



《國際 GMP 標準專區》

EMEA 觀點文章：製藥用水之品質

不同的藥品或劑型，或在製程中的不同階段，應該使用什麼樣品質的水，您知道嗎？下面就是歐洲藥品管理局所提供的具體指導。

本文出處：<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/015801en.pdf>

一、前言

水是製藥工業使用之主要日用品之一。在合成中、在產品製程中，它可能作為賦型劑，或使用於產品的調製，或在容器、設備、及直接包材等的清洗中作為清潔劑。

不同的製藥用途，對其所使用的水的品質要求也不同。水的品質管制，特別是微生物特性，一直受到高度重視，且製藥工業亦花費相當可觀的資源致力於純化水系統的開發與維護保養。

二、背景

歐洲藥典 (Ph Eur) 中載明不同等級製藥用水之標準，包括注射用水 (WFI) 與純淨水。以逆滲透 (RO) 技術製備注射用水 (WFI) 已成為歐洲藥典委員會內歷年來持續討論的議題。為回應來自各國代表要求容許以逆滲透法製備注射用水，該委員會於 1999 年舉行了一個重要的國際性研討會。該會議最終認為，現階段尚無充分證據支持可以使用逆滲透法製備注射用水，且基於安全考量，歐洲藥典仍明定應以蒸餾法製備注射用水。

基於歐洲藥典專論本身未說明特別等級的水的使用方式，該會議亦同意對於不同等級之製藥用水的使用提出更進一步的指導，將有益於製藥工業。此外，該會議的結果，已於 2002 年 1 月以專論形式收載入歐洲藥典，標題為「高度純淨水」(「Highly Purified Water」)。

CPMP/CVIVIP 品質工作小組 (Quality Working Party) 與稽核工作小組 (Inspectors Working Party) 亦重新考量以逆滲透方式製備注射用水之可行性。它們依現有證據做出結論，認為逆滲透法與相關技術生產的注射用水缺乏蒸餾法之健全性 (robustness)，且有潛在風險。譬如：薄膜之污染阻塞 (fouling) (化學與生物學上)、逆滲透濾膜完整性之失敗，及其缺乏有效確效資料所隱含的潛在危險。因此，現今的觀點仍認定無法接受以該方法生產之高度純淨水用於注射用水的製備。

三、範圍

本文件期望能提供製藥工業在原料藥以及在人用藥品的製造上，所使用之不同等級製藥用水之指導。

但本指導文件未包括下述情形。例如：臨時製備之藥物產品、或在使用之前經由藥師以水調製/稀釋（reconstituted/diluted）之製劑（例如，口服抗生素混合物）等的情況。

四、歐洲藥典的要求

歐洲藥典對於下列等級的水有其規範標準：

- 注射用水（Water for Injections）
- 純淨水（Purified Water）
- 高度純淨水（Highly Purified Water）

（一）**飲用水**未列入藥典專論中，但是，其品質必須符合主管機關訂定之相關法規。飲用水的品質測試需於製造場所執行。除非對特定的技術或品質要求有需要使用較高等級的水，一般而言，飲用水可以使用於化學合成以及清潔藥物製造設備的早期階段。另，飲用水是藥典規範等級的水生產所需之原水（source feed water）。

（二）**注射用水**是製造注射劑的製備用水，可以作為溶劑使用（大包裝注射用水），或使用於藥品注射前之溶解、稀釋或製備時（滅菌注射用水）。

注射用水中化學純度的控制含有幾個重要的問題。其關鍵就在於如何有效移除細菌與細菌內毒素，以確保其微生物品質之一致性。蒸餾法因已具有長久可以信賴的發展歷史，而且可以以一個操作單元進行確效，所以它仍然是製備注射用水的唯一法定方法。

大包裝注射用水（WFI in bulk）是從符合主管機關法規之飲用水，或由純淨水，再經由蒸餾而得。蒸餾裝置中與水接觸的部分是中性玻璃、石英或適當的金屬，並且連接一個有效的裝置，以防止小水滴的移轉。而正確維護保養這些裝置是必要的。而且在生產與儲存的期間須採取適當的措施，以確保能有效控制並監測總好氧生菌數。

注射用水除了符合純淨水的試驗外，尚有細菌內毒素（每 ml 不超過 0.25 IU 的內毒素）、導電度與總有機碳等額外要求。

（三）**純淨水**：除了必須使用無菌及/或無熱原（apyrogenic）水製備的藥品，純淨水可作為其他藥品的製備用水。符合內毒素試驗的純淨水，亦可使用於透析溶液的製造。

純淨水是從符合主管機關規定之飲用水，經由蒸餾、離子交換或任何其他適當方法製備而得。

（四）**高度純淨水**：除了要求使用注射用水的藥品以外，高度純淨水可使用於需要高生物品質產品之製造。

高度純淨水以符合主管機關規定之飲用水製備而得。現今的生產方法包括：通過兩次逆滲透並且結合其他方式（如：超過濾法與去離子法）。高度純淨水雖符合與注射用水相同的品質標準，但生產方法被認為較蒸餾不可靠，所以高度純淨水尚不能作為注射用水使用。

五、製藥用水的品質

水的純化、儲存與管路配置系統的確效與驗證是藥廠 GMP 基本工作之一，也是構成 GMP 稽查的一部分。

在原料藥與藥品之製造的不同階段中所使用之水的等級，應在藥品檔案文件中加以討論。所使用之水的等級應該考慮最終產品之本質與預定的用途以及使用水的階段。

下列各表提供作為指導的一些實例：

（一）水在最終配方組成中以賦型劑呈現

在藥品中，水是最普遍使用的賦型劑，其品質則是取決於最終產品之預定用途。表 1 列出無菌產品的主要種類：供注射途徑使用的產品需使用注射用水；而血液過濾（haemofiltration）、血液透析過濾（haemodiafiltration）及腹膜透析（peritoneal dialysis）的溶液也必須使用注射用水。

而製藥工業為了方便，對於眼用、無菌鼻用/耳用以及皮膚製劑的製備中常使用注射用水。在上述情況中，高度純淨水則為一種可以同時滿足工業大量需求且有附加優勢之替代品。

表 1：無菌藥品

無菌藥品	最低可接受的品質
注射用	注射用水
眼用	純淨水
血液過濾液 血液透析過濾液	注射用水
腹膜透析液	注射用水
沖洗液	注射用水
鼻用/耳用製劑	純淨水
皮膚用製劑	純淨水

表 2 則列出非無菌劑型的主要種類。除了有些噴霧製劑（nebuliser preparations）之外，對於所有非無菌產品，純淨水為可以接受之等級。

表 2：非無菌藥品

非無菌藥品	水之最低可接受的品質
口服製劑	純淨水
噴霧器溶液	純淨水*
皮膚製劑	純淨水
鼻/耳製劑	純淨水

直腸/陰道製劑	純淨水
---------	-----

* 某些疾病，例如：胞囊纖維症 (cystic fibrosis)、以噴霧法 (nebulisation) 投用之藥品必須是無菌且無熱原 (non-pyrogenic)。所以其製備應使用注射用水 (WFI) 或滅菌的高純淨水 (sterilised HPW)。

(二) 原料藥與藥品製程中所使用的水 (包括作為最終配方中的賦型劑)

使用水之可接受等級取決於製程中所使用的階段、隨後的操作/加工步驟以及最終產品的本質。表 3 與表 4 列出原料藥、對無菌及非無菌藥品的製程中可接受之水的品質。

表 3：原料藥製程中使用的水

製造類型	產品要求	最低可接受的品質
在最終分離與純化步驟之前，原料藥之所有中間體/中間產物的合成	該原料藥或以該原料藥製造之藥品使用時沒有無菌性或無熱原性之要求	飲用水*
醱酵培養基	該原料藥或以該原料藥製造之藥品使用時沒有無菌性或無熱原性之要求	飲用水*
草本植物的萃取	該原料藥或以該原料藥製造之藥品使用時沒有無菌性或無熱原性之要求	飲用水**
最終分離與純化	該原料藥或以該原料藥製造之藥品使用時沒有無菌性或無熱原性之要求	飲用水*
最終分離與純化	該原料藥非無菌性，但會使用於製造無菌非注射產品	純淨水
最終分離與純化	該原料藥是無菌的，但不是使用於製造注射產品	純淨水
最終分離與純化	該原料藥不是無菌的，但使用於製造無菌注射產品	有 0.25 EU/ml 內毒素限制及特定微生物管制之純淨水
最終分離與純化	該原料藥為無菌性且無熱原	注射用水

* 在對更大化學純度有技術要求時應使用純淨水。

** 申請人將需要去證實水品質上的可能變異，特別是，關於礦物組成，將不會影響萃取物的組成。

表 4：藥品製程中使用但不存在於最終配方組成的水

製造	最低可接受品質
造粒	純淨水
錠劑包衣	純淨水
使用於非無菌冷凍乾燥之前的配方	純淨水
使用於無菌冷凍乾燥之前的配方	注射用水

(三) 使用於設備、容器以及封蓋之清潔/潤洗的水

一般而言，設備、容器及封蓋的最終潤洗所使用的水，應與原料藥製程中最終階段所使用的水為相同品質。

表 5：使用於設備、容器以及封蓋之清潔/潤洗的水

設備、容器、封蓋的清潔與潤洗	產品類型	最低可接受的品質
最初潤洗	中間體/中間產品與原料藥	飲用水
最終潤洗	原料藥	與原料藥製程中所用之相同品質的水
最初潤洗，包含設備、容器及封塞/封蓋的原位清潔（CIP*）在內	非無菌藥品	飲用水
最終潤洗，包含設備、容器及封塞/封蓋的原位清潔（CIP*）在內	非無菌藥品	純淨水，或藥品製程所使用的水較純淨水品質為高時，則採用之。
最初潤洗**，包含設備、容器及封塞/封蓋的原位清潔（CIP*）在內	無菌產品	純淨水
最終潤洗***，包含設備、容器及封塞/封蓋的原位清潔（CIP*）在內	非無菌注射產品	純淨水，或藥品製程所使用的水較純淨水品質為高時，則採用之。
最終潤洗***，包含設備、容器及封塞/封蓋的原位清潔（CIP*）在內	無菌注射產品	注射用水****

* CIP = 原位/現場清潔 (Clean In Place)

** 有些容器，例如：眼用滴劑之塑膠容器，可能不需要最初沖洗，甚至最初潤洗可能在粒子計數時造成微粒數增加。另外，在某些情況中，例如：成型/吹瓶-充填-密封過程（blow-fill-seal processes），最初潤洗也可能不適用。

*** 如果設備欲以 70% 乙醇潤洗乾燥，則乙醇應以與最終潤洗相同品質的水進行稀釋。

**** 在有適當評估與確效資料的支持下，在高度純淨水之後直接採用去熱原步驟（depyrogenisation step）可以被接受。

（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 98 年 9 月 1 日衛署藥字第 0980362658 號公告

主旨：預告修正「藥物製造工廠設廠標準」部份條文草案。

依據：行政程序法第一百五十一條第二項準用第一百五十四條第一項

公告事項：

- 一、修正機關：行政院衛生署。
- 二、修正依據：藥事法第五十七條第五項。
- 三、「藥物製造工廠設廠標準」部份條文修正草案如附件。本案另載於本署網站（網址：<http://www.doh.gov.tw>）。
- 四、對本公告內容有任何意見或修正建議者，請於本公告刊登公報之日起 30 日內陳述意見或洽詢：
 - （一）承辦單位：本署藥政處
 - （二）地址：10341 台北市大同區塔城街 36 號
 - （三）電話：(02)85906666
 - （四）傳真：(02)25233303
 - （五）電子郵件：pamling@doh.gov.tw

（http://www.nlfd.gov.tw/ch/News_NewsContent.aspx?NewsID=2475&path=2340）

2. 行政院衛生署 98 年 9 月 30 日署授食字第 0981401363 號函

主旨：有關本署 96 年 12 月 19 日署授食字第 0961401849 號公告「西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準（PIC/S GMP）之時程」之執行配套措施，修訂如說明段，請轉知所屬會員知照。

說明：輸入藥品西藥製造工廠實施國際 GMP 標準（PIC/S GMP）之執行配套措施說明如下：

- 一、輸入藥品西藥製造工廠之 GMP 查核新申請案，自公告日(96 年 12 月 19 日)起實施。
- 二、已領有輸入藥品許可證之藥商給予緩衝期間至 98 年 12 月 31 日止，應檢送西藥製造工廠符合國際 GMP 標準（PIC/S GMP）相關資料申請審查，應送審資料項目仍依本署 97 年 4 月 24 日署授食字第 0971400458 號函附件「推動輸入藥品之製造工廠符合國際 GMP 標準（PIC/S GMP）」執行配套措施第二條之內容辦理。該資料應於 103 年 12 月 31 日前經審查通過，有關藥品許可證之展延、廢止及劑型業經本署核備之新查驗登記申請案之管理如下：
 - （一）緩衝期內（96 年 12 月 19 日至 98 年 12 月 31 日）檢送該資料者，

藥品許可證之申請與展延於 103 年 12 月 31 日前不受影響。

(二) 緩衝期後 (99 年 1 月 1 日至 103 年 12 月 31 日) 檢送該資料者，該資料須經審查通過藥品許可證始得展延及領證。

(三) 104 年 1 月 1 日起，輸入藥品西藥製造工廠未經審查通過該資料者，或未檢附委託製造之證明文件、或未切結不輸入，則廢止該輸入藥品許可證。

三、劑型業經本署核備但目前未領有輸入藥品許可證之製造工廠，俟申請首張許可證查驗登記時再併送 PIC/S GMP 符合性相關資料審查。

四、劑型未經本署核備之新查驗登記案，應待新廠、新增劑型之工廠資料或國外查廠案查核通過符合 PIC/S GMP 後，新查驗登記案始得領證。

3. 國內西藥製劑製造業者如自評全廠已符合 PIC/S GMP，可主動向本局申請 PIC/S GMP 符合性之評鑑查核，申請所需檢附資料如下：(98 年 9 月 21 日更新)

一、申請函

二、藥品製造工廠 GMP 軟體評鑑申請表 (附件一)

三、評鑑費用：20000 元

四、廠內 GMP 相關標準作業程序 (SOP) 一覽表：一式三份

五、製藥機器、設備及分析儀器設備一覽表 (附件二)：一式三份

(http://www.nlfd.gov.tw/ch/News_NewsContent.aspx?NewsID=2482&path=2340)

4. 目前通過 PIC/S GMP 評鑑之國產西藥製劑廠名單，請至本局網站 <http://www.nlfd.gov.tw> 查詢。

《活動訊息》

1. 本局訂於 98 年 11 月 13 和 16 日分別於台灣大學凝態科學中心暨物理學館演講廳及中國文化大學推管教育部高雄分部辦理「(98)醫用氣體 GMP 作業論壇」，意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名，電話(02)25509301 或 pdatc@ms17.hinet.net，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。
2. 本局訂於 98 年 11 月 17、19 和 20 日分別於台大集思會議中心國際會議廳、中國文化大學推管教育部 (台中分部) 319 室及中華民國對外貿易發展協會台南辦事處辦理「98 年 PIC/S GMP 論壇講座」，意者洽社團法人台灣藥物品質協會報名，線上報名 <http://www.tpqri.org.tw>，聯絡人吳美萱，電話 (02)87928550 或(02)87923100 分機 19145，電子郵件信箱 Course@mail.tpqri.org.tw。
3. 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(二)」，中區、南區和北區各於 98 年 9 月 3、4 和 7 日圓滿落幕，與會總人數 193 人。
4. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「醫用氣體 GMP 作業管理研討會」，南區和北區各於 98 年 9 月 11 和 14 日圓滿落幕，與會總人數 82 人。

5. 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(三)」，中區、南區和北區各於 98 年 10 月 1、2 和 5 日圓滿落幕，與會總人數 212 人。

GMP 電子報 第 16 期 中華民國 98 年 10 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：康照洲

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