



© Sartorius AG, image provided by courtesy of Sartorius

Herausforderung

Entwicklung und Serienproduktion optisch anspruchsvoller, kostengünstiger und reproduzierbarer Single-Use Komponenten aus Quarzglas

Einsatzbereich

Herstellung anwendungsspezifischer optischer Glaskomponenten für spektroskopische Messungen

Anwendungsbereich

- # UV Spektroskopie
- # Analytische Prozessanwendungen
- # Komplexe Formgebungen in Quarzglas

Verfahren

- # Bioprocess Engineering
- # Process Analytical Technology (PAT)
- # Quarz Cold Casting

Innovatives Glasgussverfahren ermöglicht kundenspezifische Präzisionsteile aus Quarzglas für Anwendungen in der optischen Analytik

Zwei Marktführer entwickeln gemeinsam eine Durchflusszelle für die Prozesskontrolle bei der Herstellung von Biopharmazeutika

> Situation

Zunehmend spezifischere Anwendungen in der optischen Analytik erfordern flexiblere Herstellmethoden

Der Einsatz von spektroskopischen Analyseverfahren zur Überwachung von kritischen Prozessschritten gewinnt in immer neuen Anwendungsbereichen der herstellenden Industrie an Bedeutung, wenn besonders präzise, zuverlässige und reproduzierbare Messergebnisse gefordert sind. Dabei sind die Anforderungen an die Messkomponenten in Bezug auf die Messung sowie die Anbindung an den Prozess oft so speziell, dass nicht auf etablierte Standardlösungen zurückgegriffen werden kann. In stark regulierten Anwendungsbereichen, wie der Pharmazeutik, sind die geforderten Standards für optische Messkomponenten an Qualität, Berücksichtigung von GMP Richtlinien und Reproduzierbarkeit mit konventionellen Herstellverfahren daher oft nicht abbildbar.

So auch bei der Herstellung biopharmazeutischer Wirkstoffe. Zur UV-spektroskopischen Konzentrationsmessung von Biomolekülen während des Aufreinigungsprozesses in Chromatographieanlagen hat der international führende Partner der biopharmazeutischen Industrie und Forschungsbranche [Sartorius](#) eine Single-Use Inline Sensorschnittstelle entwickelt. Als zentrale Messkomponente für diese Schnittstelle wurde eine optische Single-Use Durchflusszelle aus Quarzglas benötigt.

Einführung der UV-Spektroskopie in Biopharma-Downstream-Prozesse

Komplexe biopharmazeutische Arzneimittel sind die Medikamente der Zukunft. In bis zu 2000 Liter fassenden Einweg-Bioreaktoren produzieren spezialisierte Zellen therapeutische Wirkstoffe, die ein großes Anwendungspotential haben wie monoklonale Antikörper oder moderne Impfstoffe. Bei der Aufreinigung werden diese komplexen Biomoleküle von Ausgangsstoffen und Nebenprodukten, bspw. anderer Proteine und DNA, abgetrennt. Um die Reinheit und damit die Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments zu ermöglichen, werden die Aufreinigungsschritte mithilfe von Inline-Durchflusssensoren überwacht. Dies ermöglicht dem Anwender einen steten Einblick in die Arbeitsschritte, ohne diese für eine händische Probennahme unterbrechen zu müssen. Denn: automatisierte Prozesse bergen höhere Prozesssicherheit, schnellere Prozessentscheidungen und eine rentablere Produktion. Um dem aktuellen Trend des Marktes von mehrfach verwendbaren Sensorsystem in Stahlleitungen hin zu Einweg-Verbrauchsgütern gerecht zu werden, sollte eine entsprechende Sensorik als Einweg-Komponente entwickelt werden.

Anhand der Machbarkeiten des bei Hellma neu etablierten Verfahrens und unter Einbeziehung der Anforderungen, die sich aus der Prozessumgebung, relevanten Regulatorien und der geforderten Qualität ergeben, wird in den folgenden Monaten in gemeinsamer Entwicklungsarbeit eine auf das neue Sartorius Produkt angepasste optische Durchflussszelle als Kernkomponenten für die Sartorius Sensorschnittstelle entwickelt und gefertigt.

➤ Herausforderung

Sartorius strebt danach, seinen Kunden die beste Lösung auf dem Markt anzubieten. Bisher verfügbare Single-Use-UV-Sensorik erfüllte nicht die von Sartorius erwarteten Anforderungen insbesondere im Hinblick auf Totvolumen, Preis-Leistungs-Verhältnis und ökologischen Fußabdruck. Die zentrale Herausforderung für die erfolgreiche Einführung der UV-Sensorik war es daher, eine kostengünstige Glas-Komponente mit herausfordernden Dimensionen für eine Single-Use-Sensorschnittstelle zu entwickeln. Hierzu hat Sartorius einen Entwicklungspartner im Bereich der Präzisionsoptik gesucht, der flexibel und kompetent die gemein-



Das innovative Fertigungsverfahren QCC von Hellma eröffnet neue Möglichkeiten

Auf der Prozessindustrie-Messe ACHEMA wird das Sartorius PAT-Team zum ersten Mal auf das von Hellma entwickelte Quartz Cold Casting Fertigungsverfahren aufmerksam. Nach anschließenden Gesprächen und weiteren Abstimmungen zu einem gemeinsamen Entwicklungsprojekt wird eine Machbarkeitsstudie vereinbart und es werden erste Prototypen abgeformt.

same Entwicklung ermöglicht. Wichtig war hierbei auch das gemeinsame Projektmanagement sowie eine Partnerschaft auf Augenhöhe.

Als spezielle Herausforderung stellte sich dabei die hohen geometrischen und optischen Anforderungen an die zentrale Single-Use-Glas-Komponente. Insbesondere eine gleichbleibende, reproduzierbare Spaltbreite von 1 mm in einem Toleranzbereich von <math><0.05\text{ mm}</math> war von zentraler Bedeutung. Gleichzeitig müssen die Seiten des Glaskörpers stets parallel und von hoher optischer Qualität sein.

Die hohen Anforderungen an die Qualität der sehr kleinen Durchflusszelle aus Quarzglas müssen kontinuierlich durch die Qualitätskontrolle sichergestellt werden, so zum Beispiel durch eine 100% Kontrolle der Spaltbreite, unter Anwendung der hohen Qualitätsstandards für die biopharmazeutische Industrie. Früh zeichnete sich ab, dass diese Herausforderungen nur mithilfe eines neuen Produktionsverfahrens realisiert werden können.

Im Verlauf des Projektes verändern sich die Anforderungen

Ziel des gemeinsamen Projektes war es, eine möglichst einfach herzustellende und kostengünstige Single-Use Durchflusszelle für die Sensorschnittstelle *BioPAT® Spectro UV Single-Use Pipe* von Sartorius zu fertigen, die sich zum gleichen Zeitpunkt in der Entwicklung befindet.

Neben der für Quarzglasbauteile anspruchsvollen Geometrie und der geforderten hohen optischen Genauigkeit in dem sehr kleinen Bauteil, ergaben sich im Laufe des Projektes weitere spezifische Herausforderungen, wie die Sicherstellung der Dichtung des Quarzbauteils zu der Kunststoffhalterung, in die dieses integriert werden soll. Diese Anforderungen stellten sich zusammen als sehr komplex und mittels herkömmlicher Glasbearbeitungstechnik nicht zufriedenstellend zu erfüllen heraus.

Die Integration in ein stark reguliertes Produktionsumfeld erfordert die Etablierung neuer Prozessabläufe

Um Risiken in Bezug auf Reinheit und Wirksamkeit des zukünftigen biopharmazeutischen Medikaments auszuschließen, ist es notwendig, dass jeder Prozessschritt präzise überwacht werden kann, eine hohe Messgenauigkeit gegeben ist, und sichergestellt wird, dass eingesetzte Messkomponenten den Prozess nicht stören.

An die im Downstream Prozess zum Einsatz kommende Durchflusszelle werden daher hohe Anforderungen an die Genauigkeit des Spaltmaßes gelegt. Gleichzeitig muss nachgewiesener Weise ausgeschlossen sein, dass die Quarzkomponenten vor dem Verpacken mit Fremdstoffen in Berührung kommen, die das Produkt des Pharmaherstellers verunreinigen könnten.

➤ Applikation



Die Durchflusszelle aus Quarzglas ist das zentrale Bauteil der von Sartorius entwickelten Sensorschnittstelle *BioPAT® Spectro UV Single-Use Pipe*. Diese ist in einem Single-Use-Schlauchset für die Aufreinigung von Biopharmazeutika integriert.

Durch einen eigens entwickelten Probenkopf wird UV-Licht durch die Durchflusszelle gesendet. Das Licht interagiert dabei mit Molekülen in der Durchflusszelle, es wird in für die jeweiligen Moleküle spezifischen Wellenlängenbereiche absorbiert. Das nicht absorbierte Licht wird durch den Probenkopf zurück zum Spektrometer geleitet und dort verarbeitet. Das resultierende Absorptionsspektrum gibt Aufschluss über die Zusammensetzung des Gemischs sowie die Konzentration der Zielmoleküle und Verunreinigungen.

Mittels UV-Spektroskopie kann somit je nach Anwendungsfall die Konzentration des biopharmazeutischen Wirkstoffs effektiv bestimmt und während des Aufreinigungsprozesses verfolgt werden.

In weiteren Anwendungen können gezielt Verunreinigungen detektiert, quantifiziert und verfolgt werden. Die UV-Spektroskopie ist daher ein effektives Mittel der Prozessüberwachung und -steuerung in Aufreinigungsprozessen wie Chromatographie und Aufkonzentrationsprozessen mittels Cross-Flow-Filtration.

> Lösung

QCC ermöglicht die effiziente Herstellung hochwertiger optischer Bauteile in Serienfertigung

Die kundenspezifische Single-Use Durchflusszelle für Sartorius wird unter Anwendung des von Hellma entwickelten Quartz Cold Casting (QCC) Fertigungsverfahren produziert.

Bei der QCC-Technik wird eine siliziumhaltige Gussmasse bei Raumtemperatur in Formen gegossen, ausgehärtet und in einem thermischen Prozess zu reinem Quarzglas umgewandelt, das optische Anforderungen erfüllt.

Die so gefertigte Durchflusszelle ist dadurch monolithisch, sie besteht also nur aus einem einzigen Stück. Dadurch entfallen einige Arbeitsschritte, die bei der konventionellen Fertigung von Quarzglas-Messzellen benötigt werden würden und machen so die Herstellung wesentlich effizienter und nachvollziehbarer.

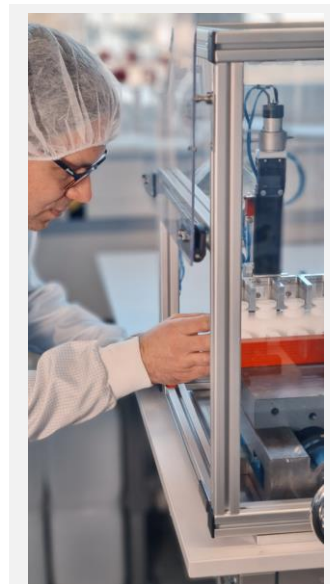
Die neue Fertigungstechnologie ermöglicht eine hohe Flexibilität und einfache Anpassbarkeit

Da die Gussformen flexibel gestaltbar sind, kann die Messzelle so aufgebaut werden, dass sie besonders einfach und passgenau in das Kunststoffschlauchset des Kunden eingebaut werden kann. Auch Strukturen für die Abdichtung zwischen Glas- und Kunststoffteil können so direkt in das Quarzteil integriert werden.

Zur Veredelung des Bauteils wurde auf etablierte optische Bearbeitungsverfahren zurückgegriffen. Hellma konnte dabei die vollständige Fertigung inklusive Prüfung und Verpackung unter kontrollierten Bedingungen anbieten, so dass die Zellen bei Sartorius direkt eingebaut werden konnten.

Agile Projektmanagementmethoden und die lösungsorientierte Zusammenarbeit der Innovationspartner Hellma und Sartorius tragen maßgeblich zum Erfolg des Projektes bei

Der enge Austausch innerhalb der gegründeten Kompetenzteams der beiden Marktführer Sartorius und Hellma sowie das agile und sehr häufige Testen von Materialproben und der Integration in den Prozess ermöglichten eine schnelle Fehlererkennung und -behebung.



Dr. Jürgen Ell beim Entkernen der Silikonformen

» Es war eine Freude mit Sartorius zusammenzuarbeiten, sogar unter verschärften Bedingungen während der Corona Zeit. Beeindruckend professionelles Projektmanagement seitens Sartorius. Für uns genau der richtige Partner, um unser neues innovatives Verfahren bei Hellma marktreif weiterzuentwickeln.« (Dr. Jürgen Ell, Leitung Entwicklung Fertigungstechnik, Hellma) «

Aufgrund der hohen Anpassungsfähigkeit der Fertigungsprozesse bei Hellma können die kundenspezifischen Anforderungen an den Prüfprozess sowie die Nachverfolgbarkeit vollumfänglich erfüllt werden.

So können mit Hilfe von Batchprozessen die Aufträge chargenrein durch die Fertigung geschleust werden. Gemäß dem Produktionsteil-Abnahmeverfahren „Purchased Part Approval Process“ (PPAP) wird sichergestellt, dass dauerhaft alle Spezifikationen eingehalten werden.

»Im Rahmen der guten Zusammenarbeit mit Hellma gelang uns die gemeinsame iterative Entwicklung einer optischen Sensor-Kernkomponente vom ersten Entwurf bis zur Serienfertigung unter höchsten Qualitätsanforderungen.« (Dr. Christian Grimm, Head of Product Development Process Analytical Technologies, Sartorius Stedim Biotech GmbH)

> Vorteile

Zuverlässiges Verfahren zur Aufwand- und Kostenreduzierung bei der Fertigung optisch und geometrisch anspruchsvoller Strukturen

Das bei Hellma entwickelte Quartz Cold Casting ist ein erprobtes Herstellungsverfahren, um komplexe kundenspezifische Formgebungen in Quarzglas zu moderaten Kosten umzusetzen. Es ist in vielfältigen Anwendungen, auch in schwierigen und stark regulierten Einsatzbereichen, einsetzbar.

Alles aus einer Hand - Kopplung von Formgebung, Veredelung und Qualifizierung

Um dem Projektpartner zusätzlichen Aufwand bei der Qualifizierung weiterer Lieferanten zu ersparen, wurden bei Hellma Bedingungen geschaffen, um die Sartorius-Durchflusszelle isoliert von anderen Hellma Produkten nicht nur zu bauen, sondern auch zu veredeln, optisch zu prüfen und zu verpacken.

Ausweitung des Anwendungsbereichs für dieses Verfahren auf andere Bereiche

Mit erfolgreicher Umsetzung dieses Kundenprojektes wurde das neue Cold Casting Fertigungsverfahren erfolgreich für die Herstellung kostengünstiger Single-Use Optiken für UV-spektroskopische Analysen in der Biotechnologie eingesetzt. Die Flexibilität und Effizienz in der Realisierung von Kundenanforderungen machen die QCC-Technologie auch für eine Vielzahl weiterer Anwendungen interessant. Insbesondere gilt dies für Chemie, Pharmazie, Biotechnologie, sowie die Lebensmittelbranche.

Erhebliche Optimierung des Fertigungsprozesses

Durch die Verwendung einer präzisen gefertigten monolithischen Optik wird der Herstellprozess massiv vereinfacht und eine konstante optische Pfadlänge bei gleichzeitiger Parallelität der Optischen Fenster gewährleistet.

Die sehr hohe optische Qualität ermöglicht den Einsatz komplexer spektroskopischer Verfahren

Im Vergleich zu herkömmlichen UV-Durchflusszellen bietet die SARTORIUS Single-Use-Durchflusszelle eine identische und genau bekannte optische Pfadlänge für alle Anschlussgrößen. Mit der erreichten optischen Qualität sind auch spektroskopische statt einfacher photometrischer Verfahren für die Konzentrationsbestimmung einsetzbar.

Die Strömungseigenschaften der BioPAT® Spectro UV Sensoren werden durch die kompakte Bauweise praktisch nicht beeinträchtigt bei gleichzeitig sichergestellten minimalen Totvolumen.

Diese herausragenden Ergebnisse waren aufgrund der Zusammenarbeit mit Hellma möglich.