

药品中微生物污染检测方法验证的必要性

刘锦锦

(山西省忻州市综合检验检测中心 山西省 034000)

摘要: 药品中微生物的检测工作是一项非常复杂的内容, 本文主要针对微生物污染检测方法验证的相关内容进行介绍, 并简要分析在当前的检验工作中容易出现的问题, 以期促进往后检验工作的进步。

关键词: 药品安全; 微生物污染; 检测方法; 必要性

药品安全是关系到我们生命安全的重要内容, 也是社会关注的焦点。药物中污染的某些微生物可能会导致药物的相关活性降低, 甚至会使药物丧失其疗效, 从而对患者的健康造成潜在的危害。因此, 做好药品中微生物相关的检测工作意义重大, 必须引起高度的重视。

一、药品中微生物检测方法的选择和建立

微生物的检验检测方法与一般的理化检验不同, 它具有很多未知的因素, 全凭检验结果的判断, 增加了难度。几乎所有药品的微生物检测包括“微生物限度检查”和“无菌检查”, 其中最重要的检查方式是微生物检查的验证试验。在进行微生物检测方法的选择时, 通常要遵循几点基本原则。首先, 是要保证实验的过程简单、迅速, 只有这样才能最大限度地保证用来试验的微生物不受到时间、环境等影响。其次, 是要选择合理的检验方法, 尤其是在培养基、加菌方式等选择上, 要注意避免微生物在培养过程中被破坏, 减少人为因素对试验造成的影响^[1]。

二、微生物检验方法验证上的困难

微生物检验方法的验证之所以较为困难, 主要是由于在检验的过程中, 微生物的检验结果会受到很多因素的影响, 并且微生物的检验过程较为复杂。微生物具有不均匀性、不稳定性、不确定性。

(一) 微生物具有不均匀性

微生物具有簇团性, 簇团的体积和密实程度是可以遗传的, 但不是固定的。因此, 在进行检查的过程中, 得到的结果也会存在一定的差异, 这显示出微生物的不均匀性。

(二) 微生物具有不稳定性

微生物需要在适当的环境条件下才能生长繁殖, 而当环境条件不满足微生物生长繁殖的要求时, 它就会停止生命活动, 并开始休眠。因此, 在不同的环境条件下, 我们的检测很有可能得到大相径庭的结果。与此同时, 某些微生物会混在抑制药品中, 进入人体后就会寻找合适的环境进行其生长繁殖, 这对人体健康造成了很大的影响。

(三) 微生物检查的复杂性

微生物相关的检查方法过程繁琐复杂, 分析结果时间长, 检查操作过程的步骤也较繁琐, 总体下来, 检验一次所需要的时间周期也会比较长, 并且很多因素都会对检验结果造成影响, 严重加大了检查的负责度。

(四) 微生物具有不确定性

微生物对药物的影响程度是不确定的, 在制药的过程中无法确定药物的污染来源、污染途径、材料、设备、操作、包装、运输等各个环节, 这些因素都有可能会导致微生物对药物的污染。在检测的过程中, 我们无法对数量巨大的药品全部检查, 只能采取抽样的方式进行, 这就导致微生物的污染检验的难度会增加。污染对药物来说是一个意外存在的事件, 而在污染批次中的不合格品则是一个随机变量。

三、微生物检验方法验证模式

(一) 准备菌株, 做好培养基的无菌检查

在进行检验方法的验证之前, 一定要做好前期的准备工作。首先, 在培养过程中使用到的培养皿和其它在无菌室中需要用到玻璃仪器等, 都需要在高压灭菌锅(121℃, 灭菌30分钟)中灭菌后才可使用。同时, 还要确定在高压灭菌前使用的培养皿或其它实验用耗材, 没有出现干燥收缩的情况, 也没有明显的微生物影响。全部检查完、并高压灭菌完之后, 对培养基进行预培养, 并按照相关检验规定对微生物进行检验测定。在选择菌株的时候, 要注意用于试验的菌株在5代以内。检验的过程包括控制菌组和对照组, 以

对其专属性进行检测^[2]。

(二) 微生物方法验证概述

(1) 霉菌、细菌和酵母菌技术方法的验证

在进行霉菌、细菌和酵母菌技术方法的验证过程中, 平行试验的次数至少要在2次以上, 试验结束后需要对每次的菌种回收率进行分开计算。枯草芽孢杆菌、白色念珠菌、大肠埃希菌等为验证菌株。验证选择的方法包括菌液组、试验组、供试品对照组、稀释剂对照组。其中, 菌液组需要对添加的试验菌数进行检测; 试验组的计数要按照两个平皿对应一个菌株的原则, 用平皿法进行; 而稀释剂对照组要采用薄膜过滤法进行试验, 对制备的供试液进行菌数计算, 确定微生物的污染情况。

(2) 控制菌方法验证的结果判断

在试验结束之后, 我们会得到明确的试验结果, 并根据结果对稀释剂对照组和供试品对照组的菌回收率进行计算。如果在计算结束后发现试验中有试验组的菌回收率在50%以下的情况, 那么就需要对供试品的抑菌活性进行消除, 可以使用薄膜过滤法、培养基稀释法等方法, 经过处理之后重新进行验证。

(三) 制备特殊供试品

在进行供试品制备的过程中, 要注意供试品存在假阴性的可能。在药品的常规生产过程中, 要将供试品对药物中微生物造成的影响消除, 可以合理的对微生物和供试品存在的差异进行利用, 保证在进行检测的过程中, 能够较为准确的对药品中微生物的含量进行检测。

在供试品的制备中, 常用的制备方法主要有三种, 包括中和法、薄膜过滤法、培养基稀释法等^[3]。

(1) 中和法

中和法的操作主要是依靠中和剂的作用。因此, 在进行中和剂选择的过程中, 要注意中和剂本身及与其中抑菌成分的结合产物, 都是要对微生物无毒的。如果对微生物有毒, 那么要注意其毒性不能对待检菌的检出造成影响, 例如第一代头孢菌素等。

(2) 薄膜过滤法

薄膜过滤法对过滤产品较为适用, 在检测中也是适用较广的一种方法, 对于无菌检查的应用也尤为重要。要以最大限度的减少抑菌效果为原则, 来选择薄膜过滤器, 还要尽量保证选择低吸付性的薄膜过滤器。如果药物中的抗菌物质不能单纯的被过滤操作去除掉, 还可以使用其他措施进行辅助工作。

(3) 培养基稀释法

有些试验样品的抑菌活性较弱, 不能使用薄膜过滤法, 可以选择用培养基稀释法。按照检验标准中规定量的要求在培养基中置入供试液, 对供试液进行稀释, 直到单位体积内样品中的抑制作用不明显。在采用培养基稀释法的过程中, 要注意对供试液的抑菌活性不明显和培养基内加入供试液量的关系。

结束语

综上所述, 在对药物中微生物污染检测方法进行验证的过程中, 很多因素都会对我们的验证结果造成影响。因此, 要针对不同的试验来选择合适的方法, 保证结果的准确。

参考文献:

- [1] 李翔, 黎春彤, 王晶, 等. 4种医院液体制剂微生物限度检验方法的建立[J]. 中国药师, 2019(6): 1183-1185.
- [2] 蒋波, 范一灵, 钟玮, 等. 气雾剂辅助取样装置作为取样替代方法的验证[J]. 中国医药工业杂志, 2018(6): 835-838.
- [3] 唐剑, 姚鹏. 医疗器械生产质量管理体系中微生物检验方面的监管研究[J]. 中国食品药品监管, 2019(8): 49-57.