



Wie Apparaturen von Büchi der CPL Sachse GmbH dabei helfen, Wirkstoffe für klinische Prüfungen sowie für die kommerzielle Vermarktung in außerordentlich hoher Qualität zu produzieren

In einem aktuellen Entwicklungsprojekt stellt die CPL Sachse GmbH einen Metall-Chelator – zur Unterdrückung der Antibiotikaresistenz – als Wirkstoff für klinische Prüfzwecke für die Adjutec Pharma AS aus Norwegen her. Hierbei erwies sich die Verwendung von Büchi Glas- bzw. Emaille-Reaktoren als äußerst vorteilhaft.

CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHES LABOR, ROLF SACHSE GmbH
Berlin, Germany

Die CPL Sachse GmbH ist ein seit Jahrzehnten etablierter Auftragsentwickler bzw. Lohnhersteller (CDMO) für pharmazeutische Wirkstoffe (small molecules). Die Berliner Firma hat sich auf die cGMP-Herstellung kleinvolumiger Wirkstoffe für die (prä-) klinische Entwicklung und ggf. spätere Kommerzialisierung im Technikumsmaßstab (≤ 50 kg) spezialisiert. Sämtliche Wirkstoffe sowie die korrespondierenden Zwischenprodukte werden in einem Reinraumbereich (ISO 8) hergestellt. Neben den routinemäßigen Inspektionen durch die zuständige Landesbehörde (LAGeSo) wurde CPL auch bereits mehrfach von der US-FDA erfolgreich inspiziert.

Zusätzlich zu der Syntheseentwicklung bietet CPL die Entwicklung und Validierung von analytischen Verfahren zur Prüfung von Wirkstoffen und den daraus hergestellten Arzneimitteln an und führt Stabilitätsprüfungen (gemäß ICH) an den betreffenden Endprodukten durch.

Ferner bietet CPL sämtliche zur Erstellung und Einreichung von pharmazeutischen Dossiers für klinische Prüfungen (z.B. Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)) sowie für Zulassungszwecke benötigten regulatorischen Dienstleistungen für Wirkstoffe und Arzneimittel an.

Die immer stärker aufkommende Resistenz pathogener Bakterien ist eine ernste Gefahr für die Gesundheit der Weltbevölkerung und betrifft beispielsweise auch β -Lactam-Antibiotika wie die Carbapeneme. Letztere werden durch bakterielle Enzyme, die sogenannten Carbapenemasen, inaktiviert. Die norwegische Firma Adjutec Pharma AS entwickelt daher Substanzen zur Hemmung dieser β -Laktamasen, um potenziell die Resistenz der betreffenden Bakterien gegenüber Carbapenemen zu überkommen. Eine dieser Substanzen, APC148, ist ein sogenannter Metallo- β -Lactamase-Inhibitor, ein Chelator, der selektiv Zink-Ionen aus den katalytischen Zentren dieser Metallo- β -Lactamasen entfernt und diese somit inaktiviert. Bei gleichzeitiger Gabe von APC148 und einem Carbapenem (ggf. in Kombination mit einem Serin- β -Laktamase-Inhibitor) kann potentiell die Resistenz betroffener Bakterien gegenüber dieser Wirkstoffklasse überkommen werden.

Im Hinblick auf die Bereitstellung von APC148 für eine geplante Phase 1 Studie wurde CPL zunächst mit der Optimierung und Maßstabsvergrößerung der Synthese sowie der Entwicklung und Validierung der benötigten analytischen Verfahren beauftragt. Hierbei stellte sich heraus, dass es in jedem Schritt der mehrstufigen Synthese von herausragender Bedeutung ist, möglichst Metallionen-frei zu arbeiten, damit die Aktivität des Chelators nicht beeinträchtigt wird. Hierfür waren die bei CPL vorhandenen Glas- oder Emaille-Reaktoren der Firma Büchi, geradezu prädestiniert, da über diese keinerlei (Schwer-) Metallionen in den Wirkstoff eingeschleppt werden können. Nach erfolgter Optimierung der Synthese wurde abschließend eine Pilotcharge (Technical Batch) im 0,5 kg Maßstab (Endprodukt) hergestellt, wobei auf allen Synthesestufen eine 20 l Multifunktionsanlage von Büchi (MFA RB 20) zum Einsatz kam.



Abb. 1 Technikum der CPL Sachse GmbH, ausgestattet mit Glas- und Emailapparaturen von Büchi.

Die abschließende Herstellung der ersten APC148 GMP-Charge war verbunden mit einer Maßstabsvergrößerung, bei der auf den Vorstufen eine der drei vorhandenen 250 l Multifunktionsanlagen (MFA CR 252) sowie auf der Endstufe die einzelne vorhandene 100 l Multifunktionsanlage (CR 101) von Büchi, verwendet wurden. Hierbei ermöglichten die Ähnlichkeiten der verwendeten Reaktoren bezüglich Reaktorgeometrie, Anlagenaufbau und Bedienung einen nahezu reibungslosen Übertrag aus dem Entwicklungslabor (und -maßstab) in das Produktions-Technikum. Zusätzlich zu den o.g. Reaktoren wurden bei dieser GMP-Synthese eine 50 l Filternutsche und ein 100 l Ausrührgefäß mit Doppelmantel von Büchi verwendet.

Die resultierende Wirkstoffcharge ist mittlerweile freigegeben und kann jederzeit zu dem benötigten Phase 1 Prüfpräparat weiterverarbeitet werden.

Seit 2001 verwendet CPL ausschließlich Reaktoren bzw. Multifunktionsanlagen, Reaktions- und Hydrierbehälter sowie Filternutschen von der Firma Büchi. Bei den entsprechenden Anschaffungen und Installationen sowie Problemen vor Ort wird CPL kompetent von der C3 Prozess- und Analysetechnik GmbH begleitet.

Neben den o.g. Vorteilen stellen insbesondere die standardmäßig eingebauten BüchiFlex Verbindungen, mit welchen ein ganz schneller Austausch zwischen zwei Grundoperationen, wie z.B. Rückfluss und Destillation, möglich ist, eine erhebliche Arbeitserleichterung infolge des reduzierten Zeitaufwands dar.

Ferner erwiesen sich sämtliche Büchi-Anlagen aufgrund ihres Designs sowie ihrer Materialauslegung als sehr gut zur reinigen, so dass auch für Wirkstoffe mit niedrigen PDE-Werten die notwendigen Reinigungsvalidierungen erfolgreich durchgeführt werden konnten. Auf Basis der erhaltenen Daten, kann CPL ein breites Spektrum von Wirkstoffen in den vorhandenen Multifunktionsanlagen flexibel herstellen.

Nicht zuletzt bietet die ausschließliche Verwendung von Büchi-Anlagen Vorteile bei der Vorratshaltung von Ersatzteilen sowie bei der Schulung von Mitarbeitern im Umgang mit diesen Anlagen (insbesondere hinsichtlich der Montage und Demontage von Anbauteilen).

Die CPL Sachse GmbH verfügt neben ihren hochqualifizierten und zumeist langjährig erfahrenen Mitarbeitern somit über eine hochwertige technische Ausstattung zur Herstellung hochreiner Wirkstoffe, die sämtlichen regulatorischen Anforderungen genügen. Auf dieser Basis ist CPL Sachse GmbH auch in Zukunft ein kompetenter Partner für die Entwicklung, Herstellung und Charakterisierung von hochwertigen pharmazeutischen Wirkstoffen.

Kontakt:

PD Dr. Michael Sefkow
Head Business Development | Marketing

E-Mail: michael.sefkow@cpl-sachse.de
Internet: www.cpl-sachse.de



SMART API® CHEMISTRY + DEVELOPMENT



C3 PROZESS- UND
ANALYSETECHNIK

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