

## **The Process is the product – Besonderheiten bei der Herstellung biogener Arzneistoffe**

Der Titel des Fachgruppen-Vorsymposiums im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Jena machte die Spannweite des Faches Pharmazeutische Biologie deutlich: In insgesamt sieben Vorträgen zeigten Vertreter verschiedenster Firmen, welche unterschiedliche Arzneistoffe biogenen Ursprungs auf dem Markt sind und welche ähnliche Probleme doch bei der Herstellung auftreten. Die Qualität des Endproduktes und dessen Reproduzierbarkeit werden jeweils entscheidend vom Herstellungsprozess beeinflusst.

Den Anfang machte Dr. Seidel von der Wacker Biotech in Jena, einem Tochterunternehmen der Wacker Chemie AG, der das neu entwickelte Expressionssystem ESETEC<sup>®</sup> *E. coli* Sekretionstechnologie vorstellte. Mit diesem System können Proteine, statt als unlösliche Einschlusskörper anzufallen oder in relativ geringen Mengen im Periplasma zu akkumulieren, direkt als korrekt gefaltete Moleküle durch die äußere Membran des Bakteriums ins Medium sezerniert werden.

Ein wesentlich komplizierteres Expressionssystem stellte Dr. Grillberger von Baxter Innovations in Orth vor. Das zellbasierte Expressionssystem zur Herstellung von viralen Impfstoffen basiert auf einer Nierenzelllinie von Grünen Meerkatzen, die adhärent in Zellkultur wachsen, den so genannten Verozellen. Ein entsprechendes System zur Herstellung eines pandemischen H5N1-Influenzaimpfstoffes hat bereits die Zulassung von der EMEA erhalten, die Zulassung eines entsprechenden H1N1-Impfstoffes steht bevor.

Ebenfalls in einer Säugerzelllinie, allerdings in einer so genannten Quadrupel-Zelllinie, wird ein erst kürzlich zugelassener Wirkstoff exprimiert: der Antikörper Catumaxomab. Dieser Wirkstoff ist in Removab<sup>®</sup> enthalten. Er wurde von TRION Pharma in München entwickelt und auf dem Symposium von PD Dr. Hess vorgestellt. Diese Quadrupel-Zelllinie ist aus der Fusion zweier Hybridoma-Zelllinien entstanden und exprimiert ein Molekülgemisch aus 10 verschiedenen Kombinationen der unterschiedlichen Antikörperketten aus den beiden ursprünglichen Hybridomazellen. Die eine Hybridomazelle exprimiert einen Maus-IgG2a-Antikörper und ist gegen das tumorassoziierte Antigen EpCAM gerichtet. Die zweite Zelllinie produziert einen Ratten-IgG2b-Antikörper gegen das Pan-T-Oberflächenprotein CD3. Durch entsprechende Reinigungsschritte kann gezielt der gesuchte bispezifische Hybridantikörper isoliert werden. Catumaxomab bindet dann also sowohl EpCAM als auch CD3 und aktiviert dadurch T-Zellen aber auch Makrophagen und Natürliche Killerzellen in der Nähe von Tumorzellen, wodurch die Tumorzellen gezielt eliminiert werden.

Eine Zusammenfassung über die gentechnische Herstellung von Proteinen und die Herausforderungen bei der Produktreinigung gab Prof. Kresse von Roche Diagnostics, Penzberg. Er zeigte am Beispiel von Erythropoetin und Trastuzumab, dass die Kulturbedingungen bei der Expression komplizierterer, glycosylierter Proteine einen entscheidenden Einfluss auf die Ausbeute an korrekt glycosyliertem Produkt haben.

Ähnliche Effekte, allerdings für ein ganz anderes Produkt, stellte Dr. Heckenmüller von Phyton Biotech in Ahrensburg vor. Dort werden jährlich 600 kg Taxol, also drei Viertel der Weltproduktion, in Pflanzenzellkultur hergestellt. Ein 10-jähriger Entwicklungsprozess hat mittlerweile dazu geführt, dass eine recht stabile Zelllinie der Eibe *Taxus chinensis* vorgehalten wird, aus der das unverzichtbare Zytostatikum gewonnen werden kann.

Der Geschäftsführer der PHARMAPLANT Arznei- und Gewürzpflanzen-Forschungs- und Saatzucht GmbH, Dr. Plescher, ging anschließend auf das Problem ein, dass zum Teil in verschiedenen Ländern recht unterschiedlich aussehende Pflanzen der gleichen Art zugeordnet werden. Die Schwierigkeit im Arzneipflanzenanbau besteht dann darin, dass das richtige Ausgangsmaterial gefunden werden muss, um letztendlich den klaren Vorgaben des

Arzneibuches bezüglich z.B. mikrobieller oder tierischer Kontaminationen, Höchstwerten von Pestizidgehalten oder Mindestgehalten wirksamer Inhaltsstoffe zu entsprechen.

Aus der Praxis der Phytopharmaka-Herstellung berichtete Dr. Gudrun Abel von der BIONORICA AG in Neumarkt und zeigte, dass die Qualität des arzneipflanzlichen Wirkstoffes, nämlich des Extraktes, ganz entscheidend nicht nur von der Qualität der Pflanze, sondern auch von der Art der Extrakterstellung abhängt – die Gesamtheit des Extrakts mit synergistischen Effekten der einzelnen Inhaltsstoffe ist meist mehr als die rein rechnerische Summe der Wirkungen der Einzelbestandteile.

Das Vorsymposium zeigte mit den ausgewählten Vorträgen recht deutlich die Bandbreite des Faches Pharmazeutische Biologie. Letztlich subsummieren sich in diesem Fach alle Substanzen biogenen Ursprungs, seien es Antibiotika, Arzneipflanzen und die daraus gewonnenen Extrakte mit den darin enthaltenen sekundären Pflanzeninhaltsstoffen, oder aber Antikörper und andere biotechnologisch hergestellte Proteine. Die an die Vorträge anschließende Diskussion über die Lehrinhalte der Pharmazeutischen Biologie an den verschiedenen universitären Pharmazie-Standorten machte deutlich, dass die Lehrschwerpunkte zum Teil sehr unterschiedlich gesetzt werden und die neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der "Pharmazeutische Biotechnologie" meistens – auch aus Mangel an Lehrzeit – nur unzureichend berücksichtigt werden. Angeregt wurde, dass ein Curriculum erstellt wird, in dem einerseits die klassische „Pharmakognosie“ abgebildet wird, andererseits aber auch – möglichst in Zusammenarbeit mit den anderen Pharmazeutischen Fächern – die gen-/biotechnologische Herstellung von (Protein-)Wirkstoffen gelehrt werden sollte. Da die einzelnen Standorte mit Professoren recht unterschiedlicher wissenschaftlicher Schwerpunktbildung besetzt sind, könnte man die jeweils unterrepräsentierten Lehrinhalte über Block-Lehrveranstaltungen austauschen.

Die Durchführung des Fachgruppensymposiums wurde freundlicherweise durch eine großzügige Spende der BIONORICA AG finanziell unterstützt.

Ilse Zündorf, Thomas Winckler, Werner Knöss (DPhG-Fachgruppe Pharmazeutische Biologie)

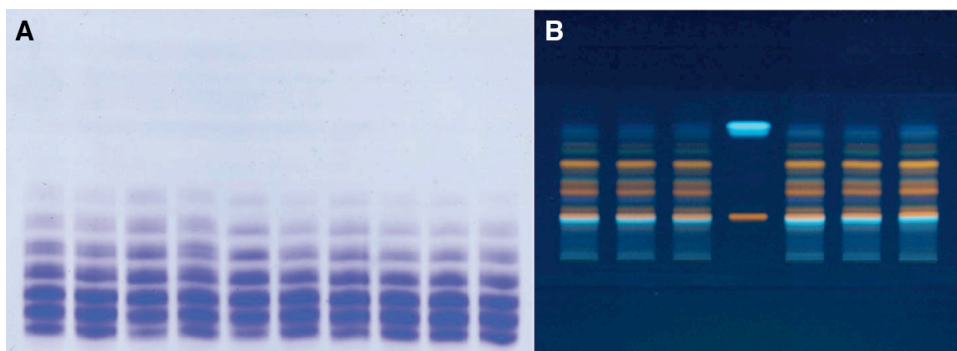


Abb.: Die Bilder ähneln sich: sowohl die isoelektrische Fokussierung der Proteinwirkstoffe (A) als auch die Dünnschichtchromatographie flavonoidhaltiger Arzneipflanzenextrakte (B) ist geeignet, die Reproduzierbarkeit des Herstellungsprozesses von Wirkstoffen biogenen Ursprungs zu zeigen. Bei Präparationen unterschiedlicher Hersteller oder weniger gut kontrollierter Prozesse sehen die Bandenmuster weniger homogen aus (Quellen: A. Roche Diagnostics GmbH; B. BIONORICA AG)