

中药注射剂安全性及其无菌保障体系的现状与思考

李 辉^{1,2}, 马仕洪^{3*}, 王 兰², 田 斌², 绳金房⁴

(1. 陕西盛德泰林生物安全技术检测有限公司, 陕西 西安 710065; 2. 陕西科技大学食品与生物工程学院, 陕西 西安 710021; 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, 陕西 西安 710065)

摘要: 类过敏反应是中药注射剂的主要不良反应, 其物质基础是大分子杂质等, 污染微生物是大分子杂质的来源之一, 生产中灭菌工艺选择不当可能增加大分子杂质, 通过无菌保障体系控制微生物污染是降低过敏原的有效途径。中药注射剂全生命周期安全性包括研发、生产、流通、使用整个过程的安全问题, 而生产阶段中原辅料质量、生产工艺、质量标准环节都会影响中药注射剂安全性。因此, 中药注射剂安全问题的解决应该从源头控制、过程控制、终端检查等多方面进行。无菌保障体系可从控制微生物污染和降低大分子杂质等方面保障中药注射剂的安全性, 企业和监管机构应加强中药注射剂微生物的源头控制和过程控制, 特别应该关注原辅料的微生物控制、灭菌工艺的选择、环境监测和偏差调查等方面研究, 形成提高中药注射剂安全性的全面质量控制策略。

关键词: 中药注射剂; 安全性; 无菌保障体系; 微生物污染; 杂质控制; 质量控制

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2022)09-2939-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.034

中药注射剂在我国的研制及使用已有近八十年, 是中国中药现代化进程中的一个重要里程碑^[1], 其销售总规模已达千亿元^[2], 是我国中成药的特色品种。在中药采购金额最高的品种中, 80%是中药注射剂^[3]。截至2020年4月24日, 我国共有一百三十多个品种 949 个批准文号的中药注射剂, 涉及二百一十多家企业, 分布于 28 个省份^[2,4], 其中临床常用的品种有 30 个左右^[4]。鱼腥草注射液、香丹注射液、柴胡注射液、丹参注射液的批准文号较多, 均超过 50 个, 这 4 个品种仅占中药注射剂品种的 3%, 批准文号却占中药注射剂总批准文号的 35%。中药注射剂作用迅速, 生物利用度高, 能够解决中医临床没有急症用药的痼疾^[5], 尤其在抗击新型冠状病毒中, 中药注射剂以药效迅速、作用可靠、使用范围广等优势发挥重要作用^[6]。尽管如此, 中药注射剂依然存在基础研究不充分, 不良反应频发等问题, 其安全性受到广泛关注, 制约中药注射剂的发展, 亟待研究引起中药注射剂不良反应的原因、物质基础、发生机制及质量控制等, 以提高中药注射剂的安全性。

1 中药注射剂的安全现状及问题分析

中药注射剂的安全性是制约其发展的重点和难点问题, 而不良反应是影响中药注射剂安全性的主要因素。引起中药注射剂不良反应的原因较多, 主要有基础研究较为薄弱, 特别是物质基础和临床试验研究不充分、原料药质量可控性差、生产工艺及相关技术不完善、质量标准与质量控制

滞后、产品的再开发和再评价缺乏等^[3-4,7-8]。不良反应有过敏样反应(类过敏反应)、刺激反应、热原反应等^[9], 其中类过敏反应约占 77%, 主要表现在皮肤、消化、呼吸、神经、心血管等系统^[5]。类过敏反应的过敏原具有多成分多靶点的特点, 研究尚不充分^[1,5,10-14], 其中动植物蛋白、鞣质、杂质等极易作为致敏原引起过敏反应^[15]。此外, 经灭菌后的残留菌体及代谢产物也可能成为过敏原。

中药注射剂全生命周期安全性包括中药注射剂从研发、生产、流通到临床使用整个过程的安全问题, 而生产阶段是影响中药注射剂安全性的主要方面。中药注射剂全生命周期安全性影响因素见图 1, 分析和控制关键环节, 减少过敏原的引入和形成对于保障中药注射剂的安全性具有重要意义。

1.1 研发阶段 “质量源于设计”(QbD)理念已被业界广泛接受, 中药注射剂新药应在研发阶段尽可能明确不良反应, 设计开发出安全性高, 质量可靠的新药。已上市品种, 由于历史原因, 部分中药注射剂物质基础不明确, 药理学、药动学及不良反应原因和机制研究不深入, 缺乏系统的临床研究^[16], 大部分品种仍停留在药效评价水平, 难以进行质量控制^[17]。因此, 对已上市中药注射剂品种进行再评价乃至二次开发实属必要。以网络药理学、系统生物学为核心的中药注射剂作用机制研究^[17]等思路的提出, 有助于逐渐明确中药注射剂的物质基础和作用机制, 存精去杂, 设计和优化中药注射剂处方, 从根本上减少毒副作用,

收稿日期: 2020-09-09

作者简介: 李 辉 (1984—), 男, 硕士, 副主任药师, 从事药品微生物检测技术及标准研究。E-mail: flywithme100@163.com

* 通信作者: 马仕洪 (1972—), 男, 硕士, 主任药师, 从事药品质量分析与质量评价研究。Tel: (010) 67095990, E-mail: mash@nifdc.org.cn

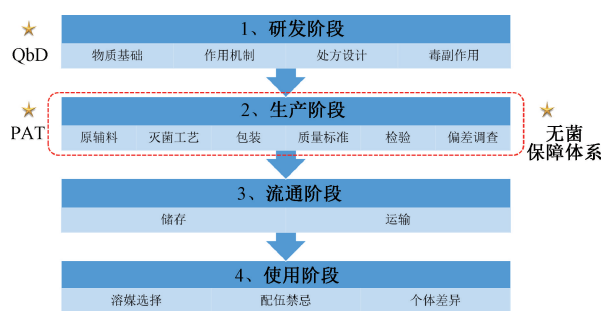


图 1 中药注射剂全生命周期安全性影响因素

提高安全性。在生产工艺设计和选择的各环节，应考虑引入微生物的风险，可以考虑采用药液过滤、药液存放时限控制等方法来降低注射剂灭菌前的生物负载。

1.2 生产阶段 生产阶段是影响中药注射剂安全性的关键环节，涉及到多个工艺单元，主要包括提取、过滤、浓缩、醇沉、吸附、洗脱、收膏、干燥、配液、灭菌、灌装等^[18]，而生产阶段的原辅料质量、生产工艺、执行的质量标准、偏差调查以及采取的纠正与预防措施等都会影响到安全性，从原辅料、灭菌工艺、加工环节等多个环节降低蛋白质大分子、热原、毒素、杂质等的引入，是降低过敏原的有效途径。

1.2.1 原辅料质量 原辅料中的大分子可能引起不良反应，其主要来源可分为内源性和外源性。内源性杂质来自于药材中的核酸、蛋白质、多糖、树脂、鞣质等；外源性的杂质来自微生物污染和人为添加的辅料如聚山梨酯 80^[19]，将鱼腥草注射液中聚山梨酯 80 更换为注射级别并降低浓度可降低类过敏反应^[20]。长期以来忽视的中药原料微生物污染问题可能导致残留菌体及代谢产物通过原料环节引入中药注射剂，引起不良反应。

1.2.2 生产工艺 中药注射剂的剂型较新但技术含量略低，在制备工艺方面也存在问题^[21]。中药注射剂普遍采用水醇法、醇水法、水蒸气蒸馏法等工艺制备，虽经大孔树脂吸附、活性炭吸附、膜过滤等工艺精制，但都无法将色素、鞣质、树脂及其他大分子杂质充分去除^[13,22-23]。工艺中的包装材料及生产过程洁净度不合格，也易导致中药注射剂中引入异物、纤维等未滤除的物质，引起不良反应^[7]。灭菌工艺中常用的湿热灭菌可能影响制剂有效成分，而且可能改变其 pH 值、澄明度，从而影响药物的质量及用药安全^[24]，工艺的不完善可能是中药注射剂在临床上引起类过敏反应最根本原因^[13]。生产工艺特别是灭菌工艺的选择是生产阶段保障中药注射剂安全性的重要方面，应根据灭菌工艺选择的决策树确定适合的灭菌工艺。

1.2.3 质量标准 无菌检查是反映注射剂无菌性的关键指标，是中药注射剂质量标准的重要组成部分。由于污染微生物具有随机性和不均一性的分布特点，而无菌检查法是基于概率的方法，自身存在局限性，更应注重方法的适用性。理化标准方面，采用指纹图谱等质量控制方法，可较为全面的评价中药注射剂的安全性^[25-27]，完善质量标准对于保障其安全性具有重要意义。

1.3 流通阶段 在流通阶段中药注射剂的安全性也不能忽视，主要涉及运输、储藏等环节的质量控制。中药制剂的运输要根据剂型的特点，避免光照、潮湿等不利因素，减少不良反应^[21]。如刺五加事件就是由于雨水浸泡导致药品污染经销商更换标签^[28]，即为流通阶段控制不严导致的安全性问题。

1.4 使用阶段 在临床使用阶段尚存在说明书对临床用药指导不足和临床应用环节不合理等问题^[29]。例如超说明书使用问题主要表现为超溶媒、超单次剂量、超疗程、超适应症^[30]，临床使用环节溶媒的种类、温度、pH 值、溶解度的改变等^[31]，合并用药的数量^[32]等因素都可能引起不良反应。此外，使用环节的环境卫生不良、消毒不当、操作失误都有是可能引入微生物的风险点，应予以重视。

2 中药注射剂安全问题的微生物学思考

微生物控制对于中药注射剂的安全性至关重要，主要体现在微生物导致的内源性杂质和外源性污染。一方面，在生产阶段，原辅料生物负载超标、人员造成的污染、灭菌工艺不完善、环境监控不充分、设备实施运转不良、质量管理体系不完善等都可能导致内源性杂质及毒素升高，存在潜在风险，见图 2；另一方面，微生物污染作为外源性污染的关键，是注射剂临床不良反应发生的原因之一^[33]，直接影响中药注射剂的安全性。

2.1 源头控制 中药注射剂以中药饮片提取物为原料，而中药饮片微生物污染严重^[34-35]，长期以来原辅料的生物负载问题未引起足够重视，尽管经过精制、除杂、灭菌等工艺，依然无法保证完全去除由微生物引入的毒素等大分子物质，推测其在一定程度上影响中药注射剂的安全性。

2.2 过程控制 注射剂生产过程控制包括过程分析技术 (PAT) 和无菌保障体系等方面。药品生产 PAT 是实现 QbD 理念的有效工具^[36]，采用 PAT 可及时测定原料、过程中物料及生产过程的关键质量及性能指标^[37]，以实现药品生产的全过程控制。然而，在配液、过滤、灭菌等关键步骤中，还没有中药注射液引入 PAT 对其进行质量监控与控制^[18]，在控制理念和技术上与化学药品注射剂控制还存在一定差距。中药原辅料及生产过程引入的潜在微生物及其代谢产物可能引入热原及过敏原。注射剂生产中的微生物控制即无菌保障体系对于其安全性至关重要，无菌制剂生产过程中，灭菌、无菌操作、除菌过滤等生产步骤是关键工艺控制点^[38]，然而无菌保障体系在洁净度监测、设

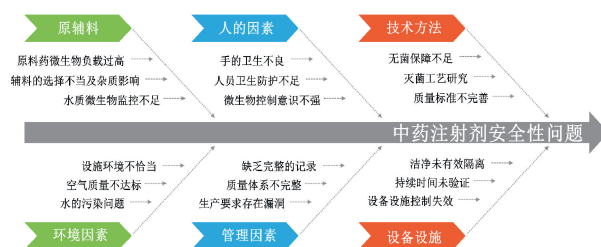


图2 生产阶段引入物质或形成杂质引起类过敏反应鱼骨图

施设备、除菌工艺等方面存在问题^[39]。此外，中药注射剂大分子杂质难以界定，由灭菌工艺产生的杂质缺乏深入考察，也可能引起不良反应。

2.3 终端检查 注射剂的终端检查通常执行无菌检查，而无菌检查具有取样数量有限、培养条件有限、可能存在不可培养微生物、偏差调查困难等局限性。对于中药注射剂，绝大多数的单方或复方注射剂均有较深的颜色，如棕色、棕黄或棕红色^[40]，较深的颜色也会影响无菌检查的结果观察，对结果判定造成潜在风险。因此，中药注射剂的微生物安全不能仅依赖于无菌检查^[41]，而应通过无菌保障体系，全面控制微生物污染及其代谢产物对中药注射剂安全性的影响。

3 中药注射剂的无菌保障体系思考

无菌保障体系的建立和运行可减少生产过程中热原、毒素等微生物及其代谢物相关大分子的引入，减少和控制灭菌过程中杂质的形成以及提高生产过程中微生物的控制水平。无菌保障体系并非一个技术在一个环节中的应用，而是微生物检测与控制技术群在中药注射剂生产全过程中的应用，从源头、过程、终端等方面全面减少微生物对中药注射剂安全性产生的影响，是从根本上提高中药注射剂的安全性的思路和方法。

3.1 原辅料微生物控制，从源头减少热原和毒素的引入 严格的无菌保障体系，是控制热原的有效途径^[42]。尽管加热、辐照等方法能够有效杀灭中药原料药的负载微生物，但是已杀灭微生物及其代谢产物难以从原料药中完全除去，从而影响安全性。鱼腥草是鱼腥草注射液的主要原料，调查显示鱼腥草微生物负载较高，即使经加热炮制处理，仍有大量残留微生物存活^[43]，生物负载及其代谢产物的大量存在导致除杂困难，影响鱼腥草注射剂的安全性。因此，利用无菌保障体系等新技术、新理念加强中药原辅料的源头控制，可减少热原及毒素引入中药注射剂。

3.2 灭菌工艺优化，减少杂质的形成和有效成分的降解 灭菌工艺是无菌保障体系关注的主要内容之一，在中药注射剂的生产阶段选择灭菌工艺条件时，应采用指纹图谱等指标，全面考察灭菌工艺对注射剂质量的影响^[16]，同时采用生物指示剂验证灭菌工艺，研究杂质谱的变化规律，评估其对安全性的影响，优化灭菌工艺，降低工艺过程对安全性的影响。注射剂灭菌工艺的选择原则是既要能杀灭制剂中的微生物，以保证患者用药的安全性，又要避免制剂中原辅料性质的变化，以免影响药品的药效和安全性^[44]。在

对甘草酸二铵磷脂复合物注射剂灭菌工艺的研究中发现，采用流通蒸汽和高压灭菌法时对含量、过氧化值、粒径等指标均无明显影响，而辐射灭菌可导致含量下降、过氧化值升高^[45]。在对丹红注射剂的研究中发现，有效成分丹酚酸 B、紫草酸和丹酚酸 A 的水溶液稳定性较差，在高温、pH 值大于 5 的情况下降解迅速^[46]。在对三七的灭菌工艺研究中发现，高压蒸汽灭菌会破坏三七皂苷 R1 等皂苷成分，导致活性成分含量下降^[47]。此外，中药注射剂色差与灭菌工艺密切相关^[23]，中药颜色变化反映其内在物质（杂质）的变化，对于该类变化应充分研究灭菌工艺对杂质形成影响。目前，对于中药注射剂灭菌工艺中杂质谱的研究还是薄弱环节，因此，应重视灭菌工艺对中药注射剂安全性的影响，如在涉及到加热、高温灭菌工艺时，应充分考虑有效成分降解和杂质谱变化。

3.3 生产过程微生物控制，减少热原的引入 中药注射剂生产过程中的原料、辅料、溶媒、容器具等由于各种原因均有可能被微生物污染，从而使得中药注射剂更容易产生热原^[42]。近年来，制药环境的微生物监测取得了较大发展，傅里叶变换红外光谱技术、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱、16S rRNA 核酸测序、RiboPrinter 核糖体分型技术等鉴定和分析技术广泛应用于环境监测，无菌保障体系的保障能力获得进一步加强，为中药注射剂生产过程的微生物控制提供了可能，通过这些技术的应用，可加强生产过程的微生物控制，降低微生物及热原引入风险。

3.4 无菌保障体系整体控制，保证药品的无菌性 中药注射剂的无菌检查法在培养体系、不可培养微生物、时间长、概率事件等方面存在缺陷，不能仅依赖无菌检查保证药品的无菌性，而是要通过无菌保障体系全面保证药品无菌性，提高安全性。中药注射剂的无菌性不仅需要无菌检查的判定，而且需要无菌保障体系的评估。无菌保障体系的评估通常包括原辅料、包材和中间过程产品微生物载荷的控制，对水系统和生产环境的监测，对除菌/灭菌工艺的验证，无菌检验实验室及相关 SOP 的合理性，以及 OOS 调查程序等^[48]。样品质量是否符合放行标准并不是产品合格的唯一的判定依据^[8]，要结合生产过程的合规性，无菌保障体系的有效性等综合判断。

4 中药注射剂安全性展望

随着理念的更新、技术的进步、标准的提高，中药注射剂的安全性将逐步由关键环节的关键参数控制转变为全

生命周期质量控制。无菌保障体系是中药注射剂安全性的关键影响因素,而长期以来对该问题的重视不够,特别是原辅料微生物负载的控制,灭菌工艺的验证,生产环境的微生物监控等无菌保障策略对中药注射剂安全性的影响研究较少。药品微生物控制防线从终端检验推向过程分析和源头控制是我国药品微生物控制发展的必然趋势^[49],而无菌保障体系是实现中药注射剂微生物源头和过程控制的重要途径。控制药品杂质谱是提升药品安全性的关键,而杂质界定是杂质谱控制的关键环节^[50],引起中药注射剂安全性问题的大分子杂质来源主要有微生物污染、药材原生代谢物和辅料^[22]等,由于中药注射剂杂质的界定困难,杂质谱的控制难度较大,而微生物来源的杂质控制却可一定程度通过无菌保障体系实现。中药注射剂的无菌保障体系可从控制微生物污染和降低大分子杂质等方面提高质量保障水平,为提高中药注射剂安全性提供新思路。

参考文献:

- [1] 谷旭放,黄宇虹. 中药注射剂类过敏反应研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(2): 96-99.
- [2] 郝利军,梁爱华,宋经元. 中药注射剂种类及其处方饮片的原料药材统计分析[J]. 中国现代中药, 2020, 22(3): 322-331.
- [3] 田 侃,赵文敏,杨 毅. 再论中药注射剂的合理性——基于红花注射液和喜炎平注射液召回事件的思考[J]. 中国药房, 2018, 29(18): 2449-2452.
- [4] 赵 燕,石上梅,王 旭,等. 中药注射剂国家药品标准提高及进展情况分析[J]. 中国药事, 2017, 31(8): 861-876.
- [5] 文 雯,梁慧慧,余 格,等. 中药注射剂类过敏反应研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(1): 117-122.
- [6] 王晓阳. 指南推荐中药注射剂在新型冠状病毒肺炎治疗的应用及药学监护[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(8): 847-851.
- [7] 谭乐俊,王 萌,朱 彦. 中药注射剂的不良反应研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 3889-3898.
- [8] 蒋 煜,杨建红,王亚敏. “质量源于设计”在仿制注射剂处方工艺研究中的应用[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(8): 921-924; 954.
- [9] 易 艳,李春英,赵 雍,等. 动物类中药注射剂的安全性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(22): 4391-4396.
- [10] 易 艳,李春英,张宇实,等. 3种中药注射剂类过敏反应评价及其机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2711-2716.
- [11] 杨艺帆,谢家骏,陈 锰,等. 中药注射剂类过敏反应机制的研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1935-1940.
- [12] 徐煜彬,窦德强. 中药注射剂类过敏研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2765-2773.
- [13] 梁爱华,易 艳,张宇实,等. 中药注射剂的类过敏反应及其风险防控[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(15): 1301-1308.
- [14] 范潇予,林 琳,魏金锋,等. 中药注射剂过敏反应研究新思路[J]. 毒理学杂志, 2018, 32(4): 327-331.
- [15] 赵保红,张慧芝,赵春丽. 中药注射剂致198例严重不良反应分析[J]. 中医药导报, 2019, 25(18): 41-43.
- [16] 林红梅,周 刚,王 停. 中药注射剂新药研发策略分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(8): 897-902.
- [17] 任钧国,刘建勋. 中药注射剂上市后作用机制研究的思路与方法[J]. 中国现代中药, 2018, 20(11): 1319-1322; 1329.
- [18] 徐芳芳,毕宇安,王振中,等. 过程分析技术在中药注射剂生产过程中的应用研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(14): 2563-2567.
- [19] 李 月,张路梅,段金连,等. 注射用聚山梨酯80的杂质、安全性问题与可能的出路[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(4): 93-97.
- [20] 李文龙. 聚山梨酯80在中药注射剂中的应用现状[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(23): 69-72.
- [21] 刘 莹,封 亮,贾晓斌. 中药制剂质量的影响因素探析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1808-1813.
- [22] 张 伟,殷 华,李 月,等. 中药注射剂中增溶性辅料聚山梨酯80的安全性问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 160-165.
- [23] 王珂欣,高 丽,秦雪梅,等. 中药注射剂色差与安全性研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(9): 2219-2223.
- [24] 冯少俊,伍振峰,王雅琪,等. 中药灭菌工艺研究现状及问题分析[J]. 中草药, 2015, 46(18): 2667-2673.
- [25] 刘润南,包小燕,曾皎丽,等. 免疫指纹图谱法研究双黄连注射剂中绿原酸的致敏性[J]. 中南药学, 2019, 17(3): 352-355.
- [26] 李 莉,李德坤,鞠爱春. 注射用五味子提取物指纹图谱研究[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 475-480.
- [27] 鞠爱春,罗瑞芝,苏小琴,等. 注射用益气复脉(冻干)化学成分及质量控制研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 365-371.
- [28] 高 飞,冷 静,傅超美,等. 中药注射剂现代定位的诠释与关键问题分析[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3416-3419.
- [29] 郑 蕊,赵 晨,陈诗琪,等. 精确循证促进中药注射剂合理合法应用的策略与路径[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2018, 20(10): 1713-1717.
- [30] 谭朝丹,时扣荣,刘 娟,等. 中药注射剂超说明书使用情况调查分析[J]. 中成药, 2015, 37(9): 2095-2097.
- [31] 王秋婷,苗秋丽,张 杰,等. 不同溶媒对中药注射剂稳定性和安全性的影响[J]. 中成药, 2019, 41(1): 233-237.
- [32] 李 晴,李蓓蓓,郑文科,等. 基于296200例的中药注射剂临床安全性集中监测研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(1): 28-35.
- [33] 肖小河,王伽伯,鄢 丹. 生物评价在中药质量标准化中的研究与应用[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2014, 16(3): 514-518.

- [34] 邓海英, 龚勇祥, 李连凤, 等. 中药饮片微生物污染现状及典型菌鉴定研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(9): 2242-2250; 2256.
- [35] 绳金房, 杨晓莉, 李 辉. 陕西省 12 种中药饮片微生物污染调查及风险评估[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(6): 608-612.
- [36] 冯艳春, 肖 亭, 胡昌勤. 欧美制药工业中过程控制主要标准和指导原则简介[J]. 中南药学, 2019, 17(9): 1416-1420.
- [37] 李德坤, 苏志刚, 苏小琴, 等. 注射用丹参多酚酸化学成分及质量控制研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 362-368.
- [38] 曹鸿雁, 韩 莹, 胡敬峰. 山东省无菌制剂生产质量风险分析与探讨[J]. 中国药事, 2018, 32(7): 901-905.
- [39] 鲍程程, 王 璐, 杨 悦. 辽宁省无菌药品生产企业新版 GMP 认证检查缺陷分析与策略[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(1): 124-129.
- [40] 李 月, 段金连, 白 雯, 等. 大分子物质对中药注射剂外观颜色的影响[J]. 中医药导报, 2018, 24(23): 43-48.
- [41] 杨晓莉, 李 辉, 绳金房, 等. 2015 年版《中国药典》无菌检查法解读[J]. 中国药业, 2015, 24(24): 7-11.
- [42] 谢志强, 梁 卓, 李燕敏. 中药注射剂中热原的污染途径及处理方法的探讨[J]. 中国药事, 2019, 33(12): 1434-1437.
- [43] 林铁豪, 张 帆, 曾 璞. 中药饮片鱼腥草中微生物污染情况研究[J]. 广东化工, 2018, 45(8): 86-87; 93.
- [44] 李 森, 张景辰. 基于 CTD 格式的注射剂变更灭菌工艺研究与评价[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(9): 1039-1042.
- [45] 陈晓瑾, 茹仁萍. 甘草酸二铵磷脂复合物注射剂灭菌方法筛选与灭菌工艺验证[J]. 中国消毒学杂志, 2017, 34(7): 619-621; 624.
- [46] 张翠英. 丹参类注射剂的研究进展和产业化对策[J]. 中成药, 2016, 38(7): 1585-1590.
- [47] 吴 飞, 张继全, 阮克锋, 等. 三七生粉入药灭菌工艺的选择[J]. 中国医药导报, 2016, 13(19): 35-38.
- [48] 胡昌勤. 对抗生素注射剂一致性评价/再评价的思考[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(3): 281-288.
- [49] 李 辉, 杨 静, 贾 萌, 等. 2014~2018 年药品生产飞行检查中的常见微生物问题分析与对策探讨[J]. 中国药师, 2019, 22(2): 310-314.
- [50] 胡昌勤, 张 夏. 化学药品杂质谱控制的现状与展望[J]. 药学报, 2019, 54(12): 2214-2231.