

中国药典不溶性微粒标准的演进之路
—对比 2020 版、2025 版与 USP，洞察国际接轨新趋势（更新）

2025 年版本的中国药典在不溶性微粒检测领域迎来重要修订与补充，不仅对原有 <0903> 不溶性微粒检查法进行了多项更新和优化，还新增 <4206> 药包材不溶性微粒测定法和 <3903> 眼用注射剂不溶性微粒检测专章。本文将这些更新内容与美国药典（USP）这一国际主流药典进行比对，剖析中国药典在检测范围和质控理念等方面的调整逻辑，揭示其向国际标准逐步靠拢的趋势[1]。以下是 2025 年版中国药典不溶性微粒检测的更新要点：

表 1.2025 年中国药典不溶性微粒检测更新要点

章节	更新 / 新增类型	核心更新内容
CP<0903>不溶性微粒检查法	修订	适用范围扩展：覆盖静脉注射、静脉滴注、鞘内、椎管内溶液型注射制剂、供注射用无菌原料药及注射用浓溶液；
		检测用水调整：取样量改为 25mL（5 份×5mL），明确 25mL 中 10μm 及以上微粒少于 25 粒、25μm 及以上少于 5 粒；
		检查用水处理：本法所用微粒检查用水（或其他适宜溶剂）应无颗粒，必要时经不大于 1.0μm 的微孔滤膜滤过；
		取样要求优化：25mL 以下样品①取至少 4 个，总体积不少于 25mL，分别测定；②合并至少 10 个（原 4 个），总体积≥25mL，允许稀释，测定至少 4 次；

		仪器校准周期：从每 6 个月一次改为每年一次，强化仪器稳定性要求。
CP<4206>药包材不溶性微粒测定法	新增	体系化管控：从依赖分散的《国家药包材标准》转为药典独立章节，纳入药包材通用要求；
		覆盖范围：含橡胶密封件、塑料包装、预灌封注射器组件等多种药包材。
CP<3903>眼用注射剂不溶性微粒检测	新增	对标国际标准：参照 USP<789>，填补眼用注射剂微粒检测空白；
		适用对象：眼内组织注射的生物制品；
		要求：采用光阻法/显微镜法，结果判定与 USP<789> 一致

一、关于中国药典不溶性微粒检测专章的修订

美国药典（USP）、欧洲药典（EP）与日本药典（JP）在注射液不溶性微粒检测的核心要求高度一致：三者均以光阻法和显微计数法为基础检测手段，对 $\geq 10\mu\text{m}$ 和 $\geq 25\mu\text{m}$ 粒径微粒的限定标准统一，且在方法优先级（光阻法为主、显微法为辅）、系统适用性基本要求等保持同步，技术要求无本质差异。鉴于此，本文将重点对比中国药典（ChP）与 美国药典（USP）的具体差异；若需详细了解 USP、EP、JP 及 ChP 在检测流程、样品处理、专项标准等方面的细节异同，可参考李月、沙先谊撰写的《各国对注射液不溶性微粒的监管要求及在生物技术药物的应用思考》（《中国药事》2024 年第 38 卷第 1 期）[2]。

以下是 2025 年 CP<0903>不溶性微粒检查法更新部分与美国药典 USP 的逐项对比：

表 2.CP<0903>不溶性微粒检查法更新与 USP 对比

项目	2020 年中国药典	2025 年中国药典	2024 年美国药典	变更
----	------------	------------	------------	----

适用范围	检查静脉用注射剂（溶液型注射液、注射用无菌粉末、注射用浓溶液）及供静脉注射用无菌原料药中不溶性微粒的大小及数量	检查不溶性微粒的制剂类型在注射剂（通则 0102）不溶性微粒项和品种标准项下规定：用于静脉注射、静脉滴注、鞘内注射、椎管内注射的溶液型注射液、注射用无菌粉末及注射用浓溶液，以及供注射用无菌原料药	通过肠外给药（注射剂和植入药物）的产品均需满足不溶性微粒检测的要求，除去四种豁免剂型：兽用产品、专门包装并标识为仅用作冲洗液的肠胃外制剂、放射性药物制剂、给药前需使用终端过滤器的肠外产品	适用范围从只查静脉注射药，拓展到鞘内、椎管注射这类更危险的给药类型，虽然没有像 USP 标准纳入几乎所有的注射剂类型，但检测对象变得更全面了
检查用水处理	本法所用微粒检查用水（或其他适宜溶剂），使用前须经不大于 1.0 μ m 的微孔滤膜滤过	本法所用微粒检查用水（或其他适宜溶剂）应无颗粒，必要时经不大于 1.0 μ m 的微孔滤膜滤过	无颗粒水的定义参见 Reagents, Indicators, and Solutions—Reagent Specifications: 是经过 0.22 μ m 过滤器过滤的水	从前只提“过滤”，现在强调“应无颗粒”，和 USP“无颗粒水”的结果导向对齐
检测用水要求（光阻法）	取 50mL 测定，要求每 10mL 含 10 μ m 及 10 μ m 以上的不溶性微粒数应在 10 粒以下，含 25 μ m 及 25 μ m 以上的不溶性微粒数应在 2 粒以下	取 5 份检查，每份 5mL，25mL 中含 10 μ m 及 10 μ m 以上的不溶性微粒数应在 25 粒以下，含 25 μ m 及 25 μ m 以上的不溶性微粒数应在 5 粒以下	取 5 份各 5mL 的无颗粒水测定。若合并 25mL 中 10 μ m 及以上的颗粒数超过 25，则测试的防护措施不足，需重复准备步骤直至适宜	从测 50mL 改成 5 份 5mL，照搬 USP 的取样模式，减少单一样本误差

取样量 (标示装 量 25mL 以下注射 液)	①除另有规定外， 取供试品至少 4 个，分别测定 ②也可小心合并 至少 4 个供试品的 内容物(使总体积 不少于 25mL)，测 定至少 4 次，每次 取样应不少于 5mL	①除另有规定外，取 供试品至少 4 个，使 总体积不少于 25mL，分别测定 ②也可小心合并至 少 10 个供试品的内 容物，使总体积不少 于 25mL（或用微粒 检查用水、其他适宜 溶剂稀释至 25mL）， 测定至少 4 次，每次 取样不少于 5mL	标示装量 25mL 以 下的小容量注射 剂，将 10 个或更多 单位的内容物合并 到洁净容器中，使 体积不少于 25mL； 也可混合适量瓶的 内容物，用无颗粒 水或适当的无颗粒 溶剂稀释至 25mL 制备测试溶液。	25mL 以下制剂取 样从合并至少 4 个 供试品，改成合并 10 个，和 USP 保 持一致，让取样更 能代表整批质量
仪器校准 周期	所用仪器应至少 每 6 个月校准一次	所用仪器应定期校 准，至少每年校准一 次	未明确规定光阻法 设备的具体校准周 期。USP1788 建议 校准周期参考制造 商建议（如每 6 个 月或每年），并通 过日常系统适用性 测试确保两次校准 间的性能稳定性。	仪器校准从强制 半年一校，变成 “定期至少一年”， 实际上更贴近 USP 没有强制规 定校准时间的思 路，参考厂家建议 和日常适用性测 试，更灵活科学

从上表中可以看出，从检查对象、用水标准、测试取样到仪器管理，CP2025 年的改动整体趋势朝着 USP 的规则调整，既让检测过程和结果更可靠，也方便和国际标准接轨[3]。

二、关于新增章节药包材不溶性微粒测定法

中国药典对药包材的要求在不断收紧，且越来越向国际标准看齐。2025 年版《中国药典》

<4206> 药包材不溶性微粒测定法，以原国家药包材标准（YBB，如 YBB00272004-2015 等）为基础升级而来，构建了“1+4+58”体系，以 9621 通用要求为总纲，配套玻璃、橡胶、塑料、金属 4 类材质专项原则和 8 项检测方法，覆盖范围从传统的玻璃、塑料扩展到金属等更多材质[4][5]。

国际标准中，USP/EP 无包材单独章节，仅提制剂整体微粒要求（如 USP788、EP2.9.19），国外采用较多的是 ISO 设的专用标准，如胶塞活塞类的 ISO 8871-3，免洗免灭注射剂瓶的 ISO 21882 等[6][7]。

2025 年版《中国药典》新增的 4206 药包材不溶性微粒测定法，其规定十分细致，适用范围明确包含注射剂用橡胶密封件、塑料容器、预灌封注射器活塞及金属容器等关键组件，实现了对高风险包材的全面覆盖。检测时，光阻法要求每次取样量不少于 5ml，还需弃去首次数据取后续 3 次的平均值，与不溶性微粒检查法 0903 要求一致。这些操作细节，既让药包材标准更严格，也便于和国际标准比对[8]。

以下是 CP2025 <4206>、YBB00272004-2015、ISO21882 的对比：

表 3.CP2025 <4206>、YBB00272004-2015、ISO 21882 对比

对比项	中国药典（CP2025 <4206>）	YBB 00272004-2015	ISO 21882:2019（无菌待灌装玻璃小瓶）
标准定位	药典通用方法章节，覆盖多类型药包材	分散于单一品类标准（胶塞、输液瓶等）	国际专用标准，仅针对无菌待灌装玻璃小瓶
适用范围	橡胶密封件、塑料容器、预灌封组件、金属容器、玻璃容器等	胶塞、输液瓶、输液袋、塑料输液容器内盖	仅限无菌包装、待灌装的玻璃小瓶（如注射剂用西林瓶）
检测方法	光阻法为主（首选），显微计数法复验；仪器要求同通则 <0903>	光阻法为主，显微计数法复验；依包材类型定操作	光阻法（参照 USP<788> 方法 1）、显微计数法（参照 USP<788> 方法 2）
粒径限值	未明确统一限值，延续 YBB 逻辑	各品类各有单章规定（如药用胶塞：每 1ml 中， $\geq 10\mu\text{m} \leq 30$ 粒、 $\geq 25\mu\text{m} \leq 3$ 粒）	按“每容器”计： 光阻法： $\geq 10\mu\text{m} \leq 600$ 粒、 $\geq 25\mu\text{m} \leq 60$ 粒； 显微法： $\geq 10\mu\text{m} \leq 300$ 粒、 $\geq 25\mu\text{m} \leq 30$ 粒

加液 / 处理要求	依包材类型调整（如金属容器加标示装量水，玻璃容器参照通用流程）	依包材类型调整（如胶塞按包材表面积 1:1 加液）	用注射用水(WFI)冲洗后，按附件中所述制备供试液，模拟灌装状态检测
振荡参数（如需振荡）	300 转 / 分 ± 10 ，振荡 20 秒，水平圆周直径 12mm ± 1 mm（橡胶 / 塑料类）	同 CP 橡胶类参数（300 转 / 分 ± 10 ，20 秒）	无强制振荡要求

三、关于新增章节眼用注射剂不溶性微粒检测

在 2025 年版《中国药典》实施前，我国药典虽对静脉注射剂的不溶性微粒检测有明确要求，但未针对眼用注射剂制定专门的检测标准，难以充分适配眼内组织对微粒污染的高敏感性需求。随着医药监管与国际接轨的推进，2025 年版《中国药典》首次收载 3903 生物制品眼内注射剂不溶性微粒检查法”填补了这一空白。该标准在技术规范上紧密对标国际先进要求，参照美国药典 USP〈789〉眼用注射剂不溶性微粒检测专章和中国药典 CP0903 不溶性微粒检测专章的检测要求，吸收国际经验，通过建立更精准的专属标准，既强化了眼内注射剂的安全性控制，也实现了与国际主流药典在眼科制剂质量控制体系上的实质性接轨。

表 4.CP<3903>眼用制剂不溶性微粒检查法与 USP<789>对比

对比项	中国药典（CP2025 <4206>）	YBB 00272004-2015	ISO 21882:2019（无菌待灌装玻璃小瓶）
标准定位	药典通用方法章节，覆盖多类型药包材	分散于单一品类标准（胶塞、输液瓶等）	国际专用标准，仅针对无菌待灌装玻璃小瓶
适用范围	橡胶密封件、塑料容器、预灌装组件、金属容器、玻璃容器等	胶塞、输液瓶、输液袋、塑料输液容器内盖	仅限无菌包装、待灌装的玻璃小瓶（如注射剂用西林瓶）
检测方法	光阻法为主（首选），显微计数法复验；仪器要求同通则<0903>	光阻法为主，显微计数法复验；依包材类型定操作	光阻法（参照 USP<788>方法 1）、显微计数法（参照 USP<788>方法 2）

粒径 限值	未明确统一限值，延续 YBB 逻辑	各品类各有单章规定（如药 用胶塞：每 1ml 中， $\geq 10\text{ }\mu\text{m}$ ≤ 30 粒、 $\geq 25\text{ }\mu\text{m}$ ≤ 3 粒）	按“每容器”计： 光阻法： $\geq 10\text{ }\mu\text{m}$ ≤ 600 粒、 $\geq 25\text{ }\mu\text{m}$ ≤ 60 粒； 显微法： $\geq 10\text{ }\mu\text{m}$ ≤ 300 粒、 $\geq 25\text{ }\mu\text{m}$ ≤ 30 粒
加液 / 处 理要 求	依包材类型调整（如金属容器 加标示装量水，玻璃容器参照 通用流程）	依包材类型调整（如胶塞按 包材表面积 1:1 加液）	用注射用水（WFI）冲洗后， 按附件中所述制备供试液， 模拟灌装状态检测
振荡 参数 （如 需振 荡）	300 转 / 分 ± 10 ，振荡 20 秒，水平圆周直径 $12\text{mm} \pm 1\text{mm}$ （橡胶 / 塑料类）	同 CP 橡胶类参数（300 转 / 分 ± 10 ，20 秒）	无强制振荡要求

四、关于新增章节眼用注射剂不溶性微粒检测

在 2025 年版《中国药典》实施前，我国药典虽对静脉注射剂的不溶性微粒检测有明确要求，但未针对眼用注射剂制定专门的检测标准，难以充分适配眼内组织对微粒污染的高敏感性需求。随着医药监管与国际接轨的推进，2025 年版《中国药典》首次收载 3903 生物制品眼内注射剂不溶性微粒检查法”填补了这一空白。该标准在技术规范上紧密对标国际先进要求，参照美国药典 USP〈789〉眼用注射剂不溶性微粒检测专章和中国药典 CP0903 不溶性微粒检测专章的检测要求，吸收国际经验，通过建立更精准的专属标准，既强化了眼内注射剂的安全性控制，也实现了与国际主流药典在眼科制剂质量控制体系上的实质性接轨。

表 4.CP<3903>眼用制剂不溶性微粒检查法与 USP<789>对比

项目	USP<789>眼科溶液	中国药典 2025<3903>生物 制品眼内注射剂	中美药典对比
适用范围	眼科溶液（ophthalmic solutions）；混悬剂、乳剂、 凝胶及医疗器械豁免	生物制品眼内注射剂（注射 部位包括玻璃体内、前房 内、视网膜下等眼内组织）	中国药典更倾向眼内注射 剂，美国药典适用范围更 广，适用眼科溶液

检测方法流程	光阻法第一法，显微镜法第二法；因技术原因无法用光阻法时，可仅用显微镜法（需证明光阻法不可行或结果无效）	光阻法第一法，显微镜法第二法；光阻法结果不符合规定或供试品不适于光阻法时，采用显微镜法	都规定了光阻法第一法，显微镜法第二法的检测方法
光阻法结果要求	$\geq 10 \mu\text{m}$: ≤ 50 个 /mL; $\geq 25 \mu\text{m}$: ≤ 5 个 /mL $\geq 50 \mu\text{m}$: ≤ 2 粒 /mL	$\geq 10 \mu\text{m}$: ≤ 50 粒 /mL; $\geq 25 \mu\text{m}$: ≤ 5 粒 /mL; $\geq 50 \mu\text{m}$: ≤ 2 粒 /mL	要求一致
样品处理要求	参考 USP <788>：高粘度样品可通过适宜稀释降低粘度后检测	眼内注射液：合并至少 4 个供试品，混匀、脱气泡后测定至少 4 次，弃第一次数据，取后 3 次平均值； 眼内注射用无菌粉末：取至少 4 个供试品，用微粒检查用水（或适宜溶剂）溶解，脱气泡后同注射液操作	USP<789> 要求参考 USP<788>，仅原则性提及高粘度样品可稀释，无具体操作细节；中国药典 2025<3903> 对眼内注射液、无菌粉末均规定了供试品合并数量、测定次数、数据取舍及溶解等具体操作，要求更细致。
检查用水要求	未提及对微粒检查用水中 $50 \mu\text{m}$ 及以上微粒的限制	明确要求微粒检查用水不得含有 $50 \mu\text{m}$ 及 $50 \mu\text{m}$ 以上的微粒	中国药典对检查用水进行了明确规定

综上所述，2025 年版《中国药典》在不溶性微粒检测方面的修订与新增条款，体现出明显的国际接轨趋势。一方面，通过对检测范围、取样方法、检查用水和仪器校准等环节的优化，中国药典逐步与国际主流药典保持一致，建立起更科学、合理且可比对的检测体系；另一方面，在药包材与眼用注射剂等高风险领域，中国药典不仅补齐了长期缺失的检测标准，还在部分指标上提出了严于国际的要求，凸显监管部门对药品安全性的高度重视。此次药典不溶性微粒检测更新，从范围和调整幅度上来看，都是一次具有显著规模与重要意义的更新，这对药企提出了更高标准，监管也会更严，因此药企需要更加重视不溶性微粒检测，主动适配新规，保障药品质量。可以预见，随着该标准的实施，中国药典将在全球药典体系中进一步提升权威性和兼容性，为保障公众用药安全与推动医药产业国际化发展提供坚实支撑。

此外，值得关注的是，近年来 USP 在 <1788> 通则中新增动态图像法作为不溶性微粒检测的第三法，该方法能通过颗粒形貌分析作为传统光阻法的正交方法，适用于生物药研发中蛋白聚集体的分析，适配眼用制剂等高风险领域的微粒监控，目前为推荐研究方法，未纳入<788>

强制放行标准，现行产品放行仍以光阻法和显微计数法为主。结合 2025 版中国药典向国际标准靠拢的趋势，未来我国药典或可能借鉴这一技术方向，尤其在生物药、复杂制剂等领域探索其应用价值。药企可关注这一动态，以适配潜在的标准升级需求[9]。

参考文献：

- [01] 张军，宁保明，韦石凤，等.2025 年版《中国药典》(四部)通用技术要求和指导原则增修订概况[J].中国药品标准，2025,26(1):34-43.
- [02] 李月，沙先谊。各国对注射液不溶性微粒的监管要求及在生物技术药物的应用思考[J].中国药事，2024,38(1):11-23.
- [03] USP<788>ParticulateMatterinInjections[S].Rockville:UnitedStatesPharmacopeialConvention,2020.
- [04] 中华人民共和国药典（四部）<4206>药包材不溶性微粒测定法[S].北京：中国医药科技出版社，2025.
- [05] 包装材料不溶性微粒测定法：YBB00272004-2015[S].国家药品监督管理局，2015.
- [06] Sterileandready-for-fillingemptyglassvialsforinjectablepreparations:ISO21882:2019[S].Geneva:InternationalOrganizationforStandardization,2019.
- [07] EP<2.9.19>ParticulateContamination:SubvisibleParticles[S].Strasbourg:CouncilofEurope,2023.
- [08] 王冬伟，李文丽，熊巍，等.《中华人民共和国药典》(2025 年版)药包材不溶性微粒测定法研究[J].医药导报，2024,43(11):1740-1744.
- [09] USP<1788>MethodsfortheDeterminationofSubvisibleParticulateMatter[S].Rockville:UnitedStatesPharmacopeialConvention,2020.