

Es ist angerichtet

Verbesserter Fütterungsalgorithmus erhöht die Produktausbeute bei Zellkulturen

Prof. Dr.-Ing. Werner Zang

Ein genau abgestimmtes Zuführen von Substraten kann die Menge an produziertem Produkt in einen Bioreaktor signifikant steigern. Allerdings ist die Steuerung oder gar Regelung der Substratfütterung eine große Herausforderung. Mit dem von Hitec Zang entwickelten Algorithmus lässt sich die Fütterung der Zellkulturen optimieren und somit die Produktausbeute erhöhen.

Die Einhaltung optimaler, möglichst konstanter Kulturparameter ist für Zellkulturen von besonderer Bedeutung. Durch unzureichende Kulturparameter wird nicht nur die Produktivität der Zellen gesenkt, sondern auch die chemische Struktur des sekretierten Proteins verändert und so eine unerwünschte Heterogenität des Wirkstoffs hervorgerufen, oft mit einem erhebli-

chen Einfluss auf die pharmakologische Wirkung. Traditionelle Fütterungsmodelle stützen sich auf die gemessenen Parameter Sauerstoffaufnahme (OUR), Offline-Zelldichtebestimmung und Offline-Substratkonzentrationsbestimmung. In regelmäßigen Abständen müssen Proben im laufenden Prozess genommen und anschließend mit externen Geräten bzw. mit Schnelltests analysiert werden. Basierend auf diesen Ergebnissen wird die Zulaufgabe neu berechnet und angepasst. Die Regelung der Fütterungsrate allein aufgrund dieser Offline-Parameter kann zu suboptimalen Ergebnissen führen.

HiTec Zang hat in Kooperation mit dem Labor für Zellkulturtechnik der FH-Aachen ein neuartiges Regelungsverfahren für Zellkulturen entwickelt, das auf der Atmungsaktivität der Zellen basiert. Der aerobe Abbau von Nährstoffen führt zu einer Konzentrationsabnahme des zu verstoffwechselnden Substrates und zu einem Verbrauch von Sauerstoff (Atmungskette). Letzteres kann durch Bilanzierung der Abluft als Sauerstoffaufnahme (OUR) erfasst werden und ist ein Maß für den momentanen Sauerstoffverbrauch der Zelle.

Wesentlich bei dieser Fed-Batch-Technik ist ein Regelalgorithmus für die konkreten Kultur- und Produktionsverfahren. Dieser ist das Resultat intensiver Erforschung des Kulturverlaufs und der Ableitung entsprechender, spezifischer Vorgehensweisen und Handlungsanweisungen.

Organismen in aeroben Fermentationen ver-

brauchen Sauerstoff und produzieren Kohlendioxid. Die zellspezifische Verbrauchsrate der essenziellen Substrate wie Glutamin und Glucose ist eng verknüpft mit der Sauerstoffaufnahme (OUR) und der Kohlendioxidproduktionsrate (CER). Diese ermöglichen die Bestimmung des respiratorischen Quotienten (RQ), ein Schlüsselparameter, der unabhängig von der Zellzahl ist. Er zeigt die verschiedenen physiologischen Zustände, in denen sich eine Kultur während der Batch-Kultivierung befindet, und verändert sich spezifisch mit der Konzentration an Substraten und Produkten. Der Verlauf des RQ ist abhängig von der Nährstoffkonzentration, so dass Unterschiede in den physiologischen Zuständen erkannt und differenziert betrachtet werden können.

Ein optimaler RQ-Wert als Indikator für einen optimalen Stoffwechselzustand kann so im Laufe einer Batch-Fermentation ermittelt werden und zu einer Maximierung der Produktausbeute im Fed-

Batch verwendet werden.

Fütterungszeiten optimiert

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde ein Fütterungsalgorithmus entwickelt, der einen erwünschten physiologischen Zustand konstant halten kann, ohne dass offline Messungen durchgeführt werden müssen. Dieses führt zu einer signifikanten Verkürzung der Fermentationszeiten bzw. zu einer signifikant erhöhten Produktionsrate. Das Diagramm zeigt eine Fermentation bei zwei verschiedenen RQ-Niveaus. Bei RQ-Niveau 2 ist die Produktivität mangelhaft, während sich bei RQ-Niveau 1 eine optimale Produktivität zeigt.

Der RQ-Regelalgorithmus ist sowohl für die Laborbioreaktoren, als auch für Fermenter im Technikum oder in der Produktion geeignet. Zur genauen Bestimmung des RQ ist eine kontrollierte Gaszufuhr und eine Abgasanalytik zur Messung von CER und OUR notwendig.

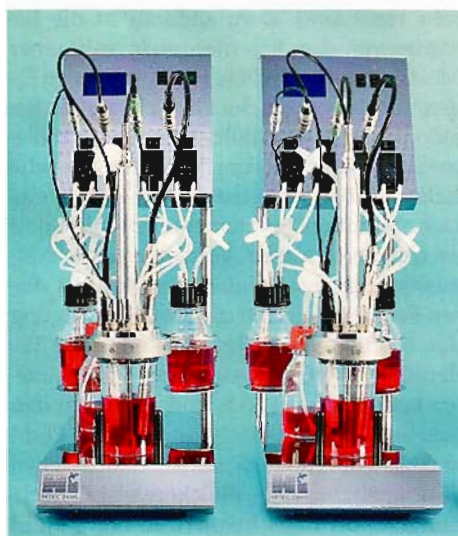
HiTec Zang bietet den Regelalgorithmus mit ihren OmniFerm-Laborfermentern sowie in Verbindung mit einer Gasversorgungs- und Analyseanlage als Nachrüstmodul für vorhandene Fermenter, aber auch in Lizenz zur Selbstverwertung an. Darüber hinaus werden Schulungen und Beratungen für den Einsatz des Algorithmus in F&E-Anwendungen und in der großtechnischen Produktion angeboten.

Halle 9, Stand C34

www.cav.de

Online-Info

cav 455



Der RQ-Regelalgorithmus eignet sich für Laborbioreaktoren sowie Fermenter im Technikum oder Produktion

