

Rührwerk für moderne Bioreaktoren

Fachgruppe Bioverfahrenstechnik



Cedric Schirmer
Wissenschaftlicher Assistent,
scrm@zhaw.ch



Prof. Dr. Dieter Eibl
Leiter Fachstelle Bioverfahrens-
und Zellkulturtechnik,
eibl@zhaw.ch

Forschungsprojekt Development of a novel single-use bioreactor

Leitung:
Prof. Dr. Dieter Eibl
Projektdauer:
Mai 2016 – Juli 2018
Partner:
Levitronix GmbH
Förderung:
300'000 CHF

Biotherapeutika haben ein grosses Potential für die Behandlung von Krebs- und Autoimmunerkrankungen und gelten als Medikamente der Zukunft. Kernstück ihres Herstellungsprozesses ist der Bioreaktor. In diesem Zusammenhang wird im Rahmen des Projektes mit der Levitronix GmbH die Verwendung eines lagerlosen Magnetantriebs mit einem frei schwebenden Rührorgan untersucht.

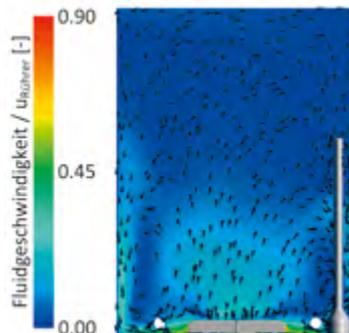
Mikrobielle und Zellkulturbioreaktoren unterscheiden sich traditionell in ihrem Verhältnis von Höhe und Durchmesser, dem Energie-, Gas- und Wärmeinput. Begründet werden diese Unterschiede durch die Morphologie sowie die Wachstums- und Produktbildungsbedingungen der jeweiligen Produktionsorganismen.

Das Rührwerk und der Antrieb
Scherempfindliche zellkulturtechnische Prozesse zeichnen sich durch einen niedrigen Energie- und geringen Sauerstoffeintrag sowie Kühlleistungen aus. Häufig kommen axial fördernde Rührer zum Einsatz. Für die meisten Anwendungen mit Mikroorganismen hingegen, insbesondere im Hochzell-dichtebereich, werden höhere Leistungseinträge und Sauerstoffraten benötigt. Dabei finden radial fördernde Rührorgane Verwendung. Diese führen bei höheren Energieeinträgen zu einer verbesserten Gasdispersion und somit zu höheren Sauerstoffeinträgen. Weltweit wird aus Zeit- und Kostengründen an stabilen Plattformtechnologien mit der Eignung für industrielle, mikrobielle und zellkulturtechnische Prozesse gearbeitet. Um diesen Trend auch im Benchtop-massstab aufzugreifen und somit eine Prozessübertragung vom kleinen zum grossen Industriemassstab zu vereinfachen, beschäftigt sich das Projekt mit der Eignung lagerloser Magnetantriebe der Levitronix GmbH. Die Verwendung eines solchen Antriebs

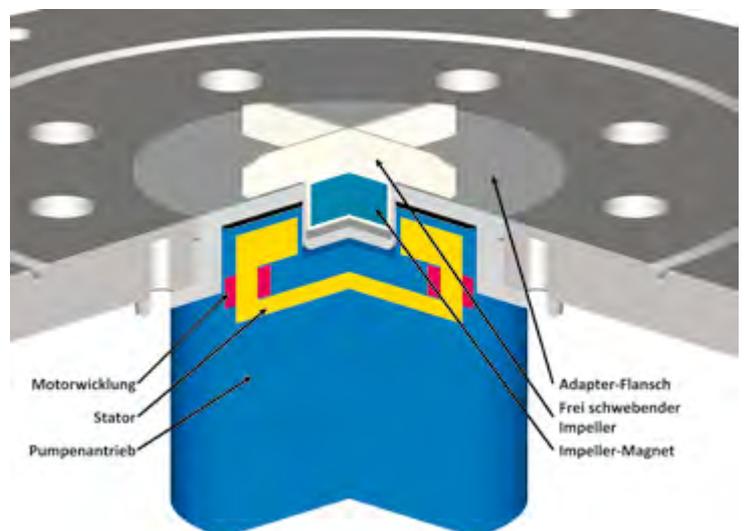
ermöglicht die Etablierung eines dichtungsfreien, berührungslosen und magnetgelagerten Bodenrührwerks, welches einen nahezu unbegrenzten Drehzahlbereich bietet. Ebenso wird hierdurch das Kontaminationsrisiko gegenüber üblichen Wellendurchführungen im Reaktor minimiert. Durch den im Reaktor am Boden schwebenden Impeller werden auf Grund des entsprechend grossen Spalts keine schädigenden Reibungskräfte auf den zu kultivierenden Organismus übertragen. Das wird über die passive Stabilisierung des Rührorgans durch ein sich 10'000 Mal pro Sekunde änderndes Magnetfeld ermöglicht.

Bioreaktor für verschiedenste Anwendungen

Die Verwendung eines universellen, dichtungsfreien, magnetgelagerten Bodenrührwerks zeigte in ersten Kultivierungsversuchen mit *Escherichia coli* und CHO-Zellen (chinesische Hamsteroovarien-Zellen) im Vergleich zu anderen auf dem Markt erhältlichen Bioreaktoren vergleichbare oder sogar bessere Ergebnisse. Dabei konnten die jeweils unterschiedlichen Ansprüche an die Umgebungs- und Kultivierungsbedingungen ohne Aufwand oder Verwendung verschiedener Reaktorsysteme erfüllt werden. Der Magnetantrieb ermöglicht den Spagat zwischen scherarmen Kultivierungen unter geringen bis hin zu hohen Leistungseinträgen. Ausgehend von den vorliegenden Resultaten werden wir in nachfolgenden Untersuchungen der zunehmenden Implementierung der Single-Use-Technologie in der biopharmazeutischen Industrie Rechnung tragen. ■



Stationäres Strömungsprofil bei 1100 rpm.
Skalierung auf 90 % der theoretischen
Impeller-Umfangsgeschwindigkeit



Schematischer Aufbau des Rührwerks eingebettet in den Bioreaktorboden



Maqui-Beeren am Strauch in unterschiedlichen Reifestadien (© Universidad de Talca)

International: Bachelorarbeit in Chile

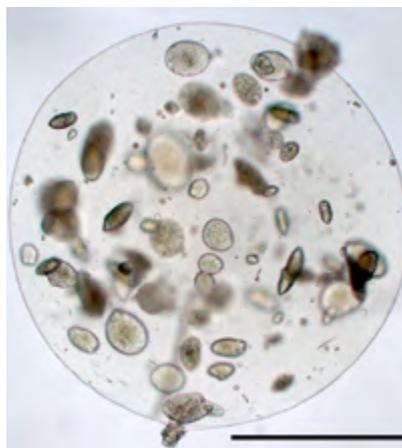
Livia Schüpbach, Absolventin Bachelor of Science ZFH in Biotechnologie
Dr. Evelyn Wolfram, Leiterin Fachgruppe Phytopharmazie und Naturstoffe,
 wola@zhaw.ch

Maqui (*Aristotelia chilensis*) ist ein in Chile heimischer Strauch. Die gesundheitsfördernden Eigenschaften der Beeren waren lange Zeit nur den dort heimischen Mapuche bekannt. Heute ist speziell ihre antioxidative Wirkung publiziert. Die Beeren werden fast ausschliesslich durch Wildsammlung gewonnen. Prof. Hermine Vogel der Universidad de Talca, Chile, forscht seit einigen Jahren an einem nachhaltigen Anbauverfahren. Die ZHAW, Fachgruppe Phytopharmazie und Naturstoffe, unterstützt das Projekt seit 2012 im Rahmen von Austauschprogrammen. Zuletzt verbrachte Livia Schüpbach ihre Forschungszeit zur Bachelorarbeit in Talca und untersuchte Inhaltsstoffe sowie den Einfluss von verschiedenen Maqui-Extrakten auf humanes Blutplasma. «Der Auslandsaufenthalt und das Forschen in einem ganz anderen Umfeld hat mich herausgefordert und meinen Horizont erweitert. Ich freue mich, dass meine Arbeit das Projekt weiterbringen konnte», sagte die Absolventin. Im März 2018 ist ein Besuch von drei ZHAW-Dozierenden in Chile geplant, um an einem Workshop zur Pflanzenbiotechnologie entsprechenden Knowhow auszutauschen. ■

3D Zellkultur für Medikamentenscreenings

Dr. Markus Rimann, Leiter Fachgruppe 3D Gewebe und Biofabrikation, rimm@zhaw.ch

Die Pharma-Industrie braucht prädiktive und reproduzierbare Zellkultursysteme für die Medikamentenentwicklung, um Kosten zu sparen und um Tierversuche und lange Entwicklungszeiten zu reduzieren. In einem durch die KTI geförderten Projekt in Zusammenarbeit mit der Firma FGen und des Universitätsspitals Zürich wird eine Methode entwickelt, Krebszellen in Hydrogele mit unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften einzubringen. Die Hydrogele erlauben es nicht nur, die Zellen ähnlich wie im Körper dreidimensional (3D) zu kultivieren, sondern auch durch die Änderung der mechanischen Eigenschaften Zellpopulationen zu vermehren, welche als besonders resistent für die Krebstherapie gelten. Durch deren Vermehrung können in Zukunft gezielt Medikamente entwickelt werden. Die Firma FGen verwendet dabei ihre Nanoliter-Reaktor-(NLR)-Technologie, um im Hochdurchsatz Mesotheliom-Zellen (Krebs durch Asbestkontakt ausgelöst) in Alginate-Hydrogele einzubringen und für Medikamentenscreenings zu nutzen. ■



Alginatehydrogel-Kugel (grosser Kreis) mit eingeschlossenen Mesotheliom-Zellen, welche sich während 14 Tagen Kultivierung zu sogenannten Mikrogeweben (bräunliche Strukturen) formiert haben. Der Massstab beträgt 1 mm.

Neue Projekte

Bast, Schäben und Pflanzenspitzen aus in der Schweiz angebautem Industriehanf als nachhaltige und konkurrenzfähige natürliche Rohstoffe für die Schweizer Industrie

Leitung: marianne.leupin@zhaw.ch
 Dauer: 01.04.17 – 30.09.18
 Beteiligte Institute: IUNR, ICBT
 Projektpartner: Agroscope, Tänikon; HEIG-VD, Yverdon-les-Bains; mitfinanziert durch die KTI, Bern

Feasibility study for the development of biodegradable/implantable microcarriers for the chemically defined cultivation of human adipocyte-derived stem cells (hASCs) for cell therapeutic applications

Leitung: regine.eibl@zhaw.ch
 Dauer: 01.05.17 – 31.10.18
 Projektpartner: Cardiocentro Ticino, Lugano; Micro-Sphere SA, Ponte Cremenaga; mitfinanziert durch die KTI, Bern

Development of a Novel Technology for the Conditioning of Green Coffee

Leitung: chahan.yeretzian@zhaw.ch
 Dauer: 01.05.17 – 01.05.21
 Projektpartner: Bühler AG, Uzwil; mitfinanziert durch die KTI, Bern

Multimodal porous particles

Leitung: dominik.bruehwiler@zhaw.ch
 Dauer: 01.05.17 – 31.12.21
 Projektpartner: Schweizer Nationalfonds SNF, Bern

EuroBioTox

Leitung: christiane.zaborosch@zhaw.ch
 Dauer: 01.06.17 – 31.05.22
 Projektpartner: EU-Projekt

Biocatalytic production of natural flavors and fragrances via the use of Ene Reductases

Leitung: rebecca.buller@zhaw.ch
 Dauer: 01.07.17 – 31.12.19
 Projektpartner: Firmenich SA, Genf; mitfinanziert durch die KTI, Bern

Inhibitors of protein interactions

Leitung: martin.sievers@zhaw.ch
 Dauer: 01.09.17 – 31.08.18
 Projektpartner: Inthera Bioscience AG, Wädenswil

Aroma Capture

Leitung: chahan.yeretzian@zhaw.ch
 Dauer: 01.09.17 – 31.08.20
 Projektpartner: Jacobs Douwe Egberts (JDE), NL-Utrecht

Improving rural livelihoods through promoting high-quality coffee and coffee cherry products in the origin countries Colombia and Bolivia

Leitung: chahan.yeretzian@zhaw.ch
 Dauer: 01.10.17 – 30.09.19
 Projektpartner: swiss network for international studies SNIS, Genf; Universität Bern, Bern; Universidad Surcolombiana USCO; Slow Food Bolivia

Weitere Projekte

zhaw.ch/icbt/projekte