化学药品大容量注射剂包装系统密封完整性研究关注点探讨

孟永刚
国家药品监督管理局　药品审评中心，北京　100076

摘　要：化学药品大容量注射剂的包装系统组件较多，结构设计和制备工艺具有一定的复杂性，增加了潜在泄漏风险点。大容量注射剂的包装系统密封完整性（CCI）是保障药品无菌性、稳定性及患者用药安全的关键质量属性。对于输液袋这类柔性包装系统，影响其密封完整性的因素较多，如输液袋的膜材质量、制袋工艺参数、输液袋体积、灭菌工艺参数、贮藏及运输条件等。根据现阶段国内外监管机构对 CCI 的要求和审评工作经验，梳理大容量注射剂 CCI 研究的关键注意事项及常见问题，为业界密封性研究的合规实践提供有价值的参考。

关键词：大容量注射剂；塑料软袋包装；容器密封完整性；泄漏风险；监管机构
中图分类号：R94　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 6376(2026)11 - 4097 - 04
DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.024

Discussion on focus points of research on container closure integrity of packaging system for large volume parenteral of chemical drugs

MENG Yonggang
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: The packaging system for chemical drug large-volume parenteral (LVP) comprises multiple components, and its structural design and manufacturing process are considerably complex, which increases potential leakage risk points. The container closure integrity (CCI) of the packaging system for LVPs is a critical quality attribute (CQA) that ensures drug sterility, stability, and patient medication safety. For flexible packaging systems such as infusion bags, numerous factors can affect their CCI, including the quality of the film material, bag-making process parameters, bag volume, sterilization process parameters, and storage and transportation conditions. Based on the current requirements of domestic and international regulatory agencies for CCI and review experience, this paper summarizes the key considerations and common issues in CCI research for LVPs, aiming to provide valuable references for the industry's compliance practices in seal integrity studies.

Key words: large volume parenteral; plastic flexible bag packaging; container closure integrity; leakage risk; regulatory agencies

大容量注射剂一般是指容量≥100 mL 的无菌液体制剂[1]，除常规静脉输液外，也包括腹膜透析液［腹膜透析液（乳酸盐型、碳酸氢盐型）、氨基酸（15）腹膜透析液等］和冲洗剂（山梨醇甘露醇冲洗剂、乳酸钠林格冲洗液、氯化钠溶液等）。大容量注射剂的包装系统密封完整性（CCI）是保障药品无菌性、稳定性及患者用药安全的关键质量属性。对于输液袋这类柔性包装系统，影响其密封完整性的因素较多，如输液袋的膜材质量、制袋工艺参数、输液袋体积、灭菌工艺参数、贮藏及运输条件等。

近年来，国内外监管机构对药品包装密封完整性的要求不断提高。美国药典 USP<1207>系列、欧洲药典相关章节（如 EP2.9.37）以及相关行业协会［美国注射用药物协会（PDA）和欧洲合规学会（ECA）］等均为 CCI 相关研究和评价工作提供了重要技术指引[2-6]。2020 年国家药品监督管理局发布《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》，重点对注射剂包装系统密封性检查方法的选择和验证进行了阐述[7]。然而，在实际审评过程中，笔者发现申请人在生产和质量控制过程中，对输液袋 CCI 研究和验证方面仍面临诸多技术难点和常见问题。本文聚焦大容量注射剂软袋 CCI 研究

收稿日期：2026-05-12
作者简介：孟永刚，男，工程师，主要从事药品审评工作。E-mail: mengyg@cde.org.cn

中的关键注意事项及常见问题，为制药企业密封性研究的合规实践提供有价值的参考。

1 制袋工艺对容器密封完整性的影响

多层共挤输液用软袋具有良好的柔韧性、透明度、化学稳定性和药物相容性，便于贮藏和运输，临床使用时为全封闭输注，具有无需回气且可加压等诸多优点，已成为当前大容量注射剂包材的首选。常见的输液用软袋包装组件包括多层共挤输液用膜、聚丙烯接口和塑料输液容器用聚丙烯组合盖、多层共挤输液用管、聚碳酸酯加药塞、聚碳酸酯折断塞等，全自动制袋灌封机将上述各组件按需组合制备成输液袋，设备工位包括接口预热、周边热合、接口焊接、口盖焊接，对于多室袋包装的制剂产品还存在弱焊工位。应关注各包材组件的合法来源及规格型号，建议选择具有登记号且登记状态为 A 的药包材组件，并注意包材组件间的部件尺寸、公差及匹配性要求。

大容量注射剂软袋的结构设计和制备工艺具有一定的复杂性，尤其对于多腔室包装的产品和大容量腹膜透析液等产品，因其接口组件较多，增加了潜在泄漏风险点，多层共挤膜的层间结合强度、接口与袋体的连接部位等均可能成为密封薄弱环节[8]。因此，对于规格较大、包装系统较复杂的大容量注射液，申请人应重点关注包材结构、生产设备及制袋工艺参数的控制对制剂成品质量的影响，应对热合温度、时间、压力、热合宽度等参数的确定进行验证，提供不同工艺参数条件下的热合情况，包括模拟最差工艺条件下生产的样品，确立制袋工艺参数和产品密封性之间的关联性，在此基础上证明热合工艺的合理性和可控性。

2 灭菌工艺对容器密封完整性的影响

目前我国对于大容量注射剂均要求采用终端灭菌工艺。应在包装系统灭菌适用性研究基础上，关注灭菌温度/时间及灭菌过程中升降温速率等对包装系统弱焊部位、周边及口管焊接部位等高风险位置的影响。建议灭菌后进行外观、热合强度、跌落实验和密封性等检测。

3 贮藏及运输条件对容器密封完整性的影响

可以采用实验室模拟运输评估包装系统对产品的保护能力，也可以采用产品实际运输方式进行评价。模拟运输验证或实际运输验证应考虑在最差条件下进行，包括配送方式、堆码层数、储存温度、运输里程等。应充分考虑实际运输过程中可能遇到的情况，如运输时的温湿度条件、气压、震动、冲击、跌落等状况，选择适合的项目综合评估运输过程对包装密封完整性的影响，应对冻融及模拟运输后的样品采用经验证的方法进行密封性检查[9]。

4 密封性检测方法及方法验证的常见缺陷

实际审评过程中，笔者发现密封性检测方法及方法验证的常见缺陷包括诸如未对商业化生产的密封性检查方法进行相应的验证、所选用的密封性检查方法灵敏度偏低、验证用设备与商业化生产所用设备不同等。部分申请人采用微生物浸入法进行包装系统密封性研究时，菌悬液浓度设置偏低，建议通常使用浓度为 10^5～10^9 CFU·mL^{-1}，同时验证时需关注操作工艺参数，建议采用加压和减压 2 种方式，并关注真空度和维持时间，以免测得的灵敏度偏低。另外，也有申请人仅采用“压板法”“压杆滚压法”“滚筒法”等进行密封性检查，该类方法实际均是对塑料软袋施加一定的压力并维持一定的时间，通过目视观察是否出现漏液，本身应属于包装密封质量检测，不能替代包装系统密封性检测，即使密封质量检测符合要求的包装，仍可能存在缺陷导致泄漏，且目视检查不被视为可接受的完整性测试方法[7,10]。此外，建议关注阳性对照样品的孔径标定，应明确阳性对照样品的孔径为等效孔径还是表观孔径。

5 国内外主要监管机构对药品 CCI 的一般要求

国内外主流监管机构对密封性检测方法基本分为确定性方法和概率性方法 2 大类[2,5,7]。美国 PDA Technical Report No.27 则将方法分为微生物挑战法和物理测试法 2 大类，Technical Report No.27 共列举了 18 种密封性检测方法，包括关键的测试参数、方法的可验证性以及影响方法灵敏度的限制因素等。USP<1207>规定 CCI 测试通常应在产品包装系统的初始开发阶段、日常生产阶段和货架期稳定性评估阶段进行，并提供了可用于不同包装系统药品的密封性检测方法思路和概述。ECA 于 2025 年 11 月发布了《肠外制剂容器密封完整性测试指南》，该指南旨在作为药典专论的补充，并反映了现行药品生产质量管理规范（GMP）的实践要求，它定义了一个生命周期 CCI 控制策略，整合了确认/验证、常规控制、供应商管理和稳定性研究，同时规定采用熔封的玻璃安瓿瓶、吹灌封（BFS）容器及小容量容器（≤100 mL）应采用经过验证的方法进行 100%密封完整性测试，对于采用熔封的大容

量容器（＞100 mL），若有科学依据且数据能证明现有工艺的一致性及工艺控制水平较高，可采用减少抽样的方式进行测试，需注意，目视检查不被视为可接受的完整性测试方法[9]。2020 年 10 月国家药品监督管理局药品审评中心发布了《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》，其中列举了常用的密封性检查方法和技术要求。

6　密封性检测方法的合理选择与验证

申请人应根据自身大容量注射剂的产品特点开展 CCI 的相关研究，选择科学合理的密封性检查方法，关注各方法的前提条件及局限性，如高压放电法要求内容物为液体、不易燃且比包装更具导电性；液下气泡法要求泄漏位置必须有气体存留；压力衰减试验法适用于具有顶空气体的包装，泄漏部位应存在气体，检测之前需对包装容器能承受的检测压力进行评估；微生物浸入法要求包装必须能够承受浸没条件（能够耐受压力和浸没挑战）；质量提取法要求泄漏部位存在液体时测试压力须低于蒸气压；真空衰减法适用于具有顶空气或充有液体的包装，当泄漏部位只存在液体时，测试压力须低于蒸气压[11]；示踪气体试验法（真空模式）须在包装系统中引入示踪气体。

我国现行《药品生产质量管理规范》明确规定，无菌药品包装容器的密封性应当经过验证。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）》和《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》均对 CCI 验证提出了相关要求。国家药典委员会发布的无菌药品包装系统密封性指导原则（征求意见稿）重点介绍了 11 种密封性检查方法的验证内容。方法验证应结合方法的不同特点和预期用途开展，一般考察内容包括专属性、准确度、精密度、检测限（灵敏度）、线性范围、耐用性等。验证过程应重点关注方法灵敏度的考察[10,12]，验证用设备应与实际商业化生产所用设备一致。建议结合包装组成和装配、产品内容物以及产品在其生命周期中可能暴露的环境等确定最大允许泄漏限度。如方法灵敏度无法达到产品最大允许泄漏限度水平或产品最大允许泄漏限度不明确，建议至少采用 2 种方法（其中一种推荐微生物挑战法）进行密封性研究，对 2 种方法的灵敏度进行比较。进行密封性验证时，需明确阳性样品的制孔位置和孔径大小等信息，制孔位置应包含高风险泄漏位置。鉴于概率性方法具有随机的特点，结果具有不确定性，需要大的样本量和严格的试验条件控制，以获得有意义的结果，因此，如采用概率性方法进行密封性检查，建议适当增加样本的取样量。后期商业化生产中应科学制定取样计划，增加取样数量和频率，测试频率应基于所使用容器和密封系统的相关知识及经验确定，具备条件的建议进行 100%密封性检查[9]。

7　结语

良好的 CCI 应取决于良好的产品设计及生产过程控制，而不是仅依靠在线密封性检测或最终产品检验，因为并非所有 CCI 缺陷都可以被轻易检测到[7,13-14]。任何在线或最终产品检测都不能代替对关键包装或密封工艺参数进行控制和监测，在整个工艺开发和生产过程中，应注意收集和积累泄漏和密封性测试数据，有助于发现和规避潜在的泄漏风险点。科学合理的密封性检查方法及规范的分析方法验证可以避免包装泄漏超过产品的最大可允许泄漏限值，规避微生物侵入导致的产品无菌风险、液体或固体的侵入导致产品理化质量风险和顶空气含量改变导致产品理化质量风险。应在产品生命周期中的各个阶段不断积累密封性评估和控制的知识、历史数据和经验，制定有效的密封性控制策略，有利于持续可靠地确保密封性符合预期要求，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。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国药典 [S]. 四部. 2025.
Pharmacopoeia of the People’s Republic of China [S]. Volume IV. 2025.

[2] United States Pharmacopeial Convention. USP <1207> Package Integrity Evaluation—Sterile Products [S]. 2023.

[3] United States Pharmacopeial Convention. USP <1207.1> Package Integrity Testing in the Product Life Cycle—Test Method Selection and Validation [S]. 2023.

[4] United States Pharmacopeial Convention. USP <1207.2> Package Integrity Leak Test Technologies [S]. 2023.

[5] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia 11.0, Chapter 2.9.37 for Leakage test for Containers, Chapter 3.1 Materials for Containers and 3.2 Containers [S]. 2023.

[6] Carroll C M,Denny V F,Guazzo D M,et al. Technical report No. 27-Pharmaceutical package integrity [J]. PDA J Pharm Sci Technol, 1998, 52(4): 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) [2026-01-21]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Research on Sealing Performance of Packaging Systems for Chemical Drug Injections (Trial) [EB/OL]. (2020-10-21) [2026-01-21]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d.

[8] 徐秀丽. 输液包装材料的性能比较及安全性 [A] // 第十二届山东省药剂学术会议论文集 [C]. 济南: 山东省药学会, 2006.
Xu X L. Performance comparison and safety of infusion packaging materials [A] // Proceedings of the 12th Shandong Provincial Pharmaceutical Academic Conference [C]. Jinan: Shandong Pharmaceutical Association, 2006.

[9] 国家药典委员会. 无菌药品包装系统密封性指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2024-12-18) [2026-01-21]. https://www.chp.org.cn/#/newsDetail id=1d6b2f12-44fb-4d8f-a73b-09d295560bc6.
National Medical Products Pharmacopoeia Commission. Guidelines for the Sealing of Aseptic Drug Packaging Systems (Draft for Comment) [EB/OL]. (2024-12-18) [2026-01-21]. https://www.chp.org.cn/#/newsDetail id=1d6b2f12-44fb-4d8f-a73b-09d295560bc6.

[10] 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]. (2020-05-14) [2026-01-21]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical Requirements for Consistency Evaluation of Quality and Efficacy of Generic Chemical Drug Injections [EB/OL]. (2020-05-14) [2026-01-21]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11.

[11] 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.
Guo D L, Dong W J, Ma J W, et al. Introduction and Interpretation of the Sealing Performance Evaluation of Sterile Drug Packaging Systems in United States Pharmacopeia < 1207> [J]. Chin J New Drugs, 2021, 30(10): 880-885.

[12] European Compliance Academy. Container closure integrity testing of medicinal products for parenteral use [EB/OL]. (2025-11) [2026-01-21]. https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/revised-container-closure-integrity-testing-ccit-position-paper-available.

[13] Miller S, Davis R. Advancing Parenteral Package Integrity Testing: Case studies on IV bags and pre-filled syringes [J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2025, 79(4): 480-487.

[14] FDA. Guidance for Industry-Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation) [EB/OL]. (1995-05-01) [2026-04-02]. https://www.fda.gov/ regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics.

[责任编辑 刘东博]