

ОБЗОР МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕРМЕТИЧНОСТИ УПАКОВКИ ТРАССИРУЮЩЕЙ ЖИДКОСТЬЮ

В современной фармацевтической промышленности необходимо подтверждать целостность первичной упаковки. Для стерильных лекарственных средств это требование напрямую влияет на качество и гарантирует сохранение стерильности содержимого. А для нестерильных лекарственных средств – это хорошая практика как с точки зрения надлежащего хранения (герметичная первичная упаковка обеспечивает лучшую защиту от окружающей среды в течение срока годности), так и с точки зрения маркетинга.

До выбора метода определения герметичности первичной упаковки (в основном для стерильных лекарственных средств) необходимо ответить на вопросы, перечисленные ниже:

- Что именно (какой вид брака) мы хотим найти с помощью метода?
- Как интерпретировать полученные результаты (выявленный брак – это действительно брак, и нет ли брака в хорошей продукции?)
- Как доказать инспектору, что полученные результаты гарантируют целостность упаковки всей серии, всех произведенных серий и, соответственно, стерильность содержимого обеспечена на достаточном уровне?

Ответы на эти вопросы помогут определиться с выбором метода тестирования, с подбором оборудования, с анализом рисков для определения соотношения стоимости контроля и риска получения нестерильной продукции по причине негерметичности упаковки.

Однозначного ответа и указания на наиболее эффективный и дешевый метод для промышленности нет. Но в поиске ответа весьма полезны обновленная в 2019 году статья 1207 USP «Стерильный продукт – введение в оценку целостности упаковки» («Sterile product – package integrity evaluation introduction»), а также подразделы данной статьи:

- 1207.1. Целостность упаковки и выбор метода тестирования (Package integrity and test method selection);

- 1207.2. Методы проверки герметичности упаковки (Package integrity leak test methods);
- 1207.3. Методы испытаний качества целостности упаковки (Package seal quality test methods).

В данной статье методы оценки целостности упаковки делятся на две основные группы: вероятностные и детерминированные.

К вероятностным методам относятся:

- тест с микробной нагрузкой;
- применение трассирующих жидкостей (например, красителя);
- пузырьковые тесты;
- применение трассирующего газа (с обнаружением утечки с помощью газоанализатора).

К детерминированным методам относятся:

- проверка электрической проводимости и емкостного сопротивления;
- лазерный анализ свободного пространства упаковки;
- испытание на гидравлическое давление или вакуумирование;
- использование индикаторного газа (вакуумный режим);
- массовая экстракция (испытание первичной упаковки на утечку путем извлечения ее содержимого).

Детерминированные методы (в отличие от вероятностных) являются: воспроизводимыми, чувствительными, высокоинструментальными (выполняются с помощью точных измерительных приборов), они требуют минимальной подготовки тестового образца или подготовительных действий, имеют низкий риск ошибки, а их результаты имеют количественное выражение.

Детерминированные методы (по сравнению с вероятностными) значительно дороже, требуют квалификации оборудования и валидации методик тестирования.

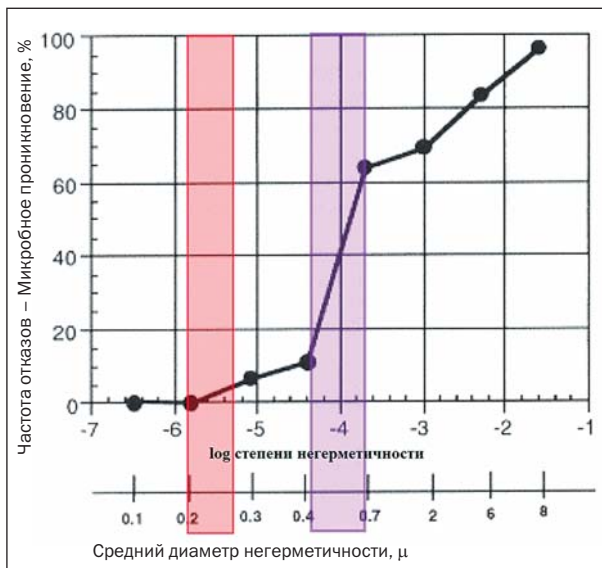


Рис. 1. График зависимости числа отказов (случаев проникновения микроорганизмов) от среднего размера негерметичности

Для того чтобы понять, почему вероятностные методы являются низкоточными и сопряжены с высоким риском получения ошибочного результата, полезно рассмотреть график зависимости количества отказов (случаев проникновения микроорганизмов) от среднего размера негерметичности (рис. 1) [2]. С учетом того, что диаметр большинства бактерий превышает 0,22 мкм, рейтинг стерилизующего фильтра также принят на уровне 0,22 мкм.

Тестирование через стенку закрытого стеклянного флакона для отверстия диаметром от 0,1 до 10 мкм (размер определяется с помощью гелиевой масс-спектрометрии). Микробиологический контроль выполнен путем погружения флакона в жидкую среду с индикаторным микроорганизмом при условиях:

- в водяную баню при температуре 60 °C на 2 часа, затем при температуре 25 °C на 1 час;
- на 24 часа при атмосферном давлении.

Для разработки метода контроля важно создание (или выбор) контейнеров для «положительного контроля», то есть определение того, что является маркером «неприемлемости» или несоответствующего результата.

В методах тестирования целостности укупорки контейнера (*Container Closure Integrity – CCI*) используются контейнеры для положительного контроля, также называемые «артефактами утечки». Положительный контроль полезен для разных целей, а также на разных этапах тестирования и разработки методов, а именно:

- проектирование и разработка контейнера;
- разработка методики испытаний;
- определение уровня чувствительности к разного рода утечкам;
- определение пределов обнаружения;
- валидация метода испытаний;
- подтверждение соответствия системы уровню чувствительности к различным типам утечек;
- испытания контейнеров на стабильность их свойств;
- разработка параметров технологического процесса для контроля качества тары.

Выявление негерметичности на реальных первичных упаковках является ценным положительным контролем при валидации метода. Негерметичности упаковок реальных продуктов имеют ограниченный срок хранения (в зависимости от срока годности конкретного лекарственного средства с дефектом).

Негерметичные образцы лучше всего использовать для проверки метода в реальных условиях, чтобы лучше охарактеризовать его способность обнаруживать фактический брак на реальном продукте и с целью адаптации или доработки метода проверки на герметичность. Для этого очень важны определение возможных реальных дефектов и подбор положительного контроля для выбранного метода тестирования на герметичность.

Рекомендации по выбору положительного контроля

Виды положительного контроля следует выбирать с учетом:

- а) вида первичной упаковки;
- б) метода тестирования;
- в) применения результатов тестирования на стадии жизненного цикла продукта.

Целью положительного контроля должно быть определение диапазона размеров дефектов реальной первичной упаковки и может быть определение перечня видов возможных дефектов и предполагаемого предела обнаружения для выбранного метода.

Типы смоделированного положительного контроля

Статья 1207.1 USP описывает типы дефектов, как «положительный контроль, представляющий реалистичные дефекты упаковки». Вместе с приведенными примерами она подтверждает, что выбранный метод может не обнаруживать точно некоторые типовые дефекты в упаковке, поэтому следует подобрать альтернативный метод.

Для создания моделируемых дефектов (отверстий) используют:

- а) стеклянные микропипетки;
- б) проволоку;
- в) лазер.

Доступны стеклянные микропипетки диаметром от 0,1 мкм до 10 мкм. Главное преимущество стеклянных микропипеток перед лазером и проволокой – это способность создавать дефекты относительно постоянного малого размера. Использование стеклянной микропипетки считается способом создания коротких микроканалов небольшого диаметра – 5 мкм и меньше (диаметры менее 2 мкм не являются идеально круглыми в сечении).

Проволока из нержавеющей стали (обычно диаметром 50 мкм и более) используется для моделирования дефектов термосварки.

Лазер с различной длиной волны при воздействии на поверхность контейнера генерирует локализованное тепло, плавя материал, и создает отверстие в стенке первичной упаковки. Лазерное сверление создает на стенке контейнера дефекты с эквивалентными размерами 2 мкм и более.

Исторически сложилось так, что отдается предпочтение вероятностным методам контроля негерметичности. Наиболее широко применяется метод с использованием трассирующих жидкостей (в частности, раствора метиленового синего 0,1 %), несмотря на то, что данному методу уже более 50 лет, и он признан морально и технологически устаревшим.

В USP есть статья 381 «Эластомерные укупорочные материалы для инъекционных лекарственных средств» («Elastomeric closures for injections»). Аналогичная статья есть и в Европейской фармакопее, предлагающая метод для тестирования самогерметизации пробки после

10 прокалываний иглой. Метод состоит в погружении 10 флаконов, заполненных водой до номинального объема, в раствор метиленового синего 0,1 % и вакуумировании при давлении -27 кПа на протяжении 10 мин и последующей выдержке на 30 мин после сброса вакуума до атмосферного давления. Содержимое флаконов не должно иметь голубого оттенка.

Метод тестирования самогерметизации укупорочного материала нельзя применять напрямую к тестированию целостности первичной упаковки, но данный метод может стать отправной точкой для разработки методики тестирования и выбора критериев приемлемости. Нужно подчеркнуть, что самогерметизация пробки после прокалывания должна обеспечивать целостность флакона при разнице давления -27 кПа (0,27 бар) при времени выдержки не менее 10 мин. Также не следует забывать, что часто в инструкции указывается срок хранения (например, 1 сутки или 14 суток после первого прокалывания).

Данное значение вакуума, вероятно, предложено в связи с тем, что его недостаточно, чтобы вырвать пробку, закатанную алюминиевым колпачком. Логично, что ограничение по давлению будет применимо и к наполненным шприцам, и к картриджам. А для запаянных стеклянных ампул и полимерных флаконов ограничением будет уровень вакуума, при котором трассирующий раствор закипает. Для водного раствора при температуре 17,2 °C это 2 кПа, при температуре 28,64 °C – 4 кПа абсолютного давления (или -98 кПа и -96 кПа относительного давления, соответственно) [3].

Х. Вольф и др. в журнале «Фармацевтическая наука и технология» Ассоциации парентеральных лекарственных препаратов (PDA) (Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 63, 2009, стр. 489–498) описал тестирование наполненных шприцев в данных условиях. Негатив-

Чистые Помещения и технологические среды

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Архив
журнала**
2002-2021
Электронная версия

Уважаемые читатели!

Работа с электронным архивом журнала позволит сократить время на поиск важной информации, подбор материалов единой тематики и подготовку аналитических обзоров

Приобрести CD-диск

Вы можете через редакцию журнала и региональные подразделения Группы компаний ВИАЛЕК



ным контролем служили шприцы без отверстий, позитивным – шприцы с отверстиями размером 5 мкм, 10 мкм и 15 мкм, созданными при помощи лазера.

Три оператора, выполнявшие контроль, были квалифицированы на способность различать голубой оттенок водного раствора метиленового синего с концентрацией 0,2–0,5 ppm (*part per million* – одна часть на миллион). Полученные результаты для разных условий были сведены в таблицы 1, 2 и 3 [2]. (См. таб. 1)

Аналогичные результаты были получены при тестировании согласно Приложению С ISO 8362-5 (30 мин под вакуумом -25 кПа, затем 30 мин при атмосферном давлении). (См. таб. 2)

В негативном контроле при выдержке в условиях более глубокого вакуума (на уровне -37 кПа) в течение 30 мин, а затем при атмосферном давлении 30 мин операторы заметили голубой оттенок жидкости в шприцах [2]. Это подтверждает теорию, согласно которой такое давление влияет на конструкцию шприца, что приводит к проникновению трассирующей жидкости. (См. таб. 3)

Согласно результатам, приведенным в таблицах 1 и 2, методом трассирующей жидкости

Таблица 1

Результаты контроля наполненных шприцев в соответствии со статьей 381 USP

Тестируемый образец	Инспектор 1	Инспектор 2	Инспектор 3
Негативный контроль	Нет	Нет	Нет
	Нет	Нет	Нет
	Нет	Нет	Нет
	Нет	Нет	Нет
	Нет	Нет	Нет
5 мкм	Нет	Нет	Да
	Нет	Да	Да
	Нет	Да	Да
	Нет	Нет	Нет
	Нет	Нет	Да
10 мкм	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Нет	Нет	Да
	Нет	Нет	Нет
15 мкм	Нет	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да

Нет – оператор не увидел голубой оттенок
Да – оператор увидел голубой оттенок

можно определить негерметичности со средним диаметром 10 и более микрон. При этом, исходя из графика зависимости числа отказов (случаев микробного проникновения) от среднего размера негерметичности (рис. 1), это повышает вероятность микробиологического загрязнения почти до 100 %.

Таблица 2

Результаты контроля наполненных шприцев по методу ISO 8362-5

Тестируемый образец	Инспектор 1	Инспектор 2	Инспектор 3
Негативный контроль	Нет	Нет	Нет
	Нет	Нет	Нет
	Нет	Нет	Нет
	Нет	Нет	Нет
	Нет	Нет	Нет
5 мкм	Нет	Нет	Нет
	Нет	Нет	Да
	Нет	Да	Да
	Нет	Нет	Да
	Нет	Нет	Нет
10 мкм	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Нет	Нет	Да
	Нет	Нет	Нет
15 мкм	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да

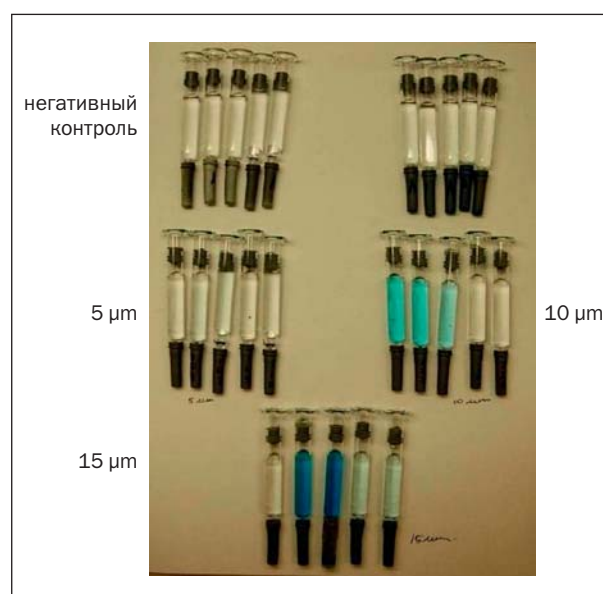


Рис. 2. Образцы после тестирования согласно статье 381 USP – с использованием раствора метиленового синего 0,1 % [2]

Таблица 3

Результаты контроля наполненных шприцев модифицированным методом (30 мин при вакууме -37кПа и затем 30 мин при атмосферном давлении)

Тестируемый образец	Инспектор 1	Инспектор 2	Инспектор 3
Негативный контроль	Нет	Да	Нет
	Нет	Да	Нет
	Нет	Нет	Да
	Нет	Да	Да
	Да	Нет	Нет
5 мкм	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
10 мкм	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
15 мкм	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да
	Да	Да	Да

Итак, можно заключить, что данный метод способен обнаружить только достаточно крупные сквозные отверстия с круглым сечением, которые, вероятно, приведут к микробиологическому загрязнению содержимого, но это не значит, что метод нельзя применять. Возможность его применения, как и любого другого метода тестирования, должна базироваться на анализе рисков. Следует проанализировать все перечисленные ниже факторы риска.

- Какой вид брака возможен для данной продукции? Отверстия с круглым сечением встречаются крайне редко, в основном это микротрещины шириной до 0,2 мкм и длиной 0,5–5 мм (500–5 000 мкм). Это подтверждает более, чем 15-летний опыт проведения теста с наполнением питательными средами (*Media Fill Test* – MFT) автором данной статьи: более 80 тестов MFT показали, что в ампулах с окрашенной трассирующей жидкостью после инкубирования не было роста бактерий.
- Какова вероятность поступления негерметичной первичной упаковки или возникновения брака в ходе наполнения и последующей запайки либо другого способа герметизации?

Здесь нужно рассмотреть влияние механических и термических воздействий (например, при стерилизации).

- В каких условиях будет храниться продукция? В вышеуказанном примере тестирования это внешняя жидкая среда с микроорганизмами, а в реальных условиях продукция не хранится в «бульоне с микроорганизмами».
- Каковы параметры проведения контроля герметичности? Например, исходя из уравнения Бернули [5]:

$$\rho \cdot v^2 / 2 + \rho \cdot g \cdot h + p = \text{const}, \quad (1)$$

где ρ – плотность жидкости, кг/м³; v – скорость истечения жидкости, м/с; g – ускорение свободного падения, м/с²; h – высота столба жидкости над отверстием, м; p – давление над жидкостью, Па.

В нашем случае пренебрежем высотой столба жидкости над отверстием, т.е. $h = 0$ м, а p (давление над жидкостью) будет равно разнице давления внутри контейнера (атмосферное) и снаружи (ниже атмосферного за счет вакуумирования). В итоге формула примет вид:

$$v = (2 \cdot p / \rho)^{0,5}, \quad (2)$$

поскольку объем проникновения жидкости за время t через отверстие диаметром d равен:

$$V = Q \cdot t = S \cdot t \cdot v = (\pi \cdot d^2 / 4) t \cdot (2p / \rho)^{0,5}, \quad (3)$$

где Q – объемное проникновение трассирующей жидкости, м³/с; V – объем проникновения трассирующей жидкости, м³; t – время теста, с.

Данное уравнение не учитывает капиллярный эффект жидкости, ее поверхностное натяжение и другие факторы, но позволяет понять, что на объем проникновения трассирующей жидкости прямо влияют диаметр отверстия d , количество отверстий, разница давлений p , время t . Также влияет плотность жидкости (но примем, что она одинакова для всех тестов).

В вышеуказанном тесте операторов квалифицировали на способность различать оттенок раствора метиленового синего с концентрацией 0,2-0,5 ppm, т.е. 0,1 %. Для шприца объемом 1 мл это означает проникновение 0,2-0,5 мкл раствора метиленового синего. Например:

- если диаметр отверстия будет не 10 мкм, а 0,2 мкм (т.е. в 50 раз меньше), то объем проникшей трассирующей жидкости за это же

- время уменьшится в 2 500 раз (в формуле (3) размер диаметра отверстия в квадрате);
- если разница давления будет в 4 раза выше, то объем проникшей трассирующей жидкости увеличится в 2 раза (в формуле (3) давление в степени 0,5);
 - если время теста увеличить в 10 раз, то объем трассирующей жидкости увеличится в 10 раз.

Кроме того, концентрация метиленового синего в трассирующей жидкости при том же объеме проникновения в контейнер приобретет голубую окраску быстрее при большей концентрации. Это не вытекает из формулы прямо, но логически объяснимо.

Тестирование целостности первичной упаковки при помощи трассирующей жидкости, в частности раствора метиленового синего, не позволит значительно снизить риски микробного загрязнения продукции при наличии негерметичности, но поможет определить грубые ошибки и проблемы, которые могут возникнуть в процессе изготовления первичной упаковки, ее транспортировки и подготовки, а также выявить проблемы герметизации, а именно запайки стеклянных, полимерных контейнеров или укупорки и герметизации системы флакон/эластомерная пробка.

Для более точного тестирования на герметичность в промышленных условиях существуют

методы с использованием встроенных в линию машин, проверяющих контейнеры первичной упаковки на герметичность. К такой проверке относятся детерминистические методы, примеры которых указаны выше. Широкое применение для проверки герметичности на линии получили машины, использующие метод выявления поврежденных контейнеров по электропроводимости. Но эти машины имеют определенные ограничения по электропроводимости продукта в контейнере (для диэлектриков данный вид тестирования не применим).

Список литературных источников

1. PDA. Technical Report No. 86 Industry Challenges and Current Technologies for Pharmaceutical Package Integrity Testing.
2. CCI Overview and USP 1207 Guidance February 2021 https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/AAPS/bfc3a388-f31c-452f-88fd-941c2a445a10/UploadedImages/Discussion_Groups_/2021AAPSCaliforniaChapter_Zecchin.pdf.
3. <https://himya.ru/temperatura-kipeniya-vody-pri-razlichnom-davlenii.html>.
4. ISO 8362-5:2016 Емкости для инъекционных лекарственных средств и принадлежности к ним. Часть 5. Пробки для инъекционных флаконов, подлежащих сублимационной сушке.
5. https://ru.wikipedia.org/wiki/Закон_Бернулли.
6. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 63, 2009, стр. 489–498. ■



научно-практический журнал
www.cleanrooms.ru

Чистые Помещения и технологические среды

тел. +7 495 269 0285,
+38 044 228 2764
e-mail: info@vialek.ru

2022

Рекомендации профессионалов
Аналитические обзоры
последних изменений

Издательский проект
Группы компаний ВИАЛЕК

