

ФЕРМЕНТЕРЫ. СОВРЕМЕННАЯ ПРАКТИКА ВЫБОРА ОБОРУДОВАНИЯ

Попов А.Ю., ООО «Эй Пи Интернэйшнл»

Процесс ферментации является важнейшим элементом биотехнологического и биофармацевтического производств. На этой технологической стадии происходит биосинтез целевого продукта и, следовательно, во многом определяется производительность всей производственной линии. По этой причине правильный выбор ферментационного оборудования при создании новых и реконструкции существующих производств имеет первостепенное значение. Практика показывает, что ошибки здесь слишком дороги стоят и всегда отрицательно сказываются на продуктивности и эффективности производства. Напротив, правильный выбор как основного, так и вспомогательного оборудования позволяет так организовать ферментационный процесс, что его производительность может в несколько раз превысить стандартный уровень. Известны случаи, когда технологическая линия с производственным 100 литровым ферментером имела такую же производительность по конечному продукту, что и линия с ферментером объемом 500 л, но другой фирмы-поставщика. Естественно, что пятикратная разница в рабочем объеме ферментеров отражалась и на стоимости оборудования, и на размере (включая высоту) производственных помещений, и на затратах, связанных с использованием сырья, технологических сред и энергии.

Настоящая статья ставит своей целью познакомить специалистов с современным подходом к выбору и заказу фер-

ментационного оборудования, способствующим успешной его эксплуатации. Этот подход взят из практики мирового лидера по производству ферментеров – немецкой фирмы Sartorius BBI Systems GmbH (SBBIS). Более 5000 ферментеров, произведенных этой компанией, успешно работают по всему миру. Она поставляет широкий спектр продукции, начиная от простых лабораторных ферментеров, и, кончая крупномасштабными биотехнологическими производствами, сданными под ключ. В числе ее заказчиков университеты и исследовательские лаборатории, производители вакцин и ведущие мировые биофармацевтические гиганты, такие как Amgen (США), Roche Pansberg (Германия), Nova Nordisk (Дания). Работа со столь разными заказчиками дала фирме неоценимый опыт, которым она щедро делится со своими представителями в разных странах мира, в том числе и в России.

С чего начинать выбор и размещение заказа на оборудование?

Наиболее распространенная ошибка при выборе ферментационного оборудования заключается в том, что специалисты начинают с простого сбора информации о ценах различных фирм-поставщиков. При этом типичным запросом к поставщику является: «Дайте цену на ферментер такого-то объема». Но на такой запрос, как правило, нет однозначного ответа, так как цена ферментера зависит не только от его объема,

но и от его назначения, периферийных устройств и многого другого.

Иногда заказчик упрощает задачу и просит дать цену на стандартный ферментер. Но практика показывает, что далеко не всякий потребитель может удовлетвориться стандартным ферментером. Обычно их доля составляет не более 5% от числа всех продаж. В основном их закупают университеты для обеспечения учебного процесса. Закупки для исследовательских лабораторий, а, тем более, для промышленных производств, как правило, отличаются от стандартного варианта оборудования. Даже если такой заказчик закупает стандартный ферментер, то, после его получения и изучения сопроводительной технической документации он понимает, что фирма – поставщик может предложить ему оборудование с широким набором очень полезных опций. Часто эти опции докупаются вскоре после поставки стандартного ферментера. Однако, это всегда связано с дополнительными затратами как финансовых ресурсов, так и времени. Поэтому заказчику выгоднее сразу получить то, что ему требуется.

Ведущие зарубежные биотехнологические и биофармацевтические компании процессу закупок оборудования уделяют очень серьезное внимание. Они тщательно, иногда многие месяцы, готовят многостраничный документ – аналог нашего технического задания, называемый на Западе URS (User Requirements Specification – Технические требования заказчика). Этот документ содержит подробное описание проекта и технологического процесса, а также всеобъемлющие требования к закупаемому оборудованию. Только после того, как URS утвержден руководством заказчик обращается к фирме-поставщику для получения коммерческого предложения.

На Западе за последние 10-15 лет произошли коренные изменения в содержании URS. Если раньше заказчики старались сохранить в секрете сведения о своем технологическом процессе и давали очень ограниченную информацию фирме-поставщику, то теперь ситуация полностью изменилась. Постоянные заказчики нашли, что компания SBBIS обладает очень сильными инженерными и научными кадрами, способными



Попов Алексей Юрьевич – член редколлегии нашего журнала, постоянный ведущий рубрики анализа рисков и оборудования для биотехнологических производств. Он известный специалист с 30-летним опытом работы в этой области, где занимался прикладными научными разработками, связанными с производством различных биопрепаратов и вакцин (НПО «Биомаш»), выполнял исследования в области промышленного культивирования микроорганизмов и культур клеток растений для производства лекарственных средств и ветеринарных биопрепаратов (НПО «Биотехнология»), а с 1996 г. по 2002 г. работал в европейском научно-производственном отделении американской компании Sterilox Technologies International Inc. (Великобритания), где помимо технологических исследований занимался вопросами применения системы анализа риска в критических контрольных точках HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points) для обеспечения гарантированного качества продукции. Анализ рисков использовался в системе требований международного стандарта ISO 9001-2000 и Правил cGMP.

предложить оборудование, максимально отвечающее их конкретным задачам. Поэтому в последнее время они обращаются с запросом, имея очень подробный URS. Если же этот документ содержит коммерческие или технологические секреты, то заключается договор о конфиденциальности, который всегда выполняется с немецкой педантичностью.

Следует отметить, что важным преимуществом фирмы SBBIS является то, что она предлагает заказчику комплексные технические решения, позволяющие оснастить основные технологические стадии производственного процесса оборудованием от одного поставщика. Сегодня она производит не только ферментационное оборудование, но и установки: ультра- и микрофльтрации с кассетными модулями практически любой производительности, глубинной фильтрации (например, для удаления коллоидов и вирусов), мембранной хроматографии (для тонкой очистки продуктов ферментации в промышленном масштабе). В ее производственную программу также входят установки для мойки (CIP) и разнообразное емкостное оборудование. Фильтрующие элементы для вышеперечисленного оборудования производятся по единым стандартам качества на различных предприятиях группы компаний Sartorius AG. Инженерное проектирование, сборка и наладка комплексных линий осуществляется на одном заводе. Практика показывает, что такие комплексные решения всегда эффективнее, чем доставляющая много головной боли стыковка оборудования разных производителей.

Техническое задание на заказываемое оборудование

Воспользовавшись примером ведущих зарубежных компаний, выбор оборудования следует начинать с разработки максимально подробного технического задания (ТЗ) на ферментер. Оно должно включать в себя, по крайней мере, следующие разделы:

- название проекта
- цель закупки
- назначение закупаемого оборудования
- описание продукта ферментации
- описание технологического процесса, включая стадию подготовки оборудования (мойка и стерилизация CIP/SIP), приготовления питательной среды, ферментации культуры микроорганизмов (клеток) с указанием объема посева материала, продолжительности процесса, переработки продукта ферментации, а также состав и расход технологических добавок, параметры управления процессом, измеряемые параметры, данные о плотности культуры в конце процесса специальные требования к оборудованию, например:

- соответствие требованиям GMP, включая валидируемость
- биобезопасное исполнение с указанием уровня биобезопасности
- технические требования к оборудованию, например:
 - общий объем сосуда
 - рабочий объем сосуда
 - тип мешалки
 - тип уплотнения вала мешалки
 - число оборотов мешалки
 - число и объем сосудов для хранения технологических добавок
 - число насосов дозирования технологических добавок и их номинальную и максимальную производительность
 - способ дозирования технологических добавок (весовой или объемный)
 - перечень параметров процесса, поддерживаемых в заданных пределах
 - перечень измеряемых параметров процесса
 - требования к устройствам для асептического посева
 - требования к устройству для асептического отбора проб
 - требования к системе анализа состава отходящих газов
- требования к вспомогательному оборудованию, например:
 - число и объем сосудов для приготовления питательной среды
 - объем сосуда для сбора продукта ферментации
- требования к оборудованию для переработки продукта ферментации (down stream), например, к установкам ультра- и микрофльтрации
- требования к временной шкале выполнения проекта, например, сроки:
 - на подготовку и согласование коммерческого предложения
 - на согласование и подписание контракта
 - на предварительную оплату и согласование деталей проекта
 - на изготовление ферментера
 - на поставку, монтаж и запуск ферментера
 - на валидацию ферментера (если требуется).

Практика показывает, что если заказчик имеет тщательно проработанное ТЗ, то он сможет получить оборудование, максимально соответствующее его потребностям.

Если при составлении ТЗ у специалистов заказчика возникают вопросы, касающиеся комплектации ферментера, вспомогательного технологического оборудования, его технических характеристик и возможных опций, то следует обращаться с запросом к представителю фирмы SBBIS в России. Многие аспекты закупок, эксплуатации и валидации ферментеров изложены в работах [1-3]. Остается упомянуть о факторе времени или типичных сроках реализации проектов, имеющих следующие значения:

- на подготовку и согласование коммерческого предложения – 1 – 3 месяца
- на согласование и подписание контракта – 1 – 3 месяца
- на предварительную оплату и согласование деталей проекта – 1 – 2 месяца
- на поставку, монтаж и запуск ферментера – 1 – 3 месяца
- на валидацию ферментера (если требуется) – 1 – 2 месяца.

Видно, что минимальный срок от получения первого запроса до монтажа и пуска ферментера составляет 8 – 9 месяцев. Чтобы этого добиться многие вопросы должны решаться очень быстро. Как правило, этого удается достичь в относительно простых проектах. Если речь идет о решении сложных задач, например, при поставке производственной ферментационной линии, то этот срок может возрастать до 18 – 24 месяцев. Фактор времени обязательно следует учитывать при планировании закупок оборудования и сроков ввода его в эксплуатацию.

Подготовка коммерческого предложения

Подготовка коммерческого предложения является важным этапом любого проекта. На этом этапе имеет место активный диалог между поставщиком и заказчиком по содержанию заказа. Инженеры фирмы-поставщика, имеющие большой опыт выполнения проектов для ведущих мировых компаний, могут предложить заказчику наилучшие технические решения.

Диалог происходит через представителя поставщика в стране заказчика. Важно, чтобы он не только мог оперативно и точно осуществлять перевод переписки, но хорошо разбирался как в вопросах заказчика, так и в оборудовании поставщика. В фирме SBBIS создана международная группа специалистов из ее представителей в разных странах, получившая название BSG (Biosystems Specialists Group – Группа специалистов в области биосистем). Ее целью является максимально полное информирование заказчиков о возможностях оборудования и о практических результатах, достигнутых с его помощью. Специалисты группы призваны помогать заказчику как на стадии разработки ТЗ, так и при подготовке коммерческого предложения. От России в состав этой группы входит автор статьи.

Если предприятие не имеет большого опыта в применении закупаемого оборудования, то могут быть организованы стажировки его персонала на ведущих биофармацевтических и биотехнологических фирмах Европы. Во время этих стажировок не только проводится обучение по заранее согласованной программе, но и предоставляется различная техническая документация. По окончании процесса

стажировки обучаемому персоналу вручаются международные сертификаты.

После того, как обсуждены и согласованы все разделы ТЗ, готовится коммерческое предложение с детальным описанием оборудования, его основных элементов и опций. В нем указываются цены на оборудование, программное обеспечение, работы и услуги (монтаж, наладку, пуск, валидацию оборудования, обучение и стажировку персонала). Приводятся условия и сроки поставки, а также другие детали, например, последовательность платежей. Коммерческое предложение сопровождается подробной технической и иллюстративной информацией. Получив и изучив предложение, заказчик и поставщик обсуждают его содержание, и при необходимости вносят изменения. После этого готовится новая его редакция, которая, как правило, является основой для заключения контракта поставки оборудования.

Процесс выполнения заказа на оборудование

В мировой практике заказ на оборудование считается размещенным только после согласования и подписания условий контракта на поставку оборудования и осуществления авансового платежа. С момента получения аванса поставщик присваивает заказу свой номер и начинает его выполнение.

На этом этапе снова продолжается активная работа специалистов фирмы-поставщика и заказчика. Уточняются и согласовываются все технические показатели ферментеров и потребляемых ими технологических сред, а также вспомогательных установок (например, СІР) и оборудования для переработки продуктов ферментации (например, ультра-микрофилтрации). Происходит также обсуждение и согласование всех параметров и конфигурации цифровой системы управления, локальной компьютерной сети, программного обеспечения. Согласуется программа и содержание валидационных работ, включая сроки их проведения, и условия участия в них представителей заказчика. Уточняются и согласуются сроки монтажных и пусконаладочных работ, а также перечень необходимых подготовительных мероприятий.

Такая практика позволяет изготовить оборудование с учетом всех конкретных потребностей заказчика и избежать досадных ошибок. Заказчику она дает возможность своевременно подготовиться к монтажу ферментеров и успешно запустить их в эксплуатацию.

После завершения процесса изготовления оборудования проводятся его заводские испытания. Если в условия контракта входят валидационные испытания, то они проводятся по заранее согласованной программе в рамках FAT

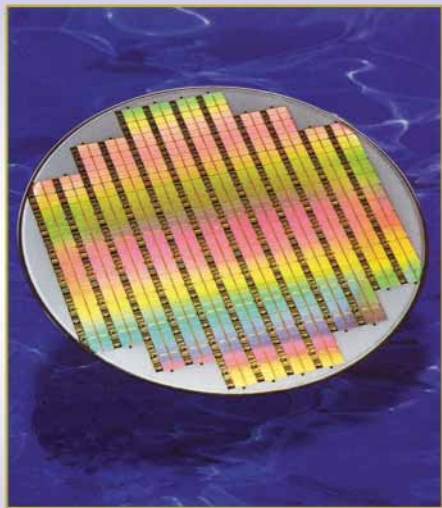
(Factory Acceptance Test – Валидационные испытания на заводе-изготовителе). И те и другие испытания могут проводиться в присутствии персонала заказчика. Читатель, интересующийся вопросами валидации оборудования, может обратиться к работе [3].

Монтаж, наладка, запуск и техническое обслуживание ферментеров

После того, как оборудование привезено в Россию, прошло таможенное оформление и доставлено заказчику начинается его монтаж, наладка и пуск в эксплуатацию. Первым этапом работ является вскрытие контейнера и упаковки. Оно производится совместно российскими представителями фирмы SBBIS и заказчика. При этом проверяется отсутствие внешних повреждений и комплектность поставки в соответствии со спецификацией контракта. Затем силами российской компании «Эй Пи Интернэйшнл» – представителя фирмы SBBIS в России – выполняется монтаж, тестирование и пуск оборудования. Ее специалисты проводят гарантийное и послегарантийное техническое его обслуживание, а по желанию заказчика могут предоставить весь спектр описанных выше услуг, начиная с подготовки ТЗ.

Если в условия контракта входили валидационные испытания у заказчика,

СИСТЕМЫ ВОДОПОДГОТОВКИ ДЛЯ МИКРОЭЛЕКТРОНИКИ ЗАО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР»



- ◆ Разработка, поставка, монтаж и сдача «под ключ» систем водоподготовки для получения ультрачистой воды
- ◆ Обратноосмотические установки и фильтры собственного производства, изготовленные из комплектующих ведущих европейских и американских фирм-производителей
- ◆ Электроионитовые установки для получения деминерализованной воды. Установки для мембранной дегазации воды. Емкости для хранения деминерализованной воды. Установки для ультрафиолетовой обработки воды при 185 нм для понижения общего органического углерода
- ◆ Трубопроводы, фитинги и запорная арматура из фторопласта
- ◆ Впервые в России – технология бесшовной сварки
- ◆ Приборы для контроля качества воды: датчики проводимости, счетчики частиц, анализаторы общего органического углерода

111116, г. Москва, Энергетический проезд, 6
многоканальный тел.: (495) 234-1660, 362-7475, 362-7825
факс (495) 234-1977

E-mail: info@mediana-filter.ru

www.mediana-filter.ru

то они проводятся по заранее согласованной программе в рамках SAT (On Site Acceptance Test Валидационные испытания на предприятии заказчика).

Проведение всего комплекса работ по монтажу, наладке, пуску, валидации и техническому обслуживанию оборудования российскими сервис-инженерами позволяет существенно сократить стоимость работ и провести их без спешки с высоким качеством. Гарантийное и послегарантийное сервисное обслуживание ферментеров позволяет долгие годы поддерживать их высокое техническое состояние.

Пример из практики

В этой статье уместно привести пример из практики фирмы SBBIS, иллюстрирующий то, как ее подход по максимальному удовлетворению потребностей заказчика позволяет последнему добиться впечатляющих результатов. Речь идет о пилотной ферментационной установке, получившей название Biostat C – XFLOW, в которой реализована промышленная технология получения белка, имеющего фармацевтическое применение. Продуктом рекомбинантного белка является культура дрожжей *Pichia pastoris*, которая секретирует его в питательную среду при определенном физиологическом состоянии. Эта разработка была выполнена учеными биотехнологами одного из немецких исследовательских центров совместно со специалистами фирмы SBBIS [4].

Для получения высокопродуктивной, плотной культуры дрожжей был разработан аппаратный комплекс, реализующий автоматизированный ферментационный процесс с добавлением субстрата (fed-batch) и с использованием новейших достижений аналитических методов. Основу комплекса составляет ферментер Biostat C 30 DCU с рабочим объемом 30 л. Он оснащен системами автоматической мойки и стерилизации CIP/SIP, системой измерения состава отходящего воздуха, системами автоматического весового дозирования технологических добавок и субстрата. Сам сосуд ферментера установлен на весовых тензодатчиках, а все емкости для дозируемых добавок – на промышленных весах фирмы Sartorius. Секретируемый в среду белок отводится из культуры с помощью микрофильтрационной установки, подключенной к ферментеру и собирается в отдельной емкости для сбора продукта (harvest tank), также установленной на весах. К этой емкости подключена ультрафильтрационная установка, с помощью которой осуществляется концентрирование целевого белкового продукта. Физиологическое состояние культуры дрожжей контролируется с помощью системы измерения состава газовой смеси в отходящем

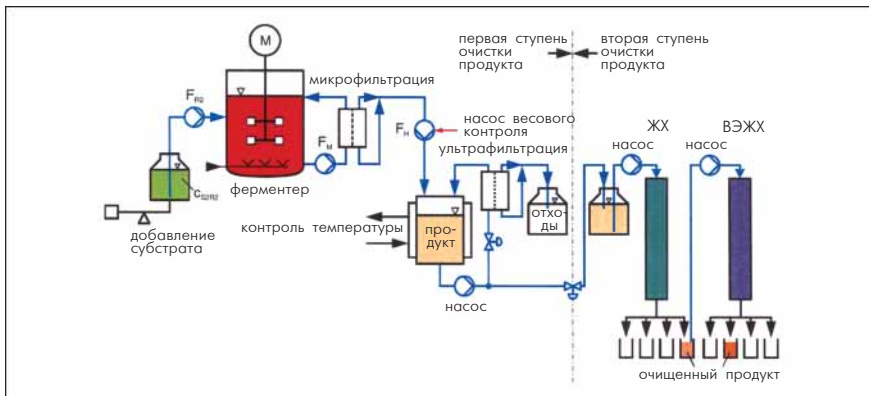


Рис. 1. Аппаратно-технологическая схема установки Biostat C – XFLOW

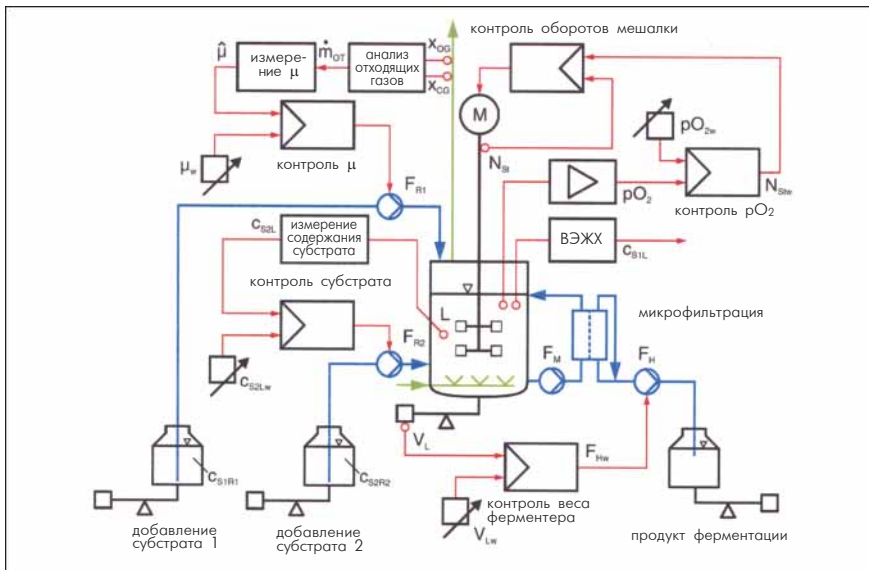


Рис. 2. Функциональная схема системы управления установки Biostat C – XFLOW

воздухе. Управление процессами ферментации, микро- и ультрафильтрации, а также весового дозирования и аналитическими системами осуществляется с помощью цифровой системы управления, связанной с локальной компьютерной сетью. Для автоматического управления технологическим процессом и сбора данных используется валидируемое программное обеспечение MFCS/win, применяемое на большинстве современных ферментеров производства фирмы SBBIS. Аппаратно-технологическая схема установки и функциональная схема системы управления процессом представлены на рис.1 и 2.

В результате реализации этого проекта группе немецких специалистов удалось создать современный, высокопродуктивный производственный процесс биофармацевтической субстанции. Его продолжительность в 4 раза ниже, а выход готового продукта с единицы объема ферментера в 5 раз выше, чем при использовании традиционных технологических и аппаратных решений. Т.е. производительность одного такого 30 литрового ферментера соответствует производительности четырех 150 литровых или одного 600 литрового.

Приведенный пример еще раз подтверждает то, что рабочий объем ферментера является недостаточным критерием для определения его производительности и цены.

В заключение следует отметить, что практика компании SBBIS и ее российского представителя ООО «Эй Пи Интернэйшл» всегда направлена на максимальное удовлетворение потребностей заказчика.

Литература

1. Попов А.Ю. Ферментеры – анализ и управление рисками. «Чистые помещения и технологические среды», ч 3, 2005.
2. Попов А.Ю. Ферментеры – управление рисками при закупке. «Чистые помещения и технологические среды», ч 4, 2005.
3. Попов А.Ю. Валидация и квалификация технологического оборудования. «Чистые помещения и технологические среды», ч 2, 2006.
4. C. Schmelig, B-U Wilhelm, A. Ellert, T. Peuker, R.Luttman Online Monitoring and Automation of Integrated Process with *Pichia pastoris*, BioProcess International, September, 2005.

За дополнительной информацией обращаться к Попову А. Ю.
e-mail: alex.popov2004@mail.ru,
тел. (495) 434-7755,
моб. 8 (985) 774-9246
www. biofermenters.ru