



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102470185 A

(43) 申请公布日 2012.05.23

(21) 申请号 201080031580.0 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2010.07.13 A61L 2/00(2006.01)
(30) 优先权数据 A61L 2/20(2006.01)
09165456.6 2009.07.14 EP B65B 55/10(2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 A61L 2/08(2006.01)
2012.01.13 B65B 55/08(2006.01)
(86) PCT申请的申请数据
PCT/EP2010/060011 2010.07.13
(87) PCT申请的公布数据
W02011/006877 EN 2011.01.20
(71) 申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
(72) 发明人 J·西格
(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
代理人 张朔 黄革生

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 1 页

(54) 发明名称

二级包装中的预装填容器的表面消毒

(57) 摘要

用于含有敏感性药物产品如生物技术药物产品的预装填容器的最终灭菌和表面消毒的方法和系统,所述的敏感性药物产品对温度或放射敏感,因而不适于通过涉及蒸汽或 γ 射线的经典方法进行最终灭菌。所述方法和系统尤其适于二级包装中的预装填容器。所述方法包括通过使二级包装中的预装填容器暴露于可调谐 β 放射来进行最终灭菌,并且还包括通过使预装填容器暴露于可控的蒸汽化过氧化氢(包括应用减少或阻止蒸汽化过氧化氢扩散入预装填容器的措施)来进行最终灭菌。

1. 二级包装中的预装填容器的表面消毒方法,该方法包括:
对二级包装中的预装填容器的表面应用蒸汽化过氧化氢;
使蒸汽化过氧化氢保持与预装填容器表面接触足以对预装填容器表面进行消毒的时间;和
使消毒后措施发生,以减少蒸汽化过氧化氢的存在,由此阻止蒸汽化过氧化氢扩散进入预装填容器中。
2. 权利要求1的方法,其中预装填容器是含有药物产品的注射器,所述药物产品对通过 γ 放射进行的灭菌处理、通过暴露于蒸汽进行的灭菌处理和通过暴露于蒸汽化物质和气体进行的灭菌处理敏感。
3. 权利要求1或权利要求2的方法,其中预装填容器是含有治疗有效量的雷珠单抗的注射器。
4. 前述权利要求任一项的方法,其中足以对预装填容器表面进行消毒的时间通过处理时间的验证来确定并与对照标准进行比较。
5. 前述权利要求任一项的方法,其中消毒后措施包括在用蒸汽化过氧化氢处理的持续时间后应用真空,由此逆转蒸汽化过氧化氢的扩散方向和阻止蒸汽化过氧化氢侵入预装填容器。
6. 权利要求1-4任一项的方法,其中消毒后措施包括在用蒸汽化过氧化氢处理的持续时间后应用紫外线,由此使过氧化氢蒸汽的氧化作用失活。
7. 权利要求1-4任一项的方法,其中消毒后措施包括气体等离子体处理。
8. 二级包装中的预装填容器的表面消毒方法,该方法包括:
将二级包装中的预装填容器提供给装配有一个或多个可调谐电子束发生器的电子束通道,所述的可调谐电子束发生器能够可变地产生低能 β -放射和能够使电子束振荡,以便在消毒期间使预装填容器的较大表面暴露于 β -放射;和
应用所述一个或多个可调谐电子束发生器的加速器电压以产生足量的 β -放射以对预装填容器的表面进行消毒,其中 β -放射的足量取决于二级包装的厚度和预装填容器的厚度,以便 β -放射被允许穿过二级包装而预装填容器的厚度屏蔽了其中的内容物与 β -放射接触。
9. 权利要求8的方法,其中初级包装材料的壁厚度比二级包装材料的厚度厚20倍或以上,由此使被容器中的产品所吸收的剂量降低至低于0.1kGy。
10. 权利要求8或权利要求9的方法,其中预装填容器是装填有溶液或固体的小瓶,所述溶液或固体对通过 γ 放射进行的灭菌处理、通过暴露于蒸汽进行的灭菌处理和通过暴露于蒸汽化物质、气体或形成过氧化物的物质进行的灭菌处理敏感。
11. 权利要求8-10任一项的方法,其中预装填容器是装填有溶液的注射器,所述溶液对通过 γ 放射进行的灭菌处理、通过暴露于蒸汽进行的灭菌处理和通过暴露于蒸汽化物质和气体或形成过氧化物的物质进行的灭菌处理敏感。
12. 权利要求8-11任一项的方法,其中预装填容器是含有治疗有效量的雷珠单抗的注射器。
13. 权利要求8-12任一项的方法,其中穿透深度通过剂量测定法测定。
14. 权利要求8-13任一项的方法,其中足以对预装填容器的表面进行消毒的能量是给

容器表面提供至少约 25kGy 的 β 放射剂量的那些。

15. 权利要求 8-14 任一项的方法,其中足以对预装填容器的表面进行消毒的能量是提供在容器表面外部产生 10^{-6} 无菌保证水平的 β -放射剂量的那些。

16. 用于对二级包装中的预装填容器的表面进行消毒的系统,该系统包括:

密闭室;和

与该室连接的控制单元,该控制单元被配置成自动地 (i) 使蒸汽化过氧化氢与二级包装中的预装填容器的表面接触;(ii) 使蒸汽化过氧化氢保持与预装填容器表面接触预定的时间;和 (iii) 使消毒后措施发生,以减少室内存在的蒸汽化过氧化氢,由此阻止蒸汽化过氧化氢扩散进入预装填容器中。

17. 用于对二级包装中的预装填容器进行表面消毒的系统,该系统包括:装配有一个或多个可调谐电子束发生器的电子束通道,所述的可调谐电子束发生器被配置成 (i) 可变地产生低能 β -放射;(ii) 使电子束振荡,以便使预装填容器的较大表面暴露于电子束;和 (iii) 应用加速器电压以产生足量的 β -放射以对预装填容器的表面进行消毒,其中 β -放射的足量取决于二级包装的厚度和预装填容器的厚度,以便 β -放射被允许穿过二级包装而预装填容器的厚度屏蔽了其中的内容物与 β -放射接触。

18. 用于在密闭室中对二级包装中的预装填容器的表面进行消毒的套盒,该套盒包括使用密闭室进行如下操作的说明书:(i) 应用蒸汽化过氧化氢以接触二级包装中的预装填容器的表面;(ii) 在密闭室内使蒸汽化过氧化氢保持与预装填容器表面接触预定的时间;和 (iii) 使消毒后措施发生,以减少室内存在的蒸汽化过氧化氢,由此阻止蒸汽化过氧化氢扩散进入预装填容器中。

19. 用于对二级包装中的预装填容器进行表面消毒的套盒,该套盒包括进行如下操作的说明书:(i) 可变地产生低能 β -放射以接触预装填容器的表面;和 (ii) 产生足量的 β -放射以对预装填容器的表面进行消毒,其中 β -放射的足量取决于二级包装的厚度和预装填容器的厚度,以便 β -放射被允许穿过二级包装而预装填容器的厚度屏蔽了其中的内容物与 β -放射接触。

20. 权利要求 16 的系统或权利要求 18 的套盒,其中消毒后措施包括气体等离子体处理。

二级包装中的预装填容器的表面消毒

发明领域

[0001] 本发明涉及用于二级包装中的预装填容器的外表面最终灭菌和 / 或表面消毒的方法和系统,其中预装填容器含有药物或生物药物产品。

[0002] 背景

[0003] 预装填容器是在无菌条件下由制造商在组装时装填并提供给最终使用者、一般是医疗保健提供者或需要治疗的患者的一类医疗装置。

[0004] 预装填容器提供了优于传统治疗剂包装的数个优势,包括易于使用、污染风险降低、消除给药错误、药物供应增加和浪费减少。在不同类型的预装填容器中,预装填注射器是最常见的,并且最适于胃肠道外施用治疗产品。

[0005] 医疗装置的各种灭菌方法是已知的,但是并非所有方法都对注射器有用,尤其是对预装填药物或蛋白质溶液的注射器而言。

[0006] 蒸汽灭菌常用于对医疗装置进行灭菌,其典型地涉及将装置在蒸汽高压灭菌器中加热。然而,在高压灭菌器中产生的热和压力可以对装置产生不良影响,更重要的是,对装填入装置的药物产品的完整性产生不良影响。蒸汽灭菌可能由于高温蒸汽处理所致的包装降解而损害产品的美观。而且,该方法的高温(例如 120°C -132°C)妨碍了其应用于热敏感性物质,例如生物技术药物产品、特别是蛋白质或其它生物溶液。

[0007] 放射暴露也常用于对医疗装置进行灭菌,其中产品接受电离放射如 γ 照射。放射暴露导致对敏感性溶液的有害损害、特别是导致敏感性生物制品如蛋白质破坏以及在水溶液中产生大量过氧化物,后者在继发反应中可能进一步损害活性成分。此外, γ 射线的灭菌剂量导致装置的玻璃部件发生棕色变色,并且易于损害弹性材料如柱塞、塞子。这种弹性体的破坏导致组件的粘性增加,由此损害系统的功能性。因此,放射不是用于对含有生物技术药物产品的预装填容器如注射器进行灭菌的适当方式。

[0008] 冷灭菌是在基本上低于蒸汽方法温度的温度下进行的灭菌方法所共同使用的术语;已经尝试了使用环氧乙烷和过氧化氢蒸汽作为这种处理的杀菌剂。但是,用灭菌气体处理具有氧化性气体除去不充分的风险。气体向产品容器中的扩散经由气体蒸汽所进行的化学修饰如烷基化和氧化而影响了药物产品的稳定性。

[0009] 虽然在无菌条件下进行装填,但是预装填注射器未能在无菌环境中被包装入它们的二级包装中,因此在其外部可能被微生物污染。二级包装中的预装填容器的最终灭菌是以低的生物负荷量和低的污染物风险将装置提供给最终使用者以便最终使用者安全应用该产品的一种方式。而且,对于最终经抗微生物处理的医疗装置如用于玻璃体内注射的预装填注射器存在强烈的市场需求。

[0010] 由于一些药物产品如蛋白质的敏感性,采用目前的方法如蒸汽、照射或冷灭菌对装填有该产品的容器进行最终灭菌和表面消毒是不可能的。具体而言,已知高温使蛋白质变性且已经证实 γ 放射可化学修饰生物溶液。放射技术如采用 γ 或 β 放射的灭菌导致包装材料变色和影响治疗剂如蛋白质或肽溶液的长期稳定性。如上文所讨论的那样,氧化性气体在有效杀灭细菌污染的同时还损害了敏感性治疗溶液中的生物分子。

[0011] 由于越来越多的蛋白质和生物分子被研发用于治疗应用,所以对不损害药物产品的最终表面灭菌和表面消毒方法的需求在不久的将来将持续增加。而且,由于管理部门可能要求更高水平的无菌保证,所以制药和生物技术公司将寻求供选的方法来接近或满足所规定的微生物纯度水平而不损害药物制剂的安全性和功效。

[0012] 概述

[0013] 本文描述了预装填容器的最终灭菌和表面消毒处理,特别是用于二级包装中的含有敏感性溶液如药物产品或生物治疗剂的预装填容器的灭菌。在一项实施方案中,最终灭菌通过用可控的蒸汽化过氧化氢(VHP)处理二级包装中的预装填容器来进行。其原理是在保留系统(containment)中形成过氧化氢蒸汽,随后以受控的方式除去蒸汽或使其失活。在除去或失活之前,VHP在所有表面上凝聚,产生对容器表面进行消毒的杀微生物膜。

[0014] 已经发现:通过改变抗微生物处理的参数如——温度、湿度、处理持续时间、压力等,产生了阻止VHP浸沥入注射器的条件。例如,在处理结束时施加真空将逆转扩散方向并减少(如果不停止的话)过氧化氢浸沥通过橡胶。而且,在完成蒸汽化过氧化氢循环后引入气体等离子体(gas plasma)处理将进一步使所有可能残留的过氧化氢残余物降解。通过除去蒸汽或使蒸汽失活来阻止或减少有害浓度的过氧化氢浸沥入注射器中的蛋白质溶液确保了蛋白质的长期稳定性不受到损害。还已经发现:在可自商业途径获得的初级包装组件中,仅有极少的包装材料组合提供了所要求的系统紧密度以便避免灭菌气体进入预装填容器所包封的药物液体中。

[0015] 本文还描述了通过可调谐电子束(低能 β -射线)照射技术作为无菌检查和无菌二级包装操作的供选项进行的二级包装中的预装填容器的最终清洁或灭菌和表面消毒。

[0016] 在一项实施方案中,将来自低能电子束发生器的低穿透深度放射用于对二级包装的药物产品容器的表面进行灭菌的新应用避免了无菌包装。在另一项实施方案中,电子束放射的穿透深度可以通过调整照射发生器的加速器电压来进行调谐。

[0017] 一般而言,本文提供的观念可应用于要求或期望药物产品容器表面没有活生物体的所有药物产品。本文所述的方法和系统对二级包装中的初级包装的药物产品的外表面进行消毒或更优选使其无菌,由此改善了用于关键施用的产品的安全性(例如在成套外科器械或玻璃体内注射中的应用)。

[0018] 上述概述提供了本发明的一些方面的示例性综述。它不意欲是多方面的或者绝对地要求本发明的任何关键/重要要素。

[0019] 附图简述

[0020] 参照附图解释了详细描述。在图中,参考号最左边的数字标识了首次出现参考号的图。

[0021] 图1显示了示例性的二级包装中的预装填容器,它按照本文详述的方法在表面上进行了消毒。

[0022] 图2说明了用于采用蒸汽化过氧化氢对预装填容器进行表面消毒的示例性系统的方框图。

[0023] 图3说明了用于采用可调谐 β -照射对预装填容器进行表面消毒的示例性系统的方框图。

[0024] 详细描述

[0025] 本文所述的方法和系统用于含有敏感性溶液的预装填容器的灭菌和表面消毒,所述敏感性溶液例如是药物产品,它对温度或放射敏感或者对痕量的氧化性物质敏感,因而不适于通过经典方法进行最终灭菌,所述经典方法包括蒸汽、 γ 或 β 射线或者用氧化性气体或液体进行灭菌。本文所述的方法和系统尤其适于已经在无菌条件下进行装填和已经进行另外加工(例如对产品进行标识和随后进行二级包装)的预装填容器。所述方法包括通过使二级包装中的预装填容器暴露于可调谐 β 放射来进行最终灭菌和表面消毒,并且还包括通过使预装填容器暴露于可控的蒸汽化过氧化氢(包括减少或阻止蒸汽化过氧化氢扩散入预装填容器的措施)来进行最终灭菌和表面消毒。所述方法还包括主动破坏任意残留的过氧化物分子的任选步骤,例如通过气体等离子体的方式。

[0026] 定义

[0027] 在描述和请求保护最终灭菌和表面消毒方法中,将按照下文给出的定义使用下列术语。

[0028] “无菌”条件指没有细菌或微生物污染的条件。

[0029] “施用”指将治疗施用于需要其的对象或患者的方法,例如胃肠道外施用、静脉内施用和玻璃体内施用。

[0030] “ β -照射”指采用 β 射线的灭菌方法。

[0031] “冷灭菌”指采用化学物质、气体或照射的灭菌技术。冷灭菌的要求是该技术在低于蒸汽灭菌如高压灭菌所用温度的温度下进行。

[0032] 本文所用的“容器”指包括小瓶、注射器、袋、瓶或其它可用于贮存医疗处置如药物产品(无论是固体形式还是液体形式)和其它生物制剂如肽、蛋白质或重组生物制品(无论是固体形式还是液体形式)的装置。容器可以是可重复使用的或一次性的,并且可以用于医疗、兽用或非医疗目的。

[0033] “预装填容器”指在组装和包装时被装填溶液并可递送给最终使用者如医疗保健专业人员或需要治疗的患者使用的容器,例如注射器。该术语还指被整合入施用装置的预装填容器。

[0034] “说明书”或“说明材料”包括可用于传达本发明的方法或系统在其指定应用中的有用性的出版物、记录、示意图或任意其它表达媒介。说明书或说明材料可以作为系统的组成部分一起提供,或者单独地或独立于方法提供给最终使用者。

[0035] 本文所用的“隔离”涉及在药物生产、装填和包装中的惯例,其中从非无菌环境中分隔出清洁或无菌的环境以限制或阻止传染物如微生物的引入或扩散或污染。

[0036] 本文所用的“医疗装置”指用于施用医疗处置并且其生产或销售必须部分地服从政府机构如食品与药物管理局(Food and Drug Administration)提出的要求如安全性要求的装置。

[0037] 本文所用的“溶液”指容器如小瓶或预装填注射器的内容物,包括生物治疗剂的溶液和药物产品、蛋白质产品、肽产品、生物产品、成像溶液和水溶液。理想地,溶液是由于溶液的分子组成而对温度、氧化或放射敏感的那些溶液。

[0038] “二级包装”指包封预装填容器的包装,例如塑料包装材料、箔包装材料、纸质包装材料或其它适宜的包装材料如泡罩包。

[0039] “最终-抗微生物-表面处理”指转而包封在二级包装中的所组装容器如装填有溶

液的注射器的清洁或灭菌。最终 - 抗微生物处理或灭菌允许二级包装的预装填容器在使用时以无菌外部状态被提供。

[0040] “蒸汽化过氧化氢”指能够在表面如容器或包装材料的表面产生杀微生物膜的蒸汽形式的过氧化氢。

[0041] 术语“灭菌”、“消毒”、“清洁”、“抗微生物处理”在本文中互换使用。

[0042] 本文所用的“无菌”意指如染菌度概率或无菌保证水平 (SAL) 所定义的完全不存在微生物生命。对于指定产品所要求的 SAL 是基于管理要求的。例如, 医疗保健产品所要求的 SALs 定义为至少 10^{-6} , 即分别对于无菌制备的和最终灭菌的产品而言染菌产品的几率低于 1 : 1 百万。

[0043] 本文对“一项实施方案”或“实施方案”的称谓指结合该实施方案描述的特定特征、结构、操作或特性被包括在本发明的至少一项实施方案中。因此, 本文中这类短语或表述的出现不一定指同一项实施方案。而且, 各个特定特征、结构、操作或特性可以以任意适宜的方式在多项实施方案中合并。

[0044] 预装填容器的最终灭菌和表面消毒

[0045] 最终灭菌是对最终包装产品进行灭菌和 / 或消毒的方法。相反, 无菌包装方法要求各个产品组件被单独灭菌并且在无菌环境中组装最终的包装。产品的最终灭菌提供了比无菌方法更高的无菌保证。在某些医疗装置的应用如用于玻璃体内施用的二次包装的预装填注射器的应用的一些情况中, 最终灭菌也是所期望的, 并且提供了市场优势。

[0046] 本文描述了适于含有敏感性产品如生物技术 (生物) 药物溶液的预装填容器的最终灭菌方法, 否则所述产品在使用经典的最终灭菌方法如目前用于药物生产和组装线的蒸汽、 γ 照射或冷灭菌方法时可受到损害。虽然提到的是药物产品如含有生物制品如肽或蛋白质的热或放射敏感性药物溶液, 但是本领域技术人员将理解, 被视为治疗剂的无论是溶液还是固体形式的任意适宜药物产品可以被贮存 - 或包含 - 在预装填容器中。因此, 预装填容器自身不是药物特异性的。

[0047] 现在已经发现 : 通过应用蒸汽化过氧化氢 (其中蒸汽可通过某些后处理措施来控制) 和暴露于可调谐 β 放射 (其中 β 射线穿透进入二级包装的深度是可控的) 对二级包装中的预装填容器进行处理对于预装填容器的表面消毒而言是理想的, 对预装填容器的内容物的稳定性或完整性还没有害处。

[0048] 本文所述的方法和实施方案适用于在隔离中或隔离外的药物生产和包装。而且, 本文所述的方法适合于不同的容器模式或类型, 对生产设备设计而言增加的成本最低。还提供了允许二级包装中的预装填容器的表面消毒的系统以及包含用于实施本文所述方法和系统的说明材料的套盒。

[0049] 参考图 1, 在包封或包装在二级包装 104 后, 通过如本文所述的蒸汽化过氧化氢或可调谐 - β - 放射将以前在无菌条件下装填的预装填容器 100 在表面 102 上进行消毒。图 1 显示了一种示例性的预装填容器, 但是本领域技术人员将理解, 除注射器以外的各种容器也是适宜的。而且, 虽然图 1 显示的示例性容器是处于封闭和组装状态的注射器, 但是应当理解, 其它变化形式也是所关注的。例如, 可以在容器的内部位置对未用塞子、柱塞或其它密封结构封闭的预装填容器进行表面消毒。

[0050] 在多项实施方案中, 预装填容器是注射器。其它适宜的预装填容器包括小瓶、瓶、

袋和其它能够容纳无菌溶液或要求无菌的溶液的医疗装置。

[0051] 在—项实施方案中,注射器装填有药物产品,例如是液体、溶液、粉末或固体形式。在另一项实施方案中,药物产品是对暴露于高温(例如蒸汽灭菌中使用的那些)和电离能量(例如 γ 或 β 射线)和氧化性气体敏感的溶液如药物溶液或蛋白质溶液。在另一项实施方案中,药物产品是已经被冷冻干燥的、换言之是固体并且需要在临用前重构为液体或溶液的药品。

[0052] 在另一项实施方案中,溶液是对药品容器表面的无菌度有要求或期望的任意药品。在—项特定的实施方案中,药品是蛋白质溶液,例如用于玻璃体内注射的雷珠单抗(例如 6mg/ml 或 10mg/ml) 溶液。

[0053] 在—项实施方案中,在无菌条件下给容器装填溶液,无论是通过自动还是手工方法。因此,容器的内容物是无菌的并且不受本文所述的表面消毒方法的影响。术语“装填”意指将内容物如溶液以适当的量、例如适当的体积或适当的浓度放入容器中。适当的量、体积或浓度将根据内容物的性质及它们的预期应用而改变。

[0054] 在—项实施方案中,容器被视为是其中所含溶液的初级包装。在另一项实施方案中,预装填容器被包装在二级包装或包封预装填容器的包装中。适宜的二级包装包括微生物不能穿透的包装材料,例如纸、塑料或箔以及泡罩包。

[0055] 在—项实施方案中,二级包装中的预装填容器进行消毒,以便二级包装的内容物、特别是预装填容器的表面被消毒和最终灭菌。因此,通过本文所述的方法消毒的包封在二次包装中的预装填容器表面可以被提供给危急或无菌环境和在其中打开,例如成套外科器械。

[0056] 在—项实施方案中,二级包装中的预装填容器的最终灭菌和表面消毒是通过用蒸汽化过氧化氢处理二级包装中的预装填容器的表面和在消毒室内应用后处理措施来进行的。适宜的消毒室是具有可逆密封封闭环境的工具并装配有操纵室内压力、温度、空气流入和流出的工具的任意室如高压灭菌器。适宜室的另外部件包括用于调节蒸汽化过氧化氢处理和后处理措施以减少或阻止蒸汽化过氧化氢进入预装填容器的工具。

[0057] 在另一项实施方案中,室被配置以容纳需要最终灭菌的容器数量。因此,在大规模生产和组装线中,室可以被配置以容纳大量容器。

[0058] 通过在消毒室内应用或释放过氧化氢蒸汽来进行蒸汽化过氧化氢处理。在—项实施方案中,过氧化氢蒸汽是可控的,换言之,应用一些后处理措施以操纵或控制蒸汽化过氧化氢的作用。在—项实施方案中,应用定向—或逆转—蒸汽扩散方向的后处理措施,以便阻止蒸汽进入预装填容器。在另一项实施方案中,另外应用破坏任何残留的痕量过氧化物的后处理措施。

[0059] 在—项实施方案中,后处理措施包括减少或消除因蒸汽化过氧化氢作用而形成的气体自由基。在另一项实施方案中,后处理措施包括使蒸汽化过氧化氢作用如氧化作用失活。

[0060] 在另一项实施方案中,二级包装中的预装填容器的最终灭菌和表面消毒是通过应用可调谐 β 射线照射来进行的。在—项实施方案中,通过调整照射发生器的加速器电压以提供足以穿透二级包装而不穿透初级包装的剂量的 β -放射,对二级包装中的预装填容器的表面进行消毒。

[0061] 在另一项实施方案中,递送适当量的 β -放射以消毒预装填容器表面所要求的加速器电压取决于二级包装材料的厚度。例如,在一项实施方案中,适宜包装材料的厚度小于或等于 0.05mm。这种厚度小于或等于 0.05mm 的材料可以由箔制成。

[0062] 在另一项实施方案中,二级包装和初级包装组件、加速器电压、照射设备设计和处理量速度的组合允许对二级包装中的预装填容器进行表面消毒,同时预装填容器的内容物几乎完全被初级包装材料所屏蔽。

[0063] 在一项实施方案中,适宜的初级包装是能够屏蔽其中所含的照射敏感性溶液的注射器。屏蔽可以通过容器壁或容器材料组件的厚度来提供。屏蔽功效可通过调整加速器电压和由此调整发射在预装填容器上的 β 射线的穿透深度来确定。而且,屏蔽通过测定吸收剂量、例如用剂量计来确定。

[0064] 本领域技术人员可以理解,在无菌条件下组装预装填容器,以便容器内容物是无菌的。虽然容器内容物是无菌的,但是在采用标准药物包装方案进行进一步包装和标识产品的过程中容器表面容易被污染。对预装填容器的表面消毒而言,本文的灭菌方法适于在隔离中或隔离外的药物产品标准生产和包装。

[0065] 在一项实施方案中,将以前在无菌条件下装填并通过手工或自动方法标识和包装入二级包装的预装填容器提供给电子束通道进行最终包装产品的最终灭菌和表面消毒。在一项实施方案中,通过手工方法或自动方法或两者的组合将二级包装中的预装填容器经由入口引入电子束通道中,当二级包装中的预装填容器的表面暴露于低能 β -放射时,输送达通过电子束通道至出口的全部或部分时间。在另一项实施方案中,当二级包装中的预装填容器的表面暴露于低能 β -放射时,二级包装中的预装填容器保持静止达全部或部分时间。在另一项实施方案中,使电子束振荡,例如通过应用磁场使电子束振荡,以便物体的整个表面被电子束扫描。在另一项实施方案中,通过输送装置如移动传送机使物体在扫描电子束以下通过。在另一项实施方案中,电子束处理室开放,但是通过物体进出室的弯曲路径与环境屏蔽。

[0066] 通过蒸汽化过氧化氢 (VHP) 对预装填容器进行最终灭菌

[0067] 在一项实施方案中,二级包装中的预装填容器的最终灭菌是通过在具有蒸汽化过氧化氢的室内进行抗微生物处理来进行的,也称作“冷灭菌”。

[0068] 可以在系统管理器如微处理器的管理下自动地进行灭菌和表面消毒方法中所涉及各个步骤或操作。或者,可以以手工操作单独地进行操作。而且,操作可以以自动和手工方法的组合进行。

[0069] 在一项实施方案中,在无菌条件下装填容器后,将预装填容器包封入二级包装中。在另一项实施方案中,用任意的产品信息如产品名称、适应症、使用说明等标识预装填容器,然后将预装填容器包封入二级包装中。

[0070] 在一项实施方案中,将二级包装中的预装填容器经手工或自动地提供给消毒室并留置在其中。

[0071] 适宜的消毒室是装配有可逆密封封闭环境的工具并装配有操纵室内压力、温度、空气流入和流出的工具的任意室如高压灭菌器。适宜室的另外部件包括用于调节 VHP 处理和后处理措施以减少或阻止 VHP 进入预装填容器的工具。适宜室的其它部件是破坏任何残留的痕量过氧化物的工具。

[0072] 在一项实施方案中,将过氧化氢蒸汽导入室内,在室内生成或在室内释放达到足以对二级包装中的预装填容器的表面进行消毒—或处理—的时间。在另一项实施方案中,在低于蒸汽灭菌所用温度的温度下应用蒸汽化过氧化氢。

[0073] 液体形式的过氧化氢长期被视为消毒剂。Koubek 的美国专利 US 4,512,951 描述了采用液体过氧化氢灭菌的方法,该方法包括将过氧化氢水溶液汽化并使所得的过氧化氢-水蒸汽混合物通过进入抽真空的灭菌室,在那里,通过与待灭菌的物品接触,蒸汽在物品上凝结形成液体过氧化氢层。将待灭菌的物品维持在低于过氧化氢-水混合物的露点的温度下以保证凝结,但是总室温必须足够高以防止新进入的蒸汽在它到达物品前凝结。在适宜的灭菌时间后,通过使经过滤的、优选加热的空气通过物品表面使凝结物重新汽化。采用气态过氧化氢进行的灭菌由 Moore 等人在美国专利 US 4,169,123 和 Forstrom 等人在美国专利 US 4,169,124 中进行了描述。这两份专利中所描述的方法涉及将待灭菌的物品用蒸汽相过氧化氢包围并在低于 80°C 的温度下维持物品与杀菌剂之间的接触直至达到无菌。Moore 或 Forstrom 专利中公开的最低温度为 20°C。

[0074] 已经确定:对于敏感性溶液如蛋白质溶液,蒸汽化过氧化氢向预装填容器的浸沥是对该溶液的分子完整性有害的,因为进入容器的过氧化氢蒸汽导致溶液发生化学改变如氧化。

[0075] 目前已经发现:应用后处理或后应用措施减少或阻止了 VHP 对敏感性溶液的不良影响并保护了预装填容器中的敏感性溶液的完整性、由此保护了治疗功效。后应用措施理想地是这样的措施:它们使过氧化氢的氧化作用不起作用,无论是通过除去蒸汽化过氧化氢、还是通过使过氧化氢蒸汽成为失活状态。

[0076] 在一项实施方案中,VHP 向预装填容器的浸沥通过在室内在抗微生物处理结束时应用真空以逆转过氧化氢蒸汽的扩散方向而被阻止。通过逆转蒸汽流的方向,阻止了过氧化氢蒸汽进入预装填容器,由此维持了容器内的敏感性溶液的完整性,同时容器的表面进行了消毒。

[0077] 在另一项实施方案中,过氧化氢蒸汽被失活,以便它们不能对预装填容器中所含的溶液进行化学改变。在另一项实施方案中,后处理措施包括中和过氧化氢蒸汽的氧化能力。在另一项实施方案中,过氧化氢蒸汽通过在预装填容器于处理后暴露于 VHP 足够时间后对容器应用紫外线而被失活。其它适宜的失活剂如化学剂或气体等离子体可以用于在预装填容器的表面暴露于 VHP 足够时间后使 VHP 失活的后处理。

[0078] 在最终灭菌方法结束时,可以从室中取出二级包装中的预装填容器,其适于由最终使用者使用。

[0079] 在一项实施方案中,灭菌方法可以通过自动系统进行。例如,参考图 2,所说明的是用于对二级包装中的预装填容器的表面进行消毒的系统 200 的方框图。系统 200 包括密闭室 202 和直接或间接与密闭室 202 连接的控制单元 204。

[0080] 在一项实施方案中,密闭室 202 可以是任意适宜的消毒室。例如,密闭室 202 可以包括能够可逆地密封封闭环境的高压灭菌器。密闭室 202 还可以装配有操纵密闭室 202 内的压力、温度、空气流入和流出的装置。

[0081] 控制单元 204 给密闭室 202 提供了信号形式的指令以预定的自动方式进行与对预装填容器 100(例如图 1 中所示)进行灭菌相关的操作。控制单元 204 可以将信号传送至

密闭室 202,以指导密闭室 202(或相关部件)能够在物理上使蒸汽化过氧化氢与二级包装中的预装填容器的表面接触。

[0082] 例如,在—项实施方案中,控制单元 204 可以将信号传送给与用于使蒸汽化过氧化氢通过进入室的贮库连接的阀门(未显示)。控制单元 204 测量预置的蒸汽化过氧化氢保持与预装填容器表面接触的持续时间。在预置的持续时间结束时,控制单元 204 将信号传送至密闭室 202(或相关装置)以使消毒后措施发生,以减少室内存在的蒸汽化过氧化氢,由此阻止蒸汽化过氧化氢扩散进入进行表面消毒的预装填容器中。

[0083] 例如,在表面消毒后,控制单元 204 可以将信号传送至真空(未显示)以逆转密闭室 202 外的过氧化氢蒸汽流,以便从室中除去这些蒸汽。其它适宜的用于控制过氧化氢蒸汽的控制装置包括将中和剂或失活剂如化学剂引入密闭室 202 的装置,所述中和剂或失活剂在接触过氧化氢蒸汽时使蒸汽失活,由此对预装填容器的内部溶液无害。

[0084] 所提及的是足以对预装填容器进行最终灭菌的处理时间。在—项实施方案中,通过常规的验证来确定足够的处理时间或者足以对容器表面进行消毒的蒸汽化过氧化氢在室内存在的持续时间。例如,将已经接受蒸汽化过氧化氢处理的容器与对照进行比较,并且可以采用标准实验室方案检查细菌污染,例如将怀疑被污染的物品用细菌生长培养基进行温育,然后检查细菌生长,通常用生物指示剂进行。通过将处理时间对细菌生长的存在作图,可以容易地确定达到消毒、由此没有细菌生长的处理时间。无论是通过如上所述的蒸汽化过氧化氢进行最终灭菌,还是通过如下文所述暴露于 β -放射进行最终灭菌,验证技术都适用。

[0085] 在—项实施方案中,控制单元 204 是自动的,按照处理器上执行的代码运行。控制单元的执行将充分地在本领域技术人员的范围内。例如,控制单元可以是任意的个人计算机、微处理器或其它适宜的装置,它们能够执行被编程将信号传送至在物理上与进行灭菌方法相关的装置的代码。

[0086] 将要理解的是,可以在如上所述的控制单元的管理下自动地进行灭菌和表面消毒方法中所涉及各个步骤或操作。或者,可以以手工操作单独地进行操作。而且,操作可以以自动和手工方法的组合进行。

[0087] 通过可调谐 β -照射对预装填容器进行最终灭菌

[0088] 在—项实施方案中,二级包装中的预装填容器的最终灭菌是通过在装配有一个或多个电子束发生器的室中的消毒处理进行的,所述电子束发生器是可调谐的,以在预装填容器的表面上产生适当剂量的 β -放射。

[0089] 可以在系统管理器如微处理器的管理下自动地进行灭菌和表面消毒方法中所涉及各个步骤或操作。或者,可以以手工操作单独地进行操作。而且,操作可以以自动和手工方法的组合进行。

[0090] 在—项实施方案中,在无菌条件下装填容器后,将预装填容器包封入二级包装中。在另一项实施方案中,用任意的产品信息如产品名称、适应症、使用说明等标识预装填容器,然后将预装填容器包封入二级包装中。

[0091] 在—项实施方案中,将二级包装中的预装填容器经手工或自动地提供给具有入口侧和出口侧的消毒室。在另一项实施方案中,消毒室是电子束通道。在另一项实施方案中,在可移动的装置如传送机上将预装填容器经机械方式从入口侧至出口侧移动通过通道。因

此,当预装填容器的表面暴露于 β -照射时,预装填容器移动通过室。

[0092] 在另一项实施方案中,使电子束振荡,例如通过应用磁场使电子束振荡,以便物体的整个表面被电子束扫描。在另一项实施方案中,通过输送装置如移动传送机使物体在扫描电子束以下通过。

[0093] 在另一项实施方案中,在短于 1 秒、理想地短于半秒的低穿透 β -照射的暴露时间期间对二级包装中的预装填容器的表面进行消毒。因此,如本文所述的采用可调谐 β -放射进行的处理时间显著短于采用 γ 射线进行的消毒,后者对于充分消毒和灭菌而言要求数小时或更长的表面处理时间。

[0094] 在另一项实施方案中,电子束通道配置有电子束发生器,其中生成的能量的电压是可调谐的。

[0095] 在另一项实施方案中,二级包装中的预装填容器以使得容器的所有表面暴露于通道内发射的 β -放射的方式来回输送或移动。

[0096] 用于无菌药用药物产品的初级包装容器通常比二级包装材料厚至多约 30- 倍。在另一项实施方案中,初级包装材料的壁厚度比二级包装材料的厚度厚 20 倍或以上,由此允许被预装填容器中的内容物所吸收的所得剂量低于 0. 1kGy。

[0097] 已经发现:能够找到包装组件、加速器电压、照射设备设计和通过量速度的组合,它允许二级包装中的预装填容器进行表面消毒或表面灭菌,同时容器的内容物基本上被初级包装材料所屏蔽。因此, β -照射不影响初级包装材料内的敏感性生物分子如生物技术药物溶液。

[0098] 在另一项实施方案中,预装填容器的 β 照射可以在任意可用于提供有效灭菌而不降解容器或其内容物的剂量下、采用任意已知的 β 照射仪器如低电压发生器或粒子加速器进行,其中放射量取决于二级包装的厚度。

[0099] 在另一项实施方案中, β 放射的最小灭菌剂量 (MSD) 是将所要求的 SAL 递送给产品所需的剂量。在另一项实施方案中,灭菌剂量采用 Gray (Gy) 或 Rad(放射吸收剂量) 进行度量。在另一项实施方案中,吸收剂量通过剂量计、优选胶片剂量计、热量计或铈剂量计测定。

[0100] 在另一项实施方案中,放射量取决于二级包装的存在和二级包装的厚度。对典型的预装填容器而言,期望以在预装填容器表面上 25kGy 的剂量提供 β 放射。

[0101] 在另一项实施方案中,粒子加速器通过真空管产生 β -粒子加速。在另一项实施方案中,加速是通过诸如磁场、静电荷的方式或通过来自高频电磁波的能量转移进行的。

[0102] 在最终灭菌方法结束时,二级包装中的预装填容器通过出口移出通道,其表面是被消毒了的,并且适于最终使用者使用。因为表面消毒的处理时间短至约 1 秒,所以二级包装中的预装填容器的表面消毒提供了多个优于涉及 γ 放射的灭菌方法的优点,后者对容器内容物是有害的,对于消毒而言需要显著较长的暴露时间,需要沿着生产线有额外的屏蔽,并且导致包装组件变色。而且,涉及 γ 放射的灭菌技术导致生产组装线上出现明显的瓶颈,该瓶颈可以通过在电子束通道中采用可调谐 β -放射进行表面消毒来消除。

[0103] 在另一项实施方案中,如图 3 所示,系统 300—用于对二级包装中的预装填容器进行表面消毒—包括装配有一个或多个可调谐电子束发生器(显示为电压发生器 304)的电子束通道 302。在另一项实施方案中,系统的一个或多个可调谐电子束发生器 304 被配置成可变地产生低能 β -放射。或者,使电子束振荡,以便电子束撞击预装填容器的较大表面并增

加容器的暴露表面。

[0104] 在另一项实施方案中,一个或多个发生器 304 应用加速器电压以产生足量的 β -放射以对预装填容器的表面进行消毒,其中 β -放射的足量取决于二级包装的厚度和预装填容器的厚度。因此, β -放射被允许穿过二级包装而预装填容器的厚度屏蔽了其中的内容物与 β -放射接触。

[0105] 所提及的是足以对预装填容器进行最终灭菌和表面消毒的处理时间。在一项实施方案中,通过常规的验证来确定足够的处理时间或者足以对容器表面进行消毒的低能 β -放射在通道内存在的持续时间。例如,将已经接受 β -放射处理的容器与对照进行比较,并且可以采用标准实验室方案检查细菌污染,例如将怀疑被污染的物品用细菌生长培养基进行温育,然后检查细菌生长。通过将处理时间对细菌生长的存在作图,可以容易地确定达到消毒、由此没有细菌生长的处理时间。无论是通过如上所述的 β -放射进行最终灭菌,还是通过如上文所述暴露于 VHP 进行最终灭菌,验证技术都适用。

[0106] 现在提及的是如下实施例。提供这些实施例仅仅是为了解释说明的目的,并且不应当以任何方式被视为限于这些实施例,而是应视为囊括任意和所有的变通形式,这些变通形式作为本文提供的教导的结果是显而易见的。

[0107] 实施例 1

[0108] 在如下实验中,通过单次通过 VHP 灭菌操作或两次通过(在下表中以 2× 显示) VHP 灭菌操作,在室内用蒸汽化过氧化氢灭菌处理对预装填注射器进行了处理。将通过 VHP 处理的含有蛋白质溶液的注射器与用 VHP 处理的对照注射器比较,以确定溶液中存在的蛋白质的完整性是否得以维持。

[0109] 测试如美国专利 US7,060,269 中所述的制剂在通过 VHP 处理后的蛋白质降解。

[0110] 使约 10mL 溶液通过 0.22 μ m 注射器式滤器(Millex GV 滤器,可自 Millipore, Billerica, MA USA 获得)过滤。在无菌实验室内装填 0.5mL 注射器用于过氧化氢处理。

[0111] 用 VHP 处理后的分析揭示出通过 HPLC 分析显示的如下蛋白质含量:通过 HPLC(IEC) 显示的副产物和降解产物和通过 HPLC(SEC) 显示的副产物和降解产物。

[0112] 表 1:用 VHP 处理后的蛋白质稳定性

[0113]

批次	EC(%主峰)	IEC(%基础峰)	SEC(%单体)
对照			
9823.01 CSi	98	2	100
9823.02 CSi	98	2	100
1× 处理			
9823.04 CSi	98	2	100
9823.05 CSi	98	2	100

2× 处理			
9823.07	98	2	100
9823.08	98	2	100

[0114] 观察到的结果在要求范围内；在未经处理的注射器的结果和用过氧化氢处理的注射器的结果之间没有差异。还可以在处理后的不同时间点、例如 VHP 处理后 1 个月、3 个月和 6 个月或者历经预装填容器的产品的贮存期限进行分析。可以进行分析以确定蛋白质溶液连续稳定性，包括采用标准 HPLC 实验室方案对副产物的存在进行 HPLC 测试。还可以通过物理变化的存在进行分析，例如采用可购买获得的非处方试剂盒结合具有荧光检测的仪器通过荧光测试来测定溶液中的 H₂O₂ 浓度。

[0115] **实施例 2**

[0116] 进行如下实验以测定采用 β - 照射进行的表面消毒的功效。使用用于对容器外部消毒的装配有来自 Linac Technologies (Orsay, 法国) 的 KeVAC 加速器的市售电子束通道检查了电子束在不同材料中的穿透深度。例如，在箔厚度为 50 μm 的聚乙烯袋、箔厚度为 0.1mm 的铝袋和厚度为 1mm 的载玻片中测定了穿透。

[0117] 为了增加研究的灵敏度，对样品通过通道进行了多次研究。使用可自 Far West Technologies (Santa Barbara, CA, USA) 获得的 Far West 60 Film 剂量计记录了所吸收的放射。

[0118] 表 2: 包装材料的 β - 照射吸收

通过消毒通道的次数	吸收剂量		
	聚乙烯袋中的剂量计	铝袋中的剂量计	1mm 载玻片所屏蔽的剂量计
1 次通过	30 kGy	1.3 kGy	<LOQ(0.1 kGy)
3 次通过	97 kGy	64 kGy	<LOQ(0.1 kGy)
5 次通过	207 kGy	105 kGy	<LOQ (0.1 kGy)

[0120] 可行性研究显示，通过使用电子束消毒通道的这些未优化的设置，当把产品包装入塑料袋时可以获得表面灭菌 (≥ 25kGy)。甚至在 5 次通过电子束处理通道后，包装材料内 (1mm 厚的玻璃壁后) 所吸收的剂量也远远低于所用剂量计的 1kGy 的检测限。

[0121] 另外，通过按照标准方案测定过氧化物研究了对预装填玻璃注射器 (1mL 长, ISO) 中的 0.5% 聚山梨酯 20 溶液所施加的氧化应激。通过氧化亚铁氧化 (FOX) 试验、按照标准方案测定了过氧化物的总量。

[0122] 表 3: 预装填容器在 β - 照射后的过氧化物水平

[0123]

通过电子束通道的次数	1mL 长玻璃注射器(ISO)中聚山梨酯 20 在水中的 0.5%溶液的过氧化物含量[$\mu\text{Mol/mL}$]
参比(未经处理)	0.04
1 次通过	0.04
3 次通过	0.03
5 次通过	0.05

[0124] 可以观察到电子束处理对玻璃注射器中封入的溶液的过氧化物含量没有显著影响。因此， β -照射被证明对预装填容器内的溶液是安全的。

[0125] 另外，通过按照标准方案测定降解产物研究了对预装填玻璃小瓶中的蛋白质溶液所施加的氧化应激。

[0126] 测试了美国专利 US7,060,269 中所述的制剂在电子束照射处理后的蛋白质降解。将约 0.3mL 溶液通过 0.22 μm 滤器过滤，无菌过滤入预先灭菌的玻璃小瓶中，用无菌橡胶塞进行无菌封闭，用铝螺纹帽封紧。

[0127] 使容器通过上述具有与上文提及的其它实验中相同的设置的电子束通道。在用电束照射处理后分析容器以测定通过 HPLC 分析显示的蛋白质含量，通过 HPLC (IEC) 显示副产物和降解产物，如上文实施例 1 中所进行的那样。

[0128] 表 4：预装填容器在 β -照射后的蛋白质稳定性

[0129]

通过电子束通道的次数	IEC (%主峰)	IEC (%基础峰)
参比 (未经处理)	98 (97.8)	1 (1.2)
1 次通过	98 (97.8)	1 (1.3)
3 次通过	98 (97.5)	2 (1.5)
5 次通过	98 (97.6)	1 (1.4)

[0130] 在未经处理的注射器的结果和在 1 次通过、3 次通过或 5 次通过电子束清洁过程后的电子束灭菌小瓶的结果之间没有差异，如表 4 中的结果所显示的那样。因此，如本文所述的可调谐 β -照射被证明对预装填容器内的溶液是安全的。

[0131] 上述实施方案在所有方面仅被视为解释性的而非限制性的。因此，本发明的范围由所附的权利要求书而非上述描述来指定。落入权利要求的等价物的含义和范围内的所有改变均包括在其范围内。

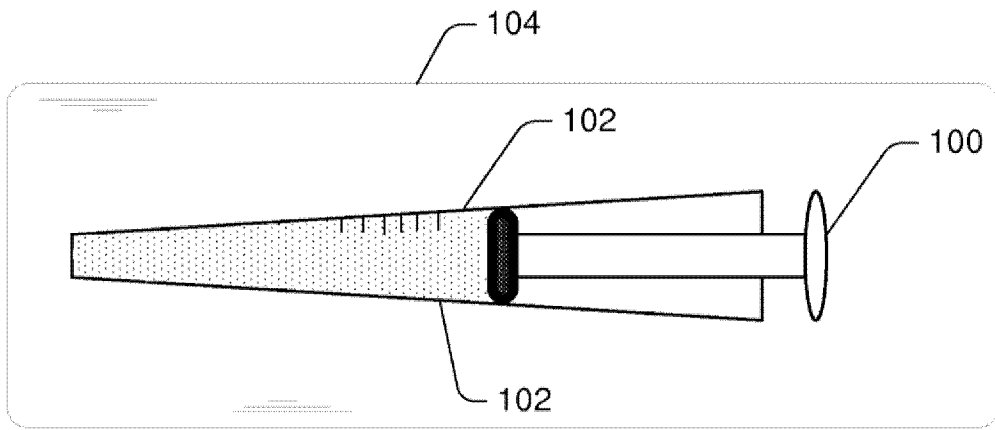


图 1

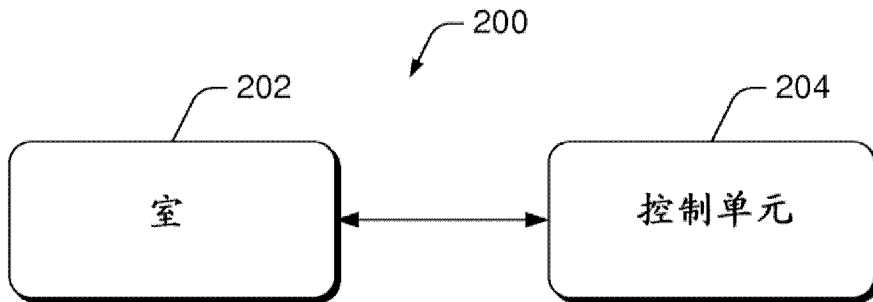


图 2

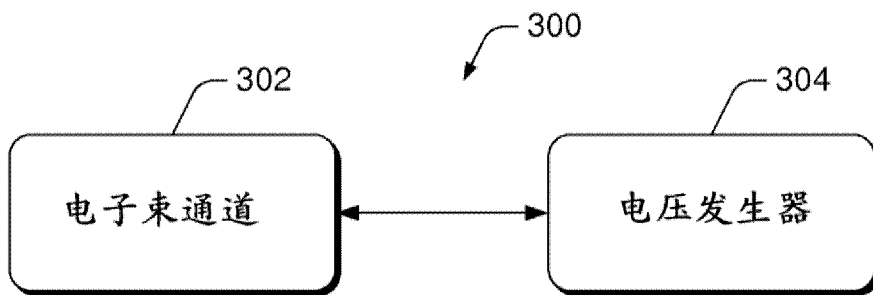


图 3