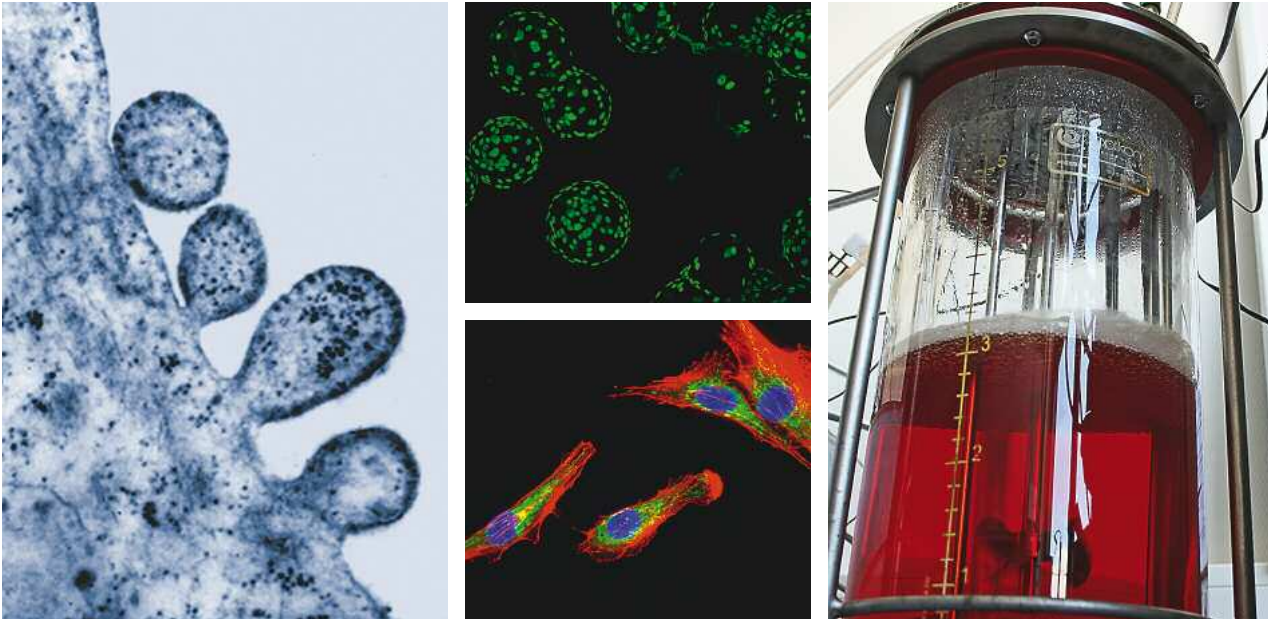


From Cells to Process to Product



The cell culture technology section of the Institute of Bioprocess Engineering and Pharmaceutical Technology - IBPT - mainly deals with the development of cellular and viral bioprocesses.

Current projects on cellular bioprocesses are:

- Bioprocess development, implementation of process analytical technology (PAT) and modeling of stem cell expansion processes for cell therapy
- Platform technologies to design high-performance genetic modified insect cells (stable S2 cells, baculovirus expression system) for recombinant protein production
- Bioprocess development, implementation of PAT and modeling of protein production processes in insect cells
- Identification of alternative insect cell lines for recombinant protein production processes
- Generation of differentiated human mesenchymal stem cells via recombinant baculovirus

Current projects on viral bioprocesses are:

- Bioprocess development, implementation of PAT, modeling and downstream strategies for the production of oncolytic measles virus for cancer therapy
- Bioprocess development and downstream strategies for the production of baculovirus for gene therapy and recombinant protein production



IBPT

Institute of Bioprocess Engineering and Pharmaceutical Technology

Prof. Dr.-Ing. Peter Czermak
peter.czermak@kmub.thm.de
Phone +49 (0)641 309-2551

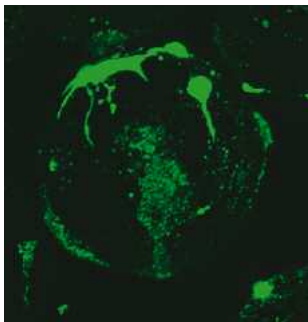
Dr.-Ing. Denise Salzig
denise.salzig@kmub.thm.de
Phone +49 (0)641 309-2634

Technische Hochschule Mittelhessen
University of Applied Sciences
Institute of Bioprocess Engineering and Pharmaceutical Technology - IBPT
Wiesenstrasse 14
35390 Giessen, Germany

www.thm.de/ibpt

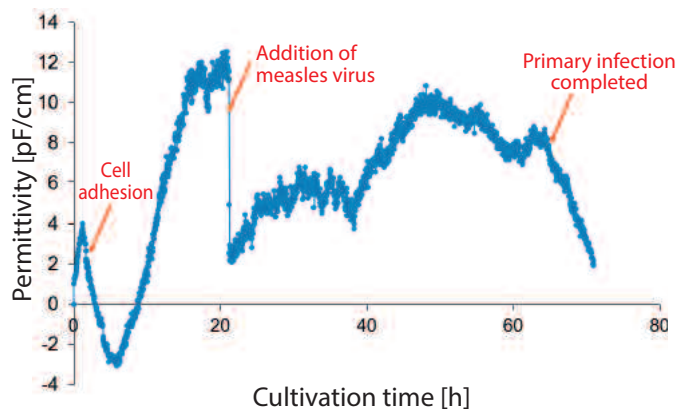


Bioprocess development for oncolytic measles virus production



Current clinical trials show promising results for the use of oncolytic measles virus to combat cancer. One bottleneck for a broad application of this virus as a cancer drug is the need of a huge amount of active viruses for treating cancer. Per dose 10^{10} to 10^{13} of oncolytic measles virus particles are necessary. Further safety aspects have to be considered while handling viruses. It has to be guaranteed that the biological virus product is extremely pure and could fulfill all quality issues given by the agencies. Thereby oncolytic viruses form an absolutely new generation of cancer drugs for which production concepts still have to be developed. At the IBPT, a production process for oncolytic measles viruses with regard to their clinical use in cancer therapy was developed. In a stirred-tank reactor measles viruses were propagated

in serum-free medium. Adherent Vero cells were used as host cell line. Before virus propagation, Vero cells were expanded on Cytodex microcarrier. Maximum virus yields were achieved in the perfusion process mode. The process was designed and controlled in accordance to PAT and the FDA/EMA guidelines.



The projects were funded by



Von der Zelle über den Prozess zum Produkt

Die Fragestellungen in der Zellkulturtechnik des Institutes für Bioverfahrenstechnik und Pharmazeutische Technologie beschäftigen sich maßgeblich mit der Entwicklung von zellulären und viralen Bioprozessen.

Aktuelle Projekte im Bereich zellulärer Prozesse und Produkte sind:

- Bioprozessentwicklung, Entwicklung/Implementierung von PAT-Analytik und Modellbildung der Prozesse zur Expansion von humanen Stammzellen für die Zelltherapie
- Plattformtechnologien zum effektiven und effizienten Design von gentechnisch veränderten Organismen zur Herstellung rekombinanter Proteine unter Verwendung von Insektenzellen (stabile S2-Zellen, Baculovirus-Expressionssystem)
- Bioprozessentwicklung, Entwicklung/Implementierung von PAT-Analytik und Modellbildung der Prozesse für die Proteinproduktion in Insektenzellen (S2-, Sf-Zellen)

- Identifikation neuartiger Insektenzelllinien für Bioprozesse zur rekombinanten Proteinherstellung
- Erzeugung von differenzierten humanen mesenchymalen Stammzellen mittels rekombinanter Baculoviren

Aktuelle Projekte im Bereich viraler Prozesse und Produkte sind:

- Bioprozessentwicklung, Entwicklung/Implementierung von PAT-Analytik, Modellbildung der Prozesse und Aufreinigungsstrategien für die Herstellung von onkolytischen Masernviren für die Krebstherapie
- Entwicklung von Bioprozessen und Aufreinigungsstrategien zur Herstellung von Baculoviren für die Gentherapie bzw. rekombinante Proteinproduktion

Aktuelle klinische Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse für den Einsatz onkolytischer Viren zur Krebsbekämpfung. Kritisch für die breite Anwendung der Viren als Krebsmedikament ist, dass für die Krebstherapie eine große Anzahl an akti-

ven Viren benötigt wird. Für den Einsatz onkolytischer Masernviren zum Beispiel werden 10^{10} bis 10^{13} Viren je Dosis benötigt. Hinzu kommt beim Umgang mit Viren der Sicherheitsaspekt. So muss sichergestellt werden, dass dieses biologische Produkt sehr rein ist und höchste Qualitätsansprüche erfüllt. Dabei bilden onkolytische Viren eine ganz neue Generation von Krebsmedikamenten, für die Herstellungs-konzepte entwickelt werden müssen. Am IBPT wurde ein Produktionsprozess für onkolytische Masernviren für den klinischen Einsatz in der Krebstherapie etabliert. In einem rührkesselbasierten Prozess wurde die Viruspropagation in serumfreiem Medium durchgeführt. Als Wirtszelllinie wurden adhärenzte Vero-Zellen verwendet, welche auf Cytodex Mikrocarrieren expandiert wurden. Maximale Virusausbeuten konnten beim Perforationsbetrieb des Reaktors erzielt werden. Der Prozess wurde gemäß PAT mittels Impedanzspektroskopie online überwacht und nach den Richtlinien der FDA/EMA ausgelegt.