

# **Bedeutung von Zellkulturen für die industrielle Biotechnologie**

**Der ABAS im Dialog mit der industriellen Biotechnologie**

Dr. Christine Rascher-Bang

06. Dezember 2011

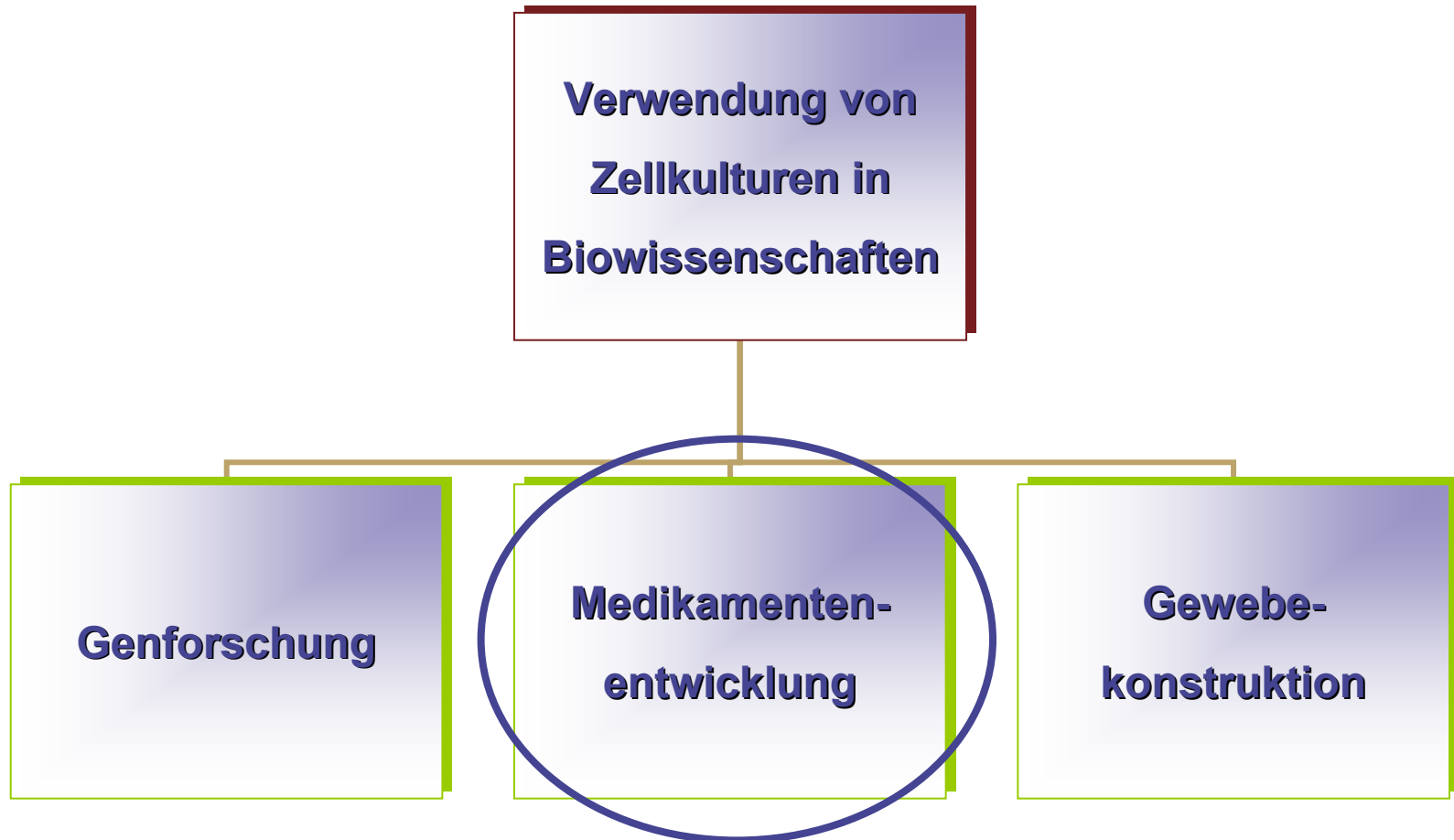
# Zellkulturen....

---

- ... sind in den letzten Jahrzehnten zu einem der wichtigsten Werkzeuge in der Genetik sowie der zellbiologischen, virologischen und immunologischen Forschung und in der Tumorforschung geworden
- ... sind ein Schlüsselwerkzeug für die Entwicklung und Zulassung von neuen Medikamenten und für die Erzeugung von künstlichem Gewebe
- ... bilden eine wichtige Basis für die industrielle Biotechnologie in Forschung und Produktion

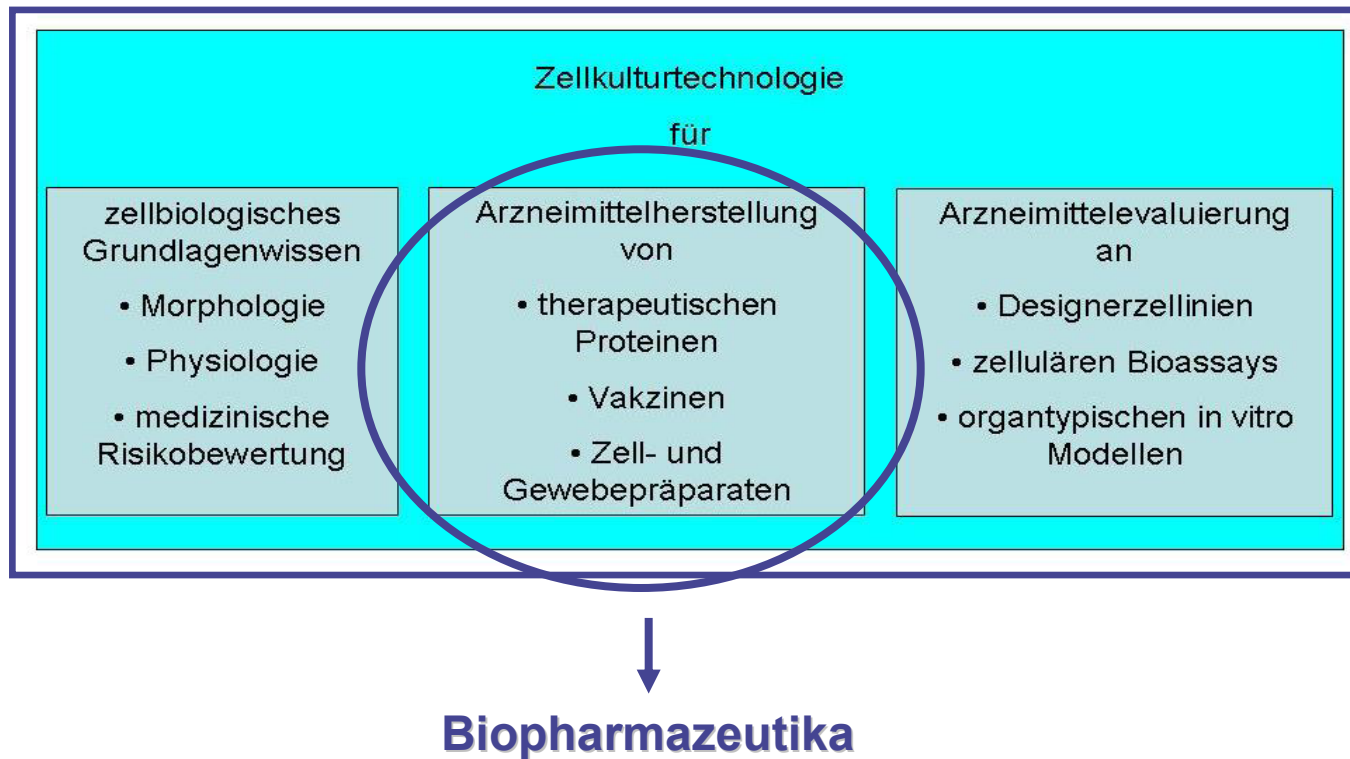
# Die Bedeutung von Zellkulturen in der pharmazeutischen Industrie

---



# Was ist Zellkulturtechnologie ?

- Unter Zellkulturtechnologie in der Biotechnologie versteht man die integrierte Anwendung des Wissens aus Biologie, Chemie und Verfahrenstechnik, mit dem Ziel, Zellkulturen oder deren Bestandteile bei technischen Verfahren einzusetzen



# Biopharmazeutika

---

- **Arzneistoffe, die mittels Biotechnologie in gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden**
- **Einsatz in Diagnostik und Therapie**
- **Proteine (z.B. monoklonale Antikörper) und Nukleinsäuren (DNA, RNA, Antisense-RNA, Antisense-Oligonukleotide)**
- **Herstellung in Bioreaktoren mit Hilfe von tierischen oder pflanzlichen Organismen:**
  - **Mikroorganismen (z. B. rekombinante *E. coli* oder Hefekulturen)**
  - **Zelllinien von Säugetieren**
  - **Pflanzen**

# Biopharmazeutika-Klassen

---

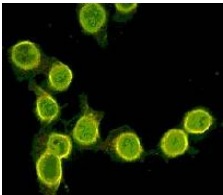
- Gerinnungsfaktoren (Faktor VIII und IX)
  - Fibrinolytika (Gewebespezifische Plasminogenaktivatoren wie Alteplase)
  - Hormone ( z.B. Insulin, Gonadotropine, Wachstumshormone wie Somatotropin)
  - Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (Erythropoietin, Kolonie stimulierende Faktoren wie G-CSF)
  - Interferone (Interferon- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ )
  - auf Interleukinen basierende Produkte (Interleukin-2 = *Aldesleukin*)
  - Impfstoffe (Hepatitis B-Oberflächenantigen)
  - monoklonale Antikörper
  - sonstige Produkte (Tumornekrosefaktor-Superfamilie, therapeutische Enzyme)
-

# Monoklonale Antikörper als Biopharmazeutika

---

<i>Wirkstoff</i>	<i>Produkt</i>	<i>Anwendung</i>
Etanercept	Enbrel®	-rheumatische Erkrankungen -- Psoriasis
Infliximab	Remicade®	rheumatische Erkrankungen
Bevacizumab	Avastin®	Onkologie
Rituximab	MabThera®	Onkologie
Trastuzumab	Herceptin®	Onkologie
Panitumumab	Vectibix®	Onkologie
Alemtuzumab	MabCampath®	Onkologie
Cetuximab	Erbix®	Onkologie
Adalimumab	Humira®	- rheumatoide Arthritis - chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

# Biopharmazeutika bei SANOFI: ,Bioprocesses & Manufacturing'



From cell lab

to pilot scale

- Produktion monoklonaler Antikörper
- Prozess Optimierung in ,Up- & Downstream'
- Produktsicherheit (,virus safety')
- ,Scale up'
- Projekt Übertragungen (Intern/Extern)
- Produktion unter GMP Bedingungen
- Dossiererstellung





# Antikörper Produktion bei SANOFI: *Upstream (USP)*



2L / 5L 10L bioreactor



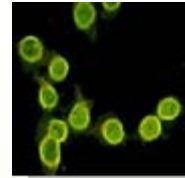
20 / 100 L bioreactor

MCB / WCB

cell expansion

Expansion Culture  
(spinner / Shaker)

step 0.1



CHO cells

Seed Culture  
(5 / 20 L Bioreactor WAVE)

step 0.2 / 0.3

Seed Culture  
(100 L Bioreactor)

step 0.4

mAb expression

Main Culture  
(500 L bioreactor)

step 0.5

basic downstream

Harvest  
(depth filtration)

step 0.6

Sterile Filtration  
(0.2 µm)



monoclonal antibody

Processed Bulk Harvest



20L / 50L WAVE



500-L / 2500-L bioreactor (GMP)

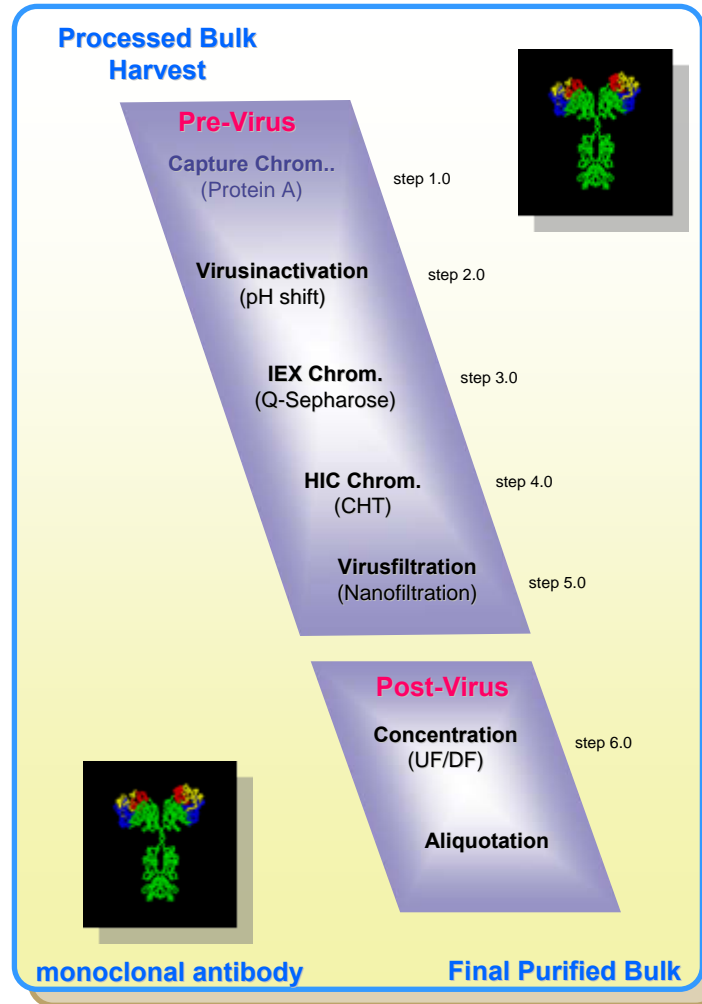
# Antikörper Produktion bei SANOFI: *Downstream (DSP)*



chromatography skid



UF / DF skid



chromatography column



storage tank

# Aspekte der Sicherheit: HSE Schwerpunkte

---

## ● Herstellung monoklonaler Antikörper

- Behördliche Verfahren zur Gewährleistung des rechtlichen Rahmens
  - GenTG
  - BioStoffV
  - IfSG
  - BImSchG
  - ....
- Anwendung und Kontrolle der notwendigen Schutzmaßnahmen nach GenTG
  - In der Regel Sicherheitsstufe S1
  - erweiterte Aufzeichnungen für den Produktionsbereich nach GenTAufzV
  - Erweiterte Sicherheitsmaßnahmen für den Produktionsbereich nach GenTSV

## ● Verwendung monoklonaler Antikörper im Gesundheitsdienst

- Gefährdungsbeurteilung bei Tätigkeiten mit monoklonalen Antikörpern
    - Einstufung nach GefStoffV und TRGs
    - ‚Bewertung monoklonaler Antikörper zum Schutz Beschäftigter‘ (BGW)
-