

無菌充填產品之滅菌檢查

楊若英 陳繼昌 謝榮添

第二組

摘要

依藥典規定眼用製劑應為無菌的，但若因其製造、分裝、運送或保存之不當，以致受到微生物污染時，對於消費者將造成種種程度的傷害，而嚴重者可能有失明之虞。本局有鑑於此，遂於民國78年2月間在全省各地藥局(房)抽購眼用製劑檢體100件，其中國產者有50件，進口者有50件，分別以U.S.P.XXI¹所載之密閉式微孔濾膜法及直接接種法進行其滅菌檢查。檢驗結果為陽性者有四件，佔抽購總件數4%，且均為國產製劑；其結果為陽性者濾膜法及直接法兩者均為陽性，陰性者則兩法亦均為陰性。若再依製劑種類區分，則在檢體100件中眼藥水有48件，陽性者2件，佔總件數之4.1%。隱形眼鏡用液52件中陽性者有2件，佔3.8%。所有陽性檢體再以USP XXI中之Microbial Limit Test方法試驗是否存有大腸桿菌、綠膿桿菌、沙門氏菌或金黃色葡萄球菌，結果均呈陰性。

前言

在USP XXI¹1960, JP IX²1976, ChP III³1980²對眼用溶液即有無菌的要求。而眼藥膏則在USP XVIII⁴1973, BP⁵1973³, JPX 1981亦有無菌之規定。此類眼用製劑均無法在分裝完成後，進行加熱滅菌處理而為無菌操作沖填之製劑，若遭受微生物污染可能對人體產生某種程度的傷害，而嚴重者可能有失明之慮，亦會引起藥品的變質而影響其安定。在1981⁴年本局曾進行市售眼藥水及眼藥膏滅菌程度之調查，其陽性率有26.4%。在1981年進行市售隱形眼鏡消毒藥水之品質調查，其滅菌檢查陽性率為9.8%。進年來本局日常檢驗工作中仍有無菌沖填產品之滅菌檢查不合格案例發生，有鑑於此，故進行本抽樣檢驗之工作。

材料與方法

1.材料：

(一)培養基⁵：硫醇乙酸培養基及大豆分解蛋白質乾酪素培養基均為Difco Laboratories出品。

(二)檢體：市售眼藥水每件抽購10瓶，隱形眼鏡用溶液每件抽購5瓶。

(三)濾膜：採用Millipore co.出品之Steritest units。

2.方法：

(一)滅菌檢查操作前後，以離心空氣採樣器測試無菌操作台內之無菌條件，用TSA-agar strip在35°C培養48小時測試總細菌數，用HS-agar在25°C培養3~5天測試酵母菌及黴菌數。

(二)直接接種法：取0.5ml檢體分別移置硫醇乙酸鹽及大豆分解蛋白質乾酪素培養基內，其培養基容量均為15ml。

(三)微孔濾膜法⁶：用密閉式方法，其檢體用量為20~100ml，檢品過濾後再以洗淨液沖洗三

無菌充填產品之滅菌檢查

次,每次用洗淨液100ml。然後分別輸入硫醇乙酸鹽及大豆分解蛋白質乾酪素培養基各100ml。

(四)硫醇乙酸鹽培養基在35°C 培養七日以上觀察細菌之生長。大豆分解蛋白質乾酪素培養基在25°C 培養七日以上觀察酵母菌及黴菌之生長。

(五)經檢驗為陽性之檢體參照USPXXI中之Microbial Limit Test方法測試其總生菌數,並且以增殖培養基在35°C 培養48小時再以選擇性培養基分離培養,予以鑑定是否有大腸桿菌、綠膿桿菌、沙門氏菌及金黃色葡萄球菌之存在。

結 果

1.滅菌檢查結果為陽性者有四件,佔抽購總件數4%,且均為國產製劑(表一);其結果為陽性者

直接接種法及微孔濾膜法均為陽性,兩法中各使用之硫醇乙酸培養基及大豆分解蛋白質乾酪素培養基全部為陽性,陰性者則兩法亦均為陰性。若再依製劑種類區分,則在檢體100件中眼藥水有48件,陽性者2件,佔其件數之4.1%。隱形眼鏡用液52件中陽性者有2件,佔3.8%。若再以廠別區分,眼藥水48件中國產者有30件,其陽性者有2件,佔其件數之6.67%(表二);隱形眼鏡用液52件中國產者有20件,其陽性者有2件,佔其件數之10%(表三)。

2.滅菌檢查陽性4件檢體中其生菌數約有 10×10^4 CFU/ml 者有3件,約 10×10^5 CFU/ml 者有1件。經鑑定試驗結果其大腸桿菌、綠膿桿菌、沙門氏菌及金黃色葡萄球菌均呈陰性(表四)。

表一

檢體件數		陽性		陰性	
		件數	百分率	件數	百分率
國產	50	4	8	46	92
輸入	50	0	0	50	100
合計	100	4	4	96	96

表二

檢體件數		陽性		陰性	
		件數	百分率	件數	百分率
國產	30	2	6.67	28	93.3
輸入	18	0	0	18	100
合計	48	2	4.2	46	95.8

表三

檢體件數		陽性		陰性	
		件數	百分率	件數	百分率
國產	20	2	10	18	90
輸入	32	0	0	32	100
合計	52	2	3.8	50	96.2

表四

檢體號碼	滅菌檢查	生菌數 / ML	大腸桿菌	綠膿桿菌	沙門氏菌	金黃色葡萄球菌
1	陽性	5.4X10 ⁴	陰性	陰性	陰性	陰性
2	陽性	2.8X10 ⁴	陰性	陰性	陰性	陰性
3	陽性	7.5X10 ⁴	陰性	陰性	陰性	陰性
4	陽性	2.9X10 ⁵	陰性	陰性	陰性	陰性

討 論

1. 本次抽購調查檢驗結果比1981年眼藥水滅菌檢查之陽性率為27.6%及1986⁷隱形眼鏡消毒藥水之陽性率為9.1%為低,但仍有陽性率4%,且均為國產製劑。由此顯示國產製品之滅菌問題仍然存在,推究其原因可能有如下數點:
 (一)眼用製劑之滅菌檢查亦應自最初之成份原料起,繼續在製程中及最後成品為止,分開進行或目前一些藥廠比較不能如此嚴謹進行確實驗證以達成有效之品質管制。
 (二)滅菌檢查試驗方法不正確,使用之培養基有誤。
 (三)沖填用塑膠瓶、蓋、內塞及其器材等滅菌未加以驗證。
 (四)無菌沖填操作時未能確實掌握無菌操作程序以避免細菌之污染。
2. 在1986年隱形眼鏡消毒藥水,曾有兩件被檢出眼睛若受到感染恐有失明之虞的綠膿桿菌,而本次檢驗則均未檢出,亦未檢出有病原菌之大腸桿菌、沙門氏菌及金黃色葡萄球菌。

參考文獻

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1985. The Pharmacopeia of

- United States of America, XXI Revision, p. 1156-1159. Washington, D.C.
2. 衛生署中華藥典編修委員會. 1980. 滅菌檢查法, 中華藥典第三版附錄p.65-68. 行政院衛生署. 台北.
3. British Pharmacopeia Commission. 1973. Test for Sterility, British Pharmacopeia, Volume II Appendix XVII, p.A121. London.
4. 林士鈺, 陳繼昌, 洪其璧. 1981. 台灣地區市售眼藥水及眼藥膏滅菌程度之調查. 藥物食品檢驗局調查研究年報. 1 : 231-233.
5. Claire B. Cox, F.C. Feeley and Margaret Pittman. 1973. Sterility testing : detection of fungi and yeasts in the presence of preservatives. Journal of Biological Standardization. 1 : 11-19.
6. Barbara L. Green and Warren Litsky. 1979. Evaluation of a closed system for sterility testing of parenterals. Pharmaceutical Technology. November : 72-77.
7. 王雅惠, 黃成禹, 莊清堯, 賈東明, 陳繼昌, 謝榮添, 林嘉伯. 1989. 市售隱形眼鏡消毒藥水之品質調查. 藥物食品檢驗局調查研究年報. 7 : 182-183.

無菌充填產品之滅菌檢查



THE STERILITY TEST OF ASEPTIC FILLING PREPARATIONS

RUOH-ING YANG, CHI-TSUN CHEN AND JUNG-TIAN HSIEN

DIVISION OF PHARMACOBIOLOGY

ABSTRACT

One hundred ophthalmic preparations collected from different city of Taiwan on February 1989. Among these samples, 52 samples were contact lens solution, 48 samples were eye drop. The sterility test was operated by closed membrane filtra-

tion and directed transfer method of U.S.P XXI. 2 contact lens solutions were positive (3.8%). 2 eye drops were positive (4.1%). The positive samples were made in Taiwan.

KEY WORD : closed membrane filtration, directed transfer method