

APPS-2000

Automated Parenteral Sampling System

全自动液体不溶性微粒检测系统

完全符合USP, EP, JP, CHP中关于“不溶性微粒检查法”中光阻法的要求



- ◆ 药液中的微粒异物可能引起的病理现象主要有以下几方面：
 - ✓ 血管栓塞
 - ✓ 形成静脉炎
 - ✓ 形成肉芽肿
 - ✓ 热原样反应

- ◆ 需检测样品：
 - ✓ 检查静脉用注射剂（溶液型注射剂、注射用无菌粉末、注射用浓溶液）
 - ✓ 静脉注射用无菌原料药中不溶性微粒的大小及数量

Pharmaceutical Regulations

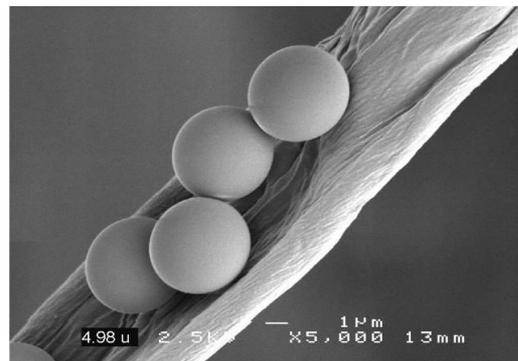
现行药典规范

- 微粒限度
- 测试数量
- 异同点
- 样品要求
- 检测方法

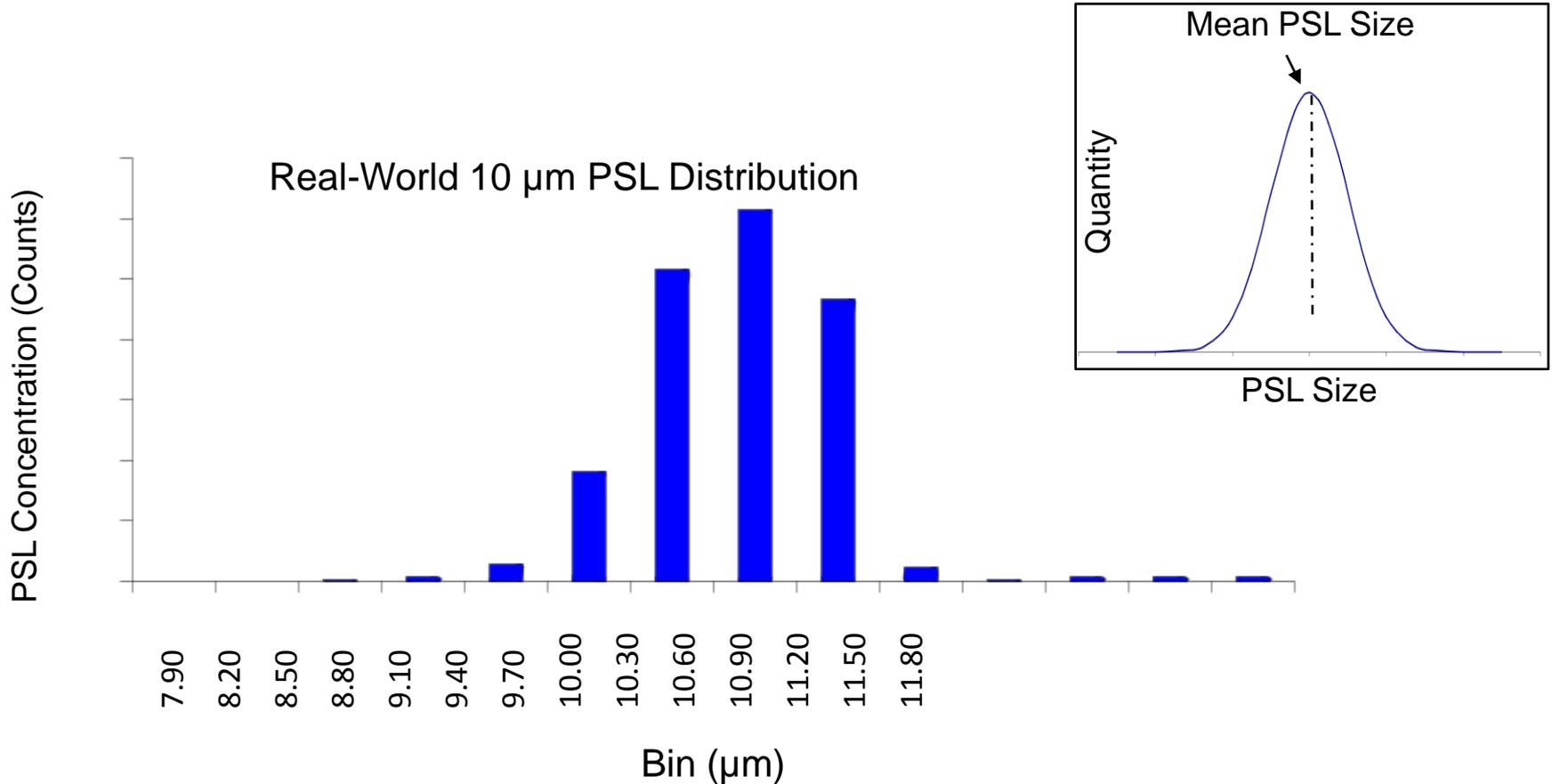


各药典的异同点

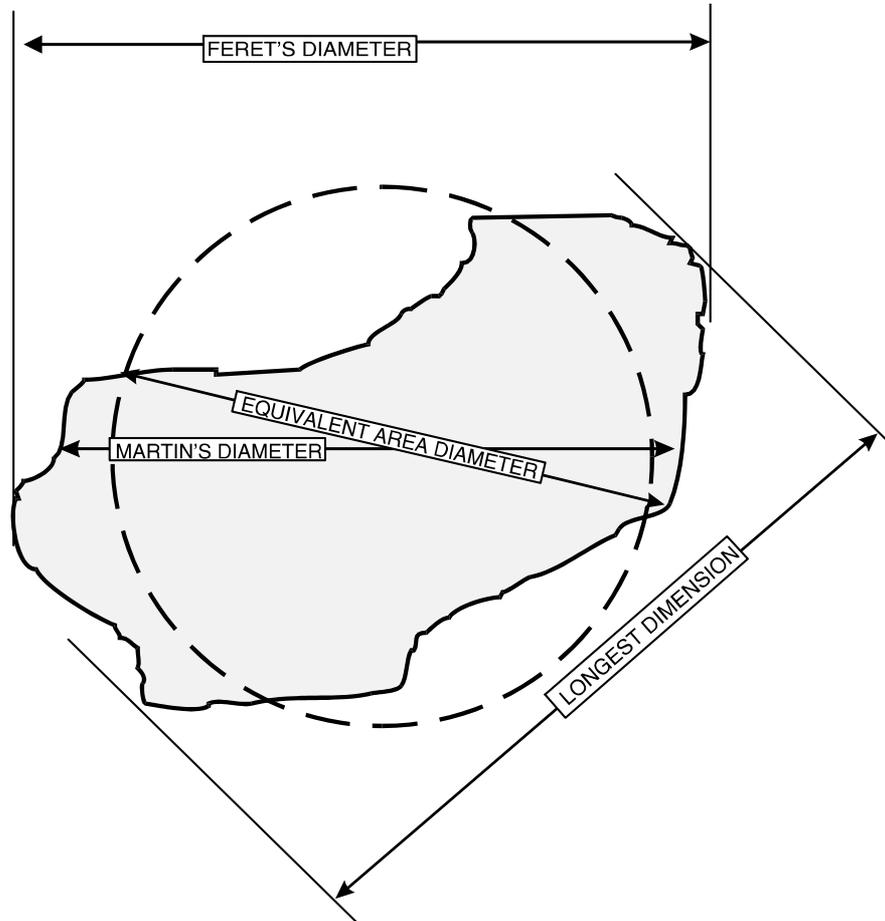
- ✓ 都要求使用可追溯的气溶胶标准粒子(PSL)来校正;
- ✓ 美国药典-直径为10, 15, 25 μm -可追溯至美国国家标准协会;
 - 欧盟药典-粒径在10和25 μm 之间;
 - 中国药典-粒径在8,10和12 μm 之间;
- ✓ 美国药典, 欧盟药典-粒子计数器微粒计数的分辨率在 $\pm 10\%$ 以内, 传感器的准确度要求在 15% 以内;
 - 中国药典, 分辨率在 $\pm 32\%$, 精确度要求在 20% 以内;



10 μm PSL 的真实分布状态



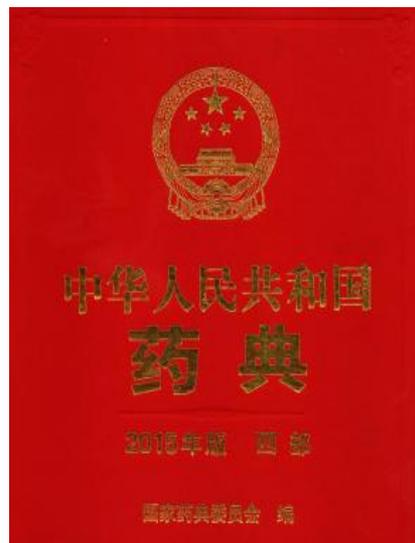
Real World Particle Sizing



CHP 具体要求

(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。



满足 2015 CHP 要求的仪器

微粒计数及传感器分辨率验证

- **微粒计数验证：** 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，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。
- **传感器分辨率验证：** 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，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%。

液体不溶性微粒检查法

➤ 第一法：光阻法

- ✓ 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。

➤ 第二法：显微计数法

- ✓ 0.45um滤膜过滤后，显微镜放大100倍计数

- 🔔 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。



- 测量方法：光阻法
- 测量粒径：2微米~100微米
- 检测微粒浓度：0~10,000 个/毫升
- 校准标准粒子：10微米
- 流量误差：<±5%
- 测量精度：<±20%
- 分辨率：<32%
- 校准期限：6个月

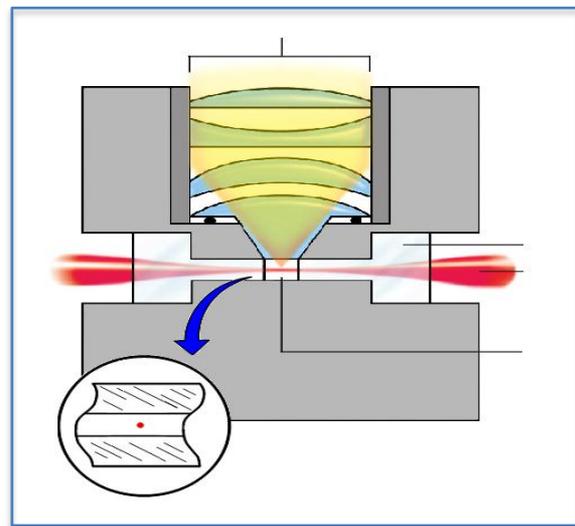
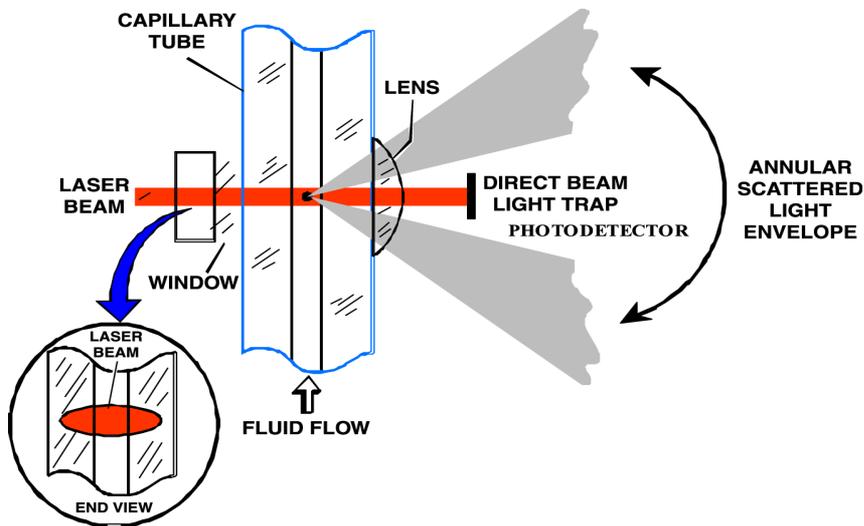
Qualifying a suitable Particle Counter

怎样选择合适的粒子计数器

➤ 通则:

- 都指定使用光阻法自动颗粒计数器 (*Light Obscuration*)
- 都必须使用可溯源的合适粒径的分散性乳胶颗粒做校验
- 都必须重复测试，至少在测试5毫升容量的第一次数据不可用

- 100%全量测试微粒的数目和大小
- 测试结果的可重复性高
- 消耗很少的测试样品（最小可准确测试 0.5ml的样品）

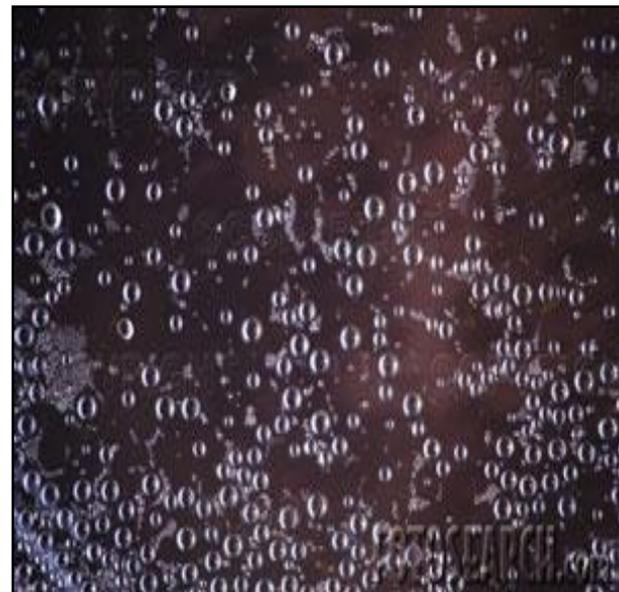


影响测量准确度的因素

- 药液和颗粒材质的折射率
- 气泡
- 粒子浓度
- 取样效率

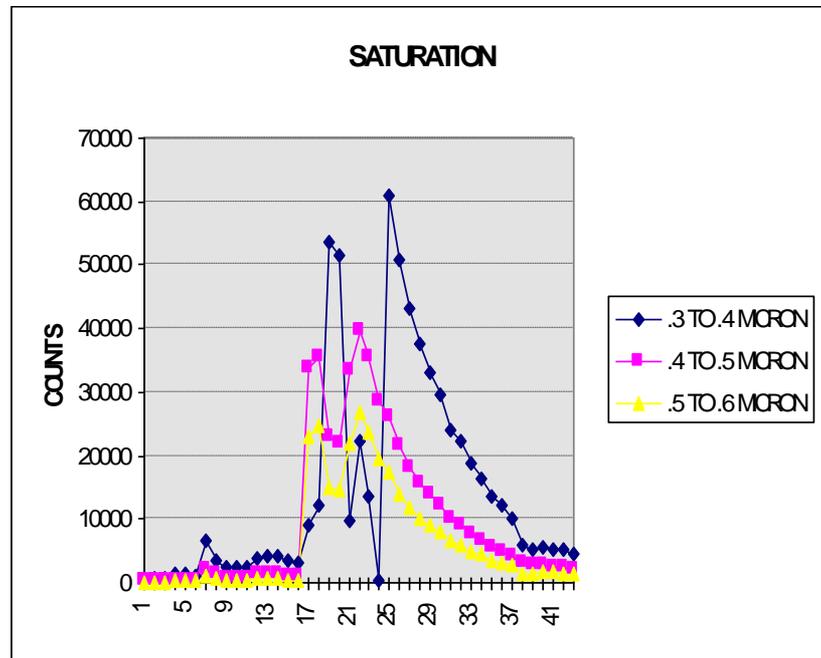


- Bubbles are counted as particles
气泡会被误认为是粒子
- Agitation of samples must be gentle!
样品的搅拌要均匀
- Pharmacopoeia methods allow settling time for bubbles
测试方法要有足够的时间释放气泡
- Pressure can be used to return bubbles to solution - although difficult for injectable products
可以应用加压来释放气泡



- 粒子浓度较高会影响粒子计数
- 在同一区域会有多个粒子导致光散射
- 多个粒子会被误认为一个大粒子
- 粒子产生的散射光是测量粒子大小的依据
- 人为造成计数效率的降低

由于传感器有粒子浓度限制，为了不影响药品的测试，每瓶注射液粒径大于10um的粒子不得超出10,000个，否则会产生较大的偏差

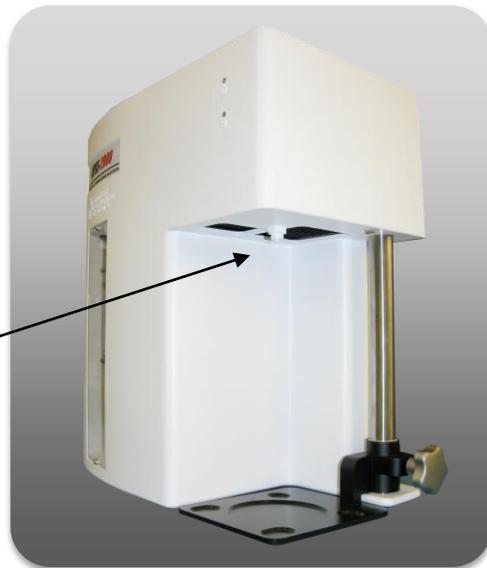


- ✓ 粒径大、浓度高的粒子很难取样，因为它们很难被粒子计数器捕获，粒径大于100 μm 的粒子可能会沉淀在取样瓶底部
- ✓ 由于玻璃表面剥落或气泡进入，小瓶或敞口安瓿瓶的使用可能会影响测试结果



- Luer style inlet connection 鲁尔接头连接
 - Flexible tube 柔性管 (standard)
 - Rigid blunt needle 钝式针头 (standard)
 - Rigid coring needle 尖式接头 (optional)
 - Extension tube, 20" 延长管, 50cm (optional)

Luer Inlet





Magnetic Stirrer



Ultrasonic Bath

IV Bag Holder



- System Activity Log 系统活动日志
 - Date, time, type, user, description, etc. 日期, 时间, 类型, 用户, 描述等
- On-screen or printed reports 屏幕上或打印报告
- Real-time or historical retrieval 实时或历史检索

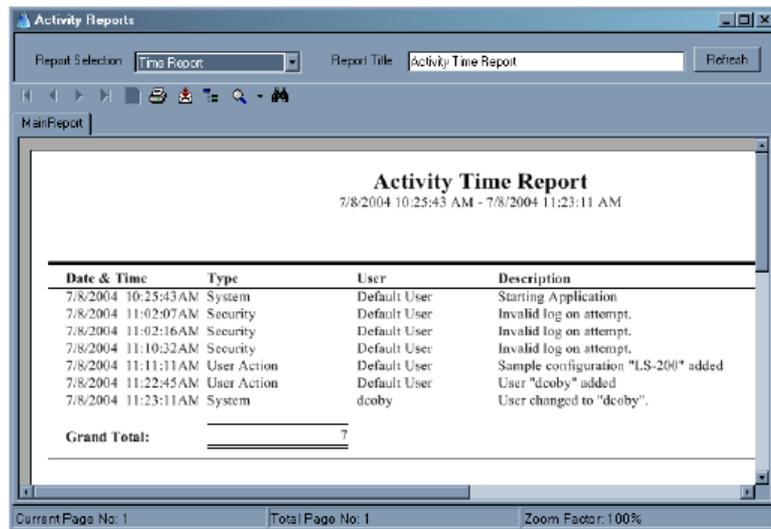


Activity Log

View new activities as they occur

From: 9/29/2006 10:37:05 AM To: 9/29/2006 4:13:30 PM

Date & Time	Type	User	Description
9/29/2006 12:05:08 PM	Alarm	Default User	Raw cumulative sample value 218.0000 > 150.0000
9/29/2006 12:05:00 PM	Job Generated	Default User	Job "Print Job #1" successful
9/29/2006 12:04:54 PM	Alarm	Default User	Raw cumulative sample value 314.0000 > 150.0000
9/29/2006 12:04:46 PM	Job Generated	Default User	Job "Print Job #1" successful
9/29/2006 12:04:35 PM	Job Generated	Default User	Job "Print Job #1" successful
9/29/2006 12:04:27 PM	Alarm	Default User	Raw cumulative sample value 203.0000 > 150.0000
9/29/2006 11:53:40 AM	User Action	Default User	Sample configuration "Line #24" : limit changed from channel 2
9/29/2006 11:52:13 AM	User Action	Default User	Sample configuration "Line #24" : limit changed from channel 5
9/29/2006 11:50:54 AM	User Action	Default User	Sample configuration "Line #24" : limit changed from channel 5
9/29/2006 11:47:41 AM	User Action	Default User	Sample configuration "Line #24" : limit changed from channel 0
9/29/2006 10:37:05 AM	System	Default User	Starting Application



Activity Reports

Report Selection: Time Report Report Title: Activity Time Report Refresh

MainReport

Activity Time Report

7/8/2004 10:25:43 AM - 7/8/2004 11:23:11 AM

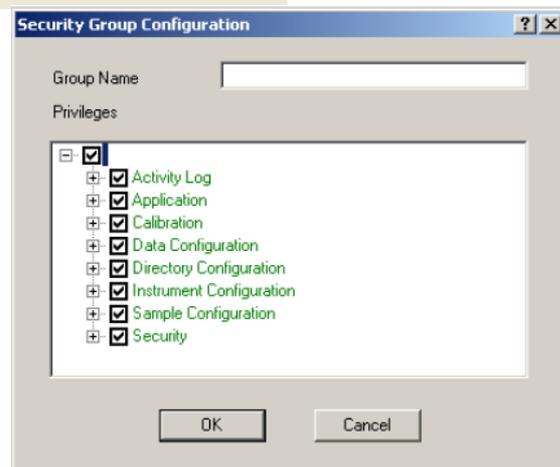
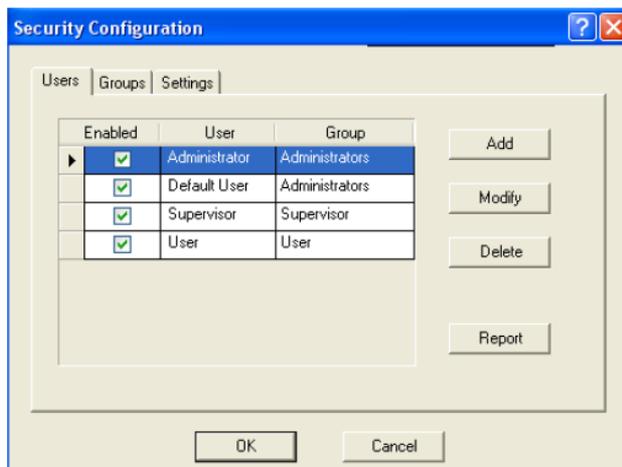
Date & Time	Type	User	Description
7/8/2004 10:25:43 AM	System	Default User	Starting Application
7/8/2004 11:02:07 AM	Security	Default User	Invalid log on attempt.
7/8/2004 11:02:16 AM	Security	Default User	Invalid log on attempt.
7/8/2004 11:10:32 AM	Security	Default User	Invalid log on attempt.
7/8/2004 11:11:11 AM	User Action	Default User	Sample configuration "LS-200" added
7/8/2004 11:22:45 AM	User Action	Default User	User "dcoby" added
7/8/2004 11:23:11 AM	System	dcoby	User changed to "dcoby".
Grand Total:			<u>7</u>

Current Page No. 1 Total Page No. 1 Zoom Factor: 100%

- Configurable Access

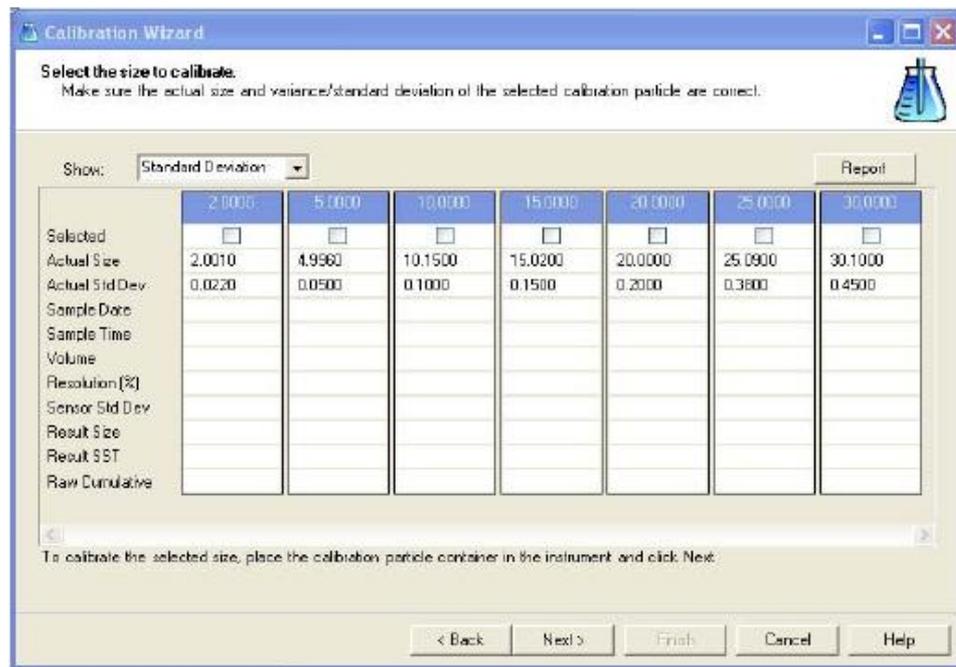
- Users
- Groups
- Settings
- Selectable Privileges

可设置多个安全访问等级，并且上一级管理员可以针对每一个子菜单功能对下一级进行权限设置；
新版本增加“Electronic Approval”功能。



- Calibration Wizard allows easy verification of particle counter performance and calibration. 校准向导可帮助完成粒子传感器的性能检定

具备自校准功能，符合为CHP/USP等要求。仪器能自身对传感器进行自动校准，和USP788中写的校准方法二“自动校验”的说法是一致的。不需要手动去设定电压值，使用起来更加方便和快捷。30分钟内会自动完成整个测试系统的校准，而且测试数据重复性较好。





Without measurement there is no control

Thank you for your attention!