TAILIN 泰林

制藥用水過程分析技術(PAT)最新进展及产品应用实践

Speaker：葉武青

浙江泰林生物技術股份有限公司

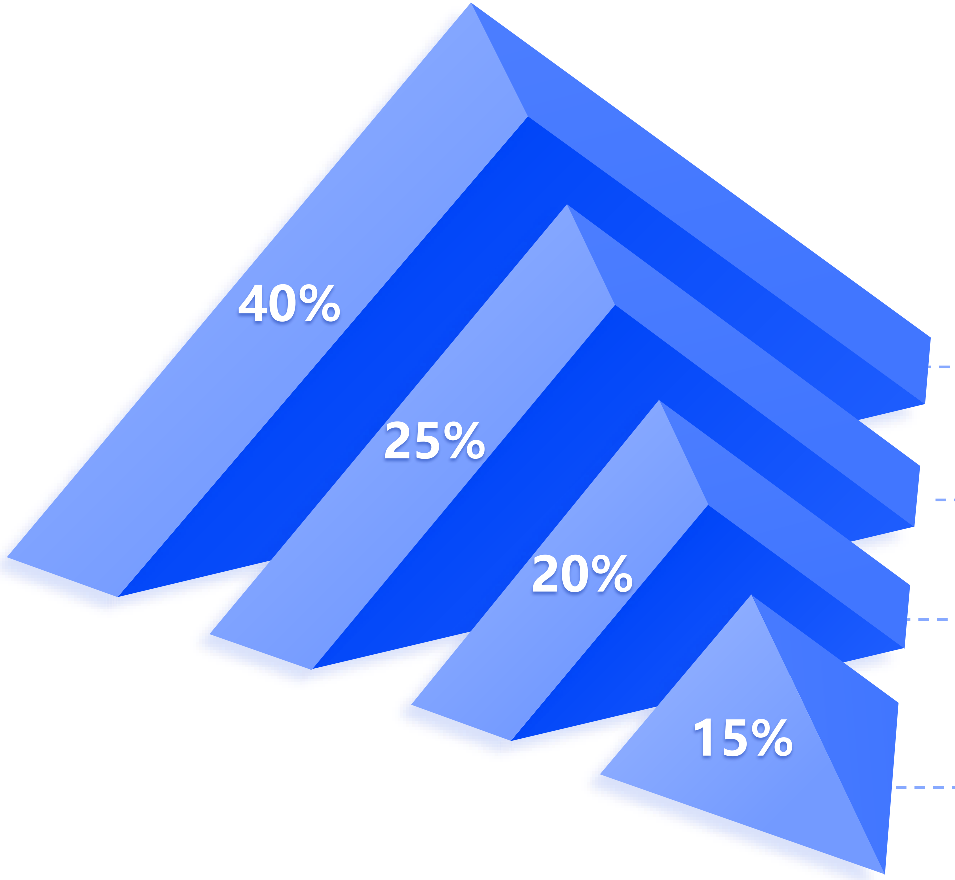
目錄

A. 制藥用水PAT技術的變動與趨勢

B. 微生物&微粒即時監測技術原理及應用案例分析

C. TOC即時監測技術原理及應用案例分析

FDA483警告信 缺陷分類與典型案例



數據完整性缺陷(占比超40%)
審計追蹤缺失、數據篡改、記錄不一致等

清潔與污染控制失效(25%)
水系統消毒不徹底(生物膜殘留);
設備清潔驗證未覆蓋最差條件

分析方法驗證不足(20%)
TOC檢測未驗證低濃度範圍
微生物快速檢測法未與傳統培養法比對

系統設計缺陷(15%)
線上監測點位置不當
設備材質不耐高溫滅菌

PAT技術為整改措施執行提供強有力的支持

PAT技術為FDA483警告信整改措施執行提供支持

01

精准定位問題

PAT 能即時監測生產過程中的關鍵品質屬性和關鍵過程參數。

02

制定針對性措施

基於 PAT 提供的詳細數據，企業可以制定更為精准的整改方案。

03

即時監控整改效果

在實施整改措施後，PAT 可即時監測生產過程，及時回饋整改措施是否有效。

04

數據記錄與追溯

PAT 系統會自動記錄大量的生產過程數據，這些數據可以作為整改措施執行情況的有力證據。

05

風險評估與預防

PAT 不僅可以用於解決當前的問題，還可以通過對歷史數據和即時數據的分析，幫助識別潛在的品質風險和可能導致類似問題再次發生的因素。

06

優化生產工藝

在整改過程中，PAT 數據可以為生產工藝的優化提供依據。

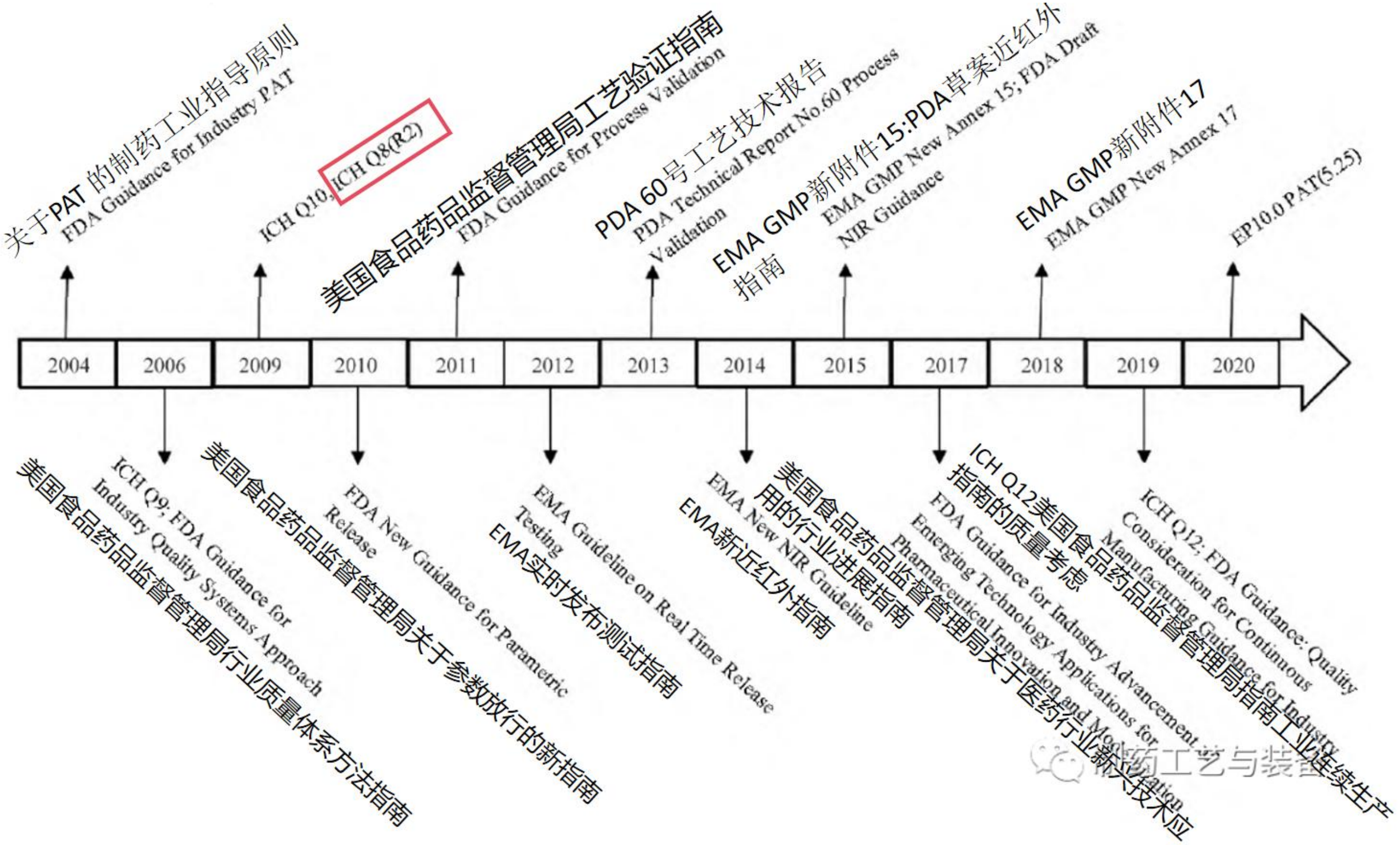
PAT-QbD的發展歷程

Guidance for Industry

PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)
Office of Regulatory Affairs (ORA)

Pharmaceutical CGMPs
September 2004



ICH Q8/Q9/Q10/Q11:QbD的基礎

Q8首次明確提出：

藥品品質不是檢驗出來的，而是通過設計和生產所賦予的。

理想状态：

"最大效率、敏捷、灵活的制药生产部门，可靠地生产高质量的药物，而无需广泛的监管监督"

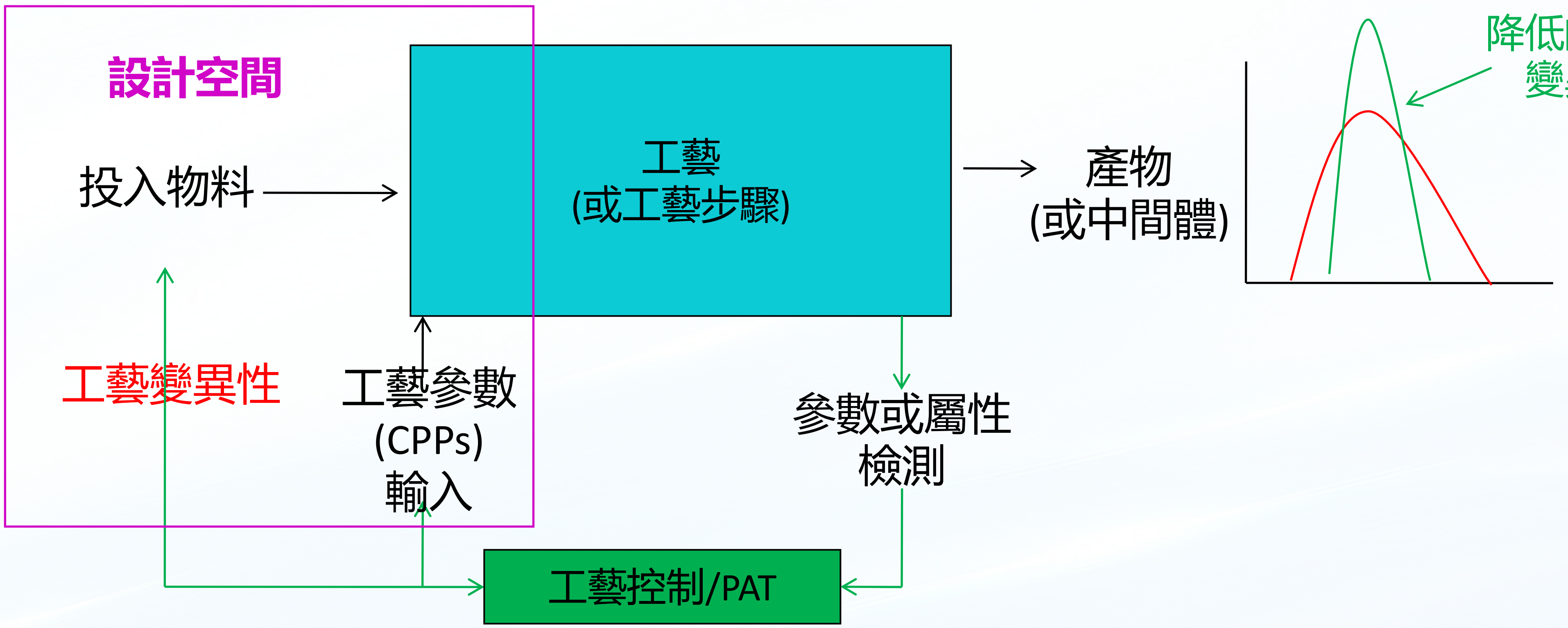
-Dr. Janet Woodcock

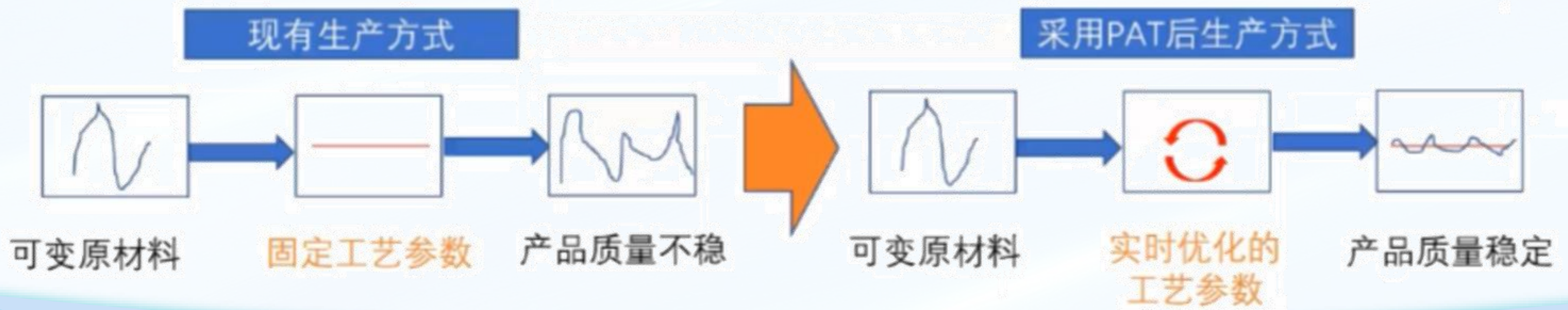
2017年，ICH通過了中國國家食品藥品監督總局(CFDA)的申請，CFDA成為ICH的正式成員。

2021年3月3日，國家藥監局藥審中心發佈了《境外已上市境內未上市化學藥品藥學研究與評價技術要求（試行）》的通告（2021年第21號）對於原料藥的研發要求完成了進一步的明確----緊扣“品質源於設計”的研究思路要求開展研究。

PAT--QbD框架下的關鍵工具

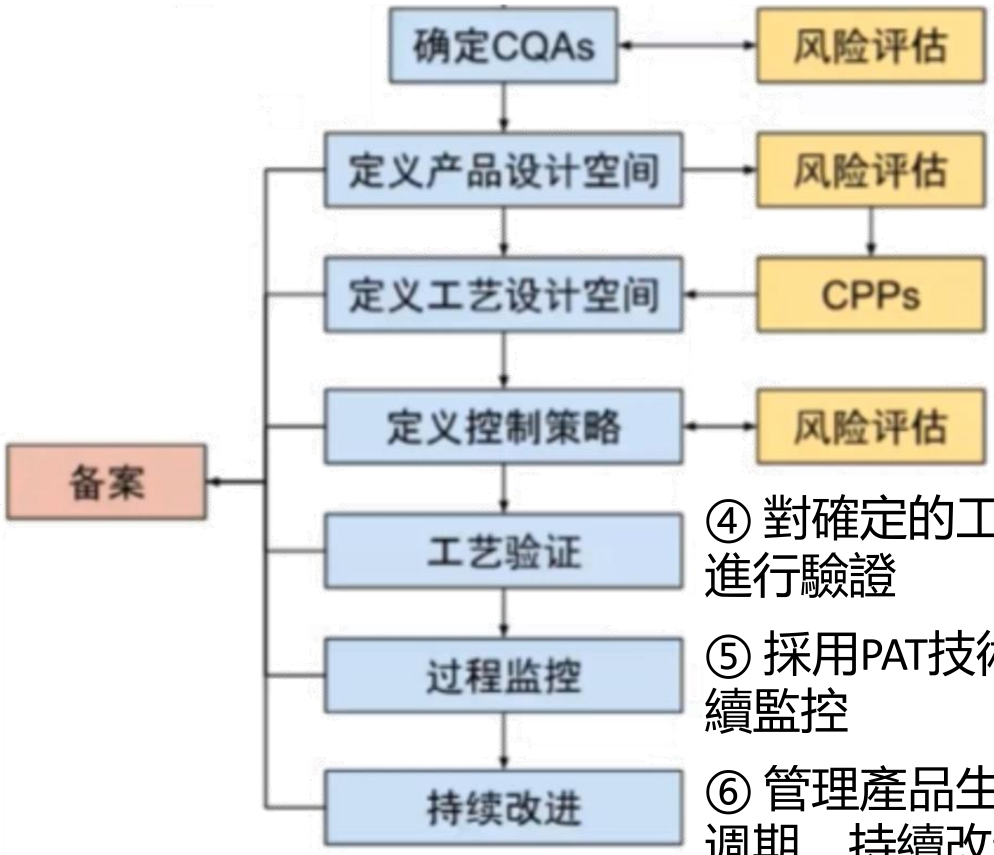
QBD品質控制策略





制藥用水系統中CPPs(關鍵工藝參數)的設定與管理

CPP是指直接影響水質關鍵品質屬性(CQA)的**工藝參數**



④ 對確定的工藝進行驗證

⑤ 採用PAT技術持續監控

⑥ 管理產品生命週期，持續改進

通過系統化CPP管理，可降低水質偏差率**50%**以上（行業數據），確保制藥用水持續合規。

① "潛在"關鍵品質屬性(CQAs)：

- TOC（總有機碳）≤500 ppb
- 電導率≤1.3 μS/cm（25℃）
- 微生物限度≤100 CFU/mL（純化水）

② 基於風險評估，建立CPPs與CQAs之間的關係，典型如下：

子系統	關鍵CPP	影響CQA	監控手段
預處理系統	原水pH值	膜結垢風險	線上pH感測器
RO/EDI系統	操作壓力、回收率	電導率、TOC	壓力感測器、流量計
分配系統	迴圈流速（≥1 m/s）	微生物滋生	流量計+溫度補償
消毒系統	臭氧濃度/巴氏消毒溫度	生物膜控制	臭氧分析儀/溫度記錄儀

③ CPPs的風險控制策略設計，例如：

層級	策略	示例
預防控制	設定CPP操作範圍	迴圈流速下限≥1 m/s（防止生物膜）
即時監控	PAT技術動態監測	線上TOC分析儀超標報警（>500 ppb時停機）
糾正措施	自動調節+人工干預	電導率超標→啟動再生程式+QA復核
應急回應	備用系統啟動	主泵故障時切換至備用泵

《中國藥典》2025制藥用水法規的深刻變化

三大突破與科學優化

注射用水製備與國際接軌

- 首次引入非蒸餾法制備註射用水(如超濾+反滲透聯用)

檢驗專案“減法”與“智能加法”

- 三階段電導率判定法（替代酸鹼度、重金屬等)
- 新增微生物新增動態監測策略（警戒限/糾偏限）等

微生物控制從“結果管控”到“過程防控”

- 新增《9209 制藥用水微生物監測和控制指導原則》

《中國藥典》2025監管思路的三大轉變

01

從結果控制轉向全過程管理

強化系統設計、運行維護等全生命週期要求

02

從單一指標轉向風險組合

建立電導率-TOC-微生物的三維質控矩陣

03

從被動檢測轉向主動監測

引入動態微生物監控策略

"末端檢驗" → "過程控制"

電導率+TOC+微生物成關鍵質控鐵三角！

制藥用水系統PAT技術 --TOC、微生物、電導率鐵三角

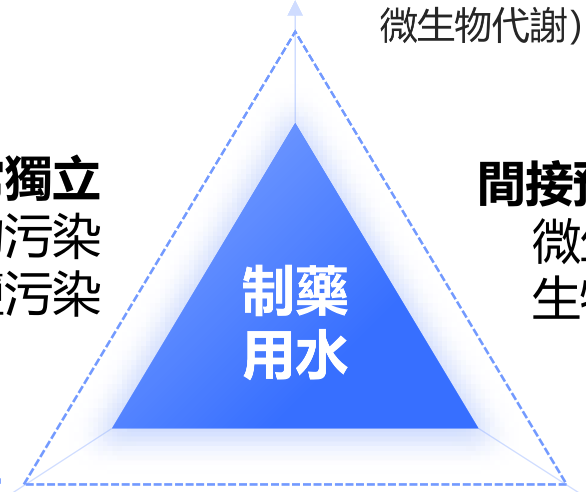
TOC 反映有機污染風險（清潔殘留、微生物代謝）

通常獨立

TOC高+電導率正常 -> 有機物污染
TOC正常+電導率高 -> 無機鹽污染

間接預警

微生物繁殖、代謝有機物，致TOC升高
生物膜脫落，TOC突升



電導率 衡量無機離子純度（鹽類、金屬離子）

通常無直接關聯

微生物 評估生物污染風險（致病菌、生物膜）

異常組合	可能原因	應對措施
TOC个 + 微生物个	微生物大量繁殖或生物膜脫落	加強消毒（臭氧/巴氏消毒），檢查死角
TOC个 + 電導率个	有機與無機複合污染（如清潔劑殘留）	檢查清潔程式，驗證RO/EDI效率
微生物个 + 電導率正常	生物污染為主（如革蘭陰性菌）	優先微生物控制（如紫外線殺菌）

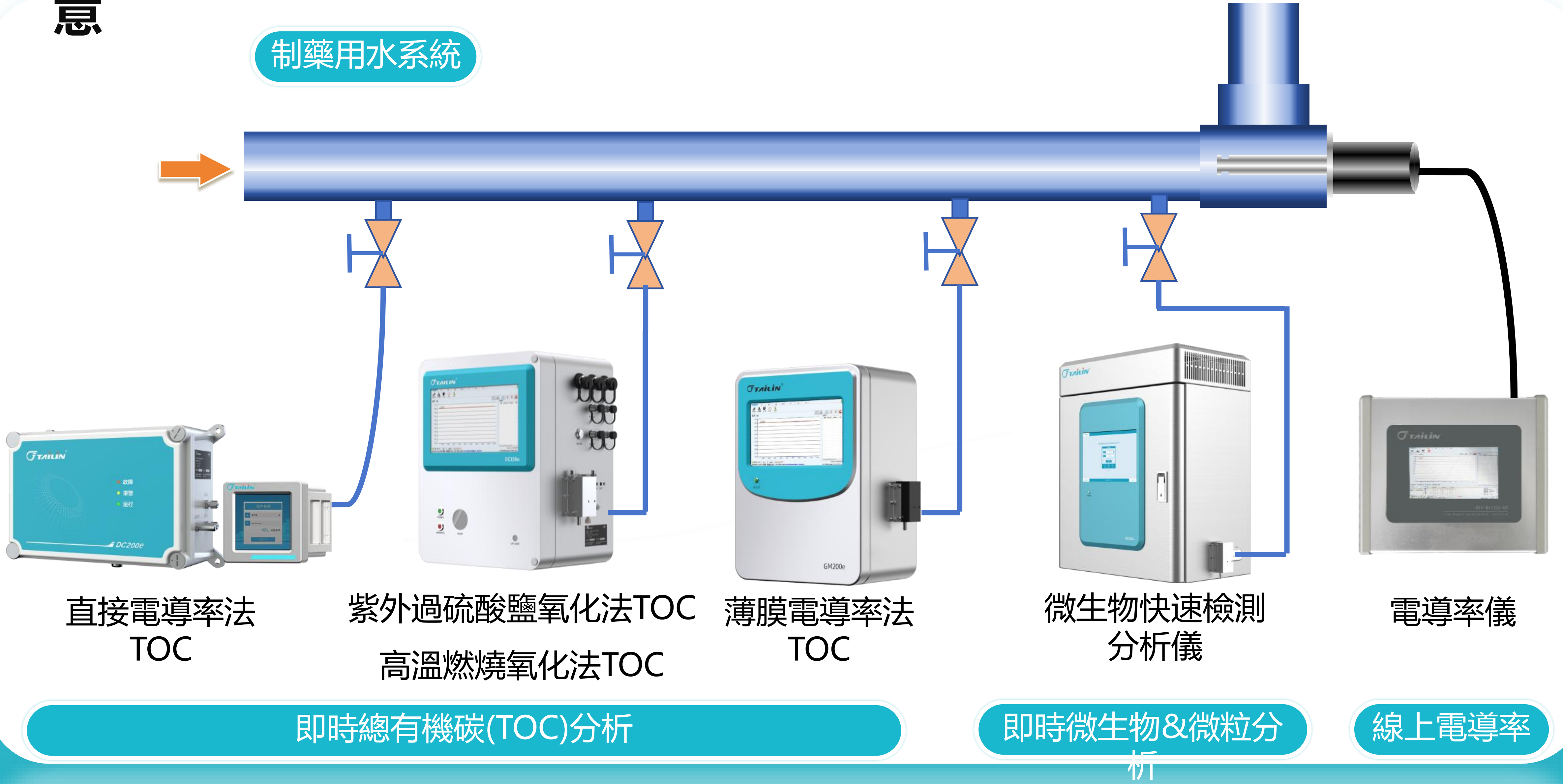
TOC、微生物PAT技術CPP(關鍵過程參數)設定與風險控制策略

關鍵參數	CPP設定	依據
TOC濃度	通常 TOC限度不超過500μg/L	USP/EP/ChP/JP
微生物	純化水總菌數不超過 100cfu/mL 注射用水總菌數一般不超過 10cfu/100mL。	USP/EP/ChP/JP
	設定警戒限（歷史均值+2σ）和糾偏限（歷史均值+3σ）	ChP 2025 9209 指導原則
線上監測頻率	通常30min以下	為及時發現TOC/微生物波動，需設定合適的線上監測頻率

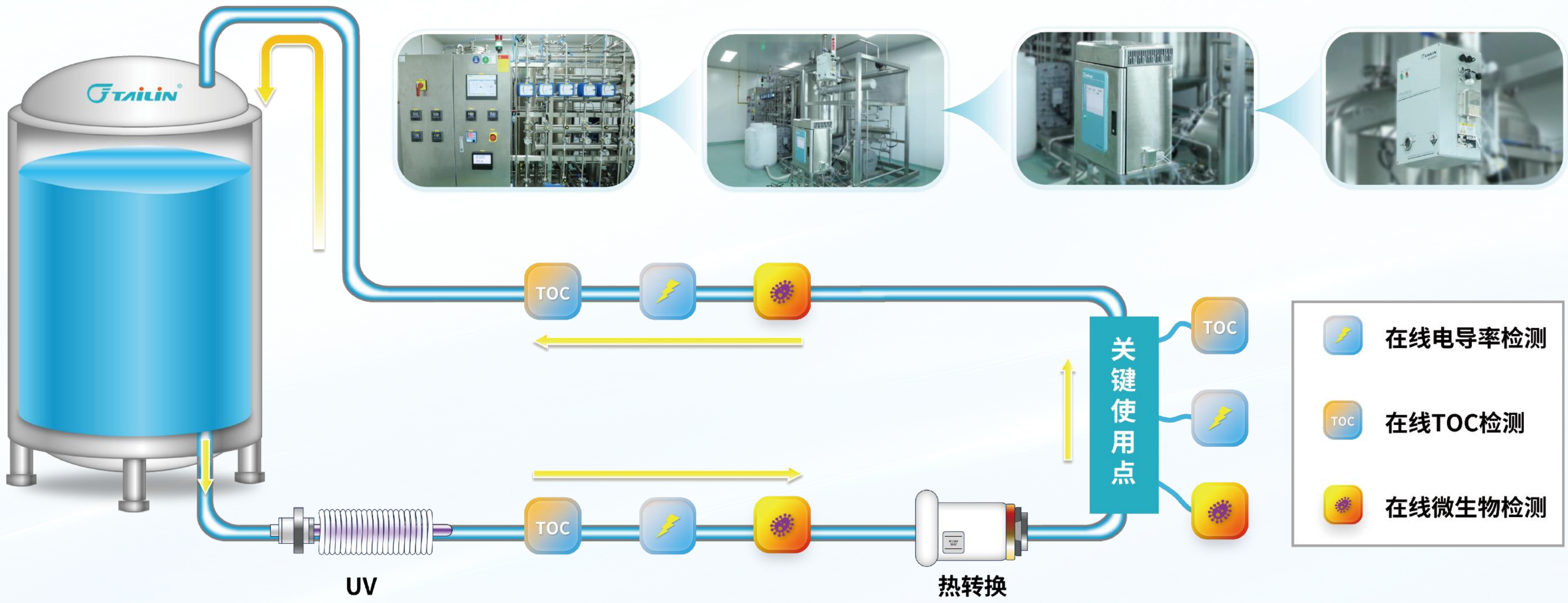
風險控制策略

- **線上監測與離線檢測相結合**(即時線上監測及定期離線檢測)
- **建立預警和糾偏機制**(設定預警限和行動限)
- **設備維護與管理**（定期維護與清潔消毒）
- **人員培訓與管理**(熟悉知識、操作及風控點)
- **數據管理與趨勢分析**(定期回顧性審核，總結，優化風控策略)

制藥用水系統PAT技術 --TOC、微生物、電導率系統示意



安装點位



目錄

A. 制藥用水PAT技術的變動與趨勢

B. 微生物&微粒即時監測技術原理及應用案例分析

C. TOC即時監測技術原理及應用案例分析

國內外法規細則

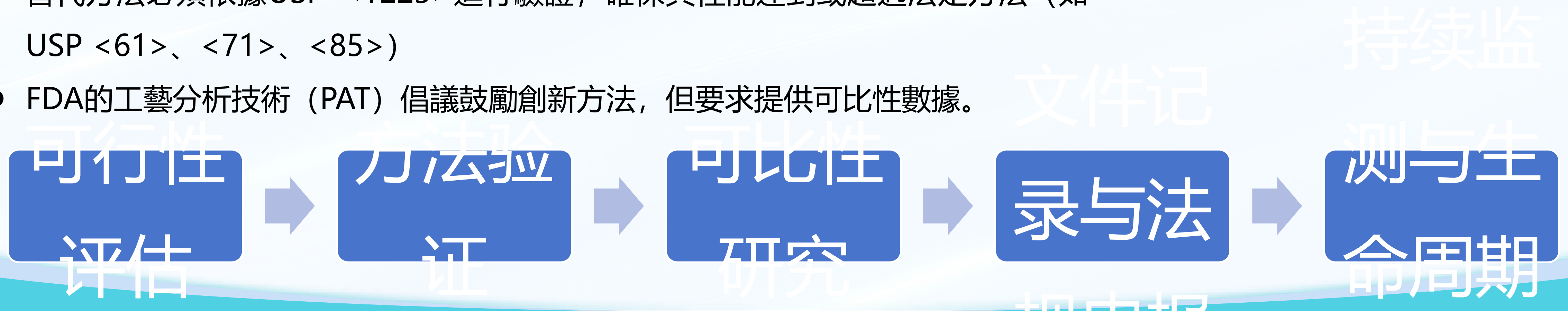
USP <1223>替代微生物學方法的驗證

USP Perspective on Implementation of Alternative Methods or Procedures

The *U.S. Pharmacopeia* (*USP*) has long provided mechanisms for the implementation of alternative assay methods or procedures to analyze compendial articles. *General Notices, 6.30 Alternative and Harmonized Methods and Procedures* states, "Alternative methods and/or procedures may be used if they provide advantages in terms of accuracy, sensitivity, precision, selectivity, or adaptability to automation or computerized data reduction, or in other special circumstances." This statement allows considerable user latitude in the decision to use an alternative procedure for routine product release, provided that proper technical and scientific attention is paid to the selection, qualification, and implementation of the method. If a product has proven safe in widespread use when released or controlled using current methods, the implementation of an alternative method which can be well-correlated to the existing method should be straightforward.

美國藥典（USP）長期以來為實施替代分析方法或程式以分析藥典物品提供了機制。通則 6.30 替代與協調方法及程式中指出：“如果替代方法和/或程式在準確性、靈敏度、精密度、選擇性、自動化或電腦化數據處理的適應性方面具有優勢，或在其他特殊情況下具有優勢，則可以使用。”

- 為制藥品質控制中替代微生物學方法（AMMs）或規程的實施提供了結構化路徑；
- 強調**科學論證、風險評估和法規合規性；**
- 替代方法必須依據USP <1223>進行驗證，確保其性能達到或超過法定方法（如USP <61>、<71>、<85>）
- FDA的工藝分析技術（PAT）倡議鼓勵創新方法，但要求提供可比性數據。



國內外法規細則

TAILIN 泰林

07/2017:50106
corrected 11.0

5.1.6. ALTERNATIVE METHODS FOR CONTROL OF MICROBIOLOGICAL QUALITY

The following chapter is published for information.

1. GENERAL INTRODUCTION

The objective of this chapter is to facilitate the implementation and use of alternative microbiological methods where this can lead to efficient microbiological control and improved assurance for the quality of pharmaceutical products.

The microbiological methods described in the European Pharmacopoeia have been used for over a century and these methods for detecting, enumerating and identifying micro-organisms still serve microbiologists well. Over the years, these methods have been invaluable for the production of microbiologically safe pharmaceutical products. However, these microbiological methods are slow, and in the case of sterility tests, results are not available before an incubation period of 14 days. Consequently, the results from these methods seldom enable proactive corrective action to be taken.

Alternative methods for the control of microbiological quality have shown potential for real-time or near real-time results with the possibility of earlier corrective action. These new methods, if validated and adapted for routine use, can also offer significant improvements in the quality of testing.

Alternative methods may be used for in-process samples of pharmaceutical products, particularly for the application of Process Analytical Technology (PAT), for environmental monitoring and for industrial utilities (e.g. production and distribution of water, steam etc.), thereby contributing to the quality control of these products.

In this chapter, alternative microbiological methods for pharmaceutical application are described. For each method, the basic principle is stated and the advantages and disadvantages of the method are discussed along with any critical aspects to be considered. Potential uses that may be envisaged based on the principles of the method concerned are given, but it is not intended to suggest that such applications have been realised or that the list provided is exhaustive.

See the information section on general monographs (cover pages)

EP 5.1.6 替代微生物控制方法的驗證

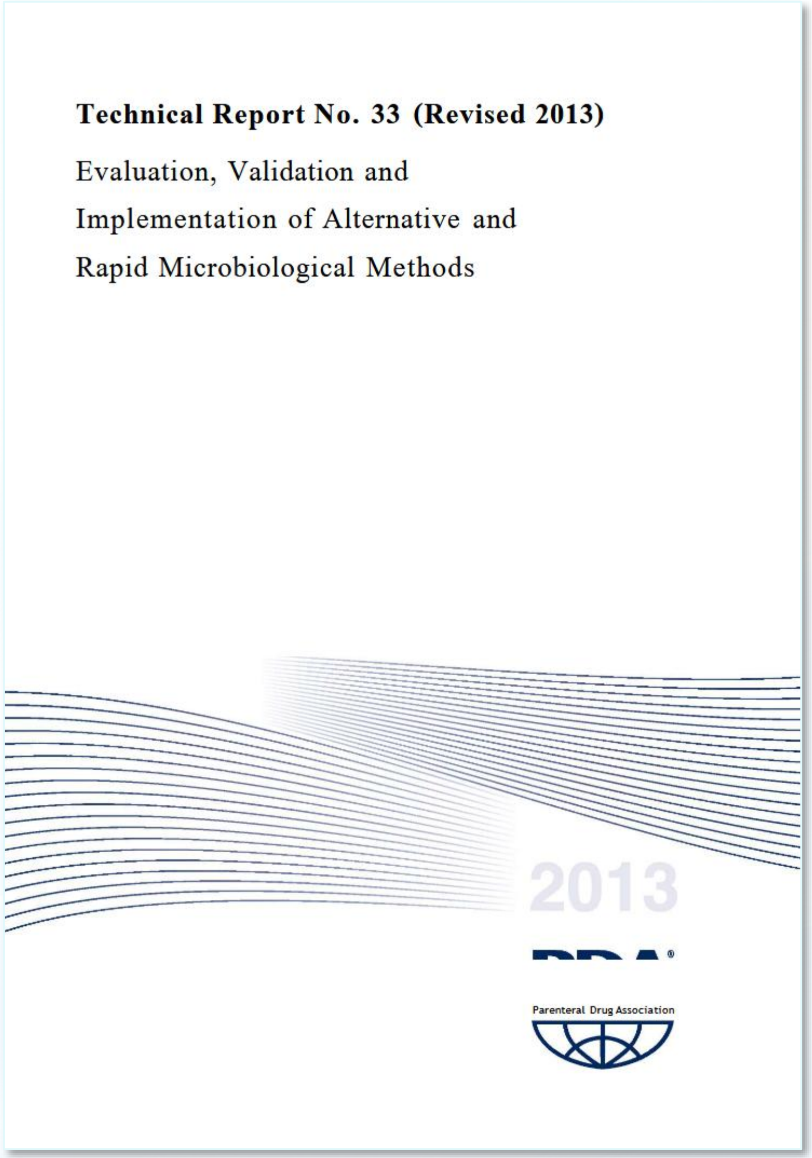
對微生物快速檢測推崇過程分析技術：

“可採用替代方法對藥品生產過程中的樣品進行檢測，特別是用於過程分析技術（PAT）的應用、環境監測以及工業公用事業如水、蒸汽的生產和分配等），從而有助於這些產品的品質控制。”

核心驗證要求對比（EP vs. USP）

驗證參數	EP 5.1.6要求	USP <1223>差異點
準確性	要求使用標準菌株+實際污染菌雙重驗證	更強調與藥典方法的統計對比（如Kappa值）
檢測限	必須驗證最小可檢測濃度（MOD）和最小可定量濃度（MOQ）	區分定性/定量方法的LOD/LOQ要求更明確
等效性證明	強制要求灰色區域分析（Zone of Indifference）	接受更靈活的統計方法（如Bland-Altman）
樣品干擾	需測試至少3批實際樣品+添加回收	允許使用模擬基質進行初步評估

國內外法規細則


Technical Report No. 33 (Revised 2013)

Evaluation, Validation and Implementation of Alternative and Rapid Microbiological Methods

2013

Parenteral Drug Association

PDA TR No.33。新微生物檢測方法的評估、驗證和執行

- 2000年首次系統化提出微生物替代方法（RMM）的驗證框架
- 基於USP <1223>， 但更細化
- 指導企業從 方法選擇→驗證→監管申報 全流程。
- 彌補藥典（如USP <1223>）的操作細節空白。

與USP <1223>的差異

維度	PDA TR33	USP <1223>
重點	全生命週期管理（從評估到日常使用）	聚焦驗證參數（準確性/精密度等）
統計方法	推薦具體工具（如Bland-Altman）	僅提原則性要求
監管策略	詳細分類變更風險（Ⅰ–Ⅲ類）	未明確
適用對象	企業實操人員	藥典標準制定者

國內外法規細則

TAILIN 泰林

ChP 2025<9201>

- 對接國際標準，實現與USP<1223>、EP 5.1.6的體系互認；
- 強調過程控制，驗證專案分過程控制/終產品放行兩類；

“藥品微生物檢驗替代方法（簡稱替代方法）可用於藥品生產過程的品質 控制和終產品放行的微生物檢驗。”

“當替代方法產生的結果不以菌落形成單位(cfu)表示時,應對結果進行評估和趨勢分析,並採用合適宜的統計學方法進行處理。”

參數	定性試驗		定量試驗	
	過程控制	終產品放行	過程控制	終產品放行
準確度	-	-	+	+
精密度				
重複性	-	-	+	+
中間精密度	-	-	+	-
重現性	-	+	-	+
專屬性	+	+	+	+
檢測限	+	+	-	-
定量限	-	-	+	+
線性	-	-	+	+
範圍	-	-	+	+
耐用性	-	+	-	+

表 1　不同微生物檢驗類型替代方法的驗證參數

摘自《9201 藥品微生物檢驗替代方法驗證指導原則公示稿（第二次）》

國内外法規細則

ChP 2025 <9209>

- ChP 2025 新增章節，2025年10月01日實施
- 接軌國際標準(如USP/EP)，強調動態過程控制和風險管理，而非主要依賴終產品檢驗；
- **設定警戒限（歷史均值+2σ）和糾偏限（歷史均值+3σ）**，基於正態分佈法或百分位數法動態調整

	2020版藥典	2025版藥典9209指導原則
微生物檢驗重點	終產品微生物限度檢查	動態過程控制與風險預防
取樣方案	籠統要求	明確覆蓋迴圈管路關鍵點(送水點、回水點)
微生物定義	“不可接受微生物”	“潛在危害微生物”,避免過度控制
檢測技術	傳統培養法為主	引入ATP生物發光法、**鐳射誘導螢光技術**等快速檢測技術
生物膜防控	未系統提及	專章規定檢測與清除方法

各國藥典微生物指標

微生物限度 CFU/mL	USP<1231>	EP 2.6.12	ChP 2025	JP 17
純化水(PW)	≤100	≤100	≤100	≤100
注射用水(WFI)	≤10	≤10	≤10	≤10
檢測方法	薄膜過濾法（R2A瓊脂，30–35°C，≥5天）	R2A瓊脂（20–25°C，5–7天）	R2A瓊脂（30–35°C，≥5天）	SCD瓊脂（30–35°C，5天）

主流藥典（USP、EP、ChP、JP）對 PW和WFI的微生物限度基本一致

趨勢：從傳統培養轉向 快速檢測+線上監測，結合PAT策略提升效率。

替代性驗證專案及要求

驗證要求		ChP 2020		ChP 2025 (二版征求)		EP 11.0 5.1.6		USP-NF2024 <1223>		說明
		定性	定量	定性/過程	**定量/過程**	定性	定量	定性	定量	
準確性		-	+	-	+	+	+	-	+	當兩種測定方法原理不同，無法用回收率進行準確度評價時，應證明兩種方法具有明確的相關性。
精密度	重複性	-	+	-	+	-	+	+	+	在相同條件下，由同一個實驗人員測定所得結果的精密度稱為重複性 RSD≤15%
	中間精密度			-	+					在同一實驗室下，改變時間、實驗人員、儀器等條件測定結果之間的精密度叫做中間精密度。
	重現性	+	+	-	-			+	+	在不同實驗室測定結果之間的精密度成為重現性。
專屬性		+	+	+	+	+	+	+	+	當替代方法不是以微生物生長信號作為判斷指標時，其專屬性驗證應確認檢測系統中的外來物質不會對結果產生干擾 ";以上測試採用純化水作為菌種測試背景。
檢測限		+	-	+	-	+	-	+	+	指樣品中能被檢出微生物的最低數量，需採用低濃度微生物進行重複測試。
定量限		-	+	-	+	-	+	-	+	定量試驗的定量限是指樣品中能被準確定量測定的微生物最低數量。由於定量限驗證時，菌懸液濃度較低會導致計數結果存在較大誤差，因此替代方法的定量限僅需證實在相近的低限度下其靈敏度至少相當於經典方法，特殊情況時應至少滿足檢測要求。
線性		-	+	-	+	-	+	-	+	替代方法的決定係數不得低於 0.9
範圍		-	+	-	+	-	+	-	+	定量試驗的範圍是指適用檢驗方法且準確度、精密度和線性符合一定要求的微生物高低限濃度或量的區間。
耐用性		+	+	-	-	+	+	+	+	改變測試溫度等微小條件，替代法測試結果不受影白的能力。

- 國際：USP/EP體系成熟，側重統計學等效，技術更新快
- 國內：ChP逐步接軌，但審批更謹慎，強調全驗證
- 核心：無論國內外，**準確性+可比性+數據完整性**是驗證基石

➢ ChP2025 增加了過程控制專案的測試要求；

微生物傳統檢測方法-平板計數法

TAILIN 泰林

優點

直觀且易於觀察

高特異性分離

成本低，操作簡單

活菌檢測的金標準

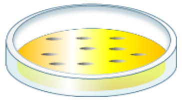
缺點

耗時耗力

僅能培養部分微生物

結果受多種因素影響

靈敏度有限



培養法

現代快速微生物檢測方法

19世紀

1977 2000 2007 2014

1960s 1980s 1996 2005 2011

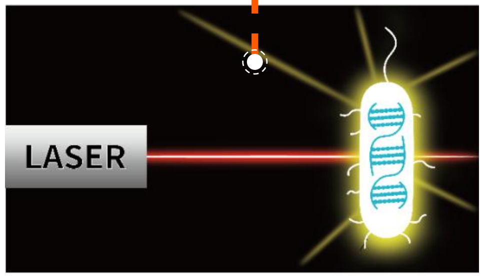
微生物檢測技術

測定微生物生長資訊

- 呼吸信號法
- 微菌落螢光染色法
- ATP生物發光法

直接測定活微生物

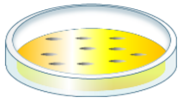
- 鐳射誘導螢光技術
- 固相細胞計數法
- 流式細胞分析方法



NADH和核黃素被激發螢光

細胞特定成分

- 直接雜交技術
- 核酸擴增技術
- 基因指紋圖譜
- 免疫學方法
- 傅立葉變換紅外光譜
- 質譜技術



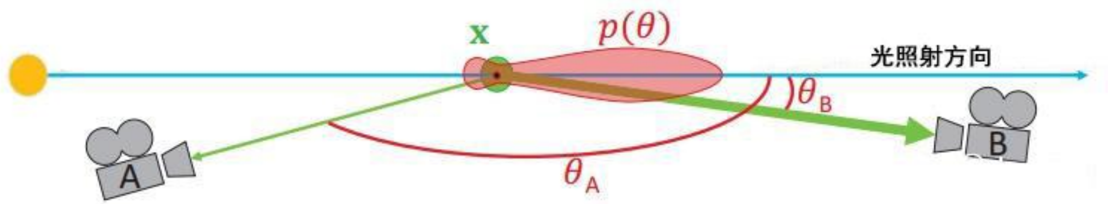
培養法

現代快速微生物檢測方法

19世紀 — 1960s — 1977 — 1980s — 1996 — 2000 — 2005 — 2007 — 2011 — 2014

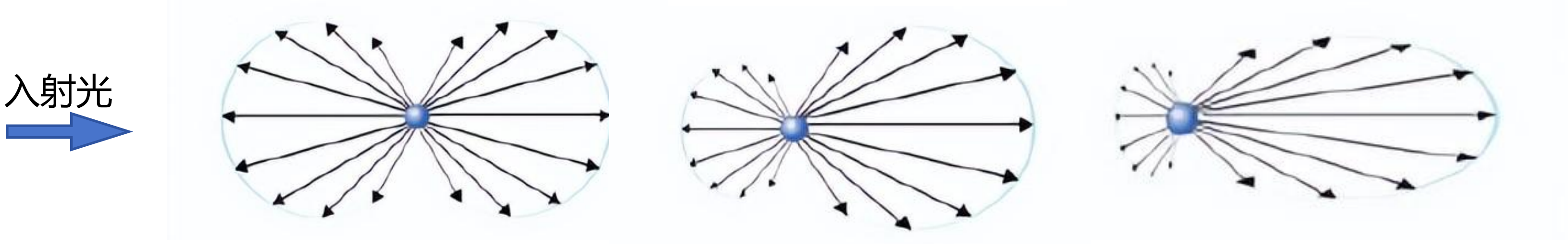
米氏散射技術

通過米氏散射原理來判斷微粒/微生物的大小（405nm）

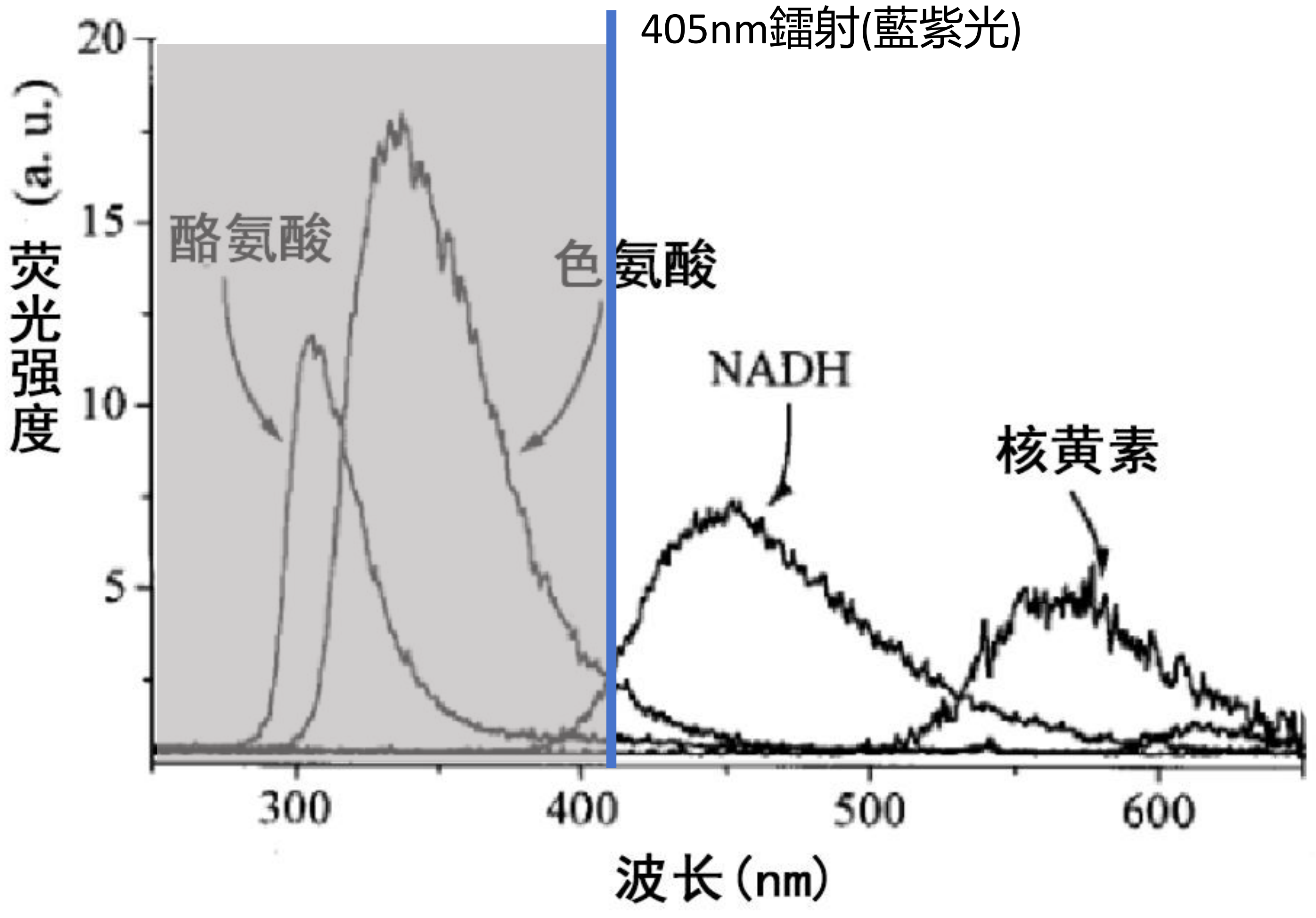


在不同角度記錄反射光強

米氏散射是一種光學現象，發生在粒子直徑與輻射的藍光波長相當時，入射光方向的散射光強度最強。米氏散射理論表徵了散射光強度的分佈，可用於研究粒子大小和形狀。



微生物中產生螢光的代謝產物



(Hill et al, Field Ana. Chem. & Tech, 3(4-5), 221, 1999)圖1. 微生物自發螢光物質)

- 採用405nm鐳射(藍紫光)激發。
- 通過對兩種代謝產物螢光光譜的檢測，判斷微生物。

鐳射誘導螢光技術原理

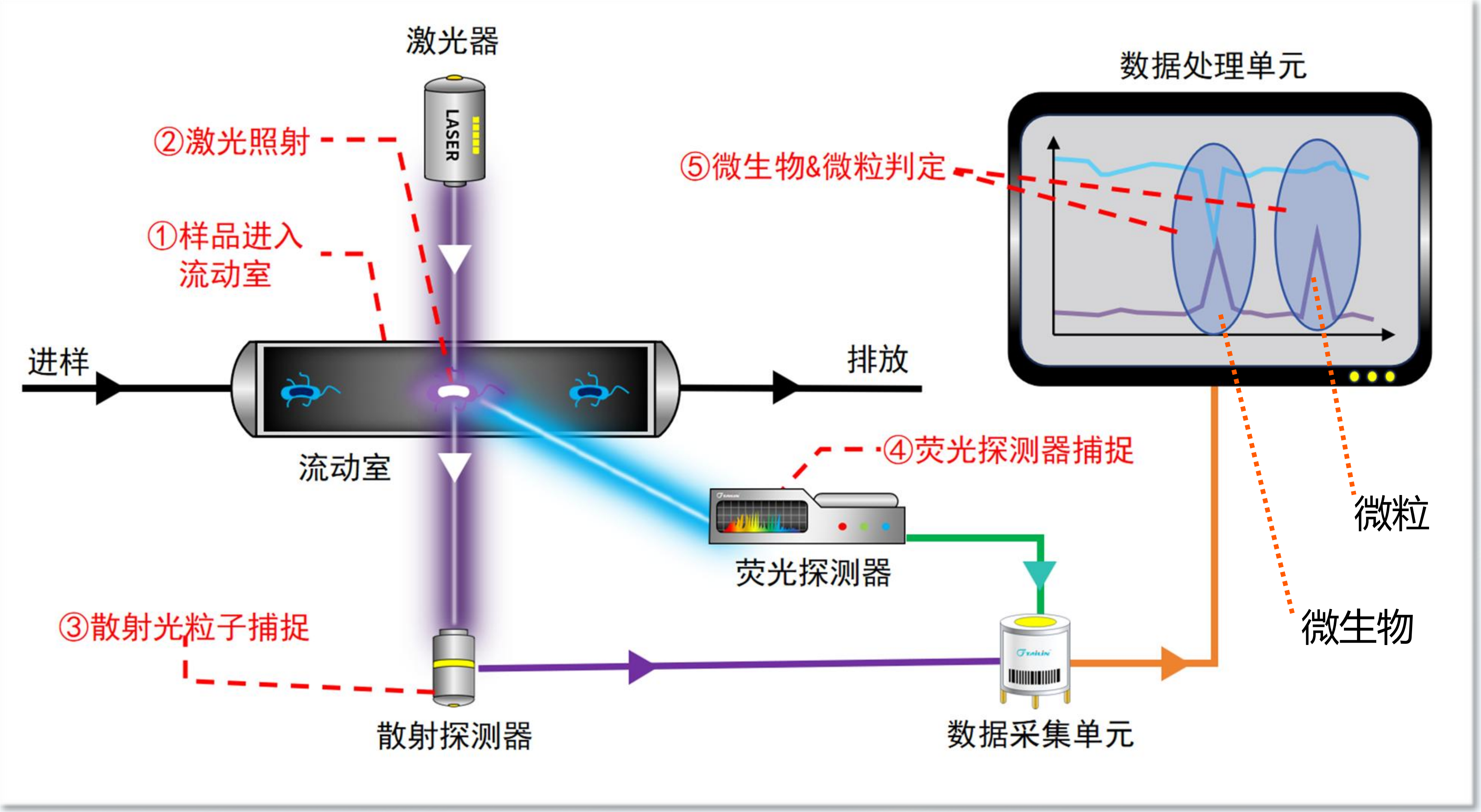
①樣品進入流動室

②鐳射照射

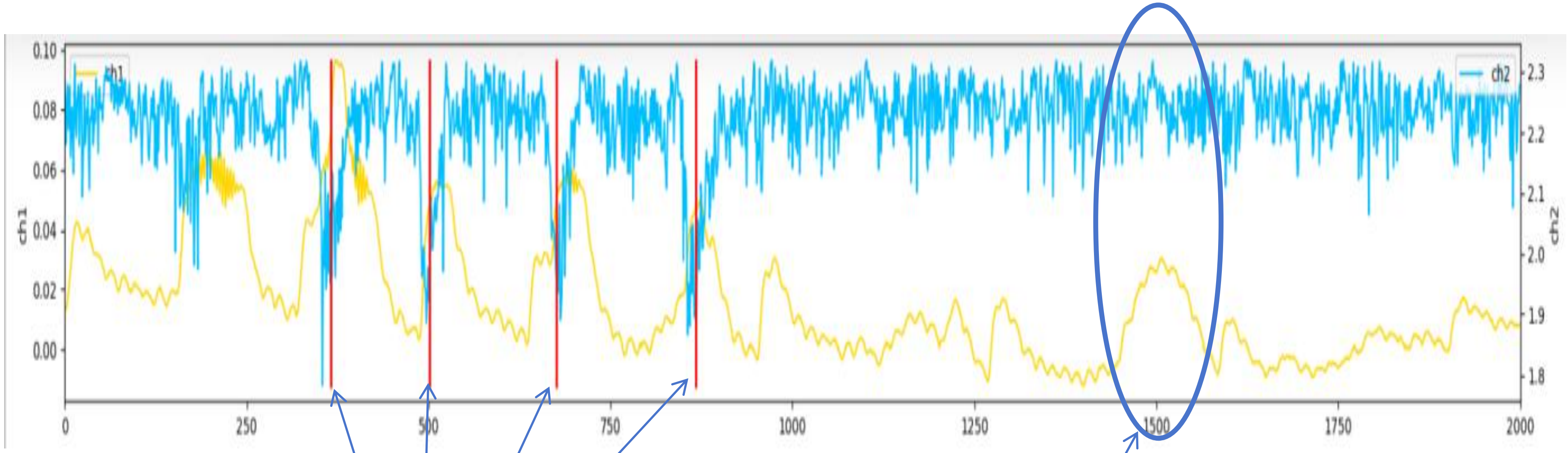
③散射光粒子捕捉

④螢光探測器捕捉

⑤微生物判定



如何對樣品中微生物進行判斷?



螢光信號(PMT)

散射信號(PD)

樣品在PD和PMT同時檢測到信號時，判斷為一個微生物

樣品只有PD檢測到信號時，判斷為一個惰性微粒

制藥用水中微生物主要來源與類群

外源性污染

外源性污染主要來自原水、設備、介質（填料、藥劑）、維護和取樣過程等;

內源性污染

內源性污染主要來自製備系統和分配系統本身。

制藥用水中常見微生物

- 革蘭氏陰性菌(**)

  假單胞菌屬、不動桿菌屬、腸桿菌科
- 革蘭氏陽性菌

  葡萄球菌屬、芽孢桿菌屬
- 其他菌

  真菌（酵母和黴菌）

制藥用水中不可接受微生物

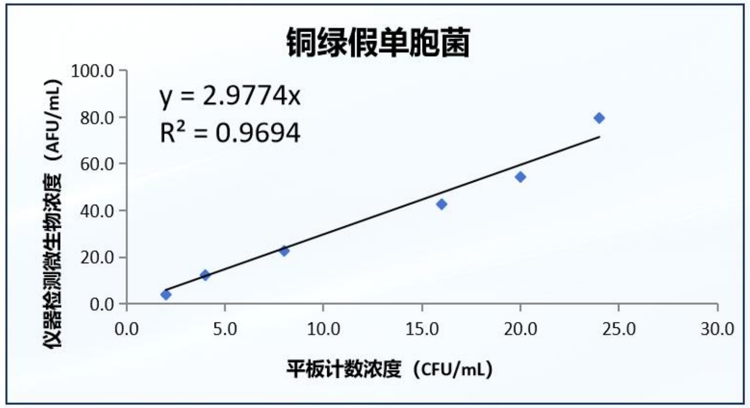
- 洋蔥伯克霍爾德氏菌
- 皮氏羅洋斯頓菌
- 銅綠假單胞菌
- 大腸桿菌

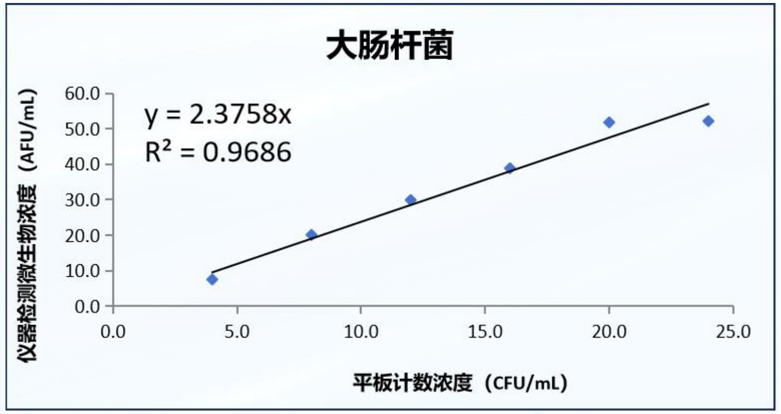
……

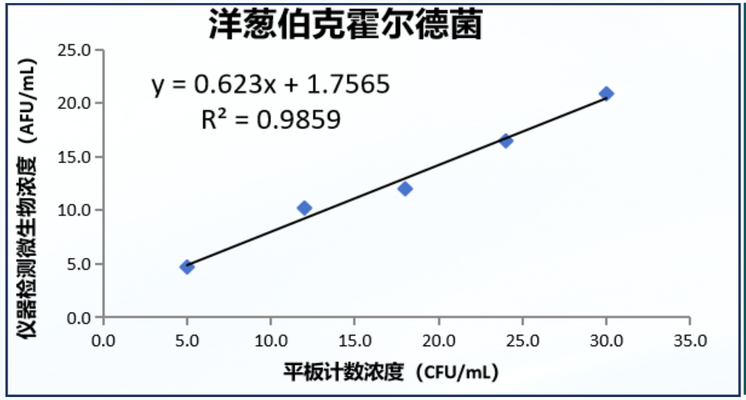
制藥用水中常見微生物測試

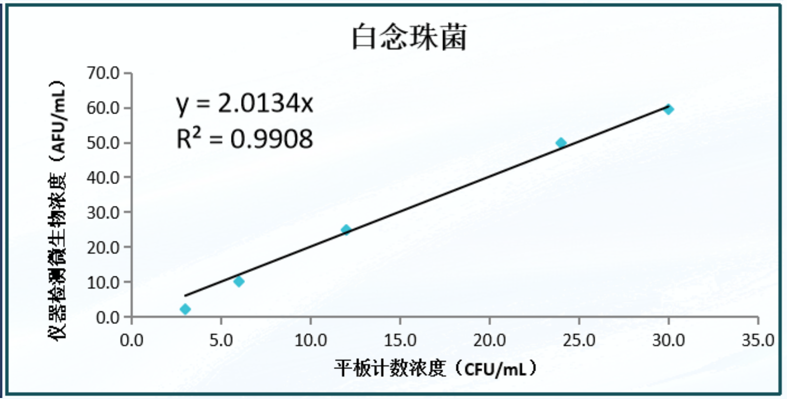
- 線性梯度相關係數 > 90%
- 高檢出率，避免假陰性

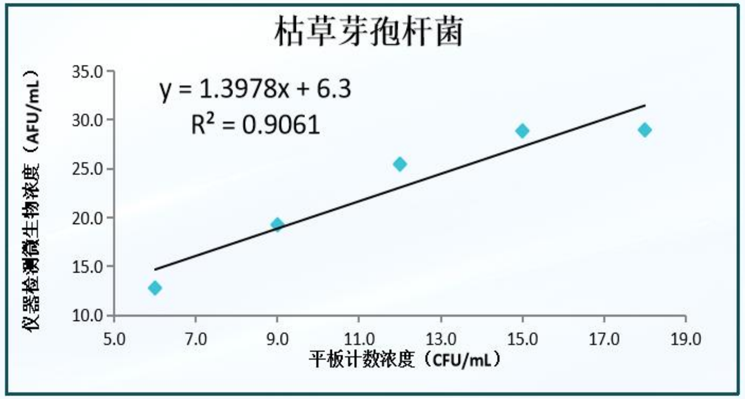
序號	菌種名稱	RSD	相關係數R^2
1	生孢梭菌	14.70%	0.991
2	洋蔥伯克霍爾德菌	12.64%	0.993
3	枯草芽孢桿菌	7.74%	0.952
4	金黃色葡萄球菌	10.63%	0.939
5	黑黴黴	9.14%	0.991
6	糞鏈球菌	9.48%	0.982
7	沙門氏菌	12.74%	0.985
8	副溶血性弧菌	8.97%	0.991
9	單核細胞增生李斯特氏菌	7.45%	0.998
10	大腸桿菌	7.76%	0.984
11	白念珠菌	17.29%	0.998

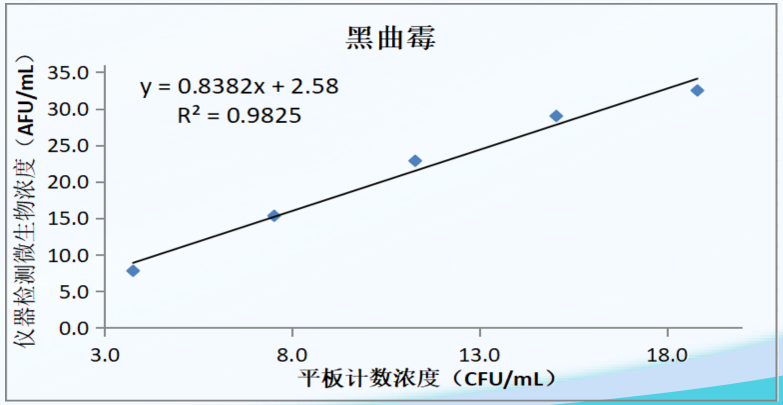












替代性驗證 --準確度

當兩種測定方法原理不同，無法用回收率進行準確度評價時，應證明兩種方法具有明確的相關性。

儀器檢測　平板計數

↓

繪製線性

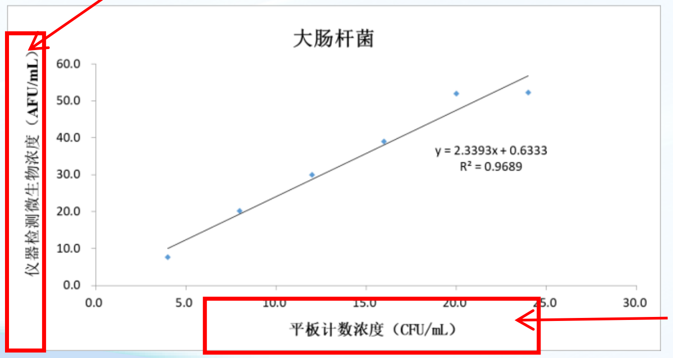
↓

帶入儀器檢測值計算回收率　計算相關係數r

↓　↓

判斷假陰性　判斷相關性

鐳射誘導螢光



基於生長

表 新鮮菌株替代法與平板法結果相關性統計表

序號	菌種名稱	相關係數r	決定係數 R^2	回收率
1	單核細胞增生李斯特氏菌	0.998	0.9961	262.51%
2	白念珠菌	0.998	0.9908	171.00%
3	洋蔥伯克霍爾德菌	0.993	0.9859	123.35%
4	生孢梭菌	0.991	0.9822	157.10%
5	黑麯黴	0.991	0.9825	195.85%
6	副溶血性弧菌	0.991	0.9822	160.51%
7	沙門氏菌	0.985	0.9693	447.18%
8	大腸桿菌	0.984	0.9686	234.46%
9	糞鏈球菌	0.982	0.9646	132.72%
10	枯草芽孢桿菌	0.952	0.9061	226.37%

① 相關係數r衡量了替代法和傳統方法線性關係的強度和方向，**r＞0.9，表示二者存在較強的正相關性。**

② **回收率均＞120%，表明替代法檢出率高於傳統方法，排除假陰性。**

替代性驗證 --精密度(重複性)

在相同條件下，由同一個實驗人員測定所得結果的精密度稱為重複性，需計算相對標準偏差（RSD）

表1 新鮮菌株相對標準偏差統計表

序號	菌種名稱	RSD
1	生孢梭菌	14.70%
2	洋蔥伯克霍爾德菌	12.64%
3	枯草芽孢桿菌	7.74%
4	金黃色葡萄球菌	10.63%
5	黑麯黴	9.14%
6	糞鏈球菌	9.48%
7	沙門氏菌	12.74%
8	副溶血性弧菌	8.97%
9	單核細胞增生李斯特氏菌	7.45%
10	大腸桿菌	7.76%

表2 1μm螢光微球梯度線性與相對標準偏差統計表

專案	數據				
混合注射流速(mL/h)	2	4	6	8	12
平均微生物濃度(AFU/10mL)	133.0	243.4	401.0	474.0	693.2
RSD	8.51%	9.36%	8.79%	9.97%	7.39%

① 活菌檢測RSD範圍在7.45%-14.70%之間

② 螢光微球RSD在7.39%-9.97%

均符合精確度RSD＜15%的測試要求。

(2020版中國藥典要求30~300cfu/皿預期RSD＜15%)

替代性驗證 --精密度(中間精密度)

在同一實驗室下，改變時間、實驗人員、儀器等條件測定結果之間的精密度。

兩臺儀器中間精密度測試(1um螢光微球)

	儀器1	儀器2
微生物濃度（AFU/10mL)	6456	6267
	6640	6376
	6567	6446
	6713	6613
	6858	6665
	6833	6772
平均微生物濃度（AFU/10mL)	6677.8	6523.2
RSD		
兩臺儀器平均微生物濃度(AFU/10mL)	6600.5	
臺間RSD	2.80%	

① 兩臺儀器間的中間精密度測試結果RSD為2.80%，**符合RSD＜15%的測試要求。**

② 兩臺儀器檢測的平均微生物濃度在統計學上無顯著性差異。

替代性驗證 --專屬性

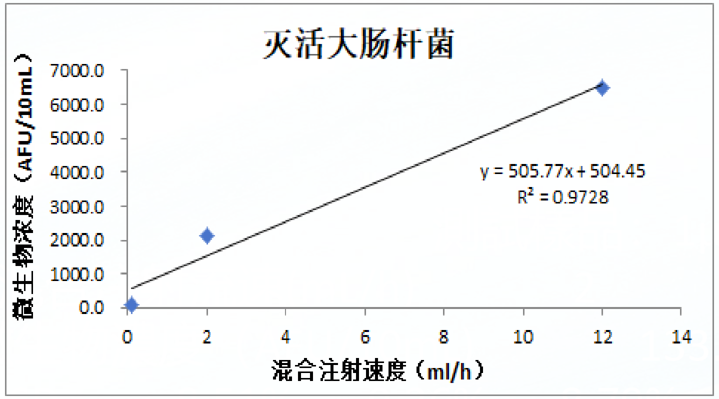
當替代方法不是以微生物生長信號作為判斷指標時，其專屬性驗證應確認檢測系統中的外來物質不會對結果產生干擾 “。

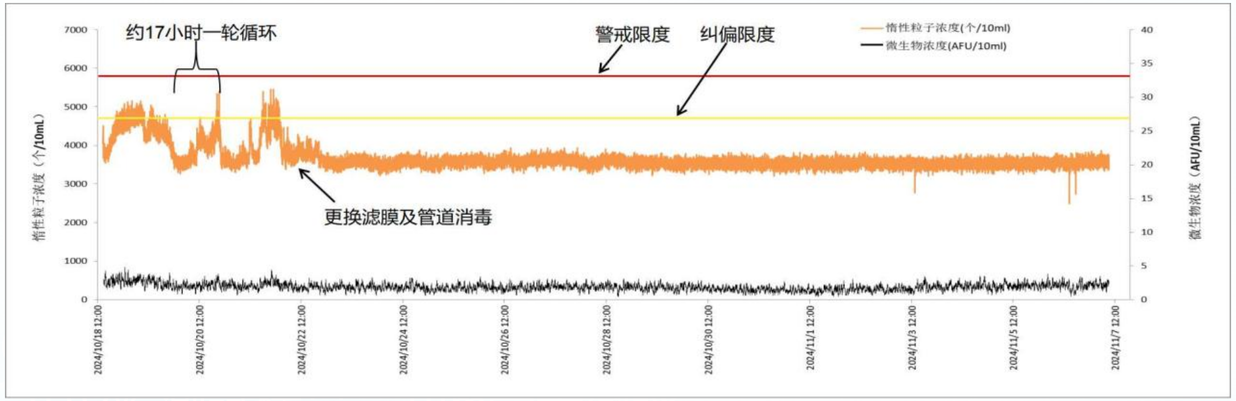
加入滅活大腸桿菌

$R^2 \geq 0.9$

繪製濃度-檢測值線性

測試滅活大腸桿菌代謝物降解時間





注射速度：12mL/h (滅活大腸桿菌)		
時間（滅菌後h）	3h	24h
微生物濃度 (AFU/10mL)	2073	173
	1892	184
	2218	172
	2108	166
	2002	150
	2100	172
	2120	196
平均微生物濃度 (AFU/10mL)	2073.3	173.3
RSD		

① 更換濾膜及管道消毒後，水系統中的惰性粒子濃度劇烈變化，微生物平穩。

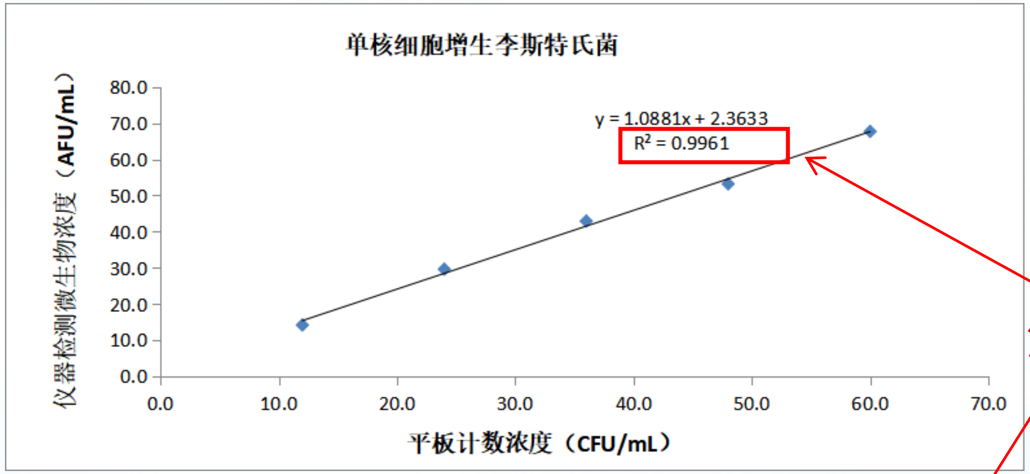
② 儀器在滅活大腸桿菌測試中檢測得到良好線性。

③ 滅活後的大腸桿菌在24h時消亡率為91.64%。

- 無法對死菌做出區分，但滅活後菌的代謝物在24h後基本消解。
- 儀器可對原本無活性物質與微生物做出區分。

替代性驗證 --線性

檢測結果與樣品濃度成比例的關係，替代方法的决定係數不得低於 0.9（9201公示稿第二稿）



决定係數

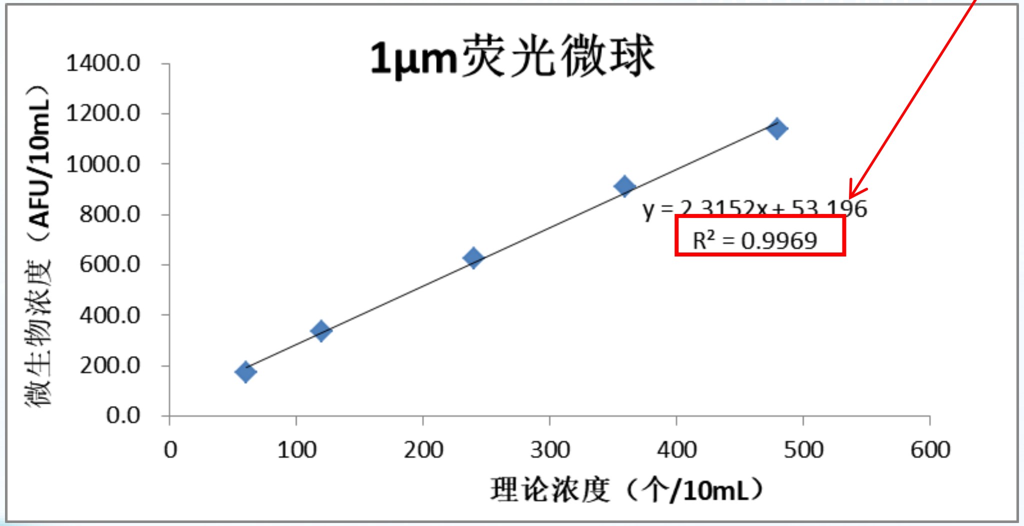


表 線性測試決定係數匯總表

序號	樣本名稱	決定係數R^2
1	單核細胞增生李斯特氏菌	0.9961
2	白念珠菌	0.9908
3	洋蔥伯克霍爾德菌	0.9859
4	生孢梭菌	0.9822
5	黑麯黴	0.9825
6	副溶血性弧菌	0.9822
7	沙門氏菌	0.9693
8	大腸桿菌	0.9686
9	糞鏈球菌	0.9646
10	枯草芽孢桿菌	0.9061
11	0.5μm螢光微球	0.9919
12	1μm螢光微球	0.9969

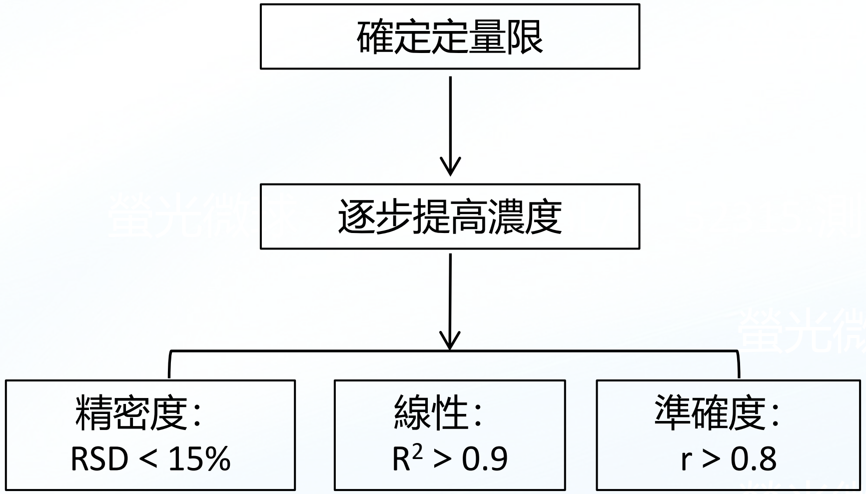
① 在10種新鮮菌株線性測試中，**均滿足決定係數≥0.9的要求。**

② 在2種粒徑的螢光微球線性測試中，**均滿足決定係數≥0.9的要求。**

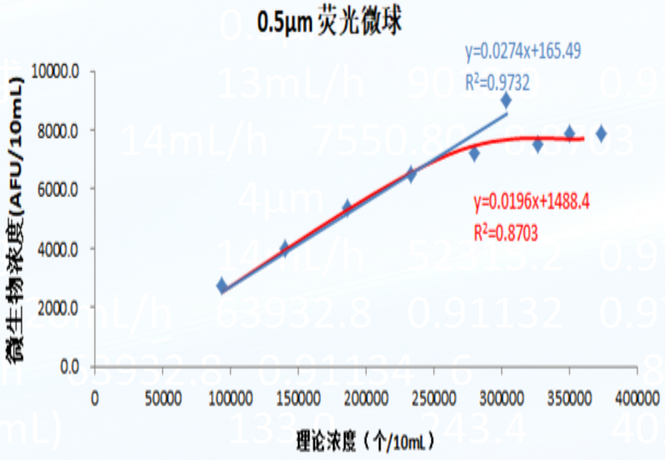
儀器檢測值與實際微生物濃度呈穩定的正比關係。

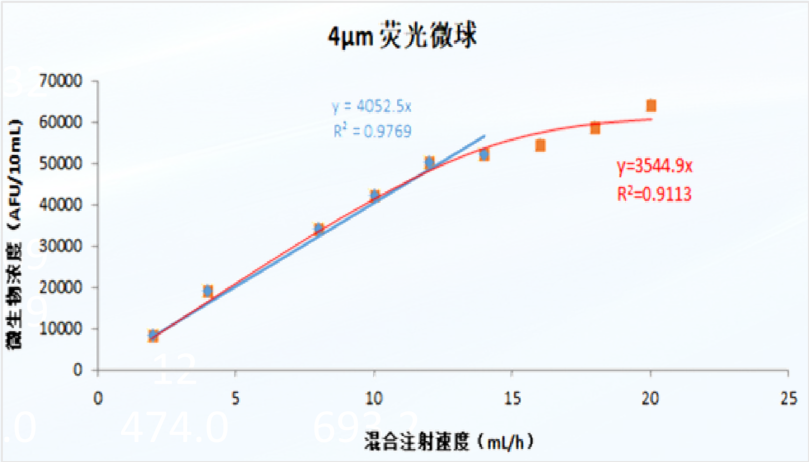
替代性驗證 --範圍

適用檢驗方法且準確度、精密度和線性符合一定要求的微生物高低限濃度或量的區間。



測試樣本	混合注射速度	微生物濃度 (AFU/10mL)	線性係數R^2	RSD
0.5μm 螢光微球	13mL/h	9010.0	0.9732	2.53%
	14mL/h	7550.80	0.8703	2.44%
4μm 螢光微球	14mL/h	52315.2	0.9769	3.46%
	20mL/h	63932.8	0.9113	268%



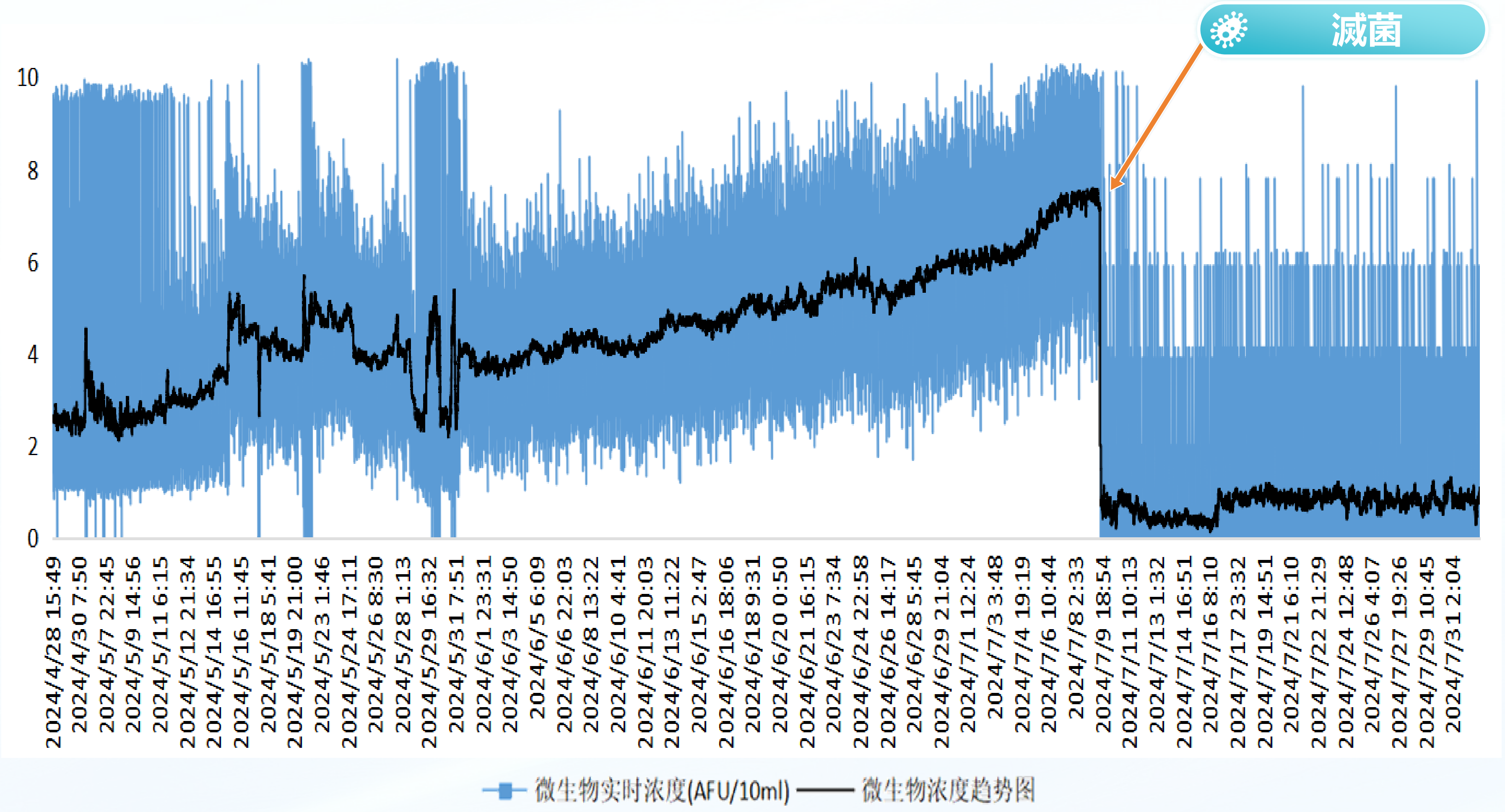


① 0.5μm螢光微球濃度達到9010.0 AFU/10mL.

② 4μm螢光微球濃度達到52315.2 AFU/10mL以上

案例1-指導與觸發系統滅菌

- 即時微生物數據提供趨勢分析
- 指導水系統滅菌週期設置

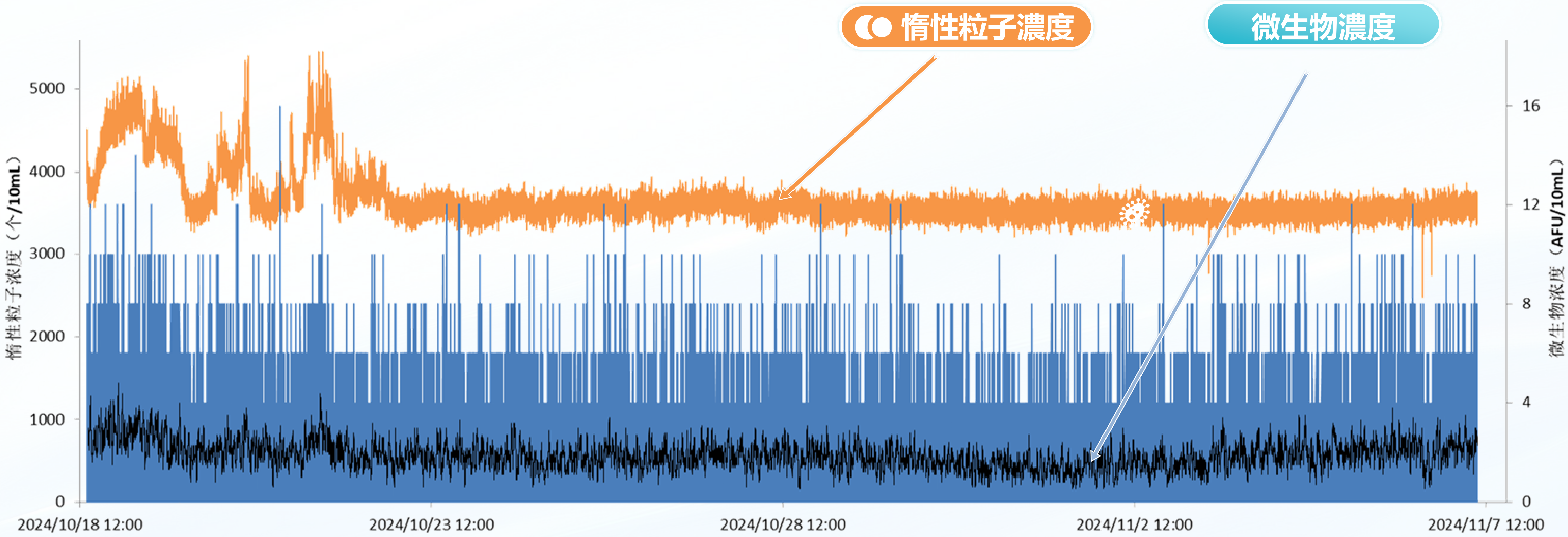


某藥企制藥用水系統連續3個月監控數據

- 微生物隨著時間有逐漸上升的趨勢；
- 水系統進過滅菌後微生物水準恢復正常水準；
- 可以指導與觸發系統滅菌。

案例2-稳定的微生物控制

● 即時微生物和微粒的數據趨勢分析

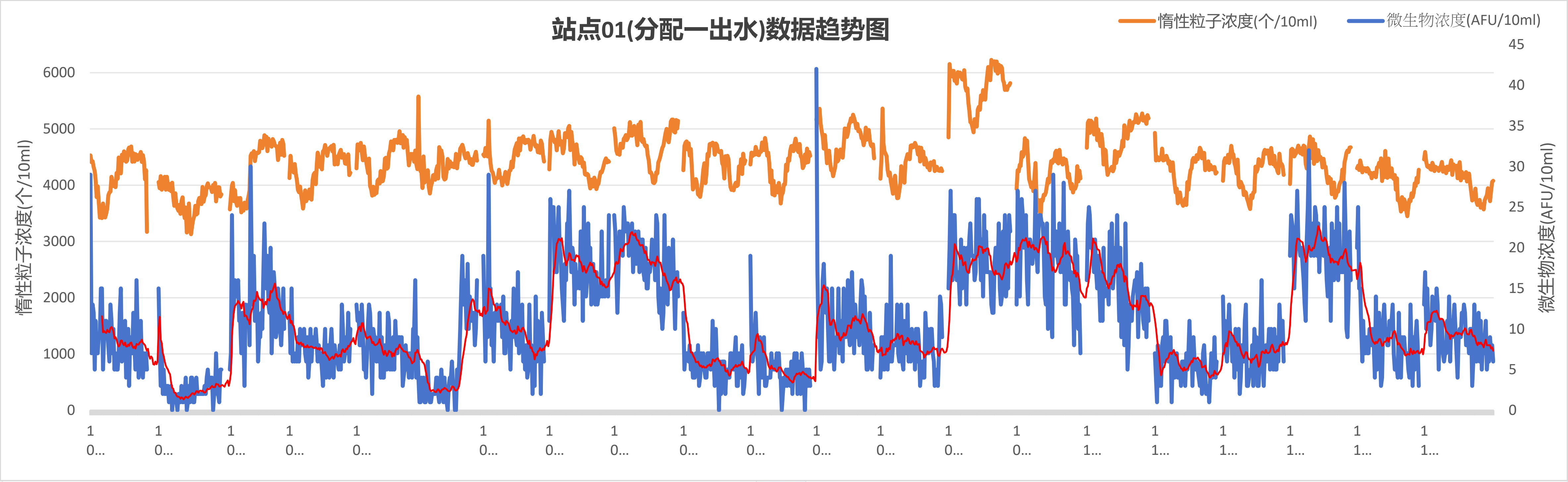


某藥企制藥用水系統

- 微生物濃度穩定在（0-20）AFU/10mL
- 系統穩定性良好。

案例3—离线取样检测的数据波动及风险较大

- **40%以上的偏差來自於人為操作、器皿和環境**
- **數據回饋滯後**

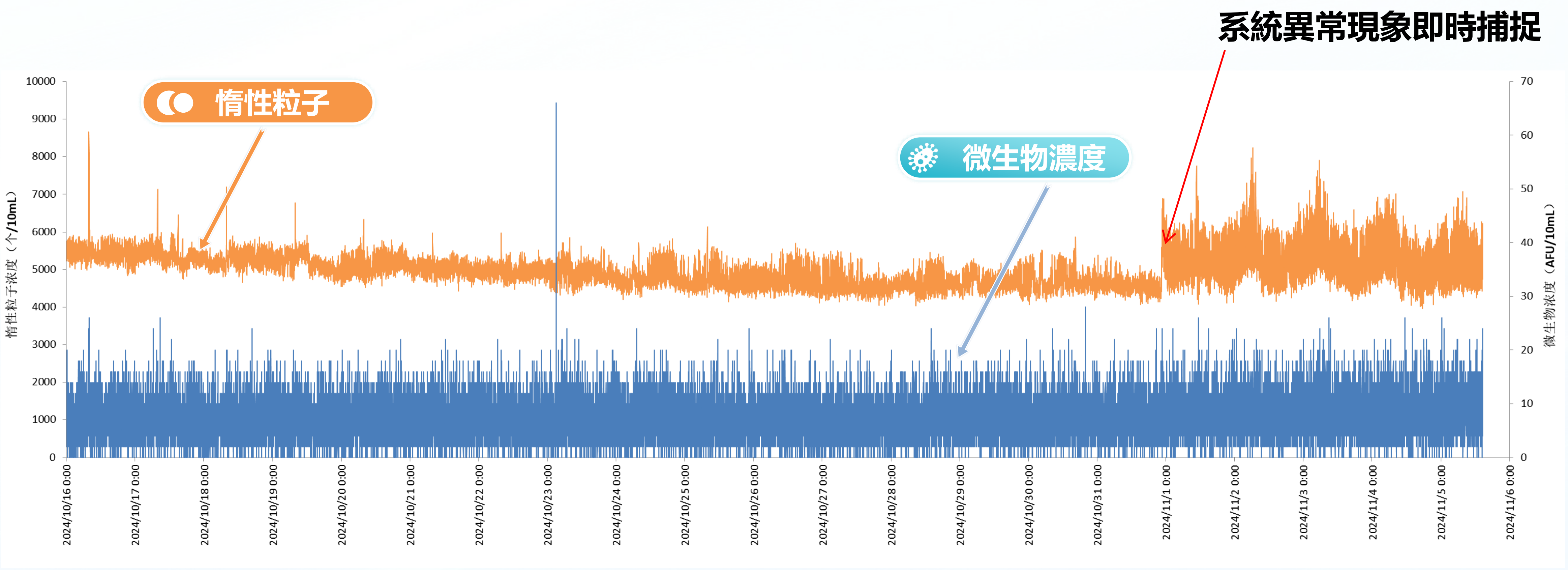


某藥企制藥用水系統10個取樣點離線取樣數據

- 對10個取樣點進行半個月的連續離線取樣
- 相對比較平穩，均在30AFU/10ml內，但日間波動較大
- 權威部門統計，**40%以上**的偏差來自於人為操作、器皿和環境
- 離線檢測取樣的風險較大，需要更加嚴格的取樣步驟和測試環境

案例4-即時捕捉突發異常

- 即時微生物和微粒數據提供趨勢分析
- 即時捕捉突然系統異常



某實驗動物飲用水系統連續監測

- 微生物濃度穩定在（0-30）AFU/10mL
- 突發後端管路出現嚴重破損，導致前端制水出現顆粒物突增；

目錄

A. 制藥用水PAT技術的變動與趨勢

B. 微生物&微粒即時監測技術原理及應用案例分析

C. TOC即時監測技術原理及應用案例分析

TOC--制藥用水標準的發展及趨勢

1980
TOC首次引入USP；
但未設置明確限值

1996
TOC正式成為必檢專案(USP 23)
限值確定為≤500ppb

1997
EP 首次將TOC納入標準
限值參考USP

2000
USP <643> 獨立成章，明確
檢測方法和系統適用性

2001
JP 14 引入TOC檢測，限值
≤500ppb

2005
ChP 2005 首次引入TOC檢測
限值與USP/EP一致
但未明確方法細節

2010
USP 強調線上TOC監測的合
規性

2015
ChP 2015 四部通則新增
<0682> TOC測定法

2020
ChP 2020 並強調線上監測和數
據完整性
EP 接受電導率-TOC聯用技術，
簡化放行流程

2025
ChP 2025 微生物、TOC、電
導率質控鐵三角

主要藥典（USP、EP、ChP、JP）對 PW和WFI的TOC限值均為≤500 ppb

離線檢測 → 線上監測 → 智能化聯用

TOC--制藥用水品質控制的關鍵參數

- 快速檢測，即時性強
- 高靈敏度與準確性
- 綜合反映有機污染
- 自動化與智能化相容
- 微生物污染間接預警

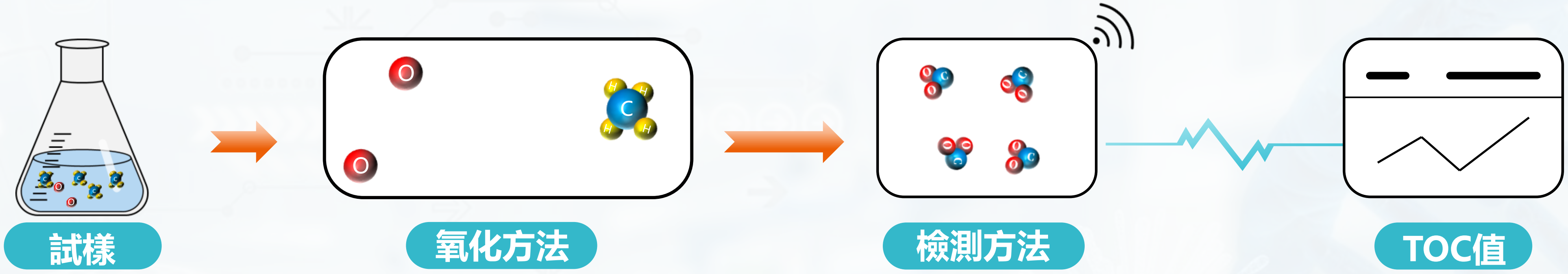
- ➢ 制藥用水放行
- ➢ 清潔驗證
- ➢ 水系統性能監控
- ➢ 微生物污染間接篩查

	USP<643>	EP 2.2.44	ChP 2025	JP 17
純化水(PW)	≤500μg/L	≤500μg/L	≤500μg/L	≤500μg/L
注射用水(WFI)	≤500μg/L	≤500μg/L	≤500μg/L	≤500μg/L

主流藥典（USP、EP、ChP、JP）對 PW和WFI的TOC限值均為≤500 ppb

TOC檢測技術的原理與分類

原理

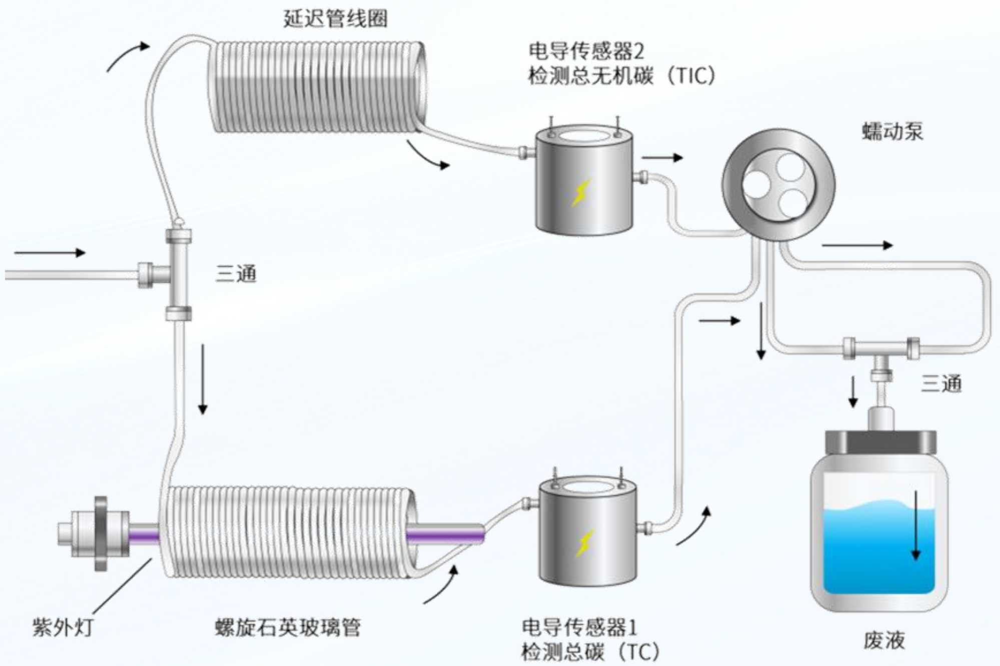


試樣	氧化方法	檢測方法	TOC值
① 純水	① 紫外光氧化法	① 膜電導檢測法	① TOC
② 注射用水	② 紫外光+氧化劑氧化法	② 直接電導檢測法	② IC
③ 污水	③ 燃燒氧化法	③ NDIR檢測法	③ NPOC
④ 清潔驗證樣品	④ 超臨界氧化法		
……			

直接電導法TOC技術原理

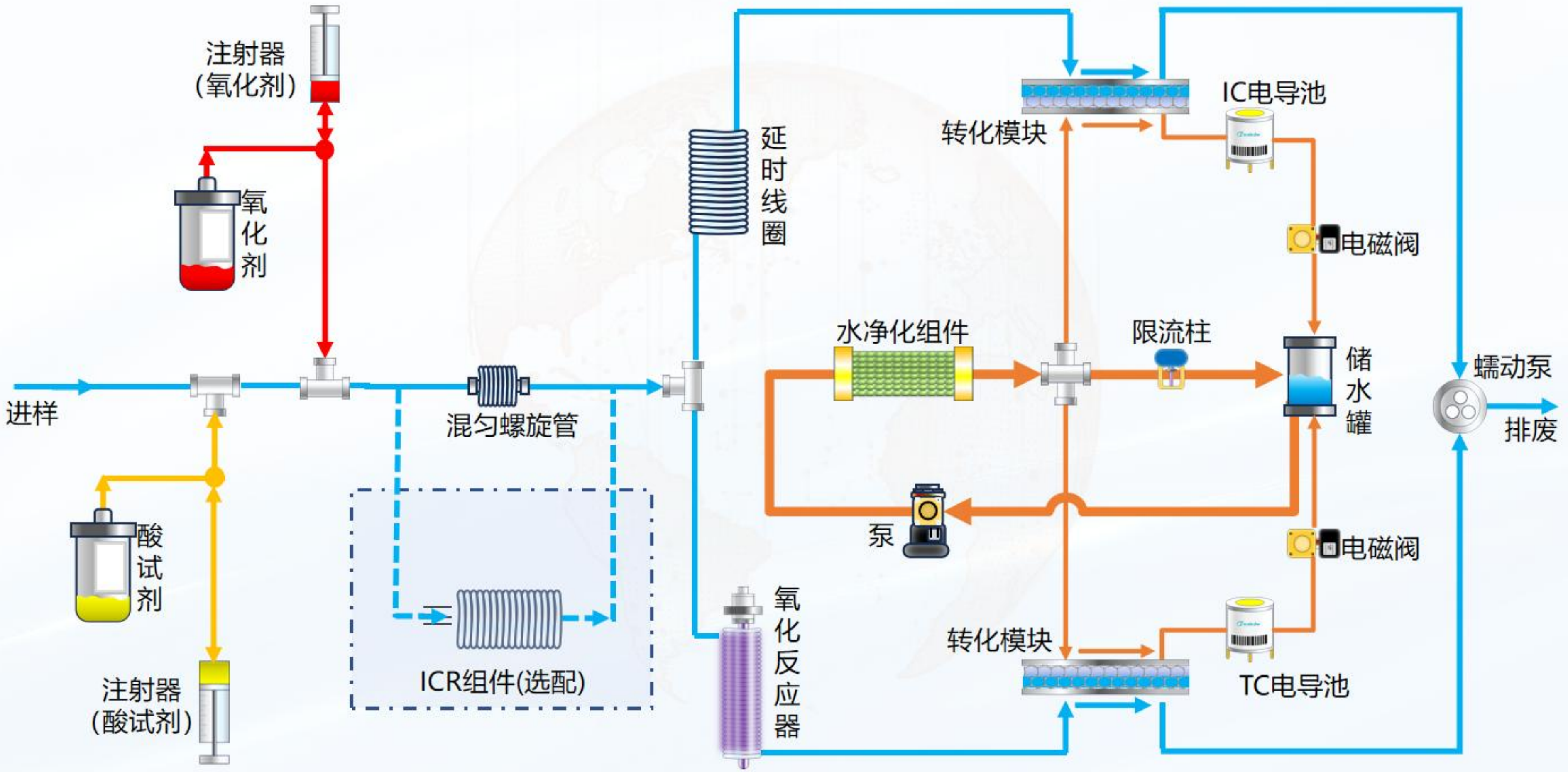
水系統樣品經進樣口進入儀器後，流經IC電導池獲得**IC 值**，進入紫外氧化反應器進行充分氧化後，再流經TC電導池獲得**TC值**後排出儀器。根據公式：TOC=TC-IC，計算得到樣品中總有機碳的濃度。

蠕動泵抽取樣品進入儀器後分為兩路。一路樣品通過紫外氧化模組，將有機物完全氧化成二氧化碳，另一路樣品則不氧化，將樣品本身含有的二氧化碳作為背景。經電導池檢測兩路電導率變化。根據公式：TOC=TC-IC，最後得出樣品中總有機碳的濃度。

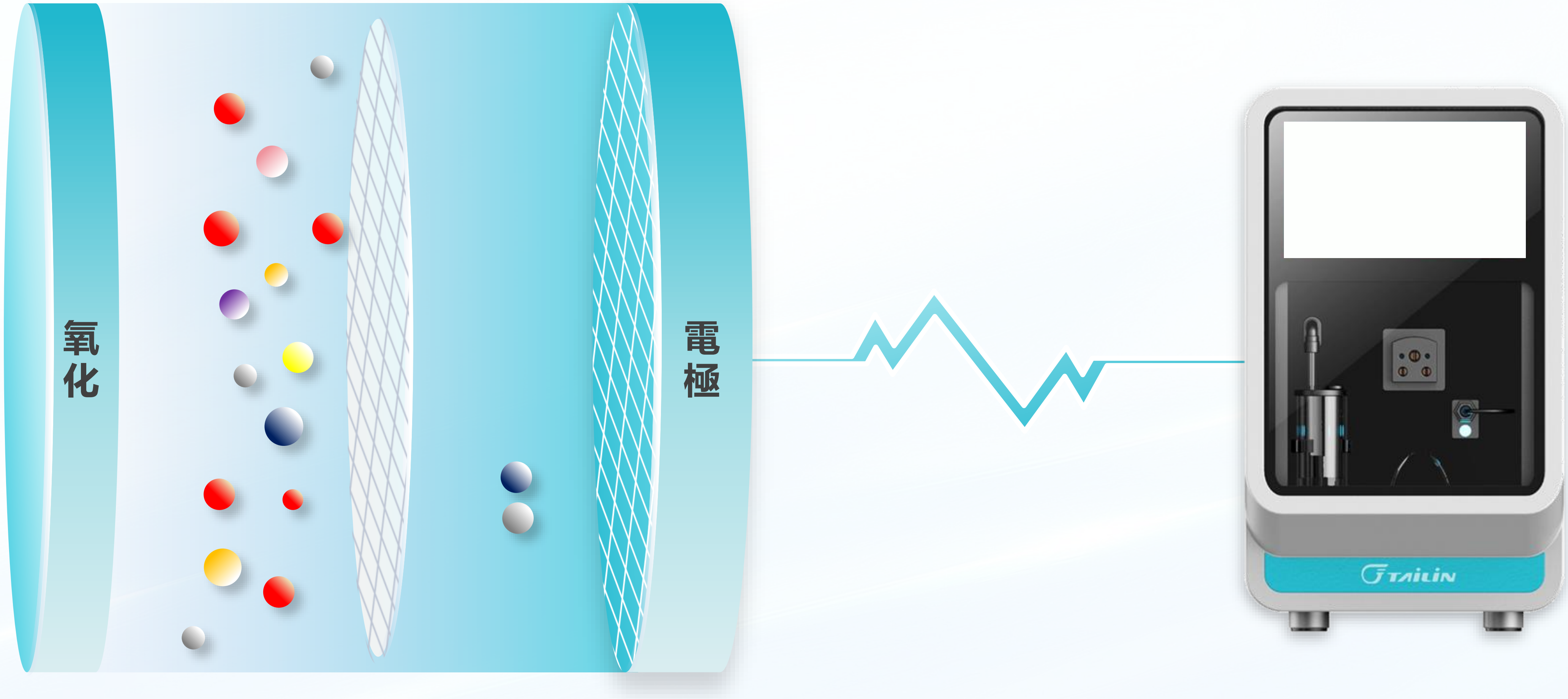


薄膜電導法TOC技術原理

蠕動泵抽取待測樣，進樣器添加試劑後將樣品分為兩路。一路樣品通過氧化反應器和氧化劑將樣品中的有機物完全氧化成二氧化碳，另一路樣品則不氧化，將樣品本身含有的二氧化碳作為背景。兩路樣品通過膜過濾模組將二氧化碳傳遞至內迴圈，再經電導池檢測其電導率變化。根據公式：TOC=TC-IC，最後得出樣品中總有機碳的濃度。

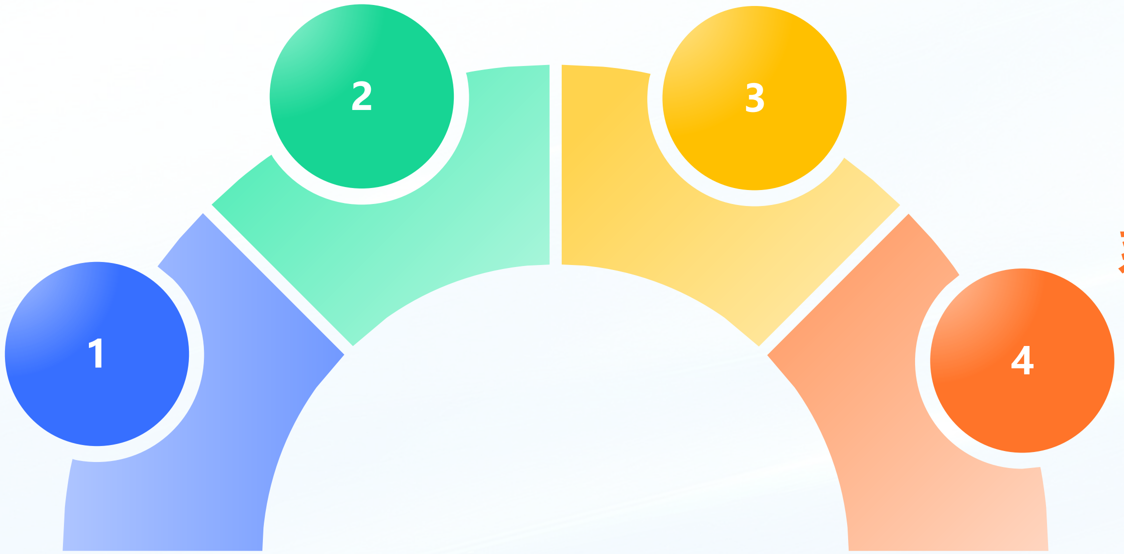


膜電導膜分離原理



CO_2 SO_4^{2-} HCO_3^- H^+ Cl^- PO_4^- HPO_4^-

制藥用水TOC污染的主要來源



微生物滋生與生物膜脫落

- 微生物（如革蘭陰性菌）繁殖代謝產物
- 生物膜老化脫落釋放大量有機碳

有機物殘留

- 清潔劑殘留
- 樹脂析出
- 管道材料溶出

原水污染

- 原水含天然有機物
- 原水微生物波動
- 預處理（砂濾、活性炭）失效，RO膜破損導致有機物穿透

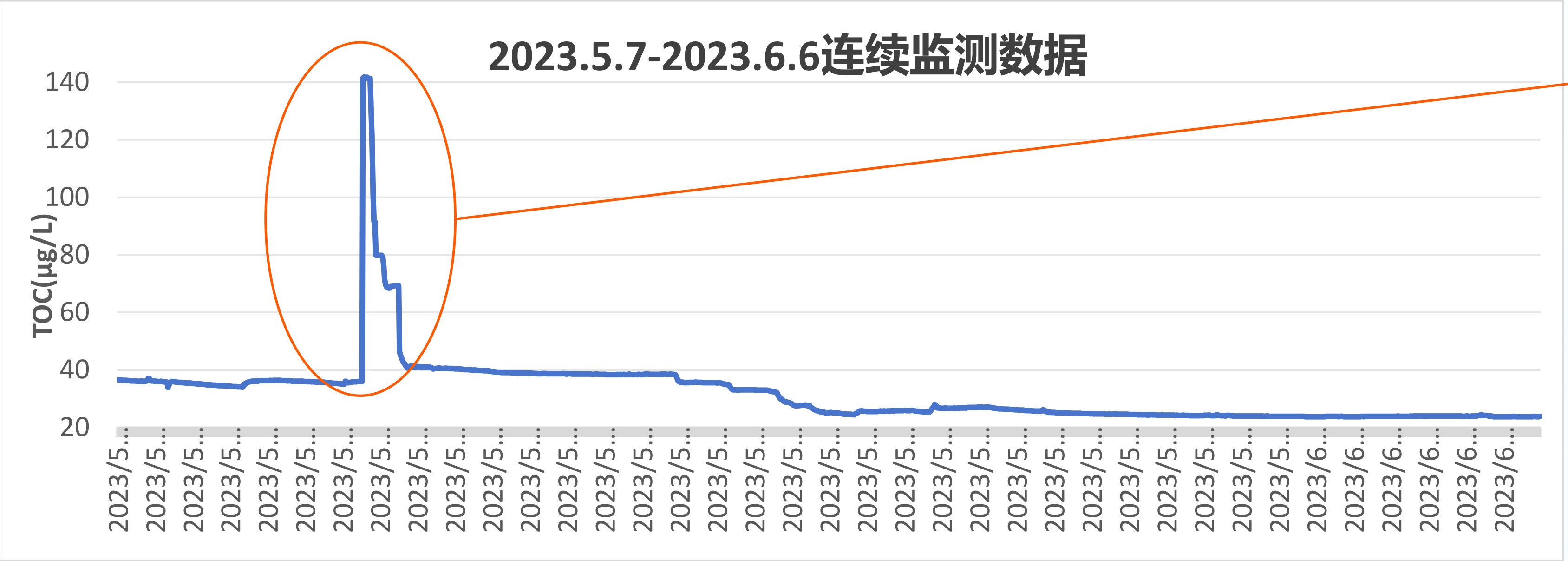
系統設計缺陷

- 死體積（Dead Leg）>6倍管徑（滋生微生物）。
- 儲罐排氣口無疏水性篩檢程式（空氣中有機物進入）

結合微生物、電導率 **初判** →

- **TOC↑ + 微生物↑** → 生物污染為主（消毒系統、原水）
- **TOC↑ + 電導率正常** → 有機物殘留或污染 (清潔劑、揮發性有機物)

某純化水系統連續監測發現揮發性有機物污染排除案例



2023.05.12 總送口突然TOC升高

平均40.0μg/L--> 141.5μg/L

(0.5h區間數據記錄)

(異常週期：48h)

進樣正常、驗證數據正常

儲罐入口正常、使用點及總回出現異常

排查TOC儀器和其他取樣點

排查水系統微生物

微生物水準平穩，沒有突變

發現數據突變期間周邊有油漆作業，**揮發性有機物通過純水罐上方呼吸器導致TOC升高**

排查環境影響

整改

消除周邊揮發性有機物污染的施工

逐步恢復數據平穩

歡迎交流與討論