液下气泡法考察塑料软袋包装注射用水的密封完整性

陆维怡[1]，李凌梅[2]，罗　娜[2]
（1. 上海市食品药品包装材料测试所，上海 201203；2. 苏州百特医疗用品有限公司，江苏苏州 215028）

摘要：采用液下气泡法考察塑料软袋包装注射用水的密封完整性，通过设置不同压力参数（6.9、20.7 和 41.4 kPa）以及制备不同缺陷尺寸的毛细管阳性样品（内径 5、10、15、20 和 30 μm），验证液下气泡法在测试大容量塑料软袋包装系统密封完整性中的应用。结果显示，在 41.4 kPa 压力下观察 15 s，15 μm 的缺陷尺寸毛细管阳性样品可视为液下气泡法密封性测试的检测限，该阳性样品孔径的平均值为 3 μm。样品测定结果显示，50 个包装注射用水的塑料软袋样品均未观察到大于 3 μm 的泄漏孔产生。液下气泡法易于操作，结果真实可靠，可以检测和定位该包装系统的泄漏，同时也为该方法在塑料软袋包装系统中的应用提供参考。

关键词：液下气泡法；大容量注射剂；塑料软袋包装；内部加压；容器密封完整性
中图分类号：TB774　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)08-1192-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.08.015

Investigation of the Seal Integrity of Plastic Flexible Bags Containing Water for Injection by Submerged Bubble Method

LU Weiyi[1], LI Lingmei[2], LUO Na[2]
(*1. Shanghai Food and Drug Packaging Material Control Center, Shanghai 201203; 2. Baxter Healthcare (Suzhou) Co., Ltd., Suzhou 215028*)

ABSTRACT: The seal integrity of plastic flexible bags containing water for injection was investigated by the submerged bubble method. The application of submerged bubble method in the seal integrity of the large-volume plastic flexible bag packaging system was verified by setting different pressure parameters (6.9, 20.7, and 41.4 kPa) and preparing capillary positive samples (inner diameters of 5, 10, 15, 20, and 30 μm) with different defect sizes. The results showed that the capillary positive sample with the inner diameter of 15 μm could be regarded as the detection limit of the submerged bubble method under the pressure of 41.4 kPa for 15 s, and the average pore size of this positive sample was 3 μm. The sample test results showed that no leak greater than 3 μm was observed in fifty plastic flexible bags packed with water for injection. The submerged bubble method is easy to operate, and the results are reliable, which can detect and locate the leak of the packaging system, and also provide a reference for the application of this method in the plastic flexible bag packaging system.

Key Words: submerged bubble method; large-volume injection; plastic flexible bag packaging; internal pressurization; container seal integrity

密封完整性是实现药品包装系统对药品保护作用的重要手段，各类药品包装系统必须关注不同泄漏方式对药品质量可能产生的影响，无菌药品尤其如此。无菌药品使用前的无菌保证是药品管理法规的要求之一[1—2]。目前，采用各种物理方法考察药品包装系统的密封完整性已成为评价无菌药品在整个生命周期中是否会受微生物污染的有效手段[3—4]，其中液下气泡法是通过压力差检测包装系统密封性，具有操作简便等优点。美国药典（USP 43）<1207.2> 将液下气泡法作为一种定性测量方

收稿日期：2022-02-08
作者简介：陆维怡(1974—)，女，高级工程师，从事药包材质量控制和研究。
E-mail：luweiyi@shpmcc.com.com

法，用以检测和定位无孔、刚性或柔性包装中的泄漏孔；美国 FDA 也将其作为考察产品货架期无菌性能的一种替代方法[5]，并对该方法的应用提出了适用性要求；美国注射剂协会（Parenteral Drug Association，PDA）技术文件 TR27 中也介绍了气泡测试法在考察包装系统密封完整性中的应用[6]；我国国家药品监督管理局药品审评中心发布的《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》中，可参考的常用密封性检查方法也包括液下气泡法[7]。

美国材料与试验协会（American Society of Testing Materials，ASTM）标准介绍了 2 种方式开展液下气泡法考察容器密封完整：第 1 种为内部加压方法[8]，将带有压力监测器的正压空气源插入测试样品中，然后将测试样品浸没在液体中，并将空气压力施加到预定水平，在预定时间段内进行考察；第 2 种方法是将完整的测试样品浸没在水或其他适宜浸没的流体中，然后整体置真空腔室中，让真空度达到预定水平，并在预定时间段内进行考察[9]。然而，在我国现有的此类检测方法中，通常仅设置一定压力、持续一定时间，通过观察容器有无液体漏出来判断合格与否，如将共挤输液用袋包装系统置 2 个平板间，承受 67 kPa 的内压，维持 10 min，若无液体漏出即判断为合格[10]，以这种方式获得的包装系统发生泄漏的可能性信息非常有限。

鉴于目前我国还没有用于包装系统密封完整性考察的液下气泡法标准，本研究采用内部加压方式，研究该法在大容量塑料软袋包装系统中的应用，以期为包装系统质量控制提供更多有效信息，也为该方法在塑料软袋包装系统中的应用提供参考。

1 仪器与试药

PACE6000 型压力控制系统（美国 GE 公司，经校验）；用于连接测试压力阀门的管路为通用型压缩空气软管，连接器和夹具均为定制。

空心毛细管（内径 5、10、15、20 和 30 μm，型号 TSP005375、TSP010375、TSP015375、TSP020375 和 TSP030375，用于制备已知泄漏缺陷的阳性样品）和实心毛细管（型号 1068000061，用于制备无泄漏缺陷的阴性样品）均购于美国 Polymicro Technologies 公司；5181-8836 型毛细管切割尺（美国 Agilent 公司）；塑料软袋包装注射用水（苏州百特医疗用品有限公司，规格 250 ml，批号 SA200203）；水为纯化水（平衡至室温）；21 号针头（美国 BD 公司，21G，0.8 mm×38 mm）。

2 方法与结果

2.1 测试样品的制备

为考察重复性，设置 1 名试验人员制备阳性及阴性样品（以下称样品制备人员）和 3 名样品测试人员（样品测试人员在未知样品信息的情况下对样品开展测试），测试人员与制备人员为不同人员。

剪开装液塑料软袋加药塞组件的端口管处，倾空溶液，用于制备插入毛细管的阳性及阴性样品。将每个缺陷尺寸的毛细管（内径 5、10、15、20 和 30 μm）切割成长度约 5 mm 的小段，插入 1 个 21 号针头，并将针头轻轻穿破加药塞组件上的端口管壁，再将针从端口管壁上拉出，使毛细管嵌入软袋容器加药塞组件的端口管壁上，确保约 2 mm 毛细管留在端口管外部。使用胶水密封毛细管插入的位点周围，并避免胶水堵住毛细管的开口处。于自然温度条件下放置至少 2 h 晾干，即得阳性样品。采用相同长度的实心毛细管同法制备阴性对照样品。5 个泄漏孔径的阳性样品及阴性样品各制备 10 个，并为每个样品分配一个随机编号，同时记录编号所对应样品的缺陷尺寸信息。

2.2 阴性和阳性样品测试

将“**2.1**”项下制备的测试样品分为 3 组：第 1 组和第 2 组分别包含阴性样品和 5 种缺陷尺寸阳性样品各 3 个；第 3 组包含阴性样品和 5 种缺陷尺寸阳性样品各 4 个。3 组样品分 3 d 进行测试，每天测试 1 组，每组样品均由 3 名测试人员独立测试 2 遍。

将每个测试样品的端口管连接至压力控制器，然后将测试样品放入限位夹板中，浸没在深度约 5 cm 的纯化水中，缓慢将压力从 0 升至 6.9 kPa，并在 6.9 kPa 保持 15 s，观察样品是否在有 1 个气泡排出的同时有另 1 个气泡形成。测试时如有单个气泡产生，需额外再观察样品 60 s 以确认样品状态。如后续没有气泡产生，则可能由于系统内受限的空

气释放导致，该独立气泡视为假阳性，可继续进行测试。如果测试期间确认样品是有破损的（如有证据表明泄漏的位置不在置入毛细管的位点），则标记该样品为无效样品，予以剔除，不计入总样品量，并补充制备样品。如果在 6.9 kPa 条件下没有观察到气泡，则将压力继续缓慢升至 20.7 kPa，测试方法同上所述；如果在 20.7 kPa 条件下也没有观察到气泡，则将压力缓慢升至 41.4 kPa，测试方法同上所述；如果在任意压力（6.9、20.7 和 41.4 kPa）下有 1 个气泡排出，同时有另 1 个气泡形成，则可认为是阳性（失败 / 发生泄漏）；反之，则认为是阴性（通过 / 没有泄漏）。

取上述 3 组测试样品，于 6.9、20.7 和 41.4 kPa 压力下分别进行试验，并观察、记录结果。结果见表 1，同一泄漏孔径的阳性样品，随着压力越大，阳性检出率越高；同一压力条件下，缺陷孔径越大，阳性检出率越高。在 41.4 kPa 压力下，15、20 和 30 μm 阳性样品的阳性检出率为 100%（≥ 95%）。

参考 USP 43<1207.1>，阳性检出率达到 95% 的缺陷尺寸可确定为该测试方法的检测限度（灵敏度）。因此，在 41.4 kPa 压力下观察 15 s，内径 15 μm 的缺陷尺寸毛细管阳性样品可视为被测样品使用液下气泡法进行密封性测试的检测限（灵敏度）。将 5 个内径 15 μm、长度 5 mm 毛细管制备的缺陷孔样品委托英国 Optek Systems 公司进行气体泄漏率计量，所得平均值为 2.8×10^{-3} cm^3/s，转换成有效泄漏孔径约为 3 μm。

2.3　重复性分析

根据“**2.2**”项下结果，验证方法的重现性和重复性。采用 Attribute R&R 分析法验证水下加压气泡测试法，若其有效性（E）≥ 0.95，并且失误可能性（P）≤ 0.01，则认为该测试法通过验证。有效性和失误可能性的计算公式见式①和②。结果显示，长度 5 mm、内径 15 μm 毛细管制备的样品在 41.4 kPa 压力下，其 E 为 1.00，P 为 0，均符合可接受标准。

$$E=(G+B)/N \qquad 式①$$

$$P=M/(B+M) \qquad 式②$$

式中，G 为通过样品被正确地记录为通过的总数；B 为失败样品被正确地记录为失败的总数；N 为观察样品总数（测试样品数 × 重复次数 × 测试者）；M 为失败样品被错误地记录为通过的总数。

表 1　不同压力下的样品测试结果

Tab.1　Sample Test Results Obtained under Different Pressures

测试样品	结果	压力/kPa		
		6.9	20.7	41.4
阴性样品	通过	60	60	60
	失败	0	0	0
	总数	60	60	60
	阳性检出率/%	0	0	0
5 μm阳性样品	通过	60	60	60
	失败	0	0	0
	总数	60	60	60
	阳性检出率/%	0	0	0
10 μm阳性样品	通过	60	60	48
	失败	0	0	12
	总数	60	60	60
	阳性检出率/%	0	0	20
15 μm阳性样品	通过	60	25	0
	失败	0	35	60
	总数	60	60	60
	阳性检出率/%	0	58.33	100
20 μm阳性样品	通过	60	10	0
	失败	0	50	60
	总数	60	60	60
	阳性检出率/%	0	83.33	100
30 μm阳性样品	通过	60	4	0
	失败	0	56	60
	总数	60	60	60
	阳性检出率/%	0	93.33	100

2.4　样品测定

取规格为 250 ml 包装注射用水的塑料软袋样品 50 个，按“**2.1**”项下方法制备阴性、阳性样品，并采用液下气泡法，将每个测试样品的端口管连接至压力控制器，将测试样品放入限位夹板中，浸没在深度约 5 cm 的纯化水中，于 41.4 kPa 压力下观察 15 s。

结果显示，均未观察到泄漏产生，说明样品无大于 3 μm 的泄漏孔产生。

3　讨论

由于软袋产品在加压后易变形，所以对这类柔性包装需采用工具限制其包装膨胀，保证整个包装系统承受的压差条件一致。本试验在加压时，采用了限位板限制，保持软袋不变形，且加装限位板之后，软袋较耐压，试验中可采用较高的压力提高灵敏度。

参考 USP 43 中考察密封性的参考检测限度范围“3.6×10^{-3} cm^3/s < 气体泄漏率均值≤ 1.4×10^{-2} cm^3/s”，本试验的检出限气体泄漏率为 2.8×10^{-3} cm^3/s，更优于参考范围。本研究证明了液下气泡法可有效用于注射剂软袋包装系统的密封性考察，且建立的方法可定位软袋包装中的泄漏位置，测试时间相对较短，可为商业化生产中塑料软袋密封完整性考察的线下泄漏测试方法提供参考。

参考文献：

[1] 国家食品药品监督管理局．国家食品药品监督管理局公告2011年第16号《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品附录[EB/OL]．[2022-01-17]．https://gkml．samr．gov．cn/nsjg/bgt/202106/t20210629_331742．html．

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心．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]．[2022-01-17]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11．

[3] 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): 5-10．

[4] 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): 1352-1357．

[5] Food and Drug Administration．Guidance for industry．Container and closure system integrity testing *in Lieu* of sterility testing as a component of the stability protocol for sterile products [EB/OL]．[2022-01-17]．http://zy．yaozh．com/sda/2014_2_2202193986045．pdf．

[6] Parenteral Drug Association．Pharmaceutical package integrity．Parenteral drug association [J]．*PDA J Pharm Sci Technol*, 1998, **52**: 1-48．

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心．化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)[EB/OL]．(2020-10-21)[2022-01-17]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d．

[8] American Society of Testing Materials．Standard test method for detecting gross leaks in medical packaging by internal pressurization(bubble testl)[EB/OL]．[2022-01-17]．https://www．astm．org/f2096-04．html．

[9] American Society of Testing Materials．Standard test method for determination of leaks in flexible packaging by bubble emission [EB/OL]．[2022-01-17]．https://www．astm．org/d3078-02．html．

[10] 中国食品药品检定研究院．国家药包材标准[M]．北京: 中国医药科技出版社, 2015: 135-138．