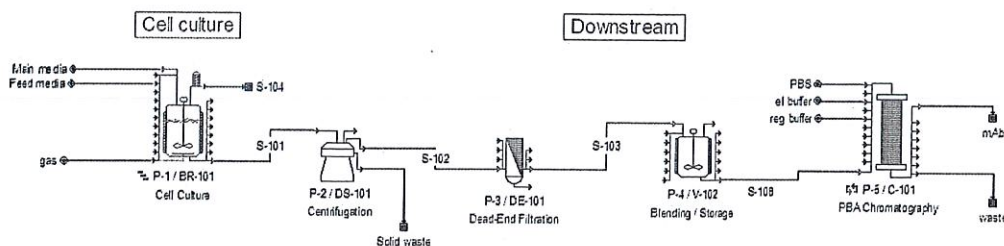


Schedule Pro V7.2 教程



单抗制备的简化五单元流程

2019.08

流程示意图:




一、设备注册




单击左侧目录中的 Facilities 选项, 单击右侧视图框中的  添加新设施 (包括仪器、人员、工作场地等), 命名这个新设施为 “MAb plant”, 这时左侧目录中会在 Facilities 选项下方新增选项 MAb plant. 单击其左侧的加号, 选择 Equipment 选项, 在右侧视图框中单击  添加新设备。如下图所示, 添加设备时分别在 “Name” 和 “Type” 中输入如下内容:

Name	Type
BR-101	Bioreactor
DS-101	Centrifuge
DF-101	Dead-End Filter
V-102	Storage Tank
C-101	PBA Chromatography
CIP-Skid-1	CIP Skid



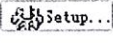

二、方法搭建

单击左侧目录中的 Recipes 选项, 单击右侧视图框中的  添加新方法, 命名新方法为 “500L-MAb-Recipe”, 点击 Size 选项卡, 在 Reference Material 中输入 MAb, 同时在 Amount 中的 Size Basis 中选择 Volume, 并定义为 500L. 点击确认退出, 这时点击左侧目录中 Recipes 左侧的加号, 会在 Recipes 下方出现前面已定义过的方法: 500L-MAb-Recipe。


三、流程搭建

1. 确定流程：生物反应—离心—过滤—储液—Protein-A 亲和层析
2. 单击左侧目录中 500L-MAB-Recipe，在右侧视图框中单击  添加新的 procedure。命名分别为 Cell Culture、Centrifugation、Dead-End Filtration、Storage、Protein A Chromatography。
3. 分配设备。单击注册好的 procedure，然后点击  可以对于每个 procedure 的具体属性进行设置，单击 Main Equipment Pool 选项卡，在 Available Equipment 下方的框中出现前面已注册过的设备，单击设备，并点击  就可以把设备分配给不同 procedure 使用。比如将 BR-101 分配给 Cell culture 这一步使用。按上述步骤和流程完成设备分配。



四、单元操作设定

1. 单击左侧目录中的 Cell Culture 选项，删除缺省的 op-1 操作后，在右侧视图框中单击  添加新的操作：Transfer in、Fermentation、transfer out、CIP。在右侧视图框中单击该操作，再点击  可以对于该操作进行详细的设置。
 - 在 Transfer in 单元操作中，在 Duration 选项卡中的 Duration calculated 下取消 constant，点击 Rate-based term 后再单击旁边的 ，打开 Rate Parameters 对话框，设置等式下方 Rate Basis 为 Volumetric Flow，单击下方 Set to recipe Size，就会根据前面设置的 Batch Size 对等式上方数据框做自动填充，同时设置流速（Rate）为 500 L/h，单击确定返回。
 - 在 Fermentation 中设置 Duration 为 3 天。
 - 在 Transfer out 的 Duration 设置中，由于其时间和 centrifugation 的时间是一致的，所以在后续设置完 centrifugation 时间后再点选 Duration 选项卡中的 Duration Equal to Another Operation or Sequence of Operations，点击 Centrifugation，选择 Centrifuge 后单击确认。在当前步骤中先缺省不设置。
 - 在 CIP 中设置 Duration 为 1 h，同时进入 Auxiliary Equipment 选项卡，单击 Available 下方的设备 CIP-Skid-1，然后单击  就将这个 CIP-Skid 分配给这个设备的 CIP 使用，单击确定返回。
2. 单击左侧目录中 Centrifugation 选项，删除缺省的 op-1 操作后，添加操作 Centrifuge。
 - 设置 Centrifuge 的时间为 Rate-based term，设置等式下方 Rate Basis 为 Volumetric Flow，设置流速为 240 L/h，并单击下方 Set to recipe Size。同时在 Scheduling 选项卡中点击 With respect to an Operation in Another Procedure，在 Reference 中选择 Cell culture 中的 Transfer out，同时在下方的 Link Relation 中设置为 Starts with start of reference operation，

单击确认返回。







- 返回设置 Cell culture 中的 Transfer out。
3. 单击左侧目录中 Dead-End Filtration 选项，删除缺省的 op-1 操作后，添加操作 Filter。
 - Filter 中设置 Duration 为 Duration Equal to Another Operation or Sequence of Operations，点击 Centrifugation，选择 Centrifuge。同时在 Scheduling 选项卡中点击 With respect to an Operation in Another Procedure，在 Reference 中选择 Centrifugation 中的 Centrifuge，同时在下方的 Link Relation 中设置为 Starts with start of reference operation，单击确认返回。
 4. 单击左侧目录中 Storage 选项，删除缺省的 op-1 操作后，添加操作 Transfer in，Transfer out 和 CIP。
 - 设置 Transfer in 的 Duration 为 Duration Equal to Another Operation or Sequence of Operations，点击 Dead-End Filtration，选择 Filter。同时在 Scheduling 选项卡中点击 With respect to an Operation in Another Procedure，点击 Sync with Duration Master。
 - 在 Transfer out 的 Duration 设置中，由于其时间和 Load-4（层析柱最后一个 cycle 的上样结束）的时间是一致的，所以在后续设置完 Chromatography 时间后再点选 Duration 选项卡中为 Duration Equal to Another Operation or Sequence of Operations，点击 Protein A chromatography，选择 Sequence of operation，点击 Load-4。在当前步骤先缺省不设置。
 - 设置 CIP 时间为 1 小时，进入 Auxiliary Equipment 选项卡，将 CIP-Skid-1 分配给 CIP。
 5. 单击左侧 Protein A Chromatography 选项，删除缺省的 op-1 操作后，添加操作 Load、Wash、Elution、Regeneration、Equilibrate。
 - 设置 Load 的 duration 为 50 min，同时在 Scheduling 选项卡中点击 With respect to an Operation in Another Procedure，在 Reference 中选择 Storage 中的 Transfer out，同时在下方的 Link Relation 中设置为 Starts with start of reference operation，单击确认返回。返回设置 Storage 中的 transfer out 操作。
 - 设置 wash 的 Duration 为 11 min。
 - 设置 Elution 的 Duration 5 min。
 - 设置 Regeneration 的 Duration 为 15 min。
 - 设置 Equilibrium 的 Duration 为 5 min。
 - 点击右侧视图框右上角的 ，在 properties 选项卡中改变 Number of cycles 至 4。系统会根据 cycle 自动添加 operation。


五、流程分析








1. 点击左侧目录中的 500L-MAb-Recipe，在右侧视图中点击  来查看甘特图，点击  来查看操作时间进程关系图。

-
2. 在右侧视图框中的 Scheduling Information 中可以查看设备的批次时间、循环时间，以及瓶颈步骤。

六、排产规划

1. 2000 L 单抗生产线建立：单击左侧目录中的 500L-MAb-Recipe，右键进行复制粘贴，右键点击 Copy of 500L-MAb-Recipe，在 properties 中重命名 Recipe 为 2000L-MAb-Recipe，右键点击该 Recipe，选择 Scale Recipe 至 4 倍，点击确认进行放大。
2. 添加 2000 L 发酵罐 BR-102，点击左侧目录中 Facilities 下 MAb plant 的左侧加号，选择 Equipment 后点击右侧视图左上角的  添加新设备，Type 选择 Bioreactor，并打开 Recipes 下的 2000L-MAb-Recipe 中的 Cell Culture 步骤的属性，将 Main Equipment Pool 选项卡下 Equipment in pool 中的 BR-101 删去，并从 Available equipment 中导入 BR-102。同时将 Protein A chromatography 设置为 8 个 cycles，并在 storage 的 Transfer out 选项中 Duration 改为 Load-8。
3. 点击左侧目录中 Production Schedule，在右侧视图框中点击  添加 Recipe，在 ID/Amount 中，首先选择 500L-MAb-Recipe，在 Campaign Color 中设置为黄色。在下方 Amount 中点选 Set Order Amount，并输入 2000 L，点击右上角  就可以对需要几个批次进行计算，同时在 Time/Sequencing 中可以设置开始时间，设置为第二天的早上 8 点开始。在 Options 选项卡下可以设置批次与批次之间的时间间隔，输入 Set slack Time 为 2 h，以方便纠正操作失误或设备损坏造成的时间延误。在 Advanced 选项卡中，还包括了设备的 Change over time，表示了生产过程中替换 Recipe 后设备需要的延误时间。选择 include 后单击 set up，设置 Fixed Duration 为 2 h。
4. 加入 2000L-MAb-Recipe，在 Campaign Color 中设置为蓝色。设定为 4 个 cycles。并将开始时间也设置为第二天早上 8 点，批次间隔为 2h，在 Advanced 选项卡中设置设备的 Change over time 为 2h。
5. 将两个设置好的 Campaigns 前单击 select，单击上方工具条中的  进行排产。
6. 在最上方工具条中点击  查看设备占用图（Equipment Occupancy time），分析排产时间进程。在图中点击右键，选择 Edit Style-Color by campaign，即可使用不同颜色显示不同 Campaigns。
7. 时间轴：在设备占用图上点击  对于当前时间进行设置，点击 Current Time，选择 Set Current Time，设置时间为起始时间的后一天，Equipment Occupancy 上就会出现时间轴。在红线之前为已经进行过的步骤，后面是将要进行的步骤。时间轴会根据系统时间而自动移动，显示每个时间点进行的进程。
8. 时间冲突调整：若设备在使用过程中需要进行时间调整（延迟或提前），则可以使用鼠

标对 Equipment Occupancy 上的条块进行左右移动，系统会自动计算并改变后续操作的起始时间。若出现设备时间冲突，则条块周围变红，显示该步出现冲突。可通过左右移动条块自行解决冲突，也可以单击 ，选择 Resolve all the conflict，系统将自动调整其余生产步骤解决冲突。也可以右键单击条块，选择 Operation-Properties，单击 Set time，对于实际的开始结束时间进行设置，以解决冲突。

9. 人力资源调配：点击左侧目录的 Facilities-MAb plant-Labor，点击右侧视图窗中的  对于劳动力类型进行注册，注册“Upstream Labor”和“Downstream Labor”。单击注册项，再点击上方 ，可以对于劳动力进行编辑，点击  可以对于员工工作时间和节假日进行设定。在左侧目录中的 Recipes 下点击 500L-MAb-Recipe，在右侧视图框上方点击  可以对于每一个 operation 所需要的员工进行设置。在 Cell Culture 设置上游劳动力，在其余步骤中设置下游劳动力，人数均为一，同时在 2000L-MAb-Recipe 也进行同样设置。人力资源设置好之后点击 ，进入 Equipment Occupancy 中，点击右上方  打开 Labor 选项，然后点击 plot，显示人力安排进程，点击图中上方的  就可以将人力和设备安排同步显示。
10. 点击菜单中的 Reports，可导出各个类型的报告，包括 Schedule report、Equipment Occupancy report、Daily activity report、Labor report 等。

联系方式：

林东强

浙江大学化学工程与生物工程学院

浙江大学玉泉校区

手机/微信：13858126367

邮箱：lindq@zju.edu.cn