

Success Story: Optimierung von Proteinpräzipitation und -trennung durch hybride Modellierungsansätze

Eine globale Herausforderung

Die fraktionierte Proteinpräzipitation aus Blutplasma ist ein entscheidender Schritt in der biopharmazeutischen Herstellung von Takeda. Eine hohe Produktqualität und eine zuverlässige Proteintrennung zu erreichen, ist jedoch alles andere als trivial. Zahlreiche voneinander abhängige Faktoren – wie Mischdynamik, Scherraten und lokale Konzentrationsgradienten – beeinflussen nicht nur die Trennungseffizienz, sondern auch die strukturelle Integrität der präzipitierten Proteine. Takeda Manufacturing Austria AG stellte sich dieser Herausforderung mit einem klaren Ziel: den optimalen Tank- und Rührwerksentwurf in Kombination mit einem optimierten Rührprozess (z. B. Rührgeschwindigkeiten) zu identifizieren, der weltweit an allen Produktionsstandorten für jeden Prozessschritt einheitlich umgesetzt werden kann. Die wichtigsten Anforderungen waren robuste Leistung und Erhalt der Proteinqualität.

Wie RCPEs Twin4Pharma das Tankdesign durch hybride Modellierung voranbringt

Im Rahmen des Twin4Pharma-Moduls tragen die RCPE GmbH und das österreichische Start-up Simvantage GmbH durch die Entwicklung fortschrittlicher Prozessmodelle bei, die Simulationen auf Basis physikalischer Prinzipien mit datengetriebenen Methoden kombinieren. Dieser hybride Ansatz ermöglicht es, Tank- und Rührwerksverhalten *in silico* zu untersuchen und Korrelationen zwischen Reaktor- und Rührwerksdesign, Präzipitationsstrategie und kritischen Produktergebnissen wie Abtrennbarkeit, Filtrierbarkeit und Selektivität der Präzipitation herzustellen.

Von der Reaktorcharakterisierung zur Prozessoptimierung

Unsere Untersuchungen begannen mit einer systematischen Charakterisierung eines Referenzreaktors für einen definierten Prozessschritt. Durch die Ermittlung der stationären Bedingungen konnten wir eine verlässliche Ausgangsbasis für weitere Studien schaffen. Anschließend erweiterten wir die Analyse auf transiente Regime, um zu verstehen, wie geometrische Variationen und betriebliche Änderungen die Mischleistung beeinflussen.

Wichtige Schritte umfassten:

- **Bestimmung der Mischzeit** bei unterschiedlichen Rührgeschwindigkeiten als Referenzkennzahlen für Homogenität und als wertvollen Input für Scale-up-Betrachtungen.
- **Vergleichende Bewertung von Dosierstrategien.** Die Ergebnisse zeigten deutliche Verbesserungen: Die Mischzeiten konnten um bis zu 35 % reduziert werden, während gleichzeitig Überkonzentrationsspitzen vermieden wurden, die sonst die Proteinqualität und -stabilität beeinträchtigt hätten.

Erster Erfolg: Validierung des Ansatzes

Ein früher und wichtiger Projekterfolg war die Validierung unserer Modellierungsstrategie als Werkzeug zum Vergleich verschiedener Tankgeometrien und Dosierstrategien von Präzipitationsmitteln. Die Simulationen zeigten, dass die **Dosierweise des Fällungsmittels ebenso entscheidend ist wie das Reaktordesign selbst**. Eine lokale Überdosierung des Fällungsmittels, wenn unkontrolliert, führt zu unerwünschter Präzipitation und möglicher Denaturierung von Proteinen. Unser hybrider Ansatz zeigte eine klare Präferenz für optimierte Verteilungsverfahren und ermöglichte eine signifikant verbesserte Prozesskonsistenz und Produktqualität.

Nächste Schritte

Das laufende Projekt bewegt sich nun auf den nächsten Meilenstein zu: die Überführung dieser validierten Erkenntnisse in das Design einer **optimalen Tankkonfiguration** für Takedas Plasma-Proteinpräzipitation. Zudem wird ein Äquivalenz-Mapping zwischen verschiedenen Reaktoren sicherstellen, dass das optimierte Design zuverlässig skaliert und weltweit auf Produktionsstätten übertragen werden kann. Dieser Schritt ist entscheidend, da Reproduzierbarkeit über Standorte hinweg nicht nur Effizienz, sondern auch Patientensicherheit garantiert.

Wirkung und Perspektive

Durch die kombinierte Anwendung strenger physikalischer Prinzipien und moderner datengetriebener Analytik legt das Projekt eine solide Grundlage für Takedas **nächste Generation der Plasmaseparationsprozesse**. Die ersten Ergebnisse zeigen klar, dass Herausforderungen in Bezug auf Präzipitationshomogenität und Proteinqualität systematisch adressiert werden können und verbesserte Designs in greifbarer Nähe sind. Die langfristige Wirkung wird darin bestehen, zuverlässigere, effizientere und skalierbare Prozesse im globalen Produktionsnetzwerk zu ermöglichen und damit sowohl die Qualitätssicherung als auch die Wettbewerbsfähigkeit zu stärken.



CONTACT

Dr. Gert Breitfuß
Head of Digitalization and Data Governance
gert.breitfuss@rcpe.at