

Odstranjevanje nečistoč z ionsko-izmenjevalnimi membranskimi adsorberji

Kontinuirna kromatografija za čiščenje bioloških zdravil predstavlja eno izmed bolj zanimivih pristopov v farmacevtski industriji pridobivanja bioloških zdravil, s katero lahko povečamo produktivnost pridobivanja bioloških zdravil ob nižjih stroških proizvodnje. Postopki čiščenja so običajno sestavljeni iz večih kromatografskih korakov, pri katerih je potrebno izbrati ustrezno tehnologijo. V tej študiji smo primerjali več komercialno dostopnih ionsko izmenjevalnih membranskih adsorberjev (NatriFlo®, Sartobind® and Mustang®). V prvem delu doktorske dizertacije smo okarakterizirali same nosilce, medtem ko smo se v drugem delu osredotočili na odstranjevanje procesnih nečistoč in nečistoč povezanih s produktom, kot so proteinski ostanki CHO celic (HCP) in agregati monoklonskih protiteles (agregati) pri takih kromatografskih pogojih, kjer se nečistoče vežejo na nosilec, medtem ko željeni produkt preide preko kolone. Osnovna karakterizacija membranskih nosilcev je zajemala določitev dinamične vezavne kapacitete nosilca, ionske kapacitete nosilca in struktura liganda. Statistično orodje smo uporabili za določitev optimalnih pogojev pH in prevodnosti raztopine, pri katerih ustrezno odstranimo nečistoče. Dokazali smo, da vsi testirani anionsko-izmenjevalni adsorberji ustrezno odstranijo nečistoče (HCP) iz mešanice monoklonskih teles in prisotnih nečistoč v širokem območju pH in prevodnosti raztopin. Membranski adsorberji so ustrezno odstranili normalizirane vrednosti HCP tudi pri višjih nanosih na membranski nosilec. Glede na rezultate 2D elektroferograma smo ugotovili, da anionski membranski adsorberji odstranjujejo HCP enake strukture, razlike so se pojavile v deležu odstranjenih HCP. Yamamoto model smo uporabili ne samo za določitev števila vezavnih mest kationskih membranskih adsorberjev, ampak smo z njegovo pomočjo tudi ocenili območje prevodnosti, kjer še ustrezno odstranjujemo agregate, pri tem pa ohranjamo visok izkoristek separacije. Kljub rezultatom modela je bila potrebna optimizacija procesa, zaradi opaženega fenomena izmenjave monoklonskega protitelesa z agregati monoklonskega telesa na membranski nosilec. Razlike v številu vezavnih mest kationskih izmenjevalcev pri različnih pH raztopin nakazujejo na nekoliko različnih mehanizem adsorpcije za posamezni testirani membranski adsorber. Za doseganje optimalnega procesa čiščenja monoklonskih protiteles je bilo potrebno uravnati pH in prevodnost raztopine med obema kromatografskima korakoma (kationsko izmenjevalnim in anionsko izmenjevalnim korakom).