

Wirkstoffe mit großem Potenzial

Es sind „High Potentials“ für die Medizin: Sogenannte hochaktive Wirkstoffe entfalten ihre Wirkung bereits in geringsten Mengen. Daher erfordert ihre Herstellung besondere Vorsichtsmaßnahmen. Bayer-Wissenschaftler der Chemischen Entwicklung haben deshalb ihre Fertigungsbereiche mit speziellen Technologien sicherer und deutlich effizienter gemacht – von der Laborsynthese bis zur Multi-Kilo-Produktion.



Reinheitsgebot: Adam Mikolasch füllt einen hochaktiven Wirkstoff staubfrei und hermetisch über ein Endlosschlauchsystem ab.

Sie sind hochwirksam und oft hochselektiv: Highly Potent Active Ingredients, kurz HPALs. Das sind hochaktive Wirkstoffe, die in der Behandlung lebensbedrohlicher Krankheiten eingesetzt werden. Die erforderlichen Wirkstoffmengen entsprechen oft nur einem Hundertstel der Dosis herkömmlicher Kopfschmerztabletten.

„Durch verbesserte Optimierungsverfahren sowie modernste Screening-Technologien ist es heute möglich, Wirkstoffe zu finden und zu entwickeln, die effektiver und selektiver wirken und bereits bei geringer Dosis einen therapeutischen Effekt zeigen“, erklärt Dr. Timo Fleßner, Leiter der Chemischen Entwicklung bei

Bayer HealthCare in Wuppertal. Vor allem bei Krebswirkstoffen, aber auch einigen Herz-Kreislauf-Präparaten setzt die Medizinforschung deshalb verstärkt auf HPALs – und ihr Anteil auf dem Arzneimittelmarkt wächst stetig: „Solche hochaktiven Substanzen machen heute einen zunehmenden Teil der chemischen Wirk-

stoffe in der Bayer-Pharma-Pipeline aus“, so Fleßner. Für die Herstellung und Verarbeitung der HPAls ist jedoch eine spezielle technologische Infrastruktur erforderlich. „Gerade weil diese Substanzen so hochaktiv sind, mussten wir unsere Technologien in der Produktion anpassen“, sagt Mathias Berwe, Leiter der HPAI-Herstellung bei Bayer HealthCare in Wuppertal. Denn bereits kleinste Mengen in der Atemluft könnten sich negativ auf die Gesundheit der Mitarbeiter auswirken, die täglich mit diesen Wirkstoffen arbeiten: „Bei allen Arbeitsschritten müssen wir unser Team deshalb vor den hochaktiven Substanzen besonders gut schützen“, ergänzt Dr. Ralf Wischnat, Leiter des Bereichs Scale-up & Processing im Bereich Chemische Entwicklung bei Bayer HealthCare.

Ein Meilenstein der Investitionen ist das HPAI-Technikum in Wuppertal. Es vereint unter einem Dach sowohl Labore, die nur wenige Gramm Wirkstoff herstellen, als auch Anlagen zur Produktion mehrerer Kilogramm. „Die neue Technik ermöglicht uns zum Beispiel, die Wirkstoffe in einem geschlossenen System zu handhaben. Das reduziert Kontaminationen der Anlage auf ein Minimum – und verkürzt dadurch die Reinigungszeiten in den technischen Laboren signifikant“, sagt Wischnat. „Besonders in der frühen Phase der Entwicklung ist jede Zeiteinsparung wertvoll.“

HPAls erfordern besondere Sicherheitsmaßnahmen

Bereits zu Beginn der chemischen Prozessentwicklung herrscht extrem hohe Arbeitshygiene. „Ein Milligramm eines hochaktiven Wirkstoffs kann 1.000 Kubikmeter Luft kontaminieren“, vergleicht Berwe. Die HPAls werden daher in einer Glovebox hergestellt. In diesem hermetisch abgeriegelten Arbeitsraum können die Mitarbeiter nur über integrierte Handschuhe mit den Substanzen arbeiten. Zusätzlich herrscht im Inneren ein Unterdruck, sodass selbst kleinste Partikel nicht entweichen können.

„Werden größere Wirkstoffmengen benötigt, wechseln wir in eine Pilotanlage. Dort produzieren wir auf Basis weiterentwickelter Herstellverfahren im Kilogramm-Maßstab und sichern die Wirkstoffversorgung bis zur Zulassung“,



Höchste Bereitschaft: Mathias Berwe und Dr. Ralf Wischnat (Foto oben, v. li.) prüfen die Anlage im Technikum in Wuppertal vor der Herstellung eines neuen Wirkstoffs. Adam Mikolasch (Foto unten) bereitet währenddessen im belüfteten Anzug alles zur Probenentnahme vor.

erklärt Wischnat. Dabei arbeiten Bayer-Experten aus Forschung, Entwicklung und Produktion eng zusammen: Gemeinsam mit den Prozesstechnikern der Verfahrenstechnik übertragen die chemischen Prozessentwickler die Synthese präzise auf einen größeren Maßstab. Dabei müssen die Experten etwa die Mengen der Ausgangsmaterialien sowie die Bedingungen wie Druck, Temperatur und Reaktionszeit optimal einstellen.

Wirkstoffherstellung im hermetischen System

Die Ausgangsstoffe werden staubfrei und hermetisch in die Anlage eingefüllt, wo Umwandlungsschritte und chemische Prozesse ablaufen. Schließlich landet das feuchte Endprodukt in einem Trockner, wo die gewünschte Substanz als kristallines

Pulver zurückbleibt. „Nach der Zulassung übertragen wir dann das Verfahren mit den Kollegen von Product Supply in den finalen Produktionsbetrieb“, so Wischnat. Um den reinen Wirkstoff gefahrlos zu entnehmen, wird ein Endlosschlauchsystem genutzt, das gemeinsam mit einer externen Firma entwickelt wurde. Der Wirkstoff gelangt so kontaminationsfrei direkt in die finale Verpackungseinheit. „Nach der erfolgten Investitionsmaßnahme können wir alle Prozessschritte von der Laborbearbeitung bis zur Markteinführung von HPAls hocheffizient begleiten. Zudem stellen wir in der Pilotanlage der Chemischen Entwicklung auch die langfristige Marktversorgung einzelner Wirkstoffe sicher“, fasst Fleßner zusammen.

www.research.bayer.de/hpais
Weitere Infos zum Thema