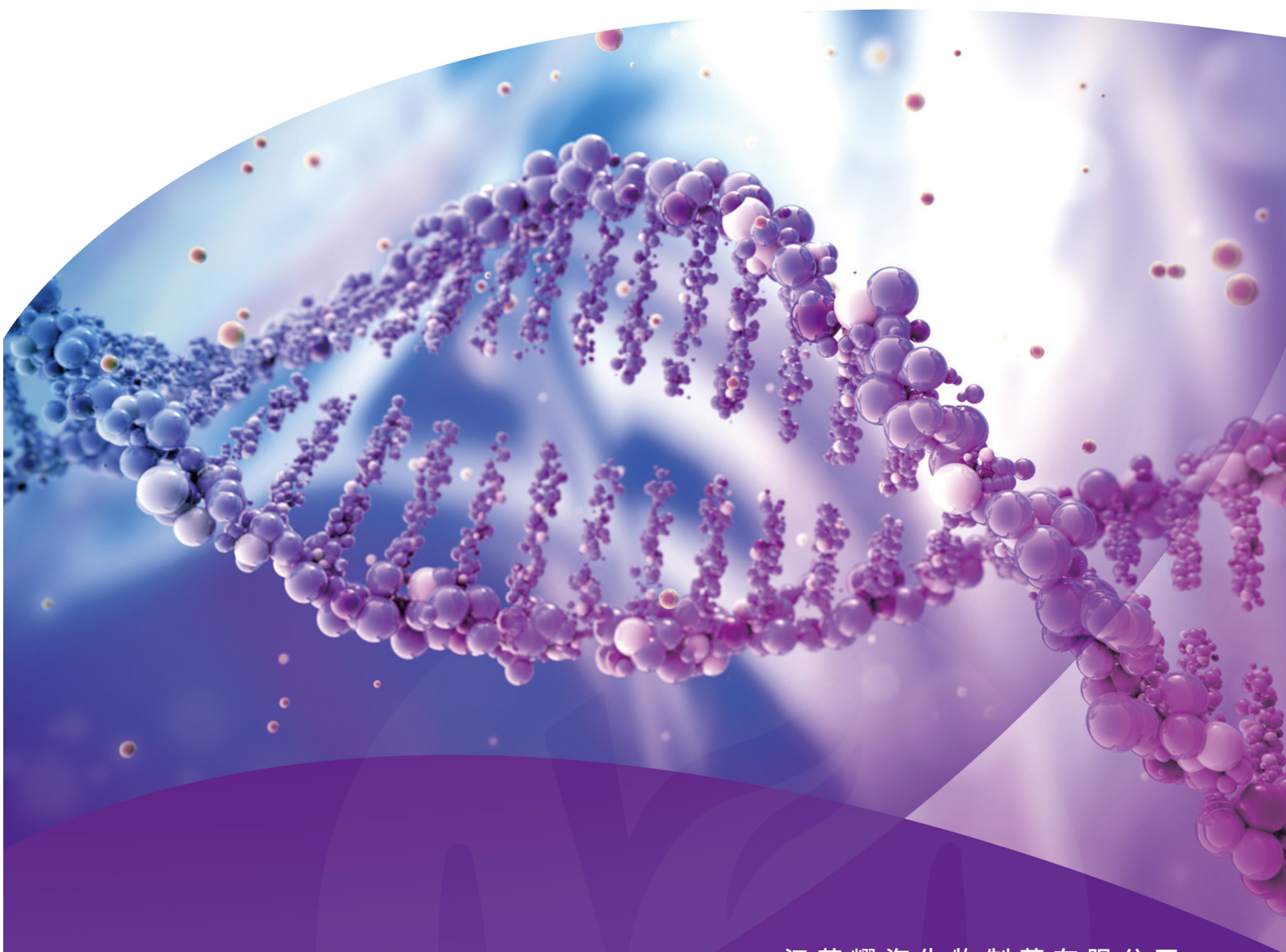


YAOHAIBIO 耀海生物

重组质粒

CMO 服务





CONTENTS

01	重组质粒CMO服务概览	01-07
02	重组质粒技术转移服务	08-11
03	重组质粒发酵生产服务	12-16
04	重组质粒粗纯生产服务	17-20
05	重组质粒纯化生产服务	21-25

06	重组质粒制剂生产服务	25-29
07	重组质粒质量分析与控制服务	30-34
08	GMP质量保证体系	35-37
09	GMP车间功能区	38
10	GMP车间与设备展示	39

重组质粒CMO服务概览



重组质粒是细胞与基因治疗(CGT)、基因编辑领域的重要载体，可用于：

裸质粒治疗药物

裸质粒作为基因表达载体，作为蛋白疗法的替代方案；

病毒载体原料

重组质粒可用于组装慢病毒(LV)、腺相关病毒(AAV)，用于DNA疫苗、基因治疗或基因编辑；

mRNA / circRNA 原料

线性化质粒作为mRNA体外转录模板，是mRNA/circRNA疫苗或药物的重要上游原料。

耀海生物，在微生物表达体系领域，拥有丰富的重组质粒、重组蛋白生产服务经验，聚焦大肠杆菌表达体系、依托GMP级生产车间，完善的质量控制体系，严格把控工艺流程，控制重组生物制品在原辅料、中间产物和最终产物的放行标准，同时保证批间一致性，全面满足国内外法规要求。目前已服务国内外客户超100家，包括4个II期/III期临床阶段的质粒项目，及多个IND申报阶段项目。

耀海生物，可为客户提供GMP级重组质粒生产服务，包括环状质粒与线性化质粒。平台涵盖50L-100L-200L-500L-1000L-2000L多规模发酵，匹配多规格的低/中/高压层析系统，以及西林瓶水针/冻干、预充针/卡式瓶等全自动无菌灌装系统，可提供IND申报样品生产、I-III期临床样品生产、MAH商业化生产服务，多样化的产线规模保障，可全面加速药物开发进程。



服务详情

服务名称	服务项目	服务详情	最短交付周期 (工作日)	交付内容
技术转移	文件转移	生产工艺 / 分析方法 / 质量标准	TBD	工艺转移报告
	技术与法规符合性评估	人 - 机 - 料 - 法 - 环差异分析	1	
		配方和工艺评估	1	
		分析方法评估	3	
	方案转移	总体转移方案确定	7	
	工艺验证	1-3 批次工程批生产	TBD 以客户工艺为准	
重组质粒 发酵生产服务	发酵生产前确认	人 - 机 - 料 - 法 - 环	1	中间产物
	发酵系统准备	培养基和溶液配制	2-3	
		种子罐 - 发酵罐灭菌		
	发酵生产	种子扩培 - 发酵	2-3	
		冷却下罐		
重组质粒 粗纯生产服务	生产前确认	人 - 机 - 料 - 法 - 环	1	中间产物
	生产准备	溶液配制	1-2	
	产物粗纯	菌体收集	3	
		菌体重悬 - 碱裂解 - 酸中和		
		絮凝 - 过滤澄清 - 浓缩换液		

服务名称	服务项目	服务详情	最短交付周期 (工作日)	交付内容
重组质粒 纯化生产服务	纯化生产前确认	人 - 机 - 料 - 法 - 环	1	质粒原液
	层析系统准备	缓冲液配制	2-3	
		填料预处理		
	纯化生产	过滤澄清	TBD 以客户工艺为准	
		两步 / 三步层析		
		质粒线性化 - 纯化 - 可选		
		浓缩换液		
重组质粒 制剂生产服务	制剂生产前确认	人 - 机 - 料 - 法 - 环	1	西林瓶 - 水针 西林瓶 - 冻干 预充针 - 水针 卡式瓶 - 水针
	制剂生产前准备	器具清洗与灭菌	1-2	
	制剂生产 (含安慰剂)	无菌制剂灌装	TBD 以客户工艺为准	
		冻干 - 可选		
		轧盖与目检	2	
标签或编盲		-		

注: TBD: to be determined (以客户工艺为准); 多个检测项目可同时开展。

重组质粒原液 + 制剂 CMO 项目, 耀海平均交付周期为 1-3 个月 (含工程批, 周期供参考), 实际交付周期以客户工艺为准。

重组质粒质量分析与控制

服务项目	检测项目	检测方法	最短交付周期 (工作日)
原辅料 / 包材 检测放行	原辅料 - 关键项	按具体检测项执行	2
	原辅料 - 全检		11
	包材		60
重组质粒 质量分析与控制	外观, 可见异物	目视	1
	不溶性微粒	光阻法	1
	粒径	zeta 电位法	2
	pH	电位法	1
	电导率	电极法	1
	渗透压摩尔浓度	冰点法	1
	水分	滴定法	1
	干燥失重	常压 / 减压干燥法	2
	炽灼残渣	灼烧法	2
	装量差异	体积法 / 重量法	1
	超螺旋质粒纯度 或线性化质粒纯度	AGE, HPLC, CE	1-3
	质粒 DNA 浓度	UV	
	限制性酶切图谱	AGE	
	目的基因核苷酸序列检查	测序 - 比对	20-30
全质粒 DNA 测序	测序 - 比对	20-30	

服务项目	检测项目	检测方法	最短交付周期 (工作日)
重组质粒 质量分析 与控制	全基因组测序	全基因组测序	20-30
	宿主蛋白残留 -HCP	ELISA	2
	宿主 DNA 残留 -HCD	qPCR	1
	宿主 RNA 残留	RT-qPCR	1
	其他定制化检测项目	-	TBD
	细菌内毒素残留	凝胶法, 显色法	3
	抗生素残留	ELISA, 培养法	5
	微生物限度检测	平皿法, 薄膜过滤法	10
	无菌检测	直接培养法, 薄膜过滤法	18
	样品稳定性考察	高温试验	
光照试验			40
反复冻融试验			40
加速稳定性试验			取样: 0, 1, 2, 3, 6 月
长期稳定性试验			取样: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 月
GMP 车间环境监测	非宿主菌监测	平皿法	5
	沉降菌监测	培养法	8
	表面微生物监测	培养法	8
	浮游菌监测	培养法	8
	压缩空气监测	-	10

注: TBD: to be determined (以客户工艺为准); 多个检测项目可同时开展。

重组质粒原液 + 制剂 CMO 项目, 耀海平均交付周期为 1-3 个月 (含工程批, 周期供参考), 实际交付周期以客户工艺为准。

CMO服务特色

多规模 CMO 服务平台

50L-100L-200L-500L-1000L-2000L多规模发酵平台，匹配相对应规模的离心、中空纤维和低压/中压/高压层析设备。制剂车间含GMP级全自动灌装系统，涵盖1-25mL西林瓶水针（60,000支/批）和冻干（37,800支/批）、1、3mL预充针/卡式瓶（20,000支/批）。

标准的 GMP 级防爆车间

防爆配液系统符合防爆要求，车间安装静电释放仪，配备可燃气体报警装置，可满足特殊工艺防爆配液需求。

合规性保障平台

全面评估产品及质量标准的合规性，如宿主来源、抗生素类型、毒性或致敏性，满足注册申报需求。

质量控制与分析服务

国内外最新版药典和药品生产指导原则驱动下的质量控制服务，涉及原辅料/包材放行、中间产物放行及终产物放行。

丰富的技术转移 / 放大经验

可针对不同规模的发酵和层析系统，调整转换和放大参数。已成功交付100+重组蛋白&多肽&质粒CMC项目，其中4个质粒项目处于II-III期临床阶段，多个处于IND申报阶段。

开放性线上审计平台

开放线上审计端口，共享 GMP 车间 VR 视频。

重组质粒技术转移服务



ICH Q10指导原则将药品的生命周期分为4个阶段：药品研发、技术转移、商业化生产、产品终止。技术转移是药品生命周期的重要一环，是连接药品研发和商业化生产的承上启下的关键环节。技术转移主要包括生产工艺、中间体控制、原辅料质量标准、检测方法及其他与产品质量相关联的技术与方法。技术转移的主要目标是实现研发与生产之间、不同生产场地之间产品及相关知识的转移，包括MAH与CDMO、CMO、CRO企业间的转移，以实现产品的持续稳定生产。

耀海生物，根据《中国药典》2020版、ICH Q10、WHO、PDA TR65、ISPE等技术转移指南，构建了从小试工艺开发、中试生产至GMP生产阶段（原液及制剂）的技术转移管理办法，明确技术转移流程，并基于质量源于设计（QbD）理念，对转移过程进行法规方面和质量管理的全面风险评估，重视药品全生命周期管理，确保技术转移的成功，充分保证药品的安全、有效和质量可控。

01 项目启动

- 团队组建
- 人员培训

02 文件转移

- 生产工艺
- 质量标准
- 分析方法

03 技术评估 法规符合性评估

- 人-机-料-法-环
工艺 / 配方评估
- 检测方法评估

04 方案确定

- 生产条件
- 取样计划
- 放行标准

05 工艺验证

- 1-3 批
工程批验证

服务详情

服务名称	服务项目	服务详情	最短交付周期 (工作日)	交付内容
重组质粒 生产技术转移	文件转移	生产工艺	TBD 以客户需求为准	工艺转移报告
		质量标准		
		分析方法		
	技术与法规符合性评估	人-机-料-法-环差异分析	1	
		配方和工艺评估	1	
		分析方法评估	3	
	方案确定	转移方案确定	7	
	工艺验证	1-3 批次工程批生产	TBD 以客户需求为准	

注: TBD: to be determined (以客户工艺为准)。

参考法规:《中国药典》2020版; ICH Q10. Guidance for Industry Q10 Pharmaceutical Quality System; WHO Guidelines on the Transfer of Technology in Pharmaceutical Manufacturing; PDA Technical Report 65: Technology Transfer; ISPE Good Practice Guide: Technology Transfer.

服务特色

丰富工艺转移经验

充分评估工艺流程和检测方法的完整性和可行性，为客户提供全面的工艺转移解决方案。

合规性保障平台

全面评估产品及质量标准的合规性，如宿主来源、抗生素类型、毒性或致敏性，满足注册申报需求。合规制定原辅料、包材、中间产物和终产物的放行标准，全流程符合新版药典及 GMP 相关指导原则。

专业项目管理团队

专业PM精于发酵、纯化和制剂工艺转移和生产工艺，能够识别和控制项目风险，全周期推动项目运行。

丰富技术转移 / 放大经验

可针对不同规模的发酵和层析系统，快速识别并调整关键参数。已成功交付100+重组蛋白&多肽&质粒CMC项目，其中4个质粒项目处于II期/III期临床阶段，多个处于IND申报阶段

技术转移关键参数

关键设备	影响工艺参数的主要原因	关键参数	耀海设备
发酵罐	培养体积、径高比、搅拌叶、最大转速	通气、转速、溶氧量	东富龙
离心机	样品规模、设备类型（台式、落地、筒式、碟式）	转速、进料、排渣时间	GEA、贝克曼、菌森
层析系统	UV 检测器、最大流速	保留时间、收样时间	汉邦、荣捷
层析柱	处理批量、柱体积	柱体积、上样 / 缓冲液体积	GE, 汉邦、荣捷
过滤 / 超滤系统	处理批量、膜面积	膜面积、流速	PALL, 赛多利斯

注：“耀海设备” 一列代表了耀海部分设备品牌，请咨询耀海工作人员了解更多设备信息。

在技术转移过程中，一方面，基于设备型号不一致、进行工艺转移或规模放大的参数转换(如发酵罐和离心机)，不同品牌发酵罐径高比、搅拌叶分布和最大转速有所差异，可以通过控制通气、转速和溶氧量等关键参数，完成工艺的验证和放大。另外，不同的离心设备（台式、落地、筒式或碟式）适用于处理不同体积/批量的样品，因此在放大过程中，相当一部分的工艺要进行离心设备的转换，关键的离心工艺参数包括转速、进料和排渣时间（碟式）。

另一方面，在设备型号基本一致的条件下、进行规模放大的参数转换，例如层析纯化时，将柱高和柱效保持在可控区间内，维持原有工艺的保留时间、载量和洗脱条件（线性流速），只需根据实际规模改变柱体积和上样体积。过滤或超滤时，需根据实际放大规模改变膜面积、控制流速。

耀海生物，基于丰富的重组质粒/蛋白/多肽CMO服务经验，积累了多种品牌、不同性能、不同型号设备的相关工艺转移经验，可快速识别并调整关键设备参数，在维持客户产品原有品质的基础上，实现快速交付。

星耀小TIP: 工艺放大倍数建议在10倍以内，建议进行1-3批工程批，控制工艺放大的风险。

其他服务



技术转移



重组质粒发酵生产服务



重组质粒粗纯生产服务



重组质粒纯化生产服务



重组质粒制剂生产服务



质量分析与控制服务

重组质粒发酵生产服务



耀海生物，在微生物表达体系领域，拥有丰富的重组质粒、重组蛋白生产服务经验，依托5条独立运行的GMP级的定制化生产产线，50-140-200-500-1000-2000L的发酵规模，可满足客户不同的项目需求，目前已服务国内外客户超100家，具备丰富的发酵产业化生产经验。

在发酵工艺放大过程中，与规模无关的包括培养条件，如基础培养基、补料培养基、温度、pH，以及接种、补料等过程控制参数也可保持一致。与规模相关的参数包括培养体积、通气和搅拌速率，工艺转移过程中需对关键参数进行控制。

耀海生物，基于丰富的CMO服务经验，可针对不同规模/品牌的发酵罐进行相应的工艺转移和放大，控制关键参数，成功实现上游工艺的放大生产，高质量移交至下游工艺。

01 发酵系统准备

- 发酵罐空消
培养基 - 发酵罐实消
其他溶液配制灭菌

02 摇瓶培养

- 将工作种子接至
摇瓶培养
(一级或二级)

03 种子罐培养

- 种子罐接种
培养过程控制

04 发酵培养

- 补料控制
发酵过程控制

05 冷却下罐

- 冷却下罐
车间清场

服务详情

服务项目	服务详情	详细步骤	最短交付周期 (工作日)	交付内容
重组质粒 发酵生产服务	发酵生产前确认	人 - 机 - 料 - 法 - 环确认	1	中间产物
	发酵生产前准备	文件、物料领用		
		GMP 车间生产前状态再确认		
	发酵系统准备	种子罐空消、培养基配制与实消	2-3	
		发酵罐空消、培养基配制与实消		
		补料罐空消、培养基配制与实消		
		酸碱、消泡剂等溶液配制		
	发酵生产	摇瓶种子培养	2-3	
种子罐培养				
发酵培养				
冷却下罐				
清场	发酵车间清场	设备清洁灭菌与环境消杀	-	-

注：表格以大肠杆菌为例展示了最短服务周期，酵母根据发酵工艺适当增加。

服务特色

成熟 GMP 管理体系

车间人员、QA/QC人员均经过严格的GMP培训和指导，遵守新版GMP标准的各项规范。

多规模发酵系统

5条原液生产线，产线建设符合国际化GMP要求，可提供50-140-200-500-1000-2000L发酵规模，支持不同开发阶段的生产需求。

多样化发酵平台

根据客户工艺需求，满足大肠杆菌有抗或无抗下的高密度发酵工艺、定制化补料工艺。

合规检测放行标准

对物料（原辅料）进行品牌和批号核实，对关键物料进行放行检测，保障物料的一致性和有效性。

单项目运行体系

每个时间段内每个车间仅允许单个项目的运行，有效防止污染和混淆，清场合格后方可开展下个项目。

发酵工艺转移经验分享

发酵过程的关键参数包括溶氧量(DO)、温度和pH。溶氧量是菌种生长状态的有效反馈参数，温度和pH直接影响菌种的生长、增殖和产物表达。

耀海生物基于丰富的CMO生产服务经验，总结了发酵工艺转移或放大过程中的常见问题和解决方法：

参数类型	相关参数	常见问题	预防或解决方法
培养条件相关	温度、pH	[非体积依赖性参数, 保持一致]	GMP 质量标准下对温度、pH 传感器、泵等设备进行校正和测试。
	补料策略		
	转速	发酵罐的最大转速低于原始工艺, 如何进行工艺转移和放大?	搅拌的作用是物料混合, 改善氧传递系数, 一般根据溶氧进行调整。建议工艺开发时提供一定的转速范围, 利于工艺转移和放大。
	通气	工艺转移或放大时, 如何确定发酵过程的通气量?	通气的目的是为菌体供氧, 改善氧传递系数, 同时排出废气, 可设为固定值或根据溶氧调整。建议工艺开发时对一定的通气量范围进行验证, 利于工艺转移和放大。
	溶氧量	溶氧的影响因素包括: 发酵液体积、黏度、转速、通气量等。	可采用溶氧自动控制的工艺: 设定溶氧的参数范围, 通过调节搅拌、通气量进行控制。
菌体量相关	OD _{600 nm}	OD _{600 nm} 值与原工艺相差较大	应考虑仪器差异, 不同分光光度计的原理和灵敏度不同, 不建议对 OD 值进行过度限制。
	菌液固含量	-	建议结合菌液固含量(目视法), 以菌体湿重/干重(称量法)作为菌体量的有效参数。
	菌体重量	-	

星耀小 TIP:

运行批次较少时, 不建议制定中间品的质量标准。可以收集相关数据, 待数据足够多时, 利用统计学设定质量标准和误差范围。

其他服务



技术转移



重组质粒发酵生产服务



重组质粒粗纯生产服务



重组质粒纯化生产服务



重组质粒制剂生产服务



质量分析与控制服务

重组质粒粗纯生产服务



耀海生物，在微生物表达体系领域，拥有丰富的重组质粒、重组蛋白生产服务经验，依托5条独立运行的GMP级定制化生产产线，配置不同处理批量、不同型号的离心设备，匹配50-140-200-500-1000-2000L罐体发酵批量，满足客户不同项目需求。目前已服务国内外客户超100家，具备丰富的粗纯产业化生产经验。

粗纯的作用是分离差异较大的物质，如固液分离、胞内或胞外物质分离；质粒的粗纯工艺包括离心、碱裂解和膜过滤等，通过固液分离收集菌体，使用碱裂解法释放质粒DNA，随后过滤去除悬浮物质。由于小试与生产规模不同，适配的离心设备也有所差异，而离心参数的转换尤其重要，很大程度上影响产品的质量和收率。

耀海生物，基于丰富的CMO服务经验，可针对不同规模/性能的离心机进行相应的参数转换，控制关键参数，成功实现粗纯工艺的放大生产，有效去除部分杂质。

01 溶液配置

- 缓冲液配制
- 裂解液配置
- 中和液配置

02 菌体收集

- 离心收集菌体
- 转速 / 进料 / 排渣时间

03 菌体裂解

- 重悬 - 裂解 - 中和
- 裂解 / 中和时长

04 澄清过滤

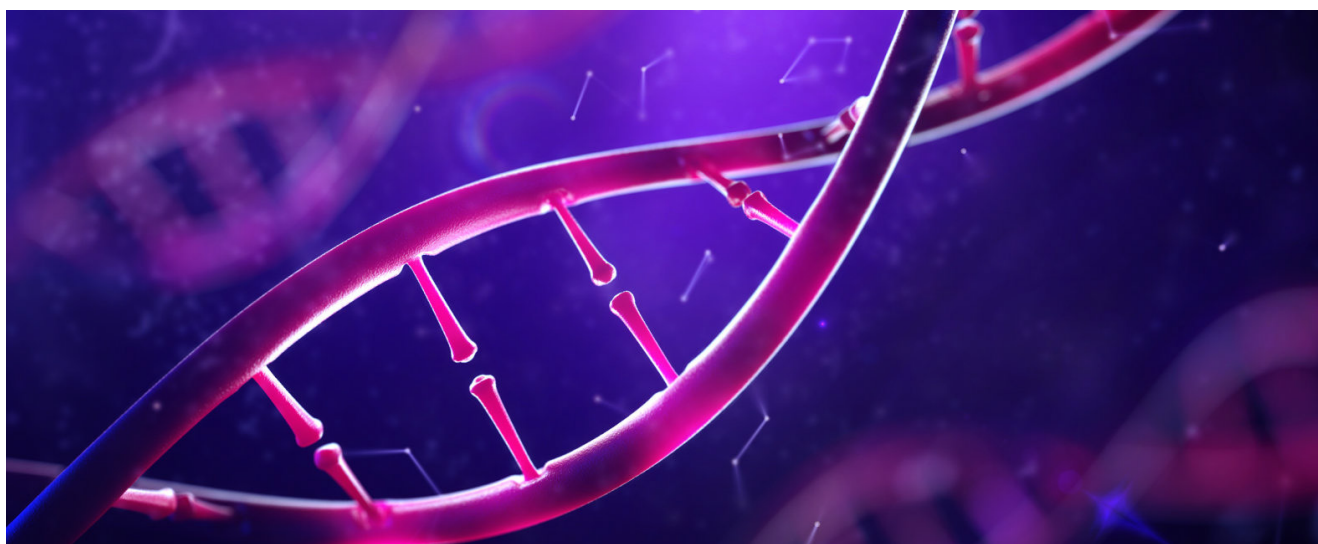
- 溶液澄清
- 过滤去除固形物

05 浓缩换液

- 中空纤维
- 浓缩 - 换液

服务详情

服务项目	服务详情	详情步骤	最短交付周期(工作日)	交付内容	
重组质粒 粗纯生产服务	生产前确认	人-机-料-法-环确认	1	中间产物	
	生产前准备	缓冲液配制	1-2		
	粗纯生产	离心收集菌体			1
		菌体重悬			1
		碱裂解			
		酸中和			
		过滤澄清			2
		超滤浓缩换液			
清场	车间清场	设备清洁灭菌与环境消杀	-	-	



服务特色

成熟 GMP 管理体系

车间人员、QA/QC人员均经过严格的GMP培训和指导，遵守新版GMP标准的各项规范。

多规模粗纯设备

5条GMP级原液生产线，匹配台式/落地/筒式/碟式离心机，以及不同孔径、面积和流速的膜包，满足不同规模发酵液的产物粗纯需求。

合规检测放行标准

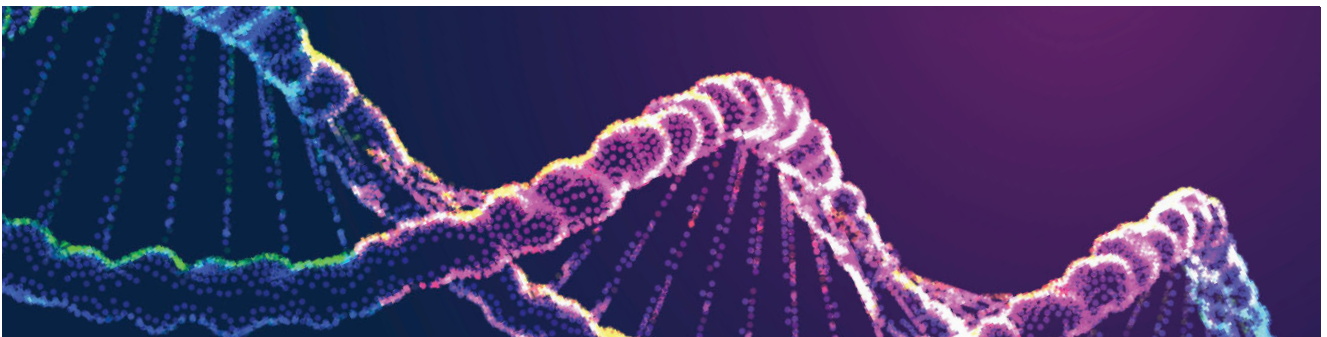
对关键物料（原辅料）进行放行检测，保障物料的有效性。

单项目运行体系

每个时间段内每个车间仅允许单个项目的运行，有效防止污染和混淆，清场合格后方可开展下个项目。

粗纯工艺转移经验分享

离心和过滤的目的是实现固液分离，应用场景包括菌体收集、固形物去除等。离心设备关键参数包括转速、进料速度和排渣时间，过滤的关键参数是滤膜孔径、流速和滤器压力。离心或过滤操作不达标会导致固液分离效果不佳，可能会降低产物收率、增加下游纯化压力，影响产品质量。



耀海生物基于丰富的产物粗纯服务经验,总结了离心和澄清过滤工艺转移过程中的常见问题和解决方法:

粗纯工艺	常见问题	问题分析	解决措施
离心	上清液浑浊	固液分离效果差 降低收率(胞内产物) 影响产品质量	<ul style="list-style-type: none"> • 进料过多: 降低进料速度 • 料液不均匀: 进料前充分搅拌 • 转速低: 提高转速 • 排渣时间不当: 调整排渣时间
过滤	如何保证澄清后过滤操作的有效性?	澄清处理后有明显的悬浮物, 直接使用孔径较小的滤器可能会导致堵塞	<ul style="list-style-type: none"> • 建议采用至少两步的过滤操作, 滤膜孔径由大到小 • 实时监测滤器压力, 建议控制在 0.2Mpa 以下

其他服务



技术转移



重组质粒发酵生产服务



重组质粒粗纯生产服务



重组质粒纯化生产服务

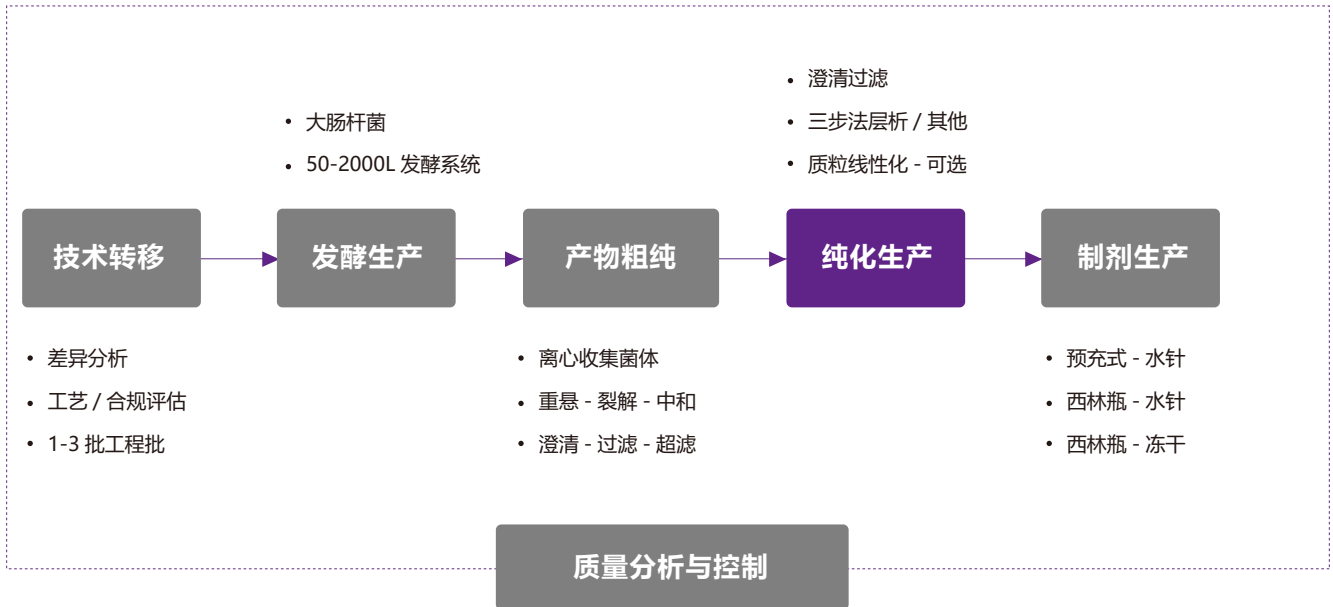


重组质粒制剂生产服务



质量分析与控制服务

重组质粒纯化生产服务



耀海生物，在微生物表达体系领域，拥有丰富的重组质粒、重组蛋白生产服务经验。纯化车间配置了不同规格的自动或手动膜过滤系统和低/中/高压层析系统，可满足质粒经典三步法层析（分子筛/凝胶过滤层析[SEC]、嗜疏亲和层析[AC]、阴离子交换层析[IEX]）、以及其他定制化层析工艺GMP生产需求。

耀海生物，基于丰富的CMO服务经验和多样化的层析系统，可完成纯化工艺的转移和放大，制备纯度高、活性高、无毒害物质残留的目的产物，高质量满足放行标准，符合下游的制剂生产需求。

01 纯化系统准备

- 缓冲液配制
- 填料预处理

02 过滤澄清

- 样品过滤澄清
- 去除固形物

03 层析纯化

- 经典三步法工艺
- 两步法工艺
- 其他层析工艺

04 线性化-纯化

- 线性化质粒
- - 可选步骤

05 浓缩换液

- 中空纤维
- 浓缩 - 换液

服务详情

服务项目	服务详情	详情步骤	最短交付周期 (工作日)	交付内容
重组质粒 纯化生产服务	纯化生产前确认	人 - 机 - 料 - 法 - 环确认	1	质粒原液
	纯化生产前准备	文件、物料领用		
		GMP 车间生产前状态再确认		
	纯化系统准备	缓冲液配制	2	
		填料预处理		
	纯化生产	过滤澄清	TBD (以客户工艺为准)	
		经典三步法工艺 凝胶过滤层析→嗜硫亲和层析 →阴离子交换层析		
其他纯化工艺 - 可选				
质粒线性化与纯化 - 可选				
浓缩 / 换液				
	过滤除菌			
清场	车间清场	设备清洁灭菌与环境消杀	-	-

注：TBD: to be determined (以客户工艺为准)。

可满足经典三步法工艺 (分子筛 / 凝胶过滤层析 [SEC]、嗜硫亲和层析 [AC]、阴离子交换层析 [IEX]) 及其他定制化工艺需求, 包括复合层析等。

服务特色

成熟 GMP 管理体系

车间人员、QA/QC人员均经过严格的GMP培训和指导, 遵守新版GMP标准的各项规范。

多规模纯化系统

5条独立的纯化生产线, 配备6-600L/h流速的低压层析系统、多规格的配液罐和层析柱、工业制备用高压色谱仪、以及5-60L超滤系统。

标准 GMP 级防爆车间

防爆配液系统符合防爆要求, 车间安装静电释放仪并配备可燃气体报警装置, 可满足反相层析等特殊工艺配液需求。

合规检测放行标准

对物料(原辅料)进行品牌和批号核实, 对关键物料进行放行检测, 保障物料的一致性和有效性。

单项目运行体系

每个时间段内每个车间仅允许单个项目的运行, 有效防止污染和混淆, 清场合格后方可开展下个项目。

★★★ 为满足反相层析等特殊工艺中有机溶剂配液需求, 纯化车间配备有防爆配液系统, 符合防爆要求, 车间安装静电释放仪并配备可燃气体报警装置。

纯化工艺转移经验分享

纯化放大生产时，第一步的过滤澄清必不可少。澄清的目的是进一步去除颗粒物质、避免对下游纯化的不利影响，通常使用中空纤维或膜包完成，工艺转移或放大过程中的关键参数包括处理批量、膜面积和流速。

层析纯化，即采用不同的层析填料，将不同大小、电荷、极性和特异性的杂质去除，得到高纯度目的产物的过程。经典的质粒纯化三步法层析为：第一步通过分子筛/凝胶过滤层析 (SEC) 去除RNA，第二步亲和层析 (AC) 捕获超螺旋质粒，最后一步阴离子交换层析 (ICX) 去除内毒素。层析工艺转移中的关键参数包括：处理批量、柱体积、上样体积和流速。

耀海生物基于丰富的质粒生产服务经验，总结了纯化工艺转移和放大过程中的常见问题和解决方法：

纯化工艺	常见问题	工艺放大策略
过滤澄清	无澄清工艺 小试或中试忽略该工艺步骤	建议： 在工艺放大生产时，对样品进行澄清处理，去除固形物，以免增加下游纯化负担。
层析工艺	层析工艺放大时， 如何计算柱体积和上样量？	一致参数： 样品浓度和组成、缓冲液组成、柱高、线性流速、上样体积与柱体积比值； 放大参数： 样品体积、柱直径、缓冲液体积、体积流速。
膜过滤	膜过滤工艺放大时， 如何计算膜面积和流速？	一致参数： 样品浓度和组成、膜孔径、线性流速； 放大参数： 样品体积、膜面积、体积流速。

注：以上表格列举了简单通用的纯化工艺放大策略，如有特殊工艺需求也可与耀海生物技术团队沟通解决。

其他服务



技术转移



重组质粒发酵生产服务



重组质粒粗纯生产服务



重组质粒纯化生产服务

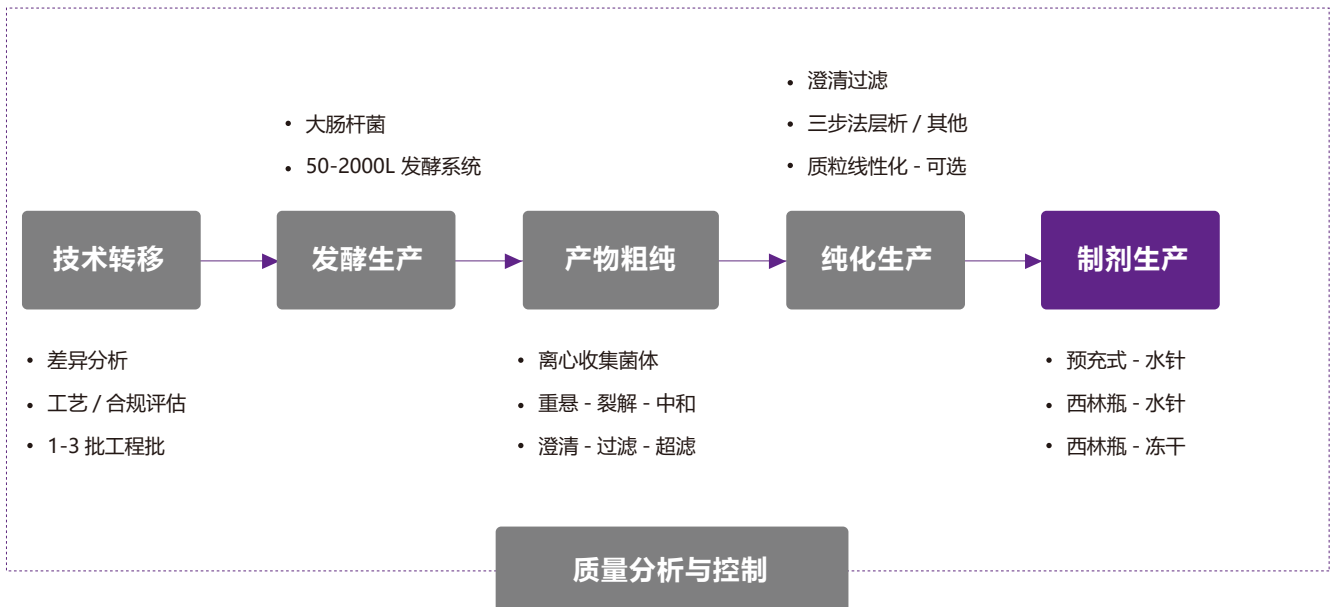


重组质粒制剂生产服务



质量分析与控制服务

重组质粒制剂生产服务



耀海生物, 依托GMP级的高科技自动化生产线, 集洗瓶、烘干、灭菌、无菌灌装、冻干、轧盖等多工序为一体, 可提供生物药无菌制剂生产服务。制剂类型涵盖西林瓶水针(1000万支/年)、西林瓶冻干(500万支/年)、预充式水针(预充针/卡式瓶, 1000万支/年)。

耀海生物无菌制剂生产线, 符合美国FDA、欧盟EMA、中国NMPA和澳洲TGA无菌制剂生产规范, 可用于药品及安慰剂的配方配制和无菌灌装, 满足IND申报、I-III期临床研究、MAH商业化需求。

产量	剂型	西林瓶水针 1ml-25ml	西林瓶粉针 1ml-25ml	预充针 / 卡式瓶水针 1ml、3ml
批产量		60,000 支 / 批 (1-10ml)	37,800 支 / 批 (2ml / 4ml) 20,043 支 / 批 (7ml / 10ml)	20,000 支 / 批
年产量		1000 万支 / 年	500 万支 / 年	1000 万支 / 年

01 制剂生产准备

- 配方配制与除菌
胶塞 - 铝盖灭菌

02 理瓶与洗瓶

- 理瓶 - 洗瓶
烘干灭菌

03 灌装加塞

- 普通 / 充氮 / 真空
半加塞 / 全加塞

04 冷冻干燥

- 冻干 - 全加塞
粉针特有工艺

05 轧盖与目检

- 轧盖 - 灯检 - 入库

服务详情

服务项目	服务详情	详情步骤	最短交付周期 (工作日)	交付内容
重组质粒 制剂生产服务	制剂生产前确认	人 - 机 - 料 - 法 - 环确认	1	西林瓶 - 水针 西林瓶 - 冻干 预充针 - 水针 卡式瓶 - 水针
	制剂生产前准备	文件、物料领用		
		GMP 车间生产前状态再确认		
	器具准备	器具清洗与灭菌	1	
	制剂生产	理瓶与洗瓶	1	
		配方配制 - 可选	1	
		样品除菌过滤		
		灌装加塞 (普通 / 充氮 / 真空)	1	
		冻干 - 可选 (普通 / 充氮 / 真空)	TBD 以客户工艺为准	
		轧盖	1-2	
目检				
	标签、编盲	-		
清场	车间清场	设备清洁灭菌与环境消杀	-	-

注: TBD: to be determined (以客户工艺和批量为准);

现有制剂车间可提供西林瓶水针 / 冻干、预充式水针 (预充针和卡式瓶), 其他剂型欢迎沟通解决。

服务特色

成熟 GMP 培训体系

车间人员、QA/QC人员均经过严格的GMP培训和指导，遵守新版GMP标准的各项规范。

多样化制剂服务

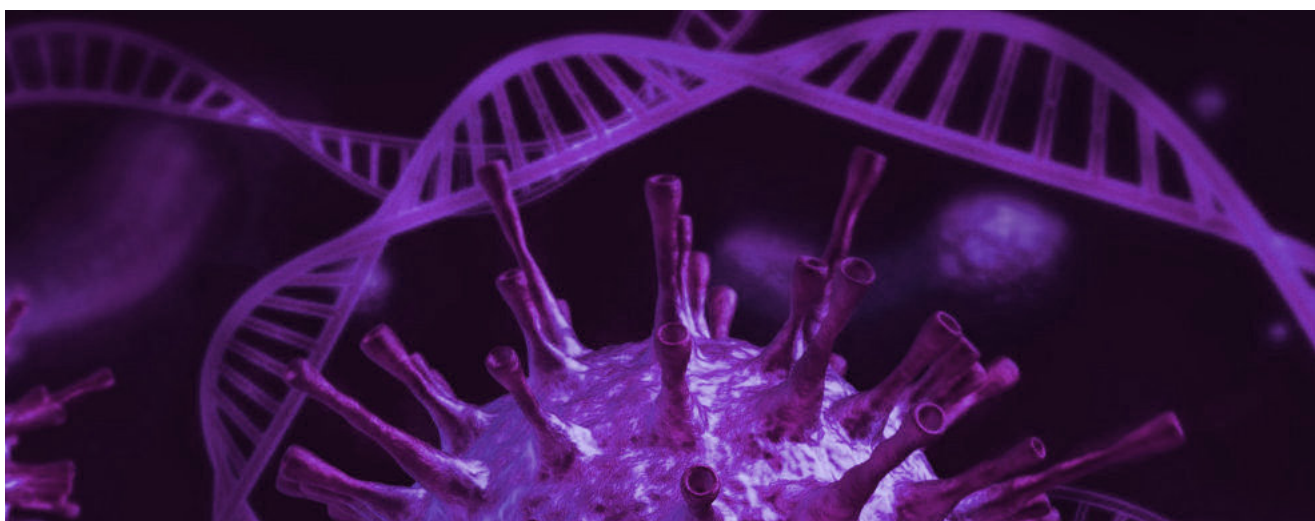
符合GMP要求的自动化无菌制剂生产线，可服务产品包括：1-25ml西林瓶水针/冻干、1、3ml预充针/卡式瓶水针。

无菌制剂生产产线

符合美国 FDA、欧盟 EMA、中国 NMPA 和澳洲 TGA 无菌制剂生产规范，产品（及包材）暴露区域均采用 O-rabs 系统（可操作限制进入隔离系统），在 B 级背景下进行 A 级环境保护。

丰富项目经验

100+CMO项目经验，专业PM精于制剂工艺放大生产，从客户产品出发，可针对多品种质粒药物提供专业性建议



无菌制剂工艺放大经验分享

超螺旋质粒DNA的纯度是质粒类产品的一个重要指标,直接影响产品的放行。部分质粒对剪切力比较敏感,易受工艺等因素影响,会发生断裂形成缺口,影响药品质量。

在质粒生产过程中,应全方位把控工艺流程,减少超螺旋质粒的损失,保证产品的高质量交付。

耀海生物,基于丰富的质粒生产服务经验,严格把控制剂生产设备和工艺对质粒DNA的不利影响,并且针对剪切敏感型的质粒产品,选择适配性高的设备,最大化减少剪切作用。

制剂工艺	关键设备类型	设备特点
无菌灌装	陶瓷柱塞泵	灌装精度高, 稳定控制装量 耐用, 耐腐蚀 成本偏高 泵体直接接触药液, 具备一定的清洁难度
	蠕动泵	灌装精度较低 泵内药液仅接触硅胶管 成本较低, 只需更换硅胶管, 便于实现专属专用 剪切力弱, 适用于剪切敏感的生物大分子药物

星耀小 TIP: 部分质粒 DNA 对剪切力比较敏感, 建议使用蠕动泵进行灌装控制, 避免剪切力影响质粒产品的质量。另考虑到设备使用成本, 蠕动泵内药液只接触管路, 不接触其他泵体, 更换硅胶管即可实现单品种专属专用, 节约成本

其他服务



技术转移



重组质粒发酵生产服务



重组质粒粗纯生产服务



重组质粒纯化生产服务



重组质粒制剂生产服务



质量分析与控制服务

重组质粒质量分析与控制服务



人用基因治疗制品包括质粒载体、病毒载体或细菌载体。药典规定，基因治疗制品的质量控制体系主要包括原辅料、包材、生产工艺和过程控制及制品检定等。质量控制包括采用标准物质和经验证的方法评估已知/潜在的制品和工艺相关物质，对产品的外观鉴别、活性、纯度和杂质等检测项进行分析。

耀海生物具备完善的质量分析与控制体系。团队成员精读药典等法规要求，具有丰富的质量检测和分析经验，可快速完成分析方法和质量标准的转移和验证，有效保障原辅料、中间产物、重组质粒原液和制剂放行标准。

服务详情

服务项目	检测项目	检测方法	最短交付周期 (工作日)
原辅料 / 包材 检测放行	原辅料 - 关键项	按具体检测项执行	2
	原辅料 - 全检		11
	包材		60

服务详情

服务项目	检测项目	检测方法	最短交付周期 (工作日)
重组质粒 质量分析与控制	外观, 可见异物	目视	1
	不溶性微粒	光阻法	1
	粒径	zeta 电位法	2
	pH	电位法	1
	电导率	电极法	1
	渗透压摩尔浓度	冰点法	1
	水分	滴定法	1
	干燥失重	常压 / 减压干燥法	2
	炽灼残渣	灼烧法	2
	装量差异	体积法 / 重量法	1
	超螺旋质粒纯度 或线性化质粒纯度	AGE, HPLC, CE	1-3
	质粒 DNA 浓度	UV	
	限制性酶切图谱	AGE	
	目的基因核苷酸序列检查	测序 - 比对	20-30
	全质粒 DNA 测序	测序 - 比对	20-30
	全基因组测序	全基因组测序	20-30
	宿主蛋白残留 -HCP	ELISA	2
	宿主 DNA 残留 -HCD	qPCR	1
	宿主 RNA 残留	RT-qPCR	1
	其他定制化检测项目	-	TBD

服务项目	检测项目	检测方法	最短交付周期(工作日)	
重组质粒 质量分析与控制	细菌内毒素残留	凝胶法, 显色法	3	
	抗生素残留	ELISA, 培养法	5	
	微生物限度检测	平皿法, 薄膜过滤法	10	
	无菌检测	直接培养法, 薄膜过滤法	18	
	样品稳定性考察	高温试验		40
		光照试验		40
		反复冻融试验		40
加速稳定性试验			取样: 0, 1, 2, 3, 6月	
长期稳定性试验			取样: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24月	
GMP 车间环境监测	非宿主菌监测	平皿法	5	
	沉降菌监测	培养法	8	
	表面微生物监测	培养法	8	
	浮游菌监测	培养法	8	
	压缩空气监测	-	10	

注: 多个检测项目可同时开展



CMO服务特色

成熟 GMP 培训体系

QA/QC人员均经过严格的GMP培训和指导，遵守新版GMP标准的各项规范。

合规 QC 检测流程

能够合理评估分析方法和质量放行标准的合规性，可快速完成分析方法的转移和验证。

全流程质量控制

对原辅料、中间产物、质粒 DNA 原液和制剂进行放行检测，严格把控物料和样品的质量放行标准。

完善质量分析平台

基于丰富的CMO服务经验，耀海生物质量控制团队建立了适用性强、稳健可靠的分析平台，高标准完成生理生化、及微生物检测需求。

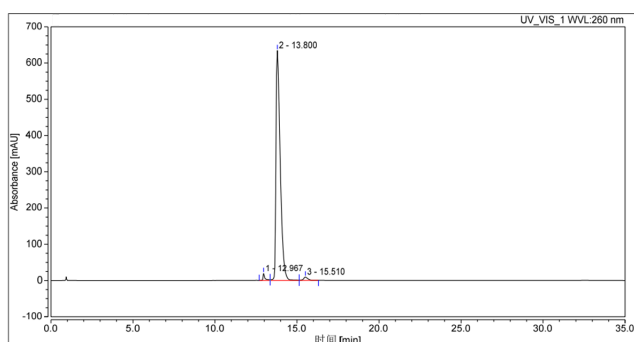


质量分析案例分享

在AAV原料质粒样品长期稳定性检测项目中,经过成功的分析方法转移,耀海生物QC团队对长期储存的GMP级质粒产品进行了相关项的检测,包括:超螺旋质粒纯度、内毒素残留、宿主蛋白残留(HCP)、宿主DNA残留(HCD)、宿主RNA残留、抗生素残留等,质检结果均符合质量接受标准,向客户交付了完整的COA报告。

超螺旋质粒纯度

经HPLC检测分析,超螺旋质粒比例可达97%以上(如图-峰2)。



关键残留项

内毒素残留	< 40 EU/mg
卡那霉素残留	< 0.1 ng/mg
宿主蛋白残留 (HCP)	< 0.003 µg/mg
宿主DNA残留 (HCD)	0.93 µg/mg
宿主RNA残留	< 0.0004 µg/mg

注:以上检测结果均具备良好的重复性。

其他服务



技术转移



重组质粒发酵生产服务



重组质粒粗纯生产服务



重组质粒纯化生产服务



重组质粒制剂生产服务

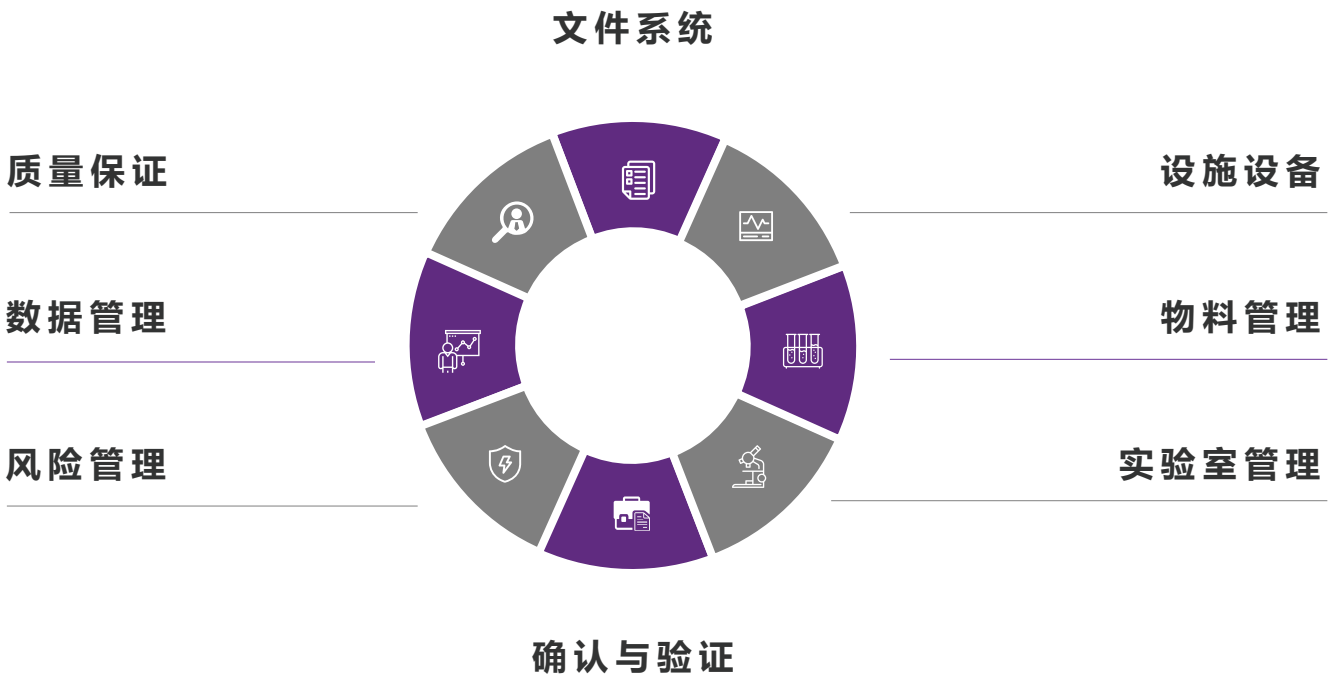


质量分析与控制服务

GMP质量保证体系

《药品生产质量管理规范》(GMP, Good Manufacturing Practice)是药品生产和质量管理的基本准则，适用于药品制剂生产的全过程和原料药生产中影响成品质量的关键工序。大力推行药品GMP，是为了最大限度地避免药品生产过程中的污染和交叉污染，降低各种差错的发生，是提高药品质量的重要措施。

耀海生物质量体系管理人员具备GMP认证经验，执行团队具备丰富GMP工作经验。团队成员精于国内外法规的精读、解读及转化，结合药品生命周期的不同阶段制定了合规的质量管理体系，可对生产阶段的人-机-料-法-环进行管理控制。



文件系统

- 管理方针POL、标准操作流程SOP
- 工艺规程 / 质量标准 / 检验规程STP
- 表格记录：跟随SOP与STP，独立审批

数据管理

- 计算机化系统管理
- 实验室原始数据管理
- 数据审核、数据可靠性管理

质量保证

- 体系管理：
文件/记录、培训、变更/偏差/CAPA/投诉、自检、物料/供应商管理
- 现场管理：
生产现场、QC现场、物控、公用系统、记录审核、产品放行

风险管理

- 共线风险控制：阶段性生产/专用器具
- 无菌污染风险控制：设施/设备/物料控制
- 合规性风险控制：自检/审计/法规转化
- 质量体系风险控制：变更/偏差/CAPA

确认与验证

- 厂房与设施确认
- 设备确认
- 计算机化系统验证
- 工艺验证
- 计量管理
- 清洁确认
- 无菌工艺模拟
- 效期验证等

实验室管理

- 样品/对照品、试剂与耗材管理
- 分析方法确认与验证、委托检验管理
- 数据、记录和报告管理、质量信息管理

物料管理

- 1,400 m² 仓储区，符合GMP和FDA规范
- 存放原辅料、包材、中间产品、成品等
- 储存条件包括冷冻、冷藏或常温/室温

设施设备

- 不同洁净级别的功能区管理：空调独立配制，控制压差、温湿度和悬浮粒子
- 介质保障：注射用水、纯化水、纯蒸汽等
- 设备：权限设置、在线监测、验证与计量

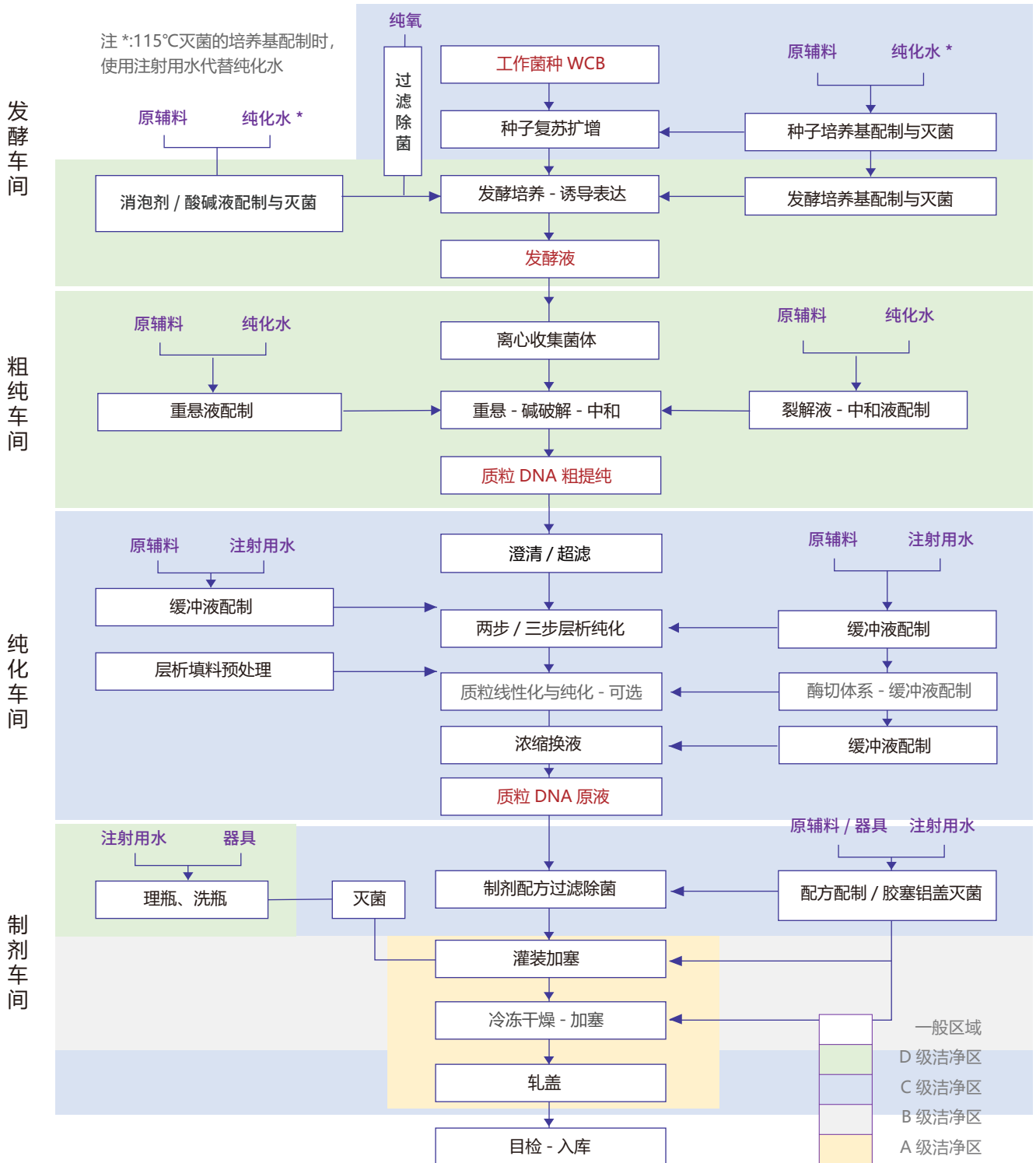
GMP车间洁净区的管理控制

悬浮粒子最大允许数/立方米

洁净度级别	静态		动态	
	≥0.5 μm	≥5.0 μm	≥0.5 μm	≥5.0 μm
A 级	3,520	20	3,520	20
B 级	3,520	29	352,000	2,900
C 级	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D 级	3,520,000	29,000	不作规定	不作规定



GMP车间功能区



GMP车间与设备展示



配液系统



发酵系统



碟式离心机



管式离心机



均质机



中空纤维系统



低压层析系统



高压层析系统



无菌灌装系统



毛细管电泳仪



气相色谱仪



液相色谱仪

SERVE WITH HEART & CREATE THE FUTURE TOGETHER

联系我们
CONTACT US

WWW.YAOHAI-BIO.COM

咨询热线：0523-8628-5566

企业邮箱：SALES@YAOHAIBIO.CN

总部地址：江苏省泰州市健康大道 801 号 29 幢



微信公众号



官方客服