

ELEMENTS

Forschen. Wissen. Zukunft.



Medizin für die Welt

3/2020

**Impfung: Wie Schutzhüllen aus Lipidnanopartikeln
modernen Impfstoffen den Weg bereiten → S. 10**

Kollagen: Baustein des Lebens – ohne tierisches Material → S. 28

Tabletten: Mehr Therapiemöglichkeiten dank Kalziumsilikat → S. 36

Virus

Winziger Krankheitserreger

Ein **Virus** (lateinisch für Schleim, Gift) ist ein infektiöses Partikel, bestehend aus Nukleinsäuren, Proteinen und gegebenenfalls einer Virushülle. Zur Vermehrung befallen die 20 bis 300 Nanometer kleinen Viren einen Wirt: Das Virus schleust sein Erbgut in eine Wirtszelle ein, wo es repliziert wird – die entstandenen Virionen springen anschließend auf andere Zellen über. Das erste bekannte Virus nutzte Tabakpflanzen als Wirte: 1893 entdeckte Adolf Mayer den später Tabakmosaikvirus genannten Erreger. Hatte Mayer diesen noch als Bakterium eingestuft, bewies Wendell M. Stanley in den 1930er-Jahren, dass es sich um einen eigenständigen Organismus handelt: ein Virus, dessen Baustruktur in den Folgejahrzehnten dank der Erfindung des Elektronenmikroskops intensiv studiert wurde.

Nukleinsäuren Aus Nukleotiden bestehende Polymere, die genetische Information speichern und verarbeiten. Man unterscheidet zwischen DNA (Desoxyribonukleinsäure) und RNA (Ribonukleinsäure)

Virushülle Aus Lipiden und eingelagerten Proteinen bestehende Außenschicht des Virus

Virion Viruspartikel, das sich außerhalb der Wirtszelle befindet

Adolf Mayer (1843–1942) Deutscher Agrikulturchemiker und Pionier der Virologie

Wendell M. Stanley (1904–1971) US-amerikanischer Chemiker, Biochemiker und Virologe, dem 1946 mit seinem Forscherkollegen John Howard Northrop der geteilte Nobelpreis für Chemie verliehen wurde



LIEBE LESERINNEN UND LESER,

für Forscherinnen und Forscher, die als Biologen, Chemiker und Mediziner arbeiten, müsste das Jahr 2020 eigentlich ein Jahr höchster Anerkennung sein. Sie, die für gewöhnlich weitgehend unbeachtet von der Öffentlichkeit in ihren Laboren arbeiten und die Ergebnisse ihrer Forschung vorwiegend in Fachmagazinen publizieren, stehen plötzlich im Rampenlicht. Die Coronapandemie führt uns allen täglich vor Augen, wie lebenswichtig ihre Forschung ist. Die Entwicklung eines Impfstoffs gegen Covid-19 ist ein einmaliger internationaler Wettlauf gegen die Zeit. Es geht um Prestige, um große Geld, aber vor allem um das Leben unzähliger Menschen.

Während die Wissenschaftler endlich die Wertschätzung erfahren, die sie verdienen, machen Verschwörungstheoretiker und selbst ernannte Querdenker lautstark Stimmung gegen die Experten. Der Klimawandel, das Coronavirus, der Schutz durch Impfungen – alles Panikmache und Fake News! Wer vor 2.000 Jahren glaubte, die Erde sei eine Scheibe, der konnte es nicht besser wissen. Wer heute noch behauptet, die Erde sei flach, der will es nicht besser wissen.

Wenn sachliche Argumente aufeinandertreffen, geht es im konstruktiven Streit vor allem darum, die beste Lösung zu finden. Wie das geht, illustriert unser Streitgespräch ab Seite 22. Wenn wissenschaftliche Erkenntnisse einfach als Unsinn und Lüge diskreditiert werden, erübrigt sich dagegen jede Diskussion. Entgegengetreten können wir dieser stumpfen Wissenschaftsfeindlichkeit nur mit verständlicher, sachlicher Aufklärung.

Genau die wollen wir liefern. Daher haben wir diese Ausgabe aus aktuellem Anlass ganz der medizinischen Forschung gewidmet, insbesondere dem Impfen.

Den Forscherinnen und Forschern, die dazu ihren Beitrag geleistet haben, möchte ich im Namen der Redaktion diesmal ganz besonders herzlich danken. Was könnte es heute Spannenderes geben, als über ihre Arbeit zu berichten?

Ich wünsche Ihnen eine erkenntnisreiche Lektüre.

Matthias Ruch

Chefredakteur

Sämtliche Artikel aus dem gedruckten Magazin sowie weitere aktuelle Inhalte finden Sie auch im Internet unter: elements.evonik.de



Kampf gegen Krankheitserreger: Im Kongo wartet eine Frau mit ihren Kindern auf eine Impfung gegen das Ebolavirus.

IMPfung

10 Ab in die Zelle

Pharmaunternehmen arbeiten weltweit an Impfstoffen gegen Krankheitserreger. Neueste Technologien setzen darauf, Gene oder genetische Informationen von Viren in den menschlichen Körper zu transportieren, um dort eine Immunreaktion auszulösen. Als Vehikel von der Spritze in die Zelle dienen unter anderem Lipidnanopartikel, wie sie Evonik in Kanada produziert

INTERVIEW

15 »Chemie spielt eine wichtige Rolle«

Der Virologe Hartmut Hengel über die Herausforderungen der Impfstoffentwicklung

SCHAUBILD

20 Impfmethode

Ein Überblick über jahrzehntelang genutzte Verfahren und solche, die künftig vor Erkrankungen schützen sollen

STREITGESPRÄCH

22 »Wir brauchen ein neues Innovationsmodell«

Was sind die richtigen Anreize für die Entwicklung von Medikamenten und Impfstoffen? Und wie lässt sich eine weltweite Versorgung zu angemessenen Preisen sicherstellen? Der Patent- und Innovationsexperte Carlos M. Correa und die Pharmalobbyistin Nathalie Moll im Streitgespräch

Ein Evonik-Mitarbeiter kontrolliert den Abrieb von Tabletten mit dem Kalziumsilikat Rxcipients.

KOLLAGEN

28 Bakterien in die Produktion

Kollagen ist ein essenzieller Baustein des Lebens und ein wichtiges Material für die Medizin. Evonik nutzt die Kompetenz bei der Fermentation und stellt Kollagen in Pharmaqualität her – ohne tierische Inhaltsstoffe

DATA MINING

33 Wachstumsmarkt

Wofür wird Kollagen verwendet? Und was sind die wichtigsten Quellen? Zahlen, Daten, Fakten

TABLETTEN

36 Mundgerecht

Tabletten, die im Mund zerfallen, erleichtern die Medikation vieler Patienten. Der Nachteil: Sie zerbröseln leicht in der Verpackung. Gebranntes Kalziumsilikat macht die Tabletten alltagstauglich und vielseitig nutzbar

BIOLOGICALS

50 Volle Wirkung

Moderne Medikamente werden meist biotechnologisch hergestellt und enthalten therapeutische Proteine. Mit spezifischen Ketten aus Polyethylenglykol sorgt Evonik dafür, dass diese Proteine ihre Wirksamkeit bestmöglich im Körper entfalten können



Aus Ethylenoxid entstehen im Labor in Hanau Ketten aus Polyethylenglykol – sogenannte PEGs.



- 6 **START-UP**
Das Düsseldorfer Unternehmen Numaferm produziert Peptide auf biotechnologischem Weg
- 8 **PERSPEKTIVEN**
Neues aus Wissenschaft und Forschung
- 34 **MEINUNG**
»Was dem Klima nicht hilft«
Evonik-Vorstandschef Christian Kullmann über die Konstruktionsfehler des Erneuerbare-Energien-Gesetzes
- 42 **EVONIK-LAND**
Indonesien
Von Zusätzen für Tierfutter bis zum Schutz von Gebäuden vor Feuchtigkeit: Evonik spielt in dem Inselstaat in vielen Lebensbereichen eine Rolle
- 56 **FORESIGHT**
Maschinen im Menschen
Wie Nanotechnologie die Medizin revolutioniert
- 58 **IN MEINEM ELEMENT**
Chlor
Wasserspringerin Tina Punzel über ihre Hassliebe zum Desinfektionsmittel
- 59 **IMPRESSUM**

EDLER TROPFEN

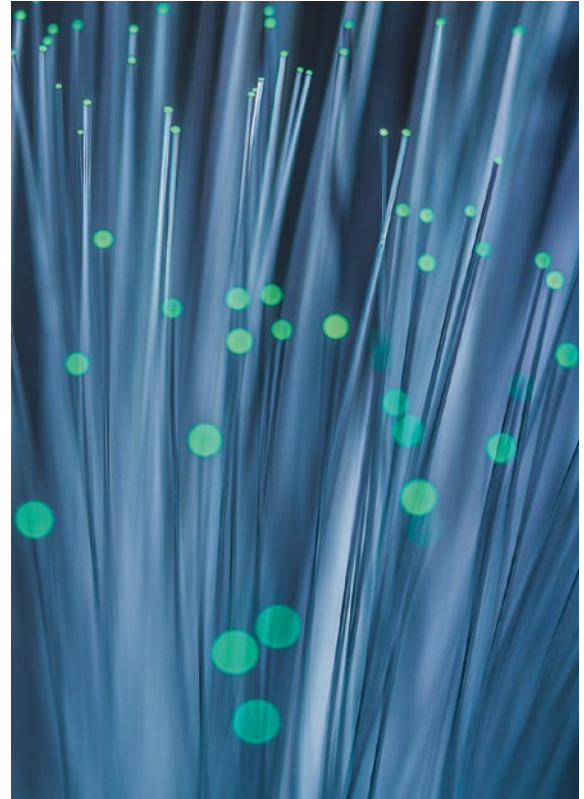
Für viele Diabetiker ist die tägliche Spritze mit Insulin lebenswichtig. Das Peptid beeinflusst den Zuckerstoffwechsel im Körper. Peptide sind aus Aminosäuren zusammengesetzte Moleküle, deren Herstellung per chemischer Synthese aufwendig und teuer ist. Das Düsseldorfer Start-up Numaferm, an dem Evonik beteiligt ist, hat ein besonders effizientes biotechnologisches Verfahren entwickelt, bei dem Bakterien eine Schlüsselrolle spielen: Der Mikroorganismus *Escherichia coli* wandelt einfache Nährstoffe in hochwertige Peptide um. Auf diese Weise lassen sich nachhaltig mehr Wirkstoffe produzieren.



Kluge Farbwahl

Weltweit arbeiten Entwickler an Laborassistenten auf Basis künstlicher Intelligenz. Forschern ist nun ein Durchbruch im Bereich der Materialforschung gelungen.

Sie nennen ihn „Artificial Chemist“: Wissenschaftler der North Carolina State University und der University at Buffalo haben eine künstliche Intelligenz (KI) entwickelt, die autonom ermittelt, welche Reaktionen mit welchen Ausgangsstoffen nötig sind, um Materialien mit spezifischen gewünschten Eigenschaften zu erhalten. Wie zielsicher das System arbeitet, hat sich nun in einem Proof-of-Concept-Experiment gezeigt. Die KI sollte möglichst schnell die idealen Quantenpunkte für bestimmte Farben in LED-Displays finden. Quantenpunkte sind Nanokristalle, die etwa in TV-Bildschirmen Licht abstrahlen. Für jede Farbe benötigte das System höchstens 15 Minuten. Ein Erfolg, der die Forscher anspornt: Künftig soll der Artificial Chemist bei der Entwicklung weiterer Materialien, die flüssige Ausgangsstoffe wie Metall- und Metalloxid-Nanopartikel enthalten, zum Einsatz kommen.



MENSCH & VISION

»Licht ist der Schlüssel zur Erkundung fremder Welten«



DER MENSCH

Antworten auf ungelöste Fragen finden – das ist seit je Lisa Kalteneggers Antrieb. Die 42-jährige Astrophysikerin untersucht Exoplaneten, die viele Lichtjahre von der Erde entfernt sind. Ihre Forschung hat die gebürtige Salzburgerin weit gebracht: Nach dem Studium arbeitete sie bei der Europäischen Weltraumagentur ESA, wechselte nach Harvard, leitete eine Forschergruppe am Max-Planck-Institut für Astronomie und anschließend ein Institut an der Cornell University in Ithaca, New York, wo sie bis heute forscht. Zwischendurch schrieb sie ein Buch („Sind wir allein im Universum?“). Der Asteroid „Kaltenegger 3477“ wurde übrigens nach ihr benannt.

DIE VISION

Kaltenegger sucht nach fremden Planeten, um den eigenen besser zu verstehen. „Erdähnliche Planeten, die sich in anderen Entwicklungsstadien befinden, zeigen uns, wie sich unsere Erde entwickelt hat und verändern wird“, sagt sie. Um die Bedingungen auf fremden Planeten zu erforschen, analysiert Kaltenegger den Zusammenstoß von Sternenlicht und Atmosphäre. Sternenlicht wird in der Planetenatmosphäre gefiltert, wenn dort chemische Elemente wie Sauer- oder Wasserstoff existieren. „Dem Licht, das im Teleskop ankommt, fehlt es dann an ganz spezifischer Energie.“ Ein Beweis, dass Gase in der Atmosphäre existieren – und wir bald Leben auf fernen Planeten aufspüren können.

Hört die Signale!

Körperzellen kommunizieren ständig miteinander, indem sie chemische Signale versenden, beispielsweise indem sie Stickstoffmonoxid ausstoßen. Sind die Signalwege gestört, kann das für den Körper negative Folgen haben, etwa Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Muskel- und Netzhautdystrophien. Spezielle Nanokapseln könnten künftig eine Vermittlerrolle zwischen den Zellen übernehmen. Ein Forscherteam am Departement Chemie der Universität Basel und am Nationalen Forschungsschwerpunkt Molecular Systems

Engineering hat zwei Kapseltypen entwickelt, die mit jeweils unterschiedlichen Enzymen beladen waren, umhüllt von Polymeren. Die Forscher ließen die winzigen Behälter in Zellen eindringen, wo sie sich in die Signalwege einblendeten. Die beiden Typen arbeiteten dabei zusammen: Die erste Kapsel produzierte Stickstoffmonoxid, das die zweite Kapsel als natürliches Signal aufnahm und weiterverarbeitete. Durch diese Kaskadenreaktion wurde der Signalweg zwischen den Zellen unterstützt – und deren Kommunikation verbessert.

GUTE FRAGE

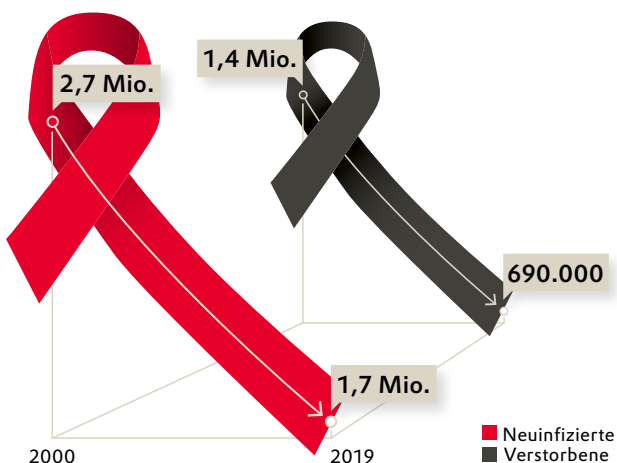


»Professor Wang, können 3D-gedruckte Arterien helfen, Herzkrankheiten früher zu erkennen?«

Ja, wenn es gelingen sollte, künstliche Arterien zu drucken, die vollständig kompatibel mit dem menschlichen Körper sind. Ein erster wichtiger Schritt in diese Richtung ist meinem Team geglückt: Wir haben eine additiv gefertigte Arterie entwickelt, die aus sogenannten piezoelektrischen Materialien besteht. Diese biokompatiblen, flexiblen Verbundwerkstoffe geben bei Schwankungen des Blutdrucks einen elektrischen Impuls ab. Durch diese Signale kann der Blutdruck in Echtzeit überwacht werden. Auch die zylinderförmige Baustruktur mit dem sinusförmigen Netzwerk spielt eine wichtige Rolle bei der Erkennung von Herzleiden: Dank ihrer komplexen Geometrie kann die Arterie unregelmäßige Bewegungen erkennen, die auf einen Verschluss im Frühstadium hinweisen – so können Ärzte eingreifen, bevor es zu einem gefährlichen Verschluss kommt.

Xudong Wang ist Professor an der University of Wisconsin-Madison und Co-Autor einer Studie über die Einsatzmöglichkeiten 3D-gedruckter Arterien.

BESSER IST DAS Weniger Leid



„Gib Aids keine Chance“: Die Ausbreitung des Humanen Immundefizienz-Virus – kurz: HIV – in den Achtziger- und Neunzigerjahren führte zu globalen Aufklärungskampagnen. Zugleich machten sich Mediziner weltweit auf, Medikamente gegen das Virus zu entwickeln. Beide Maßnahmen waren erfolgreich. So steckten sich 2019 weltweit rund eine Million Menschen weniger an als 19 Jahre zuvor: 1,7 Millionen (statt 2,7 Millionen). Die Anzahl der an Aids Verstorbenen hat sich im selben Zeitraum mehr als halbiert – von 1,4 Millionen auf 690.000. Obwohl es keine Heilung gibt, spielen Behandlungen mit HIV-Medikamenten eine wesentliche Rolle. Die Wirkstoffe, zum Beispiel sogenannte Entry- oder Integrase-Hemmer, unterdrücken die Vermehrung der Viren im Körper und verhindern den Ausbruch von Aids.

Quelle: UNAIDS

630

MRD. \$

soll der weltweite Umsatz mit In-vitro-Fleisch in 20 Jahren betragen, prognostiziert die Beratungsgesellschaft A. T. Kearney. Das wäre ein Vierfaches der für 2025 erwarteten Erlöse. Bei veganen Fleischersatzprodukten rechnen die Autoren der Studie für 2040 mit einem Umsatz von 450 Milliarden \$.

TANZ DER ELEKTRONEN

Solarzellen aus Perowskit gelten als besonders leistungsfähig. Scheint die Sonne, bewegen sich in dem Mineral Ionen, Elektronen und Löcher, die von Elektronen hinterlassen werden. Diesen „Tanz“ haben Forscher am Max-Planck-Institut für Polymerforschung analysiert. Ergebnis: Die Löcher bewegen sich langsamer als gedacht. Diese Erkenntnis könnte helfen, den Wirkungsgrad der Zellen zu erhöhen.

Spritzen- forschung

TEXT INGA OLFEN



Im Kampf gegen Viren und Bakterien kommt Hightech zum Einsatz: Moderne Impfstoffe übermitteln genetische Informationen von Krankheitserregern in die menschlichen Zellen, um dort eine Immunreaktion auszulösen. Für den Transport dieser »Baupläne« werden Lipidnanopartikel benötigt, wie sie Evonik in Kanada produziert.



»Die Covid-19-Pandemie ist ein Katalysator für die Entwicklung genbasierter Impfstoffe.«

STEFAN RANDL, LEITER FORSCHUNG, ENTWICKLUNG UND INNOVATION FÜR DAS GESCHÄFTSGEBIET HEALTH CARE BEI EVONIK

Als der Landarzt Edward Jenner am 14. Mai 1796 in der englischen Grafschaft Gloucestershire beim Sohn seines Gärtners das Messer ansetzte, konnte er nicht ahnen, dass er damit die Medizin revolutionieren würde. Jenner rieb dem gesunden achtjährigen Jungen den Eiter einer an Kuhpocken erkrankten Melkerin in die eingeritzte Haut. Eine Woche später bekam das Kind Fieber und Kopfschmerzen sowie kleine Blasen an den Stellen, die Jenner infiziert hatte. Nach einigen Tagen verschwanden die Symptome wieder.

Sechs Wochen später wiederholte der Arzt die Prozedur, diesmal mit dem Sekret eines Patienten, der an den echten Pocken litt, einer Krankheit, die in Europa im 18. Jahrhundert jährlich 400.000 Menschen daharraffte. Der kleine Junge entwickelte keinerlei Krankheitssymptome: Die Impfung war erfunden. Vaccination nannte Jenner sein Verfahren, abgeleitet von vacca, dem lateinischen Wort für Kuh. Auch der wissenschaftliche Begriff für einen Impfstoff – Vakzin – leitet sich von diesem Namen ab.

Gut zwei Jahrhunderte nach der Erfindung der Vakzine forschen Wissenschaftler heute an völlig neuartigen Impftechnologien. Dieses Mal nicht hinter den Türen einer kleinen Landarztpraxis, sondern vor den Augen der Weltöffentlichkeit. Angetrieben durch eine Pandemie, durch ein bisweilen tödliches Virus: SARS-CoV-2, das Coronavirus. Der Zeitdruck ist gewaltig. „Bis vor wenigen Jahren hätte man von der Virusanalyse bis zur Zulassung eines Impfstoffs etwa 15 bis 20 Jahre angesetzt“, erklärt Stefan Randl. Er leitet Forschung, Entwicklung und Innovation für das Geschäftsbereich Health Care bei Evonik und kennt die Herausforderungen auf dem Weg zu neuen oder verbesserten Arznei-

mitteln und Impfsereen. „Erfahrungswerte und neuere Technologien, etwa genbasierte Impfstoffe, können den Prozess deutlich beschleunigen.“

Als Lohnhersteller für die pharmazeutische Industrie wirkt Evonik daran mit. Das Spezialchemieunternehmen verfügt über Kompetenz und Technologie zur Entwicklung und Herstellung komplexer, hoch spezialisierter Arzneimittel für Injektionen. Dazu zählen auch die sogenannten Lipidnanopartikel (LNP), die – hundertmal kleiner als eine menschliche Blutzelle – eine enorm wichtige Rolle spielen, wenn es darum geht, instabile Wirkstoffe einzukapseln und an genau der richtigen Zelle im Körper freizugeben. „Wenn wir heute etwa über genbasierte Impfstoffe diskutieren, die viel kürzere Entwicklungszeiten haben und zugleich effektiver sind als konventionelle Seren, kommt liposomalen Trägern eine zentrale Rolle zu“, sagt Randl.

Mit der Herstellung von Lipidnanopartikeln leiste die chemische Industrie einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung von Impfstoffen der Zukunft, sagt Professor Hartmut Hengel: „Sogenannte Transfektionsreagenzien entscheiden ganz wesentlich über die →

Effektivität der Impfstoffe“, so der Ärztliche Leiter der Virologie an der Uniklinik Freiburg und stellvertretende Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts (vollständiges Interview ab Seite 15). „Sie bestimmen, in welche Zellen der Impfstoff mit welcher Effektivität gelangt und wie stabil er ist.“

Noch ist nicht ausgemacht, welche Form der Impfung in der Covid-19-Pandemie die besten Ergebnisse erzielen wird. Rund um die Welt arbeiten Institute, Start-ups und Konzerne an verschiedenen Technologi-

en. Vermutlich werden eine Vielzahl unterschiedlicher Seren zum Einsatz kommen. Eines aber ist heute schon klar: Ein Impfstoff ist unerlässlich, um das Virus zu stoppen.

VON POCKEN ÜBER MASERN BIS CORONA

Einige der schlimmsten Gesundheitsgefahren der Menschheit konnten seit Edward Jenners Pionierarbeit durch Impfungen gebremst oder gar eliminiert werden, darunter verheerende Krankheiten wie Tollwut, Pest, Diphtherie oder Tuberkulose. Die Pocken etwa gelten dank weltweiter Impfungen seit 1980 als ausgerottet. 2002 zertifizierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Europa als „poliofrei“, vor wenigen Wochen auch den afrikanischen Kontinent.

Das Masernvirus, das vor allem bei Kindern bis zu fünf Jahren zu schweren Komplikationen bis hin zu Blindheit oder tödlichen Hirnentzündungen führen kann, wollte die WHO eigentlich bis 2020 ausgerottet sehen. Rund 2,6 Millionen Menschen starben Jahr für Jahr weltweit an den Masern, bevor 1964 der erste Impfstoff zur Verfügung stand und die Zahlen rapide sanken – bis 2016. Seitdem ist die Krankheit wieder auf dem Vormarsch. 2019 schlug die WHO Alarm: Um 700 Prozent sei die Zahl der gemeldeten Masernfälle in Afrika binnen eines Jahres gestiegen, in Europa um rund 300 Prozent. Während in armen Regionen viele Menschen keinen Zugang zu Vakzinen hätten, gehe die Ausbreitung in den reichen Ländern vor allem auf eine wachsende Impfskepsis zurück. Als Reaktion auf diese Zahlen wurde im März 2020 in Deutschland eine Masernimpfpflicht eingeführt.

Von einer solchen Impfpflicht ist beim Kampf gegen das neuartige Coronavirus – anderslautenden Befürchtungen von Impfskeptikern und Verschwörungstheoretikern zum Trotz – keine Rede. Derzeit geht es vielmehr um die Suche nach einem geeigneten Impfstoff und die damit verbundenen Hoffnungen auf eine möglichst rasche Beendigung der Pandemie. „Die Zuversicht ist groß“, sagte Prof. Dr. Klaus Cichutek, Präsident des für die Zulassung von Impfstoffen in Deutschland zuständigen Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), bereits im August. Erste Studienergebnisse zeigten, „dass einige Impfstoffe tatsächlich eine spezifische Immunreaktion beim Menschen gegen das Coronavirus 2 induzieren können“.

Meilensteine der Impfgeschichte

Impfungen gelten als größte Errungenschaft in der Bekämpfung von Viren und Bakterien. Auf den folgenden Seiten stellen wir die wichtigsten Herausforderungen und Erfolge in den vergangenen zwei Jahrhunderten vor.

1796 POCKEN

ERREGER Orthopoxvirus variolae **ERSTE IMPFUNG** 1796 in England (im Bild: Edward Jenner) **ART DER IMPFUNG** Injektion von Rinderpockenlymphe; in Deutschland kam später ein Lebendimpfstoff zum Einsatz, der das mit Variola eng verwandte Vaccinia-Virus enthält **GESCHICHTE** 15 bis 30 Prozent der Infizierten starben. Nach einer Pockenepidemie mit 125.000 Toten wurde im Deutschen Reich 1874 ein Gesetz erlassen, wonach Kinder im ersten und zwölften Lebensjahr geimpft werden mussten. Seit 1980 gelten Pocken weltweit als ausgerottet.



Die neuen Impftechnologien fußen auf den klassischen Verfahren, die sich das Gedächtnis unseres Immunsystems zunutze machen. Dieses reagiert auf das Eindringen eines Virus oder Bakteriums, indem es Antikörper bildet. Die Informationen über diese Antikörper bleiben in speziellen weißen Blutkörperchen gespeichert. Kommt es zu einer erneuten Infektion mit dem gleichen Erreger, können diese die Antikörper in kürzester Zeit produzieren und die Eindringlinge unschädlich machen (siehe Schaubild auf Seite 20/21).

Bei einer Impfung werden in der Regel Krankheitserreger aktiv in den Körper eingebracht, um das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern zu animieren, meist mittels einer Injektion in den Muskel oder unter die Haut. Dabei unterscheidet man verschiedene Impfstoffklassen:

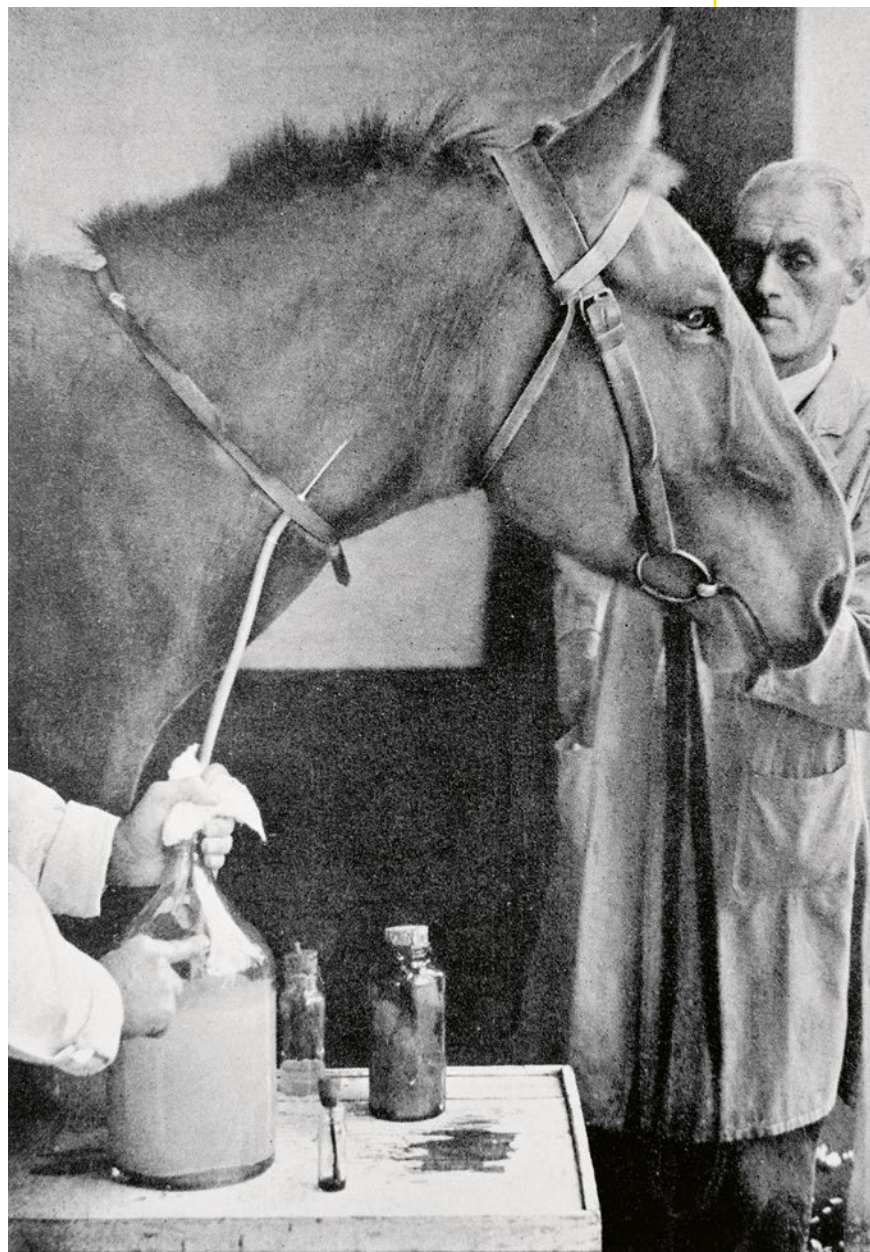
Lebendimpfstoffe enthalten Viren oder Bakterien, die so abgeschwächt wurden, dass sie sich zwar noch vermehren, die Krankheit aber nicht mehr auslösen können. Der Schutz einer Lebendimpfung hält viele Jahre an. Beispiele hierfür sind die Vakzine gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken.

Bei einem inaktivierten oder Totimpfstoff hingegen wird der Erreger zunächst abgetötet und ist dadurch unfähig, sich zu vermehren und die Krankheit zu verursachen. Der Schutz lässt mit der Zeit nach und muss regelmäßig aufgefrischt werden. Gegen Polio, FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis) oder Hepatitis B wird mit derartigen Impfstoffen immunisiert.

Andere Vakzine wie die gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten oder die Grippe enthalten lediglich Bestandteile des Erregers wie Eiweiße oder Zucker, die von unserem Immunsystem erkannt werden. Auch sie schützen nur für eine begrenzte Zeit.

HOFFNUNGSTRÄGER GEN-IMPfstOFFE

Die Entwicklung klassischer Impfstoffe dauert in der Regel mehrere Jahre. Zum einen werden erhebliche Mengen an Virusmaterial gebraucht. Zum anderen →



DIPHTHERIE 1925

ERREGER *Corynebacterium diphtheriae*. Verantwortlich für die Symptome ist das Gift des Bakteriums **ERSTE IMPFUNG** 1925 in Deutschland (Zulassung: 1936). Emil von Behring (Foto) und Erick Wernicke entdeckten eine neuartige Immunisierungsmethode zur Behandlung von Infektionskrankheiten. Von der Publikation des Aufsatzes „Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren“ bis zur industriellen Herstellung des Diphtherieheilsersums vergingen nur vier Jahre **ART DER IMPFUNG** Injiziert wurde das Blutserum infizierter Tiere, die bereits Antikörper gebildet hatten. Heute enthält der Impfstoff inaktiviertes Diphtherietoxin **GESCHICHTE** Von 1881 bis 1886 starben in Preußen jährlich durchschnittlich 25.000 Säuglinge und Kleinkinder im Alter von bis zu drei Jahren an den Folgen der Infektion. Bei Kindern im Alter von drei bis fünf Jahren war die Diphtherie die häufigste Todesursache. In Deutschland sind Klein- und Vorschulkinder heute dank der Kombinationsimpfung im ersten Lebensjahr zu 97 Prozent geschützt.



1955 POLIOMYELITIS

ERREGER Poliovirus **ERSTE IMPFUNG** 1955 Totimpfstoff, 1961 Lebendimpfstoff **ART DER IMPFUNG** Inaktivierte Polio-Vakzine als Totimpfstoff, zunächst meist oral (im Foto: Schluckimpfung in Stuttgart, 1962), seit 1998 nur noch als intramuskuläre Injektion **GESCHICHTE** Nach 1880 trat Poliomyelitis in epidemischer Form auf, die jährlich Tausende Menschen betraf. Darunter waren vor allem Kinder, die daran starben oder dauerhaft mit körperlichen Folgeschäden leben mussten (Kinderlähmung). Etwa von 1910 an wurden in Europa und in den Vereinigten Staaten regionale Epidemien in einem Turnus von circa fünf bis sechs Jahren beobachtet. Noch 1961 wurden in Deutschland 4.670 Neuerkrankungen gemeldet; 1965, nur wenige Jahre nach Beginn der ersten Impfkampagnen, betrug die Zahl weniger als 50 – ein Rückgang um 99 Prozent.

ist die Herstellung in großem Stil sehr aufwendig: „Bei den inaktivierten Impfstoffen zum Beispiel müssen die Erreger unter hohen Sicherheitsbedingungen genau spezifiziert werden. Dann wird das Saatgut hergestellt, in großen Mengen angezüchtet und danach erst inaktiviert“, erklärt PEI-Präsident Cichutek.

Daher setzen Forscher bei der Suche nach einem effektiven Schutz vor dem Coronavirus, aber auch vor Krankheiten wie Aids oder bestimmten Krebsarten, seit einigen Jahren auf ganz neue Kandidaten: genbasierte Impfstoffe, die nicht das Virus selbst enthalten, sondern lediglich eine Bauanleitung, nach der der Körper gezielt jenen Teil des Virus herstellt, der die Immunantwort auslöst – beim Coronavirus beispielsweise das sogenannte Spike-Protein auf der Virushülle. Derartige Seren können relativ schnell in großen Mengen produziert und – sollte der Erreger mutieren – auch wieder abgewandelt werden.

Eine Variante dieser neuartigen Arzneimittel sind Vektorimpfstoffe. Bei ihnen wird Genmaterial des Erregers in harmlose Trägerviren (beispielsweise das Masern-Impfvirus oder abgeschwächte Adenoviren) eingebaut. Gegen das Dengue-Fieber und Ebola wurden bereits erste Impfstoffe zugelassen. Und Russland preschte bereits im August mit einem Vektorserum gegen Covid-19 vor.

weiter auf Seite 16 →

»Dies ist ein Marathon und kein Sprint«

Der Freiburger Virologe Hartmut Hengel über die Aussichten auf eine schnelle Impfung gegen das Coronavirus, die Vorteile der RNA-Technologie und die Rolle der chemischen Industrie bei neuen Impfverfahren

INTERVIEW INGA OLFEN

Professor Hengel, in der Diskussion um einen Corona-Impfstoff melden sich verstärkt Skeptiker zu Wort: Impfungen verursachen Krebs, lösen Krankheiten aus, überlasteten das Immunsystem... Was ist dran an diesen Behauptungen?

Sie lassen sich allesamt wissenschaftlich widerlegen. Grundsätzlich werden an Impfstoffe sogar noch höhere Sicherheitsanforderungen gestellt als an Medikamente, weil sie ja gesunden Menschen verabreicht werden. Die moderne Forschung ist sehr bestrebt, Impfstoffe anzubieten, die ein Minimum an Nebenwirkungen mit sich bringen. In der Vergangenheit haben allerdings manche Impfstoffe auch unerwünschte Effekte verursacht. Deshalb ist eine ausführliche Sicherheitsprüfung so wichtig.

Das kostet Zeit, die gerade im Kampf gegen das Coronavirus besonders knapp ist. Welche Abstriche dürfen gemacht werden, um möglichst schnell ein probates Mittel zur Beendigung der Pandemie einsetzen zu können?

Wie man damit ethisch und politisch umgeht, muss jede Gesellschaft für sich beantworten. Meiner Meinung nach muss man vorsichtig vorgehen und sorgfältig prüfen. Einen nicht gut geprüften Impfstoff in die breite Bevölkerung zu bringen halte ich nicht nur für gewagt, sondern für unethisch. Man muss zunächst die Dauer des Schutzes und die Sicherheits-

Prof. Dr. Hartmut Hengel ist Ärztlicher Direktor des Instituts für Virologie der Uniklinik Freiburg und stellvertretender Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts.



aspekte über die Zeit studieren. Gerade wenn Nebenwirkungen nur sehr selten auftreten, sieht man diese unter Umständen erst Jahre später.

Viele Ängste beziehen sich auf genbasierte Impfstoffe, die momentan mehrere Zulassungsverfahren durchlaufen. Es gibt Befürchtungen, dass sie das Erbgut des Geimpften verändern könnten. Stimmt das?

Bei den derzeit im Zusammenhang mit Covid-19 diskutierten Vakzinen handelt es sich vor allem um Impfstoffe, deren Wirkmechanismus auf Ribonukleinsäure, also RNA, beruht. Die RNA setzt genetische Informationen in Proteine um und wird – nach allem, was man weiß – nicht in das Erbgut des Menschen eingebaut. Da habe ich keine Befürchtungen.

RNA-Impfungen scheinen unter anderem deshalb so attraktiv zu sein, weil sie in sehr kurzer Zeit in großen Mengen hergestellt werden können. Wie schnell wird ein Impfstoff zur Verfügung stehen?

Bei ein paar Impfstoffkandidaten hoffen wir, dass der ein oder andere davon vielleicht noch 2020 zugelassen werden kann. Zu einer umfassenden Sicherheitsbewertung können wir allerdings erst im Laufe der Anwendung eines Impfstoffs kommen. →

Bei anderen Viruserkrankungen wie etwa Masern weiß man, dass 95 Prozent der Bevölkerung immun sein müssen, damit auch ungeimpfte Personen geschützt sind. Wie verhält es sich bei Covid-19?

Das wissen wir nicht. Anders als beim Masernvirus gab es zum Beispiel Corona-Infizierte, die keine Antikörper gebildet haben. Es könnte sogar sein, dass sich eine sogenannte Herdenimmunität bei SARS-CoV-2 gar nicht einstellt, weil Coronaviren auf Reinfektionen programmiert sind. Wenn es uns gelänge, Impfstoffe zu entwickeln, die die für die „Immunevasion“ verantwortlichen Funktionen des Virus nicht enthalten, könnte eine Impfung sogar besser schützen als eine abgelaufene Infektion.

Welche Rolle spielt die Chemie bei der Entwicklung potenter Impfstoffe?

Eine sehr wichtige Rolle. Nehmen Sie die Lipidnanopartikel bei der mRNA-Impfung. Solche Transfektionsreagenzien entscheiden ganz wesentlich über die Effektivität der Impfstoffe, da sie für die Übermittlung der mRNA in die Zellen sorgen. Sie bestimmen, in welche Zellen der Impfstoff mit welcher Effektivität gelangt und wie stabil er ist. Wenn diese Methode beim SARS-Coronavirus erfolgreich sein wird, wäre das ein Einstieg in eine neue Impfstoffklasse, vielleicht sogar in ganz neue Impfstoffprinzipien.

Die Technologie könnte also Probleme lösen, für die es bislang keine Lösungen gibt?

Auf jeden Fall! Ich kann mir sogar vorstellen, dass man damit künftig Cocktails aus Messenger-RNAs herstellt und somit viele Impfungen kombiniert. So könnte man mit viel weniger Einzelimpfungen viel mehr Immunität erzeugen. Das wäre ein großer Fortschritt.

Wird es irgendwann Impfungen gegen alle Krankheiten geben – von Krebs über Parkinson bis Diabetes?

Es wäre naiv zu glauben, dass man alle Krankheiten durch Impfungen eliminieren kann. Aber ich erwarte, dass künftig mehr Infektionskrankheiten durch Impfungen verhindert werden können. Man braucht allerdings Geduld. Deshalb bin ich auch gar nicht glücklich darüber, dass derzeit von einem „Wettrennen“ um einen Corona-Impfstoff die Rede ist. Der Sieger ist nicht unbedingt der, der am schnellsten losläuft. Dies ist ein Marathon und kein Sprint.

»Die Lipidnanopartikel müssen aus einer Vielzahl verschiedener Komponenten zusammengesetzt werden.«

JAY NATARAJAN, LEITER DER LIPIDFORSCHUNG BEI EVONIK IN VANCOUVER (KANADA)



Weitere Möglichkeiten sehen Wissenschaftler in Gen-Impfstoffen auf Basis von Nucleinsäuren, den Trägern der Erbinformation, die als DNA (Desoxyribonucleinsäure) und RNA (Ribonucleinsäure) in den Zellen vorkommen. Da man für die Herstellung von DNA- oder RNA-Vakzinen nicht das ganze Virus benötigt, sondern nur dessen genetisches Material, sind sie wesentlich leichter und schneller herzustellen. Derzeit laufen Dutzende entsprechender Studien. Bis Mitte Oktober waren für die Anwendung am Menschen allerdings noch keine Impfstoffe gegen Covid-19 zugelassen.

Bei DNA-Impfstoffen wird die Sequenz des gewünschten Antigens in die Erbinformation eines Bakteriums eingefügt. In der Zielzelle angekommen, wird die Information im Zellkern abgelesen und das Antigen direkt in der Zelle hergestellt. Forscher beschäftigen sich bereits seit vielen Jahren mit diesen Vakzinen. Derzeit arbeiten Pharmafirmen an DNA-Impfstoffen gegen rund 20 Krankheiten, darunter Tollwut, Leukämie und Aids. Dass die fremde DNA womöglich in die menschliche Erbinformation eingebaut wird, was schlimmstenfalls zu einer vermehrten Tumorbildung führen könnte,

ist bislang nicht in Studien belegt worden. „Wir haben bei den DNA-Impfstoffen lange Jahrzehnte damit verbracht, einem theoretischen Risiko nachzugehen, das sich dann am Tier und in klinischen Prüfungen eigentlich nie bewahrheitet hat“, beruhigte PEI-Präsident Cichutek in einem Pressebriefing im April dieses Jahres.

Um dieses Risiko vollends auszuschließen, besteht die Option, nicht die ganze DNA eines Proteins zu nutzen, sondern nur die mRNA – kurz für Messenger-, also Boten-RNA. Sie ist im Prinzip eine Kopie der Bauanleitung für ein Protein, abgelesen von der DNA. Die mRNA trägt diesen Plan direkt an die Stellen in der Zelle, an denen das erwünschte Eiweiß hergestellt wird. Sie wird also nicht in den Zellkern aufgenommen und kann somit auch nicht dort in die DNA eingeschleust werden.

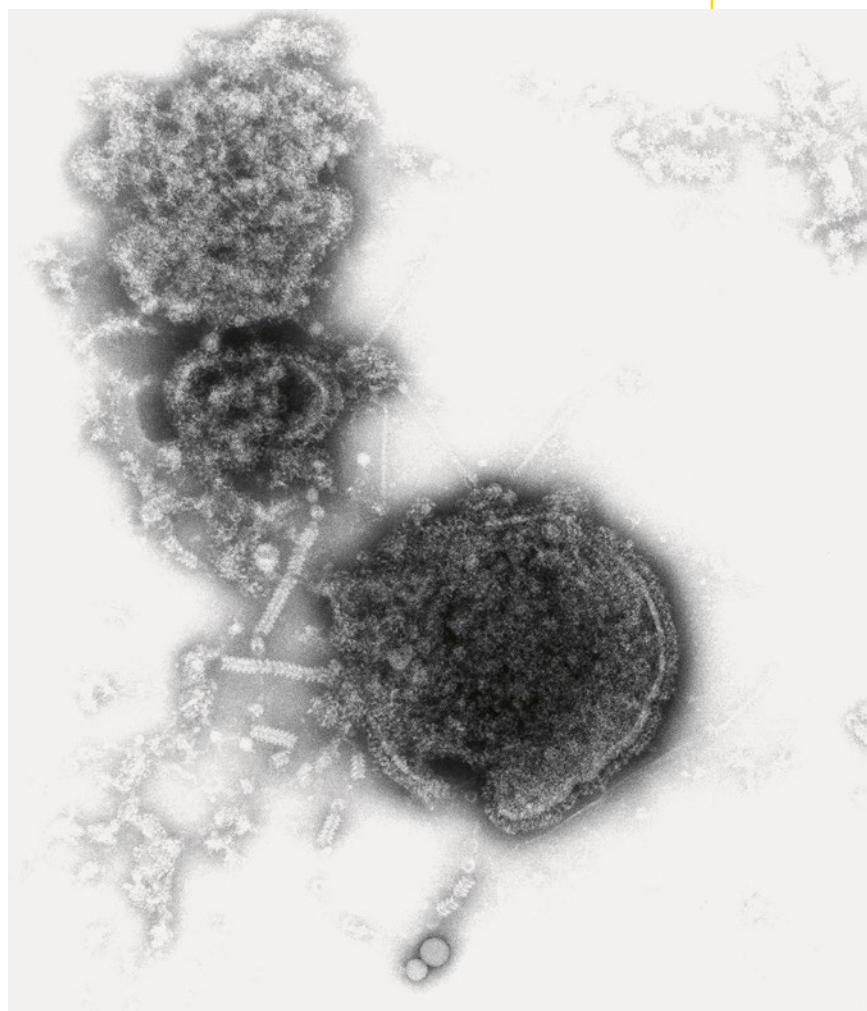
EPIZENTRUM FÜR LIPIDFORMULIERUNGEN

Damit die mRNA ihre Wirkung entfalten kann, muss sie allerdings zunächst an die richtige Stelle im Körper gelangen. „Das war lange ein großes Problem für die Wissenschaftler, denn sie ist ein sehr instabiles Konstrukt“, erklärt Stefan Randl. An dieser Stelle kommen die Lipidnanopartikel von Evonik wieder ins Spiel, ultrafeine Teilchen aus Fetten und Wachsen: „Würde ich eine mRNA injizieren, ohne sie zuvor zu formulieren, also in eine Schutzschicht zu packen, wäre sie innerhalb von Sekunden in der Blutbahn zersetzt.“

Evonik produziert Lipidnanopartikel und fertige mRNA-Seren in einem Werk in Burnaby bei Vancouver in Kanada. Dort hat das Unternehmen 2016 durch den Zukauf von Transferra Nanosciences das Portfolio um die Entwicklung und Herstellung liposomaler Formulierungstechnologien erweitert. „Vancouver ist ein Epizentrum für die Entwicklung und Herstellung von LNP“, sagt Randl. Seit beinahe 30 Jahren wird dort an Lipidnanopartikeln geforscht. „Die Forscher haben bereits Hunderte LNP-Formulierungen für gen- und zellbasierte Therapien entwickelt und sind weltweit mit Pharma- und Biotechfirmen vernetzt.“ Eine ganze Rei-

he der zugelassenen oder in der Entwicklung befindlichen Arzneimittelprodukte wurden bislang entweder von Evonik oder zuvor von Transferra Nanosciences unterstützt.

Die LNP-Technologie gilt heute als „Goldstandard“ bei der Entwicklung komplexer parenteraler, also per Injektion verabreichter Medikamente, etwa gegen Krebs oder Amyloidose, eine Erkrankung, die durch Eiweißablagerungen im Körper ausgelöst wird und →



MASERN 1963

ERREGER Measles morbillivirus **ERSTE IMPFUNG** 1963 in den USA **ART DER IMPFUNG** Zunächst Totimpfstoff, seit 1968 Lebendimpfstoff **GESCHICHTE** Bis zur Entwicklung eines Impfstoffs starben weltweit rund 2,6 Millionen Menschen pro Jahr; Impfkampagnen trugen dazu bei, dass die Zahl der Maserntoten zwischen den Jahren 2000 und 2016 weltweit um 84 Prozent sank – von über 500.000 auf rund 90.000. In Europa ist seit 2018 wieder ein massiver Anstieg an Masernfällen zu beobachten mit mehr als 100 Toten zwischen Januar 2018 und Juni 2019. Als „eliminiert“ gelten Masern erst ab einer Immunität von 95 Prozent der Bevölkerung. Seit März 2020 herrscht in Deutschland eine Impfpflicht.

zu Fehlfunktionen der Organe führen kann. Hier kam erstmals eine RNA-Therapie zum Einsatz. „Bestimmte Wirkstoffkombinationen oder personalisierte Medikamente wären ohne LNP ebenfalls nicht denkbar“, sagt Randl. Künftig könnten Seren auf Basis von Lipidnanopartikeln eine wichtige Rolle auf dem Markt für Impfstoffe und therapeutische Medikamente spielen.

Durch den hoch spezialisierten Herstellungsweg von LNP-basierten Arzneimitteln übernimmt Evonik für Pharmaunternehmen in Vancouver die komplette For-

mulierungsentwicklung: „Der Kunde schickt zum Beispiel die mRNA, und wir untersuchen dann, in welchem Verhältnis Lipide mit anderen Zutaten gemischt werden müssen“, sagt Jay Natarajan, der die Forschungsarbeit in Burnaby leitet. Dabei sind die Ansprüche an die LNP hoch. Die winzig kleinen Lipidpartikel sollen die Nukleinsäuren vor abbauenden Enzymen schützen und so die Passage durch die Zellmembran ermöglichen.

VERPACKT WIE EINE ZWIEBEL

„Damit die mRNA sicher ans Ziel gelangt, müssen die LNP selbst aus einer Vielzahl verschiedener Lipid- und Pufferkomponenten zusammengesetzt sein“, erklärt Natarajan. „Da kommt eine lange Liste von Zutaten zusammen.“ Die Lipidbestandteile werden mithilfe von

2015 EBOLA

ERREGER Ebolavirus aus der Familie der Filoviridae **ERSTE IMPFUNG** 2015, Ende 2019 von der EMA zugelassen **ART DER IMPFUNG** Die Vektorimpfung VSV-EBOV ist eine Mischung verschiedener Varianten eines viralen Vektors, der auf dem Vesicular stomatitis virus (VSV) basiert (Foto: Impfung in Conakry, Guinea, 2015). Zur Erzeugung des Impfstoffs wird in dessen Genom ein Gen aus dem Ebolavirus eingefügt, welches das virale Glykoprotein (GP) des Ebolavirus kodiert **GESCHICHTE** Ein hoher Prozentsatz der Erkrankten stirbt an dem Virus. Die genaue Zahl ist schwer zu ermitteln – man vermutet, dass je nach Ausbruch zwischen 30 und 90 Prozent der Infizierten Ebola nicht überleben. Im Schnitt liegt die Sterblichkeit bei schätzungsweise 50 Prozent.





Ethanol aufgelöst und mit der in einer Pufferlösung aufgelösten mRNA in einem sogenannten Mikromixing-Verfahren vermischt, wobei Lipidnanopartikel entstehen, die die mRNA umschließen wie eine Zwiebelschale. Die so entstandenen LNP werden dann aufgereinigt, sodass ein Produkt entsteht, das für die klinische Prüfung am Menschen geeignet ist.

An der Zielzelle angekommen, verschmelzen die Partikel mit der Membran und setzen die mRNA im Zellinneren genau dort frei, wo sie gebraucht wird. Dort wird dann die Information für die Bildung des gewünschten Proteins abgelesen – und die Produktion der Antigene startet.

Sobald das richtige Rezept für die mRNA des Kunden in Burnaby gefunden ist, können Seren in Mengen produziert werden, die bis zu den Phasen I und II der klinischen Prüfung ausreichen. Perspektivisch plant Evonik noch darüber hinaus: Die Labore am Standort Birmingham im US-Bundesstaat Alabama sind imstande, größere Chargen herzustellen. Dort entwickelt und produziert das Unternehmen bereits Medikamente basierend auf bioresorbierbaren polymeren Mikropartikeln.

Für den kleinen Jungen aus England endete die Geschichte damals übrigens gut. Er war durch die Impfung nicht nur immun gegen die Pocken, Landarzt Edward Jenner schenkte ihm aus Dankbarkeit sogar sein Wohnhaus – in dem später das erste Jenner-Museum eröffnet wurde. —



Inga Olfen ist Wissenschaftsjournalistin in Hamburg. Die Diplombiologin arbeitete acht Jahre lang als Redakteurin im Ressort Wissen des Magazins „Stern“. 2017 gründete sie die Kommunikationsagentur Kontenta.

COVID-19 2020

ERREGER SARS-CoV-2 ERSTE IMPFUNG Angeblich fanden erste Impfungen in China und Russland im Herbst 2020 statt. Mit dem Einsatz eines umfassend geprüften Impfstoffs wird nicht vor dem Frühjahr 2021 gerechnet

ART DER IMPFUNG Vektorimpfung, Impfung mit DNA oder mRNA

GESCHICHTE Erste Fälle von Patienten, die am „neuartigen Coronavirus“ erkrankten, traten Ende 2019 auf. Von China ausgehend, breitete sich das Virus seit dem Frühjahr weltweit aus. Bis Mitte Oktober 2020 sind rund 37 Millionen Menschen erkrankt und mehr als eine Million Patienten gestorben. Laut Weltgesundheitsorganisation sind derzeit mehr als 100 Impfstoffe gegen Covid-19 in der Entwicklung.

Attacke im Körper

Impfungen trainieren die Immunabwehr gegen gefährliche Krankheitserreger. Verschiedene Verfahren sind seit vielen Jahrzehnten etabliert. Künftig könnten genbasierte Impfstoffe an ihre Seite treten – auch im Kampf gegen das Coronavirus.

INFOGRAFIK **MAXIMILIAN NERTINGER**

KLASSISCHE VERFAHREN

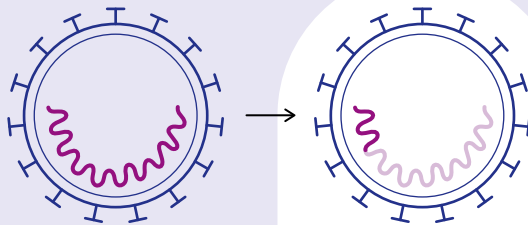
Bei den derzeit üblichen Impfungen werden Viren oder Bakterien in abgetöteter oder abgeschwächter Form verwendet oder bestimmte Bestandteile oder Stoffwechselprodukte der Erreger.

LEBEND-IMPfstOFFE

Enthalten geringe Mengen vermehrungsfähiger Krankheitserreger, die jedoch so abgeschwächt wurden, dass sie die Erkrankung selbst nicht auslösen

Beispiele: Masern, Mumps, Röteln und Windpocken

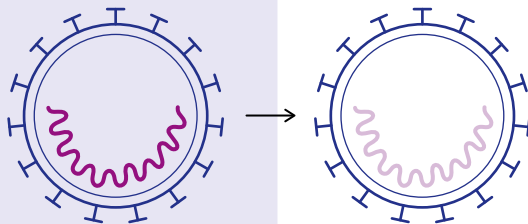
Krankheitserreger



TOTIMPfstOFFE

Enthalten abgetötete Krankheitserreger, die das körpereigene Abwehrsystem zur Antikörperbildung anregen, ohne dass die jeweilige Krankheit ausbricht

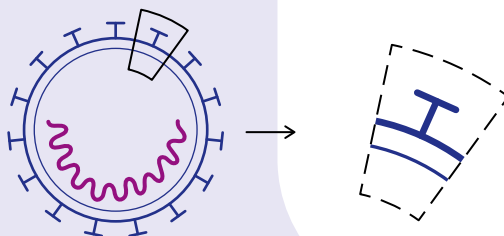
Beispiele: Polio, FSME, Hepatitis B



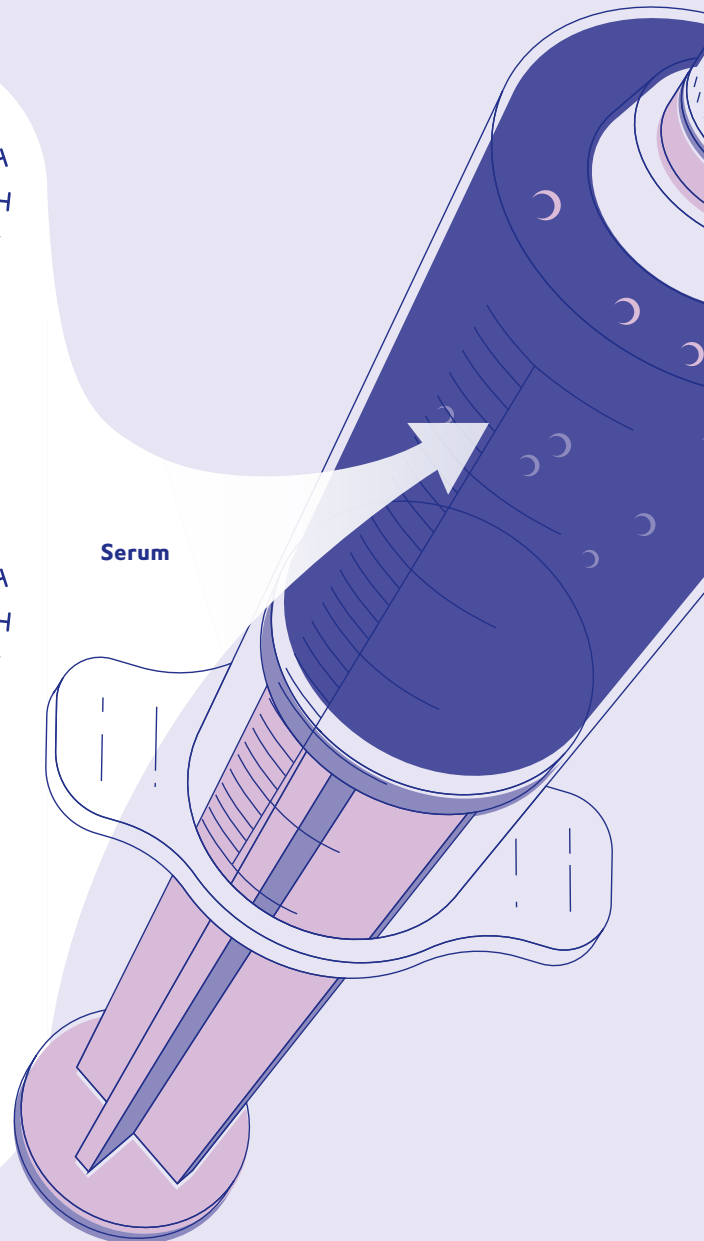
GEREINIGTE IMPfstOFFE

Enthalten nur bestimmte Bestandteile des Erregers wie Proteine oder Zucker, die vom Immunsystem erkannt werden

Beispiele: Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten, Grippe, HPV



Serum



NEUE VERFAHREN

Genbasierte Impfstoffe enthalten Teile der Erbinformation eines Erregers. Die Körperzellen des Geimpften lesen diese Information ab und produzieren selbst die für eine Immunantwort nötigen Eiweiße.

VEKTORIMPfstOFFE

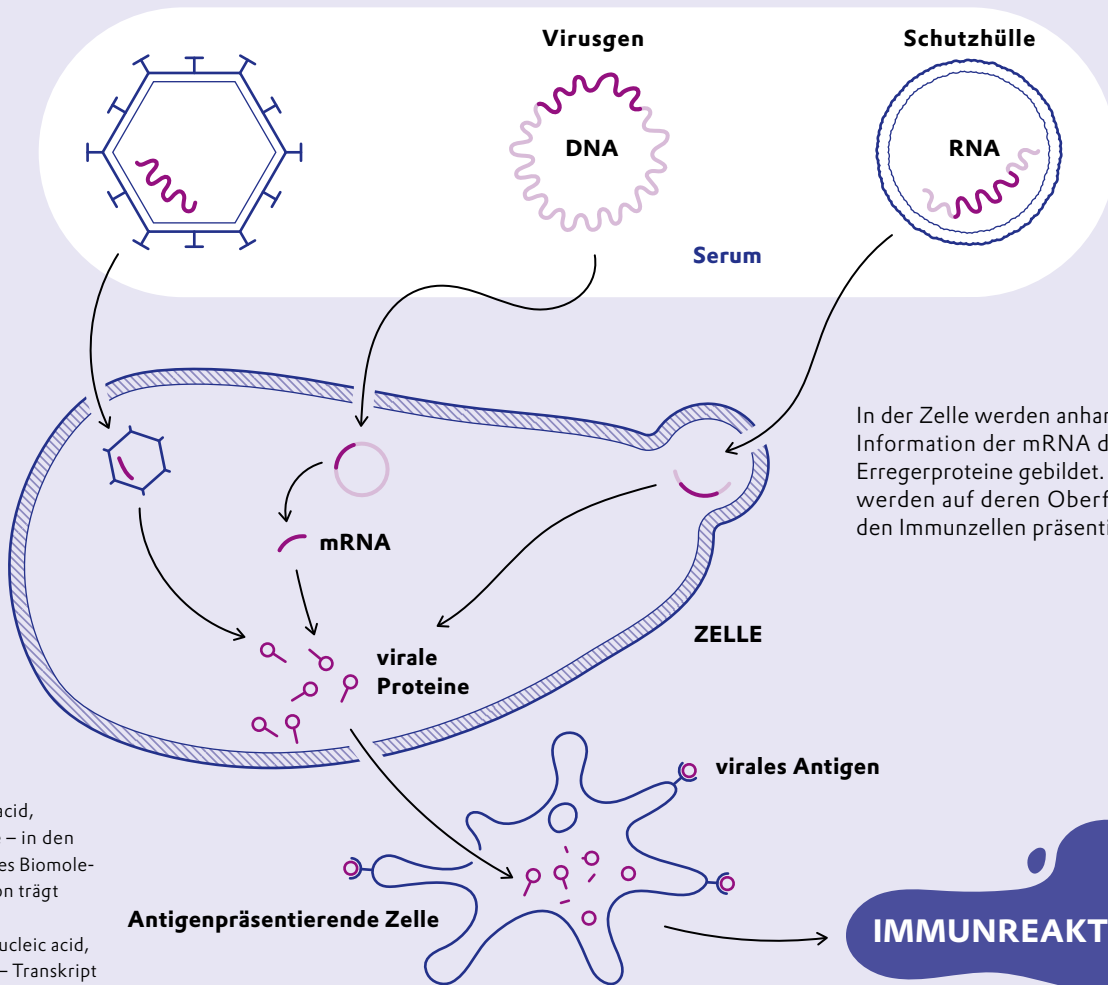
Abgeschwächte Impfviren dienen als Vehikel, in die Erregergene eingebaut werden. Diese neue Technik ist bereits zugelassen gegen Ebola und Dengue-Fieber.

DNA-IMPfstOFFE*

Die DNA-Sequenz eines Antigens wird in die bakterielle DNA eingefügt. Diese wird injiziert und im Zellkern zu mRNA umgewandelt, die als Bauanleitung für den Antikörper dient.

RNA-IMPfstOFFE*

Die mRNA wird direkt im Zytoplasma abgelesen. Eine aus LNP bestehende Schutzhülle schützt sie auf dem Weg. Sobald die LNP mit der Zellmembran verschmelzen, wird die mRNA freigesetzt.



In der Zelle werden anhand der Information der mRNA die Erregerproteine gebildet. Diese werden auf deren Oberfläche den Immunzellen präsentiert.

DNA deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure – in den Chromosomen befindliches Biomolekül, das die Erbinformation trägt

mRNA messenger ribonucleic acid, Boten-Ribonukleinsäure – Transkript eines Teilabschnitts der DNA, die genetische Information für den Aufbau eines Proteins in einer Zelle enthält

LNP Lipidnanopartikel – Partikel aus Lipiden, die zu Transportzwecken eingesetzt werden

Gelangen Krankheitserreger in den Körper, nehmen spezielle Zellen sie auf und präsentieren Teile davon (Antigene) an der Oberfläche. Weitere Immunzellen bilden Antikörper gegen die Antigene, wieder andere zerstören infizierte Zellen. Sogenannte Gedächtniszellen sorgen bei erneutem Kontakt für eine schnelle Eliminierung des Keims.

* Stand 10/2020: noch keine Zulassung

»Der Preis für innovative Medikamente sollte sich am Wert für den Patienten orientieren«

NATHALIE MOLL, GESCHÄFTSFÜHRERIN DER EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS (EFPIA)



Was ist Hightech-Medizin wert? Und was darf sie kosten? Ein Streitgespräch zwischen der Brüsseler Biotech-Lobbyistin Nathalie Moll und Carlos M. Correa, Leiter eines Thinktanks in Genf, der die Interessen von Entwicklungsländern vertritt

MODERATION MATTHIAS RUCH, JÜRGEN KRAUTER

Frau Moll, Herr Dr. Correa, was ist die wichtigste Lektion, die Sie aus der Covid-19-Pandemie gelernt haben?

MOLL Dass wir sie nicht eindämmen konnten. Die Pandemie hat uns zudem gezeigt, wie wichtig Zusammenarbeit und Innovation sind. Stellen Sie sich vor, wir hätten bei null anfangen müssen.

CORREA Die Pandemie hat uns gezeigt, dass die Weltgemeinschaft nicht auf sie vorbereitet war. Covid-19 hat bewiesen, dass die Gesundheitssysteme unzureichend aufgestellt waren.

Was waren die größten Herausforderungen für Ihre Branche, als die Covid-19-Pandemie ausbrach?

MOLL Am Anfang haben wir uns auf drei Schlüsselbereiche konzentriert. Erstens haben wir Länder vor Ort dabei unterstützt, ihre Systeme aufrechtzuerhalten, zum Beispiel durch die Lieferung persönlicher Schutzausrüstung durch die Unternehmen unseres



»Wenn wir dieser Sichtweise folgen, müssen wir die Frage stellen: Was kostet ein Leben?«

CARLOS M. CORREA, GESCHÄFTSFÜHRER
DES SOUTH CENTRE

Verbands. Zweitens mussten wir die Stabilität der Lieferketten sicherstellen. Und drittens ist die Erforschung von Medikamenten, Impfstoffen und Diagnosemitteln zu nennen. Unsere Unternehmen arbeiten mit Hochdruck daran, die nötigen Produkte liefern zu können. In manchen Fällen bedeutet das, die Produktion um 400 Prozent zu erhöhen.

Herr Correa, berücksichtigen wir mit Blick auf Covid-19 die Belange der Entwicklungsländer in ausreichendem Maß?

CORREA Die Europäische Kommission hat finanzielle Mittel für eine internationale Initiative bereitgestellt, die gewährleisten soll, dass auch Entwicklungsländer Impfstoffe erhalten. Viele dieser Länder stehen wegen Auslandsschulden und Lockdowns vor einer schweren Krise. Diese Pandemie erfordert eine globale Antwort. Doch man kann noch einen anderen Schluss aus dieser Krise ziehen, und der bezieht sich aufs Innovationsmodell. Das derzeitige Modell basiert auf geistigen

Eigentumsrechten und Monopolen, die durch Patente geschützt sind. Patente dienen als Begründung für Preise, die sowohl für Regierungen als auch für einzelne Patienten oft unbezahlbar sind, selbst in Industriestaaten. Innovation, zu der es keinen Zugang gibt, hat aber keinen Sinn.

MOLL Das sehe ich auch so. Wenn nur ein Teil der Welt Zugang zu Impfstoffen hat, wird diese Pandemie nie enden. Daher hat unsere Branche Anfang April zwölf Verpflichtungserklärungen veröffentlicht, die alle Phasen von Forschungskoperationen betreffen. Die Industrie konzentriert sich darauf, die Verfügbarkeit der Produkte und den Zugang dazu sicherzustellen.

Warum sind Patente und geistiges Eigentum eigentlich so wichtig für Innovation?

MOLL Ohne Anreize wie geistige Eigentumsrechte hätten wir in Europa keine Ausgangsbasis für die Forschung im Kampf gegen Covid-19 gehabt – und somit auch keine Innovationen. Patente sichern nicht nur die geistigen Eigentumsrechte, sondern gewährleisten auch die Veröffentlichung wissenschaftlicher Erkenntnisse. Sie fördern den wissenschaftlichen Austausch und können die Forschung somit insgesamt schneller voranbringen. Wir verdanken es Patenten, dass wir in Europa über eine Innovationsbasis verfügen und über die Investitionen, die wir benötigen, um voranzukommen. →

Wir haben es gerade mit einer Krise durch eine Infektionskrankheit zu tun. Doch es gibt auch bakterielle Infektionen, die nicht mit konventionellen Antibiotika behandelt werden können. Kümmert sich die Pharmabranche um die wichtigsten Krankheiten?

CORREA In Antibiotika wird eindeutig zu wenig investiert. Dasselbe gilt für vernachlässigte Krankheiten in Entwicklungsländern, etwa Tuberkulose. Das derzeitige Modell führt dazu, dass Innovationen dort vorangetrieben werden, wo es sich finanziell lohnt. Und das sind nicht Entwicklungsländer, in denen zwar eine große Nachfrage besteht, die Leute sich die hohen Preise jedoch nicht leisten können.

Sie beziehen sich auf teure Arzneimittel, zum Beispiel gegen seltene Krankheiten?

CORREA Ja. Hohe Preise sind ein Problem für das öffentliche Gesundheitswesen, und zwar nicht nur in Entwicklungsländern. Diese Arzneimittel sind nur für einen sehr kleinen Personenkreis von Nutzen. Aufgrund des Monopols, das sich die Firmen sichern können, sind diese Arzneimittel sehr lukrativ. Patente erlauben den Inhabern, einen Preis festzusetzen, der weit über den Grenzkosten liegt. Patente sollten jedoch genutzt werden, um gesellschaftliche Ziele zu erreichen. Für das Aids-Medikament Ritonavir gibt es laut Weltorganisation für geistiges Eigentum 800 Patente. Einige Unternehmen wollen ihre Produkte vor der Konkurrenz durch Generika schützen und zögern den Ablauf des Patentschutzes durch sogenannte Evergreening-Strategien so lange wie möglich hinaus.



Dr. Carlos María Correa, 71, ist Geschäftsführer des South Centre, einer zwischenstaatlichen Organisation von 54 Entwicklungsländern mit Sitz in Genf. Das South Centre ist ein politischer Thinktank und hat Beobachterstatus bei den Vereinten Nationen. Correa ist ein international anerkannter Experte für Fragen des geistigen Eigentums und Technologiethemas. Der Argentinier war Mitglied zahlreicher Kommissionen und ist mehrfach als Regierungsberater zu den Themen geistiges Eigentum, Innovationspolitik und öffentliche Gesundheit tätig gewesen. Der Jurist und Wirtschaftswissenschaftler promovierte an der Universität Buenos Aires in Rechtswissenschaften.



»Wir verdanken es Patenten, dass wir über eine Innovationsbasis verfügen.«

NATHALIE MOLL

MOLL Unternehmen haben sich aus der Antibiotika-forschung zurückgezogen, weil Entwicklungsanreize fehlen. Antibiotika folgen keiner normalen Marktlogik, da sie nur in geringen Mengen verkauft und verwendet werden sollen, damit Resistenzen vermieden werden. Das ist ein perfektes Beispiel dafür, dass die Forschung bei fehlenden Anreizen am medizinischen Bedarf vorbeigeht – weltweit. Wir müssen sicherstellen, dass die Industrie in Forschung investiert und trotzdem überleben kann. Momentan erleben wir den Niedergang von Biotech-Unternehmen, die auf die Forschung und Entwicklung (F&E) von Antibiotika gesetzt haben. Im Juli hat die Pharmabranche einen Fonds aufgelegt, der eine Milliarde € zur Förderung der klinischen Forschung im Bereich innovativer Antibiotika zur Verfügung stellt. Er dient als künstlicher Anreiz, der die Zeit überbrücken soll, bis die Regierungen geeignete Fördersysteme schaffen.

CORREA Ich glaube, da irren Sie sich. Es gibt durchaus einen Markt für Antibiotika. Er ist bloß nicht so lukrativ wie der für andere Arzneimittel. Und das ist der Kern der Sache: Die wichtigste Prämisse für jedes Forschungsprogramm eines Unternehmens ist Wirtschaftlichkeit. Darum wird nicht in Antibiotika investiert. Das Patentsystem ist gar nicht so sehr das Problem. Wenn innovative Antibiotika in industriellem Maßstab hergestellt werden können, werden Patente dafür erteilt. Würde aber ein Impfstoff gegen Covid-19 entwickelt, hätten wir ein weiteres Problem: eine zu geringe Produktionskapazität. Ohne Lizenzvergabe und Technologietransfer lässt sich das nicht lösen.

MOLL Laut einem Positionspapier der Weltorganisation für geistiges Eigentum gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass der Schutz geistigen Eigentums den Zugang zu Prävention und Behandlung von Covid-19 behindert. In unserer Verpflichtungserklärung vom 1. April hat unsere Branche angekündigt, ihre Produktionskapazitäten zu erweitern, sobald ein erfolgreicher Impfstoff entwickelt worden ist. Momentan liegen sie bei fünf bis sieben Milliarden Dosen pro Jahr, für alle Impfstoffe zusammen. Bei Covid-19 brauchen wir etwa 14 Milliarden Dosen, falls wir jeden zweimal impfen müssen.



Nathalie Moll, 47, ist Geschäftsführerin der European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Der Fachverband mit Sitz in Brüssel repräsentiert die forschende Pharmaindustrie in Europa. Ihm gehören 33 nationale Verbände und 40 führende Pharmaunternehmen an. Moll, die einen britischen und einen italienischen Pass hat, hat mehr als 20 Jahre lang in Verbänden und Unternehmen der Biotech-Branche gearbeitet. 2017 wurde sie als eine der 15 bedeutendsten Frauen in der europäischen Biotech-Industrie ausgezeichnet. Moll studierte an der Universität St Andrews in Schottland und hat einen Abschluss in Biochemie und Biotechnologie.

Von Anfang an haben wir daran gearbeitet, unsere Produktion anzupassen. Wir haben auch berücksichtigt, was es in rechtlicher Hinsicht bedeutet, wenn ein Unternehmen das Produkt eines anderen herstellt. Wir stellen gerade alles auf den Kopf und gehen komplett neue Wege, um auf die Krise zu reagieren.

Was ist ein fairer Preis für Medikamente, die sowohl für Patienten als auch für Gesundheitssysteme eine so immense Bedeutung haben?

CORREA In manchen Fällen sind die Preise überzogen. In den USA kostet eine Behandlung mit Sofosbuvir zur Heilung von Hepatitis C 84.000 \$, das sind 1.000 \$ pro Tablette. Diese Tablette kann für rund 1 \$ produziert werden. Früher hat die Pharmabranche argumentiert, diese Preise seien nötig, um die Forschungs- und →

Business as usual

Acht Monate nach Ausbruch der Covid-19-Pandemie gehören Videokonferenzen längst zum Alltag. Auch das Gespräch zwischen Nathalie Moll (in Brüssel) und Carlos M. Correa (in Genf) fand Anfang Oktober via Internet statt. Moderiert wurde es von Matthias Ruch (oben links), Leiter der externen Kommunikation bei Evonik und ELEMENTS-Chefredakteur (Essen), sowie dem Leiter der Marktkommunikation, Jürgen Krauter (Frankfurt). Obwohl sie in diesen Zeiten wie Millionen andere Berufstätige meist zu Hause arbeiten, hatten sich alle vier für die Diskussion ins Büro begeben – der besseren Datenverbindung wegen.



Entwicklungskosten wieder hereinzuholen. Das Problem ist: Niemand weiß, wie hoch diese Kosten sind. In der neuen Theorie scheint es nicht mehr wichtig zu sein, wie viel das Unternehmen in F&E investiert hat. Jetzt misst die Pharmaindustrie den Wert eines Arzneimittels daran, in welchem Maße es ein Gesundheitsproblem lösen kann. Wenn wir dieser Sichtweise folgen, müssen wir die Frage stellen: Was kostet ein Leben? Was ist jemand bereit zu zahlen, um sein Leben oder das eines Familienangehörigen zu retten? Diesen Ansatz halte ich nicht für akzeptabel.

»Patente sollten genutzt werden, um gesellschaftliche Ziele zu erreichen.«

CARLOS M. CORREA

MOLL Herr Dr. Correa, leider müssen wir als Unternehmen Geld erwirtschaften, wenn wir in Innovationen investieren wollen. Die Frage ist: Wofür wollen Sie Anreize schaffen? Basiert der Preis auf den Ausgaben für Forschung und Entwicklung, fördern Sie Investitionen in F&E. Ich glaube nicht, dass es in unserem Interesse liegt, wenn Unternehmen einfach viel Geld in F&E stecken. Wir wollen, dass sie die besten Ergebnisse für die Patienten erzielen.

Wie lassen sich diese Ergebnisse bewerten?

MOLL Das ist schwierig, weil wir keine kompletten Datensätze für alle Krankheiten haben. Zum Beispiel: Wie setzen Sie bei einem chronisch Kranken den Preis für die Wiederherstellung seiner Gesundheit fest, wenn er

dem Arbeitsmarkt wieder zur Verfügung steht und einen Job finden kann? Wir brauchen einen Paradigmenwechsel. Wir haben es mit neuen Technologien zu tun, die unser Gesundheitssystem revolutionieren. Daher müssen wir die Art und Weise, wie wir für die Gesundheitsversorgung bezahlen, ändern.

CORREA Was Sie da sagen, Frau Moll, ist wirklich bedenklich. Denn Sie sprechen nicht über vernünftige, nachvollziehbare Profite für Unternehmen. Sie sagen einfach, Sie werden einen Preis festsetzen, der auf dem Wert für den Patienten basiert. Der Preis wird also womöglich in keinem Verhältnis zu den Forschungs-, Entwicklungs- und Herstellungskosten stehen. Sie vertreten die Auffassung, dass die Unternehmen jeden Gewinn mitnehmen sollten, den sie machen können. Dies führt nur dazu, dass sich die Regierungen einschalten und den Markt regulieren.

MOLL Es hilft uns nicht, wenn wir uns an den F&E-Kosten orientieren. Denken Sie an die Alzheimer-Forschung. 400 Projekte sind dort gescheitert. Welchen Preis werden Sie für das eine Projekt festlegen, das erfolgreich ist? Einen Preis, der die Kosten für all die gescheiterten Forschungsprojekte wieder hereinholt? Ich würde argumentieren, der Preis sollte sich am Wert für den Patienten, für das Gesundheitssystem und für die Gesellschaft als Ganzes orientieren.

CORREA Dieses Modell berücksichtigt nicht, dass die meisten Arzneimittel auf Input aus der Wissenschaft basieren. Doch am Ende streichen die Unternehmen den Gewinn allein ein.

MOLL Wie Sie wissen, legen wir unsere Preise nicht selbst fest, sondern handeln sie mit den Regierungen aus. Wir haben immer gesagt, dass der Preis eines Produkts in einem Land von der Verbreitung der Krankheit, den Bedürfnissen des Gesundheitssystems, dem Wert für die Patienten und anderen länderspezifischen Faktoren abhängig sein sollte. Ich bin überrascht, von Ihnen zu hören, dass das nicht funktionieren wird, denn wir handhaben das schon von jeher so.

CORREA Sie führen Preisverhandlungen mit Regierungen in Europa, aber in anderen Teilen der Welt ist das nicht der Fall. Wenn die ohnehin hohen Preise weiter unverhältnismäßig steigen, wird den Regierungen dort nichts anderes übrig bleiben, als den Markt zu regulieren. Wenn eine Regierung mit einem Unternehmen verhandelt, das über ein gesetzliches Monopol wie ein Patent verfügt, hat sie nicht besonders viele Optionen. Eine davon ist die Vergabe von Zwangslizenzen, um die Preise zu senken.

Wird die Covid-19-Pandemie unsere Sicht auf das globale System ändern?

MOLL Das hat sie schon. Es ist wirklich beeindruckend zu sehen, wie die EU die weltweite Führung übernommen hat, als Kommissionspräsidentin Ursula von der Leyen Anfang Mai zu einer internationalen Geberkonferenz eingeladen hatte. Innerhalb von zwei Stunden hatte sie 7,4 Milliarden € gesammelt. Ende Juni wurden die Hilfszusagen auf 15,9 Milliarden € erhöht. Als ich das verfolgt habe, hatte ich wirklich

eine Gänsehaut. Das war eine Chance, Dinge komplett anders und gemeinsam anzugehen. Ich glaube nicht, dass es jemals eine Veranstaltung gegeben hat, in der in so kurzer Zeit so viel Geld gesammelt wurde – vielleicht abgesehen vom Live-Aid-Wohltätigkeitskonzert in den Achtzigerjahren. Das macht mir Mut.

CORREA Wir müssen auf dem Weg zu einer allgemeinen Gesundheitsversorgung vorankommen, auch in Ländern, wo wir dieses Niveau noch nicht erreicht haben. Das ist nicht einfach, denn es erfordert enorme Investitionen seitens der Regierungen. Und wir müssen sicherstellen, dass die Preise für Arzneimittel auf eine vernünftige Art und Weise festgelegt werden. Das muss alles berücksichtigt werden, um ein belastbares System aufzubauen, das in der Lage ist, diese und andere Pandemien zu bewältigen. —





PRÄZISE PLATTFORM

TEXT JULIA BORN

Kollagen spielt in der Medizin eine immer wichtigere Rolle. Die Anwendung des Strukturproteins wird jedoch wegen des tierischen Ursprungs zunehmend kritisch gesehen. Mit der Entwicklung einer Kollagenplattform auf Fermentationsbasis ist Evonik ein biotechnologischer Durchbruch gelungen, der neue Qualitätsmaßstäbe setzt.

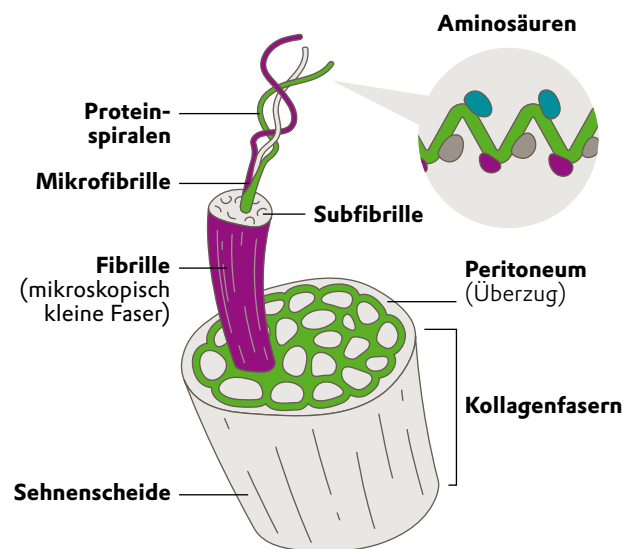
In Shampoos stärkt es strapaziertes Haar, in Lippenstiften oder Gesichtscremes sorgt es für einen aufpolsternden, glättenden Effekt, in Kapseln und in Trinkampullen hilft es gegen erste Falten, und auch Gummibärchen sind nichts anderes als: Kollagen.

Lebensmittel- und Kosmetikerhersteller verarbeiten pro Jahr mehr als 65 Millionen Tonnen des Strukturproteins. Großen Nutzen entfaltet Kollagen jedoch auch in der Pharma- und Medizintechnikbranche. Kein Wunder, immerhin ist Kollagen der wichtigste Faserbestandteil von Haut, Knochen, Sehnen, Blutgefäßen oder Zähnen. „Wir setzen es seit Jahren im Rahmen der Therapie von Knorpelschäden von Gelenken in der Sportorthopädie ein“, sagt Professor Dr. Stephan Vogt, Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie an den Augsburger Hessing-Kliniken und international anerkannter Spezialist auf dem Gebiet der Knorpelzelltransplantation. „Kollagen hilft dem Körper, sich selbst zu heilen.“

In den vergangenen fünf Jahren ist bei Kollagen die Nachfrage für medizinische Anwendungen stark gestiegen. Vor allem die regenerative Medizin mit dem sogenannten Tissue Engineering wächst rasant – und mit ihr der Bedarf an Proteinen. Das Geschäftsgebiet Health Care von Evonik beschäftigt sich intensiv mit diesem Thema und hat eine neuartige Plattform entwickelt, die die Herstellung von Kollagen mittels Fermentation erlaubt – und völlig ohne tierische Inhaltsstoffe auskommt. „Die Plattform ist ein biotechnologischer Durchbruch“, sagt Thomas Riermeier, Leiter des Geschäftsgebiets. „Sie ermöglicht eine breite Nutzung von Kollagen in ganz unterschiedlichen medizinischen Anwendungen von der Orthopädie bis hin zum Tissue Engineering.“

HOHE BIOKOMPATIBILITÄT

Rund ein Drittel der Proteine des menschlichen Körpers sind Kollagene. Insgesamt 28 Typen des Proteins unterstützen die unterschiedlichsten Funktionen. Unser Bindegewebe besteht aus Kollagen; auch die Reiß-



KOLLAGENSTRUKTUR

Kollagenmoleküle sind faserbildende Proteine, die aus drei Aminosäuren bestehen – Glycin, Prolin und Hydroxyprolin. Sie ordnen sich eng umeinander zu einer Tripelhelix an. Durch Aggregation mehrerer Kollagenmoleküle entsteht die nächsthöhere Organisationseinheit: die Kollagenfibrillen. Die Bildung der Kollagenfibrillen erfolgt spontan im Extrazellulärraum. Kollagenfibrillen haben in verschiedenen Geweben einen sehr unterschiedlichen Durchmesser, der von 20 bis etwa 500 Nanometer reicht. So passen sich die Fasern an die Bedürfnisse des jeweiligen Gewebes an.

festigkeit von Bändern und Sehnen, die Flexibilität von Knochen oder die Druckresistenz der Gelenkknorpel sind größtenteils Kollagen zu verdanken.

Dank seiner hohen Biokompatibilität eignet sich Kollagen hervorragend für orthopädische Anwendungen oder zur Wundheilung: Es kann von körpereigenen Zellen umgebaut werden und regt die Produktion von eigenem Kollagen an. Brandverletzungen etwa heilen besser mit Auflagen aus Kollagen, weil es die Zellregeneration unterstützt. Nachdem ein Zahn gezogen wurde, fördert es die Knochenneubildung. Stents für Gefäße oder Implantate werden mit Kollagen beschichtet, damit der Körper sie nicht als Fremdkörper abstößt.

Bislang wird das hilfreiche Protein fast ausschließlich aus tierischem Ausgangsmaterial gewonnen: aus Rindern, Schweinen und neuerdings auch Meerestieren →

»Die Kollagenplattform zeigt: Wir gehen mithilfe der Biotechnologie über die Chemie hinaus.«

THOMAS RIERMEIER, LEITER DES GESCHÄFTSGEBIETS HEALTH CARE BEI EVONIK

wie Fisch oder Quallen. Rund 95 Prozent des in der Pharma- und Medizintechnikindustrie genutzten Kollagens stammen aus diesen Quellen; ein geringer Anteil wird aus der menschlichen Plazenta sowie Zellen der Nabelschnur gewonnen und für Forschungszwecke genutzt (siehe Data Mining auf Seite 33).

NEUARTIGES PRODUKTIONSVERFAHREN

Kollagene aus tierischen Materialien sind jedoch zuweilen problematisch. Sie können Krankheiten übertragen, zum Beispiel BSE, auch bekannt als Rinderwahn. Für viele Konsumenten oder Patienten ist das ein Grund, auf Kollagen zu verzichten. Zudem reagieren zwei bis vier Prozent der Menschen allergisch auf Kollagen, das von Rindern oder Schweinen stammt; ein ähnlich großer Anteil der Bevölkerung ist allergisch gegen Fisch und Meeresfrüchte. Studien haben gezeigt, dass der Kontakt mit tierischem Kollagen bei drei bis zehn Prozent der Bevölkerung eine Immunreaktion auslösen kann. Für Vegetarier, Veganer und Angehörige verschiedener Religionen wie Hinduismus, Buddhismus, Islam oder Judentum sind Produkte auf Basis von Rind beziehungsweise Schwein sowieso tabu.

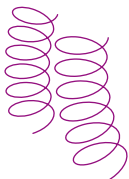
Mit einem neuartigen Produktionsverfahren begegnet Evonik diesen Herausforderungen. „Unser Prozess kommt komplett ohne tierisches Ausgangsmaterial aus und erlaubt die Produktion einer gut löslichen und hochreinen Form von Kollagen, die sicher und nachhaltig ist“, sagt Andreas Karau, Leiter des Produktbereichs für Biomaterialien. Der Clou an der Technologie: Mit geringem Aufwand lassen sich unterschiedliche Kollagene herstellen – sie liefert also eine Plattform. „Damit befriedigen wir zahlreiche Marktbedürfnisse, die bislang nicht erfüllt wurden“, sagt Karau.

Das Kollagen von Evonik wird mittels mikrobieller Umwandlung hergestellt. Dafür wird die genetische Information einer spezifischen Kollagenstruktur in Mikroorganismen übertragen, die dann in einem Fermentationsprozess in wenigen Tagen Kollagen herstellen. Während dieser Zeit wird das Kollagen in immer größeren Fermentationskesseln vermehrt, bis die gewünschte Menge erreicht ist. Die Evonik-Plattform kann heute bereits vier verschiedene Kollagentypen herstellen. „Der Prozess ist immer der gleiche, aber je nach Kundenwunsch setzen wir Mikroorganismen mit einer spezifischen genetischen Information ein und passen einige Prozessparameter an“, erklärt Karau. „So können wir genau das Kollagen erzeugen, das sich für ein bestimmtes Anwendungsgebiet besonders gut eignet.“

Fermentation gehört zu den Kernkompetenzen der Division Nutrition & Care und ist einer der Wachstumshebel für Evonik. Viele biotechnologische Innovationen der vergangenen Jahre basieren auf mikrobieller Umwandlung und haben in den jeweiligen Marktsegmenten disruptive Entwicklungen angestoßen. Bei fermentativ hergestellten Biotensiden zählt Evonik zu den Marktführern und arbeitet derzeit gemeinsam mit dem Konsumgüterhersteller Unilever an der nächsten Generation vollständig biologisch abbaubarer Reinigungsmittel.

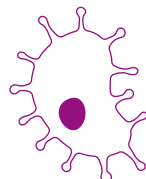
Wie Kollagen mittels Fermentation produziert wird

1. Kollagensequenz



Die genetische Information von Kollagen wird in Mikroorganismen übertragen, zum Beispiel Hefen oder Bakterien.

2. Mikroorganismen



Die Mikroorganismen produzieren basierend auf der übertragenen genetischen Information mittels Proteinbiosynthese das Kollagen.

3. Fermentation



Das Zellmaterial wird vom Kollagen abgetrennt und anschließend weiter aufgereinigt.

4. Reinigung





Forscherinnen und Forscher im Labor des Evonik-Standorts Darmstadt überprüfen die Qualität des Kollagens (Bilder links und unten).

Das Kollagen wird im Labor tiefgefroren aufbewahrt. Bei niedrigen Temperaturen bildet es Strukturen, die Eiskristallen ähneln.



Ebenfalls aus Fermentation entsteht das Omega-3-reiche Algenöl, das Evonik zusammen mit dem niederländischen Partner DSM im Joint Venture Veramaris entwickelt hat. Damit ist es erstmals möglich, Lachse in Aquakultur ohne Fischöl zu züchten. Das trägt zur Nachhaltigkeit dieser Haltungform bei und schützt die Biodiversität in den Ozeanen.

IDEAL FÜR MEDIZINISCHE ANWENDUNGEN

„Biotechnologie erlaubt es uns, neue Produkte sehr zügig zu entwickeln und im kommerziellen Maßstab herzustellen“, sagt Thomas Riermeier. „Wir sehen im Markt für fermentativ hergestellte Produkte derzeit viel Dynamik und gehen davon aus, dass insbesondere fermentativ hergestellte Proteine künftig einen wesentlichen Teil unseres Portfolios im Bereich der Biotechnologie ausmachen werden.“

Der neue Prozess der Kollagenproduktion ermöglicht auch einen qualitativen Quantensprung. Da die

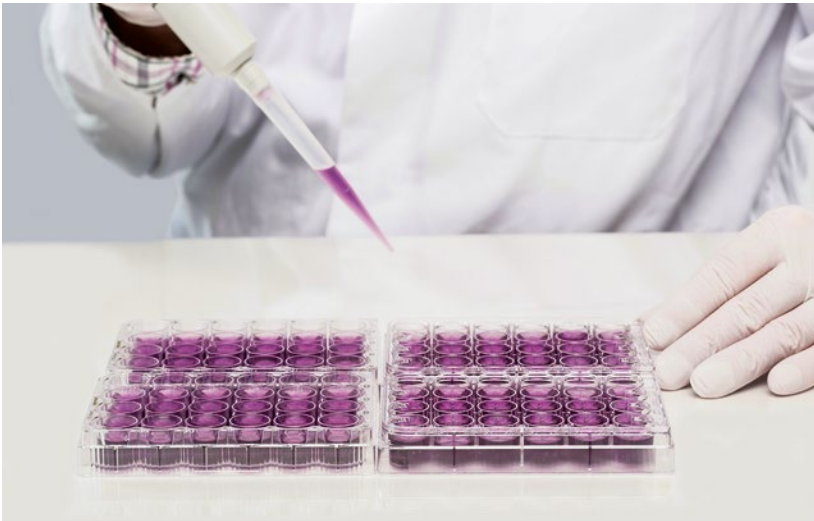
Fermentation unter genau definierten Bedingungen abläuft, ist die Güte des Produkts gleichbleibend hoch. Gerade für medizinische Anwendungen ist es wichtig, dass jede Charge dieselben Eigenschaften aufweist.

Der Bedarf an solchem hochreinen Kollagen in der Pharma- und Medizintechnikbranche wächst jährlich um rund sechs Prozent. 2023 soll er voraussichtlich 1,5 Milliarden US-\$ betragen. Ein wichtiger Treiber ist das Tissue Engineering: „Bei der Regeneration beschädigten oder gar zerstörten Gewebes wie etwa Haut, Knochen oder Organen wird Kollagen gern als sogenanntes Matrixmaterial eingesetzt, in dem sich die neuen Zellen bilden“, sagt Andreas Karau. Lebende Zellen werden auf der Matrix wie auf einem Gerüst kultiviert, das neben Nährstoffen weitere Zusätze erhält, die das Wachstum fördern. Das Kollagen sorgt dafür, dass die Zellen in die richtige Form wachsen und ihre biologische Funktion entwickeln. Das ist besonders wichtig bei der Nachbildung von Organen im Labor. →

Derzeit führt Evonik mehr als zehn In-vitro-Studien durch, um die sogenannte Biofunktionalität des neuen fermentativen Kollagens zu untersuchen. Sie sollen zeigen, unter welchen Bedingungen das Material in der Lage ist, die Kollagensynthese im Körper anzustoßen, um zum Beispiel den Heilungsprozess nach Operationen zu fördern. Außerdem werden Prozesse zur Entwicklung kollagenhaltiger Hydrogele für die ästhetische und regenerative Medizin erprobt – also etwa zur Faltenunterspritzung oder zur Wundheilung. Die Biotechnologin Maria Montero Mirabet vom Geschäftsbereich Health Care leitet diese Studien. Sie hat die Entwicklung des neuen Kollagens begleitet und die Zusammenarbeit zwischen den Projektteams an den verschiedenen Evonik-Standorten sowie den Forschungs-

partnern wie dem Universitätsklinikum und dem Translationszentrum für Regenerative Therapien des Fraunhofer-Instituts in Würzburg koordiniert. „Die Produktionsprozesse haben hauptsächlich Teams in Hanau und an anderen Biotechnologie-Standorten in Europa erarbeitet, die Anwendungstests liefen beim Innovation Management in Darmstadt, dem Medical Device Competence Center in Birmingham (USA) und dem Tissue-Engineering-Projekthaus in Singapur“, so Montero Mirabet.

Die ersten Kunden testen bereits das neue Kollagen von Evonik – als Beschichtung für Implantate, als Dermalfiller zur Glättung der Haut und in mehreren Gefäßanwendungen. Dabei können sie auf das Know-how von Evonik in der Formulierung, Anwendung und Produktion von Biomaterialien und Arzneimitteln und die Kenntnisse des Unternehmens in der Gewebezüchtung zurückgreifen. So macht Kollagen künftig nicht nur faltenfrei und fit, sondern auch gesund. —



Julia Born hat Philosophie studiert und arbeitet seit 2017 in der Marktkommunikation von Evonik. Sie leitet die Kommunikation von Health Care.

Ann-Katrin Kuhn, Senior Scientist im Darmstädter Labor von Evonik, testet die Anwendung von Kollagen in Zellkulturen.



EIN PROTEIN FÜR ALLE FÄLLE

Ohne Kollagen wäre menschliches Leben undenkbar. Vor allem für medizinische Anwendungen wächst der Bedarf enorm. Daten und Fakten im Überblick

Der größte Teil des weltweit erzeugten Kollagens wird für Nahrungsergänzungs- und Lebensmittel verwendet. Medizinische Anwendungen spielen jedoch eine zunehmende Rolle

Nahrungsergänzung



32,2

Lebensmittel



21,7

Medizin



11,2

Kosmetik



8,2

Andere



6,7

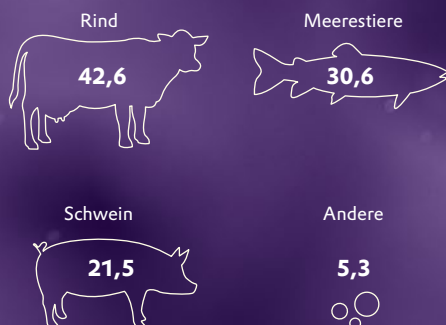
Kollagen ist das wichtigste strukturelle Protein im Körper
Der Anteil an der gesamten Proteinmasse im menschlichen Körper beträgt

25–35%

Der Bedarf wächst stetig
Weltweiter Umsatz mit Kollagen in Mrd. US-\$



Das heute verwendete Kollagen stammt größtenteils von Tieren ... Verkaufsmengen weltweit in Prozent, 2017



..., doch manchen Menschen bereitet dies Probleme



2–4 Prozent sind allergisch gegen Kollagen von Schweinen oder Rindern

3–10 Prozent entwickeln Immunreaktionen durch tierisches Kollagen



8 Prozent der Weltbevölkerung leben vegetarisch oder vegan



Christian Kullmann ist Vorsitzender des Vorstandes von Evonik.

Ein Gesetz, das dem Klima nicht hilft

Von Christian Kullmann

Für die Energiewende benötigen wir große Mengen an bezahlbarem Strom aus erneuerbaren Quellen. Mit dem heutigen Fördersystem wird Deutschland an dieser Aufgabe scheitern.

Nicht mehr als eine Kugel Eis kostete die staatliche Förderung der erneuerbaren Energien den deutschen Durchschnittshaushalt im Monat. Mit diesem Vergleich rechtfertigte der Grüne Jürgen Trittin seinerzeit das Erneuerbare-Energien-Gesetz, kurz EEG, das den Regenerativen den Marktzugang ebnet und die Energiewende in Deutschland einleiten sollte.

Knapp 20 Jahre später hat das EEG die Stromerzeugung in Deutschland grundlegend verändert: Rund die Hälfte des Stroms kommt jetzt aus erneuerbaren Quellen. Das ist ein beachtlich hoher Anteil – und das zeigt, wie fundamental die Subventionierung die Energiewirtschaft verändert hat.

Bis heute finanzieren wir, die Privatkunden ebenso wie die Unternehmen, diesen Wandel mit riesigen Summen. Rund 20 Milliarden € pro Jahr kostet uns alle das EEG inzwischen, so viele Kugeln Eis kann niemand essen. Zugleich sind wir weit davon entfernt, ausreichend bezahlbaren Ökostrom herstellen zu können. Bis heute ist der Strom aus Sonne und Wind viel zu teuer und viel zu knapp, um die Energiewende in allen Sektoren tatsächlich schaffen zu können.

Auch die gerade erst verhandelte, inzwischen zehnte Novelle des Gesetzes kann nicht verhehlen, dass das EEG in seiner jetzigen Form aus der Zeit gefallen ist. Statt die Energiewende zu beschleunigen und die erneuerbaren Energien endlich in einen echten Wettbewerb zu entlassen, unterstreicht die Politik mit der Novelle nur ein weiteres

»Wir brauchen ein neues, auf Transparenz und Effizienz ausgerichtetes Anreizsystem ohne Mikrosteuerung und Überbürokratisierung.«

Mal, welches formalbürokratische Dickicht hochkomplexer Regulatorik über die Jahre entstanden ist. Ein ums andere Mal werden die Vorgaben verkompliziert statt vereinfacht. Von einem wirksamen Instrument, das nachhaltigen Klimaschutz, eine wirtschaftlich erfolgreiche Transformation, eine sozial gerechte Kostenverteilung sowie echten Wettbewerb anregt: keine Spur.

Offensichtlich gibt es hier einen Zielkonflikt und eine breite Kluft zwischen Anspruch und Wirklichkeit. Geht es nach dem Plan der Bundesregierung, sollen erneuerbare Energien 2030 insgesamt 65 Prozent des deutschen Strombedarfs decken. Diesem Ziel dient nun auch das gerade abermals verhandelte EEG, das den Ausbau von Wind-, Solar- und Bioenergie in den nächsten zehn Jahren beschreibt. Doch vom Ausbau – und da sind Experten sich weitgehend einig – hängt das Erreichen der 65 Prozent gar nicht ab. Vielmehr geht es darum, wie viel Strom 2030 und, mit Blick auf die Ziele der EU-Kommission, 2050 tatsächlich gebraucht wird.

Dabei geht das zuständige Wirtschaftsministerium von einem Stromverbrauch Deutschlands in zehn Jahren aus, der etwa so hoch bleiben wird wie heute, 2020. Natürlich dürfen wir annehmen, dass Effizienzgewinne in vielen Bereichen, auch bei diversen Chemieanlagen, den Bedarf senken werden. Daran arbeiten auch unsere Ingenieure, denn Ressourceneffizienz ist die Basis unserer täglichen Arbeit.

FÖRDERUNG NEU DENKEN

Zugleich wird die Nachfrage im Zuge der Elektrifizierung zahlreicher Sektoren anderswo kräftig steigen. Die Autoren des EEG unterschätzen diesen Anstieg. Die Elek-

trifizierung, Stichwort Sektorenkopplung, wird Auswirkungen haben auf die Industrie ebenso wie auf Verkehr, Heizen und Wohnen. Hinzu kommt die geplante Erzeugung von Wasserstoff mittels Elektrolyse. Im Kern geht es darum, den Einsatz fossiler Kraft- und Brennstoffe zugunsten von grünem Strom deutlich zu reduzieren. Je besser das gelingt, desto größer wird der Bedarf an ebendiesem grünen Strom.

Folglich müssen wir jetzt die Energiewende weiterentwickeln. Wir brauchen ein neues, auf Transparenz und Effizienz ausgerichtetes Anreizsystem ohne Mikrosteuerung und Überbürokratisierung – und ohne die Befriedigung von Partikularinteressen. Ganz deutlich gesagt: Das Erneuerbare-Energien-Gesetz muss weg!

Im Ziel, darin sind sich alle einig, geht es darum, Treibhausgasemissionen zu reduzieren und zugleich eine Stromversorgung sicher und günstig zu gewährleisten. Nur wenn das gelingt, kann auch die Energiewende gelingen.

Sektoren wie Verkehr, Gebäude, Industrie und Landwirtschaft stehen vor der gewaltigen Aufgabe, bei der Senkung ihrer Emissionen an Tempo zulegen zu müssen, und das immer rascher, ohne ihre wirtschafts- und beschäftigungspolitische Rolle in unserer Volkswirtschaft zu verlieren. All diese Sektoren benötigen dazu vor allem CO₂-freien, zu wettbewerbsfähigen Bedingungen produzierten Strom.

Der Verband der Chemischen Industrie (VCI) hat 2019 in seiner „Roadmap Chemie 2050“ dargelegt, wie die Chemiebranche insgesamt einen substanziellen Beitrag zur Reduzierung der CO₂-Emissionen in Deutschland leisten kann. Dabei wurden

zwei wesentliche Treiber benannt: die Entwicklung innovativer Prozesstechnologien und der radikale Umbau der Energieversorgung. Beides gehört zusammen. Ohne massenhaft verfügbare und kostengünstige erneuerbare Energie wird sich die Transformation weder finanzieren noch umsetzen lassen.

AMBITIONIERTE ZIELE DER EU

Laut Prognose in der VCI-Studie wird der Bedarf der chemischen Industrie an Strom bei einem vollständigen Verzicht auf fossile Energieträger um mehr als 1.000 Prozent wachsen. Ähnlich sieht es in der Stahlindustrie aus. Deshalb ist es so wichtig, die Erneuerbaren-Förderung komplett neu zu denken. Wir brauchen ein System, das den deutlich wachsenden Bedarf an erneuerbarem Strom effizient deckt. Und eine Politik, die diese Realität anerkennt. Zwar stellt die Bundesregierung einen Umstieg von der Subvention auf einen marktgetriebenen Ausbau der Erneuerbaren in Aussicht – jedoch erst für 2027. Das ist viel zu spät, erst recht angesichts der ambitionierten Ziele der Europäischen Union.

In seiner jetzigen Form ist das EEG schlichtweg wertlos. Die darin formulierten Instrumente sind von damals, heute brauchen wir mehr Kreativität – zumal die Zeit läuft. Die Energiewende und der Klimaschutz sind große Fortschrittsprojekte unserer Zeit, untrennbar miteinander verbunden. Wir dürfen sie nicht durch Regelungswut, Zögern und Zaudern ersticken.

Stattdessen brauchen wir Mut und Entschlossenheit, um die nötigen Korrekturen vorzunehmen. Nur wenn das gelingt, kann die Energiewende eines Tages zu einem deutschen Erfolgsmodell werden. —



In aller Munde

Sogenannte Schmelztabletten erleichtern vielen Patienten das Leben. Neuartige Hilfsstoffe aus Kalziumsilikat verbessern die Alltagstauglichkeit der Medikamente – und machen sie noch vielseitiger.

TEXT **TOM RADEMACHER**

Der Name ist eigentlich absurd“, sagt Professor Jörg Breitzkreutz. „Aber daran ändern wir wohl nichts mehr.“ Der Leiter des Instituts für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie an der Uni Düsseldorf beschäftigt sich seit fast zwei Jahrzehnten mit dem, was die deutsche Fachliteratur „Schmelztabletten“ nennt. „Dabei schmilzt da nichts, weder beim Herstellen noch beim Einnehmen“, sagt Breitzkreutz. Auch mit einer glatten Glasur – einem „Schmelz“ – hat die Arznei nichts zu tun, im Gegenteil. Schmelztabletten sind

unbeschichtet und spröde. Das Besondere daran ist, dass sie sich im Mund schnell auflösen. Im Englischen spricht man daher treffender von orodispersable tablets oder orally disintegrating tablets, kurz ODTs.

SCHNELLE LÖSUNG

So frustriert Breitzkreutz von der deutschen Fehlbenennung ist, so begeistert ist er von der Erfindung an sich. „Rund die Hälfte aller neuen Tabletten, die in den USA derzeit entwickelt werden, sind ODTs“, sagt er.

Dass die Entwickler mehr und mehr auf diese Form der Medikamentengabe setzen, hat gute Gründe. Sie verbindet die Vorteile einer Tablette mit denen einer Wirkstofflösung: ODTs lassen sich einfach und exakt dosieren, und man benötigt zur Einnahme kein Wasser. „Die meisten neuen Varianten lösen sich in weniger als zehn Sekunden auf, viele sogar in weniger als fünf Sekunden“, sagt Breitzkreutz. So ist der Wirkstoff schnell für den Körper verfügbar, weil er bereits gelöst im Magen ankommt.

ODTs bringen Patienten, die mit herkömmlichen Tabletten Schwierigkeiten haben, deutliche Vorteile. „Bei einem akuten Migräneanfall etwa sind Patienten oft physisch gar nicht in der Lage, lindernde Medikamente zu schlucken“, erklärt der Forscher. Der Magen mache buchstäblich zu. →



Neue Rezeptur:
Falk Rohrbach
entwickelt in Hanau
Schmelztabletten,
die sich schneller
auflösen und trotzdem
mehr aushalten.

»Rxcipients hat das Zeug, noch sehr viel mehr ODT-Anwendungen zu verbessern.«

JOSEPH ZELEZNIK, TECHNICAL PRODUCT MANAGER
BEIM SPEZIALCHEMIEHÄNDLER IMCD

Um epileptische Anfälle bei Kindern zu unterbrechen, verabreicht man bislang oft krampflösende Mittel wie Diazepam in Form eines Gels rektal. Ein mühsames und für die kleinen Patienten unangenehmes Verfahren. Breitkreutz hat stecknadelkopfgroße ODTs mitentwickelt, die selbst bei Babys und Kleinkindern kein Erstickungsrisiko darstellen und den Wirkstoff zum Teil schon über die Mundschleimhaut in den Körper abgeben, und das besonders schnell: „Sie legen dem Kind eine Tablette in die Wange, streichen einmal drüber, und schon ist sie weg.“

ANFÄLLIG FÜR FEUCHTIGKEIT

Mit kindgerechten Arzneizubereitungen hat sich Breitkreutz bereits 2004 in seiner Habilitation beschäftigt. „Damals gab es kaum speziell für Kinder entwickelte Darreichungsformen“, erinnert er sich. Wenn überhaupt, hätten viele Hersteller zur flüssigen Formulierung als vermeintlich kindgerechtem Saft gegriffen. Der bringt aber ganz eigene Probleme mit sich. So bemängelt die Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass für flüssige Formulierungen oft Hilfsstoffe wie Lösungs- und Konservierungsmittel oder Tenside nötig seien, die zwar für Erwachsene unproblematisch sind, aber Kinder beeinträchtigen können. Zudem sind Säfte teurer und müssen aufgrund ihrer geringeren Stabilität meist gekühlt gelagert werden: zwei große Hindernisse, gerade wenn es darum geht, Kinder in Entwicklungs- und Schwellenländern medizinisch zu versorgen. „Die WHO und auch die EU-Initiative ‚Better Medicines for Children‘ haben maßgeblich die Entwicklung neuer ODTs angeschoben“, sagt Breitkreutz. Beendet ist sie noch nicht.

So haben viele herkömmliche ODTs bislang auch einen entscheidenden Nachteil: Sie sind nicht besonders robust und zudem anfällig gegen Feuchtigkeit. Daher müssen sie aufwendig einzeln verpackt werden, damit sie nicht schon vor der Einnahme zerbröseln. Für dieses Problem haben die Experten von Evonik eine Lösung auf Basis von Kieselsäure in der Hand: Rxcipients.

Die Kompetenz in diesem Gebiet übernahm der Spezialchemiekonzern vor drei Jahren mit der Silica-Sparte des US-Unternehmens J. M. Huber. Am Standort Havre de Grace im Bundesstaat Maryland werden Kieselsäuren als Inhaltsstoffe für viele Tablettenformen produziert, darunter auch Rxcipients für ODTs.

J. M. Huber beschäftigte sich zu Beginn des neuen Jahrtausends erstmals mit ODTs. Ein amerikanisches Pharmaunternehmen suchte damals einen Hilfsstoff für eine neue Tablette zur Behandlung von Schizophrenie. Bei der Behandlung solcher psychischen Störungen sind ODTs sehr hilfreich, weil sie eine verlässliche Einnahme erleichtern. Unter Beobachtung eingenommen, lassen sie sich nicht einfach ausspucken. →



Dr. Duenwu Hua begleitete die Entwicklung damals. Der gebürtige Taiwaner war Mitte der Achtzigerjahre in die USA gekommen, um in Chemie zu promovieren. Kurz nach der Jahrtausendwende heuerte er bei J. M. Huber an. „Dass ausgerechnet wir die Anfrage bekamen, war eigentlich ungewöhnlich“, erinnert sich Hua. Silica und Silikate kamen zwar seit Langem in der Tablettenproduktion zum Einsatz, etwa um im Produktionsprozess eine homogene Wirkstoffverteilung und damit eine exakte Dosierung in jeder Tablette zu gewährleisten. Für ODTs spielten sie damals aber kaum eine Rolle.

Für den sekundenschnellen Zerfall der ODTs im Mund sind bis heute vor allem sogenannte Sprengmittel entscheidend. Ein gängiges ist Polyvinylpyrrolidon

(PVP) in quervernetzter Form, besser bekannt als Crospovidon. Das unverdauliche Polymer quillt im Kontakt mit Wasser oder Speichel schnell an und sprengt so die Tablette.

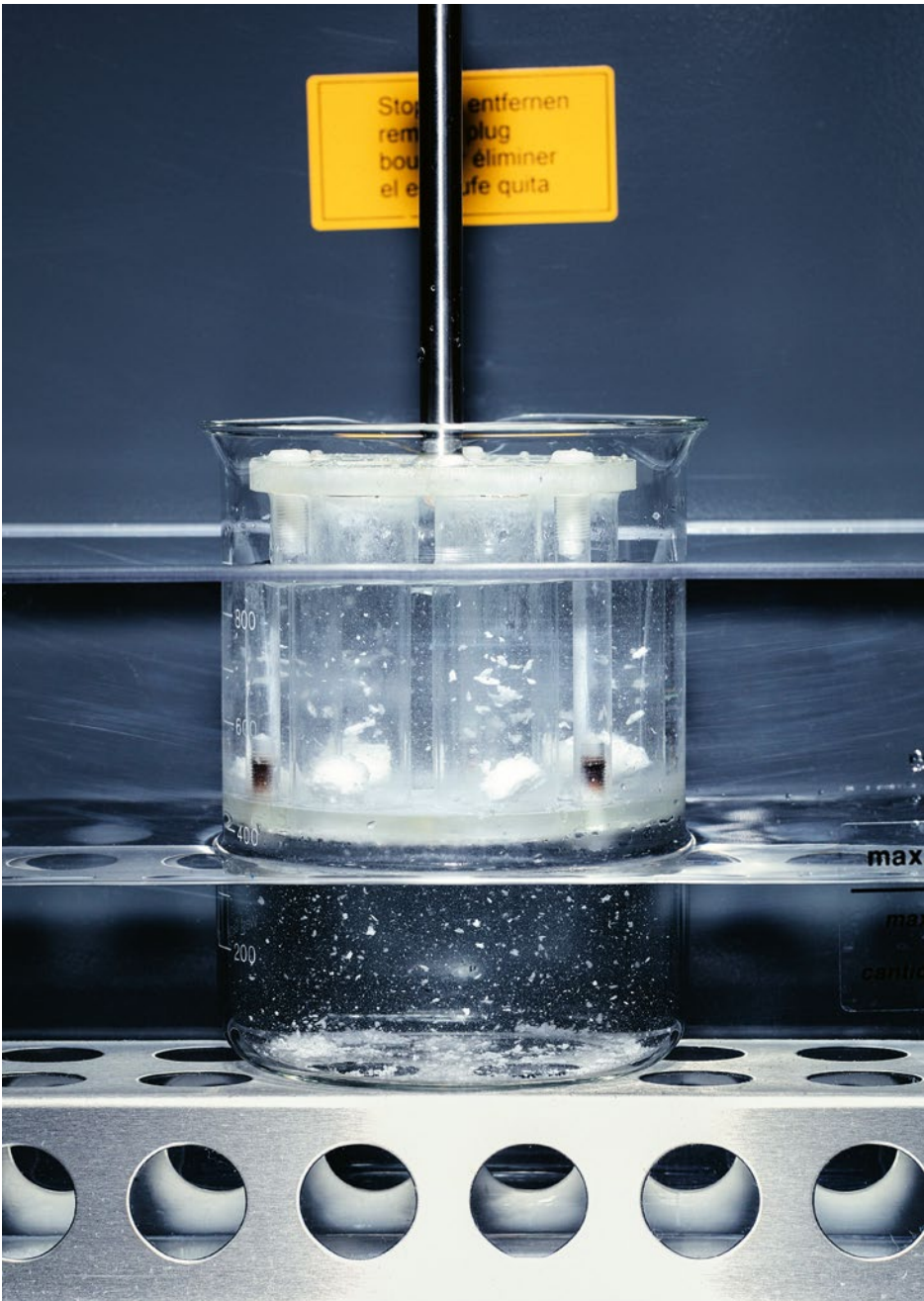
Damit solche Sprengmittel optimal wirken, dürfen die Tabletten selbst nicht allzu stabil sein. Viele ODTs können deshalb nicht in herkömmlichen Blisterverpackungen verkauft werden. Beim Herausdrücken würden sie schlicht zerbröseln. Die in den USA übliche lose Verpackung in orangefarbenen Plastikdosen mit Deckel ist besonders problematisch: Einfaches Schütteln lässt die Tabletten zerbrechen. Zudem lässt das regelmäßige Öffnen immer wieder Luftfeuchtigkeit eindringen. Dann zerfallen die Tabletten bereits in der Verpackung. Daher stecken ODTs oft in sogenannten Peel-off-Blistern, deren Folie der Patient vorsichtig abziehen soll. Das aber ist gerade für ältere Patienten nicht immer einfach.

Die Herausforderung war damit klar definiert: Ein Zusatzstoff musste her, der dafür sorgt, dass die Tabletten zum einen härter und widerstandsfähiger werden, zugleich die Wirkung der Sprengmittel nach der Einnahme beschleunigt wird. „Das ist eigentlich ein Widerspruch“, erklärt Hua. Doch ein gebranntes Kalziumsilikat ermöglichte schließlich genau diese gewünschten Effekte. J. M. Huber taufte die 2002 patentierte Entwicklung Rxcipients FM 1000. Das Kunstwort leitet sich ab vom englischen Begriff excipients für Hilfsstoffe und dem Kürzel Rx, mit dem in den USA Rezepte gekennzeichnet sind.

WASSERABWEISENDE WIRKUNG

Dr. Falk Rohrbach, der in Hanau die Silica-Anwendungstechnik für Health Care leitet, sieht in Rxcipients ein kleines, aber feines Produkt mit vielen Einsatzmöglichkeiten: „Der besondere Kniff ist das Brennen des Kalziumsilikats“, sagt er. Dadurch erhält man eine Partikeloberfläche mit wasserabweisender Wirkung. Sie hält Feuchtigkeit aus der Luft draußen. Im Mund hingegen baut sich durch die Kombination von Sprengmittel und Rxcipients in der Tablette eine Art Wasserdruck auf, der die Tablette rasend schnell aufbricht.

Joseph Zeleznik, Technical Product Manager beim weltweit tätigen Spezialchemiehändler IMCD, hält auf den Hilfsstoff große Stücke: „Rxcipients hat das Zeug, noch sehr viel mehr ODT-Anwendungen zu verbessern, sowohl für die Pharmahersteller als auch für die





ODTs nach Maß: In den Laboren von Evonik werden neue Tabletten mittels standardisierter Methoden traktiert und immer wieder neu vermessen.

Patienten“, sagt er. Ob in Antiallergika, Psychopharmaka oder trendigen Nahrungsergänzungsmitteln oder dort, wo Wasser knapp oder verunreinigt ist – robuste ODTs seien praktisch überall gefragt: von Markeninhabern und Generikaherstellern, für die Pädiatrie ebenso wie für die Geriatrie.

SCHÜTTELN, WIRBELN UND VERMESSEN

Zeleznik muss es wissen. Er betreut für IMCD zahlreiche Pharmaunternehmen im amerikanischen Markt, hat 25 Jahre Erfahrung bei Herstellern und Zulieferern der Branche. Im Pharmaceutical Technical Center in Rochelle Park (New Jersey) arbeitet das Technikteam von IMCD im Auftrag von ODT-Herstellern an Lösungen von Formulierungsproblemen. „Häufig geht es genau um diese Balance zwischen größtmöglicher Robustheit und schnellstmöglicher Löslichkeit“, sagt Zeleznik. Hinzu komme die Kostenfrage: „Viele ODTs konnten bislang nicht auf herkömmlichen Tablettenpressen hergestellt werden, sondern wurden zum Teil direkt in der Verpackung gefriergetrocknet. Hierfür sind spezielle Anlagen erforderlich.“ Dank Rxcipients ließen sich ODTs mit Standardmaschinen pressen und einfacher verpacken. „Unterm Strich haben die Hersteller mehr Verpackungsoptionen, die Kosten sinken, und die Eigenschaften sowie die Qualität des Produkts werden verbessert“, so Zeleznik.

Auf dem aktuellen Stand bleibt die Forschung allerdings nicht stehen. Rohrbach und sein Team wollen ODTs immer weiter verbessern. Sie produzieren dazu Tabletten anhand von Kundenspezifikationen und unter möglichst realen Herstellungsbedingungen. Diese Testtablettchen durchlaufen anschließend ein wahres Folterprogramm: Spezielle Apparate schütteln, pressen, wirbeln, wiegen und vermessen die ODTs unermüdlich, um festzustellen, welchen mechanischen Belastungen sie standhalten. In einem industriell standardisierten Verfahren werden sie dann in Wasser aufgelöst, um die exakte Zerfallszeit zu bestimmen.

„Unsere Daten liefern entscheidende Argumente, um Rxcipients in ODTs Standard werden zu lassen“, sagt Rohrbach. „Auch für weitere Anwendungen besteht großes Potenzial.“



Tom Rademacher ist Übersetzer und freier Journalist in Köln. Er schreibt unter anderem über Wissenschafts- und Industriethemen.



Inselstaat der Superlative

Indonesien ist der viertbevölkerungsreichste Staat der Welt. In dem vulkanisch geprägten Land leben fast 270 Millionen Menschen, Tendenz stark steigend. Die Artenvielfalt auf den gut 17.000 Inseln ist eine der höchsten der Erde. Einblicke in den weltgrößten Inselstaat und seinen Weg in die Zukunft

TEXT ANNA SCHRIEVER



■ Zwischen Regenwäldern und weitem Meer: Indonesiens Natur ist geprägt von dem humiden Klima, weitläufigen Bergen und dem Indischen Ozean. Ein Strandidyll wie hier auf der Insel Lombok ist normalerweise ein beliebtes Ziel für Touristen – in diesem Jahr jedoch wegen der geltenden Reisebeschränkungen exklusiv für Einheimische. Seit mehr als 20 Jahren ist Evonik in dem Land präsent. Mit nachhaltigen Produkten und Lösungen möchte das Unternehmen zum Ausgleich zwischen steigenden Konsumentensprüchen der wachsenden Bevölkerung und sensiblen Ökosystemen beitragen.

Traditionen und Rituale sind in den vielfältigen Kulturen Indonesiens fest verankert. So wie der Legong-Tanz auf der Insel Bali. Aktuell sind solche Auftrittsmöglichkeiten durch die Pandemie stark eingeschränkt – zugleich bleibt die Hoffnung, dass Vorstellungen bald wieder möglich werden. Unter Normalbedingungen treten die Tänzerinnen in ehrwürdigen Tempeln und Palästen auf, tragen bunte Kostüme und sind aufwendig geschminkt. Auch solch kräftige Kosmetika lassen sich hautschonend entfernen. Evonik stellt hochwertige Tenside, unter anderem zur Hautreinigung, direkt in Indonesien her: am Standort Bekasi nahe der Hauptstadt Jakarta.








Wie lässt sich eine rasant wachsende Bevölkerung sicher und nachhaltig ernähren? Um alle 300 Millionen Menschen, die 2030 voraussichtlich in Indonesien leben werden, mit Lebensmitteln zu versorgen, ist eine leistungsfähige Landwirtschaft nötig. In keinem Land der Welt gibt es mehr Menschen islamischen Glaubens. Auch daher setzt Indonesien stark auf Hühnerzucht, weil Muslime kein Schweinefleisch essen. In Stallanlagen wie hier in Sukabumi wird besonders auf die Gesundheit der Tiere geachtet. Eine gute Ernährung der Hühner ist essenziell. So helfen Aminosäuren von Evonik, das Futter optimal zu verwerten. Dann muss einerseits weniger Protein beigemischt werden. Andererseits benötigen die Tiere generell weniger Futter – und der Verbrauch an Flächen, Wasser und Energie für den Futteranbau sinkt. Evonik-Produkte helfen somit, den ökologischen Fußabdruck der Futtermittelherstellung erheblich zu reduzieren.

■ In der Mitsubishi-Werkhalle in Cikarang werden Fahrzeuge montiert, die schon bald in allen Ecken des Inselstaats Menschen von A nach B bringen. Für internationale Autobauer ist Indonesien nicht nur als Produktionsstandort, sondern auch als Verbrauchermarkt von Interesse. In großen Städten wie Jakarta, die mit starker Luftverschmutzung zu kämpfen haben, könnten vor allem Elektrofahrzeuge künftig für Entlastung sorgen. Das Herzstück eines E-Autos ist seine Batterie. Metalloxide von Evonik machen sie effizienter, langlebiger und sicherer, indem sie helfen, Kurzschlüsse zu verhindern.





Ein Meer aus bunten Containern: Der Hauptstadthafen Jakarta Tanjung Priok Port ist ein Drehkreuz für den Handel per Schiff. Etwa die Hälfte des indonesischen Warenumschsags wird hier abgewickelt. 2016 erhielt der Hafen ein neues, 32 Hektar großes Terminal. Die dortigen Lagerhallen sind mit Protectosil BHN von Evonik geschützt. Die Vorteile: Selbst unter den tropischen Klimabedingungen verhindert das Mittel das Eindringen von Wasser in den Beton und bietet optimalen Korrosionsschutz. Ein großes Problem bleibt jedoch: Ganz Jakarta sinkt seit Jahren ab.



**VON TENSIDEN BIS
WASSERSTOFFPEROXID**

Vor mehr als 20 Jahren siedelten sich die Vorgängergesellschaften von Evonik in Indonesien an.

In Bekasi werden seitdem hochwertige Tenside und Ester für Produzenten von Haushalts- und Körperpflegemitteln hergestellt.

2013 wurde das Werk erweitert.

Darüber hinaus betreibt

Evonik ein Vertriebsbüro in der Hauptstadt Jakarta und

produziert in Cikarang, das wie

Bekasi im Großraum Jakarta

liegt, Wasserstoffperoxid für

die Zellstoff-, Papier- und

Textilindustrie.



An

3

Standorten arbeiten

129

Mitarbeiter.

ABWEHR- KETTE

TEXT ANNETTE LOCHER



Therapeutische Proteine gewinnen weltweit an Bedeutung. Die Wirkstoffe versprechen großen medizinischen Fortschritt, manche tragen jedoch ein Problem in sich: Der Körper baut sie zu schnell ab. Abhilfe versprechen Ketten aus Polyethylenglykol, die Evonik in Pharmaqualität herstellt.

Marius Mewald liebt knifflige Aufgaben. Sein Job als promovierter Chemiker in einer Forschungsabteilung bei Evonik ist es, Kundenwünsche zu erfüllen. Der Bereich, für den Mewald seit 2015 arbeitet, nennt sich Exklusivsynthese. Die Kunden – Pharmaunternehmen vom Start-up bis zum Branchenriesen – haben höchst individuelle Anliegen. Meist wollen sie ein neues Arzneimittel auf den Markt bringen und suchen einen Partner, der den Wirkstoff oder eine Vorstufe davon zuverlässig in höchster Qualität herstellen kann.

Dieser Wunsch führt oftmals zu einem Forschungsauftrag für Projektmanager wie Mewald. „Wir besitzen das Know-how für spezielle Technologien, die zu bestimmten Molekülklassen führen“, sagt der 36-Jährige. „Aber jedes Molekül braucht seinen eigenen Prozess.“ Diesen Prozess auszutüfteln und später an die Kollegen der Produktion zu übergeben ist Mewalds Aufgabe – und seine Leidenschaft.

Seit einer Weile sieht der Alltag des Forschers jedoch ganz anders aus: Sein Labor in Hanau ist zum Produktionsbetrieb mutiert. Denn für die neuartige Technologie, die hier erprobt und entwickelt wurde, existiert noch keine Großanlage. „Statt Neues auszuprobieren, müssen wir jeden Tag das Gleiche auf exakt die gleiche Art und Weise tun“, so Mewald. „Über Monate hinweg.“ Man merkt ihm an, dass ihm das eigentlich nicht recht ist. Trotzdem wirkt er zufrieden – und stolz. Immerhin hat es das Team, das er heute leitet, mit diesem Projekt bis ins Finale des Evonik-Innovationspreises 2019 geschafft.



Ganz in Grün: Gasundurchlässige Schutzkleidung ist für Evonik-Chemiker Marius Mewald Pflicht, wenn er mit dem Rohstoff Ethylenoxid arbeitet.

Die besondere Leistung: In wenigen Jahren haben die Experten eine Technologie zur Herstellung von Polyethylenglykol (PEG) für Pharmaanwendungen entwickelt, eine Pilotanlage errichtet und einen ersten großen Kundenauftrag gewonnen. Mit den langkettigen, aus dem Baustein Ethylenoxid gebildeten Molekülen lassen sich empfindliche Arzneiwirkstoffe so modifizieren, dass sie lange genug im Körper bleiben, um ihre Wirkung zu entfalten.

„PEGs herstellen können viele, Pharma-PEGs allerdings nur eine Handvoll Unternehmen auf der Welt“, sagt Mewald. Die Kunst besteht unter anderem darin, Molekülketten zu erzeugen, also Polymere, die nur sehr geringe Unterschiede in der Kettenlänge aufweisen und an ihren zwei Enden immer bestimmte chemische Gruppen tragen. „Jede Abweichung kann die Wirkung eines Arzneimittels beeinträchtigen“, so Mewald. Die Kontinuität im Prozess und damit die immer gleiche Produktqualität sicherzustellen ist derzeit Mewalds wichtigste Aufgabe. →

Die Nachfrage der Pharmaindustrie nach PEGs wächst stetig, denn immer mehr Wirkstoffe werden biotechnologisch hergestellt. Therapeutische Proteine wie kleine Peptide, Enzyme und Antikörper fluten seit einigen Jahren die Entwicklungspipelines der forschenden Unternehmen. Sie machen einen großen Teil der sogenannten Biologicals aus. 2001 gehörte jeder fünfte Wirkstoffkandidat zu dieser Gruppe, inzwischen ist es ungefähr jeder dritte.

Der Vorteil dieser Biologicals: Sie wirken meist sehr spezifisch und sind höchst effektiv. In vielen Fällen sind sie zur Therapie schwerer Erkrankungen wie Krebs, Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen bestimmt. Aber: Der Körper ist darauf eingestellt, fremde Proteine schnellstmöglich „unschädlich“ zu

machen. Es könnte sich ja um ein Gift oder ein schädliches Abbauprodukt handeln. Häufig reagiert also das Immunsystem auf das therapeutische Protein und legt es lahm. Oder Enzyme greifen an und zerlegen das Protein in seine Bestandteile. Kleine Proteine werden darüber hinaus ziemlich schnell über die Niere abgebaut.

Diese Art von modernen Arzneiwirkstoffen braucht also Unterstützung. Eine Möglichkeit, ihre Verweildauer im Körper zu verlängern, ist die sogenannte PEGylierung. Dabei werden dem Wirkstoff lange PEG-Ketten angehängt. Sie machen das Gesamtmolekül zum einen voluminöser und verhindern damit die Filtration aus dem Blutplasma sowie den nachfolgenden Abbau in der Niere. Zum anderen schirmen sie den Proteinanteil gegenüber Enzymen und dem Immunsystem ab.

Von diesem Effekt profitieren vor allem die Patienten. Noch im Jahr 2000 mussten beispielsweise Interferone, die zur Behandlung der chronischen Hepatitis C eingesetzt werden, täglich gespritzt werden. Innerhalb von rund vier Stunden wurde die Hälfte des verabreichten Interferons über die Niere bereits wieder abgebaut. Nur durch tägliche Gabe ließ sich die gewünschte Wirkung – die Stimulierung des Abwehrsystems gegen das Hepatitisvirus – erreichen. Der tägliche Gang zum Arzt war für die Patienten und das Gesundheitssystem eine große Belastung.

UNENTBEHRLICHE ARZNEIMITTEL

Dann kamen 2000 und 2002 die ersten PEGylierten Interferone auf den Markt: Peginterferon alpha-2b und Peginterferon alpha-2a. Ihr Spiegel im Blut fällt über einen zehnmal so langen Zeitraum ab. Seitdem ist nur noch ein Arztbesuch pro Woche erforderlich. Die Peginterferone setzten sich schnell im Markt durch. Seit 2013 stehen sie sogar auf der „Liste der unentbehrlichen Arzneimittel“, die die Weltgesundheitsorganisation herausgibt.

Pegfilgrastim, ein Mittel gegen das Auftreten lebensgefährlicher Infektionen bei der Chemotherapie, war der erste Blockbuster unter den PEGylierten Arzneimitteln, erzielte also einen Umsatz von mehr als einer Milliarde US-\$. 2019 waren es bereits über drei Milliarden US-\$. Auch dieses Therapeutikum existierte zuerst nur in unPEGylierter Form und musste nach jedem Chemotherapie-Zyklus zehn Tage lang täglich verabreicht werden. Dank PEGylierung reicht jetzt eine einzige Spritze am ersten Tag nach der Chemotherapie.



Der gläserne Ein-Liter-Reaktor im Hanauer Evonik-Labor kommt bei Versuchen zum Einsatz.



Markus Mewald (rechts) und Michael Reuter, Mitarbeiter aus der Wirkstoffproduktion, bestimmen den Wassergehalt der Reaktionslösung.

Für Wissenschaftler wie Dr. Bernd Meibohm bedeutet die Modifizierung mit PEGs einen echten Durchbruch für den Wirkstofftransport im Körper: „Das Besondere an der PEGylierung ist, dass sie die physikalisch-chemischen Eigenschaften therapeutischer Moleküle verändert, ohne deren Wirksamkeit zu beeinträchtigen“, sagt der Professor am College of Pharmacy, The University of Tennessee Health Science Center, der sich auf Pharmakinetik und Pharmakodynamik, also das zeitliche Verhalten von Wirkstoffen im Körper, sowie auf die Entwicklung therapeutischer Proteine spezialisiert hat.

Der aus Deutschland stammende Pharmakologe ist auch mit anderen Methoden vertraut, Wirkstoffe zu modifizieren, etwa der Kopplung mit einem Albumin-Eiweiß. Die PEGylierung biete jedoch mehr Möglichkeiten zur Feinabstimmung. „Es gibt für jeden Wirkstoff ein optimales PEG“, so Meibohm. So lassen sich etwa die Kettenlänge oder die Verzweigung des Moleküls modifizieren. „Und es lohnt sich, dieses sorgfältig zu identifizieren.“

Wenn das richtige PEG für den jeweiligen Wirkstoff bestimmt ist, muss ein Produzent gefunden werden. Genauer gesagt: mindestens zwei, möglichst auf unterschiedlichen Erdteilen. „Bei einem lebenswichtigen Medikament wäre die Abhängigkeit von einem einzigen Produktionsstandort viel zu riskant“, erläutert Evonik-Forscher Mewald. Die Coronapandemie hat gezeigt, wie anfällig globale Lieferketten sein können. →

»Wir zählen zu den Top drei der Lohnhersteller im Pharmabereich«

Drei Fragen an Dr. Andreas Meudt, Leiter des Produktbereichs Exklusivsynthese bei Evonik

Warum lassen selbst große Pharmafirmen Wirkstoffe von Dritten herstellen?

Bis vor rund zehn Jahren haben vor allem große Pharmaunternehmen ihre Wirkstoffe und Arzneimittel selbst produziert. Inzwischen fokussieren sich viele auf ihre Kernkompetenzen: die Entwicklung neuer Wirkstoffe und das Marketing. Außerdem sind zur Herstellung immer mehr Spezialtechnologien erforderlich, die nicht jedes Unternehmen vorhalten kann.

Wie groß ist der Kreis potenzieller Kunden?

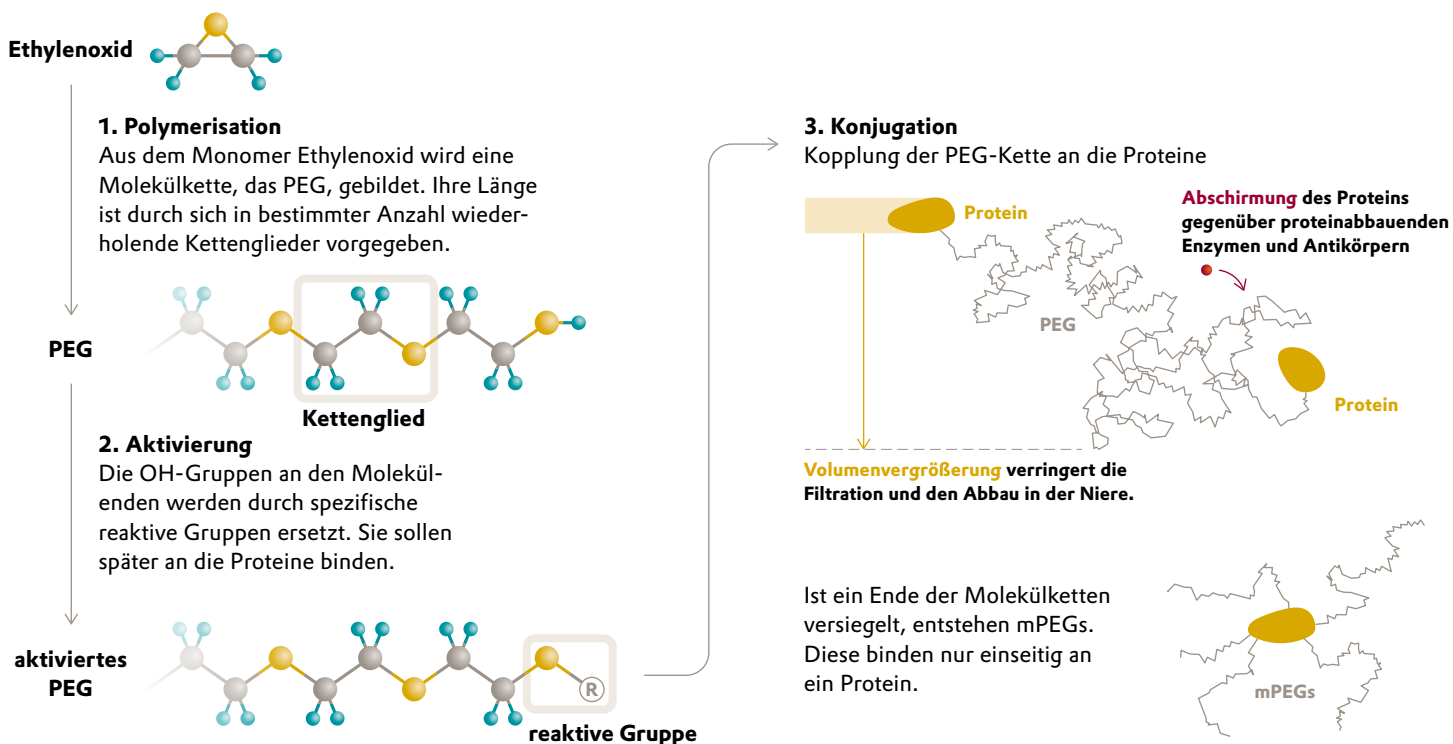
Weltweit arbeiten mehr als 4.000 Unternehmen an der Entwicklung neuer Arzneimittel. Viele davon sind Ausgründungen von Universitäten, die über keine eigenen Produktionskapazitäten verfügen. Fast die Hälfte der Wirkstoffproduktion – in Wert gemessen – erfolgt inzwischen durch Lohnhersteller.

Welche Rolle spielt Evonik in diesem Markt?

Wir sind seit rund 25 Jahren als Lohnhersteller für die Pharmaindustrie tätig und gehören heute zu den Top drei in der Welt. Wir differenzieren uns, weil wir besonders anspruchsvolle Technologien beherrschen. Dazu gehören zum Beispiel Wirkstoffe, bei denen bereits eine geringe Menge enorme Wirkung im Körper hat, sogenannte HPAPIs. Viele Krebsmedikamente fallen in diese Klasse. Der Umgang damit erfordert spezielle Sicherheitsvorkehrungen. Wir sind darauf eingestellt und verfügen über die weltweit größte Herstellkapazität für HPAPIs.

Aus klein mach groß

Wie Proteine mittels PEGylierung mehr Volumen erhalten



Evonik begann 2015, sich mit Pharma-PEGs zu beschäftigen. Die PEGylierung von Wirkstoffen zeichnete sich als attraktiver Wachstumsmarkt ab, und alle erforderlichen Kompetenzen fanden sich im Haus, wenn auch in unterschiedlichen Geschäftseinheiten.

Das Spezialchemieunternehmen stellt seit Jahrzehnten PEGs und andere Polyether in industriellem Maßstab für vielfältige Anwendungen her. Sie werden zum Beispiel als Bestandteile von Schaumstabilisatoren oder Emulgatoren eingesetzt. Deshalb kennt sich Evonik mit dem sehr reaktiven, toxischen Ausgangsmaterial aus: Ethylenoxid. „Sind einmal zehn Ethylenoxid-Bausteine als Kette verbunden, ist die Gefährlichkeit weg“, erläutert Mewald. Der Hersteller der PEGs muss jedoch mit dem Einzelmolekül umgehen können – und sicherstellen, dass sich im Endprodukt nicht mehr die geringste Spur von Ethylenoxid befindet.

KNOW-HOW AUS MEHREREN WELTEN

Darüber hinaus arbeitet der Evonik-Produktbereich Exklusivsynthese schon lange erfolgreich als Lohnhersteller (Contract Manufacturing Organization) für die Pharmaindustrie und gehört weltweit zu den führenden Anbietern (siehe Kurzinterview auf Seite 53). Dr. Dietmar Reichert, im Geschäftsgebiets Health Care für das tech-

nische Marketing der Exklusivsynthese zuständig, begründet das mit zwei Faktoren: „Wir stehen unseren Kunden als strategischer Partner zur Seite, und wir differenzieren uns durch Technologien, die nur wenige Unternehmen weltweit beherrschen.“ Dies erfordere ganz besonderes Know-how und Erfahrung – teilweise aus ganz unterschiedlichen Unternehmensbereichen. „Bei den PEGs geht es darum, die komplette Kette zu beherrschen: den sicheren Umfang mit dem Ethylenoxid, die Entwicklung eines spezifischen PEGs und dessen reproduzierbare Herstellung in Pharmaqualität“, so Reichert.

So willkommen die erste Kundenanfrage war – sie stellte das Forscherteam um Mewald vor eine ziemliche Herausforderung: „Wir wurden direkt in die Champions League katapultiert“, erzählt Mewald. Der Kunde interessierte sich nämlich für ein sehr großes PEG. „Je länger, desto schwieriger“, sagt Mewald. Denn mit zunehmender Länge einer Kette wächst die mögliche Varianz. Und die ist höchst unerwünscht.

Der Wirkstoff, für den das Evonik-PEG bestimmt ist, soll gegen mehrere bisher nicht behandelbare Erkrankungen zum Einsatz kommen und befindet sich in der klinischen Entwicklung. Etliche Monate brauchte das Team, um das erste akzeptable Muster herzustellen, erinnert sich Mewald. Es war noch nicht der Volltreffer.



Aber der Kunde ließ sich auf den gemeinsamen Lernprozess ein. Mehrfach wurde die Anlage umgebaut, bis Prozess und Setup stimmten.

Inzwischen läuft die zweite Produktionsserie – in der Pilotanlage in Mewalds Labor. Der 50-Liter-Reaktor steht in einem Abzug. Alle Zutaten werden über geschlossene Leitungen automatisch dosiert, damit jeder Kontakt mit dem Ethylenoxid ausgeschlossen ist. Zu sehen ist nichts als Edelstahl und zahlreiche Sensoren. „Den Sensoren dürfen Sie nicht einmal mit einem Filzstift zu nahe kommen, sagt Mewald. „Sie würden auf das Lösemittel reagieren.“ Die Prozessentwickler werden inzwischen von Kollegen aus der Wirkstoffproduktion unterstützt. So kann die Produktion im Zweischichtbetrieb an sechs Tagen pro Woche laufen.

In einem Betrieb der Wirkstoffproduktion wird das PEG anschließend unter den von der Pharmaindustrie geforderten Bedingungen der „Good Manufacturing Practice“ weiterverarbeitet. Zuletzt ist noch ein Aktivierungsschritt erforderlich, bevor das Molekül mit dem Arzneiwirkstoff reagieren kann. Es soll dort an eine definierte Stelle binden. Dazu werden die Molekülenden des PEGs modifiziert. „Die Aktivierung kann man sich wie das Anbringen einer Anhängerkupplung an ein Auto vorstellen“, erläutert Mewald. Andere PEGs werden an einem Ende quasi versiegelt und sind nur an einem Ende aktivierbar – sogenannte mPEGs (Methoxypolyethylenglykole).



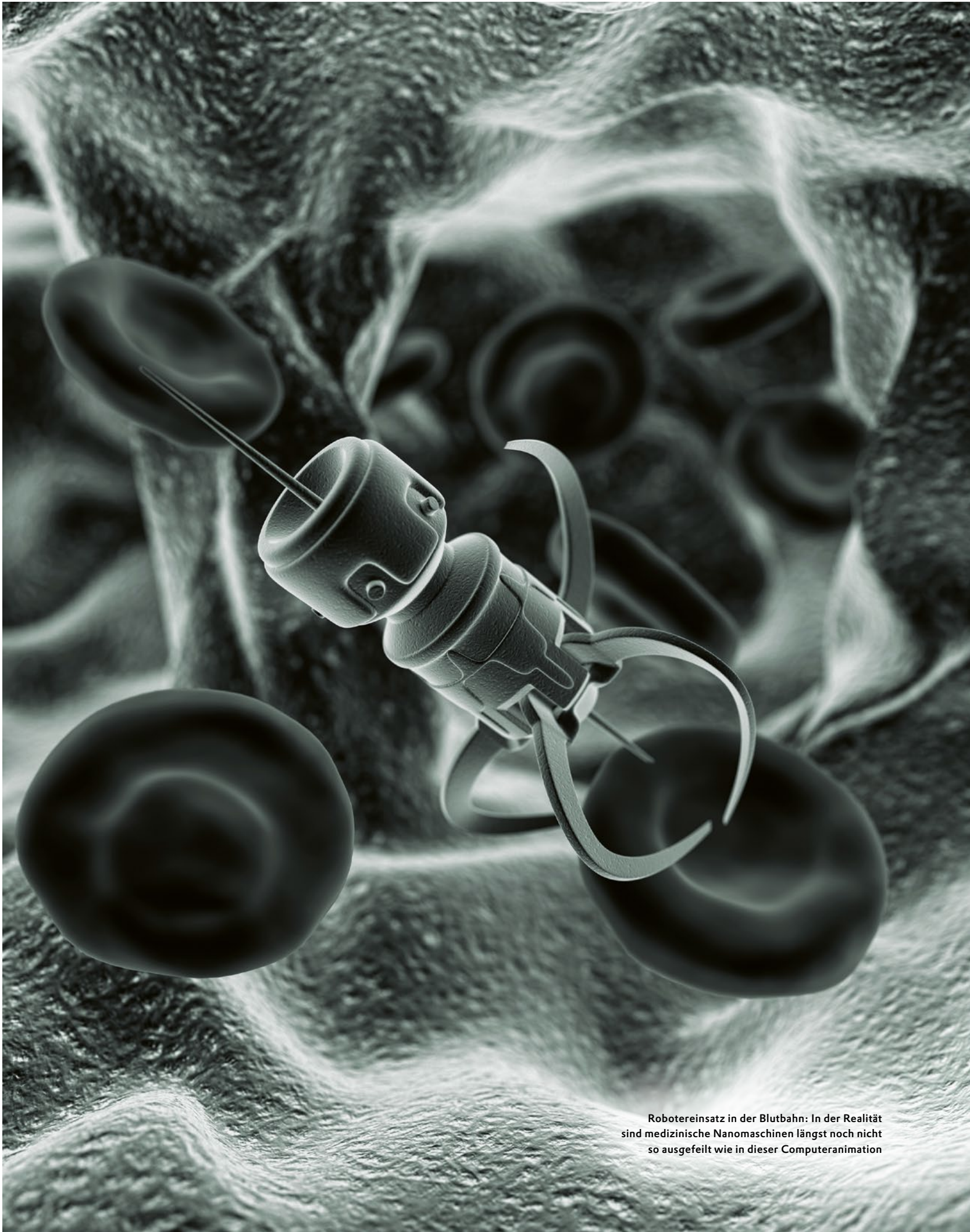
Der 50-Liter-Reaktor wird mit den Startmaterialien befüllt. Michael Reuter prüft den Inhalt.

Den letzten Schritt, die Bindung des PEGs an den Wirkstoff, übernimmt bei diesem Kundenauftrag der Wirkstoffhersteller. Das aktivierte PEG lässt sich in Pulverform leicht verschicken – wenn es sein muss, um die halbe Welt. Künftig könnte Evonik nicht nur PEGs und aktivierte PEGs, sondern auch PEGylierte Wirkstoffe herstellen. „Wir wollen unser Angebot in diese Richtung ausbauen“, sagt Reichert.

Zurzeit läuft die Planung für eine kommerzielle Anlage, um die Kapazität für die PEG-Produktion zu erweitern. Ist das geschafft, werden Reaktor und Labor wieder frei für das, was Marius Mewald liebt und was im Moment nur am Rande möglich ist: Prozesse für andere PEG-Varianten zu entwickeln. Und davon gibt es noch viele. —



Annette Locher ist Diplom-Biologin und seit 2012 in der Kommunikation von Evonik tätig. Sie schreibt vor allem über Gesundheit, Ernährung und Nachhaltigkeit.



Robotereinsatz in der Blutbahn: In der Realität sind medizinische Nanomaschinen längst noch nicht so ausgefeilt wie in dieser Computeranimation

KLEINER EINGRIFF

Motoren aus einem Atom? Winzige Partikel, die Transportaufgaben erledigen? Die Nanorobotik wird auch in der Medizin enorme technische Fortschritte ermöglichen.

TEXT **BJÖRN THEIS**

Im Jahr 1965 läuft Dr. Jan Beneš, ein tschechischer Wissenschaftler, in den Westen über. Die Flucht bleibt nicht unentdeckt – seine Verfolger lauern ihm auf und verletzen ihn schwer. Beneš kann entkommen, doch ein Blutgerinnsel in seinem Gehirn droht ihn langsam zu töten. Kurzerhand wagt man ein riskantes Experiment: Man verkleinert ein U-Boot mit einer Besatzung aus Medizinern sowie CIA-Agenten und injiziert es in Beneš' Körper mit dem Ziel, den Blutklumpen aufzulösen.

Der Science-Fiction-Film „Die phantastische Reise“ aus dem Jahr 1966 hat seither Generationen von Forschern inspiriert. Einer von ihnen: Eric Drexler, der 1986 mit „Engines of Creation“ ein visionäres Grundlagenwerk der Nanotechnologie verfasste. In diesem Buch beschreibt er zahlreiche Konstruktions- und Einsatzmöglichkeiten von Maschinen in Nanometergröße. Zum Vergleich: Ein Blatt Papier ist circa 100.000 Nanometer dick. Laut Drexler könnte man mithilfe molekularer Technologien künftig Krankheiten diagnostizieren, Medikamente im Körper zielgerichtet zum Krankheitsherd transportieren und bei Bedarf auch chirurgische Operationen durchführen.

MOLEKULARE MASCHINEN

Heute ist man dieser Vision bereits ein gutes Stück nähergekommen. 2016 erhielten Jean-Pierre Sauvage, James Fraser Stoddart und Bernard Lucas Feringa den Chemie-

nobelpreis für den Entwurf und die Synthese molekularer Maschinen. Den drei Forschern war es gelungen, Moleküle zu Einheiten wie „Auto“, „Muskel“ oder „Motor“ zusammenzufügen, die dazu fähig sind, kontrollierbare Bewegungen auszuführen und bestimmte Aufgaben zu erledigen. „Die Preisträger haben Maschinen miniaturisiert und die Chemie so in eine neue Dimension geführt“, so das Nobelpreis-Komitee. Im selben Jahr präsentierte eine Forschergruppe der Universitäten Mainz, Kassel und Erlangen-Nürnberg den kleinsten Motor der Welt. Diese Wärmekraftmaschine besteht aus einem Kalziumatom und könnte in Zukunft als Antrieb für Nanoobjekte genutzt werden.

TRANSPORTVEHIKEL IM KÖRPER

Seitdem hat sich die Entwicklung beschleunigt. 2018 zeigte die Forschungsgruppe Mikro-, Nano- und Molekulare Systeme des Max-Planck-Instituts für Intelligente Systeme eine Nanomaschine, die sich durchs Auge bewegen kann. Der propellerförmige Miniroboter ist gerade einmal 500 Nanometer groß. Ein Test an einem Schweineauge zeigte, dass sich ein Schwarm aus Tausenden dieser Roboter durch die Maschen des Kollagenetzwerks im Glaskörper des Sehorgans bewegen kann, ohne Beschädigungen zu verursachen. Nun will das Team die Nanopropeller für den Transport von Wirkstoffen vorbereiten. Die Vision:

ein Werkzeug für minimalinvasive Behandlungen aller Krankheiten, bei denen der Problembereich von dichtem Gewebe umgeben und damit schwer zugänglich ist.

Zwar werden wir wohl auch in Zukunft nicht in Nano-U-Booten durch menschliche Körper navigieren, die Nanomedizin entwickelt sich dennoch dynamisch. Es kann erwartet werden, dass hier neue und effektive Anwendungen und Behandlungsmethoden entstehen, etwa mithilfe von Nanodrohnen. Ein guter Grund für das Foresight-Team der Creavis, das Thema im Blick zu behalten. Schließlich hat sich schon das erste Projekthaus der Creavis vor gut 20 Jahren mit dem Thema Nanomaterialien und deren möglichen Anwendungen in Elektronik, Kosmetik sowie der Lack- und Pharmaindustrie befasst. Auch heute spielt das Thema für Evonik eine Rolle. So beschäftigt sich die Creavis gegenwärtig mit dem Nanomaterial Graphen und identifiziert potenzielle Anwendungsfelder – unter anderem im Bereich der Medical Devices. —



Björn Theis ist Head of Foresight der Evonik-Innovationseinheit Creavis. Seine ELEMENTS-Kolumne erscheint regelmäßig auf elements.evonik.de.



»Chlor ist meine Hassliebe«

PROTOKOLL ANNA SCHRIEVER
FOTOGRAFIE ROBERT EIKELPOTH

Wenn ich Chlor rieche, bin ich in Gedanken sofort auf dem Sprungturm: Kurz vor dem Absprung ist mein Körper voller Adrenalin, die Knie zittern, mein Herz rast. Dann versuche ich, alles auszublenden und mich voll auf diesen Sprung zu konzentrieren. Ich habe nur wenige Sekunden Zeit, um alles zu zeigen, was ich wochenlang trainiert habe. Ich bin schon Tausende Male vom Zehnmeter­turm gesprungen, aber ich bin immer noch aufgeregt. Die Angst geht nie so ganz verloren.

Chlorgeruch weckt in mir meist positive Assoziationen. Dennoch verbindet mich mit dem Element eine Art Hassliebe: Einerseits trocknet Chlor die Haut aus und kann Allergien auslösen. In einigen Ländern ist die Konzentration im Becken so hoch, dass die Haut heftig reagiert und juckt. Andererseits ist Chlor ein gutes Desinfektionsmittel, auf das wir nicht verzichten können.

Seit meiner Kindheit bin ich in der Schwimmhalle des Dresdner SC zu Hause. Schon mein Vater, Rainer Punzel, ist hier für die Nationalmannschaft gesprungen. Mit fünf Jahren habe ich angefangen,

schwimmen und turnen zu lernen. Noch heute gehen wir oft in die Turnhalle. Dort üben wir die Sprünge, verbessern unsere Kraft und machen Akrobatik. Jede Woche trainiere ich mindestens 30 Stunden, davon die Hälfte in der Turnhalle. Daneben studiere ich Wirtschaftswissenschaften an der Technischen Universität Dresden.

Meinen internationalen Durchbruch habe ich als 17-Jährige mit dem Gewinn der Europameisterschaft im Jahr 2013 geschafft. Drei Jahre später ging dann ein Traum in

Wasserspringerin **Tina Punzel** (24) war schon bei den Olympischen Spielen in Rio dabei. Ihr nächstes Ziel: die olympischen Wettkämpfe in Tokio im kommenden Jahr. Dafür trainiert sie gut vier Stunden täglich – die Hälfte davon verbringt sie im Schwimmbad.

Erfüllung, und ich durfte an den Olympischen Spielen in Rio de Janeiro teilnehmen. Besonders die familiäre Atmosphäre im olympischen Dorf werde ich nie vergessen. Sportler aus aller Welt und allen Disziplinen bilden dort eine riesige Gemeinschaft. Auch sportlich gesehen war es ein Erfolg: In meiner Lieblingsdisziplin, dem Einzel vom Dreimeterbrett, kam ich bis ins Halbfinale. Im Synchronwettbewerb erreichte ich den siebten Platz. Obwohl durch die Coronakrise viele Wettkämpfe ausfallen, habe ich die Qualifikation für Olympia 2021 in Tokio so gut wie sicher. Mein Ziel: Ich möchte ins Finale! —

Impressum

HERAUSGEBER Evonik Industries AG | Christian Schmid | Rellinghauser Straße 1–11 | 45128 Essen | **BERATUNG UND KONZEPT** Manfred Bissinger | **CHEFREDAKTION** Matthias Ruch (V.i.S.d.P.) | **CHEFIN VOM DIENST** Inga Borg, Deborah Lippmann | **TEXTCHEF** Christian Baulig, Jörg Wagner | **ONLINE-REDAKTION** Nicolas Garz, Anna Schriever | **BILDREDAKTION** Nadine Berger | **LAYOUT** Wiebke Schwarz (Art Direction), Magnus Wiedenmann (Grafik) | **ANSCHRIFT DER REDAKTION** KNSKB+ | An der Alster 1 | 20099 Hamburg | **DRUCK** Neef+Stumme premium printing, Wittingen | **COPYRIGHT** © 2020 by Evonik Industries AG, Essen. Nachdruck nur mit Genehmigung der Agentur. Der Inhalt gibt nicht in jedem Fall die Meinung des Herausgebers wieder. Fragen zum Magazin ELEMENTS: Telefon +49 201 177-3315 | E-Mail elements@evonik.com | **BILDNACHWEISE** Cover: Ollanski | S. 3 Kirsten Neumann | S. 4–5 picture allcane/AP Photo/Al-Hadji Kudra Maliro, Robert Eikelpoth (2) | S. 6–7 Getty Images | S. 8–9 Getty Images, Jason Koski/Cornell University, Xudong Wang; Illustration: KNSKB+ | S. 10 Ollanski | S. 11–19 Stefan Wildhirt/Evonik, akg images, akg/Science Photo Library, picture alliance/dpa/Flesch, Jürgen Brandel, Mohammed Munawar, Science Photo Library/NIBSC, picture alliance/AP Photo/Youssouf Bah, Science Photo Library/Microgen Images; Illustration: Oriana Fenwick/Kombinatrotweiss mit Fotovorlage von Christian Brandes | S. 21–22 Infografik: Maximilian Nertinger | S. 22–27 Kevin Faingnaert (3), Sébastien Agnetti (3), privat | S. 28 Ollanski | S. 29–30 Infografiken: Maximilian Nertinger | S. 31–32 Stefan Wildhirt/Evonik (3), Karsten Bootmann/Evonik, Evonik; Illustration: Oriana Fenwick/Kombinatrotweiss mit Fotovorlage von Stefan Wildhirt/Evonik | S. 33 Infografik: Maximilian Nertinger; Foto: mauritius images/Alamy/nobeastsofierce Science | S. 34 Bernd Brundert/Evonik | S. 36 Ollanski | S. 38–41 Robert Eikelpoth; Illustration: Oriana Fenwick/Kombinatrotweiss mit Fotovorlage von Stefan Eisenburger | S. 42–49 Getty Images/iStockphoto, Bloomberg via Getty Images, AFP via Getty Images, Cedric Arnold/laif, Overview source imagery: Maxar Technologies; Illustrationen: KNSKB+ | S. 50 Ollanski | S. 51–55 Robert Eikelpoth; S. 54 Infografik: Maximilian Nertinger | S. 55 Illustration: Oriana Fenwick/Kombinatrotweiss mit Fotovorlage von Markus Schmidt | S. 56 Shutterstock/3Dalia | S. 57 Illustration: Oriana Fenwick/Kombinatrotweisse mit Fotovorlage von Karsten Bootmann/Evonik | S. 58 Robert Eikelpoth

elements.evonik.de

»Überhaupt aber beruhen 9/10 unsers Glückes ...

... allein auf der Gesundheit. Mit ihr wird Alles eine Quelle des Genusses: hingegen ist ohne sie kein äußeres Gut, welcher Art es auch sei, genießbar«, schrieb einst Arthur Schopenhauer. Als Philosoph des Pessimismus einer allzu positiven Weltsicht unverdächtig, erkannte er doch in der Gesundheit die zentrale Quelle des Wohlbefindens.

Aktuell wird besonders deutlich, wie sehr das stimmt: Gesundheit ist die Basis für ein freies, unbeschwertes und sicheres Leben – und Medizin ihr Garant. Wir stellen Innovationen aus der Chemie vor, die fortschrittliche Medizin und eine gesunde Zukunft erst möglich machen.

3/2020 **Medizin**