

## 附件：无菌药品包装系统密封性指导原则标准草案公示稿（第二次）

## 9628 无菌药品包装系统密封性指导原则

本指导原则重点阐述无菌药品无孔包装系统的泄漏方式、泄漏风险、密封性试验方法选择、方法验证和结果评价等相关要求，为无菌药品包装系统密封性研究和评价提供指导。

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试验（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。

包装密封质量检测（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测，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），可以衡量容器密闭系统的密封完整性。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）在确定性泄漏试验方法中，要检测的泄漏是基于一系列可预见的事件。确定性泄漏试验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。概率试验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试验条件控制，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试验中应可重现。

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、模型或样板。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试验以验证仪器性能。

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。

35 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  
36 之间的间隙进入或逃逸。

37 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  
38 路径的气体流速 (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。  
39 如国际标准单位 (SI) 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  
40 厘米每秒 ( $\text{std}\cdot\text{cm}^3\cdot\text{s}^{-1}$  或  $\text{sccs}$ ) 和毫巴升每秒 ( $\text{mbar}\cdot\text{L}\cdot\text{s}^{-1}$ )。

#### 41 一、泄漏方式及质量风险

42 包装系统的密封性可实现对药品的保护作用, 药品包装系统都应关注泄漏对药品质量的  
43 影响, 不同的泄漏表现造成的质量风险也可能有所不同 (见表 1), 对于药品有无菌要求的  
44 包装系统更需要关注包装系统密封性对药品质量的影响。渗透一般指流体 (如气体) 进入、  
45 通过和流出无孔包装壁的过程, 只有小部分分子能够通过屏障, 其与泄漏不同, 主要与材料  
46 本身的阻隔性能有关, 故不在本指导原则的范围内。

47 表 1. 泄漏产生的产品质量风险

泄漏	产品质量风险
微生物侵入	产品无菌属性不符合要求
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不符合要求
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]	产品相关理化属性不符合要求, 和/或产品无法使用

#### 48 二、包装密封质量检测

49 包装密封质量与封口性能是否符合质量要求限度有关, 如袋的热合强度。通过密封质量  
50 检测确保密封属性、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  
51 包装封口的质量, 监控工艺参数的一致性, 进一步保证包装系统的密封性。

52 密封质量检测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  
53 陷导致泄漏, 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。密封  
54 质量检测结果可以提供包装系统密封特性的有关信息, 控制密封质量有助于保证包装系统密  
55 封性。密封质量检测和包装系统密封性试验结合起来可进一步确保包装系统的密封性。

56 根据不同的密封方式, 常用的密封质量检测方法有以下几种: (1) 扭矩检测, 即测量将  
57 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; (2) 爆破强度试验;  
58 (3) 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) 检  
59 测, 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  
60 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, 方法可见  
61 本指导原则附 11。

#### 62 三、产品生命周期中包装系统的密封性研究

63 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

64 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  
65 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  
66 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  
67 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  
68 优化；在产品的生产阶段，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  
69 虑密封性的重新评价并在变更实施前完成风险评估；在药品稳定性考察初期和末期进行无菌  
70 检查，其他时间点可采用包装系统密封性检测替代，监测产品贮存过程中的质量变化。在产  
71 品生命周期中的各个阶段不断积累密封性评估和控制的知识、历史数据和经验，制定有效的  
72 密封性控制策略，有利于持续可靠地确保密封性符合预期要求。

#### 73 四、密封性试验方法

74 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：（1）根据试验技术不同可  
75 分为理化方法和微生物方法。（2）根据试验方法产生的结果是定量结果（可进行客观分析）  
76 还是基于对试验样品的特定质量、属性或特征的主观观察可分为定量方法和定性方法。（3）  
77 根据试验方法对包装系统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试  
78 验样品，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，  
79 如质量提取法、真空衰减法等。（4）根据试验方法的取样方式可分为离线和在线方法：离线  
80 方法是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。在线方法是对整  
81 批产品在连续填充和密封产品的包装制造过程中进行，应使用非破坏性方法。两者比较而言，  
82 离线方法的检测时间一般较在线方法的检测时间长，比在线试验方法更灵敏。在线方法可以  
83 即时反馈检测结果，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密封性。  
84 （5）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  
85 方法见表 2。方法具体原理、设备、操作等见本指导原则附 1 到附 10。

#### 86 五、密封性试验方法的选择

##### 87 1. 方法的选择因素

##### 88 （1）包装系统内容物的特性

89 根据包装系统内容物的特性，对密封性试验方法进行选择。如真空衰减法要求产品不能  
90 堵塞泄漏通道；高压放电法要求内容物为液体、不易燃且比包装更具导电性；示踪液试验法  
91 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  
92 置必须有气体存留，无颗粒物堵塞泄漏路径；采用质量提取法时固体药品包装中需要有一定  
93 量的顶空气体，产品无颗粒物堵塞泄漏路径；采用激光顶空分析试验法时，药品包装中存在  
94 顶空气体。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  
95 法。

##### 96 （2）包装系统中组件材料的影响

97 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试验，适用的方法有真空  
98 衰减试验法、质量提取试验法、压力衰减试验法、示踪气体试验法、示踪液试验法等。而对  
99 于塑料袋这类包装系统，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，  
100 需要考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  
101 蠕变或破裂导致密封被破坏。

102 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试验法或示  
103 踪液试验法进行检测。

104 采用质量提取或真空衰减试验时，在真空试验条件下，需考虑有些塑料包装系统或含弹  
105 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材  
106 料，采用示踪气体试验法检测时，也可能由于材料的气体渗透对结果产生干扰。

### 107 (3) 包装系统中组件的固定性

108 不同包装系统组件的配合，有些是固定的（如塑料输液袋包装的接口和组合盖）；有些  
109 在外力作用下可发生移动（如预灌封注射器的柱塞等）。所以选择的密封性试验方法如果需  
110 在不同压力条件进行试验（如示踪液体试验法、压力衰减试验法、真空衰减试验法、质量提  
111 取试验法），就需要对移动组件进行固定防止位移，保证试验结果的准确性。

### 112 (4) 包装系统中组件的密封类型

113 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。根据不同的密封类型  
114 可能产生的泄漏风险不同，可结合不同方法的特点进行选择。

115 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  
116 塞插入注射器针筒内的紧密配合、弹性密封件塞入注射剂瓶瓶口等。物理密封不是两者结合  
117 在一起，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  
118 气漏，但是通过适当的设计和组装，物理配合密封也可以防止这些泄漏。

119 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  
120 瓿是单一材质熔融成型，塑料软袋是膜材通过热焊或超声焊接工艺完成熔融。这种方式可以  
121 有效防止液体泄漏和微生物侵入，但仍可能出现气体泄漏。

## 122 2. 密封性试验方法的选择

123 选择密封性试验方法时，首先考虑包装内容物的特性，此外包装的设计结构、包装系统  
124 的材料、包装系统的密封类型以及最大允许泄漏限度等均会对方法的选择产生不同的影响，  
125 表2可为常用的密封性试验方法选择提供参考。本表中泄漏检测限作为方法选择时参考，实  
126 际泄漏检测限会随产品包装系统、检测仪器、检测方法参数设定和样品制备等不同而变化。

127 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	参考泄漏检测限 <sup>1</sup>	
			气体泄漏率	泄漏孔径

				(std·cm <sup>3</sup> /s)	(μm)
确 定 性 方 法	真空衰 减试验 法(附 1)	泄漏部位存在气体 或液体。存在液体 时,测试压力须低 于蒸气压。内容物 无颗粒堵塞泄漏通 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	1.4×10 <sup>-4</sup> <气体泄漏率 ≤3.6×10 <sup>-3</sup> 随产品包装系统、检测 仪器、试验方法参数和 试验样品腔的不同而 异	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	1.4×10 <sup>-4</sup> <气体泄漏率 ≤3.6×10 <sup>-3</sup> 随产品包装系统、检测 仪器、试验方法参数和 试验样品固定装置的 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、路径长 度和内容物必须与 仪器的检测能力兼 容。如顶空气体中 氧、水蒸气压力低 的产品	可检测无孔,刚性 或柔性包装系统, 且包装允许近红 外光的透射	气体泄漏率<1.4×10 <sup>-6</sup> 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 存 在 气 体。内容物(尤其 是液体或半固体) 不得堵塞潜在的泄 漏点	可检测无孔,刚性 或有包装约束机 制的柔性包装系 统,与压力检测模 式兼容	1.4×10 <sup>-4</sup> <气体泄漏率 ≤3.6×10 <sup>-3</sup> 随产品包装系统、检测 仪器和试验方法参数 的不同而变化	1.0<泄 漏 孔径≤5.0
	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,泄漏 通道没有液体或固 体物质阻碍示踪气 体的流动,可在包 装表面检测到示踪	可检测无孔,刚性 或有包装约束机 制的柔性包装系 统,能够耐受高真 空度试验条件,包 装对示踪气体的	气体泄漏率<1.4×10 <sup>-6</sup> 随仪器功能和试验样 品夹具不同而异	泄 漏 孔 径 <0.1

		气体的泄漏	渗透不对泄漏结果产生干扰		
	质量提取试验法（附6）	泄漏部位存在气体或液体，泄漏部位存在液体时测试压力需低于蒸气压，内容物无颗粒堵塞泄漏通道	可检测无孔，刚性或有包装约束机制的柔性包装系统	$1.4 \times 10^{-4} < \text{气体泄漏率} \leq 3.6 \times 10^{-3}$ 随产品包装系统、检测仪器、试验方法参数、试验样品夹具或腔室不同而异	$1.0 < \text{泄漏孔径} \leq 5.0$
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	可检测无孔，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	$3.6 \times 10^{-3} < \text{气体泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-2}$ 随产品包装系统、试验样品夹具和固定装置、挑战条件的严苛性和固有生物学不同而异	$5.0 < \text{泄漏孔径} \leq 10.0$
	示踪液试验法（附8）	内容物必须与液体示踪剂兼容，内容物不得堵塞泄漏路径	可检测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	$3.6 \times 10^{-3} < \text{气体泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-2}$ 随产品包装系统、试验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异。在最佳检测条件下，采用化学示踪剂方法，可以检测较小的泄漏	$5.0 < \text{泄漏孔径} \leq 10.0$
	液下气泡试验法（附9）	泄漏位置必须有气体存留，内容物不得堵塞泄漏路径	可检测无孔，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	$3.6 \times 10^{-3} < \text{气体泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-2}$ 随产品包装系统、试验样品夹具和定位、检测方法参数以及试验人员不同而异	$5.0 < \text{泄漏孔径} \leq 10.0$

	示踪气体试验法（嗅探模式）（附10）	须在包装中引入示踪气体，示踪气体泄漏通道不被堵塞	泄漏位置可探测，包装系统的示踪气体渗透不对泄漏结果产生干扰	$1.4 \times 10^{-6} \leq \text{气体泄漏率} \leq 1.4 \times 10^{-4}$ 虽产品包装系统、方法参数、试验样品夹具以及试验人员不同而异。在最佳检测条件下,可以进行较小的泄漏检测	$0.1 \leq \text{泄漏孔径} \leq 1.0$
--	--------------------	--------------------------	-------------------------------	--	---------------------------------

128 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  
 129 （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，为理论上近似  
 130 似值。

### 131 六、密封性试验方法验证

132 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  
 133 相应的检测要求，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  
 134 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  
 135 检测条件，确定仪器/设备的检测能力。

136 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  
 137 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、阴性对照样品与试验样品具有  
 138 相同的包装系统。阳性对照样品通过适宜的阳性对照样品制备方式制备（参照本指导原则附  
 139 12），一般应制备至少 3 个不同尺寸孔径的阳性对照样品进行试验。适用时，方法建立和验  
 140 证中也可采用模具控制样品。

141 方法验证应结合方法的不同特点和预期用途开展，以下为方法验证一般考察内容，可结  
 142 合不同方法特点开展（见本指导原则所附各方法）。

143 1. 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。

144 2. 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装（即不泄漏）  
 145 的能力。

146 3. 精密度 指该方法产生可靠，可重复数据的能力。在相同条件下，由同一个分析人员测  
 147 定同一样品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、  
 148 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  
 149 析人员获得样品测定结果之间的精密度称为重现性。

150 4. 检测限 指对于给定包装系统，该泄漏试验方法能够可靠检出的最小泄漏率（或泄漏  
 151 尺寸），又称检出限。

152 5. 定量限 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  
 153 内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。

154 6. 线性 指试验结果与泄漏大小或泄漏率成比例关系的能力。不同的方法其线性要求不  
155 同。

156 7. 范围 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  
157 孔(或泄漏率)的区间。不同的泄漏试验方法适用范围不同。

158 8. 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  
159 能力,提示方法正常使用期间的适用性。

## 160 七、密封性试验方法系统适用性

161 系统适用性是指在当前试验环境下,设施、设备以及方法是否能够满足预期检测需求。  
162 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、分析人员、试验样品  
163 制备步骤和试验环境)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  
164 验,确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  
165 预先设定。系统适用性对于所有泄漏试验方法都很重要。

## 166 八、密封性试验样品

167 开展包装系统密封性试验时,可根据产品生命周期不同阶段的要求,结合拟用方法的特  
168 点、药品及包装特性以及批生产规模等,结合既往药品生产及质量控制的经验,如验证阶段  
169 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情况等,基于风险控制科学制定  
170 密封性试验的试验样品取样量及抽样方案。

## 171 九、密封性试验结果评估

172 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  
173 估包装系统密封性的实际意义是考察最大允许泄漏限度是否可以保证产品的质量。应基于科  
174 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关,  
175 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系统密封性的潜在影响。  
176 对特定的产品包装系统,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  
177 险的关系,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,  
178 可认为包装具有良好的密封性。

179 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。

180 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。该类产品最  
181 大允许泄漏限度的控制主要与内容物组分流失、外部固体、液体的进入以及微生物的污染有  
182 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 $0.1\mu\text{m}$ 的  
183 漏孔时,液体泄漏的风险较小,存在标称直径约 $0.3\mu\text{m}$ 的泄漏孔径时开始出现微生物侵入风  
184 险。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  
185  $6\times 10^{-6}\text{mbar}\cdot\text{L/s}$ 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  
186 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。

187 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



188 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  
189 真空包装或充氮产品等）。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  
190 力随时间变化趋势来确定，必要时还需考虑渗透带来的影响。

191 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，  
192 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  
193 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  
194 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  
195 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  
196 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  
197 求也适用于多次使用的无菌产品。

198 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  
199 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  
200 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，  
201 生产时工艺控制的统计结果和质量趋势分析来综合评价。

## 202 附1 真空衰减试验法

203 本法原理是通过测量内含试验样品的闭合测试腔中的压力上升（真空度下降），以确定  
204 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。

205 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  
206 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  
207 情况。

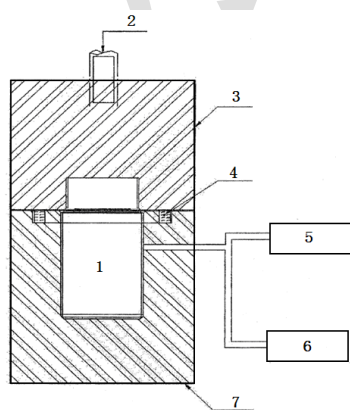
208 本法可实现药品包装系统密封性的离线和在线检测。

## 209 仪器装置

210 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，流量计  
211 或不同孔径的标准漏孔/标准泄漏件。

212 真空衰减测试系统包含真空源和压力传感器，真空源用于在检测开始时在测试腔内建立  
213 所需的真空，绝对压力传感器（绝压或表压）可以与另一个差压传感器结合，前者用来监测  
214 真空度，后者用来监测在检测周期内压力随时间的变化。不同的泄漏检测仪器，基于包装类  
215 型（如刚性或柔性、透气或非透气）和检测所需的真空度，可能使用不同类型的压力传感器  
216 或其组合。

217 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  
218 内部增加套筒等组件，以提高腔体的适用性。图2给出了非透气硬质包装（注射剂瓶）测试  
219 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  
220 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，测试腔和试验样品  
221 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  
222 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  
223 件包装的测试腔应能限制包装膨胀或移动。



224  
225 1- 试验样品；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  
226 气流计。7- 下腔体。

227 图2 非透气硬质包装（注射剂瓶）测试腔体图示

228 在线检测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

229 腔体为满足在线检测要求，可与离线测试腔体的结构形式有差别。

### 230 对照样品

231 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  
232 方法验证”项下内容及“附 12 阳性对照样品的制备与标定”。

### 233 试验样品

234 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  
235 品应先去除标签保持瓶身清洁无遮挡。

### 236 测定法

237 检测环境中的水分可能在较高的真空度下挥发进而影响检测结果，检测时应控制并记录  
238 试验环境，避免在较高湿度下完成检测。

#### 239 1. 离线测定

##### 240 (1) 测试参数

241 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  
242 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  
243 测试时间，可通过检测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  
244 目的，确定方法的压力和时间参数。

##### 245 (2) 方法验证

246 专属性：在相同条件下测定阴性对照样品和内含药品的阳性对照样品，确保所有样品可  
247 以 100%识别，以验证方法的专属性。

248 准确度：在相同条件下测定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  
249 做出正确判断的样品量占总样品量的百分比来反映准确度，阴性对照样品应为通过，阳性对  
250 照样品应为不通过。

251 精密性：1) 重复性：在相同条件下，由同一个分析人员重复测定均匀的试验样品群（包  
252 含阴性对照样品和阳性对照样品），记录每个样品的平均值和相对标准偏差；2) 中间精密性：  
253 在不同时间由不同试验人员重复测定均匀的试验样品群（包含阴性对照样品和阳性对照样  
254 品），记录每个样品的平均值和相对标准偏差。

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

257 线性：腔体内放入阴性对照样品，调节流量计的流量，记录不同流量的真空衰减值，或  
258 直接用不同孔径分布的阳性对照样品放入腔体测试，经计算得出线性方程。

259 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  
260 性对照样品和阳性对照样品的能力。如可通过设定测试时间为 9.5 和 10.5 秒，来验证该方  
261 法测试时间 10 秒的耐用性。

##### 262 (3) 系统适用性试验

263 取阴性对照样品和方法检测限对应泄漏孔径的阳性对照样品,放入测试腔内并闭合测试  
264 腔,应能完全区分阴性对照样品与阳性对照样品。

265 (4) 试验样品的测定

266 取试验样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。

## 267 2. 在线测定

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

270 (2) 系统适用性试验

271 取阴性对照样品和方法检测限对应泄漏孔径的阳性对照样品放在传送装置上,依次测定,  
272 阴性对照样品与阳性对照样品应能完全区分。

273 (3) 试验样品的测定

274 将试验样品置于样品传送装置上,完成对试验样品的在线检测。

## 275 结果表示

276 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,对试验样品  
277 进行结果表示。若试验样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  
278 示为通过(Pass);若试验样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  
279 值时,表示为不通过(Fail)。

280 在线检测:试验样品的测试结果与预先确定的阈值进行比较,低于阈值则试验样品通过,高  
281 于阈值则试验样品不通过。

282

## 283 附2 高压放电试验法

284 本法原理是将试验样品部分或全部暴露到高频高压低电流中,如发生泄漏,有一定导电  
285 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)  
286 时提示样品泄漏。

287 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  
288 (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  
289 电压对药品质量的影响。

290 本法可实现药品包装系统密封性的离线和在线检测。

## 291 仪器装置

292 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  
293 置,仪器内部应配备高压变压器,并具有电极电压调节功能。仪器应能输出显示检测结果(不  
294 同品牌仪器对检测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  
295 可覆盖整个样品测试部位。

296 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

297 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  
298 系统界面具有控制、数据显示、采集、保存等功能。

### 299 对照样品

300 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  
301 验方法验证”项下内容及“附 12 阳性对照样品的制备与标定”。阳性对照样品重复使用时  
302 应考虑高电压对泄漏孔径的影响。

### 303 试验样品

304 试验样品见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。样品表面存在水汽或液体时  
305 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  
306 干燥。

### 307 测定法

#### 308 1. 离线测定

##### 309 (1) 方法建立

310 依次放入阴性对照样品和阳性对照样品进行检测，建立仪器的电压设定值、测试时间（如  
311 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电  
312 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。

##### 313 (2) 方法验证

314 专属性：检测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  
315 性。

316 准确度：通过大于和等于检测限孔径的阳性对照样品与阴性对照样品的检测结果正确识  
317 别率进行评价来反映准确度。

318 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，  
319 所以精密度验证只验证阴性对照样品。重复性是在相同条件下同一个分析人员在同一台仪器  
320 上重复检测至少 3 次，记录样品的检测结果并进行评价。中间精密度主要考察随机变动因素，  
321 如不同日期、不同分析人员、不同仪器进行检测，记录样品的检测结果并进行评价。

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

324 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检  
325 测，考察方法的耐用性。

##### 326 (3) 系统适用性试验

327 取阴性对照样品和方法检测限对应泄漏孔径的阳性对照样品进行检测，阴性对照样品和  
328 阳性对照样品应能完全区分。

##### 329 (4) 试验样品的测定

330 取试验样品，置于高压放电泄漏测试仪中检测，记录检测结果。

## 331 2. 在线测定

332 (1) 方法建立、方法验证：将阴性对照样品、阳性对照样品放入在线高压放电法泄漏  
333 测试仪产品上料装置（或产品传送装置）中，参照离线测定，完成方法建立和方法验证。

334 (2) 系统适用性试验

335 取阴性对照样品和方法检测限对应泄漏孔径的阳性对照样品放在产品上料装置（或产品  
336 传送装置）中进行检测，阴性对照样品与阳性对照样品应能完全区分。

337 (3) 试验样品的测定

338 将试验样品置于高压放电泄漏测试仪产品上料装置（或产品传送装置）中，完成对试验  
339 样品的在线检测。

## 340 结果表示

341 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  
342 准则（或阈值），对试验样品进行结果表示。若试验样品的检测值小于接受/拒绝准则（或阈  
343 值）时，表示为通过（Pass）；若试验样品的检测值大于等于接受/拒绝准则（或阈值）时，  
344 表示为不通过（Fail）。

345 在线检测：试验样品的检测结果与预先确定的接受/拒绝准则（或阈值）进行比较，若  
346 试验样品的检测值小于接受/拒绝准则（或阈值）时，表示为通过（Pass）；若试验样品的  
347 检测值大于等于接受/拒绝准则（或阈值）时，表示为不通过（Fail）。

348

## 349 附3 激光顶空分析试验法

350 本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、水蒸气  
351 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，确保药品在全生命周  
352 期内始终保持适当的气体顶空环境。

353 本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封  
354 完整性检测，如需要低氧或低二氧化碳顶空环境的产品、需要低水蒸气顶空环境的产品（如  
355 冻干或粉状产品）或需要低内部包装压力的产品（如冻干产品）。

## 356 仪器装置

357 激光法测定仪，主要包括测试主机、夹具（腔体、支架）或传送带（或其他传送装置）、  
358 气体标准瓶、预处理装置等。

359 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  
360 检测光路。

361 夹具（腔体、支架）离线检测时，固定试验样品位置，以确保激光穿过试验样品的顶空  
362 区域。

363 传送带（或其他传送装置）在线检测时，保持试验样品高度与速度，以确保激光穿过  
364 试验样品的顶空区域，并有足够时间得到准确检测结果。

365 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  
366 标准瓶，以建立仪器检测信号与待测气体浓度、压力之间关系。气体标准瓶应每年至少校准  
367 一次。

368 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  
369 缩稀有气体环境，以对试验样品抽真空、加压或填充各种气体成分。若试验样品上漏孔较小，  
370 或漏孔内外气体浓度差、压力差较小时，可使用本装置对试验样品进行预处理以加速泄漏，  
371 缩短检测时间。

### 372 对照样品

373 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  
374 方法验证”项下内容及“附 12 阳性对照样品的制备与标定”。

### 375 试验样品

376 试验样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

### 377 测定法

#### 378 1. 离线测定

379 (1) 仪器校准 预热，对激光进行居中和校准。

380 (2) 方法建立

381 取阴性对照样品和不同泄漏孔径的阳性对照样品，放入激光法测定仪中，用夹具固定位  
382 置并检测，确定试验样品放置时间、漏孔尺寸及气体含量之间的关联。

383 (3) 方法验证

384 方法验证可使用阳性、阴性对照样品开展，若需准确检测试验样品顶空气体含量或压力，  
385 应使用气体标准瓶参照下述准确度、线性、定量限、检测限要求进行方法验证，或使用校准  
386 后的激光对试验样品顶空环境进行检测。

387 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）  
388 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  
389 测，确保所有样品可以 100%识别，以验证方法的专属性。

390 准确度：对单个气体标准瓶进行检测至少 6 次，取平均值，通过对真实值与实测值之间  
391 的比较考察方法的准确度。

392 精密度：1) 重复性：取同一气体标准瓶或阳性对照样品，重复检测 6 次，计算相对标准  
393 偏差；2) 中间精密度：在不同时间由不同试验人员重复检测气体标准瓶或阳性对照样品，  
394 每次至少检测 6 次，计算相对标准偏差，考察所建立方法的精密度。

395 检测限（泄漏孔径）：可以完全识别阴性对照样品与阳性对照样品，阳性对照样品的最  
396 小泄漏孔径即为检测限。

397 检测限（气体含量或压力）：根据线性结果计算检测限，确定所使用的仪器最低能检测  
398 的气体含量（或压力）。

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

401 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  
402 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  
403 一般至少包括6种不同含量（或压力），并保证完全覆盖试验样品可能达到的气体含量（或  
404 压力）范围。

405 耐用性：取阴性对照样品和阳性对照样品，将检测时间加减一秒后监测检测结果是否有  
406 差异，每改变一个条件检测至少6次，考察方法的耐用性；

#### 407 (4) 系统适用性试验

408 取阴性对照样品和方法检测限对应泄漏孔径的阳性对照样品，放入激光法测定仪中，用  
409 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。

#### 410 (5) 试验样品的测定

411 取试验样品，置于激光法测定仪中检测，计算试验样品的顶空气体含量或压力。

## 412 2. 在线测定

413 (1) 仪器预热后，对激光进行居中和校准。

414 (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  
415 气体标准瓶、阳性对照样品、阴性对照样品等放在传送带（或其他传送装置）上，依次通过  
416 激光，根据所得到的结果完成方法建立、方法验证。

#### 417 (3) 系统适用性试验

418 取阴性对照样品和方法检测限对应泄漏孔径的阳性对照样品放在传送带（或其他传送装  
419 置）上，依次通过激光进行检测，阴性对照样品与阳性对照样品应能完全区分。

#### 420 (4) 试验样品的测定

421 将试验样品转移至检测传送带（或其他传送装置）上，依次通过激光，根据试验样品的  
422 检测信号计算得出试验样品的顶空气体含量或压力。

### 423 结果表示

424 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，对试验样品进行结果表  
425 示。若试验样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  
426 （Pass）；若试验样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  
427 示为不通过（Fail）。

428

## 429 附4 压力衰减试验法

430 本法原理是在进行压力衰减检测时，干燥的检测气源连接至带有压力传感器监控的检测  
431 部位，对检测部位进行持续加压并至预设的压力值；将检测气源从检测部位隔离，压力传感  
432 器在预设的时间段内观察检测部位压力的变化；压力衰减超过采用阴性对照样品建立的预设



433 阈值时表明包装容器泄漏。本法检测之前需对包装容器能承受的检测压力进行评估,若检测  
434 压力导致样品或样品内组件产生破损或无法恢复的形变,则检测方法是有害的;反之,若检  
435 测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,则检测方法是无损的。

436 本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,包括各类中空  
437 的,从数毫升到数升或更大容积的包装容器,如塑料瓶、金属瓶等,检测表面不能被水、油  
438 或其它液体覆盖;各类带顶空条件的密闭容器,如各类密闭安瓿瓶等,检测表面不能被标签  
439 或其它物品覆盖。

#### 440 仪器装置

441 压力衰减检测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  
442 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-检测部位-  
443 压力气源的气路系统等。

444 压力衰减检测设备主要包含以下两种型置:(1)置样腔压力降检测仪器,是指对放置样  
445 品的腔体充压,检测腔体压力下降情况的检测设备,主要应用于数毫升的,体积较小的西林  
446 瓶、安瓿、塑料管瓶等刚性或半刚性样品;(2)样品内部压力降检测仪器,是指对待测样品  
447 进行充压,试验样品内部压力下降情况的检测设备,主要应用于柔性包装容器,无孔膜材和  
448 塑料软袋等。其中,样品内部压力降检测仪器又可分为带约束板与不带约束板两种型置。

449 压力衰减检测过程中,容易受到环境温度或检测气体温度的影响,此时控制环境温度或  
450 检测气体的温度是有必要的。检测时,需提供相对稳定的环境温度及检测气体温度条件。

451 对柔性包装进行检测时,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  
452 或膨胀,从而保持试验样品体积的恒定同时限制其膨胀强度。

453 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  
454 通道。采用高精度差压传感器检测较大容积样品时,需考虑设备检测端与参考端的容积比。

455 设备对刚性容器进行检测时,合理设计的检测腔体是有必要的,较大的死腔体积往往会  
456 影响检测精度,与被测容器尺寸不一致的标准样品会产生检测偏差。

457 设备的检测结果单位可以是压力值,也可以为泄漏率值,当采用泄漏率作为检测结果时,  
458 该泄漏率应当基于理想气体方程计算得出。

459 设备采用的检测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  
460 或其它气体介质。

#### 461 对照样品

462 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  
463 方法验证”项下内容及“附12阳性对照样品的制备与标定”。

#### 464 试验样品

465 试验样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

466 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

467 (如 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  
468 检测方法的灵敏度, 应当在开发方法时予以充分考虑。

## 469 测定法

### 470 (1) 检测参数

471 压力衰减法的检测参数一般包括了压力参数、时间参数、温度参数等。

472 压力参数: 压力参数一般包含了试验样品所需的检测压力值、被测样品所能承受的最大  
473 压力报警值、达到检测稳定状态所需的最小压力值。

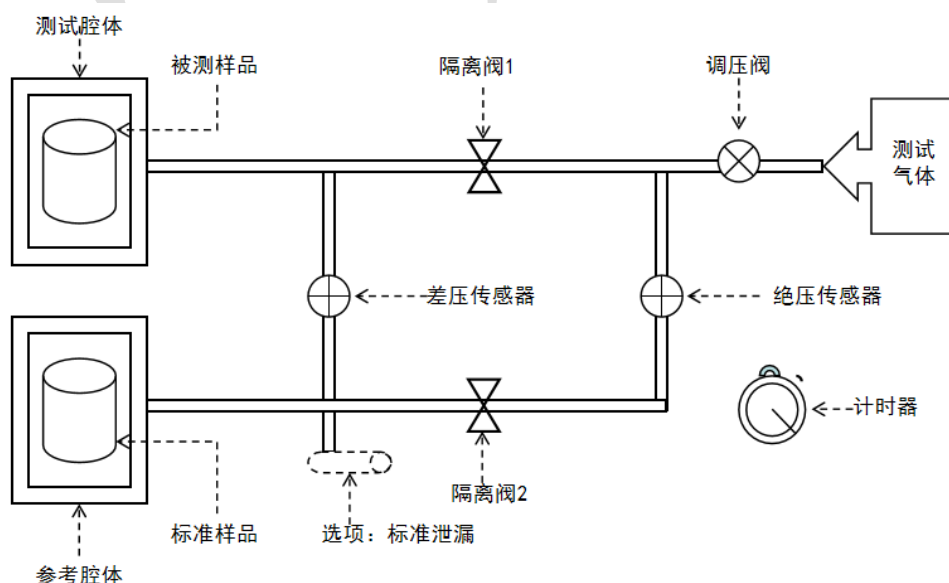
474 时间参数: 时间参数一般包含达到检测压力值所需的充气时间、促使检测压力达到稳定  
475 状态的稳定时间或平衡时间、能使得阴性对照样品和阳性对照样品产生明显分离度的检测时  
476 间、检测完成后的排气时间。

477 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检测压力值偏高, 检测  
478 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检测阶段可能会使得压力值  
479 产生较大的波动, 从而引起检测偏差; 被测容积越大, 温度影响导致的检测偏差越明显。对  
480 于容积较大, 或温度对检测结果影响较明显的被测样品, 应在保持相对稳定的检测环境与检  
481 测气体条件下, 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  
482 力值进行计算校准能有效降低温度对检测的影响。

### 483 (2) 选择样品试验方法

484 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检测方  
485 法; 膨胀较小的箔封托盘盒, 可选择不带约束板的检测方法。

486 采用压力衰减法检测各类密闭包装容器, 即置样腔压力降检测法。样品表面不能被覆盖,  
487 需确保顶空条件满足检测要求。



488 图3 压力衰减检测设备工作原理图示

489 采用压力衰减对中空包装容器进行检测，即样品内部压力降检测方法。应根据产品的特  
 490 性决定是否需要使用约束板进行压力衰减法检测。使用约束板进行检测时，需确保样品完全  
 491 插入限位板之间，包装容器的任何部分不能离开限位板。

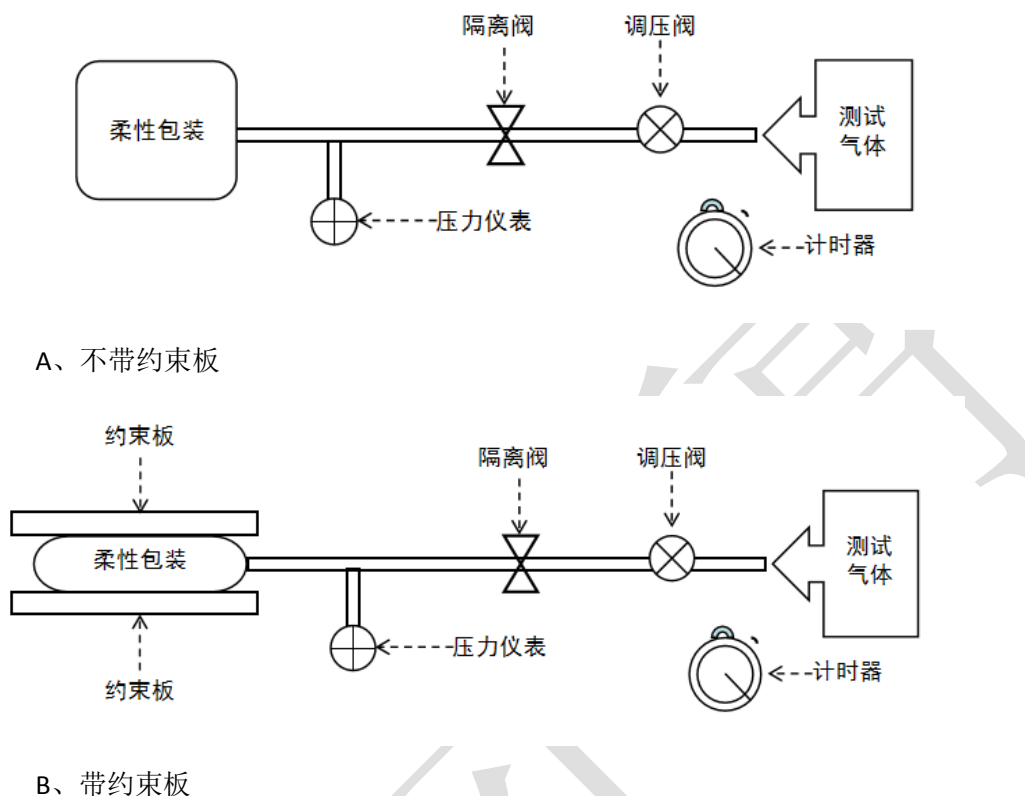
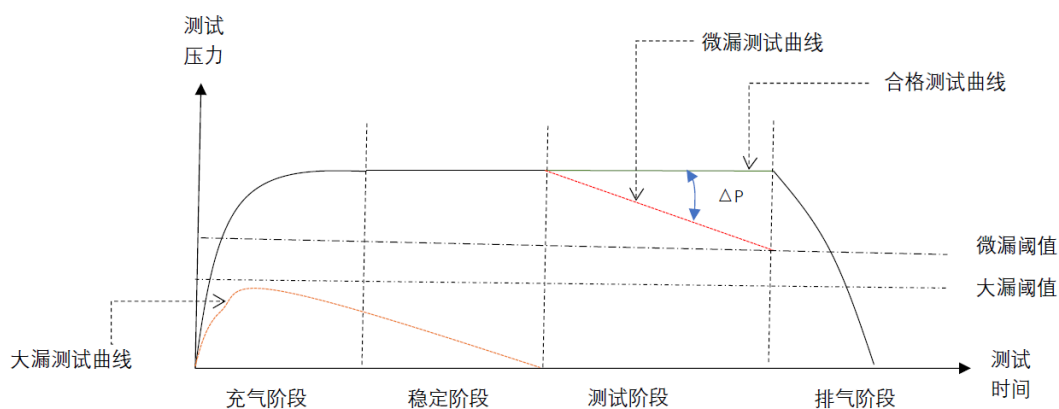


图4 不带约束板与带约束板检测设备图示

492 (3) 检测示意图与泄漏率计算：

493 大漏指的是在设定的充气时间段内没达到预设的最小检测压力值（大漏阈值），或者在  
 494 稳定阶段没达到预设的最小检测压力值；微漏指的是在检测阶段内压降变化超过了预设的压  
 495 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。



496 图5 检测泄漏判断图示

497 (4) 方法验证

498 所有检测参数在开发完成之后,应采用满足统计学分析数量的阴性对照样品、不同规格  
499 的阳性对照样品进行验证。

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

501 精密度:同一样品在不同时间,经不同分析人员,记录样品检测结果并计算偏差。

502 检测限:通过将阴性对照样品和阳性对照样品的读数进行比较来确定检测方法检测限,  
503 该方法能检出的阳性对照样品的最小孔径或最小漏率,即为检测限。

504 耐用性:将检测时间、温度等参数进行微小调整,检测设备应连续检测多次,仍能保证  
505 检测灵敏度和准确度,不得出现误检。

506 (5) 系统适用性试验

507 取阴性对照样品和方法检测限对应泄漏孔径的阳性对照样品,接入压力衰减检测装置,  
508 进行检测,阴性对照样品与阳性对照样品应能完全区分。

509 (6) 试验样品的测定

510 取试验样品,根据试验样品特性,置于压力衰减检测腔内或与检测仪相连接,记录检测  
511 结果。

512 **结果判定**

513 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,对试验样品进行结果表  
514 示。若试验样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  
515 (Pass);若试验样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  
516 示为不通过(Fail)。

517

518 **附5 无菌药品包装系统密封性示踪气体试验法(真空模式)**

519 本法是将填充示踪气体的试验样品置于真空容器或固定装置中,对真空容器或试验样品  
520 抽真空处理,试验样品内示踪气体在内外压差作用下从漏孔进入测试腔体,通过质谱传感器  
521 探测示踪气体,最后经数据处理系统计算出泄漏率。

522 本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或  
523 通过压差进入样品,属无损试验;示踪气体在包装后注入样品并重新密封,属有损试验。采  
524 用示踪气体试验法(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附  
525 的影响。

526 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  
527 到的氦气泄漏率。

528 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  
529 (1.0大气压),氦气浓度100%浓度情况下的氦气泄漏率。可用顶空气体分析仪测量包装内

530 顶空氦气的浓度，在 101 千帕（1.0 大气压）下，将测得的实测氦气泄漏率除以包装内顶空  
531 氦气浓度即得真实氦气泄漏率。

### 532 仪器装置

533 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  
534 处理系统等组成，可以设定真空度，真空保持时间。

### 535 对照样品

536 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  
537 方法验证”项下内容及“附 12 药品包装系统密封性阳性对照样品的制备与标定”。

### 538 试验样品

539 试验样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

540 氦气填充：在开始检测之前一般需要将氦气引入药品包装系统（试验样品）的内部。氦  
541 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）；也可以发  
542 生在包装密封之后，称之为后填充（Post-filling）。

543 通常可以选择以下几种氦气填充方式：

544 （1）在包装密封之前将氦气引入包装内部，随之将包装密封。如对于一些瓶类包装，  
545 可先向瓶内引入氦气，随后拧紧瓶盖密封。

546 （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。

547 （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  
548 装系统外部的氦气将会填充到包装系统内部。

549 试验样品制备时应和检测设备保持隔离状态，避免制备时所使用的内示踪气体对检测设  
550 备造成影响。制备完成后，需使用高压氮气或压缩空气吹除被检件表面附着的示踪气体，减  
551 少检测干扰。

552 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  
553 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  
554 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  
555 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。

### 556 测定法

#### 557 （1）仪器校准

558 检漏校准：样品检测前应使用至少 3 个精度等级的标准漏孔对检漏仪进行校准，标准漏  
559 孔分内置型和外置型，通常为  $1 \times 10^{-7} \text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ 、 $1 \times 10^{-8} \text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$  和  $1 \times 10^{-9} \text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ 。标准漏孔需有  
560 可溯源的计量证书，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，测  
561 得泄漏率与标称修正泄漏率差值应满足相应检测要求。

#### 562 （2）灵敏度检测

563 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

564 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  
565 漏灵敏度是否满足样品泄漏率检测要求。满足则可以继续检测，否则应通过下降本底、改变  
566 示踪气体浓度等措施，使检漏系统检测灵敏度达到样品泄漏率要求。

$$567 \quad Q_{e \min} = \frac{I_n}{I_1 - I_0} Q_s$$

568 式中：

569  $Q_{e \min}$ —— 检漏仪检灵敏度，单位为帕立方米每秒（Pa.m<sup>3</sup>/s）；

570  $I_n$ —— 检漏仪噪声，单位为帕立方米每秒（Pa.m<sup>3</sup>/s）；

571  $I_1$ —— 检漏仪的稳定反应值，单位为帕立方米每秒（Pa.m<sup>3</sup>/s）；

572  $I_0$ —— 检漏仪本底值，单位为帕立方米每秒（Pa.m<sup>3</sup>/s）；

573  $Q_s$ —— 标准漏孔校准值，单位为帕立方米每秒（Pa.m<sup>3</sup>/s）。

#### 574 (3) 抽真空

575 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。  
576 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，  
577 则至少抽至可以满足检漏仪试验要求的真空度。

#### 578 (4) 方法验证

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

581 准确度：检测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  
582 分比结果确认方法的准确度。

583 精密性：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  
584 复检测，结果有效性应在可接受范围内。

585 检测限：通过检测阴性和阳性对照样品，并将阴性对照样品和阳性对照样品的读数进行  
586 比较，将能检出的阳性对照样品的最小孔径作为检测限。

587 定量限：在规定的检测条件下确定最低泄漏率或泄漏大小，检测结果应符合准确度和精  
588 密度要求。

589 耐用性：检测阴性和阳性对照样品，改变样品在真空容器中的放置方式、测定时间等检  
590 测参数，每变化一个检测参数，检测次数应不少于6次，确认方法的耐用性。

#### 591 (5) 系统适用性试验

592 取阴性对照样品和方法检测限对应泄漏孔径的阳性对照样品进行检测，检查信号的  
593 RSD、噪声和信号强度。

#### 594 (6) 试验样品的测定

595 真空腔体通过适宜的安装方式连接到示踪气体分析仪器，对试验样品整体或特定的密封  
596 部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

597 浓度值可从仪器直接读取。试验样品测定时，可根据需要扣除当前本底信号，使仪器指示的  
598 读数为绝对漏率。

### 599 **结果表示**

600 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，对试验样品进行结果表  
601 示。若试验样品的检测值小于该样品允许泄漏率时，则该样品视为通过（Pass）；若试验样  
602 品的检测值大于等于该样品允许泄漏率时，表示为不通过（Fail）。

603

## 604 **附 6 质量提取试验法**

605 本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检测包装系统的质量损失，  
606 检测在真空环境中从药品包装系统泄漏出的气体质量流量，同时实时监测检测系统的压力，  
607 依据预先确定的泄漏阈值判断包装系统密封性试验是否通过。

608 本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，如玻璃安瓿、  
609 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/空间，不适用  
610 于产品可能堵塞泄漏路径的包装系统。本法是一种无损确定性物理检查方法，作为离线检测  
611 方法，可用于产品全生命周期的密封性检查。

### 612 **仪器装置**

613 质量提取检测系统是一个封闭系统，主要包括检测主机和与检测主机相连的真空检测  
614 仓（含腔体、填充件或支架等）、标准漏孔、真空源等部件。

615 检测主机 应能够准确且可重复测量包装系统中泄漏的质量流量。测量的质量流量来自  
616 于顶空气体（气漏）或暴露于真空检测仓内液体挥发的气体（液漏）。

617 真空检测仓 通常包括检测仓底座和检测仓顶盖两部分。检测仓底座与质量提取检测设  
618 备相连，检测仓顶盖应能通过抽真空紧紧的与底座密封在一起。其设计要尽量符合检测包装  
619 从检测底座延伸出部分的大小和形状，即针对检测包装配置合适的真空检测仓、填充件（如  
620 果适用的话）。当检测包装有部件在真空条件下会移动时，检测仓应有限制部件移动的特性。  
621 检测仓和/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，或与缺陷质量相比  
622 应不显著。

623 标准漏孔装配在质量提取检测系统上、经过校准的一个标准泄漏装置。该漏孔可以与阴  
624 性对照样品或模具控制样品联合使用来模拟气体泄漏。

625 真空源 检测液漏时需确保检测真空值满足液体气化条件。

### 626 **对照样品**

627 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  
628 方法验证”项下内容及“附 12 阳性对照样品的制备与标定”。

### 629 **试验样品**

630 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/或粘胶类或

631 本身易脱气材料包装系统应在检测前采取措施降低其影响。

## 632 测定法

### 633 (1) 检测前准备

634 确认检测环境，由于较高真空度（或较低的绝压）下水分从测试仓表面蒸发，因此环境  
635 中的水分可能影响检测结果。当检测周期比较长时，应当注意环境温湿度的波动对检测结果  
636 的影响。

### 637 (2) 方法建立

638 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和  
639 /或阳性对照样品（或标准漏孔），结合检测包装特性、制剂性质以及检测目的建立方法。

640 时间参数包括单个循环或多个循环的抽真空时间、平衡稳定时间和检测时间。选择的优  
641 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、提高  
642 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需的，  
643 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。

644 确立的阈值应确保检出不同的泄漏级别。

### 645 (3) 方法验证

646 准确度：准确度验证可将检测限和范围验证结果进行统计分析。以对阴性对照样品和检  
647 测限及其以上孔径的阳性对照样品检测结果做出正确判断的样品量占总样品量的百分比来  
648 反映准确度。

649 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  
650 样品和阳性对照样品进行重复检测，记录检测定量结果并评价。

651 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检测。当阴性对照样品的检  
652 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径  
653 确定为检测限。

654 范围：通过检测一组具有不同泄漏孔径（或泄漏率）的阳性对照样品来确定方法适用的  
655 范围。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。可通过使用阴  
656 性对照样品和适当大小的较大缺陷阳性对照样品进行评估。此类较大缺陷通常是包装类  
657 型的常见泄漏风险考虑，通过手工制备的一种阳性对照样品。通常是比较大的泄漏，如胶塞  
658 泄漏、胶塞缺陷、轧盖不良、异物、热封袋折痕裂纹、熔封虚封等。对于可检出的较小漏孔，  
659 一般采用对应的阳性对照样品校准的孔径（或泄漏率）进行描述，对于可检出的较大漏孔，  
660 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）进行描述，如果是  
661 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。

662 耐用性：通过关键时间参数进行微小改变前后分别检测阴性对照样品和阳性对照样品，  
663 考察方法的耐用性。

### 664 (4) 系统适用性试验



665 取阴性对照样品和方法检测限对应泄漏孔径的阳性对照样品进行检测,阴性对照检测结  
666 果应为“通过”,阳性对照检测结果应为“不通过”。

667 (5) 试验样品的测定

668 取试验样品依次放入真空检测仓内并闭合检测仓,开始检测,记录检测结果。

#### 669 结果表示

670 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,对试验样品进行结果表示。  
671 当检测值小于阈值时,定性检测结果表示为“通过(Pass)”;当检测值大于等于阈值时,定  
672 性检测结果表示为“不通过(Fail)”。

673

### 674 附7 微生物挑战试验法(浸没式)

675 本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)来评价  
676 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法。

677 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  
678 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  
679 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,  
680 对两种方法的灵敏度进行比较研究。

#### 681 对照样品

682 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  
683 方法验证”项下以及“附件12 阳性对照样品的制备与标定”。

#### 684 试验样品

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

687 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检测。包装必须能够耐受暴  
688 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  
689 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  
690 式微生物挑战试验主要用在产品-包装开发和验证研究中。模拟生产工艺的样品应尽可能接  
691 近实际生产工艺生产的样品。

#### 692 测定法

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

##### 695 (1) 方法建立

696 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;如常用包括铜绿  
697 假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、黏质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、缺陷假单胞菌  
698 (缺陷短波单胞菌)(*Brevundimonas diminuta*)等。浸没式挑战培养基应促使挑战微生物生

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

701 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  
702 型的培养基或菌种，灵敏度应不低于上述推荐菌种类型。

703 ②介质填充量试验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。也  
704 可以通过在浸没挑战期间对试验样品的定位来实现将包装密封件和泄漏位置暴露于培养基  
705 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，  
706 当包装顶空的组成不含有氧气时，可以应用其他测试条件（如厌氧），介质填充量应不小于  
707 包装的灌装量。

708 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。  
709 还应考虑海拔高度以及产品的堆放情况。将浸没的试验样品暴露于压差条件下是一个重要的  
710 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  
711 体培养基。

712 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

713 ④测试时间较长的暴露时间可提高微生物进入有缺陷的试验样品和阳性对照的可能性。  
714 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）期间用于  
715 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。测试时间应考虑培养基

716 的促生长能力、选择的菌种并结合试验样品的实际情况进行合理的选择分配。

717 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。

718 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  
719 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。如铜绿假单胞菌、缺陷假  
720 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：微生物计数法通则  
721 1105）。

722 ⑦结果确认

723 阳性对照样品均应无菌生长，阳性对照样品均应有菌生长。

724 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。

725 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  
726 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  
727 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试验样品如有长  
728 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  
729 记录。样品的包装密封性能以微生物侵入概率进行评价。

730 阳性样品、阴性样品确认通过后。对每一试验样品进行观察检查，如果有菌生长，需要  
731 对该样品进行菌种确认，确认是否为挑战菌株。

732 阳性样品、阴性样品确认通过后。对每一试验样品进行观察检查，如果有菌生长，需要  
733 对该样品进行菌种确认，确认是否为挑战菌株。

734 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终  
735 试验结果。

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

738 试验后所有染菌容器应灭菌处理，应关注微生物的生物安全。

739 （2）方法验证

740 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  
741 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），对明确检出概率与泄  
742 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，按待测产品  
743 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、产品的  
744 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。

745 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，  
746 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  
747 过挑战性重复检测存在和不存在泄漏缺陷的包装确认方法灵敏度。

748 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  
749 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。

750 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  
751 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,  
752 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  
753 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、  
754 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。

### 755 (3) 试验样品的测定

756 将灌装培养基的试验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  
757 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  
758 包装中是否发生挑战微生物的侵入。

### 759 结果表示

760 试验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。

761

## 762 附8 示踪液试验法

763 本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部  
764 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液  
765 来判断包装系统的密封性。

766 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。本法用于离线  
767 产品检测,可检测或定位无孔包装(包括刚性、半刚性、柔性包装)的潜在泄漏,适用于产  
768 品整个生命周期,是一种概率性检测方法。待测包装系统应能够耐受液体浸没,与液体示踪  
769 检测模式兼容,包装内容物不得堵塞泄漏路径。

770 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质  
771 而加入的一种标记物。常见的示踪液包括染料、金属离子等。

772 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  
773 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。

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

### 777 仪器装置

778 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  
779 动连接,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  
780 性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,确保整个检  
781 测过程中泄漏路径保持稳定的压差条件。

782 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  
783 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。

784 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  
785 合等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  
786 首选仪器检测法。

### 787 对照样品

788 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  
789 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”。

### 790 试验样品

791 试验样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

### 792 测定法

#### 793 (1) 人员及仪器要求

794 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（或者矫正后视力  
795 应为5.0及以上），应无色盲。

796 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。

#### 797 (2) 检测主要技术参数的确定

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

800 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  
801 径，但需确保包装内容物不得堵塞泄漏路径。

802 示踪液浓度：一般采用更高的示踪液浓度可以改善检测灵敏度，但高浓度可能会导致示  
803 踪液粘度加大，反而使得检测灵敏度变差。

804 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  
805 色或吸附在包装表面上。

806 试验样品检测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。

#### 807 (3) 方法验证

808 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试验样品，开展方法适用性  
809 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  
810 的孔径等参数和评价指标。

#### 811 ①目视法

812 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，进行检测，同时  
813 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，  
814 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  
815 的示踪液即为检测限对应的示踪液。

816 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试验样品应具有良好的肉  
817 眼区分度。

818 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。

819 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  
820 目视检出。

#### 821 ②仪器检测法

822 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。

823 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,进行检测,同时  
824 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  
825 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  
826 测定的示踪液即为检测限对应的示踪液。

827 专属性:示踪液与试验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  
828 仪器测定方法要求。

829 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  
830 测,对于检测结果的接近程度(离散程度)应在可接受范围内。

831 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  
832 仪器检出。

833 线性:如果试验目的只是为了对包装泄漏进行定性,可不做线性验证。线性验证时可配  
834 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,获得线性方程。取侵入或泄  
835 漏试验后的示踪液进行检测,将其响应值代入线性方程计算得到的示踪液浓度值。通过该示  
836 踪液浓度进一步预测、定量包装的泄漏大小。

#### 837 (4)系统适应性

838 取阴性对照样品和阳性对照样品(至少包括最小泄漏孔径级别对应的阳性对照样品)进  
839 行验证。

#### 840 (5)试验样品的测定

841 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法。示踪液侵入法是指将  
842 试验样品放置在含有示踪液的测试腔体中,通过对测试腔体加压或抽真空等方式,使得示踪  
843 液侵入到试验样品内部,然后通过目视或仪器检测法检查示踪液的侵入情况。示踪液泄漏法  
844 是指将内部含有示踪液的试验样品放置在无示踪液的测试腔体中,通过对测试腔体加压或抽  
845 真空等方式,使得示踪液泄漏到测试腔体中,然后通过目视或仪器检测法检查示踪液的泄漏  
846 情况。

847 按照所选择的方法,将试样浸没在测试腔中,浸没的试验样品按预定压差条件或多个压  
848 差循环进行试验。压力释放后,使试验样品继续保持浸没一定时间,清洁试验样品表面,通  
849 过目视法或仪器检测法(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  
850 示踪液侵入或泄漏。

851 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

852 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  
853 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。

854 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  
855 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、视角和试验样品可见性,合  
856 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、  
857 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  
858 可通过采用仪器检测法降至最低。

### 859 结果表示

860 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)。

861 采用目视法时,若试验样品未观察到示踪液有侵入或泄漏现象,表示为通过(Pass),  
862 若反之,表示为不通过(Fail)。

863 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  
864 泄漏限度确定,并且应不低于方法检测限。比较试验样品与阳性对照样品的检测值,对检测  
865 数据进行分析和评估。

866

## 867 附9 液下气泡试验法

868 本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差,  
869 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,并能确定泄  
870 漏产生的部位。

871 本法为离线试验方法,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 试验样品

884 试验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  
892 的灵敏度，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  
893 落等）。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，观察阳性对照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  
897 持时间。

898 (3) 方法验证

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

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

903 检测限：选定真空度及真空保持时间下，检出率不低于 95%的阳性对照样品的泄漏孔径  
904 作为本包装系统采用本法的检测限。

905 (4) 系统适用性试验

906 取阴性对照样品和方法检测限对应泄漏孔径的阳性对照样品进行检测，目视观察气泡产  
907 生情况，阴性对照样品与阳性对照样品应能完全区分。

908 (5) 试验样品的测定

909 取表面清洁试验样品进行测定，观察试验期间有无连续的气泡产生（单个孤立气泡不视  
910 为试样泄漏）。

911 **结果表示**

912 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，对试验样品进行结果表  
913 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  
914 单个试验样品无连续气泡产生（单个孤立气泡不视为试样泄漏），表示为该试验样品通过  
915 （Pass）；若单个试验样品有连续气泡产生，表示为该试验样品不通过（Fail）。

916 **第二法 内部加压法**

917 **仪器装置**

918 校准的压力控制装置，用于连接试验样品到压力控制器的管路，连接器；限位夹板；透  
919 明水槽。



**920 对照样品**

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

**923 试验样品**

924 同第一法

**925 测定法**

926 (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，  
927 样品浸没溶液下约 2.5cm，设定不同的压力值参数，对阴性对照样品和阳性对照样品分别进  
928 行检测。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  
929 证在该试验条件下，能充分观察到泄漏情况。

930 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灵  
931 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、密封件移位或脱落）。  
932 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能会干  
933 扰泄漏情况的观察）。

934 (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  
935 定适宜的压力保持时间，一般每个试验样品观察不少于 15 秒。

**936 (3) 方法验证**

937 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  
938 到连续气泡产生。

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

941 检测限：选定加压条件下，检出率不低于 95%的阳性对照样品的泄漏孔径作为本包装系  
942 统采用本法的检测限。

**943 (4) 系统适用性试验**

944 同第一法。

**945 (5) 试验样品的测定**

946 同第一法。

**947 结果表示**

948 同第一法。

**949 附 10 示踪气体试验法（嗅探模式）**

950 本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统  
951 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检  
952 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。

953 本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。在检测  
954 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，特  
955 别是在大型包装系统的密封性考察中具有优势。本法通常是非破坏性的检测方法，示踪气体  
956 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。本法在应用中也存  
957 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、系统内部带正压或不希  
958 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、氦气注入方  
959 式等）或选择其它合适的泄漏试验方法以获得满意的检测结果。本法是一种概率性检测方法，  
960 通常用于定性检测，但通过累积法也可以进行定量。

961 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  
962 到的氦气泄漏率。

963 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  
964 （1.0 大气压），氦气浓度 100% 浓度情况下的氦气泄漏率。

965 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，将测  
966 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。

#### 967 仪器装置

968 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、  
969 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，  
970 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  
971 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  
972 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  
973 正比。通过测量该信号，就可以测量泄漏率。

974 以下是示踪气体检查法（嗅探模式）使用的主要仪器装置：带有嗅探模式的氦质谱检漏  
975 仪；氦气嗅探吸枪；标准漏孔；顶空分析仪，用于测定样品顶空示踪气体浓度，根据需要选  
976 用；示踪气体源；为特定试验样品设计的压氦腔体（夹具）、装置，根据需要选用；通风系  
977 统和吹扫气源等。

#### 978 对照样品

979 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  
980 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”。

981 方法验证及系统适用性试验中阳性对照样品的选择，应保证涵盖方法检测范围内不同级  
982 别的泄漏。注意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，用阳  
983 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。

#### 984 试验样品

985 试验样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

986 氦气填充：在开始检测之前一般需要将氦气引入药品包装系统（试验样品）的内部。氦

987 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）；也可以发  
988 生在包装密封之后，称之为后填充（Post-filling）。

989 通常可以选择以下几种氦气填充方式：（1）在包装密封之前将氦气引入包装内部，随之  
990 将包装密封。如对于一些瓶类包装，可先向瓶内引入氦气，随后拧紧瓶盖密封。（2）用针头  
991 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。（3）在合适的腔体中用氦气  
992 加压“浸泡”密封的包装系统。如果包装系统存在泄漏，包装系统外部的氦气将会填充到包装  
993 系统内部。

994 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  
995 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  
996 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  
997 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。

## 998 测定法

### 999 （1）方法建立

1000 根据试验样品的特性，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  
1001 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  
1002 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  
1003 不可接受。

1004 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  
1005 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  
1006 能够有效识别正常（阴性）样品和缺陷（阳性）样品，避免误检。阈值确定后可各检测不少  
1007 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。  
1008 习惯上阈值也常以孔径表示。

1009 理论上，样品检测结果与阈值均应换算到真实氦气泄漏率再进行比较，在实际应用中，  
1010 阈值的确定与样品检测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的影响  
1011 可以忽略，则可不对二者进行区分。

### 1012 （2）方法验证

1013 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  
1014 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  
1015 样品应 100%识别。

1016 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  
1017 照样品应 100%识别。

1018 检测限：可在与样品检测相同的条件下检测多次阴性对照样品的泄漏率，用结果的 3  
1019 倍标准偏差表示该方法的检测限，或检测本底噪音，以 3 倍信噪比作为检测限。

1020 实际应用中如无需确定严格意义上的方法检测下限，可以各检测不少于 6 次的阴性对照

1021 样品和不同孔径（泄漏率）的阳性对照样品，各样品随机检测，阴性对照样品应 100%识别，  
1022 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。

1023 范围：通过检测一组具有不同孔径（泄漏率）的阳性对照样品来确定方法适用的泄漏率  
1024 （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）。

1025 耐用性：将检测条件适当微调后检测阴性对照样品和不同孔径的阳性对照样品，所有对  
1026 照样品应 100%识别。每改变一个条件检测至少 6 次。

### 1027 （3）系统适用性试验

1028 取阴性对照样品和方法检测限对应泄漏孔径的阳性对照样品进行检测，阴性对照样品与  
1029 阳性对照样品应能完全区分。

### 1030 （4）试验样品的测定

1031 试验样品的制备：以适当方式对试验样品进行氦气填充并去除可能残留在试验样品表面  
1032 的氦气。注意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。  
1033 必须清除泄漏路径中可能阻碍示踪气体流动的液体或固体物质，以保持畅通的泄漏路径。

1034 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  
1035 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  
1036 气体变化带来的影响，建议在检测过程中每隔一段时间进行一次调零。

1037 试验样品检测：将嗅探吸枪的探头贴近试验样品表面，距离表面的距离在 1.6-3mm 之  
1038 间以每秒约 3mm 的速度将嗅探吸枪的探头慢慢扫过整个试验样品表面（注意避免嗅探探头  
1039 将液体或有害气体吸入测试系统而损坏仪器）。如发现泄漏，逐一记录漏点位置及其对应的  
1040 实测氦气泄漏率，并对各漏点的实测氦气泄漏率求和，必要时将实测氦气泄漏率换算到真实  
1041 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，可将试验样品置于氦气氛围  
1042 中检测。每次检测结束后可用吹扫气对测试台附近进行全面吹扫，以防止对下一次检测产生  
1043 干扰。应关注各种影响因素，如包装材料对示踪气体的渗透性或吸附性过大，可能会影响检  
1044 测结果；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及检测而被遗漏。需要密  
1045 切关注检测过程可能引起检测环境中氦气浓度的增加，随时监测环境中氦气背景浓度，关注  
1046 试验速度、试验系统的复杂性等因素对检测结果的影响。无损检测需关注本法对包装系统，  
1047 特别是对其中的药品是否会带来不可接受的影响。

### 1048 结果表示

1049 将试验样品的泄漏率和阈值比较，当试验样品的泄漏率小于阈值时，表示为通过(Pass)；  
1050 当试验样品的泄漏率大于等于阈值时，表示为不通过(Fail)。

1051

## 1052 附 11 超声波试验法

1053 本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区  
1054 域后，检测通过试验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域

1055 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质  
1056 量。

1057 本法可实现离线或在线检测。

1058 本法主要适用于柔性、半刚性及刚性（包含透气材料和不透气材料）等包装系统的密封  
1059 区域密封质量检测。

#### 1060 仪器装置

1061 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  
1062 统等。

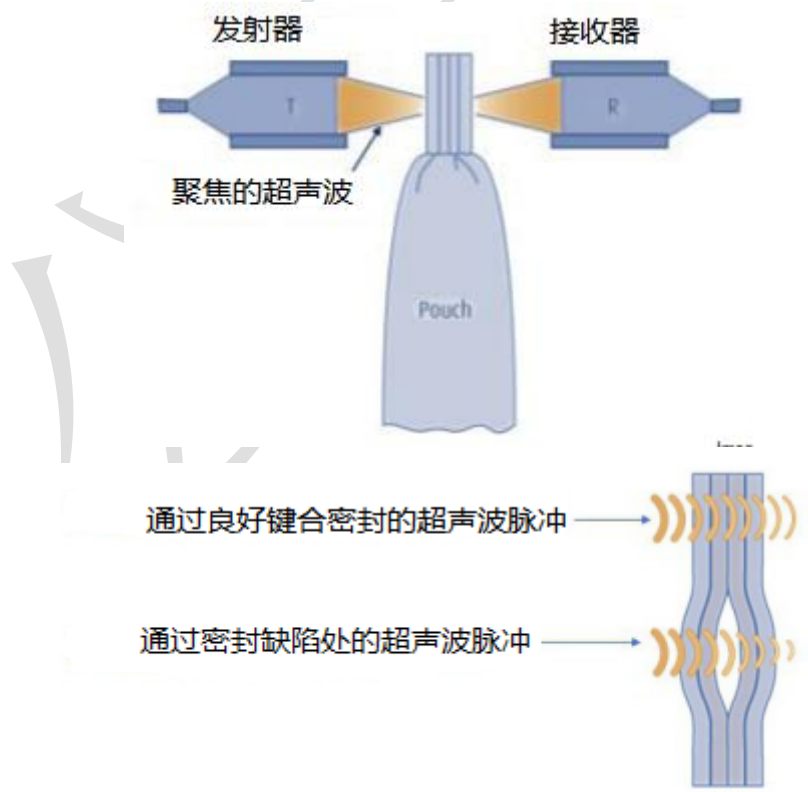
1063 测试主机应包含能够准确且可重复地进行超声波信号发射、超声波信号检测和信号分析  
1064 处理的功能。

1065 夹具（支架）离线检测时，固定试验样品位置，以确保超声波穿过试验样品的密封区域。

1066 传送带在线检测时，保持试验样品高度与速度，以确保超声波穿过试验样品的密封区域，  
1067 并有足够时间进行准确检测，以得到准确结果。

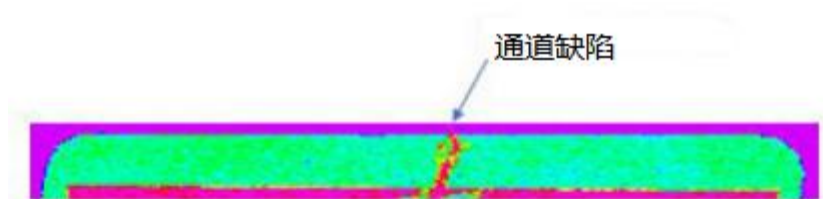
1068 数据处理和控制软件系统控制超声波传感器的工作，采集超声波信号强度，并进行数  
1069 据处理，将数据转化成图像或可读的数据显示。

1070 检测示意图：



1071

1072



1073

1074 图6 超声波检测信号示意图

1075

### 对照样品

1076

1077 阳性对照样品具有与试验样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  
1078 缺陷的样品制备方法(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  
1079 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。

1080

1081 阴性对照样品具有与试验样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。

1082

### 试验样品

1083

试验样品要求见本指导原则“八、密封性试验样品”项下内容。

1084

### 测定法

1085

#### 1. 离线测定

1086

##### (1) 方法建立

1087

1088 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  
位置并检测。

1089

(2) 方法验证包括专属性、准确度、精密度、检测限、范围、耐用性等。

1090

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。

1091

准确度: 利用阴性对照样品和阳性对照样品随机混合,考察是否能准确识别。

1092

精密度: 不同时间不同操作员检测时,考察数据的重复性。

1093

1094 检测限: 制备不同缺陷尺寸的同种缺陷样品,如通道缺陷,确定所使用的仪器最低能检  
测的缺陷尺寸。

1095

范围: 利用各种类型的密封缺陷,考察缺陷识别类型及范围。

1096

耐用性: 密封宽度轻微波动时,考察是否能准确识别缺陷。

1097

##### (3) 系统适用性试验

1098

1099 取阴性对照样品和方法检测限对应的阳性对照样品,放入超声波法测定仪中,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。

1100

##### (4) 试验样品的测定

1101

取试验样品,置于超声波法测定仪中检测,获得超声波的检测结果。

1102

#### 2. 在线测定

1103

(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、

1104 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  
1105 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。

1106 (2) 系统适用性试验

1107 取阴性对照样品和方法检测限对应的泄漏孔径阳性对照样品，放在传送带上，依次通过  
1108 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。

1109 (3) 试验样品的测定

1110 将试验样品转移至检测传送带上，依次通过超声波，获得超声波的检测结果。

1111 **结果表示**

1112 方法建立时，通过阴性对照样品检测数据的统计分析，结合阳性对照样品检测数据的比  
1113 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  
1114 证或样品检测时结果为通过 (Pass) /不通过 (Fail) 的判定标准。

1115 根据方法建立获得的阈值，对试验样品进行结果表示。若试验样品的检测值小于阈值时，  
1116 表示为通过 (Pass)；若试验样品的检测值大于或等于阈值时，表示为不通过 (Fail)。

1117

1118 **附 12 阳性对照样品的制备与标定**

1119 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  
1120 绍了密封性检测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  
1121 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。

1122 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  
1123 结构。

1124 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  
1125 或体积为单位）的量度，单位为  $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$  或  $\text{mbar} \cdot \text{L}/\text{s}$ 。

1126 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。

1127 标准漏孔样品：含有标准漏孔的外加组件或容器。

1128 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  
1129 动取决于气体的粘滞性。流动可以是层流或湍流。

1130 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。

1131 **1. 阳性对照样品的制备**

1132 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  
1133 入包装系统等方法。

1134 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  
1135 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陷。  
1136 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处理  
1137 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孔径

1138 变化。

1139 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  
1140 作为已知孔径的组件，制备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  
1141 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，  
1142 不应弯折，并且由于其制备的等效孔径与毛细管长度及内径有关，在制备阳性对照样品时不  
1143 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  
1144 孔片与包装系统贴合紧密，使其完全密封。

1145 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  
1146 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（如针头、线、薄  
1147 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。通过  
1148 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。

## 1149 2. 阳性对照样品的标定

1150 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  
1151 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，  
1152 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  
1153 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。

1154 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法。  
1155 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，应注意  
1156 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，应确保转换公  
1157 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，可通过均匀性评  
1158 价后，选取部分样品进行标定。

### 1159 (1) 气体流量法

1160 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  
1161 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动，  
1162 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。

1163 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  
1164 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。

1165 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  
1166 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  
1167 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、  
1168 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  
1169 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  
1170 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  
1171 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



1172 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  
1173 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  
1174 品,如毛细管,不确定度还包括均匀性引入的不确定度。

### 1175 (2) 显微镜测定法

1176 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  
1177 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  
1178 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  
1179 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,  
1180 并计算不确定度。

### 1181 3. 阳性对照样品的使用

1182 (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  
1183 一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,  
1184 以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。

1185 (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  
1186 制备的漏孔,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、  
1187 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  
1188 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  
1189 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  
1190 尽可能模拟真实泄漏。

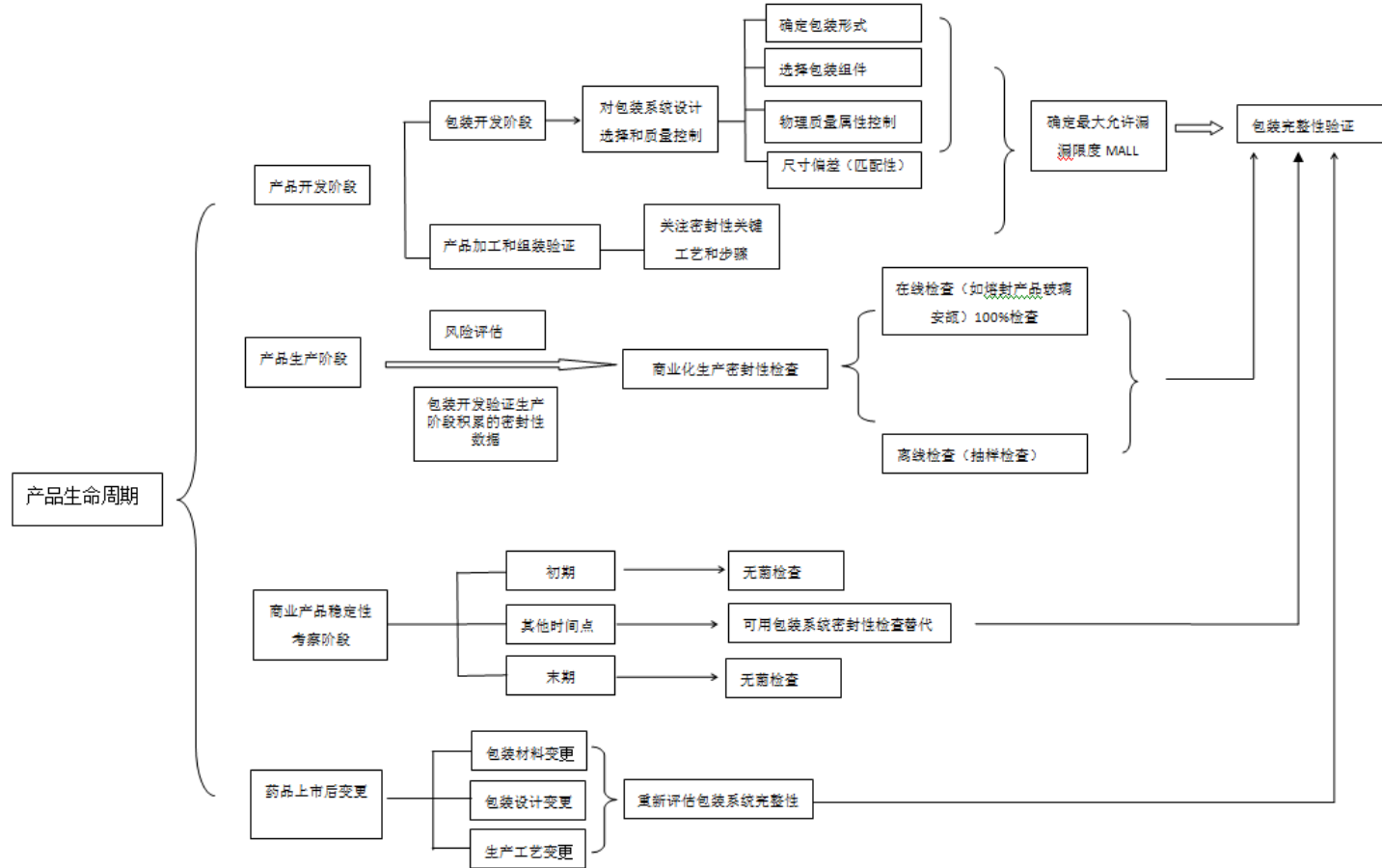
1191 (3) 阳性对照样品的漏孔位置不一样,可能会产生不同的检测结果,此时应根据检测  
1192 方法与药品的特点,分别使用不同位置漏孔的阳性对照样品进行方法建立与验证,或根据包  
1193 装系统自身特点、安全风险选择代表性位置漏孔进行验证,以保证包装系统不同泄漏方式均  
1194 可被检测。

1195 (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  
1196 漏阈值试验要求。

1197 (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  
1198 已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  
1199 用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  
1200 备和标定的阳性对照样品。

1201 (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  
1202 品非本地制备时,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  
1203 对照样品制备方式,并定期标定。

1204 图1 产品生命周期中包装系统密封性试验示意图



1205

- 1206 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
- 1207 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
- 1208 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、云南省医疗器械
- 1209 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
- 1210
- 1211 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
- 1212 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
- 1213 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
- 1214 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,北京费
- 1215 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术
- 1216 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(上海)
- 1217 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。
- 1218
- 1219 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
- 1220 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
- 1221 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,
- 1222 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
- 1223 公司,山东齐都药业有限公司
- 1224
- 1225 附3起草单位:中国食品药品检定研究院 联系电话:010-67095095
- 1226 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
- 1227
- 1228 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:
- 1229 18636927797
- 1230 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
- 1231 品有限公司、济南三泉中石实验仪器有限公司
- 1232
- 1233 附5起草单位:安徽省食品药品检验研究院联系电话:0551-63358050
- 1234 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
- 1235 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
- 1236 技股份有限公司
- 1237
- 1238 附6起草单位:云南省医疗器械检验研究院 联系电话:0871-64127881
- 1239 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

1240 设备有限公司、江苏省医疗器械检验所、昆明南疆制药有限公司、重庆奥凯科技有限公司、  
1241 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

1242

1243 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

1244 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、  
1245 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  
1246 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、  
1247 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、  
1248 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  
1249 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  
1250 技术服务有限公司

1251

1252 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

1253 参与单位：江西省药品检验检测研究院、云南省医疗器械检验研究院、众林盛世(上海)  
1254 科技有限公司、无锡合全药业有限公司、南京明捷生物医药检测有限公司、四川科伦药业股  
1255 份有限公司、国家食品药品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  
1256 有限公司、斯坦德科创医药科技(青岛)有限公司、广州国标检验检测有限公司、荣昌生物  
1257 制药(烟台)股份有限公司、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  
1258 检测服务有限公司

1259

1260 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

1261 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  
1262 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

1263

1264 附 10 起草单位：江苏省医疗器械检验所联系电话：025-69655977

1265 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  
1266 检验研究院、云南省医疗器械检验研究院、众林盛世(上海)科技有限公司、上海明捷医药  
1267 科技有限公司

1268

1269 附 11 起草单位：汇毓医药包装技术研究 联系电话：0512-86864006

1270 参与单位：众林盛世(上海)科技有限公司

1271

1272 附 12 起草单位：中国食品药品检定研究院 联系电话：010-67095095

## 无菌药品包装系统密封性指导原则起草说明

### 一、目的和意义

本指导原则主要参考了 USP1207 相关章节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）”等，用于规范和指导我国药包材密封性研究和评价工作。第一次公示时编号为 9650，本次为第二次公示。

### 二、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，并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。

3、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，在各个方法中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、阳性对照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，故拟定阳性对照样品制备和标定要求，更好的规范和指导阳性对照样品的制备。

公示稿