

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Motivation	1
2. Stand der Technik	4
2.1 Grundlagen der Protein Präzipitation	4
2.1.1 Präzipitationsmechanismen	6
2.1.2 Modellierung der Präzipitation	10
2.2 Grundlagen der Filtration	13
2.2.1 Membranverfahren	16
2.2.2 Prozessführung und Modul Design	17
2.2.3 Modellierung des Stofftransports an Membranoberflächen	22
2.3 Quality by Design	34
2.4 Process-Analytical-Technology für die Präzipitation	36
2.5 Untersuchte Biologische Stoffsysteme	37
2.5.1 Monoklonale Antikörper	37
2.5.2 Antikörper Fragmente	39
3. Material und Methoden	40
3.1 Stoffsystem monoklonale Antikörper	40
3.2 Stoffsystem Antikörper Fragmente	45
3.3 Spektroskopische Methoden	48
3.4 Weitere Analytik Methoden	51
4. Ergebnisse zur Präzipitation von monoklonalen Antikörpern	52

4.1	Charakterisierung der Präzipitate	54
4.2	Präzipitationsprozesse	56
4.2.1	Absatzweiser Präzipitationsprozesses	56
4.2.2	Halbkontinuierlichen Präzipitationsprozess.....	59
4.2.3	Kontinuierlicher Präzipitationsprozess	60
4.3	Risikoidentifizierung und Bewertung	63
4.4	Modellierung des kontinuierlichen Präzipitationsprozesses	75
4.4.1	Implementierung des Modelles	76
4.4.2	Simulationsstudien zur Modell Validierung.....	77
4.4.3	Konzept zur Bestimmung der Modellparameter	92
4.4.4	Experimente zur Modellvalidierung	102
4.5	Entwicklung einer Kontrollstrategie	106
4.5.1	Identifikation geeigneter Detektoren und Sensoren	106
4.5.2	Regelungsstrategie für den halbkontinuierlichen Prozess.....	115
4.5.3	APC Simulationsstudie.....	117
5.	Ergebnisse zur Präzipitation von Antikörperfragmenten.....	121
5.1	Anpassung der Prozessführung	121
5.2	Experimente zur Modellvalidierung.....	123
5.3	Bestimmung der Modellparameter	124
5.4	Modellierung der Präzipitation von Antikörperfragmenten	127
6.	Zusammenfassung und Ausblick	131
7.	Literaturverzeichnis	134

8. Symbolverzeichnis.....	164
8.1 Abkürzungen.....	164
8.2 Parameter	165
9. Abbildungsverzeichnis	167
10. Tabellenverzeichnis.....	172
11. Anhang	174