

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)17-0068-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.17.011



真空衰减法检测大容量注射液无菌药品包装密封性

徐相阳, 王 竞, 吴永发, 陈 超, 马彩虹[△]

(扬子江药业集团有限公司, 江苏 泰州 225300)

摘要:目的 建立检测大容量注射液无菌药品包装密封性的真空衰减法。方法 以100 mL大容量注射液无菌药品为阴性样品,以激光打孔制成的3,5,10 μm漏孔大容量注射液为阳性样品,确定其真空衰减法的参数,与微生物侵入法比较,并通过稳定性试验确认产品密封性。结果 确定真空衰减法参数为Cycle1均衡时间2.0 s,测试时间2.0 s,绝压阈值685.8 mbar,差压阈值66.0 Pa;Cycle2抽气时间10.0 s,均衡时间15.0 s,测试时间25.0 s,绝压阈值7.2 mbar,差压阈值75.6 Pa。经方法学验证,检测限、线性、精密度、准确度、重复性及耐用性均适用。真空衰减法的检测灵敏度对应漏孔为3.904 μm,微生物侵入法的检测灵敏度相当于10 μm孔径缺陷。3,5,10 μm阳性样品真空衰减法的检出率分别为50.00%,100.00%,100.00%,微生物侵入法的检出率分别为30.00%,80.00%,100.00%。加速试验结果显示,100 mL大容量注射液放置第0,1,2个月的密封性均良好。结论 所建立的真空衰减法可有效检测大容量注射液无菌药品的包装密封性。

关键词:真空衰减法;大容量注射液;无菌药品;加速试验;包装密封性

Testing the Packaging Seal Integrity of Sterile Large - Volume Parenteral Drugs by the Vacuum Decay Method

Xu Xiangyang, Wang Jing, Wu Yongfa, Chen Chao, Ma Caihong[△]

(Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou, Jiangsu 225300, China)

Abstract: Objective To establish a vacuum decay method for testing the packaging seal integrity of sterile large - volume parenteral drugs. **Methods** The 100 mL sterile large - volume parenteral drugs were used as the negative sample, while vials with laser - drilled holes of 3, 5, and 10 μm large - volume injections were used as positive samples. The parameters of the vacuum decay method were determined and compared with the microbial ingress method. The seal integrity of products was confirmed through stability testing. **Results** The parameters of the vacuum decay method were determined as Cycle1 with an equilibrium time of 2.0 s, a testing time of 2.0 s, an absolute pressure threshold of 685.8 mbar, and a differential pressure threshold of 66.0 Pa; Cycle2 with a pumping time of 10.0 s, an equilibrium time of 15.0 s, a testing time of 25.0 s, an absolute pressure threshold of 7.2 mbar, and a differential pressure threshold of 75.6 Pa. Method validation demonstrated that the detection limits, linearity, precision, accuracy, repeatability, and durability were all suitable. The sensitivity of the vacuum decay method corresponded to a leak size of 3.904 μm, whereas the microbial ingress method had a detection sensitivity equivalent to a 10 μm defect. The detection rates for 3, 5, and 10 μm positive samples using the vacuum decay method were 50.00%, 100.00%, and 100.00%, respectively. The detection rates for the above positive samples using the microbial ingress method were 30.00%, 80.00%, and 100.00%, respectively. The accelerated test results showed that the seal integrity of the 100 mL large - volume parenteral product was good at 0, 1, and 2 months, respectively. **Conclusion** The established vacuum decay method can effectively detect the packaging seal integrity of sterile large - volume parenteral drugs.

Key words: vacuum decay method; large - volume parenteral product; sterile drugs; accelerated test; packaging seal integrity

包装完整性是指包装系统防止内容物损失、微生物侵入及气体(氧气、空气、水蒸气等)或其他物质进

第一作者:徐相阳,男,大学本科,工程师(生物医药化工),研究方向为质量控制,(电子信箱)xuxiangyang@yangzijiang.com。

[△]通信作者:马彩虹,女,硕士研究生,研究方向为药品质量检测,(电子信箱)macaihong0906@163.com。

- [24] Sousa - Lima I, Kim H J, Jones J, et al. Rho - Kinase as a Therapeutic Target for Nonalcoholic Fatty Liver Diseases[J]. Diabetes Metab J, 2021, 45(5): 655 - 674.
- [25] Liu T, Zhang N, Kong L Y, et al. Paeoniflorin alleviates liver injury in hypercholesterolemic rats through the ROCK / AMPK pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 968717.
- [26] Innico G, Gobbi L, Bertoldi G, et al. Oxidative stress, inflam-

mation, and peritoneal dialysis: A molecular biology approach[J]. Artif Organs, 2021, 45(10): 1202 - 1207.

- [27] Davies M R, Lee L, Feeley B T, et al. Lysophosphatidic acid - induced RhoA signaling and prolonged macrophage infiltration worsens fibrosis and fatty infiltration following rotator cuff tears[J]. J Orthop Res, 2017, 35(7): 1539 - 1547.

(收稿日期:2024-08-29;修回日期:2026-02-25)

入,保证药品持续符合安全与质量要求的能力^[1-2]。药品包装系统在产品的整个生命周期中都应保持密封完整性^[3]。《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》等文件的发布与实施^[4],标志着药品包装密封性的研究越来越受到重视。目前,无菌药品包装完整性检测方法主要分为概率性方法和确定性方法(定量)2类^[5],前者包括微生物挑战法、染色侵入法(色水法)等,后者包括高压泄漏检测法(高压放电法)、激光顶空分析法[可调谐半导体激光吸收光谱(TDLAS)技术]、氦气泄漏测试、真空衰减法等^[6]。真空衰减法的核心原理为通过抽真空并监测压力变化来判断包装是否存在泄漏,具有非破坏性、高灵敏度、适用范围广等优点^[7]。曾有研究采用真空衰减法考察了无菌药品包装密封完整性过程中的关键参数^[8]。大容量注射液又称输液,是一种典型的最终灭菌生产的无菌制剂,具有体积大、易发生微生物污染、内毒素污染、微粒污染等特点,污染后的产品会对患者造成严重的不良后果,其包装规格主要为50,100,250,500 mL。为此,本研究中参考文献^[9-10]建立了检测大容量注射液(规格为100 mL)包装密封性的真空衰减法。现报道如下。

1 仪器与材料

1.1 仪器

VeriPac455-M5型真空衰减检漏仪(美国PTI公司);FCO210型流量计,密封性测试仪专用测试腔体(100 mL),均购自上海众林机电设备有限公司。

1.2 材料

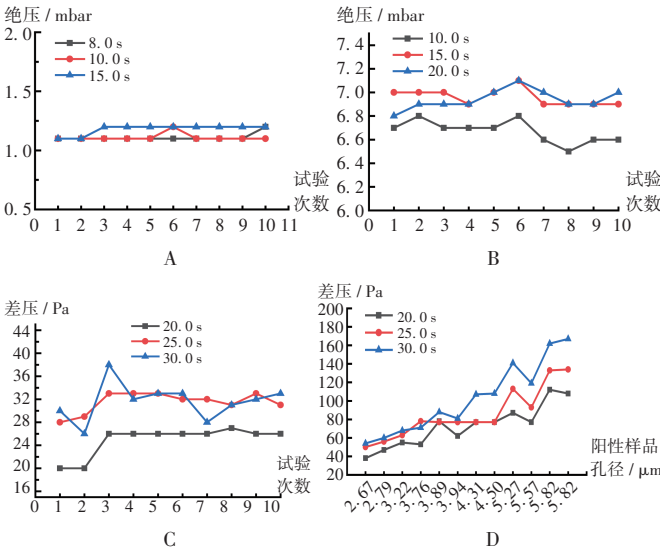
中硼硅玻璃输液瓶(规格为100 mL),注射液用卤化丁基橡胶塞,输液瓶用铝塑组合盖,均购自扬子江药业集团有限公司;中硼硅玻璃输液瓶阳性样品(上海众林机电设备有限公司,漏孔分别为3,5,10 μm);粘质沙雷氏菌(美国模式培养物集存库);胰酪蛋白胨液体培养基(德国Merck公司)。

2 方法与结果

2.1 方法参数选择^[11]

2.1.1 Cycle2 时间参数选择

检测阴性样品(100 mL大容量注射液)时设置不同抽气时间(8.0,10.0,15.0 s),不同均衡时间(10.0,15.0,20.0 s)和不同测试时间(20.0,25.0,30.0 s);检测阳性样品时设置不同测试时间(20.0,25.0,30.0 s)。结果抽气时间为8.0~15.0 s时,绝压基本一致,抽气时间(15.0 s)过久,可能会导致缺陷样品的顶部气体损失而降低方法灵敏度,故抽气时间选择10.0 s,详见图1 A;均衡时间为10.0~15.0 s时,绝压有变化,但均衡时间为15.0~20.0 s时,绝压并无明显变化,故均衡时间选择15.0 s,详见图1 B;测试时间为25.0 s和30.0 s时,



A. 抽气时间对阴性样品绝压的影响 B. 均衡时间对阴性样品绝压的影响 C. 测试时间对阴性样品差压的影响 D. 测试时间对阳性样品差压的影响

图1 时间参数对Cycle2压力的影响

- A. Effect of evacuation time on the absolute pressure of negative samples
B. Effect of equilibrium time on the absolute pressure of negative samples
C. Effect of testing time on the differential pressure of negative samples
D. Effect of testing time on the differential pressure of positive samples

Fig. 1 Effect of time parameters on the Cycle2 pressure

阳性样品的差压无明显差异,测试时间为25.0 s可满足检测要求,故测试时间选择25.0 s,详见图1 C;测试时间为20.0,25.0,30.0 s时,阳性样品差压存在明显差异,测试时间越短,差压值越小,详见图1 D。

2.1.2 泄露阈值确定

真空衰减仪Cycle1系统主要检测范围为大漏至中漏的缺陷样品。多次重复检测相应阴性及阳性样品发现,Cycle1的绝压阈值为 $655.8 + 30 = 685.8$ mbar,大漏样品的绝压最小值(722.2 mbar)大于该值,能检出泄漏;差压阈值为 $26 + 40 = 66$ Pa,中漏样品的差压最小值(296 Pa)大于该值,能检出泄漏。详见表1。

表1 大漏至中漏缺陷样品检测结果

Tab. 1 Detection results of samples with large - leakage to medium - leakage defects				
样品	绝压(mbar)	差压(Pa)	样本量(瓶)	备注
SL	856.7	188	5	大漏
孔径1 mm	722.2	37	5	大漏
孔径100 μm	711.6	296	5	中漏
Sample	655.8	26	100	阴性样品

真空衰减仪Cycle2系统主要检测范围小漏至微漏的缺陷样品。通过重复检测阴性样品及各阳性样品发现,100组阴性样品的平均绝压为5.4 mbar,标准偏差为0.3;平均差压为27 Pa,标准偏差为8.1。按平均值+6倍标准偏差计算,Cycle2的绝压阈值为7.2 mbar,

差压阈值为75.6 Pa,可检测出微漏(5 μm)的缺陷样品。详见表2。通过以上方法开发可确认真空衰减法检测100 mL大容量注射液包装密封性的参数。详见表3。

表2 小漏至微漏缺陷样品检测结果

Tab.2 Detection results of samples with leakage - leakage to micro - leakage defects				
样品	绝压(mbar)	差压(Pa)	样本量(瓶)	备注
孔径40 μm	93.4	821	5	小漏
孔径10 μm	14.5	313	5	微漏
孔径5 μm	8.6	126	5	微漏
孔径3 μm	6.2	48	5	微漏
Sample	5.4	27	100	阴性样品

表3 真空衰减法检测100 mL大容量注射液包装密封性的参数

Tab.3 Detection of parameters of the packing seal integrity of 100 mL large - volume injections by the vacuum decay method					
测试周期	抽气时间(s)	均衡时间(s)	测试时间(s)	绝压(mbar)	差压(Pa)
Cycle1		2.0	2.0	685.8	66.0
Cycle2	10.0	15.0	25.0	7.2	75.6

2.2 样品制备

Maste:无漏孔缺陷样品,由上海众林机电设备有限公司提供,采用有机玻璃制成的实心体,并经检漏仪检测合格,提供检验证书。

空瓶:由100 mL中硼硅玻璃输液瓶,不加胶塞制成。

1 mm漏孔:由约1 mm针头单针刺穿胶塞制成。

350 μm漏孔:由约350 μm针头单针刺穿胶塞制成。

10 μm漏孔(孔径分别为8.425,9.045,10.004,11.001,11.467 μm),5 μm漏孔(孔径分别为4.776,4.872,4.990,5.002,5.117,4.881,5.098 μm),3 μm漏孔(孔径分别为2.460,2.664,3.032,3.721,3.904 μm):由上海众林机电设备有限公司采用激光打孔制成,并经流量计计量校准,提供校准证书。

阴性样品:扬子江药业集团有限公司生产的100 mL大容量注射液无菌药品。为确保其作为阴性对照品的科学性,通过以下4种方式进行验证。1)生产线处于验证过的稳定状态,稳定性考察期间各项理化指标合格;2)无菌检查(依据2020年版《中国药典(四部)》通则1101)结果合格;3)微生物挑战试验验证合格;4)阴性样品($n=100$)的真空衰减值均低于设定的泄漏阈值,重复性良好。

2.3 方法学验证

线性试验:调节流量计分别至0.05,0.11,0.18,0.32,1.20 cc/min,将绝压阈值和差压阈值设置为最大进行测量,平行测量5组,以泄漏流量(X ,cc/min)为横坐标、以Cycle2差压平均值(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y=400.07X+26.414$, $R^2=0.9999$

($n=5$),符合线性要求。

检测限试验:取3 μm(孔径为3.904,3.721 μm)和5 μm(孔径为4.881,5.098 μm)阳性样品,以及调节流量计至0.05,0.11,0.18 cc/min,分3 d检测。结果显示,该设备可100.00%检出孔径为3.904,4.881,5.098 μm和流量为0.18 cc/min的大容量注射液的泄漏。详见表4。

表4 检测限试验结果

Tab.4 Results of the detection limit test			
样品	样本量(瓶)	泄露量(瓶)	检出率(%)
孔径3.721 μm	3	3	0
孔径3.904 μm	3	0	100.00
孔径4.881 μm	3	0	100.00
孔径5.098 μm	3	0	100.00
流量0.05 cc/min	3	3	0
流量0.11 cc/min	3	3	0
流量0.18 cc/min	3	0	100.00

准确度试验:对阴性样品,孔径为3.904,4.872 μm的样品,流量为0.18,0.24 cc/min的阳性样品及阴性样品分3 d进行随机测试,每天检测100组。结果阴性样品合格,阳性样品、大漏样品不合格,对不同孔径样品的检出率均达100.00%,表明方法准确度良好。

重复性试验:重复测定6份阴性样品。结果显示,Cycle1绝压最大值与最小值之差为8.7 mbar<30 mbar,差压最大值与最小值之差为2 Pa<15 Pa;Cycle2绝压最大值与最小值之差为0.2 mbar<2 mbar,差压最大值与最小值之差为5 Pa<20 Pa。表明方法重复性良好。

精密度试验:由不同分析人员在不同时间取6份样品进行检测。结果显示,Cycle1绝压最大值与最小值之差为18.4 mbar<30 mbar,差压最大值与最小值之差为3 Pa<15 Pa;Cycle2绝压最大值与最小值之差为0.5 mba<2 mbar;差压最大值与最小值之差为9 Pa<20 Pa。表明仪器精密度良好。

耐用性试验:将Cycle2的测试时间由25.0 s分别调整为24.5 s和25.5 s,平行检测阴性样品及5 μm阳性样品各6次。结果阴性样品的通过率为100.00%,5 μm阳性样品的检出率为100.00%,表明方法耐用性良好。

2.4 微生物侵入灵敏度关联

大容量注射液真空衰减法的灵敏度对应的漏孔为3.904 μm,该值大于《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》^[4]中提供的刚性材质最大允许泄漏限度(MALL)0.1~0.3 μm的要求,故参照《美国药典》(USP)1207^[12]进行本品的微生物侵入试验。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30.00%,80.00%,100.00%,表明该样品微生物

侵入法的检测灵敏度相当于10 μm孔径缺陷。详见图2。

2.5 加速试验

对100 mL大容量注射液进行稳定性考察试验,考察时间为第0,1,2个月,考察条件为温度(40±2)℃、相对湿度(70±5)%、倒置。采用本研究建立的真空衰减法,每个月抽取20瓶,检测其包装密封性,结果100 mL大容量注射液放置第0,1,2个月的密封性良好。详见图3。

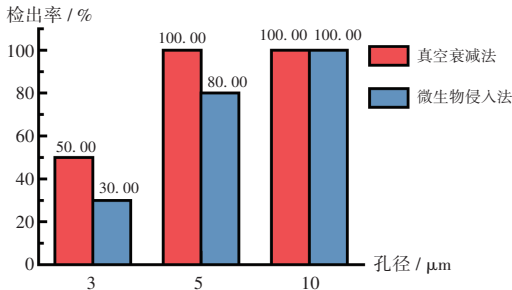


图2 真空衰减法与微生物侵入法的检测灵敏度比较

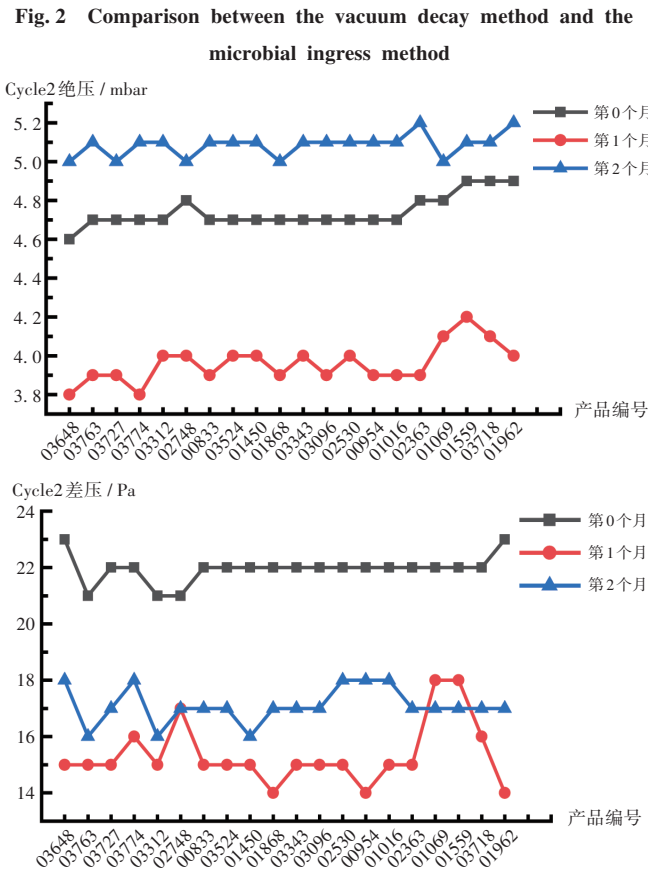


图3 加速试验检测结果

Fig.3 Results of the accelerated test

3 讨论

本研究中确定了真空衰减法测定100 mL大容量注射液无菌药品包装密封性的参数,即Cycle1均衡时间2.0 s,测试时间2.0 s,绝压阈值685.8 mbar,差压阈值66.0 Pa;Cycle2抽气时间10.0 s,均衡时间15.0 s,测试时间25.0 s,绝压阈值7.2 mbar,差压阈值75.6 Pa,可

100.00%检测出漏孔为3.904 μm及以上的泄漏。对比采用真空衰减法检测西林瓶^[11]包装完整性时,可100.00%检测出3 μm漏孔的阳性样品。认为可能是大容量注射液药品检测时腔体死体积较大,而改变腔体体积,使腔体死体积更小,可提高真空衰减法的灵敏度,还可通过适当增加测试时间提高其灵敏度。本研究结果可为真空衰减法检测大容量注射液无菌药品包装密封性奠定基础。

参考文献

[1] European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products) [EB / OL]. (2022 - 08 - 25) [2025 - 06 - 29]. https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf.

[2] 张盛元,王国勤,伍胜利,等. 枸橼酸咖啡因注射液包装完整性验证及检测[J]. 药物分析杂志,2023,43(1):169-176.

[3] 张鹏,熊巍,李文丽,等. 人血白蛋白注射液包装系统密封完整性研究[J]. 药物分析杂志,2025,45(2):275-279.

[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. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypg-gtg/ypqgtgtg/20201023152807106.html>.

[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] 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.

[8] 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.

[9] 陆维怡,姚雪凌,孙甜甜. 氮质谱(真空模式)考察管制玻璃注射剂瓶包装密封完整性[J]. 药物分析杂志,2022,42(4):704-708.

[10] 邹义芳,李瑶,王慧洁,等. 真空衰减法包装系统密封性研究策略[J]. 山东化工,2024,53(5):105-107.

[11] 高梓真,毛文星,周琪,等. 真空衰减法测定劳拉西泮注射液的包装密封性[J]. 中国药业,2023,32(23):24-28.

[12] The United States Pharmacopeial Convention. <1207> Package Integrity Evaluation - Sterile Products [EB / OL]. [2025 - 06 - 29]. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99926_01_01.

(收稿日期:2025-06-30;修回日期:2026-04-11)