

以灵活的方式灌装西林瓶、注射器和卡式瓶

合同制造商伯克希尔无菌制造公司（Berkshire Sterile Manufacturing, BSM）成功提升了灌装能力——5家公司将他们的专业知识结合在一起，共同开发了一条灌装线。该灌装线既可以处理散装的玻璃容器，也可以处理即用型（RTU）的玻璃容器。

文 / M.A. Manja Wühr

2021年，伯克希尔无菌制造公司（BSM）投资约2000万美元扩大其生产能力，投资内容包括建立额外的实验室和储存区。不仅如此，BSM公司还将洁净室系统扩大了一倍，为配备冷冻干燥机的新灌装系统提供了足够的空间——这一新系统是全自动的、基于隔离器，而且非常灵活。

BSM想要建造一条灌装线，每批次的产能为60 000单位，用于灌装西林瓶（散装或RTU包材内的）、注射器和卡式瓶。灌装线还应具有每批处理35 000个10R小瓶的冷冻干燥能力，并配备有用于生产即用型（RTU）包材的主动净化系统。首先，BSM评估了当地的合作伙伴，并委托Colanar提供灌装机、Genesis提供封盖机、IMA提供冷冻干燥机，最后，再委托Sterne提供所需的其他设备和隔离器，并使用Claranor基于紫外线辐射技术制造的用于RTU包材的机器人管道净

化系统（RTDS2），以完备生产线并将所有设备集成到统一的交钥匙系统中。这5家供应商已经联合起来，首次合作开发解决方案。

由于该生产线既要处理散装的玻璃容器，也要处理RTU型的玻璃容器，因此灵活性是灌装线的主要要求之一。毕竟，这两种产品形式在初级包装过程中的生产步骤是有很大的不同的。

RTU 玻璃容器的加工

首先，RTU规格的小瓶、注射器或卡式瓶会被装在热成型塑

料容器中，用薄膜和Tyvek盖子密封成“管子”。之后，这些管子会被装入双层袋中，用纸箱包装起来并由托盘装运。专业人员会手动移除副袋，并将主袋中的管子装载到皮带上；皮带会将管子运输至半自动拆包站（SDB），在SDB，主袋将会被移除。SDB系统位于受限进入屏障系统（RABS）中。

然后，管子会被定位在RTDS2的输入站。净化系统会使用脉冲光技术（PLT）对RTU包材进行灭菌。管子会进入进气室，其中的机器人手臂会抓住管子并



BSM 的无菌灌装线

本文作者系本刊德文版编辑。



冷冻干燥机 Lyomax 15

进行旋转，以使得管子的每一侧都得到 4 个 Claranor 氙灯的充分照射。氙灯会发出 1 MW 的白光，这足以彻底净化管的表面。

该系统配备了一个发电机，可将能量储存在电容器中。当被触发时，电容器会用 20 kV 和 300 J 的高压脉冲点燃氙灯。氙灯会发出光谱范围很宽的脉冲紫外光，其强度是太阳照射在地球表面的光的 50 000 倍。这种光可以在 RTU 包材进入灌装线之前杀死包材表面所有的微生物，而保证包装完好无损。

由于 PLT 在避光处不起作用，所以需要 RTDS2 机器人臂旋转 RTU 包材，以便脉冲灯能够照射到 RTU 包材的每个角落，确保整个包材均已按照规定得到净化。

当管子通过出口室时，它会在单向气流的作用下被喷射到 ADE 中。在 ADE 中，会有机械臂移除 Tyvek 盖子，并将容器输送到灌装机。在容器被药品填充并用塞子封口后，需要冷冻干燥的西林瓶会被移到冷冻干燥机中，而其他西林瓶则被直接送至加盖

机，在那里完成初级包装过程，同时注射器和卡式瓶则会在其管子中离开灌装机。

散装玻璃容器的加工

散装的容器经历的工序则是大有不同的。工作人员会将容器从外包装中取出，并将其装载到 RA-V4 旋转式清洗机的旋转台上。当容器经过清洗和干燥站时，夹子会自动拾取每个容器并进行重新定位，这样可以确保获得更佳的喷雾清洁和干燥效果。

此外，清洗机的工位上配有针头。这些针头会被提升起来并最终推入容器内，在容器内表面喷洒注射用水 (WFI) 和压缩空气。完成清洗和干燥后，小瓶会被自动放到清洗机和去热原通道之间的传送带上。

旋转式清洗机的集成控制系统会根据不同瓶子的尺寸和类型自动控制机器的所有功能参数。系统包括可编程逻辑控制器 (PLC) 和人机界面 (HMI)。参数数据存储在各种配方中，这些配方受密码保护，只有主管和授权人员才能访问。

清洗机与小瓶内部和工艺流体接触的部件均由 AISI 316L 不锈钢制成，而其他部件则由 AISI 304 不锈钢制成。而且机器满足以下法规要求：动态药品生产管理规范 (cGMP)，自动化生产质量管理规范 (GAMP) 以及联邦法规 21 章第 11 款 (21 CFR Part 11)。

容器清洗完毕后，VP300 小瓶推送器会在层流中将容器推入 ST0-CCS 去热原通道。该通道由三个腔室组成：入口腔室、热腔室和冷却腔室。

带有层流装置的入口腔室会



用于处理 RTU 型玻璃容器的生产线



We are **E-Pharma**
sanitary heat exchanger
supplier

我们是 **意发玛**
卫生级换热器提供商

Your good **Partner**
良好的 **合作伙伴**

Specialized, Focus, Try for the Best
专业、专注、精益求精

Web: www.epharmatech.com

E-mail: info@epharmatech.com

Tel: +86-21-32503721 32503722

No.39, Xinjin Road Qingpu District, Shanghai, PRC

中国·上海市青浦区新金路39号



广告

对容器进行干燥和预热，并保护容器免受来自热腔室的热空气回流的影响。在热腔室中，容器会经历去热原的热循环。在该处理过程中，容器暴露在 250℃ ~ 340℃ 的温度下，以达到 Log 6 的灭菌效果。在灭菌过程中，机器会遵循经验证的方案，根据容器尺寸调整特定的时间和温度参数。冷却腔室则会以受控方式冷却玻璃容器，以减少容器受到的温度冲击。通道出口处的气密绝缘门配有耐高温充气密封件，可在冷却腔室灭菌期间保护灌装隔离器。冷却腔室由温度为 160℃ 的过滤热空气进行消毒。

ST0-CCS 输送带宽 300 mm，采用 242 m³/h 的进气进行去热化。一旦冷却使玻璃容器达到了所需温度，容器就会被排放到线性传送带上，从而到达旋转台 RT600。

冷却后，容器会被装载到传送带上，而传送带最终通往灌装隔离器。机器人手臂会抓住一排瓶子，将它们放在一个空巢中。一旦巢被填满，机器人便会将巢放置在配备有 Colanar 灌装机和封盖机的灌装站上，并在那里根据需要进行容器的灌装和封盖。

接下来，另一个机器人会拿起灌装和密封好的瓶子，将它们放在传送带上。这条传送带会通过闸门离开灌装隔离器。如果产品不需要冷冻干燥，容器会被直接运输至 Genesis 封盖机，并在那里进行最终的密封；如果产品需要冷冻干燥，小瓶则会被送入 IMA Lyomax 15 冷冻干燥机。该冷冻干燥机有一个 SIP 装置，其容器由不锈钢 AISI 316L 制成，并用高达 126℃ 的蒸汽进行消毒。干燥机外壳上配有固定喷嘴和旋转喷嘴，可喷射到腔室和电容器的内表面。机器还配有液氮 (LN₂) 作为制冷剂。此外，机器的真空干燥泵可以替代标准油封，这样可以防止离心泵可能出现的油回流现象，并降低了维护成本。

基于隔离器的无菌包装生产线

除了以上机器外，BSM 还配备了灌装用隔离器和封盖用开放式受限进入屏障系统 (ORABS)。隔离器设计用于生产无菌产品 (无论产品是否具有毒性)，同时可保持内部与外部环境的持续分离。通过高效空气过滤器 (HEPA) 过滤的单向空气，隔离器可实现 ISO-5 环境。单向空气会垂直流过工艺区域，并通过排气扇保持内部和外部区域之间的压力差。最终产生的废气则通过“袋进袋出” HEPA 过滤器过滤。

无菌隔离器与产品接触的表面由 AISI 316L 不锈钢制成，而不与产品和消毒溶液接触的部件则由 AISI 304L 不锈钢制成。此外，带有 Tri-Clamp 接头的清洁溶液管道也由 AISI 316L 不锈钢制成。隔离器配有手套，以供技术人员进行干预和处理环境监测 (EM) 组件。ISO 的集成控制系统由 PLC 和作为 HMI 的触摸屏控制面板组成。

5 家供应商共同开发解决方案

在 5 家供应商的合作开发下，BSM 获得了一种能够处理多种不同尺寸的玻璃容器的解决方案。该生产线的产能可达 3000 单位/h。处理的容器既可以是规格为 2R ~ 100R 的 RTU 型西林瓶，也可以是规格为 0.5 ml ~ 5 ml 的注射器或 3 ml 的卡式瓶。不仅如此，该方案也可处理规格为 2R ~ 100 ml 的散装西林瓶，产能可达 900 单位/h ~ 3000 单位/h。该生产线可以一次执行一个生产周期，因此冷冻干燥机可以独立运行。而冷冻干燥过程耗时长，可能需要几天，如此一来，工厂的剩余设备便可以避开冷冻干燥机，继续处理不需要冷冻干燥的生产批次。●