

Рекламная статья / Sponsored article

Нержавеющая сталь или пластик. Какое решение выбрать для биофармацевтического производства?



Авторы подготовили статью при финансовой поддержке компании ООО «БИОТЕХНО»

Эксперты ГК «БИОТЕХНО» – технический директор ООО «БИОТЕХНО», Беневоленский Максим Сергеевич и руководитель проектов, Никулин Артем Евгеньевич, – поделились своей экспертизой в сфере подбора технологического оборудования на этапе проектирования биофармацевтического производства. Эксперты рассказали о том, какими критериями необходимо руководствоваться на этапе принятия решения о выборе оборудования из нержавеющей стали или из пластика. Сравнили экономическую целесообразность применения различных типов решений в зависимости от производимого продукта, а также поделились опытом зарубежных коллег в аналогичных ситуациях. Эксперты рассказали о существующих на сегодняшний день барьерах в применении одноразовых решений и возможных способах их преодоления.

Stainless Steel vs Single-use. What is Better for Biopharmaceutical Production?

This article was prepared with the financial support of "BIOTECHNO" LLC

Biotechno group of companies' experts – Maxim Benevolensky (Technical director) and Artem Nikulin (Chief of projects) – share their expertise in the topic of technological equipment choice which is usually made at the stage of biopharmaceutical production concept project. The experts told us about criteria that must be taken into account while choosing between stainless steel and single-use solution. They also compared economical efficiency of using different solutions for different products and then shared BIOTECHNO's foreign colleagues' experience in this area. In the end of our interview Maxim and Artem mentioned some barriers that exist when using stainless steel solutions and the ways to overcome these barriers.



Никулин Артем Евгеньевич, руководитель проектов ООО «БИОТЕХНО»

Эксперт в сферах:

- биотехнология, включая разработку и внедрение новых биотехнологических продуктов (биотопливо, антибиотики, полимолочная кислота, средства защиты растений, ферменты, механо-зависимый фактор роста);
- технологическое сопровождение и подбор оборудования для фармацевтики и биотехнологии, от лабораторного до пилотно-экспериментального и промышленного масштаба;
- организация и проведение научных экспериментов с целью разработки новых технологических решений и нового биотехнологического оборудования



Беневоленский Максим Сергеевич, технический директор ООО «БИОТЕХНО»

Эксперт в сферах:

- промышленная биотехнология;
- технологическое сопровождение и подбор оборудования для проектов асептического производства в фармацевтике и биотехнологии;
- С 2009 г возглавляет Группу компаний «БИОТЕХНО»

Какие решения на сегодняшний день определяют тенденции в технологиях культивирования на биотехнологических производствах?

Для начала следует различать, во-первых, сферы применения оборудования, во-вторых, тип продуцента (микроорганизмов или культуры клеток), который будет культивироваться на данном оборудовании. Также важно понимать рынки, на которые нацелен предполагаемый продукт. Поскольку биотехнология является достаточно широкой отраслью, можно говорить и про агrobiотехнологию с дешевыми финальными продуктами, и про дорогие нишевые продукты в фармацевтике.

Глобально всю фармпродукцию можно разделить на получаемую химическим либо биологическим синтезом. Продуцентами в биологическом синтезе могут быть прокариоты и эукариоты. До недавнего времени прокариотические системы были основными продуцентами при получении биотехнологической продукции в фармацевтике. Теперь можно смело утверждать, что в последнее время эукариотические системы начали вытеснять прокариот, т.к. способы культивирования эукариот значительно упростились. Эукариоты, являясь клетками животных, более близки к человеческой сфере, чем прокариотические системы. Стимул развития такому синтезу дала перфузионная технология культивирования, которая значительно повысила эффективность данных продуцентов.

Важным показателем также является процесс downstream (очистки и выделения продуктов), который гораздо проще, чем при использовании прокариот как продуцентов.

Чем обусловлен выбор оборудования для биотехнологического производства?

Первый важный параметр – экономическая целесообразность, т. е. рентабельность процесса. Также есть определенные технические ограничения, которые присутствуют при использовании любого оборудования. Что касается продуктов, производимых крупносерийными партиями, десятками миллионов доз, – в таких случаях целесообразно использовать нержавеющее оборудование, так как операционные затраты будут значительно ниже, чем в случае с одноразовыми решениями. Чаще всего такими объемами производятся вакцины либо различные терапевтические белки.

Если говорить о нишевых или контрактных производствах, где предусмотрена частая смена производимых продуктов, в определенных случаях имеет смысл использовать одноразовые системы. Это снижает временные затраты на перекалификацию участка и его перенастройку. Стоимость расходных материалов при таких решениях не оказывает такого сильного влияния на стоимость готового продукта, как при массовом производстве, так как эта стоимость очень высока.

Есть ли ограничения по возможностям работы с различными культурами на одноразовом оборудовании по сравнению со стерилизуемым?

Есть определенные сложности для прокариотических клеток, требующих достаточного интенсивного перемешивания и массообмена. В одноразовых системах это организовать достаточно сложно либо очень дорого. Есть также определенные сложности

при работе с продуцентами, растущими на микроносителях. Мощности аппаратов на одноразовых системах имеют ограничения, что, в свою очередь, ограничивает получение готового продукта.

Существуют также отдельные белки, которые могут проявлять чувствительность к компонентам нержавеющей стали. Но это достаточно редкое явление для того, чтобы его считать ограничением.

Какое влияние могут оказывать пластиковые решения на культивируемые в них продукты?

Полимерный материал по своей природе, а также из-за использования при производстве агентов и пластификаторов, имеет свойство выделять в культуральную жидкость химические вещества. В процессе биосинтеза культуральная жидкость контактирует с пластиком и это может вызывать экстракцию и выщелачивание многочисленных компонентов одноразовых систем культивирования. Контроль за экстрагируемыми и выщелачиваемыми веществами – отдельная глобальная задача. Ведь выделяемые вещества, попадая в поток биофармацевтического процесса, могут оказывать влияние на конечного потребителя фармпродукции. Нержавеющая сталь – более инертный материал в сравнении с полимерным материалом одноразовых систем.

Какие решения наиболее выгодны для лабораторных объемов – стерилизуемые или одноразовые?

Существуют одноразовые решения для лабораторных применений. Но чаще всего сейчас в лабораториях используются стеклянные аппараты, из которых дальше можно двигаться как в «нержавеющую», так и в «пластиковую» сторону. Использование нержавеющей оборудования в лабораториях встречается достаточно редко. При этом обычно после использования пластикового оборудования в лабораториях дальнейшее расширение происходит также на пластике. Следует также учитывать использование разных систем перемешивания и термостатирования. У больших пластиковых аппаратов это либо качалки, либо стаканы (в зависимости от предварительной отработки процесса). Масштабирование, как правило, происходит с применением отработанных в лаборатории процессов.

Опыт показывает, что любой переход от лаборатории к следующему шагу (будь то пилотное или промышленное производство) – это вопрос, требующий отдельного решения. Простого линейного перехода чаще всего не бывает ни в одном из решений. Причина в разности принципов перемешивания и термостатирования, а также в свойствах материалов, из которых изготовлено оборудование. Живая система, находясь в аппарате, реагирует на все внешние воздействия.

Как руководителю проекта решить, какую технологию положить в основу производства?

В этом решении необходимо учитывать множество факторов, основные из которых – экономическая целесообразность и безопасность с точки зрения доступности комплектующих и расходных материалов, а также сроки их поставки.

Многое зависит от того, как технология приходит на производство. Это может быть трансфер технологии, может также быть заграничный трансфер,

в котором уже выбрано решение. В этом случае производство зависит от того, на каких условиях происходит трансфер. Условия могут достаточно жестко регулировать решения, на которых должно быть основано производство.

Еще есть одна серьезная проблема, связанная с проектированием. Сейчас на рынке существуют компании, предлагающие экономичные решения в сфере проектирования, в результате не дающие эффекта и ведущие к увеличению сроков строительства и финансовым потерям заказчика. Эта тенденция, в свою очередь, привела к обесцениванию этапа проектирования, а ведь все решения будущего производства закладываются на стадии проектирования, когда можно обсуждать и стальные, и одноразовые, и гибридные решения. Отсюда вывод – правильные решения лучше принимать на стадии проектирования.

В прошлом году остро стоял вопрос дефицита одноразовых компонентов для лабораторий. Как с этим обстоят дела сейчас?

На сегодняшний день ситуация, к сожалению, не улучшилась, а во многом наоборот стала хуже. Если раньше это был реальный либо искусственно создаваемый поставщиками дефицит, то эту ситуацию можно было назвать рыночной. Сейчас она осложнилась политическими моментами, и многие из необходимых товаров находятся в санкционных кодах. Безусловно, для решения проблемы предпринимаются попытки оптимизировать логистику. При этом успешность проекта, рассчитанного на эксплуатацию в течение 10–20 лет при условии, что стабильность поставок ключевых расходных материалов изначально вызывает сомнения, весьма сомнительна.

Что делать предприятиям, которые используют одноразовые решения на стальных рамах? Можно ли сейчас перестроить технологический процесс?

Перестроить процесс можно. Это, безусловно, повлечет определенные затраты. Для таких случаев нами разработана концепция, по которой мы убираем одноразовую часть и адаптируем существующее решение под нержавеющее оборудование. Концепция предусматривает сохранение технологических режимов заказчика. Таким образом технологические контроллеры, а также все параметры и настройки, которыми привыкли пользоваться заказчики, остаются прежними. Фактически мы меняем культуральный сосуд и добавляем опцию, которая связана с мойкой и стерилизацией на месте. На многих предприятиях, где используются одноразовые решения, все равно есть пар, вода и все необходимые реагенты. Наши решения предполагают подключение к уже существующим магистралям. Предлагаемая концепция не требует перестройки общих коммуникаций, перепланировки цеха и прочих серьезных изменений. Замена одноразовых систем на стальные – в действительности достаточно бюджетное решение.

Изначально при планировании производства и подборе оборудования, заказчик находится в парадигме того, что «железное» решение дороже, чем «одноразовое». В действительности, это глубокое заблуждение. Мы сравнили по стоимости «одноразовое» решение немецкого производителя и наше решение – полный аналог первого, только в «нержа-

вующем» исполнении. Расчет показал, что даже первоначальная стоимость оборудования из нержавеющей стали (CAPEX) оказалась ниже. А ведь одноразовая система за 2–3 года удваивается в затратах. Миф о выгоде одноразового оборудования во многом создан и успешно культивируется маркетинговой стратегией поставщиков одноразовых решений.

Поможет ли замена производителя одноразовых мешков преодолеть их дефицит?

Все пластиковые компоненты характеризуются тем или иным уровнем диссоциации или выщелачивания определенных веществ, которые выходят в среду. Невозможно мешок одного производителя просто взять и заменить на другой, т. к. предварительно надо проводить эксперименты на реагирование компонентов среды с новым мешком.

Мы уже наблюдали опыт замены мешков одного производителя на другого производителя у некоторых коллег. Он не показал своего успеха и, к сожалению, культивирование не пошло.

Нержавеющая сталь химически нейтральна по умолчанию и лишена таких недостатков. По этой причине подавляющее большинство вакцин в мире производится на нержавеющих решениях.

Многие пользователи одноразовых реакторов в условиях западных санкций склоняются к решению о закупках в Азии. Но тут, естественно, нужно ответить на вопросы – из какого материала будут сделаны новые реакторы? Как они будут сделаны и склеены? Какие компоненты для этого использовались и насколько безопасным будет финальный продукт?

Возвращаясь к обсуждению выбора наиболее подходящего решения, выбирать надо также, исходя из рыночного применения. Если нам необходимо произвести 100 000 доз моноклонального антитела при стоимости курса лечения в 50 тыс. долларов или евро, то в этом случае стоимость мешка, безусловно, будет незначительной. Если говорить о вакцинах массового производства, при котором доза должна стоить 1–2–3 доллара или 50–150 рублей, то в таком случае стоимость мешка может убить всю «экономику» на корню.

В результате поставок оборудования в Китай и общения с китайскими коллегами мы узнали, что китайские производственники пришли к решению отказаться от пластикового оборудования при производстве стратегически важных продуктов. Такая стратегия китайских коллег обусловлена нежелательными привязками, а также экономическими и политическими рисками. В Китае сейчас реализуется программа по многократному повышению доступности препаратов на основе моноклональных антител. Для достижения желаемых результатов при таком уровне производства мешки не рассматриваются вообще. В расчеты закладываются биореакторы объемом 15–20–25 кубометров и это, в любом случае, нержавеющее оборудование.

Оборудование из нержавеющей стали целиком производится в России или есть импортные комплектующие? Каковы риски непоставок комплектующих?

В сегодняшней ситуации ГК «БИОТЕХНО» как производитель тоже находится в зоне риска, закупая большими объемами комплектующие за рубежом.



Система перфузионной фильтрации БИОТЕХНО

Разница же между нашим оборудованием и одноразовым заключается в том, что одноразовое поставляется целиком как единица оборудования. В этом случае распространена ситуация, что оборудование заказано, оплачено, но не отгружено заказчику. Очевидно, что это риск 100 %. В случае со стальным оборудованием возможны альтернативы. Если одни комплектующие становятся недоступны, мы находим им замену, переключаясь на другие возможные решения, которые мы можем привезти и интегрировать. Это может осложняться логистикой, что влияет на конечную стоимость. Возможны дополнительные инженерные проработки. Но при этом отсутствует риск того, что проект не будет реализован вовсе. Да, эти дополнительные мероприятия могут задержать его реализацию на 5–10 % и изменить стоимостные параметры, но не обязательно в большую сторону.

При сегодняшней высокой степени локализации производств клапанных конструкций и микроэлектроники у производителей оборудования, в особенности у конструкторов, выработалась привычка использовать одну клапанную сборку, заменяющую сразу 5–6 клапанов. Это удобно. Сейчас такая клапанная сборка может быть недоступной из-за санкций. В этом случае мы можем сгенерировать и применить новое решение. В нержавеющей оборудовании нет незаменимых компонентов. В сравнении с одноразовым оборудованием, это выглядит так: у вас есть держатель, но нет мешка, – вы не можете его заменить другим пластиковым решением, т. к. это влечет необходимость ревалидации процесса, что занимает немало времени. При заказе нержавеющей оборудования, в случае возникновения дефицита компонентов, мы без больших потерь меняем одного производителя на другого.

Как вы оцениваете конкурентоспособность ГК «БИОТЕХНО»?

Мы уверены в своей конкурентоспособности. Быть уверенными нам позволяет множество успешных проектов, реализованных в Европе, в Китае, в Таиланде и не только, где приходилось конкурировать не с местными производителями, а с мировыми лидерами отрасли.

Важный момент, ограничивающий любую компанию, которая занимается разработками современных

отечественных решений, – это отсутствие у инженеров возможности общения с конечным пользователем. Если конечный пользователь закрыт для общения с инженером, откуда инженеру брать знания о том, что же надо конечному пользователю? Еще 10 лет назад техническое задание от заказчика звучало приблизительно так: «хочу ферментер на 30, 100 или 1000 литров». Благодаря работе в международных проектах, мы обрели бесценный опыт. ТЗ наших зарубежных заказчиков занимало 100–150 страниц, на которых были детально описаны все требования к оборудованию. Многие российские компании уже пришли к составлению достаточно подробного и понятного для инженеров ТЗ. Тем не менее, закрытость пользователей от потенциальных поставщиков без преувеличения можно назвать критической ситуацией. Инженеры не могут знать нужд и потребностей конечного пользователя, если они не будут озвучены пользователем. Нам известно, что эта проблема сейчас есть во многих отраслях, где необходимо производить замену решений. Участие в международных проектах позволило нам «перепрыгнуть этот забор», благодаря чему мы имеем высокий уровень компетенций.

Что вы хотите пожелать сегодняшним представителям биотехнологической и смежных отраслей?

В нынешней ситуации можно пожелать терпения и удачи. Не стоит переживать. Вместе, как отрасль, мы найдем решение для всех возникших вопросов. Сегодня у нас в стране нет развернутых структур, готовых решать сходу все задачи. Но мы знаем свои точки роста, работая над которыми, сможем создавать структуры, способные закрывать все проблемные вопросы.

О компании

Компания БИОТЕХНО осуществляет проектирование и производство оборудования для биотехнологических, фармацевтических, химических и пищевых производств, для любых стерильных и гигиенических применений, в том числе для чистых помещений.

Ассортимент включает отдельные единицы оборудования, производственные линии, а также полное оснащение производственных процессов микробной ферментации и культур клеток, включая CIP, фильтрационное, сепарационное оборудование, сушилки, периферийные и вспомогательные устройства, запчасти и сервис.

За более чем 15 лет ГК «БИОТЕХНО» стала современной сервисной и производственной компанией с командой компетентных высоко мотивированных профессионалов и большим опытом поставок по России и СНГ. Мы реализовали более 150 проектов по всей России и в странах СНГ, при этом поставили более 700 единиц оборудования.

Мы понимаем рынок биотехнологий и поставляем качественное и современное оборудование для производств и научно-исследовательских институтов.



BIO Group
Techno
engineering & consulting

КОМПЛЕКСНЫЕ ПОСТАВКИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

ФЕРМЕНТЕРЫ

БИОРЕАКТОРЫ

СЕПАРАЦИЯ

ФИЛЬТРАЦИЯ

СУШИЛКИ

117587, г. Москва, ул. Днепропетровская, д. 2
moscow@biotechno.ru
www.biotechno.ru

8(800) 222-88-10
+7 (495) 925-3453
+7 (495) 995-0565