

Vorteile von Tellerseparatoren in der Biopharma-Produktion

Lorenz Vegh



Lorenz Végh, seit 15 Jahren tätig bei Alfa Laval Schweiz in Wallisellen (Nähe Zürich)
Studium: physikalische Chemie an der Universität Zürich

Verantwortlich für den Pharma & Biotech Bereich in der Schweiz und in
Süddeutschland (Bayern und Baden Württemberg)

Zuständig für Lösungen im Bereich der Wärmetechnik (Wärmeübertrager, Platten
und Röhrenwärmeübertrager) und in der Trenntechnik mit Tellerseparatoren und
Membrananlagen

- 1.) **Tellerseparator allgemein**
 - a. Stokes Gesetze
 - b. wie funktioniert ein Tellerseparator?
 - c. unterschiedliche Maschinentypen bei Alfa Laval
- 2.) **Markt Biopharma**
 - a. Typische Anwendungen
 - b. Zellkulturen – Gewinnung der Proteine
 - c. Biopharma Maschinentypen
- 3.) **Culturefuge Baureihe für Zellkulturen**
 - a. Vorteile der Culturefuge Maschinen – Vollhermetik
 - b. Vorteile der Culturefuge Maschinen – Installation
- 4.) **CultureOne «Primo» - Erste „single use“ Einweg Tellerzentrifuge**
 - a. Single Use Markt, aktueller Trend, Herausforderungen
 - b. Vorteile der CultureOne Maschine
- 5.) **Fragen und Antworten**

Trennung durch die Dichtedifferenz

Stokes' Gesetz

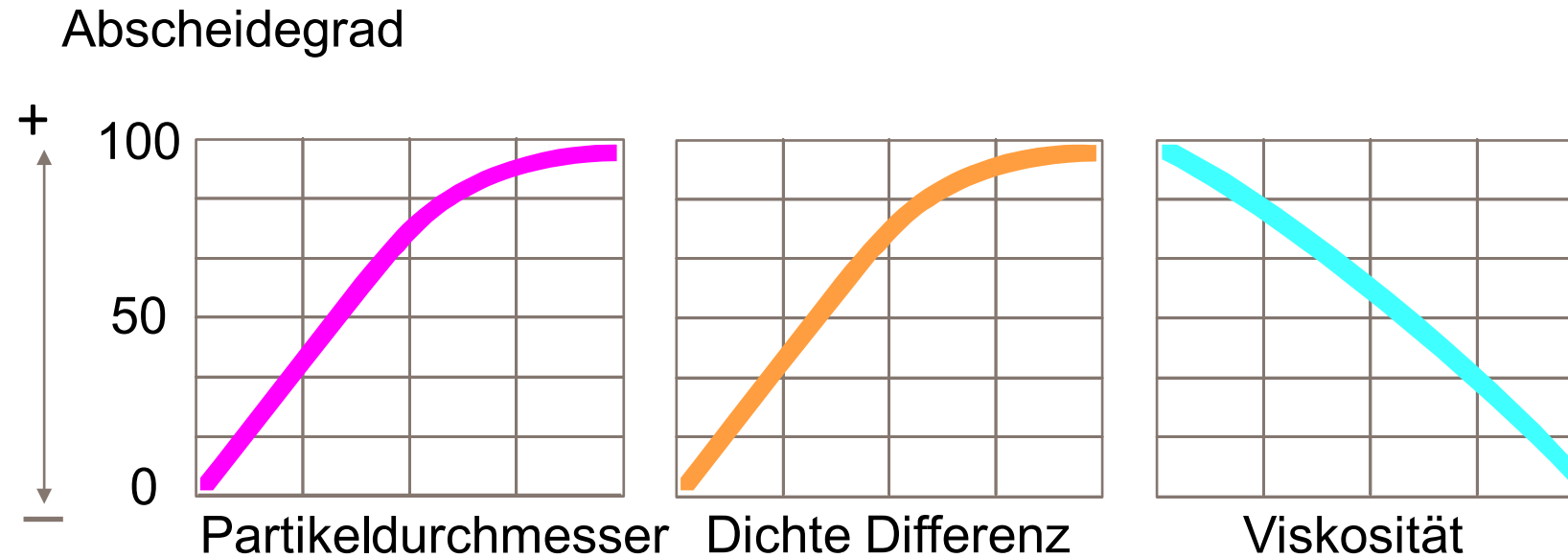


$$v_g = \frac{d^2 (\rho_p - \rho_l) g}{18 \eta}$$

- v_g = Sinkgeschwindigkeit (m/s)
- d = Partikeldurchmesser (m)
- ρ_p = Partikel Dichte (kg/m³)
- ρ_l = Dichte Flüssigphase (kg/m³)
- η = Dynamische Viskosität (kg/ms)
- g = Erdbeschleunigung (m/s²)



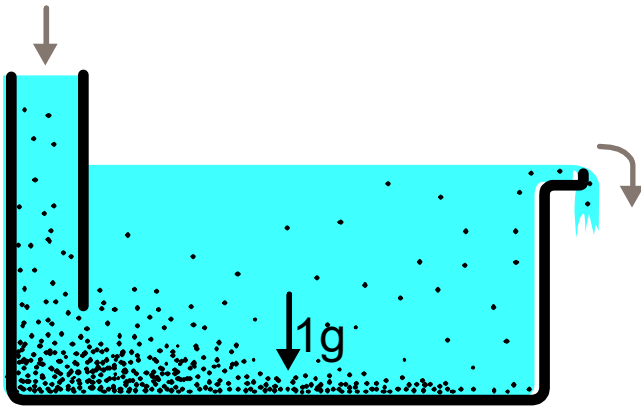
Stokes' Gesetz - Einfluß auf die Abscheidung



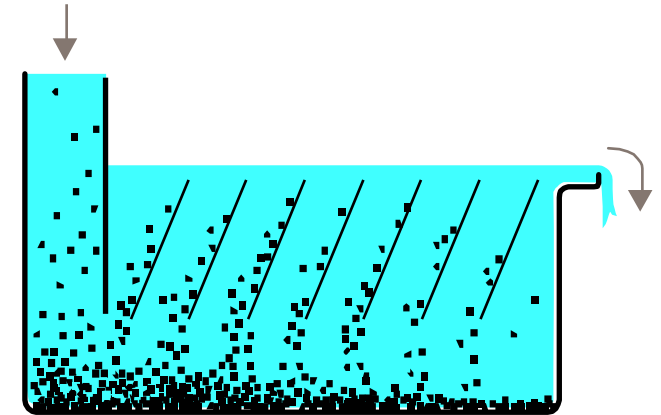
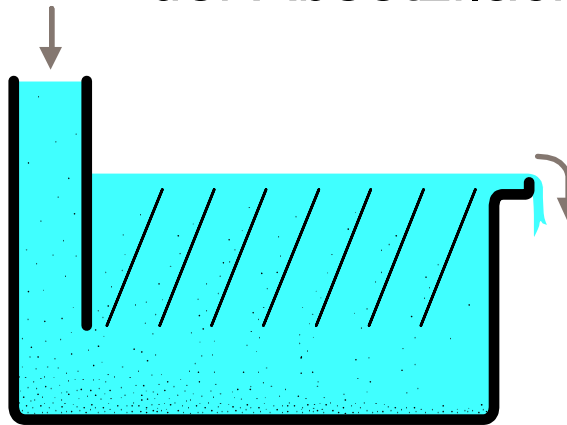
$$V_g = \frac{d^2 (\rho_p - \rho_l)}{18 \eta} g$$

Wie funktioniert ein Tellerseparator?

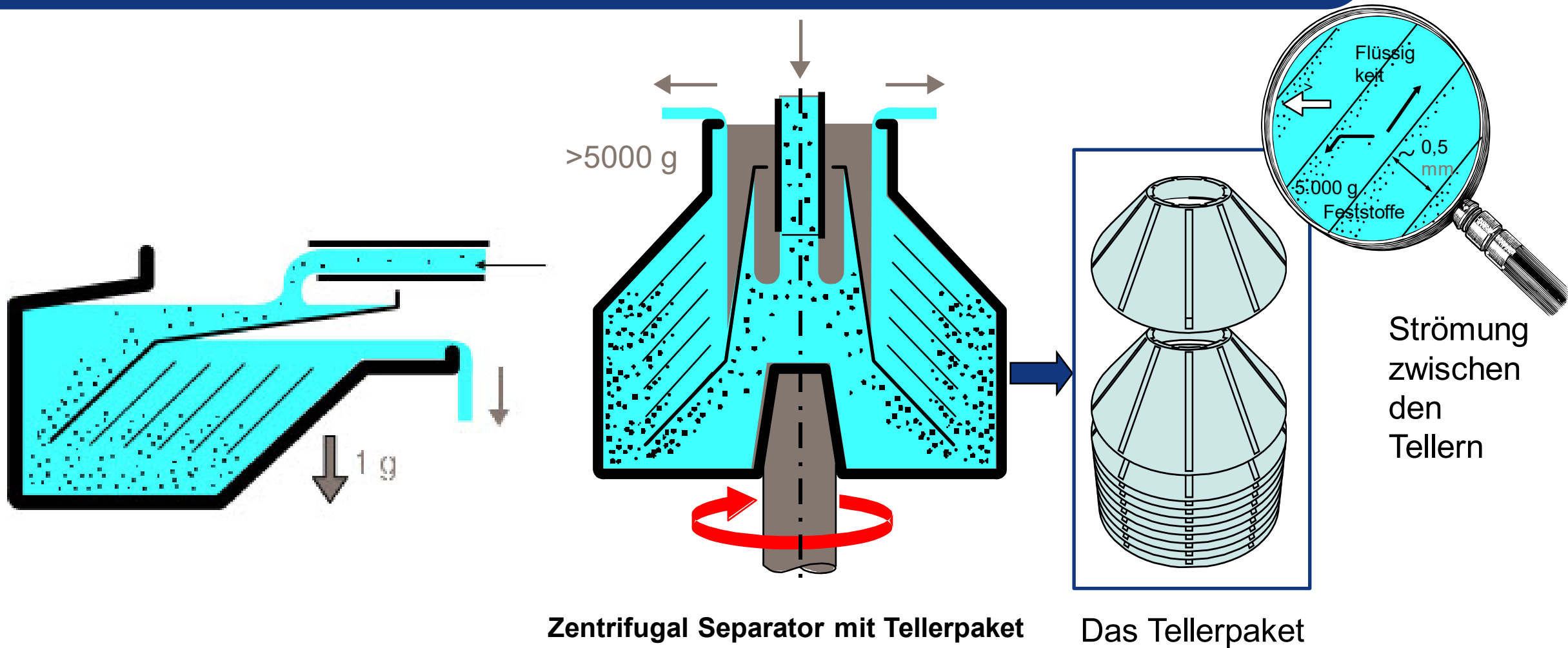
Statische Sedimentation
im Durchlaufbehälter



Verbesserung des Abscheide-
grades, durch Vergrößerung
der Absetzfläche



Wie funktioniert ein Tellerseparator? Was ist das Prinzip dahinter ?



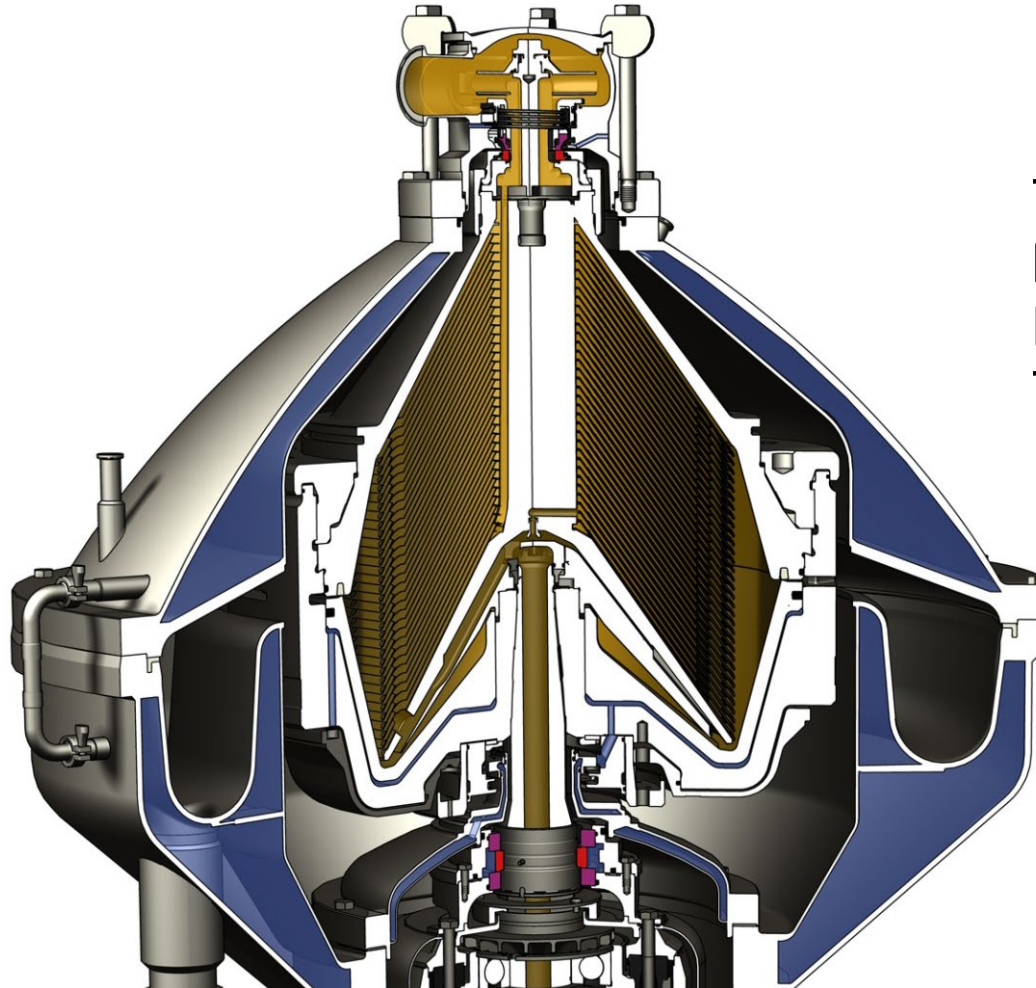
Weshalb sind Tellerzentrifugen so effizient?



Sehr hohe g-Kraft
kombiniert mit kurzer
Wegstrecke



Sehr grosse Klärfläche



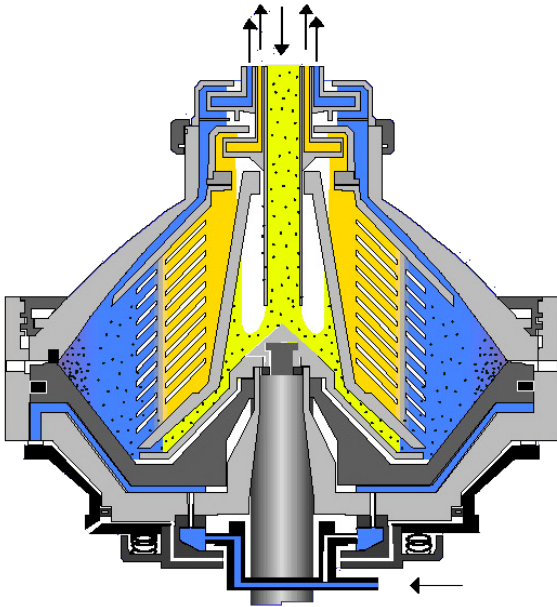
Trennvolumen max. 80L
bis 15000 g
Klärfläche A_e max 360 000 m²
Trennung von Teilchen bis 0.1 μm

$$v_g = \frac{d_{äq}^2 \cdot \Delta\rho}{18 \cdot \eta} \cdot r \cdot \omega^2$$

Typen von Tellerseparatoren



PX System
2 – ≈ 10 v% Konz.

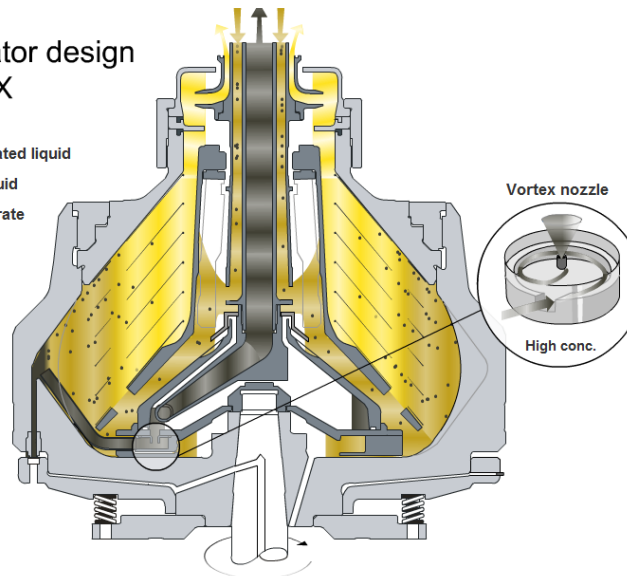


Automatisch
intermittierender
Feststoffaustrag

Düsenseparator Typ UX
5 – 35v% Konz.

Separator design
type UX

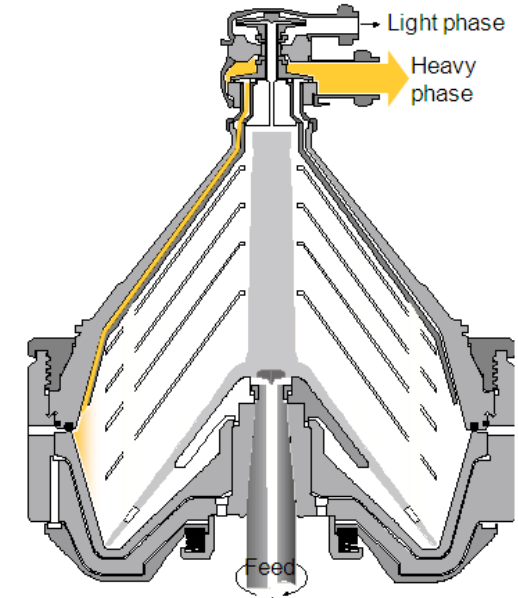
- Unseparated liquid
- Clean liquid
- Concentrate



© 2003 Alfa Laval

Automatischer,
kontinuierlicher
Feststoffaustrag

PX System mit Oberteller
«Bactofuge»

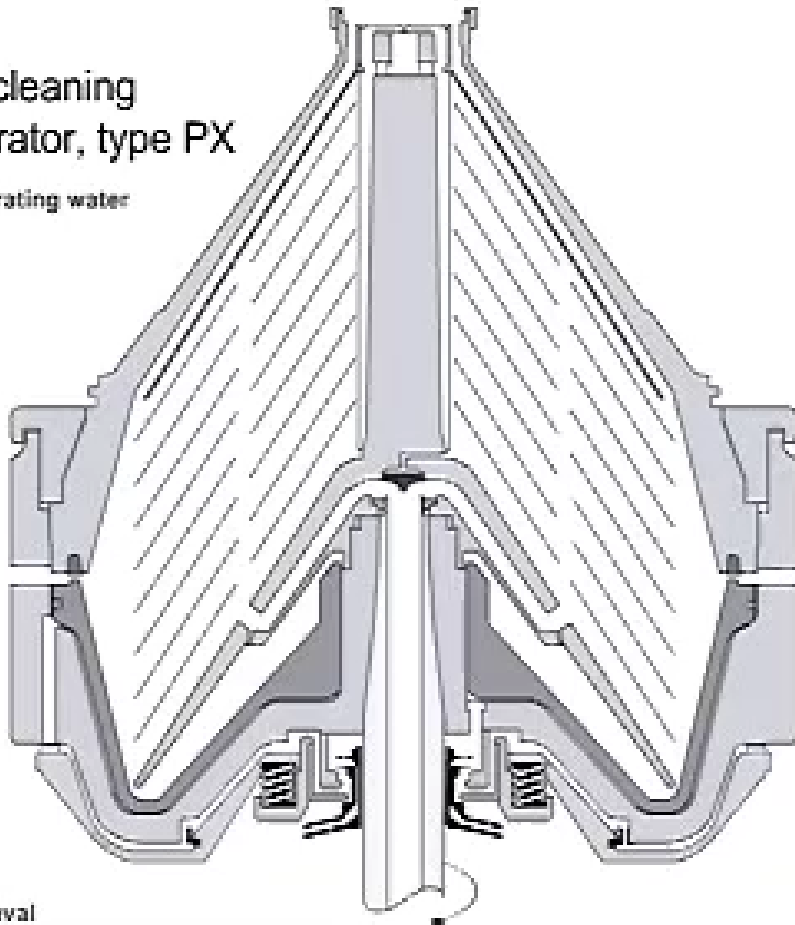


kontinuierlicher
Feststoffaustrag über
Oberteller mit PX System

Tellerseparatorentypen

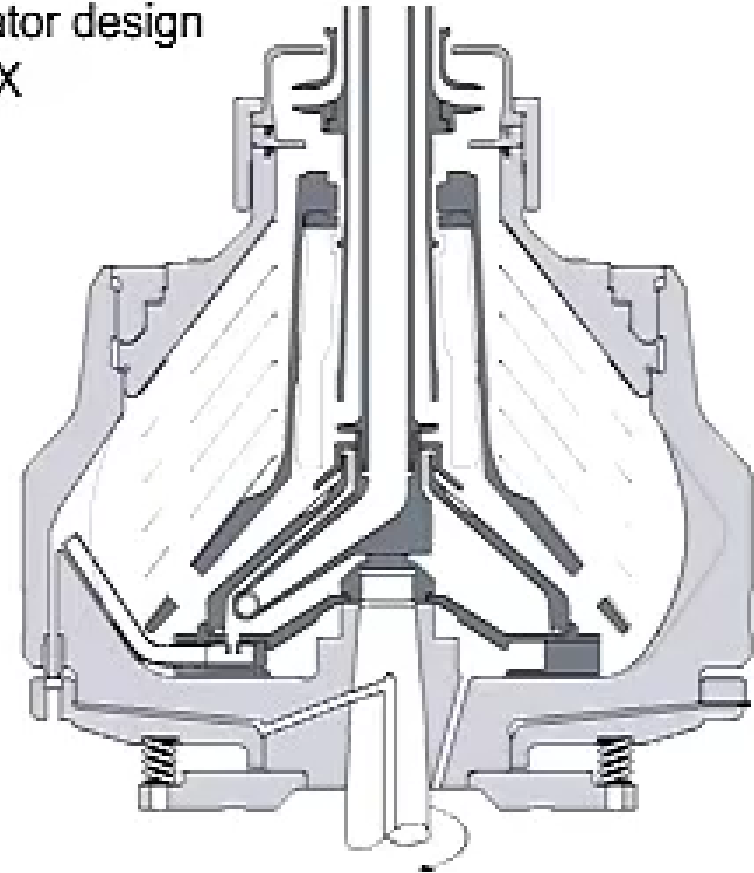
Self-cleaning
separator, type PX

■ Operating water



© 2003 Alfa Laval

Separator design
type UX



© 2003 Alfa Laval

Unsere Verkaufsargumente:

- Wir kennen die Prozesse, den Markt und die Bedürfnisse. Viel Erfahrung, optimale Lösungen mit vielen Referenzen.
- Grosses Produktsortiment an Lösungen. Komplette Module mit In - House Engineering und auch Komponenten. Nicht nur in der Trenntechnik mit Tellerseparatoren und Membrananlagen, auch Komponenten wie Ventile, Reinigungsequipment, Pumpen und Wärmeübertrager
- Wir investieren und verbessern in neue innovative Produkte für diesen Markt wie z.B. Culturefuge Modellpflege, CultureOne, UniDisc
- Optimierte interne Prozesse mit hohem Qualitätsstandard
- Weltweiter Support und Service an Kunden



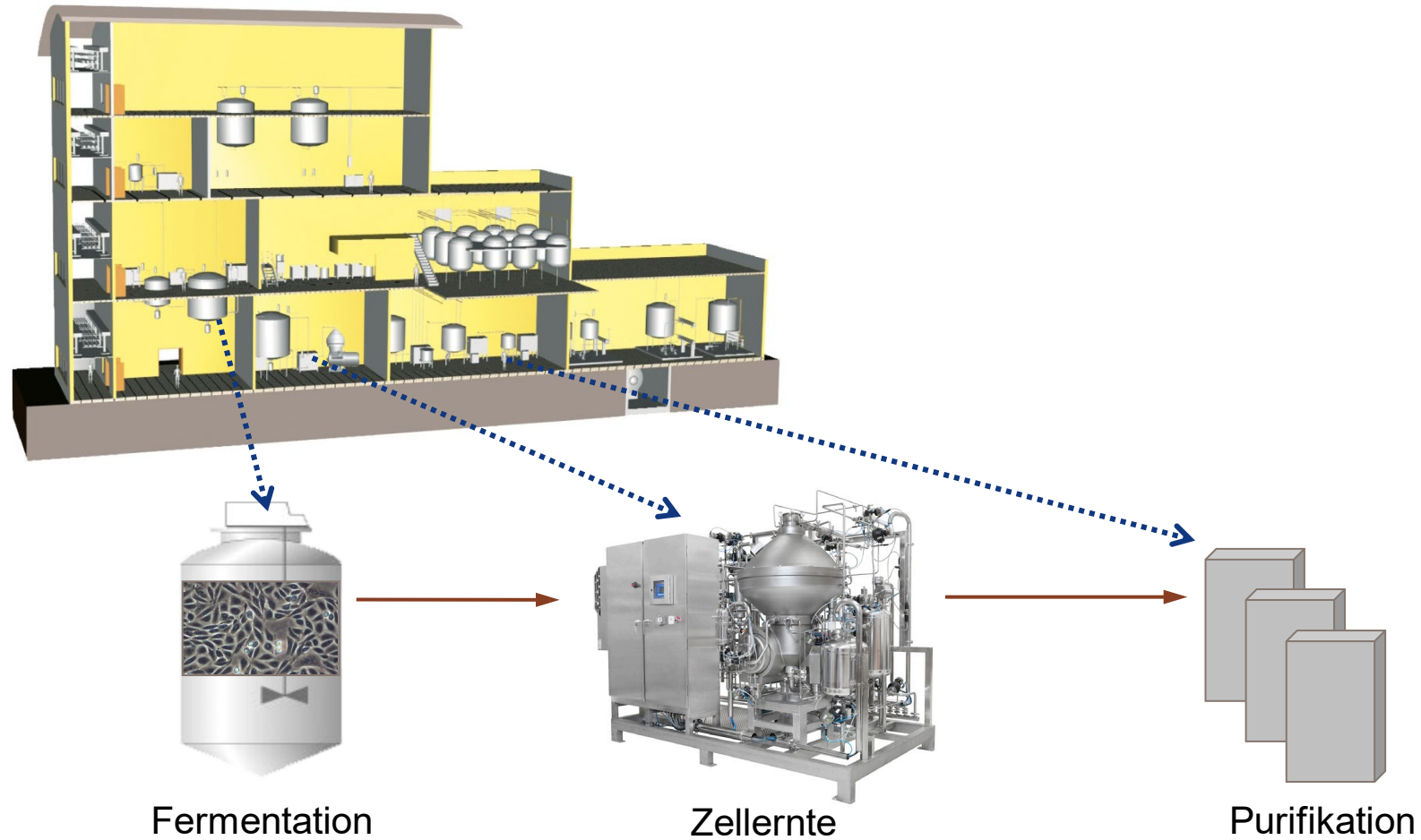
- Impfstoffe
- Monoklonale Antikörper (MAB's)
- DNA Produkte
 - Wachstumsfaktoren (EPO)
 - Synthetische Proteine
- Hormone (Bsp. Insulin)
- Blutfaktoren (Faktor VIII, IX)
- und weitere

-> Die Herstellung dieser Wirkstoffe basieren auf Fermentationsprozessen, d.h. Zellen werden kultiviert und genährt



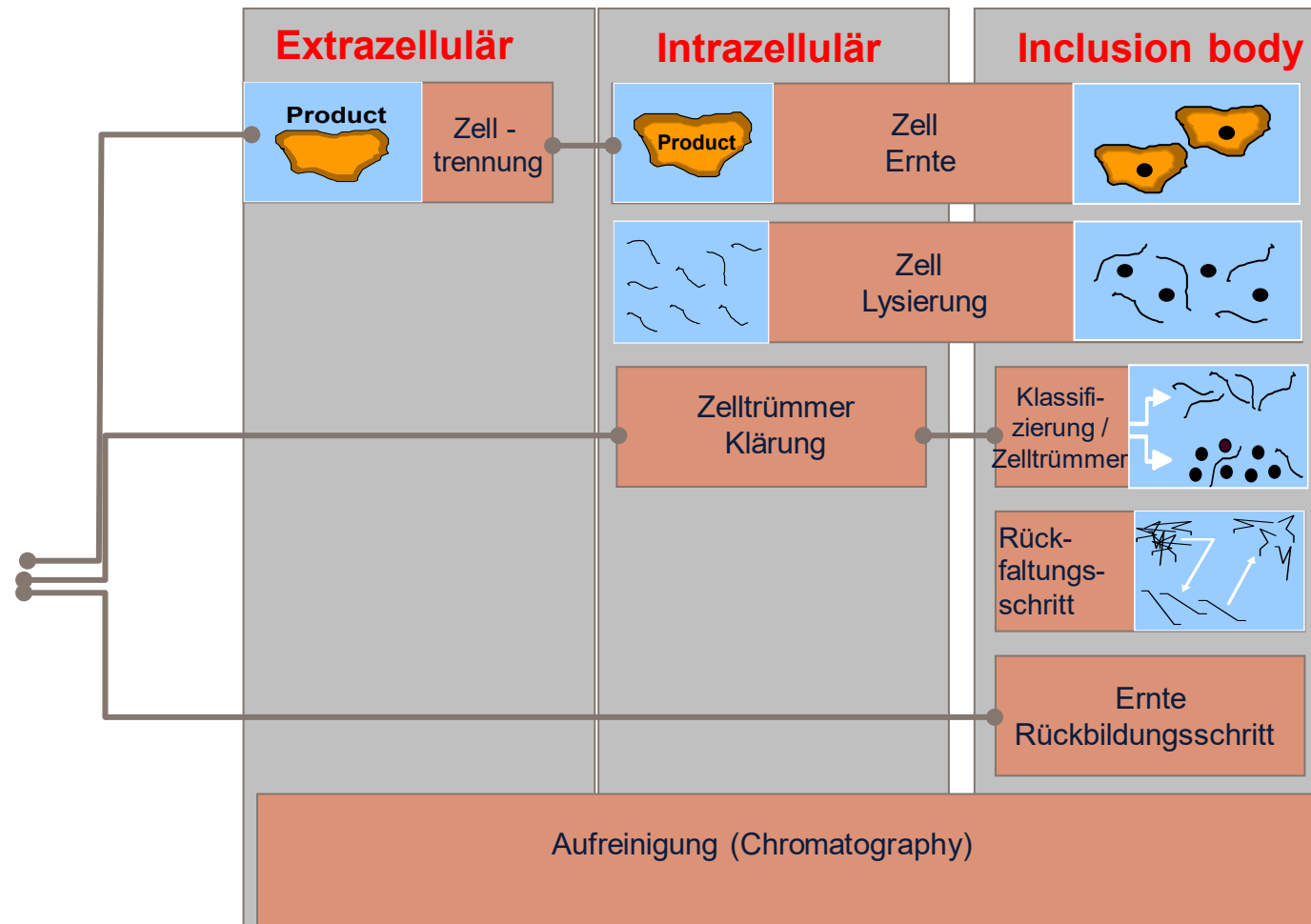
Fermentationsprozess

Gewinnung des Zielproteins



Fermentationsprozess

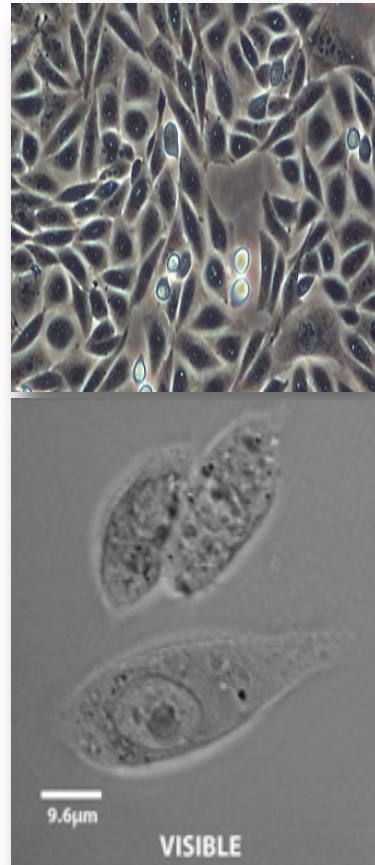
Gewinnung des Zielproteins



Säugetierzellen

Allgemein

- Extra zelluläre Proteine
- Komplexe Proteine mit definierter Struktur
- Lange und schwierige Fermentation
- Beispiele von tierischen Zellen:
chinesische Hamsterzellen (CHO),



Merkmale der tierischen Zellen

- Grössere Zellen, d.h. einfacher zu Trennen im Vergleich zu Bakterien **aber**
- Sehr scherempfindliche Zellen, leicht zerstörbar und hohe Schäumungsgefahr

Anforderungen Ernte

- -> Eine Erntemaschine wird benötigt, welche sanft die scherempfindlichen Zellen beschleunigt und verarbeitet
- -> ein Platzen der Zellen wollen wir minimieren, da ansonsten die Aufreinigung teuer wird
- -> unsere vollhermetischen Maschinen vom Typ "Culturefuge" und "CultureOne" spielen hier die Vorteile aus

Alfa Laval Separatoren für die Biopharma



Clara Reihe

- Clara 20 LF
- Clara 80 LF
- Clara 200 LF
- Clara 250 LF
- Clara 400 (not so often)
- Clara 450 (not so often)
- Clara 601 (not so often)
- Clara 701 (not so often)



MB Reihe

- MBPX 404
- MBPX 507
- MBPX 810S
- MBPX 810H
- MBPX 810B (Bactofuge)
- MBPX 714H
- MBPX 714B (Bactofuge)
- MB 601H
- MB 701H
- MB 701B (Bactofuge)
- MBUX 510
- MBUX 214
- MBUX 420



BT Reihe Culturefuge

- BTPX 305S
- BTPX 305H (CF100)
- BTPX 810H (CF 200)
- BTPX714H (CF300/400)
- BTUX 305S
- BTUX 510



CultureOne

- Primo
- Maxi (2022)



Alfa Laval Separatoren für die Biopharma

Differenz zwischen den einzelnen Maschinentypen gleicher Grösse



CLARA 200 (VNPX 810)

Ab 150 KEUR



MBPX 810

Ab 400 KEUR



Culturefuge 200(BTPX 810H)

Ab 800 KEUR

Die Culturefuge Modellreihe

Maschinentyp für die Biopharma für strenge cGMP Prozesse



Die Culturefuge Modellreihe



Maschinentyp für die Biopharma für strenge cGMP Prozesse

- Hauptanwendung: Zellkulturen - tierische Zellen, Bakterien wie e-coli
- Maschinen vom Typ PX, d.h. vollautomatisch mit zeitgesteuerten Ausstoß der Biomasse, 1 Modell als Bactofuge mit Oberteller (konti. Ausstoss)
- Einzigartiges Design am Markt mit der Vollhermetik
- ASME oder PED System
- Geschlossenes System - contained
- Dampfsterilisierbar und CIP fähig
- 4 Separatoren Grössen - Tailor Made Module
- Geliefert mit kompletter cGMP Dokumentation
wie IQ/OQ Protokolle, FAT und SAT Protokolle, SDS, FS,
Rauhigkeiten, Materialzertifikate, Schweissmappen mit Video

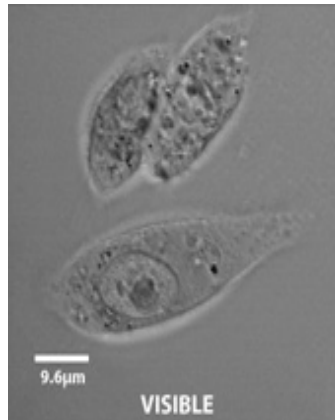


Die Culturefuge Modellreihe

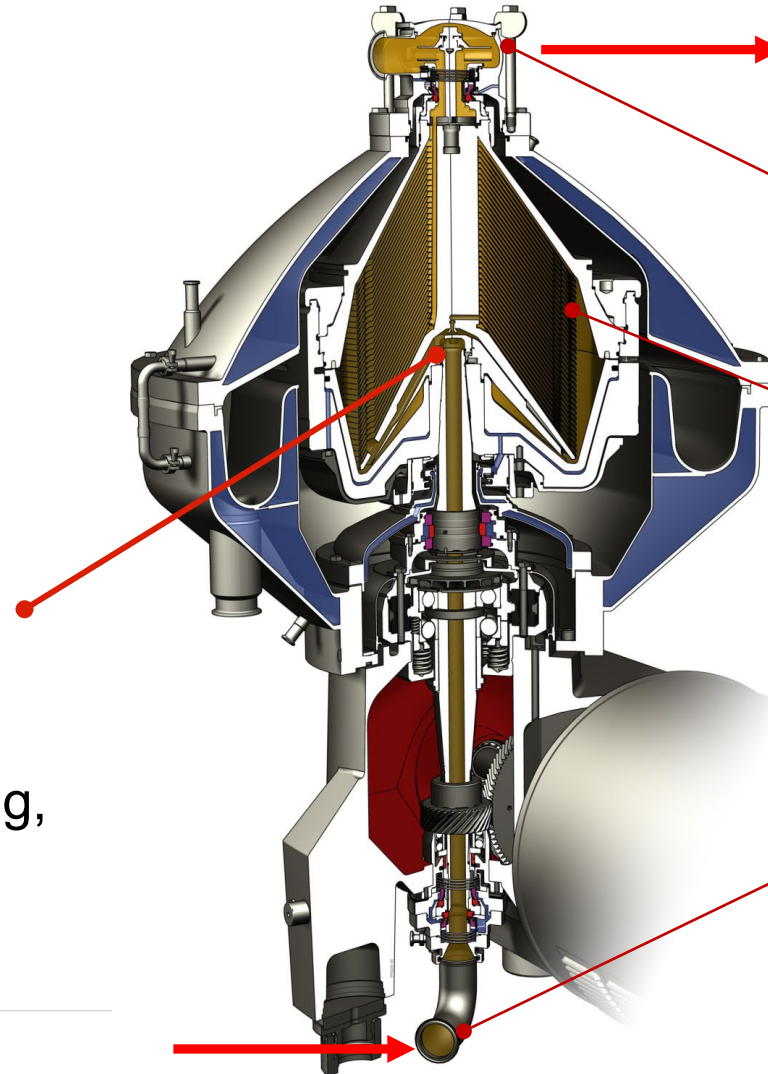
– Vorteile Culturefuge - Vollhermetik



Vollhermetik



Beschleunigung,
kritische Zone



Sanfte
Trennung

vollständig gefüllt mit Flüssigkeit
minimalste Scherung
keine Luft
keine Schäumung

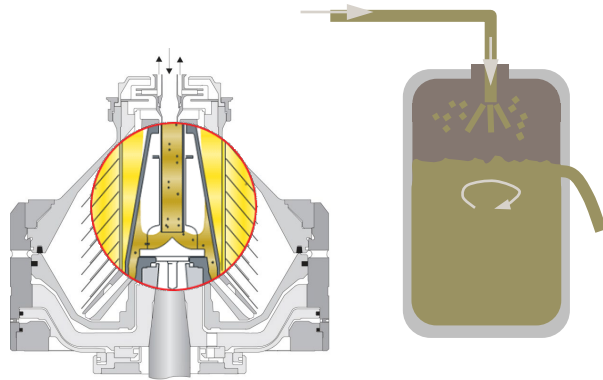
Sanfte Beschleunigung

Die Culturefuge Modellreihe

– Vorteile Culturefuge - Zulaufsysteme

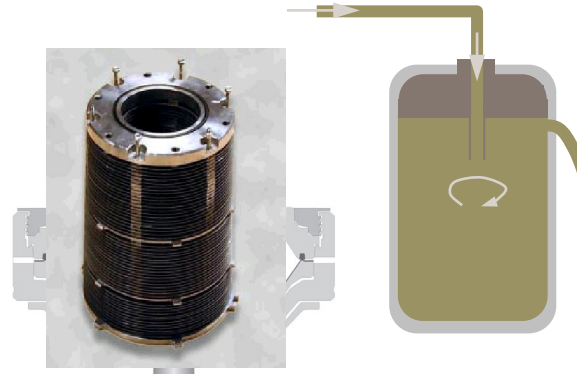


Einfaches Design



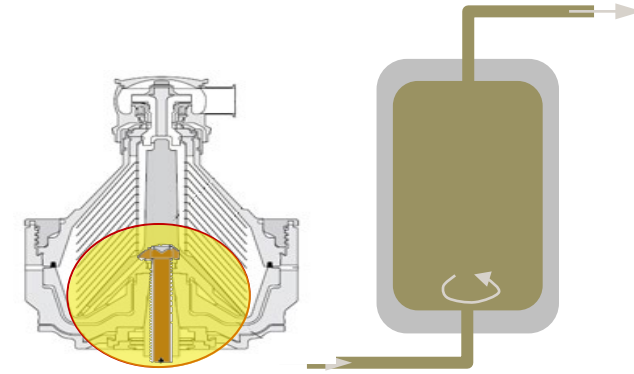
Wing inlet

Top Fed Maschine



Disc Inlet

Culturefuge Maschine



vollhermetischer Zulauf

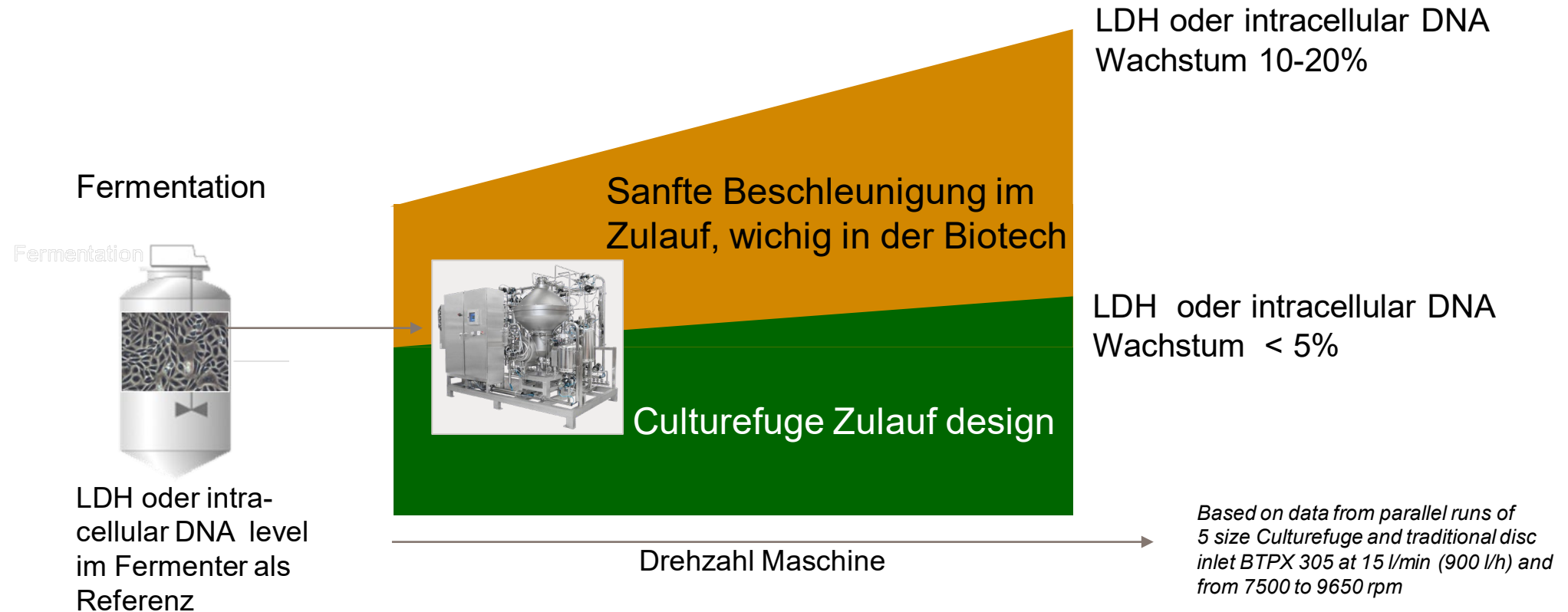
Sanftere Beschleunigung

Die Culturefuge Modellreihe



– Vorteile Culturefuge: was heisst sanfte Beschleunigung?

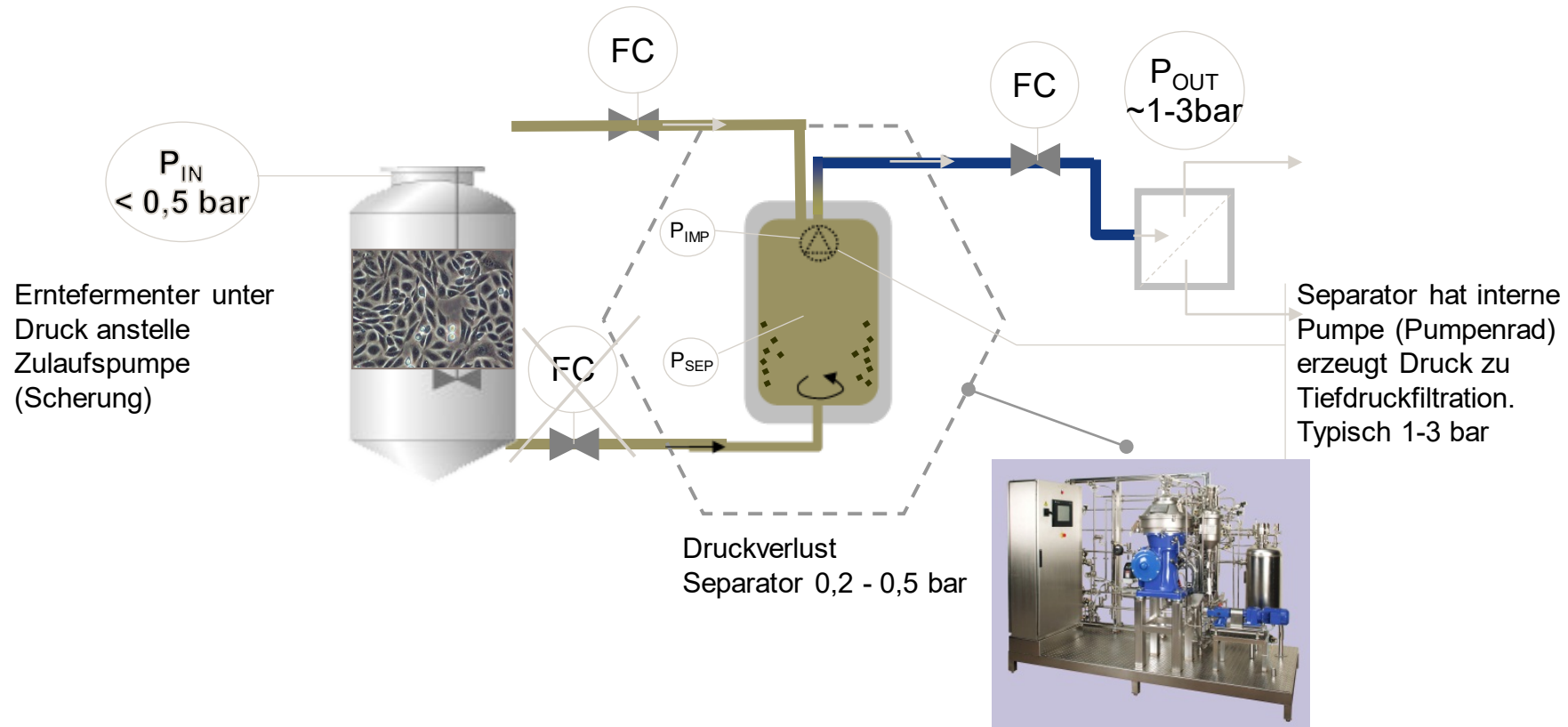
**Vergleich Alfa Laval Maschine mit gleicher Klärfläche
BTPX205 (top feed) gegenüber CF 100 (hermetisch)**



LDH = Lactate dehydrogenase = ein Indikator Enzym

Die Culturefuge Modellreihe

– Vorteile Culturefuge - Installation



Culturefuge Modellreihe



Von Klein bis Gross

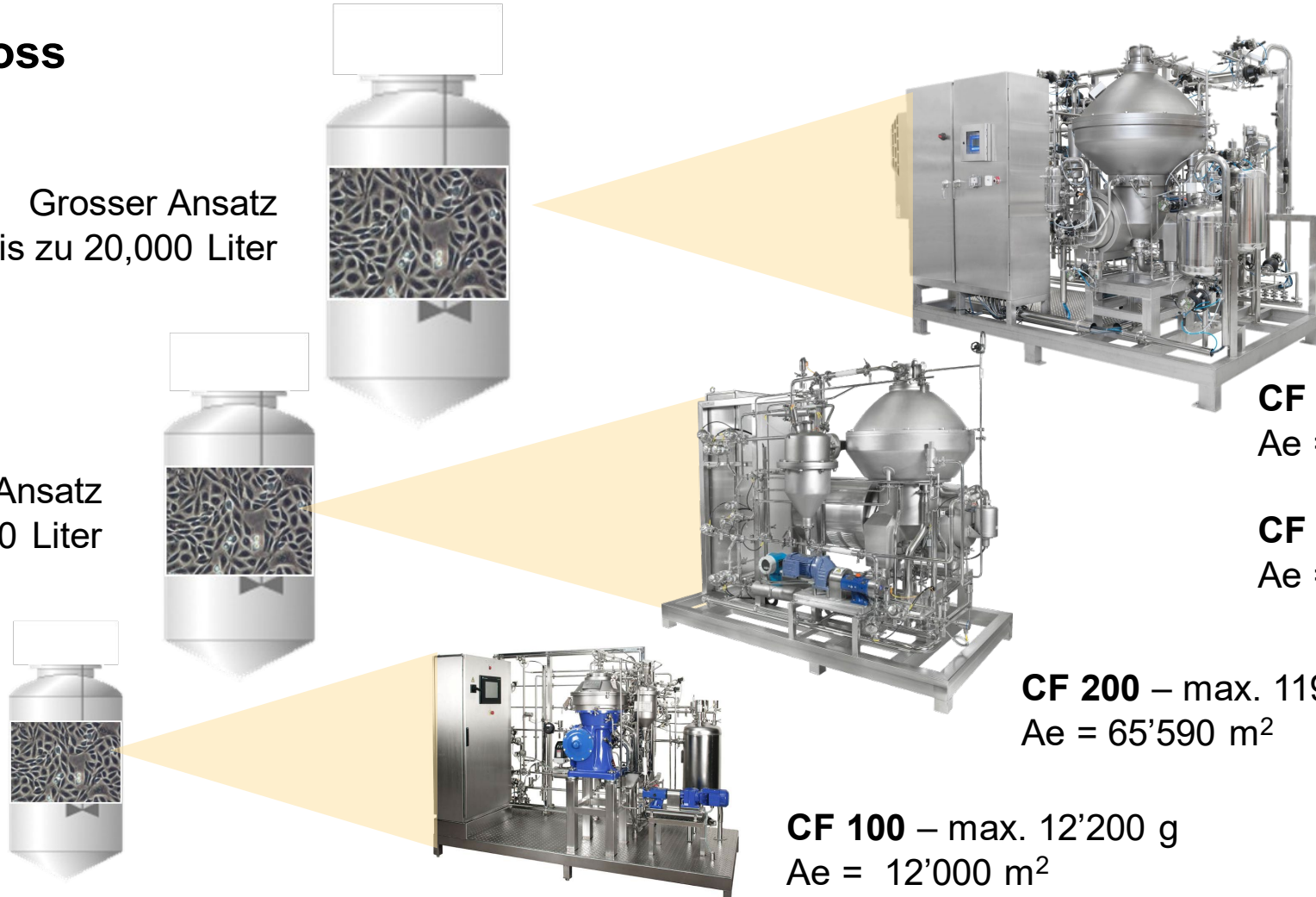
Modelle:

CF 100
CF 200
CF 300
CF 400
CF 400B

Grosser Ansatz
bis zu 20,000 Liter

Medium Ansatz
1,000-5,000 Liter

Pilot/Klein Ansatz
200-2,000 Liter



CF 300 – max. 7425 g
Ae = 153'000 m²

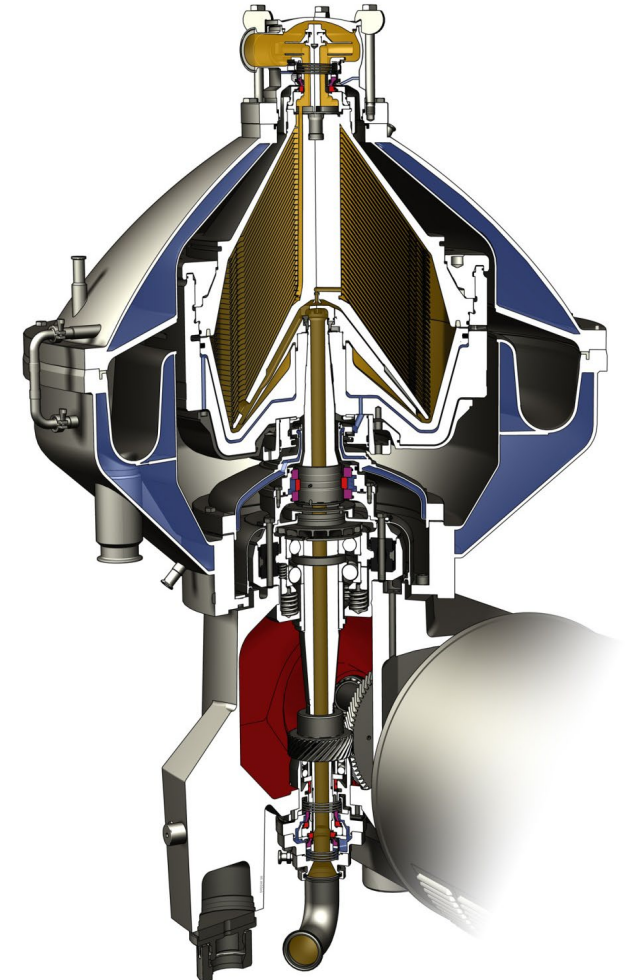
CF 400 – max. 7425 g
Ae = 216'210 m²

CF 200 – max. 11900 g
Ae = 65'590 m²

CF 100 – max. 12'200 g
Ae = 12'000 m²

Einzigartige Separationstechnik für höchste Ansprüche bei der Separation:

- 4 Maschinengrößen im Sortiment – skalierbar
- hygienische Biotech Ausführung inkl. komplette Dokumentationspaket
- Vollhermermetik
 - geringste Scherung der Zellen
 - Keine Luft in der Trommel, keine Schäumung
- Einfache Installation
 - Regelventil im Zentrat (Produkt) anstelle Vorlauf
 - geringer Druckverlust
- Testmodule verfügbar
- Viel Erfahrung von Alfa Laval, viele Referenzen weltweit (über 200 Installationen)





Alfa Laval CultureOne™

- Erster Tellerseparator für single-use Biopharma Prozesse



Alfa Laval CultureOne™

– Was heisst “single use”?



“Der Begriff single use umfasst eine breite Palette von Einwegtechnologien, die hauptsächlich aus Kunststoff bestehen und für eine Vielzahl von Massstäben und Anwendungen geeignet sind, von der gehobenen Biopharma Verarbeitung bis hin zur endgültigen Formulierung und Abfüllung des Wirkstoffes”

Mehr Medikamente,
Gezielter Einsatz;

-> kleinere Chargen und häufigere Ernten

Erhöhung Produktivität;

-> Grenzen bestehender Reinigung
Technologien sind langsam erreicht

Auftragsfertigung;
(Lohnhersteller)

-> Mehrzweckanlagen, kleiner und flexibler

Mehr Produkte in der;
Herstellungsphase

-> Kapazitätserhöhungen geplant

- Single-Use Anlagen helfen diesen Änderungen
- 40% von Neuanlagen sind single-Use*



- Hohe Zelldichten erschweren die Gewinnung der Proteine. Aktuelle Technologien können oft am Limit sein
- Herkömmliche Batch - Konti Prozesse sind komplizierter in der Steuerung und in der Gewinnung des Wertproduktes und benötigen eine längere Zeit.
- Reinigungs- und Validierungsprozesse der Anlagen sind kostspielig und benötigen Chemikalien und viel Wasser



– Zielerforderungen mit single Use Technologie

- Hohe Ausbeute
 - Hohe Aufkonzentrierung der Biomasse, um die Produktgewinnung zu maximieren
 - schonende Behandlung, verhindern/vermindern von Verunreinigungen
- Kontinuierlicher Prozess
 - Stabiler, einfacher und vorhersehbarer Betrieb für bessere Resultate
- Prozesszeit < 4h
 - Schneller Prozess für effiziente Erntevorgang
 - „Time to market“



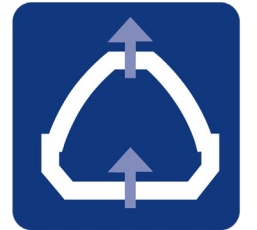
Alfa Laval CultureOne™

– Merkmale der CultureOne Primo



- einfaches System, einfach damit zu arbeiten
- hohe Qualität
- Unsere einzigartigen Merkmale der CF Maschinen haben wir der CultureOne weitergegeben

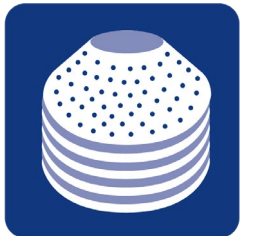
– **Hermetic Design**



– **Topstream™**

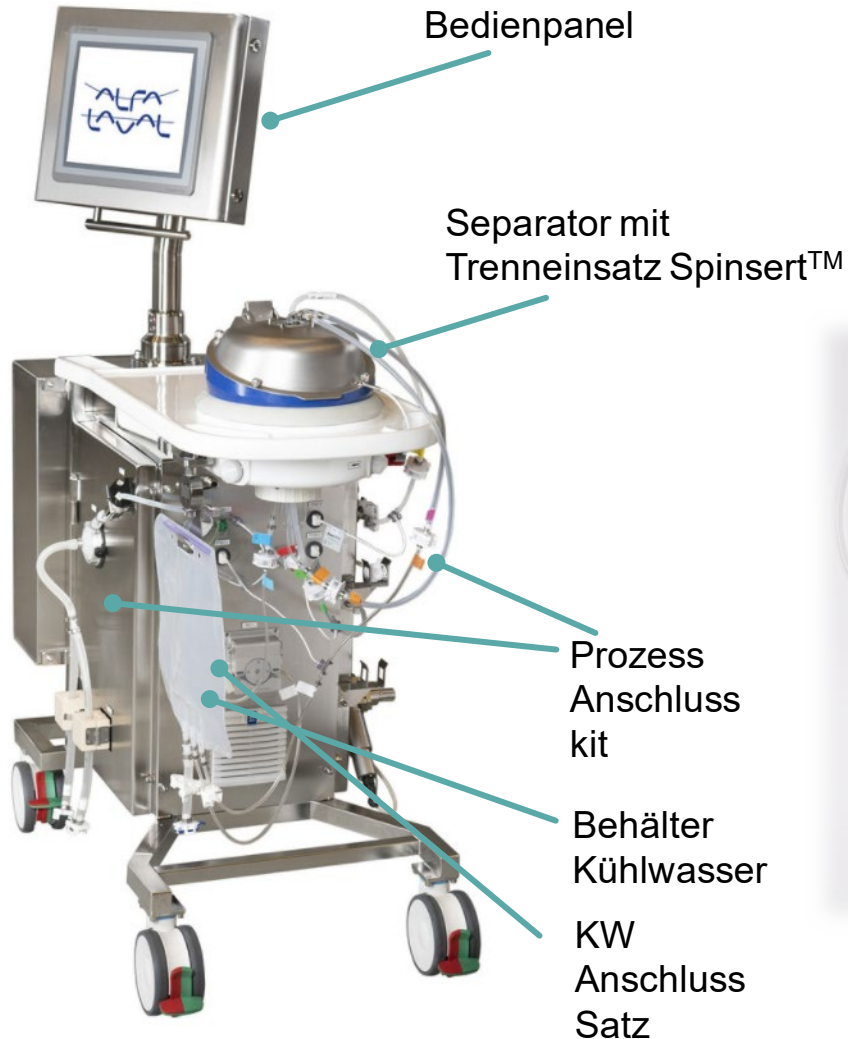


– **UniDisc™**



Alfa Laval CultureOne™

Single Use Maschine von Alfa Laval



• Anwendungen

- Säugetier Zellkulturen bis Fermenter 500l
- Grösseres Modell Maxi in Testphase für Fermenter 2000l
- PCV im Vorlauf bis etwa 30%

• Trenneinsatz- Spinsert™

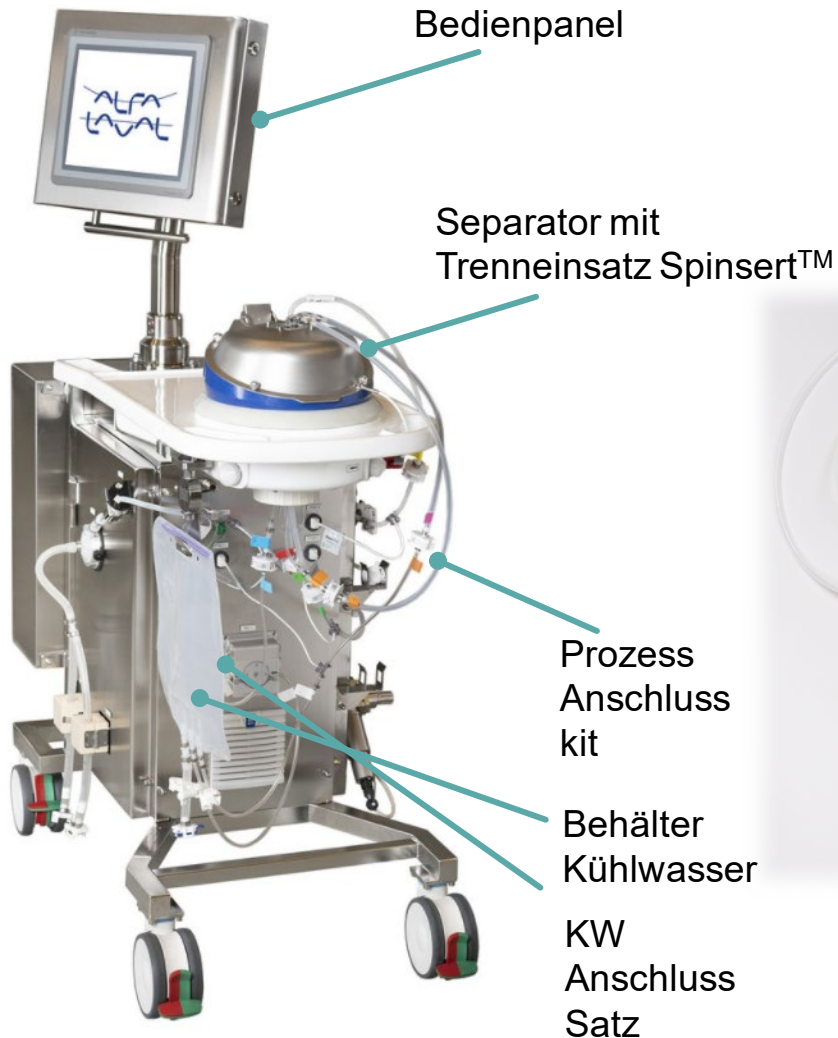
- Komplette aus Kunststoff
- Steril (Röntgen) geliefert - dokumentiert
- Einfach zu installieren
- Sterile Anschlüsse- CPC Konnektoren

• Prozess and Service Schlauch Kits

- Individuelle Schlauch Kits
- Single-use Sensoren für Prozessmessungen

Alfa Laval CultureOne™

Single Use Maschine von Alfa Laval



• Spezifikation Maschine

- G-Zahl : 3234 g
- Umdrehung: 5200 U /min
- Klärfläche Ae = 2186 m²

• Bisherige Trennresultate bei Kunden Betriebskonditionen

- Durchsätze 0.25 – 4 l/min
- Viabilität Zellen im Fermenter: 40 – 95%
- Vorlauf PCV: 3 – 30v%

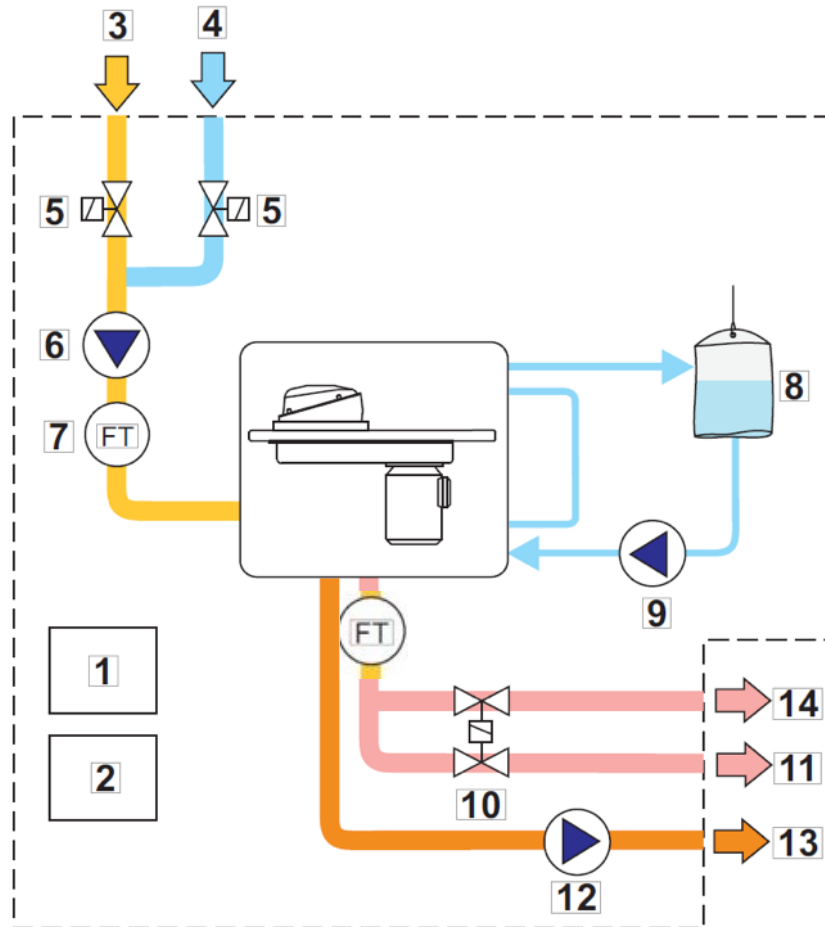
Resultate

- Aufkonzentrierung bis zu 95v%
- Stabiler Prozess
- Sehr gute Trennung mit hervorragender Klärung d.h. min. Zell Lyse
- min. Temperaturerwärmung von <2°C

Alfa Laval CultureOne™



– Einfaches Fließbild vom Modul

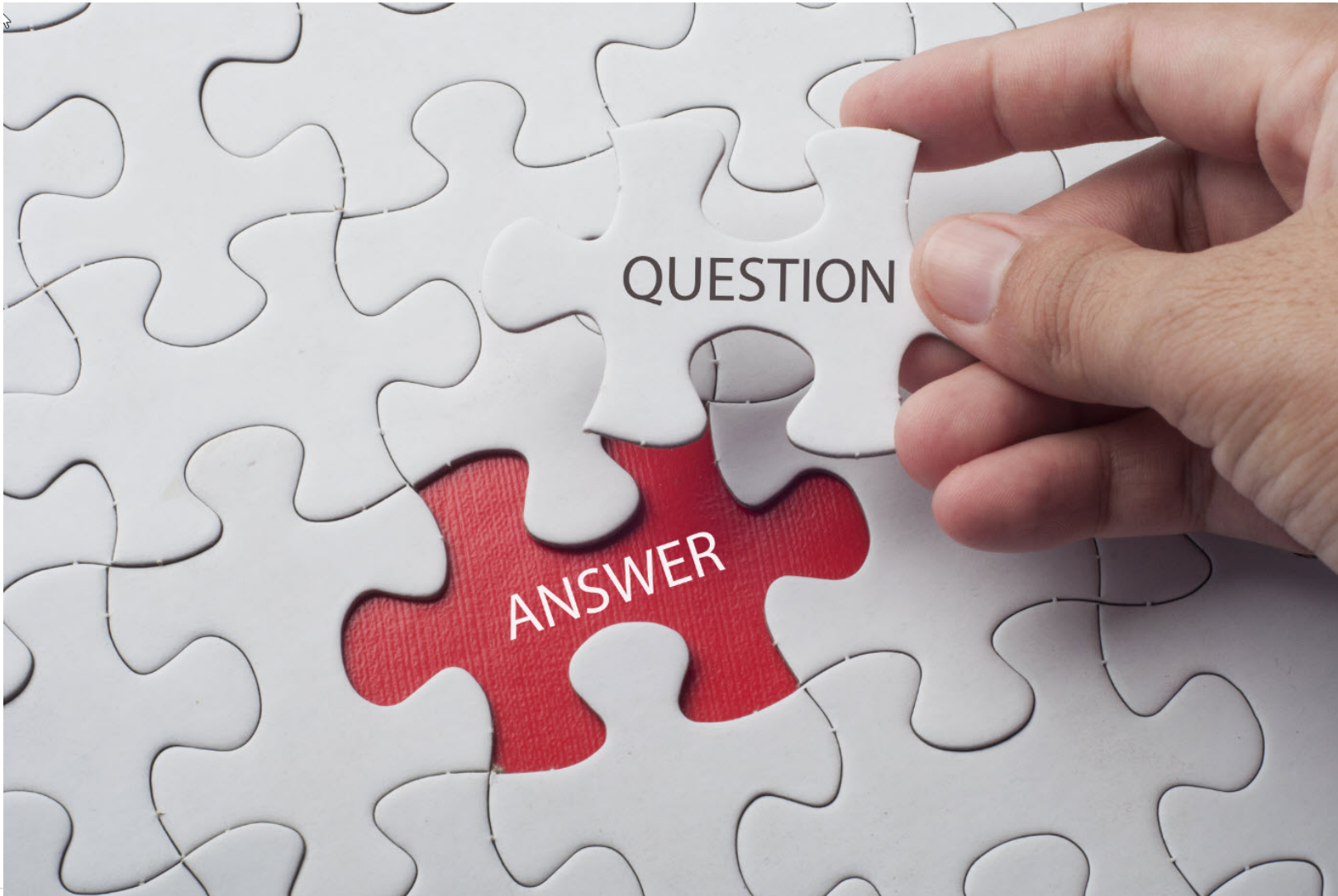


1. Bedienpanel
2. Motor starter mit Frequenzumformer
3. Produkt Zulauf
4. Priming Zulauf (Entlüftung)
5. Ventile
6. Zulaufpumpe
7. Durchflussmesser
8. Kühlwasser Beutel
9. Pumpe
10. Ventil Durchflussmesser
11. Zentrat Produkt Austritt
12. Pumpe Biomasse
13. Konzentrat Austritt
14. Umleitungsaustritt

Culturefuge und CultureOne™

- Tellerseparatoren sind sehr effizient, haben sich auf dem Markt durchgesetzt für die Zellernte, Trennung von kleinsten Teilchen ist möglich
- Alfa Laval hat geeignete Maschinentypen in herkömmlicher, traditioneller Bauweise aus Edelstahl (Culturefuge) und seit dem Jahr 2019 auch in einer single Use Ausführung (CultureOne).
- Beide Maschinentypen haben eine vollhermetische Technologie – beste Lösungen am Markt für scherenempfindliche Produkte wie tierische Zellen
- komplette Modellgrößen bei der Culturefuge Baureihe. Bei der CultureOne™ wird im Jahr 2022 das grössere Modell „Maxi“ vorgestellt für Fermentergrößen 2000 l
- Zu beiden Modellreihen haben wir Testmodule im Sortiment. Gerne kommen wir vorbei

Frage und Antworten



Lorenz Vegh
Lorenz.vegh@alfalaval.com

