

# BEGASUNGSRATE BEIM UP-SCALING VON BIOREAKTOREN: IST VVM EIN ZUVERLÄSSIGER PARAMETER?

*Gängige Ansätze im Bioreaktor-Scale-up verwenden die Begasungsrate in vvm ("vessel volumes per minute") als Kriterium für die volumetrischen Flussraten. Vvm ist meist nicht nur der entscheidende Parameter für die Skalierung der Begasungsrate, ein definierter Wert für vvm wird auch häufig im Rahmen der Prozessvalidierung verwendet und daher als wesentlich für die Qualifizierung angesehen. ZETA hat die Zuverlässigkeit dieses Parameters in Frage gestellt und, im Rahmen der Inbetriebnahme einer Upstream-Produktionsanlage, in einer Studie die Skalierungskompetenz von vvm bewertet. Aufgrund der Ergebnisse der Studie empfiehlt ZETA, sich nicht allein auf diesen Parameter zu verlassen, da dies mit Sicherheit zu fehlerhaften Ergebnissen bei der Skalierung führen würde. Für eine optimale Skalierung ist eine ganzheitliche Betrachtung des hochkomplexen Systems unerlässlich.*

## Einleitung

Eine der größten Herausforderungen beim Etablieren einer biopharmazeutischen Produktion besteht darin, den einwandfreien Transfer des Prozesses sicherzustellen. Dies ist besonders wichtig, wenn mit lebenden Mikroorganismen gearbeitet wird: Die Sicherstellung kritischer Prozessparameter ist für eine produktive und rentable Produktion unerlässlich. Dabei steht der Bioreaktor, in dem die Mikroorganismen ihre Umgebung finden, im Fokus. Um Kunden beim Prozesstransfer zu unterstützen und potenzielle Prozesse zu optimieren, untersucht ZETA die Performance der eigenen Bioreaktoren und stellt detaillierte Informationen zur Verfügung. Das ZETA White Paper Charakterisierung von Bioreaktoren im prozessbasierten Upscaling<sup>[1]</sup> fasst diesen Charakterisierungsansatz zusammen.

Für die Überprüfung bestehender oder die Entwicklung neuer Scale-up-Strategien bedarf es zuverlässiger und fundierter Daten. Eine sehr

wertvolle Datenquelle sind Charakterisierungen von Bioreaktorsystemen durch bewährte Vorgehensweisen. Das genannte White Paper beschreibt einen prozessbasierten Ansatz, bei dem das Scale-up von Bioreaktorsystemen auf den spezifischen Prozessbedingungen basiert. Diese werden durch Leistungsparameter wie Wärmeübertragungsrate, Mischzeit, Leistungsaufnahme oder Sauerstoffübertragungsrate beschrieben. Für die prozessbasierte Skalierung von Bioreaktorsystemen sind zuverlässige Messmethoden mit vergleichbaren Ergebnissen unerlässlich. Es muss nämlich sichergestellt werden, dass die Prozessparameter innerhalb einer definierten Spanne (Design Space) bleiben und optimale Bedingungen erreicht werden. ZETA hat Strategien für die Untersuchung mehrerer wichtiger Leistungsparameter entwickelt und führt auf der Grundlage dieser Messungen und Berechnungen Bioreaktorcharakterisierungen durch. Nicht zuletzt aus diesem Grund kann ZETA auf eine große Menge an wertvollen Daten und Know-how zurückgreifen,

<sup>1</sup> Access via <https://www.zeta.com/de/newsroom/blog/detail/white-paper-charakterisierung-von-bioreaktoren-im-prozessbasierten-upscaling.html>

resultierend aus der langjährigen Erfahrung in der Planung, Charakterisierung und Optimierung von Bioreaktoren. Auf der Grundlage von Standard-Skalierungsverfahren und einer wachsenden Datenbank an gemessenen Prozessparametern werden neue Skalierungsstrategien entwickelt. Der von ZETA vorgeschlagene Scale-up-Ansatz erfordert ein tiefes Verständnis des Prozesses selbst und eine klare Definition der kritischen Prozessparameter. Diese Parameter können dann bei der Konstruktion des Bioreaktors in Frage gestellt und ins Visier genommen werden und, besonders wichtig, durch Charakterisierung während FAT und SAT verifiziert werden. Dieser Ansatz garantiert ein Maximum an Produktqualität und Ausbeute sowie die Einhaltung der FDA-Richtlinien zur Prozess-validierung.

### Die Skalierung der Begasungsrate?

Dieser Artikel, der sich auf die Herausforderungen bei der Skalierung der Begasungsrate in Bioreaktoren verschiedener Maßstäbe konzentriert, knüpft an das White Paper an und stellt neue Erkenntnisse vor.

Die Sicherstellung einer effizienten Sauerstoffversorgung ist für das Zellwachstum von entscheidender Bedeutung und kann als eine der zentralen Herausforderungen bei der Entwicklung und Skalierung von Bioreaktoren angesehen werden. Insbesondere beim Transfer des Prozesses vom Labor- in den Produktionsmaßstab ist eine zuverlässige Auslegung des Begasungssystems unerlässlich. Um die Begasungsrate zu skalieren, ist eine in der Industrie weit verbreitete Kennzahl  $v_{vm}$  - "vessel volumes per minute" - der Gasvolumenstrom [L/min] aus dem Sparging-System pro Arbeitsvolumen des Bioreaktors [L].

Die üblichen Skalierungsansätze basieren auf geometrischer Ähnlichkeit und gehen von der Berechnung des volumetrischen Leistungseintrags

$P/V$  [kW/m<sup>3</sup>] und der volumetrischen Begasungsrate  $v_{vm}$  [1/min] aus. Diese Werte werden konstant gehalten und der  $kLa$ -Wert und damit die Sauerstofftransfer rate (OTR) werden aus den Angaben abgeleitet. Da jedoch die Größenverteilung und die Verweilzeit der Gasblasen die entscheidenden Faktoren für die OTR sind, ist es fraglich, ob sich durch einen solchen Skalierungsansatz ausreichend wiedergegeben werden. ZETA hat dies durch eine Studie in einer Bioreaktorlinie auf die Probe gestellt - mit bemerkenswerten Ergebnissen.

### Auf dem Prüfstand: $v_{vm}$ als Skalierungsparameter

Die Experimente wurden in einer Bioreaktorlinie mit Behältervolumina von 200 L, 1000 L, 4.000 L bzw. 20.000 L durchgeführt. In jedem Behälter

wurden  $v_{vm}$  und die spezifische Leistungsaufnahme konstant gehalten, und die  $kLa$ -Werte wurden nach der von der DECHEMA (Expertenetzwerk für chemische Technik und Biotechnologie in Deutschland) empfohlenen dynamischen Methode bestimmt. Die Studie zeigte, dass

der  $kLa$ -Wert mit zunehmendem Bioreaktorvolumen drastisch ansteigt, ungeachtet der konstanten  $v_{vm}$  und spezifischen Leistungsaufnahme (siehe Abbildung 1).

Was könnte die Erklärung für dieses Verhalten sein? Der Grund ist, dass Behältervolumen und -durchmesser nicht mit derselben Potenz skalieren (siehe Tabelle 1). Dies führt dazu, dass bei gleichem H/D-Verhältnis die Verweilzeit ( $t_s$ ) der Gasblasen mit dem Volumen des Behälters zunimmt. Das Gleiche gilt für die Oberflächengeschwindigkeit ( $v_s$ ). Geht man von einer ähnlichen Größenverteilung der Gasblasen aus, so ergibt sich daraus eine wesentlich größere Oberfläche der Gasblasen. All dies wirkt sich direkt auf den  $kLa$ -Wert aus.

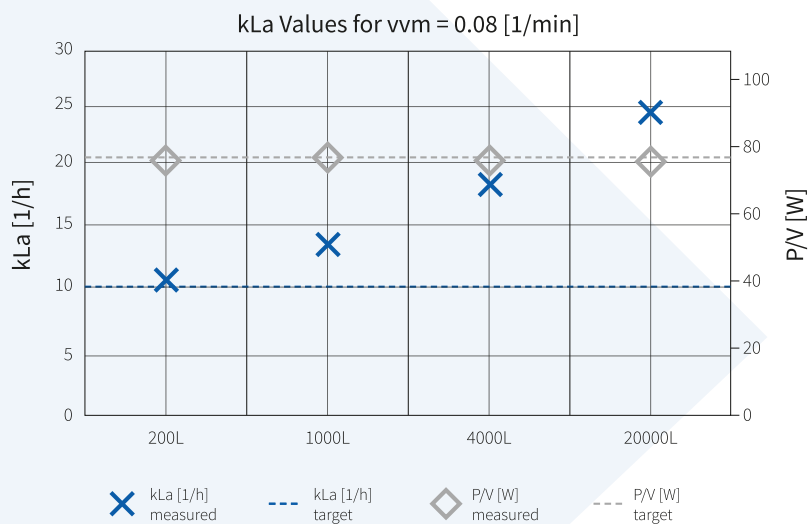


Abbildung 1: Gemessene  $kLa$ -Werte bei festgelegter  $v_{vm}$  (0,08 min<sup>-1</sup>), bei verschiedenen Behältergrößen


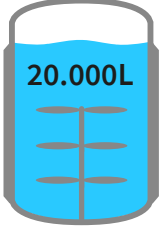
		 200L	 20.000L
		H/D=1.6	
		vvm=0.08	
Innerer Durchmesser $D_i$	[mm]	500	2550
Höhe $H$	[mm]	877	4080
Volumendurchflussrate $\dot{V}$	[L/min]	16	1600
Oberflächengeschwindigkeit $v_s$	[m/s]	1.1 E-3	5.2 E-3
Verweilzeit $t_s$	[s]	3	12

Tabelle 1: Vergleich von 200 L und 20.000 L Bioreaktoren. Bei gleichem H/D-Wert und gleicher volumetrischer Begasungsrate variieren Verweilzeit ( $t_s$ ) und Oberflächengeschwindigkeit ( $v_s$ ) erheblich.

### Abnahmetests und Leistungsoptimierung

Die Studie wurde während der Inbetriebnahme einer vorgelagerten Produktionsanlage durchgeführt. Ein bestimmter vvm-Wert war definiert worden und wurde als Akzeptanzkriterium erreicht. Zusätzlich zur Validierung lieferte ZETA die erforderlichen Prozessparameter, um den 20k-Bioreaktor mit einer Leistung zu betreiben, die der des 200L-Maßstabs entspricht.

### Schlussfolgerungen

Die Verwendung von vvm als Skalierungsparameter für die Sauerstoffferrate führt zu deutlich erhöhten  $kLa$ -Werten bei großen Bioreaktorvolumina. Dieses Problem kann durch eine Verringerung der Begasungsraten während des Produktionsprozesses behoben werden. Dieser Skalierungsansatz führt jedoch zu einer großen Variation in den Design-Spaces und zu einer Überdimensionierung des Begasungs- und Entlüftungssystems. Durch das Verständnis des Zusammenhangs zwischen der Gasflussrate und der OTR kann der Prozess nicht nur angemessen skaliert, sondern auch in Bezug auf die Kontrollstrategie und die Energieeffizienz optimiert werden. Zukünftige Studien von ZETA sollen zeigen, dass es möglich ist, einen wesentlich nachhaltigeren Betrieb bei gleicher Prozessleistung zu erreichen.

Im Allgemeinen verlangt ein zuverlässiges Bioreaktordesign einen prozessbasierten Skalierungsansatz, der sich auf die Leistung eines Systems konzentriert, das eine optimale Umgebung für die Zellkultivierung gewährleistet. Wie funktioniert das in der Praxis? Welche Rolle spielt die vorausschauende Charakterisierung von Bioreaktoren beim prozessbasierten Upscaling in der Pharmaindustrie? Diese Fragen werden in ZETAs White Paper Charakterisierung von Bioreaktoren im prozessbasierten Upscaling [1] behandelt.

## KONTAKT

DAS IM TEXT ZITIERT  
VORHERIGE WHITE PAPER  
FINDEN SIE HIER:



SCANNEN UND DOWNLOADEN  
[www.zeta.com](http://www.zeta.com)



**Florian Krainer**  
**Team Leader Project Development**

ZETA GmbH  
+43 (3136) 9010-1354  
[florian.krainer@zeta.com](mailto:florian.krainer@zeta.com)

## ÜBER ZETA

Die ZETA Gruppe ist mit rund 1.200 Beschäftigten und 27 Standorten weltweit auf das Design, den Bau, die Automatisierung, die Digitalisierung und die Qualifizierung kundenspezifischer biopharmazeutischer Anlagen für aseptische Prozesslösungen spezialisiert. Dabei agiert ZETA als One-Stop-Shop, der neben dem Anlagenengineering auch die Planung der HVAC-, Reinraum- und Gebäudetechnik unter einem Dach vereint.

Auf diesen hochkomplexen „maßgeschneiderten“ Prozessanlagen werden biopharmazeutische Wirkstoffe wie Antikrebsmittel, Insulin, Impfstoffe und Infusionen hergestellt. ZETA unterstützt seine Kunden entlang des gesamten Wirkstoffentwicklungs und Herstellungsprozesses mit ausgereiften Lösungen vom Labor bis zur industriellen Fertigung. Mit seinen Smart Engineering Services liefert ZETA den digitalen Zwilling der Prozessanlage und hat sich als Innovationstreiber für digitale Lösungen in der Pharma- und Biotechindustrie etabliert.