

ФЕРМЕНТЕРЫ. УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ПРИ ЗАКУПКЕ

Попов А.Ю., ООО «Эй Пи Интернэйшнл»

Ферментационное оборудование относится к ключевым средствам производства в биотехнологической промышленности. Поскольку именно в них протекает биосинтез целевых продуктов, то их качество и надежность определяют продуктивность всего технологического процесса. Поэтому выбору ферментеров и выбору фирм-изготовителей следует уделять особое внимание. Ранее автором были рассмотрены риски, встречающиеся при эксплуатации ферментеров [1]. Настоящая статья посвящена рискам, с которыми сталкивается предприятие при закупке нового оборудования.

Факторы риска

При закупке такого сложного технологического оборудования, как ферментеры, предприятие сталкивается с различными факторами риска. Их можно разделить на две группы:

- факторы, связанные с выбором фирм-изготовителей ферментеров
- факторы, связанные с оценкой производительности ферментеров

Разберем состав этих групп более подробно.

Факторы, влияющие на выбор фирм-изготовителей:

- положение фирмы на мировом рынке и международный престиж
- уровень качества оборудования и соответствие его требованиям GMP
- совместимость технических стандартов страны фирмы-изготовителя с российскими стандартами
- удаленность от места расположения заказчика
- язык технической документации
- наличие службы сервиса в России

Факторы, влияющие на производительность ферментеров:

- рабочий объем ферментера
- эффективность процесса ферментации
- обеспечение стерильности процесса
- время простоя на подготовку ферментера
- время простоя на обслуживание и ремонт

Рассмотрим эти факторы, начав с фирм-изготовителей.

Положение на мировом рынке и международный престиж

На мировом рынке оборудования присутствуют и лидеры и аутсайдеры. Первые стараются развивать свой успех за счет более высокого качества. Вторым остается надеяться только на более низкую цену. Ориентируясь при

выборе поставщика только на более низкую цену, предприятие сильно рискует выбросить деньги на ветер. Чтобы минимизировать риски покупать оборудование предпочтительно у мировых лидеров. Оно лучше, чем у конкурентов, поэтому оно быстрее завоевывает рынок. Такие фирмы не зря имеют высокий международный престиж. Именно у них покупают оборудование ведущие мировые фармацевтические компании, при этом, не только снижая до минимума риск ошибки, но и повышая собственный престиж. Факты приобретения такого оборудования не остаются без внимания инвесторов, инспекторов GMP, партнеров и конкурентов.

Уровень качества оборудования и соответствие его требованиям GMP

Уровень качества оборудования непосредственно влияет на эффективность его эксплуатации. Учитывая ключевое место ферментеров в технологической цепочке, их качество определяет эффективность всего производственного процесса. Если качество низкое, то резко возрастают простои оборудования в связи с ремонтом, последующей наладкой, ревалидацией, очисткой и стерилизацией. В сложных случаях, например, при выходе из строя важных узлов и деталей ферментера, которые требуется закупать у поставщика, их ожидание может затянуться на месяцы.

Соответствие требованиям GMP, как важного показателя качества, исключительно важно. Причем, оно должно быть не по отдельным элементам, а концептуальным. Это должно быть и соответствие требованиям GMP всех материалов, контактирующих с продуктом, и применение автоматической мойки и стерилизации на месте (CIP/SIP), и валидируемость (IQ/OQ), и документирование процесса ферментации, и многое другое.

Совместимость технических стандартов страны фирмы-изготовителя с российскими стандартами

В некоторых странах, например, в США, Великобритании, Японии и Южной Корее используются другие технические стандарты, чем принятые в России. В ряде случаев, например, применительно к напряжению и частоте переменного электрического тока, трубным резьбам и др., они могут быть несовместимы с используемыми в России. Если не учитывать этот фактор, то возникает множество проблем при монтаже и эксплуатации ферментеров. Российские технические стандарты наиболее близки к стандартам, принятым в Германии.

Удаленность изготовителя ферментеров от места расположения заказчика

Удаленность фирмы-изготовителя ферментеров существенно влияет на стоимость и время транспортировки ферментеров с завода-изготовителя, а также на стоимость и время поставки запасных частей.

Язык технической документации

Язык технической документации влияет на эффективность освоения ферментеров персоналом заказчика. В идеале он должен быть русским. При этом, из-за сложной специальной терминологии, желательно, чтобы в подготовке русского перевода принимали участие российские специалисты-биотехнологи. Если документация выполнена на иностранном языке, да еще не на языке страны фирмы-изготовителя (характерно для документации из Японии и Южной Кореи), то ее перевод на русский язык отнимает много времени и может содержать ошибки, мешающие эффективной эксплуатации ферментера.



Рис.1 Ферментер фирмы Sartorius BBI Systems GmbH с автоматической мойкой и стерилизацией CIP/SIP

Наличие сервисной службы в России

Наличие такой службы у фирмы-изготовителя гарантирует бесперебойную работу ферментеров в течение всего срока эксплуатации. Сервис-инженеры, прошедшие обучение на фирме-изготовителе оборудования и специализирующиеся в техническом обслуживании и ремонте ферментеров, выполнят необходимые работы быстро и квалифицированно. Важно, что эти специалисты говорят на русском языке и всегда рядом. Они, как правило, всю техническую документацию имеют также на русском языке. Более того, сервис выполняется российским предприятием, которое принимает оплату своих услуг в рублях и несет ответственность в соответствии с Российским законодательством.

Если такой службы у фирмы-изготовителя в России нет, то проблемы, связанные с ремонтом и техническим обслуживанием ферментеров полностью ложатся на инженерную службу фармацевтического предприятия. В сложных случаях вызов иностранных специалистов всегда связан со значительными потерями времени и денежных средств.

На выбор поставщика влияют и технические характеристики производимых им ферментеров, их конструктивные и эксплуатационные характеристики.

Рассмотрим более подробно факторы риска, связанные с правильным выбором типа-размера и комплектации оборудования

Рабочий объем ферментера

Рабочий объем ферментера определяется объемом загружаемой в него питательной среды и, как следствие, объемом продукта ферментации. От него зависит производительность ферментера, поэтому он учитывается в качестве основного параметра при подборе оборудования. С ростом рабочего объема возрастает цена ферментера, хотя и не в прямой пропорции. Рабочий объем обычно составляет 2/3 от общего объема ферментера. Поэтому, получая коммерческое предложение и цены от

поставщиков оборудования, следует обращать внимание на то, рабочий или общий объем ферментера указан в предложении.

Промышленные ферментеры, как правило, работают в технологической цепочке с посевными ферментационными аппаратами. В последних готовится посевная культура для производственной ферментации. Обычно соотношение рабочих объемов посевного и промышленного ферментера составляет 1:10.

Следует помнить, что производительность ферментера зависит от множества факторов, а не только от рабочего объема. Другими словами, совершенно не очевидно, что одинаковые по объему ферментеры двух разных поставщиков, будут иметь одинаковую производительность. Скорее наоборот, более качественный и несколько более дорогой ферментер, будет значительно более производительным, чем менее качественный и дешевый. Это достигается за счет многих причин, в том числе и за счет более эффективного проведения процесса ферментации.

Эффективность процесса ферментации

Эффективность процесса ферментации определяется выходом продукта с 1 литра рабочего объема ферментера. Она зависит от многих факторов, в том числе от конструкции ферментера и системы управления. Желательно, чтобы оборудование изготавливалось и поставлялось с учетом особенностей технологического процесса заказчика. В ферментере должны создаваться наиболее благоприятные условия для культуры микроорганизмов, способствующие получению максимального выхода продукта ферментации. Эти условия определяются процессами тепло- и массообмена, точным дозированием необходимых технологических добавок, чувствительностью измерительных датчиков и возможностями системы управления.

Однако никакая система управления не поможет, если конструкция ферментера не может обеспечить асептику процесса культивирования.

Обеспечение стерильности процесса ферментации

Для получения высокой эффективности процесса ферментации важное значение имеет обеспечение стерильности. При заражении промышленной культуры посторонней микрофлорой выход продукта ферментации равен нулю, а экономические потери максимальные. Поэтому гарантированному обеспечению стерильности следует уделять особое внимание. Стерильность в современных ферментерах обеспечивается целым комплексом технических средств. Среди них:

- автоматическая мойка ферментера на месте (CIP – Cleaning in Place) с использованием шаровой головки CIP
- автоматическая стерилизация питательной среды в ферментере в месте с элементами обвязки (SIP – Sterilizing in Place)
- двойное механическое уплотнение вала мешалки, стерилизуемое паром
- стерилизуемые паром независимо от ферментера(SIP) устройства для посева и отбора проб, а также вентиль нижнего спуска
- системы проверки целостности воздушных фильтров
- термомембранные клапаны отвода парового конденсата из ферментера

Лидеры рынка ферментеров применяют высококачественную обвязку, обеспечивающую стерильность процесса. Примером такой обвязки являются краны и клапаны с диафрагмой, выполненной из нержавеющей стали AISI 316L. Они выдерживают сотни стерилизаций и безупречно служат многие годы без какого-либо технического обслуживания. Такая обвязка, а также автоматическая мойка и стерилизация CIP/SIP способствуют снижению до минимума времени простоя ферментера. В результате повышается коэффициент использования оборудования, а значит – производительность и эффективность предприятия.

Время простоя на подготовку ферментера

Затраты времени на подготовку ферментера во многом определяют его производительность. Чем больше времени тратится на подготовку ферментеров, тем меньше производственных ферментаций протекает за календарный период времени. Зачастую, коэффициент использования этого дорогостоящего оборудования определяется не столько продолжительностью процесса ферментации, сколько временем его простоя. Учет этого фактора чрезвычайно важен для правильного расчета производительности участка ферментации и, следовательно, размера рабочего объема закупаемых ферментеров.

Затраты времени на подготовку ферментера определяются продолжительностью следующих операций:

- мойка ферментера
- его стерилизация
- охлаждение после стерилизации
- калибровка измерительных датчиков
- контроль целостности мембранных фильтров
- валидация и ревалидация

Рассмотрим современные средства для сокращения времени простоя ферментеров при их подготовке.

Мойка ферментера

Традиционная технология мойки ферментеров включает в себя много-

кратное заполнение всего объема ферментера водой и моющими растворами. При этом каждое заполнение сопровождается нагревом воды или моющего раствора до температуры близкой к температуре кипения и выдержкой при этой температуре в течение нескольких часов. Этот процесс сопровождается непрерывным перемешиванием воды и моющих растворов мешалкой ферментера. Все промывные воды и моющие растворы сливаются в канализацию. Обычно такая мойка длится всю рабочую смену и сопровождается значительным расходом энергии, химических веществ и воды.

Современная технология мойки, получившая название CIP (Cleaning in Place – мойка на месте), в корне отличается от традиционной. Она решает две задачи:

- обеспечение гарантированного качества мойки
- снижение затрат времени и средств на процесс мойки

Мойка ферментеров по технологии CIP выполняется с помощью передвижных или стационарных установок. При этом ферментеры оснащаются специальной моющей шаровой головкой CIP, устанавливаемой на крышке аппарата. Установка CIP представляет собой насосную станцию, подключаемую гибкими шлангами к ферментеру, к линии воды и к канализации. После включения оператором она в автоматическом режиме готовит моющие растворы и подает их под давлением на шаровую головку CIP. Головка CIP, вращаясь с высокой скоростью, моет множеством струй всю внутреннюю поверхность ферментера. За счет мощного механического воздействия струй процесс мойки очень эффективен, ведется считанные минуты и без нагрева раствора. При этом моющий раствор непрерывно циркулирует по замкнутому контуру между ферментом и установкой CIP.

По окончании мойки производится ополаскивание ферментера чистой водой. При этом непрерывно контролируется ее электропроводность. Как только этот показатель достигает заданного минимального значения, установка автоматически выключается. Процесс мойки документируется протоколом CIP.

Преимущества мойки CIP состоят в контролируемом качестве мойки и в многократном снижении времени и затрат на мойку ферментеров. В результате существенно повышается коэффициент использования ферментеров и, следовательно, производительность участка ферментации.

Следует помнить, что применение мойки CIP является неотъемлемым требованием правил GMP при производстве медицинских биологических препаратов в США, в Европе и в России [2 – 4].

Стерилизация ферментера

Снижение затрат времени на стерилизацию достигается за счет снижения числа стерилизаций и за счет автоматизации процесса. Принятая в России практика стерилизации ферментера включает в себя, как правило, две стерилизации. Первая – стерилизация аппарата с водой в очень жестком режиме (обычно при температуре 135°C в течение 2 часов). Вторая – стерилизация питательной среды в аппарате. Она проводится в более мягком режиме для сохранения ростовых свойств питательной среды (обычно при температуре 115 – 121°C в течение 30 минут).

Современные зарубежные ферментеры стерилизуются однократно вместе со стерилизацией питательной среды (обычно при температуре 121°C в течение 15 – 30 минут). При этом надежность стерилизации достигается за счет лучшего конструктивного исполнения критических узлов ферментера, качества их изготовления и автоматизации процесса. Последняя позволяет исключить влияние

человеческого фактора и проводить стерилизацию в оптимальном режиме. В этом случае достигается значительное снижение затрат времени и энергии на подготовку ферментера.

Охлаждение ферментера после стерилизации

Охлаждение ферментера после стерилизации необходимо выполнять перед внесением посевного материала. Его проводят подачей охлаждающей воды в рубашку ферментера. Для промышленных ферментеров большого объема этот процесс может сильно затягиваться во времени.

Лидеры рынка его ускоряют за счет использования в конструкции ферментеров дополнительных теплообменников с развитой поверхностью. Экономия времени в этом случае может составлять несколько часов. За год получается внушительная сумма.

Калибровка измерительных датчиков

Она проводится после каждой стерилизации. Процесс калибровки существенно ускоряется при наличии современных средств интерактивного общения оператора с системой управления ферментера и специального программного обеспечения (например, SCADA MFCS/win).

Контроль целостности мембранных фильтров

Этот контроль проводится регулярно после стерилизации фильтров. Он регламентирован правилами GMP и необходим для проверки отсутствия повреждения мембранных фильтров в процессе стерилизации. Экономия времени здесь достигается за счет применения автоматических приборов для контроля целостности фильтров, которые не только проводят это быстро и безошибочно, но и документируют результаты проверки.

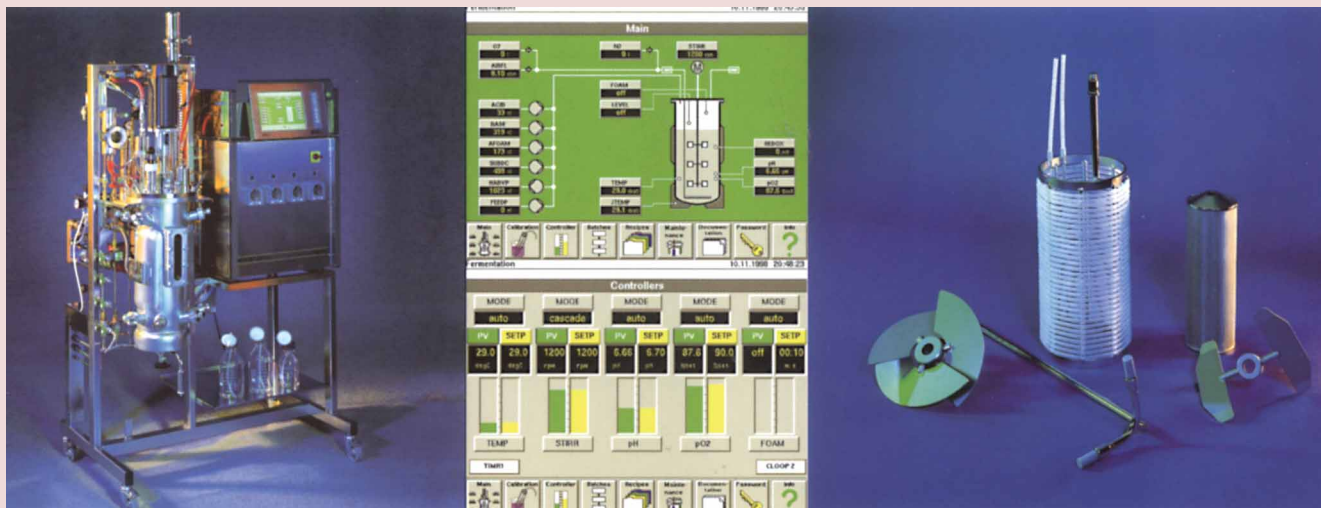


Рис.2 Установка автоматической мойки CIP

Валидация и ревалидация

Валидация и ревалидация ферментеров является неотъемлемым требованием GMP. Этот процесс длительный и сложный. Он многократно упрощается при наличии полной валидационной документации фирмы-изготовителя. Еще лучше, если удастся обучить персонал заказчика всем валидационным процедурам при выполнении их специалистами фирмы-изготовителя. Стоимость валидационных услуг поставщика, как правило, значительная, но она всегда быстро окупает себя.

Время простоя ферментеров на ремонт и техническое обслуживание

Затраты времени, связанные с ремонтом и техническим обслуживанием ферментеров могут достигать значительной величины и, в ряде случаев, приводить к сбоям в работе предприятия-заказчика. Эти затраты определяются как качеством и надежностью ферментеров, так и конструктивными особенностями их основных узлов. Традиционно проблемы связаны с долговечностью уплотнений в стерилизуемой паром арматуре, уплотнений вала мешалки и измерительных датчиков.

Нередко можно встретить арматуру, в которой используются уплотнения из силиконовой или другой резины. Их следует регулярно заменять уже после 25 стерилизаций. Это приводит к практически постоянному техническому обслуживанию ферментеров, отнимающему много времени и средств.

В биофармацевтическом производстве требуется проводить валидацию (квалификацию) после ремонта критических элементов оборудования, к которым относится запорная арматура. Следует помнить, что любой ремонт контактирующих с продуктом деталей должен начинаться и заканчиваться мойкой и стерилизацией всего ферментера. Поэтому всегда более выгодно приобрести ферментеры пусть с более дорогой, но не требующей постоянного ремонта арматурой.

Существенно лучше арматура, выполненная с сальфанами или диафрагмами из нержавеющей стали. Межремонтный ресурс такой арматуры составляет годы. Она дорога, но окупает себя очень быстро.

Если фирма-изготовитель имеет в России собственный сервисный центр, проводящий гарантийное и послегарантийное техническое обслуживание, то простой ферментеров, связанные с их ремонтом, могут быть сведены к минимуму.

Примеры успешных решений управления рисками при закупке ферментеров

Обратимся к опыту наиболее известных биофармацевтических компаний

мира. Он очень полезен, т.к. в них процесс выбора поставщика основного технологического оборудования поставлен на очень серьезную научную основу, тщательно просчитывается и полностью исключает элемент ошибки.

В качестве примера таких компаний можно привести фирмы Roshe Biologics (Германия) и Novo Nordisk (Дания). Обе фирмы являются лидерами биофармацевтического рынка, на которые равняются компании многих стран. Названные фирмы постоянно расширяют собственное биофармацевтическое производство, для которого закупают различное оборудование, в том числе и ферментеры. В последние годы ими реализованы крупные проекты, ставшие известными мировому биотехнологическому сообществу. Для этих проектов закупались ферментеры и вспомогательное оборудование у одного поставщика – западногерманской фирмы Sartorius BBI Systems GmbH. Суммарная стоимость оборудования в каждом случае значительно превышала 10 млн. долларов США. Поставки носили комплексный характер и включали в себя посевные и промышленные ферментеры, системы фильтрации и дозирования технологических сред, вспомогательное оборудование (технологические емкости, установки мойки CIP, приборы контроля целостности фильтров и др.). Все оборудование было поставлено полностью соответствующим требованиям GMP и валидировано поставщиком (в объеме (IQ/OQ)).

Тщательное изучение и использование опыта ведущих мировых компаний в настоящее время стало важным элементом современного менеджмента и маркетинга. За рубежом его называют «benchmarking». Этот метод активно используется для управления рисками при закупке оборудования биофармацевтическими фирмами Китая, Индии, Малайзии, Южной Кореи и других стран. Характерно, что в последние годы они также стали постоянными клиентами уже упоминавшейся немецкой фирмы.

Эта немецкая фирма очень успешно работает и на североамериканском континенте. На его долю приходится около 50% объема ее продаж. Для обслуживания быстро растущего американского рынка фирма Sartorius BBI Systems GmbH в 2002 г. построила в штате Пенсильвания крупнейший в мире завод по производству ферментеров. Оборудование этой фирмы имеет очень высокую репутацию в США и в Канаде, в том числе и среди инспектората FDA, проверяющего соответствие предприятий требованиям cGMP.

Возникает справедливый вопрос – почему лидеры биофармацевтического рынка отдают предпочтение оборудованию, производимому Sartorius BBI Systems? Причин тому несколько:

- ферментеры этой фирмы имеют очень удачную конструкцию, аккумулировавшую инженерный опыт, берущий начало с 1928 г.
- свою продукцию она выпускает под конкретный процесс и под конкретного заказчика
- ее ферментеры и фильтрующие системы отличаются высоким качеством, надежностью и долговечностью
- ее продукция полностью соответствует требованиям GMP, включая автоматическую мойку и стерилизацию (CIP/SIP)
- управление процессом ферментации ведется в оптимальном режиме с помощью цифровой системы управления DCU-3, являющейся своеобразным мировым эталоном эффективности
- фирма предоставляет широчайший спектр услуг, начиная от технического обслуживания ферментеров, их валидации (4 уровня), и, кончая бесплатным обучением персонала заказчика во время проведения заводских квалификационных испытаний оборудования (FAT – Factory Acceptance Test).

Эта компания активно работает и на российском рынке ферментационного и фильтрационного оборудования. Причем делает это очень основательно. Прежде всего, ею была создана сильная сервисная служба, состоящая из опытных российских специалистов, прошедших обучение в Германии. Они выполняют монтаж, наладку, валидацию, запуск оборудования в эксплуатацию, его гарантийное и послегарантийное техническое обслуживание, а также проводят обучение персонала заказчика. На сегодняшний день единственным зарубежным поставщиком ферментеров, имеющим собственную сервисную службу в России, является именно Sartorius BBI Systems.

Подробную информацию о фирме можно получить на сайте www.bbifermenter.ru

Литература

1. Попов А.Ю. Ферментеры – анализ и управление рисками. «Чистые помещения и технологические среды», № 3, 2005.
2. Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, US FDA, September 2004.
3. EC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products /comp. and ed. by Gert Auterhoff – 4 rev. ed –Aulendorf. ECV – Editio-Centor-Verl, 2002.
4. ГОСТ 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», Приложение 2 «Производство медицинских биологических препаратов», раздел «Помещения и оборудование», п.17.

За дополнительной информацией обращаться к Попову Алексею Юрьевичу: тел/факс (095) 426-3127, моб. (095) 774-9246, e-mail: alex.popov2004@mail.ru