

Schriftenreihe des Institutes für Bioverfahrenstechnik und
Pharmazeutische Technologie

Band 2

Christiane Lorraine Elseberg

**Prozessintensivierung bei der Herstellung von
stammzellbasierten (hMSC-TERT) Implantaten
für die Zelltherapie – Anwendung der dielektrischen
Spektroskopie**

Produktionsprozesse von hMSC-TERT im Festbettreaktor
und im gerührten System unter Betrachtung von
Process Analytical Technology (PAT)

D 83 (Diss. TU Berlin)

Shaker Verlag
Aachen 2014

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Berlin, Techn. Univ., Diss., 2014

Copyright Shaker Verlag 2014

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-2858-4

ISSN 2198-5731

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

**Prozessintensivierung bei der Herstellung von stammzellbasierten
(hMSC-TERT) Implantaten für die Zelltherapie
– Anwendung der dielektrischen Spektroskopie**

von Christiane Lorraine Elseberg

Zusammenfassung

Die in der Zelltherapie wichtigen humanen mesenchymalen Stammzellen (hMSC) werden für den klinischen Einsatz in großen Mengen ($1 \cdot 10^9$ Zellen/Batch) benötigt. Als *Advanced Therapy Medicinal Products* müssen die Produktionsprozesse die Anforderungen GMP und PAT erfüllen. Dafür sind scherarme, on- und off-line überwachte (PAT) effiziente Prozesse erforderlich, die eine hohe Produktqualität gewährleisten. Der Bedarf an dynamischen, effizienten und PAT-gerechten Systemen ist groß.

Als Grundlage für die Entwicklung solcher Prozesse diente ein Festbettreaktor (FBR), der mit Hilfe der dielektrischen Spektroskopie (DS) zur Überwachung der Biomasse ausgestattet und optimiert werden sollte.

Dieser Prozess wurde im Rahmen dieser Arbeit weiter automatisiert, optimiert, ein Ernteprozess entwickelt und umfangreiche Arbeiten zum Einsatz der DS durchgeführt, welche in der erfolgreichen Anwendung bei der Ernte mündete. Dennoch konnte durch die Inhomogenität des Systems keine reproduzierbare und zufriedenstellende Ernte und unzureichende Zellqualität erzielt werden, während der Verlauf der Substratkonzentration auf Reproduzierbarkeit aufwies.

Um die Defizite des FBR zu umgehen, wurde als alternatives System ein Prozess im Rührreaktor (STR) etabliert. Studien zur Carrierwahl, des Mediums sowie der Prozessstrategie führten zusammen mit Betrachtungen zur Prozessdynamik zu erfolgreichen Kultivierungen. Diese zeigten eine hohe Zellqualität, hohe Ausbeute, Reproduzierbarkeit sowie Prozessüberwachung mit der DS gemäß PAT.

Die Systeme erlaubten gegenüber herkömmlichen Prozessen eine deutliche Effizienzsteigerung, Erfüllung der PAT-Anforderungen und ein verbessertes Prozessverständnis. Die Systeme könnten mit veränderten Parametern als Plattform für andere adhärente Zelllinien dienen.

**Prozessintensivierung bei der Herstellung von stammzellbasierten
(hMSC-TERT) Implantaten für die Zelltherapie
– Anwendung der dielektrischen Spektroskopie**

von Christiane Lorraine Elseberg

Abstract

In cell therapy, human mesenchymal stem cells (hMSC) are of importance. For clinical applications, high biomass amount ($1 \cdot 10^9$ cells/batch) is needed. As advanced therapy medicinal products, production processes must fulfill GMP and PAT-requirements. This results in the demand of low shear, completely off-line and on-line monitored and controlled efficient processes, resulting in highest cell quality. Therefore, the need for dynamic efficient and PAT-conform production processes is appropriate.

For the development of such a process, a fixed bed reactor (FBR) served as a basis, which was supposed to be equipped with dielectric spectroscopy (DS) as a tool for PAT and further optimized. This process was further automated, optimized, a cell harvest process was developed, and extensive work was done for DS integration allowing process monitoring of the harvest. Even though, process inhomogeneity resulted in a non reproducible harvest and unsatisfactory cell quality. Still, the substrate concentration progress showed reproducibility.

As an alternative, a system with homogeneous conditions, a stirred tank reactor (STR) process was established. Studies on the media choice, microcarrier and the process strategy together with considerations of process dynamics resulted in successful cultivations. They showed high cell quality, high efficiency and the process could be monitored using DS according to PAT requirements.

In comparison to conventional processes, an obvious gain in process efficiency and fulfillment of PAT requirements as well as an advanced process understanding were achieved. Applying other process parameters, these developed systems could serve as platforms for the cultivation of other adherent growing cell lines.