

3. 系统的适用性试验

仪器应定期(一般每月一次)对浊度标准液的线性和重复性进行考察,采用 0.5 号至 4 号浊度标准液进行浊度值测定,浊度标准液的测定结果(单位 NTU)与浓度间应呈线性关系,线性方程的相关系数应不低于 0.999;取 0.5 号至 4 号浊度标准液,重复测定 5 次,0.5 号和 1 号浊度标准液测量浊度值的相对标准偏差应不大于 5%,2~4 号浊度标准液测量浊度值的相对标准偏差不大于 2%。

4. 测定法

按照仪器说明书要求并采用规定的浊度液进行仪器校正。溶液剂直接取样测定;原料药或其他剂型按照个论项下的标准规定制备供试品溶液,临用时制备。分别取供试品溶液和相应浊度标准液进行测定,测定前应摇匀,并避免产生气泡,读取浊度值。供试品溶液浊度值不得大于相应浊度标准液的浊度值。

0903 不溶性微粒检查法

本法系用以检查静脉用注射剂(溶液型注射液、注射用无菌粉末、注射用浓溶液)及供静脉注射用无菌原料药中不溶性微粒的大小及数量。

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。

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。

试验环境及检测 试验操作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。

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。

第一法(光阻法)

测定原理 当液体中的微粒通过一窄细检测通道时,与液体流向垂直的人射光,由于被微粒阻挡而减弱,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大小相关。

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 $0\sim 10\,000$ 个/ml。

仪器的校准 所用仪器应至少每 6 个月校准一次。

(1)取样体积 待仪器稳定后,取多于取样体积的微粒检查用水置于取样杯中,称定重量,通过取样器由取样杯中量取一定体积的微粒检查用水后,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,每次测得体积与量取体积的示值之差应在 $\pm 5\%$ 以内。测定体积的平均值与量取体积的示值之差应在 $\pm 3\%$ 以内。也可采用其他适宜的方法校准,结果应符合上述规定。

(2)微粒计数 取相对标准偏差不大于 5%,平均粒径为 $10\mu\text{m}$ 的标准粒子,制成每 1ml 中含 1000~1500 微粒数的悬浮液,静置 2 分钟脱气泡,开启搅拌器,缓慢搅拌使其均匀(避免气泡产生),依法测定 3 次,记录 $5\mu\text{m}$ 通道的累计计数,弃第一次测定数据,后两次测定数据的平均值与已知粒子数之差应在 $\pm 20\%$ 以内。

(3)传感器分辨率 取相对标准偏差不大于 5%,平均粒径为 $10\mu\text{m}$ 的标准粒子(均值粒径的标准差应不大于 $1\mu\text{m}$),制成每 1ml 中含 1000~1500 微粒数的悬浮液,静置 2 分钟脱气泡,开启搅拌器,缓慢搅拌使其均匀(避免气泡产生),依法测定 $8\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 和 $12\mu\text{m}$ 三个通道的粒子数,计算 $8\mu\text{m}$ 与 $10\mu\text{m}$ 两个通道的差值计数和 $10\mu\text{m}$ 与 $12\mu\text{m}$ 两个通道的差值计数,上述两个差值计数与 $10\mu\text{m}$ 通道的累计计数之比都不得小于 68%。若测定结果不符合规定,应重新调试仪器后再次进行校准,符合规定后方可使用。

如所使用仪器附有自检功能,可进行自检。

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,取供试品至少 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。

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 25 粒,含 $25\mu\text{m}$ 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)

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。

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 $25\mu\text{m}$ 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 $10\mu\text{m}$ 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。