**附件1-2 药包材不溶性微粒测定法征求意见稿**

**4206 药包材不溶性微粒测定法**

   本法系用以测定药品包装材料和容器（以下简称药包材）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和免洗笔式注射器用活塞、半组装预灌封注射器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，光阻法及显微镜法的测定原理、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 ：除质量协议或内控质量标准另有规定外，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，直径（12±1）mm，振荡频率300±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-塑料输液瓶和输液袋：除质量协议或内控质量标准另有规定外，取被测样品适量，加入公称容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，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）塑料输液容器用内盖和接口 ： 除质量协议或内控质量标准另有规定外，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，直径（12±1）mm，振荡频率300±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：除质量协议或内控质量标准另有规定外，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，直径（12±1）mm，振荡频率300±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：除质量协议或内控质量标准另有规定外，取灭菌后注射器适量，以标称体积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瓶中，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。

**第二法 显微计数法**

1. 注射剂包装用橡胶塞：除质量协议或内控质量标准另有规定外，
2. 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）盖住三角烧杯杯口，置振荡器中（水平圆周转动，直径（12±1）mm，振荡频率300±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。

1. 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倍进行显微测量，调节显微镜使滤膜格栅清洗可见后，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。

1. 按规定粒径分别提交每1ml中所含平均微粒数。

（2）注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋：除质量协议或内控质量标准另有规定外，照光阻法（2）制备供试品溶液，照上述（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。注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

（3）塑料输液容器用内盖和接口：除质量协议或内控质量标准另有规定外，照光阻法（3）制备供试品溶液，照上述（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。

（4）免洗预灌封注射器和免洗笔式注射器用活塞：除质量协议或内控质量标准另有规定外，照光阻法（4）制备供试品溶液，照上述（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。

（5）半组装预灌封注射器：除质量协议或内控质量标准另有规定外，照光阻法（5）制备供试品溶液，照上述（1）b 同法测定，按规定粒径分别提交每支注射器所含的平均微粒数。

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：0531-82682925

**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

药包材自身的不溶性微粒是关乎药包材质量的重要性能。通过药品和药包材传递给人体的微粒会给人体带来长期的严重的危害。中国药典2020版（四部）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，光阻法及显微镜法的测定原理、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检查法，满足药包材的生产、使用和监管需求。

二、起草过程

1.查阅国内外相关标准并进行了标准比对。

2.初步设计标准制定的方案，编写草案。

3.形成“药包材不溶性微粒测定法”征求意见稿。

三、制修订的总体思路

遵循药典委对药包材标准体系的架构思路，参考了如下标准：中国药典2020版（四部）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7部分：成品预充式注射器的要求和检测方法》；YBB 00272004-2015 《包装材料不溶性微粒测定法》；YBB 00072004-2015《预灌封注射器用氯化丁基橡胶活塞》；YBB 00082004-2015《预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞》；YBB 00112004-2015《预灌封注射器组合件（带注射针）》；YBB 00042005-2015 《注射液用卤化丁基橡胶塞》；YBB 00052005-2015 《注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞》；YBB 00022002-2015 《聚丙烯输液瓶》；YBB 00342002-2015 《多层共挤输液用膜、袋通则》；YBB 00242004-2015 《塑料输液容器用聚丙烯组合盖（拉环式）》；YBB 00152004-2015 《笔式注射器用氯化丁基橡胶活塞和垫片》；YBB 00162004-2015 《笔式注射器用溴化丁基橡胶活塞和垫片》，对上述标准进行了比对，结合在日常试验时各品种测试存在的问题，增加该检测方法的可操作性，完善本测定法。

四、需重点说明的问题

1．范围

依据现行的药包材国家标准，适用的药包材品种包括：注射剂包装用橡胶塞、注射液用塑料容器-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和免洗笔式注射器用活塞、半组装预灌封注射器，主要是高风险的药包材品种，并且此处的命名表述与塑料、橡胶、预灌封中通则的表述保持一致。

方法：与药典相似，包括光阻法和显微计数法。并给出了仲裁方法：显微计数法。

2．基本要求

因现行的包装材料不溶性微粒测定法（YBB 00272004-2015）在试验环境及检测，方法的测定原理、对仪器的一般要求、仪器的校准等几方面同中国药典2020版中的要求基本一致，故在此不再赘述。

3．测定方法

测定方法包括两部分：第一法光阻法和第二法显微计数法。

3.1 光阻法

3.1.1 供试液制备：

注射剂包装用橡胶塞：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；

注射液用塑料容器-塑料输液瓶和输液袋：考虑到有些情况可能无法完成对空包装的灌装、封口、灭菌，因此在“注”里明确：“如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂”。测试数量可根据抽样方案进一步确定。现行药包材标准YBB00022002-2015《聚丙烯输液瓶》标准中对不溶性微粒测试项目给出了检验水平及接收质量限的要求。

塑料输液容器用内盖和接口：因接口尺寸过大，无法放入500ml锥形瓶，故“置500ml锥形瓶或适当容器中”。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，取5个内盖或接口，加入250ml微粒检查用水。

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，样品总表面积约50cm2是最低要求，以常用的1ml预灌封注射器用活塞为例，表面积约为5cm2, 测试数量约10个，低于10个会存在测试样品数量过少，测试结果不准确情况。

半组装预灌封注射器：依法测定至少3次，每次取样量不少于5ml, 总取样量不少于25ml。预灌封注射器通则中对不溶性微粒指标要求是“

≥10μm的微粒：不得过600粒/支；

≥25μm的微粒：不得过60粒/支”，因预灌封注射器规格较多，现行标准中最小0.5ml，最大20ml，所以测试时需要结合样品规格的大小，确定需要测试的注射器数量。

对于半组装预灌封注射器，属于包装容器，供试液的制备以标称体积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以标称体积充装注射器，并使用清洁活塞封闭”。

3.1.2 振荡设备的要求：“置振荡器中（水平圆周转动，直径（12±1）mm，振荡频率300±10转/分钟）振荡20秒”。

国内药包材标准YBB00112004-2015和国外标准ISO 8871-3 中都对振荡条件（瓶直径、频率、时间）做了要求，避免不同实验条件对洗脱效果的影响。

3.1.3 振荡后静置时间的确定：标准概况：现行YBB00272004-2015《包装材料不溶性微粒测定法》标准里光阻法部分对静置时间的要求是：“静置，在15~30分钟范围内连续测定3次”；中国药典2020版 0903 不溶性微粒检查法里的要求是：“…静置2分钟或适当时间脱气泡…”；ISO8871-3：2003《非肠道和药用器械用弹性件第3部分：释出粒子计数测定》不溶性微粒测试时要求“在振荡之后的起始15 min至终止30min的时间间隔内测试”；

对成品胶塞的测试结果表明：振荡完成后不静置直接测试，测试结果偏大，静置两分钟与静置15分钟相比，测试结果无影响。咨询企业胶塞的硅化标准，二级是5-10ug/cm2, 三级是10-15ug/cm2，以5ug/cm2为例，向100ml水中加入500ug硅油，静置2分钟与静置15分钟相比，静置时间越长，测试结果越小，

综上，静置时间越长，越能排除气泡和硅油对测试结果造成假阳性的影响，且方法中给出了测试过程中“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后置于取样器上，不加搅拌）”，能够排除静置时间过长，不溶性微粒沉积到溶液下部导致假阴性的影响，因此，确定静置时间为：“静置15分钟或适当时间”。此处“静置15分钟或适当时间”有两个目的：一是排除气泡的影响，二是排除经硅化处理样品表面硅油对测试结果的影响。

3.2 显微计数法

3.2.1 供试液制备：同光阻法。

3.2.2 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。

3.2.3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种通则中给出，本方法标准中不做规定。