

预充式注射器的终端灭菌

终端灭菌标志着药物填充过程的结束——药物及原包装材料的敏感程度影响着最终的灭菌效果，企业需重视这一过程，尤其是对于预充注射器来说。本文梳理了在产品 and 灭菌方法方面企业必须考虑的相关要求，以及如何有效地规避风险。

文 / Thomas Ofenböck, Christian Dallner

在 对液体药品进行终端灭菌时，需要考虑的因素有很多。为确保剂量的准确性及注射过程的顺利进行，在进行热处理时，应避免对药品及其包装造成任何性质的影响。由于药物、包装材料和物理因素之间复杂的相互作用，预充式注射器的终端灭菌对产品和灭菌过程的要求非常高，这给制药企业带来了诸多挑战。

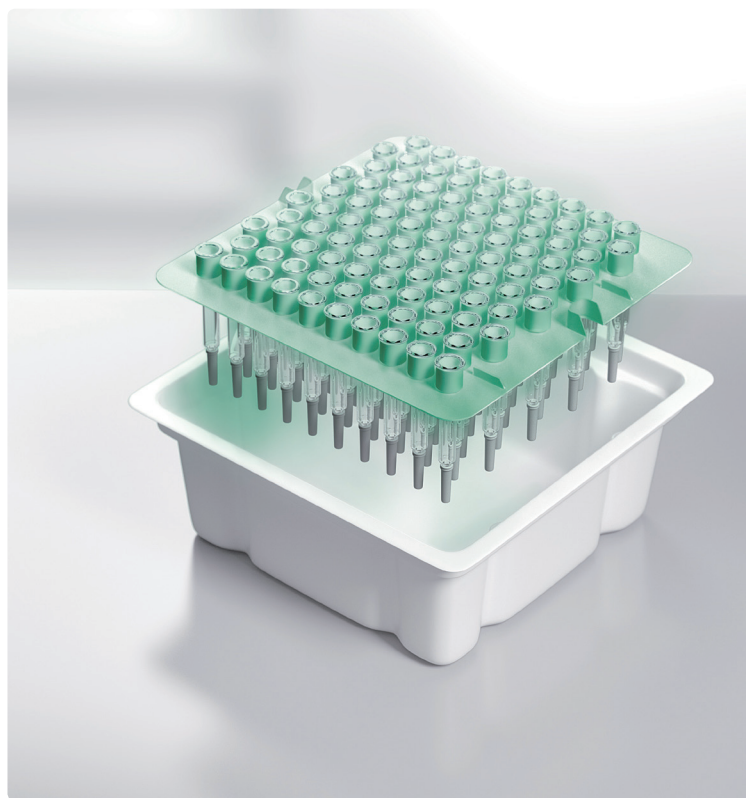
PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：211246

工艺过程

第一个挑战在于如何选择合适的灭菌方法。热水淋浴法通常用于不同批量的密闭容器中，但这种方式对于需要干式出料的产品而言并不适用。因此，蒸汽/空气混合灭菌法脱颖而出，成为了预充式注射器灭菌的首选。这种灭菌方式由星德科（Syntegon）的子公司 Schoeller-Bleckmann-Medizintechnik（SBM）于 20 世纪 70 年代初开

本文作者 Thomas Ofenböck 系星德科美国、加拿大及中东地区区域销售经理，Christian Dallner 系星德科产品及市场推广经理。



预充式注射器的终端灭菌对产品和灭菌过程的要求非常高，这给制药企业带来了诸多挑战

发出来，之后便成为其产品集的重要组成部分。

蒸汽/空气混合灭菌的核心在于无菌过滤压缩空气与纯蒸汽的特殊组合。在整个灭菌过程中，通过高功率离心风机和相应的空气挡板，无菌过滤压缩空气

和纯蒸汽在灭菌产品周围循环。容器外部的蒸汽/空气混合物则保证了内外环境之间的压力平衡。灭菌周期主要由以下三个不同的阶段组成。

第一阶段：加热

当灭菌室装满注射器时，压

力容器的门随之关闭，预示着加热阶段即将开始。这时，纯蒸汽和无菌过滤压缩空气会被引入到灭菌室内，与此同时，风扇开启，以确保纯蒸汽和压缩空气的循环与混合。随着温度到达临界值，灭菌阶段由此开始。

第二阶段：灭菌

整个灭菌过程将持续 15 min，产品温度始保持在 121 °C 或 250 °F。这一阶段同样适用于其他过程，例如，产品需要在较高或较低温度下进行灭菌。后者的应用场景主要分为两种，一是对温度敏感的产品；二是需要用低温保持包装完整性的产品。在这种情况下，可以相应地调整灭菌过程的持续时间。

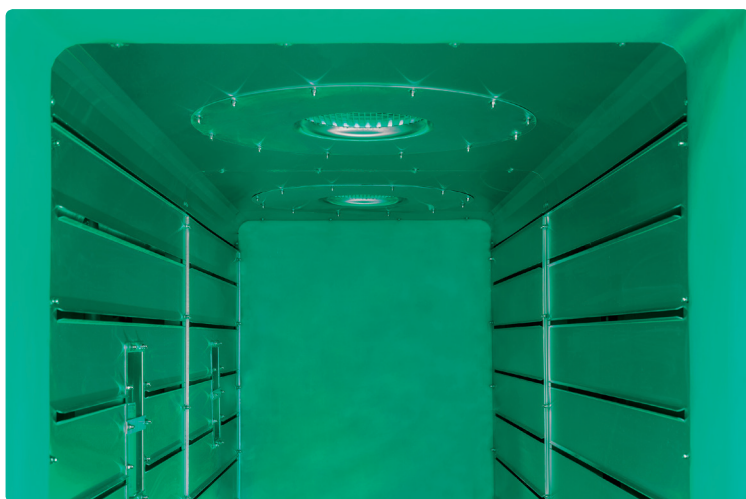
第三阶段：冷却

在最终阶段，需将灭菌器的整个负载重新冷却至卸载温度。这一过程将会使用到热交换器组件——该组件位于灭菌室内，冷却介质为冷冻水。在冷却阶段，蒸汽/空气混合物逐渐变干，最终实现整个灭菌批次所需的干燥卸载。

辅助压力的重要性

对于终端灭菌而言，在不同阶段使用无菌过滤压缩空气以实现压力叠加的能力尤为重要。在灭菌过程中，负载容积的变化需要辅助压力来进行平衡。

尽管包装材料遇热膨胀，但容器的容积几乎没有变化。这种情况会以温度升高的形式增加能量，进而增加注射器内的压力。这个时候就需要有足够的支撑压力来确保容器的完整性和尺寸的稳定性。支撑压力可进行单独调节，以防止变形、容器破裂和塞子移动。



当灭菌室装满注射器时，压力容器的门随之关闭，预示着加热阶段即将开始

挑战一：胶塞移动

不同于西林瓶，预充式注射器的塞子顶部不设有铝盖，无法对其进行机械固定——正是由于这一点，造就了预充式注射器终端灭菌的独特性。一旦辅助压力设置不准确，将使塞子的运动无法控制；在最坏的情况下，甚至会破坏容器的密封性。胶塞的位置发生偏移或扭曲都会导致密封圈密封性缺失，所带来的严重后果是注射器不再处于无菌状态。一般来说，注射器中的气泡越小，内部压力越高。在这种情况下，建议对压力容器进行高压设计，以增加产品上的支撑压力。

影响胶塞移动的其他因素包括注射器本身的稳定性、材料、胶塞的尺寸与高度、胶塞和注射器的硅化率以及灌装量等。对此，可采用少量注射器进行灭菌试验，用于评估产品和注射器特定组合的所有影响因素。必要时，在试运行期间可对注射器进行影像记录，通过录制的影像分析灭菌过程中不同因素对实验的影响。

挑战二：装载模式

一种适当的装载模式对成

功实现终端灭菌至关重要。注射器可以以不同的方式排列和就位。无论是单独排列、散装，还是使用到铁丝筐、泡罩或纸箱包装——灭菌柜的装载在很大程度上取决于特定的客户理念以及注射器的几何形状。在一些制药厂，还可以见到支架。随着注射器装载自动化理念的日益提高，必须对每一个生产商的总体条件和限制条件进行综合考虑。

在这里，需要考虑的一个关键点是：必须始终保持蒸汽/空气混合物的流动，且必须满足高效和安全灭菌以及达到所需干燥度等所有要求。

经验和专业知识是关键

预充式注射器终端灭菌的配方和灭菌柜的配置应精确匹配每种特定容器。这需要对灭菌过程有精确的认识。在不具备成功经验条件下，可通过试验的方式加以确定，尤其是对于新产品或产品与注射器的新组合。星德科子公司 SBM 可提供高度灵活的研发灭菌柜，用以开发配方和配置适当的灭菌设备。