



Schweizerische Akademie der Naturwissenschaften SANW  
Académie suisse des sciences naturelles ASSN  
Accademia svizzera di scienze naturali ASSN  
Accademia svizra da ciencias naturalas ASSN  
Swiss Academy of Sciences SAS

# Produktion von Medikamenten in Säugetierzellen

1

2

3

4

5

6

7

8

# Interferon- $\beta$ -1a

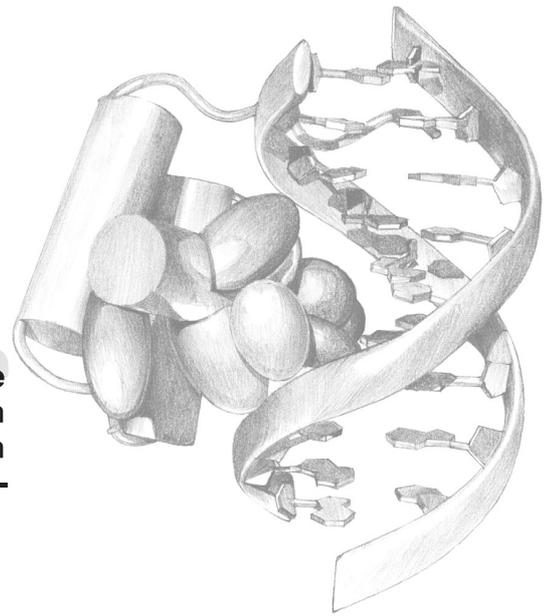


## Natürliche "Chemiefabriken"

Zellen können aus wenigen einfachen Nährstoffen Eiweisse und viele andere Moleküle herstellen. Eiweisse sind Ketten aus Hunderten von Aminosäuren, und sie werden oft noch mit Zuckerbausteinen verknüpft. Damit sind sie zu kompliziert, um chemisch hergestellt zu werden. Obschon viele Eiweisse als Medikamente einsetzbar sind, konnten früher oft nur kleinste Mengen aus natürlichen Quellen gereinigt werden. Mit biotechnologischen Verfahren kann heute die Eiweissproduktion massiv verstärkt in Zellkulturen erfolgen und damit die Reinigung stark vereinfacht werden.

Der Mensch hat schon früh die mannigfaltigen Fähigkeiten des zellulären Stoffwechsels von Bakterien und Pilzen erkannt und sie zur Bier-, Essig- oder Käseherstellung eingesetzt. Mit der Einführung der Gentechnologie wurden die Möglichkeiten dieser biotechnologischen Verfahren stark erweitert: Heute können Eiweisse wie das menschliche Interferon- $\beta$ -1a, das für therapeutische Zwecke bei der Krankheit Multiple Sklerose (MS) eingesetzt wird ( $\rightarrow$  Faltblatt Nr. 8), in artfremden Zellen hergestellt werden. Da dieses Eiweiss auch noch mit Zuckermolekülen versehen ist und die Verzuckerung in Hefen oder Bakterien nicht gleich erfolgt wie beim Menschen, müssen Säugetierzellen eingesetzt werden. Diese besitzen einerseits die Fähigkeit, menschliche Eiweisse nachzubauen und sind andererseits aus Sicht des Arbeits- und Umweltschutzes unproblematisch ( $\rightarrow$  Gesetzliche Grundlagen). Die Firma Serono SA stellt deshalb seit 1998 ihr Interferon- $\beta$ -1a mit gentechnisch veränderten Hamsterzellen her.

Trotz gentechnischer Optimierung der Produktionsausbeute ist die Herstellung von Interferon- $\beta$ -1a aufwändig geblieben: Nach 1 - 2 Wochen dauernder Anzucht können Mengen im Grammbereich gewonnen werden.



### Konkreter gentechnischer Eingriff

#### Menschliches Gen in Hamsterzellen

Das menschliche Gen für Interferon- $\beta$ -1a wurde in Hamsterzellen (CHO-Zellen) eingeschleust. Da das Interferon- $\beta$ -1a Gen nur unter extremen Bedingungen (z. B. bei einer Infektion der Zellen durch ein Virus) aktiv ist, wurden die vor dem Gen liegenden regulatorischen Sequenzen mit denjenigen eines stark und immer aktiven Gens ausgetauscht. Diese Regulationssequenzen, die von einem Virus stammen, das weder Krebs noch andere Krankheiten auslösen kann, sorgen dafür, dass das menschliche Gen in der Hamsterzelle auch abgelesen wird.

### Ausgewählter Aspekt der Molekularbiologie

#### Eine gemeinsame genetische Sprache für alle Lebewesen

Obwohl alle Lebewesen, ob Pflanzen, Bakterien oder Menschen sehr unterschiedlich aussehen, haben sie alle etwas gemeinsam: Sie verwenden die gleichen vier Bausteine in ihrer Erbinformation. Die Abfolge der Bausteine Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G), und Cytosin (C) legt den Bauplan zur Herstellung von Eiweissen fest. Der Bauplan für das menschliche Interferon- $\beta$ -1a ist also in derselben Sprache geschrieben wie die Baupläne der hamstereigenen Eiweisse. Diese Eigenschaft macht sich die Gentechnik zu Nutze, indem sie artfremde Baupläne in Zellen einbringt und von diesen die erwünschten Eiweisse produzieren lässt. Die Herstellung von Eiweissen in Hamsterzellen erlaubt eine einfachere Produktionsweise und eine höhere Produktausbeute, als dies mit menschlichen Zellen möglich wäre ( $\rightarrow$  siehe auch Faltblatt Nr. 1).

### Hintergrundthema

#### Höchste Reinheits- und Sicherheitsanforderungen

In den letzten 40 Jahren hat sich die Verwendung von Zellen zur Herstellung von Medikamenten zu einer ausgereiften und verbreiteten Methode entwickelt. Die Erfahrung zeigt, dass nur in Ausnahmefällen (z. B. wenn die Kultur durch ein Virus infiziert wird) eine Gefährdung für die Umwelt oder die Beschäftigten besteht. Umgekehrt müssen unabhängig von der gentechnischen Veränderung extrem hohe, international definierte Reinheits- und Sicherheitsauflagen erfüllt werden, da das Endprodukt als Medikament eingesetzt werden soll ("Gute Herstellungspraxis"). Um die Zellkultur vor einer Infektion zu schützen, müssen die Beschäftigten Schutzkleider und Mundschütze tragen. Die Herstellung findet zudem unter streng sterilen Bedingungen in gut gesicherten Stahlkesseln statt. Auch alle bei der Produktion verwendeten Bestandteile, angefangen beim Wasser und den Chemikalien des Kulturmediums bis hin zu den Zellen selbst, müssen unter sterilen, genau definierten Bedingungen produziert worden sein. Um das Risiko der Übertragung von krankheitsauslösenden Faktoren auf die mit dem Medikament behandelten Personen zu reduzieren, werden bewusst tierische Zellen (Hamsterzellen) verwendet. Meist handelt es sich um Zelllinien, die seit vielen Jahren in Kultur gehalten werden und die sich in dieser langen Erfahrungspraxis als vollkommen unschädlich erwiesen haben. Die Kosten für die Einhaltung dieser guten Herstellungspraxis gehen für eine einzige Medikamentencharge in die Hunderttausende von Franken.



## Gesetzliche Grundlagen

### Rechtliche Grundlagen für die Produktion von Medikamenten

Für die Entwicklung und Herstellung eines Medikamentes mit Hilfe von gentechnisch veränderten Organismen sind in erster Linie die folgenden Verordnungen und Richtlinien massgebend:

- Richtlinien der IKS<sup>1</sup> betreffend die Herstellung von Arzneimitteln (Herstellungsrichtlinien (HR))<sup>2</sup>
- Einschliessungsverordnung ESV (SR 814.912)

Die Arzneimittelherstellung unterliegt in der Schweiz einer generellen Bewilligungspflicht. Zuständig für die Erteilung einer Herstellungsbewilligung waren zur Zeit des Gesuchs die Kantone<sup>3</sup>.

#### Art. 3 Abs. 1 und 2 HR

##### Bewilligungspflicht

1 Wer Arzneimittel herstellt, benötigt eine entsprechende Bewilligung des Domizilkantons und untersteht der behördlichen Kontrolle.

2 Die Bewilligung für die Herstellung von Arzneimitteln wird erst erteilt, wenn (...) feststeht, dass die Gesuchstellerin für die sachgemässe Herstellung und Qualitätskontrolle die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis (GMP) gemäss diesen Richtlinien einhält.

Aspekte der "Guten Herstellungspraxis" spielen beim Bewilligungsverfahren eine zentrale Rolle. Sie beinhalten Qualitätsanforderungen, die unabhängig davon, ob es sich um gentechnisch veränderte Medikamente handelt oder nicht, erfüllt sein müssen. Sie orientieren sich an internationalen Vorschriften und Empfehlungen der pharmazeutischen Inspektionskonvention (PIC) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Die Dauer der Bewilligung ist auf 5 Jahre befristet.

#### Art. 4 Abs. 2 HR

##### Dauer der Bewilligung

2 Die Bewilligung ist auf höchstens 5 Jahre befristet und kann auf Gesuch hin verlängert werden.

Werden die Arzneimittel mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt, so muss zusätzlich bei der Kontaktstelle Biotechnologie des Bundes eine Meldung oder ein Bewilligungsgesuch eingereicht werden:

#### Art. 9 Abs. 2 ESV Melde- und Bewilligungspflicht

Wer mit gentechnisch veränderten Organismen umgeht, muss:

- a. jede erstmalige Tätigkeit der Klasse 1 melden;
- b. jede Tätigkeit der Klasse 2 melden;
- c. jede Tätigkeit der Klasse 3 oder 4 bewilligen lassen.

Die Kontaktstelle leitet das vollständige Dossier an die zuständigen Stellen zur Stellungnahme weiter.

#### Art. 17 Abs. 1 Meldeverfahren

Die zuständigen Bundesämter prüfen, ob die Risikobewertung richtig durchgeführt und insbesondere, ob die vorgesehene Tätigkeit der richtigen Klasse zugeordnet worden ist. (...)

Der abschliessende Entscheid nach Beurteilung der Meldung wird im öffentlichen Register Biotechnologie im Internet unter Angabe des Gesuchstellers veröffentlicht. Interessierte Personen können die nicht vertraulichen Akten bei der Kontaktstelle einsehen.

<sup>1</sup> Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel seit 1.1. 2002 ersetzt durch Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic)

<sup>2</sup> Am 1.1. 2002 wurden die Richtlinien der IKS durch das Heilmittelgesetz (HMG; BBl 2000 6115) abgelöst. Ein Zeitpunkt für dessen Inkrafttreten ist noch nicht bekannt. In materieller Hinsicht bleiben die Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln in der neuen Gesetzgebung weitgehend unverändert.

<sup>3</sup> Gemäss dem 1.1. 2002 in Kraft getretenen Heilmittelgesetz liegt die Kompetenz zur Erteilung einer Herstellungsbewilligung beim Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic).

### Ablauf des Bewilligungsverfahrens

#### Der Bewilligungsablauf für das Medikament Rebif®

Die Zulassung von Rebif® (→ Faltblatt Nr. 8) zum Verkauf in der Schweiz wurde im Frühjahr 1998 von der IKS erteilt, nachdem eine Produktionsbewilligung der kantonalen Gesundheitsbehörden des Kantons Waadt vorlag. Die Produktionsstätten wurden gleichzeitig von verschiedenen nationalen und internationalen Behörden (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA) und Canadian authorities) inspiziert und bewilligt, da Rebif® auch ausserhalb der Schweiz verkauft wird. Nach Inkrafttreten der Einschliessungsverordnung reichte der für die Rebif® Produktion zuständige Projektleiter bei Serono SA im Frühjahr 2001 das Meldformular für eine Tätigkeit der Klasse 1 ein. Der Eingang der vollständigen Meldung (A010076/1) wurde von der

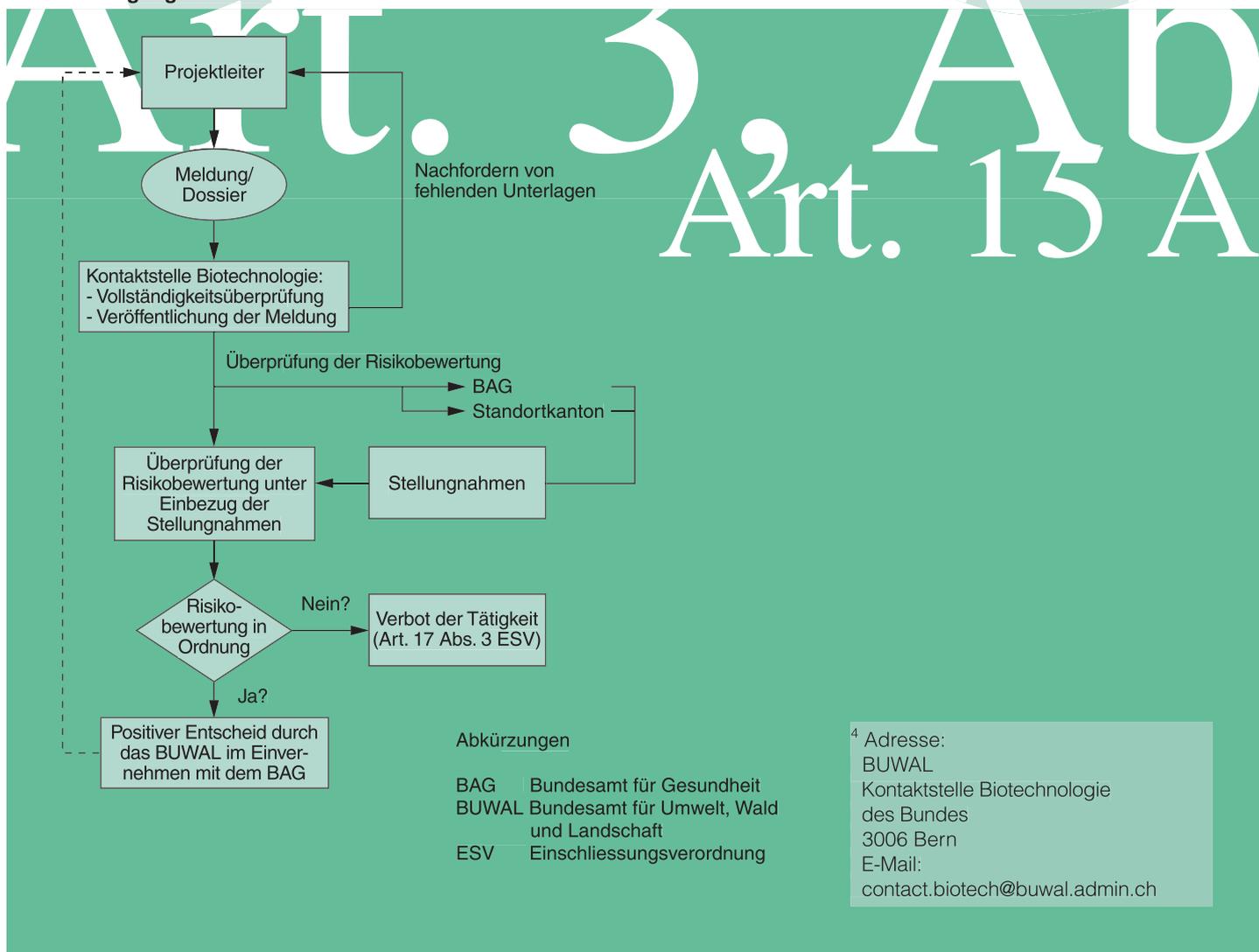
Kontaktstelle Biotechnologie im Bundesblatt publiziert und den beteiligten Bundesbehörden (Bundesamt für Gesundheit (BAG) sowie Umwelt, Wald und Landschaft (BUWAL)) und der zuständigen kantonalen Kontrollbehörde (Service de l'environnement et de l'énergie, SEVEN) des Standortkantons Waadt zur Stellungnahme unterbreitet. Besonderes Augenmerk richteten die Begutachter dabei auf die Risikobewertung, die Einstufung der Tätigkeit und die getroffenen Sicherheitsmassnahmen. Ein definitiver Entscheid durch das federführende Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft (Art. 16 Bst. a ESV), der im Einvernehmen mit dem BAG gefällt wird, erfolgte im Frühjahr 2001. Der Entscheid wurde dem zuständigen Projektleiter der Serono SA von der federführenden Behörde schriftlich zugestellt.

### Portrait

#### Kontaktstelle Biotechnologie

Die Kontaktstelle Biotechnologie des Bundes<sup>4</sup> nimmt Meldungen und Bewilligungsgesuche für Tätigkeiten mit gentechnisch veränderten oder krankheits-erregenden Organismen in Forschung, Diagnostik und Produktion entgegen und leitet sie an die zuständigen Stellen (Art. 15 Abs. 2 Bst. c ESV) weiter. Sie ist als Informationsdrehscheibe verantwortlich für die Koordination des Melde- und Bewilligungsverfahrens zwischen Projektleiter, den Bundesstellen, Kommissionen und dem entsprechenden Standortkanton. Dies gilt für Projekte, die der Einschliessungsverordnung (ESV) und der Verordnung über den Schutz der Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer vor Gefährdung durch Mikroorganismen (SAMV) unterliegen. Während der Dauer eines Meldungs- oder Bewilligungsverfahrens bleibt die Kontaktstelle Ansprechpartnerin für die Gesuchsteller. Die Kontaktstelle selbst entscheidet über keine Gesuche.

#### Schema zum Ablauf des Bewilligungsverfahrens



#### Abkürzungen

- BAG Bundesamt für Gesundheit
- BUWAL Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft
- ESV Einschliessungsverordnung

<sup>4</sup> Adresse:  
BUWAL  
Kontaktstelle Biotechnologie  
des Bundes  
3006 Bern  
E-Mail:  
contact.biotech@buwal.admin.ch

## Impressum

**Herausgeber:**  
Forum Genforschung  
der Schweizerischen Akademie  
der Naturwissenschaften SANW

**Text:**  
Küng – Biotech + Umwelt

**Auflage:**  
2000 Ex.

**Gestaltung:**  
[www.gilgen-design.ch](http://www.gilgen-design.ch)

S. 1 + 4 HRK  
bs. 2 Bst. c ESV



SANW /  
ASSN  
Bärenplatz 2  
3011 Bern

Tel. 031 310 40 20  
Fax 031 310 40 29  
[sanw@sanw.unibe.ch](mailto:sanw@sanw.unibe.ch)  
[www.sanw.ch](http://www.sanw.ch)