

国家计量技术规范规程制订

《冻干微球制备系统校准规范》

(报批稿)

编制说明

全国临床医学计量技术委员会征求意见稿

南京市计量监督测试院

中国计量科学研究院

2026 年 1 月

《冻干微球制备系统校准规范》

编写说明

一、任务来源

根据国家市场监管总局 2025 年国家计量技术法规计划立项，由南京计量监督检测院、中国计量科学研究院承担《冻干微球制备系统校准规范》的制定工作。

二、规范制定的必要性

冻干微球技术是一种将生物活性物质或药物包裹在高分子材料中，形成冻干小球状态的技术。这种技术具有广泛的用途，尤其在生物医学领域。例如，冻干微球可以作为药物的载体，提高药物的稳定性和生物利用度；冻干微球还可以用于疫苗的制备，提高疫苗的免疫效果。此外，冻干微球还可以用于生物组织工程，为组织再生提供支架。

冻干微球技术的制作过程可以概括为以下几个步骤：首先，将生物活性物质或药物与高分子材料混合均匀；接着，通过一定的工艺将混合物制成微球；然后将微球进行冷冻；最后在真空条件下进行升温，使微球中的水分升华，从而得到冻干微球。冻干微球技术具有许多优势，如冻干微球产品具有疏松多孔的网络结构，复溶迅速，可以将活细胞、蛋白质和基因等生物制品进行稳定化和长期保存，为生物制品的生产、运输和使用提供便利。然而，冻干微球技术也存在一些局限，如手工制备的微球大小不一，难以大规模生产。

因此冻干微球制备系统应运而生，该系统主要由控制系统、显示系统、液路系统和运行系统组成。在显示系统输入微球的体积和速度等参数，从而控制小球的大小；样品经控制系统控制，通过液路系统将样品点至液氮中，迅速冻结成小球，确保试剂大小的一致性，成球的圆润性，便于后续工序的筛选分装。由于液体滴加到液氮中完全冷冻下沉需要一定时间，因此需要调节转速，通过运行系统使得同一个液氮杯中前后两滴液体不能融合。整个冻干微球制备系统可连续自动化生产成千上万个固体试剂小球，大大减少人工生产的劳动强度，提高生产效率和产品质量。

目前国内尚无冻干微球制备系统的国家校准规范，也没有行业标准及地方校准规范。随着冻干微球制备系统的应用越来越广泛，加之对产品定量要求的重视，对冻干微球制备系统的管理要求也越来越高。目前冻干微球制备系统主要有液珠

的体积、滴液的速度等参数，其中液滴的精密度和重复性对冻干微球的质量至关重要，直接影响微球的均匀性。有必要对冻干微球制备系统制备液体体积的准确确定、重复性以及仪器的稳定性进行校准，进而确定冻干微球制备系统的物理参数检测方法以及评价标准，构建一套完整的冻干微球制备系统评价体系。统一冻干微球制备系统全国的校准方法和溯源一致，满足各使用单位的要求，有利于保证此类设备的量值准确，提高医药领域产业计量的服务能力。

三、《冻干微球制备系统校准规范》制定过程

- 1、2025 年 5 月，国家市场监督管理总局计量司批准全国临床医学计量技术委员会关于《冻干微球制备系统校准规范》的立项，南京市计量监督检测院、中国计量科学研究院为主要起草单位，项目正式启动。
- 2、2025 年 6 月，南京计量监督检测院《冻干微球制备系统校准规范》起草组就规范的架构设定、校准项目、具体指标等广泛听取了仪器生产厂家和相关领域专家的建议和意见。
- 3、2025 年 7 月，规范起草小组参加在潍坊举行的规范审定会议，对规范的起草进展进行汇报，确定规范校准方法和标准器的选择。
- 4、2025 年 8 月~12 月 规范起草小组制备标准器，做现场试验，收集试验数据。
- 5、2026 年 1 月 规范起草小组完成征求意见稿编写，广泛争取各领域专家意见。

四、规范制定的主要技术依据及原则

4.1 技术依据

JJF 1071-2010《国家计量校准规范编写规则》、JJF 1059.1—2012《测量不确定度评定与表示》、JJG 196—2006《常用玻璃量器》检定规程、JJG 646—2006《移液器》检定规程。

凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本规范；凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本规范。

4.2 制定原则

4.2.1 架构

架构上按照 JJF1071《国家计量校准规范编写规则》的要求，分为引言、范围、引用文件、术语和计量单位、概述、计量特性、测试条件、测试项目和测试方法、测试结果表达、复测时间间隔 10 个部分制定《冻干微球制备系统校准

规范》。

4.2.2 术语

术语、计量特性、测试条件与测试项目和测试方法、原则上与JJF 1071-2010《国家计量校准规范编写规则》保持一致。

本规范对“冻干微球制备系统”作出了明确定义，以帮助使用者准确判断相关仪器是否适用于本规范。同时，规范介绍了两种标准器，并对相应的标准器使用方法进行了说明。

在计量单位方面，本规范涉及的主要是体积与质量单位，由于两者均属常规通用单位，因此未作单独定义。

4.2.3 计量特性确定原则

根据冻干微球制备系统在实际应用中的主要功能和性能指标，并结合一定数量、具有代表性的不同型号、不同厂家生产的仪器上的实验，形成本规范确定的计量特性。

冻干微球制备系统主要由控制系统、显示系统、液路系统与运行系统组成。其中，显示系统用于设定微球体积与滴球速度——由于体积小、速度慢的液滴无法仅靠重力滴落，需依赖系统提供额外动力；液路系统与控制系统则共同决定了微球制备的重复性与过程稳定性。设备在运行中产生的机械波动可能影响实际体积输出精度，而最终产品的质量直接取决于体积控制的准确性。同时，仪器的重复性与稳定性也是确保产品均匀性的关键因素。因此，为保障制备过程的可靠性与产品一致性，本规范将体积示值误差、重复性及稳定性确定为关键计量特性，并对其进行校准与控制。

冻干微球制备系统的计量特性应确保其在实际工艺范围内的准确性与可靠性。该系统主要用于制备冻干微球状样品，其体积选择需兼顾工艺可行性与系统控制特性：体积过小则样品易飘散，难以稳定分装；体积过大时可仅依靠重力滴落，无法体现系统的精密控制能力。典型工艺常用体积约为 15 μL 。

基于该系统工作原理与使用需求，本规范确定体积示值误差应不大于 8%，重复性应不大于 4%。校准检测点推荐覆盖 10 μL 、15 μL 与 20 μL 三个代表性容量。该参数设置参考 JJG 646—2006《移液器》检定规程中相关要求：移液器在 10 μL 容量点的允许示值误差为 $\pm 8\%$ ，重复性不大于 4%；在 20 μL 容量

点为 $\pm 4\%$ ，重复性不大于 2% 。由于冻干微球制备系统采用与移液器类似的称重法进行校准，并结合实际试验数据验证，上述指标既能满足工艺质量控制要求，也可科学反映系统在关键容量区间的计量性能。

4.2.4 检测设备及标准物质选择的原则

根据选择的计量特性，规范中给出了检测设备和辅助试剂耗材。

本规范使用称重法和影像识别法对计量参数进行校准。这两种方法都需要使用使用到符合 GB/T 6682-2008《分析实验室用水规格和试验方法》要求的二级水替代样品，其温度与室温之差 $\leq 2^{\circ}\text{C}$ 。

称重法：本规范使用十万分之一的电子天平对被检仪器进行校准，电子天平的准确度等级：①级，分度值： 0.01 mg 。配套使用 1.5 mL 离心管、镊子等辅助试剂耗材。电子天平现行的国家检定规程为 JJG 1036-2022《电子天平》，因此该标物器具具有溯源性，从而本次被检仪器——冻干微球制备系统的校准具有溯源性。

影像识别法：本规范使用玻璃线纹尺配套液滴体积检测仪的影像识别装置，对被检仪器进行校准，图像分辨率：不低于 1280×1024 ，帧率：不低于 240 fps ，测量范围： $(2\sim 6)\text{ mm}$ ，最大允许误差： $\pm 5\mu\text{m}$ 。该标准器在使用前需要使用玻璃线纹尺（测量范围： $(0\sim 10)\text{ mm}$ ，分度值： 0.01 mm ，最大允许误差： $\pm 2\mu\text{m}$ ）进行自校，使用与电子天平的比较，检验体积当量计算的准确性。

五、规范制定说明

《冻干微球制备系统校准规范》共分为引言、范围、引用文件、术语、概述、计量特性、测试条件、测试项目和测试方法、测试结果表达、复测时间间隔 10 个部分。

5.1 范围

本规范适用于可调节液滴体积和速度的冻干微球制备仪器。

5.2 引用文献

《冻干微球制备系统校准规范》主要依据本规范引用了下列文件：

JJG 196—2006 常用玻璃量器检定规程

JJG 646—2006 移液器检定规程

凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本规范；凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本规范。

5.3 术语和计量单位

下列术语和定义适用于本规范。

3.1 衡量法

测定介质的质量、密度和温度，通过计算求得体积的方法。

[来源：JJF 1009-2006，3.1，有修改]

3.2 影像识别法

利用高速成像技术捕捉液滴图像，结合光学系统的几何尺寸校准，通过图像形状处理技术，测量液滴体积的方法。

5.4 概述

在概述部分，主要对冻干微球制备系统的用途、原理和仪器组成进行了简要的介绍。

5.5 计量特性

在计量特性确定阶段，选取了若干具有代表性的不同型号、不同厂家的冻干微球制备系统进行试验。通过对多源样本实验数据的系统分析，并结合该设备在实际应用中的核心功能与关键性能指标，同时充分考虑其具体使用场景的技术要求，最终确定了本规范的计量特性及其检测方法，主要包括示值误差、重复性与稳定性。

5.6 校准条件

在检测条件部分，主要针对冻干微球制备系统的使用状况，规定了相关使用环境条件，并规定了检测用的标准器和相关试剂耗材。

环境温度：（20±5）℃，且温度变化不大于 1℃/h；相对湿度：20%RH～90%RH，参考移液器；校准用的液体介质：符合 GB/T 6682-2008《分析实验室用水规格和试验方法》要求的二级水，其温度与室温之差小于 2℃。被校仪器和校准用的液体介质预先（至少提前 2 小时）放入校准环境中。

使用的检测设备包含电子天平，液滴体积检测仪，玻璃线纹尺。

5.7 校准项目和校准方法

本规范采用两种方法对仪器进行校准：衡量法可使用电子天平，影像识别法采用液滴体积检测仪进行校准。

体积的校准点应根据被校仪器的实际使用范围，按需要确定校准点数，一般不少于 3 点，且尽可能均匀分布在仪器的量程范围内。若被检仪器没有明确使用范围，可选择 10 μL、15 μL、20 μL 这三个体积。

5.7.1 外观及功能检查

冻干微球制备系统结构应完整，各部分连接应准确可靠，控制按钮标识清晰，易于操控，无影响正常工作和校准的缺陷或机械损伤，开机应能正常工作。被校系统应具有名称、型号、出厂编号、制造厂商等标识。

5.7.2 相对示值误差

设定仪器工作模式为连续进样模式，分别设定体积为 10 μL、15 μL、20 μL。使用纯净水冲洗系统管路，待管路中无气泡且液路稳定后进行试验。

衡量法校准过程如下：

- (1) 将称量杯放入电子天平中，待天平显示稳定后，使电子天平复零。
- (2) 将称量杯置于滴落口下方接收单滴样品。
- (3) 立即将称量杯放入天平秤盘上，记录此时天平显示出的数值。
- (4) 重复六次执行 (2) 条～(4) 条。

按式 (1) 计算体积参考值：

$$V_s = \frac{m_s(\rho_B - \rho_A)}{\rho_B(\rho_w - \rho_A)} \quad (1)$$

式中：

V_s ——体积参考值，μL；

m_s ——液体的质量，mg；

ρ_B ——砝码密度，g/cm³；

不锈钢 $\rho_B=7.85$ g/cm³

铜合金 $\rho_B=8.4$ g/cm³

ρ_A ——校准环境条件下的空气密度，取 0.0012 g/cm³；

ρ_w ——校准用的液体介质的密度，g/cm³。

通常情况下， ρ_A 与 ρ_B 、 ρ_A 与 ρ_w 的数值均相差 3 个数量级，故式 (1) 可简化为式 (2)：

$$V_s = \frac{m_s}{\rho_w} \quad (2)$$

影像识别法校准过程如下：

- (1) 按图 1 所示搭建液滴体积检测仪校准装置。
- (2) 调节漫反射板与液滴滴落轨迹平行，摄像头垂直对准液滴平面，接收器置于仪器喷嘴口正下方约 2 cm 处。
- (3) 先使用玻璃测微尺对检测仪进行标定，依据标定结果设定系统系数。
- (4) 待液滴状态稳定后，启动自动校准程序，系统同步记录 6 个测量数据。

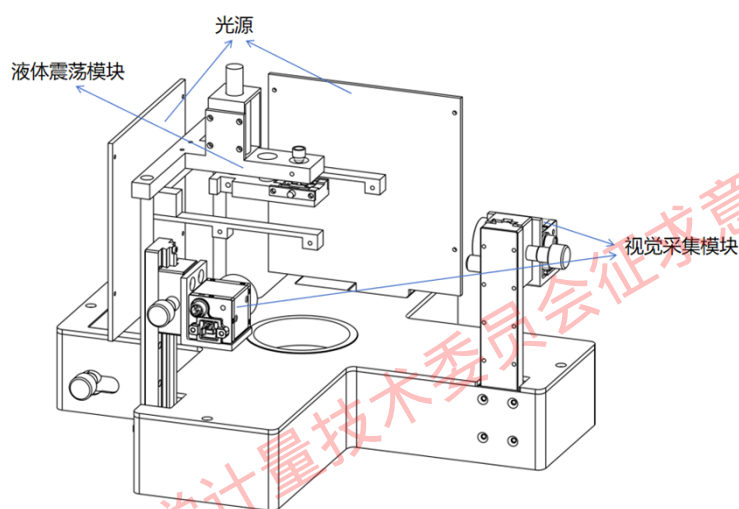


图 1 液滴体积检测仪校准系统

相对示值误差按式 (3) 进行计算：

$$E = \frac{V - \bar{V}_s}{\bar{V}_s} \times 100\% \quad (3)$$

式中：

V ——被校仪器体积设定值， μL ；

\bar{V}_s ——6 次测量的算数平均值， μL 。

5.7.3 重复性

液滴体积的重复性按式 (4) 进行计算：

$$E_r = \frac{\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (V_{s,i} - \bar{V}_s)^2}}{\bar{V}_s} \quad (4)$$

式中：

n ——测量次数。

5.7.4 稳定性

将冻干微球制备系统设定为连续进样模式，体积设定为 15 uL。待被校仪器运行稳定后记录第 1 次测量值 C_1 ，随后保持仪器连续运行 30 min，每 5 分钟进行 1 次测量，取 7 个测量值中的最大值 C_{\max} 和最小值 C_{\min} 。根据公式（6）计算稳定性 δ 。

$$\delta = \frac{C_{\max} - C_{\min}}{C_1} \times 100\% \quad (6)$$

式中：

C_1 ——被校仪器稳定后测量的第一次数值，mg 或 μL ；

C_{\max} ——被校仪器稳定后测量的最大数值，mg 或 μL ；

C_{\min} ——被校仪器稳定后测量的最小数值，mg 或 μL 。

附录 C

体积相对示值误差的不确定度评定示例

C.1 采用衡量法的体积校准示值误差不确定度评定

C.1.1 测量方法

以电子天平测量值除以密度得到体积参考值，计算冻干微球制备系统体积设定值的示值误差。

C.1.2 测量模型

按式（C.1）计算体积参考值：

$$V_s = \frac{m_s(\rho_B - \rho_A)}{\rho_B(\rho_w - \rho_A)} \quad (C.1)$$

式中：

V_s ——体积参考值， μL ；

m_s ——液体的质量，mg；

ρ_B ——砝码密度， g/cm^3 ；

不锈钢 $\rho_B = 7.85 \text{ g}/\text{cm}^3$

铜合金 $\rho_B=8.4 \text{ g/cm}^3$

ρ_A ——校准环境条件下的空气密度，取 0.0012 g/cm^3 ；

ρ_w ——校准用的液体介质的密度， g/cm^3 ；

通常情况下， ρ_A 与 ρ_B 、 ρ_A 与 ρ_w 数值相差 3 个数量级，故式 (C.1) 可简化为式 (C.2)：

$$V_s = \frac{m_s}{\rho_w} \quad (\text{C.2})$$

相对示值误差按式 (C.3) 进行计算：

$$E = \frac{V - V_s}{V_s} \times 100\% \quad (\text{C.3})$$

式中：

V ——被校仪器体积设定值， μL 。

将式 (C.2) 带入式 (C.3)，即得体积示值相对误差：

$$E = \left(\frac{V \cdot \rho_w}{m_s} - 1 \right) \times 100\% \quad (\text{C.4})$$

C.1.3 测量不确定度分析

根据测量模型，冻干微球制备系统的体积设定值为固定值，体积相对误差的测量不确定度主要考虑的不确定度来源如下：

- a) 测量重复性引入的相对标准不确定度；
- b) 质量测量引入的相对标准不确定度；
- c) 液体密度变化引入的相对标准不确定度。

C.1.4 测量数据

见表 C.1。

表 C.1 测量数据

设定值 μL	质量 mg			密度 g/mL	体积计算值 μL			示值误差 %	重复性 %
10	10.44	10.35	10.49	0.997885	10.46	10.37	10.51	-4.3	0.80
	10.32	10.54	10.46		10.34	10.56	10.48		
15	15.57	15.5	15.49	0.997885	15.60	15.53	15.52	-3.5	0.27
	15.56	15.5	15.46		15.59	15.53	15.49		
20	20.42	20.73	20.46	0.997885	20.46	20.77	20.50	-3.1	0.73
	20.79	20.54	20.68		20.83	20.58	20.72		

注：环境温度为 21.5℃，水温约为 21.5℃，水密度为 0.997885 g/mL。

C.1.5 标准不确定度的评定

a) 测量重复性引入的相对标准不确定度 $u_r(E_r)$

测量重复性引入的相对标准不确定度 $u_r(E_r)$ 为

$$u_r(E_r) = \frac{E_r}{\sqrt{n}}$$

b) 质量测量引入的相对标准不确定度 $u_r(m_s)$

电子天平的准确度等级为①级，检定分度值 $e=1\text{mg}$ ，称量的液体质量约为 10 mg、15 mg、20 mg，此时的质量 m_s ： $0 \leq m_s \leq 50000e$ ，MPE 为 $\pm 0.5e$ ，质量测量引入的相对标准不确定度 $u_r(m_s)$ 为

$$u_r(m_s) = \frac{0.5 \text{ mg}}{\sqrt{3} \cdot m_s}$$

c) 液体密度变化引入的相对标准不确定度 $u_r(\rho_w)$

校准用的液体介质为符合 GB/T 6682-2008《分析实验室用水规格和试验方法》要求的二级水，在校准环境条件下水的平均体胀系数 $\beta_w=0.0002^\circ\text{C}^{-1}$ 。在温度变化 $\pm 2.0^\circ\text{C}$ 时，液体密度变化量约为 0.04%，故密度变化引入的相对标准不确定度 $u_r(\rho_w)$ 可忽略不计。

C.1.6 合成标准不确定度

示值相对误差的合成标准不确定度为：

$$u_c = \sqrt{u_r^2(E_r) + u_r^2(m_s) + u_r^2(\rho_w)}$$

C.1.7 相对扩展不确定度

相对扩展不确定度 $U=2u_c$ ，取包含因子为 $k=2$ 。体积示值误差 uncertainty 一览表见表 C.2。

表 C.2 体积示值误差 uncertainty 一览表

设定值 μL	示值误差 %	重复性 %	$u_r(E_r)$ %	$u_r(m_s)$ %	$u_r(\rho_w)$ %	u_c %	U_r %($k=2$)
10	-4.3	0.80	0.33	2.77	0.04 (忽略)	2.79	5.6
15	-3.5	0.27	0.11	1.86	0.04 (忽略)	1.86	3.7
20	-3.1	0.73	0.30	1.40	0.04 (忽略)	1.43	2.9

C.2 采用影像识别法的体积校准示值误差不确定度评定

C.2.1 测量方法

以液滴体积检测仪进行测量得到液滴体积参考值，计算冻干微球制备系统体积设定值的示值误差。

C.2.2 测量模型

按式（C.5）计算相对示值误差：

$$E = \frac{V - V_s}{V_s} \times 100\% = \left(\frac{V}{V_s} - 1 \right) \times 100\% \quad (C.5)$$

式中：

E ——相对示值误差，%；

V ——被校仪器体积设定值， μL ；

V_s ——体积参考值， μL 。

C.2.3 测量不确定度分析

根据测量模型，冻干微球制备系统的体积设定值为固定值，体积相对误差的测量不确定度主要考虑的不确定度来源如下：

- a)测量重复性引入的相对标准不确定度；
- b)液滴体积检测仪引入的相对标准不确定度；

C.2.4 测量数据

见表 C.3。

表 C.3 测量数据

设定值 μL	体积参考值 μL						示值误差 %	重复性 %
10	10.01	10.33	10.44	10.76	11.08	10.54	-5.0	3.49
15	16.20	15.25	15.04	15.57	15.89	16.31	-4.5	3.26
20	20.38	20.69	20.80	21.11	21.00	20.59	-3.7	1.29

C.2.5 标准不确定度的评定

a)测量重复性引入的相对标准不确定度 $u_r(E_r)$

测量重复性引入的相对标准不确定度 $u_r(E_r)$ 为

$$u_r(E_r) = \frac{E_r}{\sqrt{n}}$$

b)液滴体积检测仪引入的相对标准不确定度 $u_r(V_s)$

液滴体积检测仪测量范围：（10~100）μL，最大允许误差：±3%，按均匀分布处理，液滴体积检测仪引入的相对标准不确定度 $u_r(V_s)$ 为

$$u_r(V_s) = \frac{3\%}{\sqrt{3}} = 1.73\%$$

C.2.6 合成标准不确定度

示值相对误差的合成标准不确定度为：

$$u_c = \sqrt{u_r^2(E_r) + u_r^2(V_s)}$$

C.2.7 相对扩展不确定度

相对扩展不确定度 $U=2u_c$ ，取包含因子为 $k=2$ 。体积示值误差标准不确定度一览表见表 C.4。

表 C.4 体积示值误差标准不确定度一览表

设定值 μL	示值误差 %	重复性 %	$u_r(E_r)$ %	$u_r(V_s)$ %	u_c %	U_r %($k=2$)
10	-5.0	3.49	1.42	1.73	2.24	4.5
15	-4.5	3.26	1.33	1.73	2.18	4.4
20	-3.7	1.29	0.53	1.73	1.81	3.7

六、试验项目结果与规范内容验证

为保证规范有关内容的可行性和可操作性，保障规范实施后的科学合理，进行了大量的试验以验证规范有关内容的可靠有效。主要试验内容如下表：

试验一	衡量法和影像识别法方法的一致性
试验二	校准模式的选择：手动和自动
试验三	飞升FSH-FMI2020-AP校准试验
试验四	武门LC200校准试验
试验五	浦光PG200校准试验
试验六	基蛋PG350校准试验

通过对不同公司的不同型号的冻干微球制备系统进行多次验证试验。验证试验选择的仪器覆盖了主流的振荡滴球的模式和气体吹落的两类具有代表性的仪器，从而保证了试验的全面性与代表性。按照校准规范的规定程序分别进行了示值误差、重复性、稳定性试验。验证试验结果清晰地表明，制定的《冻干微球制备系统校准规范》能够准确评价和反映出冻干微球制备系统的性能技术指标，可以有效地评定仪器的性能情况。

七、规范与国内外标准的比较说明

目前国内尚无冻干微球制备系统的校准规范，本次编写的规范主要校准液滴体积的示值误差、重复性、稳定性这几个参数。主要用到电子天平和液滴体积检测仪这两个标准器，由于使用天平对质量进行计量是常规的计量方式，各计量院基本建立健全检定校准项目，因此开展冻干微球制备系统具有可行性。

本规范的制定可以更好地对冻干微球制备系统的计量技术性能进行合理、全面的评估，保证其示值误差、重复性、稳定性参数量值的准确可靠。