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

王冬伟，张　博，于晓慧，董云帆，许　凯*
（山东省医疗器械和药品包装检验研究院，国家药品监督管理局药品包装材料质量控制重点实验室，山东济南 250101）

摘要：研究了影响真空衰减法测试无菌药品包装密封完整性时的关键参数。首先，确定了影响真空衰减法测试结果的关键参数，即试验环境、腔体死腔体积、腔体密封性、腔体材质和过程参数；然后通过设计和制定研究方案，对关键参数的影响逐一开展试验进行验证。结果表明，测试结果会受到上述关键参数的影响。推荐将试验环境控制在 23 ℃、相对湿度 45%；选用的腔体应尽量贴合试验样品的外形尺寸，并定期更换密封圈；腔体和阴性样品的材质推荐选用性能较稳定、灵敏度高的不锈钢材质；阴性样品应尽量在待测样品的基础上制备实心或不漏的样品；过程参数的设置需要在不同包装形式和不同内容物的基础上，充分考虑样品可能的泄漏风险点。实际测试时还需要合理设计和选择关键参数，以保证测试结果的科学性。

关键词：容器密封完整性；真空衰减法；无菌药品；死腔体积；腔体材质；过程参数
中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)02-0268-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.02.016

Investigation on Key Parameters of Vacuum Decay Method for Container Closure Integrity Testing of Sterile Product Packaging System

WANG Dongwei, ZHANG Bo, YU Xiaohui, DONG Yunfan, XU Kai*
(*NMPA Key Lab. of Quality Control for Pharmaceutical Packaging, Shandong Institute of Medical Device and Pharmaceutical Packaging Inspection, Jinan 250101*)

ABSTRACT: The key parameters of vacuum decay method for the container closure integrity testing of sterile product packaging system were studied. The key parameters, namely test environment, the residual chamber volume, the sealing property of chamber, the chamber material and the process parameters, that could affect the test results were determined. Then, the tests were carried out to verify the influence of above key parameters by designing and developing research programs. The data showed that the test results could be affected by the above key parameters. It was recommended to control the test environment of 23 ℃ and the relative humidity of 45%. The selected chamber should conform to the overall dimensions of the test samples as much as possible, and the sealing ring should be replaced regularly. It was also recommended to select stainless steel material with stable performance and high sensitivity for chamber and negative samples. The negative samples should be solid or leak free based on the tested samples. The setting of process parameters should take the possible leakage risk points of samples on the basis of different packaging forms and different contents into consideration. And in the actual test, reasonable design and selection of key parameters were required to ensure scientificity of the test results.

Key Words: container closure integrity; vacuum decay method; sterile product; residual chamber volume; chamber material; process parameter

药包材的密封完整性对于保证药品的质量至关重要[1—3]，随着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）》（下文简称《指南》）等文件的发布实施[4]，该领域的研究日益得到重视。

对于密封完整性研究[5]，真空衰减法（vacuum decay method）是目前应用较广泛的确定性方法[6—7]，在《指南》、美国注射剂协会（PDA）TR27等文件中都有引用[8]，美国FDA也认可用真空衰减法检测药品包装密封完整性[9]。美国材料与试验学会（ASTM）发布了采用真空衰减法对包装密封完整性进行无损测试的方法标准ASTM F2338-09[10]，给出了真空衰减法的原理、所需的测试系统、方法的校准和测试程序以及部分包装的精密度研究示例等，可指导和规范真空衰减法在包装密封完整性方面的应用。参考标准ASTM F2338-09，国内已于2020年发布了行业标准YY/T 0681.18—2020《无菌医疗器械包装试验方法 第18部分：用真空衰减法无损检验包装泄漏》[11]，一方面填补了国内尚无配套密封完整性研究方法的空白，另一方面满足了国内密封完整性研究法规和文件的要求。

真空衰减法的测试原理是将药品放入测试腔体内，施加一定的负压，通过真空度的衰减程度来判断药品的密封是否完好[12—13]。该方法适用范围广、操作简单、无损快速，并且灵敏度相对较高。已有研究多集中于比较真空衰减法相对于其他方法的优势，如SIMONETTI等[6]分别采用真空衰减法、色水法、高压放电法测试一种疫苗的包装密封完整性，结果表明真空衰减法具有较好的灵敏度、可靠性和可重复性；WOLF等[7]将真空衰减法与色水法进行了对比，结果显示色水法灵敏度较低，而真空衰减法能够可靠地检测出1 mL预灌封注射器上低至5 μm的漏孔。

但实践经验表明，真空衰减法本身的影响因素较多，易受试验环境、试验设备、腔体材质、过程参数等影响，而这些因素在现有的行业标准中并未明确规定，国内外也尚无相关文献报道。因此，本研究逐一探索和研究了真空衰减法测试药品包装密封完整性的关键参数（试验环境、腔体死腔体积、腔体密封性、腔体材质、过程参数），以期为真空衰减法药典标准的建立提供数据支持，为方法的实施和应用提供参考。

1 仪器与试药

VeriPac P455型真空衰减测试仪（美国PTI公司），仪器示意图及测试周期图如图1所示。

试验样品（2、5和7 mL中硼硅玻璃管制注射剂瓶，均购于山东药玻股份有限公司，批号分别为220201、220202和220203，均包含配套胶塞和铝塑组合盖）。

2 方法与结果

2.1 真空衰减测试仪的工作流程

真空衰减测试仪的测试过程一般包括2个测试周期（cycle 1和cycle 2），除研究过程参数外，时间参数如表1所示。测试流程为先将供试包装放入测试腔，开始测试后，腔体内会快速经历cycle 1的平衡阶段和测试阶段，以完成对样品的大漏测试，包括压盖不严、胶塞缺胶等泄漏情况。随后进入cycle 2阶段，该阶段包括抽真空、平衡、测试过程，主要用于检查包装系统的微漏。首先将闭合后的测试腔体抽真空，在事先确定的抽真空时间结束时，测试腔即达到初始目标真空度，此时将测试腔与真空源隔离，经历一个短暂的平衡时间后，包装系统内外压差将达到平衡。在测试时间段内，如果包装系统有泄漏，压力传感器会监视到测试腔中的绝对压力升高（真空度下降），如图1B所示的参考真空衰减值。对于大多数包装系统，从测试腔闭合到完成测试只需要数秒时间。

2.2 样品制备

阴性样品：制备与试验样品（注射剂瓶）规格尺寸相同的实心样品作为阴性样品，包含2种材质，

收稿日期：2022-10-20

基金项目：2022年山东省药品监督管理局医疗器械化妆品检验检测能力提升研究课题——疫苗用预灌封注射器组合件密封完整性研究（SDNMPAFZLX202209）

作者简介：王冬伟（1987—），女，硕士，从事医疗器械及药品包装的检测与研究。

通信作者：许　凯（1984—），男，高级工程师，从事药品包装及医疗器械的研究与开发。

E-mail：xk021402173@126.com

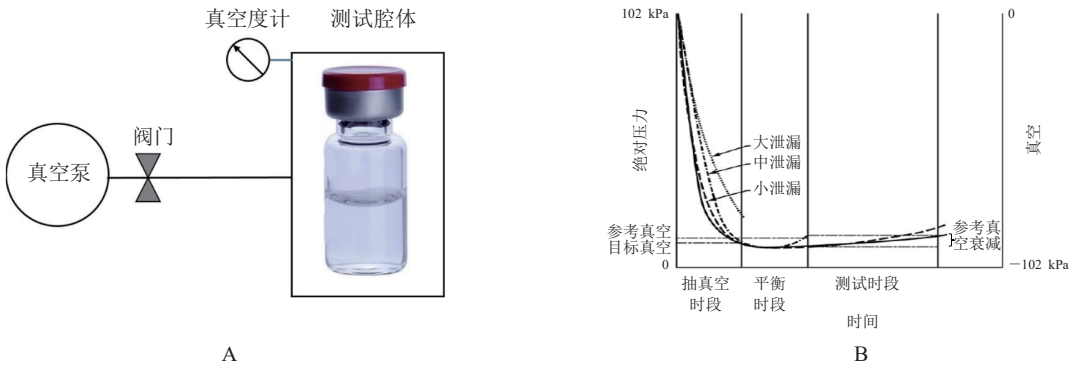


图 1　真空衰减测试仪示意图（A）及测试周期图（B）

Fig.1　Schematic Diagrams of the Vacuum Decay Test System（A）and Test Cycle（B）

表 1　时间参数的设定

Tab.1　Settings of Time Parameters

测试周期	抽真空时间/s	平衡时间/s	测试时间/s
cycle 1	无	1	1
cycle 2	12	12	15

即有机玻璃实心体和不锈钢实心体。

阳性样品：大漏样品包括压盖不严和胶塞缺胶；微漏样品（等效孔径 <10 μm）包括外接微型流量计引入气流阳性样品［微型流量计可与仪器相连，通过向测试腔体内引入气流（流量范围 0.01 ～ 0.30 cm^3/min）来模拟泄漏］和激光打孔阳性样品（在注射剂瓶瓶身用激光打孔径为 2 μm 的微孔，并经流量校准）。

腔体：与被测注射剂瓶外形尺寸相近的测试腔，分为上、下 2 个部分，可与仪器相连，本试验的试验用腔体包括 2 种材质，即不锈钢和有机玻璃。腔体中放入待测样品后的剩余体积即为死腔体积。

2.3　关键参数研究

通过分析真空衰减法的测试原理及测试过程，并结合行业内目前该方法的应用现状及存在问题，确定了影响真空衰减法测试结果的关键参数，即试验环境、死腔体积、腔体密封性、腔体和阴性样品材质和过程参数，以下将围绕这几个关键参数逐一开展验证和研究。除研究试验环境外，实验室的温度控制在 22 ～ 23 ℃，相对湿度控制在 45%～48%。

2.3.1　试验环境对测试结果的影响

本项选取 2 mL 的注射剂瓶包装系统，阴性样品是与样品同尺寸的有机玻璃实心体和不锈钢实心体，在精密温湿度实验室中进行试验，并保证试验前样品、腔体和仪器在试验环境中至少平衡 8 h。通过调节实验室环境的温度和相对湿度，在相同的试验参数下，通过 cycle 1 和 cycle 2 测试周期，分别考察温度和相对湿度对真空衰减法测试西林瓶药品包装的密封完整性结果的影响。

固定实验室的温度为 23 ℃，相对湿度分别为 37%、45%、52%、57%、62%；固定实验室相对湿度为 53%，温度分别为 23、28、33 ℃；分别按以上试验设定，在其他试验参数不变的情况下测试注射剂瓶包装系统以及 2 种阴性样品的压差值，重复测试 6 次，并计算平均值，结果如图 2 所示。

由图 2A 可见，当温度恒定不变时，随着相对湿度的增加，有机玻璃阴性样品和试验样品的压差值逐渐增大；而在上述 5 种不同相对湿度下，不锈钢阴性样品的压差值无明显变化。原因可能是采用真空衰减法测试药品包装的密封完整性时，因腔体内要达到一定的真空度，如果该真空度低于液体的汽化压，那么残留在腔体内部或样品表面的水汽就会挥发，从而对测试结果产生影响。有机玻璃材质具有一定的吸水性，随着相对湿度的增加，其吸水量增多，在相同条件下测试时，水汽的挥发量增多；而金属材质受水汽的影响小，所以不锈钢阴性样品

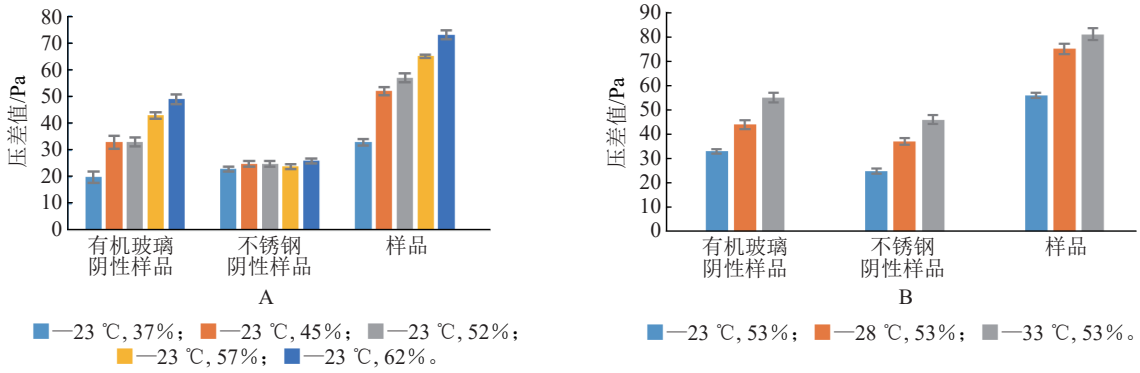
的压差值变化不大。

由图 2B 可见，不论是有机玻璃阴性样品、不锈钢阴性样品还是待测样品，随着温度的升高，压差值都增大。推测原因是在相对湿度保持不变的情况下，温度升高，则绝对湿度升高、水汽含量升高，导致压差值增大。另外，升高温度时会造成管路等接触部件软化，也会导致测试压差值增大。因此，推荐在测试时将试验环境控制在温度为 22～23 ℃、相对湿度为 45%～48%。

2.3.2 设备和腔体的死腔体积对测试结果的影响

本项选择 7 mL 注射剂瓶包装系统测试腔，腔体材质为不锈钢；同一腔体（7 mL）中放入不同规格（2、5、7 mL）的中硼硅玻璃管制注射剂瓶包装系统（即微漏样品），以及不放样品（即空腔）。同时，引入不同流量（0.01、0.03、0.25、0.30 cm^3/min，即等效孔径 1、2、5、6 μm；流量为 0 表示阴性样品，下同）以模拟死腔体积不同时方法对泄漏的识别能力差异。在相同的试验参数（如表 1 所示）下，同一腔体（7 mL）中放入不同规格（2、5、7 mL）的实心体不锈钢阴性样品，同法测试，每个样品测试 6 次并计算平均值，结果如图 3 所示。

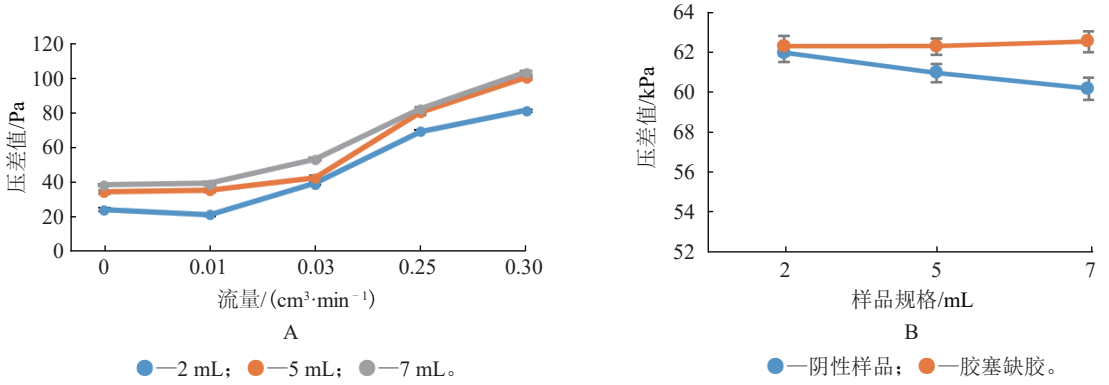
由图 3A 可见，样品体积越小、与腔体体积相差越大（即死腔体积越大），在相同的试验参数下，测得的压差值越小；反之，样品体积与腔体体积相差不大时，测得的压差值越大，信号越明显。腔体内放入不同规格的微漏样品，同时引入 0.01 至



A—相对湿度的影响（23 ℃）；B—温度的影响（相对湿度为 53%）。

图 2 温度和相对湿度对测试结果的影响（*n*=6）

Fig.2 Influences of Temperature and Relative Humidity on the Test Results (*n*=6)



A—不同死腔体积下微漏样品的测试结果；B—不同死腔体积下大漏样品的测试结果。

图 3 死腔体积对泄漏样品测试结果的影响（*n*=6）

Fig.3 Influence of Residual Chamber Volume on the Test Results of Sample Leakage (*n*=6)

0.30 cm^3/min 的流量（即等效孔径 1 至 6 μm），规格 2 mL 的微漏样品因死腔体积较大，测得的压差值明显低于规格 5 和 7 mL 的微漏样品，即随着死腔体积的增加，微漏样品与阴性样品的区分度逐渐变小，检出限呈现升高趋势。推测原因是同样的气体流量将散布至更大的死腔空间，导致差压变化较小。在测试 5 和 7 mL 的阴性样品时，引入相同的流量（0.03 cm^3/min 及以下的流量），在死腔体积不同的情况下，压差值相差较为明显，对于 0.03 cm^3/min 以上的流量，规格 5 和 7 mL 微漏样品的压差值相差不大。

对胶塞缺胶这类大漏样品的研究结果表明（如图 3B 所示），随着死腔体积的增加，大漏样品与阴性样品的区分度逐渐变小，检出限呈升高趋势。原因可能是对于大漏阳性样品，样品内空间和样品外的死腔体积可看做一体，故规格 2、5、7 mL 样品的检测结果是一致的（包材本身占的体积比较小，差异性可忽略）；而对于阴性样品而言，规格 2 mL 时死腔体积比 7 mL 时要大很多，在同样的抽真空时间参数下，其腔体内剩余的气体更多，产生压力值更高（真空度小）。

2.3.3　设备和腔体密封性对检出限的影响

对规格 2 mL 的注射剂瓶包装系统的测试结果进行汇总分析，以引入 0.01 至 0.30 cm^3/min 的流量（即等效孔径 1 至 6 μm）来模拟密封腔体的泄漏情况。结果如图 4 所示。

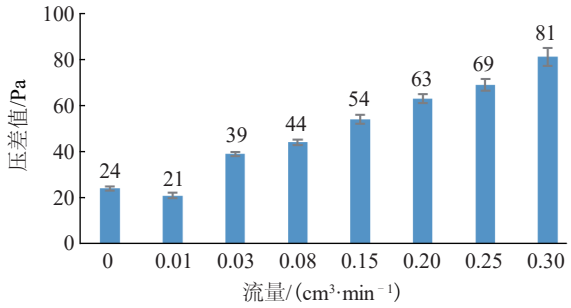


图 4　腔体密封性对压力测试结果的影响（*n*=6）

Fig.4　Influence of Tightness of the Equipment and Chamber on the Test Results of Pressure (*n*=6)

由图 4 可见，当腔体有 0.01 cm^3/min 流量的泄漏时，对样品的测试结果影响不大，随着流量值即腔体泄漏量的增大，样品测试结果的压差值逐渐增大，当引入 0.30 cm^3/min 的流量时，压力值相较于未引入流量（阴性样品）时增大了 3 倍，说明如果测试时腔体密封不严，相当于额外引入了气流，导致本底噪声偏大，对样品测试结果的压差值偏大。

2.3.4　腔体和阴性样品材质对检测结果的影响

目前，市场上应用较多的腔体材质为不锈钢和有机玻璃，本试验选取 2 mL 注射剂瓶，腔体材质分别为有机玻璃和不锈钢，在 2 种腔体中分别测试空腔、放入注射剂瓶包装系统（空瓶）和试验样品的压力衰减值，通过 cycle 1 和 cycle 2 测试周期，每个样品测试 6 次，计算平均值，分析不同腔体材质对测试结果的影响。同时固定腔体材质保持不变，在同一腔体中分别测试有机玻璃和不锈钢阴性样品的压力衰减值，每个样品测试 6 次，计算平均值及标准偏差，分析不同材质阴性样品对测试结果的影响。

不锈钢腔体和有机玻璃腔体空腔的测试结果如表 2 所示，不锈钢腔体的压力值大于有机玻璃腔体，cycle 2 阶段不锈钢腔体的压差值小于有机玻璃腔体，推测原因是有机玻璃材质易存在单体残留，且材质本身易吸水、脱气等，所以导致压差值偏大的情况较为明显。在用上述 2 种腔体测试注射剂瓶包装系统（空瓶）和样品时，有机玻璃腔体所得的压差值测试结果稍大于不锈钢腔体。

表 2　不同材质腔体的压力测试结果（*n*=6）

Tab.2　Pressure Test Results in Chambers with Different Materials (*n*=6)

腔体信息	Cycle 1		Cycle 2	
	压力值/kPa	压差值/Pa	压力值/kPa	压差值/Pa
不锈钢腔体，空腔	57.89±1.18	21±0.71	0.72±0.04	23±0.45
有机玻璃腔体，空腔	45.59±1.24	12±0.55	0.68±0.03	32±1.51

分别采用不锈钢腔体和有机玻璃腔体测试 2 mL 注射剂瓶包装系统。为了确定待测样品的泄漏量，

分别用 2 种材质的腔体测试对应材质的阴性样品，同时引入 0.08 cm^3/min 的流量。结果（图 5）表明，当同一待测样品放置于不锈钢材质测试腔体测试时，可初步判断有大于 0.08 cm^3/min 流量的泄漏，当置于有机玻璃材质测试腔体进行测试时，无大于 0.08 cm^3/min 流量的泄漏，说明不锈钢腔体测试样品的灵敏度高于有机玻璃腔体。

为考察不同材质的阴性样品对测试结果的影响，固定腔体材质保持不变，分别在腔体中放入同尺寸的有机玻璃阴性样品和不锈钢阴性样品，每个样品测试 6 次，取平均值。结果如图 6 所示，不论是在不锈钢腔体还是有机玻璃腔体中进行测试，有机玻璃阴性样品的测试压差值均大于不锈钢阴性样品，且同一阴性样品，在有机玻璃腔体中的测试结果均大于不锈钢腔体。

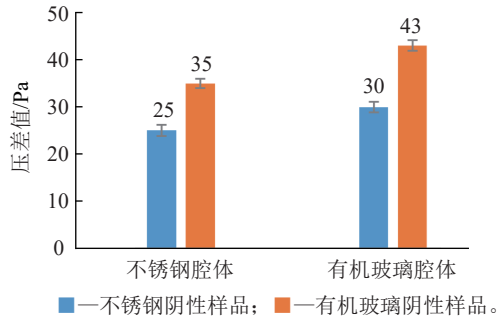


图 6 不同材质阴性样品的测试结果（n=6）

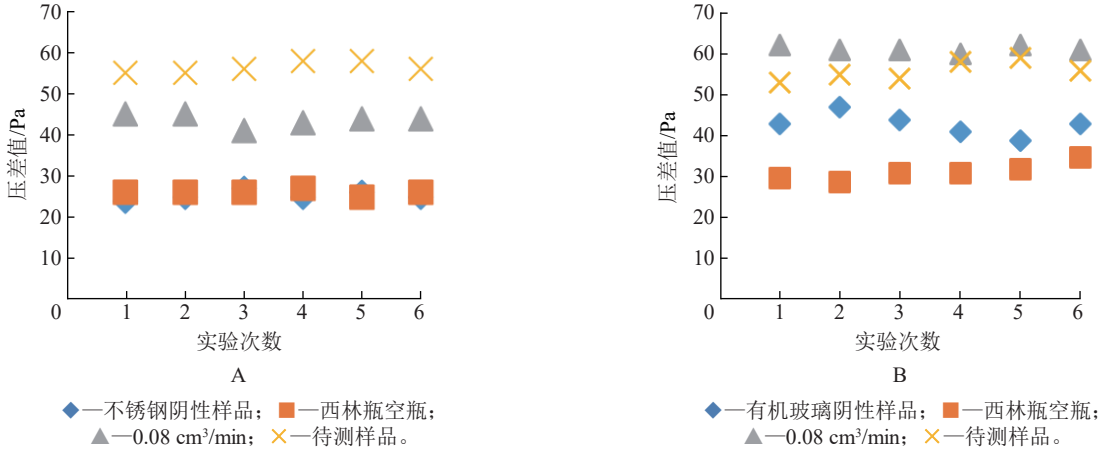
Fig.6 Test Results of Negative Samples with Different Materials (n=6)

2.3.5 过程参数对检测结果的影响

行业标准 YY/T 0681.18—2020[11] 中指出，真空衰减测试系统一般组合使用绝压传感器与差压传感器，对应的测试过程一般包括 2 个测试周期（cycle 1 和 cycle 2）。为考察这些时间参数对测试结果的影响，只进行 cycle 1 测试周期来考察 cycle 1 时间参数的影响；而对于 cycle 2 时间参数影响的考察，需要运行 cycle 1 和 cycle 2 测试周期。每次只研究 1 个参数，固定其他时间参数，测试不锈钢阴性样品和大漏以及微漏样品，每个样品测试 6 次，取平均值。

2.3.5.1 平衡时间和测试时间对 cycle 1 测试周期检测结果的影响

为考察 cycle 1 测试周期平衡时间和测试时间对检测结果的影响，固定 cycle 2 的时间参数（如表 1 所示），改变 cycle 1 的平衡时间和测试时间，测试不锈钢阴性样品和大漏样品。测试结果如表 3 和表 4 所示。平衡时间决定压力值，测试时间决定压差值。随着平衡时间的增加，测试的压力值降低，到 1 s 后达到稳定。随着测试时间的延长，压力值不变，压差值增加，但与阴性样品的区分度并没有



A—不锈钢测试腔，B—有机玻璃测试腔。

图 5 阴性样品在不同材质腔体中的压差值测定结果（n=6）

Fig.5 Differential Pressure Results of Negative Samples in Chambers with Different Materials (n=6)

增加。对于大漏样品，其内外压力瞬间达到平衡，而对于微漏样品，抽真空完毕后，腔体外部压力低于内部压力，在平衡时间内，样品内气体不断逸出，使系统的压力值升高。一般情况下，对于注射剂瓶包装系统，cycle 1 推荐的平衡时间是 1 s，测试时间至少是 1 s。

2.3.5.2　不同抽真空时间对 cycle 2 测试周期检测结果的影响

为考察 cycle 2 测试周期不同抽真空时间对检测结果的影响，固定 cycle 1 的时间参数和 cycle 2 的平衡时间和测试时间（如表 1 所示），改变 cycle 2 抽真空时间，测试不锈钢阴性样品和微漏样品。结果显示，抽真空时间越短，测得的压力值越大，该结果反映的是整个检测体系内部的真空度情况，抽真空时间短，系统内压力高（如图 7 所示）。当抽真空时间延长到一定程度，压力不再变化（15 ～ 20 s）。所有样品在 1 ～ 20 s 内，随抽真空时间的增加，压差值先增大后减小，其可能的原因为抽真空时间的增加，使系统内的挥发性物质清除得更干净，系统也更稳定。

2.3.5.3　不同平衡时间和测试时间对 cycle 2 测试周期检测结果的影响

为考察 cycle 2 测试周期不同平衡时间和测试时间对检测结果的影响，固定 cycle 1 的时间参数和 cycle 2 的抽真空时间（如表 1 所示），改变 cycle 2 的平衡时间和测试时间，测试不锈钢阴性样品和微漏样品。结果如图 8A 所示，随平衡时间的增加，差压值变小，系统真空度增加，其可能的原因为平衡时间的增加，有助于系统达到稳定状态，也可能是样品的本底在平衡时间段中已经挥发，在后续的测试阶段产生的差压较小。阳性样品随测试时间的增加，压差值明显增大，如图 8B 所示。在考察的时间长度内，检测结果基本与测试时间成正比，但在 5 ～ 10 s 的增加值微高于 10 ～ 20 s 的增加值。因此可以预见，继续延长时间，压差的增加幅度会变小，这是由于样品内外压差不断降低造成的，其产生原因一是样品内部由于气体的逸出而使压力降低，二是样品外部由于气体的流入造成真空度降低，压力增加。

一般情况下，对于注射剂瓶包装系统，cycle 2 推荐的抽真空时间是 10 ～ 15 s，平衡时间是 10 ～ 15 s，测试时间至少是 15 ～ 20 s。

3　讨论

本研究通过设计试验，采用真空衰减法测试注射剂瓶包装系统的密封完整性，对测试过程中的参数（试验环境、设备和腔体的死腔体积、设备和腔体的密封性、腔体和阴性样品材质、过程参数）逐一进行了研究。研究结果表明，上述参数在测试过

表 3　cycle 1 平衡时间对测试结果的影响（测试时间为 1 s）

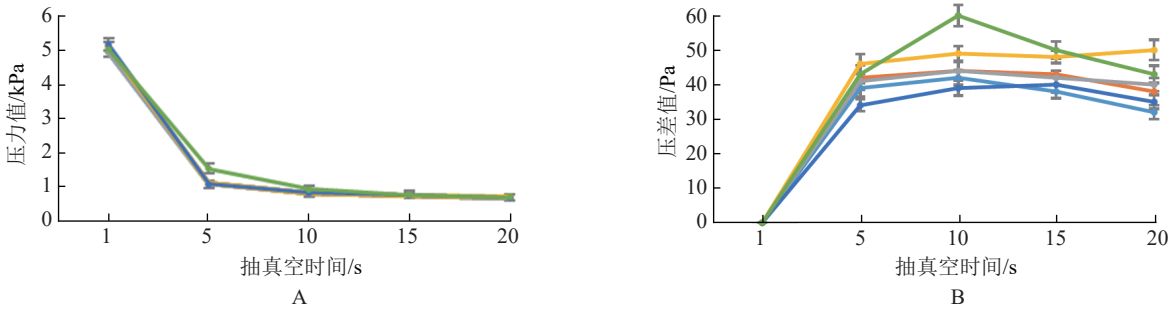
Tab.3　Influence of Equalization Time of Cycle 1 on the Test Results (with Test Time of 1 s)

样品信息	平衡时间/s							
	0.5		1		2		3	
	压力值/kPa	压差值/Pa	压力值/kPa	压差值/Pa	压力值/kPa	压差值/Pa	压力值/kPa	压差值/Pa
阴性样品	71.39	0	59.34	8	59.34	4	59.30	4
未压盖	72.40	0	60.14	8	60.18	0	60.18	4
胶塞缺胶	71.84	0	59.34	8	59.30	5	59.34	0

表 4　cycle 1 测试时间对测试结果的影响（平衡时间为 1 s）

Tab.4　Influence of Test Time of Cycle 1 on the Test Results (with Equalization Time of 1 s)

样品信息	测试时间/s							
	0.5		1		2		3	
	压力值/kPa	压差值/Pa	压力值/kPa	压差值/Pa	压力值/kPa	压差值/Pa	压力值/kPa	压差值/Pa
阴性样品	59.30	0	59.30	8	59.30	19	59.30	27
未压盖	60.22	0	60.05	9	60.18	19	60.18	26
胶塞缺胶	59.34	0	59.34	10	59.30	20	59.30	28

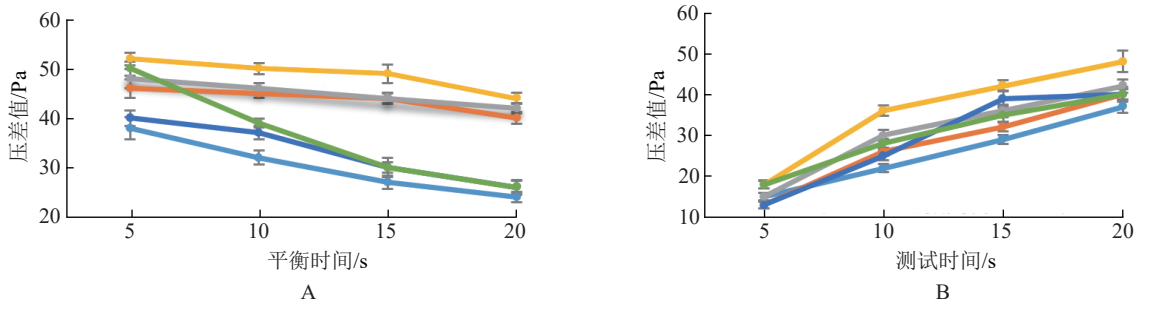


A—样品压力值随抽真空时间的变化；B—样品压差值随抽真空时间的变化。

●—阴性样品；●—0.01 cm³/min；●—0.03 cm³/min；●—0.08 cm³/min；●—激光打孔 2 μm；●—胶塞插入毛细管 3 μm。

图 7 抽真空时间对测试结果的影响（*n*=6）

Fig.7 Influence of Evacuation Time on the Test Results (*n*=6)



A—平衡时间对样品压差值的影响；B—测试时间对样品压差值的影响。

●—阴性样品；●—0.01 cm³/min；●—0.03 cm³/min；●—0.08 cm³/min；●—激光打孔 2 μm；●—胶塞插入毛细管 3 μm。

图 8 平衡时间和测试时间对样品压差值的影响（*n*=6）

Fig.8 Influences of Equalization Time and Test Time on the Test Results of Differential Pressure (*n*=6)

程中均发挥着关键作用，会直接影响到测试结果的准确性和科学性。不同参数的影响结果一方面可以作为参数设计和建立的依据，另一方面也能为行业内开展测试工作时关键参数的确立提供有益指导，为关键参数在标准中的体现提供数据积累和支持。

在开展密封完整性通用检测方法，即真空衰减法的研究工作时，建议行业内关注关键参数的设置，如下建议可供参考：测试时需要如实记录试验环境，推荐将试验环境控制在 23 ℃、相对湿度 45%；选用的腔体应尽量贴合试验样品的外形尺寸，并定期更换密封圈，以保证腔体的密封性；腔体和阴性样品的材质推荐选用性能较稳定、灵敏度较高的不锈钢材质。阴性样品尽量在待测样品的基础上制备实心或不漏的样品，以避免材质等外来因素对试验结果的影响；过程参数的设置需要在不同包装形式和不同内容物的基础上，充分考虑样品可能的泄漏风险点，合理设计和分布不同孔径、不同形式的泄漏样品，以此来验证和设置过程时间参数。

在研究上述关键参数时，选用了目前市场占有率相对较多的 VeriPac P455 型真空衰减测试仪。从调研情况来看，目前国内自主研发的真空衰减仪也得到了一定的应用，且市场占有率逐步提高。从本质上来说，真空衰减仪测试样品泄漏时均采用差压传感器，但在结果的呈现上，有的仪器直接呈现压差结果，有的仪器将压差结果转化为泄漏率。另外，在校准程序、流量计的引入方式、测试程序等方面，各厂家产品也不完全相同，导致测试结果的精度存在差异。因此，在开展研究工作时，需要充分考虑设备参数的影响，科学合理地设计和确定试验过程中的关键参数。

参考文献：

[1] FDA. Guidance documents: container closure systems for packaging human drugs and biologics [EB/OL]. [2022-09-01]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics.

[2] 王冬伟, 张　博, 张　翔, 等. 无菌药品包装系统密封完整性研究焦点问题的分析[J]. 中国药事, 2022, **36**(2): 133-138.

[3] 杨梦雨, 赵　霞, 孙会敏. 无菌制剂容器密封完整性检测技术和相关法规研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(3): 245-250.

[4] 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]. [2022-09-01]. http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=25e20e27564a85cf.

[5] 陆维怡, 李凌梅, 罗　娜. 液下气泡法考察塑料软袋包装注射用水的密封完整性[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(8): 1192-1195.

[6] 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 J Pharm Sci Technol*, 2015, **69**(1): 108-122.

[7] 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 J Pharm Sci Technol*, 2009, **63**(5): 489-498.

[8] PDA. Technical report No. 27 pharmaceutical packaging integrity [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 1998, **52**(4): 112.

[9] FDA. Container and closure system integrity testing in lieu of sterility testing as a component of the stability protocol for sterile products, guidance for industry [EB/OL]. [2022-09-01]. https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-2008-D-0060-GDL.pdf.

[10] ASTM. Standard test method for nondestructive detection of leaks in packages by vacuum decay method: ASTM F2338-09 [S]. 2013-09-10.

[11] 国家药品监督管理局. 无菌医疗器械包装试验方法第18部分: 用真空衰减法无损检验包装泄漏: YY/T 0681.18—2020 [S]. 2020-03-31.

[12] 王　妮, 黄思嘉, 王　静, 等. 注射剂瓶容器密封完整性: 微生物挑战法与色水法的关联比较分析[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(2): 246-252.

[13] 王冬伟, 张　磊, 张祥龙, 等. 真空衰减法测试西林瓶药品包装的密封完整性[J]. 中国药事, 2020, **34**(5): 589-595.

(上接第258页)

[14] 闵　红, 杨晓莉, 李　翠, 等. 阿莫西林胶囊微生物检查方法学研究[J]. 中国抗生素杂志, 2019, **44**(2): 218-223.

[15] 曹寒梅, 蔡　虎, 杨晓莉, 等. 氧氟沙星胶囊微生物限度检查方法的建立[J]. 中国药业, 2019, **28**(16): 35-38.

[16] 孙冰清, 姜　芹, 张　妤, 等. 硫酸镁在恩诺沙星注射液无菌检查中的应用[J]. 中国抗生素杂志, 2020, **45**(10): 1049-1052.

[17] 李　辉, 杨晓莉, 刘立科, 等. 3 种咪唑类抗真菌乳膏剂微生物限度检查方法学研究[J]. 药物评价研究, 2021, **44**(4): 721-727.

[18] 杨晓东, 毛　晖, 李宏铎, 等. 磷酸左奥硝唑酯二钠微生物限度检查方法的适用性研究[J]. 华西药学杂志, 2019, **34**(1): 104-106.

[19] 余　凡, 高　翔. 均匀分散的抗菌类药品供试液及其上清液对菌落回收的影响[J]. 中国药业, 2019, **28**(18): 21-24.

[20] 董自艳, 易大为, 张亚杰. 利福平胶囊的微生物限度检查方法的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2019, **44**(2): 233-236.

[21] 刘　鹏, 马仕洪, 戴　翠, 等. 普那霉素片微生物限度检查方法的建立[J]. 药物分析杂志, 2010, **30**(2): 303-306.