



Юлия Любунь, Руководитель отдела качества и стандартов GxP, ООО «ИНЖЕНИУМ ГРУПП»

Практический опыт в проектировании производства иммунобиологических препаратов

Юлия Любунь,
Руководитель отдела качества
и стандартов GxP,
ООО «ИНЖЕНИУМ ГРУПП»

На сегодня тема проектирования производства медицинских иммунобиологических препаратов (далее МИБП) становится все более актуальной и востребованной. Пандемия COVID-19 заставила фармацевтическую отрасль во всем мире в кратчайшие сроки переориентироваться на создание новых разработок и технологий по производству вакцин. Возникла острая необходимость в поиске возможностей по проектированию и открытию новых производственных

участков по выпуску МИБП. Как известно, технологию любого лекарственного средства, в том числе вакцин, разрабатывают в лабораторных условиях с последующим переносом в промышленные масштабы (масштабирование). И здесь немаловажная роль отводится представителям проектно-инжиниринговых компаний и специалистам в области как биотехнологии, так и проектирования.

Начнем с определения, что такое МИБП и какова специфика их производства. МИБП – это вакцины, анатоксины, иммуноглобулины, сыворотки, бактериофаги и другие лекарственные средства, предназначенные для использования в медицинской практике с целью специфической профилактики

инфекционных болезней (Приказ МЗ Украины № 426 от 26.08.2005 в редакции Приказа МЗ Украины № 460 от 23.07.2015 «Порядок проведения экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства, которые подаются на государственную регистрацию (перерегистрацию), а также экспертизы материалов про внесение изменений в регистрационные материалы в течение действия регистрационного удостоверения»). К биологическим препаратам относятся также аллергены, цитокины, моноклональные антитела, пробиотики, интерфероны и другие лекарственные средства, которые применяют в медицинской практике для лечения или диагностики.

Каждую группу МИБП выпускают по индивидуально разработанной технологии с применением биологических процессов и материалов, таких как живые микроорганизмы (вирусы, бактерии), культуры клеток, кровь или плазма крови и т.п. В связи с изменчивостью (вариабельностью) технологического процесса производства биологических препаратов необходимо строго соблюдать нормативные требования по их производству и обеспечению условий для выпуска качественной продукции.

В процессе проектирования производств иммунобиологических препаратов следует руководствоваться следующими нормативными документами:

- Руководство GMP EU, Часть 1, 2
 - Приложение 1 «Производство стерильных лекарственных средств»
 - Приложение 2 «Производство биологических действующих веществ и биологических лекарственных препаратов»
 - Приложение 5 «Особенности производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения»
 - Руководство ISPE «Biopharmaceutical Manufacturing Facilities»
 - Руководство ISPE «Sterile Product Manufacturing Facilities»
 - Серия технических докладов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов
 - Рекомендации ВОЗ по биологической безопасности и т.д.
- В качестве исходных данных для начала работ по проектированию заказчик предоставляет Техническое задание на разработку проектной документации или Спецификацию требований пользователя (URS) на проект. Ключевая информация со стороны заказчика для начала разработки раздела «Технологические решения» проектной документации:
- Перечень наименований продукции, мощность производства (л/год, млн шт./год, млн доз/год и т.д.), вид первичной упаковки.
 - Сведения о существующем производстве или участке под застройку и планировочных ограничениях.

Таблица.

Сравнительная характеристика основных стадий технологического процесса для лекарственного средства на основе субстанции биологического происхождения (например, МИБП) и лекарственного средства на основе синтетических АФИ

№ п/п	Основные стадии технологического процесса	Лекарственные средства на основе субстанции биологического происхождения (например, МИБП)	Лекарственные средства на основе синтетических АФИ
1.	Приготовление питательных сред/получение культуры клеток и т.д.	Да	Нет
2.	Подготовка посевного материала	Да	Нет
3.	Культивирование микроорганизмов	Да	Нет
4.	Выделение целевого продукта	Да	Нет
5.	Очистка целевого продукта	Да	Нет
6.	Фильтрация, сорбция (если предусмотрено)	Да	Нет
7.	Розлив в контейнеры «in bulk» (если предусмотрено)	Да/нет	Нет
8.	Формуляция раствора (сведение компонентов, добавление вспомогательных веществ), фильтрация	Да	Да
9.	Розлив (флаконы, ампулы, шприцы)	Да	Да
10.	Лиофилизация	Да/нет	Да/нет
11.	Термическая стерилизация в первичной упаковке	Нет	Да/нет
12.	Инспекция	Да	Да
13.	Маркировка, упаковка	Да	Да

- Особые условия относительно хранения сырья, материалов, полупродукта, готовой продукции.
- Описание технологии производства каждого иммунобиологического препарата из заявленного к производству перечня и/или блок-схемы технологических процессов. Так как заказчик является «держателем» технологии, на этапе разработки и согласования Технического задания необходимо детально описать технологию производства того или иного препарата, поскольку специфика иммунобиологических препаратов требует индивидуального подхода.
- Информация об уровне биологической безопасности (BSL-1, BSL-2, BSL-3, BSL-4). Данная информация является определяющей в отношении уровня изоляции, который необходим для безопасной работы с организмами, относящейся к разным группам риска согласно рекомендациям ВОЗ.
- Предполагаемый перечень технологического оборудования с учетом CIP/SIP-станций или информация о применении одноразовых технологий.
- Предполагаемый перечень лабораторного оборудования.
- Предполагаемый режим работы предприятия (количество рабочих дней в году, количество смен в сутки, количество часов в смену).
- Информация о разработке принципиальных схем получения, хранения и распределения воды очищенной, воды для инъекций, принципиальных схем подготовки вентиляционного воздуха (HVAC), сжатых газов.
- Информация о складских помещениях и назначении – основное хранение сырья, материалов, готовой продукции или суточный запас, температурные режимы хранения.

Перед началом разработки проектно-планировочных решений первостепенными задачами для проектной организации являются:

1. Разработка аппаратурной схемы на основе технологии производства МИБП.
2. Разработка программы производства.

Только после согласования с заказчиком аппаратурной схемы и программы производства начинается разработка проектно-планировочных решений производственного участка или корпуса, которые должны быть основаны на особенностях технологии МИБП и требованиях GMP.

В таблице приведена сравнительная характеристика основных стадий технологического процесса для лекарственного средства на основе субстанции биологического происхождения (например, МИБП) и лекарственного средства на основе синтетических АФИ.

Сравнивая основные стадии технологического процесса для МИБП и других лекарственных средств, можно сделать вывод, что общей стадией технологического процесса, которая объединяет подход к производству и соответственно проектированию той и другой группы препаратов, является стадия формуляции раствора, далее розлив, где необходимы лиофилизация, инспекция, маркировка и упаковка.

В зависимости от специфики технологии МИБП в процессе разработки концептуальных решений производственный участок должен состоять из нескольких блоков, например:

- приготовления питательных сред и вспомогательных материалов;
- культивирования клеток-продукта;
- выделения целевого продукта;
- очистки целевого продукта;
- формуляции и розлива в асептических условиях;

- маркировки и упаковки.

В каждом отдельном случае в зависимости от технологии следует учитывать: уровень биологической безопасности (BSL), необходимость организации «чистой» и «заразной» зон, соответствующий класс чистоты помещений, потоки персонала и материалов, тип оборудования, которое позволит осуществлять технологический процесс в «закрытом» или «открытом» состоянии. Выбор бокса биологической безопасности зависит от вида необходимой защиты, а именно – защиты персонала от микроорганизмов групп риска 1 – 4, защиты препарата, защиты персонала от радионуклидов и летучих токсичных химикатов или при сочетании этих видов, применения изолирующих технологий. При проектировании необходимо обеспечить блок помещений «заразной» зоны автономной системой вентиляции, а также автономной системой подготовки и распределения воды очищенной и воды для инъекций.

На сегодня в референциях компании «ИНЖЕНИУМ ГРУПП» уже есть несколько реализованных проектов организации новых участков по производству вакцин, рекомбинантных белков, аллергена для диагностики туберкулеза и моноклональных антител. ■



Контактная информация:

ООО «ИНЖЕНИУМ ГРУПП»
 07400, Украина, г. Бровары,
 ул. Гагарина, 16, оф. 47-48
 Тел.: +38 (067) 576-05-07
 info@engenum.pro



@engenum.pro

