

ОДНОРАЗОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- В современных рыночных условиях ключевыми факторами становятся **гибкость**, существенное **сокращение времени запуска** новых производств и возможность их последующей адаптации к выпуску **другого** продукта.
- на сегодняшний день всё более широкое применение находит оборудование под названием **«single-use»** – **одноразовый**.

Преимущества при использовании одноразовых систем:

- простота использования;
- снижение капитальных затрат;
- снижение трудоемкости на всех этапах производства, уменьшение трудо- и энергозатрат;
- снижение времени запуска новых производств, а также ускорение конструирования производства и, следовательно, более быстрый выход препарата на рынок;
- сокращение времени процесса производства за счет отсутствия процедур очистки и простоя оборудования;
- большая гибкость адаптации производства к запросам рынка.

Дополнительные преимущества

- гибкость производства, которая включает в себя возможность быстро вносить изменения и масштабировать процесс, а также возможность быстрой адаптации производства к выпуску другого продукта;
- снижение времени и затрат по валидации оборудования;
- повышение надежности технологических процессов;
- сниженный риск перекрестной контаминации.

- Одноразовые системы, как правило, поставляются на производственные линии в собранном виде, что упрощает их использование и сокращает ошибки оператора при выполнении процедур.
- Строительство заводов с использованием свежих одноразовых технологий занимает менее двух лет, по традиционной схеме – 4 года.

Материалы пакетов

- полиэтилен,
- полистирол,
- политетрафторэтилен,
- полипропилен,
- этилвинилацетат,

Чаще всего содержат специальные добавки для продления срока службы изделий.

Достоинства и недостатки одноразовых систем

Преимущества

Высокая безопасность процесса:

- стерилизованы с помощью гамма-излучения
- квалифицированы и валидированы производителем
- снижен риск микробной и перекрестной контаминации

Гибкость процесса производства:

- возможность быстро вносить изменения в процесс

Экономия времени и денег:

- меньшие капитальные инвестиции
- меньшее время разработки процесса
- отсутствие простоя оборудования, процедур очистки и стерилизации
- требуется меньшая производственная площадь

Недостатки

Свойства материалов:

- возможная химическая несовместимость с используемыми веществами
- экстракция нежелательных веществ
- ограниченное время использования

Масштабируемость:

- ограничен свойствами полимерных материалов

Необходимость утилизации отходов

Сложность или невозможность эксплуатационных решений под избыточным давлением

В одноразовом исполнении выпускают

- многофункциональные мешки;
- биореакторы;
- каскеты для тангенциальной и глубинной фильтрации;
- мембранные абсорберы;
- различные трубы, коннекторы;
- коннекторы для интеграции со стальными системами;
- одноразовые сенсоры.

СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ОДНОРАЗОВЫХ МЕШКОВ

В биофармацевтике одноразовые мешки используют для:

- хранения продуктов, сред, буферов, реагентов и т.д.;
- перемешивание: приготовление сред и буферов;
- транспортировка: доставка сред, буферов, реагентов и т. д.;
- культивирование клеток и ферментация: получение инокулята, его транспортировка и т. д.;
- отбор проб;
- выделение и осветление;
- очистка и концентрирование;
- заморозка и оттаивание.

Одноразовые мешки

- Изготавливают из апробированного пластика, состав которого определяет их конструкцию, рабочие характеристики и производственные возможности.
- Современные мешки производят многослойными.
- Состав и свойства материалов изменяются в зависимости от производителя.
- Клиент может выбирать мешки, ориентируясь на дизайн, необходимый объем, доступность портов, шлангов, фильтров и т. д.
- Мешки для заморозки или транспортировки замороженной жидкости делают из специального термостабильного пластика, устойчивого в условиях глубокой заморозки.

Одноразовые 2D-мешки



- 2D-мешки используют в случае работы с небольшими объемами жидкости, обычно от 50 мл до 50 л.
- 2D-мешок представляет собой плоскую сумку, которая может иметь порты либо на лицевой стороне, либо сбоку.
- Доступны также индивидуальные решения для клиентов, но их цена существенно выше стандартных мешков

Одноразовые 3D-мешки



- 3D-мешки применяют в случае больших объемов. В зависимости от требований клиента объем может достигать до 2500 л. Наиболее распространенными по дизайну являются цилиндрически-конические и кубические.
- В отличие от 2D-мешков 3D-мешки более гибкие и маневренные благодаря возможности расположения портов сверху, снизу или на его боковой стороне. Также доступен широкий выбор размеров портов и их сложности

Контейнеры для мешков

- Кроме малых 2D-мешков все системы требуют внешнего контейнера для хранения и транспортировки. В большинстве случаев простые контейнеры делают из пластика или нержавеющей стали, конструктивно они представляют собой лотки/поддоны.
- Также доступны сложные многоуровневые системы.
- Более сложные системы контейнеров для мешков могут быть оборудованы различными сенсорами, системами для рециркуляции и перемешивания, устройствами для контроля температуры.

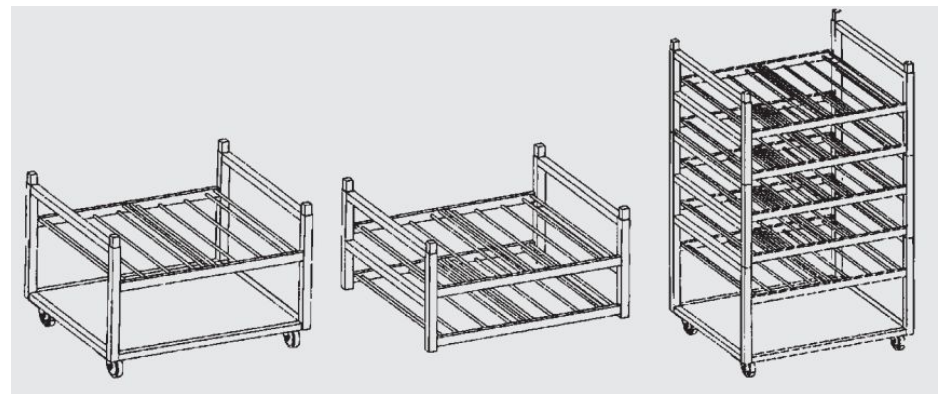
Контейнеры для мешков



Контейнеры для транспортировки

- Всегда существует необходимость безопасного перевоза стерильных жидкостей в закрытых контейнерах с одноразовыми мешками.
- Среди факторов, определяющих выбор подходящей системы, можно выделить расстояние, цели транспортировки, чувствительность к изменению температуры, объем жидкости и возможность пенообразования.
- Когда необходимо минимизировать движение жидкости в контейнере, можно использовать специальные системы, предложенные компаниями Thermo Fisher Scientific и Sartorius Stedim. Они позволяют транспортировать стерильные жидкости объемом до 500 л, гарантируя безопасную перевозку благодаря наличию регулируемой крышки, которая подавляет любые волновые движения жидкости в процессе перевозки.

Системы для хранения и транспортировки мешков





СИСТЕМЫ ПЕРЕМЕШИВАНИЯ

- Можно выделить два крупных класса систем на данный момент – приводимые в движение гидравлически и механически.
- Последние же можно подразделить на устройства с вращающейся мешалкой, с качающейся мешалкой и колеблющиеся устройства (мешки, диски, диафрагмы).



Система перемешивания Flexel® Mag-Mix 200 l с вращающейся магнитной мешалкой

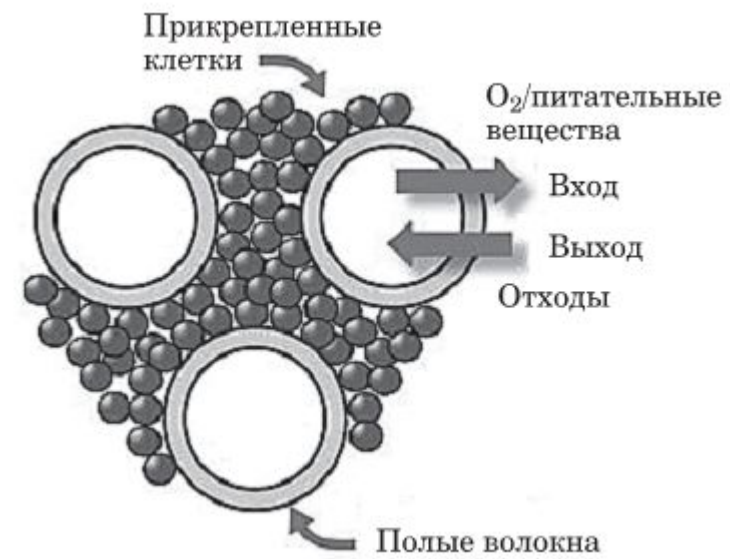
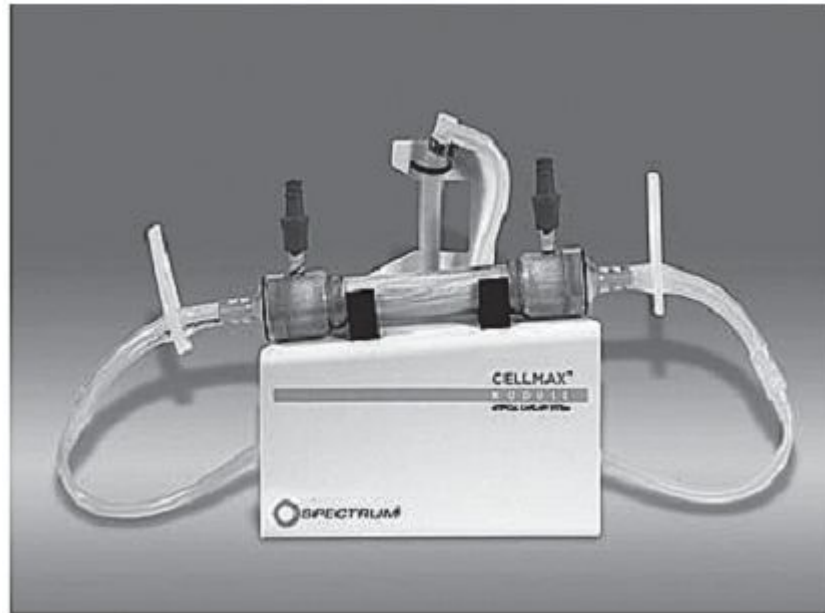
ОДНОРАЗОВЫЕ БИОРЕАКТОРЫ

Одноразовые биореакторы можно классифицировать по нескольким признакам:

- по форме (жесткие – планшеты, картриджи, колбы и др.; гибкие – мешки);
- по сложности оснащения: простые, мало- и высокооснащенные;
- по масштабу: системы малого, среднего и большого объемов;
- по вводимой мощности: статические и динамические (гидравлические, пневматические, механические и гибридные).

Динамические системы характеризуются усиленным массо- и энергопереносом, а следовательно, большими плотностями клеток и титрами продуктов.

Принципиальное устройство биореактора на основе полых волокон CellMax®



- Такие системы использовали в 80-е и 90-е годы XX в. для длительного культивирования (более 6 месяцев) клеток, полученных на основе гибридомной технологии, при производстве моноклональных антител.
- Несмотря на достигаемые высокие плотности клеток (10^7 - 10^9 кл/мл) и на высокие концентрации целевых веществ, ограничения использования этих систем связаны со сложностями масштабирования и измерения параметров процесса.
- Объем культивирования ограничен 110 мл, соответственно масштабировать процесс возможно только посредством увеличения количества биореакторов.
- Именно поэтому в настоящее время они играют небольшую роль среди многообразия одноразовых систем, хотя по-прежнему их используют в исследовательских целях.

- В 1975 г. началось производство одноразовой системы Cell Factory (Nunc), выполненной из полистирола.

Система Cell Factory от компании Nunc (а) и CeLLine от компании Sartorius Stedim (б)



а



б

- Она представляла собой многоярусную систему, уровни которой располагались параллельно друг над другом.
- Масштабирование в данном случае достигалось увеличением числа ярусов (максимум до 40), что обеспечивало максимальную площадь контакта.
- Поскольку это достаточный формат для промышленного производства, их широко применяли для культивирования многих видов линий клеток животных.
- Они заменили роллерные бутылки в 90-е годы XX в. и активно использовались для производства в рамках GMP нескольких вакцин, терапевтических белков.

- Получили развитие также биореакторы на основе полупроницаемых мембран.
- Компанией Sartorius Stedim была представлена система CeLLine (б).
- При культивировании клеток млекопитающих в данной системе удавалось достичь высокого уровня плотности клеток ($>10^7$ кл/мл) и биосинтеза белка (порядка 100-500 мг антител).
- Система CeLLine пользовалась большой популярностью для длительных процессов, исследовательских экспериментов, производства препаратов для доклиники в лабораторном масштабе.
- В последние несколько лет производители пытаются снабдить подобные системы сенсорами in-line, которые позволили бы осуществлять контроль и измерения без отбора проб.

- Заключительным этапом развития появление биореакторов с мешалкой волнового и орбитального перемешивания.
- WAVE Bioreactor 20, представленный в 1998 г., стал первым коммерчески доступным биореактором с режимом волнового перемешивания. Его успешное применение привело к масштабированию до 500 л.
- Сейчас системы с волновым перемешиванием представляют собой огромную группу, включающую системы AppliFlex и BioSTAT CultiBag Rocking Motion, BioWave, CELL-tainer, Tsunami Bioreactor, WAVE Bioreactor.

Популярные биореакторы волнового перемешивания: Appliflex от компании Applikon (а) и BIO- STAT CultiBag RM от компании Sartorius Stedim (б)



а



б

- Сейчас производитель может выбирать среди различных вариантов биореакторов объемом от 1 до 1000 л.

- Значительное распространение получили также биореакторы с орбитальным режимом перемешивания.
- Их применяют на этапах разработки и вплоть до пилотного масштаба, они представляют собой третью группу наиболее часто используемых систем культивирования.
- Ряд из этих биореакторов обычно снабжены бесконтактными одноразовыми сенсорами.