

中图分类号: R955 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0091-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.021



高压放电法检测玻璃安瓿密封性及其影响因素分析*

李小伟¹, 雷秀丽¹, 胡佳音¹, 李辉²

(1. 西安力邦制药有限公司, 陕西 西安 710075; 2. 陕西盛德泰林生物安全技术检测有限公司, 陕西 西安 710077)

摘要:目的 探讨高压放电法检测玻璃安瓿密封性的影响因素。方法 通过高压放电法的方法学考察及影响因素试验, 分析包装中的药液, 安瓿的材质、厚度、外观, 空气湿度与样品表面水分对检测结果的影响。结果 该方法的准确度为100%, 重复性和中间精密度试验结果的RSD均小于10%, 检测限为3.573 μm, 耐用性良好。影响因素试验中, 5种药液、2类安瓿的材质(低硼硅玻璃、中硼硅玻璃)对检测结果无显著影响, 而安瓿的厚度、外观及空气湿度与样品表面水分均对电流值有不同程度影响。结论 高压放电法用于玻璃安瓿包装系统密封性检测试验时应关注安瓿厚度、安瓿外观、空气湿度、样品表面水分等因素对电流测定结果的影响, 以提高该方法的准确性。

关键词: 包装系统密封性; 高压放电法; 玻璃安瓿; 小容量注射剂

Package Integrity Test of Glass Ampoules and Its Influencing Factors by High - Voltage Leak Detection Method

LI Xiaowei¹, LEI Xiuli¹, HU Jiayin¹, LI Hui²

(1. Xi'an Libang Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710075; 2. Shaanxi Shengde Tellin Biosafety Technology Testing Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710077)

Abstract: Objective To investigate the factors affecting the package integrity of glass ampoules by high - voltage discharge method. **Methods** The effects of the liquid in the package, ampoule material, ampoule thickness, ampoule appearance, air humidity, and surface moisture of samples on the detection results were analyzed through methodological investigation and influencing factor experiments by using high - voltage discharge method. **Results** The accuracy of the method was 100%, and the RSDs of repeatability and intermediate precision test results were lower than 10%. The limit of detection (LOD) was 3.573 μm, and the durability was good. In the influencing factor experiment, five kinds of liquid medicine and two kinds of ampoule material (low -

*基金项目: 陕西省科技计划项目[2023-CX-PT-42]。

第一作者: 李小伟, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药品生产质量管理, (电子信箱)839216481@qq.com。

1234 - 1238.

[2] 崔春婷. 观察中药黄芪的药理作用及临床应用效果[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(5): 188 - 189.

[3] 李雪, 赵婧含, 吴文轩, 等. 桂枝的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(5): 111 - 114.

[4] 马艳春, 范楚晨, 冯天甜, 等. 茯苓的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(12): 108 - 111.

[5] 李卫霞. 陈皮的药理分析及临床应用研究[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(10): 1521 - 1522.

[6] 肖先, 李春燕, 刘晓龙, 等. 甘草的主要化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(3): 280 - 285.

[7] 滕力庆, 周涛, 王晓, 等. 太子参化学成分及其药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2021, 30(1): 73 - 79.

[8] 王嘉昀, 高祖, 高琳, 等. 经方柴胡加龙骨牡蛎汤的研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 29 - 36.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 315 - 316.

[10] 姜辉, 顾胜龙, 张玉婷, 等. 黄芪化学成分和药理作用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(5): 93 - 96.

[11] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(1): 76 - 82.

[12] 王祯, 张俊令, 焦宏基, 等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 917 - 924.

[13] 胡彬, 昌秦芬, 喻贵英, 等. 炙甘草合剂质量标准研究[J]. 海峡药学, 2023, 35(2): 42 - 44.

[14] 郭承军, 张宁, 迟名锋, 等. 太子参薄层色谱定性鉴别方法研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(1): 84 - 87.

[15] 刘柳毅, 刘丽君, 纪秋凤, 等. 复方苓桂颗粒薄层色谱鉴别研究[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(5): 52 - 57.

[16] 李萍, 曾金, 欧人豪, 等. 参芪益气口服液质量标准研究[J]. 中国药业, 2022, 31(1): 80 - 84.

[17] 罗群, 杨思进, 蒲清荣, 等. 清肺排毒合剂(新冠1号)质量标准研究[J]. 中国药业, 2020, 29(21): 52 - 55.

[18] 邱婧, 彭玲娜, 李瑞莲, 等. 滋肾健脑口服液质量标准的提高[J]. 中国药师, 2019, 22(11): 2090 - 2093.

(收稿日期: 2023-07-20; 修回日期: 2024-04-01)

borosilicate glass, medium - borosilicate glass) had no significant effect on the detection results, while the thickness, appearance, air humidity, and surface moisture of samples had different degrees of influence on the current value. **Conclusion** When using high - voltage discharge method for the package integrity test of glass ampoule, attention should be paid to the influence of ampoule thickness, ampoule appearance, air humidity, surface moisture of samples and other factors on the detection results of the current, in order to improve the accuracy of the method.

Key words: package integrity; high - voltage discharge method; glass ampoules; small volume injection

包装系统密封性是指包装系统防止内容损失、微生物侵入、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。药品包装系统密封性是关乎药品质量的重要性能。美国、欧盟、日本、澳大利亚等国家/地区均颁布了法律法规,要求注射剂有良好的包装系统密封性^[1]。我国也出台了相关法规,对注射剂包装系统密封性提出了要求。《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(GMP)附录无菌药品^[2]规定了无菌药品包装容器的密封应经过验证,《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》^[3]提出了包装系统密封性验证要求。《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》^[4]提供了密封性研究指导原则。容器密封完整性检测已成为注射剂生命周期内质量控制研究的重点,也是一致性评价关注的热点。常用检测方法包括微生物挑战法、色水法、高压放电法、真空衰减法等,其中高压放电法是一种基于有无漏孔下容抗特性差异的密封性检测方法,在容器上加载高压电,有漏孔时电流会显著增大,此时可通过设置阈值来判断容器的密封性,具有无损、可靠的优点^[5-6],适用于安瓿的包装系统密封性检查。本研究中对检测小容量注射剂玻璃安瓿密封性的高压放电法进行了方法学考察,同时结合生产实际,对可能影响检测结果的药液,安瓿的材质、厚度、外观,空气湿度与样品表面水分等因素进行了分析,以进一步提高高压放电法检测玻璃安瓿密封性的科学性和准确性。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

VLG60型高压放电检漏机(楚天科技股份有限公司);10 mL中硼硅玻璃安瓿(生产企业A,批号分别为230311009,240311037;生产企业B,批号为20230903;

生产企业C,批号为24012319);10 mL低硼硅玻璃安瓿(生产企业B,批号为20240402);20 mL中硼硅玻璃安瓿(生产企业A,批号为240311017)。

1.2 试药

丙泊酚乳状注射液、丙泊酚中/长链脂肪乳注射液、前列地尔注射液、盐酸氨溴索注射液、0.9%氯化钠注射液(小容量注射剂,编号分别为1号、2号、3号、4号、5号)。

2 方法与结果

2.1 样品制备

取1号药液与生产企业A的10 mL中硼硅玻璃安瓿(批号为230311009)进行高压放电法方法学考察。采用激光打孔,分别在安瓿瓶身、瓶颈、瓶头、瓶底制备名义孔径为3.75,5,8 μm 的空阳性样品瓶,并在21.0 $^{\circ}\text{C}$ 、0.1 mbar压力下测量对应的气体流量,与流量标准孔径比对,计算有效计量孔径,结果见表1。向空阳性样品瓶中分别加入1号药液约10 mL,封口,作为阳性样品。取空安瓿,分别加入药液,封口,作为阴性样品。

2.2 高压放电法参数选择

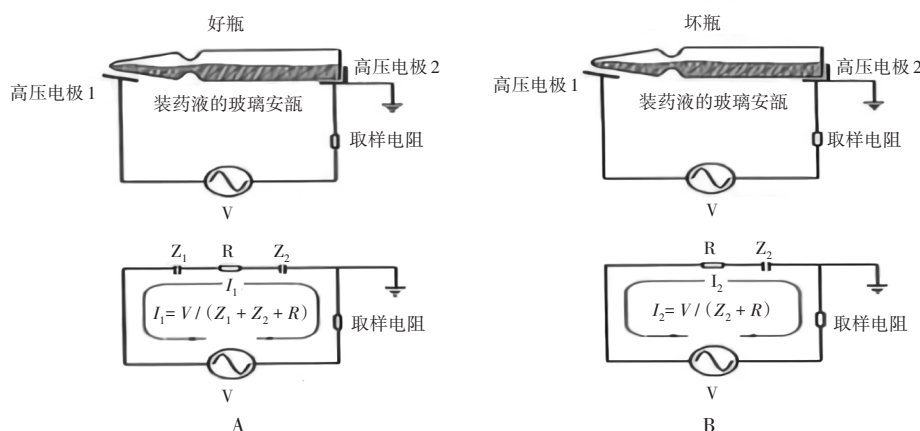
安瓿高压放电检漏方法见图1。其中,V为高频高压检测电源,两端分别连接发射极和接收极; Z_1 和 Z_2 分别为电极和溶液间的电容所产生的容抗值(因绝缘瓶壁的隔断,电极不能和溶液接触,故产生电容);R为溶液的电阻值,当容器不泄漏时则产生感应微电流 I_1 ,当容器泄漏时则瓶壁和电极间的电容消失,由电容产生的容抗为0,回路产生较大的微电流 I_2 。通过比较微电流的大小判断容器是否泄漏。

分别检测10 mL中硼硅玻璃安瓿装1号药液的阴性样品和阳性样品,选取阴性样品和阳性样品电流差值较大的电压值作为电压设定值,选取阴性样品电流

表1 不同孔径空阳性样品瓶校验孔径(μm)

Tab. 1 Verify apertures of empty positive samples with different apertures (μm)

名义孔径	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3.75 μm	3.853	4.633	4.565	4.136	3.573	4.027	4.382	4.541	4.087	4.039	4.575	4.100
5 μm	5.155	5.526	5.055	5.225	5.209	5.099	5.159	5.405	5.514	5.071	5.200	5.057
8 μm	8.589	7.772	8.700	8.503	8.046	8.918	7.055	7.390	7.473	7.879	7.892	8.053



A. 检测未泄漏 B. 检测泄漏

图1 安瓿高压放电检漏方法

A. Undetected leakage B. Detected leakage.

Fig. 1 Leak detection method of ampoule with high - voltage discharge

最大值的1.3~1.5倍作为瓶身、瓶颈、瓶头、瓶底各工位的电流上限值。检测参数见表2。

表2 高压放电法检测参数

Tab. 2 Detection parameters of high - voltage discharge method

参数	瓶身	瓶颈	瓶头	瓶底
电压(kV)	17	17	18	16
电流上限(μA)	700~800	870~1 000	960~1 100	440~540

2.3 方法学考察

准确度试验:将20支阴性样品和12支不同孔径(3.75, 5, 8 μm)和不同部位(瓶身、瓶颈、瓶头、瓶底)的阳性样品随机混合,分别进行检测,记录检测情况。检测结果阴性样品应为不泄漏,阳性样品应为泄漏。检测结果显示,阴性样品均为不泄漏,孔径为3.75, 5, 8 μm的阳性样品均为泄漏,检出率为100%,表明方法准确度良好。

检测限确定:由准确度试验结果可知,本方法能检出的最小阳性样品孔径为3.573 μm,故检测限为3.573 μm。

重复性试验:由于高压放电法阳性样品瓶测试电流与泄漏孔径无线性关系,故重复性试验以阴性样品进行测试。将5支阴性样品分3个时间段进行检测,记录检测电流值。结果安瓿瓶身、瓶颈、瓶头、瓶底的平均电流分别为595.07, 547.47, 722.47, 324.87 μA, RSD分别为2.25%, 4.97%, 4.66%, 7.52% (n = 15),表明方法重复性良好。

中间精密度试验:由于高压放电法阳性样品瓶测试电流与泄漏孔径无线性关系,故中间精密度试验以阴性样品进行测试。取5支阴性样品,由3名试验人员进行检测,记录检测电流值。结果安瓿瓶身、瓶头、瓶颈、瓶底的平均电流分别为599.47, 554.33, 725.80, 329.40 μA, RSD分别为2.96%, 4.91%, 4.58%, 7.26%

(n = 15),表明仪器中间精密度良好。

耐用性试验:微调表2中的检测参数,分别将电压改变±1 kV,电流上限值改变±40 μA,将阴性样品及孔径为3.75, 5, 8 μm的阳性样品随机混合后进行检测。检测结果显示,阴性样品均为不泄漏,阳性样品均为泄漏,检出率为100%,表明方法耐用性良好。

2.4 影响因素试验

2.4.1 药液

研究指出,高压放电法要求容器中的药液电导率至少应为5 μS/cm^[7]。取5种药液(电导率分别为364, 403, 113.4, 13.88 × 10³, 14.65 × 10³ μS/cm,依次编号为1号、2号、3号、4号、5号),备用。取生产企业A的10 mL中硼硅玻璃安瓿(批号为240311037)20支,依次加入1号至5号药液,封口,检测无泄漏,作为阴性样品。检测不同药液阴性样品的电流值,以20支药液作为1组,每组样品取20支连续检测3次,计算每组药液阴性样品的平均电流及RSD。结果瓶身、瓶颈、瓶头、瓶底阴性样品电流值的RSD均小于10%,表明数据重复性良好。详见表3。

2.4.2 安瓿材质

取10 mL中硼硅玻璃安瓿(批号为20230903)和10 mL低硼硅玻璃安瓿(批号为20240402),各20支,分别加入1号药液,封口,检测无泄漏,作为阴性样品。以不同安瓿材质(中硼硅玻璃、低硼硅玻璃)样品为1组,每组样品取20支连续检测3次。结果中硼硅玻璃、低硼硅玻璃阴性样品瓶身、瓶颈、瓶头、瓶底电流值的RSD均小于10%,表明数据重复性良好。详见表4。同一生产企业相同药液的中硼硅和低硼硅玻璃安瓿的阴性样品电流无明显差异,这可能与玻璃安瓿的绝缘性能较好有关^[8]。中硼硅和低硼硅玻璃安瓿所含成分一致,仅硼

表3 不同药液阴性样品电流检测结果 ($n = 60$)

Tab. 3 Current values of negative samples with different medicinal solutions ($n = 60$)

检测工位	项目	1号	2号	3号	4号	5号
瓶身	电流(μA)	600	600	583	600	609
	RSD(%)	2.98	3.14	2.87	3.43	3.98
瓶颈	电流(μA)	544	561	541	575	572
	RSD(%)	5.29	3.58	3.81	3.87	4.49
瓶头	电流(μA)	720	710	721	615	563
	RSD(%)	4.66	3.46	3.84	5.02	4.72
瓶底	电流(μA)	324	335	310	350	351
	RSD(%)	7.91	5.55	6.86	8.01	7.05

表4 不同安瓿材质阴性样品电流检测结果 ($n = 60$)

Tab. 4 Current values of negative samples of different ampoule materials medicine ($n = 60$)

检测工位	项目	中硼硅玻璃	低硼硅玻璃
瓶身	电流(μA)	620	619
	RSD(%)	2.84	2.93
瓶颈	电流(μA)	567	572
	RSD(%)	5.60	3.42
瓶头	电流(μA)	732	791
	RSD(%)	4.25	7.26
瓶底	电流(μA)	330	332
	RSD(%)	9.93	6.55

硅含量有差异,故在高压放电法检漏中未见明显差异。

2.4.3 安瓿厚度

分别取生产企业A、生产企业B、生产企业C(批号分别为240311037,20230903,24012319)的10 mL中硼硅玻璃安瓿各20支,检测安瓿的瓶壁、凹颈、丝壁、底部(见图2 A)。空安瓿中加入1号药液,封口,检测无泄漏,作为阴性样品。以每个生产企业的阴性样品为1组,每组样品取20支连续检测3次,分别计算不同安瓿的瓶身、瓶颈、瓶头、瓶底的平均电流(见图2 B)。结合安瓿厚度与阴性样品电流值进行综合分析,发现相同电压下阴性样品电流值有波动,安瓿厚度较大的阴性样品的电流值相对较小。

2.4.4 安瓿外观

安瓿由玻管加热成形,拉丝成形中,不同生产企业安瓿的颈外径、泡外颈、丝外径、底部深度会有差异。

颈外径:取生产企业A的10 mL中硼硅玻璃安瓿(批号为240311037,颈外径分别为8.5,8.8 mm)和20 mL中硼硅玻璃安瓿(批号为240311017,颈外径分别为8.5,9.5,10.5 mm),加入1号药液,封口,检测无泄漏,作为阴性样品。以不同颈外径的阴性样品为1组,每组样品取20支连续检测3次。结果不同颈外径阴性样

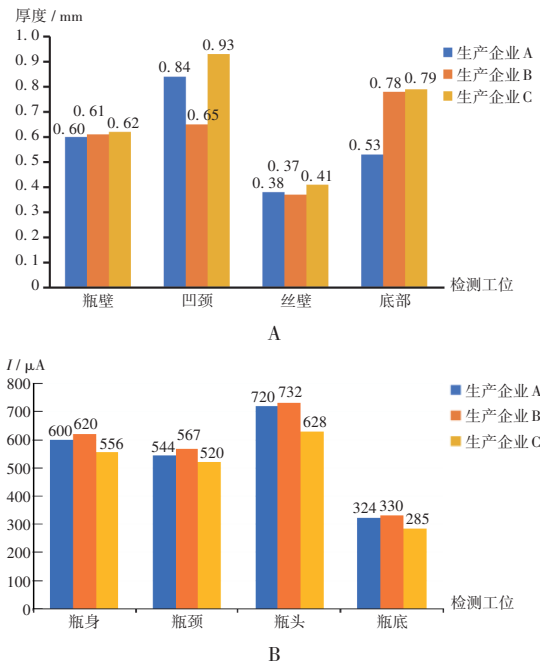


图2 不同生产企业安瓿厚度与阴性样品电流检测结果

A. Ampoule thickness B. Negative sample current value

Fig. 2 Ampoule thickness and negative sample current value of ampoule from different manufacturers

表5 不同颈外径阴性样品瓶颈电流检测结果 ($n = 60$)

Tab. 5 Current values of bottleneck of negative samples with different neck outer diameters ($n = 60$)

规格	颈外径(mm)	瓶颈电流(μA)	瓶颈电流的RSD(%)
10 mL	8.5	544	5.29
	8.8	619	2.03
20 mL	8.5	1 000	3.84
	9.5	1 021	2.96
	10.5	882	4.18

品的瓶颈电流值不同,电流的RSD均小于10%,表明数据重复性良好。详见表5。

底部深度:取生产企业A的10 mL中硼硅玻璃安瓿(批号为240311037,底部深度分别为0.81,0.75,0.58 mm)和20 mL中硼硅玻璃安瓿(批号为240311017,底部深度分别为1.84,2.67,2.00 mm),加入1号药液,封口,检测无泄漏,作为阴性样品。以不同底部深度的阴性样品为1组,每组样品取20支连续检测3次。结果不同底部深度阴性样品的瓶底电流值不同,电流的RSD均小于10%,表明数据重复性良好。详见表6。

2.4.5 空气湿度与样品表面水分

高压放电法测试过程中,空气湿度及样品表面水分导致检测峰值突然变大。空气湿度较大时2个电极间的电阻变小,检测值在其他条件相同的情况下更大;瓶

表6 不同底部深度阴性样品电流检测结果($n = 60$)

Tab. 6 Current values of negative samples with different bottom depths ($n = 60$)

规格	底部深度(mm)	瓶底电流(μA)	瓶底电流的RSD(%)
10 mL	0.81	324	7.91
	0.75	330	9.93
	0.58	285	6.97
20 mL	1.84	584	5.35
	2.67	502	6.59
	2.00	517	6.05

身少许水滴和标签润湿时检测值变大,标签全部湿润时会出现明显拉弧现象,检测值也迅速升高^[9]。基于此,建议检测环境的相对湿度控制在45%~65%范围内,且要避免包装表面出现水分,特别是放置温度较低的样品,取出后在室温下充分平衡,避免测试时包装表面出现冷凝水,检测前应清除表面异物,避免影响检测结果。

2.4.6 影响因素分析

以上研究结果显示,高压放电法检漏的5项因素(药液、安瓿外观、安瓿材质、安瓿厚度、空气湿度与样品表面水分)中,在相同电压下,不同药液电流值无明显差异,相同药液不同安瓿材质电流值无明显差异,但不同安瓿厚度、安瓿外观、空气湿度与样品表面水分均对电流值有不同程度影响。

3 讨论

相比色水法、微生物挑战法等传统方法,高压放电法检测过程无污染,检测电极与药品不直接接触,不使用染色剂,对药品无外源性污染风险,可检出孔径为3.75 μm 以上的裂纹和微孔,并可重复检测,加载于产品的电压时间短、能量低,对小分子化学药品的影响较小,目前已广泛应用于药品生产企业。随着我国医药行业的高质量发展,各项政策与法规的不断完善,仿制药一致性评价及原辅料的关联性审评,药品包装系统由简单的包材质量控制提升至包装功能性研究。药品生产企业对包装容器系统的研究^[10-14]逐渐深入,在保障药品质量安全有效、质量可控的前提下,药品生产企业在进行产品包装设计、包装容器系统研究、包装系统密封性方法开发、变更包装容器供应商时应基于风险评估,按上市后变更指导原则进行相应的包装系统密封性验证。若不同供应商的安瓿厚度和外观不同,药品生产企业应重新进行包装系统密封性方法确认,必要时重新进行方法开发,按相关指导原则^[15]进行方法学考察和研究。同时,检测过程中控制环境湿度,尽量避免包装表面出现水分,以免影响检测结果,做好上市后的变更相关研究工作,持续保证药品生命周期的安全、有效、质量可控。

参考文献

- [1] WARNE NW, MAHLER HC. Challenges in Protein Product Development[M]. Basel: Springer International Publishing AG, 2018:257-290.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[A/OL]. (2011-01-17)[2024-05-23]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm.
- [3] 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)[2024-05-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11>.
- [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《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》和《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》的通告(2020年第33号)[A/OL]. (2020-10-21)[2024-05-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fb6d617f8e8ed59485c1d>.
- [5] The United States Pharmacopieial Convention. USP 43 - NF 38 Volume 5 [M]. Rockville: The United States Pharmacopieial Convention, 2020:8079-8113.
- [6] U. S. Food & Drug Administration. Guidance Documents: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics[EB/OL]. [2024-02-22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics>.
- [7] 曾凡云,李姝洁,李伟,等. 注射剂一致性评价与无菌药品包装系统密封性创新验证[J]. 流程工业, 2020(8):46-48.
- [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] 曹志敏,施小娟,冯婉玉. 高压放电法检测药品包装完整性的研究[J]. 机电信息, 2023(15):85-88.
- [10] 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.
- [11] 施建国,蒋宇丹. 注射剂包装系统的2种密封性检测方法的对比研究[J]. 中国医药工业杂志, 2023,54(10):1493-1495.
- [12] 王冬伟,张博,张翔,等. 无菌药品包装系统密封完整性研究焦点问题的分析[J]. 中国药事, 2022,36(2):133-138.
- [13] 陆维怡,蔡荣. 国内外药品包装系统密封完整性研究与保障药品质量安全的思考[J]. 中国药事, 2021,35(7):828-834.
- [14] 杨梦雨,赵霞,孙会敏. 无菌制剂容器密封完整性检测技术和相关法规研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(3):245-250.
- [15] 国家药典委员会. 关于无菌药品包装系统密封性指导原则标准草案的公示[EB/OL]. (2024-02-19)[2024-05-23]. <https://www.chp.org.cn/#/business/standardDetail?id=65c1c462bd8cb090f452f76c>.

(收稿日期:2024-06-11)