
SuperPro Designer V10.0 教程

单抗制备的简化五单元流程

2019.08

一、模式设置

选择 batch 模式

二、物料注册

1. 纯组分注册，选择 tasks-pure component-register，按照以下流程注册如下几种纯物质：

Biomass



Carbon dioxide

WFI: 购买价格 0.2 \$/kg

SF media: 性质类似 sucrose, 购买价格 1000 \$/kg

Impurity: 性质类似水

MAB: 性质类似 proteins, 出售价格 200 \$/g

- ① 注册时，左侧输入框中可以找到系统数据库中已有的物料，双击该物料即可添加到注册物料栏中，如 Biomass、Carbon dioxide、WFI
- ② 若左侧系统数据库中沒有，如 SF media、Impurity、MAB，则点击 ，输入注册名，在 source for default property value 中选择与该物料性质相近的物质（对于 SF media 选择 sucrose，Impurity 选择水，MAB 选择 proteins），单击 ok 完成注册。
- ③ 注册好之后，双击  设置属性，对于 SF media，点击 economic 选项卡，购买价格（purchasing）设置为 1000 \$/kg，同样设置 WFI 购买价格为 0.2 \$/kg；对于 MAB，设置出售价格（selling price）为 200 \$/g。

2. 混合物注册，选择 tasks-stock mixture-register，按照以下流程注册如下几种混合物：

PBS

Main media: WFI 配制 SF media 17g/L，作为初始培养基

Feed media: WFI 配制 SF media 170g/L，作为流加培养基





HNO3 (2%): Nitric Acid 2%，WFI 98%，作为清洗液

KOH (2%): Potassium Hydroxide 2%，WFI 98%，作为清洗液

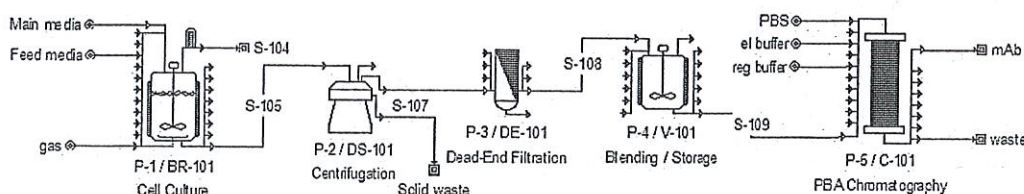
Citric buffer (0.1M): WFI 配制 Citric Acid 0.1 M，用于洗脱




NaOH (0.1M) : WFI 配制 Sodium Hydroxide 0.1M，用于介质再生

- ④ 注册时，左侧输入框中可以找到系统数据库中已有的物料，双击该物料即可添加到注册物料栏中，如 PBS








- 若左侧系统数据库中没有，点击 ，输入注册名，单击 ok 完成注册；
- 双击  设置混合物属性，点击 composition，左侧在 Available Ingredient 中选择 From Database，在输入框中选择组成物质，双击添加；如果浓度单位是 M 或摩尔分数，则点击 Ingredient Composition 框下方的 view 选项中的 mole% 选项，如果浓度单位是 g/L 或质量分数，则点击 mass% 选项；再使用左上角   调节组成，单击要调整的参数旁的 set by user，输入数据，单击 calculate，系统会自动进行计算。点击 Economic 选项卡，选择 calculate from ingredient，即使通过组分的占比和价格计算混合物总价。单击确定设置完成。
- 注意：如果对应的纯物质没有注册，则选择 from database，会自动注册。







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. 添加设备：共 5 个设备，生物反应器，碟片式离心机，死端过滤，储罐，层析柱；选择 unit procedures - batch vessel procedure - in a bioreactor，单击画布，则出现“生物反应器”设备；依次添加 centrifugation - disk stack（碟片式离心机），filtration-dead end filtration（死端过滤装置），storage/blending - bulk - batch-in a blending tank（储罐），Chromatography/adsorption - PBA chromatography (Simplify)（层析柱）。
3. 设备连接：点击  进入连接管线模式，可点击  了解每个设备不同出入口的功能；生物反应器主入口输入，副入口 2 路输入，排气输出，主出口连碟片式离心机；离心机有 3 个出口，从上到下第二个出口是液相出口，连接死端过滤装置，第三个出口为固体废物；死端过滤装置主出口连接储罐的主入口；储罐的主出口连接层析柱主入口，层析需要的 3 种缓冲液分别从副入口进入，层析柱的主出口为单抗产品，副出口为废液。如果连线错误，使用键盘左上角 Esc 键退出，重新点击  即可再进入连线模式。
4. 管线命名：右键点击管线-edit label 修改；生物反应器的 3 个输入修改，最上面主入口为 Main media，中间 Feed media，最下面 gas；离心机固体废物出口 Solid waste；层析柱 3 个副入口修改，最上面 PBS，中间 el buffer，下面 reg buffer；层析柱 2 出口修改，主出口 mAb，副出口 waste。







四、单元操作设定

- 右键点击生物反应器, 点击 Add/Remove Operation 添加操作步骤, 从左边选择 operation: Charge, Heat, Hold, Ferment (Stoichiometric), Cool, Transfer out, CIP, 其中使用 Hold 替代菌种培养, 所以点击 , 修改名称为 Inoculate; Charge 改为 Charge main media。单击 ok 确定。
- 右键点击生物反应器, 点击 Operation Data, 进入每一个单元步骤进行详细设置:
 - Charge main media: Charge Using 选择管线 Main media, 点击右边 , 切换到 Stock Mixture, 选择 main media; 单击确定退出; Amount 中点击 set by user 设定流量为 1700 L; Process Time 框中点击 set by user 选项, 设定时间 60 min
 - Heat: 设定 Final Temperature 为 37°C, Heating Time 中点击 Calculated Based on Heating Rate 设定为 0.5°C/min
 - Inoculate (Holding): 设定 30 min
 - Ferment: Reaction Time 设定 10 day; Broth Aeration - Air Supply, 选择管线 gas, 点击右边 , 输入氧气 (纯组分) 和空气 (混合物), 质量分数 50%; Reactions 分项标签页中 Reaction Sequence 点击 , 选择 Mass 计量, 在 Reactant 中输入反应物: O₂-SF media, 在 Products 中输入产物: biomass、Carbon dioxide、impurities、MAB、water, 调节反应式参数为: 150 O₂+100 SF media=20 biomass+120 Carbon dioxide+10 impurities+5 MAB+95 water (质量系数), Reaction Progress 中 Calculate to achieve target concentration 选择 MAB 为目标物, 设定浓度 2 g/L; Vent/Emissions 分项标签页中的 component vent 设置氮气和氧气为排放气体; Fed Batch 分项页中, 选中 Consider fed-batch supply of reactants, 选择 Feed stream 的 管线为 Feed media, 点击右边 , 选择 feed media, 设置 Feed amount 为 350 kg。
 - Cool: 设定 Final Temperature 为 15°C
 - Transfer out: 选择主输出管线 (如 S-105) 为输出, Process Time 设定时间 90 min
 - CIP: Cleaning Step Sequence 中点击  添加清洗步骤, 使用  修改步骤名称, 第一步 Water flush, Duration 设 10min, Cleaning agent 设 pure component 中选 water; 第二步 Caustic wash, Duration 设 30min, Cleaning agent 设 stock mixture 中选 KOH (2%); 第三步 WFI wash, Duration 设 5min, Cleaning agent 设 pure component 中选 WFI, 第四步 Acid wash, Duration 设 30min, Cleaning agent 设 stock mixture 中选 HNO₃ (2%); 第五步 WFI wash 2, duration: 5min, Cleaning agent 设 pure component 中选 WFI; CIP Skid, Ignore 取消选中, 既 Create New。
- 右键点击离心机, 点击 Add/Remove Operation, 操作步骤 Centrifugation 已经内置, 在 centrifugation 之前添加步骤 Hold, 并命名为 Set up。


-
4. 右键点击离心机, 进行单元步骤设置:
 - Set up: Holdup Time 设定 50 min; Scheduling 分项页, Schedule 选择 Finish, Reference 中设定 Relative to another operation in this procedure, Centrifuge, Start。
 - Centrifugation: Limiting solid particle data 设定 Min Diameter 为 5 micron, Centrifugation time 设定为 12h; Mat. Balance 分项页, Biomass 的 Solid components removal 设定为 95%; Scheduling 分项页, Reference 中设定 Relative to another operation in another procedure, P1, Transfer-out, Start。
 5. 右键点击死端过滤器, 选择默认的操作 Filter-1, 进行单元步骤设置
 - Filter: particulate component removal 设定 Biomass 100% 移除。Process time 设置为 Set by Mater-Slave Relationship, 点击右边  Setup., 设定 Master Procedure 为 P2, Master Operation 为 Centrifuge; Scheduling 分项页, 点击  Sync. with Master...。
 6. 右键点击储罐, 添加单元操作 3 个操作步骤 transfer in, transfer out, CIP。
 7. 右键点击储罐, 进行单元步骤设置:
 - Transfer in: Transfer in using 选择输入管线 (S-107); Process Time 中设定 Set by Mater-Slave Relationship, 点击右边  Setup., 设定 Master Procedure 为 P3, Master Operation 为 Filter; Scheduling 分项页, 点击  Sync. with Master...。
 - Transfer out: Transfer out using 选择输出管线 (S-108); Process Time 中设定 Set by Mater-Slave Relationship, 点击右边  Setup., 设定 Master Procedure 为 P5, Master Operation 为 Load; Scheduling 分项页, Reference 中设定 Relative to another operation in this procedure, Transfer in, end。
 - CIP: 设置较复杂, 可以右键 add/remove operation, 删去原来的 CIP 步骤, 点击  , 直接调出 P1 的 CIP 过程, 点击  进行复制注意, CIP Skid, Ignore 取消选中, 点击 Create New 增加新的清洗设备。
 8. 右键点击层析柱, 采用系统默认的操作步骤。
 9. 右键点击层析柱, 进行单元步骤设置:
 - Load: Resin binding capacity 设定 30 g /L; Component binding and yield data 中设定 Impurity 为 10% binding, 50% yield, ignore in sizing, 设定 MAB 为 98% binding, 97% yield; Waste 的 Outlet stream 选择输出管线为 waste; Scheduling 分项页, Reference 中设定 Relative to another operation in another procedure, P4, Transfer out, start。
 - Wash: Volume 设定为 3 倍床层体积, Inlet streams 是 PBS, 点击右边  , 选择 PBS; Outlet stream 是 waste。
 - Elution: Volume 设定为 6 倍床层体积; Inlet stream 是 el buffer, 点击右边  , 选择 citric buffer; Outlet stream 是 waste。
-

-
- Regeneration: Volume 设定为 3 倍床层体积, Inlet stream 是 reg buffer, 点击右边 , 选择 NaOH (0.1 M); Outlet stream 是 waste。
 - Equilibrate: Volume 设定为 3 倍床层体积, Inlet streams 是 PBS, 点击右边 , 选择 PBS; Outlet stream 是 waste。
10. 右键点击层析柱, 选择 equipment data, 进入 consumables 分项页, Resin 选择 Protein A, 设置 Replacement frequency 为 100 cycles。
 11. 在画布空白点击右键, 选择 Resources-Consumables, 双击 protein A 介质, 设定价格为 20000 \$/L, 这里同时也可以设置介质的循环使用次数。


五、流程分析和优化

1. 点击  进行物质和能量衡算, 若有出错信息, 则仔细排查消除, 直至完全通过。
2. 双击物流线, 可以查看模拟结果, 包括组成、批次量及其它相关性质。
3. 右击物流线, 选择 Style – Edit style, 在 Stream Line 的 Display also 中选中 Info Tag, 可以在物流线上显示物流相关信息, 通过 Info Tag 分项页设置需要显示的内容。
4. 点击菜单 View, 选择 Stream summary, 在界面下方出现空白信息框, 右键 Edit contents, 在 Stream 下挑选需要了解的物流, 点击  即可将该物流相关数据显示在信息框中。
5. 右键点击设备, 查看 Operation data、Procedure data 和 Equipment data。
6. 点击菜单 Tasks, 选择 Recipe scheduling information, 可以查看总的时间进程安排, 以及调整批次间的时间间隔, 注意点击  Update 更新数据。
7. 点击菜单 Charts, 选择 Gantt charts, 可以查看进程安排的甘特图。
8. 点击菜单 Charts, 选择 Materials/Labor/Heat/Power, 可以分别查看各项需要随进程的变化情况。
9. 点击菜单 Charts, 选择 Equipment occupancy chart, 可以查看多批次的设备占用图。
10. 交错运行模式: 右键点击生物反应器, 选择 Equipment Data, 选中 Stagger Mode, 添加两个相同设备, 即 3 个设备按照次序交错运行, 设备图标左下角出现  标志, 重新打开 Equipment occupancy chart 查看设备占用图。
11. 设备尺寸确定: 右键点击每个设备, 进入 Equipment Data, Size 选项从 Calculated (Design mode) 更改为 Set by user (Rating mode), 并输入各个设备的尺寸参数, 生物反应器和储罐均设定为 3000 L, 离心机设定为处理量 200 L/h, 层析柱设定为柱径 1m 高度 0.166m。
12. 设备尺寸调整: 若层析柱径改为 0.5m, 点击  衡算报错“介质容量不够”, 右键点击层析柱, 选择 Procedure data, Number of cycles per Batch 为 3, 即每批次循环操作 3 次, 同时柱高改为 0.22m, 设备图标左下角出现  标志, 重新打开 Equipment occupancy chart 查看设备占用图。
13. 点击菜单 Charts, 选择 Throughput analysis – Utilization Indices, 可以进行设备利用率分





析, 分析影响生产力的关键瓶颈, 包括空间利用率、时间利用率和综合利用率。

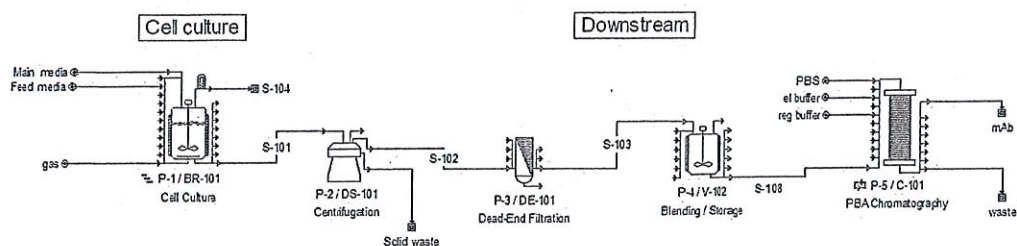
14. 点击菜单 Tasks, 选择 Stream classification, 设定 mAb 物流为 Revenue、waste 物流为 Aqueous waste、Solid waste 物流为 Solid waste, 可以设定废物排放或处理成本(如 3 \$/kg); Main product/revenue 选择 mAb 物流, Flow basis 选择 MAB 组份。
15. 点击菜单 Charts, 选择 Throughput analysis – Batch size potential, 可以进行批次生产潜力分析, 确定限制生产力的关键瓶颈, 包括保守、现实和理论的潜力。
16. 点开菜单 View, 选择 Scheduling summary, 可以看到生产周期以及瓶颈步骤信息。
17. 设备替换: 将罐式生物反应器替换成一次性袋式生物反应器, 右键点击生物反应器, 选择 Switch procedure, 选中 Batch pro in a disposable bioreactor, 提示“需要删去 CIP 步骤”, 删去后即可实现替换。注意此时反应袋作为耗材, 可在界面空白处点击右键, 选择 Resources-Consumables, 设定价格 (Identification) 和容量 (Properties)。
18. 设备共享: 若类似设备在进程安排中没有时间冲突, 可以通过设备共享来减少固定资产投入。右击需要共享的设备, 选择 Equipment, 在 Selection 中选择已有的设备即可, 设备右下角会出现  标识。



六、过程经济评价

1. 右键点击界面空白处, 选择 Economic evaluation parameters, 可设置分析年度、项目周期、通货膨胀率以及资金计算的相关参数。
2. 点击  进行经济衡算。
3. 点开菜单 View, 选择 Executive summary, 可以看到项目的经济评价指标, 包括投资、年操作成本、年收益、产品单价等。
4. 原料成本在物料注册中修改, 设备价格在 Equipment data 的 Purchase cost 中修改, 人工、水电消耗等在 Operation data 中修改。
5. 右键单击菜单空白处, 添加 Section 工具条如下:



点击  添加新的 section, 点击  进行 section 的命名, 点击需要添加的设备, 点击  进行添加。选择 section 后, 可以通过  对 section 参数进行修改, 在 Icon Color-Set by user 中可以统一改变 section 设备图标的颜色。创建两个 section, 一个取名 Cell culture, 包括生物反应器, 改变颜色为绿色; 另一个取名 Downstream, 包括离心机、死端过滤器, 储罐和层析柱, 改变颜色为红色。



6. 点击 ，进行固定资产相关参数的设定。
7. 点击 ，进行操作成本线相关参数的设定。
8. 点击菜单 Reports，可以生成系列经济评价报告，包括 Materials & Streams (SR)、Economic Evaluation (EER)、Cash Flow Analysis (CFR)、Itemized Cost (ICR)，以及环境影响相关报告，如 Environmental Impact (EIR)，options 中进行报告文件类型、内容和图表形式的修改。
9. 情景/敏感性分析：改变关键参数，分析产量、成本等目标值变化，探讨过程优化空间，可以通过 COM 接口实现外部数据输入和结果输出，达到计算机自动运算分析。

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

