

2025 年中国药典不溶性微粒检测相关解读

一、CP<0903>不溶性微粒检查法 章节更新解读

不溶性微粒作为药品中潜在的质量风险因素，不溶性微粒作为药品中不容忽视的颗粒杂质，其来源广泛，可能在药品生产、运输、储存及使用的多个环节混入。进入人体血液循环后，这些不溶性微粒可能会引发炎症、肉芽肿、血栓等严重健康问题，甚至可能与肿瘤发生有关，其控制水平直接关联临床用药安全性。2025 版《中国药典》<0903>章节对光阻法检测体系进行了修订。本次修订围绕检测方法、判定标准及数据管理等维度进行优化，为制药行业提供了更科学、更严谨的微粒控制技术规范。以下为对 2025 年 CP<0903>不溶性微粒检查法 更新部分的解读。

项目	2025 年中国药典	2020 年中国药典
适用范围	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	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 $1.0\mu\text{m}$ 的微孔滤膜滤过	本法所用微粒检查用水（或其他适宜溶剂），使用前须经不大于 $1.0\mu\text{m}$ 的微孔滤膜滤过
检测用水要求（光阻法）	取 5 份检查，每份 5mL，25mL 中含 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒数应在 25 粒以下，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒数应在 5 粒以下	取 50mL 测定，要求每 10mL 含 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒数应在 10 粒以下，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒数应在 2 粒以下

取样量(标示装量 25mL 以下注射液)	标示装量为 25mL 以下的注射液或注射用浓溶液, 除另有规定外, 取供试品至少 4 个, 使总体积不少于 25mL.....也可采用适宜的方法, 在洁净工作台上用水将容器外壁洗净, 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), 置于取样杯中.....	标示装量为 25mL 以下的静脉用注射液或注射用浓溶液, 除另有规定外, 取供试品至少 4 个, 分别按下法测定.....也可采用适宜的方法, 在洁净工作台小心合并至少 4 个供试品的内容物(使总体积不少于 25mL), 置于取样杯中.....依法测定至少 4 次, 每次取样应不少于 5mL
仪器校准周期	所用仪器应定期校准, 至少每年校准一次	所用仪器应至少每 6 个月校准一次

1. 适用范围的调整

2020 年中国药典 CP0903 检测适用范围为: 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。

在 25 年药典中, 删去了 0903 这一章节中的“静脉用”前缀, 而在通则 0102 中规定了不溶性微粒需检测的适用范围。2025 年中国药典 CP0903 要求检测不溶性微粒大小和数量的制剂类型是: 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。适用范围有所扩增, 例如, 以临床常用的 注射用利多卡因 为例: 2020 版仅要求静脉用剂型检测微粒, 而 2025 版规定, 若该药物用于椎管内麻醉(如腰麻), 即便剂型相同, 也需按新规检测微粒, 确保药物通过特殊注射方式进入体内时的微粒安全性。

2. 检测用水要求的调整

20 年药典 CP0903 规定, 微粒检查用水要求, 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。

25 年药典 CP0903 规定, 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。

这一调整明确了微粒检查用水的测定体积和份数, 取样量由 50mL 变更为 25mL, 数据更

直观。

3.25mL 以下样品检测取样量

20 年药典规定，标识装量 25mL 以下样品，取供试品至少 4 个，分别测定并记录数据，弃第一次测定数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果，或合并至少 4 个样品，使总体积不小于 25mL，再测定至少 4 次，每次取样量不少于 5mL；

25 年药典规定，标识装量 25mL 以下样品取供试品至少 4 个，应确保总体积不少于 25mL，再分别测定，或合并至少 10 个样品的内容物，使总体积不小于 25mL，也可以使用微粒检查用水或其他溶剂稀释至 25mL，再测定至少 4 次，每次取样量不少于 5mL。

20 年版本规定取供试品 4 个分别测定时未明确体积要求，25 年对于取样量的要求更严谨，且允许稀释样品至 25mL 体积，对于体积少的样品来说更方便。

3. 仪器校准周期调整

2025 年 CP0903 中规定，光阻法仪器校准频率从“至少每 6 个月校准一次”调整为“至少每 1 年校准一次”。这一调整看似放宽了对校准频率的要求，实际上，在此期间如何保证检测结果的可靠性这个问题需要更认真地对待。

在两次校准之间确保数据的可信度，一般有两种方法，一是使用可以对测试结果进行再计算的仪器和软件，采用校准之后的 **calibration** 对结果进行重新计算；二是在两次校准之间使用低成本的标粒进行系统适用性验证，以确保仪器的检测性能稳定，特别是对于那些对时效性要求较高的项目，由于无法等到校准后再重新计算结果，这种验证显得尤为重要，能够有效保证检测结果的可靠性，例如某些欧洲医药客户可能每两周就要进行一次不溶性微粒检测仪的性能确认。建议根据自身实际情况，选择合适的验证方法，并将其纳入日常质量控制体系中。

因此，这一改动对仪器本身性能的要求反而更加严格，仪器要在更长的时间内保持检测性能的稳定和结果的可靠性。

25 年药典不溶性微粒检测 0903 章节，核心检测要求和结果判定未发生实质性变化，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。

二、新增章节：CP<4206> 药包材不溶性微粒测定法

此前，2020 年版药典的药包材通用要求指导原则 CP<9621>中，未专门规范不溶性微粒检

测，相关控制依赖《国家药包材标准》（YBB）的分散规定（如 YBB00272004-2015 仅针对部分包装材料）。2025 年版药典药包材通用要求指导原则 CP<9621> 规定了药包材的质量控制应包含不溶性微粒检测，再通过独立章节<4206>药包材不溶性微粒测定法 实现了药包材微粒检测的药典体系化管控，是对中国药典的关键升级，药包材质量标准体系在构建上进行了重要创新，形成了更加完善全面，更具指导意义的标准体系。

项目	4206 药包材不溶性微粒测定法	0903 不溶性微粒检查法
适用范围	注射剂包装用橡胶密封件、塑料包装系统及组件、预灌封注射器活塞、笔式注射器卡式瓶系统、药品包装金属容器等药包材	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
检测类型	药包材（橡胶塞、塑料容器 / 组件、注射器活塞、卡式瓶系统、金属容器等）	液态注射剂（含标示装量不同的注射液、注射用浓溶液、无菌粉末溶解液等）
样品处理	橡胶塞：振荡（300 转 / 分 ±10 转 / 分，20 秒），静置 15 分钟，测定时弃第一次数据，取后续平均值 塑料容器：模拟生产工艺灌装、封口、灭菌（或预灌装处理），翻转后静置 15 分钟，测定同橡胶塞 组件/活塞/卡式瓶系统：针对性振荡、灌装、翻转处理，静置后测定，操作更复杂（如预灌封注射器需充装、翻转、排液等）	注射剂：按标示装量处理（如 25mL 以上 / 以下，无菌粉末溶解后处理），取样后静置、搅拌（避免气泡），测定时弃第一次数据，取后续平均值 对黏度高的注射剂需稀释后测定

结果判定	未明确统一微粒数量标准，主要通过多次测定取平均值作为结果，关注药包材自身微粒污染	明确每 mL 微粒数量标准（如 100mL 及以上注射液，10µm 及以上 ≤25 粒，25µm 及以上 ≤3 粒；100mL 以下，10µm 及以上 ≤6000 粒，25µm 及以上 ≤600 粒）
试验环境仪器校准	4206 同 0903 保持一致，具体见前文	

CP2025 <4206> 药包材不溶性微粒测定法 同 CP2025<0903>不溶性微粒检测通则比对如下：

三、新增章节：CP<3903> 眼用注射剂不溶性微粒检测

美国药典等国际标准均已对眼内注射剂中的不溶性微粒实施了严格的质量控制。此前，中国药典在静脉注射剂不溶性微粒标准上已与国际接轨，但对于特定部位使用的特殊制剂（如眼用注射剂）的质量标准尚显不足，缺乏专门针对眼内注射剂的不溶性微粒检测方法和判定标准。因此，2025 年药典针对眼用注射剂出了专章<3903> 生物制品眼内注射剂不溶性微粒检查法，对标 USP<789>眼科溶液中的颗粒物质。以下是 USP789 和 CP3903 的对比：

项目	CP3903	USP789
适用范围	仅适用于注射部位为玻璃体内、前房内、视网膜下、脉络膜下、角膜内、巩膜内、脉络膜上腔等眼内组织的生物制品注射剂	眼科溶液，包括由无菌固体制成的溶液；混悬剂、乳剂、凝胶和医疗设备除外
检测方法	第一法为光阻法，第二法采用显微镜法	第一法为光阻法，第二法采用显微镜法
测试步骤	光阻法：眼内注射液合并至少 4 个供试品内容物，脱气泡后测定；眼内注射用无菌粉末加微粒检查用水溶解后测定	参考 USP<788>

结果判定	每 1mL 供试品中，含 $\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒数不得过 50 粒，含 $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒数不得过 5 粒，含 $\geq 50\mu\text{m}$ 的微粒数不得过 2 粒	每 1mL 供试品中，含 $\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒数不得过 50 粒，含 $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒数不得过 5 粒，含 $\geq 50\mu\text{m}$ 的微粒数不得过 2 粒
特殊要求	1. 微粒检查用水不得含有 $50\mu\text{m}$ 及 $50\mu\text{m}$ 以上的微粒	1. 取样计划需考虑产品体积、历史颗粒数、颗粒尺寸分布和单位间颗粒计数的可变性
	2. 检测环境及对仪器的一般要求等参考不溶性微粒检查法通则 CP<0903>	2. 高粘度样品可适当稀释以降低粘度

2025 年中国药典在不溶性微粒检测上实现多方面优化：0903 章节扩展至鞘内、椎管内等注射制剂，调整检测用水取样规则并优化仪器校准周期；新增 4206 药包材检测法，针对橡胶塞等细化操作；专章 3903 对标国际，为眼用注射剂建立微粒检测标准，从制剂到包材、特殊部位用药形成更严密的质量控制体系，强化临床用药安全。

四、AccuSizer® A2000 不溶性微粒分析仪——药典合规检测的首选方案

AccuSizer® A2000 不溶性微粒检测仪采用单颗粒光学传感计数（Single Particle Optical Sizing, SPOS）技术，为注射剂中不溶性微粒检测提供安全、快捷、高效、可靠的解决方案。

1、关于 AccuSizer® A2000 不溶性微粒检测仪：

仪器具备 1024 个数据通道及 32 个自定义通道，实现 $0.01\mu\text{m}$ 精度的超高分辨率检测，灵敏度达 10PPT 等级。支持 $50\mu\text{L}$ 微量进样（选配）、自动进样（可选配 CETAC 96 孔板）及自动稀释模块，兼容水相和有机相。传感器支持现场校准，无需返厂，模块化设计可灵活拓展功能。

AccuSizer® A2000 不溶性微粒检测仪具备仪器控制、数据采集、数理统计分析、出具报告以及权限管理、用户管理、数据安全性、审计追踪和电子签名等功能，完全符合 FDA 21 CFR Part11 法规对数据完整性的要求。可用于注射剂、眼用制剂、蛋白质注射液、药包材等场景的不溶性微粒检测。

2、AccuSizer® A2000 不溶性微粒检测仪如何成为 25 年药典合规检测方案的首选：

AccuSizer® A2000 不溶性微粒检测仪符合中国药典 CP<0903>、CP<3903> 与美国药典 USP<788>、USP<789> 等国际标准，内置 ChP/USP/JP/EP/WHO 等法规报告模板，符合 FDA 21 CFR Part11 法规对数据完整性的要求，符合 cGMP 的管理规范。符合新增的 CP<3903>等章节监测要求，在国际标准适用如 USP<789>等场景中已有成熟应用案例。

AccuSizer® A2000 不溶性微粒检测仪采用的原理是光阻法和光散射法技术融合，将传统光阻法 2.0 μm 的检测下限下探至 0.5 μm ，还支持模块化升级至 A9000、搭载 FX-Nano 传感器，检测下限可进一步拓展至 0.15 μm ，不仅满足当下的药典和各种规范要求，更能满足将来的行业趋势要求，提前适配各国药典法规对 2 μm 以下微粒的检测预期。

除不溶性微粒检测外，AccuSizer® A2000 不溶性微粒检测仪采用的 SPOS 技术，还适配 2025 年药典新增的 0982 第四法（传统光阻法不适用），可满足对乳剂、混悬剂等制剂的粒度分布检测需求。