



کاربرد فناوری یک بار مصرف: ظروف و تیوب‌ها

ترجمه: پروین بهیان

منتشر شده است. جزییات ویژگی‌ها یا مشخصات ترکیبات به دست آمده در مدل محصول‌ها یا مواد خالص‌پذیر در داروهای مایع می‌تواند توسط تجهیزات آنالیزی پیچیده تولید شود. تحقیقات نشان‌دهنده پتانسیل یک ماده برای مواد خالص‌پذیری به محصولات دارویی یا فرآیند مایع را نشان می‌دهد. اطلاعات به دست آمده بستر مهمی ایجاد می‌کنند که در آن تصمیمات درباره نیاز به آزمایش‌های دقیق یا آزمون‌های دقیق بر روی مواد خالص‌پذیر در فرآیند مایعات یا فرمولاسیون نهایی داروها گرفته می‌شود. اطلاعات استخراج شده براساس آزمایش‌های

سیستم فیلتراسیون یک بار مصرف به‌طور فزاینده‌ای جایگزین فیلترهای استنلس استیل لوله‌کشی و تانک‌ها جهت خالص‌سازی و ذخیره مایعات فرآیند بیوتکنولوژی در ساختن بیو داروها می‌شوند.

ناآشنایی با مواد پلیمری و نیاز به اطمینان از سلامت یا ایمنی بیمار نگرانی اصلی سازندگان مواد اولیه و متخصصان کیفیت، معتبرسازی بازرسی‌های دوره‌ای و بازنگری‌های سازمانی می‌باشد، ترکیب این پلیمرها به مواد قابل استخراج و خالص‌پذیر می‌باشند.

یک رویکرد خطرناک برای اطمینان از قابل استخراج و قابل خالص‌سازی بودن ترکیبات از تجهیزات در دسترس فرآیند بیوتیک توسط (BPSA)

استخراجی روی مدل‌های solnent با شرایط بزرگ نمایی شده که فعلیت فرایندها را طبقه‌بندی می‌کند. این مواد می‌توانند توسط تأمین‌کننده‌ها تولید شوند یا در دسترس مصرف‌کنندگان برای همکاری در برنامه‌ها آزمایشی شناسایی و گروه‌های تحت نظر مورد بررسی قرار گیرند. در شماره قبلی رازی اطلاعات به دست آمده در مورد اتصالات استریل یک‌بار مصرف و فیلترهای کپسولی از مدل‌های محلول مطالبی ارائه شد.

نتایج حاکی از آن است که آب و اتانول استخراج شده از اتصالات به شدت یا بسیار اندک و غالباً پایین‌تر از محدوده‌ای جداسازی بوده و در نتیجه قادر به ایجاد مواد قابل توجه استخراج‌پذیر به محصولات دارویی نمی‌باشد.

همان‌طور که انتظار می‌رفت برای فیلترهای کپسولی با سطح غشای بالا میزان بیشتری آب و اتانول قابل استخراج به دست آمده و ترکیب حاصل مطمئناً با ساختار مواد فیلتری سازگار است. فیلتر کپسول و مواد اتصال‌دهنده استریل هر دو توسط تولیدکننده برای ایمنی بیولوژیکال در طول هسته معتبرسازی محصولات ارزش‌یابی می‌شود. هم‌چنین اطلاعات به دست آمده را می‌توان با عنوان قسمت مهمی از میزان خطر برای مصرف‌کنندگان مواد خالص‌پذیر در محصولات دارویی از فرآیند یک‌بار مصرف ترکیبات و هم‌چنین در قابلیت همکاری در فرآیند معتبرسازی مستندات. این نوع از رویکرد مدت‌ها به صورت موفقیت‌آمیز در استریل کردن نهایی فیلترها برای فرآیند اپتیک به کار گرفته شده است.

در این مطالعات درباره تیوب‌های منعطف فیلم‌های پلیمری ظروف بیوتک ارائه می‌دهیم. این نتایج با اطلاعات قبلی ذکر شده درباره فیلترها و ظروف استریل می‌تواند به مصرف‌کنندگان سیستم ترکیبات چندگانه در دسترس در ساختن مواد استخراجی یا خالص‌پذیری با کیفیت کمک کند. هم‌چنین می‌توانید میزان گسترش دستورالعمل‌ها را به حداقل خالص‌پذیری از فرآیند یک‌بار مصرف تجهیزات در فرمولاسیون نهایی محصولات دارویی و ظروف و تولید محافظ جهت معتبرسازی تعمیم دهید.

■ روش‌های آنالیز

امروزه ابزارهای تصمیم‌گیری آنالیزها و مصرف‌کنندگان و فرصت‌ها نه تنها جهت شناسایی کیفیت طبیعی استخراج شده مواد با جزییات فراوان اما کیفیت آن‌ها در کوچکترین حد متمرکز شده اغلب در PPb یا PPT می‌باشد.

ppb: part per billion

ppt: part per trillion

نتایج اطلاعات می‌تواند باعث افزایش تشخیص خطر جهت استخراج مواد خالص‌پذیر در ساخت فرایندهای نهایی تولید بیوتکنولوژی می‌باشد. ما از ۱۳ روش تشخیص آنالیز تیوب‌های منعطف و ظروف پلیمری استفاده می‌کنیم (جدول ۱).

■ تیوب‌های منعطف

با وجود این که زمان تماس تیوب‌ها خیلی کوتاه می‌باشد اما مجموع محاسبه طول وضعیت در آن

جدول ۱ - روش‌های آنالیز تیوب‌های منعطف و ظروف پلیمری

Compound	Analytical Method	Abbreviation
Organic components	Total organic carbon analysis	TOC
Conducting ions	Conductivity analysis	σ
Acidic or basic compounds	Acidity or basicity measurement	pH
Acetate and formate	Ion-exchange liquid chromatography	IC
Nonvolatiles	Nonvolatile residue analysis	NVR
Functional groups of organic compounds	Fourier-transform infrared spectroscopy	FTIR
Chromophoric groups of organic compounds	Ultraviolet spectroscopy	UV
Volatile organics	Head-space gas chromatography with mass spectrometry	GC/MS
Semivolatiles	Direct-injection gas chromatography with mass spectrometry	GC/MS
Heat-sensitive organics; antioxidants	High-performance liquid chromatography with UV spectroscopy	HPLC/UV
Organic acids	Liquid chromatography with mass spectrometry	LC/MS
	Derivatization gas chromatography with mass spectrometry	GC/MS
Inorganic elements	Inductively coupled plasma mass spectrometry	ICP/MS

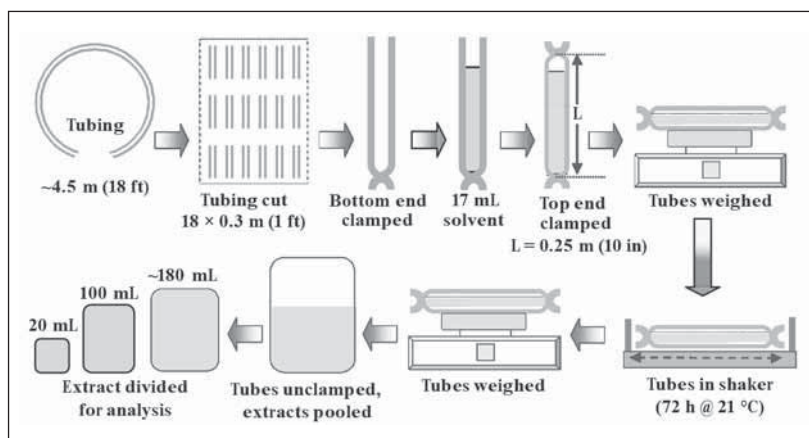
ترموپلاستیک بر روی تیوب‌ها انجام گرفت تا 50 KGY هر کدام از تیوب‌ها در سیستم‌های یکبار مصرف استفاده می‌شود، زیرا در صورتی که توسط ذوب جوشکاری شود، دیگر نمی‌تواند مشابه تیوب‌های سیلیکونی باشد.

خیلی بزرگ می‌باشد. گاهی اوقات بیشتر از ۱۰۰ متر است. اهمیت تعداد مواد خالص‌پذیر در تیوب‌ها می‌تواند درصد بیشتر فرآیند را به نسبت فرآیندهای کوتاه مدت در خود اختصاص دهد. جهت تشخیص این پتانسیل مطالعات کشسانی

جدول ۲ - مشخصات و نتایج حاصل مربوط به تیوب‌های مورد بررسی

Tubing Properties		Extraction Conditions	
Material	SEBS thermoplastic elastomer*	Model solvents	DI water (18 M Ω cm); 100% ethanol (HPLC grade)
Liquid contact length	~4.5 m (15 ft)		
Weight	113 g/m (0.076 lb/ft)		
Wall thickness	3.2 mm (0.125 in)	Total volume	306 mL
Internal diameter	9.5 mm (0.75 in)	Time	72 hours
Liquid contact area	299 cm ² /m (14.1 in ² /ft)	Temperature	21 °C
Pretreatment	Gamma irradiation (50 kGy)	Agitation method	Orbital shaker

*Tubing base polymers: styrene-ethylene-butylene-styrene copolymer and polypropylene



شکل ۱

کنترل منفی حلالیت در بطری‌های (PTFE) و محاسبه کنترل مثبت با عدم حلالیت ۲۰mg هیدروژپتاسیم (KHP).

در آزمون حلالیت، نتایج به دست آمده جهت بازآوری KHP می‌باشد.

می‌توان با تایید شیمیایی (FTIR) توسط اسپکتروسکوپی میزان استاندارد آن را به دست آورد. TOC (مجموع کربن آلی) هدایت pH و استات / فرمات جدول (۳) درصد نتایج TOC هدایت، pH و استات / فرمات آب دیونایز شده را نشان می‌دهد.

جدول (۲) خلاصه مشخصات و نتایج استخراج شده مربوط به تیوب‌هایی که مورد استفاده ما است می‌باشد.

■ رویه استخراج تیوب

یک مجموعه تیوب شامل ۱۸ بخش می‌باشد و برای هر کدام از بخش‌ها به طور جداگانه آنالیز صورت می‌پذیرد.

در صورتی که دو مجموعه بخش داشته باشیم با هم جمع می‌کنیم و ارزش اصلی را جهت نتایج مورد مطالعه قرار می‌دهیم.

جدول ۳ - نتایج TOC، pH و استات / فرمات آب دیونایز

Sample	TOC	Conductivity	pH ¹	Acetate	Formate
Tubing extract	5.37 ppm	7.09 μ S/cm	5.6	0.034 ppm	0.032 ppm
Negative control	<LOD ²	1.06 μ S/cm	6.5	<LOD ²	<LOD ²

¹ The pH measurement was performed separately using water for injection (WFI) at pH 6.6.

² Limit of detection (LOD): 0.002 ppm TOC; 0.003 ppm acetate; 0.001 ppm formate

۷۵۵۳mg از این جهت روشی جهت آنالیز مواد غیر فرار می‌باشد.

■ شناسایی و استخراج تیوب‌ها

شناسایی تیوب‌ها جهت استخراج نتایج در روش یکبار مصرف کیفیت فرآیند نقش مهمی دارد. استفاده از مدل حلالیت با بزرگنمایی دامنه روش‌های آنالیز این امکان را به ما می‌دهد که نتایج موثری استخراج نماییم. جدول شماره (۵) خلاصه یافته‌های اساسی برای تیوب‌های منعطف را نشان می‌دهد.

نتایج حاصل از آب دیونایز شده برای تیوب‌ها مقدار خیلی کمی ترکیب‌های آلی با محدودیت کشف (LOD) را نشان می‌دهد.

در جداول (۳) و (۴) هر کدام از آن‌ها مقدار کمی از ترکیب‌های و ذرات غیر فرار در آب دیونایزه و نیز به مقدار خیلی کم pH با اتانول را در تیوب‌ها نشان می‌دهند.

این نتایج میزان پایین بودن TOC ($<10\text{ ppm}$) و فقط اثر آن بر هدایت آب را نشان می‌دهد. pH آن نیز تا کمتر از ۱ واحد در مقایسه با تجهیزات دارویی می‌باشد.

■ NVR (ذرات غیر فرار مایعات)

جدول (۴) فهرست کلی NVR نمونه تیوب‌هایی که با آن خشک شده اند را نشان می‌دهد. ما هیچ

جدول ۴ - فهرست کلی NVR نمونه تیوب‌های مورد بررسی

Water	Ethanol
$<0.1\text{ mg}$	7,553 mg

* Limit of quantification (LOQ): 0.1 mg

نوع ذره باقیمانده از آب دیونایز شده تا دقت 0.1 mg (LOQ) در نتایج استخراج شده پیدا نکردیم. اتانول (۱۰۰ درصد) میزان شدت حلالیت مایعات در فرآیند بیوتک را نشان می‌دهد با ارزشی برابر

جدول ۵ - یافته‌های مورد بررسی برای تیوب‌های منعطف

	Water Extract	Ethanol Extract
Volatiles ¹	2-methoxy-2-propanol	2,3,4-trimethylpentane
Semivolatiles ²	No peaks	Low MW aliphatic hydrocarbons; 1,3-ditertbutylbenzene (1,3-DTBB); 2,4-ditertbutylphenol (2,4-DTBP); 1-tridecanol; lauryl acrylate
Nonvolatiles and heat-sensitive compounds ³	No peaks	Irgafos* antioxidant and its degradants
Organic acids ⁴	Oxalic acid	Myristic, palmitic, and stearic acid
Inorganic elements ⁵	Na, Fe, Zn, and K $<10\text{ ppb}$; Ca 53 ppb	Na, Al, K, and Ca no higher than for the negative control

¹ LOD: 0.001–0.1 ppm; LOQ: 0.01–0.5 ppm

² Limit of detection: 0.01 ppm

³ Limit of detection: 0.1 – 1 ppm

⁴ LOD: 0.003–0.01 ppm; LOQ: 0.025 ppm

⁵ LOD: 0.01–0.14 ppb for water; 1–5 ppb for ethanol

* Irgafos is a proprietary stabilizer and trademark of Ciba Holding AG in Basel, Switzerland.

جدول ۶- مشخصات و نتایج بررسی وضعیت ظروف

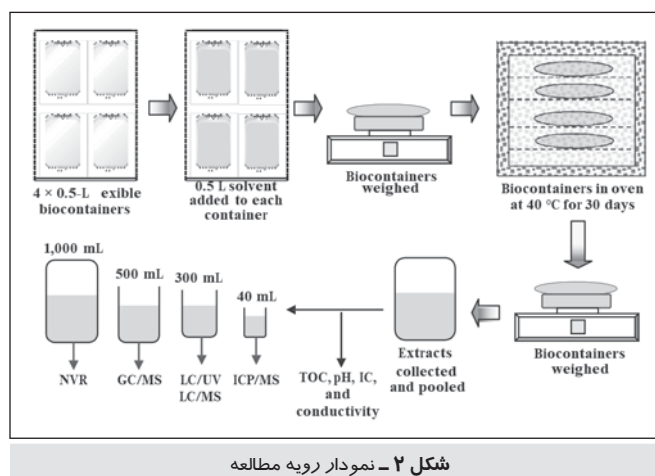
Biocontainer Properties		Extraction Conditions	
Fluid contact layer material	Low-density polyethylene	Model solvents	DI water (18 MΩ·cm); 100% ethanol (HPLC grade)
Internal gas barrier layer material	Ethyl vinyl alcohol		
Outer mechanical barrier layer material	Low-density polyethylene		
Capacity	0.5 L	Total volume	2 L
Liquid contact area	516 cm ² (80 in ²)	Time	30 days
Pretreatment	Gamma irradiated 50 kGy	Temperature	40 °C

منعطف با ترکیبات یکبار مصرف، کاربرد آن در زمان‌های تماس با مایعات می‌باشد. مطالعات مربوط به جداسازی ظروف بیوتک مصرفی جهت آزمون رویه بسیار مهم می‌باشد. در نتیجه آن‌ها می‌توانند جهت خالص‌سازی مواد در محصولات دارویی از بخار استفاده کنند.

قدرت جذب اشعه فرابنفش جهت آب ۳۵۰nm، ۲۸۰nm، ۲۴۰nm می‌باشد که در نتایج کنترل منفی مشخص می‌باشد. جهت آنالیز آب فقط ۵ پارامتر (سدیم، آهن روی، پتاسیم و کلسیم) که بین ۱-۱۰ppb باشد مورد بررسی قرار می‌گیرند.

■ مشخصات ظروف بیوتک و نحوه استخراج آن‌ها
ما ظروف بیوتک ساخته شده توسط شرکت پال

■ ظروف بیوتک با روکش پلیمری
ظروف بیوتک با روکش پلیمری و تیوب‌های



جدول ۷ - نتایج pH، TOC و استات / فرمات آب دیونایزه					
Sample	TOC	Conductivity	PH ¹	Acetate	Formate
Biocontainer	1.96 ppm	5.33 μ S/cm	6.1	0.2 ppm	<LOD ²
Negative control	0.07 ppm	1.35 μ S/cm	6.9	<LOD ³	<LOD ³

¹ pH measurement was performed separately using WFI (water for injection) at pH 6.6

² LOD: 0.001 ppm

³ LOD: 0.002 ppm

تقریباً ۲/۸mg باقیمانده از آب دیونایز شده در دمای ۴۰°C می‌باشد. اتانول (۱۰۰ درصد) میزان شدت حلالیت مایعات در فرآیند بیوتک را نشان می‌دهد. با ارزشی برابر ۸۶mg جهت ظروف بیوتک دارد.

جدول ۸ - نتایج NVR ظروف	
Water	Ethanol
2.8 mg	86 mg

*LOD: 0.1 mg

■ شناسایی و استخراج ظروف بیوتک

در جدول (۹) فهرست شناسایی ظروف بیوتک جهت استخراج نتایج در روش یکبار مصرف کیفیت فرآیند نقش مهمی دارد. استفاده از مدل حلالیت با بزرگنمایی محدوده روش‌های آنالیز این امکان را به ما می‌دهد که نتایج موثری استخراج نماییم. نتایج حاصل از آب دیونایزه شده برای ظروف مقدار خیلی کمی ترکیب‌های آلی با محدودیت کشف (LOD) را نشان می‌دهد. قدرت جذب اشعه فرابنفش جهت آب ۳۵۰nm ۲۸۰nm، ۲۴۰nm می‌باشد که در نتایج کنترل منفی مشخص می‌باشد.

جهت آنالیز فقط میزان بور آن به اندازه ۸/۳ppb می‌باشد.

را مورد بررسی قرار می‌دهیم. جدول (۶) مشخصات و نتایج وضعیت این ظروف را نشان می‌دهد. مایعات ذخیره شده طی یک دوره در ظروف بیوتک که اغلب به صورت سی روز با ظروف روکش پلیمری و سه روز با تیوب‌های منعطف مورد بررسی قرار می‌گیرند. دمای محیط آن ۴۰°C می‌باشد. شکل (۲) نمودار رویه مطالعات را نشان می‌دهد.

هر کدام از مطالعات شامل یک مجموعه ۴ تایی ظروف بیوتک به حجم ۵۰/۵L است.

جمع آن برابر ۲ لیتر می‌باشد. دو مجموعه را مورد بررسی قرار داده که مقدار اصلی مورد نظر می‌باشد و نیز از شیشه‌های PTFE جهت کنترل استفاده کردیم.

جدول (۷) نتایج TOC هدایت، pH و استات / فرمات آب دیونایزه شده را نشان می‌دهد.

این نتایج میزان پایین بودن TOC (<۱۰ppm) و فقط اثر آن بر هدایت آب را نشان می‌دهد. pH آن نیز تا کمتر از ۱ واحد در مقایسه با تجهیزات دارویی می‌باشد.

■ NVR (ذرات غیر فرار مایعات)

جدول (۸) نتایج NVR ظروف نشان می‌دهد که

جدول ۹ - فهرست شناسایی ظروف بیوتیک

	Water Extract	Ethanol Extract
Volatiles ¹	2-methyl-2-propanol; butanal; hexanal; 2-octanone	2-methylpentane; hexane; trimethylpentane; 3-methylheptane; 1-octene; octane
Semi-volatiles ²	No peaks	Low MW oligomers of polyethylene; 1,3-DTBB; 2,4-DTBP; 2-octanone; 1-heptadecanol; 1-octadecanol
Organic fatty acids ³	Oxalic acid 0.07 ppm	Succinic, palmitic, and stearic acid all below 0.06 ppm
Inorganic elements ⁴	Na, B, Mg, K, Ca, and Ba all at ppb levels	B 8.3 ppb

¹ LOD: 0.001–0.1 ppm; LOQ: 0.01–0.5 ppm² LOD: 0.01 ppm³ LOD: 0.003–0.01 ppm; LOQ: 0.025 ppm⁴ LOD: 0.01–0.14 ppb water; 1–5 ppb ethanol

■ کار مداوم

تیوب‌های منعطف می‌توانیم آن را بر موضوعات
دیگر در بیوتک تعمیم و مورد استفاده قرار دهیم.

امروزه با داشتن مطالعات کامل بر روی روش
یک‌بار مصرف جهت فیلترها، ظروف بیوتک و

منبع

Ding W. Martin J. Implementation of single-use technology in Biopharmaceutical Manufacturing. Bioprocess Int 2009; 6: 45-50.

