



SCHWEIZ. CHEMISCHE GESELLSCHAFT	SCG
SOCIETE SUISSE DE CHIMIE	SSC
SWISS CHEMICAL SOCIETY	SCS

www.swiss-chemistry.ch

ILMAC^{///}

Industriemesse für Forschung und Entwicklung, Umwelt- und Verfahrenstechnik in Pharma, Chemie und Biotechnologie Basel, 24. bis 27. Mai 2005

Die neue ILMAC ist die Industriemesse für Forschung und Entwicklung, Umwelt- und Verfahrenstechnik in Pharma, Chemie und Biotechnologie. Sie bildet alle industriellen Anwendungen der Verfahrenstechnik ab – von der Forschung und Entwicklung über Pilotierung und Engineering bis zur Produktion und Entsorgung.

Die Schweizerische Chemische Gesellschaft (SCG) als Begründerin und ideelle Trägerin der ILMAC hat ein hochaktuelles, die Industriemesse begleitendes Vortragsprogramm zusammengestellt. Jedes Tagesthema wird mit einem Einführungsvortrag vorgestellt. Anschliessend wird der Themenbereich unter verschiedenen Aspekten praxisnah beleuchtet. Wissenschaftler aus Firmen und von Hochschulen werden in Kurzvorträgen über neueste Entwicklungen und Anwendungen berichten. Am Nachmittag, im Anschluss an die Vorträge, bleibt Zeit für einen Messebesuch.

Die Eintrittskarte zur Messe beinhaltet auch freien Besuch der Vorträge. Sowohl Aussteller als auch Divisionen der SCG erhalten Freikarten zur kostenlosen Verteilung an Kunden, Interessenten und Mitglieder. Die Vorträge werden in englischer Sprache gehalten.

Das wissenschaftliche Programm der ILMAC 2005

Dienstag, 24. Mai 2005, 10.00–12.50 Uhr Micro-/Nanotechnologie – Biosensorik, Bahn- brechende Anwendungsmöglichkeiten in der Zukunft

In den 1980er bis 90er Jahren galt das Interesse der Mikrosystemtechnik, also der Entwicklung von miniaturisierten Sensoren und anderen mikromechanischen und mikroelektronischen Bauteilen. Dies wurde etwa Mitte der 1990er Jahre durch die Nanowissenschaft abgelöst. Die Nanotechnologie wird heute noch recht kontrovers diskutiert: „Keine Chance für die Nanotechnologie?“ liest man verschiedentlich, dann wieder: „Nanotechnik verbessert Materialeigenschaften“. In der NZZ wird die Frage gestellt: „Ist Nanotechnologie schon reif für die Börse?“ und gleich wird die Antwort gegeben: „Bis sich die Nanotechnologie zu einem Instrument für breite Anlegerkreise mausert, dürfte noch viel Zeit vergehen.“ Die BRD will Projekte zum Thema „Chemische Nanotechnologien für neue Werkstoffe und Produkte“ fördern und für die Zeit von 2005 bis 2009 insgesamt 20 Millionen Euro zur Verfügung stellen.

Nanoprodukte sind heute noch nicht der erhoffte Verkaufsschlager, aber die Nanotechnologie gilt als Schlüsseltechnologie der Zukunft. Auch in der Schweiz wird kräftig in diese Technologie investiert. All dies ist Anlass, am ILMAC-Kongress ein Tagesthema dieser faszinierenden Entwicklung zu widmen.

Der Übergang von der Mikrometer- auf die Nanometerskala ist ein weiterer Schritt Richtung Miniaturisierung funktioneller

Bauelemente für technische Anwendungen. Zusätzlich können sich chemische und physikalische Eigenschaften ändern, welche zu einzigartigen, grössenabhängigen Phänomenen führen. Die Folge sind drastische Veränderungen in der Art und Weise wie Materialien, Bauelemente und ganze Systeme konzipiert werden können. Dies wird in Zukunft bahnbrechende Anwendungsmöglichkeiten in den verschiedenen Bereichen wie der Chemie, der Biologie, den Material- und Ingenieurwissenschaften sowie in der Medizin, der Pharmazie, der Landwirtschaft und auch der Lebensmittelindustrie erlauben.

Der **Hauptvortrag** von *Martin Hegner*, Institut für Physik der Universität Basel, Träger des Wissenschaftspreises der Stadt Basel, wird das Thema Biosensorik beinhalten und hat folgenden Titel: „Multifunctional Cantilever Arrays for Chemical and Biological Sensing“.

Was sind „cantilever arrays“ fragt sich der Nichtfachmann? „Cantilever“ sind winzig kleine Federbalken, meist aus Silizium, mit denen selbst Verbiegungen im Nanometerbereich exakt gemessen werden können, wobei das Prinzip der Rasterkraftmikroskopie eingesetzt wird. Die in der Schweiz tätigen Forschungsgruppen im Bereich Nanowissenschaften tummeln sich weltweit an vorderster Forschungsfront und erarbeiten Grundlagen und Anwendungen für das 21. Jahrhundert.

Weitere interessante Beiträge zu dem hochaktuellen Thema der Nanowissenschaften sind die Vorträge von *Andreas Wild* (Universitätsaugenklinik Basel), *Emmanuel Delamarche* (IBM Zürich

Research Laboratory), *Renato Zenobi* (ETH Zürich, Department of Chemistry and Applied Biosciences), *Manfred Stanzel* (Siemens AG Erlangen) und *Chyi-Cheng Chen* (DSM Nutritional Products Ltd. Basel).

Detailed Program: Tuesday May 24, 2005, 10.00–12.50 New Tools in Nanosciences for Biodiagnostics and Bioapplications

Chairperson: *Hans-Joachim Güntherodt*, Institut für Physik, Universität Basel

- 10.00–10.45 Keynote Lecture
Martin Hegner, Institut für Physik, Universität Basel
'Multifunctional Cantilever Arrays for Chemical and Biological Sensing'
- 10.45–11.10 *Andreas Wild*, Universitätsaugenklinik Basel
'Novel Optical mRNA Biosensor'
- 11.10–11.35 *Emmanuel Delamar*, IBM Zürich, Research Laboratory, Rüschlikon
'Soft Lithography for Bioanalytical Applications'
- 11.35–12.00 *Renato Zenobi*, Dept. of Chemistry and Applied Biosciences, ETH Zürich
'Molecular Analysis on the Nanometer Scale'
- 12.00–12.25 *Manfred Stanzel*, Siemens AG, Erlangen, Germany
'Quicklab – Electrical Biochip System'
- 12.25–12.50 *Chyi-Cheng Chen*, DSM LTD, Basel
'Vitamin E Nanoparticle for Beverage Application'

Mittwoch, 25. Mai 2005, 10.00–12.30 Uhr Das Schicksal von Pharmazeutika im menschlichen Körper – Mechanismen und Vorhersagen für deren Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung

Den **Einführungsvortrag**, die „**Keynote Lecture**“, zu diesem hochaktuellen Themenkreis wird Prof. *Jean-Michel Scherrmann* vom Hôpital Fernand Widal (Paris) halten. Der Titel seines Referates lautet: „Expression and Functional Role of Multidrug Resistance Transporters at the Blood-Brain Barrier“. Die Blut-Hirn Schranke (blood-brain barrier (BBB)) trennt Hirn und peripheres Kreislaufsystem. Die BBB reguliert den Zugang von Nährstoffen und Pharmazeutika zum Gehirn. Die Endothelzellen der BBB sind so eng miteinander verbunden, dass keine Substanzen zwischen den Zellen hindurchdiffundieren können. Kleinere fettlösliche Substanzen (mit einem Molekulargewicht von weniger als 600 Dalton) gelangen ins Gehirn über passive Diffusion durch die Lipidmembranen der BBB-Endothelzellen. In jüngster Zeit konnten mehrere Proteine, die zur Superfamilie der ATP-bindenden Kassetten-Proteine (ABC proteins) gehören, in der BBB nachgewiesen werden. Die Entdeckung dieser Transporter-Proteine in der BBB hat gezeigt, dass die Bedeutung der BBB weit über die Funktion einer einfachen Trennmembran hinausgeht. Diese Transporter-Proteine werden auch P-Glycoproteine genannt und besitzen die Fähigkeit, bestimmte Substanzen zu erkennen und gerichtet durch Membranen und Zellen zu transportieren: An der BBB sowohl vom Blut ins Gehirn als auch vom Gehirn ins Blut. Von entscheidender Bedeutung ist ihre Aufgabe, durch aktiven Rücktransport das Eindringen bestimmter Fremdstoffe und Pharmazeutika ins Gehirn zu verhindern. Sowohl Expression als auch Funktionalität von P-Glycoprotein-Transporter-Proteinen

können interindividuell verschieden sein und hängen unter anderem von genetischen Polymorphismen ab. Diese genetischen Polymorphismen könnten bei unterschiedlichen Wirkungen von CNS-Drogen in verschiedenen Patienten eine bedeutende Rolle spielen. Neueste Forschungsarbeiten, unter anderem mit Knockout-Tieren, die bestimmte P-Glycoprotein-Transporter-Proteine nicht bilden können, stützen diese Hypothese.

Weitere Vorträge: PD. Dr. *Joerg Huwyler*, F. Hoffmann-La Roche, Basel, wird anschliessend unter dem Titel „Relevance of P-Glycoprotein for the Development of CNS Compounds“ über die spezifische Bedeutung der ABC-Transporter-Proteine beim Auffinden und Entwickeln neuer CNS-Medikamente berichten. In seiner Präsentation wird Joerg Huwyler folgende Fragen ansprechen: 1. Warum ist es wichtig P-Glycoprotein-Interaktionen bei der Entwicklung von neuen CNS Pharmazeutika in Erwägung zu ziehen? 2. Wie kann die Interaktion mit P-Glycoproteinen gemessen und wie können Substrate dieser Transporter-Proteine identifiziert werden? 3. Wie sollten wir gemessene Resultate interpretieren, und wie können wir vom *in vitro*-System auf die *in vivo*-Situation im Menschen extrapolieren? 4. Was sind die kritischen Punkte, die es zu berücksichtigen gilt, um zu einer bestmöglichen Vorhersage der Hirngängigkeit eines neuen Wirkstoffes zu gelangen?

Der Vortrag von Dr. *Alex Avdeef*, pION Inc., Boston: „Prediction of Rodent in situ Brain Uptake Using an *in combo* Model, Based on Double-Sink PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay)“ setzt sich mit der Frage auseinander, wie mit einfachen *in vitro* Systemen die Hirngängigkeit von neuen Verbindungen vorhergesagt werden kann. 50 CNS aktive Pharmazeutika sind im neuen Double-Sink PAMPA Assay getestet worden. Es lässt sich zeigen, dass die beobachteten Permeabilitätswerte, in Verbindung mit Aciditäts- und Basizitätsdaten der Substanzen, in einem sogenannten „*in combo*“ Model mit Daten eines *in situ* Hirn-Perfusionsmodelles an Mäusen korrelieren. Damit sind solche Experimente geeignet, die Hirngängigkeit neuer Verbindungen vorauszusagen. Dieses Modell wurde spezifisch entwickelt, die Hirngängigkeit abzuschätzen; die damit erzielten Vorhersagen sind deutlich verschieden von Prognosen von Modellen, die die Absorption von Substanzen aus dem Gastrointestinaltrakt in die Portalvene voraussagen.

Dr. *Bernard Faller*, Novartis, Basel, wird schliesslich aufzeigen, wie durch geschickte Verbindung von theoretischen Berechnungen und *in vitro*-Messungen das Verhalten von Pharmazeutika im lebenden Organismus erklärt werden kann. Unter dem Titel: „Combination of *in Silico* and Experimental Approaches in Lead Discovery Profiling“ wird Bernard Faller nicht schlicht die traditionelle Frage aufwerfen, wann es sinnvoll sei, Parameter zu messen, und in welchen Fällen eher gerechnet werden solle. Vielmehr geht es ihm darum, aufzuzeigen, dass und wie durch Kombination von gemessenen und gerechneten Daten zusätzliche Erkenntnisse gewonnen werden können. Er wird seine Ausführungen mit spezifischen Beispielen untermauern und dabei besonders auf Permeabilität und Lipophilie eingehen.

Detailed Program: Wednesday May 25, 2005, 10.00–12.30 The Fate of Drugs in the Body – Mechanisms and Predictions for Uptake, Distribution and Elimination of Pharmaceuticals

Chairperson: *Hans Peter Märki*, F. Hoffmann-La Roche, Basel

- 10.00–10.45 Keynote Lecture
Jean-Michel Scherrmann, Hôpital Fernand Widal, Paris, France
'Expression and Functional Role of Multidrug Resistance Transporters at the Blood-Brain Barrier'

- 10.45–11.15 *Joerg Huwyler*, F. Hoffmann-La Roche, Basel
'Relevance of P-Glycoprotein for the Development of CNS Compounds'
- 11.15–12.00 *Alex Avdeef*, pION Inc., Boston, USA
'Prediction of Rodent *in situ* Brain Uptake Using an *in combo* Model, Based on Double-Sink PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay)'
- 12.00–12.30 *Bernard Faller*, Novartis, Basel
'Combination of *in Silico* and Experimental Approaches in Lead Discovery Profiling'

Mittwoch, 25. Mai 2005, 17.00 Uhr Spezielle Abendveranstaltung

- 17.00 *Jean-Paul Clozel*, Actelion Pharmaceuticals Ltd. Allschwil
'ACTELION: A New Global Player in the Biotech Industry?'

Donnerstag, 26. Mai 2005, 10.00–12.30 Uhr Proteine: Von Proteomik zu System Biologie

Proteine sind die Bausteine der Zellen und Organismen, die „das Leben“ in Gang bringen und halten: Sie katalysieren den gesamten Stoffwechsel der Zelle, sie formen und stützen, sie ermöglichen aktive Bewegung und das Zusammenspielen der verschiedenen Zellen eines Organismus.

Die Identifikation eines einzelnen Proteins war lange Zeit sehr aufwendig und zeitraubend: Zuerst musste das Protein in grösserer Menge und grosser Reinheit hergestellt werden um dann durch schrittweisen Abbau und Identifizierung der abgetrennten Aminosäuren die Sequenz der Proteinkette zu bestimmen. Die Fortschritte in der Molekularbiologie liessen dann die Sequenzierung eines Gens und daraus die indirekte Ableitung der Aminosäuresequenz des codierten Proteins einfacher und schneller erscheinen. Aber die Analyse auch des gesamten **Genoms** einer Zelle ergibt nur eine lange Liste aller ihrer möglichen Proteine. Je nach Nährstoffangebot, Wachstumsphase, Wachstumsgeschwindigkeit oder Differenzierungsgrad werden bekannterweise nicht alle Proteine ständig in gleicher Menge von einer Zelle produziert. Die Gesamtheit aller Proteine, das **Proteom**, einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt kann also nicht aus dem Genom abgelesen werden.

Die Kenntnis des Proteoms einer Zelle lässt Rückschlüsse auf die Regulation ihres Stoffwechsels zu und bei mehrzelligen Organismen auch Hinweise auf die Kommunikation zwischen den Zellen eines Organs oder zwischen Organen eines Lebewesens. Es lässt sich also erahnen, dass diese Kenntnisse in Zukunft auch für die Pharmakologie von grosser Bedeutung sein können.

Von der Proteinanalyse durch sequenziellen Abbau eines einzelnen Proteins bis zur Proteomik, der Analyse aller Proteine einer Zelle, ist es ein gewaltiger Schritt. Voraussetzungen waren Fortschritte in der Trenntechnik, die es erlauben, die Vielzahl von Proteinen einer Zelle simultan, das heisst im gleichen Ansatz zu separieren. Ebenso waren Fortschritte in der Analysetechnik unabdingbar, um aus dem gleichen Trenn-Ansatz gleich alle Proteine analysieren zu können. Die für die Analyse benötigte Menge Protein ist dabei um mehrere Grössenordnungen gesunken! Die Identifikation erfolgt heute mit Massenspektroskopie, die nur geringste Probenmengen verbraucht. Technische Fortschritte erlauben die Analyse wesentlich grösserer Moleküle, auch von Oligopeptiden, im Massenspektrometer. Zusammen mit leistungsfähigen Softwaretools kann die Aminosäuresequenz eines Proteins direkt ermittelt werden. Ziel der Entwicklung der Proteomik ist es also, eine komplette Übersicht über das gesamte Proteinmuster

einer Zelle zu gewinnen und damit auch über Metabolismus und Wachstum.

Der **Hauptvortrag**, gehalten von *Bruno Doman*, Mitarbeiter am Institut für Molekulare Systembiologie von Rudolf Aebersold, ETHZ, führt in das Thema ein und erläutert neue Entwicklungen im Gebiete der Massenspektroskopie, die eine quantitative Analyse von Proteinen nach der Trennung ermöglichen.

Weitere Vorträge: Ebenso erläutert *Matthew Kennedy* von Waters Corp. neue Verfahren in der LC-MS-Koppelung für Anwendungen in der quantitativen Proteomik. Vorträge von *Jan van Oostrum*, Novartis, und *Hanno Langen*, F. Hoffmann-La Roche AG, erläutern Anwendungen der Proteomik in der pharmazeutischen Forschung. Da Proteine auch als Pharmazeutika immer grössere Bedeutung erlangen, ist auch die Analyse der korrekten Struktur in Lösung eines Proteins von zunehmender Bedeutung. Im Vortrag von *Matthias Boese*, Bruker Optics GmbH, wird die FT-IR-Analytik vorgestellt, mittels derer die Struktur eines Proteins kontrolliert werden kann.

Detailed Program: Thursday May 26, 2005, 10.00–12.30 From Proteomics to Systems Biology

Chairperson: *Beat Wipf*, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel

- 10.00–10.40 Keynote lecture
Bruno Doman, ETH Zürich
'Systems Biology and New MS Techniques in Quantitative Proteomics'
- 10.40–11.10 *Jan van Oostrum*, Novartis AG, Basel
'Proteomics for Drug Discovery'
- 11.10–11.50 *Hanno Langen*, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel
'Biomarkers Discovery and Clinical Validation'
- 11.50–12.10 *Matthew Kennedy*, Waters Corporation, ALMERE, The Netherlands
'A Multiplexed LC-MS Approach For Simultaneous Qualitative and Quantitative Proteomics'
- 12.10–12.30 *Matthias Boese*, Bruker Optics GmbH, Ettlingen, Germany
'Biopharmaceutical Formulations Studied by FT-IR'

Freitag, 27. Mai 2005, 10.00–12.40 Uhr Trends in der Bioanalytik: NMR und MS

In der Bioanalytik und bei komplexen Metabolismus-Studien von Krankheitsverläufen, Vergiftungen und auch genetischen Veränderungen werden analytisch spezifische und hoch informationsreiche Ergebnisse benötigt. Zwei spektroskopische Techniken: NMR (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy) und MS (Mass Spectroscopy) können zu einem grossen Teil diesen Anforderungen gerecht werden. Beide Techniken werden heute für die Charakterisierung von biologischen Flüssigkeiten und Zellmaterial eingesetzt. IR (Infrared Spectroscopy) und GC-MS (Gaschromatography-Mass Spectroscopy) können auch gelegentlich für solche Untersuchungen erfolgreich eingesetzt werden.

Heute sind NMR und HPLC-MS (High Performance Liquid Chromatography) die beiden bevorzugten analytischen Techniken für das Studium von biologischen Flüssigkeiten und Gewebe. Beide Techniken, besonders wenn sie kombiniert eingesetzt werden, können nahezu alle endogenen Metaboliten in biologischen Flüssigkeiten erfassen.

NMR bietet sich besonders für die Bestimmung der mehr polaren Metaboliten in einem Konzentrationsbereich zwischen Nanogramm und Milligramm/ml an.

HPLC-MS ist geeignet für wenig polare bis hochpolare Verbindungen in tieferen Konzentrationen (vom Femtogramm- bis Picogramm-Bereich/ml). Beide Techniken zusammen erlauben in der vor- und klinischen Pharmakologie eine hochempfindliche und spezifische Charakterisierung.

Auch für die *in vivo*-Diagnostik und Metabolismus-Untersuchungen bietet NMR, in Verbindung mit statistischen Methoden, ein leistungsfähiges Werkzeug.

Ein Vorteil der NMR-Technik ist, dass sie eine nicht zerstörende, sehr informationsreiche Messung erlaubt, welche für intaktes biologisches Material eingesetzt werden kann. Das ist im Hinblick auf Strukturbestimmungen sehr wichtig. Temperatur, pH-Wert und Salzkonzentration können bei NMR-Messungen so eingestellt werden, dass physiologische Verhältnisse weitgehend nachgeahmt werden können. Für Studien der Proteindenaturierung können die Bedingungen der Lösung bis zu extrem nichtphysiologischen Bedingungen verändert werden.

Die einzelnen NMR-Signale sind meist linear und ihre Reproduzierbarkeit ist sehr gut, insbesondere bei Metabolitkonzentrationen wie sie in biologischen Flüssigkeiten vorliegen. Das NMR-Spektrum ist charakteristisch und zeigt einen typischen „Fingerprint“ des Metaboliten. Ein weiterer Vorteil von NMR ist ein geringer Aufwand bei der Probenaufbereitung im Vergleich zu anderen „-omics“-Techniken.

Wie oben bereits angedeutet gewinnt HPLC-MS an Bedeutung. Allerdings verhält sich das MS-Signal nicht immer linear und die gelegentlich auftretende Ionisations-Unterdrückung kann die quantitative Bestimmung verfälschen.

Chromatographische und/oder elektrophoretische Vortrennungen sind wichtige Schritte vor der MS-Analyse. HPLC-MS erlaubt die Bestimmung von Metaboliten in tiefen Konzentrationen und auch die Untersuchung verschiedener Biomarker.

Die einzelnen Vorträge behandeln vertieft den Einsatz von NMR

und MS und diskutieren die enormen Fortschritte auf diesem hoch interessanten Gebiet der „-omics“.

**Detailed Program: Friday May 27, 2005, 10.00–12.40
Trends in Bioanalysis: Nuclear Magnetic Resonance
Spectroscopy and Mass Spectroscopy**

Chairperson: *Georg Fráter*, Givaudan Schweiz AG, Dübendorf

- 10.00–10.30 Keynote lecture: *Hans Senn*, F. Hoffmann-La Roche, Basel
'Metabolomics: Metabolic Profiles and Biomarkers in Pharma Research'
- 10.30–10.50 *Till Kühn*, Bruker Biospin AG, Fällanden
'A New Dimension for Routine NMR in Pharmaceutical Research'
- 10.50–11.30 *Markus Rudin*, Institute for Biomedical Engineering, University of Zürich/ETH Zürich
'NMR Imaging in Drug Discovery – From Anatomical Structures to Molecular Interactions'
- 11.30–12.00 *Adelbert Roscher*, LMU University of Munich, Germany
'High-Content Screening of the Metabolome by Quantitative MS-MS'
- 12.00–12.40 *Kurt Wüthrich* (Nobel Prize in Chemistry, 2002), The Scripps Research Institute, La Jolla, USA and Institute of Molecularbiology and Biophysics, ETH Zürich
'The NMR View of Proteins – From Structural Biology to Structural Genomics'