

国家食品药品监督管理局
国家药品包装容器(材料)标准
(试行)

YBB00272004

包装材料不溶性微粒测定法
Baozhuangcailiao Burongxingweili Cedingfa
Insoluble Particulate Matter Test for Packaging Materials

本法适用于药用胶塞、输液瓶、输液袋和塑料输液容器用内盖的不溶性微粒大小及数量的测定。

本法包括光阻法和显微镜计数法。除另有规定外，测定方法一般先采用光阻法；当光阻法测定结果不符合规定，应采用显微镜计数法进行复验或测定，并应以显微镜计数法的测定结果作为判定依据。

第一法 光阻法

原理 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，由于被微粒阻碍而减弱，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成正比。光阻法检查不溶性微粒即依据此原理。

仪器装置 仪器通常包括取样器、传感器和数据处理器三部分。测量粒度范围为2~50 μm ，检测微粒浓度为0~5000个/ml。

仪器的校正与检定 所用仪器至少每6个月应校正一次。

(1) 取样体积的准确性

校正方法 待仪器稳定后，取多于取样体积的微粒检查用水置于取样瓶中，称定重量，依法安装取样瓶，开启仪器，通过取样器量取一定量的水，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，各次测得体积与量取体积的差应在±5%以内。测定体积的平均值与量取体积的差应在±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) 微粒计数的准确性

取相对标准偏差不大于5%，平均粒径为10 μm 或25 μm 的标准粒子，制成每1ml中含1000~1500微粒数的悬浮液，超声处理(80~120W)30秒脱气或静置适当时间脱气，开启搅拌器，

缓慢搅拌使其均匀，依法测定 3 次，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±20%以内。

(3) 传感器的分辨率

计数器对于粒子的大小完全依赖于所采用的传感器，不同的传感器，其分辨率也会有所不同。取相对标准偏差不大于 5%，平均粒径为 10 μm 的标准粒子（均值粒径的标准差应不大于 1 μm ），制成每 1ml 中含 1000~1500 微粒数的悬浮液，超声处理（80~120W）30 秒脱气或静置适当时间脱气，开启搅拌器，缓慢搅拌使其均匀（避免气泡产生），依法测定 10 μm 和 12 μm 两个通道的粒子数，使得两个通道的差值计数与 10 μm 通道累计计数之比应不小于 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。

试验环境及检测 试验操作环境不得引入明显的微粒，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，使用前须经不大于 1.0 μm 的微孔滤膜过滤。

取微粒检查用水 50ml，按光阻法项下规定的方法测定，连续测定 3 次，每次取样量不低于 5ml，读取后两次的测量结果，每 10ml 中含 10 μm 以上的不溶性微粒应在 10 粒以下，含 25 μm 以上的不溶性微粒应在 2 粒以下，否则表明微粒检查用水、玻璃仪器或试验环境不适于进行微粒检查，应重新处理，检测符合规定后方可进行供试品测定。

测定法

(1) 药用胶塞

除另有规定外，取完整被测胶塞数个（取用胶塞的数量应使总面积尽量接近 100 cm^2 ），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 ml 数与被测胶塞总面积的 cm^2 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±1mm，振荡频率 300±10 转/分钟）振荡 20 秒，小心移开铝箔（或其他适宜的材料封口），先倒出部分供试液冲洗开瓶口及取样瓶后，将供试液倒入取样瓶中（或直接将置于取样器上），静置，在 15-30 分钟时间范围内连续测定 3 次，弃去第一次数据，读取后两次测定结果，计算平均值。

(2) 输液瓶和输液袋

除另有规定外，取装液供试品适量，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瓶口及取样瓶，再将供试品溶液倒入取

样瓶中，超声处理（80~120W）30秒脱气或静置适当时间脱气后，置于取样器上，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3次以上，每次取样应不少于5ml，弃去第一次数据，读取后两次测定结果，计算平均值。

（3）塑料输液容器用内盖

除另有规定外，取塑料输液容器用内盖5个，置500ml锥形瓶中，加入250ml微粒检查用水，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，直径 12 ± 1 mm，振荡频率 300 ± 10 转/分钟）振荡20秒，小心移开铝箔（或其他适宜的材料封口），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，在15~30分钟时间范围内连续测定3次，弃去第一次数据，读取后两次测定结果，计算平均值。

结果表示 取后两次测定结果的平均值，计算每1ml中所含微粒数。

第二法：显微计数法

原理 将溶液中的不溶性微粒富集于滤膜上，通过显微镜放大观察，用测微尺对粒子粒径进行判断，并对粒子的数量进行计数。

显微计数法仅用于测定溶液中的固体不溶性微粒，因此对于凝胶样的非定形、半固体物质以及其它类似污点或脱色、形态不明的膜状物质，应不进行粒径判断和计数。

仪器装置 仪器通常包括高效微粒附着装置、层流净化台、显微镜、微孔滤膜及滤器、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，检测时放大倍数不小于100倍。

微孔滤膜及滤器 应选用塑料、玻璃或不锈钢制的过滤漏斗，直径不小于 21mm ，有适宜的容积；应选用孔径不大于 $0.45\mu\text{m}$ 、直径 25mm ，一面印有间隔 3mm 格栅的白色微孔滤膜，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其符合要求。

试验环境及检测 试验操作环境不得导入明显的微粒，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，使用前须经孔径不大于 $0.45\mu\text{m}$ 的微孔滤膜滤过。

取试验用的清洁仪器，加入 50ml 微粒检查用水，按显微计数法项下规定的方法试验，抽滤所有 50ml 供试液，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、玻璃仪器和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。

检查前的准备 试验环境检测符合规定后，在净化台上将滤器用微粒检查用水冲洗至洁净，用平头无齿镊子夹取测定用滤膜，用微粒检查用水冲洗后，置滤器托架上，固定滤器，倒置，反复用微粒检查用水冲洗滤器内壁，沥干后安装在抽滤瓶上，备用。

测定法

(1) 药用胶塞

除另有规定外，取完整被测胶塞数个（取用胶塞的数量应使总表面积尽量接近 100cm^2 ），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 ml 数与被测胶塞总面积的 cm^2 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 $12\pm 1\text{mm}$ ，振荡频率 300 ± 10 转/分钟）振荡 20 秒，小心移开铝箔（或其他适宜的材料封口），用适宜的方法抽取或量取适量（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（如所取供试液的质量大于过滤漏斗容积，则在抽滤时分批注入），再用微粒检查用水 25ml 沿壁洗涤并抽滤至滤膜近干，保持抽滤状态下，移去过滤漏斗，关闭真空泵，用平头镊子将滤膜移至平皿上（必要时，可涂沫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，调节显微镜使滤膜网格清晰可见后，移动坐标轴，分别测量有效过滤面积上最长粒径大于 $10\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 的微粒数。

(2) 输液瓶和输液袋

除另有规定外，取装液供试品适量，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，用适宜的方法抽取或量取适量（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（如所取供试液的质量大于过滤漏斗容积，则在抽滤时分批注入），照上述（1）同法测定。

(3) 塑料输液容器用内盖

除另有规定外，照光阻法中检查法的（3）制备供试品溶液，照上述（1）同法测定。

结果表示 计算每 1ml 中所含微粒数。

包装材料不溶性微粒测定法起草说明

一、概况

1、任务来源：根据国家食品药品监督管理局药品注册司颁布的药监注函[2004]26号文“关于做好2004年药包材标准制（修）定工作的通知”的相关要求，制定该标准。

2、目的：为了进一步规范药用包装产品标准中关于不溶性微粒项目的测定方法，便于实际操作，特制定此方法。

3、适用范围：本法适用于药用胶塞、输液瓶、输液袋和塑料输液容器用内盖的不溶性微粒大小及数量的测定。

4、起草原则：本标准项目的设立是在参照ISO标准：药用非肠道制剂用弹性件（ISO 8871）、中国药典2005版、美国药典27版以及欧洲药典2000版有关不溶性微粒章节的基础上按中国药典附录编写格式进行制订的，具体内容按方法名称、原理、仪器装置、测定法的顺序进行编写。

二、关于标准项目说明：

1、相关标准：目前国外有关不溶性微粒项目测定方面的标准主要有：

- (1) 药用非肠道制剂用弹性件——第三部分：不溶性微粒的测定（ISO 8871-3：2003）
- (2) 美国药典27版附录788——注射液中的不溶性微粒
- (3) 欧洲药典2000版附录2.9.19——微粒污染；不可见微粒

国内有关不溶性微粒项目测定方面的标准主要有：

- (1) 中国药典2005版附录1X C——不溶性微粒检查法
- (2) 药用氯化丁基橡胶胶塞（YBB00042002）
- (3) 药用溴化丁基橡胶胶塞（YBB00052002）

2、美国药典：27版附录788——注射液中的相关规定：不溶性微粒由可移动、随机产生的外源性物质组成（气泡除外）。由于微粒组分的成分复杂、含量较低，无法用化学方法进行测定。注射液应先用光阻法进行测定，如不符合规定限度，必须进行显微法测定，并符合规定。

3、第一法：光阻法

本方法适用于药用胶塞、输液瓶、输液袋和塑料输液容器用内盖不溶性微粒大小及数量的测定。其操作方法在参考药用非肠道制剂用弹性件——第三部分：不溶性微粒的测定（ISO 8871-3：2003）、中国药典2005版附录1X C——不溶性微粒检查法、美国药典27版附录788——注射液中的不溶性微粒和欧洲药典2000版附录2.9.19——微粒污染；不可见微粒、药用氯化丁基

橡膠塞（YBB00042002）和药用溴化丁基橡膠塞（YBB00052002）的基礎上進行編訂。

其中，測定時間（15~30 分鐘時間範圍內）參照药用非腸道劑用彈性件——第三部分：不溶性微粒的測定（ISO 8871-3：2003），取樣總表面積（約 100cm²）和振蕩條件（振蕩 20 秒）參照药用非腸道劑用彈性件——第三部分：不溶性微粒的測定（ISO 8871-3：2003），药用氯化丁基橡膠塞（YBB00042002）和药用溴化丁基橡膠塞（YBB00052002）；濾過水取用量（100ml）及振蕩條件（水平圓周轉動，直徑 12±1mm，振蕩頻率 300±10 轉/分鐘）參照药用非腸道劑用彈性件——第三部分：不溶性微粒的測定（ISO 8871-3：2003）并經實驗驗證；實驗用容器（250ml 三角燒杯）經實驗驗證確定。

4、第二法：顯微計數法

本方法適用於药用橡膠塞、輸液瓶、輸液袋和塑料輸液容器用內蓋不溶性微粒大小及數量的測定。其操作方法在參考药用非腸道劑用彈性件——第三部分：不溶性微粒的測定（ISO 8871-3：2003）、中國藥典 2005 版附錄 IX C——不溶性微粒檢查法、美國藥典 27 版附錄 788——注射液中的不溶性微粒和歐洲藥典 2000 版附錄 2.9.19——微粒污染：不可見微粒的基礎上進行編訂。