

中国医药包装协会

药包协字【2022】第034号

关于转发国家药典委员会征求《中国药典》 药品包装系统密封性研究指导原则意见的通知

各会员单位：

国家药典委员会 2022 年 7 月 11 日发布了“药品包装系统密封性研究指导原则意见的通知”（附件 1），就《中国药典》药包材标准体系中药品包装系统密封性研究指导原则（详见附件 2）征求相关单位意见，起草说明见附件 3。

现将国家药典委员会征求意见函转发各会员单位，请相关单位尽快组织学习研核，无论是否有异议，均请及时反馈。若有异议，请附相关说明和联系方式。

本次征求意见为期 1 个月，请将反馈意见表（见附件 4）以 EXCEL 电子版形式发送至指定邮箱（luweiyi@shpmcc.com）。

联系电话：13764319429（上海市食品药品包装材料测试所）；

010-67079620（国家药典委员会）

附件：

1. 关于征求《中国药典》药品包装系统密封性研究指导原则意见的通知
2. 药品包装系统密封性研究指导原则草案
3. 药品包装系统密封性研究指导原则编制说明
4. 药品包装系统密封性研究指导原则反馈意见表



国家药典委员会

药典通函〔2022〕293号

关于征求《中国药典》药品包装系统密封性 研究指导原则意见的通知

各相关单位：

按照《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》和《中国药典》2025年版编制大纲的规划，我委组织有关单位及专家拟定了《中国药典》药包材标准体系及相应标准草案，现就体系中药品包装系统密封性研究指导原则（详见附件1）征求相关单位意见，起草说明见附件2。

为确保标准的科学性、合理性和适用性，请相关单位尽快组织认真研核，无论是否有异议，均请及时反馈。若有异议，请附相关说明和联系方式。

本次征求意见为期1个月，请将反馈意见表（见附件3）以 EXCEL 电子版形式发送至指定邮箱（luweiyi@shpmcc.com）。

联系电话：13764319429（上海市食品药品包装材料测

试所)；010-67079620(国家药典委员会)

- 附件：1. 药品包装系统密封性研究指导原则草案
2. 药品包装系统密封性研究指导原则编制说明
3. 药品包装系统密封性研究指导原则反馈意见表



附件 1:

9650 药品包装系统密封性研究指导原则

1 范围

本指导原则阐述了药品包装系统密封性研究中的泄漏方式及风险, 风险识别评价方法选择及验证、研究结果评价等的通用要求。

本指导原则主要适用于无菌制剂。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过本指导原则的引用而构成文件必不可少的条款, 其最新版本(包括所有增补版、勘误表等)适用于本指导原则。

化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行) 国家药监局药审中心通告 2020 年第 33 号

通则 4501 真空衰减检查法(草拟中)

通则 4502 电导率和电容泄漏检查法(高压放电法)(草拟中)

通则 4503 激光检查法(草拟中)

通则 4504 压力衰减检查法(草拟中)

通则 4505 示踪气体检查法(真空模式)(草拟中)

通则 4506 质量提取检查法(草拟中)

通则 4507 微生物挑战法(浸没式)(草拟中)

通则 4508 示踪液检查法(草拟中)

通则 4509 液下气泡检查法(草拟中)

通则 4510 示踪气体检查法(嗅探模式)(草拟中)

通则 4511 超声波检查法(草拟中)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件

3.1 包装系统密封性(Package integrity), 又称容器密封完整性(Container - closure integrity, CCI): 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, 从而保证药品持续符合安全与质量要求的能力。

3.2 包装系统密封性检查(Package integrity test), 又称容器密封完整

性检查 (Container - closure integrity test, CCIT) : 指检测包装系统破裂或缝隙存在任何泄漏的测试 (包括理化或微生物检查方法), 一些检测可以确定泄漏的尺寸和/或位置。

3.3 包装密封质量测试 (Package seal quality test) : 用于表征和监控包装密封或封闭系统参数的质量和一致性的指标, 可能影响包装保持完整性的能力。

3.4 最大允许泄漏限度 (Maximum allowable leakage limit, MALL) : 是指特定产品包装所能允许的最大泄漏率 (或泄漏大小), 该泄漏率 (或泄漏大小) 对产品质量不构成影响, 也不会对产品安全构成风险。

3.5 固有包装完整性 (Inherent package integrity) : 是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 (或泄漏大小)。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。

3.6 概率性泄漏检查方法 (Probabilistic leak test method) : 概率性泄漏检查方法与确定性泄漏检查方法相反, 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。一般来说, 样本量和测试条件的严格程度与泄漏大小呈反相关。

3.7 确定性泄漏检查方法 (Deterministic leak test method) : 确定性泄漏检查方法是指基于一系列可预见事件的现象检测或测量泄漏的方法。是以容易控制和监控的理化技术为基础, 以获得客观的定量数据。

3.8 阴性对照 (Negative control) : 无已知泄漏的包装。是泄漏检查方法开发和验证中采用正常工艺组装组件的最佳包装。阴性对照在产品容器密闭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处方。

模具控制样品也是一种阴性对照, 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。

3.9 阳性对照 (Positive control) : 具有已知故意缺陷的包装, 用于泄漏检查方法开发和验证研究。阳性对照应在构造、组装和组件加工的材料方面与阴性对照一致。有些方法在常规测试中也需要使用阳性对照。

3.10 泄漏 (Leakage) : 是物质 (固体, 液体或气体) 通过包装壁上的破损或

通过包装组件之间的间隙进入或逃逸。泄漏也可以指从受损包装进入或逃逸物质。

3.11 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径的气体流量（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。国际标准 SI 单位是帕斯卡立方米每秒 ($\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$)。其他常用测量单位包括标准立方厘米每秒($\text{std} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ 或 sccs) 和毫巴升每秒($\text{mbar} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$)。

4 泄漏方式及质量风险

密封完整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必须关注不同泄漏方式的发生对药品质量可能产生的影响，对于更为复杂多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)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包装系统密封完整性对药品质量的影响。

容器自然发生的泄漏通常是复杂的多腔曲折路径，并且在尺寸或形状上很少是均匀的。产品包装的泄漏方式及质量风险见表1。

表 1. 泄漏方式及相关产品质量风险

泄漏方式	泄漏造成的产品质量风险
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，顶部空间的损失和/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

需注意的是，包装系统的渗透与泄漏不同。渗透是流体（如气体）进入、通过和流出无孔包装壁。当只有小部分分子能够通过屏障时，就会发生渗透，渗透主要与材料本身的阻隔性能有关。泄漏更多的是关注漏孔或缝隙。

5 包装密封质量控制

包装密封质量控制可以为包装密封完整性提供一定的保证，通过封口质量的测定来表征和监控包装封口的质量和工艺参数的一致性。密封完整性检测不同于泄漏检查，满足密封质量要求的包装可能仍然存在缺陷和泄漏，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。

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方式：1) 扭矩测试，即测量将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，如可用于螺纹盖的眼用溶液包装系统；2) 采用包装破裂强度试验考察密封性质量，如软袋和热封工艺制成的袋等包装形式；3) 通过包装的密封强度试验，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的密封区域后，其信号强度的变化来检查其密封质量等。

密封质量测试和泄漏测试结合起来可进一步确保包装系统的密封完整性。同时密封质量测试结果也可提供可能影响包装系统密封完整性的有关信息。

6 产品生命周期中的密封完整性检查

对包装系统密封完整性的考察和监测应贯穿产品的生命周期（参见图 1）：包装系统密封性的保证不仅仅是最终产品的检验或者在线性能测试，还与良好的包装系统/组件的设计选择、生产以及产品的生产过程控制、贮藏运输等有关。从包装系统用途出发，在包装系统/组件的开发和加工及组装验证阶段，应确定包装系统的固有包装完整性，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优化；包装系统/组件的生产阶段，这个阶段中当产品、包装设计、包装材料或生产/加工条件发生变更时，需考虑密封完整性的重新评价；药品上市后持续稳定性考察阶段，该阶段中密封完整性测试可作为药品无菌测试的一种替代，确保包装系统完整性，让药品在长期储存过程中保证质量。不断积累各阶段的包装系统密封性评估和控制的知识、历史数据和经验，制定有效的密封性控制策略，持续可靠地确保密封性符合预期要求。

7 密封完整性检查方法

7.1 密封完整性检查方法分类

容器的密封完整性检查方法按照不同的分类方式进行分类：

根据测试技术不同可分为物理化学方法和微生物方法。

根据检查方法对产品的破坏与否可分为破坏性和非破坏性方法：破坏性的检查方法会损坏测试样品，产品不可回收使用，如示踪液法、微生物挑战法等。无损检测对产品质量不破坏产品，如质量提取法、真空衰减法等。

根据检查方法取样方式可分为离线和在线方法：离线方法对非生产线上的产

品进行取样考察,可使用非破坏性或破坏性方法。在线方法在连续填充和密封产
品包装制造过程中,对整批产品进行测试,为非破坏性方法。两者比较而言,离
线方法的试验周期一般较在线方法的试验周期长,所以对于测试时间是一个性能
要素的检查方法而言,离线测试通常比其在线测试更敏感。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,更好地保证所有包装系统的完
整性。

根据测试样品的检验结果是否为随机事件分为确定性检查方法和概率性检
查方法。常用方法见表 2。

表 2 常用密封完整性检查方法

确定性检查方法	真空衰减法
	电导率和电容泄漏测试法（高压放电法）
	激光法
	压力衰减法
	示踪气体法（真空模式）
	质量提取法
概率性检查方法	微生物挑战法（浸没式）
	示踪液法
	液下气泡法
	示踪气体法（嗅探模式）

7.2 密封完整性检查方法

7.2.1 电导率和电容泄漏测试法（高压放电法）：通过电极将部分或全部待
测样品暴露到高频高压低电流中,如发生泄漏,有一定导电性的液体产品会使电
阻下降,电流出现峰值,当高于阴性对照样品设定的阈值时提示样品泄漏。

7.2.2 真空衰减法：待测样品放置在匹配的真空腔体中,测试时按预定的时
间抽真空,然后将真空源与测试系统隔离。在短时间的系统平衡后,获得绝压和
/或差压传感器监测死体积压力的上升（即真空衰减）,压力增加超过使用阴性
对照预设的通过/失败限度值则提示容器泄漏。

7.2.3 激光法：通过近红外二极管激光穿透容器顶空,容器顶空的水汽、氧
或二氧化碳分子对激光有吸收,激光吸收量和对应的物质含量成正比,根据被吸

收的激光量与顶空中的物质浓度比例来判断。气体顶空分析是时间的函数，提供待测样品总泄漏率的定量测量。泄漏率基于预先设定的阈值被判定为可接受或不可接受。

7.2.4 压力衰减法：干燥空气或惰性气体压力源连接到待测样品中，待测样品配备有内部压力监控设备。待测样品加压到预定压力，之后将压力源和待测样品隔离。按预定时间监测压力衰减，压力衰减超过采用阴性对照预先设定的阈值提示容器泄漏。

7.2.5 示踪气体法（抽真空模式）：将待测样品全部或部分填充示踪气体，将待测样品放置在真空腔体里，真空腔体气动方式连接到示踪气分析仪器。也可通过适宜的安装方式，对特定的密封部位或表面进行有针对性的泄漏检测。测试时，将测试腔体抽真空，泄漏的示踪气进入到仪器中。待测样品的绝对泄漏率的计算是通过将待测样品中示踪气的分压的测试结果进行归一化法计算得到。

7.2.6 质量提取法：待测样品放置在测试腔体中，腔体气动连接到检漏仪，腔体按预定的时间快速抽真空以达到预定的真空度水平，可能采用一系列抽真空循环，每个循环的目的是识别更小的泄漏率，在每个循环后，将测试系统和真空源隔离，然后测试绝对压力、压力衰减率和/或气体质量流量，如果读数大于采用阴性对照预先设定的阈值，提示容器有泄漏，引发测试循环终止。

7.2.7 微生物挑战法（浸没式）：将待测样品填充无菌促生长的培养基，然后在微生物挑战前进行培养和目视检查以确认样品无菌，将样品按预定时间浸没在一定浓度的菌悬液中，在浸没过程中，样品可以按预定的时间暴露到预定的真空，然后释放真空，而包装按预定时间保持浸没在常压下。然后将样品放置在促生长的条件中培养，通过目视检查或其他方式检查包装内容物是否有微生物生长的证据。也可以将浸没的待测样品暴露到正压条件，或多个真空/压力循环条件。待测样品泄漏的证据是待测样品中挑战微生物的可见生长。

7.2.8 示踪液法：可采用两种方法进行液体浸没测试，一种是将待测样品浸没在真空腔体里的示踪元素溶液配方中，另一种是含有示踪液的待测样品浸没在无示踪物流体的真空腔中。浸没的待测样品按预定的压力和时间抽真空。在真空释放后，待测样品保持浸没一定时间。对于第一种方法，在挑战完成后，清洁待测样品表面，检查内容物是否有示踪物侵入。对于第二种方法，在挑战完成后，检查浸没的液体是否有示踪物流体从待测包装中溢出。

7.2.9 液下气泡法：可采用两种方式，第一种方式是内部加压的方法，即将含有压力监控的正压空气气源插入到待测样品中，然后将待测样品浸没在水中，按照预定时间应用预定的压力水平施加空气压力。第二种方式是将完整的待测样品浸没在含有水或其他适宜的浸没流体的真空腔中，按预定的时间抽取一定的真空度。对于这两种方式，观察到的泄漏是从泄漏部位溢出一连串的气泡，气泡直径和释放速度可提示相应的泄漏尺寸。

7.2.10 示踪气体（嗅探模式）：将待测样品完全或部分充满示踪气，通过连接在示踪气分析仪器（例如氦质谱仪）上的真空吸枪扫描外包装表面来检查待测样品是否泄漏。当需要识别泄漏部位时，一般会选择嗅探模式。

8 密封完整性检查方法的选择

8.1 方法的选择因素

8.1.1 药物特性

不同的药品，需根据其内容物的特点，对密封完整性的方法进行选择。如真空衰减法要求产品不能堵塞泄漏通道（如蛋白质混悬液及高粘度液体等药品）；电导和电容法要求内容物为液体（不易燃）且比包装更具导电性；液体示踪法要求内容物必须与液体示踪剂兼容，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，无颗粒物堵塞泄漏路径；采用质量提取法对固体药品需要有一定的顶空，产品无颗粒物堵塞泄漏路径；采用激光法药品包装具有一定的顶空空间。此外不同的方法其灵敏度各异，还需结合不同药品质量控制要求来选择适宜的方法。

8.1.2 组件材料的影响

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、示踪液体法等测试。而对于塑料袋这类包装系统，由于其材质在压力下可能发生变形，所以在使用压力差原理的方法时，需要考虑采用特殊工具进行限位，防止包装承受不同压力的测试条件时发生膨胀和密封被破坏，同时保证包装内外的压差条件一致。

此外，在真空测试条件下，还需考虑有些塑料包装系统或含弹性体组件的包装材料，在采用质量提取或真空衰减方法时，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材料,采用示踪气法检测时,也可能由于材料引入的气体渗透可能产生对结果的误判。

透明或半透明包装允许目视检查和电磁波通过。所以可以通过激光气体顶空分析技术以及示踪液体侵入或微生物侵入法进行测试。

8.1.3 包装系统组件的固定性

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,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。

8.1.4 包装组件密封类型

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的密封方式两种。密闭系统的设计及其防止泄漏功能(即最大允许泄漏),加上预期的缺陷类型都会影响完整性检测方法的选择。

物理配合密封是通过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密配合、弹性密封件压合如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,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。此外,多剂量包装产品,在使用时及多次使用之间也需满足密封性的要求。

理化结合密封是表面相似或不同的两个材料通过熔融等物理化学方式实现密封。如玻璃或塑料安瓿是一种材质熔封成型,而塑料软袋是膜材通过热焊或超声焊接工艺形成熔封,这种方式可以有效防止漏液和微生物侵入,但仍可能出现气漏和渗透。

8.2 密封完整性检查方法的选择

选择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。另外包装的设计结构,包装的材质、包装系统的密封类型(物理密封或理化密封如热合)以及最大允许泄漏限度等,也会对方法的选择产生不同的影响(参见图2)。表3可为常用的密封性检查方法选择提供参考。

表3 密封完整性检查方法选择

检查方法		包装内容物要求	包装要求	泄漏检测限度	
				空气泄漏率 (std·cm ³ /s)	泄漏孔径 μm
确 定 性 方 法	真空衰减法	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。不适用含颗粒物的悬浊液或乳状液及微顶空高粘度的液体	可检测无孔, 刚性或具有包装约束机制的柔性包装	$1.4 \times 10^{-4} < \text{空气泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装、仪器、测试样品腔和方法参数的不同而变化	$1.0 < \text{泄漏孔径} \leq 5.0$
	电导和电容 (高压放电法)	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, 容器相对不导电	$1.4 \times 10^{-4} < \text{空气泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装、仪器、测试样品固定装置和方法参数不同而异	$1.0 < \text{泄漏孔径} \leq 5.0$
	激光气体顶空分析	气体体积、路径长度和内容物必须与仪器的检测能力兼容。氧、二氧化碳、水蒸气、内压力低的产品	容器允许近红外光的透射。可检测无孔, 刚性或非刚性包装	空气泄漏率 $< 1.4 \times 10^{-6}$ 随分析的时间跨度而变化	泄漏孔径 < 0.1
	压力衰减法	泄漏部位必须有气体存留。产品(尤其是液体或半固体)不得覆盖潜在的泄漏点	可检测无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装, 与压力检测模式兼容	$1.4 \times 10^{-4} < \text{空气泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装、仪器、和方法参数的不同而不同	$1.0 < \text{泄漏孔径} \leq 5.0$
	示踪气体检测 (真空模式)	须在包装中引入示踪气体, 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	无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装。能够耐受高真空测试条件。包装的示踪气体渗透有限, 以免对	空气泄漏率 $< 1.4 \times 10^{-6}$ 因仪器功能和测试样品夹具而异	泄漏孔径 < 0.1

		质以免阻碍示踪气体的流动	泄漏结果产生干扰		
	质量提取	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路径，固体药品有一定的顶空空间	用于检测无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装	$1.4 \times 10^{-4} < \text{空气泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装、仪器、测试样品夹具或腔室以及方法参数不同而变化	$1.0 < \text{泄漏孔径} \leq 5.0$
概率性方法	微生物挑战 浸没式	促生长的培养基或产品。其方法的可靠性要求在泄漏位置存在液体，需能支持微生物生长的介质或产品	用于检测无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装，能够耐受压力和浸没挑战	$3.6 \times 10^{-3} < \text{空气泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-2}$ 随容器密闭系统、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	$5.0 < \text{泄漏孔径} \leq 10.0$
	示踪液体	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。能够耐受液体浸没。与液体示踪检测模式兼容	$3.6 \times 10^{-3} < \text{空气泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-2}$ 随容器密闭系统、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,可以进行较小的泄漏检测	$5.0 < \text{泄漏孔径} \leq 10.0$
	液下气泡	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,能够耐浸湿或浸没	$3.6 \times 10^{-3} < \text{空气泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-2}$ 根据产品-包装、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	$5.0 < \text{泄漏孔径} \leq 10.0$

	示踪气体检测 (嗅探模式)	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	$1.4 \times 10^{-6} \leq \text{空气泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-4}$ 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	$0.1 \leq \text{泄漏孔径} \leq 1.0$
--	------------------	-----------------------------------	---------------------------------	--	---------------------------------

221 9 密封完整性检查方法验证

222 密封完整性检查方法验证是为了证明针对不同包装形式,选用的试验方法满
223 足相应的检测要求,关注方法灵敏度的考察,明确检测方法的检出能力。在方法
224 验证时应结合所选择的方法开展方法学的验证,系统的方法学研究可结合检测方
225 法,从以下几方面选择后开展:

226 9.1 专属性

227 专属性指存在可能引起误判的干扰因素时,该方法能准确区分泄漏和非泄漏
228 包装的能力。例如采用示踪气体(真空模式)氮质谱检测泄漏时,通过包装壁的
229 过量氮气渗透可能掩盖小泄漏,或者可能被误认为本身无密封缺陷包装的泄漏。

230 9.2 准确度

231 对容器密封性测试而言,准确度是正确区分泄漏超过要求检测限的包装与泄
232 漏低于此限的包装(即不泄漏)的能力。可衡量假阳性和假阴性发生的量度。对
233 于直接定量测量气体泄漏率(或者气体含量或压力)的方法,准确度是系指该方法
234 产生的结果与真实标准结果接近的程度(如氮质谱方法直接读出泄漏率,准确度
235 指仪器读数与国家认可的可追溯标准确认泄漏率的接近程度)。

236 9.3 精密度

237 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
238 析人员测定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,
239 如不同日期,不同人员,采用不同仪器测得结果之间的精密度称为中间精密度。
240 在不同实验室,由不同分析人员测定样品结果之间的精密度称为重现性。

241 密封性检查方法验证中的精密度通常与可用资源(例如仪器台数)及预期的
242 检查方法应用有关(例如,仅在一个测试站点处使用该方法与在多个测试站点之
243 间使用该方法)。

9.4 检测限

检测限是泄漏检查方法能够检出的最小泄漏率(或泄漏大小), 又称检出限。检测限是检查方法灵敏度的度量。当使用特定仪器品牌或模型来评估给定的产品包装系统时, 泄漏测试的检测限取决于其给定的检查方法。检测限可通过泄漏检查方法对具有和没有已知缺陷的包装进行挑战来证明。

9.5 定量限

定量限系指一个泄漏检查方法在规定的试验条件下能确定的最低泄漏率或泄漏大小, 且测定结果符合准确度和精密度要求。

9.6 线性

线性系指是指方法得出测试结果与泄漏途径大小或泄漏率成正比的能力。但是容器密封性测试的目的是识别泄漏存在, 并且可获取泄漏相对尺寸。不同的方法其线性要求不同。如激光气体顶空分析法和示踪气体分析法(真空模式)属于具有线性的确定性方法。真空衰减, 压力衰减和质量提取法也会产生与泄漏量或泄漏率相关的结果。而电导和电容测试以及所有概率性方法都无需对线性进行验证。

9.7 范围

范围系指特定泄漏检查方法在适当的准确度和精密度水平, 可检出的最小和最大漏孔(或泄漏率)的区间。不同的泄漏检查方法适用的范围不同。在方法开发中需研究方法的适用范围。范围的评估通过使用多组阴性对照和适当大小的较大缺陷阳性对照来进行。大缺陷阳性对照可包括给定产品包装系统可能发生的各种缺陷类型。

9.8 耐用性

耐用性指在方法参数有刻意的小变化时, 该方法能够准确鉴别泄漏与非泄漏包装的能力, 显示方法正常使用期间的适用性。评估耐用性的一种方法是使用最佳或正常测试参数来测试, 然后改变对测试结果影响最大的某项参数, 通过结果变化反映仪器性能的准确性。例如在真空衰减法的方法验证中, 通过设定测试循环时间为29.5和30.5秒, 来验证该方法循环测试时间30秒的耐用性。

9.9 系统适用性

系统适用性是确保泄漏检查方法包括所有可能产生变数或影响试验结果的因素(如, 仪器、分析员、供试品制备步骤和测试环境)被充分控制, 并维持稳健和

耐用的一种方式。通过系统适应性试验,以确认泄漏检查方法和所有可能影响试验结果的关键因素均被正确的控制,并在方法实施前预先设定。系统适用性对于所有泄漏检查方法都很重要。

10 密封完整性检查结果评估

如果包装泄漏不大于产品包装最大允许泄漏限度,则认为包装具有完整性。大多数包装类型,即使是配合很好的密闭系统,都会有存在一定的气体泄漏,所以评估包装的密封完整性的实际意义是考察包装的最大允许泄漏限值是否可以保证产品的质量,确定包装允许的最大泄漏限度是基于风险和科学的决定。与所包装药品的质量要求密切相关,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完整性的潜在影响。

评估产品包装密封性时可根据产品质量的要求,按以下类别考虑。

(1) 必须保持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的产品。该类产品最大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有关。有研究显示,硬质包装的液体挑战试验中,在包装中存在约 $0.1\ \mu\text{m}$ 的漏孔时,水溶液泄漏的风险较小,当孔径为 $0.3\ \mu\text{m}$ 时,开始出现微生物侵入,因此硬质容器密闭系统包装的产品可采用小于 $6 \times 10^{-6}\text{mbar} \cdot \text{L/s}$ 的最大允许泄漏限度(真空模式下采用氦气质谱测量)。该泄漏率相当于存在标称直径介于 $0.1\text{--}0.3\ \mu\text{m}$ 的孔。在这个泄漏率下,微生物侵入的概率小于 0.10 ,将确保较低的微生物侵入和液体泄漏风险。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/或液体通过风险的关系,建立有意义的最大允许泄漏限度。

(2) 必须保持无菌、内容物和顶空气体组分不变的产品。这类产品的包装不仅要防止产品组分流失、产品受到外部液体、固体物质或微生物污染之外,还必须能保持顶空气体的组成不变(如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。

(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,防止产品使用及两次使用之间微生物侵入和产品泄漏的风险发生。如注射剂产品的弹性密封件,可被注射针穿刺通过,同时其具有的自密封性

304 可以在穿刺后对药品提供再保护,以确保使用期间产品损失和微生物侵入的风险
305 降到最低。一些多剂量眼科剂型包装封口设计有过滤器、塞子等,允许分配产品
306 的同时限制微生物进入和产品泄漏。上述(1)(2)类产品包装的密封性要求适
307 用于多次使用的无菌产品。

308 容器密封完整性测试是考察无菌产品在生命周期中质量的重要手段之一,一
309 般而言,考察样本量越多,则后期出现泄漏的风险越低,检查水平的确定可借助
310 已有的包装系统密封完整性的经验,基于验证阶段工艺控制的统计学结果以及后
311 续产品正常生产时质量趋势的分析。

312 不同的密封完整性检查方法在适用范围,检测限等方面不尽相同,没有一种
313 泄漏检查方法可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
314 特点进行方法选择。对容器密封完整性的评价包括但不限于密封完整性测试结
315 果,还应结合包装系统组件构成和工艺特点,生产时工艺控制的统计结果质量趋
316 势分析来综合评价。

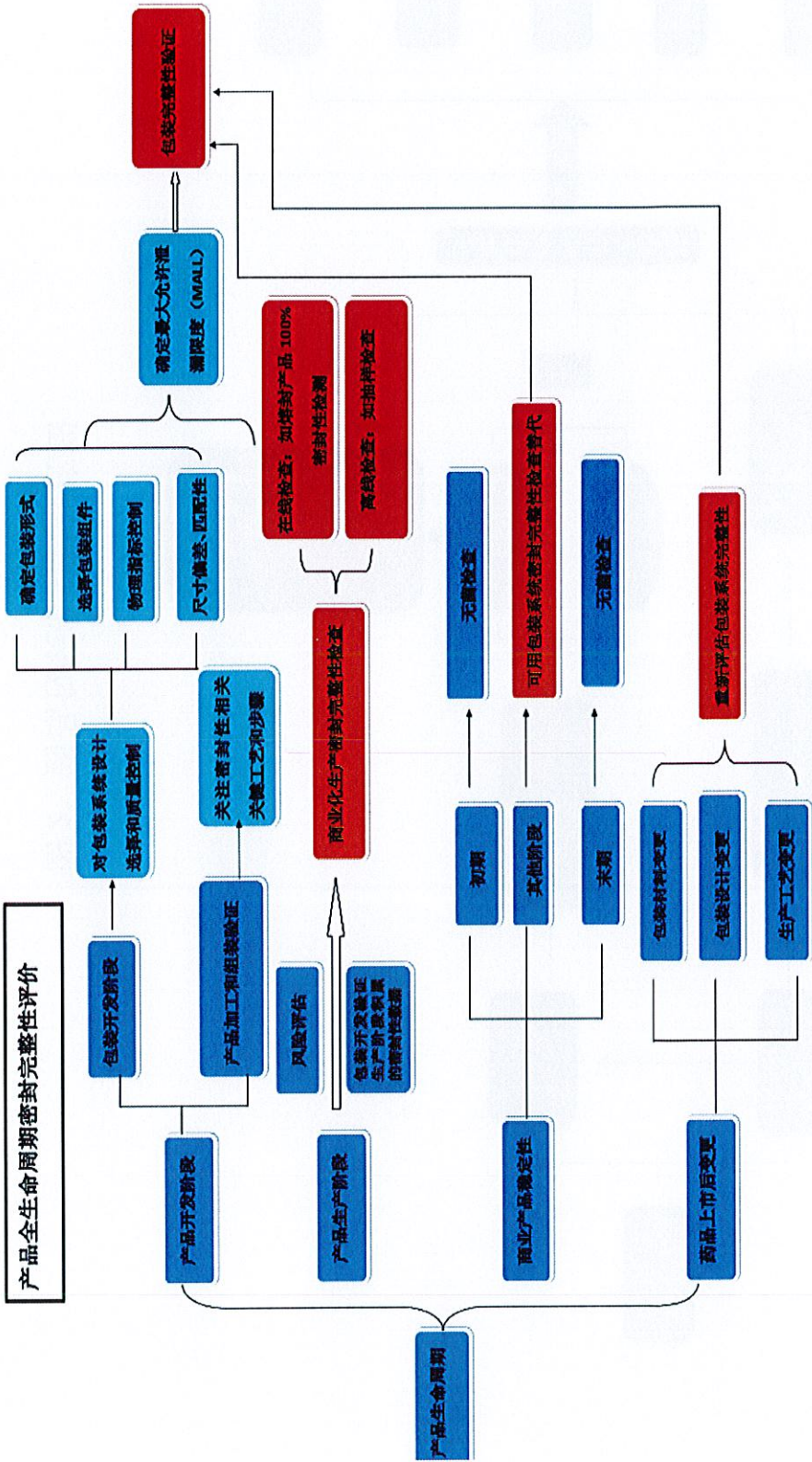


图 1 产品全生命周期中密封研究示意图

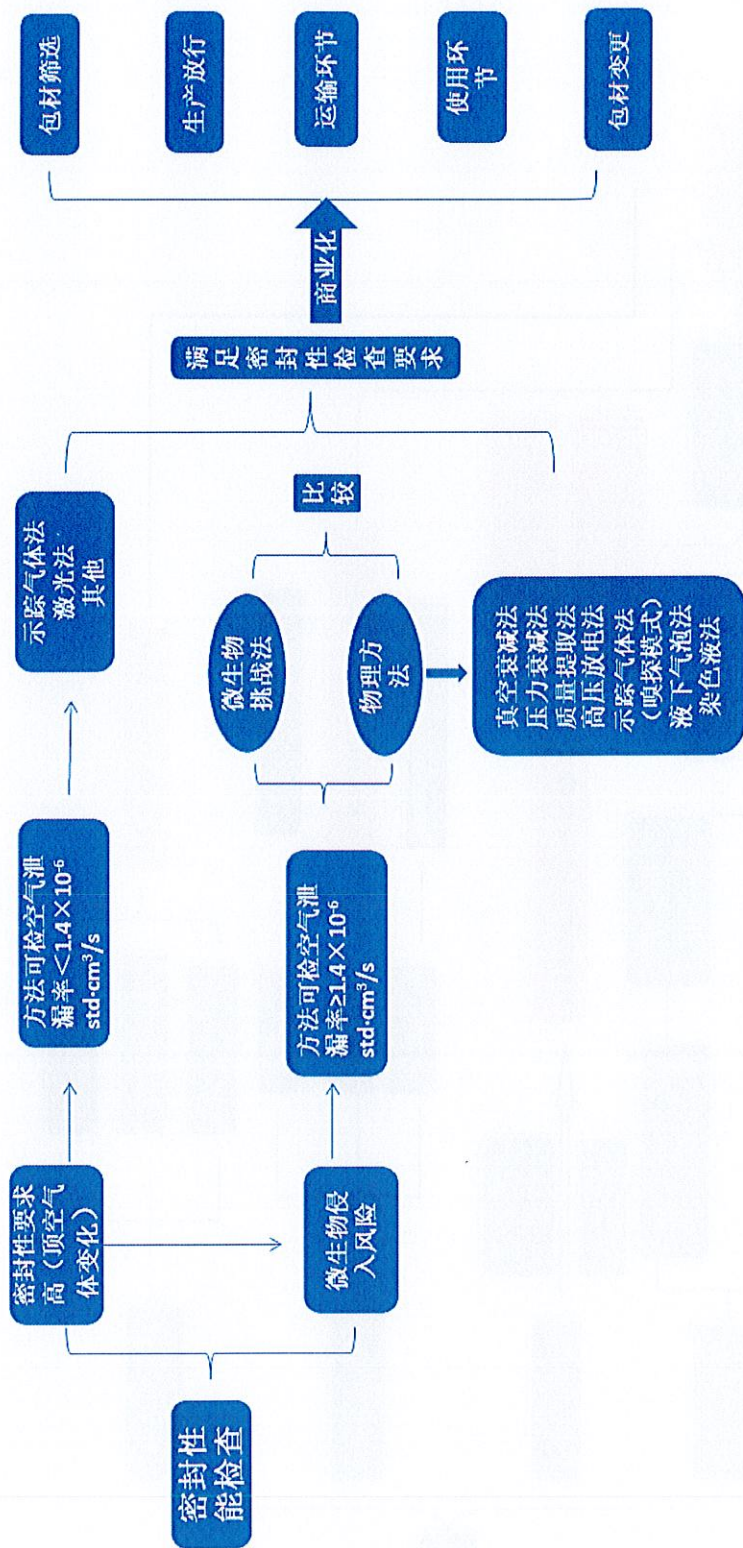


图 2 药品包装密封性研究图

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

药品包装系统密封性（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。随着药品管理的不断完善和药包材研究的深入，更好的保证药品的安全有效可及，在国家相关法规层面，如 2010 版 GMP、化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求等，对容器密封完整性提出了相关要求，而目前在我国没有系统性评价指南作为这项工作开展依据。

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、总体思路

本指导原则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，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；在实际操作层面，提供了可采用的密封性检查方法，包括了典型方法的介绍、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。作为国家药包材标准体系中第一个密封完整性指导原则，在起草中充分借鉴国内外及药品审评部门已经颁布的技术指南和标准，更加注重系统性和可操作性。

三、起草过程

2021 年本指导原则起草单位上海市食品药品包装材料测试所承担药典委课题并启动系统研究。2021 年 7 月 26 日、8 月 11 日以及 10 月 25 日，分别邀请相关专家以及药品生产企业、药包材生产企代表，听取对草案修改意见，确定了指导原则的基本框架和内容构成；补充了部分名词术语、密封质量的相关内容，强调了密封性检查的全生命周期理念，尤其是关注质量源于设计的开发组装验证阶段等等。

针对不同方法需细化展开的建议，经过总体考虑，确定起草配套方法标准，以充分满足指导原则在实操层面的需求。2021 年 11 月，药典委在网站公开征集密封性检查方法的起草单位，100 余家（次）单位申报，经 2 次专家评审后确定

了 11 个方法标准的立项。

2022 年 6 月 24 日，对本指导原则进行审议，会后完成本征求意见稿。

四、关于主要内容的说明

1. 范围

阐述了药品包装系统密封性研究中的泄漏方式及风险，风险识别评价方法选择及验证、研究结果评价等的通用要求，以及本指导原则主要适用于无菌制剂的密封性检查。

2. 规范性引用文件

主要参考了国外相关标准和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）”相关内容，同时将起草中的密封性检查方法也作为引用文件收列。

3. 术语

本章节将本文中涉及的相关术语参考“化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）”及美国药典<1207>进行解释或定义，便于更好的理解文中意思，避免歧义和误解。其中采用塑料、金属制作的实心样品模拟物也属于阴性对照的一种，故在阴性对照的术语项下结合 1207 中术语“MASTER”的内容进行了说明。

4. 泄漏方式及质量风险

本部分阐述了需要关注容器密封完整性的包装系统，从风险发生的可能性出发，归纳了泄漏的 3 种情况及引发的产品质量风险：微生物侵入导致的产品无菌风险；液体或固体的侵入导致产品理化质量风险；顶空气含量改变导致产品理化质量风险或阻碍产品被终端客户使用。同时，对于容易混淆的渗透的概念在此处与泄漏进行的描述，易于理解和把握。

5. 包装密封质量控制

这部分阐述包装系统的密封质量与包装系统密封完整性的关系，两者之间有区别又有联系，密封质量测试不能代替密封完整性的测试，但同时也为密封完整性的优劣提供了保证。针对不同包装系统，本指南给出了典型的密封质量测试方式。

6. 产品生命周期中的密封完整性检查

密封完整性考察贯穿产品生命周期，是这项研究开展的一个重要理念，本部

分围绕“包装的密封完整性贯穿包装容器从开发到药品使用的全过程”这一理念，从包装的开发和验证阶段、包装的生产阶段、市场流通产品的稳定性阶段，论述容器完整性的考察及关注的控制点。即密封完整性不仅仅是对终端上市产品的考察，包装的密封完整性贯穿包装容器从开发到药品使用的全过程。从包装材料选材设计开始，到生产过程的一致性，产品稳定性阶段，包装材料各组件从生产到使用的全周期都有必要开展包装完整性测试。

7. 密封完整性检查方法介绍及方法选择

密封完整性考察的方法是开展这项工作的直接手段，根据不同的包装系统，不同的药物，不同的生命周期，同一产品可以选择不同方法。该部分介绍了不同的包装容器完整性测试方法分类方式，按照确定性与概率性分类方式进行详述10种方法，本指导原则参考<1207.2>，列出6中确定性的方法和4种概率性方法。对各方法进行描述，说明了方法特点、适用范围，选择该方法时需考虑的影响因素等。以列表方式对不同检测方法运用时的注意点进行了说明。包括药品内容物的特点，对包装的要求，不同方法的检测限度及相当的泄漏孔径。此外，各方法项下根据方法对产品的破坏程度，说明了无损或有损检测，以利于不同场景需求选择方法。不是一种方法适用所有包装，测试方法选择基于特定产品的具体情况，不同的包装可以采用不同的方法考察密封完整性。根据内容物和包装的特点以及考察精度的要求，选择不同的方法。

8. 密封完整性检查方法验证要求

为了证明密封完整性测试选择的方法有效，证明针对不同包装形式，选用的试验方法适合于相应的检测要求，参考<1207>的内容，在本指导原则论述了所选择方法开展方法学的通用要求，包括准确度、精确度、特异性、检测限、定量限、线性、范围、耐用性、系统适用性、阴性和阳性对照，在方法验证过程中需结合方法的特点选择相应的内容实施。对于各个方法具体开展的内容，拟在后续方法标准起草中列出。

9. 密封完整性检查结果评估

大多数包装类型，即使是配合很好的密闭系统，都会有极低但一定存在的气体泄漏，包装绝对不泄漏是不实际的，所谓容器的密封完整性重点关注的是泄漏是否可被接受，不会在药品生命周期产生不良影响。应考虑与产品质量有关的泄漏级别，包装泄漏超过产品的最大可允许泄漏限值的这类泄漏应当不存在。由于

包装系统涉及的组件各不相同（硬质包装、软包装），组合方式也各不相同（物理密封、理化密封等），即使是相同的包装形式，其规格不一样，泄漏情况也不尽相同，故给定一个标准值作为判断泄漏与否的判断标准是不科学也不可行的，本部分重点从评价时考虑因素出发，按照产品本身对泄漏要求的严格程度不一致分类，选用适宜方法，在方法验证中获取可接受泄漏值。

五、需要重点说明的内容

1. 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. 本指导原则作为药典标准体系的组成部分，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，重点放在检查方法部分，包括不同方法的介绍、方法的选择思路、方法的验证要求。基于指导原则自身的特点以及篇幅有限，且各个方法本身从原理、设备、适用范围、操作过程等也是一个完整的体系，故本指导原则是从整体的角度进行概述，后续药典委组织起草的一系列方法标准将作为本指导原则相关内容的细化和延伸。

附件3

药品包装系统密封性研究指导原则反馈意见表

行号	原文	建议修改为	说明	反馈意见单位及联系电话

备注：请一个意见填写一行，并在“行号”栏标注首行编号。

附件 1:

9650 药品包装系统密封性研究指导原则

1 范围

本指导原则阐述了药品包装系统密封性研究中的泄漏方式及风险, 风险识别评价方法选择及验证、研究结果评价等的通用要求。

本指导原则主要适用于无菌制剂。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过本指导原则的引用而构成文件必不可少的条款, 其最新版本(包括所有增补版、勘误表等)适用于本指导原则。

化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行) 国家药监局药审中心通告 2020 年第 33 号

通则 4501 真空衰减检查法(草拟中)

通则 4502 电导率和电容泄漏检查法(高压放电法)(草拟中)

通则 4503 激光检查法(草拟中)

通则 4504 压力衰减检查法(草拟中)

通则 4505 示踪气体检查法(真空模式)(草拟中)

通则 4506 质量提取检查法(草拟中)

通则 4507 微生物挑战法(浸没式)(草拟中)

通则 4508 示踪液检查法(草拟中)

通则 4509 液下气泡检查法(草拟中)

通则 4510 示踪气体检查法(嗅探模式)(草拟中)

通则 4511 超声波检查法(草拟中)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件

3.1 包装系统密封性(Package integrity), 又称容器密封完整性(Container - closure integrity, CCI): 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, 从而保证药品持续符合安全与质量要求的能力。

3.2 包装系统密封性检查(Package integrity test), 又称容器密封完整

性检查 (Container - closure integrity test, CCIT) : 指检测包装系统破裂或缝隙存在任何泄漏的测试 (包括理化或微生物检查方法), 一些检测可以确定泄漏的尺寸和/或位置。

3.3 包装密封质量测试 (Package seal quality test) : 用于表征和监控包装密封或封闭系统参数的质量和一致性的指标, 可能影响包装保持完整性的能力。

3.4 最大允许泄漏限度 (Maximum allowable leakage limit, MALL) : 是指特定产品包装所能允许的最大泄漏率 (或泄漏大小), 该泄漏率 (或泄漏大小) 对产品质量不构成影响, 也不会对产品的安全构成风险。

3.5 固有包装完整性 (Inherent package integrity) : 是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 (或泄漏大小)。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。

3.6 概率性泄漏检查方法 (Probabilistic leak test method) : 概率性泄漏检查方法与确定性泄漏检查方法相反, 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。一般来说, 样本量和测试条件的严格程度与泄漏大小呈反相关。

3.7 确定性泄漏检查方法 (Deterministic leak test method) : 确定性泄漏检查方法是指基于一系列可预见事件的现象检测或测量泄漏的方法。是以容易控制和监控的理化技术为基础, 以获得客观的定量数据。

3.8 阴性对照 (Negative control) : 无已知泄漏的包装。是泄漏检查方法开发和验证中采用正常工艺组装组件的最佳包装。阴性对照在产品容器密闭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处方。

模具控制样品也是一种阴性对照, 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。

3.9 阳性对照 (Positive control) : 具有已知故意缺陷的包装, 用于泄漏检查方法开发和验证研究。阳性对照应在构造、组装和组件加工的材料方面与阴性对照一致。有些方法在常规测试中也需要使用阳性对照。

3.10 泄漏 (Leakage) : 是物质 (固体, 液体或气体) 通过包装壁上的破损或

通过包装组件之间的间隙进入或逃逸。泄漏也可以指从受损包装进入或逃逸物质。

3.11 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径的气体流量（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。国际标准 SI 单位是帕斯卡立方米每秒 ($\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$)。其他常用测量单位包括标准立方厘米每秒 ($\text{std} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ 或 sccs) 和毫巴升每秒 ($\text{mbar} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$)。

4 泄漏方式及质量风险

密封完整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必须关注不同泄漏方式的发生对药品质量可能产生的影响，对于更为复杂多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)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包装系统密封完整性对药品质量的影响。

容器自然发生的泄漏通常是复杂的多腔曲折路径，并且在尺寸或形状上很少是均匀的。产品包装的泄漏方式及质量风险见表1。

表 1. 泄漏方式及相关产品质量风险

泄漏方式	泄漏造成的产品质量风险
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，顶部空间的损失和/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

需注意的是，包装系统的渗透与泄漏不同。渗透是流体（如气体）进入、通过和流出无孔包装壁。当只有小部分分子能够通过屏障时，就会发生渗透，渗透主要与材料本身的阻隔性能有关。泄漏更多的是关注漏孔或缝隙。

5 包装密封质量控制

包装密封质量控制可以为包装密封完整性提供一定的保证，通过封口质量的测定来表征和监控包装封口的质量和工艺参数的一致性。密封完整性检测不同于泄漏检查，满足密封质量要求的包装可能仍然存在缺陷和泄漏，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。

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方式：1) 扭矩测试，即测量将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，如可用于螺纹盖的眼用溶液包装系统；2) 采用包装破裂强度试验考察密封性质量，如软袋和热封工艺制成的袋等包装形式；3) 通过包装的密封强度试验，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的密封区域后，其信号强度的变化来检查其密封质量等。

密封质量测试和泄漏测试结合起来可进一步确保包装系统的密封完整性。同时密封质量测试结果也可提供可能影响包装系统密封完整性的有关信息。

6 产品生命周期中的密封完整性检查

对包装系统密封完整性的考察和监测应贯穿产品的生命周期（参见图 1）：包装系统密封性的保证不仅仅是最终产品的检验或者在线性能测试，还与良好的包装系统/组件的设计选择、生产以及产品的生产过程控制、贮藏运输等有关。从包装系统用途出发，在包装系统/组件的开发和加工及组装验证阶段，应确定包装系统的固有包装完整性，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优化；包装系统/组件的生产阶段，这个阶段中当产品、包装设计、包装材料或生产/加工条件发生变更时，需考虑密封完整性的重新评价；药品上市后持续稳定性考察阶段，该阶段中密封完整性测试可作为药品无菌测试的一种替代，确保包装系统完整性，让药品在长期储存过程中保证质量。不断积累各阶段的包装系统密封性评估和控制的知识、历史数据和经验，制定有效的密封性控制策略，持续可靠地确保密封性符合预期要求。

7 密封完整性检查方法

7.1 密封完整性检查方法分类

容器的密封完整性检查方法按照不同的分类方式进行分类：

根据测试技术不同可分为物理化学方法和微生物方法。

根据检查方法对产品的破坏与否可分为破坏性和非破坏性方法：破坏性的检查方法会损坏测试样品，产品不可回收使用，如示踪液法、微生物挑战法等。无损检测对产品质量不破坏产品，如质量提取法、真空衰减法等。

根据检查方法取样方式可分为离线和在线方法：离线方法对非生产线上的产

品进行取样考察,可使用非破坏性或破坏性方法。在线方法在连续填充和密封产品包装制造过程中,对整批产品进行测试,为非破坏性方法。两者比较而言,离线方法的试验周期一般较在线方法的试验周期长,所以对于测试时间是一个性能要素的检查方法而言,离线测试通常比其在线测试更敏感。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,更好地保证所有包装系统的完整性。

根据测试样品的检验结果是否为随机事件分为确定性检查方法和概率性检查方法。常用方法见表 2。

表 2 常用密封完整性检查方法

确定性检查方法	真空衰减法
	电导率和电容泄漏测试法（高压放电法）
	激光法
	压力衰减法
	示踪气体法（真空模式）
	质量提取法
概率性检查方法	微生物挑战法（浸没式）
	示踪液法
	液下气泡法
	示踪气体法（嗅探模式）

7.2 密封完整性检查方法

7.2.1 电导率和电容泄漏测试法（高压放电法）：通过电极将部分或全部待测样品暴露到高频高压低电流中,如发生泄漏,有一定导电性的液体产品会使电阻下降,电流出现峰值,当高于阴性对照样品设定的阈值时提示样品泄漏。

7.2.2 真空衰减法：待测样品放置在匹配的真空腔体中,测试时按预定的时间抽真空,然后将真空源与测试系统隔离。在短时间的系统平衡后,获得绝压和/或差压传感器监测死体积压力的上升（即真空衰减）,压力增加超过使用阴性对照预设的通过/失败限度值则提示容器泄漏。

7.2.3 激光法：通过近红外二极管激光穿透容器顶空,容器顶空的水汽、氧或二氧化碳分子对激光有吸收,激光吸收量和对应的物质含量成正比,根据被吸

收的激光量与顶空中的物质浓度比例来判断。气体顶空分析是时间的函数，提供待测样品总泄漏率的定量测量。泄漏率基于预先设定的阈值被判定为可接受或不可接受。

7.2.4 压力衰减法：干燥空气或惰性气体压力源连接到待测样品中，待测样品配备有内部压力监控设备。待测样品加压到预定压力，之后将压力源和待测样品隔离。按预定时间监测压力衰减，压力衰减超过采用阴性对照预先设定的阈值提示容器泄漏。

7.2.5 示踪气体法（抽真空模式）：将待测样品全部或部分填充示踪气体，将待测样品放置在真空腔体里，真空腔体气动方式连接到示踪气分析仪器。也可通过适宜的安装方式，对特定的密封部位或表面进行有针对性的泄漏检测。测试时，将测试腔体抽真空，泄漏的示踪气进入到仪器中。待测样品的绝对泄漏率的计算是通过将待测样品中示踪气的分压的测试结果进行归一化法计算得到。

7.2.6 质量提取法：待测样品放置在测试腔体中，腔体气动连接到检漏仪，腔体按预定的时间快速抽真空以达到预定的真空度水平，可能采用一系列抽真空循环，每个循环的目的是识别更小的泄漏率，在每个循环后，将测试系统和真空源隔离，然后测试绝对压力、压力衰减率和/或气体质量流量，如果读数大于采用阴性对照预先设定的阈值，提示容器有泄漏，引发测试循环终止。

7.2.7 微生物挑战法（浸没式）：将待测样品填充无菌促生长的培养基，然后在微生物挑战前进行培养和目视检查以确认样品无菌，将样品按预定时间浸没在一定浓度的菌悬液中，在浸没过程中，样品可以按预定的时间暴露到预定的真空，然后释放真空，而包装按预定时间保持浸没在常压下。然后将样品放置在促生长的条件中培养，通过目视检查或其他方式检查包装内容物是否有微生物生长的证据。也可以将浸没的待测样品暴露到正压条件，或多个真空/压力循环条件。待测样品泄漏的证据是待测样品中挑战微生物的可见生长。

7.2.8 示踪液法：可采用两种方法进行液体浸没测试，一种是将待测样品浸没在真空腔体里的示踪元素溶液配方中，另一种是含有示踪液的待测样品浸没在无示踪物液体的真空腔中。浸没的待测样品按预定的压力和时间抽真空。在真空释放后，待测样品保持浸没一定时间。对于第一种方法，在挑战完成后，清洁待测样品表面，检查内容物是否有示踪物侵入。对于第二种方法，在挑战完成后，检查浸没的液体是否有示踪物液体从待测包装中溢出。

7.2.9 液下气泡法：可采用两种方式，第一种方式是内部加压的方法，即将含有压力监控的正压空气气源插入到待测样品中，然后将待测样品浸没在水中，按照预定时间应用预定的压力水平施加空气压力。第二种方式是将完整的待测样品浸没在含有水或其他适宜的浸没流体的真空腔中，按预定的时间抽取一定的真空度。对于这两种方式，观察到的泄漏是从泄漏部位溢出的一连串的气泡，气泡直径和释放速度可提示相应的泄漏尺寸。

7.2.10 示踪气体（嗅探模式）：将待测样品完全或部分充满示踪气，通过连接在示踪气分析仪器（例如氦质谱仪）上的真空吸枪扫描外包装表面来检查待测样品是否泄漏。当需要识别泄漏部位时，一般会选择嗅探模式。

8 密封完整性检查方法的选择

8.1 方法的选择因素

8.1.1 药物特性

不同的药品，需根据其内容物的特点，对密封完整性的方法进行选择。如真空衰减法要求产品不能堵塞泄漏通道（如蛋白质混悬液及高粘度液体等药品）；电导和电容法要求内容物为液体（不易燃）且比包装更具导电性；液体示踪法要求内容物必须与液体示踪剂兼容，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，无颗粒物堵塞泄漏路径；采用质量提取法对固体药品需要有一定的顶空，产品无颗粒物堵塞泄漏路径；采用激光法药品包装具有一定的顶空空间。此外不同的方法其灵敏度各异，还需结合不同药品质量控制要求来选择适宜的方法。

8.1.2 组件材料的影响

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、示踪液体法等测试。而对于塑料袋这类包装系统，由于其材质在压力下可能发生变形，所以在使用压力差原理的方法时，需要考虑采用特殊工具进行限位，防止包装承受不同压力的测试条件时发生膨胀和密封被破坏，同时保证包装内外的压差条件一致。

此外，在真空测试条件下，还需考虑有些塑料包装系统或含弹性体组件的包装材料，在采用质量提取或真空衰减方法时，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材料,采用示踪气法检测时,也可能由于材料引入的气体渗透可能产生对结果的误判。

透明或半透明包装允许目视检查和电磁波通过。所以可以通过激光气体顶空分析技术以及示踪液体侵入或微生物侵入法进行测试。

8.1.3 包装系统组件的固定性

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,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。

8.1.4 包装组件密封类型

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的密封方式两种。密闭系统的设计及其防止泄漏功能(即最大允许泄漏),加上预期的缺陷类型都会影响完整性检测方法的选择。

物理配合密封是通过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密配合、弹性密封件压合如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,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。此外,多剂量包装产品,在使用时及多次使用之间也需满足密封性的要求。

理化结合密封是表面相似或不同的两个材料通过熔融等物理化学方式实现密封。如玻璃或塑料安瓿是一种材质熔封成型,而塑料软袋是膜材通过热焊或超声焊接工艺形成熔封,这种方式可以有效防止漏液和微生物侵入,但仍可能出现气漏和渗透。

8.2 密封完整性检查方法的选择

选择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。另外包装的设计结构,包装的材质、包装系统的密封类型(物理密封或理化密封如热合)以及最大允许泄漏限度等,也会对方法的选择产生不同的影响(参见图2)。表3可为常用的密封性检查方法选择提供参考。

表3 密封完整性检查方法选择

检查方法		包装内容物要求	包装要求	泄漏检测限度	
				空气泄漏率 (std • cm ³ /s)	泄漏孔径 μ m
确 定 性 方 法	真 空 衰 减法	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。不适用含颗粒物的悬浊液或乳状液及微顶空高粘度的液体	可检测无孔, 刚性或具有包装约束机制的柔性包装	$1.4 \times 10^{-4} < \text{空气泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装、仪器、测试样品腔和方法参数的不同而变化	$1.0 < \text{泄 漏孔径} \leq 5.0$
	电 导 和 电 容 (高 压 放 电 法)	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, 容器相对不导电	$1.4 \times 10^{-4} < \text{空气泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装、仪器、测试样品固定装置和方法参数不同而异	$1.0 < \text{泄 漏孔径} \leq 5.0$
	激 光 气 体 顶 空 分析	气体体积、路径长度和内容物必须与仪器的检测能力兼容。氧、二氧化碳、水蒸气、内压力低的产品	容器允许近红外光的透射。可检测无孔, 刚性或非刚性包装	空气泄漏率 $< 1.4 \times 10^{-6}$ 随分析的时间跨度而变化	泄 漏 孔 径 < 0.1
	压 力 衰 减法	泄漏部位必须有气体存留。产品(尤其是液体或半固体)不得覆盖潜在的泄漏点	可检测无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装, 与压力检测模式兼容	$1.4 \times 10^{-4} < \text{空气泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装、仪器、和方法参数的不同而不同	$1.0 < \text{泄 漏孔径} \leq 5.0$
	示 踪 气 体 检测 (真 空 模 式)	须在包装中引入示踪气体, 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	无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装。能够耐受高真空测试条件。包装的示踪气体渗透有限, 以免对	空气泄漏率 $< 1.4 \times 10^{-6}$ 因仪器功能和测试样品夹具而异	泄 漏 孔 径 < 0.1

		质以免阻碍示踪气体的流动	泄漏结果产生干扰		
	质量提取	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路径，固体药品有一定的顶空空间	用于检测无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装	$1.4 \times 10^{-4} < \text{空气泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品-包装、仪器、测试样品夹具或腔室以及方法参数不同而变化	$1.0 < \text{泄漏孔径} \leq 5.0$
概率性方法	微生物挑战 浸没式	促生长的培养基或产品。其方法的可靠性要求在泄漏位置存在液体，需能支持微生物生长的介质或产品	用于检测无孔、刚性或有包装约束机制的柔性包装，能够耐受压力和浸没挑战	$3.6 \times 10^{-3} < \text{空气泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-2}$ 随容器密闭系统、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	$5.0 < \text{泄漏孔径} \leq 10.0$
	示踪液体	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。能够耐受液体浸没。与液体示踪检测模式兼容	$3.6 \times 10^{-3} < \text{空气泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-2}$ 随容器密闭系统、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, 可以进行较小的泄漏检测	$5.0 < \text{泄漏孔径} \leq 10.0$
	液下气泡	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, 能够耐浸湿或浸没	$3.6 \times 10^{-3} < \text{空气泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-2}$ 根据产品-包装、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	$5.0 < \text{泄漏孔径} \leq 10.0$

	示踪气体检测 (嗅探模式)	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	$1.4 \times 10^{-6} \leq \text{空气泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-4}$ 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	$0.1 \leq \text{泄漏孔径} \leq 1.0$
--	------------------	-----------------------------------	---------------------------------	--	---------------------------------

9 密封完整性检查方法验证

密封完整性检查方法验证是为了证明针对不同包装形式,选用的试验方法满足相应的检测要求,关注方法灵敏度的考察,明确检测方法的检出能力。在方法验证时应结合所选择的方法开展方法学的验证,系统的方法学研究可结合检测方法,从以下几方面选择后开展:

9.1 专属性

专属性指存在可能引起误判的干扰因素时,该方法能准确区分泄漏和非泄漏包装的能力。例如采用示踪气体(真空模式)氦质谱检测泄漏时,通过包装壁的过量氦气渗透可能掩盖小泄漏,或者可能被误认为本身无密封缺陷包装的泄漏。

9.2 准确度

对容器密封性测试而言,准确度是正确区分泄漏超过要求检测限的包装与泄漏低于此限的包装(即不泄漏)的能力。可衡量假阳性和假阴性发生的量度。对于直接定量测量气体泄漏率(或者气体含量或压力)的方法,准确度是指该方法产生的结果与真实标准结果接近的程度(如氦质谱方法直接读出泄漏率,准确度指仪器读数与国家认可的可追溯标准确认泄漏率的接近程度)。

9.3 精密度

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,如不同日期,不同人员,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样品结果之间的精密度称为重现性。

密封性检查方法验证中的精密度通常与可用资源(例如仪器台数)及预期的检查方法应用有关(例如,仅在一个测试站点处使用该方法与在多个测试站点之间使用该方法)。

9.4 检测限

检测限是泄漏检查方法能够检出的最小泄漏率(或泄漏大小), 又称检出限。检测限是检查方法灵敏度的度量。当使用特定仪器品牌或模型来评估给定的产品包装系统时, 泄漏测试的检测限取决于其给定的检查方法。检测限可通过泄漏检查方法对具有和没有已知缺陷的包装进行挑战来证明。

9.5 定量限

定量限系指一个泄漏检查方法在规定的试验条件下能确定的最低泄漏率或泄漏大小, 且测定结果符合准确度和精密度要求。

9.6 线性

线性系指是指方法得出测试结果与泄漏途径大小或泄漏率成正比的能力。但是容器密封性测试的目的是识别泄漏存在, 并且可获取泄漏相对尺寸。不同的方法其线性要求不同。如激光气体顶空分析法和示踪气体分析法(真空模式)属于具有线性的确定性方法。真空衰减, 压力衰减和质量提取法也会产生与泄漏量或泄漏率相关的结果。而电导和电容测试以及所有概率性方法都无需对线性进行验证。

9.7 范围

范围系指特定泄漏检查方法在适当的准确度和精密度水平, 可检出的最小和最大漏孔(或泄漏率)的区间。不同的泄漏检查方法适用的范围不同。在方法开发中需研究方法的适用范围。范围的评估通过使用多组阴性对照和适当大小的较大缺陷阳性对照来进行。大缺陷阳性对照可包括给定产品包装系统可能发生各种缺陷类型。

9.8 耐用性

耐用性指在方法参数有刻意的小变化时, 该方法能够准确鉴别泄漏与非泄漏包装的能力, 显示方法正常使用期间的适用性。评估耐用性的一种方法是使用最佳或正常测试参数来测试, 然后改变对测试结果影响最大的某项参数, 通过结果变化反映仪器性能的准确性。例如在真空衰减法的方法验证中, 通过设定测试循环时间为29.5和30.5秒, 来验证该方法循环测试时间30秒的耐用性。

9.9 系统适用性

系统适用性是确保泄漏检查方法包括所有可能产生变数或影响试验结果的因素(如, 仪器、分析员、供试品制备步骤和测试环境)被充分控制, 并维持稳健和

耐用的一种方式。通过系统适应性试验,以确认泄漏检查方法和所有可能影响试验结果的关键因素均被正确的控制,并在方法实施前预先设定。系统适用性对于所有泄漏检查方法都很重要。

10 密封完整性检查结果评估

如果包装泄漏不大于产品包装最大允许泄漏限度,则认为包装具有完整性。大多数包装类型,即使是配合很好的密闭系统,都会有存在一定的气体泄漏,所以评估包装的密封完整性的实际意义是考察包装的最大允许泄漏限值是否可以保证产品的质量,确定包装允许的最大泄漏限度是基于风险和科学的决定。与所包装药品的质量要求密切相关,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完整性的潜在影响。

评估产品包装密封性时可根据产品质量的要求,按以下类别考虑。

(1) 必须保持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的产品。该类产品最大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有关。有研究结果显示,硬质包装的液体挑战试验中,在包装中存在约 $0.1\ \mu\text{m}$ 的漏孔时,水溶液泄漏的风险较小,当孔径为 $0.3\ \mu\text{m}$ 时,开始出现微生物侵入,因此硬质容器密闭系统包装的产品可采用小于 $6 \times 10^{-6}\text{mbar} \cdot \text{L/s}$ 的最大允许泄漏限度(真空模式下采用氦气质谱测量)。该泄漏率相当于存在标称直径介于 $0.1\text{--}0.3\ \mu\text{m}$ 的孔。在这个泄漏率下,微生物侵入的概率小于 0.10 ,将确保较低的微生物侵入和液体泄漏风险。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/或液体通过风险的关系,建立有意义的最大允许泄漏限度。

(2) 必须保持无菌、内容物和顶空气体组分不变的产品。这类产品的包装不仅要防止产品组分流失、产品受到外部液体、固体物质或微生物污染之外,还必须能保持顶空气体的组成不变(如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。

(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,防止产品使用及两次使用之间微生物侵入和产品泄漏的风险发生。如注射剂产品的弹性密封件,可被注射针穿刺通过,同时其具有的自密封性

可以在穿刺后对药品提供再保护,以确保使用期间产品损失和微生物侵入的风险降到最低。一些多剂量眼科剂型包装封口设计有过滤器、塞子等,允许分配产品的同时限制微生物进入和产品泄漏。上述(1)(2)类产品包装的密封性要求适用于多次使用的无菌产品。

容器密封完整性测试是考察无菌产品在生命周期中质量的重要手段之一,一般而言,考察样本量越多,则后期出现泄漏的风险越低,检查水平的确定可借助已有的包装系统密封完整性的经验,基于验证阶段工艺控制的统计学结果以及后续产品正常生产时质量趋势的分析。

不同的密封完整性检查方法在适用范围,检测限等方面不尽相同,没有一种泄漏检查方法可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。对容器密封完整性的评价包括但不限于密封完整性测试结果,还应结合包装系统组件构成和工艺特点,生产时工艺控制的统计结果质量趋势分析来综合评价。

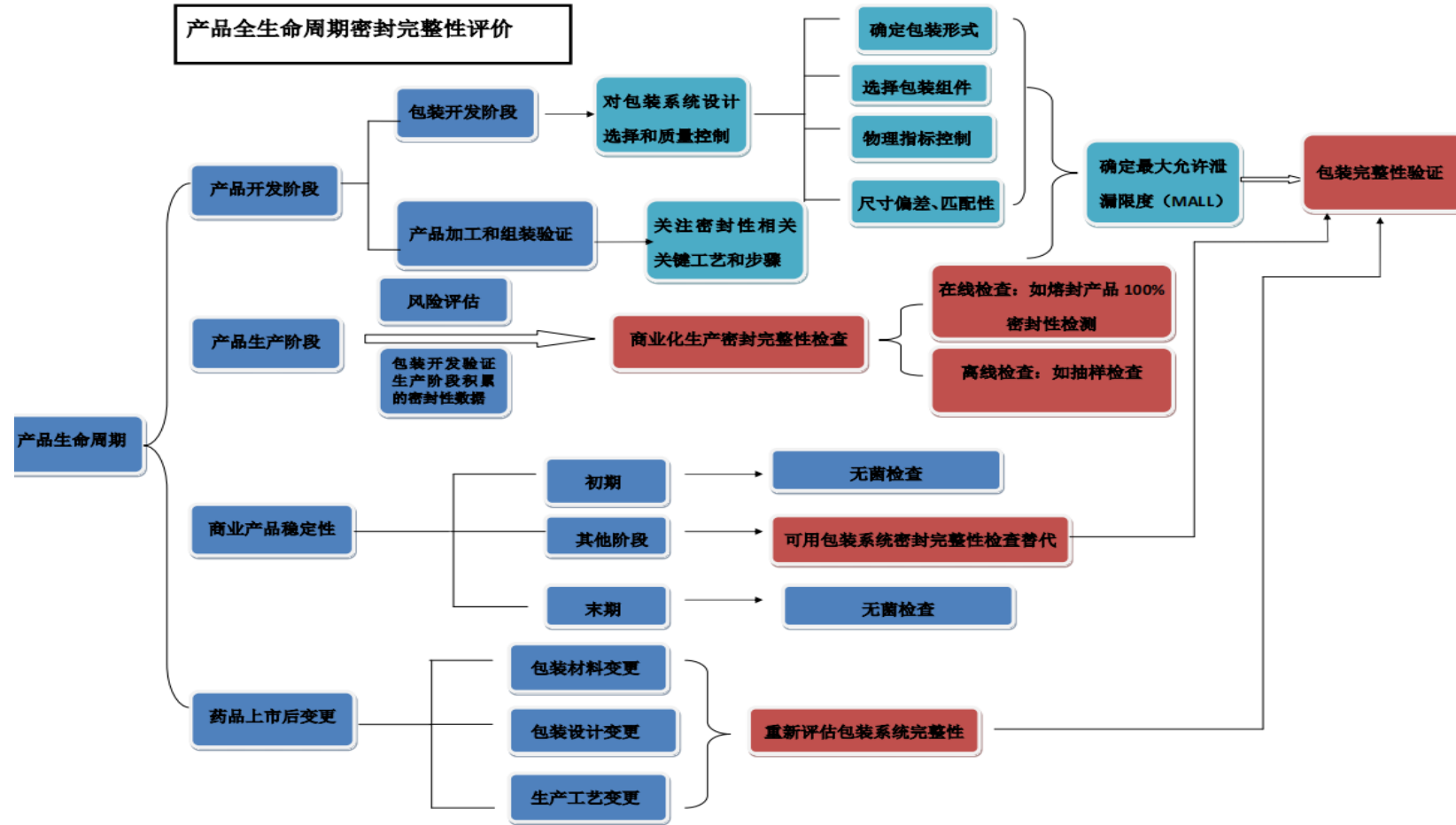


图 1 产品全生命周期中密封研究示意图

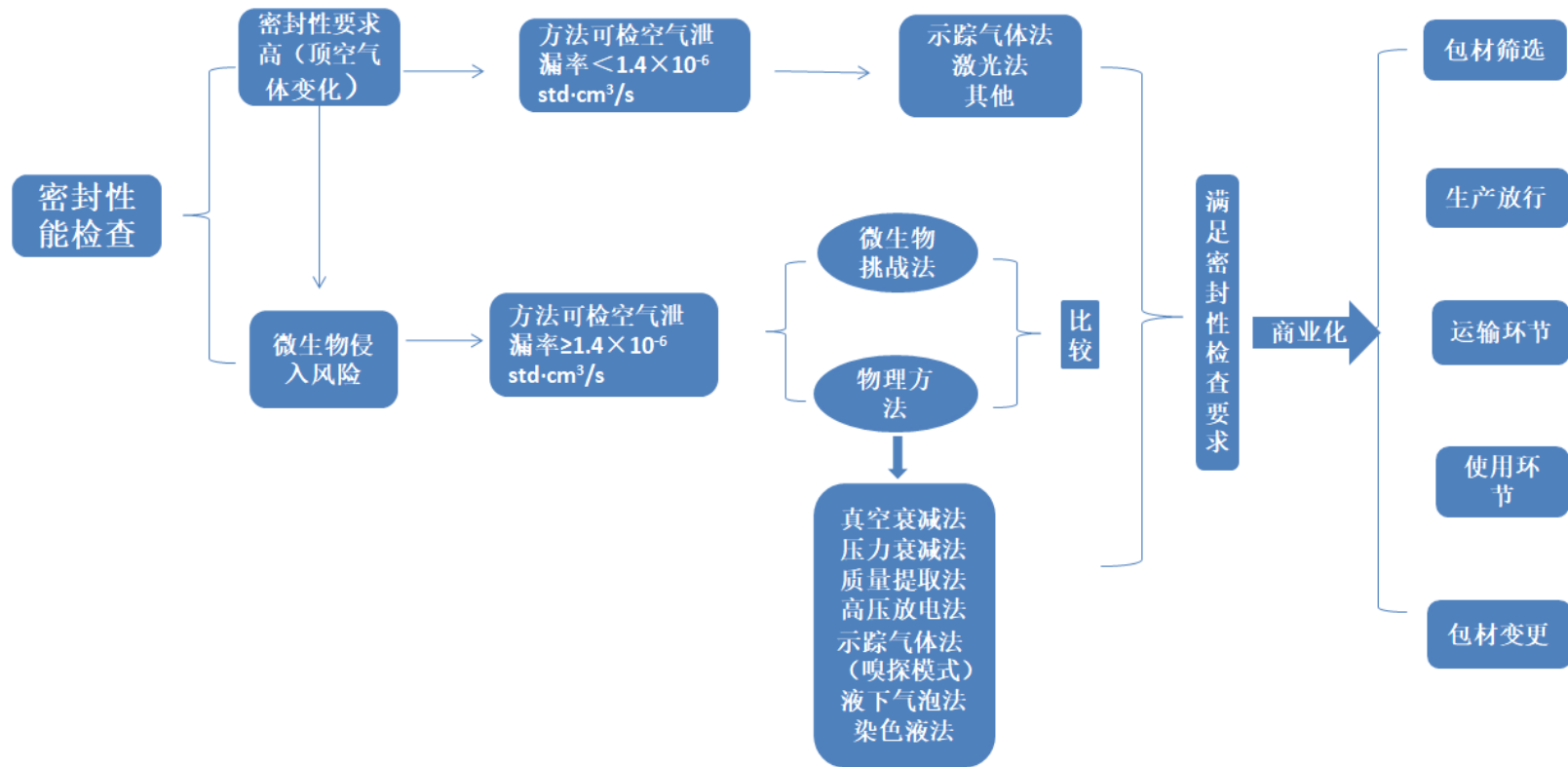


图 2 药品包装密封性研究图

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

药品包装系统密封性（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。随着药品管理的不断完善和药包材研究的深入，更好的保证药品的安全有效可及，在国家相关法规层面，如 2010 版 GMP、化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求等，对容器密封完整性提出了相关要求，而目前在我国没有系统性评价指南作为这项工作开展依据。

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、总体思路

本指导原则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，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；在实际操作层面，提供了可采用的密封性检查方法，包括了典型方法的介绍、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。作为国家药包材标准体系中第一个密封完整性指导原则，在起草中充分借鉴国内外及药品审评部门已经颁布的技术指南和标准，更加注重系统性和可操作性。

三、起草过程

2021 年本指导原则起草单位上海市食品药品包装材料测试所承担药典委课题并启动系统研究。2021 年 7 月 26 日、8 月 11 日以及 10 月 25 日，分别邀请相关专家以及药品生产企业、药包材生产企代表，听取对草案修改意见，确定了指导原则的基本框架和内容构成；补充了部分名词术语、密封质量的相关内容，强调了密封性检查的全生命周期理念，尤其是关注质量源于设计的开发组装验证阶段等等。

针对不同方法需细化展开的建议，经过总体考虑，确定起草配套方法标准，以充分满足指导原则在实操层面的需求。2021 年 11 月，药典委在网站公开征集密封性检查方法的起草单位，100 余家（次）单位申报，经 2 次专家评审后确定

了 11 个方法标准的立项。

2022 年 6 月 24 日，对本指导原则进行审议，会后完成本征求意见稿。

四、关于主要内容的说明

1. 范围

阐述了药品包装系统密封性研究中的泄漏方式及风险，风险识别评价方法选择及验证、研究结果评价等的通用要求，以及本指导原则主要适用于无菌制剂的密封性检查。

2. 规范性引用文件

主要参考了国外相关标准和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）”相关内容，同时将起草中的密封性检查方法也作为引用文件收列。

3. 术语

本章节将本文中涉及的相关术语参考“化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）”及美国药典<1207>进行解释或定义，便于更好的理解文中意思，避免歧义和误解。其中采用塑料、金属制作的实心样品模拟物也属于阴性对照的一种，故在阴性对照的术语项下结合 1207 中术语“MASTER”的内容进行了说明。

4. 泄漏方式及质量风险

本部分阐述了需要关注容器密封完整性的包装系统，从风险发生的可能性出发，归纳了泄漏的 3 种情况及引发的产品质量风险：微生物侵入导致的产品无菌风险；液体或固体的侵入导致产品理化质量风险；顶空气含量改变导致产品理化质量风险或阻碍产品被终端客户使用。同时，对于容易混淆的渗透的概念在此处与泄漏进行的描述，易于理解和把握。

5. 包装密封质量控制

这部分阐述包装系统的密封质量与包装系统密封完整性的关系，两者之间有区别又有联系，密封质量测试不能代替密封完整性的测试，但同时也为密封完整性的优劣提供了保证。针对不同包装系统，本指南给出了典型的密封质量测试方式。

6. 产品生命周期中的密封完整性检查

密封完整性考察贯穿产品生命周期，是这项研究开展的一个重要理念，本部

分围绕“包装的密封完整性贯穿包装容器从开发到药品使用的全过程”这一理念，从包装的开发和验证阶段、包装的生产阶段、市场流通产品的稳定性阶段，论述容器完整性的考察及关注的控制点。即密封完整性不仅仅是对终端上市产品的考察，包装的密封完整性贯穿包装容器从开发到药品使用的全过程。从包装材料选材设计开始，到生产过程的一致性，产品稳定性阶段，包装材料各组件从生产到使用的全周期都有必要开展包装完整性测试。

7. 密封完整性检查方法介绍及方法选择

密封完整性考察的方法是开展这项工作的直接手段，根据不同的包装系统，不同的药物，不同的生命周期，同一产品可以选择不同方法。该部分介绍了不同的包装容器完整性测试方法分类方式，按照确定性与概率性分类方式进行详述10种方法，本指导原则参考<1207.2>，列出6中确定性的方法和4种概率性方法。对各方法进行描述，说明了方法特点、适用范围，选择该方法时需考虑的影响因素等。以列表方式对不同检测方法运用时的注意点进行了说明。包括药品内容物的特点，对包装的要求，不同方法的检测限度及相当的泄漏孔径。此外，各方法项下根据方法对产品的破坏程度，说明了无损或有损检测，以利于不同场景需求选择方法。不是一种方法适用所有包装，测试方法选择基于特定产品的具体情况，不同的包装可以采用不同的方法考察密封完整性。根据内容物和包装的特点以及考察精度的要求，选择不同的方法。

8. 密封完整性检查方法验证要求

为了证明密封完整性测试选择的方法有效，证明针对不同包装形式，选用的试验方法适合于相应的检测要求，参考<1207>的内容，在本指导原则论述了所选择方法开展方法学的通用要求，包括准确度、精确度、特异性、检测限、定量限、线性、范围、耐用性、系统适用性、阴性和阳性对照，在方法验证过程中需结合方法的特点选择相应的内容实施。对于各个方法具体开展的内容，拟在后续方法标准起草中列出。

9. 密封完整性检查结果评估

大多数包装类型，即使是配合很好的密闭系统，都会有极低但一定存在的气体泄漏，包装绝对不泄漏是不实际的，所谓容器的密封完整性重点关注的是泄漏是否可被接受，不会在药品生命周期产生不良影响。应考虑与产品质量有关的泄漏级别，包装泄漏超过产品的最大可允许泄漏限值的这类泄漏应当不存在。由于

包装系统涉及的组件各不相同（硬质包装、软包装），组合方式也各不相同（物理密封、理化密封等），即使是相同的包装形式，其规格不一样，泄漏情况也不尽相同，故给定一个标准值作为判断泄漏与否的判断标准是不科学也不可行的，本部分重点从评价时考虑因素出发，按照产品本身对泄漏要求的严格程度不一致分类，选用适宜方法，在方法验证中获取可接受泄漏值。

五、需要重点说明的内容

1. 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. 本指导原则作为药典标准体系的组成部分，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，重点放在检查方法部分，包括不同方法的介绍、方法的选择思路、方法的验证要求。基于指导原则自身的特点以及篇幅有限，且各个方法本身从原理、设备、适用范围、操作过程等也是一个完整的体系，故本指导原则是从整体的角度进行概述，后续药典委组织起草的一系列方法标准将作为本指导原则相关内容的细化和延伸。

附件3

药品包装系统密封性研究指导原则反馈意见表

行号	原文	建议修改为	说明	反馈意见单位及联系电话

备注：请一个意见填写一行，并在“行号”栏标注首行编号。