

# Biotechnológiai gyógyszergyártás

---



*Dr. Greiner István*

*2013. november 6.*



# Biotechnológiai gyógyszergyártás

---

- Biotechnológiai gyógyszerek
- Előállításuk és analitikájuk
- Richter és a biotechnológia
- Debrecen
- A jövő

# Biotechnológiai gyógyszerek

## THE PIONEERS OF BIOTECHNOLOGY<sup>1</sup>

### Biotechnologie

der Fleisch-, Fett- und Milcherzeugung  
im  
landwirtschaftlichen Großbetriebe

für  
naturwissenschaftlich gebildete Landwirte

verfaßt

von

Dipl. Ing. Karl Ereky

Direktor der Fischzuchtgesellschaft ungarischer Großgrundbesitzer, Budapest.

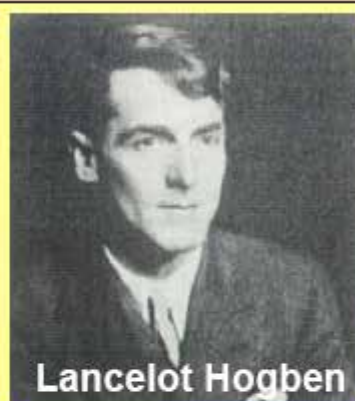


BERLIN.  
VERLAGSBUCHHANDLUNG PAUL PAREY.  
Verlag der Landwirtschaftlichen, Gärtnerei und Forstwirtschaft.  
SW, Hofmannstr. 16 u. 17.  
1919.

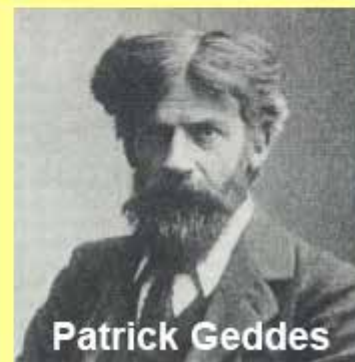


**Károly Ereky**

Father of the term "Biotechnology"



**Lancelot Hogben**



**Patrick Geddes**

*of Life. A History of Biotechnology. Cambridge University Press*

# Biotechnológiai gyógyszerek

---

## Előnyeik:

- Természetes alkotóelemekből állnak (aminosavak, cukrok)
- Nincs ADME probléma
- Terápiás pótlás (inzulin (21+30AA), EPO (165AA+glikoziláció), filgrastim (175AA), somatropin (191AA))
- Rendkívüli specifikusság a célfehérjéhez (mAb-ok (~1400AA+glikoziláció))
- Többféle, természetes alapú hatásmechanizmus
- Célzott terápia lehetősége
- Jelentős kielégítetlen orvosi igényre ad választ

## Hátrányaik:

- Bonyolult a gyártási folyamat
- Process is the product(?)
- Nehéz analitika (sokszor keverékek)
- Parenterális adminisztráció
- Stabilitási problémák
- Rendkívül drágák (300e-600e Ft/kiszerezési egység)
- Immunogenicitás, mint mellékhatás

# Biotechnológiai gyógyszerek előállítása

---

## Sejtvonal kialakítás:

- Mikrobiális vagy emlős sejt
- Aminosav sorrend meghatározása, majd klónozás
- Szelekció
- Fermentáció és tisztítás optimalizálás (K+F)

## Fermentáció:

- Automatizált és folyamatirányított rendszerek (PAT)
- Fed-batch, v. folyamatos üzemmód
- Szeparációs, esetleg feltárási műveletek

## Tisztítás:

- Elsősorban kromatográfiás lépések (ioncserélő, affinitás, hidrofób kölcsönhatás...)
- Sterilitás és vírusmentesség biztosítása
- Koncentráció állítás (membránszűrés, dialízis...)
- Termék oldatban

## Kiszerezés (fill&finish):

- Excipiensek hozzáadása, végső koncentrációra hígítás
- Töltés vagy liofilizálás (normál injekciós készítmény)
- Másodlagos csomagolás, pen

# Biotechnológiai gyógyszerek analitikája

---

## Legfontosabb jellemzők:

- § Aminosav sorrend
- § Moltömeg
- § Diszulfid hidak
- § Szabad ciszteinek
- § Tioéter hidak
- § Magasabb rendű struktúrák
- § N- és C-terminális heterogenitás
- § Glikoziláció (izoformok, szialsavak, NGNA, fukoziláció)
- § Fragmentáció
- § Oxidáció
- § Deamidálódás
- § Aggregáció

## Mérési módszerek:

- § MS (ESI, MALDI-TOF/TOF, MS/MS)
- § Peptide mapping
- § Ellman's
- § CGE
- § SDS-PAGE
- § CD
- § H-D kicserélődés
- § FT-IR
- § HPLC
- § HPAEC
- § IEF
- § 2AB NP-HPLC
- § SE-HPLC
- § FFF
- § AUC
- § DLS
- § MALLS

# Biotechnológiai gyógyszerek analitikája

---

## Több és új metodika megjelenése:

- Jelentős beruházás és oktatási igény a kismolekulás vizsgálatokhoz képest
- Vizsgálati anyag hozzáférhetősége korlátozott és drága
- Gyorsan változó szakmai környezet
- Kapcsolt technikák hangsúlya nő
- Új detektálási módszerek
- Mintaelőkészítés jelentősége megnő
- Mérési idők szignifikáns növekedése
- Bioassay, mint kvázi analitikai módszer
- Biostatisztika megjelenése

## GMP dokumentáció változása:

- Intermedier analitika jelentősen csökken
- IPC (on line, off line, at line), PAT
- Jelentős mennyiségi növekedés
- Új típusú validálások megjelenése

Pénz, pénz és pénz...



# Richter és a biotechnológia

---

| Esemény                                          | Dátum     |
|--------------------------------------------------|-----------|
| Kálcium glükonát fermentáció                     | 1957      |
| Szteroid biokonverzió kezdete                    | 1959      |
| Első rekombináns laboratórium fehérje termelésre | 2003-2004 |
| Döntés a biohasznosító termékek fejlesztéséről   | 2006      |
| Stratthmann Biotec AG felvásárlása               | 2007      |
| Döntés emlőssejtes gyártó kapacitás kiépítésére  | 2007      |
| Budapesti félüzem kialakítása                    | 2008-2010 |
| Debreceni emlőssejtes gyár felépítése            | 2008-2013 |



# Richter és a biotechnológia

---

## Mikrobiális gyártóhely

- JV Helm AG-vel
- Németország
- Hamburg, Hannover, Bovenau
- K+F kapacitás is
- 140 alkalmazott, létező tudás
- CMO-CRO aktivitás és saját projektek is
- Elsősorban onkológiai termékek
- FDA auditált (2013)



# Richter és a biotechnológia



# Richter és a biotechnológia

---

## Emlőszejtes kapacitás (mAb K+F és gyártás)

- Magyarország
- Budapest és Debrecen
- Budapesti K+F a legmodernebb analitikai eszközökkel
- GMP félüzem Budapesten
- Gyártóhely Debrecenben
- 25 Mrd HUF beruházás
- 250 új, képzett alkalmazott
- Az első ilyen KKE-ben
- Új kiszerelő üzem is
- Onkológiai és autoimmun betegség gyógyszerei

# Richter és a biotechnológia

## K+F kapacitás





# Richter és a biotechnológia

## Félüzemi kapacitás



# Richter és a biotechnológia

---

## Félüzemi kapacitás



# Debrecen

---





# Debrecen





# Debrecen



# Debrecen





# Debreceen



# Debreceen





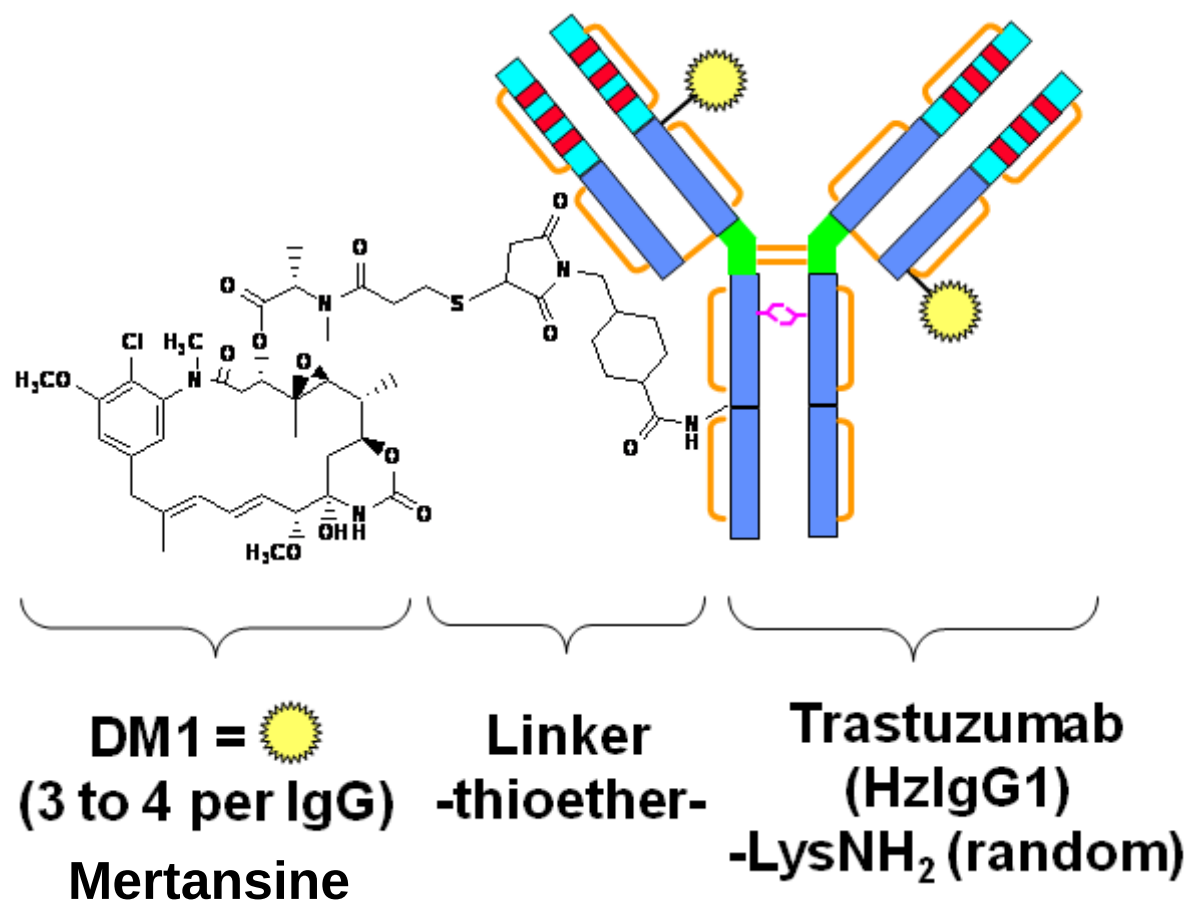
# Debreceen





# A jövő

## Konjugátum szerkezete (TDM-1):



A photograph of a modern building facade. The left side features a wall of light-colored, rectangular stone tiles. Several rectangular windows are integrated into this stone wall. To the right, a large glass curtain wall reflects the sky and the building's interior structure. The text 'Köszönöm a figyelmet!' is overlaid in yellow on the stone wall.

Köszönöm a figyelmet!