

Xcellerex Automated Perfusion System

CELL GROWTH AND EXPANSION

Upstream perfusion application에 있어 유동성, 신뢰성, 간편성에 대한 고객의 니즈를 만족하고자 설계된 Xcellerex™ Automated Perfusion System(APS)은 공정 개발 및 생산 모두에 사용되는 single-use 시스템입니다. 강화된 cGMP 제조 기준에 따라 전임상 및 임상 물질을 제조하는 데 이 TFF(Tangential Flow Filtration) 기반의 시스템(Fig 1)을 사용합니다. 이 다기능 시스템을 Xcellerex XDR 세포배양기와 통합함으로써 표준 steady state perfusion과 N-1 perfusion을 포함한 다양한 upstream application 및 ultrafilter를 사용하는 기법들을 수행합니다.

- 세포배양기, 세포 보존, 액체 운용, 자동화 등 모든 perfusion 작업을 단 하나의 플랫폼으로 통합하고, 1개의 사용자 인터페이스 액세스를 통하여 배치 보고서를 생성함으로써 작업을 단순화할 수 있습니다.
- 단 하나의 시스템으로 50L 미만에서 500L에 이르는 용량을 지원함으로써 장비 투자 비용을 최소화합니다.
- Low-shear recirculation 펌프를 사용함으로써 세포 생존력에 미치는 영향을 최소화하여 세포를 고농도로 배양합니다.
- 지능형 필터 전환 기능으로 백업 시스템 없이 사용자의 개입을 최소화하며 최적의 필터 성능을 유지합니다.
- 자동화된 액체 관리 시스템이 배지와 permeate 보관 용기 간의 전환을 자동으로 제어하므로 공정 상태를 보며 수동으로 조작해야 하는 작업을 줄여줍니다.
- Microfiltration과 ultrafiltration application 모두에서 다양한 크기의 표준 ReadyToProcess™ hollow fiber 카트리지를 사용함으로써 유동성을 최대화합니다.



Fig 1. Xcellerex APS single-use perfusion system.

Xcellerex APS

Xcellerex APS는 3가지 스케일의 Xcellerex XDR 세포배양기(50L, 200L, 500 L)와 연동되어 perfusion 기능을 제공합니다. 정확한 공정 컨트롤이 탑재된 새로운 perfusion 컨트롤 전략으로 재현성, 예측 가능성 및 신뢰성을 높였습니다. 이 시스템은 316 L 등급의 스테인리스 스틸로 제작되었고, 316 L 등급의 스테인리스 스틸 프레임으로 강화한 캐비닛과 NSF에 등재된 클린룸 등급의 캐스터 4개로 구성되어 있습니다. 캐비닛에는 공정 구성품(recirculation 펌프 및 perfusion media 추가 펌프, permeate 및 세포 bleed 펌프, 핀치 밸브)과 single-use 플로우 키트가 들어 있습니다. 이 키트는 직관적으로 설치할 수 있어 오류 없이 신속하게 가동할 수 있습니다.

압력 및 플로우 센서가 통합된 플로우 키트를 사용하여 주요한 공정 매개 변수를 모니터링하기 때문에 여과 성능 데이터를 실시간으로 획득할 수 있습니다. Xcellerex APS는 전체 작업을 위한 모든 물품을 단 하나의 공급업체를 통해 조달 받음으로써 공급망을 단순화할 수 있습니다. 사용자 친화적이며, 21 CFR 파트 11을 준수하는 소프트웨어는 이력 추적, 사이버 보안 기능을 지원합니다.

펌프(Pumps)

Xcellerex APS는 recirculation feed에서 Levitronix™ single-use 자기부상방식 원심 펌프를 사용합니다(Fig 2). 이 펌프는 shear 특성이 낮다는 점에서 채택되었고, 세포 배양 perfusion application에서 그 성능이 입증되었습니다. 이 펌프는 분당 1~18L (LPM) 범위에서 작동합니다. 또한, 이 시스템은 가변 속도로 작동하는 3개의 peristaltic pump로 세포배양기에 배지를 추가하고, steady state를 유지하기 위해 세포를 bleed하며, 2개의 수집 용기 중 하나로 permeate을 전달합니다.



Fig 2. Levitronix single-use maglev pump.

필터 홀더(Filter holder)

Xcellerex APS는 하단에 feed inlet, outlet이 있고 상단에 retentate 배출구가 있는 최대 2개의 ReadyToProcess hollow fiber 카트리지를 수직으로 장착하여 작동하도록 설계되었습니다. 이 시스템은 크기가 다양한 카트리지 및 pore size을 수용할 수 있으며, microfiltration (MF)과 ultrafiltration (UF) 기반의 perfusion application 모두에서 사용할 수 있도록 설계되었습니다. 여러 perfusion application을 수행할 수 있는 기능과 유동성을 통해 사용자는 특정 perfusion 니즈에 맞게 공정을 최적화할 수 있습니다.

Xcellerex APS 플로우 키트(Flow kit)

Single-use 플로우 키트는 감마선 조사로 사전 멸균되어 바이오 버튼의 위험이 없이 바로 사용할 수 있는 상태로 제공됩니다. 이 플로우 키트는 recirculation feed, permeate, retentate, perfusion media의 4개 파트로 구성되고, hold-up volume을 최소화하고 제품 회수를 최대화하도록 설계되었습니다(Fig 3). 이 플로우 키트에는 single-use 펌프 헤드, 튜브 이외에도 압력을 위한 precalibrated 센서 그리고 무균연결용 ReadyMate™ 커넥터가 포함되어 있습니다. 플로우 키트를 쉽게 설치할 수 있도록 색 구성표가 표시되어 있습니다. 적절한 기능을 보장하기 위해 센서 테스트가 백그라운드에서 지속됩니다.

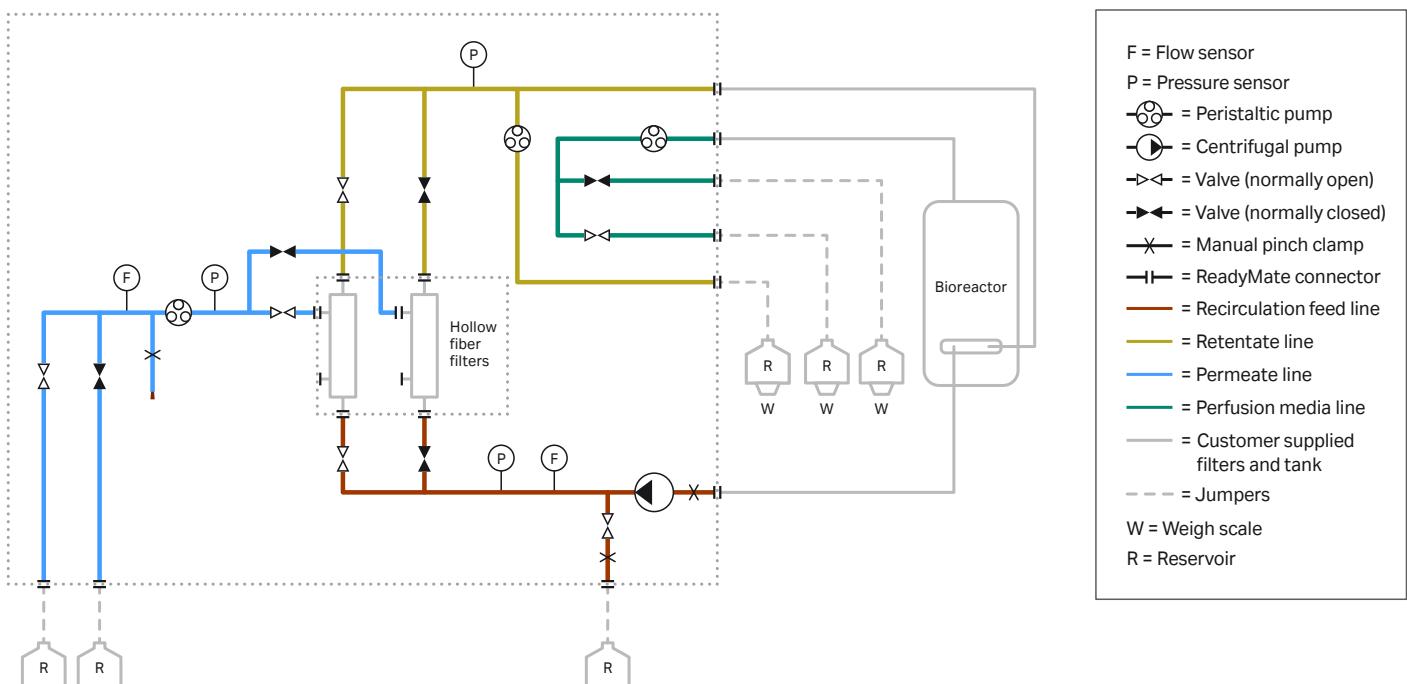


Fig 3. Schematic showing a single-use flow kit for Xcellerex APS.

Recirculation flow path

Recirculation flow path는 recirculation feed line, ReadyToProcess hollow fiber 필터 및 retentate line으로 구성됩니다. recirculation feed line은 recirculation 펌프를 사용하여 세포 배양 상층액을 세포 배양기에서 hollow fiber 필터로 전달합니다. Cell harvest 라인을 사용하면 외부 펌프 없이 Xcellerex APS를 사용하여 세포배양기를 비울 수 있습니다.

Flow path에는 최대 2개의 hollow fiber 필터(1차, 2차 필터)가 사용될 수 있습니다. 단, 지정된 지점에서는 하나의 필터만 사용됩니다. 필터 성능이 저하되면 지능형 필터 전환 기능이 사용자가 지정한 매개변수에 따라 활성화되면서 2차 필터가 온라인 상태로 바뀝니다. 이와 함께 flow path의 피드, retentate 및 permeate 섹션에 설치된 온라인 압력 센서를 통해 지속적으로 필터 성능을 모니터링합니다.

Permeate flow path

Permeate flow path는 생산된 product (예: steady state perfusion) 또는 사용된 배지(예: N-1 application)를 수집 용기로 보냅니다. Xcellerex APS의 새로운 기능으로 permeate 저장 탱크의 자동 전환 기능이 있는데, 여기서는 첫 번째 용기가 가득 차면 새로운 수집 용기로 자동 전환됩니다. 이러한 전환은 permeate 저장 탱크의 크기에 따라 사용자가 설정할 수 있습니다.

Permeate 라인은 최대 2개의 single-use permeate 수집용 bag을 사용할 수 있도록 설계되었습니다. permeate 펌프 앞에 위치한 압력 센서는 permeate 압력을 계산하고, 펌프 뒤에 위치한 유량계는 permeate flow를 모니터링합니다. permeate 라인에서 말단을 끌어 트위스트 잠금 장치로 처리한 샘플링 라인을 통해 여러 번 샘플을 수집할 수 있습니다. 또한, 넉넉한 튜브 길이로 샘플 bag welding이 용이합니다.

Perfusion media flow path

Xcellerex APS는 세포배양기에 perfusion 피드 배지를 전달합니다. 이 시스템은 시스템에 연결된 중량 저울에 single-use 배지 저장용 bag을 최대 2개까지 올려놓을 수 있도록 설계되었습니다(자세한 내용은 5 페이지의 'Specifications' 섹션 참조). 중량을 계속하여 모니터링하기 때문에 1차 보관 용기가 비워지면 perfusion media를 자동으로 새로운 보관 용기에서 이송할 수 있습니다.

Cell bleed flow path

세포배양기의 working volume에서 매일 지정된 퍼센트만큼 제거하는 cell bleed를 통해 steady state perfusion 작업에서 원하는 세포 농도를 얻을 수 있습니다. Xcellerex APS는 전용 flow path를 통해 cell bleed를 자동화합니다. 중량 저울에 올려놓은 보관 용기는 bleed flow를 모니터링하기 위해 피드백을 제공하는 데 사용됩니다.

Cell bleed에 따른 중량 변화는 continuous mode 혹은 bolus bleed mode로 모니터링할 수 있습니다. 중량 모니터링은 바닥 저울과 PROFIBUS™ 또는 이더넷/IP 통신 인터페이스를 통해 설정합니다.

Alternating permeate flow (APF)

APF에서 사용자는 permeate flow에 대해 high, low 설정값(set point)를 설정할 수 있습니다. APF는 permeate 쪽에 반복적으로 배압을 가함으로써 필터 구멍에 세포 잔해가 쌓이는 것을 방지하여 필터 수명을 늘려줍니다.

Wonderware 소프트웨어를 사용한 통합 제어

Xcellerex APS 제어 시스템은 Microsoft® Windows® 서버 운영 체제에서 실행되는 Wonderware™ 소프트웨어를 사용합니다. 사용자는 X-Station(터치 스크린, 키보드 및 마우스)을 사용하여 기기와 상호 작용합니다. Perfusion overview screen은 perfusion 탭을 클릭하여 액세스할 수 있습니다. 컨트롤 시스템은 모든 기기 모듈의 상태와 알람 및 이벤트 알림을 제공합니다. 그래픽 사용자 인터페이스(GUI)는 wonderware스크린을 통해 모든 매개 변수에 액세스 할 수 있는 공정 흐름을 시각적으로 나타내며 모니터링, 제어, 보기 및 작업 수정을 할 수 있습니다(Fig 4). 또한 이더넷 IP 인터페이스를 통해 다른 자동화 인프라에 동기화할 수도 있습니다.

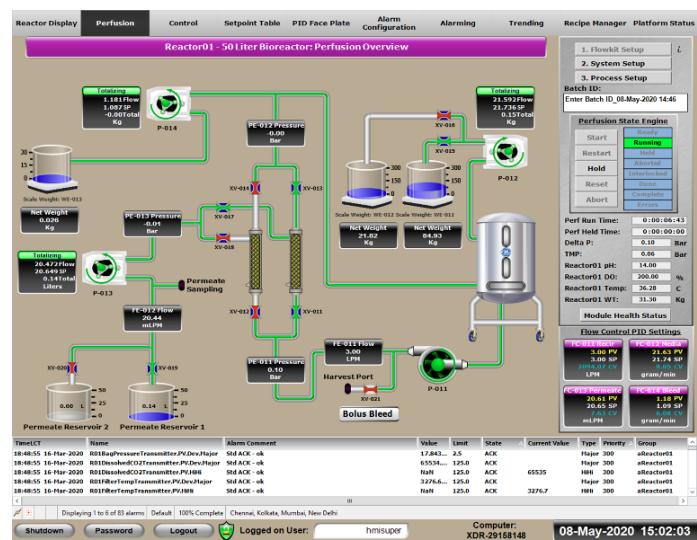


Fig 4. Xcellerex APS graphical user interface.

Xcellerex APS에 사용 가능한 기술

보관 용기(Bin) 및 바닥 저울(Floor scale)

ReadyToProcess Bin 또는 다양한 single-use 3D 용기를 Xcellerex APS에 연결할 수 있습니다. 바닥 저울은 사용될 세포 배양 배지의 용적에 적합한 크기여야 합니다. 바닥 저울과 보관 용기의 수는 세포 배양 배지 volume에 따라 달라집니다. 이 기능은 중량을 모니터링하여 사용 중인 보관 용기가 가득 차면 perfusion media 플로우를 다른 보관 용기로 자동 전환시킵니다.

Xcellerex 세포배양기(Bioreactor)

Xcellerex XDR bioreactor 제품 라인은 single-use technology 와 stirred-tank design의 이점을modular turnkey platform을 통하여 제공합니다. XDR 장치는 배치(batch), 유가(fed-batch) 및 perfusion GMP 작업에서 확장 가능한 성능을 제공하도록 설계되었습니다. Xcellerex APS는 50L, 200L, 500L의 XDR 세포배양기와 원활하게 연동될 수 있도록 설계되었습니다(자세한 내용은 6 페이지 하단의 'Prerequisites to an integrated setup of Xcellerex APS and XDR*' 섹션 참조). Fig 5는 XDR-500 세포배양기와 연동된 모습입니다.

Hollow fiber 필터

ReadyToProcess hollow fiber 카트리지는 Xcellerex APS에서 사용 할 때 신속하게 설치하여 가동할 수 있도록 사전에 조정과 멸균을 마친 후 ReadyMate single-use 커넥터를 부착한 상태로 제공됩니다. 한 번에 최대 2개의 필터를 시스템에 설치할 수 있으며, 여러 pore size(UF, MF), path 길이(30cm, 60 cm) 및 멤브레인 면적 (0.12~4.4m²)을 수용할 수 있습니다. 따라서, 다양한 perfusion application에서 Xcellerex APS를 사용할 수 있습니다. 이 시스템이 일반적으로 사용되는 application은 Fig 6과 같습니다.

재질 적합성(Material compliance)

배지가 직접 닿는 부분 및 압력이 가해지는 부분의 재질은 모두 USP <88> VI 등급, USP 87(세포 독성), AOF/EMEA/410/01에 따라 테스트하고 분류했습니다.



Fig 5. Xcellerex APS with Xcellerex XDR-500 bioreactor.

사용된 재질은 제조된 생산 배치에서도 역추적할 수 있습니다. Flow path는 클린룸 환경(ISO 14644-1 등급)의 통제된 조건에서 검증된 절차를 사용하여 생성 및 포장됩니다. 각 Xcellerex APS 플로우 키트는 오염으로부터 보호하기 위해 이중 비닐 백에 포장된 후, 감마선(25 ~ 40kGy) 멸균 처리됩니다. ReadyMate 커넥터를 사용하는 플로우 키트에는 멸균된 fluid path가 있으며, 분기별로 멸균 및 미생물 오염도 테스트를 실시하여 경로의 멸균 보증 수준을 검증합니다.

시스템 하드웨어에는 CE 마크가 표시되어 있으며 EU 적합성 선언이 문서에 기재됩니다. 시스템 하드웨어는 UL508A도 준수합니다.

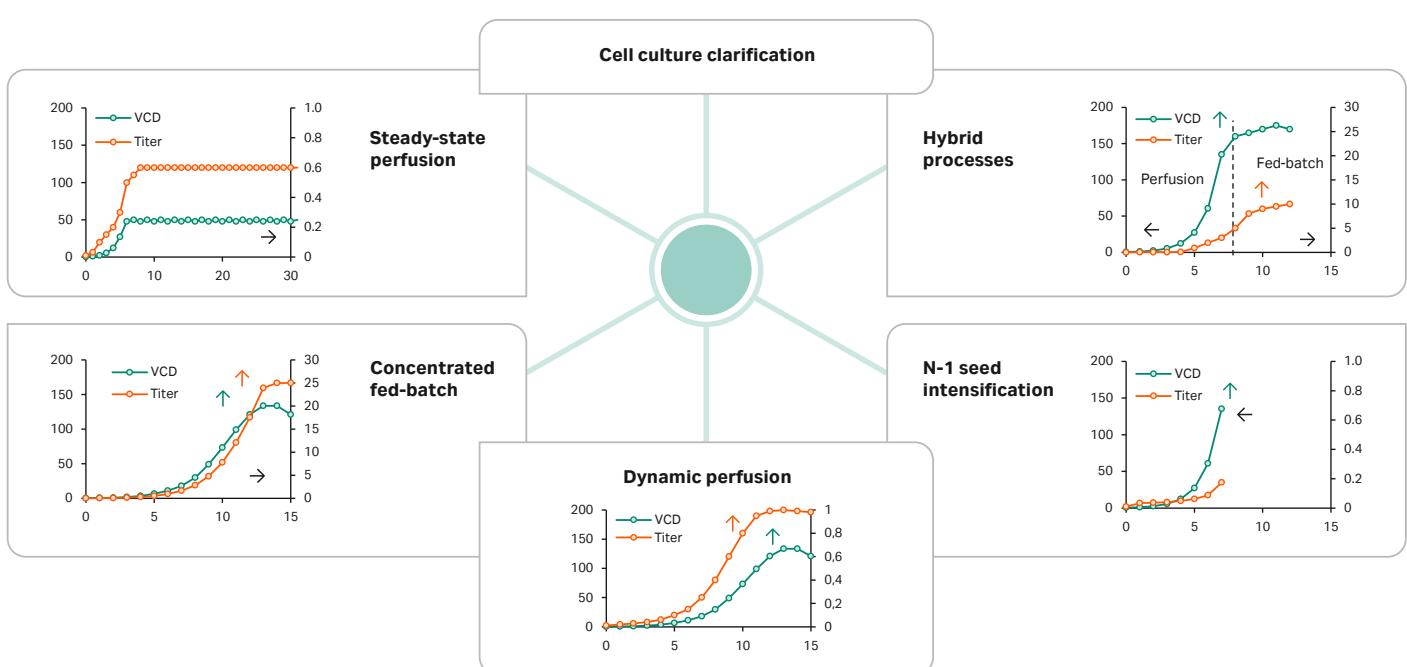


Fig 6. Typical perfusion applications for Xcellerex APS.

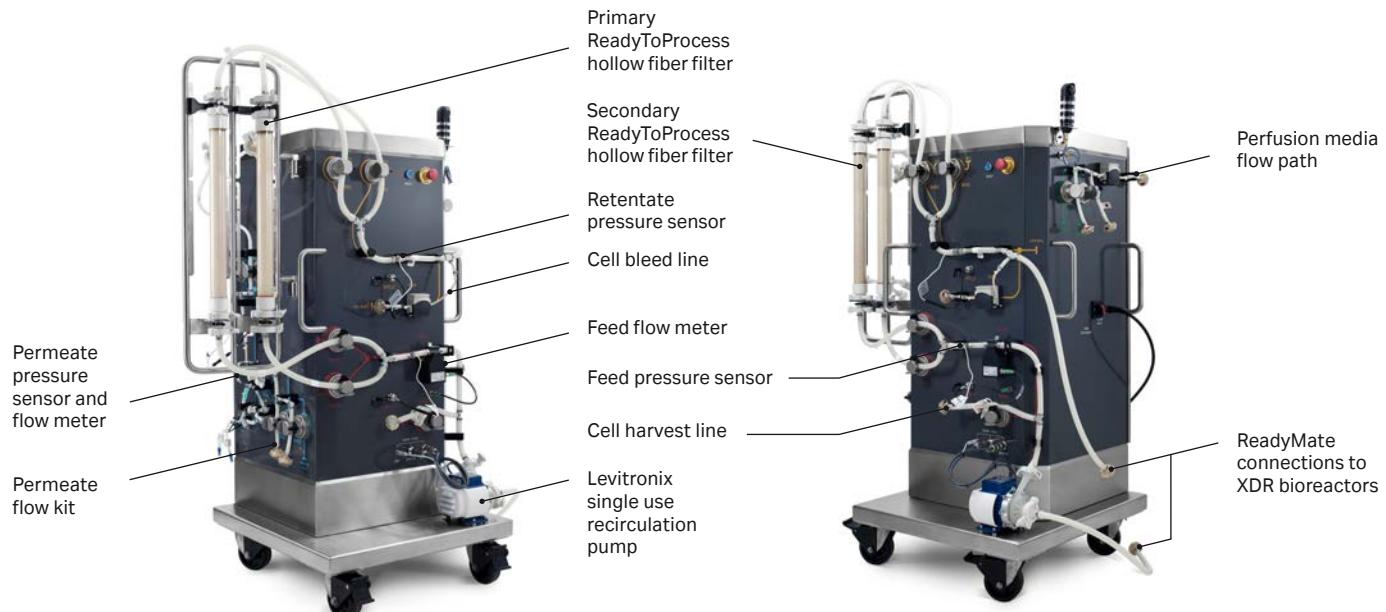


Fig 7. Xcellerex APS components.

제품 문서 및 서비스

규제 당국은 의약품 제조사에서 장비를 생산에 사용하기 전에 이를 검증할 것을 기대합니다. 공정 안전은 single-use 플로우 키트 및 제어 소프트웨어를 포함하여 Xcellerex APS 설계에서 필수적인 요소입니다. 이 시스템에는 광범위한 문서 패키지가 제공됩니다.

바이오 의약품 제조사는 제품과 함께 제공되는 문서에서 플로우 키트, 시스템 하드웨어 및 제어 소프트웨어에 대한 정보를 확인할 수 있습니다. 상세 작동 지침(OI), 현장 조작 안내서(SPG), 언팩킹 지침(UPI), 하드웨어 제품 문서(HWPD), 플로우 키트 제품 문서, 자동화 사용자 설명서 및 플로우 키트 검증 안내서를 참조할 수 있습니다.

시스템 및 플로우 키트와 함께 제공되는 제품 문서:

- Validation guide: 플로우 키트 제조 공정, 검증 테스트 및 발췌 가능한 정보에 대한 설명이 포함되어 있습니다. 이 안내서는 요청시 웹사이트를 통해 다운로드할 수 있습니다.
- Release documentation: 기능성 테스트 프로토콜이 함께 제공됩니다. 플로우 키트에는 제품 출시 기준이 포함된 품질 인증서가 함께 제공됩니다.
- 시스템은 설치 및 운전 적격성 평가(IQ / OQ) 문서가 함께 제공될 수 있으며, 적격성 평가는 검증된 Cytiva 전문가가 수행할 수 있습니다.

시스템 구성품은 Fig 7과 같습니다.

Specifications

General specifications

Instrument footprint	800 × 900 × 1720 mm
Dimensions (W × D × H)	
Weight, main system	200 kg
Software	Wonderware
Power outlet	100–120 V~ 220–240 V~
AC voltage frequency	50/60Hz
Max. power consumption	≤1 kVA
Ingress protection	IP45
Compressed air interface	5.5–7 bar, 50 NL/min, oil- and particle-free
Weight scale communication	Profibus and Ethernet/IP interface
Auxiliary inputs	4–20 mA

Recommended operating conditions

Ambient temperature	16°C to 30°C
Process Liquid temperature	28°C to 37.5°C
Liquid pressure	-0.4 to 1 bar
Fluid density (max)	1200 kg/m ³
Max supported fluid viscosity at 37°C	
Recirculation	4 cP
Permeate	1 cP

Hollow fiber filter specifications for Xcellerex APS*

Max. no. of cartridges	2
Cartridge size	5, 6, 8, 9, 35, 45, 55, and 65
Filter area	0.12–4.4 m ²

* For a list of available cartridges see tables at end of document.

Flow rates

Recirculation feed pump flow	50 L: 1 to 9.2 LPM 200 L: 1.5 to 18 LPM 500 L: 3.7 to 18 LPM
Perfusion media pump flow	50 L: 1.1 to 208 mL/min 200 L: 2.2 to 555 mL/min 500 L: 4.9 to 625 mL/min
Permeate pump flow	50 L: 1.1 to 208 mL/min 200 L: 2.2 to 555 mL/min 500 L: 4.9 to 625 mL/min
Bleed pump flow	50 L: 0.75 to 8.7 mL/min 200 L: 1.5 to 34.7 mL/min 500 L: 3.3 to 86.8 mL/min

Flow Kit specifications

Kit tubing diameter (ID)	6.35 and 12.7 mm
Connectors, type/size	ReadyMate connectors
Peristaltic pump tube diameter (ID)	3.2 and 4.8 mm
No. of fluid inlets/outlets	2/4
Shelf life	18 months
Max. operating pressure	1 bar

Sensor specifications

Flow sensor	Range	Accuracy
Recirculation feed	1 to 18 L/min	10% of reading or ± 0.25 L/min, whichever is greater
Permeate	68 to 37 500 mL/h	$\pm 10\%$ of reading or ± 0.068 L/h
Pressure sensor (recirculation feed, retentate, and permeate)	0.1 to 1 bar g	± 0.15 bar for recirculation flow rate 1 to 12 L/min ± 0.25 bar for recirculation flow rate > 12 L/min

Prerequisites to an integrated setup of Xcellerex APS and XDR*

Supported bioreactors	Standalone XDR-50, XDR-200, XDR-500 with Dual Panel (cell culture/dual purpose)
Supported software	Wonderware 2014 or newer
Supported X-Station configuration	Dell Server R430/R440; Compact Logix PLC 1769-L33ER; configured for 2 Vessel support only
Max. supported impeller rpm	XDR-50: 110 rpm XDR-200: 150 rpm XDR-500: 150 rpm
Max. supported sparge rates through sparge discs	XDR-50: 0.1 VVM by 1 mm holes; 0.05 VVM by 20 micron XDR-200: 0.1 VVM by 1 mm holes; 0.05 VVM by 20 micron XDR-500: 0.1 VVM by 2 mm holes; 0.02 VVM by 2 micron
Supported bioreactor impeller direction	Upward pumping
Supported weigh scale terminal	Mettler-Toledo IND570; Sartorius Combics™ 2
Supported weigh scale interface	Ethernet/IP or Profibus

*Contact your local representative for upgrade options.

Ordering information

Product	Description	Product code
Xcellerex APS	Main instrument	29297750
Flow Kit-L-ET*	Flow kit	29377110
Flow Kit-L	Flow kit	29377111
Jumper 0.375IN x 16.5 FT	Jumper	29496408

*Xcellerex APS Flow Kit-L-ET is required only for applications with perfusion flow rates higher than 525 mL/min and extending beyond 15 days of continuous operation.

Fittings and accessories	Description	Product code
Xcellerex APS Tube Support	Accessory	29461525
Xcellerex APS Filter Stopper	Accessory	29461526
Xcellerex APS Tubing Clip	Accessory	29516102
Tube Assy. ReadyMate to ReadyMate, 3/8-IN x 16.5 Feet	Jumper	29490629
Manifold Tube Assy ReadyMate to ReadyMate, Tee-Sample, 1/2-IN	Jumper	29453100
3RMY JUMPER 0.5inx6IN TPE1PK	Jumper	12410191

Related literature	Product code
Xcellerex APS, Operating instructions (OI)	29365080
Cross flow filtration, Handbook	29085076
ReadyToProcess bins, Data file	29108480
ReadyToProcess hollow fiber cartridges, Data file	KA349141217DF
Xcellerex XDR bioreactor systems, Data file	KA686051217DF

Common ReadyToProcess hollow fiber ultrafilters for perfusion applications*

Product code	Pore size (µm) or MWCO	Cartridge size	Fiber inner diameter (mm)	Nominal flow path (cm)	Membrane surface area (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

*Additional options are available.

Common ReadyToProcess hollow fiber microfilters for perfusion applications*

Product code	Pore size (µm) or MWCO	Cartridge size	Fiber inner diameter (mm)	Nominal flow path (cm)	Membrane surface area (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

*Additional options are available.

cytiva.com

For local office contact information, visit cytiva.com/contact

Cytiva and the Drop logo are trademarks of Global Life Sciences IP Holdco LLC or an affiliate. ReadyMate, ReadyToProcess, and Xcellerex are trademarks of Global Life Sciences Solutions USA LLC or an affiliate doing business as Cytiva.

The Xcellerex APS (Automated Perfusion System) system is designed for perfusion cell culturing and may therefore be used for a broad variety of cell culture processes (e.g. in the field of intensified and/or continuous cell culturing). Purchaser shall at all times be solely responsible for obtaining any additional intellectual property rights necessary for the use of the Xcellerex APS system for their specific cell culture processes.

ReadyMate: this product is covered by US patent number 6,679,529 B2 owned by Johnson & Boley Holdings, LLC and licensed to Cytiva.

Combics is a trademark of Sartorius Industrial Scales GmbH & Co. Levitronix is a trademark of Levitronix GmbH. Microsoft and Windows are registered trademarks of Microsoft Corporation. PROFIBUS is a trademark of PROFIBUS Nutzerorganisation e.V. Wonderware is a trademark of Schneider Electric Software. All other third-party trademarks are the property of their respective owners.

© 2020 Cytiva

All goods and services are sold subject to the terms and conditions of sale of the supplying company operating within the Cytiva business. A copy of those terms and conditions is available on request. Contact your local Cytiva representative for the most current information.

CY11407-02Sep20-DF

