

国内外主流药典中可见异物检查方法的比较与分析

于丹¹, 李静^{1*}, 余立², 韩颖¹, 尚悦³, 徐昕怡³, 张军^{3*}, 史莹莹¹ (1. 北京科兴生物制品有限公司, 北京 100085; 2. 北京市药品检验研究院, 北京 100001; 3. 国家药典委员会, 北京 100061)

摘要 目的: 探析国内外各主流药典中可见异物检查的分析方法, 为《中国药典》中可见异物检查法的升版提出一些思路和建议。方法: 通过查阅国内外各主流药典, 分别从可见异物的定义、人工灯检法、可见异物的判定标准等方面进行分析比对, 总结国内外各主流药典的异同点。结果: 各主流药典对可见异物的定义、判定标准等方面均存在差异, 对于人工灯检法的检验人员、光源、光照强度、检查数量的要求以及具体的操作方法等均有不同, 各主流药典均有所长及所短, 检验参数相辅相成, 并相互制约。结论: 建议《中国药典》结合各主流药典的优缺点和中国企业的现状, 对可见异物检查法的内容进行完善, 从而更好地保证药品的质量以及人民的用药安全。

关键词: 可见异物; 人工灯检法; 检查人员; 检验操作方法; 判定标准

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)07-0783-013

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.07.009

Comparison and Analysis of Visible Particle Inspection Methods in Domestic and International Pharmacopeias

Yu Dan¹, Li Jing^{1*}, Yu Li², Han Ying¹, Shang Yue³, Xu Xinyi³, Zhang Jun^{3*}, Shi Yingying¹ (1. Sinovac Biotech Co., Ltd., Beijing 100085, China; 2. Beijing Institute for Drug Control, Beijing 100001, China; 3. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China)

Abstract Objective: This article aims to study the analysis methods of visible particles test in the major Pharmacopeias worldwide and to provide some suggestions and ideas for the upgrade of the visible particles test in the Chinese Pharmacopoeia. **Methods:** Through reviewing the major Pharmacopeias worldwide, the definition of visible particles, the manual visual inspection, and the judgment standards of visible particles were analyzed and compared, and the similarities and differences of the major Pharmacopeias worldwide were summarized. **Results:** The Pharmacopeias worldwide were differences in the definition and judgment standard of visible particles, and there were differences in the requirements for detecting personnel, light sources, light intensity, inspection quantity, and specific operation methods of manual visual inspection. Different Pharmacopeias showed certain strengths and weaknesses, and the detection parameters were both complementary and constrained. **Conclusion:** It is suggested that the Chinese Pharmacopoeia should combine the advantages and disadvantages of major Pharmacopeias worldwide, meanwhile, based on the current situation of Chinese enterprises, to further improve

基金项目: 中国医药质量管理协会《疫苗注射剂可见异物研究》

作者简介: 于丹 Tel: 15010546290; E-mail: hanying8042222@126.com

通信作者: 李静 Tel: (010) 82799820; E-mail: lij@sinovac.com

张军 Tel: (010) 67079583; E-mail: zhangjun@chp.org.cn

the content of the visible particles test and ensure the quality of drugs and the safety of people's medication.

Keywords: visible particles; manual visual inspection; inspector; inspection procedure; judgment standards

注射剂、滴眼剂中可见异物的存在会影响药品的质量,会影响临床使用的有效性和安全性。尤其是注射剂,当可见异物进入血管,会造成微循环障碍,可能引起静脉血管炎^[1-2]、血栓^[3]、变态反应等;也可能会间接带来细菌微生物,从而导致热原现象^[4];亦或是血液中的纤维蛋白附着在可见异物上形成血栓,流经心脑血管时,对人体健康造成更严重的危害^[5-7]。

可见异物的存在是注射产品召回的十大原因之一^[8],美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)官网每年都会公布因可见异物产生的药品召回事件,我国注射剂的上市质量抽检发现可见异物问题也不鲜见,因此可见异物的检查与控制对保证注射剂、滴眼剂的质量有着重要意义。

《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)对于可见异物的检查收录在“通则0904可见异物检查法”中,其他各主流药典均收录了可见异物检查的相关内容,为了更好地研究可见异物检查法,本文通过对《中国药典》2020年版(ChP 2020)、《美国药典》2024年版(USP-NF 2024)、《欧洲药典》第11.0版(EP 11.0)、《英国药典》2023年版(BP 2023)、《日本药局方》第18版(JP 18)和《国际药典》第11版(IP 11)

中的可见异物检查相关规定进行分析比对,从科学性、合理性、可行性、必要性及对检验结果和药品质量影响的重要性等角度对各药典之间的异同点进行综合分析和评价,同时结合实际生产与质量控制中的经验,对ChP 2020中通则0904可见异物检查法的完善提出一些建议。

1 国内外各主流药典涉及可见异物的章节

ChP 2020中通则0904收录了可见异物检查法^[9], USP-NF 2024中为<790>Visible Particulates in Injections(注射剂中的可见颗粒物)^[10]和<1790>Visual Inspection of Injections(注射剂的目视检查)^[11], EP11.0在通则2.9.20中收录了Particulate Contamination: Visible Particles(微粒污染物:可见颗粒物)^[12], BP 2023中为Appendix XIII B. Particulate Contamination: Visible Particles(附录XIII B.微粒污染物:可见颗粒物)^[13], IP 11中为5.7.2 Visible Particles(可见颗粒物)^[14], JP 18中为6.06 Foreign Insoluble Matter Test for Injections(注射剂中的外来不溶物检查)^[15]和6.11 Foreign Insoluble Matter Test for Ophthalmic Liquids and Solutions(眼科制剂中的外来不溶物检查)^[16]。上述各药典涉及可见异物的章节详见表1,后续文章中在描述各国药典时均指表1中提到的版本,不再赘述版本号。

表1 国内外各主流药典涉及可见异物的章节

药典名称	现行版本	收录章节
ChP	ChP 2020	通则 0904 可见异物检查法
USP	USP-NF 2024	<790>Visible Particulates in Injections(注射剂中的可见颗粒物) <1790> Visual Inspection of Injections(注射剂的目视检查)
EP	EP 11.0	2.9.20 Particulate Contamination: Visible Particles(微粒污染物:可见颗粒物)
BP	BP 2023	Appendix XIII B. Particulate Contamination: Visible Particles(附录 XIII B.微粒污染物:可见颗粒物)
IP	IP 11	5.7.2 Visible particles(可见颗粒物)
JP	JP 18	6.06 Foreign Insoluble Matter Test for Injections(注射剂中的外来不溶物检查) 6.11 Foreign Insoluble Matter Test for Ophthalmic Liquids and Solutions(眼科制剂中的外来不溶物检查)

2 可见异物的定义

ChP 2020中将可见异物描述为“是指存在于注射剂、眼用液体制剂和无菌原料药中的目视可以观测到的不溶性物质。其粒径或长度通常大于 50 μm”；EP、BP、IP对于可见异物的定义相似，指出了可见异物“是不希望存在于溶液中的、移动的、不溶解的微粒”；JP除此之外还指出可见

异物具有外来的属性。USP也指出了可见异物是不希望存在的、移动的、不溶解的，并根据来源将可见异物详细分为三类：固有异物（产品特性所固有的颗粒）、内源性异物（来自生产设备、产品配方或容器系统的颗粒）和外源性异物（源自生产环境的颗粒，是生产工艺外的异物）。具体详见表2。

表 2 各主流药典关于可见异物的定义

药典	英文	译文
ChP	N/A	可见异物是指存在于注射剂、眼用液体制剂和无菌原料药中的目视可以观测到的不溶性物质。其粒径或长度通常大于 50 μm。
USP	<p><790>Visible Particulates in Injections Mobileundissolved particles, other than gas bubbles, unintentionally present in the solutions. <1790>Visual Inspection of Injections 4.1 Extrinsic, Intrinsic, or Inherent Particles Extrinsic Those that are foreign to the manufacturing process are exogenous or “extrinsic” in origin;these include hair,non-process-related fibers, starch, minerals, insect parts, and similar inorganic and organic materials. Intrinsic A second category of undesired particles is considered “intrinsic” or from within the process, Process-related intrinsic particles may come from production equipment or primary packaging materials that were either added during processing or not removed during container or close cleaning and preparation. Inherent Particles A third category is that of an inherent particle type that varies with dosage form and includes solutions, suspensions, emulsions, and other drug delivery systems that are designed as particle assemblies (agglomerates,aggregates).</p>	<p><790> 注射剂中的可见颗粒物 是移动的、不溶解颗粒（气泡除外），是不希望出现在溶液中的。 <1790> 注射剂的目视检查 4.1 外源性、内源性和固有的颗粒 外源性颗粒 是指与生产过程无关的、被认为是外部引入的颗粒或与药物自身无关的“非固有的”颗粒；其中包括头发，与加工无关的纤维、淀粉、矿物质、昆虫残体以及类似的无机和有机物质。 内源性颗粒 第二种颗粒认为是“内源性的”，即来自生产过程中的微粒，生产过程中产生的颗粒可能来自于生产设备或初级包装材料，这些材料要么在生产过程中添加，要么在制备过程中未去除。 固有的颗粒 第三类是固有颗粒类型，其随剂型而变化，包括溶液、悬浮液、乳剂或其他设计为颗粒（附聚物、附聚体）的药物输送系统。</p>
BP/EP	Particulate contamination consists of mobile undissolved substances, other than gas bubbles, unintentionally present in liquid preparations.	微粒污染物是指移动的、不溶解的微粒（气泡除外），是不希望出现的。
JP	Insoluble particulate matters in injections and parenteral infusions consist of extraneous, mobile undissolved particles, other than gas bubbles, that are unintentionally present in the solutions.	注射剂和非肠道输液中的不溶性颗粒物是指外来的、移动的、不溶解的颗粒（气泡除外），是不希望出现在溶液中的。
IP	Particulate contamination of injections and parenteral infusions consists of extraneous, mobile, undissolved particles, other than gas bubbles, unintentionally present in the solutions.	注射液和非肠道输液中的微粒污染物是指外来的、移动的、不溶解的微粒（气泡除外），是不希望出现在溶液中的。

归纳起来,上述药典指出了可见异物具有以下特点:1)是不溶解于药液中的;2)在一定条件下目视可以观测到;3)是药品研发者或生产者不希望在药品溶液中出现的;4)可移动的;5)外来的。第一点所有药典均提到了。第二点只有ChP明确在定义中提到了。“3)和4)”只有ChP没有提到。“5)”只有JP和IP提到了。从科学性分析,可见异物用前3个特点来定义较为适宜,“4)和5)”则不是必须的,因为可见异物有时是从外界引入的,在一定条件下确实也可以移动,但如果说必须是外来引入的且具有移动性才是可见异物则是不够准确和全面的。

关于可见异物来源的详细分类,国内起草单位在历次药典宣贯中也有提及,甚至早于USP,只是分类方法有所不同。国内将注射液和滴眼液在货架贮存期间逐渐产生出的可见不溶性物质叫做内源性可见异物,是由于药品稳定性差导致发生成分降解、水解、蛋白变性,或处方组成存在问题,各成分间相互作用发生聚合、络合等,或由于药物与容器兼容性不好逐渐产生玻璃屑或不溶性物质。而凡是来源于外界带入,比如容器清洁度不够、滤膜纤维脱落、环境、人员和设备管道引入的不溶物,均视为外源性可见异物。因制剂学特点,药物自身的正常固有不可溶物,比如混悬注射液中的药物粒子虽然可见,但不属于异物。ChP中目前没有详分可见异物的来源,也未明确指出可见异物是具有意外存在的这一特点,虽然通则起草单位在历次药典宣贯中都已提到,但将来药典通则修订时建议考虑将此进行补充明确。

此外,ChP中说明了可见异物的粒径或长度通常大于 $50\ \mu\text{m}$,USP则说明可见异物在 $50\sim 250\ \mu\text{m}$ 区间被观察者目视捕捉到的几率会逐渐增大,其他药典没有明确可见异物的尺寸。这一点ChP比较明确,方便药检机构的法定检验,“通常大于 $50\ \mu\text{m}$ ”的描述,即给了人工目视一个参考指导(鉴于目视法的特点,也仅能作为一个参考指导),使仪器检测的校准有了具体可行的统一标尺,“通常”一词的使用也给予了一定的灵活度。USP则更贴近客观实际,事实上,可见异物的目视观察受到观察者、观察条件、异物形态等诸多因素影响,能否被观察到的确就是一个概率问题。

ChP还将可见异物分为明显可见异物和微细可

见异物。明显可见异物是指金属屑、玻璃屑、长度超过 $2\ \text{mm}$ 的纤维、最大粒径超过 $2\ \text{mm}$ 的块状物以及静置一定时间后轻轻旋转时肉眼可见的烟雾状微粒沉积物、无法计数的微粒群或摇不散的沉淀,以及在规定时间内较难计数的蛋白质絮状物等。微细可见异物是指点状物、 $2\ \text{mm}$ 以下的短纤维和块状物等微细可见异物。这个划分对于实验室检验结果的判定和生产中对产品污染程度的判断,以及后续的处置措施都是有意义的。

3 可见异物的检查方法

上述各药典中关于可见异物的检查方法有人工灯检法和光散射法两大类。人工灯检法是上述各药典均采用的检查方法。光散射法是ChP通则可见异物检查法中的第二法。USP <1790> Visual Inspection of Injections(注射剂的目视检查)中还介绍了半自动灯检法和全自动灯检机法。

3.1 人工灯检法

上述各药典对于人工灯检法的描述是基本一致的,即在合适的光源照度下,将待查物置于遮光板边缘处,在明视距离,手持容器颈部,轻轻旋转和翻转容器,使药液中可能存在的可见异物悬浮,分别在黑色和白色背景下目视观察。不反光的黑色背景用于检查无色和白色异物,不反光的白色背景用于检查有色异物。

人工灯检法由检验者目视观测,其结果受外界干扰的因素很多,例如检验者的视力条件、光源及其照度、检品放置的位置、环境、目视时间,以及检验者的经验水平,甚至情绪等都会影响检测结果,尤其对微细可见异物的判定影响更大。上述各药典对这些因素要求不同,这些不同也将导致检验结果的不同。

3.2 检查人员条件

ChP中规定了检查人员应符合的视力条件:远距离和近距离视力测验,均应为4.9及以上(矫正后视力应为5.0及以上);无色盲症。USP <790>、BP、EP、IP及JP中均没有明确检验人员的视力要求。USP <1790>中建议检查人员每小时休息一次;检验人员在培训前需要进行视力和颜色感知测试,允许使用矫正镜片来达到所需视力,检查人员应至少每年重新获得一次资质。各国药典对可见异物检验人员的要求详见表3。

鉴于可见异物检查目视法对于检查人员经验

的要求比较高, 培训后再上岗就显得非常必要。国内各实验室实际上也都会对可见异物检查员进行岗前培训, 但培训方法和要求不尽相同, 这将导致每

位检验者对异物检出掌握尺度的不同, 直接造成检验结果的差异。建议药典通则也将这部分内容进行补充, 以尽量减少由于人员因素造成的影响。

表 3 各主流药典对可见异物检验人员的要求

药典	英文	译文 / 中文
ChP	N/A	远距离和近距离视力测验, 均应为4.9及以上(矫正后视力应为5.0及以上); 无色盲症。
USP	<p><1790>Visual Inspection of Injections</p> <p>6. Inspection Methods and Technologies</p> <p>Inspecting for extended periods of time can cause inspector fatigue and a decrease in inspection performance. On the basis of industry experience, it is recommended that inspectors be given a documented break from performing inspection at least every hour.</p> <p>7. Qualification and Validation of Inspection Processes</p> <p>7.7 Training and Qualification of Human Inspectors</p> <p>Before training, potential inspectors should be tested for visual acuity and color perception. Near-vision performance should be the equivalent of 20/20ft, but not conducted at this distance, and with no impairment of color vision. Both the Snellen and Jaeger charts are useful for verifying visual acuity; they test far and near vision, respectively. The use of corrective lenses to achieve the desired visual acuity is permitted.</p> <p>7.8 Inspector Qualification Requirements</p> <p>The qualification of all inspection personnel utilizes a manual test set to be inspected under normal operating conditions and inspection critical parameters, including inspection timing and sequence, physical environment, and inspection duration.</p> <p>7.9 Requalification</p> <p>Inspectors should be requalified at least annually. Requalification includes a test of visual acuity and testing with at least one product/test set configuration. A single successful inspection of the test set is sufficient for requalification. Requalification may also be necessary if poor performance is observed during routine inspection or if the inspector has been away from the inspection operation for an extended period (e.g., more than 3 months)</p>	<p><1790> 注射剂的目视检查</p> <p>6. 检验方法和技术</p> <p>长时间检查可能会导致检查员疲劳和检查能力下降。根据行业经验, 建议检验员至少每小时休息一次。</p> <p>7. 检验过程的确认和验证</p> <p>7.7 检查员的培训和资格认证</p> <p>培训前, 应对检查员进行视力和色觉测试。近视力表现应为 20/20, 不影响色觉。Snellen 图和 Jaeger 图都有助于验证视力; 他们可以分别测试远视和近视力, 允许使用矫正镜片以达到所需的视力。</p> <p>7.8 检查员资格要求</p> <p>所有检验人员的资质均采用人工测试系列产品, 在正常工作条件下和检验关键参数下进行检验, 包括检验时间和顺序、物理环境、检验时间等。</p> <p>7.9 重新确认</p> <p>检验员的资质应至少每年重新认证一次。再确认包括视力测试和至少一种产品 / 测试系列产品配置的测试。对测试系列产品进行一次成功的检查足以重新确认。如果在日常检查中发现了不良表现, 或者检查员已经离开检查岗位一段时间(例如至少 3 个月)后, 则需要重新确认该资质。</p>
BP	N/A	N/A
EP	N/A	N/A
JP	N/A	N/A
IP	N/A	N/A

3.3 检查用装置的光源和光照强度

目视检查的结果很大程度上会受到检查区域光源和光强的影响。

3.3.1 检查用装置的光源

ChP中明确规定为带有遮光板的日光灯光源；EP、BP、IP对于光源的要求一致，使用配有适宜的遮光白光源和灯光扩散器[例如包含2个13 W荧光灯管的观察照明器，每个波长525 nm，或一个适宜的发光二极管（LED）光源]；USP<1790>建议使用的光源是荧光灯（最好配备高频镇流器以减少可见闪烁）、白炽灯（会伴随有热量释放）或LED灯（节能、稳定且不放热），并同时指出这些光源均属于漫反射光源，能避免出现眩光，有利于直接观察。

3.3.2 光照强度

USP、EP、BP、IP对光源照度的规定基本一致，均要求光照范围应在2000~3750 lx之间，对于有色玻璃和塑料容器而言，需要更高的照度，

但并未给出对这类样品建议的照明强度。JP规定对一般注射剂的照明强度同样在2000~3750 lx；对于塑料容器包装的含水注射剂，照明强度应在8000~10000 lx之间；对于眼用制剂，光照强度应在3000~5000 lx之间。USP写明对于半透明塑料容器或琥珀色容器，需要增加光照强度，比如8000~10000 lx，或从容器后定向照明，或转移到干净透明的容器中观察。ChP对不同检品也有不同的照度规定，1000~1500 lx适用于无色注射液和滴眼液；2000~3000 lx适用于透明塑料容器或有色注射液或滴眼液；4000 lx适用于混悬注射液和滴眼液中色块、纤维毛等外来污染物的检查。根据实践经验，ChP规定的1000~1500 lx光照度有些偏低，容易使检出率偏低。但其他药典规定的8000~10000 lx极易使人眼疲劳，检验人员连续工作时间比在2000~3750 lx光照条件下观察持续时间大幅缩短。各主流药典关于可见异物检查用装置的光源与光源强度的详细内容见表4。

表 4 各主流药典关于可见异物检查用装置的光源与光源强度

药典	英文	译文 / 中文
ChP	N/A	光源采用带有遮光板的日光灯光源。用无色透明容器包装的无色供试品溶液，检查时被观察供试品所在处的光照度应为1000~1500 lx；用透明塑料容器包装、棕色透明容器包装的供试品或有色供试品溶液，光照度应为2000~3000 lx；混悬型供试品或乳状液，光照度应增加至约4000 lx。
USP	<790>Visible Particulates in Injections Illumination at the inspection point is maintained at a minimum intensity between 2000 and 3750 lux. This can be achieved through the use of two 13W or 15W fluorescent lamps (e.g., F13/T5 or F15/T8). The use of a high-frequency ballast to reduce flicker from the fluorescent lamps is recommended. Alternative light sources (e.g., incandescent, LED) that provide illumination at the point of inspection within the specified minimum intensity range are acceptable. Higher illumination intensity is recommended for examination of colored solutions or product in containers other than clear glass.	<790> 注射剂中的可见颗粒物 照明强度至少保持在2000~3750 lx之间。可以使用2个13瓦或15瓦荧光灯（例如F13/T5或F15/T8）。建议使用高频镇流器来减少荧光灯的闪烁。可接受在指定最小强度范围内提供照明的替代光源（例如白炽灯、LED）。对于非透明玻璃容器中的有色溶液或产品，建议使用更高的照明强度。

续表 4

药典	英文	译文 / 中文
BP/EP	A lampholder fitted with a suitable, shaded, white-light source and with a suitable light diffuser (e.g. a viewing illuminator containing two 13W fluorescent tubes, each 525 mm in length, or an appropriate light-emitting diode (LED) light source). The intensity of illumination at the viewing point is maintained between 2000 lux and 3750 lux, although higher values may be required for coloured glass or plastic containers and for coloured or turbid preparations.	灯座配备合适的阴影白色光源和适当的光漫射器 [例如包含 2 个 13 W 荧光管的照明器, 每个长度 525 mm, 或适当的发光二极管 (LED) 光源]。观察点的照明强度保持在 2000 ~ 3750 lx 之间, 对于有色玻璃或塑料容器以及有色或混浊制剂, 可以使用更高的照明强度值。
	6.06 Foreign Insoluble Matter Test for Injections	6.06 注射用外来不溶物检验
JP	1. Method 1 This method is applied to either injections in solution, suspension or emulsion, and vehicles for solid injections to be dissolved or suspended before use. Clean the exterior of containers, and inspect against both a white and a black background for 5 seconds each time with the unaided eyes at a position of light intensity of 2000 to 3750 lx under a white light source: Injections or vehicles must be free from readily detectable foreign insoluble matters. As to Injections in plastic containers for aqueous injections, the inspection should be performed with the unaided eyes at a position of light intensity of approximately 8000 to 10,000 lx, with a white light source at appropriate distances above and below the container. The inspection time should be extended accordingly if the inspection is not easy.	1. 方法 1 这种方法适用于溶液、悬浮液或乳状的注射剂, 以及在使用前要溶解或悬浮的固体注射剂。 清洁容器外部, 并在白光源的 2000 ~ 3750 lx 的光强下, 用肉眼在白色和黑色背景下各检查 5 秒, 注射剂必须没有易观察到的不溶性异物。对于塑料容器中的注射剂, 应在约为 8000 ~ 10000 lx 的光强下用裸眼进行检查, 并在白色光源适当距离处分别观察容器的上方和下方。如果不易检查, 则应相应延长检查时间。
	2. Method 2 This method is applied to solid injections to be dissolved or suspended before use. Clean the exterior of containers, and dissolve or suspend the contents with vehicles attached to the preparations or with Water for Injection carefully, avoiding any contamination with extraneous foreign substances. The solution thus constituted must be free from foreign insoluble matters that is clearly detectable when inspected against both a white and a black background for 5 seconds each time with the unaided eyes at a position of light intensity of 2000 to 3750 lx under a white light source. The inspection time should be extended accordingly if the inspection is not easy.	2. 方法 2 该方法适用于使用前需要溶解或悬浮的固体注射剂。 清洁容器外部, 用与制剂相匹配的溶剂或注射用水小心溶解或悬浮内容物, 避免外来物质污染。这样需要溶解的溶液必须不含外来不溶物, 在白光源下的 2000 ~ 3750 lx 的光强位置, 用裸眼在白色和黑色背景下各检查 5 秒, 可以清楚地检测到这些不溶物。如果不易检查, 则应相应延长检查时间。
	6.11 Foreign Insoluble Matter Test for Ophthalmic Liquids and Solutions When inspect with the unaided eyes at a position of luminous intensity of 3000 - 5000 lx under a white light source after cleaning the exterior of containers, Ophthalmic Solutions must be clear and free from readily detectable foreign insoluble matters.	6.11 眼用液体制剂和溶液的异物不溶物检验 清洁容器外部后, 在白光源下, 在光照强度为 3000 ~ 5000lx 的条件下用裸眼进行检查。眼用液体制剂必须是透明的, 没有明显可观测到的外来不溶物。
IP	An adjustable lamp holder fitted with a shaded, white-light source and with a light diffuser (a viewing illuminator containing two 13W fluorescent tubes, each 525 mm in length is suitable). The intensity of illumination at the viewing point is maintained between 2000 lux and 3750 lux for clear glass ampoules. Higher values are preferable for coloured glass and plastic containers.	配有一个阴影白色光源和一个光漫射器 (包含 2 个 13 W 荧光管的照明器, 长度最好为 525 mm) 的可调灯座。对于透明玻璃安瓿, 照明强度保持在 2000 ~ 3750 lx 之间。对于有色玻璃和塑料容器, 照明强度的值应更高。

3.4 取样原则或要求

检验用药品的取样要保证检验结果尽可能反映总体的情况^[17]。所抽取的样品对全部样品要具有充分的代表性。BP、EP和JP均没有规定可见异物检测的取样支数；IP仅指出了需检测20支样品；ChP对实验室检验规定的比较详细，按照GMP附录的取样原则进行随机取样，并根据制剂的类型分别给出了取样支数：注射液取20支（瓶），注射用无菌制剂取5支（瓶），无菌原料药按各品种制

剂项下的最大规格量取5份，眼用液体制剂取20支（瓶）；USP的取样原则针对企业放行检验，取样量需根据产量的不同计算出不同的取样量，采用ANSI/ASQZ1.4（或ISO 2859-1）标准进行抽样和检查。通常检查水平II，正常检查的单次抽样计划的接收质量限（Acceptable Quality Limit, AQL）为0.65%。另外，USP对于已售出的产品，取样数量为20支。具体详见表5。

表 5 各主流药典对可见异物检查的取样原则或要求

药典	英文	译文 / 中文
ChP	N/A	注射液除另有规定外，取供试品 20 支（瓶）检查。 注射用无菌制剂除另有规定外，取供试品 5 支（瓶），用适宜的溶剂和适当的方法使药粉完全溶解后检查。 无菌原料药除另有规定外，按抽样要求称取各品种制剂项下的最大规格量 5 份，分别置洁净透明的适宜容器内，采用适宜的溶剂及适当的方法使药物全部溶解后检查。 眼用液体制剂除另有规定外，取供试品 20 支（瓶），按上述方法检查。临用前配制的滴眼剂所带的专用溶剂，应先检查合格后，再用其溶解滴眼用制剂。
USP	<790>Visible Particulates in Injections Sampling at Batch Release (After 100% Manufacturing Inspection) Sample and inspect the batch using ANSI/ASQ Z1.4 (or ISO 2859-1). General Inspection Level II, single sampling plans for normal inspection with an AQL of 0.65%. Alternative sampling plans with equivalent or better protection are acceptable. <1790>Visual Inspection of Injections 8. Products in Distribution If it becomes necessary to evaluate product that has been shipped to customers (e.g., because of a complaint or regulatory concern) , sample and inspect 20 units.	<790> 注射剂中的可见颗粒物 批量放行取样（经过生产线上的 100% 检验之后）使用 ANSI/ASQ Z1.4（或 ISO 2859-1）对批次进行取样和检验。一般检验二级，常规检验的单次抽样计划，AQL 应为 0.65%。可接受具有同等或更好保护的替代抽样计划。 <1790> 注射剂的目视检查 8. 分销产品 如果有必要评估已发运给客户的产品（例如由于投诉或法规问题），抽取 20 个样品进行检查。
BP/EP/JP	N/A	N/A
IP	Record the presence of any particles. Repeat the procedure for a further 19 containers.	取一支样品，记录观察到的任何粒子，同样观察另外 19 支样品。

3.5 检验操作方法

3.5.1 检验环境

EP、BP、IP、JP均没有明确可见异物检查的环境，ChP指出应在暗室中进行，并避免引入可见异物。USP<1790>指出检查点的设计和操作方式尽可能减少操作人员重复活动造成伤害的风险。

3.5.2 检验前准备

各药典对于检查前的处理基本一致：清洁外部标签以便于进行观察。同时EP、BP规定：如果无法在原容器中进行检查，则可以将内容物转移到没有可见颗粒的样品容器中进行检查，并采取预防措施防止在转移过程中被污染。ChP对于此方面的描述更加详细，要求在制备注射用无菌粉末和无菌原料药供试品溶液或供试品的容器不适于检查（例如透明度不够、不规则形状容器等）时，需转移至适宜容器中，该过程均应在B级的洁净环境（例如层流净化台）中进行。

3.5.3 检验时长

检查时长对于可见异物的检出率具有直接的影响。EP、BP、IP、USP对于检查时长具有统一的规定：均要求在黑白背景下各检查5秒，总检查时限为10秒；对于不易观测的样品，如有色玻璃或塑料容器及有色或混浊制剂，应适当延长检验时间。ChP相对于其他药典，要求的检测时限更长，总检查时间为20秒，这对检验光强度低有一定的弥补作用。根据长期实践的经验，检查时间的延长在一定范围内有助于提高检出概率，使检查结果更接近真实情况，但随着时间的增加，效果会逐步递减，从付出与收益比的角度考虑，并不是检测时间越长越好，特别是对于企业生产在线检验而言，过长的检测时长不具有可操作性。

3.5.4 操作方法

EP、BP、IP、JP、USP对于具体的操作方法基本一致，规定在黑色背景和白色背景下分别检查，每个背景检查约5秒，检查时应当轻轻地旋转或倒置，确保无气泡产生。ChP规定的较为详细：将供试品置遮光板边缘处，在明视距离（指供试品至人眼的清晰观测距离，通常为25 cm）下，手持容器颈部，轻轻旋转和翻转容器（但应避免产生气泡），使药液中可能存在的可见异物悬浮，分别在黑色和白色背景下目视检查，重复观察，总检查时限为20秒。ChP还规定了不同规格的供试品检查的

具体细节：装量每支（瓶）在10 mL及10 mL以下的，每次检查可手持2支（瓶）；50 mL或50 mL以上的大容量注射液按直、横、倒三步旋转检视。需要注意的是，如果用手同时握住较多容器，可能会影响可见异物的检出与判断，因为会影响容器表面和内容物的完整视野，同时检测1支以上对检验技术和经验的要求也更高。但由于生产在线检验的产品数量很大，对人工灯检检测速度的要求比较高，所以允许手持多支同时观察。为保证检测结果的准确性，ChP明确了实验室检测时小容量的才允许每次检查最多可手持2支（瓶）样品。

4 判定标准

EP、BP只写明“记录存在的任何可见颗粒”，未明确如何判定。JP中强调“不能检测到外来不溶物”，但未明确如果有内源性不溶物如何判定。IP的判定标准相对较为明确，即“如果在多于1个容器中发现1个或多个颗粒，则该制剂不符合规定。当该检验应用于需要用溶剂溶解的注射用粉末时，如果在2个以上的容器中发现颗粒，则该检验不通过。”USP要求检出可见异物的支数（按照取样原则）不超标准规定。ChP将可见异物分为明显可见异物和微细可见异物，不允许有明显的可见异物检出，允许每支产品检出的微细可见异物的数量不超标准规定。

USP中给出了生产后出厂放行与货架期产品的不同判定标准。放行标准是按照统计学的方式计算出不可以出现微细可见异物的数量，对货架期产品的要求是抽样检查20支，如果样品中没有检出可见异物，该批次则可视基本上不含可见异物。

ChP中目前生物制品和非生物制品对于微细可见异物的复检要求有所不同，随机再抽取20支，根据制剂类型不同（注射液、注射用无菌制剂及无菌原料药）、给药方式的不同制定了不同的判定标准，详见表6。ChP 2020对生物制品和非生物制品进行分别规定是在没有进行充分评估调研和协调讨论之前的一种过渡处理，目前生物制品的标准规定相比于非生物制品稍宽松一些，但既然以同种剂型同途径给药，可见异物就应该制订相同标准。最终药典标准只应是根据给药途径的安全性风险不同，比如肌肉注射与静脉注射，才能适当制订不同的标准。

表 6 各药典关于可见异物检查判定标准的差异

药典	英文	译文 / 中文
ChP	N/A	<p>供试品中不得检出金属屑、玻璃屑、长度超过 2 mm 的纤维、最大粒径超过 2 mm 的块状物以及静置一定时间后轻轻旋转时肉眼可见的烟雾状微粒沉积物、无法计数的微粒群或摇不散的沉淀, 以及在规定时间内较难计数的蛋白质絮状物等明显可见异物。</p> <p>供试品中如检出点状物、2 mm 以下的短纤维和块状物等微细可见异物, 生化药品或生物制品若检出半透明的小于约 1 mm 的细小蛋白质絮状物或蛋白质颗粒等微细可见异物, 除另有规定外, 应分别符合下列各表中的规定。</p>

表 1 生物制品注射液、滴眼剂结果判定

类别	微细可见异物限度	
	初试 20 支 (瓶)	初、复试 40 支 (瓶)
注射液	装量 50ml 及以下, 每支 (瓶) 中微细可见异物不得超过 3 个 装量 50ml 以上, 每支 (瓶) 中微细可见异物不得超过 5 个	2 支 (瓶) 以上超出, 不符合规定
滴眼剂	如仅有 1 支 (瓶) 超出, 符合规定 如检出 2 支 (瓶) 超出, 复试 如检出 3 支 (瓶) 及以上超出, 不符合规定	3 支 (瓶) 以上超出, 不符合规定

表 2 非生物制品注射液、滴眼剂结果判定

类别	微细可见异物限度	
	初试 20 支 (瓶)	初、复试 40 支 (瓶)
注射液	静脉用 如 1 支 (瓶) 检出, 复试 如 2 支 (瓶) 或以上检出, 不符合规定	超过 1 支 (瓶) 检出, 不符合规定
	非静脉用 如 1~2 支 (瓶) 检出, 复试 如 2 支 (瓶) 以上检出, 不符合规定	超过 2 支 (瓶) 检出, 不符合规定
滴眼剂	如 1 支 (瓶) 检出, 符合规定 如 2~3 支 (瓶) 检出, 复试 如 3 支 (瓶) 以上检出, 不符合规定	超过 3 支 (瓶) 检出, 不符合规定

既可静脉用也可非静脉用的注射液, 以及脑池内、硬膜外、椎管内用的注射液应执行静脉用注射液的标准, 混悬液与乳状液仅对明显可见异物进行检查。

注射用无菌制剂 5 支 (瓶) 检查的供试品中如检出微细可见异物, 每支 (瓶) 中检出微细可见异物的数量应符合下表的规定; 如有 1 支 (瓶) 超出下表中限度规定, 另取 10 支 (瓶) 同法复试, 均不应超出下表中限度规定。

5 结果

通过上述比较发现,各药典对可见异物人工灯检法的规定存在不少差异,这些差异中不少会直接影响到检测结果。因此,对其进行深入分析及科学研判是非常必要的。

不同药典各有所长及所短,针对的检测对象也有不同,有些重点针对货架期产品的实验室检测,比如ChP;有些对出厂放行和货架期产品均有涉及,比如USP。相对来说,ChP因为需适用于监管部门的法定实验室检验,因此对检验方法和判定标准的规定更加细致明确,以获得各实验室检测方法尽可能的统一与检测结果的尽可能重现。USP则较为整体全面地从可见异物的分类、控制等角度指导实际生产与检验,其他药典相对较为简单。

关于ChP通则0904中有提及的一些长度单位,比如明显可见异物提到了2 mm的长度单位,在可见异物定义中也提到了可见异物通常大于50 μm 的长度单位,在实际检验中不少检验人员纠结于这些长度的准确认定,其实对于人工目视法而言,这些长度单位都只能是大约的数字概念,不可能依靠人眼精密认定,若想精密认定异物的大小,只能是依靠正在迅速发展起来的全自动仪器检测方法。另外,从某种角度而言,可见异物检查的意义以及可见异物的风险也不仅仅由具体长度有所区分,所以应从可见异物检查与控制的实质去考虑问题,不必纠结于某个具体长度单位。

对各药典的对比分析不能仅仅根据单一条件,需要综合考虑各因素之间的关联影响,比如照度相对强的同时观察的时间又相对要求较短等对检测结果的影响;光照度高对检出率有利,但对检查员检测舒适性和持续检测时长又不利等。1000~1500 lx光照度偏低,容易使检出率偏低,8000~10000 lx光照度偏高,易使人眼疲劳,同时对伞棚灯提出了更高的要求,ChP是否可对光照强度进行合理设置,比如设置在2000~4000 lx,在考虑光照强度的同时,也要结合检查时长进行综合考虑。

对ChP通则0904判定标准的一些建议:ChP 2020对生物制品和非生物制品予以分别规定是在没有进行充分评估调研和协调讨论之前的一种过渡处理,目前生物制品的标准规定相比于非生物制品稍宽松一些,但既然以同种剂型同途径给药,可见异物就应该制订相同标准。所以建议将来药典通则标

准只应是根据给药途径的安全性风险不同(比如肌肉注射与静脉注射)才适当制订不同的标准要求,同种给药途径或方式只能是同一标准要求。

6 讨论

通过比较分析,结合生产与检验实践经验,认为以下一些国外药典的优点值得将来ChP通则修订时学习借鉴:USP对于可见异物检查人员的经验要求内容;半自动灯检法描述内容,因为国内生产中也有这种仪器在使用;光照强度范围,以及从实验室延伸至生产过程的可见异物监控方法等。

可见异物检查是注射剂、滴眼剂等质量控制的重要项目,注射剂在生产制造、物流运输、储存、使用等环节均有可能引入可见异物,从另一个角度也可以反映出药品生产环境是否良好,药物稳定性是否良好,药品成分之间、主辅料之间、药品与容器之间的兼容性是否良好等问题,从可见异物的种类也可以对其来源或成因进行溯源推断。通常的解决方法是通过各种技术手段对可见异物进行定性鉴定,然后对其进行溯源研究,最后达到改善生产工艺,提高产品质量的要求。

可见异物的检出不是最终的目的,需持续加强对生产全过程和产品全生命周期的管控和监督,对各环节要严格把关,加大抽查力度,对质量进行控制,最终达到避免形成可见异物,以保证药品的质量和人民的用药安全。

参考文献:

- [1] Tran T, Kupies TK, Trissel LA. Quality-control Analytical Methods: Particulate Matter in Injections: What is It and What are the Concerns?[J]. International Journal of Pharmaceutical Compounding, 2013, 10 (3): 202-204.
- [2] Kirkpatrick CJ, Rangoonwala R. Originator Antibiotic or Generic in Clinical Practice[J]. Journal of Applied Therapeutic Research, 2009, 7 (2): 52-57.
- [3] Bukofzer S, Ayres J, Chavez A, et al. Industry Perspective on the Medical Risk of Visible Particles in Injectable Drug Products[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2015, 69 (1): 123-139.
- [4] 窦学杰,张丽宝,杨爱荣.注射剂可见异物研究[J].药学研究,2013,32(11):673-675.
- [5] Pittman JE, Zariwala M, Weck K, et al. Respiratory

- Failure as Cause of Death in an Infant with Primary Ciliary Dyskinesia, American Thoracic Society International Conference[EB/OL]. [2024-01-05]. <https://doi.org/10.1164/ajrcem-conference.2011.183.1-MeetingAbstracts.A1212>.
- [6] Bradley JS, Wassel RT, Lee L, et al. Intravenous Ceftriaxone and Calcium in the Neonate: Assessing the Risk for Cardiopulmonary Adverse Events[J]. *Pediatrics*, 2009, 123 (4) : e609-e613.
- [7] Cant AJ, Lenney W, Kirkham N. Plastic Material from a Syringe Causing Fatal Bowel Necrosis in a Neonate[J]. *British Medical Journal*, 1988, 296 (6627) : 968-969.
- [8] Doessegger L, Mahler HC, Szczesny P, et al. The Potential Clinical Relevance of Visible Particles in Parenteral Drugs[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, 101 (8) : 2635-2644.
- [9] 中华人民共和国药典: 三部<0904>可见异物检查法 [S]. 2020: 481-483.
- [10] The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia: General Chapters <790> Visible Particulates in Injections[EB/OL]. (2016-05-01) [2024-01-05]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-40E8EDAA-AF74-42B6-9F11-3EC14004300B_1_en-US.
- [11] The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia: General Chapters <1790> Visual Inspection of Injections[EB/OL]. (2022-05-01) [2024-01-05]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-C4739029-5BE7-4717-A2DD-E872411AF89F_6_en-US.
- [12] The European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia: General Notices <2.9.20> Particulate Contamination: Visible Particles[S]. 2024: 385.
- [13] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia: Appendix XIII B. Particulate Contamination: Visible Particles[EB/OL]. [2024-01-05]. <https://www.pharmacopoeia.com/appendices/appendix-13/appendix-xiii-b--particulate-contamination--visible-particles.html>.
- [14] World Health Organization. The International Pharmacopoeia: <5.7.2> Visible Particles[EB/OL]. [2024-01-05]. <https://digicollections.net/phint/2022/index.html#d/b.7.5.8>.
- [15] The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Japanese Pharmacopoeia: General Notices <6.06> Foreign Insoluble Matter Test for Injections[S]. 2021: 165.
- [16] The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Japanese Pharmacopoeia: General Notices <6.11> Foreign Insoluble Matter Test for Injections[S]. 2021: 174-175.
- [17] 孙煌, 付瑾莹, 白政忠, 等. 关于药品可见异物检查法抽样方案的探讨[J]. *中国药品标准*, 2012, 13 (2) : 88-90.

(收稿日期 2023年12月26日 编辑 李亚徽)