



Doctoral Thesis

Biotechnological advances in pharmaceutical bioproduction processes

Author(s):

Dreesen, Imke An Jan

Publication Date:

2011

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006401083> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 19478

Biotechnological Advances in Pharmaceutical Bioproduction Processes

**A dissertation submitted to the
ETH Zurich**

**for the degree of
Doctor of Sciences**

Presented by

Imke An Jan DREESEN

Dipl.- Ing. Biotechnologie, ESBS

Born 23.07.1981

Citizen of Belgium

Accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Martin Fussenegger, examiner
Prof. Dr. Massimo Morbidelli, co-examiner

2011

ABSTRACT

Today, immense advances in human well-being coexist with extreme deprivation. In spite of an extended medical knowledge and powerful technical tools to fight against diseases, clinical implementation of healthcare standards is far from being safe, fair and efficient. In this thesis, three major critical factors that affect the process of healthcare implementation are reviewed, and technological solutions in the field of bioproduction are presented.

The first barrier to healthcare implementation described in this thesis is the lack of technologies able to convert fundamental scientific knowledge into medical applications. A good example for this “research-to-practice gap” is the gene therapy technology, where major technical and safety-related issues still prevent the clinical practice. In this work, inorganic nanoparticles were used in the design of gravity-flow columns for the scalable, rapid and cost-effective concentration and purification of viral vector preparations. In addition, viral vectors coated with these nanoparticles have increased gene transfer efficiencies. Therefore, these nanoparticles have the potential to reduce significantly (i) the downstream processing costs and timelines, (ii) the therapeutic doses to be injected and hence, the risks for immune shocks in the patients, and (iii) the volumetric requirements of the future gene-therapy market, which current production capacity is unable to meet.

Another barrier to healthcare implementation is the elevated price of drugs. In this work, we provide technological advances in the field of vaccine production to lower the costs of production, storage and distribution of immunization products. We present a new vaccine based on algal cells that proves efficiency in eliciting specific immune responses in mice against *Staphylococcus aureus* antigens. This algal vaccine also

confers full protection to mice challenged with lethal doses of bacteria. The production of this new vaccine in bioreactor is rapid, straightforward and free of cost-demanding downstream purification procedures. The vaccine is also heat-stable and edible, thereby eliminating the costs for cold-chain, injection equipment, qualified personnel and static vaccination facilities. By providing proof-of-concept in mice, the presented advances in the bioproduction of vaccines have the potential to promote large-scale vaccination programs in low-income countries.

Therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) are the driving force of today's growing biologics drug market. Still, the ton-scaled, increasing need for therapeutic mAbs worldwide is predicted to exceed current industrial production capacity soon. In this study, the metabolism of mammalian production cell lines was enhanced by overexpression of the mammalian target of rapamycin (mTOR) protein. This drastically increased the overall antibody production yields in bioreactors, through (i) an improvement of cell specific productivities, (ii) a facilitated accumulation of productive biomass, and (iii) a stronger cell resistance to bioreactor-related cultivation insults. These advances may help leverage the yields of current production processes so that mAb manufacturers can meet the future market demand for monoclonal antibodies and lower the price of these expensive drugs.

RÉSUMÉ

Aujourd'hui, d'extraordinaires avancées pour le bien-être de l'Homme co-existent avec des situations d'extrême privation. Malgré un savoir médical étendu et des outils techniques performants, l'implémentation clinique des standards de santé est loin d'être sûre, juste et efficace. Dans cette thèse, trois facteurs critiques à l'implémentation des technologies de santé sont discutés, et des solutions technologiques dans le domaine de la bioproduction sont présentées.

La première barrière à l'implémentation décrite dans cette thèse est le manque de technologies capables de convertir le savoir scientifique fondamental en applications médicales. Un bon exemple pour ce « research-to-practice gap » est la technologie de la thérapie génique, dont la pratique clinique est toujours empêchée par des problèmes techniques et sanitaires. Dans ce travail, des nanoparticules inorganiques sont utilisées pour l'élaboration de colonnes capables de concentrer et purifier des préparations de vecteurs viraux de manière adaptable, rapide et peu chère. Par ailleurs, lorsqu'ils sont enduits de nanoparticules, les vecteurs viraux ont une faculté de transfert de gène largement améliorée. Ainsi, ces nanoparticules ont le potentiel de réduire de façon significative (i) les délais et les coûts des procédures « downstream », (ii) les doses thérapeutiques à injecter et donc, les risques de chocs immunologiques chez les patients, et (iii) la demande en vecteurs viraux du futur marché, qui ne peut pas être assumée par les capacités de production d'aujourd'hui.

Une autre barrière à l'implémentation des technologies de santé est le prix élevé des médicaments. Dans ce travail, nous apportons des avancées technologiques dans le domaine de la production de vaccins, dans le but de réduire les coûts de production, de stockage et de distribution des produits d'immunisation. Un nouveau vaccin à base

d'algue est développé. Ce vaccin est capable d'induire des réponses immunitaires spécifiques contre *Staphylococcus aureus* chez la souris. Ce vaccin protège en outre les souris contre des challenges létaux avec la bactérie. La production de ce nouveau vaccin dans des bio-réacteurs est rapide, facile et exempte de toute procédure onéreuse de purification. Le vaccin est stable à température ambiante et comestible, ce qui élimine les coûts associés à la maintenance d'une chaîne froide, à l'équipement d'injection, au personnel qualifié et autre infrastructure. En donnant un « proof-of-concept » dans la souris, les avancées présentées ont le potentiel de promouvoir les programmes de vaccination dans les pays en voie de développement.

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques sont aujourd'hui la force émergente du marché fleurissant des médicaments biologiques. Pourtant, le besoin grandissant en anticorps monoclonaux à travers le monde va excéder, selon toutes prédictions, les capacités industrielles de production d'aujourd'hui. Dans cette étude, le métabolisme de lignées cellulaires de production a été amélioré par sur-expression de la protéine mTOR (mammalian target of rapamycin). Ceci a permis une augmentation drastique des rendements de production en bio-réacteurs, par (i) l'amélioration des productivités spécifiques, (ii) une accumulation facilitée de bio-masse, et (iii) une meilleure résistance des cellules à la cultivation en bio-réacteurs. Cette stratégie a le potentiel de rehausser les rendements des procédés de production de sorte à ce que les producteurs d'anticorps monoclonaux peuvent affronter la future demande du marché et réduire les prix des ces drogues onéreuses.