美国药典 2023 年版 <1229.6> 液相灭菌的分析与思考

Analysis and Reflection on US Pharmacopoeia 2023 Edition <1229.6> Liquid-phase Sterilization

李 辉[1]，绳金房[2*]

（1. 陕西盛德泰林生物安全技术检测有限公司，陕西西安 710071；2. 陕西省药品技术审评中心，陕西西安 710065）

LI Hui[1], SHENG Jinfang[2*]

（*1. Shaanxi Shengde Tailin Biological Safety Technical Testing Co., Ltd., Xi'an 710071; 2. Shaanxi Center for Drug Evaluation, Xi'an 710065*）

摘要：液相灭菌是将被灭菌物品完全浸泡于化学灭菌剂中达到杀灭物品微生物的一种灭菌方法，适用于某些医疗器械、不溶性纳米粒子、生产过程中的部分容器、管道、组件或狭小孔径物品等不耐热材料，所需设备简单，具有开发、应用的优势，但同时也存在对待灭菌材料和设备影响大、灭菌剂残留以及二次污染的局限性。ChP 2020 年版和 USP 2023 年版均收载了液相灭菌方法。文章通过翻译、解读 USP <1229.6> 液相灭菌，对液相灭菌相关问题进行了分析和探讨，以期为该灭菌法在医药工业中的实践提供参考。

关键词：灭菌法；药典；液相灭菌；微生物控制

中图分类号：R921.3；R95 **文献标识码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)06-0873-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.019

灭菌是药品微生物控制的重要措施。近年来，灭菌方法发展较快，除了医药工业广泛使用的传统热力学灭菌方法（湿热蒸汽灭菌）外，逐渐开发了气体灭菌、汽相灭菌和液相灭菌等多种方法，并应用于药品生产的诸多环节。美国药典 / 国家处方集（the United States Pharmacopeia and the National Formulary，USP-NF）2023 年版 <1229> 灭菌系列总则和 18 个分论章节收载了灭菌法的指导原则，其中 <1229.6> 收载了液相灭菌[1]。而 EP 11 版、日本药局方（Japanese Pharmacopoeia，JP）18 版和国际药典（The International Pharmacopoeia，IP）11 版均未收载液相灭菌。

为配合无菌生产过程评估 / 验证控制体系的建设， ChP 2020 年版四部通则《1421 灭菌法》经过大幅修订，新增了汽相灭菌和液相灭菌 2 种灭菌方法[1]，进一步指导和规范国内无菌药品的灭菌 / 除菌生产工艺，以使无菌药品的无菌保证水平符合要求[2—3]。ChP 2020 年版《1421 灭菌法》[4] 中介绍了液相灭菌的定义、常用灭菌剂、灭菌效果的影响因素、灭菌工艺验证要求及常用生物指示剂（biological indicator）。此外，还强调了灭菌后应采取适宜方法去除残留的灭菌剂，同时需要注意防止去除过程中再污染的要求。本文通过翻译、解读 USP-NF 2023 年版 <1229.6> 液相灭菌，对液相灭菌的相关问题进行分析和探讨，以期为该灭菌法在医药工业中的实践应用提供参考。

1 USP-NF 2023 年版中关于液相灭菌法的主要内容

1.1 介绍

多种方式均可杀灭微生物。除了湿热蒸汽灭菌、干热灭菌和辐射灭菌等经典灭菌方法外，还可以通过将物品浸泡在化学溶液中进行破坏性灭菌，即液相灭菌。在适当条件下，许多化学试剂能定量地破坏细菌和真菌，包括细菌营养体和芽孢。使用液相灭菌法处理待灭菌物品后，必须去除残留的化学灭菌试剂，以防待灭菌物品再次受到污染。从已灭菌

收稿日期：2023-12-14

作者信息：李 辉（1984—），男，硕士，副主任药师，从事药品微生物检测与控制的研究。

通信作者：绳金房（1963—），男，本科，主任药师，从事药品质量控制与标准的研究。

E-mail：flywithme100@163.com

的暴露表面去除化学灭菌剂时，必须采用无菌方式处理，以保持处理后的物品仍处于无菌状态。尽管再次污染不属于灭菌工艺考虑的范畴，然而在液体化学灭菌工艺中，通常应该包括灭菌剂的去除（无论是通过物理方法还是化学方法来去除残留），以及任何必要的特殊处理步骤，以避免灭菌后的物品再次受到污染。

多种液体可用于物品的液相灭菌。例如：酸类，包括过氧乙酸、硝酸、硫酸；碱类，包括氢氧化钠、氢氧化钾；过氧化合物，包括过氧化氢、臭氧、二氧化氯；氯及卤化物类，包括次氯酸钠。

与气体灭菌的情况类似，化学灭菌剂的灭菌有效性随浓度和温度的变化而变化。影响灭菌剂活性的其他因素包括 pH 值、混合程度（如涉及）以及残留的细胞或其他碎片等情形。由于影响液相灭菌效果的因素较少，灭菌的过程控制相对简单。

目前尚无行业普遍接受的液相灭菌的生物指示剂，使用中等温度耐受性的芽孢，如萎缩芽孢杆菌或枯草芽孢杆菌作为生物指示剂的情况较为常见。这些微生物可能可以代表最坏情况下生物负载的分离株。

用于液相灭菌的化学试剂品种多样，在灭菌剂的稳定性、有效 pH 值范围、浓度、温度、所需接触时间和与材料的潜在相互作用方面各有不同。与其他灭菌工艺类似，在选择最适灭菌剂时，生产企业必须考虑所选的灭菌剂对材料、包装部件和设备的影响。此外，由于化学灭菌剂和工艺的多样性，以及潜在的不同用途，本文无法对各类灭菌剂逐一进行介绍。

生产企业应注意，本法使用的灭菌剂通常具有较高的毒性，在灭菌工艺开发、验证和日常操作过程中，应始终采取适当的安全措施。

1.2　液相灭菌的验证

试验证据表明，杀灭微生物的过程适宜用一级动力学模型来表征。因此，液相灭菌工艺的验证相对简单，可采用半周期法或括号法来完成。

1.2.1　半周期法

以下描述的半周期法是对 USP <1229.7> 气体灭菌中描述方法的改进（图 1）。该方法要求在规定的致死条件下杀灭耐受性微生物。在日常操作中，工艺保持时间可任意加倍，并以生物指示剂为“最坏条件”的代表。理论上，液相灭菌法支持将生物负载降低到预期水平，使整个灭菌周期内非无菌单元的概率至少为 10^{-6}。

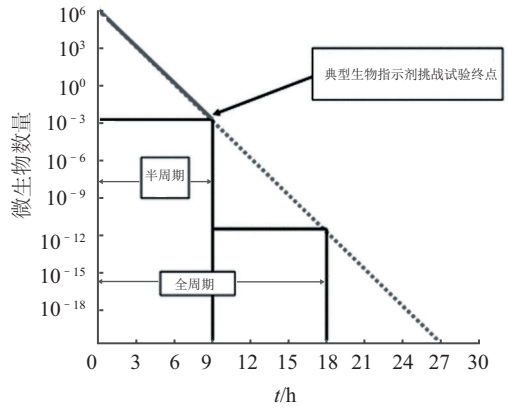


图 1　半周期法验证

Fig.1　Half-cycle Sterilization Validation

因为物品污染微生物与所采取的工艺参数之间的关系不明确。半周期法最初被用于环氧乙烷气体灭菌法的验证，而后被用于液相灭菌法的验证。

1.2.2　括号法

在使用括号法（图 2）进行工艺验证时，分析人员需评估涵盖已定义工艺条件的浓度和温度条件，以分别支持对材料和生物负载的过度和不足处理。用户可以在常规处理的每个条件下确定微生物种群的死亡率。

无论采用何种方法，为了完成灭菌周期的开发和验证，生产企业必须确定一种快速的中和方法使化学灭菌剂失活，以便在待灭菌物品暴露于化学灭菌剂后进行微生物定量。这段暴露时间可能很短，因为化学灭菌剂对许多病原微生物的杀灭速度很快。

1.2.3　设备确认

设备确认是一个预先确定的程序，用于检查设备，以确认其在灭菌工艺开始之前已被正确安装并能按预期要求操作。液相灭菌法相对简单，无需复杂设备。温度控制和搅拌 / 再循环速率是必须要考

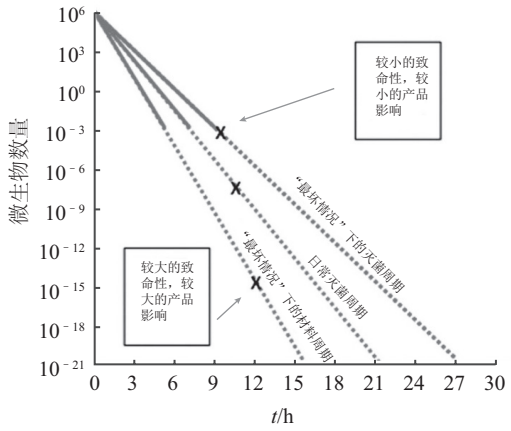


图 2 括号法验证

Fig.2 Bracketing Method Validation

虑的因素。

1.2.4 组件和装载的定义

液相灭菌是一种表面灭菌方法，且待灭菌材料的所有表面都必须浸没在灭菌剂中。在灭菌过程中，可通过再循环或混合灭菌剂来保证灭菌处理的均匀性。应确认化学灭菌剂能否完全渗透到针腔、紧密连接部件和多孔材料的孔隙中。应使用每个规定的导管或容器的最大装载可提供了最大的灭菌表面积，来代表最坏的情况。

1.2.5 生物指示剂

化学灭菌的常用生物指示剂是萎缩芽孢杆菌 ATCC 9372 或枯草芽孢杆菌 ATCC 6633。验证过程中，可将挑战的芽孢直接接种到物品上；最终用户应确定接种物品的数量。生产企业应根据目视检查情况，将生物指示剂放置在化学灭菌剂最难到达的位置。

1.2.6 工艺确认 / 微生物挑战

验证活动的核心是确认可接受的工艺参数和挑战微生物的灭活状况。最终用户应该获取芽孢挑战试验的线性死亡曲线，并要求挑战微生物被完全杀灭。在实际应用中，最终用户可以调整化学灭菌剂浓度、处理时间、搅拌和其他因素，以达到预期灭菌效果。灭菌周期有效性的证据是在重复研究中获得的，其中生物指示剂应该被杀灭，并保存物理参数的测量结果，记录在文件中。

1.2.7 灭菌剂的中和 / 去除

暴露后，灭菌剂必须从物品中被完全去除或在进一步处理前被中和。灭菌剂可通过化学中和或物理方式去除，但此过程必须以保持物品无菌的方式进行。无菌处理应提供适当的能力证明，例如：放置在密封的无菌容器中完成的灭菌过程可以通过模拟来进行预测（更多信息可参考 USP <1211> 无菌保证的章节介绍）。

1.2.8 日常工艺控制

液相灭菌过程必须保持处于经验证的状态下。在 USP <1229> 药典物品灭菌章节中，概述了所有灭菌体系的一般要求。灭菌是通过一系列相关的实践活动来完成的。这些习惯性做法对于工艺的持续使用至关重要，包括校准、化学和物理测量、持续过程控制、变更控制、预防性维护、定期重新评估和培训。

2 关于液相灭菌法的思考

2.1 药典收载现状

目前，行业内对于液相灭菌尚有些争议。表 1

表 1 国内外药典收载的灭菌方法比较

Tab.1 Comparison of Sterilization Methods in Pharmacopoeias at Home and Abroad

灭菌方法	ChP 2020 年版	USP 2023 年	EP 11	JP 18	IP 11
湿热灭菌法	已收载	已收载	已收载	已收载	已收载
干热灭菌法	已收载	已收载	已收载	已收载	已收载
辐射灭菌法	已收载	已收载	已收载	已收载	已收载
气体灭菌法	已收载	已收载	已收载	已收载	已收载
过滤除菌法	已收载	已收载	已收载	已收载	已收载
汽相灭菌法	已收载	已收载	已收载	涉及但未单独列出	未收载
液相灭菌法	已收载	已收载	未收载	未收载	未收载
微波灭菌法	未收载	未收载	未收载	已收载	未收载
其他灭菌法	未收载	已收载	未收载	未收载	未收载

汇总了国内外药典收载的主要灭菌方法。

合理选择灭菌方法，首要考虑的要素是灭菌方法与待灭菌物料的兼容性，以及灭菌方法的有效性与兼容性的平衡。按照灭菌方法选择决策树的一般原则，热力学灭菌（湿热或干热）因其广泛的兼容性和优异的灭菌效果，成为首选方法。然而，当待灭菌物品不耐热时，则需要考虑过滤除菌、辐射灭菌、气体灭菌、汽相灭菌、液相灭菌等其他非热力学灭菌方法。液相灭菌的效果尚存争议，但一些常用灭菌剂，如过氧化氢[5]等，其灭菌效果已经得到证实。

2.2 液相灭菌法的原理

有诸多液体化学物质能够迅速杀死微生物营养细胞和芽孢，酸、碱、醛、卤化物和强氧化剂都是有效的液相灭菌剂。这些化学物质能通过氧化、酸碱作用等干扰遗传物质（DNA 或 RNA），使一种或多种细胞功能失活，或抑制蛋白质合成、酶活性甚至直接破坏细胞膜和细胞壁，从而杀灭微生物。

2.3 液相灭菌效果的影响因素

液相灭菌剂的致死率随浓度和温度而变化，而同样影响灭菌效果的湿度由溶液中的水提供。充分混合是确保工艺一致性的必要条件。待灭菌物品表面的污染物也会影响灭菌效果，因此有必要在液相灭菌之前使用经过验证的清洁工艺对表面微生物进行清洁。灭菌前必须全面评估灭菌（包括中和与冲洗）对于待灭菌材料的影响，因为液相灭菌剂性质活泼，可能会对待灭菌物品及设备造成严重破坏。热力学灭菌法提供的热量可穿透生物膜、组织和血液等屏障，从而杀灭微生物，而液相灭菌剂则无法完全穿透这些屏障。此外，一些液体化学灭菌剂的高黏度会阻碍与待灭菌物品的接触，因而可能会影响灭菌效果。

2.4 液相灭菌的过程

一些化学灭菌剂如过氧化氢、过氧乙酸等，可通过不同的相态发挥作用：在液相灭菌时通过喷雾或浸泡而起作用；气体灭菌是在常压或低压条件下使灭菌剂气化，再发挥灭菌作用；汽相灭菌是通过蒸汽形式的化学灭菌剂（如过氧化氢）混合相，利用热物理性质、物体表面温度较低或周围压力降低而发生表面冷凝，从而发挥灭菌作用[6]。液相灭菌的主要对象包括不溶性物料、灌装容器、工艺管道及设备[7]。不溶性物质的灭菌工艺与气体灭菌工艺类似[8]：将待灭菌物品放入预灭菌的密闭容器中，加入适宜的灭菌剂，搅拌一定时间，灭菌后取出，采用化学方法（如中和）、物理方法（如过滤）或其他方法在无菌状态下去除残留的灭菌剂。

2.5 液相灭菌法的特点及应用

液相灭菌法具有工艺简单、选择多样、高效、对表面微生物的杀灭效果好，以及可能适用于不耐热而耐受化学作用的物品等优点，但同时也有腐蚀性强、对材料影响大、残留风险高等缺点。该方法目前被用于复杂的医疗器械、不溶性纳米粒、人类或动物的骨骼和组织，以及需在无菌环境中使用的部分容器、组件或狭小孔径物品等。在少数情况下，具有固有抗菌特性的液体产品可以在其最终容器中进行终端灭菌。在设备表面可采用液相灭菌剂进行类似于气体灭菌剂的灭菌。液相灭菌是一种特殊形式的在线灭菌方法，基于化学原理而非热作用，并要求灭菌剂能够充分接触设备的整个内表面，但液相灭菌的应用尚不多见。

2.6 液相灭菌验证的关注点

按照 2015 年发布的《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》附录《确认与验证》[9]，工艺验证是为证明工艺在设定参数范围内能有效、稳定运行并生产出符合预期质量标准和质量特性药品的验证活动。灭菌工艺验证是监管部门关注的重点问题。液相灭菌工艺验证常用的验证方法是半周期法。该法参考的是 ISO 11135—2014《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械灭菌过程开发、确认和常规控制要求》，即证明在半周期灭菌条件下，含有 10^6 菌量的生物指示剂可达到无阳性结果，当暴露时间翻倍时，可产生对微生物杀灭 12*D* 的过度杀灭效果。采用半周期法进行液相灭菌验证时，应将待灭菌材料浸泡于含一定浓度液相灭菌剂的灭菌容器中，通过控制相关影响因素，如搅拌速度、温度等，对含 10^6 菌量的生物指示剂作用一定的灭菌时间。半周期法应进行 3 次连续试验，3 次均要灭活全部生物指示剂，以确认最小作用时间；规定的实际作用时间

应至少为此最小灭菌时间的 2 倍，即采用杀死大量耐受性生物指示剂建立“半周期”，而日常灭菌采用“全周期”。采用半周期方法所作的假设是：现有的生物负载数量和耐受性比生物指示剂低。液相灭菌的典型“最坏情况”挑战包括：降低工艺（设定点）温度、缩短灭菌周期保持时间、减少灭菌时间和温度、降低灭菌剂浓度、使用耐受性低的挑战微生物替代生物负载。采用括号法进行验证的假设是：任何处于中间状态样品的液相灭菌效果均可用被验证试验时极端状态样品的灭菌效果所代表。

需要考虑的验证关注点包括设备确认、灭菌室灭菌剂浓度测定、灭菌剂浓度分布、灭菌过程、化学指示剂、生物指示剂、灭菌剂残留的去除，以及后续无菌处理等。设备确认是物理设备变更控制的基础和重要因素，需包括仪器的校准和控制系统的确认。灭菌验证中，对灭菌室或灭菌容器内部灭菌相关参数的测定包括灭菌剂的浓度，需考虑混合或搅拌的均一性问题。待灭菌物品的灭菌效果最好通过放置在待灭菌物品表面或内部的生物指示剂来进行评估和确定，材料必须与液相灭菌剂直接接触，液相灭菌中生物挑战的使用仅限于工艺验证。这使得在日常处理中放置和回收适宜的生物指示剂存在困难。待灭菌物品需直接暴露在液相灭菌剂中（没有保护膜），并采用验证过的作用时间进行灭菌。灭菌后的处理步骤必须以无菌方式进行，以保持材料的无菌性。常用的后处理方法为：将灭菌物品从灭菌剂中取出，然后在包装前中和 / 冲洗以去除化学灭菌剂，或去除灭菌剂并中和 / 洗涤容器内的灭菌物品。值得注意的是，根据灭菌物品的最终用途和所用材料的化学活性，中和也可能产生潜在的不利影响，必须予以考虑。在液相灭菌验证中，去除灭菌剂残留和避免后续处理中的再次污染均为整个液相灭菌方法的重要组成部分。

2.7 对材料和设备的影响

灭菌方法是为了杀灭微生物而设计的，其使用的条件可能会破坏材料的基本特性。目前世界上主要的药品监管机构认可的可用于药品灭菌的方法，包括湿热灭菌、干热灭菌、气体灭菌和辐照灭菌等。对于液相灭菌，监管机构尚未形成共识。一方面，液相灭菌可有效杀灭化学兼容的待灭菌物（如管道、狭缝内壁）的表面及内壁的微生物，具有渗透性好、对材料无耐热性要求等特点，在制药过程控制和某些药品、医疗器械、组件、其他材料的灭菌领域中，具有一定的应用前景。另一方面，液相灭菌对材料的影响比其他灭菌方式大，因为材料需要与活性化学灭菌剂持续接触。化学灭菌剂的强氧化能力、极端 pH 值，以及浸没处理，都可能会导致被灭菌物品的性质发生重大变化。因此，对待灭菌物品及设备的影响是选择液相灭菌前必须要考虑的问题。

大型液相灭菌可在封闭的搅拌容器或腔室中进行，使用隔离罩控制固定容器的温度。小型液相灭菌所需设备较为简单，要使灭菌的物品完全浸没，搅拌速度、温度和工艺流程由操作人员控制。生产和监管机构可根据待灭菌物品材料的化学兼容性、无菌保障需要、灭菌可行性等实际情况，评估液相灭菌法应用的可行性，在没有更好的灭菌方式时，通过液相灭菌提供无菌保障也不失为一种选择。

3 结语

我国对灭菌方法的相关法规、标准和指导原则体系建设与欧美等国家相比还存在一些差距 [10]。不断完善传统灭菌方法、探讨不同灭菌方法的特点以及优化各类灭菌方法的应用场景，是医药行业灭菌体系发展的研究方向。

FDA 认为液体化学灭菌剂 / 高效消毒剂（液相灭菌法）能用于处理可重复使用的热敏医疗器械 [11]。美国疾病预防与控制中心（Centers for Disease Control and Prevention，CDC）认为采用化学液相灭菌剂灭菌时，使用生物指示剂进行监测以验证无菌性的做法可能并不适宜。该法中生物指示剂的存活曲线可能不会表现出对数线性动力学，并且存活曲线的形状可能会随着液体化学灭菌剂的配方、化学性质和稳定性而变化。此外，美国分析化学家协 会（Association of Official Analytical Chemists，AOAC）对于杀孢子测试的设计并未提供量化的微生物挑战试验数据。因此，使用液体化学灭菌剂灭菌可能无法提供与其他灭菌方法相同的无菌保证 [12]。

液相灭菌方法常被认为仅是高效的消毒而非灭菌。这主要有以下 4 个原因：①所使用的液相灭菌剂也常用于空间和设备消毒；②液相灭菌方法相对简单，不是复杂的灭菌系统；③液相灭菌的方案设计不当时，可能导致二次污染；④液相灭菌仅适于部分生产过程控制以及医疗器械，不适合大多数药品。此外，目前对液相灭菌的认识和经验仍较为有限，相关分析鲜有报道。相较而言，湿热灭菌的相关报道较多[13—19]，研究也较为成熟。对于液相灭菌方法，开发和验证其在灌装产品的终端灭菌、工艺管道及设备，以及热敏医疗器械等方面的应用，研究其对材料和设备的影响，利用无菌生产工艺降低二次污染风险，探索无菌产品生产过程中用到的多种物品和设备的合理灭菌方法，以实现对生物负载的绝对控制[20]，将有利于建立和完善无菌保障体系、优化灭菌策略，以及保障无菌产品和对微生物污染敏感的非无菌产品的生产。作为新兴的灭菌方法，汽相灭菌和液相灭菌等方法有望实现药品生产过程的微生物控制和产品质量控制，而构建更完善的灭菌方法体系[21]，是灭菌方法的有益补充。

参考文献：

[1] 胡昌勤. 药品微生物控制体系建设现状与展望 [J]. 中国现代应用药学 , 2021, **38**(5): 513-519.

[2] 徐昕怡 , 许华玉 , 尚　悦 , 等. 《中国药典》2020 年版第四部通用技术要求增修订概况 [J]. 中国药品标准 , 2020, **21**(4): 299-306.

[3] XU X Y, XU H Y, SHANG Y, *et al*. Development of the general chapters of the Chinese Pharmacopoeia 2020 edition: a review [J]. *J Pharm Anal*, 2021, **11**(4): 398-404.

[4] 李　珏 , 陈君豪 , 张林爽 , 等. 《中国药典》2015 年版灭菌法的修订研究 [J]. 中国药品标准 , 2020, **21**(4): 335-338.

[5] 王似锦 , 马仕洪. 美国药典 41 版汽相灭菌法简述 [J]. 中国药品标准 , 2020, **21**(1): 5-8.

[6] JILDEH Z B, WAGNER P H, SCHÖNING M J. Sterilization of objects, products, and packaging surfaces and their characterization in different fields of industry: the status in 2020 [J]. *Phys Status Solidi A*, 2021, **218**(13): 200732.

[7] AGALLOCO J. Liquid phase sterilization [M]// AGALLOCO J, DESANTIS P, GRILLI A. Handbook of Validation in Pharmaceutical Processes. 4th Edition, Boca: CRC Press, 2021: 339-343.

[8] 刘洪祥 , 李娅男 , 曹晓云 , 等. 中国药典气体灭菌法质量标准的分析与现状思考 [J]. 中国抗生素杂志 , 2020, **45**(8): 733-737.

[9] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布《药品生产质量管理规范 (2010 年修订)》计算机化系统和确认与验证两个附录的公告 (2015 年第 54 号) [EB/OL]. (2015-05-26)[2023-12-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150526120001509.html.

[10] 王似锦 , 马仕洪. 《中国药典》2020 年版中生物指示剂相关指导原则的标准建立与研究 [J]. 中国药事 , 2021, **35**(5): 530-535.

[11] FDA. Content and format of premarket notification [510(k)] submissions for liquid chemical sterilants/high level disinfectants - guidance for industry and FDA reviewers [EB/OL]. [2023-12-01]. https://www.fda.gov/media/72097/download.

[12] Centers for Disease Control and Prevention. Other sterilization methods [EB/OL]. [2023-12-01]. https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/sterilization/other-methods.html.

[13] 冯　震 , 肖　璜 , 杨美成 , 等. 自含式压力蒸汽灭菌生物指示剂 *D* 值测定方法考察 [J]. 中国医药工业杂志 , 2017, **48**(4): 568-573.

[14] 韩　晗 , 徐敏凤 , 魏佳鸣. 湿热灭菌课题的相关研究与思考 [J]. 中国药品标准 , 2019, **20**(4): 298-304.

[15] 李　影 , 韩子健. 应用无菌保证原理开发湿热灭菌工艺 [J]. 海峡药学 , 2021, **33**(8): 6-9.

[16] 马仕洪 , 王似锦 , 熊　骏 , 等. 阴性分数法和残存曲线法测定湿热灭菌用自含式生物指示剂 *D* 值的比较 [J]. 中国医药工业杂志 , 2018, **49**(5): 667-671.

[17] 张启林 , 林晶晶. 湿热灭菌工艺验证探讨 [J]. 中国医药工业杂志 2021, **52**(8): 1106-1114.

[18] 赵　娜 , 石　靖 , 许真玉 , 等. 化学药品注射剂灭菌工艺研究及验证的基本考虑 [J]. 中国新药杂志 , 2021, **30**(16): 1456-1459.

[19] 尚　悦 , 马仕洪 , 张启明 , 等. 科学监管方法之湿热灭菌药品参数放行探索研究 [J]. 中国药事 , 2022, **36**(5): 497-502.

[20] 王杠杠 , 王似锦 , 马仕洪. USP 43-NF 38<1211> 无菌保障 [J]. 中国药品标准 , 2022, **23**(5): 505-513.

[21] 朱　冉 , 许华玉 , 宋宗华. 2020 年版《中国药典》四部微生物控制体系的增修订概况及展望 [J]. 中国药学杂志 , 2020, **55**(19): 1564-1568.