

# Neuartige Wirkstoffe profitieren von etabliertem Polymer

**DRUG DISCOVERY** Die Berliner Firma Celares bietet Hilfe bei der Formulierung biologischer Wirkstoffe und hat eine eigene Palette Polyethylenglykol-basierter Reagenzien zur Modifikation von Peptiden und Proteinen entwickelt. Zusammen mit Scil Proteins wurde gerade eine neuartige PEGylierungsmethode patentiert.

Seit es Anfang der 80er-Jahre gelang, Humaninsulin gentechnisch herzustellen, hat das Feld der Peptid- und Proteinwirkstoffe mit dem Versprechen «hohe Wirksamkeit und Selektivität bei gleichzeitig geringer Toxizität» zunehmend an Bedeutung gewonnen. Das US-Marktforschungsinstitut BCC Research beziffert den Weltmarkt in 2007 für Antikörper, Zytokine, Peptidhormone und -impfstoffe, Blutprodukte, Peptidantibiotika und Enzyme mit 86,8 Milliarden Dollar. Bis 2013 wird ein Anstieg auf 160 Milliarden prognostiziert. Viele Protein-Protein-Wechselwirkungen, die in Krankheitsprozessen Schlüsselrollen spielen, konnten bisher nicht mit klassischen Pharmawirkstoffen – kleinen membrangängigen, über die chemische Synthese preiswert in hohen Reinheiten zugänglichen Molekülen mit Molekulargewichten unter 600 Dalton – adressiert werden. Im Gegensatz zu diesen «Small Molecules» versprechen (Poly)peptide auch dann Aussicht auf Erfolg, wenn es auf flachen Proteinoberflächen hoch affine Bindungsstellen – sogenannte «Hot Spots» – aufzuspüren gilt.

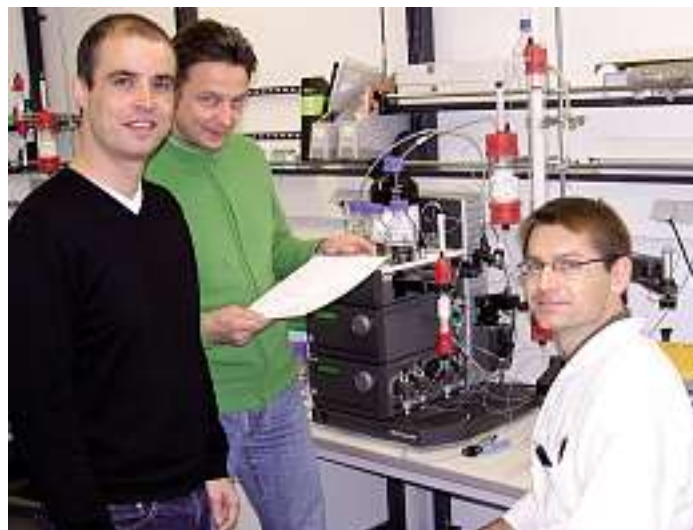
Doch so verheissungsvoll die therapeutischen Aussichten und so fortschrittlich die gentechnischen Produktionsverfahren inzwischen sind: Die pharmazeutische Entwicklung hält noch diverse Herausforderungen bereit. Einerseits sind die meisten Pepti-

de, Polypeptide und Proteine den denaturierenden Bedingungen im Magen-Darm-Trakt nicht gewachsen und werden dort zudem von proteinspaltenden Enzymen abgebaut; auch die Darmschleimhaut stellt eine Barriere dar. Zwar lässt sich die geringe orale Bioverfügbarkeit durch das Injizieren der Wirkstoffe umgehen, anschliessend finden die komplexen, hochmolekularen Biomoleküle mit Molekulargewichten von 5000 bis 150000 Dalton und darüber aber nur schwer an ihren Bestimmungsort, bevor sie ziemlich schnell wieder über die Nieren aus dem Blut entfernt werden. Anders als kleine chemische Wirkstoffe können grosse Polypeptide und Proteine ausserdem eine neutralisierende Immunantwort auslösen.

## PEGylierung gewinnt an Bedeutung

«Um die Verweilzeit im Blut zu verlängern, die Immunogenität herabzusetzen, die Stabilität zu erhöhen und Problemen wie Aggregatbildung vorzubeugen, bietet sich bei Polypeptid- und Proteinwirkstoffen in vielen Fällen eine PEGylierung an», weiss Dr. Ralf Krähmer, Geschäftsführer der Firma Celares GmbH. Obwohl bereits vor 30 Jahren entwickelt, gewinnt die PEGylierung durch die Vielzahl an neuen Biomolekülwirkstoffen weiter an Bedeutung. Es sind in erster Linie Peptide und Proteine, die bei dieser Methode zufällig über Lysinreste oder gezielt über neu eingeführte Cysteinreste kovalent mit Polyethylenglykol(PEG)-

Ketten verknüpft und so vor dem Angriff durch Proteasen und das Immunsystem abgeschirmt werden; auch die renale Ausscheidung wird durch die Molekulargewichtserhöhung verlangsamt. Ein prominentes Beispiel für ein pegyliertes Wirkstoffkonjugat ist PEGinterferon alfa-2a (Pegasys) von Roche, das zuerst 2001 in der Schweiz zur Behandlung von chronischer Hepatitis-C zugelassen wurde. Zuvor war Hepatitis-C-Patienten dreimal wöchentlich «nacktes» Interferon-alpha injiziert worden, welches – vermutlich wegen Konzentrationsschwankungen – starke, grippeähn-



Celares-Gründer (v. l.): Dr. Ralf Krähmer, Günther Pätz, Dr. Frank Leenders.

liche Nebenwirkungen hervorrief. Durch die PEGylierung konnte die Verweildauer im Blut deutlich erhöht werden.

«Inzwischen haben immer mehr Wirkstoffentwickler Peptide und Proteine in der Pipeline, die von einer PEGylierung profitieren könnten», bestätigt Krähmer und denkt dabei auch an die zahlreichen Biotechfirmen, die die Funktion von Antikörpern mit neuartigen, von natürlichen Proteinen abgeleiteten Polypeptiden nachahmen (z.B. Ablynx, Affibody, BioRexis, Bio-Tech Studio, Covagen, Molecular Partners, Polyphor, Scil Proteins, Selecure...). Jede Firma schwört auf ein anderes polypeptidisches Ausgangsgerüst (Scaffold), dessen bindende Abschnitte sich an unterschiedliche Ziele (Targets) anpassen lassen, ohne dass sich die physikochemischen Eigenschaften des gesamten Moleküls entschei-

Anzeige

### 1.200 gebrauchte Edelstahlbehälter auf 15.000 m<sup>2</sup> Lagerfläche

- zum Beispiel:
- 1 × 50 cbm stehend
  - Edelstahl 1.4539
  - 2 bar
  - Halbrohre 6 bar
  - Rührwerk
  - TÜV-Papiere

Besuchen Sie uns in Bremen oder unter [www.behaelter-kg.de](http://www.behaelter-kg.de)



Das Umfeld passt: Celares-Standort in Berlin.

dend ändern. Die von dem Synthesechemiker Ralf Krähmer, dem Biotechnologen Dr. Frank Leenders und dem Kaufmann Günther Pätz 2003 gegründete Drug Delivery Firma Celares mit Sitz im BiotechPark Berlin-Buch bietet solchen Firmen Unterstützung bei der Formulierung, angefangen bei Machbarkeitsstudien PEG-basierter Systeme, über deren Synthese, bis hin zur Prozessentwicklung. Auch die Hersteller von Nachahmerprodukten könnten profitieren. Die erste Generation der durch rekombinante Technologien hergestellten, seit den 80er-Jahren vermarkteten Biopharmazeutika (Insulin, Somatotropin, Interferone, Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor, Erythropoetin) verliert den Patent-

lässt andererseits aber die Einführung zusätzlicher Schritte zu, z.B. eine PEGylierung des Wirkstoffs, die früh im Entwicklungsprozess berücksichtigt und bis hin zur aufwendigen Analytik an jedes Molekül neu angepasst werden muss.

### Neues Konzept der Multimerisierung

«Zwar führt die kovalente Verknüpfung mit PEG zu einem komplett neuen Wirkstoff, verbesserte Eigenschaften bedeuten für das Produkt aber einen deutlichen Vorteil gegenüber dem Original», stellt Krähmer fest. Für Kunden, die eine offene Patentlösung wünschen, bietet Celares PEGylierungen mit kommerziell erhältlichen Reagenzien an. Der Trumpf der Berliner Formulierungsexperten besteht allerdings in der eigenen Produktlinie «Celasys», die sich zur Formulierung von Biomolekülen, aber auch zur Stabilisierung von Liposomen etc. eignet. Während es sich bei PEG normalerweise um ein heterogenes Gemisch aus Polymeren verschiedener Molekulargewichte handelt, werden die Celasys-Reagenzien aus kleinen, aufgereinigten oder synthetisch hergestellten, exakt analysierten PEG-Ketten zusammengesetzt. «Unsere Reagenzien haben eine verzweigte Struktur, was eine deutlich bessere Abschirmung verspricht. Und sie sind nicht dispers, was die Analytik einfacher macht und eine reproduzierbare Qualität garantiert», verspricht der Experte.

Nicht immer bringt eine PEGylierung nur Vorteile; wegen der stabilisierenden Abschirmung des Wirkstoffs sinkt manch-

mal auch dessen Aktivität. «Wenn ein solcher negativer Effekt in Zellkulturexperimenten beobachtet wird, heisst das noch nicht, dass es in vivo ebenfalls so sein muss», entgegnet Krähmer, hat aber Auswege parat. Zusammen mit der Scil Proteins GmbH in Halle – einer Biotechfirma, die die Funktion von Antikörpern mit sehr kleinen Proteinen imitiert, die sich von gamma-Crystallinen bzw. Ubiquitin ableiten (sogenannte Affiline) – wurde eine ganz neue PEGylierungsstrategie entwickelt. An die Oberfläche eines verzweigten PEG-Kerns wurden kovalent mehrere Affiline gebunden, sodass die Wirkstoffmoleküle nach wie vor ungehindert an den vorgesehenen Rezeptor binden. Gleichzeitig wirkt die Molekulargewichtserhöhung der renalen Ausscheidung entgegen. Die Erfinderschaft des neuen aktivitätssteigernden und damit wirkstoffsparenden «Konzepts der Multimerisierung» teilen sich Celares und Scil.

Beate Peiseler-Sutter

Anzeige



**Indicator Drehflügelschalter, Yo-Yo-Systeme und Stabsonden** sind zuverlässige, einfach zu montierende und preiswerte Systeme für die Füll- und Grenzstandmessung. Weltweit zertifiziert.

PALIWODA AG, 8703 Erlenbach  
Telefon 044 910 50 05, [www.paliwoda.ch](http://www.paliwoda.ch)

### Profil

**Firma:** Celares GmbH

**Adresse:** BiotechPark Berlin-Buch  
Gebäude D79  
Robert-Rössle-Strasse 10  
D-13125 Berlin  
Telefon + 49 (0)30 9489 2350  
Telefax + 49 (0)30 9489 2351

**Tätigkeiten/Produkte:** Dienstleistung im Bereich Drug Delivery, PEGylierung, firmeneigene PEGylierungsreagenzien und -methoden, Entwicklung und Synthese biopharmazeutischer Wirkstoffe, Prozessentwicklung

**Gründungsjahr:** 2003

**Mitarbeiterzahl:** 12