

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Vorhabenbezeichnung: PROXIDRUGS: Überwindung biologischer Barrieren für Proxidrug-Delivery (BioDEL) - A

Förderkennzeichen: 03ZU1109GA, 03ZU1109GB, 03ZU1109GC, 03ZU1109GD

Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2021 – 31.12.2024

Zuwendungsempfänger: Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten
Forschung e.V.
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Merck Healthcare KGaA

Assoziierte Partner: Keine

Verantwortliche: Maike Windbergs, Meike Harms, Ole Pless, Mario Metzler, Holger Kubas

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Teil II: Eingehende Darstellung (wird veröffentlicht)

1. Avisierte Ziele der ursprünglichen Vorhabenbeschreibung

Das hohe Molekulargewicht von bifunktionalen, proximitätsinduzierenden Wirkstoffen (Proxidrugs) sowie die herausfordernden physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften, wie eine geringe Wasserlöslichkeit und Bioverfügbarkeit, stellen erhebliche Anforderungen an die gezielte therapeutische Anwendung dieser neuen Wirkstoffklasse. Besonders im Hinblick auf eine orale Verabreichung, welche aufgrund ihrer diversen Vorteile als Applikationsroute vieler Therapeutika bevorzugt wird, stellt die geringe Bioverfügbarkeit der Proxidrugs eine signifikante Hürde für ihre effiziente klinische Nutzung dar. Vor diesem Hintergrund verfolgte das Projekt BioDEL drei zentrale Ziele:

1. Vertiefung des Verständnisses der zugrundeliegenden Transportmechanismen von Proxidrugs über biologische Barrieren des menschlichen Körpers
2. Prädiktion der Gewebegängigkeit von Proxidrugs mit Hilfe von *in silico*-Modellen auf Basis der generierten *in vitro*- und *in vivo*-Daten zur Optimierung des Wirkstoffdesigns und der Entwicklung geeigneter Formulierungen
3. Entwicklung maßgeschneiderter Carrier-Systeme zur Ermöglichung einer effizienten therapeutischen Anwendung von Proxidrugs

Innerhalb des Projekts BioDEL wurden unterschiedliche Carrier-Prototypen basierend auf unterschiedlichen Verkapselungs-Technologien entwickelt, die darauf abzielten, Proxidrugs-Wirkstoffen die Überwindung von biologischen Barrieren des menschlichen Körpers zu ermöglichen, so dass letztendlich eine therapeutisch relevante Wirkstoffkonzentration am gewünschten Wirkort erreicht werden kann. Ein besonderer Fokus lag dabei auf der Interaktion der Wirkstoffe und Carriersysteme mit der humanen Darmmukosa, welche eine entscheidende Barriere für die Wirkstoffresorption nach oraler Applikation darstellt, sowie mit der Blut-Hirn-Schranke. Letztere spielt als zusätzlich zu überwindende Zellbarriere eine besondere Rolle in der Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen. Mit Hilfe der interdisziplinären Expertise der Projektpartner wurden physiologisch relevante humane *in vitro*-Modelle des Darmepithels und der Blut-Hirn-Schranke etabliert und systematisch charakterisiert. Die *in vitro* generierten Permeationsdaten der sowohl freien Wirkstoffe als auch Wirkstoff-beladenden Carrier-Prototypen bildeten die Grundlage für die Entwicklung von *in silico*-Modellen, die eine prädiktive Bewertung der Gewebepenetration ermöglichen und sowohl das Wirkstoffdesign als auch die Optimierung geeigneter Formulierungen unterstützen sollen.

Das Vorhaben wurde in fünf Arbeitspakete gegliedert, welche in enger Zusammenarbeit der akademischen und industriellen Partner umgesetzt wurden. Insgesamt konnte durch die Bearbeitung zentraler technologisch-biologischer Fragestellungen zum Transport von Proxidrugs über zwei der wichtigsten biologischen Barrieren des menschlichen Körpers eine Basis für die langfristige Nutzung der entwickelten *in vitro*-Testsysteme sowie Carrier-Technologien als Plattformen für zukünftige therapeutische Anwendungen geschaffen werden.

Ablauf des Vorhabens, Ergebnisse, Verwertung

1.1. AP1 Gewebepenetration von Proxidrugs in humanen *in vitro*-Darmmodellen

Geplante Ziele:

- (i) Analyse und Evaluation von zellulären Transportmechanismen und Einflussfaktoren für orale Absorption von ausgewählten proximitätsinduzierenden Wirkstoffen
- (ii) *In vitro* Testung und Evaluierung von Carrier-Systemen (siehe AP2 und AP5)
- (iii) Optimierung der verschiedenen Carrier-Systeme (aus AP2 und AP5) hinsichtlich Stabilität, Freisetzungskinetik und Absorption *in vitro*

Erzielte Ergebnisse:

In diesem AP wurden (i) humane *in vitro* Modelle der Darmmukosa unterschiedlicher Komplexität entwickelt, charakterisiert und etabliert, so dass verschiedene Transportmechanismen und Einflussfaktoren der intestinalen Absorption von Proxidrugs systematisch untersucht werden konnten; ein besonderer Fokus wurde hierbei auf den

Einfluss der Mukusschicht sowie der M-Zell-vermittelten Transzytose gelegt (Abb. 1). Basis für diese komplexen Modelle bildete ein bereits etabliertes *in vitro* Modell des humanen Darmepithels bestehend aus einer Enterozyten-Monokultur. Zur Evaluierung der Rolle des Mukus in der Absorption wurden Kokulturen mit Mukus-produzierenden Becherzellen etabliert. Die biologische Relevanz wurde weiterhin durch eine dynamische Kultivierung der Darmmodelle gesteigert. Zudem wurden M-Zellen integriert und der Einfluss der M-Zell-vermittelten Transzytose in der Aufnahme und Permeation von Nanocarriern untersucht; hierzu wurden Enterozyten gezielt zu M-Zellen differenziert. Die Barriereintegrität wurde standardmäßig durch Messungen des transepithelialen elektrischen Widerstands (TEER) sowie durch Transportstudien mit Fluorophor-gekoppelten Modellsubstanzen (FITC-Dextran) überprüft. Immunhistochemische Analysen ermöglichten die Untersuchung relevanter Tight-Junction-Proteine (z. B. ZO-1) bzw. spezifischer M-Zell-Marker. Ergänzend wurden histologische Färbungen der Darmmodelle durchgeführt, um Veränderungen im Gewebeaufbau und in der Mukusschicht zu analysieren. Zusätzlich wurden Viabilitäts- und Zytotoxizitätsassays durchgeführt, um potenzielle Zellveränderungen nach der Interaktion mit verschiedenen proximitätsinduzierenden Wirkstoffkandidaten zu identifizieren. Die erhobenen Daten zu ersten Proxidrugs bildeten die Grundlage für die Entwicklung maßgeschneiderter Carriersysteme in enger Zusammenarbeit mit AP2 und AP5. Diese Systeme wurden iterativ hinsichtlich optimierter Permeabilität und Stabilität in den *in vitro*-Modellen getestet.

(ii) Die *in vitro*-Modelle der Darmbarriere wurden kontinuierlich und erfolgreich eingesetzt, um die Permeationseigenschaften der Carriersysteme aus AP2 und AP5 zu charakterisieren. **(iii)** Die bereits entwickelten Carrier-Prototypen wurden kontinuierlich mit Hilfe der etablierten *in vitro*-Modelle (in Zusammenarbeit mit den Verbundpartnern) optimiert. Die Optimierung der Carrier-Systeme insbesondere bezüglich der Freisetzung und Permeation mit Hinblick auf eine realistische Translation für die spätere Anwendung im menschlichen Körper erwies sich als zeitaufwendiger, so dass das AP1 mit einer zeitlichen Abweichung (kostenneutrale Verlängerung) erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

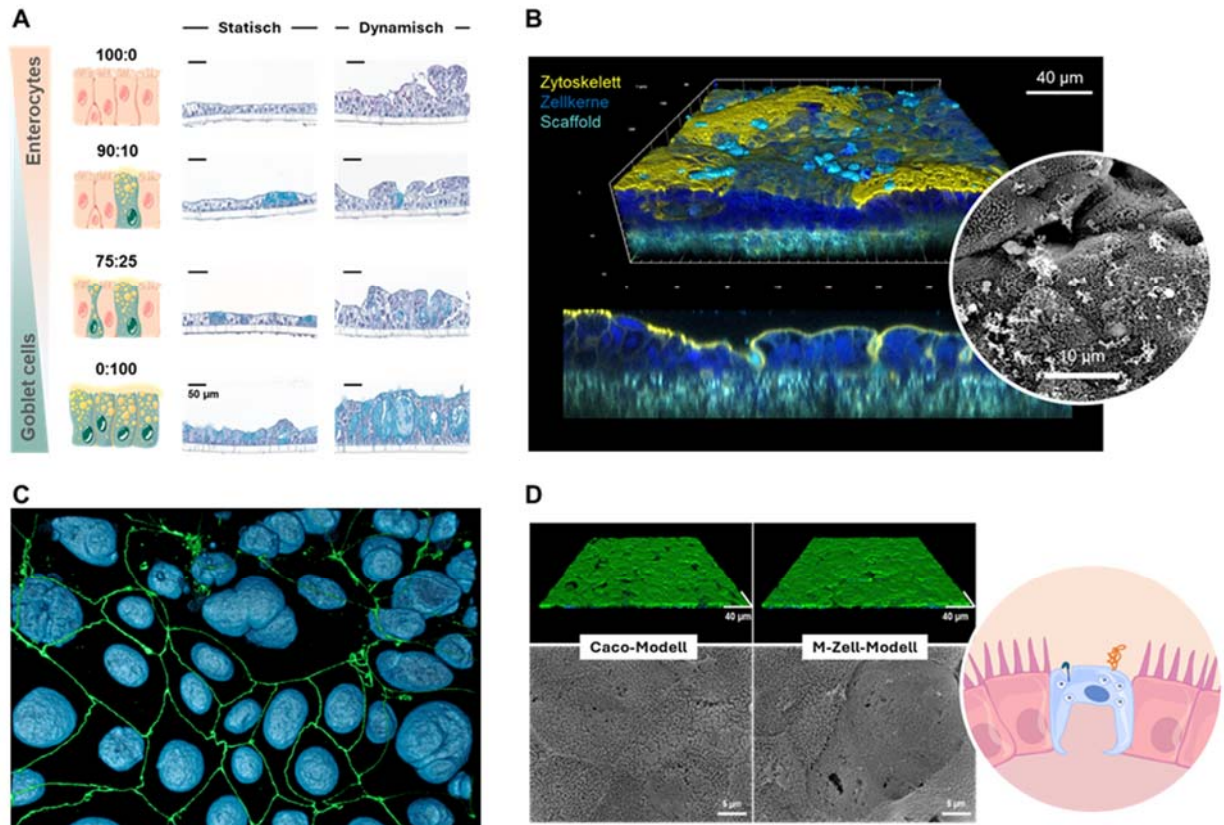


Abbildung 1: *In vitro*-Modelle der intestinalen Barriere. A) Histologische Schnitte der Darmmodelle. B) 3D z-scan der Darmmodelle nach immunhistochemischer Färbung. C) Immunhistochemische Anfärbung des Tight-Junction-Proteins ZO-1. D) Visualisierung der M-Zellen (Jung et al., *Biomater Sci.* 2024, Schreiner et al., *Eur J Pharm Biopharm.*, 2024).

1.2. AP2 Entwicklung geeigneter oraler Proxidrugs-Carrier und *in silico*-Modellierung der oralen Absorption

Geplante Ziele:

- (i) Entwicklung diverser Formulierungstechniken für orale Proxidrugs-Wirkstoffträger und erste PBBM-Modelle
- (ii) Charakterisierung von Formulierungen mit erhöhter Gewebegängigkeit und Wirkstoffabsorption
- (iii) Bereitstellung von *in vivo* PK-Daten für verschiedene Proxidrugs-Formulierungen
- (iv) Evaluierung von GastroPlus® als potentiell *in silico*-Tool zur robusten Vorhersage der oralen Absorption von proximitätsinduzierenden Wirkstoffen

Erzielte Ergebnisse:

In diesem AP konnten (i) verschiedene orale Carrier erfolgreich entwickelt werden, um die geringe Löslichkeit, Stabilität und Permeabilität von Proxidrugs und damit deren intestinale Absorption zu optimieren. Bereits in einer frühen Entwicklungsphase wurden amorphe feste Dispersionen (ASD) für PROTAC-Modellschubstanzen konzipiert und hinsichtlich relevanter physikochemischer Eigenschaften, wie z. B. der *in vitro*-Freisetzung, charakterisiert. Die

ASD-Formulierungen ermöglichten eine starke Übersättigung des Wirkstoffs in biorelevanten Medien. Parallel dazu wurden erste Formulierungen und Kriterien zur Bewertung von SEDDS-Systemen (*Self-Emulsifying Drug Delivery Systems*) als alternative Trägerstrategie entwickelt. **(ii)** Für die Entwicklung beider Formulierungsansätze wurden Screening-Strategien etabliert, welche nicht nur die physiologischen Bedingungen im Menschen, sondern auch in präklinischen Tiermodellen berücksichtigen. Hierdurch konnte ein systematisches Verständnis des Einflusses von pH-Wert, Verdünnungseffekten und Gallensalz- bzw. Tensidkonzentrationen im Magen-Darm-Trakt auf die Freisetzung aus PROTAC-Formulierungen erhalten werden. Mithilfe dieser Screenings wurden alle relevanten chemischen Architekturen innerhalb zugelassener pharmazeutischer Hilfsstoffe systematisch untersucht. Dabei konnten vielversprechende Hilfsstoffkombinationen identifiziert werden, die zur Optimierung von ASD-Formulierungen für weitere PROTAC-Modellsubstanzen genutzt wurden. Zum Beispiel wurde die Eignung des Zusatzes von TPGS (*Tocopherol Polyethylene Glycol Succinate*) als permeationsfördernder Hilfsstoff zu den ASDs getestet. Außerdem wurden die entwickelten Formulierungen sowohl hinsichtlich chemischer und physikalischer Stabilität als auch in Gewebemodellen evaluiert und iterativ optimiert. **(iii)** Das *Physiologically-Based Biopharmaceutics Modeling* (PBBM)-Tool GastroPlus® wurde zur Vorhersage der oralen Absorption von PROTACs mittels experimenteller Daten evaluiert, wobei eine "Bottom-up"-Simulation verwendet wurde. Der traditionelle Modeling-Workflow, der für kleine Moleküle (NCEs) konzipiert ist, erwies sich als weniger gut geeignet für die relativ großen PROTAC-Moleküle, was auf die komplexen Eigenschaften dieser Verbindungen (im *beyond rule-of-five space*) zurückzuführen ist. Durch Simulationen von Modell-PROTACs und den Vergleich der Ergebnisse mit verfügbaren Daten aus Tierstudien sowie Sensitivitätsanalysen wurde die besondere Relevanz der experimentellen Parameter Lipophilie und Permeabilität deutlich. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden Strategien zur Optimierung der experimentellen Input-Daten entwickelt, beispielsweise die Umrechnung von ChromLogD- in Shake-Flask LogD-Werte.

Erste *in vivo*-Pharmakokinetik-Studien mit den stabilen ASD-Formulierungen einer PROTAC-Modellsubstanz zeigten, dass eine reine Löslichkeitsverbesserung nicht in jedem Fall für eine Verbesserung der Absorption ausreicht. Mit SEDDS-Formulierungen, welche zusätzlich die Wirkstoff-Permeabilität erhöhen können, konnten jedoch erste Hinweise für eine erhöhte Absorption der gleichen Modellsubstanz erhalten werden.

Am Ende der Projektphase standen weiterentwickelte Carrier-Systeme zur Verfügung, die für die jeweiligen proximitätsinduzierenden Wirkstoffe optimierte Eigenschaften hinsichtlich Löslichkeit und Permeation aufwiesen. Parallel dazu wurden die PBBM-Modelle basierend auf den generierten *in vitro*- und *in vivo*-Daten weiter evaluiert. Diese Entwicklungen

ermöglichten eine zielgerichtete Anpassung und Optimierung der Formulierungen, um die orale Bioverfügbarkeit der PROTACs nachhaltig zu verbessern. Abschließend wurden umfassend charakterisierte Formulierungsprototypen zur weiteren *in vitro*- und *in vivo*-Testung an die Partner in AP1 und AP2 geliefert. Das AP2 wurde ohne Abweichungen in der Zeitplanung erfolgreich abgeschlossen. Aufgrund gestiegener Kostensätze im Vergleich zur Vorkalkulation wurde das ursprünglich veranschlagte Budget für das AP2 überschritten.

1.3. AP3 Wirkstoff-Screening zum Verständnis der Proxidrugs-Aufnahme ins Gehirn

Geplante Ziele:

- (i) Etablierung eines *in vitro*-Testmodells der Blut-Hirn-Schranke basierend auf humanen pluripotenten Stammzellen (hiPSC)
- (ii) Evaluierung der Permeabilität ausgewählter Proxidrugs in den hiPSC-Testsystemen und Identifikation geeigneter Proxidrugs-Moleküle

Erzielte Ergebnisse:

Im Rahmen dieses Arbeitspakets wurde (i) erfolgreich ein humanes *in vitro*-Modell der Blut-Hirn-Schranke (BHS) auf Basis von induzierbaren pluripotenten Stammzellen (hiPSC, *human induced pluripotent stem cells*) etabliert und umfassend charakterisiert. Die verwendeten hiPSC-Linien konnten reproduzierbar und effizient in funktionelle Gehirn-Kapillar-Endothelzellen (BCECs, *brain capillary endothelial cells*) differenziert werden, wodurch eine standardisierte und unabhängig reproduzierbare Modellierung der BHS gewährleistet wurde. Die Expression charakteristischer, BHS-assoziiierter Proteine konnte mittels qRT-PCR und ergänzender Immunfluoreszenzfärbungen bestätigt werden. Die strukturelle Integrität der Zell-Zell-Verbindungen wurde weiterhin durch Transmissionselektronenmikroskopie visualisiert. Die biologische Barriere-Funktion des Modells wurde durch die Messung des transendothelialen elektrischen Widerstands (TEER) validiert. Der kontinuierliche Anstieg der TEER-Werte im Verlauf der Differenzierung belegte die zuverlässige Ausbildung einer robusten Barriere und spiegelte die physiologisch relevante Organisation der Tight Junction-Proteine wider. Für weiterführende Untersuchungen wurden ausschließlich Modelle mit TEER-Werten von $\geq 1000 \Omega \cdot \text{cm}^2$ eingesetzt. Zur Validierung des BHS-Modells für Permeabilitätsstudien wurden Referenzsubstanzen mit unterschiedlichem Transportverhalten getestet. Die Permeabilität von Carbamazepin (hoch), Verapamil (mittel) und Atenolol (niedrig) konnte dabei erfolgreich und reproduzierbar bestimmt werden. Zur kontinuierlichen Überwachung der Barriereintegrität und der parazellulären Permeabilität während der Transportstudien, wurde Natrium-Fluoreszein als fluoreszierender Referenzmarker integriert. Auf dieser Basis

wurde ein standardisiertes Protokoll für die Durchführung von Permeabilitätsstudien entwickelt (Abbildung 2A). Dabei gelten folgende Kriterien:

1. TEER-Messung: Der Differenzierungserfolg und die Integrität der Barriere werden anhand der TEER-Werte überprüft (Akzeptanzkriterium: $\geq 1000 \Omega \cdot \text{cm}^2$).
2. Interne Kontrolle: Natrium-Fluoreszein wird als Standardkontrolle in allen Permeationsstudien mitgeführt (Akzeptanzkriterium: Permeabilitätskoeffizient $\leq 1 \mu\text{m}/\text{min}$), da umfangreiche Vergleichsdaten vorliegen und es geringe Wechselwirkungen mit Wirkstoffen zeigt (Abbildung 2B).
3. Prä-Inkubation: Zur Analyse schwieriger Substanzen wird eine einstündige Prä-Inkubation vor der Transportstudie durchgeführt.

Darauf aufbauend wurde (ii) die BHS-Durchlässigkeit und Permeabilität bekannter proximitätsinduzierender Wirkstoffe – darunter 7 PROTACs und 12 Molecular Glues – sowohl qualitativ als auch quantitativ untersucht. Für eine genauere Einordnung und ein tieferes Verständnis der BHS-Gängigkeit dieser neuen Wirkstoffklasse wurden die ermittelten Transportgeschwindigkeiten zudem mit Permeabilitätsdaten, die von unserem Projektpartner AbbVie aus konventionellen BHS-Modellen auf Basis humaner Zelllinien (Caco-2, MDCK-MDR1) erhoben wurden, verglichen (Abbildung 2C). Die quantitative Erfassung der Permeabilitätsprofile erfolgte in enger Zusammenarbeit mit AP4, während die aus AP5 optimierten Carrier iterativ hinsichtlich ihrer Permeabilität und validiert wurden. Das AP3 wurde folglich mit einer zeitlichen Abweichung (kostenneutrale Verlängerung), jedoch ohne Abweichungen in der Kostenplanung erfolgreich abgeschlossen.

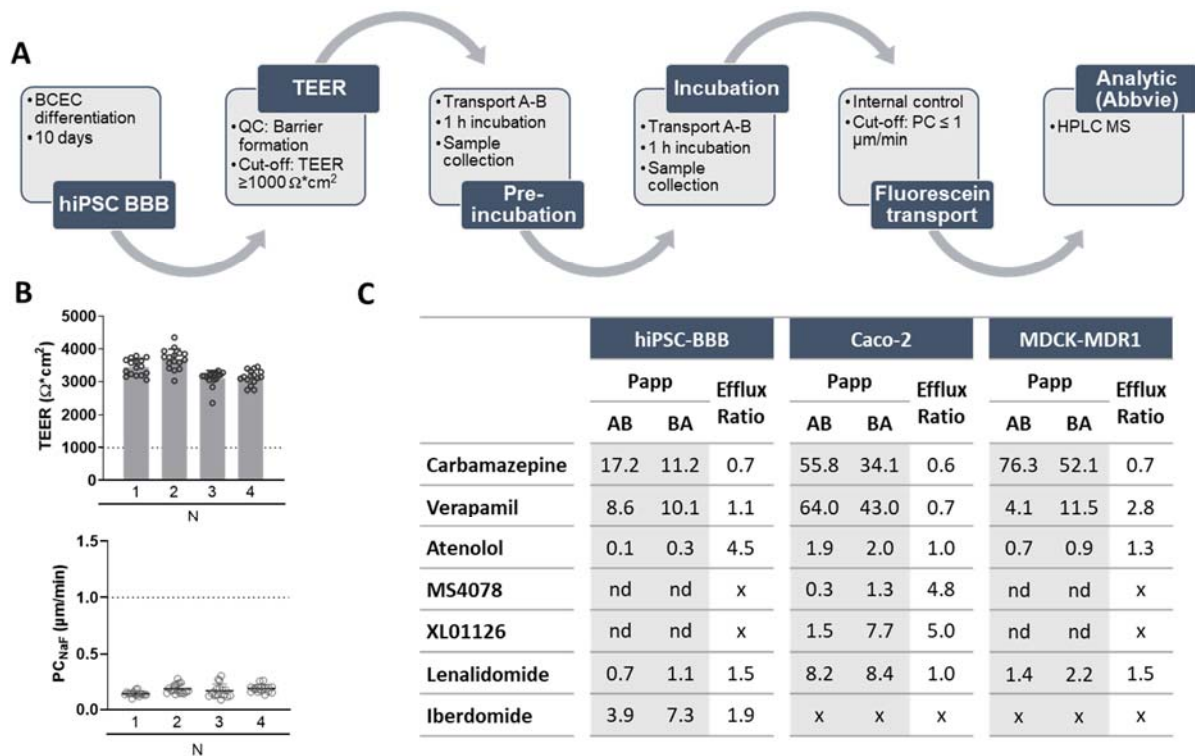


Abbildung 2: Evaluierung der BHS-Gängigkeit von proximitätsinduzierenden Wirkstoffen im hiPSC-Testsystem. A) Standardisierter Prozess für Permeabilitätsstudien im BHS-Modell. B) Nachweis der Barriereintegrität vor (TEER-Messung) und während der Permeabilitätsstudie (Transport von Natrium-Fluoreszein) für $n = 4$ Experimente. C) Permeabilitätskoeffizienten (*Papp*, *apparent permeability coefficient*) ausgewählter Proxidrugs in verschiedenen Zellmodellen.

1.4. AP4 Validierung und Quantifizierung des zerebralen Proxidrugs-Targetings

Geplante Ziele:

- (i) Etablierung einer Screening-Plattform zur Untersuchung der physikochemischen Eigenschaften von Proxidrugs sowie Testung in relevanten *in vivo*-Modellen
- (ii) Bereitstellung optimierter Proxidrugs-Formulierungen und Verfeinerung der Methoden zur Evaluierung der Gehirnverfügbarkeit

Erzielte Ergebnisse:

Um die Systeme zur Untersuchung der Penetration der proximitätsinduzierenden Wirkstoffe ins Gehirn zu etablieren, wurden zunächst (i) die physikochemischen Eigenschaften von Proxidrugs-Modellsubstanzen umfassend charakterisiert. Aufgrund der hohen Selektivität der Blut-Hirn-Schranke (BHS) wird das gezielte Targeting von Arzneistoffen stark erschwert. Es wurden daher unterschiedliche Formulierungstechnologien, wie beispielsweise die Verwendung von β -Cyclodextrinen (AP5) oder anderen pharmazeutischen Hilfsstoffen, welche die systemische Verfügbarkeit der Substanzen sicherstellen sollten und gleichzeitig ihre Penetration über die BHS erleichtern sollen. Die gewonnenen Daten konnten erfolgreich zur Optimierung der Carrier (AP5) genutzt werden.

Mit Hilfe geeigneter und bereits etablierter Mausmodelle (z. B. Alzheimer-, Efflux-Transporter-knock out- oder Uptake-Transporter knock in-Modelle) wurden Studien zur Untersuchung der Verteilung und Eliminierung der Substanzen in Abhängigkeit der Applikationsroute durchgeführt. Methoden zur Quantifizierung des Zielmoleküls in Gewebe-Homogenaten, Plasma oder zerebrospinaler Flüssigkeit sowie spezielle *in vivo*-Methoden (Mikrodialyse) und *in vitro*-Methoden (Permeabilitätsanalysen in transfizierten Zelllinien) wurden erfolgreich implementiert und zur Untersuchung spezifischer Formulierungen und Substanzen eingesetzt. (ii) Entscheidende Fortschritte wurden bei der Ausarbeitung der MTAs erzielt, so dass ab 2023 Substanzen und Formulierungen von Projektpartnern in *in vivo*-Modellen und *in vitro*-Systemen untersucht werden konnten. Weiterhin erfolgte eine fortwährende Analytik der Proben aller Verbundpartner mit Hilfe von etablierten LC-MS/MS-Technologie (AP3, AP1). Das AP4 wurde mit einer Abweichung im Zeitplan (kostenneutrale Verlängerung), jedoch ohne Abweichungen in der Kostenplanung erfolgreich abgeschlossen.

1.5. AP5 Entwicklung zielgerichteter (targetierter) Carriersysteme zur Überwindung biologischer Barrieren

Geplante Ziele:

- (i) Evaluierung geeigneter Herstellungstechniken zur Verpackung von Proxidrugs
- (ii) Untersuchung der Eignung der Carrier-Prototypen zur Überwindung der Darmbarriere und der Blut-Hirn-Schranke *in vitro* und *in vivo*
- (iii) Abschluss einer umfassenden Charakterisierung von optimierten Formulierungen mit geeigneten Permeationseigenschaften zur Überwindung biologischer Barrieren

Erzielte Ergebnisse:

In diesem Arbeitspaket wurden unterschiedliche Carrier-Prototypen mit variierenden physikochemischen Eigenschaften für den gezielten Transport von Proxidrugs über die Darmmukosa und die Blut-Hirn-Schranke entwickelt (Abbildung 3). Der Schwerpunkt lag auf der Entwicklung und Bewertung verschiedener Prototyp-Carriersysteme hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften und ihrer Eignung für den Wirkstofftransport. (i) Dabei kamen sowohl vesikuläre als auch partikuläre Formulierungen zum Einsatz, die erfolgreich mit Proxidrugs-Modellsubstanzen beladen wurden, nachdem die Herstelltechniken für Nanocarrier speziell auf die Anforderungen von Proxidrugs angepasst wurden. Durch reproduzierbare und standardisierte Analysemethoden konnten die resultierenden Carrier-Systeme umfassend charakterisiert und kontinuierlich optimiert werden. (ii) Für die gezielte und aktive Überwindung der Darmbarriere wurde die M-Zell-vermittelte Transzytose mit Hilfe von Oberflächen-dekorierten Nanocarriern adressiert. Durch spezifische Antikörper gegen Oberflächenproteine der M-Zellen wurde die Aufnahme

und Permeation der Carrier signifikant verbessert. Verschiedene Antikörper, darunter Sialyl Lewis A, wurden getestet und die Formulierungen in Kooperation mit AP1 an *in vitro*-Modellen der Darmmukosa evaluiert. (iii) Darüber hinaus wurden umfassende *in vitro*- und *in vivo*-Studien durchgeführt, um die Permeationsfähigkeit der Carrier über die intestinale Barriere und die Blut-Hirn-Schranke zu validieren. In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut (ITMP) und AbbVie wurde eine partikuläre Formulierung auf Cyclodextrin-Basis für den Transport eines Modell-PROTACs entwickelt und erfolgreich getestet. Lipidbasierte Formulierungen wurden ebenfalls produziert und in gemeinsam mit Projektpartnern charakterisiert, wobei vielversprechende Carriersysteme identifiziert werden konnten. Das AP5 wurde erfolgreich mit einer geringen zeitlichen Abweichung (kostenneutrale Verlängerung) abgeschlossen.

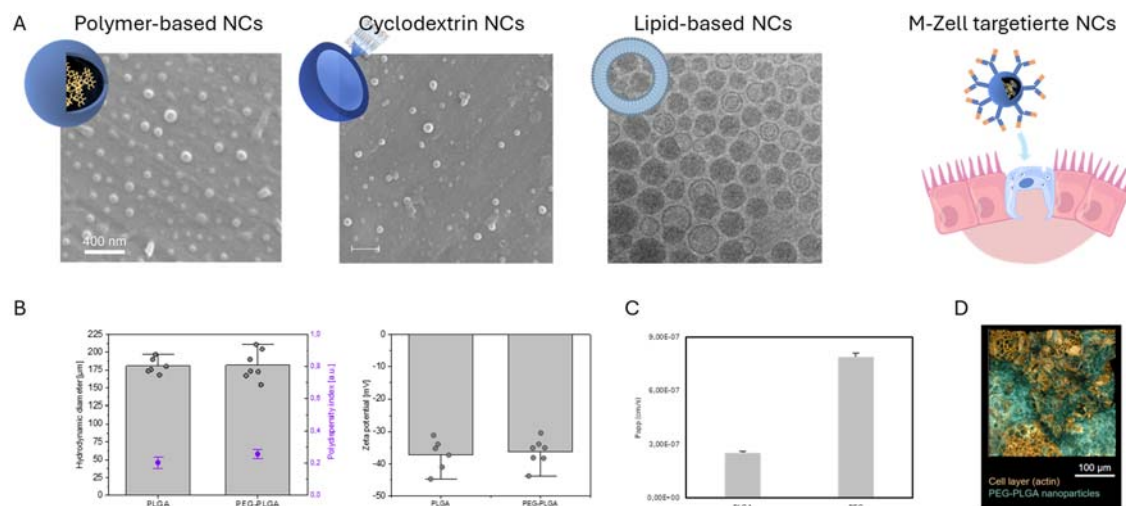


Abbildung 3: Carriersysteme zur Überwindung biologischer Barrieren. A) Überblick über die verschiedenen Carrier-Prototypen. B) Physikochemische Eigenschaften polymerbasierter Prototypen. C) Apparente Permeabilität polymerbasierter Carrier-Prototypen über die intestinale Mukosa *in vitro*. D) Interaktion der Carrier-Prototypen mit der intestinalen Mukosa *in vitro* (Jung et al., *Biomater Sci.* 2024).

2. Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Nicht zutreffend

3. Budget

Der initiale Budgetplan des Projektes wurde eingehalten. Es kam zu individuellen Abweichungen (z. B. zeitliche Verschiebungen in der Verausgabung und Umwidmungen) bei den einzelnen Budgets der Partner, die den jeweiligen Finanzberichten zu entnehmen sind.