



容器密封完整性测试 (CCIT)

制药行业的解决方案

药品的质量和有效性在很大程度上取决于恰当的包装：无菌产品和对水分/氧气敏感药物在产品的保质期内（长达数年）需要极好的屏障，以保护它们免受生物污染、水分和氧气的侵入。否则，可能会出现严重后果。这通过 20 世纪 70 年代的一个严重事故得以证明：在这期间，包装在玻璃瓶（这是那时这类剂型的典型包装）里的静脉输液受污染，造成大约 2,000 至 8,000 起血行性感染，导致约 10% 的患者死伤。这次严重的包装完整性故障事件引发了对生命科学行业包装完整性的高度认识。



污染的主要风险是湿气、氧气或微生物进入，这会影 响整个产品生命周期中的药物稳定性。为了防止对湿度高度敏感药物（例如用于吸入的干粉）的稳定性失效的风险或无菌注射用药物的生物侵入风险，需要具有高灵敏度的完整性测试。

受监管的市场

药品容器封闭完整性测试的高风险导致严格监管的环境。主要机构有 FDA（美国）和 EMA（欧洲）。

2008 年，美国 FDA 发布了针对整个生命科学行业（制药公司、兽医药品和制造无菌医疗产品的公司）的新指南，该指南要求该领域进行可靠的物理测量以确保适当的 CCI。

在实践中，FDA 的规定以及欧洲良好生产规范指南与附件 1 的无菌医药产品制造规定通常被广泛地解释，没有具体的建议。给予制造商的主要义务是他们必须确保“容器封闭系统能够保持其微生物屏障的完整性，从而确保药品在整个保质期内的无菌性”（美国 FDA）。

官方法规通常没有详细描述的是如何进行 CCI 测试。它们通常只规定使用适当的方法和程序。负责制药行业标准和指南（通常在国际上被认可）的政府机构美国药典处理了这个问题，并在 2016 年提出了一项新的指南：USP <1207>。该指南重点关注无菌和重要医药产品（例如小瓶和注射器），其分为 3 章：

- 1207.1：包装完整性和测试方法选择
- 1207.2：包装完整性泄漏测试方法
- 1207.3：包装密封质量测试方法

USP <1207> 因此并未声称描述所有可能的方法，但为评估各种流行的潜在方法提供了良好的概述和一般指导。

敏感药物需要包装以防止水分或氧气或微生物污染

测试方法和检测限

用于包装完整性测试的各种测试方法的初始列表已在 90 年代末发行。当时的报告范围非常狭窄，建议通过直接将其与微生物入侵测试进行比较来验证化学-物理泄漏测试方法。该概率性测试方法依赖于具有随机结果的一系列顺序发生和/或同时发生事件。研究结果与需要大样本和精确测试条件控制的不确定性有关。一些关于微生物侵入测试的出版物表明，该方法检测到单一微生物尺寸的泄漏通道。下图表描述了与不同孔口尺寸相关的风险：

如图 1 所示，临界泄漏尺寸为 0.2 μm ，分别为 $6 \cdot 10^{-6}$ mbar l/s。

该值被广泛地用作所谓的 MALL（最大允许泄漏水平）。此外，该图表显示，2 μm 的泄漏已经导致药物污染的风险接近 70%。

在查看其他研究时必须牢记这一点，这些研究已经证明经典的概率性测试方法可能会漏掉泄漏，从而导致产品无菌性受损。具体实例是微生物侵入

测试以及蓝染料测试方法。

如图 2 所示，染料侵入测试仅有约 70% 的机会检测到 10 μm 的泄漏。任何低于 5 μm 的泄漏都或多或少是不可检测的。

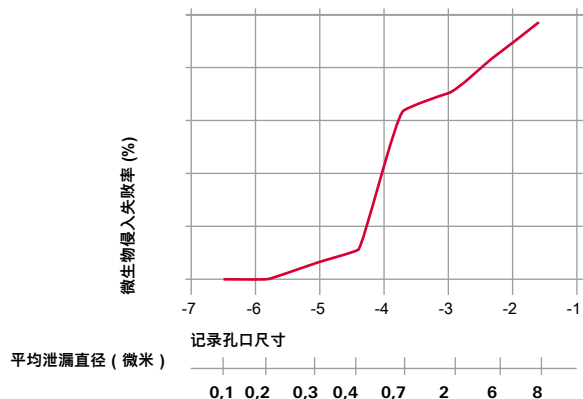


图 1：微生物侵入失败率与泄漏尺寸有关（来源：Kirsh，PDA 医药科技杂志 54，4，2000 第 305-314 页）

因此，建议在泄漏测量基于可预测事件链之后的现象时应用确定性完整性测试方法。下图给出了相应的确定性测试方法的概述，主要基于 PDA USP <1207>：

各种不同方法可以追溯到制药市场中 CCIT 的不同挑战。这些与不同的工艺步骤、不同的包装类型和不同的药物类型有关。

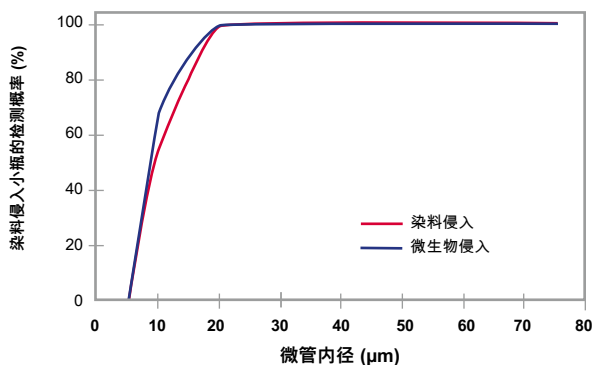


图 2：与微管内径相关的检测概率（来源：Burrell L.S. 等人，PDA 医药科技杂志 54，第 449-455 页），图 3）

在包装的早期开发阶段（“包装设计阶段”），供应商有义务确保包装在设计上能够保证无菌。因此，需要对包装进行 0.2 μm 范围内的缺陷测试，分别为 $6 \cdot 10^{-6}$ mbar l/s (MALL)。这些是目前对装满药物的容器的稳定性和质量控制的要求。完整性测试主要在 2 至 20 μm 的缺陷尺寸范围内进行。其主要原因是可用方法在合理的测试时间内检测较小缺陷的可行性。当处理以 120 至 600 份/分钟的速度运行的生产线的 100% 检查时，允许的缺陷尺寸有时甚至增加到显著更高的水平。生产单元的检测限 (LOD) 定义为成本、技术和产品之间基于风险的决策。为了补偿这种基于风险的方法，进行额外的离线样品测试，以达到 1 至 10 μm 范围内更严格的规格。这也适用于在实验室测试中进行的稳定性测试。同样，灵敏度比测试时间更重要。



图 5：药物/容器配置单

泄漏测试方法	测量结果	排名	检测范围
示踪气体 (氦质谱法)	 氦气流量 (mbar l/s)	1	<0.1 到 10 μm
激光顶空 (频率调制光谱)	 [O ₂] 和/或 [CO ₂] 气体压力 (%)	2	<0.1 到 >50 μm
AMI1 (发射光谱法)	 泄漏 (N ₂ 、Ar、CO ₂ 、H ₂ O ...) (mbar l/s)	21	<0.2 到 >50 μm
质量提取 微流量/质量流量传感器	 质量流量 (μg/min)	32	<1.0 到 >50 μm
HVLD (泄漏趋势)	 电流 (μA)	3	<1.0 到 >50 μm
真空衰减	 压力上升 (mbar/s)	3	<1.0 到 >50 μm

图 5 给出了制药行业中各种不同包装和药物类型的粗略区别。并非所有测试方法都可用于所有类型的包装以及所有类型的药物。

除了下面提到的包装类型的特征之外，诸如包装的透明性和其导电性之类的特征在选择正确的完整性测试方法方面也起着重要作用。以下表 1 给出了可供使用的 CCIT 方法更详细的概述，并通过指出具体特征以及不同测试方法的局限性提供了选择的指导：

普发真空测试方法

普发真空提供各种不同的泄漏测试方法，以解决制药行业面临的众多挑战，因为没有一种解决方案适合与特定产品相关的所有不同挑战。普发真空可在 CCIT 流程定义和集成的整个期间为您提供支持，并在 IQ/OQ (安装认证/操作认证) 方面提供 GMP 支持，包括所有测试方法所需的文档。以下概述让您初步了解普发真空的泄漏测试方法组合。

1 USP <1207> “新兴技术”

2 ASTM 标准 F-3287-17 证明能够检测到 1.0 μm 的缺陷，符合 USP <1207> 评级排名

图 4：不同泄漏测试方法概述

	氦质谱法	O.E.S (发射光谱法)	质量提取	真空衰减
确定性	是	是	是	是
无损	(是) 仅适用于开口容器	是	是	是
定量	是	是	是	是
样品制备	充氦合理性测试	无样品制备		
测试压力	真空			
检测范围 (锐边孔)	0.01 < Q < 10 μm	> 0.2 μm	> 1 μm	> 5 μm
药品限制	冻干 (干) 或液体药物 蛋白质药物小缺陷的堵塞风险			
容器限制	容器必须承受 1 bar 差压 无孔材料			
	氦气渗透	高脱气		
方法限制	需要容器内有气体顶空或液体			
	很难设置 <ul style="list-style-type: none"> 需要适当的氦气管理 需要进行合理性测试以验证测试结果。 	为容器脱气，并且药物类型会影响测试持续时间和检测限		
	<ul style="list-style-type: none"> 对大规模生产测试不实用 	检测限取决于包装和药物类型	测试室内的自由容积会限制灵敏度 --> 必须针对每个形式部件优化测试室。	
		检测限取决于用于检测的气体	对温度和/或容积变化敏感	
方法优势	选择性高 (He) 测试灵敏度高 可通过嗅探来定位泄漏位置。	选择性：可同时检测气体种类 N ₂ 、H ₂ O、Ar、CO ₂ ,...) 可同时高灵敏度地测试多个容器。	漏水检测灵敏度高 强大的技术	简单
注释	主要用于包装的设计和鉴定阶段，不适用于批量生产测试。	针对不同药物/包装系统的高度通用、灵敏的测试	针对不同药物/包装系统的高度通用、灵敏的测试	较旧的生产测试方法。
		可用于实验室或在生产中作为 IPC。	提供在线选项。	在检测极限下测量的可靠性降低。

表 1：可用的 CCIT 方法和选择指南

氦质谱法

普发真空氦气泄漏检测解决方案非常适合制药行业的 MALL 测试。为了确保正确的测量，在测量期间管理示踪气体浓度是非常重要的。处理小瓶或其他密封包装时，这一点尤其棘手。因此，普发真空提供完整的解决方案，包括示踪气体处理和充入以及根据您的包装和测试室进行调整。



图 6：普发真空进行 MALL 测试的泄漏检测器 (概念设计)

视觉 (偏转)	HSA (顶空分析)	HVLD (高压)	染料侵入	微生物挑战
是	是	是		
是	是	是		
	是			
	存储时间	无样品制备	浸入染料或微生物培养基中	
	大气压力		浅真空	大气压力
> 5 μm	> 0.01 μm	10-40 μm	> 20 μm	> 0.2 μm
	冻干药物	导电液体药物	浅色药物	-
	硬、透明			
容器设计 (半硬的或软的)				
	需要气体顶空	仅在电极接触点进行测试，后面有液体。	有损	很长时间 (几周) 且昂贵
灵敏度取决于产品设计： ■ 顶空容积 ■ 腔体尺寸 ■ 容器形状	在实际测试前需要等待时间 (几小时到几周)	软包装用途有限。	概率性	
	等待时间取决于气体顶空和检测限。	没有真正的定量测量	灵敏度差	
	顶空需要是真空或 100% 氮气	臭氧产生的风险	操作员和多参数依赖性	
需要正控制才能校准设备				
泄漏腔或容器的识别。	选择性高 (O ₂)	非常快速，可实现高通量	低成本设备	直接测量生物污染程度
可同时高灵敏度地测试多个容器。	非常快速，可实现高通量		容易理解	
主要用于泡罩包装。	间接泄漏测试，我们测量氧气通过缺陷进入的后果。	非常快速的生产测试方法，软包装的使用有限。	几十年来广泛使用	行业和监管的熟悉程度

质量提取

我们 USP <1207> 和 ASTM (F-3287-17) 认可的 Mass Extraction 技术的工作原理是基于稀薄气流。测试在真空条件下进行，以获得更高的灵敏度。这种专利技术类型的测试特别适用于药品包装，如输液袋、密封袋或玻璃瓶。使用该方法可以检测到更大的缺陷和小至 1 μm 的缺陷。因此，该技术适用于实验室应用以及在生产环境中的使用，允许稳定性控制以及自动 100% 测试 (也在内联机器中)。美国的 FDA 实验室和主要的制药公司已经使用质量提取仪器超过 10 年。



图 7：普发真空的质量提取系统

发射光谱法

用于 AMI 测试系统的普发真空发射光谱法使用不需要示踪气体的专利工艺测量密封性。相反，该方法使用包装内部空腔中的现有气体混合物在扩展的测量范围内进行高灵敏度测试。因此，AMI 具有区分药物产品典型的气体种类的能力。该程序具有很大的灵活性，可以测试各种不同的包装类型，如泡罩包装、密封袋、药水瓶和塑料瓶，也可以同时测试多个样品。

AMI 的广泛测量范围提供比传统测试更高的灵敏度，从低至 $1 \cdot 10^{-6}$ mbar l/s 的 $0.5 \mu\text{m}$ (和更小) 的相应泄漏率开始，但也可以识别粗略泄漏，例如完全打开的容器。因此，AMI 设备可以在一个设备中执行粗略和精细的泄漏测试。无论什么用户，该程序都能提供具有高重复性的确定性测试结果，并且具有 USP 1207.1 范围内的可靠性和准确性。它可以在生产测试期间用于实验室测试以及 IPC (过程控制)。根据包装的不同，同时也可对多个部件进行同步测试。



图 8 : 普发真空紧凑型泄漏测试系统 AMI

所有数据若有变更，恕不另行通知。PI0479PEN (2018 年 10 月/1)

我们提供一站式真空解决方案

普发真空代表着为客户在世界范围内提供创新的、定制化的真空解决方案，完美的技术，全方位的支持和可靠的服务。

完整的产品线

从一个配件到复杂的真空系统：
我们是唯一能提供完整的产品线和技术服务的供应商。

理论与实践的完美结合

得益于我们的专业技术和完善 的培训体系！
我们提供给您完整的生产技术提升方案和全球统一的一流的现场服务。

您是否正在寻找
完美的真空解决方案？
请联系我们：

普发真空技术 (上海) 有限公司
Pfeiffer Vacuum
(Shanghai) Co., Ltd.
T +86 (21) 3393 3940
info@pfeiffer-vacuum.cn

Pfeiffer Vacuum GmbH
德国总部
T +49 6441 802-0

www.pfeiffer-vacuum.com