

## 附件 2

# 非无菌药品微生物控制中水分活度应用指导原则起草说明

## 一、制修订的目的意义

水分活度是影响微生物生长的关键参数，通过合理设计和有效控制药品水分活度，可降低微生物增殖风险，提高生产企业对药品微生物的控制水平。为进一步完善中国药典微生物控制体系，指导非无菌药品建立基于水分活度的微生物控制策略，国家药典委员会委托陕西省食品药品检验研究院牵头完成了“水活度测定在非无菌产品中的应用研究”课题，拟定了非无菌药品微生物控制中水分活度应用指导原则。

## 二、起草过程和总体思路

《非无菌药品微生物控制中水分活度应用指导原则》的起草依托于 2017 年度国家药典委员会国家药品标准提高课题“水活度测定在非无菌产品中的应用研究”，陕西省食品药品检验研究院、中国食品药品检定研究院、江西省药品检验检测研究院、上海市食品药品检验研究院、浙江省食品药品检验研究院、天津市药品检验研究院、辽宁省药品检验检测院、广东省药品检验所、四川省食品药品检验检测院、西安市食品药品检验所、西安交通大学、西安杨森制药有限公司、北京鸿测科技发展有限公司等 13 家单位组成的课题组共同参与。

对于制药工业来说，水分活度是一个相对较新的概念，且我国在该方面的研究尚不充分，在该参数引入药典标准体系用于微生物控制之前，课题组对其科学性、有效性、适用性等方面进行了系统的验证。其中，微生物生长所需水分活度研究验证与制药密切相关的典型微生物生长所需水分活度值，以期为利用水分活度进行微生物控制奠定基础；不同制剂药品水分活度分布调查以我国已上市非无菌化学药品制剂为研究对象，选择了《中国药典》2015 年版制剂通则中常见的 16 种非无菌化学药品制剂，测定其水分活度值，统计分析获得参考值，形成符合我国国情的更有针对性的水分活度值的参考数据；典型剂型药品在不同水分活度条件下生物负载的变化规律研究，验证在药品基质中水分活度对微生物生长繁殖的影响，是微生物控制策略形成的重要依据；水分活度测定仪器比对研究旨在调研我国当前水分活度测定仪器的性能差异以及判断测定仪器是否能够满足指导原则涉及的测定需求。

课题组在课题研究数据的基础上，借鉴吸收 USP <1112>的相关内容和最新文献研究成果，形成了指导原则草案。

### 三、需要说明的内容

1. 表 1 归纳了经课题实验验证和文献报道确认的微生物生长所需水分活度，明确了验证是在现版《中国药典》的培养体系下进行的，以利于理解和后续相关研究的开展。收载的原则是参照 USP <1112>微生物生长所需的水分活度，同时增加 USP 中未收载的经过本次验证确认的内容。

2. 表 1 中首次出现了多株相关微生物，为了便于应用，参考了指导原则 9207 表 1 和 9208 表 1 的编排体例，将英文对照写在中文名称的下方。

3. “水分活度测定”作为正文第 3 部分内容，明确了水分活度测定可采用的技术和方法，并将这些方法概括为仪器测定法和相对平衡湿度法。对于测定方法并不做详细要求，可根据对数据精度、时效性等合理选用。对测定时的校准、验证和适用性做原则性要求。