

· 药物研究 ·

真空衰减法测试西林瓶药品包装的密封完整性

王冬伟, 张磊, 张祥龙, 钱承玉 (山东省医疗器械产品质量检验中心, 国家药品监督管理局药品包装材料质量控制重点实验室, 济南 250101)

摘要 目的: 测试西林瓶药品包装的密封完整性, 保证药品的质量。方法: 采用真空衰减法测试西林瓶药品包装的密封完整性。首先, 选择合适的测试腔体, 制备了阴性及阳性样品, 设置并优化测试参数; 然后, 通过阳性样品验证了真空衰减仪的灵敏度; 最后, 测试了西林瓶药品包装的密封完整性, 并与染色液穿透法的测试结果进行了比较。结果与结论: 采用真空衰减法能够有效测试西林瓶药品包装的密封完整性, 该方法灵敏度较高, 操作简单, 结果真实可靠。

关键词: 真空衰减法; 包装密封完整性; 西林瓶包装; 染色液穿透

中图分类号: R954 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)05-0589-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.05.015

Vacuum Decay Method for the Closure Integrity Testing of Injection Vials

Wang Dongwei, Zhang Lei, Zhang Xianglong, Qian Chengyu (Shandong Quality Inspection Centre For Medical Devices, NMPA Key Laboratory of Quality Control for Pharmaceutical Packaging, Jinan 250101, China)

Abstract Objective: To test the closure integrity of injection vials and ensure the quality of the drug. **Methods:** Vacuum decay method was used to test the closure integrity of injection vials. Firstly, the appropriate test chamber was selected, and negative and positive controls were properly prepared. The test parameters were setup and optimized. And then the sensitivity of the vacuum equipment was verified by the positive controls. Finally, the closure integrity of injection vials was tested, and the detection rate of vacuum decay method and dye ingress method were involved in the comparative studies. **Results and Conclusion:** The vacuum decay method had the highest performance in terms of detection sensitivity. This method has high sensitivity, simple operation and reliable results.

Keywords: vacuum decay method; closure integrity testing; injection vials; dye ingress method

由西林瓶、胶塞、铝塑组合盖组成的药品包装是常见的无菌药品包装形式^[1-3], 西林瓶药品包装的主要功能就是为药品提供充分的保护, 以保证该药品在有效期内避免一些不良因素(例如温度、光照、溶剂损失、氧气、水蒸气或微生物污染)的影响而导致质量下降, 包装体现良好保护作用的关键性能之一就是包装的密封完整性^[4]。

美国药典USP 1207^[5]提供了评价无菌药品包装密封完整性的指南, 在包装密封完整性泄露测试

技术一节中介绍了采用真空衰减法测试无菌药品包装密封完整性。我国药品监管部门于2019年发布的《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》^[6]中明确指出, 包装系统密封性可采用物理完整测试方法(例如压力/真空衰减等)进行检测。ASTM F2338-09^[7]是关于采用真空衰减法进行包装的密封完整性测试的标准, 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、刚性或柔性包装中产品的泄漏, 可用于在线

或离线检测^[8-9]。而制药行业传统上常用染色液侵入法是破坏性的测试方法，药品损耗大，且存在着假阳性风险^[10-12]。

本文依据ASTM F2338-09标准中的操作内容，采用真空衰减法，在合理设置参数及制备阴性、阳性样品的基础上，测试了西林瓶药品包装的密封完整性，结果表明该方法灵敏度较高，测试结果真实可靠。

1 仪器与材料

1.1 试验仪器

真空衰减测试仪（厂家：美国pti，型号：pti Veripac 455）；包装密封性检测仪（厂家：Lippke，型号：VC1380）。

1.2 试剂

0.1% 亚甲蓝水溶液。

1.3 试验样品

试验用的西林包装包括中硼硅玻璃管制注射剂瓶（规格：2 mL），注射用冷冻干燥无菌粉末用覆聚四氟乙烯/乙烯共聚物膜氯化丁基橡胶塞（规格：13 mm），抗生素瓶用铝塑组合盖（规格：13 mm）。试验所用西林瓶包装的内装物不同，分别是空气、注射用水和注射用那曲肝素钙药品，但西林瓶、胶塞、铝塑组合盖均为同一批次，且规格型号相同。试验前，按与药品相同的工艺，封装内容物是空气和注射用水的西林瓶包装各15支；注射用那曲肝素钙药品由药厂提供，数量是15支。

1.4 阴性对照样品

试验所用阴性对照样品是与被测样品外型、体积尺寸相同的实心体，如图1，材质为有机玻璃，因没有泄露，可作为阴性对照样品。



图1 阴性对照样品-实心体

1.5 阳性对照样品

阳性对照样品是指具有已知缺陷的包装。

1.5.1 微型流量计

微型流量计能向系统内释放一定体积的微小气流，可人为模拟泄漏，作为阳性参照，如图2。



图2 微型流量计

在绝压情况下，流量计流量与孔径大小的关系见表1。

表1 流量计流量与孔径大小的关系

流量计流速 / ($\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$)	对应孔径大小 / μm
0.12	3.75
0.21	5
0.86	10

1.5.2 激光打孔阳性样品

激光打孔不需要引入可能影响泄漏动态的外来材料，具有模拟实际包装缺陷（例如裂缝）的优点。在西林瓶瓶身的正中，用激光进行打孔，孔径通过流量计进行验证，最终制得孔径分别是 $3.75 \mu\text{m}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 、 $10 \mu\text{m}$ 的阳性样品，每种孔径的打孔样品各1支，如图3。本试验用的激光打孔阳性样品由Lenox LASER 公司提供。



图3 激光打孔阳性样品

1.5.3 插入毛细管阳性样品

在瓶盖中心加工台阶孔，用切割刀片将成品毛细管切割成一小段，将切割好的毛细管放置瓶盖中心，在毛细管和孔的缝隙中注入树脂，将样品瓶

置于瓶盖的凹槽中，在缝隙中注入树脂制成了如图4所示的阳性对照样品。通过控制毛细管的直径和长度，并通过流量计验证，制成了孔径相当于3.75 μm、5 μm、10 μm的阳性对照样品，具体信息见表2。



图4 毛细管阳性对照样品

表2 毛细管阳性对照样品信息

相当于孔径 / μm	毛细管		流量 / (cm ³ · min ⁻¹)	数量 / 支
	长度 / mm	直径 / μm		
3.75	6	15	0.12	1
5	9	25	0.21	1
10	13	40	0.86	1

2 方法

2.1 真空衰减法进行密封完整性测试的原理

ASTM F2338-09 标准详细介绍了采用真空衰减法进行包装的密封完整性的测试方法，在给定设计的测试参数和产品特性允许的情况下，将待测包装容器放入测试腔体，对测试腔体抽真空，容器内外压差使得容器内气体通过漏孔进入测试腔体，仪器内的绝压传感器和差压传感器监测到绝压和差压的变化，将该压力值和参考压力值做比较，以判定包装容器是否泄漏。通过微型流量计等阳性样品建立压力和漏孔之间的关系，从而可以获得包装容器的漏孔大小。

测试过程中会经历抽真空时段、平衡时段以及测试时段，图5给出了典型的有各种泄漏时的测试周期。

2.2 测试腔体

试验前首先需要选择并安装适合于被测包装大小的测试腔。对测试腔进行调整，以确保当测试腔处于闭合状态时测试腔上腔体足以对下腔体形成气密。本试验所用测试腔体由美国pti公司提供。如图6。材质为有机玻璃，这种材质的腔体保温性能好，不易受环境温度波动的影响，且测试操作简单方便。

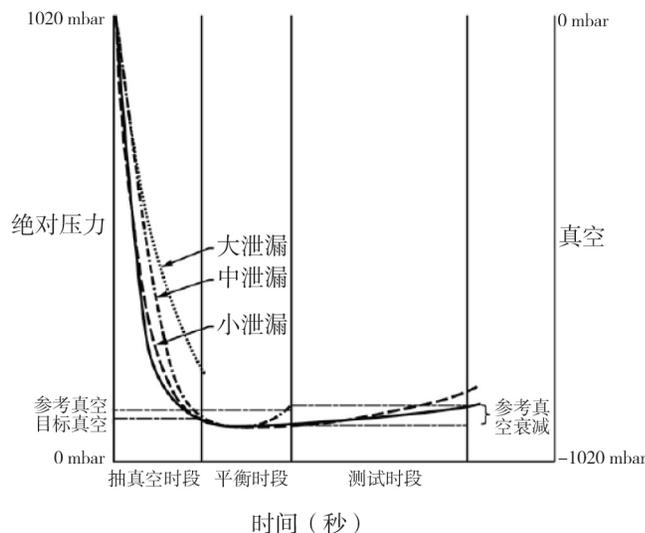


图5 真空衰减泄漏率图示



图6 试验用腔体

2.3 测试参数

真空衰减密封完整性测试参数主要是关于测试周期的时间、压力参数。试验前，在测试腔体内放入阴性样品，打开微型流量计，调节时间和真空度参数，确定Cycle1和Cycle2的时间-真空度参数，

保证能在Cycle1周期内检测大漏（西林瓶裂瓶、胶塞缺失、不完整、压盖不严等关键参数造成的大泄露），在Cycle2周期内检测微米级别的微小漏孔。在设备经销商提供的参数的基础上，最终确定的试验参数见表3。

表3 试验参数

测试周期	时间参数 /s			压力参数	
	抽真空时间	平衡时间	测试时间	测试真空 /mbar	参考真空衰减值 /Pa
Cycle 1	/	1	1	512	100
Cycle2	12	10	12	35	110

3 结果与分析

3.1 测试微型流量计

把阴性样品放入测试腔体中，阴性样品数量为1支，每次测量后取出，重新放入，共计测量15次，记录阴性样品的压力衰减值。再打开微型流量计，依次调到 $0.12 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $0.21 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ 和 $0.86 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ （对应漏孔孔径大小分别是 $3.75 \mu\text{m}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 和 $10 \mu\text{m}$ ），流量计调节到指定流量后，反复测量15次，记录测得的压力衰减值，对结果进行汇总和分析如表4。由表4数据可以看出，该方法能有效识别出低至 $0.12 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ （相当于 $3.75 \mu\text{m}$ 漏孔）的包装缺陷，灵敏度较高，且 $0.12 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ 流量的压力衰减平均值与阴性样品压力衰减平均值相差较大，两者区分度较高，证明了测试参数设置是合理的。该方法对阴性样品和流量计

引入的3个流量的相对标准偏差（RSD）均在1%左右，说明该方法测试结果的重复性较好。

3.2 测试激光打孔和毛细管阳性样品

为验证方法检测西林瓶有缺陷包装的准确性，测试2种阳性样品：激光打孔样品和插入毛细管样品，等效孔径分别是 $3.75 \mu\text{m}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 和 $10 \mu\text{m}$ ，激光打孔样品能模拟玻璃瓶处的包装缺陷，插入毛细管阳性样品能模拟胶塞处的泄露，2种方式结合，确保了验证的可靠性。

将阴性对照样品及不同孔径的激光打孔和毛细管阳性对照样品依次放入测试腔体，对测试腔体抽真空，待测样品内外压差使得样品内气体通过漏孔或毛细管进入测试腔体，每种阳性样品的数量是1支，每支重复测量15次，记录测得的压力衰减值。结果见图7。

表4 流量计引入不同流量与阴性样品的测试结果

样品名称	试验次数	压差值 /Pa				RSD/%
		平均值	最大值	最小值	标准偏差	
阴性样品	15	85	86	83	1.12	1.31
0.12 cm ³ · min ⁻¹	15	116	118	114	1.27	1.08
0.21 cm ³ · min ⁻¹	15	135	137	133	1.27	0.93
0.86 cm ³ · min ⁻¹	15	166	169	164	1.76	1.05

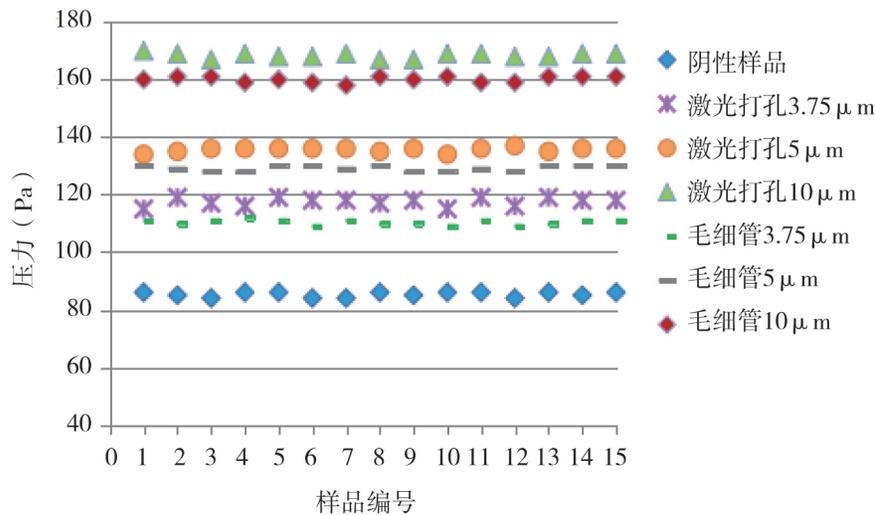


图7 阴性对照样品与2种类型不同孔径阳性对照样品测量结果对照表

汇总阴性及阳性样品15次测试结果的平均值，统计15次测试检出泄露的数量和未检出泄露的数量，并计算检出率，结果如表5。由表5可以看出，3.75 μm、5 μm、10 μm的激光打孔和毛细管阳性对照样品都能被检出，检出率均为100%，阳性样品的真空衰减值与阴性样品有较好区分，以3.75 μm孔径为例，孔径是3.75 μm的阳性对照样品

真空衰减值与阴性样品相差40%左右。对比表5数据发现，相同孔径的激光打孔阳性样品的压力衰减值普遍大于插入毛细管的阳性样品，这是因为在等效孔径相同的情况下，在瓶身上打孔的激光打孔样品路径较短，而毛细管阳性样品插入毛细管的最小长度为6 mm，相比于瓶身厚度，路径较长，造成压力衰减值较低。

表5 测试阴性样品和缺陷样品的结果

样品名称	重复测试数量	压力衰减值 / Pa	不通过数量 (检出泄露)	通过数量 (未检出泄露)	检出率 /%
阴性样品	15	85	0	15	0
激光打孔3.75 μm	15	117	15	0	100
激光打孔5 μm	15	135	15	0	100
激光打孔10 μm	15	168	15	0	100
毛细管3.75 μm	15	110	15	0	100
毛细管5 μm	15	129	15	0	100
毛细管10 μm	15	160	15	0	100

3.3 测试样品

将阴性对照样品及待测的内装水、装药以及空的西林瓶包装依次放入测试腔体，对测试腔体抽真空，记录测得的真空衰减值。每种样品测试数量是15支，结果如图8所示。由图8可以看出，内容物不同的3种样品测得的压力衰减值均小于 $3.75\ \mu\text{m}$ 阳性对照样品的数值，说明样品无大于 $3.75\ \mu\text{m}$ 的漏孔。且空瓶以及内装注射用水的西

林瓶压力衰减数值大于内装药的西林瓶，分析原因，因气体的流速快其密度小，所以真空衰减值最高，而在抽真空情况下注射用水会挥发带入测试系统，导致测试结果高于内装固体粉末的药瓶。这也是采用真空衰减法测试内装液体的包装密封完整性时，试验压力要低于液体气化压力的原因。

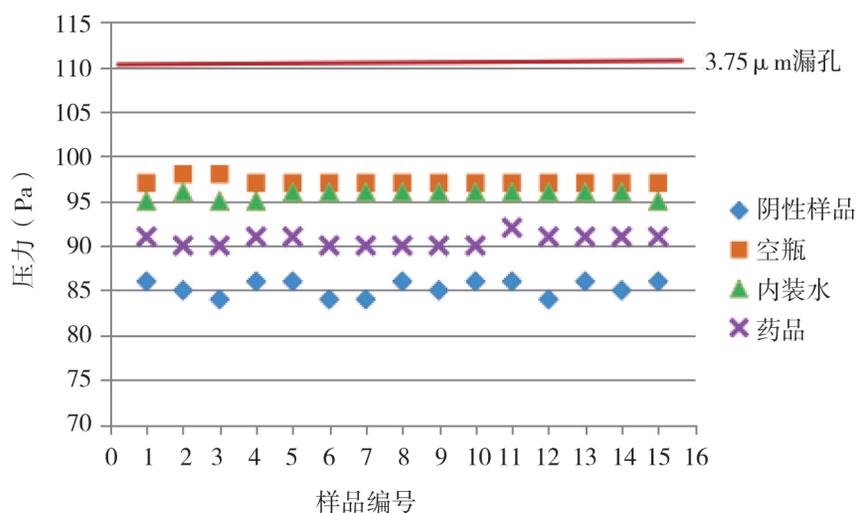


图8 真空衰减法测试样品的测试结果

3.4 染色液穿透法与真空衰减法比较

染色液穿透法^[13-14]是制药行业广泛使用的一种破坏性的密封完整性测试方法，本文参照美国药典 USP381^[15]中染色液穿透的测试方法，分别将阴性样品和激光打孔阳性样品（孔直径分别是 $3.75\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $10\ \mu\text{m}$ ）放置在装有0.1%亚甲蓝染色液的容器内，容器置于包装密封性测试仪腔体

中，抽真空至真空度为27 kPa，维持30 min，真空装置恢复至常压，再放置30 min后取出，用水冲洗，观察染色液渗入情况。阴性样品和激光打孔阳性样品数量均是1支，每个样品重复测量15次。统计15次测试检出泄露的数量和未检出泄露的数量，并计算检出率，3名检验员对测试样品进行了目视检查，他们之间的结果保持一致并记录如表6。

表6 染色液穿透法与真空衰减法检出率对比结果

测试样品	染色液穿透法检出率/%	真空衰减法检出率/%
阴性样品	0	0
激光打孔 $3.75\ \mu\text{m}$	13	100
激光打孔 $5\ \mu\text{m}$	27	100
激光打孔 $10\ \mu\text{m}$	40	100

由表6可以看出,染色液穿透法对 $3.75\ \mu\text{m}$ 孔径的样品检出率只有13%,远低于真空衰减法的100%的检出率,对于 $10\ \mu\text{m}$ 孔径的样品检出率也只有40%,这些结果表明采用染色液穿透法测试西林瓶包装密封完整性检出率较低,假阳性风险较高,而真空衰减法对缺陷包装能达到100%的检出率,灵敏度较高。

4 总结与讨论

本文采用真空衰减法测试了西林瓶药品包装的密封完整性,通过阳性样品对照试验可以看出该方法对西林瓶包装 $3.75\ \mu\text{m}$ 以上漏孔的检出率高达100%,测试结果具有较高的灵敏度和较好的重复性,与染色液穿透法的对比试验表明,真空衰减法测试西林瓶药品包装的优势明显。

测试过程中发现测试腔体的选择和设计直接影响测试结果。对于西林瓶药品包装,测试腔的下半部分尺寸要能紧密贴合西林瓶的外形,同时也要使气体易于环绕供试包装流动。如果气流不能环绕包装流动,泄漏点会被堵塞。相反,测试腔和测试包装之间的间隙越大,检漏灵敏度越差。因为在较大的测试腔体中,来自包装泄漏的真空衰减将会很小。

测试参数的设置直接影响到试验的灵敏度。测试过程中应使用阴性样品来设置临界参数,然后再用阳性样品优化参数,并进行验证和确认,保证能在初期检测大漏(西林瓶裂瓶、胶塞缺失、不完整、压盖不严等关键参数造成的大泄露),以及 $3.75\ \mu\text{m}$ 级别的微小漏孔。

对于西林瓶药品包装,本文中选用了3种类型的阳性样品,能向测试腔体人为引入流量的微型流量计、在瓶身激光打孔的阳性样品以及在瓶口插入毛细管的阳性样品,相同孔径的情况下,3种类型的阳性样品测得的压力衰减值会有上下波动,但不会相差太多。阳性对照是为了验证方法对于泄露样品的检出能力,试验时可结合实际情况选择1种或2种。

参考文献:

[1] 李道国. 我国药用玻璃包装的现状与前景[J]. 中国包装, 2002, 1: 37-39.

- [2] 李莉娜. 西林瓶真空包装的密封完整性检查[J]. 化工设计通讯, 2018, 44: 194-201.
- [3] 蒋井明, 彭晓蓉. 西林瓶真空包装的密封完整性检查[J]. 机电信息, 2012, 32: 52-53.
- [4] 许凯. 无菌药品包装密封完整性验证研究[J]. 科技与企业, 2013, 23: 416-416.
- [5] USP<1207>Package Integrity Evaluation—Sterile Products[S]. 2016: 1700-1707.
- [6] 国家药品监督管理局. 已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求(征求意见稿)[S]. 2014.
- [7] ASTM F2338-09 Standard Test Method for Nondestructive Detection of Leaks in Packages by Vacuum Decay Method[S]. 2013.
- [8] 封二飞. 无菌药品包装完整性研究[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 11: 1352-1357.
- [9] 张艳慧. 无菌制剂容器密封性测试方法[J]. 化工设计通讯, 2018, 8: 124-124.
- [10] Simonetti A, Sabourin P. Non-Destructive Vacuum Decay Method for Pre-Filled Syringes Closure Integrity Testing Compared with Dye Ingress Testing and High Voltage Leak Detection[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2015, 69(1): 108-122.
- [11] Wolf H, Stauffer T, Chen S C, et al. Vacuum Decay Container/Closure Integrity Testing Technology: Part 2 Comparison to Dye Ingress Test[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2009, 63(5): 489-498.
- [12] Burrell L S, Carver M W, DeMuth G E, et al. Development of a Dye Ingress Method to Assess Container-Closure Integrity: Correlation to Microbial Ingress[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2000, 54(6): 449-455.
- [13] YBB0005205-2015 注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞[S]. 2015.
- [14] YY/T0681.4-2010 染色液穿透法测定透气包装的密封泄露[S]. 2010.
- [15] USP<381> Elastomeric Closures for Injections, Self Sealing Capacity[S]. 2009.

(收稿日期 2019年9月18日 编辑 王雅雯)