

终端灭菌的挑战

一旦能够耐受所需的温度，则必须对注射药物进行终端灭菌来达到所需的无菌水平——然而，灭菌过程的不同参数设定取决于药品和初级包装，这给制药厂商带来了各种挑战。因此，与了解何种容器和产品适合哪种灭菌过程的经验丰富的伙伴合作至关重要。

文 / Thomas Ofenböck, Christian Dallner

无菌注射剂的种类多样，仅通过观察包装形状和大小无法做到准确识别生产过程中所采用的工艺。无菌制剂的生产过程也极为复杂，包括从开发、测试、批准解决方案，到选择正确的初级包装、定义、验证灌装及封合参数的一系列过程。无论是注射器中的肝素制剂，还是袋装或瓶装的输液剂，所有形式的注射剂都对液体内容物的无菌性提出了很高的要求，即杀灭任何潜在的微生物污染物。灌装完成并不意味着整个过程的结束。因此，初级包装容器中的产品还需要进行最后一个步骤，以确保制剂的无菌性。监管机构的要求是，在活性成分允许的情况下，需对注射用产品进行最终灭菌，避免因人为干预而造成进一步的污染，从而确保产品和患者的安全。

初级包装：日益严峻的挑战

对于初级包装而言，玻璃容

本文作者 Thomas Ofenböck 系星德科公司 USA/CA/MEA 区域销售经理，Christian Dallner 系星德科公司产品及市场推广经理。



灭菌过程的不同参数设定取决于药品和初级包装，这给制药厂商带来了各种挑战

器能够耐受达到最终无菌保证水平 (SAL) 所需的温度。尽管塑料容器对制药厂商越来越有吸引力，但它们在终端灭菌方面面临着巨大的挑战。有些灭菌过程采用了接近材料熔化的温度来缩短整体灭菌时间。另外，在终端灭菌过程中，一些容器面临破裂、卷曲或失去稳定性的风险。这些潜在的负面影响将会在产品的最终验证过程中给制造商带来长时间的延迟和额外的成本损失。因此，为所有药品和容器找到合适的终端灭菌方法至关重要。

灭菌过程是整个药品生产过程中最关键的环节之一，整个过程必须严格控制，以确保产品符合预期质量，工艺符合生产质量管理规范 (GMP) 要求和无菌保证。在药物开发过程中，可通过测试来确定每种产品所需的灭菌条件。制药厂商必须为每一种具体的药物匹配正确的工艺。因此，他们需要回答的问题是多方面的。

定义最佳流程

在不损害对温度敏感的药物和容器的前提下，允许设置的最

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：210958

高灭菌温度是多少？产品在灌装和灭菌过程中能够稳定保持的时间是多久？初级包装采用哪种材料才最为合适？什么才是保持容器稳定性的压力条件？这一系列与工艺参数有关的问题，都需要通过灭菌测试得到想要的答案。从辅助压力到装载流程，以确保药品安全。

终端灭菌需要根据制药需求来准确定制。根据药物和批准的程序，可采用不同的工艺来保持容器的完整性，并确保灌装成分的无菌和完整。行业中最为常见和首选的方法如下：

真空蒸汽工艺

真空蒸汽灭菌通常用于固体和多孔设备的灭菌过程，也可用于密闭容器（如预灌装安瓿）的终端灭菌。剩余的空气将从压力容器中完全排出，确保了饱和蒸汽能够均匀地渗透到多孔物品（如软性胶塞等）的微小空腔中。之后会采用纯蒸汽对其进行加热和灭菌。根据装载的形式，通过真空干燥或夹套冷却步骤完成整个过程。这使得真空蒸汽灭菌适用于任何耐压力和耐真空的封闭容器中。

蒸汽-空气混合工艺

在被灭菌物体外部应用蒸汽-空气混合物工艺可以实现被灭菌物体内部和外部环境之间的压力平衡。蒸汽-空气混合工艺特别适用于开放、半密封和完全封闭的容器，如西林瓶和预充注射器，以及单层和多层袋。以这种方式进行灭菌，直到循环结束时，被灭菌物体依然干燥。蒸汽由压力容器内的风机保持循环流向，同时为加热和灭菌提供能量；内部热交换器在冷冻水的作用下，则提供了必要的冷却。辅助压力可根

据需要进行调整，以防止容器在整个循环过程中变形、破裂以及产生胶塞移动。

热水淋浴工艺

对于体积较大的容器（如 IV 溶液袋），可以使用高温水浴进行终端灭菌。正如工艺名称所描述的那样，在整个工艺过程中不断循环地用热水喷淋容器。符合美国食品药品监督管理局（FDA）要求的热交换器应置于压力容器一旁，对其加热和冷却。快速加热和冷却循环将温度敏感产品的热负荷降至最低。这种热水淋浴方法常用于不同批量大小的封闭容器。

验证准备

在验证方面，进行包括装载模式、温度、压力、加热和冷却爬坡量产等关键工艺参数在内的预试验是关键。根据容器数量和复杂程度，试运行过程可能仅为几个小时，也可能持续数天。它们精确地描绘了不同产品所需的灭菌过程——如果对此抱有疑问，它们还能进一步判定新产品或初级包装材料是否可以进行灭菌。制药和包装制造商不仅能够得到广泛的文件和实际操作指导，这些测试也为他们进一步优化产品和灭菌工艺提供了重要的指示。

制药厂商在确定了灭菌工艺后，需要对其进行验证。根据溶液的性质及其微生物生长的趋势可知，溶液保持稳定的时间变化很大，在某些情况下，必须将其保持在最低限度。在既定的压力下，灭菌温度必须在规定的时间内达到并在各个角落保持恒定。此外，验证还包括灭菌过程的有效性，即是否达到预期的无

菌保证水平。

重新定义现有工艺

对于已批准的药物，通常已经定义了所需的灭菌程序。在这种情况下，重复测试可为其提供需要调整的变量以及其他有价值的信息，进一步优化流程和周期时间。这同样适用于容器。针对容器的特性和潜在的问题，制造商可对其进行详细的分析，以获得优化包装的重要信息。如有计划对生产进行扩张，可通过综合测试对负载能力进行评估，这将有助于定义合适的设备尺寸。

如果仍未确定相关的程序和参数，试运行则可作为一种“压力测试”，用以回答有关灭菌性、包装质量以及最适用的程序等问题。在确认证验过程中节省的时间和精力，将帮助制造商加速其产品的市场投放。即使测试结果不理想，也不会影响生产。相反，包装供应商和药品制造商可以更加有的放矢，并加快各自产品的进一步开发。

专业知识是关键

星德科的子公司 Schoeller-Bleckmann-Medizintechnik (SBM) 拥有全球制药终端灭菌领域长久的经验和一流设备。SBM 的成功始于 1972 年在奥地利的特尼茨获得了蒸汽-空气混合工艺的专利和大容量灭菌柜的生产。从那时起，SBM 已发展成为真空蒸汽、蒸汽-空气混合物或热水淋浴灭菌的主要供应商之一。基于在高压灭菌技术方面的丰富经验，该公司于 2018 年扎根冻干设备领域，以充分利用其在工艺和 GMP 知识以及设计质量方面的能力，为用户提供更高质量的冻干设备。