

Was den Antikörperboom bremst – und vorantreibt

Die aktuellen Herausforderungen in der roten Biotechnologie



Quelle: Boehringer Ingelheim

Beim P&A-Roundtable diskutierte eine hochkarätige Expertenrunde die aktuellen Trends in der roten Biotechnologie und die daraus resultierenden Anforderungen der produzierenden Unternehmen an Anlagenplaner und Ausrüster. Die nahezu einhellige Meinung ist: Die Aufreinigung kommt in den zigmillionen schweren Biopharmaanlagen mit den Expressionsraten in den Fermentern nicht mehr mit. Hier braucht es dringend neue Ansätze. Zudem bewähren sich – zumindest in kleinerem Maßstab – Disposables und verringern so die Investitionskosten der Biopharmaindustrie erheblich.

■ Markus Zwettler

■ **P&A: Welche Themen bewegen Sie derzeit als Betreiber und Gestalter von Biotech-Anlagen? Was ist das momentan ‚Teure‘ für Sie – was ist also unmittelbar wichtig in der Umsetzung, was kostet aber auch entsprechend viel Geld?**

Allgaier: Time-to-Market ist bei uns das Schlagwort, es geht bei uns darum, die Produkte aus der Pipeline möglichst schnell auf den Markt zu bringen. Dafür haben wir in Ulm eine Anlage für tierische Zellkulturen im Pilotmaßstab

gebaut, die 2006 die Herstellgenehmigung der Behörden erhalten hat.

Gottschalk: Wir sehen zwei außerordentlich wichtige Themen, die die Diskussionen der Biotech-Manager bestimmen: Einerseits einen Bottleneck in den klassischen Aufbereitungstechnologien, zum anderen den forcierten Einsatz von Disposable Technologies. Wir befinden uns momentan in einer Situation, die in diesem Ausmaß niemand vorhergesehen hat, sodass Ausrüster wie Sartorius kaum mit der Nachfrage

Schritt halten können: Jeder Produzent möchte derzeit – dort, wo es auch Sinn macht – Prozesstechnologien zur einmaligen Anwendung bringen, um teure, risikobehaftete Reinigungen und deren Validierung zu vermeiden. Aber hier steckt der Teufel im Detail, Patentlösungen gibt es nicht. Für jeden Produktionsschritt existieren Lösungen, die aber noch lange keinen funktionierenden Prozess ergeben. Gefragt sind Integration, Steuerung, Automatisierung und Sensorik – letztere wiederum in der Disposable-Version.



„Zwei Produktionsanlagen mit je sechs 12.000-l-Fermentern flexibel auf unterschiedlichste Kundenanforderungen anzupassen und effizient zu betreiben, das ist die Herausforderung.“

Dr. Dorothee Ambrosius, Director Downstream Development, Boehringer Ingelheim



„Speziell auf nur einen Anwendungsfall zugeschnittene Anlagen werden zunehmend die Ausnahme. Auch die Originalhersteller von Arzneimitteln fahren mittlerweile mehrere Prozesse je Anlage.“

Dr. Michael Bippes, Bioverfahrenstechniker bei GEA Diessel

■ **P&A: Was ist für Sie derzeit vorrangig wichtig? Schnell am Markt, billiger, sicher – oder flexibel zu sein?**

Ambrosius: Ein wesentlicher Schwerpunkt des Geschäftsbereiches Biopharmazeutika ist Contract Development and Contract Manufacturing. Das bedeutet, der Kunde transferiert bestimmte Produkte oder Prozesse mit unterschiedlichem Entwicklungsgrad zu uns. Wir entwickeln das biopharmazeutische Produkt für klinische Studien, für den Launch und schließlich auch für den Markt. Daher steht für uns die Kundenzufriedenheit an oberster Stelle. Wir müssen in der Lage sein, die Prozesse unserer Kunden sehr schnell zu analysieren und sodann in einer exakten Timeline in unsere – wohlgerneht starren und fix verrohrten – Produktionsanlagen überzuführen.

Bippes: Für uns ist entscheidend, wie genau die Kundenanforderungen sind und welchen regulatorischen Anforderungen wir jeweils zu genügen haben, wobei generell der Kostendruck immer mehr zunimmt. Dies erfordert neue Lösungsansätze, um bei gleich bleibender Qualität die Kosten zu senken. Insbesondere Lohnhersteller wollen in ihren Anlagen entsprechende Flexibilität, weil sie eine Mehrproduktstrategie fahren. Daher muss am Beginn der Planung auf die Art der Produkte und ihre speziellen Anforderungen immer mehr eingegangen werden. Letztendlich bestimmt das Produkt mit den höchsten Anforderungen die Ausführung.

■ **P&A: In Bioreaktoren werden künftig also generell mehr Produkte je Reaktor hergestellt?**

Bippes: Ja, selbst bei den OEM-Herstellern gibt es mittlerweile ein gewisses Umdenken, Anlagen nicht länger nur für jeweils einen einzigen Prozess zu fahren. Was zudem sehr wichtig geworden ist, das ist die Lieferzeit. Dies ist insbesondere für die pharmazeutischen Originalhersteller bei konkurrierenden Produkten wichtig, denn wenige Wochen Unterschied in der Marktpräsenz können über das Gelingen oder Scheitern eines Produktes entscheiden.

■ **P&A: Was sind heute typische Bottlenecks einer Biotech-Produktion? Was fehlt im Umsetzen der jeweiligen Strategie?**

Gottschalk: Letztlich sind bei allen Unternehmen – auch wenn sie Amgen oder Genentech heißen – die Ressourcen endlich. Bei einer vollen Pipeline müssen sich die Biopharmaunternehmen fokussieren. In einer frühen Phase der Entwicklung wird die Strategie immer Time-to-Market lauten – Sie sehen an Viagra und seinen Konkurrenten, was passiert, wenn Sie das bessere Produkt haben, aber als Nummer zwei oder drei auf den Markt kommen. Ab der Phase III dominieren andere Kriterien wie Herstellkosten, Robustheit und Qualität.

Technologisch hat man sich in den letzten Jahren jedoch nahezu ausschließlich auf die Entwicklung des Fermentationsprozesses konzentriert. Gerade in jüngster Zeit wurde zudem massiv in Bioreaktorkapazitäten investiert. Und das rächt sich jetzt: Denn diese Investitionen sind zwar nicht falsch gewesen, aber sie wurden zu einseitig in Richtung Upstream getätigt. Bei der Aufreinigung befinden wir uns dagegen in einer technischen Sackgasse, zudem haben wir kaum Aufarbeitungs-Experten – die dafür notwendigen Protein-Biochemiker sind weltweit eine sehr seltene Spezies. Dafür braucht es mehr als Molekularbiologen, die sich dafür halten.

Allgaier: Die Pharma- und Biotechindustrie muss generell noch viel mehr die Best Practices anderer Industrien lernen. Beispielsweise werden Blutplasmabeutel bereits seit Jahrzehnten in anderen Bereichen sehr erfolgreich eingesetzt, wir Älteren in der Biopharmaindustrie wurden dagegen alle in Edelstahl erzogen. Eine clevere Idee, wie die flexiblen Blutplasmabeutel in Form von Disposables auch in die Biotechnologie herüberzuholen, sollte eigentlich naheliegend sein. Ebenso wurden Risikoanalysen früher im Rahmen der Qualifizierung und Validierung regelrecht aus dem Bauch heraus vorgenommen, obwohl es in der Lebensmittelindustrie längst HACCP-Analysen gab.

■ **P&A: Sehen Sie auch einen Mangel an Downstream-Expertise?**

Allgaier: Der Krieg der Sterne zwischen dem kontinuierlichen Perfusions- und dem Batch-Verfahren hat die Biotechindustrie die 80er und 90er Jahre hindurch beschäftigt. Der Downstream dagegen war immer nur ein Mittel zum Zweck, weniger eine eigene Wissenschaft.

Bippes: Im universitären Bereich hat sich daran bis heute nichts geändert – Diplomarbeiten und Dissertationen zur Fermentation werden zahlreich angeboten, Arbeiten zur Aufarbeitung sind dagegen die rare Ausnahme.

Allgaier: Aber damit das Gejammer, dass der Downstream mit den Expressionsraten im Upstream nicht mehr Schritt hält, aufhört, wird im Herbst voraussichtlich die Initiative „Downstream Processing“ vom BMBF gestartet, wo ganz spezifisch die Zusammenarbeit zwischen Industrie, Hochschule und Zulieferindustrie gestärkt wird. Ziel der Initiative ist, durch innovative Ansätze aller Beteiligten die Proteinreinigung zu optimieren und zu einer entsprechenden Stellung in Industrie und Hochschule zu verhelfen.

Ambrosius: Um das Problem zu verstehen, muss man zwischen den Expressionssystemen Säugerzelle (CHO), E. Coli und Hefe unterscheiden. Während E. Coli bereits in den 90er Jahren Ausbeuten von 10 g/l lieferte, waren die Expressionsraten bei den Hamsterzellen deutlich schlechter. Also hat man dort mit viel Geld die Expressionsraten verbessert, >



Teilnehmer im Kurzprofil

Am P&A-Roundtable diskutierten:

Dr. Hermann Allgaier, Geschäftsführer, Merckle Biotech
Dr. Dorothee Ambrosius, Director Downstream Development, Boehringer Ingelheim

Dr. Michael Bippes, Bioverfahrenstechniker, GEA Diessel
Dr. Uwe Gottschalk, Group Vice President Purification Technologies, Sartorius

Dr. Dirk Hollmann, Head of Technology Consulting Biotechnology/API, NNE Pharmaplan



„Das Biopharma-Management hat in den letzten Jahren die Aufreinigungsprozesse sträflich vernachlässigt, das rächt sich jetzt.“

Dr. Uwe Gottschalk, Group Vice President Purification Technologies, Sartorius



„Die Quick&Dirty-Phase der Biotechnologie ist vorbei. Heute wird schon während der Entwicklung an die spätere Produktion gedacht – integrierte F&E findet statt.“

Dr. Hermann Allgaier, Geschäftsführer, Merckle Biotec

ohne den Downstream anlagentechnisch anzupassen. Gleichzeitig hatten die Antikörper einen ungeheuren Erfolg in der Therapie, sodass wir eigentlich ein Erfolgsdilemma haben.

Allgaier: Ökonomisch betrachtet sind die Expressionssysteme wiederum durchaus sehr ähnlich, weil sowohl bei den Zellkulturen als auch bei den Prokaryonten zwischenzeitlich rund vier Fünftel der Kosten auf der Downstream-Seite anfallen.

■ P&A: Wie lassen sich Produktionsanlagen noch optimieren?

Gottschalk: Die Produktionsspielräume sind natürlich dann am größten, wenn ein Organismus erstmalig fermentiert wird. Bei mikrobieller Expression können Sie einen Wildstamm von Mikroorganismen-Ausbeuten in jahrelanger Züchtung über 50 g/l trimmen. Das wäre eine Verbesserung um den Faktor 10.000 oder mehr. Auf der Downstream-Seite sind wir ebenfalls schneller und produktiver geworden, aus physikalischen Gründen reicht es aber gerade einmal zum Faktor 10. Immer mehr vom Gleichen hilft uns nicht weiter. Die Verwendung von Affinitätsmedien wie Protein A ist an der Grenze des finanziell und technisch Machbaren angelangt, hier brauchen wir vielleicht eine Rückbesinnung auf bewährte Methoden wie die Extraktion, die Präzipitation oder Kristallisation.

Ambrosius: Die Downstream-Ausbeuten in der Proteinreinigung an sich sind sehr hoch und kommen nach sieben bis acht Prozessschritten mit über 80 Prozent bis hin zu 90 Prozent teilweise an das theoretische Maximum heran. Das Problem beim gängigen Anlagendesign ist jedoch, dass nicht die ganzen Mengen innerhalb der zeitlichen Vorgaben und den vorhandenen Dimensionen aufgearbeitet werden können. Es bleibt unter Umständen Profit liegen, weil nicht der optimale Durchsatz gefahren werden kann. Um ein Beispiel zu geben: Ein 10.000-l-Fermenter mit einem Titer von 2 g/l erfordert im Downstream rund 100.000 l an Puffer. Was wir bei diesen Prozessen beobachten, ist ein Kapazitäts-, nicht jedoch ein Qualitätsproblem. Bei

Boehringer Ingelheim selbst wurden die Anlagen im Downstream-Bereich bereits zum zweiten Mal erweitert.

Allgaier: Im Downstream gilt das Massenerhaltungsgesetz. Es können theoretisch maximal 100 Prozent des Zielprodukts aus der Fermentation gewonnen werden. Die Biologen sind dagegen die Alchemisten der Neuzeit und machen aus 100 Prozent im gleichen Tank auf wundersame Weise 10.000 Prozent. Diese Ungleichheit macht zu schaffen.

Gottschalk: Zu bedenken ist auch, dass die Raum-Zeit-Ausbeuten im Fermenter ja noch weiter gesteigert werden können, obwohl wir nicht wissen, was die Zellen darin eigentlich tun.

■ P&A: Gibt es überhaupt genügend auf Säugerzellen basierende Produktionsanlagen?

Bippes: Vor 15 bis 20 Jahren gab es etwa 100 Kubikmeter Produktionskapazität weltweit. Derzeit werden Anlagen mit einer Größe zwischen 60 und 150 Kubikmeter gebaut – für jeweils gerade einmal ein einziges Produkt eines einzelnen Unternehmens. Anlagen gibt es also zur Genüge, technisch können die Fermenter auch problemlos in entsprechender Größe konzipiert werden. Nur, um an das Vorhin Gesagte anzuknüpfen, die Aufreinigung kann mit diesen Maßstäben nicht mithalten, die verwendeten Proteinsäulen sind physikalisch nur bis zu einer bestimmten Größe machbar.

Gottschalk: Mittelfristig sind die Volumina dieser Anlagen wahrscheinlich sogar zu groß. Wir erleben hier einen typischen Schweinezyklus. Zu bedenken ist auch, dass der Zugang zu diesen Kapazitäten auf wenige Unternehmen beschränkt ist. Genau deshalb hat Boehringer Ingelheim ja so ein hervorragendes Geschäftsmodell.

■ P&A: Ist für einen Anlagenplaner ebenso der Puffertank, das Speichermedium in der Aufreinigung, der limitierende Faktor im Anlagendesign?

Hollmann: Anders als meine Vorredner sehe ich den limitierenden Schritt bei der biotechnologischen Produktion weniger im Downstream als im Upstream. Ich bin der Meinung, dass wir

im Upstream noch wesentlich mehr Spielraum für Effizienzsteigerungen haben, indem wir den Zellen entsprechend mehr Produktivität abringen. Puffertanks und dergleichen – das lässt sich technisch eigentlich immer lösen. Letztlich ist es aber immer eine Frage des Geldes. Die Wirkstoffherstellung durch die Säugerzellen ist für mich der größere Hebel, bei dem es sich lohnt, anzusetzen.

Ambrosius: Es stimmt zwar, dass wir Tanks und Rohre relativ beliebig hinzufügen könnten. Eine drei bis vier Meter breite Reinigungssäule ist aber dann durch andere Faktoren wie Gebäudedekonstruktion, Bodenbelastung, Flussraten und Drücke limitiert. Jede zusätzliche Reinigungsstraße schlägt sich zudem mit sehr hohen Investitionskosten nieder, deren geschätzte Größenordnung circa 100 Mio. Euro beträgt.

Bippes: Im Vergleich dazu kostet eine Fermentationsanlage mit sämtlicher Ausstattung zwischen 10 und 20 Mio. Euro.

Allgaier: Wir dürfen jedenfalls keine Quantensprünge im Downstream mehr erwarten, jetzt geht es darum, den einen oder anderen Prozessschritt einzusparen oder mit Disposables die Investments deutlich zu senken.

Bippes: Auch die Integrierte Prozessentwicklung kann viele Unannehmlichkeiten, sprich Kosten, ersparen. Schon bei der Stammentwicklung sollten also die Entwickler aus dem Produktionsbereich mit jenen der Aufreinigung zusammenarbeiten.

■ P&A: Sterilität als solche lässt sich noch nicht messen. Tools für multivariable Daten-Analysen halten aber Einzug. Überwiegen die Herausforderungen oder die Möglichkeiten, die sich durch diese Process Analytical Technologies ergeben?

Bippes: Die Parameter einer aus dem Labor gewonnenen multivariaten Matrize müssen letztlich immer die gleichen, sicheren Ergebnisse auch in der Produktion im Großmaßstab liefern. Um die Gefahr plötzlich sich ändernder Einflussfaktoren von vornherein auszuschalten, vertrauen eben nach wie vor viele Hersteller auf das Motto „Keep it simple!“



„Der Einsatz von Disposables ist bei Fermentationen bis etwa 300 Liter realistisch, im Downstream sind sie bei Volumina bis zu 3.000 Liter sinnvoll.“

Dr. Dirk Hollmann, Head of Technology Consulting
Biotechnology/API, NNE Pharmaplan

Hollmann: Generell sehe ich im Bereich der Biotechnologie über die bereits verwendete Sensorik hinaus nicht all zu viele Ansatzpunkte für PAT.

Ambrosius: PAT macht dann Sinn, wenn nicht nur eine Vielzahl von Daten gesammelt und analysiert wird, sondern wenn damit auch tatsächlich eine Steuerung der Prozesse möglich ist. Und davon sind wir zurzeit noch weit entfernt.

Allgaier: In der Regel reicht die jetzige PAT völlig aus, um die Biotechprozesse zu steuern.

Gottschalk: PAT bietet zumindest die Chance, den Wildwuchs einzudämmen. In der Biopharmaindustrie gibt es Hunderte Parameter, die ständig getestet werden, von denen einige aber irrelevant sind. PAT ist also eine Möglichkeit, auszumisten, Komplexität zu verringern und die Änderungs-Phobie auf der Basis rationaler Prozessentwicklung zu überwinden. Nur so können wir neue, bezahlbare Produkte einführen. Generell müssen wir akzeptieren, dass GMP ein Hygienefaktor ist – und zwar von der Zellbankcharakterisierung bis zum finalen Endprodukt, wobei sich die Sicherheitsstandards laufend erhöhen.

Bippes: Das Zusammenspiel mehrerer Parameter macht es schwierig, zudem ist ein wirklich exaktes Wissen über einen komplexen Nährmedienzusatz eine Illusion. Viele Medienbestandteile beeinflussen sich gegenseitig in positiver wie negativer Weise, ohne dass es ein Wissen über die Zusammenhänge gibt.

Gottschalk: Ja, während manche schon vom gläsernen Menschen träumen, haben wir noch nicht einmal das gläserne Bakterium. Auch deshalb steckt noch viel Verbesserungspotenzial in der Fermentationsentwicklung.

■ **P&A: Anstelle von Lösungen aus Stahl lassen sich für viele Prozessschritte Einwegprodukte aus Kunststoff einsetzen. In welchen Fällen ist das sinnvoll?**

Bippes: Disposables machen ganz einfach dort Sinn, wo es sich rechnet. Sie müssen in Ihre persönliche Kostenrechnung natürlich einbeziehen, was Ihnen wichtig ist und wie genau die Kosten dafür veranschlagt werden. Hierunter fallen etwa Dauerhaftigkeit, Verlässlichkeit, Vielseitigkeit, Handhabbarkeit, Lagerhaltung und Bestellwesen.

Allgaier: Disposables sind kein Allheilmittel, aber in bestimmten Situationen und für bestimmte, kleinvolumige Anlagen können sie sehr gute Dienste leisten. Zum einen beschleunigen sie die Time-to-Market deutlich, zum anderen können dadurch Kosten für den Anlagenbau, die Inbetriebnahme und die Automatisierung – etwa bei Medien, Puffern und Prozessintermediaten – sowie jede Menge an Zertifizierungszeit eingespart werden. Hätten wir unsere Anlage ausschließlich in Edelstahl gebaut, so hätten wir dafür nicht 30 Monate gebraucht, sondern mindestens ein Jahr länger. Generell verringern Disposables den Komplexitätsgrad einer Anlage beträchtlich und vermindern die Investitionskosten, was wiederum das Risiko reduziert. Sie können das einfach rechnen: Bei einem Zinsfuß von 14 Prozent ermöglicht eine um eine Million Euro reduzierte Investsumme jährlich 140.000 Euro an Budget für die Disposables.

Gottschalk: Die Biopharmaindustrie ist primär durch Fixkosten getrieben. Geschätzt wird ein Anteil von etwa 50 Prozent bei einer Anlagenauslastung von 100 Prozent. Ist die Auslastung geringer, liegen die Fixkosten schnell bei 70 bis 80 Prozent. Disposables können hier den Fixkostenanteil deutlich senken.

Hollmann: Der Einsatz der Disposables hängt sehr stark vom Maßstab ab. Bei Fermentern wird es oberhalb von 200 bis 300 l schon schwierig. Im Downstream wird heute bis zu Volumina von 3.000 l mit Disposables gearbeitet, oft auch in Verbindung mit konventionellen Systemen, wie zum Beispiel einem Ansatzsystem aus Stahl. Das Problem bei den Disposables ist meistens die Fermentation, besonders das Monitoring und die Mischcharakteristik. Zudem ist die Steuerung dieser Systeme noch nicht so ausgefuchst. Dagegen bieten sich Pufferansatz und Pufferversorgung im Downstream besonders für den Einsatz von Disposables an.

■ **P&A: Wenn einige Anlagen mittelfristig ohnehin stillstehen werden, warum sollte ich dann noch auf Disposables setzen?**

Gottschalk: Produktionsanlagen sind immer zu groß, zu klein, zu früh oder zu spät und verursa-

chen dadurch Stillstandskosten. Dieser Kostenfalle kann nur entkommen, wer konsequent auf Einmalprodukte setzt, wie wir es jetzt interessanterweise in der Vakzinindustrie sehen.

Ambrosius: Der Aufwand für das Change Over sowie für regulatorische Auflagen ist immer hoch. Flexible Lösungen nutzen wir daher bereits im Pilotmaßstab sehr rege für Puffer und Nährlösungen, wünschenswert wären auch weitere Filter als Disposables. Wenn ein Beutel auch in der Intensivstation verwendet wird, warum nicht auch für eine Pufferlösung? Boehringer Ingelheim lagert zum Teil auch formulierten Bulk in entsprechenden Bags. Eine große Herausforderung von Bags ist insbesondere bei großen Volumen die Dichtigkeit. Hier hatten wir in der Vergangenheit schon einige Probleme.

Bippes: Ich kann die Flexibilitätsvorteile durch Disposables schon sehen. Je sicherer von der Auslastung her ein Prozess aber läuft, umso sinnvoller wird jedenfalls auch eine Großanlage – und dann kommen Sie nicht um Stahl herum.

■ **P&A: Wie realistisch sind andere Expressionssysteme?**

Gottschalk: Antithrombin III aus Ziegenmilch ist das einzige zugelassene Medikament aus einem transgenen System. Aufgrund der Fortschritte in der tierischen Zellkultur entfällt für alternative Quellen wie Ziegen- und Kuhmilch, Tabak oder Erbsen langsam die Notwendigkeit.

Hollmann: Zumal die Aufreinigungsprozesse bei transgenen Systemen auch nicht einfacher werden.

Ambrosius: Geschlossene Behälter geben zum einen weitaus mehr Sicherheit, zum anderen macht der Upstream-Teil ca. ein Viertel der Gesamtkosten aus.

■ **P&A: Bleibt das Biotech-Business – eingedenk mittelfristiger Leerstände – auch längerfristig profitabel?**

Ambrosius: Momentan sind die Pipelines mehr als ausreichend gefüllt. Ob wir tatsächlich Überkapazitäten haben in absehbarer Zeit, ist noch nicht in Stein gemeißelt. Künftig könnten aktivere biopharmazeutische Arzneimittel die Herstellungskosten wieder etwas in den Hintergrund drängen.

Allgaier: Zudem werden die Preise im Pharmageschäft nicht ausschließlich herstellungsorientiert gebildet. Eher müssen wir aufpassen, dass uns nicht die Inder links außen überholen.

Gottschalk: Wenn Sie auf die richtigen Produkte und Technologien setzen und einen langen Atem haben, dann können Sie sehr viel Geld verdienen. An diesen Einschränkungen sehen Sie allerdings bereits, dass die Statistik eigentlich gegen Sie spricht.

Weiterführende Infos auf www.PuA24.net

more @ click PA107901