



## 《國際 GMP 標準專區》

### 近日科技論壇：培養基充填測試之可接受標準、容器洩漏測試及逆滲透水（供作注射用水）－EMEA 觀點文章

下列的提問，取自 PDA 藥學科技論壇，這個網路論壇供面對挑戰性的製藥工業議題作理論與實務的交流，惟其答覆不代表 PDA 組織及 PDA 會員等的官方觀點。論壇網址 <http://www.pharmweb.net/pwmirror/pwq/pharmwebq2.html>。

#### 一、培養基充填測試之可接受標準

提問：

是否有人可以提供培養基充填測試之可接受標準作為參考？

答覆 1：

請參考 ISO 13408-1。

答覆 2：

敝公司目前進行數量可觀的培養基充填測試，因此我想我可以提供一些簡單的概念作為參考。我想你應該知道培養基充填試驗中，能達到微生物零生長的目標是最佳表現。但實際上，在 95% 信賴區間下，污染率控制在 0.1% 以下就可以被接受。FDA guidance 和 EU Annex 1 雖未硬性規定須作培養基效能試驗，但是 PICS 和 ISO 文件中則明文記載培養基效能試驗是必須的，封口完整性也必須包含在測試當中。

一個良好的培養基充填設計，必須考慮以下項目：模擬正常批次的批量、以及充填體積，充填方式（手動化或自動機械化），培養基種類（好氧性或厭氧性），及首次製程模擬或是再驗證。

答覆 3：

可參考 Aseptic processing guidelines 2004 (<http://www.fda.gov/Cder/guidance/5882fnl.htm>)。

答覆 4：

Annex 1 amended (09-2005) of EMEA 中提到：無菌操作製程確效應包括以微生物的生長培養基代替產品的製程模擬試驗，培養基的選擇需依據產品劑型、營養培養基滅菌之選擇性、澄明度、濃度、適用範圍以及滅菌後安定性考慮之，培養基充填計畫需盡可能地模擬例行無菌製程操作的情況，包括模擬各製程步驟的嚴苛條件，並且必須考慮在任何正常生產中所有可能發生的人為介入，以及最差

狀況。在開始進行確效時，製程模擬試驗就必須對每一個作業輪班，執行三次連續滿意的模擬試驗，並且在一定的時間間隔，或是在空調系統、設備、製程與輪班次數有任何重大變更後，再次執行確效。通常，製程模擬試驗應對每一個輪班與製程每年重複兩次，培養基充填執行的容器數目必須具有代表性，足以達成有效評估。對於小批次的生產，其充填培養基的容器數目應至少與該產品批量相同。理論上無菌操作目標污染率應趨近於零，以下為培養基充填確效之參考標準：

- I. 當充填數量少於 5,000 單元時，不可偵測到有污染單元。
- II. 當充填數量介於 5,000 到 10,000 單元時：
  1. 發現一個污染單元時，應進行調查並考慮重做培養基充填。
  2. 發現二個污染單元時，應進行調查並考慮執行再確效。
- III. 當充填數量超過 10,000 單元時：
  1. 發現一個污染單元時，應進行調查。
  2. 發現二個污染單元時，應進行調查並考慮執行再確效。

調查結果應從最後一批成功的培養基充填開始，並且應該包含批次製程中所有無菌保證的潛在危害。

## 二、容器洩漏測試

### 提問 1：

敝公司打算採用儲存無菌液體的不鏽鋼桶槽，這些桶槽容量約為 100~150 L，使用時不會維持壓力 (be kept under pressure)，但是進行充填前會以壓縮的空氣或氮氣進行一定時間的壓力變化監控。我們打算將利用上述桶槽生產的產品，從歐美市場開始繼而推向全世界，想請問各位先進：目前有任何工業規範/法規中提及「壓力測試時壓力變化值與進行時間」？

### 答覆 1：

所有桶槽的設計、裝置、檢查與測試，都應該依照最新版的 ASME (American Society of Mechanical Engineers) Boiler and Pressure Vessel Code 進行，而且根據其 Section VIII Div 1 的規定，必須同時執行 Vessel hydrostatic test。

### 答覆 2：

就我所知，目前沒有任何指導手冊 (guidance) 對壓力差值 (pressure drop value) 有明文規範，所以明顯的壓力變化並不能作為一個良好的指標，但可以確定的是，歐盟有規定在充填開始前必須進行負荷菌測試。

### 答覆 3：

在無菌充填時使用這些桶槽其實是很常見的，現在有些人使用壓力桶充填系統。在此提供一些個人意見，如果你的桶槽沒有保持在無菌的壓縮空氣或氮氣下，你只是將它複雜化並承受較大的風險，所以我建議所有桶槽都必須進行驗證與確效，包括洩漏測試 (leak test) 和持壓試驗 (pressure hold test)，在進行驗證時，測試壓力為原設計壓力的兩倍，執行時間則為完整充填流程 (從儲存到充填完成) 的兩倍長，如果壓力差變化超過 1%，即表示這個驗證失敗，至少須進行

三到四次持壓試驗，才能開始真正生產。爲了確保產品的無菌性，每次充填進行前，或每隔一段時間後，各桶槽也需進行壓力檢查測試，並且要將這些用於無菌充填的桶槽放置在潔淨室的 100 級區層流下。

#### 答覆 4：

在生物反應器執行原地滅菌（SIP）前，會先進行壓力檢查測試，如測試過程中壓力變化異常，即爲滅菌失敗，如果測試壓力比滅菌過程所使用的高，則二十分鐘內壓力變化小於 0.1 bar gauge 才算合格。或許上述條件和你的要求不同，但是這是我們製造商爲了達到確保產品的無菌狀態所訂立的標準，一般操作的可接受範圍是三十分鐘內壓力變化爲 0.1 bar。不過，目前未有文件資料支持這些訂定標準，也未聽說其他公司有任何相關規定，建議你也可以選擇在操作前後測試空氣通氣口濾器完整性作爲參考。

#### 提問 2：

生物反應器和 100 L 儲存桶槽均屬於 ISO 10648-2 中所規定的「容器系統（containment system）」，目前我們使用的是不鏽鋼桶槽，未來趨勢似乎是朝向以可拋棄式儲存袋取代桶槽，是否有人知道該如何在使用前快速檢驗這類袋子的完整性？

#### 答覆：

可拋棄式儲存袋最大的優點是不需要加裝空氣通氣口濾器，儲存袋會隨著液體充填/抽出而膨脹/扁塌，袋內空氣組成會因爲液體抽出而改變，因此有些 3D 設計的儲存袋會在上方安裝一個抽出裝置，取代從下方流出的方式。在我們的經驗裡，目前沒有可以快速檢驗完整性的方法，尚需依賴這類儲存袋的供應商提供良好的品質保證，以及在採用前對該產品進行完整的審查與驗證。

### 三、逆滲透水（供作注射用水）－EMEA 觀點文章

閱讀了 EMEA 關於利用逆滲透製備注射用水的觀點文章（<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/qwp/2827108en.pdf>），想請教大家對其主張「生物膜是無法破壞」的看法。該文提及，就算是使用生物致死劑、高溫等處理，也只是讓微生物的生長更快速，實際操作上，逆滲透膜很容易變成一個微生物醱酵場所，隨著生長於生物膜細菌的生長與代謝，許多代謝副產物會被分泌到水中，包括蛋白質和碳水化合物等活性物質，有些可能有生物活性，這些污染物很難被鑑別以及定量。當然，EMEA 的出發點，是針對規格要求較嚴格的「注射用水」作考量，但這些敘述似乎反映「逆滲透處理技術」處處充滿危機。

#### 答覆 1：

我在這篇文章發現一些不合理的地方，EMEA 文章中提到「逆滲透系統可以去除大部分的揮發性有機物質」，卻又同時表示「目前沒有任何一個方法，能夠有效鑑定水中的污染物」，基於這個論點，是否表示所有水處理系統，不論是用蒸餾或是其他方式，都不能夠使用。

此外，「逆滲透系統產生的純水，應以其是否能達到跟蒸餾處理水相同等級

為確效標準」，但是，蒸餾技術之所以被選用的原因，是因為他發明的時間較早，發展時間較長，發展程度較完善，但不應該因此被拿來作為水處理的最高標準。其實，蒸餾處理系統跟逆滲透一樣，在管路內皆有容易孳生微生物的問題，此外，和逆滲透處理系統相比，蒸餾反而無法和逆滲透一樣，具有有效移除揮發性有機物質的功能。

簡而言之，我不認為這篇文章具有說服力，RO/RO 或是 RO/CDI 系統只要有良好的設計、操作與維護，即可生產符合歐洲藥典/美國藥典規格的注射用水。

#### 答覆 2：

若如 EMEA 文章所提，逆滲透系統因為生物膜問題而不適用於注射用水的製備，那還適合用來製造純水嗎？就我所知，因為逆滲透水易有生物膜問題，目前似乎還沒有辦法證明由逆滲透所製造的水，生菌數符合純淨水規格（即 100 CFU/mL）的實驗方法，而該文所提到的十點意見，似乎把逆滲透處理系統認定為「災難」，不適用於製造注射用水，同理而言，除非有科學證據證明，否則逆滲透處理系統也應該不能拿來製造純淨水，此外，假設歐盟禁止使用逆滲透處理系統製造注射用水，但是美國可以，這些相關的無菌製劑，若其製造流程如果符合 GMP 法規，無菌狀態也必定經過確效方法的認可（無菌保證程度的達成），那麼，這些相關製品在 EMEA 會員國中就必須被禁止使用嗎？

#### 答覆 3：

說的好（答覆 2），此外，我也注意到歐洲藥典中提到：所謂高純度水（Highly Purify Water, HPW）就是跟注射用水同等級，是透過非蒸餾的其他方法獲得，可以應用在製藥工程上，既然是同等級，為什麼逆滲透所得到的純水就必須被捨棄不能作為注射用水？雖然經過風險分析後，逆滲透系統的確是比蒸餾處理具有較高的風險，但不代表這樣的處理方法就是一種災難，更不代表蒸餾處理就是絕對的安全，不知道該怎麼向 EMEA 表達對這類文章的意見，但我深深擔心這樣子的言論會造成業界很大的困擾。

#### 答覆 4：

EMEA 認為製藥用純淨水可透過蒸餾、離子交換或其他適合的方法來製備，我認為這邊所說的「其他適合的方法」即包含逆滲透，但僅限於應用在非注射非無菌產品的製造，美國藥典中則是提及蒸餾、離子交換、逆滲透及其他適合的方法都適用於純水製造。

歐洲藥典嚴格限制注射用水只能由蒸餾水製備，美國藥典認可經先逆滲透，後蒸餾處理的純水可作為注射用水，雖然逆滲透系統已有美國藥典的認可，全美國口服製劑的藥廠僅有少部分會在水處理系統中採用逆滲透處理單元（而且大部分為動物用藥製造廠），因為逆滲透處理的純水，其一致性差、難維持穩定，令廠商紛紛卻步，回頭改用蒸餾系統處理。

現實是，歐洲藥典中載明，純水可經由逆滲透製造，美國藥典則建議注射用水的製備最好使用蒸餾處理，而我們該如何在兩種藥典中取得平衡。

（曾瑋盈／摘自 PDA Letter July/August 2008）

## 《業者交流》

有關○○製藥股份有限公司 97 年○月○日函請衛生署釋示其製造工廠於開發「Carbapenem」類抗生素製劑是否須有特殊管制標準，衛生署函復如下：

- 一、有關「 $\beta$ -lactam 類」抗生素藥品之製造管制要求，目前國際間僅針對「青黴素類 (Penicillins)」及「頭孢子菌素類 (Cephalosporins)」明文規定需於專用且獨立的廠房與設施中生產（包括專用廠房、獨立空調、專用設備、人物流完全分開等），並應有明確的防止交叉污染相關措施，以防止產品發生交叉污染，引起嚴重醫療傷害。
- 二、其餘 $\beta$ -lactam 類抗生素藥品（如：Monobactams、Carbapenems 類）之製造管制要求，國際間相關 GMP 法規雖尚未明訂須於專用且獨立的廠房與設施，然基於民眾用藥安全考量，強烈建議於專用且獨立的廠房與設施中生產。若現階段仍與其他藥品共用廠房、空調、設備等，應加強相關防止交叉污染措施【例如：時段切換生產原則 (Campaign)】及確效作業。
- 三、另， $\beta$ -lactam 類抗生素藥品（如：Monobactams、Carbapenems 類）之製造管制要求，在國際間廣為討論，EU-EMEA 新聞稿指出，已成立專家小組針對相關議題進行討論，並預計於 2008 年底或 2009 年初完成指導手冊之草案，屆時將有更明確的製造管制要求依據。
- 四、因應國際 GMP 管理趨勢及考量民眾用藥安全，強烈建議貴公司於投資開發該等產品之生產線時宜全面考量，以最嚴謹的管制標準來規劃與建立管制作業。

GMP 電子報 第 9 期 中華民國 97 年 11 月 15 日出刊

機關名稱：行政院衛生署藥物食品檢驗局

電話：(02)26531318

11513 台北市南港區昆陽街 161-2 號

網址：<http://www.nlfd.gov.tw>

發行人：陳樹功

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉（依姓氏筆劃排序）

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽（依姓氏筆劃排序）

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 [gmp@nlfd.gov.tw](mailto:gmp@nlfd.gov.tw)