

注射剂配伍稳定性的微生物挑战试验研究及探讨



刘茜英^{1,2}, 黄翠苹¹, 张继新¹, 王玉青¹, 张勤¹, 张娜¹

1. 华润双鹤利民药业(济南)有限公司(济南 250200)

2. 华润双鹤药业股份有限公司(北京 100102)

【摘要】目的 探讨注射剂配伍稳定性研究中开展微生物挑战试验的必要性及方法, 为化学药品注射剂的微生物挑战研究提供参考。**方法** 通过汇总各国法规对配伍稳定性中微生物挑战试验的规定, 并以美索巴莫注射液为例开展配伍稳定性的微生物挑战试验, 分析其微生物污染状况以确认临床配伍使用时长。试验采用 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液作为配伍溶剂, 制备含美索巴莫 4 mg/mL 和 10 mg/mL 的供试液, 接种大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌、白色念珠菌和黑曲霉, 在 25℃ 保存条件下分别于 4、8、16 h 测定存活菌数, 并计算相对于 0 h 的对数值 (lg) 增加量。**结果** 各时间点内所有接种菌的增长菌数均未超过 0.5 lg。**结论** 美索巴莫注射液按照药品说明书规定的方法配制、存放和使用时, 微生物污染和增殖的质量安全风险极低。开展注射液配伍稳定性的微生物挑战研究可为临床配伍安全使用提供科学依据。

【关键词】 临床配伍; 配伍稳定性; 微生物挑战; 美索巴莫注射液

【中图分类号】 R927.1

【文献标识码】 A

Study and discussion on microbial challenge test for compatibility stability of injections

LIU Qianying^{1,2}, HUANG Cuiping¹, ZHANG Jixin¹, WANG Yuqing¹, ZHANG Qin¹, ZHANG Na¹

1. China Resources Double-Crane Limin Pharmaceutical (Jinan) Co., Ltd., Jinan 250200, China

2. China Resources Double-Crane Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100102, China

Corresponding author: WANG Yuqing, Email: wangyuqing58@dcpc.com

【Abstract】Objective To explore the necessity and methods of conducting microbial challenge test in the study of compatibility stability of injections, and provide reference for microbial challenge research of chemical drug injections. **Methods** By summarizing the regulations of various countries on the microbiological challenge test for compatibility stability, and taking methocarbamol injection as an example, a microbiological challenge test for compatibility stability was conducted, and the microbiological contamination status was analyzed to confirm the duration of clinical compatibility use. The 0.9% sodium chloride injection and 5% glucose injection were used as compatible solvents to prepare test solutions containing 4 mg/mL and 10 mg/mL of methocarbamol. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, and *Aspergillus niger* were inoculated, the number of surviving bacteria was measured at 4, 8, and 16 hours under storage conditions at 25 °C, and the increase in logarithmic values (lg) relative to 0 h was calculated. **Results** The number of growing bacteria of all inoculated bacteria

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202503013

通信作者: 王玉青, 工程师, Email: wangyuqing58@dcpc.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

did not exceed 0.5lg at each time point. **Conclusion** The quality and safety risks of microbial contamination and proliferation are extremely low when methocarbamol injection is prepared, stored, and used according to the methods specified in the drug instructions. Conducting microbial challenge test on the compatibility stability of injections can provide scientific basis for the safe use of clinical compatibility.

【Keywords】 Clinical compatibility; Compatibility stability; Microbial challenge; Methocarbamol injection

药品在临床上常与氯化钠注射液、葡萄糖注射液或其他大容量注射液配伍使用，但配伍操作会破坏容器密封性，存在染菌风险，进而对患者造成安全隐患，因此进行配伍研究是注射剂开发研究中的重要环节。各国药品监管部门要求对药品特别是注射剂进行配伍稳定性研究，如《中国药典（2020年版）》四部通则（以下简称“四部通则”）“9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则”^[1]中规定：应对配制或稀释后使用、在特殊环境（如高原低压、海洋高盐雾等）使用的制剂开展相应的稳定性研究，同时还应对药物的配伍稳定性进行研究，为说明书/标签上的配制、贮藏条件和配伍或稀释后的使用期限提供依据。

目前业界进行药品配伍稳定性的研究主要包括性状、pH值、有关物质、不溶性微粒、包材浸出物和含量等指标，但较少关注微生物检测指标，或仅通过无菌检测来观察稀释后药液是否符合规定；然而在临床使用过程中，由于药品配制过程无法保证完全无菌，加之无菌检查属于概率性检测，其试验结果不足以真实反映配制过程中微生物污染的风险，因此需要通过微生物挑战试验来系统考察药品配制后存放或使用过程中的微生物污染情况。本文通过汇总国内外监管机构发布的关于配伍稳定性研究中微生物挑战试验的相关要求，并以美索巴莫注射液为例，深入探讨如何开展配伍稳定性研究中的微生物挑战试验。

1 各国监管机构相关要求

1.1 中国

国家药品监督管理局药品审评中心（Center for Drug Evaluation, CDE）2024年6月发布的《化学药品注射剂配伍稳定性药学研究技术指导原则（试行）》^[2]中指出，对临床中需复溶和/或稀释后使用的化学药品注射剂，特别是配伍后需在25/30℃保存超过4h的注射剂，建议考察其在临床配制、存放和使用过程中微生物水平的变化情况，并建议进行微生物挑战试验，微生物增长应

不超过0.5个对数值（lg），配伍稳定性考察时间应不短于拟定说明书中的允许时限。

1.2 美国

美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）在《联邦食品、药品和化妆品法案》（FD&C Act）第503B节^[3]中针对人用药物配制外包设施的规定指出，对于无菌产品，若其在室温条件下的使用时间不超过4h，或在冷藏（2~8℃）条件下的使用时间不超过24h，FDA通常不会采取监管行动；然而，若药品在室温下使用时间超过4h，或在冷藏条件下超过24h，则必须通过微生物挑战试验来评估其微生物污染风险。

《美国药典》（*The United States Pharmacopoeia*, USP）通用章节“<51> 抑菌效力检查”^[4]明确规定，所有多剂量注射液或含有抑菌成分（无论是药物本身特性还是额外添加抑菌剂）的制剂，均需通过抑菌效力测试以证明其具备足够的微生物抑制能力。

1.3 欧盟

欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）在《人用无菌制剂在首次开封启用或配制后的最长使用期限指导原则》^[5]中规定：无抑菌性的无菌产品配制后应当立即使用；若不能立即使用，除非配制和稀释过程在受控且经过验证的无菌条件下完成，否则使用者需自行承担暂存时间和存放条件的责任，且通常在2~8℃条件下存放不得超过24h。基于这一规定，EMA在《人用药品使用中稳定性试验指南》（CPMP/QWP/2934/99）^[6]中对无菌制剂的使用中稳定性考察仅要求进行无菌检验，而未进一步提出微生物挑战试验的要求。

1.4 国际人用药品注册技术要求协调会

国际人用药品注册技术要求协调会（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）在Q8（R2）指南的2.5章节“微

生物特性”部分^[7]明确规定：在药品研发阶段，应当尽可能模拟临床实际使用条件开展微生物挑战试验，并要求在研究报告中提供相应的试验数据和结论。这一规定强调了在药物开发过程中进行微生物风险评估的重要性，特别是对药品在使用过程中可能面临的微生物污染风险进行前瞻性研究。

通过对各国相关指导原则的综合分析可以看出，药品监管机构对微生物挑战试验的要求存在明显差异。CDE 和 ICH 均明确要求对开封或配制后不立即使用的注射剂开展微生物挑战试验，以科学评估潜在的微生物污染风险。相比之下，EMA 基于其“无菌产品配制后应立即使用”的原则，认为微生物在短时间内难以大量繁殖，因此未将微生物挑战试验列为强制性要求。然而，结合我国临床用药实际，注射剂在使用前往往需要经过配制或稀释过程，这一非密闭操作环节存在微生物污染隐患。一旦污染发生，在适宜条件下微生物可能快速繁殖，对患者生命安全构成严重威胁。因此，在药品研发阶段，特别是对于注射剂产品，不仅需要关注其理化性质的稳定性，更应重视对其自身抑菌特性的评估。相较于传统的无菌检测和内毒素检测，微生物挑战试验能够更真实地模拟临床使用场景，更准确地预测药品在配制后、使用前的微生物污染风险，从而为临床安全用药提供更有力的保障。

2 微生物挑战试验研究方法

微生物挑战试验，通俗来说是通过向药液中加入阳性菌，在一定的温度和条件下观察菌是否能生长（存活）、增加或减少，用来模拟实际临床给药前药液受微生物污染的情况，从而预测是否能危害患者的用药安全。配伍稳定性的微生物挑战试验主要是考察药液本身对微生物的易感能力，需要考虑配伍试验设计、微生物挑战适用性检查及抑菌效力检查等方面。

2.1 配伍设计和试验条件

2.1.1 试验样品

试验应采用能代表注册批质量的样品。对于新药研究，通常需包含至少 2 个批次的样品；若样品稳定性较差，建议采用 3 批近效期样品进行考察。仿制药配伍稳定性研究可使用 1 批代表性批次样品，但对于稳定性较差的药品，应选择至少 2 批样品进行研究。

2.1.2 样品制备

样品制备应模拟临床实际操作方式（如倒转、旋转等操作）。稳定性研究药液的浓度范围应参考说明书要求，需涵盖临床拟定用法中的最高浓度与最低浓度。

2.1.3 配伍溶剂的选择

新药研究可根据药品特性和临床需求选择配伍溶剂。仿制药研究应参照参比制剂说明书选择配伍溶剂开展稳定性研究。当存在多种配伍溶剂时，建议优先考察临床常用的 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液等基础溶剂。若配伍后药液 pH 值对药品质量影响显著，还需特别考察配伍溶剂 pH 值对药液稳定性的影响。

2.1.4 试验条件

试验条件的选择应综合考虑药品特性与说明书相关要求，包括温度、光照等关键参数。

2.2 微生物挑战试验的适用性检查

微生物挑战试验设计可参考四部通则“1105 非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法”^[1]，抑菌效力检查可参考通则 1121 抑菌效力检查法^[1]或 USP“< 51 > 抗菌效力测试”^[4]，具体试验设计应考虑以下要素。

2.2.1 微生物菌种选择

微生物挑战试验的菌种选择直接影响试验结果。四部通则和 USP 均推荐使用以下 5 种标准菌株：金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、白色念珠菌和黑曲霉。此外，可根据实际情况增加典型的皮肤常见菌和医院内易传播的致病菌。

2.2.2 培养基选择

应根据所选微生物菌种的特性选择合适的培养基。通常使用胰酪大豆胨琼脂培养基和沙氏葡萄糖琼脂培养基，所有培养基在使用前必须进行适用性检查。

2.2.3 微生物计数的适用性检查

试验应包括以下步骤：菌液制备、设置阴性对照组、制备供试液、接种和稀释（包括试验组、供试品对照组和菌液对照组）、选择适当的微生物回收方法，试验要求试验菌的回收率不得低于 50%。

2.2.4 菌液制备

建议接种量为每克或每毫升供试品中含 $10^5 \sim 10^6$ CFU 的菌量。

2.2.5 考察时间

虽然各国法规对具体考察时间没有明确规定,但试验时间应不少于药品说明书中规定的允许使用时间。推荐考察时长为说明书规定使用时间的2倍。

2.2.6 可接受限度

试验要求在规定的考察时间内,试验菌数量的增加不超过0.5 lg。

3 以美索巴莫注射液为例的配伍稳定性微生物挑战研究

以临床中需稀释后使用且不得冷藏、微生物污染风险可能性较大的美索巴莫注射液为模型药物,对其进行配伍稳定性微生物挑战试验。根据美索巴莫注射液说明书^[8]中配伍相关信息及相关文献^[9-11],美索巴莫注射液配伍稳定性的微生物挑战的试验条件设计见表1。

表1 美索巴莫注射液配伍稳定性的微生物挑战试验条件设计

Table 1. Design of microbial challenge test conditions for compatibility stability of methocarbamol injection

试验因素	试验条件	确定依据
配伍溶剂	0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液	美索巴莫注射液说明书 ^[8]
配伍浓度	4 mg/mL和10 mg/mL	4 mg/mL: 美索巴莫注射液说明书 ^[8] ; 10 mg/mL: 临床用去全膝关节置换术后镇痛 ^[9] 、严重创伤及骨折围手术期镇痛 ^[10] 、治疗急性骨骼肌疼痛 ^[11] 等
试验菌种	金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、白色念珠菌、黑曲霉、表皮葡萄球菌、粪肠球菌	在四部通则“1121 抑菌效力检查法” ^[1] 或USP“<51> 抗菌效力测试” ^[4] 基础上,增加了皮肤常见菌表皮葡萄球菌和院内易感菌粪肠球菌
培养基	胰酪大豆胨琼脂培养基、沙氏葡萄糖琼脂培养基	根据菌种特性选定 ^[1-4]
考察时间	配伍溶液30℃放置4、8、16 h	参考美索巴莫注射液说明书 ^[8] ,并结合医院实际操作环境确定

3.1.2 试验方法

将美索巴莫注射液(10 mL:1 g)分别与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液配伍,制备成含美索巴莫4 mg/mL及10 mg/mL的供试品原液。取1 mL供试品原液加入9 mL 0.9%无菌氯化钠溶液,配制成1:10供试液。

试验组操作:取10 mL供试液加入0.1 mL菌液,混匀后取0.1 mL接种至无菌平皿。其中,大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌和粪肠球菌接种于胰酪大豆胨琼脂培养基,33℃倒置培养3 d;白色念珠菌和黑曲霉接种于沙氏葡萄糖琼脂培养基,23℃倒置培养5 d。

对照组设置:①供试品对照组:以0.9%无菌氯化钠溶液替代菌液,与1:10供试液混匀后同法操作;②菌液对照组:以0.9%无菌氯化钠溶液替代供试液,与菌液混匀后同法操作。

3.1 方法适用性试验

为保证供试品中加入微生物存活菌数测定结果的准确性,进行存活菌数测定方法适用性试验。

3.1.1 菌液制备

试验选用大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌和粪肠球菌作为挑战菌株,将各菌株的新鲜培养物分别接种至胰酪大豆胨琼脂培养基中,于33℃条件下培养24 h;白色念珠菌的新鲜培养物则接种至沙氏葡萄糖琼脂培养基中,于23℃条件下培养48 h。培养完成后,使用0.9%无菌氯化钠溶液将上述培养物稀释,制备成每1 mL含菌量约为1 000~10 000 CFU的菌悬液。对于黑曲霉,采用含0.05%(v/v)聚山梨酯80的0.9%无菌氯化钠溶液将孢子从新鲜培养物中洗脱至无菌试管,并稀释至相同浓度范围(1 000~10 000 CFU/mL)的菌悬液。所有菌悬液均需在制备后立即使用或适当保存以确保活性。

按照《中国药典》微生物计数法进行检测,结果见表2。各菌种的菌落计数方法适用性试验回收率均>50%,符合《中国药典》抑菌效力检查法的要求,表明该方法适用于微生物挑战试验中的存活菌数计数。

3.2 配伍稳定性微生物挑战试验

3.2.1 菌液制备

取大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌和白色念珠菌6种菌株的新鲜琼脂培养物,分别加入适量0.9%无菌氯化钠溶液,轻柔洗脱琼脂表面菌苔后,用0.9%无菌氯化钠溶液稀释制备成每1 mL含菌量约 10^7 ~ 10^8 CFU的菌悬液。对于黑曲霉,取新鲜培养物加入5 mL含0.05%(v/v)聚山梨酯80的0.9%无菌氯化钠溶液,充分洗脱孢子后,制备成每1 mL含孢子量 10^7 ~ 10^8 CFU的孢子悬液。

3.2.2 供试品接种和测定

按照“3.1.2”项所述方法配制供试品原液，每个浓度平行制备 7 瓶样品。分别接种“3.2.1”项制备的菌液，调整接种量使每 1 mL 供试液中

含菌量为 $10^5 \sim 10^6$ CFU。充分混匀后，置于 25℃ 条件下保存，并分别于 0、4、8、16 h 取样测定各试验菌的存活菌数，计算相对于 0 h 的 lg 值增加量。结果见表 3 和表 4。

表2 方法适用性试验试验菌回收率结果（%）

Table 2. Results of microbial recovery rate based on the number of surviving bacteria (%)

菌种	0.9%氯化钠注射液		5%葡萄糖注射液	
	美索巴莫浓度4 mg/mL	美索巴莫浓度10 mg/mL	美索巴莫浓度4 mg/mL	美索巴莫浓度10 mg/mL
大肠埃希菌	120	98	114	98
金黄色葡萄球菌	95	94	77	88
铜绿假单胞菌	112	116	107	114
表皮葡萄球菌	100	87	88	104
粪肠球菌	97	119	104	105
白色念珠菌	88	108	125	120
黑曲霉	112	104	90	90

表3 25℃条件下0.9%氯化钠注射液配伍药液放置不同时间的增加的lg值测定结果

Table 3. Determination results of the increased lg value of 0.9% sodium chloride injection left for different times at 25℃

美索巴莫浓度 (mg/mL)	放置时间 (h)	大肠埃希菌	金黄色葡萄球菌	铜绿假单胞菌	表皮葡萄球菌	粪肠球菌	白色念珠菌	黑曲霉
4	4	0	0.1	-0.2	0	0.1	-0.1	0.1
	8	-0.1	0.1	-0.1	-0.1	0	-0.1	0.1
	16	0.1	0	-0.1	-0.2	0.1	0	0.1
10	4	-0.1	0.1	-0.4	0	0	-0.1	-0.1
	8	-0.1	0.1	0.3	0	0.1	-0.1	0.1
	16	-0.1	0	0.5	-0.1	0.1	0	-0.1

表4 25℃条件下5%葡萄糖注射液配伍药液放置不同时间的增加的lg值测定结果

Table. 4 Determination of the increased lg value of 5% dextrose injection dispensing solution left for different times at 25℃

美索巴莫浓度 (mg/mL)	放置时间 (h)	大肠埃希菌	金黄色葡萄球菌	铜绿假单胞菌	表皮葡萄球菌	粪肠球菌	白色念珠菌	黑曲霉
4	4	-0.1	0.2	0.2	-0.2	0.1	-0.1	-0.1
	8	-0.1	0	0.1	-0.3	0	-0.2	0
	16	-0.1	0.1	0	-0.3	0	-0.3	-0.2
10	4	0.1	0.2	-0.4	-0.1	0	0	0.1
	8	-0.2	0	0.2	-0.2	0	-0.3	-0.1
	16	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	0	-0.3	-0.1

结果显示：美索巴莫 4 mg/mL 和 10 mg/mL 的供试液在 4 h 和 8 h 时，lg 值与初始值的差值均未超过 ± 0.5 lg，表明试验菌未出现明显增殖。与 0.9% 氯化钠注射液配伍形成的 10 mg/mL 浓度供试液在放置 16 h（说明书推荐使用时间的 2 倍）后，铜绿假单胞菌的 lg 值增加量存在超出限度的风险。该结果提示临床使用美索巴莫注射液时，应严格遵守说明书规定，在 8 h 内完成使用，以确保用药安全。

4 讨论

4.1 法规现状与试验必要性

各国监管机构虽对配伍溶液的微生物挑战试

验提出了基本要求，但具体试验方法尚未形成统一标准。我国《化学注射剂配伍稳定性药学研究指导原则（试行）》^[2]和 EMA 相关指南^[6]虽详细规定了配伍实验要求，却未明确微生物挑战试验的具体实施方案。基于药品临床使用中的微生物污染风险，开展规范的微生物挑战试验具有重要现实意义。

4.2 配伍浓度设计

配伍稳定性研究应包含临床使用的最高和最低浓度，需结合药品说明书及临床实际应用情况选择。以美索巴莫注射液为例，注射剂配伍稳定性的微生物挑战试验也需要考察微生物暴露于 4 mg/mL 和 10 mg/mL 两种浓度药物中的

生长繁殖情况,从而确定微生物对药物的敏感性和抵抗力。

4.3 处方中其他辅料的影响

在开展配伍稳定性微生物挑战试验时,需特别关注注射剂处方中防腐剂、助溶剂等辅料对微生物质量控制的影响。若供试品具有抗菌活性,需通过适当方法去除或中和其抑菌作用。以美索巴莫注射液为例,其含有的助溶剂聚乙二醇 300 经文献研究^[12]和回收率试验证实无显著抑菌性。实际研究中,应根据辅料种类(如防腐剂苯甲醇、表面活性剂吐温等)、浓度及检测方法特性,评估其对微生物检测的潜在干扰,必要时采用化学中和、物理稀释或膜过滤等技术消除影响,确保试验结果准确反映药品配伍后的微生物稳定性。

4.4 考察温度及时长的确定

微生物挑战试验的温度和时长设置应基于药品说明书要求及临床实际使用条件综合确定。药品最常见的使用温度是常温,有的产品允许在复溶或稀释后冷藏(2~8℃)存放。试验设计应充分考虑说明书中允许的存放、使用温度和时间。以注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠为例,根据其说明书规定:复溶后的药物应当立即使用,没有使用的部分在室温下(20~25℃)放置 24 h 后应当丢弃,或在冷藏保存(2~8℃)48 h 后丢弃。在进行配伍设计时,建议先模拟室温放置 24 h 并考虑给药时长 30 min,或冷藏 48 h 取出后放至室温再考察给药时长 30 min。

4.5 菌液接种浓度的选择标准

当前微生物挑战试验的接种浓度存在两种主要标准:一是依据四部通则 1121 抑菌效力检查法^[1]及 USP<51> 抗菌效力测试^[4]推荐的 $10^5\sim 10^6$ CFU/mL(每克或每毫升供试品);二是 FDA 专家及 CASSS 协会提出的 ≤ 100 CFU/mL 的低接种量方案(10~100 CFU/mL)^[13-14]。虽然低接种量更接近临床实际污染水平,但存在操作成功率低和结果波动大的风险。建议研究者在方法开发阶段进行对比验证,综合考虑试验可操作性与临床相关性选择适宜接种量,同时期待监管机构尽快出台统一的接种浓度标准指导原则。

4.6 药品说明书的补充建议

基于微生物挑战试验结果,建议在以下情况下对药品说明书进行补充说明:当药品配伍后在室温下使用超过 4 h 或冷藏(2~8℃)超过 24 h 时,

应在说明书中明确标注配伍溶液的使用时限(如“本品配伍后需在 X 小时内使用完毕”)。常规配伍稳定性研究虽可确保理化指标合格,但微生物污染风险仍需通过专门的挑战试验评估。以美索巴莫注射液为例,通过模拟临床使用条件开展微生物挑战试验,可有效预测实际用药风险,为说明书中的储存条件和使用时限提供科学依据,从而确保药品在使用全程中的安全性和有效性。

参考文献

- 1 中国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020: 160-165, 176-177, 457-460.
- 2 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射剂配伍稳定性药学研究技术指导原则》[EB/OL]. (2024-06-07) [2024-07-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommo n/3c1ae40ec75850f8bf5a24bc4394bd7>.
- 3 FDA. Current good manufacturing practice-guidance for human drug compounding outsourcing facilities under section 503B of the FD&C act[EB/OL]. (2020-01) [2024-07-30]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/current-good-manufacturing-practice-guidance-human-drug-compounding-outsourcing-facilities-under>.
- 4 USP43-NF38[S]. General Chapters<51>: Antimicrobial Effectiveness Testing: 1-3.
- 5 Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution[EB/OL]. (1998-09-28) [2024-07-30]. <https://www.ema.europa.eu/en/maximum-shelf-life-sterile-products-human-use-after-first-opening-or-following-reconstitution-scientific-guideline>.
- 6 Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products[EB/OL]. (2001) [2024-07-30]. <https://www.ema.europa.eu/en/use-stability-testing-human-medicinal-products-scientific-guideline>.
- 7 ICH guideline Q8(R2): pharmaceutical development (2009)[EB/OL]. (2009-09-01) [2024-07-30]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf.
- 8 Hikma pharmaceuticals international ltd. methocarbamol injection/robaxin [EB/OL]. (2003-11) [2024-07-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/11790slr046_robaxin_lbl.pdf.
- 9 王显勋, 马辰, 帅波, 等. 美索巴莫注射液对全膝关节置换术后镇痛的效果评价[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(5): 64-66. [Wang XX, Ma C, Shuai B, et al. Evaluation of the effect of mesobamol injection on analgesia after total knee arthroplasty[J]. Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics, 2017, 25(5): 64-66.] DOI: CNKI:SUN:ZGZC.0.2017-05-019.
- 10 何泽希, 陈东, 詹惺捷, 等. 美索巴莫注射液对严重创伤及骨折围手术期镇痛的临床有效性及安全性观察[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(6): 577-579. [He ZX, Chen D, Zhan XJ, et al. Clinical

- efficacy and safety of Mesobamol injection in perioperative analgesia of severe trauma and fracture[J]. Journal of Clinical Surgery, 2021, 29(6): 577-579.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-6483.2021.06.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2021.06.023).
- 11 徐燕, 王黎明, 桂鉴超, 等. 美索巴莫注射液治疗急性骨骼肌疼痛的疗效和安全性 [J]. 医药导报, 2008, 27(7): 793-794. [Xu Y, Wang LM, Gui JC, et al. Efficacy and safety of mesobamol injection in the treatment of acute skeletal muscle pain[J]. Herald of Medicine, 2008, 27(7): 793-794.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2008.07.020](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2008.07.020).
- 12 王珍, 陈丽英, 陆雯, 等. 22 种药用辅料微生物计数方法验证 [J]. 临床检验杂志 (电子版), 2018, 7(4): 611-612. [Wang Z, Chen LY, Lu W, et al. Validation of microbial enumeration methods for 22 pharmaceutical excipients[J]. Clinical Laboratory Journal (Electronic Edition), 2018, 7(4): 611-612.] DOI: [CNKI:SUN:LNJL.0.2018-04-028](https://doi.org/CNKI:SUN:LNJL.0.2018-04-028).
- 13 Candace Gomez-Broughton, Ph.D. Aseptic processing of biological products: current regulatory issues[EB/OL]. (2017-03-15) [2024-07-30]. <https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/cder-small-business-and-industry-assistance-cder-sbia-webinar-cder-microbiology-issues-deeper-dive>.
- 14 Camellia zamiri.roundtable35: microbial challenge in-use studies and requirements[EB/OL]. (2023) [2024-07-30]. <https://www.casss.org/papers-and-presentations/resource/microbial-challenge-in-use-studies-and-requirements#0>.

收稿日期: 2025 年 03 月 05 日 修回日期: 2025 年 04 月 26 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳