

III DRUG DELIVERY

Single-Use-Bioprozesse – Hype oder Zukunftstechnologie?

Rentschler erweitert seine GMP-Produktionskapazitäten mit einem 2.000 Liter-Single-Use-Bioreaktor infolge des nachhaltig wachsenden Projektgeschäfts.

Von Peter Rogge und PD Dr. Dethardt Müller, Rentschler Biotechnologie GmbH

Disposable- oder Single-use-Technologien, und hier insbesondere die Single-Use-Bioreaktoren, sind heute in biopharmazeutischen Entwicklungs- und Produktionsprozessen unverzichtbar geworden. Sie haben sich innerhalb weniger Jahre für die flexible und kostengünstige Produktion von klinischem Prüfmaterial durchgesetzt. Inzwischen werden etwa in zwei Drittel aller neuen Bioprozesse Single-Use-Bioreaktoren eingesetzt. Generell existiert ein optimistischer Wachstumsmarkt in diesem Sektor im zweistelligen Bereich^[1].

Vorteile der Disposable-Technologien

Im Vergleich zu Bioreaktoren aus Edelstahl bergen Single-Use-Produktionsanlagen nicht nur ein geringeres Kontamina-

tionsrisiko, sie sind auch kostengünstiger und schneller zu implementieren. So liegen die initialen Investitionskosten um etwa 40% niedriger. Da Anlagen für die Reinigung und Sterilisierung (CIP/SIP) obsolet werden und auch die aufwendige Verlegung der Rohrsysteme (Piping) entfällt, reduziert sich die Projektvorlaufzeit für die Implementierung von Single-Use-Produktionsanlagen deutlich um mindestens acht Monate verglichen mit Edelstahlreaktoren, die weiterhin ihren Platz in der kommerziellen Produktion haben.

Pharmakunden profitieren außerdem von niedrigeren Kosten für Instandhaltung und Energie. Besonders hervorzuheben ist aber die hohe Flexibilität. So lassen sich mit Single-Use-Produktionssystemen Prozesse modular aufsetzen und damit leicht skalieren; sehr schnelle Produktwechsel sind möglich, wodurch insgesamt

ein schnelleres „Time-to-Market“ realisiert werden kann.

Single-Use ist umweltverträglich

Single-Use-Systeme mit Einwegkomponenten aus Kunststoff sind zudem weit weniger umweltbelastend als weithin angenommen – insbesondere wenn man sie mit Edelstahlreaktoren vergleicht. Edelstahlreaktoren erfordern eine ständige Reinigung und Sterilisation, was einen hohen Chemie- und Reinstwasserverbrauch bedeutet. Insgesamt ist der Wasserverbrauch bei Single-Use-Anlagen um 46% geringer und die CO₂-Bilanz um 35% günstiger als mit Edelstahlreaktoren^[2].

Auch ist der Energieverbrauch bei Edelstahlreaktoren wegen der Beheizung von großen Wassermengen für CIP und SIP deutlich höher als die Herstellung und Entsorgung von Kunststoff-Bags, durch deren Verbrennung zudem Energie zurückgeführt werden kann^[3]. Rawlings und Pora haben berechnet, dass der Gesamtenergieverbrauch bei Single-Use-Systemen um die Hälfte niedriger ist als mit Edelstahlreaktoren^[4]. Dies bedeutet, dass die Nachteile der Einwegsysteme – allen voran die erhöhten Kosten für Verbrauchsmaterialien – durch die große Wasser-, Energie- und Chemikaliensparnis mehr als wettgemacht werden.

Herausforderungen bei Single-Use-Bioprozessen

Bei anspruchsvollen Prozessen, vor allem bei hohen Zelldichten und Produkttitern, ist der klassische Herstellungsprozess in Edelstahlreaktoren noch überlegen – insbesondere bei der Produkternte, dem sogenannten Harvesting. Beim Harvesting werden sämtliche Zellen und Zellbruchstü-



Reinraumanlage mit 1.000-Liter-Single-Use-Produktionskapazität



Rentschler

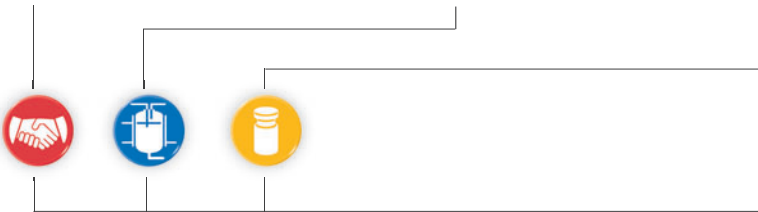
YOUR PROJECT IS OUR FOCUS.

As a contract manufacturer for biopharmaceuticals, we customize our service to bring your process to fruition.

- › Full-service concept
- › Tailored project performance
- › Flexible and reliable collaboration
- › Expression platform for drug candidate selection
- › Mammalian cell line development
- › Upstream and Downstream process development
- › Scale-up and cGMP production
- › Analytical services
- › Fill and Finish
- › Ensuring highest quality
- › Long-term, successful track record
- › International regulatory expertise



CONNECT. GROW. SUCCEED.



 **Rentschler**
THE BIOPHARMA MANUFACTURER

Rentschler Biotechnologie GmbH
Erwin-Rentschler-Straße 21
88471 Laupheim / Germany
Phone: +49 7392 701-0 • E-Mail: info@rentschler.de
www.rentschler.de

cke in der Regel durch Zentrifugation und anschließende Filtration von der Prozessflüssigkeit abgetrennt. Im Single-Use-Prozess muss der Zentrifugationsschritt jedoch noch allein mit einer Kaskade von Tiefenfiltrationsschritten abgebildet werden, wobei niedrige Filtrationskapazitäten in Kauf genommen werden müssen^[5]. Single-Use-Zentrifugen sind erst seit Kurzem verfügbar, und Rentschler arbeitet an der Installation einer solchen Zentrifuge, um den Engpass beim Harvesting zu umgehen.

Eine weitere Herausforderung sind die noch zu geringen Kapazitäten von Chromatographiesystemen. So ist beispielsweise bei einem 2.000 L-Single-Use-Bioreaktor der Titer auf 3 g/L begrenzt, da es sonst wegen der geringen Säulengrößen Probleme bei der Aufreinigung geben kann. Auch arbeiten die Hersteller noch an der Entwicklung von Single-Use-Sensoren für die Messung von pH-Wert und Sauerstoff. Solange diese Einwegsensoren nicht ausreichend robust sind, müssen nach wie vor optische Sensoren aus Glas oder Stahl verwendet werden.

Eine große Herausforderung bei der Verwendung von polymeren Kunststoffen in Einwegsystemen stellt die mögliche Freisetzung sogenannter Leachables und Extractables aus den in der Regel gammasterilisierten Kunststoffbags dar. Leachables/Extractables lösen sich aus den Bags heraus und können in das Zellkulturmedium migrieren. Zur Unterscheidung: Unter Extractables versteht man Substanzen, die unter harschen Bedingungen aus den Folien, Bags und Schläuchen ausgewaschen werden, wie zum Beispiel Antioxidanzien, Weichmacher oder deren Abbauprodukte. Leachables werden dagegen beim laufenden Prozess ausgewaschen. Sie gefährden nicht nur die Patientensicherheit, sondern können auch den gesamten Herstellungsprozess schädigen.

Unter Prozessbedingungen sind vor allem zytotoxische Leachables unerwünscht, da diese das Wachstum der Zellen, ihre Vitalität und folglich auch den Titer nachteilig beeinflussen. Aus diesem Grund ist ein Screening mit Säugerzellkulturen zusätzlich zu den von Herstellern etablierten Extractablestudien sinnvoll. Über ein solches Screening können kritische Filme frühzeitig identifiziert, die Qualitätskontrolle von Single-Use-Bags verbessert und ihre Implementierung vereinfacht werden. Rentschler und auch andere Anwender von Single-Use-Bags führen daher regelmäßig entsprechende Zellkulturtests mit eigenen Zelllinien, Kulturmedien und Vorschriften durch. Ein standardisierter Zellkulturtest ist vom Arbeitskreis „Single-use Technologien in der biopharmazeutischen Produktion“ der



Virusfiltrationssystem für tangentielle Filtration

Dechema vor kurzem publiziert worden^[6]. Je weiter die Aufreinigung des Wirkstoffes voranschreitet, desto riskanter werden die Leachables für die Patientensicherheit. Bei der Abreicherung der Leachables verfolgt Rentschler einen risikobasierten Ansatz, in den sowohl Herstellerdaten als auch eigene Prozessdaten einfließen. Dadurch ist gewährleistet, dass die Abreicherung innerhalb definierter Grenzwerte erfolgt, so dass die Patientensicherheit stets gewährleistet ist.

Kein Hype – ein Paradigmenwechsel

Single-Use-Bioprozesse sind längst kein Hype mehr, sondern stellen durch die Ermöglichung hoher Modularität und Flexibilität sowie der realisierbaren Energieeinsparungen längst einen Paradigmenwechsel bei der Herstellung von klinischem Material dar. Manche Produkte eignen sich allerdings besser für die Herstellung in Edelstahlreaktoren, und meist ist auch die kommerzielle Produktion in wiederverwendbaren Edelstahlreaktoren kostengünstiger. Allerdings beginnt auch hier ein Umdenken. So verwendet der Pharmakonzern Shire inzwischen sein Single-Use-System für die Marktproduktion eines Nischenproduktes.

Rentschler ist einer der ersten Lohnhersteller weltweit, der eine komplette

Single-Use-Anlage für den Upstream- und Downstream-Bereich etabliert hat. Das Unternehmen verfügt über ein flexibles Disposable-Konzept, bestehend aus zwei Multi-Produkt-Single-Use-Bioreaktor-Systemen mit 2 x 1.000 L Arbeitsvolumen und in Kürze zusätzlich über einen 1x 2.000 L-Bioreaktor. Dies ermöglicht ein einfaches Scale-up sowie die Reduzierung von Herstellungskosten und Produktzykluszeiten. Die Disposable-Anlage umfasst vier unabhängige Allzweck-Reinraumanlagen für den Betrieb der zu 100% mobilen Einweg-Produktionsausstattung für das Upstream Processing (USP) und Downstream Processing (DSP) sowie eine Inokulum-Suite. Sämtliche Reinraum-Suiten sind an das anlagenweite Data Logging-System (DLS) angeschlossen, welches für „plug and play“ der mobilen Produktionsausstattung vorkonfiguriert ist. Rentschler wurde 2012 für sein flexibles Anlagen-Konzept mit dem Facility of the Year Award (FOYA) in der Kategorie „Equipment Innovation“ ausgezeichnet. Das Unternehmen führt übrigens seine gesamten Kunststoffabfälle einer Verbrennungsanlage zu und trägt damit zur Rückgewinnung einer signifikanten Menge an Wärmeenergie bei.

Literatur

- [1] E. Langer, R. Rader (2013). Innovation in Stainless-Steel Bioprocessing. Life Science Leader, 31 October 2013.
- [2] Ken Davis (2014). Single-Use Systems – Show Me the Green! ISPE San Francisco/Bay Area Chapter Newsletter Vol 19/2, 18
- [3] Guldager, N. (2010). Cost Advantages of Single-Use Technologies. Pharmaceutical Technology.
- [4] Rawlings, B, and Pora, H. (2009). Environmental Impact of Single-Use and Reusable Bioprocess Systems. BioProcess International 7, 18-26.
- [5] Benjamin Minow et al. (2014). High-Cell-Density Clarification By Single-Use Diatomaceous Earth Filtration. BioProcess International 12(4)s, 36-47.
- [6] Regine Eibl et al. (2014). Standardisierter Zellkulturtest zur frühen Identifizierung kritischer Filme für CHO-Zelllinien und chemisch definierte Kulturmedien. Dechema, Januar 2014

Kontakt

Rentschler Biotechnology GmbH
Erwin-Rentschler-Straße 21
88471 Laupheim
Tel.: +49-(0)7392 701-0
info@rentschler.de