

单抗药物生产设施 暖通设计要点探讨

天俱时工程科技集团有限公司

邱济夫





目录

1

背景知识

2

工艺特性

3

暖通技术措施

4

案例分享

单克隆抗体，
简称单抗

中文名

英文名

monoclonal
antibody,
简称mAb

单克隆抗体是由单一B细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位的抗体。

定义

特点

单克隆抗体具有明确的靶向性，因此，通常具备较高的安全性与有效性。

广泛运用于自身免疫性疾病、癌症等多个治疗领域。

应用

1.2

发展简史

1975年, Kohler 和 Milstein 创立了杂交瘤技术制备单克隆抗体。

1975

1986年, 世界上首个单抗药物OKT3 获得FDA的上市批准。^[1]

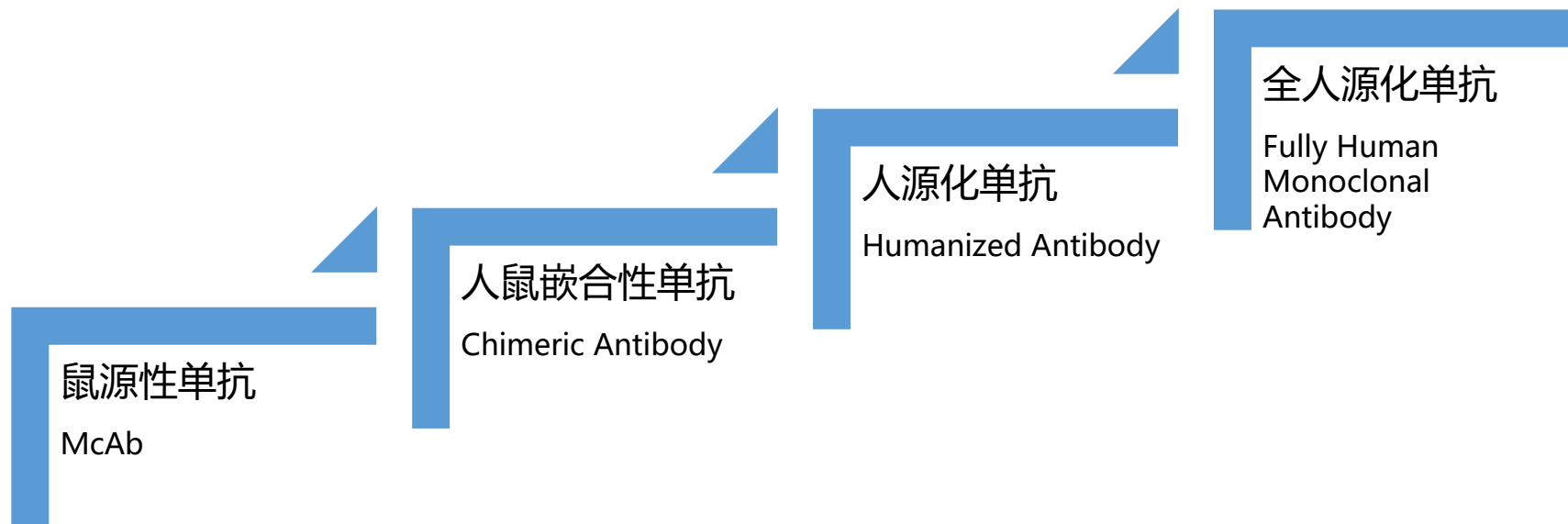
2002年, 第一个全人源化单抗药物上市。^[1]

2018年12月17日, 首个国产PD-1单抗药物上市。

——引自:
<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaowen/ypjgyw/20181217161101989.html>

1.2

发展简史



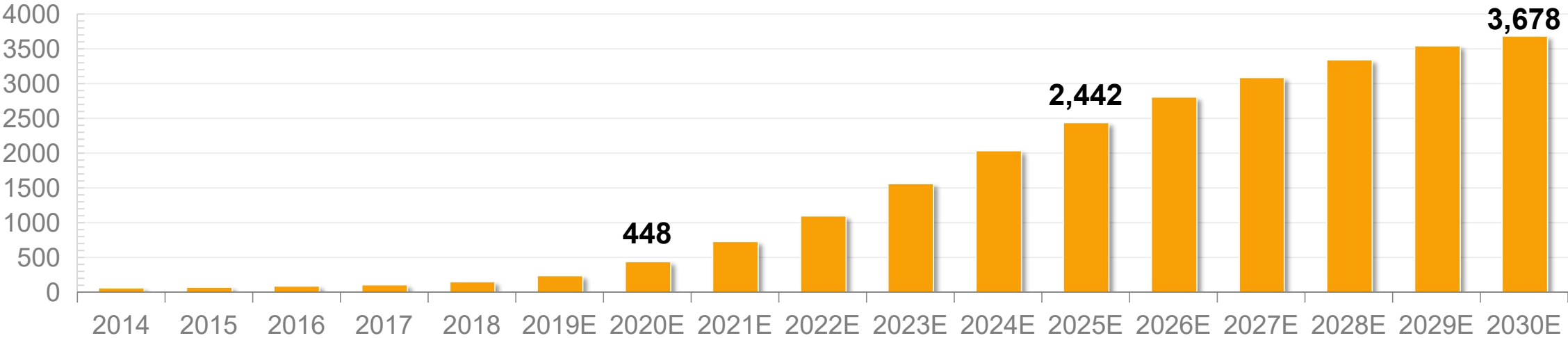
1.3

单抗药物产业现状



2014-2030中国单克隆抗体药物市场规模

单位：亿元



数据来源：Frost & Sullivan-2019

国内已获批上市PD-1/PD-L1单抗时间谱





目录

1

背景知识

2

工艺特性

3

暖通技术措施

4

案例分享



高特异性及靶向性

有限的毒性或副作用

工艺操作的密闭性

高生产率

非病原体（三类危害程度以上）操作区

产品种类

- 单一产品
- 多产品非同时生产
- 多产品同时生产（研发、中试等）

工艺操作的密闭性

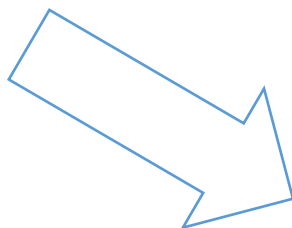
- 全密闭操作
- 部分工艺过程有暴露操作

工艺条件

- 洁净级别要求及洁净区域划分
- 工艺过程散热、散湿条件
 - 可直接提供散热量，或提供散热面积和表面温度。
 - 包括但不限于：设备自带RABS或Isolator、各类灭菌柜、隧道烘箱、储罐（有加热过程的）、洗衣烘干机、烘鞋机、各类电机设备、恒温培养箱、稳定性试验箱、单向流工作台等。
- 工艺设备排风、除尘条件
 - 应特别注意设备排风是否自带风机、是否需要联动等的确认。
- 环境参数
 - 工艺生产对温湿度是否有特别要求？
- 吊顶高度
- 工艺生产
 - 是否有分期实施、非同时使用、24h运行等要求？

公用工程条件

- 蒸汽
 - 纯蒸汽
 - 冷冻水
 - 热水
 - 压缩空气
-
- 蒸汽凝结水
 - 是否回收利用?
 - (自建锅炉房, 建议回收)



?

厂区是否提供?

?

如有提供, 介质的参数?

?

如有提供, 交接的位置?

?

如无提供, 对于新增系统的要求?



目录

1

背景知识

2

工艺特性

3

暖通技术措施

4

案例分享

空调系统划分原则

- 应结合工艺生产的需求
- 上、下游不应合用系统
- 不同洁净度级别的区域宜
分开设置系统

典型的原液生产空调系统划分方案

- 空调1：接种区域
- 空调2：细胞培养区域
- 空调3：粗纯区域
- 空调4：精纯区域
- 空调5：缓冲液配制区域

典型的制剂生产空调系统划分方案

- 空调1：灌装区域
- 空调2：洗烘瓶区域
- 空调3：清洗区域

3.2

室内设计参数——典型的洁净度级别

生产区	主要功能房间	洁净度级别	备注
原液	接种	C	
	细胞培养	D	
	收获	D	
	粗纯	C或D	
	精纯	C	
	培养基配制	D	
	缓冲液配制	C或D	如果与纯化在同一区域，房间级别为C 如果独立设置配制区，房间级别可为D
制剂	灌装间	B或C	采用RABS，房间级别为B 采用隔离器，房间级别为C
	轧盖	B或C	
	配制间	C	
	器具清洗	C	
	洗烘瓶	C或D	

3.2

室内设计参数

由于操作人员需要穿戴洁净服进行操作，高级别操作室内甚至要穿戴两层洁净服，因此，洁净区内设计温度不宜过高。

推荐的温湿度

洁净度等级	温度 °C		相对湿度 %	
	夏季	冬季	夏季	冬季
B级	22±2	20±2	55±10	50±10
C级	22±2	20±2	55±10	50±10
D级	24±2	20±2	55±10	50±10

气流流型及推荐的换气次数

洁净度等级	气流流型	推荐换气次数 h ⁻¹
A级	单向流	-
B级	非单向流	40~60
C级	非单向流	20~40
D级	非单向流	10~20

洁净室的送风量应满足如下要求，并经计算取最大值：

- 1) 满足室内热湿负荷的需求；
- 2) 满足维持洁净度级别的需求；
- 3) 满足室内新风供给的需求。

——参考：《GB 50457-2019 医药工业洁净厂房设计标准》

压差控制的主要目的

- 防止污染
- 防止交叉污染

压差控制的要求

- 《医药工业洁净厂房设计标准》：不同空气洁净度级别的医药洁净室之间以及洁净室与非洁净室之间的空气静压差不应小于10Pa，医药洁净室与室外大气的静压差不应小于10Pa。
- 《药品生产质量管理规范（2010年修订）》：洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应当不低于10帕斯卡。必要时，相同洁净度级别的不同功能区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。
- 欧盟GMP：医药工业洁净室不同级别的相邻房间间需保持10~15Pa的压差。
- WHO指南：相邻区域之间通常采用15Pa的压差，一般可接受的压差为5~20Pa。

单一产品生产区

- 全密闭操作：可利用回风。
- 暴露操作区：建议根据风险分析的结果，确定回风可否利用。

多产品同时生产

- 不同产品的区域合用空气处理机组：不应利用回风，以避免交叉污染的风险。
- 不同产品的区域独立设置空气处理机组：可利用回风。

送风系统过滤策略

- 单抗药物生产洁净区的送风应至少应经过粗效、中效、高效三级过滤。
- 中效过滤器宜设置在净化空气处理机组的正压段，高效过滤器应设置在净化空调系统的末端。

排风系统过滤策略

- 单抗药物生产洁净区的排风，宜经过中效过滤器处理后排至室外。

最低要求：被动压差控制

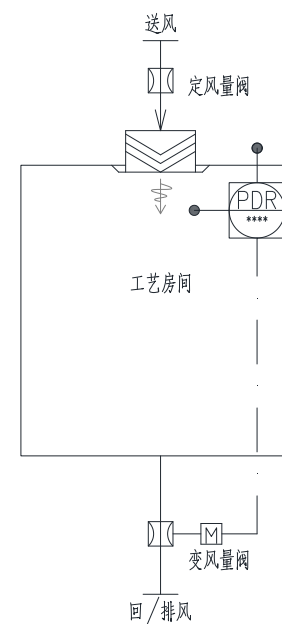
- 在送风管上设置压力无关型定风量阀，在回排风管上设置定风量阀或手动风阀。

推荐采用：主动压差控制

- 在送风管上设置压力无关型定风量阀，在回排风管上设置带调节执行机构的阀门，根据房间压差进行主动控制。



被动压差控制



主动压差控制

消毒 方式

- 表面消毒：消毒剂擦拭。
- 空间消毒：臭氧、汽化过氧化氢（Vaporized Hydrogen Peroxide, VHP）、.....。
- 如采用的空间消毒方式需利用空调系统作为通风设施时，应配置相应的消毒排风设施。
- 当采用VHP消毒时，排风系统的风管及附件应能耐受VHP腐蚀。

正常运行模式

消毒模式

消毒排风模式

通用节能措施

- 合理划分空调系统
- 采用自控系统实现全年运行调节
- 合理利用变频技术
- 合理选用高效过滤器
- 选用能效等级高的设备
- 有效的保温与保冷
- 差异化设定室内设计条件

3.7

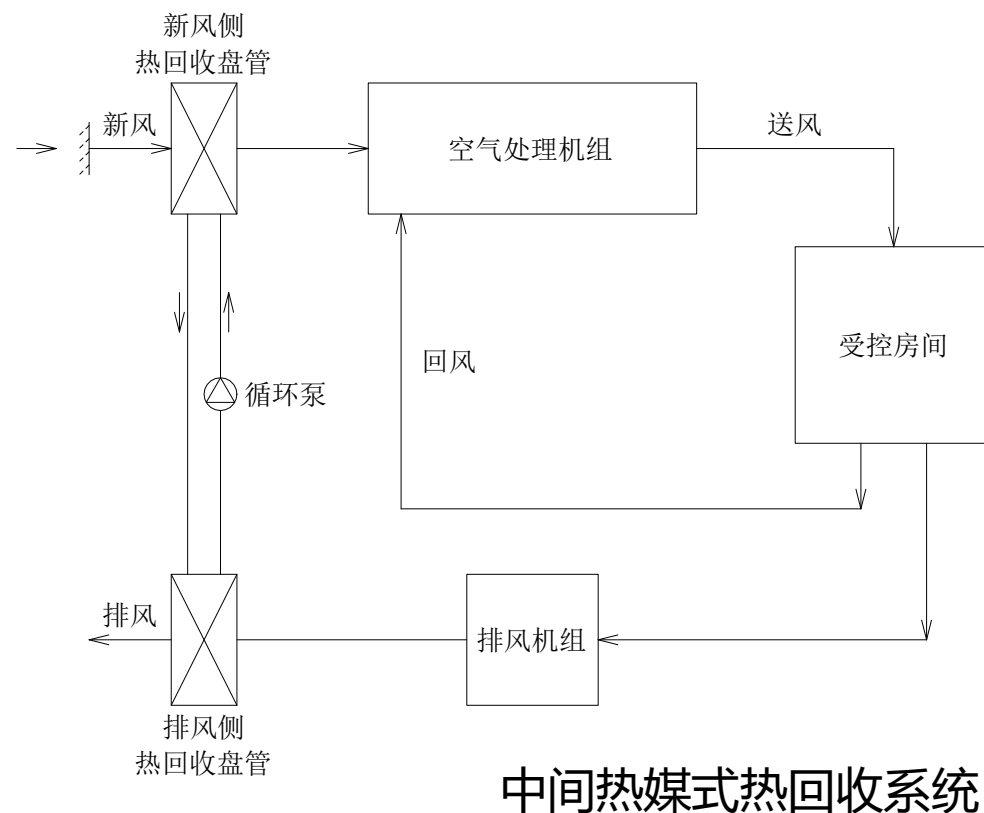
节能措施

当单抗生产区采用直流式系统或新风比较大时：

- 相对独立的新风、排风系统
- 新、排风量较大

在新、排风之间设置中间热媒式热回收系统：

- 夏季回收冷量
- 冬季回收热量



3.7

节能措施

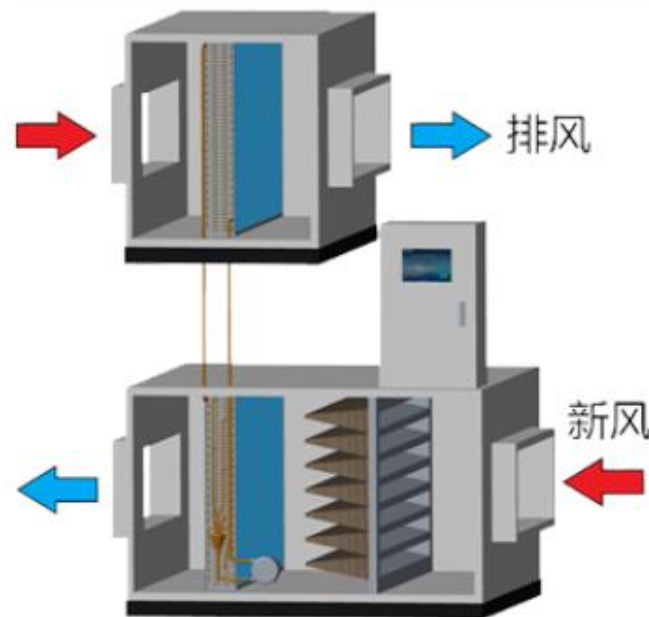
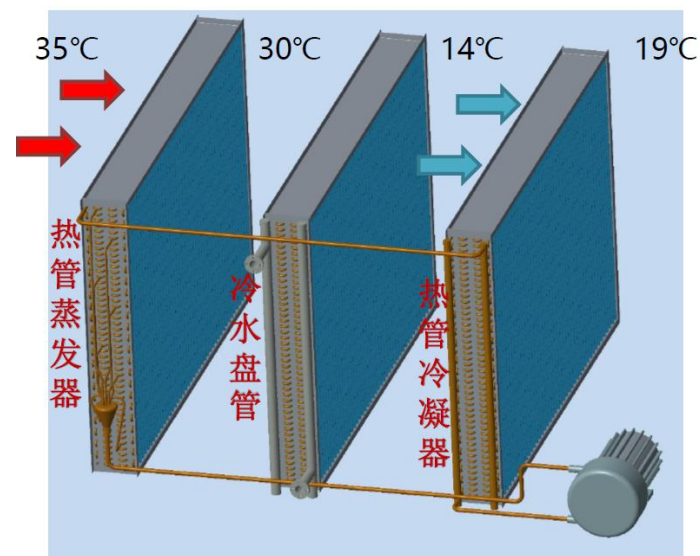
单抗生产区洁净度级别较高:

- 送风温差较小
- 夏季空气处理过程先冷后热, 存在“冷热相消”现象

在表冷盘管的前后设置热管, 通过热管将表冷盘管前的热量传递到表冷盘管后:

- 降低夏季制冷量
- 降低夏季再热量

热管也可用于新排风热回收

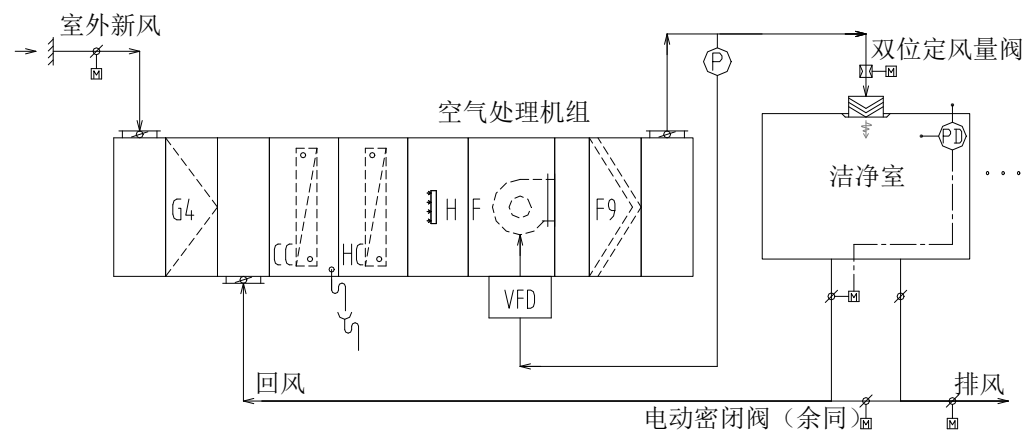


值班模式：

- 非生产时段，合理调整系统环境参数的控制要求，以降低运行能耗

技术手段：

- 风机变频运行
- 双位定风量阀的应用
- 变风量阀和电动风阀的应用
- 自动控制等



值班模式系统方案



目录

1

背景知识

2

工艺特性

3

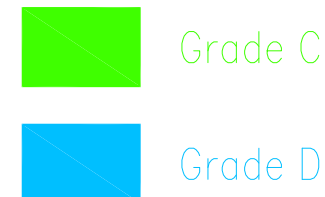
暖通技术措施

4

案例分享

4.1

案例A——洁净度级别划分



4.1

案例A——空调系统划分



- AHU-1: 接种, C级
- AHU-2: 细胞培养, D级
- AHU-3: 粗纯, D级
- AHU-4: 精纯, C级
- AHU-5: 缓冲液配制, D级



4.1

案例A——压差及气流方向

4.1

案例A——空气处理机组主要参数

区域	空气处理 机组编号	风量 m ³ /h	新风比 %	制冷量 kW	加热量 kW	加湿量 kg/h	配电功率 kW	备注
原液 生产区	AHU-1	6200	22.6%	45	19	9.4	5.5	
	AHU-2	50800	13.0%	298	120	44	45	
	AHU-3	14900	12.1%	86	34	12	15	
	AHU-4	11100	22.5%	80	34	17	11	
	AHU-5	27700	22.0%	197	85	41	30	
	小计	110700		706	292	123.4	106.5	
制剂 生产区	AHU-6	26300	39.5%	265	116	61	34.55	带转轮除湿
	AHU-7	17000	28.8%	137	61	33	15	
	AHU-8	11900	36.1%	108	49	29	11	
	小计	55200		510	226	123	60.55	
合计		165900		1216	518	246.4	167.05	

4.1

案例A——公用工程耗量

区域	净化区 面积 m ²	制冷量 kW	加热量 kW	加湿量 kg/h	蒸汽耗量 kg/h	配电 功率 kW	单位面积 制冷量 W/m ²	单位面积 加热量 W/m ²	单位面积 蒸汽耗量 kg/(h·m ²)
原液 生产区	1540	706	292	123.4	620	106.5	460	190	0.40
制剂 生产区	530	510	226	123	507	60.55	960	430	0.96
汇总	2070	1216	518	246.4	1127	167.05	590	250	0.54

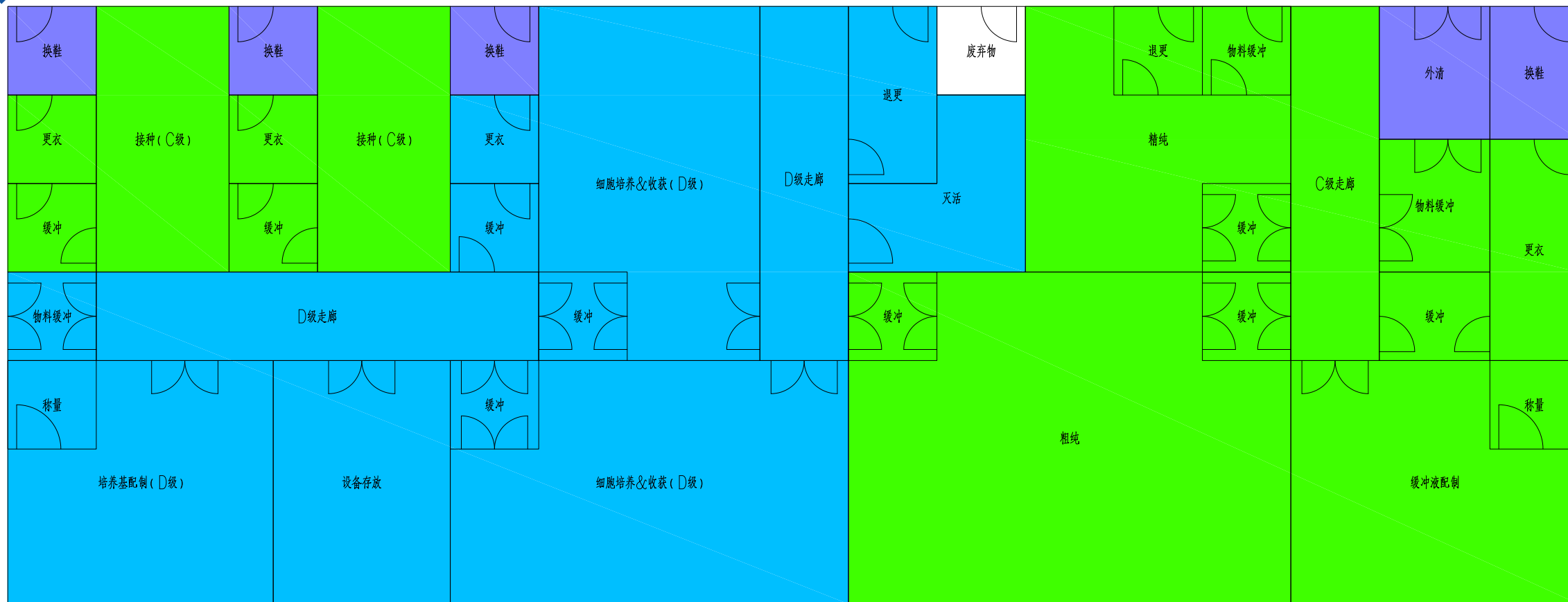
说明:

1.加热用热源采用60/50℃热水，通过蒸汽换热获得。蒸汽耗量中包含加热和加湿的需求。

2.配电功率仅包含空气处理机组配电功率。

4.1

案例B——洁净度级别划分



Grade C



Grade D



CNC

4.1

案例B——多产品同时生产的系统划分方案a

AHU-4/5/7/8可利
用回风

4.1

案例B——多产品同时生产的系统划分方案b

粗纯、两间细胞培养
&收获全排风

案例B——系统划分方案比较

	方案a	方案b
方案描述	(1) 两间细胞培养&收获设置独立的系统; (2) 粗纯、精纯设置独立的系统。	(1) 两间细胞培养&收获以及培养基配制等合用一套空调系统; (2) 粗纯、精纯及缓冲液配制等合用一套空调系统。
初始投资	由于系统较多, 初始投资费用较高	初始投资费用较低
运行费用	细胞培养&收获、粗纯、精纯等区域可利用回风, 系统运行费用较低	由于存在多产品同时生产的需求, 细胞培养&收获、粗纯、精纯等区域均需全新风运行, 系统运行费用较高
运行灵活性	由于系统划分的更细, 因此系统运行的灵活性较高	系统运行灵活性较低
运行维护	由于系统较多, 运行维护的难度较高	运行维护的难度较低



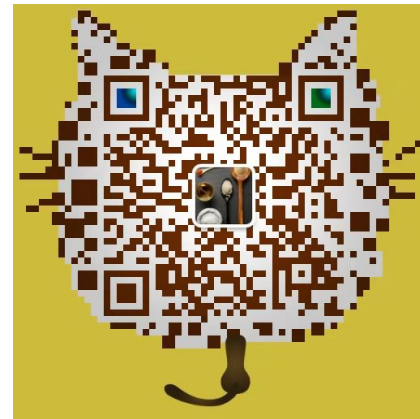
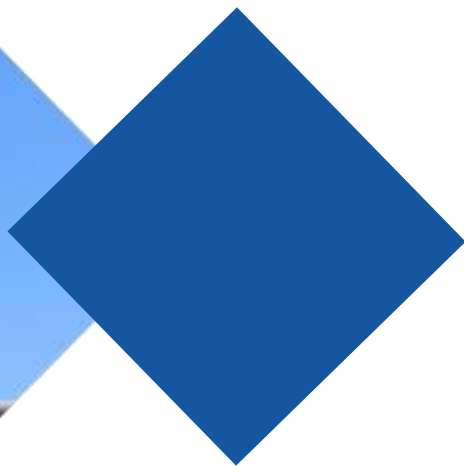
4.1

案例B——压差及气流方向



参考文献

- [1]李心, 龚珉, 徐为人, 等. 抗体药物的国内外市场动态[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3):185-191.
- [2]陶维红, 李宗海, 李荣秀. 我国单克隆抗体药物产业化进展浅谈[J]. 生物产业技术, 2019, 70(02):76-81.
- [3]蒋卉, 胡志强. 单克隆抗体药物的技术发展和应用进展[J]. 山东化工, 2020, v.49;No.376(06):85-86.
- [4]朱丹, 李月阳, 宋燕青,等. PD-1抑制剂信迪利单抗的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 040(001):120-123.
- [5]国家卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订) [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2011
- [6]中国医药工程设计协会.GB 50457-2019 医药工业洁净厂房设计标准[S] .北京: 中国计划出版社, 2019



Thank You

邱济夫 13681759201
qiujifu@tianjushi.com

天俱时工程科技集团

地址：中国.石家庄.长江大道310号天山科技园A座24/25/26层

电话：+86-311-8511 8902

网址：www.tianjushi.com

