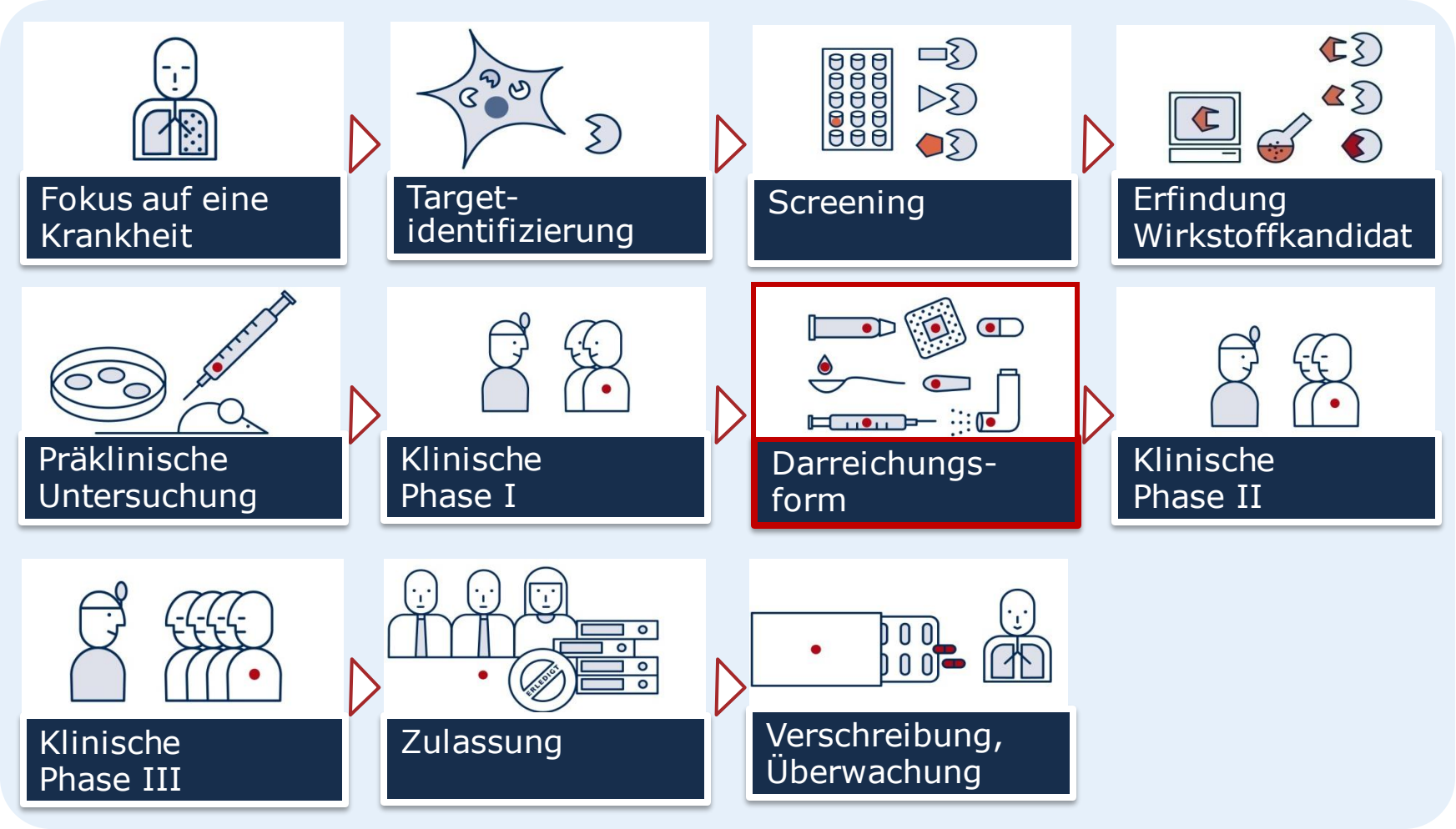
Beispiele für bessere Medikamente durch Nanotechnologie

Dr. Gesine Bejeuhr, Senior Referentin Neueinführungen, Zulassung, PQU

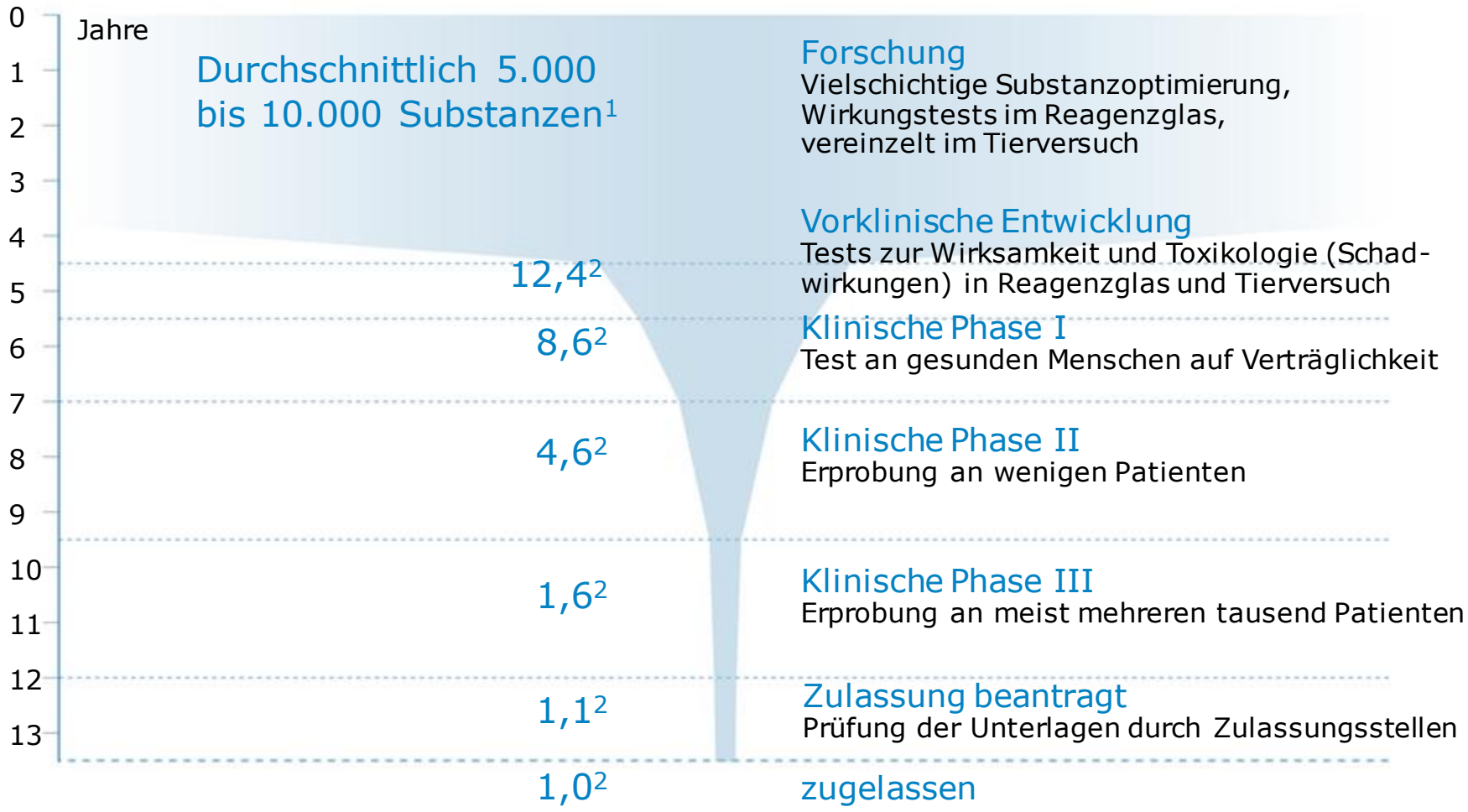
vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Arzneimittelforschung und -entwicklung



vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

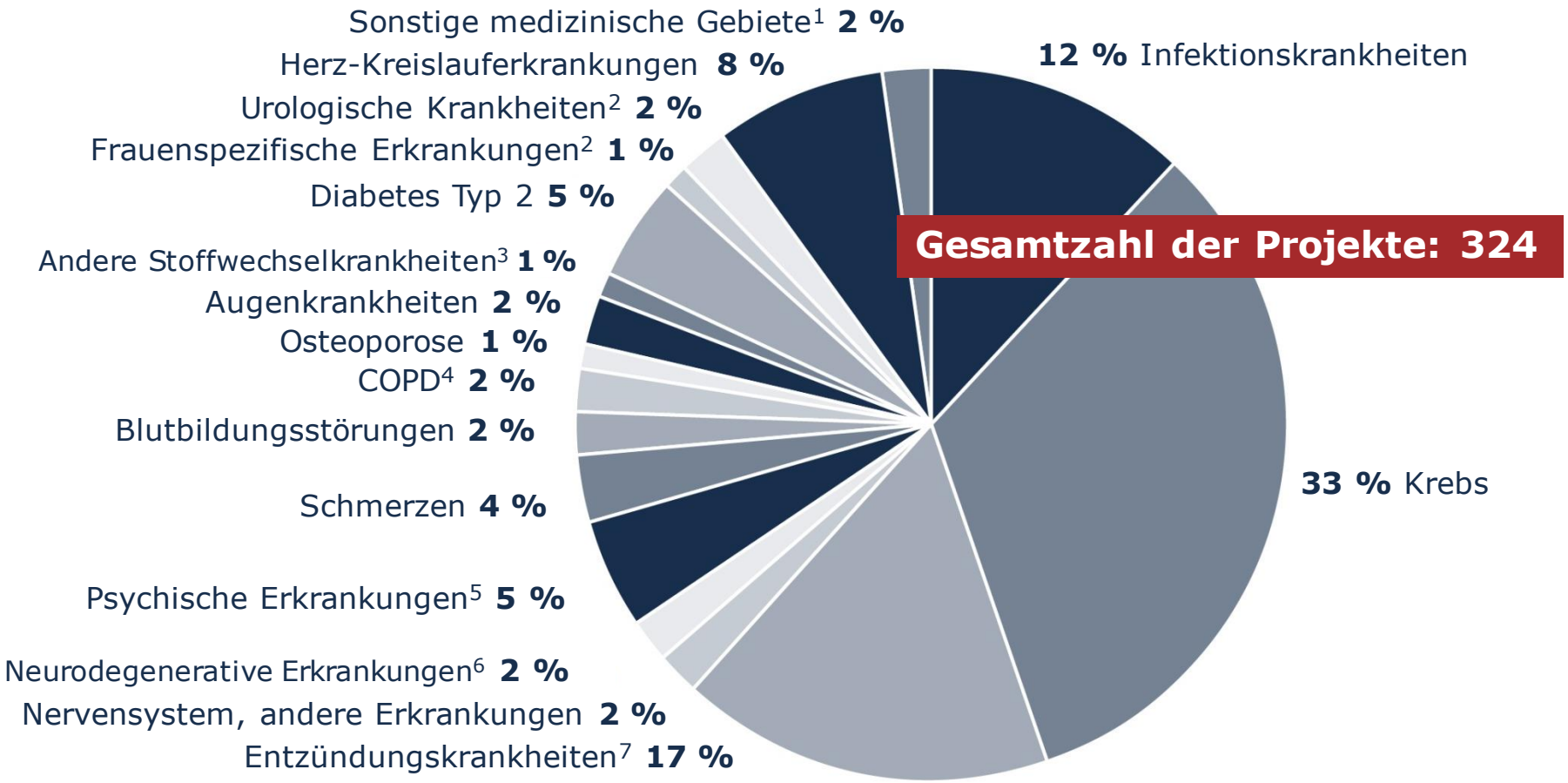
Nur wenige Substanzen erreichen das Ziel



[1] nach dem Screening, während der Optimierungsphase; Schätzung des vfa
[2] Nach Paul, S. M., et al.: Nature Reviews Drug Discovery 9, 203-214 (2010)

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Arzneimittelprojekte der vfa-Firmen mit Aussicht auf Erfolg* bis 2017



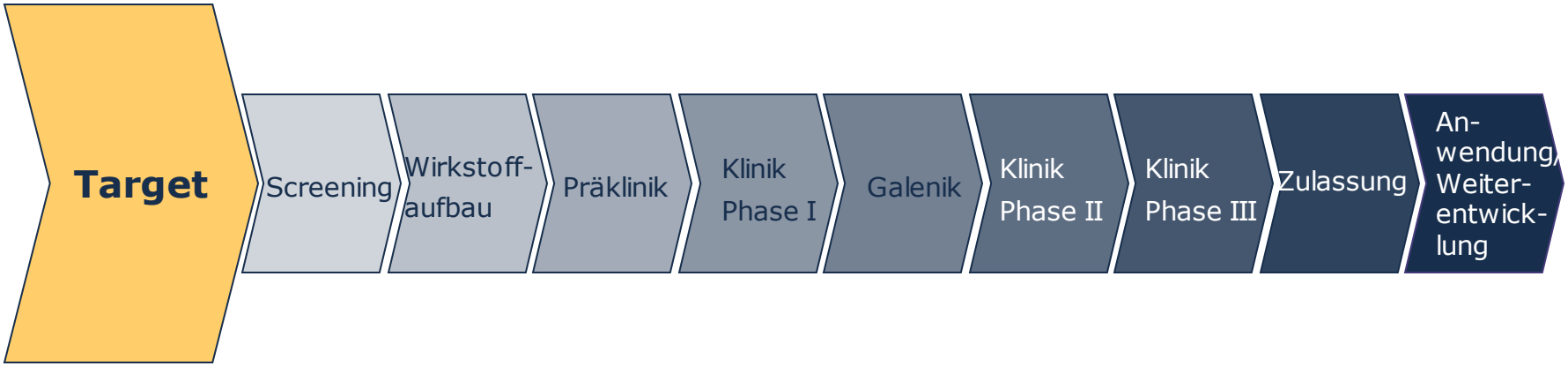
* Zulassung/ Zulassungserweiterung
[1] jedes einzelne davon 1 % oder weniger
[4] chronisch-obstruktive Lungenkrankheit
[7] Rheumatoide Arthritis, Asthma, Multiple Sklerose, Morbus Crohn u. a.

Quelle: vfa 2013
[2] ohne Krebserkrankungen
[5] Depression, Schizophrenie, bipol. Störung u. a.

[3] ohne Diabetes Typ 2
[6] Alzheimer, Parkinson

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

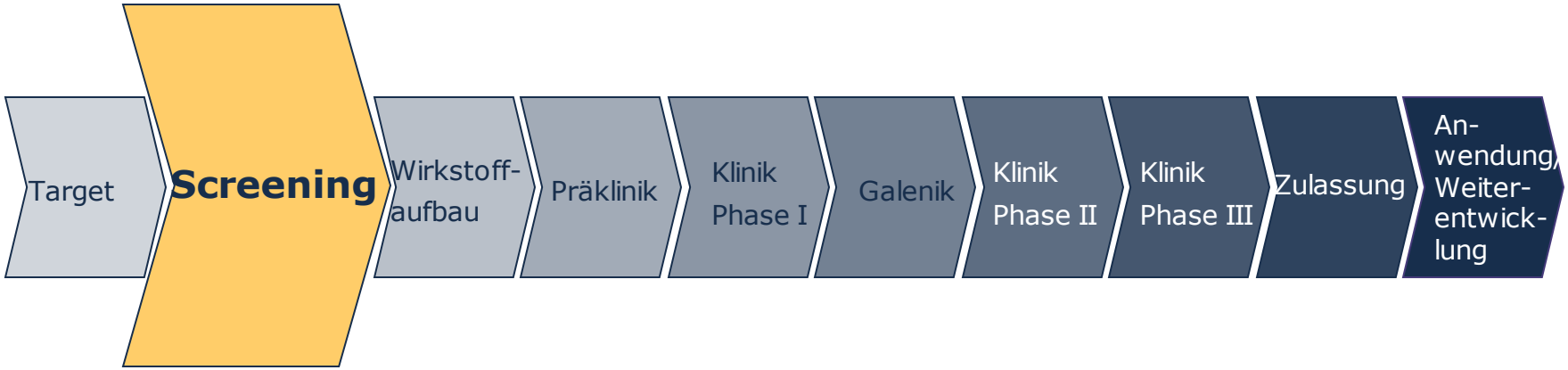
Targetidentifizierung



- Angriffspunkt (Target) für medizinische Intervention gesucht
- im Fokus: in den Krankheitsprozess eingebundene Moleküle wie Enzyme oder Rezeptoren

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

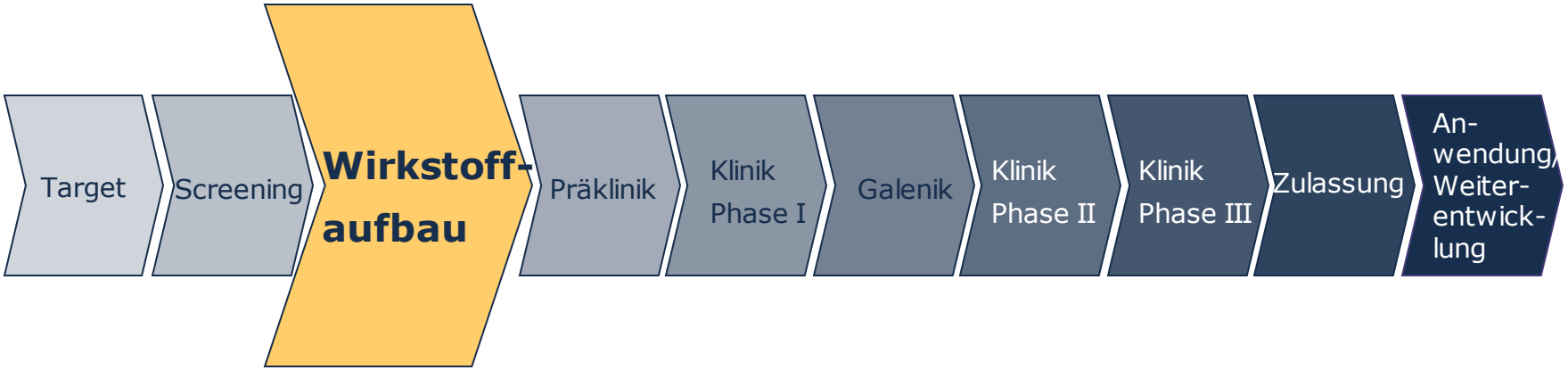
Suche nach Ausgangssubstanzen



- gesucht werden Substanzen, die sich an das Target binden und es in seiner Funktion beeinflussen = Hit-Substanzen
- Hauptstrategien:
  - Ausgehen von der Struktur eines Substrats, Hormons etc., das natürlicherweise ans Target bindet (ligand based approach)
  - Screening = Reihentest mit einer großen Zahl an Testsubstanzen und isoliertem Target oder ausgesuchten Zellen

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Erfindung eines Wirkstoffkandidaten



- chemische Abwandlung der Hit-Substanzen aus dem Screening für eine optimierte Bindung an das Target
- vielfacher Umbau des Kandidaten und biomedizinische Testung
- Patentierung der besten Moleküle

Dauer ca. 3 Jahre

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Erfindung eines Wirkstoffkandidaten

Notwendige Eigenschaften eines Wirkstoffkandidaten:

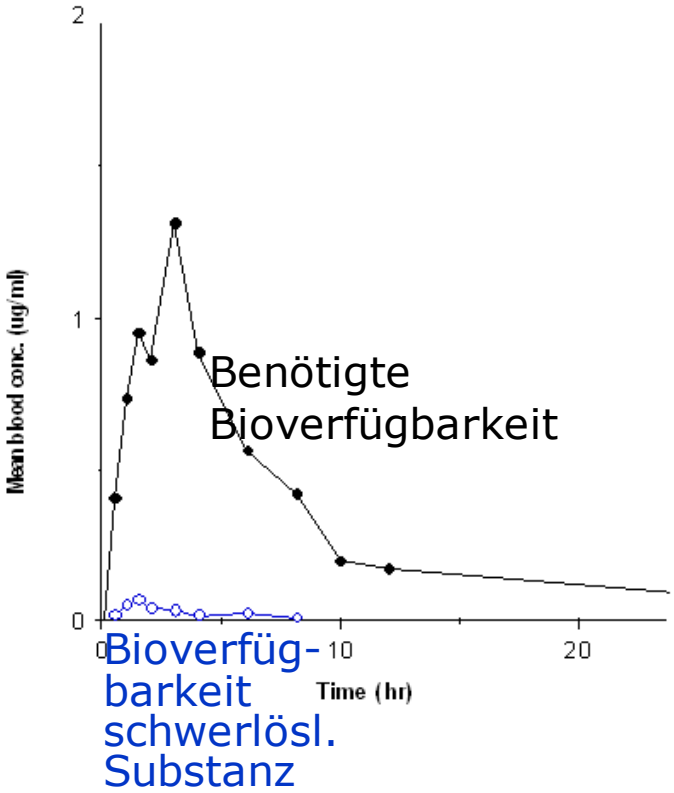
- Affinität (hohe Neigung zur Targetbindung)
- Selektivität (Bindung nur an das Target)
- Löslichkeit (beeinflusst Verhalten im Körper)
- Stabilität (kein zu starker Abbau vor Erreichen der Targetmoleküle)
- Aufnahme, Verteilung, Abbau und Ausscheidung
- Zuverlässige großtechnische Herstellbarkeit

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Verbesserte Bioverfügbarkeit durch Nanotechnologie

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

NanoCrystals®-Technologie von Elan Pharmaceuticals für schwer wasserlösliche Substanzen (also mit schlechter Bioverfügbarkeit)



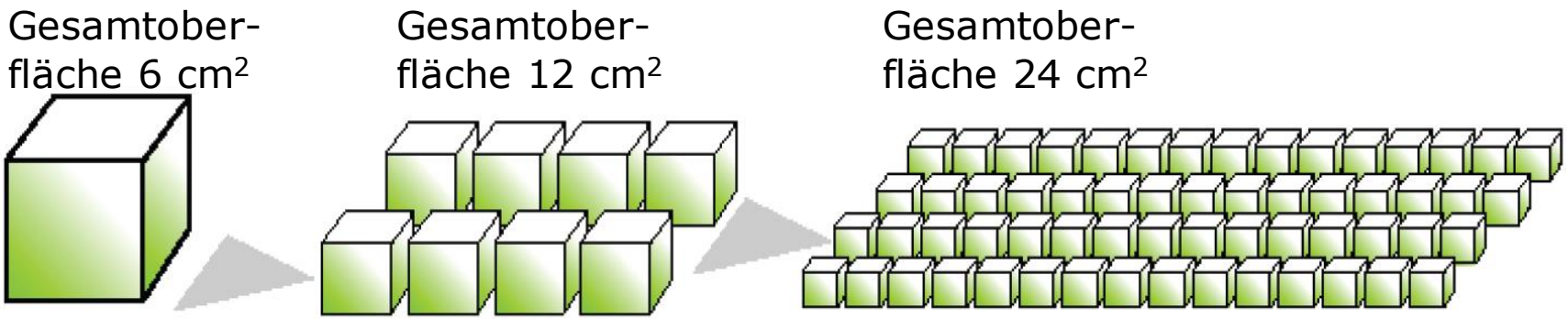
Die Lösegeschwindigkeit erhöht sich proportional zur Oberfläche*, daher haben Nanoformulierungen eine bessere Bioverfügbarkeit als mikronisierte Formulierungen des selben Wirkstoffs.
Die NanoCrystal®Technologie erhöht die Lösegeschwindigkeit, so dass auch schwer wasserlösliche Substanzen oral verabreicht werden können.

* Mäder Weidenauer, Innovative Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

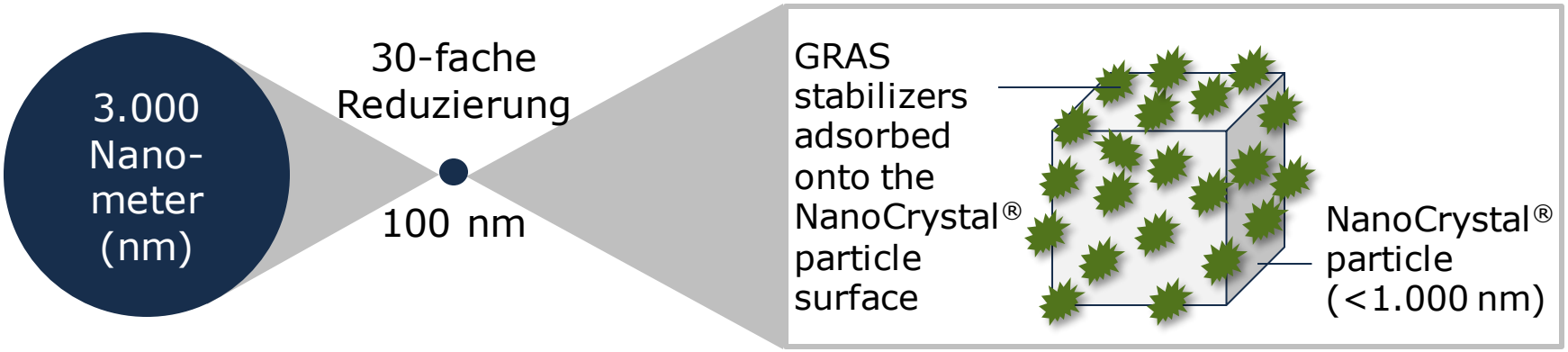
vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Technologie im Detail

NanoCrystal® Partikel haben eine vergrößerte Oberfläche



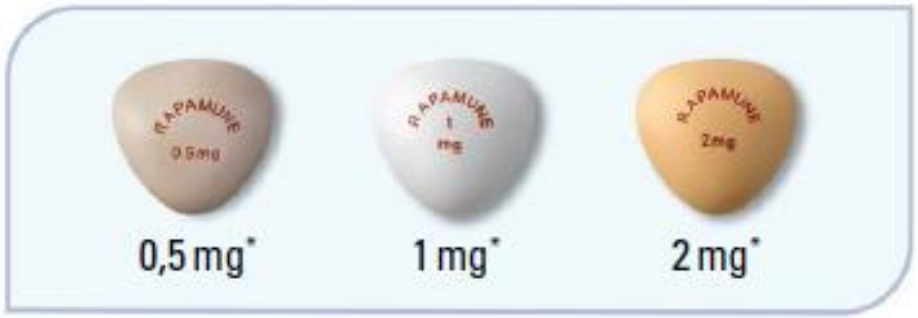
Mikronisierung versus Nanomization™ -Prozess



vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Erstes Arzneimittel mit NanoCrystals® Technologie: Rapamune® - Sirolimus

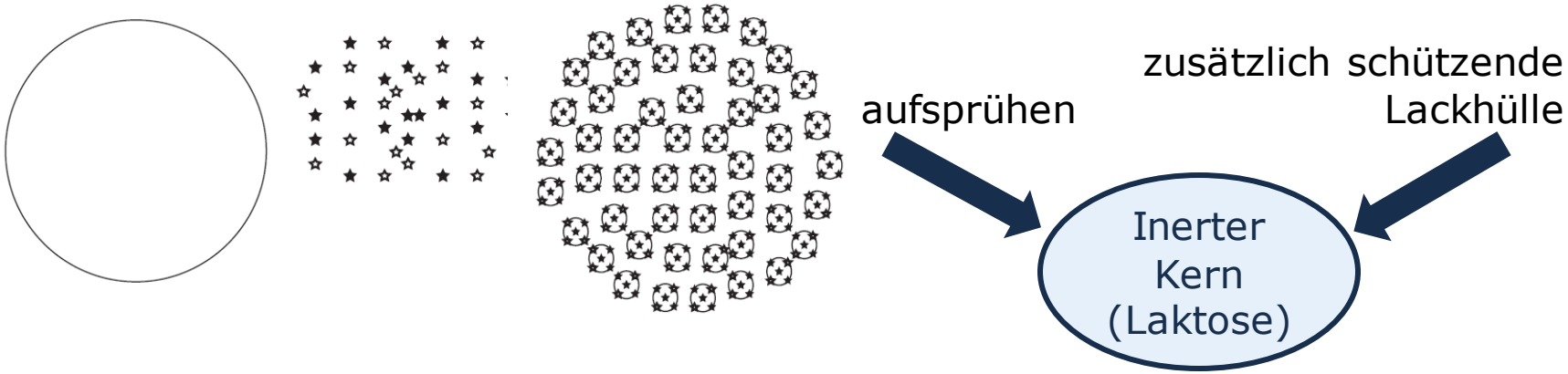
Zur Verhütung der Abstoßung transplantierter Organe



* Keine Originalgröße

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

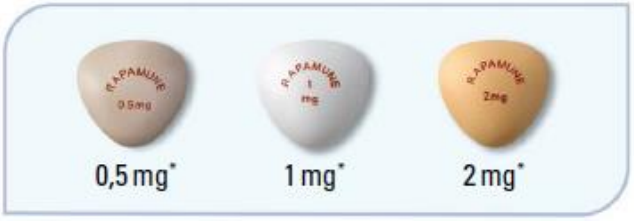
Erstes Arzneimittel mit neuer Technologie:
NanoCrystals® von Elan Pharmaceuticals für schwer wasserlösliche Substanzen



Nanosuspension: Partikelgröße < 200 nm

- große Oberfläche ⬆
- bessere Löslichkeit ⬆
- höhere Bioverfügbarkeit ⬆

Tabletten in allen Wirkstärken gleich groß



* Keine Originalgröße

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

In den USA zugelassene Produkte mit dieser Technologie

Product	Drug	Indication	Technology by/ licenced to	Year of FDA approval
Rapamune®	Sirolimus	Immunosuppressant	Elan/Wyeth	2000
Emend®	Aprepitant	Antiemetic	Elan/Merck	2003
Tricor®	Fenofibrate	Treatment of high cholesterol and high triglyceride levels	Elan/Abbott	2004
Megace ES®	Megestrol Acetate	Palliative treatment of some breast and uterine cancers	Elan/Par Pharm	2005
Triglide®	Fenofibrate	Treatment of high cholesterol and high triglyceride levels	SkyePharma/First Horizon Pharmaceuticals	2005
Invega Sustenna®	Paliperidone palmitate	Treatment of schizophrenia	Elan/ Johnson and Johnson	2009

Quelle: FABAD J. Pharm. Sci., 34, 55–65, 2009

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Erzielte Verbesserungen (nach Firmenangaben Elan) bei Produkten von vfa-Mitgliedsfirmen

Rapamune®(LCM~) Launched by Wyeth in 2001

- Provides a stable tablet formulation with 23% improvement in bioavailability
- Easier storage - no refrigeration required
- More precise dosage/dosage linearity

▪Emend®(NCE*) Launched by Merck in 2003

- Elimination of food requirement for drug (drug would otherwise have been abandoned) with 600% improvement in bioavailability

▪TriCor®145 (LCM~) Launched by Fournier and Abbott in 2004

- Could market lower dosage strength with 9% improvement in bioavailability
- Minimised food effect
- Patented formulation

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Aktivitäten bei der Europäischen Zulassungsagentur EMA (1/2)

- Die EMA informiert auf ihrer Webseite ausführlich über Arzneimittel mit Nanotechnologie:

  http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000345.jsp&mid=WC0b01ac05800baed9

- Dort sind die Ergebnisse von Workshops und weiterführende Veröffentlichungen zugänglich.
- Die Entwicklungen in diesem Bereich werden von Experten des wissenschaftlichen Committees CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), das die Zulassungsempfehlungen ausspricht, beobachtet und laufend diskutiert. Dazu wurden 2013 u.a. mehrere „Reflection-Paper" zur Kommentierung veröffentlicht.

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Aktivitäten bei der Europäischen Zulassungsagentur EMA (2/2)

Die vom CHMP bisher begutachteten Arzneimittel enthalten:

- Liposomen (mikroskopisch kleine Lipid-Strukturen, die den Wirkstoff enthalten), wie z. B.
  - Caelyx (Doxorubicin) gegen Brust-, Eierstockkrebs, multiples Myelom
  - Mepact (Mifamurtid) gegen Knochenkrebs
  - Myocet (Doxorubicin) gegen Brustkrebs
- Nano-Partikel des Wirkstoffs, wie z. B.
  - Abraxane (Paclitaxel) gegen Brustkrebs
  - Emend (Aprepitant) zur Verhütung von Erbrechen bei Chemotherapien gegen Krebs
  - Rapamune (Sirolimus) zur Verhütung der Abstoßung transplantierter Organe

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Zusammenfassung

Mit Hilfe einer speziellen Technologie wurden Wirkstoffe für Patienten verfügbar gemacht, die in der Vergangenheit nicht hätten zur Marktreife entwickelt werden können.

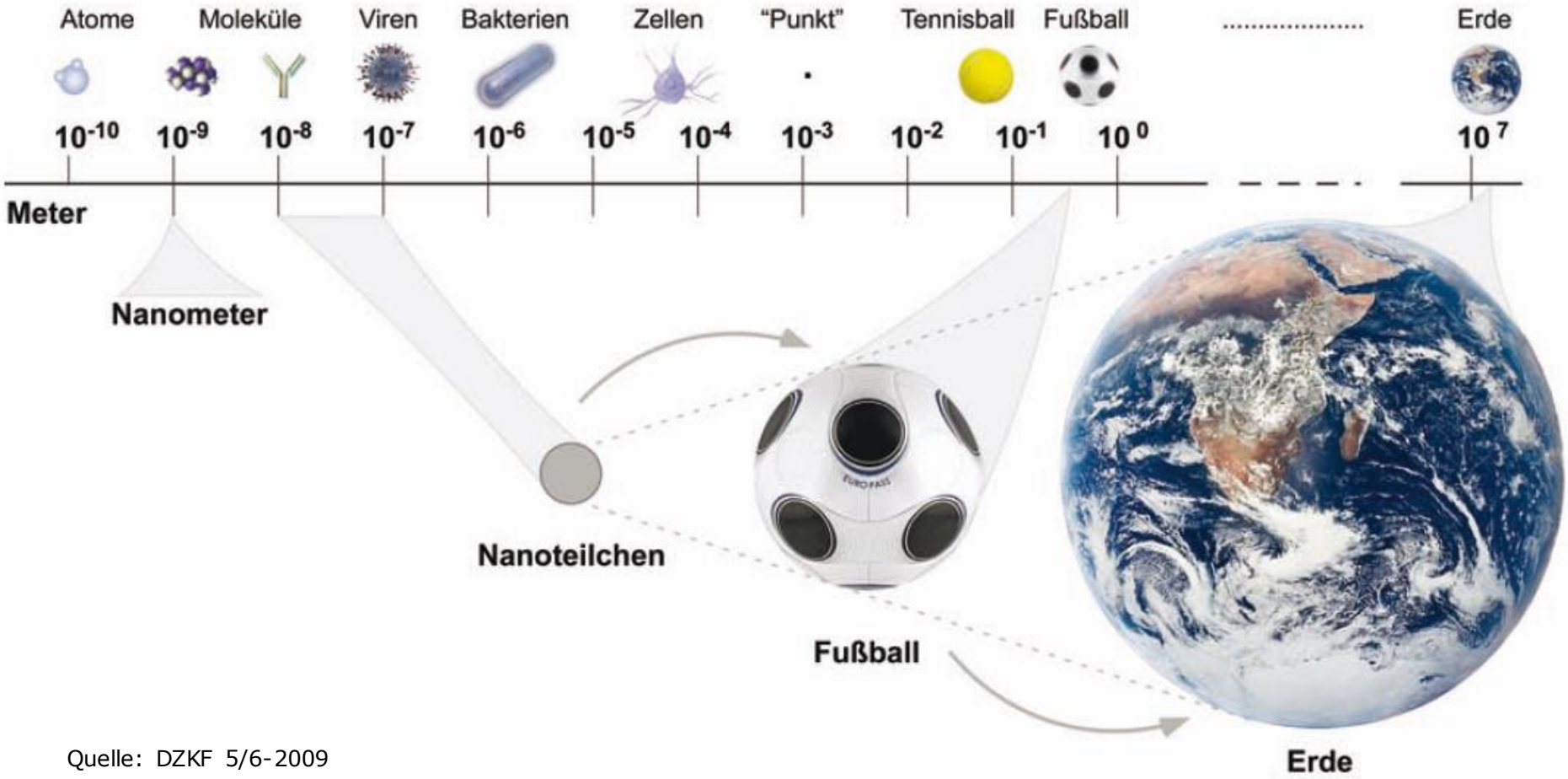
Bereits auf dem Markt befindliche Arzneimittel konnten signifikant verbessert werden.

Diese Verbesserungen führen

- zu einer verbesserten Behandlung der Patienten und
- zu einer geringeren Ausscheidung von (nicht bei der Darmpassage aufgenommenem) Wirkstoff und damit zu einer Entlastung von kommunalen Abwässern sowie Gewässern.

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen

Back-up



Quelle: DZKF 5/6-2009

vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen