

102年度國內藥廠原料之品質背景值調查

岳宗漢 張淑涵 王博譽 陳玉益 周秀冠 施養志 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

102年度原料藥品質調查研究係以風險評估為原則，選定Carvedilol、Fexofenadine hydrochloride及Rifampin成分之原料藥進行調查，並於3至5月間委由國內8個縣市衛生局，前往轄區內製藥廠抽驗檢體共18件，包括6件Carvedilol、7件Fexofenadine hydrochloride及5件Rifampin，並參照美國藥典第35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項目之檢驗，另參考美國藥典第35版Guide to General Chapters〈467 Residual Solvents〉檢測有機溶劑殘留情形。檢驗結果，18件檢體中1件Rifampin含量及1件Rifampin含量與其類緣化合物Rifampin quinone限量不合格，其餘4件Rifampin、6件Carvedilol及7件Fexofenadine hydrochloride之檢驗結果均合格。本調查報告結果將提供相關單位行政管理之參考。

關鍵詞：原料藥、Carvedilol、Fexofenadine hydrochloride、Rifampin、品質調查

前言

原料藥之品質直接影響製劑之有效性及安全性，廉價劣質原料藥於國際間流竄，導致多起原料藥汙染事件，如2008年初美國FDA發布有關Baxter藥廠之Heparin產品，因使用來自大陸品質有問題之原料藥如受汙染，造成洗腎病人發生過敏性反應病例數異常增多⁽¹⁾。為防止上述情形發生，歐美日等先進國家係以赴廠實地查核並提升文件審查規格如原料藥主檔案(DMF)、通用技術文件(CTD)等，嚴格管控來源並確保其品質。尤其歐盟更自102年7月起要求輸入歐盟之原料藥需經主管國開具GMP證明。

為確保我國製藥廠使用原料藥之品質，前行政院衛生署藥物食品檢驗局於91、92年度起陸續進行國內藥廠使用之輸入或國產原料藥Diclofenac sodium等調查，共68件，其中5件Diclofenac sodium水分不合格；94年度進行

中國大陸原料藥Acetaminophen等品質專案調查，共29件，其中1件Aminophylline水分不合格；96年度執行抗生素原料藥Clindamycin品質調查，共25件，結果均合格⁽²⁾。

本次調查品項依據101年(統計自100年7月1日起至101年6月30日止)國內藥廠專案進口之自用原料藥中，以使用率較高、健保用量高及疾病首選藥品等原則，挑選已核發許可證張數較多，以及曾有製劑不合格之品目，選定Carvedilol、Fexofenadine hydrochloride及Rifampin成分之原料藥進行調查。結果將作為製劑廠稽查及後續品質監測之參考，以確保國人用藥安全。

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。本次抽驗時採用之採樣瓶均為褐色緊密阻光材質，防止運輸傳送時造成藥品品質的改變。

材料與方法

一、材料

(一) 檢體來源：102年3至5月委由國內台北市、桃園市、新竹縣、台中市、南投縣、彰化縣、臺南市及高雄市等8個衛生局抽驗藥品製劑廠使用之自用原料藥，共抽得18件檢體。

(二) 對照標準品

1. Carvedilol、Fexofenadine hydrochloride、Rifampin主成分及其類緣化合物Carvedilol related compound A~E、Fexofenadine hydrochloride related compound A~B及Rifampin quinone皆為USP對照標準品。

2. 殘留溶劑標準品

二氯乙烷、丁醇、乙腈、乙酸乙酯及戊烷標準品皆購自J. T. Baker公司(Boston, MA, USA)；異丙醇、二氯甲烷及甲基異丁基酮對照用標準品皆購自Mallinckrodt公司(Dublin, Ireland)；1, 4-二氯六環及氯仿對照用標準品皆購自Sigma-Aldrich公司(St. Louis, MO, USA)；丙酮及甲醇對照用標準品皆購自Merck公司(Darmstadt, Germany)；乙二醇二甲醚對照用標準品購自Cerilliant公司(Round Rock, TX, USA)；苯及甲苯對照用標準品皆購自ChemService公司(West Chester, PA, USA)；乙酸異丙酯對照用標準品購Fluka公司(St. Louis, MO, USA)；乙酸甲酯對照用標準品購Alfa Aesar公司(Ward Hill, MA, USA)。

(三) 試藥

檸檬酸、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀、過氯酸鈉、氫氧化銨、磷酸氫二鈉、三乙胺、硝酸銀、冰醋酸、磷酸及費氏試劑均採試藥級。乙腈採HPLC級。

(四) 儀器設備

1. 高效液相層析儀(1100 series, Agilent Technologies, Waldbronn, Germany)

2. 氣相層析質譜儀(7890N/5795C, Agilent Technologies, Shanghai, China)
3. 頂空進樣氣相層析儀/火焰離子偵測器(120/6890N/FID, Agilent GC SAMPLER, Fuerstenwalde, Switzerland)
4. 紅外線光譜儀(100, Nicolet, Montgomery, USA)
5. 分光光譜儀(Cary 100, Varian, California, USA)
6. 水分自動滴定儀(701KF Tirino, Metrohm, Zofingue, Switzerland)
7. pH meter(713, Metrohm, Zofingue, Switzerland)
8. 四位數天平(PA214C, Ohaus, NJ, USA)
9. 五位數天平(AG245, Mettler, Zürich, Switzerland)
10. 超音波震盪器(DC900H, Delta, New Taipei, Taiwan)
11. 烘箱(CH-60, CHUNG CHUAN, Taipei, Taiwan)
12. 高溫灰化爐(MC 2838P, DENG YNG, New Taipei, Taiwan)
13. 純水製造機(Direct-Q5, Millipore, Molsheim, France)

二、實驗方法

依美國藥典第35版⁽³⁾所載之檢驗項目及方法進行一般檢查(外觀)、鑑別、pH值、乾燥減重、水分、熾灼殘渣、氯化物、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，本研究並依美國藥典第35版Guide to General Chapters 〈467 Residual Solvents〉檢驗方法及限量規範⁽⁴⁾(表二、表三)，執行殘留有機溶劑測定。

(一) Carvedilol檢驗項目簡述

1. 檢體外觀：以目視觀察檢體本身之性狀。
2. 鑑別
 - (1) 依照美國藥典<197K>溴化鉀錠法，

表一、Carvedilol、Fexofenadine hydrochloride及Rifampin原料藥之檢驗項目及規格一覽表

檢驗項目	Carvedilol	Fexofenadine hydrochloride	Rifampin
外觀	White or practically white, crystalline powder	White to off white, crystalline powder	White to off white powder
鑑別	A: IR B: LC	A: IR B: LC C: 沉澱法	A: IR
熔點	—	—	—
pH值	—	—	4.5-6.5
乾燥減重	NMT 0.5%	—	NMT 2.0%
水分	—	NMT 2.0% (anhydrous) 6.0-10.0% (hydrate)	—
熾灼殘渣	NMT 0.1%	NMT 0.1%	—
氯化物	—	6.45-6.75% (on anhydrous basis.)	—
重金屬	NMT 0.001%	NMT 0.002%	—
類緣化合物	1. NMT 0.1% (Carvedilol related compound A) 2. NMT 0.1% (Carvedilol related compound B) 3. NMT 0.02% (Carvedilol related compound C) 4. NMT 0.1% (Carvedilol related compound D) 5. NMT 0.1% (Carvedilol related compound E) 6. NMT 0.1% (Any other individual related compound)	1. NMT 0.2% (Fexofenadine hydrochloride related compound A) 2. NMT 0.2% (Fexofenadine hydrochloride related compound B) 3. NMT 0.15% (Decarboxylated degradant) 4. NMT 0.1% (Any other unknown impurity) 5. NMT 0.1% (Any other unknown impurity) 6. NMT 0.5% (Total impurity)	1. NMT 1.5% (Rifampin quinone) 2. NMT 1.0% (Any other individual related compound) 3. NMT 3.5% (All individual related substances)
含量測定	98.0-102.0% (on the dried basis)	98.0-102.0% (on the anhydrous basis)	95.0-103.0% (on the dried basis)

—：表示該品目USP藥典未列該檢驗項目

表二、美國藥典第35版Guide to General Chapters之殘留有機溶劑限量規範

殘留溶劑	限量濃度(ppm)	殘留溶劑	限量濃度(ppm)
Benzene	2	Ethanol	5000
Chloroform	60	Ethyl acetate	5000
Cyclohexane	3880	2-Propanol (Isopropyl alcohol)	5000
Dimethylformamide	880	1-Butanol	5000
Methanol	3000	Isopropyl Acetate	5000
Dichloromethane	600	1,4-Dioxane	380
Toluene	890	Methyl Isobutyl ketone	5000
Acetone	5000	Methyl Acetate	5000

表三、Carvedilol、Fexofenadine hydrochloride及Rifampin原料藥之殘留有機溶劑檢驗項目

檢驗項目	Carvedilol	Fexofenadine hydrochloride	Rifampin
Benzene	+		
Chloroform	+		+
1,4-Dioxane	+		
1,2-Dimethoxyethane	+		
Methylene chloride (Dichloromethane)	+	+	+
Toluene	+		
Acetone	+	+	+
Methanol	+	+	+
Ethyl acetate	+	+	
Ethanol		+	
Butanol			+
Isopropyl chloride		+	
2-propanol (Isopropyl alcohol)		+	
Methyl isobutyl ketone		+	
Methyl acetate		+	
Isopropyl acetate		+	

+：執行之殘留有機溶劑檢驗項目

以紅外線光譜儀檢查法測定紅外光吸收光譜圖，比對鑑定。

- (2)另於含量測定項，以高效液相層析法比較待測樣品與標準品之層析滯留時間是否相同。
3. 乾燥減重、熾灼殘渣及重金屬：分別按照美國藥典<731>乾燥減重、<281>熾灼殘渣及<231>重金屬Method II，分析待測樣品。
4. 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，測定樣品溶液之主成分或類緣化合物及其標準品溶液之波峯面積，以計算樣品中主成分及各類緣化合物之含量。
5. 殘餘溶劑：以頂空進樣氣相層析儀火焰

離子偵測器檢測定並計算殘餘溶劑之含量。

(二)Fexofenadine hydrochloride檢驗項目

1. 檢體外觀：以目視觀察檢體本身之性狀表現。
2. 鑑別
 - (1)依照美國藥典<197K>溴化鉀錠法，以紅外線光譜儀檢查法測定紅外光吸收光譜圖，比對鑑定。
- (2)另於含量測定項，以高效液相層析法比較待測樣品與標準品之層析滯留時間是否相同。
3. 水分：依美國藥典<921>Method Ic，以水分測定儀—費氏水分測定法測定樣品含水量。

4. 煅灼殘渣、氯化物及重金屬：分別按照美國藥典<281>煅灼殘渣、<541>氯化物滴定及<231>重金屬檢查法Method II，分析待測樣品。
5. 類緣化合物限量、層析法純度檢查與含量測定：以高效液相層析儀，測定檢品溶液之主成分或類緣化合物及其標準品溶液之波峯面積，以計算檢品中主成分及各類緣化合物之含量。
6. 殘餘溶劑：以頂空進樣氣相層析儀配合火焰離子偵測器檢測定並計算殘餘溶劑之含量。

(三)Rifampin檢驗項目

1. 檢體外觀：以目視觀察檢體本身之性狀表現。
2. 鑑別：依照美國藥典<197M>糊漿法以紅外線光譜儀檢查法測定紅外光吸收光譜圖，比對鑑定。
3. pH值：依美國藥典<791>以pH meter電位測定法測定檢品酸鹼值。
4. 乾燥減重：按照美國藥典<731>乾燥減重，分析待測樣品。
5. 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，測定檢品溶液之主成分或類緣化合物及其標準品溶液之波峯面積，以計算檢品中主成分及各類緣化合物之含量。
6. 殘餘溶劑：以頂空進樣氣相層析儀配合火焰離子偵測器檢測定並計算殘餘溶劑之含量。

結果與討論

本次監測之Rifampin成分需避光儲存，該原料光照易產生降解物，文獻上指出Rifampin因為降解產生Rifampin類緣化合物Rifampin quinone等⁽⁵⁾，故在藥典中規範不純物之限量，確保用藥品質。

本研究預定抽樣原料藥18件(國別分析如表四)，實際抽樣件數分別為Carvedilol 6件、Fexofenadine hydrochloride 7件及Rifampin 5

件，共18件，分別來自14家國內藥品製劑廠，結果分述如下：

1. Carvedilol為心衰竭使用率較高用藥，具有多種作用的腎上腺素接受器阻斷劑，含有 α_1 、 β_1 及 β_2 腎上腺素接受器阻斷性質，衛生福利部許可證適應症使用於高血壓、鬱血性心臟衰竭治療⁽⁶⁾。經查詢藥物許可證系統Carvedilol目前有22張製劑許可證，分屬11家製劑廠，包括國產8家及輸入3家，均為口服錠劑劑型，有3種劑量，分別為每錠6.25 mg、12.5 mg及25 mg。本研究經藥品管理單位協助提供自100年7月1日起至101年6月30日申請自用原料藥廠商名單，共計6家製造廠，並抽得6家製造廠之原料藥，抽樣百分率為100%，其中2件為相同製造廠，因此總計5家原料藥製造廠。經分析其製造廠國別，計有中國大陸1家、印度3家及以色列1家，6件Carvedilol原料藥經檢驗，結果均符合USP 35版藥典之規定(表五)。
2. Fexofenadine hydrochloride為健保用量高之抗過敏抗組織胺用藥成分，衛生福利部許可證適應症為緩解成人及六歲以上兒童的季節性過敏性鼻炎及慢性自發性蕁麻疹相關症狀⁽⁶⁾。經查詢藥物許可證系統Fexofenadine hydrochloride目前有18張製劑許可證，分屬10家製劑廠，包括國產9家及輸入1家，均為口服錠劑或持續性藥效膜衣錠劑型，有3種劑量，分別為每錠60 mg、120 mg及180 mg。本研究經藥品

表四、抽樣原料藥廠國別分析表

國別	抽樣件數		
	Carvedilol	Fexofenadine hydrochloride	Rifampin
中國大陸	1	0	4
印度	4	7	0
韓國	0	0	1
以色列	1	0	0
共計	6	7	5

表五、Carvedilol原料藥之檢驗結果

國別	印度	印度	印度	印度	印度	印度	印度	以色列
製造廠	Cipla Ltd.	Cadila Pharmaceuticals Ltd.	Shodhana Labs.	Cadila Pharmaceuticals Ltd.	Qilu Pharmaceutical Co., Ltd.	Pharmaceutical Co., Ltd.	Teva Phantex Ltd.	
批號	B120219	2CV005	LC-005/13	2CV008	203001YF	520150012		
製造日期	2012/05	2012/04	2013/01	2012/11	2012/03	2012/12		
有效日期	*****	2017/03	*****	2017/10	*****	*****	*****	
檢驗項目	規格	檢驗結果	檢驗結果	檢驗結果	檢驗結果	檢驗結果	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	白色粉末
鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
熒灼殘渣(%)	NMT 0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
乾燥減重(%)	NMT 0.5	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
類似化合物含量(%)	適	適	適	適	適	適	適	適
Carvedilol related compound A	NMT 0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Carvedilol related compound B	NMT 0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Carvedilol related compound C	NMT 0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Carvedilol related compound D	NMT 0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Carvedilol related compound E	NMT 0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Any other individual related compound	NMT 0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1
殘留溶劑	Concentration limit (ppm)	適	適	適	適	適	適	適
Methanol Acetone	NMT 3000 NMT 5000	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出
Ethyl acetate Chloroform	NMT 5000 NMT 60	185.1 未檢出	40.5 未檢出	170.4 未檢出	127.8 未檢出	44.8 未檢出	176.5 未檢出	44.8 未檢出
1,2-Dichloromethane Benzene	NMT 600 NMT 2	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出
1,4-Dioxane Toluene	NMT 380 NMT 890	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出	未檢出 未檢出
含量測定(%)	98.0-102.0	99.7	100.7	99.6	101.1	100.9	101.0	

表六、Fexofenadine hydrochloride原藥之檢驗結果

國別	India	India	India	India	India	India	India	India	India
原料藥製廠	Surya Pharmaceutical Ltd.	Glenmark Generics Ltd.	Morepen Laboratories Ltd.	Morepen Laboratories Ltd.	Virupaksha Organics Pvt. Ltd.	Virupaksha Organics Pvt. Ltd.	Vasudha Pharma Chem Ltd.	Vasudha Pharma Chem Ltd.	Virupaksha Organics Pvt. Ltd.
批號	BFFH/121/2020	AFEXC121/2088	FXD-2018	FXD-3010	AFEXC0612038	BFFH/1204008	AFEXC1112073		
製造日期	2012/12	2013/01	2012/06	2013/02	2012/06	2012/04	2012/10		
有效日期	*****	2016/11	2015/05	2016/01	2015/05	*****	2015/09		
檢驗項目	規格	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
氯含量(%)	6.45-6.75	6.6	6.6	6.5	6.6	6.5	6.6	6.6	6.6
熾灼殘渣(%)	NMT 0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
重金属(ppm)	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20
類緣化合物含量百分比(%)	適	適	適	適	適	適	適	適	適
Fexofenadine HCl related compound A	NMT 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Fexofenadine HCl related compound B	NMT 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Decarboxylated degradant	NMT 0.15	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Any other unknown impurity	NMT 0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Total impurities	NMT 0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
殘留溶劑	Concentration limit (ppm)	適	適	適	適	適	適	適	適
Methanol	NMT 3000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Ethanol	NMT 5000	2.6	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	14.5	未檢出
Acetone	NMT 5000	未檢出	39.6	未檢出	未檢出	40.9	未檢出	474.9	39.6
Isopropyl alcohol	NMT 5000	414.6	未檢出	205.6	51.6	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Methyl acetate	NMT 5000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Dichloromethane	NMT 600	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Ethyl acetate	NMT 5000	578.2	未檢出	288.8	56.0	未檢出	未檢出	471.3	未檢出
Isopropyl Acetate	NMT 5000	6.2	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	16.0	未檢出
Methyl isobutyl ketone	NMT 5000	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
水分(%)	NMT 2.0	0.6	0.6	0.4	0.5	0.5	0.6	0.4	
含量測定(%)	98.0-102.0	99.5%	98.8%	99.1%	99.2%	100.0%	98.6%	99.2%	

管理單位協助提供廠商名單，共計8家製造廠，並抽得7家製造廠之原料藥，抽樣百分率為88%，其中有4件原料藥各來自2家相同製造廠，因此總計共抽得5家原料藥廠，經分析其製造廠國別均為印度，7件Fexofenadine hydrochloride原料藥經檢驗各檢驗項目，結果均符合USP 35版藥典之規定(表六)。

3. Rifampin為肺結核首選抗生素藥品之一，作用機制主要是抑制細菌內部的 RNA 聚合酶，從而阻斷細菌 RNA 的合成，發揮殺菌的作用，許可證適應症上治療肺結核奈瑟氏腦膜炎球菌帶原者⁽⁶⁾。抗生素具有抑制細菌的效力，通常以力價(potency)表示，力價不符合規定將直接影響治療效果，而影響力價之因素有含水量及有效成分含量，抗生素的含水量過高會影響製劑之安定性，進而影響療效。經查詢藥物許可證系統Rifampin目前有26張製劑許可證，分屬14家製劑廠，包括國產11家及輸入3家，有2種劑型，膠囊劑及錠劑，膠囊劑劑量分別為150 mg、300 mg 及450 mg，錠劑劑量分別為150 mg及300 mg。本研究經請藥品管理單位協助提供廠商名單，共計6家製造廠申請，並抽得5家製造廠，抽樣百分率為83%，經分析其製造

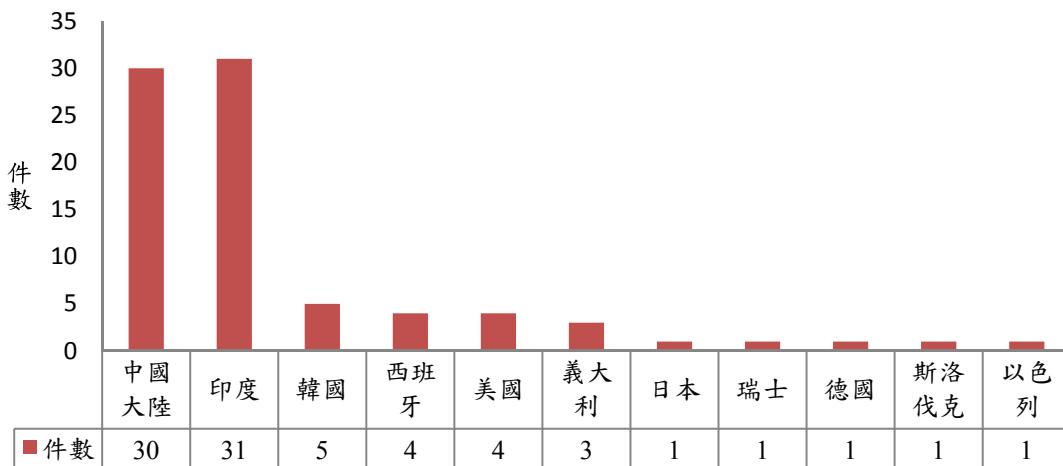
廠國別，計有中國大陸4家及韓國1家。此外，本次調查發現1件Rifampin含量測定與類緣化合物Rifampin quinone均不合格，1件Rifampin含量測定不合格，此2件不合格原料藥皆來自中國大陸之製造廠(表七)。

本署99年至102年進行自用原料品質調查，所抽驗自用原料之輸入國家，主要來自印度，中國大陸次之(圖一)，調查結果如表八。此外，前藥物食品檢驗局在99年已完成Rifampin抗生素製劑64件品質調查⁽⁷⁾，其中有3件Rifampin膠囊之檢驗結果不合格，包括1件外觀與衛福部核可不符，2件(同批號)含量不符合藥典規定，此3件不合格Rifampin膠囊均已回收且停產。

本研究品質檢驗調查結果可作為擬訂原料藥政策之參考，逐步加強原料藥之管制並推行原料藥主檔案(DMF)及通用技術文件(CTD)政策，以維護民眾用藥之品質及安全⁽⁸⁾。

參考文獻

1. Baxter 公司召回Heparin。2008。CDC Definition of Adverse Reactions Associated with Contaminated Heparin。[https://www.baxter.com/information/safety_information/heparin_adverse_reaction.html].



圖一、99至102年國內藥廠自用原料品質調查檢體之輸入國家一覽表

表七、Rifampin原料藥檢驗之結果

原料藥製造廠國別	Korea	China	China	China	China	China
原料藥製造廠	Ckd Bio	Zhengzhou Minzhong Pharmaceutical Co., Ltd.	Tonglian Group Co., Ltd.	Hebei Xingang Pharmaceutical Co., Ltd.	Luohu Nanjiecun Pharmacy Co., Ltd.	Luohu Nanjiecun Pharmaceutical Group Pharmacy Co., Ltd.
批號	M102001	201203001	C1112102	RIF120811	1210115	
製造日期	2012/11/06	2012/06	2011/10/8	2012/07/14	2012/10	
有效日期	2015/11/05	2016/02	*****	2016/07	2016/10	
檢驗項目	規格	檢驗結果	檢驗結果	檢驗結果	檢驗結果	檢驗結果
外觀	紅褐色粉末	紅褐色粉末	紅褐色粉末	紅褐色粉末	紅褐色粉末	紅褐色粉末
鑑別	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
pH	4.5-6.5	5.5	5.1	5.04	5.18	4.84
乾燥減重(%)	NMT 2.0	0.9	0.3	1.0	1.3	1.0
類樣化合物含量(%)	適	適	適	適	不合格	適
Rifampin Quinone	NMT 1.5	0.6	0.6	1.3	2.1	0.3
Any other individual related compound	NMT 1.0	0.4	0.9	0.9	0.8	0.8
All individual related substances	NMT 3.5	0.8	2.2	3.0	3.0	1.8
殘餘溶劑	Concentration limit (ppm)	適	適	適	適	適
Methanol	NMT 3000	46.3	20.9	72	657.2	7.04
Acetone	NMT 5000	4.8	未檢出	22.7	1225.7	未檢出
Butanol	NMT 5000	未檢出	238.2	3327.9	4381.9	1880.9
Chloroform	NMT 60	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
Dichloromethane	NMT 600	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出
含量測定(%)	95.0-103.0	97.4	96.0	93.2	92.3	97.8

表八、99年至102年國內藥廠自用原料藥之調查結果

原料藥	藥理分類	原料藥供應國(件數)	抽樣檢體件數(件數)	檢驗結果
99年度				
Acarbose	內分泌	中國大陸(7)、韓國(3)	10	合格(符合USP32版規定)
Meloxicam	止痛	中國大陸(4)、韓國(1)、印度(1)、西班牙(1)、義大利(2)、瑞士(1)	10	合格(符合USP32版規定)
100年度				
Acetaminophen	止痛	中國大陸(4)、日本(1)、美國(4)	9	合格(符合USP32版規定)
Amoxicillin trihydrate	抗生素	中國大陸(1)、印度(5)、西班牙(2)	8	5件檢體之殘留溶劑dichloromethane超過USP32版限量(600 ppm)，其餘均符合規定
Dipyridamole	心血管	中國大陸(2)、西班牙(1)、斯洛伐克(1)	4	合格(符合USP32版規定)
101年度				
Clindamycin hydrochloride	抗生素	中國大陸(6)	6	合格(符合USP34版規定)
Ketorolac tromethamine	止痛	印度(5)	5	合格(符合USP34版規定)
Pentoxifylline	心血管	印度(3)、義大利(1)、德國(1)	5	合格(符合USP34版規定)
Losartan potassium	降血壓	中國大陸(1)、印度(6)	7	合格(符合USP34版規定)
102年度				
Carvedilol	心血管	中國大陸(1)、印度(4)、以色列(1)	6	合格(符合USP35版規定)
Fexofenadine hydrochloride	內分泌	印度(7)	7	合格(符合USP35版規定)
Rifampin	抗生素	中國大陸(4)、韓國(1)	5	1件Rifampin含量測定與類緣化合物Rifampin quinone均不合格，1件Rifampin含量測定不合格，其餘均符合USP35版規定

- 許家銓、王姿惠、蔡美麗、許鳳麟等。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。
- The United States Pharmacopeial Convention. 2011. The United States Pharmacopeia 35, The National Formulary 29. pp. 171-182. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
- The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2009. The United States Pharmacopeia 30, The National Formulary 27. pp. 2813-2814. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
- 衛生福利部食品藥物管理署。藥物許可證

- Inc. 2009. The United States Pharmacopeia 30, The National Formulary 27. pp. 2813-2814. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
- Liu, J., Sun, J., Zhang, W. and et. al. 2008. HPLC determination of rifampicin and related compounds in pharmaceuticals using monolithic column. J. Pharm. Biomed. Anal. 46: 405-409.
- 衛生福利部食品藥物管理署。藥物許可證

- 暨相關查詢作業系統[[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(fyyd2amgnl0rbva2agno5z45\)\)/HList.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(fyyd2amgnl0rbva2agno5z45))/HList.aspx)]。
7. 連淑華、李珮玲、葉美伶、王德原。2011。九十九年抗生素製劑之品質監測。
8. 陳惠玲、王澤民、陳志維、黃琴曉、陳惠芳。2012。西藥製劑廠使用自用原料之現況調查(II)。食品藥物研究年報，3: 225-229。
- 食品藥物研究年報，2: 261-269。

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

ZONG-HAN YUE, SHU-HAN CHANG, PO-YU WANG, YU-PEN CHEN,
HSIU-KUAN CHOU, DANIEL YANG-CHIH SHIH
AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

In order to survey the quality of active pharmaceutical ingredients in Taiwan, 18 samples were collected from the pharmaceutical manufacturers by 8 local health authorities in Taiwan from March to May in 2013. These samples included 6 containing Carvedilol, 7 containing Fexofenadine hydrochloride and 8 containing Rifampin, were analyzed by the specifications method referred to the respective monographs as described in the USP 35. The results showed except one Rifampin sample failed to meet the requirement of assay and related substance of Rifampin quinone, and another Rifampin sample failed to meet the requirement of assay, all the others fulfilled the requirements of USP 35 monograph specifications. In addition, we also analyzed the residual solvents in all samples according to USP Guide to General Chapters (467 residual solvents), and the results showed that all met the requirement.

Key words: active pharmaceutical ingredient, carvedilol, fexofenadine hydrochloride, rifampin, quality survey