



inflamed pharma

Informationen ProcCluster[®] SARS-CoV-2

PROC- CLUSTER®

SARS-CoV-2

Die inflamed pharma GmbH ist ein GMP-zertifizierter Wirkstoffhersteller, entwickelt neue Anwendungsmöglichkeiten des Wirkstoffs ProcCluster® und erweitert kontinuierlich den Patentschutz von ProcCluster®. Ziele sind, klinische Studien in den Leitindikationen durchzuführen, um perspektivisch ProcCluster® als Fertigarznei-mittel zu etablieren und breitere Einsatzgebiete des Wirkstoffs zu ermöglichen.

Die GMP-konforme Entwicklung von Wirkstoffen und Wirkstoffvorstufen ist das Hauptarbeitsfeld der inflamed pharma GmbH. Inflamed hat insbesondere langjährige Erfahrung in der Formulierungsentwicklung von kleinen Molekülen (small molecules), die ungünstige Eigenschaften aufweisen, wie schlechte Wasserlöslichkeit bzw. Membrangängigkeit.

Der GMP-konform hergestellte und patentierte Wirkstoff ProcCluster® (Procainiumhydrogencarbonat * Natriumchlorid) ist ein fester Wirkstoff, dem die bekannte Wirksubstanz Procain zu Grunde liegt. Es weist einen nahezu physiologischen pH-Wert (7,6) auf, vereint, sowohl hydrophobe als auch hydrophile

Eigenschaften, ist somit wasserlöslich und penetrationsfähig und kann nicht nur lokal, sondern auch systemisch wirken. Procain und folglich auch ProcCluster® gehört zur Gruppe der Lokalanästhetika (LA) vom Estertyp. ProcCluster® wird seit 2008 zur Bereitung von Rezepturarzneimitteln und seit 2012 zur Herstellung von Parenteralia im Rahmen der erlaubnisfreien Eigenherstellung gemäß §13 2b AMG genutzt.

Lokalanästhetika im Allgemeinen weisen vielfältige Wirkungen auf. Neben der bekannten analgetischen (über die Blockade der Natriumkanäle) und antiarrhythmischen Wirkung besitzt diese Substanzklasse weitere Effekte, die teilweise als „alternative Effekte“ beschrieben werden. Dazu zählen insbesondere eine antiinflammatorische, antithrombotische Aktivität sowie die Vasodilatation. Die am häufigsten genutzten alternativen Effekte sind die entzündungshemmende Wirkung.

KEY BENEFITS

- Reduktion Viruslast > 90%
- Reduktion Cytokine Release
- Verbesserung der Mikrozirkulation
- GMP konforme Wirkstoffherstellung
- Für verschiedene Darreichungsformen etabliert

PROC- CLUSTER®

SARS-CoV-2

Weltweit laufen die Forschungstätigkeiten auf Hochtouren, um Medikamente zur Behandlung von COVID-19-Erkrankungen zu finden. Bereits jetzt zeichnet sich ab, dass es nicht „das eine Medikament“ geben wird, da die Verläufe sehr unterschiedlich sind und auch die Phase der Erkrankung bei der Wahl der medikamentösen Behandlung eine wesentliche Rolle spielt. In der frühen Phase stehen die Vermeidung des Eindringens (z.B. antivirale Medikamente) und die Reduktion der Virusreplikation im Vordergrund. In der zweiten und dritten Phase hat die Reduktion des Entzündungsgeschehens und somit die Verhinderung des Zytokinsturms (z.B. durch Immunmodulatoren) die größte Bedeutung sowie Medikamente zur Behandlung von Lungenfibrose bzw. Vermeidung von Blutgerinnseln. Es gibt etliche Wirkstoff- bzw. Arzneimittelkandidaten, die sich mehreren dieser Kategorien zuordnen lassen, so z.B. Krebsmittel und Medikamente zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenentzündung

oder entzündlichen Darmerkrankungen. In diese Gruppe lässt sich auch des ProcCluster® einordnen. Es vereint eine entzündungshemmende und vasodilatatorische Wirkung. Bislang ist bekannt, dass Procain u.a. die MAPK-Signalkaskade beeinflusst. Diese wiederum reguliert u.a. die Expression von Zytokinen, wie z.B. IL-6 aber auch die Replikation vieler RNA-Viren, wie Influenza-, Hanta-, RS-Viren (respiratory syncytial virus) oder SARS-CoV-2, die COVID-19 verursachen. In Zellexperimenten bei mit Influenza und SARS-CoV-2 co-kultivierten Zellen konnten positive Effekte bezüglich der Reduktion der Viruslast dargestellt werden. <https://biorxiv.org/cgi/content/short/2021.06.07.447335v1>

So konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit ProcCluster® zu einer konzentrationsabhängigen Reduktion der viralen mRNA-Synthese von SARS-CoV-2 und Influenza A Viren (IAV) von mindestens 90% führt. In gleicher Weise war die mRNA-Synthese verschiedener Zytokine (IFN β , IL-6, IP-10) in Gegenwart von ProcCluster® (PC) im Vergleich zu unbehandelten, infizierten Zellen reduziert.

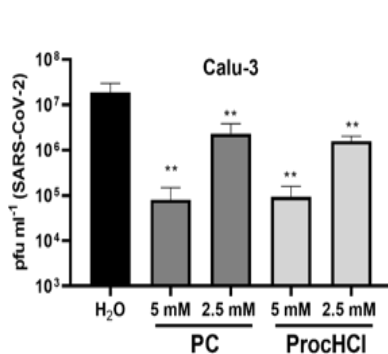


Abb. 1: ProcCluster® inhibiert die SARS-CoV-2 Infektion in vitro. Virustiter wurden mit Standard-Plaque-Assays untersucht

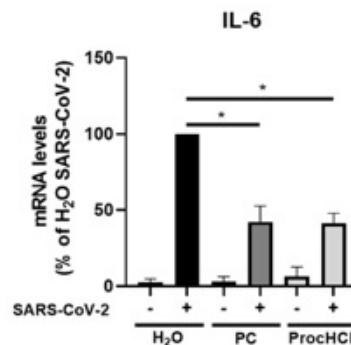


Abb. 2: ProcCluster® reduzierte die SARS-CoV-2 induzierte IL-6 Produktion. Die mRNA-Synthese von SARS-CoV-2 (N1), zellulärem IL-6 wurde mittels qRT-PCR

PROCCUSTER®

SARS-CoV-2

Um das Ausmaß der SARS-CoV-2-Infektion und der IAV-Infektion in Abwesenheit oder Anwesenheit von Procain zu visualisieren, wurden immunfluoreszenz-mikroskopische Untersuchungen nach 24 h p.i. durchgeführt. In unbehandelten, SARS-CoV-2-infizierten Proben ist eine Akkumulation des Spike-Proteins sichtbar, die in ProcCluster®-behandelten Proben reduziert ist.

Dementsprechend ist eine Anhäufung des IAV-Nukleoproteins (NP) im Zytoplasma und im Zellkern der infizierten Zellen sichtbar, was auf eine laufende Replikation hinweist, die in Gegenwart von ProcCluster® reduziert wird.

Diese Ergebnisse deuten auf eine ProcCluster®-vermittelte Hemmung der viralen Infektion hin. Da ein Kennzeichen der schweren Erkrankung von COVID-19, aber auch der Grippe, eine verstärkte Zytokinexpression ist, die mit einer schädlichen Entzündung und Zelltod einhergeht, wurde der Einfluss beider Substanzen auf die virale mRNA-Synthese sowie die SARS-CoV-2- und IAV-vermittelte Zytokin- und Chemokin-Expression mittels qRT-PCR-Analyse nach 24 h p.i. bestimmt.

Die Behandlung mit ProcCluster® führt zu einer reduzierten viralen mRNA-Synthese von SARS-CoV-2 und IAV.

Eine überschießende Entzündungsreaktion tritt ebenfalls bei einer atypischen Pneumonie (auch interstitielle Pneumonie genannt) auf. Das heißt, Erreger gelangen in das Interstitium, also das Gewebe zwischen den Lungenbläschen. Das Entzündungsgeschehen findet im Gerüst der Lunge und nicht innerhalb der Lunge statt. Deshalb sind membrangängige, nicht saure Therapeutika wie ProcCluster®, die zum eigentlichen Entzündungsherd gelangen können, im Vorteil.

Ein Vorteil in der Verwendung von Substanzen, die nicht gegen das Virus selbst, sondern vielmehr zelluläre Faktoren gerichtet sind, die entweder die Virusvermehrung hemmen bzw. schädliche, überschießende Immunantworten regulieren, ist die reduzierte Wahrscheinlichkeit der Entstehung resistenter Virusvarianten.

Da zudem zelluläre Targets von RNA-Viren zu unterschiedlichen Zeiten des Vermehrungszyklus für eigene Zwecke genutzt werden, bietet der Angriff zellulärer Faktoren nicht nur die Möglichkeit gegen SARS-CoV-2 bzw. Influenza Virus Infektionen nutzbar zu sein.

Auf diese Weise wird die Therapiebreite deutlich erweitert und auch perspektivisch eine breite Nutzung ermöglicht.

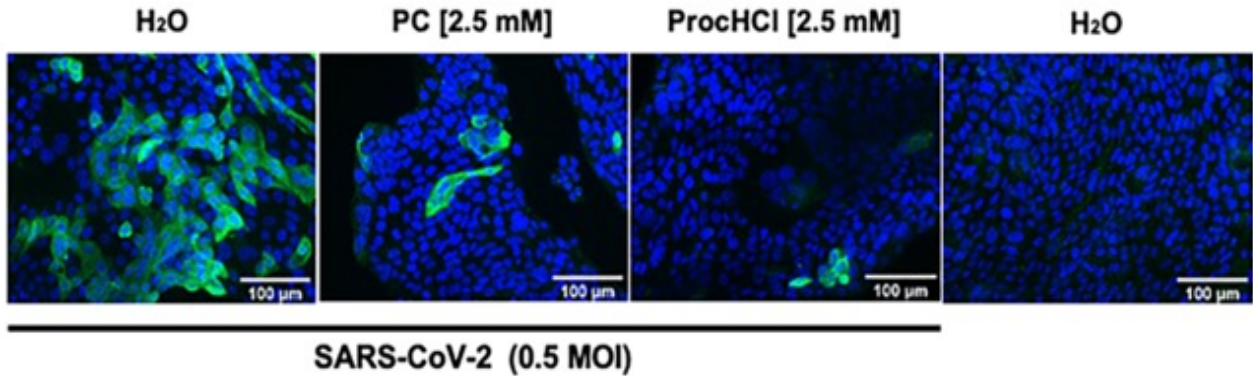


Abb.: Konzentrationsabhängige SARS-CoV-2 Reduktion durch ProcCluster®. Immunfluoreszenzmikroskopie zeigt die Expression des SARS-CoV-2 Spike-Proteins (grün) und die Zellkerne wurden mit Hoechst-33342 (blau) angefärbt.

WEITERE EFFEKTE

Ein weiterer oft beschriebener und u.a. in der Neuraltherapie genutzter Effekt ist der Einfluss auf die Mikrozirkulation. Die Zulassung von Substanzen, die bereits für andere Krankheiten verwendet werden, ist kurzfristig die vielversprechendste Option zur Behandlung von SARS-CoV-2-Infektionen. Dabei zielen neue antivirale Strategien auf virusunterstützende zelluläre Faktoren, die von den Viren genutzt werden, um die eigene Replikation und Verbreitung zu unterstützen. Weitere Möglichkeiten bestehen in der Hemmung überschießender Immunreaktionen bzw. in der aktiven Auflösung von Entzündungsprozessen.

Einen möglichen Therapieansatz stellt das ProcCluster® dar, das neben der Hemmung der überschießenden Immunreaktionen bzw. in der aktiven Auflösung von Entzündungsprozessen auch die Viruslast verringern kann und die Mikrozirkulation positiv beeinflusst. (Patente ProcCluster®: PCT/EP2018/074089; Prioritätsanmeldung in Europa Nr. EP 21157974.3)



inflamed pharma GmbH
Winzerlaer Str. 2
DE-07745 Jena
Tel.: 03641 / 508 400

Web: <https://www.inflamedpharma.com/>

