СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОЙ ПОДГОТОВКИ БУФЕРНЫХ РАСТВОРОВ CBMS

В КРУПНОМАСШТАБНОМ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Приготовление буферных растворов традиционно занимает непропорционально большую долю производственных площадей, энергии и операционного времени на стадиях выделения и очистки (Downstream) биофармацевтических предприятий.

При коммерческом масштабировании хроматографических процессов объем накопительных резервуаров может достигать 20 000–30 000 л, что ведет к значительным капитальным вложениям и усложнению процессов очистки и стерилизации (CIP/SIP). Continuous buffer management system / Система непрерывного приготовления буферных растворов (CBMS) – динамическая («in-line») альтернатива традиционному подходу с использованием большого парка емкостного оборудования, и эволюционное развитие подхода inline dilution / инлайн-разбавления. Данный подход формирует устойчивое решение указанных проблем при масштабировании производства. Настоящая статья рассматривает архитектуру, стратегию управления и практические результаты внедрения систем CBMS.

ЭВОЛЮЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ БУФЕРНЫХ РАСТВОРОВ

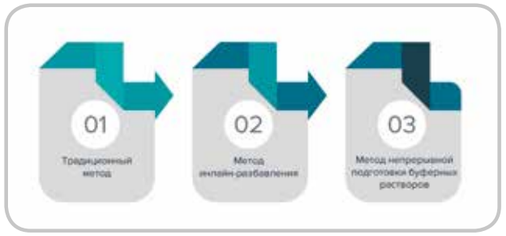
Отрасль эволюционно прошла три поколения подходов к приготовлению буферных растворов. Традиционный метод, затем метод инлайн-разбавления и метод непрерывной подготовки буферных растворов.

Традиционный метод

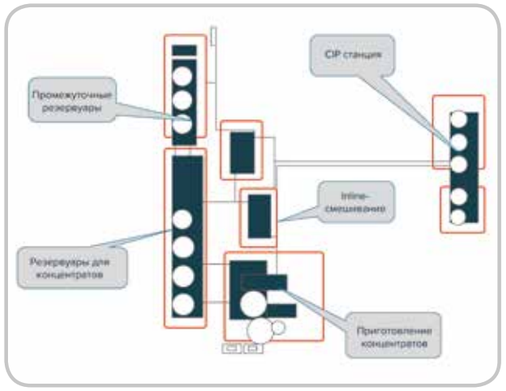
Буферные растворы приготавливались партиями и хранились в крупных емкостях с необходимостью проведения полного CIP/SIP-цикла после каждого использования. Метод функционален, однако при масштабировании быстро превращается в узкое место – как по занимаемой cGMP-площади, так и по операционным ресурсам.

Метод инлайн-разбавления (inline dilution)

Около 20 лет назад отрасль перешла к инлайн-разбавлению концентрированных растворов водой для инъекций непосредственно в трубопроводе. Объем накопительных емкостей существенно сократился, однако каждая установка по-прежнему конфигурировалась под конкретные буферные растворы, соответствующие профилю процесса очистки.



Эволюция систем подготовки буферных растворов



Функциональные модули CBMS

Метод непрерывной подготовки буферных растворов (CBMS)

Следующий эволюционный шаг – гибкая inline-смешивающая система с серией промежуточных («relay») резервуаров. В отличие от предшественников, система CBMS может приготавливать полный спектр буферных растворов для всего Downstream процесса через единую платформу, сохраняя функциональность традиционного парка резервуаров при объеме промежуточных емкостей не более 1/10 от традиционного. Переход от традиционного метода приготовления буферных растворов к системе CBMS сопоставим по смыслу с переходом от хранения информационного контента на физических носителях информации к потоковой передаче данных.

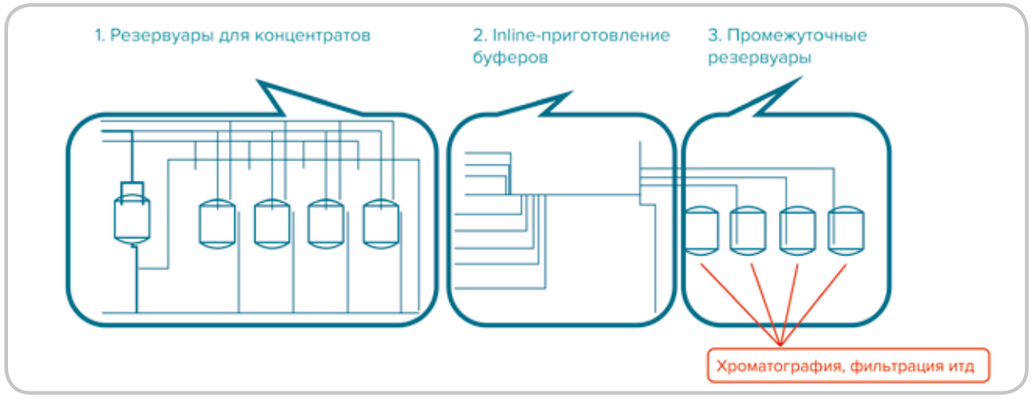
АРХИТЕКТУРА СИСТЕМЫ CBMS

Inline-модуль смешивания

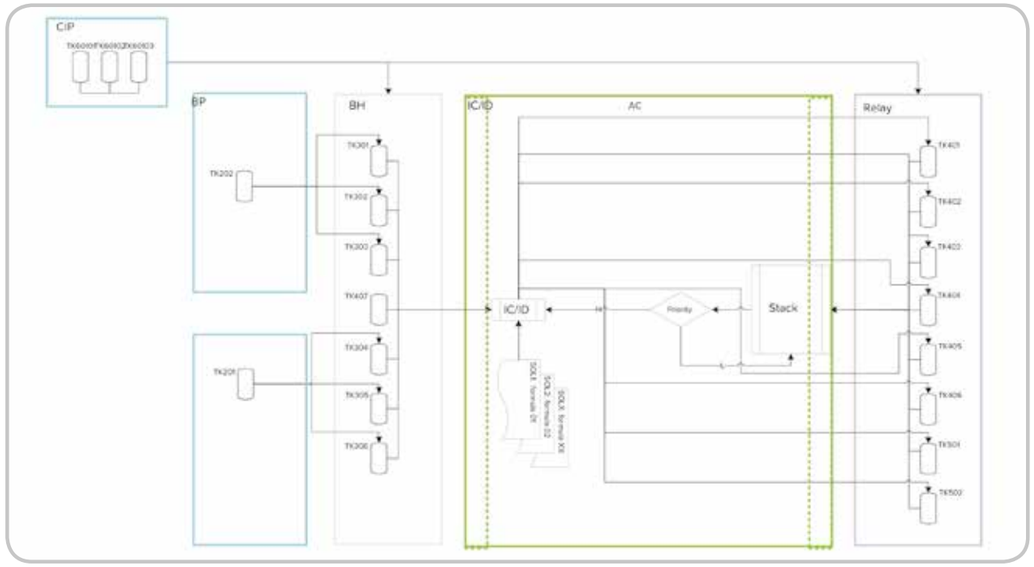
Ядро системы CBMS – один или несколько inline-смесительных модулей, в которых концентрированные компоненты (фосфорная, лимонная, уксусная кислоты; NaCl; NaOH и др.) дозируются в поток воды для инъекций. Прецизионная точность дозирования каждого компонента – ключевой параметр, определяющий соответствие буферного раствора спецификации. Контуры управления потоками строятся на базе диафрагменных или роторно-лопастных насосов с высокоточными масс-расходомерами. Inline датчики pH и кондуктивности обеспечивают мониторинг параметров буферных растворов в реальном времени: раствор, не соответствующий спецификации, немедленно отбраковывается. Контроль процесса приготовления растворов в системах CBMS базируется на показаниях масс-расходомеров и inline-аналитике ключевых параметров, а не на манипуляциях с объемными расходами компонентов (как это реализуется в методе инлайн-разбавления). Эффективность смешивания компонентов предварительно валидируется по скоростям потоков.

Резервуары для концентратов

В зависимости от химической агрессивности сред, могут быть использованы следующие материалы емкостей: нержавеющая сталь 904L, Hastelloy или одноразовые мешки. Стандартный «типовой» набор концентратов веществ перекрывает все буферные системы, применяемые в хроматографических процессах.



Функциональный дизайн CBMS систем



Управление CBMS системой

Промежуточные («relay») резервуары

Соединяют систему CBMS с Downstream оборудованием – потребителем, обеспечивая непрерывный прием готовых буферных растворов – промывочных, регенерационных, уравновешивающих, элюирующих, растворов CIP и консервации. Также могут быть использованы следующие материалы емкостей: нержавеющая сталь или одноразовые мешки. Серия из таких резервуаров образует «динамический буфер» подачи растворов, позволяя системе CBMS работать независимо от темпа потребления буферных растворов на Downstream процессах.

Клапанная матрица

До 100 входных и выходных клапанов управляют маршрутизацией потоков концентратов и готовых буферов. Все компоненты жидкостного тракта соответствуют стандартам ASME BPE.

DCS и S88

Управление системой CBMS реализуется на платформе DCS (распределенная система управления) – автономной или интегрированной в существующую заводскую DCS. Система оперирует по стандарту S88-рецептура партий: каждый цикл наполнения задается параметрами: идентификатор буфера, скорость потока, целевой объем.

Прямая межблочная связь с Downstream оборудованием – потребителем не требуется: система CBMS работает как сервис, реагируя на уровень жидкости в промежуточных «relay» резервуарах. Переопределение и стандартизация единиц оборудования по стандарту S88 позволяют оформить систему CBMS как управляемый OEM-продукт с предсказуемой рецептурной логикой.

Стратегия переключения буферов

После завершения каждого задания на смешение компонентов модуль смешивания выполняет короткую горячую промывку водой для инъекций. Буферы одной химической группы готовятся в одном модуле; при наличии принципиально различных химических компонентов развертываются параллельные модули. Логика приоритетности автоматически разрешает одновременные запросы нескольких промежуточных резервуаров, предотвращая остановку процесса.

ПРЕИМУЩЕСТВА СИСТЕМЫ CBMS

• **CAPEX:** сокращение площадей cGMP-резервуарного парка до 60%; снижение капитальных затрат на 30–60% по сравнению с традиционными системами.

• **OPEX:** снижение операционных расходов на 20–50% за счет уменьшения объемов CIP/SIP, сокращения потребления реагентов и энергии.

• **Документирование:** DCS-платформа обеспечивает автоматическое ведение журналов партий и целостность данных без ручных операций; электронная запись процесса соответствует требованиям cGMP.

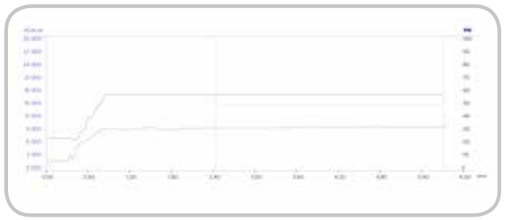
• **Гибкость:** единая система охватывает полный спектр буферных рецептур; применима как в новых проектах, так и при расширении действующих объектов производства.

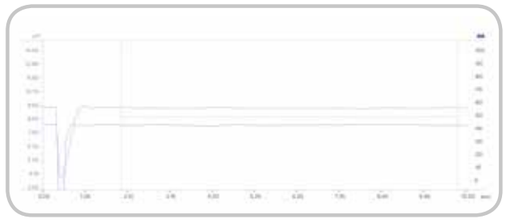
Формула 1 (25 мМ лимонная кислота, 0,05 М NaCl, pH 5,8±0,1, проводимость 10±1 мСм/см)

Скорость потока	Целевой pH	Фактический pH	Целевая проводимость (мСм/см)	Фактическая проводимость (мСм/см)
200 л/ч	5,8±0,1	avg 5,76; max 5,77; min 5,76	10±1	avg 9,88; max 9,98; min 9,68

Формула 2 (20 мМ PB, 0,54 М NaCl, pH 7,9±0,1, проводимость 45±1 мСм/см)

Скорость потока	Целевой pH	Фактический pH	Целевая проводимость (мСм/см)	Фактическая проводимость (мСм/см)
100 л/ч	7,9±0,1	avg 7,90; max 7,95; min 7,87	45±1	avg 44,98; max 45,05; min 44,91





Результаты применения CBMS системы на примере формул 1 и 2

• **Стандартизация:** OEM-подход к системному дизайну и S88-рецептурам снижает инженерные риски и упрощает поддержку валидации.

ПРАКТИКА ВНЕДРЕНИЯ

Масштаб и параметрическая стабильность

Системы CBMS внедрены примерно на 20 производственных линиях биофармацевтических предприятий различного масштаба с использованием как стальных, так и одноразовых технологий. Практические данные подтверждают стабильность параметров буферных растворов в пределах спецификаций при длительной эксплуатации. Буферные растворы, приготовленные в системах CBMS, признаны эквивалентными традиционным способам приготовления; система подавляет возмущения давления и артефакты хроматограмм при переключении буферов.

Валидация и GAMP

Стандартизация системного дизайна и S88-рецептур позволяет оформить систему CBMS как OEM-продукт с предквалифицированной документацией. Валидация очистки при переключении буферов проводится заблаговременно по протоколу. Выполнение требований GAMP обеспечивает функциональность, соответствие нормативным требованиям и безопасность системы в контролируемой среде.

Интеграция и масштабируемость

Архитектура CBMS адаптируется к различным планировкам предприятий. Отсутствие жесткой межблочной связи с Downstream оборудованием – потребителем упрощает интеграцию в существующие производственные линии и последующее масштабирование. Система одинаково применима как для новых объектов, так и для расширения действующих cGMP-мощностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система CBMS формирует практичную альтернативу традиционным системам приготовления буферных растворов для Downstream процессов выделения и очистки. Inline-архитектура с промежуточными резервуарами и DCS/S88-управлением обеспечивает значительное сокращение CAPEX и OPEX при неизменном сохранении качества буферных растворов и соответствии требованиям GMP-валидации. OEM-стандартизация системного дизайна снижает инженерные риски и ускоряет квалификацию – что делает системы CBMS актуальным инструментом как для новых объектов, так и для модернизации действующих мощностей. ◆

ООО Алианбио
127276, г. Москва, Марфинский проезд, дом 4.
+7 (495) 125-22-30
info@alianbio.ru
www.alianbio.com