

農藥工廠品質檢驗室之分析與操作規範

摘要：國內農藥工廠，除少數幾家設有品質檢驗室外，其餘多數未設有品質檢驗室，或相關設備不完整。而設有品質實驗室的工廠，其人員、組織、儀器與管理制度或仍未完整。本文針對國內農藥工廠品質檢驗室設立的必要性及分析與操作規範提出建議，以使本國農藥工廠都成為生產「優良農藥產品，GAP」的「優良農藥工廠，GAM」。

前 言

農藥工廠品質檢驗室，最終的目的是：保證生產的農業用藥是「優良農藥產品」（Good Agrochemical Product, GAP），進而提昇產品的競爭力。品質檢驗室雖然增加產品的生產成本，但卻可藉由品質檢驗室的完成，對生產原料的品質進行檢驗，保證產品的穩定性及銷售後的品質，對於公司整體性的利益（千萬元至億元／年），遠超過品質檢驗室的支出（數十萬元至百萬元／年）。因此，雖然增加公司的生產成本，但最終帶給公司的仍是「優良農藥工廠」（Good Agrochemical Manufacture, GAM）的信譽與財富。

農藥品質檢驗室操作規範

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

一、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，實際上卻很複雜。例如對於

臺灣省農業藥物毒物試驗所技術專刊第45號。

本論文發表於中華民國實驗室認證體系（CNLA）八十一年度年會（八十一年六月二十九日），國立中央圖書館，臺北。

高純度的參考物質 (Highly 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 standard) ，工業級標準物 (Technical standard) ，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。

由以上說明可知要定義標準物質並不是件容易的事，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。

二、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：以氣相層析儀 (GC, Gas Chromatography) 或液相層析儀 (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 (表一)，此時我們就要配合氣相層析儀、液相層析儀、質譜儀 (Mass spectroscopy)、紅外線光譜儀 (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 Haën) 宣稱賽滅寧純度為 97%，得拉松純度為 97%，或廠商送來的撲殺熱為 99.1%，但經本系實驗室分析純度卻分別為 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。因為在定純度之前，這個化學物的特性、結構均應先確定，知道它是什麼以後，才可分析及說明它的純度。

表1. 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 分析為普滅克
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 (80.12.5)	92.8% (GLC)
撲殺熱	99.1%，三笠 (80.9.5)	85.7% (GLC)

品質檢驗室之標準設備與配件

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、物料有：分析用參考物質 (操作標準物)、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0.1mg)、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、過篩機、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）、扭尺、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。其他已有的相關儀器尚包括：粒徑分析儀（乳液安定性分析用）、立體顯微鏡（微粒分析用）、質譜儀（有效成份及不純物分析用）、熱分析儀（物質熱安定性分析及製劑用）、旋光儀（光活性產品純度分析用）、離心機（乾劑型成份分析用）、氣相層析儀—附傅立葉轉換紅外線光譜儀（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（乳液安定性及緩釋劑用）等。

品質檢驗室的設立，在儀器均備齊以後，最好能建立評估系統，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），即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，而農藥檢驗亦為委託項目之一，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為分析。國際農業化學品製造業協會亦提供60項指導原則，這些都是很必要的，現說明於後，供參考。

一、組織與管理

是 否

(一)管理架構明確，對品管之功能與權責劃分清楚。

--	--

(二)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。

--	--

(三)實驗室是否有專責的品管負責人 (如回答為“是”請續答, 如為“否”請自第(四)題續答)。

--	--

1. 品管負責人的報告送交何人? _____

--	--

2. 該人之職掌是: _____

--	--

(四)工廠是否有品管負責人 (負責人名): _____

--	--

(五)倉庫是否有品管負責人 (負責人名): _____

--	--

(六)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。

--	--

(七)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。

--	--

(八)可否有明確的書面證明文件供成品出廠時之依據。

--	--

(九)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。

--	--

(十)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

(一)工廠空間足夠進行各項操作, 或用具產品藥品之貯存。

--	--

(二)所有生產線上的工具是否標示清楚。

--	--

(三)製劑與包裝設備均經良好設計與施工, 及便於維護。

--	--

(四)對於工廠與倉庫有標準的日常整理與清理作業。

--	--

(五)在製劑與包裝之各流程, 均經仔細品管。

--	--

(六)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。

--	--

(七)水的供應是否充足。

--	--

(八)如漏水是否會引起災害。

--	--

(九)電力的供應是否充足。

--	--

(十)電力故障是否會引起災害。

--	--

(十一)工廠品管負責人是否已有充分訓練，並熟知品管各項要求。

--	--

(十二)各生產過程均有適當人員執行品管工作。

--	--

(十三)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。

--	--

(十四)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。

--	--

(十五)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。

--	--

(十六)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。

--	--

(十七)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。

--	--

(十八)對儀器及用具有明確而固定的清洗流程。

--	--

(十九)各項原料或包裝材質的使用，確實依據先來先用的原則。

--	--

(二十)各成份使用前，均先稱重，以瞭解現況。

--	--

(二十一)在實驗室品管分析報告未到期前是否已進行包裝。如回答為“是”，請續答下子題：

--	--

(二十二)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。

--	--

(三)各項品管資料均貯存於固定場所。

--	--

(四)所有小數量的零星販賣品是否均標示產品批號。

--	--

(五)品管負責人是否親自參與品管工作之執行。

--	--

(六)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，以避免污染其他農藥造成藥害。

--	--

(七)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。

--	--

(八)各項資料與樣品是否均有固定期限貯存。

--	--

(九)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。

--	--

(十)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。

--	--

(十一)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裝是否安全。

--	--

三、實驗室的品管

是 否

(一)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。

--	--

(二)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）。

--	--

(四) 實驗室是否整齊、清潔。

--	--

(四) 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。

--	--

(四) 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。

--	--

(四) 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。

--	--

(四) 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。

--	--

(四) 各生產流程是否以文字明確說明。

--	--

(四) 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。

--	--

(四) 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。

--	--

(四) 各分析樣品之取樣是否經由適當的器具，依特定的而取樣，事後取樣器具並清理乾淨。

--	--

(四) 各抽驗樣品是否妥善貯存於密閉容器內，並保存至少二年。

--	--

(四) 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。

--	--

(壹)是否有適當的標準品供比對。

--	--

(貳)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。

--	--

(參)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。

--	--

(肆)實驗室之廢棄物、廢液是否有適當的清理流程。

--	--

(伍)前項廢棄物、廢液是否有專人在規定期限內完成清理工作。

--	--

(陸)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。

--	--

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

(一)農藥標準劑：

1. 高純度(99.9%)參考物質：以廠商提供標示為99.9%之原體(本所分析純度為99.9%，GLC面積百分比)為高純度參考物質。
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，其濃度為1000微克/毫升。

(二)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，其濃度為5000微克／毫升。

(三)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為300、400、500、600，及700微克／毫升之檢量線標準劑（內標準劑濃度均為500微克／毫升）。

二、標準檢量線之製作

(一)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，以重量比為X軸，以面積比為Y軸，繪製迴歸線圖（圖1.），供樣品定量用。

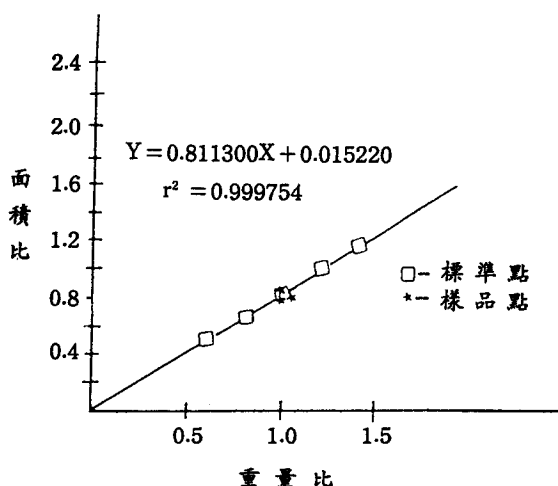


圖1. 布芬淨之標準檢量線

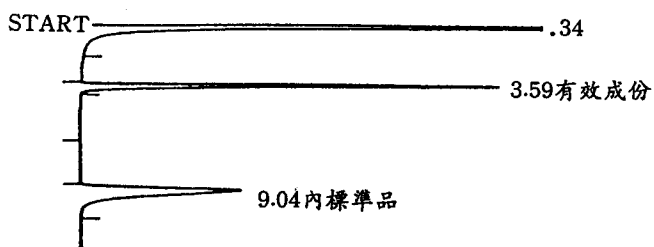
(二)使用儀器及條件

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	0.34	4.3708E+07	↑SPH	0.087	63.061
0.44	0.44	2.4449E+07	↑SHB	0.049	35.275
3.59	3.59	572120	BB	0.173	0.826
9.04	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（3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

(一)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

(二)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(%) = $Csi \cdot X \cdot 50 \cdot P \cdot 2 / Wsp$.

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(簽名)

覆核人員：羅致逖(簽名)

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

結 論

在80年1月至12月，臺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。藥試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」(GAM)，使得中華民國的農藥產品可與外國農藥產品競爭。

(資料提供：羅致逖·謝再添)