

基于水分活度的非无菌中药制剂微生物控制策略研究

李辉^{1,2}, 马仕洪³, 王似锦³, 绳金房⁴, 田斌^{1*} (1.陕西科技大学食品与生物工程学院, 西安 710021; 2.陕西盛德泰林生物安全技术检测有限公司, 西安 710065; 3.中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 4.陕西省药品技术审评中心, 西安 710065)

摘要: 目的 建立基于水分活度(a_w)的非无菌中药制剂微生物控制策略。方法 测定 11 种中药剂型的水分活度分布, 采用水分活度为 0.328, 0.529, 0.753, 0.902, 0.973 的条件下放置的方法分析胶囊剂、丸剂等中药制剂水分活度和需氧菌总数、霉菌及酵母菌总数的变化规律, 建立中药制剂的微生物控制策略。结果 在 GMP 条件下生产的中药制剂, 可根据 a_w 将非无菌中药制剂分为 4 类, 评估微生物生长繁殖风险, 采取科学的微生物控制策略。一类产品 $a_w \geq 0.90$, 进行 TAMC, TYMC 以及该剂型规定的控制菌和其他具有潜在危害的微生物测试; 二类产品 $0.90 > a_w \geq 0.85$, 进行 TAMC, TYMC 和金黄色葡萄球菌测试; 三类产品 $0.85 > a_w \geq 0.60$, 进行 TAMC、TYMC 测试; 四类产品 $a_w < 0.60$, 可结合风险评估, 逐步研究减少测试的控制方案。结论 基于水分活度的中药制剂分类控制策略为微生物控制提供了新思路, 在降低中药制剂生物负载的前提下, 可通过控制水分活度降低中药制剂生产、运输、储存等过程的微生物生长繁殖风险, 进而提高非无菌中药制剂的微生物控制水平。

关键词: 中药制剂; 水分活度; 微生物污染; 微生物控制; 质量控制

中图分类号: R283.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)01-0055-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.01.009

引用本文: 李辉, 马仕洪, 王似锦, 等. 基于水分活度的非无菌中药制剂微生物控制策略研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 55-60.

Study on Microbiological Control Strategy of Non-sterile Traditional Chinese Medicine Preparation Based on Water Activity

LI Hui^{1,2}, MA Shihong³, WANG Sijin³, SHENG Jinfang⁴, TIAN Bin^{1*} (1.School of Life Science and Engineering, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China; 2.Shaanxi Sheng De Tai Lin Biological Safety Technical Testing Co., Ltd., Xi'an 710065, China; 3.National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 4.Shaanxi Center for Drug Evaluation, Xi'an 710065, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a microbiological control strategy for non-sterile Chinese medicine preparations based on water activity(a_w). **METHODS** The water activity and the total number of aerobic bacteria of 11 kinds of traditional Chinese medicines(TCM) were measured by the method of placing samples under series of water activity conditions 0.328, 0.529, 0.753, 0.902, 0.973, the water activity distribution and the change rule of the total number of molds and yeasts of 11 kinds of Traditional Chinese Medicines was figure out. **RESULTS** TCM preparations produced in GMP conditions could be classified into 4 categories according to a_w , assessing the risk of microbial growth and reproduction, and adopting scientific microbial control strategies. For the first type of product $a_w \geq 0.90$, test TAMC, TYMC and the prescribed control bacteria and other potentially harmful microbial tests, for the second type of product $0.90 > a_w \geq 0.85$, test TAMC, TYMC and *Staphylococcus aureus* test, for the third type of product $0.85 > a_w \geq 0.60$, test TAMC and TYMC, for the fourth type of products $a_w < 0.60$, could be combined with risk assessment, and gradually study the control plan to reduce the test. **CONCLUSION** The classification of TCM preparations based on a_w provides new ideas for microbial control. Under the premise of reducing the bioburden of TCM preparations, the risk of microbial growth and reproduction during the production, transportation, and storage of TCM preparations can be reduced by controlling the a_w , thereby increasing the level of microbiological control of non-sterile TCM preparations.

KEYWORDS: Traditional Chinese medicine preparations; water activity; microbial contamination; microbial control; quality control

微生物污染影响非无菌中药制剂质量安全, 控制微生物污染是保障药品安全性的重要措施^[1]。中国药典 2020 年版四部 1105、1106、1107^[2]规定

了非无菌制剂微生物限度的检查方法和判定标准, 是开展微生物限度检验和控制的主要依据。然而, 传统的微生物限度检查方法存在操作繁琐、

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2019SF-062, 2020SF-310)

作者简介: 李辉, 男, 硕士, 副主任药师 E-mail: flywithme100@163.com *通信作者: 田斌, 男, 博士, 副教授 E-mail: 4324@sust.edu.cn

耗时、结果滞后、溯源调查相对困难、检验依赖人员的技术经验等局限,制约了非无菌中药制剂的质量控制和放行周期。探索快速、简便的在线方法进行微生物的过程控制,对于提升中药制剂的质量控制水平具有现实意义。水分活度(water activity, a_w)是影响微生物生长繁殖的关键物理化学参数,是物质中水分的能量状态的表征,具有测定简便、准确、快速等优势。微生物细胞需要利用自由水转运营养物质和代谢产物。如果水分子与物质特定定位点结合形成结合水,则会失去自由水的溶剂能力。例如糖分子的羟基、蛋白质分子的羰基和氨基,以及氢键、偶极矩、范德华力等均可形成结合水,从而降低物质中水的能量状态,使水分失去部分溶剂能力,进而影响微生物的代谢活动。降低 a_w 可抑制微生物的生长繁殖,利用 a_w 可评估微生物的生长繁殖能力。 a_w 是确定非无菌药品是否支持微生物生长的关键属性,通过 a_w 不仅可以确定药品中微生物的稳定状态,还可用于为不同剂型药品设置基于风险的更加科学合理的微生物标准^[3]。通过风险评估,将有望降低非无菌药品的微生物限度检查频次,降低成本,提高效率。美国药典(USP)2006 年开始收载了“1112 水分活度在非无菌药品微生物控制中的应用”章节^[4],用以指导基于水分活度的非无菌药品的微生物控制。2021 年 5 月 USP-NF 2021 增订了关于 a_w 的新的章节^[5]“922 水分活度”,用以进一步指导药品中水分活度的测定和应用^[6]。日本药局方(JP 17)也利用剂型特点和水分活度设置非无菌制剂的微生物限度标准^[7]。国家药典委员会关注水分活度应用技术,组织了相关单位进行了水分活度测定在非无菌产品中的应用研究课题,旨在为水分活度在药品微生物控制中的应用提供指导^[8]。本研究通过调查不同剂型的非无菌中药制剂水分活度分布规律,研究 a_w 对胶囊剂、丸剂等低 a_w 制剂微生物增殖的影响,探讨利用水分活度分类中药制剂并进行合理微生物控制的可能,旨在为非无菌中药制剂更合理的微生物控制和标准制定提供新的思路。

1 材料

水分活度测定用样品中药固体制剂 6 种分别为胶囊剂、丸剂、颗粒剂、散剂、贴剂、贴膏剂,半固体制剂 2 种为软膏剂和凝胶剂,液体制剂 3 种为糖浆剂、口服液体制剂、洗剂。为使测定结

果具有代表性,原则上样品选择每个剂型 3 个以上品种 6 批次以上样本进行测定,如样品未满足上述条件,以“*”表示测定数据代表性不足仅用于参考,各剂型中药制剂样品信息见表 1。

采用委托生产企业人工模拟污染或一定生物负载的原料制备而成的研究用样品 X 胶囊剂, Y 丸剂,使生物负载水平约为 $10^2 \text{ cfu} \cdot \text{g}^{-1}$,以上作为生物负载研究用样品。

表 1 水分活度测定用中药制剂样品信息

Tab. 1 Sample information of traditional Chinese medicine preparations for water activity determination

剂型	品种名称	品种数量/个	样本量/批
胶囊剂	穿王消炎胶囊、女金胶囊、 宫炎平胶囊等	5	50
丸剂	补脑丸、归脾丸、补肺丸等	23	27
颗粒剂*	板蓝根颗粒	1	10
散剂	小儿珠珀散、儿科七厘散、 蛇胆川贝散等	13	91
贴剂*	丁桂儿肚脐贴、云南白药创 可贴	2	7
贴膏剂	麝香止痛贴膏、骨增生镇痛 膏、伤湿止痛膏等	12	104
软膏剂	丹皮酚软膏、龙珠软膏、华 佗膏等	20	47
凝胶剂*	苦参凝胶、康妇凝胶	2	7
糖浆剂	川贝清肺糖浆、蛇胆川贝枇 杷膏、麻杏止咳糖浆等	28	102
口服液体制剂 (除糖浆剂)	藿香正气水、双黄连口服 液、生脉饮等	6	61
洗剂	洁身洗液、利夫康洗液、洁 肤净洗液等	4	8

胰酪大豆胨液体培养基(TSB,北京陆桥技术股份有限公司,批号:180524);胰酪胨大豆琼脂培养基(TSA,批号:180427)、沙氏葡萄糖琼脂培养基(SDA,批号:180518)均购自北京陆桥技术股份有限公司;氯化钠(国药集团化学试剂有限公司,批号:20180509)。

Aqualab Series 4TE 水分活度仪(METER Group, Inc. USA);LRH-250F 生化培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);LDZM-80KCS 高压蒸汽灭菌器(上海申安医疗器械厂)。

2 方法

2.1 水分活度的测定方法

25 ℃条件下开机预热 15 min,采用水分活度仪配备的标准溶液对仪器进行校准。仪器经校准后分别取测定用样品约 1.0 g,均匀平铺于样品杯内,合上盖子并将手柄扳到读数位置,待平衡后测定。每个样品的水分活度平行测定 3 次,结果

差异在 0.003 a_w 以内即确认稳定, 记录温度和 a_w 的平均值, 保留 4 位有效数字。

2.2 中药制剂中微生物与水分活度关系研究方法

取“1.1.2”项下样品 X、Y, 分别打开外包装置于用饱和盐溶液调节下的环境水分活度(相对湿度)分别为 0.328, 0.529, 0.753, 0.902, 0.973 的干燥器中, 密闭, 在室温条件下储放置 3 个月, 按“2.1”项下方法每周测定 a_w , 需氧菌总数(total aerobic microbial count, TAMC)、霉菌及酵母菌总数(total combined yeasts and molds count, TYMC), 记录结果。样品的 TAMC、TYMC 测定方法均按照中国药典 2015 年版进行方法适用性试验验证通过, 采用倾注平皿法进行计数。

2.3 微生物控制策略建立方法

根据不同剂型水分活度测定结果, 综合制剂理化特性、生物负载水平、生物负载变化规律和微生物限度标准等因素, 参照 USP 相关内容, 建立中药制剂的微生物控制策略。

3 结果与分析

3.1 中药制剂的水分活度测定结果

不同剂型中药制剂水分活度的调查结果见表 2, 剂型是中药制剂水分活度的主要决定因素, 洗剂、凝胶剂和口服液体制剂等 3 种中药制剂的水分活度较高, a_w 平均值均 >0.90 , 占调查剂型的 27.3%, 易引起微生物增殖; 而胶囊、丸剂、颗粒剂、散剂、贴剂、贴膏剂等剂型的水分活度较低,

平均值均 <0.60 , 占调查剂型的 54.5%, 不易引起微生物增殖; 软膏剂和糖浆剂的水分活度平均值介于 0.60~0.90, 占调查剂型的 18.2%, 存在特定微生物增殖风险。相同剂型不同品种的中药制剂水分活度分布在一定的范围内, 剂型分布范围差异大, 是中药制剂水分活度的主要影响因素, 例如: 丸剂不同品种 a_w 差值达 0.56, 而凝胶剂不同品种 a_w 差值为 0。

3.2 中药制剂 a_w 与 USP 收载 a_w 比较

根据表 2 调查数据与 USP 收载的相关数据比较结果显示, 在调查的剂型中有 7 种剂型, 占 63.6%, USP 未收载, 收载的 4 种剂型中 a_w 完全一致的仅有洗剂 1 种, 占 9.1%; 而胶囊剂、软膏剂和口服液体制剂的 a_w 平均值均高于 USP 收载的 a_w 。

3.3 中药制剂生物负载研究结果

3.3.1 X 胶囊剂 测定 X 胶囊 a_w 平均值为 0.479。图 1 为不同 a_w 环境条件下 X 胶囊剂的 a_w 变化情况。由图 1 可知, X 胶囊剂 a_w 随着时间的延长与环境 a_w 趋于一致, 且 a_w 差值越大, 变化速率越快, 变化速率最快的时间段发生在第 1 周。图 2 为不同 a_w 环境条件下 X 胶囊剂的 TAMC 的变化情况。由图 2 可知 X 胶囊剂 TAMC 在研究的各 a_w 条件下, 除 a_w 为 0.973 试验组第 6 周时实验组出现增殖外, 其他各试验组的需氧菌总数均减少。经观察第 6 周时 X 胶囊发霉。各试验组 TYMC 测定结果均 $<10 \text{ cfu} \cdot \text{g}^{-1}$, 说明在较高 a_w 条件下 X 胶囊污染了

表 2 不同剂型的中药制剂水分活度调查结果

Tab. 2 Results of water activity of different traditional Chinese medicine preparations

剂型	Min- a_w (总体品种实测值)	Max- a_w (总体品种实测值)	Min- a_w (单一品种均值)	Max- a_w (单一品种均值)	AVG- a_w	a_w 类型	USP	一致性
胶囊剂	0.30	0.64	0.38	0.52	0.47	A	0.30	b
丸剂	0.18	0.63	0.18	0.63	0.38	A	/	c
颗粒剂*	0.03	0.57	0.32	0.32	0.32	A	/	c
散剂	0.13	0.69	0.13	0.60	0.44	A	/	c
贴剂*	0.42	0.53	0.43	0.45	0.45	A	/	c
贴膏剂	0.36	0.71	0.46	0.62	0.55	A	/	c
软膏剂	0.46	0.98	0.58	0.91	0.72	B	0.55	b
凝胶剂*	0.98	0.99	0.99	0.99	0.99	C	/	c
糖浆剂	0.65	0.97	0.68	0.97	0.84	B	/	c
口服液体制剂	0.91	1.00	0.93	1.00	0.97	C	0.90	b
洗剂	0.97	0.99	0.98	0.99	0.99	C	0.99	a

注: Min- a_w 为 a_w 最小值; Max- a_w 为 a_w 的最大值; AVG- a_w 为同剂型多品种的 a_w 平均值; A 为 AVG- a_w <0.60 , B 为 0.60 $<$ AVG- a_w <0.90 , C 为 AVG- a_w >0.90 , a 为与 USP 收载 a_w 一致, b 为与 USP 收载 a_w 不一致, c 为 USP 未收载而本研究中获得的研究数据。

Note: Min- a_w represented the minimum value of a_w ; Max- a_w represented the maximum value of a_w ; AVG- a_w represented the average value of a_w of the same dosage form and multiple varieties; A was AVG- a_w <0.60 , B was 0.60 $<$ AVG- a_w <0.90 , C was AVG- a_w >0.90 , a means consistent with a_w included in USP, b means inconsistent with a_w included in USP, and c means the research data obtained in this study not included in USP.

环境中的霉菌，更易引起微生物增殖。X 胶囊在不同 a_w 环境下的 TYMC 实验组测定结果。在低于大多数微生物生长所需 $a_w(1.00)$ 时， a_w 与营养缺乏等条件协同作用，导致需氧菌的生长受到抑制。

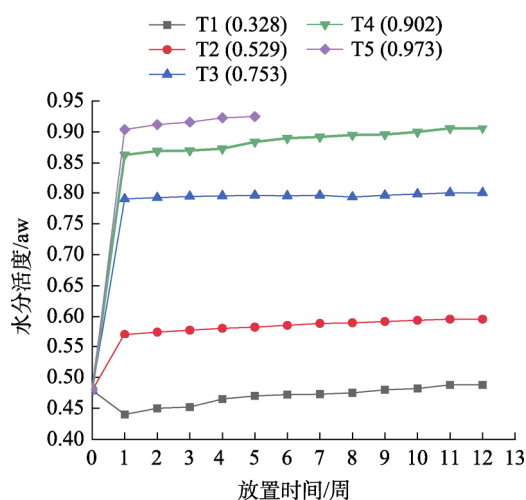


图 1 不同 a_w 环境条件下 X 胶囊剂的 a_w 变化
Fig. 1 a_w changes of X capsules under different a_w environmental conditions

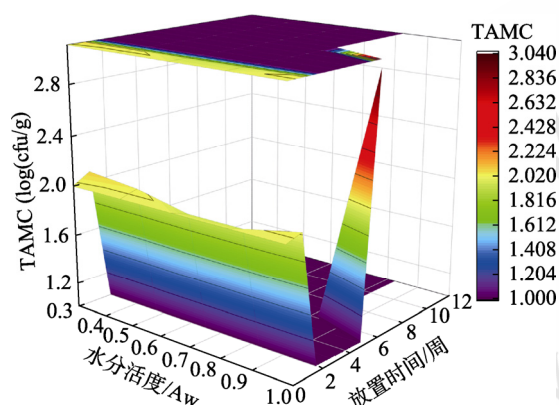


图 2 不同 a_w 环境条件下 X 胶囊剂的 TYMC 的变化
Fig. 2 TYMC changes of X capsules under different a_w environmental conditions

3.3.2 Y 丸剂 测定 Y 丸剂 a_w 平均值为 0.539。图 3 为不同 a_w 环境条件下 Y 丸剂的 a_w 变化情况，结果显示，Y 丸剂在第 1 周时变化速率最快，且 Y 丸剂与环境 a_w 差值越大，变化速率越大，随后变化速率逐渐减慢并最终趋向于和环境 a_w 平衡。Y 丸剂在逾 3 个月的研究周期中未能与环境 a_w 完全一致。环境与丸剂的 a_w 发生相互作用，药品 a_w 会随着环境 a_w 变化非线性的变化。暴露丸剂于不同 a_w 环境下，在高于丸剂自身 a_w 环境中丸剂吸收水分，在低于自身 a_w 环境中失去水分，随着时间的延长丸剂 a_w 与环境 a_w 趋于一致。

图 4 为不同 a_w 环境条件下 Y 丸剂的 TYMC 变化情况，结果显示，Y 丸剂 TYMC 在初始生物负载为约 $100 \text{ cfu} \cdot \text{g}^{-1}$ 时，除 a_w 为 0.973 试验组第 4 周时实验组出现 TYMC 增殖外，其他各试验组的需氧菌总数均未增殖。TYMC 各实验组测定结果均 $< 10 \text{ cfu} \cdot \text{g}^{-1}$ 。低 a_w 与营养缺乏等因素协同作用，导致微生物受到抑制。

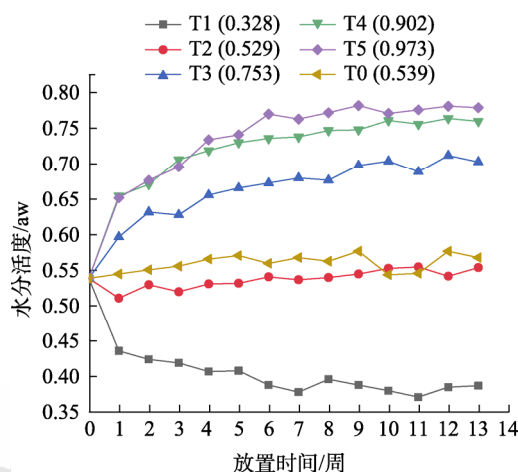


图 3 不同 a_w 环境条件下 Y 丸剂的 a_w 变化
Fig. 3 a_w changes of Y pellets under different a_w environmental conditions

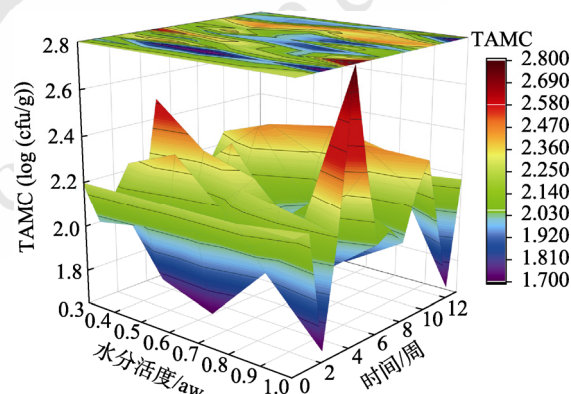


图 4 不同 a_w 环境条件下 Y 丸剂的 TYMC 的变化
Fig. 4 TYMC changes of Y pellets under different a_w environmental conditions

3.4 中药制剂的微生物控制策略

根据中药制剂水分活度分布特点和最大潜在污染微生物的风险，参考 USP 基于水分活度的化学药品微生物控制策略，建立推荐的基于水分活度的中药制剂微生物控制策略，见表 3。表 3 中水分活度参考值为代表性水分活度值，应用时应测定药品的实际水分活度，在风险评估的基础上进行合理的微生物控制。

表 3 基于水分活度的中药制剂微生物控制策略
Tab. 3 Microbial control strategy of traditional Chinese medicine preparations based on water activity

剂型	参考 a_w	最大潜在污染微生物	测试建议
胶囊剂	0.47	无	减少测试
丸剂	0.38	无	减少测试
颗粒剂*	0.32	无	减少测试
散剂	0.44	无	减少测试
贴剂*	0.45	无	减少测试
贴膏剂	0.55	无	减少测试
软膏剂	0.72	霉菌	TYMC
凝胶剂*	0.99	革兰阴性菌	TAMC, TYMC, 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	TAMC, TYMC, 不得检出大肠埃希菌和沙门菌
口服液体制剂	0.97	革兰阴性菌	TAMC, TYMC, 不得检出大肠埃希菌和沙门菌
洗剂	0.99	革兰阴性菌	TAMC, TYMC, 不得检出金黄色葡萄球菌, 铜绿假单胞菌和白色念珠菌

根据 a_w 可将非无菌中药制剂分为 4 类, 一类产品 $a_w \geq 0.90$, 进行 TAMC, TYMC 以及该剂型规定的控制菌和其他具有潜在危害的微生物测试; 二类产品 $0.90 > a_w \geq 0.85$, 进行 TAMC, TYMC 和金黄色葡萄球菌测试; 三类产品 $0.85 > a_w \geq 0.60$, 进行 TAMC、TYMC 测试; 四类产品 $a_w < 0.60$, 可结合风险评估, 逐步研究减少测试的控制方案。表 3 中各剂型 a_w 参考值为典型 a_w , 并非该剂型的实际 a_w , 应用前应测定产品的实际水分活度并根据 a_w 归类产品, 制定合理的微生物检测和控制方案。

4 讨论

通过调查获得了中国 11 种非无菌中药制剂的 a_w 分布现状, 为相关标准的制定提供了数据支持, 也为正确理解 USP 标准中的各制剂药品 a_w 数值奠定了基础。各剂型药品的 a_w 值应理解为参考值, 真实条件下同一剂型药品, 品种繁多, 原料、辅料、处方、工艺、包装各不相同, 因此, 以 a_w 参考值结合微生物增殖风险指导控制策略的制定, 具体品种应用时应分别测定, 应用水分活度参数制定针对性的标准和控制策略可能更合理。研究发现, 剂型是非无菌中药制剂 a_w 的重要决定因素, 不同剂型中药制剂 a_w 差异大, 相同剂型不同品种制剂 a_w 也存在较大差异。根据调查所获 a_w 参考值, 基于 a_w 的非无菌中药制剂微生物增殖风险为洗剂(凝胶剂*) > 口服液体制剂 > 糖浆剂 > 软膏剂 > (贴膏剂、胶囊剂、贴剂、散剂、丸剂、颗粒剂*), 而 $a_w < 0.60$ 的中药制剂如贴膏剂、胶囊剂、贴剂、散剂、丸

剂、颗粒剂等, 微生物增殖风险较低。微生物检验和控制标准的设置与中药制剂中微生物增殖风险密切相关, 微生物增殖风险低的制剂将有望减少测试频次, 风险高的制剂可能需要更严格的控制, 在中药剂型设计、生产和质量控制中应考虑这一因素。

调查的各剂型中药制剂 a_w 与 USP 收载的 a_w 存在差异。USP 中各剂型 a_w 主要来源于化学药品^[9-10], 而本次调查对象是中药制剂, 由于中药制剂受原辅料、生产工艺等因素的影响, 相同剂型的中药制剂 a_w 普遍高于化学药物制剂, 这也反映出当前中国制药工业缺乏 a_w 的相关研究, 在利用药品 a_w 进行质量控制方面的研究尚不充分的问题。药品 a_w 除了与微生物增殖密切相关, 还影响药品稳定性等方面^[11-13], 研究药物制剂的 a_w , 以确定更为科学合理的药品关键质量属性, 从而提高药品质量控制水平。

药品质量与安全与水分及其迁移关系密切^[14-15], a_w 是水分迁移的关键影响因素。有研究表明, 控制 a_w 是中等和高含水量食品微生物控制的关键^[16], 中药制剂评估微生物增殖风险, 同样也需关注 a_w ^[17]。调查显示, 不同湿度环境下制剂 a_w 变化呈现先快速后缓慢变化并逐渐与环境相对湿度趋于平衡的特点, 提示有必要研究中药制剂包装的密封性问题。通过合理的包装维持非无菌中药制剂的稳定, 尤其应避免吸湿, 是防止非无菌中药制剂潜在微生物增殖的必要条件。 a_w 是预测产品中微生物增殖的有力工具, 可在风险评估基础上, 逐步研究制定基于 a_w 的个性化微生物控制方案^[18], 如凝胶剂、洗剂、口服液体制剂等高水分活度制剂需要强化微生物限度检查, 而胶囊剂、丸剂等低水分活度制剂可减少日常检查。王似锦等^[19]从 a_w 测定值为 0.97 的凝胶剂中分离出洋葱伯克霍尔德菌, 而该菌增殖的最低 a_w 需求为 0.97, 证明了该制剂存在安全隐患和微生物增殖风险。 $a_w < 0.75$ 的非无菌中药制剂, 如胶囊剂、丸剂等固体制剂由于较低的 a_w 限制了潜在微生物的增殖。但是由于非无菌中药制剂初始生物负载与 a_w 无关, 因此应用 a_w 进行微生物控制时应更加关注对生物负载的源头控制和过程控制, 避免引入污染。

研究按照中国药典 2020 年版制剂通则的内容, 选择了常见的 11 种剂型, 对丸剂和胶囊剂进行了生物负载和 a_w 的关系研究, 可能无法代表全

部剂型,例如颗粒剂和散剂,由于其比表面积较大,在水分吸附及解吸附方面可能与所选剂型存在差异,尚需深入研究。

在建立非无菌中药制剂的具体品种的日常微生物控制方案时,除应满足中国药典等相关标准的要求外,还可考虑水分活度、原辅料、生产环境、生产工艺、药品抑菌特性及微生物检测历史数据等,逐步积累数据,研究建立更有针对性的科学合理的微生物控制方案。低水分活度低生物负载的非无菌中药制剂可逐步设置合理的微生物控制方案,减少微生物限度检查频次;高 a_w 的液体制剂,因存在大量的水分导致高的微生物污染风险^[20],高水分活度的非无菌水溶液性液体制剂,应评估最大潜在污染微生物,对微生物检查频次和内容进行严格控制。水分活度指标的应用与 GMP 倡导的药品质量控制的源头和过程控制理念相符。此外,利用 a_w 还将有助于对中药制剂抑菌体系的开发等^[21]。研究利用 a_w 进行非无菌中药制剂微生物控制是应用新技术新理念推动中药现代化,推动中药制剂走向国际的积极探索。

REFERENCES

- [1] HU C Q. Current situation and the trend in pharmaceutical microbial control system[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(5): 513-519.
- [2] 中国药典. 四部[S]. 2020: 160-171.
- [3] CUNDELL T. The role of water activity in the microbial stability of non-sterile drug products[J]. Europ Pharm Review, 2015, 20(1): 58-63.
- [4] USP29-NF24[S]. 2006.
- [5] USP-NF 2021[S]. 2021.
- [6] USP. 922 Water Activity[EB/OL]. [2018-3-30]. <http://www.usppf.com/pf/pub/indexhtml>.
- [7] JP.XVII[S]. 2016.
- [8] ZHU R, XU H Y, SONG Z H. Review on revision of the standards system for pharmaceutical microbial control of the Chinese pharmacopoeia 2020 edition volume IV[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2020, 55(19): 1564-1568.
- [9] FRIESEL R R, CUNDELL A M. The application of water activity measurement to the microbiological attributes testing of nonsterile over-the-counter drug products[J]. Pharm Forum, 1998, 24(2): 6087-6090.
- [10] FRIESEL R R. The application of water activity (a_w) measurement to the microbiological attributes testing of raw materials used in the manufacture of non-sterile pharmaceutical products[J]. Pharm Forum, 1999, 25(5): 8974-8981.
- [11] XUE J, ZHU K X, CHONG X M, et al. Influence of moisture on stability of amoxicillin and potassium clavulanate granules[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2016, 51(3): 224-229.
- [12] ZHOU X X, QIN A F, TIAN F. Influence of water activity on the stability of cefaclor suspension[J]. Central South Pharmacy(中南药学), 2017, 15(8): 1041-1043.
- [13] WANG S J, WANG G G, CAI C Y, et al. Change of the viable count of Double Probiotic Capsules under different water activity[J]. Chin J Microecol(中国微生态学杂志), 2021, 33(4): 412-415.
- [14] 艾青青, 何芳, 李倩, 等. 大黄药材变色与水分含量、水分活度的相关性研究[J]. 中药材, 2019, 42(9): 2042-2044.
- [15] NIE S Y. Water activity measurement and its application in pharmaceutical industry[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2018, 49(12): 1710-1715.
- [16] YANG X L, LI H, XU H Y, et al. Application prospect of water activity determination in microbial control of drugs[J]. China Pharm(中国药业), 2018, 27(23): 1-4.
- [17] WANG S J, YU M, WANG G G, et al. Control and risk assessment of objectionable microorganisms in non-sterile medicines[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2020, 34(9): 1028-1039.
- [18] SHENG J F, LI H, MA S H, et al. Application of water activity determination of microbial control in nonsterile pharmaceutical products[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2018, 38(10): 1837-1841.
- [19] WANG S J, YU M, YANG M Q, et al. Isolation, identification and growth characterization of a *Burkholderia cepacia* in gel[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2019, 39(9): 1617-1624.
- [20] LI W J, LIN T H. Study on the control of *Burkholderia cepacia* in two traditional Chinese medicine preparations based on water activity[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(23): 2859-2862.
- [21] LI H, ZHOU F Y, YANG X L, et al. Introduction to the revision of the antimicrobial effectiveness testing of Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(6): 655-660.

收稿日期: 2021-05-12
(本文责编: 李艳芳)