

101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 闕麗卿 施養志

食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

101年度原料藥品質調查計畫係以風險評估為原則，選定clindamycin hydrochloride、ketorolac tromethamine、losartan potassium、pentoxifylline等原料藥進行調查，並於2至3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23件，並參照美國藥典第34版之檢驗規格及方法，進行鑑別、水分、類緣化合物及含量測定等之檢驗，另參考美國藥典第34版Guide to General Chapters〈467 Residual Solvents〉檢測有機溶劑殘留情形。23件原料經檢驗品質均符合規定。

關鍵詞：原料藥、clindamycin hydrochloride、ketorolac tromethamine、losartan potassium、pentoxifylline、品質調查

前 言

早期我國為促進國內製藥產業發展、推動藥廠實施GMP並鼓勵藥品之研究與開發，而開放自用原料進口。因原料藥之品質直接影響製劑之有效性及安全性，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，並納入藥典通則中殘留溶劑檢驗項目，即對於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及研究報告並參考各國藥典^(1,2)之規範等。

clindamycin為Lincomycins類抗生素，其結構及藥理與lincomycin類似，均能抑制細菌蛋白質合成，對革蘭氏陽性菌有效，使用於鏈球菌、葡萄球菌、肺炎雙球菌等感染治療，國內目前有clindamycin hydrochloride及clindamycin phosphate等2種clindamycin製劑，clindamycin hydrochloride常製成口服膠囊製劑，clindamycin phosphate則常

被使用於注射劑及治療尋常性痤瘡之外用製劑的原料藥，TFDA於96年曾執行過clindamycin之品質調查，檢驗項目為鑑別、水分、酸鹼值及抗生素力價等⁽³⁾。因此本計畫除對96年調查項目予以檢驗外，並依據美國藥典第34版⁽⁴⁾針對類緣化合物及殘留有機溶劑進行品質評估。

ketorolac tromethamine為非麻醉性、非類固醇性消炎成分，具有止痛、消炎及解熱之作用，成品劑型有錠劑、膠囊、注射劑及點眼液劑。losartan potassium為血管收縮素接受體阻斷劑類之降血壓藥品成分，主要製成口服錠劑。pentoxifylline為治療末梢血管循環障礙藥品成分，成品劑型有錠劑及注射劑^(5,6)。

本調查品項之選擇係配合藥政管理需求，並依據99及100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。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：101年2至3月委由國內10個縣市衛生局抽驗藥品製劑廠使用之自用原料藥，共抽得23件檢體。

(二)對照標準品

1. clindamycin hydrochloride、ketorolac tromethamine、losartan potassium及pentoxifylline均為USP對照標準品。
2. benzene、chloroform、cyclohexane、dimethylformamide、methanol、methylene chloride及toluene均為USP residual solvent class 1、USP residue solvent class 2 mixture A、USP residue solvent class 2 mixture B對照標準品，acetone、ethyl acetate及2-propanol對照用標準品購自Merck廠牌，ethanol對照用標準品購自Nihon Shiyaku廠牌。

(三)試藥：三苯甲醇、磷酸二氫鉍、磷酸二氫鉀、醋酸鉍、硫代乙醯胺、甘油、溴瑞香酚藍、氫氧化鉀、氫氧化鈉、硝酸鉛、硝酸銀、氯化鉍、二氫茛三酮、二氫甲烷、乙醇、丙酮、冰醋酸、磷酸、硝酸、過氯酸、鹽酸、硫酸及費氏試劑均採試藥級。甲醇、乙腈及四氫呋喃採HPLC級。

(四)儀器裝置

1. 高效液相層析儀(alliance 2695, photodiode array detector 2996, Waters, 新加坡)
2. 頂空進樣氣相層析儀，附火焰離子偵測器(450-GC FID, Combi PAL AutoSampler, Varian, 荷蘭；450-GC FID, Combi PAL AutoSampler, Bruker, 荷蘭)
3. 紅外線光譜儀(Spectrum 100, Perkin Elmer, 英國)
4. 分光光度計(UV-1700, Shimadzu, 日本)
5. 水分測定儀(870, Metrohm, 瑞士)
6. pH meter (SP-2300, Suntex, 台灣)
7. 烘箱(9030-0001 VD23, Binder, 台灣)
8. 高溫灰化爐(AT-LAB3, 鈞正科技股份有限公司, 台灣)
9. 熔點測定器(B-545, Buchi, 瑞士)
10. 電子天平(XP205, Mettler Toledo, 瑞士)
11. 純水製造機(Milli-Q® Academic, Millipore, 法國)

Millipore, 法國)

二、實驗方法

依美國藥典第34版所載之檢驗項目及方法進行鑑別、熔點、pH值、酸度、乾燥減重、水分、熾灼殘渣、氯化物、硫酸鹽、重金屬、類緣化合物、層析法純度檢查及含量測定等項目之檢驗(表一)並判定是否符合藥典規格。

除了藥典對各品目之要求外，本計畫並依美國藥典第34版Guide to General Chapters〈467 Residual Solvents〉檢驗方法及限量濃度(表二)，執行殘留有機溶劑測定(表三)。

實驗方法簡述如下：

(一)檢體外觀：以目視觀察檢體本身之性狀表現。

(二)鑑別

1. 以紅外線光譜儀測定之。按照紅外光吸光度測定法之溴化鉀錠法及糊漿法測定之，其吸收光譜與對照標準品以同法測得者，僅於相同波長處呈最大吸收。
2. 以分光光度計測定之。按照紫外光吸光度測定法，其吸收光譜與對照標準品以同法測得者，僅於相同波長處呈最大及最小吸收。

(三)熔點：以熔點測定器測定檢品熔融溫度。

(四)pH值：以pH meter—電位測定法測定檢品酸鹼值。

(五)水分：以水分測定儀—費氏水分測定法測定檢品含水量。

(六)乾燥減重、熾灼殘渣、氯化物、硫酸鹽及重金屬：按照藥典乾燥減重、熾灼殘渣、氯化物、硫酸鹽及重金屬檢查法檢查之。

(七)類緣化合物、層析法純度檢查與含量測定：以高效液相層析儀測定之，測定檢品溶液各波峯及標準品溶液主波峯之面積值，計算檢品主成分及各不純物之含量。

(八)殘留有機溶劑：以頂空進樣氣相層析儀—火焰離子偵測器測定之。

表一、clindamycin hydrochloride、losartan potassium、ketorolac tromethamine、pentoxifylline原料藥之檢驗項目及規格一覽表

品目 檢驗項目	clindamycin hydrochloride	ketorolac tromethamine	losartan potassium	pentoxifylline
外觀	white or practically white, crystalline powder	white to off white, crystalline powder	white to off white powder	white to almost white crystalline powder
鑑別	IR	A : IR B : UV C : TLC	A : IR B : UV C : 沉澱法	A : IR B : UV
熔點	—	—	—	104°C-107°C
pH值	3.0-5.5	5.7-6.7	—	—
酸度	—	—	—	NMT 0.2 mL 0.01N NaOH
乾燥減重	—	NMT 0.5%	—	NMT 0.5%
水分	3.0%-6.0%	—	NMT 0.5%	—
熾灼殘渣	—	NMT 0.1%	—	NMT 0.1%
氯化物	—	—	—	NMT 0.011%
硫酸鹽	—	—	—	NMT 0.02%
重金屬	—	NMT 0.002%	NMT 0.001%	NMT 0.001%
類緣化合物	NMT 4.0% (7-epiclindamycin) NMT 2.0% (clindamycin B) NMT 1.0% (any other individual related compound) NMT 6.0% (total of all related compounds)	—	—	—
層析法純度檢查	—	NMT 0.1% (ketorolac 1-keto analog or 1-hydroxy analog) NMT 0.5% (any other impurity) NMT 1.0% (all impurities)	NMT 0.2% (any individual impurity) NMT 0.5% (total impurities)	NMT 0.2% (any individual impurity) NMT 0.5% (total impurities)
含量測定	NLT 800 µg/mg	98.5-101.5% (on the dried basis)	98.5-101.0% (on the anhydrous basis)	98.0-102.0%

—：表示該品目USP藥典未列該檢驗項目

結果與討論

TFDA自99年起進行國內自用原料之背景值調查，運用風險評估策略，並結合中央、地方衛生機關及民間之檢驗能量，逐年抽樣檢測自用原料之品質，101年度選定clindamycin

hydrochloride、ketorolac tromethamine、losartan potassium及pentoxifylline四個成分，監測其品質。

本計畫原預定抽樣件數21件，實際抽樣件數分別為clindamycin hydrochloride 6件、ketorolac

表二、美國藥典第34版Guide to General Chapters
〈467 Residual Solvents〉殘留有機溶劑限量規
範

殘留溶劑	限量濃度 Concentration Limit (ppm)
Benzene	2
Chloroform	60
Cyclohexane	3880
Dimethylformamide	880
Methanol	3000
Methylene Chloride (Dichloromethane)	600
Toluene	890
Acetone	5000
Ethanol	5000
Ethyl acetate	5000
2-propanol (Isopropyl alcohol)	5000

tromethamine 5件、losartan potassium 7件、
pentoxifylline 5件，共23件，分別來自19家國內藥

廠，抽驗時採用之採樣瓶均褐色緊密阻光容器，
防止運輸傳送時造成品質的改變。抽驗來源若為
相同原料藥製造廠時，分別取不同批號者檢驗
之。

本計畫之檢驗結果分述如下(抽驗之國別品目
詳見表四)：

1. Clindamycin hydrochloride原料藥，計6件，分
別來自3家中國大陸製造廠，各項檢驗項目結
果均符合USP 34版藥典之規定(表五)。
2. Ketorolac tromethamine原料藥，計5件，分別
來自3家印度製造廠，各項檢驗項目檢驗結果
均符合USP 34版藥典之規定(表六)。
3. Losartan potassium原料藥，計7件，來自4家
不同國外原料藥製造廠，1家來自中國大陸(1
件)及3家來自印度(計6件)，各項檢驗項目檢
驗結果均符合USP 34版藥典之規定(表七)。
4. Pentoxifylline原料藥，計5件，來自4家不同
國外原料藥製造廠，2家來自印度(3件)、1家
來自義大利(1件)及1家來自德國(1件)，各項
檢驗項目檢驗結果均符合規定(表八)。

表三、clindamycin hydrochloride、losartan potassium、ketorolac tromethamine、pentoxifylline原料藥之殘留有機
溶劑檢驗項目一覽表

品目	clindamycin hydrochloride	ketorolac tromethamine	losartan potassium	pentoxifylline
檢驗 項目	acetone chloroform dimethylformamide ethanol methylene chloride	acetone benzene chloroform ethyl acetate methanol methylene chloride 2-propanol toluene	acetone chloroform cyclohexane ethyl acetate methanol methylene chloride 2-propanol toluene	acetone dimethylformamide methanol methylene chloride toluene

表四、抽樣原料藥廠國別分析表

國別 \ 件數	clindamycin hydrochloride	ketorolac tromethamine	losartan potassium	pentoxifylline
中國大陸	6	0	1	0
印度	0	5	6	3
德國	0	0	0	1
義大利	0	0	0	1
共計	6	5	7	5

表五、clindamycin hydrochloride原料藥檢驗結果一覽表

項次	1	2	3	4	5	6
原料藥製造廠國別	China	China	China	China	China	China
原料藥製造廠	Suzhou No.4, Pharmaceutical Factory	Nanyang Pukang Pharmaceutical Co., Ltd	Nanyang Pukang Pharmaceutical Co., Ltd	Zhejiang Hisoar Pharmaceutical Co., Ltd	Zhejiang Hisoar Pharmaceutical Co., Ltd	Zhejiang Hisoar Pharmaceutical Co., Ltd
批號	SCHI1005010	2011060421	2011122421	P-003-WS11040801	P-003-WS11112601	P-003-WS11071501
製造日期	2010/05/06	2011/06/04	2011/12/24	2011/04/04	2011/11/23	2011/07/12
有效日期	2013/05/05	2014/06/03	2014/12/23	2015/04/03	*****	*****
檢驗項目	判定基準		檢驗結果		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
pH值	3.0-5.5	4.3	4.3	4.3	4.1	4.3
水分(%)	3.0%-6.0%	4.1%	4.2%	4.3%	4.1%	4.2%
類緣化合物	適	適	適	適	適	適
殘留有機溶劑	適	適	適	適	適	適
含量測定 (µg/mg)	NLT 800 µg/mg	880.2	866.7	863.5	863.1	869.4

表六、ketorolac tromethamine原料藥檢驗結果一覽表

項次	1	2	3	4	5
原料藥製造廠國別	India	India	India	India	India
原料藥製造廠	SYMED LABS Limited.	Divis Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Divis Pharmaceuticals Pvt. Ltd.	Dr. Reddy's Laboratories Ltd.	Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
批號	2KL 1921011	0010111	ABDH004541	2KL 1451110	ABEH003269
製造日期	2011/10	2011/01	2010/09	2010/11	2011/08
有效日期	*****	2013/12	2015/08	*****	2016/07
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
pH值	5.7-6.7	6.0	6.0	6.0	6.0
乾燥減重	NMT 0.5%	0.07%	0.08%	0.06%	0.04%
熾灼殘渣	NMT 0.1%	0.09%	0.04%	0.03%	0.10%
重金屬	NMT 0.002%	適	適	適	適
層析法純度檢查	適	適	適	適	適
殘餘溶劑限量	適	適	適	適	適
含量測定	98.5%-101.5%	99.8%	99.4%	99.6%	100.0%

101年度國內藥廠自用原料之背景值調查

表七、losartan potassium原料藥檢驗結果一覽表

項次	1	2	3	4	5	6	7
原料藥製造廠國別	China	India	India	India	India	India	India
原料藥製造廠	Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd	Ipcal Laboratories Limited	Ipcal Laboratories Limited	VASUDHA Pharmachem Limited	Dr. Reddy's Laboratories Ltd.	Dr. Reddy's Laboratories Ltd.	Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
批號	20110802	1029LB4RI	1071LB4RI	LTP/1102120	KLDA0173	KLEA0024	KLEA0195
製造日期	2011/08/19	2011/02	2011/08	2011/02	2010/10	2011/02	2011/11
有效日期	*****	2016/01	2016/07	2015/01	2015/09	2016/01	2016/10
檢驗項目	判定基準	檢驗結果			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
鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
水分	NMT 0.5%	0.23%	0.33%	0.29%	0.32%	0.35%	0.39%
重金屬	NMT 0.001%	適	適	適	適	適	適
層析法純度檢查	適	適	適	適	適	適	適
殘餘溶劑限量	適	適	適	適	適	適	適
含量測定	98.5%-101.0%	98.9%	99.4%	98.7%	98.50%	100.14%	99.42%

表八、Pentoxifylline原料藥檢驗結果一覽表

項次	1	2	3	4	5
原料藥製造廠國別	Italy	Germany	India	India	India
原料藥製造廠	SECIFARMA S.P.A.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	SUN Pharmaceutical Industries Ltd.	SUN Pharmaceutical Industries Ltd.	JAI RADHE SALES
批號	PNK0XPF161	C792	PNK0XPF108	PNK0XPF184	PNT/11/009
製造日期	2011/06	2009/09/17	2011/04	2011/07	2011/09
有效日期	2016/05	2014/09/15	2014/12	2016/06	2016/08
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
熔點	104-107°C	104.6°C	104.7°C	104.6°C	104.7°C
酸度	適	適	適	適	適
乾燥減重	NMT 0.5%	0.07%	0.07%	0.17%	0.28%
熾灼殘渣	NMT 0.1%	0.08%	0.07%	0.10%	0.10%
氯化物	NMT 0.011%	適	適	適	適
硫酸鹽	NMT 0.02%	適	適	適	適
重金屬	NMT 0.001%	適	適	適	適
層析法純度檢查	適	適	適	適	適
殘餘溶劑限量	適	適	適	適	適
含量測定	98.0%-102.0%	101.8%	101.8%	102.0%	101.4%

TFDA於99至101年進行自用原料品質調查，所抽驗自用原料之輸入國家，主要來自中國大陸，印度次之。TFDA持續監控三年之調查結果，除100年調查中發現部分amoxicillin原料藥，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)以外，其餘皆符合規範。

原料藥的製造關係著製劑品質的良莠，由於其合成或純化的過程中會加入有機溶劑，製程中如未將溶劑完全移除，則會殘留在原料藥中，殘留之有機溶劑不具療效，反而會對人體產生毒性或副作用。USP藥典將使用於製程中之溶劑依其對人體健康可能產生的風險分為三個等級，第一級溶劑應避免使用，除了已確認或極可能造成人體致癌成分，也會對環境造成危害，第二級溶劑應限制使用，可能為非基因毒性動物致癌物質或可能造成可逆或不可逆之毒性(如聽毒性、畸胎毒性等)，第三級溶劑則毒性較低。而良好的儲存方式也是維持其品質之要件，原料藥必須依其個別之物化性質，如對光、熱的安定性及對濕度的敏感性，審慎評估後儲存在適當的環境中，並確保在有效期限內能符合規範，本次監測之Ketorolac Tromethamine成分需避光儲存，該原料照光易產生降解物，因此在藥典中規範不純物之限量。本次監測之原料藥結果皆符合規定，顯示製程管控良好及儲存管理適當。

本計畫之成果將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。為維護民眾用藥之品質及安全，未來將持續監控國內製藥廠使用自用原料藥品質。

參考文獻

1. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。651-652、1179-1180、1235-1236、1492-1493頁。行政院衛生署，台北。
2. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2009. The United States Pharmacopeia 32th, The National Formulary 27. pp. 2813-2814. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
3. 許家銓、王姿惠、蔡美麗、許鳳麟、葉美伶、連淑華、陳瑜綸、林嘉伯。2008。氯林絲菌素(Clindamycin)原料藥之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，26: 45-49。
4. The United States Pharmacopeial Convention. 2011. The United States Pharmacopeia 34th, The National Formulary 29. pp. 171-182, 1006, 1021-1022, 1031, 2372-2373, 3251-3252, 3342-3343, 3869-3870. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
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。67、308、337、757頁。杏欣出版社，嘉義。

Backgroud 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,
LIH-CHING CHIUEH AND DANIEL YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

In order to survey the quality of active pharmaceutical ingredients in Taiwan, 23 samples were collected from the pharmaceutical manufacturers by local health authorities in Taiwan from February to March in 2012. These samples of active pharmaceutical ingredients belonging to clindamycin hydrochloride, ketorolac tromethamine, losartan potassium and pentoxifylline were analyzed by the method referred to the respective monographs as described in the USP 34, and the results showed that all fulfilled the requirements of USP 34 monographs specification. In addition, the residual solvents were also analyzed in all samples according to USP Guide to General Chapters (467 Residual Solvents), and the results showed that all met the requirements.

Key words: active pharmaceutical ingredient, clindamycin hydrochloride, ketorolac tromethamine, losartan potassium and pentoxifylline, quality survey