

附件：4206 药包材不溶性微粒测定法公示稿（第三次）

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。本法适用于注射剂包装用橡胶塞、注射液用塑料容器、注射液用塑料组件（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、笔式注射器用卡式瓶系统、**药品包装用金属组件（吸入气雾剂用金属罐、外用气雾剂用金属罐、药用金属软膏管）**等的不可溶性微粒大小及数量的测定。

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、仪器的校准同通则 0903 不溶性微粒检查法中的要求。

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，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，振荡直径 $12\text{mm} \pm 1\text{mm}$ ，振荡频率 300 转/分钟 ± 10 转/分钟）振荡 20 秒。小心移开铝箔（或其他适宜的封口材料），先倒出部分供试液冲洗开启口及取样杯后，将供试液倒入取样杯中，静置 15 分钟或适当时间，**测试前缓慢转动取样杯，使微粒适当悬浮**，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。

18

（2）注射液用塑料容器：注射液用非 BFS 塑料瓶、塑料袋：取被测样品适量，加入标示装量的微粒检查用水，按照生产工艺进行灌装、封口、灭菌，用水将容器外壁洗净；注射液用 BFS 塑料瓶、塑料安瓿：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，**测试前缓慢转动取样杯，使微粒适当悬浮**，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。

25

注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

26

27

（3）注射液用塑料组件（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 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，振荡直径 $12\text{mm} \pm 1\text{mm}$ ，振荡频率 300 转/分钟 ± 10 转/分钟）振荡 20 秒。小心移开铝箔（或其他适宜的封口材料），先倒出部分供试液冲

29

30 洗开启口及取样杯后，将供试液倒入取样杯中，静置 15 分钟或适当时间，测试前缓慢转动取样
31 杯，使微粒适当悬浮，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
32 据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

33 (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
34 50cm²），置250ml锥形瓶或其他适宜的容器中，加入微粒检查用水适量（取用微粒检查用水的毫
35 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
36 瓶口，置振荡器中（水平圆周转动，振荡直径12mm±1mm，振荡频率300转/分钟±10转/分钟）
37 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杯后，
38 将供试液倒入取样杯中，静置15分钟或适当时间，测试前缓慢转动取样杯，使微粒适当悬浮，
39 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
40 平均值作为测定结果。

41 (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，
42 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
43 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杯中，静置 15 分钟或适当时间，
44 测试前缓慢转动取样杯，使微粒适当悬浮，依法测定至少 3 次，每次取样量应不少于 5ml，记
45 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。

46 (6) 笔式注射器用卡式瓶系统：取灭菌后笔式注射器用卡式瓶系统适量，以标示装量的微
47 粒检查用水充装套筒，如果是无菌套筒组件，则在充装前用清洁垫片或活塞密封套筒一端，充
48 装后用清洁垫片或活塞密封套筒另一端；如果是预活塞的无菌套筒，则在充装后用清洁垫片密
49 封套筒；如果是预轧盖的无菌套筒，则在充装后用清洁活塞密封套筒，翻转笔式注射器用卡式
50 瓶系统 20 次，翻转过程中可能需要振摇溶液，使微粒适当悬浮。采用适宜的打开方式，减少交
51 叉污染风险，将笔式注射器用卡式瓶系统的内容物排至取样杯中，静置 15 分钟或适当时间，测
52 试前缓慢转动取样杯，使微粒适当悬浮，依法测定至少 3 次，每次取样量应不少于 5ml，记录
53 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。

54 (7) 药品包装用金属组件（吸入气雾剂用金属罐、外用气雾剂用金属罐、药用金属软膏管）：
55 取被测样品适量，使用微粒检查用水清洁样品的外表面，向样品中注入标示装量的微粒检查用
56 水，用手缓慢转动样品，使溶液混合均匀，标示装量小于 25ml 的样品合并供试液，获得 3 份平
57 行测试样品，标示装量大于 25ml 的样品，至少测试 3 个，静置 15 分钟或适当时间，可用超声
58 或其他适当的措施消除气泡，依法测定至少 3 次，每次取样量应不少于 5ml，记录数据，弃去
59 第一次数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

60 第二法 显微计数法

61 (1) 注射剂包装用橡胶塞：

62 a. 取完整被测胶塞数个（总表面积约 100cm^2 ），置 250ml 锥形瓶中，加入微粒检查用水适
63 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
64 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，振荡直径 $12\text{mm}\pm 1\text{mm}$ ，振荡
65 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），供试液
66 供进一步测试。

67 b. 用适宜的转移容器抽取或量取适量（不少于 25ml）的供试液，沿滤器内壁缓慢注入经预
68 处理的滤器中，缓慢抽滤至滤膜近干（如所取供试液的量大于过滤漏斗容积，则在抽滤时分批
69 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，
70 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
71 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，
72 置显微镜载物台上，调好入射光，放大 100 倍或适当的倍数进行显微测量，调节显微镜使滤膜
73 格栅清晰可见后，移动坐标轴，分别测量有效过滤面积上最长粒径大于规定粒径的微粒数，共
74 进行平行试验两份，计算两次测定结果的平均值。

75 （2）注射液用塑料容器：照光阻法（2）制备供试品溶液，照上述（1）b 同法测定。

76 注：如适用，可直接检测由供试品包装的成品制剂。

77 （3）注射液用塑料组件（内盖和接口）：照光阻法（3）制备供试品溶液，照上述（1）b 同
78 法测定。

79 （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
80 述（1）b 同法测定。

81 （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。

82 （6）笔式注射器用卡式瓶系统：照光阻法（6）制备供试品溶液，照上述（1）b 同法测定。

83 （7）药品包装用金属组件（吸入气雾剂用金属罐、外用气雾剂用金属罐、药用金属软膏
84 管）：照光阻法（7）制备供试品溶液，照上述（1）b 同法测定。

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。与药典通则0903相似，包括光阻法和显微计数法，除另有规定外，应以显微计数法的测定结果作为判定依据。

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，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”。

笔式注射器用卡式瓶系统：参考国外标准 ISO 21881-2019，因笔式注射器用卡式瓶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。

3. 修改的内容

在第二次公示稿收到的意见和建议的基础上，起草组对标准进行了进一步的修改和完善。与第二次公示稿相比，本次公示稿的主要修改之处如下：

(1) 适用范围：删除了“滴眼剂用塑料瓶”，增加了“药品包装用金属组件（吸入气雾剂用金属罐、外用气雾剂用金属罐、药用金属软膏管）”，以更好的和“药品包装用塑料包装系统及组件指导原则”、“药品包装用金属组件指导原则”衔接和对应。

(2) 全文将“开启搅拌器，缓慢搅拌使微粒适当悬浮”改为“测试前缓慢转动取样杯，使微粒适当悬浮”。

(3) 第一法 光阻法，免洗预灌封注射器活塞和免洗笔式注射器用活塞供试液的制备用到的容器改为：“置 250ml 锥形瓶或其他适宜的容器中”。

(4) 全文删除了“滴眼剂用塑料瓶”的测试方法，增加“药品包装用金属组件（吸入气雾剂用金属罐、外用气雾剂用金属罐、药用金属软膏管）”的测试方法。

4. 主要意见反馈及回复情况

(1) 原文：取塑料输液容器用内盖或塑料输液容器用接口 5 个，建议修改为：取塑料输液容器用内盖（如适用，可直接取组合盖或供应商提供的内盖样包）或塑料输液容器用接口 5 个，理由是制剂企业使用的组合盖通常为外购，若将内盖撬出后测试内盖不溶性微粒，此操作对检验结果的影响较大。

回复：不采纳，本方法标准中只是给出了需要测试内盖时的方法，具体是否需要测试内盖需要结合指导原则、企业标准或质量协议的要求，也需要结合企业能否满足测试条件的实际情况。

(2) 原文：缓慢搅拌使微粒适当悬浮，建议修改为：缓慢搅拌使微粒适当悬浮(含硅油胶塞

除外), 理由是胶塞表面含有硅油, 在搅拌状态下易产生气泡, 导致读数不准确, 可能会导致结果不合格。

回复: 采纳, 文本修改: 全文删除“开启搅拌器, 缓慢搅拌使微粒适当悬浮”, 改为“测试前缓慢转动取样杯, 使微粒适当悬浮”。

行业标准