

单抗生产用生物反应器搅拌器的选型要点

在设计和制造单抗生产用大型生物反应器的过程中，为了获得期望的产率，需要合理选配搅拌器——本文通过梳理影响单抗产率的综合因素，强调了搅拌器选型的重要性，并详尽比较了底部磁力单层、多层搅拌器，底部机械式单层、多层搅拌器，顶部机械式、磁力搅拌器等常用搅拌器的安装与性能特点，为单抗生产用大型不锈钢生物反应器搅拌器的选型提供了参考。

文 / 林红波

当前，随着集采压力传递到制药装备领域，单抗克隆抗体（简称“单抗”）的生产企业在完成中试、拿到 GMP 生产许可证后，亟需放大生产规模。因降低成本的需要，采购容积大于 2000 升的大体积不锈钢生物反应器，并采用进口配件在国内集成制造成为主要趋势。在不锈钢大型生物反应器中，搅拌器是其中必用、必买的关键设备。在实际应用中，搅拌器有很多种类可供选择，如底部磁力单层 / 多层搅拌器、底部机械式单层 / 多层搅拌器、顶部机械式 / 磁力搅拌器等。由于不锈钢生物反应器的产品附加值往往很高，且存在投资金额高、制造工期长、使用时间长、需要反复在线灭菌使用等情况，因此如何选择一款合

适的搅拌器，是直接影响产品产率、使用和维护工作强度的关键课题，也是很多用户急需了解并在第一时间解决的问题。对此，笔者结合了自己的经验，在本文中梳理了搅拌器的选型要点，希望能给行业同仁们带来启发。

1. 选型的重要性

对于单抗生产来说，单位体积细胞产率（mg/l）是一个重要的指标，而它往往和如下因素息息相关：

（1）高表达细胞株的构建、筛选和驯化，悬浮培养还是贴壁培养。

（2）减血清或完全无血清培养基的选择和优化。

（3）培养工艺（批式、流加、灌注式）的设计。

（4）培养过程中的补料成分。

（5）培养过程中的 pH、溶氧、渗透压、产物等参数的实时监控

和维持。

（6）生物反应器的结构设计（挡板、搅拌器、空气分布器等的设计）。

（7）种细胞体积和最终的放大体积比等。

而在这些因素里面，搅拌器的选择尤为重要，它决定了整体生物反应器的结构设计、能量传递效率、搅拌混合的流场 / 湍流形式、空气分布器的位置、传氧传质率、剪切率以及无菌保持，一旦选定，就决定了生物反应器的整体性能。

2. 选型的要点

总的来说，选择搅拌器时需要考虑的因素有以下几点：

（1）从小试到放大细胞驯化的过程中，是否沿用小试搅拌器的形式作等比例放大；这会影响桨叶形式和搅拌器安装位置。

（2）细胞株对体积溶氧系数

本文作者系上海启钺实业有限公司总经理。

(KLa 值) 的需求; KLa 值与搅拌器的泵流速有关, 而泵流速会受搅拌器的桨叶形状、直径、转速、轴径、粘度等参数影响。

(3) 细胞株 (悬浮或贴壁) 对剪切力的敏感程度; 这与搅拌桨的最大线速度有关。

(4) 搅拌器产生的液体流体力学特征或者流场形式; 这会影响到空气分布器的安装位置。

(5) 罐子的形状。

(6) 培养液体的性质、粘度。

(7) 接入的种细胞体积和最终培养体积的放大体积比。

(8) 借鉴了市面上哪些其他大品牌全不锈钢或 SU 生物反应器中搅拌器形状和安装位置的设计。

(9) 如果以后需要放大到更大体积的反应器, 搅拌器进行同等放大的可行性。

(10) 能否进行在线清洗 (CIP) 和在线灭菌 (SIP)。

3. 常用搅拌器的安装与性能比较

众所周知, 在生物反应器中有很多特殊的搅拌形式, 如脉动式、Wave 震荡摇床式等, 限于篇幅, 本文不对此进行赘述, 只针对目前应用较多的搅拌器形式如顶置、底置、磁力驱动、机械传动式作对比分析。根据常用安装位置的异同, 对搅拌器的优势和受限因素进行比较分析, 如表 1 所示。

表 1 常用搅拌器优势与受限因素比较

搅拌器类型	常见安装位置	优势	受限因素
顶部磁力搅拌器	多见顶部中心, 少数偏心	(1) 与顶部机械式搅拌器相比, 没有机封, 死角少; (2) 公母轴承不容易被固体颗粒物卡住, 常用于层析混胶罐; (3) 可全排尽, 不占用罐底阀位置。	(1) 受磁扭矩限制, 不适用于大体积 (10 000 升以上) 的反应器、不适用于大于 400 rpm 高速应用; (2) 顶部传动部件会有掉渣风险, 有清洁死角不能彻底 CIP/SIP; (3) 轴长, 会有摇摆, 为减少摇摆, 常用单层桨叶; (4) 由于会有摇摆, 轴承容易损伤, 需要起吊装置, 带来维护困难; (5) 受桨叶高度限制, 不能搅拌到最低液位; (6) 需要考虑顶部安装空间; (7) 放大体积比受桨叶高度限制, 可做到 1:3, 很难做到 1:5。
顶部机械搅拌器	多见顶部中心, 少数偏心	(1) 能量传递效率高, 工作体积可达 30 万升甚至更大; (2) 搅拌器可以实现很高的泵流速, 适合漂浮干粉、悬浊液搅拌; (3) 与顶部磁力搅拌器相比更经济; (4) 可全排尽。	(1) 机封对罐内清洁要求高, 价格昂贵, 易于损坏; (2) 需多个喷淋球、挡板, 增加了清洗死角, 清洗验证困难; (3) 顶部机封会有掉渣风险; (4) 不能搅拌到很低液位; (5) 需起吊装置, 需考虑罐顶安装空间。
底部磁力单层搅拌器	偏心	(1) 由于底部焊接底板, 没有 O 型圈带来的清洁死角; (2) 能搅拌到很低液位, 放大体积比可以达到 1:5; (3) 易于清洁验证; (4) 易于全排尽; (5) 便于安装维护。	(1) 适合最大容积在 2000 ~ 3000 升的培养规模; (2) KLa 值受转速和桨叶层数限制; (3) 搅拌高粘度或者固体颗粒物时会卡顿, 有脱磁风险; (4) 桨叶形状可选余地小; (5) 价格昂贵; (6) 空气分布器安装空间狭小。
底部磁力多层搅拌器	多见底部中心, 少数偏心	(1) 相比于顶置搅拌器, 死角少, 底板一般用可拆卸式; (2) 能搅拌到很低液位, 放大体积比可以达到 1:5; (3) 易于清洁验证; (4) 使用可拆卸式底板, 便于安装维护。	(1) 最大工作体积受磁扭矩限制, 德国 PRG 搅拌器的最大工作体积为 25 000 升; (2) 占用罐底阀位置, 底部空间狭窄; (3) 价格昂贵。
底部机械单 / 多层搅拌器	多见底部中心, 少数偏心	(1) 能量传递效率高, 工作体积可以很大; (2) 搅拌器可以实现很高的泵流速, 适合漂浮干粉搅拌; (3) 能搅拌到很低液位, 放大体积比可以达到 1:5; (4) 与底部磁力多层搅拌器相比更经济; (5) 比顶置机械式搅拌器更易于安装和维护; (6) 易于全排尽; (7) 空气分布器易于安装。	(1) 机封对罐内清洁要求高, 价格昂贵, 易于损坏; (2) 有清洁死角; (3) 相对于顶部机械式搅拌器, 更容易维护; (4) 占用罐底阀位置, 罐底部空间狭窄。



常见的不锈钢搅拌器

需要补充的是，在大型不锈钢反应器中，使用底部多层磁力搅拌器可以比使用底部单层磁力搅拌器得到更大的磁扭矩，顶部、中层和底部溶液可以得到更充分的混合，其传氧传质效率更高，应用范围也更广。对于高附加值的单抗产品来说，往往一罐 5000 升无血清培养基的成本就可达到百万元规模，这还未将下游分步纯化所用到的层析胶、超滤设备、除病毒设备的高昂消耗计算在内。因此单抗的培养环境一定要尽可能地好，从而得到更高的单位细胞株表达产率，这也反向印证了单层磁力搅拌器的生物反应器应用案例不多的原因：制药企业普遍会倾向于选择磁扭矩更大的、湍流形式更好的底部磁力多层搅拌器。

4. 总结

本文总结了常用搅拌器的

优缺点，可供单抗生产用大型生物反应器的用户和设备方案设计者参考。实际进行选型时，用户还需结合自己的需求、现有条件、流体力学、应用、工艺、设备、成本等因素综合考量，再参考 CFD 模拟、已经成功的应用案例、设备商的经验，做出最终判断，选择适合的搅拌器。

另外，除了进行单抗生产用大型生物反应器的设计时可以考虑本文所述的因素外，进行疫苗、生长因子、胰岛素等其他需要搅拌器生产的反应器或者发酵罐以及类似装备的选型时，也都可以参照本文内容作类比参考。

[新春喜报]

2023年2月1日

上海启钺实业有限公司

正式成为

德国PRG产品-制药行业

中国区独家代理

总经理林红波

衷心感谢同道伙伴的大力支持！

并祝大家：

兔来运转、大展宏兔！！

上海启钺实业有限公司
 Shanghai Qiyue Industrial Co.,Ltd
 www.qiyue68.com
 infor@qiyue68.com

20230201

广告