

En ramme for multi-skala-design af mAb-produktionsprocessen

Udfordringer i produktionen af biofarmaceutiske produkter.

Af Johann Kaiser,
Maider Aldunate Espatolero,
Manuel Pinelo og Ulrich Krühne,
DTU Kemiteknik

Da markedet for biofarmaceutiske produkter såsom monoklonale antistoffer (mAbs) fortsætter med at vokse, bliver det fortsat vigtigere at gøre fremstillingen billigere og mere effektiv. Processerne til isolering og oprensning af disse bioteknologisk producerede farmaceutiske produkter står over for forskellige udfordringer såsom en dårlig driftsfleksibilitet, begrænset kapacitet og stigende omkostningstryk. Disse udfordringer skyldes større mængder, der skal behandles, produktionsstop og manglende evne til at opskalere blandt andet udstyr. Især store mængder og lave produktkoncentrationer er en flaskehals i storskala-produktioner, fordi de medfører lange behandlingstider og store arealkrav, hvilket igen resulterer i lave produktiviteter og høje omkostninger [1].

Single-pass tangential flow filtration

For at overkomme disse udfordringer, kan store volumener reduceres ved at introducere en teknologi til fremstil-

lingsprocessen, som kan opkoncentrere produktet nødvendige steder i processen.

Et eksempel på en teknologi, der anvendes til opkoncentrering, er single-pass tangential flow filtration (SPTFF), som muliggør en volumenreduktion i en enkelt operation. Figur 1 viser et skematisk eksempel på et SPTFF-modul. Det består af flere strømningstrin, der hvert indeholder flere membraner. Dette resulterer i en længere strømningsvej og dermed i en længere opholdstid for produktet samt højere koncentrationsfaktor sammenlignet med konventionel tværstrømsfiltrering.

Fordelene ved denne teknologi i forhold til eksisterende filtreringsteknikker er evnen til fleksibelt at placere et filter inline før eller efter andre procestrin, opkoncentrering under milde betingelser, og at der ikke kræves mellemliggende tanke og recirkulationssystemer [2,3].

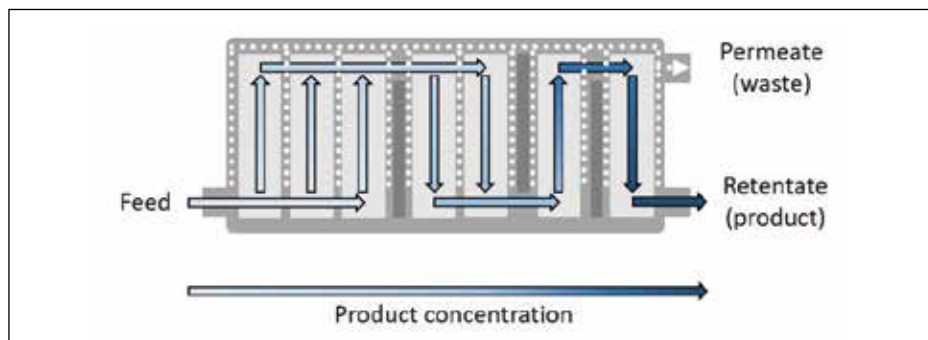
Multi-skala-design

En computerstøttet multi-skala-tilgang anvendes til systematisk at evaluere ideen om at implementere SPTFF som et integreret koncentrationstrin i en mAb downstream-proces. Denne tilgang består af en evaluering af filtreringsteknikken på procesniveau - i

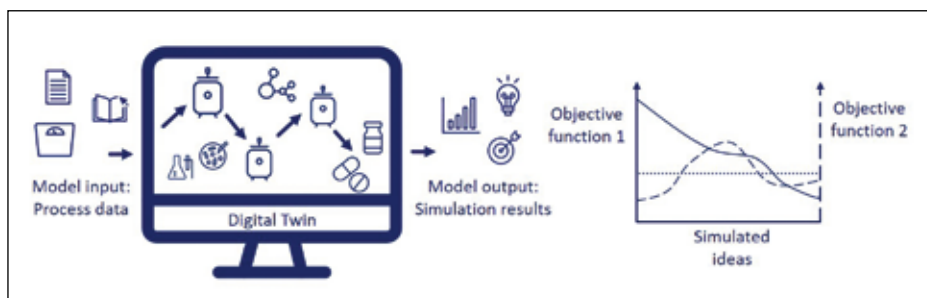
betragtning af hele oprensningsprocessen - og på udstyrsniveau - selve filtreringsprocessen.

En evaluering på procesniveau er vigtig for at tage hensyn til koncentrationstrinets sammenkoblingsmuligheder med andre procestrin. Derved kan der identificeres mulige placeringer til udførelse af en opkoncentrering i hele processen. En forundersøgelse for opkoncentreringen af produktet kan udføres ved at modellere processens flowark og derved skabe en digital tvilling - en virtuel repræsentation - af produktionsprocessen. Denne model repræsenterer alle enhedsoperationer (for eksempel et kromatografitrin) inklusive udstyret (for eksempel en kromatografikolonne) og de opgaver (for eksempel forskellige kromatografifaser), der udføres i hvert procestrin. Procesdata, såsom massebalancer og en procesplan, er input til modellen. Derved kan produktgennemstrømningen beregnes for hvert trin såvel som for den samlede proces. Når en model er formuleret og valideret, kan produktionsprocessen analyseres med henblik på mulighederne for forbedring. Den kan bruges til at afprøve forskellige ideer til at forbedre processen, såsom at udføre en opkoncentrering. En stor fordel ved en digital tvilling er, at mange ideer kan simuleres på kort tid, og antallet af eksperimenter, der udføres i procesudviklingsfasen, kan reduceres. Med passende *objective*-funktioner (såsom kapacitet, dvs. mængden af produkt, der produceres per gang, tankudnyttelsen, økonomiske eller miljømæssige begrænsninger), der har til hensigt at identificere flaskehalse i processen, kan simuleringresultaterne evalueres. Løsningen indeholder oplysninger om mulige placeringer for filteret i processen, og i hvilken grad opkoncentreringen skal udføres.

Når passende placeringer til SPTFF er identificeret, analyseres opkoncentreringsprocessen yderligere på udstyrsniveauet. Til dette formuleres en



Figur 1. Skematisk eksempel af en SPTFF med 3 + 2 + 1 + 1 filtreringstrin. Det fortyndede produkt (lyseblåt) kommer ind i filteret, det koncentrerer langs dets passage gennem membrankassetten og efterlader filteret med en højere koncentration. Membranområdet reduceres gradvist fra indløbs- til udløbssiden for at opretholde en høj tværstrømning i hele strømningssstien.



Figur 2. En virtuel repræsentation af mAb-oprensningsprocessen modelleres ved hjælp af en processimuleringssoftware. Modellen bruges til at simulere ideer til forbedring, såsom en opkoncentrering, for at reducere store volumener i processen. De simulerede løsninger evalueres med hensyn til de ønskede *objective*-funktioner, såsom mængden af produkt, der produceres per gang.

mekanistisk model baseret på forståelsen af filtreringssystemernes opførsel. For at analysere produktstrømmen i filteret anvendes en *computational fluid dynamics* (CFD) software. CFD-modellen kan bruges til at få en dybere forståelse af filtreringsprocessen. For eksempel kan det bruges til at undersøge væskestrømmen, når parametre ændres, såsom modtryk eller tilstrømningshastighed, blanding af opløsningen i filteret og akkumulering af produkt på filtreringsmembranen. Der

kan også formuleres en ingeniørmodel, der hjælper med at skalere filtreringsprocessen fra laboratorieskala til produktionskala og finde et optimalt filterdesign til produktionen. Når en funktionel model er genereret, kræves der færre eksperimenter i procesudviklingen.

Konklusion

Den præsenterede tilgang til evaluering af teknologien viser vigtigheden af at analysere en teknologi på flere

niveauer ved hjælp af forskellige typer modellering. I det beskrevne tilfælde er filtreringsteknologien SPTFF valgt som et eksempel for at forklare en systematisk ramme, men fremgangsmåden er ikke begrænset til denne teknologi og kan også bruges til at evaluere andre ideer til procesdesign. Multi-skala-tilgangen sikrer, at fokus på teknologivurderingen ikke kun ligger på selve udstyret, men også tager højde for opkoncentreringens sammenkobling med andre processtrin.

I fremtiden vil modelbaseret procesudvikling fortsat blive vigtigere i den biofarmaceutiske industri for at muliggøre en hurtigere udvikling og reducere antallet af påkrævede eksperimenter.

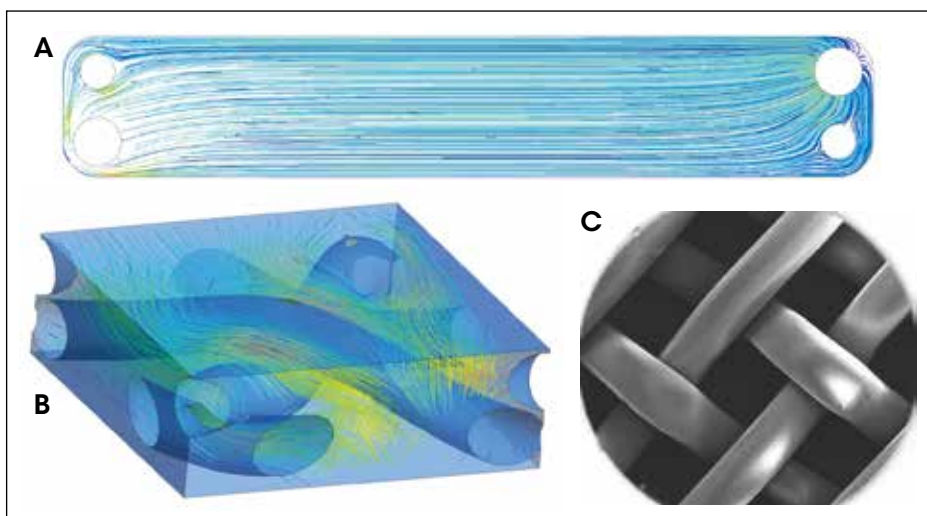
Forfatterne er meget taknemmelige for Helena Bæk Thøgersens og Monica Abildgaard Lunds hjælp med oversættelse og korrekturlæsning.

E-mail:

Johann Kaiser: jokais@kt.dtu.dk

Referencer

1. A. Guerra, O.E. Jensen, Evaluating In-line Volume Reduction During mAb Production, Pharmaceutical Engineering, 2018.
2. C. Casey, K. Rogler, X. Gjoka, R. Gantier, E. Ayturk, Cadence™ Single-pass TFF Coupled with Chromatography Steps Enables Continuous Bioprocessing while Reducing Processing Times and Volumes, Pall Application Note, 2015.
3. E. Ayturk, C. Forespring, Simplifying Bioprocessing with Single-Pass TFF, Genetic Engineering & Biotechnology News, 36 (4), 2016.



Figur 3. Hastigheds-strømlinjer i en filtreringsmembrankassette genereret med CFD-simuleringssoftware (a, b) og elektronmikroskopibillede af opblandingsforstærker i membrankassetten (c). Simuleringerne kan bruges til at undersøge for eksempel opblanding i kassetterne eller indflydelse af parametre (såsom tryk eller strømningshastighed) på produktkoncentrationen.

FT-Analysis becomes more Productive, Precise and Intuitive

BRUKER



The NEW INVENIO

Contact us for more details:
www.bruker.com/invenio