



# 용기 마개 무결성 테스트(CCIT)

제약 산업을 위한 솔루션



의약품의 품질 및 효능은 상당 부분 올바른 포장에 의해 좌우됩니다. 멸균 제품 및 수분/산소 민감성 의약품은 생물학적 오염, 물 및 산소 유입으로부터 제품을 보호하기 위해 제품의 저장 수명(최대 2년) 동안 우수한 차단 장치가 필요합니다. 그렇지 않을 경우, 심각한 결과가 발생할 수 있습니다. 이러한 일은 1970년대 심각한 사고로 인해 밝혀졌습니다. 이 기간 동안, 유리병에 포장된 정맥 주사액이 오염되어 2,000 내지 8,000건의 혈액 감염이 초래되었고, 그 결과 약 10%의 환자가 사망했습니다. 그 당시 유리병에 의한 정량 포장은 일반적이었습니다. 이와 같이 포장 무결성에 대한 심각한 실패로 인한 사고 때문에 생명 과학 산업에서 포장 무결성에 인식이 높아지기 시작했습니다.



오염의 주요 위험은 습기, 산소 또는 미생물 침투에 의한 것이며, 이들은 제품의 수명주기 전반에 걸쳐 의약품 안정성에 영향을 미칠 수 있습니다. 수분에 고도로 민감한 의약품(예: 흡입용 건조 분말)의 위험이나 멸균된 비경구 의약품의 생물학적 침투 위험을 방지하기 위해 고감도의 무결성 테스트가 필요합니다.

**규제 시장**

제약용 용기 마개 무결성 테스트와 관련하여 위험이 높기 때문에 환경이 그만큼 엄격하게 규제됩니다. 이를 규제하는 주요 당국은 FDA(미국)과 EMA(유럽)입니다.

2008년 미국 FDA는 생명 과학 업계 전체(제약 회사, 동물 의약품, 의약품 멸균 제품 제조 회사)가 적절한 용기 마개 무결성을 보장하기 위해 신뢰할 수 있는 물리적 측정 실시를 의무화한 새로운 지침을 발표했습니다.

**민감한 의약품은 습기, 산소 또는 미생물 오염을 방지하기 위한 포장에 필요합니다.**

실제로 의약품 멸균 제품 제조를 위한 부속서 1을 포함하여 GMP(Good Manufacturing Practice)의 유럽 지침은 물론 미국 FDA의 규정은 종종 특정 권고안 없이 매우 광범위하게 해석됩니다. 제조업자에게 부과된 주요 의무는 "용기 마개 시스템이 미생물 차단 장치의 무결성을 유지하고, 그 결과 유효 기간 내내 의약품이 무균성을 유지하도록 보장해야 하는 일"입니다(미국 FDA).

공식 규정에서 종종 CCI 테스트 수행 방법을 자세히 설명하지 않습니다. 대개의 경우 공식 규정에서는 적절한 방법 및 절차를 사용하라고 규정하고 있을 뿐입니다. 보통 국제적으로 인정을 받으면서 제약 산업을 위한 표준 및 지침을 담당하는 정부 기관인 미국 약전에서 이 문제를 다루었으며 2016년에는 새로운 지침인 USP <1207>을 발표했습니다. 이 지침은 중요한 의약품 멸균 제품(예: 물약병과 주사기)에 초점을 맞추었으며 3장으로 나누어져 있습니다.

- 1207.1: 포장 무결성 및 테스트 방법 선택
- 1207.2: 포장 무결성 리크 테스트 방법
- 1207.3: 포장 밀폐 품질 테스트 방법

이에 의해 USP <1207>가 가능한 모든 방법을 기술하고 있지 않지만, 흔히 사용할 수 있는 다양한 방법을 평가하는 데 도움이 되는 개요와 일반적인 지침을 제공합니다.

**테스트 방법 및 검출 한계**

포장 무결성 테스트에 사용된 다양한 테스트 방법의 초기 목록은 90년대 후반에 이미 발표되었습니다. 당시의 보고서는 범위가 매우 좁았고, 미생물 침투 테스트와 직접 비교하면서 화학 물리적 리크 테스트 방법의 유효성을 검사할 것을 권고했습니다. 이 확률적 테스트 방법은 무작위 결과와 함께 일련의 순차적 사건 및/또는 동시적 사건에 의존합니다. 테스트 결과는 불확실할 수 있기 때문에 샘플 크기가 커야 하고 정밀한 테스트 조건 하에서 테스트를 제어해야 합니다. 미생물 침투 테스트에 관한 몇몇 발행물에서는 이 방법으로 단 하나의 미생물 크기에 해당하는 누출 경로를 검출한다고 발표합니다.

아래 차트에서는 오리피스 크기에 따라 달라지는 위험 정도를 설명합니다.

그림 1에서 보듯이 누출의 임계 크기는 0.2 μm에서 6 · 10<sup>-6</sup> mbar l / s입니다. 이 값은 소위 MALL(최대 허용 리크 레벨)로 널리 사용됩니다. 또한 이

차트에서는 이미 2 μm의 리크가 의약품 오염에 대해 70%에 가까운 위험을 보입니다.

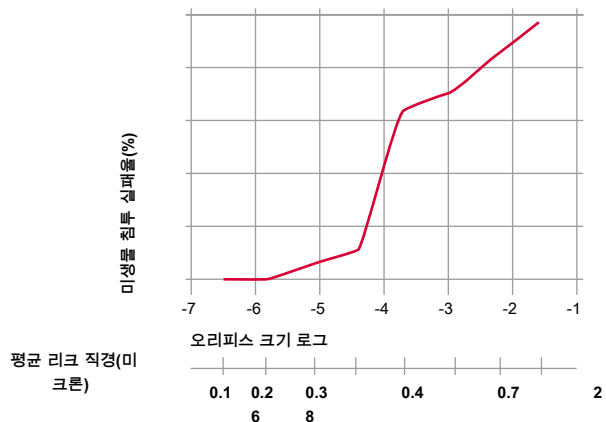


그림 1: 리크 크기에 따른 미생물 침투 실패율(자료원: Kirsh, PDA J Pharm Sci & Technol, 54,4, 2000 p. 305-314)

고전적인 확률적 테스트 방법의 경우 리크가 누락되어 제품의 무균이 훼손될 수 있다는 것을 입증한 다른 연구에서 보듯이 이러한 위험을 명심해야 합니다. 특정한 예로서 청색 염료 테스트 방법과 마찬가지로 미생물 침투 테스트도 있습니다. 그림 2에서 보듯이 염료 침투 테스트의 경우는 10 µm의 리크를 검출할 수 있는 확률은 약 70%입니다. 5 µm 미만의 리크는 거의 검출할 수 없습니다.

따라서 누출 측정치가 일련의 예측 가능한 이벤트를 따른 경우 언제나 결정론적 무결성 테스트 방법을 적용할 것을 권장합니다. 아래의 차트에서는 주로 PDA USP <1207>에 기반한 해당 결정론적 테스트 방법에 대한 개요를 다음과 같이 제시합니다.

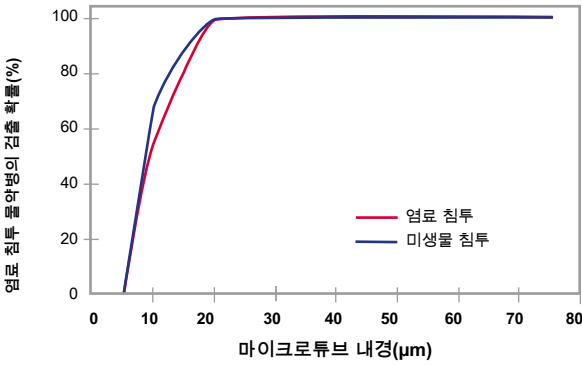


그림 2: 마이크로류브 내경 대비 검출 확률(자료원: Burrell L.S. (et. al PDA J Pharm Sci Tech 54, p. 449-455), 그림 3)

다른 방법이 광범위하게 존재하는 이유는 제약 시장에서 CCIT에 대한 문제들이 다양하기 때문이기도 합니다. 또한 다른 방법들이 이렇게 다양하는 것은 각자 프로세스 단계가 다르고, 포장 및 의약품 종류가 다르기 때문입니다.

포장의 초기 개발 단계("포장 설계 단계")에서 공급업체는 포장이

리크 테스트 방법	측정 결과 outcome	열	검출 범위
추적 기체 (헬륨 질량 분광 분석)	헬륨 유량(mbar l/s)	1	<0.1 ~ 10 µm
레이저 헤드스페이스 (주파수 변조 분광 분석)	[O <sub>2</sub> ] 및/또는 [CO <sub>2</sub> ] 기체 압력 (%)	2	<0.1 ~ >50 µm
AMI1 (광 방출 분광 분석)	누출(N <sub>2</sub> , Ar, CO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O...) (mbar l/s)	21	<0.2 ~ >50 µm
질량 추출 (마이크로 유량 센서)	유량(µg/min)	32	<1.0 ~ >50 µm
HVLD (누설 전류)	전류 (µA)	3	<1.0 ~ >50 µm
진공 강하	압력 상승 (mbar/s)	3	<1.0 ~ >50 µm

1 USP <1207> "신축 기술"  
2 ASTM 표준 F-3287-17은 1.0 µm 결함을 검출할 수 있는 성능을 입증하고, USP <1207> 열 평가를 할 자격이 있습니다.

그림 4: 다른 리크 테스트 방법 개요

설계상 무균을 보장할 수 있어야 합니다. 따라서 포장은 0.2µm 범위에서 6 · 10<sup>-6</sup> mbar l/s (MALL)을 테스트해야 합니다. 이 수치들은 약물로 가득 채운 용기의 안정성 및 품질 관리에 대한 현재의 요구 사항입니다. 무결성 테스트는 주로 결함 크기가 2 ~ 20 µm 범위에서 수행됩니다. 이와 같은 테스트를 하는 주된 이유는 합리적인 테스트 시간 내에 비교적 작은 결함을 검출할 수 있는 방법이 타당하다고 보기 때문입니다. 분당 120 ~ 600개의 부품 생산 속도로 작동하는 라인을 100% 전수 검사할 때 허용되는 결함 크기가



그림 5: 의약품/용기 구성 매트릭스

때때로 훨씬 더 높은 수준으로 증가합니다. 생산 단위의 검출 한계 (LOD)는 위험을 기반으로 한 비용, 기술 및 제품 간의 결정으로 정의됩니다. 이러한 위험 기반 접근 방식을 보완하기 위해 1 ~ 10 µm 범위의 보다 엄격한 사양에서 오프라인 샘플 테스트가 추가적으로 수행합니다. 이는 또한 실험실 테스트에서 수행되는 안정성 테스트에도 적용됩니다. 여기서 다시 한 번 감도가 테스트 시간보다 더 중요한 요소가 됩니다.

그림 5에서는 제약 업계 내의 광범위한 포장 및 의약품 종류를 개략적으로 구분하고 있습니다. 모든 종류의 의약품은 물론 모든 종류의 포장에 대해 모든 테스트 방법을 사용할 수 있는 것은 아닙니다.

아래에 언급된 포장 유형의 특성 외에도 포장의 투명성과 전기 전도도와 같은 특성은 올바른 무결성 테스트 방법을 선택하는 데 있어 중요한 역할을 합니다. 아래의 표 1에서는 사용 가능한 CCIT 방법에 대해 보다 자세한 개요를 제공하는 한편, 다른 테스트 방법의 한계뿐만 아니라 특정한 특성을 지적함으로써 테스트 방법 선택을 위한 지침을 제시합니다.

#### 파이퍼 베콤의 테스트 방법

파이퍼 베콤은 하나의 솔루션으로 특정 제품과 관련된 모든 다양한 문제에 해결할 수 없기 때문에 제약 산업 내에서 수많은 문제를 각각 해결할 수 있는 다양한 리크 테스트 방법을 제공합니다. 파이퍼 베콤은 CCIT 프로세스 정의 및 통합의 전 과정에서 고객을 지원하는 한편 모든 테스트 방법에 필요한 문서를 포함하여 IQ/OQ(설치 자격/운영 자격)와 관련된 GMP 지원을 제공할 수 있습니다. 다음 개요에서는 리크 테스트 방법에 대한 파이퍼 베콤의 포트폴리오를 간단하게 살펴봅니다.

	헬륨 질량 분광 분석	O.E.S(광 방출 분광 분석)	질량 추출	진공 강하
결정론적	예	예	예	예
비파괴적	(예) 개방 용기에만 해당	예	예	예
정량적	예	예	예	예
시료 조제	헬륨 충전 타당성 테스트	시료 조제 없음		
테스트 압력	진공			
검출 범위(예연 오리피스)	0.01 < Q < 10 μm	> 0.2 μm	> 1 μm	> 5 μm
의약 제품 제한	냉동(건조) 또는 액체 의약품 단백질계 의약품의 작은 결함에 대한 마개 막을 위험			
용기 제한	용기가 1 bar의 차압을 처리해야 함 비다공성 재료			
	헬륨 침투	높은 기체 제거 능력		
방법 제한	용기 내에 기체 헤드스페이스 또는 액체가 필요함			
	구성이 어려움 ■ 헬륨 기체를 올바르게 관리해야 함 ■ 테스트 결과 검증을 위한 타당성 테스트가 필요함.  ■ 양산 테스트에는 실용적이지 않음	용기의 기체 제거 및 의약품 종류가 테스트 지속시간과 검출 한계에 영향을 미침		
	검출 한계는 포장 및 의약품 종류에 따라 다름	테스트 챔버 내의 자유 용적이 감도를 제한할 수 있습니다 --> 테스트 챔버는 각 포맷 부품에 대해 최적화해야 합니다.		
		검출 한계는 검출에 사용된 기체에 따라 다름	온도 및/또는 부피 변화에 민감함	
방법의 장점	고감도(헬륨) 고감도 테스트	분리 감도: 기체 종류(N <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O, Ar, CO <sub>2</sub> ,...)를 검출할 수 있음	물 누출에 대한 고감도 검출 강력한 기술	간단함
	스니핑으로 리크 위치를 찾을 수 있음.	고감도로 동시에 여러 용기를 테스트할 수 있음.		
의견	주로 포장의 설계 및 품질 확인 단계에서 사용되며, 양산 테스트에는 실용적이지 않음.	다양한 의약품/포장 시스템에 대해 범용성이 높고 민감한 테스트 실험실에서, 또는 생산 시 IPC로서 사용할 수 있음.	다양한 의약품/포장 시스템에 대해 범용성이 높고 민감한 테스트 인라인 옵션이 사용 가능함.	오래된 생산 테스트 방법. 검출 한계에서 측정 신뢰성 감소.

표 1: 사용 가능한 CCIT 방법 및 선택 지침

### 헬륨 질량 분광 분석

파이퍼 베콤의 헬륨 리크 감지 솔루션은 제약 업계의 MALL 테스트에 완벽하게 적합합니다. 올바른 측정을 위해서 측정 중에 추적 기체 농도를 관리하는 것이 매우 중요합니다. 이러한 관리는 특히 물약병 또는 기타 밀봉 포장을 취급할 때 까다롭습니다. 따라서 파이프 베콤은 포장 및 테스트 챔버의 개조는 물론 추적 기체 처리 및 충전을 포함한 종합적인 솔루션을 제공합니다.



그림 6: 파이프 베콤의 MALL 테스트를 위한 리크 감지기(컨셉트에 따른 설계)

시야(굴절)	HSA(헤드 스페이스 분석)	HVLD(고전압)	염료 침투	미생물에 대한 난제
예	예	예		
예	예	예		
	예			
	저장 시간	시료 조제 없음	염료 또는 미생물 매질에 침지	
	대기압		얇은 진공	대기압
> 5 µm	> 0.01 µm	10 ~ 40 µm	> 20 µm	> 0.2 µm
	냉동 건조 의약품	전도성 액체 의약품	연한 색 의약품	-
	리지드 및 투명함		비다공성 재료	
용기 디자인(세미 리지드 또는 플렉시블)	기체 헤드스페이스가 필요함 실제 테스트 전에 대기 시간이 필요함(몇 시킨에서 몇 주까지)  대기 시간은 기체 헤드스페이스와 검출 한계에 따라 다름.  헤드스페이스는 진공이거나 100% 질소이어야 함	액체를 뒤쪽에 두고 전극 접점에서만 테스트함.  플렉시블 포장에 대한 제한적 사용.  진정한 정량적 측정이 아님  오존 생성에 의한 위험	파괴적  확률적  낮은 감도  연산자 및 다중 매개변수에 종속적임	시간이 오래 걸리고(몇 주) 비쌈
감도는 다음과 같은 제품 설계에 따라 다름: ■ 헤드스페이스 부피 ■ 공동의 크기 ■ 용기의 형태				
장비를 보정하기 위해 양성 대조군이 필요함				
누출되는 공동 또는 용기의 식별.  고감도로 동시에 여러 용기를 테스트할 수 있음.	고감도(O <sub>2</sub> )  매우 빠르고 높은 처리량을 달성할 수 있음	매우 빠르고 높은 처리량을 달성할 수 있음	저비용 장비  이해하기 쉬움	생물학적 오염의 직접 측정
주로 블리스터 팩에 사용됨.	간접 리크 테스트, 결함을 통한 산소 침투 결과를 측정함.	생산 테스트를 위한 매우 빠른 방법, 플렉시블 포장에 대한 제한적 사용.	수십 년 동안 광범위하게 사용됨  업계 및 규정 친숙성	

### 질량 추출

당사의 USP <1207> 및 ASTM (F-3287-17)은 희박 기체 흐름의 원리에 대한 질량 추출 기술의 업적을 인정합니다. 보다 높은 감도를 얻기 위해 테스트는 진공 조건에서 이루어집니다. 특허를 취득한 이 기술 유형의 테스트는 특히 비닐 백, 파우치 또는 유리 물약병과 같은 제약 산업의 포장에 적합합니다. 이 테스트 방법에서는 커다란 결함이나 1 µm 정도의 작은 결함을 모두 검출할 수 있습니다. 이러한 점 때문에 이 기술은 실험실 용도에 적합할 뿐만 아니라 안정성 제어와 100% 자동화 테스트가 가능한(인라인 기계에서도 가능) 생산 환경에서도 사용할 수 있습니다. 미국의 FDA 연구소와 주요 제약 회사에서는 10년 이상 대량 추출 장비를 사용해오고 있습니다.



그림 7: 파이프러 베콤의 질량 추출 시스템

## 광 방출 분광 분석

AMI 테스트 시스템에 사용된 파이퍼 베콤의 광 방출 분광 분석 측정기는 특허를 취득한 추적 기체가 필요없는 프로세스를 사용하여 기밀성을 측정합니다. 대신 이 방법은 포장 내부의 공동에 있는 기체 혼합물을 사용하여 확장된 측정 범위에서 고감도 테스트를 수행합니다. 따라서 AMI는 제약 제품에서 전형적으로 사용되는 기체 종류를 구별 할 수 있습니다. 테스트 절차는 유연성이 크고, 블리스터 팩, 파우치, 유리 물약병 및 플라스틱 병과 같은 다양한 유형의 포장을 테스트하며, 동시에 여러 개의 샘플을 테스트할 수 있습니다.

AMI의 광범위한 측정 범위는 0.5  $\mu\text{m}$  이하에서  $1 \cdot 10^{-6}$  mbar l/s까지의 리크율로 종전의 테스트에 비해 높은 감도를 제공하면서도, 예를 들어 완전히 열린 용기에서의 거친 리크도 식별할 수 있습니다. 그 결과 AMI 장치는 하나의 장치에서 거친 리크 테스트와 미세한 리크 테스트를 모두 수행할 수 있습니다. 이 절차는 사용자와 관계없이 재현성이 높고, USP 1207.1의 범위 내에서 신뢰성과 정확성이 높은 결정론적 테스트 결과를 제공합니다. 생산 테스트 중의 IPC(공정 내 제어)는 물론 실험실 테스트에서도 사용할 수 있습니다. 또한 포장에 따라 여러 부품을 동시에 테스트할 수 있습니다.



그림 8: 파이퍼 베콤의 소형 리크 테스트 시스템

모든 데이터는 사전 통지 없이 변경될 수 있습니다. P10479PEN(2018년 10월/1)

## 원스톱으로 제공되는 진공 솔루션

파이퍼 베콤은 전세계에 걸쳐 혁신적인 고객 맞춤형 진공 솔루션, 기술적인 완벽성, 역량 있는 조언, 신뢰성 있는 서비스를 제공합니다.

## 완전한 제품군

간단한 구성품에서 복잡한 구성품까지:  
당사는 종합적인 제품 포트폴리오를 제공하는 유일한 진공 기술 공급업체입니다.

## 이론과 실재를 바탕으로 갖춰진 뛰어난 역량

당사의 노하우와 교육 기회의 포트폴리오에서 얻을 수 있는 이점!  
당사는 전세계에 걸쳐 플랜트 레이아웃을 지원하고 최고의 현장 서비스를 제공합니다.

완벽한 진공 솔루션을 찾고 계  
십니까 당사로 문의하십시오.

파이퍼베콤 GmbH  
본사 · 독일  
전화: +49 6441 802-0