کاربرد فناوری یک‌بار مصرف:
ظروف و تیوب‌ها

ترجمه: پروین بهیان

سیستم فیلتراسیون یک‌بار 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) 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

استخراجی روی مدل‌های solnent با شرایط بزرگ نمایی شده که فعلیت فرآیندها 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 ارایه شد.

نتایج حاکی از آن است که آب و اتانول استخراج شده از اتصالات به شدت یا بسیار اندک و غالبا 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 موفقیت آمیز در استریل کردن نهایی فیلترها برای فرآیند اپتیک به کار گرفته شده است.

در این مطالعات درباره تیوب‌های منعطف فیلم‌های پلیمری ظروف بیوتک ارایه 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 تصمیم گیری 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 فرآیندهای نهایی تولید بیوتکنولوژی می‌باشد.

ما از ۱۳ روش تشخیص آنالیز تیوب‌های منعطف و ظروف پلیمری استفاده می‌کنیم (جدول ۱).

■ تیوب‌های منعطف

با وجود این‌که زمان تماس تیوب‌ها خیلی کوتاه می‌باشد اما مجموع محاسبه طول وضعیت درآن

جدول ۱ ـ 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
	Liquid chromatography with mass spectrometry	LC/MS
Organic acids	Derivatization gas chromatography with mass spectrometry	GC/MS
Inorganic elements	Inductively coupled plasma mass spectrometry	ICP/MS

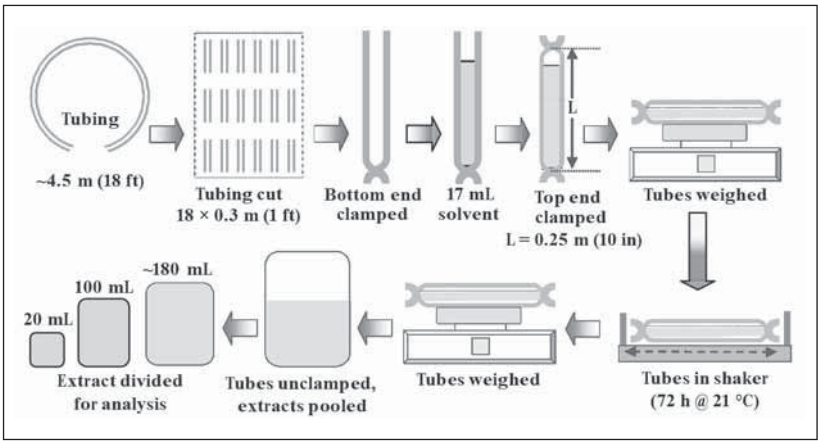
خیلی بزرگ می‌باشـد.گاهی اوقات بیشتر از ۱۰۰ متر است. اهمیت تعداد مواد خالص‌پذیر در تیوب‌ها می‌تواند درصد بیشتر فرآیند را به نسبت فرآیندهای کوتاه مدت در خود اختصاص دهد.

جهت تشخیص این پتانسیل مطالعات کشسانی ترموپلاستیک بر روی تیوب‌ها انجام گرفت تا 50 KGY هر کدام از تیوب‌ها در سیستم‌های یک‌بار مصرف اسـتفاده می‌شـود، زیرا در صورتی که توسط ذوب جوشـکاری شود، دیگر نمی‌تواند مشابه تیوب‌های سیلیکونی باشد.

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

Tubing Properties		Extraction Conditions	
Material	SEBS thermoplastic elastomer*	Model solvents	DI water (18 MΩ·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

جدول (۲) خلاصه مشخصات و نتایج استخراج شـده مربوط بـه تیوب‌هایی که مورد اسـتفاده ما است می‌باشد.

■ رویه استخراج تیوب

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

در صورتی‌که دو مجموعه بخش داشـته باشیم بـا هم جمع می‌کنیم و ارزش اصلی را جهت نتایج مورد مطالعه قرار می‌دهیم.

کنتـرل منفی حلالیـت در بطری‌های (PTFE) و محاسـبه کنترل مثبت با عـدم حلالیت ۲۰mg هیدروژپتاسیم (KHP).

در آزمـون حلالیت، نتایج به دسـت آمده جهت بازآوری KHP می‌باشد.

می‌تـوان بـا تاییـد شـیمیایی (FTIR) توسـط 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 ۳ ـ نتایج TOC، pH و استات / فرمات آب دیونایزه

Sample	TOC	Conductivity	pH[1]	Acetate	Formate
Tubing extract	5.37 ppm	7.09 µS/cm	5.6	0.034 ppm	0.032 ppm
Negative control	<LOD[2]	1.06 µS/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

این نتایج میــزان پایین بودن TOC (<۱۰ppm) و فقــط اثر آن بر هدایت آب را نشــان می‌دهد.pH آن نیــز تا کمتر از ۱ واحد در مقایســه با تجهیزات دارویی می‌باشد.

■ NVR (ذرات غیر فرار مایعات)

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

جدول ٤ ـ فهرست کلی NVR نمونه تیوب‌های مورد بررسی

Water	Ethanol
<0.1 mg	7,553 mg

* Limit of quantification (LOQ): 0.1 mg

نوع ذره باقیمانده ازآب دیونایزشده تا دقت ۰/۱mg (LOQ) در نتایج استخراج شده پیدا نکردیم. اتانول (۱۰۰ درصد) میزان شــدت حلالیــت مایعات در فرآینــد بیوتک را نشــان می‌دهد با ارزشــی برابر ۷۵۵۳mg از ایــن جهت روشــی جهت آنالیز مواد غیر فرار می‌باشــد.

■ شناسایی و استخراج تیوب‌ها

شناسایی تیوب‌ها جهت استخراج نتایج درروش یک‌بــار مصرف کیفیت فرآینــد نقش مهمی دارد. اســتفاده از مــدل حلالیت بــا بزرگنمایــی دامنه روش‌هــای آنالیز این امکان را بــه ما می‌دهد که نتایج موثری اســتخراج نماییم. جدول شماره (۵) خلاصه یافته‌های اساسی برای تیوب‌های منعطف را نشان می‌دهد.

نتایج حاصل از آب دیونایز شــده برای تیوب‌ها مقــدار خیلی کمی ترکیب‌هــای آلی با محدودیت کشف (LOD) را نشان می‌دهد.

در جداول (۳) و (۴) هرکدام از آن‌ها مقدار کمی از ترکیب‌هــای و ذرات غیر فرار در آب دیونایزه و نیــز به مقدار خیلی کم pH با اتانول را در تیوب‌ها نشان می‌دهند.

جدول ۵ ـ 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 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 ـ 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

قدرت جذب اشـعه فرابنفش جهت آب ۳۵۰nm ،۲۸۰nm ،۲۴۰nm می‌باشد که درنتایج کنترل منفی مشخص می‌باشد.

جهـت آنالیـز آب فقط ۵ پارامتر (سـدیم، آهن روی، پتاسـیم و کلسیم) که بین ۱۰ppb-۱ باشد مورد بررسی قرار می‌گیرند.

■ ظروف بیوتک با روکش پلیمری

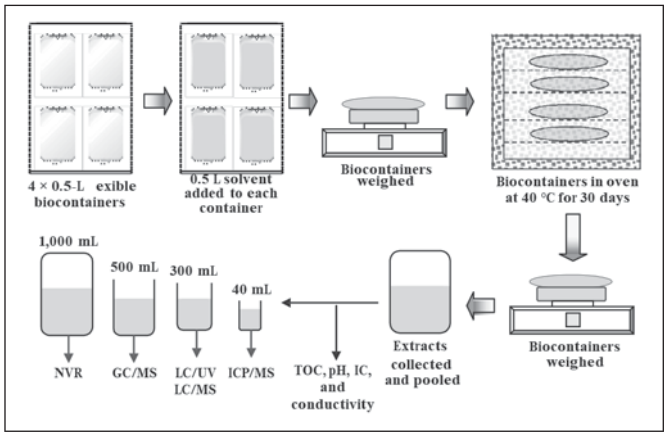
ظـروف بیوتک بـا روکش پلیمـری و تیوب‌های منعطف بـا ترکیبات یک‌بار مصرف، کاربرد آن در زمان‌های تماس با مایعات می‌باشد.

مطالعـات مربوط به جداسـازی ظروف بیوتک مصرفی جهت آزمون رویه بسیار مهم می‌باشد.

در نتیجه آن‌ها می‌توانند جهت خالص‌سازی مواد در محصولات دارویی از بخار استفاده کنند.

■ مشخصات ظروف بیوتک و نحوه استخراج آن‌ها

ما ظروف بیوتک ساخته شده توسط شرکت پال



شکل ۲ ـ نمودار رویه مطالعه

جدول ۷ ـ نتایج TOC، pH و استات / فرمات آب دیونایزه

Sample	TOC	Conductivity	PH[1]	Acetate	Formate
Biocontainer	1.96 ppm	5.33 µS/cm	6.1	0.2 ppm	<LOD[2]
Negative control	0.07 ppm	1.35 µS/cm	6.9	<LOD[3]	<LOD[2]

[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

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 ۰/۵L 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 دیونایز 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 تقریباً ۲/۸mg باقیمانده ازآب دیونایزشده 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 ـ 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 درروش 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 درنتایج کنترل منفی مشخص می‌باشد.

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

جدول ۹ ـ 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 ppm
[2] LOD: 0.01 ppm
[3] LOD: 0.003–0.01 ppm; LOQ: 0.025 ppm
[4] LOD: 0.01–0.14 ppb water; 1–5 ppb ethanol

■ کار مداوم

امروزه با داشــتن مطالعات کامل بر روی روش یک‌بار مصــرف جهت فیلترها، ظــروف بیوتک و تیوب‌های منعطــف می‌توانیم آن را بر موضوعات دیگر در بیوتک تعمیم و مورد استفاده قرار دهیم.

منبع

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