

出國報告（出國類別：考察）

赴斯洛伐克進行管制藥品原料藥製  
造廠 Hameln rds s.r.o. 供應商稽核  
及  
赴奧地利參訪藥品製造廠  
G.L. Pharma GmBH  
報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：王淑芬研究員兼廠長、翁宜伶技術員

派赴國家：斯洛伐克及奧地利

出國期間：112年11月5日至112年11月10日

報告日期：113年01月18日

## 摘 要

依照 PIC/S GMP(國際醫藥品稽查協約組織 西藥藥品優良製造規範)相關規範，供應商管理是確保產品品質重要之一環，受供應商稽核實有其必要性。本署管制藥品製藥工廠(下稱本廠)基於風險評估，針對首次供應本廠管制原料藥供應商位於斯洛伐克(Slovakia)西部之 Hameln rds s.r.o.製藥廠進行實地查核作業，了解所提供本廠之產品，其製造生產過程與品質管制情形，俾確認該原料藥(API)產品品質及安全性，此次稽核結果尚符合相關規範及本廠需求，供貨穩定且品質良好。

為拓展本廠製劑供應商之來源，充份供應國內醫療需求，併安排至奧地利(Austria)參訪生產含有 Oxycodone(羥可酮)持續藥效錠之製造廠 G.L. Pharma GmBH，了解所生產製劑之生產流程及管理相關事宜。

## 目 次

壹、目的.....	3
貳、過程.....	4
參、稽核/參訪概況.....	6
肆、心得與建議.....	12
附 錄	
附件 1.....	14、15
圖 1 .....	16
圖 2 .....	17
圖 3 .....	17
圖 4 .....	18
圖 5 .....	18
圖 6 .....	19

## 壹、目的

本署管制藥品製藥工廠(下稱本廠)專責辦理第一級、第二級管制藥品輸入、製造及供應等事項。依 PIC/S GMP 相關規定藥廠得進行原料、物料供應商的稽查，本廠藉由實地考察管制原料藥製造廠，了解製造廠之生產流程與整體作業情形，以確認輸入供國內使用之第一級、第二級管制藥品之品質符合相關規範，維護民眾用藥安全。

依據 PIC/S GMP 供應商管理規定，基於風險考量，前往首次供應本廠阿華吩坦尼注射劑管制原料「鹽酸奧芬它尼(Alfentanil Hydrochloride)」，位於斯洛伐克之製造廠 Hameln rds s.r.o.，為確保本廠生產之藥品品質穩定，至該廠執行供應商稽核作業。

另，為拓展本廠製劑藥品之供應商來源，充份供應國內醫療臨床使用，併參訪位於奧地利生產含 Oxycodone 持續藥效錠之製造廠 G.L. Pharma GmbH，尋找適合之製劑供應商。

藉此供應商稽核，確認原料藥(API)產品品質及安全符合相關規範，另參訪國外藥廠原料藥、製劑之生產程序及管理，拓展本廠原料藥及製劑供應商之來源。

## 貳、過程

### 一、行程表：

日期	地點	目的	備註
112.11.05-06	從台灣出發至維也納 國際機場	搭機前往奧地利	航行
112.11.07	斯洛伐克	供應商稽核 Hameln rds s.r.o.	管制藥品原料藥(鹽酸奧芬 他尼)製造廠
112.11.08	奧地利	製劑廠參訪 G.L. Pharma GmbH	含 Oxycodone(持續藥效錠)之 藥品製造廠
112.11.09-10	維也納國際機場返回 至台灣	搭機返台	航行

### 二、赴 Hameln rds s.r.o.稽核行程：

日期：112.11.07 (星期二)

Time	Topic	Activities
10:00-12:00	Open Meeting	Welcome and Factory Introduction
12:00-13:00	Lunch	
13:00-14:00	Site Tour	Warehouse
14:00-14:30		Production areas
14:30-15:00		Facilities & Equipment System
15:00-16:00		Stability room
15:00-16:00		Quality control Lab
16:00-16:30	Close meeting	Final discussions and closure of meeting

三、赴 G.L. Pharma GmBH 參訪行程：

日期：112.11.08 (星期三)

Time	Topic	Activities
09:00-09:30	Welcome	Introduction
09:30-11:00	Discussion	Q&A
11:00-12:00	Site Tour	Production areas Storage areas
12:00-13:00	Final meeting	Q&A

## 參、稽核/參訪概況

### 一、 斯洛伐克管制原料製造廠「Hameln rds s.r.o.」

#### (一)稽核主題

本次係執行本廠輸入原料藥「鹽酸奧芬它尼(Alfentanil Hydrochloride)」(衛部藥輸字第028071號)之供應商稽核，製造廠為Hameln rds s.r.o，主要作為本廠生產自製產品「"管制藥品廠"阿華吩坦尼注射液0.5毫克/毫升(衛部藥製字第060929號)」之原料藥。製造廠Hameln rds s.r.o生產原料藥「鹽酸奧芬它尼(Alfentanil Hydrochloride)」已取得歐盟EDQM核准CERTIFICATE OF SUITABILITY，證書編號為R1-CEP 2013-250-REV 01。

#### (二) Hameln的歷史及介紹

1890年，Wilhelm Kerstein博士從發現嗎啡的Friedrich Wilhelm Adam Sertürner 的繼任者手中購買了位於Hameln的Raths藥局，為公司奠定了重要基礎。Sertürner的發明對Kerstein家族的業務產生了深遠影響，因為止痛藥物至今仍是此公司的核心業務。工廠所生產的產品主要用於重症醫學、急診醫學、安寧醫學以及麻醉醫學領域。

Hameln工廠已成立130年之久，位於斯洛伐克的莫德拉(Modra)，距離奧地利-維也納(Vienna)機場大約100公里之路程，主要生產及研發嗎啡類相關產品，針對人類及動物用原料藥之產品相關研究、開發及製造。

廠內領有當地政府工廠登記證明文件(編號V-22/2022 zo dňa 12.04.2022)核定生產人用藥品及臨床試驗用藥，及當地政府核發之西藥GMP證書(編號SK/004V/2022)。另，廠內相關主管包含聯絡人與產品放行人員Olga Koncalova (QA主管)，製造部門主管Ladislav Drajna，品管部門主管Marian Snauko，法規部門主管Nikoleta Vandakova。

廠內生產人用西藥製劑、原料藥、臨床試驗用藥與動物用藥，西藥製劑包含無菌及非無菌藥品，原料藥包含Sufentanil base(蘇吩坦尼)、Sufentanil citrate(檸檬酸蘇吩坦尼)、Alfentanil HCl(鹽酸阿華吩坦尼)、Remifentanil HCl(鹽酸瑞吩坦尼)、

Dexmedetomidine HCl等，未生產青黴素、頭孢子菌素類、Carbapenem(碳青黴烯)、女性荷爾蒙類、生物藥品及細胞毒類等特殊類別產品。

廠內最近一次接受當地主管機關GMP例行性查核為2023年6月，另於2022年8月亦接受美國FDA查核原料藥Remifentanil HCl中間體RACN-0146之PAI(Pre-Approval Inspection批准前檢查)查核，查核結果均無嚴重缺失。

廠內由三棟獨立的建築物組成，建築物1為行政大樓，建築物2為QC(品質管制)實驗室及建築物3為生產區及倉庫(圖1)。

### (三) 工廠查核所見情形

依據 PIC/S GMP 相關規範進行供應商實地查核，該廠運作制度大致符合 PIC/S GMP 相關規範，結果如下：

#### 1、製藥品質系統與人事組織：

- (1)廠內依 GMP 規定設有相關部門如 QA(品質保證)、QC(品質管制)、原料藥生產及開發、安定性試驗、微生物監控、分析方法開發、IT(資訊)、廠房管理、物流與驗證部門確保廠內之製藥品質系統能順利運作，目前廠內員工總數約有 129 人，其中原料藥生產及開發部有 18 人、QC 部門有 63 人及 QA 部門 8 人。
- (2)廠內設有 QP(被授權人)人員共有 4 人，主要為 QA 主管 Olga Koncalova 負責產品放行，其餘 3 人為代理人，QP 人員需為藥學系或化學系畢業且藥廠工作經驗至少 2 年以上。廠內訂有原料藥放行作業程序(編號 SPPA-00281-QA)，規範 QP 人員須以該程序之放行紀錄表進行檢核後得放行原料藥。
- (3)訂有變更管制作業程序(編號 SPPG-00031-GEN)，規範變更管制須由 QA 核准之後始得變更，變更等級分為主要變更及次要變更。
- (4)訂有偏差管制作業程序(編號 SPPG-00047-GEN)及 CAPA SOP(編號 SSPG-00018-GEN)，將偏差案依風險分為重度、主要及次要等級，偏差案調查與風險評估由 QA 進行最終判定並執行矯正與預防措施。
- (5)訂有年度產品品質審查作業程序(編號 SSPG-00322-QA)，規範每年各產品須執



行品質檢討，檢討項目包含批次生產參數、品質事件(包含偏差、變更、OOS(偏離規格)及 CAPA(矯正及預防措施))、IPC(製程中管制)、成品檢驗、安定性試驗結果、確效等檢討。

(6)訂有供應商評估作業程序(編號 SPPG-00041-GEN)，將供應商分為關鍵供應商(委外製造廠、關鍵起始物或中間體、一級包材與運輸商)或其他供應商(化學品、其他非一級包材、設備)依風險執行實質稽核，如實地稽查、遠端稽核或問卷填寫等，關鍵性之供應商查核頻率為 3 年執行一次。

## 2、廠房設施與設備：

- (1)管制原料藥貯存於建築物 3 的 1 樓小批量 HP API(高活性原料藥)區 008 房室中(圖 2)，鹽酸奧芬它尼(Alfentanil Hydrochloride)的生產區在 2 樓 138 房室(圖 3)，生產區域設有門禁管理，僅有被授權的生產人員得進入生產區域，訂有原料藥之原物料及成品作業程序(編號 SPPG-00286-ASP 及 SPPG-00279-ASP)、環境清潔及消毒程序(編號 SPPG-00016-GEN)、人流及物流程序(編號 SPPG-00287-ASP 及 SPPG-00289-ASP)、留存樣品程序(編號 SPPG-00339-QA)、管制藥品處理程序(編號 SPPG-00014-GEN)、廢棄物作業程序(編號 SPPG-00010-GEN)、危險品作業程序(編號 SPPG-00034-GEN)及防蟲鼠管理作業程序(編號 SPPG-00072-GEN)等。
- (2)留存樣品儲存於作業室 MB952，倘原料藥為冷鏈產品時，儲存於該室之 2~8°C 冰箱。設有不同溫層之倉庫包含 15~25°C、2~8°C、-25~-15°C 並設有溫控系統監控溫度。
- (3)生產區之環境為 C 級區，其空調系統之監控依據 ISO 14644 之 ISO 7 設計，在小批量之 HP API 區溫度控制於 22±2°C，濕度控制於 30~60RH%，相同級區之不同作業室之壓差必須大於 15Pa，而不同級區之壓差至少要大於 30Pa；在商業批量之 object N.6 區溫度控制於 15~20°C，濕度控制於 30~60RH%，換氣數每小時大於 10 次，且設有警報系統監控空調設備。
- (4)廠內設有水系統供生產使用，依據 EP(歐洲藥典)制訂檢驗規格，廠內以自來水

作為原水經由 Eurowater 系統(圖 4)生產純水並以 UV 消毒後提供現場製程使用，並設有監控系統，線上監控導電度及溫度，依程序定期執行水質檢驗。另，水質檢驗規定取樣後 4 小時內執行檢驗作業。

(5)廠內設有其他支援系統包含壓縮空氣系統、氮氣系統、氫氣系統及氬氣系統，氣體均先進行過濾後再提供使用，其中氮氣系統位於作業室 157，提供原料藥生產區使用且設有鋼瓶供備援使用，壓縮空氣系統獨立於各生產區，定期執行品質相關測試。

### 3、文件

(1)廠內文件包含紙本與電子化文件，文件管理訂有相關作業程序包含文件格式製作與管制(編號 SPPG-00002-GEN)、文件儲存與歸檔(編號 SPPG-00005-GEN)及編碼原則 (編號 SPPG-00006-GEN)。

### 4、生產

(1)廠內之原料藥「鹽酸奧芬它尼(Alfentanil Hydrochloride)」係經化學合成製造，起始物為 Compound 8 citrate，經初步化學反應後得 Compound 8 再與 Compound 16b 反應後得 Compound 13 經純化與乾燥後而得原料藥成品 Alfentanil Hydrochloride(圖 5)。

(2)調閱 2022 年度之原料藥「鹽酸奧芬它尼(Alfentanil Hydrochloride)」產品品質檢討報告(PQR)(編號 PQR-0002-QA)，生效日期為 2023 年 6 月 22 日：

- ① 原料藥「鹽酸奧芬它尼(Alfentanil Hydrochloride)」2022 年共生產 8 批，皆合格放行。7 批經化學合成路徑生產製造，其中 1 批使用回收母液製造而成。
- ② 列有各生產批次之生產日期、再驗日期、批量、產率、放行日期及檢驗報告。回收母液之批次係由正常合成批次之回收母液再結晶而得，此批同時為回收母液批確效批之第一批，並執行安定性試驗。
- ③ 彙整及檢討各批次之起始物 Compound 8 citrate 與 Compound 16a 之品質、IPC、關鍵生產步驟及其參數、成品檢驗結果、包裝材料、安定性試驗結果、

偏差事件、變更管制事件、留存樣品、製程確效、清潔確效、設備驗證狀態等，尚依照原料藥 GMP 法規規定執行。

## 5、品質管制(QC)

- (1)品質管制部門負責進行物理化學和微生物學試驗。分析化學實驗室負責開發及驗證分析方法、研究物理化學物質的特性，以及對製造活性物質的起始材料、製程中管制和最終產品的品質管制以及安定性試驗檢驗。所有分析程序依據有效且經批准的規格和方法進行。
- (2)為進行產品之品質檢驗，化學實驗室有氣相層析儀(GC)、高效液相層析儀(HPLC)、紅外線光譜儀(IR)、自動滴定儀與溶離試驗機等，進行產品的鑑別試驗、含量分析、不純物檢測與溶離試驗。檢驗用儀器、設備之維護校正與試藥、標準品之管理皆訂定相關作業標準供遵循。
- (3)微生物實驗室執行微生物純度測試、無菌測試、細菌內毒素測試以及環境監測樣品檢驗。若有任何偏離規格(OOS)的檢驗結果會依相關程序進行調查及矯正。儀器設備管理遵循SPPG-00042-GEN 的管理規範，所有計量監控設備會依照相關規定執行校正或驗證。
- (4) 原料藥「鹽酸奧芬它尼(Alfentanil Hydrochloride)」之檢驗規格包含外觀、溶解度、熔點、鑑別、溶解後之外觀、酸鹼度、水分、類緣物質、硫化鹽灰分、殘留溶劑、不純物、含量、微生物及內毒素等。

## 二、「GL Pharma GmbH」簡介與錠劑生產流程介紹

### (一) GL Pharma GmbH 簡介

GL Pharma 製藥公司由 Gerot 及 Lannacher 兩家製藥公司合併已有 70 多年的歷史，核心業務領域包含心血管系統、中樞神經系統及泌尿科、腫瘤科、阿片類藥物替代療法(opioid substitution therapy)。

#### 1. 奧地利的研究機構

- (1)Lannach/Graz：Lannach研發總部實驗室的專長為固體口服劑型(流程為濕式造

粒、流動床乾燥、膜衣)，研發各種創新配方技術，及開發製造技術門檻較高的改良釋放製劑。

(2)**Vienna**：主要從事無菌製劑(無菌充填、無菌製造)、液體(滴劑、糖漿)及半固體劑型的研發。

2. 遍佈全球15個國家，擁有超過1,100名員工，所生產的產品銷售至全球超過65個市場。

3. GL Pharma的核心競爭力在於阿片類藥物替代療法(Methadone、Morphine、Levomethadone、Naloxone、Buprenorphine Naloxone)、疼痛管理(Morphine、Hydromorphone、Oxycodone Naloxone)、中樞神經系統及其他適應症的相關產品。

## (二) 口服固體製劑生產流程參訪

口服固體製劑的製程步驟包括：原料藥及賦型劑稱重、過篩及混合、造粒、打錠(壓片/錠)、膜衣(Coating)、包裝(裝盒)等。製程中由QC人員執行半製品、成品抽樣檢驗，針對API主成份進行物理及化學分析，並於包裝後進行抽樣檢查。

## 肆、心得與建議

此次出國執行供應商實地稽核及參訪藥品製造廠之情形大致良好，其心得及提出之建議如下：

### 一、Hameln rds s.r.o 稽核

#### (一)心得：

倉庫環境乾淨明亮，產品、中間體及物料等擺放整齊，皆有明確標示，依規定擺放防蟲鼠裝置(包含捕飛蟲燈、黏蟲鼠裝置等)，各房室皆有溫、濕度監測設備，且定期進行溫、濕度計校正。最終產品使用不銹鋼層架區隔，原物料放置於塑膠棧板，未直接接觸地板。

QC 實驗室使用紙本紀錄及 LIMS 系統併行管理所有檢驗樣品(包含安定性試驗)，可由系統主動定期通知檢驗時程，避免人員漏取樣檢驗之情形發生。最終產品外包裝皆有 BAR CODE，掃描後可以獲得此批產品的相關資訊。

該廠所生產的產品品質尚符合相關規範及本廠需求，提供之 CoA 檢驗結果與本廠檢驗結果皆相符(附件 1)。

#### (二)建議：

參訪觀摩該廠之檢驗相關備品均有明確標示相關內容，以利取樣人員辨識，查本廠的檢品取樣標示作業亦符合相關規範，為避免混淆誤取，建議本廠的檢驗備品，可於產品標示卡中增加備品選項或於備註欄位註明。

### 二、GL Pharma GmbH 參訪(圖 6)

#### (一)心得：

GL Pharma 所生產的製劑產品，種類多批量大，此次安排參觀固型製劑生產區域。

參觀的生產區域僅限授權人員進出，出入皆需憑人員辨識卡，並設有 CCTV 攝影監控，廠區 GMP 環境之壓差、氣流流向、溫濕度均由中央監控進行控制。首先參觀秤量室，秤重程序是整個生產過程中最關鍵的步驟，秤量室內有不同重量

範圍的天平，可依不同的需求使用適合之天平，按照四眼原則(第二人進行確認)及電腦輔助進行稱重作業。

接著參觀造粒、乾燥、膜衣設備等，最後到藥品包裝線，此部分為藥品鋁箔 Alu-Alu、附仿單、入盒及裝箱程序，中途有重量檢測，確認總重符合規範，以確保盒內產品無缺漏，最後階段有 QC 人員進行隨機抽樣檢查，後續由人工裝箱送至倉儲區待放行。產線中使用機器設備取代人工搬運，可有效減少投入的人力成本及提高製程效率。


## (二)建議：

112 年輸入進口的「疼始康定持續藥效錠」，製藥廠因物料包材生產的問題，導致產品供應不穩定等情形，為拓展本廠原料藥及製劑供應商來源，增加合格供應商，達充份穩定供應國內醫療需求，建議持續參訪原料藥及製劑製造廠。

經查，該廠所生產的「Oxygerolan<sup>®</sup>」製劑產品，與輸入我國的 Oxycodone 持續藥效錠，其具有相同成分、劑型及劑量，故建議可評估新增加供應商來源，輸入國內供醫療使用。

附件 1

1. 原廠 CoA 報告(批號：2200007)



**CERTIFICATE OF ANALYSIS**  
No. 183/001/60-6970/2022

Name of API : **Alfentanil hydrochloride** NA112190-1111001  
 Batch number: **2200007** Retest date: **12/2024** (2024.12.31)  
 Manufacturer: **hameln rds s.r.o.**  
 Manufacturing date: **01/2022** (2022.1.1)

Parameter of quality	Specification	Result(s)
Appearance	White or almost white powder	Complies
Solubility		
Water	Freely soluble	Freely soluble
Ethanol (96 per cent)	Freely soluble	Freely soluble
Methanol	Freely soluble	Freely soluble
Melting point	About 140°C, with decomposition	139.9°C
Identification		
A. IR spectrum	Complies with the spectrum of alfentanil hydrochloride hydrate CRS	Confirms
B. Chlorides	Positive	Positive
Appearance of solution		
Clarity	Clear	Clear
Colour	Colourless	Colourless
pH	3.9 - 4.5	4.1
Water	3.0% - 4.0%	3.4%
Sulfated ash	NMT 0.1%	0.03%
Related substances (HPLC)		
Impurity D	NMT 0.2%	<0.05%
Unspecified impurities, single	NMT 0.10%	<0.05%
Total impurities	NMT 0.4%	<0.05%
Ethyl methanesulfonate (Imp. M) (GC/MS)	NMT 6 ppm	0.1 ppm
Assay (on anhydrous substance) (Titrimetry)	98.5% - 101.5%	100.2%
Residual solvents (GC)		
Acetone	NMT 5000 ppm	284 ppm
Triethylamine (GC)	NMT 320 ppm	<32 ppm
N-Nitrosamines		
N-nitrosodimethylamine (NDMA)	NMT 0.4 ppm	<0.05 ppm*
N-nitrosodiethylamine (NDEA)	NMT 0.1 ppm	<0.01 ppm*
N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA)	NMT 0.4 ppm	<0.05 ppm*

\*Reporting threshold (OT)

本廠檢驗報告(批號：NA111-1111001)


衛生福利部食品藥物管理署管制藥品製藥工廠

原料檢驗報告

樣品名稱： <b>鹽酸奧芬它尼</b>	原料編號-批號： <b>NA111 - 1111001</b>	
請驗單位： <b>營管署</b> 請驗單號： <b>A0102200102</b>	檢驗目的： <b>輸入品檢驗</b> 取樣日期： <b>11/10/23</b>	
取樣人員： <b>陳語柔</b> 取樣地點： <b>0117</b>	檢驗方法原料檢驗規格 <b>NA111 第 4 版</b>	
取樣數量： <b>10g</b> 使用數量： <b>9.23961g</b>	報告日期： <b>11.11.01</b> 再驗日期： <b>12.11.01</b>	
項目	規格及紀錄	結果
1. 性狀*	為白色至幾白色粉末。	符合
2. 溶解度	(1) 易溶於甲醇、乙醇及水。	符合
	(2) 其水溶液為透明無色。	符合
3. 鑑別	(1) 鹽酸奧芬它尼與其對照標準品乾品之吸收光譜於相同波長處呈最大吸收。	符合
	(2) 鹽酸奧芬它尼之沉澱物可被氫水溶液(2 mL 去離子水及 1.5 mL 氫試液)溶解。	符合
4. 水分*	所含水分 3.0-4.0%。	3.88%
5. 熔融溫度	熔融溫度約 140°C。	139°C
6. 層析法純度檢查*	(1) 樣品溶液層析圖譜中，不純物 D 之含量不得大於 0.2 %	符合
	(2) 樣品溶液層析圖譜中，除不純物 D 外，其他任一不純物不得大於 0.1 %。	符合
	(3) 全部不純物之總和不得超過 0.4%。	符合
7. 含量測定	所含鹽酸奧芬它尼(C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> ·HCl)按乾品計算應為 98.5~101.5 %。	100.12%
8. 元素不純物	Pd 不得超過 1 ppm。	0.0497ppm
9. 殘留溶劑	(1) 異丙醇 NMT 0.1%。	0.001%
	(2) 丙酮 NMT 0.5%。	0.03%
	(3) 甲基異丁酮 NMT 0.1%。	0.002%
備考	(1) 樣品殘樣處理核對：驗餘樣品 <b>0.76089g</b> 會同主管沖水銷毀。 (2) 濕品鹽酸奧芬它尼含量 <b>96.12%</b> = 乾品含量 <b>100%</b> × (1-水分) <b>113/12</b> (乾品含量： <input type="checkbox"/> 未超過 100.0%，維持不變， <input checked="" type="checkbox"/> 超過 100.0%，以 100.0% 計算。) (3) 營管部稱料以濕品含量 <b>96.12%</b> 計算，實際量=理論量/濕品含量 (4) 標註星號「*」之檢驗項目，於再驗時，需再次檢驗。	
報告人員	品研部主管	檢驗結果
李宜琳	林育瑛	合格

附件 1 原廠 CoA 與本廠檢驗結果

2. 原廠 CoA 報告(批號：2300059)



**CERTIFICATE OF ANALYSIS**  
No. 076/001/63-0700/2023

Name of API: **Alfentanil hydrochloride**      NA111-1120601  
 Batch number: **2300059**      Retest date: **01/2026 (2026.1.31)**  
 Manufacturer: **hameln rds s.r.o.**  
 Manufacturing date: **02/2023 (2023.2.1)**

Parameter of quality	Specification	Result(s)
Appearance	White or almost white powder	Complies
Solubility		
Water	Freely soluble	Freely soluble
Ethanol (96 per cent)	Freely soluble	Freely soluble
Methanol	Freely soluble	Freely soluble
Melting point	About 140°C, with decomposition	138.6°C
Identification		
A. IR spectrum	Complies with the spectrum of alfentanil hydrochloride hydrate	Confirms
B. Chlorides	Positive	Positive
Appearance of solution		
Clarity	Clear	Clear
Colour	Colourless	Colourless
pH	3.9 - 4.5	4.0
Water	3.0% - 4.0%	3.2%
Sulfated ash	NMT 0.1%	0.01%
Related substances (HPLC)		
Impurity D	NMT 0.2%	0.07%
Unspecified impurities, single	NMT 0.10%	<0.05%
Total impurities	NMT 0.4%	0.07%
Ethyl methanesulfonate (Imp. M) (GC/MS)	NMT 6 ppm	<0.01 ppm
Assay (on anhydrous substance) (Titrimetry)	98.5% - 101.5%	100.9%
Residual solvents (GC)		
Acetone	NMT 5000 ppm	365 ppm
Triethylamine (GC)	NMT 320 ppm	<32 ppm
N-Nitrosamines		
N-nitrosodimethylamine (NDMA)	NMT 0.4 ppm	not detected
N-nitrosodiethylamine (NDEA)	NMT 0.1 ppm	not detected
N-nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid (NMBA)	NMT 0.4 ppm	not detected

本廠檢驗報告(批號：NA111-1120601)

衛生福利部食品藥物管理署管制藥品製藥工廠

原料檢驗報告

樣品名稱: <b>鹽酸奧芬它尼</b>	原料編號-批號: <b>NA111 - 1120601</b>
請驗單位: <b>營管部</b> 請驗單號: <b>A0102300082</b>	檢驗目的: <b>輸入品檢驗</b> 取樣日期: <b>1120629</b>
取樣人員: <b>周季奎</b> 取樣地點: <b>C116</b>	檢驗方法原料檢驗規格: <b>NA111 第 4 版</b>
取樣數量: <b>9g</b> 使用數量: <b>8.22854g</b>	報告日期: <b>1120710</b> 再驗日期: <b>1120710</b>

項目	規格及紀錄	結果
1. 性狀*	為白色至幾白色粉末。	符合
2. 溶解度	(1) 易溶於甲醇、乙醇及水。	符合
	(2) 其水溶液為透明無色。	符合
3. 鑑別	(1) 鹽酸奧芬它尼與其對照標準品乾品之吸收光譜於相同波長處呈最大吸收。	符合
	(2) 鹽酸奧芬它尼之沉澱物可被氨水溶液(2ml) 去離子水及 1.5 ml 氨試液) 溶解。	符合
4. 水分*	所含水分 3.0-4.0%。	3.2%
5. 熔融溫度	熔融溫度約 140°C。	139°C
6. 層析法純度檢查*	(1) 樣品溶液層析圖譜中, 不純物 D 之含量不得大於 0.2 %	0.06%
	(2) 樣品溶液層析圖譜中, 除不純物 D 外, 其他任一不純物不得大於 0.1 %。	符合
	(3) 全部不純物之總和不得超過 0.4%。	符合
7. 含量測定*	所含鹽酸奧芬它尼(C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> ·HCl)按乾品計算應為 98.5~101.5 %。	100.3%
8. 元素不純物	Pd 不得超過 1 ppm。	0.1220 ppm
9. 殘留溶劑	(1) 異丙醇 NMT 0.1%。	ND
	(2) 丙酮 NMT 0.5%。	0.04%
	(3) 甲基異丁酮 NMT 0.1%。	ND
備考	(1) 樣品殘樣處理核對: 驗餘樣品 <b>0.27146g</b> , 會同主管沖水銷毀。 (2) 濕品鹽酸奧芬它尼含量 <b>96.3</b> % = 乾品含量 <b>100</b> % × (1-水分) Percent Date: 1120131 (乾品含量: <input type="checkbox"/> 未超過 100.0%, 維持不變, <input checked="" type="checkbox"/> 超過 100.0%, 以 100.0% 計算。) (3) 營管部稱料以濕品含量 <b>96.3</b> % 計算, 實際量=理論量/濕品含量。 (4) 標註星號「*」之檢驗項目, 於再驗時, 需再次檢驗。	
報告人員	品研部主管	檢驗結果
<b>周季奎</b>	<b>潘黃琴</b>	<b>合格</b>



圖 1 Hameln 廠區介紹  
行政大樓



討論過程



圖 2 管制原料藥貯存區

Schéma prízemia v maloobjemovej výrobe HP API  
/ Layout of the ground floor in the small volume high potency API production

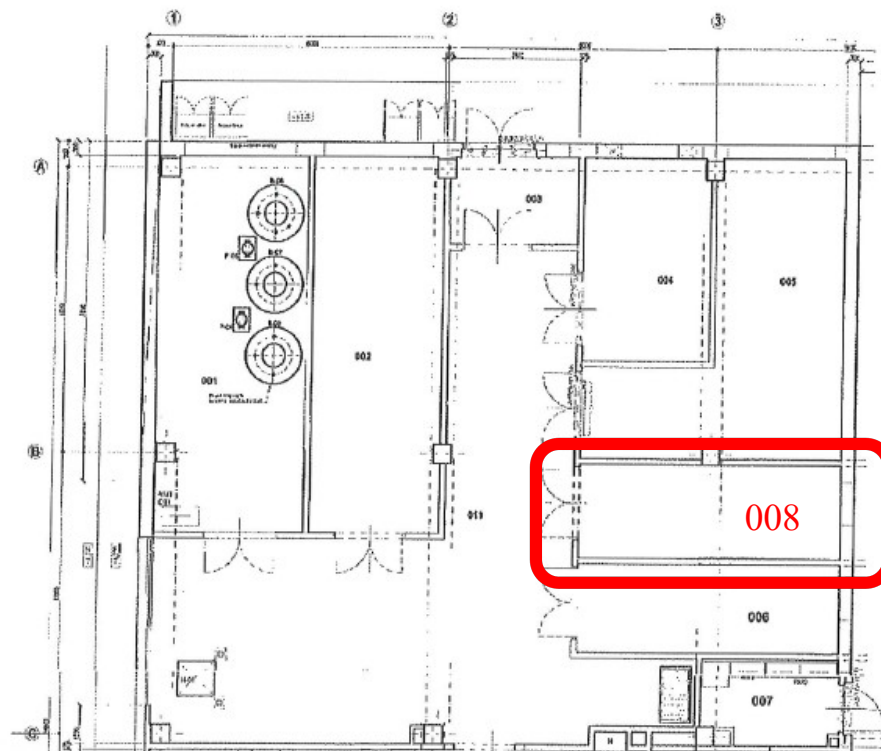


圖 3 生產區域

Schéma prvého poschodia v maloobjemovej výrobe HP API  
/ Layout of the first floor in the small volume high potency API production

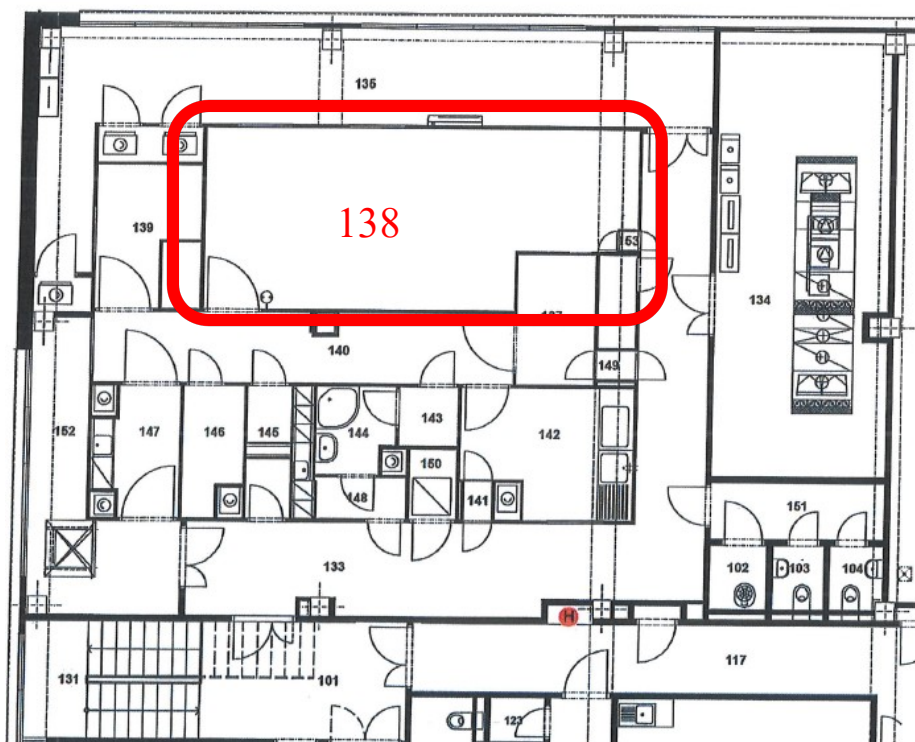


圖 4 Eurowater 系統



圖 5 Alfentanil Hydrochloride 反應步驟

Route of synthesis:

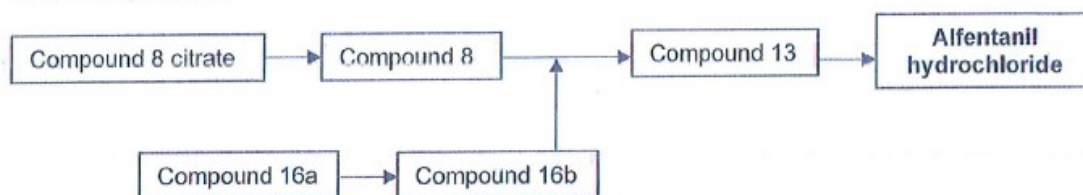


圖 6 GL Pharma GmbH

行政大樓



生產區建築物



討論過程

