

如何同时满足《中国药典》的 0903 和 0982？

摘要：随着《中国药典》2025 年最新版的实施，药制剂物理化学表征的监管标准进一步细化。其中，0903 通则标准的持续细化与 0982 通则第四法（光阻法）的新增，使得光阻法的重要性进一步提高。本文深入探讨了单颗粒光学传感（SPOS）技术的优势。基于该技术的 AccuSizer 设备通过整合光阻与光散射技术，结合智能自动稀释模块，能够同时满足两大通则的检测标准，为混悬剂、乳剂和静脉输液等高风险制剂提供的高效、合规的综合质控方案。

关键词：2025《中国药典》；单颗粒光学传感技术（SPOS）；光阻法；不溶性微粒；粒度分布

一、2025 版药典更新洞察

《中国药典》2025 年版（ChP 2025）于 2025 年 10 月 1 日起正式实施，这一最新版本针对微粒表征的不同维度做出了不同更新：通则 0903<不溶性微粒检查法>在原有基础上进行了细节完善^[1]；而通则 0982<粒度和粒度分布测定法>则迎来了重大更新，正式引入第四法：光阻法（Light Obscuration, LO）^[2]。

2025 版药典的修订核心在于进一步与国际标准（ICH、USP、EP）接轨，并针对国内制剂工艺的痛点提供更具指导意义的分析方法。通则 0903 的持续完善与 0982 的重大更新，标志着光阻法在制药质控中的重要性进一步延伸。

二、光阻法在 0903 通则的应用

自 2005 年版起，光阻法便正式确立了在 0903 通则中的第一法地位，全面取代了传统

显微镜法在常规静脉注射剂放行中的主导作用。

光阻法（亦称光衰减法或消光法）的检测原理为：当液体中的颗粒穿过流通池中的激光束时，颗粒会阻挡部分光线，导致传感器接收到的光强发生瞬间衰减，这种电信号的衰减幅度与颗粒的投影面积成正比^[1]。

依据中国药典 0903 章节及 USP <788>要求^{[3][5]}，光阻法的核心优势在于其统计学意义的可靠性与高度自动化，相比于显微镜法只能人为观测滤膜上的局部微粒（通常仅统计数百个微粒），光阻法可以在短时间内扫描数万乃至数百万个微粒，从而提供精确的液体中颗粒浓度（Counts/mL）。在历次药典修订中，针对 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 和 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 微粒都有明确的严苛限度，以降低用药中毛细血管阻塞和静脉炎的风险。

2025 版 ChP 0903 通则<不溶性微粒检查法>核心检测要求和结果判定与此前版本药典相比并未发生实质性变化，主要改动体现在仪器校准周期、取样操作的灵活性及适用

范围的表述，与 USP 等国际标准接轨，为药品质量控制提供更可靠的技术支撑。

三、0982 通则的重大更新

0982 通则在此前只收录了显微镜法、筛分法和光散射法三种测定法，然而，对于诸如脂肪乳注射液或混悬剂等复杂液体制剂，仅仅了解其平均粒径是远远不够的，大于 5 微米的大乳滴如果超过限度，会引发严重的毛细血管栓塞，为了精准捕获这类占比极小却极其致命的尾端大颗粒，2025 版药典的 0982 新增了第四法：光阻法，这一更新与国际上用于乳剂风险评估的 PFAT5 等指标思路是一致的^[4]。

3.1 传统粒径分布检测技术的局限性

针对粒度分布，此前的 0982 主要通过筛分法和光散射法来进行检测，并分别规定为第二法和第三法，但是，这两个方法学检测粒径分布都存在着一一定的局限性。

筛分法主要适用于粒径较大的干燥粉体（一般大于 75 μm ），对于许多药物制剂中常见的微米级、亚微米级颗粒，或者是液体制剂，筛分法并不适用，微小颗粒间的范德华力极易导致团聚和堵网，且筛分法的分辨率较低。

第三法包括激光衍射和动态光散射法，散射法是目前应用最广的粒度测定法，其原理是大量颗粒同时接受激光照射，仪器收集整体的散射光能分布，再通过反演算法推导

出一个拟合的粒度分布模型，这种原理带来了致命的缺陷，当体系中存在 99% 的主体颗粒和 1% 大颗粒时，这 1% 大颗粒产生的散射光信号会被主颗粒的强信号完全淹没或掩蔽，因此第三法只能测准分布的峰值，却无法精准表征尾端大颗粒。

3.2 解决方案：单颗粒光学传感技术（SPOS）

为解决传统技术的局限性，单颗粒光学传感（SPOS）技术实现了从群体测量到单颗粒独立测量的转变。

SPOS 技术的核心在于“逐一计数，逐一测量”，应用单粒子光学传感技术时，当单个粒子通过狭窄的光感区域阻碍了一部分入射光线，引起光强度瞬间降低，此信号的衰减幅度理论上与粒子横截面、即粒子直径的平方成比例。

在 0.5~400 μm 的宽广量程内，当样品中颗粒通过光感区产信号消减，可根据校正曲线计算出颗粒的粒度大小和加权体积。

针对复杂液体制剂浓度极高的问题，搭载 SPOS 技术的设备（如 AccuSizer）结合自动稀释模块，能有效将待测液最终粒子浓度控制在传感器的重合限之下，从而精准测定大于 5 μm 乳粒的加权总体积占比。SPOS 技术以绝对定量和高分辨率的优势，为高风险注射液的质控提供了数据支撑，完美契合了 0982 通则的最新监管要求。

四、一机双效：Accusizer 如何同时满足 0903 与 0982

2025 版药典不仅细化了 0903 通则的不溶性微粒检测标准，更通过 0982 第四法对复杂制剂的大颗粒尾部风险提出了高分辨率定量要求。搭载 SPOS 技术的 AccuSizer 系统，通过以下核心设计和优势，能够同时满足 ChP 0903 与 0982 的双重标准：

4.1 精准定量：应对 0903 不溶性微粒放行

针对 0903 通则，AccuSizer 配备超高精度的注射泵进样系统，能够精准控制每一次取样的体积和流速。系统可直接输出液体中微粒的绝对浓度（个/mL），对 0903 规定的 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 和 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 微粒限度提供精确计数。同时，PFA 管路能够有效避免样品残留等污染，满足药典对多次取样及空白对照的严防污染规定。

4.2 宽动态范围：0903 与 0982 量程无缝衔接

0982 第四法要求覆盖乳剂 $0.5\sim 400\ \mu\text{m}$ 的典型测量范围。AccuSizer 能够无缝覆盖该量程，既能向下延伸满足整体体积分布的测算，又能精准捕获 0903 与 0982 共同关注的大于 $5\ \mu\text{m}$ 的大颗粒尾部。其在一颗传感器上整合光阻与光散信号，避免了传统多传感器拼接带来的粒径“台阶”或不连续问题，保障了数据的绝对真实性。

4.3 自动稀释：应对 0982 高浓度样品

复杂乳剂原液的粒子浓度极高（可达 $10^{11}\ \text{#/mL}$ 级别），若直接进样会引发颗粒在测量区重叠，导致微粒计数偏低且体积统计失真。AccuSizer 配备二步自动稀释模块，能将高浓度样品精准降至适合光阻计数的工作区间。避免手工稀释带来的重复性差和准确性降低等问题，且稀释倍率由软件自动记录溯源，为 0982 第四法的方法学验证提供了坚实保障。

4.4 高通道分辨率：精准锁定风险区间

对于大粒子尾部特征的提取，粗略的通道划分无法支撑深度的工艺优化与偏差调查。AccuSizer 具备高达 1024 个实际使用通道，支持自定义法规关注的关键区间（如设定 $\geq 5\ \mu\text{m}$ 判定通道）。设备不仅输出微米级粒径数量分布，还能精准提供不同粒径区间对总体积的贡献占比，完美对应 PFAT5 等乳剂风险评估指标。

4.5 面向 GMP 的数据合规体系

在 GMP 背景下，无论是 0903 的日常 QC 批放行，还是 0982 的质量事件调查及工艺注册，数据溯源都是核心基石。AccuSizer 软件全面面向 FDA 21 CFR Part 11 要求设计^[6]，支持分级用户权限管理、电子签名以及不可删改的审计追踪。这不仅确保了检测数据的安全性，更为新药注册及合规审查提供了具有法律效力的完整数据链路。

五、总结

随着 2025 版《中国药典》的实施，法规的升级要求企业必须建立更加严谨的分析体系。

搭载单颗粒光学传感（SPOS）技术的 AccuSizer 设备，凭借其宽动态量程、无缝衔接的单传感器、智能自动稀释模块以及 1024 通道的高分辨率，能够同时应对两大通则，依托完全符合 GMP 与 21 CFR Part 11 要求的数据合规软件，为药企的工艺研发、日常 QC 放行以及质量偏差调查构筑了坚实的技术壁垒。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 《中国药典》2025 年版四部通则 0903“不溶性微粒检查法”.
- [2] 国家药典委员会. 《中国药典》2025 年版四部通则 0982“粒度和粒度分布测定法”.
- [3] United States Pharmacopeia (USP). <788> Particulate Matter in Injections.
- [4] United States Pharmacopeia (USP). <729> Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions.
- [5] United States Pharmacopeia (USP). <1788> Methods for the Determination of Subvisible Particulate Matter.
- [6] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Title 21 Code of Federal Regulations (CFR) Part 11: Electronic Records; Electronic Signatures.