Single-Use-Technologie von A-Z

Single-Use-Systeme, häufig auch als „Disposables“ bezeichnet, sind heute aus der Entwicklung und kommerziellen Produktion von Biopharmazeutika wie Antikörpern und Impfstoffen nicht mehr wegzudenken.

Die Mini-Enzyklopädie „Single-Use-Technologie von A-Z“ erklärt wichtige und häufig gebrauchte Fachtermini des Themenkreises Single-Use-Systeme unter Berücksichtigung der aktuellen Hauptanwendungen. Sie richtet sich an Studierende der Biotechnologie (Masterlevel) und verwandter Disziplinen (z. B. Pharmazeutische Technologie, Pharmazie, Medizinische Biotechnologie, Biotechnologischer Apparatebau und Projektierung), aber auch Neueinsteiger aus der Industrie.

Herausgeber:

DECHEMA e.V.
Theodor-Heuss-Allee 25
60486 Frankfurt am Main

www.dechema.de

Die Mini-Enzyklopädie wurde mit Unterstützung durch biotechnet Switzerland und das Nationale Themennetzwerk (NTN) Swiss Biotech realisiert.

Vorwort

Single-Use-Systeme, häufig auch als „Disposables“ bezeichnet, sind heute aus der Entwicklung und kommerziellen Produktion von Biopharmazeutika wie Antikörpern und Impfstoffen nicht mehr wegzudenken. Das betrifft vor allem das Upstreamprocessing, für welches eine große Auswahl an Equipment (z. B. Lager-Bags, Filter, Mischer, Bioreaktoren, Konnektoren, Pumpen etc.) von unterschiedlichen Anbietern zur Verfügung steht. Aber auch für das Downstreamprocessing, die Abfüllung und die Formulierung können Anwenderin und Anwender inzwischen auf entsprechende Single-Use-Prozessplattformen zurückgreifen. Wiederverwendbare Systeme werden in laufenden, hybriden Produktionsanlagen zunehmend durch ihre Single-Use-Gegenspieler ersetzt. Darüber hinaus gehen Marktprognosen davon aus, dass die Anzahl kompletter Single-Use-Produktionsstätten für Säugerzell-basierte Antikörper und Biosimilars zukünftig weltweit zunehmen wird.

Die Mini-Enzyklopädie „Single-Use-Technologie von A-Z“ erklärt wichtige und häufig gebrauchte Fachtermini des Themenkreises Single-Use-Systeme unter Berücksichtigung der aktuellen Hauptanwendungen. Sie richtet sich an Studierende der Biotechnologie (Masterlevel) und verwandter Disziplinen (z. B. Pharmazeutische Technologie, Pharmazie, Medizinische Biotechnologie, Biotechnologischer Apparatebau und Projektierung), aber auch Neueinsteiger aus der Industrie.

Wir möchten uns an dieser Stelle beim biotechnet Switzerland und der DECHEMA für die Unterstützung zur Umsetzung unserer Idee bedanken. Ein besonderer Dank für die fachliche Beratung geht dabei an Frau Dr. Karin Tiemann (DECHEMA), Herrn PD Dr. Dethardt Müller (ViraTherapeutics), Herrn Prof. Ralf Pörtner (TU Hamburg-Harburg) und Herrn Dr. Gerhard Greller (Sartorius Stedim Biotech) von der Fachgruppe „Single-Use-Technologie in der biopharmazeutischen Produktion“ der DECHEMA.

Die Autoren

Britta Badertscher, Regine Eibl, Dieter Eibl
Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, Wädenswil (Schweiz)

„Single-Use-Technologie von A-Z“ ist seit Januar 2016 online.

Glossar

A

Abfüllung

siehe Endabfüllung.

Abluftfilter

siehe Luftfilter.

Abluftkondensatoren

sind in der Abluftstrecke von Bioreaktoren eingebaute Wärmetauscher. Sie wirken dem Fouling des Abluftfilters infolge gebildeter, flüchtiger Substanzen entgegen und gewährleisten die Kondensation durch Kühlung sowie Rückführung der flüchtigen Substanzen [1]. Obwohl Single-Use-Varianten von Abluftkondensatoren existieren, sind i. d. R. Filterheizungen für Zellkulturanwendungen ausreichend.

Additive

sind chemische Substanzen, die u. a. bei der Prozessierung von Polymeren für z. B. Bags verwendet werden, um die Stabilität der Kunststoffe zu erhöhen oder ihre Formgebung zu vereinfachen. Zu ihnen gehören auch Antioxidantien mit schützenden Eigenschaften gegenüber Sauerstoff, Schmierstoffe (Slipping Agents) und Farbzusätze [2, 3].

Adhärente tierische Zellen

sind Zellen, die auf einer Oberfläche (z. B. als Monolayer) wachsen. Sie werden auf (1) planaren Kunststoffoberflächen, (2) mit Carriern oder (3) auf Membranen (z. B. in Hohlfaser-Bioreaktoren oder Zweikompartmentsystemen) kultiviert [4]. Siehe Impfstoffe und Tierische Zellkulturen.

Aegis5-14-Film

ist ein neuer Multilayerfilm, den Thermo Fisher Scientific für Bags mit Anwendungen in der Zellkulturtechnik entwickelt hat.

Airlift-Bioreaktoren

sind eine Sonderform der Blasensäulen-Bioreaktoren (Blasensäule mit Leitrohr) und gehören zur Gruppe der pneumatisch angetriebenen Bioreaktoren [5, 6]. Stoff- und Wärmetransfer werden durch die direkte Begasung mit Luft oder einem anderen Gas sichergestellt, wobei die aufsteigenden Gasblasen für die Durchmischung verantwortlich sind.

Allegro-Bioreaktoren

sind gerührte (Allegro STR bis 2000 L Arbeitsvolumen) und wellendurchmischte (Allegro XRS bis 20 L Arbeitsvolumen) Bag-Bioreaktoren für tierische Zellkulturen und Mikroorganismen der Firma Pall Life Sciences. Siehe Rührreaktoren und Wellendurchmischte Bioreaktoren.

Alternating Tangential Flow (ATF)-Module

gestatten nach der Kopplung mit einem Bioreaktor die Rückhaltung von Biomasse oder/und Produkt durch

alternierende tangentiale Flusstechnologie (eine spezielle Filtrationstechnologie der Firma Repligen (ehemals Refine). Ein ATF-Modul zieht die zellhaltige Kulturbrühe aus dem Bioreaktor durch ein Hohlfasermodul mittels einer Diaphragmapumpe an und fördert die Kulturbrühe auf dem gleichen Weg in den Bioreaktor zurück. Infolge der variierenden Flussrichtung des Mediums durch die Filtermembran in beide Richtungen werden Zellen, die sich an der Membran des Hohlfasermoduls abgesetzt haben, abgespült, während zellfreies Medium die Membran passieren kann. Der alternierende Tangentialflow bewirkt eine Reduzierung der Ablagerung (Fouling) an der Membran und deren Verblocken (Clogging) [11]. Durchgesetzt hat sich in den vergangenen Jahren die Anbindung von ATF-Modulen an gerührte und wellendurchmischte Bag-Bioreaktoren und die Realisierung von konzentrierten Fed-Batch-Verfahren und Perfusion. Eine Single-Use-Variante des ATF-Moduls ist seit kurzem auf dem Markt. Siehe Crossflow-Filtration.

ambr15 und ambr250

sind vollautomatisierte, gerührte, instrumentierte Single-Use-Mikrobioreaktoren der Firma Sartorius Stedim Biotech (ehemals TAP Systems) für das Screening und die Prozessoptimierung mit tierischen Zellkulturen und Mikroorganismen. Das Kultivierungsgefäß ist ein 15 mL bzw. 250 mL Kunststoffbehälter aus Hartplastik. Siehe Rührreaktoren.

American Society for Testing and Materials (ASTM)

ist eine internationale Organisation (Amerikanische Gesellschaft für Tests und Materialien) mit Sitz in den USA, die technische Standards veröffentlicht. Ihre Gruppe für Bioprocessing-Equipment arbeitet eng mit der ASME zusammen.

American Society of Mechanical Engineers (ASME)

ist eine amerikanische Institution (Berufsverband der Maschinenbauingenieure in den USA), die die Implementierung von Single-Use-Systemen durch die Erarbeitung von Empfehlungen zu ihrer Standardisierung, vor allem zu Leachables und Extractables unterstützt.

Anlagen-Footprint

ist die Fläche, welche für die Gesamtheit der Anlagen (einschließlich der Betriebsmittel wie Dampf etc.) benötigt wird. Durch den Einsatz von Single-Use-Technologie ist es möglich, bis zu 40 % der Fläche einzusparen [7]. Gründe dafür sind die einfachere und flexiblere Installation von Hardware und die effizientere Nutzung der Fläche [8]. Zu berücksichtigen ist, dass mit Single-Use-Systemen arbeitende Produktionsanlagen in der Regel eine größere Fläche für die Lagerhaltung (z. B. Verbrauchsmaterial) benötigen.

Anreicherung

siehe **DSP**.

Antikörper

sind ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems. Die in-vitro-Produktion der im Trend liegenden, therapeutischen monoklonalen Antikörper erfolgt gegenwärtig in hybriden Produktionsstätten, wobei das USP zunehmend mit Single-Use-Systemen ausgeführt wird. Es handelt sich mehrheitlich um Fed-Batch-Verfahren mit Temperaturshift, in denen Antikörperkonzentrationen zwischen 2 und 5 g L^{-1} erreicht werden. Siehe Biopharmazeutika.

Antioxidantien

schützen den Polymerfilm während der Extrusion (siehe Film-Herstellung), Gamma-Sterilisation und der Lagerung vor oxidativer Degeneration. Sie deaktivieren Hydroperoxide, wobei jedoch oxidierte Moleküle entstehen können, welche durch weitere chemische Zerfallsreaktionen das biotechnologische

Produktionsverfahren als Leachables und/oder Extractables stören können [2, 9]. Siehe Additive.

AppliFlex-Bioreaktoren

sind wellendurchmischte Bag-Bioreaktoren für tierische Zellkulturen und Pflanzenzellkulturen sowie Algen bis 25 L Arbeitsvolumen, die von der Firma Applikon angeboten werden. Photobioreaktorversionen sind lieferbar. Siehe Beleuchtung und Wellendurchmischte Bioreaktoren.

Äquilibrierung

bezeichnet die Vorbereitung und Einstellung eines Sensors (egal ob single-use oder wiederverwendbar), welche vor der Inbetriebnahme erfolgen muss. Sie besteht i. d. R. darin, den Sensor während einer definierten Zeitspanne in Pufferlösung oder Medium zu halten und damit die Sensoroberfläche für den Messprozess zu aktivieren [12]. Siehe Sensoren.

Arbeitsvolumen (Bioreaktor)

ist das nutzbare Volumen eines Bioreaktors. Es beträgt i. d. R. 50 % des Gesamtvolumens bei wellendurchmischten Bioreaktoren oder ca. 75 % bei Single-Use-Rührreaktoren [10].

Aseptic Transfer Devices (ATDs)

sind aseptische Transfersysteme (wie die Biosafe aseptischen Transferanlagen von Sartorius Stedim Biotech), die es für Flüssigkeiten, aber auch Komponenten und Pulver gibt. ATDs erlauben die Übertragung dieser Substanzen unter aseptischen Bedingungen zwischen Standorten mit unterschiedlicher Klassifizierung. Für den aseptischen Flüssigkeitstransfer ohne räumliche Trennung können aseptische Konnektoren eingesetzt werden. Siehe Aseptische Verbindungen und Konnektoren.

Aseptische Diskonnektoren

siehe Aseptische Trennungen und Diskonnektoren.

Aseptische Konnektoren

sind Single-Use-Konnektoren wie Lynx-Konnektoren von Merck Millipore, Kleenpak-Konnektoren von Pall oder Opta SFT-Sterilkonnektoren von Sartorius Stedim Biotech, die in einer klassifizierten, unsterilen oder sterilen Umgebung einfach, schnell und sicher benutzt werden können. Sie erlauben das Herstellen von sterilen Kopplungen. Siehe Aseptische Verbindungen und Konnektoren.

Aseptische Probenahmesysteme für Single-Use-Bioreaktoren

sind gamma-sterilisierte (siehe Gamma-Sterilisation) und vormontierte Probenahmesysteme. Die Mehrheit der Single-Use-Bioreaktoren ist bereits mit einem oder mehreren Anschlüssen, Ventilen oder Gefäßen zur Probenahme wie Bags, Manifolds, Flaschen, Röhrchen ausgerüstet. Die Probenahme erfolgt i. d. R. über nadelfreie Clave-Konnektoren oder Single-Use-Spritzen mit Luer-Lock-Anschluss.

Aseptische Trennungen

von Schläuchen und Bageinheiten erfolgen durch thermische Versiegelung (siehe Schlauchversiegelungsschweißgeräte), mechanisches Abklemmen (siehe Sterile Trennvorrichtung Clipster) oder/und sterile Diskonnektoren [1].

Aseptische Verbindungen

lassen sich durch aseptische Konnektoren oder/und aseptisches Verschweißen von Schläuchen realisieren. Siehe Schlauchschweißgeräte und Konnektoren.

Aseptisches Verschweißen

ist ein thermisches Schweißverfahren zur Verbindung zweier thermoplastischer Schlauchstücke gleicher Schweißqualität. Der Anwender kann für die Umsetzung auf vollautomatisierte Schlauchschweißgeräte wie den BioWelder von Sartorius Stedim Biotech oder den Hot Lips Tube Sealer von GE Healthcare zurückgreifen. Siehe Aseptische Verbindungen und Schlauchmaterial.

Aufreinigung

siehe DSP.

Auftauen

siehe Einfrieren und Auftauen.

B

BactoVessel

ist ein gerührter Single-Use-Bioreaktor der Firma CerCell für die Kultivierung von Mikroorganismen mit Arbeitsvolumina zwischen 2 und 75 L. Der Deckel und die Einbauten werden mit einem 3D-Drucker gefertigt. Siehe Rührreaktoren.

Bag-Bioreaktoren

haben einen Beutel (siehe Bags) als Kultivierungsgefäß, in welchem Rühr- und Belüftungssysteme (siehe Begasungssysteme und Sparger) sowie wiederverwendbare oder Single-Use-Sensoren eingebaut sein können.

Bag-Handling-Systeme

dienen dem Transport von Bags. Für den Transport von 2D-Bags können stapelbare Wannen und Kisten verwendet werden. Spezielle Container-Systeme werden beim Transport von 3D-Bags vorgezogen [1]. Auch für den Transport gefrorener Flüssigkeiten und von Flüssig-Produkten existieren sichere Bag-Handling-Systeme; siehe Einfrieren und Auftauen und Lager- und Transport-Systeme.

Bag-Herstellung

erfolgt im Anschluss an die Film-Herstellung. Hier werden die Filme entsprechend der Bagspezifikationen zugeschnitten, verschweißt und mit den Anschlüssen sowie Sonden komplementiert, geprüft, konfektioniert und sterilisiert. Die Bag-Herstellung erfolgt in Reinräumen. Siehe Aseptisches Verschweißen, Bags und Molden.

Bag-Materialien

sind Polymerfilme (siehe Film-Herstellung), deren Zusammensetzung vom Hersteller abhängig ist. Bags für die Lagerung und den Transport bestehen z. T. nur aus einem Layer. Bags für die Kultivierung sind i. d. R. aus Multilayern aufgebaut [1].

Bag-Mischsysteme

lassen sich aktuell unter Berücksichtigung des Energieeintrages in mechanisch und hydraulisch angetriebene Versionen einteilen. Während die mechanisch angetriebenen Bag-Mischsysteme mit

rotierenden oder taumelnden Rührern (siehe Taumelrührer) und oszillierenden Scheiben arbeiten, erfolgt der Antrieb hydraulischer Bag-Mischsysteme durch Pumpen.

Bags

sind flexible Polymerbeutel, die in nahezu allen Prozessstufen eines biotechnologischen Produktionsverfahrens, in erster Linie aber der Kultivierung, Lagerung, Probenahme, dem Transport sowie Einfrier- und Auftauprozeduren Anwendung finden. Nach ihrer Form lassen sich zwei-dimensionale, kopfkissenähnliche (2D-Bags) und drei-dimensionale Bags (3D-Bags) unterscheiden. Das einfachste Bag System ist der Tank Liner.

Beim Handling von kleinen Volumina zwischen 50 mL und 50 L kommen in erster Linie 2D-Bags zum Einsatz. Größere Bags mit bis zu 200 L Volumen sind auch erhältlich, werden aber nur in Ausnahmefällen verwendet. Wird mit Pulvern gearbeitet, sind die Bags trichterförmig und mit einem großen Auslass ausgestattet. Siehe Pulver-Transfer-Bag-System.

Bei komplexeren Anwendungen und größeren Volumina haben sich 3D-Bags bewährt. Diese fassen bis zu 2500 L und bieten bezüglich Form und Anschlüssen oftmals mehr Möglichkeiten als die 2D-Bags [1]. Um die flexiblen Bags besser und sicherer handhaben zu können, wurden spezielle Container-Systeme (siehe Bag-Handling Systeme) entwickelt [2, 13].

Ballroom-Konzept

ist ein Begriff aus der Reinraumtechnik. Er beschreibt ein Raumkonzept, bei dem alle Schritte des Gesamtprozesses in einem Reinraum mit einheitlicher Klassifizierung stattfinden. (Bei dem sonst üblichen Konzept ist der Reinraum in verschiedene Bereiche mit unterschiedlicher Klassifizierung unter Berücksichtigung der Prozessanforderungen unterteilt, Kriterium ist die Anzahl der Partikel einer definierten Größe pro Volumeneinheit). Beim Ballroom-Konzept wird der Reinraum entsprechend des jeweiligen Prozesses flexibel mit Apparaten und Anlagen bestückt. Dabei werden die Prozessgeräte zum Teil „eingehäust“. Dieses Konzept setzt sich zunehmend für Single-Use-Produktionsstätten durch. Siehe Facility of the Future.

bDtBPP

oder Bis(2,4-Di-tert-Butylphenyl)Phosphat ist das Degradationsprodukt von Tris(2,4-Di-tert-Butylphenyl)Phosphit, was auch unter dem Handelsnamen Irgafos 168 bekannt und in vielen Polyethylen-basierten Filmen vorhanden ist. Bei bDtBPP handelt es sich um die erste Leachablekomponente, deren Cytotoxizität bei Vorliegen kleiner Konzentrationen um 0,1 mg L^{-1} für CHO-Zellen experimentell nachgewiesen werden konnte [2]. Siehe Antioxidantien, Bags, Film-Herstellung und Leachables.

Begasungssystem

siehe Sparger.

Beleuchtung

eines Bioreaktors wird notwendig, wenn photosynthetisch aktive Organismen wie Algen oder bestimmte Pflanzenzellen kultiviert werden. In den vergangenen Jahren wurden Photobioreaktorversionen von wellendurchmischten Bioreaktoren entwickelt, welche eine LED- oder eine fluoreszierende Röhren-Beleuchtung realisieren [14]. Darüber hinaus können wiederverwendbare LED-Einstecksonden für rigide Kultivierungscontainer über die Firma DASGIP bezogen oder ein LAMBDA LUMO-Lichtmodul implementiert werden. Siehe AppliFlex-Bioreaktoren, BIOSTAT RM-Bioreaktoren und Pflanzenzellkulturen.

Bio-Process Systems Alliance (BPSA)

ist eine im Jahr 2005 von der Industrie gegründete Organisation (Bio-Process Systeme Allianz) zur Unterstützung der Implementierung der Single-Use-Technologie.

Bioburden

bezeichnet die biologische Belastung eines Materials und ist die Anzahl lebensfähiger Mikroorganismen pro Untersuchungsgegenstand.

Biokunststoffe

sind biologisch abbaubare Kunststoffe wie beispielsweise Poly-3-Hydroxybutyrat.

Biolector

ist ein instrumentierter und automatisierter Single-Use-Mikrobioreaktor (m2p-labs) für tierische Zellkulturen und Mikroorganismen. Gearbeitet wird im Mikrotiterplattenformat unter geschüttelten Bedingungen. Siehe Mikrobioreaktoren und Orbital geschüttelte Bioreaktoren.

Biopharmazeutika

sind Wirkstoffe, die biotechnologisch und häufig unter Verwendung gentechnisch veränderter Organsimen (Mikroorgansimen, Pflanzenzellkulturen, tierischen Zellkulturen) hergestellt werden. Die Entwicklung und Produktion von proteinbasierten Therapeutika wie monoklonalen Antikörpern und Impfstoffen sowie von Zelltherapeutika sind die aktuellen Haupteinsatzgebiete der Single-Use-Technologie.

BioPhorum Operations Group (BPOG)

ist ein Konsortium aus Spezialistinnen und Spezialisten der Industrie mit dem Ziel der Etablierung der besten Praktiken für die Herstellung von Pharmawirkstoffen von der Prozessentwicklung bis zur Abfüllung. Zusammen mit der BPSA gilt die BPOG (BioPhorum Operationen Gruppe) als führende Institution, die an der Entwicklung standardisierter Tests für Leachables und Extractables arbeitet.

Bioreaktoren (Disposable)

haben ein Kultivierungsgefäß aus Kunststoff, was nach einem ein- oder mehrmaligem Gebrauch entsorgt wird. Es gibt diese Bioreaktoren vom Milliliter- bis Kubikmeter-Maßstab.

Das Kultivierungsgefäß von Disposable-Bioreaktoren für tierische und humane Zellen sowie Mikroorgansimen wurde nur für die einmalige Verwendung konzipiert. Aus diesem Grund werden Disposable-Bioreaktoren für tierische und humane Zellen sowie Mikroorganismen auch als Single-Use-(Disposable)-Bioreaktoren bezeichnet. Es handelt sich mehrheitlich um Hartplastikkessel aus Polysulfon oder Polycarbonat oder aber flexible Bags mit Kontaktlayern aus Polyethylen- oder Ethylenvinylacetat. Im Falle der Verwendung eines Bags, wird eine Halteeinrichtung (Container-Systeme) notwendig, die diesen aufnimmt und fixiert. Außerdem dient das Container-System bei Bedarf der Wärmeübertragung sowie der Aufnahme und Fixierung von peripheren Elementen wie den Sonden und dem Antrieb. In Abhängigkeit des Energieeintragsprinzips lassen sich die aktuell auf dem Markt verfügbaren Single-Use-(Disposable)-Bioreaktoren in mechanisch, pneumatisch und hydraulisch angetriebene Versionen einteilen. Die mechanisch angetriebenen Varianten bilden die größte Gruppe.

Für Pflanzenzellkultivierungen wurden außerdem Disposable-Bioreaktoren, die mehrmalig verwendet werden können, sogenannte Multi-Use-Disposable-Bioreaktoren, entwickelt. Es sind in erster Linie pneumatisch angetriebene Blasensäulen-Bioreaktoren und hydraulisch angetriebene „Spray“- bzw. „Mist“-Reaktoren [15] (siehe Blasensäulen-Bioreaktoren, „Spray“-Bioreaktoren und „Mist“-Bioreaktoren). Verglichen mit den Single-Use-Disposable-Bioreaktoren, handelt es sich bei den Multi-Use-Disposable-Bioreaktoren um Low-Cost-Bioreaktoren, deren Kultivierungsgefäße zwar vor ihrem Einsatz noch mit Dampf oder einem anderen Gas sterilisiert werden müssen, dafür aber i. d. R. billiger in ihrer Herstellung sind. Jedoch kommen die in der Fachliteratur beschriebenen Verfahrensvorteile durch Single-Use-Disposable-Bioreaktoren (höhere Flexibilität, höhere Prozesssicherheit, Zeit- und Kostenreduktion, „grünere“ Verfahren) bei der Verwendung von Multi-Use-Dispoable-Bioreaktoren nicht voll zum Tragen.

Biosensoren

sind analytische Sensoren, welche aus immobilisiertem biologischem Material bestehen, beispielsweise Enzymen, Antikörpern, Zellen oder Zellorganellen. Die biologischen Detektoren konvertieren das biochemische Signal in ein mess- und quantifizierbares elektrisches Signal [6]. Es ist zu beachten, dass Biosensoren nicht hitzesterilisiert werden können, da die biologischen Detektoren sonst inaktiviert und zerstört werden [1]. Siehe Instrumentierung.

Biosimilars

sind Folgepräparate oder Nachahmerprodukte von Biopharmazeutika. Erste Single-Use-Produktionsstätten für Biosimilars wie die von Alvotech in Island befinden sich im Aufbau.

BIOSTAT Bioreaktoren

von Sartorius Stedim Biotech gibt es als wellendurchmischte (BIOSTAT RM bis 100 L Arbeitsvolumen) und gerührte (BIOSTAT STR bis 2 m^3 Arbeitsvolumen) Bag-Bioreaktoren. Die Referenzen umfassen erfolgreiche Applikationen mit tierischen Zellkulturen, Pflanzenzellkulturen, Algen, Mikroorgansimen und humanen Zellen. Vom BIOSTAT RM existiert eine Photobioreaktorausführung. Siehe Beleuchtung, Rührreaktoren und Wellendurchmischte Bioreaktoren.

biotechnet Switzerland

Das 1998 gegründete biotechnet Switzerland ist ein nationales Kompetenznetzwerk der in der Schweiz in der Biotechnologie tätigen Fachhochschulen, der EMPA St. Gallen sowie assoziierter Mitglieder und Partner aus Akademia und Wirtschaft. Es ist national und international im Forschungs-, Dienstleistungs- und Weiterbildungsbereich aktiv, wobei sich eine Plattform des biotechnet Switzerland mit der Entwicklung und dem Einsatz von Single-Use-Technologien in biopharmazeutischen Produktionen beschäftigt. Zusammen mit der Swiss Biotech Association bildet das biotechnet Switzerland das Nationale Themennetzwerk (NTN) Swiss Biotech.

Blasensäulen-Bioreaktoren

siehe Airlift-Bioreaktoren.

C

Carrier

sind Partikel mit glatter oder poröser Oberfläche, welche aus unterschiedlichem Material bestehen und nach ihrer Größe in Mikro- oder Makrocarrier eingeteilt werden [4, 16]. Ihre elektrostatische oder mit zelladhärierenden Molekülen (Fibronektin, Collagen, Laminin) versetzte Oberfläche unterstützt das Zellwachstum auf den Carriern oder in ihren Poren [16]. Siehe Adhärente tierische Zellen.

Cell-tainer-Bioreaktoren

sind wellendurchmischte Bioreaktoren für tierische Zellkulturen und Mikroorgansimen. Sie werden von Cell Tainer Biotech (ehemals Cellution) mit 20 L und 200 L Bags vertrieben. Siehe Wellendurchmischte Bioreaktoren.

CellFactory

ist ein nicht instrumentiertes Kunststoffschalensystem der Firma Nunc. Es gibt CellFactories mit einer oder mehreren (max. 40) Schalen. Für viele Impfstoff- und Zelltherapeutikaproduktionen sind sie das Kultivierungssystem der Wahl und haben Produktionen mit Rollerflaschen abgelöst. Siehe Adhärente

tierische Zellen, CellSTACKs und Wannenstapel.

CelliGen BLU-Bioreaktoren

sind Single-Use-Bioreaktoren mit einem Kultivierungscontainer aus Hartplastik (bis maximal 40 L Arbeitsvolumen) von Eppendorf. Neben Rührreaktoren für Mikroorganismen, sind Rühr- und Festbett-Bioreaktoren für tierische Zellkulturen und humane Zellen verfügbar.

CELLine

ist ein kleinvolumiges (15 mL Arbeitsvolumen), nicht instrumentiertes Zweikompartmentsystem (siehe Zweikompartmentsysteme) von Integra Biosciences, was für routinemäßige Zellproduktionen und präklinische Antikörperproduktionen im Milligramm-Bereich verwendet wird. Es gibt eine Version für adhärente tierische Zellen sowie eine Version für Suspensionszellen. Zellzahlen grösser $1x10^7$ Zellen mL^{-1} können in der CeLLine erreicht werden. Siehe HCD und Hochzelldichte.

CellMaker-Bioreaktoren

werden von der Firma Cellxus für tierische Zellkulturen und Mikroorganismen bis zu einem maximalen Arbeitsvolumen von 50 L angeboten. Es handelt sich um pneumatisch angetriebene Bag-Bioreaktoren. siehe Airlift-Bioreaktoren und Blasensäulen-Bioreaktoren.

CellSTACKs

sind planare, nicht instrumentierte Single-Use-Systeme von Corning mit maximal 40 Kulturschalen. Siehe CellFactory und Wannenstapel.

CellTumbler

sind wellendurchmischte Bioreaktoren (von CerCell) mit Bags bis 10 L Arbeitsvolumen zur Kultivierung tierischer Zellkulturen.

Chemisch definiertes Medium

ist ein Kulturmedium, für das alle Medienkomponenten definiert sind. Es gestattet ein reproduzierbares Produktionsverfahren und erleichtert die Produktaufarbeitung. Vor allem die chemisch definierten Minimalmedien liegen wegen ihres Potentials zur Kosteneinsparung für moderne Antikörperproduktionsverfahren im Trend. Probleme mit Leachables in Single-Use-Bioreaktoren wurden bisher nur in Verbindung mit chemisch definierten Minimalmedien für die Kultivierung von CHO-Zellen und Polyethylen-Kontaktlayern beschrieben. Siehe bDtBPP, CHOMaster-Medium, CHO XM 111-10-Zellen, Irgafos 168 und Multilayer.

CHO XM 111-10-Zellen

sekretieren die alkalische Phosphatase der Plazenta. Die Modellzelllinie wurde durch die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Martin Fussenegger (ETH Zürich) etabliert. Die Zellen können über die Schweizer Stammsammlung, CCS, bezogen werden und wurden durch die DECHEMA für die frühe Identifizierung von Leachables für Bags empfohlen [17].

CHO-Zellen

stammen aus Ovarien des chinesischen Hamsters. Sie zählen zu den am häufigsten verwendeten Produktionszellen für die Produktion von Biopharmazeutika. Von ihnen existieren verschiedene Subtypen wie CHO DUXB11-, CHO DG44-, CHO K1- und CHO S-Zellen.

CHOMaster-Medium

ist ein chemisch definiertes Minimalmedium (Cell Culture Technologies) für **CHO-Zellen**. siehe Chemisch

definiertes Medium und CHO XM 111-10-Zellen.

Chromatographie

wird zur Produktaufreinigung (DSP) eingesetzt und kann auf der Basis des Trennprinzips in die Adsorptions-, Verteilungs-, Ionenaustausch-, Ausschluss-, Affinitäts- und chirale Chromatographie unterteilt werden. Die chromatographischen Schritte umfassen Isolierungs(Capture)- und mehrere Reinigungsschritte (Polishing).

Die auf dem Markt verfügbaren Single-Use-Gelchromatographiesäulen sind bereits gepackt, sterilisiert, qualifiziert und somit „Ready to Use“. Nichtsdestotrotz sind sie in ihrer Leistung und Skalierbarkeit limitiert. Eine vielversprechende Alternative sind Single-Use-Membranadsorber. Siehe Membranchromatographie.

Clave-Konnektoren

sind Ventilmembransysteme, die ein nadelfreies Andocken gestatten. Sie kommen aus dem klinischen Bereich. Siehe Aseptische Probenahmesysteme für Single-Use-Bioreaktoren.

Cleaning In Place (CIP)

beschreibt eine In-situ-Reinigung. Bei Single-Use-Systemen entfällt dieser Schritt, was sich in einem tieferen Wasser- und Energieverbrauch und einer Verkleinerung des CO_2-Footprints niederschlägt [1].Siehe Ökobilanz und Umweltbelastung.

Clogging

beschreibt das Verblocken einer Membran (z. B. bei Filtrationseinheiten oder Hohlfaser-Bioreaktoren).

CO_2-Footprint

ist ein Maß für den Gesamtbetrag an CO_2-Emissionen, die direkt und indirekt in einem Prozess gebildet werden. Über den CO_2-Footprint kann der Umwelteinfluss eines Bioprozesses abgeschätzt werden. Siehe Ökobilanz.

Container-Systeme

sind für kubische oder zylindrische Bags erhältlich und aus Stahl oder Hartplastik gefertigt. Die Container haben Rollen oder können mithilfe von Gabelstaplern oder Rollwagen transportiert werden. Optional können die Container auch mit Waagen ausgestattet sein. Wenn Bags mit sterilen Flüssigkeiten über größere Strecken transportiert werden müssen, empfehlen sich Transportbehälter, die einen verstell- und fixierbaren Deckel besitzen. Dadurch kann eine Oszillation der Flüssigkeit während des Transports unterdrückt werden [1]. Siehe Bag-Handling-Systeme und Lager- und Transport-Systeme.

Contract Manufacturing Organizations (CMOs)

sind Firmen, die in der pharmazeutischen Industrie als Vertragshersteller arbeiten. Diese haben in den vergangenen Jahren zunehmend in die Single-Use-Technologie investiert.

Crossflow-Filtration

siehe ATF-Module, Filtrationen, Querstromfiltration, Perfusion und TFF.

Current Good Manufacturing Practice (cGMP)

ist die aktuelle gute Herstellungspraxis, deren Richtlinien in den USA jährlich aktualisiert werden. Siehe GMP.

Current-Bioreaktoren

sind orbital geschüttelte Single-Use-Bioreaktoren, die Hangzhou Amprotein Bioengineering für tierische Zellkulturen bis maximal 300 L **Arbeitsvolumen** anbietet. Siehe Orbital geschüttelte Bioreaktoren.

D

DASGIP Parallel-Bioreaktoren

sind von Eppendorf vertriebene, gerührte Single-Use-Bioreaktoren für tierische Zellkulturen, humane Zellen und Mikroorganismen bis maximal 1,25 L Arbeitsvolumen. Siehe Rührreaktoren.

DECHEMA

ist die Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie mit Sitz in Frankfurt am Main (Deutschland). Innerhalb der DECHEMA beschäftigt sich eine Fachgruppe (Single-Use-Technologien in der biopharmazeutischen Produktion) mit Problemstellungen zur Single-Use-Technologie.

Diafiltration

ist ein Membrantrennverfahren, bei dem das Lösungsmittel und ein Teil der Inhaltsstoffe einer Lösung oder einer Suspension ausgetauscht werden. Dabei wird das Produkt zurückgehalten. Zur Diafiltration werden Querstromfiltrationsanlagen eingesetzt. Die Wahl der Membran richtet sich nach der Molekülgröße der auszutauschenden Substanzen. Siehe Crossflow-Filtration, Filtrationen und TFF.

Diskonnektoren

existieren von den gleichen Anbietern, die auch Single-Use-Konnektoren vertreiben. Sie ermöglichen die sterile Entkopplung von Schlauchverbindungen. Siehe Aseptische Trennungen.

Disposable

steht für „Wegwerf“ und beschreibt ein System, was nach einmaligem (Single-Use, Einweg) oder mehrmaligem (Multi-Use) Gebrauch und seiner Dekontamination entsorgt wird. Siehe Bioreaktoren und Single-Use-Systeme.

Doppelmantel

dient der Heizung und Kühlung des Reaktorinhalts und ist bei wiederverwendbaren Bioreaktoren mit Wasser gefüllt. Disposable-Bioreaktoren mit rigidem Hartplastikkessel haben in der Regel eine Heizmatte (womit eine Kühlung nicht möglich ist). Hingegen ist in Bag-Bioreaktoren sowie Lager- und Transport-Systemen die Implementierung von Heiz- oder Kühlschlangen bzw. die Ausstattung mit einem Doppelmantel möglich.

Druckbeständigkeit

beschreibt die maximale Druckbelastung, die für Bags zwischen 50 und 60 mbar liegt.

DSP

umfasst sämtliche Schritte zur Aufreinigung eines Produktes. Es besteht aus drei Schritten: (1) der Trennung, (2) der Anreicherung und (3) der Aufreinigung. Im ersten Schritt wird das Rohprodukt von der Bio- oder Zellmasse und anderen Feststoffen getrennt. Dabei muss berücksichtigt werden, ob das Produkt intra- oder extrazellulär vorliegt. Ein intrazelluläres Produkt setzt einen Zellaufschluss voraus. Die Trennung

erfolgt schließlich über Zentrifugation, Ausfällung oder Filtration (siehe Filtrationen). Es schließt sich die Entfernung des Wassers an, wodurch das Produkt aufkonzentriert wird. Gängige Verfahren dafür sind die Umkehrosmose, Adsorptions- oder Extraktionsmethoden. Für die sich anschließende Produktreinigung werden chromatographische Verfahren (siehe Chromatographie) verwendet. Zum Bereich des DSP gehören ebenfalls die Virusabreicherung und die finale Formulierung und Abfüllung des gereinigten Produktes.

Durchmischung

des Inhalts von Misch- und Bioreaktor-Systemen ist ein wichtiges Charakteristikum [18]. Von der Durchmischung sind auch der Sauerstoffeintrag, der Wärmeübergang bzw. der Stofftransfer abhängig. Der Grad der Durchmischung wird mit dem Parameter Mischzeit beschrieben [19]. Eine Empfehlung zur Durchführung von Mischzeituntersuchungen für Single-Use-Bioreaktoren wurde durch die Fachgruppe „Single-Use-Technologie in der biopharmazeutischen Produktion“ der DECHEMA erstellt. Siehe Bioreaktoren und Mischsysteme.

Dynamische Bioreaktoren und Mischsysteme

sind Systeme im ein-, zwei- und dreistelligen Literbereich, in welche Energie eingetragen wird, um den Stoff- und Energietransfer sicherzustellen [20]. Siehe Bioreaktoren, Energieeintrag und Mischsysteme.

E

Einfrieren und Auftauen

sind Prozessschritte während der Herstellung biopharmazeutischer Zwischen- und Endprodukte. In gefrorenem Zustand sind biopharmazeutische Zwischen- und Endprodukte über längere Zeit stabil und können so besser transportiert und gelagert werden [1]. Außerdem kann die Gefahr einer ungewollten Reaktion oder Kontamination in diesem Zustand minimiert werden [21]. Die Wahl eines geeigneten Einfrier- und Lagerbehältnisses ist von den Eigenschaften und Mengen des Produktes abhängig. Während Kunststoffröhrchen (siehe Vials) und Bags im Milliliterbereich eingesetzt werden, kommen im Literbereich nur Bags zur Anwendung. Größere Mengen zwischen 50 L und 500 L werden in transportablen Edelstahlcontainern eingefroren. Bags empfehlen sich für das Einfrieren von biologischen Präparaten in Verbindung mit Bag-Handling-Systemen und Manifolds.

Für eine kontrollierte Prozessführung während des Einfrier- und Auftauprozesses von Bags können speziell konzipierte Einfrier- und Auftausysteme wie die Celsius Einfrier- & Auftau Systeme (Sartorius Stedim Biotech) genutzt werden. Ein potentieller Nachteil des Bageinsatzes für das Einfrieren und Auftauen ist dessen Integritätsnachweis. Beschädigungen am Bag werden oft erst nach dem Auftauen festgestellt, es sei denn der Anwender verwendet Integritätstestgeräte für Bags wie z. B. den Sartocheck 4 plus Bag Tester (Sartorius Stedim Biotech).

Einschrittinokulation

ist das direkte Beimpfen eines Bag-Bioreaktors (siehe Bag-Bioreaktoren) mit Zellen, die in einem Vial mit einer hohen Zelldichte (HCD-Zellbank) oder einem Bag mit großem Volumen (LV-Zellbank) eingefroren und langzeitgelagert wurden. Für die Produktion der Zellbanken haben sich Perfusionsverfahren bewährt. Zwischenkultivierungsstufen in einer Spinnerflasche (siehe Spinnerflaschen) oder einem Schüttelkolben (Erlenmeyerkolben) entfallen, wodurch es zu Zeit- und Kosteneinsparungen kommt [22]. Siehe Bags und Vials.

Endabfüllung

ist die **Abfüllung** der finalen Formulierung in primäre Arzneimittelbehälter, wie beispielsweise Flaschen oder Spritzen [23,24]. Die Endabfüllung hat spezifische Anforderungen, um die Sterilität und Integrität, die operationelle Sicherheit und Effizienz sowie die Korrektheit der Füllvolumina zu erfüllen und zu gewährleisten [25]. Auch bei der Endabfüllung geht der Trend in Richtung Single-Use-Systeme [25].

Ein Single-Use-Abfüllsystem für Medikamente besteht üblicherweise aus Bags zum Lagern und Zwischenpuffern, Sterilfiltern mit dazugehörigen Bags für den Integritätstest sowie dem Manifold-System (siehe Manifolds) mit den Abfüllnadeln [26].

Energieeintrag

ist der Typ des Eintrages der Leistung oder Energie eines Bioreaktors oder Mischers. Er kann hydraulisch (siehe hydraulisch angetrieben), mechanisch (siehe mechanisch angetrieben) oder pneumatisch (siehe pneumatisch angetrieben) sein. Siehe Bag-Mischsysteme, Dynamische Bioreaktoren und Mischsysteme und Leistungseintrag.

Erlenmeyerkolben

siehe Schüttelkolben.

Ex-situ

steht für außerhalb eines Systems.

Extractables

sind Komponenten, die bei überhöhter Zeit, Temperatur oder unter Verwendung von Lösungsmitteln aus Kunststoffen migrieren können [2, 13, 20, 27]. Siehe Bag-Materialien und Multilayer.

Extractables and Leachables Information Exchange (ELSIE)

ist ein Konsortium aus Firmen, die eine Datenbank entwickelt haben, um sichere Informationen über Extractables und Leachables aus verschiedenen Materialien zu sammeln.

Extrusion

ist der Vorgang, bei dem die einzelnen Materialien des Filmes, meist als Granulat vorliegend, in einem Extruder geschmolzen und homogenisiert werden. Der Extruder besteht aus einer beheizten Förderschnecke, die in einem Zylinder eingebaut ist. Auf der einen Seite kann das Granulat über einen Trichter eingefüllt werden, von wo es mit der rotierenden Schnecke durch den Zylinder transportiert wird. Durch Heizelemente am Zylinder und die Reibung schmilzt das Granulat. Während das schmelzende Granulat gefördert wird, verengt sich die Geometrie der Förderschnecke, wodurch Druck aufgebaut wird (Kompression). Nach der Kompressionszone liegt das Granulat vollständig geschmolzen vor und kann mit zusätzlichen Mischelementen an der Schnecke vollständig homogenisiert werden. Das flüssige Polymer wird nun durch einen Filter gepresst, wodurch Gele sowie degradiertes oder ungeschmolzenes Material abgetrennt werden können. Anschließend wird das Polymer durch Formpressen oder Spritzgießen weiterverarbeitet [1] sowie dem Molden unterzogen.

F

Facility of the Future

ist ein Sammelbegriff für zukünftige Produktionskonzepte, die die umfassende Anwendung der Single-Use-

Technologie beinhalten. Siehe Ballroom-Konzept, Produktionsstätten, Prozess-Plattformen und Flexibles Single-Use-Biomanufacturing.

Fed-Batch-Verfahren

ist ein Kultivierungsprozess, bei welchem der Reaktor mit einem geringen Volumen (20 % bis 50 % des maximalen Arbeitsvolumens) angefahren wird. Sobald die Schlüsselsubstrate verbraucht sind oder wachstumslimitierende Konzentrationen von Abfallstoffen (Metaboliten) erreicht werden, wird entweder frisches Medium oder eine speziell formulierte Lösung (aus mehreren Komponenten) periodisch oder kontinuierlich zugegeben bis das maximale Arbeitsvolumen erreicht wird. Mit einer Fed-Batch-Strategie lassen sich die Zellwachstumsphase erhöhen sowie die Zell- und Produktkonzentrationen steigern [28]. Siehe Feeding, Konzentrierte Fed-Batch-Verfahren und Repeated Fed-Batch-Verfahren.

Feeding

ist ein Verfahrensmodus, bei dem Medienbestandteile oder komplettes Medium während einer laufenden Kultivierung zugegeben werden. Dadurch können Substrate ersetzt und Metabolite verdünnt werden [4]. Siehe Fed-Batch-Verfahren.

Festbett-Bioreaktoren

beinhalten statisches Trägermaterial, das das Bioreaktorbett bildet und vom Medium umströmt wird. Adhärente tierische Zellen und Suspensionszellen lassen sich auf dem Trägermaterial immobilisieren. Der Medienstrom kann von unten nach oben oder umgekehrt geführt werden, während die Medienzirkulation intern oder extern erfolgt. Festbett-Bioreaktoren (wie CelliGen BLU-Bioreaktoren oder iCELLis-Bioreaktoren) sind von verschiedenen Herstellern als Single-Use-Systeme erhältlich und erlauben Hochzelldichteproduktionen [4]. Siehe HCD.

Film

siehe Bag-Materialien.

Film-Herstellung

beinhaltet das Schmelzen des Granulats in einem Extruder sowie das in Form pressen (Extrusion). Anschließend wird die Kunststofffolie auf Rollen abgekühlt, wobei sterilfiltrierte Luft zur Kühlung eingesetzt wird. Der erzeugte Film wird bereits während der Herstellung vor Kontamination geschützt, denn Fremdstoffe werden sonst im noch weichen Kunststoffmaterial eingeschlossen.

Sollen mehrere Filmlayer verbunden und ein Multilayer erzeugt werden, erfolgt eine Coextrusion oder (seltener) eine Lamination.

Film-Qualität

wird nach der Gamma-Sterilisation untersucht, da sich das Polymer durch diese Bestrahlung verändern kann. Die Filme werden einer Sterilitätsprüfung, mechanischen (Dehnbarkeit, Resistenz, Zugfestigkeit), physikalischen (Sauerstoff- oder Kohlenstofftransfer durch die Filmmaterialien), chemischen und biologischen Tests (Reaktion von Zellkulturen auf den Film) unterzogen. Extractable- und Leachable-Studien sind ein wichtiger Bestandteil der chemischen und biologischen Tests. Siehe Extractables und Leachables.

Filterintegritätstest

ist ein Test zur Bestätigung der Filterleistung und angestrebten Filtratqualität für Sterilfilter, die in Prozessen verwendet werden, die der GMP unterliegen.

Filtrationen

sind Operationen des USP und DSP. Sie gehören zu den klassischen Trennverfahren und dienen der Klärung, Sterilfiltration und Virusabreicherung. Es kann dabei zwischen statischen Filtrationsverfahren und dynamischen Filtrationsverfahren unterschieden werden. Siehe Crossflow-Filtration, Diafiltration, Mikrofiltration, Nanofiltration, Querstromfiltration, Tiefenfiltration, TFF und Ultrafiltration.

Filtrationseinheiten

gehören zu den ältesten Single-Use-Systemen und werden für Vorfiltrationen, Diafiltrationen, Mikrofiltrationen, Nanofiltrationen, Tiefenfiltrationen sowie Ultrafiltrationen verwendet [29].

FlexFactory

ist ein cGMP-konformes Single-Use-Produktionskonzept für Biopharmazeutika von GE Healthcare. Es basiert auf Single-Use-Prozess-Plattformen. Siehe Flexibles Single-Use-Biomanufacturing und Produktionsstätten.

Flexibles Single-Use-Biomanufacturing

meint flexible Single-Use-Produktionskonzepte zur Herstellung von Biopharmazeutika. Solche Produktionskonzepte gestatten die schnelle und weltweite Realisierung von GMP-Produktionsstätten (siehe FlexFactory, KUBio, POD Facility-Plattform) sowie die Modifizierung und Erweiterung vorhandener Produktionsanlagen. Siehe Ballroom-Konzept, Facility of the Future und Prozess-Plattformen.

Flexsafe S80-Film

ist ein optimierter Polyethylenfilm für Bags (Sartorius Stedim Biotech), für den die Konzentration an Irgafos 168 minimiert wurde. Wie auf einer DECHEMA-Empfehlung basierende Untersuchungen zeigten, konnte eine das Zellwachstum inhibierende Wirkung durch Leachables über CHO-Zellen hinaus ausgeschlossen werden [30, 31] Siehe Bag-Materialien und Film.

Flotation

beschreibt das Aufschwimmen von Zellen im Bioreaktor und kann als Folge der Belüftung im Bioreaktor auftreten. So können sich die Zellen an Blasen anlagern und mit ihnen nach oben in den Schaum getragen werden [6]. Die Zellen schwimmen nicht mehr frei in Suspension, werden nicht mit Nährstoffen versorgt und sterben ab [4]. Flotation wird auch als Trennmethode von Zellen oder Stoffen von einer Kulturflüssigkeit verwendet. Siehe Bioreaktoren.

Formulierung und Abfüllung

umfassen Prozessschritte, die notwendig sind, um einen gereinigten Wirkstoff in die finale Darreichungsform zu bringen. Der häufig gefroren gelagerte Wirkstoff wird zunächst mit Puffer auf die richtige Konzentration eingestellt. Nachdem der Wirkstoff bereitsteht, wird dieser mit den inaktiven Inhaltsstoffen des Medikaments zusammengemischt. Dabei ist es besonders wichtig, die Temperatur sowie Mischzeit (siehe Durchmischung) genau einzuhalten und zu dokumentieren, da mit der Mischung eine optimale Umgebung (z. B. pH oder Ionenkonzentation) für den Wirkstoff erreicht werden soll, in welcher dieser stabil und funktional ist [1]. Werden die Parameter nicht genau eingehalten, können Inhomogenitäten auftreten, was die Qualität und Quantität des Endprodukts beeinträchtigen kann [1]. Anschließend muss die Mischung vom Formulierungstank in die Abfüllung transportiert werden. Nach dem Transport findet die finale Sterilisation, in der Regel eine Sterilfiltration, und anschließend die Endabfüllung statt [1].

Fouling

ist das Bewachsen von Oberflächen (einschließlich Membranen) mit Biomasse, Polysacchariden und Proteinen.

G

Gamma-Sterilisation

ist die häufigste Sterilisationsmethode für Kunststoffe. Die ionisierende Strahlung beträgt zwischen 12 und 50 kGy. Die Strahlung tritt in das Material ein und zerstört dort das Bioburden [32]. Dabei muss nach ISO-Standard mindestens ein Sterilitätssicherheitswert von 10^{-6} erreicht werden [33]. Während der Gamma-Sterilisation bildet sich die Polymerisierung des Materials weiter aus. Schützende Additive werden notwendig, damit das Material nicht zu stark oxidiert oder Schaden nimmt [9]. Durch die Gamma-Sterilisation können cytotoxisch wirkende Leachables und Extractables [20] gebildet werden. Siehe Bags und bDtBPP.

Good Manufacturing Practice (GMP)

steht synonym für Richtlinien, die bei der Herstellung bestimmter Produkte wie Arzneimittel beachtet werden müssen. Ziel ist es dabei, diese Produkte zuverlässig und reproduzierbar in der gewünschten Qualität herzustellen. Siehe cGMP.

H

HCD

ist eine häufig verwendete Abkürzung für Hochzelldichte.

HCD-Zellbank

ist eine Zellbank (siehe Zellbanken) tierischer Zellen, in welcher Zellen in Vials (1 ml bis 10 mL) mit einer hohen Zelldichte um $10x10^7$ Zellen mL^{-1} gelagert werden [34]. Siehe Hochzelldichte und Perfusion.

Heizmatte

siehe Doppelmantel.

HEPA-Filter

(High Efficiency Particulate Air Filter) scheiden bis zu 0,3 µm große Partikel ab. Siehe Luftfilter.

High-Seed (HS)-Inokulation

ist ein neuartiger Ansatz, der sich mit der Entwicklung der Single-Use-Technologie etabliert hat und darauf abzielt, das Inokulum in säugerzellbasierten Antikörperproduktionsprozessen in einem kontinuierlichen Verfahren via Perfusion zu produzieren. Der Bioreaktor wir dann mit mindestens $1x10^6$ Zellen mL^{-1} angeimpft, um innerhalb kürzerer Zeiten die gewünschten Produktkonzentrationen bei einer hohen Produktqualität zu erzielen [35].

Hochzelldichte

liegt bei Zellzahlen >10 Millionen Zellen mL^{-1} für tierische Zellen vor. Mikrobielle Hochzelldichteprozesse gehen von einer Trockenbiomasse >100 g L^{-1} Kulturmedium aus. Siehe HCD.

Hohlfaser-Bioreaktoren

wie der Quantum Cell Expansion-Bioreactor bestehen aus einem Bündel von porösen Membrankapillaren, die in einer Kunststoffkartusche integriert sind. Die Zellen werden dabei im extrakapillaren Raum (um die Kapillaren) expandiert und können dreidimensional wachsen. Durch die Hohlfasern gelangen die Nährstoffe aus dem belüfteten Medium zu den Zellen (intrakapillarer Raum), und Abfallprodukte werden abtransportiert. Das erlaubt die Generierung von Hochzelldichten (HCD) und kontinuierliche Sekretion von proteinbasierten Produkten in den extrakapillaren Raum, wobei die Scherkräfte niedrig sind. Hauptnachteile des Hohlfaser-Bioreaktors sind der limitierte Sauerstofftransport und das begrenzte Scale-up [1].

Hybrid

bedeutet Kombination zweier Methoden.

Hydraulisch angetrieben

heißt, dass der **Leistungseintrag** mittels Pumpe im Innen- oder Außenkreislauf realisiert wird. Siehe Festbett-Bioreaktoren, Hohlfaser-Bioreaktoren, Mischsysteme, „Mist"-Bioreaktoren" und „Spray"-Bioreaktoren.

HyPerforma S.U.B.

sind gerührte Bag-Bioreaktoren von Thermo Scientific, die es von 25 L bis 2000 L Arbeitsvolumen für tierische Zellkulturen gibt. Siehe Rührreaktoren.

HyPerforma S.U.F.

sind gerührte Bag-Bioreaktoren von Thermo Scientific, die für mikrobielle Kulturen zwischen 6 L und 300 L Arbeitsvolumen auf den Markt gebracht wurden. Siehe Rührreaktoren.

I

iCELLis-Bioreaktoren

von Pall Life Sciences basieren auf einem Festbett mit Makrocarriern aus Polyesterfasern, die gegenwärtig bis zu 500 m^2 Wachstumsoberfläche bei 25 L Festbettvolumen garantieren. Sie eignen sich für die Entwicklung und Produktion von Biopharmazeutika mit adhärenten tierischen Zellen. Siehe Festbett-Bioreaktoren.

Impfstoffe

werden immer häufiger mit Single-Use-Systemen produziert [18]. Rollerflaschen und CellFactories (CellStacks, Wannenstapel) wurden in den letzten Jahren durch wellendurchmischte und gerührte Bag-Bioreaktoren ersetzt [36, 37]. Siehe Biopharmazeutika.

In-line-Analyse

beschreibt eine zuverlässige Methodik zur Prozesskontrolle, bei der die Messsonde in direktem Kontakt mit dem Produkt ist und kontinuierlich ohne vorherige Probenahme gemessen werden kann. Die Begriffe In-line-Analyse und On-line-Analyse (siehe On-line-Analytik) werden oft synonym gebraucht.

In-situ

heißt, einen Arbeitsschritt (z. B. Messung, Sterilisation, Reinigung) während eines biotechnologischen

Produktionsverfahrens direkt an Ort und Stelle durchzuführen [6, 40].

Inkubatoren

stellen die kontrollierte Umgebung für eine Zellkultivierung sicher und erlauben die Kontrolle sowie Regulierung der Temperatur, der Gasatmosphäre, der Luftfeuchtigkeit oder/und der Beleuchtung [38]. Inkubatoren sind zwingend einzusetzen, wenn die verwendeten Single-Use-Systeme keine eigene Mess-, Steuer und Kontrolleinrichtung haben.

Inokulumproduktion

hat die Produktion des Animpfgutes in ausreichender Menge und mit hoher Vitalität (> 95 %) für einen Bioreaktor zum Ziel. Startpunkt sind Vials oder Bags, in denen die Zellen über Schüttelkolben oder Spinnerflaschen in wellendurchmischten Bioreaktoren expandiert werden [36, 39]. Die Inokulumproduktion erfolgt heute nahezu ausnahmslos in Single-Use-Systemen.

Instrumentierung

beschreibt die Ausrüstung eines Behälters (z. B. Mischer, Lagertank) oder Bioreaktors mit Sensoren. Single-Use-Bioreaktoren sind nicht gleich hoch instrumentiert und automatisiert wie ihre wiederverwendbaren Gegenspieler. Standardparameter für die Prozesskontrolle in Single-Use-Bioreaktoren sind die Temperatur, der pH-Wert, die Durchflussrate, die Gelöstsauerstoffkonzentration, die Schüttelgeschwindigkeit, das Füllvolumen, die Schaumhöhe und der Druck. Zusätzlich können das Gewicht des Reaktors, die Konduktivität, die Viskosität sowie Substrat- und Metabolitkonzentration aufgenommen werden [15]. Dabei können Single-Use Bioreaktoren mit In-situ- oder Ex-situ Sensoren ausgerüstet sein, wobei auf wiederverwendbare oder Single-Use-Sensoren zurückgegriffen werden kann [40]. Die Anzahl erhältlicher Single-Use Sensoren ist im Vergleich zu wiederverwendbaren Sensoren noch verhältnismäßig klein. Darüber hinaus können nur Sensoren verwendet werden, welche vom Hersteller des Single-Use-Bioreaktors vorgegeben sind [15].

International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)

ist die Internationale Gesellschaft für Pharmazeutisches Engineering. Ihre Fachgruppe „Disposables Community of Practice“, die sich aus Herstellern und Anwendern zusammensetzt, erarbeitet Standards (z. B. für Extractable-Studien) in Verbindung mit der Single-Use-Technologie.

Irgafos 168

siehe bDtBPP und Leachables.

K

Kapazitäts-Sensoren

sind Sensoren, deren Elektroden einen elektrischen Kondensator bilden. Gemessen wird die Kapazität bzw. die Kapazitätsänderung zwischen den Elektroden. Kapazitäts-Sensoren, welche direkt die Konzentration lebender Zellen messen [41] und zu den chemischen Sensoren gehören, gibt es bereits für Single-Use-Bioreaktoren. Siehe Konduktivitäts-Sensoren und Leitfähigkeits-Sensoren.

k_La-Wert

siehe Sauerstoffeintrag und volumenbezogener Sauerstoffübergangskoeffizient.

Kohlendioxid-Sensoren

in Single-Use-Ausführung messen berührungslos und gehören zu den optischen Sensoren [20]. Diese Sensoren haben eine gaspermeable Membran und basieren auf einem pH-sensitiven Farbstoff in einer HCO_3^--Pufferlösung.

Ist CO_2 in der Kulturbrühe, diffundiert es durch die gaspermeable Membran in die HCO_3^--Pufferlösung und verändert dort den pH-Wert. Dieser wird durch den Sensor gemessen und erlaubt anschließend unter Berücksichtigung der Henderson-Hasselbach-Gleichung die Bestimmung der pCO_2-Konzentration [20].

Konduktivitäts-Sensoren

dienen der Messung der elektrischen Leitfähigkeit, welche auch als Konduktivität bezeichnet wird. Sie arbeiten, indem eine Wechselstromquelle an eine Elektrode angelegt wird, die sich in der zu messenden Lösung befindet. Der Strom gelangt dann durch die Lösung an eine zweite Elektrode. Durch die Bestimmung des Stromes und des Spannungsabfalls zwischen den Elektroden kann der Widerstand der Lösung mit dem Ohm'schen Gesetz berechnet werden. Da der Widerstand und die Konduktivität direkt korrelieren, kann letztere daraus abgeleitet werden. Das System muss vor dem Gebrauch kalibriert werden, da Geometrie, Oberfläche und Material der Elektroden eine entscheidende Rolle spielen. Es gibt 2- und 4-Elektroden-Messzellen. 4-Elektroden-Messzellen decken einen großen Messbereich ab. Bei diesen Messzellen wird die Messung durch Polarisationseffekte oder Verschmutzungen an den Elektroden nicht mehr wie bei den 2-Elektroden-Messzellen gestört [41]. Siehe Leitfähigkeits-Sensoren.

Konnektoren

sind Elemente zum Koppeln von Systemen. Aseptische Verbindungen können nach vorgängiger Konnektorsterilisation unter laminarer Strömung in einer Sterilwerkbank hergestellt werden. Darüber hinaus kann eine Verbindung außerhalb eines sterilen Bereiches mittels aseptischer Konnektoren erreicht werden. Siehe SIP-Konnektoren.

Kontinuierliche Verfahren

sind generell durch die kontinuierliche Zuführung von frischem Kulturmedium und Abführung von Zellkulturbrühe (gleiches Verhältnis) während einer Kultivierung im Bioreaktor gekennzeichnet. Am häufigsten werden kontinuierliche Verfahren im Perfusionsmodus realisiert. Siehe Kultivierungsmodus und Perfusion.

Konzentrierte Fed-Batch-Verfahren

sind biotechnologische Verfahren, in denen nicht nur Zellen, sondern auch das Zielprodukt im Bioreaktor (durch Mikro- oder Ultrafiltrationsmembranen) zurückgehalten wird [44]. Die Porengrösse bzw. das MWCO ist hierbei 2- bis 3-mal kleiner als das Produkt. Mit diesem Kultivierungsmodus ließen sich in Antikörperproduktionen mit Säugerzellen Zelldichten größer 10^8 Zellen mL^{-1} und Produkttiter größer 10 g L^{-1} erreichen. siehe ATF-Module, Crossflow-Filtration, TFF und XD-Technologie.

Kreuzkontamination

ist eine Kontamination von einer Quelle auf ein unkontaminiertes Gut. Wird beispielsweise in einer Multipurpose-Anlage ein Produkt nach der Reinigung durch Rückstände vom vorherigen Produktionsprozess (Medien, Produkt, Mikroorganismen, Zellen, Reinigungslösungen usw.) kontaminiert, liegt eine Kreuzkontamination vor. Durch Single-Use-Equipment kann die Gefahr einer Kreuzkontamination reduziert werden [45].

Kryobags

sind gegenüber tiefen Temperaturen (> -80 °C) beständige Bags (z. B. Kryosure Cryopreservation Bags

von American Fluoroseal), welche für die Etablierung von Zellbanken geeignet sind [46]. Siehe Kryokonservierung.

Kryokonservierung

dient der Aufbewahrung von Zellen oder Geweben durch Einfrieren und Lagern bei Temperaturen, die häufig -80 °C und tiefer betragen. Dabei werden die meisten Zellen in der Gasphase über dem flüssigem Stickstoff in Kryoröhrchen (Vials) oder Kryobags gelagert [6], wobei die Stoffwechselvorgänge zum Stillstand kommen. Nach dem Auftauen können die Zellen ihre typischen physiologischen Prozesse wieder aufnehmen. Das setzt voraus, dass die Zellen durch ein zu schnelles Einfrieren und große Eiskristalle nicht geschädigt wurden. Wichtige Faktoren für die erfolgreiche Kryokonservierung sind außerdem sehr vitale Zellen zum Zeitpunkt des Einfrierens, die optimale Kühl- und Auftaurate (in der Regel -1 °C pro Minute beim Einfrieren und so schnell wie möglich beim Auftauen), die ausreichende Zellmenge, das geeignete Kulturmedium und der Einsatz von Kryoprotektiven. Siehe Zellbanken.

Kryoprotektive

sind Stoffe, welche die Kristallisierung während des Abkühlprozesses verhindern. Sie sind insbesondere in serumfreiem Medium wichtig und interagieren beispielsweise mit den Wassermolekülen oder erhöhen die Löslichkeit von Salzen, wodurch Zellschädigungen vermieden werden können [47, 48]. Die Protektive selbst haben aber mit zunehmender Kontaktzeit einen schädigenden Einfluss auf die Zellen, weshalb das Einfrieren und Auftauen so schnell als möglich durchgeführt werden muss, damit die Protektive nicht lange auf die Zellen einwirken können. Siehe Kryokonservierung.

Kryoröhrchen

siehe Kryokonservierung, Vials und Zellbanken.

KUBio

ist eine vorgefertigte Current Good Manufacturing Practice-konforme, skalierbare Produktionsstätte mit Single-Use-Prozesslösung für die Herstellung von Biopharmazeutika von GE Healthcare. Siehe Flexibles Single-Use-Biomanufacturing, Produktionsstätten und Prozess-Plattformen.

Kultivierungsmodus

ist die Betriebsweise des Bioreaktors. Bei Single-Use-Systemen dominieren Fed-Batch-Prozesse (Feeding). Im Trend sind neuerdings auch konzentrierte Fed-Batch-Verfahren und Perfusionen.

L

Lager- und Transport-Systeme

dienen der Lagerung und dem Transport von Substanzen (Rohstoffen, Kulturmedien, Pufferlösungen, Zwischen- und Endprodukten) in flüssigem oder gefrorenem Zustand (seltener Pulver). Die Lagerung als Flüssigkeit hat den Nachteil, dass Proteine aggregieren oder Oxidationen spontane Reaktionen im verwendeten Behältnis (z. B. Bag) verursachen können. Bei der Lagerung in gefrorenem Zustand können Aggregationen und Oxidationen verlangsamt und das Risiko des Produktverlustes verringert werden. Das Single-Use-System und seine Instrumentierung, welche für Lager- und Transportprozesse verwendet werden, hängen vom Typ und von der Menge der Substanz und den sich ergebenden Anforderungen ab [46, 49]. Siehe Bags, Bag-Handling-Systeme und Container-Systeme.

Lamination

ist das Verpressen von zwei fertigen **Film**en mit Hilfe einer noch warmen, frisch extrudierten Bindeschicht während der Herstellung eines Multilayerfilms [33]. Siehe Film-Herstellung.

Leachables

sind Komponenten, die unter normalen Prozessbedingungen aus einem primären Containment (z.B. Lager**bag**) oder einem sekundären Containment (z.B. Aufkleber) migrieren können (siehe bDtBPP). Sie gehören zusammen mit den Extractables zu den Substanzen, welche die Kulturbrühe oder ein Zwischen- bzw. Endprodukt kontaminieren können. Dabei werden die Leachables als größere Gefahr betrachtet, da sie bei normalen Prozessbedingungen auftreten. Die Quelle der Leachables sind Additive, insbesondere Antioxidantien, welche während der Extrusion in der Bag-Herstellung (siehe Film-Herstellung) oder der Gamma-Sterilisation entstehen und als wasserlösliche Komponenten aus dem Kunststoffmaterial austreten. Leachables können die Zellkultivierung stören, die Proteinaggregation fördern und stellen ein Risiko für Patienten dar, da sie bei parenteraler Verabreichung toxisch sein können [2,3,50,51]. Es ist deshalb wichtig, die Entstehung von Leachables bereits früh zu detektieren. Das kann mit spezifischen chemisch-analytischen Methoden wie der GC-MS oder LC-MS (Gas- oder Flüssig-Chromatografie-Massenspektroskopie) oder mit generellen Tests wie der Untersuchung des TOC (Total Organic Carbon, Gesamtmenge an organischem Kohlenstoff), des pH-Werts oder der Konduktivität erfolgen. Daneben können auch Zellkulturtests (wie der kürzlich durch die DECHEMA vorgeschlagene Test mit den CHO XM 111-10-Zellen) durchgeführt werden, wobei die Vitalität und Proliferation der Zellen nach einer Kultivierung mit inkubiertem Medium und Water for Injection bestimmt werden [3,52]. Es ist sehr wichtig, nicht nur für die Kultivierung, sondern auch für die Lagerung von Edukten und Produkten Filme bzw. Bags zu identifizieren, welche keine Leachables absondern. Zurzeit sind bereits Bags kommerziell erhältlich, deren Filme eine verbesserte Zusammensetzung an Additiven aufweisen und die auf die Abwesenheit von Leachables getestet sind [9]. Siehe z. B. Aegis5-14-Film und Flexsafe S80-Film.

Leistungseintrag

siehe Energieeintrag.

Leitfähigkeits-Sensoren

siehe Konduktivitäts-Sensoren.

Life Cycle Analysis (LCA)

steht für die Ökobilanz.

LifeReactor

ist ein prominenter Verteter der Multi-Use-Disposable-Bioreaktoren vom Typ Blasensäule. Seine weiterentwickelte Version nutzt die israelische Firma Protalix zur kommerziellen Herstellung von ELELYSO (der rekombinanten Glycocerebrosidase gegen die Gaucher-Krankheit) mit genetisch veränderten Karottenzellen. Siehe Airlift-Bioreaktoren, Blasensäulen-Bioreaktoren und Pflanzenzellkulturen.

Luer-Lock

ist ein aus der Medizin stammendes, genormtes Verbindungssystem für Schläuche, die in Verbindung mit Kanülen, Spritzen, Kathetern, Dreiwegehähnen und Infusionsschläuchen gebraucht werden. Siehe Aseptische Probenahmesysteme für Single-Use-Bioreaktoren.

Luftfilter

sind Abscheider in Zu- und Abluftstrecken (z. B. von Bioreaktoren), die Partikel, Schwebestoffe und Aerosole aus der Luft herausfiltern. Im aseptischen Bereich werden vorrangig HEPA-Filter, Sintermetallkerzen und Membranfilter eingesetzt [38].

LV-Zellbank

ist eine „Large Volume“-Zellbank in Kryobags mit einem Arbeitsvolumen um 100 mL. Siehe Einschrittinokulation.

M

Makrocarrier

sind Trägermaterialien. Sie weisen eine Größe von 0,6 bis 5 mm auf und sind porös. Sie werden vor allem für adhärente tierische Zellen in Verbindung mit Single-Use-Festbett-Bioreaktoren eingesetzt [4]. Sie gestatten das Realisieren eines Perfusionsmodus. Siehe Carrier und Perfusion.

Manifolds

sind Single-Use-Systeme, welche verschiedene Elemente (Bags, Filter, Schläuche etc.) verbinden und zur Medienverteilung, Probenahme sowie **Abfüllung** genutzt werden. Sie können mittels aseptischer Verbindungen angeschlossen werden. Siehe Aseptische Konnektoren, Aseptische Probenahmesysteme für Single-Use-Bioreaktoren und Aseptisches Verschweißen.

Mechanisch angetrieben

beschreibt den Energieeintrag (Leistungseintrag) bei Bioreaktoren oder Mischsystemen durch Rührer, Rocker (Wippen), vibrierende Scheiben oder Schüttler.

Membranbegasung

ist die blasenfreie Begasung von Zellen mit Gasen bzw. Gasgemischen, wobei Membranen mit offenen Poren oder Diffusionsmembranen verwendet werden. Bei Membranen mit offenen Poren steht die Kultur in direktem Kontakt mit dem Gas aus der Membran, und die Gas-Flüssig-Grenzfläche wird durch den Druck gesteuert. Bei Diffusionsmembranen diffundiert das Gas zuerst in die Membran (häufig Silikon) und geht dann in die Kulturbrühe über. Mit Diffusionsmembranen sind Gastransferraten erzielbar, welche im Bereich des direkten Spargings liegen, allerdings sind ein hoher Gasdruck und Gasfluss sowie eine große Membranaustauschfläche notwendig. Weiter ist die Membranbegasung auf kleine Reaktorsysteme begrenzt, da eine hohe Oberfläche von 2 bis 3 m Silikontube pro Liter Kulturflüssigkeit notwendig ist [4]. Neben der Membranbegasung sind auch eine Oberflächenbegasung und die Begasung durch Sparger möglich.

Membranchromatographie

ist für Polishing-Anwendungen (Entfernung von DNA sowie von Host Cell Protein) und die Virenentfernung bei der Produktion von Antikörpern (siehe Biopharmazeutika) etabliert. Erste Einsätze gibt es auch bei der Virenaufreinigung in Impfstoffproduktionen. Bei der Membranchromatographie werden dünne, synthetische, poröse Membranen verwendet, die in einer Kassette integriert sind [31]. Beispiele für Single-Use-Membranchromatographiesäulen sind die Sartobind-Membranadsorber von Sartorius Stedim Biotech oder die Mustang Q-Membranadsorber von Pall Life Sciences. Siehe Chromatographie.

Membranfilter

werden von verschiedenen Herstellern aus unterschiedlichen Materialien für die Mikro-, Nano- und Ultrafiltration sowie für die Umkehrosmose angeboten. Zu typischen Anwendungen für Membranfilter zählen die Perfusion und Sterilfiltration, aber auch die Membranbegasung sowie alle klassischen Trennprozesse wie Mikro-, Ultra-, Nano- und Diafiltration.

Membranpumpen

sind **Pumpen**, welche auf dem Verdrängerprinzip basieren. Sie sind selbstansaugend. Das Fluid wird mittels Membran gefördert. Ein Kolben oder eine Exzenterschnecke hinter der Membran ist für die Bewegung verantwortlich und kann die Größe des Hubes steuern bzw. die Fördermenge an die geforderten Prozessbedingungen anpassen. Die Single-Use-Quattroflow-Pumpen der Firma Almatechnik Maschinenbau basieren auf der Vier-Kolben-Membrantechnologie [45]. Bei diesen Single-Use-Pumpen ist die ganze Pumpenkammer disposable ausgeführt und kann einfach ausgetauscht werden.

Membranventile

sind Ventile, die für die Steuerung des Schließens und Öffnens eine Membran nutzen. Das Produkt bzw. Medium berührt lediglich die Membranoberfläche. Alle mechanischen Teile liegen außerhalb des medienbenetzten Raumes. Der GEMÜ Gebr. Müller Apparatebau hat das erste Single-Use-Membranventil (GEMÜ SUMONDO) entwickelt. Hier ist ein mit der Membran verschweißter und mit dem Antrieb verbundener Polypropylenventilkörper die Single-Use-Komponente. Der Ventilkörper wird nach seiner Trennung vom Antrieb entsorgt.

Micro-24-Bioreaktorsystem

von Pall Life Sciences verfügt über eine Kassette mit 24 Reaktoren (3 mL bis 7 mL Arbeitsvolumen), deren Durchmischung durch eine Schüttelgrundplatte sichergestellt wird. Der pH-Wert und Gelöstsauerstoff in jedem Bioreaktor lassen sich regeln. Siehe Mikrobioreaktoren und Orbital geschüttelte Bioreaktoren.

micro-Matrix

ist ein automatisiertes Single-Use-Mikrobioreaktorsystem für tierische Zellkulturen und Mikroorganismen von Applikon. Sein Kernstück sind die 24 Bioreaktoren mit einem Arbeitsvolumen zwischen 1 mL und 7 mL. Siehe Mikrobioreaktoren und Orbital geschüttelte Bioreaktoren.

Mikrobioreaktoren

haben **Arbeitsvolumina** im Milliliterbereich und werden für das Screening empfohlen. Sie arbeiten mit Single-Use-Mikrowellplatten bzw. Kassetten oder Hartplastikkesseln, in denen optische Sensoren (beispielsweise zur Messung von pH, Temperatur, der Gelöstsauerstoffkonzentration) integriert sein können. Die Mikroreaktoren sind mechanisch angetrieben, werden entweder in Inkubatoren betrieben, welche die Gaszufuhr und den mechanischen Energieeintrag steuern [53, 54] oder haben eine eigene Mess-, Steuer- und Kontrolleinheit. Beispiele für automatisierte Mikrobioreaktoren sind der ambr15 und ambr250 (Sartorius Stedim Biotech), die BioBLU 0.3-Systeme von Eppendorf (siehe CelliGen BLU-Bioreaktoren), das Micro-24-Bioreaktorsystem (Pall Life Sciences), der micro-Matrix (Applikon) und der Biolector (mp2-labs).

Mikrocarrier

sind Trägermaterialien und werden mit ihrer Größe von 100-300 µm sowie ihrer etwas höheren Dichte als das Zellkulturmedium für die Kultivierung adhärenter tierischer Zellen und bestimmter Stammzellen eingesetzt.

Mikrofiltration

ist die Filtration bei einer Trenngrenze > 0,1 µm. siehe Filtrationen und Membranfilter.

Mischsysteme

siehe Bag-Mischsysteme.

„Mist“-Bioreaktoren

sind hydraulisch angetriebene Bioreaktoren für Wurzelkulturen (siehe Pflanzenzellkulturen). Ihr Kernstück ist ein disposabler Bag (single-use oder multi-use), in welchem die Wurzeln an einem Gerüst immobilisiert sind und belüftet werden. Eine Zweistoffdüse oder ein Ultraschallzerstäuber vernebeln das Kulturmedium, welches um das Stützgerüst herum verteilt wird [15,55]. Die größten disposable „Mist"-Bioreaktoren sind aktuell die 60-L-Systeme der früheren ROOTec. Siehe Bioreaktoren.

Mobius CellReady-Bioreaktoren

sind gerührte Bag-Bioreaktoren für tierische Zellkulturen von Merck Millipore. Versionen für 3 L, 50 L, 200 L, 1 m^3 sowie 2 m^3. Siehe Rührreaktoren.

Molden

ist das Umhüllen von Kunststoff und bedeutet in Verbindung mit Bags das Herstellen von starren oder halbstarren Komponenten am Bag [33]. Siehe Bag-Herstellung und Verbindungsstücke in gemoldeter Ausführung.

Monoklonale Antikörper

sind Antikörper, die von einem Zellklon produziert wurden, der auf einen B-Lymphozyten zurückgeht und sich gegen ein einzelnes Epitop (Oberfläche des Antigens, an den der Antikörper spezifisch bindet) richtet. Siehe Biopharmazeutika.

Monolayer

ist eine Einfachschicht von Zellen. Siehe Adhärente tierische Zellen.

Multilayer

sind mehrschichtige **Filme**. Ein klassischer dreilagiger Multilayer für Bags beinhaltet z. B. den Kontaktlayer, der eine inerte Oberfläche garantiert, den Layer der Gas-/Dampf-Barriere, der die Diffusion von Gasen und Dämpfen verhindert, und den äußeren Layer, der die mechanische Stabilität des Materials verbessert. Zwischen den drei Layern befindet sich eine Bindeschicht, welche die Layer durch physiochemische Interaktionen zusammenhält. Der Kontaktlayer muss schweißbar, flexibel, chemisch und mechanisch resistent sein und darf keine Extractables oder Leachables abgeben. Siehe Bags und Bag-Materialien.

Multipurpose-Anlage

ist eine Anlage, die für mehrere Produkte ausgelegt ist. Siehe **Produktionsstätten**.

MWCO

steht für Molecular Weight Cut-Off und definiert die minimale Größe der Moleküle, welche durch eine Membran zu 90 % zurückgehalten wird.

N

Nanofiltration

ist die Filtration mit einer Trenngrenze zwischen 1 nm und 10 nm. Siehe Membranfilter und Virusfiltration.

O

Oberflächenbegasung

ist eine Art der Begasung ohne aktive Belüftung, wobei der Gaseintrag nur durch die Flüssigkeitsoberfläche (Grenzfläche zwischen Kopfraum und Flüssigkeit) erfolgt. Sowohl der Gastransfer als auch das Scale-up sind hierbei limitiert [4, 56].

Off-line-Analytik

ist die Analyse mit einem Messgerät, welches nicht direkt mit dem Produktionsprozess verbunden ist.

Ökobilanz

umfasst den gesamten Lebenszyklus des betrachteten Systems vom Rohmaterial mit dessen Gewinnung und Verarbeitung, der Herstellung und Verwendung bis zur Entsorgung oder Wiederverwertung. Studien zur Ökobilanz von für Antikörperproduktionen verwendete Anlagen mit Single-Use-Systemen und wiederverwendbarem Equipment aus Edelstahl bescheinigen ersteren eine höhere Umweltverträglichkeit. Die Nutzung der Single-Use-Systeme ging mit Reduktionen im Gebrauch an Wasser (87 %), Energie (30 %) und CO_2 (25 %) einher [29,57,58]. Siehe CO_2-Footprint und LCA.

On-line-Analytik

beschreibt eine kontinuierliche bzw. automatische Analytik, wobei die Messgeräte permanent mit dem Produktionsprozess verbunden sind. I. d. R. wird die Probe hier aber im Bypass gemessen, wobei die Zeit, in der sich die Produkteigenschaften ändern, länger sein muss als die Zeit, die für die Messung notwendig ist. Siehe In-line-Analyse.

Orbital geschüttelte Bioreaktoren

umfassen nicht-instrumentierte Systeme (Wellplatten, TubeSpin-Bioreaktoren, Schüttelkolben) im Millilitermaßstab sowie automatisierte Mikrobioreaktoren (z. B. Biolector, Micro-24-Bioreaktorsystem) und Bag-Bioreaktoren (Current-Bioreaktoren, OrbShake-Bioreaktoren) bis zum Kubikmetermaßstab. Sie zeichnen sich ebenso wie wellendurchmischte Bioreaktoren durch eine homogenere Energiedissipation als Rührreaktoren aus, die für tierische Zellkulturen eingesetzt werden. Darüber hinaus kann wegen der vernachlässigbaren Schaumentwicklung zum Teil auf den Gebrauch von Antischaummittel verzichtet werden, was das DSP erleichtert.

OrbShake-Bioreaktoren

sind orbital geschüttelte Single-Use-Bioreaktoren, die Adolf Kühner für ein Arbeitsvolumen von 1 L bis 2500 L für tierische Zellkulturen und Pflanzenzellkulturen anbietet. Siehe Orbital geschüttelte Bioreaktoren.

P

PadMixer

ist eine Baureihe von Single-Use-Mischsystemen (max. 1000 L) der Firma Pall Life Sciences mit integriertem Taumelrührer.

PadReactor

ist eine Baureihe von Single-Use-Bioreaktoren (max. 1200 L) der Firma Pall Life Sciences mit integriertem

Taumelrührer.

Parenteral Drug Association (PDA)

ist eine mehr als 70 Jahre alte Organisation mit über 9500 Mitgliedern weltweit, die Produzenten von Biopharmazeutika unterstützt. Im Herbst 2014 veröffentlichte sie mit dem „Technischen Bericht Nummer 66 zur Anwendung von Single-Use-Systemen in der pharmazeutischen Produktion“ einen Leitfaden zur Unterstützung beim Einsatz von Single-Use-Systemen.

Perfusion

bedeutet Zell- bzw. Biomasserückhaltung, die i. d. R. kontinuierlich (siehe kontinuierliche Verfahren) durchgeführt wird. Es kann mit Verdünnungsraten größer der maximalen spezifischen Wachstumsrate gearbeitet werden. Dadurch werden bei reduziertem Arbeitsvolumen bis 10-fach höhere Zellkonzentrationen und demzufolge auch höhere Produktkonzentrationen als im Feeding erzielt [42, 43]. Perfusionsverfahren sind aber aufwendiger in der Umsetzung sowie Zulassung.

Perfusion lässt sich extern mit Single-Use-Systemen (Zentrifugen, Hohlfasermodulen, TFF-Kassetten, ATF-Modulen) in Verbindung mit Single-Use-Rührreaktoren und wellendurchmischten Bioreaktoren umsetzen. Außerdem kann eine interne Perfusion mit Hohlfaser-Bioreaktoren, wellendurchmischten Bioreaktoren mit speziellen Perfusionsbags (mit integrierter Membran), Festbett-Bioreaktoren mit Makrocarriern sowie mit Mikrocarriern betriebenen Single-Use-Bioreaktoren bewerkstelligt werden. Siehe Crossflow-Filtration und Querstromfiltration.

Peristaltikpumpen

oder Schlauchquetschpumpen gehören aufgrund der vergleichsweise einfachen Handhabbarkeit in vielen Laboren sowie Produktionsbetrieben zur Grundausstattung. Es sind klassische Verdrängerpumpen. Die Förderung erfolgt, indem die zu fördernden Medien durch äußere mechanische Verformung des Schlauches durch diesen transportiert werden. Da nur der Schlauch mit dem Produkt in Berührung kommt, können Chargen- oder Produktwechsel einfach und bei verringerter Gefahr einer Kreuzkontamination vollzogen werden [45,59]. Mit Peristaltikpumpen können ebenfalls Stoffe mit größeren Feststoffpartikeln oder hoher Viskosität gefördert werden. Auch die Dosierung kleiner Mengen ist möglich. Allerdings können durch die Schlauchquetschung große Scherkräfte infolge der pulsartigen Förderung auftreten. Siehe Pumpen, **Schläuche**.

Pflanzenzellkulturen

werden heute für die kommerzielle Produktion von therapeutischen Proteinen (ELELYSO) und Sekundärmetabolit-basierten Wirkstoffen für die Pharma- und Kosmetikindustrie verwendet [15]. Es handelt sich vor allem um pflanzliche Suspensionszellen, deren Wachstum mit der Zunahme der Viskosität der Kulturbrühe einhergeht. In der Forschung und in semikommerziellen Produktionen werden zusätzlich Wurzelkulturen verwendet. Siehe Beleuchtung.

pH-Sensoren

in Single-Use-Ausführung beruhen auf dem optischen oder potentiometrischen Messprinzip [20]. Die optische pH-Bestimmung kann fluoreszenz- oder absorptionsbasiert erfolgen, wobei fluoreszierende Farbstoffe wie Fluoresceinderivate oder absorbierende Stoffe wie Phenolrot eingesetzt werden. Die Farbstoffe sind pH-sensitiv und zeigen eine pH-Wert-abhängige Fluoreszenz oder Absorption in der Lösung. Der Vorteil optischer pH-Sensoren ist ihre Miniaturisierbarkeit. Allerdings können die Farbstoffe ihre Sensivität verlieren und sind nur in einem begrenzten pH-Bereich (ca. 3 Einheiten) einsetzbar. Potentiometrische Sensoren messen die Potentialdifferenz zwischen der Arbeits- und der Referenzelektrode [41]. Sie sind miniaturisierbar. Bis jetzt ist es jedoch nicht möglich, eine vergleichbar genaue Messung wie mit konventionellen pH-Sonden zu erreichen [62]. Siehe **Sensoren**, Instrumentierung.

Pneumatisch angetrieben

bezieht sich auf den **Energieeintrag** durch direkte Begasung mit Hilfe eines Begasungssystems (Sparger) [20, 61, 62]. Siehe Airlift-Bioreaktoren, Blasensäulen-Bioreaktoren.

POD Facility-Plattform

ist ein Single-Use-Produktionskonzept für Biopharmazeutika von G-CON Manufacturing. Das Konzept basiert auf vorgefertigten cGMP-konformen, autonomen Reinräumen (Reinraumcontainer), welche entsprechend des Produktionsablaufs, der Funktionalität und des Flächenbedarfs gekoppelt werden. Siehe Flexibles Single-Use-Biomanufacturing, Produktionsstätten und Prozess-Plattformen.

Produktaufreinigung

siehe DSP.

Produktionsstätten

für Biopharmazeutika gibt es in reiner Stahlausführung, in hybrider Ausführung und als reine Single-Use-Produktionsstätten. Bei hybriden Produktionsstätten sind Single-Use-Systeme und wiederverwendbare Systeme aus Glas oder Edelstahl kombiniert. Sie sind Stand der Technik.

Single-Use-Produktionsstätten sind Produktionsstätten, in denen die Stoffwandlung, der Transport und die Lagerung von Ausgangsmaterialen, Zwischenprodukten und Endprodukten ganz oder weitgehend in Single-Use-Systemen erfolgt. Prinzipiell können solche Single-Use-Produktionsstätten eingeteilt werden in: Single-Use-Produktionsstätten als geschlossenes System und Single-Use-Produktionsstätten als Stationsbetrieb.

Bei Single-Use-Produktionsstätten als geschlossenes System werden die einzelnen Single-Use-Systeme in der Reihenfolge der Verfahrensschritte vorkonfektioniert und gekoppelt. Die Rohstoffe, Zwischen- und Endprodukte werden in Single-Use-Systemen von einem zum anderen Verfahrensschritt durch freies Abfließen oder Druck transportiert. Solche Produktionsstätten sind gegenwärtig nur auf einfache Technologien und kleine Volumina beschränkt.

Bei Single-Use-Produktionsstätten als Stationsbetrieb werden die Rohstoffe, Zwischen- und Endprodukte in Single-Use-Systemen von einem zum anderen Verfahrensschritt bewegt. Das bedingt: Single-Use-Prozess-Plattformen, transportable Single-Use-Container (Container-Systeme), die Logistik zu ihrer Identifizierung und Bewirtschaftung, die sterile Kopplung solcher Systeme untereinander und mit anderen Single-Use-Systemen sowie die Technologie, in den Containern Mischungszustände und Reaktionsbedingungen aufrecht zu erhalten.

Im Trend sind Produktionsstätten, wo das USP komplett mit Single-Use-Systemen erfolgt (z. B. die 2000-L-Anlage von Shire in Lexington, Massachusetts). Solche Produktionsstätten erlauben einen Stationsbetrieb, wo Ausgangsmaterialien-, Zwischen- und Endprodukte durch fahrbare Container von einem Prozessschritt zum nächsten transportiert werden. Single-Use-Produktionsstätten wie die von Wuxi PharmaTech in Shanghai, die ausschließlich mit Single-Use-Systemen arbeiten, sind noch selten (10 %). Siehe Ballroom-Konzept.

Prozess-Plattformen

sind die Aneinanderreihung von Systemen zu einer Prozesslinie [7]. Single-Use-Prozess-Plattformen gibt es von den Marktführern für Single-Use-Systeme (GE Healthcare, Pall Life Sciences, Merck Millipore, Sartorius Stedim Biotech, ThermoScientific) für die Medienherstellung, die Fermentation, die Biomasseabtrennung, die Virusabtrennung (Virusfiltration) und Virusinaktivierung, die **Formulierung und Abfüllung**.

Pulver–Transfer-Bag-System

ist ein gamma-sterilisierter Bag für feste Stoffe wie Pulver oder Puder. Der Bag ist mit einem aseptischen Transfersystem ausgestattet und bis maximal 100 L erhältlich [46]. Siehe Bags, **Gamma-Sterilisation**.

Pumpen

die Single-Use-Varianten zugeordnet werden, umfassen Peristaltikpumpen, Membranpumpen, Spritzenpumpen für Dosierungen und Zentrifugalpumpen.

Q

Quality by Design (QbD)

beschreibt einen Qualitätsgrundsatz des Internationalen Komitees für Harmonisierung, durch welchen die Qualität des biopharmazeutischen Prozesses sichergestellt wird. Dabei wird das Design des Herstellungsprozesses als Grundlage für ein konsistentes, qualitativ hochstehendes und sicheres Produkt angesehen und ein sinnvoller Aufbau des Herstellungsprozesses angestrebt [63].

Quantum Cell Expansion Bioreactor

ist ein von Terumo BCT vertriebener Hohlfaser-Bioreaktor mit einer maximalen Wachstumsfläche von 2,1 m^2 für **adhärente tierische Zellen** und humane Zellen wie **T-Zellen** und **Stammzellen**. Siehe **Hohlfaser-Bioreaktoren** und **hydraulisch angetrieben**.

Querstromfiltration

ist eine Filtrationsmethode. Die zu filtrierende Flüssigkeit wird mit hoher Geschwindigkeit parallel zu einer Membran gepumpt und das Permeat quer zur Fließrichtung abgeleitet. Aufgrund der hohen Fließgeschwindigkeiten wird die Membranoberfläche abgereinigt und die Bildung einer Filterschicht (siehe Fouling) auf der Membran reduziert. Siehe ATF-Module, Crossflow-Filtration, Filtrationen, Perfusion und TFF.

R

ReadyToProcess WAVE

ist ein wellendurchmischter Bioreaktor für tierische Zellkulturen und Pflanzenzellkulturen von GE Healthcare. Sein Arbeitsvolumen liegt im Bereich von 200 mL bis 25 L.

Repeated Fed-Batch-Verfahren

ist eine Sonderform des Fed-Batch-Verfahrens. Hier wird das Kulturmedium einmalig oder periodisch ausgetauscht (halb- oder semikontinuierlicher Prozess), wobei ein Teil des Kulturmediums als Inokulum für den neuen Ansatz zurückgehalten wird.

RFID-Technologie

ist die berührungslose Radiofrequenz-Identifikation. Sie erlaubt die automatische Verfolgung von Single-Use-Systemen in einem GMP-Prozess über RFID-Chips (auch RFID-Tags genannt) [64].

Rollerflaschen

gehören zu den ältesten Single-Use-Systemen und werden für Produktionen mit adhärenten tierischen Zellen verwendet (maximale Wachstumsfläche von 4250 cm^2). Infolge ihrer langsamen Rotation in einem Gestell, wird die gesamte Oberfläche der Flasche befeuchtet [1].

Rührreaktoren

sind mechanisch angetriebene Bioreaktoren, die als die am häufigsten eingesetzten Bioreaktoren in biotechnologischen Produktionsverfahren und als die am besten untersuchten gelten. Single-Use-Versionen gibt es bis 2 m^3 Arbeitsvolumen.

S

Sandbox

bezeichnet einen isolierten Bereich, innerhalb dessen jede realisierte Maßnahme keinerlei Auswirkungen auf die äußere Umgebung zeigt.

Sauerstoffeintrag

ist oft ein limitierender Faktor bei aeroben Kultivierungen (vor allem mit dem Ziel des Erreichens von Hochzelldichten) [65]. Deshalb wird dem Sauerstoffeintrag und nachfolgendem Transfer bei der Auswahl geeigneter **Bioreaktoren**, der Prozessoptimierung und dem Scale-up eine große Bedeutung beigemessen. Die bioverfahrenstechnische Kenngröße, die hierfür herangezogen wird, ist der volumenbezogene Sauerstofftransportskoeffizent, der auch als k_La-Wert bezeichnet wird.

Sauerstoffsensoren

in Single-Use-Bioreaktoren basieren i. d. R. auf dem optischen Prinzip der Sauerstoff-Quenchung. Der Sensor wird dabei mit einer gefilterten Lichtquelle beleuchtet [20]. Der Farbstoff (häufig ein sauerstoffsensitives Fluorophor) gibt Licht ab, das sich in der Wellenlänge, Phase und Intensität von der Quelle unterscheidet und weniger Energie aufweist. Ist Sauerstoff in der Nähe des Fluorophors, nimmt das Sauerstoffmolekül die überschüssige Energie auf, was in einer Reduktion des Fluoreszenzsignals (Quenchung) resultiert. Eine Photodiode fängt die emittierte Fluoreszenz ein, und trennt sie mittels dichroitischen Spiegeln vom ausgestrahlten Licht [40]. Das Ausmaß der Quenchung ist von der Konzentration an Sauerstoff abhängig. Umgebungslicht und Hintergrundrauschen können das Messsignal der optischen Sauerstoffsenoren stören [66]. Sie können aber bei geringen Konzentrationen eingesetzt werden und erlauben Messungen in sehr kleinen Volumina (von weniger als 1 mL). Siehe Sensoren.

Scale-up

beschreibt das Vergrößern des Arbeitsvolumens in einer biotechnologischen Produktion. Das Scale-up wird oft empirisch nach dem „Trial und Error“-Prinzip durchgeführt, was sehr zeit- und arbeitsaufwendig ist. Quantitative Modelle und Ähnlichkeitsgesetzmäßigkeiten können die Maßstabsvergrößerung verbessern. Dazu gehören z. B. die gleichen Höhen- und Durchmesser-Verhältnisse, ein gleicher spezifischer Leistungseintrag oder volumetrischer Sauerstoffübergangskoeffizient (siehe volumenbezogener Sauerstofftransportskoeffizent) oder die gleiche Rührerumfangsgeschwindigkeit (siehe Tip Speed) bei **Bioreaktoren** unterschiedlicher Größe.

Schläuche

werden anstelle fix installierter Röhrensysteme verwendet, um Stoffe zu transportieren. Da die Schläuche mit dem biopharmazeutischen Produkt in direktem Kontakt stehen, werden hohe Anforderungen an ihre

Biokompatibilität gestellt [67]. Siehe Schlauchmaterial.

Schlauchklemmen

werden eingesetzt, um den Durchfluss von festen, flüssigen oder gasförmigen Substanzen innerhalb einer Single-Use-Transferlinie zu regulieren oder zu unterbrechen.

Schlauchmaterial

für biopharmazeutische Produktionen hat spezielle Anforderungen zu erfüllen. Es muss gegenüber Hitze und Chemikalien resistent sein und bezüglich Elastizität, Abrasivität, Gaspermeabilität, Farbe, Dichte, mechanischer Stabilität, Lichtsensitivität sowie Härte geeignet sein. Zur Zeit sind fünf verschiedene Schlauchmaterialien erhältlich: 1) Thermoplastische Elastomere (geringe Spaltbarkeit, gute Schweißbarkeit, niedrige Gaspermeabilität) 2) Platin-gehärtetes Silikon (flexibel, temperaturresistent, keine Leachables, günstig) 3) Peroxid-gehärtetes Silikon (gute Biokompatibilität, keine Leachables) 4) Modifiziertes Polyolefin (hohe Reinheit, chemische Resistenz, hohe Druckbeständigkeit) und 5) Modifiziertes Polyvinylchlorid (breite Chemikalienresistenz und anhaltende Flexibilität). Die thermoplastischen Elastomere werden für biopharmazeutische Produktionen vorgezogen [67].

Schlauchschweißgeräte

werden verwendet, um zwei thermoplastische **Schläuche** des gleichen Durchmessers ohne den Einsatz von **aseptischen Konnektoren** aseptisch zu verbinden (siehe Aseptische Verbindungen und Aseptisches Verschweißen). Vor dem Schweißvorgang werden die Schläuche parallel und in entgegengesetzter Richtung in den dafür vorgesehenen Haltern platziert, fixiert und zusammengepresst, während eine je nach Schlauchqualität definierte, vorgeheizte Klinge die Schläuche schneidet. Nach dem Schneiden werden die geschnittenen Schlauchenden an der Klinge verschmolzen. Nach der Abkühlphase sind die beiden Schlauchenden aseptisch miteinander verbunden. Das gesamte Verschweißen dauert je nach Schlauchmaterial und –durchmesser zwischen 1 und 4 Minuten [67].

Schlauchversiegelungsschweißgeräte

sind sogenannte Bio- oder Tube Sealer und dienen der aseptischen Versiegelung von thermoplastischen Schläuchen. Nachdem die Schläuche durch Hitze und Druck versiegelt wurden, kann nachfolgend die aseptische Trennung (z. B. einer Bageinheit, siehe aseptische Trennungen) vollzogen werden. Eine aseptische Umgebung ist dazu nicht notwendig [1].

Schmierstoffe

werden für die Herstellung und Prozessierung von Filmen für Bags (siehe Bag-Materialien) verwendet und gehören zu den Additiven. Es handelt sich um Amide von Fettsäuren, die das Zusammenkleben der Filme bei der Film-Herstellung vermeiden [9]. Alternativ können wie beim **Flexsafe S80-Film** von Sartorius Stedim Biotech chemisch inerte Zugaben verwendet werden.

Schüttelkolben

sind orbital geschüttelte Bioreaktoren. Single-Use-Varianten bestehen häufig aus Polycarbonat und Polyethylenterephthalat und werden vorrangig nicht instrumentiert für die Erhaltungskultivierung, die Inokulumproduktion und Screeningarbeiten mit Mikroorgansimen, Pflanzenzellkulturen und tierischen Zellkulturen bis 3 L Totalvolumen verwendet. Siehe Erlenmeyerkolben.

Screening

bezeichnet ein Auswahlverfahren, was der Ermittlung von Hochleistungsproduktionszelllinien, Drug Candidates, optimalen bioverfahrenstechnischen Parametern oder der optimalen Medienzusammensetzung dient. Mit der Entwicklung der Single-Use-Technologie wurden im Hinblick auf Zeiteinsparungen instrumentierte Kultivierungssysteme für den Milliliterbereich auf den Markt gebracht.

Neben automatisierten Mikrobioreaktoren wurden auch mit optischen pH- und Sauerstoffsensoren arbeitende Multiwellplatten, Schüttelkolben, T-Flaschen und TubeSpin-Bioreaktoren auf den Markt gebracht. Die Sensoren (z. B. von PreSens) sind im letzten Fall als Spots an der inneren Oberfläche der transparenten Kultivierungscontainer aufgeklebt und mit einem Transmitter (der das Messsignal aufnimmt und die Ausgabestelle weiterleitet) verbunden.

Sensoren

dienen der Prozessüberwachung. Es besteht die Möglichkeit der Kopplung wiederverwendbarer Sensoren über aseptische Konnektoren oder der Verwendung von bereits integrierten Single-Use Sensoren [68].

Letztere können beispielsweise zur Messung der Gelöstsauerstoffkonzentration (siehe Sauerstoffsensoren), der Kohlendioxidkonzentration (siehe Kohlendioxid-Sensoren), des pH-Wertes (siehe pH-Sensoren), des Drucks, der Durchflussrate, der Konduktivität (siehe Konduktivitäts-Sensoren und Leitfähigkeits-Sensoren) sowie der Konzentrationen von Substraten, Metaboliten und Biomasse verwendet werden [20].

Single-Use-Systeme

sind Gerätschaften, deren zell- bzw. medien- und produktberührten Teile aus Kunststoffmaterialien bestehen und nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt sind. Es lassen sich drei Kategorien von Single-Use-Systemen unterscheiden: (1) Systeme für den alltäglichen Laborgebrauch (z. B. Pipetten, Spritzen), (2) Einfache periphere Elemente (Bags, Konnektoren) und (3) Equipment für bioverfahrenstechnische Grundoperationen und Prozess-Plattformen (z. B. Bioreaktoren, Pumpen, Mischsysteme).

Slug Bubble-Bioreaktoren

sind disposable Airlift-Bioreaktoren, die Nestlè-Wissenschaftler für die Kultivierung von Pflanzenzellkulturen bis 100 L Arbeitsvolumen entwickelten. Durch Variieren des Lufteinlass-Drucks und der Ventilöffnungszeit wird die Bildung der Blasen, sogenannter Slug Bubbles, gesteuert [1,20]. Die Slug Bubbles werden am Reaktorboden gebildet und steigen zum Kopfende auf.

Smart Sensor

ist ein komplexer Sensor im Miniaturformat, bei dem die Messgrößenerfassung und Signalaufbereitung sowie -verarbeitung in einem Gehäuse vereinigt ist.

Sparger

sind Begasungssysteme und ein wichtiges Bauelement in Bioreaktoren für aerobe Prozesse. Am häufigsten kommen Ringsparger zum Einsatz [4,56], die zu den Makrospargern zählen. Diese generieren große Blasen, deren Platzen mit hohen Scherkräften und der Gefahr einer Zellschädigung einhergeht.

Alternativ können Mikrosparger verwendet werden, deren kleinere Blasen zwar auf einen geringeren Scherstress schließen lassen, deren Generierung aber von der Bildung einer stabilen, schwer bekämpfbaren Schaumschicht begleitet ist.

Spinnerflaschen

waren bis Ende der 90ger Jahre der goldene Standard für die Vermehrung (siehe Inokulumproduktion) von Suspensionszellen tierischen Ursprungs [1, 69, 70]. Der Anwender kann auf Versionen verschiedener Hersteller mit integriertem Magnetrührer zurückgreifen. Single-Use-Versionen existieren bis 3 L.

„Spray“-Bioreaktoren

sind hydraulisch angetriebene Bioreaktoren für Wurzelkulturen (siehe Pflanzenzellkulturen). Im Gegensatz zu den „Mist“-Bioreaktoren wird das Medium in flüssiger Form (statt als Nebel) verteilt.

Stammzellen

sind Zellen, welche sich selbst erneuern sowie einen oder mehrere Typen ausdifferenzierter Zellen hervorbringen können. Sie replizieren sich selbst, teilen sich asymmetrisch und haben ein hohes Proliferations- und Differenzierungspotential [71]. Neben embryonalen Stammzellen wird mit induzierten pluripotenten Stammzellen und mesenchymalen Stammzellen (vor allem aus dem Fettgewebe, dem Knochenmark und der Nabelschnur) gearbeitet [18]. Sie werden u. a für die Entwicklung und Produktion von Zelltherapeutika genutzt.

Statische Kultivierungssysteme

sind Kultivierungssysteme, in denen der Stoff- und Energietransfer nur durch Diffusion erfolgt, was zu niedrigeren Zelldichten und Produkttitern als in den dynamischen Gegenspielern (siehe Dynamische Bioreaktoren und Mischsysteme) führt. Single-Use-Vertreter sind die CELLine, die CellFactory, CellSTACKs und T-Flaschen [20].

Steam In Place (SIP)-Konnektoren

sind Konnektoren, die zur Verbindung von Single-Use-Systemen mit wiederverwendbaren Systemen verwendet werden. Sie lassen sich mit Dampf sterilisieren und erlauben die Herstellung einer sterilen Verbindung (siehe Aseptische Verbindungen) bis zur Sterilbarriere.

Sterile Trennvorrichtung Clipster

ist eine Single-Use-Vorrichtung von Sartorius Stedim Biotech, die das sterile mechanische Abklemmen (siehe Aseptische Trennungen) von Schläuchen und Bags erlaubt.

Sterilfiltration

wird für Flüssigkeiten oder Gase eingesetzt. Es wird ein Filter mit Porengrößen von 0,1 µm oder 0,2 µm verwendet, welcher Kontaminanten wie Bakterien oder Hefen (mit Ausnahme von Viren) zurückhält und für den einmaligen Gebrauch bestimmt ist [6, 72].

Sterilization In Place (SIP)

ist die Sterilisation einer Produktionsanlage vor Ort, ohne die Anlage oder Teile davon demontieren zu müssen.

Suspensionszellen

sind freie Zellen, welche in Suspension schwimmend kultiviert werden [73]. Sie wachsen selten als Einzelzellen, vielmehr bilden sie mehrzellige Aggregate. Suspensionszellen pflanzlichen und tierischen bzw. humanen Ursprungs werden auch als Zellsuspensionskulturen bezeichnet. Siehe Pflanzenzellkulturen und tierische Zellkulturen.

T

T-Flaschen

sind statische, stapelbare Kunststoffflaschen für tierische Zellkulturen. Ihre planare Wachstumsfläche liegt zwischen 25 und 300 cm^2. Der Sauerstoffeintrag erfolgt mittels Diffusion durch einen Sterilfilter im Deckel oder durch die nicht ganz verschlossene Flasche bei Deckeln ohne Filter (Oberflächenbegasung) [12]. T-Flaschen dienen der Erhaltungskultivierung der Zellen im Labor und werden i. d. R. nicht instrumentiert (siehe **Instrumentierung**) verwendet.

T-Zellen

oder T-Lymphozyten gehören zu den weißen Blutkörperchen. Sie unterstützen die Immunabwehr und werden entweder nicht genetisch manipuliert oder genetisch manipuliert (CAR-T-Zellen) für neuartige Zelltherapien genutzt. T-Zellen lassen sich in Hohlfaser-Bioreaktoren, Rührreaktoren und Wellendurchmischten Bioreaktoren expandieren. Siehe Zelltherapeutika.

Tangentialflow-Filtration (TFF)

siehe ATF-Module, Crossflow-Filtration und Querstromfiltration.

Tank Liner

ist ein offener Bag für zylindrische Kunststoffbehälter. In den meisten Fällen ist er nicht sterilisiert und dient nur der physikalischen Trennung zwischen dem Behälter und dem Baginhalt. Typische Anwendungen für Tank Liner sind das offene Mischen wie beispielsweise bei der Medien- oder Puffervorbereitung oder die Formulierung von Arzneimitteln, wenn große Mengen an Feststoffen zugegeben oder gelöst werden müssen. Siehe Bags.

Taumelrührer

sind Rührorgane mit einer taumelartigen (Überlagerung zweier kreisförmiger Bewegungen) anstatt der sonst bei Rührreaktoren üblichen, rotierenden Rührbewegung. Pall Life Sciences hat mit den PadMixern und den PadReaktoren (siehe PadReactor) Single-Use-Mischsysteme und Bioreaktoren mit einem in einem kubischen Bag integrierten Taumelrührer im Produktportfolio enthalten. Das Design des Rührorgans als Paddel gestattet das zusätzliche Anbringen eines Spargers (siehe Begasungssystem) [74].

Temperaturshift

ist eine Temperaturabsenkung auf Werte zwischen 28 °C und 35 °C, die in vielen Antikörperproduktionen nach Erreichen einer angestrebten Zelldichte durchgeführt wird. Dadurch lässt sich die Antikörperproduktion als Folge der Hinauszögerung der Apoptose (programmierter Zelltod) zwischen 50 % und 200 % steigern. Während die Temperaturshift auf Werte zwischen 30 °C und 35 °C in der mittleren, logarithmischen Wachstumsphase erfolgt, wird die auf tiefere Werte eher in der initialen stationären Wachstumsphase realisiert. Siehe Fed-batch-Verfahren.

Tiefenfiltration

ist durch die Abscheidung im Innern des Filtermediums charakterisiert, weshalb das fluide Medium den Wertstoff darstellt. Siehe Filtrationen.

Tierische Zellkulturen

sind Säuger- und Insektenzelllinien, die für biotechnologische Produktionsverfahren (siehe Biopharmazeutika und Antikörper) eingesetzt werden. Sie wachsen als Monolayer (siehe adhärente tierische Zellen) oder in Suspension (siehe Suspensionszellen).

Tip Speed

ist die Rührerumfangsgeschwindigkeit. Sie wird in m s^{-1} angegeben und berechnet sich aus dem Produkt von Pi, dem Rührerdurchmesser und der Rührerdrehzahl. Siehe Scale-up.

Tri-Clamp-Verbindungen

sind (Single-Use- oder wiederverwendbare) Klemmverbindungen, die häufig im Pharmabereich eingesetzt werden. Sie bestehen aus zwei identischen Clampstutzen, der Clamp-Dichtung sowie der Clamp-Klammer mit Flügelmutter. Siehe Aseptische Verbindungen.

TubeSpin-Bioreaktoren

sind orbital geschüttelte Zentrifugenröhrchen mit einem gasdurchlässigen Polytetrafluorethylen-Filter im Deckel. Sie wurden für das Screening von Suspensionszellen entwickelt. Es werden 3 Größen angeboten (z. B. von TPP): der TubeSpin 15, 50 und 600 Bioreaktor. Das maximale Arbeitsvolumen beträgt 400 mL. Siehe orbital geschüttelte Bioreaktoren und Oberflächenbegasung.

U

Ultrafiltration

ist die Filtration mit einer Trenngrenze > 0,01 µm. Siehe Filtrationen und Membranfilter.

Umweltbelastung

siehe Ökobilanz und CO_2-Footprint.

UniVessel SU

ist ein gerührter Single-Use-Benchtopbioreaktor mit Hartplastikkessel (0,6 L bis 2 L Arbeitsvolumen). Er wurde bisher erfolgreich zur Kultivierung **tierischer Zellkulturen**, aber auch von Pflanzenzellkulturen und humanen Zellen (z. B. Stammzellen) angewendet. Siehe Rührreaktoren.

USP

ist das Upstreamprocessing im Rahmen eines biotechnologischen Produktionsprozesses. Zum USP gehören die Medienherstellung, die Inokulumproduktion und die eigentliche Bioproduktion im Bioreaktor.

V

Ventile

verteilen und dosieren Flüssigkeiten, Dampf und Gase. Siehe Membranventile.

Verbindungsstücke in gemoldeter Ausführung (Tube-to-tube Fittings)

gestatten es, unlösbare Verbindungen zwischen einzelnen Komponenten einer Transferlinie herzustellen. Sie sind in den unterschiedlichsten Formen und Durchmessern erhältlich.

Vertical Wheel-Bioreaktoren

sind Single-Use-Bioreaktoren von PBS Biotech. Kernstück dieser Systeme ist ein in eine U-förmige Kultivierungskammer vertikal eingebautes Rad, was entweder magnetisch oder pneumatisch angetrieben ist. Die magnetisch angetriebene Baureihe wurde für Applikationen mit schersensitiven Zellen und Mikrocarriern (z. B. Stammzellen) für ein Arbeitsvolumen zwischen 20 mL und 15 L entwickelt. Die pneumatisch angetriebene Version ist von 600 mL bis 500 L Arbeitsvolumen skalierbar und wird für tierische Zellkulturen empfohlen.

Vials

sind Kunststoffröhrchen (1 mL bis 10 mL Arbeitsvolumen), die für die Kryokonservierung tierischer Zellkulturen verwendet werden. Sie gelten als Standardsystem für die Erstellung von Zellbanken.

Vibromixer

sind Mischer (mechanisch angetrieben), bei denen die Durchmischung mittels perforierter Scheiben erfolgt, die an einem vertikal oszillierenden Schaft befestigt sind. Eine Single-Use-Version ist der von Meissner vertriebene Saltus.

Virusabreicherung

ist Bestandteil des DSP, denn das Risiko einer Viruskontamination besteht bei allen biotechnologischen Produkten mit tierischen Zellen. So sind Kontaminationen durch Viren über die Produktionszellen und über das Medium (die in die Zellen oder das Produkt gelangen können) möglich. Es werden drei Methoden der Virusabreicherung angewendet, bei denen auf Single-Use-Technologie zurückgegriffen werden kann: (1) die Virusinaktivierung, (2) die Virusadsorption und (3) die Virusfiltration [75, 76, 77].

Virusadsorption

ist eine Methode der Virusabreicherung, die chromatographische Methoden nutzt. Siehe Membranchromatographie.

Virusfiltration

ist eine Methode, die bei der Virusabreicherung genutzt wird, insbesondere um kleine, nicht umhüllte Viren effektiv abzutrennen (Größenabscheidung). Hier haben sich 20-nm-Filter bewährt [78]. Siehe Nanofiltration.

Virusinaktivierung

ist eine Methode der Virusabreicherung, bei der Viren durch Lösungsmittel, Detergentien, einen tiefen pH oder UVC-Mikrowellenstrahlung inaktiviert werden. Ein Nachteil dieser Methoden liegt in der teilweise unvollständigen Inaktivierung von kleinen, nicht umhüllten Viren. Darüber hinaus sind die Verfahren i. d. R. von der Zeit oder der Temperatur abhängig. Die UVC-Inaktivierung arbeitet mit Strahlen in einer geringen Dosis von 254 nm, welche in die Viren eindringt und dort die DNA sowie RNA bei kleinen Viren irreversibel schädigt [76]. Kommerziell verfügbare Single-Use-Systeme basieren auf der pH-Inaktivierung [78].

Volumenbezogener Sauerstofftransportskoeffizent

ist ein Maß für die Effizienz des Sauerstoffeintrages bzw. den Sauerstofftransport aus der Gas- in die Flüssigphase und wird auch als k_La-Wert bezeichnet. Dieser Kennwert wird generell durch die Geometrie des Bioreaktors, seinen Antrieb und das Begasungssystem sowie die Eigenschaften der Kulturbrühe beeinflusst. Siehe k_La-Wert und Sauerstoffeintrag.

W

Wannenstapel

sind planare Kunststoffschalensysteme für adhärente tierische Zellen [79]. Siehe CellFactory and CellSTACKs.

Wave- und Undertow-Bioreaktoren

sind von Nestlè speziell für Pflanzenzellkulturen konzipierte disposable Bag-Bioreaktoren bis 100 L

Arbeitsvolumen. Sie können den wellendurchmischten Bioreaktoren zugeordnet werden. Der Bag mit den Zellen und dem Medium ist auf einer horizontalen Plattform fixiert, deren eines oder beiden Enden beweglich sind. Durch die periodische Auf- und Abbewegung des bzw. der Enden der Plattform wird im Bag die Welle induziert, die für die Durchmischung bei einer blasenfreien Oberflächenbelüftung (siehe Oberflächenbegasung) verantwortlich ist [5].

Wave-Bioreaktor-System

von GE Healthcare ist ein Vertreter der wellendurchmischten Bioreaktoren. Mit einem **Arbeitsvolumen** zwischen 0,2 L und 500 L eignet es sich vorzugsweise für die Kultivierung **tierischer Zellkulturen** sowie von **Pflanzenzellkulturen**.

Wellendurchmischte Bioreaktoren

sind **mechanisch angetriebene** Bioreaktoren. Infolge der Bewegung des Rockers mit dem/den Bag(s), der das Medium und die Zellen enthält, wird eine Welle induziert. Der Energieeintrag (siehe Leistungseintrag) ist bei minimalem Arbeitsvolumen, maximalem Winkel und maximaler Rockingrate am größten. Durch die permanente Erneuerung der Medienoberfläche bei blasenfreier Oberflächenbelüftung (siehe Oberflächenbegasung) ist die Schaumbildung in wellendurchmischten Bioreaktor vernächlässigbar. Die größten wellendurchmischten Bioreaktoren (siehe Wave-Bioreaktor-System) haben ein Bagvolumen von 1000 L, was einem Arbeitsvolumen von 500 L entspricht.

X

Xcellerex XDR MO-Fermentoren

ist eine Single-Use-Baureihe gerührter Bag-Bioreaktoren der Firma GE Healthcare (von 10 L bis 500 L Arbeitsvolumen) für Mikroorganismen. Siehe Rührreaktoren.

Xcellerex XDR-Bioreaktoren

ist eine Single-Use-Baureihe gerührter Bag-Bioreaktoren der Firma GE Healthcare von 4,5 L bis 2000 L Arbeitsvolumen. Diese Reaktoren eignen sich für die Kultivierung tierischer Zellkulturen. Siehe Rührreaktoren.

XD-Technologie

ist ein konzentriertes Fed-Batch-Verfahren, was durch die DSM Biologics patentiert wurde und mit Säugerzellen Antikörperkonzentrationen von maximal 27 g L^{-1} erreichen lässt. Siehe ATF Module.

Xpansion-Multiplattenbioreaktor

ist die Single-Use-Variante eines hydraulisch angetriebenen Parallelplattenbioreaktors (maximale Wachstumsfläche von 12,2 m^2) für adhärente tierische Zellen und humane Zellen von Pall Life Sciences.

Xuri Cellbag-Bioreaktoren

sind speziell für die Kultivierung von humanen Zellen (T-Zellen und Stammzellen) entwickelte wellendurchmischte Bioreaktoren von GE Healthcare. Das Arbeitsvolumen bewegt sich im Bereich von 200 mL bis 25 L. Siehe Wellendurchmischte Bioreaktoren.

Z

Zellbanken

bestehen aus langzeitgelagerten Zellen (siehe Kryokonservierung) der Masterzellbank (MCB) und Arbeitszellbank (WCB) [80]. Sie sind die Voraussetzung für die Patentierung von Zellen sowie von Prozessen, die der GMP unterliegen. Dabei wird aus je einem Vial der MCB (10 bis 20 Vials) die WCB mit ca. 100 Vials angelegt.

Zellkulturen

siehe Tierische Zellkulturen und Pflanzenzellkulturen.

Zellrückhaltung

siehe Makrocarrier, Mikrocarrier und Perfusion.

Zelltherapeutika

wie beispielsweise Laviv, Cartistem oder Prochymal sind kommerzielle Arzneimittel zur Therapie von Erkrankungen. Hier sind die Zellen (z. B. Stammzellen oder T-Zellen) das eigentliche Produkt. Mehr als 300 Zelltherapeutika befinden sich aktuell in der klinischen Forschung [18, 81, 82].

Zentrifugalpumpen

wie die magnetisch gelagerten und angetriebenen Single-Use-Zentrifugalpumpen der Baureihe PuraLev werden von der Firma Levitronix GmbH angeboten. Im Gegensatz zu konventionellen Zentrifugalpumpen wird der Impeller magnetisch in Schwebe gehalten und zusätzlich durch rotierende Magnetfelder berührungslos angetrieben. Diese neue Technologie ermöglicht ein sehr gleichmäßiges, partikelfreies und schonendes Fördern [45].

Zentrifugation

ist eine Operation des DSP, die die Trennung der Zellen vom Kulturmedium zum Ziel hat. Zurzeit sind Single-Use-Zentrifugen von KBI Biopharma (die kSep Single-Use-Zentrifugen) und von CARR Centritech Separation Systems (Carr Centritech, Carr UniFuge) auf dem Markt [83].

Zuluftfilter

siehe Luftfilter.

Zweikompartmentsysteme

sind nicht instrumentierte Single-Use-Bioreaktoren wie die CELLine, die aus einem Mediumvorratsbehälter (Kompartiment 1) und dem Produktionsraum bzw. der Kultivierungskammer (Kompartiment 2) bestehen. Die Kultivierungskammer ist durch eine semipermeable Membran räumlich vom Mediumkompartiment getrennt. Die Membran (Dialysemembran) erlaubt ein Diffundieren von Molekülen und Nährstoffen vom Medium zu den Zellen, die sich im Produktionskompartiment befinden.

Quellen

1. Eibl R, Eibl D. *Single-Use Technology in Biopharmaceutical Manufacture.* New Jersey: John Wiley & Sons; 2011.
2. Hammond M, Nunn H, Rogers G, et al. Identification of a leachable compound detrimental to cell growth in single-use bioprocess containers. PDA *J Pharm Sci Technol.* 2013;67(2):123-34. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569073. Accessed November 13, 2014.
3. Bestwick D, Colton R. Extractables and Leachables from Single-Use Disposables. *Bioprocess Int Suppl.* 2009;7(1):88-94.
4. Eibl R, Eibl D, Pörtner R, Catapano G, Czermak P. *Cell and Tissue Reaction Engineering.* Heidelberg: Springer Verlag; 2009.
5. Ducos JP, Terrier B, Courtois D. Disposable bioreactors for plant micropropagation and mass plant cell culture. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2009;115:89-115.
6. Bains W. *Biotechnology From A to Z.* 2. Edition. Oxford: Oxford University Press; 2000.
7. Xcellerex. *Eight Questions to Ask Before Planning Your Single-Use Biomanufacturing Facility.*; 2009.
8. Pietrzykowski M, Flanagan W, Pizzi V, et al. An environmental life cycle assessment comparing single-use and conventional process technology. *Biopharm Int Suppl.* 2011;24(11):30–38.
9. Fenge C, Jurkiewicz E, Husemann U, et al. Consistently Superior Cell Growth. *Bioprocess Int Suppl.* 2014;12(8):2-5 (Reprint).
10. Sartorius Stedim Biotech. *BIOSTAT STR: True scaleability in single-use.*; 2012;212: Broschüre.
11. Furey J. Scale-up of a cell culture perfusion process - a low-shear filtration system that inhibits filter-membrane fouling. *GEN.* 2002;22:62.
12. PreSens. *Disposables with Integrated Sensors.*; 2013. Available at: http://www.presens.de/products/brochures/category/sensor-probes/brochure/disposables-with-integrated-sensors.html. Accessed May 18, 2015.
13. Jenke D, Odufu A, Poss M. The effect of solvent polarity on the accumulation of leachables from pharmaceutical product containers. *Eur J Pharm Sci.* 2006;27(2-3):133-42. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246534. Accessed November 13, 2014.
14. Lehmann N, Rischer H, Eibl D, Eibl R. Wave-Mixed and Orbitally Shaken Single-Use Photobioreactors for Diatom Algae Propagation. *Chemie Ing Tech.* 2013;85(1-2):197-201. doi:10.1002/cite.201200137.
15. Lehmann N, Dittler I, Lämsä M, et al. Disposable bioreactors for the cultivation of plant cell cultures. In: Dee-Yoeup, P; Hosakatte Nirjanjana MJ-JZ, ed. *Production of Biomass and Bioactive Compounds using Bioreactor Technology.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2014:17-46.
16. Szczypka M, Splan D, Wools H, et al. Single-Use Bioreactors and Microcarriers Scalable Technology for Cell-Based Therapies. *Bioprocess Int.* 2014;12(3):56-64.
17. Eibl R, Steiger N, Fritz C, et al. *Standardized cell culture test for the early identification of critical films for cho cell lines in chemically defined culture media.* Frankfurt am Main: DECHEMA; 2014. ISBN: 978-3-89746-149-9.
18. Eibl D, Eibl R, Köhler P, et al. *Single-Use Techologie in der biopharmazeutischen Produktion*; DECHEMA; 2012. Available at: http://www.dechema.de/dechema_media/StatPap_SingleUse_2011-p-4296-view_image-1-called_by-dechema2013-original_site-dechema_eV-original_page-124930.pdf. Accessed May 18, 2015.
19. Kraume M. *Transportvorgänge in der Verfahrenstechnik: Grundlagen und apparative Umsetzungen.* Berlin: Springer Verlag; 2012.
20. Kaiser SC, Kraume M, Eibl D, Eibl R. Single-use bioreactors for animal and human cells. In: Al-Rubeai M, ed. *Animal Cell Culture.* Springer International Publishing Switzerland; 2015:445-499.
21. Singh SK, Kohle P, Wang W, et al. Large-scale freezing of biologics: a practioner`s review. Part one: fundamental aspects. *Bioprocess Int.* 2009;(7):32-44.
22. Bögli N, Ries C, Adams T, Greller G, Eibl R, Eibl D. Large-scale, insect-cell-based vaccine development. *BioProcess Int Suppl.* 2012;10:40-49.
23. Rathore N, Rajan RS. Current perspectives on stability of protein drug products during formulation, fill and finish operations. *Biotechnol Prog.* 2008;24(3):504-14. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484778. Acessed May 18, 2015.
24. Rios M. A decade of fill-finish and packaging solution. *Bioprocess Int.* 2012;10(6):54-56.
25. Jenness E, Gupta V. Implementing a Single-Use Solution for Fill-Finish Manufacturing Operations. *Bioprocess Int Suppl.* 2011;9(2):22-26.
26. Sartorius Stedim Biotech. *FlexAct Multi Fill.*; 2013. Available at: http://www.sartorius.com/fileadmin/fm-

dam/DDM/Bioprocess-Solutions/Fluid_Management/FlexAct-MF/Manuals/Manual_FlexAct_MF_Operating_WFS6002-e.pdf. Accessed May 18, 2015.
27. Kadarusman J, Bhatia R, McLaughlin J, Lin W. Growing cholesterol-dependent NSO myeloma cell line in the wave bioreactor system: overcoming cholesterol-polymer interaction by using pretreated polymer or inert fluorinated ethylene propylene. *Biotechnol Prog.* 2005;21:1341-6.
28. Pörtner R, Schawbe J, Frahm B. Evaluation of selected control strategies for fed-batch cultures of a hybridoma cell line. *Biotechnol Appl Biochem.* 2004;40:47-55.
29. Merck Millipore AG. *The Mobius FlexReady Solution for TFF;* 2015. Available at: http://www.merckmillipore.com/CH/de/product/Mobius-FlexReady-Solution-for-TFF,MM_NF-C100747: Accessed May 18, 2015.
30. Blaschczok K, Steiger N, Jurkiewicz E, et al. Evaluation of a new film type for single-use bags. *GEN* 2015; in press.
31. Jurkiewicz E, Husemann U, Greller G, Barbaroux M, Fenge C. Verification of a new biocompatible single-use film formulation with optimized additive content for multiple bioprocess applications. *Biotechnol Prog.* 2014;30(5):1171-6. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24850537. Accessed January 9, 2015.
32. Nutek. E beam vs. Gamma sterilization. 2008. Available at: http://www.nutekcorp.com/PDFs/white_gamma_web.pdf Acessed May 18, 2015.
33. Vanhamel S, Masy C. Production of Disposable Bags: A Manufacturer's Report. In: Eibl R, Eibl D, eds. *Single-use technology in biopharmaceutical manifacture.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2011:114-133.
34. Wright B, Bruninghaus M, Vrabel M, et al. A Novel Seed-Train Process: Using High-Density Cell Banking, a Disposable Bioreactor, and Perfusion Technologies. *Bioprocess Int Suppl.* 2015 ; 3(1) . Available at: http://www.bioprocessintl.com/upstream-processing/upstream-single-use-technologies/novel-seed-train-process-using-high-density-cell-banking-disposable-bioreactor-perfusion-technologies. Accessed March 24, 2015.
35. Yang WC, Lu J, Kwiatkowski C, et al. Perfusion seed cultures improve biopharmaceutical fed-batch production capacity and product quality. *Biotechnol Prog.* 2014;30:616-625.
36. Eibl R, Löffelholz C, Eibl D. Single-Use Bioreactors - An Overview. In: Eibl R, Eibl, eds. *Single-use Technol. Biopharm. Manuf.* Hoboken, New Jersey; 2011:34-47.
37. Eibl R, Steiger N, Wellnitz S, et al. Fast Single-Use VLP Vaccine Productions Based on Insect Cells and the Baculovirus Expression Vector System: Influenza as Case Study. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2014;138:99-1215.
38. Walker JM, Cox M. *The language of Biotechnology: A dictionary of terms.* Washington DC: American Chemical Society; 1988.
39. Hernández Rodríguez T, Pörtner R, Frahm B. Seed train optimization for suspension cell culture. *BMC Proc Suppl.* 2013;7(6):P9: Available at http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1753-6561-7-S6-P9.pdf Accessed December 10, 2014.
40. Glindkamp A, Riechers D, Rehbok C, Hitzmann B, Scheper T, Reardon K. Sensors in Disposable Bioreactors Status and Trends. In: Eibl R, Eibl D, eds. *Disposable Bioreactors.* Heidelberg: Springer Verlag; 2010:145-169.
41. Lindner P, Endres C, Bluma A, et al. Disposable Sensor Systems. In: Eibl R, Eibl D, eds. *Single-use technology in biopharmaceutical manufacture.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2011:68-77.
42. Czermak P, Pörtner R, Brix A. Special Engineering Aspects. In: Eibl R, Eibl D, Pörtner R, Catapano G, Czermak P, eds. *Cell and Tissue Reaction Engineering.* Heidelberg: Springer Verlag; 2009:83-172.
43. Langer E. Perfusion bioreactors are making a comeback but industry misperceptions persist. *Bioprocess Int.* 2011;9(2):49-52.
44. Tappe A, Gottschalk U. Single-Use Downstream Equipment. In: Eibl R, Eibl D, eds. *Single-use Technol. Biopharm. Manuf.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2011:92-102.
45. Eibl D, Kaiser SC. Single-Use-Pumpen in der Bioprozesstechnologie. *Chemie Extra.* 2013;10:30-31.
46. Riesen N, Eibl R. Single-Use Bag Systems for Storage, Transportation, Freezing and Thawing. In: Eibl R, Eibl D, eds. *Single-use Technol. Biopharm. Manuf.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2011:14-20.
47. Fuller BJ. Cryoprotectants: the essential antifreezes to protect life in the frozen state. *Cryo Letters.* 2004;25(6):375-88.
48. Murhammer D. *Baculovirus and Insect Cell Expression Protocols.* Second. Totowa: Humana Press Inc; 2007.

49. Goldstein A. Freeze Bulk Bags: A Case Study in Disposables Implementation. *Biopharm Int*. 2009;22(11):4-14.
50. McDonald GR, Hudson AL, Dunn SMJ, et al. Bioactive contaminants leach from disposable laboratory plasticware. *Science* 2008;322(5903):917.
51. Hammond M, Marghitoiu L, Lee H, et al. A cytotoxic leachable compound from single-use bioprocess equipment that causes poor cell growth performance. *Biotechnol Prog.* 2014;30(2):332-337.
52. Steiger N, Eibl R. Interlaboratory Test for Detection of Cytotoxic Leachables arising from Single-Use Bags. Chemie Ing Tech. 2012;85(1-2):26-28.
53. PALL. *Micro-24 MicroREactor System*; 2015. Available at: http://www.pall.com/main/biopharmaceuticals/product.page?id=52961. Accessed May 18, 2015.
54. Hemmerich J, Kensy F. Automation of Microbioreactors: Operating 48 Parallel Fed-Batch Fermentations of Microscale. *Bioprocess Int.* 2013;11(8):68-76.
55. Eibl R, Brändli J, Eibl D Plant cell bioreactors, in biotechnology. Encyclopedia of life support systems (EOLSS), Developed under the auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK; 2012. Available at: http://eolss.net. Accessed March 03, 2014.
56. Ozturk S. Engineering challenges in high density cell culture systems. *Cytotechnology*. 1996;22:3-16.
57. Baier U. Generation and Treatment of waste from single-use systems. In: Eibl R, Eibl D, eds. *Single-use Technol. Biopharm. Manuf.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2011:174-181.
58. Sinclair BA, Leveeen L, Monge M, et al. The Environmental Impact of Disposable Technologies. *Biopharm Int*. 2008;21(11):1-9. Available at: http://license.icopyright.net/user/viewFreeUse.act?fuid=MjIzNzU3N...: Accessed May 18, 2015.
59. Drorer E. *LEVITRONIX Bearingless Pump Technology Technical backgrounds and their meaning for pharmaceutical- and biopharmaceutical production*.; 2011. Available at: http://www.levitronix.com/en/learn-more-about-biotechnology.html?file=tl_files/images/fluidhandling/Documents/Presentations/Presentation%20Life%20Science.pdf. Acessed May 18, 2015.
60. Simonis A, Dawgul M, Lüth H, Schöning M. Miniaturised reference electrodes for field-effect sensors compatible to silicon chip technology. *Electrochim Acta*. 2005;51(5):930-937.
61. Kim J, Seong J, Lee B, Hashimura Y, Groux D, Oh D. Evaluation of a novel pneumatic bioreactor system for culture of recombinant Chinese hamster ovary cells. *Biotechnol Process Eng*. 2013;18:801-807.
62. Lee B, Langer E, Zheng R. Next-generation single-use bioreactor technology and the future of biomanufacturing: A summary from the manufacturer's and user' perspective. In: Eibl R, Eibl D, eds. *Single-use Technol. Biopharm. Manuf.* Wiley Verlag; 2011:183-195.
63. Barbaroux M, Gerighausen S, Hackel H. An approach to quality and security of supply for single-use bioreactors. *Adv Biochem Eng*. 2014;138:239-272.
64. Sartorius Stedim Biotech. *GammaTag-Integrated Lifecycle Management;* 2015. Available at: http://www.bioprocessonline.com/doc/gammatag-integrated-lifecycle-management-0002: Accessed May 18, 2015.
65. Bockhardt H, Güntschel P, Poetschukat A. *Grundlagen der Verfahrenstechnik für Ingenieure*. Leipzig: Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie; 1981.
66. Qualitz J. Using fluorescence-based sensing to accelerate process development. *Biopharm Int.* 2009;22(6):50
67. Rothe S, Eibl D. Systems for Coupling and Sampling. In: Eibl R, Eibl D, eds. *Single-use Technol. Biopharm. Manuf.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2011:54-64.
68. Bernard F, Chevalier E, Cappia JM, et al. Disposable pH sensors. *Bioprocess Int Suppl*. 2009;7(1):32-36.
69. ISPE. *Glossary of Pharmaceutical and Biotechnology Terminology*; 2015. Available at : http://www.ispe-pcc.org/glossary?term=Hard+Copy: Accessed May 18, 2015.
70. Sherman HA, Upton T. *Disposable Spinner Flasks for Scale Up or Production of Proteins* ; 2015. Available at : http://csmedia2.corning.com/LifeSciences/media/pdf/snappshots_098_disp_spinner_flask_scaleup.pdf. Accessed May 18, 2015.
71. Shaw R. Stem-cell-based therapies: What`s in development, implications for bioprocessing. *BioProcess Int Suppl*. 2011;9(1):20-25.
72. Pörtner R. Characteristics of Mammalian Cells and Requirements for Cultivation. In: Eibl R, Eibl D, Pörtner R, Catapano G, Czermak P, eds. *Cell and Tissue Reation Engineering*. Heidelberg; 2009:13-53.

73. Rodrigues ME, Costa AR, Henriques M, et al. Advances and drawbacks of the adaptation to serum-free culture of CHO-K1 cells for monoclonal antibody production. *Appl Biochem Biotechnol*. 2013;196(4):1279–91.
74. PALL. *Nucleo Single-Use Bioreactor* ; 2015. Available at: http://www.pall.com/main/biopharmaceuticals/product.page?lid=hw7uq21k: Accessed May 18, 2015.
75. Pastor A, Barbe S. Disposable Chromatography for Large-Scale Biomanufacturing. In: Eibl R, Eibl D, eds. *Single-use Technol. Biopharm. Manuf.2*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2011:302-308.
76. Suma R, Dolan S. Single-Use Virus Clearance Technology in Biopharmaceutical Manifacturing: Case Studies. In: Eibl R, Eibl D, eds. *Single-use Technol. Biopharm. Manuf.* Hoboken, New Jersey: Wiley Verlag; 2011:312-321.
77. Martin J. Case study: *Orthogonal Membrane Technologies for Virus and DNA Clearance. PDA International Congress* ; 2004. Rome, Italy.
78. Diel B, Manzke C, Peuker T. Flexible Biomanufacturing Processes that Address the Needs of the Future. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2014;138:207-237.
79. Eibl R, Kaiser S, Lombriser R, et al. Disposable bioreactors: the current state-of-the-art and recommended applications in biotechnology. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010;86(1):41-49.
80. Catapano G, Czermak P, Eibl R, Eibl D, Pörtner R. Bioreactor Design and Scale-Up. In: Eibl R, Eibl D, Catapano G, Czermak P, Pörtner R, eds. *Cell and Tissue Reation Engineering*. Heidelberg: Springer Verlag; 2009:173-262.
81. Buckler R. Opportunities in Regenerative Medicine. *Bioprocess Int Suppl*. 2011;9(1):14.
82. Van den Bos C, Keefe R, Schirmaier C, et al. Therapeutic Human Cells: Manufacture for Cell Therapy/Regenerative Medicine. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2014;138:61-97.
83. Shukla A A, Gottschalk U. Single-use disposable technologies for biopharmaceutical manufacturing. *Trends Biotechnol.* 2013;31(3):147-54. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178074. Accessed December 8, 2014.

Impressum

DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.
Vorsitzender: Dr. Klaus Schäfer

Schatzmeister: Dr. Wolfram Stichert
Geschäftsführer: Dr. Andreas Förster

Theodor-Heuss-Allee 25
D - 60486 Frankfurt am Main

Tel: +49 69 7564 -0
info@dechema.de

VR-Nr.: VR 5293 (Amtsgericht Frankfurt am Main)
USt.-Id-Nr.: DE 114234833

Alle Rechte vorbehalten. Sämtliche Logos, Firmenschriftzüge und Abbildungen dürfen von den Nutzern dieses Informations-Angebotes nicht für eigene Zwecke, gleich welcher Art, verwendet werden und unterliegen uneingeschränkt den Urheber-, Bild- und Markenrechten der Inhaber/Quellen. Eine Verwendung für eigene Zwecke bedarf der ausdrücklichen Zustimmung des Inhabers.

Das Herunterladen der Dateien erfolgt auf eigene Gefahr. Wir übernehmen keine Haftung für Schäden, die direkt oder indirekt durch das Herunterladen oder die Benutzung dieser Dateien entstehen.

Wir haben andere Seiten im Internet durch Links mit unseren Seiten verbunden. Für diese Links gilt: Wir erklären ausdrücklich, dass wir keinen Einfluss auf die Gestaltung und die Inhalte der verlinkten Seiten genommen haben oder nehmen können. Deshalb distanzieren wir uns ausdrücklich von den Inhalten aller verlinkten Seiten, die durch unsere Webseiten erreicht werden können, und machen uns deren Inhalte nicht zu eigen. Dies gilt für alle auf unseren Seiten angezeigten Links und deren Inhalte. Jegliche diesbezügliche Haftung wird ausgeschlossen.

Die Inhalte unserer Internetseiten wurden sorgfältig zusammengestellt. Dennoch können Fehler und Irrtümer nicht ausgeschlossen werden. Dafür übernehmen wir keine Haftung. Im Einzelfall bitten wir um Ihre Nachfrage. Für Hinweise auf solche Fehler oder Irrtümer sind wir dankbar.

Streitbeilegung:
Wir sind nicht bereit und nicht verpflichtet, an einem Streitbeilegungsverfahren vor einer Verbraucherschlichtungsstelle teilzunehmen.

Mit der Nutzung dieses Informationsangebotes erkennen Sie die vorstehenden Bedingungen als rechtlich verbindlich an.