

ALPHARMACA

上海奥法美嘉科技有限公司

AccuSizer 780 A2000 SIS 不溶性微粒检测仪



美国PSS粒度仪公司

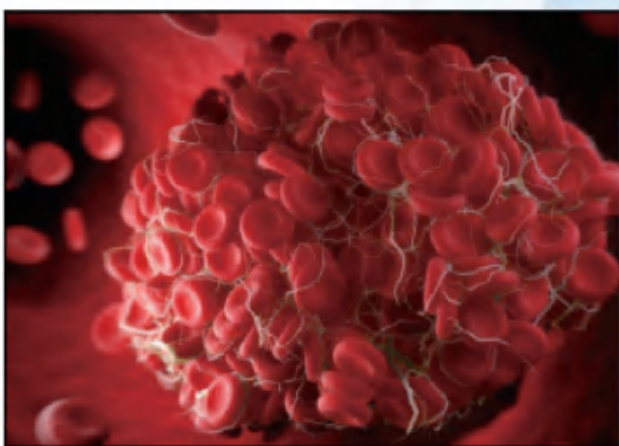
Building Solutions One Particle at a Time

AccuSizer 780 A2000 SIS 不溶性微粒检测仪

AccuSizer 780 A2000 SIS是集自动进样、自动检测、自动数据处理和自动清洗等功能于一身的不可溶性微粒检测仪, 为注射剂中不可溶性微粒检测提供安全、快捷、高效、可靠的解决方案。

什么是不溶性微粒

不可溶性微粒 (英文名: Sub-visible Particulate matter) 意指不溶于水或有机溶剂, 非代谢性的, 肉眼所看不见的颗粒物, 一般指粒径 $<50\mu\text{m}$ 的微粒。



不可溶性微粒的危害

含有大量不可溶性微粒的注射液进入人体可直接造成体温升高, 心跳加快, 更甚至可导致休克。这是由不可溶性微粒在身体内部叠加堆积所造成的。现今各国药典均把注射液中的不可溶性微粒检查作为必检项目之一, 随着检查要求越发严格, FDA期望能将检测下限下探至 $2\mu\text{m}$ 。

不可溶性微粒的来源

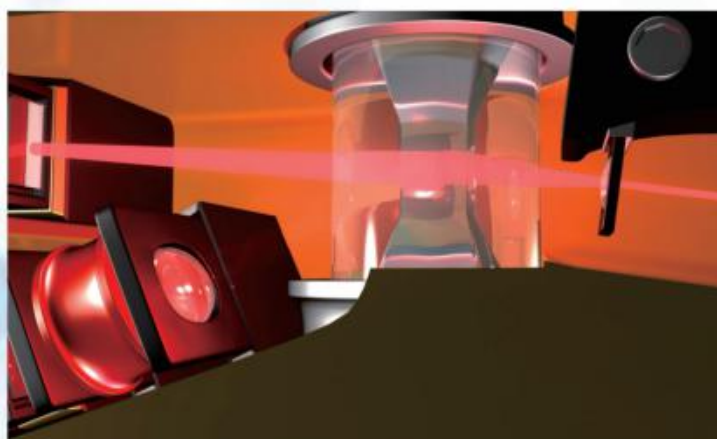
外源性: 主要包括生产过程中各类包装容器粘附的各种微粒, 如尘埃, 玻璃屑, 有机物, 无机盐等; 还包括生产设备长期磨损, 相互摩擦撞击造成的脱落微粒等。

内源性: 主要包括生产原料以及生产工艺的操作中所产生的不可溶性微粒, 如在使用注射液等治疗疾病过程中, 治疗药物间的理化变化所产生的不可溶性微粒。



光阻法检测原理

PSS具有纯光阻法传感器, 最低检测下限 $1.5\mu\text{m}$;此外, PSS开创性的在纯光阻传感器基础上, 增加光散射检测器, 可将检测下限拓展至 $0.5\mu\text{m}$ 。此时的传感器, 拥有两种检测模式。在开启光阻检测器的模式下, 检测范围为 $1.5\sim 400\mu\text{m}$ 。



模块化设计



自动进样器: PFA材质进样管路, 具有洁净度高、耐腐蚀性等特点; 配置不同型号注射器, 测试过程安全、快捷, 适用不同规格注射剂测试



高通量自动进样器: PSS粒度仪可选配CETAC自动进样系统, 可一次性检测21-192个样品, 大大降低人工成本, 节省时间成本。



传感器: 独立安装, 方便拆卸, 既有利于维护维修, 也便于更换其他型号传感器

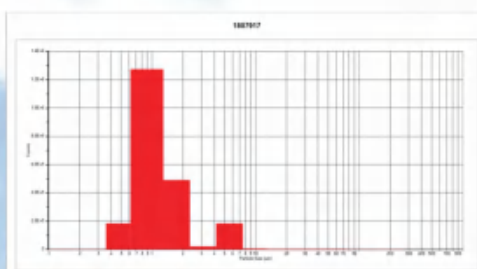


计数器: 最高512数据通道, 具有高分辨率、高灵敏度。

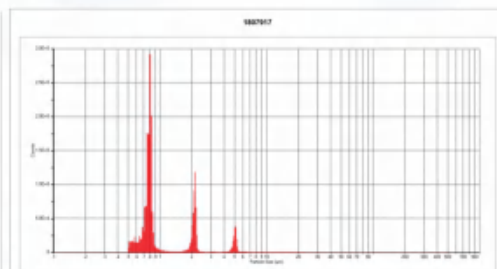
超高分辨率



8通道



16通道



512通道

对颗粒计数器而言，数据通道是指在检测量程范围内，按照粒径大小划分的精细程度。通道数越高，则划分的越精细，展现出来更加真实的颗粒分布情况。具有高分辨率的颗粒计数器，能为复杂注射剂提供更精确的数据，为研发保驾护航。

微量进样

新版药典如<USP787>对于体积精度更是提出了苛刻的要求。AccuSizer 780 A2000 SIS不溶性微粒检测仪对进样体积流速及计数准确性分辨率经过严格验证，最小的进样量可达50uL。

volume(μL)	average	average/ML	stdev	stdev/mL	%RSD
650	2357	3627	53	81	2.2%
550	2004	3644	52	95	2.6%
450	1685	3744	32	71	1.9%
350	1265	3614	16	45	1.2%
250	932	3728	27	109	2.9%
150	583	3887	8	53	1.4%
50	182	3640	4	87	2.4%

符合标准

This report conforms to provisions of 21 CFR part 11

LTN-20190501-02-KH-LWJ USP788 large volume - 11/15/2019 15:28:15 - Page 1 of 1



Particle Sizing Systems

Standard: USP 788 2014 1.A
Report Date/Time: 15:28 11/15/2019

Capitor: LTN-20190501-02-KH-LWJ
Sensor model: LE600-05
Calibration file: 190509_052018E.ans
Volume Sampled: 8.0 mL
Flow rate: 30.0 mL/min
Number sized: 1.5 um: 19071
Report Date/Time: 05/01/2019, 18:51

Collection time: 18:47 05/01/2019
Sensor SN: 1809909
Calibration date: 05-20-18
Sensor mode: Extinction
Measurement time: 16
DF: 1.0
Pre DF: 1.00
Number of channels: 128

Sample	Run Date/Time	Pre DF	Sample Volume (mL)	≥ 10 um (#/mL)	≥ 25 um (#/mL)
LTN-20190501-02-KH-LWJ Rep. 2	05/01/2019 18:45	1.00	8.0	19	0
LTN-20190501-02-KH-LWJ Rep. 3	05/01/2019 18:46	1.00	8.0	19	0
LTN-20190501-02-KH-LWJ Rep. 4	05/01/2019 18:47	1.00	8.0	12	0

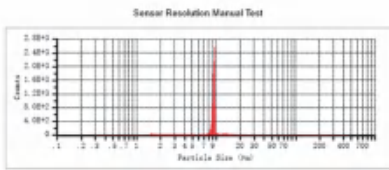
≥ 10 um Mean (#/mL)	≥ 25 um Mean (#/mL)
17	0

TEST Criteria	RESULT
(Mean #/mL ≥ 10 um) ≤ 25 mL AND (Mean #/mL ≥ 25 um) ≤ 3 mL (PASS)	PASS

符合美国药典USP787/788/789、1788、中国药典CP、欧洲药典EP、日本药典JP等要求，且可自定义报告和标准模板；配备了符合美国联邦法规21章第11节 (21 CFR Part11) 要求的软件。

充足的报告模板

软件自带现行各国不溶性微粒检测报告模板，一键勾选，自动出具报告；可出具单个样品报告及多个样品报告，亦可出具自定义报告及全通道报告。



Single	Multiple
<input checked="" type="checkbox"/> USP 2015 2.2 1.A	<input checked="" type="checkbox"/> AS 4059F Multisam... AS_4059F_MultSam... AS 4059F Multisample Differential (DS-1)
<input checked="" type="checkbox"/> USP 2015 2.2 1.B	<input checked="" type="checkbox"/> AS 4059F Multisam... AS_4059F_MultSam... AS 4059F Multisample Differential (DS-1)(W/O Pass/Fail)
<input checked="" type="checkbox"/> USP 2015 Clean Gla...	<input checked="" type="checkbox"/> AS 4059F Multisam... AS_4059F_MultSam... AS 4059F Multisample Cumulative (DS-2)
<input checked="" type="checkbox"/> EP 2.9.19 1.A	<input checked="" type="checkbox"/> AS 4059F Multisam... AS_4059F_MultSam... AS 4059F Multisample Cumulative (DS-2)(W/O Pass/Fail)
<input checked="" type="checkbox"/> EP 2.9.19 1.B	<input checked="" type="checkbox"/> AS 4059F Multisam... AS_4059F_MultSam... AS 4059F Multisample Cumulative (DS-2)(W/O Pass/Fail)
<input checked="" type="checkbox"/> EP 2.9.19 Clean Gla...	<input checked="" type="checkbox"/> AS 4059F Multisam... AS_4059F_MultSam... AS 4059F Multisample Cumulative (DS-2)(W/O Pass/Fail)
<input checked="" type="checkbox"/> JP XVII 1.A	<input checked="" type="checkbox"/> USP 1788 2013 Se... USP_1788_2013_Se... USP 1788 2013 Sensor Resolution Report
<input checked="" type="checkbox"/> JP XVII 1.B	<input checked="" type="checkbox"/> USP 788 2014 1.A... USP_788_2014_Tes... USP 788 2014 Large Volume Injectables
<input checked="" type="checkbox"/> JP XVII Clean Glass...	<input checked="" type="checkbox"/> USP 788 2014 1.B... USP_788_2014_Tes... USP 788 2014 Small Volume Injectables
<input checked="" type="checkbox"/> Sensor Calibration	<input checked="" type="checkbox"/> USP 788 2014 Clea... USP_788_2014_Clea... USP 788 2014 Clean Glassware
<input checked="" type="checkbox"/> Summary Report	<input checked="" type="checkbox"/> SensorCal.htm
<input checked="" type="checkbox"/> USP 1788 2013 Se...	<input checked="" type="checkbox"/> Summary.htm
<input checked="" type="checkbox"/> USP 788 2014 1.A...	<input checked="" type="checkbox"/> Sample summary report
<input checked="" type="checkbox"/> USP 788 2014 1.B...	<input checked="" type="checkbox"/> USP 1788 2013 Sensor Resolution Report
<input checked="" type="checkbox"/> USP 788 2014 Clea...	<input checked="" type="checkbox"/> USP 788 2014 Large Volume Injectables
	<input checked="" type="checkbox"/> USP 788 2014 Small Volume Injectables
	<input checked="" type="checkbox"/> USP 788 2014 Clean Glassware

完整的审计追踪

具备详细的审计追踪记录，记录可按时间检索，按操作项目检索，按照操作过程检索，按照账户检索等等。

Audit Log

Date Range
Start Date: 2020年 5月 27日
End Date: 2020年 6月 3日

Audit Table	周一	周二	周三	周四	周五	周六	周日
User Name	4	5	6	7	8	9	10
Audit Table	11	12	13	14	15	16	17
Audit Table	18	19	20	21	22	23	24
Audit Table	25	26	27	28	29	30	31
Audit Table	1	2	3	4	5	6	7

UTC Time Differential Windows User Target Instrument

Sample Explorer Filters

Project
 Limit displayed samples by project
CUS04
20191104
20200518
20200518
20200527
567
879
CUS04

Run Name
 Limit displayed samples by run name

User
 Limit displayed samples by user
admin, admin

Tray
 Limit displayed samples by tray

Instrument Type
 Limit displayed samples by instrument type
Offline

Status
 Limit displayed samples by status
Successful

Date Range
 Limit displayed samples by date
From: 2020年 6月 3日
To: 2020年 6月 3日

Ok Cancel

自动数据备份

数据备份支持手动、自动备份到指定文件路径或者远程服务器路径中。备份内容包含完整数据内容、操作方法、审计追踪记录日志等。支持Lims系统。

Database Tools

Database Export Backup/Restore Project Import/Export Database Settings

Backup/Restore Options

Delete sample data

Restore empty default database

Restore backup (user login required)

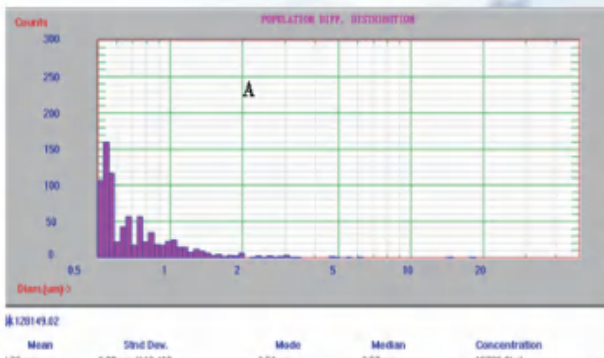
Compact database

Execute Close

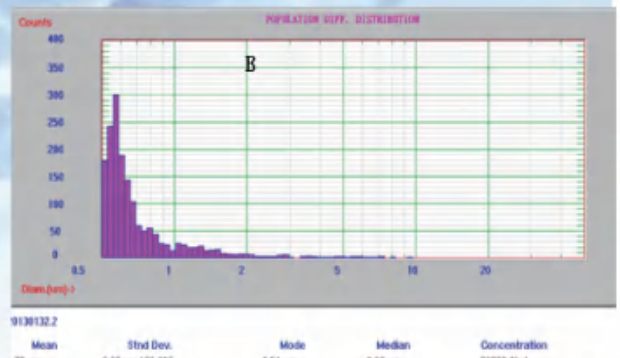
原研药与仿制药中不溶性微粒的差异

近年来注射剂中不溶性微粒可能引发患者严重的不良反应,目前国内外药典对注射剂的不溶性微粒仅仅设定大于 $10\mu\text{m}$ 和大于 $25\mu\text{m}$ 两个质控点,而对于小于 $10\mu\text{m}$ 的粒径,如 $2.5\mu\text{m}$ 并未严格规定。对此,相关学者进行了深度的研究与探讨。

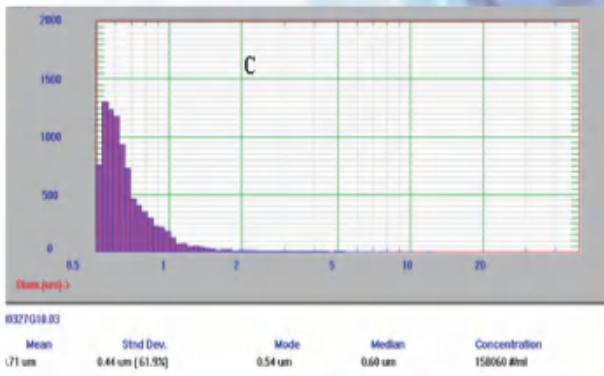
下图为4个国内外盐酸氨溴索注射剂,四个厂家产品均通过CP和USP不溶性微粒检测要求;现从 $0.5\mu\text{m}$ 开始计,对其进行不溶性微粒检测;下图为测试结果,横坐标为粒径,纵坐标为颗粒数。



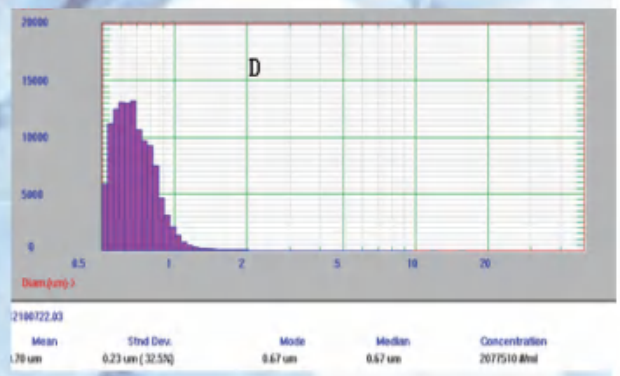
图一:原研A厂水针剂产品



图二:国产B厂水针剂产品



图三:国产C厂粉剂产品



图四:国产D厂粉剂产品

A和B均为盐酸氨溴索水针,对比A,B测试结果,可知颗粒主要集中在 $0.5\sim 2\mu\text{m}$ 处;且B厂家产品的颗粒数量大概是A的2倍;C和D均为盐酸氨溴索粉针,对比C,D测试结果,D厂家产品的颗粒数量大概是C的10倍;粉针样品颗粒浓度较水针样品更高。AccuSizer 780 A2000 SIS可实现 $0.5\sim 400\mu\text{m}$ 量程范围颗粒计数检测,其高分辨率和高灵敏度,可帮助区分不同样品不溶性微粒差异。

注:该案例引用《注射剂中不溶性微粒的测定及其对微循环功能的影响》

梁慧慧,陈昕怡,钱江辉,沙先谊(复旦大学药学院药剂教研室/智能化递药教育部及全军重点实验室,上海201203)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文献编号 1001-0408 (2015) 10-1369-04 DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.23

医疗包材的洁净度

通过包材传递给人体的微粒会给人体带来长期的严重危害。不溶性微粒的测定在《中国药典》药包材标准中有明确的规定,其中,包装材料不溶性微粒测定法中指出了两种测试方法:光阻法和显微镜法。光阻法与显微镜法相比具有智能化程度高、取样体积准确性高、记数准确性高、操作简单快捷的优点。

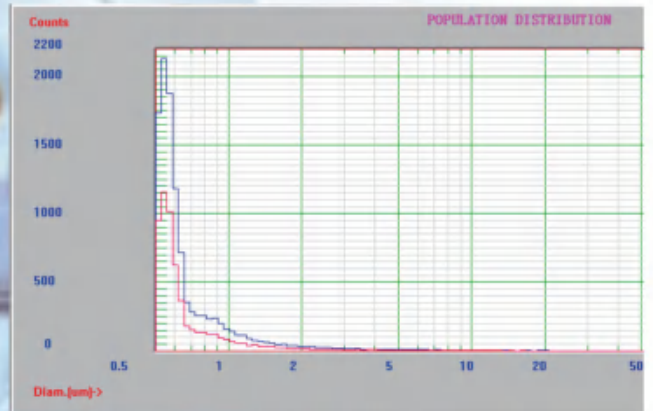
从24支注射器中随机选出8支。其中4个直接抽取超纯水,然后直接从注射器中提取样品,使用AccuSizer780 A2000 SIS进行测试,而将另外4个注射器对超纯水进行多次抽拉,然后从中提取样品进行测试。

这个实验的设计是为了确认多次抽拉是否会增加液体中的不溶性微粒。注射器与注射器之间的颗粒浓度变化与单次抽拉与多次抽拉之间的差异是相同的。



测试结果如下表所示。

抽拉次数	$\geq 0.5 \mu\text{m}$ (#/mL)
单次抽拉	1200 (#/mL)
多次抽拉	2200 (#/mL)



- 单次抽拉超纯水后检测结果
- 多次抽拉超纯水后检测结果

This report conforms to provisions of 21 CFR part 11 test 001 - 06/17/2020 10:20:25 - Page 1 of 1

Standard: YBB00042005—2015
Report Date/Time: 10:20:06/17/2020

Operator: admin\adminin
Data collection date/time: 15:09:04/20/2020
Report Date/Time: 15:11:04/20/2020
Syringe volume: 25.0

Sample: Sensor Resolution Manual Test
Comment:
Counts measured: 18525
Total counts $\geq 1.5 \mu\text{m}$: 18525
Total counts/mL $\geq 1.5 \mu\text{m}$: 3705 /mL
Re CF: 1.00

Model #: LE800-G5
Sensor SN: 1509905
Sensor mode: Extinction
Calibration file: 1509905_150420E.sns
Calibration date/time: 04-15-20
Sample introduction: SIS
Volume sampled: 5.0 mL

Background concentration: 44.0 /mL
Summation voltage: 9.0 V
Extinction voltage: 11.0 V

Sample	Run Date/Time	Sample Volume (mL)	$\geq 10 \mu\text{m}$ (#/mL)	$\geq 25 \mu\text{m}$ (#/mL)
Tube 1 Rep. 1	03/20/2018 14:06	5.0	8	3
Tube 1 Rep. 2	03/20/2018 14:08	5.0	1	0
Tube 1 Rep. 3	03/20/2018 14:08	5.0	1	1
Tube 1 Rep. 4	03/20/2018 14:09	5.0	1	0

$\geq 10 \mu\text{m}$ Mean (#/mL)	$\geq 25 \mu\text{m}$ Mean (#/mL)
3	1

TEST Criteria	RESULT
(Mean #/mL $\geq 10 \mu\text{m}$) ≤ 30 /mL AND (Mean #/mL $\geq 25 \mu\text{m}$) ≤ 3 /mL (PASS)	PASS

Specification 规格

分析方法及原理	光阻法(基于单颗粒光学传感技术)				
传感器	LE400-05 (0.5 μ m-400 μ m)	LE400-1 (1.5 μ m-400 μ m)	LE1000-2 (2 μ m-1000 μ m)	LE2500-5 (5 μ m-2500 μ m)	LE5000-50 (50 μ m-5000 μ m)
灵敏度	≤10PPT				
粒径准确度	≥98%				
粒子计数准确度	≥97.5%				
样品类型	水相/有机相				
数据通道数	512				
自定义通道数	32				
流速范围	5-120mL/min				
进样量	50 μ L-1000mL				
进样方式	自动				
样品最大浓度	10000个/mL				
符合标准	USP787、788、789、1788;CP0903;EP;JP				
搅拌模块	磁力搅拌/机械搅拌(转速可调)				
自动进样器	可选配3*7,3*8,5*12多组样品自动采集				
分析操作软件	符合21CFR PART11规范的法规分析软件				
电源选项	220 – 240 VAC, 50Hz 或 100 – 120 VAC, 60Hz				
外形尺寸	主机:46cm*31cm* 17cm;进样器:42cm*38cm*38cm				
重量	约21kg				



上海奥法美嘉科技有限公司
美国PSS 粒度仪中国卓越中心
邮编:201114

销售热线:021-50911766

服务热线:400-821-3090

邮箱:info@pssnicomp.cn

网址:www.pssnicomp.cn

地址:上海市闵行区漕河泾浦江高科技园F区新骏环路588号23幢402室