抗体药物的连续生产和智能制造探讨

生物制药强制合规｜疫苗事件后的思考

南京安曼科技有限公司

1 【 What 】

•什么是抗体药物的连续生产

2 【 Why 】

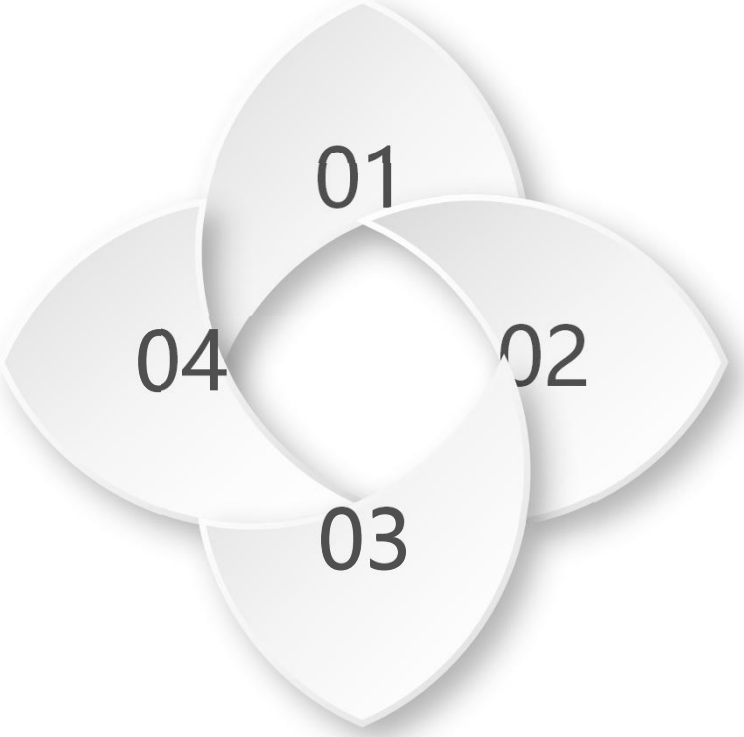
•抗体企业为什么需要连续生产

3 【 How 】

•抗体药物如何实现连续生产

4 【 Solution 】

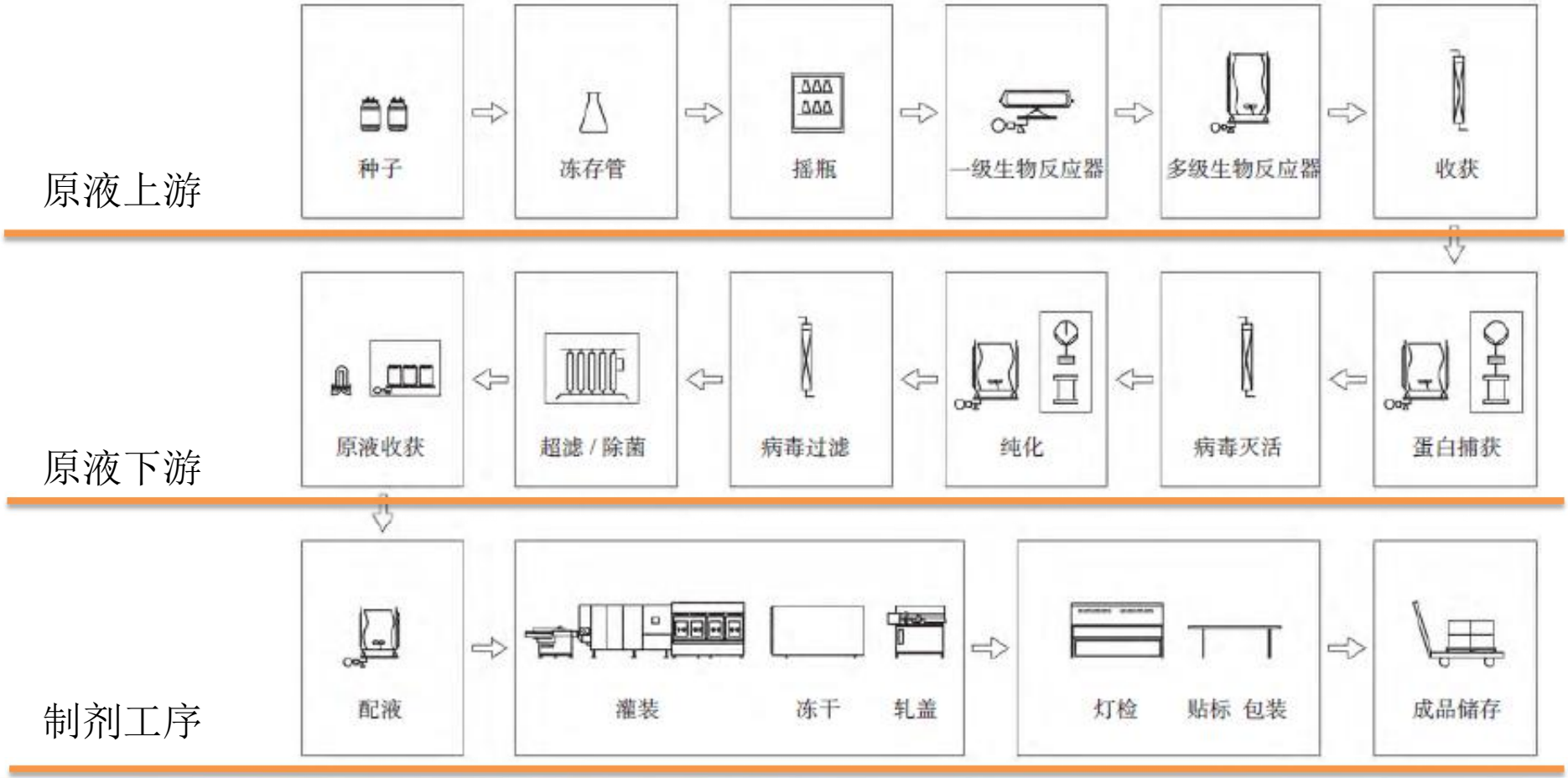
•我们的解决方案　Bio-PAS



What is continuous manufacturing（CM） of McAb？

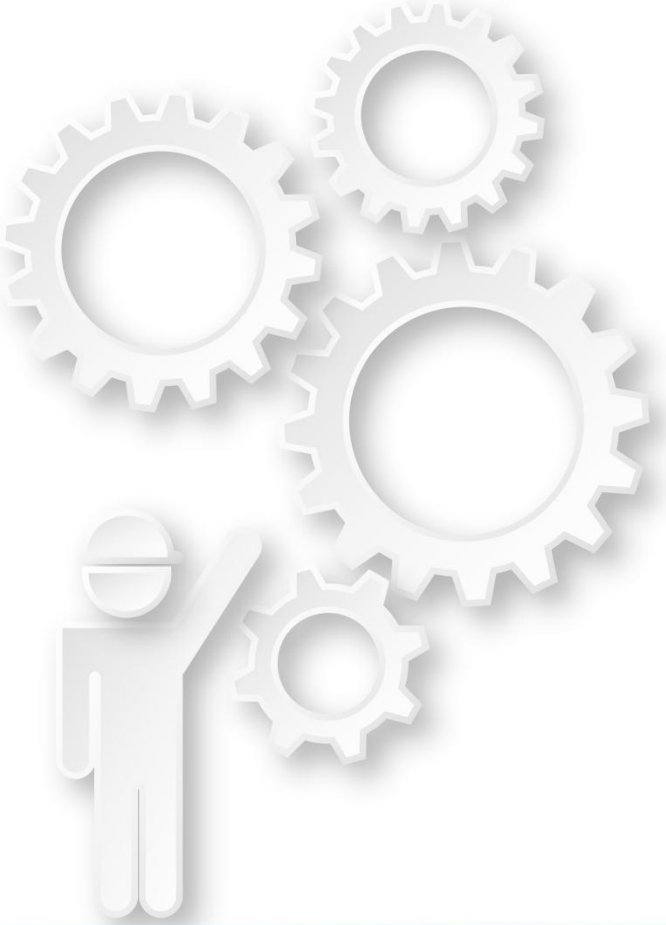
What is CM of McAb?

A&M南京安曼



What is CM of McAb?

A&M南京安曼



1 上游培养连续化

采用灌流培养的生产方式（perfusion），补充培养基的同时分离细胞培养液，实现连续化生产

2 下游纯化连续化

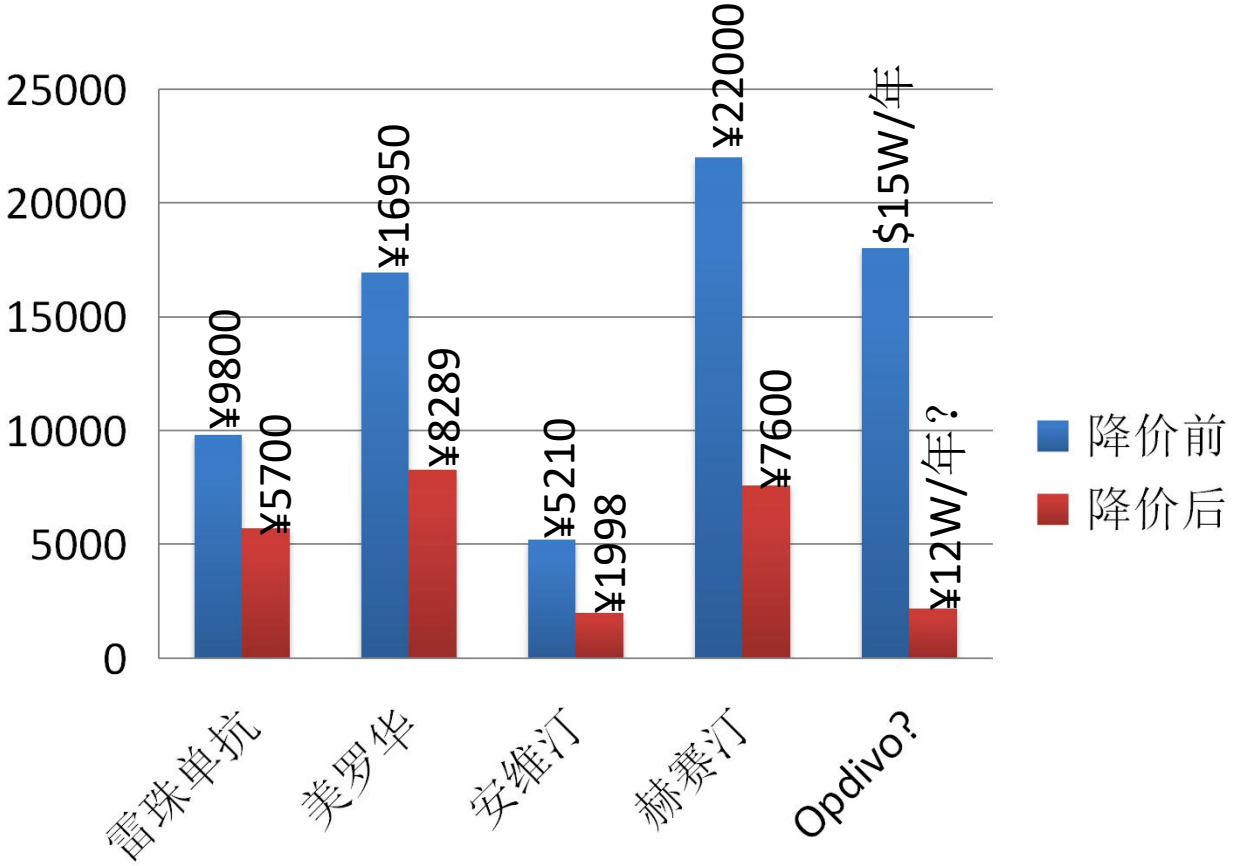
连续层析技术或新型的非层析分离技术实现原液连续分离及纯化

3 原液工序连续化

上游连续化+下游连续化实现抗体原液阶段的连续化生产

Why McAb need CM

A&M南京安曼



Why McAb need CM

A&M南京安曼

01 第一军团布局已完成，先发优势明显

02 后来者难以享受政策红利：审批更严格，研发成本更高

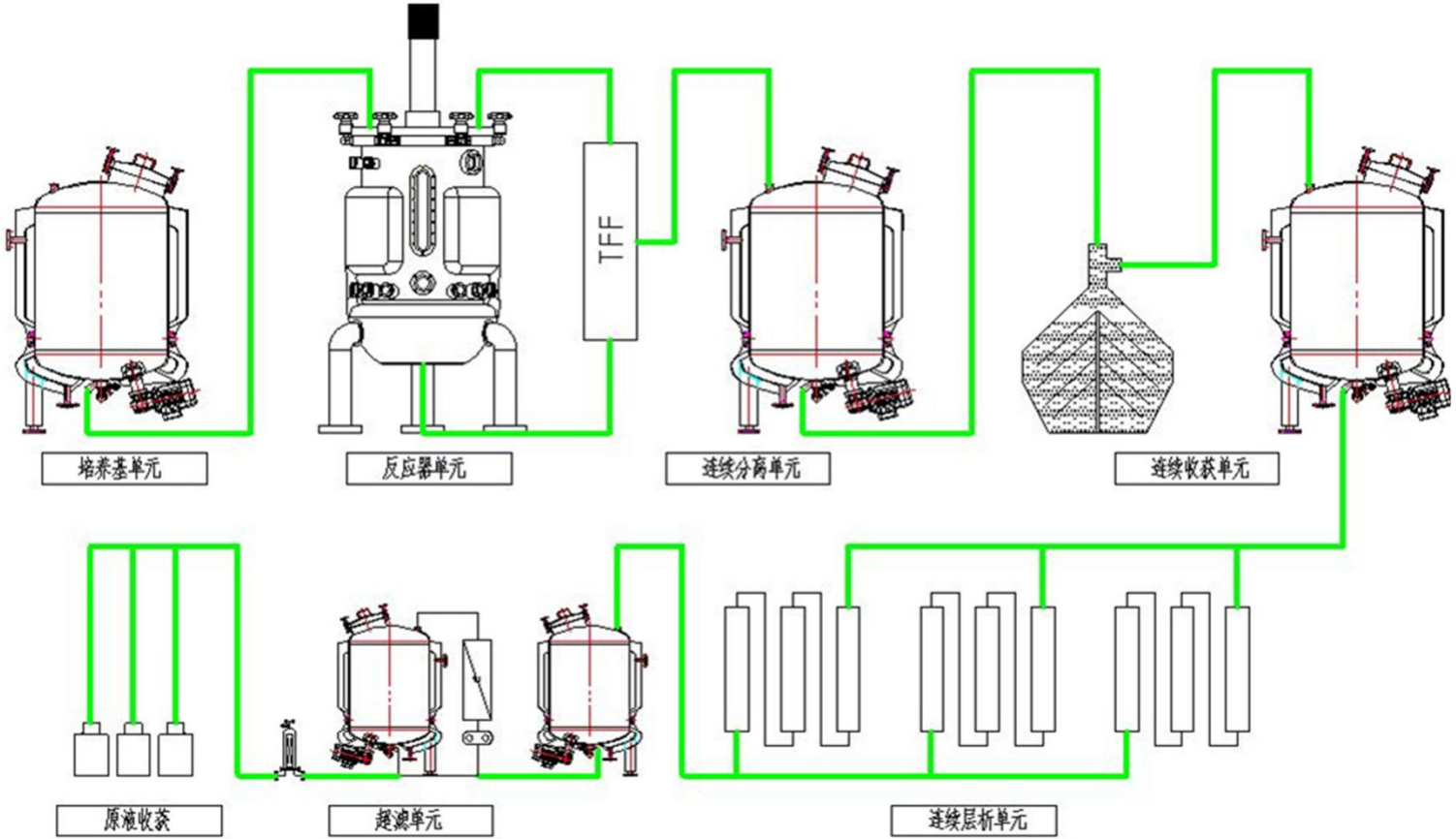
03 大分子生产和质控复杂，高门槛高成本，人才缺乏

04 跨国公司已有降价压制国内创新的迹象

05 生产、销售和医保支付成为决胜的关键因素

Why McAb need CM

A&M南京安曼



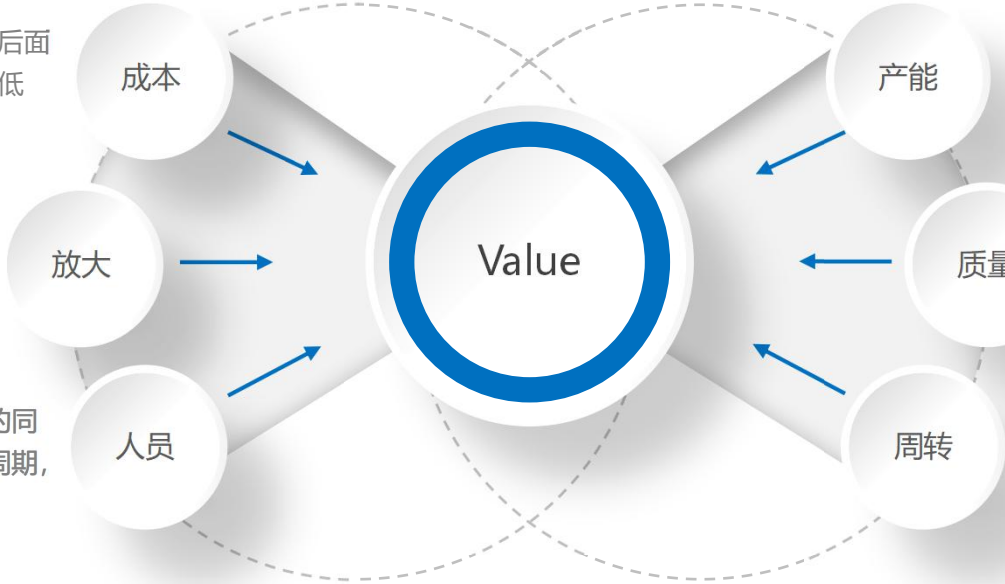
Why McAb need CM

A&M南京安曼

无论是前期的建设成本还是后面的运营成本均取得明显的降低

生产规模的降低意味着scale-up工艺研究变得更加简单，加快产品上市的脚步

简化操作流程，降低操作强度的同时，也缩短了操作人员的培训周期，缓解企业生产人员紧缺的难题



提到提升企业的生产能力，据诺华估计，按照以往的订单，理论上连续生产2-3周就能完成一年订单所需的产品

减少批次间的产品差异，保证产品均一稳定，且由于流程简化更加利于质量控制的进行

按需生产，缩短供货周期，降低库存，提高服务水平的同时，提高周转率，增加企业效益

How to achieve CM of McAb

A&M南京安曼

2 、下游纯化

积极开发连续分离纯化技术

1、上游培养

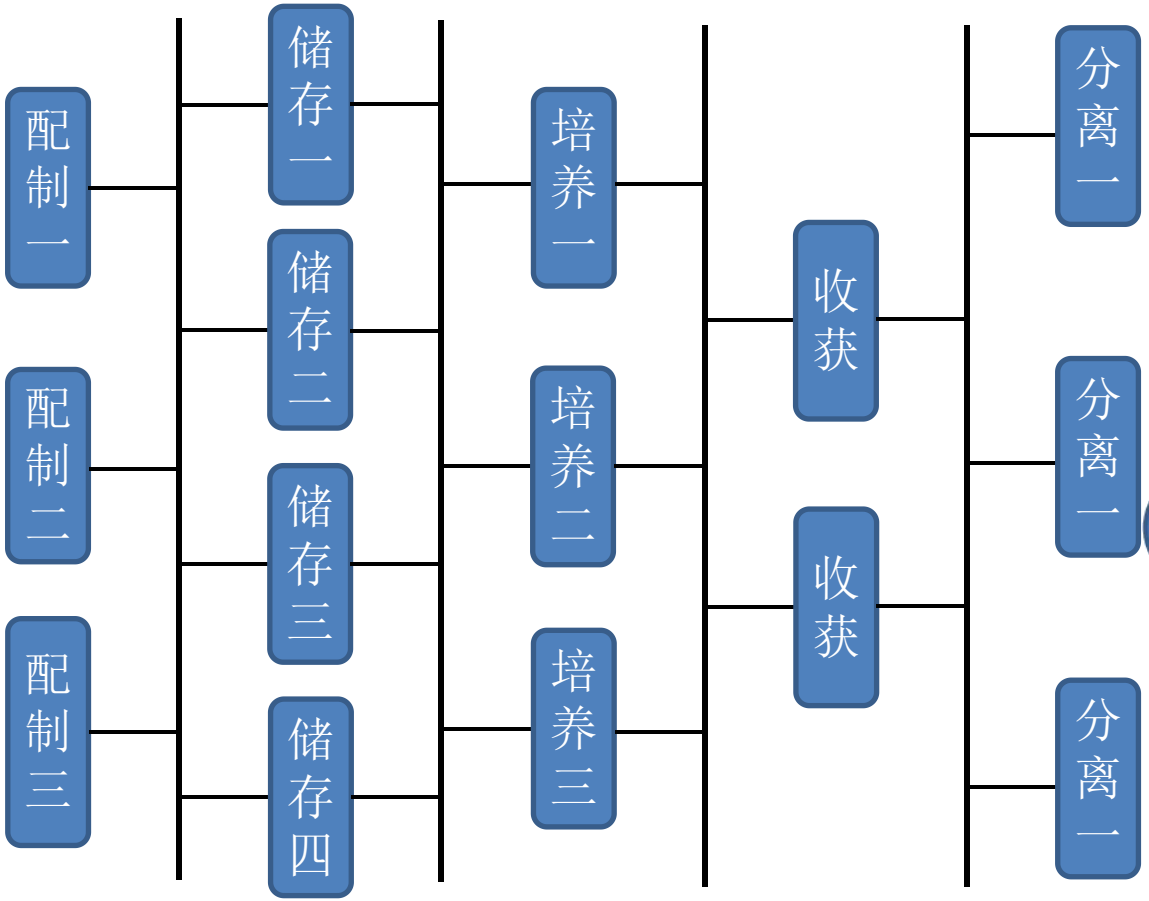
积极开发灌流（Perfusion）工艺，实现目标产物的连续培养和收获

3 、工序之间

打通生产线内各个环节，消除孤岛，实现互通

How to achieve CM of McAb

A&M南京安曼



原液阶段生产特点:

- 品种和工艺的多样化
- 多批次共线
- 生产周期长
- 自动化限于单台设备
- 大量的手动操作

有没有一种系统，能够根据生产指令自动规划路径，实现整体控制的同时，防止人工出错

How to achieve CM of McAb

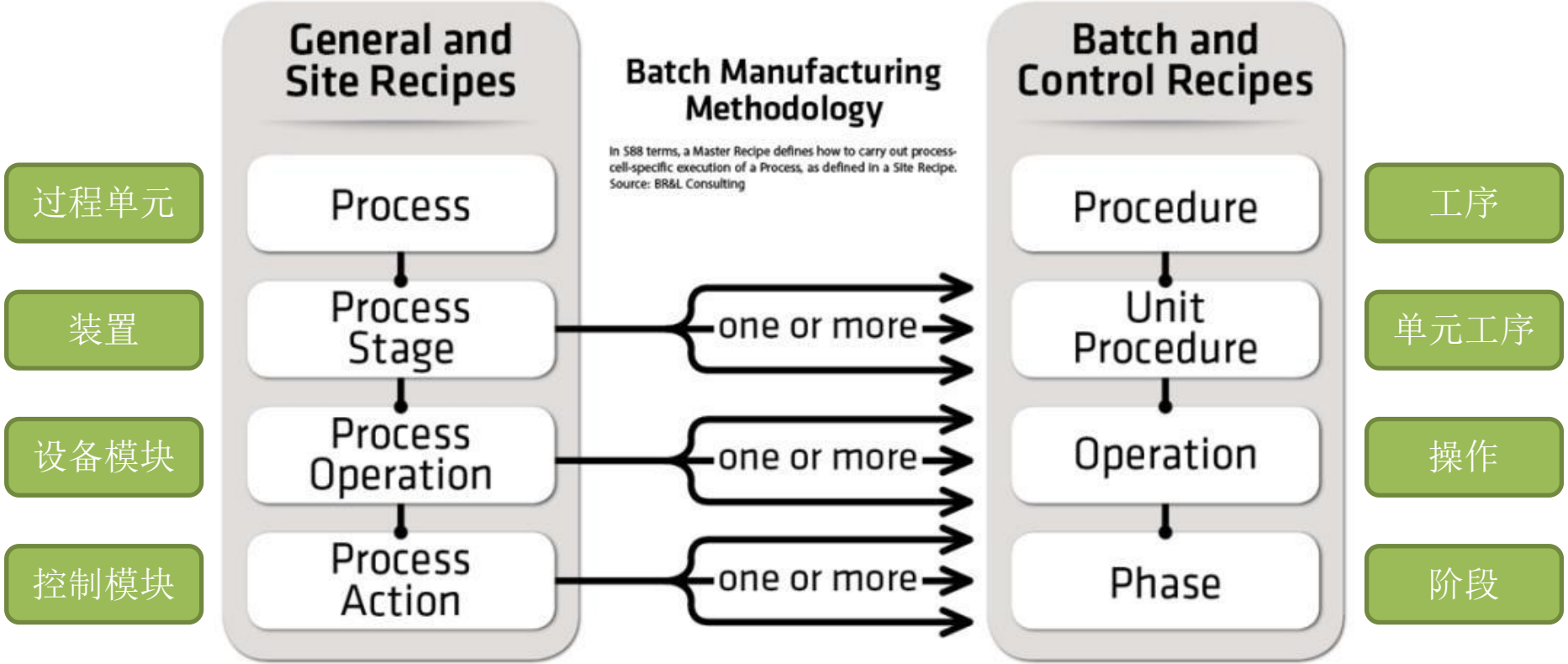
A&M南京安曼

配液系统的服务器放在三楼，细胞培养放在二楼，跑上跑下看数据好辛苦哇
(✪ω✪)

上游？下游？离线检测？上帝啊，就不能把他们整合起来吗

呵呵哒！你们只是看看数据而已，我们的人又要操作，又要记录，跑内跑外，找谁说理去

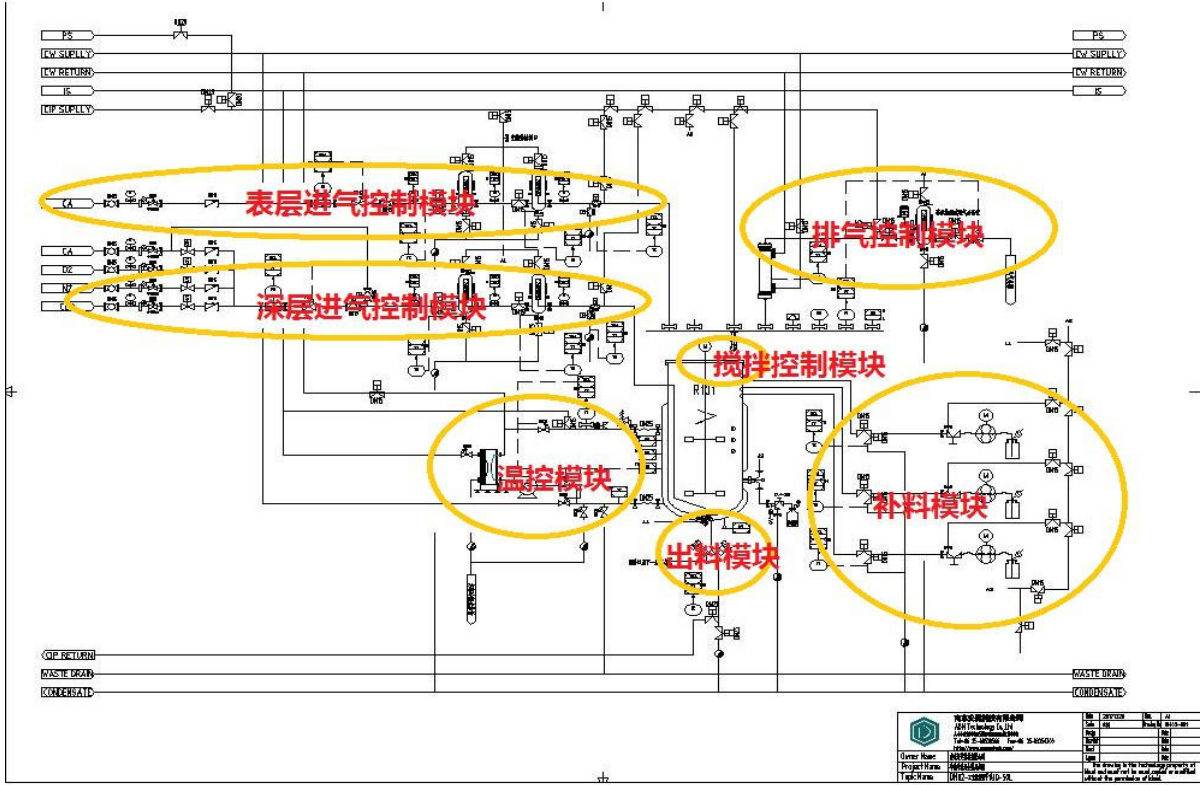
ISA-88模型

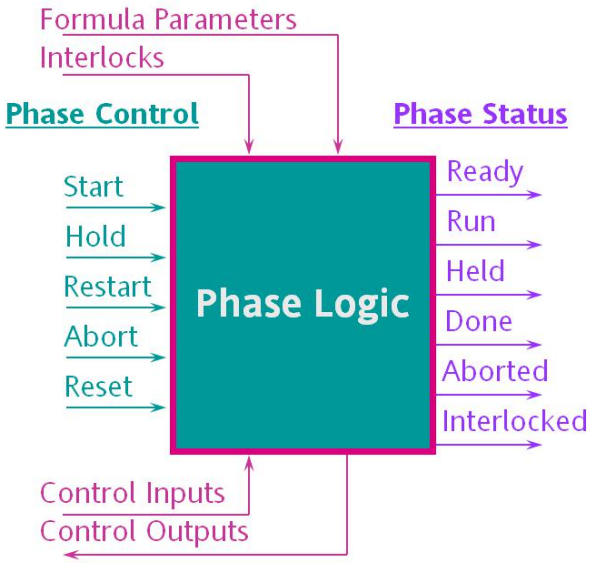

General and Site Recipes
Batch Manufacturing Methodology
In S88 terms, a Master Recipe defines how to carry out process-cell-specific execution of a Process, as defined in a Site Recipe.
Source: BR&L Consulting
Batch and Control Recipes
过程单元
Process
Procedure
工序
装置
Process Stage
one or more
Unit Procedure
单元工序
设备模块
Process Operation
one or more
Operation
操作
控制模块
Process Action
one or more
Phase
阶段

How to achieve CM of McAb

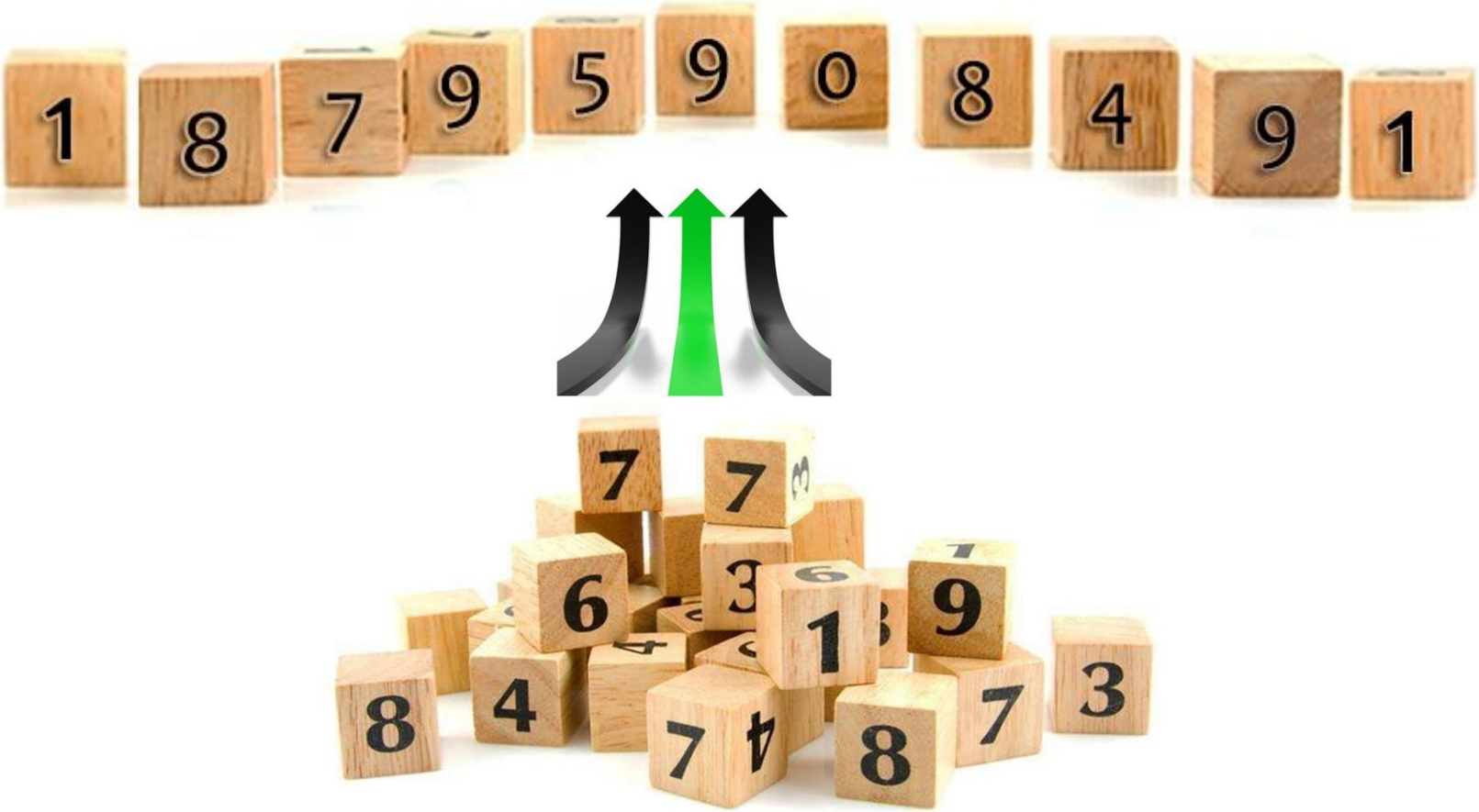
A&M南京安曼

ISA-88是个标准，而不是一个产品，主要概念就是将配方分解为设备的控制策略



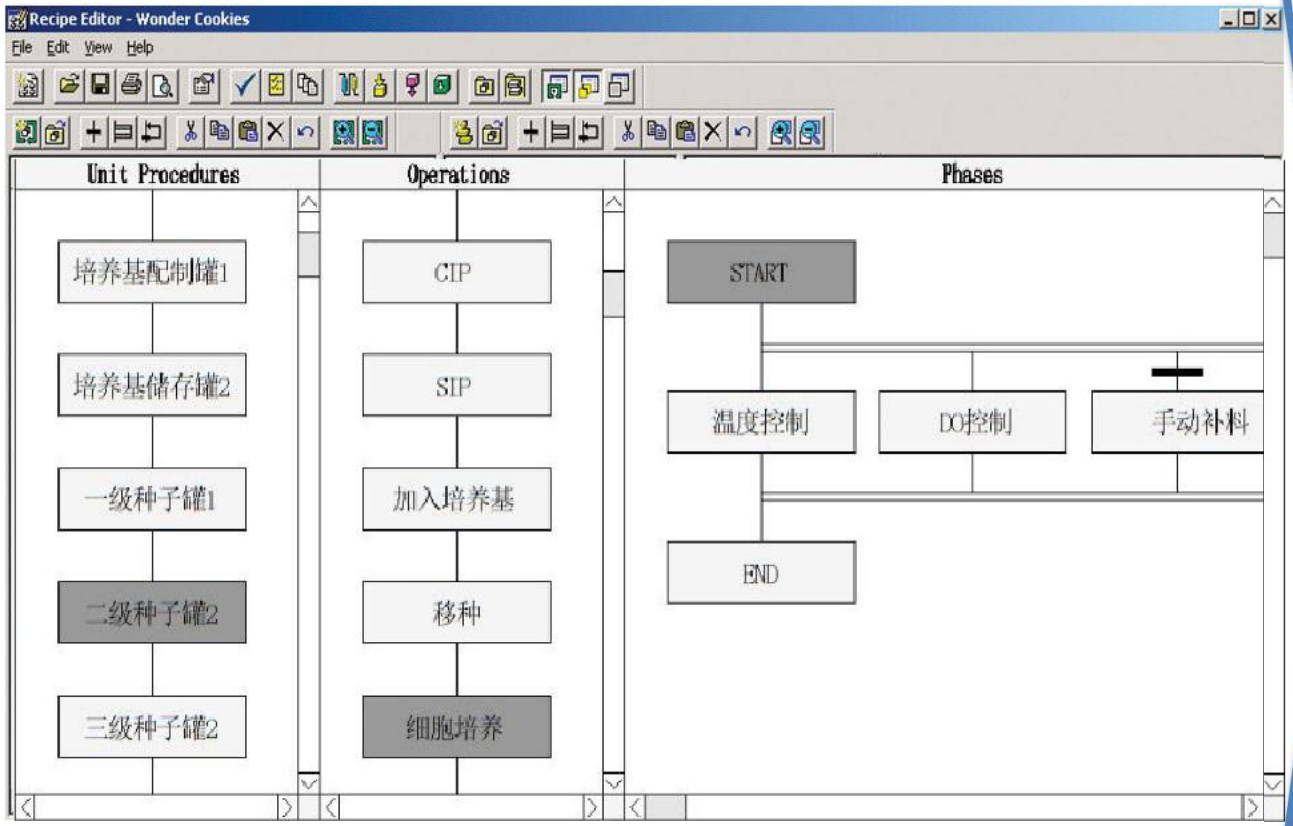


How to achieve CM of McAb



How to achieve CM of McAb

A&M南京安曼



How to achieve CM of McAb

A&M南京安曼

BioPAS

Batch

连续

协调和控制生产线内的所有单体设备，让连续生产变得可能

灵活

控制系统模块化，使用者根据生产工艺自由组合模块、设置路径，实现原液生产的柔性制造

高效

多路径情况下系统根据设备状态自动选择下游设备，避免交叉污染的同时设备利用最大化，提升效率

规范

系统根据工艺配方选择设备和路径，使错误最小化，自动化提高了操作的可重复性和可追溯性

Function产品功能-批量管理模块

A&M南京安曼

Batch

配方设计

生产排班

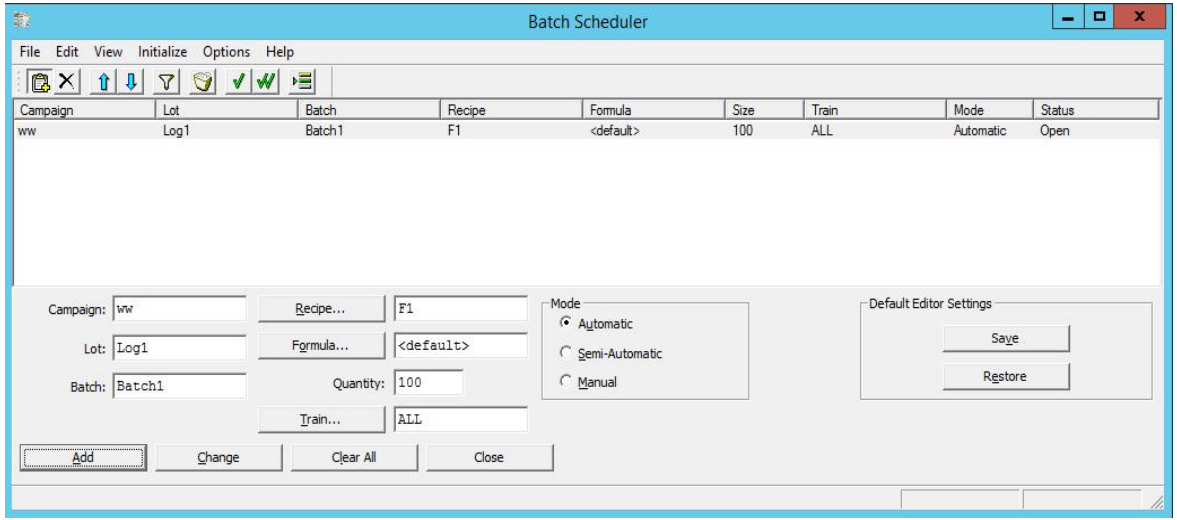
批次管理

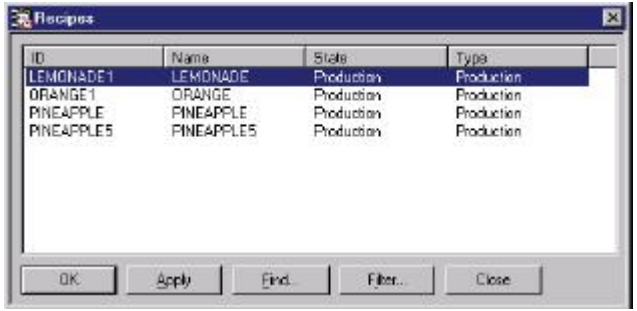
电子批记录

电子指引

Function产品功能-生产排班

A&M南京安曼





- 自动排程，让生产变得更简单
- 自动替代人工，效率更高，错率更小
- 批次无缝连接，一键流转
- 按照生产计划，在正确的时间做正确的事

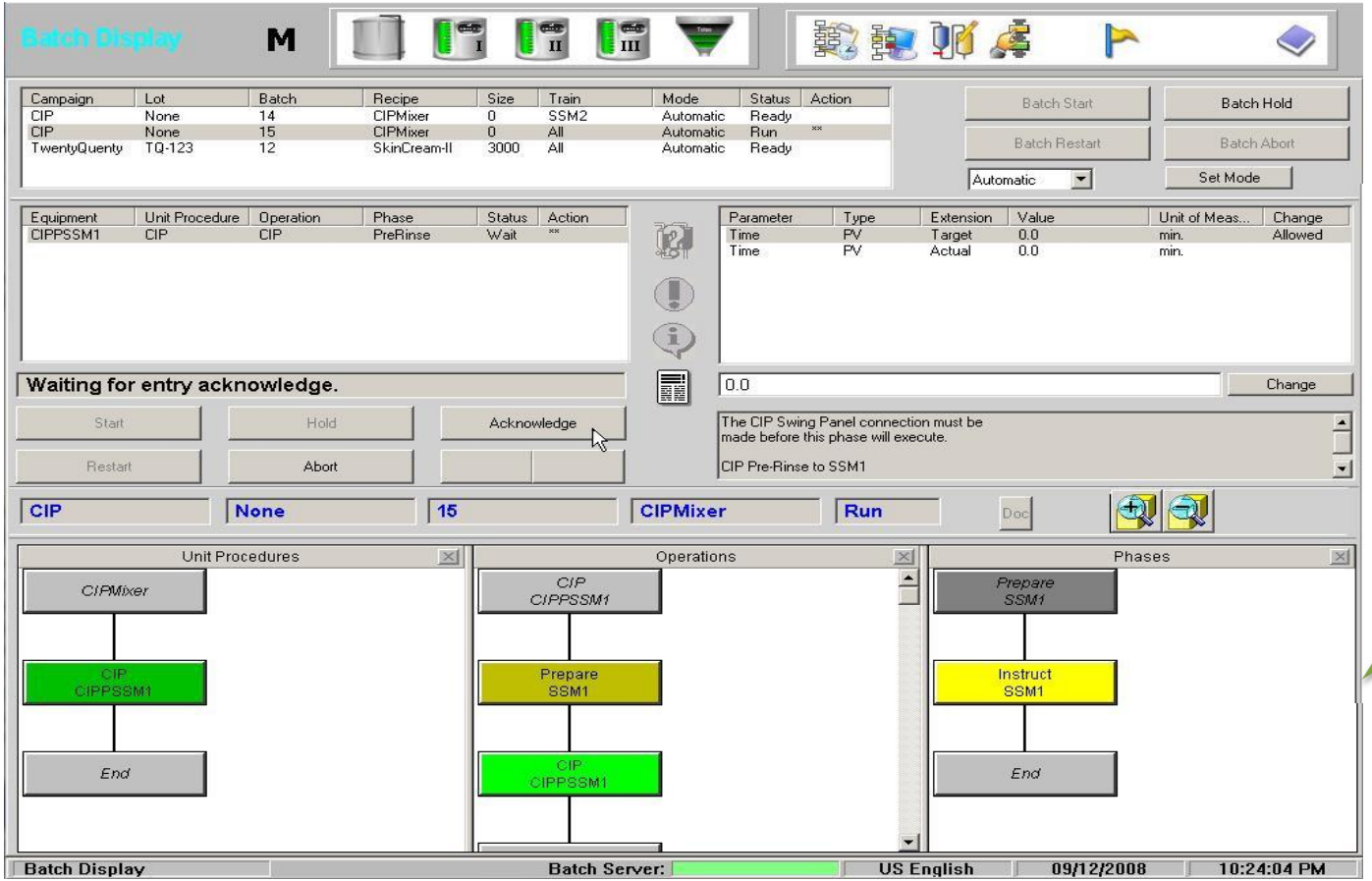
Function产品功能-电子工作指引

A&M南京安曼

- 电子化工艺指令，允许操作人员在屏幕上比对SOP，并确认操作
- 可扫描或手动输入物料代码或设备代码
- 最大程度降低人工误操作风险
- 审计追踪，强制合规

Function产品功能-批次监控和管理

A&M南京安曼



批次运行监控
让生产管理变
得更加
直观和透明

Function产品功能-电子批记录

A&M南京安曼

Home > Batch Reports > Batch Journal

1 of 1 100% Find | Next

Date/Time	Done By	Check By	Equipment	Event
7/22/2016 6:29:23 PM (UTC+8)	N/A	N/A	Bulk1Mix1	Allocate
7/22/2016 6:29:55 PM (UTC+8)	N/A	N/A	Bulk1Mix1	Release
7/22/2016 6:30:52 PM (UTC+8)	N/A	N/A	Bulk2Mix1	Allocate
7/22/2016 6:31:24 PM (UTC+8)	N/A	N/A	Bulk2Mix1	Release
7/22/2016 6:26:35 PM (UTC+8)	N/A	N/A	Mixer1	Allocate
7/22/2016 6:35:50 PM (UTC+8)	N/A	N/A	Mixer1	Release

PHASE SEQUENCE OF OPERATION

⊟ *Add Materials/Add A Xiang/ManualAdd*

Equipment: Mixer1 **Operation:** Add A Xiang

Unit Procedure: Add Materials **Phase:** ManualAdd

PHASE EXECUTION EVENTS

Date/Time	Done By	Check By	Event
7/22/2016 6:26:35 PM (UTC+8)	N/A	N/A	Wait for Req Edits
7/22/2016 6:27:36 PM (UTC+8)	Operator	Administrator	Received Req Edits
7/22/2016 6:27:36 PM (UTC+8)	N/A	N/A	Wait for Exit Ack
7/22/2016 6:27:41 PM (UTC+8)	N/A	N/A	Received Exit Ack
7/22/2016 6:27:41 PM (UTC+8)	N/A	N/A	Done

PHASE MATERIAL INPUT

⊟ *A00001(Dan Gan Zhi)*

Date/Time	Material - Campaign Code / Lot Code / Batch Code	Material Parameter	Actual	Target	UOM
7/22/2016 6:27:41 PM (UTC+8)	/ A00001-001 /	Quantity	5.00	5.00	Kgs
			5.00	**5.00**	

- **符合CFR PART11 的电子批记录**

25种常用批次报告，包括批次过程，物料谱系，设备使用情况，过程参数诊断等，我们将在这些报表模板的基础上，开发符合客户要求的完整的工艺控制批次报告

- **EBR带来的不仅仅是无纸化**

更符合ALCOA原则（数据完整性）

Attributable可追溯性

Legible可读性

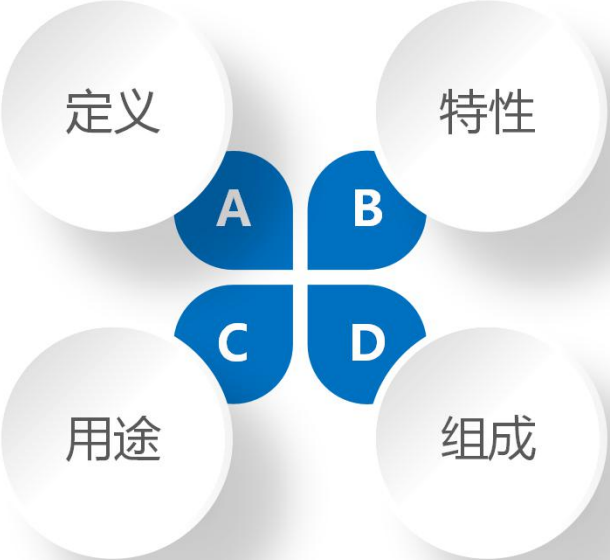
Contemporaneous实时性

Original原始性

Accurate准确性

Bio-PAS是南京安曼科技根据生物制药尤其是抗体类药物的生产工艺特点开发而来，用于抗体类药物原液生产阶段连续生产和智能制造的一款软件

适用于不锈钢生产线、一次性生产线或Hybrid生产线，兼容主流品牌的PLC或DCS



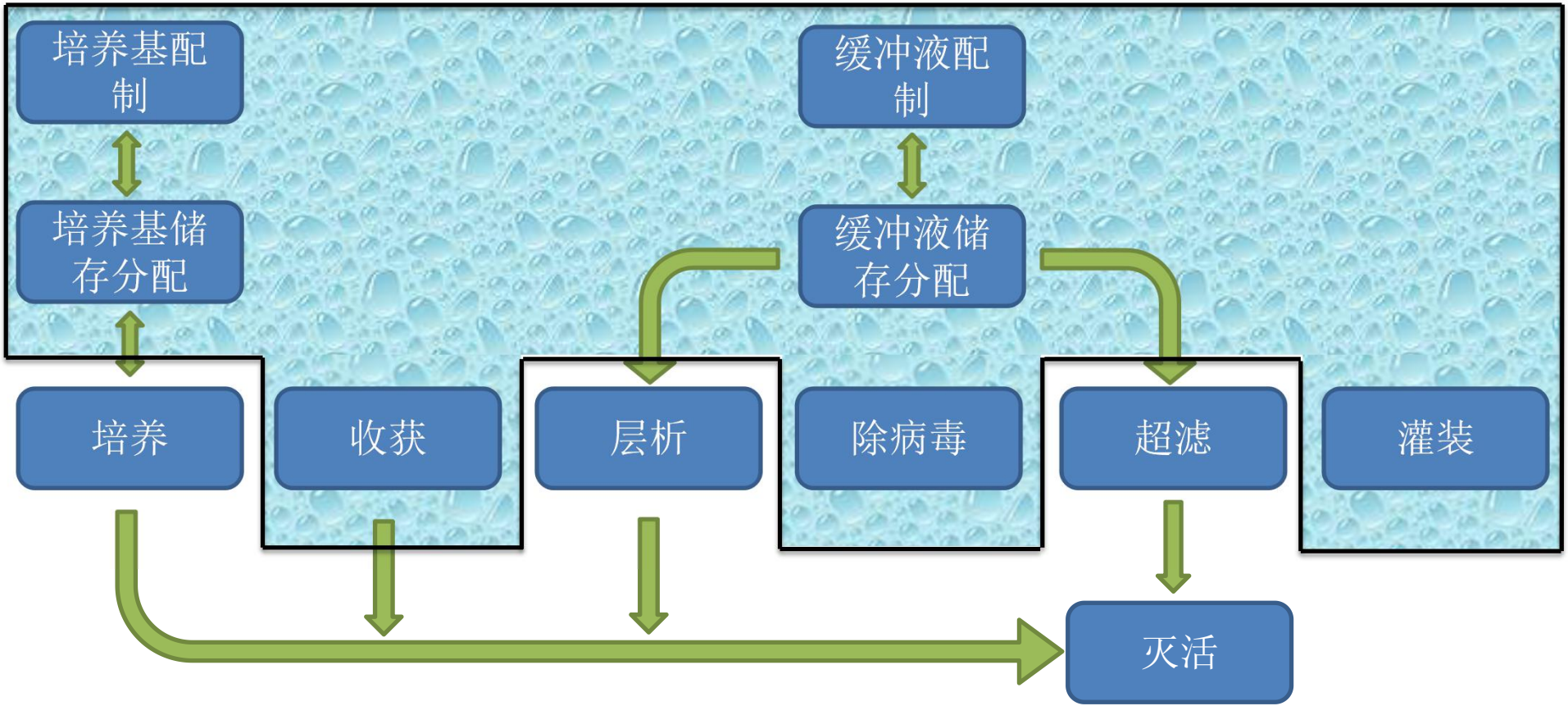
可用于原液生产阶段的工艺过程控制（PCS）、批量管理、生产排班、设备管理、数据采集、报表输出、数据分析等

核心模块包括：

- 过程控制模块
- 批量管理模块
- 数据挖掘模块

Function产品功能-控制模块

A&M南京安曼



Function产品功能-数据挖掘模块

A&M南京安曼

数据采集

数据展示

数据分析

数据交换

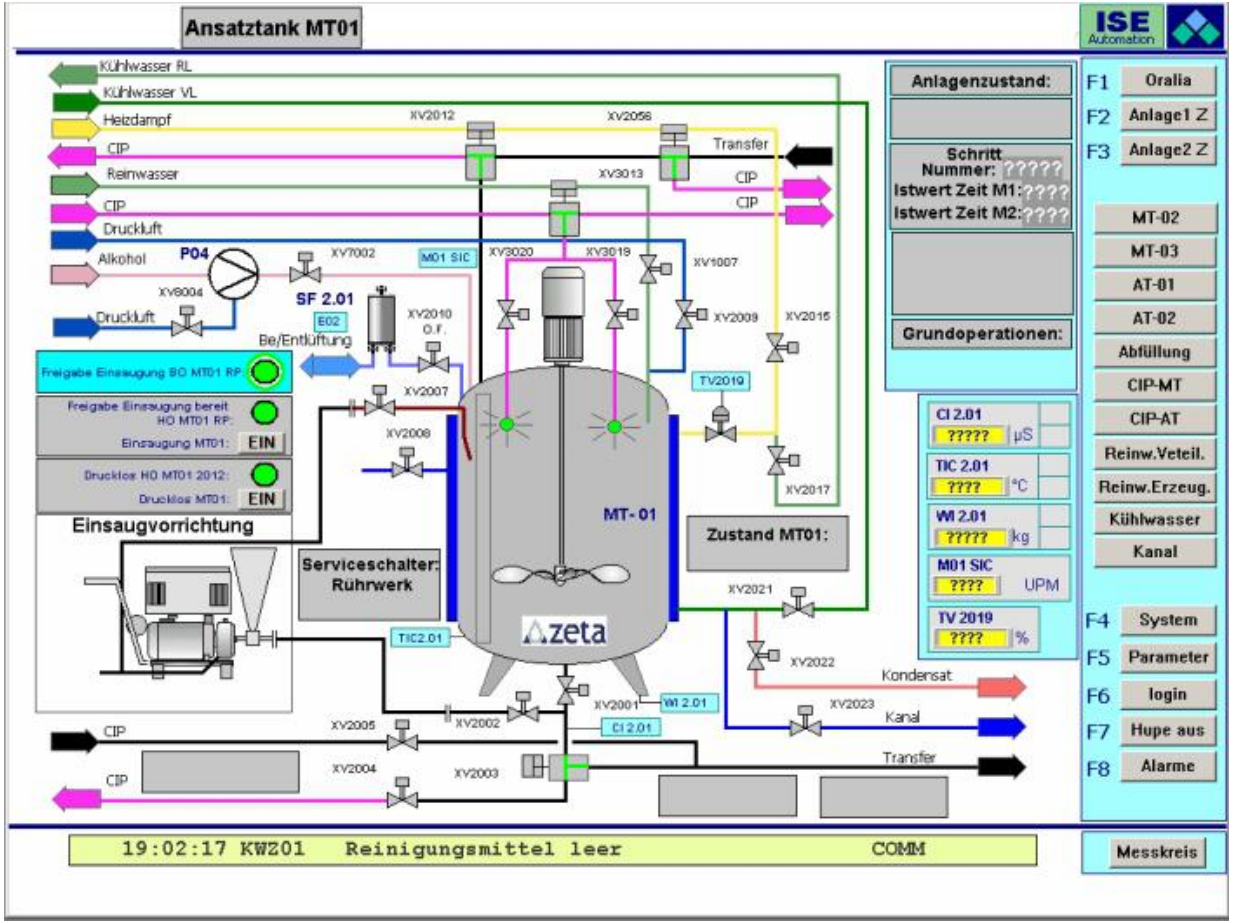
Function产品功能-数据挖掘模块

A&M南京安曼

- Media Prep and Mixing Bag system 培养基配制和混合袋系统
- Buffer Prep. and Holding system 缓冲液配制和暂存系统
- Wave Reactors WAVE 反应器
- SSBs or SUBs不锈钢生物反应器或一次性生物反应器
- Depth Filtration System 深层过滤系统
- Purification system 纯化系统
- HPLC Skids 层析工作站
- UF Skid 超滤工作站
- NF Skid 纳滤工作站
- Post Virus UF Skid 病毒后超滤工作站
- CIP Skids CIP 站
- Autoclave湿热灭菌柜系统
- EMS系统
- LIMS or WMS
- PW/WFI/PS SKID纯化水/注射用水/纯蒸汽系统
- ……

Function产品功能-数据挖掘模块

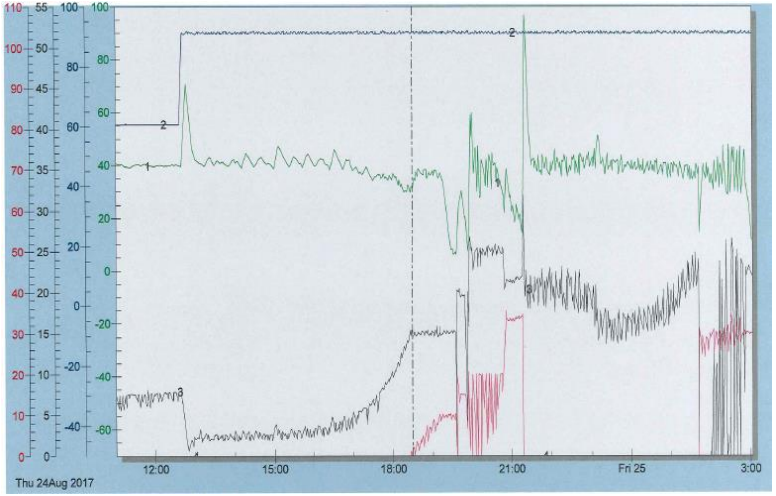
A&M南京安曼



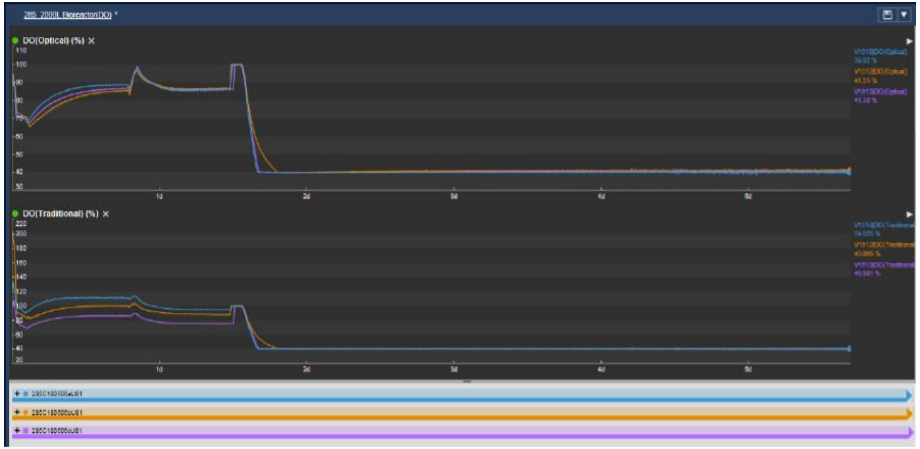
- 实现对生产过程的实时监控和报警
- 可以根据实际需要生成预定义的报警
- 所有测量的原始数据值和报警信息都储存在历史服务器中
- 支持远程发布

Function产品功能-数据挖掘模块

A&M南京安曼



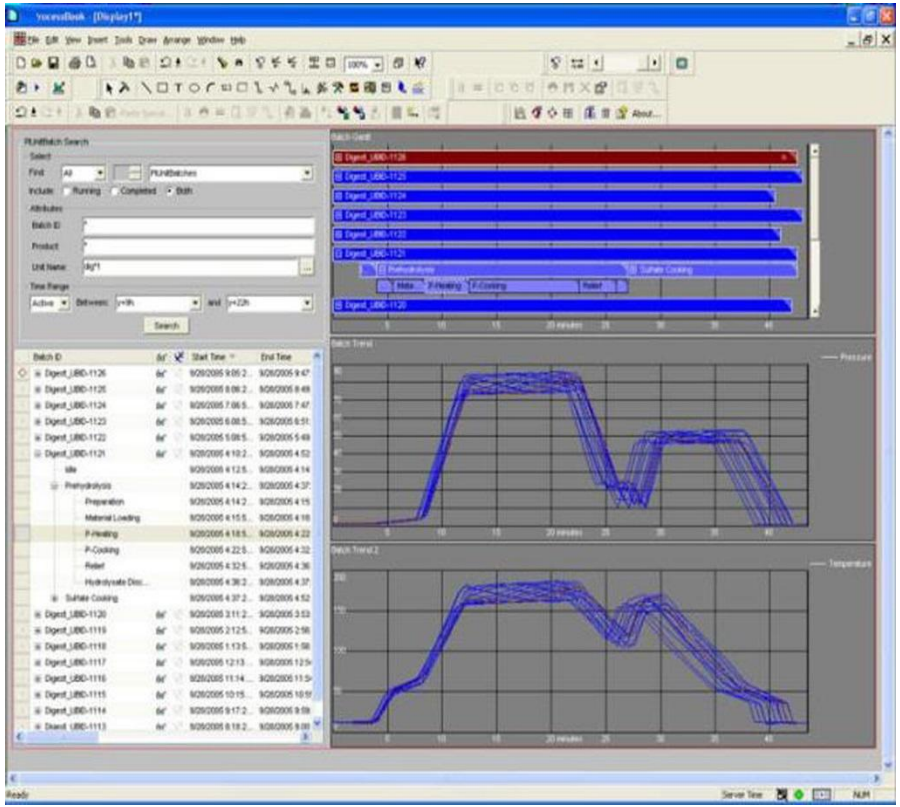
传统SCADA数据曲线

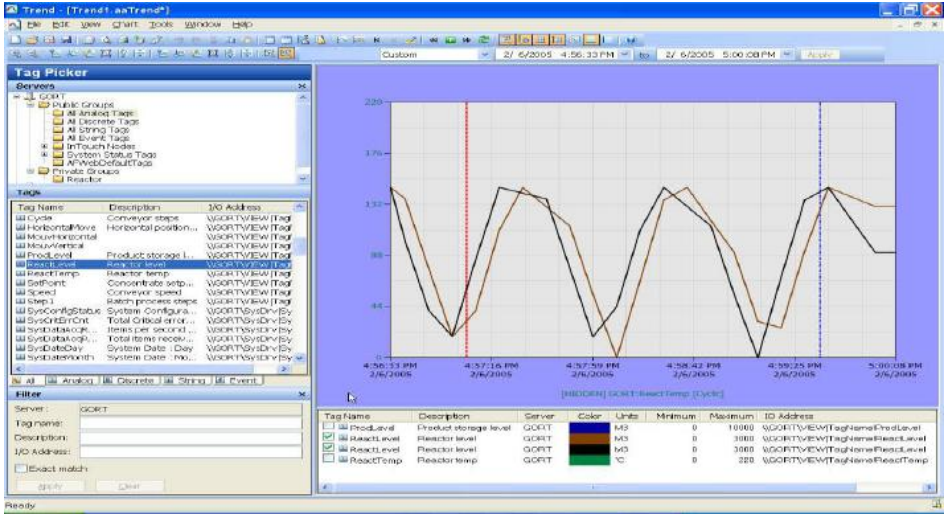


BIO-PAS数据曲线

Function产品功能-数据挖掘模块

A&M南京安曼

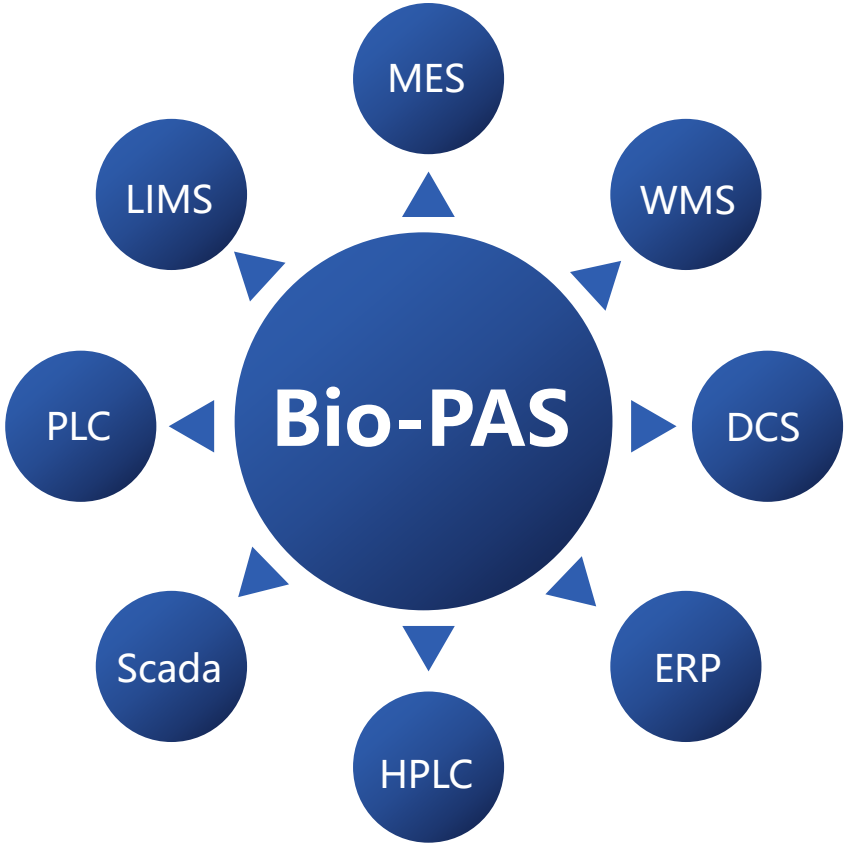




历史数据分析用于工艺优化和黄金批次筛选

Function产品功能-数据挖掘模块

A&M南京安曼



THANKS