

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：4. ■ 實習)

赴英國藥品不純物分析方法研習

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

出國人職稱：薦任技士

姓名：王博譽

出國地區：英國(威爾)

出國期間：92年5月11日至23日

報告日期：92年8月22日

TU/CO9501760

系統識別號:C09201760

公務出國報告提要

頁數: 9 含附件: 否

報告名稱:

赴英研習[藥品不純物分析方法之研究]

主辦機關:

行政院衛生署藥物食品檢驗局

聯絡人/電話:

陳婉麗/02-26531300

出國人員:

王博譽 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第一組 薦任技士

出國類別: 研究 實習

出國地區: 英國

出國期間: 民國 92 年 05 月 11 日 -民國 92 年 05 月 23 日

報告日期: 民國 92 年 08 月 27 日

分類號/目: J0/綜合(醫藥類) J0/綜合(醫藥類)

關鍵詞: 藥品,藥品不純物,國際協調會議,ICH,不純物

內容摘要: 摘要 藥品不純物之分析係屬微量分析，為提昇本局之檢驗技術，配合本組執行之「藥品不純物分析方法開發與確效」中程計畫，赴英國葛蘭素史克藥廠，研習藥品不純物之相關規範及管理現況，先進國外藥廠對於藥品微量分析之檢驗技術及使用之分析儀器，建立藥品不純物分析方法開發之模式，應用於本組中程計畫及日後進行之相關研究中，增進研究之水準。葛蘭素史克藥廠之不純物管理係依據國際協調會議之準則，藥品不純物管理係收載在Q3A及Q3B中，其中Q3A是有關原料藥中不純物之管理準則，Q3B是有關成品中不純物之管理準則，對於目前藥品之管理，應推動國內藥廠依照國際間共同認可之準則制定，期使國內藥品市場能拓展至國際間。此次研習對藥品不純物從新藥研究及產品開發各階段進行之步驟均有全盤的瞭解，完整研習到藥品不純物其規格制定之準則，於藥品審查時能更專業。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

摘要

藥品不純物之分析係屬微量分析，為提昇本局之檢驗技術，配合本組執行之「藥品不純物分析方法開發與確效」中程計畫，赴英國葛蘭素史克藥廠，研習藥品不純物之相關規範及管理現況，先進國外藥廠對於藥品微量分析之檢驗技術及使用之分析儀器，建立藥品不純物分析方法開發之模式，應用於本組中程計畫及日後進行之相關研究中，增進研究之水準。

葛蘭素史克藥廠之不純物管理係依據國際協調會議之準則，藥品不純物管理係收載在 Q3A 及 Q3B 中，其中 Q3A 是有關原料藥中不純物之管理準則，Q3B 是有關成品中不純物之管理準則，對於目前藥品之管理，應推動國內藥廠依照國際間共同認可之準則制定，期使國內藥品市場能拓展至國際間。

此次研習對藥品不純物從新藥研究及產品開發各階段進行之步驟均有全盤的瞭解，完整研習到藥品不純物其規格制定之準則，於藥品審查時能更專業。

赴英國藥品不純物分析方法研習

一、目的：

1. 藥品之不純物分析，藥典中一般以不純物或類緣物質之檢驗測定其限量，主要以薄層層析或高效液相層析方法檢驗，由於以薄層層析分析方法以目視檢測其不純物含量，方法準確度因人而異，近來隨著分析方法日益進步，薄層層析方法漸次被更高靈敏度之高效液相層析方法取代，由於不純物之分析係屬微量之分析，因藥品不純物與藥品成分本身含量上的差異，有其分析上之挑戰性，為了能提昇本局之檢驗技術，於今年開始進行「藥品之不純物分析方法開發」中程計畫，同時赴英國葛蘭素史克藥廠研習。
2. 研習國外藥廠對於藥品不純物之相關規範及管理現況。
3. 研習先進國外藥廠對於藥品微量分析之檢驗技術及其使用之分析儀器，擬建立藥品不純物分析方法開發之模式，作為市售藥品品質調查分析方法之參考。

二、研習過程

1. 研習藥品不純物分析方法行程
 - (1)時間: 2003年5月12日至5月22日
 - (2)地點: 英國威爾(Well)與斯汀維至(Stevenage)
 - (3)研習人員: 王博譽 薦任技士 (藥物食品檢驗局_第一組)
 - (4)行程表:

-
- 5月11日 啟程
-
- 5月12日 說明葛蘭素史克藥廠依據國際協調會議(International Conference on Harmonization, ICH)之規定制定藥品不純物之廠內規範
-
- 藥品不純物之廠內管理規範說明
-
- 5月13日 原料藥新藥開發過程中藥品不純物分析研習
-
- 5月14日 原料藥新藥開發過程中藥品不純物分析研習
-
- 5月15日 藥廠品管部門進行藥品不純物分析研習
-
- 5月16日 成品開發過程中藥品不純物分析研習
-
- 5月17日 星期六整理報告
-
- 5月18日 星期日整理報告
-
- 5月19日 新藥研究發展部門研習
-
- 5月20日 成品開發部門研習
-
- 藥廠製造部門研習
-
- 5月21日 目前葛蘭素史克藥廠產品確效資料送審相關問題討論
-
- 5月22日 目前葛蘭素史克藥廠產品確效資料送審相關問題討論
-
- 5月23日 研習結束

2. 國際協調會議藥品不純物管理準則：

國際協調會議有關藥品不純物管理收載在 Q3A 及 Q3B 準則中，其中 Q3A 是有關原料藥中不純物之管理準則，Q3B 是有關成品中不純物之管理準則：

(1) 原料藥不純物管理準則(ICH Q3A)

原料藥不純物管理準則中將不純物區分為三類：

- I. 有機類不純物：包含合成起始物、副產物、中間產物、分解產物及反應試劑等。
- II. 無機類不純物：包含反應試劑、重金屬、無機鹽類及其他物質等。
- III. 殘留溶媒

而原料藥中不純物之限量及所需進行之處理如表一所示，超過需報告之限量，必需在報告中記載該不純物，而超過需鑑別之限量則要判定該不純物之結構，需進行生物反應者則要瞭解該不純物會有何生理作用，是否產生不適或不良之反應。

表一原料藥不純物限量處置表

每日最大劑量	需報告之限量	需鑑別之限量	需進行生物反應之限量
≤ 2 公克/天	0.05 %	0.10 %	0.15 %
> 2 公克/天	0.03 %	0.05 %	0.05

(2) 成品不純物管理準則(ICH Q3B)

成品不純物之限量及所需進行之處理如表二所示，需依據每日該藥品服用之最大劑量，參照限量表而作處理：

表二成品不純物限量處置表

需報告之限量	
每日最大劑量	限度
≤ 1 公克	0.1 %
> 1 公克	0.05 %

需鑑別之限量	
每日最大劑量	限度
< 1 毫克	1.0 %
1 毫克-10 毫克	0.5 %
> 10 毫克-2 公克	0.2 %
> 2 公克	0.10 %

需進行生物反應之限量	
每日最大劑量	限度
< 10 毫克	1.0 %
10 毫克-100 毫克	0.5 %
> 100 毫克-2 公克	0.2 %
> 2 公克	0.15 %

3. 葛蘭素史克藥廠執行藥品不純物分析現況：

(1) 學名藥的不純物分析：

藥廠開發之新藥，均會依照國際協調會議藥品不純物管理準則來執行，對新藥進行不純物分析，若為學名藥，

原則上會依據藥典中收載不純物分析方法來進行，若藥典記載之分析方法為薄層層析法，另外開發高效液相層析法，來分析該藥品之不純物。

(2)原料藥含量之測定：

在原料藥新藥開發初期，由於純度較高的原料藥標準品還沒有製備出來，因此有關原料藥的含量測定，係以質量不減定律的觀念來計算，將原料藥的含量視為100%，扣除測得不純物之總量即為含量，所以葛蘭素史克藥廠在原料藥新藥開發初期，即會將不純物分析方法一併開發，主要係作為分析不純物藥品的總量，來計算該原料藥之純度。

(3)不純物含量之計算：

由於不純物含量的計算，一般均以不純物液相層析波峰之面積或高度值，與所測定藥品液相層析波峰之面積或高度值相比較來計算，當考慮到不純物本身與測定藥品結構差異較大，紫外光之吸光度亦隨之變動時，會有計量上的誤差，因此若要採取直接由波峰之面積或高度值計算時，必需先進行測定藥品與不純物吸光度差異之比對，當在同一波長同一濃度時，兩者吸光度比值落在0.8~1.2時，可以直接由波峰之面積或高度值計算不純物之含量，若落在0.8~1.2範圍外時，則需計算校正因子，以供日後計算時乘以該校正因子，能正確反應不純物之含量。

(4)不純物結構之判定：

原料藥新藥之不純物一般來自於合成起始物、副產物、中間產物、分解產物及反應試劑，由於藥廠本身對於每次合成之原料藥均有合成反應途徑之紀錄，所以探討原

料藥新藥之不純物，可由合成途徑來追朔，即可明瞭不純物之結構及不純物之由來，甚至作為開發新的合成途徑之參考，對於仍不明結構之不純物，則藉由葛蘭素史克藥廠中先進之儀器，如液相層析質譜儀、液相層析核磁共振儀等來確認結構。

(5)原料藥與成品之不純物：

原料藥之不純物主要來自於合成過程所產生，而成品考量到製造過程，製劑加工對成分具有破壞之作用，其不純物之分析著重在可能產生之分解產物。

(6)藥品分解之機轉：

主要有十種可能機轉：水解、溶媒解離、氧化、還原、異構化、重排、脫去、光解、聚合化及加成，而考慮製劑製造過程及保存過程，最常造成藥品分解之因素為水解、氧化及光解，另外因儲存條件的關係，其安定性指標尚需加入溫度及濕度之因素。

(7)虐待試驗：

依照藥品最可能分解原因，所以安定性指標虐待試驗會以：

- (I)加酸水解
- (II)加鹼水解
- (III)加入氧化劑
- (IV)照光
- (V)加熱

等條件進行藥品之安定性試驗，而分解期限應以產生約10%分解產物為宜，可以適當調整虐待條件，另外需特別

注意第一次分解產物，因虐待試驗並非藥品會實際經歷的情況，所以虐待試驗中之第一次分解產物，為最有可能產生之分解物。

4. 葛蘭素史克藥廠實驗室之管理：

(1) 注重安全：

所有葛蘭素史克藥廠帶領的員工，第一件告知的事項，一定是當有緊急鈴聲響起，請勿驚慌，跟隨他們至安全避難處所，而新進員工的訓練，第一課是教導他們認識環境及如何逃生。

(2) 辦公室與實驗室分離之設計：

葛蘭素史克藥廠採取辦公室與實驗室分離之設計，可以避免實驗完成後繕打結果報告時，仍需待在實驗室具有危險之空間。

(3) 可隨需求變動的通風櫃

通風櫃具有輪子，可以隨時移動調整，而供水、供電、氣體及溶媒則由天花板上連接，可以移動通風櫃後隨插即用，這樣的設計，方便進行某一專案時，將置放如高效液相層析儀及減壓濃縮之通風櫃移動至同一房間，避免一個完整實驗的進行，需要跑到不同樓層之不同房間，可以在同一房間一起接續進行。

(4) 良好之實驗室空氣品質

因為實驗儀器及操作均在通風櫃中進行，因此實驗室內空氣品質良好，不會有有機溶媒的味道飄散，能確保在實驗室工作員工之健康。

(5) 注重環保

葛蘭素史克藥廠有自己的排放廢溶媒及廢水處理工廠，而其處理之成效，可以由圍繞在廠區周圍的小河中，優雅漂浮在水上的鵝及鴨和水裡游泳的小魚得到驗證，這點可作為國內許多工廠學習的模範。

三、心得與建議

1. 感謝本局第一組的推薦，使得這次赴英國葛蘭素史克藥廠研習藥品不純物分析方法，能學習得到豐富的經驗。
2. 對於目前藥品之管理規範，各先進國家之藥廠均採一致之規定(ICH)，使產品能於各國家間得到認可，故應推動國內藥廠依照國際間共同認可之準則制定相關規定，期能推廣國內藥品之國際市場而邁向國際化。
3. 由此次之研習對藥品不純物從新藥研究及產品開發各階段進行之步驟有全盤的瞭解，且完整研習到藥品不純物其規格制定之準則，於藥品審查時能更專業。
4. 將研習所得藥品不純物分析方法開發之模式應用於本組中程計畫。
5. 藉由至國外研習機會，能與國外相關研究人員互動，瞭解藥品不純物之完整開發分析過程，並與之建立良好溝通管道，有助於藥品檢驗技術之提昇及使藥品之管理邁向國際化，應鼓勵同仁參加相關研習，增強語言能力，亦可邀請國外實務經驗人員蒞局講習，使同仁們均有學習成長機會。
