Xcellerex™ 自动灌流系统

细胞生长和扩增

Xcellerex™ 自动灌注系统（APS）是用于包括工艺开发和生产过程的一次性灌流系统，旨在满足您对灌流应用灵活性、可靠性和简单性的需求 ™。这个基于切向流过滤 (TFF) 技术的系统 (图 1) 应用于强化临床前和临床样本的 cGMP 生产。通过将该多功能系统与 Xcellerex™ XDR 生物反应器整合，可实现多种上游应用，包括经典稳态灌流和 N-1 灌流，以及结合超滤技术的浓缩补料灌流应用。

- 通过将生物反应器、细胞截留装置、液体管理和自动化功能整合到同一平台，并可通过同一用户界面访问和生产批报告，从而简化操作过程。
- 尽量减少成本投入，同一系统支持 <50L 至 500L 的体积需求。
- 配置低剪切力的离心泵，减小对细胞活性的影响，实现高密度细胞培养。
- 中空纤维柱智能切换功能可保持高过滤性能并很大程度地减少用户干预，从而避免了备份系统的需求。
- 通过自动化的液体管理功能控制培养基储存罐和透过端液体收集罐的自动切换来减少手动操作。
- 搭配适用于微滤和超滤应用的标准 ReadyToProcess™ 中空纤维柱，很大程度地提高灵活性。

图 1. Xcellerex™ APS 一次性灌流系统。

Xcellerex™ APS

Xcellerex™ APS 可与 Xcellerex™ XDR 系列的三种生物反应器 (50、200 和 500L) 整合，以实现灌流功能。具有精确过程控制的新型灌流控制策略提高了工艺的可重复性、可预测性和可靠性。该系统由一个采用 316L 级不锈钢制成的机柜组成，内部由一个 316L 级不锈钢框架进行加固。该框架由四个脚轮支撑，脚轮无磨损，符合洁净级别和 NSF 标准。控制柜配有工艺组件（循环离心泵和灌流培养基添加泵、透过端泵和 Cell Bleed 细胞排液泵以及夹管阀）以及一次性流量套件。该套件的安装直观，能够快速、无差错地启动。

流量套件集成压力和流量传感器，可获得实时中空纤维柱性能数据，监测关键的工艺参数。 Xcellerex™ APS 使用同一供应商供应，从而简化了供应链。用户友好，具有数据可追溯性和安全性高的特点，且符合 21CFR Part 11 要求。

泵

Xcellerex™ APS 使用 Levitronix™ 一次性磁悬浮离心泵进行再循环进料（图 2)。该泵具有剪切力低的特性，并已被证实在细胞灌流培养应用中具有优越的使用成绩。泵的运行速率为每分钟 1 至 18 升 （LPM）。该系统还包括三个变速泵，用于生物反应器的补料、Cell Bleed 操作，以保持灌流稳态，以及将透过液排出至储液车中。

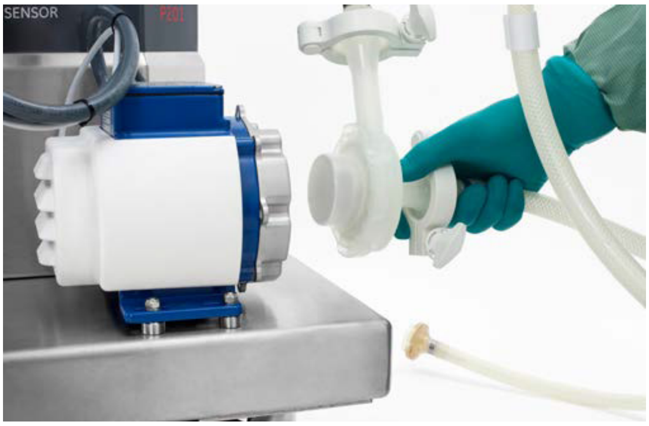

图 2. Levitronix 一次性磁悬浮泵

中空纤维柱支架

Xcellerex™ APS 最多可采用两个垂直安装的 ReadyToProcess™ 中空纤维柱运行，循环进料端在中空纤维柱底部，回流端在顶部。该系统可以适用于多种规格的中空纤维柱尺寸和孔径，专为基于微滤 (MF) 和超滤 (UF) 的灌流应用而设计。这种灵活的设计适用于多种灌流模式，满足用户特定的灌流工艺优化需求。

Xcellerex™ APS 流量套件

一次性流量套件经过预消毒、伽马射线辐照，无生物负载，可随时使用。它由循环进料管路、回流管路，透过管路、补料管路四个部分组成，其设计是为了很大程度地减少滞留体积和提高产品回收率（图 3)。该流量套件包括一次性泵头和管道以及预先校准的压力和流量传感器，与 ReadyMate™ 接头直接进行无菌连接。颜色的指示是为了方便安装流量套件。在后台对压力传感器进行持续监测，以确保各项功能正常。

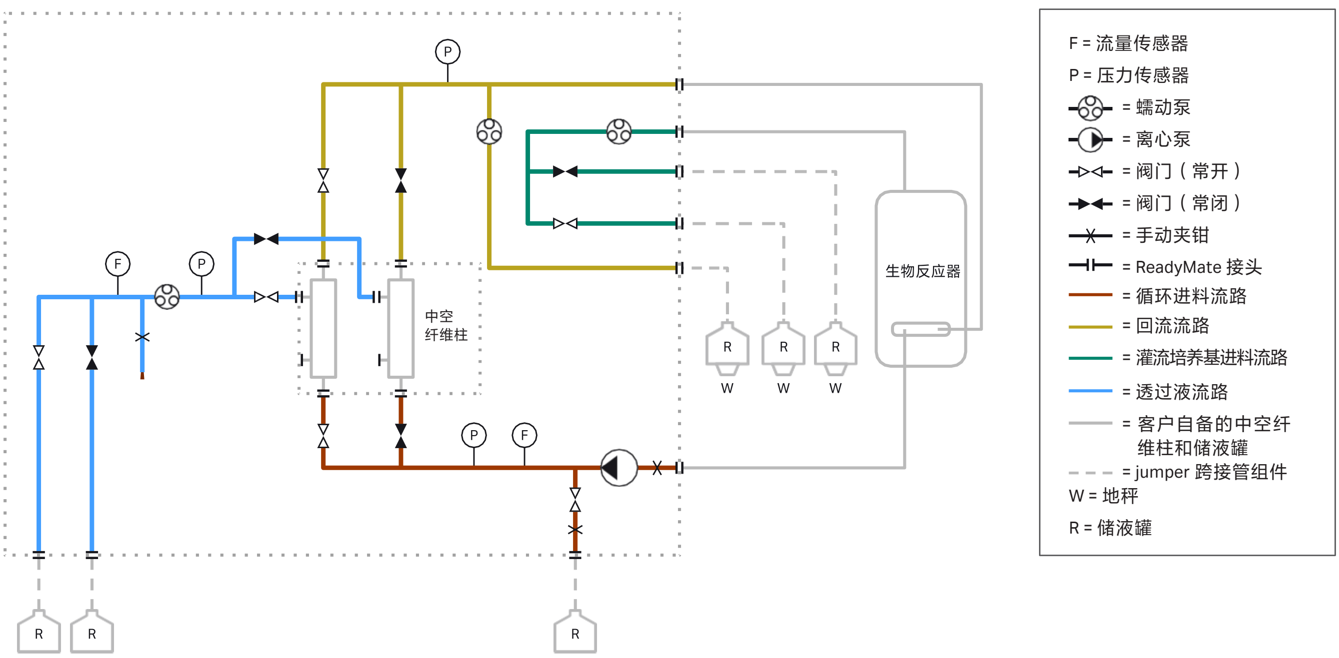

图 3. Xcellerex™ APS 一次性流量套件示意图

循环进料流路

循环进料流路由循环进料管路、ReadyToProcess™ 中空纤维柱和回流管路组成。循环进料管路的作用是通过磁悬浮离心泵将细胞培养液从生物反应器转移到中空纤维柱。生物反应器运行结束后，直接使用 Xcellerex™ APS 细胞收获管路进行排空，而无需外置泵。

流路最多可配置两根中空纤维柱（一级和二级中空纤维柱）。在已确定的运行中，只有一根中空纤维柱可以使用。当中空纤维柱性能下降时，根据用户设定的参数，自动切换至第二根中空纤维柱。补料管路、回流管路、透过液管路的在线压力传感器持续检测中空纤维柱的性能。

透过液流路

透过液管路将目标产物（例如，稳态灌流）或废液（例如，采用 N-1 灌流）排至收集罐。Xcellerex™ APS 的一个新颖的特点是自动切换透过液收集罐，当第一个收集罐满时，它会自动切换到新的收集罐。用户可设置自动切换时的透过液收集罐的体积大小。

透过液管路最多可支持两个一次性透过液收集袋。位于透过液泵之前的压力传感器计算透过压力，而位于泵之后的流量计监测透过流量。透过液管路含有一个带有鲁尔接头的取样管，可以进行多次取样。管道的长度也便于样品袋的无菌焊接。

灌流补料流路

Xcellerex™ APS 向生物反应器补加灌流培养基。该系统最多支持两个一次性培养基储存袋，这些储存袋放在与系统相连的地秤上（请参阅规格部分了解详细信息）。连续监测培养基重量，可实现当第一个储液车内的培养基耗尽时，自动切换至第二个。

Cell Bleed 流路

稳态灌流通过 Cell Bleed 排料操作维持特定的细胞密度，即每天排出一定百分比的培养液。Xcellerex™ APS 通过专门的流路实现自动 Cell Bleed 细胞排液。储液车配置地秤，监测并反馈 Cell Bleed 排液流速。

Cell Bleed 排液可以是连续模式，也可以是 Bolus Bleed 大体积排液模式。重量监测设置可通过 PROFIBUS™ 或者以太网 /IP 通信接口连接的地秤实现。

交替渗透流 (APF)

交替渗透流 (APF) 允许用户自定义设置透过液流量的高低值。APF 通过在透过端重复施加背压来延长中空纤维柱的使用寿命，从而防止细胞碎片滞留在中空纤维柱孔中。

采用 Wonderware™ 软件进行集成控制

Xcellerex™ APS 控制系统使用基于 Microsoft® Windows® 操作系统运行的 Wonderware™ 软件。用户使用 X-Station(触摸屏、键盘和鼠标）与仪器进行交互。可以从灌流选项卡访问灌流概览屏幕。控制系统提供所有仪器模块的状态以及报警和事件通知。图形用户界面 (GUI) 以可视化方式展示了 PID 流路，其中可以通过 Wonderware™ 屏幕访问所有参数以进行监测、控制、查看和修改（图 4)。可以通过以太网 IP 接口实现与其它自动化基础设施的集成。

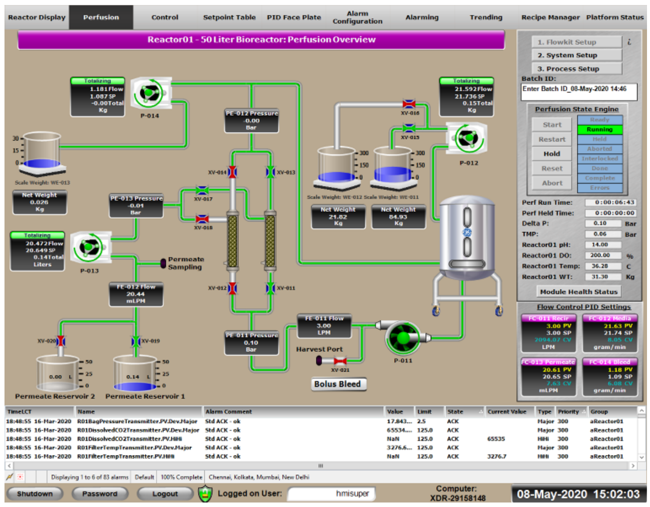

图 4. Xcellerex™ APS 图形用户界面

Xcellerex™ APS 的赋能技术

料箱和地秤

Xcellerex™ APS 可以安装各种一次性 3D 容器，例如 ReadyToProcess™ 储液车。基本要求是地秤的大小适合要使用的细胞培养基体积。地秤和储液车的数量将根据所需的细胞培养量而有所不同。这便于监测灌流培养基的重量，当储液车内的培养基耗尽时，自动切换至第二台。

Xcellerex™ 生物反应器

Xcellerex™ XDR 生物反应器产品线使用一次性搅拌式设计，在如今模块化交钥匙工程中具有非常大的优势，在批次培养、补料培养和灌流培养工艺的 GMP 生产中，表现出优异的放大性能。Xcellerex™ APS 可与 50L、200L 和 500L XDR 生物反应器无缝集成 (请参阅先决条件部分了解详细信息)。图 5 显示了 XDR-500 生物反应器的安装。

图 5. Xcellerex™ APS 与 Xcellerex™ XDR-500 生物反应器

中空纤维柱

ReadyToProcess™ 中空纤维柱已被预处理和预消毒，并带有 ReadyMate™ 一次性接头，可搭配 Xcellerex™ APS 设备一起快速安装并使用。该系统最多支持两个中空纤维柱，适用于多种孔径 (UF 和 MF)、长度 (30 和 60cm) 和膜面积 (0.12 至 4.4m2)。这使得 Xcellerex™ APS 可满足不同灌流培养工艺应用。典型应用如图 6 所示。

材料合规性

所有聚合物材料和 / 或保压部件均已根据 USP<88>VI 级、USP87(细胞毒性) 和 AOF/EMEA/410/01 进行测试和分类。使用的材料可以追溯到其生产批次。所有流路原材料均都是在在受控的洁净室环境 (ISO14644-1 级) 下，使用经验证的生产和包装程序。每个 Xcellerex™ APS 流量套件都装在双层塑料袋中，以防止污染，并经过伽马射线照射 (25 至 40kGy)。带有 ReadyMate™ 接头的流量套件具有无菌流体通道，其无菌保证水平在每季度内都会通过无菌和生物负载测试进行验证。

系统硬件带有 CE 标志，欧盟符合性声明是文档的一部分。系统硬件也符合 UL508A。

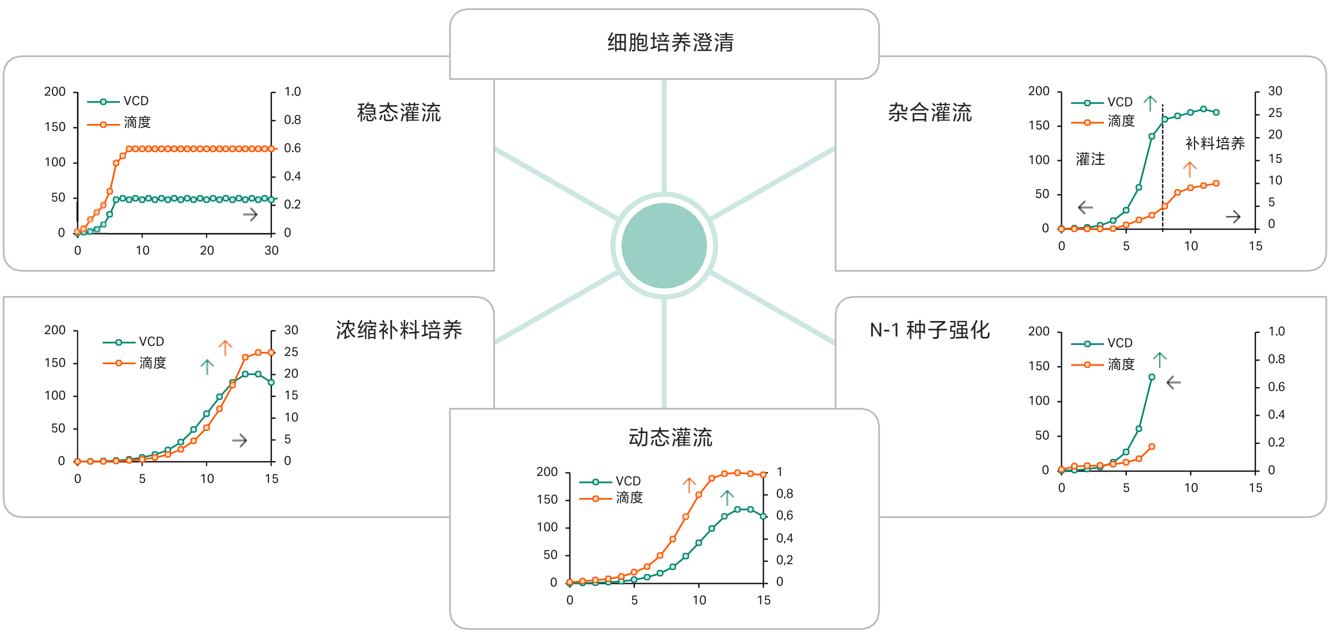

图 6. Xcellerex™ APS 的典型灌流应用

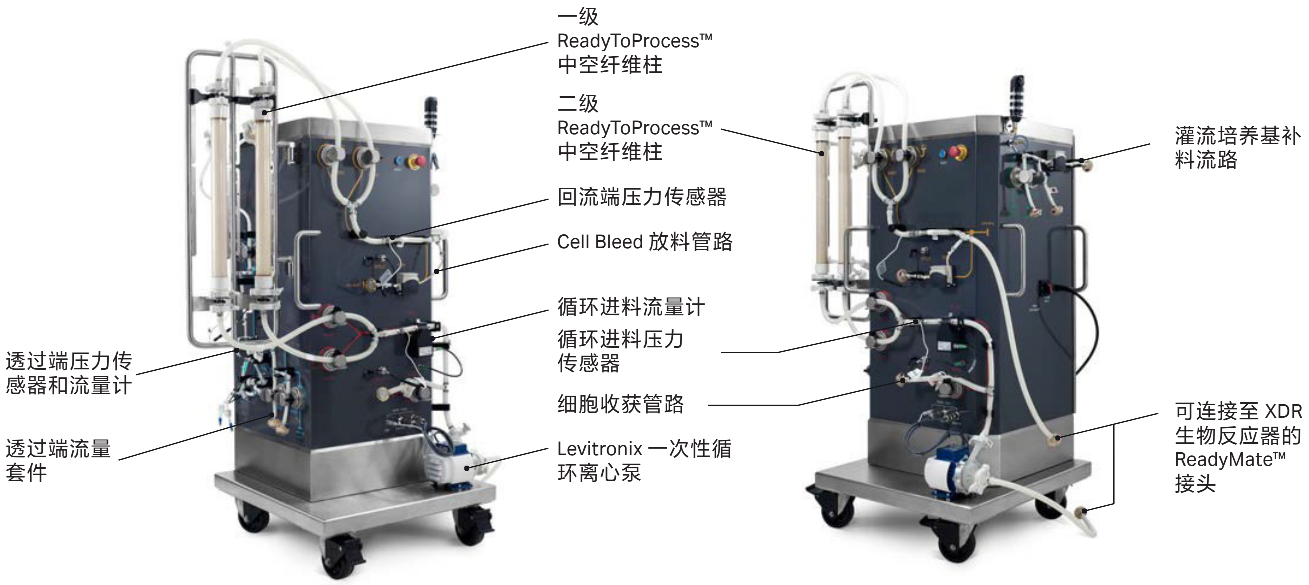

图 7. Xcellerex™ APS 组件

产品文件和服务

监管机构希望药品制造商在设备投入生产前对设备进行验证。工艺过程的安全性是 Xcellerex™ APS 设计的一个组成部分，包括一次性流量套件和控制软件。该系统提供了全面的文档包，可从中获得支持。

有多个文档可用于支持生物制剂制造商提供有关流量套件、系统硬件和控制软件的信息。详细的操作说明 (OI)、现场准备指南 (SPG)、开箱说明 (UPI)、硬件产品文档 (HWPD)、流量套件产品文档、自动化用户手册和流量套件验证指南可供参考。

随系统和流量套件一起提供的产品文档包括：

- 验证指南：包括流量套件制造过程的描述、验证测试和可提取信息。可以根据要求从网站获取。
- 发行文档：随功能测试协议一起提供。流量套件还附带一份质量证书，包括产品发布标准。
- 系统交付时可附带安装和操作验证 (IQ/OQ) 文件，验证可由经过认证的 Cytiva 专家进行。

系统组件如图 7 所示。

规格

一般规格

仪器占地面积尺寸（宽 × 深 × 高）	800 × 900 × 1720 mm
主系统重量	200 kg
软件	Wonderware
电源插座	100-120 V~ 220-240 V~
AC 电压频率	50/60Hz
最大功耗	≤1 kVA
防护等级	IP45
压缩空气接口	5.5-7 bar，50 NL/min， 无油无尘
地秤通信	Profibus 和 Ethernet/IP 接口
模拟量输入	4-20mA

推荐操作条件

环境温度	16°C 到 30°C
工艺液体温度	28°C 到 37.5°C
液体压力	-0.4 到 1 bar
流体密度（最大值）	1200 kg/m^3
37°C 时的最大支持流体粘度	
循环进料端	4 cP
透过端	1 cP

Xcellerex™ APS 适配的中空纤维柱规格 *

最大中空纤维柱数	2
中空纤维柱大小	5、6、8、9、35、45、55 和 65
膜面积	0.12-4.4m^2

* 有关可用中空纤维柱的列表，请参阅文档末尾的表格。

流速

循环进料泵流量	50 L: 1 到 9.2 LPM 200 L: 1.5 到 18 LPM 500 L: 3.7 到 18 LPM
补料泵流量	50 L: 1.1 到 208 mL/min 200 L: 2.2 到 555 mL/min 500 L: 4.9 到 625 mL/min
透过泵流量	50 L: 1.1 到 208 mL/min 200 L: 2.2 到 555 mL/min 500 L: 4.9 到 625 mL/min
Cell Bleed 排料泵流量	50 L: 0.75 到 8.7 mL/min 200 L: 1.5 到 34.7 mL/min 500 L: 3.3 到 86.8 mL/min

流量套件规格

套件管路管径 (ID)	6.35 和 12.7 mm
接头，类型 / 尺寸	ReadyMate™ 接头
蠕动泵管径 (ID)	3.2 和 4.8 mm
液体管路入口 / 出口的数量	2/4
有效期	18 个月
最大工作压力	1 bar

传感器规格

流量传感器	范围	精度
循环进料	1 至 18 L/min	读数的 10% 或 ±0.25 L/min，以较大者为准
透过端	68 至 37 500 mL/h	±10% 读数或 ±0.068 L/h
压力传感器（循环进料、回流、透过端）	0.1 至 1 bar g	循环流速 1 至 12 L/min 时，±0.15 bar 循环流速 > 12 L/min 时，±0.25 bar

Xcellerex™ APS 和 XDR 整合使用的先决条件 *

支持的生物反应器	带双柜的独立式 XDR-50、XDR-200、XDR-500（细胞培养 / 双培养）
支持的软件	Wonderware™ 2014 或更新版本
支持的 X-Station 配置	戴尔服务器 R430/R440；紧凑型 LogixPLC1769-L33ER；配置仅支持 2 个罐体
支持的最大搅拌转速	XDR-50: 110 rpm XDR-200: 150 rpm XDR-500: 150 rpm
支持通过气体分布器的最大气流速率	XDR-50: 0.1VVM，1mm 孔径；0.05VVM，20 µm 孔径 XDR-200: 0.1VVM，1mm 孔径；0.05VVM，20 µm 孔径 XDR-500: 0.1VVM，2mm 孔径；0.02VVM，2 µm 孔径
支持的生物反应器搅拌方向	上扬式
支持的地秤	Mettler-Toledo IND570；Sartorius Combics™ 2
支持的地秤接口	Ethernet/IP 或 Profibus

* 请联系您当地的销售了解升级选项。

订购信息

产品	描述	产品代码
Xcellerex™ APS	主设备	29297750
流量套件 -L-ET*	流量套件	29377110
流量套件 -L	流量套件	29377111
管件 0.375IN x 16.5 FT	管件	29496408

*Xcellerex™ APS 流量套件 -L-ET 仅适用于灌流速率高于 525 mL/min 且连续运行超过 15 天的应用。

管件和配件	描述	产品代码
Xcellerex™ APS 管路支架	配件	29461525
Xcellerex™ APS 中空纤维柱塞子	配件	29461526
Xcellerex™ APS 管夹	配件	29516102
管组件 ReadyMate™ 至 ReadyMate™，3/8- 英寸 x 16.5 英尺	管件	29490629
歧管组件 ReadyMate™ 至 ReadyMate™，T 形样品，1/2 英寸	管件	29453100
3RMY JUMPER 0.5inx6IN TPE1PK	管件	12410191

相关文献	产品代码
Xcellerex™ APS 操作说明书 (OI)	29365080
切向流过滤，手册	29085076
ReadyToProcess™ 储液车，数据文件	29108480
ReadyToProcess™ 中空纤维柱，数据文件	KA349141217DF
Xcellerex™ XDR 生物反应器，数据文件	KA686051217DF

用于灌流应用的通用 ReadyToProcess™ 中空纤维超滤器 *

产品代码	孔径大小 MWCO	中空纤维柱孔径	纤维内径 (mm)	标称流路 (cm)	膜表面积 (m^2)
RTPUFP-10-E-55S	10	55	1	60	2.1
RTPUFP-10-E-65S	10	65	1	60	4.4
RTPUFP-30-E-8S	30	8	1	30	0.36
RTPUFP-30-E-9S	30	9	1	60	0.84
RTPUFP-30-E-55S	30	55	1	60	2.1
RTPUFP-30-E-65S	30	65	1	60	4.4
RTPUFP-50-E-65S	50	65	1	60	4.4
RTPUFP-750-E-5S	750	5	1	30	0.12
RTPUFP-750-E-6S	750	6	1	60	0.28
RTPUFP-750-E-8S	750	8	1	30	0.36
RTPUFP-750-E-9S	750	9	1	60	0.84
RTPUFP-750-E-55S	750	55	1	60	2.1
RTPUFP-750-E-65S	750	65	1	60	4.4

* 提供其他选项。

用于灌流应用的通用 ReadyToProcess™ 中空纤维微滤器 *

产品代码	孔径大小 (μm)	中空纤维柱孔径	纤维内径 (mm)	标称流路 (cm)	膜表面积 (m^2)
RTPCFP-1-D-6S	0.1	6	0.75	60	0.37
RTPCFP-1-E-5S	0.1	5	1	30	0.12
RTPCFP-1-E-6S	0.1	6	1	60	0.28
RTPCFP-1-E-9S	0.1	9	1	60	0.84
RTPCFP-1-E-45S	0.1	45	1	30	2.5
RTPCFP-1-E-55S	0.1	55	1	60	2.1
RTPCFP-1-E-65S	0.1	65	1	60	4.4
RTPCFP-2-E-5S	0.2	5	1	30	0.12
RTPCFP-2-E-6S	0.2	6	1	60	0.28
RTPCFP-2-E-9S	0.2	9	1	60	0.84
RTPCFP-2-E-45S	0.2	45	1	30	2.5
RTPCFP-2-E-55S	0.2	55	1	60	2.1
RTPCFP-2-E-65S	0.2	65	1	60	4.4
RTPCFP-4-E-5S	0.45	5	1	30	0.12
RTPCFP-4-E-6S	0.45	6	1	60	0.28
RTPCFP-4-E-9S	0.45	9	1	60	0.84
RTPCFP-4-E-45S	0.45	45	1	30	2.5
RTPCFP-4-E-55S	0.45	55	1	60	2.1
RTPCFP-4-E-65S	0.45	65	1	60	4.4

* 提供其他选项。

cytiva.com.cn

有关当地办事处的联系信息，请访问 cytiva.com.cn/contact

CY27698-02Jun23-DF