

動物用藥品製造廠水系統確效作業指 導手冊

行政院農業委員會動植物防疫檢疫局

目 次

壹、前言	1
貳、用水類別	1
參、水的純化、貯存及輸送系統之確效及驗證	3
一、系統設計	3
二、純化水系統確效	4
(一)純化水系統確效計畫之階段	4
(二)純化水系統之選擇	7
(三)水系統處理及處理單元之概述及其操控因子	16
(四)安裝、材質和組件選擇	30
(五)消毒	32
(六)操作、維護和控制	33
(七)水系統確效步驟	34
肆、一些需注意的考量及做法	36
一、取樣之考量	36
二、微生物之考量	36
三、方法上的考量	39
四、傳統的培養方法	39
五、儀器方法	40
六、推薦的方法	41
七、微生物之鑑別	41
八、警戒和行動界限	42
九、自我審查須知	44
中英名詞對照	45
英中名詞對照	47
飲用水水質標準	49

壹、前言

在動物用藥品之製造、加工和配方中，水是最廣泛應用之物質，可作為原料或組成成分之用。由於在水之純化、貯存及輸送等過程中容易滋生微生物，用於最終產品時，水中所含之微生物或其代謝物會造成不良後果，因此對於水之微生物管制非常重要。

在原料藥製程中之初期所用的水，和製造各類純化水之原水，應符合環保署規定之飲用水水質標準（行政院環境保護署 98.11.26 環署毒字第 0980106331E 號發布）。然而，即使符合國家飲用水之規定，並不能保證無微生物之存在，而在原料藥或製劑中，微生物的存在可能有害或不宜，因此製藥用水，可依使用目的而分成若干不同之等級。

本手冊之編訂係以美國藥典（The United States Pharmacopeia，簡稱 USP）第 30 版，製藥用水（Water for Pharmaceutical Purpose）<1231>，行政院衛生署 91 年 4 月公告之現行藥品優良製造確效基準—水系統確效作業指導手冊為主，以美國食品藥物管理局（The United States Food & Drug Administration，簡稱 FDA）高純度純化水系統查核指引（Guide to inspections of high purity water systems，1998）為輔。希望可以從化學及微生物學的觀點，來探討藥廠使用之純化水系統的功能評估，同時討論不同單元的設計及相關問題，並提供背景資料和研討方向，以協助評估純化水系統的適切性。

貳、用水類別

一、飲用水—飲用水未收載於藥典，但需符合環保署規定之飲用水水質標準。它可能來自不同水源，包括公共自來水、私人用水（井水）或兩種以上之來源水混合而成。飲用水可用於化學合成全程中之較初期步驟和製藥設備之初步洗淨。它是製造製藥用水之原水，而為了因應季節性飲用水水質之變化，製

藥用水之製造過程，需依其季節環境特性來設計。

二、純淨水—純淨水是用於調製動物用藥品之一種成分，也用於製藥設備之洗淨和原料藥之製造。純淨水需符合離子及有機化學純度之規定，並預防微生物之繁殖。它採用飲用水為原水，經去離子、蒸餾、離子交換、逆滲透、過濾或其它合適之處理而製成，純化水系統需加以確效。純化水系統在常溫條件下製造、貯存及循環，容易產生附著力強之微生物生物膜，它可能是致使純淨水中微生物和內毒素增加之原因，這類系統需經常消毒，並作微生物監控，以確保其使用點之水質符合純淨水微生物限量規定。

三、無菌純淨水—無菌純淨水，是純淨水經包裝並滅菌而成，用於需使用無菌純淨水之非注射用製劑劑型。

四、注射用水—注射用水，是製造注射用製劑之原料，也用於某些製藥設備之洗淨及原料藥之製造。其原水是飲用水，可首先經初步純化，但最終必須經蒸餾或逆滲透處理。它除需達純淨水之化學純度要求外，必要時也需符合中華藥典細菌內毒素之檢驗規定，注射用水系統中的製造、貯存及輸送的设计，必須能預防微生物之污染並考量內毒素之產生，此系統需加以確效。

五、無菌注射用水—無菌注射用水，是注射用水經包裝並滅菌而成，無菌注射用水用於無菌製劑臨時處方調劑，為注射用藥品之稀釋液，應不多於 1 公升之單劑量包裝。

六、抑菌注射用水—抑菌注射用水，是在無菌注射用水中，加入一種或一種以上之適當抗菌防腐劑而成，可用作注射劑時之稀釋劑，應為不多於 500 毫升之單劑量或多劑量包裝。

七、無菌灌洗用水—無菌灌洗用水，一般係將注射用水分裝於大於 1 公升單劑量

之容器中，並予以滅菌以利使用。無菌灌洗用水，不需符合中華藥典小容量注射劑微粒物質檢查法之規定。

八、無菌吸入用水—無菌吸入用水，為注射用水經分裝及滅菌而成，用於吸入器或製備吸入液之用。

參、水的純化、貯存及輸送系統之確效及驗證

一、系統設計

- (一) 系統設計的最基本考量是產品的特性。藥典述及注射用水只能使用蒸餾法與逆滲透過濾法製造，但在原料藥製造業和生物技術工業，可使用超濾法來減少注射用藥物之內毒素。
- (二) 部份眼用產品，如：洗眼液和部份吸入劑，如有管制熱原，則亦須使用注射用水來調製。但是大部份的吸入劑和眼用製劑使用純淨水調製，純淨水亦可使用於外用製劑及口服製劑產品的製造。
- (三) 另一系統設計之考量是溫度控制，加熱到 70-80°C 的循環系統，可適當控制微生物滋長，其它非加熱的循環系統，其成本可能較低，但是其維修及潛在問題的花費，可能比能源節省成本還高。
- (四) 水系統循環與否是另一重要設計考量，持續循環系統較不易滋長細菌，非持續循環系統因有盲管而易滋長細菌。
- (五) 設計純化水系統時，最重要之考量事項，可能為風險評估或水質的需求，生產不同類型之藥品，須用不同品質之製藥用水。注射劑須使用無微生物

污染之高純度純化水(注射用水)，外用製劑及口服藥品，則可使用一般純淨水，且不須管制內毒素。縱使要求不甚嚴格，但對水質規格亦有不同等級需求，例如：由於制酸藥內的防腐劑抗菌效果有限，故製造用水的水質必需訂定較嚴的微生物限量。藥廠品管部門，必須考量以抗微生物污染較弱之產品，來訂定製藥用水微生物管制規格，假若沒有訂定嚴格水質規格，藥廠可在抗菌力較弱產品製造過程中，加強減少微生物含量之步驟。

二、純化水系統確效

建立製藥用水純化、貯存及輸送系統之可靠性，需要經過一段適當的監測和觀察時間。通常純淨水或注射用水之化學純度之保持不成問題，但要持續地符合已建立的微生物品質基準則較困難。一個標準的方案，應包括：建立操作基準後，至少一個月在每個取樣點每天取樣化驗。

確效係指有文件證明的行動，能證實程序、製程、機械設備、原材料或系統確實能持續穩定的導致預期之效果。

確效對關鍵性操作參數及操作範圍有規定，一個確效方案需驗證其設計、安裝、操作及機器設備之性能。它從系統確定開始，經過數個階段：安裝驗證、操作驗證及性能驗證。圖 1，是一種典型純化水處理系統確效的循環流程圖。

(一) 一個標準的純化水系統確效計畫，應包括下列階段：

1. 建立品質屬性標準及操作參數值。
2. 由所使用之原水，來界定適合製造所期待水質屬性之處理系統及次系統。

- 3.選擇機器設備、控制及監測技術。
- 4.建立安裝驗證階段工作重點：包括儀器之校正；檢查以確定所建立處理系統之配置和圖面一致；如需要時，做特殊試驗以確定它是否按設計安裝。
- 5.建立操作驗證階段工作重點：試驗和檢查以確定機器設備、系統的警戒和控制可正確地操控；並建立適當的警戒和行動界限。此階段和下一階段可能會重疊。
- 6.建立一個先期性性能驗證階段，以確認關鍵性製程參數之操作範圍是否合適。實施併行性或回溯性的性能驗證，以證實一段適當時間內系統之再現性。在此確效階段，針對主要的品質屬性和操作參數值之警戒和行動界限需要確立。
- 7.建立輔助的確效保持計畫（又稱持續確效循環圈）。它包括控制水系統改變之機制和建立並執行預防保養計畫，包括儀器之再校正。此外，確效保持包括：關鍵性操作參數之監測計畫和矯正措施計畫。
- 8.建立定期評估系統性能及再驗證之計畫。
- 9.完成計畫書並保留（1~8）階段之書面紀錄。

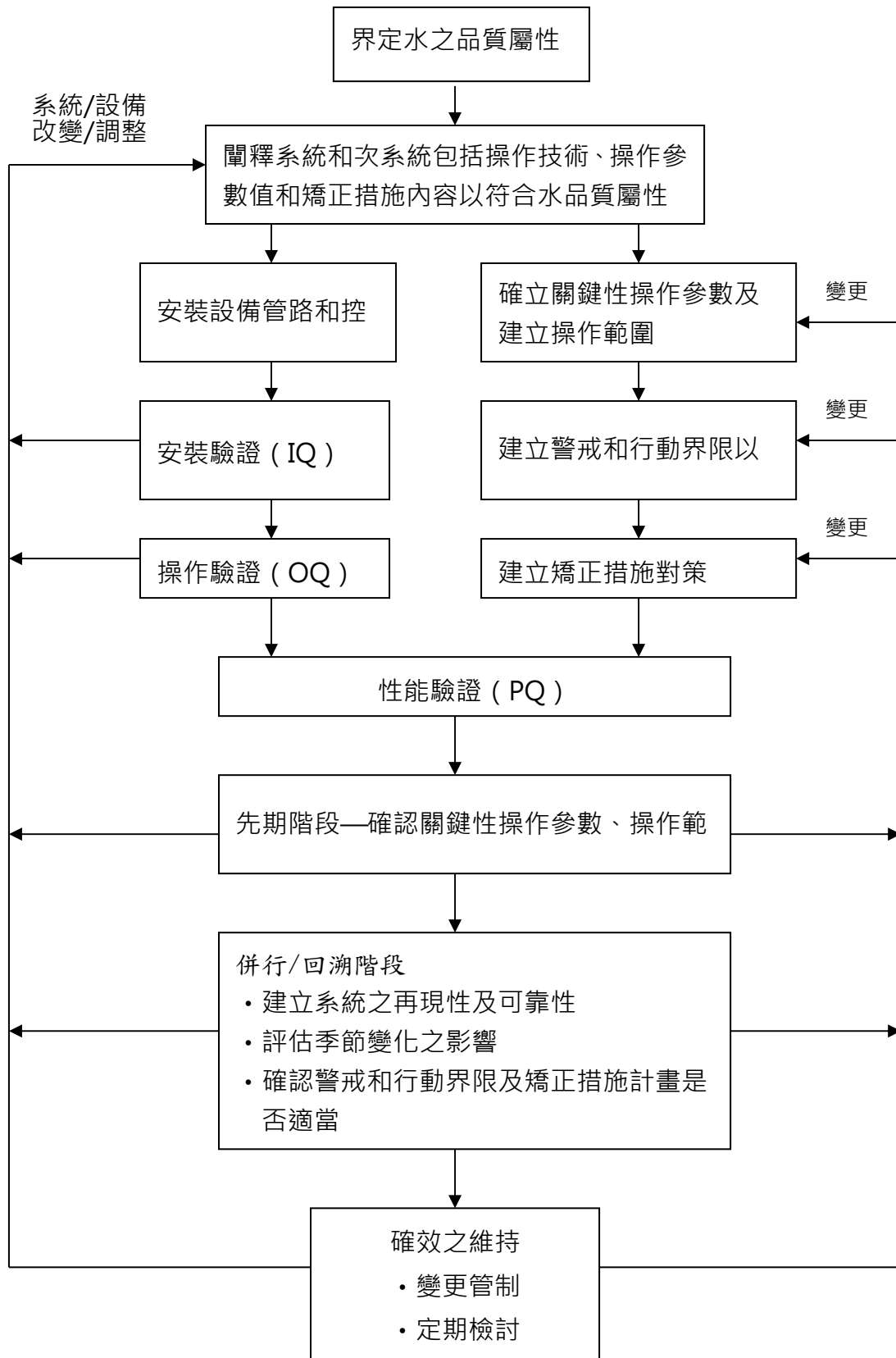


圖 1 水系統確效循環流程圖

(二) 純化水系統之選擇

1. 製藥用水之系統

一種特別用途之水質屬性，需視其用途之需求而定。圖 2，說明不同製藥用水所採用之處理順序。圖 3，說明為某一特定應用目的，如何選擇適當水質標準之評估程序，這些圖解可用來協助特定用途水質的要求及選擇單元操作。

2. 純淨水和注射用水系統之區別

純淨水和注射用水系統之設計、安裝和操作，常包括：類似的設備元件、控制技術和程序。兩種用水品質屬性只差別在，注射用水有對細菌性內毒素之要求，以及在最後製造階段所用之方法不同。此水質特性之類似，允許在設計水系統以符合要求時使用相同之基礎，關鍵之差異，則在系統控制程度，和在最後純化階段去除細菌和內毒素。

製藥用水之製造採用有次序之單元操作（製造過程），它考慮水質屬性和保護下一處理步驟之操作。製造注射用水之最後單元操作，限定於蒸餾和逆滲透。蒸餾是一種可靠、歷史悠久，且可確效的製造注射用水之單元操作，其它技術，如：超濾法可能適合製造注射用水，但目前對此操作之經驗仍嫌不足。

3. 注射用水系統

不論使用逆滲透處理法或蒸餾法，其原水必須先經預處理，由於季節性差異和其它藥廠無法控制的外在因素，可能影響到原水水質變動，例如：春天易滋生格蘭氏陰性菌；或由於新建築或滅火所需而將舊水源耗盡，而導致

不同菌屬污染的水流入。

水系統必須參照上述特殊情況來設計操作，想要瞭解此特殊狀況方法，就是定期監測原水水質。假若原水水質是由自來水廠供應，則該廠之測試報告書，可用來作為廠內資料。

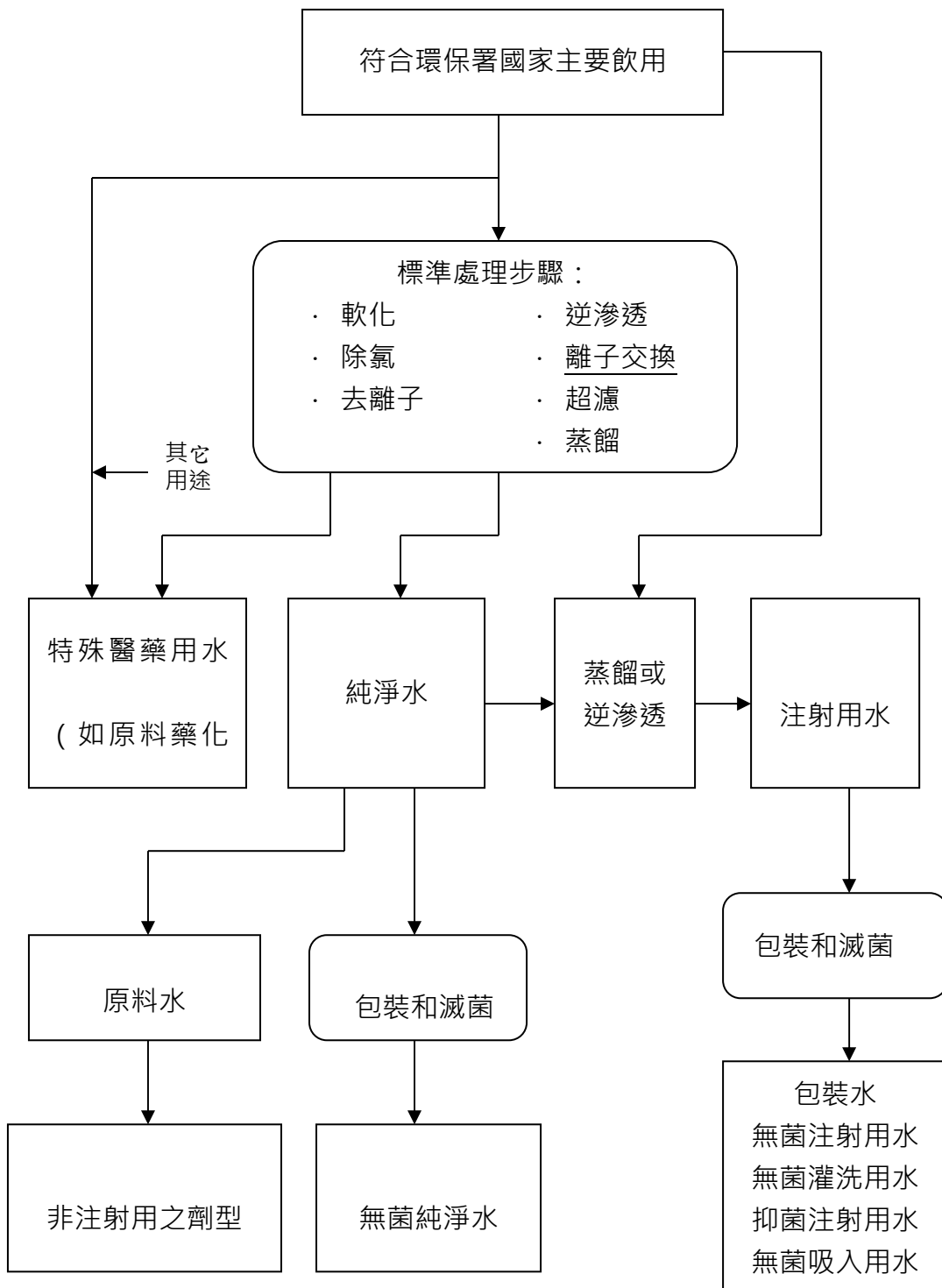
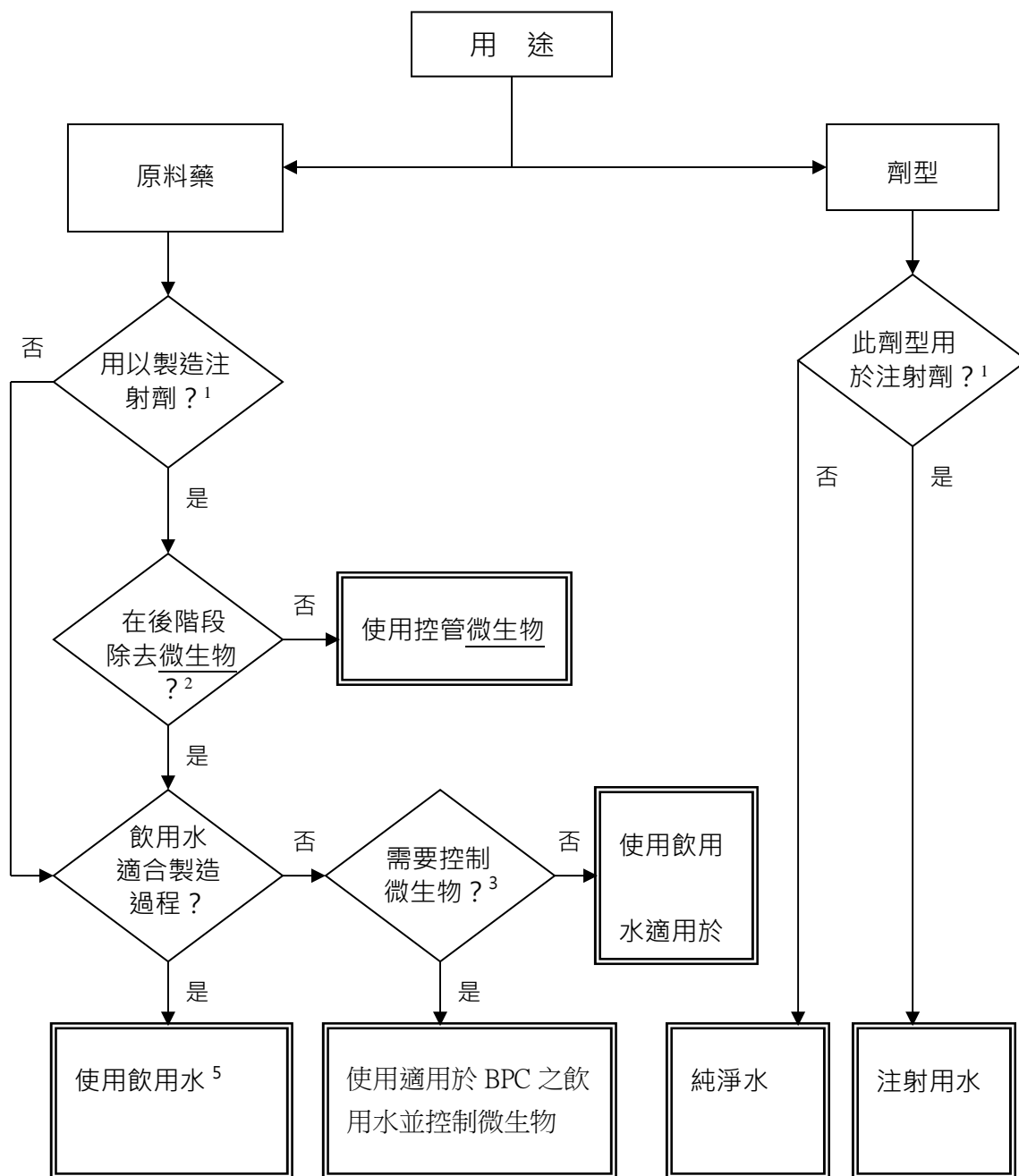


圖 2 製藥用水



¹ 如果下一步驟無滅菌，用於無菌之 BPC 或劑型需經滅菌

² 內毒素可在水處理或 BPC 製程中除掉

³ 水處理或 BPC 製程可控制微生物

⁴ BPC : Bulk Pharmaceutical Chemicals

⁵ 飲用水—符合國家主要飲用水規定之用水

圖 3 製藥用水的選擇

4.純淨水製造系統

對注射用水系統設施的評論，均可應用於純淨水系統，對於微生物污染控制，亦可利用臭氧處理。圖 4，說明典型臭氧處理的方法，雖然此種系統的處理成本較低，但仍有使用上的問題。為能獲得最適當殺菌效力，系統內必須有溶解臭氧殘留，同時須考慮作業人員的安全與藥品配方時使用的問題。

臭氧水處理系統

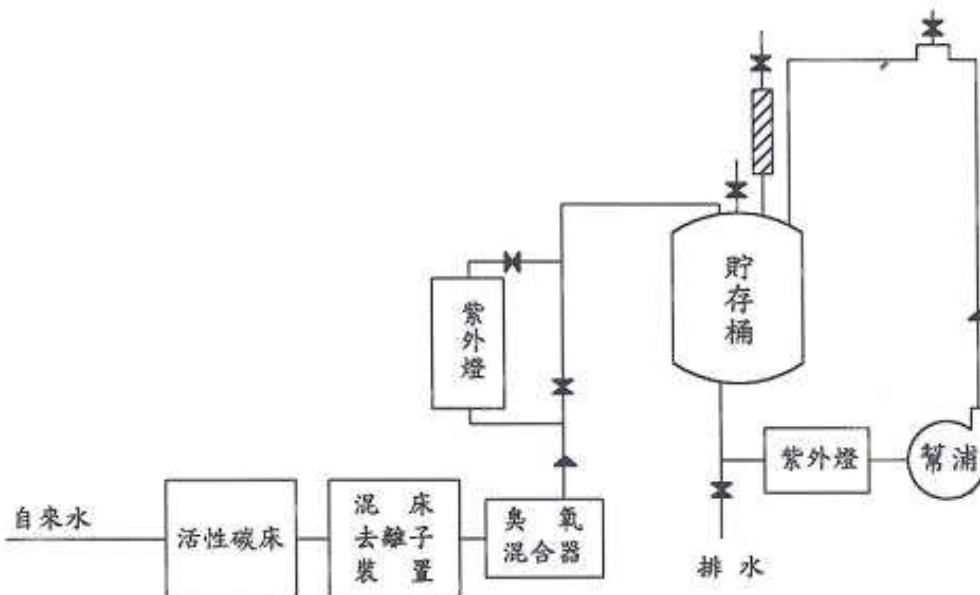


圖4

例如：曾有藥廠將臭氧系統關掉後二、三天，發現水系統再被微生物污染，而另一藥廠亦曾發現被綠膿桿菌污染之問題。由於考量到員工安全的潛在問題，純淨水在進入循環管路之前，須先將臭氧排除。一般而言，溶解的臭氧濃度為每公升 0.45 毫克時，最多可存留在系統中 5-6 小時。

另一藥廠每天都實行消毒作業，將水系統內經臭氧處理過的水排完，再

使用過濾處理的 70% 異丙醇加以消毒，如此可將微生物污染控制在非常良好狀態。但是，由於測試用水樣品是在消毒後取得，而不是操作結束前取得，所以這些測試結果就顯得不那麼有意義。

圖 5 和 6，說明另一水系統有不同的問題。與先前討論系統不同，此系統是單向流動而沒有循環流動，只每週使用熱交換器加熱以消毒水系統。嚴格來說，這是一個盲管系統。

圖 5 中，顯示一安裝於系統管路內的 0.2 μ 過濾器，供日常消毒純淨水。但此種過濾器之覆蓋用框架，為微生物滋長的良好環境外，且由於水錘現象，過濾器通常會呈不正常的膨大，假如過濾器下游的閥門突然快速關掉，水壓會逆向並可導致過濾器膨大。管路之振動，是產生高幅度逆壓的徵兆，可使過濾器上游端的污染物，不正常的滲漏到下游。此系統也有數個與使用點相接的垂直管，消毒時要將各閥門迅速開關數次，確實使管路內各處，包括：彎頭、彎管均能充滿水，如此，才能使整個管路內壁與消毒劑徹底接觸。

第一樓層

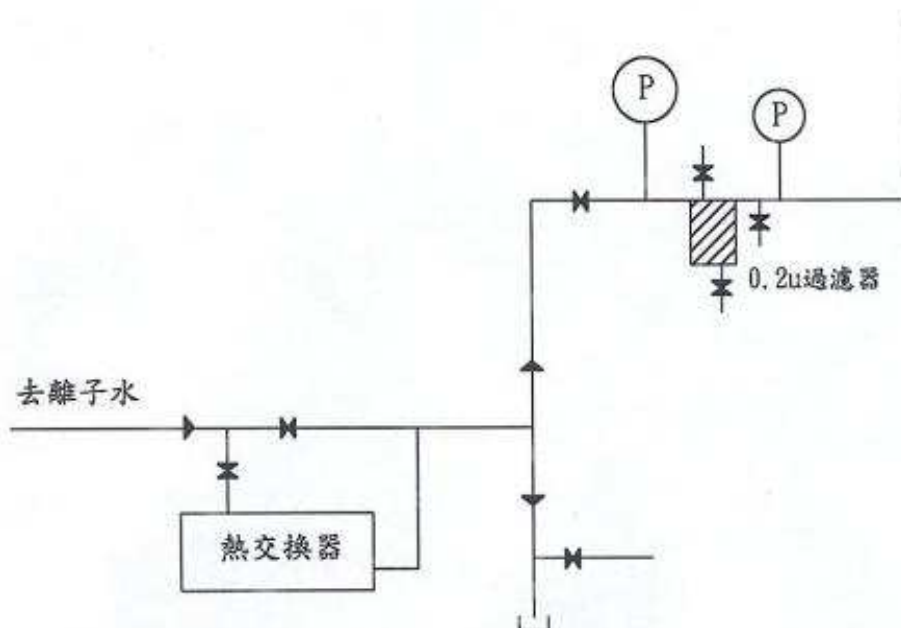


圖 5

第二樓層

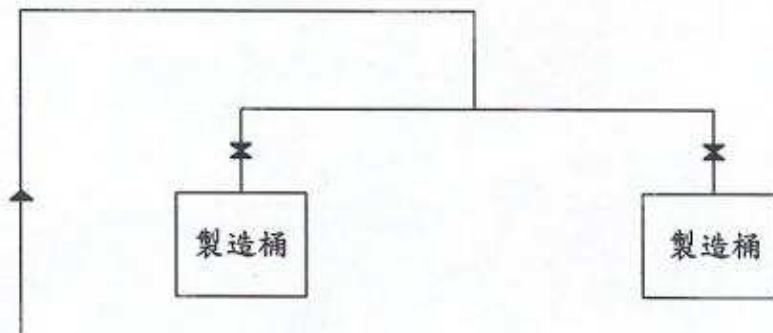
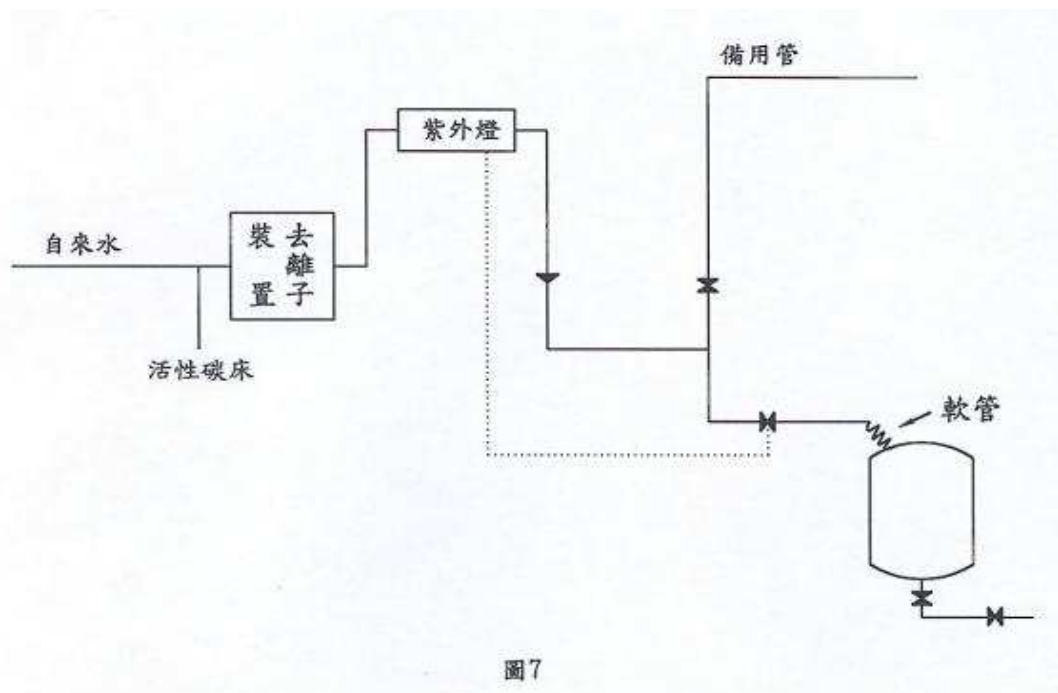


圖6

並非所有單向管路都不合宜，若有良好標準作業程序、完整確效資料，和按時使用加熱處理整個水系統，該水系統仍然可以被認可的。一個非常長的系統（超過二百碼）又超過 50 個使用點也被認可過，此系統每天使用 80 °C 熱水沖刷每個使用點。

最後討論一個不被認可的系統。FDA 測試出綠膿桿菌污染該系統，和所產製的外用類固醇產品，最後導致產品從市場上回收。圖 7，所示系統是單向管路，利用紫外燈控制微生物滋長，但是在臨用水時才開啟該燈，此外，經常系統管路積存餘水，且該系統中又有一根非常難以消毒的軟管。紫外燈必需妥善維護，燈管外的套管必須保持清潔，否則殺菌效力會降低。在多管式單元，必須有一系統確保每支燈管的功能正常，最好的紫外燈，一般只能殺死 90% 進入水系統內的細菌。



5. 製程用水

USP 在概述篇，允許原料藥可使用飲用水製造，然而任何劑型的藥品，則必須使用純淨水、注射用水或任何型式的無菌水，這二種論述似乎不一致，因為錠劑造粒須使用純淨水，而飲用水卻可用於原料藥品最終純化用。

FDA 原料藥廠查廠指導手冊中，對製造原料藥，特別是注射用原料藥，所使用水的水質有特別規範。曾發生過原料藥純化階段使用微生物污染的水而造成所製的原料藥，含有過量的微生物及/或內毒素污染。此時，並非要求用注射用水來作為注射用原料藥合成及純化的最終處理不可。必須確定的是，該水系統必須經確效來確保最低的內毒素/微生物污染。

在原料藥廠，特別是注射用藥之原料藥，通常使用超濾法和逆滲透法處理生產用水，雖然超濾法無法有效減少熱原含量，但可減少水中大分子量的內毒素。如同逆滲透法，超濾法並不是絕對的，但是可以減緩其污染程度。

此外，就像先前討論過，這些系統必須付出相當心力作維護保養，以確保系統正常運作。

對非注射用藥之原料藥製造，仍須留意微生物污染，某些國家供應加氯處理的飲用水，沒有微生物困擾卻有其它問題，例如：含氯的水通常會產生過多的氯離子含量。某些地區製程用水是取天然水源區，微生物或重金屬含量可能會較高。

例如：有一工廠，其製程用水取自農業區內的河流，該水含有從農田流出的殺蟲劑，而製程及分析方法中，又沒有特別設計，以排除或監測微量的殺蟲劑，像這種的製程用水，不應用於純化原料藥。

(三) 水系統處理及處理單元之概述及其操控因子

確效計畫之設計應能建立系統之適用性和提供對純化機制、操作條件範圍、必要之前處理，和可能導致失敗模式的充分瞭解。它也需要證實監控系統之有效性和維持確效之需求。模擬安裝之試驗，對決定操作參數和期待之水質，及找出失敗模式都具有價值，但某一單元操作驗證之執行，只是已安裝操作系統確效的一部份。

水系統單元操作和設計特性，需考慮原水品質、下一處理階段之技術選擇、水輸送系統之遠近與複雜度和適合的法定要求。例如：注射用水系統之設計中，最後之處理（蒸餾或逆滲透）需能有效地降低細菌性內毒素，且需加以確效。

下面將簡單描述一些單元處理和相關的操作和確效。此檢討並非是全面性的，它未涵蓋全部單元處理及潛在問題。其目的在指出針對設計、安裝、操作、保養和監測參數值的問題，以方便水系統之確效。

1. 過濾技術是水系統中重要的角色，過濾器目前已有多種設計及不同用途。過濾效率從粗濾器，如：顆粒煤碳、石英或砂用於大量水系統、深管濾器用於少量水系統，到濾膜用於控制極小粒子，其差異極大。

顆粒或管狀過濾器使用於前過濾，它可去除水源之固體污染物，保護下游系統組件免於受污染，而抑制其功能和降低其壽命。設計和操作問題對深管過濾器性能之影響有：濾材形成溝槽、淤塞、微生物繁殖和濾材流失。控制方法有：加壓、流速控制、逆洗、消毒和濾材更換。此外，設計中重要之一點是過濾器的尺寸，它可防止因不當流速，引起溝槽形成或濾材流失。

2. 活性碳床，可吸附並去除水中低分子量有機物和氧化添加物，如：氯化化合物。使用此濾材可達到某種水質屬性並預防與下游之不銹鋼表面、樹脂和濾膜起反應。使用活性碳床需要注意的是：其支持細菌生長之性質、可能形成溝槽、不能在系統中再生，以及細菌、內毒素、有機物和細碳末之脫落。控制方法包括：適當的流速、以熱水或蒸氣消毒、逆洗、吸附力試驗和經常更換碳床。其它可替代活性碳床的技術有：化學添加物和可再生的有機清除裝置。
3. 化學添加物常用於水系統，如：氯化化合物和臭氧可控制細菌；凝集劑可加速固體懸浮物之去除，其它目的是：去除氯化化合物、調整 pH 和去除碳化合物。而下一階段，則需除去這些添加物，添加物之控制，及之後添加物與其反應物去除之監測，應列入水系統之設計和監測計畫中。
4. 有機清除裝置使用大網狀陰離子交換樹脂，它能去除水中的有機物和內毒素，且可用適合的殺菌性鹼液來再生。操作上需注意的是：清管效率和樹脂粒之脫落，控制方法包括：濾液化驗、性能監測和下游裝濾器，以去除樹脂細末。
5. 水軟化器可除去陽離子，如：鈣和鎂，陽離子對下游處理器，如：逆滲透薄膜、去離子管柱和蒸餾器之性能有不利影響。軟化離子床可以食鹽水再生，但需注意的是微生物繁殖、不當流速造成溝槽、樹脂遭有機物阻塞、樹脂粒破壞和用於再生的食鹽水之污染。控制方法包括：低水量時水之再循環、樹脂及食鹽水系統之定期消毒、使用微生物控制裝置（如紫外線及氯），適當的再生頻率、濾液監測（硬度），和下游過濾以去除破碎而漏失的樹脂。
6. 去離子、電去離子和電透析都是去除陰陽離子，改善水化學品質屬性的有效方法。

- (1)去離子系統含有帶靜電的樹脂，需用酸鹼定期再生。一般陽離子樹脂以鹽酸或硫酸再生，它可以氫離子取代其吸住的陽離子；陰離子樹脂則以氫氧化鈉或氫氧化鉀來再生，它可以氫氧基取代吸附的陰離子。兩類再生化學物質，都可以殺死微生物以控制微生物。此系統之設計包括陽、陰離子樹脂分開或形成混合床。此外，可再充填之樹脂罐也可以使用。
- (2)電去離子系統使用混合濾床、選擇性滲透膜和電極相配合，可保持連續不停的水流（成品水及濃廢液）和連續的再生。水可流進樹脂和廢水部分，當水流經樹脂時，被去離子化而變成成品水，而樹脂扮演導電體，以電壓促使吸住的陽、陰離子流過樹脂和薄膜而濃縮，再由廢水水流帶走。此電壓也使水在成品樹脂區分成氫和氫氧離子，使它不需添加再生液，即可連續地再生樹脂。
- (3)電透析系統是類似的方法，它只使用電流和選擇性滲透膜，以分離、濃縮和沖掉水流中被去除的離子。但它比電去離子效率差，因為它不含樹脂，不能加強去除離子和電流。而且，電透析機器需定時的極性逆轉和沖洗，來維持操作性能。

使用各種去離子裝置，需注意的包括：微生物和內毒素之控制；化學添加物對樹脂及濾膜之傷害；樹脂之流失、變質和變髒。特別對去離子裝置，需注意再生之頻率、溝槽形成、混床再生時樹脂完全分離和混入空氣之污染（混合床）。控制方法各有不同，一般包括：再循環路圈、紫外燈控制微生物、監測導電度、化驗樹脂、混合空氣之微孔過濾、微生物監測、經常再生以減少及控制微生物之滋生；選擇適當的設備以得恰當之流速和提高溫度。混合床之再生管路之組成，應能確實地使再生液接觸樹脂及混合床的內表面。此外，可再充填之樹脂罐會是污染源，應小心監測。對先前使用之樹脂的充分瞭解、使用和再生之間最短保存期間和適當的消毒，

都是保持性能的重要因素。

- 7.逆滲透機裝置，係利用一種半滲透膜和強壓差，使水流經薄膜以達到化合物、微生物和內毒素之品質改善。此處理包括：進水、成品水（濾液）和廢水（排放水），因原水之不同，所需之前處理和系統組裝可予以變動，以達到所需的性能和可靠性。針對逆滲透設計及操作，需注意濾材對細菌和消毒劑之敏感度、濾膜污染、濾膜完整性、密封完整性及廢水之體積，濾膜完整性或密封完整性的失敗，會造成濾液的污染。控制方法有：水系統的適當前處理、濾材之選擇、完整性挑戰試驗、濾器設計如螺旋織法方便沖洗、定期消毒及壓差、導電度、微生物含量和總有機碳之監測。逆滲透裝置之組合，可使控制的方法由單次處理，設計擴充成並聯方式、排除方式，雙重處理和混合式設計。例如：使用雙重處理設計，可改善其可靠性、品質和效率。為加強性能和品質，逆滲透裝置可單獨或與去離子和電去離子組合使用。

逆滲透之使用例及相關注意事項：

製造注射用水，也可以使用逆滲透處理法。然而，此系統不使用加熱方式，加上逆滲透濾材並非絕對過濾，微生物污染是此系統經常困擾的問題。圖 8，是一套使用多年的系統，該系統有五套並聯的逆滲透單元，因為逆滲透過濾非絕對過濾，逆滲透的供應廠商，建議每一系統必須有至少二個逆滲透單元串聯，由圖上可知，在逆滲透單元的出口處安裝有紫外燈，以控制微生物污染。

此系統均安裝球閥，但其並非屬衛生型配件，當閥緊閉後，有水殘存在閥的中心處，易滋長微生物污染水質。

為了避免微生物困擾，有些廠商在逆滲透系統後加裝熱交換器，來將

高純度純化水的溫度提昇至 75-80°C，以減少微生物污染的困擾。

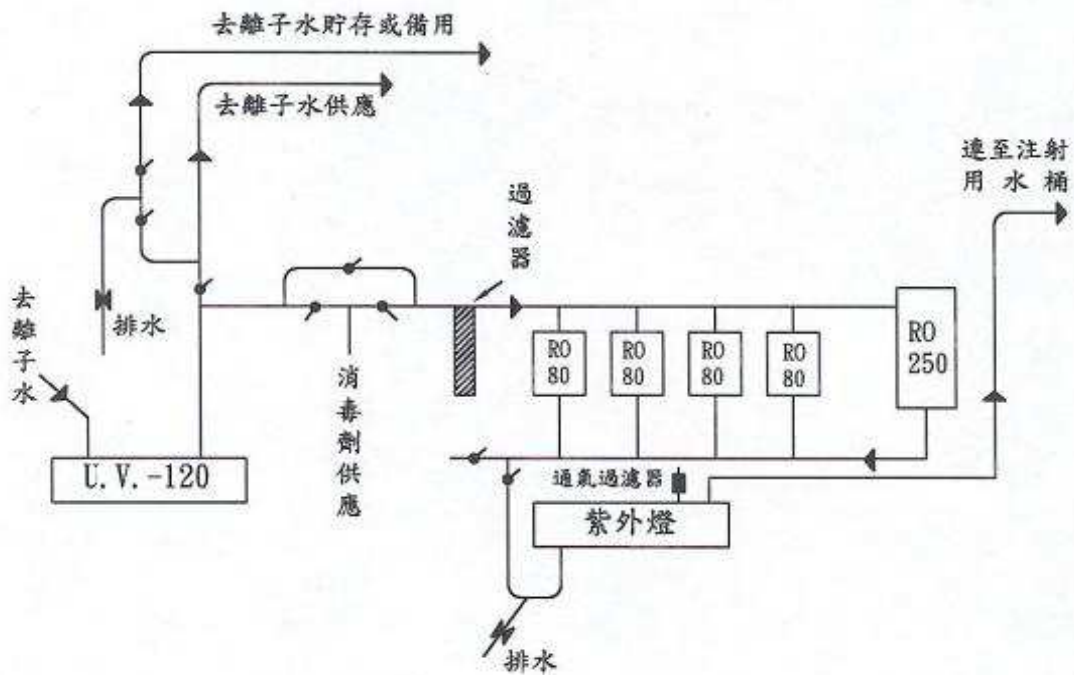


圖8

隨生物科技產品的開發，許多小型藥廠，利用逆滲透及超濾系統，產生高純度的水。

如圖 9，一組掛壁式系統則使用一組逆滲透單元，這些系統，大都使用聚氯乙稀，或其它塑膠材質的配管。由於無法使用加溫循環，許多配管的接合處，極易滋長細菌，且塑膠配管易析出化學成分污染水質。假若一個製造注射用水的系統能生產出符合藥典規格的水，但無法保證該水無化學析出物污染，則該系統不應被用於製藥廠。

該系統在取水點前裝設 0.2 μ 過濾器，來遮蔽微生物之污染。因為過濾器的裝設，可以減低微生物污染的困擾，卻不一定能減低內毒素的污

染。過濾器安裝應有其裝設目的，例如：濾除微粒雜質或微生物，同時必須依據確效資料，訂定過濾器更換頻率，編制成標準作業程序而遵循之。

因為取樣量的差異（0.1 毫升用於內毒素測試，100 毫升用於微生物測試），微生物測試可供作為水系統污染程度的良好指標。然而，除非測試用的水樣品，是取自 0.2 μ 過濾器之前，否則該測試是無意義的。

再次檢查該廠則發現已改善成，由 4 組逆滲透單元串聯產製製造用水，而且使用不銹鋼配管持續循環。由於該廠耗水量低，故曾嘗試停機一天，圖 9，說明開始（3 月 10 日早上 9 點）時，水樣品測試無微生物及內毒素污染，經過一天系統靜置，循環中斷即發現該系統被污染，且連續四次每小時取樣，測試結果差異極大。最後一次取樣後，該系統先以 0.5% 雙氧水消毒，沖洗、循環再取樣，當該系統恢復正常運轉後，每天取樣測試結果均無污染發現，這就是為何查廠單位建議對於非循環水系統在每天關機都需將系統內的水排掉，系統不得有水殘存。

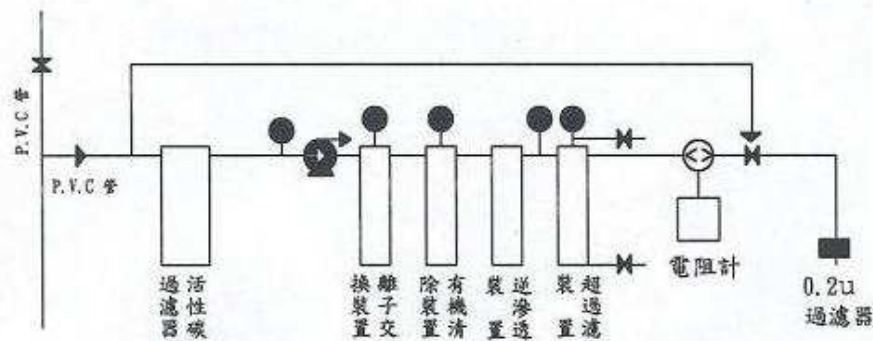


圖9

DATE	BIOBURDEN(cfu/100mL)	LAL(EU/mL)
3/10 (9AM)	1	<0.1
3/11 (9AM)	29	<0.1
3/11 (10AM)	>300	1.0
3/11 (11AM)	120	<0.1
3/11 (12AM)	115	<0.1

- 8.超濾，是另外一種利用可透膜之技術，它不像逆滲透利用滲透原理，而靠機械式的分離。因濾膜的過濾性能，巨大分子和微生物性之不純物（如內毒素）會減少，故此技術適用於中間或最後純化階段。其類似逆滲透，完美之性能要依賴其它系統之單元操作及系統配置。此外，應當注意的是濾材和消毒劑之配合、濾膜完整性、粒子和細菌之污染、濾筒之污染物留滯和密封完整性。控制方法包括：消毒、可沖洗濾膜表面之設計、完整性挑戰試驗、濾筒經常更換、提高進水溫度及監測總有機碳和壓差。額外之操作彈性，可將濾器並聯或串聯配置。另外，需注意防止備用濾器內水滯留，以免促成細菌滋生。
- 9.阻擋微生物過濾器（濾膜過濾器），可防止微生物或極小粒子之通過。它用於桶身空氣或鈍氣之通氣孔，和使用於混合床去離子器再生之壓縮空氣的過濾。需注意的是：凝結水氣會堵塞通氣孔造成桶機械損壞、在濾膜表面上聚集微生物及容易污染桶或去離子器之內容物。控制方法包括：使用疏水性濾器和防止蒸氣凝集之加熱通氣孔濾器套件。其它建議包括使用前及使用後定期之消毒，或經常更換濾器。阻擋微生物過濾器也配合使用於水純化系統或水輸送管路。其使用需如上述小心控制，以免產生微生物污染，使本單元成為下游微生物污染源。另一種微生物污染的現象，可能由於濾器破裂或微生物長穿濾膜。其它控制微生物和小顆粒的方法可將濾膜置於水系統之純化和輸送階段，用來做為微生物阻擋之過濾器，在使用前及使用後適當間隔時間，須經消毒和做完整性挑戰試驗。
- 10.帶正電之濾材，以靜電吸引和吸附方式，降低內毒素含量，依微生物控制之需求，應用上可能與單元操作或輸送系統相關，而其濾材，應如上段所述加以注意和控制。注意事項包括：因產生有限的電壓之影響流速、濾膜及密封完整性和過濾性能。控制方法包括：監測壓差及內毒素含量、合適尺寸、濾膜完整性試驗和串聯配置。

11. 蒸餾器以熱蒸發、霧排除和冷凝，來做化學及微生物之淨化。市面上有多種設計，包括單效、多效和蒸氣壓縮等方式，後兩種之裝置常用於較大系統，因為產生蒸氣之能力和效果較佳。蒸餾原水之品質比濾膜原水較鬆，需注意不純物之被帶過、蒸發器水滿溢出、水滯留、幫浦（泵）和壓縮機封塞之設計，和導電度（品質）在起動和操作中之變化。控制方法包括確實地去除霧、目視或自動高水位指示、使用衛生級幫浦和壓縮機，適當的排水、排氣控制和線上偵測導電度，而把不合格水自動導入廢水管路。

蒸餾器之使用例及相關注意事項：

圖 10-12，為注射用水系統之基本設計圖，目前大部分新的系統使用多效式蒸餾器，而其中設備卻仍有被內毒素污染之情形。例如曾有一個案例，由於原水入水閥和液位控制功能失調，以致原水水滴被帶入蒸餾水內。

另一內毒素污染問題，係由於蒸餾水殘存於冷凝器內數天，以致蒸餾器起動時，仍有約 50 公升的死水殘留在冷凝器內，這就是造成內毒素含量超過允許接受範圍之原因。

通常問題亦發生在，沒有適當處理原水以降低內毒素含量。許多蒸餾器製造廠，只保證降低內毒素含量 2.5—3 個對數單位，若原水內毒素含量偶爾達 250 EU/mL，則蒸餾後產生的水質內毒素，有時候可能會超出規格，例如：最近有三個新蒸餾器，其中二個為多效式，被發現其所生產蒸餾水內毒素含量大於 0.25 EU/mL，因其預處理系統，只用去離子法，而非超濾、逆滲透或蒸餾法，除非廠內擁有良好預處理系統，否則要確效系統之效能是很困難的。

上述與蒸餾器相關的問題，與系統維修或操作不當有關聯，亦說明該系統未經適當確效，或初期確效試驗結果不再有效。假若您發現此問題，

應該審查該系統之設計、系統變更、確效報告及平常監測數據，以決定該系統是否在有效控制狀態。

導電度計用在水系統以監測化學性質，其與微生物性質無關。圖 10-12，亦標明每單元設備間之取樣點，如：蒸餾器後和入貯存桶前，這些取樣點，在設備驗證（確效）和問題探討時是必要的。

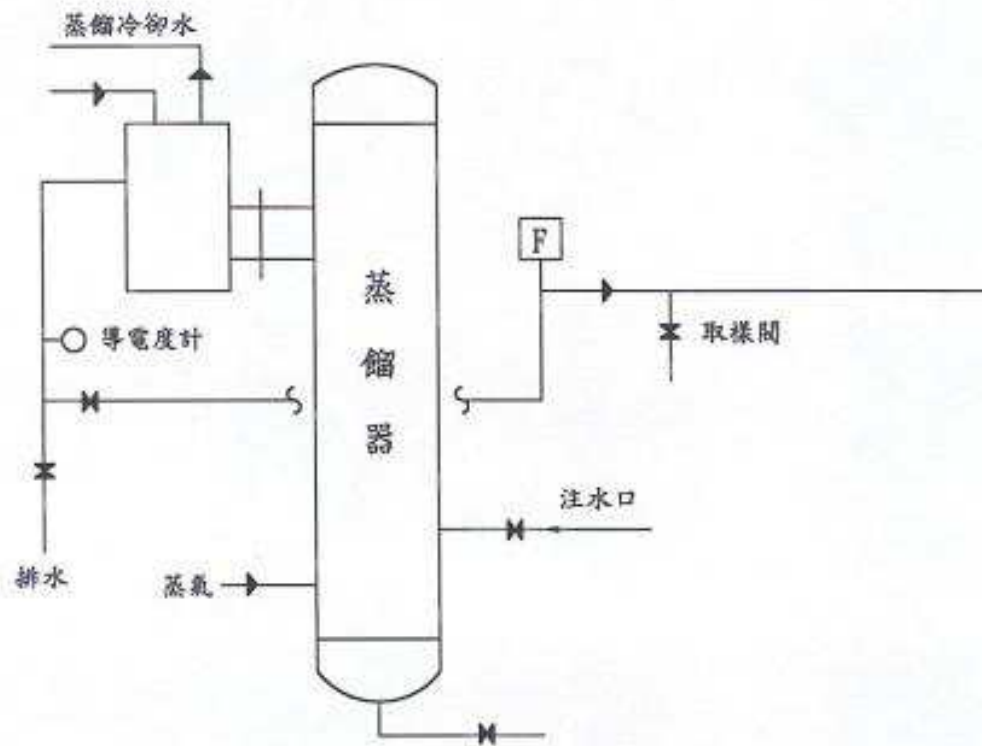


圖10

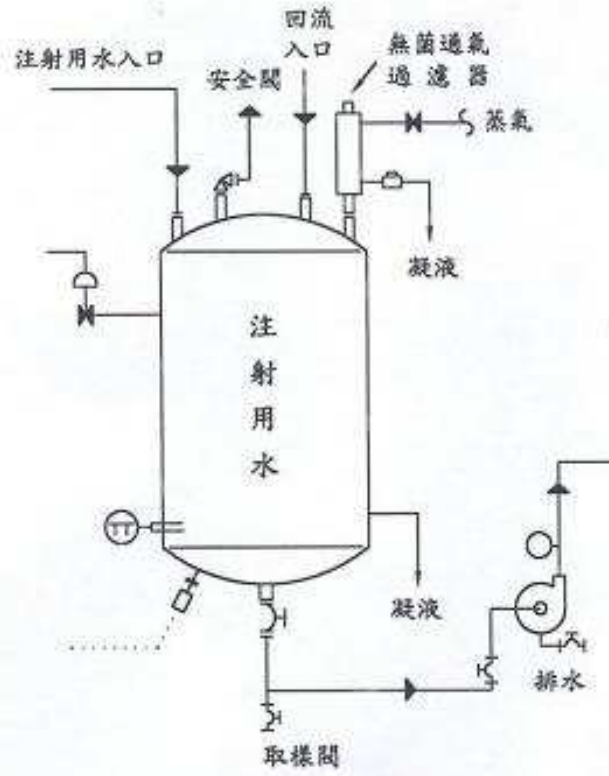


圖11

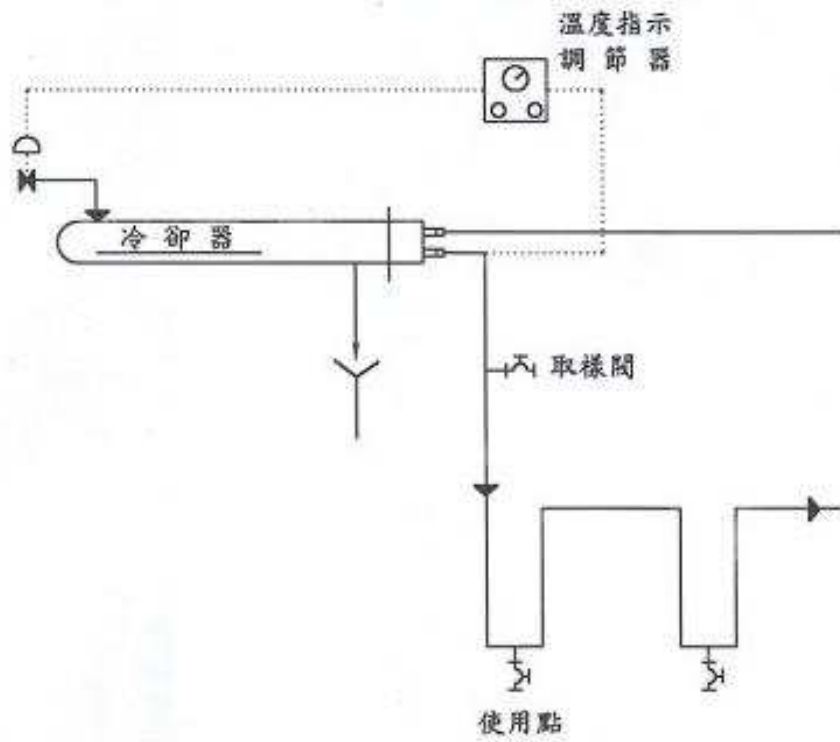


圖12

12.熱交換器

蒸餾器的主要結構之一，即為熱交換器，由於蒸餾水與去離子水的化學特性相似，而導電度計無法用以監測微生物含量，是故熱交換器必需有良好的設計，如：藉由蒸氣壓縮形成正壓結構或雙重套管式設計，以避免原水洩漏污染蒸餾水水質。

FDA 發行之參考文獻”Heat Exchangers to Avoid Contamination”，其中探討熱交換器有關之設計和潛在問題，亦述及防患由洩漏造成污染的兩個方法。其一是，藉持續監測壓差，以確保潔淨的流體端之壓力較大，其二為，利用雙重套管式結構的熱交換器。

有部份系統在使用點前裝熱交換器，來冷卻純化水。大部份系統在不取水時，冷卻水不循環進入熱交換器，有時在熱交換器內，冷卻水排空後，在熱交換管形成針孔，因為少量殘留管內的冷卻水與空氣反應，造成不銹鋼管腐蝕，所以當系統不使用（取水）時，熱交換器內之冷卻水不應排空。

- 13.貯存桶在水輸送系統中，是用來使水處理系統達到最佳之使用能量，貯存水可允許在做處理系統的保養工作時，維持製造上不斷水之需求。設計和操作需考慮，如何防止生物膜之產生、減少腐蝕、桶之化學藥劑消毒之方便性，和保障機械的完整性，這些考量包括：使用內面光滑的密閉桶，和對桶上部有噴灑的能力，如此可降低腐蝕或生物膜之形成，並有利於熱或化學消毒。貯存桶需加裝通氣孔，以補償水位高低，可使用疏水性、可過濾細菌之濾膜，安裝在桶上之通氣管，或者可用自動濾膜過濾之壓縮空氣和排氣系統。過濾盤應附帶有濾膜破裂之警告器，更能保障桶之機械的完整性。

貯存桶之使用例及相關注意事項：

在加溫系統中，溫度維持是由貯存桶的夾層加熱，或在保溫貯存桶前管路裝設熱交換器。

貯存桶的設備中，經常被提出討論的是”通氣過濾器”，對此過濾器，應有完整性測試程序，以確保過濾器的完整性。一般而言，疏水性通氣過濾器，必須有夾層加熱設計，以避免過濾器被冷凝水或水阻塞，否則會導致過濾器破裂或貯存桶損壞，所以過濾器應安裝在，易於操作測試或檢查的貯存桶上。

並非新安裝的注射用水系統和使用蒸餾法製備，就完全沒有問題。圖 13 的系統是 1984 年安裝完成，感覺很複雜其實很簡單，圖 14，就是該系統的流程圖。該系統經 FDA 檢查後，發現該注射用水系統操作程序中，沒有定期徹底沖洗或排水，而且該系統與外界空氣相通，調製設備為掀蓋式而無密封，注射用水貯存桶沒有密封而且從未抽樣測試內毒素，由於上述種種原因，該廠從市場上回收數種產品，最後關閉生產線。

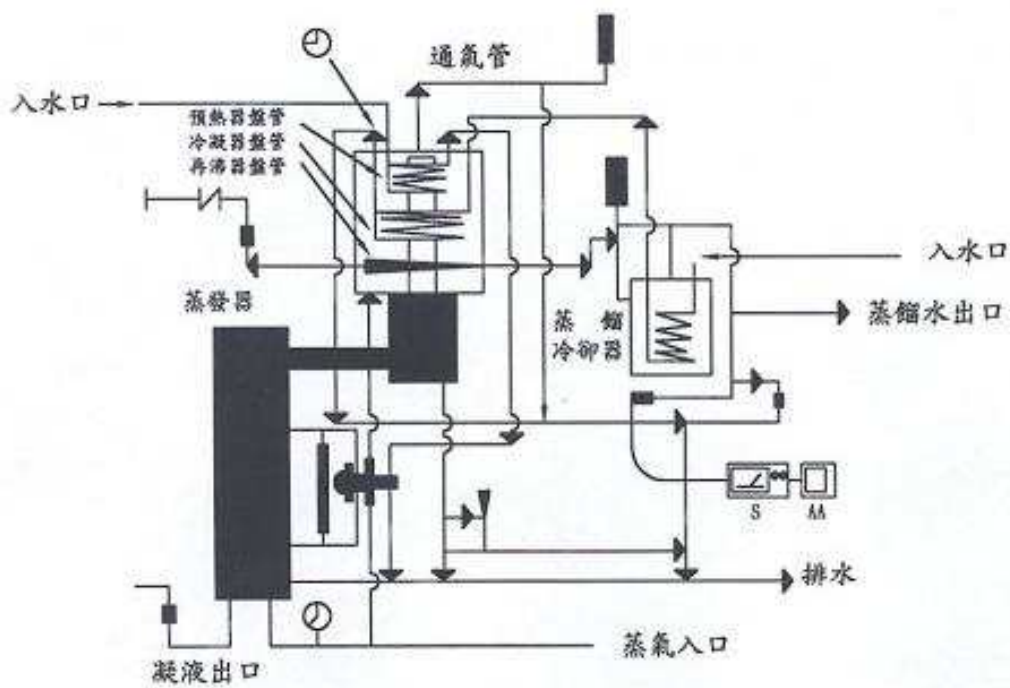


圖13

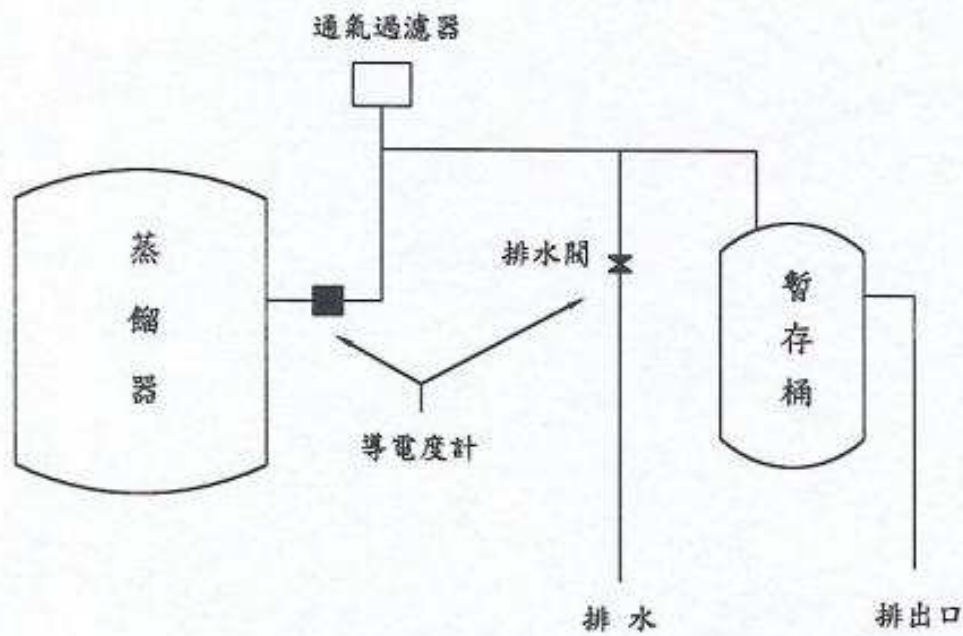


圖14

14.輸送配置要能夠利用再循環，使管內水流不斷，或是可定期沖洗之系統，經驗顯示，連續循環水流系統最容易維持。幫浦的設計，需能送出大量紊亂的水流，以防產生生物膜，機器元件和輸送管線，必需傾斜並安裝排放點，使整個系統可以完全排光。在輸送系統中，應設置高溫循環系統，並需避免盲管和低流速之發生，安裝排水閥時，其支水管至主水管長度與支水管直徑比，必須小於6。在常溫下，要特別留意輸送系統中，不要有袋狀區且可完全排光，已從循環管內輸出的水，不可再送回系統。輸送水管設計，需包括：安裝在貯存桶上取樣閥，和其它地點，如：循環回管點上之取樣閥，而主要之取樣點，應在供水使用點之出水閥。直接連接製造設備或輔助設備時，需有防止逆流進入系統之設計，且輸送系統，需能連續或定期加以消毒，以控制微生物。

循環管路之使用例及相關注意事項：

注射用水系統的循環管路，通常使用高度拋光處理的不銹鋼管，有部分廠商，開始使用 PVDF 材質製作的管路，此材質理論上對熱耐受性強，且不析出任何成分影響水質。但主要問題在於使用 PVDF 材質管路，需使用大量的支撐架，當此種管路受熱時，呈現中間下凹，且受熱膨脹而擠壓焊接處，易造成洩漏，此外，在使用初期，氟離子濃度會偏高。由於這種管路金屬污染度低，對於金屬污染會造成產品加速分解的輸送系統是有利的，例如：生物科技產業。

盲管問題，是一般管路常見的問題，盲管是指支管的長度大於其管徑的六倍。此種盲管之定義，適用於較高溫度（75-80°C）的熱循環，若溫度較低（65-75°C）的循環系統中，任何長度的盲管，皆易形成滋長微生物生物膜，而應該去除或訂定特殊消毒作業處理。製藥用水系統內，不應有螺紋接頭，所有與管路接連的地方，都應使用衛生接頭或拋光焊接。衛

生型接頭應用於管路與閥、貯存桶和其它必須拆卸以作維修或更換之設備的接連處。所以，查廠時應該檢查、評估藥廠水系統消毒程序，和循環管路的安裝細節。

15. 幫浦

幫浦經常有故障和零配件損壞之問題，假如系統無連續運轉，而呈靜止狀態，則幫浦中的水槽是靜止的，其中的水則會滯留。有一家公司，必須在馬達最低處安裝一排水孔，因為其中一個幫浦無持續運轉，造成水系統有時被發現有綠膿桿菌污染。

(四) 安裝、材質和組件選擇

1. 安裝技術很重要，它會影響系統之機械、腐蝕上和衛生的完整性。排水閥安裝的高度，要能容易靠重力排水，水管之支撐，需注意排水之傾斜度，和在最差狀況溫度下，給管路有適當的支撐。連接系統組件，包括：處理單元、貯存桶和輸送管，需特別小心，以預防未來發生的問題。

不銹鋼銲接，要確實做到內面光滑且不腐蝕之可靠接合。使用低碳不銹鋼、可相容的金屬線填充銲料、鈍性氣體、自動銲接機、經常性檢查和保持紀錄，都有助於得到可接受的銲接品質。後續的清洗和鈍化很重要，它可去除污染物和腐蝕物，恢復防腐蝕之鈍性表面。某些情況下，塑膠材料也可熔接，但亦需光滑平均的內表面。應避免使用黏合劑，它可能會有空隙或發生化學作用。機械式接頭，例如：凸緣接頭，需注意防止偏斜、縫隙、穿孔和空隙之發生。控制方法包括：校整、大小合適之塞墊、適當的空間、均勻的密封加壓，和避免使用螺紋接頭。

2.組成材質之選擇，需配合控制方法，如：消毒、清洗和鈍化。耐熱度是選擇適合材質之重點，因為它的表面需要承受操作時或消毒時的高溫。如使用化學藥品或添加劑，來清洗控制或消毒此系統時，需使用對這些藥劑有抵抗力之材質。

材質需能應付亂流及激流，而不損壞之防腐蝕材料，例如：不銹鋼表面因鈍化而產生之氧化鉻表面；金屬類如：不銹鋼之表面處理不管是細微磨光、依規格之磨砂、或電器磨光處理，需配合系統設計，且能耐腐蝕和抗菌。輔助設備和接頭有用到封包、墊圈、隔膜、濾材和濾膜，應排除使用會產生析出物、脫落或長菌之材料。

不銹鋼外之保溫材料，需不含氯化物，以防發生嚴重的腐蝕破裂，這會導致系統的污染，及桶和重要元件之破壞。

規格對選對材質很重要，且用於系統認證和保養的參考。有關不銹鋼之磨光報告、組成報告、等級評定，和非金屬材料之耐用度之資料，需針對適用性做評估，並保留做參考。

3.組件（輔助設備）之選擇，應保證它不造成污染源。熱交換器需有雙重套管或同心管設計，它應包括：壓差監測或使用品質較佳之熱媒，萬一洩漏時才不致發生問題。幫浦應是衛生級設計、封塞需可防止水之污染。閥之內部需有光滑的表面，並且基座和封閉器需暴露於沖水作業中，例如：隔膜閥。避免使用移進或移出於水流區有袋狀區的閥或閉合器（如：球狀、瓶塞狀、閘門閥或球型閥）。

(五) 消毒

水系統之微生物控制，主要是靠消毒，可用熱或化學方法來消毒系統。線上裝置波長 254nm 之紫外燈，可連續地消毒系統中的水。

系統之熱消毒法，包括：定時或連續地以熱水循環或利用蒸氣，此技術只用於耐高溫消毒之系統，如：不銹鋼和一些聚合物。雖然加熱法可控制生物膜之產生，但無法有效的除去已生成之生物膜。

如果是相容的，化學方法可用於多種材質。這些方法一般使用氧化劑，如：鹵化物、過氧化氫、臭氧或過醋酸。鹵化物是有效的消毒劑，但很難從系統中沖洗掉，且不易使生物膜受破壞。像過氧化氫、臭氧和過醋酸等化合物藉由形成活性過氧化物和自由基（以氫氧基最顯著），來氧化細菌和生物膜。這些化合物，特別是臭氧的半衰期很短，因此在消毒過程中，需要持續添加。過氧化氫和臭氧會迅速分解成水和氧；過醋酸在紫外燈下則分解成醋酸。在系統中紫外燈可降低微生物新菌落之長成，而防止生物膜之形成，但它對浮游微生物只部分有效。單獨使用時，紫外燈不是一種有效的方法，因為它無法去除已存在的生物膜。但如和傳統的熱或化學消毒配合，它很有效，且可拉長系統消毒的間隔。此外，紫外線也能加速過氧化氫和臭氧的分解。

消毒過程需經確效，以證明其降低和維持微生物污染於一可接受程度之能力。加熱法之確效，應包括：熱分佈研究，以證明整個系統皆能達到消毒溫度。化學方法之確效，需證實適當的化學濃度能遍及全系統，而且需證實消毒完成後，化學殘留能有效地去除。系統監測之結果，可決定消毒的頻率，微生物數據之趨勢分析所得結論，可用作為維護的警示機制。要決定消毒之頻率，使系統之操作在微生物控制得宜，且不超過警戒界限。

(六) 操作、維護和控制

需建立一預防保養計畫，以確保水系統在控制狀態之下。計畫需包括：

(a) 系統操作程序 (b) 重要的品質屬性和操作條件之監測計畫，包括重要儀器之校正 (c) 定期消毒計畫 (d) 組件之預防保養 (e) 機械系統和操作條件變更之控制。

1. 操作程序—水系統之操作程序和維護保養，及矯正措施都需書面化，且說明需要採取行動的情況。程序需書面化，詳述每步驟之功能，派定誰負責執行該工作，並詳述如何執行該工作。
2. 監測計畫—關鍵性品質屬性和操作參數值，需要書面化和監測。此計畫可包括：線上探測器或記錄器（如：導電度計和記錄器）、操作參數值的人工紀錄（如：碳過濾器之壓力降低）和化驗室之測試（如：總生菌數）之綜合使用。抽樣頻率、測試結果之評估、要求和需要採取矯正措施也應包括在內。
3. 消毒—依據系統設計及單元操作之選擇，經常性的定期消毒是需要的，它可維持此系統之微生物在管制之下。
4. 預防保養—需執行預防保養計畫，計畫應決定執行那些預防保養，保養之頻率及工作如何書面化。
5. 變更管制—機械配置及操作條件必須要控制，所提議之改變，需經評估是否對整個系統有影響，需決定系統經改變後是否要再驗證。決定改變水系統之後，有關之繪圖、使用手冊和程序需要修正。

(七) 水系統確效步驟

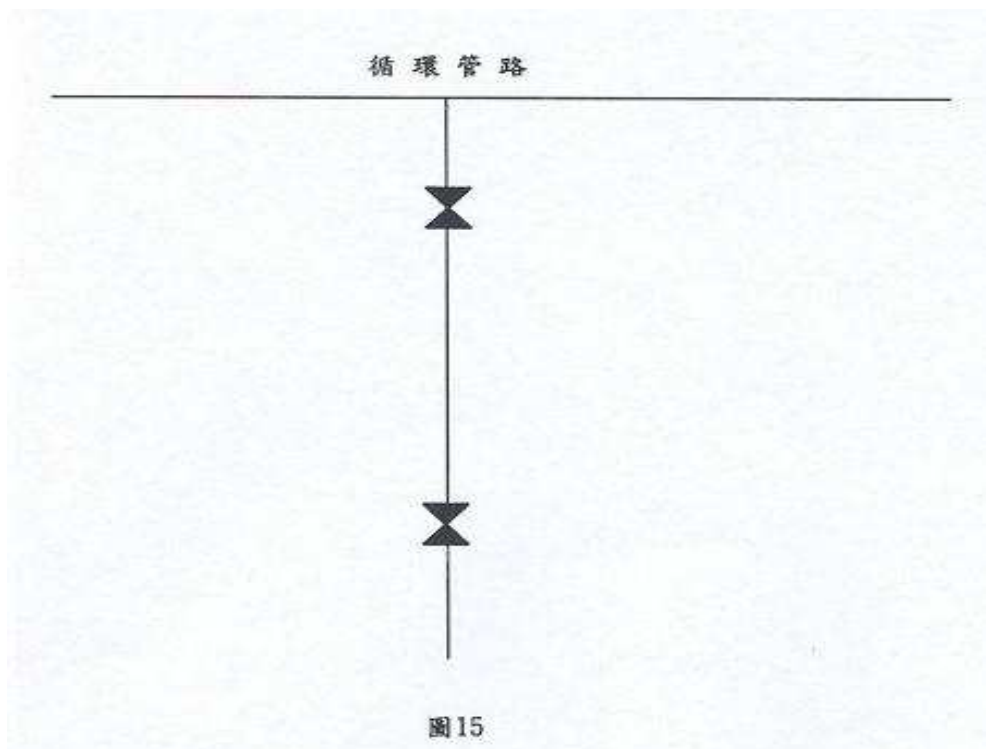
- 1.高純度水系統的確效，可參閱由美國無菌製劑協會發行的資料”Design Concepts for the Validation of a Water Injection System”
- 2.一般確效使用適當挑戰測試，然而在水系統確效中，不應故意加入微生物於系統中。所以，定期取樣測試微生物含量和在系統的特殊位置安裝監測儀器，來確保整個系統正常運轉，並持續性達到所需之功能是必需的。
- 3.確效文件，須包括：系統概述和系統流程圖，流程圖須述及由進水點至使用點之所有設施，包括：取樣點，假若沒有流程圖，如何進行系統確效？如何進行取樣作業？每年必須複核流程圖與實物一致，以確保該圖正確性與發現未核報的變更，以及確認已報備之更改。
- 4.當所有設備和管路正確的裝妥，並能依訂定的規格操作，則可以開始進行初期水系統確效，此時所有操作參數和清潔/消毒作業程序和頻率將被訂定。每天必須在每個純化作業設計單元，和每個使用點採樣化驗，持續二~四星期，使用點採樣作業，必須模擬正常取水作業，例如：使用水管取水時，須於水管末端取水。如果標準作業程序規定取水前的水管需沖洗，則應在沖洗後取樣，二~四星期結束前，必須將水系統的標準作業程序寫好。
- 5.確效的第二階段是，驗證水系統正常按照標準作業程序操作下，可以持續供應適當品質的水。確效的取樣方式與第一階段相同，如：取樣點和取樣時間，此階段最終須驗證該水系統能持續供應適當品質的水。
- 6.確效的第三階段是，驗證水系統於正常操作條件下，使用長時間仍能持續供應適當品質的水。此階段確效作業，必須包括：監測原水水質的變異，取樣方式及頻率與日常取樣相同，注射用水系統的取樣，必須是每天至少取一

點，每週所有使用點均能被測試。當整年資料齊備後，確效即告完成。

7.然而以上確效階段性作業，並非唯一確效方法，但是它包含了水系統確效的要件。第一，它必須有數據資料支持操作之標準作業程序。第二，它必需有數據資料以驗證該系統能持續產生符合規格的水。最後它必需有數據資料以證明季節性的原水水質差異，不影響水系統作業和供應的水質。

8.確效的最後步驟，是資料彙總和總結報告，該報告必須有水系統操作單位和品保單位主管簽核。

9.使用水系統發生過的典型問題是由於標準作業程序訂定不完備，以致於因排水後，積存於支管的非無菌空氣污染水系統。如圖 15 所示，一個典型的問題發生於循環系統，當接連於洗瓶機或接連之水管於操作結束時，經沖洗及排水後，支管下端的閥關閉，隔天若先開啟支管上端出水閥，則殘存於支管非無菌空氣會污染水系統，所以必須在標準作業程序內規範，須先開啟下端閥後，再開啟上端閥，如此操作則水可沖洗支管後，再採水使用。



肆、一些需注意的考量及做法

一、取樣之考量

水系統需定期監測，以證明該系統是在有效控制之下，能繼續生產可接受品質的水，樣品應取自製造和輸送系統中具代表性地點，所決定的抽樣頻率，需根據系統確效數據，並應包含重要地點，在使用點之取樣頻率，應比處理單元處高。取樣計畫應考量所取樣水之期待屬性，例如：注射用水之系統，因微生物之嚴格要求，需有更嚴密之取樣頻率。

水系統取樣時，需注意樣品具有代表性，取樣管口在取樣前，需要消毒和充分沖洗。含有化學消毒劑之樣品，在微生物檢驗前需先中和，做微生物分析之樣品，需立即化驗，或在化驗前加以適當的保護。

流水之取樣只能指示系統中浮游微生物之濃度。以生物膜存在的吸附性微生物通常較多，也是浮游微生物之來源。以生物膜存在之微生物，代表持續的污染源，它不易取樣或計量。因此，浮游生物量，是用來指示系統污染之程度和系統警戒界限之依據。持續出現浮游物升高，通常表示生物膜滋生的程度已增，已需要矯正性控制。系統控制和消毒，是控制生物膜之形成和其所產生浮游物的主要工作。

二、微生物之考量

主要外來微生物污染源來自原水，所以原水水質，至少需符合對大腸菌群含量有規範之飲用水質屬性。多種類之其它微生物，特別是格蘭氏陰性菌也會出現，這些微生物會妨害到下一純化階段。

其它潛在外來微生物污染源之例，有未保護之通氣口、有缺隙之空氣過濾器、遭污染出水口之逆流、排水孔空氣混入，及活性碳和去離子樹脂之更換。系統設計和保養，需特別注意如何避免這類來源的污染。

單元操作是主要的內在性微生物污染源，原水之微生物可被活性碳床、去離子樹脂、濾膜和單元操作設備表面吸附，而開始形成生物膜。生物膜是某些微生物，為適應在營養較差環境下的產物，而生物膜內微生物不受許多殺菌劑影響。微生物脫落被帶到水系統的其它位置，並在下游形成菌落，微生物會依附在懸浮粒子，如：細碳末，成為其後的純化設備和輸送管路之污染源。

另外，內在微生物污染源是輸送管路系統，微生物會在管壁表面、閥和其它地區形成菌落。它們在那裡繁殖而形成生物膜，進而變成連續不斷的污染來源。

內毒素是格蘭氏陰性菌細胞壁外圍之脂聚多醣體，格蘭氏陰性菌容易形成生物膜，而成為游離之內毒素的來源，內毒素來自活微生物或死微生物的碎片，也可能是自由分子。內毒素可由水系統菌落之細胞膜或生物膜釋放出來，也可能從原水進入水系統。控制微生物之混入和系統中微生物之繁殖，就能降低內毒素之含量。各種單元操作在處理系統中所提供排除方法，以及系統消毒可達到此目的，其它控制方法，包括有超濾器或帶靜電之過濾器，裝置在管路上或使用點。內毒素產生之監測，在細菌內毒素檢驗法（中華藥典通則）會評述。

微生物規格

（一）注射用水系統：

- 1.由微生物考量，注射用水應為無菌。由於通常在非無菌區取樣，加上取樣作業影響，一般訂定允許規格為 10 cfu/100 mL，此規格並非用以判定合格與否，而是用以規定是否須採取改善措施，當化驗結果超出規格，則必須調查

問題所在，採取改善措施，並評估製造產品之微生物污染，及將調查結果詳實記錄。

2.取樣量應為 100 至 300 毫升，不得低於 100 毫升。

3.注射用水必須考量內毒素含量，由於內毒素測試合格的注射用水，仍有可能微生物含量超出行動界限，故注射用水須同時監測內毒素及微生物含量。

(二) 純淨水系統：

1.微生物規格較不明確，USP24 規定依照美國環保署的飲用水規格，訂定行動界限為每毫升不超過 100 個微生物，但 CFTA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association) 訂定每毫升不可超過 500 個微生物。FDA 則規定純淨水系統的行動界限不可超過 100 cfu/mL。

2.訂定行動界限的目的是確保水系統在控制狀態，任何行動界限的訂定，須參照水系統的設計與使用於生產產品的製程及用途，例如：使用於常溫製藥的純淨水，不得含有“應排除的微生物”。應排除的微生物，是指藥品按指定用途使用時會感染的微生物，這類特別菌種的污染，比微生物總數更具重大意義。

3.微生物可能漂浮於水中或吸附在容器及配管的管壁，當微生物吸附於管壁時稱生物膜，此膜持續性的剝脫細菌到水中。所以微生物污染，並非均勻散佈在整個系統中，故取樣品的化驗結果，並不見得能代表整個系統污染程度及型態，可能一個樣品 10 cfu/mL，但另一個可能為 100 或 1000 cfu/mL。

4.因此規格的訂定須參照產品特性、配方（含防腐劑否）和製造程序。例如：制酸藥一般無法使用防腐劑，則使用水的行動界限須訂於 100 cfu/mL 以下。

USP 述及非無菌產品之微生物管制意義，應以產品使用、產品特性及對使用者潛在危害之觀點進行評估，而不僅是在規格中訂定微生物指標。每個製藥廠須依照所生產產品、製程選取最易受水污染的產品，訂定行動界限和最大允許規格。

三、方法上的考量

水系統微生物監控工作之目的，是提供足夠的資訊以管制所製造水的微生物品質，並由產品品質之需求來決定水質的要求。數據趨勢技術和限制特定禁忌之微生物，可以用來維持適當的控制程度，因此不需要檢測所有存在的微生物。監測計畫和方法，需能呈現不利之趨勢和檢測可能對產品或消費者有害之微生物。

方法之最終選擇，必須依據需要監測系統中個別的需求。要瞭解沒有單一方法，能測定一個水系統所有潛在之微生物污染物。所選擇的方法，需能對個別系統分離出和系統控制息息相關，及對產品有影響的細菌數和菌別。

當選擇製藥用水系統微生物含量監測之方法，需考慮幾個基準；它包括：方法靈敏度、回收細菌之範圍、單位時間樣品處理量、培養時間、費用和技術複雜度。另外，可考量使用傳統的培養法和複雜的儀器方法做比對。

四、傳統的培養方法

水微生物試驗之傳統培養法，包括但不限於傾注平板、塗佈平板、濾膜過濾及多重試管法等測試。這些方法一般很容易操作，花費不高，且提供良好的樣品單位處理量。增加樣品量可提高方法靈敏度，此策略用於濾膜過濾法。培養法可

依培養基之類別，配合培養溫度和時間來分類。此條件配合之選擇，應依照該水系統之監測需求，以及能否培養出對產品或過程有重大危害之微生物而定。傳統微生物分析使用兩種基本的培養基：高養分和低養分。高養分培養基用來做異營菌之分離和計數，低養分則有利於生長緩慢之細菌，和曾因受殺菌劑和消毒劑如氯傷害之細菌。也可比較低養分培養基和高養分培養基，特別在做水系統之確效時，來決定是否有額外的菌數和菌種，以便評估它對最終使用時之影響。另外，還可檢討系統控制和消毒，是否對生長緩慢或受傷細菌是否有效。

微生物檢定法最重要的是培養的時間和溫度，傳統的方法採用高養分培養基，在 30°C 到 35°C 培養 48 到 72 小時。和傳統方法比較，一些水系統使用較低溫度（20°C 至 25°C）和較長時間（5 至 7 天）會產生較多菌數。該水系統是否需要以較低溫度或較長時間來培養，在系統確效時就要決定。

決定使用較長培養時間，需考量當超過警戒或行動界限時，是否需要及時的資料和何種矯正措施。長時間培養之優點，如：受傷微生物、生長緩慢或較挑剔微生物之活化，需和及時的檢查和採取矯正措施，以及這些微生物對產品或製造過程之傷害程度，一起評估來作取捨。

五、儀器方法

儀器分析包括有：顯微鏡直接計數技術（如超螢光法、免疫體螢光法）、放射線法、阻抗測定法和以生化為基礎的技術。這些方法都有優缺點，優點之一是精密度和準確度，一般儀器分析在極短時間內即可得到結果，這對及時的控制極有利。然此優點常因樣品處理繁瑣，造成有限的樣品單位處理量或其它儀器之限制而大打折扣。另外儀器方法是破壞性的，因此無法重新分離培養，以找出微生物之特徵。通常對微生物作某種程度的分離定性，是監測水系統所必需的，因此傳

統培養法比儀器法為佳，因為它提供良好的試驗特性和試驗後觀察之能力。

六、推薦的方法

下列方法參考美國公共衛生協會之水及廢水之檢驗法 18 版，適用於建立在例行的原料水微生物監測中，以觀察所得菌落數形成之趨勢。一般的瞭解是其它如培養基污染、培養時間和溫度，偶而或經常地造成菌落數目增加。一些替代法雖然可得獲較多菌數，但需要更長的培養時間，這是它的缺點。這種較高基線菌數，不一定對探測一個變化或一個趨勢有用。

一般適合於監控制藥用水系統的推薦方法如下：

飲用水：傾注平板法

最少樣品—1.0 毫升

平板菌數瓊脂培養基

30°C-35°C 培養 42-72 小時

純淨水：傾注平板法

最少樣品—1.0 毫升

平板菌數瓊脂培養基

30°C-35°C 培養 48-72 小時

注射用水：濾膜過濾法

最少樣品—100 毫升

平板菌數瓊脂培養基

30°C-35°C 培養 48-72 小時

七、微生物之鑑別

水監測法所分離出細菌之鑑定，對用水中含有對產品或操作有重大危害之微生物是非常重要的。這些微生物的資料，在鑑定一種產品或操作的污染源時很有幫助。

通常只有限種類的微生物，會連續地由一個水系統中培養出來。在反覆的鑑定其特徵之後，有經驗的微生物專家，可很熟練地根據少許特徵，如：菌落形態和染色特性來鑑別。這種程度的特徵敘述，對於大部份情形都很適合。

八、警戒和行動界限

純淨水或注射用水之規格，並不包括特定之微生物限量。這是故意的刪除，因為大部分的現行微生物技術，需要至少 48 小時才能得到確定的結果。在這之前，從中抽樣之水已經用於製造過程。不合法定規格，就判定有關之產品批不合格，這不是警戒或行動界限之含意。製藥用水微生物含量之準則即在建立：它將規定在過程中，有顯著的超越界限時，應採取之各種程序。

水系統應做微生物監測，以確保它在設計規格功能下繼續操作和製造合格品質的水。監測數據應和所設定之操作參數值或產品規格比較。建立警告操作異常之警戒和行動界限，可促使操作參數值的使用和產品規格更嚴謹化。

警戒或行動界限不同於製程參數或產品規格，它們是用來監測和控制而不判定合格或不合格。

警戒界限是一種基準或範圍，超越時表示該製程已脫離正常操作條件。警戒界限形成一種警告，但不一定需要採取矯正措施。

行動界限是一種基準或範圍，超越時表示該製程已脫離正常操作範圍。超越

行動界限，表示需採取矯正措施把製程恢復到正常範圍內。警戒和行動界限是依據技術上和與產品有關之考量，而建立在製程和產品規格範圍內的。因此超越警戒和行動界限，並不表示對產品品質已做讓步。

設定警戒和行動界限之技術考量，應包括：檢討設備之設計規格，以確保純化設備具有達成所需純化水準之能力。而且需經一段時間的抽樣和分析，來建立數據反應正常水質變化之趨勢。利用這些數據，可設定歷史的或統計基礎的基準，以此方法設定之基準，可測量操作性能但和產品無關。

和產品有關之警戒和行動界限，應代表有關產品品質和有效管制純化過程的能力。這些基準都依據操作數據之檢討，和產品對化學和微生物污染靈敏度之評估而定，產品感受性之評估應包括：防腐劑之效果、水活性、pH 等，這些基準的建立，能使超過時產品品質不會不合規格。監測數據需持續地分析，以確保此製程繼續地在可接受範圍內進行。數據趨勢之分析，常被用來衡量操作性能，此資訊可用來預測，偏離已訂定的操作參數值，而警告需做合適之預防保養。

要瞭解建立製藥用水之微生物警戒和行動界限，必定和所選擇之監測方法有關。一般推薦的適當行動界限是：飲用水 500 cfu/mL，純淨水 100 cfu/mL 和注射用水 10 cfu/100 mL。

需強調的是，上述行動界限，並非一成不變的適用於使用原料水之各種場合。例如：美國國家規定的原料水，並不排除含有格蘭氏陰性菌，而飲用水，也不禁止含有格蘭氏陰性菌。其理由是，這些微生物遍佈在有水環境裡，而要清除此種微生物的滅菌程序，在許多製造過程中，是不適合或不可能的。然而有一些情形是不容許它的存在，如：外用劑和一些口服劑型。因此藥廠有義務追加一般行動準則，以配合每一種特殊之製造情況。

九、自我審查須知

- (一) 藥廠須定期將純化水系統測試結果彙總且製作報告，這些彙總資料必須覆閱，當有發現異常現象，應有調查報告研討改善之。
- (二) 通常水系統微生物測試結果，都在產品產製後才得到，假若測試結果超出規格，則應該評估使用該水所製產品的品質，依據何種微生物污染、製造過程和產品使用方法，來決定是否繼續進行生產作業或產品放行。一般處理是以個案進行，藉由邏輯討論，來研擬調查報告。最終產品的微生物測試報告，不應用於決定產品放行的唯一方法，這是因為微生物取樣和測試的限制是片面的評估。
- (三) 藥廠應有設備維護和使用之紀錄，例如：蒸餾器，這些紀錄也應覆閱，因此任何問題均能予以評估。
- (四) 除了覆閱測試結果、彙總資料、調查報告和其它資料，亦應審查系統流程圖。唯有正確的系統概述和系統流程圖，才可以證明該系統有適當確效過。

中英名詞對照

化學添加物	Chemical additive
水軟化器	Water softener
水鎚	Water hammer
凸緣接頭	Flanged fitting
去離子	Deionization
平板菌數瓊脂培養基	Plate count agar
生物膜	Biofilm
安裝驗證	Installation qualification
有機清除裝置	Organic scavenging device
抑菌注射用水	Bacteriostatic water for injection
取樣點	Sampling point
性能驗證	Performance qualification
拋光焊接	Butt
注射用水	Water for injection
盲管	Dead leg
阻抗測定法	Impedometric
阻擋微生物過濾器	Microbial retentive filter
活性炭床	Activated carbon bed
美國環保署	Environmental protection agency
美國藥典第 30 版	USP30
原料水	Ingredient water
消毒	Sanitization
純淨水	Purified water
逆洗	Backwashing
逆滲透法	Reverse osmosis
國家主要飲用水規則	National primary drinking water regulations
帶正電之濾材	Positively charged filter media
液位控制	Level control
淤塞	Blockage from silt
深管濾器	Depth cartridge
異營菌	Heterotrophic bacteria
組件	Component
組成材質	Materials of construction
袋狀區	Pocket area
設備	Equipment
通氣過濾器	Vent filter
單元操作	Unit operation
無菌吸入用水	Sterile water for inhalation

無菌注射用水	Sterile water for injection
無菌純淨水	Sterile purified water
無菌灌洗用水	Sterile water for irrigation
貯存桶	Storage tank
超濾	Ultrafiltration
鈍化	Passivation
飲用水	Drinking water
傳統的培養方法	Classical culture approach
傾注平板法	Pour plate method
塗佈平板	Spread plate
微生物之鑑別	Identification of microorganism
過濾	Filtration
隔膜	Diaphragm
電去離子	Electrodeionization
電透析	Electrodialysis
預防保養	Preventive maintenance
監測計畫	Monitoring program
聚偏二氟乙烯	Polyvinylidene fluoride
聚氯乙烯	Polyvinyl chloride
蒸餾	Distillation
製藥用水	Pharmaceutical water
儀器方法	Instrument approach
數據趨勢	Data trending
標準作業程序	Standard operating procedure
熱原	Pyrogen
衛生接頭	Sanitary fitting
操作驗證	Operational qualification
膨大	Ballooning
輸送	Distribution
幫浦 (泵)	Pump
應排除的微生物	Objectionable organism
螺紋接頭	Threaded fitting
濾材形成溝槽	Channeling of filtering media
濾膜	Membrane filter
警戒和行動界限	Alert and action levels
屬性	Attribute
變更管制	Change control

英中名詞對照

Activated carbon bed	活性碳床
Alert and action levels	警戒和行動界限
Attribute	屬性
Backwashing	逆洗
Bacteriostatic water for injection	抑菌注射用水
Ballooning	膨大
Biofilm	生物膜
Blockage from silt	淤塞
Butt	拋光焊接
Change control	變更管制
Channeling of filtering media	濾材形成溝槽
Chemical additive	化學添加物
Classical culture approach	傳統的培養方法
Component	組件
Data trending	數據趨勢
Dead leg	盲管
Deionization	去離子
Depth cartridge	深管濾器
Diaphragm	隔膜
Distillation	蒸餾
Distribution	輸送
Drinking water	飲用水
Electrodeionization	電去離子
Electrodialysis	電透析
Environmental protection agency	美國環保署
Equipment	設備
Filtration	過濾
Flanged fitting	凸緣接頭
Heterotrophic bacteria	異營菌
Identification of microorganism	微生物之鑑別
Impedometric	阻抗測定法
Ingredient water	原料水
Installation qualification	安裝驗證
Instrument approach	儀器方法
Level control	液位控制
Materials of construction	組成材質
Membrane filter	濾膜
Microbial retentive filter	阻擋微生物過濾器

Monitoring program	監測計畫
National primary drinking water regulations	國家主要飲用水規則
Objectionable organism	應排除的微生物
Operational qualification	操作驗證
Organic scavenging device	有機清除裝置
Passivation	鈍化
Performance qualification	性能驗證
Pharmaceutical water	製藥用水
Plate count agar	平板菌數瓊脂培養基
Pocket area	袋狀區
Polyvinyl chloride	聚氯乙炔
Polyvinylidene fluoride	聚偏二氟乙炔
Positively charged filter media	帶正電之濾材
Pour plate method	傾注平板法
Preventive maintenance	預防保養
Pump	幫浦(泵)
Purified water	純淨水
Pyrogen	熱原
Reverse osmosis	逆滲透法
Sampling point	取樣點
Sanitary fitting	衛生接頭
Sanitization	消毒
Spread plate	塗佈平板
Standard operating procedure	標準作業程序
Sterile purified water	無菌純淨水
Sterile water for inhalation	無菌吸入用水
Sterile water for injection	無菌注射用水
Sterile water for irrigation	無菌灌洗用水
Storage tank	貯存桶
Threaded fitting	螺紋接頭
Ultrafiltration	超濾
Unit operation	單元操作
USP30	美國藥典第30版
Vent filter	通氣過濾器
Water for injection	注射用水
Water hammer	水鎚
Water softener	水軟化器