

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的依据。

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。