

Перспективы использования одноразовых компонентов в биофармацевтическом производстве

Мэтью Олсен,
Sartorius Stedim Biotech

Оборудование одноразового применения получило повсеместное распространение в биофармацевтической промышленности, однако дальнейший прогресс в этой сфере требует последовательного развития четырех ключевых областей.



Рис. 1. Оборудование одноразового применения может включать в себя предварительно стерилизованные одноразовые мешки, трубки, фитинги и соединительные элементы. Также существует возможность применения биореакторов объемом до 2000 л для процессов культивирования клеток с использованием исключительно одноразовых компонентов

В биофармацевтической промышленности уже более 25 лет используются одноразовые системы, включающие в себя мешки, трубки, фильтры и прочие соединительные элементы (рис. 1). Практически во всех производственных процессах существует как минимум один этап, в ходе которого могут оказаться востребованными преимущества удобных в применении стерильных одноразовых компонентов. Многие отрасли промышленности быстро внедрили технологии использования одноразовых компонентов, поскольку они предполагают сжатые сроки освое-

ния и небольшие капитальные затраты, а также позволяют значительно сократить расходы на валидацию.

В новых биофармацевтических производственных объектах используются преимущества одноразовых систем с момента запуска, что позволяет избежать больших финансовых вложений в многоразовую установку, выполненную из нержавеющей стали. Внедрение оборудования одноразового применения и привлечение подрядных производственных организаций (ППО) помогает сократить сроки и первоначальные инвестиционные

Автор

Мэтью Олсен
является сотрудником компании Sartorius Stedim Biotech и в настоящее время занимается внедрением технологий смешивания и тестирования целостности с использованием одноразовых компонентов. Его опыт работы в данном направлении в биофармацевтической промышленности составляет более 15 лет, в том числе в составе команды разработчиков Celsius Controlled Freeze-Thaw System, первой одноразовой платформы для замораживания-оттаивания, созданной для фармацевтической промышленности. М. Олсен получил степень бакалавра наук в области химических технологий в Политехническом институте Ренсселера в Трое (штат Нью-Йорк) и степень магистра наук в области химических технологий в Калифорнийском университете (Дэвис).

затраты, необходимые для разработки лекарственных препаратов.

Поскольку технологии применения одноразовых систем получают все большее распространение, спрос на постоянное усовершенствование и оптимизацию этих технологий, а также связанных с ними методов производства достаточно высок. BioPhorum Operations Group (BPOG) опубликовала перечень четко сформулированных запросов и дорожных карт по разработкам для биофармацевтической промышленности, ряд которых содержит замечания и пожелания к одноразовым технологиям.

Производители оборудования сотрудничают с пользователями для дальнейшего совершенствования систем одноразовых компонентов по мере отказа отрасли от оборудования многоразового использования. В статье рассмотрены четыре области, требующие последующей разработки, и обсуждено, каким образом совместная работа биофармацевтических компаний и производителей оборудования сможет стать движущей силой прогресса в данной отрасли. В числе этих четырех областей, нуждающихся в потенциальном развитии:

- Общая концепция биосовместимости и предоставление информации о ней.
- Повышение надежности обеспечения целостности одноразовых систем.
- Внедрение одноразовых устройств измерения и автоматизации для применения в рамках процессно-аналитической технологии (ПАТ).
- Создание устойчивой глобальной сети поставок.

Общая концепция и представление информации о биосовместимости

Биосовместимость одноразовой системы может означать ее совместимость с клеточной культурой, а также со всеми продуктами последующей обработки и условиями производственного процесса. Любые одноразовые компоненты должны обеспечивать нормальное течение процессов культивирования клеток. При использовании на последующих этапах проблемы биосовместимости связаны с обеспечением стабильности белка и сведением к минимуму продуктов выщелачивания (то есть веществ, которые предположительно будут выщелачиваться из материала оборудования и воздействовать на процесс). Экстрагируемые вещества (вещества, обнаруживаемые в результате контакта жидкостей с твердым материалом оборудования при самых неблагоприят-

ных условиях) и продукты выщелачивания могут выделяться из полимерных материалов в производственный поток.

Минимальные стандартные требования, предъявляемые к предоставлению данных о биосовместимости для одноразовых пластиковых изделий:

- Соответствие стандартам 87 и 88 Фармакопеи США (USP).
- Соответствие стандартам Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) 410/01.
- Полная информация об экстрагируемых веществах.

В USP 87 и 88 представлено описание методик испытаний биологической реактивности *in vitro* и *in vivo* для демонстрации соответствия пластмассовых компонентов стандартам класса VI USP. Соответствие EMA 410/01 указывает на то, что пластиковые изделия прошли обработку для минимизации риска передачи прионов (разновидность неправильно свернутых белков), которые могут вызывать у людей нейродегенеративные заболевания с летальным исходом. Производители оборудования одноразового применения проводят исследования для идентификации экстрагируемых из изделий веществ, которые могут попасть в лекарственный препарат.

Такие меры по обеспечению биосовместимости стали минимальным требованием для рассмотрения возможности применения. Помимо этого минимума производитель может предоставить больше информации о своей продукции, в первую очередь в отношении специфических данных об экстрагируемых веществах для конкретных изделий, а также более полных сведений о твердых частицах.

Инициатива BPOG убедила большинство поставщиков одноразовых изделий привести свои данные об экстрагируемых веществах в соответствие с форматом, описанным в руководстве по экс-

трагируемым веществам BPOG. Унифицированный вид предоставления данных об экстрагируемых веществах облегчает биофармацевтическим компаниям процессы интерпретации и сравнения экстрагируемых веществ из одноразовых компонентов в различных условиях. Тем не менее обычно каждое описание составляют только для одного вида компонентов, например, пленки, из которой изготавливают мешки. При этом все остальные элементы конструкции изделия не учитывают. Одним из возможных вариантов усовершенствования формы предоставления данных об экстрагируемых веществах является специфический профиль экстрагируемых веществ для всего перечня сборочных узлов и компонентов Bill-Of-Materials (BOM), включающий в себя данные обо всех компонентах изделия.

Поддержание актуальности данных о биосовместимости в долгосрочной перспективе

Учитывая, что информация об экстрагируемых веществах представляет собой единый набор данных на определенный момент времени, производители оборудования должны стремиться к обеспечению достоверности информации о биосовместимости в долгосрочной перспективе. Например, после получения данных об экстрагируемых веществах пленки, используемой для изготовления одноразовых мешков, важно учитывать актуальность этих сведений при последующем производстве пленки.

Следует учитывать количество и виды средств контроля, обеспечивающих поддержку актуальности этих данных при последующем производстве даже через несколько лет после первоначальной оценки экстрагируемых веществ. Спецификации, выполненные для всех материалов сырья, а также понимание и полный контроль процесса производства пленки могут стать ключевыми факторами в обеспечении актуальности лю-

бых предоставленных данных в будущем.

Если известен подробный состав используемых в материале полимеров и добавок, исследования экстрагируемых веществ могут быть проведены более прицельно, а также в них может быть определено количество и более эффективно идентифицированы профили экстрагируемых веществ таких пленок. Несмотря на всю очевидность, получение полного описания химического состава всех полимерных материалов, используемых при производстве оборудования, может быть трудным, а иногда и невозможным.

При полном определении характеристик всех материалов сырья контроль процессов производства пленки гарантирует стабильно одинаковые показатели содержания экстрагируемых веществ в разных партиях. Одним из подходов к обеспечению надежности рабочего пространства является использование принципов моделирования экспериментов (Design of Experiment – DoE) для более глубокого понимания технологических параметров и их влияния на конечный продукт. Контроль важнейших производственных этапов, таких как экструзия, сварка и гамма-облучение, обеспечивает единообразие профилей экстрагируемых компонентов для всех партий. Благодаря этому поддерживаются репрезентативность и актуальность данных об экстрагируемых веществах на протяжении всего жизненного цикла продукта.

Частицы в одноразовых системах

Как и выщелачиваемые из одноразовых изделий соединения, содержащиеся в системе частицы также могут оказывать влияние на процессы и поэтому подлежат строгому контролю. Поставщики оборудования одноразового применения активно работают над минимизацией количества частиц в рамках собственного производственного процесса, однако пол-



Рис. 2. Постоянный прогресс в уменьшении количества твердых частиц предполагает совместное использование долгосрочной стратегии совершенствования производственного процесса и постоянного мониторинга и идентификации источников частиц взвеси

ностью удалить все частицы из какого-либо продукта невозможно. Протокол USP 788 является основой для оценки количества невидимых частиц, но при этом никак не учитывает наличие видимых частиц. Таким образом, производители лекарственных препаратов обычно стремятся снизить содержание видимых частиц и в процессе производства удалить их как можно больше. Хотя отраслевые ассоциации опубликовали ряд руководящих принципов в этой области, единых стандартов для количества видимых частиц в одноразовых системах не существует [1, 2].

Несмотря на то, что на последующих стадиях видимые частицы могут быть удалены с помощью любого фильтра с размером пор 0,2 мкм, их наличие в процессе производства белковых лекарственных препаратов по-прежнему является проблемой. Поскольку оборудование одноразового применения уже широко используется во всех областях биотехнологий, включая операции по наполнению / закупорке, необходимо обеспечить надежность процесса в одноразовых системах. В случае, если выполнение заключительной стерилизующей фильтрации для конкретного препарата (например, в клеточной терапии) невозможно, требования, предъявляемые к снижению содержания частиц, значительно ужесточаются.

С течением времени производители могут проверять естественное содержание частиц в одноразовых системах и снижать его уро-

вень, применяя схему непрерывного совершенствования производственных процессов, представленную на рис. 2. Систематическое исследование фонового содержания частиц, а также процедура подробной идентификации материала источника способствуют формированию знаний о процессе. Определение источника частиц позволит предпринять соответствующие меры по снижению их содержания. После внедрения новых производственных стратегий следует повторно оценить содержание частиц и возобновить процедуру непрерывного совершенствования. Союз производителей биотехнологических систем выпустил документ под названием «Рекомендации по тестированию, оценке и контролю наличия твердых частиц для технологического оборудования одноразового применения» [3], в котором содержится полезная релевантная информация.

Помимо постепенного уменьшения количества источников частиц в производственных процессах также существуют возможности для внедрения инноваций в сфере обнаружения частиц в процессе изготовления. Визуальный контроль на световых столах остается отраслевым стандартом для обнаружения видимых частиц. Усовершенствование этого метода может обеспечить более высокую эффективность при обнаружении и удалении любых видимых частиц внутри изделия.

Все частицы из изделия удалить невозможно, однако применение подхода непрерывного совершенствования к процессам уменьшения количества частиц при условии надлежащей реализации будет способствовать оптимизации работы системы. Это позволит внедрять одноразовые технологии в наиболее важных областях производственного процесса.

Повышение качества обеспечения целостности

Поскольку область применения одноразовых мешков в Надлежащей производственной практике (сGMP) для важных этапов производственного процесса расширяется, интерес пользователей и регулирующих органов к надежным методам определения целостности герметизации контейнеров (ЦГК) также возрастает. Технический специалист при простом осмотре одноразовых изделий может выявить грубые повреждения, способные вызвать утечку жидкости, но сам по себе такой визуальный осмотр не может обнаружить все дефекты, способные вызвать утечку или загрязнение.

Для улучшения определения ЦГК были разработаны тесты на снижение давления, определяющие утечку с помощью воздуха или других тестовых газов, и использующие устройства, аналогичные представленным на рис. 3. Для совершенствования стандартизации и эффективности методов испытаний предусмотрен ряд руководств, недавно опубликованных или находящихся в стадии доработки [4 – 8].

Основными проблемами, о которых сообщалось в нескольких опросах пользователей оборудования одноразового применения, являются повреждения мешков во время транспортировки и обработки, что приводит к потере ценных биофармацевтических материалов. Таким образом, проведение испытаний на герметичность непосредственно на месте использования может повысить уверен-

Таблица. Одноразовые датчики для обеспечения надежного мониторинга процессов внутри биореакторов, а также на предыдущих и последующих этапах производства

Измеряемый параметр	Технология измерения	Общепринятые области применения
Растворенный кислород	Оптический датчик	Биореактор
Содержание жизнеспособной биомассы	Емкость	Биореактор
Биомасса	Радиочастотный импеданс	Биореактор
pH	Оптический датчик	Электрохимический датчик pH
Биореактор. Подготовка среды и буфера, последующая промежуточная обработка		
Температура	Термопара. Резистивный температурный датчик	Биореактор. Подготовка среды и буфера, последующая промежуточная обработка
Расход	Ультразвуковой датчик	Последующая промежуточная обработка
Давление	Мембранный датчик	Последующая промежуточная обработка
Проводимость	Многоэлектродный кондуктометрический датчик	Смешивание среды и буфера, последующая промежуточная обработка
УФ-поглощение	УФ-поглощение	Содержание белка. Содержание ДНК

ность пользователей в качестве продукции [9, 10]. Данное испытание является достаточным для обнаружения грубых дефектов, таких как прокол пленки внешним предметом – наиболее часто встречающееся повреждение во время транспортировки контейнера и работы с ним. Испытания на опреде-

ление утечки воздуха, проводимые на производственной площадке, могут выявить дефекты размером 10 – 50 мкм (в зависимости от размера мешка), в то время как размеры прокола обычно составляют 200 мкм и более.

Проведение испытания на определение утечки непосредственно

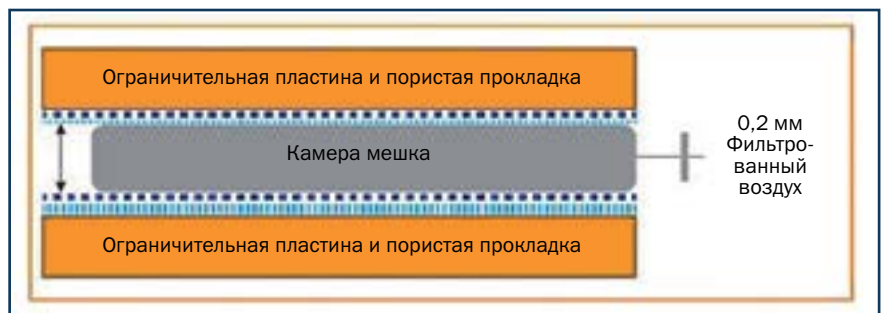


Рис. 3. Испытания на выявление утечки воздуха позволяют обнаружить в одноразовом мешке отверстия размером 10 – 50 мкм. Оборудование для определения протечки разработано на основе рекомендаций Американского общества по испытаниям материалов (ASTM) F-2095

на месте использования может содействовать целям общей стратегии обеспечения качества ЦГК. Однако только испытаний на выявление утечки на месте использования недостаточно для полной гарантии целостности продукта.

Чтобы более эффективно гарантировать целостность окончательной конструкции, помимо такого испытания на обнаружение утечки воздуха в месте использования производители оборудования могут проводить высокочувствительный тест на определение целостности во время изготовления, что обеспечит выявление любых производственных дефектов до отгрузки. Испытания окончательной конструкции в целях выявления утечки с помощью гелия на месте производства способны с высокой степенью точности обнаруживать дефекты размером вплоть до 2 мкм. Необходимо оценить риск для каждого типа потенциального применения; однако в большинстве областей применения 2 мкм – это максимально допустимая утечка для систем одноразового использования.

Высокочувствительный тест с пробным газом, проводимый в процессе производства, и испытание на определение утечки воздуха при снижении давления, выполняемое на месте использования, могут послужить основой для надежной и усовершенствованной стратегии ЦГК по снижению возможных рисков в одноразовых системах. Тест с пробным газом гарантирует целостность системы перед отправкой изделия, а испытание на месте использования может выявить любые дефекты, возникшие в процессе транспортировки или в ходе последующих погрузочно-разгрузочных работ.

Разработка решений для измерений и автоматизации

Учитывая, что производители биофармацевтических препаратов во всех типовых операциях все больше полагаются на оборудование одноразового применения, резко

возросла потребность в надежных и масштабируемых встроенных технологических датчиках. Производители одноразовых изделий реагируют на запросы пользователей и разрабатывают различные решения для встраиваемых процессно-аналитических технологий, такие как одноразовые датчики. В настоящее время доступны одноразовые датчики, которые могут обеспечить надежный мониторинг практически всех типовых операций, используемых в стандартных биотехнологиях. Многие из этих датчиков доступны для установки как в проточные, так и во встроенные в мешки измерительные системы. В таблице перечислены некоторые типы датчиков, доступные в абсолютно одноразовом формате и предназначенные для биофармацевтического производства.

Толчком к первоначальным разработкам в этой области стала потребность в датчиках для одноразовых биореакторов. Эти же датчики или их видоизмененные версии начинают применять и на последующих стадиях производственного процесса. В первых одноразовых биореакторах использовались многоразовые датчики ввиду отсутствия доступных одноразовых аналогов. По мере расширения ассортимента одноразовых биореакторов стали доступны полностью одноразовые устройства для процессов клеточного культивирования. В настоящее время в большинстве типовых операций на последующих стадиях производственного процесса могут быть также использованы изделия и оборудование, состоящие исключительно из одноразовых компонентов.

Существование встраиваемых датчиков для самых разных типов измерений породило спрос на создание стандартных одноразовых биотехнологических платформ с использованием встроенных датчиков. Операционные платформы могут помочь производителям биофармацевтических препаратов в осуществлении локального контроля типовых операций, а также в

упрощении внедрения типовых операций с включением одноразовых компонентов в систему сбора данных и управления процессами более высокого уровня. Эти стандартные расходные материалы и платформы обеспечивают внедрение ПАТ в одноразовых системах.

Создание устойчивой глобальной сети поставок

Дополнительные, не связанные с техническими аспектами разработки будут также способствовать продвижению технологий с использованием одноразовых компонентов. Постоянное расширение глобального присутствия биофармацевтической промышленности требует создания сети всемирных поставок расходных материалов одноразовых систем в целях обеспечения отлаженного бесперебойного производства. Успешно действующая производственная сеть предоставит биофармацевтическим компаниям возможность производить эквивалентные продукты в разумные сроки на предприятиях, расположенных во всем мире. В биофармацевтическом производстве с использованием одноразовых компонентов одноразовые системы выступают в качестве основы процесса, и очень важно, чтобы эквивалентные изделия могли быть поставлены на любой объект. В то же время в результате консолидации число поставщиков одноразовых изделий и компонентов сократилось. Цель поставщиков – удовлетворить потребности предприятий мировой биофармацевтической промышленности.

Биофармацевтические компании часто осуществляют свою деятельность в сфере исследований и разработок (НИОКР), а также развития производственных технологий в центрах биотехнологий, тогда как их производственные объекты могут включать целый ряд привлеченных ППО или размещаться на месте применения лекарственной продукции. Постав-

щикам крайне необходимо поддерживать персонал, занимающийся развитием производственных технологий, чтобы обеспечить доступность любого оборудования одноразового применения по всему миру при минимальных сроках выполнения заказа. Таким образом, для производителей оборудования одноразового применения может быть выгодно создание глобальной сети. Это позволит осуществлять поставки высококачественной продукции своевременно и стабильно.

Сеть поставок может стать более устойчивой за счет увеличения числа производственных ячеек, а также внедрения стратегий управления рисками в отношении сырья. Основными рисками для сети являются сбои производства на объекте, являющемся единственным, или сбои в сети снабжения, от которой зависят все производители оборудования одноразового применения. Оба эти варианта требуют применения особых стратегий, способных гарантировать кратковременный характер и минимальные последствия любых сбоев.

Далее представлены четыре стратегии создания устойчивой глобальной сети поставок, определенные для производителей оборудования:

- Установить спецификации и средства контроля производственного процесса для смол.

- Определить область допустимых значений и средства контроля производственного процесса для экструзии пленки.
- Заключать долгосрочные контракты на поставку.
- Базировать производство на нескольких объектах.

Такие методы способствуют обеспечению надежной производственной базы, а также качества поставок сырья для одноразовых систем. Долгосрочные контракты на поставку и соглашения о качестве с ключевыми поставщиками позволяют гарантировать непрерывные поставки сырья и компонентов. У производителей оборудования одноразового применения могут возникнуть трудности при заключении соглашений такого типа с поставщиками пластичных смол ввиду относительно небольших для поставщика количеств соответствующего материала, однако эта практика является оптимальной для обеспечения качества поставляемых полимеров.

Следующим этапом в изготовлении одноразовых изделий является производство пластиковых компонентов из полимерных материалов. Чтобы гарантировать возможность изготовления оборудования одноразового применения с постоянными свойствами и характеристиками, важно грамотно определить производственные площади, используя принципы МЭ. Работа в утвержденном проектном

поле позволяет оптимизировать расширение сети поставок с учетом дополнительных производственных площадок. Такая разработка является шагом вперед в производстве оборудования одноразового применения и обеспечивает гораздо более эффективную гарантию качества поставок для пользователей во всем мире.

Наличие распределенной производственной сети способствует быстрому перемещению продукции между производственными площадками для устранения выравнивания загрузки производственных мощностей, а также гарантии непрерывности деятельности в случае перебоев с поставками на одной из площадок. Производственный объект, работающий с одним источником поставок, всегда будет подвергаться более высокому риску из-за сбоев, возникающих на конкретном объекте. Производители одноразовых систем продолжают укреплять и расширять свои производственные сети и мощности, поскольку надежная база снабжения является стратегическим преимуществом в ситуации, когда все пользователи находятся в поиске надежных глобальных поставщиков.

На рис. 4 представлена концепция устойчивой цепочки поставок одноразовых мешков, включающая эти стратегии. Такая схема предполагает осуществление некоторых видов деятельности на



Рис. 4. Поставщикам следует более точно определять характеристики сырья и усилить контроль во всей цепочке поставок, чтобы обеспечить высокое качество поставляемых одноразовых систем

собственной базе организации, в то время как другие выполняются на объекте поставщика или подрядчика. Ключевым моментом является выстраивание полноценных партнерских отношений с поставщиками пластиковых полимеров, что позволяет обеспечивать требуемые спецификации и средства контроля для сырья, а также предоставляет производителю оборудования равные возможности в отношении контроля всех основных компонентов независимо от того, производятся эти материалы на собственной базе компании или вне ее.

Заключительные комментарии

Описанные здесь четыре стратегии будут иметь решающее значение при переходе биофармацевтической промышленности на исключительное использование одноразовых компонентов. Достижения в области биосовместимости и обеспечения целостности предо-

ставляют возможность для более широкого применения надежных одноразовых систем на критических этапах биотехнологического производства, таких как операции наполнения / закупорки. Растущая доступность датчиков для одноразовых полимерных изделий из-за относительно небольшого числа сфер применения материала позволяет беспрепятственно интегрировать оборудование одноразового применения в производство, в то же время оправдывая ожидания в отношении мониторинга и контроля производственного процесса в реальном времени. Кроме того, развитие полноценной

глобальной сети для поставок одноразовых систем позволяет производителям биофармацевтических препаратов разрабатывать технологии, которые могут быть реализованы в глобальном масштабе без риска для поставок. Непрерывное развитие технологий применения одноразовых систем останется актуальным для новых продуктовых ниш в сфере биофармацевтического производства, таких как клеточная и генная терапия и конъюгаты антител с лекарственными препаратами. ■



Контактная информация:

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

Использованная литература:

1. Американское общество по испытаниям материалов, «Новая методика удаления механических включений из одноразовых систем и компонентов, предназначенных для использования в производстве биофармацевтических препаратов, при производстве биофармацевтических препаратов», Статья № 63260, ASTM, Уэст-Коншохокен, Пенсильвания (апрель 2018 г.).
2. Ассоциация производителей парентеральных препаратов, «Измерение количества видимых частиц в асептических одноразовых мешках для резиновых компонентов», Меры по гармонизации PDA, PDA, Бетесда, Мэриленд.
3. Союз производителей биотехнологических систем, «Рекомендации по тестированию, оценке и контролю наличия твердых частиц в отношении технологического оборудования одноразового применения», BPSA, Арлингтон, Виргиния (2014 г.).
4. Фармакопея США, «Предлагаемая редакция Общей главы «Оценка целостности упаковки стерильной продукции», USP 1207, USP, Роквилл, Мэриленд (сентябрь 2014 г.).
5. Американское общество по испытаниям материалов, «Стандартная практика обеспечения и испытания целостности одноразовых систем», ASTM E55 WK64337, ASTM, Уэст-Коншохокен, Пенсильвания (июль 2018 г.).
6. Американское общество по испытаниям материалов, «Методика испытания для тестирования микробиологического инфицирования одноразовых систем», ASTM E55 WK64975, ASTM, Уэст-Коншохокен, Пенсильвания (август 2018 г.).
7. Союз производителей биотехнологических систем, «Разработка, контроль и мониторинг одноразовых систем в целях обеспечения целостности», BPSA, Арлингтон, Вирджиния (июль 2017 г.).
8. Американское общество по испытаниям материалов, «Стандартные методы испытаний для теста на падение давления для гибкой упаковки с использованием ограничительных пластин и без них», ASTM F2095-07, Уэст-Коншохокен, Пенсильвания (2013 г.).
9. BioPlan Associates, Inc., «12-й ежегодный отчет и обзор производственных мощностей и производства биофармацевтических препаратов», BioPlan Associates, Роквилл, Мэриленд (апрель 2015 г.).
10. Aspen Brook Consulting, LLC, «6-е ежегодное исследование рынка одноразовых биотехнологических систем, Aspen Brook, 2014», Aspen Brook Consulting, Парк-Сити, Юта (2014 г.).