

附录IX R 不溶性微粒检查法

本法系在可见异物检查符合规定后,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。

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用于光阻法测定时,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,可用适宜的溶剂经适当稀释后测定。

试验环境及检测 试验操作环境应不得引入外来微粒,测定前的操作应在层流净化台中进行。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 $1.0\mu\text{m}$ 的微孔滤膜滤过。

取微粒检查用水(或其他适宜溶剂) 50ml,按相应检查法项下规定的方法测定。光阻法要求每 10ml 中含 $10\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒应在 10 粒以下,含 $25\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒应在 2 粒以下。显微计数法要求每 50ml 中含 $10\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒应在 20 粒以下,含 $25\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒应在 5 粒以下。否则表明微粒检查用水(或其他适宜溶剂)、玻璃仪器或试验环境不适用于进行微粒检查,应重新处理,检测符合规定后方可进行供试品检查。

一、光阻法

当液体中的微粒通过一窄小的检测区时,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,光阻法检查注射剂中不溶性微粒即依据此原理。

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 $2\sim 50\mu\text{m}$,检测微粒浓度为 $0\sim 5000$ 个/ml。

仪器的校正与检定 所用仪器应至少每 6 个月校正一次。

(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 $\pm 5\%$ 以内。测定体积的平均值与量取体积的示值之差应在 $\pm 3\%$ 以内。也可采用其他适宜的方法校正，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 $10\mu\text{m}$ 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，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 $5\mu\text{m}$ 通道的累计计数，第一次数据不计，后两次测定结果的平均值与已知粒子数之差应在 $\pm 20\%$ 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 $10\mu\text{m}$ 的标准粒子（均值粒径的标准差应不大于 $1\mu\text{m}$ ），制成每 1ml 中含 1000~1500 微粒数的悬浮液，静置 2 分钟脱气，开启搅拌器，缓慢搅拌使其均匀（避免气泡产生），依法测定 $8\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 和 $12\mu\text{m}$ 三个通道的粒子数，计算 $8\mu\text{m}$ 与 $10\mu\text{m}$ 两个通道的差值计数和 $10\mu\text{m}$ 与 $12\mu\text{m}$ 两个通道的差值计数，上述两个差值计数与 $10\mu\text{m}$ 通道的累计计数之比都不得小于 68%。若校正结果不符合规定，应重新调试仪器后再次进行校正，符合规定后方可使用。

注：如所使用仪器附有自检软件，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，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及取样杯，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，置于取样器上（或将供试品容器直接置于取样器上）。开启搅拌或以手缓缓转动，使溶液混匀（避免气泡产生），依法测定至少 3 次，每次取样应不少于 5ml，记录数据；另取至少 2 个供试品，同法测定。每个供试品第一次数据不计，取后续测定结果的平均值计算。

(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，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，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；另取至少 3 个供试品，同法测定。第

一个供试品的数据不计，取后续测定结果的平均值计算。

(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，在层流净化台上小心合并至少 3 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，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），依法测定至少 4 次，每次取样应不少于 5ml。第一次数据不计，取后续测定结果的平均值，根据取样体积与每个容器的标示装量体积，计算每个容器所含的微粒数。

(3) 静脉注射用无菌粉末 除另有规定外，取供试品，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，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；另取至少 3 个供试品，同法测定。第一个供试品的数据不计，取后续测定结果的平均值计算。

也可采用适宜的方法，取至少 3 个供试品，在净化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，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），依法测定至少 4 次，每次取样应不少于 5ml。第一次数据不计，取后续测定结果的平均值，计算每个容器所含的微粒数。

(4) 供注射用无菌原料药 按品种项下规定，取供试品适量（相当于单个制剂的最大规格量），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，依法操作并测定。至少取 3 份供试品测定。计算每份所含的微粒数。

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 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 25 粒，含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 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 除另有规定外，每个供试品容器（份）中含 $10\ \mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 6000 粒，含 $25\ \mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 600 粒。

二、显微计数法

对仪器的一般要求 仪器通常包括层流净化台、显微镜、微孔滤膜及其滤器、平皿等。

层流净化台 高效空气过滤器孔径 $0.45\ \mu\text{m}$ ，气流方向由里向外，应定期检查风速及净化台上空气中的微粒数。

显微镜 双筒大视野显微镜，目镜内附标定的测微尺（每格 $0.05\sim 0.1\text{mm}$ ）。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。

微孔滤膜 白色，孔径 $0.45\ \mu\text{m}$ 、直径 25mm 或 13mm ，一面印有间隔 3mm 的格栅；膜上如有 $10\ \mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒，应在 5 粒以下，并不得有 $25\ \mu\text{m}$ 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 试验环境检测符合规定后，在层流净化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，沥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，用水将容器外壁洗净，在层流净化台上小心翻转 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，分别测定有效滤过面积上最长粒径大于 $10\ \mu\text{m}$ 和 $25\ \mu\text{m}$ 的微粒数。另取至少两个供试品，同法测定，计算测定结果的平均值。

(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, 用水将容器外壁洗净, 在层流净化台上小心翻转 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。

(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, 同上述(1)操作测定。

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 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 12 粒, 含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 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 除另有规定外, 每个供试品容器(份)中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 3000 粒, 含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 300 粒。