

Mit Highspeed zum neuen Biotherapeutikum

Categories : [Anlagen & Komponenten](#), [Messtechnik & Analytik](#)

Date : 28. Juni 2019

Bei vielen Autoimmunstörungen, Krebs- und chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie zum Beispiel rheumatoider Arthritis zeigen die in lebenden Zellen produzierten Biologika ein hohes Heilungspotential, weshalb sie immer häufiger Anwendung finden. Doch der Weg vom Labor in die Produktion in großem Maßstab ist bei Biopharmazeutika ungleich komplizierter als bei konventionellen Arzneimitteln: Sie bestehen anders als ihre chemisch hergestellten Pendanten aus hochkomplexen Molekülen und reagieren während der Produktion äußerst empfindlich auf Schwankungen etwa der Temperatur, des pH-Wertes oder der Zusammensetzung des Nährmediums. Zudem sind zeitaufwendige Analysen während der Zelllinienentwicklung notwendig, um später die geforderte hohe Produktqualität gewährleisten zu können. Um den Herstellungsprozess zu beschleunigen, ohne Qualitätsverluste befürchten zu müssen, bietet der Auftragsentwickler UGA Biopharma eine Highspeed-Zelllinien-Entwicklung inklusive Analyse, Aufreinigungs- und Bioprozessentwicklung im Bioreaktor an. Durch die Verwendung eines optimierten Expressionsvektors lässt sich dabei eine hohe Produktivität der Klone erreichen. So können innerhalb von lediglich vier Monaten monoklonale und hochproduktive Zelllinien entwickelt werden.

Die Herstellung von Biologika auf Basis gentechnisch veränderter, lebender Zellen in Bioreaktoren ist extrem aufwendig und die Beschaffenheit der Klone sowie die Qualität der hergestellten Therapeutika sind von vielen Faktoren abhängig. Kleinste Schwankungen etwa in der Versorgung mit Sauerstoff oder bei der Temperatur im Fermenter können die Produktqualität negativ beeinflussen, sodass das Therapeutikum am Ende unter Umständen unbrauchbar wird und die finanziellen Verluste des Produzenten dementsprechend hoch ausfallen. Aus diesem Grund achtet UGA Biopharma bei der Entwicklung neuer Zelllinien besonders auf die Produktivität, Stabilität und Qualität der Klone. Aufgrund der speziell aufeinander abgestimmten Prozesse und der jahrelangen Erfahrung benötigt das Unternehmen lediglich sieben Monate für die Entwicklung der Zelllinie inklusive der Bioprozessentwicklung und der Entwicklung eines Aufreinigungsprozesses sowie der gleichzeitigen Bereitstellung aller notwendigen analytischen Daten.

Von der Idee zur Produktionszelllinie

Die Arbeit beginnt mit einem Biomolekül: „Wurde im Rahmen einer Forschungsarbeit an einer Universität oder in einem Unternehmen ein Biomolekül mit therapeutischer Wirkung identifiziert, ist das zwar eine interessante Entdeckung – aber noch lange kein Produkt. Oft verfügen Forschungseinrichtungen und Unternehmen nicht über das nötige Know-how oder die Kapazitäten, um interessante Entdeckungen schnell in ein biotherapeutisches Produkt (auch Biologika genannt) zu verwandeln“, erklärt Dr. Lars Kober, Geschäftsführer bei UGA Biopharma. „Genau hier kommen Auftragsentwickler wie wir ins Spiel: Wir entwickeln hoch produktive Zelllinien, welche das gewünschte Biotherapeutikum mit hoher Ausbeute produzieren.“ Hierzu muss zuallererst das Molekül charakterisiert werden, um die gewünschten Produkteigenschaften und das sogenannte Gene of Interest (GOI) zu ermitteln, welches dann in den firmeneigenen Expressionsvektor eingebracht wird. „Wir haben den Expressionsvektor und die Zellliniengenerierung im Laufe der letzten Jahre so optimiert, sodass in kürzester Zeit hochproduktive stabile Produktionszelllinien erzeugt werden können, mit welchen sich Produktkonzentrationen von bis zu 7 g/L erreichen lassen“, fügt Kober hinzu.

Die Suche nach dem geeigneten Klon

„Pharmaunternehmen haben in der Regel zahlreiche Anforderungen an die isolierten Zelllinien wie zum

Beispiel die Skalierbarkeit, die Monoklonalität und natürlich eine hohe Produktivität und Klonstabilität, erklärt Kober. „Darüber hinaus sollten die produzierten Biologika weder immunogene Reaktionen beim Patienten auslösen noch die Produktionszelllinien mit Viren oder Mykoplasmen kontaminiert sein.“ Aus diesem Grund richtet sich das Unternehmen nach den Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), welche für die Beurteilung und Überwachung von Arzneimitteln zuständig ist. Während des Entwicklungsprozesses führt das Unternehmen zudem Glykananalysen durch, um frühzeitig wertvolle Informationen für die Auswahl vielversprechender Klone zu erhalten.

Die isolierten Klone werden im nächsten Schritt expandiert: „Normalerweise werden die Zellen dazu im Labormaßstab, also im Schüttelkolben, herangezüchtet. Viele Auftragsentwickler belassen es dabei.“ Damit die Zelllinien jedoch garantiert skalierbar sind, führen die Labormitarbeiter anschließend einen Prozesstransfer in Bioreaktoren durch und leiten davon einen geeigneten Bioprozess ab.

„Doch die ‚beste‘ Zelllinie nutzt Pharmaunternehmen nichts, wenn sie nicht kultiviert werden kann und die produzierten Biologika sich nicht aufreinigen lassen“, bemerkt Kober. Aufgrund dessen beschränkt sich das Unternehmen nicht nur auf die Optimierung des Herstellungsprozesses in Bioreaktoren. Darüber hinaus wird auch der passende Aufreinigungsprozess entwickelt und die Wirksamkeit der aufgereinigten Biologika durch verschiedene Bindungsassays und in Zellkulturmodellen überprüft. Bei Bedarf wird zu den entwickelten Zelllinien und dem Herstellungsprozess ein optimiertes Nährmedium angeboten. In der Regel kommt hier das firmeneigene Kultivierungsmedium First CHOice zum Einsatz, das von der Firma entwickelt wurde. Mit der Hilfe dieses Mediums sowie den dazugehörigen Feeds lassen sich im finalen Herstellungsprozess sowohl die erreichte Produktkonzentration und damit die Produktionskosten (Cost of goods) als auch die Produktqualität der hergestellten Biologika günstig beeinflussen.

Kurze Entwicklungszeit als Voraussetzung

Insgesamt vergehen so bis zur Auslieferung der „fertigen Zelllinie“ samt Prozess nur sieben Monate: Vier Monate nimmt die Zelllinienentwicklung in Anspruch und drei Monate sind für die Bioprozessentwicklung, die Entwicklung des Aufreinigungsverfahrens sowie für die Durchführung der Analysen notwendig. „Kurze Entwicklungszeiten sind in der Pharmabranche essentiell da der Patentschutz für Pharmazeutika in der Regel nach 20 Jahren ausläuft“, betont Kober. „In dieser Zeit müssen möglichst schnell alle Phasen der technologischen Entwicklung, diverse klinische Studien sowie das Zulassungsverfahren erfolgen, da sich nach Ablauf des Patentschutzes die Gewinnmargen für die hergestellten Medikamente meist deutlich verringern. Hier zählt jeder Monat, denn kurze Entwicklungszeiten ermöglichen einen frühzeitigen Markteintritt und sichern damit den Gewinn noch vor Ablauf des Patents.“

Nach Abschluss der Entwicklung unterstützt das Unternehmen seine Kunden bei Bedarf auch beim Prozesstransfer in die Herstellungsanlage und steht bei Problemen jederzeit zur Verfügung. „Unser Ziel ist es, dass alle Biologika an ihrem Bestimmungsort in derselben Qualität produziert werden kann, wie bei uns im Labor. Dazu gehören neben einer stabilen monoklonalen Zelllinie auch das First CHOice Medium sowie der Herstellungs- und der Aufreinigungsprozess“, bekräftigt Kober.