查。食品藥物研究年報，(2): 237-242。
2. 食品藥物管理署。2010。食品藥物管理局說明香港利奧化學製藥有限公司回收Neoclemine Syrup及Betamine syrup各一批，國內並未核准進口。食品藥物管理署官網 (<http://www.fda.gov.tw>)公告資訊。2010年3月30日發布。
3. 黃秋羽、楊明玉、王博譽、陳玉盆、施養志。2012。含類固醇類(betamethasone esters)外用製劑之品質監測。食品藥物研究年報，3: 204-209。
4. 葉美伶、王姿惠、蔡美麗、許鳳麟等。2008。安莫西林口服製劑之品質監測。藥物食品檢驗局調查研究年報，26: 56-62。
5. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2012. The United States Pharmacopeia 35, The National Formulary 30. pp. 2735-2736. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. USA.
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2012. The United States Pharmacopeia 35, The National Formulary 30. pp. 2338-2339. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. USA.
7. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2012. The United States Pharmacopeia 35, The National Formulary 30. pp. 2198-2204. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. USA.
8. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2012. The United States Pharmacopeia 35, The National Formulary 30. pp. 185-196. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. USA.
9. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。673-675頁。行政院衛生署，台北。
10. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。451-452頁，行政院衛生署，台北。
11. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。375-380頁，行政院衛生署，台北。

Surveillance on the Quality of Anticoagulant, Corticosteroid and Antibiotic Preparations in Taiwan

CHIU-YU HUANG, CHEN-YUAN WU, MING-YU YANG, PO-YU WANG, YU-PEN CHEN, LIH-CHING CHIUEH AND DANIEL YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

In order to survey the quality of the marketed anticoagulant agents, corticosteroid oral dosage form preparations and antibiotics oral dosage form or injection preparations in Taiwan area, eighty five samples of clopidogrel bisulfate/betamethasone/amoxicillin preparations were acquired from different counties and cities in Taiwan from January to September in 2013. Samples were analyzed by the methods described in the Ch. P. 7/USP 35 with authorized specifications. The analytical items included identification, dissolution, content uniformity, assay and percentage of related compounds. The results showed that one sample failed to meet the specification of dissolution. Others met the compendia requirements.

Key words: anticoagulant agents, corticosteroid, antibiotics, clopidogrel bisulfate, betamethasone, amoxicillin