POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Zapotrzebowanie na wielkocząsteczkowe produkty biofarmaceutyczne, takie jak przeciwciała monoklonalne, koniugaty białkowe, cząsteczki VLP (virus like particles) itp., ma we współczesnym przemyśle farmaceutycznym i biotechnologicznym stałą tendencję wzrostową. Wytwarzanie aktywnych biologicznie białek do zastosowania terapeutycznego zazwyczaj rozpoczyna się w zbiorniku do hodowli komórek - ten proces jest etapem „upstream" (USP), całej technologii otrzymywania pożądanego białka. Bardzo często do produkcji białek stosuje się hodowle komórkowe z jajnika chomika chińskiego (CHO) oraz Escherichia coli. Produkt kluczowy, którym jest wytworzone przez komórki białko, musi być izolowany z pożywki fermentacyjnej. Izolacja i oczyszczenie produktu głównego, stanowi tzw. „downstream processing" (DSP) całej technologii. Ze względu na złożoność mieszanin pofermentacyjnych izolacja pożądanego białka wymaga wydajnych, przewidywalnych technik separacyjnych. DSP obejmuje zazwyczaj trzy etapy oczyszczania, w tym: wychwyt białka z wieloskładnikowej mieszaniny, oczyszczanie wstępne oraz doczyszczenie produktu do czystości farmaceutycznej. We wszystkich etapach oczyszczania wykorzystywana jest kolumnowa chromatografia cieczowa jako jedna z najważniejszych technik separacyjnych, w tym przede wszystkim jest zasadniczą techniką w etapie doczyszczania produktu. Ze względu na zapotrzebowanie na duże dawki terapeutycznych biofarmaceutyków, a z drugiej strony ze względu na wysoki koszt faz stacjonarnych używanych w procesie chromatografii, procesy chromatograficzne stanowią coraz większą część całkowitych kosztów produkcji białek, a także istotnym, krytycznym etapem na drodze do szybkiego opracowania i wprowadzenia na rynek nowych leków. Z tego powodu optymalne działanie kolumny chromatograficznej w skali przemysłowej jest czynnikiem o zasadniczym znaczeniu. Jednocześnie, ze względu na bardzo skomplikowany mechanizm retencji białek w kolumnach chromatograficznych przenoszenie skali procesu chromatograficznego jest bardzo trudne. Często warunki procesu rozdzielania odpowiednio dobrane dla małej skali laboratoryjnej nie mają zastosowania do kolumn pracujących w dużej skali, ponieważ panują w nich różne warunki hydrodynamiczne. Obecnie przenoszenie skali procesu chromatografii białek jest często wykonywane metodą prób i błędów, która jest koszto- oraz czasochłonna. Alternatywą tej metody jest opisanie pracy kolumny (dynamiki kolumny) za pomocą mechanistycznego modelu, który ma wbudowany matematyczny zapis najważniejszych cech mechanizmu oddziaływania białka z grupami funkcyjnymi na powierzchni adsorbentu. Celem projektu jest właśnie rozwiązanie problemu przenoszenia skali chromatografii białek poprzez opracowanie skutecznego narzędzia matematycznego. Model matematyczny będzie wykorzystywany do przewidywania efektywności operacji rozdzielania białek za pomocą kilku technik chromatograficznych wykorzystujących różne mechanizmy adsorpcji, oparte na oddziaływaniach: elektrostatycznych (chromatografia jonowa IEC), hydrofobowych (chromatografia hydrofobowa HIC), oraz powinowactwa (chromatografia powinowactwa AC), w etapach wychwytu, oczyszczania wstępnego oraz doczyszczenia produktu kluczowego. Modele będą budowane na podstawie doświadczalnych danych chromatograficznych uzyskanych w skali laboratoryjnej dla co najmniej dwóch rekombinowanych białek uzyskanych z hodowli komórek CHO i E. Coli, a następnie weryfikowane w oparciu o wyniki doświadczeń przeprowadzonych w skali półpreparatywnej. Wydajność oraz czystość oczyszczania będą przewidywane w różnych warunkach roboczych od skali laboratoryjnej po przemysłową, także w zależności od objętości kolumn chromatograficznych stosowanych w procesie oczyszczania.