



БИОКАД: как устроено производство инновационных лекарственных препаратов на биотехнологическом заводе

Алексей Гапоненко, Валерий Яковлев, Александр Мартынов, Юлия Гарсия

В последние годы заметно вырос интерес к биотехнологиям. Алгоритмы машинного обучения и возможность анализа колоссального массива данных дают мощный инструментарий для понимания природы болезни и создания новых методов иммунотерапии и генотерапии. В статье описан опыт сотрудничества двух российских производителей высокотехнологичной продукции: биофармацевтической компании БИОКАД и разработчика средств автоматизации и встраиваемых систем Fastwel.

ВВЕДЕНИЕ

Давно уже канули в Лету года, когда россиянам для поддержания своего здоровья и лечения хворей хватало зелёнки, аспирина, фурацилина, чаги, листьев подорожника, отваров ромашки и регулярного приёма внутрь проверенных жизнью народных средств для профилактики.

С галопирующим развитием фармацевтики и фарм-гигантов с середины XX века появились новые вызовы человечеству в виде неведомых ранее болезней и диагнозов, о которых прежде никто не знал и, соответственно, этим и не болел. На новые диагнозы нужны новые лекарства.

С середины нулевых российский обыватель с напряжением ожидает обещанных прорывов во всех областях жизни, которые должны уже, наконец, сделать его существование в этом непростом мире ещё лучше. Над осуществлением долгожданных прорывов день и ночь годами работает правительство, создавая все условия активному бизнесу, который и должен своими силами (желательно без привлечения средств госбюджета) осуществить нужный прорыв и тем самым сделать жизнь россиян счастливой и богатой. Один из инновационных бизнесов, призванный

обеспечить прорыв в качестве жизни россиян, — фармацевтический.

В отличие от алкогольного и многих других видов бизнеса, обеспечить качество продукции — лекарственных препаратов, отвечающих современным требованиям медицины, — задача, по факту, очень непростая и требует наличия уникальных компетенций мирового уровня и существенных финансовых вливаний в организацию производств. В ответ на возникший и обострившийся из-за санкций вызов сегодня в России появился и активно начал развиваться целый ряд успешных фармкомпаний, среди которых, в первой тройке, биотехнологическая компания БИОКАД, исследовательский центр которой располагается в Стрельне (пригород Санкт-Петербурга).

Принимая во внимание приоритет государственной программы замещения дорогих импортных препаратов отечественными аналогами, появление первых отечественных лекарств на основе моноклональных антител (Monoclonal Antibody) — МАВ — представляется крайне важным и своевременным. В чём состоит особенность и ценность этой группы препаратов?

Организм человека способен вырабатывать безграничное многообразие ан-

тител. Для современного клинического применения исключительно важное значение имеет их специфичность и стандартизованность. Искусственный синтез моноклональных антител методами клеточной и геной инженерии привёл к революционным достижениям в диагностике и лечении онкологических заболеваний. С МАВ связаны перспективы в лечении и предупреждении аутоиммунных, сердечно-сосудистых, инфекционных заболеваний, системного склероза, гепатита В, системной красной волчанки, болезни Альцгеймера, осложнений после коронавирусной инфекции.

Первые МАВ были получены иммунологами С. Мильштейном и Г. Кёллером. Взяв за основу недолговечные В-лимфоциты иммунизированных лабораторных животных и «бессмертные» клетки плазмочитарной опухоли, Мильштейн и Кёллер разработали принципиальную схему, при которой хорошо культивируется и размножается нужный гибрид (гибридома). Описание принципиальной схемы биосинтеза не входит в рамки данной статьи, достаточно упомянуть, что контролируемый процесс производства МАВ возможен только в особых селективных питательных средах, и для него необходимо точ-

ное соблюдение технологических режимов. Отсюда следует, что современное биотехнологическое производство немыслимо без сложного высококачественного лабораторного и производственного оборудования.

О ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПЛОЩАДКАХ И НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТАХ КОМПАНИИ БИОКАД

Компания БИОКАД создана в 2001 году. Сферой деятельности является разработка, производство и продвижение собственных лекарственных средств, а также воспроизведённых — дженериков; изготовление субстанций для производства лекарственных препаратов и самих лекарственных препаратов на основе моноклональных антител.

Сегодня БИОКАД — это инновационная биотехнологическая компания полного цикла — от поиска молекулы до массового производства. Производственные мощности компании находятся в Московской области (село Петрово-Дальнее), на площадке «Нойдорф» в Стрельне, а также в особой экономической зоне «Технополис Москва» в г. Зеленограде (рис. 1). В портфеле — 61 продукт, 22 из которых — биологические. Ещё более 40 находятся в разработке. В штате компании около 2900 человек, почти треть — научные сотрудники и исследователи.

К производству инновационных препаратов на основе МАВ БИОКАД приступила в 2014 году, выпустив ряд биоаналогов. В последнее время научно-исследовательский потенциал компании сконцентрирован на создании лекарственных средств собственной разработки. Например, в 2019 году вышел препарат «Эфлейра» — высокогуманизированное моноклональное антитело нетакамаб для терапии псориаза, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита. В 2020 году, в связи с пандемией SARS-CoV-2, БИОКАД обеспечила массовый выпуск вакцины «Спутник V» и «Спутник Лайт».

Создание лекарства является процессом длительным и экономически затратным, в его себестоимость вносятся все расходы, связанные с разработкой, в том числе и расходы на научные исследования, которые были прерваны на разных стадиях по различным причинам. Решить эту проблему помогут новые возможности, связанные с развитием целого ряда дисциплин, таких как



Рис. 1. Комплекс зданий нового фармацевтического производства БИОКАД – «ПК-137» в особой экономической зоне «Технополис Москва» (площадка «Алабушево» в Зеленограде)

био- и хемоинформатика, а также анализ и систематизация колоссальных объёмов данных. Преимущество компании БИОКАД в том, что она располагает, кроме подразделений R&D, где широко используются компьютерные методы моделирования биохимических процессов вместо экспериментальных исследований, собственным дата-центром производительностью 1,1 петафлопс для хранения и обработки Больших данных.

В будущем анализ этих данных позволит построить предсказательные и оптимизационные цифровые модели предиктивной аналитики. В БИОКАД понимают ценность предиктивного анализа и видят в нём перспективу. Александр Колесов, руководитель отдела разработки ПО, так оценивает важность этого направления: *«Будущее программных технологий для нашей компании — это, конечно, предиктивная аналитика. Та область, которая собирает очень много данных и не просто визуализирует статистику, на основе которой можно принять решения, это такая аналитика, в результате которой выдаётся прогноз развития событий и рекомендации».*

СПЕЦИФИКА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Большинство биотехнологических процессов относится к разряду сложных и многоступенчатых. Биореакторные установки в них должны работать синхронно и обеспечивать быстрый и безопасный переход из одной стадии в другую. Состав лабораторного и производственного оборудования может быть различ-

ным и включать в себя биореакторы, фильтрационные установки, хроматографы, миксеры, стерилизаторы жидких и газовых сред. Работу каждой единицы оборудования обеспечивает контроллер, датчики и исполнительные механизмы. Для обеспечения управляемого технологического процесса автоматизированная система управления биотехнологическим процессом должна иметь многоуровневую иерархическую структуру с применением на разных уровнях вычислительных средств различной мощности и назначения:

- нижний уровень — датчики, анализаторы, преобразователи и исполнительные механизмы, а также электрические, пневматические и другие приводы, установленные на биотехнологическом оборудовании;
- средний уровень — контроллеры, предназначенные для сбора данных и управления технологическим процессом в режиме реального времени и передачи технологических данных на верхний уровень управления;
- верхний уровень — система диспетчерского управления и сбора данных SCADA, групповой пункт управления на базе персонального компьютера.

Обычно проектирование и оснащение новых фармацевтических предприятий, в том числе разработку АСУ ТП и инженерных систем, выполняют специализированные инженеринговые компании. Подобный подход имеет как преимущества, так и недостатки, связанные с проблемами готовых решений «под ключ»: трудности в дальнейшем обслуживании и масштабировании таких решений, в особенности, если они

построены на импортной элементной базе и зависят от поставок из-за рубежа. Ввиду этого компания БИОКАД пошла по пути создания автоматических систем управления биотехнологическим процессом и инженерных систем (охлаждения, вентиляции и кондиционирования, управления доступом) своими силами, полагаясь на опыт и квалификацию собственных инженеров и программистов, а также на отечественных производителей оборудования и программного обеспечения.

Как вспоминает А. Колесов: «Когда в 2015 году я пришёл в компанию, в БИОКАД уже было разработано решение на американском контроллере Allen-Bradley. Это была система управления трёхлитровым лабораторным биореактором, которая выглядела довольно устрашающе: здоровый щит управления и трёхлитровая банка рядом. Внутри этой машины были понатыканы насосики и частотники, которые создавали наводки. С конструкторской точки зрения система тоже была довольно сложной: щит открывается — контроллер выдвигается. Использовались аналоговые датчики уровня рН и кислорода. Причём

эти датчики выдавали на трансмиттеры сигнал, который преобразовывался в 4–20 мА, и с которым уже работал контроллер. Много сил уходило на обслуживание этих систем. Постоянно что-то ломалось, возникали проблемы. У нас появилось желание всё упростить, убрать аналоговые элементы. К тому же на рынке уже были представлены цифровые датчики с поддержкой Modbus RTU, а у Fastwel я увидел подходящие интерфейсные модули.

Не скрою, по поводу Fastwel у руководства были опасения, что „закупают у китайцев, наклеивают лейбл и всё”. Мы доказывали, что — нет, это свои разработка и производство, что можно приехать в Москву и своими глазами увидеть, как всё делается. В итоге мой тогдашний руководитель сказал: „Ладно, есть небольшая задача: автоматизировать миксер для приготовления питательной среды”. Этот первый проект был предназначен для того, чтобы снять опасения, чтобы и мы, как разработчики ПО и инженеры, которые работают с „железом” — посмотрели, выявили достоинства и недостатки, чтобы у нас была полная картина».

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ПРОГРАММНО-АППАРАТНЫЙ КОМПЛЕКС УПРАВЛЕНИЯ БИОРЕАКТОРНОЙ УСТАНОВКОЙ BioMax 1000

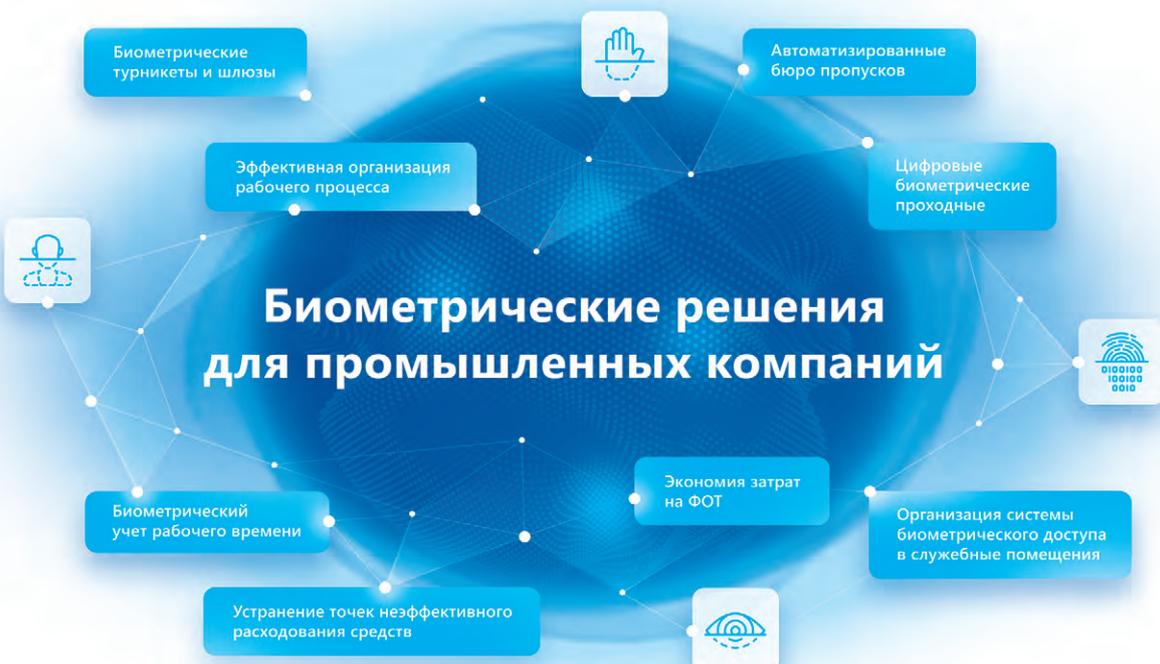
Для объёмного выращивания клеточной культуры в питательной среде в условиях стерильности, интенсивного перемешивания и непрерывного продувания кислородом, азотом и углекислым газом необходимо точное соблюдение режимов ввода-вывода в биореактор субстрата, газовой или жидкостной фазы. Программно-аппаратный комплекс управления биореактором BioMax 1000, разработанный БИОКАД, представляет собой мобильную конструкцию, на которой установлены щит системы управления с кабелями, шлангами подачи газов, насосами и каркас для установки стерильных мешков с датчиками, приводом перемешивающего устройства (рис. 2).

Посредством BioMax 1000 осуществляется контроль параметров состава и свойств питательной среды, поддержание нужных уровней температуры, рН и DO (растворённого кислорода), необходимой концентрации питательных



PFORT
Your Gateway to Security

РОССИЙСКИЙ РАЗРАБОТЧИК И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ



Биометрические решения для промышленных компаний

Контакты **+7 (495) 234-06-36** info@pfort.ru www.pfort.ru

Подписывайтесь  

Реклама

веществ, управление сервоприводом миксера, автоматический останов техпроцесса по сигналу тревоги. Технологические данные передаются на панель оператора.

Функции программного обеспечения верхнего уровня, включая рецептурное управление, выполняет открытая многоплатформенная, модульная и масштабируемая система диспетчерского контроля и сбора данных OpenSCADA. В качестве программного обеспечения конфигурирования нижнего уровня используется среда разработки CoDeSys v3.5 в связке с программируемым логическим контроллером Fastwel I/O CRM723-01, что позволяет реализовать сложные алгоритмы управления на одном из пяти языков программирования стандарта МЭК61131-13.

Выбор аппаратного обеспечения системы управления был сделан на основе предварительного успешного опыта применения Fastwel I/O в системе управления миксером для приготовления питательной среды (см. СТА № 2/2017 «Fastwel I/O в лаборатории BIOCAD»), а затем и в системе управления лабораторным биореактором,



Рис. 2. Биореакторное помещение на заводе БИОКАД в поселке Стрельна. Оборудование в процессе наладки

а также с целью заменить архаичное дорогостоящее оборудование САУ зарубежного производства.

По словам Александра Колесова, в системах управления трёхлитровыми

биореакторами для лабораторий, где их количество велико, удалось совершить значительный прорыв: «Вместо машины весом 300 килограммов и стоимостью несколько миллионов у нас получилась



ЗАО «НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА «ДОЛОМАНТ»

Доломант Высокие технологии на службе Отечеству

**ОТВЕТСТВЕННАЯ ЭЛЕКТРОНИКА
ДЛЯ ЖЕСТКИХ УСЛОВИЙ ЭКСПЛУАТАЦИИ**

2022

100% РОССИЙСКАЯ КОМПАНИЯ

ЗАКАЗНЫЕ РАЗРАБОТКИ

Разработка электронного оборудования по ТЗ заказчика в кратчайшие сроки

- Модификация КД существующего изделия
- Разработка спецвычислителя на базе СОМ-модуля
- Конфигурирование модульного корпусированного изделия
- Сборка магистрально-модульной системы по спецификации заказчика
- Разработка изделия с нуля

КОНТРАКТНОЕ ПРОИЗВОДСТВО

Контрактная сборка электроники уровней модуль/ узел/ блок/ шкаф/ комплекс

- ОКР, технологические консультации и согласования
- Макеты, установочные партии, постановка в серию
- Полное комплектование производства импортными и отечественными компонентами и материалами; поддержание складов
- Серийное плановое производство; тестирование и испытания по методикам и ТУ

(495) 232-2033 • WWW.DOLOMANT.RU

Реклама

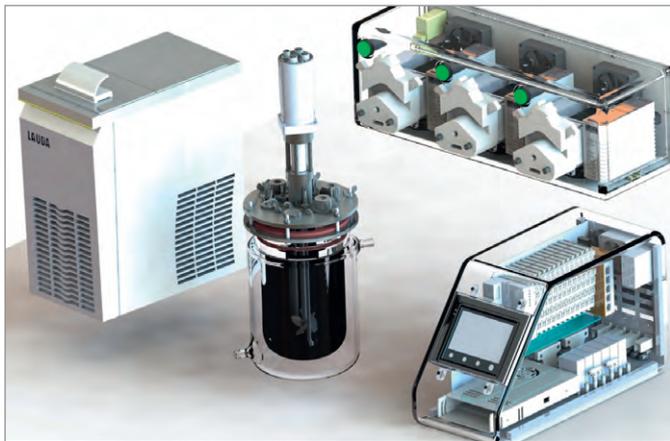


Рис. 3. Лабораторный биореактор с системой управления

компактная система без преобразователей и аналоговых датчиков весом около трёх килограммов и размером как системный блок компьютера (рис. 3). У нас остался один аналоговый датчик температуры, а все остальные устройства цифровые. Впоследствии это дало нам просто громадное преимущество – во-первых, мы сократили расходы на системы управления в три раза. Во-вторых, получили большое количество новой информации. Теперь с датчика приходит всё: сколько циклов автоклавирования прошло, до какой температуры грели, сколько раз включали/выключали, внутренняя калибровка прибора, всевозможные ошибки, вплоть до сопротивления стекла, если стекло у датчика треснуло. Вся диагностика выведена в SCADA-систему. И в-третьих, благодаря тому, что были начаты эти преобразования, которые продлились около полутора лет, мы автоматизировали не только упомянутый выше миксер, а вышли на большие биореакторные системы. И поняли, какие просторы перед нами открываются.

– Приоритет у нас так или иначе был российскому производителю, – продолжает Александр, – потому что, когда выстраиваешь архитектуру, ты должен учитывать все факторы, в том числе и политические. И этот фактор в итоге сыграл: когда мы представляли решение генеральному директору, «большим жирным плюсом» было то, что Fastwel – это российский производитель.

С целью более подробного изучения особенностей работы с Fastwel I/O специалисты БИОКАД прошли обучение на курсе «Программирование ПЛК на основе современного отечественного оборудования Fastwel I/O», проводимом на кафедре САУ в Санкт-Петербургском государственном электротехническом университете «ЛЭТИ» (рис. 4).



Рис. 4. Инженеры БИОКАД по окончании курса в СПбГЭТУ «ЛЭТИ»

В настоящий момент парк контроллеров СРМ723-01, выполняющих функцию ядра системы в программно-аппаратных комплексах управления промышленным и лабораторным обо-

рудованием, на вспомогательных технологических линиях и системах управления доступом в «чистые помещения» компании БИОКАД составляет более 200 единиц (рис. 5):

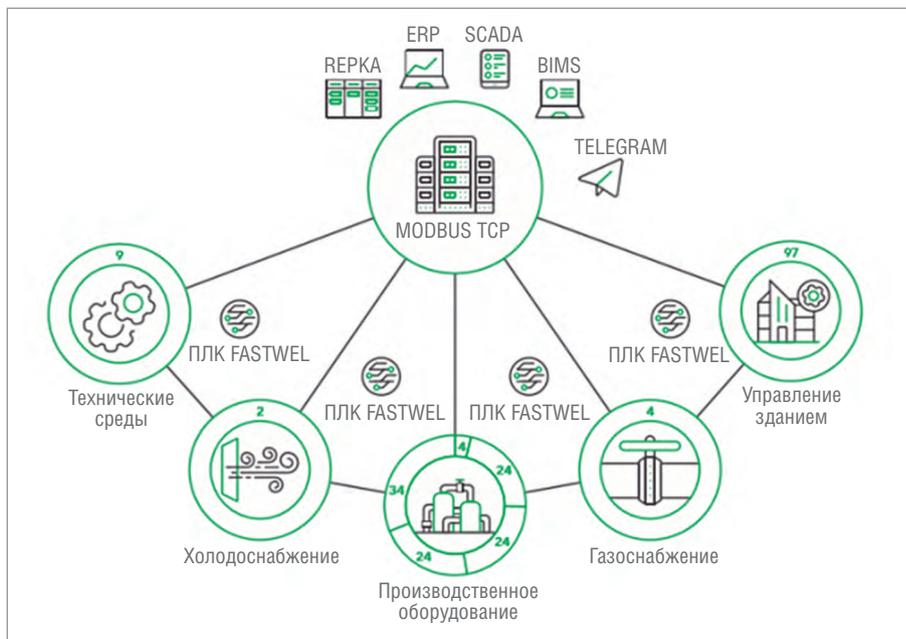


Рис. 5. Общая структура системы автоматизации производственной площадки компании БИОКАД



Рис. 6. Процесс культивирования клеток в лабораторных биореакторах

- 120 ПЛК на трёх производственных биотехнологических линиях;
- 40 ПЛК в лабораториях (рис. 6);
- 50 ПЛК во вспомогательных системах.

Наличие у CPM723-01 двух независимых Ethernet-портов позволяет безопасно разделять сети конкретных установок и внешний уровень.

— *Применение Fastwel I/O на нашем предприятии могло бы быть ещё шире, если бы не один большой недочёт: модули аналогового вывода у Fastwel I/O имеются только на 2 канала. У конкурентов — доходит до восьми. И если говорить, например, про управление вентиляцией, то иногда выгоднее применять другие марки,* — отмечает Александр Колесов.

ПОЧЕМУ ВЫБОР БИОКАД ПАЛ НА ПЛК FASTWEL I/O?

Сегодня на российском рынке промышленной автоматизации появилось довольно много отечественных производителей, предлагающих оборудование для систем автоматизации. Fastwel — это известный отечественный разработчик электронных компонентов автоматизации с «корнями», уходящими в ракетно-космическую отрасль. Эти «корни» до сих пор определяют традиции высокой планки качества, внимание к надёжности выпускаемой продукции и повышенной ответственности, пронизывающие всю деятельность компании. Отличительные особенности Fastwel — собственные разработки и производство, значительное время успешного существования на рынке, широкие референции поставок в самых ответственных отраслях промышленности, готовность производителя к модификациям изделий по требованиям заказчика, оперативная техническая поддержка на уровне проектирования оборудования, разработки прикладного ПО, внедрения.

Вот как резюмирует преимущества выбора Fastwel I/O Глеб Калашников — руководитель группы программирования ПЛК БИОКАД:

- прямая техподдержка производителя, максимально быстрые и развёрнутые ответы;
- резерв оборудования под будущие заказы, подменные модули;
- выпуск срочных обновлений;
- широкий функционал CoDeSyS v3.5.

— *Не так давно мы запрашивали у Fastwel поддержку протокола OPC UA для удобной интеграции ПЛК с различными системами. Fastwel отреагировал моментально, и сейчас мы тестируем реализацию, скоро дадим обратную связь,* — дополняет коллегу Александр Колесов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря тому, что БИОКАД взяла контроль над автоматизацией в свои руки, компании удалось получить абсолютно уникальные системы, не имеющие аналогов на рынке. Главным из преимуществ является то, что они легко интегрируются в единую систему управления производственной линией, превращая весь завод в живой организм с оборудованием, функционирующим в тесной связке друг другом. Кроме того, разработанные БИОКАД системы и ПО обладают рядом важных преимуществ. Во-первых, комплектующие подобраны исходя из производственных потребностей компании, во-вторых, все системы оснащены цифровым интерфейсом, в-третьих, благодаря собственным решениям БИОКАД получила полный контроль над данными, которые теперь хранятся в облачном хранилище. В свою очередь, доступ к максимально полной информации позволил внедрить современные технологии в системы автоматизации. Так, к примеру, был

разработан Telegram-бот, который следит за технологическими процессами на установках и своевременно оповещает сотрудников о любых отклонениях, а также по запросу предоставляет текущую информацию.

Помимо уже рассмотренных решений, в БИОКАД реализуются проекты по автоматизации инженерных систем (холодильники, вентиляционные установки, шлюзовый доступ в чистые помещения и климатические установки) и оборудования для участка R&D (лабораторные и промышленные биореакторы, установки фильтрации и т.д.). Это обеспечивает ещё более плотную интеграцию производственных и инженерных систем, что позволяет в значительной степени снизить количество сбоев в работе оборудования, увеличить количество производимой продукции за счёт снижения временных затрат на производственные процессы, а также повысить устойчивость всех процессов и эффективность работы производств в целом.

Конечно, несмотря на обилие производимых лекарств, болезней не становится меньше, но борьба с недугами россиян в связи с развитием современных отечественных фарм-производств выходит на новый качественный уровень, позволяя успешнее бороться с неизлечимыми ранее диагнозами. Опыт сотрудничества БИОКАД и Fastwel ещё раз подтверждает, что объединение усилий отечественных производителей и профессионалов разных специальностей для решения конкретных задач могут обеспечить те самые долгожданные «прорывы». ●

**Авторы — сотрудники
фирмы ПРОСОФТ
Телефон: (495) 234-0636
E-mail: info@prosoft.ru**

НОВОСТИ реклама НОВОСТИ реклама НОВОСТИ реклама

IES6200-PN — новый Ethernet-коммутатор с поддержкой Profinet от Zonedata

Компания Zonedata, один из ведущих производителей промышленного сетевого оборудования из материкового Китая, представила новый промышленный коммутатор IES6200-PN с возможностью работы в промышленных сетях класса PROFINET RT CC-B. Новинка представляет собой достаточно мощное сетевое устройство, построенное на неблокируемой архитектуре. IES6200-PN включает гибкий инструментальный набор для создания резервированного соединения на базе стандартизованного протокола кольце-

вого резервирования MRP (IEC 62439-2), что позволяет использовать коммутатор совместно с оборудованием Siemens, Hirschmann, CISCO и т.д. При этом имеется дополнительная поддержка таких протоколов, как



STP/RSTP/MSTP, ERPS и SW-ring. Из дополнительного функционала можно отметить поддержку протоколов 802.1Q VLAN, QoS function, IGMP static multicast, SNMP, LLDP, RMON, DHCP, NTP и многое другое. Коммутатор оснащён 16 портами 100 Мбит/с типа RJ45 и 4 гигабитными SFP-портами. Новинка выполнена в металлическом корпусе, предназначена для монтажа на Din-рейку. Диапазон рабочих температур составляет $-40...+75^{\circ}\text{C}$. Коммутатор доступен для заказа. Также имеется в наличии для предоставления на тест. ●

