**4206 药包材不溶性微粒测定法**

本法系用以测定药包材中不溶性微粒的大小和数量。本法适用于注射剂包装用橡胶塞、注射液用塑料容器、注射液用塑料组件（内盖和接口）、免洗预灌封注射器用活塞和免洗笔式注射器用活塞、半组装预灌封注射器、笔式注射器用卡式瓶系统、滴眼剂用塑料瓶等的不溶性微粒大小及数量的测定。

本法包括光阻法和显微计数法。当光阻法测定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。

试验环境及检测、光阻法及显微计数法的测定原理、对仪器的一般要求、仪器的校准同通则0903 不溶性微粒检查法中的要求。

**第一法 光阻法**

（1）注射剂包装用橡胶塞：取被测胶塞数个（总表面积约100cm2），置250ml锥形瓶中，加入微粒检查用水适量（取用微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为1:1），用铝箔（或其他适宜的封口材料）盖住锥形瓶瓶口，置振荡器中（水平圆周转动，振荡直径12mm±1mm，振荡频率300转/分钟±10转/分钟）振荡20秒。小心移开铝箔（或其他适宜的封口材料），先倒出部分供试液冲洗开启口及取样杯后，将供试液倒入取样杯中，静置15分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使微粒适当悬浮，依法测定至少3次，每次取样量应不少于5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

（2）注射液用塑料容器：注射液用非BFS塑料瓶、塑料袋：取被测样品适量，加入标示装量的微粒检查用水，按照生产工艺进行灌装、封口、灭菌，用水将容器外壁洗净；注射液用BFS塑料瓶、塑料安瓿：取预灌装标示装量微粒检查用水的样品适量，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，先倒出部分供试品溶液冲洗开启口，再将供试品溶液倒入取样杯中，静置15分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使微粒适当悬浮（或将供试品容器直接脱气后置于取样器上，不加搅拌），依法测定至少3次，每次取样应不少于5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

（3）注射液用塑料组件（内盖和接口）：取塑料输液容器用内盖或塑料输液容器用接口5个，置500ml锥形瓶或适当容器中，加入250ml微粒检查用水，用铝箔（或其他适宜的封口材料）盖住锥形瓶瓶口，置振荡器中（水平圆周转动，振荡直径12mm±1mm，振荡频率300转/分钟±10转/分钟）振荡20秒。小心移开铝箔（或其他适宜的封口材料），先倒出部分供试液冲洗开启口及取样杯后，将供试液倒入取样杯中，静置15分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使微粒适当悬浮，依法测定至少3次，每次取样量应不少于5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

（4）免洗预灌封注射器活塞和免洗笔式注射器用活塞：取被测活塞数个（总表面积不少于50cm2），置250ml锥形瓶中，加入微粒检查用水适量（取用微粒检查用水的毫升数与被测活塞总面积的平方厘米数之比为1:1），用铝箔（或其他适宜的封口材料）盖住锥形瓶瓶口，置振荡器中（水平圆周转动，振荡直径12mm±1mm，振荡频率300转/分钟±10转/分钟）振荡20秒。小心移开铝箔（或其他适宜的封口材料），先倒出部分供试液冲洗开启口及取样杯后，将供试液倒入取样杯中，静置15分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使微粒适当悬浮，依法测定至少3次，每次取样量应不少于5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

（5）半组装预灌封注射器：取灭菌后注射器适量，以标示装量的微粒检查用水充装注射器，并使用清洁活塞封闭，翻转注射器20次，翻转过程中可能需要振摇溶液，使微粒适当悬浮。取下锥头帽/针套，并用推杆下压活塞，将注射器内容物排至取样杯中，静置15分钟或适当时间，依法测定至少3次，每次取样量应不少于5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

（6）笔式注射器用卡式瓶系统：取灭菌后笔式注射器用卡式瓶系统适量，以标示装量的微粒检查用水充装套筒，如果是无菌套筒组件，则在充装前用清洁垫片或活塞密封套筒一端，充装后用清洁垫片或活塞密封套筒另一端；如果是预活塞的无菌套筒，则在充装后用清洁垫片密封套筒；如果是预轧盖的无菌套筒，则在充装后用清洁活塞密封套筒，翻转笔式注射器用卡式瓶系统20次，翻转过程中可能需要振摇溶液，使微粒适当悬浮。采用适宜的打开方式，减少交叉污染风险，将笔式注射器用卡式瓶系统的内容物排至取样杯中，静置15分钟或适当时间，依法测定至少3次，每次取样量应不少于5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

（7）滴眼剂用塑料瓶：非BFS滴眼剂用塑料瓶：取滴眼剂用塑料瓶适量，用水将容器外壁洗净，向瓶内注入标示装量的微粒检查用水，如有瓶嘴应按要求组合，悬紧瓶盖，小心翻转20次，使溶液混合均匀；BFS滴眼剂用塑料瓶：取预灌装标示装量微粒检查用水的样品适量，用水将容器外壁洗净；开启瓶口，先挤出部分供试液冲洗开启口及取样杯后，将滴眼剂用塑料瓶中的内容物排至取样杯中，静置15分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使微粒适当悬浮，依法测定至少3次，每次取样量应不少于5ml，记录数据，弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

**第二法 显微计数法**

（1）注射剂包装用橡胶塞：

1. 取完整被测胶塞数个（总表面积约100cm2），置250ml锥形瓶中，加入微粒检查用水适量（取用微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为1:1），用铝箔（或其他适宜的材料封口）盖住锥形瓶瓶口，置振荡器中（水平圆周转动，振荡直径12mm±1mm，振荡频率300转/分钟±10转/分钟）振荡20秒。小心移开铝箔（或其他适宜的封口材料），供试液供进一步测试。
2. 用适宜的转移容器抽取或量取适量（不少于25ml）的供试液，沿滤器内壁缓缓注入经预处理的滤器中，缓缓抽滤至滤膜近干（如所取供试液的量大于过滤漏斗容积，则在抽滤时分批注入）。供试液全部抽滤后，再用转移容器抽取或量取微粒检查用水25ml沿壁洗涤过滤漏斗，并抽滤至滤膜近干，保持抽滤状态下，移去过滤漏斗，关掉真空泵，用平头镊子将滤膜移至平皿上（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倍或适当的倍数进行显微测量，调节显微镜使滤膜格栅清晰可见后，移动坐标轴，分别测量有效过滤面积上最长粒径大于规定粒径的微粒数，共进行平行试验两份，计算两次测定结果的平均值。

（2）注射液用塑料容器：照光阻法（2）制备供试品溶液，照上述（1）b同法测定。

注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

（3）注射液用塑料组件（内盖和接口）：照光阻法（3）制备供试品溶液，照上述（1）b同法测定。

（4）免洗预灌封注射器和免洗笔式注射器用活塞：照光阻法（4）制备供试品溶液，照上述（1）b同法测定。

（5）半组装预灌封注射器：照光阻法（5）制备供试品溶液，照上述（1）b同法测定。

（6）笔式注射器用卡式瓶系统：照光阻法（6）制备供试品溶液，照上述（1）b同法测定。

（7）滴眼剂用塑料瓶：照光阻法（7）制备供试品溶液，照上述（1）b同法测定。

注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院 联系电话：0531-82682915

参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、四川省药品检验研究院、江苏省医疗器械检验所

**药包材不溶性微粒测定法起草说明**

# 一、制修订的目的与意义

药包材不溶性微粒是药品不溶性微粒的来源之一，《中国药典》2020年版通则0903 不溶性微粒检查法中详细介绍了药品（静脉用注射剂及供静脉注射用无菌原料药）中不溶性微粒的检查方法，给出了试验环境及检测、光阻法及显微计数法的测定原理、对仪器的一般要求、仪器的校准等方面的要求，并根据标示装量的不同给出了不同的结果判定指标。但因为药包材的形式多样、形状各异，受到形制、用途、材质三方面的约束，所盛装药品的风险等级不同，对不溶性微粒项目的指标也不相同，因此，有必要制定药包材的不溶性微粒测定法，满足药包材的生产、使用和监管需求。

**二、参考标准**

《中国药典》2020版通则0903 不溶性微粒检查法、ISO 11040-4《预充式注射器第4部分：注射用玻璃套筒和灭菌后待充装半组装注射器》、ISO 11040-6《预充式注射器第6部分：注射用塑料套筒和灭菌后待充装半组装注射器》、ISO 11040-8《预充式注射器第8部分：成品预充式注射器的要求和检测方法》、YBB00272004-2015《包装材料不溶性微粒测定法》、YBB00072004-2015《预灌封注射器用氯化丁基橡胶活塞》、YBB00082004-2015《预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞》、YBB00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》、YBB00042005-2015《注射液用卤化丁基橡胶塞》、YBB00052005-2015《注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞》、YBB00022002-2015《聚丙烯输液瓶》、YBB00342002-2015《多层共挤输液用膜、袋通则》、YBB00242004-2015《塑料输液容器用聚丙烯组合盖（拉环式）》、YBB00152004-2015《笔式注射器用氯化丁基橡胶活塞和垫片》、YBB00162004-2015《笔式注射器用溴化丁基橡胶活塞和垫片》。

**三、需重点说明的问题**

1. 范围

基于现有需求和经验，本公示稿适用特定的药包材品种。与药典通则0903相似，包括光阻法和显微计数法，显微计数法为仲裁方法。

2. 测定方法

2.1光阻法

供试液制备：单个组件类，如注射剂包装用橡胶塞、免洗预灌封注射器用活塞和免洗笔式注射器用活塞，属于包装系统的一部分，供试液的制备遵循微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比为1:1的原则，如总表面积为100cm2的胶塞需要加入100ml的微粒检查用水。

半组装预灌封注射器属于包装容器，其供试液的制备以标示装量的微粒检查用水充装注射器，并使用清洁活塞封闭，尽量排除活塞对半组装预灌封注射器不溶性微粒测试结果的影响。清洁活塞的说法参考ISO 11040-4附录D.2微粒测试中“D.2.3.7以标示装量充装注射器，并使用清洁活塞封闭”。

笔式注射器用卡式瓶系统：参考国外标准ISO 21881-2019，因笔式注射器用卡式瓶系统存在前端或后端未密封的形式，所以测试前要求至少有一端密封，系统内注入微粒检查用水后，再用清洁活塞或清洁垫片封闭，以制备供试液进行后续测试。

2.2显微计数法

测试次数：考虑到YBB标准的延续性，仍延续“共进行平行试验两份”的表述，一共进行两次测试。

测试结果：测量有效过滤面积上最长粒径大于规定粒径的微粒数，规定粒径及其指标要求在各品类通则中给出，本方法标准中不做规定。

3. 修改的内容

在第一次公示稿收到的意见和建议的基础上，起草组对标准进行了进一步的修改和完善。与第一次公示稿相比，本次公示稿的主要修改之处如下：

（1）适用范围修改为：“适用于注射剂包装用橡胶塞、注射液用塑料容器、注射液用塑料组件（内盖和接口）、免洗预灌封注射器用活塞和免洗笔式注射器用活塞、半组装预灌封注射器、笔式注射器用卡式瓶系统、滴眼剂用塑料瓶的不溶性微粒大小及数量的测定。”参考已经公示和征求意见的部分中通则的内容，修改了适用品种的分类和表述，以更好的和各中通则的内容衔接，提高标准的适用性。

（2）全文将振荡条件中的“直径12mm±1mm”修改为“振荡直径12mm±1mm”。

（3）全文将供试液制备中“缓慢搅拌使溶液均匀”修改为“缓慢搅拌使微粒适当悬浮”。

（4）将第一法 光阻法（6）和第二法 显微计数法（6）由“笔式注射器预灌封系统”修改为“笔式注射器用卡式瓶系统”。

（5）将第一法 光阻法（6）笔式注射器用卡式瓶系统 供试液的制备修改为：“取灭菌后笔式注射器用卡式瓶系统适量，以标示装量的微粒检查用水充装套筒，如果是无菌套筒组件，则在充装前用清洁垫片或活塞密封套筒一端，充装后用清洁垫片或活塞密封套筒另一端；如果是预活塞的无菌套筒，则在充装后用清洁垫片密封套筒；如果是预轧盖的无菌套筒，则在充装后用清洁活塞密封套筒，翻转笔式注射器用卡式瓶系统20次，翻转过程中可能需要振摇溶液，使微粒适当悬浮。采用适宜的打开方式，减少交叉污染风险……”。

(6) 将第一法 光阻法（7）滴眼剂用塑料瓶 供试液的制备修改为：“非BFS滴眼剂用塑料瓶：取滴眼剂用塑料瓶适量，用水将容器外壁洗净，向瓶内注入标示装量的微粒检查用水，如有瓶嘴应按要求组合，悬紧瓶盖，小心翻转20次，使溶液混合均匀；BFS滴眼剂用塑料瓶：取预灌装标示装量微粒检查用水的样品适量，用水将容器外壁洗净……”。

（7）第一法 光阻法，除“注射液用塑料容器”部分外，其他部分删除“(或将供试品容器直接脱气后置于取样器上，不加搅拌)”的表述。

（8）全文将“三角烧杯”统一修改为“锥形瓶”。

（9）将第二法 显微计数法（1）b.中“放大倍数100倍”修改为“放大100倍或适当的倍数”，“调节显微镜使滤膜格栅清洗可见”修改为“调节显微镜使滤膜格栅清晰可见”。

（10）删除第二法 显微计数法 结果表示中“按规定粒径分别提交每1ml中所含平均微粒数”的表述。

4. 主要意见反馈及回复情况

(1) 建议修改和完善笔式注射器预灌封系统供试液的制备方式，原文描述不清晰。回复：采纳。修改为：笔式注射器用卡式瓶系统：取灭菌后笔式注射器用预灌封系统适量，以标示装量的微粒检查用水充装套筒，如果是无菌套筒组件，则在充装前用清洁垫片或活塞密封套筒一端，充装后用清洁垫片或活塞密封套筒另一端；如果是预活塞的无菌套筒，则在充装后用清洁垫片密封套筒；如果是预轧盖的无菌套筒，则在充装后用清洁活塞密封套筒，翻转笔式注射器预灌封系统20次，……

（2）建议将注射剂包装用橡胶塞、免洗预灌封注射器活塞和免洗笔式注射器用用活塞供试液的制备中用到的“250ml锥形瓶”改为“250ml三角烧杯”。

回复：不采纳。ISO 8871-3、YBB00272004-2015、YY/T 1556 标准中使用的振荡容器都是锥形瓶，锥形瓶相比于三角烧杯在实验室更为常见，且振荡后有静置时间以排出气泡和硅油的影响。锥形瓶的瓶口尺寸和形式不会影响到测试结果。

（3）建议将起草说明中：2.1光阻法：“塑料输液容器用内盖和接口”的供试液制备单独进行说明，描述的内容与测定法中样品和检查用水量一致。

回复：采纳。修改起草说明中供试液的制备部分的描述。

（4）建议将注射剂包装用橡胶塞供试液制备过程中，加入微粒检查用水适量改为加入合适的微粒检查用溶剂适量，建议可以结合产品的特点选择合适的微粒检查用溶剂进行实验。

回复：不采纳。与现行的国内外标准保持一致，洗脱液选择微粒检查用水，以进一步提高本方法结果的可重复性。

（5）参考美国药典<381注射用药品包装/给药系统的弹性组件>中理化测试下供试液的准备，建议将注射剂包装用橡胶塞供试液的制备过程中，加入微粒检查用水用微粒检查用水的毫升数与被测胶塞总面积的平方厘米数之比改为2：1。

回复：不采纳。Usp381理化性能供试液制备与不溶性微粒供试液的制备不能等同。

（6）建议振荡条件修改为“置振荡器中 （水平圆周转动，直径 12 mm± 1mm ，振荡频率 300 转/ 分钟± 10 转/ 分钟）振荡 20 秒（或其他适当的条件）。”。企业可以结合产品的特点进行实验条件选择，增加企业实施灵活度。

回复：不采纳。本标准是药包材不溶性微粒的测定方法，药包材形式多样，形状各异，在对单个组件（如胶塞）测定不溶性微粒时，需要振荡，以使胶塞表面的不溶性微粒充分洗脱到供试液中，不会导致额外粒子贡献。带垫片的铝盖标准中并未要求测试不溶性微粒。振荡频率300±10转/分钟参考了国内药包材标准YBB00112004-2015和国外标准ISO 8871-3，故不做修改。

（7）建议将显微计数法中放大 100 倍进行显微测量修改为放大100倍适当的倍数（以看清为准）进行显微测量。

回复：采纳。修改为放大100倍或适当的倍数。

（8）为了适用于多种型号检测设备，建议修改修改为“置振荡器中（水平圆周转动，振荡频率300转/分钟±10转/分钟）”，删除振荡直径的要求。

回复：不采纳。对振荡直径和振荡频率进行规定，能够提高试验结果的可重复性，避免不同振荡条件对实验结果的影响。经调研，市场上的振荡器能够满足此振荡条件。

（9）制剂生产厂家以购买非免洗胶塞为主，使用前均需要进行清洗/烘干再使用。进行入场检测不溶性微粒不具代表性，检测意义也不大。能否增加适用范围来支持检测？例如：该指导适用于出厂检测和胶塞使用前检测的描述。

回复：不采纳。各品类通则中有规定。例如，5201 注射剂包装用橡胶密封件通则公示稿中给出：不溶性微粒用于免洗待灭菌橡胶密封件和免洗免灭菌橡胶密封件，必要时进行检查。