附件 1：0903 不溶性微粒检查法草案公示稿（第一次）

0903 不溶性微粒检查法

~~本法系用以检查静脉用注射剂（溶液型注射液、注射用无菌粉末、注射用浓溶液）及供静脉注射用无菌原料药中不溶性微粒的大小及数量。~~

注射剂中的不溶性微粒是指溶液中除气泡以外非故意引入的、可移动的、不溶性粒子。本法系用以检查注射剂和供注射用无菌原料药中不溶性微粒的大小和数量。检查不溶性微粒的制剂类型在制剂通则 0102 注射剂通则不溶性微粒项和品种标准项下规定。

本法包括光阻法和显微计数法。

并非所有注射剂都可以采用光阻法或显微计数法检查不溶性微粒。当光阻法~~测定~~检查结果不符合规定或供试品不适于用光阻法测定时，应采用显微计数法进行测定，并以显微计数法的测定结果作为判定依据。光阻法不适用于黏度过高和易析出结晶的制剂，也不适用于进入传感器时容易产生气泡的注射剂。对于黏度过高，采用两种方法都无法直接测定的注射液，可用适宜的溶剂稀释后测定。

测定前应制定统计学上合理的取样计划，样品的取样数量必须足够，以提供统计学上的评估。

试验环境及检测　试验操作环境应不得引入外来微粒，测定前的操作应在洁净工作台进行。玻璃仪器和其他所需的用品均应洁净、无微粒。本法所用微粒检查用水（或其他适宜溶剂），使用前须经不大于 1.0 μm 的微孔滤膜滤过。

~~取~~微粒检查用水（或其他适宜溶剂）应符合下列要求：用于光阻法，取 50ml ~~测定~~检查，~~要求每 10ml~~ 含 10 μm 及 10 μm 以上的不溶性微粒数应在 ~~10~~50 粒以下，含 25 μm 及 25 μm 以上的不溶性微粒数应在 ~~2~~10 粒以下。用于显微计数法，取 50ml ~~测定~~检查，~~要求~~含 10 μm 及 10 μm 以上的不溶性微粒数应在 20 粒以下，含 25 μm 及 25 μm 以上的不溶性微粒数应在 5 粒以下。

第一法（光阻法）

测定原理　当液体中的微粒通过一窄细检测通道时，与液体流向垂直的入射光，由于被微粒阻挡而减弱，因此由传感器输出的信号降低，这种信号变化与微粒的截面积大小相关。

对仪器的一般要求　仪器通常包括取样器、传感器和数据处理器三部分。

测量粒径范围为 2～100 μm，检测微粒浓度为 0～10000 个/ml。

仪器的校准　所用仪器应至少每 6 个月校准一次。

（1）取样体积　待仪器稳定后，取多于取样体积的微粒检查用水置于取样杯中，称定重量，通过取样器由取样杯中量取一定体积的微粒检查用水后，再次称定重量。以两次称定的重量之差计算取样体积。连续测定 3 次，每次测得体积与量取体积的示值之差应在±5%以内。测定体积的平均值与量取体积的示值之差应在±3%以内。也可采用其他适宜的方法校准，结果应符合上述规定。

（2）微粒计数　取相对标准偏差不大于 5%，平均粒径为 10 μm 的标准粒子，制成每 1ml 中含 1000～1500 微粒数的悬浮液，静置 2 分钟脱气泡，开启搅拌器，缓慢搅拌使其均匀（避免气泡产生），依法测定 3 次，记录 5 μm 通道的累计计数，弃第一次测定数据，后两次测定数据的平均值与已知粒子数之差应在±20%以内。

（3）传感器分辨率　取相对标准偏差不大于 5%，平均粒径为 10 μm 的标准粒子（均值粒径的标准差应不大于 1 μm），制成每 1ml 中含 1000～1500 微粒数的悬浮液，静置 2 分钟脱气泡，开启搅拌器，缓慢搅拌使其均匀（避免气泡产生），依法测定 8 μm、10 μm 和 12 μm 三个通道的粒子数，计算 8 μm 与 10 μm 两个通道的差值计数和 10 μm 与 12 μm 两个通道的差值计数，上述两个差值计数与 10 μm 通道的累计计数之比都不得小于 68%。若测定结果不符合规定，应重新调试仪器后再次进行校准，符合规定后方可使用。

~~如所使用仪器附有自检功能，可进行自检。~~

检查法

（1）标示装量为 25ml 或 25ml 以上的~~静脉用~~注射液或注射用浓溶液　除另有规定外，取供试品至少 4 个，分别按下法~~测定~~检查：用水将容器外壁洗净，小心翻转 20 次，使溶液混合均匀，立即小心开启容器，先~~倒出~~用部分供试品溶液冲洗开启口~~及~~和取样杯，再将供试品溶液倒入取样杯中，静置 2 分钟或适当时间

脱气泡，将取样杯置~~于~~取样器上（或将供试品容器直接置~~于~~取样器上）。开启搅拌，使溶液混匀（避免气泡产生），每个供试品依法测定至少 3 次，每次取样应不少于 5ml，记录数据，弃第一次测定数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

（2）标示装量为 25ml 以下的~~静脉用~~注射液或注射用浓溶液 除另有规定外，取供试品至少 4 个，分别按下法测定：用水将容器外壁洗净，小心翻转 20 次，使溶液混合均匀，静置 2 分钟或适当时间脱气泡，小心开启容器，直接将供试品容器置于取样器上，开启搅拌或以手缓缓转动，使溶液混匀（避免产生气泡），由仪器直接抽取适量溶液（以不吸入气泡为限），测定并记录数据，弃第一次测定数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

~~（1）、（2）项下的注射用浓溶液如黏度太大，不便直接测定时，可经适当稀释，依法测定。~~

也可采用适宜的方法，在洁净工作台上用水将容器外壁洗净，小心合并至少~~4~~10 个供试品的内容物（使总体积不少于 25ml），置于取样杯中，静置 2 分钟或适当时间脱气泡，置于取样器上。开启搅拌，使溶液混匀（避免气泡产生），依法测定至少 4 次，每次取样应不少于 5ml。弃第一次测定数据，取后续~~3 次~~测定数据的平均值作为测定结果，根据取样体积与每个容器的标示装~~置~~量体积，计算每个容器所含的微粒数。

（1）、（2）项下的注射用浓溶液如黏度太大，不便直接测定时，可经适当稀释，依法测定。

（3）~~静脉~~注射用无菌粉末 除另有规定外，取供试品至少 4 个，分别按下法测定：用水将容器外壁洗净，小心开启瓶盖，精密加入适量微粒检查用水（或适宜的溶剂），小心盖上瓶盖，缓缓振摇使内容物溶解，静置 2 分钟或适当时间脱气泡，小心开启容器，直接将供试品容器置于取样器上，开启搅拌或以手缓缓转动，使溶液混匀（避免气泡产生），由仪器直接抽取适量溶液（以不吸入气泡为限），测定并记录数据；弃第一次测定数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

也可采用适宜的方法，取至少~~4~~10 个供试品，在洁净工作台上用水将容器外壁洗净，小心开启瓶盖，分别精密加入适量微粒检查用水（或适宜的溶剂），缓

缓振摇使内容物溶解，小心合并容器中的溶液（使总体积不少于 25ml），置于取样杯中，静置 2 分钟或适当时间脱气泡，置于取样器上。开启搅拌，使溶液混匀（避免气泡产生），依法测定至少 4 次，每次取样应不少于 5ml，弃第一次测定数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

（4）供注射用无菌原料药　按各品种项下规定，取供试品适量（相当于单个制剂的最大规格量）4 份，分别置取样杯或适宜的容器中，照上述（3）法，自“精密加入适量微粒检查用水（或适宜的溶剂），缓缓振摇使内容物溶解”起，依法操作，测定并记录数据，弃第一次测定数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

结果判定

（1）标示装量为 100ml 或 100ml 以上的~~静脉用~~注射液　除另有规定外，每 1ml 中含 10μm 及 10μm 以上的微粒数不得过 25 粒，含 25μm 及 25μm 以上的微粒数不得过 3 粒。

（2）标示装量为 100ml 以下的~~静脉用~~注射液、~~静脉~~注射用无菌粉末、注射用浓溶液及供注射用无菌原料药　除另有规定外，每个供试品容器（份）中含 10μm 及 10μm 以上的微粒数不得过 6000 粒，含 25μm 及 25μm 以上的微粒数不得过 600 粒。

第二法（显微计数法）

对仪器的一般要求　仪器通常包括洁净工作台、显微镜、微孔滤膜及其滤器、平皿等。

洁净工作台　高效空气过滤器孔径为 0.45μm，气流方向由里向外。

显微镜　双筒大视野显微镜，目镜内附标定的测微尺（见图，每格 5～10μm）。坐标轴前后、左右移动范围均应大于 30mm，显微镜装置内附有光线投射角度、光强度均可调节的照明装置。检测时放大 100 倍。

公示稿

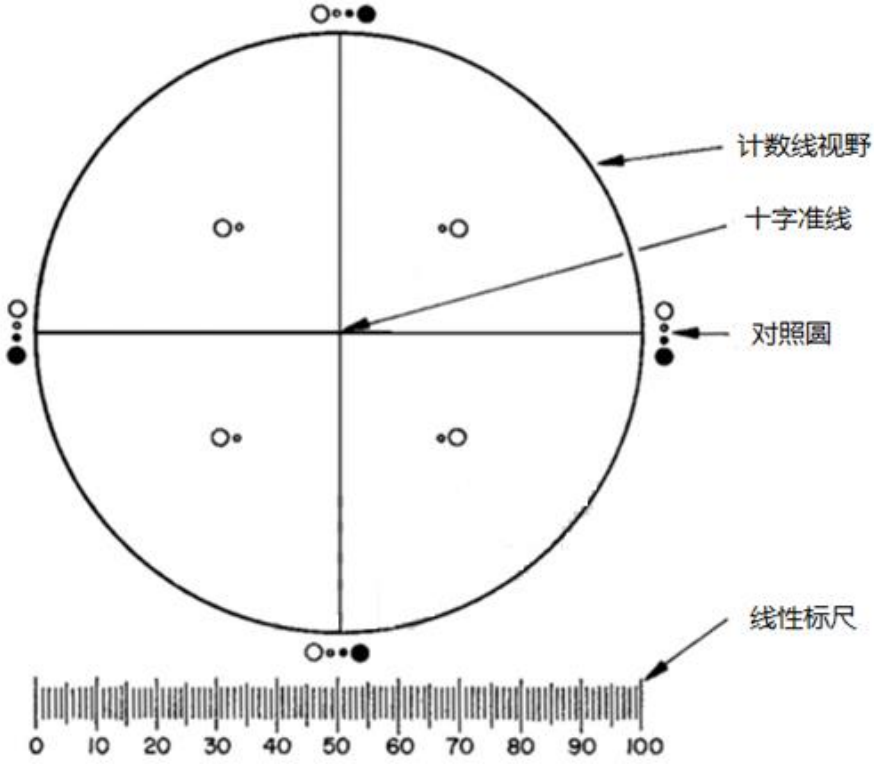

图 目镜测微尺镜片图

提供放大 100 倍时直径为 10μm 和 25μm 的透明和黑色圆圈作为粒度的标准尺度

微孔滤膜 孔径 0.45μm、直径 25mm 或 13mm，一面印有间隔 3mm 的格栅；膜上如有 10μm 及 10μm 以上的不溶性微粒，应在 5 粒以下，并不得有 25μm 及 25μm 以上的微粒，必要时，可用微粒检查用水冲洗使符合要求。

检查前的准备 在洁净工作台上将滤器用微粒检查用水（或其他适宜溶剂）冲洗至洁净，用平头无齿镊子夹取~~测定用~~微孔滤膜，用微粒检查用水（或其他适宜溶剂）冲洗后，置滤器托架上；固定滤器，倒置，反复用微粒检查用水（或其他适宜溶剂）冲洗滤器内壁，控干后安装在抽滤瓶上，备用。

检查法

（1）标示装量为 25ml 或 25ml 以上的~~静脉用~~注射液或注射用浓溶液 除另有规定外，取供试品至少 4 个，分别按下法~~测定~~检查：用水将容器外壁洗净，在洁净工作台上小心翻转 20 次，使溶液混合均匀，立即小心开启容器，用适宜的方法抽取或量取供试品溶液 25ml，沿滤器内壁缓缓注入经预处理的滤器（滤膜直径 25mm）中。静置 1 分钟，缓缓抽滤至滤膜近干，再用微粒检查用水 25ml，

沿滤器内壁缓缓注入，洗涤并抽滤至滤膜近干，然后用平头镊子将滤膜移置平皿上（必要时，可涂抹极薄层的甘油使滤膜平整），微启盖子使滤膜适当干燥后，将平皿闭合，置显微镜载物台上。调好入射光，放大 100 倍进行显微测量，调节显微镜至滤膜格栅清晰，移动坐标轴，分别~~测定~~计数有效滤过面积上最长粒径大于 10μm 和 25μm 的微粒数。计算三个供试品测定结果的平均值。

（2）标示装量为 25ml 以下的~~静脉用~~注射液或注射用浓溶液　除另有规定外，取供试品至少 4 个，用水将容器外壁洗净，在洁净工作台上小心翻转 20 次，使混合均匀，立即小心开启容器，用适宜的方法直接抽取每个容器中的全部溶液，沿滤器内壁缓缓注入经预处理的滤器（滤膜直径 13mm）中，照上述（1）同法~~测定~~检查。

（3）~~静脉~~注射用无菌粉末及供注射用无菌原料药　除另有规定外，照光阻法中检查法的（3）或（4）制备供试品溶液，~~同~~照上述（1）~~操作测定~~同法检查。

结果判定

（1）标示装量为 100ml 或 100ml 以上的~~静脉用~~注射液　除另有规定外，每 1ml 中含 10μm 及 10μm 以上的微粒数不得过 12 粒，含 25μm 及 25μm 以上的微粒数不得过 2 粒。

（2）标示装量为 100ml 以下的~~静脉用~~注射液、~~静脉~~注射用无菌粉末、注射用浓溶液及供注射用无菌原料药　除另有规定外，每个供试品容器（份）中含 10μm 及 10μm 以上的微粒数不得过 3000 粒，含 25μm 及 25μm 以上的微粒数不得过 300 粒。

起草单位：天津市药品检验研究院
主要起草人及联系方式：周健鹏，022-23513769，天津市和平区贵州路 98 号，天津市药品检验研究院

公示稿