

眼内注射剂不溶性微粒：2025 版《中国药典》<3903>解读

摘要：随着眼科给药技术的不断发展与监管体系的国际化接轨，2025 年版《中国药典》（ChP）四部正式新增了<3903> 生物制品眼内注射剂不溶性微粒检查法专章^[1]。在过去，我国药典虽然对静脉注射剂的不溶性微粒检测有明确规范（如通则<0903>）^[2]，但并未针对眼内组织这一极度敏感的给药途径设立独立标准。新增的<3903>专章填补了这一空白，专门适用于注射部位为玻璃体内、前房内、视网膜下、脉络膜上腔等眼内组织的生物制品注射剂，加强了对生物制品眼内注射剂的安全性控制。

关键词：眼科给药： 眼内注射剂，不溶性微粒，ChP<3903>

一、为什么要新增？

人体的眼内组织（尤其是玻璃体和视网膜）是一个微小且高度封闭的空间。区别于静脉注射中的微粒可随血液循环在全身分布或被网状内皮系统吞噬，注入眼内的不溶性微粒可能在局部滞留或蓄积，产生长期的健康危害。

近年研究表明，眼内注射液中哪怕是微小的不溶性微粒（如来源于包材脱落、硅油微滴或因物理作用产生的蛋白质聚集体），也可能引发严重的眼部并发症^[6-8]。过量微粒在眼内可能导致无菌性眼内炎症、飞蚊症、眼压升高（进而增加青光眼风险），甚至刺激眼内细胞介导的免疫反应。特别是在生物大分子药物（如抗 VEGF 单抗、融合蛋白）给药中，硅油微滴等界面可能促进蛋白吸附、构象变化和聚集，从而增加潜在免疫原性风险。因此，对眼内注射液的不溶性微粒实施区别于普通注射剂的专属性管控，是保障患者视力与用药安全的重要措施。

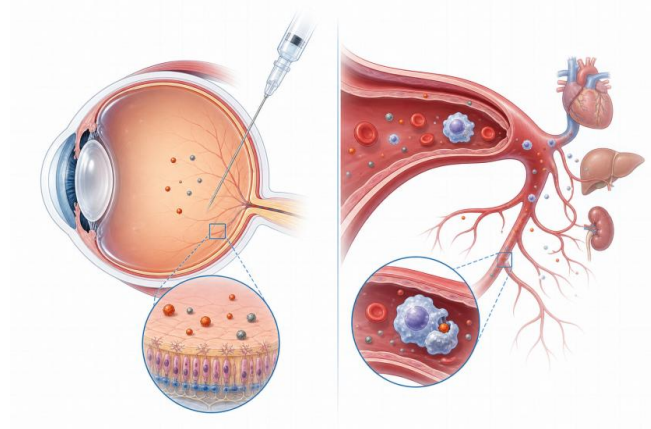


图 1：眼内注射与静脉注射的微粒暴露差异示意图

二、<3903>光阻法核心条款解读

<393903> 与<0903>均以光阻法为第一法、显微计数法为第二法。以下从检查用水、取样方式、限度和方法适用性等方面，将<3903>与通则<0903>及最新版 USP <789>进行对比。需要注意的是，USP <789>自 2024 年 5 月 1 日起已更名为“Subvisible Particulate Matter in Intraocular Solutions（眼内溶液中亚可见微粒）”，适用定位更明确。^[3]

1. 检查用水规定的显著收紧：

原有的通则<0903>要求光阻法所用微粒检查用水在 25mL 中含 10 μ m 及以上微粒不超过 25 粒、25 μ m 及以上不超过 5 粒。而<3903>不仅继承了上述水质要求，还特别增加了一条“一票否决”的红线要求——检查用水不得含有 50 μ m 及 50 μ m 以上的微粒。这要求实验室在水系统维护和前端过滤除杂上必须采取更加极致的管控措施。

2. 取样与操作细则的差异化：

眼内注射液由于给药途径的特殊性，通常装量极小且生物药物成本高昂。

在通则〈0903〉中，对于标示装量低于 25 mL 的制剂，可取至少 4 个供试品并确保总体积不少于 25 mL；采用合并检测路径时，则需合并至少 10 个供试品的内容物至不少于 25 mL，每次取样不少于 5 mL。〈3903〉针对眼内注射液的低装量特点，要求在洁净工作台小心合并至少 4 个供试品的内容物至适宜体积，轻柔混匀后静置 2 分钟或适当时间脱泡，再置于取样器上，不加搅拌或转动，依法至少测定 4 次，每次进样体积不少于 1 mL；弃去第一次测定数据，取后续 3 次测定数据的平均值作为测定结果。

这一改动降低了单次检测所需进样的体积门槛，在保留重复测量要求的同时，降低样品消耗，避免了为凑够大检测体积而浪费大量昂贵生物样本或过度稀释导致结果失真的问题。

3. 结果判定标准：与 USP <789>限度衔接

<393904> 的光阻法限度与 USP <789>采用相同的三个关键粒径阈值。对比内容如下表所示：

检测粒径	通则<0903> (≥100mL 注射液, 光阻法)	<3903> 生物制品眼内注射剂 (光阻法)	USP <789>眼内溶液 (光阻法)
≥10μm	≤ 25 粒/mL	≤ 50 粒/mL	≤ 50 粒/mL
≥25μm	≤ 3 粒/mL	≤ 5 粒/mL	≤ 5 粒/mL
≥50μm	无特定限制	≤ 2 粒/mL	≤ 2 粒/mL

注：此处仅选择〈0903〉中按 mL 计数的大容量注射液限度进行同单位比较；小容量普通注射剂按每容器判定，不能直接作数值严宽比较

从表中可见，〈3903〉与 USP <789>在≥10 μm、≥25 μm 和≥50 μm 三个阈值上的限度一致。与〈0903〉针对大容量注射液的限度相比，〈3903〉在 10 μm 和 25μm 相应限度数值高于〈0903〉大容量注射液限度，但新增了≥50 μm 不得超过 2 粒/mL 的控制。因此，其监管重点是针对眼内给药风险建立专属性限度和低装量检测程序。

三、国外药典要求与眼内注射领域的行业关注

1. 最新版 USP <789>的监管要点

USP <789>现行章节名称为《眼内溶液中亚可见微粒》，该章要求眼内溶液按〈790〉进行目视检查，达到基本无可见微粒，并按照〈789〉规定的方法和限度控制亚可见微粒。其光阻法限度为：≥10 μm 不超过 50 粒/mL、≥25 μm 不超过 5 粒/mL、≥50 μm 不超过 2 粒/mL。USP 在 2025 年修订提案的说明中进一步澄清：章节取消强制的两阶段检测，是为了给企业更多方法选择；先做光阻法、必要时再以显微计数法确认的“两阶段”路径仍然可接受，企业可依据产品特性和方法适用性选择方案。^[3-4]

2. 日本药典（JP）的管理思路：纳入注射剂统一控制框架

与 USP 〈789〉和《中国药典》〈3903〉设置眼内制剂专属性限度的思路不同，JP XIX 并未设置与 USP 〈789〉完全对应的眼内注射液亚可见微粒专章，而是将注射剂统一纳入一般试验法〈6.07〉“注射剂的不溶性微粒子试验法”进行管理。该体系重点控制≥10 μm 和≥25 μm 微粒，并根据装量按每毫升或每容器进行判定；对于低装量或蛋白类注射剂，则强调小体积测量准确性、合理合并样品和避免气泡，并明确蛋白注射剂不宜采用超声脱泡。JP XIX 同时删除了原〈6.17〉“蛋白质医药品注射剂的不溶性微粒子试验法”，相关要求已整合至修订后的〈6.07〉。

需要注意的是，日本药典〈6.08〉“点眼剂的不溶性微粒子试验法”主要适用于点眼液，不应直接作为玻璃体内、前房内等眼内注射剂的判定依据。因此，与 USP 〈789〉及《中国药典》〈3903〉相比，日本药典目前在通用章节层面并未另设“ $\geq 50\ \mu\text{m}$ 不超过 2 粒/mL”的眼内注射专属性限度，而是以注射剂通用要求、具体品种标准及产品风险评估共同实施控制。^[5]

3. 眼内注射领域关注：风险来自药液、包材与给药操作的共同作用

眼内注射领域对不溶性微粒的关注具有鲜明的专属性。Dounce 等直接研究玻璃体内注射用抗 VEGF 药物的转移注射器和预灌封注射器，发现硅化胰岛素注射器颗粒负荷较高；不同润滑体系、药液与注射器接触时间、储存和振荡均会改变最终注入玻璃体的颗粒水平。^[6] Melo 等还证实，临床常用注射器在弹击或振动后可能释放更多硅油微滴，建议眼内注射前避免弹击或剧烈振荡，并优先评估低硅油或无硅油给药系统。^[7] 因此，眼内制剂的颗粒控制不应只考察“灌装结束时的药液”，而应覆盖容器密闭系统、针具、分装/转移过程、运输振动和货架期末的完整给药链条。



图 2：眼内注射剂中潜在微粒的来源示意图

四、检测难点、与〈3903〉的差异及操作注意事项

眼内注射生物制品常同时具有低装量、高价值、较高黏度、易起泡和蛋白易聚集等特点。其检测难点首先来自样品量：〈3903〉将单次进样降至不少于 1 mL，使方法能够适配低装量眼内制剂，但与此同时，管路死体积、首次弃样、体积准确度和单个气泡造成的相对误差都会被放大。其次，蛋白聚集体、硅油微滴与外源固体颗粒可能同时存在，而光阻法只能按光学等效粒径计数，不能直接判断颗粒来源；异常结果应结合显微计数或流动成像等正交技术调查。再

次，样品若经剧烈振荡、快速抽吸或反复推拉，既可能形成气泡，也可能促使硅油脱落及蛋白聚集，从而使检测过程本身改变被测样品。[6-8]



图 3：较高黏度样品移取操作示意（图片来源：CDC / Unsplash，依据 Unsplash License 使用）

与常规注射剂<0903>相比，<3903>的设计逻辑并非简单地把所有限度收紧。普通注射剂进入体循环后，部分微粒可被稀释、分布或由网状内皮系统清除；眼内注射则把微粒直接送入体积很小、相对封闭且与视网膜等精细组织邻近的空间。玻璃体内药物常需长期重复注射，微粒暴露可能累积；较大颗粒还可能影响视轴或房水流出。因此，<3903>一方面采用至少 4 支合并、每次不少于 1 mL 的低装量程序，避免为满足大体积检测而过度消耗或稀释样品；另一方面增加 $\geq 50\ \mu\text{m}$ 不超过 2 粒/mL 及检查用水不得含 $\geq 50\ \mu\text{m}$ 微粒的控制，突出对可能产生直接机械影响的大颗粒和背景污染的防范。其重点是“眼内给药风险的专属性控制”，而不是在每一个粒径段都严于<0903>。

针对上述检测难点，眼内注射剂对检测设备的进样体积、稳定性及粒径分辨能力提出了更高要求。因此，除满足药典规定外，还需结合样品量小、组分复杂等特点选择适宜的检测系统。

在此背景下，AccuSizer A2000 USP 的优势首先体现在低体积、可控体积进样。其注射泵可处理约 $150\ \mu\text{L} \sim 25\ \text{mL}$ 的样品体积，能够以受控体积完成 1 mL 级进样，并可在测试后回收样品；这有助于减少珍贵样品消耗并降低人工移液带来的体积误差。



图 4: AccuSizer A2000USP 不溶性微粒分析仪

其次, AccuSizer 采用单颗粒光学传感 (SPOS), 对颗粒逐一计数和分级。其 LE400 传感器标称范围为 0.5~400 μm , 具备多粒径通道, 可同时报告 10、25、50 μm 阈值及更完整的粒径分布; 相较只输出少数阈值的传统计数器, 丰富的分布信息更有利于识别异常批次、清洗残留或颗粒来源变化。

第三, 设备具备支持 21 CFR Part 11 合规的安全管理和审计功能, 并支持自动化报告, 有利于审计追踪、权限管理和结果复核。是否满足企业数据完整性要求, 仍取决于具体软件版本、账户与权限配置、验证状态、备份策略和实验室 SOP。

实际检测时建议重点控制以下环节:

① 在洁净环境中操作, 验证检查用水或适宜溶剂, 确认其中不得含 $\geq 50 \mu\text{m}$ 微粒; 同时将容器空白作为方法背景控制进行评估;

② 进样前轻柔混匀样品, 静置 2 分钟或适当时间充分脱泡, 避免剧烈振摇、快速抽吸、反复推拉和不必要的超声, 以免引入气泡、促进硅油脱落或诱导蛋白聚集; 样品置于取样器后, 应按照〈3903〉要求不加搅拌或转动, 避免检测操作本身改变颗粒状态;

参考资料

- [1] 国家药典委员会. 2025 年版《中国药典》四部通则<3903> 生物制品眼内注射剂不溶性微粒检查法.
- [2] 国家药典委员会. 2025 年版《中国药典》四部通则<0903> 不溶性微粒检查法.
- [3] United States Pharmacopeia. General Chapter <789> Subvisible Particulate Matter in Intraocular Solutions. USP-NF. doi:10.31003/USPNF_M99587_20101_01.
- [4] United States Pharmacopeia. <789> Subvisible Particulate Matter in Intraocular Solutions: Revision Proposal/Briefing, Case ID SUB-2214, 2025.
- [5] Japanese Pharmacopoeia. <6.07> Insoluble Particulate Matter Test for Injections. Nineteenth Edition, 2026.
- [6] Dounce SM, Laskina O, Goldberg RA. Particulate Matter From Syringes Used for Intravitreal Injections. Retina. 2021;41(4):827-833. doi:10.1097/IAE.0000000000002947.
- [7] Melo GB, et al. Release of Silicone Oil Droplets From Syringes. Int J Retina Vitreous. 2019;5:1. doi:10.1186/s40942-018-0153-8.
- [8] Anderson WJ, et al. Mechanisms of Sterile Inflammation After Intravitreal Injection of Antiangiogenic Drugs: A Narrative Review. Int J Retina Vitreous. 2021;7:37. doi:10.1186/s40942-021-00307-7.