



Die Chiracon GmbH stellt Wirkstoffe für klinische Prüfmuster her - der Einsatz von Büchi Apparaturen ist dabei äußerst hilfreich.

Eine aktuelle interessante Entwicklung der Chiracon GmbH, einem Spezialisten für die Wirkstoffsynthese, ist die Herstellung des Wirkstoffes Soraprazan gegen die Stargardt-Erkrankung für die Firma Katairo GmbH aus Kusterdingen.

Die Chiracon GmbH aus Luckenwalde bei Berlin, die über 20 Jahre Erfahrung in der Wirkstoffsynthese hat, nutzt seit vielen Jahren Büchi-Reaktoren für Ihre Synthese. Diese Reaktoren werden sowohl für die GMP-gerechte Herstellung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten als auch für das Scale-up und die Prozessentwicklung eingesetzt. Die Reaktoren von Büchi Glas Uster ermöglichen es auch komplexe Synthesen abzubilden und bieten die optimale Übertragung von der Kolbenchemie in den Pilot-Scale-Bereich. Die Chiracon GmbH ist spezialisiert auf die Synthese, das Scale-up und die Produktion komplexer organischer Moleküle („small molecules“). Diese werden in der Pharmaindustrie als Generika, aber auch als New Entity, also als neue Wirkstoffkandidaten in klinischen Prüfungen eingesetzt. Zusätzlich zur GMP gerechten Produktion erstellt Chiracon auch die nötige Dokumentation ASMF (active substance master file) zur pharmazeutischen Herstellung und Qualitätssicherung für die Arzneimittelzulassung sowie IMPDs (investigational medicinal product dossier) für klinische Prüfmuster. Hierfür steht seit einigen Jahren eine eigene Dokumentationsabteilung gegründet.

In einem aktuellen Projekt wurde ein Wirkstoff gegen die Stargardt-Erkrankung für die Katairo GmbH aus Kusterdingen bei Tübingen als klinisches Prüfmuster hergestellt.

Die Katairo GmbH fand heraus, dass der Wirkstoff Soraprazan im Tiermodell in der Lage ist, Lipofuszin aus den retinalen Pigmentepithelzellen zu entfernen, welches in der Stargardt-Erkrankung in diesen Zellen akkumuliert. Das „small molecule“ Soraprazan wurde ursprünglich als reversibler Protonenpumpenhemmer (PPI) zur Behandlung von Refluxerkrankungen entwickelt. Die Datenlage zeigte aber, dass der Wirkstoff sich möglicherweise als Therapeutikum zur Behandlung der Stargardt-Erkrankung eignet. Dem Wirkstoff wurde 2013 der Orphan-Drug-Status für die Behandlung von Morbus Stargardt von der European Medicines Agency (EMA) gewährt.



Abb. 1: 60 Liter Büchi ChemReactor

Bei der Stargardt-Erkrankung gehen die lichtempfindlichen Zellen im Pigmentepithel der Netzhaut im Innern des Auges zu Grunde. Häufig verschlechtert sich bei den Betroffenen das Sehvermögen schon in der Jugend so dramatisch, dass sie nicht mehr lesen können. Lipofuszin, welches aus oxidierten Proteinen und Lipidclustern besteht, reichert sich in den RPE-Zellen (des retinalen Pigmentepithels) an. Die Häufigkeit mit der diese Erkrankung auftritt, liegt bei 1 zu 10.000, eine Therapie gegen die Erbkrankheit gibt es bislang nicht.

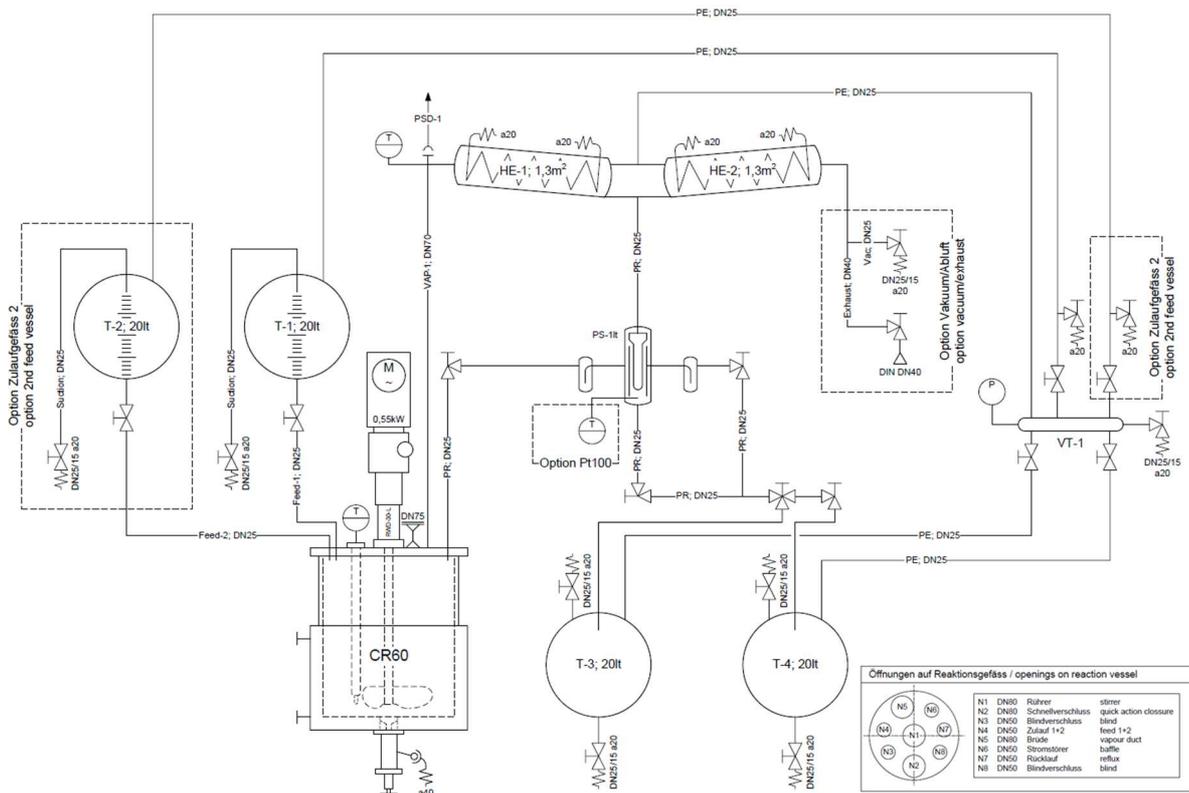


Abb. 2: vereinfachtes R+I Schema zum CR-60-K Standard

Die relativ umfangreiche Syntheseroute von Soraprazan besteht aus einer komplexen mehrstufigen Synthese. Die Syntheseschritte erfolgten in einem 60l ChemReactor der Büchi AG (CR60-K Standard, siehe Abb. 1). Einer der Vorteile der Büchi-Reaktoren liegt in dem eingebauten Glasschuss, der eine einfache Beobachtung der Chemie während des Herstellungsprozesses ermöglicht und somit den Übergang der Forschungschemie zur industriellen Herstellung wesentlich erleichtert. Das Setup des CR 60 ermöglicht es ein bis zwei flüssige Edukte zuzutropfen, im Rückfluss zu kochen, abdestillierte Phasen zu trennen und diese natürlich auch in den Vorlagen zu sammeln (siehe Abbildung 2 – vereinfachtes R+I-Schema zum CR 60-K Standard).

Darüber hinaus haben sich die hohe Dichtigkeit und Flexibilität der Büchi-Flex-Glasverbindungen immer wieder im täglichen Betrieb bewährt. Die Aufarbeitung erfolgte mittels eines 20l Rotationsverdampfers der Büchi Labortechnik (Rotavapor R220 SE). Soraprazan konnte als GMP Material für die klinische Untersuchung termingerecht ausgeliefert werden. Parallel laufen bei der Chiracon noch zum Projekt gehörige Stabilitätstests - diese dienen der Überprüfung, ob der Wirkstoff hinsichtlich der physikalischen und chemischen Eigenschaften über einem längeren Zeitraum hinweg stabil bleibt und somit für die pharmazeutische Verwendung zur Verfügung steht. Nach der analytischen Freigabe des Wirkstoffes durch die Chiracon wurde der Wirkstoff zur Formulierung und Herstellung von Tabletten an ein entsprechendes Unternehmen weitergeleitet.

Seit Mai 2019 läuft eine Phase-II-Wirksamkeitsstudie mit Soraprazan. Nach einer erfolgreichen Zulassung würde dies eine neue Therapieoption für die Behandlung des Morbus Stargardt eröffnen.

Die Chiracon arbeitet bereits seit über 20 Jahren mit Büchi Glas/Email Reaktoren auf dem Gebiet der Wirkstoffsynthese. Mit einem geplanten Neubau sollen die Synthesekapazitäten von klinischen Prüfmustern und generischen Wirkstoffen deutlich erhöht werden um die steigenden Kundennachfragen der letzten Jahre in Zukunft noch besser bedienen zu können.

Daneben wird es weiterhin möglich sein, hochspezialisierte Wirkstoffe mit hoher technischer und chemischer Anforderung und ausgeprägtem Dokumentationsbedarf für klinische Projekte direkt zur Vermarktung bei der Chiracon zu produzieren.

Die Chiracon GmbH bleibt ihrem Standort Luckenwalde (50 km südlich von Berlin) treu, dieser Standort lässt auch in der weiteren Zukunft eine Expansion zu - damit bleibt Chiracon der Ansprechpartner für die Entwicklung von Herstellungsprozessen für anspruchsvolle synthetische Wirkstoffe der Zukunft.

Mehr über die in diesem Artikel genannten Firmen erhalten Sie unter:

www.chiracon.de

www.buchiglas.ch



C3 PROZESS- UND ANALYSENTECHNIK GmbH

Fon +49 (0) 89- 456006-70

info@c3-analysentechnik.de · www.c3-analysentechnik.de