

国家计量技术规范规程制修订

《动物口鼻式吸入暴露系统校准规范》

(征求意见稿)

编制说明

2025年12月

《动物口鼻式吸入暴露系统校准规范》

编制说明

一、任务来源

根据国家市场监督管理总局 2024 年国家计量技术法规制修订计划立项，由上海市计量测试技术研究院有限公司和上海市食品药品检验研究院共同承担《动物口鼻式吸入暴露系统校准规范》的制定工作。

二、规范制定的必要性

动物口鼻式吸入暴露系统是将动物置于一定体积的暴露仓中，通过自主呼吸将试液的气溶胶吸入到肺部的一种系统。口鼻暴露是动物吸入给药的重要形式之一，具有样品消耗量少、减少或避免其他给药途径、给药精度高等特点，广泛应用于药物评价、疾病造模与研究、环境与健康吸入暴露研究和农药与化学品的吸入研究等领域。

动物口鼻式吸入暴露系统的稀释气体流量准确、不同暴露口所产生的气溶胶浓度的一致性和稳定性等性能指标是影响其使用性能的关键技术指标。不同仪器生产厂商的制造水平不同，各自制定的自检方法也不同，导致产品的性能检测结果也不尽相同，很容易造成行业的混乱和对实验结果的误导。

国内外尚无可行的动物口鼻式吸入暴露系统计量校准方法，我国尚未出台有关动物口鼻式吸入暴露系统的校准技术规范，为了提高和保证动物口鼻式吸入暴露系统仪器性能，实现各品牌型号的动物口鼻式吸入暴露系统的产品结果优劣的可比性，有必要根据动物口鼻式吸入暴露系统的原理与技术特性，制订动物口鼻式吸入暴露系统的校准规范。本项目从流量示值误差、不同暴露口气溶胶浓度一致性、气溶胶浓度稳定性、气溶胶粒径几何标准偏差、不同暴露口气溶胶粒径大小一致性五个方面对仪器进行校准。

三、《动物口鼻式吸入暴露系统校准规范》制定过程

1、2023 年 6 月至 2024 年 4 月，校准规范起草单位组织相关技术人员对动物口鼻式吸入暴露系统的校准方法进行了研究，研究了国内使用面大的品牌的动物口

鼻式吸入暴露系统的工作原理及技术参数，对不同条件下测量仪器的计量性能变化有深入的了解，并开展了该类仪器的计量校准服务超过 20 台次，服务用户达 10 余家次，解决了华东地区动物口鼻式吸入暴露系统计量校准难以实现的困境，为校准规范的制定不仅积累了相当多的实际经验而且创造了有力的条件。

2、2024 年 5 月，国家市场监督管理总局批准全国生物计量技术委员关于《动物口鼻式吸入暴露系统校准规范》的立项。上海市计量测试技术研究院有限公司有限公司和上海市药品检验研究院承担，中国测试技术研究院、上海市检测中心、上海梅理实验科技有限公司参加起草，项目正式启动。上海市计量测试技术研究院有限公司的 4 名专业技术人员成立规范制定起草小组，全面落实编制工作。起草小组认真制定了详细的编制计划、实施步骤、经费计划、实验方案等。按计划购买了实验设备和所需要的化学试剂。

3、2024 年 8 月至 10 月，起草小组认真查阅国内外相关行业标准和文献等资料，对动物口鼻式吸入暴露系统的使用情况、主要原理、性能指标等进行了全面调研。

4、2024 年 11 月至 12 月，起草小组走访了动物口鼻式吸入暴露系统生产厂家上海梅理实验科技有限公司、上海塔望智能科技有限公司、上海瑞曼信息科技有限公司等进行现场调研。根据调研结果，就规范的架构设定、校准项目等广泛听取了相关行业专家的建议和意见。专家来自生产厂家、应用客户、仪器维修单位等各方面，提出了许多建设性的意见和建议。

5、2025 年 1 月至 3 月，起草小组到上海梅理实验科技有限公司、上海塔望智能科技有限公司、上海交通大学医学院附属仁济医院等 10 多家单位做现场实验，对测量数据进行分析和处理，分析判断实验方案的可行性，排除不符合要求的试验方法，再制定新的试验方法和改进意见。

6、2025 年 4 月至 10 月，起草小组开展多次讨论，对规范的框架结构、适用范围、技术指标要求等进行研究，形成了《动物口鼻式吸入暴露系统校准规范》（征求意见稿）。发送征求意见稿至动物口鼻式吸入暴露系统生产及使用单位、科研院校等单位及相关专家，广泛征求意见。

四、规范制定的主要技术依据与原则

（一）、技术依据

《动物口鼻式吸入暴露系统校准规范》的制定参考了 GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法, GB/T 27824-2011 化学品 急性吸入毒性 固定浓度试验方法, GB/T 21765-2008: 化学品 亚慢性吸入毒性试验方法, GB/T 15670.6-2017: 农药登记毒理学试验方法 第 6 部分: 急性吸入毒性试验等标准, 按照 JJF 1071-2010 《国家计量校准规范编写规则》的要求编制。

（二）、原则

1、构架

根据 JJF 1071-2010 《国家计量校准规范编写规则》的要求, 本规范构架上包括封面、扉页、目录、引言、范围、引用文件、术语和计量单位、概述、计量特性、校准条件、校准项目和校准方法、校准结果的表达、复校时间间隔、附录等几个部分。

2、术语与计量单位的选择

术语和计量单位、计量特性、通用技术要求与校准项目和校准方法, 原则上与 JJF 1071-2010 《国家计量校准规范编写规则》和 JJF 1001-2011 《通用计量术语及定义》保持一致。

3、计量特性确定原则

考虑动物口鼻式吸入暴露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、不同厂家生产的动物口鼻式吸入暴露系统的实验, 形成本规范确定的计量特性。

4、校准用仪器及试剂选择的原则

计量特性确定的实验研究过程中使用了气体流量标准器、空气动力学粒径谱仪、分析天平, 可以市场购买并经相关计量单位进行计量校准合格; 氯化钠和丙二醇为分析纯试剂, 市场购买即可。

五、规范制定说明

《动物口鼻式吸入暴露系统校准规范》共分为封面、扉页、目录、引言、范

围、引用文件、术语和计量单位、概述、计量特性、校准条件、校准项目和校准方法、校准结果的表达、复校时间间隔、附录。其中，封面、扉页和目录三个部分根据 JJF1071-2010《国家计量校准规范编写规则》撰写。

（一）、范围

本规范适用于含液体、固体气溶胶发生器的动物口鼻式吸入暴露系统计量性能的校准，对于其他类型的口鼻式吸入暴露系统，可参照本规范执行。

（二）、引用文件

《动物口鼻式吸入暴露系统校准规范》主要参考了 GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法，GB/T 27824-2011《化学品 急性吸入毒性 固定浓度试验方法》，GB/T 21765-2008《化学品 亚慢性吸入毒性试验方法》，GB/T 15670.6-2017《农药登记毒理学试验方法 第 6 部分：急性吸入毒性试验》，完成本规范的制定。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本规范。

（三）、概述

本部分主要对动物口鼻式吸入暴露系统的仪器组成部分和应用情况进行了简要介绍。

动物口鼻式吸入暴露系统是将动物置于一定体积的暴露仓中，通过自主呼吸将试液的气溶胶吸入到肺部的一种系统。口鼻暴露是动物吸入给药的重要形式之一，具有样品消耗量少、减少或避免其他给药途径、给药精度高等特点，广泛应用于药物评价、疾病造模与研究、环境与健康吸入暴露研究和农药与化学品的吸入研究等领域。口鼻暴露系统常被用于药品或毒品的药理和毒理实验，GB/T 27824-2011 化学品 急性吸入毒性 固定浓度试验方法，GB/T 21765-2008： 化学品 亚慢性吸入毒性试验方法，GB/T 15670.6-2017： 农药登记毒理学试验方法 第 6 部分：急性吸入毒性试验和 OECD413《化学品亚慢性吸入毒性试验》，GB/T 15670.13《农药登记毒理学试验方法 第 13 部分：亚慢性毒性试验》，GBZ/T 240.20-2011《化学品毒理学评价程序和试验方法 第 20 部分：亚慢性吸入毒性试验》 标准规定了气溶胶浓度、气溶胶粒径几何标准偏差和空气动力学质量中位数直径一致性等重要实验性能参数要求。

（四）、计量特性

本部分通过对动物口鼻式吸入暴露系统主要原理、性能指标等全面调研以及动物口鼻式吸入暴露系统在实际中的使用情况确定了《动物口鼻式吸入暴露系统校准规范》中的计量特性。本项目从系统流量示值误差、不同暴露口气溶胶浓度一致性、气溶胶浓度稳定性、气溶胶粒径几何标准偏差、气溶胶粒径大小五个方面对仪器进行校准。气溶胶发生和载气流量是气溶胶发生和传输的驱动力，流量的准确性直接决定着气溶胶传输的进程。不同暴露口气溶胶浓度准确性和一致性是保证药物评价各实验动物在相同条件下进行口鼻暴露的关键。气溶胶浓度的稳定性是保证实验动物在规定时间内吸入规定剂量的药物的必要条件。气溶胶粒径几何标准偏差是描述口鼻暴露系统产生的粒径分布离散程度的核心参数，它直观反映气溶胶颗粒尺寸的均匀性，数值越小说明粒径分布越集中，数值越大说明颗粒大小差异越显著。气溶胶粒径大小准确才能确保药物气溶胶的可吸入性，粒径越小，气溶胶粒子越能够穿透动物的呼吸道，进入肺部深处，因此检测了各暴露口气溶胶的空气动力学质量中位数直径的一致性。因此本项目选择了以上五个指标，对动物口鼻式吸入暴露系统进行校准，从而有力保障我国吸入制剂的药物安全性评价和疾病造模与研究结果的可靠性。

（六）、校准条件

本部分主要规定了动物口鼻式吸入暴露系统校准时需要满足的、对校准结果有影响的环境条件、校准设备和标准物质。环境条件包括：温度：（15~30）℃；相对湿度： $\leq 70\%$ ；

校准用仪器及试剂，主要包括：

6.1 流量计标准器：测量范围大于或等于被检流量计测量范围，最大允许误差不大于 2%。

6.2 气溶胶粒径谱仪：粒径示值误差 $\leq 10\%$ ，颗粒计数重复性 $\leq 5\%$ ；

6.3 分析天平：最大称量不小于 200g，最小分度值不大于 0.1mg。

6.4 秒表：最小分度值不大于 0.1 秒；

6.5 其他辅助设备及配套试剂：

a) 辅助设备：多级撞击采样器、气泵及导管等；

b) 配套试剂：氯化钠（分析纯），丙二醇（分析纯）；ISO 12103-1 中 A1 超细试验粉尘。

(七)、校准项目和校准方法

主要针对动物口鼻式吸入暴露系统的特点,选择一定数量的、不同型号的仪器进行试验测试。通过分析在一定数量、具有代表性的不同型号、不同厂家生产的动物口鼻式吸入暴露系统实验数据的基础上,综合动物口鼻式吸入暴露系统在实际应用中的主要功能和性能指标,考虑其具体应用的要求,形成了本规范确定的校准项目和校准方法。

1、校准项目

本部分主要规定了动物口鼻式吸入暴露系统校准项目包括气溶胶流量相对示值误差、不同暴露口气溶胶浓度一致性、气溶胶浓度稳定性、气溶胶粒径几何标准偏差、不同暴露口气溶胶粒径一致性五个方面。

2、校准方法

(1) 流量相对示值误差

将标准流量计串联在流量控制器的后端,依次设定气溶胶发生装置的流量(通常包括发生气体流量和稀释气体流量)为5 L/min, 10 L/min, 20 L/min(或者其它有实际流量校准需求的校准点),等待读数稳定后,记录读数三次,取三次的平均值为流量的标准值。按公式(1)计算流量相对示值误差。

$$\Delta E = \frac{E_i - E_s}{E_s} \times 100\% \quad (1)$$

式中:

ΔE —— 流量相对示值误差;

E_i —— 流量设定值, L/min;

E_s —— 流量标准值, L/min。

(2)不同暴露口气溶胶浓度一致性

方法一: 粒径谱仪测定法

在口鼻暴露系统液体气溶胶发生器中加入3%的氯化钠液体(在固体气溶胶发生器中加入A1超细试验粉尘)。在口鼻暴露系统的每层依次选取圆周均匀分布的4个暴露口,如12孔的暴露器可1、4、7、10号暴露口,其他孔数的可

参照该选择方式进行。待气溶胶稳定产生 5 min 后, 用连接管使暴露口采样适配器与气溶胶粒径谱仪相连, 收集气溶胶 1 min。读取仪器显示的气溶胶浓度平均值。按照公式 (2) 计算每个暴露口气溶胶浓度的偏差, 浓度偏差最大的值记录为不同暴露口气溶胶浓度一致性。

液体发生器中的介质, 选择了易获得的氯化钠, 选择 0.9%, 3%, 10% 三个浓度进行优化。因为气溶胶质量中值直径 MMAD 为(1~3) μm , 能满足 OECD413, GB/T 15670.13, GBZ/T 240.20-2011 三个标准的要求, 因此液体介质优化的主要目标是让气溶胶粒径 (MMAD) 在 (1~3) μm 的范围内。

表 1 粒径谱仪测定法液体发生介质选择 (单位: μm)

MMA D 氯化钠 浓度	重复 1	重复 2	重复 3	重复 4	平均值
0.9%	0.862	0.862	0.849	0.849	0.8555
3%	1.11	1.12	1.12	1.07	1.105
10%	1.34	1.36	1.34	1.36	1.35

优化实验中, 用 0.9% 的氯化钠粒径 MMAD 小于 1 μm , 不符合要求, 增加到 3% 后, 粒径达到要求, 随着浓度的增加, 粒径也会增加。但从节约原料的角度, 选择了 3% 的氯化钠浓度。

在干粉发生器实验介质选择中, 参照 JJF 1864-2020 选用了 ISO 12103-1 中 A1 超细试验粉尘和 A2 细试验粉尘进行优化实验。

表 2 干粉发生器实验介质选择

GSD 粉尘类型	检测 1	检测 2	检测 3	检测 4	平均值
A1 尘	1.45	1.44	1.45	1.44	1.44
A2 尘	1.66	1.62	1.63	1.61	1.63

A1 超细试验粉尘的名义尺寸介于 0-10 微米, A2 精细试验粉尘的名义尺寸介于 (0-80) μm 。A1 粉尘中, 1 μm 以下颗粒的体积百分比为 1.0% - 3.0%,

3 μm 以下颗粒的体积百分比为 21.0% - 27.0%; A2 粉尘中, 1 μm 以下颗粒的体积百分比为 2.5% - 3.5%, 3 μm 以下颗粒的体积百分比为 18.5% - 22.0%。如果要模拟 (1-3) μm 的气溶胶粉尘药物, A1 尘更合适。用粒径谱仪的实际检测结果 (见表 2) 表明, A2 尘比 A1 尘的 GSD 更大, 证明其粒径分布更不均一, 与理论情况一致。且在用粒径谱仪检测中可以看到, A2 尘容易有双峰现象, 说明粒径差异较大, 因此最终选择用 A1 尘。

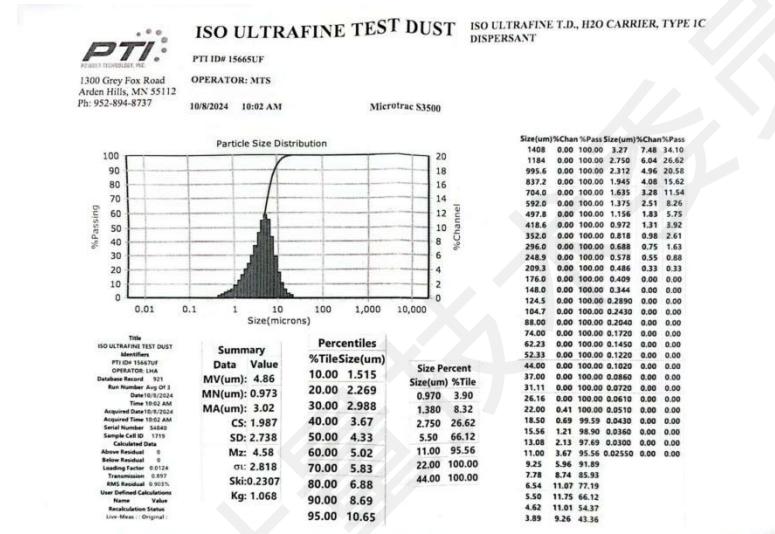


图 1 A1 尘粒径分布图

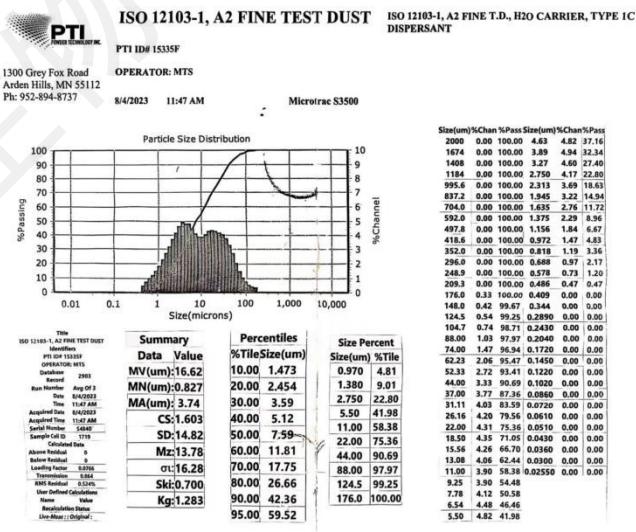


图 1 A2 尘粒径分布图

方法二：称重法

在口鼻暴露系统液体气溶胶发生器中加入丙二醇液体(在固体气溶胶发生器中加入 A1 超细试验粉尘)，使暴露口的流量为 1L/min。在口鼻暴露系统的每层依次选取圆周均匀分布的 4 个暴露口。待气溶胶稳定产生 5 min 后，将暴露口出口，滤膜法的气溶胶采集器(已加入滤膜)，气泵三者按顺序用连接管连接，调整气泵的流量为 1 L/min。收集气溶胶(1~5) min，使采集物质的重量大于 10 mg。通过称重的方法得出滤膜中采集到丙二醇的重量，按照公式(3)计算气溶胶浓度。按照同样的方法检测其他选取的暴露口气溶胶浓度，按照公式(2)计算每个暴露口气溶胶浓度的偏差，浓度偏差最大的值记录为不同暴露口气溶胶浓度一致性。

$$\Delta C = \frac{C_i - \bar{C}}{\bar{C}} \times 100\% \quad (2)$$

$$C_i = \frac{m}{E \times t} \quad (3)$$

式中：

m ——不同暴露口采集的物质重量，mg；

E ——气泵的采集流量，L/min；

t ——采集时间，min；

C_i ——不同暴露口的气溶胶浓度，mg/L 或个/L；

\bar{C} ——不同暴露口的气溶胶浓度的平均值，mg/L 或个/L；

ΔC ——每个暴露口气溶胶浓度的偏差。

该测试中没有采用氯化钠做发生介质，因为氯化钠气溶胶被滤膜吸收后，称重过程中，滤膜的重量在 30min 内无法稳定，可能由于气体蒸发的原因持续在降低，查阅文献，部分实验员采用烘干滤膜称重的办法。但由于该方法操作耗时长，误差大，因此选择了密度大的丙二醇进行称重实验。

(3) 气溶胶浓度稳定性

选择一个暴露口，按照 7.2 中的方法，对暴露系统正常工作后 第 0 min、第 15 min、第 30 min、第 45 min、第 60 min 的气溶胶浓度进行记录。根据公式(4)计算气溶胶浓度的稳定性。

$$t_c = \frac{C_{max} - C_{min}}{\bar{C}_t} \quad (4)$$

式中：

t_c ——气溶胶浓度的稳定性, g/L;

C_{max} ——5 次检测的气溶胶浓度最大值, g/L;

C_{min} ——5 次检测的气溶胶浓度最小值, g/L;

\bar{C}_t ——5 次检测的气溶胶浓度平均值, g/L;

(4) 气溶胶粒径几何标准偏差

方法一：粒径谱仪测定法

在口鼻暴露系统液体气溶胶发生器中加入 3% 的氯化钠液体（在固体气溶胶发生器中加入 A1 超细试验粉尘）。在口鼻暴露系统的每层依次选取圆周均匀分布的 4 个暴露口，如 1、4、7、10 号暴露口。待气溶胶稳定产生 5 min 后，用连接管使暴露口采样适配器与气溶胶粒径谱仪相连（连接管不宜超过 1 米），读取每个暴露口的气溶胶粒径几何标准偏差（GSD），取不同暴露口 GSD 最大值为仪器的气溶胶粒径几何标准偏差。

方法二：称重法

在口鼻暴露系统气溶胶发生器中加入丙二醇液体（在固体气溶胶发生器中加入 A1 超细试验粉尘），使暴露口的流量为 1L/min。在口鼻暴露系统的每层各选一个暴露口，待气溶胶稳定产生 5 min 后，将暴露口出口，多级撞击采样器，气泵三者按顺序用连接管连接（连接管不宜超过 1 米）。调整气泵的流量为多级撞击采样器需要的流量。打开气泵，收集丙二醇气溶胶（1~5）min。通过称重的方法得出不同粒径气溶胶在多级撞击采样器中的重量，用软件计算出系统不同暴露口的气溶胶的气溶胶粒径几何标准偏差（GSD），GSD 偏差最大的值记录为不同暴露口气溶胶粒径几何标准偏差。

在本实验操作步骤中，连接管的长度不能超过 1 米，超过 1 米，可能因为气溶胶的沉降，导致 GSD 的数据比实际的偏小。实验设计了连接管为 1 米和连接管为 3 米两种情况，进行对比实验。从表 3 的结果可以看出，连接管应尽可能短，更符合动物暴露口的真实情况，连接管过长，会影响部分范围的粒径的接收。导

致检测结果的 GSD 优于实际值。

表 3 连接管长度对 GSD 检测的影响

项目 GSD	检测 1	检测 2	检测 3	检测 4	平均值
长管 (3 米)	1.449	1.438	1.446	1.441	1.444
短管 (1 米)	1.531	1.578	1.54	1.562	1.553

(5) 不同暴露口气溶胶粒径一致性

方法一：粒径谱仪测定法

在口鼻暴露系统液体气溶胶发生器中加入 3% 的氯化钠液体（在固体气溶胶发生器中加入 A1 超细试验粉尘）。在口鼻暴露系统的每层依次选取圆周均匀分布的 4 个暴露口，如 1、4、7、10 号暴露口。待气溶胶稳定产生 5 min 后，用连接管使暴露口采样适配器与气溶胶粒径谱仪相连（连接管不宜超过 1 米），读取仪器显示的气溶胶的空气动力学质量中位数直径（MMAD），用公式（5）表示系统中不同暴露口的 MMAD 偏差，MMAD 偏差最大的值记录为不同暴露口气溶胶浓度一致性。

方法二：称重法

按照 7.4 中称重法的检测方法，用软件计算出系统不同暴露口的气溶胶的空气动力学质量中位数直径（MMAD），用公式（5）表示系统中不同暴露口的 MMAD 偏差，MMAD 偏差最大的值记录为不同暴露口气溶胶浓度一致性。

$$\Delta M = \frac{M_i - \bar{M}}{\bar{M}} \times 100\% \quad (5)$$

式中：

ΔM —— 系统中不同暴露口的 MMAD 偏差；

M_i —— 系统中不同暴露口的 MMAD， μm ；

\bar{M} —— 系统中不同暴露口的 MMAD 的平均值， μm 。

在本实验操作步骤中，连接管的长度不能超过 1 米，超过 1 米，可能因为气

溶胶的沉降，导致不同暴露口的 MMAD 一致性数据比实际的偏小。实验设计了连接管为 1 米和连接管为 3 米两种情况，进行对比实验。从表 4 的结果可以看出，连接管应尽可能短，更符合动物暴露口的真实情况，连接管过长，会影响部分范围的粒径的接收。导致检测结果的 MMAD 一致性数据优于实际值。而连接管长度为 1 米时，MMAD 数值平均值为 $1.28 \mu\text{m}$ ，气溶胶粒径偏差为 9.2%。当连接管长度为 3 米时，MMAD 数值平均值为 $1.01 \mu\text{m}$ ，气溶胶粒径偏差为 0.74%。连接管的增加，部分大粒径的气溶胶迅速沉降，不同暴露口之间的大粒径气溶胶沉降速率不同也导致不同暴露口之前的粒径差异增大。

表 3 连接管长度对不同暴露口气溶胶粒径一致性检测的影响

连接管长度	暴露口编号	气溶胶粒径 (MMAD) / μm	MMAD 偏差/ ΔM %
3 米	1	1.01	-0.25%
	4	1.01	-0.25%
	7	1.01	-0.25%
	10	1.02	0.74%
气溶胶粒径一致性		0.74%	
连接管长度	暴露口编号	气溶胶粒径 (MMAD) / μm	MMAD 偏差/ ΔM %
1 米	1	1.25	-2.15%
	4	1.16	-9.20%
	7	1.36	6.46%
	10	1.34	4.89%
气溶胶粒径一致性		9.2%	

8 测试结果表达

测试记录应尽可能详尽地记载测量数据和计算结果，推荐的测试记录格式见附录 A。经测试的仪器应出具校准证书，校准证书应符合 JJF 1071-2010 中 5.12 的要求，校准证书内页格式见附录 B。示值误差的测量不确定度应按 JJF 1059.1 的要求评定，流量相对示值误差的不确定度评定示例见附录 C。

9 复校时间间隔

建议复校时间间隔不超过 1 年。由于复校时间间隔的长短是由仪器的使用情况、使用者、仪器本身质量等多因素所决定的，因此，送校单位可根据实际使用情况自主确定复校时间间隔。