质量提取法测试西林瓶包装系统密封性

姚 琳，咸富荣，张芳芳
（上海市食品药品包装材料测试所，上海 201203）

摘要：建立了质量提取法测定西林瓶包装系统的密封性。在合理设置参数及制备阴性、阳性样品的基础上，优化抽真空、检测微漏的测试时间，进行方法学验证。结果表明，采用本研究建立的方法测定西林瓶包装系统完整性，孔径与流量线性关系良好，检测限为 0.2 μm、定量限为 0.5 μm，方法具有较高的灵敏度、良好的准确性、日间稳定性和耐用性。本研究建立的方法能够有效测试西林瓶包装系统密封性，为建立西林瓶包装系统密封性检测标准提供参考。

关键词：质量提取法；西林瓶；包装系统密封性
中图分类号：TQ460.69 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)07-1013-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.013

Mass Extraction Method for the Package Integrity Testing of Vials

YAO Lin, XIAN Furong, ZHANG Fangfang
(*Shanghai Food and Drug Packaging Material Control Center, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: This study established a mass extraction method to test the package integrity of the injection vials. On the basis of rationally setting parameters and preparing negative and positive samples, the test time for vacuuming and detection of micro-leakage was optimized, and the method validation was carried out. In this paper, the results of the mass extraction method to test the package integrity of the injection vials showed that the sample pore size had a good linear relationship with the flow rate, and the detection and the quantification limits were 0.2 and 0.5 μm, respectively. The mass extraction method for the package integrity testing of the injection vials had high sensitivity, good accuracy, daytime stability, and durability. The method established in this study can effectively test the integrity of the vial packaging system and provide an experimental reference for establishing the test standard for the integrity of the vial packaging system.

Key Words: mass extraction method; vial; package integrity

包装系统密封性（package integrity），又称容器密封完整性（container-closure integrity），是指包装防止产品损失、阻止微生物侵入以及限制有害气体或其他物质进入的能力，是包装容器保护性能的重要体现，也是保证药品在整个生命周期内质量安全的重要因素[1—3]。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，如质量提取法[2]。质量提取法是一种确定性的泄漏测试方法，可无损、快速、定量监测制药容器的密闭性，也可确定泄漏的尺寸和（或）位置[2,4]。因为药物本身的特殊性，其对于西林瓶包装系统密封性要求相当高[1,3]。注射剂的包装系统应能保持产品内容物完整，同时防止微生物侵入[2]。

本研究采用质量提取法开展了中性硼硅玻璃管制注射剂瓶 / 注射液用局部覆聚四氟乙烯膜溴化丁基胶塞包装系统的容器密封完整性考察。参照《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试

收稿日期：2021-12-06
基金项目：国家药典委2019Y04药包材密封性完整性指导原则课题项目(2019Y04)
作者简介：姚 琳(1977—)，女，高级工程师，从事药包材质量控制研究。
E-mail：yaolin@shpmcc.com

行）》、美国材料与试验协会（American Society of Testing Materials，ASTM）《通过质量提取方法对包装中的泄漏进行无损检测的标准测试方法》（ASTM F3287-17 - Standard Test Method for Nondestructive Detection of Leaks in Packages by Mass Extraction Method），以及美国药典（USP）<1207>（2016 年 8 月 1 日生效）和 <1207.1>（2020 年 12 月 1 日生效）等制定本试验研究方案，在合理设置参数及制备阴性、阳性样品的基础上，测试了注射剂瓶药品包装的密封完整性 [5—6]。

1　仪器与试药

1.1　仪器

ME2 型质量提取法容器密封性测试仪（美国 ATC 公司）；无菌注射针（上海米沙瓦医科工业有限公司，0.6 mm×32 mm）；玻璃微量移液管（英国 OpTek Systems 公司，5 μm）。

1.2　样品

试验样品：规格为 5 ml；共 3 批次，分别标注为样品 1、2、3（由企业提供）。

阴性对照样品：制备与西林瓶外形尺寸相同的实心样品作为阴性对照品，用于模拟完全不漏的样品（购自上海奇宜仪器设备有限公司）。

阴性样品：通过与实心阴性对照样品对比所确认的已知完好的西林瓶样品（自制）。

激光打孔阳性样品：在委托方提供的玻璃容器实样上进行激光打孔，漏孔尺寸分别约为 1、3、5、10 μm，并对孔径进行校准检测（购自上海奇宜仪器设备有限公司）。

玻璃微量移液管阳性样品 [5]：取通过与实心阴性对照样品对比所确认的已知完好的西林瓶样品，参照 ASTM F3287-17，使用金属针为玻璃微量移液管提供保护，插入样品胶塞，作为玻璃微量移液管阳性样品。

2　方法与结果

2.1　测试参数

质量提取法测试参数主要是指测试周期的时间。试验前，在测试腔体内放入阴性样品、激光打孔阳性样品、大漏阳性样品进行测定，调节时间以保证能在循环 1、循环 2 周期内检出大漏阳性样品，在循环 4 周期内检出微米级别的微小漏孔 [4,6—7]。在设备经销商提供的参数基础上，设置测试周期的时间为循环 1——快速抽真空阶段（6 s），循环 2——检测大漏阶段（8 s），循环 3—— 持续抽真空阶段（21 s），循环 4—— 检测微漏阶段（12 s）。

2.2　方法学验证

2.2.1　线性范围

取不同漏孔尺寸（1、3、5、10 μm）的激光打孔阳性样品分别测定 10 次，记录测得的流量（Y/μg·min^{-1}）值。以 Y 为纵坐标，激光打孔实测孔径（x/μm）为横坐标绘制标准曲线。结果表明，样品孔径（x）与流量（Y）呈线性关系，线性方程为 Y=5.017 5x+2.011 6，r=0.998 5。

2.2.2　检测限与定量限

为了检测该方法的灵敏度，进行检测限与定量限的测试。分 3 组测试 10 次阴性样品，测试时间间隔至少 30 min，计算压力测定值的标准偏差（SD），将阴性样品计算出的 SD 结合线性方程的斜率（S），按下式分别计算，检测限（LOD=3×SD/S）和定量限（LOQ=10×SD/S）。结果显示，检测限为 0.2 μm、定量限为 0.5 μm。

2.2.3　准确性

为验证该方法检测西林瓶包装的准确性和可靠性，选取“**1.2**”项下激光打孔阳性样品（实测孔径 5.65 μm），测试 10 次并记录流量值，结果见表 1。将测得的阳性样品流量数据平均值 Y_1=30.16 代入“**2.2.1**”项下线性方程，得 x_1=5.61 μm，回收率为 99.3%（计算方法：x_1/5.65×100% =99.3%），表明检测方法准确性良好，仪器设置参数可满足方法验证的设计要求，确保了检测的可靠性。

2.2.4　日间稳定性

为了验证该方法的日间稳定性，选取有证激光打孔阳性样品（实测孔径 3.50、4.55、10.08 μm），分别于 0、48 h 各测试 3 次。记录试验结果并分析，结果见表 2。流量值的相对偏差分别为 6.3%、4.5%、4.4%，由此分析得出，该方法的日间稳定性较好。

表 1 激光打孔阳性样品的流量测试数据

Tab.1 Test Data of Flow Rate for Positive Samples Punched with Laser

次序	流量/μg·min^{-1}
1	36.90
2	34.44
3	32.83
4	31.49
5	29.82
6	28.63
7	27.44
8	27.87
9	26.78
10	25.41

表 2 阳性样品的测试数据（*n*=3）

Tab.2 Test Data of Positive Samples (*n*=3)

项目	实测孔径/μm		
	3.50	4.55	10.08
	13.31	21.28	54.99
0 h流量/μg·min^{-1}	11.91	20.36	55.35
	11.99	19.78	55.47
	11.80	20.54	55.06
48 h流量/μg·min^{-1}	11.39	19.40	55.42
	11.15	18.76	55.61
$\bar{x}$±SD/μg·min^{-1}	11.93±0.75	20.02±0.90	55.32±0.24
相对标准偏差(RSD)/%	6.3	4.5	4.4

2.2.5 耐用性

参考 USP <1207.1>，将仪器测试参数中“循环 4”测试参数进行微调（增减 1 s），测试阴性样品和阳性样品，探究该方法的耐用性。取阴性样品和激光打孔阳性样品（实测孔径为 5.65 μm）进行测试，测试 10 次并记录流量值，结果进行归总和分析，结果见图 1。图 1A 数据显示，测试参数负微调时，减少 1 s，即循环 4 为 11 s，阴性样品和激光打孔阳性样品的检测结果相差 3 倍以上，具有良好的耐用性。图 1B 数据表明，测试参数正微调，即循环 4 为 13 s 时，阴性样品和激光打孔阳性样品的检测结果也相差 3 倍以上。综上，该方法测试结果的耐用性好。

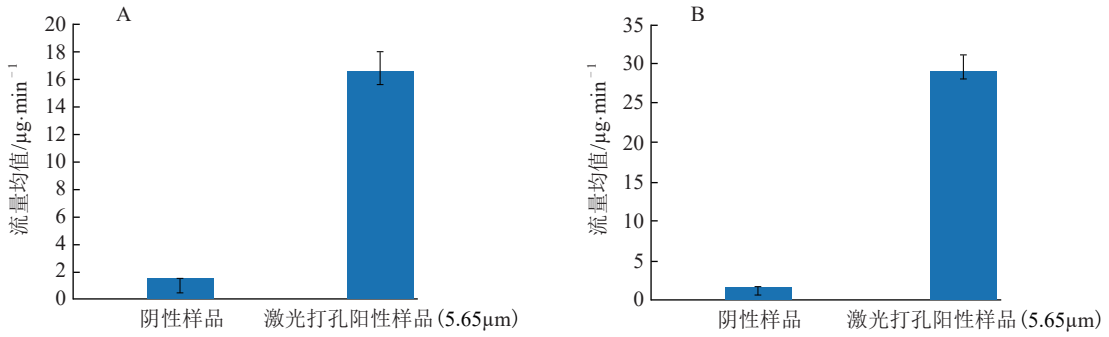
2.2.6 不同制备方式的阳性样品的比较

为测试 2 种阳性样品的泄漏情况，各取 1 个标称孔径为 5 μm 阳性样品［有证激光打孔阳性样品（4.54 μm）、有证玻璃微量移液管阳性样品（4.57 μm）］，各测试 10 次，结果见图 2。由图 2 可得，相同标称孔径的激光打孔阳性样品的流量均值略低于插入玻璃微量移液管样品。有研究表明，激光打孔阳性样品的泄漏路径长度小于玻璃微量移液管样品的泄漏路径长度，但泄漏路径的长度对于测试流量值仅存在较小的影响[8]。2 种阳性样品的标称孔径基本相同，实测孔径仅相差 0.03 μm，但缺陷（打孔）位置不同：激光打孔阳性样品的缺陷在瓶身中部，玻璃微量移液管阳性样品的缺陷在瓶顶部。综合上述结果推测，相比于实测孔径、泄漏路径的长度，缺陷的位置对于流量测试结果可能影响较大。

2.3 样品检测

2.3.1 静置样品检测

参照《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 1101，每批样品取 10 瓶进行测定。记录测得的



A：减少 1 s（即 11 s），B：增加 1 s（即 13 s）

图 1 微调循环 4 时间所得的流量测试结果（*n*=10）

Fig.1 Flow Rate Results after Minor Adjustment of Time for Cycle 4 (*n*=10)

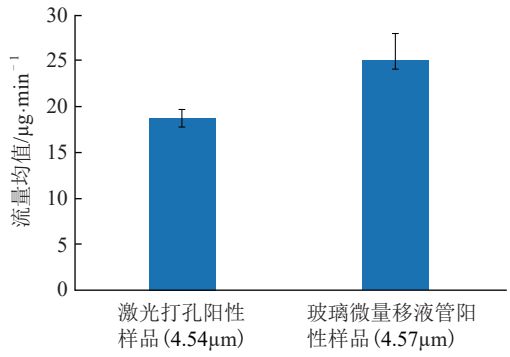


图 2　激光打孔阳性样品与玻璃微量移液管阳性样品的流量测试数据（*n*=10）

Fig.2　Flow Rate Data of Laser-drilled Micro Holes Positive Samples and Micropipette Positive Samples (*n*=10)

流量值，结果如表 3 所示。由表 3 可见，批次 1 至批次 3 样品检测结果在阴性样品检测结果波动范围内，且结果和阴性样品检测结果相当。SD 均小于 0.5 μg/min，RSD 均小于 1%，说明该方法测试结果的重复性好。结果表明，该样品容器密封完整性良好。

2.3.2　振荡样品检测

每批样品取 10 瓶进行测试。反复颠倒振荡，振荡后测定样品的容器密封完整性，测试结果如表 4 所示。振荡样品检测结果在阴性样品检测结果波动范围内，且结果和阴性样品检测结果相当。SD 均小于 0.5 μg/min，RSD 均小于 1%，说明该方法测试结果的重复性较好。此测试结果与项“**2.3.1**”结果相近。

2.3.3　穿刺样品检测

为测试注射针穿刺对样品包装系统密封性的影响，每批取待测样品 10 瓶，每瓶用 5 个一次性使用无菌注射针各穿刺胶塞 1 次，再进行测试，试验结果如表 5 所示。由表 5 可知，注射针穿刺后结果和阴性样品检测结果相当。SD 均小于 0.5 μg/min，RSD 均小于 1%，说明该方法测试结果的重复性较好。

3　讨论

本研究采用质量提取法测试了西林瓶包装系统密封性，阴性样品与阳性样品的测试结果表明，样品孔径与流量呈线性关系，测试方法具良好的准确性、日间稳定性、耐用性和灵敏度。对于本研究的中性硼硅玻璃管制注射剂瓶 / 注射液用局部覆聚四氟乙烯膜溴化丁基胶塞的包装系统，采用本研究建立的质量提取法测试参数可以用于该包装的日常样品容器密封完整性的质量控制。

表 3　静置样品测试数据

Tab.3　Test Data of Static Samples

批次	样品数量/瓶	流量均值/μg·min⁻¹	SD/μg·min⁻¹	RSD/%
1	10	1.72	0.05	0.028
2	10	2.40	0.10	0.042
3	10	2.67	0.22	0.083

表 4　振荡样品测试数据

Tab.4　Test Data of Oscillation Samples

批次	样品数量/瓶	流量均值/μg·min⁻¹	SD/μg·min⁻¹	RSD/%
1	10	2.00	0.16	0.079
2	10	1.89	0.06	0.032
3	10	2.09	0.16	0.078

表 5　穿刺样品测试数据

Tab.5　Test Data of Puncture Samples

批次	样品数量/瓶	流量均值/μg·min⁻¹	SD/μg·min⁻¹	RSD/%
1	10	2.64	0.06	0.022
2	10	1.87	0.51	0.272
3	10	1.95	0.17	0.087

YOON 等研究结果表明，当缺陷暴露于空气、水、安慰剂或药物（3 mg/ml）溶液时，质量提取系统能够可靠地区分完整样品和具有 2 μm 缺陷的样品[6]。MOGHIMI 等将质量提取法作为一种微生物挑战试验的替代方法，研究了质量提取法评估带有缺陷的多层软包装袋的完整性的能力，检出限可达玻璃微量移液管标称孔径 1 μm，钨丝直径 15 μm[9]。

国内对包装系统密封性的研究也采用了多样化手段。蒋井明等使用概率性泄漏测试技术，对安瓿包装的液体制品采用色水法进行了密封完整性检查[10]。同样的，樊玥也使用了概率性泄漏测试技术，通过微生物挑战法进行了西林瓶容器气密性检查[11]。范素俊等也采用了微生物挑战法检测了预灌封注射器密封系统完整[12]。而王冬伟等则采用了确定性泄漏测试技术，使用真空衰减法测试了西林瓶药品包装的密封完整性[7]。封二飞等比较了概

率性泄漏测试技术（微生物浸入法、色水法）和确定性泄漏测试技术（真空衰减法、高压放电法、顶空气体激光法），分析了不同容器密封完整性检测方法的差异[13]。

关于包装系统密封性的研究与验证技术正在不断完善[2]。本研究采用确定性泄漏测试技术，建立了采用质量提取法测定西林瓶的包装系统完整性的方法，方法检测限为 0.2 μm、定量限为 0.5 μm。本研究中测试样品的包装系统密封性较好，振荡及使用注射针穿刺对容器密封完整性影响均较小。试验结果表明，本法用于容器密封完整性检测具有一定的可行性与参考价值。

参考文献：

[1] 马骏威, 郭涤亮, 刘 涓, 等. 胶塞/玻璃瓶容器密封完整性研究的探讨[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(5): 394-398.

[2] 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)[2021-02-22]. http://www. cde. org. cn/news. do?metho= largeInfo &id = 25e20e27564a85cf.

[3] 陆维怡, 蔡 荣. 国内外药品包装系统密封完整性研究与保障药品质量安全的思考[J]. 中国药事, 2021, **35**(7): 828-834.

[4] 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): 5-11.

[5] American Society of Testing Materials. Standard test method for nondestructive detection of leaks in packages by mass extraction method: ASTM F3287-17: 2018 [S/OL]. [2022-06-07]. https://www. astm. org/f3287-17e01. html.

[6] YOON S Y, SAGI H, GOLDHAMMER C, *et al*. Mass extraction container closure integrity physical testing method development for parenteral container closure systems [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2012, **66**(5): 403-419.

[7] 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.

[8] 郭涤亮, 董武军, 马骏威, 等. 《美国药典》〈1207〉无菌药品包装系统密封性评估的介绍与解读[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(10): 880-885.

[9] MOGHIMI N, SAGI H, PARK S I. Leakage analysis of flexible packaging: establishment of a correlation between mass extraction leakage test and microbial ingress [J]. *Food Packag Shelf Life*, 2018, **16**: 225-231.

[10] 蒋井明, 谈岩舫, 刘晓凡. 安瓿包装的液体制品密封完整性检查[J]. 中国医学装备, 2013, **10**(7): 52-54.

[11] 樊 玥. 西林瓶容器气密性检查[J]. 黑龙江医药, 2014, **27**(3): 593-595.

[12] 范素俊, 夏洁敏. 预灌封注射器密封系统完整性研究[J]. 上海医药, 2012, **33**(7): 36-37.

[13] 封二飞, 张筱宜, 赵 明. 无菌药品容器密封完整性检测方法对比研究[J]. 中国药业, 2021, **30**(14): 51-54.