

Решения для производства и разработки вакцин

Высокопроизводительные и ультрацентрифуги серий Avanti JXN и Optima XPN



Все более возрастающая способность вакцин влиять на качество жизни обуславливает спрос на производство более качественных вакцинных препаратов, как в качестве новых терапевтических средств для лечения рака и сезонного гриппа, так и для предотвращения угрозы биотерроризма и развития новых заболеваний. Компания Beckman Coulter, Inc. производит полный спектр инструментов для центрифугирования, которые можно использовать для усовершенствования разработки и производства вакцин. Для основных этапов - от осветления клеточных культур до очистки инактивированного вируса или его расщепления - компания Beckman Coulter, Inc. может предложить идеальную лабораторную центрифугу. Более 60 лет опыта позволили создать нам линейку инструментов для центрифугирования, которые обеспечивают качественное разделение за короткий промежуток времени. Вне зависимости от того, с каким типом вакцины вы работаете - эмбриональной или культуральной - центрифуги Beckman Coulter позволят ускорить процесс, увеличить производительность и достичь поставленных целей по разработке и производству. Помимо центрифуг, компания Beckman Coulter предлагает дополнительные инструменты для решения задач, связанных с разработкой вакцин: анализаторы жизнеспособности клеток, проточные цитометры и системы характеристики белков. Мы будем рады сотрудничать с вами на каждом этапе разработки и производства высококачественных вакцинных препаратов.



Avanti JXN-26

Optima XPN-100

Эксплуатационные характеристики

В совокупности наши инструменты, роторы, пробирки, бутылки и адаптеры работают как единая универсальная система. Модульный подход решает проблему перекрестной контаминации и обеспечивает сравнимость партий, что позволяет сократить время выхода на рынок, снижает затраты на фармацевтическую разработку и гарантирует оптимальную эффективность дозы. И все это сочетается с надежностью и долгосрочными обязательствами, которые вы привыкли получать от компании Beckman Coulter. При разработке центрифуг и роторов мы учитывали потребности исследователей в большей скорости, в лучшем контроле температуры и вакуумных систем, в большей вместимости, в простоте использования для быстрого, надежного, эффективного и воспроизводимого разделения.

Соответствие требованиям

Прослеживаемость входных и выходных параметров, электронные записи в центрифугах серии Avanti JXN и Optima XPN соответствуют нормативам 21 CFR Part 11 и требованиям надлежащей лабораторной и производственной практики (GLP/GMP). Встроенное программное обеспечение отслеживает множество рабочих параметров, историю эксплуатации, количество оборотов роторов и т.д. Более подробная информация о соответствии центрифуг Avanti JXN/ Optima XPN требованиям 21 CFR Part 11 представлена в информационном бюллетене CENT-512APP09.14-A.

Универсальность

Будучи лидером в области центрифугирования, компания Beckman Coulter предлагает инновационные решения, которые повышают производительность, эффективность и обеспечивает соблюдение стандартов при создании вакцин по всему миру. Центрифуги Beckman Coulter решают ваши специфические задачи на всех этапах создания вакцин: от исследований и разработки до производства и валидации. Широкая линейка центрифуг и роторов позволяет исследователям выбрать оптимальное решение. Встроенная библиотека роторов, пробирок и аксессуаров обеспечивает высокую адаптируемость и универсальность систем Beckman Coulter в сочетании с эффективностью, производительностью и безопасностью на каждом этапе работы.



Снимок монитора центрифуги Optima XPN с экраном настройки параметров центрифугирования.

Простота использования

Удобное, интуитивно понятное программное обеспечение инструментов Beckman Coulter позволяет без труда запускать центрифуги, как находясь в лаборатории, так и удаленно. Центрифуги Avanti JXN и Optima XPN снабжены большими цифровыми сенсорными мониторами, а программное обеспечение предоставляет пользователю справочные опции для программирования процесса и возможность распечатывать отчеты. Программные системы Optima XPN и Avanti JXN совместимы друг с другом, что облегчает пользователю попеременную работу на разных инструментах. Наконец, эргономичный дизайн обеспечивает безопасность, комфорт и работоспособность оператора.

Возможность работы в чистых помещениях

Центрифужные системы BioSafe* компании Beckman Coulter оснащены фильтрующими системами фармацевтического класса, которые облегчают решения проблем, связанных с попаданием нежелательных частиц в среду при производстве вакцин. Наши стерилизующие фильтры фармацевтического класса изготавливаются в контролируемой среде и проходят тщательное тестирование на предмет целостности. Химический состав компонентов фильтра соответствует нормативам биологических тестов, перечисленным в действующей редакции Фармакопеи США (USP) для пластика Класса VI-121° C, а удержание бактерий соответствует действующим требованиям Руководства по GMP FDA «Стерильные лекарственные средства, произведенные асептическими методами». Кроме того, фильтры тестируются на предмет чистоты в соответствии с Разделом 21 свода федеральных нормативных актов США (CFR) части 211.72 и 210.3 (b) (6), влияния на pH и наличия окисляемых веществ и пирогенов.



Зональный ротор JCF-Z с сердечником для переориентации градиента, предназначенный для высокопроизводительного выделения вирусов и клеток

Сервисная поддержка

Beckman Coulter зарекомендовала себя, как компания, которая стремится к совершенству, высокому качеству и отличному техническому обслуживанию своих клиентов, поэтому биологические производственные предприятия по всему миру решают свои задачи, связанные с центрифугированием, с нашей помощью. Наши технологии центрифугирования для разработки и производства вакцин учитывают жесткие требования, предъявляемые к биотехнологической среде. Помимо прочего, Сервисная служба выполняет инсталляционную и операционную верификацию (IQ/OQ) инструментов. Компетентные представительства нашей службы поддержки клиентов оперативно обрабатывают поступающие запросы, что поддерживает эффективность вашей работы.

Широкая линейка моделей

Компания Beckman Coulter производит и осуществляет поддержку длинного перечня высокопроизводительных ультрацентрифуг. В Таблице 1 представлены не все из них, а только самые популярные модели центрифуг с универсальными роторами, которые используются для разработки и производства вакцин. Многие роторы могут использоваться с различными центрифугами. Одноразовые вкладыши HarvestLine для центрифужных бутылей компании Beckman Coulter значительно облегчают центрифугирование биологического материала, исключают необходимость времязатратного соскабливания осевшего твердого материала с лабораторной посуды и обеспечивают дополнительную защиту оператора. Их можно стерилизовать (gamma излучением) и замораживать, что также облегчает процесс производства.

Таблица 1. Центрифуги и используемые с ними роторы компании Beckman Coulter для производства вакцин.

| Серия центрифуг | Ротор | Характеристики | Область применения при производстве вакцин |
|-----------------|---|--|--|
| Optima XPN | Ti-15, зональный ротор | Макс. скорость: 32 000 об/мин Вместимость: 1 675 мл Макс. скорость потока: 50 мл/мин | Высокопроизводительное выделение субклеточных частиц и антигенов в градиенте плотности. |
| | SW-32 Ti, бакетный ротор | Макс. скорость: 32 000 об/мин Вместимость: 231 мл | Зонально-скоростное разделение субклеточных частиц. |
| | CF-32 Ti, проточный ротор | Макс. скорость: 32 000 об/мин Вместимость: 430 мл Макс. скорость потока: 150 мл/мин | Получение высокоочищенного вируса с помощью проточного центрифугирования в градиенте плотности. |
| | Type 45 Ti, угловой ротор | Макс. скорость: 45 000 об/мин Вместимость: 564 мл | Дифференциальное центрифугирование образцов больших объемов с целью выделения субклеточных частиц и вирусов. |
| Avanti JXN-26 | JLA-8.1000, угловой ротор | Макс. скорость: 5 000 об/мин Вместимость: 6 000 мл | Центрифугирование больших объемов, осаждение бактерий, клеточных органелл, вирусов и преципитатов. |
| | JLA-9.1000, угловой ротор | Макс. скорость: 9 000 об/мин Вместимость: 4 000 мл | Центрифугирование больших объемов, осаждение бактерий, клеточных органелл, вирусов и преципитатов. |
| | JCF-Z, зональный ротор с сердечником для переориентации градиента | Макс. скорость: 20 000 об/мин Вместимость: 1 750 мл | Очистка больших и маленьких вирусов, осаждение бактерий и/или клеток |
| | JCF-Z, проточный ротор с сердечником большого объема | Макс. скорость: 20 000 об/мин Вместимость: 1 900 мл Макс. объем осадка: 800 мл | Осветление, концентрирование и очистка вирусной суспензии от клеточного детрита с высокой пропускной способностью. |
| Avanti J-NC | JS-5.0, бакетный ротор | Макс. скорость: 5 000 об/мин Вместимость: 9 000 мл | Сбор клеток с высокой пропускной способностью. |
| J6-MI | JS-4.2, бакетный ротор | Макс. скорость: 4 200 об/мин Вместимость: 6 000 мл | Центрифугирование больших объемов, осаждение клеток, клеточного дебриса и преципитатов. |
| | JE-5.0, элютриационный ротор | Макс. скорость: 5 000 об/мин | Щадящий метод выделения живых микроорганизмов, позволяющий собирать большие популяции живых клеток с высоким уровнем выживаемости. |

НАКОПЛЕНИЕ БИОМАССЫ

Оплодотворенные
куриные яйца

Инокуляция

Инкубация

Овоскопирование

Замораживание в
течение ночи
Overnight

Сбор
аллантаисной
жидкости

Осветление

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ПРОДУКТА

1-ая инаktivация
(формалин)

Фильтрация

Концентрирование

Зональное
центрифугирование

Расщепление
детергентом

Центрифугирование

2-ая инаktivация
(формалин)

Ультра /
Диафильтрация

Стерилизующее
фильтрование

Конечный
концентрированный
продукт



Рис. 1. Стандартная схема производства вакцины против гриппа с использованием оплодотворенных куриных яиц!

Процесс разработки вакцин и решения Beckman Coulter

Существует два основных типа вакцин: эмбриональные (на основе куриных эмбрионов) и культуральные (на основе культуры ткани). На рис.1 представлена стандартная схема производства вакцины против гриппа с использованием оплодотворенных куриных яиц.¹ Этап наращивания биомассы начинается с отбора оплодотворенных яиц в здоровых стаях птиц и инокуляции. Затем яйца помещают на несколько дней в инкубатор для успешного размножения вируса. После этого яйца просвечивают, чтобы убедиться в отсутствии трещин, и замораживают в течение ночи. На следующий день аллантосную жидкость осаждают и осветляют методом центрифугирования. Выбор конкретного инструмента зависит от объемов продукции. На этом этапе идеально подойдет вместительная центрифуга Avanti JXN-26, которая развивает достаточные скорости вращения.

Затем вирус инактивируют химическим способом, фильтруют и концентрируют. Для разделения вируса и других примесных частиц по размеру и форме выполняют зональное центрифугирование в растворе сахарозы. Для этого можно использовать центрифугу Optima XPN, которая развивает скорости достаточные для полноценного разделения. Выделенный вирус расщепляют детергентом, который солюбилизирует его мембрану, а затем осветляют методом центрифугирования, чтобы удалить большие примеси. На этом этапе исследователи могут снова воспользоваться преимуществами центрифуги Optima XPN. Выделенные субъединицы вирусных белков гемагглютинаина и нейраминидазы снова инактивируют формалином, ультрафильтруют и концентрируют фильтрацией.

Большинство протоколов по созданию вакцин на основе куриных эмбрионов содержат 3-5 этапов центрифугирования при разных скоростях различных объемов материалов, зависящих от производственных потребностей. Выполнение протокола занимает около 7 дней. После выделения и очистки продукта следуют валидация, приготовление лекарственной формы, контроль качества и изготовление партии.

Центрифуги Beckman Coulter подходят для большинства лабораторий, которые занимаются разработкой эмбриональных и культуральных вакцин. Разработка культуральных вакцин имеет много преимуществ, в том числе, то, что массовое производство не зависит от наличия яиц. Кроме того, процедура создания культуральных вакцин легче воспроизводится, лучше стандартизована и может быть выполнена быстрее.^{2,3} Второй этап приготовления культуральных вакцин, как и в случае вакцин на основе куриных эмбрионов, состоит из циклов центрифугирования, инактивации и фильтрации. Этап наращивания биомассы начинается с размораживания небольших количеств консервированных клеток и их культивирования в инкубаторе при 37 °C. Затем культуру масштабируют, и при достижении плотности клеток определенной величины в биореактор добавляют посевной вирус, который инфицирует клеточную линию и размножается. Впоследствии вирус осаждают и осветляют методом центрифугирования.

Для производства вакцин требуются современные высокотехнологичные инструменты. Компания Beckman Coulter - мировой лидер по созданию инновационных центрифуг - поможет вам выбрать правильное лабораторное оборудование для высокой эффективности рабочего процесса.

Автор

Chad Schwartz, PhD, *Senior Application Scientist*
Beckman Coulter, Inc., Life Sciences, Indianapolis, IN USA

Список литературы

1. Matthews J T. Egg-Based Production of Influenza Vaccine: 30 Years of Commercial Experience. *The Bridge*. 17-24; (Fall 2006).
2. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. *Cell-Culture Based Vaccine*. 2014. <http://www.ifpma.org/resources/influenza-vaccines/influenza-vaccines/cell-culture-based-vaccine.html>
3. Dormitzer P R et al. Synthetic Generation of Influenza Viruses for Rapid Response to Pandemics. *Sci Transl Med*. 5; 185ra68; (2013). doi: 10.1126/scitranslmed.3006368



Beckman Coulter, стилизованный логотип и все использованные выше марки продуктов и услуг Beckman Coulter являются товарными знаками или зарегистрированными товарными знаками Beckman Coulter, Inc. в США и других странах.

ООО "Бекмен Культер", представительство Beckman Coulter Life Sciences
ул. Станиславского, д. 21, стр. 3, Москва, Россия, 109004
тел. +7 495 228 67 00, ls-russia@beckman.com, mybeckman.ru
CENT-751APP01.15RU-A