

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| Inhaltsverzeichnis .....                                             | I  |
| 1. Einleitung.....                                                   | 1  |
| 2. Stand der Technik .....                                           | 4  |
| 2.1 Quality-by-Design .....                                          | 4  |
| 2.1.1 Risikoidentifizierung .....                                    | 7  |
| 2.1.2 Risikobewertung.....                                           | 7  |
| 2.1.3 Risikokontrolle und -vorbeugung .....                          | 9  |
| 2.2 Modellprozesse Chromatographie.....                              | 11 |
| 2.2.1 Monoklonale Antikörper (mAb).....                              | 12 |
| 2.2.2 Variable Einzelketten Fragmente .....                          | 12 |
| 2.2.3 Virusartige Partikel.....                                      | 13 |
| 2.2.4 Plasmid-DNA und Messenger RNA .....                            | 13 |
| 2.3 Modellsysteme Kristallisation .....                              | 14 |
| 2.4 Chromatographie.....                                             | 15 |
| 2.4.1 Monolithische Chromatographie.....                             | 18 |
| 2.4.2 Modellierung der Chromatographie.....                          | 19 |
| 2.4.3 Adsorptionsisothermen .....                                    | 23 |
| 2.4.4 Modellparameterbestimmung und -validierung .....               | 28 |
| 2.4.5 Kontinuierliche Chromatographie .....                          | 30 |
| 2.5 Kristallisation .....                                            | 35 |
| 2.5.1 Modellierung der Kristallisation .....                         | 36 |
| 2.5.2 Modellparameterbestimmung.....                                 | 38 |
| 2.6 Prozessanalysetechnologien.....                                  | 39 |
| 2.6.1 Spektroskopische Methoden .....                                | 39 |
| 2.6.2 Regression der partiellen kleinsten Quadrate .....             | 42 |
| 3. Material und Methoden.....                                        | 44 |
| 3.1 Chromatographieanlage.....                                       | 44 |
| 3.1.1 Chromatographiemethoden zur PLS-Kalibrierung.....              | 44 |
| 3.1.2 Chromatographiemethoden zur Prozessentwicklung für mRNA / pDNA |    |
| 46                                                                   |    |
| 3.1.3 Chromatographiemethoden VLP.....                               | 47 |
| 3.2 Kristallisationsanlage.....                                      | 47 |

|       |                                                                              |     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.1 | Konzentrationsbestimmung Artemisinin .....                                   | 49  |
| 4.    | Ergebnisse und Diskussion .....                                              | 50  |
| 4.1   | Modellverifizierung der Adsorption in der mischmodalen Chromatographie ..... | 50  |
| 4.2   | Darstellung von nicht-idealen Peakformen im SMA-Modell .....                 | 53  |
| 4.3   | Prozessanalysetechnologien .....                                             | 56  |
| 4.3.1 | Preprocessing .....                                                          | 56  |
| 4.3.2 | PLS-Modellierung .....                                                       | 59  |
| 4.3.3 | Methodenkombination von DAD und Fluoreszenz .....                            | 62  |
| 4.3.4 | PAT-Prozessimplementation .....                                              | 63  |
| 4.4   | Plasmid-DNA und Messenger RNA .....                                          | 69  |
| 4.4.1 | mRNA Batch-to-Continuous .....                                               | 73  |
| 4.4.2 | QbD-gestützte Prozessentwicklung .....                                       | 79  |
| 4.5   | Virus ähnliche Partikel (VLP) .....                                          | 92  |
| 4.6   | Kristallisation .....                                                        | 94  |
| 4.6.1 | Kristallisationskinetik des Artemisinins .....                               | 97  |
| 4.6.2 | Kristallisation des Saccharosesystems .....                                  | 101 |
| 5.    | Zusammenfassung und Ausblick .....                                           | 109 |
| 6.    | Symbolverzeichnis .....                                                      | 114 |
| 7.    | Abbildungsverzeichnis .....                                                  | 117 |
| 8.    | Tabellenverzeichnis .....                                                    | 121 |
| 9.    | Literaturverzeichnis .....                                                   | 123 |