



《國際 GMP 標準專區》

EMA 觀點：以逆滲透法（Reverse Osmosis）製備注射用水的討論

美國藥典認為以逆滲透法製備注射用水（WFI）是可以被接受的，但歐洲藥典則限制注射用水只能以蒸餾法製備。基於成本與工廠實務層面的考量，藥廠經常要求歐洲經濟區（EEA）主管機關開放使用逆滲透法製備注射用水。截至目前為止，歐盟藥品管理局（EMA）仍然認為不能接受，您知道它的原因嗎？

從 2008 年 EMA「由逆滲透法製備注射用水的回應文」(Reflection Paper on Water for Injection Prepared by Reverse Osmosis) 就可以知道 EMA 的立場。本文出處：(<http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/qwp/2827108en.pdf>)

範圍（SCOPE）

本文（2008 年 EMA「由逆滲透法製備注射用水的回應文」）概述何以現在仍不認為「使用逆滲透法生產注射用水」可以被接受的原因。有鑒於在逆滲透這個領域中新近技術的進展，本文的目的亦在於激發對於「使用逆滲透法生產注射用水」的相關討論。

前言（INTRODUCTION）

現今，美國藥典認為以逆滲透法製備注射用水是可以被接受的，不過美國 FDA 針對該方法相關設備之確效與維護保養，有其嚴格的要求。

歐洲藥典要求注射用水必須以蒸餾法製備。另，依照「製藥用水品質指導手冊注釋（Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use）(CPMP/QWP/158/01 - EMA/CVMP/115/01)」，EEA 不認為逆滲透法是可以被接受的。

考慮成本與工廠實務層面，EEA 主管機關時常被要求應該接受以逆滲透製備注射用水的方法。但是基於「逆滲透法的分離範圍」、「逆滲透裝置的確效與維護保養」，以及「微生物學」等考量，仍未開放。

逆滲透的分離範圍（RANGE OF SEPARATION FOR REVERSE OSMOSIS）

城市供水裡可能含有許多污染物，如：氯及揮發性有機物質。這些污染物的分子比水分子小，逆滲透裝置所使用之半透膜無法阻隔，因此污染物會和水分子一起穿透。而且，現行尚無一有效分析方法能鑑定水中所有可能的毒性污染物。

逆滲透裝置的確效與維護保養 (VALIDATION AND MAINTENANCE OF DEVICES)

逆滲透裝置必須經過確效，以確保其製備之注射用水與蒸餾法所製備之注射用水具有完全相同的品質。市面上雖有許多逆滲透裝置，但並非為此用途所設計。

逆滲透系統的維護保養是非常關鍵的，特別是其有機薄膜承受高壓的機械抵抗性，及微生物方面的顧慮。陶質薄膜的發展將可使這些問題得以解決。

微生物方面 (MICROBIOLOGICAL ASPECTS)

微生物方面的主要顧慮是生物膜之形成 (biofilm formation)。

- 啟動逆滲透裝置後，數分鐘內即於逆滲透半透膜兩端開始形成生物膜 (biofilm formation)。
- 在半透膜上游端的生物膜會生成各種不同的代謝物。這些代謝物的濃度足以通過半透膜。
- 生物膜包含有各種不同的革蘭氏陽性菌與革蘭氏陰性菌。
- 生物膜中常可發現病原菌的存在，特別是分枝桿菌 (*Mycobacteria*)。
- 生物膜不易被破壞。使用生物致死劑 (biocides)、高溫等方法處理生物膜後，反而會造成微生物的快速增長。
- 在半透膜的滲出液端 (permeate side)，亦會以下列方式形成生物膜：
 - 經由半透膜中的顯微小孔及裂縫。
 - 當半透膜的滲出液端不是無菌時。
 - 流出量因生物膜集結而減低，導致半透膜兩測壓力不均等造成變形 (半透膜的伸縮與彎曲)。
- 系統運作後的數分鐘內，半透膜會發生生物污塞 (biofouling)。
- 由於細菌醣被膜物質 (glycocalyx material) 會使生物膜產生集結現象，提升生物膜對熱水或化學物質之滅菌處理 (sanitization) 的抵抗性。
- 逆滲透法是一種百分比移除系統：微生物濃度越高，通過半透膜的代謝產物、外毒素等將會越多。
- 其淨效應顯示逆滲透半透膜實際上將會變成一個細菌醱酵器 (bacterial fermenter)。當生物膜中的細菌生長與代謝時，會分泌出許多包含蛋白質與碳水化合物的代謝物，有些可能具有生物活性 (biological active)。而這些污染物並不容易被鑑定與定量。

總結 (CONCLUSION)

關於以逆滲透法製備注射用水之品質，能否與歐洲藥典中以蒸餾法製備注射用水之品質安全性相當，至今仍無法確認。

資料來源：

European Medicines Agency Inspections, Reflection Paper on Water for Injection Prepared by Reverse Osmosis, London, 5 March 2008, Doc. Ref. EMEA/CHMP/CVMP/QWP/28271/2008

(社團法人台灣藥物品質協會彙整)

《法規公告》

1. 行政院衛生署藥物食品檢驗局 98 年 5 月 6 日藥檢科字第 0981400729 號函
主旨：依據行政院衛生署 96 年 9 月 14 日公告『藥膠布藥物製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程』，西藥藥膠布製造應於 98 年 12 月 31 日前完成實施 GMP，若貴公司尚未申請藥膠布劑型之 GMP 軟體評鑑者，請儘速依『藥物製造工廠設廠標準』相關規定，向本局提出申請。
請 查照。
2. 行政院衛生署藥物食品檢驗局 98 年 5 月 12 日藥檢科字第 0981400751 號函
主旨：依據行政院衛生署 96 年 9 月 14 日署授食字第 0961401265 號公告之「藥膠布藥物製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程」，已持有西藥藥膠布許可證之藥物製造工廠應於 98 年 12 月 31 日前完成實施藥品優良製造規範，請轉知所屬會員知照，儘速辦理該劑型相關藥品優良製造規範符合性核備事宜。
3. 行政院衛生署藥物食品檢驗局 98 年 6 月 5 日藥檢科字第 0981400918 號函
主旨：為鼓勵藥廠符合國際 GMP 標準，對於自評全廠已符合 PIC/S GMP 之西藥製劑製造業者，可主動向本局申請 PIC/S GMP 符合性之評鑑查核，敬請轉知所屬會員，請 查照。
說明：依據行政院衛生署 96 年 12 月 19 日署授食字第 0961401849 號公告辦理。

《活動訊息》

本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「GMP 無菌作業技術論壇（一）」，北區、中區和南區各於 98 年 5 月 11、12 和 13 日圓滿落幕，與會總人數約 220 人。

《業者交流》

有關○○股份有限公司 98 年○月○日函詢有關藥品製造疑義乙事，衛生署函復如下：

- 一、按藥品查驗登記審查準則第 20 條第 4 款規定，貼標籤（籤條）作業視同製程之一部分，而按藥事法之規定，藥品製造業者始得製造藥品。另按藥事法

- 第 53 條規定，藥品之分裝應由符合藥品優良製造規範之藥品製造業者為之。
- 二、查有關藥品之包裝係藥物製造工廠設廠標準規範之重點，其規範主體亦係製造業藥商，且藥品之包裝作業影響藥品之品質，為保障人民用藥安全，依法應由藥品製造業藥商為之甚明。
- 三、按藥物製造工廠設廠標準第 3 條規定，領有藥品優良製造規範證明文件者，應係取得工廠登記證及製造業藥商許可執照或經核准變更登記之國產藥物製造工廠（或國外藥物製造工廠），故倘非製造業藥商卻領得藥品優良製造規範證明文件，似違反上開標準之規定，亦使廠商誤認領有該證明文件即可製造藥品，故副本抄送本署藥物食品檢驗局適法處辦。

GMP 電子報 第 14 期 中華民國 98 年 6 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：簡俊生

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