

# РАКУРС ПОСТАВЩИКА. Интеллектуальные модульные системы для одноразового использования

Решение проблем стоимости, скорости и гибкости в производстве биопрепаратов

Буркхард Джокш и Стюарт Тиндал



С учетом мирового объема продаж биопрепаратов, который в 2017 г. превысил USD 250 млрд, а также на фоне темпов роста рынка на уровне 9,5% в год [1] разработка и производство биопрепаратов остается привлекательным направлением деятельности для биофармацевтических компаний. Вместе с тем сегодня ассортимент этих лекарственных средств расширяется за счет большого количества различных типов биопрепаратов (например, конъюгаты антитело – лекарственное средство, препараты клеточной и генной терапии), процесс производства которых отличается сложными технологическими условиями. Глобальный рынок при этом становится все более конкурентным, поскольку развивающиеся страны стремятся получить возможность производить биопрепараты и биоаналоги по доступным ценам.

Согласно отчету McKinsey средние затраты на разработку лекарственного препарата (включая стоимость не прошедших испытания продуктов) почти удвоились – с USD 1,18 млрд в 2010 г. до USD 2,18 млрд в 2018 г., тогда как прогнозируемый объем продаж снизился с USD 816 млн в 2010 г. до USD 407 млн в 2018 г. [2]. Стремясь сохранить свою конкурентоспособность в такой быстро меняющейся медицинской среде, биофармацевтические компании находятся в постоянном поиске стратегий по снижению затрат. Один из таких подходов состоит в том, чтобы повысить гибкость производства биопрепаратов и ускорить их вывод на рынок, и в этой связи одним из ключевых факторов является время подготовки производственных мощностей.

BioPhorum Operations Group (BPOG), межотраслевая организация конечных пользователей и по-

ставщиков биофармацевтических препаратов, утверждает, что ответной реакцией биофармацевтической промышленности на описанные тенденции развития бизнеса в следующем десятилетии должно стать сокращение на 90% капитальных (CAPEX) и производственных затрат. Кроме того, промышленность должна на 90% сократить время перехода на выпуск новой продукции с целью оптимизировать свою реакцию на изменчивость спроса и потребности в новых категориях биопрепаратов, а также на 70% сократить время подготовки новых производственных мощностей [3].

## Модуляризация в поддержку гибкого производства

Неотъемлемой частью стратегии достижения этих масштабных изменений является повышение продуктивности процесса и более эффективное использование производственных мощностей. Традици-

### РАССМАТРИВАЕМЫЕ ВИДЫ ПРОДУКЦИИ:

все биофармацевтические препараты

### РАССМАТРИВАЕМЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ:

производство

### РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЛЯ

ОЗНАКОМЛЕНИЯ: технологам, специалистам в сфере производства, аналитикам

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

одноразовое использование, автоматизация, гибкость, модуляризация

### УРОВЕНЬ: средний/высокий

онно биопрепараты производились преимущественно на промышленных установках из нержавеющей стали, капитальные затраты на сооружение которых составляют от EUR 200 до 500 млн [4]. На объектах такого типа существует риск перекрестной контаминации при обработке различных партий, а стерилизация паром на месте (SIP), очистка на месте (CIP) и валидация процессов очистки требуют значительного времени и ресурсов, что приводит к высоким эксплуатационным затратам (OPEX).

#### **Развитие технологий одноразового использования позволило организовать производство лекарственных препаратов как целиком одноразовый процесс**

Кроме того, производственное оборудование из нержавеющей стали предназначено для изготовления определенных типов биопрепаратов, поэтому программы автоматизации являются фиксированными и режимы их использования лишены гибкости настройки.

Это обстоятельство повлекло за собой переход от нержавеющей стали к более широкому применению технологий одноразового использования. К 2009 г. на биофармацевтических предприятиях начали внедрять типовые операции в одноразовом исполнении, что привело к более активному распространению модуляризации на производственных объектах [5]. Разработаны решения для типовых операций в одноразовом исполнении для сложных этапов биопроцессов, включая приготовление среды, обработку клеточных культур, освещение/удаление клеток, поперечную/тангенциальную поточную и противовирусную фильтрацию. Использование закрытых систем при проведении таких операций обеспечивает большую гибкость и является предпосылкой к созданию большего количества производственных помещений значительной площади по принципу «бального зала» без размещения в них стацио-

нарного оборудования и при минимальном разделении самих помещений.

Сообщалось, что для производства моноклональных антител (MAb) в объеме 2000 л преимущества использования модульного оборудования подобного типа в сравнении с традиционной схемой заключаются в увеличении количества выпущенных партий на 42% в год [6], а также в сокращении производственных площадей на 45% и снижении капитальных затрат на 67% [5]. Это обеспечивает снижение стоимости продукции (CoGs) на 23% [6] и 32% [5].

Развитие технологий одноразового использования позволило организовать клиническое производство как целостный одноразовый процесс [7, 8]. Многие крупные биофармацевтические компании, такие как Amgen [9, 10] и WuXi [11], движутся в этом направлении: в Сингапуре и Китае они создали заводы, использующие несколько одноразовых биореакторов объемом 1000 и 2000 л для культивирования в режиме перфузии и периодической подпитки в горизонтально масштабируемой модели при производстве биологических препаратов в необходимых объемах. Как сообщает компания Amgen, применение технологий одноразового использования позволило ей за 15 мес построить и ввести в эксплуатацию завод в Сингапуре, а новое предприятие компании WuXi было готово к эксплуатации в соответствии с действующими стандартами Надлежащей производственной практики (cGMP) по прошествии двух лет – и это значительно более короткие временные рамки по сравнению со сроком от 4 до 5 лет, который требуется для запуска производственных объектов с конструкцией на основе нержавеющей стали. Кроме того, компания Amgen заявляет, что ее завод в Сингапуре может поставлять такие же объемы биопрепаратов, что и при традиционном производстве, имеющем на 75% больше производственных площадей [9].

#### **Автоматизация как залог успеха**

Гибкое одноразовое производство становится все более популярным в биофармацевтических компаниях благодаря преимуществам модуляризации и гибкости, а также (локальной) автоматизации модульной системы в соответствии с этой концепцией. На первых порах управление модульными системами посредством каких-либо локальных процессов автоматизации не осуществлялось, поэтому датчики и приводы необходимо было подключать к распределенной системе управления (DCS) с помощью простой жесткой проводки.

Внедрение стандартизированных промышленных автоматизированных платформ в интеллектуальные модульные системы обеспечивает более ГИБКИЙ подход к интеграции.

Автоматизация производства биопрепаратов действует сразу на нескольких уровнях, тогда как модульная система имеет свою определенную область применения и должна быть надлежащим образом интегрирована в уровень управления технологическими процессами и в иерархически более высокие уровни (рис. 1).

Цифровая интеграция модульной системы может быть осуществлена с использованием интерфейсов и уровней различных типов (рис. 2). Международная ассоциация автоматизации (ISA) опубликовала рекомендации ANSI/ISA-88 по управлению серийным производством [12]. Это промышленные технические стандарты и наборы инструкций, которые, будучи реализованы биофармацевтическими компаниями и поставщиками оборудования, способны обеспечить бесконфликтную интеграцию процессов автоматизации с применением технологий одноразового использования в систему диспетчерского контроля и сбора данных (SCADA) или DCS на уровне управления технологическими процессами.

**Гибкая интеграция.** Традиционно технологии одноразового использования интегрировали в плат-



Рис. 1. Определение области применения интеллектуальной модульной системы в пирамиде автоматизации

Таблица 1. Модульные системы в сравнении с системами удаленного ввода/вывода с точки зрения интеграции процессов

Уровень	Преимущества	Недостатки
Интеллектуальные модульные системы (точки ввода 1 и 2 на рис. 2)	<p>Автономный функционал, протестированный и прошедший предварительную оценку</p> <p>Быстрое внедрение и сокращение времени подготовки производства</p> <p>Гибкость с точки зрения изменения технологии, перемещения оборудования и использования технологических блоков</p> <p>Для запуска процессов требуется меньше специалистов, обладающих высокой квалификацией в сфере биотехнологий</p> <p>Простота наращивания производственных мощностей</p>	<p>Биофармацевтической компании/CDMO (узкоспециализированной подрядной фармацевтической организации) потребуется передать интеграцию процессов автоматизации на аутсорсинг поставщику оборудования</p> <p>Требуется поставщик оборудования и одноразовых решений, имеющий опыт и возможности интеграции в сфере промышленной автоматизации</p>
Удаленный ввод/вывод (точка входа 3 на рис. 2)	<p>Стандартизирует и уменьшает объемы проводного монтажа</p> <p>Увеличивает доступность данных</p> <p>Позволяет осуществлять удаленную настройку и мониторинг</p>	<p>Отсутствует локальный контроллер</p> <p>Невозможно использовать в качестве автономной системы</p> <p>Увеличивает объем проектно-конструкторских разработок и испытаний на уровне PCU (DCS). Требуется постоянного наличия штатных специалистов в сфере цифровых технологий промышленной автоматизации (высокооплачиваемый и востребованный персонал) для совершенствования технического обслуживания и жизненного цикла оборудования</p> <p>Необходимо наличие персонала, имеющего квалификацию в сфере биотехнологий, для подключения и запуска типовых операций</p>

формы SCADA или DCS через системы удаленного ввода/вывода (I/O), минуя таким образом уровень управления и локальный человеко-машинный интерфейс (HMI) (см. рис. 1, точка входа 3). Внедрение стандартизированных промышленных автоматизированных платформ в интеллектуальные модульные системы обеспечивает более ГИБКИЙ метод интеграции. Первая платформа автоматизации Sartorius Stedim

Biotech (SSB) была реализована с использованием системы FlexAct®; она контролировала конкретные типовые операции различных этапов производства, за ней в серии биотехнологических систем последовали другие блоки SSB, вторым из которых стал биореактор BIOSTAT® STR, SSB. Это позволяет посредством набора команд осуществлять подключение к ряду биотехнологических типовых операционных бло-

ков и одноразовых компонентов (см. рис. 2, точки входа 1 и 2).

В табл. 1 подробно описаны преимущества и недостатки использования интеллектуальной модульной системы вместо системы удаленного ввода/вывода. Выполнение этапов технологического процесса или алгоритмов управления из системы команд верхнего уровня (в отличие от интеграции с использованием систем удаленного ввода/вывода) сократит объем связанных с автоматизацией проектных работ по развертыванию промышленной биотехнологической установки на 50–75% [13, 14], поскольку в процессе интеграции объем некоторых технологических мероприятий существенно уменьшается. Одна из причин этого заключается в том, что интеллектуальная модульная система поставляется с протестированными функциями, прошедшими предварительную оценку (табл. 2).

Еще одним преимуществом данного подхода является простота наращивания производственных мощностей путем масштабирования. При наличии площади для установки дополнительных модульных систем их можно быстро и бесконфликтно подключить к существующей среде автоматизации.

**Предоставление пользователю необходимых указаний позволяет сократить количество ошибок оператора.** Дополнительное преимущество интеграции интеллектуальных модульных систем состоит в том, что они позволяют устранить проблемы с ручной настройкой и запуском. В прошлом при внедрении технологий одноразового использования операторы отвечали за те этапы технологического процесса, на которых они должны были контролировать, к примеру, отсутствие блокировки фильтра или протечки мешков и трубок. Доступность таких технологий, как одноразовые датчики, дала возможность создать контуры управления, позволяющие не допускать отклонений от режима, заданного для технологических процессов, и, в конечном итоге, избе-

жать потерь на уровне партии. Тем не менее операторы все еще выполняют вручную множество задач, включая настройку одноразовых компонентов, а также калибровку и повторную калибровку датчиков до, во время и после запуска технологических процессов.

Если эти задачи выполняются непосредственно в рамках интеллектуальной модульной системы и под руководством поставщика, то поставщик может передать оператору важные технологические знания на этапе задания команд, что поможет значительно сократить количество ошибок оператора в ходе настройки и запуска технологических процессов.

**Более быстрая переналадка технологических процессов.** На многопрофильных биофармацевтических производствах время перехода на выпуск другого продукта является важным ключевым показателем эффективности (KPI). Технологии одноразового использования повышают производительность, поскольку сокращают время переналадки за счет устранения этапов CIP и SIP. Гибкая платформа автоматизации позволит обеспечить координацию процессов автоматизации, включая активацию/деактивацию элементов управления, последовательности технологических операций, предоставление пользователю необходимых указаний и, наконец, адаптацию ЧМИ для оператора. Координация осуществляется на основе настройки процесса, включающего выбор используемого оборудования (например, держателей, резервуаров и насосов), эксплуатационного персонала, а также одноразовых расходных материалов. Это гарантирует быструю переналадку и безопасность процесса благодаря использованию гибкой интеллектуальной модульной системы. Более того, такая система может охватывать несколько различных технологических операций, при этом обеспечивая быстрое и простое переключение между ними, как показано на примере модулей FlexAct в данной статье.



Рис. 2. Обзор точек входа для интеграции одноразовых интеллектуальных модульных систем в уровень управления технологическими процессами

Мероприятие	Удаленный ввод/вывод	Модульная интеграция
Функциональная спецификация	*	*
Спецификация проектирования программного обеспечения	*	*
Спецификация проектирования аппаратного обеспечения	*	*
Конструкция и конфигурация модуля. Технические характеристики (CMEMEPH)	*	*
Проектирование, кодирование и конфигурация	*	*
Конструкция и конфигурация модуля. Технические характеристики (CMEMEPH)	*	*
Тестирование интеграции программного обеспечения	*	*
Тестирование интеграции аппаратного обеспечения	*	*
Заводские приемочные испытания	*	*
Приемочные испытания на объекте	*	*

Таблица 2. Непосредственное сравнение проектных мероприятий для систем удаленного ввода/вывода и модульной интеграции

**Интеллектуальные модульные системы**

Второе поколение FlexAct от SSB является первым продуктом в линейке биотехнологических модульных систем SSB, включающим платформу автоматизации промышленного образца. В системе предусмотрена возможность настройки конфигурации, которая обеспечивает максимальную гибкость, для управления шестью различными операциями на разных этапах производства с использованием технологических блоков для приготовления буфера и среды, осветления культуральной жидкости, тангенциальной фильтрации, инактивации и фильтрации вирусов

при объемах обработки от 15 до 2000 л (рис. 3).

Поскольку система FlexAct может выполнять множество типовых операций в различных масштабах, для ее размещения в «чистом помещении» требуется меньше места, чем для устройств, предназначенных для проведения только одной операции. Например, для установки трех модулей FlexAct, выполняющих две разные типовые операции, потребуется примерно половина площади производственного помещения, необходимой для установки шести модульных систем для проведения одной типовой операции. Этот вариант перспективен с точки зрения не только уменьшения площади «чи-

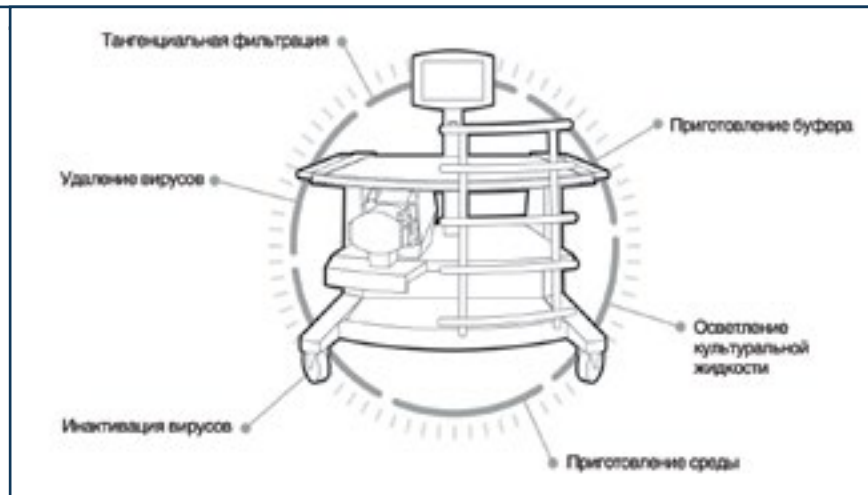


Рис. 3. Гибкая многофункциональная модульная система для проведения различных типовых биотехнологических операций



Рис. 4. Пример технологической схемы, демонстрирующий применение модулей FlexAct в рамках производственного процесса, полностью соответствующего cGMP

стных помещений», но и снижения расходов на их тестирование и валидацию. Благодаря применению технологии одноразового использования в типичном производстве MAb примерно на 15% уменьшается численность производственного персонала для выпуска лекарственного вещества и на 12% – персонала, необходимого для обеспечения/контроля качества, что способствует уменьшению общей численности персонала на 13% относительно мощностей с конструкцией на основе нержавеющей стали [15]. Следовательно, дальнейшее сокращение площади «чистых помещений» может привести к уменьшению затрат на

отопление, вентиляцию, кондиционирование воздуха (HVAC), процессы CIP/SIP, а также затрат на тестирование в рамках обеспечения/контроля качества и на соответствующий персонал.

### Упрощение технологического процесса

**Простота преобразования в цифровую форму.** Включение в FlexAct описанной выше автоматизированной промышленной платформы, совместимой с DCS, такими как Delta-V Emerson, продуктами Allen Bradley от Rockwell и SIMATIC PCS7 от Siemens, позволяет осуществлять непосредственную автоматизи-

зацию различных компонентов (в том числе датчиков, приводов, насосов, фильтров, трубок и коннекторов) и связь с ними. Это дает возможность FlexAct упростить использование процессно-аналитической технологии (PAT) и предоставляет ряд возможностей для анализа данных.

Программное обеспечение предварительно квалифицировано, поэтому операторы могут подключать блоки для выполнения одноразовых типовых операций и одноразовые компоненты к FlexAct прямо из упаковки без необходимости осуществлять дополнительное кодирование. Однако при необходимости возможна настройка программного обеспечения.

**Простота настройки.** Решение FlexAct, кастомизируемое для каждого проекта (СТО), помогает пользователям в определении всех компонентов аппаратного и программного обеспечения, а также категорий эксплуатационного персонала для проведения конкретных типовых операций. Благодаря этому комплексному решению в распоряжении пользователей имеется гибкий набор алгоритмов, позволяющий им выполнять операции в необходимых масштабах. Все этапы – от установки одноразовых сборок до послеексплуатационного демонтажа – сопровождаются выводом сообщений, содержащих инструкции для оператора. Это сокращает время настройки и количество ошибок, возникающих при ручной сборке, поскольку модульная система дает четкие указания по эксплуатации в целях обеспечения правильной конфигурации. Кроме того, в рамках одной системы возможна реализация нескольких типовых операций, что делает оборудование многофункциональным и масштабируемым.

**Эффективность процесса.** Совместно с FlexAct могут быть применены новые виды технологий одноразового использования, такие как одноразовый фильтрационный блок MaxiCaps® MR от SSB. При этом используется на 90% меньше



Рис. 5. Пример технологической схемы, демонстрирующей возможную область применения модуля FlexAct в рамках производственного процесса, полностью соответствующего cGMP

исходным раствором, три насоса, одноразовую кассету для фильтрации Hydrosart® CF с площадью фильтрации 1,4 м², а также приемный и сливной резервуары. FlexAct также подключали к тензодатчикам, встроенным расходомерам и датчику электропроводности для точного выполнения первичного и вторичного концентрирования с 10-кратным сменным буфером между ними. Общее время тангенциальной фильтрации для 200 л восстановленного белкового раствора с концентрацией от 5 г/л до 6,2 кг (приблизительно 150 г/л) составило 8 ч (табл. 3) при общем времени установки и демонтажа 80 мин. Данную установку можно использовать при объемах рециркуляции от 15 до 200 л.

**Приготовление буфера и среды.**

Установка для типовой операции включала смесительный блок, насос, одноразовые фильтровальные капсулы Sartopore® 2 и приемный резервуар (резервуары). Для приготовления буфера и среды с помощью системы FlexAct использовали расходомер, поскольку такой подход являлся более экономичным, чем использование тензодатчика. С целью экономии времени интеллектуальную модульную систему подключили к автоматическому питающему магнитному миксеру и одноразовому датчику pH или проводимости для обеспечения автоматической регулировки pH либо достижения однородной индикации. Данную установку для приготовления буфера и среды можно использовать при объемах от 50 до 1000 л. Общее время приготовления 500 л среды и буфера составило 6 ч 10 мин и 3 ч 40 мин соответственно (табл. 4), а время установки и демонтажа одноразовых сборок – 80 мин.

**Удаление вирусов.**

Установка FlexAct включала один резервуар с исходным раствором и блок для промывки/уравновешивания, насос, одноразовую фильтрационную капсулу Virosart HF и резервуар для фильтрата. Общее время операции при обработке 200 л раствора составило 4 ч 10 мин (табл. 5) при

трубок, чем с обычными фильтрами, и только два соединения, что снижает риск контаминации и сокращает количество ошибок оператора при подключении. Модуль также облегчает управление рядом датчиков с лево- и правосторонним интерфейсом на FlexAct COM (центральный операционный модуль). Для достижения высоких эксплуатационных показателей имеется возможность интеграции различных датчиков, включая датчик BioPAT® Flow, показывающий скорость потока жидкости и осуществляющий измерение ее объема, и датчик BioPAT Pressure, позволяющий обнаружить засорение линии/фильтра или отрегулировать давление. COM также облегчает управление производительностью процесса с помощью интерфейсов для одноразовых датчиков, таких как одноразовый датчик проводимости BioPAT SU conductivity и одноразовый датчик pH BioPAT SU pH для мониторинга в линии.

**Пример применения**

Компания, разрабатывающая технологию выращивания клеточных культур, использовала FlexAct в рамках целостного одноразового процесса (рис. 4 и 5) для очистки

коммерческого моноклонального антитела, культивированного в 500-литровом одноразовом биореакторе BIOSTAT STR. Цель данного процесса заключается в подтверждении методики, согласно которой модульная система может максимизировать эффективность и скорость проведения типовых операций на разных этапах производства биопрепарата.

Все этапы – от установки одноразовых сборок до послеэксплуатационного демонтажа – сопровождаются выводом сообщений, содержащих инструкции для оператора. Это сокращает время настройки и количество ошибок, возникающих при ручной сборке, поскольку модульная система предоставляет ЧЕТКИЕ УКАЗАНИЯ по эксплуатации в целях обеспечения правильной конфигурации.

Подробное описание операционной установки и общего времени протекания процесса для типовых операций на разных этапах производства представлено ниже (приводится для пяти различных используемых типовых операций).

**Тангенциальная фильтрация.**

Установка для типовой операции включала предварительно заполненные резервуары с буфером и с

**Таблица 3. Время (в минутах), необходимое для проведения тангенциальной фильтрации с использованием одноразового решения**

Эксплуатационный персонал. Развертывание	Подача наполнителей	Промывка/уравновешивание	Первичное концентрирование	Диафильтрация	Вторичное концентрирование и извлечение	Демонтаж
50	30	20/20	120	120	30	30

**Таблица 4. Время (в минутах), необходимое одному обученному оператору для приготовления буфера и среды в 500-литровом одноразовом мешке**

Область применения: тип	Установка одноразовой сборки	Предварительная промывка	Предварительное заполнение	Порошок. Добавление	Перемешивание и Регулировка	Фильтр. Перенос	Демонтаж одноразовой сборки
Приготовление буфера	60	20	30	30	30	30	20
Среда приготовления	60	20	30	30	180	30	20

**Таблица 5. Характеристики и преимущества технологической платформы FlexAct, основанной на применении интеллектуальной модульной системы**

Характеристики	Производственные преимущества	Экономические преимущества
Мобильная многофункциональная модульная система	Простое использование в производственных помещениях в форме «бального зала» с блоками для одноразовых типовых операций. Обеспечивает снижение затрат и экономию места, поскольку для выполнения шести различных предшествующих и последующих типовых операций требуется всего один модуль	Сокращение производственных площадей и капитальных затрат при потенциальном уменьшении занимаемой площади примерно на 45–75% [5, 9] и капитальных затрат – на 67% [5]
Интеллектуальный дизайн COM для оперативного распределения эксплуатационного персонала и демонтажа (в среднем 1–1,5 ч)	Гибкость, обеспечивающая возможность быстрой и простой перенастройки масштабов и видов типовых операций, позволяет использовать оборудование для многопрофильного производства. Экономит время и снижает затраты, связанные с процессами SIP, CIP и валидационными мероприятиями	Возможность выпускать на 42% больше партий в год [6] и оперативно реагировать на меняющуюся конъюнктуру рынка / спрос на продукцию. Требуется меньше сотрудников, что позволяет сократить численность персонала примерно на 13% [15]
Аппаратные средства автоматизации соответствуют промышленным стандартам (Siemens) и являются совместимыми с Delta-V от Emerson, продуктами Allen Bradley от Rockwell и SIMATIC PCS7 от Siemens	Более простая интеграция автоматизированных компонентов и устройств на уровне управления процессами. Безопасная передача данных, облегчающая PAT и анализ данных	Снижение затрат на IT и численности IT-персонала. Потенциальное снижение трудозатрат на 50–75% за счет сокращенного времени развертывания технологий одноразового использования [13, 14]
Сенсорный экран ЧМИ и программное обеспечение, созданные на основе стандартов промышленного проектирования (ISA/ANSI-88)	Простые в настройке задаваемые командами стандартизированные операции для выпуска продукции стабильно высокого качества	Надежность процессов обеспечивает снижение затрат на обучение операторов и уменьшение показателей отказов, позволяя в перспективе уменьшить стоимость продукции на 23–32% [5, 6]
Проектное поле СТО	Поддержка пользователей при проектировании и настройке одноразовых типовых операций для предотвращения ошибок, связанных с подключением, определением параметров фильтров и весовой балансировкой	Процесс стандартизации позволяет сократить время/затраты на обучение, уменьшить численность персонала, а также снизить потребности в модификации материалов и в складских помещениях. Также может способствовать оптимизации сети поставок и сроков поставки

времени установки 60 мин и времени демонтажа 20 мин. Данную установку для удаления вирусов можно использовать при объемах от 50 до 1000 л.

Таким образом, при использовании FlexAct время приготовления 500 л буфера и среды составляет от 4 до 6 ч, при этом время установки – всего 1 ч, а время демонтажа – все-

го 20 мин. Для типовых операций тангенциальной фильтрации и удаления вирусов при объеме 200 л общее время операции составляет от 4 до 8 ч, время установки – от 50 мин до 1 ч, а время демонтажа – 30 мин.

Применение технологий одноразового использования с модульной системой, включающей промышленную автоматизированную платформу, экономит время, обеспечивая решение для налаживания УСКОРЕННОГО, ГИБКОГО производства и оперативной смены между типовыми операциями.

Продемонстрированные на практике сроки значительно меньше тех, которые необходимы для соответствующих типовых операций с применением многоразовых компонентов, поскольку выполнение операций SIP и CIP для последних может занимать несколько часов, подтверждая, что технологии одноразового использования с модульной системой, включающей промышленную автоматизированную платформу, экономят время, обеспечивая решение для налаживания ускоренного, гибкого производства и оперативной смены между типовыми операциями.

### Производственные и экономические преимущества

Поскольку интеллектуальные модульные системы, такие как модули FlexAct, способны применять проверенные и прошедшие квалификацию алгоритмы, пользователи могут

оперативно интегрировать в биотехнологические операции технологию SSB и технологии одноразового использования других производителей, уменьшая таким образом время установки и, соответственно, простоя оборудования. В табл. 6 приведена сводная информация о производственных и экономических преимуществах, которые могут быть получены при использовании такой модульной системы.

#### Удовлетворение потребностей растущего мирового рынка

Интеграция технологий автоматизации и одноразового использования на уровне управления процессами обеспечивает биофармацевтическим компаниям и контрактным производствам возможность более быстрого выполнения типовых операций, а также адаптации

оборудования к разным масштабам производства различных типов биопрепаратов за счет использования все более компактных производственных мощностей. Следующим этапом после автоматизации типовых операций является интегрированное одноразовое решение «Качество, обусловленное дизайном» (от QbD – Quality by Design) – от системы посевных ферментеров до лекарственного вещества – с безопасной открытой архитектурой, предоставляющее возможности для дистанционного профилактического обслуживания и имеющее функции прогнозирования для ремонта или диагностики неисправностей, а также интегрированной хемометрии, анализа данных, облачных решений и машинного обучения. Такое интеллектуальное одноразовое оборудова-

ние позволит биофармацевтическим компаниям гибко реагировать на изменяющиеся требования рынка и адаптировать к ним масштабы своей деятельности, следуя при этом в русле отраслевых тенденций к значительному сокращению капитальных и эксплуатационных затрат, связанных с производством жизненно важных биофармацевтических препаратов для растущего глобального рынка. ■

# SARTORIUS

#### Контактная информация:

ООО «Сарториус Стедим РУС» |  
 ООО «Сарториус РУС»  
 Тел.: +7 (812) 327-53-27.  
[russia@sartorius.com](mailto:russia@sartorius.com),  
[www.sartorius.com](http://www.sartorius.com)



#### Список литературы:

1. *Global Biologics Market Size, Market Share, Application Analysis, Regional Outlook, Growth Trends, Key Players, Competitive Strategies and Forecasts, 2018 to 2026. Report by Research and Markets (2018);* <https://www.apnews.com.992e80954b649d2c293590f10694>.
2. *Unlocking R&D Productivity: Measuring the Return from Pharmaceutical Innovation 2018. Report by Deloitte (2018);* <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/uk/Documents/life-sciences-health-care/deloitte-uk-measuring-return-on-pharma-innovation-report-2018.pdf>.
3. *Biomanufacturing Technology Roadmap Report by BPOG (2017);* <https://www.biophorum.com/category/resources/technology-roadmapping-resources/introduction>.
4. *Santagostino O.R. et al. Rapid Growth in Biopharma: Challenges and Opportunities. Report by McKinsey (2014);* <http://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/rapid-growth-in-biopharma>.
5. *Hodge G. FlexFactory: The Economic and Strategic Value of Flexible Manufacturing capacity. ISPE conference presentation, 2009;* <https://docplayer.net/54191007-Flexfactory-the-economic-and-strategic-value-of-flexible-manufacturing-capacity-geoffrey-hodge-xcellerex.html>.
6. *Campbell J. Single-use Technology Enables Flexible Factories. BioProcess Int. 14 (6) 2016; 60–64.*
7. *Shukla A.A. et al. Evolving Trends in Mab Production Processes. Bioeng. Transl. Med. 2 (1) 2017: 58–69.*
8. *Shukla A.A. et al. Single-Use Disposable Technologies for Biopharmaceutical Manufacturing. Trends Biotechnol. 31 (3) 2013:147–154.*
9. *Amgen Singapore Manufacturing Capabilities;* <https://www.amgen.com.sg/about/amgen-singapore/amgen-singapore-manufacturing-capabilities>.
10. *Stanton D. Amgen: Bioprocess Intensification and Integration Key for Next-Generation Manufacturing. Biopharma Reporter 2017;* <https://www.biopharmareporter.com/Article/2017/05/23/Amgen-beyond-Singapore-Bioprocess-intensification-and-integration>.
11. *Wu Xi Biologics Starts Up Large-Scale, Single-Use Biomanufacturing Facility. BioPharm Int. 2017;* <http://www.biopharminternational.com/wuxi-biologics-starts-large-scale-single-use-biomanufacturing-facility>.
12. *ISA-88.00.02-2001. Batch Control Part 2: Data Structures and Guidelines for Languages;* <https://www.isa.org/store/products/product-detail/?productId=116687>.
13. *Holm T. Aufwandsbewertung im Engineering Modularer Prozessanlagen. Hamburg: Helmut-Schmidt-Universität Bibliothek, 2016: 61–63.*
14. *Claes M. Evaluation of Automation-Related Project Work Packages for Integration of Modular Package Units in PCS7; personal communication.*
15. *Levine H. et al. Single-Use Technology and Modular Construction. BioProcess Int. 11(4)s 2013: 41–45.*