

Disposables Revolution!
省錢省時省力的革命性新選擇 --

拋棄式生物反應器 / Single-Used Bioreactor; S.U.B.

撰文：黃華盈



近年來，人們對於生物製劑的需求與日俱增，凡舉流感疫苗、動物疫苗、單株抗體、蛋白質藥物(重組蛋白製劑)、干擾素(interferon)、病毒(預防或治療疾病、基因治療)、酵素、內分泌素、生長因子、食品添加物、健康食品等皆為此類產品。生物製劑是近年崛起一顆閃亮新星，生物科技產業的發展突飛猛進。為了因應如此的龐大的市場需求，誰能快速放大產能、最好的產品以及擁有最快速的應變能力，誰就能搶得先機、贏得勝利！

現今有微生物與動物細胞兩大生物製劑生產系統，可依據其特殊的生物特性製作不同的產品，應用在不同方向。其中由於真核的動物細胞可以生產出最符合人體所接受的修飾蛋白質，所以改善動物細胞大量化培養的過程一直是科學家們極力發展的目標。隨著細胞培養的技術不斷進步，科學家們誰擁有最佳培養基、最好的培養技術與蛋白質純化技術，就可以獲得極佳效能的產品。除了強化培養基與提升細胞本身能力的想法之外，科學家們還把腦筋動到設備上，看看如何改良升級這些設備能讓他們產程有更爆炸性的發展。

首先跟大家從頭介紹一下動物細胞生物製劑生產系統—生物反應器(Bioreactor)。生物反應器的種類有很多種，可以依據容器材質、用途、功能與培養體積等條件區分為下列四大類：

1.) 小型玻璃槽生物反應器：

此類型產品種類眾多，可依據使用者條件需求挑選合適產品。如Spinner Flask也屬於此類，為直立式攪拌系統，可外接各種探針(Probe)偵測pH值、DO值等。為傳統實驗室等級的小量細胞培養的最佳方式。



2.) 不鏽鋼槽體生物反應器：

亦為「直立式攪拌系統」，從小量5L、10L、100L、500L、1000L、2000L到75噸以上的大量培養範圍皆有提供，為傳統大型生物反應器，可大量化培養動物細胞，生產製造抗體、重組蛋白、疫苗等產品。優點為所有由小至大規格皆備，架設完成後可不斷重複使用。缺點是整組反應器管線複雜、占空間、不可移動，而且每次反應前後都需要清潔確效，耗工費時，更容易汙染！



3.) 拋棄式生物反應器：

拋棄式系統(Disposable Systems)一開始是應用在一般流體的操作使用(Fluid Handling)上，此系統集合了眾多優點於一身，包含儲存體積小的無菌包裝、隨拆即用特性，不需額外人力進行確效清潔等耗工費時的繁複步驟，而且運送便利性佳、可放置於冷凍冷藏條件下長期儲存、容易連接與分裝、韌性强度高、與玻璃容器或不鏽鋼容器相比，相對的造價低等等數不清的優點。因此，科學家們就動腦筋研發出一系列結合拋棄式系統的效能升級版生物反應器，分別依據不同原理與理念進行設計，因此市場上出現各式各樣相似或同功能產品，如Thermo Scientific HyClone Single-Used Bioreactor (S.U.B.)、GE Healthcare WAVE Bioreactor Systems、Sartorius Stedim BIOSTAT® CultiBag RM等市面常見系統。但是在這眾多產品中，如何挑選最合適的產品便是很重要一門學問！

其實，早在十年前就有一種「蹺蹺板式(搖擺式) WAVE system拋棄式生物反應器」現身，像GE Healthcare與Sartorius公司所提供的反應器皆為此類產品，利用上下震盪的平台使反應器裡面的培養液產生波浪式的擺動原理來培養細胞。但是這種WAVE system有許多缺點無法克服，例如在進行大體積(>50L以上)的細胞培養時，搖擺產生的波浪會對細胞造成極大的剪力，而且由於袋體為枕頭式四角袋，在震盪時也會有四個死角，造成細胞養分及反應器內細胞分布不均勻等現象，因此截至目前為止能提供的最大反應器體積僅能達到500L，不支援更大體積量產培養，無法真正SCALE UP！連產業界最基本的條件1000L以上的細胞培養都無法達成！所以此類型產品在數年前便停滯發展。

為了因應真正的市場需求，身為細胞培養權威與拋棄式系統產品領導者的Thermo Scientific HyClone公司當仁不讓，以創新的思維與使用者的角度開發出最符合市場需求的「Single-Used Bioreactor (S.U.B.)拋棄式生物反應器」產品，是真正可成功支援大量化細胞培養的系統，截至目前為止提供50L、100L、250L、500L、1000L及2000L培養體積的生物反應器。沿用一貫的直立式培養系統，擁有直立式攪拌系統所有優點與特性，並改良所有其他系統的限制性，研發出的新型拋棄式生物反應器。

4.) 其他特殊生物反應器：如中空纖維生物反應器(Hollow Fiber Bioreactor)、旋轉生物反應器(RCCS, Rotary Cell Culture System)等類。這些反應器是因應濃縮細胞產物、3D立體空間培養等特殊應用需求所研發出的特製生物反應器，所以我們先不在此著墨。



圖：中空纖維生物反應器(Hollow Fiber Bioreactor))



圖：Thermo Scientific HyClone 50L拋棄式生物反應器 Single-Used Bioreactor(S.U.B.)

看完上述所有生物反應器的介紹，大家現在應該對生物反應器有更深入的了解。而這麼多生物反應器種類，要如何挑選最合適的產品呢？其實針對大量化細胞培養所需要的條件，最重要的便是可以進行動細胞培養與可以大量化培養這兩項先決條件。所以上述所有產品中，可以達到這項基本規格標準的就只有「傳統大型不鏽鋼槽體生物反應器」與「Single-Used Bioreactor (S.U.B.)拋棄式生物反應器」這兩種生物反應器入選。想必大家一定對這個新型反應槽系統很感興趣吧！所以我們先來幫大家做一個簡單的比較，讓大家初步了解新式大型拋棄式生物反應器與傳統大型不鏽鋼槽體生物反應器的各項優缺點：

反應器類型/特點	Single-Used Bioreactor (S.U.B.)	Traditional Stainless Steel Bioreactor
系統特性	1. 拋棄式生物反應袋槽體 2. 直立式攪拌系統 3. 拋棄式內袋，隨裝即用 4. 實際使用容量＝表訂容量 5. 管線使用快速接頭，可裁切熔封，隨時調整客戶需求 6. 整座儀器可移動，不論是廠房重新規劃、擴建、廠區內部調度支援等，皆可隨時移動整組反應器。而且多台反應器可共用控制器模組，節省空間。空間使用率高 7. S.U.B.可自行搭配偵測probe與控制器模組，相容性高，可搭配客戶原有設備使用 8. 完全密閉式隨拆即用的拋棄式袋體、預設管線與快速接頭設計，有雙層密封外袋包裝，經過放射線滅菌處理，毋須進行清潔確效程序，一小時內即可安裝完成，無汙染疑慮。而且用完即可換袋進行下一批製程，準備時間短暫，不需等待！ 9. 安裝與操作人力需求量低	1. 不鏽鋼生物反應槽 2. 直立式攪拌系統 3. 槽體可重覆使用，需確效 4. 實際使用容量＜表訂容量 5. 管線固定，增加數目或移動接有限制性，困難度高 6. 整座反應器含管線設備皆為固定位置不可以移動，若需變更位置時只能改建、重新埋設管線，而且廠房內調度支援生產的限制多。空間使用率極低 7. 傳統反應器需要固定搭配整組特定偵測probe與控制器模組，限制性高 8. 需要大量人力去進行CIP清潔與SIP滅菌步驟流程，之後必須再進行繁複的確效步驟，耗時一至兩周。製程結束以後需要再次重覆完整的清潔確效動作才能進行下一批製程，準備時間冗長，耗工費時，過程中汙染的可能性極高。 9. 安裝與操作人力需求量大
整體設備投資費用	儀器費用低、設備精簡化，相容於原有控制系統資源，投資門檻低	設備龐大且昂貴，零組件需求量大，且需搭配專用控制器模組，投資門檻高
施工時間	不需施工，到貨後隨裝即用	需要先建構專屬廠房，再花三個禮拜以上的時間製作管線設計圖後才可開始進行設備施工，需耗時一周以上工時，建構完成後需花費一年以上時間進行Qualification & Validation 程序才可真正開始使用
外觀		

到這邊大家應該對新型拋棄式生物反應器系統的優點非常清楚了！除了上述種種比較之外，其實對於大量化培養的產程，我們還需要「瞻前顧後」再三審慎考慮一個很重要的條件喔！那就是「從小量培養到大量培養的介面相容性」。因為我們所要放大培養的對象可是生物體「細胞」！細胞的培養需要由小至大，慢慢轉換、漸漸增加培養的總體積與細胞數，過程中所有的小細節都可能讓環境變化造成細胞的壓力。所以能不能「SCALE UP - 支援小體積到大體積(2000L以上)培養」才是真正選擇的關鍵！這就是為什麼新型(直立式)拋棄式生物反應器取代蹣跚板式(搖擺式)反應器漸漸成為市場主流的主要原因。所以，要選擇生物反應器當然就要選Thermo Scientific HyClone Single-Used Bioreactor (S.U.B.)！

Single-Used Bioreactor (S.U.B.)系統因沿用一貫的直立式培養系統，在細胞培養方式上無差異，所以可以將小型玻璃/不鏽鋼培養槽中所培養的細胞依比例直接轉換到S.U.B.裡面放大培養。而且這套系統能夠成功支援實際50L到2000L容積的細胞培養，是現今市面上支援等級最高、操作容積最大的拋棄式生物反應器。因毋須龐大資金即可符合cGMP生產規範、極佳的生產效能和應變靈活度，讓所有研究者、CMO、生物製劑公司趨之若鶩，可以不再煩惱空間資源與設備成本問題，降低成本，提高產能與產品競爭力，為全球各大生技廠、藥廠所指定使用設備。

在實驗室的您們也不用擔心，其實很多產業都是由實驗室的研究成果直接導入產業或是同時進行產學合作的心血結晶，所以S.U.B.系統更是一款超低入門門檻的更好選擇，毋須建構廠房就可直接快速放大產能，支援 S.U.B. 小型直立式攪拌槽體培養系統直接放大，實驗室即可操作產能放大條件測試，直接縮短界面轉換所需要的試誤過程，不需額外花時間熟悉儀器操作，讓研發者直接找到最佳化條件！

想更深入了解 S.U.B. 以及大量化培養系統嗎？心動不如馬上行動，歡迎來信或來電至岑祥公司洽詢，還可預約有興趣的主題課程講座到你家喔！



相關產品：

1. HyClone S.U.B. system, 50L~2000L

2. HyClone Serum Free Media

貨號	Description	包裝	優惠價格
SH30557.02	CDM4CHO, 1000mL 各品系懸浮CHO/GS/DHFR系統皆適用	1 bt	3,600
SH30801.02	CDM4MAb, 1000mL 各種Hybridana/Myeloma皆適用	1 bt	3,600
SH30858.02	CDM4HEK293, 1000mL 專為PER.C6細胞設計，mAb產量高	1 bt	3,300
SH30278.02	SFX-Insect, 1000mL 各種昆蟲細胞BEV系統皆適用	1 bt	3,300
SH30552.02	SFM4MegaVir, 1000mL Viral Vaccine量產專用	1 bt	3,400

3. Nalgene Sterile Disposable PETG Cell Culture Flasks, 125ml~2800ml

貨號	Description	包裝	價格
4112-0125	Flask, 平底, 125mL	24 ea/cs	4,800
4112-0250	Flask, 平底, 250mL	12 ea/cs	3,200
4112-0500	Flask, 平底, 500mL	12 ea/cs	3,800
4112-1000	Flask, 平底, 1000mL	6 ea/cs	2,600
4112-2000	Flask, 平底, 2000mL	4 ea/cs	2,400
4112-2800	Flask, 平底, 2800mL	4 ea/cs	4,600
4113-0125	Flask, 波浪底, 125mL	24 ea/cs	5,100
4113-0250	Flask, 波浪底, 250mL	12 ea/cs	3,100
4113-0500	Flask, 波浪底, 500mL	12 ea/cs	4,000
4113-1000	Flask, 波浪底, 1000mL	6 ea/cs	2,800
4113-2000	Flask, 波浪底, 2000mL	4 ea/cs	2,300
4113-2800	Flask, 波浪底, 2800mL	4 ea/cs	4,400
4115-0125	Flask, 平底, w/Vented Closure, 125mL	24 ea/cs	5,900
4115-0250	Flask, 平底, w/Vented Closure, 250mL	12 ea/cs	3,500
4115-0500	Flask, 平底, w/Vented Closure, 500mL	12 ea/cs	4,300
4115-1000	Flask, 平底, w/Vented Closure, 1000mL	6 ea/cs	2,900
4115-2000	Flask, 平底, w/Vented Closure, 2000mL	4 ea/cs	2,400
4115-2800	Flask, 平底, w/Vented Closure, 2800mL	4 ea/cs	4,400
4116-0125	Flask, 波浪底, w/Vented Closure, 125mL	24 ea/cs	6,100
4116-0250	Flask, 波浪底, w/Vented Closure, 250mL	12 ea/cs	3,600
4116-0500	Flask, 波浪底, w/Vented Closure, 500mL	12 ea/cs	4,400
4116-1000	Flask, 波浪底, w/Vented Closure, 1000mL	6 ea/cs	3,000
4116-2000	Flask, 波浪底, w/Vented Closure, 2000mL	4 ea/cs	2,500
4116-2800	Flask, 波浪底, w/Vented Closure, 2800mL	4 ea/cs	4,600

4. Bellco Spinner Flask, 100ml~36L & 1~5 Position Stirrer

5. FiberCell System Hollow Fiber Bioreactor

參考文獻：

1. <http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm>

2. Disposable Bioreactors: The Next Generation. By: Andrew Sinclair (Apr 1, 2008) BioPharm International, Volume 21, Issue 4

3. The Environmental Impact of Disposable Technologies. By Andrew Sinclair,Lindsay Leveen,Miriam Monge,Janice Lim,Stacey Cox (November 2, 2008)

4. <https://www.thermoscientific.com/wps/portal/ts/products/catalog?navigationId=L10364&categoryId=80485>

5. <http://www.thermoscientific.com/wps/portal/ts/products/catalog?categoryId=80413>