

ДЕКОНТАМИНАЦИЯ В БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Бурно развивающееся биотехнологическое производство фармацевтических продуктов предоставляет много возможностей по внедрению самых современных медицинских препаратов, однако вместе с тем повышает требования к технологии производства, особенно к микробиологической чистоте среды.

Производство биопрепаратов – более требовательный процесс, чем производство низкомолекулярных лекарств, особенно если биопрепарат – белок.

Белковые препараты требуют особых условий производства: если простые протеины можно производить с помощью бактерий, то более сложные, модифицированные и состоящие из нескольких молекул, должны производиться в клетках эукариот.

Оба варианта требуют обращения к маточному и рабочему банку клеток, где содержатся стандартные клеточные линии для биотехнологического производства. Для стандартизации живых клеток важно поддерживать однородность линии, которая может нарушаться из-за заражения микроорганизмами внешней среды или перекрестной контаминации другими культурами клеток из того же банка. Перекрестная контаминация опасна для всех работ с культурами клеток, она замечена даже в группе линий NCI-60, банках ATCC и DSMZ. По статистике от 15-20% экспериментов с клетками проходят с перекрестным заражением. Значительное число случаев контаминации связано с проникновением клеток линии HeLa.

Основные операции с клетками (смена среды, рассев, трансфекция) выполняются в стерильных условиях, чаще всего в ламинарных шкафах. Однако ламинарные шкафы не являются оптимальным решением для деконтаминации парами пероксида водорода (HPV), т.к. в данном процессе требуется герметичность для создания насыщенного пара пероксида водорода и недопущения его утечек.



Генератор паров пероксида водорода Clarus C

Ламинарный шкаф для этих целей должен иметь возможность герметично закрываться или запечатываться лентой и т.д.

В данном случае предпочтительно использование изоляторов, оснащенных генератором паров пероксида водорода (HPV). Это может быть как мобильный генератор, опционально подключаемый к изолятору (например Clarus L-3 или C), так и встроенный модуль Bioquell (IG-1), который можно включать в конструкцию на стадии проектирования изолятора или чистого помещения. Но идеальным вариантом будет специально сконструированный с возможностью деконтаминации HPV изолятор – например, Bioquell QUBE. За счет газообразного состояния HPV лучше дезинфицируют поверхности со сложной структурой, которые невозможно обработать вручную.

На стадии масштабирования биотехнологии происходит последовательное перемещение культуры клеток в более крупные емкости, которое также необходимо делать в асептических условиях, несмотря на наличие современных герметичных переходников.

Промышленная стадия получения продукта – ферментация – проходит уже в специальных биореакторах, установленных в чистых помещениях. Зоной риска в этом случае являются участки оборудования, через которые микробы могут проникнуть в культуральную среду: точки отбора проб, поступления субстрата, отвода отходов, вентиляции, сбора продукта и прочие технологические отверстия. Для поддержания необходимой микробиологической чистоты этих соединений требуется профилактическая деконтаминация производственного помещения и постоянный микробиологический контроль.

Контроля требует и внесение различных материалов в помещение с биореактором. Для этой цели используются различные шлюзы и передаточные камеры, по возможности оборудованные устройствами для деконтаминации (встроенными или мобильными).

Если в производстве задействованы вирусные частицы, оборудование и отходы подлежат обязательной деконтаминации после завершения технологического цикла. Многие методы (гамма-излучение и ультрафиолет, высокая температура, экстремальные значения pH, большинство химических составов для очистки) не могут быть использованы для чувствительного оборудования. В таких случаях по нормативным документам FDA и EMEA, применяется HPV.

По причине высокой чувствительности биопрепаратов к условиям окружающей среды единственная доступная для них лекарственная форма – раствор для инъекций. Для его розлива тоже требуются асептические условия, которые достигаются в большинстве случаев установкой сложной системы изоляторов, которые полностью защищают препарат и оборудование от оператора. Заражение на этом этапе – одна из основных причин нарушения микробиологической чистоты биопрепаратов. Снизить риск контаминации в изоляторе позволяет использование HPV.

Если на одной линии розлива используются разные препараты, то между ними тоже возможна перекрестная контаминация. Использование HPV помогает дезактивировать остатки препарата.

Окислительный потенциал пероксида водорода не позволяет использовать его для финальной стерилизации и любого другого контакта с продуктом. Однако если сравнить воздействие на продукт и оборудование других методов стерилизации и HPV, то выбор в пользу паров пероксида водорода будет очевиден по причине мягкой, но эффективной работы против микроорганизмов и слабого действия остаточного пероксида на оборудование и продукт.

Пероксид водорода имеет еще одно преимущество – он разлагается на безвредные вещества, воду и кислород, которые удаляются из обрабатываемого пространства функцией аэрации оборудования Bioquell, в то время как удаление дезинфектанта является традиционной проблемой деконтаминации промышленного оборудования.

Остатки дезинфектанта могут вызвать сразу несколько вредных последствий:

1. Попасть в препарат и вызвать его инактивацию или отравление.
2. Вызвать коррозию, особенно в чувствительных элементах (электроника, сенсоры и т.д.).
3. Осложнить контроль стерильности разливаемого препарата.

Многочисленные исследования компании Bioquell позволили подобрать оптимальные параметры цикла деконтаминации: количество пероксида водорода, вводимое в систему, рабочую концентрацию в воздухе, время воздействия и время аэрации. Использование минимальных доз пероксида позволяет добиваться появления пленки раствора пероксида толщиной всего несколько микрон на поверхности оборудования, включая самые труднодоступные места, и полного удаления этой пленки во время аэрации. Подобного эффекта невозможно достичь ручной очисткой или альтернативными дезинфектантами. В таких количествах пероксид водорода не может оказать существенного воздействия на конструкционные материалы, подвергнутые обработке. Более того, чувствительные элементы электроники, многие полимеры, традиционно считающиеся чувствительными к воздействию сильнейших химических веществ, выдерживают многократную деконтаминацию HPV и сохраняют работоспособность.

Индивидуальный подбор параметров деконтаминации возможен при вводе оборудования в эксплуатацию и легко позволяет оптимизировать обработку конкретного оборудования или помещения.

Возрастающие требования по организации фармацевтического и биотехнологического производства (включая соответствие нормам GMP) предполагают строгий микробиологический контроль и валидацию процесса дезинфекции, что должно приводить к снижению риска заражения продукции. И если для других методов (например, ручной очистки) валидация является трудной задачей, то для HPV с помощью фирменных биологических и химических индикаторов Bioquell можно провести валидацию в сжатые сроки и на самом высоком уровне.

Разработка валидированной процедуры деконтаминации для промышленных помещений или оборудования позволяет проводить профилактическую обработку всего производственного комплекса, причем как с разбивкой на отдельные помещения (герметично изолированные), так и целиком. Объем обрабатываемого помещения практически ничем не ограничен, т.к. генераторы Bioquell имеют уникальную возможность объединяться в сеть с единым пунктом управления, соответствующим требованиям GMP (для электронных систем - GAMP). При необходимости эту сеть можно объединить с системой управления инженерными коммуникациями здания, что позволит не только стандартизировать систему управления, но и подключить системы вентиляции здания к рабочему циклу, чтобы уменьшить время обработки. Если же по каким-то причинам это подключение невозможно, то в состав сети можно добавить стандартные аэраторы Bioquell. Обработка HPV выгодно отличается по длительности от традиционных методов деконтаминации, что позволяет существенно уменьшить время простоя предприятия.

Проведение профилактической обработки помещений не только уменьшает вероятность заражения продукта, но и уменьшает необходимые меры микробиологического контроля – требуется следить за меньшим количеством точек, включая точки с затрудненным доступом.

Опыт Bioquell в контрактной деконтаминации помещений (RBDS), которую проводит команда высококвалифицированных специалистов, выезжающая с оборудованием к клиентам по всему миру, позволяет констатировать высокую эффективность и полную совместимость с требованиями регуляторных организаций в области фармацевтического и биотехнологического производства.

Объем самых крупных объектов, деконтаминированных Bioquell, достигает десятков тысяч кубических метров. Ни один из традиционных методов дезинфекции, особенно ручная или паровая, не может быть применен в таком масштабе.

Таким образом, пары пероксида водорода (HPV) являются оптимальным способом деконтаминации объектов фармацевтической и биотехнологической промышленности, поскольку эффективно уничтожают любые микроорганизмы (и даже прионы), применимы в помещениях неограниченного объема, не оставляют следов на обрабатываемых поверхностях и легко удаляются из помещения, разлагаясь на безвредные компоненты – кислород и воду.

Процедура деконтаминации HPV одобрена всеми крупными регуляторными структурами в области фармацевтического производства (EMA, FDA, WHO и т.д.).

Дистрибьютор в РФ: ООО БОЗОН (Москва)
Тел./факс: +7 (495) 937 33 97/98
www.bozon.ru www.bioquell.ru