

天津市地方计量技术规范

JJF (津) XXXX-2026

药品包装系统密封性检查用 阳性样品校准规范

Calibration Specification for The Positive Samples of Container - closure
Integrity Test
(报批稿)

2026-XX-XX 发布

2026-XX-XX 实施

天津市市场监督管理委员会 发布

药品包装系统密封性检查用 阳性样品校准规范

Calibration Specification for
The Positive Samples of
Container - closure Integrity Test

JJF(津) XXXX-2026

归口单位：天津市市场监督管理委员会

主要起草单位：天津市计量监督检测科学研究院

本规范委托天津市计量监督检测科学研究院负责解释

本规范主要起草人：

崔尧尧 （天津市计量监督检测科学研究院）

常 颖 （天津市计量监督检测科学研究院）

杨 佳 （天津市计量监督检测科学研究院）

参加起草人：

田 昀 （天津市计量监督检测科学研究院）

孙宇阳 （天津市计量监督检测科学研究院）

赵 楠 （天津市计量监督检测科学研究院）

杜寅飞 （天津市计量监督检测科学研究院）

王金锁 （上海东贝真空设备有限公司）

目 录

引言..... (II)

1 范围.....(1)

2 引用文件.....(1)

3 术语和计量单位.....(1)

3.1 术语.....(1)

3.2 计量单位.....(2)

4 概述.....(2)

5 计量特性.....(2)

6 校准条件.....(2)

6.1 环境条件.....(2)

6.2 测量标准及其他设备.....(2)

7 校准项目和校准方法.....(3)

7.1 校准项目.....(3)

7.2 校准方法.....(3)

8 校准结果表达.....(4)

8.1 校准证书.....(4)

8.2 测量不确定度的评定与表示要求.....(5)

9 复校时间间隔.....(5)

附录 A 药品包装系统密封性检查阳性样品校准原始记录参考格式.....(6)

附录 B 药品包装系统密封性检查阳性样品校准结果内页格式.....(7)

附录 C 药品包装系统密封性检查阳性样品漏率值的不确定度评定示例.....(8)

引 言

JJF 1071-2010《国家计量校准规范编写规则》、JJF 1001-2011《通用计量术语及定义》和 JJF 1059.1-2012《测量不确定度评定与表示》共同构成本规范编写工作的基础性系列规范。

本规范参照 JJF 1833-2020《真空氦漏孔校准规范》、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》、ASTM F2338-24《通过真空衰减法对包装中的泄漏进行无损检测的标准测试方法》(Standard Test Method for Nondestructive Detection of Leaks in Packages by Vacuum Decay Method)、USP<1207.2>《包装完整性泄漏检测技术》(Package Integrity Leak Test Technologies)、ASTM E908-98(2012)《校准气体参考漏孔的标准方法》(Standard Practice for Calibrating Gaseous Reference Leaks)，结合药品包装系统密封性检查阳性样品实际情况制定。

本规范为首次发布。

药品包装系统密封性检查用阳性样品校准规范

1 范围

本规范适用于漏率值在 $(1.4 \times 10^{-5} \sim 1.4 \times 10^{-3}) \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ 范围内的药品包装系统密封性检查用阳性样品的校准，类似计量特性设备也可参照本规范使用。

2 引用文件

本规范引用了下列文件：

JJF 1008-2008 压力计量名词术语及定义

GB/T 3163-2024 真空技术 术语

凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本规范；凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本规范。

3 术语和计量单位

3.1 术语

3.1.1 包装系统密封性 package integrity

包装系统能够防止内容物损失、阻止微生物及可能影响药品质量的气体（如氧气、空气、水蒸气等）或其他物质进入，保证药品持续符合安全与质量要求的能力。

3.1.2 药品包装系统密封性检查用阴性样品 negative samples of container - closure integrity test

模拟药品密封性包装，具有无已知泄露的包装，是泄露试验方法建立和验证中采用正常工艺组装组件的最佳包装。

3.1.3 药品包装系统密封性检查用阳性样品 positive samples of container - closure integrity test

模拟药品密封性包装，具有已知故意缺陷的包装，用于泄漏试验方法建立和验证研究。药品包装系统密封性检查阳性样品在包装系统构造、组装和组件加工的材料方面与阴性样品一致。

3.1.4 漏孔 leak

当密闭的容器内部与外部的压力或浓度不同时，可以使气体由器壁的一侧泄漏

到另一侧去的小孔、缺陷或缝隙以及渗透元件或漏气装置。

[JJF 1008-2008, 定义 11.31]

3.1.5 漏率 leak rates

在规定条件下, 特定气体通过漏孔的流量。

[GB/T 3163-2024, 定义 3.5.2.4]

3.2 计量单位

阳性样品漏率使用的计量单位为帕斯卡立方米每秒 ($\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$)。

4 概述

包装密封性检查方法验证要重点关注方法灵敏度的考察, 需设立阴性样品及阳性样品。药品包装系统密封性检查用阳性样品 (以下简称阳性样品) 是指采用激光打孔、微管或毛细管刺入、埋线等方法制造已知泄漏孔隙的包装容器, 主要分为激光打孔阳性样品、定量玻璃微量滴管阳性样品、石英毛细管阳性样品等, 阳性样品的种类很多, 不再一一列举。阳性样品可以帮助验证色水法、微生物挑战法、真空衰减法、激光法、高压放电法等方法的灵敏度。

5 计量特性 (漏率值)

给出一定条件下, 阳性样品的漏率值。

6 校准条件

6.1 环境条件

6.1.1 校准的环境温度为 $(23 \pm 5)^\circ\text{C}$, 校准过程中, 环境温度波动不超过 1°C 。

6.1.2 环境湿度不大于 80%RH。

6.1.3 校准设备周围应无热源, 不应有明显的振动, 不应有明显的气体流动, 或其他干扰因素。

6.2 测量标准及其他设备

6.2.1 测量标准:

真空衰减法阳性样品校准装置, 测量范围应在 $(1.4 \times 10^{-5} \sim 1.4 \times 10^{-3}) \text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ 范围内, 相对扩展不确定度优于 20% ($k=2$)。

应配备标准真空计，真空计的量程范围应覆盖（20～1000）Pa，示值最大允许误差不大于±10 %。

6.2.2 配套设备：

6.2.2.1 温度计：温度范围为（0～50）℃，不确定度优于 0.1℃（ $k=2$ ）。

6.2.2.2 氮气源：气体纯度为 99.9%或以上。

7 校准项目和校准方法

7.1 校准项目

7.1.1 外观。

7.1.2 漏率值。

7.2 校准方法

7.2.1 外观检查

阳性样品应有型号、编号、漏率值（或标称孔径）、制造厂名称等信息，并清晰可辨。

7.2.2 漏率值

7.2.2.1 校准前准备

阳性样品应结构完好，无破损等缺陷。阴性样品必须与阳性样品同一规格、同一批次。校准前，应在校准环境内放置 12 h 以上。按照正常程序启动真空衰减法阳性样品校准装置，待装置正常工作 1 h 后，才能开始校准阳性样品。真空衰减法阳性样品校准装置示意图如图 1 所示。

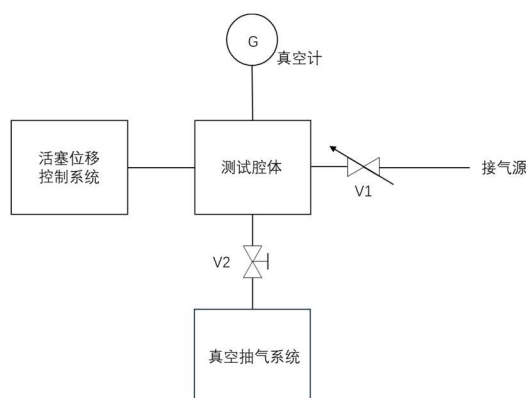


图 1 真空衰减法阳性样品校准装置示意图

7.2.2.2 漏率值校准

a) 在测试腔体中放入阴性样品，打开阀门 V1 和阀门 V2，将活塞位移控制系统回归零位。

b) 关闭阀门 V1，启动真空泵，待装置管路中压力稳定（通常情况下，至少需要 15 分钟）后关闭阀门 V2，打开阀门 V1，通过阀门 V1 向测试腔中充入纯氮气使压力升至 133 Pa，关闭阀门 V1，待稳定后记录系统本底漏率值 Q_0 。

c) 打开阀门 V1，通过漏孔充气使测试腔体恢复至常压后，取出阴性样品，同时放入待测阳性样品，重复 b) 步骤待稳定后记录阳性样品综合系统漏率值 Q ，按照公式 (1) 计算待测阳性样品实测漏率值。

$$Q_L = Q - Q_0 \quad (1)$$

式中：

Q_L —— 阳性样品实测漏率值， $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ ；

Q —— 阳性样品综合系统漏率值， $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ ；

Q_0 —— 系统本底漏率值， $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ 。

d) 重复测量 6 次，将 6 次测量阳性样品实测漏率值的平均值作为被测阳性样品的漏率值。

8 校准结果表达

8.1 校准证书

校准结果应在校准证书上反映，校准证书应至少包括以下信息：

- (1) 标题，“校准证书”；
- (2) 实验室名称和地址；
- (3) 进行校准的地点（如果与实验室的地址不同）；
- (4) 证书的唯一性标识（如编号），每页及总页数的标识；
- (5) 客户的名称和地址；
- (6) 被校对象的描述和明确标识；
- (7) 进行校准的日期，如果与校准结果的有效性和应用有关时，应说明送校对象的接收日期；
- (8) 如果与校准结果的有效性应用有关时，应对被校样品的抽样程序进行说明；

- (9) 校准所依据的技术规范的标识, 包括名称及代号;
- (10) 本次校准所用测量标准的溯源性及有效性说明;
- (11) 校准环境的描述;
- (12) 校准结果及其测量不确定度的说明;
- (13) 对校准规范的偏离的说明;
- (14) 校准证书或校准报告签发人的签名、职务或等效标识;
- (15) 校准结果仅对被校对象有效的声明;
- (16) 未经实验室书面批准, 不得部分复制证书的声明。

校准原始记录格式见附录 A, 校准证书内页格式见附录 B。

8.2 测量不确定度的评定与表示要求

校准不确定度的评定与表示参见附录 C。

9 复校时间间隔

复校时间间隔由使用者根据仪器的使用情况、使用者、仪器本身质量等因素决定, 因此送校单位可根据实际使用情况自主决定复校时间间隔。推荐复校时间间隔不超过 1 年。

附录 A

药品包装系统密封性检查阳性样品校准原始记录参考格式

委托单位: _____

仪器名称: _____ 仪器型号: _____

生产厂家: _____ 仪器编号: _____

校准日期: _____ 校准地点: _____

校准环境: 温度 _____ 湿度 _____

计量标准信息:

仪器名称: _____ 仪器型号: _____

仪器证书编号: _____ 证书有效期: _____

A.1 外观

外观检查:

A.2 漏率值

测量次数	本底漏率值 Q_0 (Pa·m ³ /s)	实测漏率值 Q_L (Pa·m ³ /s)	平均漏率值 (Pa·m ³ /s)
1			
2			
3			
4			
5			
6			

漏率值:

校准结果不确定度:

校准员: _____ 核验员: _____ 校准日期: _____

附录 B

药品包装系统密封性检查阳性样品校准结果内页格式

一、外观

二、漏率值：

校准结果不确定度：

以下空白

附录 C

药品包装系统密封性检查阳性样品漏率值的不确定度评定示例

C.1 测量方法

环境条件：温度：(23±5)℃，校准过程中，环境温度波动不超过 1℃；湿度：≤80%RH。

测量标准：真空衰减法阳性样品校准装置，测量范围：(1.4×10⁻⁵~1.4×10⁻³) Pa·m³/s，相对扩展不确定度：13 % (k=2)。真空计的量程范围 (20~1000) Pa，示值最大允许误差为±0.5 %。

被测对象：阳性样品。

阳性样品校准前，应在校准环境内放置 12 h 以上。按照正常程序启动真空衰减法阳性样品校准装置，待装置正常工作 1 h 后，才能开始校准阳性样品。

C.2 测量模型

$$Q_L = Q - Q_0 \quad (C.1)$$

式中：

Q_L —— 阳性样品实测漏率值，Pa·m³/s；

Q —— 阳性样品综合系统漏率值，Pa·m³/s；

Q_0 —— 系统本底漏率值，Pa·m³/s。

$$Q_L = \frac{V \times p_0}{p' - p_0} \times \frac{\Delta p}{\Delta t} - Q_0 \quad (C.2)$$

式中：

Q_L —— 阳性样品实测漏率值，Pa·m³/s；

Q_0 —— 系统本底漏率值，Pa·m³/s；

V —— 活塞体积变化，m³；

p_0 —— 活塞推进前压力示值，Pa；

p' —— 活塞推进后压力示值，Pa；

Δp —— 校准过程中测试腔体压力变化，Pa；

Δt —— 校准过程中测试腔体压力变化时间，s。

C.3 不确定度评定

阳性样品漏率值的不确定度表述为不确定度 $u_r(Q_L)$ ，如下式：

$$u_r(Q_L) = \sqrt{u_r^2\left(\frac{p_0}{p-p_0} \cdot \Delta p\right) \cdot c_r^2\left(\frac{p_0}{p-p_0} \cdot \Delta p\right) + u_r^2(V) \cdot c_r^2(V) + u_r^2(\Delta t) \cdot c_r^2(\Delta t) + u_r^2(Q_0) \cdot c_r^2(Q_0)} \quad (\text{C.3})$$

C.3.1 不确定度 $u_r\left(\frac{p_0}{p-p_0} \cdot \Delta p\right)$ 评定

测试腔体的压力由最大允许误差 $\pm 0.5\%$ 的电容薄膜真空计测量，则压力测量引入的相对不确定度为：

$$u_r\left(\frac{p_0}{p-p_0} \cdot \Delta p\right) = \sqrt{(0.5\%)^2 + (0.5\%)^2 + (0.5\%)^2} = 0.9\%$$

C.3.2 不确定度 $u_r(V)$ 评定

活塞杆长度全量程内最大偏差为 0.15 mm，按照有效行程 20 mm 计算，活塞杆长度引入的相对不确定度为 0.75%。活塞杆直径测量不确定度为 0.12 mm，活塞杆直径为 2.5 mm，则活塞杆直径引入的相对不确定度为 4.8%，因此

$$u_r(V) = \sqrt{(4.8\%)^2 + (0.75\%)^2} = 5\%$$

C.3.3 不确定度 $u_r(\Delta t)$ 评定

时间测量用的是系统内部计算机计时器，人为操作时间误差为 1 s，测量用时根据漏率确定，通常为 60 s 到 600 s 不等，按照最短操作时间计算，则

$$u_r(\Delta t) = 1.7\%$$

C.3.4 不确定度 $u_r(Q_0)$ 评定

对本底漏率测量值进行 A 类不确定度评定，本底漏率六次测量数据如下：

本底漏率值 (Pa·m ³ /s) × 10 ⁻⁶	1	2	3	4	5	6	平均值
	3.914	3.430	3.355	2.526	4.571	3.090	3.481

引入的相对不确定度为：

$$u_r(Q_0) = \frac{s}{\sqrt{n} \cdot \bar{Q}_0} = \frac{(4.571 \times 10^{-6} - 2.526 \times 10^{-6})}{2.53 \times \sqrt{6} \times 3.481 \times 10^{-6}} = 9.5\%$$

C.3.5 不确定度合成及扩展

C.3.5.1 合成相对标准不确定度计算

根据(C.3)公式计算出合成相对标准不确定度为:

$$u_r(Q_L) = 11\%$$

C.3.5.2 相对扩展不确定度

$$U_r(Q_L) = 2 \times u_r(Q_L) = 22\%$$
