

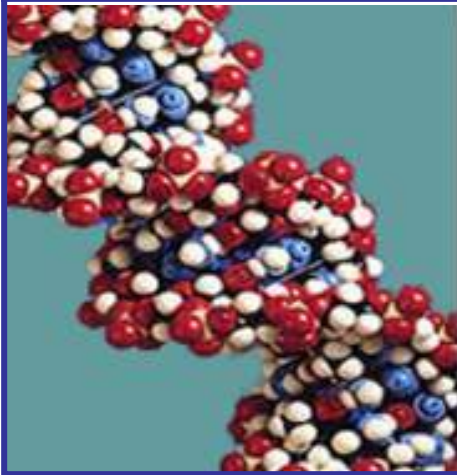


Life Sciences



生物制药工艺新技术

生物技术



疫苗



血制品



Dominik Arnold
dominik_arnold@pall.com



下游工艺存在的挑战

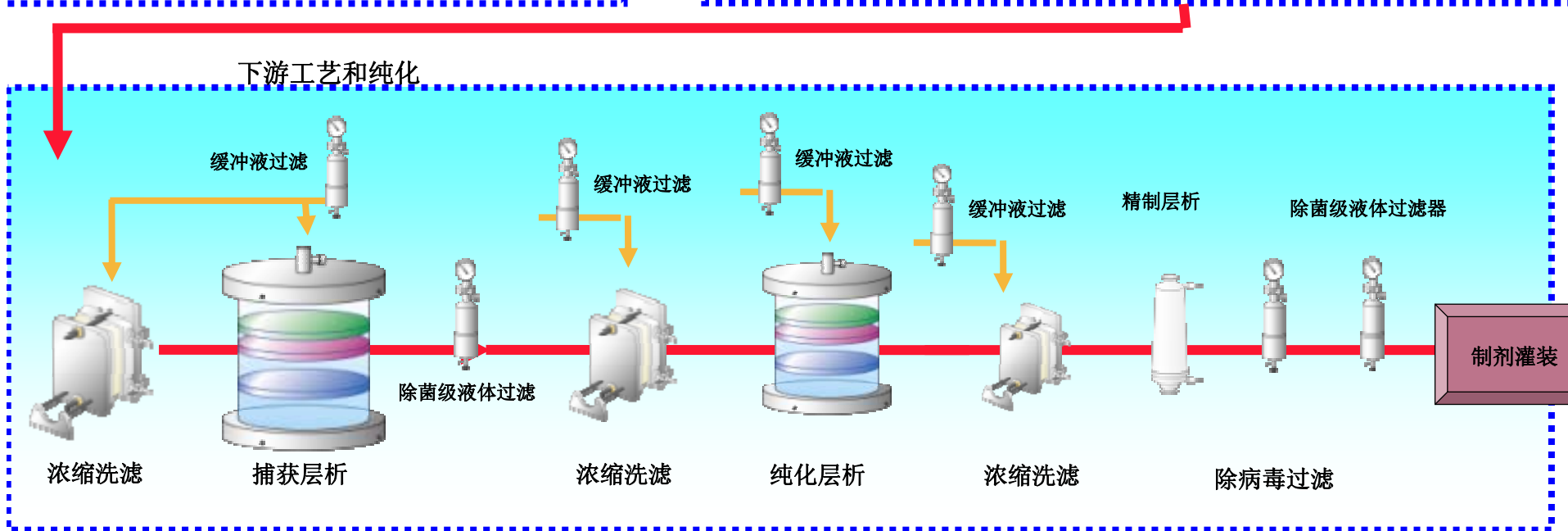
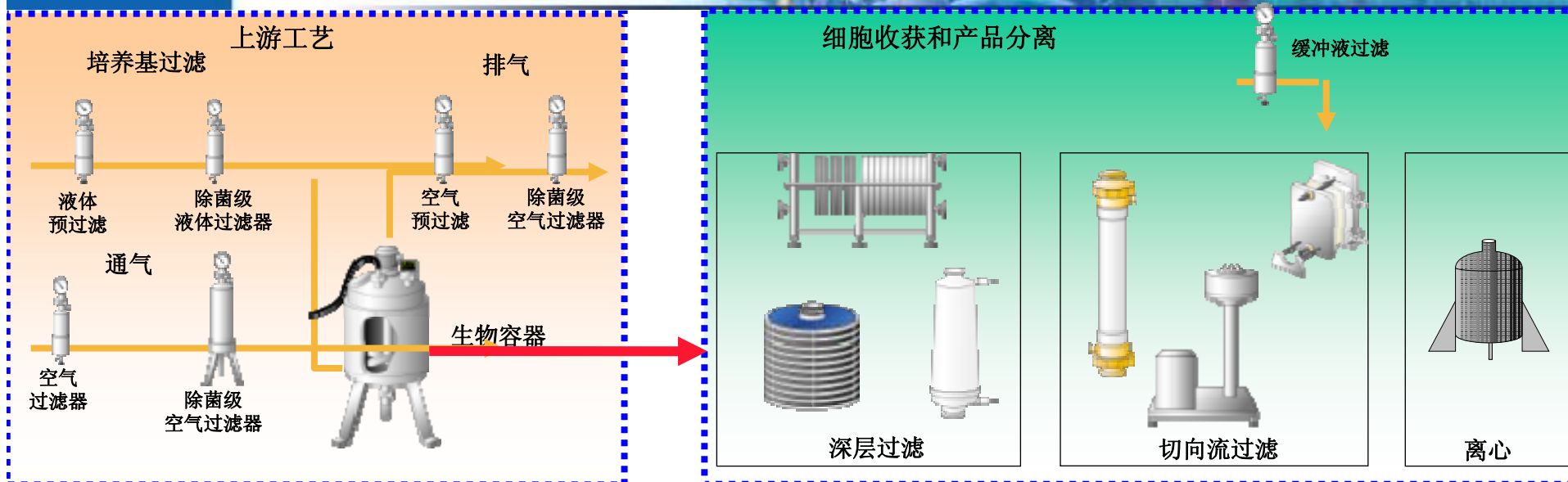


Higher.....

- 效价 >4 g/l
- 收率 > 90%
- 蛋白浓度 >200 g/l
- 工艺时间 > 24 h
- 工艺灵活性 满足多种目的
- 利用率 > 3 批/周
- 资质 / 验证 ICH Qxx
- 自动化 GAMP 4/Part 11
- 标准化 平台技术



Life Sciences



(courtesy of ISPE's Biopharmaceutical Baseline® Guide)

Figure 4.1 - Design Considerations

Process Steps & Unit Operations	CRITICAL PROCESS VARIABLES															
	Homogeneity/Uniformity	Shear	Temperature	pH	Viscosity	Chemicality	Conductivity	Stability	Endotoxins	Growth Rate	Cell Concentration	Product Concentration	Cell Counts/Byproduct Protein	Other by-products	Yield	Stability
<i>Solution Preparation:</i>																
Media	C		N	C		C		C	C							C
Buffer	C		N	C		C	C	C	C							C
<i>Cell Culture</i>																
Cell Culture	C	C	C	C	N			C		C	C	C	C	C	C	C
Microbial Fermentation	C		C	C	N			C		C	C	C	C	C	C	C
<i>Recovery:</i>																
Centrifugation		C	N		C				C		C		C	C	C	
Cell Disruption	C		N	N	N			C		N			C	C	C	
Microfiltration	C	C	N	N			C		C			C	C	C	C	C
Depth Filtration			N	N					C	N					C	C
Extraction	C		C	C				C			C		C	C	C	C
Refold	C	C	C	C			C		C		C		C	C	C	C
Expanded Bed Chromatography	C		N	C			C			N	C	C	C	C	C	C
<i>Purification:</i>																
Ion Exchange Chromatography	C		N	C			C		C		C	C	C	C	C	C
Affinity Chromatography	C		N	C			C		C		C	C	C	C	C	C
Hydrophobic Interaction Chromatography	C		N	N			C		C		C	C	C	C	C	C
Size Exclusion Chromatography	C		N	N					C			C	C	C	C	C
High Pressure Liquid Chromatography	C		N	C	N		C		C		C	C	C	C	C	C
Precipitation	C	C	C	C	N		C		C		C	C	C	C	C	C
Chemical Treatment	C	N	C	C			C		C		C	C	C	C	C	C
Ultrafiltration / Diafiltration	C	C	N	N	N		C		C		C	C	C	C	C	C
Nanofiltration	C	N	N	N	N				C		C	C	C	C	C	C
<i>Bulk Formulation / Bulk Fill</i>																
Bulk Formulation / Bulk Fill	C		N	C			C		C		C	C	C	C	C	C
Sterilize-in-Place			C					C								
Clean-in-Place	C		C	N			C		C							

LEGEND:

C Typically a critical variable

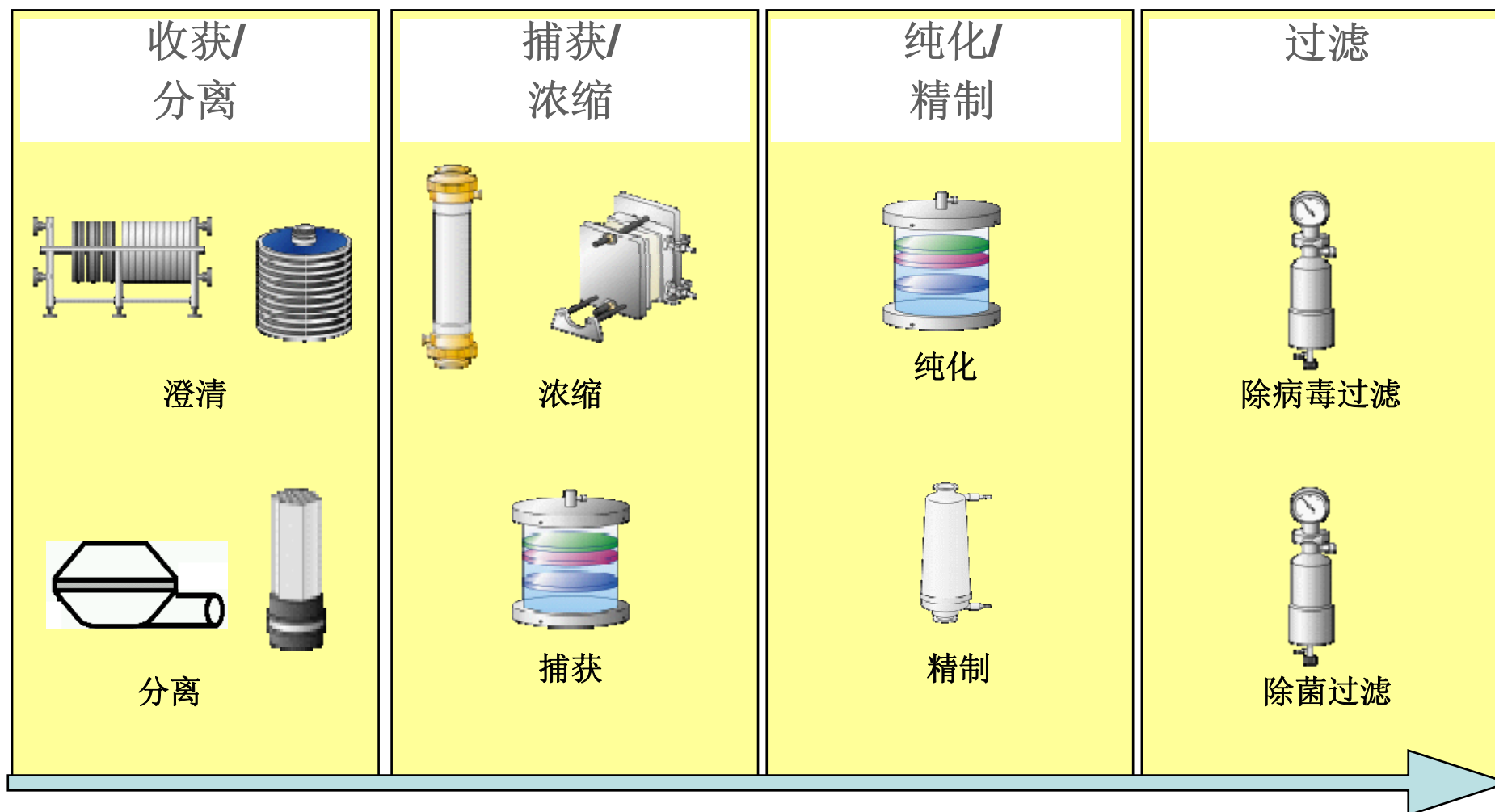
N A design consideration, but not usually a critical variable

Usually not a design consideration



Life Sciences

下游工艺 (DSP)

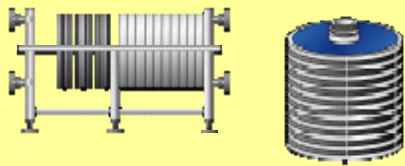




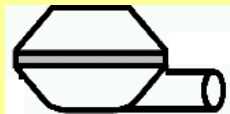
Life Sciences



收获/
分离



澄清



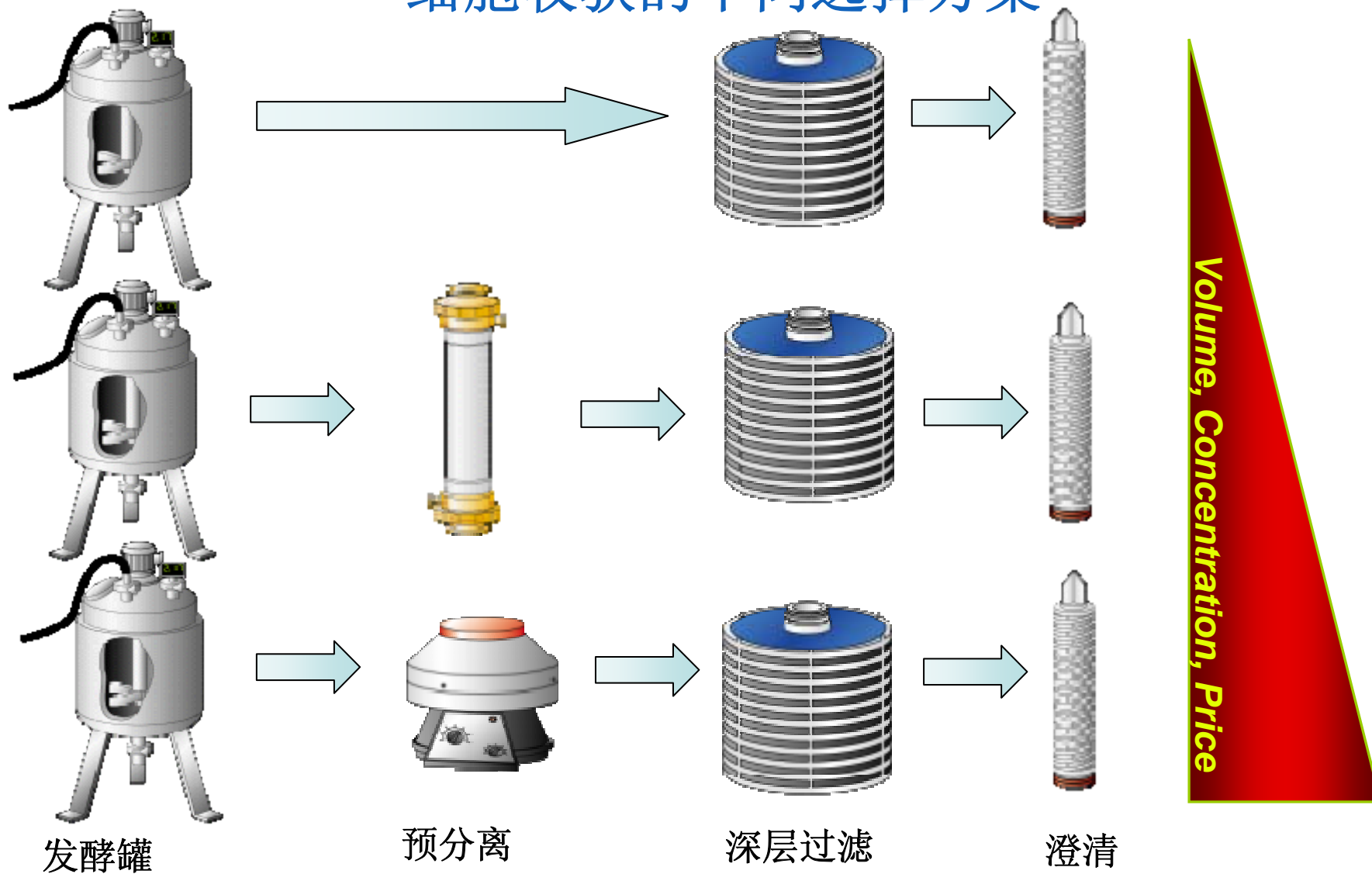
分离



Picture courtesy of Biocon

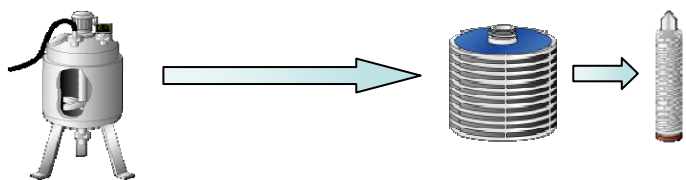


细胞收获的不同选择方案

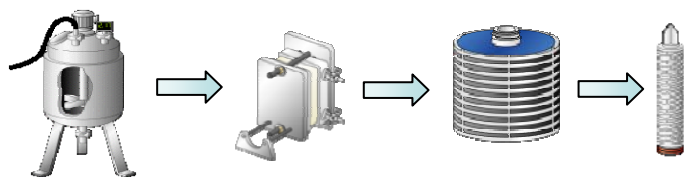




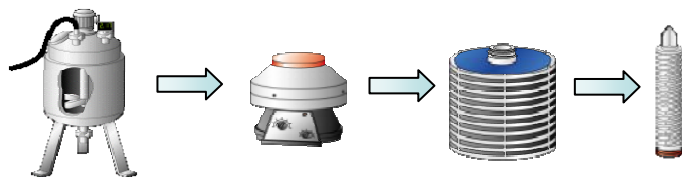
细胞收获的不同选择方案



- 小试
- 低固含量 / 细胞密度
- 低粘度
- 低投资成本



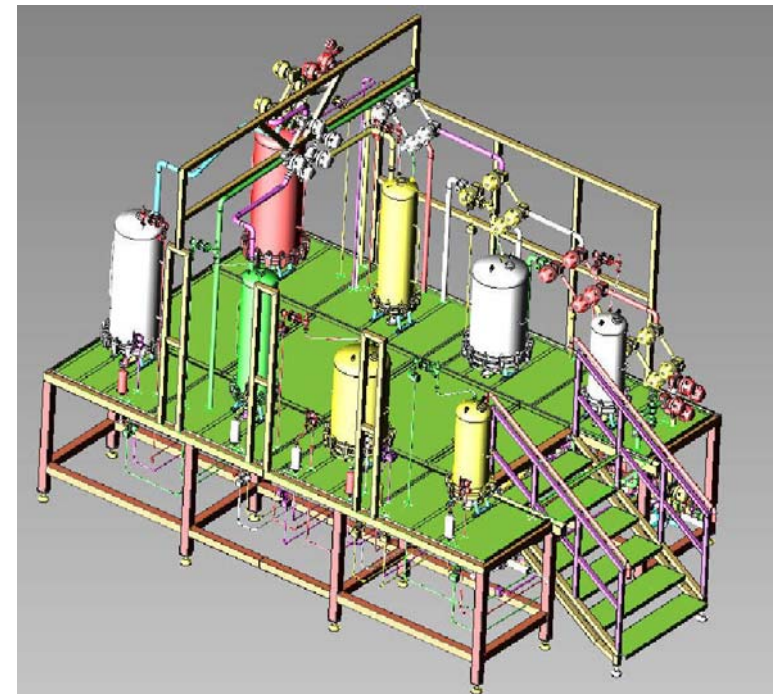
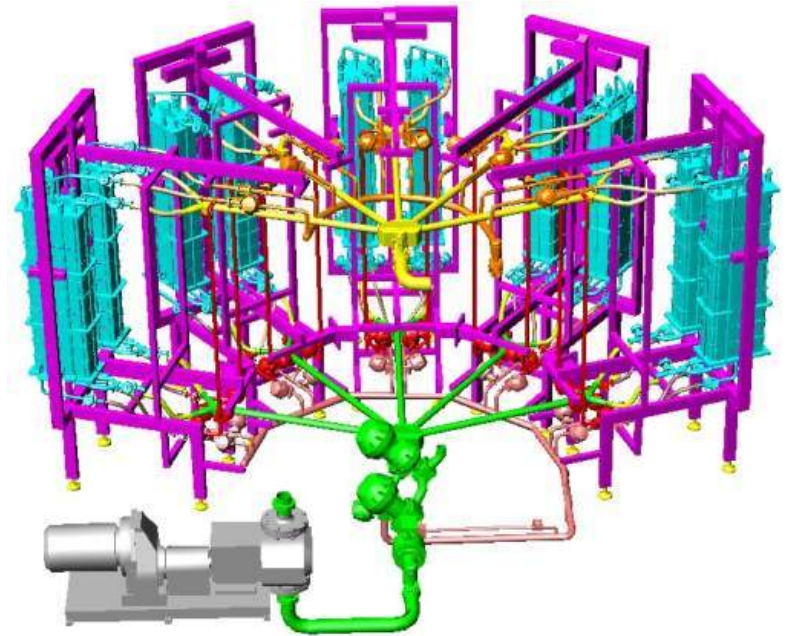
- 所有规模
- 所有等级的固含量 / 细胞密度
- 中等粘度
- 中等投资成本



- 所有规模
- 所有等级的固含量 / 细胞密度
- 高粘度
- 高投资成本

工程举例： 分离和澄清

	终端用户	工程公司	Pall
设计	•URS	•基础工程技术 •布局 •公用工程	•细节工程技术 •FS
生产	•监督	•软件安装	•机械/电力 •制造&安装
安装/ 委托	•监督	•所有工艺配置	•过滤系统
资质	•PQ	•参与 OQ	•DQ, IQ, 参与 OQ



- 精确的工程描述能够实现复杂的监管和数据采集
- 对用户需求的尽早确认可以优化工程及操作解决方案
- 工程公司保证布局和公用工程符合目标



Life Sciences



捕获/
浓缩



浓缩

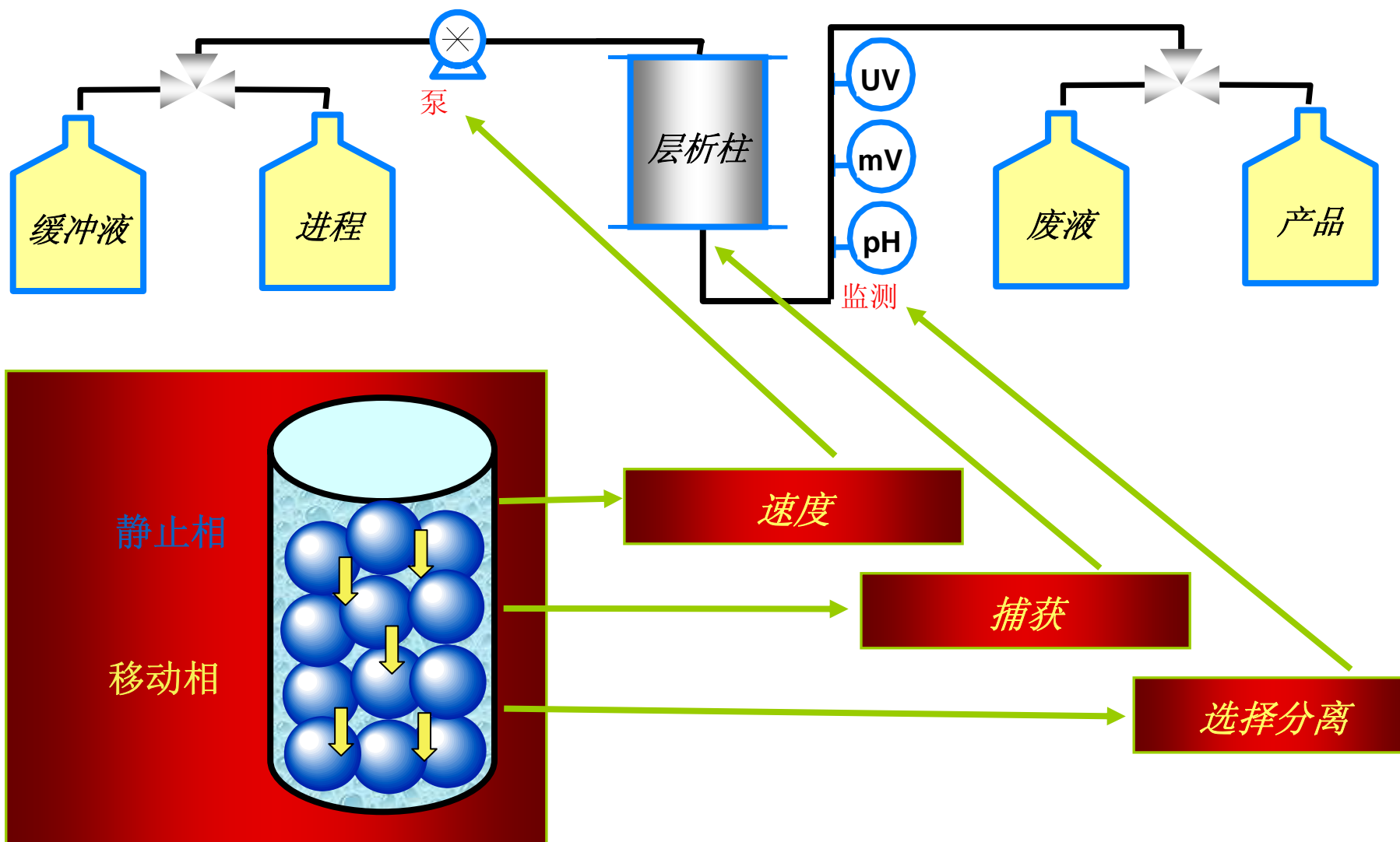


捕获



Picture courtesy of Lonza

层析工艺

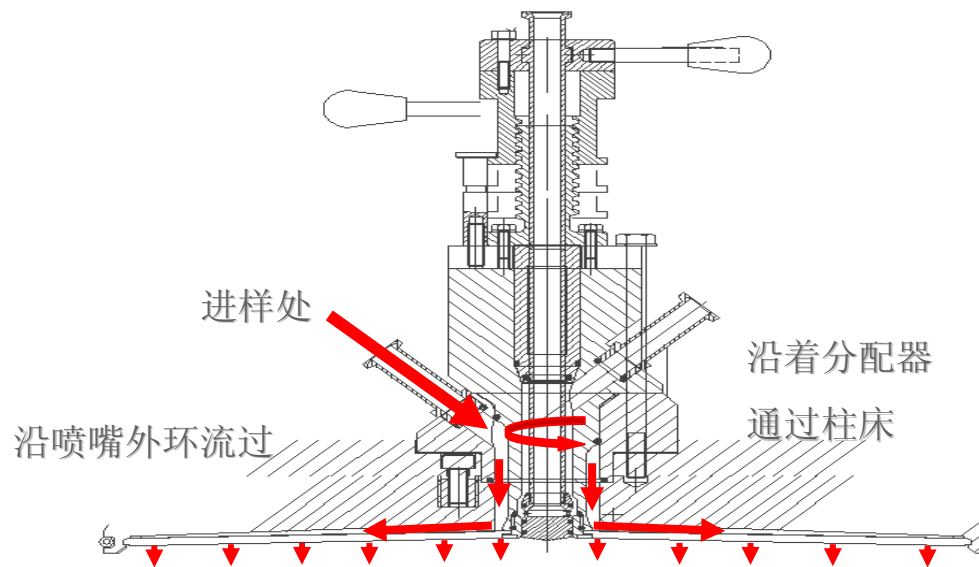




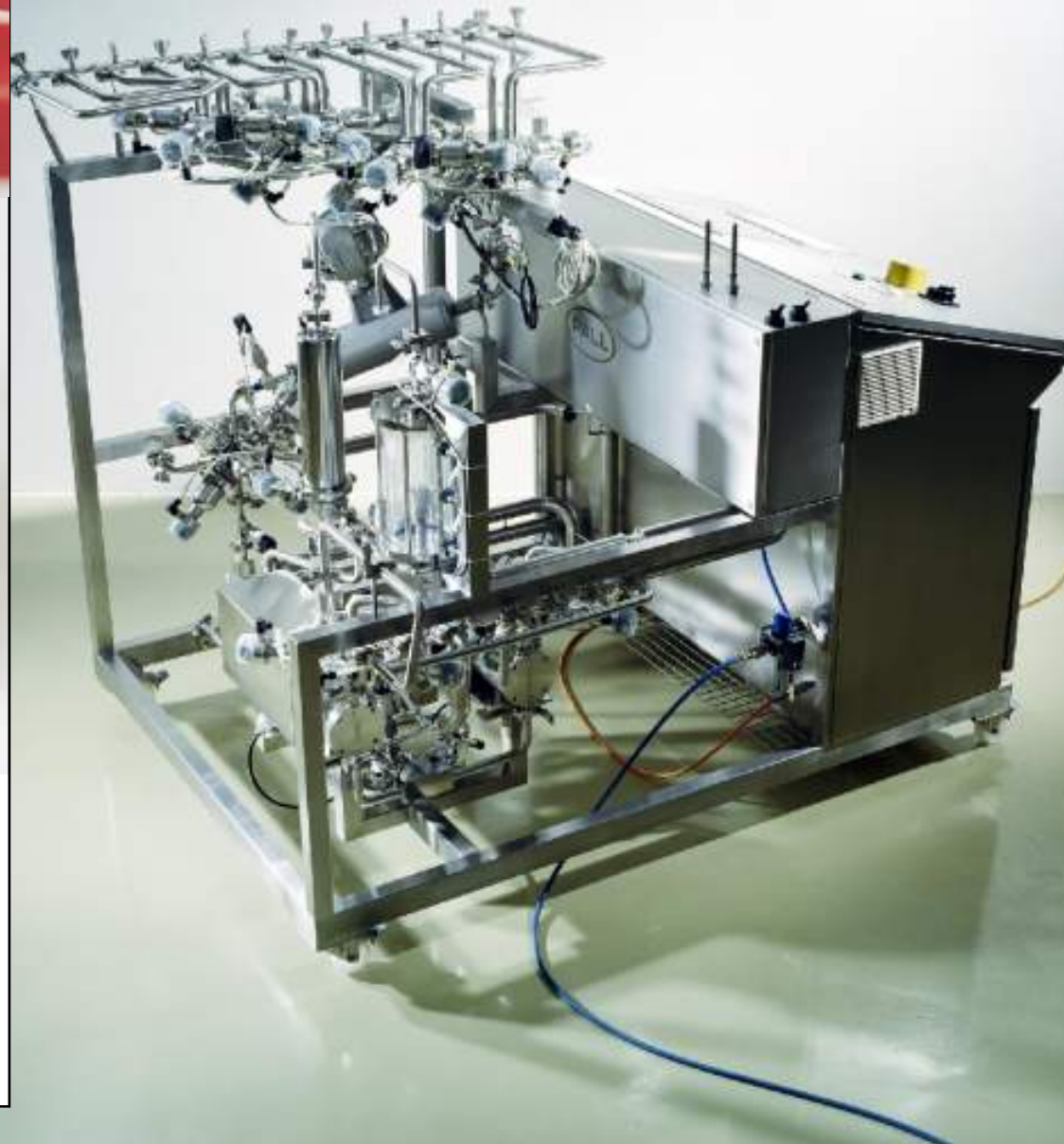
捕获 ⇒ 容量, 产量和分辨率

— 柱层析

- 填料装填 (无旁通, 无压实)
- 均一的流量分配 (无领先流道分布)
- 工艺控制 (自动化, 仪表化)



极佳的流量分配, 最小的压力降, 质量绝对保障的装填

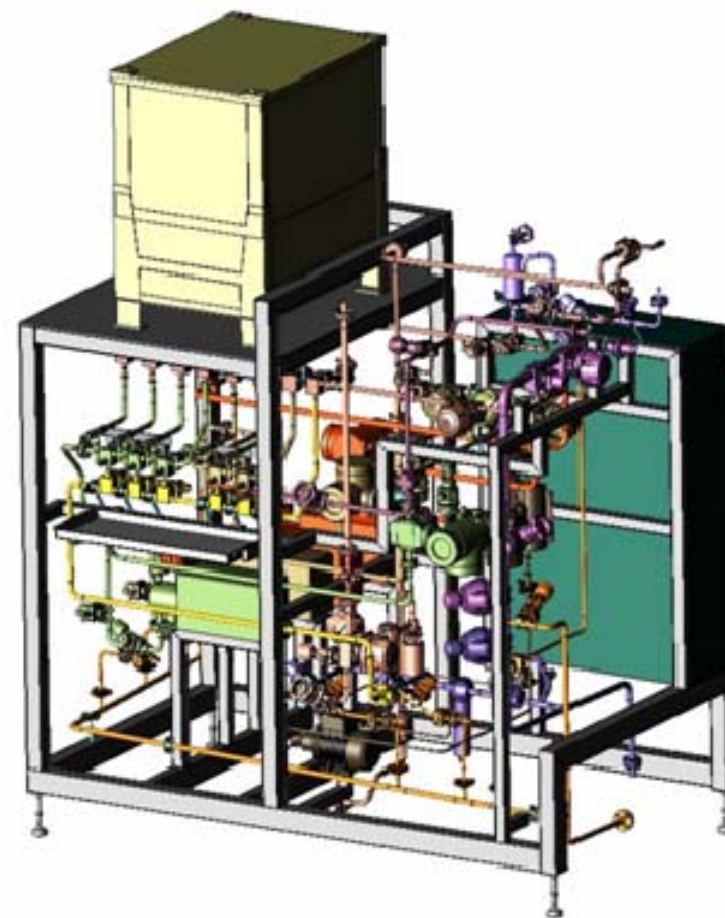


项目举例

在线缓冲液稀释

减少层析过程中缓冲液的储存

- 在线缓冲液混合可减少最高达**20倍**的缓冲液储存量
- 减小清洁间的大小
- 缩短制备时间
- 使层析工艺系统最简化
- 由于减少了体积，允许技术上一次性使用
- 与工程公司紧密配合，使工艺缓冲液管理和WFI供应的协调性更加完美

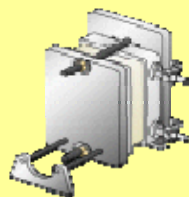




Life Sciences



捕获/
浓缩



浓缩

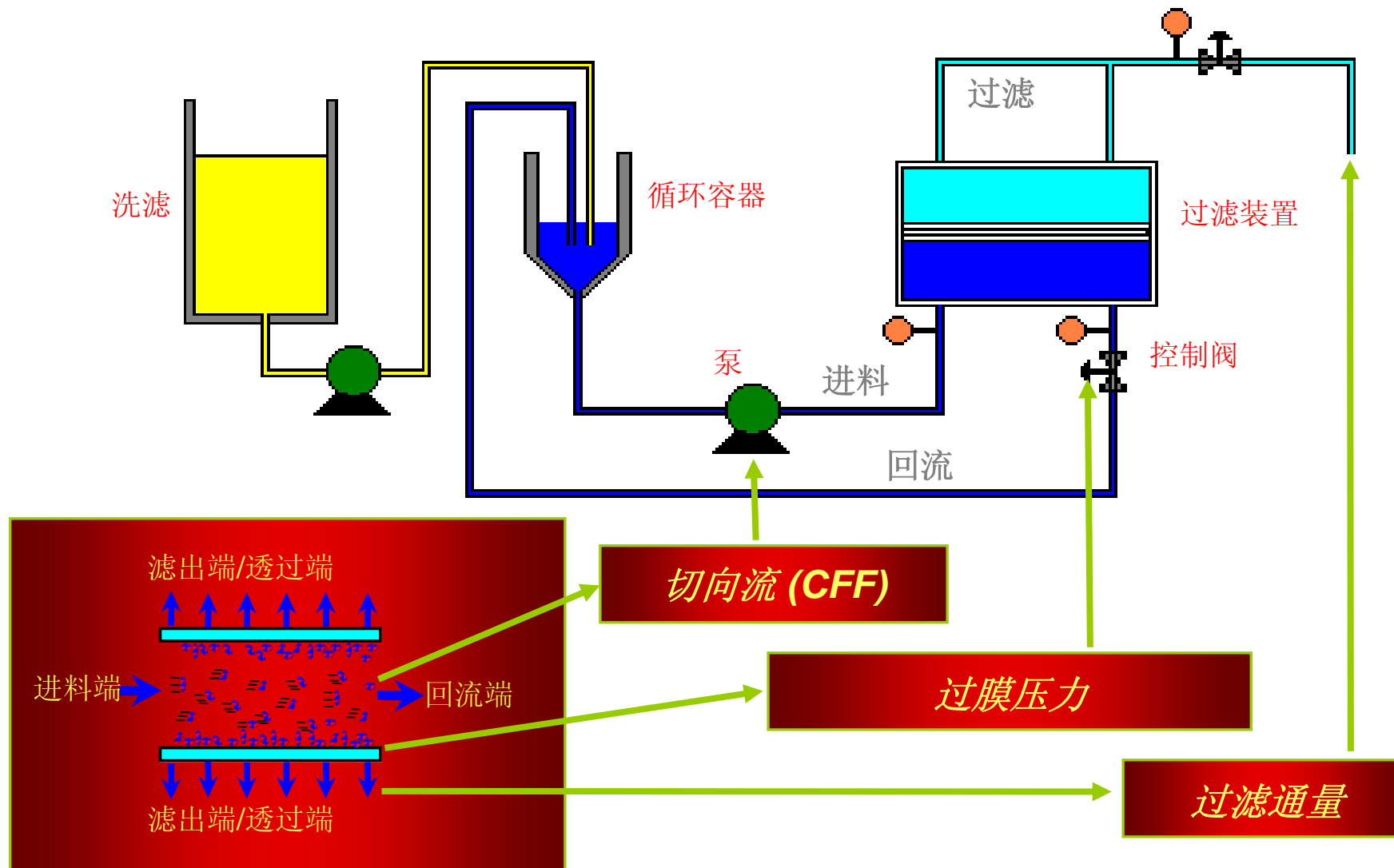


捕获

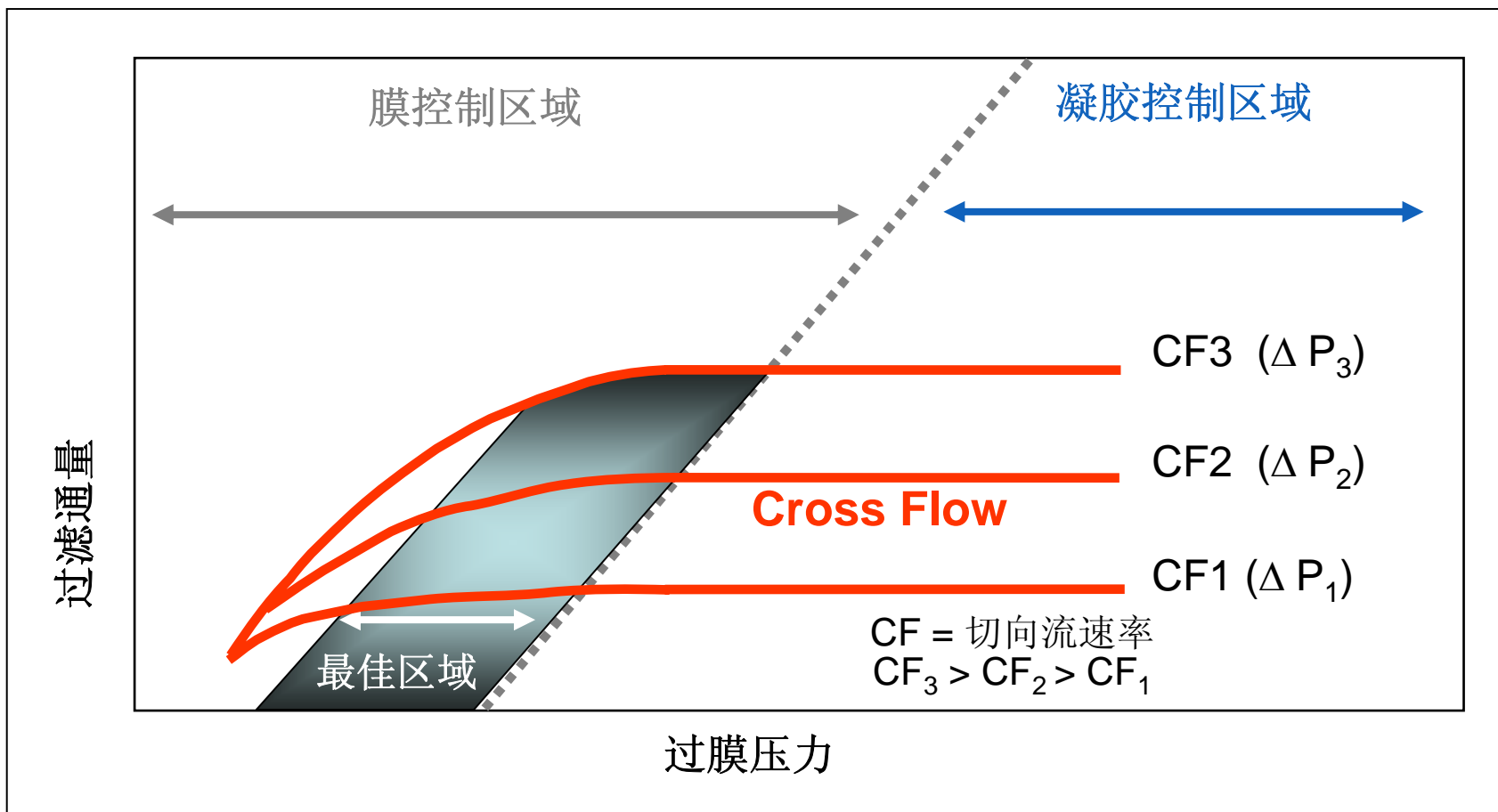


Picture courtesy of GSK Bio

典型的切向流工艺 (TFF)



TFF中的关键参数



切向流 \Rightarrow 膜面积, 压力, 产生热量, 管道, 泵大小



不同技术的工程概念

抛弃式系统

- 灵活，缩短工艺开工时间
- 安装成本低
- 消耗成本高



标准化系统

- 标准硬件/软件
- 通过认证
- 在实际工艺中受限



用户定制技术

- 定制，与工艺完美配合
- 挑战：规格确定和验证





Life Sciences

自动化

Level 1
手动控制



Level 2
半自动



Level 3
全自动

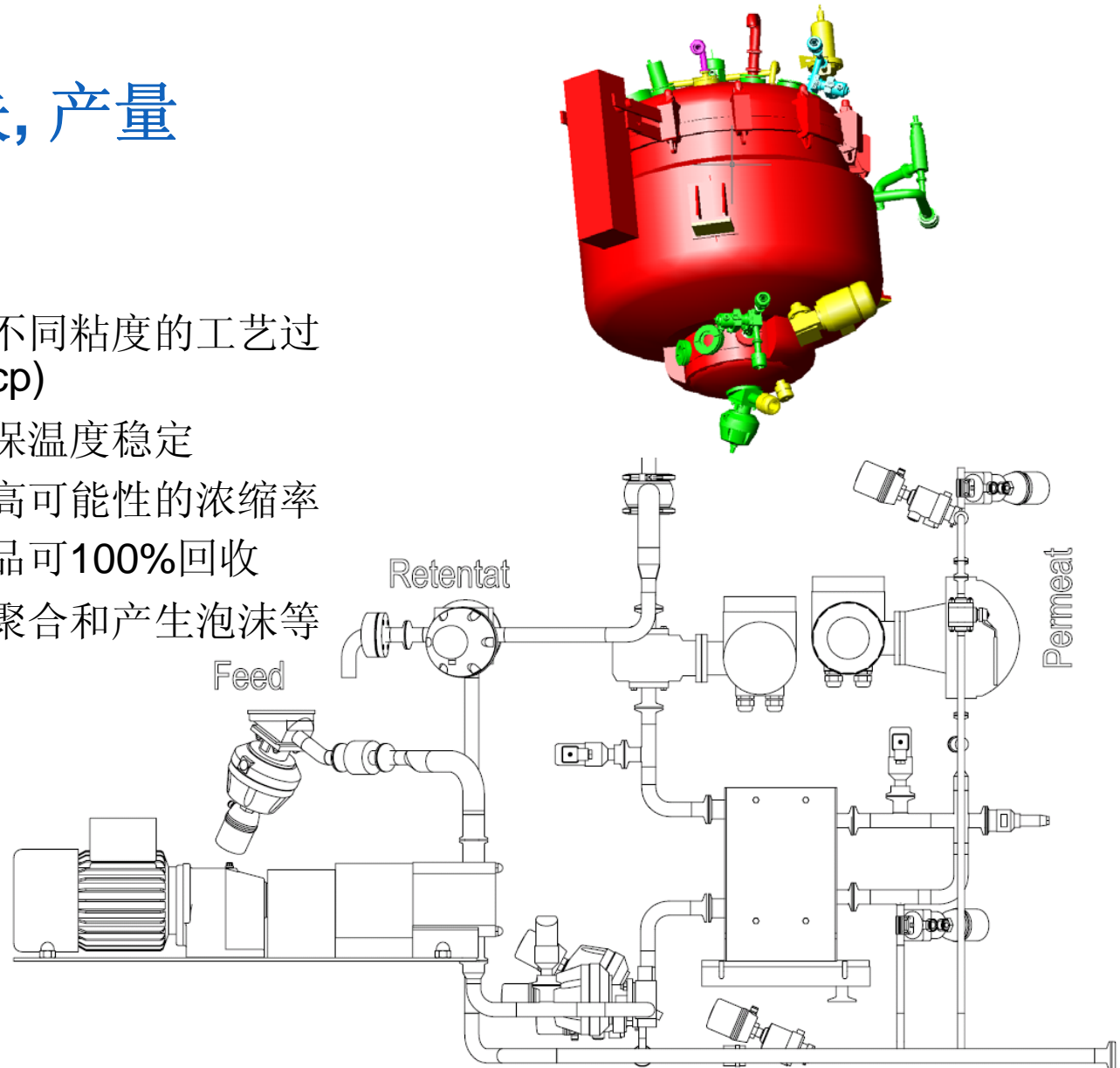


Intervention, Flexibility, Reliability, Documentation

工程举例 浓缩 ⇒ 产品损失, 产量

高蛋白浓度 (200 g/l)

- 保证膜的低蛋白吸附
- 选择合适的泵, 以保证不同粘度的工艺过程的连续性 (up to 150 cp)
- 将罐体加上加热套以确保温度稳定
- 罐中罐的设计可达到最高可能性的浓缩率
- 改良的管道设计确保产品可100%回收
- 优化的罐体设计可避免聚合和产生泡沫等问题

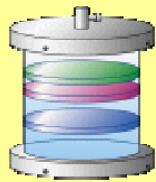




Life Sciences



纯化/
精制



纯化



精制



Picture courtesy of Biogen Idec

纯化方面的挑战 ⇒ 流速



膜层析

- 去除 DNA / RNA, 内毒素, 质粒
- 安装成本最小
- 除菌工艺条件
- 消耗品更少 (缓冲液/CIP)



Polishing ⇒ Speed, Selectivity, Purity



Life Sciences



过滤



除病毒过滤



除菌过滤



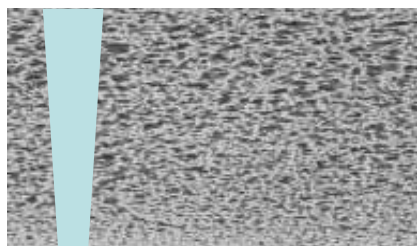
Picture courtesy of Lonza

过滤工艺的挑战 ⇒ 生物负载 和 除菌

生物负载控制

- 预过滤阶段
- 保护终端滤器
- 层析前的缓冲液处理
- 洗滤液的过滤

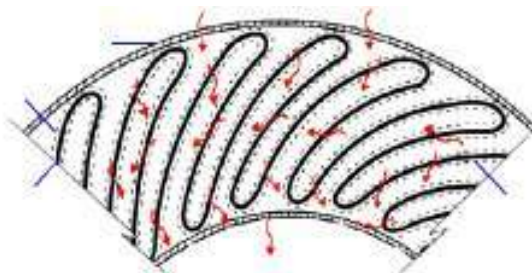
- 高通量
- 简化的验证
- 更少滤器检测
- 更小体积



除菌过滤器

- 存储前
- 除菌介质
- 工艺结束时
- 灌装

- 除菌级
- 完整性检测
- 低吸附





Life Sciences

一次性技术



可清洁产品



抛弃式产品

抛弃式系统的Pro's 和 Con's

Pro's (正)

- 低安装成本
- 低清洁和验证成本
- 无装配/维护成本
- 占地面积小
- 交叉污染的风险降到最低
- 操作暴露的风险降到最低

Con's (反)

- 放大性能受限
- 自动化程度受限
- 运行成本
- 设备和仪器受限
- 操作压力受限





抛弃式系统 VS 传统不锈钢系统

投资成本

- 降低20 – 40 %
 - 所需仪器更小更少, 占地面积小, 更环保, 更短的工程耗时

公用工程成本

- 降低20 – 40 %
 - 无需蒸汽灭菌, 无CIP, 更少 WFI/PW

运行成本

- 增高5 - 30 %
 - 更多消耗品, 更少的自动化 > 高劳动力成本

工艺时间

- 降低20 - 60 %
 - 更低的准备成本 (SIP and CIP)

商务决策 ⇒ 规模, 批量, 新/现有计划



结论

