

# 藥廠如何控管產品品質

■ 黃克理

好不好，用了才知道？用到不好的藥會傷害病人，藥廠如何防患於未然呢？

藥廠要為他們的產品負最終責任，他們也希望每顆藥都安全有效。藥品安不安全、有不有效由臨床試驗決定，要如何讓「每顆藥都一樣」，讓臨床試驗有代表意義、讓用藥者每次服藥的效果能接近預期目標、讓藥局的商品在剛進貨時與保存期限到期之前都可以放心地賣出……也就是藥品的品質要如何控制，這就是大多數藥廠人員在忙碌的事。

## 原料供應鏈管理

藥品最主要的原料是具有藥效的主成分，以傳統的化學小分子藥品為例，主成分的化學合成過程中會使用各種反應物、催化劑、溶劑，都可能殘留在產物中。化學合成除了目標產物外，難免有反應不完全的中間體、不同反應機制產生的副產物，這些通稱為不純物。有的不純物有毒，有的不純物會讓主成分容易變質，只有主成分純度夠高，不純物含量夠低，才能做為藥品原料，不然只能算是媒體上所謂的「黑心化工原料」。



各種型態的藥品與包裝



檢驗膠囊、錠片品質常用的溶離機。

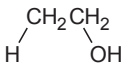
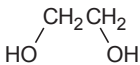
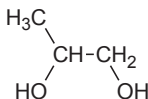
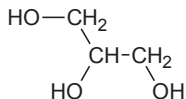
主成分是藥品的靈魂，但是在藥品中真正占有最多質量的是賦型劑。賦型劑是刻意選擇不具藥理活性的成分，用來搭配主成分使藥品易於製造、使用。適當的賦型劑可保護主成分的活性，讓藥錠不會放沒多久就崩散成粉末，讓藥水中不至於有黴菌生長，或讓主成分不會在胃中被胃酸分解，到小腸才發揮藥效等，這些都是賦型劑可能的功能。

賦型劑和主成分一樣要考慮品質，源自化學合成的原料需要控管不純物含量。有的原料是從動物組織提煉加工而來，需要考慮傳染病原或生物毒素。來自植物或礦物的原料，也要評估該產地是否有區域性的重金屬等汙染。

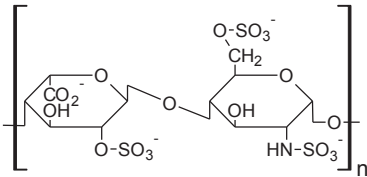
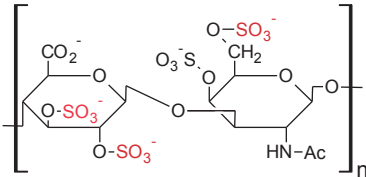
不論是主成分或是賦型劑，純度不夠可能是製造過程沒控制好，但有一類不合格的原料是真正的黑心原料——魚目混珠，以成本較低的工業級原料取代藥品級原料，甚至是以檢驗結果相近的另一種物質替代，有如奶粉中的三聚氰胺。2007 年在巴拿馬曾經出現以工業用抗凍劑代替甘油製成感冒糖漿與牙膏，造成上百人死亡；2008 年也曾有化學結構相近的抗凝血劑假藥在美國造成數百名病患過敏，並有幾位病患因此身亡。這些喧騰一時的事件提醒我們必須慎選原料，對於原料的檢驗也愈來愈嚴格。

除了藥品的原料外，直接與藥品接觸的包裝材料的品質也日益受重視。靜脈輸

### 結構相似的乙醇、乙二醇、丙二醇、丙三醇。

			
乙醇 酒精	乙二醇 (抗凍劑)	丙二醇 (食品溶劑)	丙三醇 甘油
可食用 喝多了會中毒	不可食用 急性腎毒性	合法食品 / 藥品添加物	合法食品 / 藥品添加物

### 結構相似的肝素與其偽藥

	
肝素 (heparin)	多硫酸軟骨素 (over sulfated chondroitin sulfate)
抗凝血劑， -SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 官能基是成分鑑別的最基本目標。	原結構是成本較低的軟骨素，紅色部分是額外合成上去的 -SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 官能基，在肝素的成分鑑別試驗中會顯得含量較高，但沒有抗凝血的功能。

**在製程研發時投入的心思愈多，  
對產品的特性了解愈透徹，到了藥品要查驗登記及後續上市後管理時就愈容易。**

注液的軟袋會不會釋出塑化劑？膠囊的泡殼會不會有水氣滲入？藥水中的主成分會不會吸附在瓶壁上？包裝材料是為了保護藥品，但不好的包裝材料可能會污染藥品或影響藥效。不論是藥廠還是各國的藥政單位，都陸續把包裝材料比照藥品主成分與賦型劑管理，稽核包裝材料供應商並定期檢驗其品質。

分工合作可提升製造的效率，但會使品質管理變得複雜。原料或藥品都可能分段製造，每段都有製造、儲存、運輸等流程，可能由不同的廠商負責，甚至有各自的代理商接洽，這是縱向的複雜度。一家藥廠可能有多個生產線，一條生產線有時會生產多種藥品，每種藥品有多種原料，為了保持原料供應穩定，可能每種原料都有兩三個供應商，這是橫向的複雜度。

而全球化的經濟型態不僅增加了廠商間的距離，提高移動的時間與金錢成本而形成稽核阻礙，各國法規差異與主權壁壘對於稽核供應商品質或追溯問題來源又是另一項挑戰。

## 設計出品質

有了好的原料，也要有適當的製造方法才能把適當比例的原料組合成好的產品。所謂「適當的比例」不是直接套用過去的成功經驗，把主成分換一下就好，而是依據主成分的性質、給藥途徑找出該用哪些賦型劑配合，在一定的範圍內變化配方比例試製產品，並檢驗這些試製品的性質加以比較。

考量製造成本與實際需求，產品開發階段的試製批一定是小量製造，與後續查驗登記用的先導規模及上市時的量產規模可能差距成千上萬倍，這種質量與體積的差距在化工性質上不可忽視。因此適當的製造方法應考慮到製程放大的需求，在操作參數上保有彈性。在製程研發時投入的心思愈多，對產品的特性了解愈透徹，到了藥品要查驗登記及後續上市後管理時就愈容易。

## 確效的概念

愈複雜、愈大量的事物愈難說「一定是怎樣」，只能以抽樣檢驗、統計分析來說明「不一定是」的可能性很低，「一定不是」的可能性更低。但在工業界，我們還是用望文生義的「確定有效」來稱呼這個流程—確效。

設計好的製造流程能不能每次都生產出一致的合格產品？在一系列的製造過程中，每個步驟都訂定了操作計畫及檢驗項目，如果能連續3次從頭到尾在每個步驟都有相同的合格結果，我們就有這個製程能重複製造出品質夠好的產品的信心。

通常製程確效的操作條件範圍會比實際量產製造時來得廣，以確保品質範圍，並因應可能的彈性條件所需。如果是品質要求比較嚴謹的滅菌製程，更要挑戰極端條件，以確保不會有微生物污染。此外，我們對新穎劑型如奈米顆粒的了解較錠劑、溶液劑等傳統劑型少，劑型的複雜度也較高，因此這些新穎劑型的製程確效項目就比較繁雜。





液相層析儀（HPLC）是藥廠中常用的檢驗設備。

確效是品質系統的核心，除了製程確效外，各項系統如廠房空調、製藥用水等也都需要確效。至於各項製造設備如混合機、造粒機等，或各式分析儀器如溶離機、層析儀等，則要由供應商與使用者雙方共同驗證設備運作一如預期。不論是製程或是硬體設施，都要定期檢查是否如確效時一樣地運作，一旦有任何方法變更或設備更新、搬遷，都需要重新確效，這些都是為了維護藥品品質的一致性。

## 進料出貨都要檢驗

即使製造流程經過確效，仍然難以保證產品一定都完全沒問題。但藥有沒有效真的要吃了才知道嗎？藥廠當然不能被動地等待使用者反應，必須主動找出不良品以避免銷售出去。藥品在出貨前會檢查一些物理性質、化學性質、微生物活性、有效成分含量等，以各項規格整合出藥品的品質指標。這些規格需要經過衛生主管機

關審核，檢驗的方法要經過分析方法確效，負責檢驗的品管人員要經過內部認證並遵守標準操作流程，而所有數據與結果必須正確記錄並妥善保存一定時限以供查證。

如果出貨檢驗沒有全部合格，品質部門就會阻止產品出貨，並調查不合格的原因，確認是檢驗階段、製造階段或是原料品質的問題，這個問題是否僅止於這幾個樣品、整批產品，甚至其他產品，並依據調查的結論是否要回收已上市的产品，是否有設備需要維修，或需要修改製造流程、更換原料供應商。

除了產品生產完成時有放行檢驗外，為了分攤風險，製造過程中許多步驟也都有各自的檢驗項目，以避免太晚發現問題。前面提到過原料品質影響深遠，除了稽核原料供應商外，每批原料在進貨時都該有例行性檢驗，這些進貨檢驗跟藥品放行檢驗一樣要審核規格、確效方法等。

產品放行之後能放多久不會壞，又應該保存在什麼條件下？這就要靠安定性試

**製程或硬體設施都要定期檢查是否如確效時一樣地運作，一旦有任何方法變更或設備更新、搬遷，都需要重新確效，以維護藥品品質的一致性。**

驗來證明。產品包裝好後置於恆溫恆溼箱中，每隔一段時間取一些檢驗。這在藥品開發階段會用來決定產品保存期限，藥品上市後仍會持續執行安定性試驗，以確認產品的品質穩定。

## 最重要的還是人

不管原料、製程、設備、方法多麼好，製造還是由人來操作機器，檢驗還是由人來執行，整個藥品製造的各個環節中最大的不確定性就是人。所有操作都要經過訓練並驗證合格才能實際操作，所有結果都要有其他人重複核對，分析方法確效要比較不同操作者間的再現性以減少人為誤差。

即使藥廠內部規定項目再多，甚至是政府相關法規再嚴格，如果有的人就是心不在焉或心存歹念，則規定終究只是具文，藥品品質也只是紙上談兵。唯有所有參與人員真的把藥品品質放在心上，每個行為都思考「這會有什麼影響」，主動發現可能的問題，由下而上建立藥廠內部的品質文化，才能落實藥品品質管理。

## 這就是藥品 GMP

綜合以上的品質管理項目，搭配工廠硬體設施的規範與所有行為的標準化和文件化，就大致是現在的藥品優良製造規範（Good Manufacture Practice），也就是一般簡稱的 GMP。來自衛生主管機關的 GMP



將藥粉壓塑成型的打錠機

認證只是全球共通的藥品品質最低標準，唯有靠藥廠在整體方向與各個細節上努力才能保證藥品的品質，民眾的用藥安全也才有保障。

黃克理

成功大學臨床藥學與藥物科技研究所 /  
財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組

### 藥品優良製造規範（Good Manufacture Practice）

過去各國的衛生主管機關對於藥品製造的要求都不一樣，彼此也不互相承認稽核結果。從國外進口藥品前，必須先由我國的官員去對方國家稽核工廠，不僅重複稽核曠日廢時，對廠商與主管機關都是一大負荷。歐盟國家自 1970 年代開始推動醫藥品稽查合作協議（the Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme）共同認證，即 PIC/S GMP，如今已成為國際公認的標準，台灣也在 2013 年正式成為會員國，並確定於 2015 年全面實施。