

# 注射用甲苯磺酸奥马环素无菌检查 抗菌活性的去除及验证

印萍

江苏艾苏莱生物科技有限公司

**摘要:** 本文的目的是为了探讨注射用甲苯磺酸奥马环素的无菌方法开发及验证。通过采用薄膜过滤法,使用  $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  硫酸镁溶液对样品及所用培养基进行处理, pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液 (含 0.1% 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 进行冲洗, 有效地消除了样品的抑菌性。得出的结论为采用  $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  硫酸镁溶液及 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液 (含 0.1% 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 可以有效地消除注射用甲苯磺酸奥马环素的抑菌性能, 可以将该方法用于注射用甲苯磺酸奥马环素的无菌方法验证。

**关键词:** 无菌方法开发; 验证; 抑菌性; 注射用甲苯磺酸奥马环素

注射用甲苯磺酸奥马环素的主要成分是甲苯磺酸奥马环素。甲苯磺酸奥马环素是一种新型的广谱抗生素, 属于环素类抗生素家族。它通过抑制细菌蛋白质的合成来发挥抗菌作用。甲苯磺酸奥马环素的结构稳定, 不易被细菌产生的酶类破坏, 因此能够有效应对一些对常规抗生素产生耐药性的细菌。甲苯磺酸奥马环素的抗菌活性广泛且强大, 尤其是对多重耐药菌的抑制作用显著。它对多种常见的致病菌, 如金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌等, 均显示出良好的抗菌效果。此外, 甲苯磺酸奥马环素还能够有效应对一些对其他抗生素产生耐药性的细菌, 如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 等。

甲苯磺酸奥马环素是一种有机化合物, 分子式为  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7\cdot\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ , 是一种医药原料药, 是白色至黄色的固体, 能溶于二甲基亚砜。

中国药典 四部 1105 表 2 常见干扰物的中和剂或灭活方法中喹诺酮类抗生素可选用的中和剂为镁或钙离子<sup>[1]</sup>。王静<sup>[2]</sup>等人在抗生素类药

品无菌检查方法的研究进展中就薄膜过滤法中的冲洗选用了卵磷脂和吐温、二价金属离子 (如镁离子、钙离子和锰离子等) 作为中和剂和抗生素类药品的抑菌性。邹晓平<sup>[3]</sup>等人在头孢西丁钠无菌检查消除抑菌性的研究中加入  $\beta$ -内酰胺酶来消除头孢西丁钠的抑菌活性。刘健<sup>[4]</sup>等人在无菌检查时消除美罗培南的抑菌性一文中采用加大人工振荡和增加冲洗次数的薄膜过滤法消除美罗培南的抑菌性。王君<sup>[5]</sup>等人在  $\beta$ -环糊精溶液在注射用德拉沙星无菌检查中的应用中联合使用了  $\beta$ -环糊精溶液和无菌氯化镁溶液, 消除德拉沙星的抑菌作用。

## 1 消除抑菌活性的方法

消除供试品的抑菌活性是无菌测试方法验证中的难点。供试液接种后, 按规定的方法进行培养。与对照管比较, 如含供试品的任一容器中的试验菌生长微弱、缓慢或不生长, 则说明供试品的该检验量在该检验条件下有抑菌作用, 需要采用适宜的方法消除供试品的抑菌

活性。对于具有抑菌活性的供试品, 为了消除供试品的抑菌性应尽量选择操作简便、快速的方法, 同时所选用的方法应避免损伤供试品中污染的微生物。对于抑菌活性比较强的供试品, 在供试品溶液性状允许的情况下, 应尽量选用薄膜过滤法<sup>[1]</sup>。

无菌检查中消除抑菌活性的方法有: 稀释法、薄膜过滤法、加入适宜的中和剂或灭活剂, 对于抑菌性强的供试品, 可联合使用上述方法去除抗菌活性。

## 2 试验程序

文中所用培养基参照 2020 年版 1101 无菌检查中关于培养基的要求进行无菌性和灵敏度检查, 结果均符合规定。所用菌株均为采购的 3 代商业定量菌株。

### 2.1 样品信息 (见表 1)

### 2.2 试验仪器和材料 (见表 2、表 3、表 4 及表 5)

### 2.3 方法开发试验

按照《中国药典》2020 年版, 该样品的批产量大于 500 瓶, 每瓶的装

| 表 1 样品信息    |          |           |
|-------------|----------|-----------|
| 样品名称        | 产品批号     | 规格        |
| 注射用甲苯磺酸奥马环素 | S2405111 | 100 mg/ 瓶 |

| 表 2 试验中的仪器设备 |               |          |
|--------------|---------------|----------|
| 仪器设备         | 设备型号          | 仪器编号     |
| 生物安全柜        | BSC-1004II A2 | LE-2003  |
| 集菌仪          | BMS-6002A     | LE-2205  |
| 移液器          | 10-100 μ L    | ME-00347 |
| 培养箱          | LRH-150       | LE-2016  |
| 培养箱          | KB400         | LE-2191  |
| 培养箱          | MJ-150- II    | LE-2016  |
| 涡旋振荡器        | Vortex3000    | LE-2037  |

| 表 3 试验中的耗材      |    |          |
|-----------------|----|----------|
| 名称              | 厂家 | 批号       |
| 集菌培养器           | 泰林 | 20220616 |
| 一次性无菌注射器（2 mL）  | 泰坦 | P3025189 |
| 一次性无菌注射器（10 mL） | 泰坦 | P2465883 |
| 厌氧包             | 海博 | 20231110 |
| 厌氧指示剂           | 海博 | 20240530 |

| 表 4 试验中的培养基和试剂                                      |                  |       |            |
|-----------------------------------------------------|------------------|-------|------------|
| 名称                                                  |                  | 厂家    | 批号         |
| 胰酪大豆胨琼脂培养基（TSA）                                     |                  | 海博    | 20240423   |
| 硫乙醇酸盐流体培养基（FTM）                                     |                  | 海博    | 20240524   |
| 胰酪大豆胨液体培养基（TSB）                                     |                  | 启新    | 2401011    |
| pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液<br>(含 0.1% 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) | pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液 | 海博    | 240723-1   |
|                                                     | 组氨酸              | SIGMA | 0000298293 |
|                                                     | 卵磷脂              | 国药    | 20240130   |
|                                                     | 吐温 80            | 国药    | 20231129   |
| 1 mol · L <sup>-1</sup> 硫酸镁溶液                       |                  | 国药    | 240620-2   |

| 表 5 试验中的菌株                 |                                           |    |          |
|----------------------------|-------------------------------------------|----|----------|
| 菌种名称及编号                    | 英文名称及编号                                   | 厂家 | 批号       |
| 金黄色葡萄球菌<br>CMCC (B) 26 003 | Staphylococcus aureus<br>CMCC (B) 26 003  | 标迈 | 240328M1 |
| 大肠埃希菌<br>CMCC (B) 44 102   | Escherichia coli<br>CMCC (B) 44 102       | 标迈 | 240408M1 |
| 生孢梭菌<br>CMCC (B) 64 941    | Clostridium sporogenes<br>CMCC (B) 64 941 | 标迈 | 230821M1 |
| 枯草芽孢杆菌<br>CMCC (B) 63 501  | Bacillus subtilis<br>CMCC (B) 63 501      | 标迈 | 240131M1 |
| 白色念珠菌<br>CMCC (F) 98 001   | Candida albicans<br>CMCC (F) 98 001       | 标迈 | 240116M1 |
| 黑曲霉<br>CMCC (F) 98 003     | Aspergillus niger<br>CMCC (F) 98 003      | 标迈 | 240105M1 |

量 100 mg。按《中国药典》2020 年版  
 四部通则 1101 无菌检查法，供试品接

每瓶供试品接入每种培养基的最少检验  
 量为 50 mg。

种每种培养基的最少检验数量为 20 瓶，

由于注射用甲苯磺酸奥马环素的抑

菌性较强，为了节约样品，使用 1 支样品进行小试，小试成功后再进行放大试验。

2.3.1 预试验一

2.3.1.1. 取 1 支样品，用 3 mL（含 0.1% 吐温 80）的 0.1% 无菌蛋白胨水溶液溶解，转移至（含 0.1% 吐温 80）的 0.1% 无菌蛋白胨水溶液至 100 mL。

2.3.1.2. 先用适量的冲洗液冲洗集菌器滤膜，使滤膜润湿。将上述样品溶液过滤。用 500 mL（含 0.1% 吐温 80）的 0.1% 无菌蛋白胨水溶液冲洗滤膜，每次冲洗液用量为 100 mL。在最后一次使用的冲洗液中加入不大于 100 cfu 的金黄色葡萄球菌，进行过滤。过滤结束后，泵入 100 mL 的硫乙醇酸盐流体培养基。

2.3.1.3. 用缓冲液代替供试品，操作同 2.3.1.2。

2.3.1.4. 试验结果：试验组无菌生长，菌液组生长良好。

2.3.2 预试验二

2.3.2.1. 取 1 支样品，用 3 mL 无菌水复溶，加入一支 Ca(OH)<sub>2</sub> 缓冲液，混匀，转移至 100 mL pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液中，制得供试液。

2.3.2.2. 先用适量的冲洗液冲洗集菌器滤膜，使滤膜润湿。将上述样品溶液过滤。用 300 mL pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液冲洗滤膜，每次冲洗液用量为 100 mL。在最后一次冲洗液中加入不大于 100 cfu 的金黄色葡萄球菌，过滤。过滤结束后，泵入 100 mL 的硫乙醇酸盐流体培养基。

2.3.2.3. 用缓冲液代替供试品，操作同 2.3.2.2。

2.3.2.4. 试验结果：试验组较菌液组生长缓慢，第 3 天时长势接近。证明 Ca(OH)<sub>2</sub> 对消除样品中的抑菌性有一定的作用。

2.3.3 预试验三

2.3.3.1. 取 2 支样品，一支用 0.6 mL 的（含 0.1 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80）的 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液溶解，一支用 3 mL 的（含 0.1 组氨酸、

0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 的 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液溶解, 混匀, 过滤。

2.3.3.2. 先用适量的冲洗液冲洗集菌器滤膜, 使滤膜润湿。将上述样品溶液过滤。用 900 mL (含 0.1 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 的 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液溶解冲洗滤膜, 每次冲洗液用量为 100 mL。在最后一次使用的冲洗液中加入不大于 100 cfu 的金黄色葡萄球菌, 进行过滤。过滤结束后, 泵入 100 mL 的硫乙醇酸盐流体培养基。

2.3.3.3. 用缓冲液代替供试品, 操作同 2.3.2.2。

2.3.3.4. 试验结果: 与菌液对照组相比, 试验组生长缓慢, 在第 3 天时长势接近菌液组。结果观察中发现用 3 mL 溶解液复溶样品的试验组较用 0.6 mL 溶解液复溶样品的试验组生长更好。证明缓冲液中所加的 0.1 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80 对消除样品中的抑菌性有一定的作用。

#### 2.3.4 预试验四

考虑到  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  和 0.1 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80 对消除样品的抑菌性都具有一定的作用, 但分别使用时效果不明显, 以上两种方式联合使用。

2.3.4.1. 取 1 支样品, pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液溶解, 加入一支  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  缓冲液, 混匀, 制得供试液。

2.3.4.2. 先用适量的冲洗液冲洗集菌器滤膜, 使滤膜润湿。将上述样品溶液过滤。用 900 mL (含 0.1 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 的 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液冲洗滤膜, 每次冲洗液用量为 100 mL。在最后一次使用的冲洗液中加入不大于 100 cfu 的金黄色葡萄球菌。

2.3.4.3. 用缓冲液代替供试品, 操作同 2.3.4.2。

2.3.4.4. 试验结果: 与菌液对照组相比, 试验组生长良好。

#### 2.3.5 预试验五: 放大开发

2.3.5.1. 取 10 支样品, 每支用 5 mL 饱和的  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  水溶液溶解, 混匀, 振

荡, 合并溶解液至 100 mL pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液中, 制得供试液。

2.3.5.2. 先用适量的冲洗液冲洗集菌器滤膜, 使滤膜润湿。将上述样品溶液过滤。用 500 mL (含 0.1 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 的 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液冲洗滤膜, 每次冲洗液用量为 100 mL。在最后一次使用的冲洗液中加入不大于 100 cfu 的金黄色葡萄球菌。

2.3.5.3. 用缓冲液代替供试品, 操作同 2.3.5.2。

2.3.5.4. 试验结果: 与菌液对照组相比较, 试验组虽有菌生长, 但生长缓慢且微弱。

#### 2.3.6 预试验六

考虑到饱和的  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  在 0℃ 时的溶解度是 0.18 g, 溶解度较小, 更换为硫酸镁溶液继续放大开发。

2.3.6.1. 取 10 支样品, 每支用 5 mL  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的  $\text{MgSO}_4$  水溶液溶解, 混匀, 振荡, 合并溶解液至 100 mL pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液中, 制得供试液。

2.3.6.2. 先用适量的冲洗液冲洗集菌器滤膜, 使滤膜润湿。将上述样品溶液过滤。用 500 mL (含 0.1 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 的 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液冲洗滤膜, 每次冲洗液用量为 100 mL。在最后一次使用的冲洗液中加入不大于 100 cfu 的金黄色葡萄球菌。

2.3.6.3. 用缓冲液代替供试品, 操作同 2.3.6.2。

2.3.6.4. 试验结果: 与菌液对照组相比, 试验组生长良好。

#### 2.3.7 结论

通过以上 6 组预实验, 证明用  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的  $\text{MgSO}_4$  与 (含 0.1 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 的 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液冲洗滤膜, 以上两者联用, 可以消除注射用甲苯奥马环素的抑菌性。为了使样品中  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的  $\text{MgSO}_4$  的含量更多, 试验组能更好的生

长且对微生物无毒, 在不改变  $\text{MgSO}_4$  浓度条件下, 对硫乙醇酸盐流体培养基和胰酪大豆胨液体培养基进行预处理。

## 3 验证步骤

### 3.1 供试液制备

取 20 瓶注射用甲苯磺酸奥马环素 (规格为 100 mg/瓶), 每瓶加入 5 mL  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  硫酸镁溶液, 振荡数次, 供试品完全溶解后, 每瓶取 2.5 mL, 合并至 100 mL pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液 (含 0.1% 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 中, 制得供试品溶液。共制备 6 份。

### 3.2 培养基预处理

每 100 mL FTM 培养基中加入 10 mL  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  硫酸镁溶液, 共制备 7 份; 每 100 mL TSB 培养基中加入 10 mL  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  硫酸镁溶液, 共制备 7 份, 振荡数次, 混匀待用。

### 3.3 试验组

3.3.1. 取少量 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液 (含 0.1% 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 过滤以润湿滤膜。

3.3.2. 将制备好的供试品溶液过滤, 再用 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液 (含 0.1% 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 冲洗, 分 5 次, 每次 100 mL。在最后一轮的冲洗液中加入 0.1 mL 的  $10^2 \sim 10^3 \text{ cfu/mL}$  金黄色葡萄球菌 (不大于 100 cfu), 过滤。同法, 试验菌换成大肠埃希菌、生孢梭菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌和黑曲霉, 过滤。

3.3.3. 过滤完成后, 加培养基至滤筒内, 接种金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和生孢梭菌的滤筒内加入 100 mL FTM, 接种枯草芽孢杆菌、白色念珠菌和黑曲霉的滤筒内加入 100 mL TSB。

### 3.4 阳性对照组

用缓冲液代替供试液, 操作同 3.3.1-3.3.3。

### 3.5 阴性对照组

3.5.1. 取少量 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液 (含 0.1% 组氨酸、0.3% 卵磷脂

和 3% 吐温 80) 过滤以润湿滤膜。

3.5.2. 用缓冲液代替供试液过滤, 再用 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液 (含 0.1% 组氨酸、0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 冲洗, 分 5 次, 每次 100 mL。同法共制备 2 支无菌检测筒。

3.6 培养

将胰酪大豆胨液体培养基和硫乙醇酸盐流体培养基, 置规定温度培养, 培养时间不得超过 5 天。

3.7 菌液计数

分别注入 0.1 mL 的  $10^2 \sim 10^3$  cfu/mL 试验菌到培养基表面并用涂布棒涂布均匀 (每种试验菌平行制备 2 个计数平板)。

金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、大肠埃希菌和生孢梭菌计数 TSA 于 30 ~ 35℃ 培养不超过 3 天; 白色念珠菌和黑曲霉计数 TSA 于 30 ~ 35℃ 培养不超过 5 天。

生孢梭菌使用厌氧产气袋和厌氧指示剂置于培养箱中厌氧培养, 其他试验菌在培养箱中需氧培养。

3.8 结果观察

观察培养结果, 若澄清则无菌生长; 若浑浊, 需要记录生长情况: 生长良好或者生长微弱、缓慢或不生长。

4 验证结果

注射用甲苯磺酸奥马环素的无菌检查方法学验证, 采用薄膜过滤法, 对 1 批次注射用甲苯磺酸奥马环素进行 3 次独立无菌验证, 检验量为半量。3 次试验结果均为阴性对照组无菌生长; 阳性对照组各试验菌生长良好; 与阳性对照组比较, 试验组各试验菌生长良好; 各试验菌菌液计数平均菌落数均不大于 100 cfu/皿, 符合要求。无菌检查方法适用性试验结果详见表 6、表 7、表 8。

5 结论

使用  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的  $\text{MgSO}_4$  溶解样品, 薄膜过滤后, 再用 500 mL (含 0.1 组氨酸、

表 6 第一次无菌检查方法适用性试验结果

| 菌种      | 菌液计数结果<br>( cfu/ 皿 ) |    |    | 试验组<br>培养结果 | 阳性对照组<br>培养结果 | 阴性对照组<br>培养结果 |
|---------|----------------------|----|----|-------------|---------------|---------------|
|         | 1                    | 2  | 平均 |             |               |               |
| 金黄色葡萄球菌 | 67                   | 66 | 67 | 生长良好        | 生长良好          | 无菌生长          |
| 大肠埃希菌   | 90                   | 89 | 90 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 生孢梭菌    | 86                   | 88 | 87 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 枯草芽孢杆菌  | 88                   | 96 | 92 | 生长良好        | 生长良好          | 无菌生长          |
| 白色念珠菌   | 51                   | 68 | 60 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 黑曲霉     | 72                   | 69 | 71 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 结论      | 通过                   |    |    |             |               |               |

表 7 第二次无菌检查方法适用性试验结果

| 菌种      | 菌液计数结果<br>( cfu/ 皿 ) |    |    | 试验组<br>培养结果 | 阳性对照组<br>培养结果 | 阴性对照组<br>培养结果 |
|---------|----------------------|----|----|-------------|---------------|---------------|
|         | 1                    | 2  | 平均 |             |               |               |
| 金黄色葡萄球菌 | 72                   | 71 | 71 | 生长良好        | 生长良好          | 无菌生长          |
| 大肠埃希菌   | 75                   | 80 | 78 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 生孢梭菌    | 49                   | 51 | 50 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 枯草芽孢杆菌  | 91                   | 93 | 92 | 生长良好        | 生长良好          | 无菌生长          |
| 白色念珠菌   | 57                   | 41 | 49 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 黑曲霉     | 73                   | 67 | 70 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 结论      | 通过                   |    |    |             |               |               |

表 8 第三次无菌检查方法适用性试验结果

| 菌种      | 菌液计数结果<br>(cfu/ 皿) |    |    | 试验组<br>培养结果 | 阳性对照组<br>培养结果 | 阴性对照组<br>培养结果 |
|---------|--------------------|----|----|-------------|---------------|---------------|
|         | 1                  | 2  | 平均 |             |               |               |
| 金黄色葡萄球菌 | 38                 | 40 | 39 | 生长良好        | 生长良好          | 无菌生长          |
| 大肠埃希菌   | 62                 | 63 | 63 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 生孢梭菌    | 59                 | 60 | 60 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 枯草芽孢杆菌  | 37                 | 34 | 36 | 生长良好        | 生长良好          | 无菌生长          |
| 白色念珠菌   | 40                 | 35 | 38 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 黑曲霉     | 55                 | 54 | 55 | 生长良好        | 生长良好          |               |
| 结论      | 通过                 |    |    |             |               |               |

0.3% 卵磷脂和 3% 吐温 80) 的 pH 7.0 氯化钠蛋白胨缓冲液冲洗滤膜, 在泵入的 100 mL FTM 和 TSB 中各加入 10 mL 的  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的  $\text{MgSO}_4$  混匀, 此方法可以有效地消除注射用甲苯奥马环素的抑菌性并用于注射用甲苯奥马环素的无菌验证。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中国药典 2020 年版·二部 [Z], 2020.  
[2] 王静, 王振波, 戴翠, 肖璜, 王似锦, 周发友, 马仕洪. 抗生素类药

品无菌检查方法研究进展. 中国抗生素杂志, 2024.

[3] 邹晓平, 张东霞. 头孢西丁钠无菌检查消除抑菌性的研究. 中国科技纵横, 2011.  
[4] 刘健, 杨翠竹, 韩峰, 任璐, 李更田. 无菌检查时消除美罗培南的抑菌性. 中国保健营养 (中旬刊), 2013.  
[5] 王君, 吴俊红, 黄加秀, 等.  $\beta$ -环糊精溶液在注射用德拉萨星无菌检查中的应用 [J]. 中国药品标准. 2022.