

附件：非无菌药品微生物控制中水分活度应用指导原则公示稿（第二次）

1 非无菌药品微生物控制中水分活度应用指导原则

2 本指导原则用于指导非无菌药品建立基于水分活度的微生物控制策略。本指导
3 原则为非无菌药品建立基于水分活度的微生物控制策略提供指导。非无菌药品的水
4 分活度与潜在微生物生长繁殖密切相关，降低水分活度有利于防止微生物在药品中
5 的生长繁殖。

6 非无菌药品在处方设计阶段，可通过优化处方获得较低水分活度，降低微生物
7 繁殖风险；在生产过程中，低水分活度药品可通过评估后降低微生物限度检查频次，
8 并为其他微生物污染分析评估提供参考。

9 1.微生物生长所需水分活度

10 低水分活度可用于控制由微生物导致的药品变质。通过干燥或加入糖、盐及其
11 他物质的方式均可降低水分活度，从而使药品具有一定的抑制微生物生长繁殖能力。
12 药品的其他属性如较低或较高pH值、缺乏营养、含表面活性剂、含抑菌剂等因素均
13 有助于抑制微生物生长繁殖。

14 一般情况下，不同种群微生物生长所需水分活度不同。可根据革兰阴性菌、革
15 兰阳性菌、细菌芽孢、霉菌和酵母菌生长所需水分活度差异，建立合理的微生物限
16 度检查和控制策略。如水分活度低于0.950-91，铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和沙门
17 菌在药品中不适宜生长繁殖；水分活度低于0.86，金黄色葡萄球菌在药品中不适宜
18 生长繁殖；水分活度低于0.77，黑曲霉在药品中不适宜生长繁殖；水分活度低于0.60，
19 耐高渗酵母和耐旱真菌在药品中不适宜生长繁殖。代表性微生物生长所需的最低水
20 分活度参考值见表1。

21 表1 代表性微生物生长所需的最低水分活度参考值

细菌	水分活度	霉菌和酵母菌	水分活度
铜绿假单胞菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	0.97	匍枝根霉黑根霉 (<i>Rhizopus stolonifer</i>)	0.93

		(<i>Rhizopus nigricans</i>)	
蜡样芽胞杆菌 (<i>Bacillus cereus</i>)	0.95	密丛毛霉 (<i>Mucor plumbeus</i>)	0.92
A型肉毒梭菌 (<i>Clostridium botulinum</i> , TypeA)	0.95	粘质红酵母 (<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>)	0.92
大肠埃希菌 (<i>Escherichia coli</i>)	0.95	酿酒酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	0.90
产气荚膜梭菌 (<i>Clostridium perfringens</i>)	0.95	白色念珠菌 (<i>Candida albicans</i>)	0.87
乳酸杆菌 (<i>Lactobacillus viridescens</i>)	0.95	拟青霉 (<i>Paecilomyce variotti</i>)	0.84
沙门菌 (<i>Salmonella spp.</i>)	0.95	产黄青霉 (<i>Penicillium chrysogenum</i>)	0.83
洋葱伯克霍尔德菌 (<i>Burkholderia cepacia</i>)	0.95	烟曲霉 (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	0.82
产气肠杆菌 (<i>Enterobacter aerogenes</i>)	0.94	光孢青霉 (<i>Penicillium glabrum</i>)	0.81
溶壁微球菌 (<i>Micrococcus lysodeketicus</i>)	0.93	黄曲霉 (<i>Aspergillus flavus</i>)	0.78
生孢梭菌 (<i>Clostridium sporogenes</i>)	0.92	黑曲霉 (<i>Aspergillus niger</i>)	0.77
枯草芽胞杆菌 (<i>Bacillus subtilis</i>)	0.90	鲁氏接合酵母 鲁氏酵母(耐高渗酵母) (<i>Zygosaccharomyces rouxii</i>)	0.62

		(<i>Zygosaccharomyces rouxii</i>)	
金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	0.86	双孢菇耐旱霉菌 (耐旱真菌)	0.61
盐生盐杆菌 (嗜盐细菌) (<i>Halobacterium halobium</i>) (<i>halophilic bacterium</i>)	0.75	(<i>Xeromyces bisporus</i>) (<i>xerophilic fungi</i>)	

22 对低水分活度耐受的微生物，如梭菌属和芽孢杆菌属的芽孢、沙门菌和丝状真
23 菌等在低水分活度药品中不适宜生长繁殖，但可能会持续存活，应注意此类微生物
24 对药品安全性的潜在风险。

25 2.非无菌药品水分活度与微生物控制策略

26 不同剂型药品的水分活度分布范围不同，可依据药品水分活度建立药品微生物
27 控制策略。表2是基于水分活度的部分非无菌化学药品制剂微生物限度检查推荐方案。
28 在建立非无菌化学药品具体品种的常规微生物控制方案时，除应考虑水分活度外，
29 还应考虑原辅料、生产环境、生产工艺、药品抑菌特性及微生物限度检查相关历史
30 数据等因素的影响。表2所列“**临界水分活度**”为**部分非无菌化学药品**制剂代表性水
31 分活度值，应用时还应测定药品的实际水分活度，在风险评估的基础上建立合理的
32 微生物污染控制策略。

33 表 2 基于水分活度的部分非无菌化学药品制剂微生物限度检查推荐方案

非无菌化学 药品制剂	代表性 临界 水分活度	高风险 污染菌	微生物限度检查建议
凝胶剂	0.99	革兰阴性菌	需氧菌总数，霉菌和酵母菌总数，不得 检出金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌
洗剂	0.99	革兰阴性菌	需氧菌总数，霉菌和酵母菌总数，不 得检出金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞 菌和白色念珠菌

喷雾剂	0.98	革兰阴性菌	需氧菌总数，霉菌和酵母菌总数，不得检出金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌
口服液体制剂	0.96	革兰阴性菌	需氧菌总数，霉菌和酵母菌总数，不得检出大肠埃希菌和沙门菌
乳膏剂	0.96	革兰阴性菌	需氧菌总数，霉菌和酵母菌总数，不得检出金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌
糖浆剂	0.84	霉菌和酵母菌	需氧菌总数，霉菌和酵母菌总数
软膏剂	0.67	霉菌	霉菌和酵母菌总数
气雾剂	0.56	-	风险评估的基础上可以减少微生物限度检查频次风险评估的基础上，设置合理的微生物限度检查频次
贴膏剂	0.55	-	风险评估的基础上可以减少微生物限度检查频次风险评估的基础上，设置合理的微生物限度检查频次
胶囊剂	0.55	-	风险评估的基础上可以减少微生物限度检查频次风险评估的基础上，设置合理的微生物限度检查频次
贴剂	0.50	-	风险评估的基础上可以减少微生物限度检查频次风险评估的基础上，设置合理的微生物限度检查频次
栓剂	0.49	-	风险评估的基础上可以减少微生物限度检查频次风险评估的基础上，设置合理的微生物限度检查频次
片剂	0.44	-	风险评估的基础上可以减少微生物限度检查频次风险评估的基础上，设置合理的微生物限度检查频次
散剂	0.43	-	风险评估的基础上可以减少微生物限度检查频次风险评估的基础上，设置合理的微生物限度检查频次
颗粒剂	0.39	-	风险评估的基础上可以减少微生物限度检查频次风险评估的基础上，设置合理的微生物限度检查频次
丸剂	0.38	-	风险评估的基础上可以减少微生物限度检查频次风险评估的基础上，设置合理的微生物限度检查频次

35 固体制剂和非水溶液型制剂，由于较低的水分活度限制了污染微生物的生长繁殖，
 36 其微生物限度检查频次可以通过审查药品的历史数据，可以根据微生物检验的历史
 37 数据，结合原辅料、水、生产过程、制剂和包装的微生物污染控制等因素合理设置
 38 微生物限度检查频次。历史数据通常包括药品开发、扩大生产、过程验证阶段的微
 39 生物检测数据和适宜批次日常检验中微生物限度检验数据，以确定药品低微生物污
 40 染风险的特性。

41 低水分活度生物负载的非无菌化学药品制剂可采用本指导原则设置合理的日常微
 42 生物污染控制方案。经全面的风险评估确定为低微生物污染风险的非无菌化学药品制剂，
 43 可适当减少微生物限度检查频次；高水分活度的非无菌水溶液型制剂，微生物污染和
 44 增殖风险较高，应评估潜在的高风险污染微生物，对微生物检查频次和内容进行严
 45 格控制，必要时需增加微生物限度检查频次。

46 水分活度还可用于某些剂型药品的处方优化。如非无菌液体制剂和外用制剂研
 47 发阶段的处方筛选，可通过调节水分活度提高处方体系的抑菌效力；多剂量包装药
 48 品可通过调节氯化钠、蔗糖、乙醇、丙二醇或甘油的处方用量降低药品水分活度，
 49 提高体系抑菌效力。

50 3.水分活度测定

51 水分活度测定可采用物理或化学方法，常用的方法有仪器测定法（露点/冷面镜
 52 法、电子湿度计法或采用其他技术的仪器方法）和相对平衡湿度法。样品的处理方
 53 式会影响某些药品的测定结果，应根据测定目的选择适宜的仪器设备。使用露点/
 54 冷面镜法或其他技术的仪器测定法进行水分活度测定时，应对仪器进行验证和校准，
 55 评价仪器的适用性。表3列出了25°C常用的标准饱和盐溶液的水分活度值，用于仪
 56 器的验证和校准。

57 表3 用于校准水分活度测定仪器的常用标准饱和盐溶液（25°C）

饱和盐溶液	溶解度 (wt%)	相对平衡湿度 (ERH%)	水分活度 (a_w)
硫酸钾(K ₂ SO ₄)	10.7	97.30	0.973±0.005
氯化钾 (KCl)	26.4	84.34	0.843±0.003

氯化钠(NaCl)	26.5	75.29	0.753±0.001
溴化钠 (NaBr)	48.6	57.57	0.576±0.004
硝酸镁(Mg(NO ₃) ₂)	41.6	52.89	0.529±0.002
碳酸钾 (K ₂ CO ₃)	52.9	43.16	0.432±0.004
氯化镁(MgCl ₂)	26.2	32.78	0.328±0.002
乙酸钾(KCH ₃ CO ₂)	72.9	22.51	0.225±0.003
氯化锂 (LiCl·LiCl ₂)	35.5	11.30	0.113±0.003

58 注：“wt%”为“质量百分比浓度”，用来表达单位质量的溶液中含有某物质的百分比。

59 附录：水分活度概念

60 水分活度（water activity）， a_w ，是相同温度下药品水蒸汽压（ P ）与纯水蒸汽
61 压（ P_0 ）的比值。它在数值上等于封闭系统中由药品产生的平衡相对湿度（ERH）
62 的1/100。平衡相对湿度可通过测量蒸汽压或露点的方法直接测定，也可通过传感器
63 间接测定。

64 水分活度和平衡相对湿度之间的关系由以下等式表示：

$$65 \quad a_w = P/P_0, \text{ ERH}(\%) = a_w \times 100$$

66 水分活度是物理化学术语，反映药品中水的能量状态，表示水与药品成分之间
67 结合的紧密程度，数值介于0~1。

68 水分活度与水分含量概念不同，水分活度与水分含量的关系可用吸附-解吸附
69 等温线（moisture sorption-desorption isotherms）表示，它是指恒定温度下，非无菌制
70 剂水分含量与水分活度的关系曲线。—，吸附-解吸附等温线用于研究非无菌药品水分
71 与固体之间相互作用关系，比较不同的非无菌制剂吸湿特性的差异，评价预测影响
72 药品质量的关键水分活度的有力工具。

起草单位：陕西省食品药品检验研究院 联系电话：029-62288403, 13649201777

参与单位：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

北京鸿测

非无菌药品微生物控制中水分活度应用指导原则

第二次公示稿修改说明

根据2023年4月非无菌药品微生物控制中水分活度应用指导原则首次公示稿的反馈意见和建议，国家药典委员会微生物专业委员会进行了研讨，在第一次公示稿的基础上修订了部分内容，主要为：

1. 第19、21行，修改文中有关表1的名称为“代表性微生物生长所需的最低水分活度参考值”。

2. 第16行，“如水分活度低于0.91，铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和沙门菌在药品中不适宜生长繁殖”修改为“如水分活度低于0.95，铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和沙门菌在药品中不适宜生长繁殖”，使上下文保持一致。

3. 第21行，表1中“黑根霉(*Rhizopus nigricans*)、鲁氏酵母(耐高渗酵母)(*Zygosaccharomyces rouxii*) (osmophilic yeast)”修改为“匍枝根霉(*Rhizopus stolonifer*)、鲁氏接合酵母(*Zygosaccharomyces rouxii*)”，使用规范的中文名和拉丁文名。

4. 第30~33行，“表2所列“临界水分活度”为制剂代表性水分活度值”修改为“表2所列为部分非无菌化学药品制剂代表性水分活度值”，表格内“临界水分活度”修改为“代表性水分活度”，使表述更明确具体、与上下文统一。

5. 第36~40行，“其微生物限度检查频次可以通过审查药品的历史数据，结合原辅料、水、生产过程、制剂和包装的微生物污染控制”修改为“可以根据微生物检验的历史数据，结合原辅料、水、生产过程、制剂和包装的微生物污染控制等因素合理设置微生物限度检查频次。”，并删除本段后面所有内容。

6. 第41行，“低水分活度生物负载的非无菌化学药品制剂可采用本指导原则设置合理的日常微生物污染控制方案”修改为“低水分活度的非无菌化学药品制剂可采用本指导原则设置合理的日常微生物污染控制方案”，删除“生物负载”，句意明确承接下文。

7. 第51~57行，将表3的名称修改为“用于校准水分活度测定仪器的常用标准饱和盐溶液(25℃)”，同步修改文中的“25℃常用的标准饱和盐溶液的水分活

度值”，添加“常用”2字更具代表性，且不易产生歧义；删除涉及明确测试法的名称：“露点/冷面镜法、电子湿度计法或采用其他技术的仪器方法”、“露点/冷面镜法或其他技术的”，避免企业产生歧义或不必要的误会、顾虑。

8. 第54、56行，删除“验证和”、“的验证和”，修改为“应对仪器进行校准”、“用于仪器的校准”。

9. 第70~72行，“用于研究非无菌药品水分与固体之间相互作用关系，比较不同的非无菌制剂吸湿特性差异，评价预测影响药品质量关键水分活度的有力工具。”修改为“吸附-解吸附等温线可用于研究非无菌药品水分与固体之间相互作用关系，比较不同的非无菌制剂吸湿特性的差异，评价预测影响药品质量的水分活度”。

10. 第33行，表2气雾剂以下表格中删除“风险评估的基础上可以减少微生物限度检查频次”，修改为“风险评估的基础上，设置合理的微生物限度检查频次”使上下文保持一致。