

# 药品微生物限度检查方法适用性资料问题分析

张小莉

(陕西省咸阳市食品药品检验检测中心, 陕西 咸阳 712000)

**摘要:**目的 促进企业提供的药品微生物限度检查方法适用性资料信息的准确、完整、规范。方法 收集从不同企业索取的药品微生物限度检查方法适用性资料,分析存在的问题。结果 主要问题有资料内容不符合标准、企业人员自身职业素质待改进。结论 药品生产企业应提高人员职业道德素质和业务检验能力。建议有关部门规范资料格式,并将处方、工艺简单的制剂微生物限度检查方法收集成册,或生产企业将每个品种的检查方法资料上传到网上并及时更新。

**关键词:**药品;微生物限度检查方法;适用性;药品监管

中图分类号:R927.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)08-0079-03

## Problems of Applicability Data of Microbial Limit Test Method for Drugs

ZHANG Xiaoli

(Xianyang Center for Food and Drug Control, Xianyang, Shaanxi, China 712000)

**Abstract: Objective** To promote the accuracy, completeness and standardization of information on the applicability of drug microbial limit test methods provided by enterprises. **Methods** Data on the applicability of microbial limit test methods for drugs from different manufacturers were collected and the existing problems were analyzed. **Results** The main problems were as follows: the data content didn't meet the standards and the professional quality of the staff in the enterprises needed to be improved. **Conclusion** Pharmaceutical manufacturing enterprises should improve the professional ethics and inspection ability of the staff. It is suggested that the relevant departments standardize the data format and collect the microbial limit test methods of simple formulations and processes into a book, or the manufacturing enterprises upload the inspection method data of each variety to the internet and update them in time.

**Key words:** drug; microbial limit test method; applicability of method; drug administration

为了使药品质量标准更加严谨和可控,需证明所用检查方法适宜,并保证方法的准确性和完整性。2005年10月国药典发[2005]98号文《关于执行2005年版〈中国药典〉微生物限度检查法和无菌检查法有关问题的说明》提出应“符合2005年版药典规定”的要求,即从2005年版《中国药典》<sup>[1]</sup>开始,需对药品微生物限度检查法进行方法适用性考察,建立适合该产品的微生物限度检查方法,保证药品质量。药品微生物限度检查法始于1972年<sup>[2]</sup>,2005年至今3版药典均要求对其方法进行验证。因2015年版药品微生物限度检查适用性方法与国际标准接轨,相比于2010年版《中国药典》发生了很大变化<sup>[3]</sup>,尤其是微生物限度检查法。由于对新方法理解和掌握程度不同,出现的问题也不尽相同。在此对从不同企业索取验证资料时发现的各种问题进行汇总,并分析产生的原因。现报道如下。

### 1 资料问题

#### 1.1 内容不符合标准

##### 1.1.1 未理解2015年版《中国药典》<sup>[4]</sup>相关检查方法实质

操作方法有误:菌落计数验证和2010年版《中国药典》一样,供试品溶液和菌液同时加入,然后倾注培养基。2015年版《中国药典》和国际接轨,以低稀释级的供

试品溶液作为菌液稀释液,更能保证方法的可靠性。

菌落计数验证不完整:2015年版《中国药典》菌落计数验证中需氧菌总数所验证的菌株除了细菌(金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌),还有霉菌和酵母菌(黑曲霉和白色念珠菌)。这2种菌株同时也是需氧菌,只是微生物分类角度不同。

对“所加菌液不超过供试液1%”未理解:该项实质是避免菌液稀释供试品溶液,如取供试品溶液0.9 mL和菌液0.1 mL混匀,则菌液体积超标。

对控制菌的检出限理解不到位:如取大肠埃希菌-供试品溶液(1:10, V/V)1 mL加至100 mL胰酪大豆胨液体培养基中培养,药典明确规定取样量相当于1 g或1 mL;但沙门菌如果方法同上,就把要求的取10 mL改为了1 mL,相当于沙门菌检出限缩小了90%。这样减少取样量实际上降低了控制菌的检出概率。

##### 1.1.2 质量控制和管理人员工作作风差

如在菌落计数中,对黑曲霉菌株不进行验证。有验证资料提到,因黑曲霉验证试验污染环境,未开展该验证。随着国家对制药企业管控力度的加大,企业生产和检验环境更加符合《生产质量管理规范》(GMP)要求,人员素质进一步提高。另外,随着检验水平的发展,人们对

黑曲霉的认识及质量意识的提高,相关验证逐步在企业开展,但验证时注意对试验人员和环境的保护。

## 1.2 资料信息问题

资料法律效力:现在索取的是具有企业公章的资料。公章与产品包装的标示生产单位不一致时,应及时与生产单位沟通。

传真或发送资料时问题频出:资料内容不完整<sup>[5]</sup>和书写或结论表达不规范占大多数<sup>[6-7]</sup>的情况有所改善,但传真资料中仍有仅描述试验过程而无结果的情况;试验结果描述内容张冠李戴(如前半部分描述名称是炉甘石洗剂,结论是本方法适合开塞露产品检查);或资料页码传真不全。

特殊保护品种在资料中未予说明:如含神曲等发酵原粉的保密处方工艺制剂,资料中不仅应包括试验材料信息和过程,还应在结论中说明微生物限度判定标准。以免因用错标准造成结果偏差。

沿用以往药典术语:2015年版《中国药典》不再有常规法、培养基稀释法等术语,资料中的具体体积或溶液浓度应以数字清晰表达,不用模糊语言。

## 2 企业问题

### 2.1 服务态度有待提高

企业提供资料后,有问题打电话(咨询)再无人接听,联系不上。即使联系到生产企业,但因药品说明书留的常为销售电话,而不是质量检验室电话,导致电话来回转接。而即使打通企业负责电话,部分企业竟然回答“全国都在用这个资料,没有意见反馈,就那样用吧,快更换2020版了”,让人尴尬。这与企业未重视资料细节问题有关,更重要的是检验人员与制药企业检验人员理解不同,需要进行沟通。

### 2.2 职业素质问题

非法添加抑菌物质:如一个处方部分是含动物原药材的中药胶囊。按中药成分分析和参照别家企业方法抑菌作用不强。企业方法以大肠埃希菌、沙门菌、耐胆盐革兰阴性菌阳性对照菌加入肠道菌增菌液体培养基100 mL中。按照该企业提供的验证方法均未检出所加目标菌。然后沙门菌稀释2 g→1 000 mL 胰酪大豆胨液体(TSB)培养基中;大肠埃希菌(1:10)10 mL加入1 000 mL TSB培养基中;耐胆盐革兰阴性菌(1:10)1 mL加入100 mL肠道菌增菌液体培养基中;仍未检出上述3种菌株阳性对照(培养基符合适用性要求,菌株来源可靠,种属符合药典要求)。因动物来源控制菌易检出,所以可认为该制剂添加了抑菌物质。因该添加物不影响产品理化指标,标准不检查其是否非法添加,被钻了空子。这种资料虽符合方法标准,但已经不适合该产品。因为做资料时的处方和工艺与审批工艺不一样。

编写资料时照本宣科,未予验证:当对资料有疑问打电话咨询企业时,企业答复是“才准备做该产品的方法,暂时不好答复”。

## 3 分析与改进建议

### 3.1 索取情况

各地药监部门和制药企业进行协商沟通,资料由过去企业保密不愿提供,到现在根据药品附带说明书的联系方式或个别企业网上查找时均能联系到该企业并配合,一般能索取到带有该企业公章的微生物限度检查方法适用性资料。有种情况是企业委托第三方实验室完成,公章仅是委托单位的情况,而无本生产企业公章。还有一种情况是委托生产,应注意资料提供的联系方式是委托方还是受托方,并核实资料上的试验单位。

### 3.2 沟通的必要性

实验室间的差异:从企业或企业委托单位实验室转移至第三方实验室时,应避免方法转移<sup>[8]</sup>时出现误差。如所用阳性对照菌株与第三方实验室存在亚型差异<sup>[9]</sup>,造成阳性对照未检出(这种情况也应重视)。企业考察方法适用性时,应注意微生物限度检查的影响因素<sup>[10-11]</sup>,或试剂、培养基性质差异、培养条件、使用耗材不同造成的影响。

药材产地改变造成方法偏差:如生产工艺未改变,但药材产地来源发生改变,企业忽略了药材理化特性或生物活性差异,未重新进行方法验证,造成阳性对照未检出,与第三方实验室结果形成差异。也应考虑有抑菌作用的药物在不同企业的不同验证方法对结果的影响。

### 3.3 建议

资料中问题处理意见:针对“问题资料”情况,每版药典发布执行前,相关方法会发生重大变化。有关部门在宣传期应加大宣传和培训力度,让药品检验人员理解并掌握新方法,避免理解偏差。同时,提高检验人员素质和制药人员职业道德。即将出版发行的2020年版《中国药典》中药材微生物限度验证方法会发生很大变化,各个生产企业或药品检验机构应时刻关注动态,以便在执行新版方法时快速适应,避免理解错误。针对“制药企业问题”情况,执法部门应加大监管力度,一方面提高制药人员的职业素质,以公众用药安全有效为着力点,切实保证药品质量,另一方面应意识到微生物限度检查方法的重要性<sup>[12]</sup>。

规范统一资料编写格式<sup>[13]</sup>:按照制剂的处方、主要药材来源、制剂用途、工艺进行分类,固定各类资料编排格式,有试验材料信息、试验内容,有相应结论和判定标准。便于查阅和提炼信息。

及时汇总,及时更新:国家药典委员会可将各地方法收集汇总成册,或由各地省食品药品检验研究机构收集各地产品微生物限度方法并汇总成册,发布给各地食