生物反应器良好清洁/灭菌实施案例
BIOREACTOR GOOD CIP/SIP PRACTICE

演讲人：刘英涛

2020年8月 南京

会议安排AGENDA

1、开场白Opening Remarks

2、生物反应器概述Bioreactor Introduction

3、清洁/灭菌设计要点及实施案例

Good CIP/SIP Design Factors and Case Study

4、互动与答疑Question & Answer

1、开场白——自我介绍

Opening Remarks ——Introduction

- 刘英涛Todd LIU

  ——系统设计工程师Bioreactor Design Engineer

  ——技术经理Technical Manager

- 曾就职于全球知名生物反应器供应商法国PG公司，现任南京百帕斯生物科技设备有限公司技术经理，负责生物反应器系统设计及项目实施项目管理等工作。

- 在生物制药行业有多年经验，涉及前期方案设计，项目详细设计，加工制作，FAT，安装调试，SAT，客户培训，售后服务等各个环节，曾参与诺华制药、三星制药及国内各大药企的GMP级工业大生产项目。

1、开场白——关注工业大生产

Opening Remarks ——About Large Scale Production

新药研发如何由小试、中试阶段实现商业化和工业化大生产

1、开场白——工业大生产要素

Opening Remarks ——Large Scale Production Factor

工艺与设备放大 → 关键参数(通气、搅拌、溶氧…)

法规(cGMP,FDA) → 避免污染，交叉污染 → 无菌保证(SIP)

法规(cGMP,FDA) → 质量稳定性、均一性 → 清洁保证(CIP)

1、开场白——关于一次性与不锈钢生物反应器

Opening Remarks ——About SS / SUB Bioreactor

一次性生物反应器

前期投资小，无需CIP/SIP；

规模受限，多数小于3000L；

人工操作繁多，无法追溯;

后期耗材费用高，废弃物处理麻烦

不锈钢生物反应器

尤其适合疫苗、蛋白重组类等需要大规模生产的药物

前期投资大，需要CIP/SIP；

规模不受限，30L～10000L均可；

自动化程度高，可以追溯；

已发展30多年，工艺成熟稳定，容易放大；

后期耗材费用低，废弃物处理简单

1、开场白——为何要进行CIP

Opening Remarks ——Why Use CIP

Why Use CIP

1) CIP is superior to any cleaning method
- Automated, with parameter monitoring & control
- Repeatability → reliability
- Human errors eliminated
- Eliminate contaminated products

2) Lower operating costs
- Reduced labour costs
- Cleaning turnaround time reduced
- Water / solvents / detergents usage significantly reduced

3) Safety Improvement
- Reduced exposure of product to personnel
- No equipment dismantling / vessel entry
- Eliminates hazardous activities, eg HP water blasting

1) CIP比其他传统清洗方式更有优势

自动控制，参数(时间、温度、流量、电导率)可调节可监视，

可重现性稳定可靠， 避免了人工操作失误或熟练程度引起的偏差，

可有效去除生物负荷及残留物

2) 运行成本更低

减少了人力成本，节约了清洗时间，设备利用率更高，

大大节省了水、溶剂、试剂的消耗量，

3) 安全性得到改善

避免了操作人员与产品、试剂等的直接接触，无需拆卸设备/进入罐内，

避免了高危险的活动，如高压水枪冲洗等

不锈钢生物反应器需要CIP功能

清洗方式	清洗效果	重现性	有效性	质量风险	自动化水平
手工清洗	不稳定	低	低	高	低
半自动清洗	较稳定	中	中	中	中
全自动CIP清洗	很稳定	高	高	低	高

1、开场白——CIP/SIP的目的

Opening Remarks ——Target of CIP/SIP

CIP目的 →

去除生物反应器及管路的残留物质；
去除微生物繁殖需要的有机物；
达到GMP认证时所需的重现性和有效性

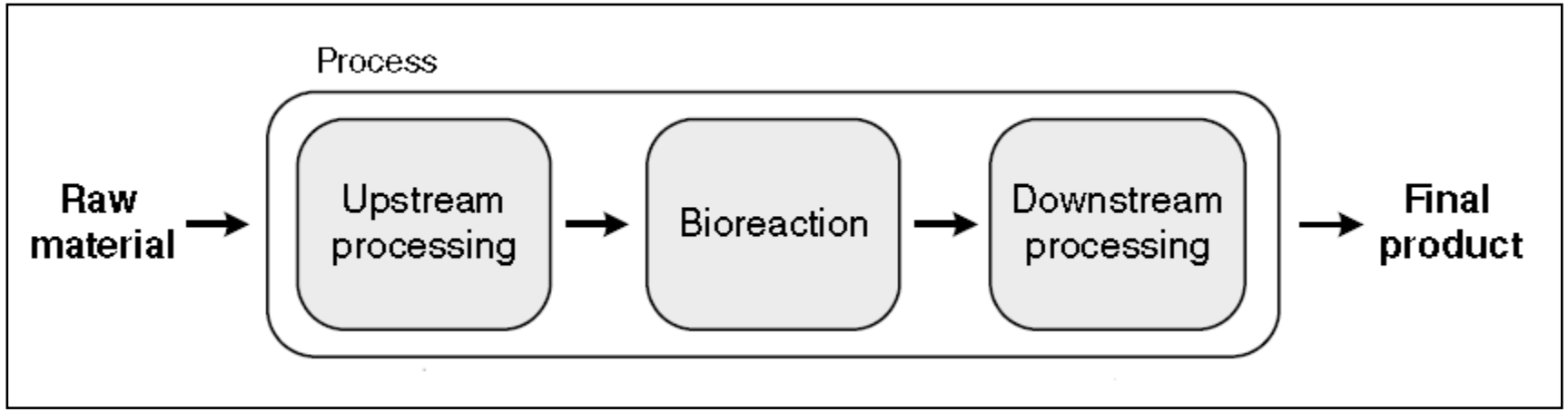
SIP目的 →

杀灭一切微生物，创造无菌环境；
避免生产过程中出现染菌现象；
达到GMP认证时所需的重现性和有效性

2、生物反应器概述

Bioreactor Introduction

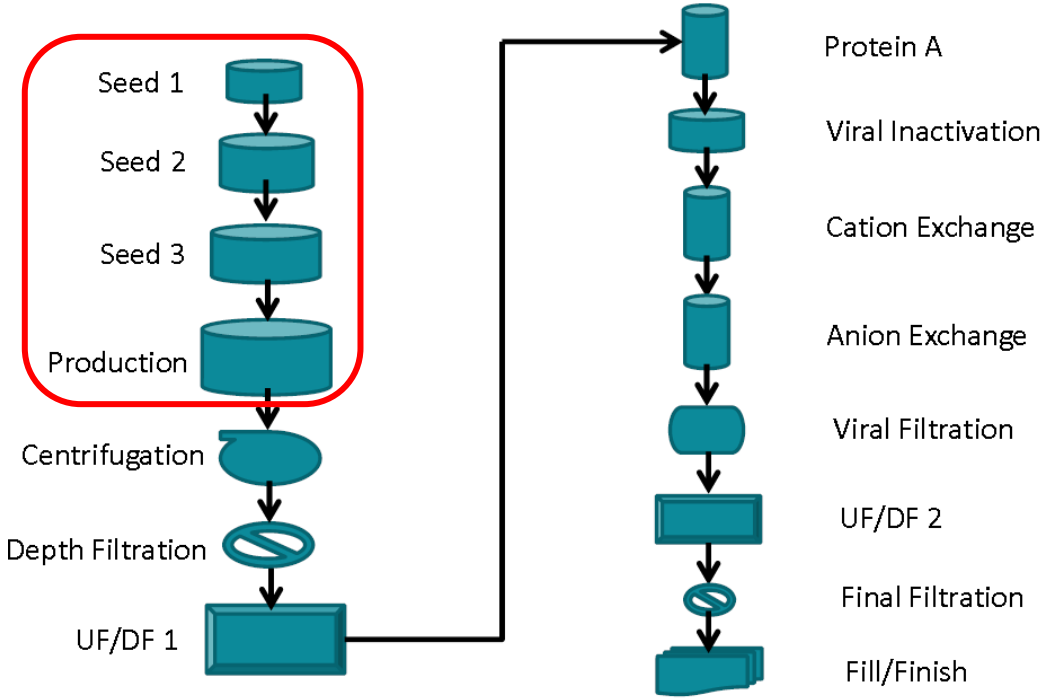
- 生物反应器——细胞培养上游工艺的核心设备，关系药品质量，直接影响细胞的存活，繁殖，表达，及下游工艺



2、生物反应器概述

Bioreactor Introduction

- 生物反应器——生产流程的占比大、投资多，影响下游的工作量



2、生物反应器概述

Bioreactor Introduction

- 性能参数——通气策略(DO2, DCO2控制)；

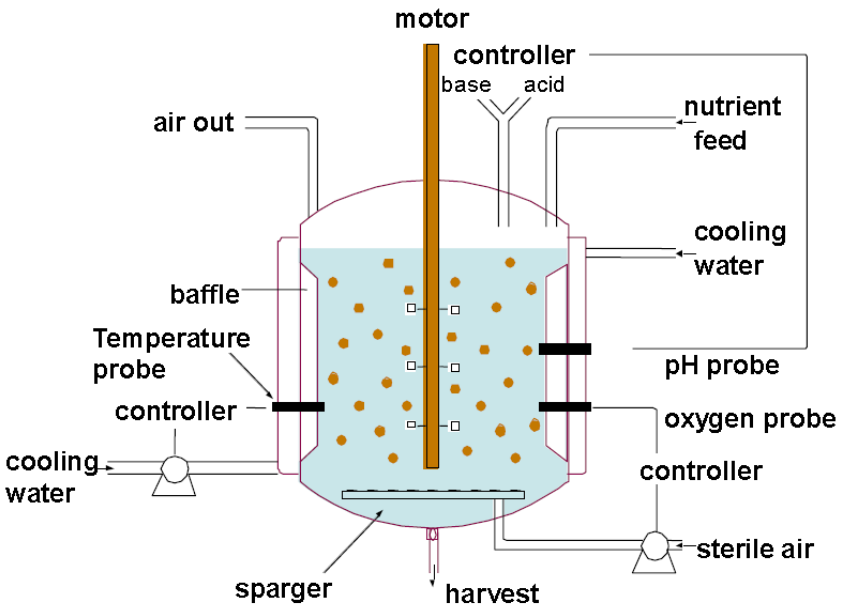
  搅拌方式(混匀效果、剪切力)；

  温度控制；

  PH控制；

  无菌保证(SIP)；

  易清洁(CIP)



2、生物反应器概述

Bioreactor Introduction

- 市场现状——进口品牌与国产品牌市场冰火两重天，

  少数高端药企因性能、质量因素选择进口品牌，

  大多客户因价格、货期等因素而选择国产品牌

	性能	自动化水平	染菌率	价格	供货周期
进口品牌	优良	高	极低	极高	长
国产品牌	一般	低	高	低	短

国产品牌生物反应器给人们的第一印象就是“能用”或者“凑合用”而非“好用”

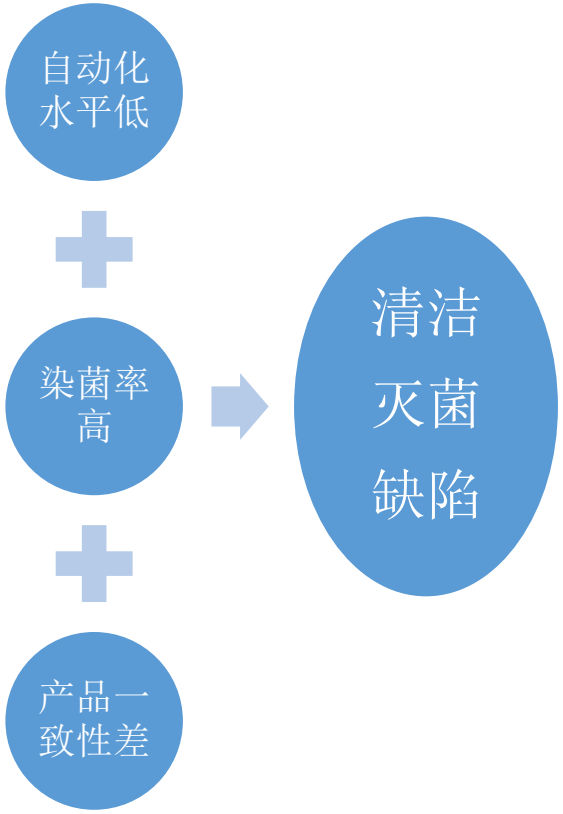
国产品牌生物反应器都标榜自己有CIP/SIP功能，但在使用过程中染菌还是不可避免

2、生物反应器概述

Bioreactor Introduction

为何染菌？

大多生物反应器

在CIP或SIP设计及实施上

存在缺陷或不足！