

Lara Julia Lohmann

**Quality by Design basierte
Prozessintegration der Präzipitation
von Monoklonalen Antikörpern und
Antikörperfragmenten sowie die
Entwicklung eines Digitalen Zwillings
zur Unterstützung der PAT-gestützten
autonomen Prozessführung**

**Quality by Design basierte Prozessintegration der
Präzipitation von Monoklonalen Antikörpern und
Antikörperfragmenten sowie die Entwicklung eines
Digitalen Zwillings zur Unterstützung der PAT-gestützten
autonomen Prozessführung**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Ingenieurwissenschaften

vorgelegt von
Lara Julia Lohmann, M. Sc.
aus Sprockhövel

genehmigt von der Fakultät für Mathematik/Informatik und Maschinen-
bau der Technischen Universität Clausthal

Tag der mündlichen Prüfung
23.09.2022

Vorsitz der Prüfungskommission

Prof. Dr.-Ing. Gunther Brenner
Institut für Technische Mechanik
Technische Universität Clausthal

Hauptberichterstatter:

Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube
Institut für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik
Technische Universität Clausthal

1. Mitberichterstatter:

Prof. Dr. rer. nat. Alfred Weber
Institut für Mechanische Verfahrenstechnik
Technische Universität Clausthal

Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik

Lara Julia Lohmann

**Quality by Design basierte Prozessintegration der
Präzipitation von Monoklonalen Antikörpern und
Antikörperfragmenten sowie die Entwicklung eines
Digitalen Zwillings zur Unterstützung der PAT-gestützten
autonomen Prozessführung**

D 104 (Diss. TU Clausthal)

Shaker Verlag
Düren 2023

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Clausthal, Techn. Univ., Diss., 2022

Copyright Shaker Verlag 2023

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-8993-6

ISSN 2193-6560

Shaker Verlag GmbH • Am Langen Graben 15a • 52353 Düren

Telefon: 02421 / 99 0 11 - 0 • Telefax: 02421 / 99 0 11 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Danksagung

Die vorliegende Dissertation entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik der TU Clausthal. An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen herzlich bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr.-Ing Jochen Strube für die Möglichkeit im Bereich Bioverfahrenstechnik zu promovieren und tiefer ins Reich der Zellen und Proteine einzutauchen. Vielen Dank für die Betreuung und die zahlreichen, konstruktiven Diskussionen, ohne die meine Arbeit so nicht hätte entstehen können. Ein weiterer Dank gilt Prof. Dr. rer. nat. Alfred Weber für die Zweitkorrektur und die konstruktive Kritik an meiner Arbeit. Danken möchte ich ebenfalls Prof. Dr.-Ing. Gunther Brenner für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes und die angenehme Moderation während meiner Prüfung.

Ebenso möchte ich mich bei den Technischen Mitarbeitern Frank Steinhäuser und Thomas Knebel bedanken, die stets eine Lösung für die auftretenden Probleme im Labor parat hatten und immer sofort zur Stelle gewesen sind. Vielen Dank an Volker Strohmeier und Nils Hoffmann aus der Werkstatt, die mit kreativen Lösungen bei der Anfertigung neuer Anlagen und Versuchsstände unterstützt haben. Herrn Uwe Halling danke ich für die Hilfe bei der Vorbereitung im Labor. Ein weiterer Dank gilt Frau Claudia Lacheta für die Hilfe bei sämtlichen administrativen und organisatorischen Fragen. Vielen Dank auch für die vielen netten Gespräche, wenn mal eine Pause notwendig war.

Ohne die Mitarbeit und die fachlichen Unterstützung der Kollegen am ITVP wäre die Arbeit so nicht möglich gewesen. Mein Dank gilt Dr.-Ing. Axel Schmidt, Dr.-Ing. Stefan Zobel-Roos, Dr.-Ing. Martin Kornecki, Dr.-Ing. Maximilian Huter, Heribert Helgers und Colin Herzberger, die meinen Alltag im Institut maßgeblich mitbestimmt

und durch ihr Feedback meine Forschung bereichert haben. Ein weiterer Dank gilt Dr.-Ing. Lukas Uhlenbrock, für die langjährige Begleitung während des gemeinsamen Studiums und der Promotion. Ein herzlicher Dank gilt Florian Vetter, Christoph Jensch und Alex Juckers für die vielen schönen Mittags- und Kaffeepausen, aber auch die konstruktiven Diskussionen und vor allem die gute Zusammenarbeit an gemeinsamen Projekten. Ein besonderer Dank gilt Mourad Mouellef, der mich nicht nur fachlich sondern auch freundschaftlich sehr unterstützt hat. Außerdem möchte ich mich für das Korrekturlesen herzlich danken. Ein weiteres Dankeschön gilt meiner Studentin und späteren Kollegin Larissa Knierim, die mir mit ihrer Arbeit als Bachelorandin und anschließend als Hilfswissenschaftlerin viel Laborarbeit abgenommen und meine Arbeit dadurch vereinfacht hat.

Herzlich bedanken möchte ich mich zudem bei Marina Unsel, die mir als gute Freundin zur Seite stand, immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich am Ende durch wertvolles Korrekturlesen unterstützt hat.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir meinen Werdegang und das Studium erst ermöglicht haben. Vielen Dank, dass ihr immer an mich geglaubt habt!

Zu guter Letzt gilt mein liebevoller Dank meinem Partner Maxim Scheck, der mir unermüdlich und mit viel Geduld zur Seite stand, mich mit zahlreichen Diskussionen immer wieder aufs Neue unterstützt hat und mein Ruhepol in besonders stressigen Phasen gewesen ist. Ich danke dir, dass du immer an meiner Seite bist.

Clausthal im Januar 2023

Lara Lohmann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Motivation	1
2. Stand der Technik	4
2.1 Grundlagen der Protein Präzipitation	4
2.1.1 Präzipitationsmechanismen.....	6
2.1.2 Modellierung der Präzipitation.....	10
2.2 Grundlagen der Filtration.....	13
2.2.1 Membranverfahren	16
2.2.2 Prozessführung und Modul Design	17
2.2.3 Modellierung des Stofftransports an Membranoberflächen.....	22
2.3 Quality by Design	34
2.4 Process-Analytical-Technology für die Präzipitation.....	36
2.5 Untersuchte Biologische Stoffsysteme	37
2.5.1 Monoklonale Antikörper.....	37
2.5.2 Antikörper Fragmente.....	39
3. Material und Methoden	40
3.1 Stoffsystem monoklonale Antikörper	40
3.2 Stoffsystem Antikörper Fragmente	45
3.3 Spektroskopische Methoden	48
3.4 Weitere Analytik Methoden	51
4. Ergebnisse zur Präzipitation von monoklonalen Antikörpern	52

4.1	Charakterisierung der Präzipitate	54
4.2	Präzipitationsprozesse	56
4.2.1	Absatzweiser Präzipitationsprozesses	56
4.2.2	Halbkontinuierlichen Präzipitationsprozess.....	59
4.2.3	Kontinuierlicher Präzipitationsprozess	60
4.3	Risikoidentifizierung und Bewertung	63
4.4	Modellierung des kontinuierlichen Präzipitationsprozesses	75
4.4.1	Implementierung des Modelles	76
4.4.2	Simulationsstudien zur Modell Validierung.....	77
4.4.3	Konzept zur Bestimmung der Modellparameter	92
4.4.4	Experimente zur Modellvalidierung	102
4.5	Entwicklung einer Kontrollstrategie	106
4.5.1	Identifikation geeigneter Detektoren und Sensoren	106
4.5.2	Regelungsstrategie für den halbkontinuierlichen Prozess.....	115
4.5.3	APC Simulationsstudie.....	117
5.	Ergebnisse zur Präzipitation von Antikörperfragmenten.....	121
5.1	Anpassung der Prozessführung	121
5.2	Experimente zur Modellvalidierung.....	123
5.3	Bestimmung der Modellparameter	124
5.4	Modellierung der Präzipitation von Antikörperfragmenten	127
6.	Zusammenfassung und Ausblick	131
7.	Literaturverzeichnis	134

8. Symbolverzeichnis.....	164
8.1 Abkürzungen.....	164
8.2 Parameter	165
9. Abbildungsverzeichnis	167
10. Tabellenverzeichnis.....	172
11. Anhang.....	174