

# Разработка и валидация масштабируемого одноразового реактора Sartorius для работы в соответствии со стандартами GMP

На протяжении последних 10 лет одноразовые биореакторы получили широкое распространение для культивирования клеточных культур в процессе разработки и производства биофармацевтических продуктов. Основными преимуществами одноразовых реакторов являются низкая капитальная стоимость, высокая гибкость и уменьшение затрат времени в сочетании со снижением риска перекрестного загрязнения. Однако при разработке полностью функциональных одноразовых реакторов необходимо учитывать особенности валидации одноразовых систем



ния, изготавливаемого из полимерных материалов, является профиль экстрагируемых веществ – какие именно вещества могут выделяться в среду и в каком количестве. При составлении требований учитывают известные в настоящее время данные о влиянии тех или иных компонентов на культивирование клеток и качество конечного продукта. Другим важным параметром является эффективность перемешивания и передачи кислорода.

Также для культивирования клеток большое значение имеют параметры системы, обуславливающие механический стресс, которому подвергаются клетки. Наиболее часто оценивают такие параметры, как скорость вращения мешалки и объем подаваемого газа. Однако при масштабировании системы зависимость состояния культуры клеток от этих параметров является нелинейной и сложно поддается оценке. Поэтому при разработке биореакторов и масштабировании процессов используют иные параметры. Окружная скорость конца лопасти, например, четко коррелирует с интенсивностью механического воздействия на культивируемые клетки, являясь функцией от скорости вращения и диаметра мешалки. Максимально допустимая скорость потока для клеток млекопитающих составляет 2 м/с, окружная скорость, соответствующая максимальным оборотам

мешалки, для биореактора Sartorius BIOSTAT® STR согласно требованиям конструкции, таким образом, не должна превышать 1,8 м/с. Другим важным параметром для биореактора является удельная энергия мешалки на единицу объема. Согласно различным источникам, этот показатель для клеток млекопитающих не должен превышать 100 – 250 Вт/м<sup>3</sup>, в связи с чем для биореактора Sartorius BIOSTAT® STR был выбран диапазон 1–220 Вт/м<sup>3</sup>. Еще один важный параметр – эффективность перемешивания. Эффективное перемешивание позволяет сократить время реакции системы на внесение корректирующих агентов. На основании имеющихся данных в качестве одного из требований к конструкции биореактора Sartorius BIOSTAT® STR был выбран критерий достижения гомогенности менее чем за 30 с при окружной скорости 1,2 м/с. Также важнейшим параметром является скорость переноса кислорода из подаваемой газовой смеси в среду. Числовым выражением этой характеристики является объемный коэффициент массопереноса (KLa), определяемый экспериментально. На основании имеющихся данных в отношении культивирования клеток с высокой плотностью установлено, что минимальное значение данного параметра не должно превышать KLa > 10/ч для всех вариантов конфигурации. Для сравнения, реактор с KLa = 8 использовали при культивировании клеток CHO с плотностью 15<sup>\*</sup>•10<sup>6</sup> клеток/мл.

Следующей является фаза экспериментальной проверки, в течение которой оценивают практическую применимость используемых подходов и материалов. С помощью химических, физических и биологических тестов определяют достижимость целей в соответствии с требованиями к разрабатываемому оборудованию. Прочность материалов и соединений при этом проверяют в модельных

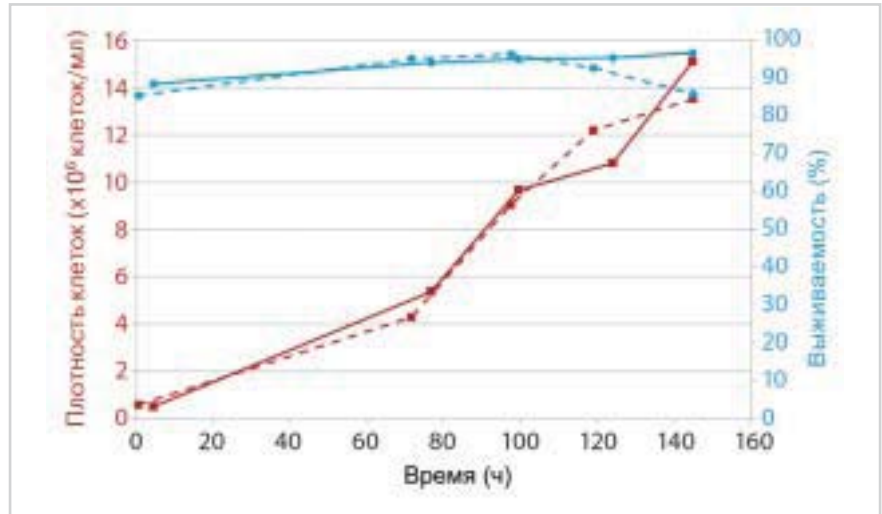
**Р**азработка одноразовых биореакторов включает несколько этапов. На начальном этапе определяют, для решения каких именно задач будет использоваться разрабатываемая система. Затем оценивают технические требования, соблюдение которых является необходимым для выполнения этих задач. На основании требований подбирают материалы и технические решения, которые будут использованы при конструировании реактора. Так, одним из важнейших параметров для любого оборудова-

экспериментах, а состав и профиль экстрагируемых веществ – с помощью прямого химического анализа. Биологическую активность оценивают в экспериментах с реальным культивированием модельных клеточных культур.

Следующим этапом разработки одноразового биореактора является конструирование. Большинство производителей для этого используют готовые компоненты, такие как пленка, мешалки, барботеры, фильтры. В этом случае роль конечного производителя ограничивается сборкой данных компонентов в готовый одноразовый реактор. Альтернативой является использование специально производимых комплектующих, что не только повышает безопасность конечного продукта, но и позволяет использовать специфические технические решения, гарантировать высокое и, главное, стабильное качество конечного продукта.

Так, при разработке одноразового биореактора Sartorius BIOSTAT® STR основными направлениями были: максимальная совместимость с существующими реакторами из нержавеющей стали и максимальное упрощение процедуры масштабирования процесса. Поэтому независимо от размера одноразовые мешки для биореакторов Sartorius представляют собой цилиндрическую камеру с соотношением диаметров 1,8:1 (наиболее распространенная форма традиционных стерилизуемых реакторов для работы с культурами клеток). Используют традиционные мешалки с трехлопастными винтами, а газовую смесь подают через расположенный снизу барботер. Остальные параметры (такие как количество и диаметр отверстий барботера, диаметр и количество мешалок и расположение внутренних компонентов) подбирают таким образом, чтобы обеспечить соответствие показателям, необходимым для выполнения поставленных на начальном этапе задач.

Следующим этапом разработки биореактора является создание регламента технологических процессов производства и контроля качества как многоразовой части реактора, так и одноразовых компонентов. Процесс производства в Sartorius является полностью вали-



дированным, все процедуры, оборудование и операционные параметры описаны документально и контролируются в ходе всего процесса производства. Также осуществляют контроль качества всех исходных компонентов и материалов, при этом периодически проводят аудит производственных процессов компаний-поставщиков.

Одноразовые биореакторы, используемые в основном в биофармацевтической промышленности, должны соответствовать требованиям GMP, которые предполагают валидацию конечного продукта, всех производственных процессов, систем и компонентов. Существует несколько подходов к валидации системы в целом. В случае биореактора Sartorius BIOSTAT® STR был использован комбинированный подход, предусматривающий валидацию как отдельных компонентов, так и системы в целом. Это позволяет без особых усилий изменять конфигурацию системы в определенных пределах без нарушения ее функциональности. Так, для доказательства биологической идентичности процессов, протекающих в одноразовом реакторе и в стандартном реакторе из нержавеющей стали, был поставлен модельный эксперимент, в котором сравнивали динамику роста клеток и выживаемость в одноразовом реакторе Sartorius BIOSTAT® STR с 50-литровым мешком и в биореакторе Sartorius BIOSTAT® D-DCU с сосудом из нержавеющей стали объемом 10 л. При одинаковых настройках систем и начальной по-

севной дозе различия в динамике роста культуры практически отсутствовали (рисунок), а конечная плотность составила более  $26 \cdot 10^6$  клеток/мл. Продуктивность культуры в данном эксперименте превысила 7 г/л IgG. Таким образом, было установлено, что реактор Sartorius BIOSTAT® STR является полноценной заменой реактору из нержавеющей стали.

Компания Sartorius обладает многолетним опытом в разработке и производстве решений для биофармацевтической отрасли. Являясь лидером в производстве одноразовых систем, компания обеспечивает высокое качество всех одноразовых компонентов и гарантирует стабильность снабжения клиентов всеми расходными материалами для одноразовых систем благодаря современной системе управления поставками и децентрализованному производству. Производимые компанией одноразовые биореакторы являются оптимальным решением для культивирования клеток в промышленных и экспериментальных масштабах. ■



**sartorius**

**Контактная информация:**

**ООО «Сарториус ИЦР»**  
 Тел./факс: +7 (812) 327-53-27.  
 Russia@sartorius.com,  
 www.sartorius.ru

