

Robust, flexibel und wirtschaftlich

Einwegtiefenfiltration für die Biotechnologie

Der biopharmazeutische Markt wird momentan auf mehr als 58 Mrd. € geschätzt mit einem erwarteten Wachstum von ca. 12% pro Jahr. Mit dem Anstieg der Produktion von biotherapeutischen Molekülen gibt es einen Bedarf für innovative Filtrations- und Separationslösungen. Die Klärung und Aufreinigung von viralen Impfstoffen, rekombinanten Proteinen und monoklonalen Antikörpern aus Hefe, bakteriellen und Säugetierzellen erfolgten im Produktionsmaßstab bisher mit Systemen, die eine äußerst intensive Sterilisation und Reinigungsvalidierung erforderten.

Die Produktion im Biotechnologiesektor ist höchst wettbewerbsintensiv. Die Prozesse müssen einen hohen Durchsatz, hohe Ausbeuten und hohe Effizienz aufweisen, um eine optimale Auslastung der bestehenden Anlagen zu ermöglichen. Gesucht sind deshalb Systeme, die die Ausbeute optimieren, das Risiko der Lot-zu-Lot Kontamination verringern sowie Zeit und Kosten reduzieren.

Die Herausforderung

Prozessschwankungen

Um das geforderte hohe Reinheitsniveau in der Herstellung von Biopharmazeutika im Großmaßstab zu erreichen, sind hochselektive und robuste Technologien erforderlich. Die Herausforderung besteht darin, dass die Ausgangsmaterialien von Zellkulturen stammen, die grundsätzlich Schwankungen im Produktgehalt und in der Zusammensetzung unterliegen.

Ausbeutesteigerung

Die Fermentationskapazität war häufig der limitierende Schritt in der Produktion von biotherapeutischen Molekülen, besonders bei der Herstellung von monoklonalen Antikörpern (MAb). Da die MAb-Produktion wertmäßig einen signifikanten Teil des Gesamtmarktes darstellt, hat die Industrie darauf mit der Entwicklung von neuen Expressionssystemen, erhöhten Zelldichten und optimierten Nährmedien reagiert. Das Resultat daraus sind MAb-Fermentationsausbeuten größer 5 g/l. Gleichzeitig bedeutet das einen größeren Aufwand bei der Separierung von Produkt aus den Wirtszellen.

Prozessvalidierung

Jede Ursache für Schwankungen, die das Produkt beeinträchtigen oder ändern können, müssen in der Entwicklungsphase identifiziert, überwacht und kontrolliert werden. Dies erfordert, dass die Validie-



Jedes Zeta Plus Einwegtiefenfiltersystem besteht aus dem Filterhalter, einem Set von Einweganschlussstücken und einer variablen Anzahl von Filtercapsulen. Der Filterhalter kann von der horizontalen in die vertikale Position geschwenkt werden, um das Laden und Entladen in Hüfthöhe zu erlauben sowie den Platzbedarf und die Produktverluste zu minimieren.

reinigung von Clean-in-Place (CIP)- und Steam-in-Place (SIP)-Verfahren effektiv Verunreinigungen entfernt und Lot-zu-Lot-Kontamination eliminiert wird.

Contract Manufacturing Organisationen (CMO) mit Mehrzweckanlagen müssen hierauf ihr besonderes Augenmerk richten, da Reinigungsprozeduren für jedes einzelne Verfahren entwickelt werden müssen, da die Anlagen für eine Vielzahl von Kundenprojekten eingesetzt werden.

Reinigungskosten

Bei der Evaluierung der Betriebskosten zwischen Einweg- (Disposable) und wiederverwendbarer (Re-usable) Technologie ist bekannt, dass ein Großteil der Kapitalkosten aufgrund der Reinigung der Edelstahlanlagen und Geräte anfällt (CIP- und SIP-Einrichtungen). Es wird geschätzt, dass dies bis zu 52% ausmachen kann, verglichen mit 32% bei Bioreaktoren und 16% bei den Downstream-Prozessen. Bis zu 85% des Wasserbedarfs werden für die Reinigung der wiederverwendbaren Systeme aufgewendet.

Produktionsstillstandzeit

Die Effizienz einer Produktion hat einen sehr deutlichen Einfluss auf die Kosten der hergestellten Produkte und deshalb auf die Profitabilität und den Erfolg der CMOs. Stillstandzeiten, Produktfehler und die Anzahl erfolgreicher Kampagnen haben einen wesentlich stärkeren Einfluss auf die Kosten als Rohmaterialien oder Arbeitslöhne.

Die Lösung

Einwegprodukte

Einwegsysteme und -komponenten sind in den letzten fünf Jahren sehr populär geworden, weil sie flexiblere Verfahren, Robustheit, ergonomische und ökonomische Vorteile bieten. Obwohl einige davon seit Jahren im Einsatz sind, waren sie bisher z.B. eher für den Fermentations-Prozess, Bioreaktoren, Medien und Bioprocessing Bags üblich. Der Einsatz von Disposables in Klär- und Aufreinigungsanwendungen ist neu. Untersuchungen haben gezeigt, dass die folgenden Gründe für diesen ansteigenden Einsatz von Einwegprodukten bei Biopharmazeutikaherstellern und CMOs ausschlaggebend sind:

- Eliminierung der Reinigungsanforderungen und Validierungen
- Reduziertes Risiko von Produktverunreinigungen durch Kreuzkontamination
- Reduzierter Zeitaufwand, um die Produktion anzufahren

Einwegfiltration

Einwegfiltration mit Sterilfiltermembranen

sind im letzten Teil des Downstream-Prozesses (DSP) sehr etabliert. Jedoch ist der Einsatz von Einwegtechnologie für die Klärung (Tiefenfiltrationsschritt) stark ansteigend. In der Vergangenheit wurde dieser Schritt mit Einwegfiltern in Edelstahlgehäusen durchgeführt. Um diesen Bedarf abzudecken, wurde das 3M Zeta Plus Encapsulated Filtersystem eingeführt. Es ergänzt die Produkte der Zeta-Plus-Familie, die über die letzten 35 Jahre im Bereich der Biotechnologie entwickelt wurden.

Das Zeta Plus Encapsulated System ist ein Einwegtiefenfiltersystem, entwickelt für die Klärung von Zellkulturen und die Entfernung von Verunreinigungen im Downstream-Prozess. Die Produktpalette besteht aus zwei Systemen: einer kleinen, für das Labor oder die Pilotanlagenproduktion geeigneten Einheit und einer großen Einheit für die Herstellung von Biopharmazeutika im Produktionsmaßstab.

Zwei Capsulen-Konfigurationen sind für den Einsatz möglich: Die 0,23-m²-Capsule mit dem Zeta-Plus-EXT-Filtermedium für den Einsatz im kleinen Halter und die 1,6-m²-Capsule für den Einsatz in beiden Systemen. Dies ermöglicht eine hohe Prozessflexibilität. Die 1,6-m²-Capsule hat ein CAM-Sicherungssystem zur schnellen, einfachen und robusten Capsule-zu-Capsule-Verbindung. Neben der Standardcapsule aus Polycarbonat ist auch eine Capsule aus alkalibeständigem Polyphenylen/Polystyrol erhältlich.

Zusammen mit der BioCap BC25-Capsule, die eine Filterfläche von 25 cm² besitzt, und der BCE03-Capsule mit einer Filterfläche von 0,1 m², die beide im Scale-up und Pilotmaßstab eingesetzt werden, bietet das System Einwegfiltrationslösungen, um Volumina von <0,5l bis zu mehr als 2.500l zu filtrieren. Durch parallelen Einsatz mehrerer Filterhalter können auch größere Chargen filtriert werden.

Anwendungen

Das Zeta Plus Encapsulated System wird zur Klärung nach der Fermentation eingesetzt. Das System kann sowohl einzeln oder in Kombination mit Zentrifugation oder tangentialer Filtration eingesetzt werden. Die Zeta-Plus-EXT-Technologie wird ebenfalls erfolgreich bei der Entfernung von Verunreinigungen im Downstream-Prozess eingesetzt. Durch Ausnutzung der positiven Ladungsmodifikation werden die Zeta-Plus-EXT-Filtermedien effektiv in der Entfernung von Kontaminationen wie Host-Cell-Proteinen (HCP), Viren, DNA, Proteinaggregaten und Endotoxinen eingesetzt.

In der Produktion von monoklonalen Antikörpern werden mehr und mehr Zeta-Plus-EXT-ZA-Filtermedien zum Polishing

nach der Protein-A-Säule verwendet. Diese ZA-Filtermedien bestehen aus Cellulose, Filterhilfsmitteln und Bindepolymeren, wobei ZA ein positiv geladenes Bindepolymer darstellt. Sie können dadurch die traditionelle Anionenaustauscher-Chromatografie ersetzen. Ein großer CMO in Großbritannien hat Zeta-Plus-EXT-ZA-Filter als Plattformtechnologie für die MAbs-Produktion aus Hefe-Expressionssystemen eingeführt.

Fazit

Einwegfiltrationstechnologien bieten eine robuste, flexible und ökonomische Lösung für die Produktion von therapeutischen Proteinen in dem stark wachsenden Biopharmazeutikamarkt. Skalierbare Einwegplattformen beschleunigen den klinischen Produktionsprozess durch die Reduzierung von Produktschwankungen, die Steigerung der Ausbeute, den Verzicht auf Reinigungs- und Prozessvalidierung, die Reduzierung der Reinigungskosten sowie der Produktionsstillstandzeiten. Diese sind Schlüssel zur Erfüllung der GMP-Vorschriften und zur Prozessoptimierung sowie zur erheblichen Kostenreduzierung und natürlich zur Gewährleistung der Sicherheit des Anwenders

Lynne Deakin, Field Applications Specialist, 3M Purification

Referenzen sind bei der Autorin erhältlich.



- Kontakt:
Dr. Axel Fischer, Technical Specialist,
3M Purification, Neuss
Tel.: +49 2131 14 5133
afischer@mmm.com
www.3m-filtration.de