高效精准的血浆处理确保每一滴血液制品的充分利用

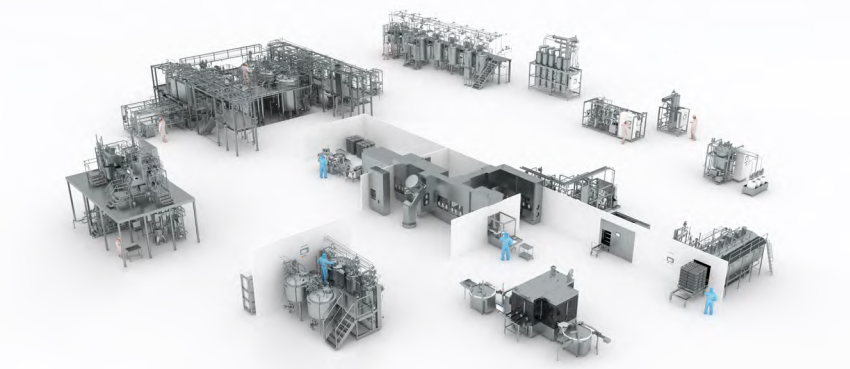
Markus Heinz

星德科

摘要：人类血液在许多领域都是至关重要的资源。它不仅在输血过程中扮演重要角色，还是特殊药品的组成部分。血液制品、原料血浆从人类血液中获取，可为治疗多种疾病提供帮助，如血友病、抗原缺陷、新冠肺炎等。这类产品需求量大、制作流程复杂。生产过程的高精确性可确保患者充分利用每一滴血液制品，不造成浪费。

关键词：血液制品；血浆处理；解冻与分馏；提纯与配置；灌装；冻干；检测

尽管血看起来是红色的，但实际上人类血液的 55% 是血浆，一种淡黄色液体，它带动白细胞、红细胞和血小板在全身流动。人体的重要组成部分为制药领域带来了裨益：血浆因其成分丰富可制作成急救药品，其中包含重要蛋白质如白蛋白、免疫球蛋白，前者可用于败血症及烧伤的治疗。



血浆要经过解冻、分馏、提纯、配制、灌装或冻干、检测，必要时还需进行巴氏消毒，以制造出安全有效的药品

1 潜力产品

血液制品市场正在快速增长，2024 年预计将达到 530 亿美元规模。其需求量由于医疗技术的进步不断增大。越来越多的化合物可通过基因工程重组进行生产，同时，分馏技术——将血浆分解成各成分——也在不断发展。这些技术进一步提高了白蛋白、免疫球蛋白和凝血因子等高价值蛋白质的产量，为更加多样化的治疗方案铺平了道路。

尽管近年来医疗技术不断进步，但全球范围内血液凝固障碍、罕见遗传缺陷和免疫疾病发病率等因素的不断上升增加了对血液制品的需求。自上世纪 80 年代起，尤其是在西方国家，1 型糖尿病、类风湿性关节炎和多发性硬化症等疾病迅速蔓延。美国作为血浆的主要市场，2020 年约占全球需求的 65%，即 3800 万升血浆，欧洲同期采集量约每年 800 万升血浆。

2 从原料到成品药

在血浆转化为安全有效的药品前，原料血需要经过多道工艺处理。制造商通常收到的捐赠血浆为冷冻形态。这些原料需进行解冻、分馏、提纯、配制、灌装或冻干、检测，在某些情况下还要进行巴氏灭菌处理。由于产品的复杂性和人类血液的有限性，药品生产者必须确保流程的精准与可靠。血浆的损失不仅意味着成本消耗，更是治疗机会的浪费。除了高产出，以灵活的处理流程输出安全、高品质的产品同样至关重要。

3 定制化解冻与分馏

制药商处理的冷冻血浆通常装在大袋子或大瓶子里运输，里面装有多个来源的供体原材料。分馏前，原始血浆必须进行逐步解冻，以避免对温度敏感类蛋白质造成伤害。这个步骤在配备搅拌

作者简介：Markus Heinz，星德科西林瓶产品经理。

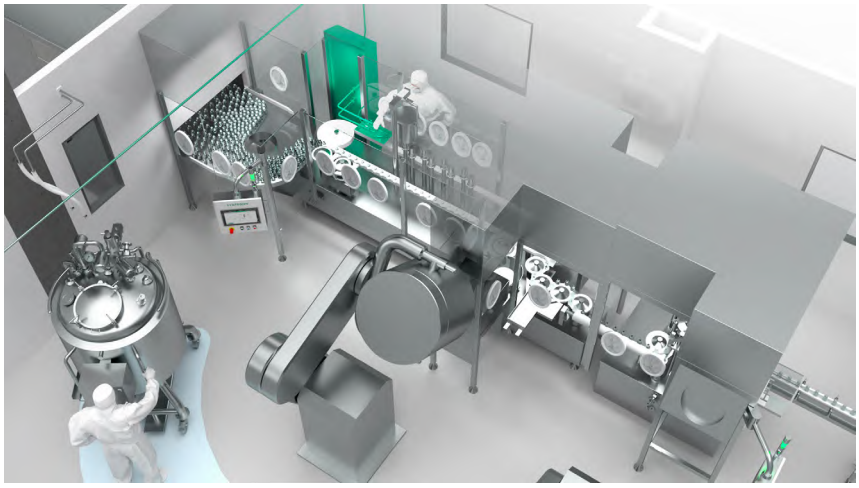
工具的定制系统内完成，它们对原材料施加低剪切力，并逐渐升温。解冻后，原材料即可进行分馏，分解成白蛋白、免疫球蛋白和凝血因子中的纤维蛋白原等成分。分馏后的血浆再经过几个过滤步骤，根据大小、电荷和化学亲和力将目标分子分离出来。

这一高度复杂的步骤要求设备能够提供高效稳定的大规模分馏。单一来源的一体化解决方案为无缝集成的全自动系统基础设施奠定了基础，并可对关键参数进行持续监控。每种提取物都必须单独储存和提纯。杂质和病毒会被化学或热量降解，每种活性成分的浓度都会升高。在配制过程中，各种辅料（包括稳定剂）被添加到馏分中，而稳定剂则可确保分馏在整个后续工艺中保持有效。分馏过程中需要的大量纯净介质（如纯净蒸汽和纯净水或高度纯净水）则需要强大的基础设施与这些步骤相辅相成。

4 柔和处理、精准计量

大部分血液制品灌装在多种规格的玻璃制西林瓶中，常规容量为 2 ~ 500 ml，为液态或冻干产品。灌装设备需具备高品质灵活灌装系统，以适应不同西林瓶尺寸及精确灌装量的需求。现代技术依靠多步灌装和称重过程来实现高灌装精度，即使在快速更换模具的情况下也能达到预期目标。

蠕动泵特别适用于凝血因子等对剪切力敏感的蛋白质，首先使用蠕动泵灌装 95% 的产品。剩余的 5% 在第二步进行灌装，使用更小的灌装针，精度控制范围更小。两次灌装均可通过 100% 在线称重确定最佳灌装量，还可获得更精准计量的血液制品。此外，升级后的灌装系统还可避免产生低装量西林瓶。若称重过程中发现某些容器内产品未达到要求重量，灌装针将移到相应容器，继续灌装并达到目标值。



敏感的血液制品通常在隔离器或 RABS 中灌装以确保其安全性

5 隔离器实现优质无菌条件

敏感的血液制品通常在隔离器或 RABS 中灌装以确保其安全性。在修订版欧盟 GMP 附录 1 的影响下，上述两种隔离系统都变得更加重要。无菌生产方面，附录 1 明确建议将这两种系统与更高程度的自动化技术相结合，以提高医药产品的质量。其中包括在实际灌装之前进行有效的生物净化。领先制造商生产的隔离器系统使用汽化过氧化氢 (H_2O_2) 作为多道工艺处理的一部分，除生物净化外，还包括准备、调节和通风阶段。其目标是生物指示剂 6log 下降。残留浓度应低于 1 ppm（百万分之一），因为蛋白质会对 H_2O_2 产生敏感反应，可根据实际情况使残留值达到小于 1 ppm 的其他要求。

6 安全可靠的冻干

冻干血液制品的显著特点是工艺处理时间长。这种替代液体制剂的方式已成为保存敏感凝血因子的首选。这一生产步骤通常需要几天时间，因此确保安全和监控流程就显得尤为重要。现代化冻干机依靠复杂、先进的传感器技术来保持温度和压力等关键工艺参数的稳定。搭载卓越的二次处理工艺（如 CIP、SIP、过滤灭菌和 WIT）的先进系统还可节省能源、时间和介质。

7 检测以获取更高产品质量

紧随冻干之后的另一个重要步骤就是液体或冻干产品的视觉检测，用以检查是否存在颗粒和外观缺陷，以及容器封闭完整性测试 (CCIT)。最新的检测系统可在一个平台上高效完成两个流程，其中冻干产品的泄漏检测采用顶空分析法 (HSA) 进行。

8 严格按照标准进行巴氏杀菌

需要进行巴氏杀菌的产品，在灭菌过程中，要在密闭容器中、严格温度限制下尽可能温和地处理。通常，血液制品在 60℃的条件下进行巴氏杀菌，在长达 12 h 的周期内只允许半度的偏差。除了导向板优化灭菌腔体内蒸汽流形外，适合的处理工艺也是保持准确温度的关键。蒸汽空气混合原理可确保巴氏杀菌器在较长的工艺时间和有限的温度范围内保持稳定的条件，从而提供均匀的流量。

理想的系统配置可以通过模拟工艺并与实际值进行比较来确定，这也是设备制造商的工艺专业知识尤为重要的原因。设备制造商在客户的分析设计等早期阶段就已参与其中。整个生产流程都遵循一个原则：从始至终的紧密合作，制药公司和设备制造商可以为整个价值链的精确流程定义并实施最佳系统，使患者从每一滴珍贵的血液制品中获得最大收益。