·新药注册与审评技术·

《美国药典》〈1207〉无菌药品包装系统密封性评估的介绍与解读

郭涤亮,董武军,马骏威,王　璐,李中杰
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要]　包装系统密封性,又称容器密封完整性,是指药品的包装系统防止微生物侵入以及维持药品各项质量指标持续符合安全和质量要求的能力。包装系统密封性的研究始于产品的开发阶段,并持续贯穿产品生命周期,是无菌药品生产、质量研究和评价的一项重点关注内容。本文参考《美国药典》〈1207〉系列指导原则,从审评角度对无菌药品包装系统密封性的概念和范围、不同产品生命周期阶段的密封性要求、检测方法和验证等相关内容进行介绍和探讨,以期为国内无菌药品的质量研究和评价工作提供有益参考。

[关键词]　包装系统密封性;容器密封完整性;《美国药典》1207;无菌药品;介绍;解读
[中图分类号]　R95　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003-3734(2021)10-0880-06

Introduction and interpretation of USP 〈1207〉 package integrity evaluation for sterile products

GUO Di-liang, DONG Wu-jun, MA Jun-wei, WANG Lu, LI Zhong-jie
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**]　Package integrity, which is synonymous with container-closure integrity, is the ability of a package to maintain product quality, including preventing microorganism ingress and ensuring that the product meets all necessary safety and quality requirement. Package integrity assessment begins at the product development phase and continues throughout the product life cycle, which is a key consideration in the manufacturing, quality research and evaluation of sterile products. This article mainly refers to the US Pharmacopeia (USP) 〈1207〉 guidelines, based on the understanding of CMC review experience, introduces and discusses the content of container-closure integrity, including concepts and scope, the requirements of different product life cycles, testing methods and validation, etc. It is hoped that the content of this article will provide some references for the quality study and evaluation of sterile pharmaceutical products.

[**Key words**]　package integrity; container-closure integrity; USP 〈1207〉; sterile products; introduction; interpretation

药品的包装系统具有多种功能,如便于产品使用(包括避免不正确使用)、避光、保持密闭、维持无菌环境等[1]。药品的包装系统应能够在货架期内保证药品免受各种可能导致质量下降因素的影响,如光照、溶剂损失、暴露于活性气体(如氧气)、水汽吸湿和微生物污染等。包装系统经密封后应保持足够的密封性来防止微生物污染,因而应采用适当的且经过验证的工艺进行药品生产和包装[2]。对于无菌产品,包装系统密封性与防止微生物污染相关[3]。《药品生产质量管理规范》2010年修订版[4]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。2020年5月国家药品监督管理局药品审评中心发布的《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》[5]已明确密封性检测方法需经适当的验证;在稳定性考察部分中明确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替代。包装系统密封性可采用物理完整性测试方法(如压力/真空衰减等)进行检测,并进行方法学验证。

[作者简介]　郭涤亮,男,药学审评员,主要从事药品审评工作。E-mail:gdlzluck@163.com。

《美国药典》(USP)〈1207〉[6]无菌药品包装系统密封性评估指导原则包括3个章节:〈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[7]、〈1207.2〉密封性泄漏检测技术(package integrity leak test technologies)[8]、〈1207.3〉包装密封质量检测技术(package seal quality test technologies)[9]。USP〈1207〉系列指导原则对于包装系统密封性相关研究和评价工作具有较高的借鉴意义。本文参考该系列指导原则,对无菌药品包装系统密封性的概念、范围、检测方法和验证等相关内容进行介绍和梳理。

1 概念与范围

包装系统密封性(package integrity),又称容器密封完整性(container-closure integrity),是指药品的包装系统防止产品损失、微生物侵入以及有害气体或其他物质进入,从而使药品持续满足必要安全与质量要求的能力。包装系统密封性检查(package integrity test),或称为容器密封完整性检查(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),检查可以确定泄漏的尺寸和/或位置[6]。

通常,包装系统密封性合格意味着包装系统已经通过或能够通过微生物挑战测试。而包装系统密封性更广义的定义为不存在任何影响药品质量的泄漏,即如果一个包装系统的泄漏量不超过其最大允许泄漏限度(maximum allowable leakage limit,MALL),则认为该包装系统密封性良好。

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,不存在所有影响药品质量的泄漏,可保证药品在储藏和使用过程中能够满足相应的理化及微生物属性,如保持产品无菌、限制产品内容物(包括具有保护作用的顶空气体)的损失、防止有害气体或其他物质进入等。一般而言,泄漏孔径越小,内容物逸出的可能性越小,微生物或其他污染物进入的可能性越小。但要求包装系统不存在任何泄漏是不切实际的,而是需要考虑与产品质量有关的泄漏风险,也就是说,保证产品包装系统存在的实际泄漏不超过产品的最大允许泄漏限度即可。

在确定包装系统的最大允许泄漏限度时,通常应考虑包装系统的材料、组件、密封机理及泄漏风险类型,还应考虑包装内容物以及产品在其生命周期中可能暴露的环境等。例如,就密封机理而言,采用组件表面紧密物理配合闭合的西林瓶/胶塞,与采用物化作用进行熔封的安瓿相比,泄漏风险和控制要求会有所不同。如果产品不仅要求无菌,还要求维持顶空气体保护,那么此类产品的最大允许泄漏限度可能要求更严格,同时可能还要考虑包装材料的阻隔性。

从无菌药品的质量风险分析,无菌药品包装系统的泄漏类型主要包括3类:① 微生物的侵入,会导致产品无菌质量属性失效。② 药品逸出或外部液体/固体的侵入,会影响产品理化质量属性。③ 气体顶空组成和/或含量改变,影响产品理化属性或使用,例如顶空惰性气体(如氮气)或真空的损失,和/或外部气体(如氧气、水蒸气、空气)的进入。

依据无菌药品包装系统类型及泄漏类型,密封性的质量要求可分为以下3类:① 需维持无菌属性和产品组分含量,而无需维持顶空气体。此类包装需防止产品组分泄漏以及产品被外部液体、固体物质或微生物污染。② 无菌属性、产品组分含量和顶空气体都需维持。此类包装除防止产品组分泄漏以及产品被外部液体、固体物质或微生物污染外,还需保持顶空气体的含量或绝对压力,以保持产品的物理化学稳定性。③ 要求维持无菌的多剂量包装。此类包装被打开后,允许药物被多次获取和使用,因而需防止药品使用过程中微生物侵入和药品的泄漏。

2 贯穿产品生命周期的包装系统密封性研究

产品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,包含日常的生产和保存期间的稳定性评价。具体研究内容可能涉及:包装的设计与选择、包装质量的控制、产品生产过程的控制(如密封质量关键工艺参数)、密封性检查方法的开发和验证,以及产品货架期内运输、储藏、使用中的稳定性考察等各个方面,贯穿产品生命周期的包装系统密封性评估是一个持续的质量确认过程。

USP〈1207.1〉分3个阶段提出了产品生命周期中的包装密封性确认要求,分别为:① 包装开发、生产和组装。② 产品生产。③ 商业化产品货架期稳定性评估。笔者参考上述不同产品生命周期阶段的密封性要求,结合自身对密封性研究的理解,将产品生命周期阶段进行重新划分:① 开发与确认阶段。② 产品生产阶段。③ 稳定性考察阶段。

2.1 开发与确认阶段 包装密封系统的选择应基

于产品的质量需求(user requirements specification, URS),如产品的无菌性、顶空气体的维持等,考虑包装内容物、生产工艺、稳定性、储存和分发环境、产品最终使用方式等。包装密封系统选择的前期研究,应包括包装部件来源、物理指标、部件尺寸、匹配性考察等,并对生产商或供应商进行评估,建立包装的入厂标准。

开发和确认阶段的首要目的就是采用可靠的工艺,在规定的运行参数下,持续生产满足 URS 的产品(包括其包装)。无菌制剂包装系统的密封性应当经过验证,保证良好的密封性与包装、产品本身、生产工艺(特别是影响包装密封性的关键工艺参数)等均有关,因而为了达到验证的目的,即保证可靠的工艺在规定的运行参数下持续生产质量符合要求的产品,需要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、密封工序的轧盖压力或焊接温度等),提供在最严格条件下密封完整性的证据,这个具体的工艺条件需要基于包装、产品本身、生产工艺等各方面综合评估。

2.2 产品生产阶段 良好的产品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检验,因为并非所有包装系统密封性缺陷都可以被轻易检测到。任何在线或最终产品检测都不能代替对包装或密封工序关键工艺参数的控制和监测。过程控制的指标设定基于对各个单元操作参数性能的控制,如密封操作的时间、温度和压力等。在整个工艺开发和生产过程中,应持续进行泄漏和密封性测试并积累数据,从而有益于发现和规避损害包装密封性的操作。

若在药品开发阶段对包装进行良好的设计,在药品生产阶段对关键工艺进行合理的控制,则对最终产品的密封性检测要求可相应减少。对于可以进行 100% 在线检测,且检测结果接近或低于最大允许泄漏限度的包装系统,不再需要额外的容器密封性检测。总体而言,包装系统密封性可采用的检测包括:包装泄漏检测、密封质量检测和目视检查等,亦可将这些测试项目进行组合而形成适当的综合控制策略;而采取何种控制策略很大程度上取决于前期生产验证过程中发现的包装密封性失效案例,以及包装开发阶段获得的研究数据。

上文中的包装泄漏检测,即密封性检查方法,将在后文中进行介绍。而密封质量检测不同于包装泄漏检测之处在于并不直接提供保证实际包装完整性的证据;而是通过表征和监测密封参数的质量状况,如保证包装材料/组件的质量属性和/或装配密封过程均处于既定的标准范围或受控状态,进而为包装系统维持密封能力提供保障。常见的密封质量检测技术包括:扭矩测试、包装爆裂实验、包装密封强度测试(俗称剥离力测试)、残存密封力(RSF)测试等,具体检测技术介绍可参见 USP〈1207.3〉[9]。一个包装即使满足了密封质量检测的要求,也还存在泄漏的风险。例如,满足扭矩测试要求的包装可能由于瓶表面的刻痕(孔隙)而导致泄漏。因此,还需采取合适的密封性检查方法对包装产品进行泄漏检测。

2.3 稳定性考察阶段 包装密封性测试已被推荐纳入商业化产品的稳定性研究方案中,作为无菌检查的替代选项(包装密封性测试并不取代产品放行中的无菌检测,稳定性初期和末期仍需进行无菌检查),即除稳定性考察初期和末期外,其他时间点可采用包装系统密封性替代无菌检查。但对于一些产品,仅采用无菌检查确认包装密封性可能存在局限,例如对于需顶空气体保护的产品,即便确认没有微生物侵入,也不能保证顶空气体含量的维持满足产品质量要求。因此,对于此类产品可能需根据产品特性和质量控制风险,采用适当的检测方法对包装密封性进行周期性验证。例如,对于需维持顶空气体的产品,按适当预定时间间隔测试留样产品的顶空气体维持能力。

除上述 3 个产品生命周期阶段外,密封性研究验证需贯穿生命周期管理的理念,产品获准上市后,当包装设计、包装材料、生产工艺条件等变更可能影响包装密封性时(如包装材料厂家变更、轧盖或灌封设备变更等),应考虑对产品包装系统密封性进行再评估和/或再验证;对于特定产品,如商业化生产目前无法采用经验证的方法进行密封性检查,则需根据产品特性和生产质量控制风险,对包装密封性进行周期性验证。

3 密封性检查方法的选择和介绍

包装密封性检查,即包装泄漏检测,理想状况下,应能够检测到给定包装产品所不能接受的最小泄漏。换言之,包装产品所能接受的最大泄漏水平应在检测范围内。然而,没有哪一种方法适用于所有产品包装的泄漏检测,最适用于特定包装产品的检测技术也许并不能探测到所要求的最小泄漏。例

如,蛋白质或盐等包装内容物会堵塞漏孔,导致气流类型的检测方法(如真空衰减法或质量提取法)被干扰。因此,应注意检测方法的适用性,实际研究中所采用的检测方法应进行适当的验证,排除包装产品和所选取方法之间存在的干扰。USP〈1207.1〉列举了方法选择的主要关注点,包括:① 包装内容物,如液体或固体内容物、顶空气等。② 包装设计、材料组件,如硬质包装或软袋包装。③ 密封方式和机理,如物理密封(如组件表面紧密闭合)与物化作用结合(如融封)。④ MALL。⑤ 确定性检测方法和概率性检测方法,通常优先选择能检测出产品MALL的确定性方法。⑥ 理化检测方法与微生物检测方法。⑦ 结果的输出形式,如漏孔存在检测、漏孔位置的确认、泄漏速率的测定等。⑧ 定量检测方法与定性检测方法。⑨ 方法检测限。⑩ 方法的检测范围,如能检测的最小或最大的泄漏尺寸(或泄漏速率)。⑪ 非破坏性检测方法与破坏性检测方法。⑫ 在线(on-line)检测方法与离线(off-line)检测方法。

包装密封性检查应考虑包装的类型、材料组件和密封机制,根据产品自身特点、生产工艺和产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,进行方法的选择和适当的验证,并建立泄漏的可接受标准。USP〈1207〉提出在产品生命周期内,通常采用1种以上方法进行密封性检测,可以理解为在产品开发、产品生产过程控制、产品放行或稳定性考察等阶段,相应的检漏要求会有所不同。例如,用于剔除破损或组装不良的产品包装的快速在线测试,并不需要确认包装所有可能存在的泄漏,即并不要求检测方法的灵敏度达到产品的MALL。

密封性检查方法应结合产品的质量和稳定性要求,优先选择能检测出产品MALL的确定性方法(一般为理化检测方法)。关于MALL,Guazzo等[10]研究表明,刚性包装上直径约0.1 μm的孔径,液体泄漏的风险很小;直径0.3 μm的孔径会有微生物侵入的风险。产品刚性包装可采纳的最大允许泄漏限度为6×10^{-6} mbar·L·s^{-1},相当于直径介于0.1~0.3 μm的孔,选择这个保守的MALL可确保微生物侵入及液体泄漏的风险较低,因此可不再进行额外的用于表征漏洞尺寸的研究,如微生物或液体侵入挑战实验。但大多数情况下,产品的MALL无法确定(如采用柔性材料或具有复杂冗长的密封接口的包装)或者密封性检查方法的灵敏度达不到要求(如0.1~0.3 μm孔径的保守值),此时就需要采用2种方法(其中1种推荐微生物挑战法)进行比较研究。

本部分参考USP〈1207〉列举了常用产品包装密封性的检测手段(见表1);USP〈1207〉针对各常用检测方法给出了对应的参考检测限范围(见表2),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。如表1和表2所示,微生物挑战法和色水法的检测限为Row 4,即理论上能够检出的泄漏孔径范围为5~10 μm。但应注意,此处提供的检测方法的检测限为理论值,而非绝对值,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。

表1 常用检测方法列表

类别	检测方法	适用范围	检测限[a]	定量/定性	检测速度
概率性方法	微生物挑战法(侵入或气溶胶法)	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	Row 4	定性	耗时数周
	色水法(示踪液体)	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	Row 4	定性或定量	慢
	气泡释放法	具有顶空气,必须能够承受潮湿或浸没,包装体积较小	Row 4	定性	慢
确定性方法	高压放电检测法	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	Row 3	定量	快,可在线
	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	Row 1	定量	快,可在线
	真空衰减法	具有顶空气包装	Row 3	定量	慢,可在线

a:USP〈1207〉提供了气体泄漏率和相对应的泄漏孔径尺寸的数据,理论上是大致相当,而非绝对

表 2 气体泄漏率与泄漏孔径尺寸关系

Row	气体泄漏率/std. $cm^3 \cdot s^{-1}$	泄漏孔径尺寸/μm
1	$<1.4\times10^{-6}$	<0.1
2	$1.4\times10^{-6}\sim1.4\times10^{-4}$	0.1~1.0
3	$>1.4\times10^{-4}\sim3.6\times10^{-3}$	>1.0~5.0
4	$>3.6\times10^{-3}\sim1.4\times10^{-2}$	>5.0~10.0
5	$>1.4\times10^{-2}\sim0.36$	>10.0~50.0
6	>0.36	>50.0

4 密封性检查方法的验证

首先应进行检测设备确认,主要包括:① 仪器设备的功能评估。② 采用适当的校准工具或标准品模拟泄漏条件,测试分析仪器的检测能力。

检测设备确认之后,可对检测方法进行适当的方法学验证,重点关注检测限(灵敏度)、系统适应性、精密度等验证项目,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,保证该方法可以满足对特定包装产品相关的密封性检查要求。

4.1 检测限 检测限是方法能够可靠检测的最小泄漏率或泄漏尺寸。采用 USP〈1225〉[11] 中的原则,检测限的确认通过挑战性重复测试存在和不存在泄漏缺陷的包装来实现,重复方式包括多人多天[7]。未识别到泄漏的假阴性结果和错误判定有漏洞的假阳性结果,都可能给微小泄漏检测带来挑战。例如,痕量气体法检测到的穿透容器壁的气体可能被误读为容器存在泄漏,导致假阳性结果。另一方面,泄漏检测信号的缺失可能被误读为不存在泄漏。例如,泄漏通道被空气、产品或碎片堵塞等多种因素可导致痕量液体法(如色水法)无法可靠地检测出微小的泄漏。因此,方法的检测限通常通过对比存在泄漏的包装(阳性对照)和不存在泄漏的包装(阴性对照)来确定。

检测限的确认,目的在于找出微生物侵入或液体/气体泄漏风险与泄漏孔隙类型/尺寸之间的关系,进而明确检测方法检出能力与微生物侵入或液体/气体泄漏风险之间的关系。由于包装形式及检测方法的种类繁多,在描述方法的检测限时,应说明所采用的阴性和阳性对照(如合适的泄漏孔隙尺度)情况,并对检测结果(如偏差水平)进行总结。

4.2 系统适用性 系统适用性对于各种检测方法都很重要,特别是对各种变量更为敏感的概率性检测方法,需要考察更多的方法变量,采用更多的挑战性样品(即阴性和阳性对照)。

4.3 微生物侵入风险比较 密封性检查通常优先选择能检测出产品 MALL 的确定性方法(一般为理化检测方法)。对于刚性材质包装,可选择 0.1~0.3 μm 这一保守的 MALL,从而确保微生物侵入及液体泄漏的风险较低。也就是说对于刚性材质包装,如果采用的密封性检查方法的检测限低于包装产品 MALL,即方法可检出包装存在的直径介于 0.1~0.3 μm 的泄漏孔隙,则方法验证研究时可不需要与微生物挑战法进行比较研究。

但在多数情况下,包装产品的 MALL 尚未明确,或者方法的检测限显著高于 MALL(如 0.1~0.3 μm)时,需采用微生物挑战法与理化检测方法对检测结果(灵敏度等)进行比较或间接评估确认,从而理解理化检测方法的检测能力与微生物侵入风险之间的关系。

在开展微生物侵入风险评估研究时,需要注意微生物挑战法是一种概率性方法。为获得有意义的数据,应适当设计和完善测试方案,使用大量阴性及阳性对照样品(具备系列不同泄漏孔径的样品)验证方法灵敏度,并充分考虑可能影响测试结果的诸多因素和变量。

4.4 阴性及阳性对照 阴性对照系指不存在已知泄漏孔隙的包装容器,而阳性对照系指带有故意制造或已知泄漏孔隙的包装容器。为了更好地理解检出概率与泄漏孔隙尺寸间的关系,具有较大孔隙尺寸范围的阳性对照样品(如多个不同孔隙尺寸的阳性对照样品 2,5,10,20 μm 等)对概率性检测方法尤其重要。用于检测方法开发和验证的阴性及阳性对照品,在设计和组装时应考虑容器密封系统的设计、制备材料、预期的泄漏特性和内容物对检测结果的影响。阴性和阳性对照品应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,区别仅在于阳性对照样品带有刻意制造的泄漏孔隙。

4.5 泄漏孔隙的制备方法 在制备泄漏孔隙时需要注意泄漏的动力学与孔隙的类型及构成材料之间的关系。有多种方法可以用来制备泄漏孔隙,比较常见的是在包装外壁上开孔或制造破损,包括激光打孔、微管/毛细管刺入法、埋线法等。激光打孔不需要引入外源性物质,目前,硬质玻璃或塑料组件上的激光穿孔泄漏直径可以小到 2~3 μm,或在柔韧的厚包装材料上制造直径 5~10 μm 的漏洞。但需要注意的是,激光得到的孔洞通常为非规则的直筒

形,可能是由曲折的缝隙组成,并存在打孔方向的正反表面,建议测定激光制备泄漏孔隙的实际孔径。

微管(也称毛细管)刺入包装壁并密封是另一种制备阳性对照样品的常用方式。微管可以削减到任意长度,截面直径可以狭窄到 2 μm。当采用气流检测方法时,微管常用来代替细小且较短的孔隙通道,但微生物通过泄漏孔隙侵入时则更多受到孔隙通道内是否存在液体的影响,而不是完全受孔隙通道内径决定的物理阻碍所影响,因此应尽可能模拟包装的实际情况。

埋线法是在封口位置植入微丝或薄片,或在包装表面黏附带孔洞的薄金属片等,一般用于制备泄漏尺寸较大的阳性对照样品,适用于检测方法可行性研究或考察检测方法范围的上限。需要注意的是,采用外来物(如针、薄片、金属丝等)可能导致气体、液体或微生物的泄漏动力学不同于真实情况。

5 小结

无菌药品的包装系统应能在整个药品有效期内保持完好的密封性。包装系统密封性评估应是基于包装系统设计、密封组件生产、产品生产控制、密封性验证、稳定性考察等的持续质量确证过程,贯穿于整个产品生命周期[12]。药品包装密封材料和密封机理决定着密封泄漏类型,而不同的密封泄漏类型对应着不同的密封控制要求,包装系统密封性的评估应考虑包装的类型、材料/组件和密封机理等,根据产品自身特点、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,基于风险进行密封性检查方法的研究和适当的验证。与密封性有关的工艺参数应经过确认并进行适当控制,并采用经过验证的方法对商业化产品进行密封性检查。

[参 考 文 献]

[1] CARROLL CM, DENNY VF, GUAZZO DM, *et al*. Technical report No. 27-Pharmaceutical package integrity [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 1998, 52(4):1-48.

[2] FDA. Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation)[S]. 1999.

[3] FDA. Guidance for Industry: Q8(R2) Pharmaceutical Development[S]. 2009.

[4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 药品生产质量管理规范(2010 年修订)(卫生部令第 79 号)[EB/OL]. [2011-02-12]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201102/e1783dd3c9684f0cb875d71170a96d17.shtml.

[5] CDE. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求[EB/OL]. [2020-05-14]. http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=315069.

[6] USP. Package integrity evaluation-sterile products〈1207〉[S]. 2016.

[7] USP. Package Integrity Testing in the Product Life Cycle-Test Method Selection and Validation〈1207.1〉[S]. 2016.

[8] USP. Package Integrity Leak Test Technologies〈1207.2〉[S]. 2016.

[9] USP. Package Seal Quality Test Technologies〈1207.3〉[S]. 2016.

[10] GUAZZO DM, SINGER DC, STEVENS-RILEY M, *et al*. Proposed revisions to general chapter sterile product packaging-integrity evaluation〈1207〉. Stimuli to the revision process [J]. *Pharmacopeial Forum*, 2014, 40(5):47-61.

[11] USP. Validation of Compendial Procedures.〈1225〉[S]. 2017.

[12] 封二飞. 无菌药品包装完整性研究[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(11):126-131.

编辑:王宇梅/接受日期:2020-12-29