

# 9653 药包材微生物检测指导原则

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

## 1 范围

本指导原则为药包材成品质量控制中微生物检测项目设置、方法建立、指标制定以及检测频次等提供指导。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成必不可少的条款，其最新版本（包括所有增补版、勘误表等形式）适用于相关通则。

通则 1101 无菌检查法

通则 1105 非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法

通则 1106 非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法

GB/T 19973.1《医疗保健产品灭菌微生物学方法第1部分：产品上微生物总数的确定》

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1 生物负载

指特定物相关的微生物总数，如人员、生产环境（空气和表面）、设备、产品包装、原材料（包括水）、中间品或成品。本指导原则中特指用于无菌药品的非无菌药包材成品上的微生物总数。

### 3.2 药包材生物负载测定

对药包材产品上存活微生物的数量进行测定的过程。

## 4 检测项目

药包材作为直接接触药品的包装材料和容器，其微生物控制对于控制药品微生物污染具有重要意义。微生物控制贯穿于药包材生命周期全过程，是药包材生产企业质量控制的重要组成部分。在设计开发阶段，净化系统、人流物流走向、人员着装、设备、水系统、压缩空气系统、灭菌工艺等的设计、确认等都宜纳入微生物控制考虑。在常规生产阶段，药包材生产企业宜考虑对原料、中间品、成品以及生产过程中的环境、设备、工艺用水、工艺用气等实施微生物检测、监测及控制，确保生产过程受控、生产过程中规定的要求得到满足。不同材质、形制、用途、生产工艺、供应形式等药包材的微生物控制策略不尽相同，药包材生产企业应基于风险评估对微生物污染进行合理控制，避免失控及过度控制情况的出现。

无菌、非无菌药包材成品的检测项目、指标要求、检测频次如表1所示。

无菌药包材一般直接用于无菌工艺生产的无菌药品，药包材生产企业宜对药包材成品设置无菌检查项目。用于无菌药品的非无菌药包材，无论是否需要清洗环节，无论清洗环节是由药包材或药品生产企业完成，最终均需药品生产企业采用适当的方式进行灭菌，该类药包材的生物负载测定数据有助于药品生产企业清洗和/或灭菌过程的开发、确认和常规控制，一般由供需双方在企业标准或质量协议中规定是否需要对药包材成品设置生物负载测定项目。用于非无菌药品的非无菌药包材，

34 药品生产企业一般不进行清洗、灭菌等处理过程，药包材生产企业宜对药包材成品设置微生物限度  
35 检查项目。

## 36 5 检测方法

### 37 5.1 无菌检查

38 药包材无菌检查可参照无菌检查法（通则 1101）进行。

39 一般随机取不少于 20 件。

40 鉴于药包材的形制等与药品不同，可按照如下方法进行供试品处理及接种培养基，未列出的品  
41 种可参照进行。

#### 42 5.1.1 直接接种法

43 优先采用直接接种法进行药包材供试品的无菌检查。

44 **预灌封注射器等** 取供试品，必要时将其拆散，等量接种于各管足以浸没供试品的适量培养基中。

45 **软膏管（手术、烧伤及严重创伤用）等** 取供试品，将其切成小碎段，等量接种于各管足以浸没  
46 供试品的适量培养基中。

47 **注射剂用橡胶密封件等** 取供试品，必要时切成小碎段，等量接种于各管足以浸没供试品的适量  
48 培养基中。

#### 49 5.1.2 薄膜过滤法

50 **多剂量滴眼剂瓶、外用液体制剂用塑料瓶（大面积烧伤及严重损伤皮肤用）等** 取供试品，每件  
51 加入一定体积冲洗液，振摇一定时间，合并洗脱液于无菌容器中，然后照无菌检查法（通则 1101）  
52 “水溶性液体供试品”项下方法操作。在振摇之前，采用适宜的方式将供试品密闭（如将配套瓶盖  
53 旋紧等）。同时，采用直接接种法对所配带的内盖等要求无菌的组件进行无菌检查。

### 54 5.2 生物负载测定

#### 55 5.2.1 方法设计

##### 56 5.2.1.1 样品数量

57 通常取 3~10 件供试品。

##### 58 5.2.1.2 样品份额

59 一般采用整件供试品进行生物负载测定。若存在实验室容器难以容纳整件供试品等情况，可使  
60 用代表性部分进行，如片材类药包材可依据表面积确定样品份额。

##### 61 5.2.1.3 微生物采集

62 根据药包材的形制，常用的微生物采集方法包括振摇法（机械或人工方式）、冲洗法、超声波  
63 洗脱法、袋蠕动法等，其中振摇法和冲洗法最为常用。一般可采用 pH 7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液、  
64 0.9% 无菌氯化钠溶液等稀释液和洗脱液进行药包材微生物的采集。

##### 65 5.2.1.4 接种培养基

66 接种培养基的方法一般包括：薄膜过滤法、平板倾注法、平板涂布法。药包材生物负载较低，  
67 故通常采用薄膜过滤法。洗脱液过滤后，将滤膜贴在适宜的培养基上进行培养。

### 68 5.2.1.5 微生物培养

69 合成材料制成的药包材不太易被专性厌氧菌污染，在进行生物负载测定时，可考虑仅对需氧菌  
70 总数进行测定。通常使用胰酪大豆胨琼脂培养基于 30℃~35℃培养 3~7 天。

### 71 5.2.1.6 微生物计数

72 采用薄膜过滤法进行微生物计数时，每张滤膜上的菌落数应不超过 100cfu。若供试液所含的菌  
73 数较多时，可取适宜稀释级的供试液进行薄膜过滤。

## 74 5.2.2 方法确认

75 生物负载测定的方法确认有两个方面需要考虑，一是评估测试方法的适用性，以证明测试过程  
76 对微生物无生长抑制作用；二是评估测试方法的回收率，以补偿无法完全从产品和/或微生物培养中  
77 采集的微生物数量。生物负载回收率确认一般采用人工接种产品的方式进行，测试数据同时也可作  
78 为测试方法不抑制微生物生长的证明。生物负载测定方法确认可参考GB/T19973.1《医疗保健产品灭  
79 菌 微生物学方法 第1部分：产品上微生物总数的确定》及其他相关文件。

## 80 5.3 微生物限度检查

81 药包材微生物限度检查可参照非无菌产品微生物限度检查（通则 1105、1106）中的薄膜过滤法  
82 进行。

83 容器类、实体类等供试品一般随机取不少于 10 件；片材类供试品一般随机取不少于 5 份，每份  
84 100cm<sup>2</sup>。

85 鉴于药包材的形制等与药品不同，可按照如下方法进行供试液制备，未列出的品种可参照进行。

86 **容器类（瓶、管等）** 取供试品，采用冲洗法，每件分别加入一定体积冲洗液，振摇一定时间，  
87 充分冲洗供试品内腔，将冲洗液合并，即得供试液。在振摇之前，采用适宜的方式将供试品密闭（如  
88 将瓶盖旋紧、用夹子将管尾端密闭等）。

89 **实体类（密封件、瓶盖、垫片等）** 取供试品，采用振摇法，合并供试品投入盛有一定体积冲洗  
90 液的无菌容器中，振摇一定时间，充分冲洗供试品，即得供试液。必要时，可预先剪碎处理。视情  
91 况可分别冲洗供试品，将冲洗液合并，即得供试液。

92 **片材类（铝箔、膜、硬片等）** 取供试品，采用振摇法，每份分别投入盛有一定体积冲洗液的无  
93 菌容器中，振摇一定时间，充分冲洗供试品，将冲洗液合并，即得供试液。必要时，可预先剪碎处  
94 理。视情况可合并供试品制备供试液。

## 95 6 指标制定

### 96 6.1 生物负载水平

97 生物负载的可接受水平是基于生产过程正常运行条件下收集到的历史数据建立的，反映了生产  
98 过程的风险控制要求限值。同时，生物负载水平的建立也宜考虑随后灭菌过程的经济性以及  
99 对药品内毒素水平的影响等。在满足药品安全性、有效性等方面考量的基础上，一般应由供需双方在企业  
100 标准或质量协议中规定。需要指出的是，一些特殊的药包材需要在药品生产企业进行加工后使用，  
101 比如共挤膜加工成输液袋等，其加工工艺可能会影响药包材出厂时的生物负载水平，药品生产企业

102 宜对加工工艺带来的生物负载水平的变化进行合理评估。

## 103 6.2 微生物限度标准

104 微生物限度检查的限度标准包括需氧菌总数限度标准、霉菌和酵母菌总数限度标准以及控制菌  
105 的种类。药包材微生物限度标准的制定应综合考虑其原料来源及性质、生产工艺条件、药品给药途  
106 径及微生物污染对患者的潜在危险等因素。在满足药品安全性、有效性等方面考量的基础上，一般  
107 应由供需双方在企业标准或质量协议中规定。需要指出的是，一些特殊的药包材需要在药品生产企  
108 业进行加工后使用，比如硬片加工成泡罩等，其加工工艺可能会改变药包材出厂时的微生物水平，  
109 药品生产企业宜对加工工艺带来的微生物水平的变化进行合理评估。

## 110 7 检测频次

111 药包材生产企业应对需要进行无菌检查的药包材产品进行逐批检查。

112 生物负载检测频次的确定应基于风险评估，体现如因季节变化、生产变更或材料变更引起的生  
113 物负载变化，可根据时间（如每月、每季度）或生产量（如间隔批次）等原则进行，由供需双方在  
114 企业标准或质量协议中规定，应保证每批产品的生物负载均符合可接受水平规定。

115 微生物限度检查频次可参考 ICH Q6A 和药品审评部门的相关技术指导原则，由供需双方在企业  
116 标准或质量协议中规定，应保证每批产品的微生物限度均符合限度标准规定。

117 表 1. 药包材成品检测项目、指标要求、检测频次

包材类型		检测项目	指标要求	检测频次
无菌		无菌检查	无菌生长	逐批检查
非无菌	无菌药品用	生物负载测定 (由供需双方 确定)	在满足药品安全性、有效 性等方面考量的基础上， 一般应由供需双方在企业 标准或质量协议中规定生 物负载的可接受水平。	由供需双方在企业标 准或质量协议中规定， 应保证每批产品的生 物负载均符合可接受 水平规定。
	非无菌药品用	微生物限度检 查	在满足药品安全性、有效 性等方面考量的基础上， 一般应由供需双方在企业 标准或质量协议中规定限 度标准。	由供需双方在企业标 准或质量协议中规定， 应保证每批产品的微 生物限度均符合限度 标准规定。

118

## 9653 药包材微生物检测指导原则起草说明

### 1. 制修订的目的意义

本指导原则基于风险管理的理念，为药包材成品质量控制中微生物检测项目设置、方法建立、指标制定以及检测频次等提供指导，以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. 对标准范围的说明

本指导原则着重解决各种药包材成品微生物检测该检测什么、怎么检测、指标是什么以及常规检测策略的问题，配套药包材标准体系中各通则的构建，为药包材生产企业质量标准的建立提供指南。药包材生产环境的沉降菌、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指导原则范围以内。

#### 2.2. 对生物负载定义的说明

本定义主要来自欧盟GMP附录1《Manufacture of Sterile Medicinal Products》。“Bioburden – The total number of microorganisms associated with a specific item such as personnel, manufacturing environments (air and surfaces), equipment, product packaging, raw materials (including water), in-process materials, or finished products.”

人员、生产环境（空气和表面）、设备、产品包装、原材料（包括水）、中间品或成品等的微生物总数都可称之为“生物负载”。对于用于无菌药品的非无菌药包材，其成品生物负载是来自人员、生产环境（空气和表面）、设备、产品包装、原材料（包括水）等多个环节的生物负载。

#### 2.3. 对检测项目设置的说明

对于无菌检查和微生物限度检查的要求与药品基本一致。为了清洗及灭菌过程的有效确认和常规控制，本指导原则引入生物负载测定，提高药包材质量控制水平，为无菌药品的质量控制提供保证。

#### 2.4. 对检测方法的说明

由于药包材种类繁多，难以针对每个品种给出具体的、明确的试验方法及参数，同时考虑生产企业方法建立个性化、自主性的需求，本指导原则给出了无菌检查、生物负载测定和微生物限度检查方法设计和确认的指南，不同类型药包材生产企业可以根据本指导原则建立方法并完成方法确认后，在常规检测中采用确认的方法实施日常检测。

#### 2.5. 对限度指标的说明

无菌检查为定性试验。

与微生物限度不同，生物负载测定主要为随后的清洗和/或灭菌提供信息，药包材携带的微生物会被灭菌过程杀灭，不会进入药品，但生物负载水平的建立也宜考虑随后灭菌过程的经济性以及

制剂内毒素水平的影响等。生物负载测定主要基于生产过程正常运行条件下收集到的历史数据建立，也应由供需双方在企业标准或质量协议中规定。

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应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，一般应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，一般应由供需双方在企业标准或质量协议中规定。

## 2.6. 对常规检测策略的说明

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。药包材生产企业应基于风险评估制定适宜的检测策略，避免过度控制及失控情况的出现。