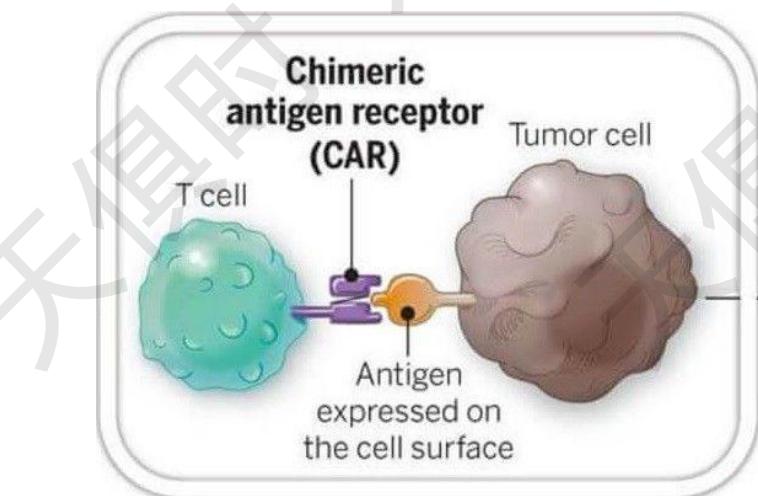


CAR-T细胞治疗 净化系统设计探讨

天俱时工程科技集团有限公司





目录

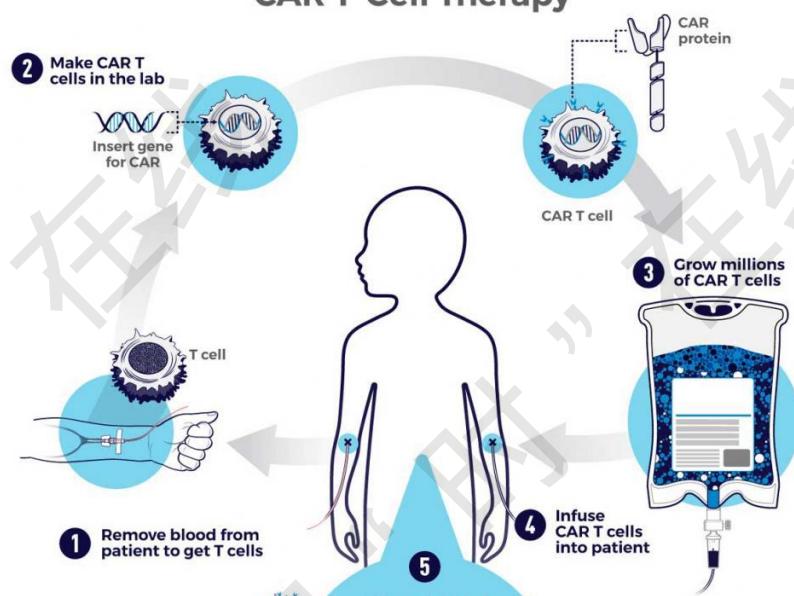
- 1 背景介绍
- 2 工艺布局简介
- 3 环境控制要求
- 4 净化空调系统设计

背景介绍

CAR-T 疗法

- 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, 简称CAR-T疗法)。
- 通过基因工程技术，将T细胞激活，并结合识别肿瘤细胞特异靶点的功能，成为CAR-T细胞用于肿瘤治疗^[1]。

CAR T-Cell Therapy



CAR T-cell therapy is a type of treatment in which a patient's T cells are genetically engineered in the laboratory so they will bind to specific proteins (antigens) on cancer cells and kill them. (1) A patient's T cells are removed from their blood. Then, (2) the gene for a special receptor called a chimeric antigen receptor (CAR) is inserted into the T cells in the laboratory. The gene encodes the engineered CAR protein that is expressed on the surface of the patient's T cells, creating a CAR T cell. (3) Millions of CAR T cells are grown in the laboratory. (4) They are then given to the patient by intravenous infusion. (5) The CAR T cells bind to antigens on the cancer cells and kill them.

cancer.gov

图片来源: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cell-therapy-infographic>

背景介绍

标准的CAR-T疗法流程

病人评估

分离病人的T细胞

改造T细胞为
CAR-T细胞

扩增
CAR-T细胞

CAR-T细胞回输入
病人人体

监控反应

评估治疗
效果

CAR-T细胞治疗生产

背景介绍——CAR-T疗法的历史

CAR-T疗法最早出现于实验室。

1999年，CAR-T疗法先驱Carl June教授来到美国费城的宾夕法尼亚大学进行癌症研究。

——引自：https://www.sohu.com/a/157282272_99936362

2009年，宾夕法尼亚大学批准Carl June博士的研究团队启动了表达抗-CD19嵌合抗原受体（CAR-T19）的自体T细胞治疗的试验性临床研究。

——引自：https://www.sohu.com/a/157282272_99936362

2017年8月30日，美国食品药品管理局（FDA）批准第一个CAR-T细胞药物上市。

药品商品名：Kymriah (tisagenlecleucel)

——引自：<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>

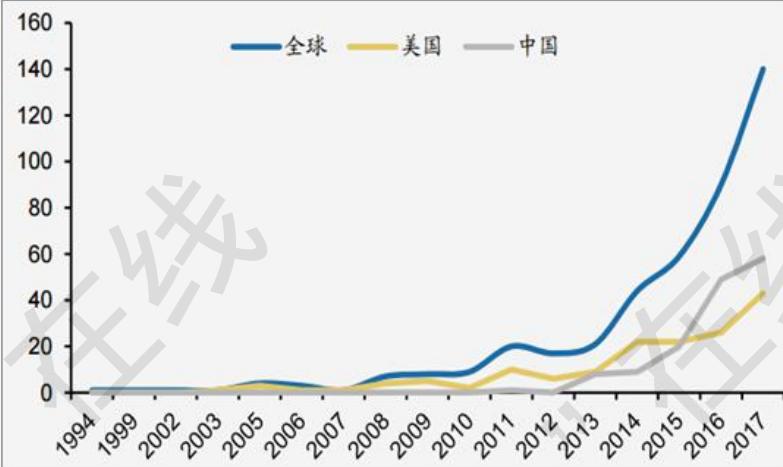
2018年6月27日，上海药明巨诺生物科技有限公司及其关联公司上海明聚生物科技有限公司宣布，国家药品监督管理局批准明聚生物CAR-T产品JWCAR029的IND申请。

——引自：<http://jiucj.com/tv/20180627113612.html>

背景介绍

CAR-T 疗法的 现状及 未来

- 国内的CAR-T疗法临床研究项目近几年迅速增长，CAR-T产业化进程也如火如荼地开展起来。
- 随着中国CAR-T相关政策的推进以及研发力度的增强，越来越多的企业涌入CAR-T行业，中国有望在未来短时间内弯道超车欧美市场。



CAR-T的临床申报各年新增数量变化

—引自：<http://www.chyxx.com/industry/201804/633327.html>

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	总计
Upenn	1	3	8	3	11	15	3	0	44
恒润达生	0	0	0	0	0	12	20	8	40
深圳贝德	0	0	0	0	0	1	29	10	40
上海细胞	0	3	0	0	3	3	23	3	35
Novartis	0	0	0	3	9	12	3	0	27
优卡迪	0	0	0	0	0	15	11	0	26
波睿达	0	0	0	0	0	4	10	12	26
科济生物	0	0	2	3	3	2	5	8	24
Juno	0	0	0	0	7	8	7	0	22
MSK	1	2	1	2	5	7	4	0	22
总计	2	8	11	11	38	79	116	41	306

在中国的CART专利（截至2019年8月28日）

—引自：<https://www.chinalawinsight.com/2019/09/articles/healthcare/cart免疫疗法的发展现状以及在中国的专利战场/>



目录

- 1 背景介绍
- 2 工艺布局简介
- 3 环境控制要求
- 4 净化空调系统设计

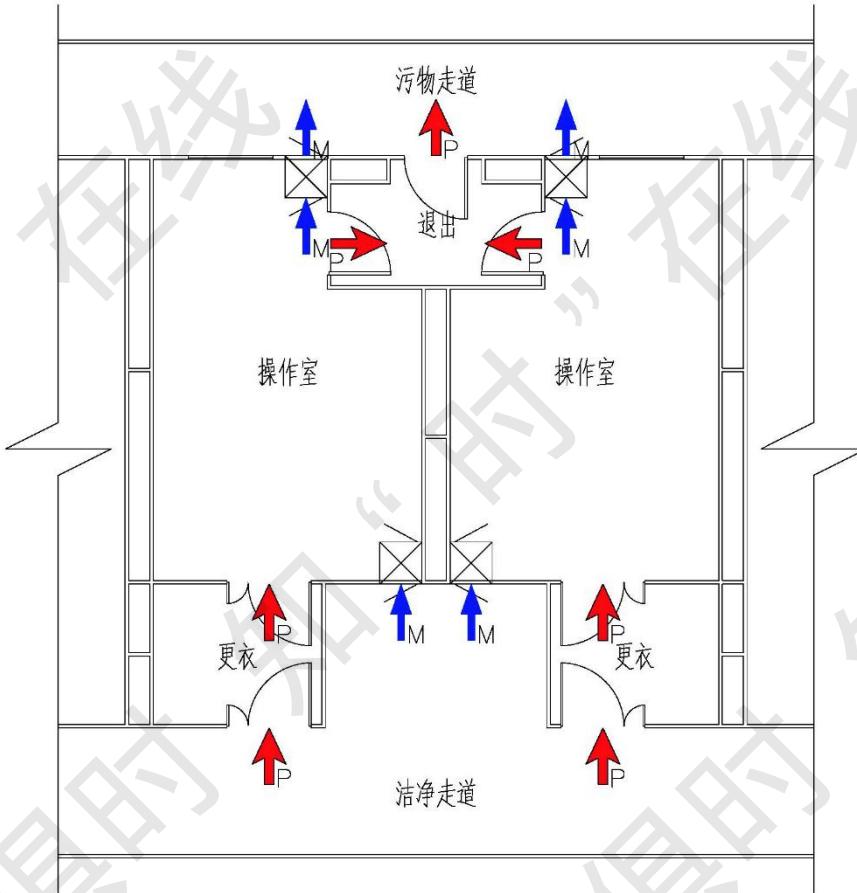
工艺布局简介

双走道单向流设计

- 防止污染与交叉污染
- 人流、物流都是从洁净走道流向污物走道，故此称之为单向流设计

单走道设计

- 操作室较少时
- 需采取必要的措施防止污染与交叉污染



CAR-T细胞操作区的工艺布局及人物流走向

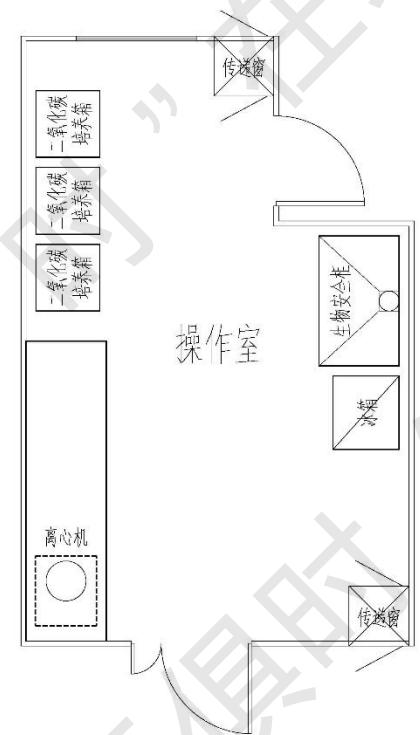
工艺布局简介

CAR-T操作室的工艺设备

- 生物安全柜、培养箱、离心机、冰箱等

CAR-T细胞操作区的其他功能间

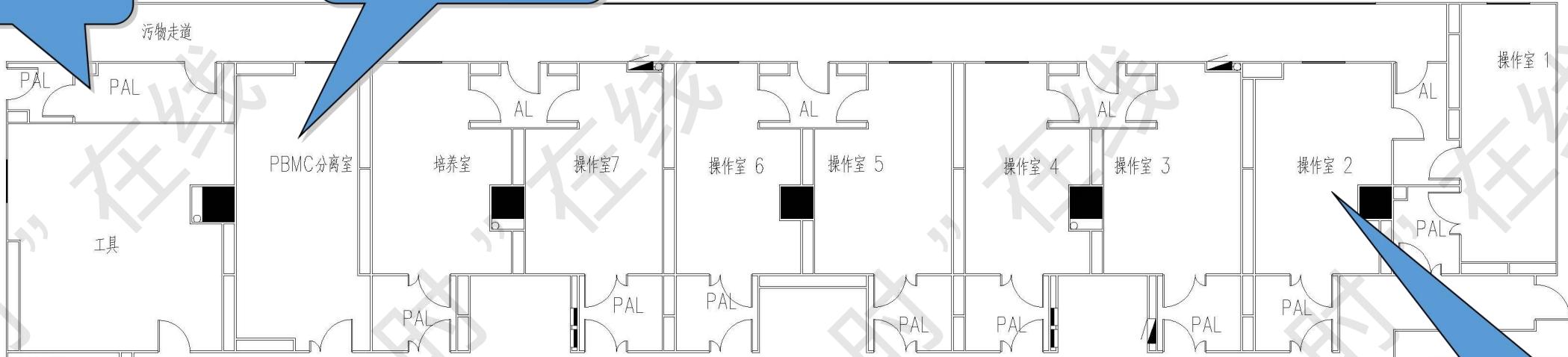
- 洁净走道除设置集中的人员进入更衣、物料进入通道外，还可设置集中的工具暂存间、独立的配液间、独立的人外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, 简称PBMC) 分离室等
- 污物走道设置集中的人员退出通道、物料灭活退出通道



CAR-T操作室工艺设备

人员退出

PBMC分离室



物料进出及暂存

工艺布局实例

配液

CAR-T疗法的细胞操作在CAR-T操作室内进行

CAR-T细胞操作区可包含多间CAR-T操作室

人员进入

工艺布局简介

CAR-T药品生产定性

- 每个CAR-T操作室都可视为一个独立的生产车间
- 当一个CAR-T细胞操作区有多间CAR-T操作室时，整个CAR-T细胞操作区就是一个多产品同时生产的区域

生物阳性区

- CAR-T操作室内的操作为活体细胞的暴露操作，为生物阳性区
- 携带感染因子的CAR-T细胞培养区，为高风险生物阳性区
- 生物阳性区的划分，应根据工艺布局及工艺操作，经风险分析后确定

目录

- 1 背景介绍
- 2 工艺布局简介
- 3 环境控制要求
- 4 净化空调系统设计

环境控制要求

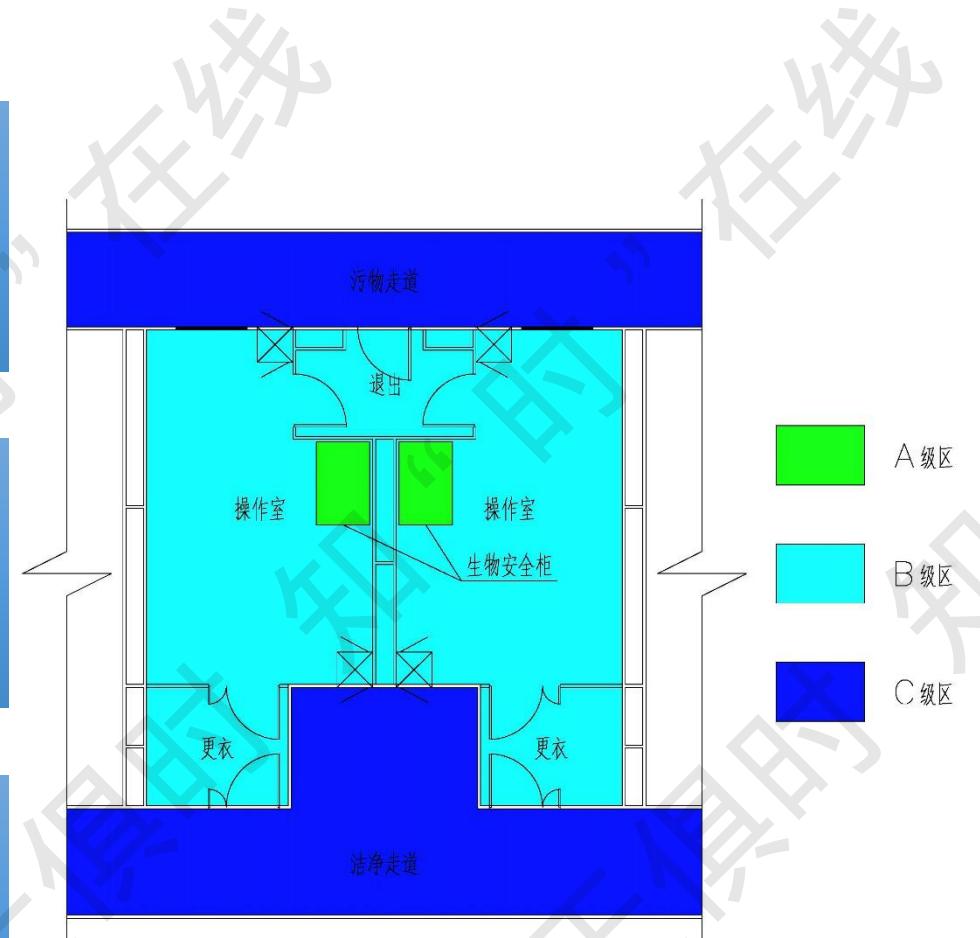
洁净度

A级区：无菌配制、换液等高风险敞口操作
(生物安全柜内)

B级区：CAR-T操作室

C级区：CAR-T操作室的辅助区域，包括洁净走道、污物走道及相关房间

——参考：《药品生产质量管理规范(2010年修订)》附录1



CAR-T细胞操作区的洁净度级别

环境控制要求

温湿度

- 二氧化碳培养箱提供细胞培养所需的温湿度
- CAR-T操作室内的工艺操作对温湿度无特殊要求，主要以满足操作人员的舒适度要求为准

压差

- 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^{[2][3]}

目录

- 1 背景介绍
- 2 工艺布局简介
- 3 环境控制要求
- 4 净化空调系统设计

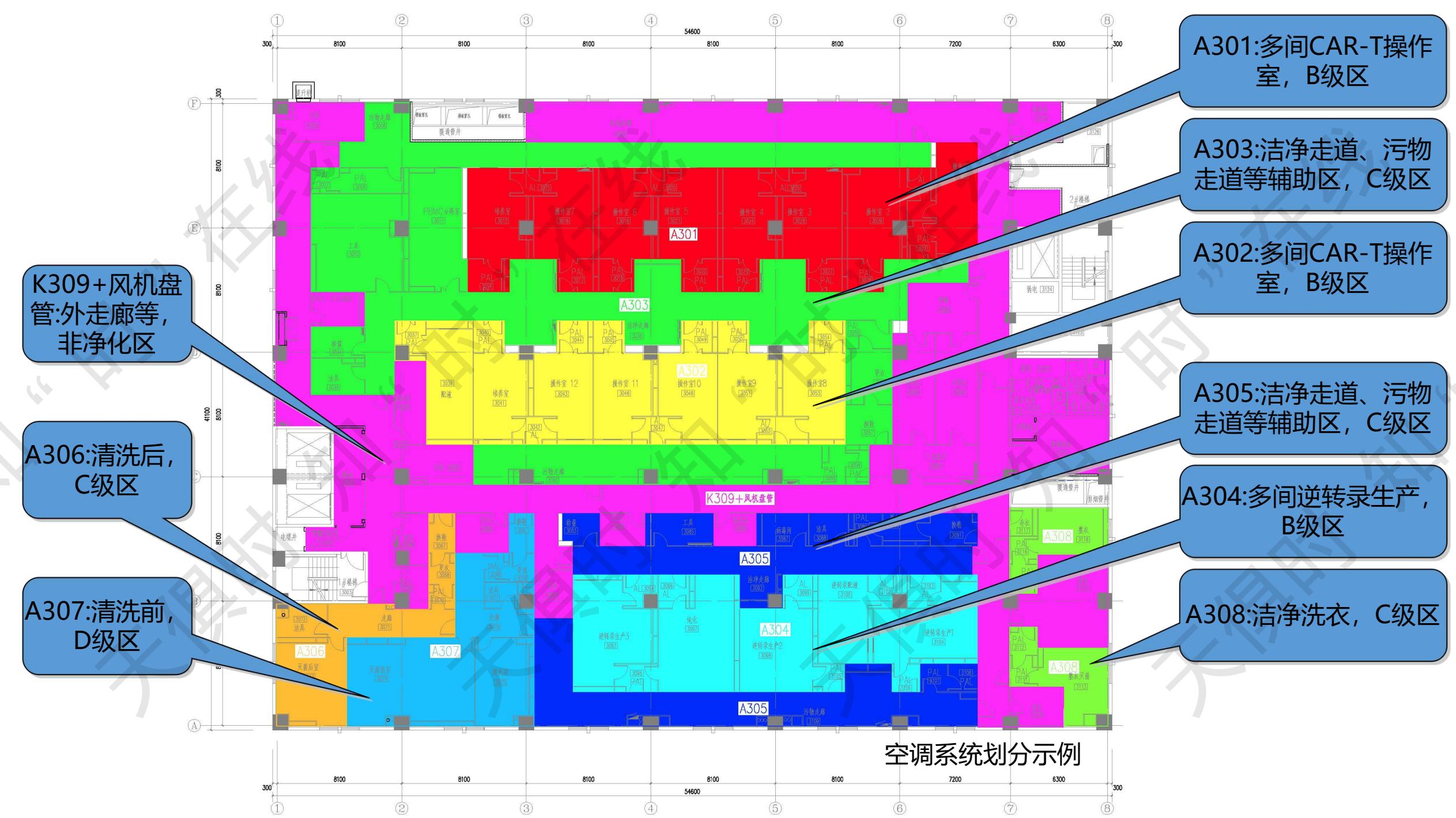
系统划分

每间CAR-T操作室设置一套独立的净化空调系统

- 优点：有利于污染和交叉污染的控制，有利于节能
- 缺点：空调系统的数量很多，由此导致初投资增加、机械区增大、维护维修工作量增大

多间CAR-T操作室共用一套净化空调系统

- 优点：空调系统数量少，初投资少，维护便利
- 缺点：运行能耗的增加；不同CAR-T操作室非同时使用时不便



4.2

设计参数

CAR-T细胞操作区推荐的温湿度

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

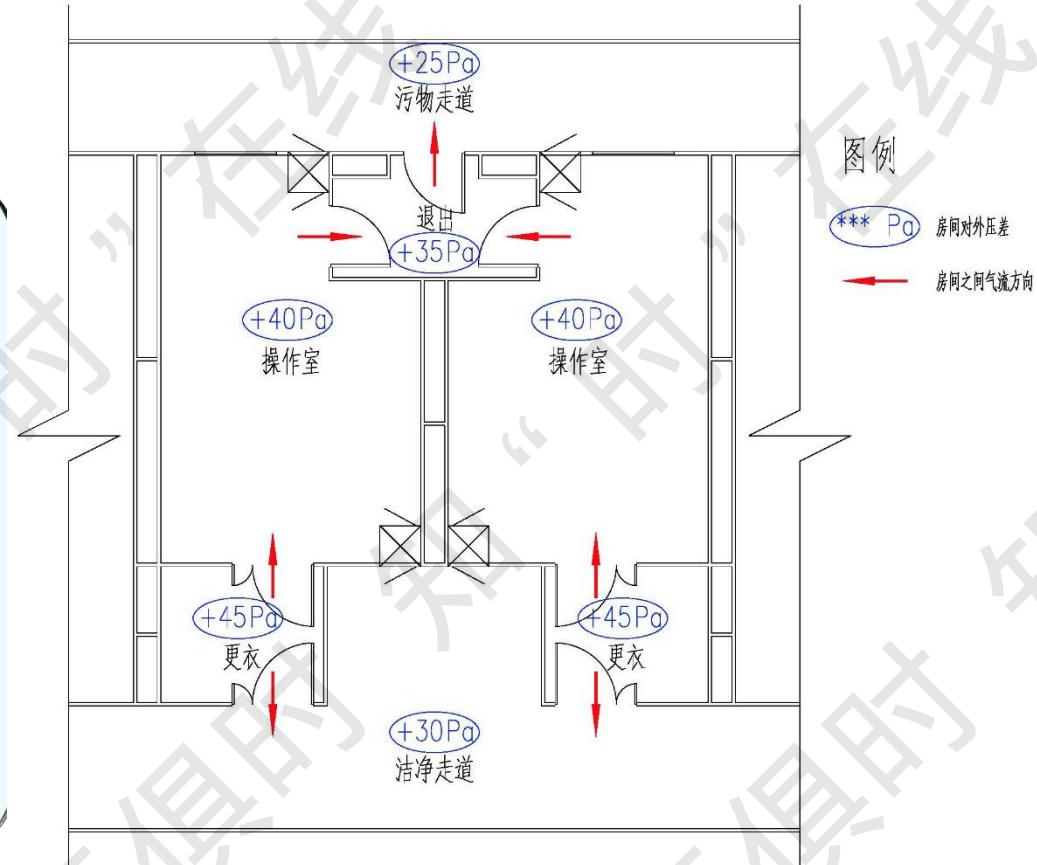
气流流型及推荐的换气次数

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

——参考：《GB 50457-2019 医药工业洁净厂房设计标准》

压差及气流方向

- 生物阳性区，应与同级别的房间之间保持适当的相对负压，以防止污染和交叉污染
- 通过正压气锁、负压气锁，防止生物阳性区污染与交叉污染
- 通常，洁净走道的对外压差高于污物走道的对外压差



CAR-T细胞操作区的压差设计

洁净室的风量平衡

- $SA = RA + EA + LA$ (送风量=回风量+排风量+漏风量)
- 当房间对外漏风时，漏风量值为正，反之则为负值

系统风量计算

- 空气处理机组选型时，通常在各房间风量汇总的基础上，增加15%~20%的设计余量，以满足系统漏风、调试、运行损耗等需求

4.3

风量平衡计算

风量平衡计算实例

房间名称	洁净度级别	房间体积 m ³	换气次数 h ⁻¹	送风量 m ³ /h	回风量 m ³ /h	排风量 m ³ /h	围护漏风 m ³ /h	门窗漏风 m ³ /h	新风量 m ³ /h
人员进入更衣	B	12	55	660		520	10	130	660
操作室1	B	50	55	2750		2730	40	-20	2750
人员进入更衣	B	12	55	660		520	10	130	660
操作室2	B	50	55	2750		2730	40	-20	2750
人员退出气锁	B	14	55	770		780	10	-20	770
人员进入更衣	B	12	55	660		520	10	130	660
操作室3	B	50	55	2750		2730	40	-20	2750
人员进入更衣	B	12	55	660		520	10	130	660
操作室4	B	50	55	2750		2730	40	-20	2750
人员退出气锁	B	14	55	770		780	10	-20	770
汇总				15180		14560	220	400	15180
设备选型				18000		17500			18000

4.4

回排风策略

CAR-T细胞操作区

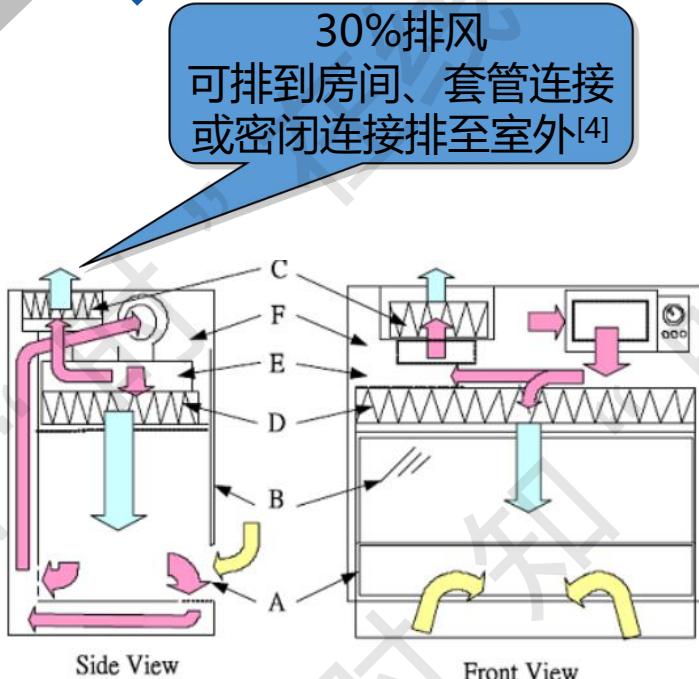
- 当每间CAR-T操作室设置一套独立的净化空调系统时，可适当利用回风。当一个病人的CAR-T细胞操作结束时，应先进行消毒、灭菌等操作，经验证无残留时方可进行另一个病人的CAR-T细胞操作。
- 当多间CAR-T操作室共用一套净化空调系统时，不应利用回风。

辅助区域

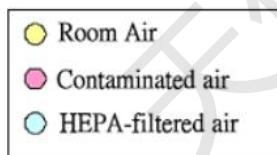
- 有大量热、湿、异味散发或生物阳性的房间，如换鞋、清洗、灭菌等房间，不应利用回风，其余房间可适当利用回风。

4.5

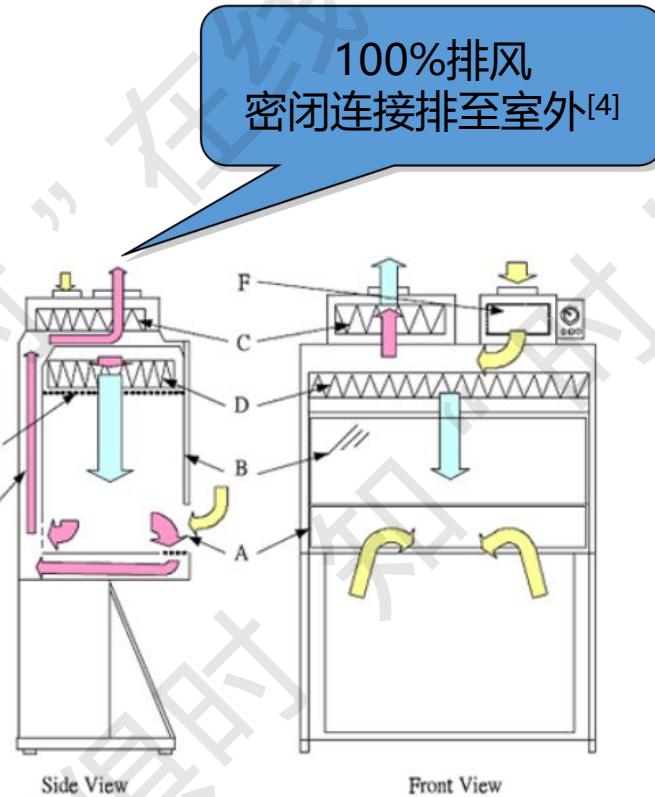
生物安全柜选型及其排风设计



II级A2型生物安全柜原理图



图片来源: <http://www.strider-tech.com/slf/jswz7.html>



II级B2型生物安全柜原理图



II级A2型生物安全柜

图片来源: <http://www.escolifesciences.cn/>



II级B2型生物安全柜

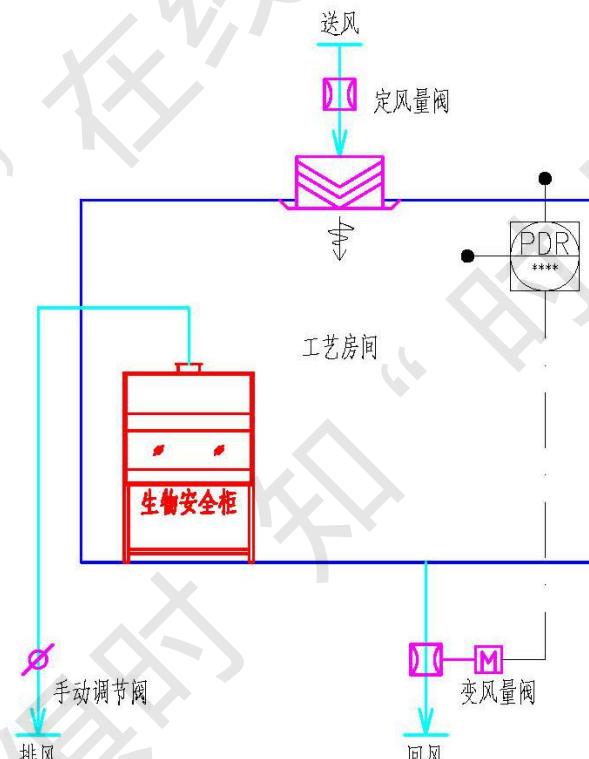
生物安全柜选型及其排风设计

生物安全柜外排时的排风设计

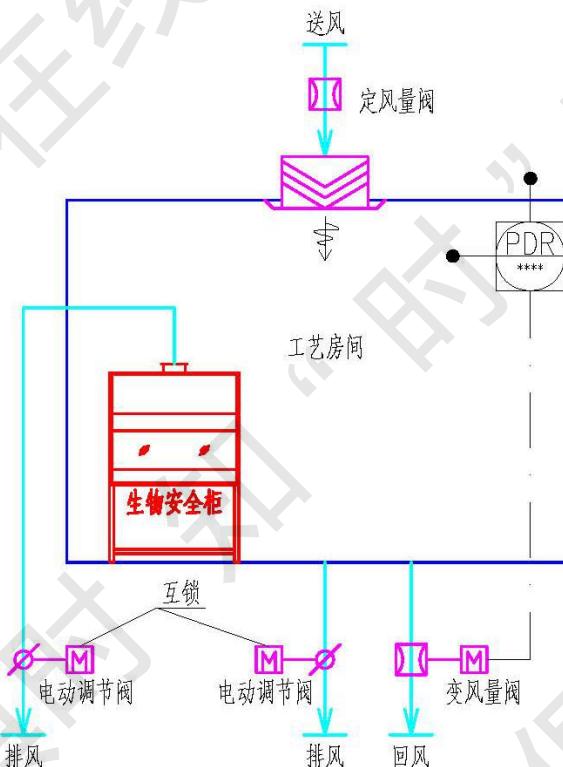
风量对比	排风设计	优缺点
生物安全柜排风量不大于房间回风量	方案1：房间送风量恒定，房间回风量变风量运行	1) 运行能耗较小 2) 生物安全柜启停会造成房间及同系统其它房间压差波动
	方案2：房间送风量恒定，房间设旁通排风，与生物安全柜排风相互切换	1) 房间回风回至空气处理机组时，与方案1相比，运行能耗较大 2) 运行稳定，生物安全柜启停引起的压差波动较小
生物安全柜排风量大于房间回风量	方案3：房间送风量加大至满足生物安全柜排风要求，并保持恒定	1) 运行能耗较大 2) 运行稳定
	方案4：房间送风量变风量运行，根据生物安全柜的启停灵活调节送、回风量	1) 运行能耗较小 2) 生物安全柜启停会造成房间及同系统其它房间压差波动

4.5

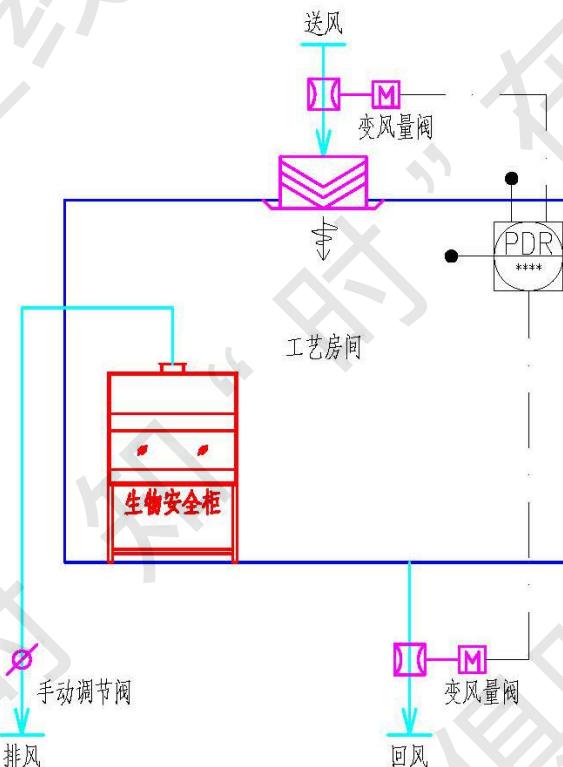
生物安全柜选型及其排风设计



方案1



方案2



方案4

送风系统过滤策略

- CAR-T细胞操作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^[3]。

排风系统过滤策略

- 高风险生物阳性区的排风，应经过高效过滤器处理后排至室外，高效过滤器及其预过滤器应设置在系统的负压段。
- 低风险生物阳性区及非生物阳性区的排风，宜经过中效过滤器处理后排至室外。

压差控制策略

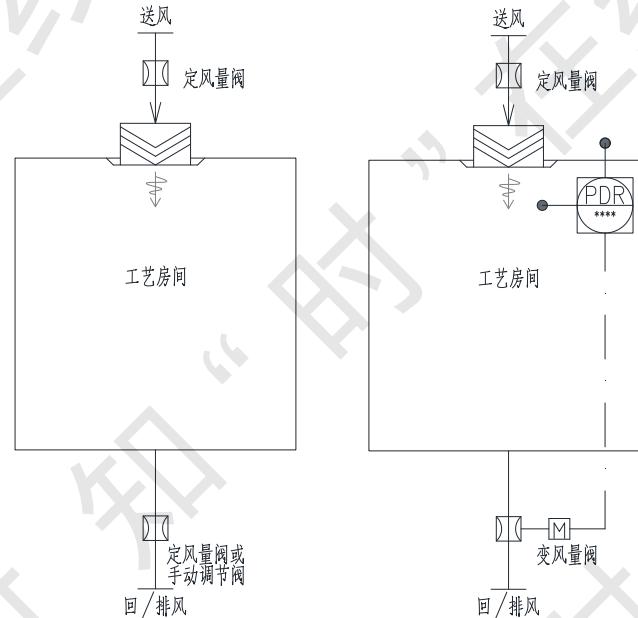
最低：被动压差控制

- 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：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

CAR-T 操作室 消毒

- 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^[3]。
 - 当采用VHP消毒时，排风系统的风管及附件应能耐受VHP腐蚀。

多间CAR-T操作室共用一套净化空调系统

- 应考虑每间CAR-T操作室单独消毒的需求。
- 每间CAR-T操作室的送、排风管应设置可关断且密闭性能良好的阀门，消毒时，关闭送、排风管上的密闭阀，以实现单独消毒的需求。

4.9

节能措施探讨

CAR-T细胞操作区采用直流式系统时：

- 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

以一台额定风量为 $30000\text{m}^3/\text{h}$ 的全新风组合式空气处理机组为例，为便于计算，排风风量也按 $30000\text{m}^3/\text{h}$ 进行计算。

中间热媒式热回收系统，温度效率以 50% 进行计算。

夏季设计工况下回收的冷量： $1.23*30000/3600*(34.4-22)*50\%=63.6\text{kW}$

冬季设计工况下回收的热量： $1.23*30000/3600*(20-(-2.2))*50\%=113.8\text{kW}$

热回收系统用电功率初步预估为 4.0kW。

按如下设定进行经济性计算：

(1) 夏季工况运行时间（包括夏季及过渡季节）140 天，冬季工况运行时间 70 天。空调系统运行时间按 24h 运行，平均能耗按设计工况的 50% 考虑。

(2) 夏季工况热回收系统运行时间按 50% 考虑；冬季工况热回收系统运行时间按 75% 考虑。

(3) 制冷系统综合 COP 按 3.5，电费按 0.8 元/kWh；换热系统效率按 95%，蒸汽按 400 元/t。

年节省费用包括：

(1) 夏季工况节省费用： $(63.6/3.5-4.0)*24*140*50\%*50\%*0.8=9500$ 元

(2) 冬季工况节省费用： $113.8/2250*3.6*24*70*50\%*75\%*400-4*24*70*50\%*75\%*0.8=43900$ 元

年节省运行能耗约为 5.3 万。

设备初投资预估 20 万左右，投资回收期约 4 年。

CAR-T细胞操作区洁净度级别较高：

- 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

以一台额定风量为 $30000\text{m}^3/\text{h}$ 的全新风组合式空气处理机组为例。

夏季设计工况下，额定制冷量 552.0kW ，再热量 144.2kW （再热温升 4°C ）。

设计热管式热回收系统的处理温差为 3°C ，则夏季设计工况下：

节省的冷量： $1.23*30000/3600*3=30.8\text{kW}$

节省的热量： $1.23*30000/3600*3=30.8\text{kW}$

按如下设定进行经济性计算：

(1) 夏季工况运行时间（包括夏季及过渡季节）140 天，热回收有效运行时间 75%。空调系统运行时间按 24h 运行。

(2) 制冷系统综合 COP 按 4.0，电费按 0.8 元/ kWh ；换热系统效率按 95%，蒸汽按 400 元/ t 。

夏季供冷节省费用包括：

(1) 夏季制冷节省费用： $30.8/4.0*24*140*75\%*0.8=16000$ 元

(2) 夏季再热节省费用： $30.8/2250*3.6*24*140*75\%*400=50000$ 元

年节省运行能耗约为 6.6 万。

设备初投资预估 18 万左右，投资回收期约 2.7 年。

4.9

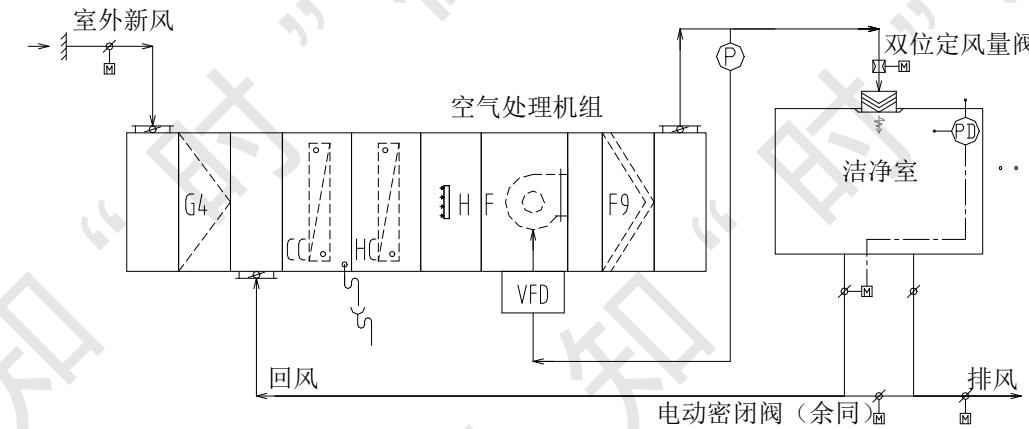
节能措施探讨

CAR-T细胞操作区非连续使用时：

- 系统启停，重新验证工作复杂
- 空调系统连续运行能耗巨大

可采用值班模式运行：

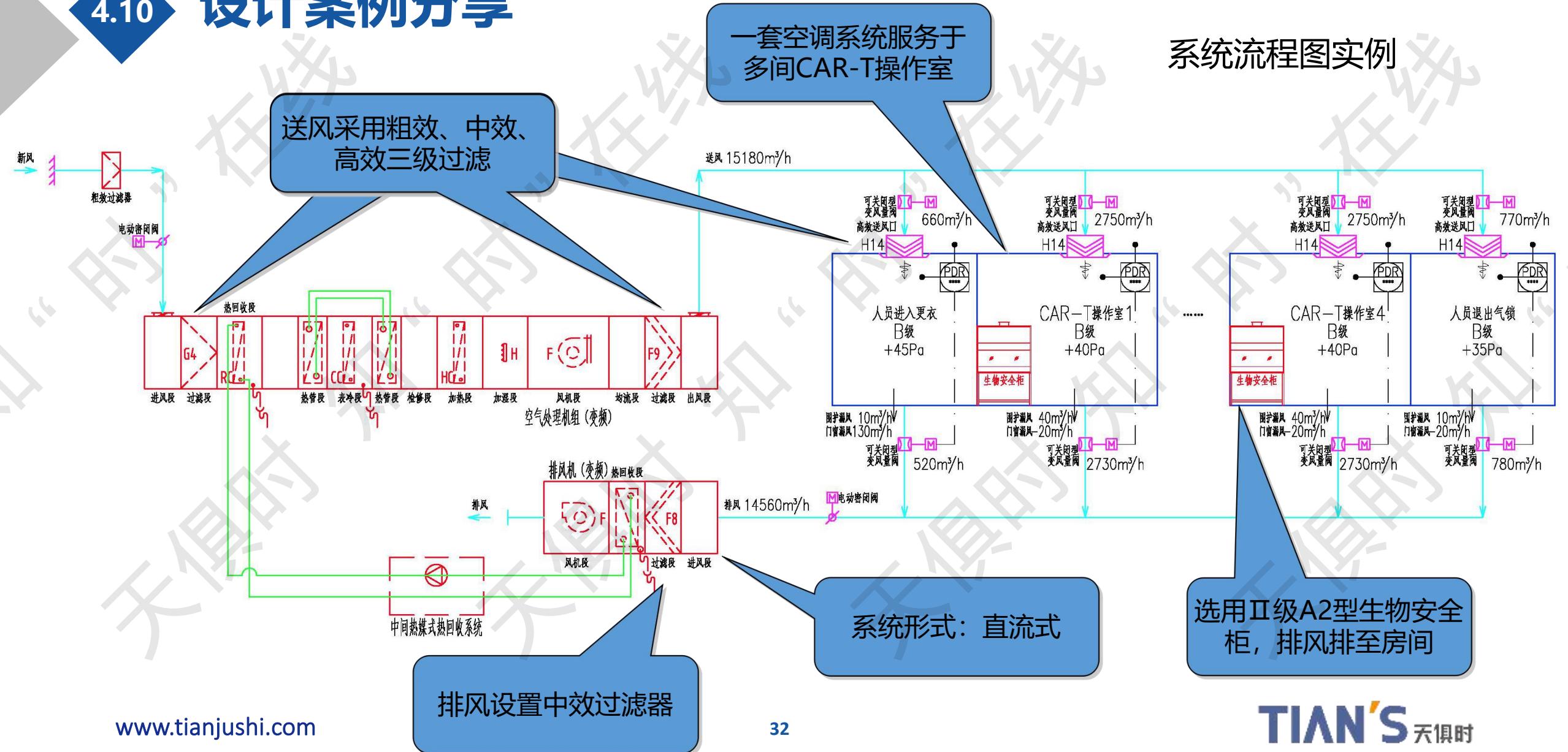
- 降低换气次数
- 回、排风切换
- 调整温湿度控制范围



值班模式系统方案

4.10

设计案例分享

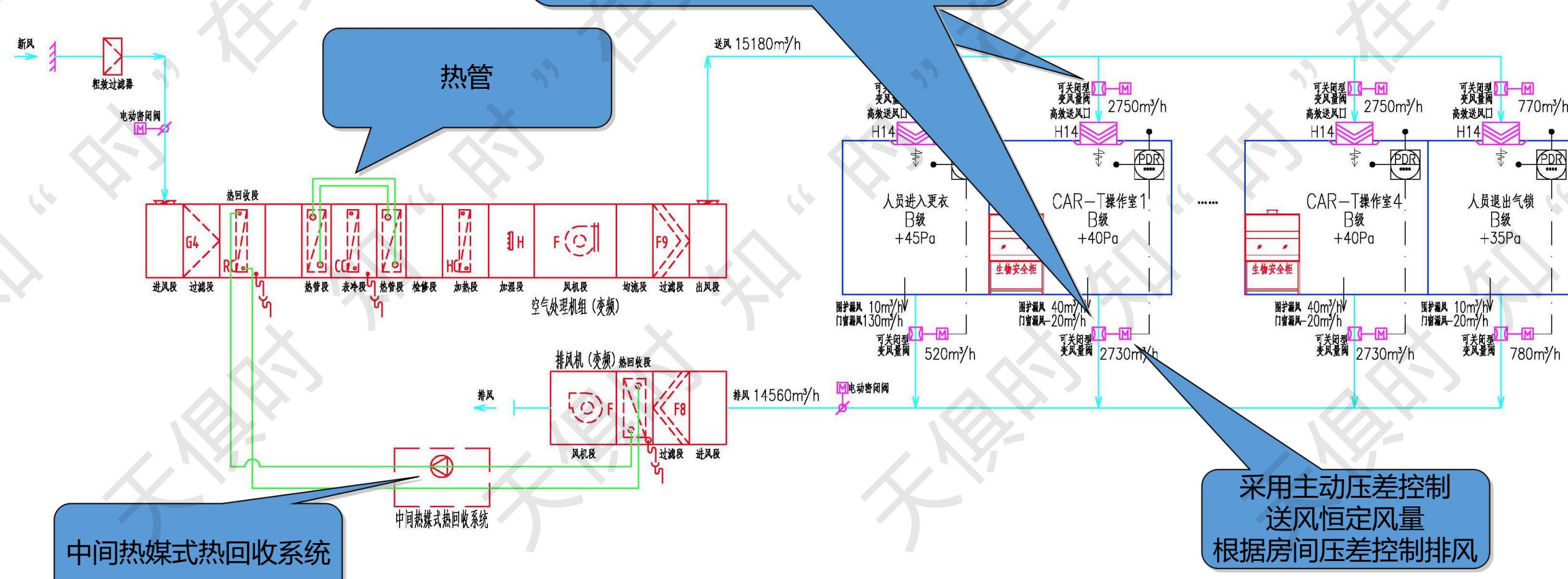


4.10

设计案例分享

房间送风、排风均设置可关断且密闭性能良好的变风量阀
任何一间CAR-T操作室消毒时，可单独关闭该房间送、排风管上的变风量阀

系统流程图实例





参考文献

- [1]梁爱斌, 李萍, 曾亦佳, 等.肿瘤的CART细胞治疗[J].临床血液学杂志, 2016, 29 (7) : 553-556
- [2]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
- [3]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
- [4]中国建筑科学研究院, 江苏双楼建设集团有限公司. GB 50346-2011 生物安全实验室建筑技术规范[S]. 北京: 中国建筑工业出版社, 2011
- [5]徐晓军, 赵海招, 汤永民.嵌合抗原受体技术免疫治疗血液系统恶性肿瘤的研究进展[J].中国实验血液杂志, 2013 , 21 (2) : 521-525



Thank You

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



扫码天俱时微助理



获得知“时”在线第一手课程资讯