



V.l.: Prof. Leuenberger, Prof. Bernkop-Schnürch, Dr. Sonntag, Prof. em. Egermann, Prof. Stuppner, Prof. Griesser.

© Galenus Privatstiftung

Zukunftsperspektiven in der Pharmazeutischen Technologie Zur rechten Zeit ans Ziel...

Zur zweiten Galenus Gastprofessur begrüßte Univ.-Prof. Dr. Andreas Bernkop-Schnürch, Leiter des Instituts für Pharmazeutische Technologie der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, den Schweizer Technologen Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Hans Leuenberger, der bis 1982 für den Pharmakonzern Sandoz als Forschungsgruppenleiter tätig war und danach bis zu seiner Emeritierung 2006 das Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Basel leitete.

Nach Ende seiner Universitätslaufbahn gründete Prof. Leuenberger neben dem »Institute for the innovation in industrial pharmacy« das »Center for innovation in computer-aided pharmaceuticals«, dessen Ziel es ist, neue, computergestützte, 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 im Rahmen einer Vortragsreihe des Zentrums für Molekulare Biowissenschaften Innsbruck (CMBI) am 31. Mai dieses Jahres in englischer Sprache hielt.

Mit der Frage „Was haben eine Tablette und der Airbus 380 gemeinsam? Beide wollen sicher zur rechten Zeit an ihr Ziel kommen“, führte Prof. 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. Ist es in der Flugzeugindustrie seit Jahren Standard, am Computer Flugzeuge zu konstruieren und zu überprüfen, so wird dieses Computerdesign (CAD) 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.

Kürzere Studien?

Der Studie »Pharma 2020« von Pricewaterhouse Cooper (PwC), 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. PwC prognostizieren, dass klinische Studien um 40 % verkürzt werden und die Zahl der Probanden um mehr als 60 % zurückgehen kann.

Sind diese Vorgaben in der PwC-Studie überhaupt realistisch? Prof. 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. Prof. Leuenberger erläuterte seine These an drei Beispielen. Die Entwicklung neuer Arzneimittel durch Computerdesign (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. Prof. Leuenberger zeigte in seinem Vortrag, dass durch den Einsatz von Computerdesign (CAD) erhebliche Kosten gespart und gleichzeitig die Qualität wesentlich verbessert werden können. 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 multifunktional als Binde-, Füll- und Zerfallmittel eingesetzt werden wie beispielsweise die mikrokristallinen Zellulosen (MCC SANAQ burst), weit fortgeschritten.

Six-Sigma-Qualitätsmanagement

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 darauf, 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 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.

Zielgerichteter

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 8 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.

Galenus Privatstiftung