

九十九年國內藥廠自用原料背景值調查

張淑涵 楊明玉 王博譽 陳玉盆 羅吉方

研究檢驗組

摘 要

為瞭解國內西藥製劑廠所使用自用原料藥之品質情形，確保民眾用藥安全，99年開始進行國內藥廠專案進口原料藥之品質調查，以掌握產品品質狀況。

99年度之原料藥品質調查選定Acarbose及Meloxicam品目，依據美國藥典第32版之檢驗規格及方法進行鑑別、比旋光度、不純物限量、殘留溶劑限量及含量測定等項目之檢驗，並於7月至9月委請衛生局赴藥廠實地抽樣共計20件，經檢驗20件檢體之品質均符合規定。

關鍵詞：原料藥、Acarbose、Meloxicam、品質調查

前 言

為瞭解國內西藥製劑廠所使用原料藥之品質狀況，由99年開始針對國內藥廠專案進口之自用原料藥，進行品質調查研究，以掌握產品品質狀況。調查之原料藥品項係配合藥政管理需求，並依據歷年國內藥廠使用率較高之原料藥來訂定，本計畫之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。

原料藥之品質良窳會影響最終成品，例如Heparin sodium注射液曾受化學品oversulfated chondroitin sulfate (OSCS)污染，導致病患施打後發生嚴重的過敏反應；感冒糖漿裡被添加有毒防腐劑乙二醇作甘油替代劑，導致服用後出現腎衰竭及呼吸困難等症狀，甚至送命的案例。

前藥物食品檢驗局曾於91-92年度進行國內藥廠使用原料藥之品質調查，共進行Diclofenac等11個品目68件原料藥之品質調查，94年度又進行Ibuprofen等11種輸入之中國大陸原料藥計29件之品質調查，抽驗結果除1件檢體(Aminophylline)之水分(Water)檢驗項目不合

格外，其餘28件檢體之品質均符合規定。

99年度選定Acarbose及Meloxicam 2個品目，進行國內使用之原料藥共20件之品質調查，依據美國藥典第32版之檢驗規格及方法進行外觀、鑑別、比旋光度、pH、水分、乾燥減重、熾灼殘渣、重金屬、不純物限量、殘留溶劑限量及含量測定等項目之檢驗(見表一)，檢驗結果可作為藥政管理之參考。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：99年7月至9月委由台北市、高雄市政府衛生局及各縣市衛生局抽驗製劑廠使用之自用原料藥，共取得20件檢體，抽驗之國別品目詳見表二。

(二)對照標準品：

1. Acarbose及其系統適用性混合標準品：
Acarbose；Acarbose System Suitability Mixture，採USP級。
2. Meloxicam及其不純物標準品：

表一、Acarbose及Meloxicam原料藥之檢驗項目及規格一覽

品目 檢驗項目	Acarbose	Meloxicam
外觀	white or yellowish, amorphous powder, hygroscopic $\langle$ EP 6.0 $\rangle$ *	pale yellow powder
鑑別	A : IR B : HPLC	A : IR B : UV
比旋光度	+168° - +183°	—
pH 值	5.5-7.5	—
乾燥減重	—	NMT 0.5%
水分	NMT 4%	—
熾灼殘渣	NMT 0.2%	NMT 0.1%
重金屬	NMT 0.002%	NMT 0.001%
不純物限量	$\langle$ USP 32, P.1381 $\rangle$ **	$\langle$ USP 32, P.2870-2872 $\rangle$ ***
殘餘溶劑限量	(1) $\langle$ 467 $\rangle$ ****	(2) $\langle$ 467 $\rangle$ ****
含量測定	95.0-102.0% (on the anhydrous basis)	99.0-100.5% (on the dried basis)

註：— 表示不執行之檢驗項目

* USP 第 32 版未制定此項檢驗規格，採 EP 第 6 版檢驗規格供對照參考

** 此項檢驗規格包含不純物 A 至 H、任一未知不純物及總不純物項之規格，詳細規格請見 USP 第 32 版第 1381 頁

*** 此項檢驗規格包含不純物 A 至 D、
4-Hydroxy-2-methyl-N-(N'-methyl-5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide、
4-Hydroxy-2-methyl-N-(N'-ethyl-5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide、任一未知不純物及總不純物項之規格，詳細規格請見 USP 第 32 版第 2870-2872 頁

**** 各檢測項目如下，檢驗規格依照 USP 第 32 版 $\langle$ 467 $\rangle$ 規定

- (1) 殘餘溶劑檢測項目：Acetone 及 Ethyl acetate
- (2) 殘餘溶劑檢測項目：Ethanol、m,p-xylene、o-xylene、Methanol、Dimethylformamide、Acetone、Tetrahydrofuran

Meloxicam；Meloxicam Related Compound A（4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid ethylester 1,1-dioxide）；Meloxicam Related Compound B（2-Amino-5-methyl-thiazole）；Meloxicam Related Compound C（Isopropyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate-

表二、抽樣原料藥廠國別

國別	品目	Acarbose	Meloxicam
中國大陸		7	4
韓國		3	1
義大利		0	2
西班牙		0	1
印度		0	1
瑞士		0	1
總計		10	10

1,1-dioxide）；Meloxicam Related Compound D（4-Methoxy-2-methyl-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide），均採USP級標準品。

3. 標準鉛溶液，採High-Purity標準品(1000 µg/mL)。

(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、氫氧化鉍、硫酸、鹽酸、醋酸均採試藥特級。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. 紅外線光譜儀：NICOLET (MAGNA-IR 550)
4. 分光光度計：Varian (Cary 1E)
5. 水分測定儀：METROHM (701KF Tirino)
6. pH meter：Denver (UB-10)
7. 電子天平：Denver (TB-214)；Adventurer (ARPW60)
8. 烘箱：中全(CH-120)
9. 高溫灰化爐：CARBOLITE (MEL11/6)
10. 純水製造機：Millipore (Direct-QTM)

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、比旋光度、pH、水分、乾燥減重、熾灼殘渣、重金屬、不純物限量、殘留溶劑限量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，本計畫特別針對殘餘溶劑加以分析，各品目之檢驗項目見表一。

結果與討論

原料藥之品質直接影響成品製劑之有效性及安全性，且因原料藥合成技術方法不同，產生之不純物、類緣物質及揮發性溶劑之殘留量亦有所差異，不純物質直接影響成品之療效及造成不良反應，各國藥典對於原料藥之品質均有一定規範，尤其是不純物、類緣化合物等含量更是有嚴格限制。

為維護民眾用藥之品質及安全，進行國內西藥製劑廠使用自用原料藥之背景值品質調查計

畫，運用風險評估策略，選擇歷年國內藥廠使用率較高之自用原料藥，99年度實際抽樣件數分別為Acarbose 10件，Meloxicam 10件，共20件，檢體採樣時均要求置於緊密容器中，以防止運輸傳送時所造成藥品品質的改變。這些檢體分別來自中國大陸、韓國、義大利、瑞士、西班牙及印度等國家，分屬14家原料製造廠，其中製造廠相同之檢體均為不同批號，製造廠各來自中國大陸11件、韓國4件、義大利2件、西班牙1件、印度1件及瑞士1件，進行品質之背景值調查廠(表二)。

檢驗結果20件均符合藥典規定，另針對殘留溶劑指定品目限量亦符合美國藥典〈467〉規定及原廠規格(表三、四)。

因應國際市場的日漸開放，各種藥品如雨後春筍般進入國內，源頭管制應是確保用藥品質的最佳手段，原料藥品質的管制更是其中重要的一環，因為劣質的原料藥並無法製成優質的藥品。由本次抽驗之結果顯示，抽驗之原料藥符合藥典規定。因此，本局除了輔導國內藥廠落實cGMP

表三、Acarbose原料藥檢驗結果一覽表(一)

項次	1	2	3	4	5	
原料藥製造廠國別	Korea	China	China	Korea	China	
原料藥製造廠	CKD BiO Corporation	Hebei Huarong Pharmaceutical Co., Ltd.	Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd.	CKD BiO Corporation	Zhejiang Zhebei Pharmaceutical Co., Ltd.	
批號	MA00800	4100203	100358	LA04500	91107	
製造日期	99/6/27	98/10/31	99/4/6	98/11/4	*****	
有效日期	102/06/26	100/10/30	*****	101/11/3	101/11/14	
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
鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
旋光度	+168° - +183°	+181.4°	+178.8°	+178.1°	+181.4°	+177.1°
pH 值	5.5-7.5	6.4	6.9	6.4	6.7	6.5
水分	NMT 4%	2.4%	3.8%	3.6%	1.8%	3.2%
熾灼殘渣	NMT 0.2%	0.17%	0.13%	0.11%	0.02%	0.06%
重金屬	NMT 0.002%	適	適	適	適	適
不純物限量	適	適	適	適	適	適
殘餘溶劑限量	適	適	適	適	適	適
含量測定	95.0-102.0%	97.2%	96.8%	96.4%	96.6%	99.2%

表三、Acarbose原料藥檢驗結果一覽表(二)

項次	6	7	8	9	10
原料藥製造廠國別	Korea	China	China	China	China
原料藥製造廠	CKD BiO Corporation	Huadong Medicine Co., Ltd.	Hebei Huarong Pharmaceutical Co., Ltd.	Hebei Huarong Pharmaceutical Co., Ltd.	LIVZON New North River Pharmaceutical Co., Ltd.
批號	MA00100	090302AKEP	4091007	A090701	AC-1001002
製造日期	98/09	98/3/14	98/10/16	*****	99/01/08
有效日期	101/09/19	100/3/13	100/10/15	*****	100/12
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
鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
旋光度	+168° - +183°	+174.3°	+173.9°	+176.3°	+177.4°
pH 值	5.5-7.5	6.6	6.2	7.1	6.6
水分	NMT 4%	3.3%	3.7%	3.2%	2.9%
熾灼殘渣	NMT 0.2%	0.14%	0.04%	0.03%	0.09%
重金屬	NMT 0.002%	適	適	適	適
不純物限量	適	適	適	適	適
殘餘溶劑限量	適	適	適	適	適
含量測定	95.0-102.0%	98.5%	98.8%	98.2%	98.6%
					97.0%

表四、Meloxicam原料藥檢驗結果一覽表(一)

項次	1	2	3	4	5	
原料藥製造廠國別	China	Korea	Spain	Italy	China	
原料藥製造廠	Zhejiang Excel Pharmaceutical Co., Ltd.	Dongbang Future Technique & Life Co., Ltd	DERIVADOS QUIMICOS S.A.	AMSA (Anonima Materie Prime Sintetiche & Affini S.P.A.)	Newsmart (Nantong) Group	
批號	CML20090526H	D008	Y01J	115810004	90308	
製造日期	98/6/20	98/12/16	97/09	99/02	98/04	
有效日期	101/05/07	101/12/15	102/09	*****	101/04	
檢驗項目	判定基準		檢驗結果			
外觀	淡黃色粉末	淡黃色粉末	淡黃色粉末	淡黃色粉末	淡黃色粉末	淡黃色粉末
鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
乾燥減重	≤0.5%	0.05%	0.04%	0.04%	0.00%	0.00%
熾灼殘渣	≤0.1%	0.04%	0.05%	0.08%	0.07%	0.03%
重金屬	≤0.001%	適	適	適	適	適
不純物限量	適	適	適	適	適	適
殘餘溶劑限量	適	適	適	適	適	適
含量測定	99.0-100.5%	99.9%	100.0%	99.9%	99.8%	100.1%

表四、Meloxicam原料藥檢驗結果一覽表(二)

項次	6	7	8	9	10
原料藥製造廠國別	Switzerland	Italy	India	China	China
原料藥製造廠	Medefarmaest.	Bidachem S.P.A.	RAMDEV Chemical PVT. Ltd	Zhejiang Excel Pharmaceutical Co., Ltd.	Zhejiang Excel Pharmaceutical Co., Ltd.
批號	MX-06/0008/10	09030711	MX-06/09-10	CML20100101	CML20100303
製造日期	95/09	98/09	98/08	99/1/25	99/3/22
有效日期	100/08	*****	103/07	102/01/23	*****
檢驗項目	判定基準		檢驗結果		
外觀	淡黃色粉末	淡黃色粉末	淡黃色粉末	淡黃色粉末	淡黃色粉末
鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
乾燥減重	≤0.5%	0.04%	0.01%	0.07%	0.06%
熾灼殘渣	≤0.1%	0.04%	0.04%	0.03%	0.08%
重金屬	≤0.001%	適	適	適	適
不純物限量	適	適	適	適	適
殘餘溶劑限量	適	適	適	適	適
含量測定	99.0-100.5%	100.1%	99.9%	100.0%	100.4%
					99.1%

的執行外，也持續監測原料藥之品質，達到有效的管理目的，本調查研究結果將提供藥政管理參考。

參考文獻

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc.

2009. The United States Pharmacopeia 32th, The National Formulary 27. pp. 163-175, pp. 916, pp. 1383-1384, pp. 2870-2872, United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.

Background Survey on the Quality of Active Pharmaceutical Ingredients from Pharmaceutical Plant

SHU-HAN CHANG, MING-YU YANG, PO-YU WANG, YU-PEN CHEN AND
CHI-FANG LO

Division of Research and Analysis

ABSTRACT

In order to understand the quality of active pharmaceutical ingredients from pharmaceutical plant in Taiwan, 20 samples were collected from the imported pharmaceutical dosage manufacturers by local health officers in Taiwan from July to September in 2010.

These samples were analyzed for acarbose and meloxicam by referring to the respective monographs as described in the USP 32, and also analysed for 9 residue solvents. The results showed that all met the requirements of USP 32 specification.

Key words: active pharmaceutical ingredient, acarbose, meloxicam, quality survey