

一、设计题目

生物制品 CDMO 无菌制剂车间工艺设计

二、设计范围

本项目设计范围为年产生物制品冻干粉针剂 200 万支和年产生物制品小容量注射剂 1500 万支制剂车间。生物制品原液生产车间、动力中心（热力、冷冻、变电）、仓库、办公质检楼、污水处理站、总体工程等不在本次设计范围内。

三、设计基础条件

1. 产品简介

（1）产品名称：PD-1 抗体和生物制品 A

（2）剂型：小容量注射剂和冻干注射剂

（3）注册分类：治疗用生物制品

（4）产品作用与用途：

PD-1 为抗体类药物，用于非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、类风湿性关节炎。该药品通过清除 CD20 阳性 B 细胞有效控制疾病进程。

生物制品 A 为重组生物制品，由于本车间设置为 CDMO 用途，

此产品仅为代号。

(5) 产品特性：本项目拟生产产品不涉及生物安全以及高活药物等特性。

2. 设计规模及质量标准

(1) 设计规模、剂型及质量标准

产品名称	设计规模	规格	剂型	产品质量
PD-1 抗体	1500 万支/年	DIN ISO 8362 标准管制注射瓶 15R 装量：10 mL/瓶 蛋白浓度：10 mg/mL	小容量注射剂	符合企业标准要求
生物制品 A	200 万支/年	DIN ISO 8362 标准管制注射瓶 15R 装量：5mL/瓶 蛋白浓度：10 mg/mL	注射用冻干制剂	符合企业标准要求

(2) 贮藏和运输：2~8℃保存和运输。

(3) 外包装：外包形式为 1 支/小盒，10 小盒/中盒，20 中盒/箱。

3. 原辅料及质量标准

名称	质量标准
PD-1 生物原液	企业标准，蛋白浓度为 100 mg/mL
生物制品 A 原液	企业标准，蛋白浓度为 50 mg/mL
吐温 80	现行《中国药典》
蔗糖	现行《中国药典》

4. 生产制度

(1) 年工作日：300 天，8 小时/班

(2) 生产班次：2 班/天，局部三班

(3) 生产方式：间歇生产方式

5. 工艺路线

(1) PD-1 抗体

工艺方框流程图如图 1 所示。

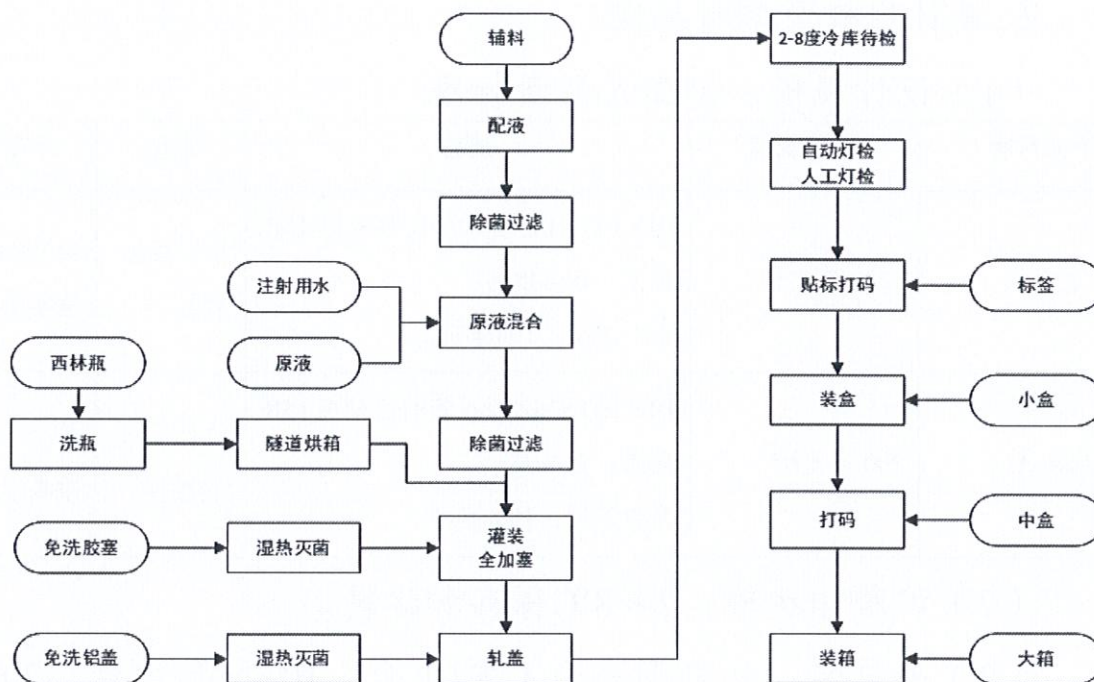


图 1. PD-1 工艺方框流程图

配液工艺：按照批次用量称量蔗糖，加入注射用水配制溶液，再加入吐温 80，除菌过滤，与 PD-1 抗体原液充分搅拌均匀，加入注射用水定容至 PD-1 抗体 10 mg/mL，再经过除菌过滤后待用。

免洗胶塞经灭菌后送至灌装压塞机待用，免洗铝盖经灭菌后传递至轧盖机待用。

西林瓶经过清洗、烘干、灭菌、冷却后灌入定量的无菌药液、全压塞，送至轧盖机；轧盖结束后，送冷库待检。合格品进行灯检，灯检合格后进行贴签、打码，然后再进行后续外包装操作。

(2) 生物制品 A

配液工艺：按照批次用量称量蔗糖，加入注射用水配制溶液，

再加入吐温 80，除菌过滤，与生物制品 A 原液充分搅拌均匀，加入注射用水定容至生物制品 A 的浓度为 10 mg/mL,再经过除菌过滤后待用。

免洗胶塞经灭菌后送至灌装压塞机待用，免洗铝盖经灭菌后传递至轧盖机待用。

西林瓶经过清洗、烘干、灭菌、冷却后灌入定量的无菌药液、半压塞送至冻干机，冻干结束后送至轧盖机；轧盖结束后，送冷库待检。合格品进行灯检，灯检合格后进行贴签、打码，然后再进行后续外包装操作。

工艺方框流程图如图 2 所示。

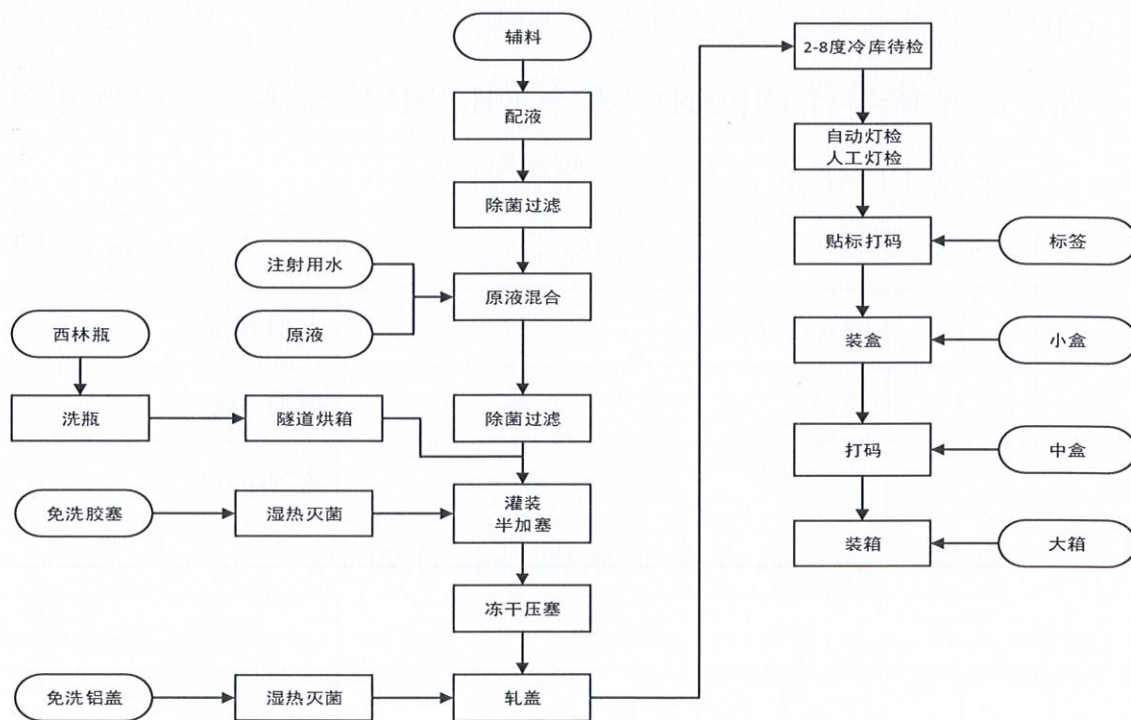


图 1. PD-1 工艺方框流程图

6. 工艺过程

(1) 配液工艺

① 在辅料配液罐中加入一定量常温注射用水，按配比量加

入蔗糖固体，常温搅拌 30 min，完全溶解后，再按照配比量加入吐温 80，搅拌均匀后，经过一级除菌过滤转移至半成品配液罐，待用。配制的 PD-1 抗体的辅料溶液体积为拟加入的 PD-1 抗体原液体积的 7 倍，配制的生物制品 A 的辅料溶液体积为拟加入的生物制品 A 原液体积的 3 倍。

② 在半成品配液罐中加入原液，常温搅拌 30 min，搅拌均匀后加常温注射用水定容，再经过一级除菌过滤输送至半成品暂存罐，再经过两级除菌过滤输送至灌装机进行灌装。

③ 配液、灌装系统的清洗工艺：配液、灌装系统组件包含配液罐、半成品暂存罐、灌装机以及相应的物料管路。为了避免 CIP 过程对物料的潜在风险，物料灌装完毕后，配液系统和灌装机一起整体进行 CIP/SIP，整个 CIP/SIP 的程序运行时间为 8 h。

每支 PD-1 成品原辅料含量如下：

序号	成分	含量（mg）/支
1	PD-1 蛋白	100 mg/支
2	蔗糖	400 mg/支
3	吐温 80	2.0mg/支

每支生物制品 A 成品原辅料含量如下：

序号	成分	含量（mg）/支
1	生物制品 A 蛋白	50 mg/支
2	蔗糖	200 mg/支
3	吐温 80	1.0 mg/支

注 1：原液来自企业的其它车间，通过一次性储液袋运至本车间，不在本次设计范围内。

注 2：溶液配制过程中，固体溶质溶于溶剂后，已经形成溶液，体积按不发生变化计算。

注 3：不锈钢配液容器工作范围为容器体积的 25 ~ 75%。

（2）胶塞处理

来自综合仓库的免洗胶塞，经外表面处理后传入洁净区。将胶塞投至灭菌设备中，湿热灭菌干燥后待用。

（3）铝盖处理

来自综合仓库的免洗铝盖，经外表面处理后传入洁净区。将铝盖投至灭菌柜中，湿热灭菌干燥后待用。

（4）灌装、冻干、轧盖

PD-1 抗体：来自综合仓库的 15R 西林瓶，经清洗、烘干灭菌后，灌装无菌药液，并自动完成加塞，加塞后的西林瓶药液直接进入轧盖机进行轧盖。灌装和轧盖半成品的综合合格率 99.4%。

生物制品 A：来自综合仓库的 15R 西林瓶，经清洗、烘干灭菌后，灌装无菌药液，并自动完成半加塞；半加塞的西林瓶传输至冻干机冻干 48h 后进入轧盖机进行轧盖。灌装和轧盖半成品的综合合格率 99.4%。

灌装工艺要求：

- ✓ 小容量注射剂：灌装时间不超过 10 h，不少于 4 h；
- ✓ 冻干产品：灌装时间不超过 6 h；

冻干工艺要求：

- ✓ 冻干设备：要求采用可 CIP/SIP 的冻干机，配自动进出料装置，CIP/SIP 运行时间（含 CIP 清洗、干燥，SIP 升温降温等全过程）为 12 h；

- ✓ 冻干周期：48 h，包括进箱完成至出箱开始的时间；
- ✓ 冻干机规格：考虑设备稳定性，单台规格为 25 m²；
- ✓ 灵活性：为考虑未来其他产品的冻干，考虑已有产品外，同时应再预留 1 台 10 m² 冻干机位置。

(5) 灯检、贴签与外包

- ✓ 轧盖后的半成品进入 2~8 °C 冷库待检，检验周期为 72 h（包含送样、检测、报告出具等全部时间）。检验合格后，将产品从冷库移出，回温至 15 °C 左右开始进行后续外包。经全自动灯检机（机器剔除的不合格品经过人工灯检）对每支药品进行灯检检查，进行贴标、喷码、入托、装盒、喷码、裹包、装箱，码垛，成品转入 2~8 °C 仓库储存。
- ✓ 灯检合格率按 95% 计。
- ✓ 灯检、贴签操作损失率 0.1%，外包抽样率 0.05%。
- ✓ 包装规格：1 支/盒 × 10 盒/中包 × 20 中包/箱。

(6) 器具准备

灌装机内与物料接触的部件以及不锈钢配液系统均采用 CIP/SIP。所有过滤器的滤芯均为一次性使用，滤壳采用离线清洗后进行 SIP 后使用。其它器具均采用器具清洗机清洗烘干后，在层流下使用呼吸袋密封，再转移至湿热灭菌柜进行灭菌。

(7) 产品切换要求

由于本车间定义为 CDMO 车间，故需要考虑产品切换带来的生产时间损失。

鉴于多剂型、多产品交替生产的特点，本车间不同产品全年交替生产次数按 8 次考虑，同时要求全年不同剂型的排产相对均

衡。

不同产品切换时，应进行所有区域的大清场，耗时 24 h。

7. 设计总体要求

(1) 本项目生产车间占地面积不超过 3000 m²。车间应设有主要生产设施、辅助生产设施和公用工程设施。辅助生产设施包括纯化水制备、注射用水制备、纯蒸汽制备、冷凝水回收、空压机房等。公用工程设施应根据生产需要进行配套设置，通常有空调机房、车间配电室……等。车间内各功能间大小应与生产规模相适应。

(2) 为满足客户需求及未来的法规需求，本车间建议选用无菌隔离器设施。

(3) 车间平面布置满足 GMP 要求外，还应考虑主工艺设备的可参观性。

(4) 厂区设有原辅料、包装材料及成品仓库，本设计不需设置集中仓库，仅在车间适当的位置考虑 1 个批次的原液暂存 (2~8 ℃)、满足待检要求的半成品待检冷库以及一天用量的各类辅料存放间 (阴凉要求) 和包材存放间 (常温要求)。

(5) 厂区动力中心可提供 0.8 MPa (G) 工业蒸汽和 10 kV 电缆进线，容量能满足本车间需求。压缩空气、纯化水、注射用水、纯蒸汽等介质在本车间内配套。

(6) 采取可行的节能、环保措施，减少固体废物、液体废物、废气对环境的不利影响。生产过程中产生的废水和废固，经收集、预处理后由厂区集中处理，本设计不予考虑。

8. 法规符合性

本项目设计内容需遵循以下法规：

- (1) 药品生产质量管理规范（2010 年修订版）
- (2) 《建筑设计防火规范》GB50016-2014（2018 年版）
- (3) 《精细化工企业工程设计防火标准》GB51283-2020
- (4) 《医药工业洁净厂房设计标准》GB50457-2019
- (5) 其它必须遵循的国家及行业法规。

四、工作主要内容及基本要求

1.设计图纸和表格

- (1) 工艺设备一览表
- (2) 工艺流程设计

- ① 编制公用工程耗量计算书；
- ② 绘制带控制点工艺流程图（要求体现控制方案）。

(3) 设备选型及设计

- ① 设备选型及设计-编制计算说明书；
- ② 编制设备一览表。

(4) 车间设备布置设计

- ① 绘制车间设备布置平面图；
- ② 绘制车间洁净分区、人物流图；
- ③ 鼓励绘制车间主管平面布置图；
- ④ 鼓励采用三维模型设计。

2.设计图纸和表格内容深度要求

设计图纸和表格内容深度要求见附件 5。

3.设计说明书编制

编写《初步设计说明书》，含生产线排产策略。初步设计说

说明书内容深度要求见附件 4。

五、知识产权

产品背景资料中拟定的处方和工艺路线部分引用了有关报导和文献，仅供本次竞赛使用，参赛方应严格遵守知识产权保护的有关规定，严禁对外传播并将其提供给第三方作为任何商业用途，违者一切后果自行承担！