

4401 药包材无菌和微生物限度检查法

本法包括药包材成品的无菌检查法和微生物限度检查法。本法是以培养为基础的经典微生物检查方法。随着微生物分析技术的迅速发展，一些快速或实时检测技术可引入到微生物质量控制中。在采用新检测技术时，应根据不同应用场景参考药品微生物检验替代方法验证指导原则（指导原则 9201）等国内外相关文件进行替代方法的验证。

1. 无菌检查法

药包材无菌检查法系用于检查药包材是否无菌的一种方法。若供试品符合无菌检查法的规定，仅表明供试品在该检验条件下未发现微生物污染。

药包材无菌检查的试验环境、培养基及其适用性检查、稀释液、冲洗液、方法适用性试验、培养条件、结果观察及判断等应按照无菌检查法（通则1101）进行。

药包材无菌检查的检验数量一般参照无菌检查法（通则1101）中的“医疗器械”。

无菌药包材需要在洁净区内参与药品的无菌生产，一般需对供试品的内外表面进行无菌检查。鉴于药包材的形制等与药品不同，可按照如下方法或经验证的其他方法进行供试品处理及接种培养基，未列出的品种可参照进行。

预灌封注射器、滴眼剂瓶、软膏管、密封件等供试品 取规定数量供试品，必要时将其拆散或切碎，分别全量接种于足以浸没供试品的适量培养基中。

塑料瓶、软袋等供试品 取规定数量供试品，分别用冲洗液充分冲洗供试品内外表面，合并冲洗液，参照无菌检查法（通则 1101）“水溶性液体供试品”项下方法操作。

2. 微生物限度检查法

药包材微生物限度检查法包括微生物计数法及控制菌检查法。微生物计数法系用于能在有氧条件下生长的嗜温细菌和真菌的计数，包括需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数测定。控制菌检查法系用于在规定的试验条件下，检查供试品中是否存在特定的微生物。

药包材微生物限度检查的试验环境、培养基及其适用性检查、稀释液、方法适用性试验、培养条件、结果判断等应按照非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法（通则 1105）、非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法（通则 1106）

31 进行。

32 容器类、实体类等药包材供试品的检验量一般不少于 5 个；片材类供试品的
33 检验量一般不少于 500cm²（按单面计），取 5 等份，每份 100cm²。

34 以相当于1个或100cm²供试品的菌落数报告需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数
35 结果；以相当于1个或100cm²供试品中是否检出控制菌报告控制菌检查结果。

36 鉴于药包材的形制等与药品不同，可按照如下方法或经验证的其他方法进行
37 供试液制备，未列出的品种可参照进行。

38 **容器类（瓶、管等）供试品** 取规定数量供试品，采用冲洗法，每个供试品
39 分别加入一定体积冲洗液，充分振摇（振摇前，采用将瓶盖旋紧、用夹子将管尾
40 端密闭等适宜的方式将供试品密闭）冲洗供试品内腔，合并冲洗液，混匀，即得
41 供试液。

42 **实体类（密封件、垫片等）、片材类（铝箔、膜、硬片等）供试品** 取规定数
43 量供试品，必要时可预先剪碎处理，采用振摇法，置盛有一定体积冲洗液的无菌
44 容器中，充分振摇荡洗供试品，即得供试液。视情况也可分别冲洗供试品，合并
45 冲洗液，混匀，即得供试液。

46

47

48

药包材无菌和微生物限度检查法起草说明

1. 制修订的目的意义

本检查法为药包材成品质量控制中无菌、微生物限度检查方法的制定提供指南，满足药包材生产企业质量标准制定和微生物控制的需求。

2. 需要重点说明的问题

2.1. 药包材微生物控制意义的说明

目前药包材产品的原料多为塑料、玻璃、橡胶、金属等，这些材料为非天然来源、具有低水分活度、本身不易滋生微生物的特点。而且，药包材产品的加工工艺多为热加工，可降低原料本身的初始生物负载，故药包材产品一般生物负载都比较低。但即使如此，如果药包材原料的初始生物负载过高，或者药包材的生产过程控制欠缺等，微生物仍有引入到药包材产品中的可能。在风险管理的基础上对药包材实施微生物控制，对于控制药品微生物污染具有重要意义。

2.2. 对标准范围的说明

本检查法着重解决无菌药包材和用于非无菌药品的非无菌药包材成品微生物检测方法的建立。药包材生产过程中的中间品生物负载、生产环境的沉降菌、浮游菌、表面微生物以及工艺用水/用气等通用微生物检测技术不在本检查法范围以内。

2.3. 对检查方法的说明

药包材材质、形制繁多，难以针对每个品种给出具体明确的检查方法及参数。同时，考虑生产企业建立个性化检查方法的需求，本检查法给出了无菌和微生物限度检查方法设计和验证的指南，不同类型药包材生产企业可以根据本检查法建立方法并完成方法验证后，在常规检测中采用验证的方法实施日常检测。

2.4. 对接受标准的说明

无菌检查为定性试验。

对于微生物限度检查，由于药包材携带的微生物会进入药品后接触患者，所以限度标准的制定宜综合考虑原料来源及性质、生产工艺条件、药品给药途径及微生物污染对患者的潜在危险等因素，一般参照药品考虑需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数以及控制菌的检出。在满足药品安全性、有效性等方面考量的基础上，一般由供需双方在企业标准或质量协议中规定。