

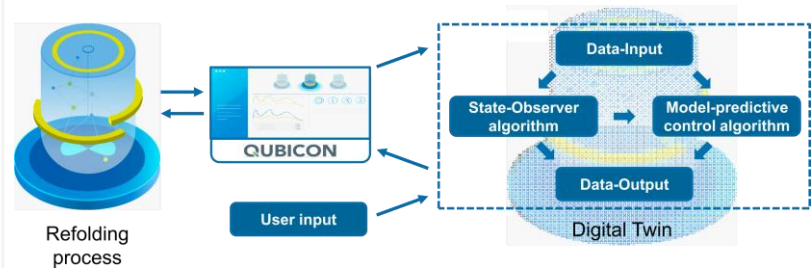
CHASE

Chemical Systems Engineering

Programm: COMET – Competence Centers for Excellent Technologies

Förderlinie: COMET-Zentrum (K1)

Projekttyp: Model based process design, 10/19 – 09/23, multi-firm



Schematische Darstellung eines integrierten Plattform Ansatzes unter Verwendung von model-basierter Überwachung und Kontrolle von Protein Rückfaltungsprozessen.

(© Bilfinger; abgestimmte Modifikation von CHASE/Pauk)

STEUERUNG DER RÜCKFALTUNGSKINETIK DURCH KOMBINATION VON PAT UND MODELLIERUNG

PROZESSVERSTÄNDNIS, QUALITY BY DESIGN-PRINZIPIEN UND DIE PROZESS-ÜBERWACHUNG ALS GRUNDLAGE FÜR EINE KONTROLLIERTE UND REPRODUZIERBARE RÜCKFALTUNG.

Die Überexpression rekombinanter Proteine in *Escherichia coli* führt zu fehlgefalteten und nicht aktiven Proteinaggregaten im Zytoplasma, so genannten Inclusion Bodies (IB). In den letzten Jahren konnte ein Umdenken bezüglich der IB's beobachtet werden: IB's werden nicht mehr als unerwünschtes Abfallprodukt betrachtet, sondern als eine Alternative, um Produkte mit hoher Ausbeute, Reinheit und Stabilität in kurzen Prozesszeiten herzustellen. Um ein korrekt gefaltetes und aktives Produkt zu erhalten, ist jedoch eine Solubilisierung der IB's und eine anschließende Rückfaltung notwendig.

Dieser Protein-Rückfaltungsprozess ist ein entscheidender nachgeschalteter Vorgang in dem Prozessschritt, der üblicherweise im Batch- oder Fed-Batch-Verdünnungsmodus durchgeführt wird. Zu den Nachteilen des Standes der Technik gehören: das große Volumen an Pufferlösungen und die Kapazitäten der Rückfaltungstanks, Probleme mit der gleichmäßigen Durchmischung, eine anspruchsvolle Analytik bei niedrigen Proteinkonzentrationen, die Reaktionskinetik in nicht verwendbaren Aggregaten und allgemein niedrige Rückfaltungsausbeuten.

SUCCESS STORY



Es gibt kein generisches Verfahren und es fehlt an robusten Kontrollstrategien. Die Einführung von Quality by Design ist die Methode der Wahl, um eine kontrollierte und reproduzierbare Rückfaltungsumgebung zu schaffen. Zuverlässige Online-Überwachungstechniken zur Beschreibung der Rückfaltungskinetik in Echtzeit sind jedoch Mangelware.

Prozessverständnis entlang der Quality by Design-Prinzipien und die Prozessüberwachung könnten als Grundlage für eine kontrollierte und reproduzierbare Rückfaltungsumgebung dienen.

Durch die Anwendung und Umsetzung eines kombinierten Ansatzes und die Anwendung von Online-PAT-Analyse und -Modellierung in der kontrollierten Umgebung eines vollautomatischen Rückfaltungsbehälters, z.B. mit der fortschrittlichen Prozesssteuerungssoftware Qubicon® (bereitgestellt von Bilfinger) ist ein wesentlicher Schritt die gestellten Herausforderungen zu meistern.

Dieser integrierte Ansatz folgt der Strategie, dass bestimmte Aspekte dieses komplexen Reaktionsprozesses direkt überwacht werden können, während der Rest durch Modellierung abgeschätzt und anschließend für die Prozesssteuerung in Echtzeit verwendet werden kann. Für die Überwachung wird eine Kombination aus HPLC und photometrischen Methoden verwendet, um Produktquantität und Qualitätsmerkmale zu bewerten. Während des Rückfaltens werden Temperatur, pH-Wert, Gehalt an gelöstem Sauerstoff und Rühren kontrolliert.

Darüber hinaus liefert diese Digital Twin-Lösung eine Schätzung der aktuellen Rückfaltungskinetik, die zur Optimierung der Rückfaltungsausbeute mittels Model Predictive Control (MPC) verwendet werden kann.

Projektkoordination (Story)

Univ.-Prof. DI Dr. Christoph Herwig
Key Researcher
TU Wien
T +43 676 4737217
christoph.herwig@tuwien.ac.at

Competence Center CHASE GmbH

Altenbergerstraße 69
4040 Linz
T +43 664 9658923
patrick.pammer@chasecenter.at
www.chasecenter.at

Projektpartner

- Bilfinger, Österreich
- TU Wien, Österreich

Diese Success Story wurde von der Zentrumsleitung und den genannten Projektpartnern zur Veröffentlichung auf der FFG Website freigegeben. Das COMET-Zentrum CHASE wird im Rahmen von COMET – Competence Centers for Excellent Technologies durch BMK, BMDW und den Ländern Oberösterreich und Wien gefördert. Das Programm COMET wird durch die FFG abgewickelt. Weitere Informationen zu COMET: www.ffg.at/comet