



Life Sciences

## 单克隆抗体下游分离制备工艺手册

提供全球领先的过滤、分离、纯化技术



# 目录

|                        |    |
|------------------------|----|
| 通用单克隆抗体工艺下游分离制备平台..... | 03 |
| 除菌及除支原体过滤技术.....       | 04 |
| 深层过滤技术.....            | 07 |
| 切向流超滤技术.....           | 11 |
| 层析技术.....              | 16 |
| 除病毒过滤技术.....           | 21 |
| 一次性技术.....             | 23 |
| 颇尔中国生命科学技术研究中心.....    | 27 |

# 通用单克隆抗体工艺下游分离制备平台

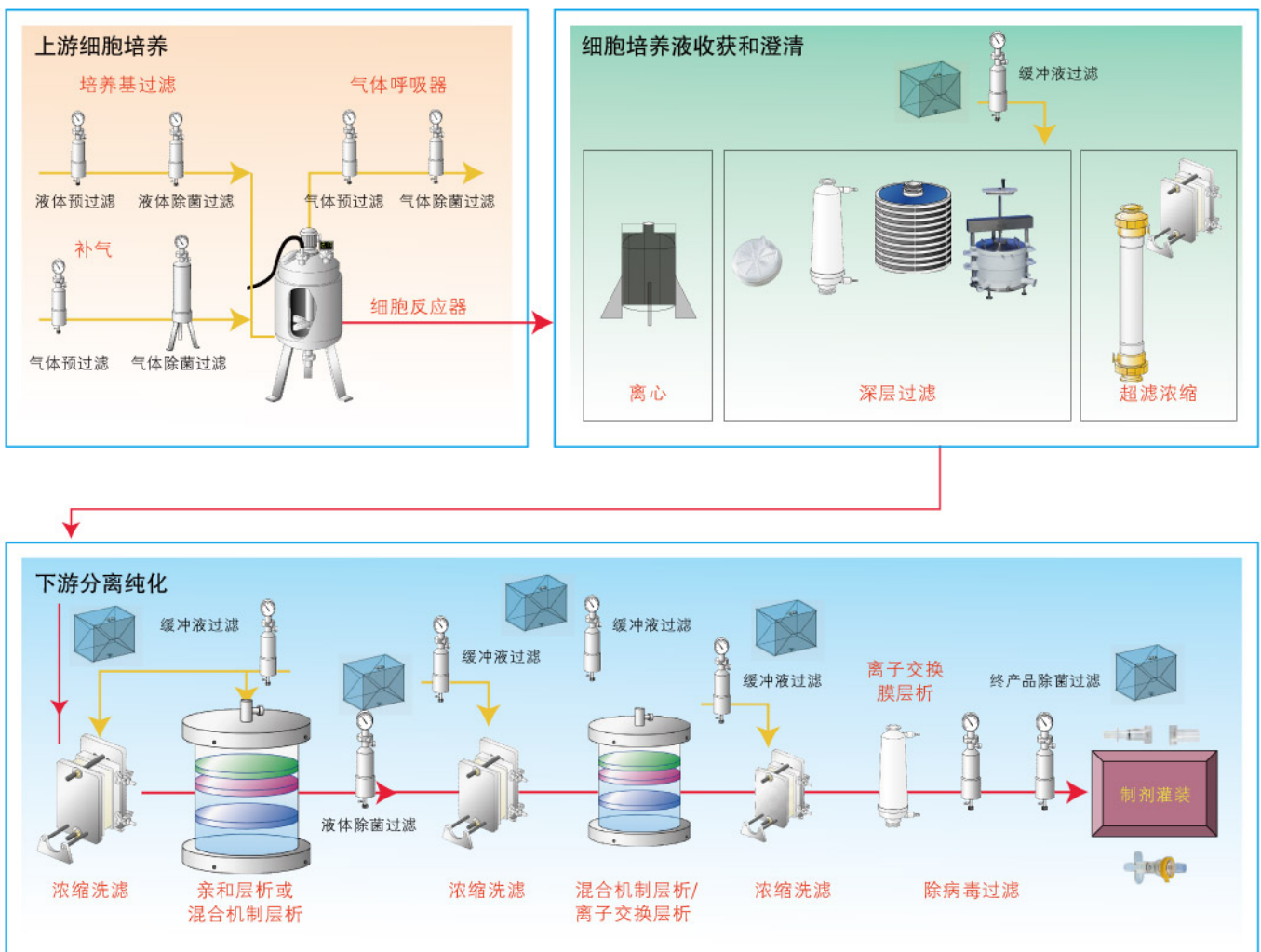
单克隆抗体产品研发平台和厂家面临的共同挑战，除了寻求确切疗效的新抗体，更现实的任务在于建立稳定、高效、经济的产业化工艺流程。

颇尔公司专注于大规模下游纯化工艺相关技术和产品的创新与应用，为客户提供高效经济的通用单克隆抗体分离制备工艺平台，以及个性化的优化方案。

颇尔公司通用工艺平台涵盖了除菌过滤、滤板过滤澄清、超滤浓缩和洗滤、离子交换层析、疏水混合机制层析、膜层析、除病毒过滤等各工艺点（参考下图）。所

建议之技术和产品无一不是煞费苦心、精益求精的技术结晶。

颇尔公司推荐通用工艺的目的，在于借鉴公司60余年自身分离纯化产品创新应用经验，并通过最近20年来与全球顶尖生物制药企业技术合作的积淀，厚积薄发，以面向当下和未来的姿态，为广大Mab企业平台提供成熟新颖的工艺思路，和用户一起实现中试和产业化规模下的产品工艺流程简化、衔接平顺、高效稳定和经济适用的目标。



# 除菌及除支原体过滤技术 —— 微生物的控制

除菌过滤在单克隆抗体的下游工艺的应用上可以分为气体除菌过滤和液体除菌过滤两大部分。

## 单克隆抗体生产中气体除菌过滤器的选型



气体除菌主要应用于生物反应器的进气及排气过滤，各种储罐及配料罐的呼吸器。目前主要的过滤膜材质为PTFE（聚四氟乙烯）。颇尔公司的PFR系列为双层0.2μm滤膜，其过滤气体的精度最高可达到0.003μm。该过滤器用于从空气和蒸汽中甚至在湿润或者潮湿的气体中完全去除细菌、病毒和其他颗粒。

颇尔公司的CPFR系列双层滤芯的支撑硬件由于采用了经过耐老化处理的PP-聚丙烯材质，因此可长期在100 高温下使用，非常适合在带电夹套的呼吸器上使用。

颇尔公司还能提供全四氟材料（支撑层也为聚四氟）的滤芯，用于氧气、臭氧等强氧化性气体的过滤。

### PFR AB型滤芯订购信息

Pall产品型号： AB  PFR  PV

| 编码 | 标称长度           | 编码             | 类型          | 编码 | O形圈材质 |
|----|----------------|----------------|-------------|----|-------|
| 05 | 127mm(5 in.)   | 2 <sup>1</sup> | 双O形圈，卡口，平端  | H4 | 硅胶    |
| 1  | 254mm(10 in.)  | 7 <sup>2</sup> | 双O形圈，卡口，带翅片 |    |       |
| 2  | 508mm(20 in.)  |                |             |    |       |
| 3  | 762mm(30 in.)  |                |             |    |       |
| 4  | 1016mm(40 in.) |                |             |    |       |

<sup>1</sup> 仅AB 05型滤芯  
<sup>2</sup> 仅AB 1,2,3型滤芯

### CPFR AB型滤芯订购信息

Pall产品型号： AB  CPFR  PV

| 编码 | 标称长度          | 编码 | 类型          | 编码 | O形圈材质            |
|----|---------------|----|-------------|----|------------------|
| 05 | 127mm(5 in.)  | 2  | 双O形圈，卡口，平端  | H4 | 硅胶<br>(也可使用其它材质) |
| 1  | 254mm(10 in.) | 7  | 双O形圈，卡口，带翅片 |    |                  |
| 2  | 508mm(20 in.) |    |             |    |                  |
| 3  | 762mm(30 in.) |    |             |    |                  |

### PFR其它型号滤芯订购信息

| Pall 产品型号     |
|---------------|
| MCY1110PFRPH4 |
| MCY2230PFRPH4 |
| MCY3330PFRPH4 |
| MCY4440PFRPH4 |
| MCY4463PFRPH4 |
| SBF1PFRPH4    |
| SLK7001PFRP   |
| SLK7002PFRP   |

## 单克隆抗体生产中液体过滤器的选型

### Supor® EKV

#### ——缓冲液除菌过滤的首选

- ▶ Ultipleat超级打褶
- ▶ 充分的除菌过滤验证
- ▶ 双层PES膜材，上层0.65μm高度不对称PES膜
- ▶ 下层0.2μm对称PES膜
- ▶ 10<sup>7</sup>/cm<sup>2</sup> 缺陷型假单胞杆菌挑战，100%截留
- ▶ 水通量12L/min/100mbar
- ▶ 广泛的pH 兼容性

### Fluorodyne® EX EDF

#### ——中间产品的除菌过滤

- ▶ 10 in. UEDF过滤面积1.1m<sup>2</sup>，Ultipleat超级打褶，小核设计
- ▶ 上层0.2μm不对称PES膜，MachV不对称结构
- ▶ 下层 0.2μm PVDF膜材
- ▶ 10<sup>7</sup>/cm<sup>2</sup> 缺陷型假单胞杆菌挑战，100%截留
- ▶ 水通量11 L/min/100mbar
- ▶ 可干湿两态灭菌

### Fluorodyne® EX EDT

#### ——专用培养基支原体的过滤

- ▶ 10 in. UEDT膜过滤面积0.95m<sup>2</sup>，Ultipleat超级打褶，小核设计
- ▶ 上层 0.2μm不对称PES膜，MachV不对称结构
- ▶ 下层2 × 0.1μm PVDF
- ▶ 可直接过滤，不必使用0.2μm预过滤
- ▶ 对支原体的去除效率>10LRV
- ▶ 水通量2.7 L/min/100mbar
- ▶ 经过充分的验证
- ▶ 可干湿两态灭菌
- ▶ 尤其适用于难过滤的培养基

### Supor® UEAV

#### ——生物负载控制及常规缓冲液过滤

- ▶ MachV不对称结构，Ultipleat超级打褶，小核设计
- ▶ 0.2μm不对称PES膜材
- ▶ 经验证对缺陷型假单胞杆菌的去除>7LRV
- ▶ 水通量20 L/min/100mbar
- ▶ 广泛的pH兼容
- ▶ 可进行完整性测试
- ▶ 有验证文件

### Fluorodyne® II DFL

#### ——终产品除菌过滤的传统选择

- ▶ 过滤精度0.2μm，双层PVDF膜材
- ▶ 10<sup>7</sup>/cm<sup>2</sup> 缺陷型假单胞杆菌挑战，100%截留
- ▶ 安全性高
- ▶ 最低吸附
- ▶ 经过充分验证

## 颇尔过滤器设计三大特点及优势



MachV不对称膜结构

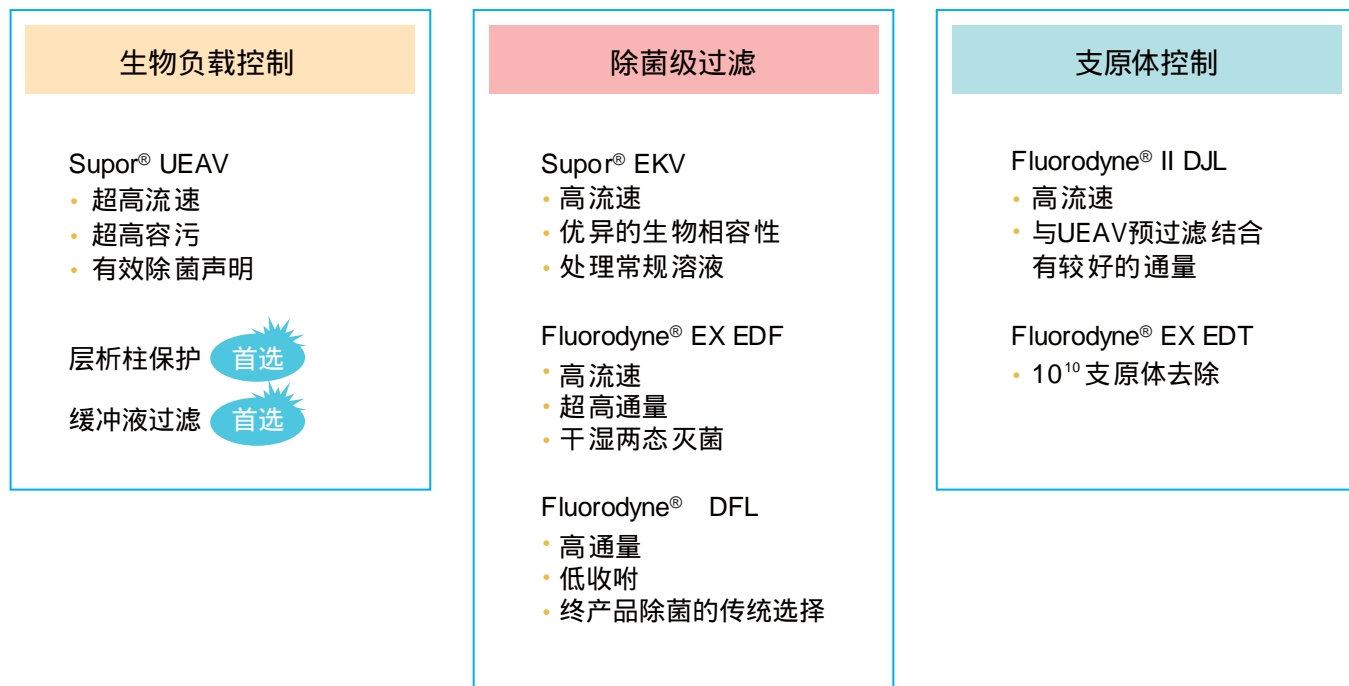


Ultipleat超级打褶



小核设计

## 微生物控制过滤器的定位与选择



## 订购信息

|                   | KM2 | KM5 | KA02 | KA1 | KA2 | KA3 | KA4 | AB1-4 | NP6-8 |
|-------------------|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-------|-------|
| Supor UEAV        | √   | √   | √    |     |     | √   |     | √     | √     |
| Supor EKV         | √   | √   | √    | √   | √   | √   |     | √     | √     |
| Fluorodyne II DFL |     | √   | √    | √   | √   | √   | √   | √     | √     |
| Fluorodyne EX EDF | √   | √   |      |     | √   |     |     | √     | √     |
| Fluorodyne EX EDT |     |     | √    |     |     |     |     | √     | √     |

KM2: 实验室用针筒式滤器，最小处理样品100ml

KM5: 小型囊式滤器，处理样品体积50ml至2L

KA02: 小型中式囊式滤器，处理样品体积2L至50L

KA1-4: 囊式滤器，处理体积30L至1000L

AB1-4: 常规滤芯，10in.至40in.

NP6-8: 一次性囊式滤器，内置AB滤芯

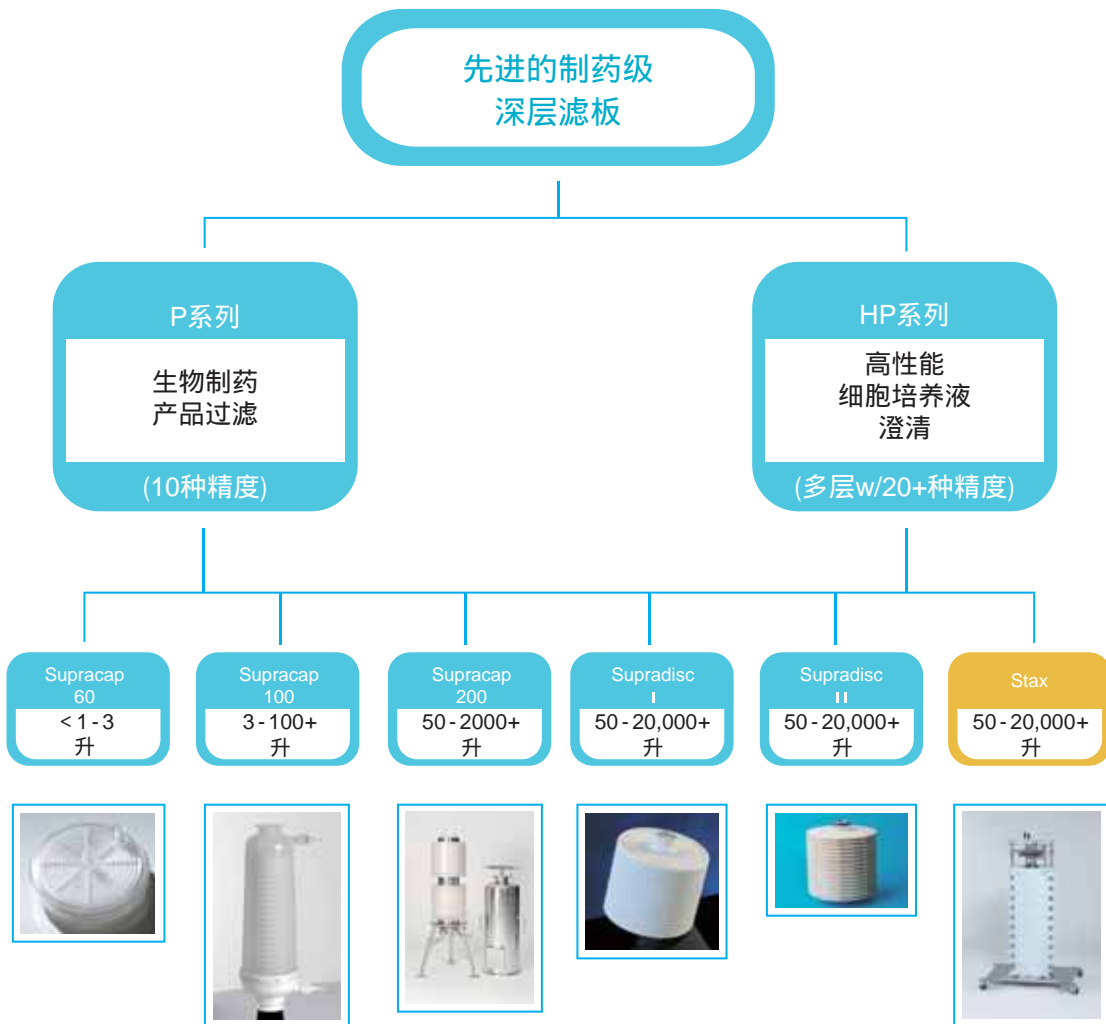
备注：具体产品选型和订购信息请直接联系颇尔公司当地销售。

# 深层过滤技术——细胞培养液的澄清

细胞培养液的澄清是单克隆抗体分离纯化的首要步骤，用简单的操作快速去除细胞和细胞碎片。吸附DNA和宿主细胞蛋白质是这个阶段过滤分离的主要目的。通常CHO培养的细胞培养液的细胞密度在 $2 \sim 7 \times 10^6/\text{ml}$ ，细胞存活率在25 ~ 98%，浊度在500 ~ 1000NTU。培养体积从数升，至2000L以上规模均可直接采用深层过滤技术进行澄清处理。如果培养体积较大可以选择离心和深层过滤结合的方式来处理料液。

颇尔公司的Seize深层过滤的滤板由硅藻土、珍珠岩和纤维素等混合而成，分为P系列，HP系列和Bio系列。

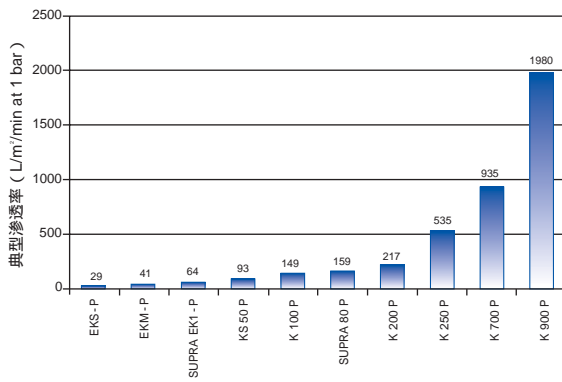
根据膜堆形式又分为 Supra disc I，Supra disc II 和 Stax 囊式滤器三种，可分别与不锈钢的滤壳或Stax不锈钢的底架整合一起使用。



## P 系列深层滤板

- ▶ 制药级
- ▶ 严格的原料和工艺控制
- ▶ 绝不使用回收材质做原料
- ▶ 严格的批间差异控制
- ▶ 覆盖各种滤板的《验证指南》

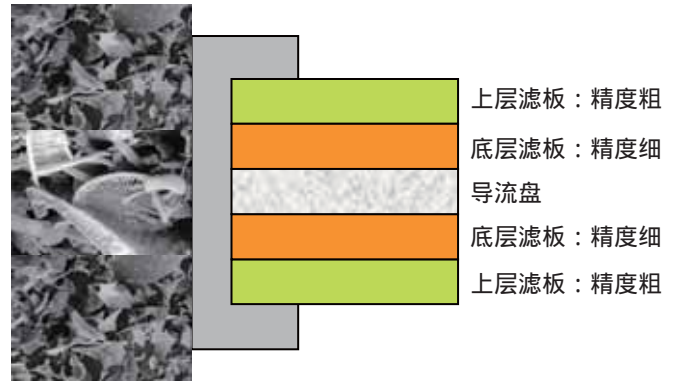
### 渗透率 - P系列



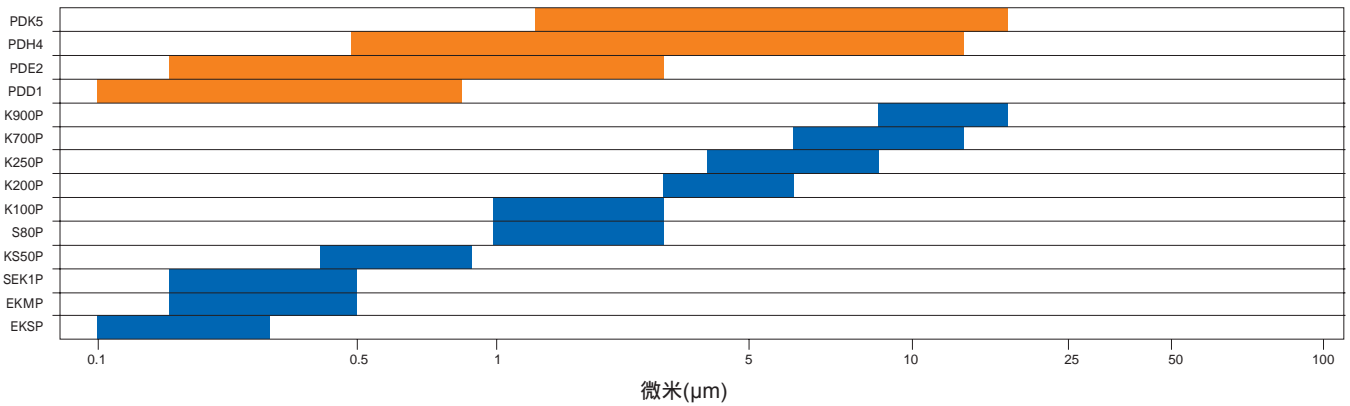
## HP 系列深层滤板

- ▶ 双层P级滤板组合
- ▶ 适合处理低存活率、高固液含量的细胞培养液
- ▶ 减少澄清处理工艺步骤
- ▶ 针对HP系列独立进行验证和发行《验证指南》

### HP系列深层滤板结构示意图



### P系列及HP系列深层滤板的精度选择





## 抗体细胞澄清最佳选择——STAX深层过滤系统

- ▶ 高处理量 (30 - 20,000L)
- ▶ 占地面积小 < 1 m<sup>2</sup> (< 10 ft<sup>2</sup>)
- ▶ 操作简易
- ▶ 线性放大
- ▶ 使用成本低

### 膜堆尺寸

Stax囊式膜堆(50~20,000+L)

|        |   |
|--------|---|
| 小型囊式膜堆 | 0.5m <sup>2</sup> (5.38 ft <sup>2</sup> )SL <sup>(1)</sup> EFA  |
|        | 0.25m <sup>2</sup> (2.70 ft <sup>2</sup> )DL <sup>(2)</sup> EFA |

|        |   |
|--------|---|
| 中型囊式膜堆 | 1.0m <sup>2</sup> (10.8 ft <sup>2</sup> )SL EFA |
|        | 0.5m <sup>2</sup> (5.38 ft <sup>2</sup> )DL EFA |

|        |   |
|--------|---|
| 大型囊式膜堆 | 2.0m <sup>2</sup> (21.5 ft <sup>2</sup> )SL EFA |
|        | 1.0m <sup>2</sup> (10.8 ft <sup>2</sup> )DL EFA |

\* EFA=有效过滤面积

(1)SL=单层Seitz深层滤板, 如P-系列

(2)DL=双层Seitz深层滤板, 如HP-系列



### 膜堆选型推荐

抗体细胞培养液澄清膜堆可选择两级P系列单层膜或HP系列复合膜,典型选择如下:

| 膜堆      | 型号            | 精度               | 典型处理能力                    | 过滤后浊度*  |
|---------|---------------|------------------|---------------------------|---------|
| P系列单层膜  | K700P+KS50P两级 | 第一级15μm,第二级0.5μm | 200 - 400L/m <sup>2</sup> | < 10NTU |
|         | K900P+K100P两级 | 第一级20μm,第二级1μm   | 200 - 400L/m <sup>2</sup> | < 10NTU |
| HP系列复合膜 | PDH4          | 上层15μm,下层0.5μm   | 200 - 400L/m <sup>2</sup> | < 10NTU |
|         | PDK5          | 上层20μm,下层1μm     | 200 - 400L/m <sup>2</sup> | < 10NTU |

\*过滤后浊度为经验值,因样品性质不同可能有差异,数据仅供参考。

## 订购信息

### Stax囊式膜堆单层滤板

| Pall产品型号 | SX                       |                 |                          | 4           |                          | SP         |
|----------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-------------|--------------------------|------------|
|          | <input type="checkbox"/> |                 | <input type="checkbox"/> |             | <input type="checkbox"/> |            |
|          | <u>编码</u>                | <u>公称高度</u>     | <u>编码</u>                | <u>介质等级</u> | <u>编码</u>                | <u>滤板数</u> |
|          | S                        | 58 mm (2.3in.)  | PEKS                     | EKSP        | 04                       | 4          |
|          | M                        | 81 mm (3.2in.)  | PEKM                     | EKMP        | 08                       | 8          |
|          | L                        | 129 mm (5.1in.) | PEK1                     | SEK1P       | 16                       | 16         |
|          |                          |                 | P050                     | KS50P       |                          |            |
|          |                          |                 | P100                     | K100P       |                          |            |
|          |                          |                 | P200                     | K200P       |                          |            |
|          |                          |                 | P250                     | K250P       |                          |            |
|          |                          |                 | P700                     | K700P       |                          |            |
|          |                          |                 | P900                     | K900P       |                          |            |
|          |                          |                 | P080                     | SUPRA 80P   |                          |            |

产品编号示例: SXSPEKS404SP

### Stax囊式膜堆双层滤板

| Pall产品型号 | SX                       |                 |                          | 4                         |                          | SP         |
|----------|--------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|------------|
|          | <input type="checkbox"/> |                 | <input type="checkbox"/> |                           | <input type="checkbox"/> |            |
|          | <u>编码</u>                | <u>公称高度</u>     | <u>编码</u>                | <u>介质等级<sup>(1)</sup></u> | <u>编码</u>                | <u>滤板数</u> |
|          | S                        | 58 mm (2.3in.)  | PDD1                     | PDD1                      | 04                       | 2          |
|          | M                        | 81 mm (3.2in.)  | PDE2                     | PDE2                      | 08                       | 4          |
|          | L                        | 129 mm (5.1in.) | PDH4                     | PDH4                      | 16                       | 8          |
|          |                          |                 | PDK5                     | PDK5                      |                          |            |

(1)其他P-系列介质组合也可用  
产品型号示例: SXLPDD1408SP

### Stax底盘

| Pall产品型号 | SX                       |                |  |
|----------|--------------------------|----------------|--|
|          | <input type="checkbox"/> |                |  |
|          | <u>编码</u>                | <u>描述</u>      |  |
|          | LSC02                    | 中试规模, 无脚轮      |  |
|          | LSC02W                   | 中试规模, 有脚轮      |  |
|          | PSC05P                   | 5层工艺规模<br>无脚轮  |  |
|          | PSC05W                   | 5层工艺规模<br>有脚轮  |  |
|          | PSC10P                   | 10层工艺规模<br>无脚轮 |  |
|          | PSC10W                   | 10层工艺规模<br>有脚轮 |  |

产品型号示例: SXPSC05P



# 切向流超滤技术

切向流超滤（TFF）技术是控制原液浓度和置换缓冲体系的有效手段。对单克隆抗体工艺而言，TFF技术的应用主要体现在以下方面：

- ▶ 流加式连续补料培养系统对细胞培养液的在线澄清过滤
- ▶ 细胞培养收获液的切向流方式澄清过滤
- ▶ 澄清收获液（或层析前后样品）的浓缩和缓冲液洗滤置换
- ▶ 制备高蛋白浓度原液

以上不同应用点的物料特性和工艺要求各有特点，需要合理选择与之对应的TFF模式并针对性地优化相关参数。颇尔公司可提供如下不同形式不同用途的TFF产品：Omega切向流膜包，Cadence单向超滤膜包，Microza中空纤维柱，Kleenpak囊式切向流微滤过滤器，及其配套的小试与中试系统。

## 颇尔公司全面的切向流技术



Omega T系列膜包



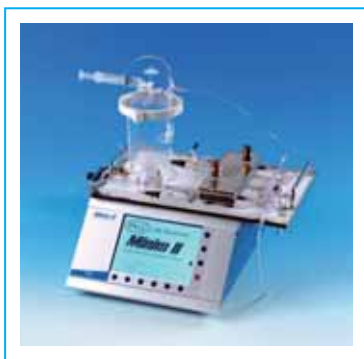
Cadence单向超滤膜包



Microza中空纤维柱



Kleenpak TFF囊式过滤器



Mini II实验室小型TFF系统



CM500中试TFF系统

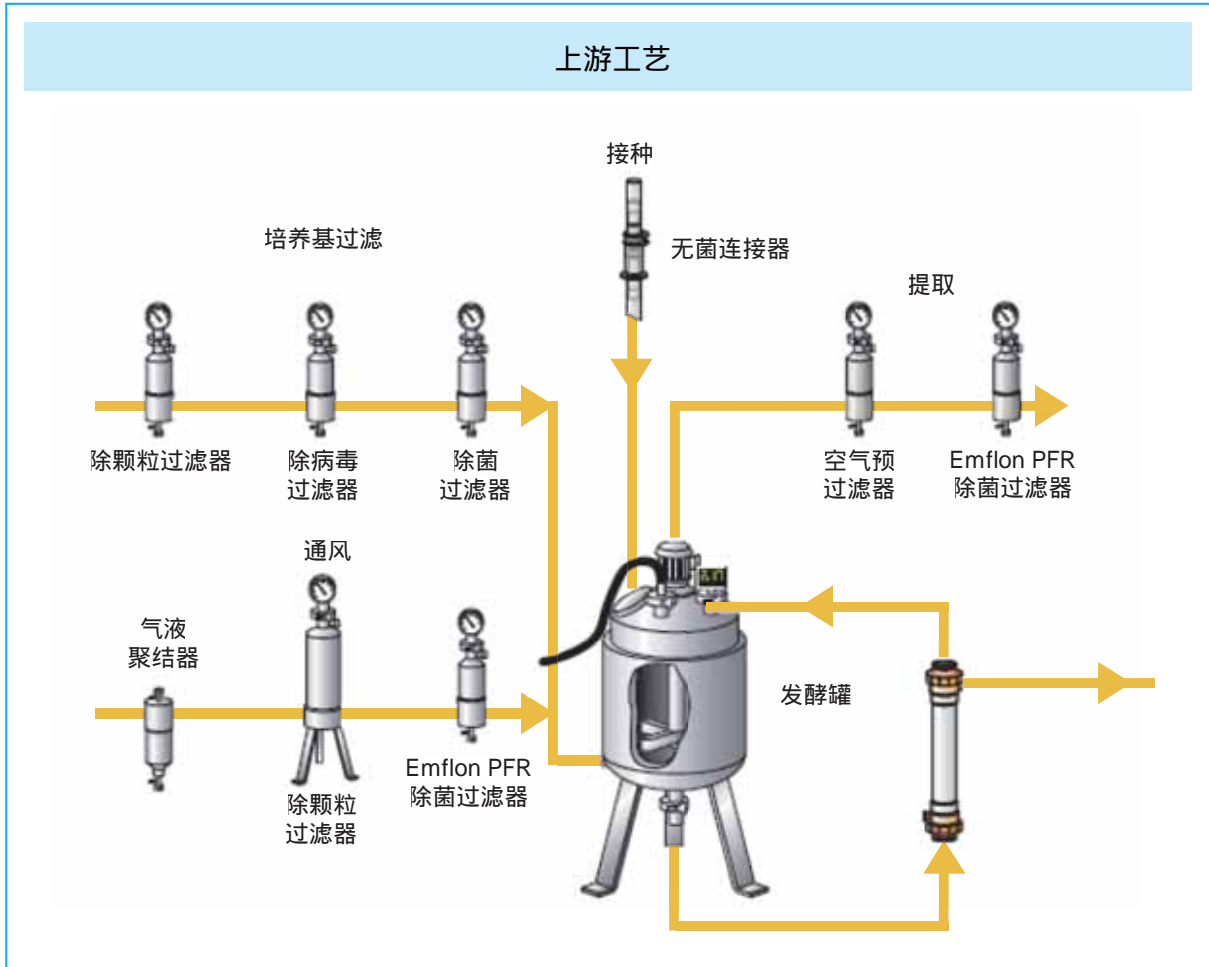


Cadence中试单向TFF系统



定制的生产规模TFF系统

## 细胞培养系统的中空纤维连续收获方案——Microza中空纤维柱



### Microza中空纤维膜柱

U系列Microza中空纤维微滤膜柱采用具有特殊强性的PVDF专利膜，适用于微滤的各项应用。有0.2 $\mu\text{m}$ （UM系列）和0.65 $\mu\text{m}$ （UJ系列）两种截留精度，尤其适用于细胞收获、灌注细胞培养、病毒载体生产以及微生物活性提取物的澄清等。

### 产品特性与参数

|      |                         |
|------|-------------------------|
| 材质   | PVDF                    |
| 精度   | 0.2, 0.65 $\mu\text{m}$ |
| 化学耐受 | 0.5N NaOH和200ppm NaOCl  |
| 蒸汽灭菌 | 30 × 60 分钟 at 125       |



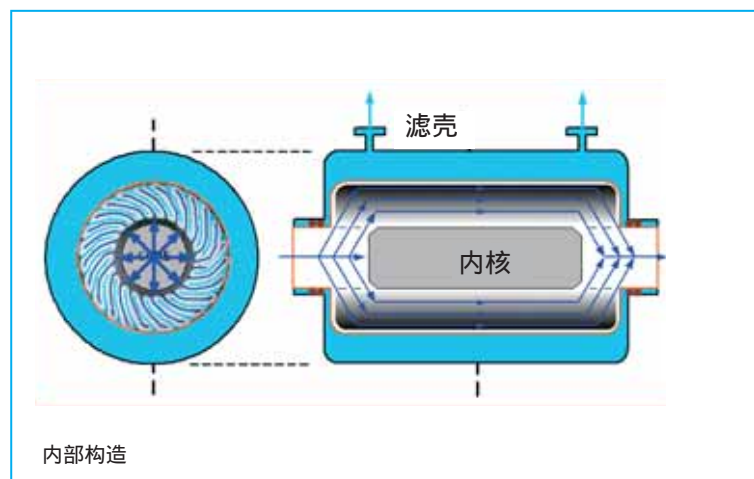
## 细胞培养液的切向流澄清——Kleenpak TFF囊式过滤器

对许多单克隆抗体平台而言，深层过滤（例如：Pall HP系列双层渐变精度滤板）是对细胞培养液进行澄清处理的首选，具有通量大、回收率高和浊度低的特点。

因细胞培养状态或单克隆抗体产品的个性差异，而致使常规滤板过滤出现：

- ▶ 因非特异吸附而导致的回收率降低
- ▶ 因细胞培养状况恶劣而导致的过滤通量大幅减少
- ▶ 因处理批量间性质剧烈差异而导致的同型滤板通用性下降

则可酌情考虑采用切向流形式进行澄清处理，建议首选Kleenpak囊式切向流微滤过滤器。



### 产品特性与参数

|      |   |
|------|---|
| 材质   | PES                                       |
| 精度   | 0.2, 0.45, 0.65 $\mu$ m                   |
| 化学耐受 | 2x 30 min 0.5 N NaOH and<br>200 ppm NaOCl |
| 蒸汽灭菌 | 3 x 30 min at 125                         |

### 应用实例

| 细胞类型   | CHO                 | 杂交瘤                 |
|--------|---------------------|---------------------|
| 细胞密度   | 8 x 10 <sup>6</sup> | 2 x 10 <sup>6</sup> |
| 细胞存活率  | 9%                  | 0%                  |
| 浓缩倍数   | 11 倍                | 18.7倍               |
| 过膜压力   | 0.19 - 0.26bar      | 0.25 - 0.34bar      |
| 平均滤速   | 25LMH               | 70LMH               |
| Mab回收率 | 98%                 | 103%                |

### 订购信息

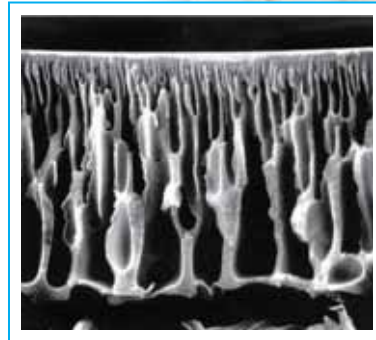
| 产品型号 | KT6PSM201HG                               | KT6PSM651HG                               |
|------|---|---|
| 膜材质  | PES(Supor)                                | PES(Supor)                                |
| 膜孔径  | 0.20 $\mu$ m                              | 0.65 $\mu$ m                              |
| 表面积  | 0.50 m <sup>2</sup> (5.4ft <sup>2</sup> ) | 0.50 m <sup>2</sup> (5.4ft <sup>2</sup> ) |
| 包装   | 1   | 1   |



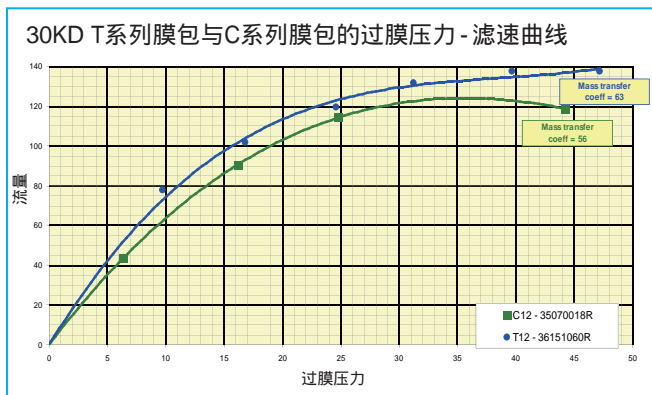
## 澄清收获液的浓缩和缓冲液洗滤置换——T系列膜包

常规工艺的澄清收获液会直接进入层析柱进行分离纯化。而对表达量较低的产品，或对首步层析非亲和方式的工艺而言，将面临上样体积大，或上样样品pH、盐度不符合最佳上样条件等问题。

Mab分子量约为150KD，采用30KD 或50KD Omega超滤膜包能实现高回收率的快速浓缩和缓冲液洗滤置换（同时也能去除培养基中的营养成分和小分子杂质）。



高通量超滤膜皮层构造



### 产品特性与参数

|        |  |
|--------|--|
| 材质     | mPES (改性聚醚砜)   |
| 精度     | 0.65, 1, 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100, 300, 500, 1000KD |
| 化学耐受   | 1 N NaOH, 400 ppm NaOCl                              |
| 建议切向流速 | 5-8L/min/m <sup>2</sup>                              |
| 操作温度   | -5~50  |

### 应用实例

1. 某Mab产品，批量700L。澄清收获液pH=7.2，电导15~20 ms/cm。阳离子交换为第一步。

工艺1：采用注射用水稀释和醋酸调整pH=5.5，电导< 8ms/cm。

工艺2：采用超滤，以pH=5.5，电导< 8ms/cm醋酸缓冲液洗滤置换。

工艺点参数：

- ▶ 阳离子交换：柱体积CV=10L，上样流速=300cm/h (90L/h)
- ▶ 稀释法：电导率稀释至< 8ms/cm，醋酸调整pH=5.5，体积增至2.5倍（1800L）。
- ▶ Omega 30KD超滤：面积=5m<sup>2</sup>，平均滤速> 80LMH，体积浓缩因子VCF=10，体积洗滤因子VDF=5

|        | 耗时        | 阳离子交换 (上样) | 工艺效率对比 |
|--------|-----------|------------|--------|
| 工艺1:   | 体积=1800L  | 工艺时间=20h   | ~21h   |
| 稀释调整pH | 工艺时间=1h   |            |        |
| 工艺2:   | 体积=70L    | 工艺时间=1h    | ~ 3.5h |
| 超滤浓缩洗滤 | 工艺时间=2.5h |            |        |

采用超滤方式进行缓冲液置换，较之传统的稀释法而言，工艺效率提高5倍。

2. 表达量~0.5g/L某Mab产品，批量700L。

工艺1: 滤板澄清后的培养液，直接上ProteinA层析柱

工艺2: 滤板澄清后的培养液，超滤浓缩10倍，再上ProteinA层析柱

工艺点参数：

- ▶ ProteinA 层析：柱体积CV=10L，上样流速=120cm/h (35L/h)
- ▶ Omega 50KD超滤：面积=5m<sup>2</sup>，平均滤速>100LMH，体积浓缩因子VCF=10

|     | Omega 30KD 超滤浓缩/洗滤 | ProteinA 层析 (上样) | 工艺效率对比 |
|-----|--------------------|------------------|--------|
| 工艺1 | 无                  | 工艺时间=20h         | ~20h   |
| 工艺2 | 工艺时间=1.5h          | 工艺时间=2h          | < 3.5h |

对初始表达量较低的Mab工艺，引入超滤浓缩和洗滤操作可提高5倍效率。

案例显示，在规模1000L左右的Mab工艺前段，引入5m<sup>2</sup>小型超滤系统对培养液进行浓缩洗滤处理，在提升工艺效率的同时，亦能大幅降低长耗时工艺过程的染菌和产品降解风险，减少层析过程管理的设备人员投入。

注：颇尔公司最新推出Delta再生纤维素T-系列膜包，详情请咨询颇尔公司当地销售工程师。

## 制备高蛋白浓度原液——Cadence单向超滤系统

随着单克隆抗体表达水平的不断提高，在工艺步骤之间或最后的灌装制剂之前，都有可能需要对料液或半成品进行浓缩，达到较高的浓度。传统的切向流超滤浓缩工艺有了革新的系统形式——Cadence™单向超滤系统。

Cadence单向超滤系统是对传统切向流技术的巨大突破，使物料无需再循环以直接流过的方式得到浓缩。它的主要工作原理是利用阶段性流路将系列的多个膜包进行串联，利用细长的流道设计及进料端和回流端的流速比例的控制，使物料达到快速浓缩的效果。



### 特点和优势

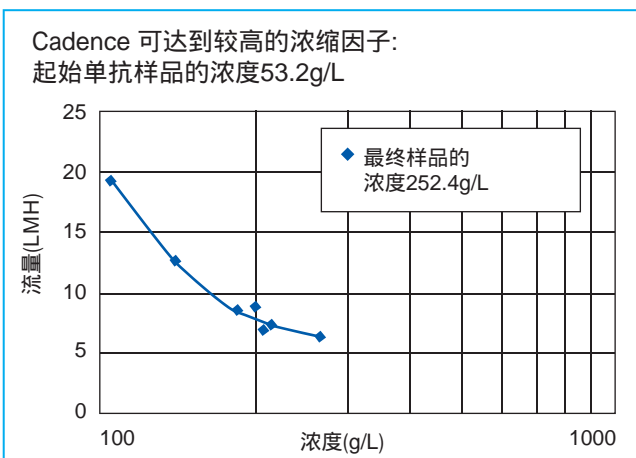
- ▶ 更充分的产品回收能力，极低的系统残留体积和单向流通道，提高产品回收率
- ▶ 更强的浓缩性能，让终产品达到更高的体积浓缩因子
- ▶ 更低的剪切，单向超滤一过性的流体特性令产品在系统中的停留时间极短，从而最大限度消除了工艺过程产品的剪切损伤或变性聚集
- ▶ 可以作为其他工艺步骤的衔接环节，优化整体工艺，减小工艺过程中的储液罐的体积
- ▶ 系统可以设计为一次性使用的形式

### 主要应用

- ▶ 工艺过程中降低操作体积
- ▶ 层析柱前后的工艺流体的准备（浓缩，脱盐）
- ▶ 制备高浓度制剂
- ▶ 处理脆弱的生物分子

### 订购信息

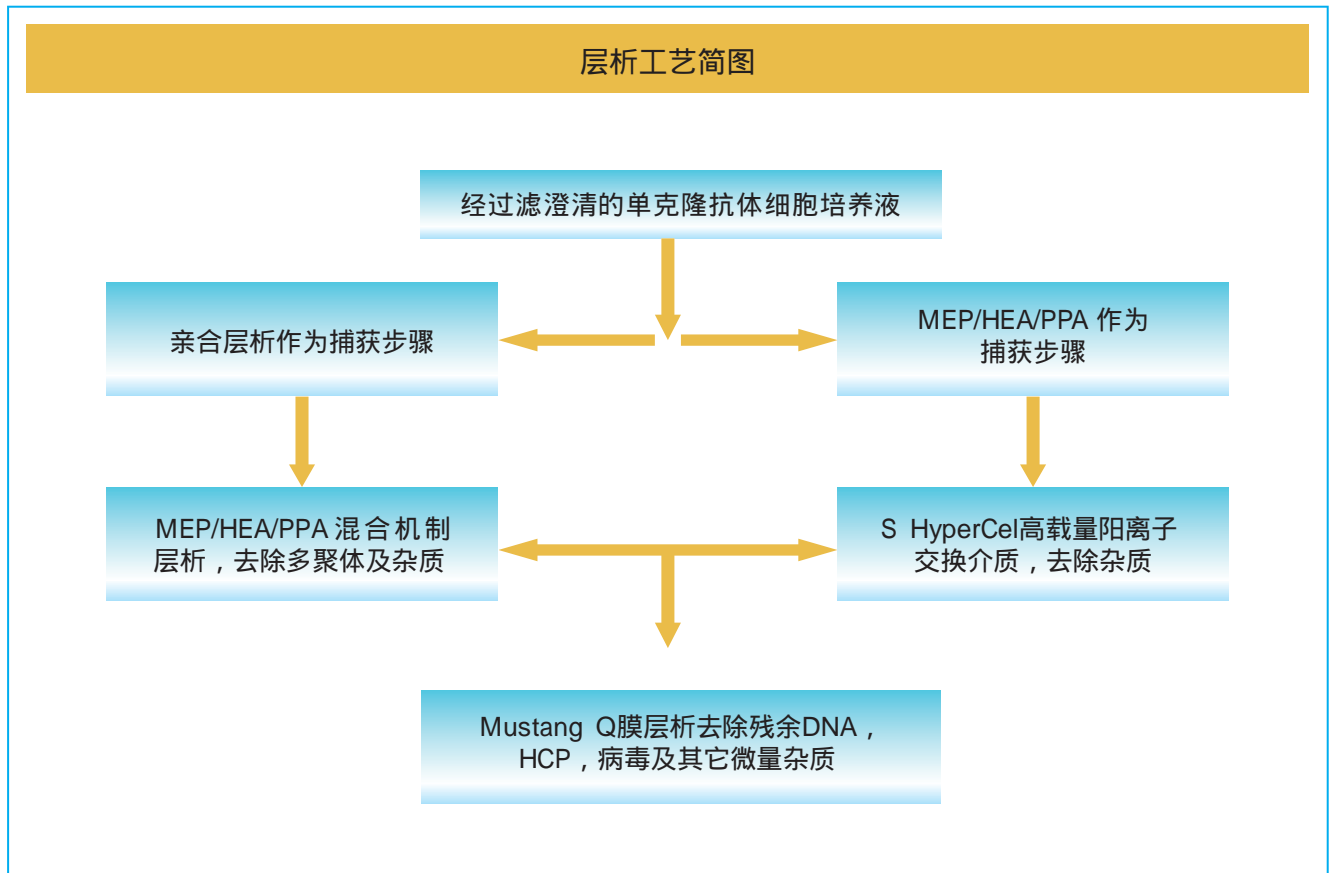
| 产品型号           | Cadence 组件 | Delta 10 KD 膜面积(m <sup>2</sup> ) |
|----------------|------------|----------------------------------|
| CD 010 T010713 | T01        | 0.12                             |
| CD 010 T010815 | T01        | 0.14                             |
| CD 010 T010918 | T01        | 0.17                             |
| CD 010 T020713 | T02        | 0.24                             |
| CD 010 T020815 | T02        | 0.28                             |
| CD 010 T020918 | T02        | 0.33                             |
| CD 010 T120713 | T12        | 1.3                              |
| CD 010 T120815 | T12        | 1.5                              |
| CD 010 T120918 | T12        | 1.8                              |



# 层析技术

目前，治疗用单克隆抗体大部分使用亲和层析作为第一步纯化的首选，纯度通常可以达到90%以上，之后结合去除二聚体及微量杂质的层析步骤，进一步精细纯化，即可达到单克隆抗体药用要求的纯度（常用的纯化平台见下图）。其中作为亲和层析的连接步骤，要达到去除二聚体和残余 DNA 以及 HCP 的目的，混合机制层析 MEP 或 HEA HyperCel 是首选，之后如果需进一步去除残余DNA等微量杂质，可采用膜层析流穿的方法来满足最终产品的质量要求。

由于亲和层析填料Protein A的成本较高，随着单克隆抗体培养体积和细胞表达量的不断扩大，第一步若采用Protein A进行单克隆抗体纯化，则会极大增高药物成本，因此成为单克隆抗体药物产业化的瓶颈。混合机制层析能特异性吸附抗体分子，经济节约，在欧美单克隆抗体平台的建立中逐步成为 Protein A 亲和层析的替代方法，单一步 MEP HyperCel 的纯化步骤在回收率上可以达到90%，纯度上可以达到80%，完全可以和亲和层析的结果媲美，同时成本可以降低至少一半。之后，可以根据产品的杂质检测结果，结合阳离子交换如 S HyperCel 或 Mustang Q 膜层析，使最终产品达到质量要求。





## 混合机制层析在单克隆抗体工艺中的应用

在单克隆抗体纯化平台研究实例中用MEP及HEA HyperCel进行了纯化工艺线路的摸索，结果显示：

- ▶ 利用优化的层析条件混合层析连接在亲和层析之后，二聚体的含量可以直接降至0.5%以下

- ▶ 在不用亲和层析填料的情况下，混合机制层析经过条件优化同样可以有效纯化单克隆抗体
- ▶ HCP在亲和与混合层析步骤结合或混合层析步骤与离子交换步骤结合后均可以降至100ppm以下

使用最佳条件获得的载量,产量以及HCP/多聚体清除的纯化工艺结果

| 捕获阶段          | MEP HyperCel 填料 | HEA HyperCel 填料 | Protein A 琼脂糖   |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| DBC(mg/mL 填料) | 26              | 15              | 40 - 60         |
| 洗脱得率(%)       | 92              | 92              | 85              |
| HCP(ppm)      | 2300            | 730             | 400             |
| 多聚体(%)        | < 0.5           | < 0.5           | 1.10            |
|               |                 |                 |                 |
| 第二步           | S HyperCel 填料   | MEP HyperCel 填料 | HEA HyperCel 填料 |
| DBC(mg/mL 填料) | 115             | 24              | 11              |
| 洗脱得率(%)       | 78              | 83              | 82              |
| HCP(ppm)      | 58              | 55              | < 10            |
| 多聚体(%)        | < 0.5           | < 0.5           | < 0.5           |

MEP，HEA和PPA HyperCel是三种不同类型的混合机制填料，它们在刚性纤维素的基架上偶联了不同的活性基团，利用不同强度的疏水作用和电荷作用，对不同性质的蛋白质达到有效分离的效果。调节缓冲液的pH和盐浓度可以对层析条件进行有效的优化，达到物质间特异分离的效果。  
(摘自Pall 技术海报10-3920)

### 主要应用

- ▶ 直接捕获多种不同类型、亚型和种属的多抗与单抗
- ▶ 酶和重组蛋白
- ▶ 重组抗体片段的捕获
- ▶ 从多聚体中分离单抗单体
- ▶ 低盐浓缩物中蛋白的直接捕获

### 订购信息

| 规格                            | HEA HyperCel          | PPA HyperCel          | MEP HyperCel          |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 5 mL                          | 20250-012             | 20260-015             | 12035-069             |
| 25 mL                         | 20250-026             | 20260-025             | 12035-010             |
| 100 mL                        | 20250-033             | 20260-030             | 12035-028             |
| 1 L                           | 20250-041             | 20260-040             | 12035-036             |
| 5 L                           | 20250-042             | 20260-045             | 12035-040             |
| 10 L                          | 20250-056             | 20260-052             | 12035-044             |
| 1 mL PRC预装柱<br>5mm ID x 50mm  | PRC05 X 050-HEAHCEL01 | PRC05 X 050-PPAHCEL01 | PRC05 X 050-MEPHCEL01 |
| 5 mL PRC预装柱<br>8mm ID x 100mm | PRC08 X 100-HEAHCEL01 | PRC08 X 100-PPAHCEL01 | PRC08 X 100-MEPHCEL01 |

## S HyperCel 阳离子交换层析填料

作为微量杂质去除的主要步骤，阳离子交换层析通常是被普遍采用的。随着单克隆抗体产品表达量的不断提高，对填料本身的动态载量也有了更高的要求。例如颇尔公司的S HyperCel以刚性纤维素结构偶联高密度的离子交换基团，在1000cm/h线性流速下动态载量可以超过150mg/ml。

### S HyperCel的优势

- ▶ 与众不同的蛋白选择性和盐敏感度：具有独特的钢珠结构和离子电荷密度，比传统的以及新一代的离子交换剂具有更高的盐敏感度和蛋白选择性。
- ▶ 高动态载量，提高工艺产量：更小体积，更低缓冲液需求量，更高操作效率。

### S HyperCel 的主要特性

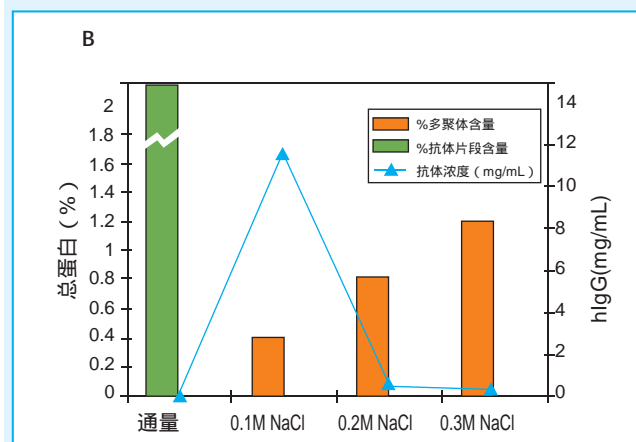
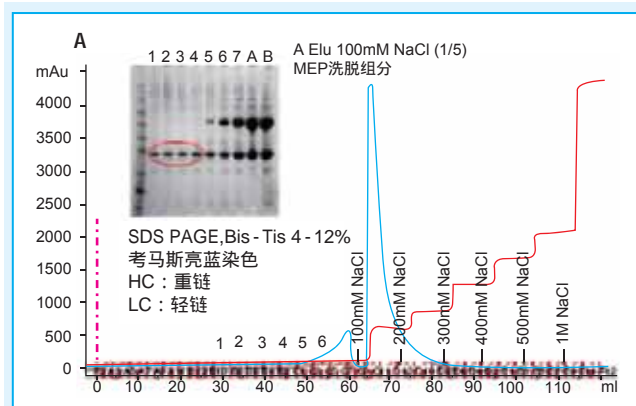
|        | Q HyperCel         | S HyperCel         |
|--------|--------------------|--------------------|
| 粒径     | 60-90 $\mu$ m      | 60-90 $\mu$ m      |
| 离子基团   | 99-138 $\mu$ eq/mL | 99-138 $\mu$ eq/mL |
| 动态结合载量 | 160-198mg/mL       | 160-198mg/mL       |
| 工作压力   | 1.2 bar(17psi)     | 1.2 bar(17psi)     |
| 工作 pH  |                    | 1-13               |
| 清洗 pH  |                    | 1-14               |
| 建议清洗条件 |                    | 0.5-1M NaOH        |

### 应用实例

以下为S HyperCel作为单克隆抗体纯化的第二步进一步去除微量杂质的实例。数据显示S HyperCel对实际样品的动态载量可以超过90mg/ml，回收率超过90%，同时HCP和多聚体也有不同程度的降低。

#### 两步纯化后HCP多聚体含量及回收率

|                | CCCS  | MEP HyperCel | S HyperCel |
|----------------|-------|--------------|------------|
| 停留时间(min.)     |       | 4            | 2          |
| DBC(mg/mL)     |       | ~30          | ~90        |
| 产品(%)          |       | ~60          | > 90       |
| HCP(ng/mg IgG) | 26230 | 300-400      | 45-65      |
| 多聚体(%)         | 2.2   | 0.5-0.8      | 0.3-0.4    |
| 片段(%)          | 1.3   | 3            | 0          |



图A显示了在盐梯度下的洗脱行为和SDS-PAGE的分析结果；图B显示了用HPLC分析的不同盐梯度洗脱下来的单抗体，多聚体和片段的结果，可以看到对此单克隆抗体而言在0.1M NaCl的缓冲液中洗脱下来的目标分子纯度最高（摘自Pall海报09-2896）。

### 订购信息

| 产品型号               | 规格                              |
|--------------------|---------------------------------|
| 20195-013          | 5 mL                            |
| 20195-025          | 25 mL                           |
| 20195-037          | 100 mL                          |
| 20195-049          | 1 L                             |
| 20195-051          | 5 L                             |
| 20195-063          | 10 L                            |
| PRC05 X 050SHCEL01 | 1 mL PRC 预装柱,<br>5mm ID x 50mm  |
| PRC08 X 100SHCEL01 | 5 mL PRC 预装柱,<br>8mm ID x 100mm |

## 有效去除残余DNA和宿主细胞蛋白——Mustang Q 膜层析技术

传统用于层析柱装填的填料孔径大小在1000Å左右，大分子物质主要依靠扩散流的方式接触填料的表面配基，如果扩散不及时而介质孔径较小，就可能使目标分子无法快速直接地接触到填料内部的配基，从而造成目标分子的流穿和高流速下动态载量不高的现象。

Mustang膜为聚醚砜（PES）材质，膜孔为0.8μm标称孔径，表层覆以一层不可逆的交胶聚合物——高密度共价交联季铵基团（Q）。Mustang膜的放式膜孔结构避免了填料的扩散局限性，可以使生物分子通过流体作用直接传送到各个结合位点。这意味着在一系列广泛的流速范围和分子大小范围内，都可实现高动态结合载量，并形成陡峭的洗脱峰形。该性能是在采用高流速捕获或除去大分子时，膜层析柱与传统填装的层析柱相比的最显著优势。

### 特点和优势

- ▶ 结合效率高：Mustang Q XT 层析囊式过滤器在低压降时显示出高载量以及高流速，这使得带电荷的生物分子一次过柱就能被结合
- ▶ 快速：高流速允许在不到一个班次的工作时间内处理大量样品。Mustang Q XT 5000层析囊式过滤器常规运行的流速是10MV/min(50L/min)，使用膜层析后的工艺时间比传统的填料层析加快30至50倍
- ▶ 可放大性和灵活性：全系列规格的层析囊式过滤器可满足生物制药领域各种体积和性能的需求，包括从工艺开发到最大规模的生产等各个阶段。层析囊式过滤器可一次性使用，也可清洗后重复使用
- ▶ 再现性好：层析囊式过滤器的生产制造采用 Six Sigma 统计处理控制系统，以确保工艺可再现，且与说明书相符，并具备稳定的性能
- ▶ 使用方便：简单易用的层析囊式过滤器不再需要装柱说明。如果产品为一次性使用，甚至不存在清洗、清洗验证以及交叉污染等问题
- ▶ 成本低：与需要有效填充和清洗方案的传统层析柱相比，膜层析囊式过滤器操作成本低，资金投入少
- ▶ 缓冲液用量少：装置小巧，缓冲液用量少，但仍具备了高效的去除污染物性能

### 主要应用

- ▶ DNA、病毒、宿主细胞蛋白以及内毒素等污染物的去除
- ▶ 质粒、病毒、蛋白等的捕获以及核苷酸的纯化
- ▶ 对层析柱具有保护作用，可增强后续各层析步骤的选择性



## 应用实例

以下数据展示了Mustang Q在单克隆抗体纯化中去除DNA和HCP的效果，在保证IgG的回收率96%左右的基础上，DNA可以有有效的降低2个log左右，HCP的含量也有明显的减少。

| 批次 | IgG回收率 % | DNA               |               |           | HCP               |               |           |
|----|----------|-------------------|---------------|-----------|-------------------|---------------|-----------|
|    |          | 含量 (pg/mg of IgG) | 去除因子          | Log       | 含量 (ng/mg of IgG) | 去除因子          | Log       |
|    |          | Mustang Q膜使用前     | Mustang Q膜使用后 |           | Mustang Q膜使用前     | Mustang Q膜使用后 |           |
| 1  | 95       | 663               | 1.2           | 2.7       | 6.0               | 1.9           | 0.5       |
| 2  | 99       | 426               | 1.2           | 2.6       | 6.0               | 2.9           | 0.3       |
| 3  | 99       | 29                | 0.8           | 1.5       | 9.0               | 4.0           | 0.3       |
| 4  | 95       | 513               | 1.3           | 2.6       | 8.0               | 4.1           | 0.3       |
| 5  | 97       | 61                | 2.1           | 1.5       | 2.0               | 2.9           | 0.0       |
| 6  | 98       | 148               | 0.7           | 2.3       | 2.0               | 1.2           | 0.2       |
| 7  | 101      | 46                | 1.1           | 1.6       | 9.0               | 2.6           | 0.5       |
| 8  | 98       | 807               | 1.1           | 2.8       | 6.0               | 1.6           | 0.5       |
| 9  | 94       | 377               | 2.2           | 2.6       | 9.0               | 3.6           | 0.4       |
| 10 | 85       | 2619              | 2.7           | 3.0       | 7.0               | 4.9           | 0.3       |
|    | 96 ± 4   | DNA               |               | 2.3 ± 0.6 | HCP               |               | 0.3 ± 0.2 |

另一个实例显示了Mustang Q作为层析保护柱在单克隆抗体除病毒上的优异性。法国一家生物制药公司，目前正在研制一种CHO细胞表达的免疫调节剂（临床II期）。在工艺过程中涉及到对病毒的去除。原始的工艺中虽有多步层析，但不能稳定去除病毒；改进后纯化工艺的第一步使用Mustang Q对污染物进行捕获，取得了很好的结果：25%的污染物可以通过这一步骤去除；同时对3种病毒MVM，MLV和ReO3的去除效果进行了缩小规模的验证，滴度降分别都超过4个Log；整个工艺对病毒的去除效率普遍提高了7-11个Log，这也主要归功于Mustang的使用对下游层析柱起到了很好的保护作用。（摘自Pall 技术文献USD2599）

## 订购信息

### Mustang Q XT膜层析囊式过滤器

| 产品型号          | 产品描述   | 包装    |
|---------------|--|-------|
| XT5000MSTGQP1 | Mustang Q XT5000, Q阴离子交换, 5L膜体积, 用于临床产品制备                            | 1/pkg |
| XT140MSTGQP05 | Mustang Q XT140, Q阴离子交换, 140mL膜体积, 用于中试规模的工艺开发                       | 1/pkg |
| XT5MSTGQPM6   | Mustang Q XT5, Q阴离子交换, 5mL膜体积, 用于小型工艺的开发; 层析囊式过滤器入口和出口都有M6内接头、连接器和配管 | 1/pkg |
| XT5MSTGJKT    | Mustang XT5夹套, 在50mL/min流速运行层析工作站时, 入口压力超过5barg(75psi)情况下使用          | 1/pkg |

### Mustang Q XT 5000支架

| 产品型号       | 产品描述 | 包装    |
|------------|------|-------|
| XT5000B100 | 底座   | 1/pkg |
| XT5000T100 | 顶部支架 | 1/pkg |
| XT5000H100 | 手柄   | 1/pkg |

# 除病毒过滤技术

哺乳动物细胞培养的产品通常都有潜在的内源和外源的病毒污染，对污染的控制在于对细胞系的检测与控制，对整个生产过程的控制，同时十分重要的是在生产工艺中要有至少两步互补的有效去除病毒的步骤。对有效步骤的选择中简单的物理纳滤是通常采用的手段之一。

## 保障抗体病毒安全的重要技术 ——病毒纳米 ( DV20/UDV20 ) 过滤

Ultipor VF DV20 除病毒过滤器是尺寸去除过滤，用于去除蛋白质料液中的细小病毒，过滤法是被广泛认可的直接去除病毒方法，可将其轻松设置为专门的除病毒步骤之一。

实验室特征鉴定，临床应用的安全性认证，以及临床实验均证明，采用DV20过滤之后蛋白质生物活性及分子完整性得到很好的保持，是层析法（包括膜层析）、低pH孵育等方法之外最常采用的一种除病毒方法。



颇尔全自动病毒过滤系统

### Ultipor VF DV20对病毒的截留率

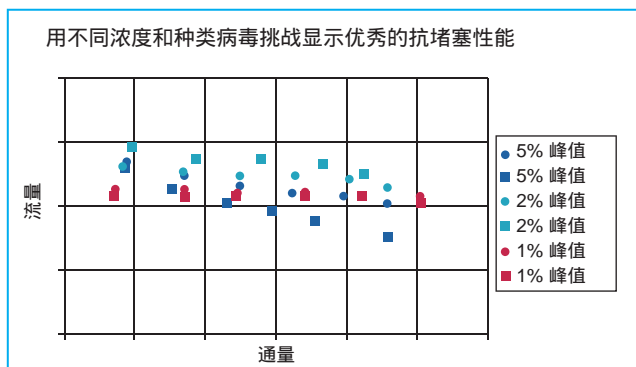
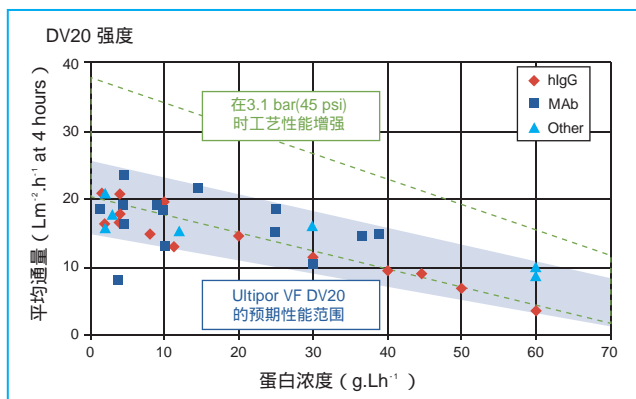
| 病毒    | 尺寸          |   |             | Ultipor <sup>®</sup> VF<br>UDV20 |
|-------|-------------|---|-------------|----------------------------------|
| Para3 | 150 - 300nm |   |             |                                  |
| PRV   | 150 - 300nm |   |             |                                  |
| HSV   | 120 - 220nm | 大 | > 6 - 7 log |                                  |
| MuLV  | 80 - 110nm  |   |             |                                  |
| Reo3  | 60 - 80nm   |   |             |                                  |
| BVDV  | 40 - 70nm   | 中 | > 5 - 7 log |                                  |
| SV40  | 45nm        |   |             |                                  |
| MMV   | 18 - 24nm   |   |             |                                  |
| PPV   | 18 - 24nm   | 小 | 4 - 6 log   |                                  |

## DV20/UDV20除病毒过滤器

### 特点和优势

- ▶ 病毒去除属筛分机理，与病毒对理化处理的抗性无关
- ▶ 双层PVDF膜，超低吸附
- ▶ 1m<sup>2</sup>/10in.超大膜面积，并新推出2m<sup>2</sup>/10in.
- ▶ 高回收率，回收率>98%
- ▶ 高通量，稳定的滤速，滤速衰减小，大大降低在滤速衰减过程中病毒穿透的风险
- ▶ DV20 用不同浓度的单克隆抗体样品挑战，流速稳定，衰减程度较低，具高度工艺稳定性
- ▶ 简易的成比例缩放，便于流程验证
- ▶ 对细小病毒>4Log滴度降，对中等及大病毒>6Log滴度降
- ▶ 可在线完整性检测，并与病毒去除效率相关联
- ▶ 可在线SIP，利于工艺设计的全封闭方案
- ▶ 性价比高，降低客户COGS(每克蛋白的成本数据)

Ultipor DV20 可以处理不同浓度的样品，即使在一定的高浓度下也能达到较高通量。



Ultipor VF UDV20过滤器典型的细小病毒截留率

| 产品类型   | LRV   |       |       |
|--------|-------|-------|-------|
|        | PPV   | MMV   | B19   |
| mAb 1  | 6.3   | -     | -     |
| mAb 2  | -     | 6.2   | -     |
| mAb 3  | -     | > 5.8 | -     |
| mAb 4  | -     | 5.1   | -     |
| mAb 5  | > 5.8 | -     | -     |
| mAb 6  | > 5.0 | -     | -     |
| mAb 7  | 4.2   | -     | -     |
| hlgG 1 | > 4.8 | -     | -     |
| hlgG 2 | -     | -     | > 5.0 |
| hlgG 3 | > 6.6 | -     | -     |

### 订购信息

| 产品型号         | 过滤器形式               | 标称过滤面积                |
|--------------|---------------------|-----------------------|
| 10MCFDV20    | Minidisc囊式          | 0.00096m <sup>2</sup> |
| FTKDV20047   | 装于FTK200夹持器内的47mm膜片 | 0.0011m <sup>2</sup>  |
| CLM05DV20P1G | Novasip™囊式          | 0.07m <sup>2</sup>    |
| AB1DV207PH4  | 10 in.普通打褶          | 1m <sup>2</sup>       |
| AB1UDV207PH4 | 10 in.超级打褶          | 2m <sup>2</sup>       |

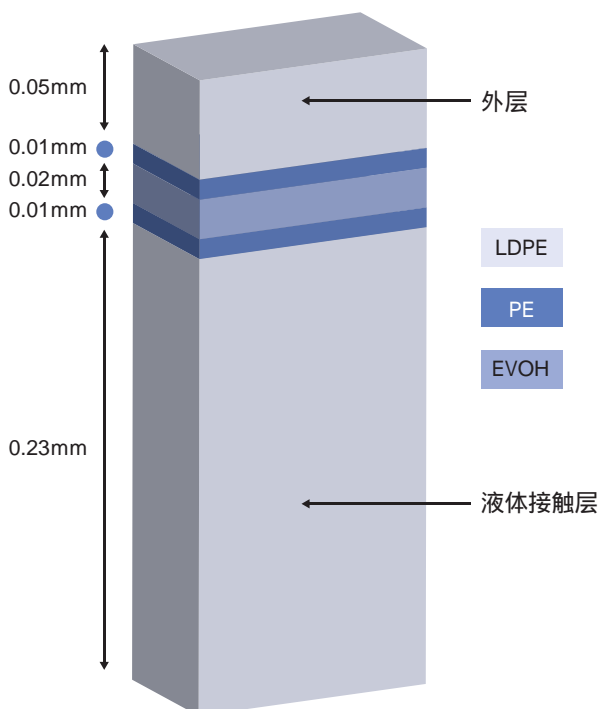
# 一次性技术在单克隆抗体生产中的应用

治疗用抗体的表达一般采用大规模悬浮动物细胞培养，常用的细胞系为CHO和NSO。抗体细胞培养对防止污染有严格的规定，所有的清洗步骤都须经过认证以确保其有效性。在整个细胞发酵过程中培养基的储存、无菌转运、种子细胞的接种、取样分析、抗体收获等步骤都可以使用新抛弃型生物反应器和细胞培养基储存袋及其相关联的无菌连接技术，从而能使整个抗体生产更加简便快捷。

## 高标准、高质量的生产制造

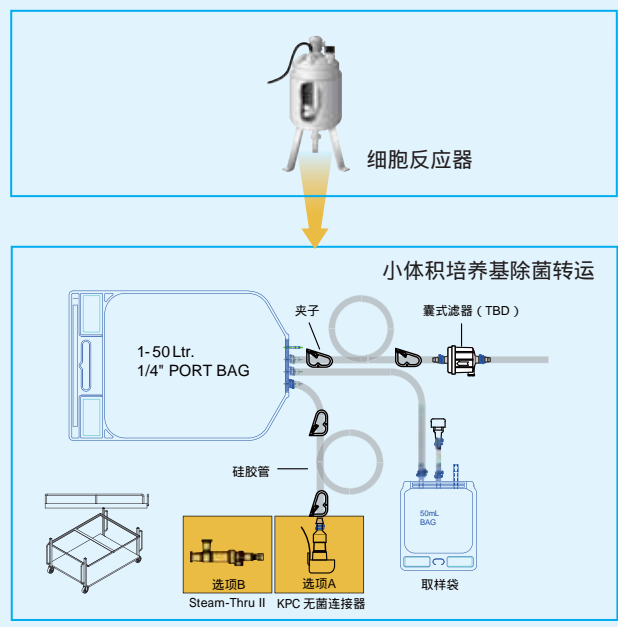
Allegro生物容器拥有最先进的膜结构。采用共挤压技术制成，内层和外层采用低密度聚乙烯材料，中间层为隔绝层。这种简单结构具有超强的隔绝特性，让透过性降到最低。对N<sub>2</sub>、O<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>有良好的阻隔性能。不会因为O<sub>2</sub>和CO<sub>2</sub>以及水蒸汽的进入而改变溶液的pH值、电导和浓度等，从而可以使培养基和抗体产品更加稳定。

## Allegro 膜的结构图解

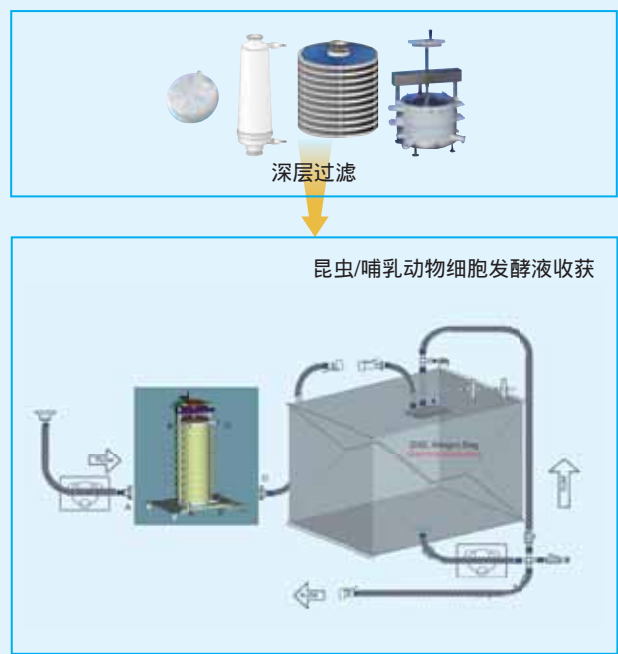


## 一次性技术在单克隆抗体生产工艺各环节中的应用

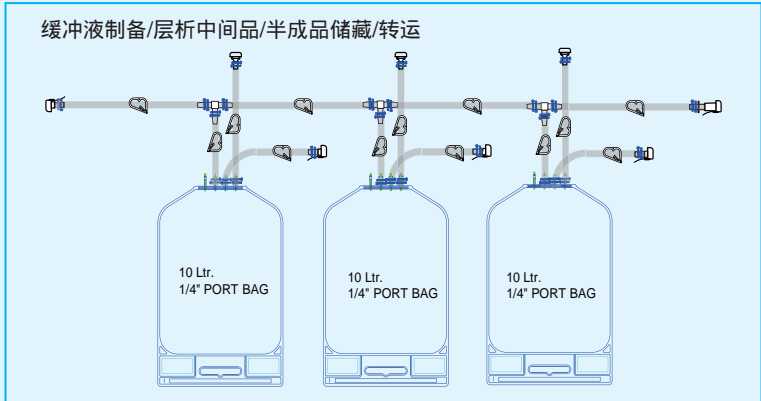
### 第一步：上游细胞培养



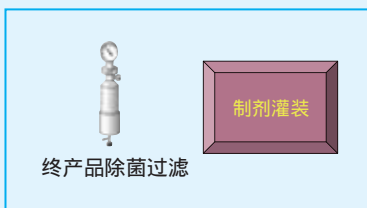
### 第二步：细胞培养液收获和澄清



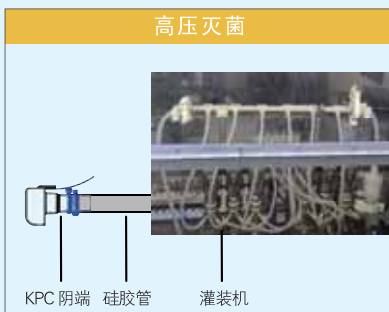
### 第三步：下游分离纯化



### 第四步：终产品制剂灌装

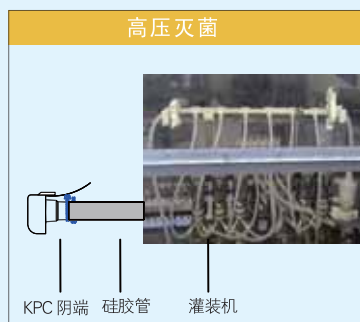
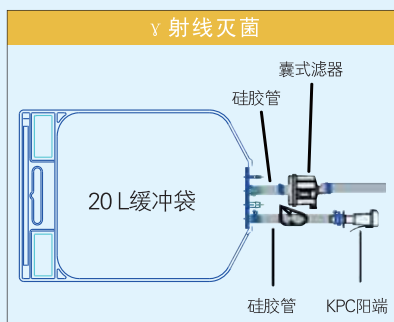


#### 制剂灌装无菌保障解决方案 A



- Kleenpak无菌连接器是颇尔公司力推的一款新型无菌连接器，可以绝对保护灌装系统灭菌后流路管道的无菌性，亦可在非洁净环境下实现无菌连接。
- 操作非常简单，15秒即可完成对接。
- Kleenpak无菌连接器可提供一套完整的验证资料。
- 此方案适用于缓冲罐体积较小但允许高压灭菌的灌装无菌连接。

#### 制剂灌装无菌保障解决方案 B



- 一次性生物容器可免除清洗和清洗验证，体积残留微小，清晰透明，可直观容器内产品状况，使用非常便捷。
- “一次性生物容器+抛弃式囊式过滤器+Kleenpak无菌连接器”的整体解决方案，可替代传统的不锈钢系统，灵活高效，提高工艺经济性和制剂产率。



## Allegro 2D/3D生物容器

Allegro生物容器100%经过泄漏检测，预先经过伽玛辐照灭菌，材质完全符合USP VI标准，即开即用，避免了反应器日常清洗、灭菌和验证等操作，还可以通过Kleenpak无菌连接器实现全封闭的系统对培养基和抗体产品进行转运；同时，提供完整的验证支持文件，符合GMP的生产要求。

经过特殊设计可靠灵活的Pall Allegro 2D/3D生物容器可用于生物制品工艺应用中。整合了生物容器的一次性系统经证明是其他设备经济的替代设备，可替代使用玻璃容器、不锈钢和硬塑料容器。这些一次性系统广泛用于生物制药行业上游、下游和制剂灌装工艺。

一次性生物容器在培养基的制备、发酵取样和抗体纯化步骤中产品存放，储存，转移等(如下图)方面具有无可比拟的优势：预先消毒，即开即用、根据要求，灵活组装、无需繁琐清洗消毒步骤.....



## Kleenpak™ HT无菌连接器 - KPC

抛弃式Kleenpak无菌连接器适用于两个独立流体路径的干式连接，同时能维持两者的无菌完整性。连接器由阴端和阳端两部分组成，每端都由一层可抽拉的透气薄膜保护，该层透气薄膜既可保护端口，又可维持无菌流体路径的无菌状态。广泛应用于抗体细胞发酵中种子罐与大体积发酵罐的连接进行接种，或者细胞培养过程中的取样，一次性反应器内插入检测探头等。



## Kleenpak™ HT无菌断开器 - KPD

Kleenpak无菌断开器为软管装置的断开提供了一种既简便又安全的全新方式，且适用于任意工作环境。该断开器既可用于一次性管道系统，也可用于混合管道系统。它能保证流体管道在断开前后都保持无菌状态。Kleenpak无菌断开器是无菌工艺中一次性技术的一大创新与改革。它适用于工艺的各个阶段，尤其是上游工艺和制剂灌装环节，因为在这些环节，使用便捷度和无菌保障都是非常关键的因素。



## 特点和优势

- ▶ 可在自然环境下进行连接/断开操作，而不影响液体流路的无菌状态
- ▶ 无需大型设备
- ▶ 数秒内完成连接/断开操作
- ▶ 连接/断开操作简便——即使在狭小空间内亦无妨碍
- ▶ 可高压灭菌或 射线灭菌
- ▶ 启用后即可实现无菌连接/断开
- ▶ 锁扣装置防止错误拆卸

## 主要应用

- ▶ 发酵种子转移到发酵罐或生物反应器后管路连接/断开
- ▶ 取样后的连接/断开
- ▶ 小型无菌设备与大型无菌设备（例如：生物反应器）的连接/断开
- ▶ 非无菌环境下处理散装物料时的连接断开
- ▶ 储罐与灌装线的连接/断开
- ▶ 与一次性系统的连接/断开

## 订购信息

### Kleenpak无菌连接器

| 产品型号       | 描述                         | 数量        |
|------------|----------------------------|-----------|
| KPCHT02F6  | 13 mm(1/2 in.)软管接口的阴端连接器   | 25个/盒，双层袋 |
| KPCHT02M6  | 13 mm(1/2 in.)软管接口的阳端连接器   | 25个/盒，双层袋 |
| KPCHT02F7  | 6 mm(1/4 in.)软管接口的阴端连接器    | 25个/盒，双层袋 |
| KPCHT02M7  | 6 mm(1/4 in.)软管接口的阳端连接器    | 25个/盒，双层袋 |
| KPCHT02F10 | 9.6 mm(3/8 in.)软管接口的阴端连接器  | 25个/盒，双层袋 |
| KPCHT02M10 | 9.6 mm(3/8 in.)软管接口的阳端连接器  | 25个/盒，双层袋 |
| KPCHT02F11 | 15.8 mm(5/8 in.)软管接口的阴端连接器 | 25个/盒，双层袋 |
| KPCHT02M11 | 15.8 mm(5/8 in.)软管接口的阳端连接器 | 25个/盒，双层袋 |
| KPCAID01A  | 组装配件                       | 1个/盒      |

注意：该产品并非以无菌形式销售。为了实现无菌连接，每个连接器尺寸必须与封闭的一次性装置相匹配，且该装置已完成无菌工艺验证。

### Kleenpak无菌断开器

| 产品型号      | 描述            | 数量        |
|-----------|---------------|-----------|
| KPD011FEC | 阴端保护端盖        | 10个/盒，双层袋 |
| KPD01HB6  | Kleenpak无菌断开器 | 25个/盒，双层袋 |

# 颇尔中国生命科学技术研究中心

颇尔公司为全球客户提供过滤工艺验证服务已逾三十多年。为国内外企及国企出口产品提供验证咨询及验证服务联络已有十年以上经验。从2008年开始，中国生命科学技术研究中心正式在国内为客户提供本地全套验证服务。在两年之中，分别和国家药监局认证中心、药审中心、培训中心以及多家地方药监局进行技术交流和检查员培训，并以行业代表及专家的身份参与新版GMP的讨论和指南的修编。截至目前为止，我们已经为70多家国内客户提交了验证报告，总共包括100多个产品，400多项试验。每一个客户反馈及部分客户回访的结果统计表明，我们提供的验证服务，客户满意率达到100%。



## 中国首家能够提供完整的过滤验证服务的机构

### 验证服务

- ▶ 工艺特定的过滤器验证
- ▶ 过滤器兼容性评估
- ▶ 细菌生存性/冲洗试验
- ▶ 细菌或噬菌体截留研究
- ▶ 工艺分离微生物挑战
- ▶ 溶出物研究
- ▶ 析出物/迁移物分析
- ▶ 内毒素和颗粒测试

### 培训

- ▶ 专家设计和主导的课程
  - ▶ 在客户本地或颇尔公司专门场所举办
- 主题包括：
- 无菌过滤
  - 过滤器完整性测试
  - 层析填料装填和处理
  - 切向流过滤优化
  - 一次性系统及验证

### 技术支持与咨询

- ▶ 审查前工艺回顾
- ▶ 新工艺开发
- ▶ 工艺优选
- ▶ 设备选型
- ▶ 新产品开发
- ▶ 研究合作
- ▶ 故障处理（短寿命过滤器或层析污染、污染物分析、过滤器完整性测试等）

### 仪器服务

- ▶ 仪器确认服务
- ▶ 维修服务
- ▶ 预防性维护
- ▶ 校准服务
- ▶ 仪器培训课程
- ▶ 技术支持服务
- ▶ 服务合同
- ▶ 配件
- ▶ 文件
- ▶ 仪器升级

## 颇尔中国生命科学技术研究中心的专业优势



- ▶ 中国首家能够提供完整的过滤验证服务的机构
- ▶ 所有验证服务符合美国、欧洲、中国等地严格的法律法规要求
- ▶ 通过Lloyd's (劳氏美国公司)的ISO9001质量管理体系验证，具完善的全球高水平质量管理
- ▶ 高素质专业团队，经过颇尔全球全面专业的培训
- ▶ 验证实验室的设备完全参照颇尔全球技术总部验证实验室的标准配置
- ▶ 严格的标准化操作规范与流程，遵循颇尔全球技术总部验证实验规范
- ▶ 全球授权共享数据库，确保技术人员在全球范围内保持快捷有效的沟通交流
- ▶ 与国内外制药工业和法规管理机构密切的联系，我们的目标是帮助客户一次性通过过滤工艺验证的法规批准
- ▶ 丰富的验证经验，颇尔公司拥有逾三十多年的过滤工艺验证服务经验，我们国内提供的验证服务，客户满意率达到100%



Life Sciences

颇尔中国生命科学

上海  
地址：上海市张江高科技园区上科  
路88号 (201210)  
电话：(021) 5191 5656  
传真：(021) 5191 5984

北京  
地址：北京市经济技术开发区宏达  
南路12号 (100176)  
电话：(010) 8722 5588  
传真：(010) 6780 2238

广州  
地址：广州市滨江中路308号海运大  
厦16层K座 (510220)  
电话：(020) 8410 2211  
传真：(020) 8410 2033

长春  
地址：长春市亚泰大街6789号万晟  
商务花园2号楼1207室 (130021)  
电话：(0431) 8860 2233  
传真：(0431) 8860 2233

成都  
电话：(028) 8620 3737  
传真：(028) 8620 3717

石家庄  
电话：(0311) 8399 5931  
传真：(0311) 8399 5931

请浏览我们的网站: [www.pall.com/biopharm](http://www.pall.com/biopharm)

请发邮至我们的邮箱: [Biopharm\\_China@ap.pall.com](mailto:Biopharm_China@ap.pall.com)