

优化重组胶原蛋白产品 生产线，助力企业经济效益提升

石 浩 白晓明 刘 鹏* (兰州生物技术开发有限公司, 甘肃 兰州 730046)

摘 要: 结合企业医美产业化基地项目建设的未来规划, 为了进一步发掘企业的未来发展潜能, 助力企业未来经济效益的提升, 通过分析重组胶原蛋白产品生产工艺特点, 以工程工艺为牵引, 结合生物制品厂房设计规范, 对于重组胶原蛋白产品生产线建设提出经济、有效的工艺布局模式。

关键词: 重组胶原蛋白; 厂房设计; 工艺布局; 经济效益

胶原蛋白作为人体内的纤维蛋白, 是一种生物性高分子物质, 占人体蛋白含量的 25%-33%, 它广泛地存在于人体的皮肤、肌肉、骨骼、内脏、软骨、关节与眼睛等处, 起支撑器官, 保护机体的作用, 在提高皮肤肌肉弹性、保护骨骼健康、呵护眼球等方面有着重要作用。因具有良好的生物相容性、可生物降解性以及生物活性, 可广泛应用于生物、医药、临床医学、化工、食品、化妆品等领域。重组胶原蛋白是通过生物工程技术, 构造大肠杆菌基因工程菌, 诱导和表达三重螺旋结构的胶原蛋白, 再通过发酵培养、纯化后大规模形成胶原蛋白产品, 产品具有良好的生物活性, 无病毒隐患、低排异反应, 与人体天然胶原蛋白非常相似的热变温度、易进行基因修饰等, 不易产生免疫排斥。目前, 企业重组胶原蛋白产品已进入中试阶段, 在进行产业化扩大过程中, 由于缺少生产车间无法量产, 影响新产品注册申请、投产计划, 所以公司基于重组胶原蛋白生产工艺的科学布局, 对企业的未来成长与发展将会大有帮助。

1 生产工艺流程分析

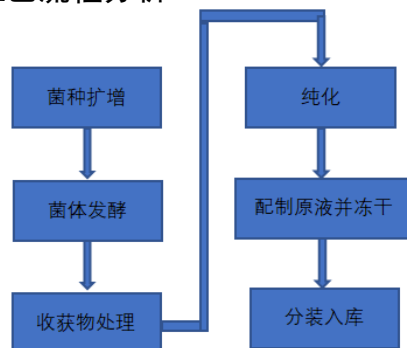


图 1 工艺流程图

重组胶原蛋白的生产流程可分为以下几个阶段: 菌种复苏培养及扩增的生产过程阶段; 菌种扩

大到一定程度后依次投入不同规格的发酵罐中, 继续大量培养; 培养好后进行收获物离心处理并进行纯化操作; 配制原液, 冻干成粉; 复溶冻干粉, 根据不同产品形式, 进行分装入库。

2 生产工艺布局分析

根据国家法规界定及本重组胶原蛋白产品属性, 产品类别按医疗器械二、三类进行管理; 同时, 生产工艺布局设计时, 需考虑产品遵从中国药典 (三部) 中生物制品的质量控制规程及 GMP 相关规定。

因此, 根据生产工艺过程各阶段生产工序的特点, 在设计生产线工艺布局时分成五个区域, 第一个是扩增发酵区、第二个是纯化区、第三个是冻干区、第四个是分装包装区、第五个是清洗灭菌区, 这五个部分既相互独立, 又紧密相连, 每个部分都有相对独立的人、物流通道, 存放间、洁具间等公用设施。其中清洗灭菌区尽可能的设计成为多个生产单元服务的清洗灭菌中心, 其位置布置在相对居中处, 以方便为各车间服务, 通过优化, 将下游纯化区及冻干区的清洗灭菌区集中为一个, 其余区域单设。

①扩增发酵区主要设置菌种扩增间、发酵间、收获物处理间等生产房间, 同时, 为了使上述房间物料传递及管道最短, 采用贴邻的布局。考虑到发酵收获过程需要大容量发酵罐及产品罐, 故在发酵间、收获物处理间旁边分别设置机械间, 放置 CIP、发酵罐控制系统及配套工艺用水、用气管道, 节省净化区面积, 方便设备运维人员操作。由于该区域在生产过程中存在未灭活的细菌, 因此, 还需在此区域内设置灭活间, 对生产过程中的所有物品 (包括工作服、生产用工器具等) 经过严格的灭菌

后,才能离开此区域。发酵间应设置为D级背景;

②纯化区主要设置缓冲液配制间、粗纯间、精纯间及超滤酶切间等生产房间,还需设置原液冻存间、人员更衣、物料通道、洁具间等辅助房间。同理,需在有大容量产品罐的房间旁,隔墙设置机械间。因纯化区域用缓冲液量很大,所以采用与配液间采用贴邻的布局。粗纯间与精纯间应设置为C级背景;

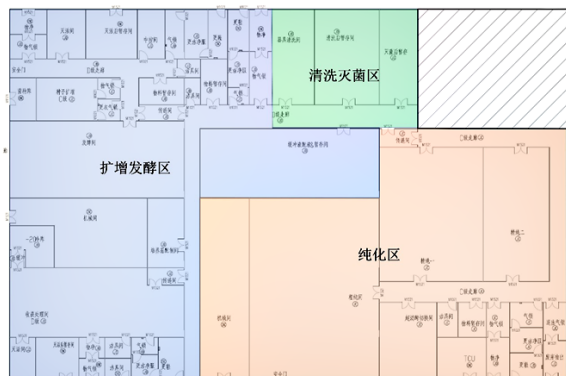


图2 工艺布局图——扩增发酵区、清洗灭菌区、纯化区

③冻干区主要设置除菌过滤间、无菌接受间、原液冻干间及冻干机房等生产房间。在设计此部分区域时,需充分考虑冻干机及CIP所用介质点位,不可遗漏;同时,注意冻干机房吊顶高度,预留足够的吊顶高度保证设备安装及维修操作。原液冻干间应设置为B级背景,无菌接受间局部操作的工作台上配B+A层流;

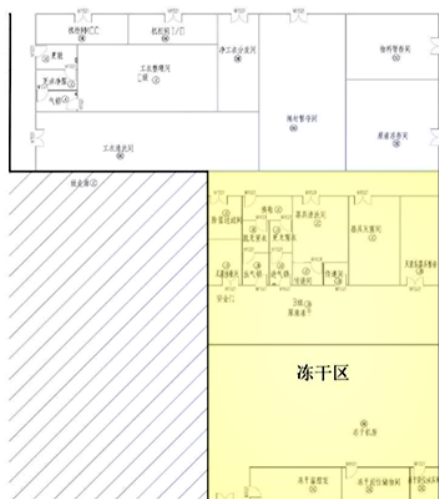


图3 工艺布局图——冻干区

④分装包装区主要设置配液间、分装间、包装间、成品暂存间、包材暂存间等生产房间。对于生物制品生产车间来说,分装区作为整个车间的核心区域,应单独设置人、物流入口,必要时设计人员退出通道。由于重组胶原蛋白的一种灌装形式为预充式注射器,作为无菌灌装制剂,根据GMP对

风险控制的要求,需要在配制药液后通过过滤除菌的方式得到无菌药液,然后再在无菌环境中灌装到已灭菌的容器里面,因此,配液间中的无菌配液过程应增加层流罩;灌装过程全程A级送风进行环境保护。还需特别注意要为包装间内预留足够的上料通道,方便包材运输及设备检修;

⑤清洗灭菌区由器具清洗间、清洗后暂存间、灭菌后暂存间等房间组成。当清洗灭菌区集中作为服务于多个车间的中心时,清洗灭菌区应对外设置独立的人流、物流出入口,方便接收不同车间所需清洗的无菌器具,同时清洗灭菌后的器具也很容易再返回不同区域。设置集中清洗灭菌中心不仅节省面积,而且有利于生产管理,是一种常用的设计方法,特别是当生产车间比较多时,集中设置的优势更加明显。在本生产线设计时,根据各区域联系程度及清洗器具的数量,考虑扩增发酵区、纯化区共用北侧上方的清洗灭菌区,设置在D级背景。

3 公用工程设计优化

3.1 暖通净化

重组胶原蛋白生产区域的扩增发酵区环境中存在大肠杆菌,根据工艺布局设计理念,暖通净化系统需根据不同洁净级别划分空调系统,并将扩增发酵区与纯化区等其他相邻区域的空调系统分开设置。根据以上原则及各区域洁净面积大小,设计将清洗灭菌区域、冻干相关区域各设置一套空调机组;将扩增发酵区的发酵间及相关房间、收获处理间及相关房间各设置一套空调机组;将纯化区域的粗纯间及相关房间、精纯间(精纯间一、精纯间二)及超滤酶切间各设置一套空调机组;剩余的工艺整理间设置一台空调机组。

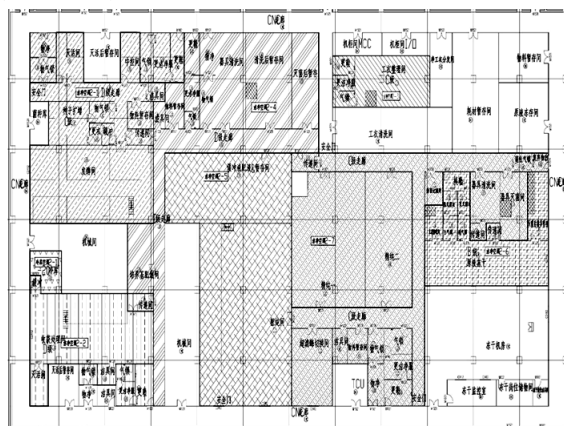


图4 空调分区图

扩增发酵区、纯化区之间的缓冲间压力,要高出两个相邻房间的压力,以切断区域间的气流,防止交叉污染;同时,在这两个区域中,从缓冲间到

走廊,从走廊到各生产房间,房间压力逐步降低,形成负压陷阱。

3.2 给水排水

重组胶原蛋白生产过程中,需要用到大量的饮用水、软化水、纯化水和注射用水。其中,扩增发酵区发酵过程需通入纯化水培养、软化水(冷冻水)降温;扩增发酵区、纯化区罐体的 CIP 需通入纯化水及 80℃ 注射用水;清洗灭菌区主要用到饮用水及 80℃ 注射用水清洗;配液间使用 40℃ 注射用水,就近热交换器换热降温使用。

纯化水、注射用水的输送管道系统应采取循环方式,设计和安装时不应出现使水滞留和不易清洁的部位,循环的干管流速宜大于 1.5m/s,不循环的支管长度不应大于管径的 6 倍,注射用水的储存可采用 65℃ 以上保温循环的方式。

应遵照 GMP 对相应管道敷设的规定,在考虑车间排水时,排水立管不应穿过 A、B、C 级洁净区,当穿越其他洁净区时,不应设置检查口,同时,车间有毒区域的排水需经废水灭活处理后,同可排入厂区污水处理站进行后续处理。无毒区域的排水,按温度、浓度等采取不同处理方式,例如无毒区常温、非高盐废水,可直接排放至污水处理站;无毒区高温废水,需经冷却池降温后,排入污水处理站;无毒区高盐废水,特别是纯化及缓冲液配制过程中产生的高盐废水,在灭活后应通过高盐废水处理装置,蒸馏浓缩成无机盐固体运出。

3.3 工艺气体

车间的生产需要使用压缩空气、蒸汽、纯蒸汽、氮气、氧气等。其中直接接触物料的压缩空气要采用无水无油的空压机提供,并设置有毒区、无毒区不同回路,有毒区的支路与工艺连接点处安装无菌过滤器;蒸汽与纯蒸汽由于可实现自我灭菌,无需做隔离设计;蒸汽、纯蒸汽冷凝水都需要通过冷凝水回收器收集后,送至厂区动力站锅炉;氮气通过气瓶间的钢瓶,由管道输送至冻干机用;由于氧气用量较大,需设置额外一套氧气系统(空压机、制氧机、储罐等)。

4 预期经济效益

综上,企业针对重组胶原蛋白生产工艺的特点,采用了有针对性的生产工艺布局设计。同时,结合 GMP 及工程相关要求,设计充分考虑药品质量规范、生物安全,提高厂房设计的可行性与经济性。在此基础上,公司计划在“十四五”期间,医疗美容领域实现多个产品上市转化,重点开展相关产品

适应症拓展,同时在外延扩张中与国际医美企业寻求技术、销售合作过程中,也将产生国内制造产业化需求,这对企业未来经济效益的提升将会有非常大的推动作用。

①可以显著改善公司生产条件和生产效率。基于重组胶原蛋白生产工艺的特点的专业设计和布局,可实现企业从工厂设计到运维的全生命周期管理,结合智能制造相关系统的建设,实现工厂数字化运维,相关技术和生产条件为国内先进水平,产品技术先进、安全可靠,具有广阔的市场前景和一定的竞争优势;

②可以改善企业的财务状况。从财务分析数据而言,该项目的总投资收益率、项目资本金净利润率、投资回收期、以生产能力利用率表示的盈亏平衡点等经济指标都较好,通过不确定性分析,说明项目适应市场变化的能力较大,具有较强的抗风险能力;

③可以优化企业的产品类型和产业结构。重组胶原蛋白相关产品的研发与投产,符合国家以及地方医美产业的规划政策,引入新产品和新工艺可以进一步丰富企业的产品类型,优化企业的产品结构和产业结构,提升企业的整体竞争力,进而抢占更多的市场份额,提高企业的健康、可持续发展能力。

参考文献:

- [1] 卫生部令第 79 号.药品生产质量管理规范(2020 年修订)[S].中国卫生部,2020.
- [2] 陈立威,刘艳飞,张林春.医药洁净厂房的优化设计探索[J].广东化工,2021,48(05):147-148+142.
- [3] 李盈淳等.一种新的生物制药生产区结构设计方案的探讨[J].药物生物技术,2017,24(03):239-242.
- [4] 陈光建,高阳.生产管理理论与药厂洁净车间的 GMP 设计[J].中国药事,2001(06):48-50.
- [5] 唐云平,郑强,等.重组胶原蛋白制备及其应用研究进展[J].食品工业科技,2016,37(18):384-386.
- [6] 李阳,朱晨辉,等.重组胶原蛋白的绿色生物制造及其应用[J].化工进展,2021,40(03):1262-1275.

作者简介:

石浩(1989-),男,汉族,甘肃兰州人,工程师,工作单位:兰州生物技术开发有限公司,研究方向:工程管理。

通讯作者:

刘鹏(1978-),男,汉族,甘肃兰州人,副研究员,工作单位:兰州生物技术开发有限公司,研究方向:生物医药。