

# Fehérje gyógyszerek fejlesztése és gyártása



*Dr. Greiner István, kutatási igazgató, Richter Gedeon Nyrt.*

*2014. október 4.*



# Biotechnológiai gyógyszergyártás

---

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

# Biotechnológia

## 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 Fischzuchtgenossenschaft ungarischer Großgrundbesitzer, Budapest.

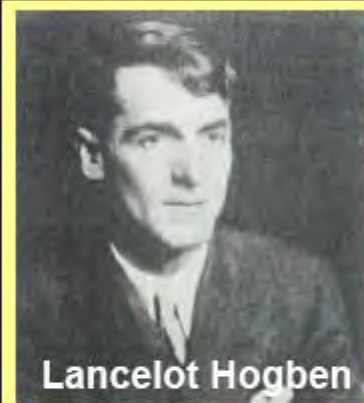


BERLIN.  
VERLAGSBÜCHHANDLUNG PAUL PAREY.  
Verlag für Landwirtschaft, Gartenbau und Tierwesen.  
SW, Hofmannstr. 14 u. 15.  
1919.

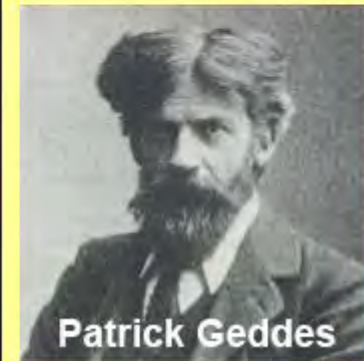


**Károly Ereky**

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 súlyos 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 termékek piaci helyzete

A 10 legnagyobb árbevételt elért termék 2012-ben

Adalimumab	9,265 Mrd USD
Infliximab	8,215 Mrd USD
Etanercept	7,963 Mrd USD
Fluticasone-salmeterol	7,904 Mrd USD
Rituximab	7,285 Mrd USD
Insulin glargine	6,648 Mrd USD
Trastuzumab	6,397 Mrd USD
Rosuvastatin calcium	6,253 Mrd USD
Bevacizumab	6,260 Mrd USD
Duloxetine	4,994 Mrd USD

# Biotechnológiai termékek piaci helyzete

A 10 legnagyobb árbevételt elért termék 2012-ben

Adalimumab	9,265 Mrd USD
Infliximab	8,215 Mrd USD
Etanercept	7,963 Mrd USD
Fluticasone-salmeterol	7,904 Mrd USD
Rituximab	7,285 Mrd USD
Insulin glargine	6,648 Mrd USD
Trastuzumab	6,397 Mrd USD
Rosuvastatin calcium	6,253 Mrd USD
Bevacizumab	6,260 Mrd USD
Duloxetine	4,994 Mrd USD

# Biotechnológiai termékek

---

New Chemical Entity (NCE)

Generic

New Biological Entity (NBE)

Biosimilar

# Biotechnológiai gyógyszerek előállítása

---

## Bakteriális sejtvonalak

- Escherichia coli (E. coli)
- Kisebb, glikozilálatlan humán fehérjék expressziója
- Inklúziós test

## Emlős sejtvonalak

- Murine myeloma (NS0)
- Chinese hamster ovary (CHO)
- ...

## Egyéb lehetőségek:

- Növények (pl. dohány levél)
- Transzgenikus állatok





# Biotechnológiai gyógyszerek előállítása

---

Céljainknak megfelelő DNS (vektor...) előállítása

DNS bejuttatása (transzformáció)

Fehérjetermelés (expresszió) mennyiségi és minőségi mérése

A legjobban termelő klón kiválasztása (szelekció)

Sejtbank készítése az adott klónból

- RCB – research cell bank
- MCB – master cell bank
- WCB – working cell bank
- Tárolás:  $-160^{\circ}\text{C}$



# Biotechnológiai gyógyszerek előállítása

Kiindulás: WCB

Méretetek: 10 ml – 20 000 L

- shaker, roller bottle, wave bioreactor, single use, stainless steel

Paraméterek:

- pH
- Hőmérséklet
- Oldott oxigén
- Agitáció
- Levegőztetés
- Ammónia és glükóz mennyisége
- pCO<sub>2</sub>
- Habzás

Automatizálás

Fed batch vs. perfúziós technika (upstream)



# Biotechnológiai gyógyszerek előállítása

---

## Fermentációs jellemzők:

- Cell viability – élő sejtek aránya
- Cell density – sejtsűrűség
- Fehérje termelés mértéke (g/L)
- ...

## Harvest (aratás):

### Sejtek és törmelék elválasztása a felülúszótól

- Centrifugálás
- Filtrálás
- Vagy ezek kombinációi
- Hol az anyag?

# Biotechnológiai gyógyszerek előállítása

---

## Szennyezőktől tisztítás (downstream):

- Sejtvonalból származó  
Pl. sejtvonal fehérjéi, DNS-e, endotoxinok, vírusok, ...
- Termeléssel kapcsolatos  
Pl. habgátlók, inzulin, ...
- Termékkel kapcsolatos  
Pl. fehérje módosulatok (oxidált, polimerizált, lehasadt, ...)

# Biotechnológiai gyógyszerek előállítása

---

## Szennyezőktől tisztítás (downstream):

### Kromatográfia

- Affinitás kromatográfia
- Ion exchange chromatography (IEX)
- Hydrophobic interaction chromatography (HIC)
- Size exclusion chromatography (SEC)
- ...

### Ultraszűrés

### Víruseltávolítás (if any!)

### Termék oldatban!



# Biotechnológiai gyógyszerek előállítása

---

## Kiszereelés (fill and finish):

### Excipiensek hozzáadása

- Aggregáció gátlás
- Oxidációs stabilitás
- Mikrobiológiai tisztaság fenntartása
- ...

### Koncentráció állítás

### Steril szűrés

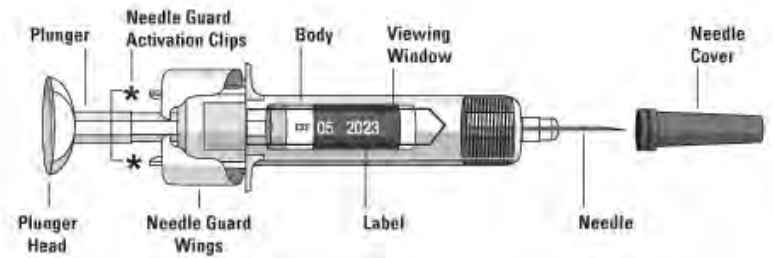
### Töltés vagy liofilizálás (normál injekciós készítmény)

### Másodlagos csomagolás, pen

### Tárolás szállítás hidegen, speciális körülmények között



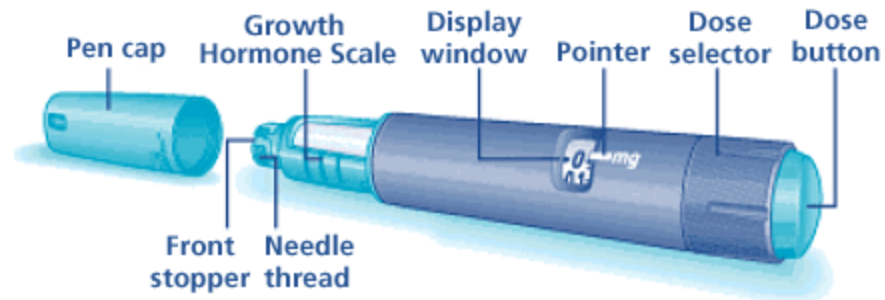
# Biotechnológiai gyógyszerek előállítása



# Biotechnológiai gyógyszerek előállítása



## Device Features





# Biotechnológiai gyógyszerek előállítása



# Richter és a biotechnológia

---

## Célkitűzés:

Létrehozni egy modern, biológiai gyógyszereket kutatni, fejleszteni, törzskönyvezni és értékesíteni képes részt a Richterben belül, amely a biohasonló termékekre alapozva gazdaságilag és szakmailag is tovább öregbítheti a cég jó hírét és elfogadható áron biztosíthatja a betegeknek a legújabb terápiákat is.

## A megvalósítás három helye:

- Budapest
- Németország
- Debrecen



# Richter és a biotechnológia

---

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



# Richter és a biotechnológia

---



# 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

---

## 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 kisserelő üzem is
- Onkológiai és autoimmun betegség gyógyszerei



# Richter és a biotechnológia

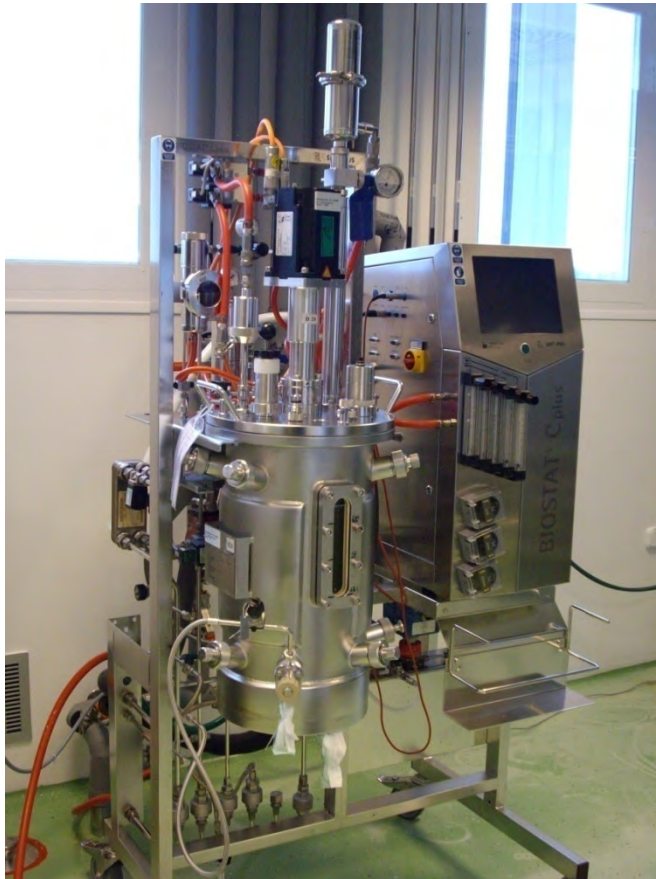
## K+F kapacitás



# Richter és a biotechnológia

---

## Félüzemi kapacitás





# Richter és a biotechnológia

## Félüzemi kapacitás



# Debrecen

---



# Debrecen



# Debrecen



# Debrecen



# Debrecen



# Debrecen



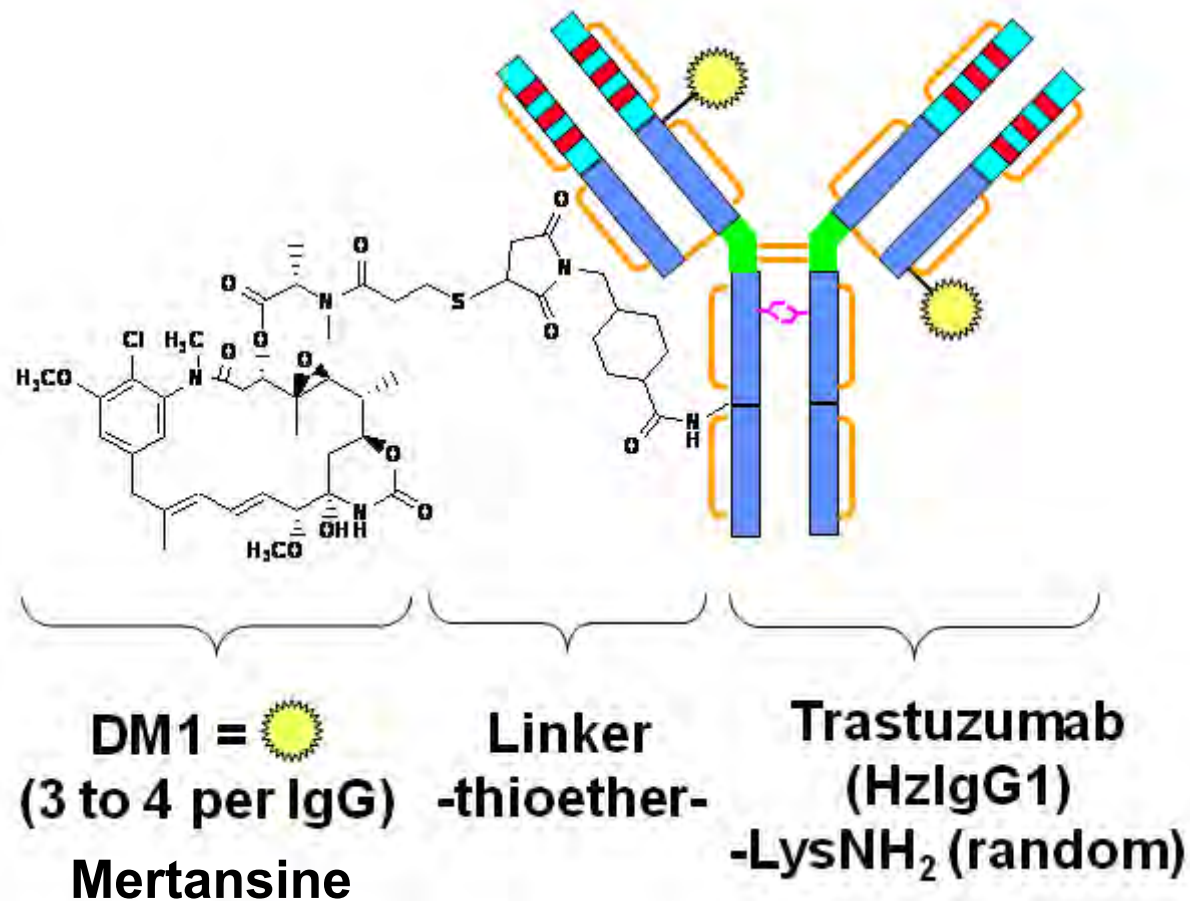
# Debrecen (F&F)





# A jövő

## Konjugátum szerkezete (TDM-1):



# Biotechnológiai gyógyszerek

---

Tények:

Ma Magyarországon biotechnológiai gyógyszerek kutatása, fejlesztése és gyártása csak a Richter Gedeon Nyrt.-ben valósul meg.

Ma origi biotech gyógyszerek kutatásával és fejlesztésével senki sem foglalkozik Magyarországon.

Biotechnológiai termékek licence alapú forgalmazását több cég is csinálja.



A photograph of a modern building. The left side features a facade of light-colored, rectangular stone blocks. Several windows are visible, some with dark frames. The right side is dominated by a large, curved glass facade that reflects the sky and the building's interior. The text 'Köszönöm a figyelmet!' is overlaid in yellow on the stone and glass sections.

Köszönöm a figyelmet!