

Zweite Galenus Gastprofessur

Zukunftsperspektiven in der Pharmazeutischen Technologie

Cornelia Sonntag

Zur zweiten Galenus Gastprofessur konnte in Innsbruck der Schweizer Technologie Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Hans Leuenberger aus Basel begrüsst werden. Nach Ende seiner Universitätslaufbahn gründete Leuenberger neben dem «Institute for the innovation in industrial pharmacy» das «Center for innovation in computer-aided pharmaceuticals», dessen Ziel es ist, neue, computer-gestützte, prozessorientierte Wege der Formulierung fester Arzneiformen zu entwickeln.

Diesem Thema war auch sein Vortrag unter dem Titel «Process Analytical Technology, Quality by Design and Innovations in the Pharmaceutical Industry» gewidmet, den er zu Beginn seiner Gastprofessur in Innsbruck hielt.

CAD in der Pharmazeutischen Technologie

Mit der Frage «Was haben eine Tablette und der Airbus 380 gemeinsam? Beide wollen sicher zur rechten Zeit an ihr Ziel kommen», führte Leuenberger seine Zuhörer auf das Gebiet der Formulierung fester Arzneiformen, die nicht mehr im Labor «in vitro», sondern am Computer «in silico» konzipiert und überprüft werden, um Wirkstoffe kontrolliert und zielgenau freizusetzen. Was in der Flugzeugindustrie seit Jahren Standard ist, am Computer Flugzeuge zu konstruieren und zu überprüfen, dieses Computerdesign (CAD) wird es auch in der Pharmazeutischen Technologie möglich machen, Innovationen bei festen Arzneiformen schneller der medizinischen Therapie zur Verfügung zu stellen. Gerade dieser Zeitvorsprung ist es, der in Zukunft immer wichtiger werden wird.

Tiefere Kosten, höhere Qualität

Der Studie «Pharma 2020» von einer Schweizer Wirtschaftsprüfungs- und beratungsgesellschaft zufolge sollen bis zum Jahr 2020 die Forschungs- und Entwicklungsprozesse in der Pharmaindustrie durch die Einführung von CAD-Arzneimitteln um zwei Drittel schneller werden. In der Studie wird prognostiziert, dass klinische Studien um 40% verkürzt werden und die Zahl der Probanden um mehr als 60% zurückgehen kann.

Sind diese Vorgaben in der Studie überhaupt realistisch? Leuenberger bejahte diese Frage, denn in Zukunft könne ein grosser Teil der Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel «in silico» durchgeführt werden dank entsprechender Software und mittels Hochleistungscomputern. Dabei müsse die forschende Pharmaindustrie den Spagat schaffen, in der Entwicklung Zeit und Kosten zu sparen und gleichzeitig die Qualität des Produkts zu steigern. Leuenberger erläuterte seine These an drei Beispielen. Die Entwicklung neuer Arzneimittel durch CAD folgt der so genannten 80/20-Regel, die besagt, dass 80% der qualitätsrelevanten Ergebnisse in 20% der für das Projekt investierten Zeit erzielt werden können. Dieses Prinzip erlaubt es, Kosten für einzelne Projekte zu sparen, da es in der frühen Entwicklungsphase nicht sicher ist, ob dieses Projekt je den Markt erreichen

wird. Leuenberger zeigte in seinem Vortrag, dass durch den Einsatz von CAD erhebliche Kosten gespart und gleichzeitig die Qualität wesentlich verbessert werden kann. In diesem Zusammenhang wird das Ziel einer 100/10 Regel angestrebt, d.h. eine fehlerfreie, robuste Formulierung bei gleichzeitiger Halbierung der eingesetzten Ressourcen zu erzielen. Diese Vorgangsweise bedeutet gleichzeitig einen grossen Zeitvorsprung für Innovationen. Ergänzend dazu ist die Entwicklung von Hilfsstoffen, die multifunktionell als Binde-, Füll- und Zerfallmittel eingesetzt werden, wie beispielsweise die mikrokristalline Cellulose (MCC SANAQ burst), weit fortgeschritten. Im Rahmen der Entwicklung werden die CAD-konzipierten Arzneimittel dem Six-Sigma-Qualitätsmanagement unterworfen. Dadurch soll garantiert werden, dass Qualitätsunterschiede einzelner Tabletten (insbesondere im Freisetzungprofil des Wirkstoffs) im Herstellungsprozess minimiert werden.

Die Bezeichnung Sigma steht für die Standardabweichung des Merkmals, gibt also an, wie stark die Merkmalswerte einzelner Tabletten voneinander abweichen. Der Name Six Sigma verweist da-

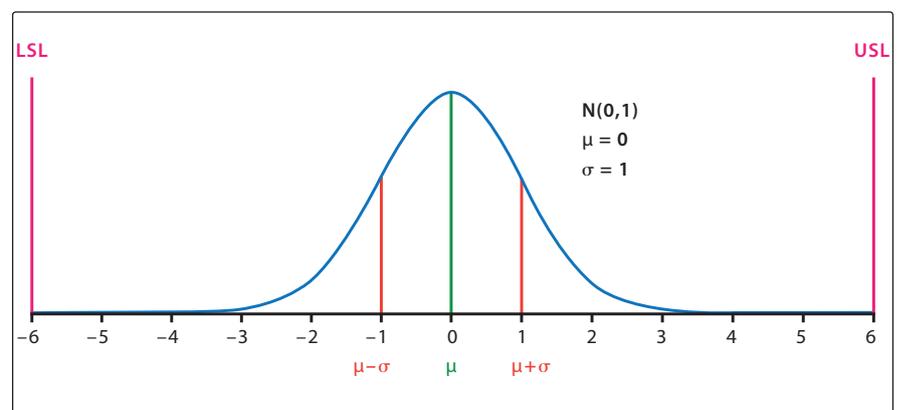


Schaubild der Normalverteilung, auf der die statistischen Grundannahmen des Six-Sigma-Modells beruhen. Der griechische Kleinbuchstabe σ (Sigma) steht für den horizontalen Abstand zwischen dem arithmetischen Mittelwert μ (Gipfelpunkt der Normalverteilungskurve) und dem Wendepunkt der Kurve. Je grösser dieser Abstand ist, desto breiter sind die Werte des gemessenen Merkmals gestreut. In der hier gezeigten Abbildung sind die Spezifikationsgrenzen (USL, LSL) 6σ vom Mittelwert entfernt. Werte jenseits der Spezifikationsgrenzen sind extrem unwahrscheinlich, selbst wenn sich die Verteilungskurve später um $1,5\sigma$ nach links oder rechts verschieben sollte. Quelle: Wikipedia



Von links: Prof. Leuenberger, Prof. Bernkop-Schnürch, Dr. Sonntag, Prof. em. Egermann, Prof. Stuppner, Prof. Griesser.

rauf, dass die maximale Abweichung des Merkmals nicht mehr als sechs Standardabweichungen (Six Sigma) betragen soll, um zu gewährleisten, dass die Qualitätsansprüche («Nullfehlerproduktion») an das Produkt gewährleistet sind. Bei Herstellungsprozessen in der Praxis hat man jedoch die Beobachtung gemacht, dass Mittelwertschwankungen um 1,5 Sigma unvermeidlich sind, so dass auch Werte um 4,5 Sigma im Qualitätsmanagement akzeptiert werden, da auch in diesem Fall die Produktion noch zu ca. 99,6% fehlerfrei ist.

Beschleunigte Forschungsprozesse

In Zukunft werden Märkte, Aktionäre und staatliche Regulatoren immer stärker die Pharmaindustrie unter Druck setzen, preisgünstige und schnelle Innovationen in die Therapie einzuführen. Mit CAD-konzipierten Arzneimitteln kann die Pharmaindustrie auf diese Forderungen antworten. Sie bieten zudem den Vorteil, dass weniger klinische Versuche und Studien nötig sein werden. In Folge dessen können Forschungsprozesse beschleunigt und Innovationsraten verbessert werden, was dringend notwendig scheint, hält man sich vor Augen, dass aktuell nur 11% der in der vorklinischen Phase getesteten Arzneimittel auf den Markt kommen. Zudem soll bis zum Jahr 2020 die Entwicklungszeit eines neuen Medikaments von derzeit acht auf eineinhalb Jahre sinken. Prof. Leuenberger beendete seinen Vortrag mit einer konfuzianischen Weisheit:

«Der Mensch kann auf dreierlei Wegen klug handeln: Durch Nachdenken, das ist der edelste, durch Nachahmen, das ist der leichteste und durch Erfahrung, das ist der bitterste.»

Welchen Weg die Pharmaindustrie gewählt hat, ist bereits entschieden. ■

Korrespondenzadresse

Galenus-Privatstiftung
Friedrich-Kaiser-Gasse 14-16, A-1160 Wien
E-Mail: office@galenusprivatstiftung.at

Résumé

Perspectives d'avenir dans la technologie pharmaceutique

Le Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Hans Leuenberger, technologue suisse de Bâle, a été accueilli à la deuxième chaire Galenus à Innsbruck. Il a proposé un exposé intitulé «Process Analytical Technology, Quality by Design and Innovations in the Pharmaceutical Industry». La formulation de formes galéniques solides n'est plus conçue et contrôlée «in vitro» en laboratoire, mais «in silico» sur l'ordinateur pour vérifier les principes actifs et les libérer conformément à leur objectif. Cette conception assistée par ordinateur (CAD) permettra de mettre à disposition plus rapidement des innovations dans le domaine des formes galéniques solides. Dans son exposé, le Prof. Leuenberger a également montré que l'utilisation du CAD permettra de faire des économies considérables tout en améliorant la qualité. ■