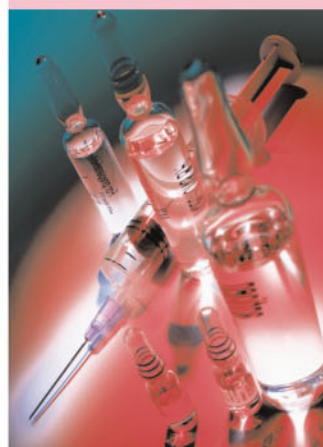


Creative
CREATIVE LIFE SCIENCE

啟新生物科技有限公司
CREATIVE LIFE SCIENCE, LTD.



藥品與醫療器材微生物品管

Microbiological quality control materials
for pharmaceutical products

www.cmp-micro.com

Table of Contents

環境監控培養基	02
無菌性試驗專用瓶裝培養基	04
非無菌產品微生物限量與特定微生物檢測用培養基	06
Media Fill Test專用TSB培養基	08
Remel RapID微生物快速生化鑑定系統	09
MicroBioLogics定量品管菌株	10
BAG BioCheck滅菌指示劑與內毒素試驗瓶	12
Sterisart無菌性試驗過濾系統	15
Combisart濾膜法專用濾杯與多連式manifold過濾器	16
微生物檢驗用濾膜	17
Asepticare TB+II Disinfectant消毒液	18
Air Sampler空氣微生物採集器	18
桌上型-85°C 冷凍櫃	18
Synbiosis全自動菌落計數器	19
Trinity V3全自動藥物效價與菌落計數儀	19
ACT藥品微生物能力試驗	20
常用品管材料	21



醫藥品微生物品管趨勢

GMP的要求日益提升

隨著國際間各國藥典的調合，跨海查廠頻率增加、政府對於PIC/S GMP(Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme)也已積極的推廣，國內藥廠在品質管控方面臨了比起過去更為嚴格的挑戰。由於中華藥典與CNS的更新速度已遠不及國際間最新的藥品微生物檢驗規範，加以國內外醫療器材行業漸漸崛起，許多ISO、OECD與ASTM等國際共通的檢驗標準或指導方針皆未能即時納入國內標準，甚至連中文化版本都付之闕如。舉例來說，美國藥典早在USP 30的版本就已經對微生物限量(61章)、特定微生物檢測(62章)與無菌性試驗(71章)做了幅度不小的改版；PIC/S GMP對於潔淨室環境監控的標準也已經參考WHO與ISO規範修改了之前的分級方式；在終端滅菌與無菌製程確效方面也引進更多新的品質管控概念。

培養基與檢驗方法確效

以微生物限量、特定微生物檢驗與無菌性試驗為例，不僅特定微生物種類增加了三種，所採用的培養基種類也有所變動；過去的藥典標準並未針對培養基確效做太多著墨，對於微生物檢驗也甚少有量化與統計的概念。根據USP建議，現在所有用於品管使用的培養基，包括環境監控在內，都需測試其適用性(suitability)方能使用，而適用性包含了培養基的無菌性與生長促進能力(growth promotion)。培養基的生長促進試驗以及檢驗方法確效皆要將不大於100 CFUs之菌數添加培養基或實驗系統中，確認所配製培養基或是所設計方法的回收率是否符合所需。可是調配定量的細菌或黴菌懸浮液並不容易，不僅耗時費力，也常常出現批次間差異過大的情形。

環境微生物監控

PIC/S GMP、新版USP與JP規範中，相當重視關鍵潔淨區(class A與B)的微生物環境監控，不僅建議須以空氣採集器替代四小時落下菌法，標準也提高到 $< 1 \text{ CFU}/\text{m}^3$ ；對於表面微生物監控的取樣測試計劃與清潔確效也更為嚴謹。水中微生物檢驗常常只取1 ml水樣作為生菌數檢測，但卻常因取樣體積太小而未能檢出CFU，在alert與action level的觀念中，取到具有統計意義的樣本體積卻是必要的。至於原物料的微生物數量控管或是media fill test的執行細節，也都是現在製藥微生物管控的重點。



環境監控培養基

Media for microbiological environmental monitoring

完整的環境微生物監控計畫除了採樣、計數與鑑定的基本動作之外，也需要藉由檢測所得的資訊進行整體統計分析 (historical data) 並建立可追溯性 (traceability)，進一步建立廠區內微生物評估標準，其中包含Alert與Action程度。以期能控制產品中的微生物種類以及降低總微生物數量 (bioburden)。尤其對於關鍵控制區域 (Critical controlled area) 的監控，良好的微生物操作訓練以及適用的培養基是非常重要的。



BD 成品培養基特色

- 滅菌程度SAL達 10^{-5}
- γ 照射終端滅菌、雙層或三層 (isolator) 無菌包裝
- Tyvek/Polyethylene 材質包裝
- 內含無菌運送袋，收集採集後之培養基
- Nylon 材質保護培養基免於 H_2O_2 蒸氣破壞 (isolator 包裝)
- 包裝附有滅菌指示條
- 完整效能測試與COA證明

培養基選擇要件:

採集用途適用性	滅菌確認程度
選擇適當的採集方式與培養基成分 (例如 9 cm TSA plate 用於空氣採集機；Contact plate 用於表面與人員；Swab 用於較難採樣的機台縫隙；Lecithin 與 Tween 80 用於中和清潔劑處理過的桌面等)。	SAL (Sterility Assurance Level) 通常代表產品的滅菌效果，簡單的說採用 SAL 10^{-5} 的培養基相對於採用 SAL 10^{-3} 的培養基降低了 100 倍培養基污染廠房的機率。
包裝與包裝材質	效能與保存期限
USP 第 1117 章節建議採用雙層包裝以及經過終端滅菌之培養基於關鍵控制區域，目的不外乎降低培養基本身與傳遞過程中污染廠房的機率。	須經過藥典所建議的菌株或是常見之污染菌株進行生長效能測試，並依此建立培養基之儲存效期與存放條件。通常建議使用越新鮮的培養基越佳，不建議長期存放或室溫保存。

環境監控用接觸培養基 Contact Plate Media* for Environmental Monitoring	Package	Item No.
CMP Contact Plate, TSA	10X5 pack	A01-22
CMP Contact Plate, TSA w/Lec**, P-80***	10X5 pack	A01-222
CMP Contact Plate, TSA w/Lec., P-80, Penase	10X5 pack	A01-2220
BD RODAC contact plate, TSA w/Lec., P-80 (double wrapped)	10	221238
BD RODAC contact plate, TSA w/Lec., P-80 (double wrapped)	100	222207
BD RODAC contact plate, TSA w/Lec., P-80 (Isolator triple wrapped)	10	299896
BD RODAC contact plate, TSA w/Lec., P-80 (Isolator triple wrapped)	100	292335
CMP Contact Plate, SDA	10X5 pack	A01-221
CMP Contact Plate, SDA w/Lec., P-80	10X5 pack	A01-2210
CMP Contact Plate, SDA w/Lec., P-80, Penase	10X5 pack	A01-2211
BD RODAC contact plate, SDA (double wrapped)	10	221235
BD RODAC contact plate, SDA w/Lec., P-80 (double wrapped)	10	221233
BD RODAC contact plate, SDA w/Lec., P-80 (Isolator triple wrapped)	10	299937
BD RODAC contact plate, SDA w/Lec., P-80 (Isolator triple wrapped)	100	292337



環境監控用9 cm培養基 Settling Plate Media* for Environmental Monitoring	Package	Item No.
CMP TSA 9 cm plate	10X4 pack	A01-62
CMP TSA 9 cm plate w/Lec., P-80	10X4 pack	A01-628
BD TSA 9 cm plate (double wrapped)	10	221236
BD TSA 9 cm plate (double wrapped)	100	222205
BD TSA 9 cm plate (Isolator triple wrapped)	10	292651
BD TSA 9 cm plate (Isolator triple wrapped)	100	292652
CMP SDA 9 cm plate	10X4 pack	A01-55A
BD SDA 9 cm plate (double wrapped)	10	299922
BD SDA 9 cm plate (double wrapped)	100	292336
BD SDA 9 cm plate (Isolator triple wrapped)	10	299939



其他Other	Package	Item No.
BD Sterile Swab For Environmental Monitoring, 棉棒法	200/pack	220518
BD Finger Dab 100 mm TSA plate w/Lec., P-80 (double wrapped), 手部	10	292273
BD Finger Dab 100 mm TSA plate w/Lec., P-80 (double wrapped), 手部	100	292271
BD Finger Dab 150 mm TSA plate w/Lec., P-80 (double wrapped), 手部	5	292305



* Any specification and package could be customized
 ** Lec : Lecithin;
 ***P-80 : Polysorbate 80

BD Sterile SAL 10⁻⁵ Isolator pack三層包裝使用圖示



無菌性試驗專用瓶裝培養基

Prepared bottled media for sterility test

降低無菌性試驗產生偽陽性或偽陰性的機率是無菌藥品品質管控的重大議題。最大的偽陽性出現機率通常在於人員的操作與器材的污染。因此良好微生物操作訓練，同時維持瓶裝培養基外部的無菌性(尤其是蓋子)以及接種器材(例如針頭、微量吸管或濾膜)的無菌性是十分重要的。



BD瓶裝培養基特色

- SAL 10^{-6} 滅菌水準；亦有提供雙層無菌包裝
- 寬窄口瓶身、各種容積、多樣瓶口設計，最完整的產品線
- 培養基以不同顏色區分，瓶身並標示有可耐酒精或含氯清潔劑。
- 瓶身標籤使用透明標示，方便品管人員觀察結果。亦有依據藥典配製，適用於厭氧培養，清澈度高的alternative Thioglycollate Medium，一但出現陽性反應，將更容易觀察。
- 培養基符合USP第71章sterility test對於培養基適用性 (suitability)的要求，以<100 CFU的品管菌株進行生長促進實驗 (growth promotion test)，確效結果明確標示於COA中。



無菌性試驗專用瓶裝培養基 (Medium/Rinsing Fluid)*	Package	Item No.	Picture
CMP Ster-Test bottle /SCD, 10 ml, serum bottle, flip tear-off seal stopper	20 bot.	B01-08	
CMP Ster-Test bottle /SCD, 15 ml, serum bottle, flip tear-off seal stopper	20 bot.	B01-082	
BD Tryptic Soy Broth (TSB) 100 ml, serum bottle, flip tear-off seal stopper, USP/EP.	10 bot.	299107	
BD Tryptic Soy Broth (TSB) 100 ml, sirup bottle, screw cap with integrated stopper /phenolic cap, USP/EP.	10 bot.	299416	
BD Tryptic Soy Broth (TSB) 500 ml sirup bottle, screw cap with integrated stopper /phenolic cap, USP/EP.	10 bot.	299113	
BD Tryptic Soy Broth (TSB) 100 ml, infusion bottle, flip tear-off seal stopper pullring, USP/EP. Double wrap.	10 bot.	257213	
BD Tryptic Soy Broth (TSB) 100 ml, wide mouth bottle, twist-off cap, USP/EP.	10 bot.	257248	
CMP Ster-Test bottle /FTM, 10 ml, serum bottle, flip tear-off seal stopper	20 bot.	B01-09	
CMP Ster-Test bottle /FTM, 15 ml, serum bottle, flip tear-off seal stopper	20 bot.	B01-092	
BD Fluid Thioglycollate Medium (FTM), 100 ml, serum bottle, flip tear-off seal stopper, USP/EP.	10 bot.	299108	
BD Fluid Thioglycollate Medium (FTM) 100 ml, sirup bottle, screw cap with integrated stopper /phenolic cap, USP/EP.	10 bot.	299417	
BD Fluid Thioglycollate Medium (FTM) 500 ml, sirup bottle, screw cap with integrated stopper /phenolic cap, USP/EP.	10 bot.	299112	
BD Fluid Thioglycollate Medium (FTM) 100 ml, infusion bottle, flip tear-off seal stopper pullring, USP/EP. Double wrap	10 bot.	257217	
BD Fluid A 100 ml, serum bottle, flip tear-off seal stopper, USP/EP.	10 bot.	290821	
BD Fluid D 100 ml, serum bottle, flip tear-off seal stopper, USP/EP.	10 bot.	290831	

非無菌產品微生物限量與 特定微生物檢測用培養基

Media for microbiological examination of nonsterile products

Difco培養基創立於19世紀，至今已經有百年歷史，為全球培養基領導廠牌。Difco的各種培養基配方已是各國衛生規範與藥典的標準配方(Gold Formulation)。

Difco從原料篩選、濃縮、酵素水解、過濾、乾燥等製造程序，皆由Difco自家獨立工廠完成，絕不假他廠。為的就是維持批次間的穩定性(Lot Consistency)，也因此Difco除了ISO 9001、ISO 13485與USA FDA 21CFR820 (GMP)認證外，還擁有美國FDA核准的醫藥DMF (Drug Master File)認證，這些認證是一般用來生產食品與飼料用的培養基所遠遠不及的。

Difco領先推出USP、EP、JP國際藥典調和後的各式培養基，符合USP第61、62與71章的規範，以下為最新版USP所規範的特定微生物種類(chapter 62)：

- 膽鹽耐受性革蘭氏陰性菌(bile-tolerant Gram-negative bacteria)
- 大腸桿菌(*Escherichia coli*)
- 沙門氏菌(*Salmonella* spp.)
- 綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)
- 金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)
- 梭狀桿菌(*Clostridia*)
- 白色念珠菌(*Candida albicans*)



微生物限量與特定微生物檢測專用粉末培養基 Media for Microbiological Examination* USP, chapter 61, 62	Item no.
限量Microbial Enumeration Tests	
Difco Soybean-Casein Digest Broth, 500 g/bottle	211825
Difco Soybean-Casein Digest Agar , 500 g/bottle	236950
Difco Potato Dextrose Agar, 500 g/bottle	213400
Difco Sabouraud Dextrose Broth, 500 g/bottle	238230
Difco Sabouraud Dextrose Agar, 500 g/bottle	210950
大腸桿菌Test for <i>Escherichia coli</i>	
Difco MacConkey Broth, 500 g/bottle	220100
Difco MacConkey Agar, 500 g/bottle	212123
膽鹽耐受性革蘭氏陰性菌 Test for Bile-tolerant Gram-negative Bacteria	
Difco Violet Red Bile Glucose Agar (VRBGA) , 500 g/bottle	218661
Difco Mossel Enterobacteriaceae Enrichment Broth (EE) , 500 g/bottle	256620
沙門氏菌Test for <i>Salmonella</i> spp.	
Difco Rappaport Vassiliadis Salmonella Enrichment Broth (RV) , 500 g/bottle	214943
Difco Xylose-Lysine-Deoxycholate Agar (XLD) , 500 g/bottle	278850
綠膿桿菌Test for <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Difco Cefrimide Agar Base, 500 g/bottle	285420
金黃色葡萄球菌Test for <i>Staphylococcus aureu</i>	
Difco Mannitol Salt Agar, 500 g/bottle	211407
梭狀桿菌Test for <i>Clostridia</i>	
Difco Reinforced Medium for Clostridia (RM) , 500 g/bottle	218081
Difco Columbia Agar, 500 g/bottle	211124
白色念珠菌Test for <i>Candida albicans</i>	
Difco Sabouraud Dextrose Broth, 500 g/bottle	238230
Difco Sabouraud Dextrose Agar, 500 g/bottle	210950
*Media listed in USP, EP and JP are all available in Difco	

Media Fill Test專用TSB培養基 Media for media fill trial

為依照USP、EP、BP與JP藥典所建議的配方製作，已經與國際間各重要藥典的規範調和；符合ISO 13408(Aseptic processing of health care products)與USP第797章對於Media Fill Test (培養基模擬/充填試驗)的要求。

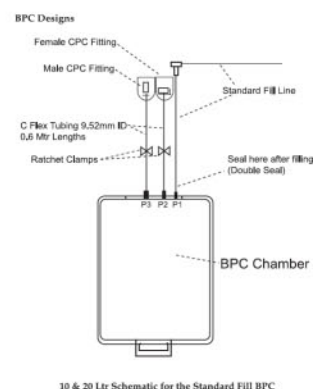


BD sterile TSB broth特色

- γ 照射無菌粉末：避免偽陽性結果產生，並大大降低污染廠房的疑慮
- 10公斤大包裝：便於製備與充填

Oxoid cfTSB冷過濾培養基 (cold filterable Tryptone Soya Broth)特色

- γ 照射無菌粉末：避免偽陽性結果產生，並大大降低污染廠房的疑慮
- 冷過濾配製：不須經由傳統高溫配製，故可加入注射用水(WFI)直接充填，如此能模擬實際藥物充填與過濾時的狀態。cfTSB過濾速度Vcap可達到4786 L/m² (PES membrane)
- 提供無菌袋裝液態broth規格，包裝有1, 10, 20, 50, 100公升



Media Fill Test專用TSB粉末培養基	Package	Item No.
Difco TSB powder	500 g	211825
BD Sterile TSB powder (Gamma Irradiated)	500 g	296264
BD Select APS TSB powder (Animal free, Gamma Irradiated)	10 kg	214886
BD Select APS TSB powder (Animal free)	10 kg	214887
Oxoid Cold Filterable cfTSB (Gamma Irradiated)	500 g	Cm1065

Media Fill Test專用TSB袋裝培養基 ready to use	Package	Item No.	Picture
Oxoid Cold Filterable TSB (BioProcess Container)	1 L 10 L 20 L 50 L 100 L	BP0100A BP0100C BP0100E BP0100K BP0100R	
BD prepared pack TSB (hemostat-bag, luer lock)	5 L 10 L	257203 257202	

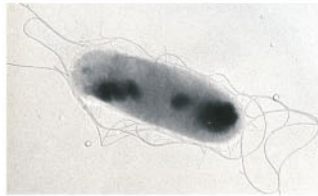
Remel RapID™ 微生物快速生化鑑定系統

廠房中的微生物監控機制(包括空氣、設施表面、人員、原物料與水質檢驗等)，除了應依據歷史資料(historical statistic data)建立廠內Alert level與Action level值之外，對於所發現的微生物種類也應該加以區分與鑑定，以利追蹤微生物污染源、了解清潔劑效用甚而觀察是否存在抗藥性菌株等(USP, chapter 1116, 1231, 1072; ISO 11737)。

Remel RapID™ 鑑定系統為目前最為先進的手動生化鑑定套組之一，可鑑定達400種微生物，操作容易，非常適合工作繁忙的醫檢單位或者是非醫學背景的微生物品管人員使用。RapID™ 累積了龐大的微生物種類資料庫，只要使用附加的Eric Id軟體即可在4小時之內完成所有鑑定步驟。

RapID™ 特點：

- 準確鑑定、超過400種細菌及真菌類微生物
- 操作簡易、專人中文文化教學
- 快速完成、4小時可讀結果



Remel RapID™ 將微生物分為九個大類，分別為：

RapID panels	Application
RapID™ ONE	針對超過70種醫學上重要的氧化酶陰性(oxidase-negative)、革蘭氏陰性(gram-negative)之桿菌類
RapID™ ANA II	針對超過90種醫學上重要的厭氧菌
RapID™ NF PLUS	針對超過70種醫學上重要的氧化酶陽性(oxidase-positive)、革蘭氏陰性(gram-negative)之桿菌類，包括弧菌屬
RapID™ CB PLUS	針對棒狀桿菌(Corynebacterium)及其他革蘭氏陽性(gram-positive)棒狀型細菌，資料庫含括40種分類
RapID™ NH	針對奈瑟氏菌屬(Neisseria)、莫氏桿菌屬(Moraxella)、嗜血桿菌屬(Haemophilus)及其他類似菌種
RapID™ STAPH PLUS	針對超過40種葡萄球菌類(staphylococci)及其他關聯菌種
RapID™ YEAST PLUS	針對酵母菌，資料庫含括40種分類
RapID™ STR	針對鏈球菌類(streptococci)及其他關聯菌種，資料庫含括30種分類
RapID™ SS/u	針對常見尿道病原菌

Microbiologics 定量品管菌株

for growth promotion test, antimicrobial effectiveness testing and method suitability

生長促進試驗 Growth promotion test

為確認培養基的適用性(suitability)，除了進行培養基無菌測試外，USP第61、62與71章建議針對培養基效能執行生長促進試驗。執行方式乃以少於100 CFUs之菌數接種培養基，再觀察其生長情況是否符合標準。同時生長促進試驗也是訂立培養基儲存效期的重要指標，舉例來說當效期定義為一個月時，需要測試該培養基在存放一個月後的菌株生長促進情況，並與新鮮配製批號比較。

防腐效能試驗 Antimicrobial Effectiveness Test

確認非無菌藥品中所添加防腐劑的效能，USP第51章建議以定量 10^5 ~ 10^6 CFUs之菌數進行效能試驗，並觀察菌數於28天中的變化情況。

方法適用性 Method suitability

當產品中出現抑菌性；或需要使用中和劑協助計數菌落數；或是清潔確效；或是採用新檢驗方法；或是自行建立非藥典規範之檢驗方法時都應針對該方法執行適用性測試，接種定量的菌數(<100 CFU, >100 CFU或更高數量)來取得適當的回收率是非常重要的步驟。

Microbiologics 定量品管菌株特色

- 全球定量品管菌株領導者，FDA與各大藥廠指名使用
- 國際標準品ISO 34:2000認證
- 提供ATCC正式授權使用證明，溯源ATCC
- 不需冷凍儲存，冷藏最多可至2年(保證6個月以上)
- 提供完整查廠所需文件
- 提供菌種生化特性鑑定證明
- 提供種源代數證明(< 5)
- 提供菌數證明 (定量產品)



Microbiologics產品規格與包裝

MBL品管菌株產品	產品規格與包裝	產品照片
EZ-Accu Shot (生長促進試驗使用)	<ul style="list-style-type: none"> 菌數 < 100 CFU/0.1 ml 每vial含有1顆凍乾菌粉，每套組共包括5個vial 每套組合5瓶復水試劑，各1.2 ml，每瓶最多使用12 test，每套組至多可使用達60 test 	
EZ-CFU One Step (生長促進試驗使用)	<ul style="list-style-type: none"> 菌數 < 100 CFU/0.1 ml 每vial含有10顆凍乾菌粉，每套組共包括2個vial 每套組合10瓶復水試劑，各2 ml，每瓶最多使用20 test，每套組至多可使用達200 test 	
EZ-PEC (防腐效能試驗使用)	<ul style="list-style-type: none"> 菌最終菌數 $10^5 \sim 10^6$ CFU 每vial含有10顆凍乾菌粉，每套組共包括2個vial 每套組合10瓶復水試劑，各2 ml，每瓶最多使用20 test，每套組至多可使用達200 test 	
Epower	<ul style="list-style-type: none"> 菌數 10^3、10^4、10^6、10^7 CFU 每vial含有10顆凍乾菌粉，每套組共包括1個vial 	
KWIK-STIK	<ul style="list-style-type: none"> 棉棒式簡易開管設計 含有2支STIK swab包裝 	

USP建議之品管標準菌株名稱、ATCC編號以及MBL菌株產品編號	EZ-Accu Shot	EZ-CFU One Step	EZ-PEC	Epower	KWIK-STIK
<i>Staphylococcus aureus subsp. aureus</i> ATCC 6538	M0485A	M0485Z	M0485PEC	M0485E3 M0485E7	M0485P
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	M0484A	M0484Z	M0484PEC	M0484E7	M0484P
<i>Bacillus subtilis subsp. spizizenii</i> ATCC 6633	M0486A	M0486Z	M0486PEC	M0486E3 M0486E4 M0486E6	M0486P
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	M0443A	M0443Z	M0443PEC	M0443E3 M0443E7	M0443P
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	M0392A	M0392Z	—	M0392E3 M0392E6	M0392P
<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	M0317A	M0317Z	—	M0317E3	M0317P
<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 11437	M0487A	M0487Z	—	M0487E3	M0487P
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	M0483A	M0483Z	M0483PEC	M0483E3 M0483E7	M0483P
<i>Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium</i> ATCC 14028	M0363A	M0363Z	—	M0363E3 M0363E4	M0363P
<i>Brevundimonas diminuta</i> ATCC 19146	—	M0805Z	—	—	M0805P

BAG BioCheck 滅菌指示劑與內毒素試驗瓶

無論是滅菌確效或是例行性的滅菌監測程序，都應選擇適當種類的生物指示劑、適當數量的孢子數、合適的載體(carrier)與包材(package)以及正確的培養方式與環境，如此方能真實反應滅菌效果與滅菌確認程度(SAL)。

一般而言，適用於溼熱滅菌的*Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953菌種孢子，值約在1.5~2.0範圍內，達到過度滅菌(overkill)的時間則約在20分鐘左右。若需用於過氧化氫滅菌確效，根據USP建議，應採用以金屬為載體，包材為Tyvek材質的*Geobacillus stearothermophilus* ATCC12980或7953孢子片，避免發生紙類包裝吸附過氧化氫而影響滅菌效果。

根據USP第1035章、ISO 11138及EN 866建議，各種滅菌法應採用的生物孢子種類如下表。

滅菌方法	適用生物孢子種類
溼熱滅菌(Moist heat)	<i>Geobacillus stearothermophilus</i> ATCC 7953
乾熱滅菌(Dry heat)	<i>Bacillus atrophaeus</i> ATCC 9372
過氧化氫滅菌(VPHP)	<i>Geobacillus stearothermophilus</i> ATCC 12980/7953
環氧乙烷滅菌(Ethylene oxide)	<i>Bacillus atrophaeus</i> ATCC 9372
放射線滅菌(Ionizing radiation)	<i>Bacillus pumilus</i> ATCC 27142
甲醛滅菌(formaldehyde)	<i>Geobacillus stearothermophilus</i> ATCC 7953

滅菌指示計種類	應用領域
生物滅菌指示劑(含培養基)	定量孢子片內含培養基，使用簡便，用於大多數滅菌法
液體樣品專用生物滅菌指示劑	模擬液體樣品，是液體樣品滅菌確效的最佳選擇
孢子懸浮液	適用於滅菌方法確效，提供 10^5 、 10^6 、 10^7 孢子數
乾熱滅菌內毒素確效瓶	含>1000個內毒素單位，適於輔助乾熱鍋確效使用
真空測試挑戰包	用於真空Bowie & Dick Test，專用於抽真空之溼熱鍋
過氧化氫金屬載體生物滅菌指示劑	將孢子固定於不銹鋼載體，是過氧化氫滅菌確效第一選擇
化學滅菌指示劑	於滅菌監測時包內控制使用，即時反應滅菌結果



滅菌確效與滅菌監測用指示劑 Sterilization validation products	Item No.	Description
BAG BioCheck STEAM <i>G.stearothermophilus</i> 10 ⁵ , ATCC 7953	7482	
BAG BioCheck STEAM <i>G.stearothermophilus</i> 10 ⁶ , ATCC 7953	7483	
BAG BioCheck EO <i>B.atrophaeus</i> 10 ⁶ , ATCC 9372	7484	
BAG-BioStrip <i>Geobacillus stearothermophilus</i> 10 ⁵ , ATCC 7953	7480	
BAG-BioStrip <i>Geobacillus stearothermophilus</i> 10 ⁶ , ATCC 7953	7478	
BAG-BioStrip <i>Bacillus atrophaeus</i> 10 ⁶ , ATCC 9372	7481	
BAG-BioStrip <i>B.pumilus</i> 10 ⁶ , ATCC 27142	7392	
BAG-ProAMP <i>G. stearothermophilus</i> 10 ⁶ , ATCC 7953	7488	
BAG-ProSpore <i>G. stearothermophilus</i> 10 ⁶ , ATCC 7953 (1 ml)	7535	
BAG-ProSpore <i>G. stearothermophilus</i> 10 ⁵ , ATCC 7953 (1 ml)	7534	
BAG-ProSpore <i>G. stearothermophilus</i> 10 ⁶ , ATCC 7953 (4 ml)	75354	
Spore Suspensions (<i>G. stearothermophilus</i> 10 ⁶ /0.1 ml, ATCC 7953)	7364	
Spore Suspensions (<i>G. stearothermophilus</i> 10 ⁷ /0.1 ml, ATCC 7953)	7352	
Spore Suspensions (<i>B. atrophaeus</i> 10 ⁶ , ATCC 9372)	7366	
Spore Suspensions (<i>B. atrophaeus</i> 10 ⁷ , ATCC 9372)	7369	
Endotoxin Challenge Vials (<i>E. coli</i> endotoxin (>1,000 EU/vial))	N187	
BAG-ChemoStrip 121° C (Steam CI, Class 6)	7501	
BAG-ChemoStrip 134° C (Steam CI, Class 6)	7502	
BAG-GasCheck EO (EO CI, Class 5)	7530	
Cross-Checks P (Hydrogen peroxide CI, Class 1)	7532	
Cross Checks F (Formaldehyde CI, Class 1)	7533	
Dry Checks (dry oven CI, Class 1)	75171	
BAG-RePac 121° C (Steam CI, multi parameter)	7541	
BAG- GreenCard T lead-free (Bowie & Dick-Test)	7575	

Bioburden

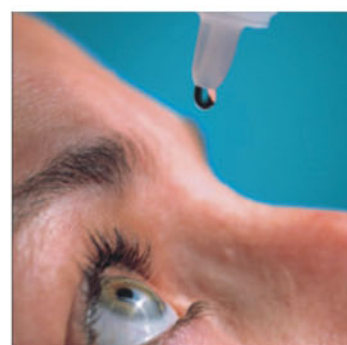
根據PIC/S GMP以及ISO的概念，無論是最終滅菌(terminally sterilised)亦或是無菌充填產品(aseptically filled)，都應了解並限制滅菌前之原始微生物數量(Bioburden)，亦或稱為生物負荷量。因為Bioburden的改變代表著整個製程中所有可能的微生物數量與種類改變，因此，無論是過度滅菌還是參數放行方式的滅菌措施，於滅菌前都應執行Bioburden檢測。至於Bioburden的檢測方式，可以參考微生物限量章節USP <61>或是ISO 11737之操作方式。

微生物鑑定

無論是檢測產品、原料、賦形劑或水；無論是監測空氣、人員或設施，都不應該只重視微生物數量的多寡，微生物種類所代表的意義也十分重要。USP建議對於品管過程中所發現的微生物都應執行鑑定，並嘗試了解其污染來源，進而建立管制措施。微生物的鑑定方法，目前仍以生化法為主，至於分子生物學診斷法仍屬發展階段，價格極為昂貴，確效也較為繁雜。生化法的原理乃是利用微生物本身特有的酵素或是代謝作用來做菌種間的區分。然而若要獨力從未知的單純菌落(pure culture)到完成微生物鑑定，卻不是那麼容易。原因是大部分藥廠的微生物品管人員多不是臨床檢驗背景，缺乏微生物診斷的訓練。但建議仍可藉由市售的半自動與全自動鑑定設備來鑑定微生物，操作上會較為容易。

滅菌確效

所謂無菌(sterile)指的其實是一種或然率的概念，產品是否為無菌，是無法藉由單純的無菌性試驗結果來了解。因此，滅菌確效的執行，其意義不僅是指滅菌產品最後的狀態而已，而是還包括了能夠持續地、有效地達到此預期狀態所有過程之取得、紀錄與驗證。以濕熱滅菌為例，執行滅菌確效時，需要了解滅菌鍋的性能與效能，例如熱分布與熱滲透，進而再利用生物指示劑確認其效果；使用放射線滅菌時，應先檢測產品之生物負荷量(bioburden)，並依據生物負荷量以及無菌性試驗選擇最適合的照射劑量。執行滅菌確效或是例行性的滅菌監測程序，生物指示劑是必要的檢測指標，合格的生物指示劑應該要由GMP或ISO 13485工廠所生產，而且要有孢子數量、D值、Z值、批號與保存期限等證明。



Sterisart無菌性試驗過濾系統

Sterisart是專為無菌性試驗濾膜法所設計的封閉式系統(close system)。Sterisart完全改善傳統濾膜法容易被人員與環境污染而造成的偽陽性結果，從樣品處理、沖洗/中和、添加SCD/TSB或FTM/TGC培養基乃至於整個培養過程，檢驗人員都不需直接接觸到受測物質、濾膜與培養基。符合USP、EP、JP、ISO 11737甚至於PIC/S GMP等對於無菌產品高規格的檢驗標準。

Sterisart特色:

- Sterisart特有的封閉式過濾器不僅降低偽陽性發生機率，而其無接縫式幫浦，也大大減低污染class A區域或isolator的機率。
- 每組濾杯都有完整COA品質證明，並有專屬Barcode，可使用內附的讀碼機紀錄，利於文件追溯。
- 採用EO或是Gamma滅菌之雙層包裝，並設計氣體無法通透的包裝材質，方便進出各潔淨區域以及可能使用到的消毒措施。
- Sterisart設計了多種模組輕鬆應付各類型藥品型式，例如ampoule、Bottle、syringe與vial等。



Sterisart	Item no.
Sterisart Universal pump, upgraded version with display user software	16420
For closed containers; SterisartR NF alpha, dual-needle metal spike (EO/Gamma)	16466-ACD/GBD
SterisartR NF alpha, 6 cm metal needle for open containers (EO/Gamma)	16467-ACD/GBD
SterisartR NF alpha, system for medical devices with luer or luer lock connectors (EO/Gamma)	16468-ACD/GBD
SterisartR NF gamma, system with adapter for prefilled syringes	16469-GBD
SterisartR NF gamma, system for difficult-to-dissolve powders in unvented vials	16470-GBD
SterisartR NF gamma, system for lyophilized or soluble powders in unvented vials	16475-GBD
SterisartR NF gamma, system with short dual-needle metal spike for closed containers	16476-GBD
Venting needle for ampoules, collapsible bags and vials, gamma-sterilized	16596-HNK



Combisart濾膜法專用濾杯與多連式 manifold 過濾器



Combisart manifold, 3孔座含
3個100 ml不銹鋼濾杯
型號:Sa16824



Biosart Monitors, 100ml拋棄式
塑膠濾杯含濾膜, 48ea/pk
型號:Sa16401



Glass filter holder,
250 ml玻璃濾杯及扣具
型號:Sa16307



Microsart Funnel, 100ml簡易型
拋棄式塑膠濾杯, 100ea/pk
型號:Sa16A07

Combisart manifold由德製高級不銹鋼BS304S31製成，並採用模組化設計，可以搭配不同類型的濾杯，例如不銹鋼杯、玻璃杯、拋棄式塑膠杯或可滅菌式塑膠杯等。Combisart manifold可用於高溫高壓滅菌，各過濾孔座皆亦設有排氣孔(含空氣過濾器)，可獨立操作並避免排氣後污染濾膜。

各式濾膜法過濾器的特色

不銹鋼過濾器

- 可重覆高溫高壓滅菌，所有材質的濾杯中耐用度最高
- 使用方式簡單，僅需更換濾膜，適用於大量檢體
- 直接使用火焰處理，節省操作時間
- 單價雖較高但後續僅需要濾膜成本，長久使用最經濟

玻璃過濾器

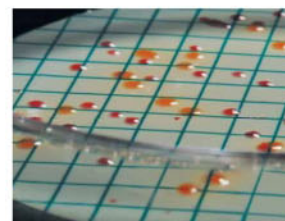
- 可重覆高溫高壓滅菌，耐用度比塑膠產品高
- 操作簡易、僅需更換濾膜
- 單價比不銹鋼過濾器便宜
- 後續僅需要濾膜成本，整體費用較低，但使用時需小心碰撞

拋棄式塑膠濾杯

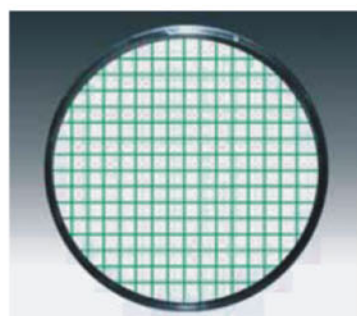
- 單個無菌包裝，含濾膜，拋棄式設計，用完即丟
- 使用方式最快速，過濾後直接將濾膜取下貼於培養基即可
- 無需額外滅菌，節省滅菌時間
- 使用雖較為簡便，但是單價相對稍高

微生物檢驗用濾膜

德製微生物濾膜，專用於濾膜法(membrane filtration)，使用符合USP、EP、NIEA、CNS、ISO、DIN及中華藥典等國內外規範的Cellulose nitrate (Ester)材質濾膜，規格包括直徑47、50 mm；孔徑0.2、0.45、0.65、0.8與1.2 μm等。亦有用於抗生素藥品使用的"疏水邊濾膜"(hydrophobic edge)。

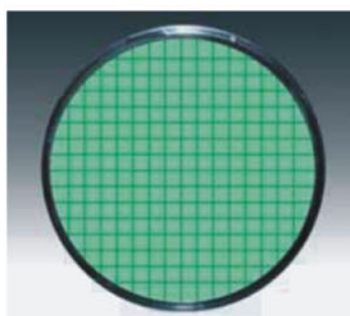


應用於一般微生物濾膜法



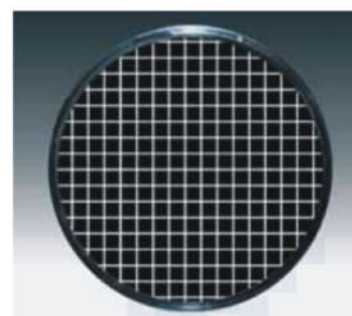
· 白底綠格，白底黑格濾膜
(Sa 13906, Sa11406)

應用於透明菌落，易於觀察



· 綠底綠格濾膜
(Sa 13806)

應用於真菌類



· 灰底白格濾膜
(Sa 13006)

Filter For Membrane filtration	Item no.
Cellulose nitrate membrane, 0.45 μm, 47mm, 黑格線, 白底色, 100pcs	Sa11406
Cellulose nitrate membrane, 0.2 μm, 47mm, 黑格線, 白底色, 100pcs	Sa11407
Cellulose nitrate membrane, 0.45 μm, 47mm, 綠格線, 綠底色, 100pcs	Sa13806
Cellulose nitrate membrane, 0.45 μm, 47mm, 白格線, 灰底色, 100pcs	Sa13006
Cellulose nitrate membrane, 0.45 μm, 47mm(3mm hydrophobic edge), 黑格線, 白底色, 100pcs	Sa13106
5.5cm 無菌培養皿, Sterile(1200dishes/case)	C01-05

Microsart自動取膜機

全自動的Microsart取膜機，使用光學感應式出膜設計，您的手套完全不需開啟甚至觸碰到濾膜，不僅加快了濾膜法整體操作速度，也降低了污染濾膜進而造成偽陽性的機率。



Microsart dispenser 自動取膜機	Sa16712
Cellulose Nitrate(ester)連續式過濾膜, 47 mm, 0.45 μm, 白色底綠色格線 (3*100片)	Sa13906Z

Asepticare TB+II Disinfectant 消毒液

選擇適合用於藥物生產設施所使用的消毒劑，不應只是注重其殺菌能力而已，根據USP第1072章與ISO 13408的建議，藥廠人員應考慮廠區內微生物種類與數量、消毒劑供應商知名度、是否通過美國EAP認證、設備表面材質、對工作人員健康危害程度等因素加以考量。美國Ecolab為世界最大的清潔用品製造商，數以千計GMP廠房採用其消毒用品，其Asepticare TB+II Disinfectant產品為通過EPA認證(1130-15-1677)，符合AOAC(965.12)殺菌力規範，採用溫和複方成分(2種醇類+2種四級胺類)，兼具清潔與殺菌能力，已被疾管局、國衛院及各醫學中心採用，並通過三軍總醫院殺菌能力證實。

US EPA No. 1130-15-1677



Air Sampler 空氣微生物採集器

空氣微生物數目是定義潔淨室分級最重要的指標之一，其樣品採集方法通常有落下菌法(settling plate)以及空氣採集法(air sampling)，然而在USP第1116章提到落下菌法並不適用於關鍵區域(Class A與classB)的微生物計數。加上採樣頻率須在每個工作交換批次(operating shift)執行，因而使用快速採樣且容易攜帶的Air sampler已經是國際趨勢。

AP Buck Air sampler的特點

風量可達120 LPM，10分鐘內即可採集1000公升氣體樣本。

採Impact採集法，符合USP規範。

重量僅1.2公斤，方便攜帶。

適用自行配製的9 cm培養皿。



National Lab 德製小型冷凍櫃

USP <1117>建議將菌株保存於低於-30°C之冷凍櫃，若能進一步保存於-70°C以下則可長期的儲存，但仍建議定期活化並鑑定其特性(USP, chapter 1117, CLSI)。



ProfiMaster
35 L, 58x77x54 cm,
-50/-85°C



ProfiMaster Mini
8 L, 37x50x58 cm,
-20/-50°C



Portable Deepfreeze
One rack,
23x26x39 cm, -80°C



rofiLine Pegasus
35 L, 49x65x67 cm,
-40/-80°C

Synbiosis全自動菌落計數器

英國Synbiosis公司是全球最知名的生物影像系統製造商，所製造的自動影像系統符合GLP與21 CFR Part 11規範，不僅幫助品管人員快速完成各種微生物計數(1秒內自動計數500 CFUs)、抑制圈與SRD測量，更可以自動輸出報告、儲存影像與提供文件追溯功能。Synbiosis公司將兩款熱銷全球產品，Protocol 2與aCOLyte分別定義為高階與低階影像分析器，提高產品選擇性。

已被國際知名藥廠採用(AstraZeneca, GSK, Pfizer, Schering-plough, Novartis, Abbott, Wyeth, Sanofi-aventis等)

Protocol 2	全自動菌落計數暨抑制圈SRD測量器	多色菌落區分計數、抑制圈、SRD測量、文件與影像儲存輸出
aCOLyte	全自動菌落計數器 (Super Count)	菌落計數、文件與影像儲存輸出



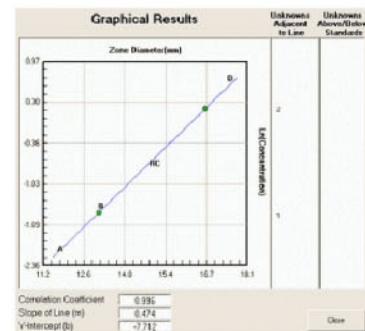
Protocol 2



aCOLyte

Trinity V3全自動藥物效價與菌落計數儀

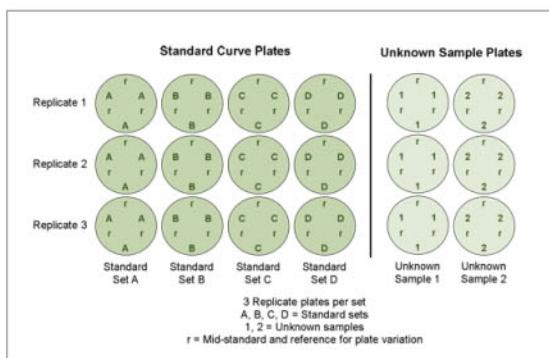
美國Giles Scientific公司將最先進的影像分析系統、各式藥物效價規範以及計算分析軟體整合於Trinity V3系統。能夠快速地測量抑制圈直徑、引用效價規範、建立標準校正曲線、計算抗生素濃度與效價，同時儲存培養基影像與測量結果便於追溯。另一方面Trinity V3符合21 CFR Part 11電子簽章驗證，避免人員在讀取、轉譯與計算上的誤差。



Trinity V3 test results

Trinity V3內建的藥物效價測試規範

- CFR (USA Code of Federal Registry)
- AOAC
- USP/BP/EP/JP
- Latin-square assay (large agar plate)



Trinity V3 plate layout



ACT藥品微生物能力試驗

美國藥物資源協會Pharmaceutical Resource Associates (PRA)為了幫助全球各藥廠訓練其微生物品管人員，乃依照USP(1117)、FDA以及ISO 17025對於人員訓練的要求，推廣跨國的微生物能力試驗Analyst Competency Testing (ACT)，由PRA提供盲樣檢體，分送至各國藥廠微生物品管室，當微生物品管人員完成實驗後可以利用網路將報告上傳至PRA，經確認結果後PRA將發送核可認證書，但無論數據正確與否，實驗結果並不會公開。

經由跨國性的ACT能力試驗，各藥廠除了可以了解自我本身的微生物檢驗能力，也可藉由PRA提供的統計資料觀摩國際間藥廠的檢驗實力，經過如此的考核，更能增加應付海外查廠的信心。

若有意願參加ACT能力試驗，請與啟新公司連絡。



ACT能力試驗內容

項目	能力試驗內容
水質檢驗 (USP, chapter 1231)	總有機碳 (Total Organic Carbon) (A013)
	導電度 (Conductivity) (A014)
	大腸菌群 (Total and fecal coliform) (A010)
	糞便鏈球菌、腸球菌 (Fecal Streptococcus) (A011)
微生物限量實驗 (USP, chapter 61)	菌株鑑定(isolate identification) (A012)
	金黃色葡萄球菌、總生菌數、總黴菌酵母菌數 (A001)
	大腸桿菌、膽鹽耐受革蘭氏陰性桿菌、總生菌數、總黴菌酵母菌數 (A002)
	綠膿桿菌、膽鹽耐受革蘭氏陰性桿菌、總生菌數、總黴菌酵母菌數 (A003)
	沙門氏菌、大腸桿菌、膽鹽耐受革蘭氏陰性桿菌、總生菌數、總黴菌酵母菌數 (A004)
	沙門氏菌、梭狀芽孢桿菌、總生菌數、總黴菌酵母菌數 (A005)
	白色念珠菌、總生菌數、總黴菌酵母菌數 (A006)
防腐效能試驗 (USP, chapter 51)	內含定量菌數: Escherichia coli, Candida albicans, Staphylococcus aureus, Aspergillus niger, Pseudomonas aeruginosa (A007)
環境微生物鑑定 (USP, chapter 1231)	細菌類 (A008)
	真菌類 (A009)

常用品管材料

品項	規格	型號
細菌接種環/針(鎳鉻絲)	Nichrome Loop 1 μ L	EP-105
	Nichrome Loop 10 μ L	EP-100
	Nichrome Needle	C03-030
細菌接種環/針(拋棄式)	Difco™ Disposable Inoculating Loop 1 μ L	220215
	Difco™ Disposable Inoculating Loop 10 μ L	220217
	Difco™ Disposable Inoculating Needle	220218
塑膠培養皿(90 mm)	Sterile Petri-dish (Mono-Plate); 90 mm α -plus	C01-024
	Sterile Petri-dish (Mono-Plate); 90 mm	C01-028
刻度無菌吸管(1, 2, 5, 10, 25 ml)	Serological pipet sterile, 1 ml	C04-491
	Serological pipet sterile, 2 ml	C01-5000
	Serological pipet sterile, 5 ml	C01-5010
	Serological pipet sterile, 10 ml	C01-510
	Serological pipet sterile, 25 ml	C01-503
可滅菌固定體積微量吸管(Fix Volume Pipetment)	R-Biopharm FP 50 μ L (white)	Z0006
	R-Biopharm FP 100 μ L (yellow)	Z0007
	R-Biopharm FP 1000 μ L (blue)	Z0008
	R-Biopharm FP 150 μ L (orange)	Z0009
微量吸管頭(micropipet tip)	10 μ L tip,低殘留(1000支袋裝)	I-T80504
	200 μ L tip,低殘留(1000支袋裝)	I-T80002
	1000 μ L tip,低殘留(1000支袋裝)	I-T84271
	10 μ L tip,低殘留, filter, sterile (96支盒裝)	I-T90558
	200 μ L tip,低殘留, filter, sterile (96支盒裝)	I-T90002
	1000 μ L tip,低殘留, filter, sterile (96支盒裝)	I-T94271
塑膠試管	15 mL離心管, sterile, (25支袋裝)	C01-301
	50 mL離心管, sterile, (25支袋裝)	C01-291
	50 mL直立式離心管, sterile, (25支袋裝)	C01-292
自動塗菌盤	Petriturn E培養基自動塗菌盤	3.361 262
厭氧培養缸	Oxoid AGC 3.5 L英製厭氧缸(可容納15 plate)	O-HP011A
	Oxoid AGC 2.5 L英製厭氧缸(可容納12 plate)	O-AG025A
	MGC 7.0 L日製方形厭氧缸(可容納42 plate)	TK-A112
	MGC 2.5 L日製方形厭氧缸(可容納12 plate)	TK-A110
厭氧培養產氣包	Oxoid AnaeroGen 厭養(10包裝)	O-AN035A
	Oxoid CampyGen微好氧(10包裝)	O-CN035A
	MGC AnaeroPack厭氧(20包裝)	TK-A04
	MGC AnaeroPack-Campylo微好氧(20包裝)	TK-A22
滅菌顯示膠布	Autoclave Indicator Tap (1.27cm x 54.8 M)	C03-16
滅菌袋	滅菌袋 76 x 61 cm (紅)	C01-457
	滅菌袋 76 x 61 cm (黃)	C01-452
	滅菌袋 33 x 45 cm (橘)	C01-454
	滅菌袋 33 x 45 cm (透明)	C01-456
電子本生燈	Schuett phoenix eco電子本生燈含腳踏開關	3.355 112
	Schuett phoenix std. 電子本生燈含腳踏開關	3.351 112
	Schuett easyflame手持式電子本生燈	3.359 102
菌種保存管	Germbank菌種保存管(100支盒裝)	A07-516



細菌接種環/針



刻度無菌吸管



微量吸管頭Tip



MGC AnaeroPack

Oxoid AGC 2.5 L厭氧



MGC 2.5 L方形厭氧缸



Autoclave Indicator Tap



Schuett phoenix std



Schuett easyflame



Germbank菌種保存管



啟新生物科技公司 (Creative Life Science) 成立於1975年，多年以來努力耕耘於工業微生物品質管控領域，業務網絡已經涵蓋政府主管機關與各大藥廠、生技廠。現為國際各項微生物品質管相關領導品牌之代理，包括 BD Difco、Microbiologics、Oxoid 與 Sartorius 等；另一方面，啟新也不斷地加強本身的生產技術與品質管控，以自我品牌 CMP 成品培養基行銷國際。同時兼具貿易代理與生產製造的雙重角色，啟新时期許成為國內首區一指的微生物產品供應商。