

ПРОМИСЛОВІ ФЕРМЕНТЕРИ



Ю. І. СИДОРОВ

Національний університет «Львівська політехніка»

E-mail: sydorowy@rambler.ru

Отримано 27.09.2011

Розглянуто сучасну промислову ферментаційну апаратуру провідних фірм — Sartorius Stedim Systems GmbH, Biotron, Fermentec Co Ltd, Tankki OY та ін. Продукція цих фірм відповідає вимогам GMP і ISO 9000, що дає змогу використовувати її у виробництві фармацевтичних субстанцій. Наведено основні відомості про інфраструктурне обладнання ферментерів, зокрема CIP-станцій, а також про генератори чистої пари, якими обов'язково споряджують промислові біореактори у США, Європі та Японії. Основним критерієм під час вибору ферментерів вважають ціну, однак не менш важливи ми факторами є авторитет фірм-виробників і порівняльний аналіз типорозміру біореактора.

Ключові слова: промисловий ферментер, біореактор.

У країнах СНД промислову ферментаційну апаратуру з механічними перемішувальними пристроями ємнісного типу в стерильному виконанні виробляла низка підприємств: ВНИИПрБ (Всесоюзний науково-дослідний інститут продуктів бродіння) (об'єм 40 м³), Сумський машинобудівний завод (об'єми від 1 до 50 м³), ВАТ «Дзержинськимаш» (від 5 до 100 м³), ЛенНИИхиммаш (40 м³) тощо. Російська і вітчизняна промисловість здійснювала також виробництво поверхневих культиваторів, апаратури для вирощування кормових дріжджів у нестерильному виконанні. Інформацію про ці ферментери можна знайти в [1–8]. Однак зазначені відомості стосуються апаратури, яку випускали в другій половині ХХ ст. Сьогодні вона не відповідає вимогам GMP, ISO 9000 та іншим стандартам якості, тому не підлягає валідації, ферментери не можна використовувати для виготовлення фармацевтичних субстанцій. Очевидно, із цієї причини виробниче відділення «Ензим» (м. Ладизин, Україна), яке спеціалізується на виробництві ензимних препаратів навіть не медичного призначення, споряджено імпортною ферментаційною апаратурою, зокрема компанії Nordop (Франція). Слід зазначити, що в ринкових умовах біореакторна продукція вітчизняних заводів не витримала конкуренції, і через відсутність замовлень виробничі потужності, зокрема на СумМаші, було перепрофільовано. Саме тому ми вважаємо актуальним подати основну інформацію про успішні зарубіжні фірми і промислові біореактори, які ці фірми випускають.

Промислові біореактори

Світовим лідером з виробництва ферментерів, у тому числі промислових (із робочим об'ємом до 36 м³) є німецька фірма Sartorius Stedim Systems GmbH (стара назва Sartorius VBI Systems GmbH). Понад 5 000 ферментерів, які були вироблені цією компанією, успішно працюють у всьому світі.

Ця німецько-французька фірма працює і на Північноамериканському континенті. На її частку припадає близько 50% обсягу продажу ферментаційної апаратури. Для обслуговування американського ринку, що швидко зростає, компанія Sartorius Stedim Systems у 2002 р. побудувала в штаті Пенсільванія найбільший у світі завод з виробництва промислових біореакторів. Устаткування фірми має дуже високу репутацію в США і Канаді, зокрема й серед інспекторату FDA, який перевіряє відповідність підприємств вимогам cGMP.

Причини успіху цієї фірми:

- ферментери мають дуже вдалу конструкцію, що використовує інженерний досвід, який бере початок від 1928 року;
- свою продукцію фірма випускає під конкретний процес і під конкретного замовника;
- ферментери і фільтрувальні системи відзначаються високою якістю, надійністю та довговічністю;
- продукція повністю відповідає вимогам GMP, оскільки споряджена системами автоматичної мийки і стерилізації на місці (Cleaning in Place / Sterilization in Place; CIP/SIP);

– керування процесом ферментації здійснюється в оптимальному режимі за допомогою цифрової системи керування DCU-3, яка є своєрідним світовим еталоном ефективності;

– фірма надає широкий спектр послуг, починаючи від технічного обслуговування ферментерів, їх валідації (4 рівні) і закінчуючи безкоштовним навчанням персоналу замовника під час проведення заводських кваліфікаційних випробувань устаткування (FAT — Factory Acceptance Test).

Як приклад компаній-замовників можна навести фірми Amgen (США), Roche Biologics, Roche Pansbergen (Німеччина), Aventis-Pharm (Франція) і Novo Nordisk (Данія). Вони є лідерами біофармацевтичного ринку, на яких рівняються компанії багатьох країн. Зазначені фірми постійно розширюють власне біофармацевтичне виробництво, для якого закупають різне устаткування, у тому числі й ферментери. Останніми роками ними реалізовано великі проекти, що набули визнання світової біотехнологічної спільноти. Для цих проектів було придбано ферментери і допоміжне устаткування в одного постачальника — компанії Sartorius Stedim Systems. Сумарна вартість устаткування в кожному разі значно перевищувала 10 млн. дол. США. Поставки мали комплексний характер і включали посівні та промислові ферментери, системи фільтрування і дозування технологічних середовищ, допоміжне устаткування (технологічні ємності, установки миття СІР, прилади контролю цілісності фільтрів тощо). Усе устаткування повністю відповідало вимогам GMP і валідовано постачальником в об'ємі IQ/OQ (IQ — Installation Qualification — оцінка і документоване підтвердження якості монтажу установки технологічного і лабораторного обладнання, відповідності інженерних систем, «чистих» приміщень тощо вимогам нормативної і технічної документації; OQ — Operational Qualification — оцінка і документоване підтвердження відповідності робочої здатності технологічного і лабораторного обладнання, інженерних систем, «чистих» приміщень тощо вимогам нормативної і технічної документації).

Ретельне вивчення і використання досвіду провідних світових компаній сьогодні стало важливим елементом сучасного менеджменту і маркетингу (за кордоном має назву «benchmarking»). Метод активно застосовують для управління ризиками під час закупівлі устаткування біофармацевтичними фірмами Китаю, Індії, Малайзії, Півден-

ної Кореї та інших країн. Характерно, що останніми роками біотехнологічні заводи цих країн також стали постійними клієнтами зазначеної компанії.

На рис. 1, 2 показано зовнішній вигляд виробничих ліній, на яких було встановлено промислові ферментери фірми Sartorius Stedim Systems.



Рис. 1. Створений «під ключ» завод із тристадійною промисловою лінією, до складу якої входять ферментери компанії Sartorius Stedim Systems (Німеччина) об'ємом 360–3600–36000 л



Рис. 2. Ферментаційне відділення з ферментерами фірми Sartorius BBI Systems GmbH (Німеччина)

Однак, незважаючи на високу репутацію Sartorius Stedim Systems, останнім часом у світі дедалі більшого поширення набуває високоякісна продукція південноазійських країн — Кореї, Китаю, Тайваню. Зокрема, фірма Biotron (Південна Корея) випускає промислові ферментери серії Bio P об'ємом від 2 до 30 м³. Рамна конструкція з нержавіючої сталі забезпечує простоту в обслуговуванні. Контроль показників рН, DO, температури, швидкості обертання мішалки здійснює вбудований блок управління. Апарати споряджено автоматичною системою мийки і стерилізації СІР/СІР. Промислову систему можна створювати з урахуванням

усіх побажань і вимог. Можливе проектування і створення повністю автоматизованої лінії зі включенням обладнання up- і downstream (сепарування, центрифугування, концентрування, кристалізація) в єдину схему.

На рис. 3 наведено приклад застосування ферментерів Bio P у технологічній лінії.



Рис. 3. Ферментери фірми Biotron, що встановлені на підприємстві Kyongbuk Bio industrial research worker (Південна Корея)

Ферментаційне відділення з використанням біореакторів фірми Fermentec Co Ltd (Південна Корея) показано на рис. 4. Фірма спеціалізується на виробництві обладнання для біотехнології і харчової промисловості, зокрема на виробництві біореакторів усіх масштабів, резервуарів, хімічних реакторів.



Рис. 4. Ферментери фірми Fermentec Co Ltd (Південна Корея)

Продукція фірми має високу цінову конкурентну спроможність порівняно з аналогами з Німеччини і США, експортується до Тайваню, Пакистану, Ірану й інших азійських країн. Ведуться переговори щодо постачання ферментерів у США і Європу, тобто на батьківщину сучасної ферментаційної апаратури.

Компанія Luxun International Group (Китай, Гонконг) — одна з провідних фірм-постачальників обладнання з Китаю для фарма-

цевтичної, харчової і косметичної промисловості в країні СНД. Випускає ферментаційну апаратуру лабораторного, пілотного і промислового типів об'ємом від 1 л до 200 м³, при цьому великі ферментери споряджено системами імпульсного перемішування повітрям.

Слід зазначити, що рекорд у виготовленні надвеликого ємнісного ферментера з механічним перемішувальним пристроєм належить мультинаціональній компанії Gist-Brocades, яка в 1987 р. для виробництва пеніциліну створила промисловий ферментер об'ємом 200 м³, однак такий об'єм не є граничним для біореакторів з імпульсним перемішуванням повітрям.

Китайські біореактори, що призначені для виробництва фармацевтичних субстанцій, валідовані й відповідають вимогам GMP, однак фірма випускає також і ферментери для виробництва кормових добавок для худоби, які розташовують просто неба (рис. 5).



Рис. 5. Ферментер фірми Luxun I. G. (Китай, Гонконг), який встановлено просто неба

Взагалі розташування ферментаційної апаратури поза приміщенням характерно для виробництва продуктів немедичного і нехарчового призначення. На рис. 6 показано блок ферментерів фірми Schwarte Logistic GmbH для виробництва кормових амінокислот.



Рис. 6. Ферментаційна апаратура фірми Schwarte Logistic GmbH (Німеччина) просто неба

Серед китайських фірм, які активно просувають свою продукцію на ринок, варто відзначити компанію Shanghai Gaoi Biological Engineering Co., Ltd (Шанхай), яка є дочірнім підприємством науково-дослідницької фірми Shanghai Genon Bioengineering Co., Ltd, що входить до списку 100 найвищотехнологічніших фірм Шанхаю. На рис. 7 показано промислові ферментери цього концерну.



Рис. 7. Ферментаційна апаратура фірми Shanghai Gaoi Biological Engineering (Китай)

Окрім фірми Sartorius VBI Systems GmbH ферментаційну апаратуру випускають менш відомі європейські фірми, зокрема Webster's of Huddersfield (Англія), Chemap AG Fermenter (Швейцарія), KSA Dresden (Німеччина), Tankki OY (Фінляндія) та ін.

Фірма Tankki OY, яку засновано в 1968 р., проектує і виробляє з нержавіючої і кислототривкої сталі баки, резервуари для технологічних процесів, накопичувальні баки, бункери, ємності для роботи під тиском, реактори, баки для ферментації для різних галузей промисловості (маслозаводи, пивоварні заводи, підприємства хімічної і фармацевтичної промисловості тощо). На рис. 8–10 показано ферментаційну апаратуру цієї фірми.



Рис. 8. Ферментер фірми Tankki OY (Фінляндія)



Рис. 9. Ферментер фірми Tankki OY (Фінляндія)



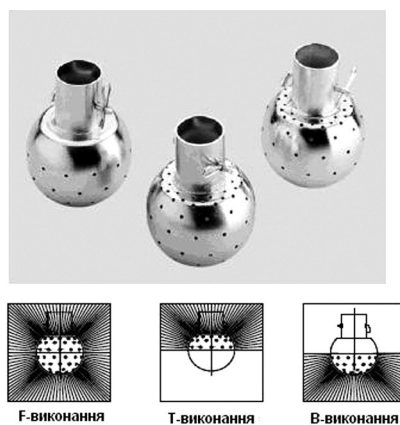
Рис. 10. Ферментери фірми Tankki OY (Фінляндія)

У зв'язку з домовленістю про підняття рівня комерційної біотехнології в країнах СНД за рахунок російських інвестицій і розподіл сфер виробництва Україна має налагодити масове виробництво кормових амінокислот (Білорусь — виробництво кормових протеїнів з целюлозовмісної сировини, Росія — антибіотичних субстанцій) [9]. Якщо ці плани почнуть реалізовуватись, то українським біотехнологам слід звернути особливу увагу на ферментери, які зображено на рис. 5, 6 і 10.

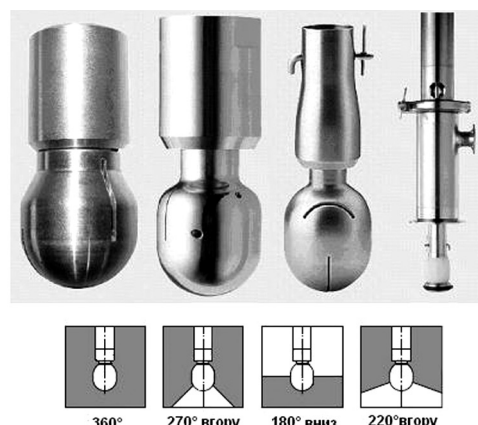
Обладнання для миття і стерилізації ферментерів

Сучасна ферментаційна апаратура споряджується мобільними або стаціонарними установками для миття ферментерів (CIP-модулями). Принцип дії цих систем полягає в тому, що мийні розчини (лужні або кислотні) під великим тиском подають на спеціальні розбризкувальні головки, що є нерухомими (для менш відповідальних процесів) або обертаються, висувуються і втягуються (для процесів одержання фармацевтичних субстанцій) (рис. 11).

Завдяки високому напору мікроструменів відбувається ретельне очищення ферментаційної апаратури. Після очищення на



Нерухомі кульові головки LKRK



Головки, що обертаються, серії Toftejorg SaniMidget

Рис. 11. Розбризувальні головки SIP-модулів

головки подають водопровідну воду для ополіскування. Контроль ретельності ополіскування здійснюють за електропровідністю змивань.

Використання SIP-модулів дає змогу швидко очищувати біореактори й економити мийні засоби та воду для ополіскування.

На рис. 12 показано зовнішній вигляд SIP-станції В2-ОЦЗ-У (фірма «Экомаш», Ногінськ, Росія) з продуктивністю за водою 25 і 50 м³/год, а на рис. 13 — аналогічну станцію італійської компанії Inox s.r.l.

Слід пам'ятати, що застосування мийки SIP є невід'ємною вимогою правил GMP під час виробництва біопрепаратів у США, Європі та Японії.

Для дезінфекції та стерилізації труб і емностей у фармацевтичному виробництві застосовують гостру водяну пару. Цю пару не можна брати із загальних парових ліній, оскільки вона завжди містить небажані домішки, зокрема сліди компресійних масел.

Для виробництва чистої пари використовують різноманітні спеціальні парогенера-

тори, які складаються з резервуара (переважно — горизонтального типу, однак застосовуються і вертикальні), у нижній відсік якого через горло встановлено в'язку нагрівальних труб. Резервуар наповнюють водою до висоти 7–13 см над рівнем в'язки труб. Одержану відсепаровану пару спрямовують у ферментер, а в парогенератор безперервним потоком починають подавати воду. Зазвичай генераторами чистої пари споряджають SIP-станції, однак вони можуть бути й автономними.

Парогенератори продуктивністю від 500 до 25 000 кг пари/год виготовляє, зокрема, транснаціональна компанія ALBA MAKINA — провідний виробник парогенераторів. На рис. 14 і 15 показано зовнішній вигляд горизонтальних парогенераторів серії D05 і вертикальних серії D03/D04.

Як дезінфікувальний агент використовують також газоподібний озон в суміші з повітрям. Генератори озону виробляють різні фірми, зокрема НВФ «Медведица» (Росія). Установка знезараження, дератизації



Рис. 12. SIP-станція В2-ОЦЗ-У (фірма «Экомаш», Ногінськ, Росія)



Рис. 13. SIP-станція італійської компанії Inox s.r.l.



Рис. 14. Горизонтальний парогенератор серії D05 (транснаціональна компанія ALBA MAKINA)



Рис. 15. Вертикальний парогенератор серії D03/D04 (транснаціональна компанія ALBA MAKINA)

і дезінсекції УФОЗОН 2099 набула широко застосування в багатьох технологічних процесах, у тому числі для дезінфекції чистих приміщень будь-якого класу чистоти за GMP, а також для стерилізації ферментаційної апаратури (рис. 16).

Установка створює активну рециркуляцію повітря в радіусі до 6 м. Повітря, яке проходить через неї, опромінюється і стерилізується потужними УФ-проміннями, а також збагачується озоном, який утворюється з частини кисню повітря (на озон перетворюється менше 0,001% кисню) під дією спеціальної спектральної складової УФ-випромінювання. Під час вдування озонованого повітря у внутрішні об'єми обладнання у трубопроводі забезпечується знезараження їхніх поверхонь.

Вибір ферментаційного обладнання

Устаткування для ферментації належить до ключових засобів виробництва в біотехнологічній промисловості. Оскільки саме в них відбувається біосинтез цільових продуктів, то їхня якість і надійність визначають продуктивність усього технологічного процесу. Саме тому вибору ферментерів і фірм-виробників

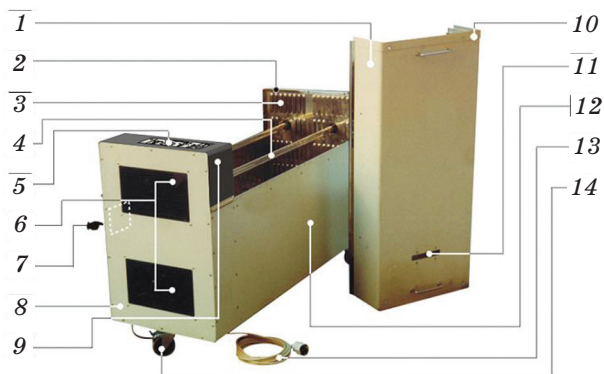


Рис. 16. Установка УФОЗОН 2099 (НВФ «Медведица», Росія):

1 — знімна кришка відсіку ламп; 2 — кінцевий вимикач УФ-ламп; 3 — вхідні повітряні отвори; 4 — спеціальні спектральні УФ-лампи (4 штуки); 5 — панель керування; 6 — вихідні повітряні отвори; 7 — бокова кришечка для доступу до запобіжників і стартерів УФ-ламп; 8 — торцева кришка; 9 — гнізда для під'єднання динаміка; 10 — отвори (4 штуки в кутах); 11 — оглядове вікно; 12 — корпус установки; 13 — шнур електроживлення; 14 — колеса (3 штуки) з гальмами

слід приділяти особливу увагу хоча б тому, що ця апаратура високотехнологічна, виконана з високоякісної нержавіючої сталі, має високу вартість на рівні десятків і сотень тис. дол. США. У цьому можна переконатись, розраховуючи вартість ферментера з перемішувальним пристроєм у стерильному виконанні за емпіричною формулою (на базі даних за 2008 р.):

$$P = 10,6V^{0,53},$$

де V — повний об'єм ферментера, P — вартість ферментера, тис. дол. США.

Варто зазначити, що ця вартість стосується тільки самої ємності. Якщо врахувати об'язку, інфраструктурне обладнання і засоби контролю та автоматики, ціну ферментера потрібно збільшити в 2–3 рази.

Однак не лише ціна є вирішальним чинником під час вибору біореактора для конкретних процесів. Не менш важливими факторами ризику А. Попов, представник фірми Sartorius у Росії, вважає такі [10]:

1. Ризики, пов'язані з вибором фірм-виробників ферментерів.

Орієнтуючись у разі вибору постачальника тільки на нижчу ціну, підприємство, на думку А. Попова, сильно ризикує «викинути гроші на вітер». Щоб мінімізувати ризики, купувати устаткування потрібно переважно у світових лідерів. Саме так роблять провідні світові фармацевтичні компанії, при цьому вони не тільки знижують до мінімуму ризик помилки, але й підвищують власний престиж.

Апаратура авторитетних фірм відповідає вимогам GMP, валідована, має системи автоматичного миття і стерилізації. Наявність сервісних служб у цих фірм-виробників гарантує безперебійну роботу ферментерів упродовж усього терміну експлуатації.

2. Ризики, пов'язані з вибором типу розміру ферментера.

Одержуючи комерційну пропозицію від постачальників устаткування, слід звертати увагу на те, який робочий і загальний об'єм ферментера зазначено в пропозиції. Адже не

завжди однакові за об'ємом ферментери від двох різних постачальників матимуть однако-ву продуктивність. Швидше навпаки, більш якісний і дорожчий ферментер буде значно продуктивнішим, ніж менш якісний і дешевий. Це пов'язано з багатьма чинниками, зокрема з наявністю в дорогому обладнанні систем CIP/SIP, які різко скорочують час підготовки ферментера, оскільки часто коефіцієнт використання цього дорогого устаткування визначається не стільки тривалістю процесу ферментації, скільки часом його простою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреев А. А., Брызгалов Л. Н. Производство кормовых дрожжей. — М.: Лесн. пром., 1973. — 296 с.
2. Виестур У. Э., Шмите И. А., Жилевич А. В. Биотехнология. Биотехнологические агенты, технология, аппаратура. — Рига: Зинатне, 1987. — 263 с.
3. Винаров А. Ю., Кафаров В. В., Гордеев Л. С. и др. Ферментеры колонного типа для микробиологических процессов. — М.: 1976. — 48 с.
4. Голгер Л. И., Калунянц К. А. Модернизированная и новая аппаратура для производства ферментных препаратов. — М., 1970. — 72 с.
5. Кестельман В. Н., Веселов А. И. Оборудование для глубинного культивирования микроорганизмов в бродильной и микробиологической промышленности. Обзор. — М., 1970. — 83 с.
6. Колосков С. П. Оборудование предприятий ферментной промышленности. — М.: Пищ. пром., 1969. — 383 с.
7. Колосков В. П., Яровенко В. Л., Стабников В. Н., Устинников Б. А. Оборудование спиртовых заводов. — М.: Пищ. пром., 1975. — 295 с.
8. Сидоров Ю. И., Влязло Р. Й., Новіков В. П. Процеси і апарати мікробіологічної та фармацевтичної промисловості. — Львів: Інтеллект-Захід, 2008. — 736 с.
9. Новіков В., Сидоров Ю., Швед О. Тенденції розвитку комерційної біотехнології // Вісн. НАН України. — 2008. — № 2. — С. 25–39.
10. Попов А. Ю. Ферментеры. Современная практика выбора оборудования // Чистые помещения и технологические среды. — 2006. — № 3. — С. 34–37.

ПРОМЫШЛЕННЫЕ ФЕРМЕНТЕРЫ

Сидоров Ю. И.

Национальный университет
«Львовская политехника»

E-mail: sydorowy@rambler.ru

Рассмотрена современная промышленная ферментационная аппаратура ведущих фирм Sartorius Stedim Systems GmbH, Biotron, Fermentec Co Ltd, Tankki OY и др. Продукция этих фирм отвечает требованиям GMP и ISO 9000, что позволяет использовать ее в производстве фармацевтических субстанций. Приведены основные сведения об инфраструктурном оборудовании ферментеров, в частности CIP-станций, а также о генераторах чистого пара, которыми обязательно укомплектовывают промышленные биореакторы в США, Европе и Японии. Основным критерием при выборе ферментера считается цена, однако не менее важными факторами являются авторитет фирмы-производителя и сравнительный анализ типоразмера биореактора.

Ключевые слова: промышленный ферментер, биореактор.

INDUSTRIAL FERMENTERS

Sidorov Yu. I.

«Lviv's Polytechnica» National University

E-mail: sydorowy@rambler.ru

The modern industrial fermentation apparatus of leading firms is considered, in particular Sartorius Stedim Systems GmbH, Biotron, Fermentec Co Ltd, Tankki OY et al. It is pointed that the products of these firms answer the requirements of GMP and ISO 9000 enabling to use them in the production of pharmaceutical substances. Basic information is given about the infrastructural equipment of fermenter, namely about the equipment of SIP-stations and generators of clean steam which necessarily complete with industrial fermenters in the USA, Europe and Japan are. A basic criterion for the choice of fermenter is considered price, however not less important factors is authority of firm-producer and comparative analysis of tipe and size of fermenter.

Key words: industrial fermenter, bioreactor.