

## Toolbox für die effiziente Entwicklung biopharmazeutischer Prozesse



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

**Die Prozessentwicklung und -optimierung sowie die gezielte Massstabsübertragung sind zeit- und kostenintensiv. Auch die stetig steigende Anzahl an Publikationen zu dieser Thematik schafft dabei nur bedingt Abhilfe, da es immer aufwendiger wird, relevante Informationen herauszufiltern. Der Einsatz moderner Softwaretools und Datenbanken bietet einen Lösungsansatz für diese Problemstellung. Im Rahmen eines KTI Projektes untersucht die Fachgruppe Bioverfahrenstechnik zusammen mit der Infors AG verschiedene Scale-up/down Ansätze, um eine Toolbox zur effizienteren Entwicklung und Steuerung biopharmazeutischer Prozesse anbieten zu können.**

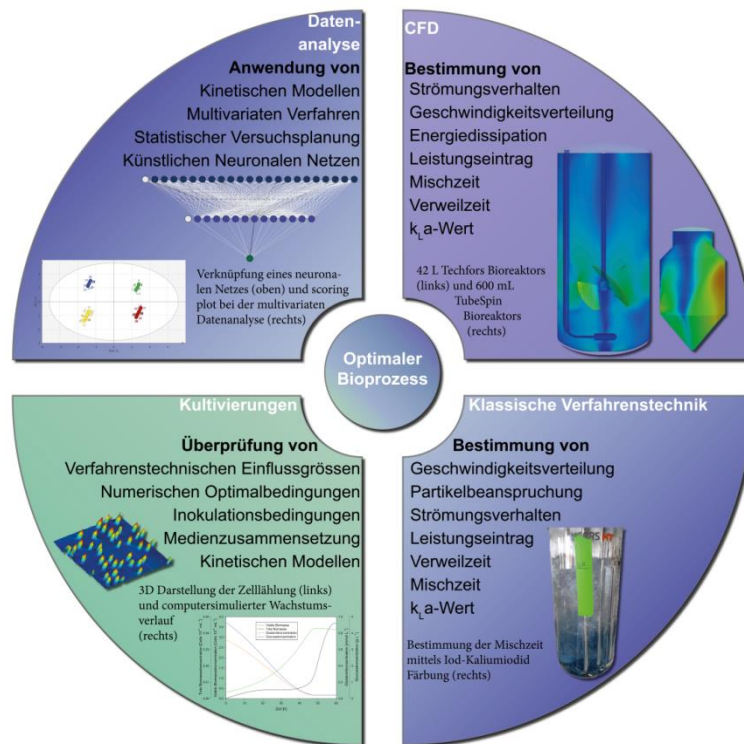
Die Entwicklung und Optimierung eines Bioprozesses beginnt üblicherweise im Labormassstab mit Kulturvolumina im Bereich von Millilitern. Eine wirtschaftlich sinnvolle Produktion erfolgt dahingegen im Liter- oder Kubikmeter-Massstab. Die Schwierigkeit besteht hierbei darin, vergleichbare Prozesscharakteristika in

verschiedenen Systemen zu erreichen. Insbesondere die Massstabsübertragung in geometrisch nicht-ähnlichen Systemen gestaltet sich zumeist schwierig. In Rahmen eines KTI-Projektes sollen deshalb Scale-up-Ansätze für Säugerzellkulturen etabliert werden. Ausgangspunkt ist ein orbital geschütteltes, 15 mL Zentrifugenröhren (der TubeSpin® Bioreaktor). Das finale Kultivierungssystem ist ein 42 L Rührreaktor (der Techfors Bioreaktor). Dazu entwickelten wir eine Toolbox, die sich aus vier verschiedenen Modulen zusammensetzt, welche konkurrenzierend oder ergänzend eingesetzt werden können.

### Prinzip der Toolbox

Das Prinzip dieser Toolbox ist schematisch in der Abbildung dargestellt. Im ersten Schritt werden die verschiedenen Kultivierungssysteme mit klassischen verfahrenstechnischen Methoden charakterisiert. Für die Kultivierung von Säugerzellen wie solchen aus den Ovarien des chinesischen Hamsters stehen dabei die Mischzeit und der volumetrische Sauerstoff-

übergang im Vordergrund. Als Erweiterung dient die numerische Modellierung mittels *Computational Fluid Dynamics* (CFD), durch welche beispielsweise der spezifische Leistungseintrag und die Strömungsverhältnisse in den Bioreaktoren simuliert werden können. Auf Basis dieser Daten werden Kultivierungen bei unterschiedlichen Parameterkombinationen durchgeführt, um die vorher bestimmten optimalen und ungünstigen Konditionen zu überprüfen. Mit Hilfe der gewonnenen Kulturdaten werden gleichzeitig kinetische Modelle erstellt, um das Prozessverständnis zu erhöhen und das Biomassewachstum vorherzusagen. Abschliessend werden die verfahrenstechnischen und biologischen Daten kombiniert und mittels Datenauswertung (beispielsweise der multivariaten Datenanalyse (MVDA) oder durch künstliche neuronale Netze) bewertet.



## Schematische Darstellung der Toolbox

### Nutzen für den Anwender

Die so erhaltenen Zusammenhänge werden für Softwareanwendungen genutzt, welche es den Anwendern ermöglichen, einen Prozesstransfer strukturierter und einfacher vorzu-

nehmen. Das kann über die Berechnung von verfahrenstechnischen Kenngrößen wie dem  $k_L a$ -Wert, der modellgestützten Vorhersage des Metabolitenverbrauches oder über die Prognose der maximalen Biomassekonzentration geschehen. Die Tool-

box dient schlussendlich als Expertensystem innerhalb der neuen Prozessleitsoftware eve<sup>®</sup> der Infors AG, in deren aktuellen Version bereits verschiedene Resultate des Projektes integriert wurden.

## Forschungsprojekt

### Intelligentes SCADA basierend auf einem Expertensystem für eine anwenderfreundliche Prozesssteuerung

Leitung:	Dieter Eibl, Fachstelle Bioverfahrens- und Zellkulturtechnik
Mitarbeiter:	Rüdiger Maschke, Mischa Stalder, Sören Werner
Partner:	Infors AG, Bottmingen, Schweiz
Förderung:	KTI
Projektdauer:	November 2014 – Oktober 2017
Projektvolumen:	CHF 1'087'000 (ZHAW Anteil CHF 543'000)