

化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南  
( 试行 )

二 0 二 0 年 十 月

## 附件 1

# 化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南 ( 试行 )

## 一、概述

包装系统是指容纳和保护药品的所有包装组件的总和，包括直接接触药品的包装组件和次级包装组件。本技术指南主要适用于化学药品注射剂包装系统。注射剂的包装系统应能保持产品内容物完整，同时防止微生物侵入。

包装系统密封性 (package integrity)，又称容器密封完整性 (container-closure integrity)，是指包装系统防止内容物损失、微生物侵入以及气体 (氧气、空气、水蒸气等) 或其他物质进入，保证药品持续符合安全与质量要求的能力。包装系统密封性检查 (package integrity test)，或称为容器密封完整性检查 (container-closure integrity test, CCIT)，是指检测任何破裂或缝隙的包装泄漏检测 (包括理化或微生物检测方法)，一些检测可以确定泄漏的尺寸和/或位置。

本技术指南主要参考国内外相关技术指导原则和标准起草制订，重点对注射剂包装系统密封性检查方法的选择和验证进行阐述，旨在促进现阶段化学药品注射剂的研究和评价工作的开展。

本技术指南的起草是基于对该问题的当前认知，随着相

关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高，本技术指南将不断修订并完善。

## 二、总体考虑

注射剂包装系统的泄漏类型主要包括：1) 微生物的侵入；2) 药品逸出或外部液体/固体的侵入；3) 顶空气体含量改变，例如，顶空惰性气体损失、真空破坏和/或外部气体进入。

注射剂包装系统密封性质量要求可分为：1) 需维持无菌和产品组分含量，无需维持顶空气体；2) 需维持无菌、产品组分含量和顶空气体；3) 要求维持无菌的多剂量包装，即包装被打开后，防止药品使用过程中微生物侵入和药品的泄漏。应根据产品特点开展注射剂包装系统密封性的相关研究。

注射剂包装系统密封性符合要求，通常是指包装系统已经通过或能够通过微生物挑战测试。广泛意义指不存在任何影响药品质量的泄漏。基于科学研究和风险评估，应考虑包装组成和装配、产品内容物以及产品在其生命周期中可能暴露的环境等确定最大允许泄漏限度。如果一个包装系统的泄漏不超过其最大允许泄漏限度（**Maximum allowable leakage limit, MALL, 附件**），则认为该包装系统密封性良好。

包装系统密封性研究开始于产品的开发阶段，并持续贯穿整个产品生命周期。(1) 在产品开发初期应进行包装密封

系统设计选择和质量控制，包括包装组件系统来源、物理指标、部件尺寸、匹配性等；（2）产品工艺的开发，注意对与密封性相关的关键工艺步骤和关键工艺参数进行研究和控制；（3）密封性检查方法的开发和验证，关注方法选择及灵敏度，方法需进行合理验证；（4）稳定性初期和末期外其他时间点可采用包装系统密封性测试作为无菌检查的替代；（5）商业化生产中建立包装系统密封性的检查和控制措施，注意收集和积累泄漏和密封性测试数据，有益于发现和规避损害包装密封性的操作偏离；（6）药品上市后变更可能影响包装密封性时，应考虑对其包装系统密封性进行再评估和再验证。

### **三、包装系统密封性研究验证及生命周期的管理**

#### **1、包装密封系统的设计选择**

产品包装的设计选择应基于注射剂的质量需求（如产品的无菌性和顶空气体的维持），考虑产品内容物、生产工艺、稳定性需求、储存和分发环境、产品最终使用方式等。确定包装形式，选择包装组件，并建立严格的物理指标，部件尺寸及偏差、匹配性要求等的控制标准。

#### **2、产品工艺开发及验证**

产品工艺开发阶段需关注影响包装密封性的关键因素，如关键步骤、工艺条件、生产线及该包装系统的历史经验。

注射剂包装系统的密封性应当经过验证，为提供在最严格条件下密封完整性的证据，验证样品通常模拟工艺最差条

件进行生产。检测样品应包括模拟最差工艺条件下生产的样品，还要考虑产品的储运、使用等对包装系统密封性的影响。包装开发和后续验证的目的是保证采用可靠的工艺，在规定的运行参数下，持续生产出质量可靠、包装符合要求的产品。

### 3、包装密封性检查方法的选择

包装密封性检查应考虑包装的类型、预期控制要求，根据药品自身特点、生产工艺和药品生命周期的不同阶段，结合检查方法的灵敏度和适用性等，基于风险评估，选择适宜的密封性检查方法。

密封性检查方法分为确定性方法和概率性方法两大类。

下表列举了常用的密封性检查方法供参考：

| 类别    | 检测方法            | 一般适用范围   | 文献报道检测限级别 <sup>a</sup> | 定量/定性 |
|-------|-----------------|--|------------------------|-------|
| 概率性方法 | 微生物挑战法(浸入或气溶胶法) | 包装必须能够承受浸没条件，可能需要工具限制软包膨胀或移动，且可用于培养基灌装；常用于包装密封性验证。 | 4级                     | 定性    |
|       | 色水法             | 必须能承受浸没，可能需要工具限制软包膨胀或移动。主要适用于液体制剂。                 | 4级                     | 定性或定量 |
|       | 气泡释放法           | 具有顶空气，必须能够承受浸没，体积较小，小于几升的包装                        | 4级                     | 定性    |
| 确定性方法 | 高压放电法           | 产品具有一定导电性，而包装组件相对不导电，且产品不易燃                        | 3级                     | 定量    |
|       | 激光顶空            | 透明包装：需要低氧或低二氧化                                     | 1级                     | 定量    |

|       |                                |    |    |
|-------|--------------------------------|----|----|
| 分析法   | 碳顶空含量的产品；需要低水汽含量的产品；内部包装压力低的产品 |    |    |
| 质量提取法 | 具有顶空气或充有液体的包装                  | 3级 | 定量 |
| 压力衰减法 | 具有顶空气包装                        | 3级 | 定量 |
| 真空衰减法 | 具有顶空气或充有液体的包装                  | 3级 | 定量 |

<sup>a</sup> 参考国内外相关指导原则给出了气体泄漏率和相对应的泄漏孔径尺寸的数据，对应关系在理论上大致相当，而非绝对。具体数值会随产品包装、检测仪器、检测方法参数和测试样品制备等不同而变化。

### 气体泄漏率与泄漏孔径尺寸关系

| 文献报道检测限级别 | 气体泄漏率 (std·cm <sup>3</sup> /s)                   | 泄漏孔径尺寸 (μm)   |
|-----------|--|---------------|
| 1级        | <1.4 × 10 <sup>-6</sup>                          | < 0.1         |
| 2级        | 1.4 × 10 <sup>-6</sup> ~ 1.4 × 10 <sup>-4</sup>  | 0.1 ~ 1.0     |
| 3级        | >1.4 × 10 <sup>-4</sup> ~ 3.6 × 10 <sup>-3</sup> | > 1.0 ~ 5.0   |
| 4级        | >3.6 × 10 <sup>-3</sup> ~ 1.4 × 10 <sup>-2</sup> | > 5.0 ~ 10.0  |
| 5级        | >1.4 × 10 <sup>-2</sup> ~ 0.36                   | > 10.0 ~ 50.0 |
| 6级        | > 0.36   | > 50.0        |

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泄漏限度不明确，建议至少采用两种方法（其中一种推荐微生物挑战法）进行密封性研究，对两种方法的灵敏度进行比较研究。微生物挑战法建立时需关注微生物的种类、菌液浓度、培养基种类和暴露时间等。

#### 4、包装密封性检查方法验证

密封性检查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，灵敏度是指方法能够可靠检测的最小泄漏

率或泄漏尺寸，目的在于找出微生物侵入或其它泄漏风险与泄漏孔隙类型/尺寸之间的关系，进而明确检测方法的检出能力。通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。

方法验证需设立阴性及阳性对照样品。阴性对照系指不存在已知泄漏孔隙的包装容器，而阳性对照系指采用激光打孔、微管/毛细管刺入等方法制造已知泄漏孔隙的包装容器。概率性检测方法（如微生物挑战法、色水法等）验证时，采用多个不同孔隙尺寸的阳性对照样品，对明确检出概率与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。

#### 5、稳定性考察的密封性要求

注射剂稳定性考察初期和末期进行无菌检查，其他时间点可采用包装系统密封性检查替代。采用的密封性检查方法应进行方法学验证。

#### 6、拟定生产阶段的密封性检查

拟定生产阶段的密封性检查应采用经过验证的测试方法。

保证包装系统密封性主要取决于良好的产品设计（包装

的选择)及产品生产过程的控制,而不仅仅依靠在线性能测试或最终产品的检验,因为并非所有的包装系统密封性缺陷都能够被轻易检测到。

基于风险评估,以及产品开发、验证、生产阶段积累的包装密封性数据,开展商业化生产密封性检查。熔封的产品(如玻璃或塑料安瓿等)应当作100%的密封性检测,其他包装容器的密封性应当根据操作规程进行抽样检查。对于大容量软袋包装等风险较高的产品,建议在工艺验证中增加一定样品量的密封性检查,确认拟定的包装材料、生产工艺的可行性;在商业化生产中科学制定取样计划,增加取样数量和频次;具备条件的进行100%密封性检查。

#### 7、药品上市后的变更研究

当包装设计、包装材料和/或生产工艺条件等变更可能影响包装密封性时,应考虑对产品包装系统密封性进行再评估和再验证。

### 四、附件

#### 最大允许泄漏限度

最大允许泄漏限度(Maximum allowable leakage limit, MALL)是指产品允许的最大泄漏率或泄漏尺寸,即在这个泄漏率或泄漏尺寸下,不存在任何影响产品安全性和质量的泄漏风险,可保证产品在货架期内及使用过程中符合相应的理化及微生物质量要求。

确定包装系统的最大允许泄漏限度通常基于科学和风险，应综合考虑包装组成和装配、产品内容物以及产品在其生命周期中可能暴露的环境。有研究表明，刚性包装上直径约为  $0.1\mu\text{m}$  的孔隙，液体泄漏的风险很小；而直径约为  $0.3\mu\text{m}$  的孔隙存在微生物侵入的风险。对于无需维持顶空气体的刚性包装，可采用  $6\times 10^{-6}\text{mbar}\cdot\text{L/s}$  的最大允许泄漏限度值，相当于直径介于  $0.1\sim 0.3\mu\text{m}$  的孔隙，选择这个保守的最大允许泄漏限度可确保较低风险的微生物侵入或液体泄漏，可不进行用于表征漏洞尺寸的额外的微生物或液体侵入挑战研究。

## 五、参考文献

1. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》（2020 年第 2 号）
2. 药品生产质量管理规范（2010 年修订）（卫生部令第 79 号）
3. 《药品 GMP 指南 无菌药品》中国医药科技出版社, 2011.
4. 《药品生产验证指南》化学工业出版社, 2003.
5. USP <1207> Package integrity evaluation-sterile products.
6. USP <1207.1> Package integrity testing in the product life cycle-test method selection and validation.
7. USP <1207.2> Package Integrity Leak Test Technologies.
8. USP<1207.3> Package Seal Quality Test Technologies.
9. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Technical Report No. 27. Pharmaceutical package integrity.

1998.

10. FDA. Guidance for Industry: Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products. 2008.

11. Guazzo DM, Singer DC, Stevens-Riley M, *et al.* Proposed revisions to general chapter sterile product packaging—integrity evaluation <1207>. Stimuli to the revision process. *Pharmacoepial Forum*. 2014, 40(5).

12. FDA. Guidance for Industry - Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation). 1999.