



Одноразовые технологии в биофармацевтическом производстве

На рынке промышленного оборудования одноразовые технологии появились в начале 80-х годов прошлого столетия, когда началось использование одноразовых фильтр-капсул небольшого размера. Несмотря на то, что технология гамма-стерилизации получила широкое распространение для стерилизации шприцевых фильтров, первые фильтр-капсулы были автоклавируемыми, а первые капсулы с 10-дюймовыми фильтрами начали использовать только в 90-х годах. Параллельно с эволюцией фильтров проходила эволюция и контейнеров – появившиеся в 80-х годах первые двухмерные мешки к середине 90-х эволюционировали в трехмерные контейнеры промышленных объемов, для безопасной работы которых требовался специальный внешний каркас. Посте-

пенное внедрение одноразовых систем в производственную практику породило новые требования, и следующим этапом стали одноразовые сборки для решения конкретных задач – оснащенные фильтрами, пробоотборниками и необходимым числом контейнеров магистрали, полностью удовлетворяющие потребности определенных технологических операций. Серьезным стимулом к развитию одноразовых технологий стало ужесточение требований к биофармацевтическому производству со стороны регулирующих органов и разработка систем асептического соединения – асептических коннекторов и систем для асептической сварки/ запайки в начале 2000-х годов. Вскоре после этого на рынке появились первые одноразовые биореакторы и миксеры, что позволило создавать на основе одно-

разовых технологий целые производственные цепочки. В это же время произошло слияние нескольких компаний, являющихся лидерами в своих сферах деятельности. Компании Wave Biotech (Швейцария; один из создателей одноразовых биореакторов), Stedim Systems (Франция; один из первых изготовителей одноразовых мешков), часть компании B. Braun (занимающаяся промышленной автоматикой и ферментацией) и компания Sartorius (первый производитель мембранных фильтров) образовали компанию Sartorius Stedim Biotech, которая является частью концерна Sartorius AG. Появление в конце 2000-х годов одноразовых систем для асептического отсоединения и систем для тангенциальной фильтрации расширило функциональные возможности одноразовых систем.

В настоящее время одноразовые системы применяют на всех этапах разработки и производства, причем на разных этапах решающими оказываются различные их преимущества. Так, на этапе начальной разработки процесса и, в частности, для получения клеточных линий используют микробиореакторы серии ambr с рабочим объемом 250 или 15 мл, которые позволяют моделировать процессы, происходящие в больших реакторах. При этом они не нуждаются в больших объемах сред и использовании одноразовых сосудов для культивирования. Благодаря этому не только снижаются затраты на проведение каждого эксперимента, но и многократно увеличивается пропускная способность лаборатории, поскольку теперь на подготовку одноразового реактора к работе требуется всего несколько минут. Применение одноразовых реакторов на этапе разработки позволило значительно ускорить ее проведение, поскольку биореакторы способны одновременно работать с 12, 24 и даже с 48 сосудами. Кроме того, многократно увеличилось количество и повысилось качество получаемых данных. С использованием современных аналитических систем (например, системы для планирования эксперимента MODDE или системы для проведения многофакторного анализа SIMCA) этот объем данных можно применять для создания репрезентативной модели хода процесса уже в самом начале исследований. Подобные модели не только помогают в процессе исследований и оптимизации течения процесса, но и служат основой для обеспечения качества в производстве согласно концепции Quality by Design (QbD). По мере увеличения масштабов процесса к требованиям в отношении скорости и себестоимости добавляются требования к воспроизводимости экспериментов и контролю процесса. Проблема воспроизводимости при использовании одноразового оборудования обусловлена иными причинами, нежели

при использовании многоразового. С одной стороны, в многоразовых биореакторах вариабельность в первую очередь зависит от особенностей сборки, мойки и стерилизации. Одноразовая же система поставляется уже в собранном, чистом и престерилизованном виде. С другой стороны, поскольку каждый раз сосуд для культивирования заменяют новым, первостепенное значение приобретает качество материала, из которого он изготовлен. В литературе уже описаны подтвержденные случаи негативного влияния пленок, из которых изготовлены сосуды одноразовых реакторов, на рост и продуктивность клеток. Задача обеспечения качества материала решена, например, в новой пленке FlexSafe производства компании Sartorius. Этот материал является результатом работы материаловедов и специалистов по культивированию клеточных линий. Учитывая, что при разработке была использована концепция QbD, с помощью расширенной схемы контроля процесса производства удалось добиться полной воспроизводимости механических и химических свойств от партии к партии, что позволяет гарантировать неизменные результаты каждой партии. На основе результатов многочисленных исследований по масштабированию процессов было уста-

новлено, что очень важной является возможность простого перехода от одного объема к другому и в случае необходимости – к использованию многоразовых систем. Такой переход позволяет существенно сэкономить на этапе создания производства и экстраполировать весь набор данных экспериментальных исследований, полученных в маломасштабном производстве, на большие объемы. Для обеспечения подобной функциональности необходимы системный подход при проектировании всех линеек биореакторов, как экспериментальных, так и промышленных, а также технология, позволяющая использовать одинаковые принципы построения для всех объемов. Данная технология хорошо известна и применяется повсеместно для создания многоразовых биореакторов. Однако в одноразовом исполнении ее используют лишь в линейке BIostat STR. С помощью этих ферментеров, созданных в качестве полных аналогов традиционных, но в одноразовом исполнении, можно не только легко переходить от одного объема к другому, но и проводить некоторые этапы исследований в традиционных системах, позволяющих устанавливать более широкий спектр датчиков и анализаторов. По мере увеличения объемов производства и приближения к



моменту коммерческого запуска на первый план выходят экономические характеристики производственной линии: время ее постройки и капитальная стоимость. В этом отношении одноразовые технологии оказались вне конкуренции. Согласно литературным данным, экономия средств при закупке одноразовых линий по сравнению с традиционными составляет 40 – 45 %, а экономия времени достигает 70 %. Благодаря этим преимуществам на сегодня около 70 % новых биореакторов для культур клеток являются одноразовыми. Однако применение одноразовых технологий не ограничивается только биореакторами. Одноразовые системы можно использовать на всех этапах – начиная от приготовления сред до розлива конечного продукта.

Что касается технологий фильтрации, выделения и очистки, то, как уже упоминалось выше, первыми представителями одноразовых технологий были одноразовые фильтрующие элементы. При этом на сегодня разнообразие фильтрующих элементов в одноразовом исполнении настолько велико, что не составляет никакого труда подобрать оптимальный фильтр для решения задачи любой степени сложности с учетом всех особенностей конкретного процесса. Единство используемых при производстве фильтрующих элементов материалов и технологий позволяет избежать сложностей при масштабиро-

вании процесса фильтрации или осуществлять переход от производственного процесса на многообразном оборудовании к работе на одноразовом оборудовании. Кроме того, возможность стерилизации одноразовых фильтрующих элементов путем автоклавирования, а также с помощью гамма-облучения открывает безграничные возможности для включения фильтров в состав разнообразных одноразовых сборок. На сегодня в одноразовом исполнении представлена фильтрация – как классическая глубинная, стерилизующая и противовирусная, так и тангенциальная.

Среди всего многообразия одноразовых фильтрующих элементов следует отметить такую новую технологию динамической глубинной фильтрации, как Sartoclear Dynamics®. Суть данного метода заключается в непосредственном добавлении порошкообразного диатомита к культуральной жидкости и последующей фильтрации полученной смеси. Благодаря тому, что частицы диатомита выступают своего рода разделителями, препятствующими образованию плотной фильтративной корки, данный метод характеризуется более высокой скоростью потока и емкостью по сравнению с классической глубинной фильтрацией с применением фильтр-картонов. Более того, специалистам компании Sartorius Stedim Biotech удалось успешно решить задачу беспылевого внесения порошкообразного диатомита в куль-

туральную жидкость, а также рационального сбора и удаления образующейся в процессе фильтрации фильтративной корки. В результате этого технология Sartoclear Dynamics® была органично вписана в концепцию одноразовых технологий. Во многих случаях она позволяет отказаться от использования многообразных центрифуг или выступает в качестве альтернативы классической финишной фильтрации.

Логическим продолжением фильтрующих элементов в одноразовом исполнении выступает такой метод выделения и очистки, как мембранная хроматография. Данная технология является альтернативой классической колоночной хроматографии. В процессе развития одноразовых технологий и все более широкого их внедрения в биофармацевтическую промышленность достаточно остро встал вопрос о выборе альтернативы многообразным хроматографическим колонкам. Компания Sartorius Stedim Biotech посчитала более перспективными не попытки создания одноразовых хроматографических колонок, а проведение разработок с использованием мембранных технологий, в результате чего были созданы мембранные адсорберы Sartobind®. Преимуществами данной технологии являются высокая скорость процесса разделения и низкий расход буферных растворов. При этом благодаря одноразовому исполнению мембранных адсорберов процесс разделения стал больше похож на фильтрацию, чем на хроматографию. Использование мембранных адсорберов позволяет полностью исключить такие операции, как наполнение, промывка и очистка колонки. Кроме того, отпала необходимость в проведении валидации процесса очистки колонки. Количество доступных функциональных групп и диапазон имеющихся размеров мембранных адсорберов делают их полноценной заменой методу колоночной хроматографии. Одноразовые системы для удаления вирусов – систе-





мы FlexAct VI, вирусные фильтры семейства Virosart и установки для инактивации ультрафиолетом Uvivatec – позволяют привести продукт в полное соответствие с требованиями современной фармакопеи, а одноразовые сборки для машин розлива на основе системы Octoplus, разработанной совместно с компанией Bosch, которая является лидером в области производства систем для стерильного розлива, помогают завершить производственную линию в одноразовом исполнении.

По мере того как одноразовые системы начали все чаще использоваться в промышленности, возникли новые требования и задачи, которые должны были решать производители одноразового оборудования. Первой такой задачей стало создание гибридных систем. Гибридные системы – это участки производства, на которых часть оборудования является одноразовой, а часть – изготовлена из нержавеющей стали. Основной проблемой при создании данных систем являлось то, что обычно системы из нержавеющей стали стерилизуют паром на месте, в то время как одноразовые системы этот метод стерилизации обычно

не выдерживают. Благодаря созданию технологий асептического соединения и отсоединения эта проблема была решена. Так, например, для подключения одноразового контейнера со средой к традиционному реактору применяют стерилизуемый клапан SACOVA, который может быть автоклавирован вместе с асептическим коннектором Opta, что позволит после установки клапана и проведения стерилизации на месте подключить одноразовую систему. Дальнейшее активное использование одноразовых технологий способствовало тому, что эта проблема постепенно перестала быть первостепенной, поскольку появились полностью одноразовые решения для осуществления целых процессов. Создание таких систем стало основной задачей для поставщиков оборудования по мере того как преимущества одноразовых систем становились все более очевидными. Однако разработка интегрированных систем оказалась не самой простой задачей и не все поставщики одноразового оборудования успешно с ней справились. Причина этого заключалась в том, что помимо самих одноразовых контейнеров и соединительных шлан-

гов в интегрированные системы входит множество иных компонентов, которые зачастую нуждаются в специальной разработке. Кроме того, несмотря на то, что для конечного пользователя валидация одноразовых систем намного проще, чем валидация традиционных, значительная часть задачи перекладывается на поставщика одноразового оборудования. В результате успешную разработку и производство сложных одноразовых систем могут осуществлять только те компании, которые имеют большой опыт в области разработки и проведения валидации оборудования и расходных материалов, например, компания Sartorius Stedim Biotech. При этом становится возможной не только поставка самых современных вариантов одноразового оборудования и расходных материалов, но и комплексная поддержка специалистов, занятых в области получения и очистки биофармацевтических препаратов. ■

Контактная информация:

ООО «Сарториус Стедим РУС» I

ООО «Сарториус РУС»

Тел./факс: +7 (812) 327-53-27.

russia@sartorius.com, www.sartorius.ru



sartorius