

Kritische Prozessparameter im Upstream-Prozess erfassen

Hamilton Bonaduz AG bietet umfassendes in-line Sensorportfolio



Die Herstellung von biopharmazeutischen Produkten ist nicht nur kostenintensiv, sondern aufgrund ihres Ursprungs, den lebenden Zellen, hochkomplex und langwierig. Die Heterogenität der Zellen und die Sensibilität gegenüber chemischen Einflüssen, wie einer Veränderung des pH-Wertes, verlangen nach einem tiefgreifenden Prozessverständnis. Denn bereits minimale Veränderungen der Prozessparameter wirken sich positiv oder negativ auf den Ertrag aus, weshalb kritische Prozessparameter identifiziert und kontinuierlich überwacht werden müssen.

Kritische Qualitäts- und Prozessparameter erkennen

Für die Kultivierung sensibler Organismen eignet sich der Einsatz von Prozess Analyse Technologien (PAT), mit denen biotechnologische Prozesse besser entwickelt, analysiert und kontrolliert werden können. Das Prinzip beruht auf tiefgreifendem Verständnis von Wissenschaft und Technik sowie der Identifikation der Variablen, die die Qualität und Quantität der Zielmoleküle beeinflussen. Das Ziel ist es, mit kontinuierlichen Messungen zu jeder Zeit kritische Qualitäts- und Prozessparameter zu überwachen und dadurch die Qualität des

Endproduktes sicherzustellen. Dabei steht in erster Linie das Prozessverständnis und nicht so sehr das Produkt im Vordergrund. Die Erklärung dafür ist einfach: Ist ein Prozess verstanden worden, so ist auch die Qualität des späteren Endproduktes sichergestellt. Dafür werden zunächst kritische Qualitätsattribute und Prozessparameter identifiziert, die sich je nach Kultur und Zielmolekül unterscheiden können. Dementsprechend können die so bestimmten optimalen Prozessbedingungen innerhalb definierter Grenzen eingestellt und überwacht werden. Dies stellt im Upstream-Bereich, in dem die stufenweise Vermehrung von Zellen, Hefen oder Bakterien erfolgt, eine wichtige Komponente für den kommerziellen Erfolg dar. Kritische Prozessparameter, wie pH-Wert, gelöster Sauerstoff, aber auch die Vermehrung der Zellen selbst, sollten ständig und somit in-line erfasst werden.

pH-Wert, gelösten Sauerstoff und Zellvermehrung im Blick behalten

Zellen unterschiedlicher Herkunft zeichnen sich durch verschiedene, optimale pH-Werte aus. So liegt er bei tierischen Zellen meist zwischen

6,8 und 7,4, bei Insektenzellen hingegen meist tiefer bei etwa 6,3. Ist der pH-Wert nicht im oder nahe des optimalen Bereichs, so kann dies Auswirkungen auf das Wachstum der Zellen und deren Ertrag des gewünschten Zielmoleküls haben. Um dies zu verhindern, ist der Einsatz von pH-Sensoren schon bei der Erstellung des Kulturmediums und während der Kultur selbst, heute Standard. Die pH-Sensoren der EasyFerm Plus Familie sind mit allen gängigen Controllern und Prozessleitsystemen kompatibel und eignen sich dank ihres robusten Designs, ihrer hohen Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit bestens für alle Stufen des Upstream Prozesses. Ein weiterer, wichtiger Prozessparameter ist der Gehalt an gelöstem Sauerstoff. Mit dem optischen Sauerstoffsensor VisiFerm DO kann auf einfache Weise die gewünschte Sauerstoffsättigung kontrolliert werden. Im Gegensatz zu traditionellen Clark-Sensoren muss der optische Sauerstoffsensor weder polarisiert noch der Elektrolyt nachgefüllt werden und eine Beeinflussung durch das Stoffwechselnebenprodukt CO₂ der Organismen durch die Veränderung des pH-Wertes des

Elektrolyten entfällt gänzlich. Mit optimalem pH-Wert und optimaler Sauerstoffsättigung werden wichtige Bedingungen für das Wachstum der Zellen sichergestellt. Ob dies auch tatsächlich eintritt, lässt sich mit der in-situ Messung der lebenden Zelldichte verfolgen. Der Incyte Sensor misst die Permittivität, in dem nur lebende Zellen in einem elektrischen Wechselfeld polarisiert werden. Eine steigende Permittivität korreliert mit zunehmenden Zellzahlen, so dass eine Umrechnung in diese nach vorausgehender Erstellung einer zelltypabhängigen Kalibriergeraden möglich ist. Durch die kontinuierliche Messung der Permittivität lassen sich Rückschlüsse auf die Nährstoffversorgung der Zellen und auch auf die spätere Ausbeute des Zielmoleküls ziehen.

Leitfähigkeitsmessung von großer Bedeutung

Für den Erfolg eines Upstream Prozesses ist die Qualität des verwend-

ten Wassers von größter Bedeutung. Dies gilt sowohl für das Wasser, das zur Herstellung der Nährmedien verwendet wird, wie auch für das, das zu Reinigungs- und Spülzwecken verwendet wird. Die Einhaltung der strengen Vorgaben für Reinstwasser, die die Arzneibücher EP und USP definieren, ist unabdingbar. Einer der wichtigsten Parameter ist die Messung der Leitfähigkeit. Der Leitfähigkeitssensor Conducell UPW (Ultra-Pure Water) misst niedrige Leitfähigkeiten zuverlässig und entspricht den Anforderungen gültiger Arzneibücher. Das Funktionsprinzip basiert auf der Messung des elektrischen Widerstan-



des des Mediums durch einen 2-Pol Sensors. Wie in den genannten Arzneibüchern vorgegeben, können Warnungen bei erhöhten Leitfähigkeiten

ausgegeben werden, so dass rechtzeitig korrektive Maßnahmen eingeleitet werden können.

Sensorkalibrierung unter definierten Bedingungen

Alle genannten Sensortypen sind als Arc-Version erhältlich. Dies bedeutet, dass eine off-line Kalibrierung unter definierten Bedingungen im Labor erfolgen kann, da der Mikrotransmitter im Sensorkopf die Kalibrierungsdaten speichert. Dank eines optionalen Wireless Adapters können Messwerte wie auch Sensorinformationen per Bluetooth auf ein mobiles Endgerät übertragen werden. Dadurch ist es möglich, Sensorkonfiguration und -kalibrierung vor Ort anzupassen oder im Falle einer Störung die Ursache zu ermitteln und ggf. zu beheben. Ein robustes Signal, wahlweise 4-20 mA oder Modbus und damit reibungslose sowie unterbrechungsfreie Prozesse sind weitere Kennzeichen der Arc-Technologie.

Mit der Anwendung von in-line Sensoren und der Umsetzung von PAT in Bioprozessen werden kritische Prozessparameter in Echtzeit kontrolliert. Die gewonnenen Daten liefern wichtige Erkenntnisse über den Prozess, womit Effizienzsteigerung und Verlässlichkeit einhergehen.