

范方玲,赵田,张华琼. SPF 金黄仓鼠笼具及饮水脉动真空灭菌的效果验证 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(8): 101-107.
Fan FL, Zhao T, Zhang HQ. Verification of SPF golden hamster cages and drink water pulsating vacuum sterilization [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(8): 101-107.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.08.015

SPF 金黄仓鼠笼具及饮水脉动真空灭菌的效果验证

范方玲*, 赵田, 张华琼

(成都生物制品研究所有限责任公司, 成都 610023)

【摘要】 目的 确认脉动真空灭菌器的性能, 验证 SPF 金黄仓鼠笼具和饮水在规定的装载方式和灭菌条件下进行脉动真空灭菌的效果。**方法** 用专业温度探头、生物指示剂通过化学和物理方法对同载的不同物品进行脉动真空灭菌。首先进行脉动真空灭菌器空载真空保压试验和 B-D 试验及空载热分布试验, 确认灭菌器本身的性能, 然后按照规定的装载方式和灭菌条件进行满载热分布试验/热穿透试验/微生物挑战试验, 以及无菌试验。**结果** 脉动真空灭菌器的性能合格; 真空保压、B-D 试验、空载热分布试验均合格; SPF 金黄仓鼠笼具和饮水按照规定的装载方式和灭菌条件进行满载热分布试验/热穿透试验/微生物挑战试验, 所有试验结果合格; 抽样高压后的垫料和饮水接种培养基中培养 14 d 后, 培养基中未见菌落生长, 无菌试验合格。**结论** SPF 金黄仓鼠笼具和饮水在规定的装载方式和灭菌条件下进行脉动真空灭菌后能达到灭菌效果。

【关键词】 笼具; 饮水; 脉动真空灭菌; 验证

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 08-0101-07

Verification of SPF golden hamster cages and drink water pulsating vacuum sterilization

FAN Fangling*, ZHAO Tian, ZHANG Huaqiong

(Chengdu Institute of Biological Products Co.LTD, Chengdu 610023, China)

【Abstract】 Objective To confirm the performance of the pulsating vacuum sterilizer and its effect on SPF golden hamster cages and drinking water under specified loading and sterilization conditions. **Methods** The pulsating vacuum sterilization of different articles in the same load were performed by chemical and physical method with a professional temperature probe and biological indicator. First, a no-load pressure holding test and B-D test of the pulsating vacuum sterilizer and no-load heat distribution test were performed to confirm the performance of the sterilizer itself. Then, full-load heat distribution/heat penetration/microbial challenge, and asepsis tests were performed according to the specified loading method and sterilization conditions. **Results** The performance of the pulsating vacuum sterilizer was determined: vacuum holding pressure, B-D test, and no-load heat distribution test were all qualified. The test result of SPF golden hamster cages and drinking water subjected to full-load heat distribution/heat penetration/microbial challenge tests in accordance with specified loading method and sterilization conditions were qualified. After high pressure conditions, the sampling pads and drinking water were placed in culture medium for 14 days, but no bacterial colony growth was observed indicating the success of the sterility test. **Conclusions** SPF golden hamster cages and drinking water can be sterilized by pulsating vacuum sterilization under specified loading method and sterilization conditions.

【Keywords】 cage; drink water; pulsating vacuum sterilization; verification

本公司 SPF 金黄仓鼠饲养在屏障环境中,为乙脑减毒活疫苗的生产提供原代肾细胞。按照实验动物环境及设施的国家标准(GB14925-2010)规定,屏障设施要严格控制人员、物品和环境空气进出^[1]。动物饲养所需要的笼具、垫料、毛巾、抹布和动物饮水需要经过灭菌后传递到工作区域^[2]。目前脉动真空灭菌器所运用的高压蒸汽灭菌技术的方法是公认的最可靠的灭菌技术之一^[3],广泛应用于实验动物屏障设施,主要承担进入屏障设施内的动物笼具、饲料、垫料、饮水和实验物品的消毒灭菌工作^[4],是保障屏障设施内环境、动物安全及控制传染性疾 病蔓延的重要环节^[5]。我司也使用脉动真空灭菌器对进入屏障设施内的动物笼具、垫料、饮水等耐高温高压物品进行消毒灭菌工作。脉动真空灭菌器的设备性能和对物品的灭菌效果将直接影响到屏障设施内环境及实验动物的质量。验证是更加安全和更加先进的质量保证方法^[6]。因 SPF 金黄仓鼠饲养过程中所使用的需要高压灭菌的物品种类较多,不可能单一品种物品进行高压灭菌。故本研究以脉动真空灭菌器的性能验证为基础,将多种待灭菌物品按照规定的装载方式和灭菌条件使用脉动真空灭菌器进行灭菌效果的验证,现将 2014-2020 年的验证数据进行统计,结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 实验材料

SPF 金黄仓鼠笼具:育种笼盒(53×38×19 cm)、运输笼盒(50×35×20 cm)、繁殖笼盒(30×23×15 cm)、相应规格笼盖;垫料(适量,预先铺放在每一个笼盒中,重叠码放,最上面一层笼盒内无垫料,装织物等)、清洁用抹布、拖布、线手套、洁净操作服、水瓶塞等干物。

饮水:预先灌装入瓶(满瓶),分为 250 mL 瓶装、500 mL 瓶装。

1.2 主要试剂与仪器

B-D 试纸(美国 Mesalabs 公司);生物指示剂(BI):嗜热脂肪芽孢杆菌芽孢,最小含量 2.0×10^6 ,D121℃ 值为 2 min(美国 Mesalabs 公司);硫乙醇酸盐流体培养基和胰酪大豆胨液体培养基(本公司培养基室制备)。

校准合格的 Kaye 温度记录仪(美国 Amphenol 公司);带 SIM 和配备 T 型热电偶;校

准合格的温度干井 HTR-400(美国 Amphenol 公司);校准合格的标准铂电阻,型号:IRTD-400(美国 Amphenol 公司);脉动真空灭菌器(山东新华医疗器械股份有限公司);型号 XG1.GMM-2.0;恒温培养箱:型号 BPX-162(上海博讯实业有限公司医疗设备厂)。

1.3 实验方法

1.3.1 灭菌参数和装载方式

(1)循环 B4(干物)的灭菌参数和装载方式

灭菌程序:织物。

灭菌参数为:真空脉冲次数 3 次,脉动上下限±80 KPa,灭菌温度 122℃,灭菌时间 1200 s,干燥时间 240 s。

装载方式有两种:1、B4-1 主要装载物为育种笼盒、运输笼盒、及笼盖、水瓶塞、操作服,每叠 13 个育种笼盒,最上一个盒子装有瓶塞,共 4 叠;每叠 13 个运输笼盒,最上一个盒子装有操作服,共 2 叠;1 叠育种盒盖,48 个,具体的装载方式和温度探头分布见图 1。2、B4-2 主要装载物为繁殖笼盒、笼盖、操作服、毛巾、抹布、杂物,每叠 13 个繁殖笼盒,最上一个盒子装有操作服、毛巾、抹布等织物,共 18 叠;1 叠 13 个繁殖笼盒,最上一个盒子装有杂物;1 叠 82 个繁殖盒盖,2 叠,具体的装载方式和温度探头分布见图 2。

(2)循环 A4(饮水)的灭菌参数和装载方式

灭菌程序:液体。

灭菌参数:置换时间 2400 s,灭菌温度 122℃,灭菌时间 1800 s。

装载方式有两种:1、A4-1 主要装载物为 250 mL 瓶和 500 mL 瓶,具体的装载方式和温度探头分布见图 3。2、A4-2 主要装载物为 250 mL 瓶,具体的装载方式和温度探头分布见图 4。

1.3.2 验证方法及评价标准

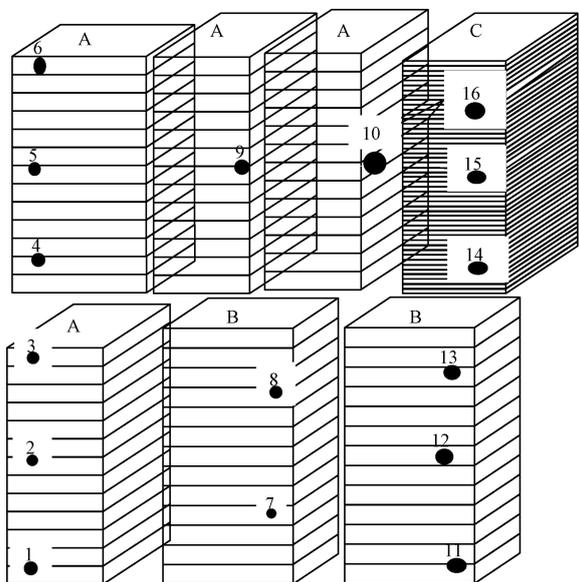
(1)真空保压试验

方法:空载状态下,启动脉动真空菌器保压程序,参数设定如下:保压限度-90 KPa,时间 900 s,泄露限度≤2 KPa。

判定标准:真空保持 15 min 后,真空检测终点压力与起点压力之差应≤2 KPa,则视为设备保压合格。

(2)B-D 试验

方法:选用预真空 122.0℃ 时灭菌 498 s 的 B-D 试纸,在灭菌器空载状态下将 BD 试纸放在排水口

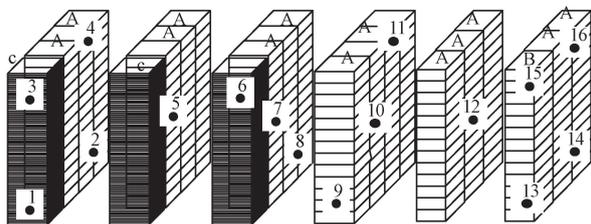


注:1~16;热电偶布点,每个热电偶旁放置一个生物指示剂。所有热电偶均位于盒子中央。A:13个育种笼盒,最上一盒装有瓶塞;B:13个运输笼盒,最上一盒装有操作服;C:48个育种盒盖。

图 1 循环 B4-1(干物)装载方式和热穿透热电偶布点图

Note. 1~16, TC distribution points, and place one BI adjacent to the TC. All TCs are placed in the center sides of the boxes. A, 13 breeding cage boxes, the top box contains the bottle stopper. B, 13 transport cages, the uppermost containing operating suits. C, 48 breeder cartons.

Figure 1 Loading mode of cycle B4-1 (dry matter) and distribution diagram of thermal penetration thermocouple

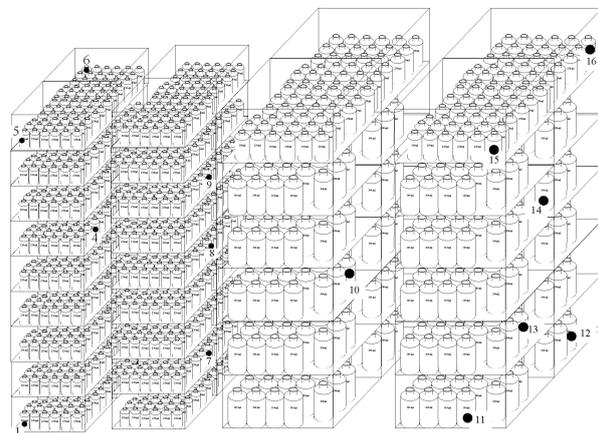


注:1~16;热电偶布点,每个热电偶旁放置一个生物指示剂。所有热电偶均位于盒子中央。A:13个繁殖笼盒,最上一盒装有织物;B:13个繁殖笼盒,最上一盒装有杂物;C:82个繁殖盒盖。

图 2 循环 B4-2(干物)装载方式和热穿透热电偶布点图

Note. 1~16, TC distribution points, and place one BI adjacent to the TC. All TCs are placed in the center sides of the boxes. A, 13 breeding cages with fabric in the top box. B, 13 breeding cages, the top box contains sundries. C, 82 breeding cartridge LIDS.

Figure 2 Loading mode of cycle B4-2 (dry matter) and distribution diagram of thermal penetration thermocouple



注:1~16;热电偶布点,每个热电偶旁放置一个生物指示剂。所有热电偶布置在水瓶底部,保证顶端向上,距离底部不少于 1 cm,不大于 2 cm。

图 3 循环 A4-1(饮水)装载方式和热穿透热电偶布点图

Note. 1~16, TC distribution points, and place one BI Challenge Vials adjacent to the TC. All TCs are placed in the bottom of bottles, and verify that the top of the TC up to the bottom more than 1 cm, but less than 2 cm.

Figure 3 Loading mode of cycle A4-1 (drink water) and distribution diagram of thermal penetration thermocouple

上方 10~20 cm 处,标签向上。设定 BD 程序参数:脉动 3 次,真空脉动下限 -80 KPa,真空脉动上限 80 KPa,灭菌时间 498 s,灭菌温度 122.0℃。在完成灭菌操作程序后,取出试纸包并打开观察 B-D 试纸。

判定标准:试纸颜色变成黑色(说明书给定灭菌后的合格颜色),且颜色分布均匀,提示脉动真空灭菌器能够排除冷空气 99% 以上,灭菌器真空性能合格。

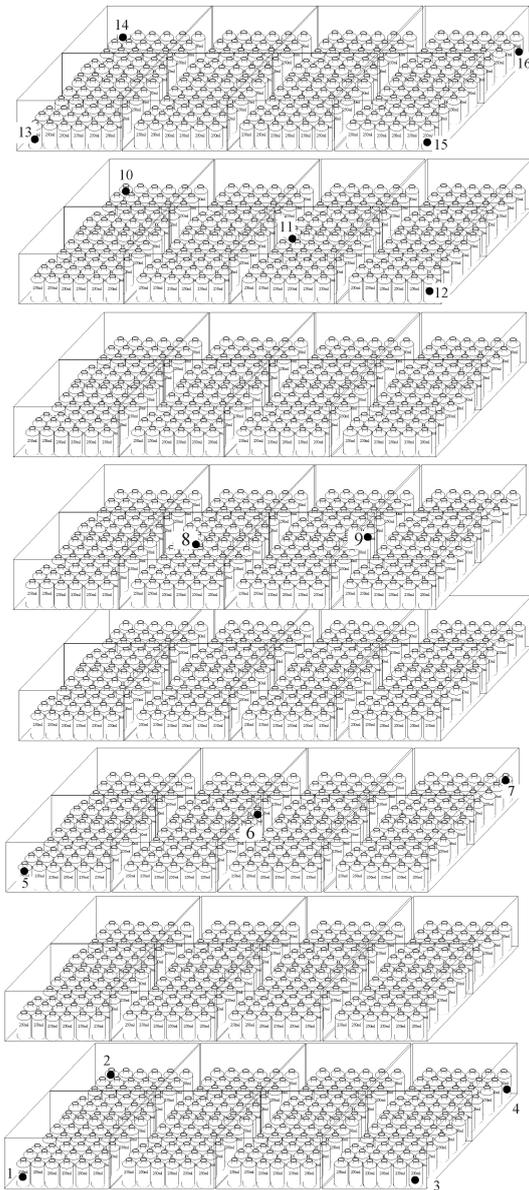
(3) 空载热分布试验

方法:灭菌器在空载状态下,使用校准合格的带 SIM 和 T 型热电偶的 Kaye 温度记录仪,通过验证孔将 16 根热电偶插入蒸汽灭菌柜。将 15 支热分布热电偶按几何分布在腔室内,热电偶位置离腔室壁、地和顶不少于 5 cm,不接触腔室表面或架子(具体布点见图 5)。在灭菌器排水口主控温度探头附近布置 1 支热分布热电偶。设置 Kaye 验证仪的热电偶数据记录时间间隔为 30 s,每 30 s 对记录的温度数据进行统计分析(最小、最大、波动和平均)。同步 Kaye 记录仪和灭菌器的时钟。分别按照织物和液体程序进行灭菌。

判定标准:在灭菌阶段,所有热分布热电偶温度都在设定点 0℃ ~ +3.0℃ 范围内,所有的热电偶的温度与同一时刻温度平均值的差值在 ±1℃ 范围

内,灭菌器主控温度探头的显示温度和附近热电偶温度差值在 $\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 内,提示灭菌室内的温度分布可确定为均匀。

(4) 满载热分布、热穿透试验



注:1-16:热电偶布点,每个热电偶旁放置一个生物指示剂。所有热电偶布置在水瓶底部,保证顶端向上,距离底部不少于1 cm,不大于2 cm。

图4 循环 A4-2(饮水)装载方式和热穿透热电偶布点图

Note. 1-16, TC distribution points, and place one BI Challenge Vials adjacent to the TC. All TCs are placed in the bottom of bottles, and verify that the top of the TC up to the bottom more than 1 cm, but less than 2 cm.

Figure 4 Loading mode of cycle A4-2(drink water) and distribution diagram of thermal penetration thermocouple

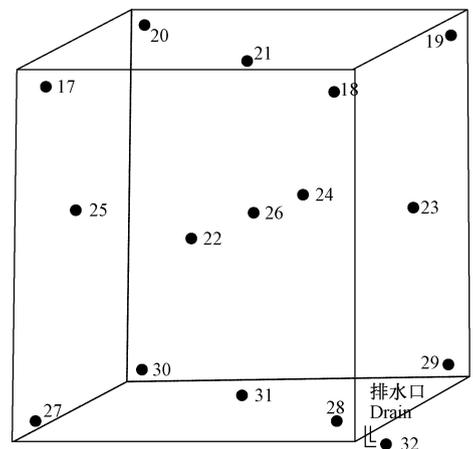
方法:使用校准合格的带 SIM 和 T 型热电偶的 Kaye 温度记录仪,通过验证孔将 32 根热电偶插入蒸汽灭菌柜中。将待灭菌物品按规定的装载方式摆放入腔室,同时将 16 根热穿透热电偶放在待灭菌物品中,具体的装载方式和温度探头分布见图 1-图 4。再将 15 支热分布热电偶按几何分布在腔室内(见图 5),热电偶位置离腔室壁、地和顶不少于 5 cm,不接触腔室表面或架子。在蒸汽灭菌柜主控温度探头附近布置 1 支热分布热电偶。

判定标准:灭菌程序结束后进行结果判定,在灭菌暴露期间,所有热分布热电偶温度都在设定点 $-1.0^{\circ}\text{C} \sim +3.0^{\circ}\text{C}$ 范围内,灭菌器主控温度探头的显示温度和附近热电偶温度差值在 $\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 内,在灭菌阶段所有的热穿透热电偶的标准灭菌时间(F_0) $\geq 18 \text{ min}$,提示灭菌器在规定的装载方式和灭菌条件下满足灭菌要求。

(5) 微生物挑战试验

方法:将待灭菌物品按规定的装载方式摆放,将生物指示剂按满载热穿透试验所测试的每个点位的物品中放置 1 份生物指示剂(见图 1~图 4)。按照设定的灭菌程序进行灭菌操作,结束后将经过挑战的生物指示剂和阳性对照(同批次未经灭菌的三份生物指示剂)同时在 $55^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 下培养 24 h。

判定标准:经灭菌挑战后的所有嗜热脂肪芽孢杆菌芽孢指示剂管内颜色呈现紫色(说明书给定灭



注:17~32:热电偶布点。

图5 热分布热电偶布点图

Note. 17~32, TC distribution points.

Figure 5 Thermocouple placement of chamber heat distribution

菌后的合格颜色),即为培养阴性(-),且阳性对照管内的生物指示剂颜色不变(黄色),可判定灭菌效果合格。若被挑战的生物指示剂有 1 支或多支指示剂的管内培养液仍为黄色,则判定灭菌效果验证失败。

(6) 无菌试验

方法:在灭菌结束后,分别抽取各装载笼盒中的垫料和饮水送至本公司质量检定部(QC)进行无菌试验^[7],采用硫乙醇酸盐流体培养基和胰酪大豆胨液体培养基直接接种培养法,接种后的硫乙醇酸盐流体培养基在 30℃~35℃ 培养箱中培养 14 d,接种后的胰酪大豆胨液体培养基在 20℃~25℃ 培养箱中培养 14 d。

判定标准:所有接种培养基的样品在培养 14 d 后均无菌生长,则判定无菌验证通过,若有 1 例样品长菌则视为验证失败。

2 结果

2.1 真空保压试验结果

真空保持 15 min 后,真空检测终点压力与起点压力之差 ≤ 2 KPa,保压试验合格(见表 1)。

2.2 B-D 试验结果

在完成灭菌操作后,取出测试包打开观察 B-D 试纸。2014-2020 年的 B-D 测试结果均是:试纸颜色变成黑色且颜色分布均匀,提示脉动真空灭菌器能够排除冷空气 99% 以上,灭菌器的真空性能试验

表 1 真空保压试验结果(KPa)

Table 1 Results of vacuum pressure holding test

测试时间 (年) Test time (Year)	起点压力 Starting pressure	终点压力 End pressure	终点压力与 起点压力之差 Difference between the end pressure and the starting pressure
2014	-90	-89	1
2015	-90	-90	0
2016	-90	-90	0
2017	-91	-90	1
2018	-90	-90	0
2019	-90	-90	0
2020	-90	-89	1

合格(见图 6)。

2.3 空载热分布试验结果

在完成每个灭菌周期后读取温度记录仪。数据显示(见表 2),2014-2020 年的验证测试中,两种循环在灭菌过程中,灭菌器主控温度探头显示温度和附近热电偶温度差值均在 ± 1.0 ℃内,所有热分布热电偶温度都在设定点 0℃~+3.0℃范围内,所有的热电偶的温度与同一时刻的温度平均值的差值在 ± 1 ℃范围内,空载热分布试验合格。

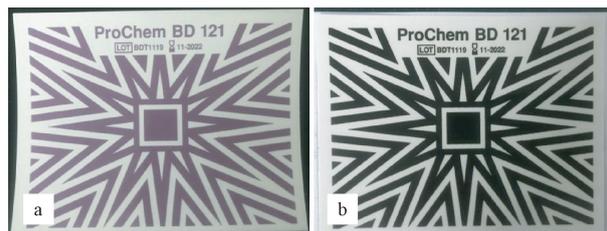
2.4 满载热分布/热穿透/微生物挑战试验结果

按规定的装载方式进行装载,并运行相应灭菌程序。灭菌程序结束后读取温度记录仪,数据显示(见表 3),在灭菌暴露期间,2014-2020 年的验证测试中所有热分布热电偶温度都在设定点-1.0℃~+3.0℃范围内,灭菌器主控温度探头显示温度和附近热电偶温度差值在 ± 1.0 ℃内,所有热穿透热电偶的 F_0 值 ≥ 18 min,满载热分布试验合格、热穿透试验合格。

灭菌程序操作完成后,取出所有被挑战的生物指示剂观察颜色并同阳性对照一起在 55℃~60℃ 下培养 24 h。被灭菌后的生物指示剂管内颜色呈现紫色,与说明书判定合格颜色一致,为培养阴性(-),同时阳性对照管内的生物指示剂颜色不变,说明 55℃~60℃ 培养 24 h 后无细菌生长,微生物挑战试验合格(见表 3)。

2.5 无菌试验结果

垫料和饮水在接种硫乙醇酸盐流体培养基和胰酪大豆胨液体培养基后,放置在规定温度培养 14 d 后观察细菌生长情况。2014-2020 年的无菌试验结果均是:两种培养基中均没有菌落生长,无菌试验合格。



注:a:灭菌前,b:灭菌后。

图 6 B-D 试纸灭菌前后变化

Note. a, Before sterilization. b, After sterilization.

Figure 6 Changes of B-D test paper before and after sterilization

表 2 空载热分布测试结果(℃)

Table 2 Results of empty chamber heat distribution test

程序 Program	检测时间(年) Detection time (Year)	热分布热电偶 最小值 Minimum value of heat distribution TC	热分布热电偶最大值 Maximum value of heat distribution TC	所有热电偶的温度与同一 时刻平均值的最大差值 Temperature difference of all the TC with the average temperature at each time interval
B4	2014	122.34	123.92	0.57
	2015	122.83	124.78	0.49
	2016	122.48	124.81	0.85
	2017	122.80	124.99	0.98
	2018	122.51	124.54	0.90
	2019	122.42	124.90	0.52
	2020	122.64	124.57	0.71
A4	2014	122.18	124.57	0.68
	2015	123.22	124.61	0.69
	2016	122.97	124.97	0.90
	2017	122.57	124.72	0.63
	2018	122.14	124.58	0.99
	2019	122.23	124.59	0.91
2020	122.33	124.87	0.71	
接受标准 Acceptance Criteria		≥121.0	≤125.0	≤1

表 3 负载热分布/热穿透/微生物挑战测试结果

Table 3 Results of loaded chamber heat distribution/Heat penetration/BI challenge test

程序 Program	检测时间 (年) Detection time (Year)	热分布热电偶 最小值(℃) Minimum value of heat distribution TC	热分布热电偶 最大值(℃) Maximum value of heat distribution TC	热穿透热电偶 F ₀ 最小值(minutes) Minimum F ₀ value of heat penetration TC	BI 测试(降低 数量级) BI test (Reduce orders of magnitude)
B4-1	2014	122.50	124.06	30.43	>6
	2015	123.09	124.25	33.51	>6
	2016	122.76	124.78	33.24	>6
	2017	122.96	124.52	29.98	>6
	2018	122.72	124.05	26.53	>6
	2019	123.21	124.61	34.79	>6
	2020	122.86	124.98	30.83	>6
B4-2	2014	122.62	123.76	29.78	>6
	2015	123.01	124.39	33.94	>6
	2016	122.88	124.94	34.17	>6
	2017	122.23	124.04	27.62	>6
	2018	121.63	124.13	30.81	>6
	2019	122.64	124.42	31.32	>6
A4-1	2020	122.44	124.52	32.57	>6
	2014	122.54	123.76	43.28	>6
	2015	123.36	124.70	46.49	>6
	2016	122.32	124.47	34.35	>6
	2017	123.12	124.36	42.56	>6
A4-2	2018	123.30	124.76	38.15	>6
	2019	122.61	124.71	34.53	>6
	2020	122.99	124.55	42.62	>6
	2014	122.57	124.58	40.81	>6
	2015	122.93	124.24	46.20	>6
接受标准 Acceptance Criteria	2016	123.00	124.88	45.56	>6
	2017	122.65	124.99	39.00	>6
	2018	123.32	124.54	43.86	>6
	2019	122.61	124.07	35.87	>6
	2020	122.82	124.12	42.99	>6
接受标准 Acceptance Criteria		≥121.0	≤125.0	≥18	≥6

3 讨论

为保证高压蒸汽灭菌物品的灭菌质量^[8],灭菌后还需采取适当方法进行灭菌效果的验证^[9]。设备的验证和装载方法的验证要定期化和常态化并且符合设备验证的工艺要求^[10]。本台真空灭菌器从 2010 年启用以来,每年均进行验证。在设备的首次验证及 2014 年之前的再验证中,对每一种程序和装载的灭菌性能,都采取了测试 3 次的策略,测试结果均符合标准、验证合格。根据 2010–2013 年所积累的设备验证及运行数据,决定从 2014 年开始,每年对真空灭菌器的历史信息进行回顾性评估:收集、汇总、分析灭菌柜的验证与再验证情况、去年一年的运行情况、校准情况、变更情况以及维护保养情况确认设备运行稳定,从而确认该灭菌器本年度再验证活动中采取的装载运行次数,确认 2014 年到 2020 年验证测试中每种程序装载每年均测试 1 次。

对实验动物笼盒、垫料、饮水等进行高压灭菌,各研究采用的灭菌温度、灭菌时间、垫料包装方式等均有所不同^[11–13],但通常温度 121.3℃,稳定持续 1200 s 即可杀死细菌的繁殖体及芽孢,达到灭菌效果^[14]。本研究根据所需灭菌物品的具体特点,对于非液体类的物品采用 122℃、1200 s 的灭菌条件,垫料分装到笼盒中,笼盒使用重叠法;液体类饮水 122℃、1800 s 的灭菌条件进行灭菌程序试验。试验结果显示,不仅安全性能得到保障,而且非液体类物品灭菌效果合格、可靠,重叠笼盒(垫料)全部达到灭菌条件,干燥效果好,液体类饮水灭菌效果合格、可靠、液体损失量小。

单一品种物品的灭菌无论是灭菌过程还是灭菌程序的验证都相对容易和简单,但 SPF 金黄地鼠在饲养过程中所需要的物品种类较多,饲养笼盒及水瓶规格均不同,故本研究根据被灭菌物品的特性采用按照固定的多种物品组合装载的方法进行灭菌。通过灭菌器的性能验证、微生物挑战试验和无菌试验,结合蒸汽灭菌的两大基本要素,即作用时间、灭菌温度^[15],所有试验结果表明各种 SPF 金黄仓鼠笼具及不同规格动物饮水在规定的装载方式和灭菌条件下进行脉动真空灭菌验证合格,且符合现行 GMP 关于对灭菌法的要求。不仅证明了本台脉动真空灭菌器设备本身的可靠性,关键是对装载方式和灭菌程序进行了验证,保证了灭菌效果的有效性^[7],为屏障设施安全与正常运行提供有力保

障。因此,在日常工作中就必须严格按照验证过程中的物品包装方式和装载位置进行包装和装载,严格按照验证的装载灭菌程序进行灭菌,以保证灭菌的有效性和均一性^[16]。如果灭菌物品种类、装载位置、或灭菌条件发生改变必须重新做灭菌效果验证^[17]。验证后在日常生产中的每次灭菌也必须对各项参数和 F₀ 值进行监测^[18]。

参考文献:

- [1] 全国实验动物标准化技术委员会. 实验动物环境及标准: GB 14925–2010 [S]. 2010.
- [2] 中华人民共和国国务院.《病原微生物实验室安全管理条例》: 中华人民共和国国务院令 第 424 号 [S]. 2004.
- [3] 梁树森, 王华生, 孙雪莹. 高压蒸汽灭菌失败原因分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(11): 1394–1395.
- [4] 吴清洪, 袁进, 何裕德, 等. 脉动真空灭菌器在实验动物屏障设施中的使用体会 [J]. 动物医学进展, 2009, 30(12): 104–106.
- [5] 李红兵, 孙博凡, 王雷, 等. 屏障设施中安装使用脉动真空灭菌器常见问题及解决办法 [J]. 实验动物科学, 2015, 32(1): 34–36.
- [6] 何国强. 制药工艺验证实施手册 [M]. 北京: 化学工业出版社; 2012.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 三部 [M]. 2020 版. 北京: 中国医药科技出版社; 2020.
- [8] 焦家林, 李敏. 脉动真空灭菌器湿包常见原因及防范措施 [J]. 医疗装备, 2017, 30(19): 75.
- [9] 孔静. 医疗器械的灭菌方法以及灭菌效果的验证 [J]. 科技与企业, 2012, 21(4): 223–224.
- [10] 彭景峰. 高压蒸汽灭菌设备的偏差管理与维修 [J]. 设备管理与维修, 2018, 39(24): 51–52.
- [11] 杨根岭, 杨正梅, 韦莉, 等. 两种装载方法垫料压力蒸汽灭菌的比较研究 [J]. 医学动物防制, 2014, 30(6): 633–634.
- [12] 陈霆, 张丽芳, 金迎春, 等. 动物笼盒和垫料蒸汽灭菌条件的优化 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(3): 81–83.
- [13] 张希牧, 田永路, 朱德生, 等. 脉动真空灭菌器灭菌效果的评定 [J]. 实验动物科学, 2009, 26(6): 72–75.
- [14] 顾为望. 实验动物屏障设施建设与管理 [M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2002.
- [15] 邓晓东, 吕健, 夏唯, 等. 医用纱布蒸汽灭菌验证 [J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(7): 704–707.
- [16] 王舰兵, 李铎, 徐康, 等. 132℃ 灭菌法在疫苗生产中的灭菌效果验证 [J]. 中国消毒学杂志, 2017, 34(5): 419–421.
- [17] 王舰兵, 金鑫, 张可明, 等. 在疫苗生产和医疗行业中不同物品同载进行脉动真空灭菌的效果验证 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(24): 172–175.
- [18] 夏正明. 蒸汽灭菌验证中的温度测量系统 [J]. 上海医药, 1997, 19(2): 33.