

不溶性微粒检查标准操作流程

第一法光阻法

实验环境

实验操作所处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 $1.0\mu\text{m}$ 的微孔滤膜滤过。

仪器装置

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 $2\sim 100\mu\text{m}$ ，检测微粒浓度为 $0\sim 10000$ 个/ml。仪器的校准所用仪器应至少每 6 个月校准一次。

操作方法

取微粒检查用水（或其他适宜溶剂）符合下列要求：光阻法 取 50ml 测定，要求每 10ml 含 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒数应在 10 粒以下，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒数应在 2 粒以下。显微计数法取 50ml 测定，要求含 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒数应在 20 粒以下，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒数应在 5 粒以下。

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：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泡，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，在洁净工作台小心合并至少 4 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 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。

注意事项

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。

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 中含以上的微粒数不得过 25 粒，含 $2.5\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 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 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒数不得过 6000 粒，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒数不得过 600 粒。

第二法显微计数法

简述

显微计数法是将一定体积的注射液滤过，使所含外来不溶性微粒截留在微孔滤膜上，在 100 倍显微镜下，用经标定的目镜测微尺分别计算其最长直径大于 $10\mu\text{m}$ 和大于 $25\mu\text{m}$ 的微粒，根据过滤面积上的微粒总数，计算出被检测的注射液每 1ml（或每个容器）中含不溶性微粒的数量。

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。

实验环境

洁净工作台高效空气过滤器孔径为 $0.45\mu\text{m}$ ，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（每格 $5\sim 10\mu\text{m}$ ）。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 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒，应在 5 粒以下，并不得有及 $25\mu\text{m}$ 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

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：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。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。

(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 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒数不得过 12 粒，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 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 $1\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒数不得过 3000 粒，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒数不得过 300 粒。