Расширение опыта практического применения одноразовых систем в биофармацевтическом производстве способствует появлению инновационных решений

В настоящее время одноразовые технологии в биофармацевтической промышленности все быстрее переходят из разряда единичных уникальных решений в разряд стандарта индустрии. Согласно различным данным, рост применения одноразовых технологий в биофармацевтической индустрии составляет порядка 5 – 6 % в год. В настоящее время 30 % всех биореакторов, используемых во всем мире для культивирования клеток, основаны на одноразовых технологиях

Увеличивается количество примеров успешного использования одноразовых технологий в области получения и очистки различных биофармацевтических продуктов, таких как моноклональные антитела, вакцины и т.п. На производствах появляются новые типы одноразовых систем, используются новые методы разработки биофармацевтических препаратов и новые подходы к их внедрению. Причиной этого являются неоспоримые преимущества, обеспечиваемые одноразовыми системами: снижение трудоемкости всех этапов производства, повышение надежности процесса, упрощение валидации, увеличение гибкости производства, что позволяет вывести его на новый уровень эффективности благодаря значительной экономии на процессах очистки и стерилизации оборудования. В частности, использование полностью одноразовой производственной линии позволяет в несколько раз уменьшить площади чистых помещений, полностью отказаться от системы производства и распределения пара, а также от линии для получения воды для инъекций, при этом обеспечивая возможность производства нескольких препаратов на одной реконфигурируемой производственной линии.

Однако, по мере расширения применения любой новой технологии, и по мере накопления практического опыта, пользователи начинают также накапливать данные об имеющихся трудностях или ограничениях, которые выявляются в ходе внедрения инновации. Многие ком-

пании столкнулись с тем, что полная замена имеющегося и функционирующего оборудования не являлась экономически обоснованной. В то же время отдельные элементы технологической линии нуждались в замене или модернизации. Это приводило к тому, что у производителей возникала необходимость поиска нетривиальных технических решений для задач, возникавших при необходимости сопряжения линии, приспособленной для проведения стерилизации на месте (SIP) с одноразовыми компонентами. Уже сегодня с помощью разработанных готовых технологий возможно решать подобные задачи с использованием стандартных способов: в частности, существуют компоненты производственных линий, которые могут быть автоклавированы или стерилизованы в линии и при этом они позволяют обеспечивать асептическое соединение с одноразовым оборудованием. Примером могут служить стерильные коннекторы Opta®, термопластичные шланги в сочетании с приборами для сварки BioWielder® и BioSealer® производства компании Sartorius Stedim Biotech. Такие решения показали, что даже перевод отдельных этапов биотехнологического производства на одноразовые системы дает ощутимый экономический эффект и поддерживает рост популярности гибридных решений, в которых сочетаются элементы традиционных и одноразовых технологий. Сегодня гибридные решения широко используются такими компаниями, как Solvay, GlaxoSmithKlein, Sanofi и другие.

Другой сложностью, возникающей при эксплуатации одноразового оборудования, является процесс валидации. Несмотря на то, что использование одноразового оборудования позволяет исключить такие процессы, как мойка и стерилизация, оно не позволяет полностью провести валидационные испытания. На смену требованиям оценки качества мойки и биологическому контролю эффективности стерилизации приходит необходимость демонстрации химической совместимости используемого одноразового оборудования и используемых в процессе производства компонентов и продуктов. Анализ на вымываемые и экстрагируемые вещества хоть и производится один раз для каждого используемого в производстве типа контейнеров, все же требует использования дорогостоящего оборудования и значительных временных затрат. Крупные поставщики одноразовых систем, работающие на рынке, могут эффективно помочь клиенту в решении этих задач, предоставив руководства по валидации и результаты тестов, проведенных со стандартными растворами. Однако некоторые компании целиком перекладывают эти задачи на производителя биофармацевтических препаратов и его отделы контроля качества. Для преодоления подобных трудностей ведущие производители оборудования и одноразовых компонентов предлагают сегодня услуги собственных служб валидации, как, например, компания Sartorius, специалисты которой готовы провести работы по валидации одноразового оборудования как собственного производства, так и производства других поставщиков.

«Фармацевтическая отрасль», декабрь № 6 (47) 2014

Еще одной сложностью, возникающей при использовании одноразового оборудования, является обеспечение стабильности получаемых результатов. В настоящее время в ряде публикаций описано негативное влияние материала одноразовых мешков, используемых для хранения сред или в качестве рабочих камер биореакторов, на рост таких клеточных линий, как CHO DG44, CHO K1. Более того, результаты оказывались нестабильными и могли существенно различаться в зависимости от партии и производителя. Детальное исследование вопроса позволило выявить источник проблемы – ингибирующим действием обладают продукты распада антиоксидантов, применяемых в процессе изготовления и экструзии пленки, используемой для создания камеры. К сожалению, отказаться от антиоксидантов в процессе производства полимерной пленки не представляется возможным, поскольку они стабилизируют полимер в процессе экструзии и гамма-стерилизации, позволяя сохранить механическую прочность одноразовых мешков. Проанализировав имеющиеся данные и сопоставив их с конструкционными возможностями, специалисты концерна Sartorius совместно с сотрудниками компании SÜDPACK Verpackungen GmbH & Co. KG (Германия), специализирующейся на производстве пленки, разработали новую технологию обеспечения качества полимерных пленок для биотехнологии и новую пленку Flexsafe®, отвечающую новым стандартам качества. При разработке пленки Flexsafe® был использован совместный опыт специалистов в области материаловедения и биотехнологии, что позволило создать по-настоящему уникальный продукт.

Поскольку большинство пленок, используемых для конструирования биотехнологических контейнеров, представляют собой ко-экструдированные многослойные материалы, первоочередной задачей стало изучение существующих композиций материала пленки, а также отбор наиболее перспективных образцов. Затем были проведены исследования, позволяющие изучить все возможные параметры технологического процесса, такие как состав и количество присадок, параметры экструзии, обработки и гамма-стерилизации пленки, определить их значимость и оценить их влияние на качество конечного продукта. Для параметров, оказывающих статистически значимое воздействие на качество пленки и мешков, таких как скорость и температура экструзии, а также температура охлаждающего вала, был выполнен многофакторный анализ на базе данных экспериментов, спланированных с применением DoE (Design Of Experiments), позволивших определить область допустимых параметров для всех процессов производства. В качестве целевых показателей для оптимизации были использованы такие параметры как влияние состава пленки на ростовые характеристики клеток и механические свойства пленки и мешков, изготовленных из нее. В результате многочисленных экспериментов были сформулированы технические условия, определяющие состав и режимы производства пленки, соответствие которым позволяет гарантировать необходимое качество конечного продукта. При этом также обеспечивается стабильное качество пленки и мешков от партии к партии, а ингибирующее влияние компонентов материала на рост клеток остается несущественным. Процесс сборки мешков также был оптимизирован – определены области допустимых параметров для процессов сварки и стерилизации готового продукта. Достигнутая в результате механическая прочность в сочетании с эластичностью позволила попутно решить еще одну сложность, возникающую в процессе использования одноразовых мешков. До недавнего времени большинство пленок, из которых изготавливаются мешки для биофармацевтического производства, можно было применять лишь на каких-то определенных стадиях производственного цикла. Например, пленки, из которых изготовлены большие контейнеры (объемом 1000 – 3000 л), являются слишком жесткими, а пленки, из которых изготавливают малые контейнеры (объемом 5 – 20 мл) – слишком непрочные и поэтому неспособны выдерживать нагрузки, возникающие в биореакторах большого объема. В отличие от них, пленка Flexsafe® может быть использована на любых этапах производства и для изготовления мешков любого объема. Это позволяет создать производственную линию с использованием одноразовых биофармацевтических мешков, изготовленных с применением только одного материала, сэкономив значительное количество ресурсов на валидацию процесса.

Таким образом, как и для большинства инноваций, расширение применения одноразовых технологий успешно стимулирует создание новых эффективных решений для производителей биофармацевтической индустрии. Благодаря развитию технологий, затруднения, возникающие при внедрении и использовании одноразовых технологий, связанные с отсутствием опыта у конечных пользователей, успешно разрешаются, иногда предоставляя дополнительные преимущества, что делает концепцию в целом все более и более привлекательной. Уже сегодня многие из вновь создаваемых производств, например, таких как получение препаратов на основе моноклональных антител, создаются полностью на основе одноразовых технологий, а контрактные производители биофармацевтических препаратов могут значительно увеличить объемы производства по мере перехода к решениям на базе одноразовых технологий. ■

Контактная информация:
ООО «Сарториус ИЦР»
Тел./факс: +7 (812) 327-53-27.
Russia@Sartorius.com,
www.sartorius.ru