農藥工廠原體及成品規格與品質檢驗 GMP 之建立

羅 致 述

台灣省農業藥物毒物試驗所

一、前言

二、農藥原體及成品之規格與品管

1.錳乃浦原體規格與品管分析

2.甲基鋅乃浦原體及成品之規格與品管

3.達馬松原體及成品之規格與品管

4.保米徽素之原體規格與品管

5.美文松之原體規格與品管

三、農藥工廠品質檢驗與操作規範

1.標準物質

2.純度

3.品質檢驗之標準設備與配件

4.案例說明

四、結論

五、參考文獻

經濟部工業局八十三年度
工業技術人才培訓計畫講義

專案計畫名稱：農藥工業人才培訓計畫

課程名稱：農藥製劑之改良與研發人才培訓班

上課期間：自82年12月2日至82年12月4日

主辦單位：經濟部工業局

執行單位：台灣區農藥工業同業公會

一、前言

農藥工廠 GMP 之建立主要目的就是要建立優良品質的成品農藥產製的保證，而農藥品質是否優良關係到農藥的藥效是否穩定，而農民是否願意購買一定品牌的農藥，則視該品牌的農藥是否能維持一定水準，何謂一定水準？如何規範？這就有賴各家工廠是否均確實規範及執行產製作業標準化、標準規格檢驗制度化了。這些標準化與制度化，即是 GMP 作業之兩項主要內容。在國外正廠的農藥公司都會有一套自家品管使用的規範："In-houre specification"。其目的是(1)原體品質要對，(2)原體之品質分析技術要確實，(3)成品品質之規格要好，(4)確實的認證與稽核。各家的標準化、制度化作業或有不同，但其最終的目的均相同。

現分述於後。

(1) 原體品質要對。

無論是進口，委託生產，或自行合成都要有一定的標準處理或合成流程，以保證進口的原體或合成的原體品質純度在一定標準之上。如有不純物，其種類要固定，含量也不可增加，以免影響品質。

(2) 品管分析技術。

有些農藥具有同分異構物數種，如品管分析技術無法確認其中主要有效成份之含量，及其他同分異構物之種類與含量，就會影響到製劑，藥效，與毒性。國際農業化學品製造業協會 (GIFAP) 及 Bayer公司對這些品管技術及限制的流程與理念，則可參閱本文後所附之專題報導第 27 期 (農藥工廠品質檢驗之分析與操作規範)。

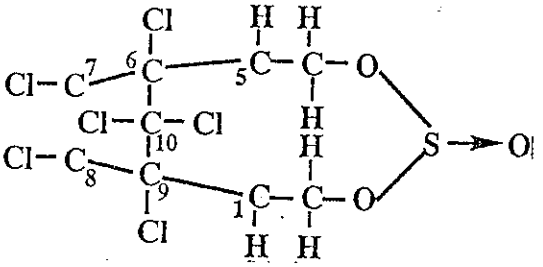
(3) 成品品質規格。

品質規格的確認需依各個農藥特性而予以規範，但此規格說明不易取得，而一般性的規格說明，對提昇農藥品質的助益有限。安殺番 (Endosulfan) 為例說明聯合國世界糧農組織 (FAO) 所公告之規格 (Specification)(表一)，及美國農部所公告之標準 (AS, American Standard)(表二)。

表一、聯合國世界糧組織對殺蟲劑安殺番原體之說明

項　　目	FAO 規格 (Specification)
敘述	本物質應含以安殺番為主之成份，且可製成乳液，褐色粒劑、片劑、粉劑，無其他外源性物質或添加劑。
有效成份	
確認	必要時需予確認
低限值	94%
宣示含量	分析值與宣示含量不可超過±2%
同分異構物含量	
α異構物	64～67%
β異構物	29～32%
凝固點	80℃ (極小值)
不純物	
安殺番-乙醚	1% (極大值)
安殺番-乙醇	2% (極大值)
酸性	0.1% (W/W, H_2SO_4, 極大值)
乾重損失	1.0% (W/W, 極大值)
丙酮不溶物	1.0% (W/W, 極大值)

表二、美國農部 (USDA) 對安殺番之原體說明

項　　目	USDA 標準 (Standard)
理化性質	
化學名	6,7,8,9,10-hexachloro-1,5,5a,6,9,9a-hexahydro-6,9-methano-2,4,3-benzodioxathiepin 3-oxide
化學結構	
實驗式	$C_9H_6Cl_6O_3S$
分子量	407
	純　品　　工業級
顏色	無　色　　淡褐色
外觀	結　晶　　結　晶
味	無　　類似hexachlorocyclo pentadiene 及 SO_2
熔點	106℃ (低溫同分異構物)
	212℃ (高溫同分異構物)
沸點	沸時分解
密度(20℃/20℃)	1.745g/ml (溶液)
20℃溶解度	原體克/溶劑100克
氯仿	100
乙醇	5
柴油	25
氯甲烷	45
水	不溶
甲苯	45～55
安定性	安定，遇鐵分解

由以上的說明，各位可瞭解國外官方的規格或標準，大概只能告知一些有關農藥品質的部份資料，對於農藥品質確有幫助的資料則有限．而國內農藥工廠原體主要由國外供應，因此現在與各位討論的不包括農藥生產的標準設備與操作程序，而是著重在第二項農藥標準規格之建立與檢驗，以協助廠商。確認購入之原體品質，以避免劣藥的處罰，並進而提昇成品品質則是國內業較關心的，因此筆者就個人過去數年的經驗，嚐試寫下錳乃浦、甲基鋅乃浦、達馬松保米黴素，及美文松等部份農藥的規格．或許不是很完備，但相信可提供各位在執行 GMP 作業時的參考。

二、農藥原體及成品之規格與品管

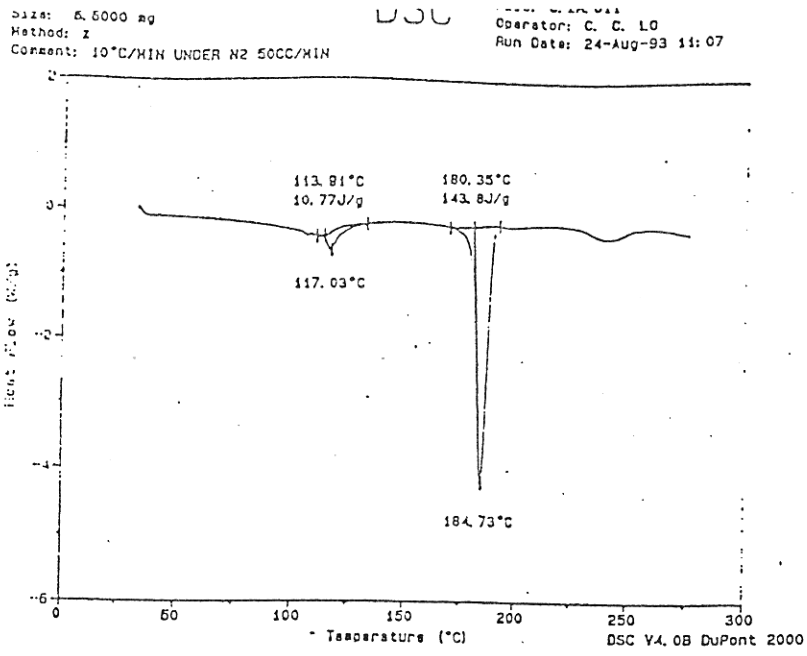
農藥標準規格是保證產品品質優良的最重要說明。一個農藥產品，無論是原體或是成品，都要有一個標準供品質分析，品質改善的依據。雖然有人認為田間藥效好就可不必要投資進行品管，這似乎也有些依據，但可能的問題是每批生產的品質不一定一直是好的，如未能掌握，便很容易使農民遭受損失，失掉市場。而標準規格與品管分析雖是逐批檢驗，增加生產成本，但當成品貼上公司的標示後，就代表著公司對產品的負責，農友對公司的信任。這是兩蒙其利的事，這就是很多農友偏愛德、日、美、英進口產品的原因。

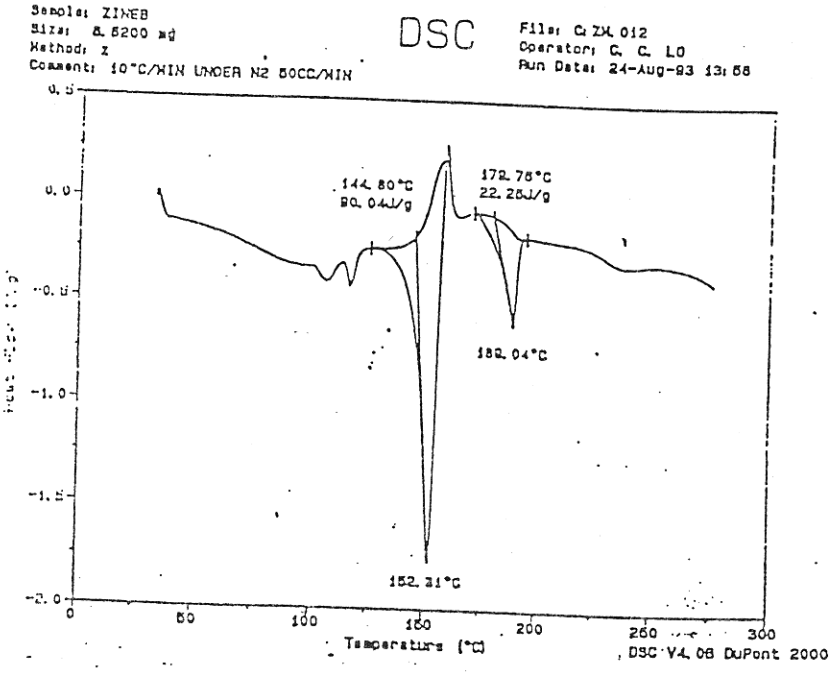
1.錳乃浦原體規格與品管分析

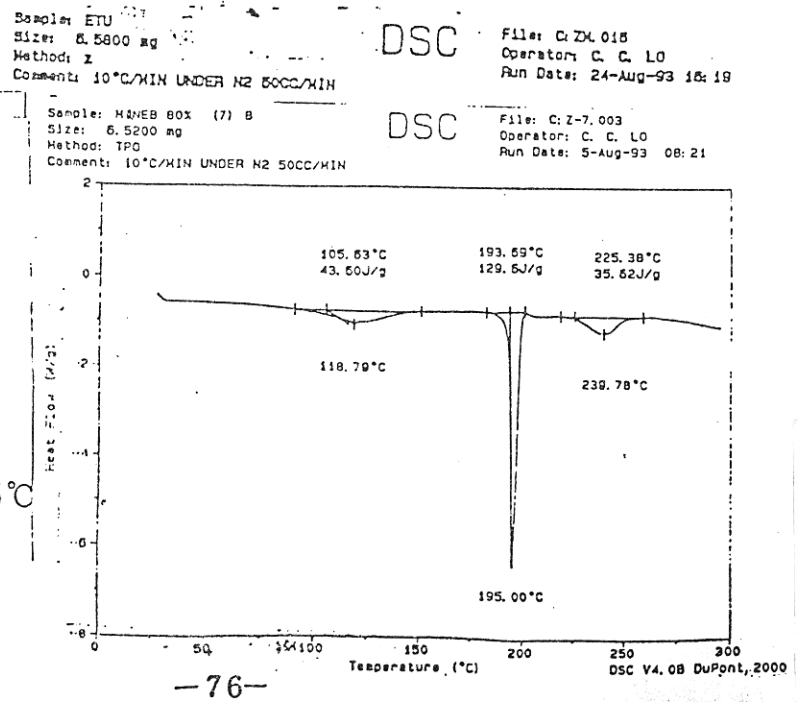
錳乃浦之原體規格中熔點的說明是很重要的（表三），如果加熱低於 190℃ 以下，其中所含的 ETU 晶體就開始熔解，則可能顯示這個錳乃浦原體在合成後的錯化物並不十分安定（圖一），易在環境中生成 ETU，而使得成品極易在短時間內因所含 ETU 過量，而違反農藥管理法之限值。

因此對於購入之原體除先以液相層析法分析其中所含 ETU量之外，另一種較方便的 DSC 檢驗法也是必要的。

基於以上的說明，我們可以瞭解在錳乃浦之原體規格中熔點、不純物、及分析法是品質規格中極重要的，因此執行時也必需要有一明確的步驟來執行，以確保成品品質。







圖一、ETU熔解溫度

上：鋅錳乃浦
180.35℃
(Cp=143.8)

中：鋅乃浦
152.31℃
(Cp=90.04)

下：錳乃浦
193.69℃
(Cp=129.6)

ETU標準品為198.05℃
(Cp=199.9 j/g)

表三、錳乃浦之原體規格

化學結構： $[\text{-SCSNHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCSS-Mn}]_x^-$

普 通 名：Maneb

化 學 名：Manganese ethylenebis(dithiocarbamate) polymeric

純　　度：原體 >80%，淡黃色粉體

熔　　點：加熱至 190℃ 以後產生 ETU(DSC)

溶 解 度：不溶於一般溶劑

安 定 性：乾燥狀態下安定，遇空氣、水或強酸鹼易分解

不 純 物：ETU　原體 <0.3%；成品 <0.5%

腐 蝕 性：對金屬具腐蝕性

容　　器：塑膠材質

混 合 性：可與 Benalaxyl, Copper oxychloride, Copper sulfate, Cymoxanil, Metalaxy, Oxadixyl, Tridemorph 等藥劑直接混合

分 析 法：定性：HPLC 附 UV-UIS 檢測器；層析管：RP-select B 或 Zorbax ODS C_{18}

主成份：動相為 $H_2O/CH_3CN=3/2$ (V/V)

ETU：動相為 H_2O/THF (99.95/0.05, V/V)

定量：CS_2法

2.甲基鋅乃浦原體及成品之規格與品管

甲基鋅乃浦的原體及規格說明與檢驗亦比照錳乃浦的規格（表四）。中比較重要的是不純物，其主要不純物應為 PTU，如含有 ETU 即是鋅乃所仿冒（圖二），購入原體時要注意，以免遭受損失。

表四、甲基鋅乃浦原體之規格

化學結構：$[\text{-SCSNHCH}_2\text{-}\underset{\displaystyle \text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}\text{HNHCSSZn}]_x$

普 通 名：Propineb

化 學 名：Polymeric zinc ethylenebis(dithiocarbamate)

純　　度：原體 >85%，淡黃色粉體

熔　　點：>190℃ 分解

溶 解 度：不溶於一般溶劑

安 定 性：乾燥狀態下安定，遇強酸強鹼易分解

不 純 物：PTU　原體 <0.3%，成品 <0.5%

腐 蝕 性：對鐵或鋁合金具腐蝕性

容　　器：塑膠材質

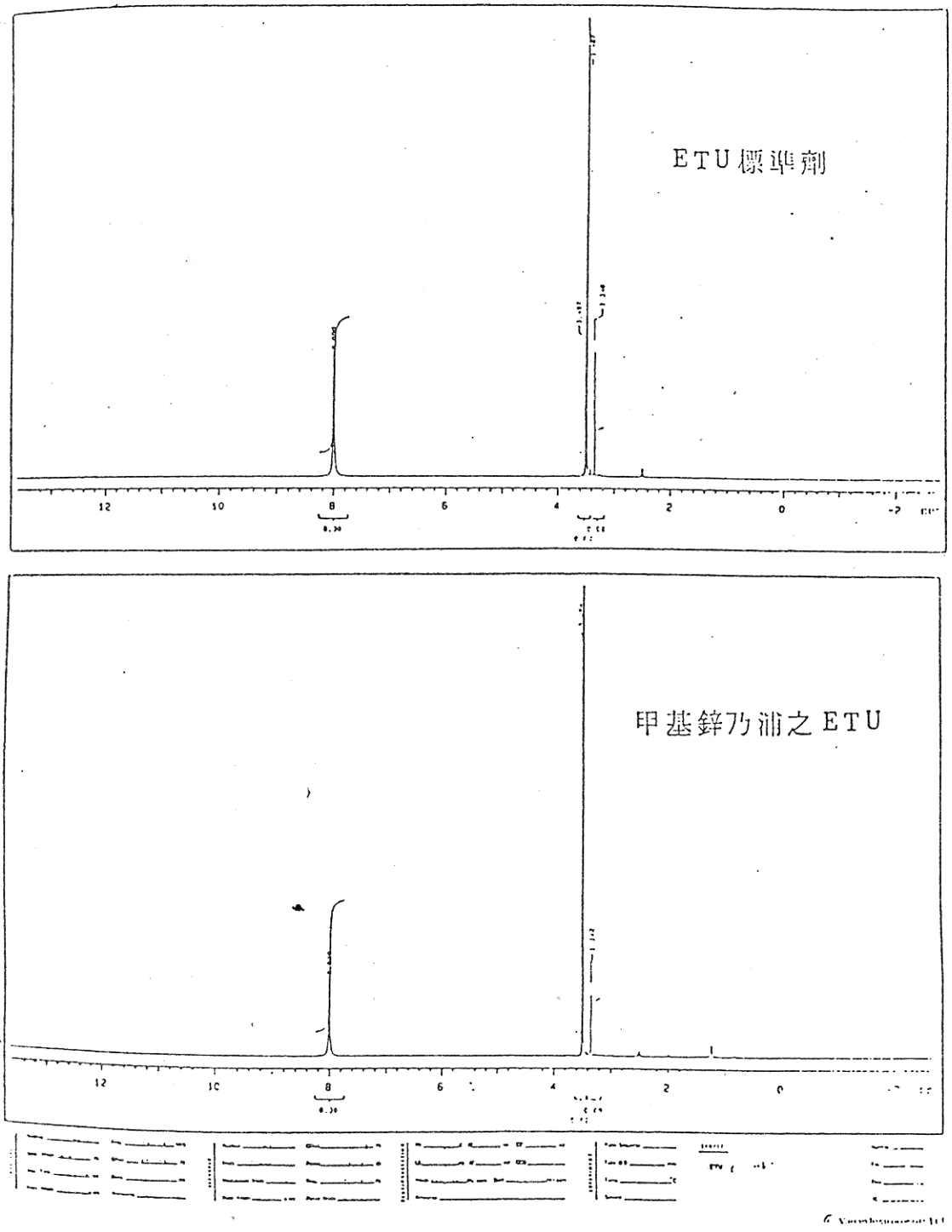
混 合 性：可與 Benalaxyl, Copper oxychloride, Copper sulfate, Cymoxanil, Metalaxy, Oxadixyl, Tridemorph 等藥劑直接混合

分 析 法：定性：HPLC 附 UV-UIS 檢測器；層析管：RP-select B 或 Zorbax ODS C_{18}

主成份：動相為 $H_2O/CH_3CN=3/2$ (V/V)

PTU：動相為 H_2O/THF (99.95/0.05, V/V)

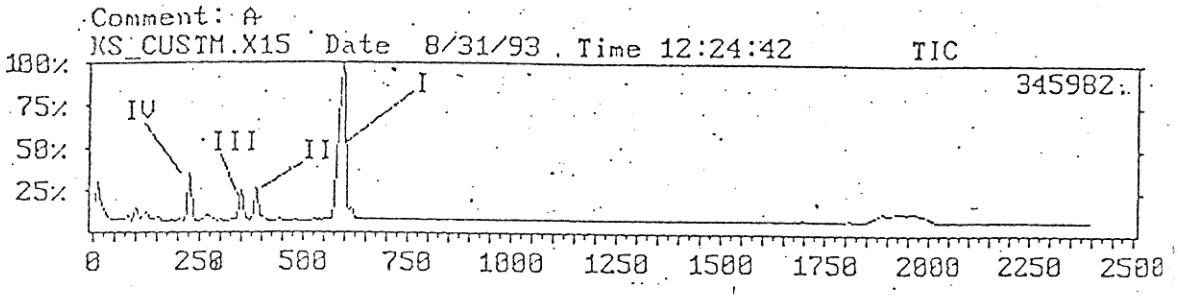
定量：CS_2法



圖二、ETU標準劑（上）與自甲基鋅乃浦中純化之ETU（下）之NMR分析。

3.達馬松原體及成品之規格與品管

殺蟲劑達馬松之原體（表五）50% 液劑規格（表六），則要注意的是熔點、不純物、分析法與界面活性劑。在本人從前的研究中顯示達馬松的熔點經常在 32℃ 以下，有時甚至是液體，顯示這些原體純度很低，可能伴有 4-6 種的不純物及水，而且含量很高。因此在規格中要明確的說明 GLC 的層析法（圖三），其目的便是分析原體中真正有效成份與主要不純物的雜質有多少，以避免購入劣質品。如以其他方法分析，由於不純物結構與達馬松近似，不容易分離，而使純度偏高，不僅造成公司損失，也會造成農友對公司其他品牌的農藥失掉信心。

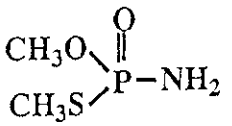


圖三、達馬松之氣相層析質譜圖

I.為達馬松，II、III、IV 分別為不純物

表五、達馬松原體之規格

化學結構：



普通名：Methamidophos

化學名：O,S-Dimethyl phosphoramidothioate

性狀：針狀結晶

純度：純品 >98% (針狀透明結晶，熔點 44.5℃)

工業級 >70% (淡黃色晶體，熔點 32℃)

熔點：44.5℃

密度：1.31

溶解度(20℃)：水 >2kg/l；苯，甲苯：<100g/l；氯仿，二氯甲烷，乙醚：20～25g/l

不純物：O,O-Dimethylphosphoroamidothioate

N,O,S-Triemthylphosphoramidothioate

N,O,O-Triemthyl phosphoramidothioate

安定性：室溫安定，但 40℃，在 pH=2時，140小時內可損失 50%，如為 37℃，pH=9，則縮短至 120 小時

腐蝕性：對鋼及鋁合金具腐蝕性

容器：塑膠材質

混合性：不可與鹼性農藥混合

表六、達馬松 50% 液劑之規格

有機溶劑之選擇：Isopropyl alcohol，或其他可維持 50% 液劑型之溶劑

界面活性劑：陰離子型或與非離子型之混合型

安定劑：BHT < 1%

消泡劑：配合界面活性劑調整 (<1%)，如影響有效成份，則成品中可不加入。

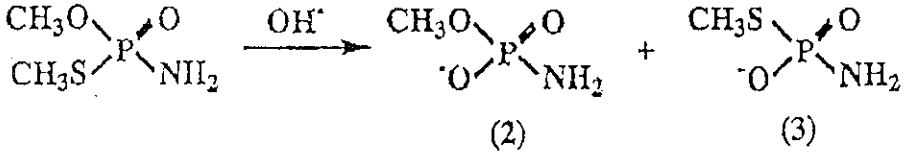
成品酸鹼性：酸性環境

成品分析法：

1. GLC-FID, OV-101, Chromosorb W(HP) 80-100 或 HP-530μ methyl silicone．(主成份及不純物)

2. HPLC-RID C reverse-phase，動相為 10% MeOH．(主成份及部份不純物)

規格：1.由溶解度知達馬松在水中之溶解度最大，故劑型發展以液劑型較經濟。但達馬松為 phosphoramidothioate，本系列之農藥遇水易分解：



(2)：O-methylphosphoramidate anion

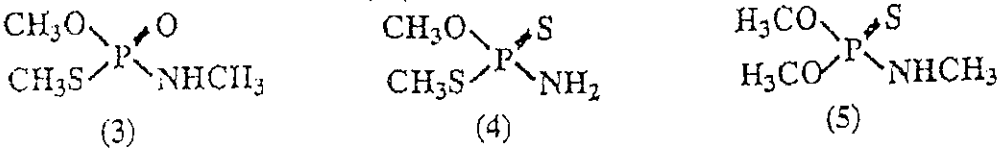
(3)：S-methylphosphoramidate anion

因此在液劑規格中需加入有機溶劑取代水作載體

2.達馬松原體主要不純物為 N,O,S-Trimethylphosphoramidothioate

O,O-Dimethyl phosphoroamidothioate 及

N,O,O-Trimethylphosphoroamidothioate



(3)：N,O,S-Trimethylphosphoramidothioate

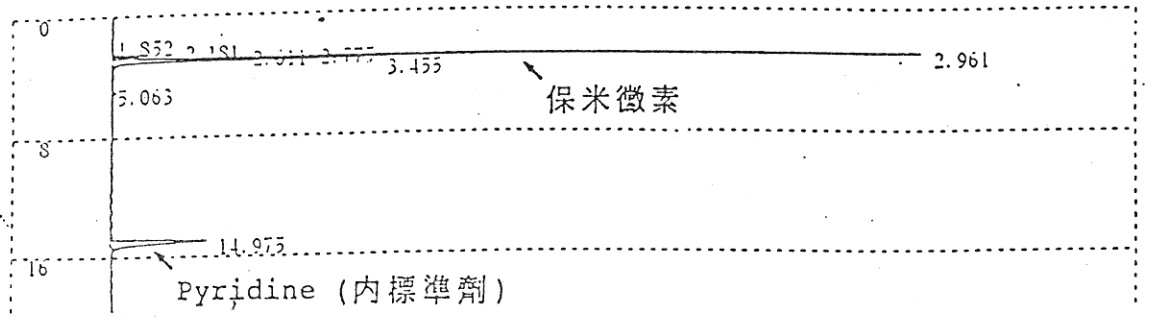
(4)：O,O-Dimethyl phosphoroamidothioate

(5)：N,O,O-Trimethylphosphoroamidothioate

由於此兩種不純物活性均較達馬松低很多 (約為達馬公之 1/300 之毒性)。故購入原體，或自行產製時，務必要以適當的品管分析，以免影響達馬松的濃度，降低藥效。

4.保米黴素之原體規格與品管

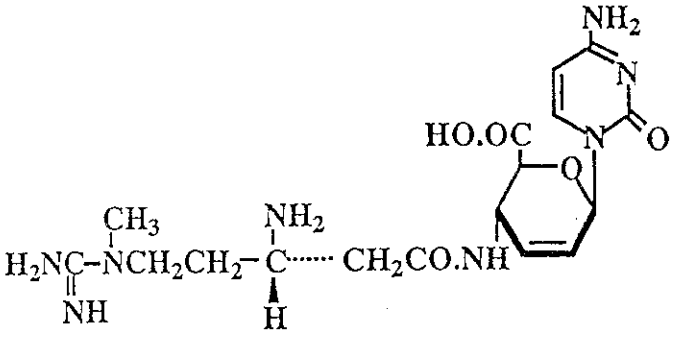
保米黴素由於僅有一種同分異構物有效，因此原體規格中要注意的就是純度、熔點、及分析法。尤其是純度，最好是以光學純度來作原體品質純度判斷的標準（表七）。保米黴素－S 之純度可由旋光度的差來計算，即 100% 純時 $[\alpha]_D$ 為 108.4。主要為 S 型。因 R 型旋光度為負，R 型的存在會使得 $[\alpha]$ 值減低，R 愈多，數值愈小，直至負值。兩者等量時旋光性消失，也就是消旋化物（Meso compounds）。在保米黴素之規格分析中，還要注意的是原體是否確實為真品，因早期作法是以生物檢定法，但是生檢法僅可確認是何種抗生素，因此使用生檢法極易被仿冒，對於購入之原體或成品，一定要以 HPLC 法進行主成份的確認（圖四）。



圖四、保米黴素之高效液相層析圖譜

表七、保米黴素原體規格

化學結構：



普通名：Blasticidin-S

由於具旋光性，且具一個不對稱碳中心，因此有左旋性 (S) 與右旋性 (R) 兩種同分異構物，但生物體僅能利用左旋性胺基酸，故保米黴素異構物中亦以 S 型具活性，此即為其普通名中出現 "S" 之原因

化學名：(略)

純度：化學純度 >95%

光學純度 (ee)>99.0% (旋光度 $[\alpha]_D$ =108.4)

溶點：253～255℃ (白色針狀結晶)，熔時分解

熔解度(20℃)：水、醋酸：>30 克/升；有機溶劑 <100ppm

分析法：定性：HPLC 層析管 Cosmosil $5C_{18}$AR，動相 phosphatebuffer (pH6.0)-Methanol 梯度

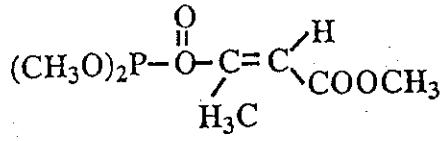
定量：生物檢定法，Bacillus cereus IAM 1729 或 ATCC 14579

5.美文松之原體規格與品管

美文松原體規格由於順反式異構物效力相差達 100 倍，因此在原體品質中要注意主要有效異構物的含量及分析法（表八）。

表八、美文松原體規格

化學結構：



(E)

普通名：Mevinphos

具順反式幾何異構物，以反式效果較順式效果高達100倍，因此主成份應以反式為主

化學名：E-Isomer of methyl 3-(dimethoxyphosphinoyloxy) but-2-enoate

純度：化學純度：>80%

異構物純度：E form >60%

Z form <20%

沸點：99-103℃

溶解度：水、醇類、芳香烴類可溶

分析法：GLC-FID, Reoplex 40Q 靜相管柱（定性，定量）

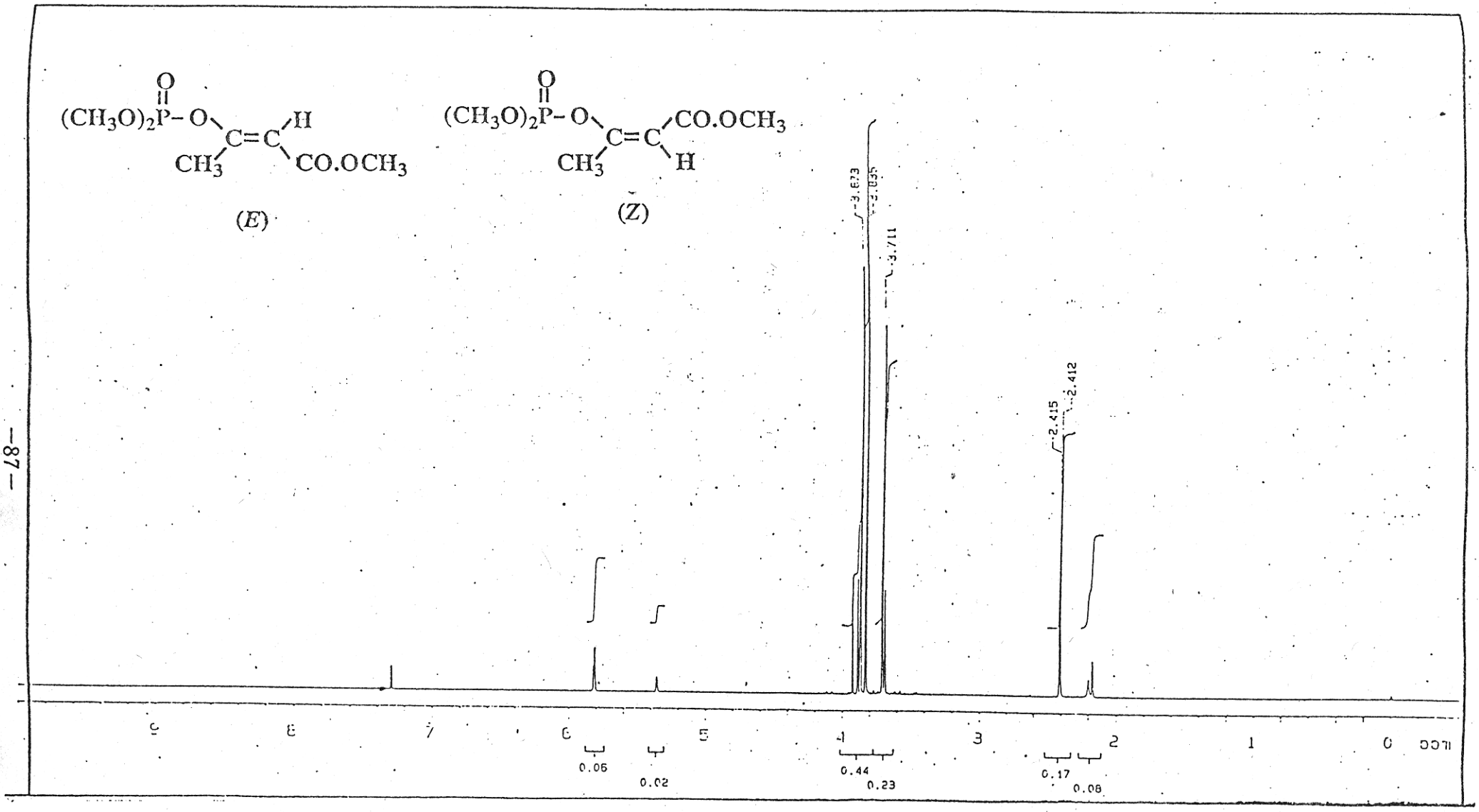
美文松反型 (E) 異構物的純度可以 GLC 法分析。順反式的比值則可以 GLC 或 NMR 來進行，但 NMR 儀器並不實際，且選擇峰時要注意 (圖五)，否則其順反式的差異會超過 GLC 的數值 (表九)。因此國際上以 GLC 法進行純度的測定使數值較一致，在成品分析時一般給予的容許誤差 (如 +20, -8)，也就是包含了儀器的考量。對於美文松另要注意的就是化學名，以免品管時認錯了對象。

表九、美文松標準品 NMR 分析之順反式比例*

氫位置	反式(E)	順式(Z)
$CH_3O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O$	78.6	21.4
$CH_3-C=$	86.4	13.6
$CH_3O-C-O-$	77.9	22.1
$H-C=$	75.0	25.0

*GLC 之反順比為 81.3 : 18.7(%)

如標準品純度不能確認，則對往後的品管增加困擾，反型美文松及左旋性保米黴素即是很好的例子。



圖五、美文松原體之 NMR 圖

三、農藥工廠品質檢驗與操作規範

農藥品質檢驗的品保 (Quality Assurance in Pesticide Product Laboratory) 系統建立時，數點要注意，現分述於下：

1.標準物質：

對於品質分析而言這是很重要的，如標準物不標準，則分析結果的準確性就有爭議。而這名詞看起來簡單，實際上也很複雜。例如對於高純度的參考物質 (Hiqhly purified reference substances)，不同國家，不同單位就有下列不同的名詞代表：Primary standard, primary reference material , analytical substance, analytical reference substance, analytical reference standard, analytical master standard, reference pesticide of certified purity, reference standards, standard reference material, certified reference material, pure standard compound, 及 Primary reference substance等12種。對於非高純度的分析用參考物質，則有Secondary standard, technical standard, production standard , manufacturer's standard, technical material, 及Working standard 等 6 種。

例如國際農藥分析合作協會 (CIPAC, Collaborative International Pesticides Analytical Council) 則建議使用下列三名詞供農藥製劑的品質分析用：主要標準物(Primary standard)，工廠用標準物 (Manufacturer's standard)，以及工業級物質 (Technical material)。國際純粹與應用化學聯合會 (International Union of Pure and Applied Chemistry) 則使用下列四名詞：主要標準物 (Primary standard)，次要標準物 (Secondary standary) ，工業級標準物 (Tecnical standary)，以及產品 標準物 (Production standard)。德國農藥分析委員會 (DAPA, German Pesticides Analytical Committee) 則建議二種名詞供品質分析用：主要參考物 (Primary reference substance)，及操作標準物 (Working standard)。美國環保署 (EPA, US. Environmental Protection Agency)則以純品 (Pure grade of active ingredient)，工業級原體 (Technical grade of active ingredient)，及加工用品 (Manufacturing use product)來區分。

由以上說明可知標準物質要去定義它，也是件複雜不容易的事，除非我們能就其純度 (Purity)先去判斷。因此，品質分析要認識的第二個重要因素就是純度。

2.純度：

純度的定義可因不同的方法，不同的說明，而得到不同的純度。因此在品質分析工作裡，最重要的，同時也是最困難的步驟，就是純度的決定。純度的分析包括有主成份含量分析，不純物含量分析，及水份含量分析，其中以不純物含量分析較困難。例如作者在研究昆蟲性費洛蒙合成時，有關主成份的合成、分析與鑑定可以在數個月內完成，但是不純物分析，數年來仍有數種鑑定尚未完成。再如一般從事分析工作的人，都可能遇到下述的情況：以氣相層析 (GC, Gas Chormatography) 或液相層析 (Liquid Chromatography) 分析樣品，可能得到數點尖峰，如改用薄層分析 (TLC, Thin Layer Chromatography) 則可能看到十幾個點。所以從事品質分析的人，要經常保持謹慎。再如以滴定法 (Titration) 進行純度分析，更是要謹慎，因它很容易被干擾。可是迄今有很多農藥工廠本身的品管分析法 (In-house method)，仍然是以滴定法來定產品的有效成份。

在過去七年我們所遇到的品質分析問題亦包括廠商送來的標準物純度與其宣稱 (Claimed) 的純度不同（表十），此時我們就要配合氣相層析儀、液相層析儀、質譜儀 (Mass spectroscopy)，紅內線光譜儀 (Infrared spectroscopy)，及核磁共振光譜儀 (Nuclear magnetic resonance spectroscopy)來定其成份與純度。

例如 RDH (Riedel-de Haen) 宣稱賽滅寧純度爲 97%，得拉松純度爲 97%，或廠商送來的撲殺熱純度宣稱爲 99.1%，但經本系實驗室分析純度卻分別爲 86.3%，85.8% 及 85.7%。再如一品松廠商出貨時標示錯誤，經本系檢驗，發現是普滅克，而及時予以更正，避免了隨後整批貨物的錯誤生產。對於未知不純物，有時廠商也用 Pure unknown 來說明純度，這也是不妥的。因在定純度之前，這個化學物的特性、結構均先確定，知道它是什麼以後，才可分析及說明它的純度。

表十、參考物質純度分析

農藥名稱	標 示 純 度(到貨時間)	本所分析所得純度
陶斯松	99.5%,廠商提供(80.8.29)	99.9%(GLC)
歐殺松	98%,和光 (80.8.31)	99.4%(GLC)
大福松	94%,廠商 (80.9.4)	98.6%(GLC)
賽滅寧	97%,RDH HPLC(80.9.10)	86.3%(GLC)
加芬松	91.8%,廠商 (80.9.20)	96.0%(GLC)
布芬淨	99.9%,廠商 (80.9.29)	99.9%(GLC)
第滅寧	99.9%,赫司特(80.12.10)	98.0%(HPLC)
得拉松	97%,RDH HPLC(80.9.20)	85.8%(GLC)
甲基巴拉松	98%,West Chester(80.8.31)	98.6%(GLC)
一品松	99%,RDH HPLC(80.11.30)	96.4%(GLC)
	100%,廠商 (80.9.8)	GCMS分析爲普滅克
賽洛寧	99.8%,廠商(80.10.28)	99.5%(HPLC)
亞素靈	99%,West Chester.(80.9.13)	98.6%(GLC)
加保扶	99.6%,F.M.C(80.9.5)	99.3%(HPLC)
益滅松	97.3%,廠商(80.12.11)	88.9%(GLC)
必芬松	99.9%,三笠(80.11.21)	97.3%(GLC)
治滅蝨	未標示,廠商(80.12.5)	82.5%(GLC)
滅必蝨	未標示,廠商(80.12.8)	92.8%(GLC)
撲殺熱	99.1%,三笠(80.9.5)	85.7%(GLC)

3.品質檢驗之標準設備與配件：

國際農業化學品製造業協會 (GIFAP, International Group of National Associations of Manufacturers of Agrochemical Products)建議農藥品質 分析檢驗室應具備的儀器、物料：分析用參考物質（標作標準物），密度測定器，氣相層析儀（含高純度氣體，99.9%+）烘箱，電子天秤（至0.1 mg）、計算機、萃取裝置、濾紙、閃火點測定器、排煙櫃、加熱器、液相層析儀、比重計、紅外線光譜儀、紫外線光譜儀，Karl Fischer 水份及酸鹼滴定儀，各式玻璃用品、尺、微尺、測酸鹼器、塑膠洗瓶、合格水、冰箱、濃縮機、橡皮管、過濾機、溶劑、廢液桶、電源穩定供應器、標準試劑、碼錶、純水／去離子、溫度計、薄層分析、工具組、粗天秤（0.1 克至 10 公斤），粗尺、真空唧筒與壓縮機、真空乾燥箱、黏度計。

以上這些設備與配件，除閃火點測定器外，在作者實驗室中均有。其他已有的相關品質檢驗室之儀器亦包括粒徑分析儀（供乳劑安定性分析用），立體顯微鏡（供微粒分析用），質譜儀（供有效成份及不純物分析用），熱分析儀（供物質熱安定性分析及製劑用），旋光儀（供光活性產品純度分析用），離心機（供乾劑型成份分析用），氣相層析儀一附傅立葉轉換紅內線光譜儀（供有效成份異構物分析，不純物，及界面活性劑官能基分析用），定速均質機（供乳劑安定性及緩釋劑用）等。

品質檢驗室的設立，在儀器均備齊了以後，最好能建立評估的系統，以維持品質檢驗室分析能力與公信力。有了分析結果，就要接受公評，以取得公信力。目前經濟部委託工業技術研究院進行的「中華民國實驗室認證體系」(CNLA, Chinese National Laboratories Accreditation)則是以現場評鑑的方式查核申請認證實驗室的技術能力與公信力，而農藥檢驗亦爲委託項目之一，如取得承認不僅可使分析的結果受到政府肯定及採用，更可接受其他業者申請代爲分析。國際農業化學品製造業協會亦提供了 60 項指導原則，這些也都是很必要的，現說明於後，供參考。

一）、組織與管理	是	否
1.管理架構明確，對品管之功能與權責劃分清楚。	☐	☐
2.品管人員確實瞭解品管意義及責任。	☐	☐
(1).瞭解生產流程與品管規格。	☐	☐
(2).如生產過程中品質劣化可迅速找出原因解決問題	☐	☐
(3).確實執行例行性產品稽核與品質控制，並可隨時修正品管稽核的缺失。	☐	☐
3.實驗室是否有專責的品管負責人（如回答爲"是"請續答，如爲"否"請自第 4 題續答）	☐	☐
(1).品管負責人的報告送交何人？＿＿＿＿＿＿	☐	☐

(2).該人之職掌是：_____ □□

4.工廠是否有品管負責人（負責人名）：_____ □□

5.倉庫是否有品管負責人（負責人名）：_____ □□

6.每批生產之成份，包裝材料及商品是否均有適當的檢驗流程。 □□

7.在生產部門與品管部門二者間，是否有固定明確，而且兩單位均同意執行的品管表。 □□

8.可否有明確的書面證明文件供成品出廠時之依據。 □□

9.該項證明是否包含所有成份，包裝材質或成品標準規格之說明。如有，請說明該項證明文件貯存處與年限 □□

10.上項標準規格說明中是否已包含主要有效成份之含量限值說明。 □□

（二）、工廠品管： 是 否

11.工廠空間足夠進行各項操作，或用具產品藥品之貯存 □□

12.所有生產線上的工具是否標示清楚。 □□

13.製劑與包裝設備均經良好設計與施工，及便於維護。 □□

14.對於工廠與倉庫有標準的日常整理與清理作業。 □□

15.在製劑與包裝之各流程，均經仔細品管。 □□

16.各項用具（玻璃器、實驗桌、清潔架等）是否均易清洗與維持乾淨。

17.水的供應是否充足。

18.如渴水是否會引起災害。

19.電力的供應是否充足。

20.電力故障是否會引起災害。

21.工廠品管負責人是否已有充分訓練，並熟知品管各項要求。

22.各生產過程均有適當人員執行品管工作。

23.品管負責人是否有能力適當的修改工廠與倉庫的運作，以保證品質。

24.各批製劑品質資料卡與包裝注意事項說明資料卡可在廠中隨時取得。

25.品管負責人均能確實核對前項資料卡之各項證明並予以簽證。

26.各批產能均確實登記有效成份含量、生產單位、不純物含量，及完成時間以作品管之依據。

27.有明確而固定的生產流程，例如藥品之廠牌規格、反應條件，均明確說明，以保證品質的安定。

28.對儀器及用具有明確而固定的清洗流程。

29.各項原料或包裝材質的使用，確實依據、先來先用的原則。

30.各成份使用前，均先稱重，以瞭解現況。

31.在實驗室品管分析報告未到前是否已進行包裝。如回答爲"是"，請續答下子題：

32.品管人員未核可的樣品是否均明確標示【待核】字樣，且依性質分別存放倉庫，並與其他物質分開。

33.各項品管資料均貯存於固定場所。

34.所有小數量的零星販賣品是否均標示產品批號。

35.品管負責人是否親自參與品管工作之執行。

36.殺草劑與生長激素的製劑與成品包裝，是否在不同場所生產及貯存，以避免汙染其他農藥造成藥害。

37.使用過的舊容器或不用的容器（如劣級品、不合格容器）均定期依環保規定處理。

38.各項資料與樣品是否均有固定期限貯存。

39.在產品貯存期間，可否規定在一定時間內需抽驗樣品之品質。

40.貯存期限超過之資料與樣品，是否訂有明確而可被接受的處理方式。

41.倉庫品管人員是否對將提貨的物品，核對提貨單，並於發貨前檢視容器與其包紮是否安全。

（三）、實驗室的品管：

是　否

42.實驗室是否合於生產農藥及符合品管的要求：

(1). 合法性・

(2). 位置・

(3). 建築・

(4). 空間大小・

(5). 一般配備・

43.實驗室是否規劃完整：

(1). 取樣區（包括藥櫃、天秤、毒性物質取樣設備等）・

(2). 化學區（包括合成、純化、品質測試、水電線線路、抽氣設備等）・

(3). 物理區（包括品質測試及安定性）

(4). 貯存區（一般、特殊）

44.實驗室是否整齊，清潔・

45.實驗室工作人員對一般性的工作是否均有充份訓練，當進行特殊性工作時，是否也能確實執行・

46.各種衛生，安全措施是否確實執行・例如警告標示、個人、防護、毒氣、毒物，及汙水處理等・

47.各實驗室是否有專責人員負責執行品管與安全工作如：
對製劑組成份與有效成份含量的合格確認，對包裝質材的合格確認，及對成品與原料進行抽驗。

48.實驗室操作人員與工廠生產人員是否經常定期聚會檢討及改進。

49.各生產流程是否明確以文字說明。

50.各標準品是否定期檢驗或進行不同實驗室的比對。各儀器是否定期校正。

51.各生產樣品是否明確標示成份、生產日期、實驗室參考批號、分析條件及參考物。

52.各分析樣品之取樣是否經由適當的器具，依特定目的而取樣，事後取樣器具並清理乾淨。

53.各抽驗樣品是否妥善貯存於密閉容器內，並保存至少二年。

54.實驗室是否具備物質鑑定、含量分析及其他理化性質測定之儀器設備。

55.是否有適當的標準品供比對。

56.是否有適當的方法，或確實依原生產廠商之說明貯存標準品。

57.是否有明確的標準品更新時間表，或依原生產廠商之說明而配合更新。

58.實驗室之廢棄物、廢液是否有適當的清理流程。 □□

59.前項廢棄物、廢液是否有專人在規定期限內完成清理工作。 □□

60.實驗室之工作環境是否對操作人員及附近社區、生態均無傷害。 □□

4.案例說明：

。現在以布芬第滅寧 11.78% 乳劑的品質分析例來說明農藥工廠可採行的標準作業程序(SOPs, Standard Operating Procedures)。標準作業程序包括六項：

（一）、標準劑之製備。
（二）、標準檢量線之製作。
（三）、樣品分析。
（四）、結果。
（五）、參考文獻。
（六）、檢驗與覆核人員簽章。

布芬第滅寧 11.78% 乳劑中有效成份布芬淨 (Buprofezin, 11.09%) 之分析：

（一）、標準劑製備：

1.農藥標準劑：

(1).高純度(99.9%)參考物質：以廠商提供標示爲99.9%之原體（本所分析純度爲99.9%，GLC面積百分比）爲高純度參考物質。

(2).操作標準劑：稱取 0.100 克布芬淨高純度參考物質（純度 99.9%），以丙酮洗入100毫升定量瓶，定量至刻度，其濃度爲 1000 微克／毫升

2.內標準劑：

稱取 0.5005克 Bis(2-ethylhexyl)phthalate （純度99%）以丙酮洗入 100毫升定量瓶，定量稀釋至刻度，其濃度爲 5000 微克/毫升。

3.檢量線標準劑：

取 1 毫升內標準劑，分別與適量的操作標準劑混合於 10 毫升之定量瓶，以丙酮稀釋至刻度，以得到農藥濃度分別爲 300，400，500，600，及700 微克／毫升之檢量線標準劑（內標準劑濃度均爲 500 微克／毫升）。

（二）、標準檢量線之製作：

1.取不同濃度的檢量線標準劑各 1 微升，注入氣相層析儀，再依其尖峰面積，計算農藥與內標準劑之重量比與尖峰面積比值，以重量比爲X軸，以面積比爲 Y軸，繪製迴歸線圖（圖一），供樣品定量用。

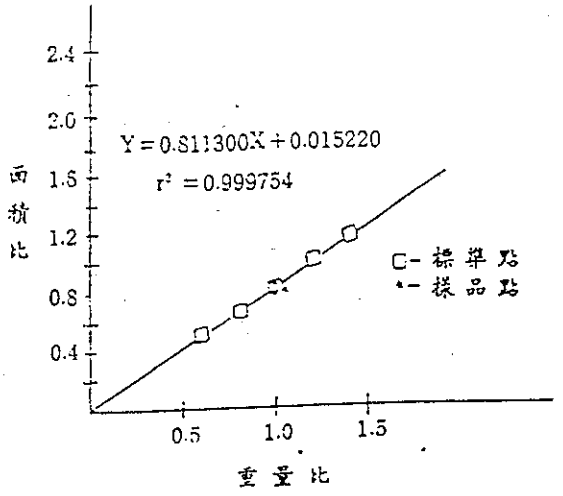


圖1. 布芬淨之標準檢量線

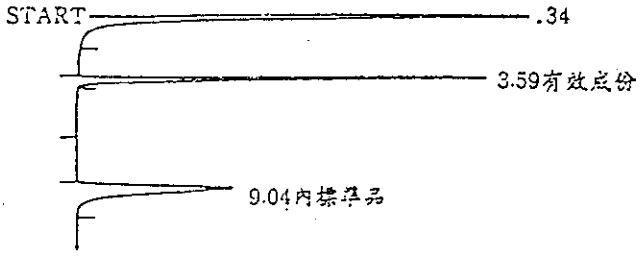
2.使用儀器及條件

儀　　器：HP-5890 氣相層析儀附火焰離子偵測器

層 析 管：5% SE-30

溶　　劑：丙酮

溫　　度：注入口 - 260°C ；偵測器 - 260°C ； 層析管 - 230°C



RUN # 6
WORKFILE ID : C
WORKFILE NAME :

AREA%

RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
0.34	4.3708E+07	↑SPH	0.087	63.061
0.44	2.4449E+07	↑SHB	0.049	35.275
3.59	572120	BB	0.173	0.826
9.04	580960	PB	0.454	0.838

TOTAL AREA=6.9310 E+07
MUL FACTOR=1.0000E+00

(三)、樣品分析：

自成品農藥布芬第滅寧 11.78% 乳劑中分別稱取 0.4511克，0.4512克，0.4512 克（三重覆），以丙酮洗入 50 毫升定量瓶，定量稀釋至刻度。然後取 樣品液5毫升分別與 1毫升之內標準液置入於 10 毫升之定量瓶中混合，以丙酮定量稀釋至刻度，再自其中各取 1微升注入氣相層析儀中，偵測其尖峰面積，依據標準檢量線迴歸方程式，計 算有效成份值。

(四)、結果：

1.標準檢量線：

檢量線標準劑濃度 (微克/毫升)	重量比 (X)	面積比 (Y)
300.3	0.6	0.51
400.4	0.8	0.66
500.5	1.0	0.82
600.6	1.2	0.98
700.7	1.4	1.16

2.有效成份含量

重複數 (No.)	面積比 (Y)	重量比 (X)	樣品取樣重 (Wsp, 克)	有效成份 (%)
1	0.8112	0.9811	0.4511	10.9
2	0.8073	0.9763	0.4512	10.8
3	0.8159	0.9869	0.4512	10.9
平均				10.9

依農藥管理法之標準規格規定有效成份容許範圍(%)：10.0～13.3

有效成份(%)＝ Csi · X · 50· P· 2/Wsp.

Csi. ：內標準劑濃度(500微克/毫升)

X ：樣品與內標準劑重量比(由標準檢量線換算而得)

P ：標準劑純度(99.9%，GLC面積百分比)

Wsp：樣品取樣重（克）

（五）、參考文獻：

Analytical method for buprofezin in technical material and formulations . (August,1985),Nihon Nohyaku Co.,LTD.

（六）、檢驗與覆核人員簽章：

檢驗人員：謝再添　　覆核人員：羅致遠

職　　稱：助　理　　職　　稱：研究員兼系主任

日　　期：80年9月04日　　日　　期：80年9月06日

四、結論：

在80 年1 月至12 月，台灣地區違反農藥管理法的罰款高達 296 萬元，而這僅是在政府人力有限的情況下所取得的少數樣品。如大規模抽檢，相信罰款數額可能更高。因此國內廠商宜加緊設立工廠品質檢驗室，以確保所生產的農藥品質，提昇產品的競爭力。本所亦自八十一年七月起列有經費輔導農藥工廠建立具公信力的優良品質檢驗室(CNLA實驗室)，及「優良農藥工廠作業」(GMP)，使得中華民國的農藥產品可與外國農藥產品競爭國內外市場。

參考文獻

1.羅致述，1990。美國環保署對農藥申請理化性質測試條件說明。藥試所專題報導第二十期。

2.羅致述。農藥標準規格之意義與農藥品質管制。1991。藥試所專題報導第二十三期。

3.羅致述。農藥工廠品質檢驗室之分析與操作規範。1992。藥試所專題報專第二十七期。

4.American Standard, ANSI K62.29-1961 (R1988), American National Standards Institute.

5.Lo, C.C., Ho, M.H., Kao, S.S., and Tesng, C.C. 1989. Effect of formulation on the stability and bioactivity of methamidophos in Pesticide Formulations and Application System, 9th volume, ASTM STP 1036, 123-128.

6.Lo, C.C., and Ho, M.H. 1993. Determination of imidazolidine-2-thione (ethylenethiourea) in ethylearbisdithiocarbamate formulations. Pestic. Sce. 37 : 247-251.