

SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器在人血白蛋白生产工艺中的应用

魏周涛 赵崎光 董晖 丁轩宇 赵子伟 杨灵通

国药集团兰州生物制药有限公司

摘要: 本文旨在对 SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器进行确认、培养基模拟灌装以及工艺验证试验, 以此验证该灭菌器的灭菌效果是否满足人血白蛋白生产工艺的要求。按照《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》的要求, 对 SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器进行设计确认、安装确认、运行确认和性能确认(包括热分布、热穿透和微生物挑战试验), 并通过培养基模拟灌装和工艺验证试验, 判定 SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器对人血白蛋白分装用具、胶塞、铝塑组合盖的湿热灭菌效果。结果表明, SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器的设计确认、安装确认、运行确认和性能确认均符合要求。连续 3 批培养基模拟灌装试验的结果均为零污染, 连续 3 批工艺验证试验的人血白蛋白无菌检查合格率均为 100%, SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器对人血白蛋白分装用具、胶塞、铝塑组合盖的湿热灭菌效果符合《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》的要求。综上, 本文得出结论: SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器能够满足人血白蛋白生产工艺的要求, 能够用于人血白蛋白的分装用具、胶塞、铝塑组合盖的湿热灭菌。

关键词: 人血白蛋白; 蒸汽灭菌器; 湿热灭菌; 确认; 验证

人血白蛋白(Human Albumin)是从健康人血浆中提取、分离和纯化制备, 并经病毒灭活处理后, 可直接静脉注射的血液制品^[1]。因它具有增加血容量、维持胶体渗透压, 以及作为氮源提供营养供给等药理作用, 临床上可用于低血容量的紧急治疗、肝硬化和肾病引起的水肿或腹水等病症^[2]。

蒸汽灭菌器主体采用卧式压力容器, 运用双面焊接加强结构, 保证设备具备足够高的承压能力。机动门由门板、门罩、安全连锁机构组成。管路系

统由夹层进气管路、内室进纯蒸汽管路、疏水管路、进空气管路和软化水管路构成。控制系统由 PLC、触摸屏、温度传感器、压力变送器、压力控制器、气动阀、电磁阀、真空泵、仪表和微型打印机等组件构成^[3]。常用灭菌程序包括织物程序、液体程序、器械程序。

人血白蛋白生产过程使用器械灭菌程序, 其工作流程为: 脉动-升温-灭菌-排汽-干燥。蒸汽灭菌器作为无菌药品生产的关键设备, 应当经过确认与验证^[4]。本文对 SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器的湿热灭菌效果进行确认、试运行和工艺验证试验, 以确保该设备满足无菌药品生产工艺要求。

1 材料与方法

1.1 材料

SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器

(山东新华医疗器械股份有限公司, 容积: 2000 L); 温度记录仪(ebro, EBI 310TX 型有线温度记录仪); 生物指示剂(Terragene, BT20, Cell Line#7953); 恒温培养箱(POL-EKO, S470 型); 水分测试包(ebro); 分装用具(SYNTÉGON); 药用卤化丁基橡胶塞(江苏华兰药用新材料股份有限公司, 20-A5); 抗生素瓶用铝塑组合盖(上海久正医用包装材料有限公司, $\Phi 20 \times 7.5$)。

1.2 方法

1.2.1 设计确认(design qualification, DQ)

DQ 需确认 SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器的设计是否符合预定用途和《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》的要求, 其功能(灭菌程序、热分布、热穿透、微生物杀灭等)设计

作者简介: 第一作者魏周涛, 医学生物工程师, 就职于国药集团兰州生物制药有限公司血液制剂室分装组, 研究方向为血液制品生产和验证; 通信作者杨灵通, 医学生物工程师, 就职于国药集团兰州生物制药有限公司血液制剂室, 研究方向为血液制品生产管理。

是否与用户需求说明 (user requirment specification, URS) 一致; 检查 DQ 方案是否已通过审核与批准; 确认设备布局图、管路及仪表图、公用工程清单及耗量表、电气图、仪表和关键传感器清单、电气部件清单、功能说明、硬件设计说明、软件设计说明、机械设计说明等文件是否已完成。

1.2.2 安装确认 (installation qualification, IQ)

IQ 旨在确认设备的制造是否符合设计标准, 设备安装是否符合规定, 能否满足产品工艺的需求。检查设备的资料 (详细设计图纸、安装手册、操作手册、维护手册、部件技术文件、金属及非金属材料证书、管段表、电气部件技术文件、内窥镜检测报告、焊接过程质量记录卡、质量保证计划等) 是否齐全并存档; 检查确认铭牌信息、设备布局、搬运车及灭菌架、材质、公用工程, 并进行工效试验检查。

1.2.3 运行确认 (operational qualification, OQ)

进行 OQ 前, 需确认 IQ 是否完成, 设备仪表及关键传感器是否已校验, 设备操作、清洁和维护标准操作规程 (standard operation procedure, SOP) 是否起草完毕, 操作培训是否完成。OQ 确认项目包括设备系统通信检查、噪声检查、执行器检查、设备启停检查、设备急停检查、泄露测试、在线灭菌 (SIP) 测试、BD 测试、程序检查、冷凝水排水检查、空载热分布测试^[5]。

1.2.4 性能确认 (performance qualification, PQ)

进行 PQ 前, 应确认 OQ 是否完成, 若存在偏差、变更是否已解决。确认 PQ 方案是否已完成审批, 人员是否已接受本培训且培训是否合格。检查仪器仪表是否已校验。按照人血白蛋白工艺规程和质量控制要求, PQ 进行负载热分布试验、负载热穿透试验、微生物挑战实验、干燥效果测试, 确认 SGLH-

A-2000D 型蒸汽灭菌器的性能是否满足生产工艺要求。泄露测试、在线灭菌测试、BD 测试、空载热分布测试已由厂家在 OQ 阶段完成, PQ 不再执行。

1.2.4.1 负载热分布试验

在蒸汽灭菌器矩形腔室内的 8 个角落、疏水口处设置 9 个温度记录仪 (位置编号: 1 ~ 9), 蒸汽灭菌器温控探头 (TE1) 和一个活动探头 (TE5) 位于疏水口附近。选择器械灭菌程序 (程序参数见表 1) 进行试验。

可接受标准: 在灭菌阶段, 灭菌腔室内各个热分布测试点的温度均应处于 121 ~ 124℃ 范围之内, 灭菌时间 ≥ 1800 s; 在灭菌段同一时刻, 各测试点之间的最大温差为 2℃; TE1、TE5 的平均温度与附近温度记录仪平均温度 T2 的温差不超过 ±1℃^[6]。

1.2.4.2 负载热穿透试验、微生物挑战试验

按照 SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器操作 SOP 规定的装载方式码放灭菌物品, 灭菌物品统计情况见表 2。

热穿透试验需要挑战所有负载物蒸汽最难穿透的点。根据负载物特性及其码放特点, 在负载物内部设置 11 个温度记录仪 (位置编号: 10 ~ 20), 将

第二个活动探头 (TE6) 与温度记录仪一同放置于负载物内部^[7]。同时, 在每个温度记录仪附近设置一个生物指示剂 (BI), 用于进行微生物挑战试验 (位置编号: 10 ~ 20)。负载热分布试验、负载热穿透试验、微生物挑战试验同步进行。灭菌程序结束后, 读取温度记录仪的数据并进行分析, 取出 BI 进行培养, 测试连续进行 3 次。可接受标准: 在灭菌阶段, 各热穿透测试的温度均应在 121 ~ 124℃ 之间; F₀ 值 ≥ 15 min; 平衡时间 ≤ 30 s; TE6 平均温度与附近温度记录仪平均温度 T3 的温差不超过 ±1℃^[8]; 经过灭菌的 BI, 培养结束后不变色, 阳性对照 BI, 培养结束后变为黄色^[9]。

1.2.4.3 干燥效果试验

与 PQ 同时进行, 每次测试均需放置水分测试包, 以确认干燥效果。将水分测试包称重后放置在蒸汽灭菌器腔室底面, 距离腔室底水平面的高度为 100 mm ~ 200 mm。灭菌程序结束后, 取出标准测试包再次称重。可接受标准: 负载物品水分测试包的质量增加不超过 0.2%^[10]。

1.2.5 试运行试验

根据《无菌工艺模拟试验指南 (无

表 1 器械程序参数

参数名称	设置值	参数名称	设置值
脉动上限 (kPa)	+80	干燥时间 (s)	300
脉动下限 (kPa)	-80	干燥次数 (次)	5
脉动次数 (次)	3	干燥上限压力 (kPa)	+50
灭菌温度 (℃)	121.0	干燥下限压力 (kPa)	-80
灭菌时间 (s)	1800	内室压力限度 (kPa)	116

表 2 灭菌物品统计

装载物品	数量	材质	尺寸	内部空间	是否布点	位置编号
缓冲罐及硅胶管	1 套	不锈钢、硅胶	大	有	是	10 ~ 16
吸塞盘	1 个		小	无	是	17
胶塞锁	1 个		小	无	否	NA
胶塞锅	1 个	不锈钢	大	有	是	18
胶塞料斗	1 个		小	有	否	NA
送料盘	1 个		小	无	否	NA
胶塞	25 盒	丁基橡胶	小	无	是	19
铝塑组合盖	38 盒	塑料、铝	小	无	是	20

菌制剂)》，分装线首次验证需连续进行3批培养基模拟灌装试验^[11]，每批设计分装量为30500瓶，使用SGLH-A-2000D型蒸汽灭菌器对每批次分装用具、胶塞、铝塑组合盖进行湿热灭菌，统计合格率、污染瓶数，判定其湿热灭菌效果是否符合GMP的要求。

1.2.6 工艺验证试验

按照人血白蛋白工艺规程分别进行30500瓶（投血浆10t）、7500瓶（投血浆2.5t）、7500瓶（投血浆2.5t）3批人血白蛋白工艺验证，使用SGLH-A-2000D型蒸汽灭菌器对每批次分装用具、胶塞、铝塑组合盖进行湿热灭菌，按分装瓶数的0.1%于分装过程中进行抽样，必须包含第一筐第一瓶与最后一筐最后一瓶，进行无菌检查以判定湿热灭菌效果^[12]。

2 结果

2.1 DQ 结果

SGLH-A-2000D型蒸汽灭菌器的功能（灭菌程序、热分布、热穿透、微生物杀灭等）设计与用户需求规格（URS）一致；DQ方案已通过审核与批准；设备布局图、管路及仪表图、公用工程清单及耗量表、电气图、仪表和关键传感器清单、电气部件清单、功能说明、硬件设计说明、软件设计说明、机械设计说明等文件均已完成。

2.2 IQ 结果

设备的制造与安装符合规定，能够满足人血白蛋白工艺需求。设备的详细设计图纸、安装手册、操作手册、维护手册、部件技术文件、金属及非金属材料证书、管段表、电气部件技术文件、内窥镜检测报告、焊接过程质量记录卡、质量保证计划等文件齐全且已存档；铭牌信息、设备布局、搬运车及灭菌架、材质、公用工程及工效试验检查均符合要求。

2.3 OQ 结果

安装确认（IQ）、设备操作、清洁

和维护的标准操作规程（SOP）已起草完毕，操作培训已完成且人员培训合格；设备仪表及关键传感器已校验且处于有效期内；设备系统通信正常、噪声≤85db；执行器、启停/急停功能正常；泄露测试、在线灭菌（SIP）测试、BD测试、程序检查、冷凝水排水效果、空载热分布测试结果均符合要求。

2.4 PQ 结果

2.4.1 负载热分布、热穿透、微生物挑战试验结果

运行确认（OQ）已完成，未出现偏差与变更；连续三批次负载热穿透、热分布试验灭菌阶段，灭菌腔室内各测试点温度均处于121~124℃之间，灭菌时间>1800s；各热分布测试温度记录仪灭菌段同一时刻各测试点之间最大温差<2℃；各热穿透测试温度记录仪的F₀值>15min；平衡时间<30s；TE1、TE5、TE6与附近温度记录仪平均温度差<±1℃，热分布、热穿透试

验结果见表3、表4和表5；灭菌后的生物指示剂（BI），在55~62℃培养24h后不变色，均为阴性，阳性对照BI培养结束后变为黄色，微生物挑战实验结果见表6。以上结果表明PQ符合可接受标准。

2.4.2 干燥效果试验结果

连续三批次试验负载物品干燥测试包的质量增加均<0.2%，干燥效果良好。干燥效果实验结果见表7。

2.5 培养基模拟灌装试验结果

按照《无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）》进行的三批培养基模拟灌装试验，合格率达100%，污染瓶数为0，培养基模拟灌装试验结果见表8。由此可判定，SGLH-A-2000D型蒸汽灭菌器对分装用具、胶塞、铝塑组合盖的湿热灭菌效果符合GMP的要求。

2.6 工艺验证试验结果

工艺验证生产的三批人血白蛋白，

表3 第1次热分布、热穿透试验结果

温度记录仪编号	最高温度/℃	最低温度/℃	平均温度/℃	灭菌时长/s	F ₀ /min
1	122.60	121.80	122.48	1890	43.32
2	122.50	121.70	122.33	1890	41.82
3	121.90	122.60	122.47	1890	43.18
4	122.30	122.90	122.83	1890	46.92
5	122.20	122.70	122.62	1890	44.70
6	121.60	122.40	122.23	1890	40.90
7	121.80	122.60	122.44	1890	42.87
8	122.00	122.70	122.55	1890	43.98
9/T2	121.80	122.60	122.42	1890	42.67
10	122.20	123.00	122.87	1890	47.32
11	121.80	122.60	122.36	1890	42.11
12/T3	121.90	122.70	122.54	1890	43.93
13	122.20	121.50	122.02	1890	38.93
14	122.70	122.00	122.54	1890	43.87
15	123.10	122.40	123.00	1890	48.83
16	122.70	122.00	122.62	1890	44.74
17	122.70	121.90	122.47	1890	43.20
18	123.10	122.40	122.97	1890	48.51
19	122.90	122.20	122.75	1890	46.11
20	122.70	121.90	122.53	1890	43.84
TE1	122.45	TE5	122.35	TE6	122.40
灭菌段同一时刻各测试点之间最大温差/℃			1.0	平衡时间/s	0
TE1-T2/℃	0.03	TE5-T2/℃	-0.07	TE6-T3/℃	-0.14

表 4 第 2 次热分布、热穿透试验结果

温度记录仪编号	最高温度 /℃	最低温度 /℃	平均温度 /℃	灭菌时长 /s	F ₀ /min	
热分布 1	1	121.80	122.60	122.43	1830	42.78
	2	122.50	121.80	122.33	1830	41.86
	3	122.60	121.90	122.47	1830	43.15
	4	122.30	122.90	122.83	1830	46.88
	5	122.70	122.10	122.62	1830	44.71
	6	122.40	121.60	122.24	1830	40.94
	7	122.60	121.90	122.44	1830	42.88
	8	122.70	122.20	122.54	1830	43.94
	9/T2	122.60	121.80	122.42	1830	40.94
	10	123.00	122.30	122.86	1830	47.30
热穿透	11	122.60	121.80	122.36	1830	42.09
	12/T3	122.70	122.20	122.54	1830	43.94
	13	122.20	121.50	122.02	1830	38.98
	14	122.70	122.00	122.54	1830	43.93
	15	123.10	122.40	123.00	1830	48.78
	16	122.70	122.10	122.62	1830	44.74
	17	122.80	121.90	122.48	1830	43.29
	18	123.10	122.40	122.96	1830	48.33
	19	122.90	122.20	122.76	1830	46.15
	20	122.70	122.00	122.53	1830	43.84
TE1	122.50	TE5	122.55	TE6	122.45	
灭菌段同一时刻各点之间最大差值 /℃			1.0	平衡时间 /s	0	
TE1-T2/℃	0.08	TE5-T2/℃	0.13	TE6-T3/℃	-0.09	

表 5 第 3 次热分布、热穿透试验结果

温度记录仪编号	最高温度 /℃	最低温度 /℃	平均温度 /℃	灭菌时长 /s	F ₀ /min	
热分布	1	122.50	121.80	122.42	1870	42.73
	2	122.50	121.80	122.33	1870	41.78
	3	122.60	121.80	122.47	1870	43.19
	4	122.90	122.20	122.83	1870	46.89
	5	122.70	122.10	122.62	1870	44.69
	6	122.40	121.70	122.24	1870	40.92
	7	122.60	121.90	122.43	1870	42.81
	8	122.70	122.00	122.54	1870	43.93
	9/T2	122.60	121.90	122.41	1870	42.64
	10	123.00	122.20	122.86	1870	47.22
热穿透	11	122.60	121.80	122.36	1870	42.07
	12/T3	122.70	122.00	122.54	1870	43.87
	13	122.20	121.50	122.02	1870	38.94
	14	122.70	122.00	122.54	1870	43.86
	15	123.10	122.30	123.00	1870	48.79
	16	122.70	122.10	122.62	1870	44.74
	17	122.70	122.00	122.48	1870	43.27
	18	123.10	122.40	122.96	1870	48.36
	19	122.90	122.20	122.75	1870	46.10
	20	122.70	122.00	122.53	1870	43.82
TE1	122.50	TE5	122.35	TE6	122.60	
灭菌段同一时刻各点之间最大差值 /℃			1.0	平衡时间 /s	0	
TE1-T2/℃	0.09	TE5-T2/℃	-0.09	TE6-T3/℃	0.06	

其无菌检查合格率均为 100%。工艺验证结果见表 9。这证明 SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器对分装用具、胶塞、铝塑组合盖的湿热灭菌效果符合 GMP 的要求。

3 结语

人血白蛋白作为血液制品的主流产品，凭借特有的治疗效果在国内外得以广泛生产和使用^[13]。在生产过程中，应最大限度降低微生物、各种微粒和热原的污染^[14]。其生产所用的分装用具、内包材普遍采用湿热灭菌法进行灭菌。本文按照《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》的要求，对 SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器进行了确认与验证，确认 SGLH-A-2000D 型蒸汽灭菌器的设计、安装、运行均符合药品生产及工艺的要求，性能测试所有测试项均符合可接受标准，且对分装用具、胶塞、铝塑组合盖的湿热灭菌效果符合《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》的要求，可用于人血白蛋白分装用具、内包材的湿热灭菌。

参考文献：

[1] 倪道明. 血液制品 [M]. 北京：人民卫生出版社，2013：91.

[2] 魏君慧，王双喜，杨灵通，等. 人血白蛋白及其内包装材料浸出物分析 [J]. 流程工业，2025，(08)：112-117.

[3] 种法明，英晓，刘宁. 矩形蒸汽灭菌压力容器力学性能研究 [J]. 机械管理开发，2025，40(03)：35-37.

[4] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010 年修订) 附录：确认与验证 [S]. 北京：中华人民共和国卫生部，2011.

[5] 巩喜军，赵崎光，陆麒，等. KSZ620/43B 型隧道烘箱在血液制品生产工艺中的应用 [J]. 医疗卫生装备，2022，43(08)：45-49.

表 6 微生物挑战试验结果

试验次数 BI 编号	第 1 次		第 2 次		第 3 次	
	培养前	培养后	培养前	培养后	培养前	培养后
10	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色
11	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色
12	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色
13	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色
14	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色
15	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色
16	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色
17	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色
18	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色
19	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色
20	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色	紫色
阳性对照	紫色	黄色	紫色	黄色	紫色	黄色

表 7 干燥效果试验结果

测试次数	灭菌前质量 /g	灭菌后质量 /g	质量增加百分比 %
1	7035	7048	0.18
2	7050	7062	0.17
3	7065	7077	0.17

表 8 培养基模拟罐装试验结果

试验次数	培养基批号	分装瓶数 / 瓶	合格瓶数 / 瓶	污染瓶数 / 瓶	合格率 / %
1	PY-202505001	30512	30512	0	100
2	PY-202505002	30544	30544	0	100
3	PY-202505003	30568	30568	0	100

表 9 工艺验证结果

验证次数	生产批号	分装瓶数 / 瓶	取样瓶数 / 瓶	无菌检查合格瓶数 / 瓶	合格率 / %
1	202507001	30496	32	32	100
2	202508002	7521	9	9	100
3	202508003	7509	9	9	100

[6] 张启林, 林晶晶. 湿热灭菌工艺验证探讨 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(8): 1106-1114.

[7] 牛振东, 路银环, 刘文杰, 等. 脉动真空灭菌器灭菌效果验证 [J]. 中国药业, 2022, 31(22): 75-77.

[8] 中国国家标准化管理委员会. GB 8599-2023, 大型蒸汽灭菌器技术要求自动控制型 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.

[9] 陈世鹏, 董炎超. 应用生物指示剂验证蒸汽灭菌器的灭菌效果 [J]. 流程工业, 2021, (07): 51-53.

[10] 刘宁. 脉动真空灭菌器湿包原因及对策分析 [J]. 设备管理与维修, 2024, (04): 64-67.

[11] 余鼎, 孙玉忠, 杨丹波, 等. 血液制品生产工艺验证实践的探讨 [J]. 中国当代医药, 2013, 20 (08): 161-163.

[12] 国家药品监督管理局. 无菌工艺模拟试验指南 (无菌制剂) [S]. 北京, 2018.

[13] 袁诗宇. 揭秘人血白蛋白的科学应用 [J]. 药物与人, 2025, (08): 25-27.

[14] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心, 组织编写. 无菌药品 [M]. 中国医药科技出版社, 2011.

(上接第 38 页)

种格式的三维软件, 可以精确整合、分享和审阅整个三维项目模型。此外, 该软件还开发了动态导航漫游功能, 能够模拟真实体验感, 加深了项目理解, 提升了设计沟通效率, 并优化了协同审阅工作。最后, 通过集成模拟方法对整个设计进行协同优化, 建设完成情况如图 7、图 8 所示。

药厂建设是复杂项目的典型案例, 不仅需考虑设计质量, 还需在整体建厂进度压力下, 综合考虑设计周期和费用。此外, 鉴于药厂项目涉及多项



图 7 完工的细胞培养间

技术保密, 药厂建设人员的综合能力相较其他项目要求更高, 成为把握整体设计及后续跟踪的核心力量。基于笔者全程参与生物药厂建设的经验,



图 8 完工的洁净车间

有效应用设计模拟协同方法对设计工作进行整体操作管理, 实现周期短、质量高、成本低的目标, 是药厂建设能力培养的重要方向与目标。