

合成生物学经典案例 问题分析

中国工程院院士眼科学专家谢立信团队曾组织全国 10 省市自治区进行角膜病流行病学调查——结果显示我国角膜病患病率约为 0.32%，以此推算我国角膜病患者约有 416 万人，其中因角膜病导致的至少一眼盲者约为 299 万人，致盲率高达 72%，双眼盲者约为 44 万人，并且每年新增角膜盲患者约 20 万人。而受限于供体角膜不足，每年能够接受角膜移植手术治疗的患者仅有 1 万例左右，目前仍有大量盲人患者等待重见光明。可见，人工生物合成角膜有着巨大的市场需求。

文 / 周洋 王立蒙

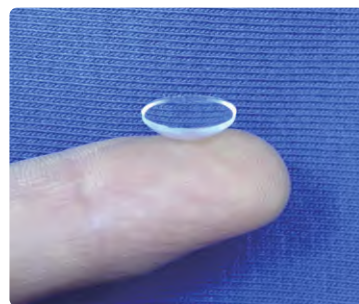
时间回溯到 1817 年，Weber 医生首次将一片水晶玻璃植入患者角膜，开创了人工角膜植入史；到今天，人工角膜的研究和发展已经经历了 200 多年，无论是在材料设计、制作工艺、手术技巧，还是术后处理方面都有了很大的发展。然而无论移植的是水晶玻璃还是其他动物源角膜，始终都无法突破“免疫排斥”的局限，而由生物菌群代谢表达产生的合成眼角膜近年来受到更多的关注，未来有望突破其他移植方法的“免疫排斥”局限。

与传统材料制成的角膜相比，生物合成角膜具有几个潜在优势，包括免疫惰性、再生功能、透光性、保质期以及工业化生产等方面。由于生物合成角膜的主要成分是

人胶原蛋白，不含任何动物源性成分，可以克服异种或异体移植的免疫学缺陷。同时，该产品可为患者自身角膜上皮细胞和角膜基质细胞的迁移和生长提供一个组织工程骨架，并促进神经再生和触觉敏感性的恢复。更值得关注的是，相较于捐赠人角膜必须在两周内完成移植手术，该生物合成角膜的保质期可长达 3 年之久。

在合成生物学领域，珐成浩鑫拥有丰富的项目案例与雄厚的技术储备。如 2022 年底经过多轮技术筛选，珐成浩鑫成功承接了苏州生物医药产业园某重组胶原蛋白发酵与纯化项目。恰逢国内疫情转常态之际，设计团队克服种种困难，与客户紧密地进行方案沟通，为项目有序、快速交付创造了条件。如今，该项目已顺利完成调试，转入试生产阶段。

该项目为酵母细胞在长发酵



生物合成角膜示例

周期中通过甲醇诱导合成“全长的具有稳定三螺旋结构的重组人胶原蛋白”，该生物角膜属于三类医疗器械，处于临床后期开发阶段。下文将根据该项目来讲解合成生物中的设计难点与解决方案。

1. 长周期、高转速、高溶氧、高放热

一般项目细胞的培养周期通常为几小时到数天，但本项目酵母细胞所需要的培养时间则超过了 10 天。在较长的培养周期中，如何保证菌种生长所需的温度、

本文作者就职于珐成制药系统工程（上海）有限公司。



生物培养车间



300 L 高硼硅玻璃工艺罐

氧含量、pH 等关键参数稳定，满足菌种高效表达的营养环境需求，设计团队进行了针对性设计。最终，试生产的过程参数曲线表明，该系列设计方案运行可靠、稳定，满足生产需求。

2. 精准的过程控制

由于酵母细胞是在甲醇的诱导中表达目标蛋白的，因此甲醇的添加成为决定产率的关键因素。相较一般补料罐位于发酵罐附近，甲醇由于其特殊的物理性质必须被设置在防爆区域，这也造成了补料管道长、存料多、输送不稳定等因素。设计团队在分析各种对比条件后，采取了设置过程缓冲罐、补料天平、伺服电机驱动蠕动泵以及优化程序控制等手段，成功将全周期数百升补料需求控制在 $\pm 1\text{g/min}$ 精度内。

制药工艺与装备

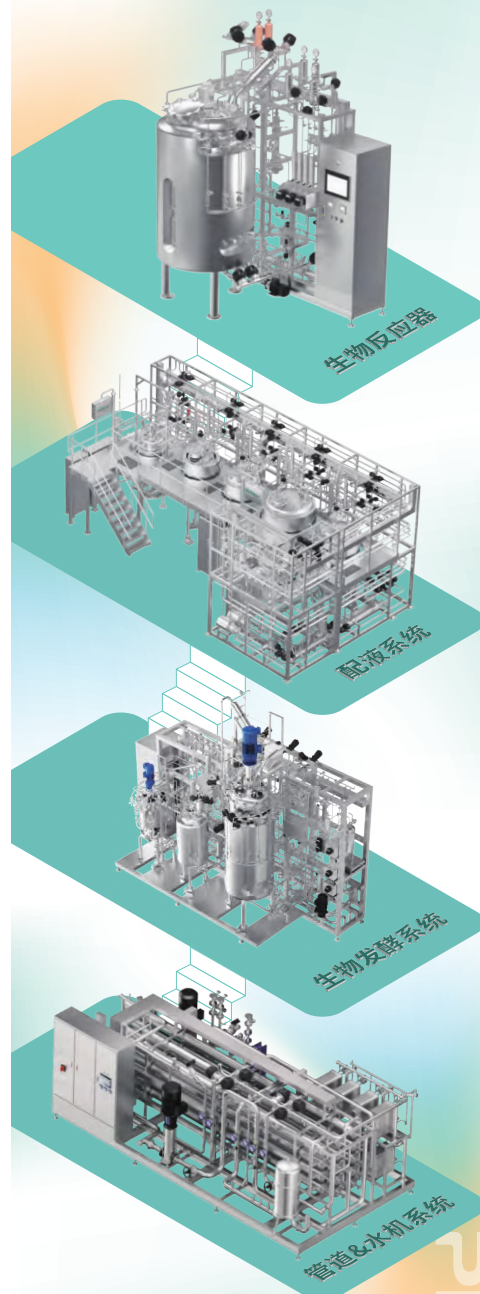
3. 国内首台大容量玻璃工艺罐

上游目标蛋白得到高效表达，项目只成功了一半，下游产物分离与纯化质量的高低，同样决定了生产是否能够成功。由于末端产品的特殊性质，传统不锈钢容器不被允许在此工艺点使用，只能采用稳定性更好的高硼硅玻璃制作容器。国内硼硅玻璃罐的容积一般为 $20\text{ L} \sim 50\text{ L}$ ，极少有能制作容积超过 50 L 的容器的厂家。美国与欧洲国家在该工艺节点通常将玻璃罐的容积定为 150 L ，该项目首次采用 300 L 的大容积硼硅玻璃工艺罐。在接到这个挑战后，设计团队整合国内外项目案例、供应商资源，突破种种困难完成了系统交付。

4. 零排放——CIP 流程的定制设计

该项目生产基地位于太湖水域，生产园区无集中污水处理系统，因此只能将生产所产生的废水全部收集后统一交付第三方厂家处理，由此产生近 5000 元/t 的废水处理费。

一般清洗流程下，清洗一个反应釜需要大约 $3 \sim 10\text{ m}^3/\text{h}$ 的用水量，这对于客户而言无疑是巨大的生产成本。珐成浩鑫自控团队立足客户需求，与客户反复沟通，仔细打磨了每一个可以节省用水的环节，定制每一个清洗流程，在新的程序控制下，年节约污水处理费用初步估算约 120 万元 。



扫一扫 阅无限
www.pharmachamp.com

珐成制药系统工程(上海)有限公司

上海市徐汇区龙漕路299号天华信息科技园

3A座10层

+86-21-3356 0600

程经理 13817019275