



生命科学前沿及应用生物技术



工业生物技术——下游 收获与纯化

Downstream Industrial Biotechnology:
Recovery and Purification

〔美〕M. C. 弗利金杰 主编
陈 薇 主译



科学出版社

生命科学前沿及应用生物技术

工业生物技术——下游 收获与纯化

**Downstream Industrial Biotechnology:
Recovery and Purification**

〔美〕M. C. 弗利金杰 主编
陈 薇 主译

科学出版社

北 京

图字：01-2015-1196 号

内 容 简 介

生物技术、新材料和先进工程方法相关的基础理论的最新技术持续被转化、应用于生物工艺之中，以比其他大多数行业更快的速度将新产品推向市场。工业规模生物技术和新的制造方法一直是专业内的主要研究领域，并使得医药，环境监测和修复，消费品、食品生产，农业和林业等产业发生了革命性进步。为了满足最终产品的需求，上游工艺由完整活细胞或最终产物合成所需生物分子。通过逆向工作，细胞或酶被设计为可以产生精确的、具有生物学活性或临床疗效的产品。

工业生物技术下游阶段的工作为从上游工艺中得到的含有细胞碎片、培养物、生物分子污染的培养物中回收、分离和纯化微生物产品，最终生产出生物药及疫苗等产品。

本书是生物制造、生化工程、生物制药设备设计、生物化学、工业微生物、基因表达技术和细胞培养技术、上游工业生物技术等相关专业的研究生和高年级本科生课程的理想教材。对于行业专业人士和图书馆来说，也是值得高度推荐的资源。

Copyright © 2013 by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved. This translation published under license. Authorized translation from the English language edition, entitled *Downstream Industrial Biotechnology: Recovery and Purification*, ISBN 978-1-118-13124-4, by Michael C. Flickinger, Published by John Wiley & Sons. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyrights holder.

图书在版编目（CIP）数据

工业生物技术. 下游. 收获与纯化 / (美) M. C. 弗利金杰 (Michael C. Flickinger) 主编; 陈薇主译. —北京: 科学出版社, 2019.3

(生命科学前沿及应用生物技术)

书名原文: Downstream Industrial Biotechnology: Recovery and Purification
ISBN 978-7-03-048330-0

I. ①工… II. ①M… ②陈… III. ①生物工程—医学工程 IV. ①R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 109462 号

责任编辑: 岳漫宇 高璐佳 / 责任校对: 王晓茜 严 娜 孙婷婷

责任印制: 吴兆东 / 封面设计: 刘新新

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京虎彩文化传播有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019 年 3 月第 一 版 开本: 889×1194 1/16

2019 年 3 月第一次印刷 印张: 40 1/2

字数: 1 498 000

定价: 280.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《工业生物技术——下游》译者名单

主 译 陈 薇

参与译校人员 (按姓氏音序排列)

艾现伟	安国红	白 燕	常希龙	陈 忱	陈俊良
陈玉玺	程立均	董 磊	董 婷	房 婷	韩国华
侯利华	胡晓娟	贾国栋	江 波	姜 杨	李建民
李剑凤	梁振东	刘 娟	刘安琪	刘升波	刘盛海
秦文武	宋洪英	孙 波	孙丽霞	王 晗	王 辉
王 乐	王 丽	王 炜	王 钰	王桂江	王家希
王克波	王庆民	魏敬双	温际富	吴诗坡	邢婷婷
徐俊杰	姚少华	于长明	于学玲	张 乐	张 哲
张金龙	张世超	张守雨	章 晟	赵俊伟	周 新
朱 蕾	邹 莹				

译者序

工业生物技术致力于使突飞猛进的生命科学基础研究落到实地,转化为产品和服务以满足社会的需要,是人类模拟生物体系实现自身发展需求的高级自然过程。以生物催化、生物转化为核心的工业生物技术被认为是继医学生物技术、农业生物技术之后全球生物技术发展的“第三次浪潮”,并为前两者的继续发展提供了更加强劲的动力。

在此背景下,美国的 WILEY 出版社将该社备受赞誉的《生物加工技术百科全书》和《细胞技术百科全书》进行了修订、更新、扩增,编撰而成更加全面的七卷本《工业生物技术百科全书》,于 2010 年出版。随后, WILEY 出版社又从该百科全书中选出最核心内容精编而成《工业生物技术——上游》(Upstream Industrial Biotechnology)和《工业生物技术——下游》(Downstream Industrial Biotechnology),并于 2013 年出版。该丛书共三卷,其中“上游”两卷,共 82 章,涵盖工业生物技术上游相关的工程细胞生长与基因表达系统,培养基,细胞系和工艺开发,反应器设计,过程传感与控制、分析及上游 cGMP 操作等内容;“下游”一卷,共 49 章,涵盖了细胞分离、蛋白质捕获、纯化相关的工艺开发、设备、过程分析、cGMP 操作及法规依从性等内容。该丛书可作为工业生物技术研究人员、从业人员的百科全书式的案头参考书,也可作为相关院校研究生和高年级本科生的理想教材,同时对生命科学其他研究领域的研究者也具有很大的参考价值。

购得此书后,一经阅读,顿感释卷不能,收获良多,非常想推荐给国内生物技术从业人员,遂委托科学出版社联系 WILEY 出版社,并在获取版权的第一时间组织开展翻译工作。参与该书翻译的译者们来自国内知名的科研机构 and 生物医药企业,多年从事一线研究、开发和生产工作,积累了丰富的理论和实践经验。在繁忙的工作之余,他们花费了大量的时间和精力投入到本书的翻译和校对之中。在此,我仅向所有参加译校工作的同志表示衷心的感谢!并感谢科学出版社的编辑同志在翻译组织、书稿校对、排印出版等方面的大量工作,保证了书稿的质量和及时的出版。

本书体量大、专业性强,对译者的学术和翻译水平提出了很高的要求。中译本在内容上忠实于原著,力求专业、准确、流畅,但由于知识水平的限制,翻译过程中难免存在错漏或不妥之处,敬请各位专家和读者不吝批评指正,我们将对此表示衷心的感谢!

陈 薇

2018 年 9 月于北京

原 书 前 言

《工业生物技术——下游：收获与纯化》一书是从《工业生物技术百科全书》全七卷中精选出具有深度的文章，按主题分类组织，并以字母顺序排列编撰而成的专著。可供生物制药、生物工艺和生物制剂领域的科学家、工程师和专业管理人员阅读。复杂生物分子的生产工艺开发包括迅速解决一些科学性、合规性和技术性问题，用以支持中试、临床前和临床开发，技术转让和生产启动。各科研、生产机构都会依据过去积累的工艺知识开发新工艺。这些工艺知识的积累对加快将使用重组 DNA 技术和活细菌、活细胞、转基因植物或转基因哺乳动物生产的产品投向市场（并减少所需财力）起着很大的作用。但是，当我们需要一个全新的上游平台或下游操作单元时，可以快速提供深层次的工业相关背景知识的书籍并不多。《工业生物技术——下游：收获与纯化》作为一本前瞻性的案头参考书恰恰填补了这一空白。本书囊括了工业主题专家（SME）和学院学者提供与撰写的相关生物学、蛋白质纯化和工程学文献及大量的工艺案例，可以帮助高年级生物制药专业学生和从业人士迅速获取具有深度的专业知识，包括如何设计能够被授权用于生产的酶、生物药物中间体、人和兽用生物技术药物或疫苗的工艺以及设施等。来自世界各地的多位工业专家为本书撰稿，您可以从中获取领域内的综合知识，并通过对其灵活运用，节约重组的蛋白质、生物分子和高性价比的生物制品投向市场的时间和成本，惠及全球数百万患者。

Michael C. Flickinger教授

翻译：陈 薇

贡 献 者

Muhammad Aasim, Downstream Bioprocessing Laboratory, School of Engineering and Science, Jacobs University, Bremen, Germany

Oscar Aguilar, Centro de Biotecnología Tecnológico de Monterrey, Monterrey, México

Mattias Ahnfelt, GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, Sweden

Hazel Aranha, GAEA Resources Inc., Northport, New York, USA

Claude Artois, University of Surrey, Guildford, Surrey, United Kingdom; SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgium

Hans Axelsson, Alfa Laval AB, Tumba, Sweden

Diana C.S. Azevedo, Federal University of Ceará, Fortaleza-CE, Brazil

H.S.C. Barbosa, Center of Chemistry, University of Minho, Campus de Gualtar, Braga, Portugal

Sonja Berensmeier, Technische Universität München, Institute of Biochemical Engineering, Garching, Germany

Joseph Bertolini, CSL Bioplasma, Broadmeadows, Victoria, Australia

Darcy Birse, Fast Trak Biopharma Services, GE Healthcare, Piscataway, New Jersey, USA

Eggert Brekkan, GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, Sweden

Phil J. Bremer, University of Otago, Dunedin, New Zealand

Kurt Brorson, Office of Biotech Products, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA

Kurt Brorson, Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration

Thierry Burnouf, Human Protein Process Sciences, Lille, France

Trent Carrier, Invitrogen, part of Life Technologies, Grand Island, New York, USA

David Clark, Centocor R&D, Spring House, Pennsylvania, USA

Efrem Curcio, University of Calabria, Arcavacata di Rende (CS), Italy

Jean Didelez, University of Surrey, Guildford, Surrey, United Kingdom; SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgium

Gianluca Di Profio, Institute on Membrane Technology (ITM-CNR), c/o University of Calabria, Arcavacata di Rende (CS), Italy; University of Calabria, Arcavacata di Rende (CS), Italy

Dennis Dobie, Fluor Daniel, Marlton, New Jersey, USA

Ed Domanico, Tri-Clover, Valencia, California, USA

Enrico Drioli, Institute on Membrane Technology ITM-CNR, At University of Calabria, Rende, Italy

Zhiwu Fang, Amgen Inc., Systems Informatics, Thousand Oaks, California, USA

Patrick Florent, University of Surrey, Guildford, Surrey, United Kingdom; SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgium

Matthias Franzreb, Karlsruhe Institute of Technology, Institute for Functional Interfaces, Eggenstein-Leopoldshafen, Germany

Pete Gagnon, Validated Biosystems, San Clemente, California, USA

F.A.P. Garcia, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

Tom Gervais, Centocor R&D Spring House, Pennsylvania, USA

Iraj Ghazi, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

Siddhartha Ghose, Aston University, Birmingham, United Kingdom

Guy Godeau, University of Surrey, Guildford, Surrey, United Kingdom; SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgium

Susanne Gräslund, Structural Genomics Consortium, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Tingyue Gu, Ohio University, Athens, Ohio, USA

Martin Hammarström, Structural Genomics Consortium, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Richard Hassett, Invitrogen, part of Life Technologies, Grand Island, New York, USA

Eva Heldin, GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, Sweden

Nathaniel G. Hentz, PhD, North Carolina State University, Golden LEAF Biomanufacturing Training and Education Center, Raleigh, North Carolina, USA

Birgit Hickstein, Clausthal University of Technology, Institute of Chemical Process Engineering, Clausthal-Zellerfeld, Germany

Timothy John Hobley, Technical University of Denmark, Systems of Biology, Lyngby, Denmark

Tony Hunt, Advanced Minerals Corporation, Santa Barbara, California, USA

Omkar Joshi, Bayer HealthCare LLC, Berkeley, California, USA

Varsha S. Joshi, Chemical Engineering Department, Indian Institute of Technology Delhi, Hauz Khas, New Delhi, India

Adalberto Pessoa Jr., School of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, Brazil

Amaro G. Barreto Jr., Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brazil

Ivanildo J. Silva Jr., Federal University of Ceará, Fortaleza-CE, Brazil

Beth H. Junker, Bioprocess R&D Merck Research Laboratories, Rahway, New Jersey, USA

Manohar Kalyanpur, Consultant, Bioseparations & Pharmaceutical Validation, Plaisir, France

Ingo Kampen, Technische Universität, Institute for Particle Technology, Braunschweig, Germany

Mansoor A. Khan, Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration

Alexandros Koulouris, Intelligen Europe, Thermi, Greece

Maria-Regina Kula, Heinrich Heine University Düsseldorf, Jülich, Germany

Ingo Kampen Arno Kwade, Technische Universität, Institute for Particle Technology, Braunschweig, Germany

Per Kårsnäs, Institute of Biology and Chemical Engineering, Mälardalens högskola, Eskilstuna, Sweden

Marcelo Fernández Lahore, Downstream Bioprocessing Laboratory, School of Engineering and Science, Jacobs University, Bremen, Germany

Philippe Lam, Pharmaceutical Development Genentech, Inc., South San Francisco, California, USA

Chung Lim Law, The University of Nottingham, Malaysia Campus, Selangor, Malaysia

Jinsong Liu, Product Development, Abraxis BioScience, Melrose Park, Illinois, USA

Scott Lute, Office of Biotech Products, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA

Pérola O. Magalhães, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

Robert Z. Maigetter, Centocor R&D, Spring House, Pennsylvania, USA

J.C. Marcos, Center of Chemistry, University of Minho, Campus de Gualtar, Braga, Portugal

Joseph McGuire, Oregon State University, Corvallis, Oregon, USA

George Miesegaes, Office of Biotech Products, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA

Jamie Moore, Pharmaceutical Development Genentech, Inc., South San Francisco, California, USA

Manuel Mota, IBB, Centro de Eng. Biológica, University of Minho, Portugal

Arun S. Mujumdar, National University of Singapore, Singapore

P.T. Noble, Fluor Daniel GmbH, Wiesbaden, Germany

Jeffery N. Odum, CPIP Biotech Sector Lead & Director of Operations Integrated Project Services

Jeffery Odum, IPS, Morrisville (RTP), North Carolina, USA

Victor Papavasileiou, Intelligen Europe, Leiden, The Netherlands

Jun T. Park, Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration

Steve Peppers, Invitrogen, part of Life Technologies, Grand Island, New York, USA

Demetri Petrides, Intelligen, Inc., Scotch Plains, New Jersey, USA

Urs Alexander Peuker, TU Bergakademie Freiberg, Institute for Mechanical Process Engineering and Mineral Processing, Freiberg, Germany

John Pieracci, Biogen Idec, San Diego, California, USA

Tom Piombino, Integrated Project Services, Inc., Lafayette Hill, Pennsylvania, USA

Tina Pitarresi, Fast Trak Biopharma Services, GE Healthcare, Piscataway, New Jersey, USA

Mirjana Radosevich, Human Protein Process Sciences, Lille, France

Anurag S. Rathore, Chemical Engineering Department, Indian Institute of Technology Delhi, Hauz Khas, New Delhi, India

Erik K. Read, Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration

James J. Reilly, Laureate Pharma, Inc., Princeton, New Jersey, USA

Robert van Reis, Genentech, Inc., South San Francisco, California, USA

Craig Robinson, GE Healthcare, Westborough, Massachusetts, USA

Carl A. Rockburne, The Rockburne Group, Atlanta, Georgia, USA

Gustav Rodrigo, GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, Sweden

Cesar C. Santana, School of Chemical Engineering, State University of Campinas, Campinas-SP, Brazil

Maria Schäfer, TU Bergakademie Freiberg, Institute for Mechanical Process Engineering and Mineral Processing, Freiberg, Germany

Catherine H. Schein, Sealy Center for Structural Biology and Molecular Biophysics, Sealy Center for Vaccine Development, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA

Richard Brent Seale, University of Otago, Dunedin, New Zealand

Klaus Selber, Heinrich Heine University Düsseldorf, Jülich, Germany

Rakhi B. Shah, Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration

Bryan Shingle, Centocor R&D Spring House, Pennsylvania, USA

Charles Siletti, Intelligen, Inc., Mt. Laurel, New Jersey, USA

Eduardo V. Soares, Bioengineering Laboratory, Superior Institute of Engineering from Porto Polytechnic Institute, Porto, Portugal; IBB-Institute for Biotechnology and Bio-

engineering, Centre for Biological Engineering, Universidade do Minho, Braga, Portugal

Gail Sofer, GE Healthcare, Piscataway, New Jersey, USA

Bob Stover, Tri-Clover, Valencia, California, USA

Jörg Thömmes, Biogen Idec, San Diego, California, USA

Owen Thomas, University of Birmingham, Biochemical Engineering, Birmingham, United Kingdom

Claudio Thomasin, Centocor R&D, Spring House, Pennsylvania, USA

Michiel E. Ultee, Laureate Pharma, Inc., Princeton, New Jersey, USA

Greg Van Slyke, Invitrogen, part of Life Technologies, Grand Island, New York, USA

Rami Reddy Vennapusa, Downstream Bioprocessing Laboratory, School of Engineering and Science, Jacobs University, Bremen, Germany

Gary Walsh, Industrial Biochemistry and Materials Surface Sciences Institute, University of Limerick, Limerick City, Ireland

Dave A. Wareheim, Centocor R&D Spring House, Pennsylvania, USA

Sandy Weinberg, Clayton State University, Atlanta, Georgia, USA

Christian Wood, Centocor R&D Spring House, Pennsylvania, USA

David W. Wood, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

Alexander Yelshin, Polotsk State University, Novopolotsk, Belarus

Inna Yelshina, Polotsk State University, Novopolotsk, Belarus

Jonathan Yourkin, GE Instruments, Boulder, Colorado

David (Xiaojian) Zhao, Invitrogen, part of Life Technologies, Grand Island, New York, USA

Andrew L. Zydney, The Pennsylvania State University, University Park, Pennsylvania, USA

目 录

第一部分 介 绍

介绍	3	1.3 市售工具	7
第 1 章 生物工艺设计, 计算机辅助	5	1.4 单克隆抗体例子	7
1.1 引言	5	1.5 多产品车间设计和运行	17
1.2 使用计算机辅助的益处	6	1.6 摘要和结论	19

第二部分 细胞的下游回收和蛋白质捕获

第 2 章 细胞分离, 离心	23	5.1 引言	65
2.1 引言	23	5.2 细胞壁	65
2.2 离心分离	23	5.3 破碎率的判定	66
2.3 离心机的类型	23	5.4 细胞壁破碎方法	67
2.4 流体与粒子动力学	28	5.5 细胞破碎对下游操作中的效果	71
2.5 离心分离机的理论尺寸	30	5.6 通过蛋白质捕获中裂解的集成来进行过程 强化	72
2.6 离心机类型和尺寸选择	31	第 6 章 膨胀床色谱法, 生物质沉积的表面能量学	75
2.7 一些应用描述	34	6.1 引言	75
2.8 安装和运转	36	6.2 EBA 技术上的挑战	76
2.9 离心与微滤相比	37	6.3 在 EBA 过程中生物质沉积的表面热力学	78
第 3 章 细胞破碎, 微观机械特性	40	6.4 表面能量学与蛋白质吸附	81
3.1 引言	40	6.5 总结	81
3.2 微生物: 组成与形态	40	第 7 章 助滤剂	85
3.3 微生物的微观力学性能	41	7.1 引言	85
3.4 细胞破碎	44	7.2 工艺简述	85
3.5 不同细胞破碎设备的比较	49	7.3 动态过滤过程中的多孔介质	86
3.6 微观机械学结果与细胞破碎结果的相关性	49	7.4 硅藻土过滤的基本原理	86
第 4 章 细胞分离, 酵母絮凝作用	52	7.5 级别的选择与优化	88
4.1 引言	52	7.6 级别选择的系统性方法开发方案	89
4.2 微生物聚集和絮凝: 范围和定义	52	7.7 总结	90
4.3 酵母絮凝的遗传学	53	第 8 章 蛋白质吸附, 扩张床	91
4.4 酵母絮凝的分子机制	53	8.1 引言	91
4.5 诱导型和组成型絮凝菌株的对比	55	8.2 理论	92
4.6 影响酵母絮凝的环境因素	56	8.3 工作原理	93
4.7 酵母絮凝和生物技术过程	57	8.4 设备	95
4.8 总结	61	8.5 应用	97
第 5 章 细胞壁破碎和裂解	65		

第三部分 下游净化工艺开发

第9章 生物制药中纯化过程按比例缩小模型的建立 .. 101	14.2 应用于上游细胞培养工艺开发的高通量技术..... 168
9.1 引言..... 101	14.3 高通量技术在下游纯化工艺开发中的应用 172
9.2 总体考虑..... 101	14.4 高通量形式需要的分析检测..... 180
9.3 离心分离..... 101	14.5 高通量技术试验设计..... 181
9.4 均一化作用..... 103	14.6 结论..... 192
9.5 重折叠..... 103	第15章 大规模蛋白纯化与自切割融合标签 195
9.6 沉淀..... 104	15.1 引言..... 195
9.7 色谱法..... 105	15.2 传统亲和标签技术 195
9.8 微滤和超滤/渗滤 106	15.3 蛋白质自切割 196
9.9 通过色谱法和过滤进行病毒清除 108	15.4 传统的自切割标签 197
9.10 病毒灭活..... 109	15.5 自切割融合标签 198
9.11 膜吸附器..... 110	15.6 自切割融合标签的技术优势、经济性和前景..... 202
9.12 总结..... 110	第16章 脂多糖, 脂多糖去除, 去除热源法 205
第10章 模拟移动床的吸附作用 114	16.1 引言..... 205
10.1 引言..... 114	16.2 内毒素: 化学与物理性质..... 205
10.2 层析分离的原理 116	16.3 内毒素作用机制 206
10.3 操作条件的设计 119	16.4 内毒素去除技术的应用..... 206
10.4 应用..... 124	16.5 生物技术制造工艺中的内毒素去除 208
10.5 SMB 技术的改进..... 130	第17章 生物技术中的多孔介质..... 210
10.6 结束语..... 132	17.1 引言..... 210
第11章 蛋白质在合成材料上的吸附 136	17.2 一般定义..... 210
11.1 交界面..... 136	17.3 多孔介质的特征 211
11.2 交界面处的蛋白质..... 136	17.4 多孔系统的传递现象..... 213
第12章 蛋白质纯化的亲和融合..... 145	17.5 生物过程中的多孔介质..... 214
12.1 引言..... 145	17.6 结论..... 218
12.2 蛋白质快速捕获系统..... 146	第18章 蛋白质聚集与沉淀, 检测与控制 222
12.3 表达蛋白的稳定化 147	18.1 引言..... 222
12.4 生产蛋白质的检测 148	18.2 联合方法模拟聚集和沉淀, 并确定复合物的结构..... 222
12.5 亲和标签的去除 148	18.3 测量溶解度和蛋白质联系的光谱法 222
12.6 作为抗原使用的融合蛋白..... 149	18.4 理解蛋白质-溶剂相互作用蛋白质稳定性的实际意义..... 229
12.7 疫苗研究的免疫原亚基..... 149	18.5 确定一个蛋白质的表面电荷和疏水性 230
12.8 总结..... 150	18.6 用不同的基团盐溶和沉淀经验模型 230
第13章 生物分离, 磁珠吸附..... 152	18.7 测定助溶剂对蛋白质折叠影响的模型 231
13.1 引言..... 152	18.8 计算机设计更多的可溶性蛋白..... 234
13.2 精选的规模化的合成过程..... 157	18.9 自动同源建模 235
13.3 磁性吸附剂用于实验室分离..... 159	
13.4 磁性分离技术 162	
13.5 总结..... 164	
第14章 生物工艺开发中的高通量技术 167	
14.1 引言..... 167	

18.10 利用 CLUSTAL、MASIA、NOAH、DIAMOD 和 FANTOM 程序进行自校正距离几何模型	的制作, 设计蛋白质的三维模型	235
18.11 结论		237

第四部分 下游回收与蛋白质纯化装置设计

第 19 章 在下游工艺中的清洁和消毒	247	20.8 验证与确认	263
19.1 引言	247	第 21 章 大规模层析柱, 流量分配建模	265
19.2 为下游生物工艺设计有效清洁方案	247	21.1 引言	265
19.3 层析介质	249	21.2 放大层析的挑战	266
19.4 交叉流过滤	252	21.3 管壁效应分析	267
19.5 设备	255	21.4 柱床压缩和流量间耦合的建模	268
19.6 消毒与灭菌	256	21.5 硬件设计对大规模层析柱液流的影响	271
19.7 清洁验证	257	21.6 洗脱液流动与 HETP 分析建模	273
19.8 结论	257	21.7 总结	278
第 20 章 原位清洁	258	第 22 章 泵, 工业化	281
20.1 引言	258	22.1 引言	281
20.2 CIP 系统的要求	258	22.2 理论	281
20.3 CIP 程序概述	258	22.3 离心泵	284
20.4 CIP 用化学物质	259	22.4 容积泵	285
20.5 CIP 设计和构造	260	22.5 驱动器	287
20.6 CIP 系统结构	262	22.6 生物加工过程用泵的特殊考虑	288
20.7 自动化	263	22.7 故障排除	289

第五部分 下游的现行药品生产质量管理规范操作

第 23 章 血浆蛋白的亲层析	295	25.1 引言	312
23.1 引言	295	25.2 层析分离方法	312
23.2 亲和纯化中的配基和介质	295	25.3 吸附层析法	314
23.3 亲和层析在血浆蛋白制品中的应用	296	25.4 离子交换层析	316
23.4 亲和层析提取蛋白质的质量控制	301	25.5 疏水相互作用层析	318
23.5 结论	302	25.6 多模式方法	318
第 24 章 抗体纯化、单克隆抗体和多克隆抗体	305	25.7 其他多模式方法	319
24.1 引言	305	25.8 生物特异性亲和层析	319
24.2 下游过程方法	305	25.9 流程开发	320
24.3 亲和层析	305	25.10 样品的界定	320
24.4 离子交换层析	306	25.11 样品制备	320
24.5 疏水相互作用层析 (HIC)	307	25.12 初始筛选	321
24.6 羟基磷灰石层析	308	25.13 生物特异性亲和	323
24.7 复合模式层析	308	25.14 初步结果的解释	323
24.8 免疫球蛋白 M (IgM) 纯化	309	25.15 结束语	325
24.9 平台技术	309	25.16 推荐读物	326
24.10 结论	310	第 26 章 疏水相互作用层析	329
第 25 章 病毒颗粒的层析纯化	312	26.1 引言	329

26.2 疏水作用	329	31.7 小结	403
26.3 疏水相互作用层析	330	第 32 章 膜分离	407
26.4 介质分类和层析结果模型	332	32.1 膜分离	407
26.5 层析条件	333	32.2 引言	407
26.6 再生和原位清洁	333	32.3 膜分离的三种主要应用	407
26.7 优化过程	334	32.4 膜与膜工艺分类	407
26.8 应用	336	32.5 膜化学成分、结构与功能	409
第 27 章 层析法, 径向流技术	338	32.6 膜制造方法	409
27.1 引言	338	32.7 膜工艺如何操作	410
27.2 径向流层析柱构型	339	32.8 结论	414
27.3 RFC 层析柱的装填程序	340	第 33 章 质粒纯化	415
27.4 RFC 柱的压差	340	33.1 引言	415
27.5 径向流柱与轴向流柱的对比	341	33.2 治疗性质粒	415
27.6 RFC 柱的利与弊	342	33.3 细胞裂解	416
27.7 应用实例	342	33.4 色谱方法	417
27.8 径向流层析的数学模型	344	33.5 非色谱方法	419
27.9 RFC 柱的放大	346	33.6 产业化工艺	421
27.10 结束语	347	33.7 总结和展望	422
第 28 章 生物材料的干燥	349	第 34 章 蛋白质层析, 工业规模	425
28.1 引言	349	34.1 引言	425
28.2 生物制品的干燥	349	34.2 层析工艺放大	425
28.3 干燥对生物技术产品质量的影响	350	34.3 工业规模的层析参数对工艺的影响	425
28.4 干燥的基本原理	351	34.4 工业规模的层析包括的要素	426
28.5 普通使用的干燥机	351	34.5 层析的建立	428
28.6 一些新兴干燥技术	354	第 35 章 蛋白质结晶动力学	431
28.7 结束语	360	35.1 溶液中的蛋白质分子	431
第 29 章 冷冻干燥与制药	364	35.2 均相成核	433
29.1 引言	364	35.3 异相成核	437
29.2 药品冷冻干燥	364	35.4 非经典成核方法	439
29.3 冷冻干燥过程中的挑战和新进展	371	35.5 晶体生长	441
第 30 章 冷冻, 生物制药	378	35.6 强制溶液流态结晶	444
30.1 引言	378	第 36 章 蛋白质纯化, 含水液相萃取	449
30.2 溶液的冷冻	378	36.1 引言	449
30.3 解冻	385	36.2 生物化学原理	449
30.4 冻融放大	386	36.3 备选两相系统	451
30.5 结论	388	36.4 应用	453
第 31 章 膜色谱	390	36.5 总结	456
31.1 引言	390	第 37 章 蛋白质超滤	459
31.2 基本理念	390	37.1 引言	459
31.3 膜吸附过程的限制因素	397	37.2 理论基础	460
31.4 吸附膜的性能优化	399	37.3 膜材质、特性和污垢	461
31.5 膜吸附在纯化流程中的位置	399	37.4 模块和设备	464
31.6 应用	400	37.5 设备	467

37.6 工艺设置	467	38.4 工艺考虑	477
37.7 过程设计——超滤	468	38.5 过滤模式	477
37.8 高通量切向流过滤	470	38.6 滤器种类	477
37.9 工艺放大	472	38.7 完整性测试	478
第 38 章 病毒截留过滤器	474	38.8 性能	479
38.1 工艺病毒学概述	474	38.9 验证（病毒清除率评价）研究	481
38.2 操作原则	475	38.10 未来趋势	482
38.3 滤器本身的属性	476	38.11 结论	483

第六部分 生物制药设备的设计

第 39 章 生物制药设施的设计和验证	487	43.1 引言	540
39.1 引言	487	43.2 HVAC 设计过程	540
39.2 设计符合性	487	43.3 监管和法规考虑	541
39.3 风险管理	493	43.4 温度、湿度和气流	542
39.4 确认/验证	495	43.5 压差	543
39.5 工艺验证	497	43.6 空气处理系统	544
第 40 章 生物工艺的封闭系统	500	43.7 除湿机	545
40.1 引言	500	43.8 加湿器	546
40.2 封闭系统的定义	500	43.9 空气处理单元的应用	546
40.3 封闭系统设计	501	43.10 回风和排风机的选择和定位	546
40.4 对工厂设计的影响	501	43.11 高效空气过滤器	547
40.5 对操作的影响	503	43.12 空气终端控制装置	547
40.6 小结	504	43.13 空气终端出风口	548
第 41 章 一次性使用下游处理用品的工厂设计	505	43.14 管道材质、压力和洁净度	548
41.1 引言	505	43.15 系统运行程序	548
41.2 工厂设计	505	43.16 应急电源	549
41.3 细胞培养	509	43.17 建筑物控制和自动化系统	549
41.4 纯化	514	43.18 测试、平衡与清洁	550
41.5 在灌装车间的应用	516	43.19 验证	550
41.6 培养基和缓冲剂	521	43.20 总结	551
41.7 成本	522	第 44 章 在线蒸汽灭菌	552
41.8 结论	525	44.1 引言	552
第 42 章 生产厂房的现行药品生产质量管理规范	528	44.2 应用	552
42.1 设施设计的基本要素	528	44.3 在线蒸汽灭菌技术	552
42.2 HVAC 系统参数设计	535	44.4 SIP 替代技术	556
第 43 章 采暖、通风和空气调节	540		

第七部分 FDA 现行药品生产质量管理规范合规性

第 45 章 制药生物负载量检测	561	45.4 新兴快速检测技术	567
45.1 引言	561	45.5 总结	569
45.2 生物负载考虑事项	561	第 46 章 色谱法，工业规模验证	572
45.3 标准检验方法	562	46.1 引言	572

46.2	系统要求	572	48.3	生物制药的质量风险管理	597
46.3	CFR 第 11 部分用于非生物测定的封闭系统 的软件评估检查表	572	48.4	生物制药的设计空间	599
46.4	GMP 要求	580	48.5	生物制药生产中的过程分析技术 (PAT) ...	600
46.5	结论	580	48.6	假定的生物制药 QbD 事例研究: 阴离子交 换层析	601
第 47 章	药品生产质量管理规范和大型工业程序 规范	581	48.7	FDA 的生物制药 QbD 试验项目	604
47.1	引言	581	48.8	总结	604
47.2	设施监管指南	582	第 49 章	法规要求, 欧洲共同体	606
47.3	设施性能确认的主要关注点	585	49.1	欧洲联盟	606
47.4	对不符合和偏差的调查	592	49.2	欧洲药品管理局	608
第 48 章	质量源于设计	596	49.3	由 EMEA 协调的新药审批途径	610
48.1	生物制药开发	596	49.4	欧洲药品管理局在药物开发和制造领域的 作用	613
48.2	实施 QbD 的关键阶段	596	49.5	结束语	613
索引		615			

第一部分

介绍

