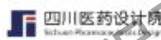


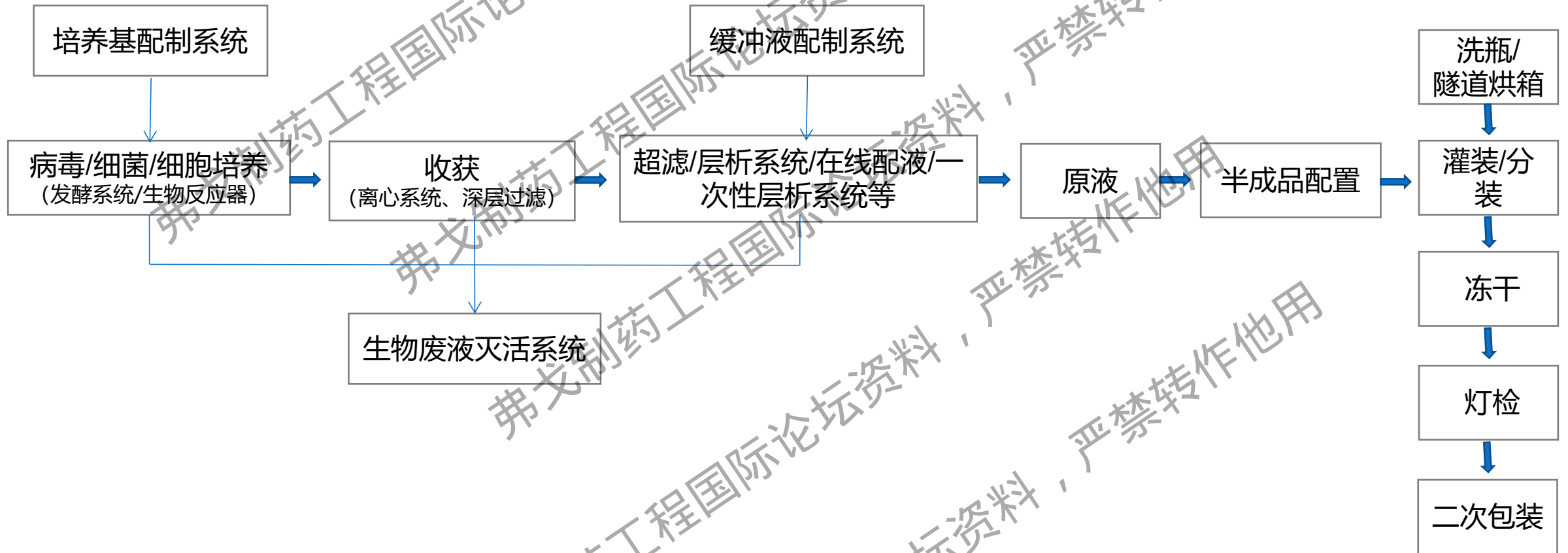


生物制药生产之纯化工序面临的挑战 和应对方案

汇报人：阳成成
17373142757



楚天科技生物工程整体解决方案





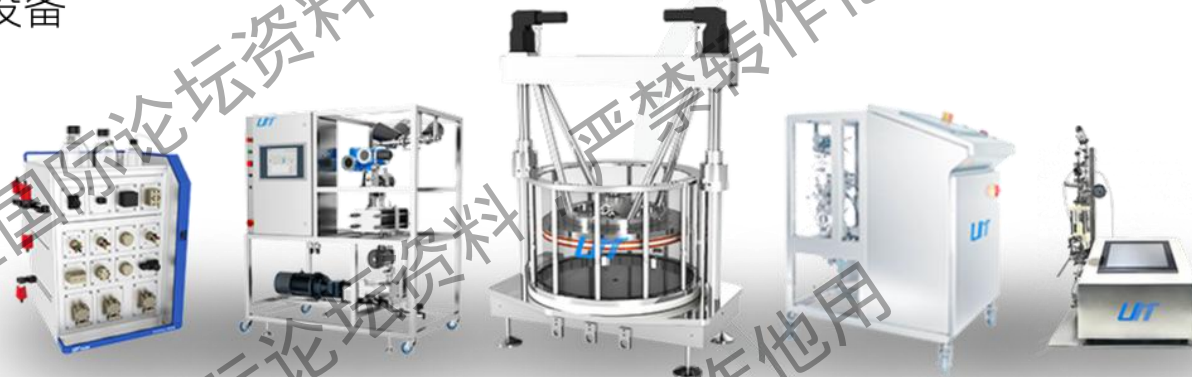
楚天源创



主营业务

Main business

01 纯化设备



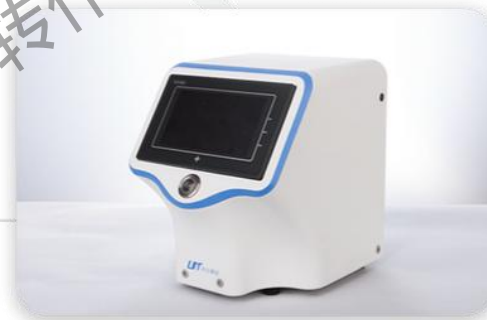
02 纯化耗材



03 工艺开发



04 核心器件



01 生产效率的提升与工艺重现性

02 微生物负荷的控制

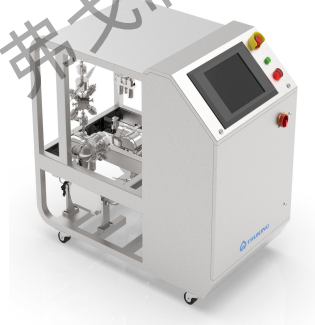
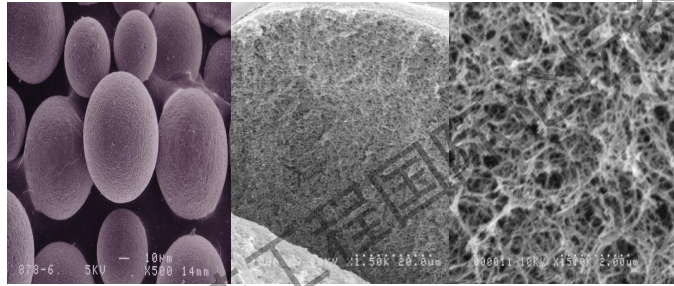
03 设备操作的安全性、便利性

01

生产效率的提升与工艺重现性



生产效率的提升与工艺重现性



填料

生产工艺

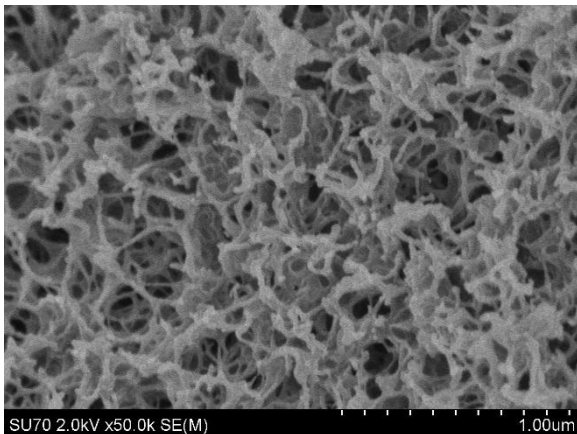
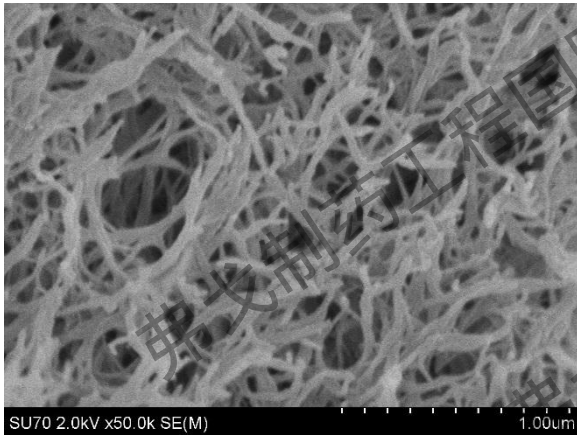
设备

操作重现性

人员

生产效率的提升与工艺重现性

填料升级及新型填料开发-Cellufine MAX系列

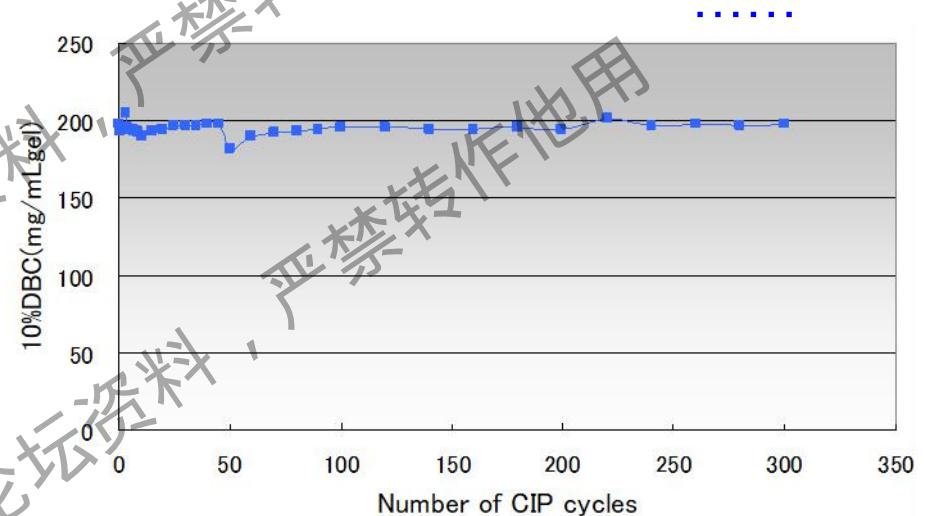


刚性稳定
低非特异性吸附
良好的生物相容性
无浸出物
快速的传质和高容量
良好的孔径结构

Cellufine MAX IB

Cellufine MAX GS

Cellufine Sulfate

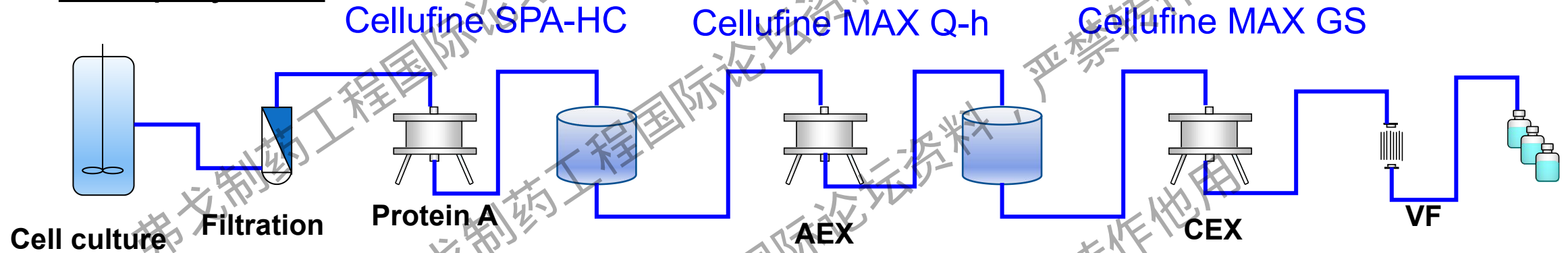


Ref. CIP test of MAX with 0.5M NaOH, 10 Cv

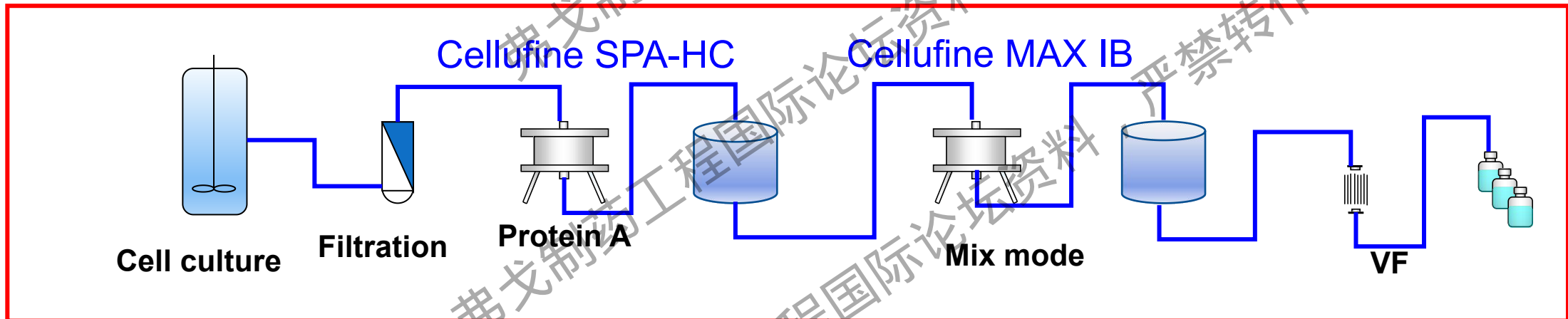
生产效率的提升与工艺重现性

抗体工艺升级及优化

✓ 3 step system



✓ 2 step system



生产效率的提升与工艺重现性

抗体工艺升级及优化

Process	Impurity			Total Recovery
	CHO-HCP	ProA leakage	Antibody aggregation	
	[ppm]	[ppm]	[%]	[%]
3 Step process SPA→Qh→GS	5	0.2	0.5	84
2 Step process SPA→IB	4	0.5	2.5	75

3 step chromatography

- ✓ High purification
- ✓ High recovery
- ✓ High resin cost

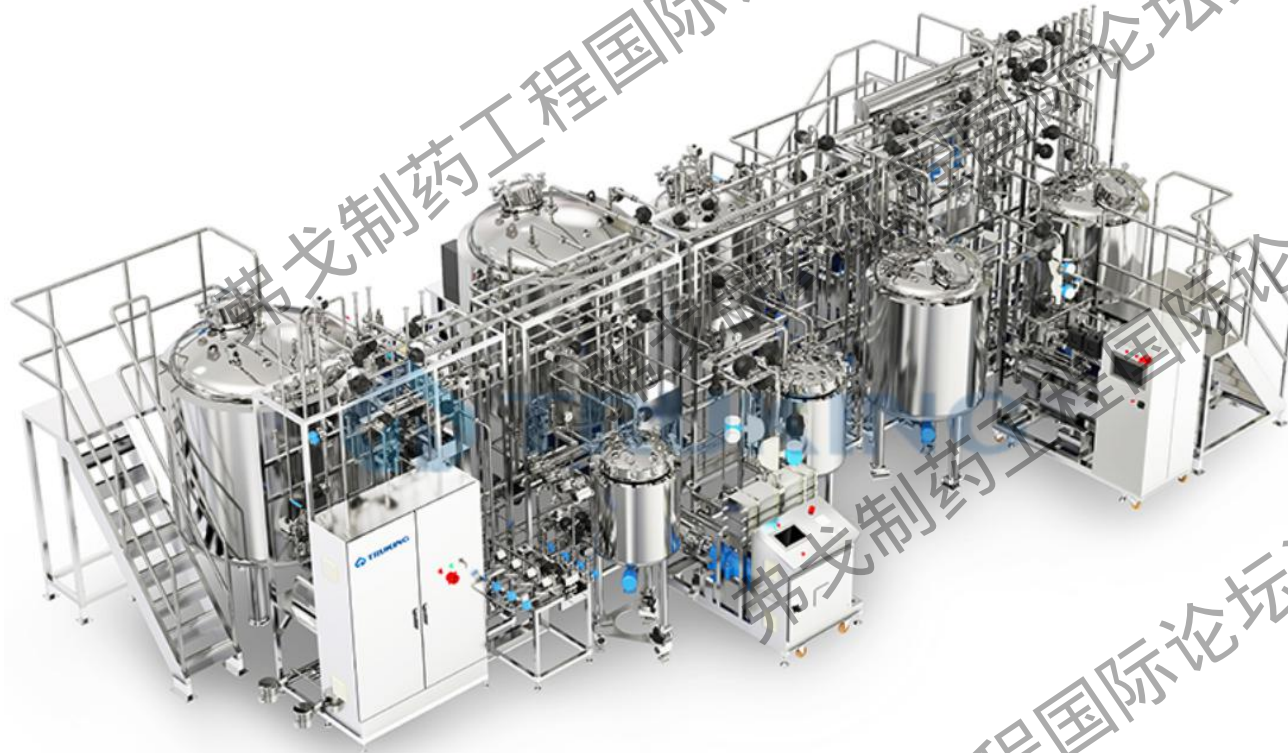
2 step chromatography

- ✓ High purification but a little aggregation residue
- ✓ A little low recovery
- ✓ Low resin cost

生产效率的提升与工艺重现性

在线配液层析系统的应用

传统的缓冲液配置系统 (Buffer Preparation)



制备缓冲液需要考虑方方面面，这不仅仅是只考虑原材料成本



- ◆ 需要占用大部分的厂房空间
- ◆ 繁琐的质量管理体系
- ◆ 前期设计的产能不足满足扩大后的规模

生产效率的提升与工艺重现性

在线配液层析系统的应用

下游配液技术的演化和挑战

传统的大罐模式



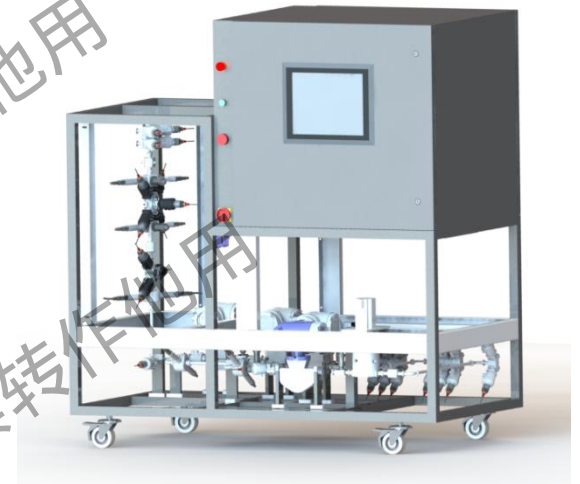
- ◆ 配液与层析分离
- ◆ 占地面积大，CIP复杂
- ◆ 配液手动且复杂
- ◆ 灵活度低

早期的在线稀释模式



- ◆ 多组分母液稀释倍数有限
- ◆ 对母液精度要求较高
- ◆ 稀释后pH漂移

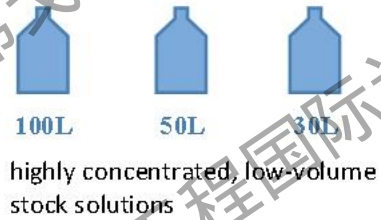
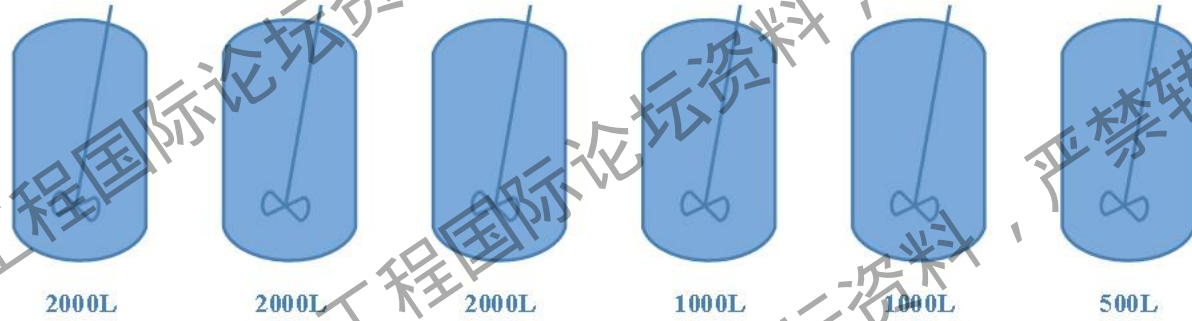
现在的在线配液模式



- ◆ 对反馈仪表精度要求高
- ◆ 对控制要求高
- ◆ 对工艺的理解要求高

生产效率的提升与工艺重现性

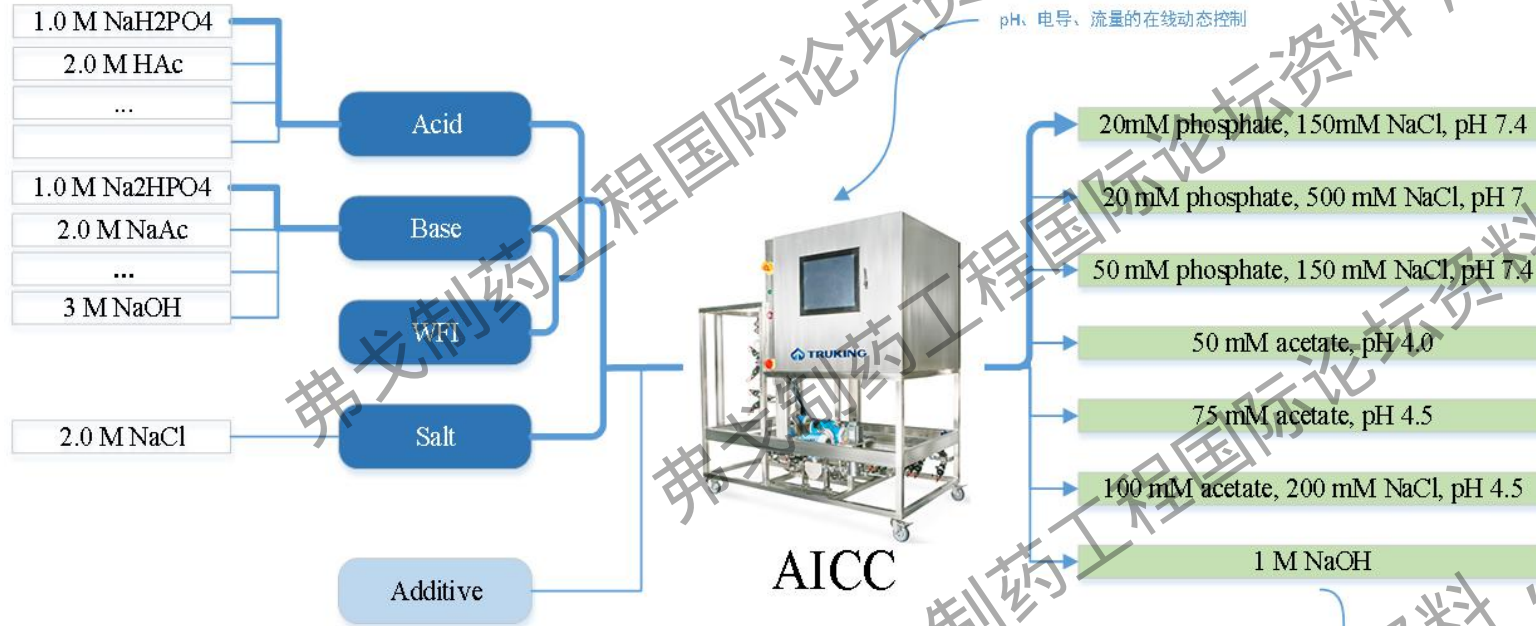
在线配液层析系统的应用



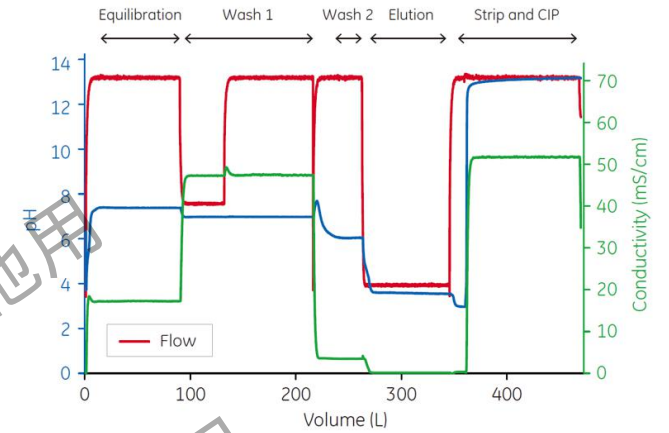
AICC

生产效率的提升与工艺重现性

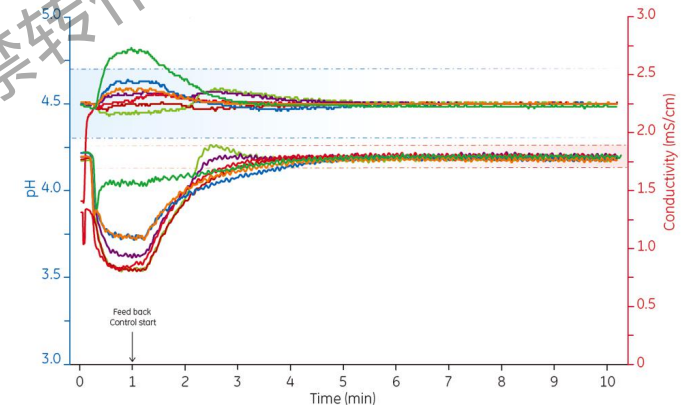
在线配液层析系统的应用



b) Buffer的精确配置



c) 不同批次的高重复性



生产效率的提升与工艺重现性

分子筛工业化生产串并联设计

分子筛工艺目前广泛用于病毒和重组蛋白纯化，但由于分子筛上样量少、处理速度慢、柱效要求高的分离特点，使得分子筛工艺在进行产业放大时难度较大，且对层析系统和层析柱的设计都提出了比较大的挑战，在符合工艺要求的基础上，还需尽可能减少层析纯化时间，以保证生产效率和产品的稳定性。

◆ 单批次处理量少



上样量1-5%

◆ 处理速度慢



15cm/h-60cm/h

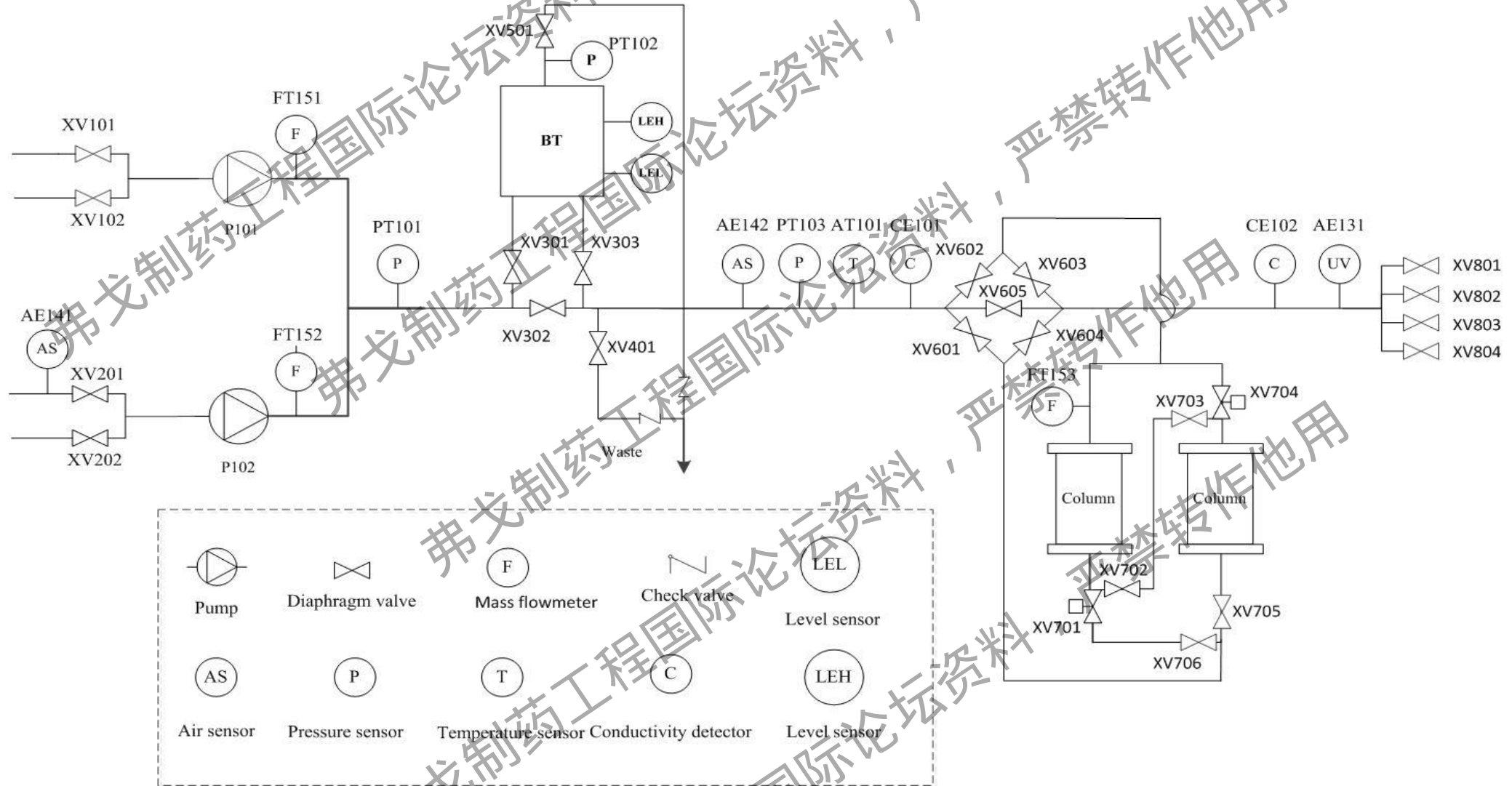
◆ 工业化大生产装柱难度大



450以上层析柱装柱难度大

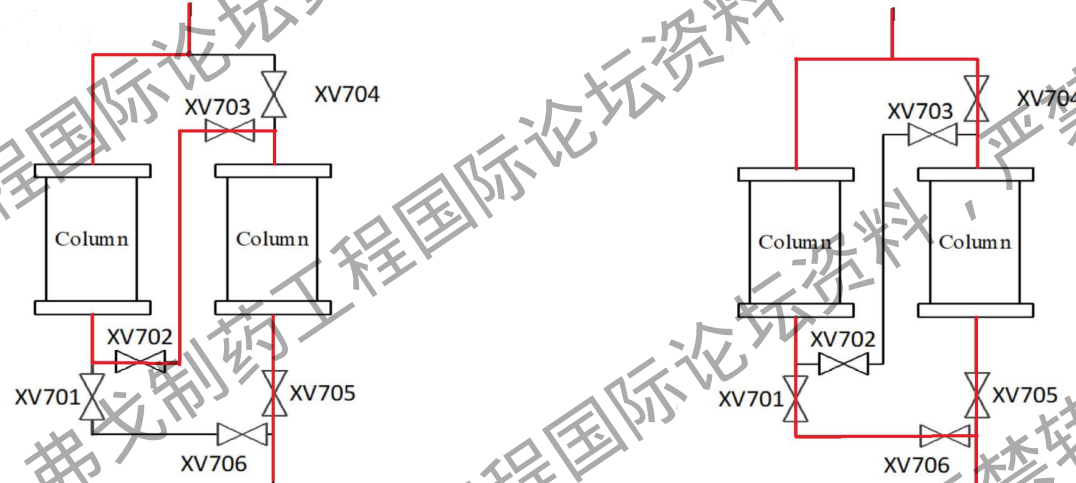
生产效率的提升与工艺重现性

分子筛工业化生产串并联设计



生产效率的提升与工艺重现性

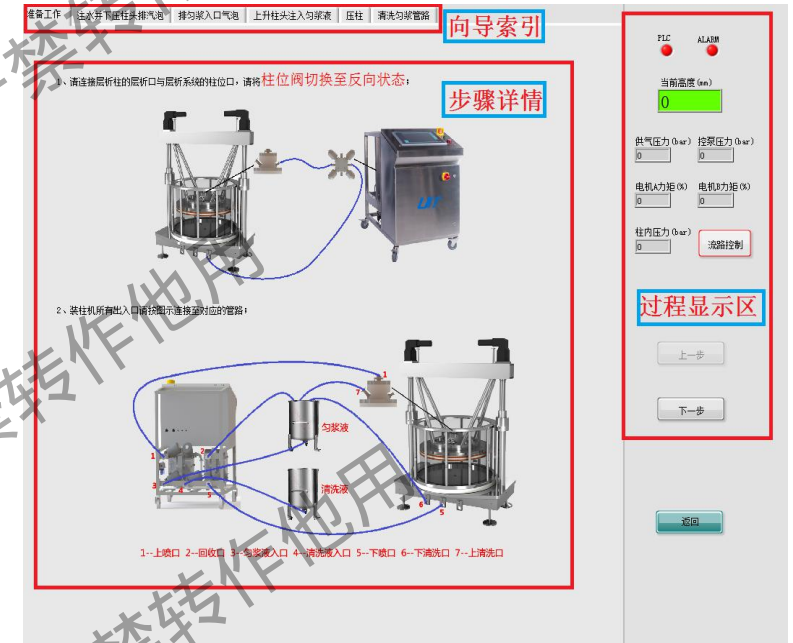
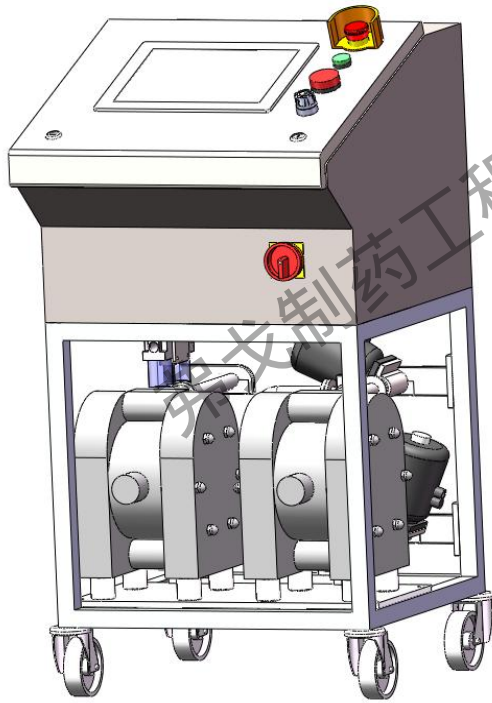
分子筛工业化生产串并联设计



层析柱连接模式	柱直径 mm	柱高 cm	填料体积	上样量	平衡 (2CV)			上样 (1CV)			冲洗+CIP+保存 (8CV)			工艺总时长
					线速度	体积流速	总时间	线速度	体积流速	总时间	线速度	体积流速	总时间	
传统串联模式	630	60	187L	5%	50cm/h	2.6L	2.4h	30cm/h	1.55L	2h	50cm/h	2.6L	9.6h	14h
串并联模式	630	60	187L	5%	100cm/h	5.2L	1.2h	30cm/h	1.55L	2h	100cm/h	5.2L	4.8h	8h

生产效率的提升与工艺重现性

全自动一键装柱



向导操作模式：

装、卸柱，维护均有向导提示，且拥有图形界面。

一键式全自动装柱：

内置式方法编辑，仅需输入填料体积、柱床高度即可

生产效率的提升与工艺重现性

全自动一键装柱

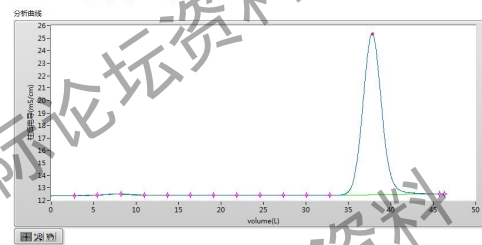
VB12色带测试



柱效测试

名称	规格
层析柱型号	AC0800A10550H
填料类型	JNC Cellufine GCL2000
填料平均粒径	90 μ m
平衡液	0.1M NaCl溶液
样品及上样量	1M NaCl溶液 1%CV
测试流速	30cm/h
柱效/As	7400/1.07

Chromatography Analysis Curve



Analysis Result:

ID	Retention	峰点	面积	Peak/Mean (N/m)	对称性	拖尾因子
Peak1	37.8	12.5	11.8	245.1	1.07	1.03

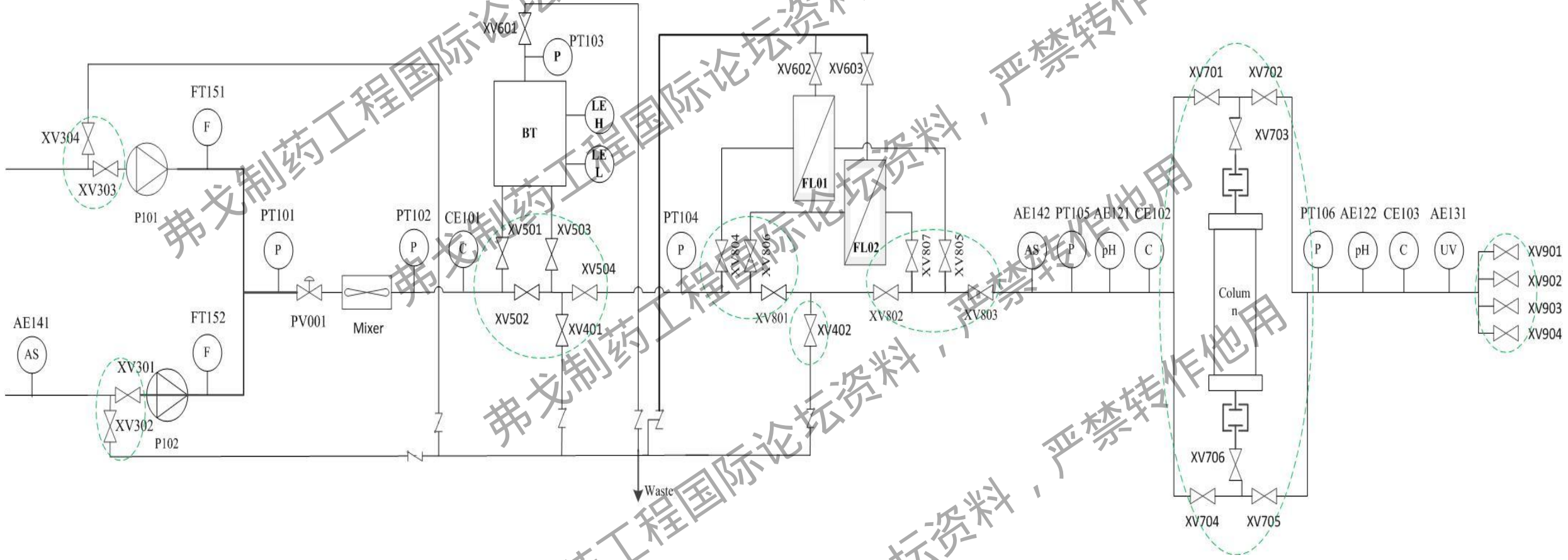
02

微生物负荷的控制



微生物负荷的控制

设备CIP设计



微生物负荷的控制

一次性层析系统应用



- 所有接液材质均采用一次性可抛弃器件，无需进行CIP清洗，只需对管路与器件进行辐照灭菌消毒后更换即可
- 所有阀门、泵、管路及传感器接液部分采用塑料材质，可耐受高盐环境；
- 主要阀门、传感器采用夹管式设计，通过气缸驱动进行自动控制，可靠性高；
- 所有管路采用贴壁式设计，更换维护方便；
- 自主研发控制软件，与常规层析、超滤及配液共用一个操作平台，延续性好，且数据可互相查看，操作更灵活。

微生物负荷的控制

封闭式全自动装柱

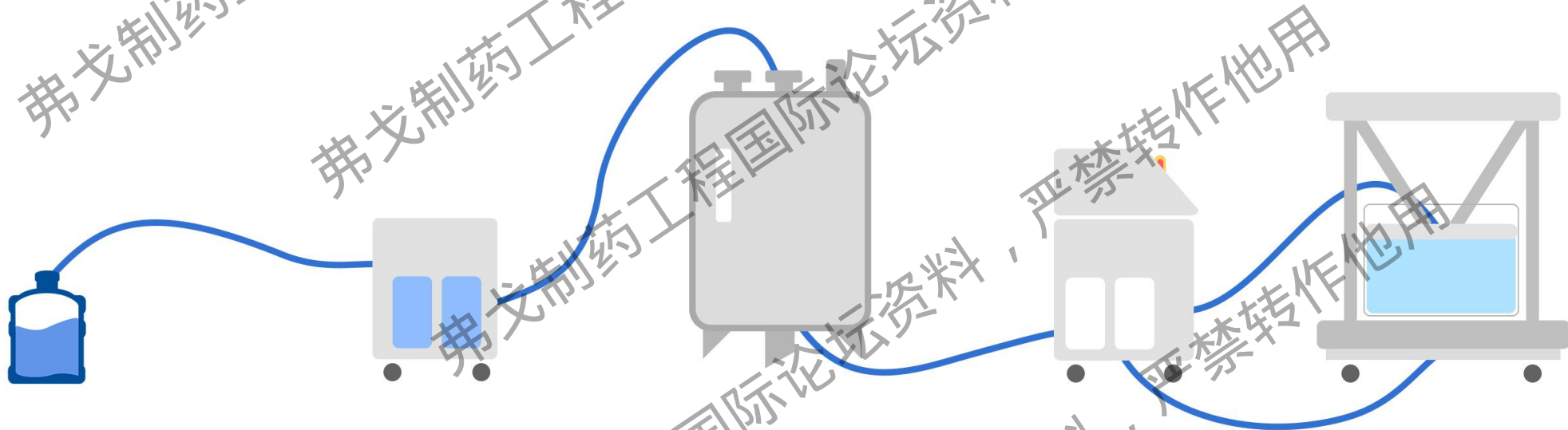
填料

填料转移系统

匀浆罐

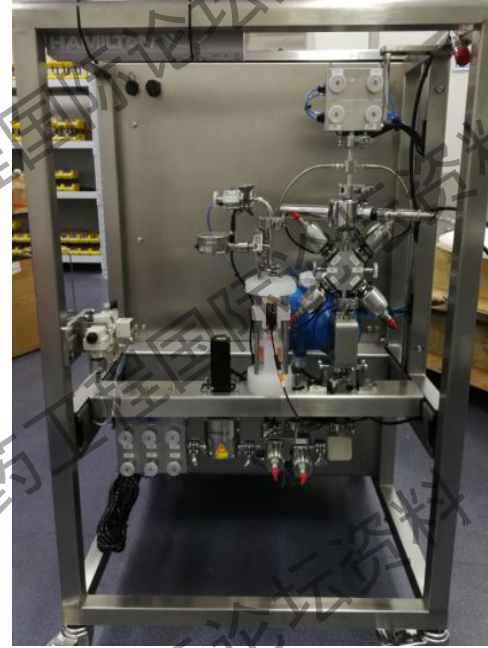
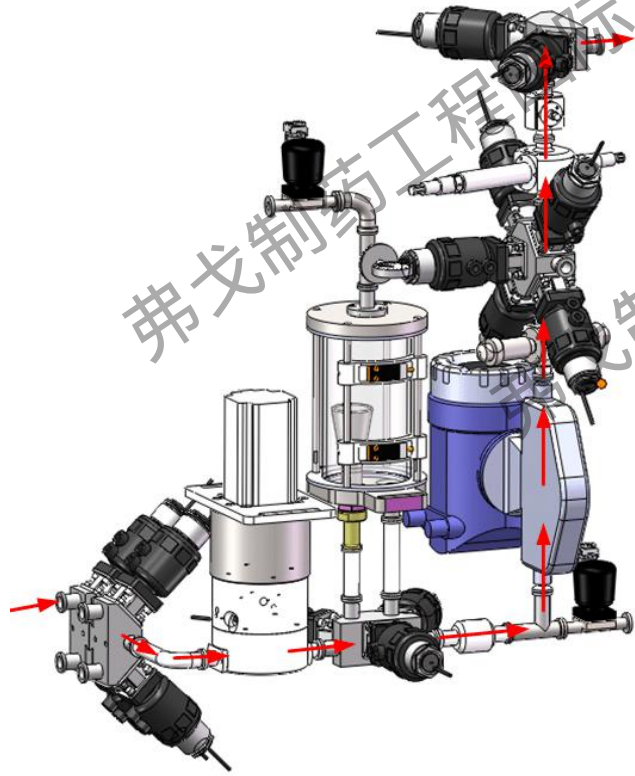
装柱工作站

全自动层析柱



微生物负荷的控制

管路排废设计

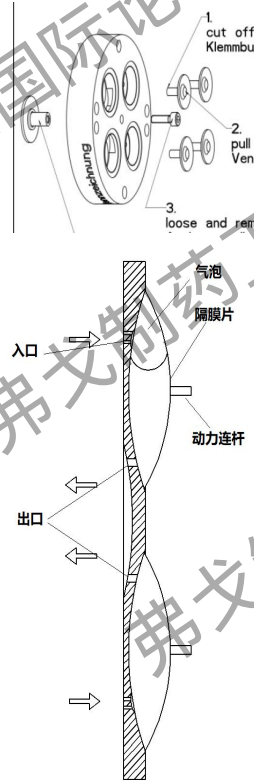


03 设备操作的安全性、便利性



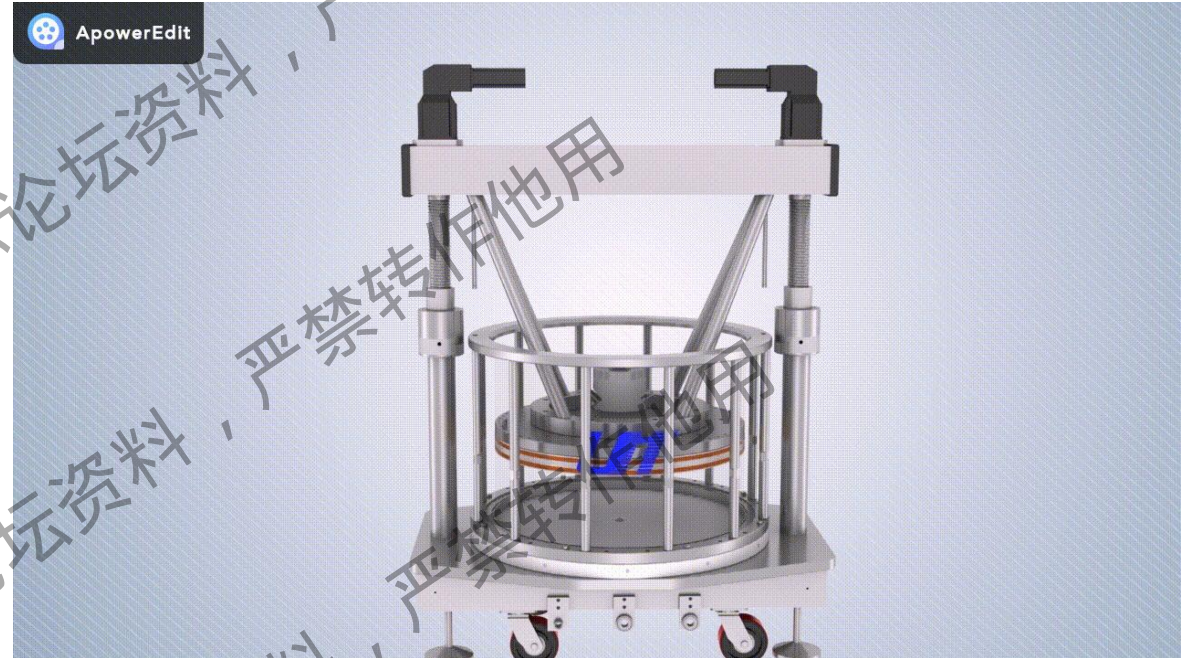
设备操作的安全性、便利性

系统泵、阀门设计



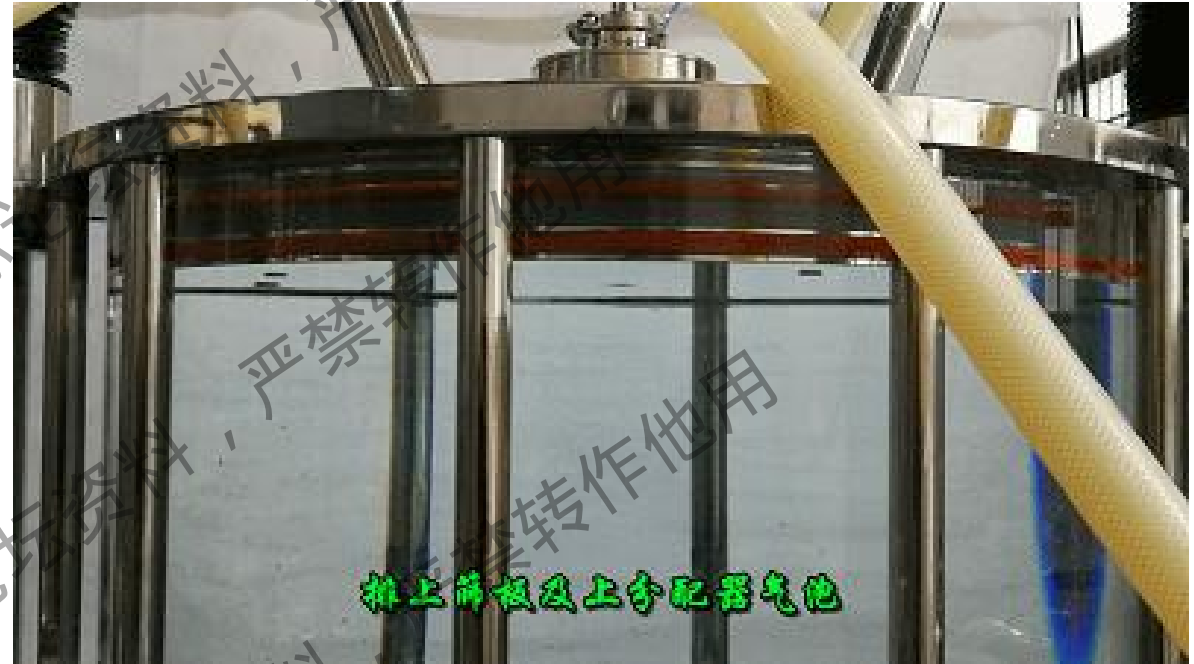
设备操作的安全性、便利性

全自动柱安全、便利性设计



设备操作的安全性、便利性

全自动柱安全、便利性设计



THANKS

感谢您的聆听!

