



INNOVATIVE DICHTHEITSPRÜFUNG PHARMAZEUTISCHER VERPACKUNGEN

Der AMI von Pfeiffer Vacuum

Die Qualität und Wirksamkeit von Medikamenten hängt entscheidend mit ihrer Verpackung zusammen. Diese muss unversehrt und von höchster Güte sein, andernfalls kann es zu schwerwiegenden Folgen kommen. Ein Fall aus den frühen 1970er Jahren belegt das: Damals kam es in den USA aufgrund von verunreinigten Fluiden zu schätzungsweise 2.000 – 8.000 Infektionen der Blutgefäße, die bei rund 10% der Erkrankten zum Tod führten. Dieses massive Versagen des Verpackungsverbands hat ein gesteigertes Bewusstsein für die Bedeutung der Qualität pharmazeutischer Verpackungen erzeugt.

In den frühen 1980er Jahren wurden Aspekte der Verpackungsdichtheit (CCI) beschrieben. Physikalische und mechanische Eigenschaften eines Systems aus Schraubdeckelglas und Verschluss wurden dargestellt sowie Ansätze für die

Prüfung der Integrität von Dichtungen vorgeschlagen. Diese mikrobiologischen Methoden wurden von vielen Anwendern in der pharmazeutischen Industrie und von pharmazeutischen Aufsichtsbehörden als inoffizieller Standard zur Verifizierung der Unversehrtheit eines sterilen Produkt-Verpackungs-Systems akzeptiert.

In den 1990er Jahren wurde dann eine umfangreiche Liste verschiedener physikalisch-chemischer und mikrobiologischer Testmethoden für die Überprüfung der Verpackungsdichtheit erstellt. Der Bericht enthielt auch die Empfehlung, eine physikalisch-chemische Methode anhand eines direkten Vergleichs mit einer mikrobiologischen Eindringprüfung zu validieren.

Probabilistische versus deterministische Testmethoden

Mikrobiologische Eindringprüfungen sind probabilistische Testmethoden. Diese Testmethoden basieren auf einer Anzahl aufeinanderfolgender oder gleichzeitiger Ereignisse, von denen jedes zufällige Ergebnisse liefert. Diese Ergebnisse sind mit Unsicherheiten behaftet, die eine hohe Anzahl an Experimenten und eine präzise Überwachung der experimentellen Parameter erfordern. Eine mikrobiologische Eindringprüfung kann sehr empfindlich sein und Leckkanäle mit den Abmessungen eines einzelnen Mikroorganismus aufspüren. Klinische Studien haben jedoch nachgewiesen, dass diese Art der Prüfung auch Lecks übersehen kann, welche die Sterilität der Verpackung durchaus gefährden könnten.

Demnach ist die Anwendung einer deterministischen Prüfmethode empfehlenswert. Hier basieren die Messungen auf einer vorhersagbaren Kette von Ereignissen. Ein Beispiel für eine deterministische Prüfmethode ist die Helium-Lecksuche.

Helium-Lecksuche bei hermetisch dichten Objekten

Die Helium-Lecksuche an hermetisch dichten Objekten wie pharmazeutischen Verpackungen erfordert eine spezielle Vorbereitung der Verpackung mit Zugabe des Prüfgases Helium. Helium kann mit verschiedenen Verfahren in die Packung eingebracht werden:

■ Befüllen vor Verschließen

Diese Methode erfordert die Abdichtung der Verpackung in einer speziellen Atmosphäre, die das Prüfgas Helium enthält. Dies kann beispielsweise in einer eingehausten Station in einer Produktionsstraße oder einem Handschuhkasten für absatzweise Produktion erfolgen. Während des Verschließens muss die Konzentration des Prüfgases Helium präzise überwacht werden, um quantitative Aussagen auf Basis einer bekannten Heliumkonzentration im Inneren des Prüfkörpers zu ermöglichen.

■ Drucklagerungsprüfung (Bombing-Test)

In einem ersten Schritt wird hier das zu prüfende Objekt Helium unter hohem Druck in einer Druckkammer, der sogenannten Bombingkammer, ausgesetzt. Das Prüfgas dringt dann durch eventuell vorhandene Leckkanäle in das innere freie Volumen des Prüfobjekts ein. In einem zweiten Schritt wird das Bauteil in einer Vakuumkammer geprüft, die an ein

Helium-Lecksuchgerät angeschlossen ist. Die Theorie dieser Methode hat sich etabliert und ist als quantitative integrale Methode klassifiziert.

Grenzen der Helium-Dichtheitsprüfung geschlossener Bauteile

Die Helium-Dichtheitsprüfung hermetisch geschlossener Bauteile unterliegt einigen Einschränkungen. Während der Lagerung der Prüfobjekte in der Druckkammer muss das Prüfgas durch enge Leckagen diffundieren. Die Heliumkonzentration im Inneren des Prüfobjekts folgt einer exponentiellen Zunahme. Der Vorgang ist dabei umso langsamer, je kleiner die Dimensionen des Lecks sind. Oftmals dauert die Drucklagerung zu lange, um eine produktionsbegleitende Prüfung an 100% der zu testenden Objekte durchzuführen. Die Heliumkonzentration im Prüfobjekt hängt vom Druck bei der Lagerung, der Bombingzeit und dem freien Volumen im Inneren des Objekts ab. Zusätzlich spielt auch die Leckrate eine Rolle, die vor der Prüfung noch unbekannt ist. Nach Ende der Druckbeaufschlagung kann die Konzentration des Prüfgases im Inneren des Objektes nur berechnet, nicht aber gemessen werden.

Sowohl nach Verschließen unter einer prüfgashaltigen Atmosphäre als auch nach der Drucklagerung wird das befüllte Prüfobjekt einige Zeit unter atmosphärischen Bedingungen gelagert. Dies ist erforderlich, um die Desorption von oberflächlich anhaftendem Helium zu ermöglichen. Wirkt auch nur ein kleiner Anteil der Materialien an der Oberfläche des Prüfobjekts als „Heliumschwamm“, wird die Empfindlichkeit der Methode vom Signaluntergrund beschränkt und die theoretischen Modelle werden versagen.

Während der Wartezeit wird das Prüfgas aus dem Objekt durch die Leckkanäle diffundieren. Dies bedeutet, dass ein einmal gefülltes Objekt vor einer Prüfung nicht unbegrenzt gelagert werden kann. Demzufolge muss für jeden Bombingtest ein präzises Prüfrezep mit Zeitangaben entwickelt werden. In der Praxis werden oft Normen angewandt, in denen Klassen von Prüfobjekten definiert sind. Drücke und Lagerungszeiten werden in Abhängigkeit vom freien inneren Volumen des Prüfobjekts empfohlen. Die maximale Wartezeit darf für alle Produktklassen eine Stunde nicht überschreiten.

Freies Volumen der Verpackung [cm ³]	Parameter Drucklagerung			Rückweisleckagerate [atm cc/s] bezogen auf das Prüfgas Helium
	Druck [Psia]	Minimale Zeit für die Drucklagerung [h]	Maximale Wartezeit zwischen Drucklagerung und Prüfung [h]	
< 0,05	75 +/- 2	2	1	5 · 10 ⁻⁸
>= 0,05 ... < 0,5	75 +/- 2	4	1	5 · 10 ⁻⁸
>= 0,5 ... < 1,0	45 +/- 2	2	1	5 · 10 ⁻⁸
>= 1,0 ... < 10,0	45 +/- 2	5	1	5 · 10 ⁻⁸
>= 10,0 ... <= 20,0	45 +/- 2	10	1	5 · 10 ⁻⁸

Tabelle 1: Parameter für die Drucklagerungsprüfung nach Mil-883E

Zusammenfassend wird während der Wartezeit die Nachweisgrenze durch Minimierung des Untergrundsignals verbessert. Die Fähigkeit zum Nachweis von Groblecks durch Gasverlust aus dem Prüfgasvorrat im Inneren des Prüfobjekts wird verschlechtert.

Bei Blisterverpackungen kann das Prüfgas auch durch die angestochene Aluminiumfolie des Blisters mit einer Spritze eingebracht werden. Durch ein zweites Loch kann die eingeschlossene Luft entweichen und die Kavität gespült werden. Während der folgenden Prüfung werden die Löcher wieder abgeklebt. Diese Methode wird für absatzweise Prüfungen eingesetzt, um Fehler von Verpackungsmaschinen aufzudecken. Diese Methode ist zerstörend und kann nicht als produktionsbegleitende Prüfung eingesetzt werden.

Im Falle von großen Leckagen kann das Prüfgas sehr schnell aus dem Prüfobjekt austreten. Schon während des Abpumpens der Vakuumkammer kann das gesamte Volumen der Kavität evakuiert werden und die hochempfindliche Helium-Dichtheitsprüfung wird blind gegen grobe Leckagen. Aus diesem Grund wird die Drucklagerungsprüfung meist als Feinlecktest eingesetzt, der mit einer Grobleckprüfung ergänzt wird. Diese zweite Methode kann eine Blasenprüfung, eine optische Prüfung oder jede andere Prüfmethode sein, deren Empfindlichkeitsbereich mit dem der Heliumprüfung überlappt.

Eine Helium-Dichtheitsprüfung kann nicht ohne Weiteres eingesetzt werden, wenn die mechanische Stabilität des Prüfobjekts einen Differenzdruck von einem Bar (in der Kavität des Prüfobjekts) und Vakuum in der Prüfkammer nicht aushält. In diesem Fall muss das Prüfobjekt in der Kammer abgestützt werden. Typische Beispiele sind Lebensmittel- oder Blisterverpackungen.

Der Weg zu einer neuen Sensortechnologie

Die Helium-Dichtheitsprüfung ist immer noch die empfindlichste Methode zur Prüfung hermetisch geschlossener Prüfobjekte. Wie bereits ausgeführt gibt es jedoch Beschränkungen, die meist mit der Zugabe des Prüfgases verbunden sind. Demzufolge war es notwendig, eine empfindliche Dichtheitsprüfung ohne spezifisches Prüfgas durchführen zu können.

Als logische Konsequenz wurden Methoden entwickelt, die eine quantitative Dichtheitsprüfung mit dem bereits in der Kavität der Verpackung eingeschlossenen Gas durchführen. Als Prüfmethode sind hier Druckänderungsprüfungen oder laseroptische Messungen zu nennen. Ein Überblick über die Prüfmethode für die Unversehrtheit hermetisch geschlossener Prüfobjekte ist in Tabelle 2 gegeben:

Prüfmethode	Farbeindringprüfung	Mikrobiologische Eindringprüfung	Schnüffeln	Helium Vakuumprüfung	Druckanstiegsprüfung	Druckabfallprüfung	Laseroptische Prüfung	AMI
Deterministisch (objektiv)	Nein	Nein	Nein	+	+	+	+	+
Zerstörungsfrei	Nein	Nein	+	+	+	+	+	+
Quantitative Messung	Nein	Nein	Nein	+	+	+	+	+
Lokalisierende Prüfung	+	+	+	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Empfindlichkeit (kleinstes nachweisbares Signal)	++	++	++	+++	++	++	++	+++
Wiederholgenauigkeit	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
Genauigkeit	+	+	+	+++	++	++	++	+++
Zykluszeiten und Handling (Be- und Entladen)	+++	+	+	+	++	++	++	+++
Benutzerfreundlichkeit	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
Einfache Einführung der Methode	+++	+	+	++	+++	+++	+++	+++
Flexibilität	+++	+	+++	+++	+	+	++	+++
Kompatibilität PDA und SCADA ¹⁾								+++*
Kosteneffektivität	+	+	+	+	++	++	+++	+++
Kommentare	Prüfergebnis und Datenachverfolgbarkeit sind benutzerabhängig	Abhängig vom gewählten Bakterium	Erfordert Helium im freien Volumen	Begrenzter Nachweis von Groblecks	Erfordert spezifisches Abdichtwerkzeug für jeden Blistertyp	Eingeschränkte Flexibilität	Eingeschränkte Empfindlichkeit für Aufpeelblisters	Auch für andere Verpackungsvarianten einsetzbar ²⁾

¹⁾ PDA (product data acquisition) /SCACA (supervisory control and data acquisition) – auf Kundenwunsch verfügbar, aufpreispflichtige Option

²⁾ Phiolen, Durchstechflaschen, Spritzen, Beutelverpackungen

Tabelle 2: Prüfmethode für die Unversehrtheit pharmazeutischer Verpackungen

Hochempfindliche, quantitative Messungen in Echtzeit ohne spezielle Prüfgase

In einem neuen Ansatz hat Pfeiffer Vacuum einen Sensor auf Basis optischer Emissionsspektrometrie entwickelt. Dieser neuartige Sensor erreicht eine niedrigere Nachweisgrenze als alle anderen Verfahren, die ohne spezifisches Prüfgas arbeiten. Die zu prüfende Blisterverpackung wird in eine Prüfkammer mit Schauglas und mechanischer Abstützung des Blisters gelegt. Mit einer Größe von 150 mm x 100 mm x 10 mm ist die Prüfkammer groß genug für die größten Blisterverpackungen auf dem Markt. Die Prüfkammer kann kundenspezifisch auch an größere Verpackungen angepasst werden.

Nach dem Einbringen des Prüfbjektivs wird die Kammer geschlossen und mithilfe einer kompakten mehrstufigen Wälzkolbenpumpe der ACP Serie sowie einer Turbopumpe vom Typ HiPace 80 evakuiert. Bei Drücken unterhalb von 10^{-2} mbar wird eine Glimmentladung gezündet und das vom Plasma ausgestrahlte Licht mit einem optischen Emissionsspektrometer analysiert. Die Nachweisgrenze entspricht einem Leck mit einem Durchmesser von rund 0,1 μm . Die größten nachweisbaren Lecks sind durch das begrenzte Volumen der Kavität beschränkt. Bei einem freien Volumen von 1 cm^3 können Lecks bis zu einer Größe von rund 200 μm nachgewiesen werden.

Die AMI-Sensortechnologie kann zur Erhöhung der Nachweisfähigkeit von größeren Lecks mit einem Sauerstoffsensoren ergänzt werden. Mit ihm können Leckagen bis zu einem Durchmesser von 2 mm nachgewiesen werden.

Die Softwarelösungen des AMI-Prüfsystems sind konform mit dem Standard CFR21, Teil 11. Optionale Softwarelösungen sind für ein Produktionssteuerungssystem verfügbar. In die Software kann eine Trendanalyse zur Früherkennung der Drift von Produktions- und Verpackungsmaschinen implementiert werden.

Das AMI-System ist einfach in Betrieb zu nehmen und zu bedienen. Es liefert quantitative Ergebnisse mit hoher Wiederholgenauigkeit. Über die Möglichkeiten einer reinen vergleichbaren Methode nach Gut-/Schlecht-Kriterium hinaus erlaubt das System die Früherkennung der Drift von Produktions- und Verpackungsmaschinen in Echtzeit. Der Verlust wertvoller Produkte wird vermieden und der Aufwand für korrektive Maßnahmen in der Produktion wird minimiert.

Der Zeitbedarf für eine Prüfung hängt von der spezifizierten Nachweisgrenze ab. Für eine Rückweisleckagerate von $1,0 \cdot 10^{-4}$ mbar · l/s kann mit einer Prüfzeit von rund 30 Sekunden gerechnet werden.

Im System enthalten sind automatische Kalibrier-Routinen auf Basis kalibrierter Prüflecks mit Kalibrierzertifikat. Damit werden objektive, benutzerunabhängige Kalibrierungen und Messergebnisse erhalten.

Zukünftige Entwicklungen der AMI-Sensortechnologie

Die Sensortechnologie des AMI wird ständig optimiert. Dies schafft eine Alternative zur Massenspektrometrie mit dem Potenzial, die Selektivität der verfügbaren Methode nach Massenüberlappung oder Überlappung optischer Signale auszuwählen. So sind auch Prüfanlagen denkbar, die mit spezifischen Prüfgasen über Helium oder Formiergas hinaus Dichtheitsprüfungen oder Permeationsmessungen mit dem jeweiligen Betriebsmedium ermöglichen.



Abbildung 1: Prüfkammer und Benutzerschnittstelle eines AMI Dichtheitsprüfsystems

Literatur:

- [1] D. A. Howl and C. A. Mann, The back-pressurising technique of leak-testing, Vacuum, Volume 15, Number 7, 1965, p. 347 ff
- [2] Department of Defense, Test Method Standard Microcircuits, MIL-STD-883E
- [3] Pharmacopeial Forum, PROPOSED REVISIONS TO GENERAL CHAPTER STERILE PRODUCT PACKAGING—INTEGRITY EVALUATION 1207, Dana M. Guazzo et al.
- [4] Container Sealability Task Force. In: Aspects of container/closure integrity. PDA Technical Information Bulletin No. 4. Bethesda, MD: Parenteral Drug Assoc. 1983. p. 1–8.
- [5] PDA Task Force on Container/Closure Integrity. Pharmaceutical Package Integrity Technical Report No. 27. PDA J Pharm Sci Technol. 1998;52(S2). p. 1–48.
- [6] Kirsch LE, Nguyen L, Moeckly CS, Gerth R. Pharmaceutical container/closure integrity. II: The relationship between microbial ingress and helium leak rates in rubber-stoppered glass vials. PDA J Pharm Sci Technol. 1997;51(5):195–202.
- [7] Morrical BD, Goverde M, Grausse J, Gerwig T, Vorgrimler L, Morgen R, Büttiker JP. Leak testing in parenteral packaging: establishment of direct correlation between helium leak rate measurements and microbial ingress for two different leak types. PDA J Pharm Sci Technol. 2007;61(4):226–236.
- [8] Morton DK, Lordi NG, Troutman LH, Ambrosio TJ. Quantitative and mechanistic measurements of container/closure integrity. Bubble, liquid, and microbial leakage tests. J Parenteral Sci Technol. 1989;43(3):104–108.
- [9] Pfeiffer Vacuum, Launch integrity test for blister packs AMI, Philippe Bunod, presentation at Comvac, April 2015



Abbildung 2: Das AMI Dichtheitsprüfsystem für pharmazeutische Blisterverpackungen

VAKUMLÖSUNGEN AUS EINER HAND

Pfeiffer Vacuum steht weltweit für innovative und individuelle Vakuumlösungen, für technologische Perfektion, kompetente Beratung und zuverlässigen Service.

KOMPLETTES PRODUKTSORTIMENT

Vom einzelnen Bauteil bis hin zum komplexen System:

Wir verfügen als einziger Anbieter von Vakuumtechnik über ein komplettes Produktsortiment.

KOMPETENZ IN THEORIE UND PRAXIS

Nutzen Sie unser Know-how und unsere Schulungsangebote!

Wir unterstützen Sie bei der Anlagenplanung und bieten erstklassigen Vor-Ort-Service weltweit.

Sie suchen eine perfekte
Vakuumlösung?
Sprechen Sie uns an:

Pfeiffer Vacuum GmbH
Headquarters · Germany
T +49 6441 802-0

www.pfeiffer-vacuum.com

PFEIFFER  **VACUUM**