

无菌药品包装系统密封完整性研究焦点问题的分析

王冬伟, 张博, 张翔, 熊巍, 李文丽, 韩乃水, 张静 (山东省医疗器械和药品包装检验研究院, 国家药品监督管理局药品包装材料质量控制重点实验室, 济南 250101)

摘要 目的: 分析国内无菌药品包装系统的密封完整性研究中存在的焦点问题, 给出解决问题的建议, 以期国内无菌药品包装系统的密封完整性研究提供有益参考。方法: 通过对照国内外法规、标准要求, 深入理解和分析无菌药品包装系统密封完整性研究中的重点概念的涵义和应用; 通过查阅和调研相关文献以及基于实践的经验, 汇总分析了解决密封完整性研究焦点问题的实例, 并给出研究中应注意的问题; 结合目前国内药品包装系统密封完整性研究现状, 绘制了药品包装系统密封完整性研究流程图。结果与结论: 无菌药品包装系统的密封完整性研究是一项复杂且系统的工作, 对关键问题的准确理解、分析是开展研究工作的前提, 密封完整性研究流程图的绘制能够简化、方便研究工作的开展。

关键词: 无菌药品; 药品包装系统; 密封完整性; 最大允许泄露限度; 微生物挑战法

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)02-0133-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.02.003

Analysis on the Key Points of Container-Closure Integrity for Sterile Product Packaging Systems

Wang Dongwei, Zhang Bo, Zhang Xiang, Xiong Wei, Li Wenli, Han Naishui, Zhang Jing (Shandong Institute of Medical Device and Pharmaceutical Packaging Inspection, NMPA Key Laboratory of Quality Control for Pharmaceutical Packaging, Jinan 250101, China)

Abstract Objective: To analyze the key problems existing in the research on the container-closure integrity for the domestic sterile pharmaceutical packing system, so as to provide suggestions for solving the problems and useful references for the related researches. **Methods:** Domestic and foreign regulations and standard requirements were compared, the meaning and application of key concepts in the research on container-closure integrity of sterile pharmaceutical packaging systems were investigated and analyzed in depth; relevant literature and practical experience was consulted and researched, the examples on solving the key problems of container-closure integrity were summarized and analyzed; the current research status of the container-closure integrity of the pharmaceutical packaging system in China was combined, and a flow chart of the container-closure integrity of the pharmaceutical packaging system was drawn. **Results and Conclusion:** The research on the container-closure integrity of the sterile pharmaceutical packaging system is a complex and systematic work, and it is in the premise of the accurate understanding and analysis of the key issues. The drawing of the container-closure integrity research flow chart could simplify and facilitate the development of the research.

Keywords: sterile product; packaging systems; container-closure integrity; maximum allowable leak limit; microbial challenge method

药品包装系统的密封完整性关乎药品质量的重要性能,我国自2020年以来相继出台了相关的技术要求和研究技术指南^[1-2],用于规范和指导药品包装系统密封完整性研究的实施和开展,随着我国药品监管要求的提高和对药品质量影响因素理解的深入,越来越多的药品生产企业和检验机构开展了这方面的研究。纵观国内外法规^[3-8]、技术要求和指导原则后,不难发现,药品包装系统密封完整性研究是一个庞大系统的工程,涉及到的理论知识较多,需要考虑的因素也很多,现有的检测技术有近十种,国内对密封完整性检测技术的应用虽然已经开展但仍处于起步阶段,整个行业在对于最大允许泄露限度的确定、微生物挑战法与物理方法的关联、阳性样品的设置等方面仍存在很多困惑。而国内目前对于上述几个问题尚未发表相关的文献,本文从药品包装系统密封完整性研究的这几个焦点问题出发,结合国内外法规要求、文献调研和基于实践经验,剖析了密封完整性研究中涉及到关键概念的涵义,结合药品包装质量要求分析了国外解决焦点问题的实例,并讨论了研究中应注意的问题,首次绘制了药品包装系统密封完整性研究流程图,以为国内无菌药品包装系统的密封完整性研究提供有益参考。

1 最大允许泄漏限度的涵义

药品包装系统密封完整性指没有任何影响质量风险的包装泄漏^[5]。对于大多数包装类型,即使是配合很好的密闭系统,都会有极低但一定存在的气体泄漏,换句话说,不存在最大和最小的泄漏。因此,要求包装绝对无泄漏是不切实际的。那么在进行药品包装系统的密封完整性研究时,如何评估包装泄露有无影响产品质量的风险,即考虑泄露与产品质量之间的关系是非常有意义的。这个评估和考虑的标准即最大允许泄露限度(Maximum Allowable Leak Limit, mall)^[6]。泄漏通道越小,产品流出的可能性越小,微生物或其它污染物侵入的可能性也越小。最终,泄漏通道可能会小到仅存在顶空气体交换的可能。美国药典(USP)1207在无

菌药品-包装系统密封完整性研究章节^[5]中重点讲了产品包装质量要求和最大允许泄漏限度,而2021年5月美国肠外药物协会(PDA)发布的TR86报告(Technical Report No. 86)^[9]中提到了mall值共计28次,说明了mall值在药品包装系统密封完整性研究中的重要作用。我国的《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》^[2]中给出了mall的定义:“是指产品允许的最大泄漏率或泄漏尺寸,即在这个泄漏率或泄漏尺寸下,不存在任何影响产品安全性和质量的泄漏风险,可保证产品在货架期内及使用过程中符合相应的理化及微生物质量要求。”根据该定义,如果包装泄漏没有超过产品包装最大允许泄漏限度,则认为该包装是完整的。

2 最大允许泄漏限度的确定

最大允许泄漏限度和产品质量要求息息相关^[5],所以在谈到最大允许泄露限度时首先需要考虑产品包装的质量要求,当制定最大允许泄漏限度时,有三种产品包装质量要求需要考虑。第一种情况:必须保持无菌和产品处方含量,不要求保持气体顶空含量。此时防止微生物进入是关键容器质量属性,所以微生物挑战测试是识别mall值的方法。第二种情况:必须保持无菌、产品处方含量和气体顶空含量。此类产品最大允许泄漏限度有可能比上述第一种情况的更严苛。该类别中,产品的最大允许泄漏限度可通过最大允许包装顶空含量或压力随时间变化的关系来表示。第三种情况:必须保持无菌,并要求产品多次使用。为建立多剂量包装封闭系统的使用中最大允许泄漏限度,很可能需要一项研究,通过另一种足够灵敏的泄漏测试方法去探索产品使用方式、产品损失风险和/或微生物侵入风险与泄漏测量之间的关系。这些数据可用于制定有意义的使用中最大允许泄漏限度,以确保使用期间产品损失和微生物侵入的风险降到最低。不同产品包装质量要求及最大允许泄漏限度确定方式见表1。

表1 产品包装质量要求及最大允许泄漏限度确定方式

产品包装质量要求	最大允许泄漏限度的确定方式
必须保持无菌和产品处方含量, 不要求保持气体顶空含量 (大部分注射剂)	微生物挑战测试
必须保持无菌、产品处方含量和气体顶空含量 (对氧气、水蒸汽敏感的注射剂)	用最大允许包装顶空含量或压力随时间变化的关系来表示
必须保持无菌, 并要求产品多次使用 (滴眼剂、多次使用注射剂)	探索产品使用方式、产品损失风险和/或微生物侵入风险与泄漏测量之间的关系

确定产品包装最大允许泄漏限度是一项基于科学和风险的决策, 应充分考虑包装结构和组装、包装内含物, 和产品包装在其生命周期内可能暴露的环境范围^[2]。大多数无菌药品, 产品包装密封质量只要求保持无菌和产品处方含量, 不要求保持气体顶空含量, 因此采用微生物挑战法是常用的确定无菌药品包装的最大允许泄露限度的方法。表2给出了4篇文献中已报道的比较典型的采用微生物挑战法确定最大允许泄露限度的研究工作。研究的包装形式包括西林瓶包装系统和一次性使用包装系统, 研究思路都是通过合理的设计和制作阳性样品, 可以在瓶身插入微管, 在胶塞位置插入毛细管, 也可以采用激光打孔和插入铜丝的方法, 然后对阳性样品进行微生物挑战测试, 已报道的测试方法有2种: 浸没法和气溶胶法, 试验用菌种、培养基、培养条件(时间、温度、压力等)也不尽相同, 通过记录阳性样品是否有微生物侵入的结果, 并对结果进行二项式统计拟合分析, 确定不同泄露率下微生物侵入的概率。值得注意的是, 表2中Kirsch等人的工作中微生物挑战的测试结果是在极端条件下获

得的, 并将氦气泄漏率的测试结果与微生物挑战法的测试结果统计分析后, 确定了该类包装的最大允许泄露限度是0.2~0.3 μm, 而其他人的研究工作中确定的最大允许泄露限度都大于这一结果。从已报道的研究中可以看出, 在采用微生物挑战法确定包装的最大允许泄露限度时有两个关键点: 一是阳性样品的制作方式需尽量模拟实际泄露风险, 孔径的分布需要尽量模拟并覆盖最小到最大泄露, 考虑到微生物挑战测试的概率性, 阳性样品的数量需要具有统计学意义, 以增加数据统计分析的科学性; 二是微生物挑战测试应充分考虑单个菌种的大小、形状、孢子形成能力、运动形式和环境生长条件以及菌液浓度、培养基种类等方面的因素, 微生物培养的条件应考虑到实际生产和使用中的最差条件依次来确定培养的温度、时间和压力。表2中已报道的针对特定产品包装制定的最大允许泄漏限度, 也可通过合理性说明应用于其它类似产品的包装系统。在具体实施时, 一般以细菌侵入概率不超过10%的泄露率作为限度, 确定该概率下微生物侵入的泄露率或泄露孔径, 即最大允许泄露限度。

表2 已报道的确定最大允许泄露限度的研究工作

作者	研究内容	包装形式	阳性样品	微生物挑战法信息 (方法; 菌种)	最大允许泄露限度值
Kirsch 等 ^[10]	微生物挑战测试与氦 泄漏率关联	10 mL 管制瓶	在玻璃瓶身插入微 管; 0.1~10 μm	浸没法; P. diminuta and E. coli	0.2~0.3 μm
Burrel 等 ^[11]	染色液穿透法与微生物 挑战法关联	5 mL 管制瓶	胶塞位置插入微管; 2~75 μm	浸没法; E. coli (ATCC 8739)	10 μm
Aliaskarisoh 等 ^[12]	用微生物挑战法确定 一次性使用包装系统 的最大允许泄露限度	一 次 性 使 用 包 装 系 统	激光打孔; 1~100 μm	气溶胶法; Spores of Bacillus atrophaeus	储存条件: 10~20 μm; 运输条件: 2~10 μm
Morrice 等 ^[13]	采用2种泄露形式对 氦气泄露与微生物挑 战测试建立关联	15 mL 玻璃瓶	微孔片; 0.5~15 μm; 铜丝; 10~120 μm	浸没法; Serratiamarcescens ATCC14756	微孔片: 2 μm; 铜丝: 15 μm

3 物理方法与微生物挑战法的关联

鉴于微生物挑战测试的耗时耗力,不适用于日常常规测试和检查,且微生物挑战试验结果的概率性,需要的样本量较大,试验结果受试验条件、菌种活性影响较大,因此需要一种快速可定量的物理方法,该方法可以直接与微生物侵入的概率相关,也可以间接与微生物挑战测试的结果相关,建立相关性之后即可以用物理方法代替微生物方法,用于日常药品包装系统密封完整性检查和质量控制。已有文献报道了物理方法(氦气泄漏、染色液穿透)和微生物挑战法关联的内容^[10-13]。

结合产品包装质量要求的3种情况,物理方法与微生物挑战法的关联有如下几种情形:(1)对于较为严苛的有气体顶空含量要求的产品(表1第二种情况)。该类产品的最大允许泄露限度更多关注于包装顶空含量或压力随时间变化的关系,需要用灵敏度较高的物理方法来确定mall值,该类产品的mall值远低于微生物挑战法的检测限度,所以无需建立物理方法与微生物挑战法的关联。(2)对于无气体顶空含量要求的产品(表1中第一种和第三种情况)。如果产品的最大允许泄露限度已知,但方法的检测限度大于产品的最大允许泄露限度,

将微生物挑战结果或物理方法的泄露风险与缺陷类型大小相关联,可以提供在泄露测试方法检测限度下微生物侵入和/或泄露的可能性度量,从而进一步提供了对泄露测试的能力的理解和泄露问题的识别;如果产品的最大允许泄露限度未知,将微生物侵入或泄露的风险与泄露类型或尺寸进行关联,可以通过微生物侵入概率分析推测出产品最大允许泄露限度,也能确定物理方法检测的可能性。

4 阳性对照样品的选择和设计

在密封完整性研究工作中,阳性样品的制作和设计直接影响试验结果的准确和可靠性^[6]。为了成功验证测试方法,必须包括阳性对照,以证明该测试能够检测包含人工泄露的缺陷容器^[14]。阳性对照样品是采用激光打孔、微管/毛细管插入等方法制造的已知泄露孔隙的包装容器。如表3所示,不同制作方式的阳性对照样品适用的包装系统不同,优势、劣势也不相同。应根据产品-包装概况和预期的检查目的来选择阳性对照。用于方法开发和验证的阳性对照应包括一系列缺陷大小,并可以包括一组不同类型的缺陷。它至少应包括一组不同大小的泄露尺寸,其中包括特定产品包装的最大允许泄露限度和使用所选方法的预期检测限。

表3 不同制作方式的阳性对照样品分析

制作方式	模拟缺陷类型	原理	适用的包装形式	优势分析	劣势分析
激光打孔	孔、裂口	激光经聚焦后作为高强度热源对材料进行加热,使激光作用区内材料融化或气化继而蒸发,而形成孔洞的激光加工过程	玻璃、塑料、金属	模拟自然缺陷,无外来部件和材料,可加工所有药品容器	会受到运输以及储存过程中震动、碰撞的影响
微孔片	孔	在薄片(金属、塑料、玻璃、陶瓷)上通过激光打孔钻微孔,粘贴在包装上	软袋	高度的孔型一致性和可重复性	受到薄片的厚度及材质影响较大,存在粘紧固定的问题
植入微滴管	通道	通过尖端直径控制泄漏量	玻璃、软袋等	可模拟较小的泄露,0.1微米	不易完全密封,管内残留空气影响试验结果,尖头易断且不易发现
插入毛细管	通道	通过毛细管长度和内径决定泄漏量	胶塞、软袋	模拟通道类缺陷	与自然漏孔差异较大
铜丝	异物	通过在密封处加入金属丝产生缝隙模拟密封缺陷	西林瓶胶塞密封处,输液袋	模拟密封处的缺陷	孔径很难量化

值得注意的是,阳性样品的本质是模拟实际自然发生在容器上的破孔以及裂痕等缺陷,所以自然发生的泄漏是包装系统密封完整性研究方法验证过程中有价值的阳性对照。自然或现实世界的密封完整性缺陷通常比工程或制造缺陷的尺寸更大,代表所有可能的密封完整性故障模式。自然发生的泄漏可能不是原始孔洞,而是长、复杂、不规则的通道和曲折的路径。在适用的情况下,可以使用这些缺陷进一步补充测试方法的性能。尽管很难获得,但此类缺陷可能来自于被拒绝或退回的样品。在大多数情况下,自然发生泄漏的几何形状和泄漏尺寸是未知的,而具有模拟缺陷的阳性对照通常具有几何形状已知的泄漏路径,同时使用自然发生泄漏和具有模拟缺陷的阳性对照样品可以为开发完整性测试方法提供有用的信息。

5 密封完整性研究流程图

药品包装系统密封完整性研究是一个庞大系统的工程,我国开展容器密封完整性研究的时间不长,对于目前倡导的定量测试方法的运用还处于起步阶

段,在实施过程中也存在不同程度的困惑^[15-16],本文首次从风险、结果评估出发,以研究的目的为导向,考虑方法的选择与验证,绘制了药品包装密封完整性研究流程图,如图1,使复杂的研究工作变得简单、清晰,有益于行业内研究工作的开展。

由图1可知,在做这项研究时,首先应该从药品和包装自身出发,二者缺一不可,考虑包装的组件材料、密封机理,考虑药品本身的剂型特点和密封质量要求以及生命周期中可能暴露的环境,考虑最大允许泄露限度是否明确,从药品、包装以及最大允许泄露限度三个方面进行科学有效的评估,由评估的结果,同时也要考虑到药品顶空气氛要求的特殊情况,决定方法的选择,方法确定后再进行方法验证工作。虽然最大允许泄露限度的确定对于药品包装系统密封完整性研究是非常有意义的,但却不是必须的,对于最大允许泄露限度不太明确的包装系统,可以采用微生物挑战法和物理方法结果比较分析的方式,来评估药品包装系统密封完整性是否能够满足预期要求。

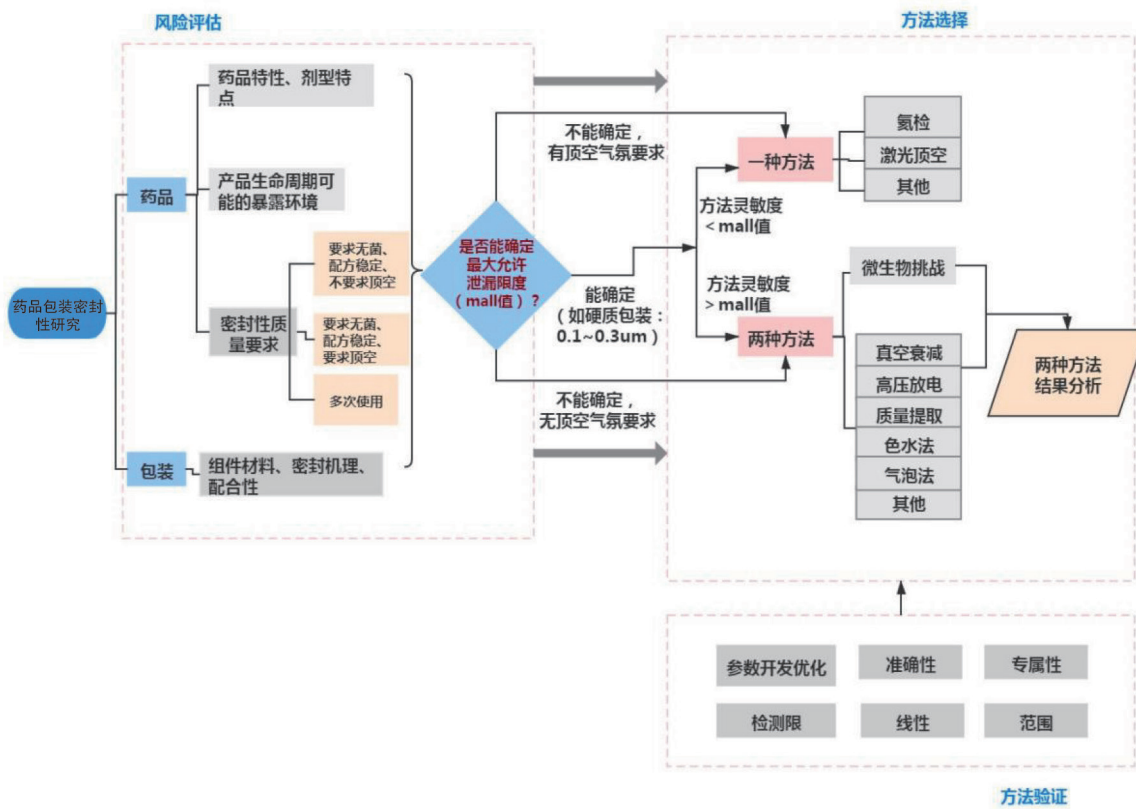


图1 药品包装密封完整性研究流程图

6 总结

本文从目前国内药品包装系统密封完整性研究的现状出发, 聚焦于共性问题, 分析了最大允许泄露限度的涵义, 并结合已经报道的实例给出了最大允许泄露限度确定的方法、微生物挑战法与物理方法关联的内容, 希望能够有益于行业内密封完整性研究工作的开展。阳性对照样品的选择和设计是药品包装系统密封完整性研究的重要内容, 文中通过表格分析了不同制作方式的阳性对照样品的原理、优势和劣势, 同时提出应关注自然发生的缺陷在药品包装系统密封完整性研究中的应用。最后本文从风险评估的角度出发绘制了药品包装系统密封完整性研究流程图, 使复杂的包装系统密封完整性研究工作变得细化和清晰, 方便读者的使用和理解, 期为国内药品包装系统密封完整性研究提供参考。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求[EB/OL]. (2020-05-14) [2021-02-22]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=273fc1d71980a553>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)[EB/OL]. (2020-10-21) [2021-02-22]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=25e20e27564a85cf>.
- [3] FDA. Guidance Documents: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics[EB/OL]. (1999-05) [2021-02-22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/container-closure-systems-packaging-human-drugs-and-biologics>.
- [4] Technical Report No.27 Pharmaceutical Packaging Integrity[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1998, 52(4): 112.
- [5] The United States Pharmacopieial Convention. United States Pharmacopeia 43 General Chapter 1207 Package Integrity Evaluation—Sterile Products[S]. 2020.
- [6] The United States Pharmacopieial Convention. United States Pharmacopeia 43 General Chapter 1207.1 Package Testing in the Product Life Cycle—test Method Selection and Validation[S]. 2020.
- [7] The United States Pharmacopieial Convention. United States Pharmacopeia 43 General Chapter 1207.2 Package Integrity Leak Test Technologies[S]. 2020.
- [8] The United States Pharmacopieial Convention. United States Pharmacopeia 43 General Chapter 1207.3 Package Seal Quality Test Technologies[S]. 2020.
- [9] Parenteral Drug Association. Technical Report No.86 Industry Challenges and Current Technologies for Pharmaceutical Package Integrity Testing [S]. 2021.
- [10] Kirsch LE, Nguyen L, Moeckly CS, et al. Pharmaceutical Container Closure Integrity II: The Relationship Between Microbial Ingress and Helium Leak Rates in Rubber-Stoppered Glass Vials[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1997, 51(5): 195-202.
- [11] Burrell LS, Carver MW, Demuth GE, et al. Development of a Dye Ingress Method to Assess Container-Closure Integrity: Correlation to Microbial Ingress[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2000, 54(6): 449-455.
- [12] Aliaskarisohi S, Hogleve M, Langlois C, et al. Single-Use System Integrity I: Using a Microbial Ingress Test Method to Determine the Maximum Allowable Leakage Limit(MALL) [J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2019, 73(5): 459-469.
- [13] Morrical BD, Goverde M, Grausse J, et al. Leak Testing in Parenteral Packaging: Establishment of Direct Correlation between Helium Leak Rate Measurements and Microbial Ingress for Two Different Leak Types [J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2007, 61(4): 226-236.
- [14] 郭涤亮, 董武军, 马骏威, 等.《美国药典》<1207>无菌药品包装系统密封性评估的介绍与解读[J].中国新药杂志, 2021, 30(10): 880-885.
- [15] 陆维怡, 蔡荣. 国内外药品包装系统密封完整性研究与保障药品质量安全的思考[J]. 中国药事, 2021, 35(7): 828-834.
- [16] 封二飞. 无菌药品包装完整性研究[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(11): 1352-1357.

(收稿日期 2021年11月18日 编辑 王雅雯)