

# 浅谈药品微生物检测准确性的影响因素

章满君

浙江昌海制药有限公司, 浙江 绍兴 312300

[摘要] 药品微生物检测项目是药品质量控制的重要组成部分,影响药品微生物检测结果准确性的因素有很多,人员、仪器设备、使用的试剂/培养基/菌种、检测方法、检测环境等,本文主要针对药品微生物的检验过程中,对影响检测准确性的相关因素展开讨论分析,建立科学合理的质量控制程序,避免由于检测误差而造成药品的不正确评价。

[关键词] 药品微生物检测; 质量控制; 准确性; 影响因素

## Discussion on the Factors Affecting the Accuracy of Drug Microbial Detection

ZHANG Manjun

Zhejiang Changhai Pharmaceutical Co., Ltd., Zhejiang Shaoxing, China 312300

**Abstract:** The drug microorganism detection project is an important part of the quality control of the drug, and the factors that affect the accuracy of the detection result of the drug microorganism are many, personnel, instrument and equipment, the reagent/ culture medium/ strain used, the detection method, the detection environment, etc., In this paper, a scientific and reasonable quality control program is established to avoid the incorrect evaluation of the drugs due to the detection error.

**Keywords:** Drug microbial detection; Quality control; Accuracy; Influencing factors

### 1 前言

药品质量直接关系到人民用药的安全性和有效性,而药品在生产过程中易受微生物的污染,对微生物的控制和检测,是药品生产过程中重要的环节,良好的微生物检测能够客观准确反映出药品中各种微生物的含量,药品是否已经受到微生物的污染。

### 2 药品中微生物的特点及检测意义

药品中微生物污染的不均一,且又具有可变性,使得客观呈现产品的真实情况变得困难,给检测工作带来更高的挑战;同时,检测过程对微生物有着重大的影响,鉴于这些原因,获得微生物的准确结果,控制药品微生物检测过程中的影响因素变得尤为重要。

如果药品受到微生物的污染,产生有害代谢产物,引起药品的变质,造成人体感染、中毒或致敏反应,严重时会造成患者的生命安全,同时也会给药品的生产造成极大阻力,企业名声受损,不利于药品企业发展。因此,对药品微生物进行准确科学地检测是至关重要的。

### 3 影响药品微生物检测准确性的关键因素

#### 3.1 样品

选择专业科学的抽样方案是微生物检测的基础,抽取的样品应能够反映整体样本的实际情况。因产品中受微生物污染的不均一性,故抽样方案应进行风险评估,要保证取得的样品包含微生物污染风险最大的产品,如进行无菌检测的样品,应包括无菌灌装的最初和最终的样品,以降低产品质量风险;取样过程也是易被微生物污染的过程,防止取样过程中的污染和交叉污染,取样环境应得到控制,接触药品的取样工具、样品容器等应经过灭菌处理;样品在储存过程中,也能改变微生物的活性,应在适宜的条件存放。总之,采集到有代表性的样品是检测准确性的前提。

#### 3.2 培养基

检测微生物最为关键的环节之一是培养基制备,培养基是微生物生长的营养物,培养基的性能与检测结果直接相关。每种微生物生长繁殖都有最适宜成份和 pH 值,培养基成份和 pH 值的改变直接影响微生物的存活。在配制培养基时,应用稀盐酸或稀氢氧化钠小心地调节 pH 值,使灭菌后的 pH 在要求范围内。

培养基灭菌结束，应马上从灭菌柜中取出，避免培养基焦化而颜色变深；使用培养基时，不能直接用电炉加热融化，也不能多次加热融化，培养基中的氨基酸、糖分等营养成分会被破坏，影响培养基的质量，会对实验结果造成 21% 的误差；培养基在贮存过程中应防止水分流失，琼脂培养基不能在低于 0℃ 的条件下保存，影响凝胶特性；培养基的注血量十五毫升左右，厚度为四毫米，不易过薄过厚，太薄容易造成水分流失，太厚会造成培养基中氧含量不足，抑制需氧菌的生长。

### 3.3 标准菌株

微生物检测时，使用的对照菌株必须选择标准菌株，且可溯源至国内或国外菌种保藏机构。实验室在保存和使用过程中，应观察标准菌株是否出现形态变异、耐药性变异等，应减少污染和保持菌种的生物特征稳定典型。药品微生物检测实验中常用的对照菌为无芽孢杆菌，存活时间较短，用生理盐水-蛋白胨缓冲液配置不同浓度的菌液，菌株在三天之后活菌数量会下降 40%，五天之后下降 70%，故规范、统一的操作程序来控制菌株制备和使用是微生物检测结果一致性的重要保证。

### 3.4 供试液制备

供试液匀质方式和条件在很大程度上会影响检测结果，供试液中如果有菌，则分散充分之后菌落生产数就更多。此外，供试液分散度不同还会影响供试液的 pH 值，从而影响微生物的生长，造成实验测试结果偏差。应用合理的方法进行供试液的制备，保证供试液均匀分散，且不改变样品中原有微生物数量和种类，这是供试液制备的先决条件。

### 3.5 结果观察与计数

药品微生物检测时如果细菌生长的小且密集，则容易出现肉眼偏差，计数发生失误。在菌落计数过程中，可以适当借助低倍显微镜或者放大镜来观察，避免将小气泡、培养基沉淀物以及药渣当做菌落给计数上去。计数过程需要小心谨慎，如果难以区别，可以按照实际情况适当延长培养时间，在菌落生长的更大、更明晰之后再行观察和计数。

### 3.6 人员资质

药品微生物检测的整个操作过程，必须严格遵守无菌操作。现如今，检测人员专业素质不高，不能正确进行结果观察和判断，是药品微生物检测的最大风险。微生物检测人员应选择有专业背景，受过相关专业培训，特别在洁净更衣、清洁消毒、培养基制备、镜检、菌种传代、菌落计数和结果判断等操作步骤上，需要对检测人员进行实操培训及资质确认，在具备微生物检测能力后，才可上岗操作。

### 3.7 环境控制

在药品的微生物检测中，先进的硬件设施及优质的实验室环境是检测结果准确的保障。因此，应当加强实验室环境设施的建设，注意人流物流及检测流程的顺畅，避免洁净物品与培养废弃物的交叉。洁净级别满足检测要求，阳性实验室的空调系统独立设计，定期对洁净环境进行悬浮粒子、浮游菌、沉降菌、表面微生物及温湿度、压差等监测，定期趋势分析，并对环境菌作鉴定，建立环境菌库。当实验结果出现偏差时，可进行相关的微生物溯源分析。

### 3.8 仪器设备

微生物检测的主要仪器设备有灭菌器、超净台、生物安全柜、培养箱等，定期进行性能确认和维保，确保设备处于良好的工作状态。培养温度对实验结果有着直接的影响，对培养箱定期进行温度分布验证是必不可少的，验证的温度要求应与培养的温度相一致；物品、培养基等的无菌性是通过灭菌设备的灭菌效果来保证的，灭菌器性能间接影响着检测准确性。灭菌器性能确认除进行温度分布确认外，还需进行装载热穿透测试、微生物挑战性测试，且当用于培养基灭菌时，应进行最小及最大装载的热穿透测试，确认培养基的无菌性和适用性结果，以保证培养基的灭菌效果与培养基的性能。故实验室仪器设备的规范管理，是保证检测结果准确性的重要因素。

### 3.9 检测方法

微生物检测方法与检测结果直接相关，由于某些供试品具有抑菌活性，必须对供试品的抑菌活性及测定方法的可靠性进行验证，如果使用了表面活性剂、中和剂或灭活剂，除证明其有效性外，还需证明对微生物无毒性。当检测方法发生变化，可能会影响检测结果时，应重新进行方法验证。科学合理的微生物检测技术是提高检测结果的准确性和检测效率的基础。

## 4 结束语

药品微生物检测是保证药品安全性和可靠性的重要手段，在药品生产和使用过程中有着不可或缺的作用。本文

通过对药品微生物检测意义以及检测特点的简单介绍，引出了影响药物品检测准确性的主要因素以及相关的改进方法，希望能够促进药品微生物检测更加高效、准确，并为相关药品检测工作提供一定的参考。

---

[参考文献]

---

- [1] 张萍. 药品微生物限度检查误差分析及应对措施[J]. 中外女健康研究, 2017, 6 (21): 104-106.
- [2] 刁龙翔. 新建QC实验室GMP管理规范化建设与实践[D]. 山东大学, 2015, 7 (9): 88-89.
- [3] 杨静. 药品微生物限度检查法的影响因素分析[J]. 中国药事, 2018, 22 (12): 1095-1096.
- [4] 张磊. 中国食品安全监管权配置问题研究[D]. 复旦大学, 2017, 8 (12): 90-90.
- [5] 薛坤. 我国微生物限度检查方法验证研究概况(综述)[J]. 中国城乡企业卫生, 2018, 5 (2): 91-93.
- [6] 王薇. 动物疫情公共危机政府防控能力建设研究[D]. 湖南农业大学, 2015, 4 (44): 133-134.