

Escalonamento da Produção do Vírus da Raiva em Biorreator

Lantieri VS, Mannaro FM, Penna CAS, Takinami, VH, Botelho, CRM, Frazatti-Gallina NM – Laboratório Piloto de Vacinas Virais (LVV)

Agradecimentos: Fundação Butantan e FAPESP

INTRODUÇÃO

O Instituto Butantan desenvolveu uma vacina de raiva (inativada) produzida em células Vero aderidas a microcarregadores e cultivadas em meio livre de soro e proteínas de origem animal. Na produção dos lotes para ensaios clínicos e registro do produto utilizou-se um biorreator de 5L.

O escalonamento da produção de vírus rábico para obtenção de lotes industriais é um processo que envolve diversos desafios tais como, a escolha do tipo de biorreator, impelidor e parâmetros de crescimento do substrato celular e replicação viral.

O objetivo deste estudo foi escalonar este processo em biorreatores com impelidores diferentes: sistema *cell lift* e de pás planas inclinadas.

MÉTODOS

- Células Vero (ATCC CCL-81) aderidas a microcarregadores sólidos, Cytodex 1 (2 g/L) e cultivadas em meio VP-SFM AGT
- Vírus rábico PV (Stock I Instituto Pasteur de Paris)
- BioFlo 4500 (NBS) *cell lift impeller* (sistema de agitação pneumática e mecânica)- baixo cisalhamento
- BioFlo PRO Industrial (NBS) de tanque agitado com pás planas inclinadas, fluxos radial e axial- baixo cisalhamento
- Concentrações cels/mc 7-13, 14-19 e 21-46
- Coletas com reposição de meio de cultura a partir de 72h
- Titulação viral em células BHK-21, resultados em FFD₅₀/mL



RESULTADOS

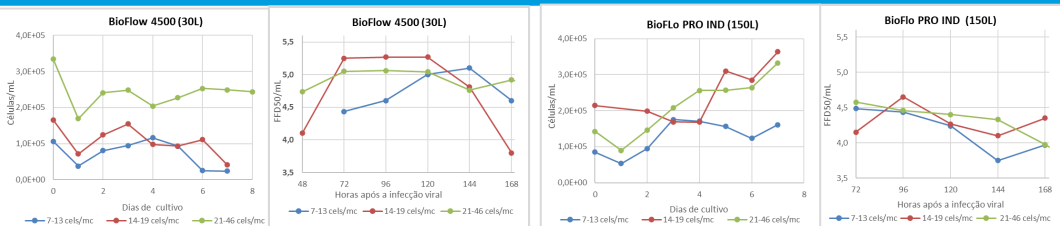


Fig. 1 Resultados de crescimento de células Vero (cels/mL) e título de vírus PV (FFD₅₀/mL) – Bioflow 4500

Fig. 2 Resultados de crescimento células Vero (cels/mL) e título de vírus PV (B) – BioFlo PRO IND

A análise dos resultados (fig. 1 e 2) demonstrou que os títulos de vírus rábico encontrados nas coletas dos sobrenadantes dos biorreatores foram maiores nas concentrações de células de 14-19 e 21-46 cels/microcarregador e nos cultivos realizados no biorreator *cell lift impeller*.

CONCLUSÃO

Apesar dos resultados deste estudo indicarem uma maior performance na produção de vírus rábico em um biorreator com *cell lift impeller*, na concentração de 14-19 cels/mic, são necessários novos estudos comparativos com a nova geração de biorreatores que utilizam *single-use technologies*. O Laboratório Piloto de Vacinas Virais tem um projeto de escalonamento do processo de produção de células Vero e vírus em biorreator de 50L (50L;1 SUBFor Microcarier - ThermoFisher).