

中图分类号: R917; R971⁺.3
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.23.005

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)23-0024-05



真空衰减法测定劳拉西泮注射液的包装密封性*

高梓真¹, 毛文星², 周琪¹, 金鑫¹, 王佳瑜¹, 许向阳^{1Δ}

(1. 江苏恩华药业股份有限公司药物研究院·江苏省中枢神经药物研究重点实验室, 江苏 徐州 221000; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401121)

专家简介:高梓真, 女, 硕士, 高级工程师, 江苏省中枢神经药物研究重点实验室项目骨干, 从事新药制剂研究工作。作为主要人员参与江苏省政策引导类项目2项、徐州市重点研发计划项目2项, 授权发明专利6项。



摘要:目的 建立测定劳拉西泮注射液包装密封性的真空衰减法。方法 通过激光打孔法制备名义孔径为3, 5, 10 μm的阳性样品, 以生产线上生产的完好产品作为阴性对照样品。采用真空衰减法进行劳拉西泮注射液包装密封性研究, 并进行方法学验证。通过与微生物挑战法对比, 确保建立的方法适合劳拉西泮注射液包装密封性的检测。结果 真空衰减法测定劳拉西泮注射液的包装密封性的检测参数为真空度5 mbar、保压时间4.0 s(Cycle 1), 真空度1.4 mbar、保压时间3.0 s、测试时间16.0 s、泄压时间4.0 s(Cycle 2)。经方法学验证, 精密度的RSD均小于10.0%; 准确度、耐用性试验的阳性样品的泄漏率均为100.00%, 阴性对照样品的泄漏率均为0。当阳性样品名义孔径为3, 5, 10 μm时, 真空衰减法的检出率均为100.00%, 微生物挑战法的检出率分别为70.00%, 90.00%, 100.00%。3个月的加速试验结果显示, 劳拉西泮注射液泄漏率均为0。结论 所建立的真空衰减法无破坏性、操作简单、灵敏度高、结果准确可靠, 能有效检出微生物侵入的漏孔, 可用于劳拉西泮注射液包装密封性的检测。

关键词:劳拉西泮注射液; 真空衰减法; 包装密封性

Detection of Closure Integrity of Lorazepam Injection by Vacuum Decay Method

GAO Zizhen¹, MAO Wenxing², ZHOU Qi¹, JIN Xin¹, WANG Jiayu¹, XU Xiangyang¹

(1. Pharmaceutical Research Institute of Jiangsu Nihwa Pharmaceutical Co., Ltd. · Jiangsu Provincial Key Laboratory of Central Nervous System Drugs, Xuzhou, Jiangsu, China 221000; 2. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121)

Abstract: **Objective** To establish a vacuum decay method for the detection of closure integrity of Lorazepam Injection. **Methods** Positive samples with nominal pore sizes of 3, 5, and 10 μm were prepared by laser drilling method, and intact products produced on the production line were taken as negative control samples. Vacuum decay method was used to study the closure integrity of Lorazepam Injection, and methodological validation was conducted. The established method was compared with the microbial challenge method to ensure that it was suitable for testing the closure integrity of Lorazepam Injection. **Results** The detection parameters for the vacuum decay method of the closure integrity of Lorazepam Injection were as follows: the vacuum degree was 5 mbar, and the holding time was 4.0 s (Cycle 1); the vacuum degree was 1.4 mbar, the holding time was 3.0 s, the testing time was 16.0 s, and the pressure relief time was 4.0 s (Cycle 2). The methodological validation results showed that the RSDs of the precision test was less than 10.0%; the leakage rate of positive samples of the accuracy and durability tests was 100.00%, while the leakage rate of negative control samples was 0. When the nominal pore sizes of the positive sample were 3, 5, and 10 μm, the detection rates of the vacuum decay method were all 100.00%, and the detection rates of the microbial challenge method were 70.00%, 90.00%, and 100.00%, respectively. The results of the 3-month accelerated test showed that the leakage rate of Lorazepam Injection was 0. **Conclusion** The established vacuum decay method is non-destructive, easy to operate, highly sensitive, and has accurate and reliable results. It can effectively detect leaks caused by microbial invasion and can be used for the detection of closure integrity of Lorazepam Injection.

Key words: Lorazepam Injection; vacuum decay method; closure integrity

劳拉西泮是由美国 Wyeth 公司合成的苯二氮䓬类 氢-3-羟基-2H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-酮, 被我国列为第二类精神药品进行管控^[1]。劳拉西泮能增强

*基金项目: 重庆市技术创新与应用发展专项资助项目[CSTB2022TIAD-GPX0071]。

第一作者: 高梓真, 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向为新药制剂研发, (电子信箱) gaozz1983@163.com。

Δ通信作者: 许向阳, 男, 博士, 研究员, 研究方向为中枢神经系统药物, (电子信箱) xuxiangyang@nhwa-group.com。

γ -氨基丁酸(GABA)的抑制作用,启动氯离子通道,从而产生强大的抗焦虑、镇静催眠、抗惊厥、抗癫痫作用^[2]。注射剂在其整个生命周期内必须符合无菌要求,并能通过无菌检查^[3]。《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》^[4]规定,在注射剂稳定性考察初期和末期以外的其他时间点,可采用包装密封性替代无菌检查。包装密封性检查不但能确保注射剂无菌,还能保证注射剂持续符合安全与质量要求。包装密封性检查方法分为确定性方法和概率性方法两大类^[5-6],前者包括高压放电法、激光顶空分析法、质量提取法、压力衰减法、真空衰减法等,后者包括微生物挑战法、色水法和气泡释放法。其中,真空衰减法是一种非破坏性的定量测量方法,用于检测无孔、刚性、柔性包装产品的泄漏,可用于在线或离线检测^[7]。根据劳拉西洋注射液自身特点、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,基于风险评估^[8-9],选择真空衰减法对劳拉西洋注射液进行包装密封性研究。参照《美国药典》(USP)1207^[10]和美国材料和试验协会(ASTM) F2338-09^[11]要求,本研究中采用激光打孔法制备阳性样品,设定适宜参数,通过真空衰减法进行包装密封性测定。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

VeriPac455-M5型真空衰减检漏仪(美国PTI公司);FCO210型流量计(英国Furness公司);HVA 110型高压灭菌锅(日本Hirayama公司);ESCO AC2-4S1型生物安全柜(新加坡ESCO公司);Mettler INB500型恒温培养箱(德国Mettler公司);BX51-32型显微镜(日本Olympus公司);MFY-HS型智能密封仪(济南三泉中石实验仪器有限公司)。

1.2 试剂

中硼硅玻璃管制注射剂瓶(批号为220092001),抗生素瓶用铝塑组合盖(批号为S2009001),注射液用卤化丁基橡胶塞(溴化,批号为S200811501),均购自山东力诺特种玻璃股份有限公司;铜绿假单胞菌[中国食品药品检定研究院,编号为CMCC(B)10104,代数为3];

胰酪大豆胨液体培养基(批号为20200903),绿脓菌素测定培养基(批号为20201012),均购自青岛高科技工业园海博生物技术有限公司;劳拉西洋注射液(江苏恩华药业股份有限公司,规格为每支1 mL:2 mg,批号分别为SLZ220901,SLZ220902,SLZ220903)。

2 方法与结果

2.1 样品制备

阳性样品:参照ASTM F2338-09,采用激光打孔法制备名义孔径为3,5,10 μm 的阳性样品,并通过流量计校准孔径大小,结果见表1和图1。向空阳性瓶中分别加入1 mL劳拉西洋注射液,轧盖,密封,即得真空衰减法阳性样品。在无菌环境下,向空阳性瓶中加入1 mL无菌胰酪大豆胨液体培养基,轧盖,密封,即得微生物挑战法阳性样品。

表1 不同孔径阳性样品校验结果(μm)

Tab. 1 Results of positive samples with different pore sizes (μm)

名义孔径	不确定度(K)	校准孔径									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3 μm	2	3.29	3.48	2.49	3.37	3.60	3.77	3.79	3.00	3.33	2.72
5 μm	2	5.26	4.93	4.95	4.81	4.32	4.55	4.53	5.01	4.39	4.77
10 μm	2	9.07	10.32	10.88	10.36	10.49	11.27	10.97	9.24	11.77	10.97

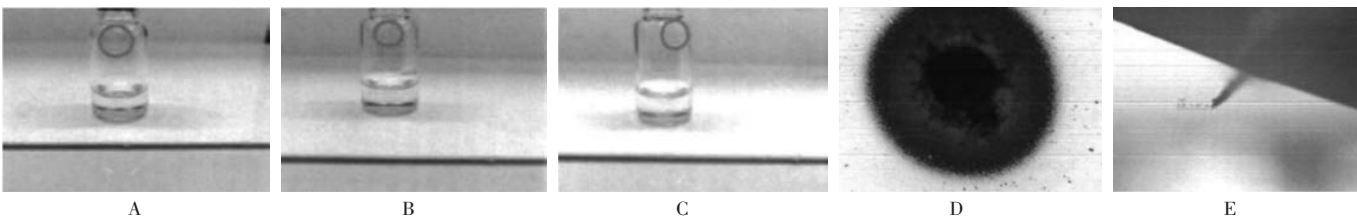
阴性对照样品:选用流量计模拟孔径进行样品线性研究,流量计流量与漏孔孔径对应关系见表2。以泄露量($X, \text{cc/min}$)为横坐标、差压平均值(Y, Pa)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 474.72X + 17.82$,结果表明线性良好($R^2 = 0.9996, n = 6$)。取生产线上生产的完好产品,经流量计检测,取泄漏量为0 cc/min 的样品,即得真空衰减法阴性对照样品。在无菌环境下,向药品包装中加入1 mL无菌胰酪大豆胨液体培养基,轧盖,密封,经流量计检测,取泄漏量为0 cc/min 的样品,即得微生物挑战法阴性对照样品。

2.2 真空衰减法参数选择

对测试压力(真空度)、平衡时间(保压时间)、测试时间、泄压时间进行优化,参数见表3。

2.3 方法学验证

泄漏阈值(P/F值)确定:以绝压值和差压值为依



A - C. 阳性样品(名义孔径分别为3,5,10 μm) D - E. 漏孔照片

图1 不同孔径激光打孔阳性样品

A - C. Positive samples (with nominal pore sizes of 3,5, and 10 μm , respectively) D - E. Photos of laser perforation leakage

Fig. 1 Positive samples with different pore sizes by laser drilling

表 2 流量计流量与漏孔孔径对照表(cc/min)

Tab. 2 Correspondence between the flow rate of the flow meter and the diameter of the leakage hole (cc/min)

漏孔孔径	流量计流量	漏孔孔径	流量计流量
0 μm	0	3.75 μm	0.12
2 μm	0.03	5 μm	0.22
3 μm	0.08	10 μm	0.86

表 3 劳拉西洋注射液真空衰减法检测参数

Tab. 3 Detection parameters of Lorazepam Injection by the vacuum decay method

测试周期	真空度(mbar)	保压时间(s)	测试时间(s)	泄压时间(s)
Cycle 1	5	4.0		
Cycle 2	1.4	3.0	16.0	4.0

据,以劳拉西洋注射液为阴性样品进行测试,共测试 3 d,每天测试 30 支,总共不少于 90 次。结果阴性对照样品的平均绝压值为 433.8 mbar,平均差压值为 14.0 Pa,标准偏差(σ)分别为 0.5 和 0.6。按“平均值 + 6 σ ”进行计算,绝压 P/F 阈值为 436.8 mbar,差压 P/F 阈值为 17.6 Pa。详见表 4。后续检测样品时,若绝压检测值大于绝压 P/F 阈值或差压检测值大于差压 P/F 阈值时,则判定为“泄漏”;反之,则判定为“不泄漏”(大漏样品通过绝压 P/F 阈值来判断)。

表 4 阴性样品压力检测结果(n=30)

Tab. 4 Results of the pressure test of negative samples (n=30)

时间	差压		绝压	
	$\bar{X}$ (Pa)	RSD(%)	$\bar{X}$ (mbar)	RSD(%)
第 1 天	13.4	2.0	433.2	0.1
第 2 天	14.5	3.6	433.9	0.1
第 3 天	14.1	2.6	434.2	0.1

准确度试验:将 5 支阴性对照样品和不同孔径的阳性样品各 4 支随机混合,分 3 个时间段(T_1, T_2, T_3)进行检测,记录泄露情况。阴性对照样品的检测结果为不泄漏(-)时为准确,阳性样品为泄漏(+)时为准确。结果阴性对照样品的检测结果均为不泄漏,名义孔径为 3, 5, 10 μm 的阳性样品的检测结果均为泄漏,表明方法准确度为 100.00%。详见表 5。

表 5 准确度试验结果

Tab. 5 Results of the accuracy verification test

样品	测试总数(支)	泄漏数(支)	检出率(%)
阴性对照样品	15	0	100.00
阳性样品(3 μm)	12	12	100.00
阳性样品(5 μm)	12	12	100.00
阳性样品(10 μm)	12	12	100.00

重复性试验:将 5 支阴性对照样品和不同孔径的阳性样品各 4 支随机混合,分 3 个时间段(T_1, T_2, T_3)进行

检测,记录差压值和绝压值。结果重复性试验的 RSD 均小于 10%,表明方法重复性良好,能满足样品的密封完整性检测。详见表 6。

表 6 重复性试验结果

Tab. 6 Results of the repeatability test

样品	差压(Pa)				差压 RSD(%)	绝压(mbar)				绝压 RSD(%)
	T_1	T_2	T_3	$\bar{X}$		T_1	T_2	T_3	$\bar{X}$	
阴性对照	13.5	13.1	13.9			432.3	433.2	433.2		
样品	11.6	13.6	12.3			431.8	433.1	432.8		
	12.1	13.1	13.8	13.14	5.85	432.2	432.1	431.9	432.50	0.14
	12.2	13.5	13.3			431.5	432.2	432.3		
	13.9	13.0	14.2			433.1	433.4	432.4		
阳性样品	31.5	29.6	28.5			433.4	433.8	434.5		
(3 μm)	25.2	25.2	24.5			433.3	433.9	433.7		
	29.6	25.1	27.6	27.85	8.81	433.2	434.1	434.5	434.00	0.16
	27.8	28.1	31.5			433.7	434.1	435.8		
阳性样品	53.2	49.3	47.1			433.5	432.4	432.9		
(5 μm)	49.3	47.9	48.8			432.2	433.3	433.1		
	56.1	54.8	56.5	52.29	7.14	433.5	433.5	433.6	433.27	0.13
	55.3	51.6	57.6			433.3	433.7	434.2		
阳性样品	350.2	350.7	346.5			432.3	433.7	433.1		
(10 μm)	375.2	372.9	374.5			432.8	434.1	432.5		
	313.9	301.5	294.3	339.37	8.41	433.6	432.5	432.4	432.94	0.14
	309.5	340.4	342.8			433.4	432.6	432.3		

中间精密度试验:将 5 支阴性对照样品和不同孔径的阳性样品各 4 支随机混合,由不同试验人员连续检测 2 d(D_1, D_2),记录差压值和绝压值。结果中间精密度试验的 RSD 均小于 10%,表明方法中间精密度良好,能满足样品的密封完整性检测。详见表 7。

检测限确定:由准确度和精密度试验结果可知,本研究中建立的方法检测限为 3 μm。

大漏样品测定:以装有 1 mL 劳拉西洋注射液但不轧盖、密封的中硼硅玻璃管制注射剂瓶作为大漏样品(孔径为 9 mm),对大漏样品进行检测,记录泄露情况,泄漏记作“+”,未泄漏记作“-”。共测试 5 支大漏样品,结果均泄漏,检出率为 100.00%,表明方法的检测范围较宽,即不小于 3 μm。详见表 8。

耐用性试验:对表 3 确定的检测参数进行微调,测试阳性样品和阴性对照样品,记录泄漏情况,泄漏记作“+”,未泄漏记作“-”。通过对测试压力(真空度)、平衡时间(保压时间)、测试时间进行微调,阴性对照样品和不同孔径阳性样品检出率均为 100.00%,表明方法耐用性良好。详见表 9。

2.4 真空衰减法与微生物挑战法比较

菌悬浮液制备:药品包装系统内外均为有氧环境,应选择需氧菌作为微生物挑战法测试的目标菌

表 7 中间精密度试验结果
Tab. Results of the intermediate precision test

样品	差压(Pa)		差压		绝压(mbar)		绝压	
	D ₁	D ₂	$\bar{X}$	RSD(%)	D ₁	D ₂	$\bar{X}$	RSD(%)
阴性对照 样品	14.3	14.5			432.3	432.5		
	11.7	14.4			435.4	428.6		
	12.8	13.7	13.22	8.14	439.8	430.3	432.02	0.09
	13.1	13.6			431.7	433.2		
	12.6	11.5			430.8	425.6		
阳性样品 (3 μm)	31.6	32.2			432.6	432.6		
	25.7	25.8	28.21	8.93	431.8	432.1	432.44	0.12
	27.6	26.3			433.2	431.8		
	27.6	28.9			432.9	432.5		
	56.6	49.0			432.3	432.5		
阳性样品 (5 μm)	49.6	48.4	52.65	7.51	431.6	432.4	432.35	0.09
	58.3	56.1			432.7	432.2		
	53.5	49.7			432.2	432.9		
	350.2	346.6			432.6	432.3		
	375.2	369.9	338.36	8.36	432.8	432.7	432.76	0.09
阳性样品 (10 μm)	313.9	298.5			433.6	432.9		
	309.5	343.1			432.7	432.5		

表 8 大漏样品测定结果
Tab. 8 Detection results of large leakage samples

参数	大漏样品				
	1	2	3	4	5
绝压(mbar)	453.0	453.3	453.6	453.4	453.5
差压(Pa)	0	0	0	0	0

表 9 耐用性试验结果
Tab. 9 Results of the durability test

样品	真空度		保压时间		测试时间		检出率 (%)
	+0.1 mbar	-0.1 mbar	+0.1 s	-0.1 s	+1.0 s	-0.1 s	
阴性对照样品	-	-	-	-	-	-	100.00
阳性样品(3 μm)	+	+	+	+	+	+	100.00
阳性样品(5 μm)	+	+	+	+	+	+	100.00
阳性样品(10 μm)	+	+	+	+	+	+	100.00

株^[12-13]。铜绿假单胞菌是一种革兰阴性需氧杆菌,菌长为 1.5~3.0 μm、宽为 0.5~0.8 μm,体积和尺寸均较小,易从漏孔侵入,故选择铜绿假单胞菌作为目标菌株^[14-15]。取铜绿假单胞菌 ATCC 27853 适量,接种于 10 mL 无菌胰酪大豆胨液体培养基,35℃、180 r/min 振荡培养 6 h,取少量菌液,用无菌生理盐水进行梯度稀释,采用菌落计数法进行计数,菌悬液浓度应不低于 10⁵ cfu/mL^[16]。

微生物侵入试验:将阳性样品(名义孔径分别为 3, 5, 10 μm)和阴性对照样品完全浸泡在铜绿假单胞菌菌悬液中,置智能密封仪的压力仓内,于负压压力 -60 kPa、

负压时间 5 min、正压压力 +80 kPa、正压时间 10 min 的条件下进行微生物侵入试验。侵菌试验结束后,将阴性对照样品和阳性样品置 35℃培养箱中培养 14 d,逐日观察并记录。结果当阳性样品名义孔径分别为 3, 5, 10 μm 时,微生物侵入率分别为 70.00%, 90.00%, 100.00%;阴性对照样品微生物侵入率为 0。详见表 10。

表 10 微生物挑战法检测结果
Tab. 10 Results of the microbiological challenge method

样品	试验编号	第1天	第7天	第14天	样品	试验编号	第1天	第7天	第14天
阴性对照样品	K1-K10	-	-	-		5-6	+	+	+
阳性样品	3-1	-	-	-		5-7	+	+	+
(3 μm)	3-2	+	+	+		5-8	-	-	-
	3-3	+	+	+		5-9	+	+	+
	3-4	+	+	+		5-10	+	+	+
	3-5	+	+	+	阳性样品	10-1	+	+	+
	3-6	+	+	+	(10 μm)	10-2	+	+	+
	3-7	+	+	+		10-3	+	+	+
	3-8	-	-	-		10-4	+	+	+
	3-9	+	+	+		10-5	+	+	+
	3-10	-	-	-		10-6	+	+	+
阳性样品	5-1	+	+	+		10-7	+	+	+
(5 μm)	5-2	+	+	+		10-8	+	+	+
	5-3	+	+	+		10-9	+	+	+
	5-4	+	+	+		10-10	+	+	+
	5-5	+	+	+					

检出率比较:真空衰减法和微生物挑战法对劳拉西洋注射液包装密封性检出结果见图 2。结果表明,真空衰减法灵敏度较微生物挑战法更高,更有利于确保劳拉西洋注射液的包装密封性。

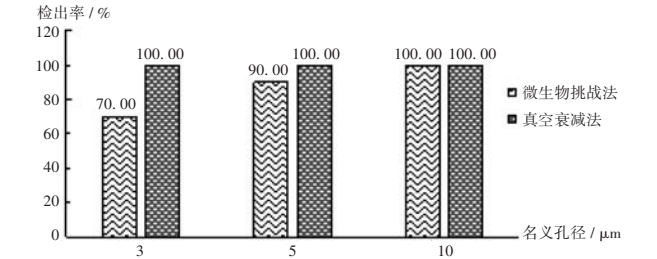


图 2 真空衰减法与微生物挑战法检出率比较
Fig. 2 Comparison of detection rates between the vacuum decay method and the microbial challenge method

2.5 加速试验

采用劳拉西洋注射液(规格为每支 1 mL:2 mg,批号分别为 SLZ220901, SLZ220902, SLZ220903)模拟市售包装,进行 3 个月的加速试验,温度为(40±2)℃,相对湿度为(75±5)%。采用本研究中建立的真空衰减法检测劳拉西洋注射液的包装密封性,泄漏记作“+”,未泄漏记作“-”。结果 3 批样品均未泄漏,表明市售劳拉

西洋注射液(规格为每支1 mL:2 mg)具有良好的密封完整性。详见表11。

表11 加速试验结果

Tab. 11 Results of the accelerated test

差压(Pa)			绝压(mbar)		
SLZ220901	SLZ220902	SLZ220903	SLZ220901	SLZ220902	SLZ220903
13.9	15.3	14.4	434.9	434.9	435.0
13.6	14.6	13.9	434.7	434.7	434.6
13.7	13.3	13.7	434.6	434.7	435.1
13.4	13.8	13.9	434.5	434.6	434.7
12.9	13.9	13.8	434.7	434.5	435.0
13.4	14.0	14.2	434.2	434.7	435.0
13.2	14.1	13.7	434.4	434.8	434.9
13.7	13.7	14.0	434.4	434.6	434.2
13.7	13.8	14.3	434.5	434.7	434.9
14.2	13.9	13.6	434.8	434.7	435.0
14.1	14.0	13.8	434.6	434.6	434.4
14.4	13.8	13.4	434.8	434.7	434.8
13.6	14.0	13.9	434.9	434.7	434.9
13.8	14.1	13.3	435.2	435.1	435.0
13.5	14.6	14.0	434.3	434.8	434.7
13.3	13.8	14.0	435.0	434.4	434.8
13.1	12.2	13.9	434.9	435.1	434.9
13.4	13.3	14.2	435.0	434.5	434.7
13.5	14.0	13.2	434.4	434.7	435.1
13.6	13.5	13.5	434.7	434.4	434.8

3 讨论

本研究中参照 USP 1207 和 ASTM F2338 - 09 建立了测定劳拉西洋注射液包装密封性的真空衰减法的检测参数,即真空度 5 mbar、保压时间 4.0 s(Cycle 1),真空度 1.4 mbar、保压时间 3.0 s、测试时间 16.0 s、泄压时间 4.0 s(Cycle 2)。采用该方法对阴性对照样品进行多次检测,确认泄漏阈值为绝压 P/F 阈值 436.8 mbar、差压 P/F 阈值 17.6 Pa。经测试,当阳性样品名义孔径为 3 μm 及以上时,真空衰减法检出率均为 100.00%。采用铜绿假单胞菌 ATCC 27853 进行微生物挑战试验,经测试,当阳性样品名义孔径为 3, 5, 10 μm 时,侵入率分别为 70.00%, 90.00%, 100.00%。本研究中针对劳拉西洋注射液建立的真空衰减法灵敏度为 3 μm ,较微生物挑战法的灵敏度更高,该方法可在不破坏产品及其包装的基础上有效保障劳拉西洋注射液的密封完整性,确保劳拉西洋注射液的质量符合要求,保障其在有效期内安全、可控,并为其类似包装的药品检测提供参考。

参考文献

[1] 国家食品药品监督管理局,中华人民共和国公安部,中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品药品监管总

局 公安部 国家卫生计生委关于公布麻醉药品和精神药品品种目录的通知[A/OL]. (2013 - 11 - 11)[2023 - 08 - 23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20131111120001419.html>.

- [2] MRAZIK MJ, MRAZIK T. Lorazepam Injection[J]. Nursing, 1990, 20(8):30.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于发布生物制品稳定性研究技术指导原则的通告(2015 年第 10 号)[A/OL]. (2015 - 04 - 15)[2023 - 08 - 23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20150415120001189.html>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《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 3 个文件的通告(2020 年第 2 号)[A/OL]. (2020 - 05 - 14)[2023 - 08 - 23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11>.
- [5] 封二飞,张筱宜,赵明. 无菌药品容器密封完整性检测方法对比研究[J]. 中国药业, 2021, 30(14):51 - 54.
- [6] 张艳慧. 无菌制剂容器密封性测试方法[J]. 化工设计通讯, 2018, 44(8):124.
- [7] 王冬伟,张磊,张祥龙,等. 真空衰减法测试西林瓶药品包装的密封完整性[J]. 中国药事, 2020, 34(5):589 - 595.
- [8] 陈江,王俊苏,关天横,等. 注射剂包装密封完整性检测技术研究进展[J]. 中国药业, 2021, 30(2):5 - 11.
- [9] 王冬伟,张博,于晓慧,等. 真空衰减法测试无菌药品包装密封完整性过程中关键参数的考察[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(2):268 - 276.
- [10] The United States Pharmacopeial Convention. < 1207 > Package Integrity Evaluation - Sterile Products [EB/OL]. [2023 - 08 - 23]. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99926_01_01.
- [11] American Society of Testing Materials. Standard Test Method for Nondestructive Detection of Leaks in Packages by Vacuum Decay Method (F2338 - 09) [EB/OL]. (2020 - 12 - 02)[2023 - 08 - 23]. <https://www.astm.org/f2338-09r20.html>.
- [12] 常晓强,刘海鹏,智晓日. 色水法、真空衰减法及微生物挑战法在密封性测试中的研究分析[J]. 计量与测试技术, 2022, 49(11):23 - 25.
- [13] 史春辉,尹翔,张肖宁,等. 包材密封性微生物挑战法实验方案探讨[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(11):1181 - 1185.
- [14] 徐涵,潘超,黄竞,等. 铜绿假单胞菌 waaL 突变体构建及糖基化系统的建立[J]. 生物技术通讯, 2020, 31(6):634 - 640.
- [15] 赵妮,柯俊,汪宏良,等. 铜绿假单胞菌感染的药物治疗进展[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(14):1982 - 1984.
- [16] MOGHIMI N, KIM SJ, PARK SI. Assessing of Flexible Packaging Integrity: Using the Aerosolization Bacteria[J]. Packaging Technology and Science, 2016, 29(3):135 - 143.

(收稿日期:2023 - 09 - 11;修回日期:2023 - 10 - 08)