



## Vorteile von Tellerseparatoren in der Biopharma-Produktion

Lorenz Vegh

# Informationen Referent



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

# Vorteile Tellerseparatoren in der Biopharma Produktion



## Themenblöcke

- 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)

$\rho_p$  = Partikel Dichte ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )

$\rho_l$  = Dichte Flüssigphase ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )

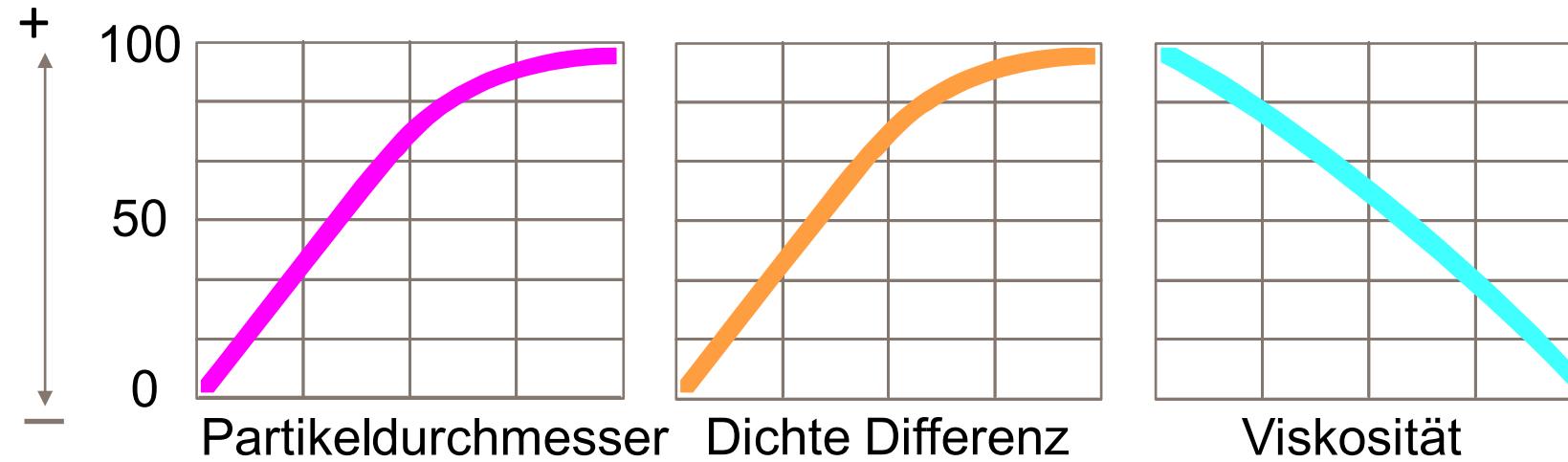
$\eta$  = Dynamische Viskosität ( $\text{kg}/\text{ms}$ )

$g$  = Erdbeschleunigung ( $\text{m}/\text{s}^2$ )



# Stokes' Gesetz - Einfluß auf die Abscheidung

Abscheidegrad

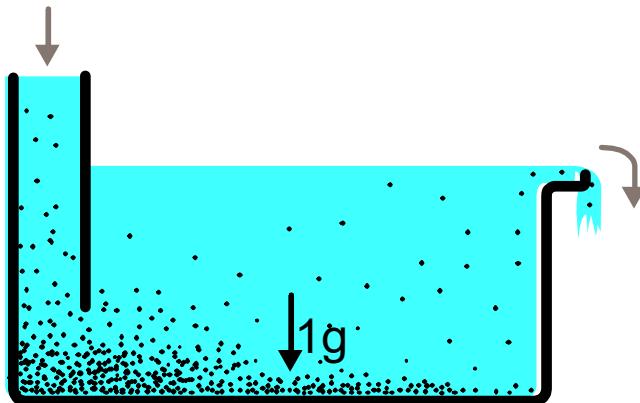


$$V_g = \frac{d^2(\rho_p - \rho_l)}{18\eta} g$$

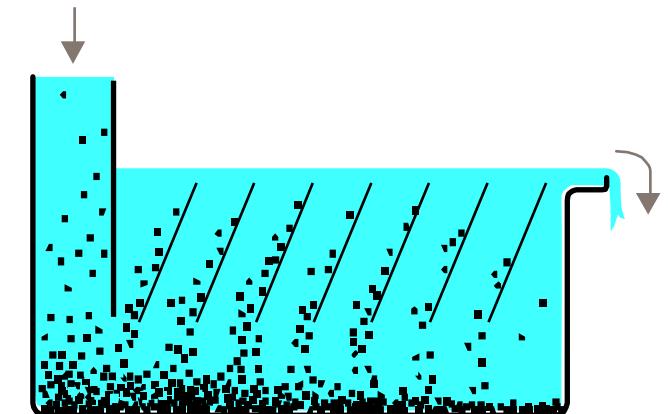
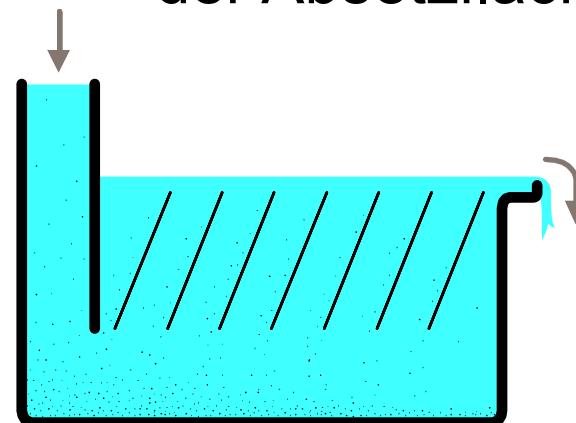
# Wie funktioniert ein Tellerseparator?



Statische Sedimentation  
im Durchlaufbehälter

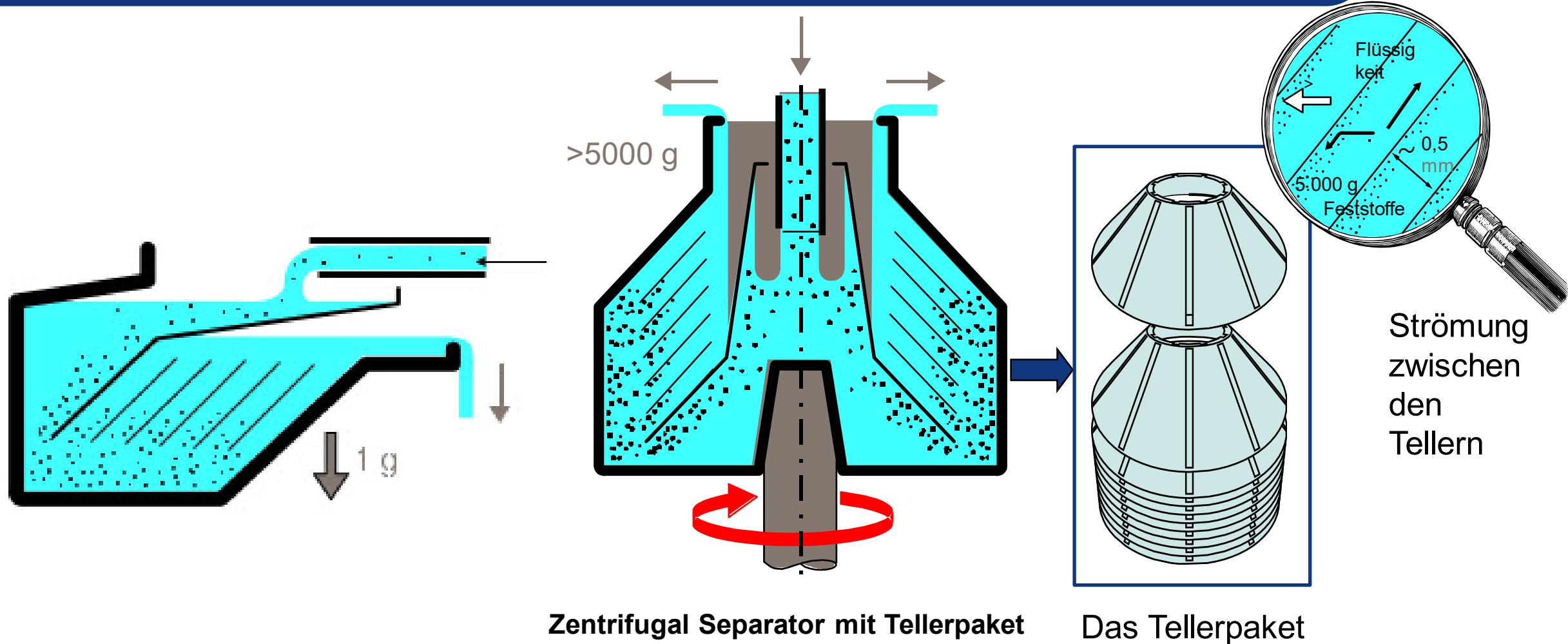


Verbesserung des Abscheidegrades,  
durch Vergrößerung  
der Absetzfläche



# Wie funktioniert ein Tellerseparator?

## Was ist das Prinzip dahinter ?



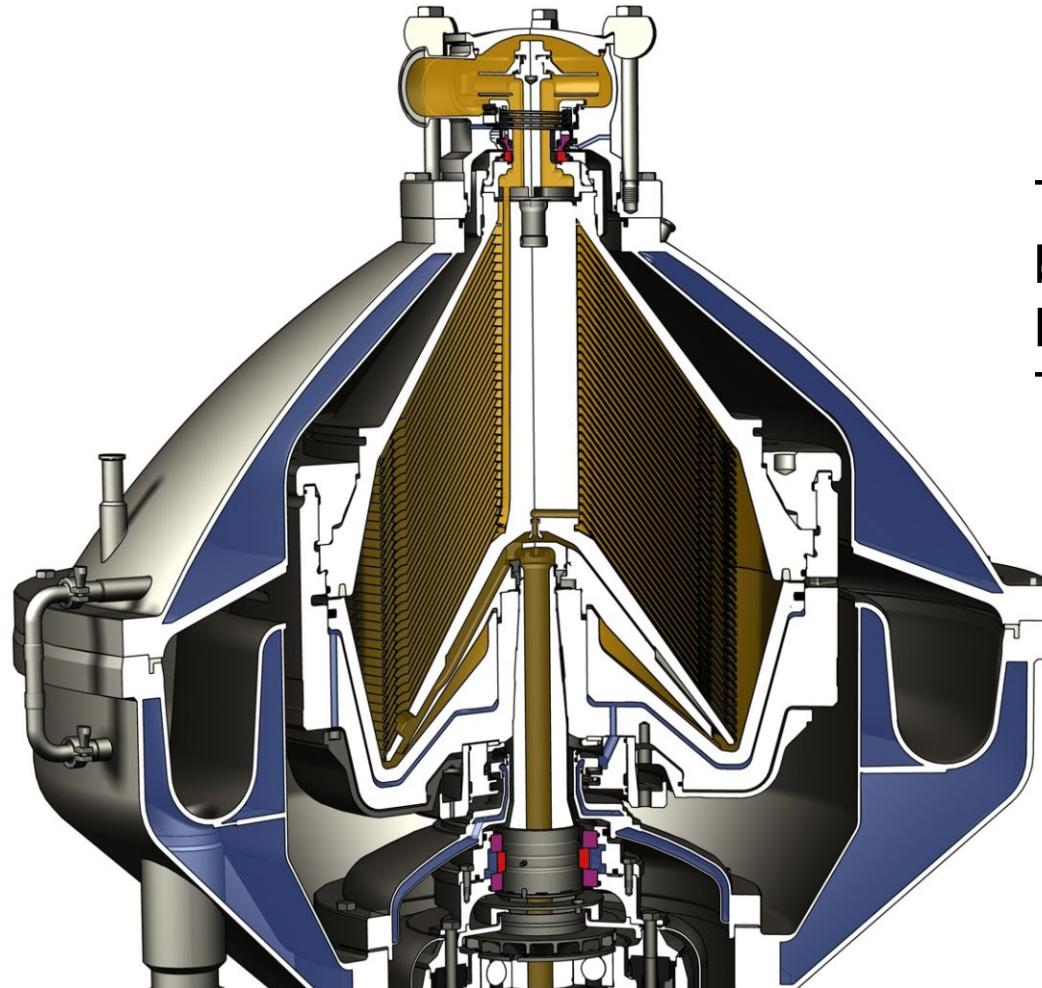
# Weshalb sind Tellerzentrifugen so effizient?



Sehr hohe g-Kraft  
kombiniert mit kurzer  
Wegstrecke



Sehr grosse Klärfläche



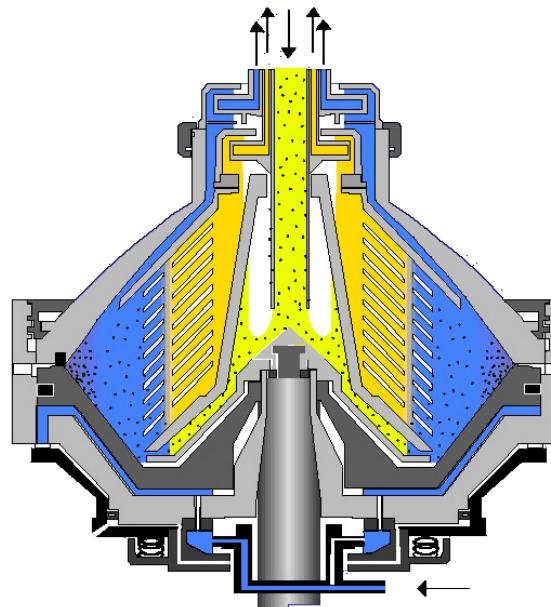
Trennvolumen max. 80L  
bis 15000 g  
Klärfläche  $A_e$  max 360 000 m<sup>2</sup>  
Trennung von Teilchen bis 0.1µm

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

# Typen von Tellerseparatoren

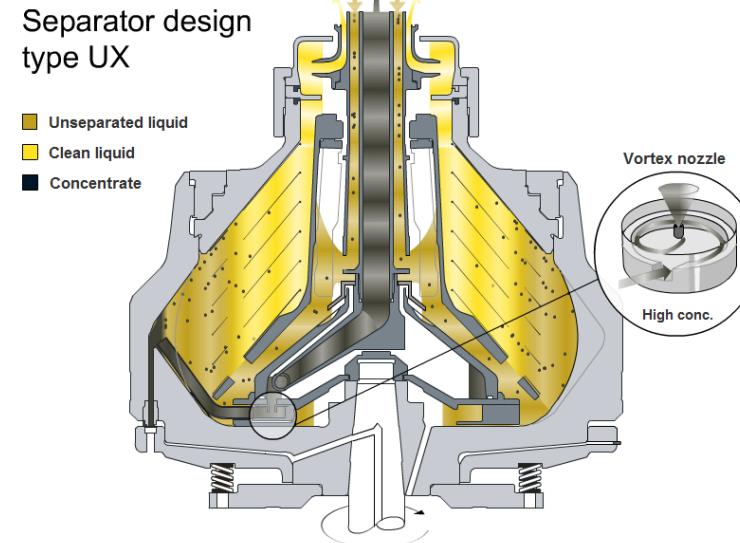


**PX System**  
**2 –  $\approx 10$  v% Konz.**



Automatisch  
intermittierender  
Feststoffaustrag

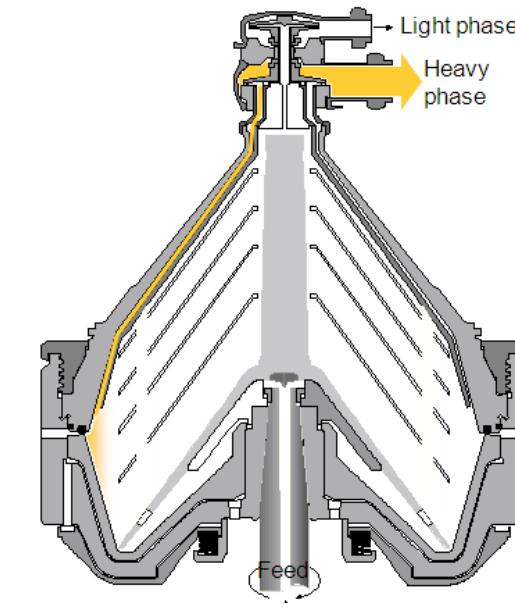
**Düsenseparator Typ UX**  
**5 – 35v% Konz.**



© 2003 Alfa Laval

Automatischer,  
kontinuierlicher  
Feststoffaustrag

**PX System mit Oberteller**  
**«Bactofuge»**



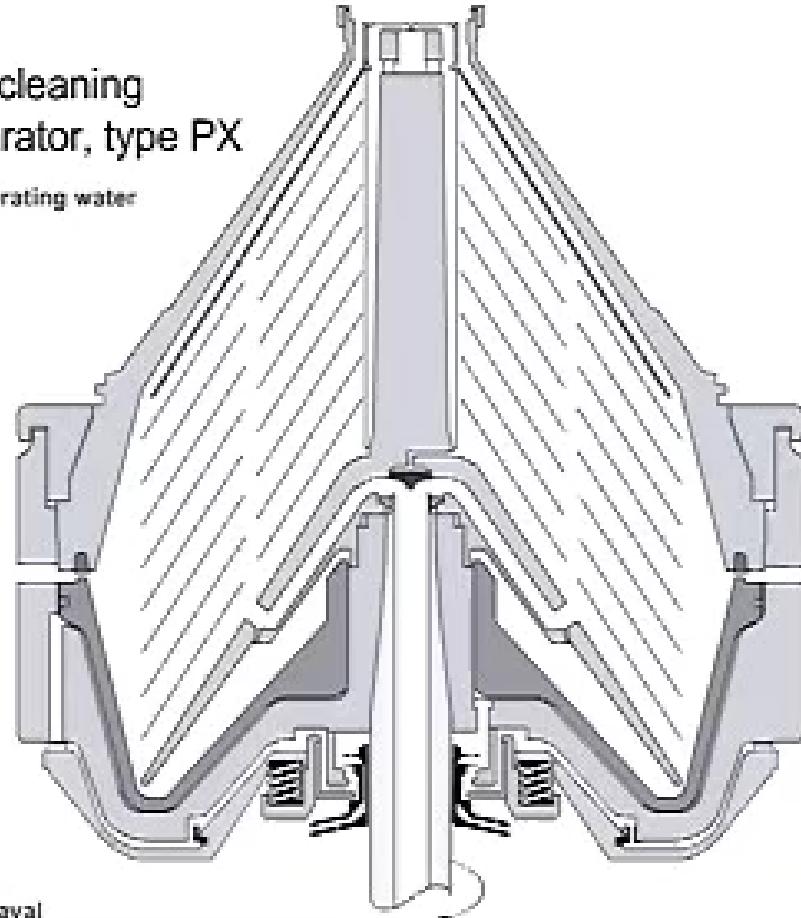
kontinuierlicher  
Feststoffaustrag über  
Oberteller mit PX System

# Tellerseparatoren typen



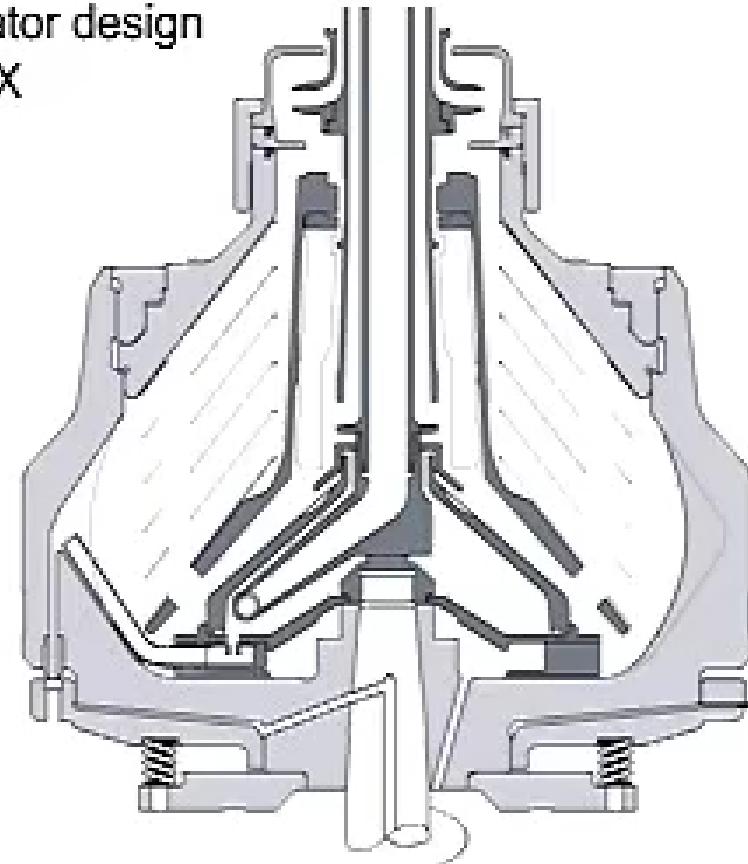
Self-cleaning  
separator, type PX

■ 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



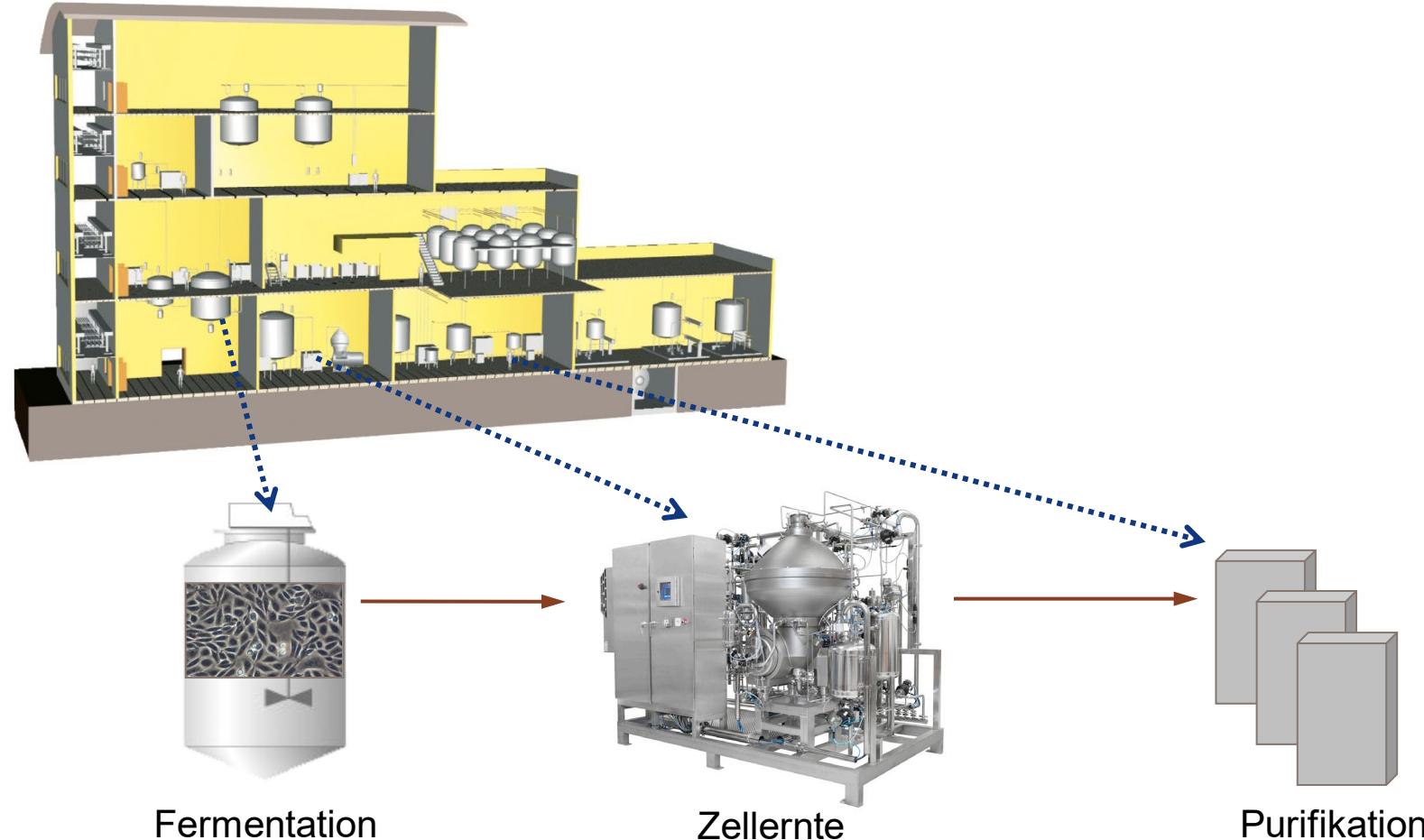
- Impfstoffe
- Monoklonale Antikörper (MAB's)
- DNA Produkte
  - Wachstumsfaktoren (EPO)
  - Syntethische Proteine
- Hormone (Bsp. Insulin)
- Blutfaktoren (Faktor VIII, IX)
- und weitere

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



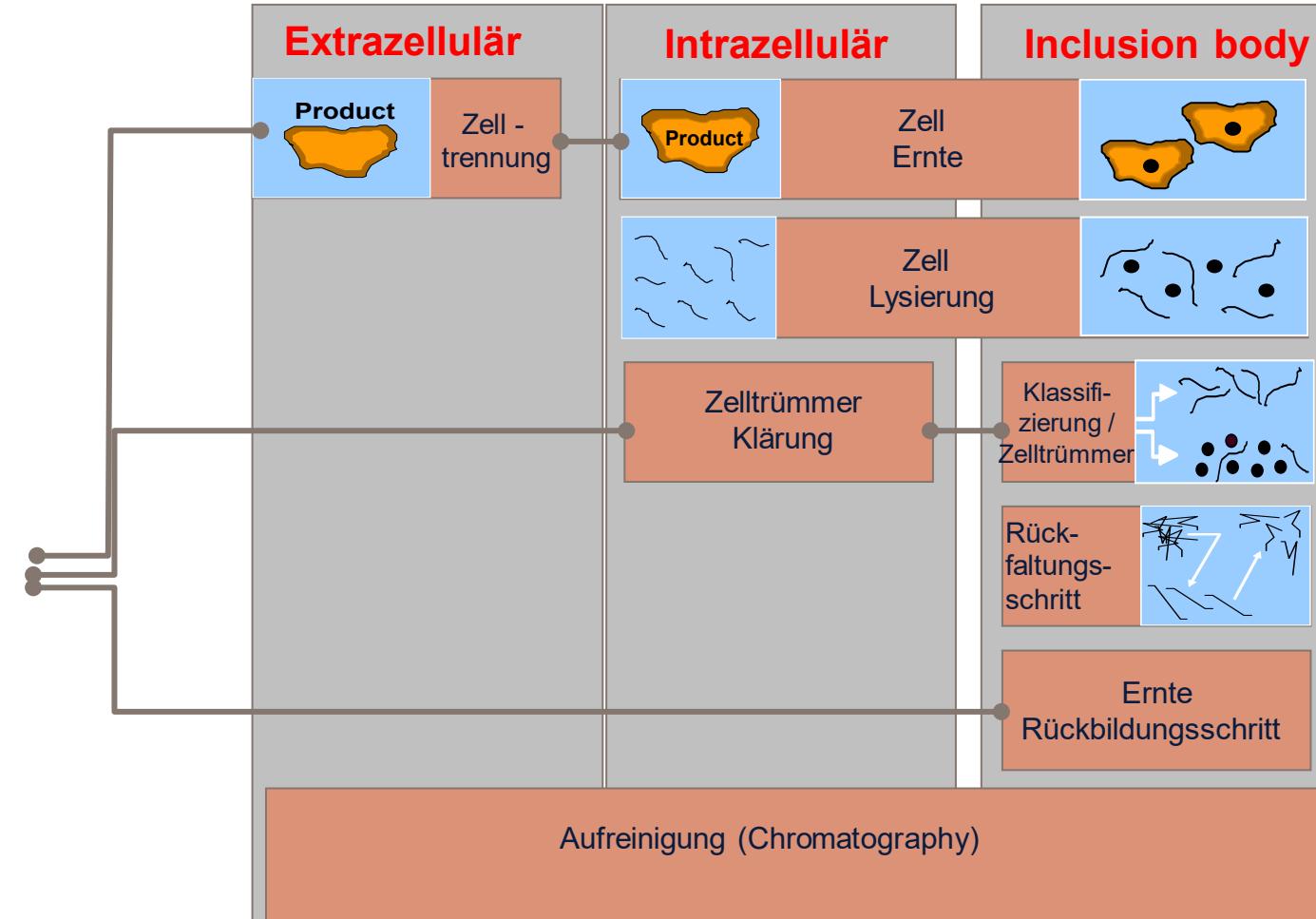
# Fermentationsprozess

## Gewinnung des Zielproteins



# Fermentationsprozess

## Gewinnung des Zielproteins

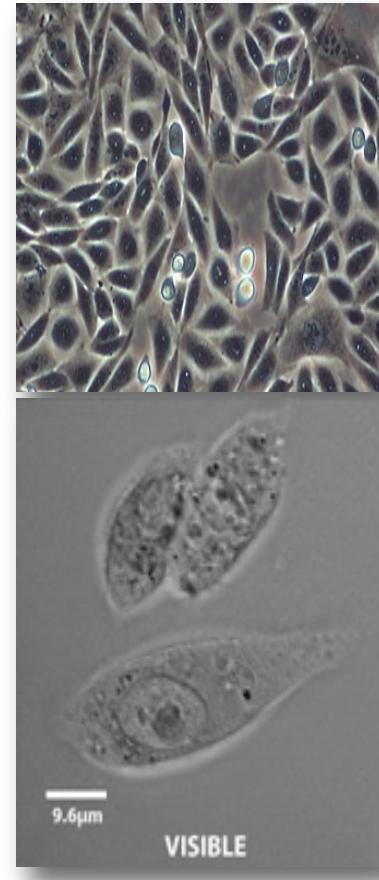


## Säugetierzellen

### 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 (VNPK 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

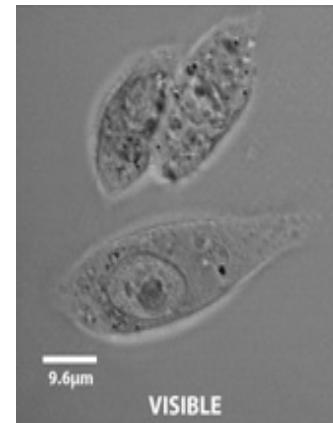


# Die Culturefuge Modellreihe

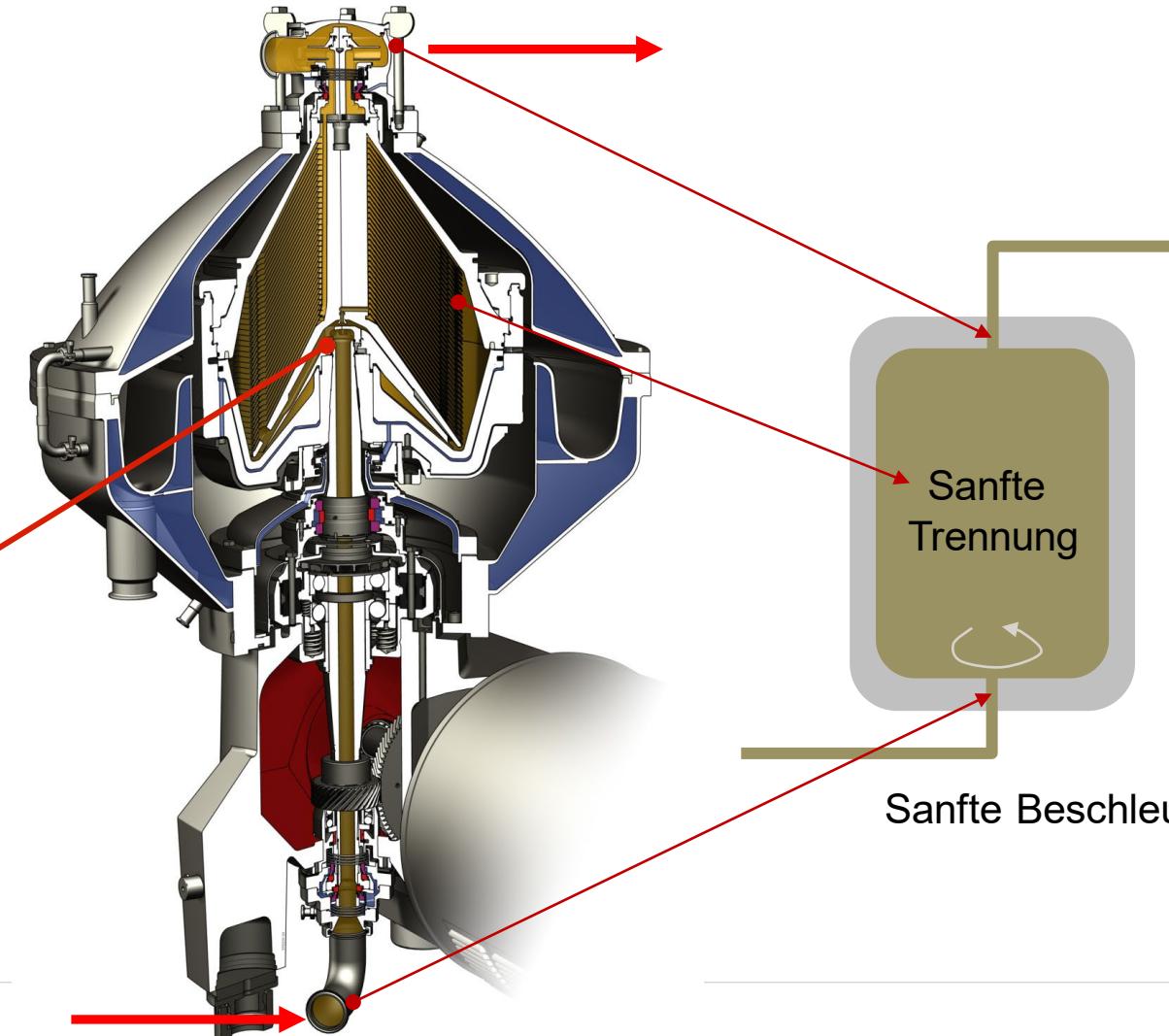
- Vorteile Culturefuge - Vollhermetik



## Vollhermetik



Beschleunigung,  
kritische Zone



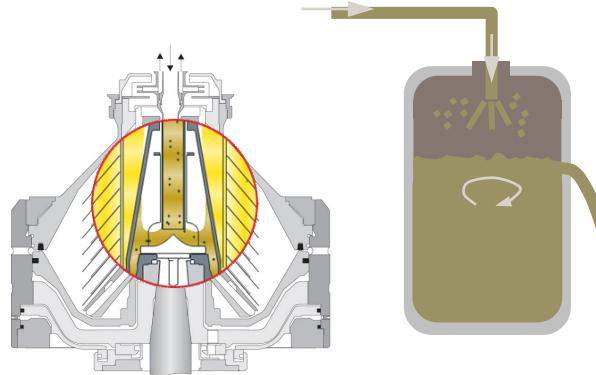
vollständig gefüllt mit Flüssigkeit  
minimalste Scherung  
keine Luft  
keine Schäumung

# Die Culturefuge Modellreihe

- Vorteile Culturefuge - Zulaufsysteme

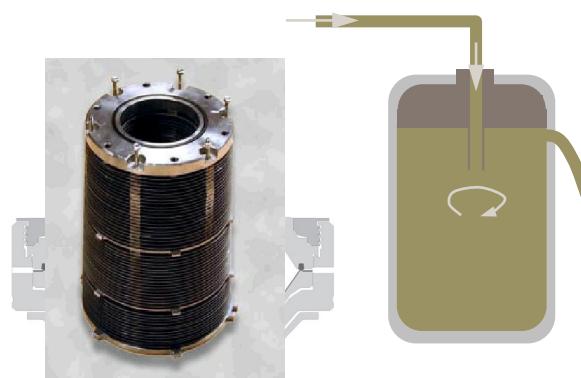


## Einfaches Design



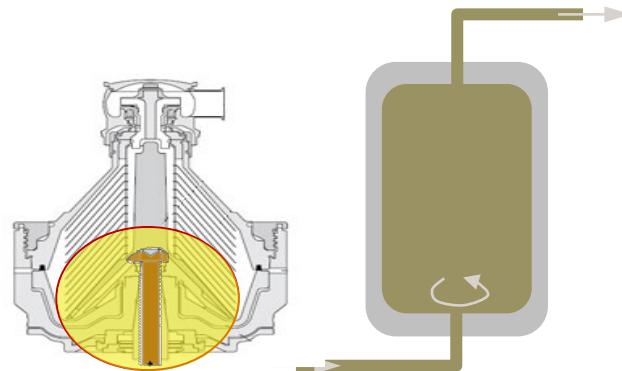
Wing inlet

## Top Fed Maschine



Disc Inlet

## Culturefuge Maschine



vollhermetischer Zulauf

Sanftere Beschleunigung

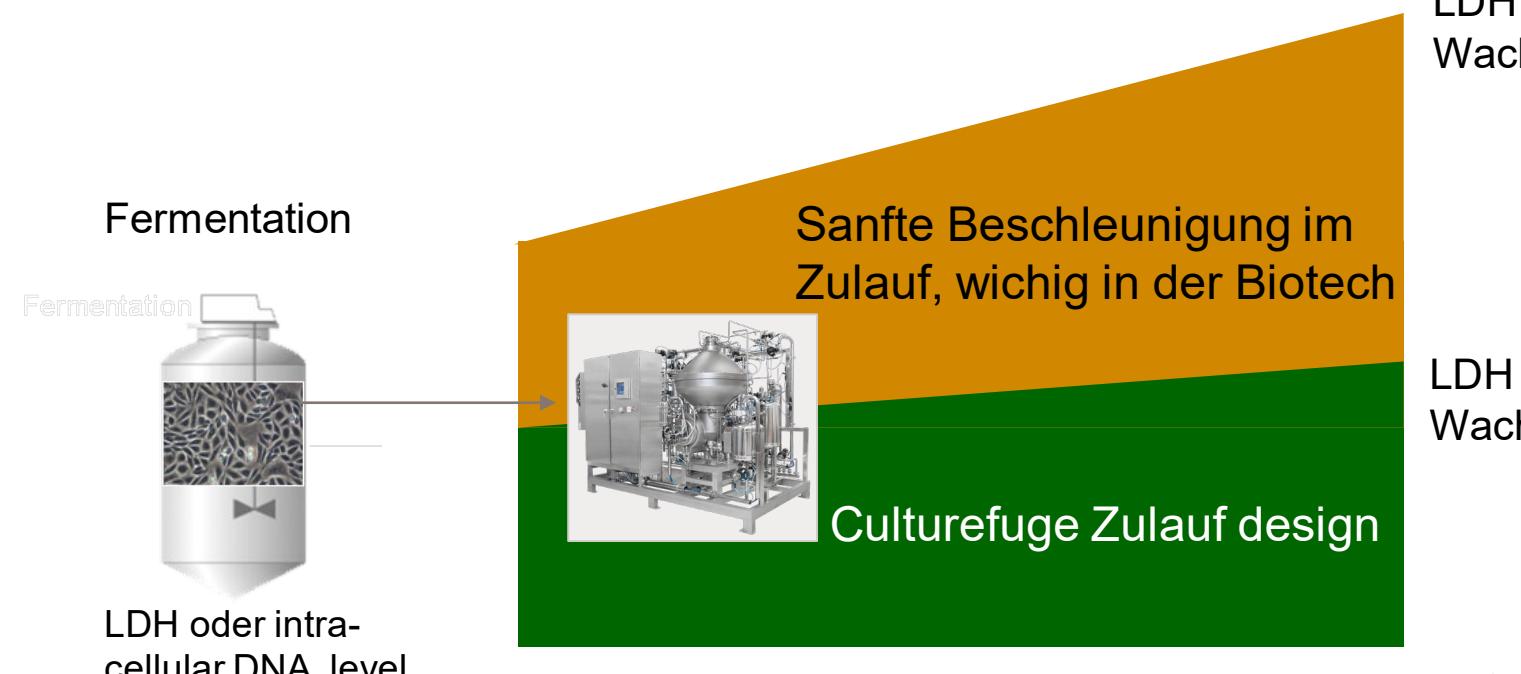
# Die Culturefuge Modellreihe



- Vorteile Culturefuge: was heisst sanfte Beschleunigung?

**Vergleich Alfa Laval Maschine mit gleicher Klärfäche**

**BTPX205 (top feed) gegenüber CF 100 (hermetisch)**



LDH oder intracellular DNA  
Wachstum 10-20%

LDH oder intracellular DNA  
Wachstum < 5%

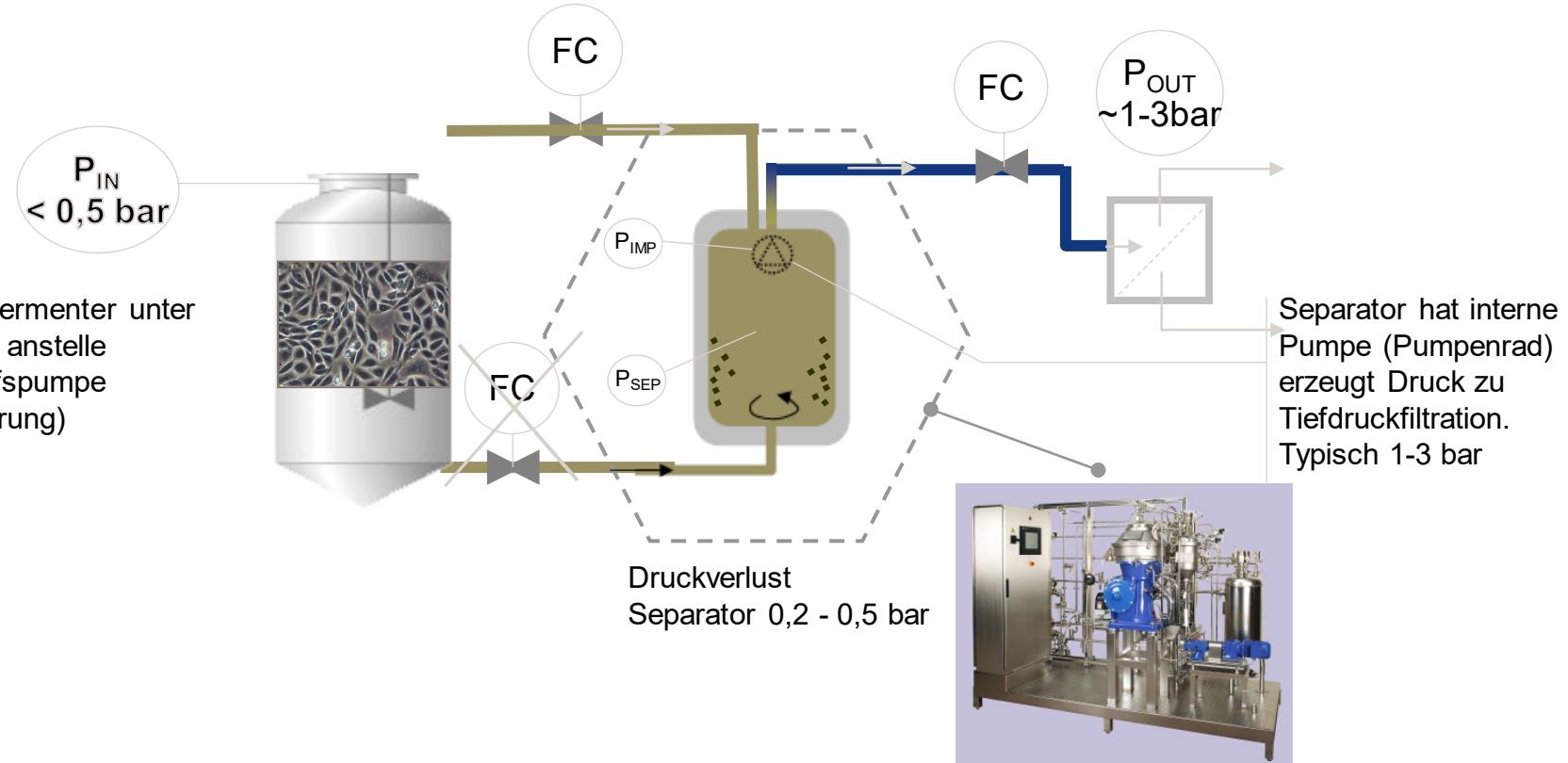
*Based on data from parallel runs of 5 size Culturefuge and traditional disc inlet BTPX 305 at 15 l/min (900 l/h) and from 7500 to 9650 rpm*

*LDH = Lactate dehydrogenase = ein Indikator Enzym*

# Die Culturefuge Modellreihe



## - Vorteile Culturefuge - Installation



# Culturefuge Modellreihe

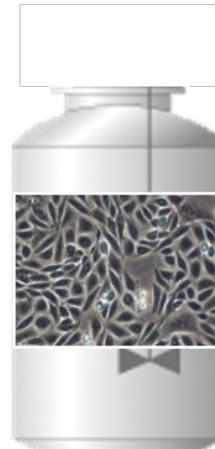


## Von Klein bis Gross

### 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  
 $A_e = 153'000 \text{ m}^2$



**CF 400** – max. 7425 g  
 $A_e = 216'210 \text{ m}^2$



**CF 200** – max. 11900 g  
 $A_e = 65'590 \text{ m}^2$

**CF 100** – max. 12'200 g  
 $A_e = 12'000 \text{ m}^2$

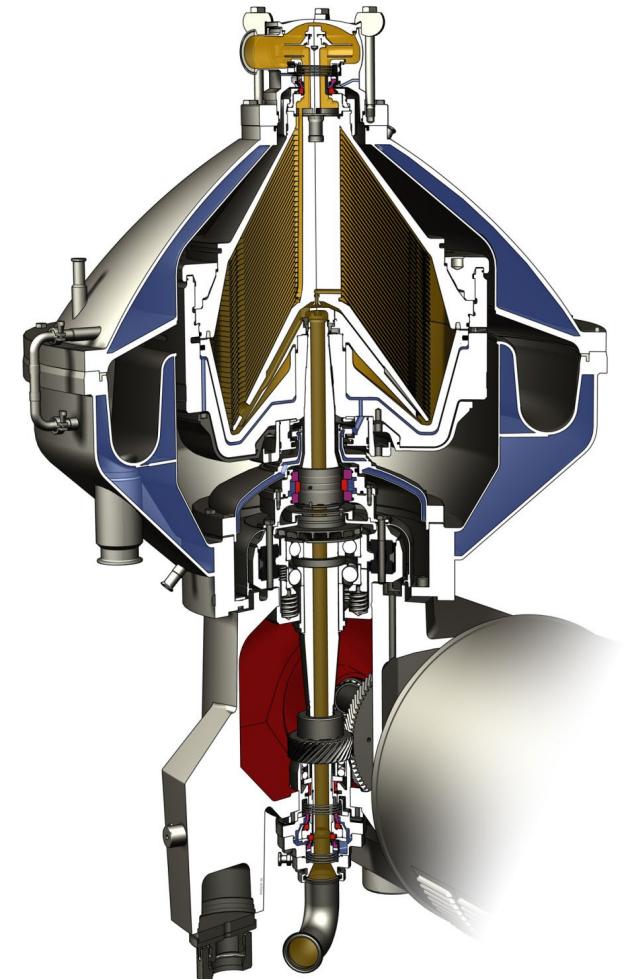
# Culturefuge Modellreihe

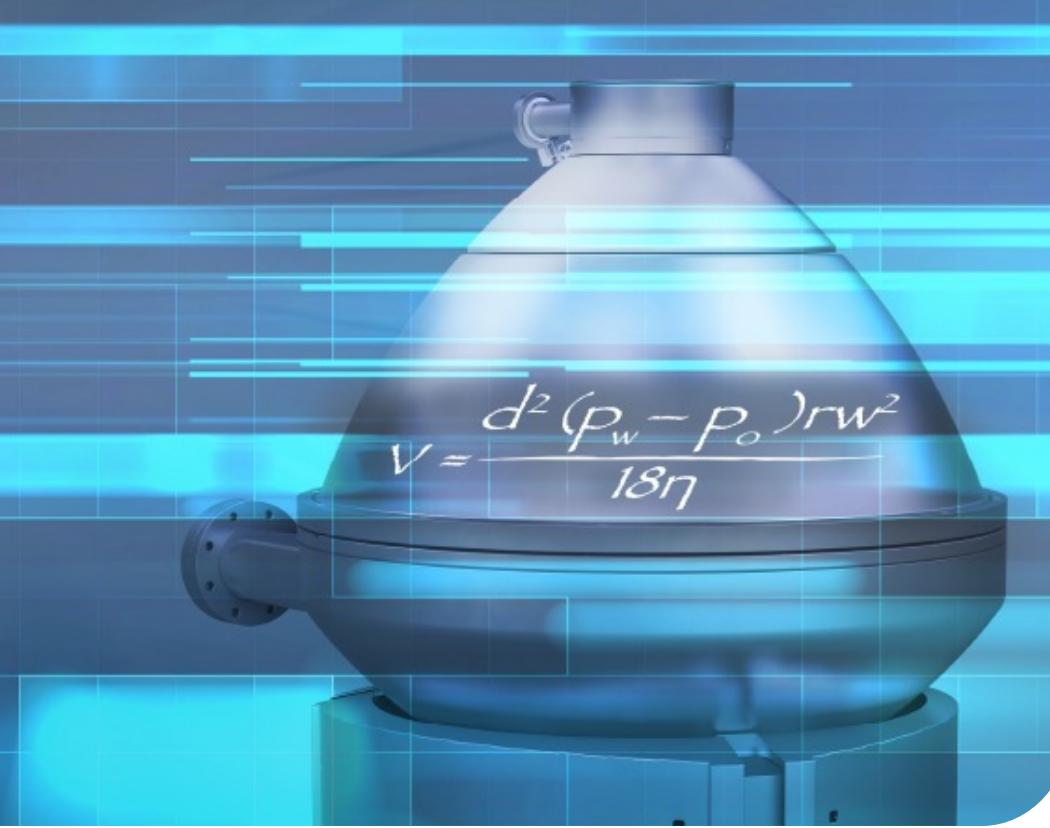
## Schlussfolgerungen



### **Einzigartige Separationstechnik für höchste Ansprüche bei der Separation:**

- 4 Maschinengrößen im Sortiment – skalierbar
- hygienische Biotech Ausführung inkl. komplette Dokumentationspaket
- Vollhermetik
  - geringste Scherung der Zellen
  - Keine Luft in der Trommel, keine Schäumung
- Einfache Installation
  - Regelventil im Zentral (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





“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



- 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



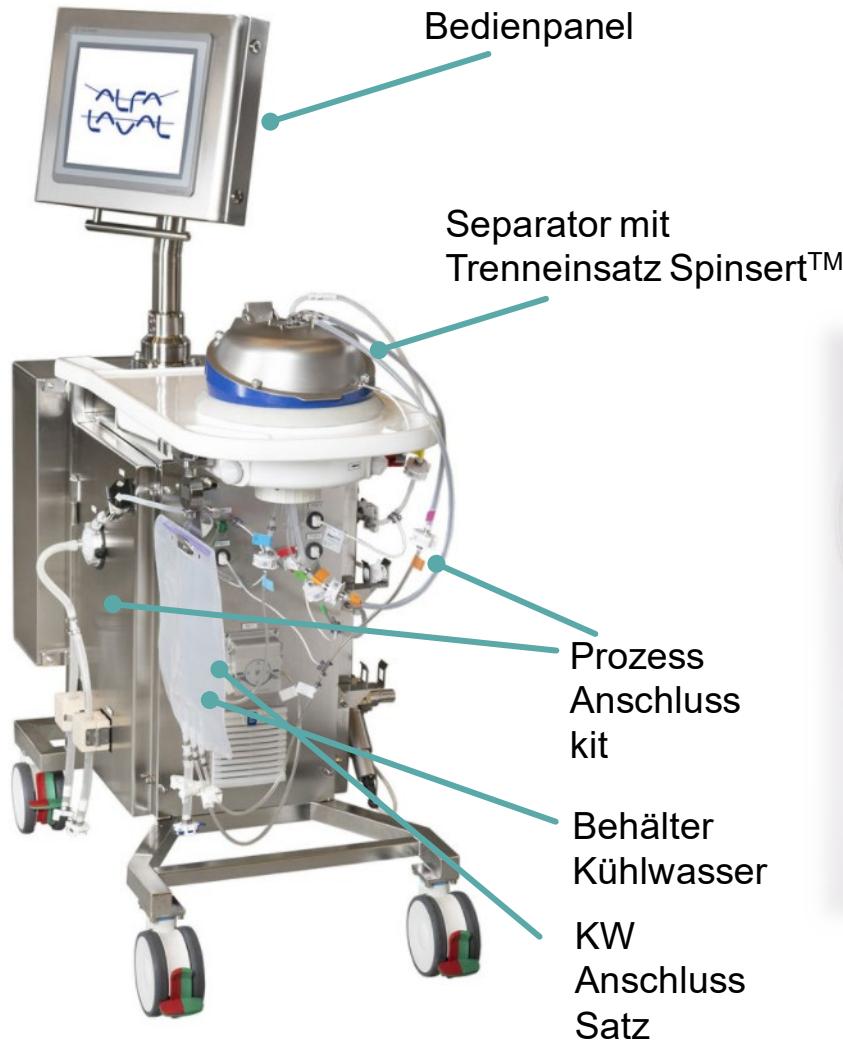
- einfaches System, einfach damit zu arbeiten
- hohe Qualität
- Unsere einzigartigen Merkmale der CF Maschinen haben wir der CultureOne weitergegeben
  - **Hermetic Design**
  - **Topstream™**
  - **UniDisc™**



# 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™

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

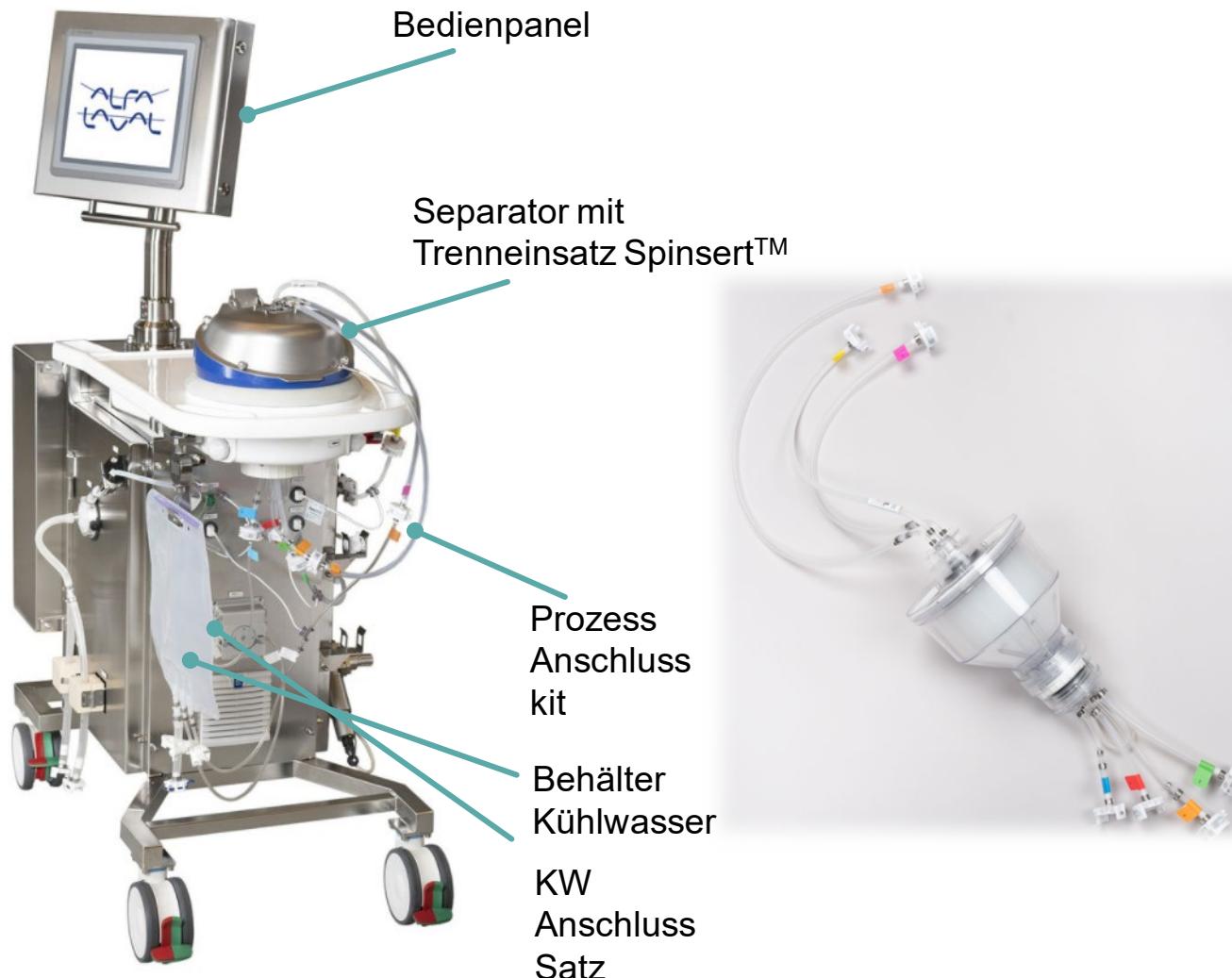
## • Prozess and Service Schlauch Kits

- 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 m<sup>2</sup>

- **Bisherige Trennresultate bei Kunden**

#### Betriebskonditionen

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

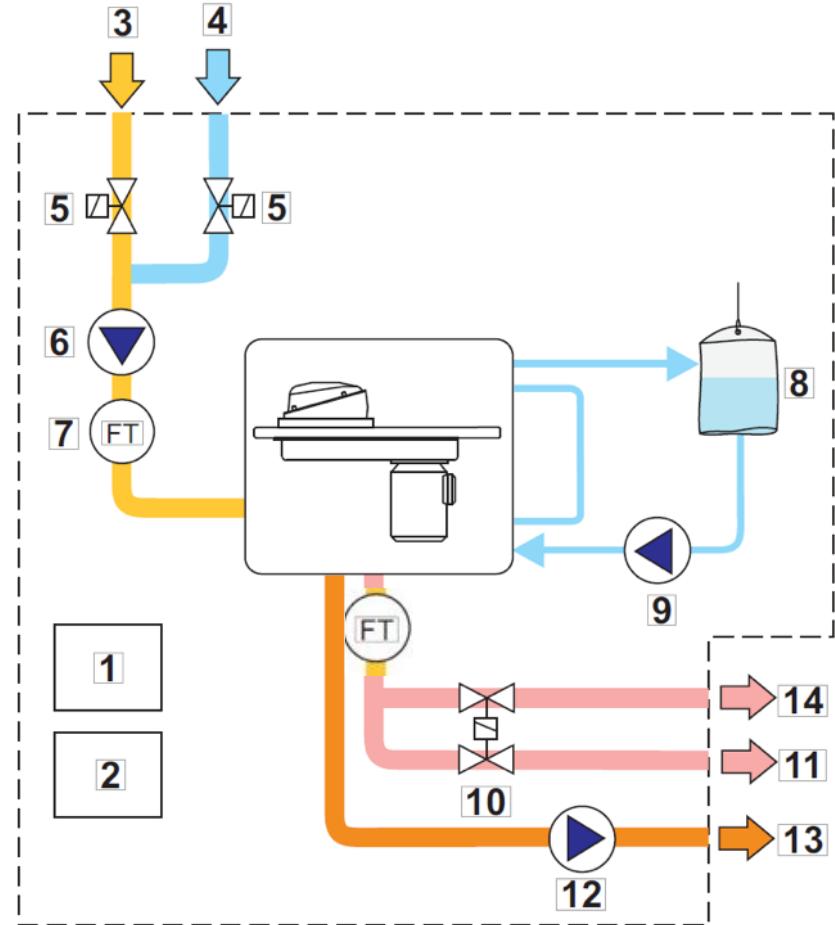
#### Resultate

- 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. Zentral Produkt Austritt
12. Pumpe Biomasse
13. Konzentrat Austritt
14. Umleitungsaustritt

## Schlussfolgerungen – Vorteile?

### 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 grösere 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

ALFA