

# Rahmenbedingungen und Konzepte für mittelständische Pharmaunternehmen bei der Entwicklung von Biosimilars

Dr. Michael Kruse

Biopharm GmbH, Heidelberg

Generika von chemisch synthetisierbaren Arzneimitteln können aufgrund ihrer Identität mit dem Original ohne eigene Wirksamkeits- und Sicherheitsprüfungen zugelassen werden. Die daraus resultierenden Kosteneinsparungen sind gravierend und erlauben auch kleineren pharmazeutischen Betrieben den Eintritt in dieses lukrative Marktsegment. Rekombinante „Biogenerika“ dagegen – heute zutreffender als „äquivalente biotechnologische Arzneimittel“ (engl.: Biosimilars oder Follow-on Biologics) bezeichnet – müssen wegen potentieller chemischer Unterschiede zum Referenzprotein im zentralisierten Verfahren der EMEA mit eigenen Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zugelassen werden. Die aufwendigen und kostspieligen Zusatzuntersuchungen werfen etliche Fragen für pharmazeutische Unternehmen auf, die an einem Markteinstieg in Europa interessiert sind. Wie sehen die regulatorischen Rahmenbedingungen aus? Welches sind die wesentlichen Schritte bei der Entwicklung von Follow-on Biologics? Mit welchen Kosten muss im Einzelnen gerechnet werden? Welche Strategien ermöglichen mittelständischen Unternehmen einen Einstieg in die Entwicklung von Biosimilars?

## Einleitung

Der Markt für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel boomt. Seit der Zulassung von Humaninsulin im Jahre 1982 wurden weit über hundert rekombinante Medikamente mit unterschiedlichsten Wirkprofilen in den Verkehr gebracht. Im Gegensatz zu chemisch synthetisierten niedermolekularen Wirkstoffen werden zur Produktion proteinbasierter Biopharmaka lebende Zellen – Mikroorganismen

oder Kulturen eukaryontischer Zellen – verwendet. Durch dieses biologische Herstellverfahren sind zwar problemlos auch extrem langkettige Proteine darstellbar, doch hat die Methode ihre Tücken. Schon marginale Abweichungen in den vielen erforderlichen Aufreinigungsschritten können die Qualität des hergestellten Proteins deutlich beeinflussen. Noch gravierender wirkt sich ein Wechsel der produzierenden Zelllinie aus. Somit ist es quasi unmöglich, ein bereits

## AUTOR



Dr. Michael Kruse

ist Molekularbiologe und Leiter der Abteilung Patente & Marken der Heidelberger Biopharm GmbH. Neben seiner Tätigkeit auf dem Gebiet des gewerblichen Rechtsschutzes ist er für die Analyse, Aufbereitung und Umsetzung von wissenschaftlichen Daten sowie für Projektplanungen verantwortlich.

Seine wissenschaftliche Laufbahn begann er im Bereich der AIDS-Forschung und Wirkstoffentwicklung am Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie in Mainz. Später befasste er sich an gleicher Stelle mit grundsätzlichen Aspekten der biotechnologischen Nutzung von marinen Organismen, bevor er die blaue gegen die grüne Biotechnologie tauschte und zum Kölner Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung wechselte. Dort war er als Wissenschaftler und Patentingenieur an einem funktionellen Genom-Projekt im biologischen System Pflanze (ZIGIA, später GABI) mit dem Ziel der genetischen Optimierung von Nutzpflanzen beteiligt. Seit 2001 ist Dr. Kruse bei der Biopharm GmbH beschäftigt.

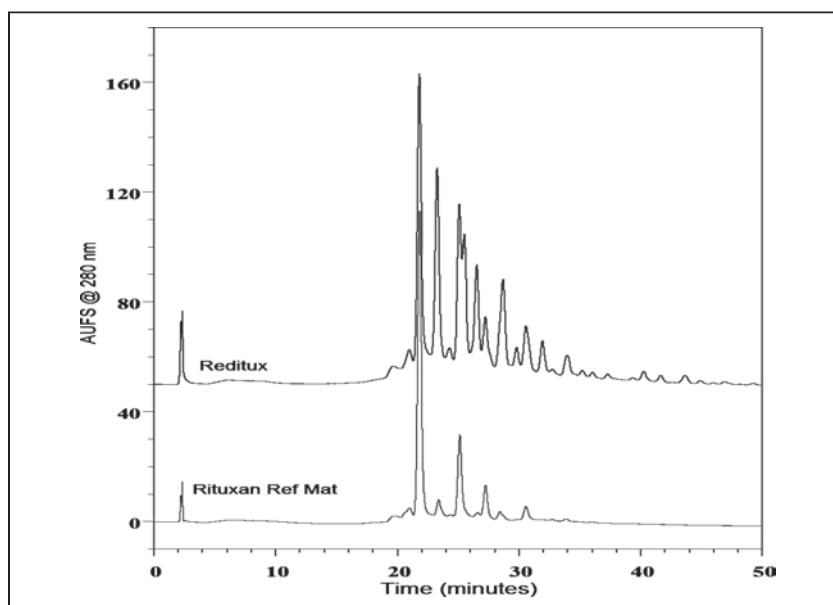
auf dem Markt befindliches Protein perfekt zu kopieren, wenn die produzierende Zelllinie des Originalherstellers nicht zur Verfügung steht – ein Dilemma für die mittlerweile immer zahlreicher werdenden Hersteller von rekombinanten Nachahmermedikamenten, die nach Patentablauf des Originalpräparats schnell und mit möglichst geringen Kosten auf den Markt zu drängen versuchen. Gesetzliche Vorgaben sollen Licht in das lange bestehende Zulassungsdunkel bringen. Zumindest in Europa gibt es mittlerweile recht gut ausgearbeitete Leitlinien, die die Entwicklung von Biosimilars reglementieren.

### Regulatorische Anforderungen

Gemäß Definition ist ein äquivalentes biologisches Arzneimittel (engl. „Similar Biological Product“ oder kurz „Biosimilar“) ein Produkt, das eine genügende Ähnlichkeit mit einem zugelassenen biotechnologischen Referenzpräparat aufweist und auf dessen Dokumentation Bezug nimmt. Durch die inhärenten Unterschiede des biologischen Ausgangsmaterials und des verwendeten Herstellverfahrens sind Biosimilar und Referenzmolekül hinsichtlich Molekülstruktur und Reinheitsgrad nahezu zwangsläufig heterogen. So sind in verschiedenen Wirtszellen hergestellte Eiweiße trotz identischer Aminosäuresequenz oft abweichend glykosyliert, was zu veränderten pharmakokinetischen Profilen und unterschiedlichen Immunogenitäten führen kann (Abb. 1). Da diese Unterschiede erhebliche Konsequenzen für die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels haben, schreibt die EG-Arzneimittelgesetzgebung vor der zentralen Zulassung eines äquivalenten biologischen Arzneimittels ergänzende Untersuchungen vor. Art und Umfang sind auf den Seiten 860/861 der Richtlinie 2003/63/EG vergleichsweise allgemein beschrieben:

„Die bereitzustellenden Angaben dürfen sich nicht auf...pharmazeuti-

■ Abbildung 1



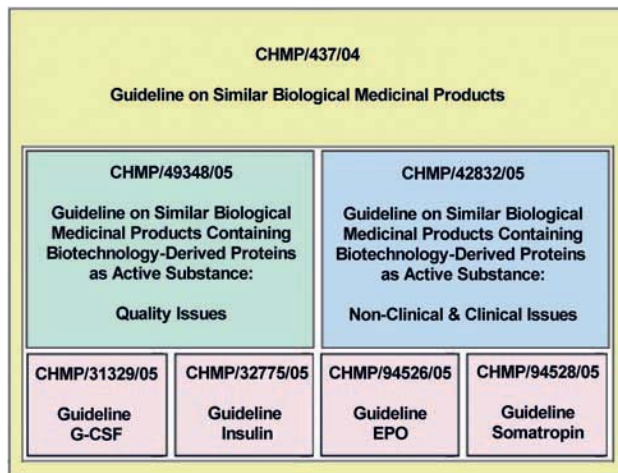
*Vergleichende Kationenaustauschchromatographie von Rituxan (Genentech/Biogen Idec) mit dem nur in Indien zugelassenen „Biosimilar“ Reditux (Dr. Reddy's). Rituxan (Rituximab) ist ein selektiv auf B-Zellen abzielender anti-CD20-Antikörper, der in der Krebstherapie und bei entzündlichen Erkrankungen eingesetzt wird. Die chromatographische Analyse offenbart trotz identischer Aminosäuresequenzen deutliche Unterschiede zwischen Original und Kopie. Gemäß Genentech bestehen u. a. Abweichungen in Bezug auf Glykosylierung, Ladungsverteilung und Effektorfunktion. Auf Grund der vorliegenden Vergleichbarkeitsdaten ist eine Zulassung von Reditux in Europa unwahrscheinlich (Quelle: Reed Harris, Direktor Analytische Entwicklung (Genentech, Inc), Präsentation im Rahmen der „Biogenerics 2008“).*

*sche, chemische und biologische Daten ... beschränken, sondern müssen durch Daten zur Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit ergänzt werden. Die Art und Menge der zusätzlichen Daten (d. h. toxikologische und weitere präklinische und sachdienliche klinische Daten) sind je nach Einzelfall entsprechend den einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien festzulegen.“*

Die Passage lässt bereits die Kostspieligkeit einer Biosimilar-Zulassung in Europa erahnen. Das Zulassungsgesuch darf sich zwar auf veröffentlichte wissenschaftliche Daten des Referenzpräparates stützen, doch müssen vergleichende Studien zu den Unterschieden von Original und Biosimilar eingereicht werden, die in mehreren, komplementär aufgebauten EMEA/CHMP-Leitlinien (Abb. 2) genauer beschrieben sind.

Die Basisrichtlinie CHMP/437/04 enthält die allgemeinen Zulassungs-

anforderungen. Sie wird ergänzt durch zwei weitere Dokumente: die Qualitätsrichtlinie CHMP/49348/05, in der wesentliche Herstellungskriterien beschrieben werden, sowie die Guideline CHMP/42832/05, die die erforderlichen präklinischen (u. a. Toxikologie und Pharmakokinetik) und klinischen Studien (metabolische Wirkstoffkurven, Dosisfindung etc.) vorgibt. Außerdem existieren bereits produktspezifische Leitfäden für rekombinantes G-CSF, Insulin, Erythropoetin und Somatotropin, in denen ebenfalls nicht-klinische/klinische Prüfanforderungen für die Vergleichbarkeit von Biosimilars dargelegt sind. Darüber hinaus sind selbstverständlich auch die allgemeinen Komparabilitätsrichtlinien für biotechnologische Produkte (ICH Q5E, CPMP/ICH/5721/03, CPMP/BWP/3207/00 Rev.1, CPMP/ICH/5721/03, CPMP/BWP/1113/98 etc.)

■ **Abbildung 2**

*Modular aufgebaute Biosimilar-Leitliniensammlung der European Medicines Agency (EMA). Die Erstellung der Leitlinien erfolgt durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP) (Quelle: EMA, <http://www.ema.europa.eu>).*

zu beachten, da Vergleichbarkeitsprobleme nicht erst seit der Entwicklung von Biosimilars bekannt sind, sondern beispielsweise auch bei einem Herstellerwechsel auftreten können. Zusätzliche Informationen können noch aus den biotechnologischen Leitlinien CHMP/BMWP/101695/2006 und CHMP/BMWP/14327/2006 entnommen werden.

### **Kapitalbedarf und Finanzierungsmöglichkeiten**

Insbesondere die geforderten klinischen Zusatzstudien sind zeitaufwendig und kapitalintensiv. Nötig sind randomisierte Phase I & III Studien, in denen das Follow-on Biologic direkt mit dem Referenzpräparat verglichen werden kann. Während herkömmliche Generika auf Basis einer preiswerten Bioäquivalenzstudie – sie belegt die chemische Identität von Original und Kopie – innerhalb weniger Jahre zugelassen werden und durchschnittliche Entwicklungskosten von deutlich unter 2 Mio. Euro aufweisen, dauert die Entwicklung von Biosimilars dreimal länger und verschlingt dreistellige Millionenbeträge. Nach Angaben von Sandoz

Pharmaceuticals liegen die Kosten zwischen 70 und 100 Mio. US-\$, der Schweizer Branchenführer Mepha spricht sogar von 80 bis 160 Mio. US-\$. Unabhängige Analysen von BernsteinResearch kommen auf ähnliche Zahlen. Die aufwendigen Produktionsanlagen sind dabei noch gar nicht eingerechnet, da sie bei den großen Pharmafirmen in der Regel bereits vorhanden sind.

Die rigorosen Anforderungen der EMA gewährleisten ein Höchstmaß an Qualität und Sicherheit. Durch die hohen Kapitalerfordernisse ist jedoch offensichtlich, dass für mittelständische Biotech-Unternehmen mit Jahresumsätzen bis maximal 50 Mio. Euro ein eigenständiger Eintritt in den europäischen Biosimilar-Markt nicht möglich ist. Eine Möglichkeit ist z. B. die Entwicklungskooperation mit einem finanzstarken Partner. In einem entsprechenden Modell agiert die forschungsbasierte Biotech-Firma als hochspezialisierter Juniorpartner und übernimmt einen Teil oder die vollständige erste Hälfte des Gesamtprojektes, in die die genetische Entwicklung des rekombinanten Proteins, dessen Herstellung, Aufreinigung und Analyse

im Kleinmaßstab sowie etwaige Formulierungsoptimierungen fallen. Sofern keine extremen Probleme auftreten, sollte der finanzielle Aufwand dieser Arbeiten den niedrigen bis mittleren einstelligen Millionenbereich nicht überschreiten und somit auch für ein kleines mittelständisches Unternehmen zu bewältigen sein. Die kostspielige großtechnische Produktion und die klinischen Studien finanziert dann der kapitalstärkere Seniorpartner. Natürlich existieren auch Modellvarianten mit anderer Aufgabenverteilung, solange die individuelle Kapitalausstattung berücksichtigt wird.

Als Kooperationspartner für Biotech-Firmen kommen in erster Linie pharmazeutische Unternehmen in Betracht, die bereits über ausreichend dimensionierte Produktionsanlagen für rekombinante Proteine verfügen. Alternativ sind als Seniorpartner auch etablierte größere Generika-Hersteller vorstellbar, die in den Biosimilar-Markt vorstoßen wollen und sich über entsprechende Joint Ventures den Zugriff auf biotechnologisches Spezialwissen sichern könnten.

Strategische Allianzen zur Entwicklung von Follow-on Biologics sind nicht selten. Die letzte große Kooperation vermeldeten der israelische Generika-Produzent Teva Pharmaceuticals und das Schweizer Unternehmen Lonza – mit Jahresumsätzen von 2,9 Mrd. Schweizer Franken allerdings beileibe kein Mittelständler mehr. Zuvor hatte Teva schon den amerikanischen Biotech-Entwickler CoGenesys übernommen, um sich Know how für die Herstellung von rekombinanten Proteinen anzueignen. Wie Teva-Chef Shlomo Yanai in einem Kommentar zur Zusammenarbeit betonte, bringe Teva seine Kenntnisse in der klinischen Entwicklung und Vermarktung von Generika ein, während Lonza Erfahrung in der biopharmazeutischen Entwicklung besitze und Produktionskapazitäten zur Verfügung stellen könne [1].

ecv

## Praktische Aspekte im pharmazeutischen Betrieb



**Risk Management in the Pharmaceutical Industry**  
Regulatory Requirements / Overview on Risk Management Tools / Case Studies / Computer-assisted Risk Management  
**ISBN 978-3-87193-370-7**

- € 64,00
- 1. Auflage 2008, 168 Seiten

**FDA Requirements for cGMP Compliance**  
Inspections / FDA Warning Letter Report / Risk Analysis / Quality Control  
**ISBN 978-3-87193-363-9**

- € 64,00
- 1. Auflage 2007, 144 Seiten

**The Qualified Person**  
Legal Duties and Responsibilities within the Pharmaceutical Industry  
**ISBN 978-3-87193-368-4**

- € 64,00
- 1. Auflage 2007, 128 Seiten

in Kooperation mit 

### Zielgruppen

- Pharmaunternehmen
- Zulieferindustrie
- Behörden / Überwachungsämter
- Hochschulen / Universitäten
- Planungs- / Beratungsunternehmen

### Bestellung:

Tel. +49 (0)7525-940 135, Fax: +49 (0)7525-940 147,  
eMail: [vertrieb@ecv.de](mailto:vertrieb@ecv.de)

Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse –  
[www.ecv.de](http://www.ecv.de)

ECV · Editio Cantor Verlag

 **20 JAHRE**  
DER MENSCH IM MITTELPUNKT

# Unsere Leistungen – für Ihren Erfolg

ANALYTIK UND ENTWICKLUNG FÜR UNSERE KUNDEN



## Analytik von klassischen Arzneimitteln und Proteinen

- Bioassays (Zellkultur), ELISAs
- SEC, IEC, RP-HPLC, Peptide Mapping
- SDS-PAGE, IEF, Western Blot
- MALDI TOF MS, Aminosäureanalyse, Proteinsequenzierung
- UV/VIS-, Fluoreszenz-, IR-Spektroskopie
- Organoleptik
- Physikalisch-chemische Prüfungen
- Wirkstofffreisetzung

## Entwicklung biotechnologischer Pharmaka & Biogenerika

- Patentrecherche
- Geeignete Expressionssysteme (pro- und eukaryontisch)
- Proteinherstellung & -aufreinigung im Labormaßstab

- Höchste QS-Standards
- Methodenentwicklung & -validierung
- GMP-gemäße Zellbanklagerung
- Stabilitätsprüfungen nach ICH

Gesellschaft zur biotechnologischen  
Entwicklung von Pharmaka mbH

Czernyring 22, D-69115 Heidelberg

Telefon 0 62 21-53 83-0

[www.biopharm.de](http://www.biopharm.de)



 **BIOPHARM**

**Arbeitsphasen  
 und Zeitbedarf**

Zur groben Abschätzung der Zeit- und Arbeitserfordernisse sind die wesentlichen Phasen in der Entwicklung eines Biosimilars in Abb. 3 aufgeführt. Wichtige Vorarbeit ist eine umfassende Marktanalyse, bei der es realistische Umsatz- und Renditeerwartungen festzulegen gilt, um die Wirtschaftlichkeit des Projektes zu überprüfen. Patentrecherchen dienen der Einschätzung der Rechtslage und gewährleisten, dass das Biosimilar rechtzeitig zum Patentablauf des Originalpräparates marktreif ist. So liegt die durchschnittliche Entwicklungszeit eines Biosimilars bei sechs bis neun Jahren – beispielsweise wurden für die Entwicklung der Nachahmerversionen von humanem Wachstumshormon sowie Erythropoetin von Sandoz jeweils sieben Jahre (hgH: 1996 bis 2003; Epo: 1998 bis 2005) benötigt. Moderate Zeiteinsparungen während der Entwicklungsarbeiten sind möglich, indem die manuelle Auswahlarbeit durch automatisierte (aber teure) High Throughput-Systeme ersetzt wird, wie sie beispielsweise von Firmen wie Genetix (ClonePix® – HT Clone Selection/Clone Picking), Guava Technologies/Millipore (Guava® HT Cell Counting/Viability) oder auch Beckman (BioMek® – HT Lab Automation) angeboten werden. Deutlich kürzere Entwicklungen sind jedoch vor allem auf Grund der langen, unveränderbaren Nachbetrachtungszeiträume der klinischen Studien kaum vorstellbar. Demnach öffnet sich das Entwicklungsfenster im Moment gerade für Nachahmerpräparate, deren Originale in den Jahren 2015 bis 2018 patentfrei werden.

**Material und Prozesstechnik  
 im Wandel der Zeit**

Besonderes Augenmerk bei der Entwicklung von Biosimilars ist auf die Auswahl eines geeigneten Expressionssystems zu legen. Da wegen oft vorhandener Glykosylierungen noch

■ **Abbildung 3**

<i>Der lange Weg zum Biosimilar</i>		<i>~ Zeitbedarf</i>
Vorarbeiten:	Marktanalyse, Patentrecherche, Zeitplanerstellung, Teambildung	2 Monate
Phase I:	Genetische Entwicklungsarbeiten: Konstruktion Expressionsvektor	2-3 Monate
Phase II:	Zelllinienentwicklung: Etablierung/Ablage GMP-konformer "Master" (MCB)- und "Working" Zellbänke (WCB)	6-12 Monate
Phase III:	Entwicklung Fermentation und Aufreinigung („Small Scale“)	6-8 Monate
Phase IV:	Entwicklung analytische Freigabemethoden (Reinheit, Qualität, Identität)	6-8 Monate
Phase V:	Formulierungsarbeiten	2-3 Monate
Phase VI:	Prozesstransfer („Large Scale“)	1-2 Jahre
Phase VII:	Validierungen, Stabilitäts- und Komparabilitätstests, präklinische und klinische Studien, regulatorische Arbeiten	3-4 Jahre
insgesamt		6-9 Jahre

*Arbeitsphasenabfolge und Zeitbedarfskalkulation bei der Entwicklung von Follow-on Biologics. Die Entwicklungsdauer von bereits zugelassenen Biosimilars liegt zwischen sechs und neun Jahren (Quelle: Datenbankrecherchen, Erfahrungswerte Biopharm GmbH).*

immer die Mehrzahl aller rekombinanten Arzneimittel in Säugetierzellen hergestellt wird, werden in aller Regel optimierte Zellbänke verwendet, die sich von altbewährten Zelllinien wie CHO (Chinese Hamster Ovary), NS-0 (Maus Myeloma), oder BHK (Baby Hamster Kidney) ableiten. Dem gegenüber stehen Neuentwicklungen wie die proprietäre Per.C6®-Zelllinie von Crucell Technologies, die voll und ganz menschlich ist (Netzhautzellen) und sich durch geringe Immunogenitäten sowie spektakuläre Proteinausbeuten auszeichnet. Mit einer Produktivität von 27 g/l (IgG-Antikörper) ist Per.C6 derzeit der unangefochtene Rekordhalter unter den Säugetierzelllinien [2]. Zum Vergleich: Die Expressionsleistungen der 15 bis 20 Jahre alten, in den Originalverfahren verwendeten Produktionsstämme liegen um mehrere Größenordnungen niedriger. T-PA (Tissue Plaminogen Activator), das erste in CHO-Zellen produ-

zierte pharmazeutische Protein, wurde 1986 von Genentech mit Ausbeuten von 50 mg/l hergestellt [3]. Heutzutage dürfte die im großtechnischen Verfahren der bereits zugelassenen Biopharmazeutika durchschnittlich erzielte Proteinausbeute bei ca. 1,5 g/l liegen. Einen großen Beitrag zur gesteigerten Produktivität liefert neben der Zelllinienauswahl allerdings auch die modernisierte Prozesstechnik, die deutlich höhere Zelldichten von 10 Mio. Zellen/ml und mehr bereitzustellen vermag [4]. So verspricht beispielsweise die neue, als XD®-Verfahren bezeichnete Technologie von DSM N.V. nochmals eine 5- bis 10-fach verbesserte Proteinausbeute auf Basis einer technisch optimierten Nährstoffversorgung der Zellen [5]. Auch eine im Vergleich zu früher deutlich verlängerte Fermentationsdauer trägt zur allgemeinen Erhöhung der Ausbeute bei.

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

BIOSIMILARS mit PharmaLex.

# DIE HOHE SCHULE.

Wir unterstützen Sie den hohen Anforderungen für eine erfolgreiche Zulassung Ihres BIOSIMILARS oder BIOBETTERS gerecht zu werden. Nutzen Sie unser umfassendes Know-How und unsere langjähriger Erfahrung.

**WWW.PHARMALEX.COM**

YOUR PARTNER IN REGULATORY AFFAIRS



## DAS SPEZIALLABOR FÜR GMP-PRODUKTIONEN § 15 AMG

Unsere Erfahrung in:  
Allgemeine  
Mikrobiologie  
GMP-Produktion  
§ 15 AMG  
GMP-Mikrobiologie  
Tissue Engineering  
Molekularbiologie  
Qualitätssicherung

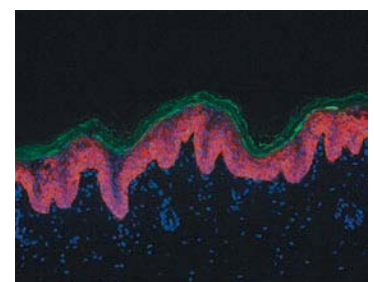
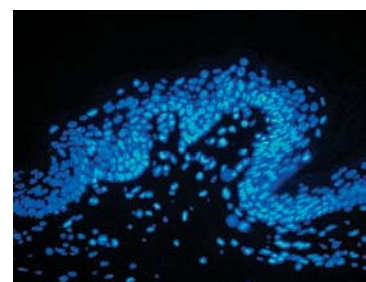
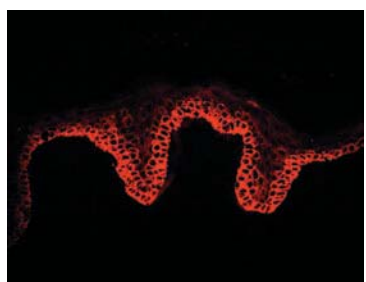


**AgenoLAB**  
GMP - Cell - Competence  
**MIKROBIOLOGIE . GENTYPIERUNG**

Agenolab GmbH & Co. KG  
Kesselstrasse 17  
70327 Stuttgart-Wangen  
info@agenolab.de  
Verwaltung:  
Stadtplatz 38  
D-84529 Tittmoning  
Verwaltung@Agenolab.de

TISSUE ENGINEERING · MIKROBIOLOGIE · MOLEKULARBIOLOGIE · ONKOLOGIE · QUALITÄTSSICHERUNG

**Beste Ausstattung . Qualitätsorientiert . GMP-Perfektion . Flexibilität**



### Kompromisse sind gefragt

Zumindest in Bezug auf die verwendete Zelllinie gilt es somit, zwischen wissenschaftlich sinnvollen Auswahlkriterien und wirtschaftlichen Aspekten abzuwägen. Hierbei ist oberstes Credo, unliebsame Überraschungen in den kritischen klinischen Komparabilitätsstudien weitestgehend zu vermeiden. Da in der Klinik eine im Vergleich zum Referenzprodukt veränderte posttranslationale Modifikation des Proteins unberechenbare Folgen haben kann, sollte sich die Zelllinie der Wahl so eng wie möglich am (veralteten) Expressionssystem des Originals orientieren. Dadurch entsteht jedoch zwangsläufig ein zweites Problem: Expressionsleistungen von deutlich unter 500 mg/l, wie sie im industriellen Großmaßstab von den älteren, nicht optimierten CHO- oder BHK-Zelllinien erreicht werden, sind

in naher Zukunft nicht mehr konkurrenzfähig. Die Folge ist eine vergleichsweise teure Produktion des Biosimilars. Sollten Mitbewerber mit besserer Kostenstruktur in den Markt eintreten, könnte dadurch ein gravierender Wettbewerbsnachteil entstehen, der die Wirtschaftlichkeit des Gesamtprojektes ernsthaft gefährdet. Allerdings macht die Verwendung moderner Zelllinien und Produktionsverfahren selbst bei Ausräumung aller wissenschaftlicher Bedenken auch betriebswirtschaftlich nicht immer Sinn, da durch den Patentschutz der Neuentwicklungen signifikante Lizenzzahlungen anfallen. Letztendlich wird es also bei der Auswahl des geeigneten Expressionssystems häufig auf eine einzelfallspezifische Kompromisslösung hinauslaufen.

### ■ ERGÄNZENDE LITERATURHINWEISE

- [1] Teva and Lonza announce strategic partnership to become a leading global provider of biosimilars. Presseveröffentlichung Lonza/Teva vom 20. 01. 2009.
- [2] DSM and Crucell announce record achievement in PER.C6<sup>®</sup> technology. Presseveröffentlichung Crucell vom 16. 06. 2008.
- [3] Wurm FM. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. *Nat Biotechnol.* 2004;22:1393–1398.
- [4] Voedisch B, et al. Heterologe Expression von rekombinanten Proteinpharmazeutika. *Laborwelt.* 2005;3;31–35.
- [5] DSM announces yield boosts of 5–10 fold with XD Technology for mammalian manufacturing platforms. Presseveröffentlichung DSM vom 18. 05. 2009.

### Korrespondenz:

Dr. Michael Kruse,  
Biopharm GmbH,  
Czernyring 22,  
69115 Heidelberg (Germany),  
Fax +49/62 21/53 83-44 34,  
e-mail: mkruse@biopharm.de