

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.07.028

硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂微生物限度检查方法的建立和验证

雷春华¹, 王明巧^{1,2,3}, 黄洁瑕^{1,2,3}, 肖海文^{1,2,3}, 李雪梅¹, 林文辉^{1,2,3}

(1. 广东同德药业有限公司, 广东 湛江 524018; 2. 国家中药现代化工程技术研究中心·药用植物油研究
<湛江>分中心, 广东 湛江 524018; 3. 湛江市明德医药科技有限公司, 广东 湛江 524018)

摘要:目的 建立和验证硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂的微生物限度检查方法。方法 根据2015年版《中国药典(四部)》非无菌产品微生物限度检查方法,采用薄膜过滤法测定试验菌株的回收率,确立需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数计数方法、控制菌检查方法,并进行验证。结果 需氧菌、霉菌和酵母菌总数计数采用薄膜过滤法时,回收率均在0.5~2.0范围内;控制菌的检查采用常规法,结果均符合2015年版《中国药典(四部)》的规定。结论 该方法准确、可靠,可用于硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂的微生物限度检查。

关键词:硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂;微生物限度;薄膜过滤法;方法学验证;质量控制

中图分类号:R917;R974. *3 文献标识码:A 文章编号:1006-4931(2020)07-0098-04

Establishment and Validation of Microbial Limit Test Methods for Salbutamol Sulfate Inhalation Aerosol

LEI Chunhua¹, WANG Mingqiao^{1,2,3}, HUANG Jiexia^{1,2,3}, XIAO Haiwen^{1,2,3}, LI Xuemei¹, LIN Wenhui^{1,2}

(1. Guangdong Tonde Pharmaceutical Co., Ltd., Zhanjiang, Guangdong, China 524018; 2. National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine Medicinal Plant Oil Research <Zhanjiang> Branch, Zhanjiang, Guangdong, China 524018; 3. Zhanjiang Mingde Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Zhanjiang, Guangdong, China 524018)

Abstract: Objective To establish and validate microbial limit test methods for salbutamol sulfate inhalation aerosols. **Methods** According to the microbial limit test method of four non-sterile products of the Chinese Pharmacopoeia 2015 Edition, the recovery rate of the test strain was determined by membrane filtration method, and the total number of aerobic bacteria, the total number of molds and yeasts, the control method of the control bacteria were established, and authenticated. **Results** The total aerobic bacteria count, the total number of molds and yeasts were counted in the range of 0.5-2.0 by membrane filtration method, and the control bacteria were tested by conventional methods. The results were in compliance with the Chinese Pharmacopoeia 2015 Edition. **Conclusion** The method is accurate and reliable, which is suitable for microbial limit inspection of salbutamol sulfate inhalation aerosol.

Key words: salbutamol sulfate inhalation aerosol; microbial limit; membrane filtration method; methodological validation; quality control

硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂为葛兰素史克公司产品 万托林(Ventolin)的仿制药,临床主要用于缓解哮喘或

第一作者:雷春华,女,大学本科,制药中级工程师,研究方向为药物质量管理,(电子信箱)417387913@qq.com。

[△]通信作者:林文辉,男,中药学中级工程师,研究方向为药物开发及质量管理,(电子信箱)492580075@qq.com。

到本试验的最佳条件为 A₂B₃C₁。故可优选出最佳工艺条件为 A₂B₃C₁,即以粉碎粒度为粗粉,浸渍时间为 15 d,乙醇浓度为 45%。

在中药制剂的提取工艺研究过程中,由于中药成分的复杂性,有效成分难以完全确定,故某单一成分或提取率不应作为考察的唯一标准^[5-6]。双指标甚至多指标加权评分法的应用,可更好地作为考量标准,有效地控制制剂提取工艺。

皂苷类为三七的主要活性成分。本研究结果显示,人参皂苷 R_{g1} 与 人参皂苷 R_e 分离不好,三七皂苷 R₁ 与处方中其他成分分离不好,影响定量的准确性,最终选定人参皂苷 R_{b1} 作为考察指标^[7-8]。

参考文献:

[1] 鹿晓晨,刘志东,黄 瑞,等. 多指标加权评分法优选肛洗二号凝胶剂的提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(16):22-24.

- [2] 潘 虹,包永睿,孟宪生,等. 综合权重相关分析优选鸡血藤抗肝肿瘤组分的提取工艺[J]. 中成药,2015,37(11):2413-2417.
- [3] 常占璞,古丽巴哈尔·卡吾力,王 梅,等. 基于多指标权重分析和正交设计法优选复方必清颗粒的提取工艺[J]. 中国现代应用药学,2019,36(1):64-68.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:59-61.
- [5] 兰保强,饶伟源,邓聿胤,等. 金花跌打酊渗滤[J]. 广西中医药,2014,37(1):77-79.
- [6] 张守平,李广华,张 杰. 关于中药提取正交试验设计的疑问和探讨[J]. 齐鲁药事,2011,30(9):546-547.
- [7] 曾以旺,王少平,陈燕瑞,等. 三七乙醇提取工艺优选[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(12):44-46.
- [8] 曾以旺,王少平,陈燕瑞,等. 基于多指标权重分析和正交设计法对三七跌打损伤软膏提取工艺的探究[J]. 中药材,2017,40(2):412-415.

(收稿日期:2019-09-10)

慢性阻塞性肺疾病(可逆性气道阻塞疾病)患者的支气管痉挛,以及预防急性运动诱发的哮喘,或其他过敏原诱发的支气管痉挛^[1]。按2015年版《中国药典(四部)》通则0111中吸入制剂要求,吸入制剂在生产和贮藏期间微生物限度应符合要求。本研究中根据2015年版《中国药典(四部)》(通则1105及通则1106)非无菌产品微生物限度检查方法,建立并验证其微生物限度检查方法,对3批产品进行方法适用性试验。现报道如下。

1 仪器与材料

1.1 仪器

SWCJ-A型净化工作台(上海浦东荣丰科学仪器有限公司);YP5002型电子天平(上海佑科仪器有限公司);BPH-9162型精密恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);SHP-250型智能生化培养箱(上海三发科学仪器有限公司);LT-CPS80C型立式压力蒸汽灭菌器(立德泰勃<上海>科学仪器公司);SPX-250B型生化培养箱(上海跃进医疗器械有限公司);HTY-601型集菌仪(杭州泰林生物技术设备公司)。

1.2 材料

标准菌种:金黄色葡萄球菌[CMCC(B)26003]、铜绿假单胞菌[CMCC(B)10104]、枯草芽孢杆菌[CMCC(B)63501]、大肠埃希菌[CMCC(B)44102]、白色念珠菌[CMCC(F)98001]、黑曲霉[CMCC(F)98003],均购自中国食品药品检定研究院。

培养基:胰酪大豆胨琼脂培养基、沙氏葡萄糖琼脂培养基、pH 7.0氯化钠-蛋白胨缓冲液、胰酪大豆胨液体培养基、甘露醇氯化钠琼脂培养基、溴化十六烷基三甲胺琼脂培养基、沙氏葡萄糖液体培养基、麦康凯液体培养基、麦康凯琼脂培养基、肠道菌增菌液体培养基、紫红胆盐葡萄糖琼脂培养基,均购自广东环凯微生物科技有限公司。

试药:硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂(广东同德药业有限公司,批号分别为20160201,20160202,20160301)。

2 方法与结果

2.1 溶液制备

2.1.1 供试液制备

需氧菌、霉菌和酵母菌:取60瓶供试品,置-20℃冰箱内冷冻约1h,取出,迅速消毒品开启部位,用无菌钢锥在该部位钻1个小孔,放至室温,并轻轻转动容器,使抛射剂缓缓全部释出。用无菌注射器吸出全部药液,然后取供试品10mL,加无菌pH 7.0氯化钠-蛋白胨缓冲液至100mL,摇匀,制成1:10的供试液。用同一稀释液将1:10供试液同法稀释成1:20的供试液。

控制菌:取供试品10mL,加无菌胰酪大豆胨液体培养基至100mL,摇匀,制成1:10的供试液。混匀,置20~25℃培养2h。

2.1.2 菌液制备

需氧菌、霉菌和酵母菌:取金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌的新鲜培养物,用pH 7.0氯化钠-蛋白胨缓冲液或无菌0.9%氯化钠溶液制成适宜浓度的菌悬液。取黑曲霉的新鲜培养物加入3~5mL含0.05%聚山梨酯80的pH 7.0氯化钠-蛋白胨缓冲液或无菌0.9%氯化钠溶液,将孢子洗脱。采用适宜方法吸出孢子悬液置无菌试管内,用含0.05%聚山梨酯80的pH 7.0氯化钠-蛋白胨缓冲液或无菌0.9%氯化钠溶液制成适宜浓度的黑曲霉孢子悬液。作为做活菌计数,备用。

控制菌:将大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌分别接种于胰酪大豆胨液体培养基中或在胰酪大豆胨琼脂培养基上,30~35℃培养18~24h,取培养物1mL,用无菌0.9%氯化钠溶液稀释成适宜浓度的菌悬液。

2.2 需氧菌、霉菌和酵母菌总数计算方法适用性试验

2.2.1 需氧菌^[2-6]

试验组:取1:20供试液9.9mL,加入不大于1000cfu铜绿假单胞菌菌液0.1mL,混匀,置100mL 0.9%氯化钠溶液中全量过滤,使每张滤膜所滤过的供试液中含铜绿假单胞菌不大于100cfu,再用0.9%氯化钠溶液冲洗5次,每次冲洗100mL,取出滤膜,菌面朝上,贴于胰酪大豆胨琼脂平板上,倒置30~35℃培养3d,计数试验组的菌落数。每株试验菌制备2张膜。按上述方法同法操作金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌、黑曲霉。

菌液对照组:取pH 7.0氯化钠-蛋白胨缓冲液9.9mL,加入不大于1000cfu铜绿假单胞菌菌液0.1mL,混匀,置100mL 0.9%氯化钠溶液中全量过滤,使每张滤膜所滤过的供试液中含铜绿假单胞菌不大于100cfu,再用0.9%氯化钠溶液冲洗5次,每次冲洗100mL,然后取出滤膜,菌面朝上,贴于胰酪大豆胨琼脂平板上,倒置30~35℃培养3d,计数菌液对照组的菌落数。每株试验菌制备2张膜。按上述方法同法操作金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌、黑曲霉。

供试品对照组:取1:20供试液9.9mL,加入pH 7.0氯化钠-蛋白胨缓冲液0.1mL,混匀,置100mL 0.9%氯化钠溶液中全量过滤,用0.9%氯化钠溶液冲洗5次,每次冲洗100mL,然后取出滤膜,菌面朝上,贴于胰酪大豆胨琼脂平板上,倒置30~35℃培养3d,计数供试品的需氧菌总数。平行制备2张膜。

2.2.2 霉菌和酵母菌^[2-6]

试验组:取1:20供试液9.9mL,加入不大于1000cfu白色念珠菌菌液0.1mL,混匀,置100mL 0.9%氯化钠溶液中全量过滤,使每张滤膜所滤过的供试液中含白色念珠菌不大于100cfu,再用0.9%氯化钠溶液冲洗5次,

每次冲洗 100 mL,然后取出滤膜,菌面朝上,贴于沙氏葡萄糖琼脂平板上,倒置 20~25℃ 培养 5 d,计数试验组的菌落数。每株试验菌制备 2 张膜。同法操作黑曲霉。

菌液对照组:取 pH 7.0 氯化钠-蛋白胨缓冲液 9.9 mL,加入不大于 1 000 cfu 白色念珠菌菌液 0.1 mL,混匀,置 100 mL 0.9% 氯化钠溶液中全量过滤,使每张滤膜所滤过的供试液中含白色念珠菌不大于 100 cfu,再用 0.9% 氯化钠溶液冲洗 5 次,每次冲洗 100 mL,然后取出滤膜,菌面朝上,贴于沙氏葡萄糖琼脂平板上,倒置 20~25℃ 培养 5 d,计数菌液对照组的菌落数。每株试验菌制备 2 张膜。同法操作黑曲霉。

供试品对照组:取 1:20 供试液 9.9 mL,加入 pH 7.0 氯化钠-蛋白胨缓冲液 0.1 mL,混匀,置 100 mL 0.9% 氯化钠溶液中全量过滤,再用 0.9% 氯化钠溶液冲洗 5 次,每次冲洗 100 mL,然后取出滤膜,菌面朝上,贴于沙氏葡萄糖琼脂平板上,倒置 20~25℃ 培养 5 d,计数供试品的霉菌和酵母菌总数。平行制备 2 张膜。

2.2.3 回收率^[7]

试验菌株的回收率=(试验组平均菌落数-供试品对照组平均菌落数)/菌液组平均菌落数。结果见表 1。3 批样品采用薄膜过滤法,铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌、黑曲霉的菌落比值均在 0.5~2.0 范围内,结果表明,该方法可用于检查本品的需氧菌、霉菌和酵母菌总数。

表 1 需氧菌、霉菌和酵母菌总数计数方法适用性试验结果

菌种	培养基	回收率(%)		
		20160201	20160202	20160301
铜绿假单胞菌	A	0.62	0.69	0.64
金黄色葡萄球菌	A	0.75	0.70	0.69
枯草芽孢杆菌	A	0.84	0.84	0.80
白色念珠菌	A	1.01	0.98	1.05
黑曲霉	A	0.95	0.92	0.88
白色念珠菌	B	0.83	0.80	0.87
黑曲霉	B	0.78	0.70	0.72

注:A 为胰酪大豆胨琼脂培养基,B 为沙氏葡萄糖琼脂培养基。

2.3 控制菌检查方法适用性试验^[3-6,8-11]

2.3.1 耐胆盐革兰阴性菌

试验组:取 1:10 供试液 10 mL 置 100 mL 无菌 0.9% 氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌 0.9% 氯化钠溶液冲洗 3 次,每次 100 mL,在最后 1 次无菌 0.9% 氯化钠溶液中加入不大于 1 000 cfu 的大肠埃希菌和铜绿假单胞菌菌液 0.1 mL,取出滤膜,置 100 mL 肠道菌增菌液体培养基中,在 30~35℃ 培养箱中培养 24~48 h,取上述培养物,划线接种于紫红胆盐葡萄糖琼脂培养基平板上,30~35℃ 培养 18~24 h,依法检查。

阳性对照组:取 pH 7.0 氯化钠-蛋白胨缓冲液

10 mL 置 100 mL 无菌 0.9% 氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌 0.9% 氯化钠溶液冲洗 3 次,每次 100 mL,在最后 1 次无菌 0.9% 氯化钠溶液中加入不大于 1 000 cfu 的大肠埃希菌和铜绿假单胞菌菌液 0.1 mL,取出滤膜,置 100 mL 肠道菌增菌液体培养基中,30~35℃ 培养 24~48 h,同试验组操作。

阴性对照组:取 pH 7.0 氯化钠-蛋白胨缓冲液 10 mL 置 100 mL 无菌 0.9% 氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌 0.9% 氯化钠溶液冲洗 3 次,每次 100 mL,取出滤膜,置 100 mL 肠道菌增菌液体培养基中,30~35℃ 培养 24~48 h,同试验组操作。

2.3.2 大肠埃希菌

试验组:取 1:10 供试液 10 mL 置 100 mL 无菌 0.9% 氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌 0.9% 氯化钠溶液冲洗 3 次,每次 100 mL,在最后 1 次无菌 0.9% 氯化钠溶液中加入不大于 1 000 cfu 的大肠埃希菌菌液 0.1 mL,取出滤膜,置 100 mL 胰酪大豆胨液体培养基中,30~35℃ 培养 18~24 h,取上述培养物 1 mL 置 100 mL 麦康凯液体培养基中,42~44℃ 培养 24~48 h,然后划线接种于麦康凯琼脂培养基的平板上,30~35℃ 培养 18~72 h,依法检查。

阳性对照组:取 pH 7.0 氯化钠-蛋白胨缓冲液 10 mL 置 100 mL 无菌 0.9% 氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌 0.9% 氯化钠溶液冲洗 3 次,每次 100 mL,在最后 1 次无菌 0.9% 氯化钠溶液中加入不大于 1 000 cfu 的大肠埃希菌菌液 0.1 mL,取出滤膜,置 100 mL 胰酪大豆胨液体培养基中,在 30~35℃ 培养箱中培养 24~48 h,同试验组操作。

阴性对照组:取 pH 7.0 氯化钠-蛋白胨缓冲液 10 mL 置 100 mL 无菌 0.9% 氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌 0.9% 氯化钠溶液冲洗 3 次,每次冲洗 100 mL,取出滤膜,置 100 mL 胰酪大豆胨液体培养基中,30~35℃ 培养 24~48 h,同试验组操作。

2.3.3 铜绿假单胞菌

试验组:取 1:10 的供试液 10 mL 置 100 mL 无菌 0.9% 氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌 0.9% 氯化钠溶液冲洗 3 次,每次 100 mL,在最后 1 次无菌 0.9% 氯化钠溶液中加入不大于 1 000 cfu 的铜绿假单胞菌液 0.1 mL,过滤,取出滤膜,置 100 mL 胰酪大豆胨液体培养基中,30~35℃ 培养 18~24 h,取上述培养物,划线接种于溴化十六烷基三甲胺琼脂培养基平板上,30~35℃ 培养 18~72 h,依法检查。

阳性对照组:取 pH 7.0 氯化钠-蛋白胨缓冲液 10 mL 置 100 mL 无菌 0.9% 氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌 0.9% 氯化钠溶液冲洗 3 次,每次 100 mL,在最

后1次无菌0.9%氯化钠溶液中加入不大于1 000 cfu的铜绿假单胞菌菌液0.1 mL,然后取出滤膜置100 mL的胰酪大豆胨液体培养基中,30~35℃培养18~24 h,同试验组操作。

阴性对照组:取pH 7.0氯化钠-蛋白胨缓冲液10 mL置100 mL无菌0.9%氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌0.9%氯化钠溶液冲洗3次,每次100 mL,取出滤膜,置100 mL胰酪大豆胨液体培养基中,30~35℃培养18~24 h,同试验组操作。

2.3.4 金黄色葡萄球菌

试验组:取1:10供试液10 mL置100 mL无菌0.9%氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌0.9%氯化钠溶液冲洗3次,每次100 mL,在最后1次无菌0.9%氯化钠溶液中加入不大于1 000 cfu金黄色葡萄球菌液0.1 mL,取出滤膜置100 mL胰酪大豆胨液体培养基中,30~35℃培养18~24 h,取上述培养物,划线接种于甘露醇氯化钠琼脂培养基平板上,30~35℃培养18~72 h,依法检查。

阳性对照组:取pH 7.0氯化钠-蛋白胨缓冲液10 mL置100 mL无菌0.9%氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌0.9%氯化钠溶液冲洗3次,每次100 mL,在最后1次无菌0.9%氯化钠溶液中加入不大于1 000 cfu的金黄色葡萄球菌液0.1 mL,取出滤膜置100 mL胰酪大豆胨液体培养基中,30~35℃培养18~24 h,同试验组操作。

阴性对照组:取pH 7.0氯化钠-蛋白胨缓冲液10 mL置100 mL无菌0.9%氯化钠溶液中全量过滤,再用无菌0.9%氯化钠溶液冲洗3次,每次100 mL,取出滤膜,置100 mL胰酪大豆胨液体培养基中,30~35℃培养18~24 h,同试验组操作。

2.3.5 控制菌检查方法验证结果

结果见表2。上述方法相应的试验组、阳性对照组检出耐胆盐革兰阴性菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、金

表2 控制菌检查方法适用性试验结果

菌种	培养基	试验组			阳性 对照组	阴性 对照组
		20160201	20160202	20160301		
耐胆盐革兰阴性菌	肠道菌增菌液体培养基	+	+	+	+	-
大肠埃希菌	紫红胆盐葡萄糖琼脂培养基	+	+	+	+	-
铜绿假单胞菌	胰酪大豆胨液体培养基	+	+	+	+	-
金黄色葡萄球菌	麦康凯液体培养基	+	+	+	+	-
	麦康凯琼脂培养基	+	+	+	+	-
霉菌和酵母菌	胰酪大豆胨液体培养基	+	+	+	+	-
	溴化十六烷基三甲胺琼脂培养基	+	+	+	+	-
厌氧菌	胰酪大豆胨液体培养基	+	+	+	+	-
	甘露醇氯化钠琼脂培养基	+	+	+	+	-

注:“+”表示有菌生长或阳性反应,“-”表示无菌生长或阴性反应。

黄色葡萄球菌,阴性对照组无菌生长,表明硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂可用该方法检查本品的耐胆盐革兰阴性菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌。

2.4 供试品微生物限度检查

采用薄膜过滤法,冲洗液为0.9%氯化钠溶液;需氧菌、霉菌和酵母菌总数每张滤膜冲洗5次,每次100 mL;控制菌耐胆盐革兰阴性菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌每张滤膜冲洗3次,每次100 mL,依法测定。结果见表3。

表3 硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂微生物限度检查结果

批号	需氧菌 总数	霉菌和酵母菌 总数	耐胆盐革兰 阴性菌	大肠埃希菌	铜绿假单胞菌	金黄色葡萄球菌
20160201	<10 ² cfu/mL	<10 cfu/mL	未检出	未检出	未检出	未检出
20160202	<10 ² cfu/mL	<10 cfu/mL	未检出	未检出	未检出	未检出
20160301	<10 ² cfu/mL	<10 cfu/mL	未检出	未检出	未检出	未检出

3 讨论

硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂为吸入制剂,根据2015年版《中国药典(四部)》通则1107中微生物限度检查法的规定,硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂的需氧菌总数每1 mL不得超过10²cfu,霉菌和酵母菌总数每1 mL不得超过10 cfu,耐胆盐革兰阴性菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌每1 mL不得检出。

参考文献:

- [1] GLAXO WELLCOME SA. 硫酸沙丁胺醇气雾剂说明书[Z]. 2014-10-10.
- [2] 杨晓莉,李辉,马英英,等. 中国药典2015年版非无菌产品微生物限度检查:微生物计数法解读[J]. 药物分析杂志, 2016,36(6):110.
- [3] 中国药品生物制品检定所. 中国药品检验标准操作规范[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:1-65.
- [4] 国家药典委员会. 中国药典分析检测技术指南[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:564-573.
- [5] 姬俊,牛萌萌,刘彩娜,等. 根痛平片微生物限度检查方法研究[J]. 中国药业,2018,27(9):20-22.
- [6] 胡婧,邓莉,胡斌,等. 四味颗粒微生物限度检查方法学验证[J]. 中国药业,2019,28(7):26-29.
- [7] 石云,王晓妃. 尿酸消胶囊微生物限度检查法的建立和验证[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(7):928-930.
- [8] 杨晓莉,李辉,马英英. 中华人民共和国药典·2015年版非无菌产品微生物限度检查:控制菌检查法解读与对策法解读[J]. 中国药师,2016,19(4):748-752.
- [9] 邓莉,周剑,胡婧,等. 茵丹颗粒微生物限度检查方法学验证[J]. 中国药业,2019,28(11):47-49.
- [10] 牛振东,郝运伟,刘文杰,等. 地拉罗司分散片微生物限度检查方法研究[J]. 中国现代应用药学,2019,36(1):36-40.
- [11] 孙亚红,李纯琼,丁小兰,等. 复方伤痛胶囊的微生物限度检查及适用性研究[J]. 甘肃中医药大学学报,2019,36(3):34-38.

(收稿日期:2019-07-25;修回日期:2019-09-20)