



化学药品注射剂包装系统密封性 研究技术指南的起草与考虑

国家药品监督管理局药品审评中心
2020年7月





主要内容

- 背景
- 起草过程与征求意见反馈
- 技术指南的框架结构介绍
- 内容介绍与考虑
- 小结



背景

- 包装系统密封性是无菌制剂研究和评价的一项重点关注内容。无菌制剂的包装系统应能保证药品在货架期内和使用过程中满足相应的理化及微生物质量要求。
- 随着科技进步和技术发展，各国药监部门和机构组织越来越注重包装密封性对无菌保障的影响，不断明确监管要求和法规指南。
- 美国和欧盟 GMP、药典及相关文献。
- 国内尚未发布包装系统密封性相关技术要求。



背景

1990年之前

放行前无菌检查就满足密封性要求

1998年

PDA TR27: 药品包装完整性的指南, 重点为无菌产品

2008年

FDA指南: 稳定性考察中可采用密封性检测替代无菌检查

2014年

USP<1207>系列: 无菌药品包装系统密封性评估





背景

- 我国GMP 2010 修订版明确规定，无菌药品包装容器的**密封性应当经过验证**，避免产品遭受污染。
- 《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》指出，对于无菌产品，需**提交包装系统密封性验证，方法需经适当的验证**。
- 配合注射剂一致性评价工作的开展，规范包装系统密封性研究。
- 本技术指南的起草是基于对该问题的**当前认知和国内研发的实际**，将不断修订完善。



起草过程

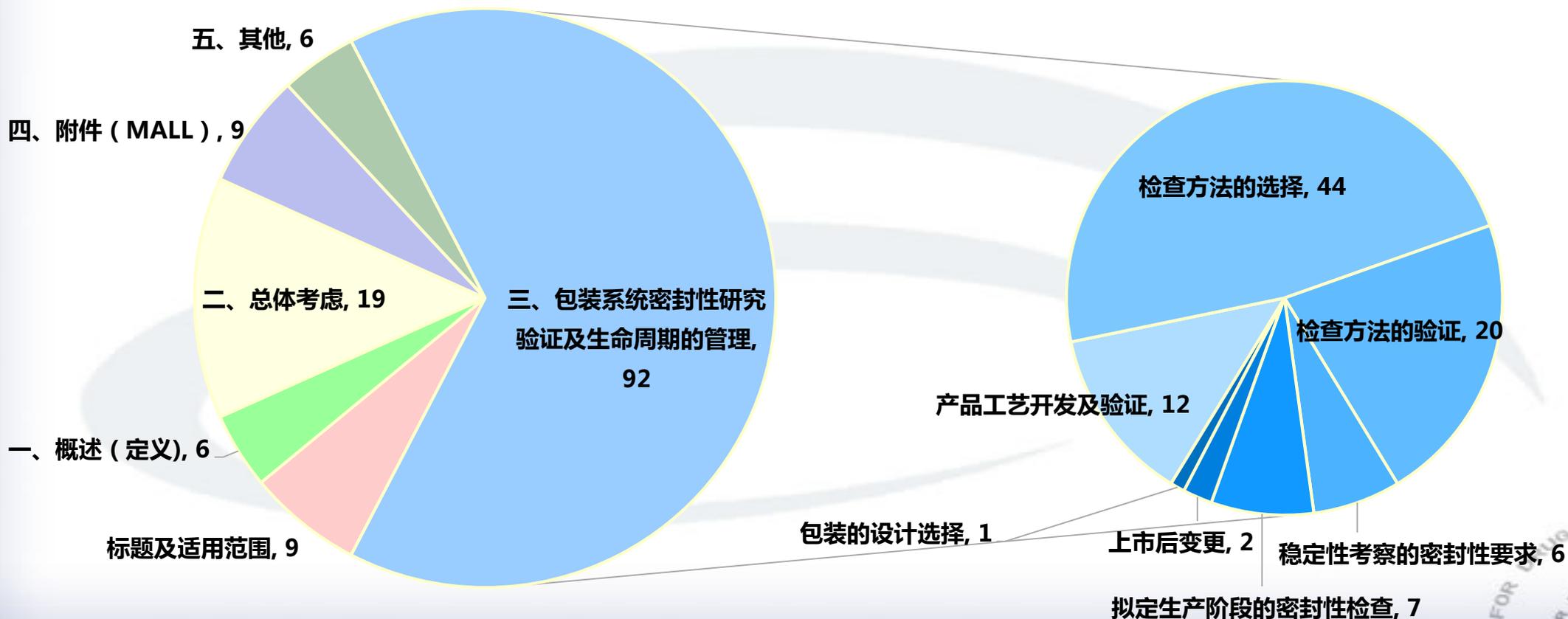
- 2019年7月：启动前期课题调研和资料翻译，邀请业界专家部门内讲座
- 2019年12月：成立密封性课题研究小组，形成初稿
- 2020年2月：通过邮件/电话征求企业代表意见，进一步修改
- 2020年5月：组织行业专家、行业协会、国内外制药企业代表召开专家会讨论和修改，形成征求意见稿
- 2020年6月：上网征求意见（一个月）
- 尽快：按反馈意见修改讨论，定稿后报局正式发布





网上征求意见反馈

- 共计25家单位141条反馈意见（框架结构、具体内容和文字表述等）





网上征求意见反馈

1. 关于指南**适用范围**，如生物制品、无菌原料药等。——针对化药注射剂。
2. 关于最大允许泄漏限度，是否要求检测方法均应达到 **$0.1\ \mu\text{m}$ - $0.3\ \mu\text{m}$** 的检出能力？——优选能检出MALL的确定性方法，否则两种方法进行比较研究。
3. 关于选择**两种方法进行密封性研究**的表述。是否强制使用两种方法进行检测？——非强制，商业化产品采用经过验证的方法对密封性进行检查。
4. 建议增加包装**密封质量测试**相关的内容。——与密封性检测方法一起共同确保整个产品生命周期的包装系统密封性, 加强产品生产过程控制。
5. 建议增加检测方法种类以及完善**方法信息**。——检测方法不限于本指南列举方法，具体检测方法可参照文献，鼓励开发其他科学合理的方法。
6. 关于明确**取样计划**。——在商业化生产中科学制定取样计划，根据风险增加取样数量和频次。



起草过程

- 主要参考USP<1207>系列和PDA TR27相关技术指南和标准起草制订。
- 借鉴核心理念和总体思路，重点对注射剂密封性检查方法的选择和验证进行阐述。

<1207> 无菌药品包装系统密封性评估

<1207.1> 产品生命周期的包装系统密封性检查—检测方法的选择与验证

<1207.2> 密封性泄漏检测技术 (Package Integrity Leak Test Technologies)

<1207.3> 包装密封质量检测技术 (Package Seal Quality Test Technologies)

申请人可自行参考USP1207和PDA TR27等进行研究。



<1207.2> 密封性泄漏检测 Integrity Leak Test

vs. <1207.3> 密封质量检测 Seal Quality Test

- **直接** —提供保证密封性的证据 vs. **间接** —封口质量维持密封性提供保障
- 两者共同确保整个产品生命周期的包装系统密封性。
- **泄漏检测（密封性检查）**：USP <1207.2> 中列举了 10 种方法，2015 版欧盟 GMP 只提到了 4 种方法。
- **密封质量检测**：USP <1207.3> 列举了 5 种：扭矩测试、封口爆裂试验、封口强度测试（俗称剥离力测试）、残存密封力（RSF）测试、空气超声波测试等。



技术要求框架结构介绍

一、概述（背景、定义）

二、总体考虑

- ✓ 最大允许泄漏限度（MALL）
- ✓ 产品生命周期的包装系统密封性研究验证

三、包装系统密封性研究验证及生命周期的管理

包装的设计选择——产品工艺开发及验证——检查方法的选择与验证

——稳定性考察的密封性要求——拟定生产阶段的密封性检查——上市后变更

四、附件（名词解释：MALL）

五、参考文献





内容介绍与考虑

一、概述

- 注射剂的包装系统应能保证药品满足相应的**理化**及**微生物**质量要求。
- ✓ **包装系统密封性**（package integrity），又称容器密封完整性（container-closure integrity，CCI），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。



二、总体考虑

➤ 一个核心概念（最大允许泄漏限度，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，**不存在任何影响药品质量的泄漏。**

➤ 一个总体思路（产品生命周期）

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，如包装设计、产品开发、工艺控制、稳定性考察等阶段。

本技术指南的第三部分按照产品生命周期的不同阶段依次进行阐述。



二、总体考虑

最大允许泄漏限度 (MALL)

- 所有包装都存在某种程度的泄漏，但并不是所有的泄漏都会影响药品的质量（理化特性和无菌属性）。泄漏风险包括：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。
- 注射剂包装系统密封性符合要求：
 - ✓ 包装系统已经通过或能够通过微生物挑战测试。
 - ✓ 不存在任何影响药品质量的泄漏，即如果一个包装系统不存在超过MALL的泄漏，则认为该包装系统密封性良好。



二、总体考虑

最大允许泄漏限度（Maximum allowable leakage limit, MALL）

- MALL的确定应基于科学和风险，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。
- **刚性包装**上直径约 $0.1\mu\text{m}$ 的孔径，液体泄漏的风险很小；直径 $0.3\mu\text{m}$ 直径的孔径会有微生物侵入的风险。直径介于 $0.1\sim 0.3\mu\text{m}$ 的孔隙，**选择这个保守的MALL可确保较低风险的微生物侵入及液体泄漏。**（**第四部分 附件**）
- 但其他包装系统（如采用柔性材料，或使用复杂冗长的密封接口），微生物侵入或液体泄漏的风险还未明确。
- **基于当前认知**，随着科学和技术水平的提高，会逐渐明确。



密封性质量要求:

- (1) 理化特性
- (2) 微生物属性

具体体现

- (1) 微生物侵入
- (2) 内容物损失
- (3) 有害气体或其他物质进入

MALL: 最大允许泄漏限度

要求

不存在任何影响质量的泄漏 or 不存在超过MALL的泄漏

思考

建立MALL? 目前, 仅刚性材料具有确定MALL为0.1 μm

多数情况

办法

- (1) MALL无法确定
- (2) 方法灵敏度达不到

优先选择

优选能检出MALL的确定性方法

至少采用2种方法 (其中1种推荐微生物挑战法) 进行密封性验证

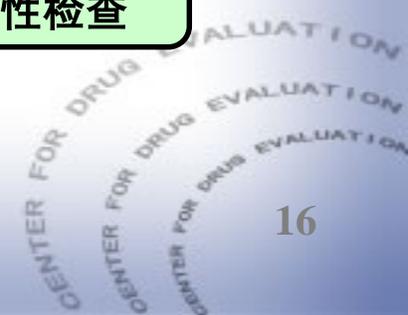
保证微生物属性+理化特性

考量

2种方法进行**比较研究**, 采用阳性样品验证**灵敏度**

采用经验证的方法用于商业化密封性检查

方法经验证后, 用于商业化密封性检查





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

➤ 包装**密封材料**和**密封机理**（物理密封/物化作用结合/多剂量包装）决定着密封泄漏类型，而密封泄漏类型对应密封控制要求（无菌/内容物/顶空气体）。

- 采用弹性件或螺纹盖封闭的瓶子
- 塑料或玻璃安瓿
- 注射器或预灌封注射器
- 软袋
- 药械组合产品…





三、包装系统密封性研究验证及生命周期的管理

- 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维持等），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。



- 根据泄漏风险和相应的密封控制要求，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。





三、包装系统密封性研究验证及生命周期的管理

• 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。

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（如灭菌工序的灭菌温度和灭菌频次，如密封工序的最小轧盖压力或焊接温度等）。

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，持续生产品质可靠的产品（包括其包装）。

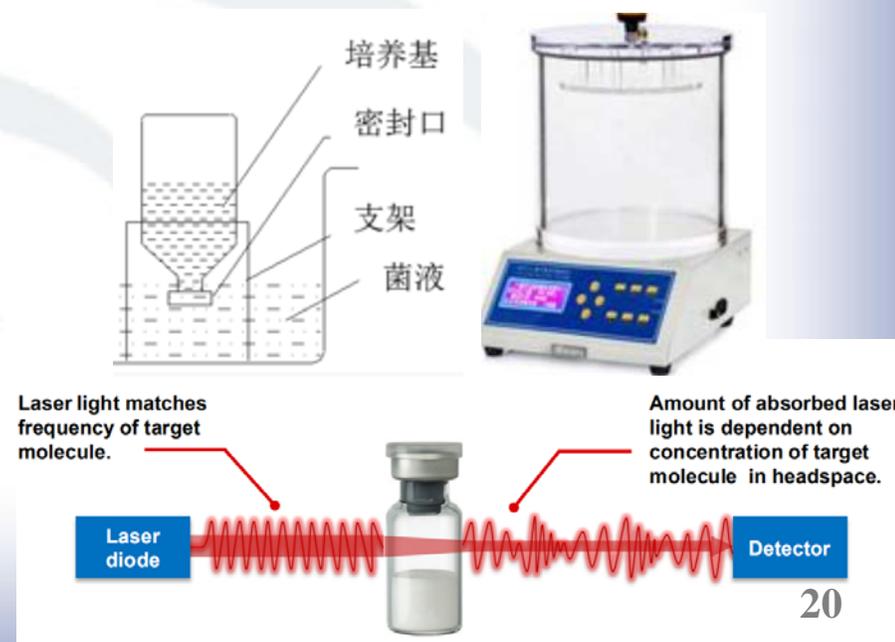
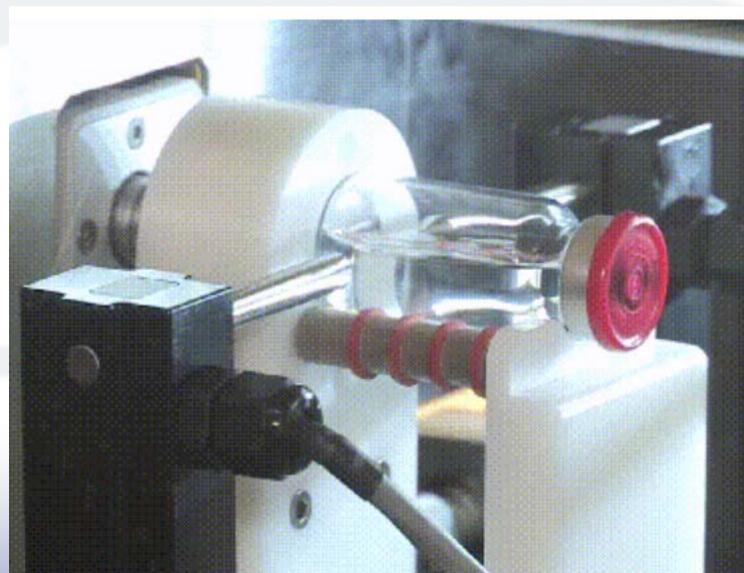
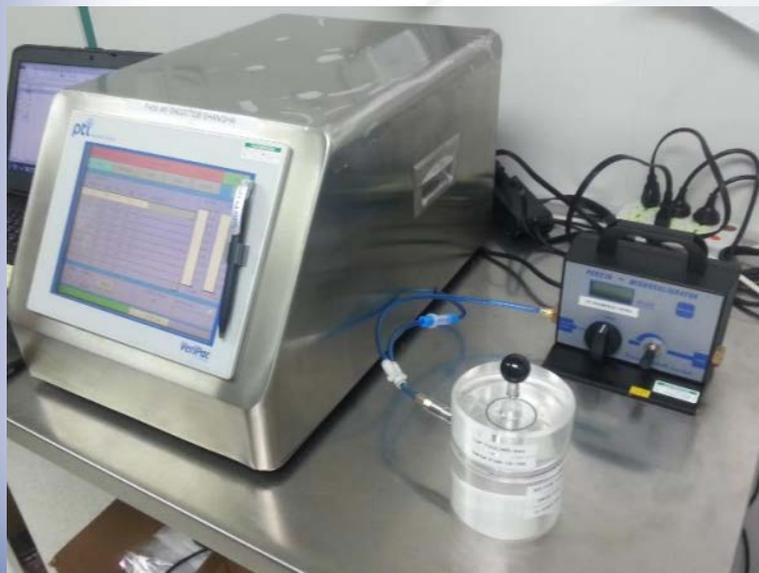


三、包装系统密封性研究验证及生命周期的管理

• 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，选择密封性检查方法。

确定性vs. 概率性，非破坏性vs. 破坏性，理化vs. 微生物，定量vs. 定性，在线vs. 离线

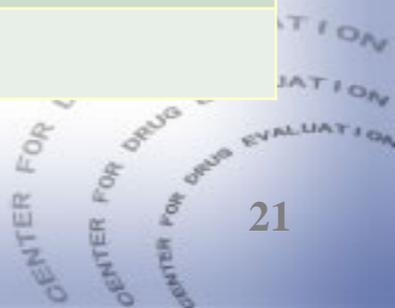




密封性检查方法分为确定性方法和概率性方法两大类。

- **确定性方法：**真空衰减法、高压放电法和激光顶空法等。
- **概率性检测方法：**微生物挑战法、色水法等。

确定性方法	概率性方法
可重复的	不可重复的
灵敏的	不灵敏的
高度仪器化的	很少或无需仪器
定量测试结果	定性的，解释的结果
最小的测试样品和准备	大量的测试样品和准备
错误风险低	错误风险高





• 3、包装密封性检查方法的选择

- ✓ 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。
- ✓ 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。

将另一方法与微生物挑战法进行**灵敏度比较研究**，验证后将该方法用于商业化密封性检查。

- ✓ 考虑在于：优先保证产品**微生物属性**的基础上，保证**理化特性**。





以下列举常见代表性方法，鼓励开发其他经验证科学合理的方法。

类别	检测方法	一般适用范围	文献报道检测限级别 ^a	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；常用于实验室包装密封性验证。	4级	定性
	色水法	必须能承受潮湿或浸没，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，必须能够承受潮湿或浸没，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
	激光顶空分析法	透明包装：需要低氧或低二氧化碳顶空含量的产品；需要低水汽含量的产品；内部包装压力低的产品	1级	定量
	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

^a 参考USP1207给出泄漏率和相对应的漏洞尺寸的数据，理论上大致相当，而非绝对。



- USP<1207>针对各常用检测方法给出了对应的**参考检测限范围**，提供了各检测方法的理论气体泄漏率和相对应的泄漏孔径尺寸的数据。

级别	气体泄漏率 (std.cm ³ /s)	泄漏孔径尺寸 (μm)
1	$<1.4 \times 10^{-6}$	< 0.1
2	$1.4 \times 10^{-6} \sim 1.4 \times 10^{-4}$	$0.1 \sim 1.0$
3	$>1.4 \times 10^{-4} \sim 3.6 \times 10^{-3}$	$> 1.0 \sim 5.0$
4	$>3.6 \times 10^{-3} \sim 1.4 \times 10^{-2}$	$> 5.0 \sim 10.0$
5	$>1.4 \times 10^{-2} \sim 0.36$	$> 10.0 \sim 50.0$
6	> 0.36	> 50.0

• 按此表格，微生物挑战法和色水法的检测限能到4级，**参考检测限范围5~10μm**。

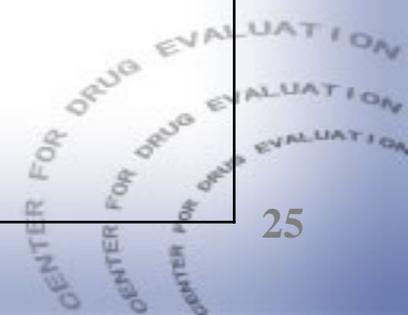
- 此处提供的方法检测限为**理论上的**，而非绝对，具体数值会随产品包装、检测仪器、检测方法参数和测试样品制备等不同而变化。





• 文献（ Proposed revisions to general chapter sterile product packaging—integrity evaluation <1207>. *Pharmacopeial Forum*. 2014;40(5).）统计了不同机构采用微生物挑战法在不同孔径下微生物侵入百分比。忽略了测试条件参数（如微生物类型，浓度，侵入压力/时间等）和包装类型等信息。

案例 孔径	案例1	案例2	案例3	案例4	案例5	案例6	
≤0.3μm	无具体数据	0%				未进行微生物侵入测试	
1μm		20%					
2μm					0%		0%
4μm							20%
≤5μm				0%			
5μm					Possible		
8μm			28/29=96.6%				30%
10μm				50%			
15μm							90%
20μm				100%			
50μm					2/9=22%		





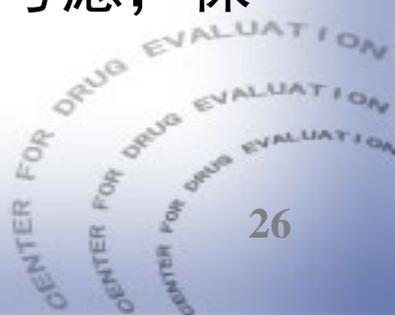
三、包装系统密封性研究验证及生命周期的管理

- ✓ 由于对于微生物侵入的测试条件没有药典或ISO的统一标准，并且包装类型也不一样。灵敏度随产品包装、检测仪器、检测方法参数和测试样品制备等不同而变化。
- ✓ 注意进行检测**方法开发**，优化方法测试参数，进行合理验证。

• 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**。

包括系统适应性、精密度、范围、耐用性等验证项目，重点关注**检测限（灵敏度）**，还需从方法与微生物侵入风险比较、阴性和阳性对照设置等方面考虑，保证方法可以满足对特定包装产品相关的密封性检查要求。





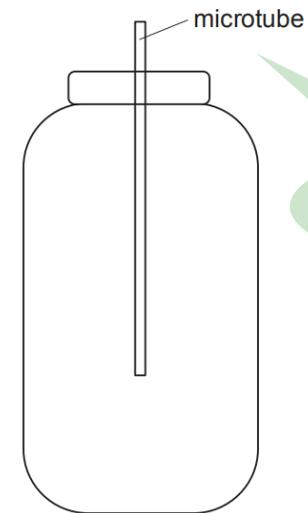
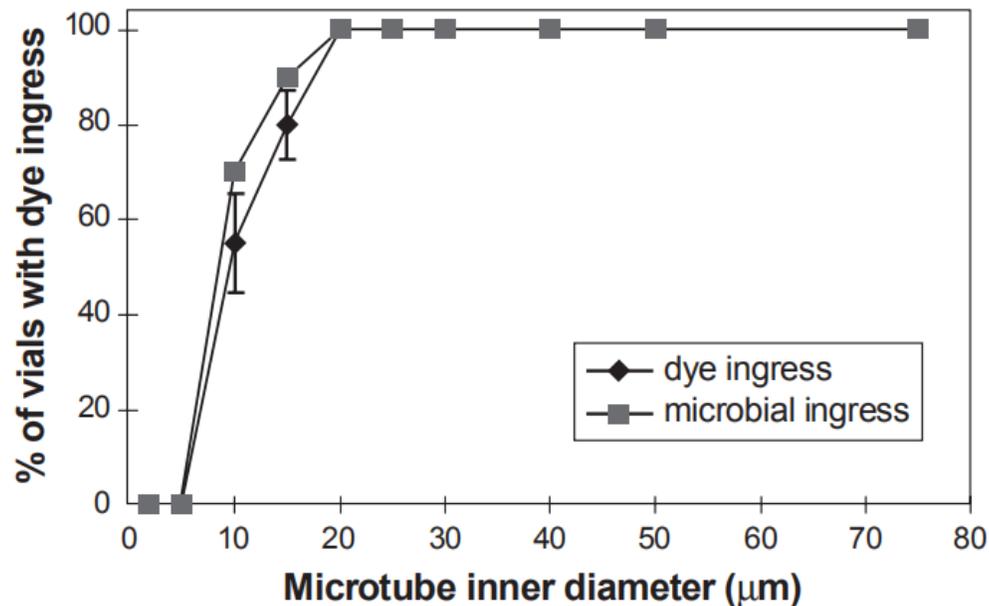
三、包装系统密封性研究验证及生命周期的管理

• 4、包装密封性检查方法验证

- **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液体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**。
- 确认方法灵敏度：通过**挑战性重复测试**存在和不存在泄漏缺陷的包装。方法验证需设立阴性及阳性对照样品。
- 如方法灵敏度无法达到MALL或产品MALL不明确，需进行**方法与微生物侵入风险比较研究**。
- 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。

色水法与微生物挑战法 比较研究

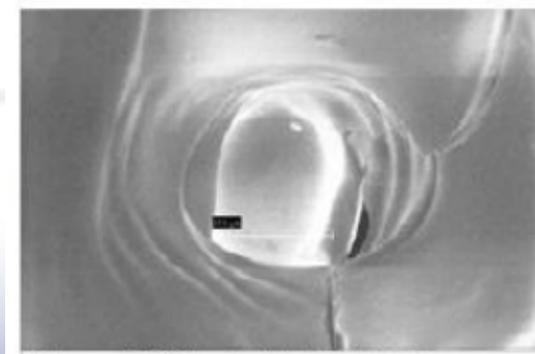
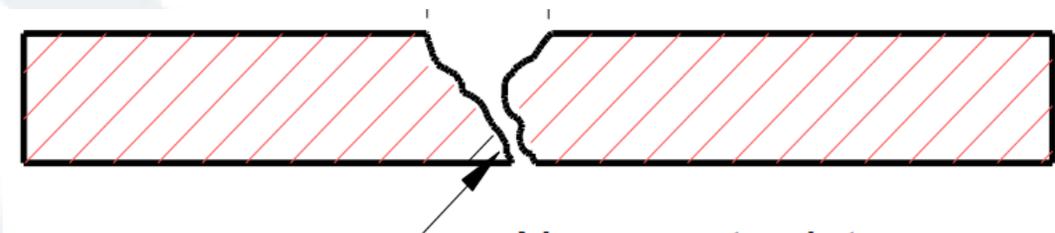
- ①色水法：**肉眼检测限**与**光谱检测限**相近，等同于在506nm处0.002的吸光度。
- ②两种方法：毛细管内径为2 μm 和5 μm 时均无渗入，毛细管内径为20 μm 及以上时均有渗入。
- ③毛细管内径从2 μm 到75 μm ，色水法和微生物测定方法有着相似的**灵敏度**。



胶塞中心
插入毛细管



- ✓ 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。
- ✓ 制备**多个不同孔隙尺寸**的阳性对照样品，建议**测定实际泄漏孔径**。
- 常用的泄漏孔隙制备方法包括：
 1. 激光打孔(不需要引入外源性物质, $2\sim 3\mu\text{m}$)
 2. 微管/毛细管刺入法(刺入包装壁并密封, $0.1\mu\text{m}$)
 3. 埋线法(封口位置植入微丝或薄片, $100\mu\text{m}$)...





阳性对照样品：**胶塞插孔** vs. **激光打孔**（孔径 $5\mu\text{m}$ ， $10\mu\text{m}$ ， $20\mu\text{m}$ ）

• **色水法**：胶塞插孔 $5\mu\text{m}$ 阳性对照样品100%检出阳性结果，灵敏度为 $5\mu\text{m}$ 。

• **微生物挑战法**：

① 胶塞插孔 $5\mu\text{m}$ 阳性对照样品，60%（6/10）侵入； $10\mu\text{m}$ 时，100%侵入。

② 激光打孔阳性对照 $5\mu\text{m}$ 时，微生物可100%侵入。



▶不同方法制备的同孔径的阳性对照品，灵敏度不同？——采用同种制备方法制备的阳性样品进行两种方法的比较研究。

▶色水法是否需要挑战胶塞插孔 $5\mu\text{m}$ 以下尺寸？——色水法的灵敏度 $5\mu\text{m}$ 优于微生物挑战法 $10\mu\text{m}$ ，验证可行。



三、包装系统密封性研究验证及生命周期的管理

• 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。
- 对于需维持顶空气体的产品，即要求顶空气体的组成和含量满足产品质量维护要求。此时，仅在稳定性考察初期和末期进行无菌检查可能保证不了整个货架期的包装密封性。因此，在这种情况下可以考虑增加包装系统密封性检查。



三、包装系统密封性研究验证及生命周期的管理

- 6、拟定生产阶段的密封性检查
- 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。
- 商业化生产密封性检查应采用经过验证的测试方法，测试条件保持一致。



- 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。

——我国GMP(2010年修订)无菌药品附录第77条。

- 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。

✓ 欧盟2020GMP征求意见稿的附件1无菌药品生产 8.21：测试频次应基于对所用包装系统的知识与经验，采用科学有效的取样计划。取样量应基于如供应商证明、包装材料标准和工艺知识等信息。



三、包装系统密封性研究验证及生命周期的管理

• 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（名词解释：MALL）

五、参考文献

- 2010版GMP. 《药品GMP指南无菌药品》中国医药科技出版社, 2011.
- 《药品生产验证指南》化学工业出版社, 2003.
- USP<1207>系列
- PDA TR27





密封性研究常见问题：

- 未进行密封性评估——放行前无菌检查
- 未采用标准的密封性检测方法，如：压板法目视检漏、三指法
- 密封性检测方法未进行验证或验证不符合要求
 - 未考察方法**灵敏度**
 - 未设置**阳性对照组**
- 未建立**商业化生产的密封性检测**方法或方法未经验证。
- 未结合包装系统设计选择、产品工艺、过程控制等共同保证密封性。
- 密封性研究不是一次性的放行检查，还应基于质量要求和风险，考虑稳定性考察、变更后再评估等。



小结

密封性保证药品在**货架期内**和**使用过程中**符合相应的**理化及微生物**质量要求。

✓ 重点关注密封性检查方法的选择和验证：

1、方法**灵敏度**；2、设置**阳性对照**。

✓ 商业化产品应采用**经过验证的方法**对密封性进行检查。

✓ 与密封性有关的工艺参数应经过确认并进行适当控制。

✓ 产品上市后，根据产品特性和生产质量控制风险，进行**周期性验证**；如发生**变更**，需进行再验证。

➤ 配合现阶段化学药品注射剂的研究和评价工作的开展。

➤ 基于当前认知和国内研发的实际，将不断修订完善。

➤ 需要业界、协会/学会、监管机构共同努力，共同提高。





- 交流讨论

感谢聆听！