



Integritätsprüfung von Behälterverschlüssen (CCIT)

Lösungen für die Pharmaindustrie



Die Qualität und Wirksamkeit von Medikamenten hängt signifikant von ihrer richtigen Verpackung ab: Sterile Produkte und feuchtigkeits-/sauerstoffempfindliche Medikamente benötigen eine ausgezeichnete Versiegelung während der Haltbarkeitsdauer des Produkts (bis hin zu einigen Jahren), um es vor biologischer Kontamination und dem Eindringen von Wasser und Sauerstoff zu schützen. Andernfalls können schwerwiegende Folgen auftreten. Dies wurde bei einem schwerwiegenden Zwischenfall in den 1970ern deutlich: In diesem Zeitraum verursachten kontaminierte intravenöse Flüssigkeiten in Glasflaschen - die zum damaligen Zeitpunkt für die Verpackung solcher Darreichungsformen typisch waren - schätzungsweise 2.000 bis 8.000 Vorfälle einer Blutbahninfektion, was zum Tod von etwa 10 % der Patienten führte. Dieser schwerwiegende Vorfall von Versagen der Verpackungsintegrität hat ein erhöhtes Bewusstsein für Verpackungsintegrität in der Life-Science-Branche geschaffen.

Die Hauptrisiken für die Kontamination resultieren aus Feuchtigkeit, Sauerstoff oder mikrobiellem Eintritt, die sich auf die Medikamentenstabilität während des gesamten Produktlebenszyklus auswirken können. Um das Risiko eines Stabilitätsversagens von hochgradig feuchtigkeitsempfindlichen Medikamenten (z.B. Trockenpulver zur Inhalation) oder das Risiko eines biologischen Eindringens bei sterilen parenteralen Medikamenten zu vermeiden, sind Integritätstests mit einer hohen Empfindlichkeit erforderlich.

Empfindliche Medikamente benötigen eine Verpackung zum Schutz vor Feuchtigkeit oder Sauerstoff oder mikrobieller Kontamination.

rität der mikrobiellen Barriere und damit die Sterilität eines Arzneimittels während seiner gesamten Haltbarkeit zu erhalten“ (US FDA).

Was die offiziellen Vorschriften oft nicht im Detail beschreiben, ist die Art und Weise, wie die CCI-Prüfung durchgeführt werden sollte. Sie schreiben gewöhnlich nur die Anwendung geeigneter Methoden und Verfahren

vor. Die United States Pharmacopeia, das für Standards und Richtlinien für die Pharmaindustrie verantwortliche Regierungsorgan – die normalerweise international akzeptiert wer-

Regulierter Markt

Das hohe Risiko in Bezug auf die Integritätsprüfung von pharmazeutischen Behälterverschlüssen (CCI) führt zu einem streng regulierten Umfeld. Wichtige Behörden sind die FDA (Vereinigte Staaten) und die EMA (Europa).

2008 hat die FDA eine neue Richtlinie für die gesamte Life-Science-Industrie (Pharmaunternehmen, tierärztliche Medikamente und Unternehmen, die sterile medizinische Produkte herstellen) veröffentlicht, die den Sektor verpflichtet, verlässliche physikalische Messungen durchzuführen, um eine ordnungsgemäße CCI sicherzustellen.

In der Praxis werden die Vorschriften der FDA sowie die Europäische Richtlinie für gute Herstellungspraxis mit Anhang 1 für die Herstellung steriler Arzneimittel oft recht weit und ohne konkrete Empfehlungen ausgelegt. Die wichtigste Verpflichtung für die Hersteller besteht darin, dass sie „das Behälterverschlussystem sicherstellen müssen, um die Integ-

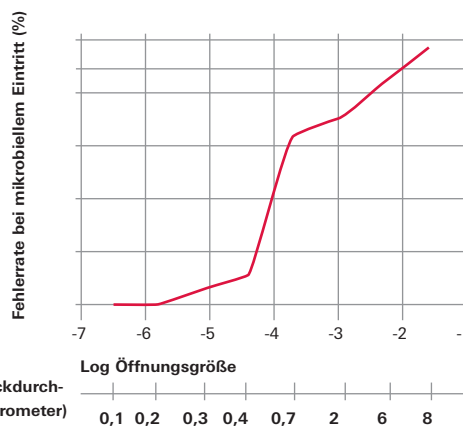


Abbildung 1: Mikrobielle Eintrittsausfallrate im Verhältnis zur Leckgröße (Quelle: Kirsh, PDA J Pharm Sci & Technol, 54,4, 2000 S. 305-314)



den – hat sich dieses Problems angenommen und 2016 eine neue Richtlinie vorgestellt: die USP <1207>. Diese Richtlinie konzentriert sich auf sterile und kritische pharmazeutische Produkte (z. B. Phiole und Spritzen) und ist in 3 Kapitel unterteilt:

- 1207.1: Verpackungsintegrität und Auswahl der Prüfmethode
 - 1207.2: Verpackungsintegritäts-Leckprüfmethode
 - 1207.3: Verpackungsverschluss-Qualitätsprüfmethode
- Die USP <1207> vertritt daher nicht den Anspruch, alle möglichen Methoden zu beschreiben, gibt aber einen guten Überblick und eine grundsätzliche Richtlinie für die Auswertung verschiedener verbreiteter Methoden.

Prüfverfahren und Nachweisgrenzen

Eine erste Auflistung der verschiedenen Prüfmethode zur Prüfung der Verpackungsintegrität wurde bereits in den späten 90ern veröffentlicht. Der damalige Bericht war sehr eng gefasst und empfahl die Validierung chemisch-physikalischer Dichtheitsprüfmethode durch direkten Vergleich mit einer mikrobiologischen Eingangsprüfung. Diese wahrscheinlichkeitsbasierte Prüfmethode beruht auf einer Reihe sequentieller und/oder gleichzeitiger Ereignisse mit zufälligem Ergebnis. Die Ergebnisse sind mit Unsicherheiten verbunden, die große Stichprobengrößen und präzise Testbedingungen erfordern. Einige Veröffentlichungen über mikrobiologische Eintrittstests zeigen, dass die Methode Leckagepfade von der Größe eines einzelnen Mikroorganismus erkennt. Die folgende Tabelle beschreibt das mit verschiedenen Öffnungsgrößen einhergehende Risiko:

Wie in Abbildung 1 gezeigt, ist die kritische Leckgröße $0,2 \mu\text{m}$ bzw. $6 \cdot 10^{-6}$ mbar l/s. Dieser Wert wird weithin als sogenanntes

MALL (maximum allowable leak level - maximal zulässiges Leckniveau) verwendet. Weiterhin besagt die Grafik, dass ein Leck von $2 \mu\text{m}$ bereits ein Risiko von fast 70% für die Kontamination eines Medikaments birgt.

Dies ist bei anderen Studien zu berücksichtigen, die nachgewiesen haben, dass klassische probabilistische Testmethoden Lecks übersehen können, was zu einer Beeinträchtigung der Produktsterilität führen kann. Konkrete Beispiele sind mikrobiologische Eintrittstests sowie Blaubadprüfverfahren.

Wie in Abbildung 2 dargestellt hat eine Farbstoffeintrittsprüfung nur eine etwa 70%ige Chance ein $10 \mu\text{m}$ -Leck zu detektieren. Alle Lecks unterhalb von $5 \mu\text{m}$ sind mehr oder weniger nicht nachweisbar.

Es wird deshalb empfohlen, eine deterministische Integritätsprüfmethode anzuwenden, wenn Leckmessungen auf Phänomenen beruhen, die einer vorhersagbaren Kette von Ereignissen folgen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick zu entsprechenden deterministischen Testmethoden, hauptsächlich basierend auf PDA USP <1207>:

Der große Umfang unterschiedlicher Methoden kann auf die verschiedenen Herausforderungen bei CCIT innerhalb des Pharmamarktes zurückgeführt werden. Diese beziehen sich auf die verschiedenen Prozessschritte, die verschiedenen Verpackungsarten und die verschiedenen Wirkstofftypen.

Bereits in der frühen Entwicklungsphase einer Verpackung ("Packaging Design Phase") ist der Lieferant verpflichtet, sicherzustellen, dass die Verpackung konstruktiv in der Lage ist, die Sterilität zu gewährleisten. Deshalb muss die Verpackung auf Defekte im Bereich von $0,2 \mu\text{m}$ bzw. $6 \cdot 10^{-6}$ mbar l/s

	Helium-Massenspektrometrie	O.E.S (Optische Emissionsspektroskopie)	Mass Extraction	Vakuumbau
Deterministisch	Ja	Ja	Ja	Ja
Zerstörungsfrei	(Ja) nur für offene Verpackungen	Ja	Ja	Ja
Quantitativ	Ja	Ja	Ja	Ja
Probenvorbereitung	He-Ladung Plausibilitätsprüfung	Keine Probenvorbereitung		
Prüfdruck	Vakuum			
Erfassungsbereich (scharfkantige Öffnung)	0,01 < Q < 10 µm	> 0,2 µm	> 1 µm	> 5 µm
Einschränkungen für Medikamente	Lyophilisierte (trockene) oder flüssige Medikamente			
	Verstopfungsrisiko für kleine Defekte bei proteinbasierten Medika			
Behälterbeschränkungen	Verpackung muss 1 bar Differenzdruck aushalten			
	Nicht-poröses Material			
	He-Durchdringung	Hohes Ausgasen		
Verfahrenseinschränkungen	Benötigt Gas-Hohlraum oder Flüssigkeit in der Verpackung			
	Schwierige Einrichtung <ul style="list-style-type: none"> ■ Erfordert exaktes Helium-Gasmanagement ■ Plausibilitätsprüfung erforderlich, um die Prüfergebnisse zu bestätigen. ■ Nicht geeignet für Massenproduktionstests 	Ausgasen der Verpackung und die Medikamentenart beeinflussen Testdauer und Nachweisgrenze		
		Nachweisgrenze hängt von Verpackung und Medikamententyp ab	Freies Volumen innerhalb der Prüfkammer kann die Empfindlichkeit begrenzen --> Die Prüfkammer muss für jedes Formateil optimiert werden.	
		Nachweisgrenze ist abhängig vom Gas, das für die Lecksuche eingesetzt wird.	Empfindlich für Temperatur- und/oder Volumenschwankungen	
Verfahrensvorteile	Hohe Trennschärfe (He)	Trennschärfe: kann Gassorten gleichzeitig erkennen (N ₂ , H ₂ O, Ar, CO ₂ ,...)	Hochempfindliche Erkennung von Wasserleckagen	Einfach
	Hochempfindlicher Test		Zuverlässige Technologie	
	Möglichkeit der Lokalisierung der Leckageposition durch Schnüffeln.	Kann mehrere Behälter mit hoher Empfindlichkeit gleichzeitig testen.		
Kommentare	Hauptsächlich für die Entwurfs- und Qualifizierungsphase von Verpackungen verwendet, nicht geeignet für Massenproduktionstests.	Sehr vielseitiger und empfindlicher Test für verschiedene Medikamente / Verpackungssysteme	Sehr vielseitiger und empfindlicher Test für verschiedene Medikamente / Verpackungssysteme	Ältere Produktionstestmethode. Geringere Zuverlässigkeit bei Messungen an der Nachweisgrenze.
		Kann in Labors oder als IPC in der Produktion eingesetzt werden.	In-Line-Option verfügbar.	

Tabelle 1: Verfügbare CCIT-Verfahren und Auswahlhilfe

	Sicht (Deflexion)	HSA (Headspace-Analyse)	HVLD (Hochspannung)	Farbstoffeintritt	Mikrobielle Herausforderung
	Ja	Ja	Ja		
	Ja	Ja	Ja		
		Ja			
		Lagerzeit	Keine Probenvorbereitung	Eintauchen in Farbstoff- oder mikrobielles Medium	
		Atmosphärischer Druck		Oberes Grobvakuum	Atmosphärischer Druck
	> 5 µm	> 0,01 µm	10-40 µm	> 20 µm	> 0,2 µm
		Lyophilisierte Medikamente	Leitfähige flüssige Medikamente	Schwach gefärbte Medikamente	-
menten					
		Steif & transparent	Nicht-leitfähiges Material	Nicht-poröses Material	
	Verpackungsdesign (halbsteif oder flexibel)				
		Gas-Hohlraum erforderlich	Test nur an der Stelle des Elektrodenkontaktes mit der Flüssigkeit dahinter.	Zerstörend	Lang (einige Wochen) und teuer
	Empfindlichkeit hängt von der Produktgestaltung ab: ■ Headspace-Volumen ■ Größe des Hohlraums ■ Form des Behälters	Wartezeit vor dem tatsächlichen Test erforderlich (Stunden bis Wochen) Wartezeit abhängig von Gas-Hohlraum und Nachweisgrenze. Hohlraum muss entweder Vakuum oder 100% Stickstoff sein	Begrenzte Anwendbarkeit für flexible Verpackungen. Keine echte quantitative Messung Risiko aufgrund von Ozonbildung	Wahrscheinlichkeit Geringe Empfindlichkeit Bediener- & Mehrparameterabhängig	
		Erfordert Positivkontrolle zur Kalibrierung des Geräts			
	Bestimmung des undichten Hohlraums oder der Verpackung. Kann mehrere Behälter mit hoher Empfindlichkeit gleichzeitig testen.	Hohe Trennschärfe (O ₂) Sehr schneller, hoher Durchsatz erreichbar	Sehr schneller, hoher Durchsatz erreichbar	Kostengünstige Ausrüstung Leicht verständlich	Direkte Messung der biologischen Kontamination
	Hauptsächlich für Blisterverpackungen genutzt.	Indirekte Dichtheitsprüfung, wir messen die Folgen des Sauerstoffeintrags durch Defekte.	Sehr schnelle Prüfmethode für Produktionsprüfungen, begrenzte Einsetzbarkeit für flexible Verpackungen.	Seit Jahrzehnten bewährt Bekannt in Branche & bei Behörden	

(MALL) geprüft werden. Dies sind die aktuellen Anforderungen an die Stabilität und Qualitätskontrolle von mit Medikamenten gefüllten Behältern. Integritätsprüfungen werden hauptsächlich im Bereich von 2 bis 20 µm Defektgröße durchgeführt. Der Hauptgrund hierfür ist die Machbarkeit der verfügbaren Methoden, um kleinere Fehler in einer angemessenen Testzeit zu erkennen. Bei einer 100%-Kontrolle der Produktionslinie, die mit Geschwindigkeiten von 120 bis 600 Teilen pro Minute arbeitet, wird die zulässige Defektgröße teilweise sogar auf ein deutlich höheres Niveau erhöht. Die Nachweisgrenze (Limit of Detection - LOD) für Produktionseinheiten wird definiert als risikobasierte Entscheidung zwischen Kosten, Technologie und Produkt. Als Ausgleich für den risikobasierten Ansatz werden Probetests außerhalb der Linie mit engerer Spezifikation im Bereich von 1 bis 10 µm durchgeführt. Dies gilt ebenso für den Stabilitätstest, der in Form von Labortests durchgeführt wird. Auch hier ist die Empfindlichkeit wichtiger als die Testdauer.

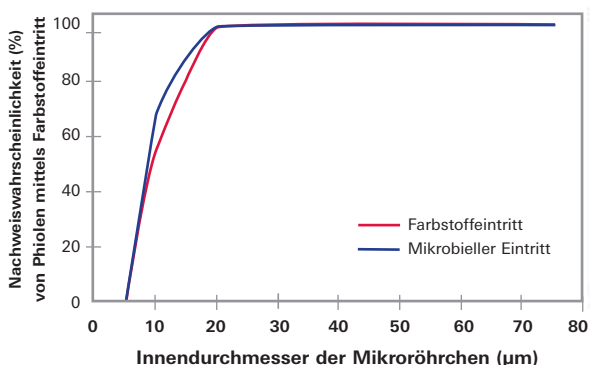


Abbildung 2: Nachweiswahrscheinlichkeit bezogen auf den Innendurchmesser des Mikroröhrchens (Quelle: Burrell L.S. (et. al PDA J Pharm Sci Tech 54, S. 449-455), Abb. 3)

Dichtheitsprüfverfahren	Messergebnis	Zeile	Erfassungsbereich
Prüfgas (Helium-Massenspektrometrie)	Heliumfluss (mbar l/s)	1	<0,1 bis 10 µm
Laser-Headspace (Frequenzmodulierte Spektroskopie)	[O ₂] und/oder [CO ₂] Gasdruck (%)	2	<0,1 bis >50 µm
AMI1 (Optische Emissionsspektroskopie)	Leck (N ₂ , Ar, CO ₂ , H ₂ O...) (mbar l/s)	2 ¹⁾	<0,2 bis > 50 µm
Mass Extraktion (Mass Extraction / Micro-Flow Sensoren)	Massenfluss (µg/min)	3 ²⁾	< 1,0 bis > 50 µm
HVLD (Hochspannungslecksu (Kriech-/Leckstrom)	Elektrischer Strom (µA)	3	< 1,0 bis >50 µm
Vakuumabbau	Druckanstieg (mbar/s)	3	< 1,0 bis >50 µm

1) USP <1207> "Neue Technologie"

2) ASTM-Norm F-3287-17 weist die Fähigkeit nach, 1,0 µm-Defekte zu erkennen und qualifiziert für die USP <1207> Prüfung

Abbildung 4: Überblick über verschiedene Verfahren zur Dichtheitsprüfung



Abbildung 5: Konfigurations-Matrix Medikamente/Verpackungen

Abbildung 5 zeigt eine grobe Unterscheidung zwischen der großen Bandbreite an unterschiedlichen Verpackungen und Medikamententypen in der Pharmaindustrie. Nicht alle Testmethoden können für alle Arten von Verpackungen sowie alle Medikamententypen eingesetzt werden.

Neben den unten aufgeführten Eigenschaften der Verpackungsarten sind auch Eigenschaften wie Transparenz der Verpackung und ihre elektrische Leitfähigkeit wichtig in Bezug auf die Auswahl der richtigen Integritätsprüfmethode. Tabelle 1 unten zeigt einen detaillierteren Überblick der verfügbaren CCIT-Verfahren und dient auch als Leitfaden für die Auswahl, indem sie auf spezifische Merkmale sowie Einschränkungen der verschiedenen Prüfverfahren hinweist:

Pfeiffer Vacuum-Prüfmethoden

Pfeiffer Vacuum bietet eine große Vielfalt an verschiedenen Dichtheitsprüfverfahren, um den verschiedenen Herausforderungen in der Pharmaindustrie gerecht zu werden, weil es keine einzelne Lösung gibt, die für alle mit einem bestimmten Produkt verbundenen Herausforderungen passt. Pfeiffer Vacuum kann Sie während der kompletten CCIT-Prozessdefinition und -integration unterstützen und auch GMP-Unterstützung bezüglich IQ/OQ (Installationsqualifizierung/Betriebsqualifizierung) bieten, einschließlich der erforderlichen Dokumentation für alle unsere Testmethoden. Der folgende Überblick gibt Ihnen einen Eindruck von der Palette an Dichtheitsprüfverfahren von Pfeiffer Vacuum.



Abbildung 6: Lecksucher für MALL-Tests von Pfeiffer Vacuum (Konzeptionelle Planung)

Helium-Massenspektrometrie

Pfeiffer Vacuum Heliumlecksuchlösungen eignen sich perfekt für MALL-Tests in der Pharmaindustrie. Um eine korrekte Messung sicherzustellen, ist es sehr wichtig, die Prüfgaskonzentration während der Messung zu kontrollieren. Das ist insbesondere schwierig beim Umgang mit Phiole oder anderen versiegelten Verpackungen. Deshalb bietet Pfeiffer Vacuum Komplettlösungen einschließlich Prüfgas-Handling und -Ladung sowie Anpassungen an Ihre Verpackungen und Prüfkammern an.

Mass Extraction

Unsere durch USP <1207> und ASTM (F-3287-17) anerkannte Mass Extraction Technologie funktioniert nach dem Prinzip des verdünnten Gasflusses. Die Prüfungen finden unter Vakuumbedingungen statt, um eine höhere Empfindlichkeit zu erreichen. Diese patentierte Technologie eignet sich besonders für pharmazeutische Verpackungen wie IV-Beutel, Beutel oder Glasfläschchen. Größere Defekte und Defekte bis zu 1 µm können mit dieser Methode detektiert werden. Die Technologie ist daher geeignet für Laboranwendungen sowie für die Verwendung in der Produktionsumgebung und gestattet eine Stabilitätskontrolle sowie eine automatisierte 100%-Beprobung (auch in Inline-Anlagen). FDA-Labors in den USA und wichtige Pharmaunternehmen verwenden Mass Extraction Systeme seit über 10 Jahren.

Optische Emissionsspektroskopie

Das im AMI-Prüfsystem verwendete optische Emissionsspektroskopiegerät von Pfeiffer Vacuum misst Leckdichtheit unter Nutzung eines patentierten Prozesses, der kein Prüfgas benötigt. Stattdessen nutzt dieses Verfahren das vorhandene Gasgemisch in den Hohlräumen innerhalb der Verpackung, um hochempfindliche Prüfungen über einen erweiterten Messbereich durchzuführen. Dadurch hat das AMI die Fähigkeit, Gasarten zu unterscheiden, die für Pharmaprodukte typisch sind. Das Verfahren bietet hohe Flexibilität und kann eine Vielzahl von Verpackungstypen wie Blisterverpackungen, Beutel, Phiole und Plastikflaschen sowie mehrere Proben zur gleichen Zeit testen.

Der große Messbereich des AMI bietet eine höhere Empfindlichkeit als herkömmliche Tests, beginnend bei 0,5 µm (und kleiner) bzw. Leckraten bis $1 \cdot 10^{-6}$ mbar l/s, kann aber auch grobe Lecks identifizieren, wie zum Beispiel eine vollständig offene Verpackung. Dadurch kann das AMI-Gerät die Grob- und Feindichtheitsprüfung in nur einem Gerät durchführen. Das Verfahren liefert deterministische Testergebnisse mit hoher Wiederholgenauigkeit, unabhängig vom Anwender und mit Zuverlässigkeit und Genauigkeit im Bereich von USP 1207.1. Es kann in Labortests sowie als IPC (In Process Control) während der Produktionstests eingesetzt werden. Je nach Verpackung sind auch gleichzeitige Prüfungen mehrerer Teile möglich.



Abbildung 7: Mass Extraction System von Pfeiffer Vacuum



Abbildung 8: Kompaktes Lecksuchsystem AMI von Pfeiffer Vacuum

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

Germany

T +49 6441 802-0

www.pfeiffer-vacuum.com

