

**楚天科技股份有限公司**  
TRUKING TECHNOLOGY LIMITED  
—— 因为执着 所以卓越 ——



# 蒸汽空气混合灭菌柜

楚天科技股份有限公司

- 相关概念的简单定义
- 灭菌工艺及基本原理
- 蒸汽空气混合灭菌介绍
- 设备特点
- 设备的应用范围
- 验证与服务

# 相关概念的简单定义

## 湿热灭菌技术术语定义及设备验证的相关要点

- 无菌保证水平：又称微生物存活概率，通常SAL要求为 $10^{-6}$ 以下，即一百万件产品中，可能存在活微生物的几率为1。
- 标准灭菌时间： $F_0$ 值为一定灭菌温度(T)下，Z为 $10^{\circ}\text{C}$ 时所产生的灭菌效果相同时所相当的时间(min)。也就是说，不管温度如何变化，t分钟内的灭菌效果相当于在 $121^{\circ}\text{C}$ 下灭菌 $F_0$ 分钟的效果。通常标准灭菌时间 $F_0$ 值应当大于8分钟。
- 湿热灭菌验证相关要点：
  - ✓ 博维-狄克实验(BD实验)；
  - ✓ 气密性实验(真空状态下泄漏试验)；
  - ✓ 空载热分布测试；
  - ✓ 满载热分布和热穿透试验；
  - ✓ 微生物挑战性试验；
  - ✓ 除菌过滤器完整性测试。

## 灭菌工艺及基本原理

- 湿热灭菌工艺：利用高温高压的饱和纯蒸汽，使微生物的蛋白质及核酸变性，导致其死亡的一种灭菌方式。
- 蒸汽空气混合灭菌柜灭菌原理：给灭菌腔室通入高温高压的饱和纯蒸气，使腔内温度达到灭菌工艺所要求的温度，使微生物的蛋白质和核酸受热变性，致其死亡。同时，为了防止灭菌物品发生变形和损坏，腔内压力必须要和灭菌物品容器内部的压力保持平衡，这就需要对灭菌腔室通入洁净的压缩空气，或排出混合气体，以达到压力平衡。这样的一种灭菌方式，就叫做蒸汽空气混合灭菌。
- 主要应用于吹灌封和预灌装注射器产品的终端灭菌。

## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 柔性容器终端灭菌相对困难
- 灭菌过程的重要特征
  - ✓ 过程迅速
  - ✓ 高度的无菌保证值
  - ✓ 产品不变形



## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 柔性容器终端灭菌相对困难
- 如何选择
  - ✓ 灭菌迅速并获得高的无菌保证值，但产品形状受到影响
  - ✓ 灭菌迅速并保持产品形状，但不能完全灭菌
  - ✓ 获得高的无菌保证值并保持产品形状，但需要很长的灭菌时间



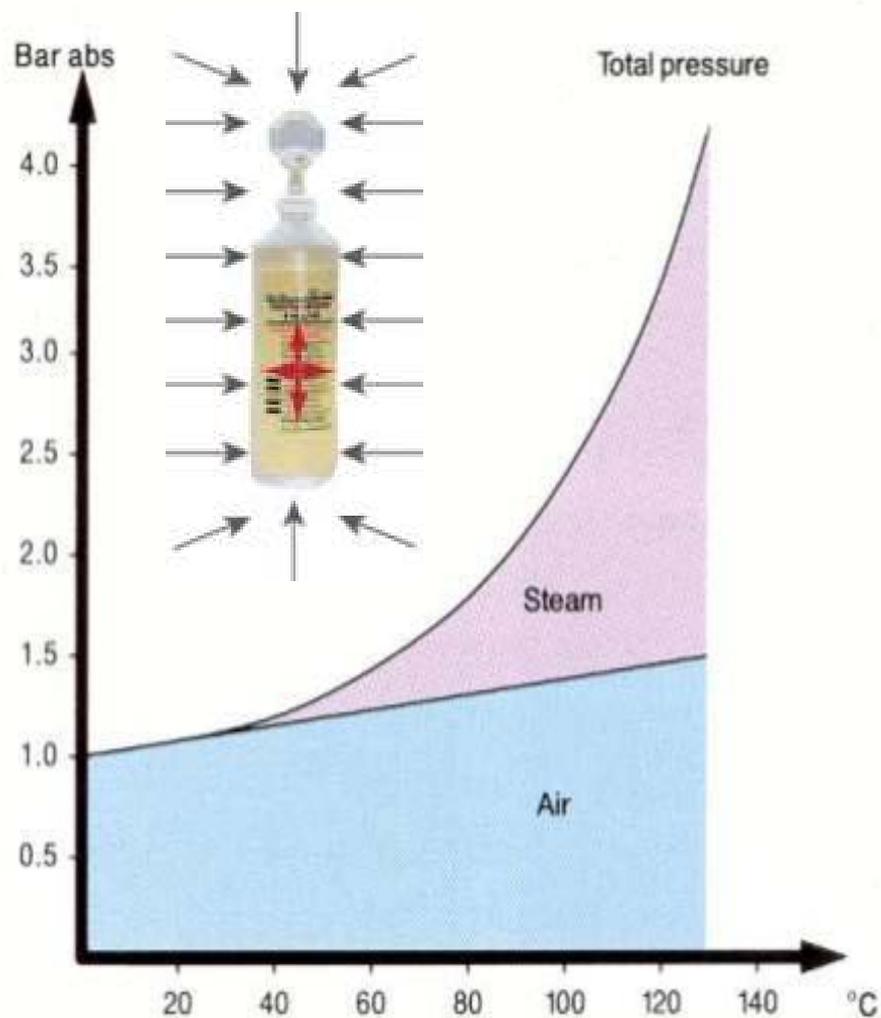
## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 传统的蒸汽灭菌柜
- 广泛应用于医疗、生物医学和制药行业
- 不同的产品：
  - ✓ 可用于硬物：器械、部件、玻璃器皿
  - ✓ 多孔/包裹物品：织物、Tyvek袋子
- 可对产品灭菌，也可对有生物危害的废弃物灭菌



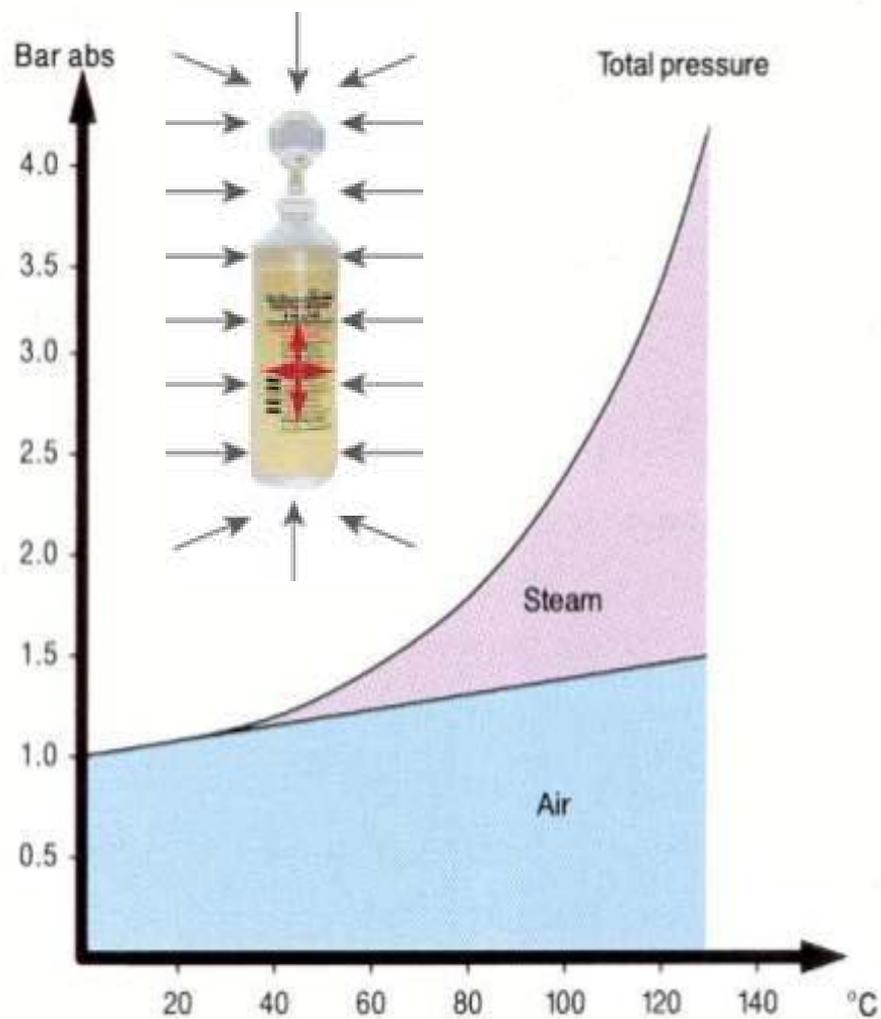
## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 为何产品包装会产生变形
- 加热阶段发生了什么
  - ✓ 蒸汽在容器外部对产品进行加热，灭菌柜腔体压力不断上升
  - ✓ 被加热的密闭容器由于气体膨胀及其他因素引起容器内部的压力上升
  - ✓ 内部压力为水蒸气压力和空气压力之和



## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 为何产品包装会产生变形
- 冷却阶段发生了什么
  - ✓ 密闭容器能量的损失只能通过向腔体内传递的方式，所以需要去除腔体内的蒸汽
  - ✓ 采用空气代替蒸汽，以防止密闭容器爆裂
  - ✓ 容器外表面热辐射，非常缓慢的冷却过程
  - ✓ 密闭容器内的压力仍然很高
  - ✓ 只有能承受内外压差的密闭容器才能在传统的蒸汽灭菌柜内进行灭菌



## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 为何产品包装会产生变形
- 哪些产品可以承受压差
- ✓ 柔性容器不能承受压差
- ✓ 一些玻璃安瓿瓶和轧盖西林瓶能承受压差(整个灭菌循环过程的时间会很长)



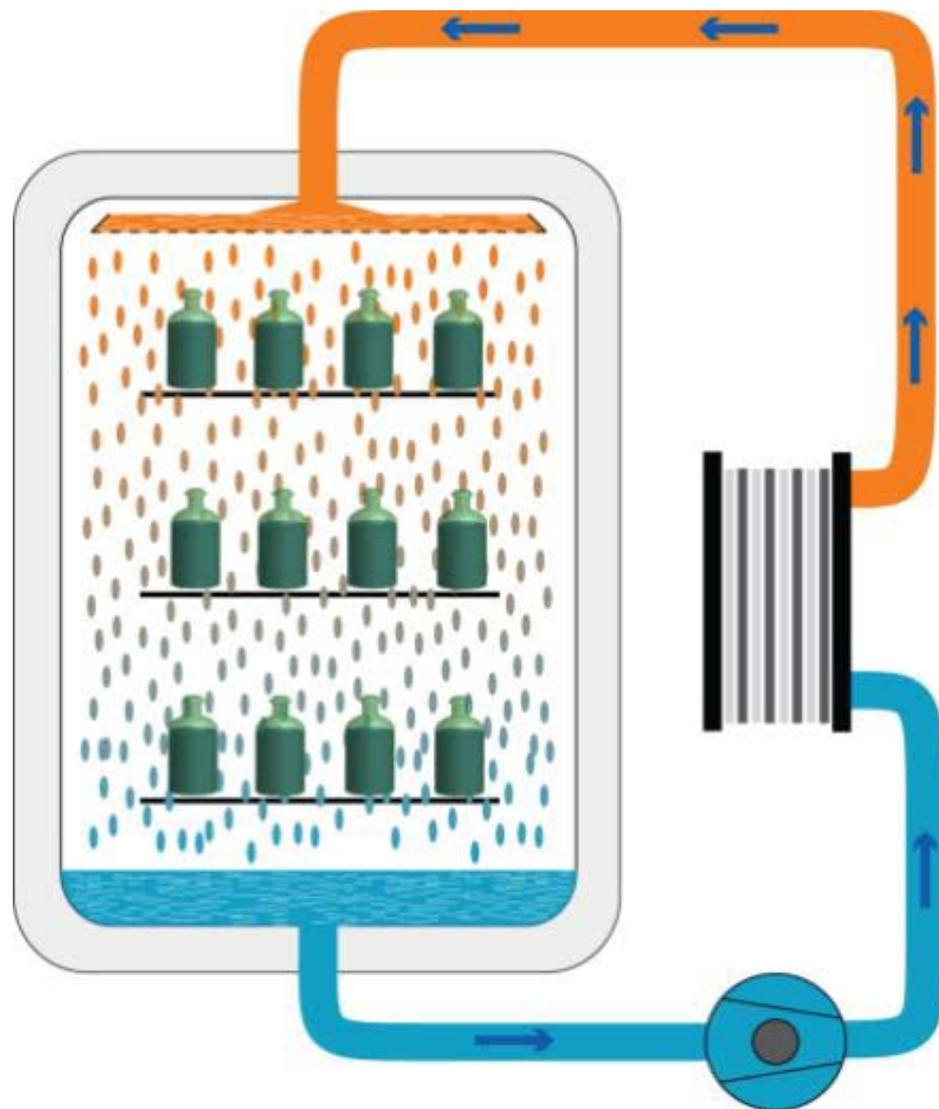
## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 柔性容器终端灭菌相对困难
- 如何实现快速灭菌，包材形状完好



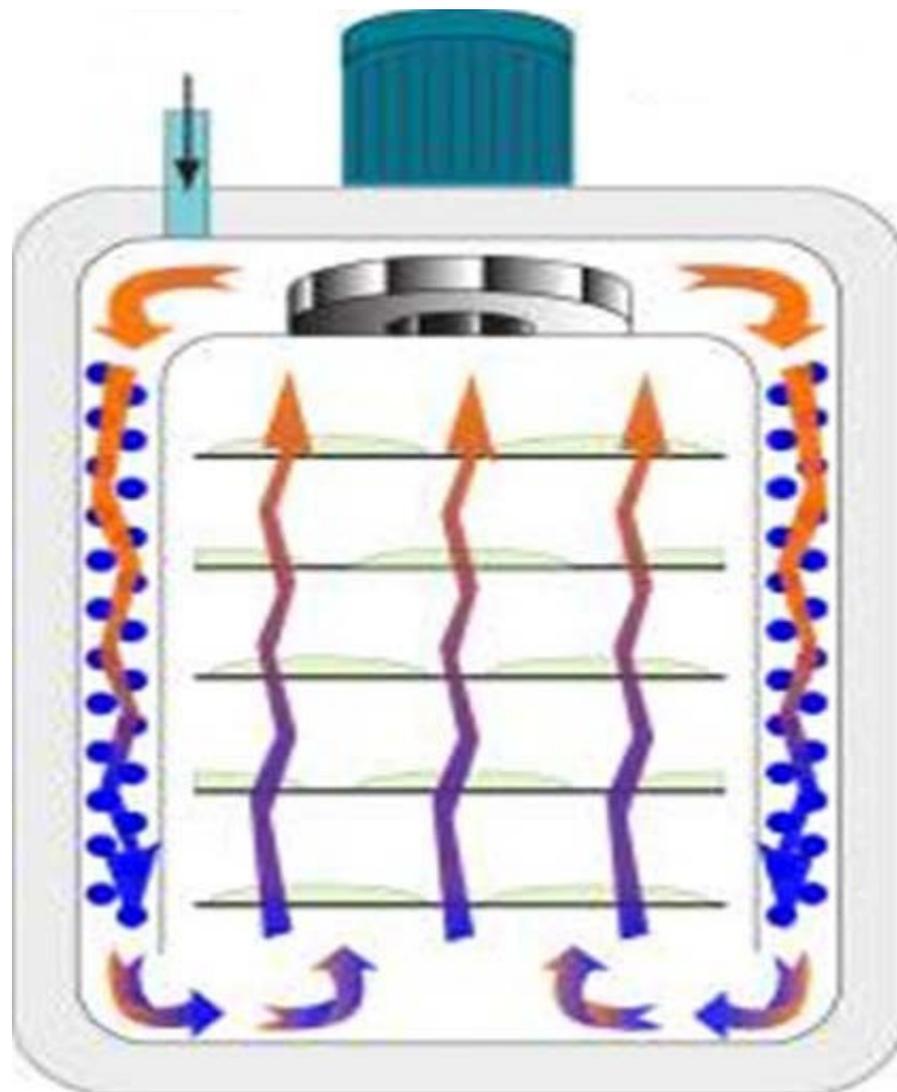
## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 可实现的灭菌方式
- 水浴式
  - ✓ 为什么采用水浴？水是良好的能量载体，特别是在冷却过程中
  - ✓ 水进入灭菌腔，并在整个过程中循环
  - ✓ 循环水被蒸汽加热，进而加热产品
  - ✓ 可以加压力补偿
  - ✓ 循环水被冷却，进而冷却产品
  - ✓ 灭菌过程非常快，但灭菌完成后，产品是湿的



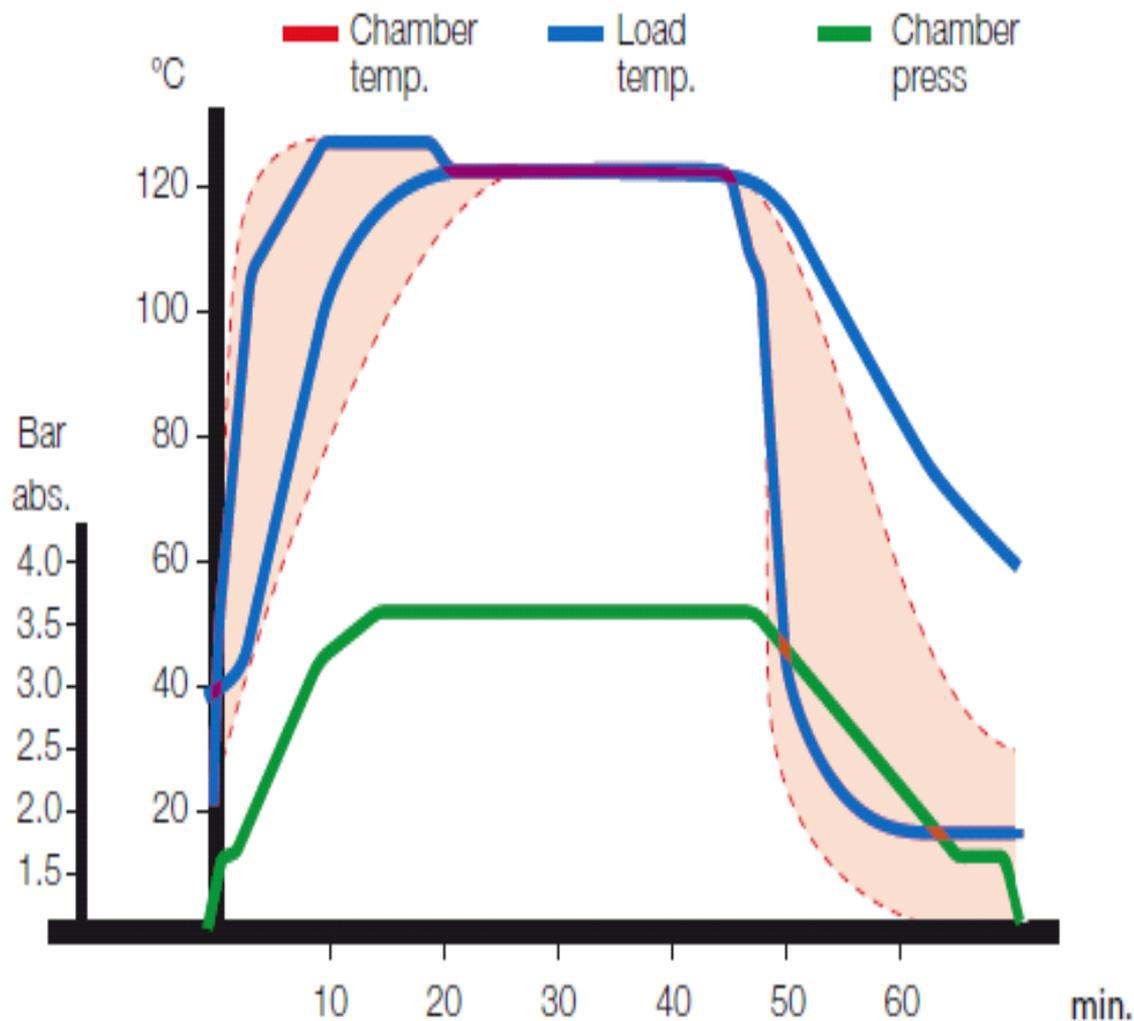
## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 可实现的灭菌方式
- 蒸汽和空气混合式
  - ✓ 在灭菌过程中，蒸汽和空气混合
  - ✓ 蒸汽用于加热产品
  - ✓ 预热可作为选项
  - ✓ 可以加压力补偿，顶部风机使灭菌腔内环境更均一
  - ✓ 内部热交换器冷却腔内空气，进而冷却产品，空气在风机的作用下腔内循环流动
  - ✓ 灭菌过程可以非常迅速，产品在灭菌完成后，是干燥的



## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 温度梯度和 $F_0$ 值
- 蒸汽和空气混合式
- ✓ 加热阶段，在灭菌柜底部的产品比顶部的升温快
- ✓ 相反，在冷却阶段，底部比顶部的冷却快
- 所以，整个过程的 $F_0$ 值是相同的
- ✓ 这是广泛接受并能理解的原则，在灭菌柜验证中完全实现
- ✓ 如果蒸汽和空气的流向为水平，以上结论同样适用，但温度梯度是水平的

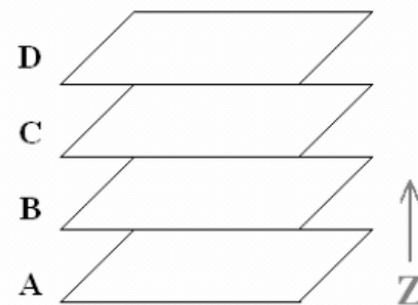
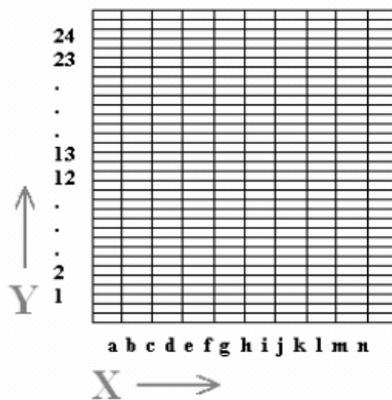
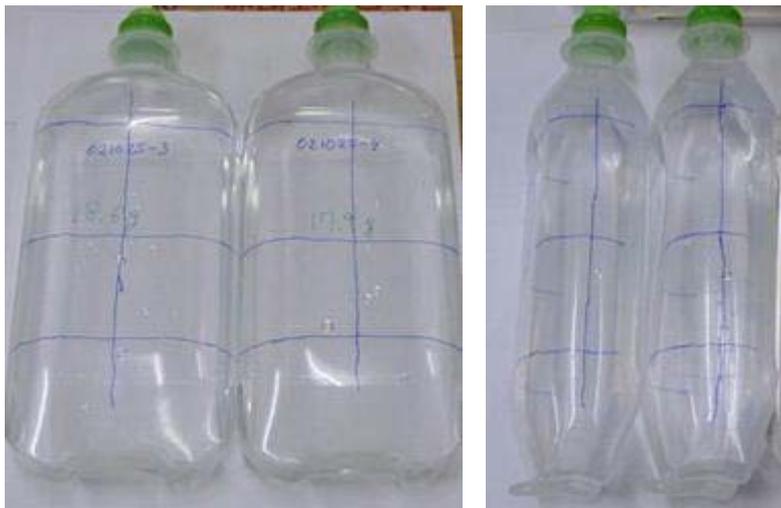


# 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 大量的测试
- 性能测试
  - 取得完美的灭菌过程需要大量的测试
- ✓ 产品放置
  - 站立式
  - 堆积式
- ✓ 过程流向
  - 垂直流
  - 水平流
- ✓ 装载传感器的放置
  - 不同位置优化灭菌过程
  - 对于安全性也很重要



# 蒸汽空气混合灭菌介绍



# 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 重要结论
- 温度控制
  - ✓ 装载传感器的放置对优化灭菌过程非常关键
  - ✓ 精确的装载模拟(仿制容器)对于敏感性产品非常重要。对于每一个特殊装载都要进行装载模拟测试
  - ✓ 将装载传感器放置在温度上升最慢的产品是非常关键的，可以确认所有的产品都能达到灭菌温度
  - ✓ 改善热分布对灭菌时间，特别是冷却阶段时间有着巨大的影响
  - ✓ 在90℃以上，升、降温缓慢时，关注该温度段范围内的温度分布情况

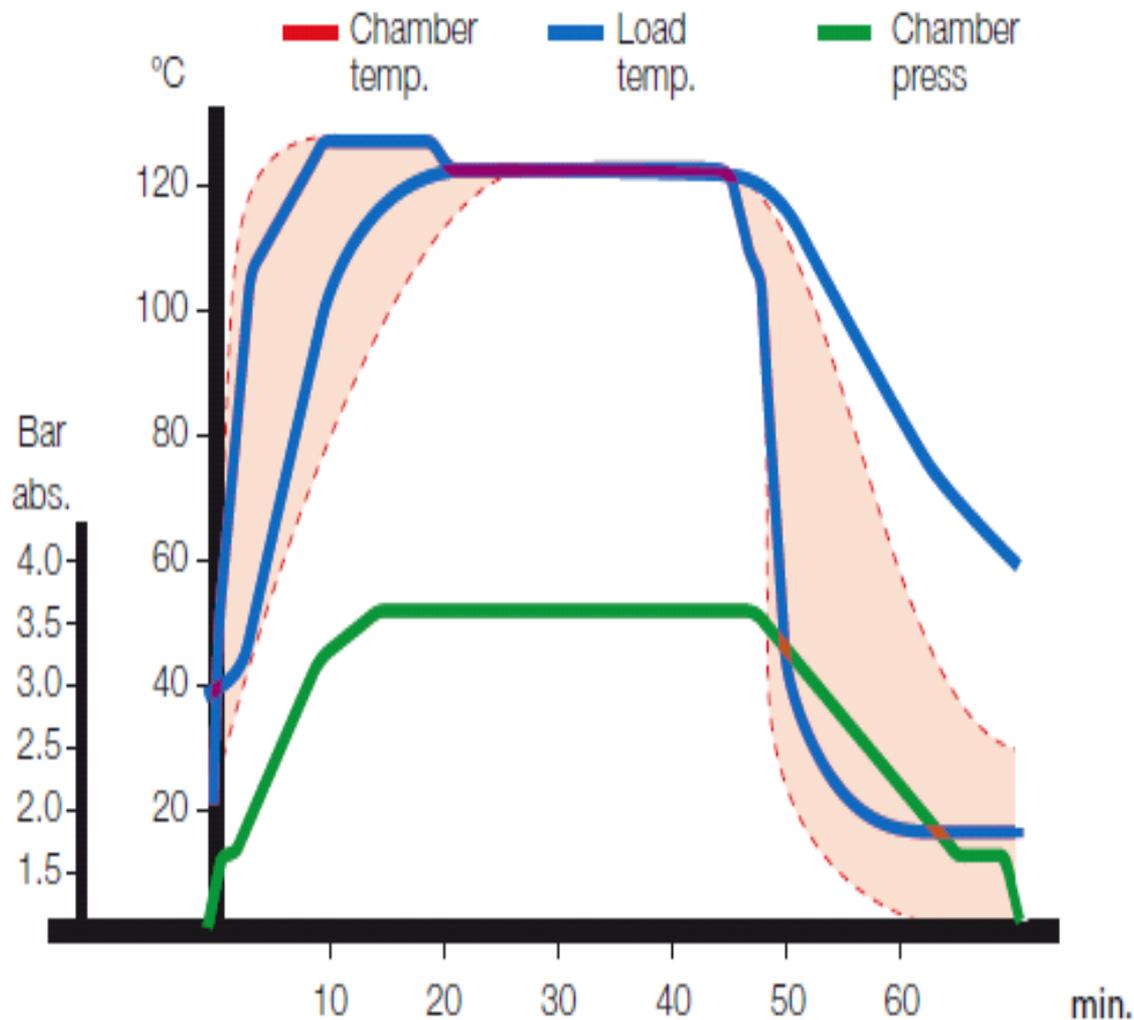


# 蒸汽空气混合灭菌介绍

## ● 重要结论

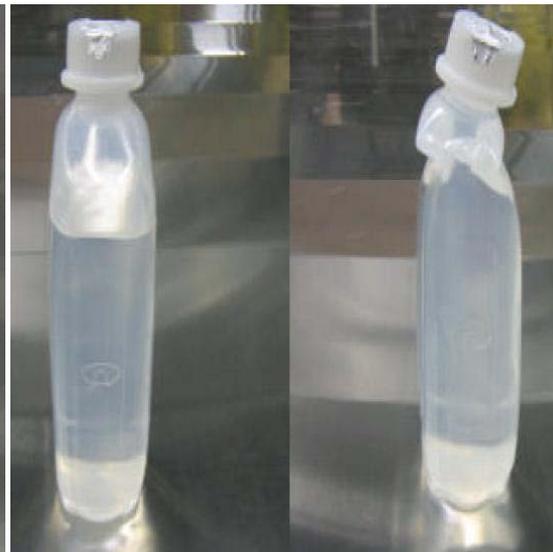
### ● 温度控制

- ✓ 对于一个快速灭菌过程，必须考虑加热和冷却阶段的 $F_0$ 值的累积。从无菌保证值来讲，是被接受的，但也不充分。因为热传播会导致某些柔性包材变形
- ✓ 在灭菌过程的最后阶段，冷却阶段，热传播可能会产品安全问题，因为开门的时候，热的容器可能会爆裂



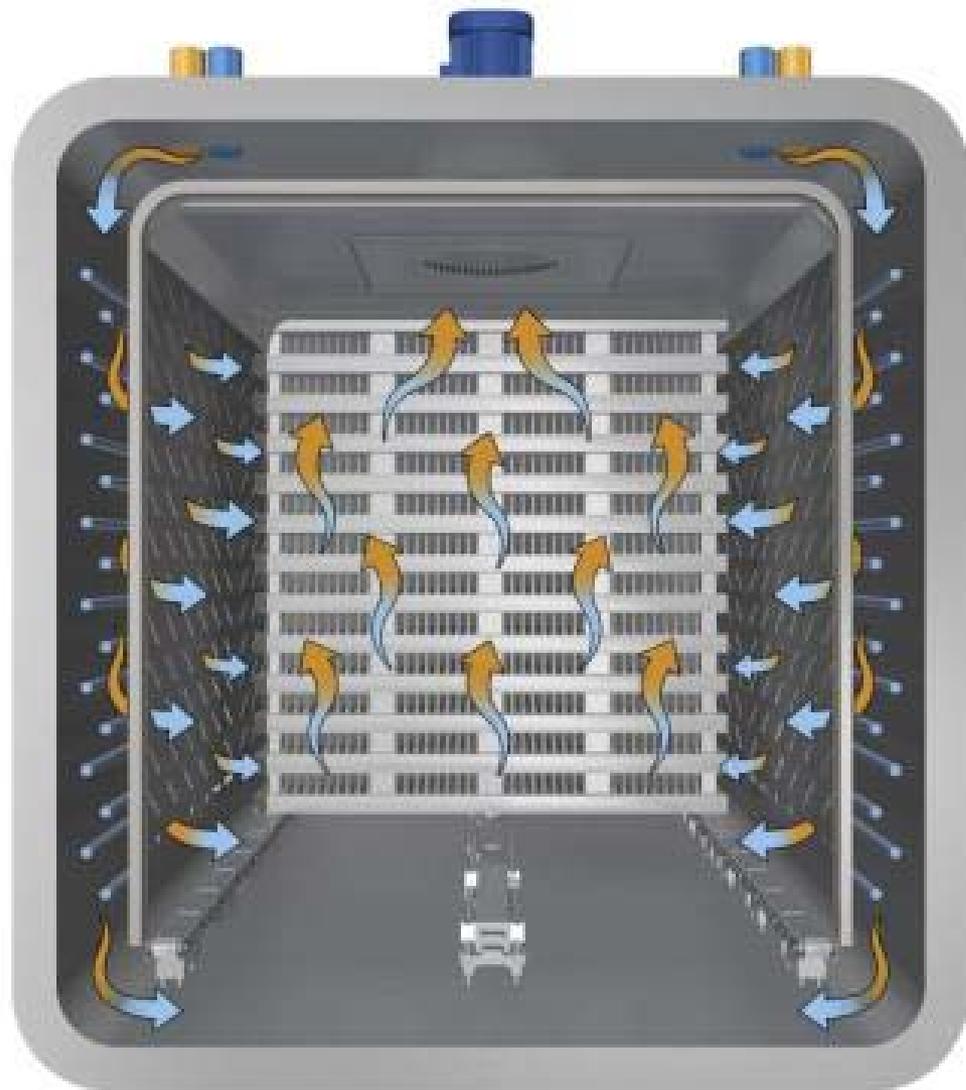
# 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 重要结论
- 压力控制
  - ✓ 压力补偿是关键参数，特别是在装载不是很紧密的情况下
  - ✓ 在灭菌过程中，压力补偿需要调节
  - ✓ 有多种方式进行压力补偿，最适合的压力控制取决于灭菌产品容器的设计和材质

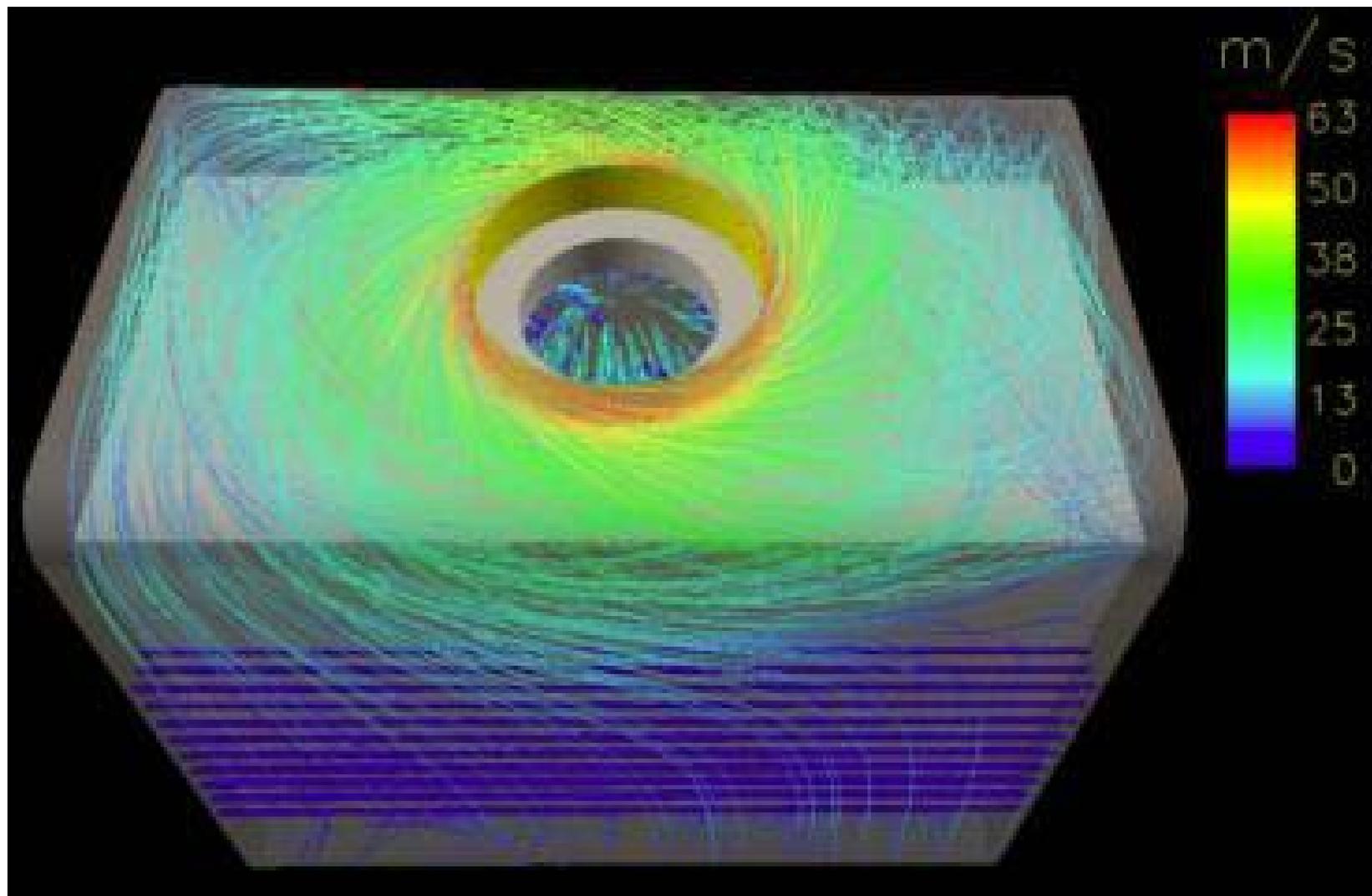


# 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 重要结论
- 其他参数
- ✓ 为了优化冷却时间，必须具备以下要素：
  - 足够的冷却能力
  - 空气的均匀分布
- ✓ 吹灌封容器的特性对灭菌过程有很大影响
  - 容器壁厚及柔韧性
  - 容器内液位(液面上部空间)
  - 容器的重量



# 蒸汽空气混合灭菌介绍



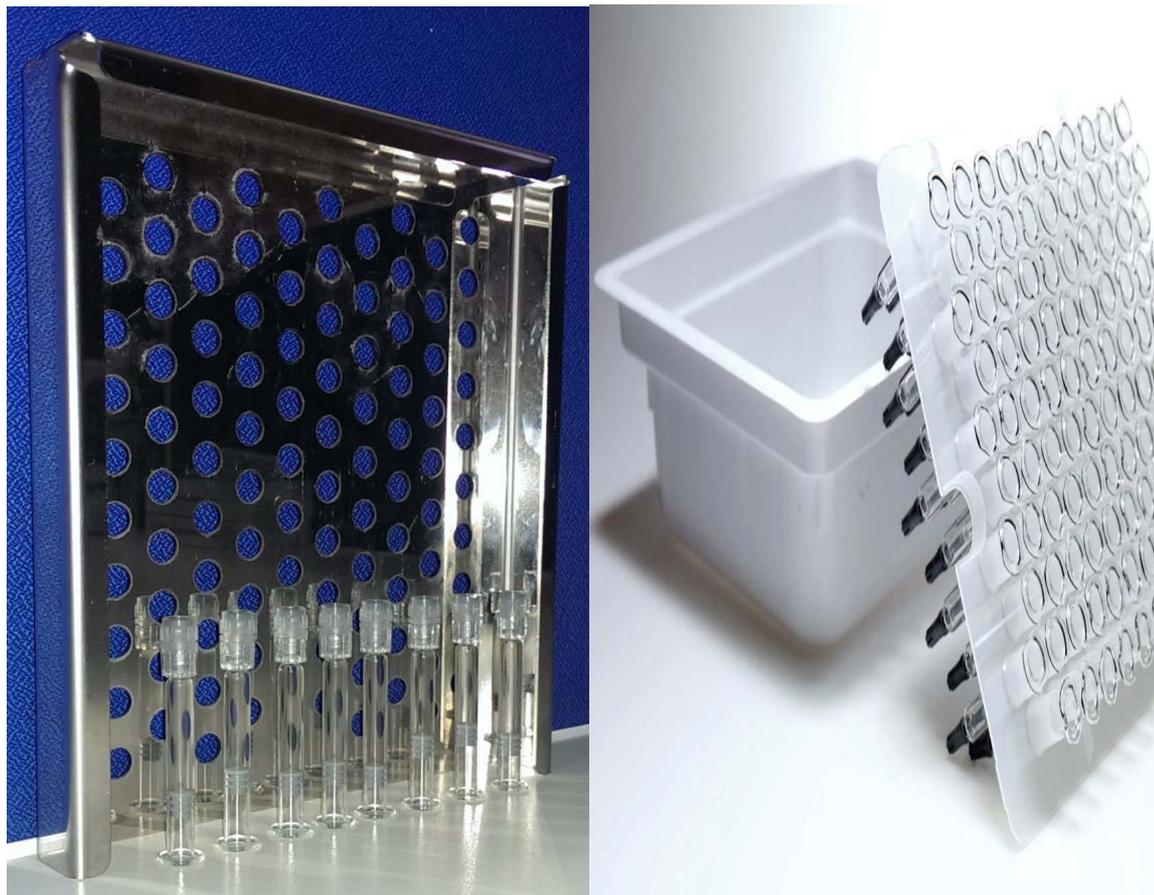
# 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 重要结论
- 结论
- ✓ 各种容器的灭菌循环都需要进行优化
- ✓ 需要吹封灌设备和灭菌设备的供应商进行技术合作
- ✓ 需要预先或者在现场进行优化



## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 优化预灌装注射器的灭菌过程(优化与测试)
- 巢状注射器热分布
  - ✓ 用2ml的巢状注射器进行测试
  - ✓ 每个灭菌小车装载96个注射器巢(共9600支注射器)
  - ✓ 目标是优化灭菌过程
  - ✓ 气流方向：垂直气流
  - ✓ 验证测试的相关依据
    - EN285
    - $F_0$ 差值为8min
    - 灭菌完成后，产品目测干燥
    - 注射器内活塞未移动



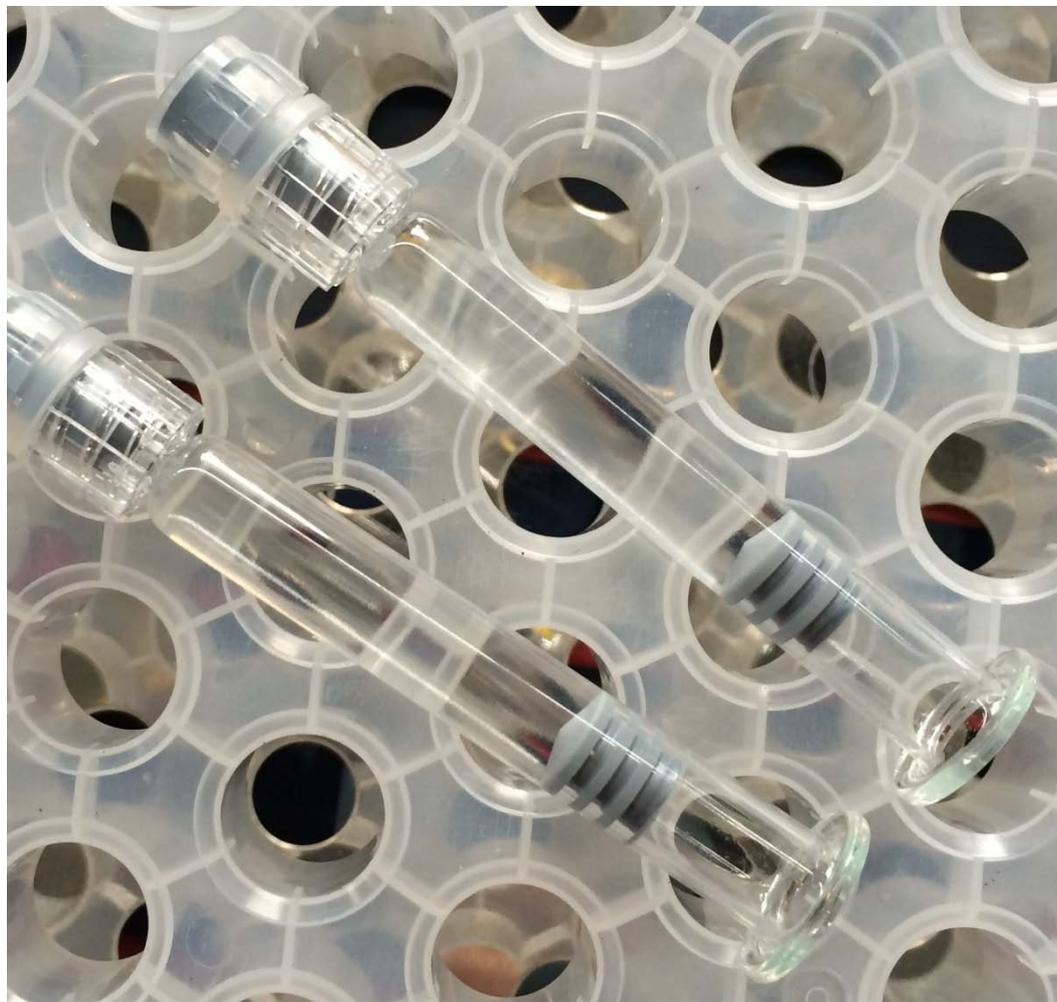
## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 优化预灌装注射器的灭菌过程(优化与测试)
- 巢状注射器热分布
  - ✓ 在注射器内部进行温度监控
  - ✓ 在80℃以上温差很小
  - ✓ 当F<sub>0</sub>值开始累积时，温差很小
  - ✓ F<sub>0</sub>差值较小(121℃)，灭菌30分钟，F<sub>0</sub>差值小于3分钟



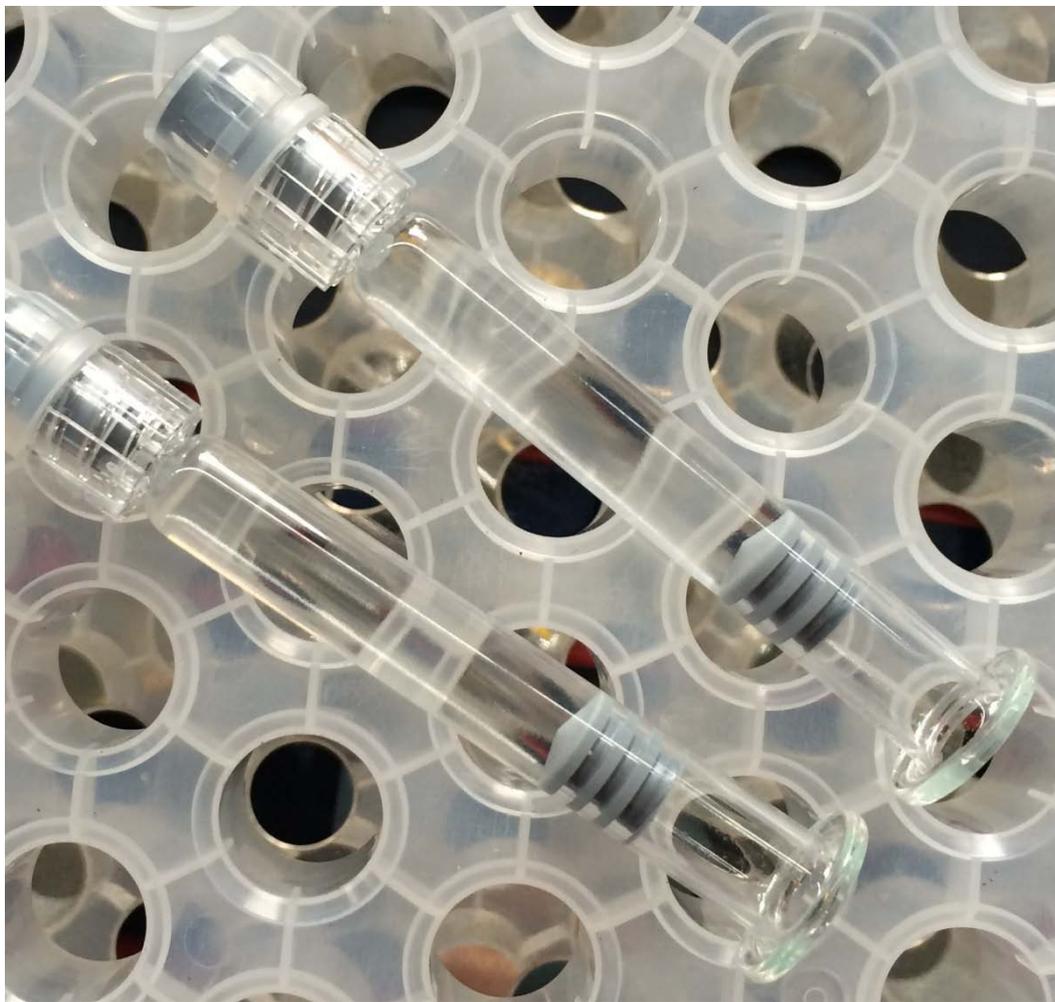
## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 优化预灌装注射器的灭菌过程(优化与测试)
- 产品干燥
  - ✓ 在传统的蒸汽灭菌柜灭菌程序完成后，在产品 and 层架上可见小的水滴
  - ✓ 增加预热程序可以减少水滴，但不会完全干燥，而且提高了在80℃以下的温差
  - ✓ 增加了风扇后，干燥程序可去除水滴，但也是提高了80℃以下的温差



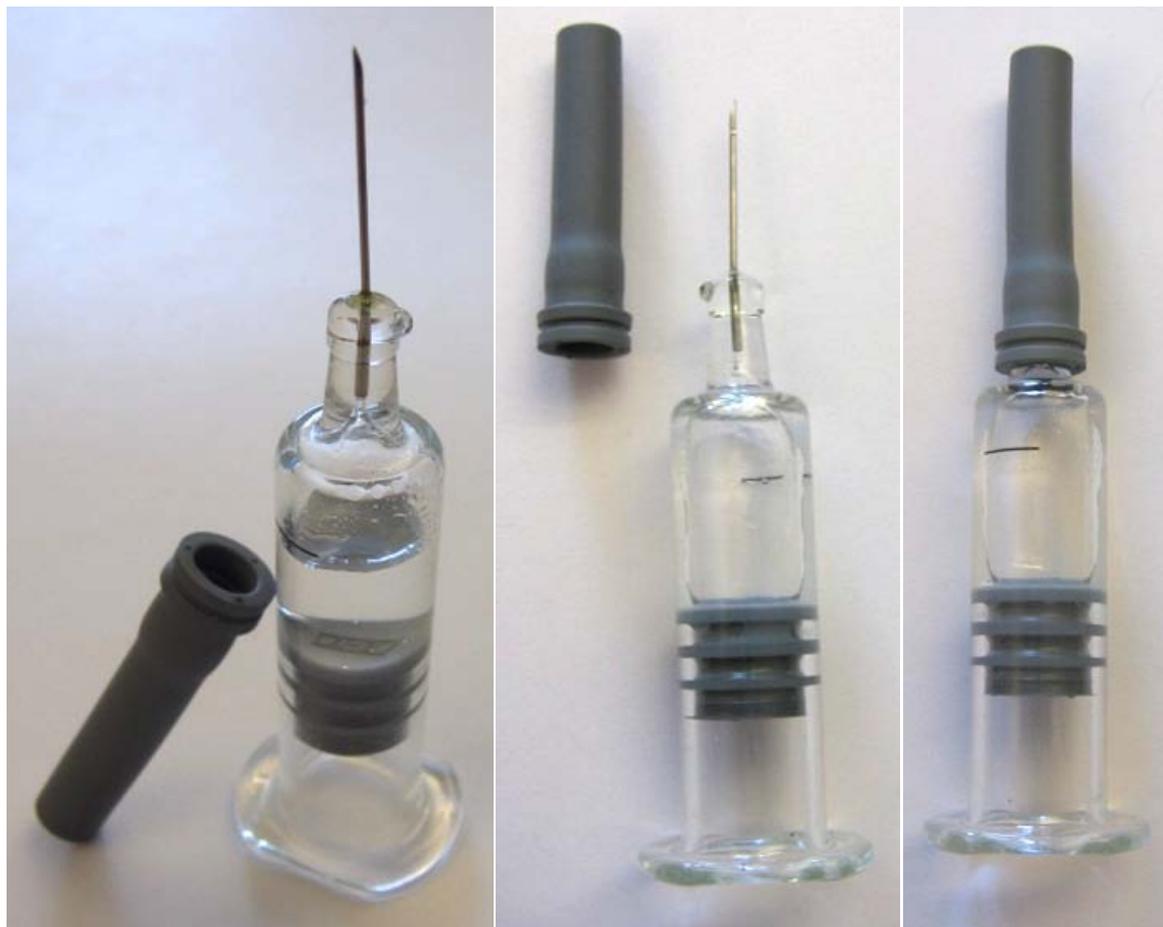
## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 优化预灌装注射器的灭菌过程(优化与测试)
- 活塞位移
  - ✓ 灭菌前后活塞移动很少(小于1mm)
  - ✓ 在灭菌过程中, 活塞的移动相当大(2-3mm)
  - ✓ TRUKING的SAM系列产品能够精确调节与控制



## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 优化预灌装注射器的灭菌过程(优化与测试)
- 生物学灭菌效果
  - ✓ 生物指示剂(棉线)放置于注射器针头一侧的橡皮帽内
  - ✓ 分别对针头向上、向下和水平方向放置进行测试
  - ✓ 针头向上和水平放置时无微生物生长，向下放置时有一个微生物生长



## 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 优化预灌装注射器的灭菌过程
- 结论
  - ✓ 温度均一性非常好
  - ✓ 产品的干燥度在灭菌过程中有很好的控制
  - ✓ 整个灭菌过程的时间大约是100min，包括预热和干燥
  - ✓ 根据客户产品的差异性，灵活地设计方案和最优化的程序控制，能满足客户对产品灭菌品质的追求。这对客户来说是最重要的



# 蒸汽空气混合灭菌介绍

- 其他应用
- 输液袋
- ✓ 水平气流
- ✓ 整个灭菌过程的时间稍长，大约是120min
- ✓ 加热开始阶段温差较大
- ✓ 当 $F_0$ 值开始累积时(115℃)，温差较小



# 设备的应用范围

## □ 无菌药品生产工艺流程示意图



# 验证与服务

1. FAT文件、SAT文件
2. 安装手册
3. 设备数据表与制造证书
4. 材质证明文件
5. 符合cGMP要求的焊接文件
6. 外购零部件的检测报告、校验证证书、合格证、测试报告
7. 操作手册、维修维护手册
8. DQ、IQ、OQ、PQ文件



**谢谢！**