

Entwurf zur Prozessanalyse biotechnologischer Produktionen

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades

Doktor der Ingenieurwissenschaften

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Sven Sommerfeld

aus Wuppertal

genehmigt von der Fakultät für Mathematik/Informatik
und Maschinenbau der Technischen Universität Clausthal,

Tag der mündlichen Prüfung

17. Februar 2012

Vorsitzender der Prüfungskommission

Prof. Dr.-Ing. Gunther Brenner

Institut für Technische Mechanik

Technische Universität Clausthal

Hauptberichterstatter

Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube

Institut für Thermische Verfahrenstechnik und Prozesstechnik

Technische Universität Clausthal

Mitberichterstatter

Prof. Dr.-Ing. Andrzej Górak

Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik

Technische Universität Dortmund

D104

Dissertation Clausthal

2012

Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik

Sven Sommerfeld

**Entwurf zur Prozessanalyse
biotechnologischer Produktionen**

D 104 (Diss. TU Clausthal)

Shaker Verlag
Aachen 2013

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., 2012

Copyright Shaker Verlag 2013

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

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-1620-8

ISSN 2193-6560

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

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

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand als Industriepromotion im Rahmen des EU-Forschungsprojektes AIMs in der Division ‚Process Technology‘ der Firma Bayer Technology Services GmbH in Kooperation mit dem Institut für thermische Verfahrenstechnik und Prozesstechnik der Technischen Universität Clausthal.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herr Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube bedanken, der mir die einmalige Gelegenheit gegeben hat, auf diesem sehr interessanten und vor allem industrierelevanten Promotionsthema zu arbeiten. Ich danke ihm für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die engagierte Betreuung und die jederzeit konstruktiven und anregenden Diskussionen.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr.-Ing. Andrzej Górak vom Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik der Technischen Universität Dortmund für die Übernahme des Kofereates, sowie die sehr engagierte Koordination des EU-Forschungsprojektes AIMs, die zum großen Erfolg des Projektes mit beigetragen hat.

Der Firma Bayer Technology Services GmbH danke ich, dass sie mir die Möglichkeit gegeben hat, im Rahmen des Projektes meine Promotion durchzuführen. Allen Kolleginnen und Kollegen danke ich für die freundliche Aufnahme in die Gruppe, die gute Zusammenarbeit in einer sehr angenehmen Arbeitsatmosphäre und die stets zielgerichteten Diskussionen. Ein ganz besonderer Dank gilt Martina Mutter, Eugene Ndocko, Martin Lohrmann und Werner Bäcker. Zusammen hatten wir die Gelegenheit die spannende Welt der Antikörperaufreinigung zu entdecken. Für die experimentelle Unterstützung danke ich insbesondere Kerstin Baumarth, Claudia Hähnsen und Eva Kirschey.

Nicht vergessen möchte ich auch die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen vom Institut für thermische Verfahrenstechnik und Prozesstechnik die mich trotz aller räumlichen Entfernung bei Problemen und Fragen immer unterstützt haben.

Sicherlich gibt es auch noch viele weitere Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit durch ihre Unterstützung beigetragen haben und die ich an dieser Stelle nicht namentlich erwähnt habe. Auch diesen Personen möchte ich hiermit meinen Dank aussprechen.

Zusammenfassung

Intensive Forschungsaktivitäten in den vergangenen Jahrzehnten zur Prozessentwicklung einfacher chemischer Molekülsysteme führten zu einem umfangreichen theoretischen Verständnis der zu Grunde liegenden Effekte und Mechanismen in den einzelnen Trennschritten. Die dabei entwickelten Modelle mit unterschiedlicher Modellierungstiefe für die Grundoperationen erlauben deren Auslegung auf Basis eines minimierten Versuchsprogramms.

Die Auslegung und Optimierung von Trennprozessen für hochkomplexe bioaktive Substanzen – insbesondere für therapeutische Proteine – beruhen fast ausschließlich auf experimentellen Studien, die durch einen hohen Materialverbrauch gekennzeichnet sind. In der Entwicklungsphase stellt jedoch die Menge verfügbarer Substanz die limitierende Ressource dar. Aufgrund regulatorischer Vorgaben ist eine spätere Optimierung eines bereits entwickelten Prozesses äußerst schwierig und mit hohen Kosten verbunden.

Im Rahmen dieser Arbeit wird gezeigt, dass eine Übertragung der Methoden aus der Prozessentwicklung für kleine chemische Moleküle in die Entwicklung von Aufreinigungssequenzen für Antikörper als Beispiel für hochkomplexe Biomoleküle möglich ist.

Ausgehend von einer Gesamtprozesssimulation mit sehr einfachen Modellen kann in einer sehr frühen Phase der Prozessentwicklung eine erste Abschätzung der Wirtschaftlichkeit des vorgeschlagenen Aufreinigungsprozesses vorgenommen werden. Diese Abschätzung kann überwiegend auf Basis von Erfahrungsdaten ergänzt durch wenige experimentelle Daten erfolgen. Anhand dieser Abschätzung kann man Prozessabschnitte mit hohen Kosten oder Ausbeuteverlusten erkennen. Eine Sensitivitätsstudie erlaubt die Identifikation der Prozessparameter mit dem größten Einfluss auf die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens, die im Anschluss durch gezielte Versuche weiter optimiert werden können.

Neben short-cut Modellen können auch detaillierte Modelle der einzelnen Grundoperationen zur Optimierung einzelner Betriebsparameter oder zur Bestimmung der Schnittkriterien eines Chromatographieschrittes verwendet werden. Um die Ergebnisse der detaillierten Modellierung in der Gesamtprozesssimulation nutzen zu können, müssen die Simulationsergebnisse der detaillierten Modellierung derart aufbereitet werden, dass sie sich auf die Splitfaktoren reduzieren lassen, die in den Modellen der Gesamtprozesssimulation ausschließlich verwendet werden. Zur Verknüpfung werden an dieser Stelle Ausbeute-Reinheit-Diagramme verwendet, die aus den Simulationsdaten der zuvor validierten detaillierten Modelle erzeugt werden können.

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	1
1.1	Motivation und Zielsetzung	1
1.2	Wirtschaftliche Situation	3
1.3	Prozessentwicklung für Biopharmazeutika	4
1.4	Unterschied zwischen klassischer und biopharmazeutischer Prozessentwicklung	4
1.5	Prozessanalysetechnologie (PAT)	6
2	Grundlagen und Stand des Wissens	9
2.1	Antikörpergrundlagen	9
2.2	Chromatographie	11
2.2.1	Wichtige Kenngrößen	11
2.3	Grundlagen der Biochromatographie	13
2.3.1	Methoden der Biochromatographie	14
2.3.2	Affinitätschromatographie (AC)	14
2.3.3	Ionenaustauschchromatographie (IEC)	15
2.3.4	Größenausschlusschromatographie (SEC)	17
2.3.5	Hydrophobe Wechselwirkungschromatographie (HIC)	17
2.3.6	Reversed-Phase-Chromatographie (RPC)	17
2.3.7	Mixed-Mode-Adsorbentien	18
2.4	Ausbeute-Reinheit-Diagramme	19
2.5	Membranadsorber	21
2.5.1	Aufbau und Funktion	21
2.5.2	Stand der Technik	23
2.6	Extraktion	25
2.6.1	Stand der Technik	25
2.7	Biotechnologischer Aufreinigungsprozess	27
2.8	Prozesssimulation in der chemischen Industrie	30
2.9	Bioprozesssimulation	32
2.9.1	Kommerzielle Software	32
2.9.2	SuperPro Designer	33
2.9.3	Asenjo	33
2.9.4	Titchner-Hooker	35
2.9.5	Weitere Forschergruppen	37
2.10	Detaillierte Modellierung	38
2.10.1	Chromatographiemodelle	38

2.10.2	Modellierung eines Membranadsorbers	41
2.10.3	Modellierung der Extraktion.....	41
3	Lösungsansatz und methodische Vorgehensweise	42
3.1	Anforderung an das Modellierungstool	43
3.2	Lösungsansatz	44
3.2.1	Ausbeute-Reinheit-Diagramme	45
4	Material und Methoden.....	47
4.1	Material	47
4.2	Methoden	48
4.2.1	Packen der Säulen.....	48
4.2.2	Anlagencharakterisierung	48
4.2.3	Packungscharakterisierung	49
5	Modellierung und Simulation – Ergebnisse und Diskussion	51
5.1	Prozessbeschreibung	51
5.2	Gesamtprozessmodellierung	53
5.2.1	Beschreibung der wesentlichen Annahmen.....	53
5.2.2	Optimierungspotential	57
5.2.3	Sensitivitäten.....	61
5.2.4	Vergleich Einmalnutzung von Membranen gegen die Mehrfachnutzung	68
5.2.5	IEX als Captureschritt.....	69
5.2.6	Modellerweiterung Affinitätsmembranadsorber	71
5.2.7	Modellerweiterung Extraktion	79
5.3	Detaillierte Modellierung	95
5.3.1	Modellparameterbestimmung	95
5.3.2	Modellvalidierung.....	99
5.4	Diskussion.....	103
6	Zusammenfassung.....	104
7	Literaturverzeichnis	106
8	Abbildungsverzeichnis.....	117
9	Tabellenverzeichnis	120
10	Symbolverzeichnis	121
Anhang	124