

100年度國內藥廠自用原料之背景值調查

張淑涵 楊明玉 王博譽 陳玉盆 施養志

食品藥物管理局研究檢驗組

摘 要

100年度原料藥品質調查計畫係以風險評估為原則，選定acetaminophen、amoxicillin及dipyridamole成分之原料藥進行調查，並於6至7月間委由國內10個縣市衛生局，前往轄區內製藥廠抽驗檢體共21件，檢驗項目參照美國藥典第32版之檢驗規格及方法，進行鑑別、雜質檢查、層析法純度檢查及含量測定等之檢驗，並參考美國藥典第32版Guide to General Chapters〈467 Residual Solvents〉檢測有機溶劑殘留情形。調查結果，5件經檢驗含二氯甲烷(Methylene chloride)超過美國藥典殘留溶劑限量規範(600 ppm)，其餘部分皆符合藥典規範。

關鍵詞：原料藥、acetaminophen、amoxicillin、dipyridamole、品質調查

前 言

原料藥之品質良窳會影響最終成品，為瞭解國內西藥製劑廠所使用原料藥之品質狀況，自99年起開始針對國內藥廠專案進口之自用原料藥品質進行背景值調查研究，100年持續進行調查以掌握產品品質狀況。

研究內容除了美國藥典第32版⁽¹⁾個論全部檢驗項目，另外包含常見殘留有機溶劑項目調查，即對在製程中可能殘留的有機溶劑進行背景值調查，調查的品項以國外原料藥製造廠所提供檢驗報告書中列舉的有機溶劑、查閱常見於製程中使用的有機溶劑之相關文獻⁽²⁻⁴⁾及研究報告並參考各國藥典之規範等。

100年度選定acetaminophen、amoxicillin及dipyridamole，依據美國藥典第32版之檢驗規格及方法進行外觀、鑑別、熔點、pH、乾燥減重、水分、熾灼殘渣、重金屬、游離對胺基酚、對氯乙醯苯胺、二苯甲胺、層析法純度檢查及含量測

定等項目之檢驗(表一)，並參考美國藥典第32版Guide to General Chapters〈467 Residual Solvents〉檢驗方法及限量濃度(表二)，各品目增加5項殘留有機溶劑調查(表三)，檢測殘留情形。

acetaminophen，別名paracetamol、p-acetaminophenol，為常見的解熱鎮痛劑，主要作用為退燒、止痛，成品劑型有錠劑、膠囊、顆粒、液劑、散劑、糖漿及栓劑。amoxicillin為常見的青黴素類抗生素，抗菌範圍廣，治療葡萄球菌、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，適應症有咽喉炎、中耳炎、腎盂腎炎、泌尿道炎等，成品劑型有錠劑、膠囊、注射劑、口服懸浮劑及糖漿。dipyridamole適應症為對於慢性狹心症之治療可能有效，成品劑型有錠劑、膠囊及注射劑^(5,6)。

本調查品項之選擇係配合藥政管理需求，並依據歷年國內藥廠專案進口之自用原料藥使用率較高之品項來訂定，成果可作為原料藥品質管理方向研訂之參考，以確保國人用藥安全。

表一、Acetaminophen、Amoxicillin及Dipyridamole原料藥之檢驗項目及規格

品目 檢驗項目	Acetaminophen	Amoxicillin	Dipyridamole
外觀	white, crystalline powder	white, crystalline powder	Intensely yellow, crystalline powder or needles
鑑別	A : IR B : UV C : TLC	IR	IR
熔點	168-172°C	—	168-172°C
pH值	—	3.5-6.0	—
乾燥減重	—	—	NMT 0.2%
水分	NMT 0.5%	11.5-14.5%	—
熾灼殘渣	NMT 0.1%	—	NMT 0.1%
氯化物	NMT 0.014%	—	No turbidity or precipitate is produced
硫酸鹽	NMT 0.02%	—	—
硫化物	no coloration or spotting of the test paper occurs	—	—
重金屬	NMT 0.001%	—	NMT 0.001%
二甲苯胺	—	NMT 0.002%	—
游離對胺基酚	NMT 0.005%	—	—
對氯乙醯苯胺	NMT 0.001%	—	—
易碳化物	The solution has no more color than Matching Fluid A	—	—
層析法純度檢查	—	—	1.0%
含量測定	98.0-101.0% (on the anhydrous basis)	900-1050 µg/mg (on the anhydrous basis)	98.0-102.0% (on the dried basis)

—該品目USP藥典未列該檢驗項目

表二、美國藥典第32版Guide to General Chapters
〈467 Residual Solvents〉殘留有機溶劑限量規

品目 殘留溶劑	限量濃度 Concentration Limit (ppm)
Chloroform	60
1,4-Dioxane	380
Methanol	3000
Methylene Chloride (Dichloromethane)	600
Toluene	890
Trichloroethylene	80
Acetic acid	5000
Acetone	5000
Butyl acetate	5000
Ethanol	5000
Methylisobutylketone	5000
2-Methyl-1-propanol	5000

表三、Acetaminophen、Amoxicillin及Dipyridamole原料藥之殘留有機溶劑檢驗項目

品目 檢驗項目	Acetaminophen	Amoxicillin	Dipyridamole
Chloroform	+		
1,4-Dioxane	+		
Methanol		+	+
Methylene Chloride (Dichloromethane)	+	+	
Toluene			+
Trichloroethylene	+		
Acetic acid	+		
Acetone		+	+
Butyl acetate		+	
Ethanol			+
Methylisobutylketone		+	
2-Methyl-1-propanol			+

+執行之殘留有機溶劑檢驗項目

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：100年6至7月委由國內10個縣市衛生局抽驗西藥製劑廠使用之自用原料藥，共抽得21件檢體。

(二)對照標準品：

1. acetaminophen標準品：acetaminophen RS，USP級
2. amoxicillin標準品：amoxicillin RS，USP級
3. dipyridamole標準品：dipyridamole RS，USP級
4. 標準鉛溶液：High-Purity標準品(1000 µg/mL)
5. 0.1N過氯酸標準滴定液：Merck標準滴定液
6. 對胺基酚(p-aminophenol)標準品：ChemService標準品
7. 對氯乙醯苯胺(p-chloroacetanilide)標準品：SIGMA-ALDRICH標準品
8. 二苯甲胺(dimethylaniline)標準品：ChemService標準品
9. 二氧六環、甲苯、醋酸、丙酮、乙酸丁酯、異丁醇對照用標準品皆購自ChemService廠牌；氯仿對照用標準品購自Fluka廠牌；甲醇、乙醇皆購自Merck廠牌；二氯甲烷對照用標準品購自SUPELCO廠牌；三氯乙烯對照用標準品購自J.T Baker廠牌；甲基異丁基酮對照用標準品購自Mallinckrodt廠牌；toluene-D8對照用標準品購自Aldrich廠牌

(三)試藥：磷酸二氫鉀、磷酸氫二鈉、醋酸鉍、硫代乙醯胺、甘油、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鉍、硝酸銀、氯化鉍、氯化亞鉍、氯化鐵、氯化鈉、亞硝基鐵氰化鈉、無水碳酸鈉、曙紅鈉、硫酸銅、正己烷、丙酮、乙醚、冰醋酸、磷酸、硝酸、鹽酸、硫酸、費氏試劑及費氏專用甲醇(Water ≤ 0.01%)均採試藥級。甲醇、乙腈均採HPLC級。

(四)儀器裝置：

1. 高效液相層析儀：Agilent (1100)
2. 氣相層析質譜儀：Agilent (GC 6890/5973 MSD)
3. 自動樣品注射器：GERSTEL MP32 multiPurpose Sampler
4. 氣相層析儀，附火焰離子偵測器：Agilent (GC 6890/FID)
5. 紅外線光譜儀：NICOLET (MAGNA-IR 550)
6. 分光光度計：Varian (Cary 1E)
7. 水分測定儀：METROHM (701KF Tirino)
8. pH meter：Denver (UB-10)
9. 電子天平：Denver (TB-214)；Adventurer (ARPW60)
10. 烘箱：中全(CH-120)
11. 高溫灰化爐：CARBOLITE (MEL11/6)
12. 純水製造機：Millipore (Direct-QTM)
13. 自動滴定儀：METROHM (751 GPD Titrino)

二、實驗方法

依美國藥典第32版所載之檢驗項目及方法進行外觀、鑑別、熔點、pH、乾燥減重、水分、熾灼殘渣、重金屬、游離對胺基酚、對氯乙醯苯胺、二苯甲胺、層析法純度檢查及含量測定等項目之檢驗並判定是否符合藥典規格。

除了藥典對各品目之要求外，本計畫參考美國藥典第32版Guide to General Chapters <467 Residual Solvents> 檢驗方法及限量濃度，建立檢驗方法並經方法確效後予以檢驗，執行殘留有機溶劑測定。

(一)acetaminophen

1. 含水量：費氏法測定，此法係應用碘、二氧化硫、吡啶及甲醇所組成費氏試劑滴定檢品中所含之水分。
2. 游離對胺基酚：
 - (1)呈色劑－取亞硝基鐵氰化鈉1 g及無水碳酸鈉1 g，溶於水100 mL。
 - (2)稀釋液－水：甲醇(1：1)混液。
 - (3)檢品溶液－取本品約5.0 g，精確稱定，

置100 mL容量瓶中，加稀釋液溶解後再加呈色劑5 mL，以稀釋液定容，混勻後靜置30分鐘。

(4)標準品溶液—以相同方法及等量呈色劑配置p-aminophenol標準品溶液，並使其濃度為2.5 µg/mL。

(5)空白溶液—取呈色劑5 mL，置100 mL容量瓶中，再加稀釋液至容量。

(6)測定法—分別取檢品溶液及標準品溶液，以紫外光吸收光譜儀檢測，於最大吸收波峰710 nm處測計其吸收值。檢品溶液吸收值不得超過標準品溶液吸收值，即相當於檢品所含之p-aminophenol不超過0.005%。

3. 對氯乙醯苯胺限量測定：

(1)檢品溶液—取本品1.0 g置於有蓋離心管中，以乙醚5.0 mL萃取並離心後，取上清液供作檢品溶液。

(2)標準品溶液—取p-chloroacetanilide對照標準品適量，溶於乙醚，使成濃度為10 µg/mL之標準品溶液。

(3)檢驗法—取檢品溶液200 µL，分5次點注於矽膠薄層上同一點，再取標準品溶液40 µL點注於矽膠薄層上，以己烷：丙酮(75：25)混液為展開溶媒層析之。取出層析板風乾後，於短波紫外燈下檢視之。檢品溶液所呈現斑點與標準品溶液所呈現主斑點之Rf值相同者，其色澤、大小均不得較標準品溶液主斑點為深、為大；相當於檢品所含p-chloroacetanilide不超過0.001%。

4. 含量測定：

(1)檢品溶液—取本品約120 mg，精確稱定，置於500 mL容量瓶中，加甲醇10 mL使溶解，再加水定容，混勻。取上述溶液5.0 mL置於100 mL容量瓶，再加水定容，混勻。

(2)標準品溶液—精確稱取acetaminophen標準品約12 mg，加甲醇5 mL使溶解，再加水定容至100 mL，標準品溶液濃度

120 µg/mL。

標準曲線溶液配製：分別量取標準品溶液2、3、4、5、6、7 mL，加水稀釋定容至50 mL，檢量線濃度為4.8、7.2、9.6、12、14.4、16.8 µg/mL。

(3)空白溶液—水。

(4)測定法—以紫外光吸收光譜儀檢測，於最大吸收波峰244 nm處測計其吸收值。將吸收值帶入檢量線，計算檢品之含量(%)： $X/M \times 100\%$ 。

X：由標準曲線中求得檢品之濃度(µg/mL)。

M：檢品溶液理論濃度(µg/mL)。

(二) amoxicillin

1. 含水量：費氏法測定。

2. 二苯甲胺：

(1)內部標準品溶液—以環己烷每mL含萘約50 µg之溶液供用。

(2)標準品溶液—取二甲苯胺50 mg，精確稱定，置50 mL容量瓶中，加1 N鹽酸25 mL溶解後，加水稀釋至容量。取此溶液5.0 mL，加水定量至250 mL，取其1.0 mL，加1 N氫氧化鈉液5.0 mL及內部標準品溶液1.0 mL，強烈震搖一分鐘，離心取上清液供作標準品溶液。

(3)檢品溶液—取檢品1.0 g，精確稱定，加1 N氫氧化鈉液5.0 mL，旋搖使溶後，加內部標準品溶液1.0 mL，強烈震搖一分鐘，離心取上清液供作檢品溶液。

(4)層析裝置—氣相層析儀，附火焰離子偵測器。

分析管柱：DB17，0.53 mm × 30 m × 1.0 µm。

烘箱溫度：50°C，10°C/min to 300°C (hold 1 min)

注入口溫度：280°C。

載流氣體及流速：氮氣，1.0 mL/min。

注射體積：1 µL。

(5)測定法—取檢品溶液及標準品溶液等量，分別注入層析裝置層析之，記錄其

層析圖譜，測計各主波峯值：檢品溶液測得二甲苯胺與內部標準品波峯值之比值，不得較標準品溶液測得者為大(限量0.002%)。

3. 含量測定：

(1)稀釋液－取磷酸二氫鉀13.6 g溶於2000 mL，以45% w/w 氫氧化鉀液調整pH值為5.0±0.1。

(2)移動相溶媒－取稀釋液：乙腈 = (96：4)，過濾脫氣。

(3)標準品溶液－精確稱取amoxicillin標準品約120 mg，加稀釋液溶解定容至50 mL，標準品溶液濃度2400 µg/mL。
標準曲線溶液配製：分別量取標準品溶液2、3、4、5、6、7 mL，加移動相稀釋定容至10 mL，檢量線濃度為480、720、960、1200、1440、1680 µg/mL。

(4)檢品溶液－取本品約240 mg，精確稱定，置200 mL容量瓶中，加稀釋液溶解定容。

(5)層析裝置－高效液相層析儀。

管柱：ZORBAX SB C18，5 µm，4 × 250 mm。

檢測器：UV 230 nm。

流速：1.5 mL/min。

注入體積：10 µL。

(6)測定法－取標準曲線溶液及檢品溶液分別注入高效液相層析儀，測定各波峯值，將波峰帶入檢量線，計算檢品之含量(%)： $X/M \times 100\%$ 。

X：由標準曲線中求得檢品之濃度(µg/mL)。

M：檢品溶液理論濃度(µg/mL)。

(三)dipyridamole

1. 含水量：乾燥減重法測定，取本品約1 g，精確稱定，於105°C乾燥3小時，求減失之重量百分比。

2. 層析法純度檢查：

(1)緩衝溶液－取磷酸氫二鈉2 g溶於1000 mL水(以磷酸調整pH至4.6)，過濾脫氣。

(2)移動相溶媒－緩衝溶液：甲醇 = 25：75。

(3)層析裝置－

管柱：Supelcosil® C18，5 µm，4 × 300 mm。

檢測器：UV 288 nm。

流速：1.5 mL/min。

注入體積：10 µL。

(4)檢品溶液A－取本品100 mg 溶於甲醇，定量至100 mL，使成濃度約為1 mg/mL之溶液。

(5)檢品溶液B－取1 mL檢品溶液A，加甲醇定量至100 mL，混勻。

(6)測定法－取檢品溶液A及B 10 µL，注入層析裝置層析之，記錄其層析圖譜，測計各波峰。檢品溶液A所呈現主波峯以外各波峯值之總和，不得較檢品溶液B所呈現主波峯值為大(1.0%)。

3. 含量測定：

取本品約450 mg，精確稱定，置250 mL燒杯中，加冰醋酸50 mL攪拌30分溶解，再加丙酮75 mL攪拌15分後，以0.1 N過氯酸標準液滴定之，以電位差法測定其終點，每mL之0.1 N過氯酸相當於50.46 mg之dipyridamole ($C_{24}H_{40}N_8O_4$)。

(四)殘留有機溶劑測定

1. 標準品溶液之配製：

(1)標準品溶液之配製：精確稱取氯仿、二氧六環、甲醇、二氯甲烷、甲苯、三氯乙烯、醋酸、丙酮、乙酸丁酯、乙醇、甲基異丁基酮、異丁醇標準品約0.01 g，以高純度DMSO定量至10 mL，標準品溶液濃度約為1000 µg/mL。

(2)內部標準品溶液的配製：精確稱取toluene-D8內部標準品約0.01 g，以高純度DMSO定量至10 mL，內部標準品濃度約為1000 µg/mL。

2. 樣品前處理：

(1)稱取樣品約1 g，裝入頂空樣品瓶中。

(2)稱重後，迅速加入內部標準品溶液(濃度

1000 µg/mL) 5 µL，封瓶，進行檢驗。

3. 標準曲線製作：

分別量取標準品溶液，注入20 mL頂空樣品瓶中，並加入內部標準品溶液5 µL，標準曲線範圍約為3-20 µg (另Acetic acid標準曲線範圍約為8-40 µg)，內部標準品量為5 µg。

4. 氣相層析質譜儀之條件：

層析管：DB-5ms, 30 m × 250 µm × 1.0 µm

烘箱溫度：50°C，7°C/min to 220°C，
20°C/min to 260°C (hold 1 min)

注入口溫度：280°C

檢出器：質譜儀(掃描範圍：m/z 35-260)

載流氣體及流速：氮氣，1.0 mL/min

注射體積：500 µL

5. 頂空氣體進樣儀(Headspace)：

Incubation Temp：90°C

Incubation Time：30 min

Syringe Temp：120°C

Agitator Speed：250 rpm

6. 鑑別及含量測定：

就檢品溶液與標準品溶液所得波峰之滯留時間及質譜圖比較鑑別之。定性確認後，分別將該檢出成分代入標準曲線進行定量，求出檢品中各殘留溶劑含量。

檢品中各檢出溶劑之含量(ppm, µg/g) = M/W

M：由檢量線求得殘留溶劑之檢出量(µg)

W：檢體取量(g)

結果與討論

本計畫預定抽樣件數21件，每個品目各7件，而抽樣件數仍以實際生產成品之製劑廠為主，其中未抽到檢體因廠商停止使用、已製成成品用畢、更換供應商、法定留樣數量有限等因素無法抽到檢體，實際抽樣件數分別為acetamionphen 9件、amoxicillin 8件及dipyridamole 4件，共21件，其中國外製造廠相同之檢體均為不同批號，檢體

表四、抽樣原料藥廠國別分析

品目	Acetaminophen	Amoxicillin	Dipyridamole
國別	檢體件數		
中國大陸	4	2	2
美國	4	0	0
印度	0	4	0
西班牙	0	2	1
日本	1	0	0
斯洛伐克	0	0	1
共計	9	8	4

採樣時均要求置於褐色緊密阻光容器中，以防止運輸傳送時所造成藥品品質的改變。

Acetaminophen原料藥，計9件，來自5家不同國外原料藥製造廠，1家來自美國(4件)、3家來自中國大陸(4件)及1家來自日本(1件)，檢驗結果均符合規定(表五)。

Amoxicillin原料藥，計8件，來自4家不同國外原料藥製造廠，2家來自印度(5件)、1家來自中國大陸(1件)及1家來自西班牙(2件)，3件(來自中國大陸及西班牙)檢驗結果符合規定，另外5件(來自印度)在本計畫附加之殘留有機溶劑背景值調查中，檢驗結果二氯甲烷(Methylene chloride)限量超過美國藥典〈467〉規範(600 ppm)，其餘檢驗結果符合規定(表六)。

Dipyridamole原料藥，計4件，來自4家不同國外原料藥製造廠，2家來自中國大陸(2件)、1家來自西班牙(1件)及1家來自斯洛伐克(1件)，檢驗結果均符合規定(表七)。

從71.05.26公告西藥製藥廠實施GMP，國內西藥製劑廠因部分原料使用量少，取得國外原料藥廠代理權不易，申請原料藥輸入許可證有實質上的困難，為促進國內製藥業發展、推動GMP並鼓勵藥品之研究與開發，而開放自用原料進口並簡化製藥工廠申請自用原料輸入辦法，於每次進口前向中央衛生主管機關申請核准，取得貨品進口同意書，代理商或製劑廠報關進口⁽⁷⁾。

由本次抽驗之結果顯示，部分抽驗原料藥之殘留有機溶劑不符合美國藥典〈467〉限量規範，

表五、Acetaminophen原料藥檢驗結果一覽

項次	1	2	3	4	5	6	7	8	9
原料藥製造廠國別			USA		China	China	China	China	Japan
原料藥製造廠		Mallinckrodt, Inc.	Raleigh Plant		Hebei Jiheng (Group) Pharmacy Co., Ltd.	Bengbu Bayi Pharmaceutical Co., Ltd.	Anqulu' an Pharmaceutical Co., Ltd.	Iwaki Seiyaku Co., Ltd.	
批號	784510H310	637510K441	613511A022	637511B017	1011157	1101062	10300098	1130261	90486
製造日期	2010/06/25	2010/08/28	2011/01/03	2011/02/08	2010/11/23	2011/01/09	2010/01/18	2011/03/30	2009/08/06
有效日期	*****	*****	*****	*****	2014/11/22	2015/01/08	2014/01/15	2014/03/30	*****
檢驗項目	判定基準	檢驗結果							
外觀	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
熔點(°C)	168-172	168.9-169.3	168.9-169.2	168.9-169.2	168.7-169.2	168.8-169.1	168.8-169.3	168.8-169.2	168.8-169.2
水分(%)	NMT 0.5%	0.13	0.10	0.10	0.13	0.12	0.09	0.08	0.10
熾灼殘渣(%)	NMT 0.1%	0.03	0.02	0.02	0.04	0.06	0.04	0.03	0.03
氯化物	NMT 0.014%	適	適	適	適	適	適	適	適
硫酸鹽	NMT 0.02%	適	適	適	適	適	適	適	適
硫化物	適	適	適	適	適	適	適	適	適
重金屬	NMT 0.001%	適	適	適	適	適	適	適	適
游離對胺基酚	NMT 0.005%	適	適	適	適	適	適	適	適
對氨基醯苯胺限量	NMT 0.001%	適	適	適	適	適	適	適	適
易碳化物	適	適	適	適	適	適	適	適	適
殘留有機溶劑	適	適	適	適	適	適	適	適	適
含量測定(%)	98.0-101.0	99.8	99.6	99.6	99.5	99.6	100.2	99.5	99.9

表六、Amoxicillin原料藥檢驗結果一覽

項次	1	2	3	4	5	6	7	8
原料藥製造廠國別	India	India	India	India	India	China	Spain	Spain
原料藥製造廠	Surya Pharmaceutical Limited	Surya Pharmaceutical Limited	Surya Pharmaceutical Limited	Surya Pharmaceutical Limited	Aurobindo Pharma Limited	Henan Lvyuan Pharmaceutical Co., Ltd.	Deretil S.A.	Deretil S.A.
批號	AMX 10121181	AMX 11010017	AMX 11010150	AMX 11030420	CAX10101618	6020121009002	V351033	V401107
製造日期	2010/12	2011/01	2011/01	2011/03	2010/10	2010/09/02	2011/02	2011/04
有效日期	2014/11	2014/12	2014/12	2015/02	2013/09	2013/09/01	*****	*****
檢驗項目	判定基準							
外觀	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
pH值	3.5-6.0	4.3	4.3	4.1	4.1	4.3	4.6	4.4
水分(%)	11.5-14.5	12.8	13.1	13.2	13.2	12.8	13.0	12.7
二甲苯胺	NMT 0.002%	適	適	適	適	適	適	適
殘留有機溶劑	適	不適*	不適*	不適*	不適*	適	適	適
含量測定(µg/mg)	900-1050	949.2	963.7	952.1	981.4	976.2	1003	998.4

*二氯甲烷項檢驗結果超過美國藥典限量規範(600 ppm)，其餘檢驗結果符合規範

表七、Dipyridamole原料藥檢驗結果一覽

項次	1	2	3	4
原料藥製造廠國別	Spain	Slovakia	China	China
原料藥製造廠	Boehringer Ingelheim Espana, S.A.	SENATOR S.A.	YABAO Pharmaceutical group Co., Ltd.	Shanghai NO.6 Pharmaceutical Factory
批號	08551	20101003	101006	20101002
製造日期	2008/10/12	2010/10/12	2010/10/20	2010/10/11
有效日期	*****	2013/10/11	2013/10/19	2012/10/10
檢驗項目	判定基準			
外觀	白色粉末	黃色粉末	黃色粉末	黃色粉末
鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性
熔點(°C)	162-168	162.4-164.2	165.4-166.1	163.0-164.6
乾燥減重(%)	NMT 0.2%	0.02%	0.02%	0.02%
氯化物	適	適	適	適
熾灼殘渣	NMT 0.1%	0.08%	0.06%	0.09%
重金屬	NMT 0.001%	適	適	適
層析法純度檢查	適	適	適	適
殘留有機溶劑	適	適	適	適
含量測定(%)	98.0-102.0	99.9	100.2	100.2

不合格檢體之原國外製造廠所提供檢驗報告書中並無此項殘留溶劑檢驗項目規格及檢驗結果。在參考各國藥典相關規範中，美國、歐洲⁽⁸⁾、日本⁽⁹⁾藥典將殘留溶劑二氯甲烷規範(限量600 ppm)制訂於總論中，惟2010年中華人民共和國藥典⁽¹⁰⁾在amoxicillin個論中規範含二氯甲烷不得超過0.12% (1200 ppm)，由此可見，因製程使用的溶劑不同，殘留有機溶劑項目極少在藥典個論中規範，通常會在藥典的一般規範制訂，因此也較易被忽略，故國內藥廠在進口原料藥應謹慎評估其品質，尤其在揮發性有機溶劑之殘留量方面，以確保製成優良的藥品。

在全球化的趨勢下，國際標準趨於一致化，衛生署為提升原料藥品質管理，推動原料藥主檔案(DMF, Drug Master File)審查制度，並提供原料藥具DMF藥品有較高健保給付價，鼓勵國內藥廠主動申請DMF，以期國內生產及進口所使用之原料藥品，皆合乎安全、有效及具一定之品質水準，因此，本局除了執行DMF審查外，應持續監測原料藥之品質，加強源頭管理，達到有效的管理目的。本調查研究結果將提供藥政管理之參考。

參考文獻

1. The United States Pharmacopeial Convention. 2009. The United States Pharmacopeia 32th, The National Formulary 27. pp. 133-134, 163-175, 890, 892, 905, 1388, 1540, 2181. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
2. 何莉莉、范毅穎。2006。頂空氣相色譜法測定阿莫西林中殘留溶劑含量。黑龍江醫藥，19(3): 180-181。
3. 張京偉、程俊山、齊雁鴻、康輝、郝金恒。2009。阿莫西林中殘留溶劑的測定。河北化工，32(10): 67-68。
4. Wu, T., Yang, L. and Wang, X. M. 2007. Determination of residual solvents in amoxicillin by purge & trap preconcentration and GC-MS/SIM selected ion monitoring. Yaowu Fenxi Zazhi 27(3): 406-408.
5. DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G. and Posey, L. M. 2008. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. The McGraw-Hill Companies Inc. New York.
6. 蔡靖彥、蔡百欣、蔡百榮。2009。常用藥品手冊。杏欣出版社，嘉義。
7. 黃琴曉。2011。國內西藥廠GMP管理現況及未來展望。100年藥廠GMP國際化說明會。
8. The Directorate for the Quality of Medicines & Health Care for the Council of Europe. 2008. European Pharmacopoeia 6th ed. Council of Europe. Strasbourg Cedex, France.
9. Society of Japanese Pharmacopoeia. 2006. The Japanese Pharmacopoeia 15th ed. YAKUJI NIPPO, LTD. Japan.
10. 國家藥典委員會。2010。中華人民共和國藥典第二部。中國醫藥科技出版社，北京。

Background Survey on the Quality of Active Pharmaceutical Ingredients from Pharmaceutical Plants in Taiwan

SHU-HAN CHANG, MING-YU YANG, PO-YU WANG, YU-PEN CHEN AND
DANIEL YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

In order to survey the quality of active pharmaceutical ingredients in Taiwan, 21 samples were collected from the pharmaceutical manufacturers by local health authorities in Taiwan from June to July in 2011.

These samples of active pharmaceutical ingredients belonging to acetaminophen, amoxicillin and dipyridamole were analyzed by the method referred to the respective monographs as described in the USP 32, and the results showed that all fulfilled the requirements of USP 32 monographs specification. In addition, we also analyzed the residual solvents in all samples according to USP Guide to General Chapters (467 Residual Solvents), and the results revealed that 5 samples failed to meet the general specification of methylene chloride.

Key words: active pharmaceutical ingredient, acetaminophen, amoxicillin, dipyridamole, quality survey