



LGL

Biopharmazeutika
eine Herausforderung für die Überwachung
Symposium der Fachgruppe
Arzneimittelkontrolle/Pharmazeutische Analytik

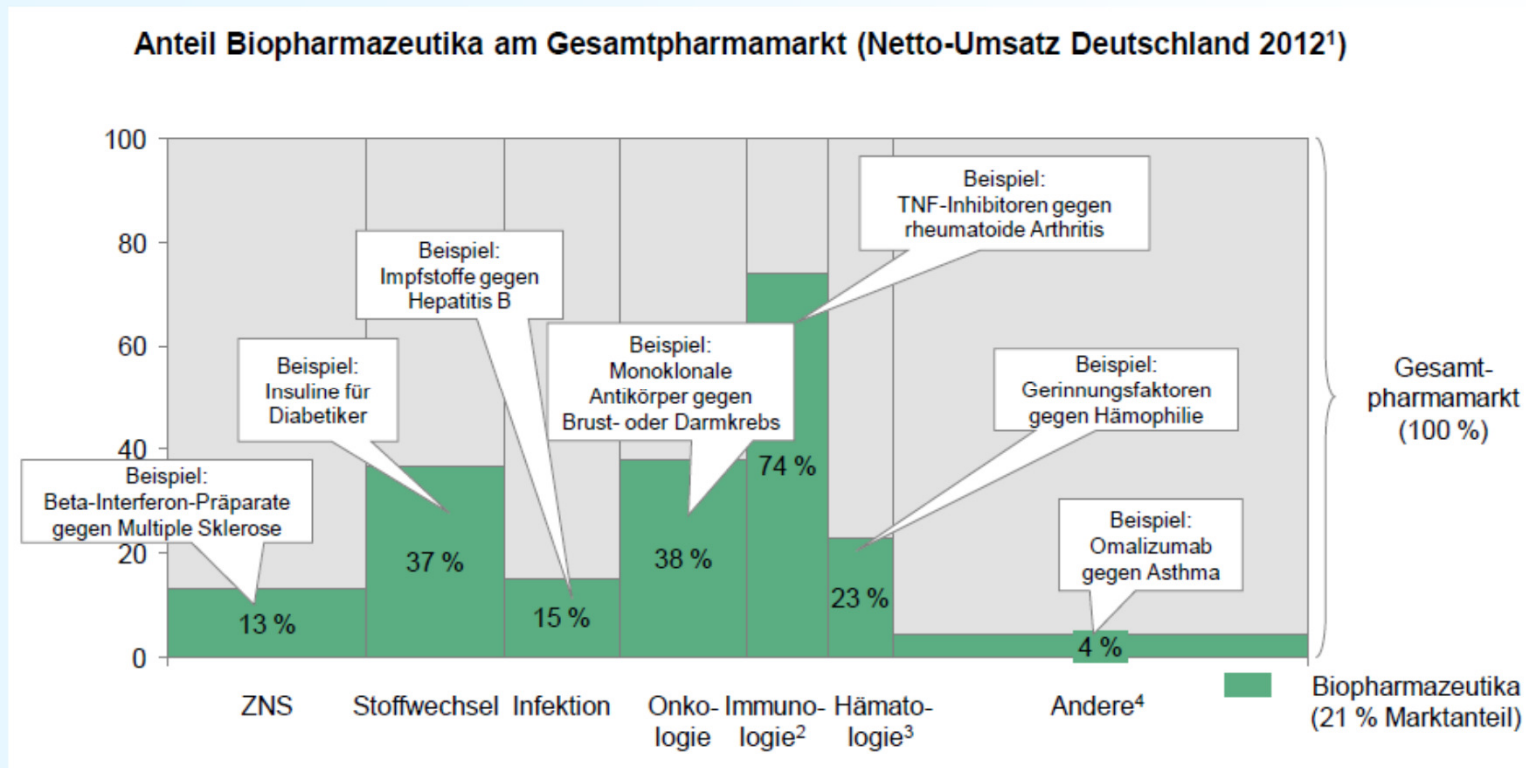
Das LGL – die Arzneimitteluntersuchungsstelle des Freistaates Bayern



Biopharmazeutika in der Überwachung

- **Antikörper**
- **Gerinnungsfaktoren**
- **Hormone (Insulin, Gonadotropin etc.)**
- **Wachstumsfaktoren (Erythropoetin, GC-CSF, etc.)**
- **Interferone**
- **Interleukine**
- **sonstige**

Einsatzgebiete für Biopharmazeutika



Quelle:

VfA bio, Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2013, Pressekonferenz 07. Mai 2013

Biopharmazeutika sind interessant für Fälscher!

- **Hohe Preise**
- **Schwere/seltene Krankheiten**
- **Schlechter Zustand/Prognose der Patienten**
- **Fälschungen schwer nachweisbar**
- **Schwarzmarkt (z. B. EPO)**

Untersuchung von chemischen Wirkstoffen:

Identität

Gehalt

Reinheit



Qualität?

Untersuchung von Biopharmazeutika?

Wann ist Was das Gleiche?

Was ist sonst noch drin?

Worauf kommt es an?

Möglichkeiten im Labor: Identität/Reinheit:

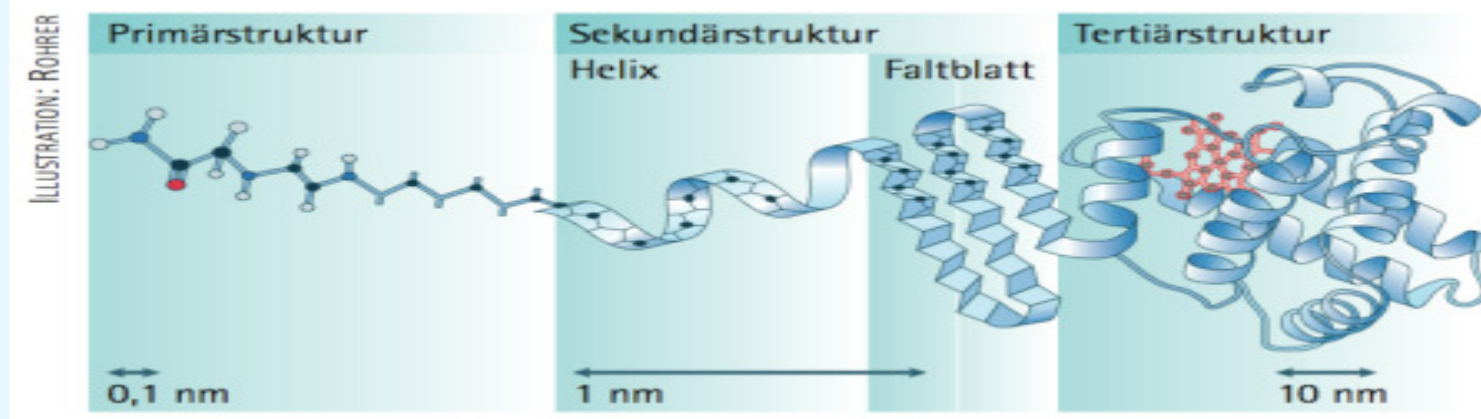
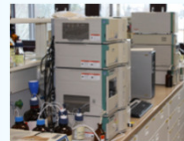


Bild: MaxPlanckForschung 4/2003

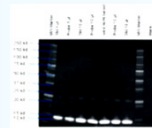
Verdau

Spektroskopie

IEF



Chromatographie (SEC, IEC, RP...)



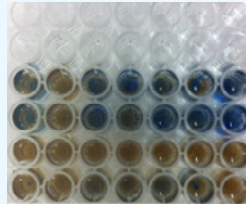
SDS-PAGE (red./nicht red.)
IEF

Massenspektroskopie?
NMR?

Möglichkeiten im Labor: Gehalt:



HPLC?



Bradford-Assay?
Pierce-Assay?

ELISA

Gehalt = Wirkung?

Faltung richtig?

Glycosylierungsmuster?

Denaturiert?

Wirkung abschließend nur
feststellbar im Bio-Assay:

Tierversuche

Zellkultur

Für die Behörde im
Routinebetrieb nur schwer
bis gar nicht durchführbar

Hilfe:



Methoden der PUs und Arzneibuchmethoden stehen zur Verfügung

Aber:

- **Methoden bei Verdachtsproben zugänglich?**
- **Referenzsubstanzen kommerziell zugänglich???**
- **Antikörper für Bindungsstudien kommerziell verfügbar???**

Probleme technischer Art:

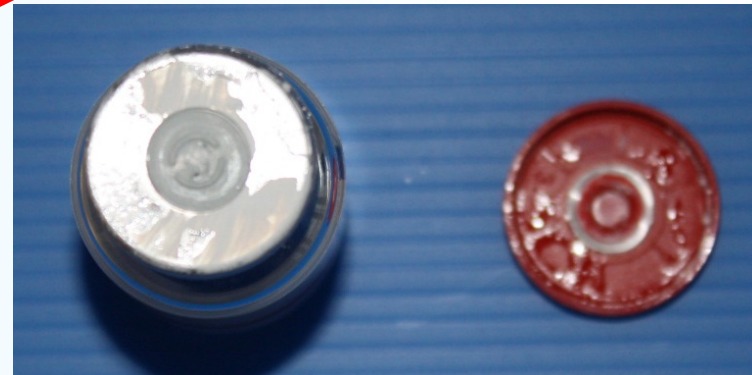
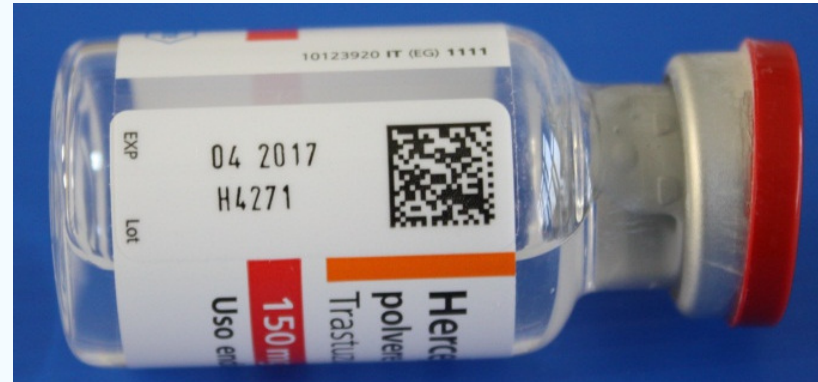
- **Methoden in unser Labor übertragbar?**
- **Methoden für die Fragestellung ausreichend?**
- **Geräte verfügbar?**
- **Methode reproduzierbar?**
- **Validierungsaufwand?**
- **Zeit?**
- **Probenmenge!!!**

Beispiele:

Herceptin:

- **Insgesamt 82 Packungen**
- **Ch.-B. von Packung und Vial stimmen nur z. T. überein**
- **z. T. befindet sich Lyophilisat in den Vials, z. T. Lösung**
- **Teilweise fand eine Umetikettierung statt**

Herceptin



Ergebnisse Herceptin

- **Vergleich mit Originalarzneimittel und Standardsubstanz des PU nach PV des PU und eigenen Verfahren**
- **Lösung enthält Trastuzumab (SEC, IEC), allerdings nur in Spuren**
- **Auffällige Lyophilisatkuchen enthalten kein Trastuzumab**