

# Alsachim reitet auf Mikrowellen

**STABILE ISOTOPE** Der Strassburger Start-up Alsachim hat sich auf die Synthese physiologisch relevanter Moleküle und deren Markierung mit stabilen Isotopen spezialisiert. Für Anwendungen in der Positronen-Emissions-Tomographie werden ausserdem nicht markierte Vorstufen hergestellt. Dabei soll der Einsatz von Mikrowellen die Synthesen beschleunigen. Ihre Aufträge erhält die Firma vor allem aus der Lebensmittel- und Pharmaindustrie.

Bevor sie sich ins Abenteuer «Firmen-gründung» stürzten, waren Jean-François Hoeffler und Toufik Fellague selbst bei einem Pharma-Start-up als Synthesechemiker angestellt. Das auf die Entdeckung neuer Wirkstoffe ausgerichtete Unternehmen konnte die Investoren auf Dauer nicht überzeugen und wurde liquidiert. «Eine einschneidende Erfahrung, aus der wir viel gelernt haben», kommentiert Hoeffler die Pleite. Von den eigenen fachlichen Qualitäten im Bereich medizinisch-chemische Synthese überzeugt, beschlossen die beiden jungen Männer dem Negativbeispiel zum Trotz einen Neuanfang in Eigenregie. Nach ausführlichen Marktanalysen gründeten sie im Frühjahr 2005 das Auftragssyntheseunternehmen Alsachim.

Die Firma ist auf die Synthese hochwertiger Moleküle – Wirkstoffvorstufen, Metabolite, Lebensmittelinhaltsstoffe, Feinchemikalien – und deren Markierung mit stabilen (nicht radioaktiven) Isotopen ( $^{13}\text{C}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ ) spezialisiert. Isotope – und damit auch die mit ihnen markierten Moleküle – verhalten sich chemisch nahezu identisch; sie besitzen aber physikalisch unterschiedliche Eigenschaften und eine unterschiedliche Masse. In den «Drug Metabolism

and Pharmacokinetics» (DMPK)-Labors der Pharmaindustrie und von der Aroma- und Giftstoff-dosierenden Lebensmittelindustrie werden sie darum als interne Standards zur Quantifizierung von Analyten verwendet. Durch das höhere Molekulargewicht erscheint der markierte Standard im Massenspektrum um die Massendifferenz verschoben und wird zur Berechnung der Analytmenge herangezogen.

## Stetig steigender Bedarf an isotoopenmarkierten Molekülen

Auch die Proteomisten, die eine quantitative Übersicht über sämtliche zelluläre Prozesse und Netzwerke auf Proteinebene gewinnen wollen, um die Zusammenhänge zwischen dem Genotyp (die Gesamtheit der Gene eines Organismus) und dem Phänotyp (das Erscheinungsbild eines Organismus) zu verstehen, nutzen stabil isotoopenmarkierte Moleküle. Bei der SILAC-Methode (Stable Isotope Labeling by Amino acids in Cell culture) wird der markierte Standard direkt von Zellen in Eiweisse eingebaut. Zum Beispiel werden zwei identische Zellpopulationen in identischen Kulturmedien kultiviert, denen bestimmte essentielle Aminosäuren wie Arginin feh-

len. Dem Kontrollansatz wird mit sechs  $^{13}\text{C}$ -Atomen markiertes – schweres – Arginin zugegeben, während die andere Probe unmarkiertes Arginin erhält. Der Einbau von  $^{13}\text{C}_6$ -Arginin liefert Peptide, die pro Arginin-Einheit sechs Dalton schwerer sind als in der Parallelprobe. Solange beide Ansätze identisch behandelt werden, verhalten sich die Zellen in beide Proben gleich. Erfährt ein Ansatz eine abweichende Behandlung – zum Beispiel durch Zugabe eines Wirkstoffs oder eines Wachstumsfaktors – kann die Auswirkung auf die Proteinproduktion durch eine massenspektrometrische Analyse der zuvor vereinten Proben quantitativ bestimmt werden.

«Die Anwendungsmöglichkeiten sind zahlreich, und der Bedarf an stabil isotoopenmarkierten Molekülen steigt stetig. Unter anderem bieten wir Pharmaherstellern an, ihre Wirkstoffe durch die Zugabe kompliziert markierter, ansonsten aber identischer Moleküle wie mit einer Signatur zwecks Authentifizierung zu versehen», berichtet Alsachim-CSO Hoeffler. Seine Geschäftsidee wurde zweifach beim französischen «Concours National de Création d'Entreprises de Technologies Innovantes» ausgezeichnet und bekam die Unterstützung regionaler und nationaler Risikokapitalgeber. Nobelpreisträger Jean-Marie Lehn stellte im renommierten Strassburger «Institute de Science et d'Ingénierie Supramoléculaire (ISIS)» kostengünstige Büro- und Laborräume zur Verfügung. Vor einem halben Jahr zog das inzwischen auf sechs Chemiker und einen Informatiker angewachsene Jungunternehmen dann in frei gewordene Räumlichkeiten im Biopark in Illkirch um.



**Rohstoffchemie und Lohnabfüllung aus einer Hand**  
Herstellung | Abfüllung | Verpackung | Lieferung  
von Fest- und Flüssigchemikalien

Bilgram Chemikalien GmbH | Torfweg 4 | 88356 Ostrach | www.bilgram.de  
Telefon +49 (0) 75 85 - 93 12-0 | Fax +49 (0) 75 85 - 93 12-94 | info@bilgram.de

**Bilgram**  **Chemie**

## KFT CHEMIESERVICE

### REACH und andere Herausforderungen

- Gefahrgut- und Gefahrstoffservice rund um die Uhr – weltweit
- Erstellung und Management von Sicherheitsdatenblättern weltweit
- Beratung bei Fragen zur Zulassung, Beschränkung oder Verbot von Chemikalien für verschiedenste Verwendungen
- REACH Service – von der Vorregistrierung bis zur Evaluierung
- REACH Repräsentant für Produzenten ausserhalb der EU
- KFT Chemiereport – gesetzliche Änderungen und Volltextdokumente in den Bereichen Gefahrstoff, Gefahrgut, Produktsicherheit, Arbeitssicherheit und Umweltschutz

www.kft.de

Marienstr. 3 • D-64347 Griesheim • mail@kft.de  
Tel. +49-6155-82 32 41 • Fax +49-6155-82 32 46

«Novartis, Sanofi-Aventis, BASF und Bayer haben unseren Service zunächst anhand von Nachsynthesen und der Anfertigung einfacher markierter Moleküle getestet. Seitdem gehören sie zu unseren Stammkunden», erzählt Hoeffler. Das isotope markierte Primärmaterial für die Synthesen – Kohlenmonoxid, Kohlendioxid, Acetylen, Ammoniak, Cyanid usw. – kommt aus den USA von den Firmen Sigma-Aldrich/Isotec und Cambridge Isotope Labs (CIL).

CIL ist führend auf dem Gebiet der Separation stabiler Isotope; die Produktliste der Firma beinhaltet über 8000 markierte Moleküle. Doch angesichts der hohen Preise stellt das Alsachim-Team viele der käuflichen Verbindungen aus einfachen Vorstufen selbst her und hat einige davon in den eigenen Katalog aufgenommen. CILs französischer Vertriebspartner Euriso-top gibt Kundensonderwünsche, auf die nicht selbst eingegangen werden kann, regelmäßig an Alsachim weiter. Das freut die Strassburger, noch lieber würden sie aber direkt mit den Auftraggebern hinter Euriso-top ins Geschäft kommen. Immerhin: «In 2006 konnten wir bereits einen Umsatz von 200000 Euro erzielen; dieses Jahr rechnen wir mit 300000 bis 400000 Euro», prognostiziert Hoeffler.

#### Kurze Reaktionszeit

Alsachims online-Katalog soll einen Überblick über das synthetische Können der Strassburger Chemiker geben. Keines der aufgeführten Produkte ist auf Lager vorrätig; Moleküle wie komplett <sup>13</sup>C-markiertes Hydrochinon und komplett deuteriertes oder <sup>13</sup>C-markiertes Butoxycarbonyl(Boc)-geschütztes Piperazin werden bei Anfrage neu synthetisiert, allerdings auf erprobten Wegen. Genauso wird jede Kundensynthese zunächst mit nicht markierten Verbindungen erprobt und optimiert. Der Preis hängt vom Aufwand ab und kann je nach Molekül und Menge zwischen 500 Euro und 20000 Euro und darüber variieren.

Für komplizierte Aufträge, die zehn Stufen übersteigen und ein besonders Risiko bergen, kann ein Chemiker Vollzeit zur Verfügung gestellt werden, was mit ca. 85000 bis 95000 Euro pro Jahr veranschlagt wird. Kostenvoranschläge liefert die Firma innert 24 bis 48 Stunden: Routine beim Sichten der Literatur und mit dem Entwerfen von Syntheserouten ab einer begrenzten Anzahl markierter Ausgangsverbindungen machen es möglich. Wenn es mit den Aufträgen eng wird, legen die Jungunternehmer Hoeffler

und Fellague selbst Hand an im Labor. Sie haben veranlasst, dass jeder Reaktionsschritt parallel zu der in der Literatur beschriebenen klassischen Reaktionsführung unter Einsatz von Mikrowellen getestet wird. In der zukunftssträchtigen Mikrowellenchemie erfolgt der Energieeintrag durch elektromagnetische Strahlung wesentlich schneller und effizienter als beim konventionellen Erhitzen.

In Verbindung mit Druck lassen sich Reaktionsgemische pro Sekunde um bis zu zehn Grad Celsius erhitzen, wobei ein Temperaturanstieg um zehn Grad für die Ver-

doppelung der Reaktionsgeschwindigkeit steht. «Eine Reaktion, die sonst mehrere Tage dauert, kann so auf wenige Minuten verkürzt werden. Das kommt uns und unseren Kunden zugut, ist aber ganz besonders wichtig für Anwender der Positronen-Emissions-Tomographie», lobt Experte Hoeffler das Verfahren.

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird zur Sichtbarmachung biochemischer und physiologischer Vorgänge die Verteilung radioaktiv markierter Radiopharmaka (Tracer) in biologischen Geweben gemessen. Als Tracer eignen sich

Anzeige

Organic Fluorine Chemistry

Custom Manufacturing  
of **APIs**, **ACIs** and **Intermediates**  
in Various Global Locations

Peptides – Solid and Solution Phase  
by **Peptisyntha** in Torrance, CA  
and Brussels, Belgium

Oligonucleotides – Solid and Solution Phase  
by **Girindus** in Cincinnati, OH  
and Kuensebeck, Germany

Process Development and Scale-Up

Biocatalysis/Fermentation, Radiochemistry

cGMP-Compliance

## Strong Partner for Growth

**Solvay Organics GmbH**  
Headquarters  
Buchenallee 20  
D-51427 Bensberg, (Cologne)  
Germany  
Tel: +49 2204 926-919  
organics@solvay.com

**North American Sales Office**  
c/o Girindus Sales Corporation  
34650 US Highway 19 North  
Palm Harbor (Tampa Bay)  
Florida 34684, USA  
Tel: +1 727 781 8383  
organics@solvay.com

**Solvay Organics**

a Passion for Progress®

[www.solvay-organics.com](http://www.solvay-organics.com)



Bilder: Peiseler-Sutter

Alsachim-CEO Toufik Fellague (rechts) und Mitarbeiter Renaud Marquis: hohe Kompetenz für knifflige Synthesen.

Moleküle, die mit beta-Strahlern markiert wurden. Mit seiner für beta-Strahler verhältnismässig langen Halbwertszeit von knapp 110 Minuten eignet sich <sup>18</sup>F besonders gut für klinische Anwendungen. «Wir haben einen erfahrenen Fluorchemiker rekrutiert», berichtet Hoeffler. Allerdings werden bei Alsachim nur Moleküle

für den Einsatz in der Forschung und nicht für eine Anwendung in der Klinik synthetisiert, denn die Firma besitzt bisher kein eigenes GMP-zertifiziertes Labor.

Auch die radioaktive Markierung wird nicht bei Alsachim vorgenommen, da hierzu ein Teilchenbeschleuniger (Zyklotron) nötig ist. Die Strassburger Chemiker stellen

das Zielmolekül bis zur entsprechenden Vorstufe her und optimieren den anschließenden Markierungsschritt unter Einsatz nicht radioaktiven Materials. Dem Anwender wird das Ausgangsmolekül inklusive einer geeigneten Markierungsvorschrift geliefert.

Beate Peiseler-Sutter

**Bleiben Sie gesund!**  
Erfolgreich geschützt mit dem bewährten Atemluft-System von Pedi

Das Pedi-Atemluft-System:

- ölfreie Kompressoranlage
- mobile Filterstation
- Sicherheitskupplung
- Luftverteilung
- Vollschutzanzug

**Informieren Sie sich!**  
Wir beraten Sie gerne

**pedi**  
ZÜRICH

Pedi AG ■ Köllikerstrasse 17  
CH-5036 Oberentfelden  
Tel. ++41 (0)62 737 72 80  
info@pedi.ch ■ www.pedi.ch

**ChemSpec, Amsterdam, Stand D5**

**Ihr Fachbereich**

- Lebensmittel
- Kosmetik
- Chemie und Pharmazie

**Unser Fachgebiet**  
**Der Container**

**CCR**

- Kurzfristige Verfügbarkeit
- Produktspezifische und technische Problemlösungen
- Qualität und Sicherheit
- Faire und flexible Mietkonditionen

**Vermietung mit umfassendem Service**  
**IBC - DRUCK- u. GEFÄHRTGUTBEHÄLTER**

Tel.: (49) 21 52 551 351 • Fax: (49) 21 52 551 352 • www.ccr-sa.fr