

## 9650 无菌药品包装系统密封性指导原则

本指导原则重点阐述了无菌药品包装系统的泄漏方式、泄漏质量风险、密封性试验方法选择、验证和密封性研究结果评价等的通用要求，为无菌药品包装系统密封性研究和评价提供指导。

本指导原则主要适用于无菌制剂。

包装系统密封性（Package integrity），又称容器密闭系统密封性（Container-closure integrity, CCI），是指包装系统能够防止内容物损失，阻止微生物及可能影响药品质量的气体或其他物质的进入，保证药品持续符合安全与质量要求的能力。

包装系统密封性试验（Package integrity test），又称容器密闭系统密封性试验（Container-closure integrity test, CCIT）或包装系统的泄漏试验（Package leak test），指检测存在破裂或缝隙的包装系统产生任何泄漏的测试（包括理化或微生物试验方法），一些检测可以确定泄漏的尺寸和/或位置。

包装密封质量测试（Package seal quality test）是用于表征和监控与包装的密封有关的参数质量和一致性的检查，包装的密封质量可能影响包装保持完整性的能力。

最大允许泄漏限度（Maximum allowable leakage limit, MALL）指特定产品包装所能允许的最大泄漏率（或泄漏尺寸），该泄漏率（或泄漏尺寸）不影响产品质量，也不会对产品安全构成风险。

固有包装完整性（Inherent package integrity）指采用无缺陷包装组件组装完好的容器密闭系统的泄漏率（或泄漏尺寸）。可接受的固有包装完整性应符合特定产品包装最大允许泄漏限度。

确定性泄漏试验方法（Deterministic leak test method）指基于一系列可预见事件的现象检测或测量泄漏的方法。是基于容易控制和监测的理化技术，获得客观的定量数据。

概率性泄漏试验方法（Probabilistic leak test method）与确定性泄漏试验方法相反，具有随机的特点。概率测试取决于一系列连续和/或同时发生的事件，每个事件均与由概率分布表述的随机结果相关，因此，结果具有不确定性，需要大的样本量和严格的测试条件控制，以获得有意义的结果。

阴性对照（Negative control）是无已知泄漏的包装，是泄漏试验方法建立和验证中采用正常工艺组装组件的最佳包装。阴性对照在产品包装系统密封性测试中应可重现。对于一些方法而言，阴性对照需要模拟测试产品的顶空和内容物的配方。

模具控制样品（Master）是模拟实际包装的形状和设计而制作的包装原型、模型或样版。可由实心塑料或金属制成，或者只是一个特定的密封容器单元。用于模拟无泄漏的包装，通常用于系统适用性测试以验证仪器性能。

阳性对照（Positive control）指具有已知故意缺陷的包装，用于泄漏试验方法建立和验证研究。阳性对照应在包装系统构造、组装和组件加工的材料方面与阴性对照一致。有些方法在

35 常规测试中也需要使用阳性对照。

36 泄漏(Leakage)是物质(固体、液体或气体)通过包装壁上的破损处或通过包装组件之间的  
37 间隙进入或逃逸。泄漏也可以指从受损包装进入或逃逸的物质。

38 气体泄漏率(Gaseous leakage rate)是在特定温度和绝对压力或浓度差条件下通过泄漏路  
39 径的气体流速(以质量或体积为单位)的量度。泄漏率的大小是压力乘以体积再除以时间。  
40 如国际标准单位(SI)是帕斯卡立方米每秒( $\text{Pa m}^3 \text{s}^{-1}$ ),其他常用测量单位包括标准立方厘  
41 米每秒( $\text{std cm}^3 \text{s}^{-1}$ 或 $\text{sccs}$ )和毫巴升每秒( $\text{mbar L s}^{-1}$ )。

#### 42 一、泄漏方式及质量风险

43 密封性是药品包装系统实现对药品保护作用的重要手段,各类药品包装系统都应关注泄  
44 漏对药品质量的影响,不同的泄漏方式造成不一样的质量风险(见表1),对于更为复杂多  
45 样且药品有无菌要求的包装系统,如弹性密封件与玻璃瓶的包装系统,成型-填充-密封(FFS)  
46 塑料或玻璃安瓿、预灌封注射器或笔式注射器、软袋包装系统、药械组合产品等更需要关注  
47 包装系统密封性对药品质量的影响。泄漏关注的是漏孔或缝隙,渗透是流体(如气体)进入、  
48 通过和流出无孔包装壁,只有小部分分子能够通过屏障,渗透与泄漏不同,主要与材料本身  
49 的阻隔性能有关,不在本指导原则的范围内。

50 表1. 泄漏方式及相关产品质量风险

泄漏方式	产品质量风险
微生物侵入	产品无菌属性失效
药品逸出,外部液体或固体物质进入	产品相关理化质量属性失效
顶空气体发生变化[如惰性气体(氮气)的损失,真空度损失和/或气体(如氧气、水蒸气、空气)的进入]	产品相关理化属性失效,和/或产品无法使用

#### 51 二、包装密封质量测试

52 包装密封质量与封口性能是否符合质量标准限度有关,如袋的热合强度。通过密封质量  
53 测试确保密封属性、包装材料、包装组件和/或组装过程始终保持在确定的范围内,可表征  
54 包装封口的质量,监控工艺参数的一致性,进一步保证包装的完整性。

55 密封质量测试不能替代包装系统密封性试验,满足密封质量要求的包装可能仍然存在缺  
56 陷导致泄漏,比如密封强度满足要求的软袋包装系统可能因为袋体上的穿孔而发生泄漏。

57 密封质量测试结果可以提供包装系统密封特性的有关信息,这些信息可能影响包装系统  
58 密封性,控制密封质量有助于保证包装系统密封性。密封质量测试和包装系统密封性试验结  
59 合起来可进一步确保包装系统的密封性。

60 根据不同的密封方式,常用的密封质量测试方法有以下几种:1)扭矩测试,即测量将  
61 螺纹帽盖到螺纹口容器上施加的力或拧开螺帽所需的力来考察密封性能,如可用于螺纹盖的  
62 眼用溶液包装系统;2)爆破强度试验,如热封工艺制成的袋等包装形式;3)密封强度试验,  
63 即测量剥离热封部位两个粘合面所需的力;4)残余密封力(RSF)测试,即弹性体密封件施加

64 到注射剂瓶口上的压缩力的间接测量；5) 超声波检查法，通过超声信号传递到包装或物品  
65 的密封区域后，其信号强度的变化来检查其密封质量等，方法可见本指导原则附 11。

### 66 三、产品生命周期中包装系统的密封性研究

67 对包装系统密封性的考察和监测应从产品风险管理角度出发，贯穿产品的生命周期（参  
68 见图 1）。包装系统密封性的保证不是仅仅通过最终产品抽样检查或在线检查控制，还与包  
69 装系统/组件的设计、选择、生产，产品生产过程控制，贮藏运输管理等有关。从包装系统  
70 用途出发，在包装系统/组件的开发和加工及组装验证阶段，需确定包装系统的固有包装完  
71 整性，基于质量源于设计（QbD）的理念，应关注组件选择的匹配性以及工艺参数的设定和  
72 优化；在产品的生产阶段中，当产品、包装设计、包装材料或生产/加工条件发生变更时，  
73 需考虑密封性的重新评价并在变更实施前完成风险评估；在药品上市后持续稳定性考察阶段  
74 中，密封性试验可作为药品无菌检查的一种替代（除初期和末期），持续考察包装系统密封  
75 性，监测产品贮存过程中的质量变化。在产品生命周期中的各个阶段不断积累密封性评估和  
76 控制的知识、历史数据和经验，制定有效的密封性控制策略，有利于持续可靠地确保密封性  
77 符合预期要求。

### 78 四、密封性试验方法

79 包装系统的密封性试验方法可按照不同的分类方式进行分类：

80 根据试验技术不同可分为理化方法和微生物方法。

81 根据试验方法产生的结果是定量结果（可进行客观分析）还是基于对测试样品的特定质  
82 量、属性或特征的主观观察可分为定量方法和定性方法。

83 根据试验方法对产品破坏与否可分为破坏性和非破坏性方法：破坏性试验方法会损坏测  
84 试样品，产品不可回收使用，如微生物挑战法等。非破坏性方法（无损检测）不破坏产品，  
85 如质量提取法、真空衰减法等。

86 根据试验方法的取样方式可分为离线和在线方法：离线方法是对非生产线上的产品进行  
87 取样考察，可使用非破坏性或破坏性方法。在线方法是在连续填充和密封产品包装制造过程  
88 中，对整批产品进行测试，应使用非破坏性方法。两者比较而言，离线方法的试验周期一般  
89 较在线方法的试验周期长，对于测试时间是一个性能要素的试验方法而言，离线测试通常比  
90 其在线测试更灵敏。在线测试可以即时反馈测试结果，需要时，可实时在线校正相关参数，  
91 更好地保证所有包装系统的完整性。

92 根据试验样品的结果是否为随机事件可分为确定性试验方法和概率性试验方法。常用方  
93 法见表 2。方法具体原理、设备、操作等见本指导原则附 1 到附 10。

### 94 五、密封性试验方法的选择

#### 95 1. 方法的选择因素

##### 96 (1) 包装药物特性

97 不同的药品,需根据其内容物的特点,对密封性试验方法进行选择。如真空衰减法要求  
98 产品不能堵塞泄漏通道(如蛋白质混悬液及高粘度液体、冻干后贴壁凝固等药品);高压放  
99 电法<sup>法</sup>要求内容物为液体(不易燃)且比包装更具导电性;示踪液法要求内容物必须与液体示  
100 踪剂兼容,内容物不得堵塞泄漏路径;采用液下气泡法时,泄漏位置必须有气体存留,无颗  
101 粒物堵塞泄漏路径;采用质量提取法时固体药品包装中需要有一定的顶空气体,产品无颗  
102 粒物堵塞泄漏路径;采用激光顶空分析法时,药品包装中存在一定的顶空气体。此外不同的方  
103 法其灵敏度各异,还需结合不同药品质量控制要求来选择适宜的方法。

#### 104 (2) 包装系统组件材料的影响

105 对刚性材料,如玻璃包装系统,可以承受不同压力或真空挑战条件下的泄漏测试,适用  
106 的方法有真空衰减法、质量提取法、压力衰减法、示踪气体法、示踪液法等。而对于塑料袋  
107 这类包装系统,由于其材质在压差下可能发生变形,所以在使用压差原理的方法时,需要考  
108 虑采用特殊工具进行限位,使柔性包装具有约束机制,防止包装承受不同压力时发生蠕变或  
109 破裂导致密封被破坏。

110 透明或半透明包装可透射激光,也可开展目视检查,故可采用激光顶空分析法或示踪液  
111 法进行测试。

112 在采用质量提取或真空衰减方法时,在真空测试条件下,需考虑有些塑料包装系统或含  
113 弹性体组件的包装材料,可能会释放挥发物,从而产生误判。对于一些阻隔性能较差的包装  
114 材料,采用示踪气法检测时,也可能由于材料的气体渗透对结果产生干扰。

#### 115 (3) 包装系统组件的固定性

116 不同的包装系统,组件的配合方式有些是固定的,如塑料输液袋包装,其接口组合盖采  
117 用热焊或高频焊封等方式进行熔封,其位置固定。但有些包装系统的组件在外力作用下可发  
118 生移动,如预灌封注射器的柱塞等,所以采用的方法如果需在不同压力条件测试时(例如,  
119 示踪液体测试、压力衰减或真空衰减测试、质量提取测试、液下气泡测试和微生物浸泡挑战  
120 试验),就需要对移动组件进行固定防止位移,保证包装测试结果的准确性。

#### 121 (4) 包装系统组件的密封类型

122 包装组件的密封类型按照密封机理分为物理配合和理化结合两种。物理配合密封是通过  
123 表面材料不同的两种组件通过挤压等方式紧密配合实现密封。如活塞插入注射器针筒内的紧  
124 密配合、弹性密封件塞入注射剂瓶瓶口等密封方式。物理密封不是两者结合在一起,因此,  
125 即使密闭良好的组件之间也可能存在微小的缝隙从而产生液体泄漏、微生物侵入或气漏。但  
126 是通过适当的设计和组装,物理配合密封也可以防止液体泄漏、微生物侵入或限制气体泄漏。

127 理化结合密封是表面相似或不同的两个材料通过熔融等方式实现密封。如玻璃或塑料安  
128 瓿是单一材质熔封成型,而塑料软袋是膜材通过热焊或超声焊接工艺完成熔封。这种方式可  
129 以有效防止液体泄漏和微生物侵入,但仍可能出现气体泄漏。根据不同的密封类型可能产生  
130 的泄漏风险不同,可结合不同方法的特点进行选择。

## 131 2. 密封性试验方法的选择

132 对于上述各种方法的选择, 主要考虑因素是包装内容物的性质, 此外包装的设计结构,  
133 包装的材质、包装系统的密封类型以及最大允许泄漏限度等, 也会对方法的选择产生不同的  
134 影响, 表3可为常用的密封性试验方法选择提供参考。

135 表2 密封性试验方法选择

试验方法	包装内容物要求	包装要求	泄漏检测限度 <sup>1</sup>		
			气体泄漏率 (std cm <sup>3</sup> /s)	泄漏孔径 μm	
确定性方法	真空衰减试验法(附1)	泄漏部位须有气体或液体存留。泄漏部位存在液体时测试压力须低于蒸气压。产品无颗粒物堵塞泄漏通道。如含颗粒物的悬浊液或乳状液及微顶空高粘度的液体可能会堵塞泄漏通道	可检测无孔, 刚性或具有包装约束机制的柔性包装系统	$1.4 \times 10^{-4} < \text{气体泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装系统、仪器、测试样品腔和方法参数的不同而变化	1.0 < 泄漏孔径 ≤ 5.0
	高压放电试验法(附2)	液体(不易燃)且比包装更具导电性。在泄漏位置有内容物存在	可检测无孔, 刚性或柔性包装系统, 且包装系统相对不导电	$1.4 \times 10^{-4} < \text{气体泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装系统、仪器、测试样品固定装置和方法参数不同而异	1.0 < 泄漏孔径 ≤ 5.0
	激光顶空分析试验法(附3)	气体体积、光路长度和内容物必须与仪器的检测能力兼容。如氧、二氧化碳、水蒸气、内压力低的产品	包装允许近红外光的透射。可检测无孔, 刚性或柔性包装系统	气体泄漏率 $< 1.4 \times 10^{-6}$ 随分析的时间跨度而变化	泄漏孔径 < 0.1
	压力衰减试验法(附4)	泄漏部位必须有气体存留。产品(尤其是液体或半固体)不得覆盖潜在的泄	可检测无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装系统, 与压力检测模	$1.4 \times 10^{-4} < \text{气体泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装系统、仪器、和方法参数的不同	1.0 < 泄漏孔径 ≤ 5.0

		漏点	式兼容	而不同	
	示踪气体试验法 (真空模式)(附5)	须在包装系统中引入示踪气体,且示踪气体有路径到达包装表面可检测到泄漏。泄漏路径必须没有液体或固体物质以免阻碍示踪气体的流动	无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装系统。能够耐受高真空测试条件。包装对示踪气体的渗透有限,以免对泄漏结果产生干扰	气体泄漏率 $<1.4 \times 10^{-6}$ 因仪器功能和测试样品夹具而异	泄漏孔径 $<0.1$
	质量提取试验法(附6)	泄漏部位必须有气体或液体存留,泄漏部位存在液体时测试压力需低于蒸气压。产品无颗粒物堵塞泄漏通道	用于检测无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装系统	$1.4 \times 10^{-4} <$ 气体泄漏率 $\leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装系统、仪器、测试样品夹具或腔室以及方法参数不同而变化	$1.0 <$ 泄漏孔径 $\leq 5.0$
概率性方法	微生物挑战试验法(浸没式)(附7)	培养基或产品支持微生物生长,在泄漏位置存在液体	用于检测无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装系统,能够耐受压力和浸没挑战	$3.6 \times 10^{-3} <$ 气体泄漏率 $\leq 1.4 \times 10^{-2}$ 随包装系统、测试样品夹具和固定装置、挑战条件的严苛性和固有生物学差异不同而变化	$5.0 <$ 泄漏孔径 $\leq 10.0$
	示踪液体试验法(附8)	内容物必须与液体示踪剂兼容。产品不得堵塞泄漏路径	刚性或有包装约束机制的柔性包装系统。能够耐受液体浸没。与液体示踪检测模式兼容	$3.6 \times 10^{-3} <$ 气体泄漏率 $\leq 1.4 \times 10^{-2}$ 随包装系统、测试样品夹具和固定装置、挑战条件严苛性和示踪剂液体含量不同而变化。在采用化学分析示踪剂检测的最佳测试条件下,可以进行较小的	$5.0 <$ 泄漏孔径 $\leq 10.0$

				泄漏检测	
	液下气泡试验法（附 9）	泄漏位置必须有气体存留。内容物不得覆盖进行泄漏测试的包装表面	无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装系统，能够耐浸湿或浸没	$3.6 \times 10^{-3} < \text{气体泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-2}$ 根据产品-包装系统、测试样品夹具和定位、方法参数以及分析人员技术和技能不同而变化	$5.0 < \text{泄漏孔径} \leq 10.0$
	示踪气体试验法（嗅探模式）（附 10）	须在包装中引入示踪气体。示踪气体必须能够接近包装表面以进行泄漏测试	泄漏位置可探测。包装的示踪气体渗透有限，以免对泄漏结果产生干扰	$1.4 \times 10^{-6} \leq \text{气体泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-4}$ 随测试样品、方法参数、测试样品夹具以及分析人员技术和技能不同而变化。在最佳测试条件下，可以进行较小的泄漏检测	$0.1 \leq \text{泄漏孔径} \leq 1.0$

136 注 1：气体泄漏率与泄漏孔径之间的转换计算是基于泄漏孔径内外存在一个大气压压差  
137 （1atm 入口压力和 1Torr 出口压力）、25℃条件下干燥空气通过时计算获得，为理论上近  
138 似值。

139 本表中泄漏检测限度作为方法选择时参考，实际泄漏检测限会随产品包装系统、检测仪器、  
140 检测方法参数设定和测试样品制备等不同而变化。

## 141 六、密封性试验方法验证

142 密封性试验方法验证是为了证明针对不同包装形式和包装内容物，选用的试验方法满足  
143 相应的测试要求，尤其需关注方法灵敏度的考察，明确方法的检出能力。在方法验证之前进  
144 行仪器/设备确认，包括仪器/设备的功能评估以及使用适当的校准工具或标准品来模拟泄漏  
145 测试条件，确定仪器/设备的检测能力。

146 考虑到包装系统的设计、组件材料以及内容物等对试验结果的影响，在方法建立和验证  
147 中应设计和运用阳性对照以及阴性对照样品。阳性对照样品、阴性对照样品与供试品具有相  
148 同的包装系统（材料、结构、组装工艺、其他顶空环境等）。阳性对照样品通过适宜的阳性  
149 样品制备方式（例如激光打孔法、毛细管法等），制备具有已知不同泄漏孔径的样品（参照  
150 本指南附 12），一般应制备至少 3 个不同尺寸孔径的阳性样品进行试验。阴性对照样品为  
151 已知无泄漏的样品。适用时，方法建立和验证中也可采用模具控制样品。

152 方法验证应结合所选择的方法特点开展，以下为方法验证一般考察内容，可结合不同方  
153 法特点开展（见本指南所附各方法）。

## 154 1. 专属性

155 专属性指存在可能引起误判的干扰因素时,该方法能准确区分包装是否泄漏的能力。

## 156 2. 准确度

157 对密封性测试而言,准确度是正确区分泄漏超过声称检测限的包装与泄漏低于此限的包  
158 装(即不泄漏)的能力。

## 159 3. 精密度

160 精密度是该方法产生可靠,可重复数据的能力。在相同条件下,由同一个分析人员测定  
161 所得结果的精密度称为重复性。同一个实验室考察随机变动因素下(如不同日期,不同人员,  
162 采用不同仪器)测得结果之间的精密度称为中间精密度。在不同实验室由不同分析人员测定  
163 样品结果之间的精密度称为重现性。

## 164 4. 检测限

165 检测限是对于给定包装系统,该泄漏试验方法能够可靠检出的最小泄漏率(或泄漏尺  
166 寸),又称检出限。

## 167 5. 定量限

168 定量限系指一个泄漏试验方法在规定的试验条件下,在可接受的准确度和精密度范围内  
169 能确定的最小泄漏率或泄漏尺寸,且测定结果符合准确度和精密度要求。

## 170 6. 线性

171 线性系指方法得出测试结果与泄漏大小或泄漏率成比例关系的能力。不同的方法其线性  
172 要求不同。

## 173 7. 范围

174 范围系指特定泄漏试验方法在适当的准确度和精密度水平下,可检出的最小和最大漏孔  
175 (或泄漏率)的区间。不同的泄漏试验方法适用范围不同。

## 176 8. 耐用性

177 耐用性指在方法参数有刻意的小变化时,该方法能够准确识别泄漏与非泄漏包装的能力,  
178 提示方法正常使用期间的适用性。

179 **七、密封性试验方法系统适用性**

180 系统适用性是指在当前测试环境下,设施、设备以及方法是否能够满足预期检测需求。  
181 确保泄漏试验方法所有可能产生变化或影响试验结果的因素(如,仪器、分析员、供试品制备  
182 步骤和测试环境)被充分控制,并维持方法稳健和耐用的一种方式。通过系统适应性试验,确  
183 认泄漏试验方法和所有可能影响试验结果的关键因素均被正确控制,并在方法实施前预先设  
184 定。系统适用性对于所有泄漏试验方法都很重要。

185 **八、密封性试验样品**

186 包装系统密封性试验是保证无菌产品在生命周期中质量的重要手段之一,检查水平的确  
187 定首先应符合国家监管部门的相关要求。此外,可借助已有的包装系统密封性的经验,基于



188 验证阶段工艺控制的统计学结果以及产品正常生产时质量趋势的分析确定。在线检测时，可  
189 根据《药品生产质量管理规范》要求，对样品进行全检或部分检。离线检测时，可根据产品的  
190 批量、包装特性、产品生命周期中不同取样环节等情况，结合包装药品的风险程度进行评  
191 估，制定试验样品抽样方案，但不得少于无菌检查法（通则 1101）表 1 中最少检验数量，  
192 如无法满足，需提供充分的科学依据。测试样品预处理条件应与阳性对照样品、阴性对照样  
193 品预处理条件保持一致。

## 194 九、密封性试验结果评估

195 对大多数包装类型而言，即使是配合很好的密闭系统，也会存在一定的气体泄漏，所以评  
196 估包装密封性的实际意义是考察包装的最大允许泄漏限度是否可以保证产品的质量。应基于  
197 科学和风险确定包装系统的最大允许泄漏限度，最大允许泄漏限度与药品质量要求密切相  
198 关。同时需考虑在产品生命周期内的工艺、贮藏、配送和使用情况对包装密封性的潜在影响。  
199 对特定产品包装系统，需考虑密封性缺陷大小/类型，以及与微生物侵入和/或液体通过风险  
200 的关系，建立有意义的最大允许泄漏限度。如果包装系统的泄漏不大于最大允许泄漏限度，  
201 则认为包装具有良好的密封性。

202 考察包装系统最大允许泄漏限度时可根据产品质量的要求，按以下类别考虑。

203 1. 须保持产品无菌和内容物组分含量不变，但无需保证顶空气体组分不变。该产品最大  
204 允许泄漏限度的控制主要与内容物组分流失以及外部固体、液体的进入以及微生物的污染  
205 有关。有研究表明，一定条件下，刚性包装的液体挑战试验中，包装存在标称直径约 $0.1\mu\text{m}$   
206 的漏孔时，液体泄漏的风险较小，存在标称直径约 $0.3\mu\text{m}$ 的泄漏孔径时有微生物侵入风险。  
207 基于此研究结果，采用氦质谱（真空模式）检查刚性包装获得的最大允许泄漏限度小于  
208  $6\times 10^{-6}\text{mbar L/s}$ 时，相当于存在标称直径 $0.1\text{-}0.3\mu\text{m}$ 的漏孔，微生物侵入的概率小于 $0.10$ ，可  
209 保证较低的微生物侵入和液体泄漏风险，可不进行额外的微生物侵入挑战研究。

210 2. 须保持产品无菌、内容物和顶空气体组分不变。这类产品的包装不仅要防止产品组分  
211 流失、产品受到外部液体、固体物质或微生物污染，还必须能保持顶空气体的组成不变（如  
212 真空包装或充氮产品等）。因此，此类产品最大允许泄漏限度有可能比（1）类别产品的要  
213 求更严苛，产品的最大允许泄漏限度可根据最大允许包装顶空气体含量或压力随时间变化趋  
214 势来确定。在评估最大允许泄漏限度时，必要时还需考虑渗透带来的影响。

215 3. 多次使用的无菌产品。这类产品为多剂量包装，可能采用过滤器、活塞或其他组件，  
216 防止产品使用及两次使用之间微生物侵入和产品泄漏风险的发生。如注射剂产品的弹性密封  
217 件，注射针穿刺使用后，其具有的自密封性可以在穿刺后对药品提供再保护，以确保其使用  
218 期间产品损失和微生物侵入的风险降到最低；多剂量眼用制剂包装封口设计有过滤器、塞子  
219 等，允许产品使用的同时限制微生物进入和产品泄漏。此类产品的最大允许泄漏限度可根据  
220 微生物侵入风险、预防产品损失和产品质量要求等确定。上述 1、2 类产品包装的密封性要  
221 求适用于多次使用的无菌产品。

222 不同的密封性试验方法在适用范围, 检测限等方面不尽相同, 没有一种泄漏试验方法可  
223 适用于所有包装系统, 对不同的药品及包装系统, 需结合产品的特点进行方法选择。对包装  
224 系统密封性的评价包括但不限于密封性试验结果, 还应结合包装系统组件构成和工艺特点,  
225 生产时工艺控制的统计结果, 质量趋势分析来综合评价。

226

## 227 附 1 真空衰减试验法

228 本方法原理是通过测量内含供试样品的闭合测试腔中的压力上升(真空度下降), 以确  
229 定包装系统是否发生泄漏, 这些泄漏会导致药品包装系统的密封完整性失效。

230 本法适用于无孔、刚性或柔性包装系统, 如注射剂用玻璃瓶系统、玻璃安瓿、输液用软  
231 袋等, 该包装系统可以是具有顶空气或充有液体的包装, 不适用于药品堵塞包装系统漏孔的  
232 情况。

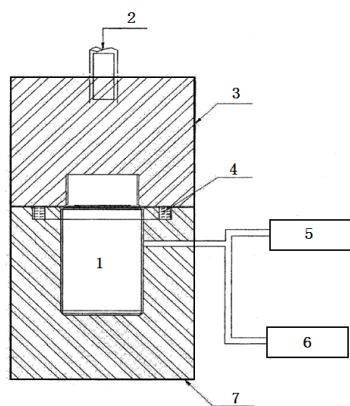
233 本法可实现药品包装系统密封性的离线和在线检测。

## 234 仪器装置

235 真空衰减泄漏检测仪器通常包括真空衰减测试系统、与测试系统相连的测试腔和一个流  
236 量计或不同孔径的标准漏孔/标准泄漏件。真空衰减测试系统包含一个真空源和压力传感器,  
237 真空源用于在测试开始时在测试腔内建立所需的真空, 绝对压力传感器(绝压或表压)可以  
238 与另一个差压传感器结合, 前者用来监测真空度, 后者用来监测在测试周期内压力随时间的  
239 变化。

240 注: 不同的泄漏检测仪器, 基于包装类型(如刚性或柔性、透气或非透气)和测试所需  
241 的真空度, 可能使用不同类型的压力传感器或其组合。

242 测试腔是由一个用于容纳供试包装的下腔体和用于闭合测试腔的上腔体组成的, 也可在  
243 内部增加套筒等组件, 以提高腔体的适用性。图 1 给出了典型的刚性包装(注射剂瓶)测试  
244 腔体图示。测试腔的下半部分其尺寸设计成紧密贴合供试包装的外形, 同时也要使气体易于  
245 环绕供试包装流动。如果气流不能环绕包装流动, 漏孔会被堵塞。相反, 测试腔和测试包装  
246 之间的间隙越大, 检漏灵敏度越差, 因为在较大的测试腔体中, 来自包装泄漏的真空衰减将  
247 会变小。测试腔的上腔体应能与下腔体严实地密封闭合。用于测试柔性包装或具有非固定组  
248 件包装的测试腔应能限制包装膨胀或移动。



249

250

251

252

253

254

255

256

- 1- 供试样品；  
2- 闭合旋钮；  
3- 上盖；  
4- 密封垫；  
5- 真空衰减测试系统；  
6- 经校准的体积气流计。  
7- 下腔体。

257 图 1 非透气硬质包装（注射剂瓶）测试腔体图示

258

259

在线测定：在线测试的仪器装置还包括样品传送装置、不合格样品剔除装置、控制面板等，测试腔体为满足在线测试要求，可与离线测试腔体具体形式有差别。

260 **对照样品**

261

262

对照样品包括阳性对照样品与阴性对照样品，相关要求见本指导原则“六、密封性试验方法验证”项下内容及“附 12 阳性对照样品的制备与标定”。

263 **测试样品**

264

265

试验样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。含标签和/或粘胶类样品应先去除标签保持瓶身清洁无遮挡。

266 **测定法**

267

268

测试环境中的水分可能在较高的真空度下挥发进而影响测试结果，测试时应控制并记录试验环境，避免在较高湿度下完成测试。

269 **1. 离线测定**

270

## (1) 测试参数

271

272

273

274

真空衰减法的测试参数通常包括压力参数和时间参数，压力参数通常包括目标真空、参考真空、参考真空衰减，时间参数通常包括单个循环或多个循环的抽真空时间、平衡时间和测试时间，可通过测试阴性和不同泄漏孔径的阳性对照样品，结合产品、包装形式以及检测目的，确定方法的压力和时间参数。

275

## (2) 方法验证

276 准确度：测试阴性和阳性对照样品，通过对阴性对照样品和阳性对照样品做出正确判断  
277 的样品量占总样品量的百分比来反映准确度。

278 重复性：同一实验人员在不同时间重复测试均匀的测试样品群（包含阴性样品和阳性样  
279 品），记录每个样品的平均值和相对标准偏差。

280 专属性：测试阴性和阳性对照样品，确保所有样品可以 100%识别，以验证方法的专属  
281 性。

282 检测限：测试阴性和阳性对照样品，并将阴性样品和阳性样品的读数进行比较，该方法  
283 能检出的阳性样品的最小孔径即为检测限。

284 线性：腔体内放入阴性样品，调节流量计流量，记录不同流量的真空衰减值，或直接用  
285 不同孔径分布的阳性样品放入腔体测试，经计算得出线性方程。

286 耐用性：改变测试时间或其他测试参数，考察方法在参数微小改变的情况下准确区分阴  
287 性对照样品和阳性对照样品的能力。例如可通过设定测试时间为 9.5 和 10.5 秒，来验证该  
288 方法测试时间 10 秒的耐用性。

### 289 (3) 供试品的测定

290 系统适用性试验：在上述经验证的测试参数下，取阴性对照样品和方法检测限对应孔径  
291 的阳性对照样品，放入测试腔内并闭合测试腔，应能完全区分阴性对照样品与阳性对照样品。

292 取供试品依次放入测试腔内并闭合测试腔，开始测试，记录测试结果。

## 293 2. 在线测定

294 (1) 将阴性对照样品、阳性对照样品依次放到样品传送装置上，参考离线测定，完成  
295 方法的建立和验证。

296 (2) 供试品的测定：参考离线测定完成系统适用性试验后，将供试品置于样品传送装  
297 置上，完成对供试品的在线检测。

## 298 结果表示

299 离线检测：根据所建立方法能够稳定检测到包装系统泄漏的最小泄漏孔径，对供试品进  
300 行结果表示。若供试品的检测值小于具有最小泄漏孔径的阳性对照样品的检测值时，表示为  
301 通过（Pass）；若供试品的检测值大于等于具有最小泄漏孔径的阳性对照样品的检测值时，  
302 表示为不通过（Fail）。

303 在线检测：供试品的测试结果与预先确定的剔除值进行比较，合格则供试品通过，不合  
304 格则供试品剔除。

305

## 306 附 2 高压放电试验法

307 本方法原理是将测试样品部分或全部暴露到高频高压低电流中，如发生泄漏，有一定导  
308 电性的液体产品会使电阻下降，电流出现峰值，当高于预先确定的接受/拒绝准则（或阈值）  
309 时提示样品泄漏。

310 本法适用于检测刚性或柔性且相对所装制剂不导电的包装系统。本法要求药品为液体  
311 (不得易燃)且比包装系统更具导电性,药品应能够到达泄漏位置。使用本法时,应关注高  
312 电压对药品质量的影响。

313 本法可实现药品包装系统密封性的离线和在线检测。

#### 314 仪器装置

315 高压放电泄漏测试仪 离线设备应配有样品固定或旋转装置、电极定位装置或电极刷装  
316 置,仪器内部应配备高压变压器,并具有电极电压调节功能。仪器应能输出显示测试结果(不  
317 同品牌仪器对测试结果的记录参数可能有所不同)。测试电极工装应尽量确保发射的高电压  
318 可覆盖整个样品测试部位。

319 在线设备主要包括但不限于以下几部分:产品上料装置,产品传送装置,密封性检测装  
320 置(检测通道宜覆盖样品所有部位),产品出料及不合格品剔除装置,产品收集装置,操作  
321 系统界面具有控制,数据显示、采集、保存等功能。

#### 322 对样品

323 对样品包括阳性对样品与阴性对样品,相关要求见本指导原则“六、密封性试  
324 验方法验证”项下内容及“附 12 阳性对样品的制备与标定”。阳性对样品重复使用时  
325 应考虑高电压对泄漏孔径的影响。

#### 326 测试样品

327 测试样品见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。样品表面存在水汽或液体时  
328 使用高压放电进行检测会产生较大的电流,可能会造成假阳性,样品检测前应确保样品表面  
329 干燥。

#### 330 测定法

##### 331 1. 离线测定

###### 332 (1) 方法建立

333 依次放入阴性对样品和阳性对样品进行测试,建立仪器的电压设定值、测试时间(如  
334 适用)、频率(如适用)、接受/拒绝准则(阈值)等参数。参数设置应避免因电压过高或  
335 电极间距离过近导致两电极间产生电弧或对包装密封性产生影响。

###### 336 (2) 方法验证

337 结合高压放电法检查法的特点,方法验证包括检测限、准确度、精密度、耐用性等。

338 检测限:通过测定由阴性对样品和不同泄漏孔径阳性对样品的随机排序组合组成的  
339 样品单元,本法能够检出的最小阳性样品孔径即为检测限。

340 准确度:通过大于和等于检测限孔径的阳性对样品与阴性对样品的测试结果正确识  
341 别率进行评价来反映准确度。

342 精密度:由于高压放电法定量数据与泄漏孔径之间无线性关系且数据具有较大波动性,  
343 所以精密度验证只验证阴性对样品。重复性是在相同条件下同一个实验人员在同一台仪

344 器上重复测试至少 3 次，记录样品的测试结果并进行评价。中间精密度主要考察随机变动因  
345 素，如不同日期、不同分析人员、不同仪器进行测试，记录样品的测试结果并进行评价。

346 耐用性：通过微小改变测试电压或其他测试参数对阴性对照样品和阳性对照样品进行测  
347 试，考察方法的耐用性。

348 (3) 供试品的测定

349 系统适用性试验：取阴性对照样品和上述方法验证获得的检测限对应泄漏孔径的阳性对  
350 照样品进行测试，阴性对照样品和阳性对照样品应能完全区分。

351 取供试品，置于高压放电泄漏测试仪中检测，记录测试结果。

## 352 2. 在线测定

353 (1) 将阴性对照样品、阳性对照样品放入在线高压放电法泄漏测试仪产品上料装置中，  
354 参照离线测定完成方法建立和方法验证。

355 (2) 供试品的测定

356 参照离线测定完成系统适用性试验后，将供试品置于高压放电泄漏测试仪产品上料装置  
357 中，完成对供试品的在线检测。

## 358 结果表示

359 离线检测：根据所建立方法能够稳定检测到包装系统泄漏的最小泄漏孔径的接受/拒绝  
360 准则（或阈值），对供试品进行结果表示。若供试品的检测值小于接受/拒绝准则（或阈值）  
361 时，表示为通过（Pass）；若供试品的检测值大于等于接受/拒绝准则（或阈值）时，表示  
362 为不通过（Fail）。

363 在线检测：供试品的测试结果与预先确定的接受/拒绝准则（或阈值）进行比较，合格  
364 则供试品通过，不合格则供试品被剔除。

365

## 366 附 3 激光顶空分析试验法

367 本方法原理是通过近红外二极管激光对包装系统顶空中的氧含量、二氧化碳含量、水蒸  
368 气含量或内部压力进行定量、无损检测，以确定包装系统是否发生泄漏，确保药品在全生命  
369 周期内始终保持适当的气体顶空环境。

370 本方法可实现离线或在线检测，适用于允许透射激光且具有一定顶空高度的包装系统密  
371 封完整性检测。例如：

372 (1) 需要低氧或低二氧化碳顶空环境的产品

373 (2) 需要低水蒸气顶空环境的产品（例如，冻干或粉状产品）

374 (3) 需要低内部包装压力的产品（例如，冻干产品）

## 375 仪器装置

376 激光法测定仪，主要包括测试主机、夹具（腔体、支架）或传送带、气体标准瓶、预处  
377 理装置等。

378 测试主机应包含能够准确且可重复地进行近红外二极管激光发射、光检测和信号分析的  
379 检测光路。

380 夹具（腔体、支架）离线检测时，固定测试样品位置，以确保激光穿过供试品的顶空区  
381 域。

382 传送带 在线检测时，保持测试样品高度与速度，以确保激光穿过供试品的顶空区域，  
383 并有足够时间得到准确检测结果。

384 气体标准瓶不同浓度被测气体或不同压力（即氧气，二氧化碳，水蒸气，压力）的系列  
385 标准瓶，以建立仪器检测信号与待测气体浓度、压力之间标准曲线关系。气体标准瓶应每年  
386 至少校准一次。

387 预处理装置包括密闭压力容器、真空泵、气瓶、空压泵等仪器装置，可以提供真空或浓  
388 缩稀有气体环境，以对供试品抽真空、加压或填充各种气体成分。若包装系统上漏孔较小，  
389 或漏孔内外气体浓度差、压力差较小时，可使用本装置对供试品进行预处理以加速泄漏，缩  
390 短检测时间。

#### 391 对样品

392 对样品包括阳性对样品与阴性对样品，相关要求见本指导原则“六、密封性试验  
393 方法验证”项下内容及“附 12 阳性对样品的制备与标定”。

#### 394 测试样品

395 测试样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

#### 396 测定法

##### 397 1. 离线测定

398 （1）仪器校准 预热，使用气体标准瓶对激光进行居中和校准。

399 （2）方法建立

400 取阴性对样品和不同泄漏孔径的阳性对样品，放入激光法测定仪中，用夹具固定位  
401 置并检测，确定供试品放置时间、漏孔尺寸及气体含量之间的关联。

402 （3）方法验证

403 线性：对一系列不同浓度（或压力）梯度的气体标准瓶进行检测，根据已知浓度（或压  
404 力）气体标准瓶的响应信号，建立气体浓度（或压力）与检测信号的标准曲线。气体标准瓶  
405 一般至少包括 6 种不同含量（或压力），并保证完全覆盖供试品可能达到的气体含量（或压  
406 力）范围。

407 检出限：根据线性结果计算检出限（气体含量（或压力）检出限），确定所使用的仪器  
408 最低能检测的气体含量（或压力）。

409 定量限：根据线性结果计算定量限（气体含量（或压力）定量限），确定所使用的仪器  
410 最低能准确定量的气体含量（或压力）。

411 准确度：选择最接近定量限的气体标准瓶进行检测至少 6 次，取平均值，通过对真实值

412 与实测值之间的比较考察方法的准确度。

413 精密度：1) 重复性：取同一气体标准瓶，重复测定6次，计算相对标准偏差；2) 中间  
414 精密度：在不同时间由不同试验人员重复测试气体标准瓶，每次至少检测6次，计算相对标  
415 准偏差，考察所建立方法的精密度。

416 专属性：选择合适的气体含量（或压力）差值（阴性与阳性对照样品气体含量（或压力）  
417 差值）所对应的放置时间，将所有阴性和阳性对照样品在同样条件下放置同样时间并进行检  
418 测，确保所有样品可以100%识别，以验证方法的专属性。

419 灵敏度（泄漏孔径检出限）：可以完全识别阴性对照样品与阳性对照样品中，阳性对照  
420 样品的最小泄漏孔径即为灵敏度。

421 耐用性：取阴性对照样品和阳性对照样品，将测试时间加减一秒后监测测试结果是否有  
422 差异，每改变一个条件测试至少6次，考察方法的耐用性；

423 (4) 供试品的测定

424 系统适用性试验：取阴性对照样品和上述方法验证获得的泄漏孔径检出限对应的阳性对  
425 照样品，放入激光法定测定仪中，用夹具固定位置，进行检测，阴性对照样品与阳性对照样品  
426 应能完全区分。

427 取供试品，置于激光法定测定仪中检测，计算供试品的顶空气体含量或压力。

## 428 2. 在线测定

429 (1) 仪器校准仪器预热后，使用气体标准瓶对激光进行居中和校准。

430 (2) 方法建立、方法验证可离线完成，也可直接在在线设备上进行。在线检测时，将  
431 气体标准瓶、阳性对照样品、阴性对照样品等放在传送带上，依次通过激光，根据所得到的  
432 结果完成方法建立、方法验证。

433 (3) 供试品的测定

434 系统适用性试验：取阴性对照样品和上述方法验证获得的泄漏孔径检出限对应的阳性对  
435 照样品放在传送带上，依次通过激光进行测定，阴性对照样品与阳性对照样品应能完全区分。

436 将供试品转移至检测传送带上，依次通过激光，根据供试品的检测信号计算得出供试品  
437 的顶空气体含量或压力。

## 438 结果表示

439 根据所建立方法能够稳定检测到包装系统泄漏的最小泄漏孔径，对供试品进行结果表  
440 示。若供试品的检测值小于具有最小泄漏孔径的阳性对照样品的检测值时，表示为通过  
441 (Pass)；若供试品的检测值大于等于具有最小泄漏孔径的阳性对照样品的检测值时，表示  
442 为不通过(Fail)。

443

## 444 附4 压力衰减试验法

445 本方法原理是在进行压力衰减测试时，干燥的测试气源连接至带有压力传感器监控的测



446 试部位，对测试部位进行持续加压并至预设的压力值；将测试气源从测试部位隔离，压力传  
447 感器在预设的时间段内观察测试部位压力的变化；压力衰减超过采用阴性样品建立的预设阈  
448 值时表明包装容器泄漏。本方法测试之前需对包装容器能承受的测试压力进行评估，若测试  
449 压力导致样品或样品内组件产生破损或无法恢复的形变，则测试方法是有损的；反之，若测  
450 试压力不导致样品或样品内部组件产生破损或无法恢复的形变，则测试方法是无损的。

451 本方法适用于各类中空的无孔包装容器或带顶空条件的无孔密闭包装容器。例如：

452 (1) 各类中空的，从数毫升到数升或更大容积的包装容器，如各类医用软袋、一次性  
453 生物袋、塑料瓶、金属瓶等，测试表面不能被水、油或其它液体覆盖；

454 (2) 各类带顶空条件的密闭容器如各类密闭西林瓶、安瓿瓶等，测试表面不能被标签  
455 或其它物品覆盖。

#### 456 仪器装置

457 压力衰减测试设备一般至少包括了压力传感器（如表压传感器、绝压传感器、差压传感  
458 器、或其中的压力传感器组合）、压力气源、计时器、控制器、连接压力传感器-测试部位-  
459 压力气源的气路系统等。

460 压力衰减测试设备主要包含以下两种型置：（1）置样腔压力降测试仪器，是指对放置  
461 样品的腔体充压，测试腔体压力下降情况的测试设备，主要应用于数毫升的，体积较小的西  
462 林瓶、安瓿、塑料管瓶等刚性或半刚性样品；（2）样品内部压力降测试仪器，是指对待测  
463 样品进行充压，测试样品内部压力下降情况的测试设备，主要应用于柔性包装容器，无孔膜  
464 材和塑料软袋等。其中，样品内部压力降测试仪器又可分为带约束板与不带约束板两种型置。

465 压力衰减测试过程中，容易受到环境温度或测试气体温度的影响，此时控制环境温度或  
466 测试气体的温度是有必要的。测试时，需提供相对稳定的环境温度及测试气体温度条件。

467 对柔性包装进行测试时，可选择使用单独设计的工具分别限制可移动或柔性部件的移动  
468 或膨胀，从而保持测试样品体积的恒定同时限制其膨胀强度。

469 采用约束装置对柔性包装进行约束时，需考虑约束装置的设计不能堵塞被测部位的泄漏  
470 通道。采用高精度差压传感器测试较大容积样品时，需考虑设备测试端与参考端的容积比。

471 设备对刚性容器进行测试时，合理设计的测试腔体是有必要的，较大的死腔体积往往会  
472 影响测试精度，与被测容器尺寸不一致的标准样品会产生测试偏差。

473 设备的测试结果单位可以是压力值，也可以为泄漏率值，当采用泄漏率作为测试结果时，  
474 该泄漏率应当基于理想气体方程计算得出。

475 设备采用的测试介质气源应当为干燥、洁净、恒温的气体，可以为压缩空气，惰性气体  
476 或其它气体介质。

#### 477 对照样品

478 对照样品包括阳性对照样品与阴性对照样品，相关要求见本指导原则“六、密封性试验  
479 方法验证”项下内容及“附 12 阳性对照样品的制备与标定”。

## 480 测试样品

481 测试样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

482 产品的材质(如 PVC、PP、PE 等),膜材的厚度(如 0.2mm, 0.25mm 等),容积的大小(如  
483 100ml、500ml、5000ml 等),是否经过灭菌处理,以及约束板的间距等,都可能影响测试  
484 方法的灵敏度,应当在开发方法时予以充分考虑。

## 485 测定法

486 (1) 测试参数:

487 压力衰减法的测试参数一般包括了压力参数、时间参数、温度参数等。

488 压力参数:压力参数一般包含了测试样品所需的测试压力值、被测样品所能承受的最大  
489 压力报警值、达到测试稳定状态所需的最小压力值。

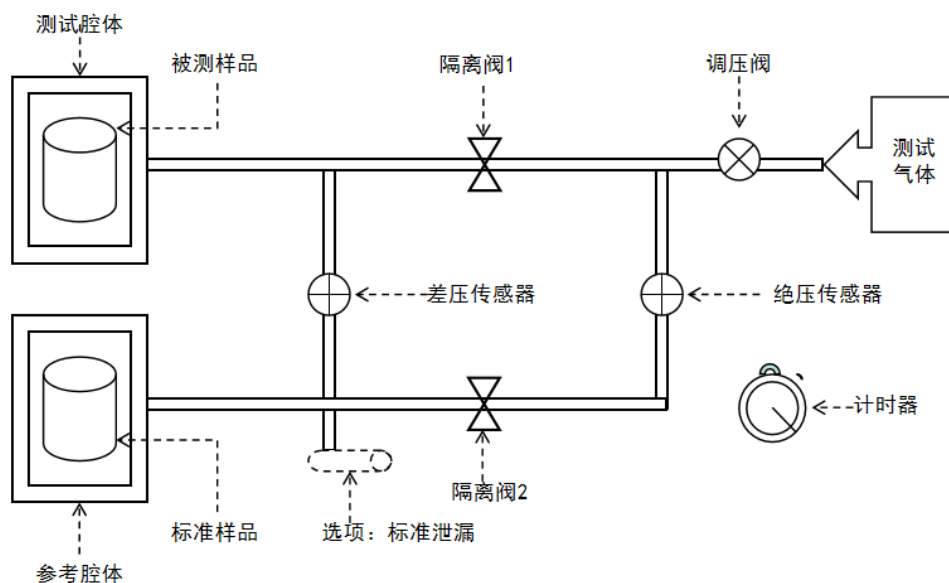
490 时间参数:时间参数一般包含达到测试压力值所需的充气时间、促使测试压力达到稳定  
491 状态的稳定时间或平衡时间、能使得阴性样品和阳性样品产生明显分离度的测试时间、测试  
492 完成后的排气时间。

493 温度参数:同样的时间参数下,温度升高导致的气体膨胀会使得测试压力值偏高,测试  
494 压力偏高进一步促进温度升高,升高的压力在随后的稳定阶段或测试阶段可能会使得压力值  
495 产生较大的波动,从而引起测试偏差;被测容积越大,温度影响导致的测试偏差越明显。对  
496 于容积较大,或温度对测试结果影响较明显的被测样品,应在保持相对稳定的测试环境与测  
497 试气体条件下,采用温度传感器监控环境与气体的温度,利用温度-压力补偿计算方法对压  
498 力值进行计算校准能有效降低温度对测试的影响。

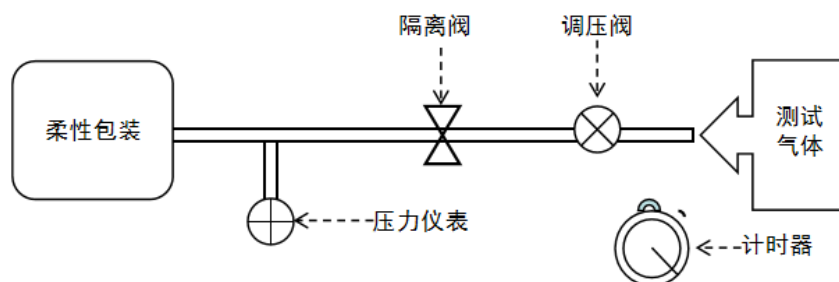
499 (2) 选择样品试验方法:

500 根据产品的特性合理选择试验方法,如易膨胀的软袋产品,可选择带有约束板的测试方  
501 法;膨胀较小的箔封托盘盒,可选择不带约束板的测试方法。

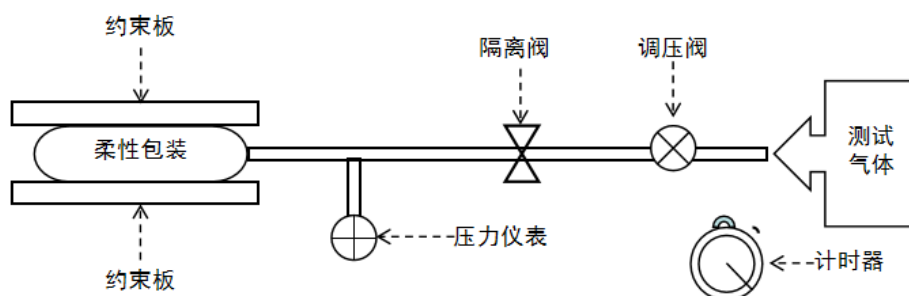
502 采用压力衰减法测试各类密闭包装容器,即置样腔压力降测试法。样品表面不能被覆盖,  
503 需确保顶空条件满足测试要求。



504 采用压力衰减对中空包装容器进行测试，即样品内部压力降测试方法。应根据产品的特  
 505 性决定是否需要使用约束版进行压力衰减法测试。使用约束版进行测试时，需确保样品完全  
 506 插入限位板之间，包装容器的任何部分不能离开限位板。



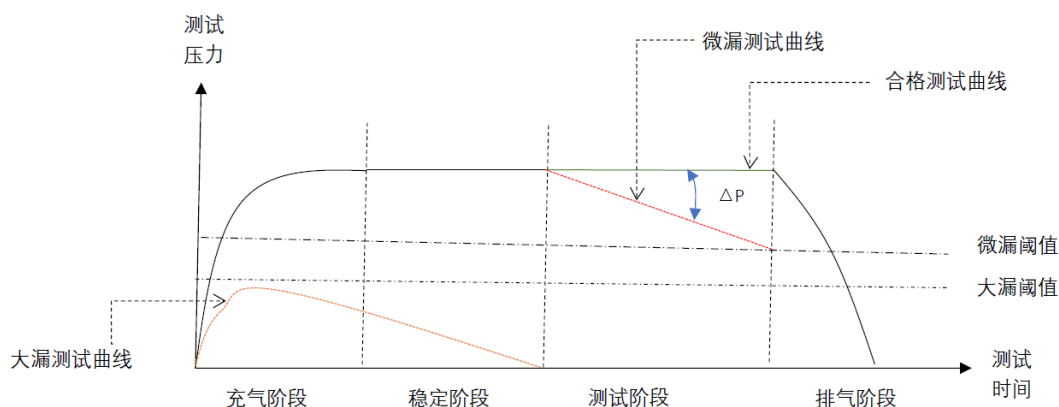
A、不带约束板



B、带约束板

507 (3) 测试示意图与泄漏率计算：

508 大漏指的是在设定的充气时间段内没达到预设的最小测试压力值（大漏阈值），或者在  
 509 稳定阶段没达到预设的最小测试压力值；微漏指的是在测试阶段内压降变化超过了预设的压  
 510 力变化值（微漏阈值）；泄漏率可通过理想气体方程式  $PV=NRT$  计算得出。



#### 511 (4) 方法验证:

512 所有测试参数在开发完成之后,应采用满足统计学分析数量的阴性样品、不同规格的阳  
513 性样品进行验证。验证至少包括了耐用性、准确度、精密度、检测限等内容。

514 耐用性:将测试时间、温度等参数进行微小调整,测试设备应连续测试多次,仍能保证  
515 测试灵敏度和准确度,不得出现误检。

516 准确度:采用大量阴性和阳性样品进行挑战试验,应能够 100%准确区分。

517 精密度:同一样品在不同时间,经不同分析人员,记录样品测试结果并计算偏差。

518 检测限:通过将阴性样品和阳性样品的读数进行比较来确定测试方法检测限,该方法能  
519 检出的阳性样品的最小孔径或最小漏率,即为检测限。

#### 520 (5) 供试品的测定:

521 系统适用性试验:取阴性对照样品和上述方法验证获得的检测限对应泄漏孔径的阳性对  
522 照样品,接入压力衰减测试装置,进行测试,阴性对照样品与阳性对照样品应能完全区分。

523 取供试品,根据供试品特性,置于压力衰减测试腔内或与测试仪相连接,记录测试结果。

#### 524 结果判定

525 根据所建立方法能够稳定检测到包装系统泄漏的最小泄漏孔径,对供试品进行结果表  
526 示。若供试品的检测值小于具有最小泄漏孔径的阳性对照样品的检测值时,表示为通过  
527 (Pass);若供试品的检测值大于等于具有最小泄漏孔径的阳性对照样品的检测值时,表示  
528 为不通过 (Fail)。

529

### 530 附 5 示踪气体试验法 (真空模式)

531 本方法是将填充示踪气体的待测样品置于真空容器或固定装置中,对真空容器或待测样  
532 品抽真空处理,待测样品内示踪气体在内外压差作用下从漏孔进入测试腔体,通过质谱传感  
533 器探测示踪气体,最后经数据处理系统计算出泄漏率。

534 本方法适用于刚性及半刚性包装系统药品全生命周期检测。示踪气体在包装前注入样品

535 或通过压差进入样品，属无损检查；示踪气体在包装后注入样品并重新密封，属有损检查。  
536 采用示踪气体检查法（真空模式）进行密封性试验时，应考虑包装系统耐压及对示踪气体吸  
537 附的影响。

### 538 仪器装置

539 示踪气体法（真空模式）的检测设备通常包括示踪气体源、真空容器、检漏仪和数据  
540 处理系统等组成，可以设定真空度，真空保持时间。

### 541 对样品

542 对样品包括阳性对样品与阴性对样品，相关要求见本指导原则“六、密封性试验  
543 方法验证”项下内容及“附 12 阳性对样品的制备与标定”。

### 544 测试样品

545 测试样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

### 546 测定法

#### 547 (1) 仪器校准

548 检漏校准：样品测试前应使用至少 3 个精度等级的标准漏孔对检漏仪进行校准，标准漏  
549 孔分内置型和外置型，通常为  $1 \times 10^{-7} \text{ Pa m}^3/\text{s}$ 、 $1 \times 10^{-8} \text{ Pa m}^3/\text{s}$  和  $1 \times 10^{-9} \text{ Pa m}^3/\text{s}$ 。标准漏  
550 孔需经计量机构校准，并在有效期内。校准时，根据标准漏孔上标称数值输入标准泄漏值，  
551 测得泄漏率与标称修正泄漏率差值应满足相应检测要求。

#### 552 (2) 灵敏度测试

553 仪器处于检漏状态时，在校准阀关闭情况下得到检漏仪本底值  $I_0$  和噪声值  $I_n$ ，打开校准  
554 阀，待检漏仪输出值稳定后，得到检漏仪反应值  $I_1$ ，通过以下公式计算检漏灵敏度，判断检  
555 漏灵敏度是否低于被检件泄漏率要求的十分之一。低于则可以继续测试，否则应通过下降本  
556 底、改变示踪气体浓度等措施，使检漏系统检测灵敏度低于被检件泄漏率要求的十分之一。

$$557 \quad Q_{e \min} = \frac{I_n}{I_1 - I_0} Q_s$$

558 式中：

559  $Q_{e \min}$  —— 检漏仪检灵敏度，单位为帕立方米每秒 ( $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ )；

560  $I_n$  —— 检漏仪噪声，单位为帕立方米每秒 ( $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ )；

561  $I_1$  —— 检漏仪的稳定反应值，单位为帕立方米每秒 ( $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ )；

562  $I_0$  —— 检漏仪本底值，单位为帕立方米每秒 ( $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ )；

563  $Q_s$  —— 标准漏孔校准值，单位为帕立方米每秒 ( $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ )。

#### 564 (3) 样品制备

565 设备保持隔离状态，避免制备室内示踪气体对检测设备影响。对尚未封装样品，可将示  
566 踪气体直接注入样品

567 样品制备室应和检测内部，并迅速封装；对已封装且材质较软样品，可采取穿刺注入示

568 踪气体后,以含铝胶带或阻隔性能强的粘胶剂封闭穿刺部位的方式制备;对已封装好的材质  
569 较硬样品,可采取加压浸没方式,将示踪气体压入样品内部。样品制备完成后,应使用高压  
570 氮气或压缩空气吹扫被检件表面,去除附着示踪气体,排除干扰。

#### 571 (4) 抽真空

572 校准完毕后,将填充好示踪气体的被检样品放入真空容器中,关闭真空容器,并抽真空。  
573 若对被检样品检漏状态的真空度有要求,则抽至所需的真空度;若没有明确的真空度要求,  
574 则至少抽至可以满足检漏仪试验要求的真空度。

#### 575 (5) 方法验证

576 耐用性:测试阴性和阳性对照样品,改变样品在真空容器中的放置方式、测定时间等测  
577 试参数,每变化一个测试参数,测试次数应不少于6次,确认方法的耐用性。

578 准确度:测试阴性和阳性对照样品,以能准确判断泄漏/不泄漏样品量占总样品量的百  
579 分比结果确认方法的准确度。

580 专属性:对阴性对照样品和不同孔径阳性对照样品进行测试,以准确区分样品是否泄漏  
581 确认方法的专属性。

582 精密度:不同时间不同人员对阴性和阳性对照样品以小时(h)或天(d)为单位进行重  
583 复测试,结果有效性应在可接受范围内。

584 检测限:通过检查信号信噪比计算检测限,判断是否符合泄漏测试评估方法要求。

585 定量限:在规定的测试条件下确定最低泄漏率或泄漏大小,测试结果应符合准确度和精  
586 密度要求。

#### 587 (6) 供试品的测定

588 系统适用性试验:取阴性对照样品和上述方法验证获得的检测限对应泄漏孔径的阳性对  
589 照样品进行测试,检查信号的RSD、噪声和信号强度。

590 真空腔体通过适宜的安装方式连接到示踪气体分析仪器,对供试品整体或特定的密封部  
591 位进行有针对性的泄漏检测,泄漏的示踪气体进入到仪器中,测得真空容器中的示踪气体浓  
592 度值可从仪器直接读取。供试品检漏测试时,可根据需要扣除当前本底信号,使仪器指示的  
593 读数为绝对漏率。

#### 594 结果表示

595 泄漏率按以下公式进行计算

$$Q = \frac{I_2 - I_0}{I_1 - I_0} \times Q_s \times \frac{1}{\gamma}$$

596

597 Q——供试品泄漏率,单位为帕立方米每秒(Pa·m<sup>3</sup>/s);

598 I<sub>0</sub>——空白值,单位为帕立方米每秒(Pa·m<sup>3</sup>/s);

599 I<sub>1</sub>——校准漏孔打开后检漏仪的稳定反应值,单位为帕立方米每秒(Pa·m<sup>3</sup>/s);

600 I<sub>2</sub>——测试供试品时质谱检漏仪的稳定反应值,单位为帕立方米每秒(Pa·m<sup>3</sup>/s);

601  $Q_s$ ——校准漏孔校准值，单位为帕立方米每秒（Pa·m<sup>3</sup>/s）；

602  $\gamma$ ——示踪气体浓度（%）。

603 根据所建立方法能够稳定检测到包装系统泄漏的最小泄漏孔径，对供试品进行结果表  
604 示。若供试品的泄漏率小于阈值时，则该样品视为通过（Pass）；若供试品的泄漏率大于等  
605 于阈值时，表示为不通过（Fail）。

606

## 607 附6 质量提取试验法

608 本方法原理是基于质量守恒定律。由于进入封闭系统的质量等于测试包装系统的质量  
609 损失，测试在真空环境中从药品包装系统泄漏出的气体质量流量，同时实时监测测试系统  
610 的压力，依据预先确定的泄漏阈值判断包装系统密封性测试是否通过。

611 本方法主要适用于无孔的刚性、半刚性、具有包装约束机制的柔性包装系统，例如玻璃  
612 安瓿、西林瓶、塑料输液瓶、输液软袋等包装系统，其中固体药品要求具有一定的顶空体积  
613 /空间，不适用于产品可能堵塞泄漏路径的包装系统。本方法是一种无损确定性物理检查方  
614 法，作为离线测试方法，可用于产品全生命周期的密封性检查。

### 615 仪器装置

616 质量提取测试系统是一个封闭系统，主要包括测试主机和与测试主机相连的真空测试  
617 仓（含腔体、填充件或支架等）、标准漏孔、真空源等部件。

618 测试主机 应能够准确且可重复测量包装系统中泄漏的质量流量。测量的质量流量来  
619 自于顶空气体（气漏）或暴露于真空测试仓内液体挥发的液体（液漏）。

620 真空测试仓 通常包括测试仓底座和测试仓顶盖两部分。测试仓底座与质量提取测试  
621 设备相连，测试仓顶盖应能通过抽真空紧紧的与底座密封在一起。其设计要尽量符合测试  
622 包装从测试底座延伸出部分的大小和形状，即针对测试包装配置合适的真空测试仓、填充  
623 件（如果适用的话）。当测试包装有部件在真空条件下会移动时，测试仓应有限制部件移动  
624 的特性。测试仓和/或填充件本身材料的脱气质量应可以在抽真空过程中最小化，或与缺陷  
625 质量相比应不显著。

626 标准漏孔 装配在质量提取测试系统上、经过校准的一个标准泄漏装置。该漏孔可以与  
627 阴性对照样品或模具控制样品联合使用来模拟气体泄漏。

628 真空源 测试液漏时需确保测试真空值满足液体气化条件。

### 629 对照样品

630 对照样品包括阳性对照样品与阴性对照样品，相关要求见本指导原则“六、密封性试验  
631 方法验证”项下内容及“附12 阳性对照样品的制备与标定”。

### 632 测试样品

633 测试样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。含标签和/或粘胶类或  
634 本身易脱气材料包装系统应在测试前采取措施降低其影响。

## 635 测定法

636 (1) 测试前准备确认测试环境, 由于较高真空度(或较低的绝压)下水分从测试仓表  
637 面蒸发, 因此环境中的水分可能影响测试结果。当测试周期比较长时, 应当注意环境温湿  
638 度的波动对检测结果的影响。

### 639 (2) 方法建立

640 方法建立包括时间参数优化和阈值确立两部分。可通过选取一定数量的阴性对照样品  
641 和/或阳性对照样品(或标准漏孔), 结合测试包装特性、制剂性质以及检测目的建立方法。

642 时间参数包括单个循环或多个循环的抽真空时间、平衡稳定时间和测试时间。选择的  
643 优化时间参数是从达到指定且稳定的系统真空度、降低本底噪音、得到更加稳定的结果、  
644 提高阴性阳性区分度、提高效率等方面进行考虑。但每个步骤时间参数的优化并不全是必  
645 需的, 在不影响方法建立目的的前提下, 亦可采用通用或默认时间参数;

646 确立的阈值应确保检出不同的泄漏级别。

### 647 (3) 方法验证

648 检测限: 对阴性对照样品和不同泄漏孔径阳性对照样品进行测试。当阴性对照样品的检  
649 测结果均为“通过”时, 将检出为“不通过”的阳性对照样品的最小泄漏率或最小泄漏孔  
650 径确定为检测限。

651 检测范围: 通过测试一组具有不同泄漏孔径(或泄漏率)的阳性样品来确定方法适用的  
652 检测范围。检测范围验证应尽可能考虑不同大小的泄漏, 可结合检测限同时进行验证。可  
653 通过使用阴性对照样品和适当大小的较大缺陷阳性样品进行评估。此类较大缺陷通常是根  
654 据包装类型的常见泄漏风险考虑, 通过手工制备的一种阳性样品。通常是比较大的泄漏,  
655 例如: 胶塞泄漏、胶塞缺陷、轧盖不良、异物、热封袋折痕裂纹、熔封虚封等。对于可检  
656 出的较小漏孔, 一般采用对应的阳性样品校准的孔径(或泄漏率)进行描述, 对于可检出的  
657 较大漏孔, 如果漏孔是规则的、可以测量的, 则采用测量的漏孔孔径(或泄漏率)进行描  
658 述, 如果是不可进行测量的, 则采用类型缺陷的定性的、描述性的术语进行表述。

659 准确度: 准确度验证可将检测限和检测范围验证结果进行统计分析。以对阴性对照样品  
660 和检测限及其以上孔径的阳性对照样品测试结果做出正确判断的样品量占总样品量的百分  
661 比来反映准确度。

662 精密度: 可选择重复性、中间精密度或重现性进行考察。分别采用一定数量的阴性对照  
663 样品和阳性对照样品进行重复测试, 记录测试定量结果并评价。

664 耐用性: 通过关键时间参数进行微小改变前后分别测试阴性对照样品和阳性对照样品,  
665 考察方法的耐用性。

### 666 (4) 供试品的测定

667 系统适用性试验: 在上述优化后的测试参数下, 取阴性对照样品和上述方法验证获得的  
668 检测限对应泄漏孔径级别的阳性对照样品进行测试, 阴性对照测试结果应为“通过”, 阳性



669 对照测试结果应为“不通过”。

670 取供试品依次放入真空测试仓内并闭合测试仓，开始测试，记录测试结果。

### 671 结果表示

672 根据所建立方法能够稳定检测到包装系统泄漏的设定阈值，对供试品进行结果表示。当  
673 检测值小于阈值时，定性检测结果表示为“通过（Pass）”；当检测值大于等于阈值时，定性  
674 检测结果表示为“不通过（Fail）”。

675

## 676 附 7 微生物挑战试验法（浸没式）

677 本方法通过将装有促生长培养基的包装浸没于菌悬液中暴露（液体负荷挑战测试）来评  
678 价包装完整性。通过挑战微生物后在包装内容物中的生长来证明泄漏，是一种概率性检查方  
679 法。

680 一般来说，密封性检查方法优选能检测出产品最大允许泄漏限度的确定性方法，并对方  
681 法的灵敏度等进行验证。如方法灵敏度无法达到产品最大允许泄漏限度水平或产品最大允许  
682 泄漏限度不明确，建议至少采用两种方法（其中一种推荐为微生物挑战法）进行密封性研究，  
683 对两种方法的灵敏度进行比较研究。

### 684 对照样品

685 对照样品包括阳性对照样品与阴性对照样品，相关要求见本指导原则“六、密封性试验  
686 方法验证”项下以及“附件 12 阳性对照样品的制备与标定”。

### 687 测试样品

688 测试样品的要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。测试样品挑战前的灭  
689 菌方法可参照灭菌法（通则 1421），依据测试样品的特性并结合实际情况选择灭菌方式。

690 刚性或柔性组件的无孔包装可通过浸没式微生物挑战来进行测试。包装必须能够耐受暴  
691 露试验条件。柔性包装或具有非固定组件的包装应以工具或固定装置以分别限制包装膨胀或  
692 移动，最大限度地减少对柔性包装密封件的应力，使包装密封件上施压条件保持一致。浸没  
693 式微生物挑战测试主要用在产品-包装开发和验证研究中。模拟生产工艺的样品应尽可能接  
694 近实际生产工艺生产的样品。

### 695 测定法

696 使用促生长培养基填充的无菌测试样品后，经培养并目视检查样品以确保样品在微生物  
697 挑战试验前的无菌性。

#### 698 （1）方法建立

699 ①微生物种类与浓度 体积小的，有运动活力的微生物是挑战菌的首选；例如：常用包  
700 括铜绿假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、黏质沙雷氏菌（*Serratia marcescens*）、缺陷  
701 假单胞菌（缺陷短波单胞菌）（*Brevundimonas diminuta*）等。浸没式挑战培养基应促使挑  
702 战微生物生长至所需浓度。在浸没挑战培养基中，微生物浓度应在整个挑战中满足适当的预

703 定水平（通常使用浓度为  $10^5 \sim 10^9$  CFU/mL）。

704 对于特殊保护的样品（如充氮保护），可以结合实际工艺条件情况优化选择使用其他类  
705 型的培养基或菌种，灵敏度应不低于上述推荐菌种类型。

706 ②介质填充量 测试样品中介质的填充量应足以确保每个潜在泄漏位置都有液体通道。  
707 也可以通过在浸没挑战期间对测试样品的定位来实现将包装密封件和泄漏位置暴露于培养  
708 基中。足够的体积和包装顶空的正确组成也是必需的，以促进所选挑战微生物的生长。注意，  
709 当包装顶空的组成不含有氧气时，可以应用其他测试条件（例如，厌氧），介质填充量应不  
710 小于包装的灌装量。

711 ③真空/压力条件 需要时，可以利用压差模拟产品空运或陆运过程中产生的压力变化。  
712 还应考虑海拔高度以及产品的堆垛情况。将浸没的测试样品暴露于压差条件下是一个重要的  
713 方法参数，且有多种用途。压差有助于消除残留空气，并确保包装组件和泄漏点之间存在液  
714 体培养基。

715 表 1 真空/压力条件选择参考对照表

海拔高度 m	压力 kPa	真空度 kPa
0	101.3	0
305	97.7	3.6
1524	84.3	17
2438	75.3	26
3048	69.7	31.6
3658	64.5	36.8
4267	59.5	41.8
4877	54.9	46.4
5486	50.6	50.7
6096	46.6	54.7
7925	36.0	65.3
9144	30.1	71.2
12192	18.8	82.5
15240	11.6	89.7

716 ④测试时间 较长的暴露时间可提高微生物进入有缺陷的测试样品和阳性对照的可能  
717 性。但是，需注意培养基促生长能力可能会降低。应考虑在压差暴露（真空/或压力）期间  
718 用于浸没的时间分配。也应考虑在常压条件下用于浸没暴露的时间分配。测试时间应考虑培  
719 养基的促生长能力、选择的菌种并结合测试样品的实际情况进行合理的选择分配。

720 ⑤挑战温度 一般选择药品全生命周期储存温度中最适宜挑战菌种生长的温度。

721 ⑥培养温度和时间 选择的温度应维持足量微生物的生长。培养时间应足以确保其生长的  
722 的可见性；这些时间是根据阳性对照和生长促进研究的样本确定的。例如铜绿假单胞菌、缺  
723 陷假单胞菌可在 30℃~35℃ 下培养 7~14 天(非无菌产品微生物限度检查:微生物计数法 通  
724 则 1105)。

725 ⑦结果确认

726 阴性对照样品均应无菌生长，阳性对照样品均应有菌生长。

727 应事先或至少同步进行培养基促生长试验，确认培养基符合要求，以能证明结果可靠。

728 对于肉眼观察的阳性样品进行血平板(或其他经确认适用于目标微生物生长的平板培养  
729 基)划线鉴定。阳性样品必要时，需要进行菌种的确认，可选择合适的方法进行确认。通过  
730 其他样品的菌生长情况，分析不同阳性样品侵入概率。微生物挑战试验中的测试样品如有长  
731 菌，需对样品封口是否有明显的缺损进行检查，如有明显的缺损需采用拍照或其他方式进行  
732 记录。样品的包装密封性能以微生物侵入概率进行评价。

733 阳性样品、阴性样品确认通过后。对每一测试样品进行观察检查，如果有菌生长，需要  
734 对该样品进行菌种确认，确认是否为挑战菌株。

735 阳性样品、阴性样品确认通过后。对每一测试样品进行观察检查，如果有菌生长，需要  
736 对该样品进行菌种确认，确认是否为挑战菌株。

737 ⑧侵入后样品除菌方法 可采用适宜方法去除样品外表面的菌液。试剂残留应不影响最  
738 终试验结果。

739 在挑战试验结束后但未开始样品培养前，将处理好的测试样品及对照样品放入保护容  
740 器或无菌袋中，防止在培养过程中污染培养箱。

741 测试后所有染菌容器应灭菌处理，应关注微生物的生物安全。

742 (2) 方法验证

743 方法验证需设立阴性及阳性对照样品。验证时，一般采用至少三个不同孔径的阳性对照  
744 样品(这里不同孔径的打孔样品，挑战试验阳性结果应非 100%概率)，对明确检出概率与  
745 泄漏孔隙尺寸间的关系尤为重要。阴性和阳性对照品可采用正常工艺处理的组件，按待测产  
746 品的典型方式进行组装。用于验证的包装样品批次和数量主要基于包装产品的复杂性、产品  
747 的质量需求和生产商之前的经验积累，根据风险评估结果制定。

748 密封性试验方法需进行适当的方法学验证，重点关注方法灵敏度的考察。选定实验条件，  
749 阳性样品观察有无菌的生长，阴性样品内应无菌生长，计算各孔径微生物侵入的阳性率。通  
750 过挑战性重复测试存在和不存在泄漏缺陷的包装确认方法灵敏度。

751 采用得到的微生物挑战法结果分析泄漏孔径与微生物侵入概率的关系，记出现阳性结果  
752 的概率为  $P$ ，可通过统计回归结果或适宜的方法计算不同孔径的微生物挑战概率。

753 可结合微生物挑战法结果，结合产品的实际情况，进行合适的概率选择以确定最大允许

754 泄漏限度值。确定产品包装允许最大泄漏限度是一项基于科学和风险的决策。泄漏通道越小，  
755 产品流出的可能性越小，微生物或其他污染物侵入的可能性也越小。最终，泄漏通道可能会  
756 小到仅存在顶空气体交换的可能。当制定产品最大允许泄漏限度时，应考虑包装结构和组装、  
757 包装内含物，和产品包装在其生命周期内可能暴露的环境范围。

### 758 (3) 供试品的测定

759 将灌装培养基的测试样品浸没于挑战微生物菌悬浮液中，在预定的真空或加压条件下验  
760 证确认的培养时间，然后释放真空和压力，进行培养。培养后阳性样品进行结果确认，确认  
761 包装中是否发生挑战微生物的侵入。

### 762 结果表示

763 测试样品内有微生物生长判为阳性、无挑战微生物生长判为阴性。

764

## 765 附8 示踪液试验法

766 本方法原理是在包装内外施加压差，示踪液在压差作用下，进入样品内部或者从样品内  
767 部溢出（示踪液在泄漏路径中产生扩散或者溢流流动），通过目视或者仪器检测泄漏的示踪  
768 液来判断包装系统的密封性。

769 示踪液试验法对泄漏的存在提供指示，并可提供泄漏尺寸相对值的测量。本方法用于实  
770 验室测试或离线产品测试，可检测或定位无孔包装（包括刚性、半刚性、柔性包装）的潜在  
771 泄漏，适用于产品整个生命周期，是一种概率性测试方法。待测试的包装系统应能够耐受液  
772 体浸没，与液体示踪检测模式兼容，包装内容物不得堵塞泄漏路径。

773 示踪指示剂（简称 示踪液）是指为观察、研究和测量某物质在指定过程中的行为或性  
774 质而加入的一种标记物。常见的示踪液包括染料、金属离子等。

775 染料是指以分子状态或分散状态使其他物质获得鲜明和牢固色泽的一类有机化合物。本  
776 方法可选用的染料有亚甲蓝、亮蓝、亮黑、胭脂红、苋菜红、罗丹明 B、柠檬黄等。

777 示踪液配方应在物理化学上与测试样品和用作浸入的无示踪液的液体相容，以确保最佳  
778 示踪功能。示踪液与测试样品接触时，应避免不相容的情况，例如示踪液染料褪色、示踪液  
779 沉淀或吸附到包装组件上。

### 780 仪器装置

781 具有真空和/或正压、用于盛放试验液体和试验样品的密闭容器，可与真空或压力源气动  
782 连接，同时配备压力监测器和控制装置。通常在压差暴露时需要使用适宜的夹具来限制柔性  
783 包装的膨胀或非固定部件的移动。夹具应最大限度地减少对柔性包装的压力，确保整个测试  
784 过程中泄漏路径保持稳定的压差条件。

785 目视法检测用辅助设备：常采用的有紫外灯箱，内置紫外线光源，具有观察窗口；或者  
786 采用可见异物检查法(通则 0904) 第一法 灯检法中的装置；也可采用其他适宜的设备。

787 用于检测示踪液的分析检测仪器：如紫外-可见分光光度计、高效液相色谱仪、电感耦合等

788 离子体原子发射光谱仪、离子色谱仪等。对目视不易观察到的微小泄漏或需定量检测时首选  
789 仪器检测法。

#### 790 对照样品

791 对照样品包括阳性对照样品与阴性对照样品，相关要求见本指导原则“六、密封性试  
792 验方法验证”项下内容及“附件12 阳性对照样品的制备与标定”。

#### 793 测试样品

794 测试样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

#### 795 测定法

##### 796 (1) 人员及仪器要求

797 目视检测法：试验人员远距离和近距离视力测验，应均为4.9及以上（矫正后视力应为  
798 5.0及以上），应无色盲。

799 仪器检测法：检测用分析仪器参数应符合《中国药典》通则的相关仪器测定方法要求。

##### 800 (2) 测试主要技术参数的确定

801 测试的压差条件（真空和/或压力）：一般采用更大的压差以促进示踪液通过，但需注  
802 意应不破坏包装系统本身的密封完整性。

803 压差保持时间和之后的浸没时间：一般采用更长的时间以促进更多的示踪液通过泄漏路  
804 径，但需确保包装内容物不得堵塞泄漏路径。

805 示踪液浓度：一般采用更高的示踪液浓度可以改善测试灵敏度，但高浓度可能会导致示  
806 踪液粘度加大，反而使得测试灵敏度变差。

807 从示踪液挑战到最终试验之间的保持时间：应避免随着时间的推移，一些示踪液明显褪  
808 色或吸附在包装表面上。

809 供试品测试的主要技术参数应与阳性对照样品、阴性对照样品保持一致。

##### 810 (3) 方法验证

811 选择一定样本量的阴性对照、阳性对照样品和具有代表性的测试样品，开展方法适用性  
812 研究，通过对检测限、专属性等方法学验证来确定压力、时间、示踪液浓度、阳性对照样品  
813 的孔径等参数和评价指标。

##### 814 ①目视法

815 方法检测限的确定：配制适宜浓度示踪液，设置仪器测试腔工作参数，进行测试，同时  
816 做阴性对照样品及至少三个不同孔径级别的阳性对照样品，侵入或泄漏试验后目视法观测，  
817 确定可识别的阳性对照样品的最小泄漏孔径（即方法检测限）。确定最小泄漏孔径时被观测  
818 的示踪液即为检测限对应的示踪液。

819 专属性：目视观察试验后检测限对应的示踪液和不含示踪液的供试品应具有良好的肉眼  
820 区分度。

821 精密度：至少有两名试验人员对三份检测限对应的示踪液，通过目视观察，均能被识别。

822 溶液稳定性：取检测限对应的示踪液在预期操作条件和持续时间内，该浓度水平仍能被  
823 目视检出。

#### 824 ②仪器检测法

825 所用的仪器检测方法，应符合《中国药典》通则的相关仪器测定方法要求。

826 方法检测限的确定：配制适宜浓度示踪液，设置仪器测试腔工作参数，进行测试，同时  
827 做阴性对照及至少三个不同孔径级别的阳性对照样品，侵入或泄漏试验后采用仪器法进行测  
828 定，确定可检出的阳性对照样品的最小泄漏孔径（即方法检测限）。确定最小泄漏孔径时被  
829 测定的示踪液即为检测限对应的示踪液。

830 专属性：示踪液与测试样品的内容物不得有明显干扰，应符合《中国药典》通则的相关  
831 仪器测定方法要求。

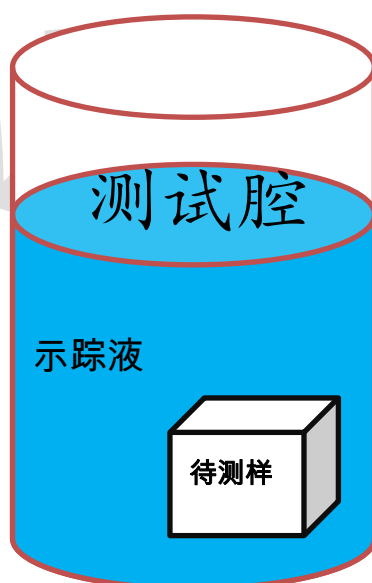
832 精密度：在测定条件下采用相应仪器对不同孔径级别侵入或泄漏试验后的示踪液进行检  
833 测，对于检测结果的接近程度（离散程度）应在可接受范围内。

834 溶液稳定性：取检测限对应的示踪液在预期操作条件和持续时间内，该浓度水平仍能被  
835 仪器检出。

836 线性（适用时）：配制不同浓度点的示踪液，以浓度及其对应的响应值作标准曲线，获  
837 得线性方程。取侵入或泄漏试验后的示踪液进行测试，将其响应值代入线性方程计算得到的  
838 示踪液浓度值。适用时，可通过该示踪液浓度值进一步预测、定量包装的泄漏大小。

#### 839 （4）供试品的测定

840 示踪液试验法通常包含示踪液侵入法和示踪液泄漏法两种基本方法。示踪液侵入法适用  
841 于测试样品允许示踪液（例如染料）流入或者在测试后示踪液将被包含在测试样品中的情况，  
842 见图一；示踪液泄漏法适用于样品内部不能进行目视法试验或者示踪液最好在测试样品外部  
843 进行分析的情况，见图二。



844 图一 示踪液侵入法

845



846

图二 示踪液泄漏法

847

848

849

850

851

按照所选择的方法，将试样浸没在测试腔中，浸没的待测样品按预定压差条件或多个压差循环进行试验。压力释放后，使测试样品继续保持浸没一定时间，清洁待测样品表面，通过目视法或仪器检测法（例如 紫外-可见分光光度法、高效液相色谱法等）检查内容物是否有示踪液侵入或泄漏，同时以阴性对照、阳性对照样品（至少包括最小泄漏孔径级别对应的阳性对照样品）进行验证。

852

853

854

试验结果依赖于示踪液的吸附、渗出和在泄漏孔径中扩散的组合作用，并受多种因素的影响，包括包装材料的结构、内容物或模拟物黏度过高或抽真空时易形成结晶、泄漏孔径的弯曲度和形状、示踪液的表面张力以及碎屑和气闸造成的泄漏孔径堵塞等。

855

856

857

858

859

试验可能需要 1 小时或更长的时间来进行试样暴露、清洁、检查或分析。采用目视试验应使用最佳视觉试验受控条件，如照明强度和波长、背景颜色、视角和测试样品可见性，合理的试验（频率）和休息时间以缓解试验人员疲劳；若包装系统不适于检查（如透明度不够、形状不规则等），可将内容物转移至透明洁净的适宜容器中观察；低浓度示踪液的视觉误差可通过采用仪器检测法降至最低。

860

### 结果表示

861

所建立的方法应能稳定检测到包装系统的最小泄漏孔径（即方法检测限）。

862

863

采用目视法时，若供试品未观察到示踪液有侵入或泄漏现象，表示为通过（Pass），若反之，表示为不通过（Fail）。

864

865

866

采用仪器分析法时，阳性对照样品泄漏孔径的设置可根据产品质量安全要求或最大允许泄漏限度确定，并且应不低于方法检测限。比较供试品与阳性对照样品的检测值，对测试数据进行分析 and 评估。

867

868

### 附 9 液下气泡试验法

869 本方法原理是通过抽真空或内部加压的方式，在包装系统内部和外部形成一定的压力  
870 差，如有泄漏发生，则会在压力低的一侧产生气泡，从而可以检测包装系统的泄漏，并能确  
871 定泄漏产生的部位。本方法为离线测试方法，属于定性检查法。

872 根据压差产生方式可分为抽真空法和内部加压法，前者适用于有一定顶空气体的无孔、  
873 刚性或柔性包装系统（如塑料袋包装系统、塑料瓶包装系统，玻璃瓶包装系统等）。后者适  
874 用于有一定顶空气体的无孔、柔性包装系统（如塑料袋包装系统等），适用时，可采用适宜  
875 方式排空内容物且不破坏包装系统后采用此法检查。

876 第一法 抽真空法

### 877 仪器装置

878 仪器通常包括透明真空室、限位夹板、真空发生系统等组成。可以设定真空度，真空保  
879 持时间。

### 880 对照样品

881 对照样品包括阳性对照样品与阴性对照样品，相关要求见本指导原则“六、密封性试  
882 验方法验证”项下内容及“附件 12 阳性对照样品的制备与标定”。

### 883 测试样品

884 测试样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容

### 885 测定法

886 （1）真空度选择：分别取阳性对照样品、阴性对照样品，浸没溶液下约 2.5cm（可结  
887 合真空度条件调整，不影响气泡产生）设立不同真空度，相同真空保持时间，观察不同泄漏  
888 孔径阳性对照样品在不同真空度下泄漏情况，根据阳性对照样品产生连续气泡的情况，选定  
889 真空度。柔性包装或具有非固定组件的包装系统可采用限位夹板等适宜工具限制包装膨胀或  
890 移动。（需注意，采用限位夹板等工具可能会干扰泄漏情况的观察）。

891 真空度根据试样的特性（如所用包装材料、密封方式等）确定，真空度增加可增加试验的  
892 灵敏度，但不得因真空度过大破坏试样（如包装系统破裂、封口处开裂、密封件移位或脱落  
893 等）。所用浸泡溶液应不对样品产生不良影响。

894 （2）真空保持时间选择：分别取阳性对照样品、阴性对照样品，浸没溶液下约 2.5cm  
895 （可结合真空度条件调整，不影响气泡产生），采用（1）项下确定的真空度条件，设定不  
896 同真空保持时间，观察阳性样品在不同的真空保持时间下泄漏情况，选择合适的真空保持时  
897 间。

### 898 （3）方法验证

899 专属性：选定真空度及真空保持时间下，阳性样品观察到有连续气泡产生，阴性样品未  
900 观察到连续气泡产生。

901 检测限：选定真空度及真空保持时间下，检出率不低于 95%，且更大泄漏孔径 100%检出  
902 的阳性样品的泄漏孔径作为本包装系统采用本方法的检测限。



903 精密度：在不同时间由不同试验人员重复测试阳性对照样品和阴性对照样品，通过目视  
904 观察产生气泡情况判断是否存在渗漏，测试结果的有效性在接受范围内。

905 (4) 供试品的测定：

906 系统适用性试验：取阴性对照样品和上述方法验证获得的检测限对应泄漏孔径的阳性对  
907 照样品进行测试，目视观察气泡产生情况，阴性对照样品与阳性对照样品应能完全区分。

908 取表面清洁供试品进行测试，观测试验期间有无连续的气泡产生（单个孤立气泡不视为  
909 试样泄漏）。

#### 910 结果表示

911 根据所建立方法能够稳定检测到包装系统泄漏的最小泄漏孔径，对供试品进行结果表  
912 示。在试验中，阳性对照样品能产生连续气泡，阴性对照样品不产生连续气泡的条件下，若  
913 单个供试品无连续气泡产生（单个孤立气泡不视为试样泄漏），表示为该测试样品通过  
914 （Pass）；若单个供试品有连续气泡产生，表示为该测试样品不通过（Fail）。

#### 915 第二法 内部加压法

##### 916 仪器装置

917 校准的压力控制装置，用于连接测试样品到压力控制器的管路，连接器；限位夹板；透  
918 明水槽。

##### 919 对照样品

920 同第一法。如采用插入毛细管方式制备阳性样品时，适用时，可用实心毛细管替代不同  
921 孔径毛细管制备阴性样品）。

##### 922 测试样品

923 同第一法

##### 924 测定法

925 (1) 压力的选择：按设备操作要求，在样品适宜部位（如弹性体密封件）插入气源，  
926 样品浸没溶液下约 2.5cm，设定不同的压力值参数，对阴性样品和阳性样品分别进行测试。  
927 观测到连续气泡产生视为发生泄漏，单个孤立气泡不视为发生泄漏。观察时间应保证在该试  
928 验条件下，能充分观察到泄漏情况。

929 注：压力值根据试样的特性（如所用包装材料、密封方式等）确定，压力增加可增加试验的  
930 灵敏度，但需注意不得压力过大破坏试样（如包装系统破裂或封口处开裂、密封件移位或脱  
931 落）。适用时，采用限位板等限制包装系统膨胀或移动。（需注意，采用限位夹板等工具可  
932 能会干扰泄漏情况的观察）。

933 (2) 正压保持时间的选择：根据选定压力条件，结合产品规格和顶空气体的体积来设  
934 定适宜的压力保持时间，一般每个供试品观察不少于 15 秒。

935 (3) 方法验证

936 专属性：选定加压条件下，阳性对照样品观察到有连续气泡产生，阴性对照样品未观察

937 到连续气泡产生。

938 检出限：选定加压条件下，检出率不低于 95%的阳性样品的泄漏孔径作为本包装系统采  
939 用本方法的检测限。

940 精密度：在不同时间由不同试验人员重复测试阳性对照样品和阴性对照样品，通过目视  
941 观察产生气泡情况判断是否存在泄漏并记录，测试结果的有效性在接受范围内。

942 (4) 供试品的测定：同第一法。

#### 943 结果表示

944 同第一法。

945

#### 946 附 10 示踪气体试验法（嗅探模式）

947 本方法是用氦气作示踪气体（氢气有时也可用作示踪气体），预先以某种方式向包装系  
948 统填充氦气，再以嗅探吸枪捕集从包装系统泄漏出的氦气，嗅探吸枪的另一端连接在氦质谱  
949 检漏仪上，嗅探吸枪捕集到的氦气通过氦质谱检漏仪得到检测。

950 本方法适用于无孔的柔性、半刚性或刚性的包装系统及产品生命周期的各个阶段。在检  
951 测泄漏的同时可以查找泄漏位置，适用的包装系统规格尺寸广，包括小型和大型包装系统，  
952 特别是在大型包装系统的密封性考察中具有优势。本方法通常是非破坏性的测试方法，示踪  
953 气体的引入对包装壁有损坏（如刺穿）或示踪气体对包装内容物有害除外。本方法在应用中  
954 也存在一些技术难点或限制，如包装系统内的制剂影响泄漏通道的畅通、系统内部带正压或  
955 不希望改变系统内部的顶空环境等，则需要采用合适的技术手段（如样品放置方式、氦气注  
956 入方式等）或选择其它合适的泄漏试验方法以获得满意的测试结果。本方法是一种概率性检  
957 测方法，通常用于定性检测，但通过累积法也可以进行定量。

958 实测氦气泄漏率(measured helium leak rate, MHLR)：在包装内氦气实际浓度情况下得  
959 到的氦气泄漏率。

960 真实氦气泄漏率(actual helium leak rate, AHLR)：将实测氦气泄漏率调整到 101 千帕(1.0  
961 大气压)，氦气浓度 100%浓度情况下的氦气泄漏率。

962 (注：可用顶空气体分析仪测量包装内顶空氦气的浓度，在 101 千帕（1.0 大气压）下，  
963 将测得的实测氦气泄漏率除以包装内顶空氦气浓度即得真实氦气泄漏率）。

#### 964 仪器装置

965 示踪气体检查法（嗅探模式）使用的主要仪器是氦质谱检漏仪。氦质谱检漏仪由离子源、  
966 真空设备（真空获得以及真空测量设备）、分析器、收集放大器等组成。离子源使气体电离，  
967 产生离子。气体离子被加速后进入分析器，分析器是一个均匀的磁场，不同质荷比的离子在  
968 磁场中偏转半径不同进而实现分离，在合适的地方设置一个狭缝，使得只有氦离子飞出分析  
969 器打在收集器上，收集极得到的离子流信号和进入检漏仪的氦气量多少，即泄漏率的大小成  
970 正比。通过测量该信号，就可以测量泄漏率。

971 以下是示踪气体检查法（嗅探模式）使用的主要仪器装置：

- 972 (1) 带有嗅探模式的氦质谱检漏仪  
973 (2) 氦气嗅探吸枪  
974 (3) 标准漏孔  
975 (4) 顶空分析仪（用于测定样品顶空示踪气体浓度，根据需要选用）  
976 (5) 示踪气体源  
977 (6) 为特定测试样品设计的压氦腔体（夹具）、装置，根据需要选用  
978 (7) 通风系统和吹扫气源等

### 979 对照样品

980 对照样品包括阳性对照样品与阴性对照样品，相关要求见本指导原则“六、密封性试  
981 验方法验证”项下内容及“附件 12 阳性对照样品的制备与标定”。

982 （注：方法验证及系统适用性试验中阳性对照样品的选择，应保证涵盖方法测试范围内  
983 不同级别的泄漏；泄漏的大小和泄漏途径密切相关，真实的泄漏途径远比对照样品复杂，用  
984 阳性对照品的孔径模拟真实泄漏有其局限性，对泄漏的更科学的描述是泄漏率）。

### 985 测试样品

986 测试样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

987 氦气填充：在开始测试之前一般需要将氦气引入药品包装系统（测试样品）的内部。氦  
988 气的引入又称氦气填充，可以发生在包装密封之前，称之为预填充（Pre-filling）；也可以  
989 发生在包装密封之后，称之为后填充（Post-filling）。

990 通常可以选择以下几种氦气填充方式：

- 991 (1) 在包装密封之前将氦气引入包装内部，随之将包装密封。例如对于一些瓶类包装，  
992 可先向瓶内引入氦气，随后拧紧瓶盖密封。  
993 (2) 用针头穿刺已密封的包装表面引入氦气，随后用密封胶密封穿刺部位。  
994 (3) 在合适的腔体中用氦气加压“浸泡”密封的包装系统。如果包装系统存在泄漏，包  
995 装系统外部的氦气将会填充到包装系统内部。

996 通常预填充是一种无损检测，对产品没有影响，适用于对产品进行全检的场合，对氦气  
997 的消耗量也更大。穿刺法填充要对产品进行穿刺注入，可能引入新的漏点，同时属于破坏性  
998 检测，无法进行全检，只适用于抽检场合。“浸泡”法在较长时间内对包装系统施加一定压力  
999 的氦气，常能有效克服制剂对泄漏通道的影响，该方法特别适用于较大的泄漏检测。

### 1000 测定法

#### 1001 (1) 方法建立

1002 根据测试样品的特性，选择合适的试验方法，优化相关试验参数。方法建立过程一般会  
1003 涉及通过/失败阈值（pass/fail criterion）的确定和验证。通过/失败阈值（以下简称阈值）是  
1004 预先设定的真实氦气泄漏率，当样品的真实氦气泄漏率超过该阈值时，表明样品存在缺陷而

1005 不可接受。

1006 应根据产品的特性和风险评估的结果确定其可接受的泄漏水平,必要时以微生物挑战法  
1007 进行验证。阈值的确定应确保产品泄漏风险得到有效控制,同时兼顾方法灵敏度,确保方法  
1008 能够有效识别正常(阴性)样品和缺陷(阳性)样品,避免误检。阈值确定后可各测试不少  
1009 于6次阴性对照样品和真实氦气泄漏率等于或略大于阈值的阳性对照样品,应100%识别。  
1010 习惯上阈值也常以孔径表示。

1011 (注:理论上,样品测试结果与阈值均应换算到真实氦气泄漏率再进行比较,在实际应  
1012 用中,阈值的确定与样品测试通常具有相同的氦气顶空条件,或二者顶空条件的差异对结果  
1013 的影响可以忽略,则可不对二者进行区分)。

#### 1014 (2)方法验证

1015 专属性:存在可能引起误判的干扰因素时,方法应仍能够保持其准确性。在存在干扰因  
1016 素的情况下选择阴性对照样品和不同孔径的阳性对照样品在同样条件下进行检测,所有对照  
1017 样品应100%识别。

1018 准确度:选择阴性对照样品和不同孔径的阳性对照样品在同样条件下进行检测,所有对  
1019 照样品应100%识别。

1020 检测限(检出限):可在与样品测试相同的条件下测试多次阴性对照样品的泄漏率,用  
1021 结果的3倍标准偏差表示该方法的检测限(检出限),或测试本底噪音,以3倍信噪比作为  
1022 检测限(检出限)。

1023 实际应用中如无需确定严格意义上的方法检测下限,可以各测试不少于6次的阴性对照  
1024 样品和不同孔径(泄漏率)的阳性对照样品,各样品随机测试,阴性对照样品应100%识别,  
1025 此时将阳性对照样品中能够被100%识别的最小孔径(泄漏率)作为检测限(检出限)。

1026 范围:通过测试一组具有不同孔径(泄漏率)的阳性对照样品来确定方法适用的泄漏率  
1027 (孔径)范围,阳性对照样品的选择应涵盖方法所需的小孔径(泄漏率)和大孔径(泄漏率)。

1028 耐用性:将测试条件适当微调后测试阴性对照样品和不同孔径的阳性对照样品,所有对  
1029 照样品应100%识别。每改变一个条件测试至少6次。

#### 1030 (3)供试品的测定

1031 供试品的制备:以适当方式对供试品进行氦气填充并去除可能残留在供试品测试表面的  
1032 氦气;

1033 仪器准备:根据仪器制造商的说明启动氦质谱检漏仪,以标准漏孔校准质谱仪,连接嗅  
1034 探吸枪并将仪器设置为嗅探模式。在环境气体稳定的前提下对检漏仪进行调零,为降低环境  
1035 气体变化带来的影响,建议在测试过程中每隔一段时间进行一次调零;

1036 系统适用性试验:取阴性对照样品和上述方法验证获得的检测限对应泄漏孔径的阳性对  
1037 照样品进行测试,阴性对照样品与阳性对照样品应能完全区分;

1038 供试品测试:将嗅探吸枪的探头贴近供试品表面,距离表面的距离在1.6-3mm之间以

1039 每秒约 3mm 的速度将嗅探吸枪的探头慢慢扫过整个供试品表面。如发现泄漏，逐一记录漏  
1040 点位置及其对应的实测氦气泄漏率，并对各漏点的实测氦气泄漏率求和，必要时将实测氦气  
1041 泄漏率换算到真实氦气泄漏率。对于较小的泄漏，为减少来自大气中氦气的干扰，可将供试  
1042 品置于氦气氛围中测试。每次测试结束后可用吹扫气对测试台附近进行全面吹扫，以防止对  
1043 下一次测试产生干扰。

#### 1044 (4) 需注意的问题

1045 柔性包装或带有活动组件的包装可能需要工具以分别限制包装的膨胀或移动。包装材料  
1046 对示踪气体的渗透性、或吸附性过大，可能会影响测试结果。必须清除泄漏路径中可能阻碍  
1047 示踪气体流动的液体或固体物质，以保持畅通的泄漏路径。

1048 避免嗅探探头将液体或有害气体吸入测试系统，以避免损坏仪器。

1049 由于扫描包装需要一定时间，小包装中存在的大泄漏可能因为示踪气体的快速流失来不  
1050 及检测而被遗漏。需要密切关注检测过程可能引起测试环境中氦气浓度的增加，随时监测环  
1051 境中氦气背景浓度，关注试验速度、试验系统的复杂性等因素对测试结果的影响。

1052 无损检测需关注本方法对包装系统，特别是对其中的药品是否会带来不可接受的影响。

#### 1053 结果表示

1054 将测试样品的泄漏率和阈值比较，当测试样品的泄漏率小于阈值时，表示为通过(Pass)；  
1055 当测试样品的泄漏率大于等于阈值时，表示为不通过(Fail)。

1056

### 1057 附 11 超声波试验法

1058 本方法原理是通过超声波（空气传播的超声波）传感器发射信号穿过包装系统的密封  
1059 区域后，检测通过测试样品后的超声波信号强度。超声波信号强度的变化与包装系统密封区  
1060 域的通道缺陷、褶皱、夹料、不完全密封等有关。使用超声波技术可以表征密封区域的密封  
1061 质量。

1062 本方法可实现离线或在线检测，本方法主要适用于柔性、半刚性及刚性（包含透气材料和不  
1063 透气材料）等包装系统的密封区域密封质量测试。

#### 1064 仪器装置

1065 超声波法测定仪，主要包括测试主机、夹具（支架）或传送带、数据处理和控制软件系  
1066 统等。

1067 测试主机应包含能够准确且可重复地进行超声波信号发射、超声波信号检测和信号分析  
1068 处理的功能。

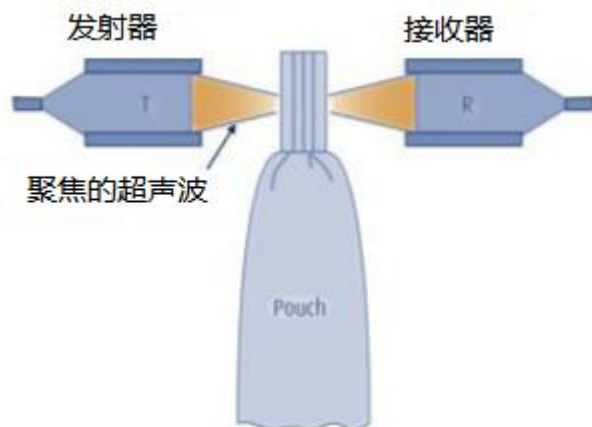
1069 夹具（支架）离线检测时，固定测试样品位置，以确保超声波穿过供试品的密封区域。

1070 传送带在线检测时，保持测试样品高度与速度，以确保超声波穿过供试品的密封区域，  
1071 并有足够时间进行准确检测，以得到准确结果。

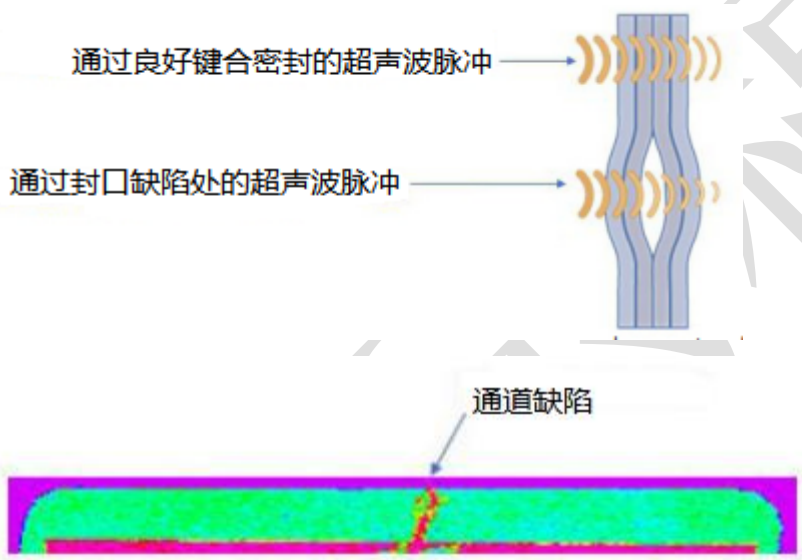
1072 数据处理和控制软件系统控制超声波传感器的工作，采集超声波信号强度，并进行数

1073 数据处理，将数据转化成图像或可读的数据显示。

1074 测试示意图：



1075



1076

1077

1078 **对照样品**

1079 阳性对照样品具有与供试品相同的包装系统和内容物，采用模拟生产实际中密封区域缺陷的样品制备方法（例如通道缺陷、褶皱、夹料、不完全密封等）制备的型式缺陷样品。阳性对照样品应使用具有已知密封缺陷且肉眼可分辨的样品。方法验证时应采用至少 3 个不同密封缺陷尺寸的阳性对照样品进行检测。

1083 阴性对照样品具有与供试品相同的包装系统和内容物，通过肉眼观察确认已知无明显缺陷的样品。

1085 **测试样品**

1086 测试样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

1087 **测定法**

1088 **1. 离线测定**

1089 (1) 方法建立

1090 取阴性对照样品和不同类型缺陷的阳性对照样品，放入超声波法测定仪中，用夹具固定

- 1091 位置并检测。
- 1092 (2) 方法验证
- 1093 检出限：制备不同缺陷尺寸的同种缺陷样品，例如通道缺陷，确定所使用的仪器最低能
- 1094 检测的缺陷尺寸。
- 1095 准确度：利用阴性样品和阳性样品随机混合，考察是否能准确识别。
- 1096 精密度：不同时间不同操作员测试时，考察数据的重复性。
- 1097 专属性：验证包装系统密封区域有内容物干扰或有异物干扰时，是否能准确识别缺陷。
- 1098 检测范围：利用各种类型的密封缺陷，考察缺陷识别类型及范围。
- 1099 耐用性：密封宽度轻微波动时，考察是否能准确识别缺陷。
- 1100 (3) 供试品的测定
- 1101 系统适用性试验：取阴性对照样品和方法检测限对应缺陷尺寸的阳性对照样品，放入超
- 1102 声波法测定仪中，用夹具固定位置，进行检测，阴性对照样品与阳性对照样品应能完全区分。
- 1103 取供试品，置于超声波法测定仪中检测，获得超声波的测试结果。
- 1104 **2. 在线测定**
- 1105 (1) 方法建立、方法学验证可直接在在线设备上进行。在线检测时，将阳性对照样品、
- 1106 阴性对照样品等放在传送带上，依次通过超声波检测，根据所得到的结果完成方法建立、方
- 1107 法学验证。方法学验证项目可参考离线测定的方法学验证项目。
- 1108 (2) 供试品的测定
- 1109 系统适用性试验：取阴性对照样品和上述方法验证获得的检出限对应的阳性对照样品在
- 1110 传送带上，依次通过超声波进行测定，阴性对照样品与阳性对照样品应能完全区分。
- 1111 将供试品转移至检测传送带上，依次通过超声波，获得超声波的测试结果。
- 1112 **结果表示**
- 1113 方法建立时，通过阴性对照样品测试数据的统计分析，结合阳性对照样品测试数据的比
- 1114 较分析，确定能够正确区分阴性对照样品和阳性对照样品的阈值。该阈值作为后续方法学验
- 1115 证或样品测试时结果为通过（Pass）/不通过（Fail）的判定标准。
- 1116 根据方法建立获得的阈值，对供试品进行结果表示。若供试品的检测值小于阈值时，表
- 1117 示为通过（Pass）；若供试品的检测值大于或等于阈值时，表示为不通过（Fail）。
- 1118
- 1119 **附 12 阳性对照样品的制备与标定**
- 1120 密封性检测方法中使用的阳性对照样品是具有已知故意缺陷的包装系统样品。本原则介
- 1121 绍了密封性测试中阳性对照样品的制备、标定与使用方法，根据密封性检测方法的需要选择
- 1122 合适的阳性对照样品进行方法开发、验证（包括系统适用性）以及方法之间的关联性研究。
- 1123 漏孔：从包装系统的一侧通到另一侧的孔洞、孔隙、外加组件或一个封闭器壁上的其他
- 1124 结构。

1125 漏率：特定温度和绝对压力或浓度差条件下通过泄漏路径的气体(液体)流速(以质量或  
1126 体积为单位)的量度，单位为  $\text{Pa}\cdot\text{m}^3/\text{s}$  或  $\text{mbar}\cdot\text{L}/\text{s}$ 。

1127 标准漏孔：在特定条件下，漏孔孔径或漏率是已知的一种漏孔。

1128 标准漏孔样品：含有标准漏孔的外加组件或容器。

1129 粘滞流：气体分子平均自由程远小于导管最小截面尺寸时气体分子通过导管的流动。流  
1130 动取决于气体的粘滞性。流动可以是层流或滞流。

1131 分子流：气体分子平均自由程远大于导管最大截面尺寸时气体分子通过导管的流动。

### 1132 一、阳性对照样品的制备

1133 阳性对照样品的制备方法一般包括在原有包装系统上制造漏孔，或将已知孔径的组件引  
1134 入包装系统等方法。

1135 在原有包装系统上制造漏孔时，一般采用激光打孔、针刺法等方法，可制造单个孔以模  
1136 拟可能发生的漏孔总和，也可制造一系列微裂缝或刺破型的漏孔以模拟实际包装系统的缺  
1137 陷。这种方法制备的阳性对照样品通常不需要引入外来物质。但较小直径的缺陷往往容易因  
1138 处理过程、环境杂质或柔性包装壁的形变而堵塞，且容易受环境运输、存储温度变化而产生  
1139 孔径变化。

1140 对于将已知孔径的组件引入包装系统的方法，通常选用玻璃微滴管、毛细管、微孔片等  
1141 作为已知孔径的组件，使用时将该组件插入或贴附在包装系统的破口处，再涂上适当的密封  
1142 剂使漏孔组件与包装系统完全密封。使用微滴管时，应注意避免尖端破损；使用毛细管时，  
1143 不应弯折，并且由于其制备的目标孔径与毛细管长度及内径有关，在制备阳性对照样品时不  
1144 得更改毛细管的长度并尽量使用长度较短的毛细管；使用微孔片时，应保证在不同环境下微  
1145 孔片与包装系统贴合紧密，使其完全密封。

1146 其他常用的阳性对照样品的制备方法包括在包装系统上插入针头、密封件上穿孔、在包  
1147 装系统不同组件之间放置线、微丝或薄膜等。使用与包装不同的外部组件(例如针头、线、  
1148 薄膜等)制造的缺陷可能会显示出与实际缺陷明显不同的气体、液体或微生物泄漏动态。通  
1149 过这些方法制造的样品通常是具有较大缺陷孔径(大漏)的阳性对照样品。

### 1150 二、阳性对照样品的标定

1151 在对阳性对照样品的泄漏孔径进行标定前，应对阳性对照样品的外观进行目视检查，要  
1152 求除漏孔外，阳性对照样品表面应无破损、裂纹、毛刺等瑕疵，确保内外无油污以及杂质，  
1153 保持表面干燥，对于将已知孔径的组件引入包装系统等方法制备的阳性对照样品，应保证外  
1154 表面无细小颗粒或多余黏胶，所使用的密封胶处于干燥状态。

1155 阳性对照样品的标定方法包括气体流量法、显微镜测定法以及其他科学合理的标定方  
1156 法。根据不同方法的原理，确定所标定的泄漏孔径为等效孔径或是表观孔径。在标定时，应  
1157 注意所用仪器或部件均需要经过准确计量，且选择合适的量程，若涉及转换公式，应确保转  
1158 换公式的科学合理。每个阳性对照样品均应进行标定，对于毛细管等外加组件，可通过均匀



1159 性评价后，选取部分样品进行标定。

#### 1160 1. 气体流量法

1161 气体流量法标定的泄漏孔径为等效孔径。气体流量法的主要原理是利用真空泵或空压机  
1162 等设备制造阳性对照样品漏孔两端的压力差或浓度差，使气体从漏孔的进气端向出口端流  
1163 动，产生漏率。漏率的影响因素包括气体类型、入口端压力、出口端压力以及气体的温度等。

1164 使用气体流量法标定漏孔孔径时要求温度为 $(23\pm 5)$ ℃，标定过程中温度波动不超过  
1165 1℃；湿度不大于85%RH；大气压力(80-106)kPa；标定设备周围无热源、震动等外界干扰。  
1166 每个阳性对照样品标定应不少于3次，根据气体流量、入口端压力、出口端压力和温度，计  
1167 算微孔漏率、孔径。在计算孔径时，应充分考虑通过漏孔的气体流动状态，包括粘滞流、分  
1168 子流、粘滞-分子流三种状态，对待测阳性对照样品的气体流动状态进行判定后，选择合适、  
1169 科学的转换公式进行泄漏孔径的计算。取3组数据的平均值作为最后的标定结果，并计算不  
1170 确定度。除直接测定外，也可依次测定待测阳性对照样品和标准漏孔样品的漏率，标准漏孔  
1171 样品的漏孔孔径应与待测阳性对照样品漏孔孔径相近，通过转换计算待测阳性对照样品的泄  
1172 漏孔径，并计算不确定度。每个阳性对照样品的不确定度是由漏率产生的不确定度（如流量  
1173 测量不确定度、气流温度测量不确定度、入口端压力测量不确定度、出口端压力测量不确定  
1174 度或标准漏孔样品的不确定度等）与稳定性引入的不确定度等综合决定，对于部分标定的样  
1175 品，例如毛细管，不确定度还包括均匀性引入的不确定度。

#### 1176 2. 显微镜测定法

1177 显微镜测定法标定的孔径为表观孔径。测定时，应使用可以准确测量微米或纳米级别长  
1178 度的显微镜，且内置标尺要求经过准确计量。测定时，可在聚焦后直接测定孔径。也可同时  
1179 测定待测阳性对照样品和标准漏孔样品，通过转换计算待测阳性对照样品的泄漏孔径，标准  
1180 漏孔样品的漏孔孔径应与待测阳性对照样品漏孔孔径相近。应测量至少3个孔径，取平均值，  
1181 并计算不确定度。

### 1182 三、阳性对照样品的使用

1183 1. 在对一种包装系统进行密封性检测和密封性检测方法之间关联性研究时，应选择一  
1184 系列不同孔径的阳性对照样品，且均为同一种方法制备与标定漏孔孔径的阳性对照样品，以  
1185 保证不同漏孔孔径之间的可比性，并在结果表示中予以说明。

1186 2. 对于在包装系统上引入外加组件制造的漏孔，如微滴管、毛细管、微孔片等方式制  
1187 备的漏孔，由于液体流经这些外加组件受到许多因素的影响，如液体表面张力、液体黏度、  
1188 表面接触角、颗粒堵塞以及管壁和管端处理等，并且微生物的侵入更多地依赖于管内液体的  
1189 存在，而不仅仅依赖于管径提供的物理障碍或生长条件。在使用时，为尽可能模拟真实的泄  
1190 漏，应避免使用长度较长、漏孔较大的组件，且确保外加组件不接触包装系统其他部分，以  
1191 尽可能模拟真实泄漏。

1192 3. 阳性对照样品的漏孔位置不一样，可能会产生不同的测试结果，此时应根据检测方

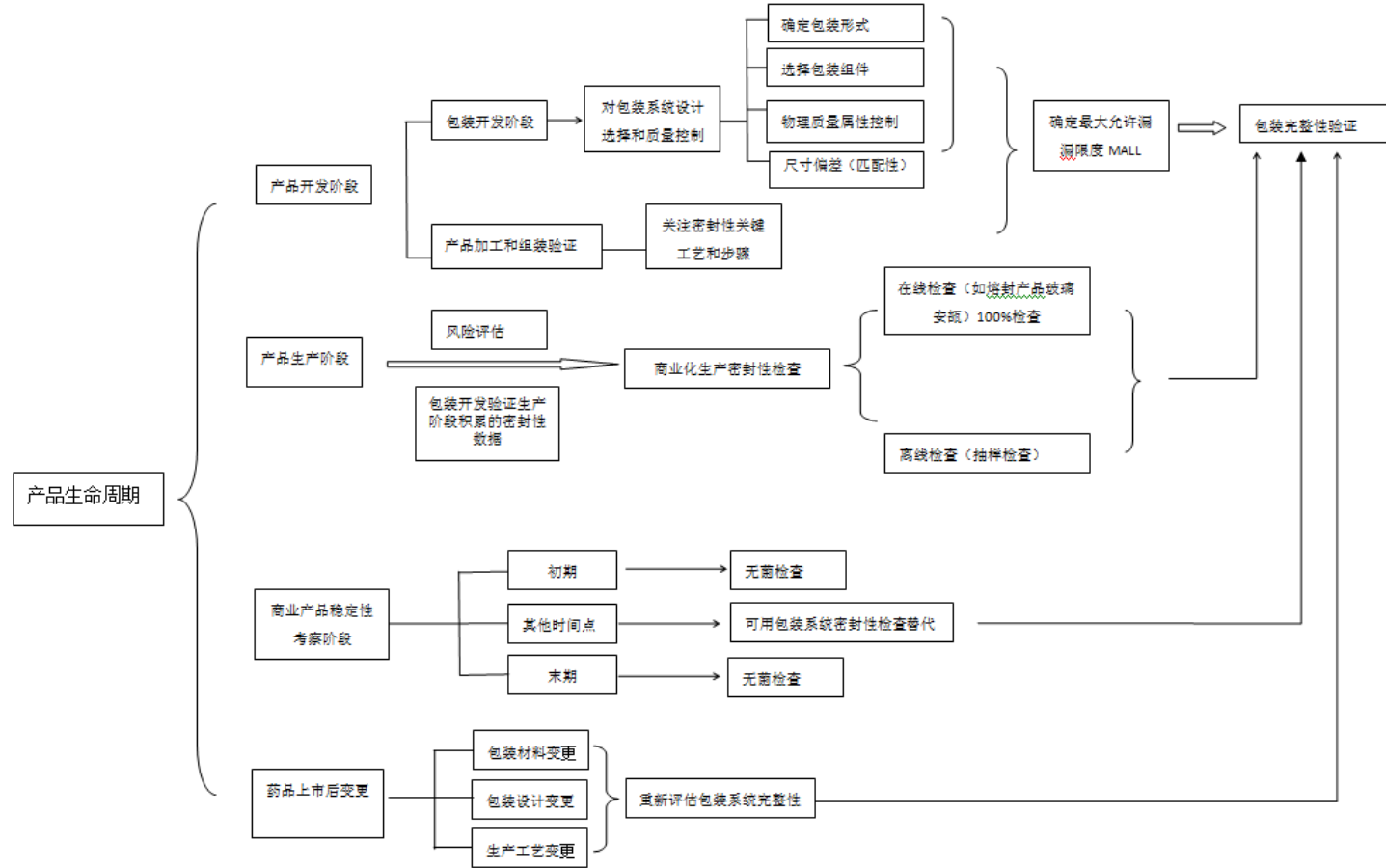
1193 法与药品的特点, 分别使用不同位置漏孔的阳性对照样品进行方法建立与验证, 或根据包装  
1194 系统自身特点、安全风险选择代表性位置漏孔进行验证, 以保证包装系统不同泄漏方式均可  
1195 被检测。

1196 4. 若检测方法涉及大漏与微漏, 则阳性对照样品应分别满足大漏阈值试验要求和微漏  
1197 阈值试验要求。

1198 5. 检测仪器配置的微型流量计或仪器配制漏孔, 经计量后, 在打开状态下产生的与已  
1199 知泄漏孔径的阳性对照样品相当的泄漏量或者漏率, 可等同视为阳性对照样品, 但仅可应用  
1200 于方法的开发与部分验证中。在系统适用性、灵敏度等验证中, 应使用根据本指导原则制备  
1201 和标定的阳性对照样品。

1202 6. 阳性对照样品应定期检查, 防止环境污染等因素引起孔径的变化。当阳性对照样品非本  
1203 地制备时, 应考虑运输条件、环境温度、湿度等对泄漏孔径的影响, 选择合适的阳性对照样  
1204 品制备方式, 并定期标定。

1205 图1 产品生命周期中包装系统密封性试验示意图



1206

1207

1208

1209 指导原则起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 联系电话：021-38839700-51102

1210 参与单位：中国食品药品检定研究院、山东省医疗器械和药品包装检验研究院、山西省

1211 检验检测中心（山西省标准计量技术研究院）、安徽省食品药品检验研究院、云南省医疗器

1212 械检验研究院、江苏省医疗器械检验所、汇毓医药包装技术研究院

1213

1214 附1起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院 联系电话：0531-82682915

1215 参与单位：四川省药品检验研究院，上海市食品药品包装材料测试所，重庆市计量质量

1216 检测研究院，沈阳兴齐眼药股份有限公司，济南三泉中石实验仪器有限公司，无锡合全药业

1217 有限公司，荣昌生物制药（烟台）股份有限公司，碧迪医疗器械（上海）有限公司，北京

1218 费森尤斯卡比医药有限公司，斯坦德科创医药科技（青岛）有限公司，广州法尔麦兰药物技

1219 术有限公司，众林盛世（上海）科技有限公司，天津博益气动股份有限公司，当承科技（上

1220 海）有限公司，上海微普化工技术服务有限公司，中科普研（北京）科技有限公司。

1221

1222 附2起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院 联系电话：0531-82682915

1223 参与单位：上海市食品药品包装材料测试所，费森尤斯卡比华瑞制药有限公司/北京费

1224 森尤斯卡比医药有限公司，众林盛世（上海）科技有限公司，上海奇宜仪器设备有限公司，

1225 尼卡电测株式会社，费森尤斯医药研发（上海）有限公司，荣昌生物制药（烟台）股份有限

1226 公司，山东齐都药业有限公司

1227

1228 附3起草单位：中国食品药品检定研究院 联系电话：010-67095095

1229 参与单位：众林盛世（上海）科技有限公司、山东泰邦生物制品有限公司

1230

1231 附4起草单位：山西省检验检测中心（山西省标准计量技术研究院） 联系电话：

1232 18636927797

1233 参与单位：济南中科电子科技有限公司、当承科技（上海）有限公司、苏州百特医疗用

1234 品有限公司、济南三泉中石实验仪器有限公司

1235

1236 附5起草单位：安徽省食品药品检验研究院 联系电话：0551-63358050

1237 参与单位：江苏省医疗器械检验所、众林盛世（上海）科技有限公司、南京明捷生物医

1238 药检测有限公司、阿黛凯检测技术（上海）有限公司、重庆奥凯科技有限公司、安徽皖仪科

1239 技股份有限公司

1240

1241 附6起草单位：云南省医疗器械检验研究院 联系电话：0871-64127881

- 1242 参与单位：重庆海关技术中心、斯坦德科创医药科技（青岛）有限公司、上海奇宜仪器  
1243 设备有限公司、江苏省医疗器械检验所、昆明南疆制药股份有限公司、重庆奥凯科技有限公  
1244 司、上海帕申自动化技术有限公司、苏州市药品检验检测研究中心  
1245
- 1246 附 7 起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 联系电话：021-50798235
- 1247 参与单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、广州法尔麦兰药物技术有限公司、  
1248 中国包装科研测试中心、石家庄四药有限公司、东北制药集团沈阳第一制药厂、荣昌生物制  
1249 药（烟台）股份有限公司、南京灿辰微生物科技有限公司、南京明捷生物医药检测有限公司、  
1250 恩福（上海）检测技术有限公司、上海华测品创医学检测有限公司、无锡合全药业有限公司、  
1251 重庆市计量质量检测研究院、齐鲁制药有限公司、四川科伦药业股份有限公司、费森尤斯卡  
1252 比华瑞制药有限公司/北京费森尤斯卡比医药有限公司、先声药业有限公司、上海微谱化工  
1253 技术服务有限公司  
1254
- 1255 附 8 起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 联系电话：021-50798215
- 1256 参与单位：江西省药品检验检测研究院、众林盛世（上海）科技有限公司、无锡合全药  
1257 业有限公司、南京明捷生物医药检测有限公司、四川科伦药业股份有限公司、国家食品药品  
1258 监督管理局药品包装材料科研检验中心、上海微谱化工技术服务有限公司、斯坦德科创医药  
1259 科技（青岛）有限公司、广州国标检验检测有限公司、荣昌生物制药（烟台）股份有限公司、  
1260 石家庄四药有限公司、重庆市计量质量检测研究院、河北冀安检测服务有限公司  
1261
- 1262 附 9 起草单位：上海市食品药品包装材料测试所 联系电话：021-50798215
- 1263 参与单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、苏州百特医疗用品有限公司、四川  
1264 科伦药业股份有限公司、山东齐都药业有限公司、上海微谱化工技术服务有限公司  
1265
- 1266 附 10 起草单位：江苏省医疗器械检验所 联系电话：025-69655977
- 1267 参与单位：上海市食品药品包装材料测试所、安徽省食品药品检验研究院、四川省药品  
1268 检验研究院、众林盛世（上海）科技有限公司、上海明捷医药科技有限公司  
1269
- 1270 附 11 起草单位：汇毓医药包装技术研究 联系电话：0512-86864006
- 1271 参与单位：众林盛世（上海）科技有限公司
- 1272 附 12 起草单位：中国食品药品检定研究院 联系电话：010-67095095

## 药品包装系统密封性研究指导原则编制说明

## 一、目的和意义

包装材料密封完整性保证是作为药品整个产品生命周期质量安全的关键因素之一。本指导原则的起草，就是通过研究目前国内外相关的标准情况，更好的借鉴先进理念，适应药品监管的需求，用于规范和指导我们国家药包材密封完整性工作的开展实施，为全面保证药品质量提供有效的手段。

## 二、起草过程

查阅国内外相关标准及文献资料，起草本指导原则的草案。主要参考了 USP1207 相关章节，国家药监局药审中心通告 2020 年第 33 号“化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）”等，确定了指导原则的基本框架和内容构成。此稿征求意见稿公示后的意见修改形成。

## 三、起草总体思路

本指导原则根据立项的目的，制定的总体思路是能较为全面的涵盖包装系统密封完整性检查这项工作涉及的主要内容，采用指导原则正文和附的方式，从基本概念出发，包括风险来源、影响因素、阐述了包装系统密封完整性贯穿在药品生命周期中的理念；提供了典型的密封性试验方法，方法选择及验证要求。强调了方法选择的重要性；从产品质量不同的要求出发，对密封完整性检查结果进行评估。

## 四、需要重点说明的内容

1、本指导原则适用范围的说明，根据本指导原则起草过程中所参考的主要国内外技术文件，也结合目前我国在该领域积累的现实经验和产品风险程度对于密封完整性要求的差异，本指导原则目前在范围中明确主要适用于无菌制剂。

2、本指导原则在较为完整的涵盖包装系统密封性考察的主要内容的同时，重点放在试验方法部分，经多次讨论思考，拟将各个方法以附形式在指导原则正文后列出，更好的形成一个整体，指导这项工作的开展。各方法前期经药典委在网站公开征集起草单位立项制定。

3、各方法中对照样品和测试样品的相关要求，在指导原则正文部分给出了通用性的基本说明，便于整体了解要求，同时在各个方法中，需要时结合各自特点具体描述原理、仪器装置、测定法建立、验证等内容，对于各方法运用具有更好的指导作用。

4、阳性样品的制备是密封性工作开展中必不可少的一环，不同的方法制备阳性对照时，有共同的工作思路、相同的制备方法及注意事项，不同之处重在不同对应产品对阳性制备方法的选择，故拟定阳性样品制备和标定要求，更好的规范和指导阳性样品的制备。