注射剂一致性评价与无菌药品包装系统密封性创新验证

本文将重点介绍并分析检漏技术的应用，高压放电密封性检测和激光密封性检测的原理及优势——内容覆盖 3 种检漏精度验证方式的优势与劣势，以及激光检漏泄漏率速率。

文 / 曾凡云，李姝洁，李伟，朱剑平

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：200846

国家药品监督管理局于 2019 年 10 月 15 日发布了《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）》和《已上市化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价申报资料要求（征求意见稿）》两项重磅政策。《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）》第三章在生产工艺灭菌 / 无菌工艺验证方面作出了明确的规定，提出“包装系统密封性验证，方法需经适当的验证”，尤其对于无菌灌装产品，政策明确要求至少开展“直接接触无菌物料和产品的容器密封系统的灭菌验证”等多项验证，并提交验证报告，并且再次强调“包装系统密封性验证，方法需经适当的验证”。

本文作者曾云凡系楚天科技股份有限公司执行总裁；李姝洁系楚天科技中央技术研究院智能检测与视觉识别技术产品线总经理；李伟、朱剑平系楚天科技中央技术研究院智能检测与视觉识别技术产品线工程师。

随着固体制剂一致性评价的开展，注射剂一致性评价也紧随其后。无菌药品生产中有许多因素可导致药品包装容器密封性缺失，从而影响药品质量。生产质量管理规范（GMP）中明确规定无菌药品包装容器的密封性应经过验证，以避免产品遭受污染。微生物挑战法、色水法、饱和盐水法等传统验证方法，由于检测效率低、精度不高、验证过程可能直接污染药品等诸多原因，在大规模应用时受到了制约。楚天科技股份有限公司（以下简称楚天科技）研发的无损、高精度的高压放电法、激光顶空分析法，可良好应用于无菌药品包装容器密封性验证，帮助制药企业规避传统方法的弊端和风险，从而顺利通过注射剂一致性评价。

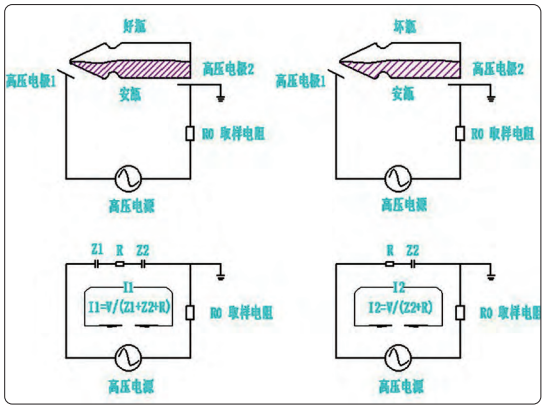

图 1 安瓿高压放电检漏原理示意图

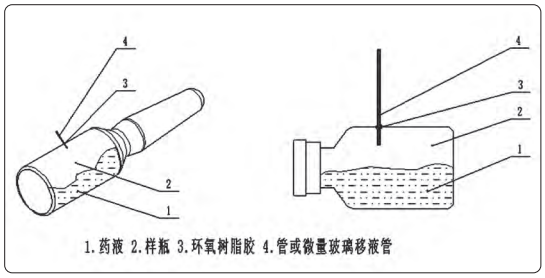

图 2 替代法示意图

高压放电法

就基本原理而言，高压放电

法是一种基于有无漏孔下容抗特性差异的一种密封完整性检测方法，在容器上加载高压电，有漏孔时电流会显著增大，此时可以通过设置阈值来判断容器密封性。

高压放电法具有无损、可靠的特点，获得《美国药典》（USP）1207 和 FDA 的认可。这项检测方法中，要求容器中的药液电导率达到 5 μS/cm，并且药品为非易燃易爆液体，适用于安瓿水针、西林瓶水针、口服液、三合一及软袋等产品的密封完整性检查。安瓿高压放电检漏原理如图 1 所示。

验证方法

（1）替代法

将管或移液管插入包装从而制成阳性对照，这一方法成本相对较低并且操作简单，但在多数情况下，管或移液管与包装周围所客观存在的缝隙，无法将其完全密封，就会形成假阳性对照。在人工操作过程中，也会存在因操作不当引起堵塞缺陷的风险。替代法示意如图 2 所示。

（2）对比法

与色水法、微生物挑战法对比验证，这一方法适用于批量对比验证，成本相对较低。其中，色水法对比验证相比微生物挑战法对比验证周期短。此外，对比验证方法主要验证高压放电法是否优于色水法，无法验证高压放电法的检测精度。

（3）微孔验证法

激光在包装上钻孔（如图 3 所示）并验证微孔当径大小，从而形成阳性对照。在验证时，可直接对阳性对照样品与阴性对照样品进行高压放电法测试。这一方法能够验证密封容器完整性，具备查找可能出现缺陷的能力，以及可以较准确地验证密封容器

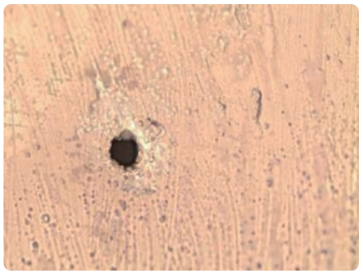

图 3 激光在包装上钻孔

完整性方法的检测最小微孔。此种方法的缺点在于：成本高，验证精度受制于激光钻孔与检测手段的最大能力。

高压放电法验证包装容器密封完整性

随着密封性检测技术的不断发展，高压放电法也越来越多地应用于生产过程中。相比色水法、微生物挑战法等传统方法，它具备以下优势：

- 零污染：检测电极与药品无直接接触，不使用染色液等液体，对药品不会产生任何污染。
- 高准确度：可检测出传统方法无法检出的超细微裂纹和微孔，检漏精度高，理论可达 0.2 μm，并可进行重复检测。
- 高安全性：加载在产品上的能量低、时间短，不会破坏产品内药液化学成分，已应用于疫苗、血液制品等高敏感生物制剂，如高蛋白制品、含有活病毒和活细胞的产品。此外，由于是微量电流，即使误触碰到电极也不会发生生命危险。
- 零破坏：实现容器的非破坏检测，根据容器不同的耐电压值，设定不同的加载电压，保护容器的自身材质。
- 高效率：既可单机生产，也可与生产线联动，实现了全自动 100% 在线对被检容器单个检测。

楚天科技的高压放电的自动检漏机，可与基于机器视觉检测的灯检机连线（图 4 所示为楚天 AILM 灯检检漏一体机），适用于安瓿瓶、西林瓶、口服液瓶的检测，全伺服控制系统，最高检测速度可达 600 瓶 /min，异物检测精度达 40 μm，检漏精度优于 0.2 μm。

激光检测法

就基本原理而言，激光检测法是一种运用 TDLAS（可调谐半导体激光吸收光谱）的激光检测技术，检测无菌制剂容器密封完整性的无损、定量方法，该方法通过测量瓶内氧气浓度信息来判断容器密封性是否缺失，尤其适用于抽真空、或者充氮气的冻干药品容器，《美国药典》（USP）1207.2 明确激光顶空分析法能够进行顶空真空度分析。TDLAS 激光检测技术原理如图 5 所示。

在冻干粉剂工艺中，无菌容器加塞前经过了抽真空或者抽真空后充氮的工艺，瓶体内部的氧气浓度接近为 0，容器和胶塞系统由于自身瑕疵或者封装、轧盖工

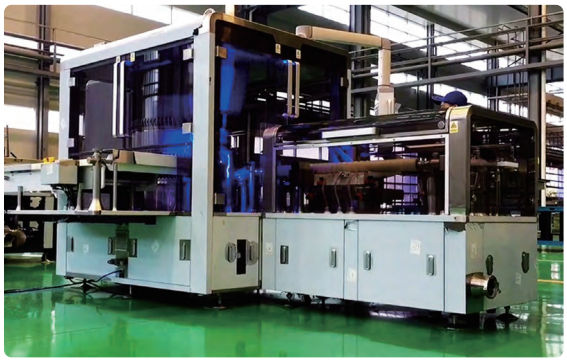

图 4 楚天科技 AILM80 型灯检检漏一体机

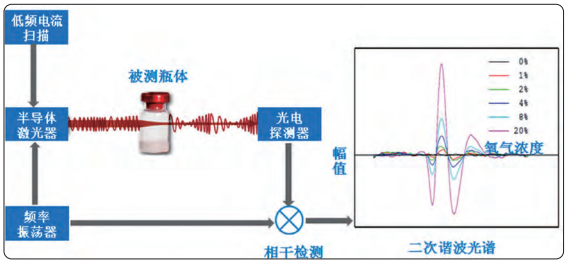

图 5 TDLAS 激光检测技术原理图

艺问题，都可能使容器内部与外界连通，从而在容器内外发生气体交换。图 6 所示为多种因素致使瓶体内氧气浓度发生变化。

容器的泄漏速率

容器泄漏速率与容器尺寸、漏孔大小以及初始顶空压力相关。当容器初始为真空时，一旦出现漏孔，由于外界大气压的作用，空气将快速逸散进入瓶体内部使内部氧气浓度增加。当容器内初始存在 1 atm 氮气时，外界气体分子只能通过扩散作用，与瓶体内部氮气发生交换，最终达到动态平衡，瓶内外氧气浓度均为 20.9%。

美国药物协会（PDA）文件的一张图片，显示了 1 mL 安瓿瓶初始 1 atm 氮气下不同漏孔氧气浓度的变化（如图 7 所示），可以看出 4.38 μm、10.75 μm 和 14.04 μm 的漏孔，经过约 1 天（1 440 min）后瓶体内部氧气浓度达到约 20.9%，瓶内外气体达到动态平衡，此时瓶体完全泄漏。

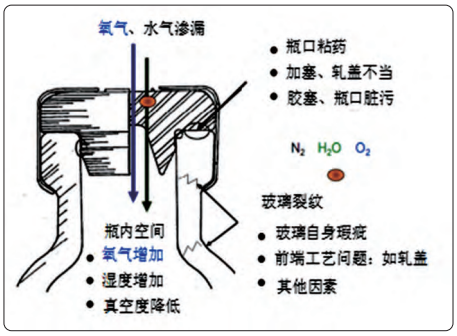

图 6 多种因素致使瓶体内氧气浓度发生变化

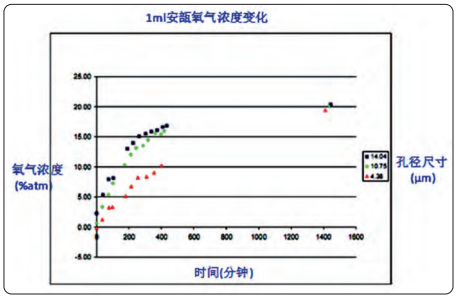

图 7 1 atm 氮气下 1 mL 安瓿不同漏孔泄漏速率

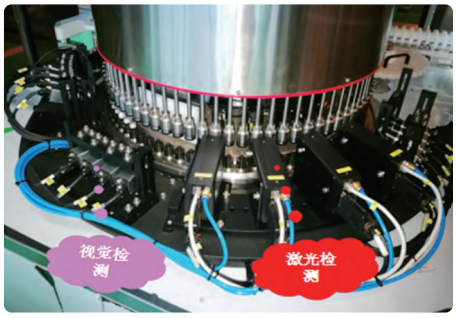

图 8 激光检测与视觉检测相融合

激光顶空分析法验证包装容器密封完整性

目前，国内制药企业大多采用破坏性方法来测量真空度或氧气浓度，来实现对冻干药品密封完整性的验证。而显然，破坏性检测只适用于少量药品抽检。因为，当药品生产达到一定量时，总会有漏气药品产生；甚至在应用中发现胶塞与瓶体匹配不严时，瓶体送出冻干机至铝塑盖轧盖前，造成大量药品漏气，采用抽检方法显然不能解决这类问题。因此，此时需要采用激光顶空分析实验室检测仪和在线检测设备来监控冻干药品的密封完整性。

在实验室检测仪方面，可根据泄漏检测模型，通过激光法轻易地判断瓶体的泄漏情况。如果测得瓶体内部含有一定量的氧气浓度，可以放置一段时间进行再次测量，比如在 0、3、6、9 个月分别测量，真正实现货架期药品的监控。通过使用在线顶空分析方法来检测每支药瓶的密封性，在线激光顶空分析设备最快速度可达 600 瓶 /min，根据不同的瓶体直径最低浓度限可检至 2%，且可与视觉检测相融合（如图 8 所示）。

结论

水针产品密封性检测建议采用高压放电检测技术，可以达到优于 0.2 μm 的精度，其精度验证方法采用微孔验证法最可行。冻干类产品密封性检测建议采用激光检测技术，其检测最低氧气浓度可达到 2%。

灭菌 / 无菌工艺验证

对于终端灭菌药品，至少进行并提交以下验证报告：

- 药品终端灭菌工艺验证；
- 直接接触药品的内包材的除热原验证或供应商出具的相关证明资料；
- 包装系统密封性验证，方法需经适当的验证；
- 保持时间（含化学和微生物）验证。

对于无菌灌装产品，至少进行并提交以下验证报告：

- 除菌工艺的细菌截留验证；
- 如不采用过滤除菌而采用其他方法灭菌，提供料液 / 大包装药的灭菌验证；
- 直接接触无菌物料和产品的容器密封系统的灭菌验证；
- 直接接触产品内包材的除热原验证或供应商出具的相关证明资料；
- 无菌工艺模拟试验验证，并明确试验失败后需要采取的措施；
- 包装系统密封性验证，方法需经适当的验证；
- 保持时间（含化学和微生物）验证。