

## 附录 IX H 可见异物检查法

可见异物是指存在于注射剂、液体型眼用制剂中，在规定条件下目视可以观测到的不溶性物质，其粒径或长度通常大于 50 $\mu\text{m}$ 。

注射剂、液体型眼用制剂应在符合药品生产质量管理规范（GMP）的条件下生产，产品在出厂前应采用适宜的方法进行检查并同时剔除不合格产品。临用前，也在自然光下目视检查（避免阳光直射），如有可见异物，不得使用。

可见异物检查法有灯检法和光散射法。一般常用灯检法，也可采用光散射法。灯检法不适用的品种，如用深色透明容器包装或液体色泽较深（一般深于各标准比色液 7 号）的品种可选用光散射法。

实验室检测时应避免引入可见异物。当制备注射用无菌粉末和无菌原料药供试品溶液时，或供试品溶液的容器不适于检测（如不透明、不规则形状容器等），需转移至适宜容器中时，均应在 100 级的洁净环境（如层流净化台）中进行。

用于本试验的供试品，必须按规定随机抽样。

### 一、灯检法

灯检法应在暗室中进行。

**检查装置** 如下图所示。

A 带有遮光板的日光灯光源：光照度可在 1000~4000lx 范围内调节。

B 不反光的黑色背景；

C 不反光的白色背景和底部（供检查有色异物）；

D 反光的白色背景（指遮光板内侧）。

（图略）

**检查人员条件** 远距离和近距离视力测验，均应为 4.9 或 4.9 以上（矫正后视力应为 5.0 或 5.0 以上）；应无色盲。

### 检查法

溶液型、乳状液及混悬型制剂 除另有规定外，取供试品 20 支（瓶），除去容器标签，擦净容器外壁，必要时将药液转移至洁净透明的适宜容器内；置供试品于遮光板边缘处，在明视距离（指供试品至人眼的清晰观测距离，通常为 25cm），分别在黑色和白色背景下，手持供试品颈部轻轻旋转和翻转容器使药

液中可能存在的可见异物悬浮（但应避免产生气泡），轻轻翻摇后即目检视，重复3次，总时限为20秒。供试品装量每支（瓶）在10ml及10ml以下的每次检查可手持2支（瓶）。

**注射用无菌粉末** 除另有规定外，取供试品5支（瓶），用适宜的溶剂及适当的方法使药粉全部溶解后，按上述方法检查。配带有专用溶剂的注射用无菌粉末，应先将专用溶剂按溶液型制剂检查合格后，再用以溶解注射用无菌粉末。

**无菌原料药** 除另有规定外，按抽样要求称取各品种制剂项下的最大规格量5份，分别置洁净透明的适宜容器内，用适宜的溶剂及适当的方法使药物全部溶解后，按上述方法检查。

注射用无菌粉末及无菌原料药所选用的适宜溶剂应无可见异物。如为水溶性药物，一般使用不溶性微粒检查用水（参见附录IX C 不溶性微粒检查法）进行溶解制备；如为其他溶剂，则应在各正文品种中作出规定。溶剂量应确保药物溶解完全并便于观察。

注射用无菌粉末及无菌原料药溶解所用的适当方法应与其制剂使用说明书中注明的临床使用前处理的方式相同。如除振摇外还需辅助其他条件，则应在各正文品种中作出规定。

用无色透明容器包装的无色供试品溶液，检查时被观察样品所在处的光照度应为1000~1500 lx，用透明塑料容器包装或用棕色透明容器包装的供试品溶液或有色供试品溶液，被观察样品所在处的光照度应为2000~3000lx；混悬型供试品或乳状液仅检查色块、纤毛等明显可见异物，被观察样品所在处的光照度为4000lx。

### 结果判定

各类注射剂、液体型眼用制剂在静置一定时间后轻轻旋转时均不得检出烟雾状微粒柱，且不得检出金属屑、玻璃屑、长度或最大粒径超过2 mm的纤维和块状物等明显可见异物。微细可见异物（如点状物、2 mm以下的短纤维和块状物等）如有检出，除另有规定外，应分别符合下列规定：

**溶液型静脉用注射液、注射用浓溶液** 20支（瓶）检查的供试品中，均不得检出明显可见异物。如检出微细可见异物的供试品仅有1支（瓶），应另取20支（瓶）同法复试，均不得检出。

溶液型非静脉用注射液 被检查的 20 支（瓶）供试品中，均不得检出明显可见异物。如检出有微细可见异物，应另取 20 支（瓶）同法复试，初、复试的供试品中，检出微细可见异物的供试品不得超过 2 支（瓶）。

溶液型滴眼液 被检查的 20 支（瓶）供试品中，均不得检出明显可见异物。如检出有微细可见异物，应另取 20 支（瓶）同法复试，初、复试的供试品中，检出微细可见异物的供试品不得超过 3 支（瓶）。

混悬型、乳状液型注射液及滴眼液 被检查的 20 支（瓶）供试品中，均不得检出金属屑、玻璃屑、色块、纤维等明显可见异物。

临用前配制的溶液型和混悬型滴眼液，除另有规定外，应符合相应的可见异物规定。

注射用无菌粉末 被检查的 5 支（瓶）供试品中，均不得检出明显可见异物。如检出微细可见异物，每支（瓶）供试品中检出微细可见异物的数量应符合下表的规定；如有 1 支（瓶）不符合规定，另取 10 支（瓶）同法复试，均应符合规定。

化学药		≤4 个
生化药、抗生素药和 中药	≥2g	≤10 个
	<2g	≤8 个

配带有专用溶剂的注射用无菌粉末，专用溶剂应符合相应的溶液型注射液的规定。

无菌原料药 5 份检查的供试品中，均不得检出明显可见异物。如检出微细可见异物，每份供试品中检出微细可见异物的数量应符合下表的规定；如有 1 份不符合规定，另取 10 份同法复试，均应符合规定。

化学药	≤2 个
生化药、抗生素药和中药	≤5 个

既可静脉用也可非静脉用的注射剂应执行静脉用注射剂的标准。

## 二、光散射法

当一束单色激光照射溶液时，溶液中存在的不溶性物质使入射光发生散射，散射的能量与不溶性物质的大小有关。本方法通过对溶液中不溶性物质引起的光散射能量的测量，并与规定的阈值比较，以检查可见异物。

不溶性物质的光散射能量可通过被采集的图像进行分析。设不溶性物质的光

散射能量为  $E$ ，经过光电信号转换，即可用摄像机采集到一个锥体高度为  $H$ ，直径为  $D$  的相应立体图像。散射能量  $E$  为  $D$  和  $H$  的一个单调函数，即  $E = f(D, H)$ 。同时，假设不溶性物质的光散射强度为  $q$ ，摄像曝光时间为  $T$ ，则又有  $E = g(q, T)$ 。由此可以得出图像中的  $D$  与  $q$ 、 $T$  之间的关系为  $D = w(q, T)$ ，也为一个单调函数关系。在测定图像中的  $D$  值后，即可根据函数曲线计算出不溶性物质的光散射能量。

**仪器装置和检测原理** 仪器由旋瓶装置、激光光源、图像采集器、数据处理系统和终端显示系统组成，并配有自动上瓶和下瓶装置。

供试品通过上瓶装置被送至旋瓶装置，旋瓶装置应能使供试品沿垂直中轴线高速旋转一定时间后迅速停止，同时激光光源发出的均匀激光束照射在供试品上；当药液涡流基本消失，瓶内药液因惯性继续旋转，图像采集器在特定角度对旋转药液中悬浮的不溶性物质引起的散射光能量进行连续摄像，采集图像不少于 75 幅；数据处理系统对采集的序列图像进行处理，然后根据预先设定的阈值自动判定超过一定大小的不溶性物质的有无，或在终端显示器上显示图像供人工判定，同时记录检测结果，指令下瓶装置自动分检合格与不合格供试品。

**仪器校准** 仪器应具备自动校准功能，在检测供试品前须采用标准粒子进行校准。

除另有规定外，分别用粒径为  $40\mu\text{m}$  和  $60\mu\text{m}$  的标准粒子对仪器进行标定。根据标定结果得到曲线方程并计算出与粒径  $50\mu\text{m}$  相对应的检测像素值。

当把检测像素参数设定为与粒径  $50\mu\text{m}$  相对应的数值时，对  $60\mu\text{m}$  的标准粒子溶液测定 3 次，应均能检出。

### 检查法

**溶液型注射液** 除另有规定外，取供试品 20 支（瓶），除去不透明标签，擦净容器外壁，置仪器上瓶装置上，根据仪器的使用说明书选择适宜的测定参数，启动仪器，将供试品检测 3 次并记录检测结果。凡仪器判定有 1 次不合格者，须用灯检法作进一步确认。用有色透明容器包装或液体色泽较深等灯检法检查困难的品种不用灯检法确认。

**注射用无菌粉末** 除另有规定外，取供试品 5 支（瓶），用适宜的溶剂及适

当的方法使药粉全部溶解后，按上述方法检查。

无菌原料药 除另有规定外，称取各品种制剂项下的最大规格量 5 份，分别置洁净透明的专用玻璃容器内，用适宜的溶剂及适当的方法使药粉全部溶解后，按上述方法检查。

设置检测参数时，一般情况下取样视窗的左右边线和底线应与瓶体重合，上边线与液面的弯月面成切线；旋转时间的设置应能使液面漩涡到底，以能带动固体物质悬浮并消除气泡；静置时间的设置应尽可能短，但不能短于液面漩涡消失的时间，以避免气泡干扰并保证摄像启动时固体物质仍在转动；嵌瓶松紧度参数与瓶底直径（mm）基本相同，可根据安瓿质量调整，如瓶体不平正，转动时瓶体摇动幅度较大，气泡易产生，则应将嵌瓶松紧度调大以减小摇动，但同时应延长旋转时间，使漩涡仍能到底。

#### **结果判定**

同灯检法。