

附件：药包材不溶性微粒测定法公示稿

1 **4206 药包材不溶性微粒测定法**

2 本法系用以测定药包材中不溶性微粒的大小和数量，包括注射剂包装用橡胶塞、注射液用
3 塑料容器（塑料输液瓶和输液袋）、塑料输液容器用内盖和接口、免洗预灌封注射器用活塞、免
4 洗笔式注射器用活塞、半组装预灌封注射器、笔式注射器预灌封系统、滴眼剂用塑料瓶、BFS
5 塑料瓶。

6 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
7 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。

8 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
9 则 0903 不溶性微粒检查法。

10 **第一法 光阻法**

11 (1) 注射剂包装用橡胶塞：取被测胶塞数个（总表面积约 100cm^2 ），置 250ml 锥形瓶中，
12 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
13 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，直径
14 $12\text{mm}\pm 1\text{mm}$ ，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
15 封口材料），先倒出部分供试液冲洗开启口及取样瓶后，将供试液倒入取样瓶中（或直接置于取
16 样器上），静置 15 分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使溶液均匀（或将供试品容器直接
17 脱气后置于取样器上，不加搅拌），依法测定至少 3 次，每次取样量应不少于 5ml，记录数据，
18 弃去第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

19 (2) 注射液用塑料容器（塑料输液瓶和输液袋）：取被测样品适量，加入标示装量的微粒
20 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，小心翻转 20 次，使溶液
21 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
22 杯中，静置 15 分钟或适当时间，开启搅拌器，缓慢搅拌使溶液均匀（或将供试品容器直接脱气
23 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
24 一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

25 注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

26 (3) 塑料输液容器用内盖和接口：取塑料输液容器用内盖或塑料输液容器用接口 5 个，置
27 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
28 住锥形瓶瓶口，置振荡器中（水平圆周转动，直径 $12\text{mm}\pm 1\text{mm}$ ，振荡频率 300 转/分钟 ± 10 转

29 /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
30 取样瓶后, 将供试液倒入取样瓶中 (或直接置于取样器上), 静置 15 分钟或适当时间, 开启搅
31 拌器, 缓慢搅拌使溶液均匀 (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
32 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
33 作为测定结果。

34 (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
35 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
36 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
37 中 (水平圆周转动, 直径12mm±1mm, 振荡频率300转/分钟±10转/分钟) 振荡20秒。小心移
38 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瓶后, 将供试液倒入取
39 样瓶中 (或直接置于取样器上), 静置15分钟或适当时间, 开启搅拌器, 缓慢搅拌使溶液均匀 (或
40 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, 每次取样量应不少于
41 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。

42 (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,
43 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
44 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瓶中, 静置 15 分钟或适当时间,
45 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
46 的平均值作为测定结果。

47 (6) 笔式注射器预灌封系统: 取灭菌后笔式注射器预灌封系统适量, 如果套筒未预先轧盖
48 也未预先推入活塞密封, 则在充装前用垫片或活塞密封套筒, 以标示装量的微粒检查用水充装
49 套筒, 如果已预先轧盖, 则用清洁活塞密封套筒, 如果已预先推入活塞, 则用清洁垫片密封套
50 筒, 翻转笔式注射器预灌封系统 20 次, 翻转过程中可能需要振摇溶液, 使微粒适当悬浮。采用
51 最合适的打开方式, 并以最小的交叉污染风险, 将笔式注射器预灌封系统的内容物排至取样瓶
52 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
53 第一次数据, 取后续测定数据的平均值作为测定结果。

54 (7) 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, 在洁净工作台上向
55 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
56 液混合均匀, 开启瓶盖, 先倒出部分供试液冲洗开启口及取样瓶后, 将供试液倒入取样瓶中 (或
57 直接置于取样器上), 静置 15 分钟或适当时间, 开启搅拌器, 缓慢搅拌使溶液均匀 (或将供试
58 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, 每次取样量应不少于 5ml,
59 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。

60 (8) BFS 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, 小

61 心翻转 20 次，使溶液混合均匀，在洁净工作台上开启瓶口，先倒出部分供试液冲洗开启口及取
62 样瓶后，将供试液倒入取样瓶中（或直接置于取样器上），静置 15 分钟或适当时间，开启搅拌
63 器，缓慢搅拌使溶液均匀（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
64 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
65 为测定结果。

66 注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

67 第二法 显微计数法

68 (1) 注射剂包装用橡胶塞：

69 a. 取完整被测胶塞数个（总表面积尽量约 100cm²），置 250ml 三角烧杯中，加入微粒检查
70 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
71 其他适宜的材料封口）盖住三角烧杯杯口，置振荡器中（水平圆周转动，直径 12mm±1mm，
72 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
73 试液供进一步测试。

74 b. 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
75 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
76 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，
77 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
78 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，
79 置显微镜载物台上，调好入射光，放大 100 倍进行显微测量，调节显微镜使滤膜格栅清洗可见
80 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
81 两份，计算两次测定结果的平均值。

82 c. 按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。

83 (2) 注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋：照光阻法（2）制备供试品溶液，照上述（1）
84 b 同法测定，按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。

85 注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

86 (3) 塑料输液容器用内盖和接口：照光阻法（3）制备供试品溶液，照上述（1）b 同法测
87 定，按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。

88 (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
89 述（1）b 同法测定，按规定粒径分别提交每 1ml 中所含平均微粒数。

90 (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，按
91 规定粒径分别提交每支注射器所含的平均微粒数。

92 (6) 笔式注射器预灌封系统：照光阻法（6）制备供试品溶液，照上述（1）b 同法测定，

93 按规定粒径分别提交每支注射器所含的平均微粒数。

94 (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，按规定
95 粒径分别提交每 1ml 中所含的平均微粒数。

96 (8) BFS 塑料瓶：照光阻法 (8) 制备供试品溶液，照上述 (1) b 同法测定，按规定粒径
97 分别提交每 1ml 中所含的平均微粒数。

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 年版通则 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《注射液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包。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、塑料输液容器用内盖和接口,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”。

笔式注射器用预灌封系统，参考国外标准 ISO 21881-2019，因笔式注射器用预灌封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。