

# 生物药用蛋白制剂微粒异物检测探讨

## 一、案例分析说明

什么是生物药用蛋白制剂

生物药用蛋白制剂是指用于预防、治疗和诊断的蛋白质类物质生物药物，比如胰岛素、内啡肽等等，与小分子药物相比，蛋白质药物具有高活性、特异性强、低毒性、有利于临床应用的特点，具有广阔的应用前景。

生物蛋白制剂同样需要检测澄清度、不溶性微粒、可见异物（参考《中国药典 2020 版》）。本文通过某生物医药公司药用蛋白制剂的 3 个检测指标，来进行颗粒物案例分析。

## 二、检测方法和结果

待检样品：某生物医药公司药用蛋白制剂

检测方法：依据《中国药典 2020 版》0902 澄清度检查；0903 不溶性微粒检查；0904 可见异物检查。

### 0902 澄清度检查

检查目的：比较不同批次样品的澄清度

检查方法：中国药典 0902 第一法（目视法）

仪器设备：HN-200A 澄清度检查专用伞棚灯



## 测试流程：

- 1, 样品准备：不同编号样品（A、B、C、D）于冰箱中取出。
- 2, 检测过程：开启 HN-200A 澄清晰度检查伞棚灯电源，调节白色光源旋钮，经过标准照度计测量，将灯光强度调节至  $1000 \text{ lx} \pm 10\%$  范围，将待测样品置于目视窗口，人眼水平观察。

## 测试结果：

图 1 显示的是不同编号蛋白制剂样品在 HN-200A 澄清晰度检查专用伞棚灯下的实物照片，从中可以看到样品 A 的澄清晰度最差，样品 D 具有最佳的澄清晰度。

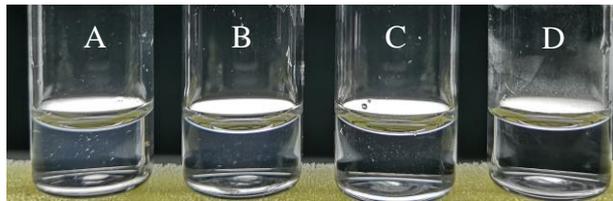


图 1. 不同样品在 HN-200A 澄清晰度检查专用伞棚灯下的实物照片

## 0903 不溶性微粒检查

检查目的：检测药用蛋白制剂中的不溶性微粒数量

检查方法：中国药典 0903 第二法（显微计数法）

仪器设备：YH-MIP-0103 显微计数法不溶性微粒分析仪



## 测试流程：

- 1, 样品准备：取  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜（直径 13 mm）置于过滤装置上，将 0.4 mL 待测样品倒入过滤装置，进行抽离过滤；过滤结束后，将滤膜转移到培养皿中，于低温下烘干。
- 2, 检测过程：样品滤膜取出后放入到 YH-MIP-0103 显微计数法不溶性微粒分析仪的测试台上，调整测试参数，于 100 倍的放大倍率下进行聚焦扫

描，测试结束后得到一张包含样品不溶性微粒的大图以及详细的粒子粒径和数量报告。

### 测试结果：

由于测试样品体积为 0.4 mL，故其测试结果判定标准参照《中国药典-0903 不溶性微粒检查》章节中小容量体积的标准。

表一：《中国药典-0903 不溶性微粒检查》结果判定标准

尺寸	总量 $\geq 100$ mL		总量 $< 100$ mL	
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
数量	$< 12/\text{mL}$	$< 2/\text{mL}$	$< 3000/\text{容器}$	$< 300/\text{容器}$

在此章节中，药典规定：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。当光阻法测定结果不符合规定或者供试品不适于光阻法测定时，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。

### 测试数据：

表二：不同样品的不同尺寸范围微粒的数量及判定结果

样品编号	粒子数 N		判定结果
	尺寸 $\geq 10\mu\text{m}$	尺寸 $\geq 25\mu\text{m}$	
A	480	137	ON
B	591	72	ON
C	563	66	ON
D	332	24	ON

以上 A、B、C、D 样品不溶性微粒的测试结果表明该系列样品中的不溶性微粒检测符合《中国药典-0903 不溶性微粒检测》章节中的检测标准。从不同样品的不溶性微粒的测试结果来看，可以看到样品 A 中尺寸  $\geq 25 \mu\text{m}$  的粒子数量最多，而 D 样品中尺寸  $\geq 25 \mu\text{m}$  的粒子数量最少，这与澄清度检查章节中的测

试结果具有很好的关联性。

图 2 为样品 A 的显微计数法不溶性微粒扫描的全局图以及部分图,从图 2 (b)、(c)中可以清晰地观察到样品制剂里面的不溶性微粒的形状,表明该测试结果可以作为辅助手段鉴别不溶性微粒的来源。

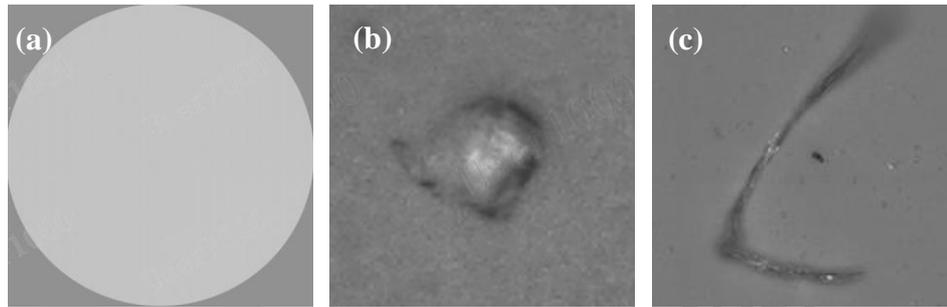


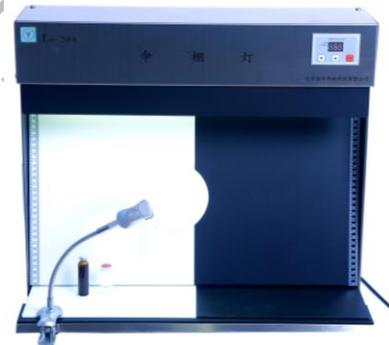
图 2.样品 A 显微计数法不溶性微粒检测全局图片(a), 部分图片 (b)(c)。

## 0904 可见异物检查

**检查目的:** 观察样品制剂中的可见异物

**检查方法:** 中国药典 0904 第一法 (灯检法)

**仪器设备:** Lu -200A 可见异物检查专用伞棚灯



**测试流程:**

- 1、仪器准备: 进行可见异物检测时应避免引入可见异物, 测试环境应为无菌无尘环境。检测前应对容器外壁进行擦拭, 必要时将药液转移至洁净透明的适宜容器中进行观察。
- 2、检测过程: 打开 Lu -200A 可见异物检查专用伞棚灯, 调节光源的光亮强度, 配有照度计, 将仪器的光强调节至 1000 lx-1500 lx, 将样品置于遮光板边缘处, 手持容器颈部, 轻轻反转以避免产生气泡, 随后进行观察。

**测试结果:**

可见异物系指存在于注射剂、眼用液体制剂和无菌原料药中, 在规定条件下

目视可以观测到的不溶性物质，其尺寸大于 50  $\mu\text{m}$ 。下表为《中国药典》0904 章节中对于注射液无菌制剂中不溶性微粒数量的判定要求。

表三：注射用无菌制剂结果判定

类别		每支(瓶)中微细可见异物限度
生物制品	复溶体积 50ml 及以下	$\leq 3$ 个
	复溶体积 50ml 以上	$\leq 5$ 个
非生物制品	冻干	$\leq 3$ 个
	非冻干	$\leq 5$ 个

图 3 为不同样品在 Lu-200A 可见异物检查专用伞棚灯下的实物图，可以清晰地观察到样品溶液中存在可见异物，并且其中的可见异物数量超过药典中的规定标准，其中样品 A 中的可见异物最多，这与该系列样品的不溶性微粒测试结果相一致。

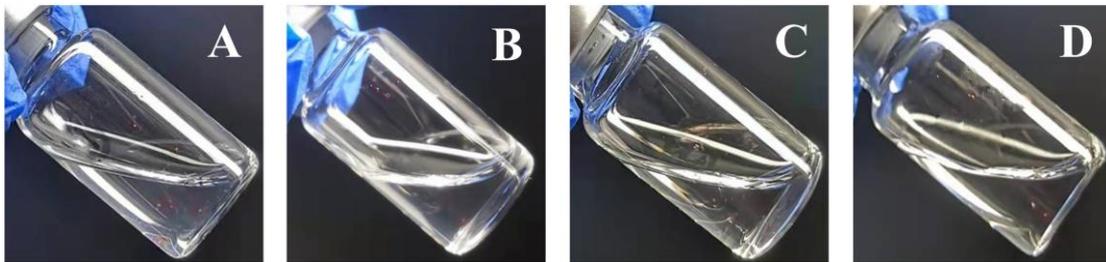


图 3. 不同样品在 Lu-200A 可见异物检查专用伞棚灯下的实物图

### 三、检测总结果

经过对上述生物蛋白制剂微粒异物检测分析可以得出以下结论：该生物蛋白质剂经过澄清度检查、不溶性微粒检查以及可见异物检查之后，虽然该生物制剂的不溶性微粒检查结果已经达到了《中国药典》中相关章节的检测标准，但是其可见异物检查观察到的粒子数量已超过《中国药典》中的标准规范。

以上的测试结果表明 HN-200A 澄清度检查专用伞棚灯、YH-MIP-0103 显微计数法不溶性微粒分析仪、Lu-200A 可见异物检查专用伞棚灯均可对生物药用蛋

---

白制剂中的微粒异物进行有效的检测,并且三项测试得到的测试结果具有很好的  
一致性,表明以上仪器均符合《中国药典》中相关检查的仪器要求。

鳳煌科技自主編制