

无菌制剂包装系统完整性 --法规要求和解决方案

2020弗戈制药工程国际论坛

江苏泰州

沈菊平 2020-09

目录

- 一. 无菌制剂包装系统完整性法规要求
- 二. 无菌制剂不同包装完整性测试要求
- 三. 常见测试方法
- 四. 问题和趋势

法规要求

1, 中国GMP（2010）附录1

第七十七条 无菌药品包装容器的密封性应当经过验证，避免产品遭受污染。

熔封的产品（如玻璃安瓿或塑料安瓿）应当作100%的检漏试验，其它包装容器的密封性应当根据操作规程进行抽样检查。

法规要求

2, EU-GMP附录1《无菌产品生产》本次征求意见稿: 8.21

-熔封容器应进行100%检漏, 如BFS,FFS,SVP与LVP袋、
玻璃安瓿或塑料安瓿。

更具体化、细化

--采用其他方法密封的容器应进行取样并用经过验证的方法
检查其完整性。

• **BFS: blow-fill-seal**

• **FFS: form-fill-seal**

法规要求

3, 2019年10月15日, NMPA综合司公开征求《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求(征求意见稿)》

一、工艺验证要求:

包装系统密封性验证, 方法需经适当的验证;

一、稳定性研究技术要求:

稳定性考察初期和末期进行无菌检查, 其他时间点可采用包装系统密封性替代。包装系统密封性可采用物理完整性测试方法(例如压力/真空衰减等)进行检测, 并进行方法学验证。

法规要求

4, FDA行业指南（2008年2月）：

FDA Guidance for Industry: Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products

无菌产品稳定性方案中无菌测试的替代方法——“容器和密闭系统完整性测试”

推荐使用物理方法，但出口欧美的无菌产品在注册阶段也基本采用传统的微生物法和色水法（液体示踪法）进行包装完整性研究和验证。

法规要求

5, USP附录1207, 无菌产品包装完整性测试和评价

USP Guide to General Chapters --1207

STERILE PRODUCT PACKAGE-- INTEGRITY EVALUATION

- 确定性检测方法：真空衰减法、高压发电法、激光法等。
- 概率检测方法：微生物检测方法、色水方法。

鉴于目前国内外尚无针对包装密封性测试方法的选择和方法验证的技术指南，研究时可参考该基本原则，基于对产品工艺、包装及产品质量的理解，基于科学和风险选择合适的物理测试方法并进行方法验证，同时阐述方法选择和验证的科学依据。

法规要求

6, 准确理解2个层面的要求

--What to do

GMP和CDE技术要求

--How to do

FDA行业指南和USP附录1207

熔封检漏：一次性操作
容器和密封系统完整性测试和验证：产品生命周期

不同注射剂包装系统 需要考虑的完整性测试方案

输液容器发展



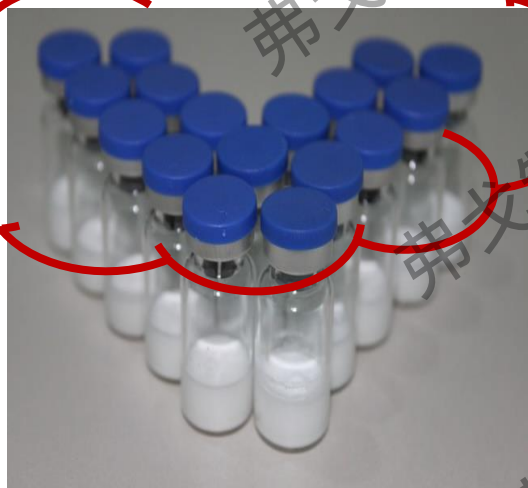
输液容器发展



无菌粉针剂包装形式

冻干粉针剂、无菌分装粉针剂

需要测试和验证：容器和密封系统的完整性



SVP常见包装形式



安瓿产品：100%检漏，头部熔封部

水针剂

•安瓿

•卡式瓶

•预充针



卡式瓶/预充针：容器和密封系统的完整性



LVP常见包装形式

玻瓶产品：容器和密封系统的完整性



塑瓶/软袋产品：容器和密封系统的完整性
熔封产品：100%检漏



LVP常见包装形式

粉液双室袋产品：容器和密封系统的完整性
熔封产品：100%检漏



粉室袋共4层膜，
第一层：xx膜
第二层：xx膜
第三层：xx
第四层：xx

革命遇到新问题

容器密封性验证和检漏

USP附录 1207

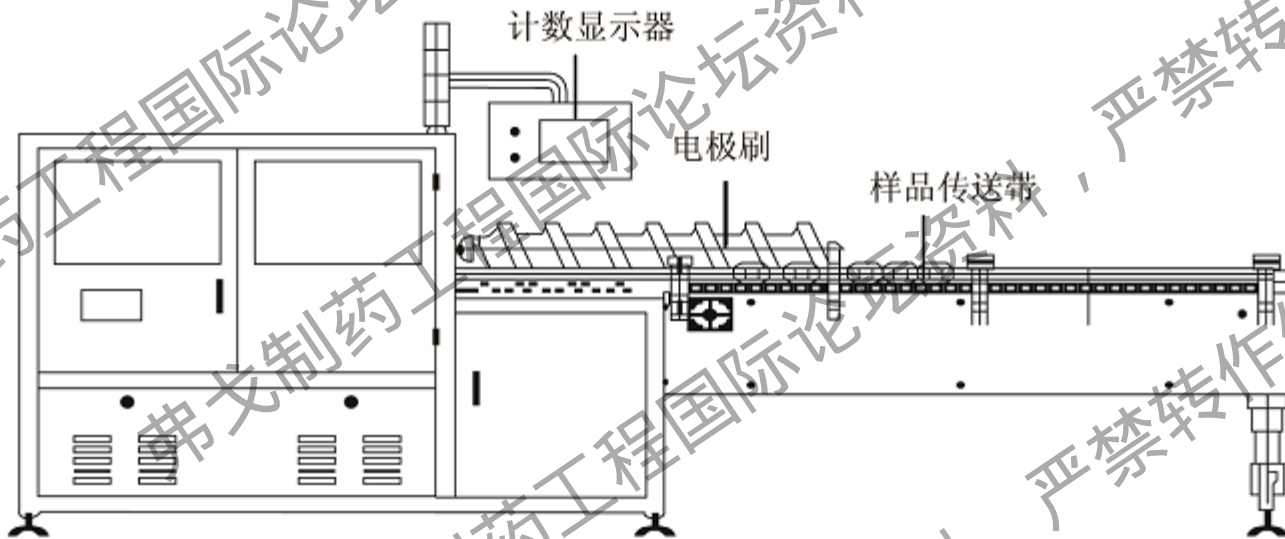
- 确定性检测方法：真空衰减法、高压放电法、激光法等。
- 概率检测方法：微生物检测方法、色水方法。

产品的检漏

如安瓿、塑瓶、软袋等熔封产品，需要100%检漏，常见方法：

- 色水检漏
- 高压电检漏
- 真空衰减
- 真空检漏、物理挤压（国内企业）
- 其他方法

高电压检漏-1

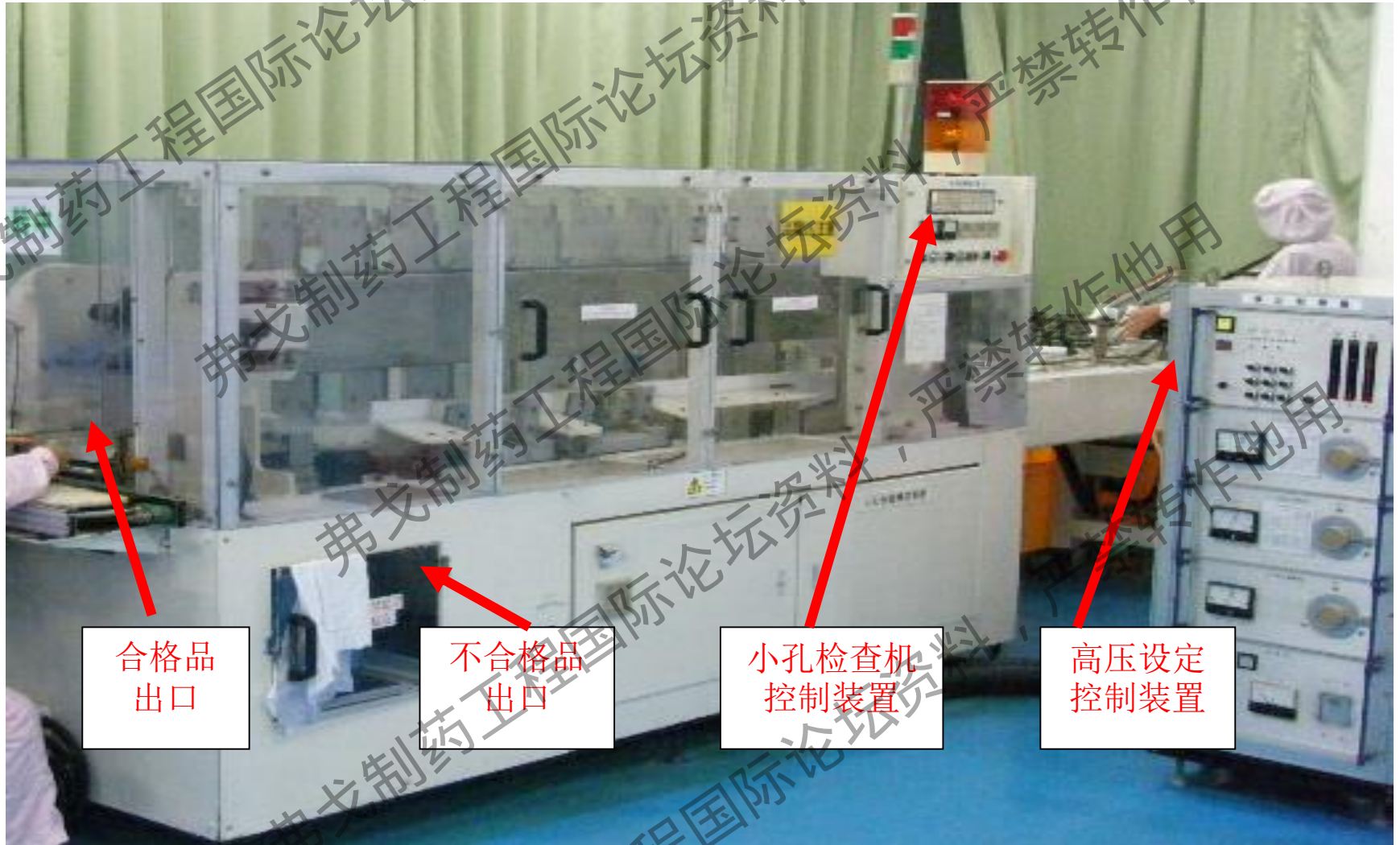


高压电检漏是指在待检品上外加高压电，根据无缺陷和有缺陷时电学参数的差异，实现对待检样品的密封性的检查确认。

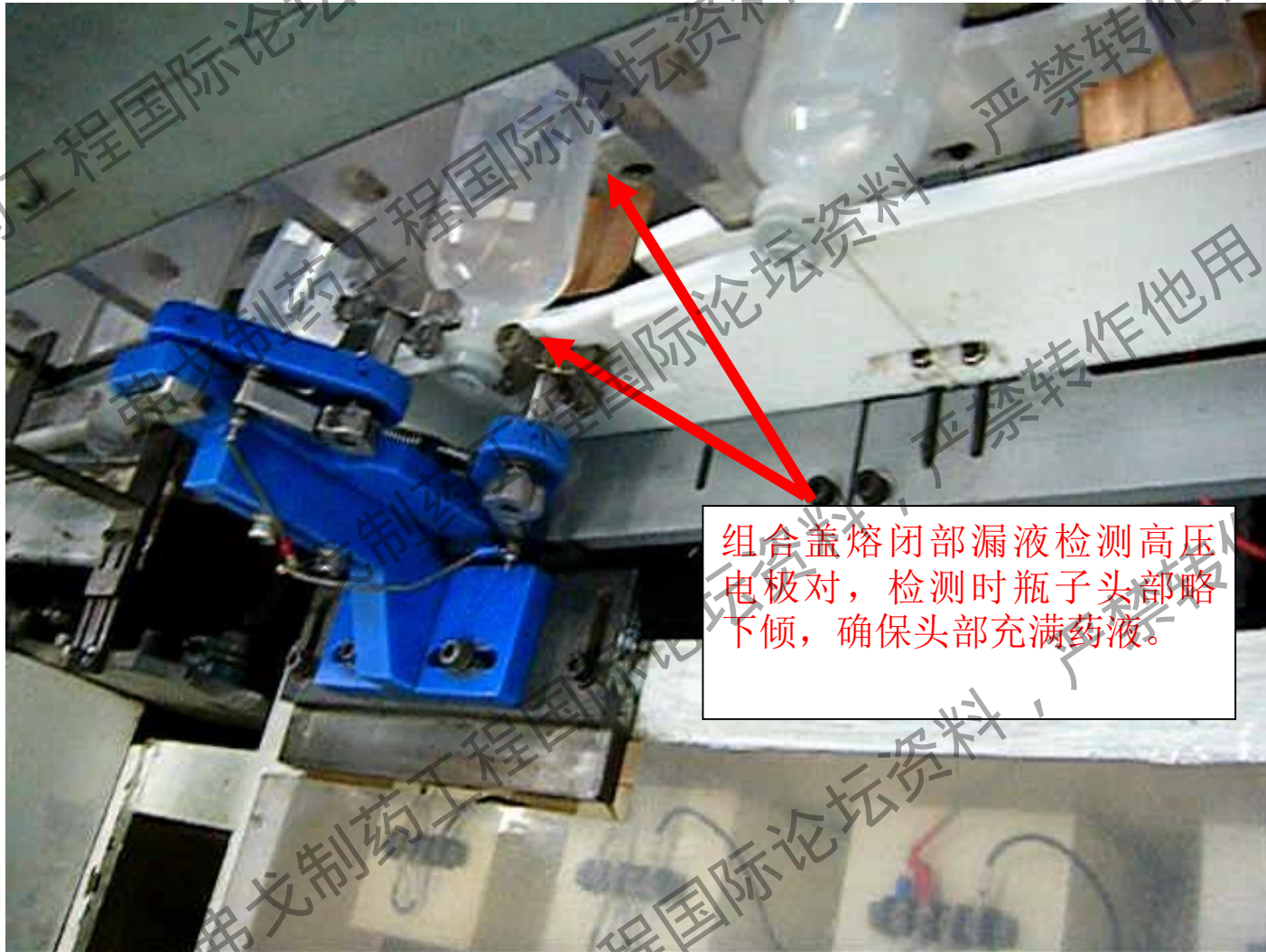
适用于安瓿、塑瓶、软袋的密封性检查。

电压到达10—30KV

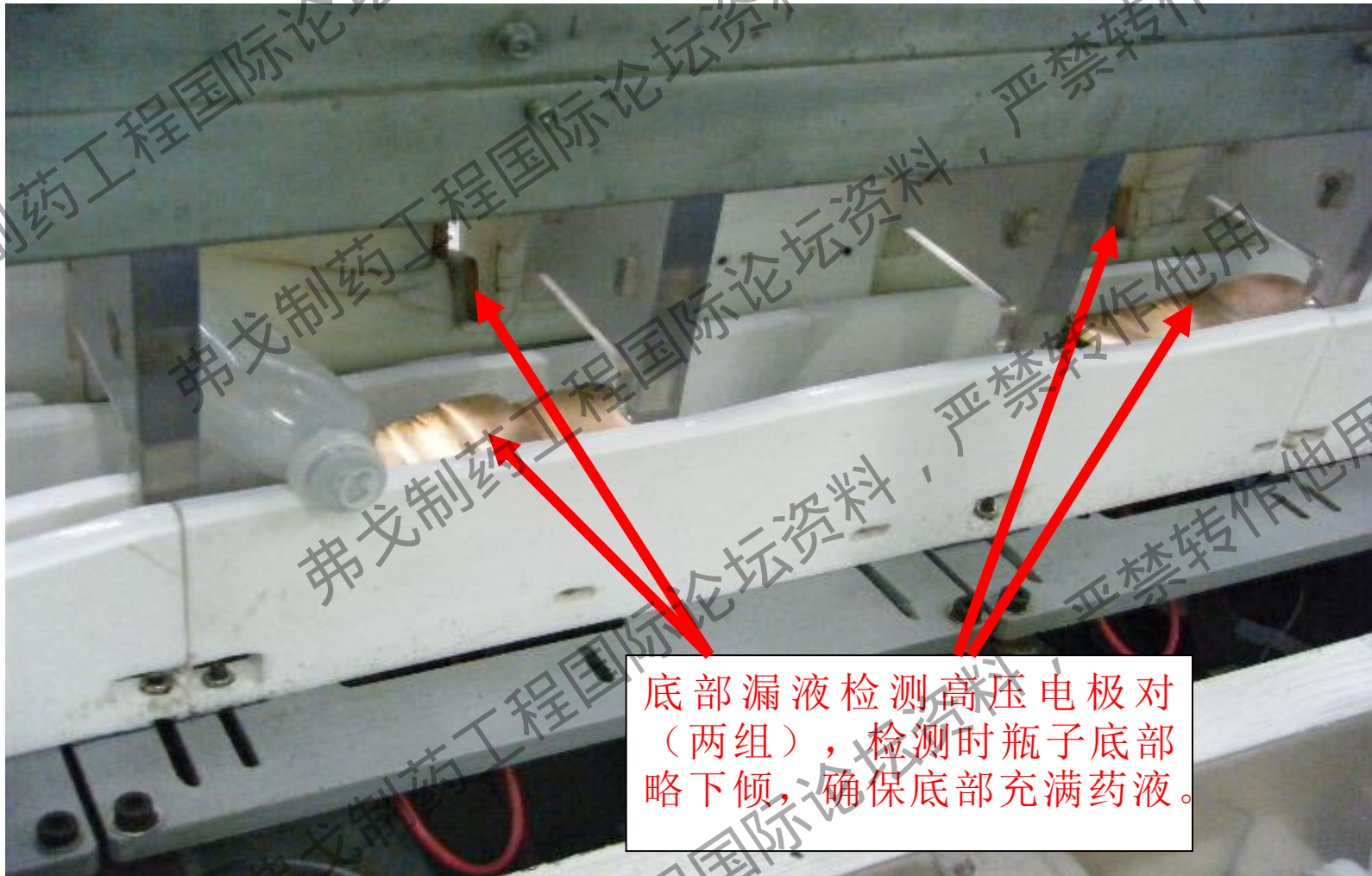
高电压检漏-2



高电压检漏-3



高电压检漏-4

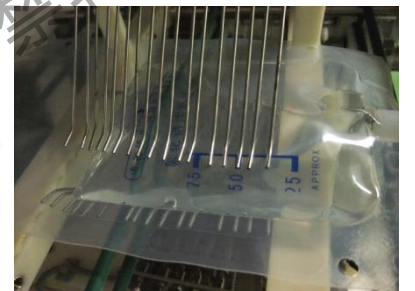
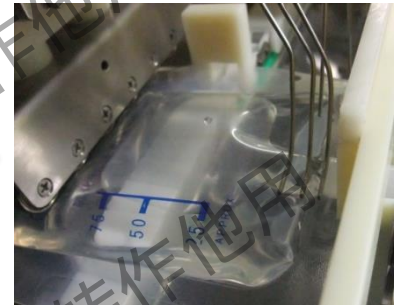


底部漏液检测高压电极对
(两组)，检测时瓶子底部
略下倾，确保底部充满药液。

高电压检漏-5



高电压检漏-6



软袋输液在线检漏仪案例，4个通道：组合盖熔封处、管口熔封通道处、肩部、胴部（液室正反面），电压到达10—30KV

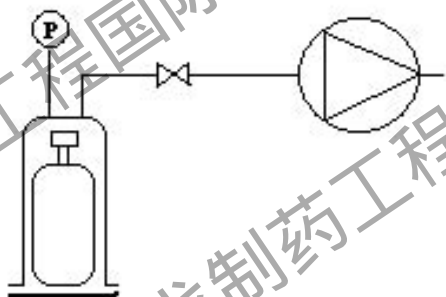
高压电检漏-7



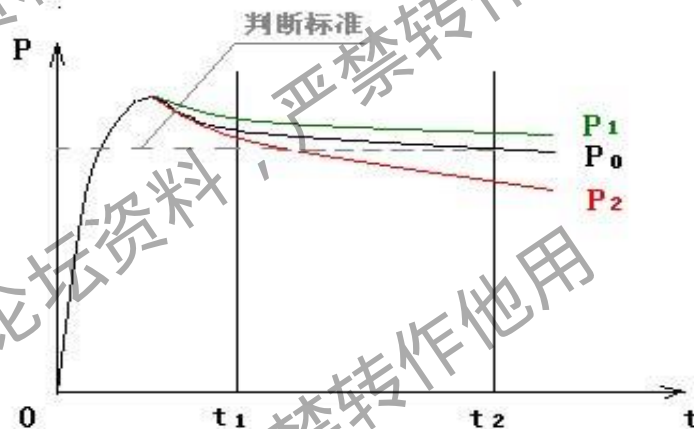
离线检测

- 正常：每批开始、中间、结束时
取样检测
- 更换模具后取样检测
- 手动检测示例

真空压差检漏-1



工作原理图



真空度随时间变化曲线

真空压差检漏法：将密封的包装置入检测舱室中，关闭检测舱室并施加真空，关闭真空阀并监测检测舱室内真空度的变化即可判定泄漏的大小。

真空度随时间变化曲线案例：

曲线P0为舱室连接标准漏孔（经过标定带有特定漏率，比如2.5ml/min）后的真空度曲线，并以此作为判断的标准；

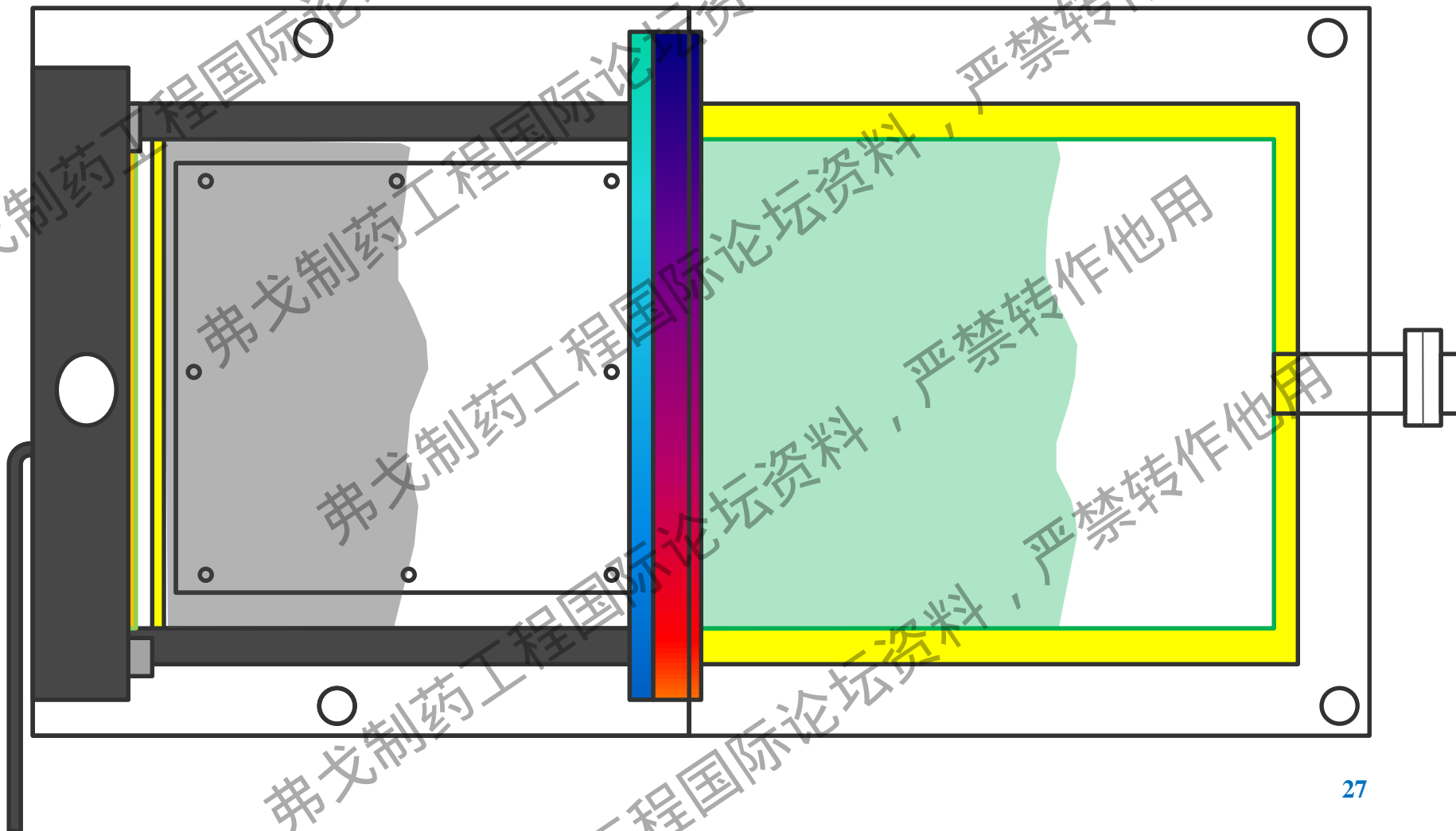
曲线P1的真空度变化大于曲线P0，表明其漏率大于标准漏孔的漏率，因此可判断为有缺陷；反之，曲线P2的漏率小于标准漏孔的漏率，可判断为合格。

真空压差检漏-2



该方法提供了完全量化的检测结果，根据不同的检测标准（即灵敏度），通过选择经标定具有相应漏率的标准漏孔即可完成检测系统的验证工作。

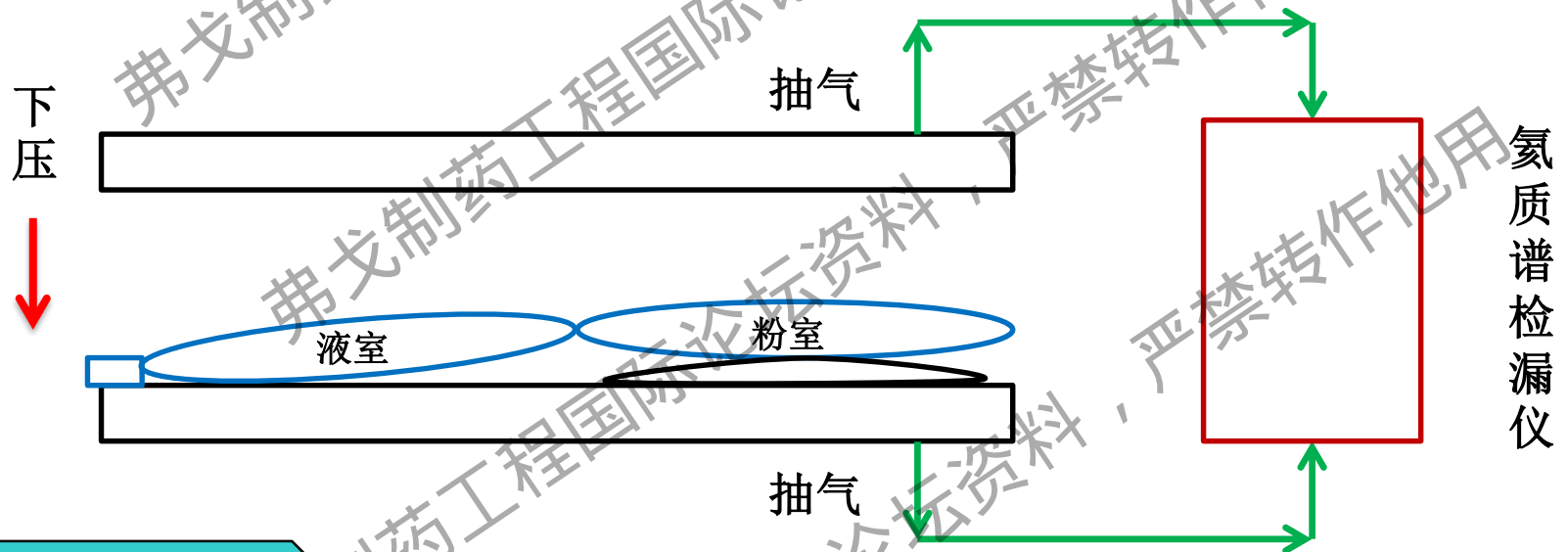
阻隔膜包装及检漏



阻隔膜包装及检漏

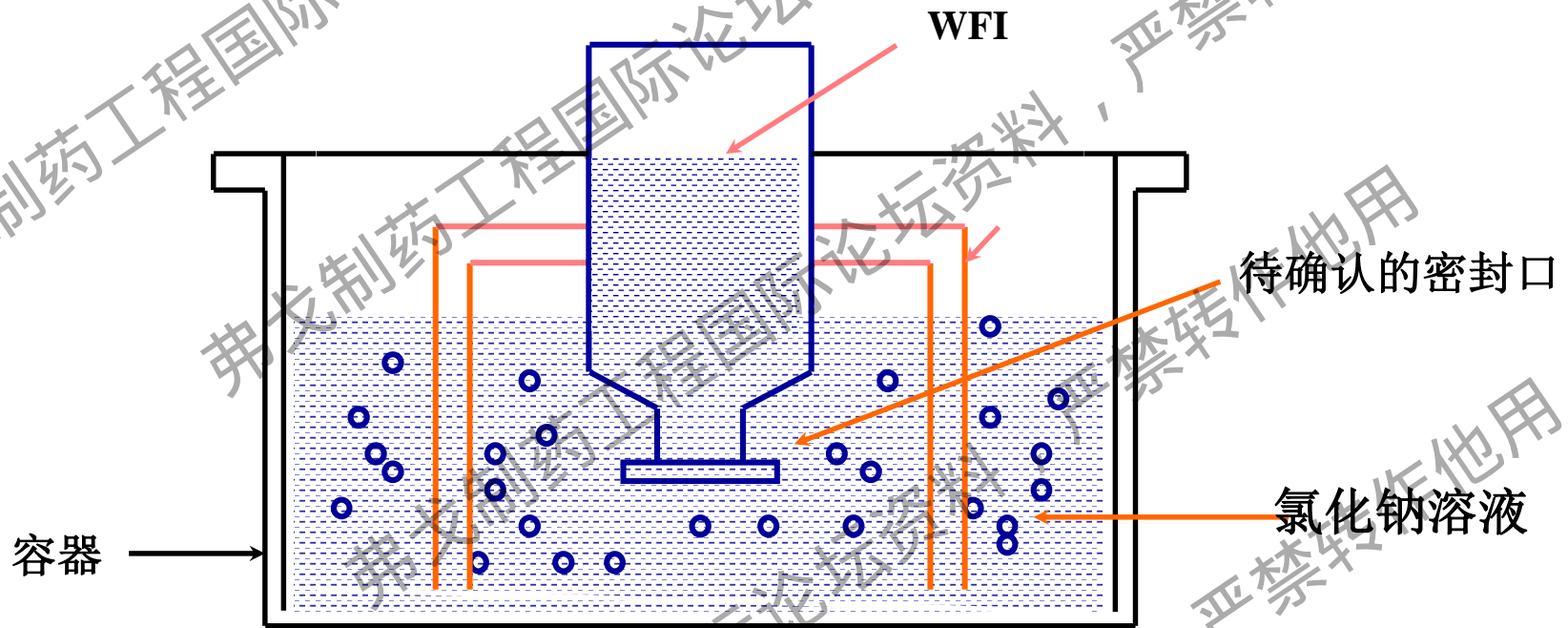
氦质谱检漏法

- 在阻隔膜密封内腔，以氦气置换空气，将产品置于氦质谱检漏仪中，以测定是否有氦气泄漏，从而确认阻隔膜是否密封。



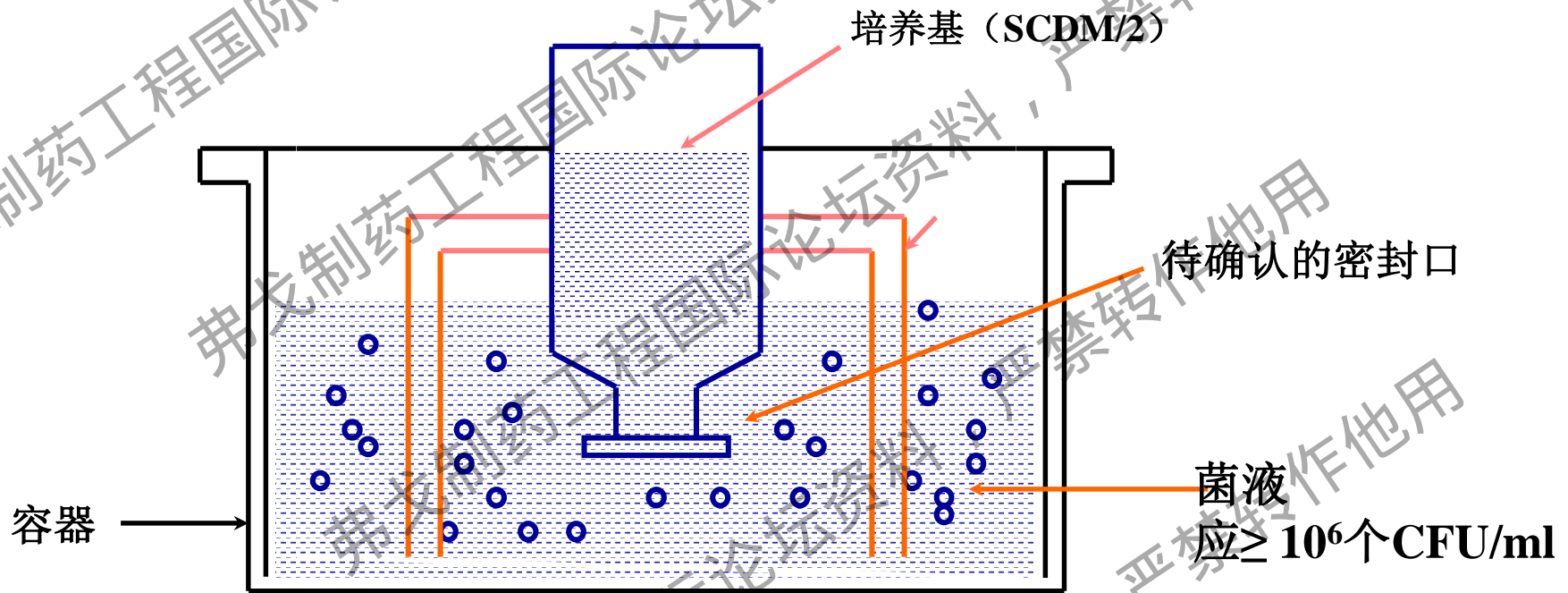
参考文件

容器和密封系统完整性测试和验证 -物理法



经灭菌后，氯化钠有否进入瓶内？

容器和密封系统完整性测试和验证 -微生物挑战法



常用菌：
铜绿假单胞菌 (ATCC9027)
大肠埃希氏菌

试验方法简介

微生物侵入试验

- 往产品容器内灌入培养基并按常规方式压塞轧盖，灭菌后冷却备用。
- 将冷却后的容器倒置，并将瓶口完全浸没于高浓度的运动性细菌溶液(如 10^8 个菌/ml)内，如有大肠埃希氏菌、铜绿假单胞菌，浸泡时间4小时以上。
- 取出后，将容器外表面消毒并培养（ $30-35^{\circ}\text{C}$ ）7天，检查容器内是否有挑战性细菌生长。
- 同时：作阳性对照，不用浸泡，培养基中直接接种入 $10-100\text{CFU}$

成品储存期内密封性检查

- 此试验条件比实际储存和运输时产品遭微生物污染的条件要苛刻得多。
- 另应多留一些装有培养基产品的容器，并置于与稳定性样品相同的贮存条件下存放。
- 每隔一定的时间间隔（如12，24，36和48个月等），取出部分容器，按上述方法进行检测，以确定密封系统的稳定性。

问题和趋势

- 国内尚没有发布技术指南对物理测试方法的选择、方法验证项目及可接受标准等进行指导。
- 通常企业参考美国药典附录的要求开展验证，但对验证的具体细节还有许多不明确之处。
- 高端检测设备大多是进口，成本高。
- 未来无菌制剂容器和密封系统完整性的检测应该是朝自动化、定量化、精确化方向发展。

- 问题探讨

Q&A

- 联系方式:

E-mail: shenjuping@21cn.com

Mobile: 13921159868

Thanks for your attention!

