

# Effektive Sicherstellung von Zell- und Gentherapien mittels geschlossener Systeme

von  
**Jayanthi Grebin**

Sr. Business Development Manager  
CGT  
bei CPC



Die CGT-Branche (Zell- und Gentherapie) verzeichnet ein schnelles Wachstum; dies ist zurückzuführen auf Ihr Potential, chronische und seltene Krankheiten zu behandeln, für die es zuvor nur wenig Behandlungsoptionen gab. Bei der Entwicklung dieser neuen innovativen Therapien steht man vor vielen Herausforderungen, da traditionelle Fertigungsmodelle und Prozesse nur begrenzt in Frage kommen. In der Vergangenheit wurden diese Therapien für kleine Patientengruppen in klinischen Studien entwickelt. Dabei wurden Laborgeräte und manuelle, offene Prozesse unter kleinen, mobilen Reinraumzellen verwendet. Ein verstärkter Fokus auf Effizienz und Flexibilität der Biopharma-Industrie hat die Einführung neuartiger Technologien und Lösungen zur Herstellung von Zell- und Gentherapien beschleunigt. Zu diesen Verbesserungen gehört die Implementierung geschlossener Systeme durch die Verwendung von Single Use Technology (SUT).

Laboreinrichtungen, die aus medizinischen Verfahren stammen, sind meist offene Systeme und müssen deshalb in kleinen, mobilen Reinraumzellen verwendet werden, um Kontaminationen zu vermeiden. Geschlossene Systeme sind hingegen in sich geschlossen, so dass eine Kontamination durch die Umgebung ausgeschlossen werden kann. Ein geschlossenes Single-Use-System ersetzt somit den Reinraum in der Zell- und Gentherapie, wodurch Kosten für die Wartung des Reinraums entfallen. Obwohl geschlossene Systeme bereits in Single-Use-

Technologie-Anlagen für die Produktion monoklonaler Antikörper, rekombinanter Proteine und Impfstoffe eingesetzt werden, werden sie bei der CGT-Produktion kleinerer Chargen noch immer selten verwendet.

Durch die erhöhte Nachfrage nach CGT stieg der Bedarf an Scale-Ups für CGT-Projekte; dies führte zur Verwendung von Single-Use-Systemen mit offenen Anschlüssen und auch anderen Methoden. Dazu gehören z.B. Mehrzweckanschlüsse, Schnellverbinder, Luer- und Luer-Lock-Verbindungen und das Schweißen von Schläuchen. Diese Ansätze sind jedoch mühsam und ineffizient, weshalb geschlossene Systeme für die CTG-Produktion noch dringender benötigt werden.

## HERAUSFORDERUNGEN GESCHLOSSENER SYSTEME IN DER ZELL- UND GENTHERAPIE

Die Reduzierung von Kontaminationsrisiken ist entscheidend bei der Produktion von Zell- und Gentherapien, da biologische Arzneimittel besonders komplex und sensibel sind. Besonders kritisch ist dies bei CGT-Produktionen, bei welchen Zellen des Patienten zur Behandlung von Erbkrankheiten verwendet werden. Eine Kontamination oder falsche Handhabung während der Produktion würde nicht nur den Verlust des Heilmittels bedeuten; dies könnte auch der Verlust der letzten Behandlungsmöglichkeit sein, wodurch ein Patient sterben könnte. Die Verwendung eines geschlossenen Systems bietet nicht nur die erforderliche Risikominderung, um diese personalisierten Therapien zu schützen. Es bietet auch die Möglichkeit in kurzer Zeit wirksame Therapien anzubieten, was ein weiteres Ziel im CGT-Markt ist; ebenso vorteilhaft ist hier der Schutz von Mitarbeitern bei der Handhabung toxischer Zellen.

Insbesondere bei der Umstellung von der Laborproduktion auf die kommerzielle Fertigung von individuellen Patientenzellen gilt es einen ökonomischen Scale-out-Prozess zu identifizieren; d.h. Reduzierung der Herstellungskosten pro Dosis im Vergleich zu den Kosten für ein Scale-Up und der damit verbundenen Kostenreduktion durch die Herstellung mehrerer Dosen pro Batch. Geschlossene Systeme reduzieren die Notwendigkeit teurer Luftfiltrationssysteme für Reinräume sowie die arbeitsintensiven und kostspieligen Arbeitsschritte, welche zur Vermeidung von Kontaminationen erforderlich sind. Der Transfer von Small-Scale Verfahren in mikrobiologischen Werkbanken hin zu geschlossenen Single-Use-Systemen sollte in einer frühen Phase der Entwicklung bedacht werden. Der finale Prozess sollte möglichst einfach vom Labormaßstab auf größere Bioreaktoren skaliert werden können. Häufig werden hierzu Schlauchschweißverfahren und aseptische Konnektoren verwendet, um die verschiedenen Prozessschritte miteinander zu verbinden.

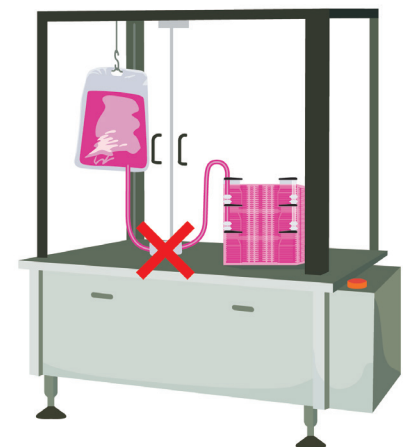


Abbildung 1

So vermeiden Sie die Notwendigkeit die Produktionseinheit auf die mikrobiologische Werkbank zu verlagern, um eine aseptische Verbindung herzustellen.

Damit das Schlauchweißverfahren von der FDA als steriles Verbinden akzeptiert wird, muss Druck und Wärme verwendet werden, um zwei Schlauchstücke miteinander zu verbinden. Hierzu darf die Schlauchleitung zum Zeitpunkt des Verschweißens keine Medien enthalten. Ebenfalls können Partikel, welche beim Verschweißen des Schlauches entstehen, ins Medium gelangen, sobald dieses dieses durch den Schlauch strömt. Falls ein korrektes Schweißen nicht gelingt, besteht das Risiko einer Okklusion; diese entsteht, wenn der Fließweg in der Schlauchleitung während des Verschweißungsprozesses teilweise blockiert wird, wodurch Fremdpartikel in den Strömungsweg gelangen können. Ebenso können beim Verschweißen von Schlauchmaterialien (wie PVC) "Extractables" entstehen, welche ein gesundes Zellwachstum nachteilig beeinträchtigen können. Im Anschluss an das Verschweißen der Schläuche sind im GMP-Bereich keine Prozesse validiert, um sicherzustellen, dass keine Kontamination stattgefunden hat. Zusätzlich werden für das Verschweißen von Schläuchen längere Schläuche benötigt, weshalb eine größere Menge an Medium in den Schlauchleitungen zurückbleibt statt Teil des Endprodukts zu sein.



Abbildung 3

AseptiQuik Anschlüsse sind für die kundenspezifischen geschlossenen Corning® CellSTACK® Systeme und Thermo Scientific™ Nunc™ Cell Factory™ Systeme erhältlich. CellSTACK-Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Corning.<sup>4</sup>

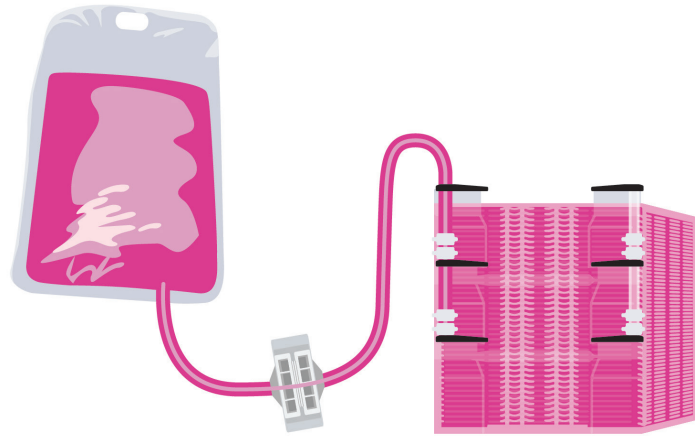


Abbildung 2

AseptiQuik® Anschlüsse ermöglichen einen sterilen Medientransfer zwischen Schlauch- und Beutelsystemen in einem nicht sterilen Umfeld.

Die verwendeten Filtrationstechniken aus der Biopharma-Herstellung können bei den meisten Zelltherapien nicht verwendet werden, da die erforderlichen Zellen für die Therapie ebenfalls abfiltriert würden. In Anbetracht der niedrigen Renditen in der Branche besteht ein erhöhter Bedarf an sicheren Alternativen; diese sollten ein geschlossenes Systemdesign für jeden CGT-Prozess ermöglichen, ohne neue Herausforderungen für einen bereits komplexen Markt zu schaffen.

#### EINWEGKONNEKTOREN: STERILITÄT, INTEGRITÄT UND FLEXIBILITÄT

Einwegkonnektoren sind eine benutzerfreundliche Methode zur Sicherstellung von Sterilität und Integrität des Strömungsweges, wodurch kostspielige Ausfälle durch Kontaminationen vermieden werden. Das Plug-and-Play-System von Einwegkonnektoren erübrigt das komplizierte Schlauchverschweißen, für welches ein Gerätewagen mit allen benötigten Komponenten in den Produktionsbereich gebracht werden muss. Durch Single-Use-Konnektoren werden Kosten und Verzögerungen durch offene manuelle Arbeitsvorgänge im Herstellungsprozess stark reduziert. Dies ist besonders wichtig für CAR-T und andere autologe Therapien, bei welchen Zeit ein entscheidender Faktor ist, da die Immunsysteme der Patienten geschwächt sind. Je schneller die Patienten eine Therapie erhalten, desto grösser die Erfolgchancen. Die FDA-Zulassung von zwei CAR-T-Therapien von Novartis und Kite Gilead sorgt für eine erhöhte Nachfrage dieser Therapien, welche die Branche derzeit nicht decken kann. Verzögerungen bei der

Umsetzung dieser Therapien verschärfen die Problematik weiter. In einer Branche, in der die Arbeitskosten bereits hoch sind, verursachen Trainings von Angestellten für das einwandfreie Verschweissen von Schlauchstücken extrem hohe Kosten, was die Produktion von CGTs unnötig verteuert. Durch das komplexe Handling häufen sich Anwenderfehler, die zusätzliche kostenintensive Risiken darstellen.

Der standardisierte Ansatz der AseptiQuik®-Serie mit Single Use-Anschlüssen von CPC verwendet eine Flip-Click-Pull-Methode; dabei wird eine Verbindung in drei Schritten hergestellt (Laschen nach unten klappen – Konnektor mit einem Klick verbinden – Laschen nach unten abziehen), wobei keine Klemmen, Halterungen oder Schweißgeräte benötigt werden. Diese repetitive und zuverlässige Funktion ist - unabhängig von der verwendeten Anschlussgröße - immer die selbe. Der „Klick“ bestätigt, dass eine korrekte Verbindung hergestellt wurde und verringert das Risiko von Anwenderfehlern, da bei der Montage kein Werkzeug benötigt wird. Dadurch muss anderes Equipment, wie z.B. Medienbeutel, Konnektoren und Bioreaktoren nicht in eine sterile Umgebung gebracht werden. Die integrierten Ziehlaschen dienen als Schutzschild während der Montage. Wenn die CPC-Single-Use-Anschlüsse montiert und die Laschen abgezogen werden, wird damit auch die Membran zwischen den beiden Anschlüssen entfernt, womit die sterile Verbindung hergestellt ist. CPC AseptiQuik-Anschlüsse können vor ihrer Verwendung mit Gammastrahlen oder durch Autoklavieren sterilisiert werden.



Abbildung 4

#### Einfach „Flip-Click-Pull“ für wiederholbare und zuverlässige Leistung.

Die Konnektoren können bei Temperaturen bis zu  $-80^{\circ}\text{C}$  eingesetzt werden, womit sich diese auch bestens für Arzneimitteltherapien eignen, die eine kühle Lagerung der Arznei vorschreiben.

Darüber hinaus sind CPC-Single-Use-Konnektoren beidseitig baugleich (genderless), weshalb sich diese immer mit dem baugleichen Gegenstück verbinden lassen. Die ist besonders nützlich, wenn Gerätschaften von verschiedenen Herstellern verbunden werden müssen. Im Gegensatz zum Schlauchschweißverfahren wurden zu den SUT-Konnektoren umfangreiche Studien abgeschlossen. Dadurch können CGT-Hersteller sicherstellen, dass das verwendete Equipment die Sicherheit und Qualität ihrer Produkte nicht beeinträchtigt. Durch die vermehrte Anwendung von SUT-Produkten wurden extrahierbare Stoffe ein grosses Thema, weshalb die Regulierungsbehörden die Prüffregulatorien der entsprechenden Werkstoffe verschärft haben. Eine von der Biophorum Operations Group (BPOG) vorgelegte wissenschaftliche Veröffentlichung ist eine Branchenleitlinie zu Extractables-Tests für SUT-Anbieter geworden.<sup>1</sup> Selbstverständlich hat auch CPC den Bedarf an Tests erkannt und hat die Leitlinien für das Testen von SUT-Anschlüssen der Biophorum Operations Group in ihre Qualitätssicherung implementiert.<sup>2</sup>

#### FAZIT

Der CGT-Markt wächst enorm schnell; es wird ein Marktwert von 35 Mrd. US-Dollar bis 2026 prognostiziert.<sup>3</sup> Während diese neuen Behandlungs- und Heilmethoden neue Chancen der Patientenversorgung eröffnen, ist es jedoch um so wichtiger Prozesse zu entwickeln, um diese lebensrettenden Therapien effizient und wirtschaftlich bereitstellen zu können. Die Branche und die Regierungsbehörden sind sich einig, die erforderlichen Optimierungen durchzuführen. In den frühen Entwicklungsphasen der CGT-Herstellung sind solche Optimierungen jedoch relativ schwierig. Partnerschaften mit Lieferanten, die Bedürfnisse dieses Marktes verstehen und in kritischen Bereichen Orientierungshilfe bieten können (z.B. Best Practices im geschlossenen Systemdesign). Solche Unterstützung kann im Endeffekt den Schlüssel zum Erfolg bringen.

#### LITERATURHINWEISE

1. Ding, Weibing, et. al. (2014). Standardized Extractables Testing Protocol for Single-Use Systems in Biomanufacturing. Pharmaceutical Engineering, Vol. 34;6 [https://www.biophorum.com/wp-content/uploads/2016/10/17\\_file.pdf](https://www.biophorum.com/wp-content/uploads/2016/10/17_file.pdf)
2. Andrews, Todd. (2019). Extractables Testing On Single-Use Connectors. Abgerufen von <https://content.cpcworldwide.com/Portals/0/Library/Resources/Literature/WhitePapers/Documents/CPC-Extractables-Testing-On-Single-Use%20Connectors.pdf>
3. Coherent Market Insights. (2019). Global Cell and Gene Therapy Market to Surpass US\$ Billion 35.4 by 2026. Abgerufen von <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/02/05/1710761/0/en/Global-Cell-and-Gene-Therapy-Market-to-Surpass-US-35-4-Billion-by-2026.html>
4. „Corning“ und „CellSTACK“ sind eingetragene Marken von Corning, Inc. „Thermo Scientific“, „Nunc“ und „Cell Factory“ sind Marken von Thermo Fisher Scientific, Inc.

**Confidence at every point of connection.**

© 2020 Colder Products Company. Alle Rechte vorbehalten.



#### Über die Autorin

Jayanthi Grebin hat mehr als 20 Jahre Erfahrung als Techniker und Anwendungsingenieur in unterschiedlichen Branchen. In den letzten 10 Jahren konzentrierte sie sich auf die Produkt- und Geschäftsentwicklung von Single-Use-Technologie im Bereich Bioprocessing und Zell- und Gentherapie.

#### Über CPC

Colder Products Company (CPC) gehört zur Dover-Gruppe und ist Marktführer im Bereich der Single-Use Verbindungs-Technologie. CPC bietet eine Vielzahl an Produktlösungen, einschliesslich steriler Anschlüsse für ein steriles Verbinden und Trennen von Konnektoren. Unsere innovativen Designs bieten Flexibilität, Komponenten und Systeme einfach zu kombinieren. Dazu gehören Prozess-, container, Rohrleitungsverteiler, Transferleitungen, mikrobiologische Werkbänke und andere Bioprozessgeräte.

Robuste Single-Use-Anschlüsse sorgen für die Gewährleistung der Sterilität und Integrität der Medien, wodurch die Produktionsrenditen verbessert, die "Time to Market" verkürzt und die Kosten für Biopharma-Hersteller reduziert werden. Colder ist ISO13485 zertifiziert. Produkte für Biopharma-Anwendungen werden in einem Reinraum der ISO-Klasse 7 hergestellt.

CPC wurde 1978 in St. Paul, Minnesota gegründet und hat mehr als 300 Mitarbeiter. Das Unternehmen verfügt über Betriebe in USA (St. Paul), Deutschland und China, Vertriebsbüros in 10 Ländern und mehr als 200 Vertriebspartner weltweit.

Bei Anwendungen, wo Zuverlässigkeit und Sterilität unerlässlich sind, wenden Sie sich bitte über [cpcworldwide.com/bio](https://cpcworldwide.com/bio) an Colder.



[cpcworldwide.com](https://cpcworldwide.com)