

Uwe Weidenauer,
Karsten Mäder

Innovative Arzneiformen und moderne Galenik

1

Dieses einleitende Kapitel stellt die unterschiedlichen Sichtweisen zur Innovation dar. Der Begriff der Innovation wird aus Sicht von Wissenschaft, Industrie und Patienten verschieden interpretiert. Diese Perspektiven werden erläutert. Im Rahmen des wachsenden Kostendrucks und der damit verbundenen Gesundheitsreformen hat sich der Blick auf innovative Arzneimittel und moderne Arzneiformen verändert. Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) und das neu gegründete Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) haben hier unterschiedliche Ansichten zu innovativen Arzneimitteln, die in diesem Kapitel aufgezeigt werden.

Innovative pharmazeutische Technologien werden sich nur am Markt durchsetzen, wenn sie den diversen Interessen der Patienten, der pharmazeutischen Industrie und der staatlich gelenkten Gesundheitsökonomie gerecht werden.

1 Innovation und innovative Arzneimittel	2
2 Galenische Innovationen	6
Zusammenfassung	10
Überblick über die folgenden Kapitel dieses Buches	10

1 Innovation und innovative Arzneimittel

1.1 Innovation

Sprachlich leitet sich der Begriff *Innovation* aus den beiden lateinischen Begriffen *novus* „das Neue“ bzw. *innovatio* „etwas neu Geschaffenes“ ab. In unserem Sprachraum wird der Begriff heute etwas ungenau im Sinne von neuen Ideen oder Erfindungen und teilweise deren wirtschaftliche Umsetzung verwendet.

Der Begriff Innovation kann je nach Perspektive unterschiedlich interpretiert werden. Um diese verschiedenen Perspektiven zu verdeutlichen, wird in den folgenden Abschnitten die Sichtweise von Wissenschaft, Industrie und Patienten näher beschrieben.

1.1.1 Innovation aus Sicht der Wissenschaft

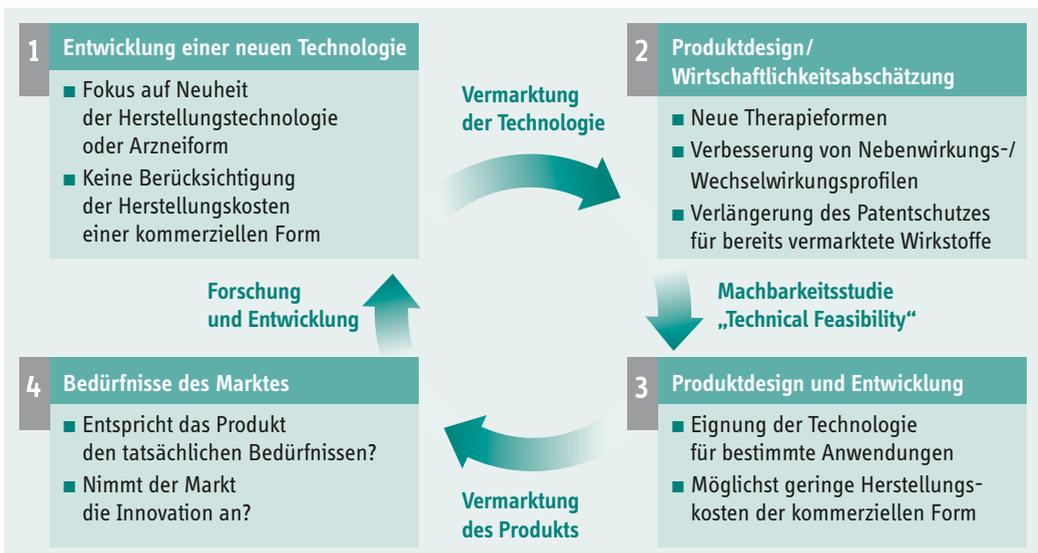
Der Innovationsprozess kann als Kreislauf dargestellt werden. Aus der Sicht der Wissenschaft beginnt dieser Kreislauf mit der Entwicklung einer neuen Technologie, die die Grundvoraussetzung für die Erschaffung von etwas Neuem ist ▶ **Abb. 1.1** (technologiegetriebener Marktansatz). In diesem frühen Stadium werden die

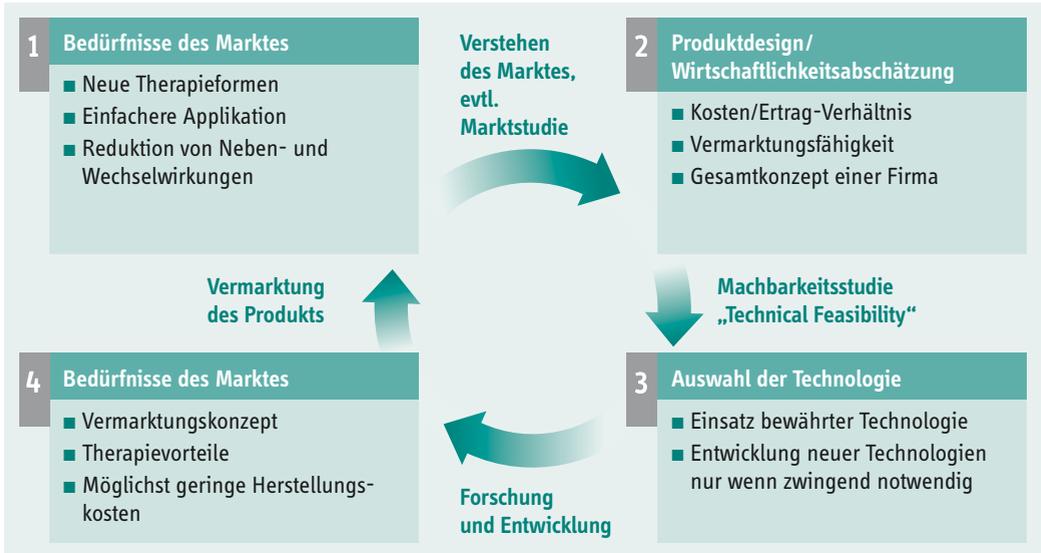
Herstellungskosten für eine spätere kommerzielle Arzneiform nicht berücksichtigt. In der Regel ist das zu diesem Zeitpunkt auch noch nicht möglich. Häufig steht zudem noch nicht fest, welcher Wirkstoff mithilfe der neuen Technologie verarbeitet werden kann.

Im nächsten Schritt erfolgt die Vermarktung der Technologie, um sie kommerziell verfügbar zu machen. Da heute viele Großunternehmen ihre Forschung ausgelagert oder eingestellt haben, erfolgt dies oft durch kleine, neue Unternehmen, die Start-up-Firmen mit teilweise weniger als zehn Mitarbeitern. Der Nutzen für die pharmazeutische Industrie kann unterschiedlich sein: Die neue Technologie kann eine Therapieform ermöglichen, sie kann eindeutige Vorteile bezüglich der Nebenwirkungen und/oder Wechselwirkungen bringen oder eine Verlängerung des Patentschutzes eines Arzneimittels durch Formulierungspatente bedeuten.

In der folgenden Stufe wird das Produktdesign mit seiner Wirtschaftlichkeit eingeschätzt. Die eigentliche Entwicklung beginnt mit einer Machbarkeitsstudie, in der eine Abschätzung

▼ **Abb. 1.1** Innovation aus der Sicht der Wissenschaft (technologiegetriebener Marktansatz): Der Innovationszyklus beginnt aus der Perspektive der Wissenschaft mit der Entwicklung neuer Technologien.





▲ **Abb. 1.2** Innovation aus der Sicht der Industrie (marktgetriebener Technologieansatz): Der Innovationszyklus beginnt aus der Perspektive der Industrie mit der Erkennung der Bedürfnisse der Marktes.

vorgenommen wird, ob das Formulierungsziel überhaupt erreicht werden kann. Erst wenn diese erfolgreich ist, beginnt die weitere Entwicklung des neuen Produkts. Bei einer industriellen Anwendung sind die Herstellungskosten der späteren kommerziellen Arzneiform von enormer Bedeutung. Die innovative Arzneiform muss im industriellen Maßstab möglichst preisgünstig herzustellen sein, wobei das Preisverhältnis des Wirkstoffs zur Arzneiform wesentlich ist.

Sofern die Entwicklung erfolgreich ist, kann die Vermarktung des innovativen Produkts erfolgen. Dieser Kreislauf birgt für die Industrie einige Risiken: Der Markt muss diese technologiegetriebene Innovation annehmen und die Bedürfnisse der Patienten müssen erfüllt werden. Deshalb stellen wissenschaftlich getriebene Innovationen enorme Risiken für die Industrie dar. Vor allem wenn man bedenkt, dass die Neuentwicklung eines innovativen Arzneimittels unter Umständen eine dreistellige Millioensumme kosten kann.

1.1.2 Innovation aus Sicht der Industrie

Betrachtet man den Innovationskreislauf aus der Sicht der Wissenschaft, wird das enorme

wirtschaftliche Risiko für die Industrie klar. Um dieses Risiko so gering wie möglich zu halten, ist das Vorgehen eines Fabrikationsbetriebs in der Regel anders ▶ **Abb. 1.2**. Der Innovationskreislauf beginnt mit einem grundlegenden Verständnis des Marktes, um die tatsächlichen Bedürfnisse herauszufinden (marktgetriebener Technologieansatz). Dies wird oft durch Marktstudien unterstützt. Die Bedürfnisse können z.B. neue Therapieformen, eine vereinfachte Applikation oder die Reduktion der Neben- und Wechselwirkungen eines bereits auf dem Markt befindlichen Arzneimittels sein.

Durch dieses Wissen ist es den Firmen möglich, ein Produktdesign zu erstellen und eine erste Wirtschaftlichkeitsbetrachtung vorzunehmen. In diesem Zusammenhang ist die Vermarktungsfähigkeit sehr wichtig, außerdem muss das innovative Arzneimittel auch zum Gesamtkonzept und somit zur Strategie einer Firma passen, die in erster Linie durch die bearbeiteten Therapiegebiete bestimmt wird.

Auf dieser Basis kann nun die Auswahl der geeigneten Technologie erfolgen. Zunächst ist das jeweilige Unternehmen bemüht ein bewährtes technisches Verfahren einzusetzen, da die

Entwicklung einer neuen Technik immer sehr zeit- und kostenintensiv sowie risikoreich ist. Nur wenn das Entwicklungsziel nicht mit bewährten Technologien erreicht werden kann, ist es erforderlich, eine neue zu entwickeln. Alternativ kann am Markt nach innovativen Technologien gesucht und diese zum Beispiel von Start-up-Firmen in Lizenz übernommen werden.

Nun beginnt die eigentliche Arbeit der Forschungs- und Entwicklungsabteilung. Verschiedene Punkte stehen besonders im Fokus: Die Arzneiform muss gut zu vermarkten sein, es müssen sich mehr oder weniger eindeutige Therapievorteile ergeben und die Herstellungskosten der kommerziellen Form sollten möglichst gering sein.

Erst nach erfolgreichem Abschluss der Entwicklung kann die Vermarktung des innovativen Arzneimittels bzw. der innovativen Arzneiform erfolgen. Die Wahrscheinlichkeit eines Markterfolgs ist für ein Produkt, das aus industrieller Innovation heraus entwickelt wurde, wesentlich höher als bei einer wissenschaftlich bzw. technologisch getriebenen Innovation.

1.1.3 Innovation aus Sicht der Patienten

Verbraucher nehmen Innovationen nur dann an, wenn das Neuartige auch klar ersichtlich ist. Im Fall eines innovativen Arzneimittels ist dies sehr speziell, da die Gesundheit jedes Einzelnen in unserer Gesellschaft als Allgemeingut angesehen wird. Insofern hat jeder Einzelne (u. U. Patient) auch hohe Ansprüche an Arzneimittel und somit natürlich im Speziellen an die neuen bzw. innovativen Arzneimittel.

Erwartet werden oft (innovative) Arzneimittel mit hoher Wirksamkeit, die keinerlei Neben- oder Wechselwirkungen haben. Sie sollten möglichst nicht an Tieren untersucht werden, müssen aber am Menschen absolut sicher sein. Oft werden pflanzliche Wirkstoffe als besser angesehen, da viele Patienten mit „Chemie nichts zu tun haben“ möchten. Außerdem müssen die Arzneimittel qualitativ hochwertig sein, dürfen aber auf keinen Fall zu viel kosten. Daneben muss die Anwendung dezent, einfach und schnell sein.

Diese ambivalente und realitätsferne Sichtweise wird aber von den Nichtfachleuten nicht als solche erkannt. Pharmazeutische Hersteller, aber auch Forscher in der Wirtschaft und Wissenschaft tun sich im Umgang mit diesen Erwartungen sehr schwer. Erschwerend kommt hinzu, dass durch Internet und attraktive Werbeveranstaltungen höchst zweifelhafte Versprechen alternativer Methoden stark und effektiv verbreitet werden (insbesondere zur Therapie von Krebserkrankungen).

Neben der individuellen Beurteilung durch die Patienten erfolgt zusätzlich eine Beurteilung des innovativen Arzneimittels durch das öffentliche Gesundheitswesen. Das innovative Arzneimittel muss eine Therapieverbesserung darstellen. Außerdem wird eine maximale Wirkung und Qualität bei trotzdem minimalem Preis erwartet. Dem Patienten muss nebenbei eine möglichst einfache und sichere Anwendung möglich sein.

Letztendlich wird ein innovatives Arzneimittel am Markt durch den Patienten selbst und verschiedene gesetzliche Institutionen (Zulassungsbehörden, IQWiG, Krankenkassen; siehe auch Abschn. 1.2) beurteilt ▶ **Abb. 1.3**. Sofern die Sichtweise auf das innovative Arzneimittel bzw. die innovative Arzneiform nicht von allen Seiten aus positiv ist, kann es schnell zum Scheitern am Markt kommen.

1.2 Beurteilung innovativer Arzneimittel

Seit dem Inkrafttreten des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) im Jahre 2004 müssen Arzneimittel eine vierte Zulassungshürde nehmen. Neben der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die Zulassungsbehörden geprüft wird, muss eine Wirtschaftlichkeitsprüfung (Kosten-Nutzen-Bewertung) durch das neu eingerichtete Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erfolgen. Der pharmazeutischen Industrie sollen hierdurch Anreize geschaffen werden, verstärkt Innovationen mit therapeu-



▲ **Abb. 1.3** Innovative Arzneimittel aus der Sicht der Patienten und des Gesundheitswesens: Die Beurteilung und der damit verbundene Erfolg hängt im Wesentlichen von zwei Faktoren ab: den Erwartungen des Patienten und den Anforderungen des Gesundheitswesens.

tischem Mehrwert zu schaffen. Die konkrete Aufgabe des IQWiG ist es, für jedes verordnungsfähige Arzneimittel einschließlich derer mit noch patentgeschützten Wirkstoffen eine Nutzenbewertung zu erarbeiten.

Um eine Beurteilung der Innovation von Arzneimitteln vornehmen zu können, hat die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) unter Mitarbeit der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV e.V.) ein Positionspapier erarbeitet, in dem Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen vorgestellt werden. Die DPhG unterscheidet in die drei Kategorien Sprunginnovation, Schrittinovation und Scheininnovation. Außerdem werden keineswegs nur neue Wirkstoffe als Innovation verstanden, sondern auch neue Arzneiformen.

1.2.1 Sprunginnovationen

Als Sprunginnovationen sind völlig neue Wirkstoffe anzusehen, die damit die ersten Vertreter einer neuen Stoffklasse sind. Sprunginnovationen

besitzen zwar die größte Innovationshöhe, weisen aber häufig auch Schwächen auf, z. B. mangelnde Selektivität oder ungünstige pharmakokinetische Eigenschaften. In diesem Fall treten die nachfolgenden Schrittinnovationen häufig an die Stelle der eigentlichen Sprunginnovation.

1.2.2 Schrittinnovationen

Schrittinnovationen auf der Ebene der Wirkstoffe zeichnen sich durch eine schrittweise Optimierung bereits bekannter Wirkstoffe aus. Diesen auf diesem Weg entstandenen Wirkstoffen wird häufig der innovative Charakter abgesprochen. Zur optimierten Pharmakotherapie sind aber auch solche Schritte notwendig, sodass man hier zwar von einer geringeren Innovationshöhe sprechen kann, man sollte die Schrittinovation aber nicht unterbewerten. Im Gegenteil, häufig stellen die Schrittinnovationen überhaupt erst den Weg zur optimalen Pharmakotherapie dar. Einige prominente Beispiele sind Carbutamid, ein orales

Antidiabetikum mit unerwünschter chemotherapeutischer Wirkung, gefolgt von der Schrittinovation Tolbutamid, einem reinen oralen Antidiabetikum, und später Glibenclamid mit erhöhter Wirkstoffpotenz. Diese Liste könnte mit zahlreichen Substanzen aus den Familien der Betablocker, Diuretika, Calciumantagonisten, Gyrasehemmern, Cephalosporinen oder H1-Antihistaminika fortgesetzt werden.

1.2.3 Innovative Arzneiformen als Schrittinnovationen

Neue Arzneiformen stellen in diesem Sinne Schrittinnovationen dar, da die Therapie mit einem vorhandenen Wirkstoff durch die gezielte Entwicklung oder Weiterentwicklung der Arzneiform verbessert wird. Die Entwicklung der neuen Arzneiform kann zu reduzierten Nebenwirkungen und/oder Wechselwirkungen führen, was eine Erhöhung der Arzneimittelsicherheit nach sich ziehen kann. Auch weitere Aspekte können relevant sein, z. B. eine verbesserte Compliance durch eine ermöglichte Langzeittherapie.

1.2.4 Scheininnovationen

Scheininnovationen sind Wirkstoffe, deren Wirkungsprinzip dem bereits zugelassener Arzneimittel entspricht. Häufig werden Arzneimittel mit solchen Wirkstoffen auch als „me-too“ Präparate bezeichnet. Aus Sicht des IQWiG würde dies für einen neuen Wirkstoff die Einordnung in eine „Festbetragsgruppe“ bedeuten (s. u.).

Diese pauschale Bewertung ist aber in vielen Fällen nicht angebracht. Die als solche bezeichnete Scheininnovation kann z. B. ein Arzneimittel sein, das lediglich wenige Monate später am Markt erscheint als die so bezeichnete Sprunginnovation. Häufig beginnen mehrere forschende Arzneimittelhersteller zur gleichen Zeit mit der Entwicklung neuer Wirkstoffe aus der gleichen chemischen Verbindungsklasse. In diesem Fall würde nur der zuerst vermarktete Wirkstoff als Sprunginnovation bezeichnet werden und die später am Markt erscheinenden Substanzen würden als Scheininnovation abgetan.

1.2.5 Methode zur Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG

Das IQWiG hat mittlerweile eine Methode zur Kosten-Nutzen-Analyse als Grundlage zur Einschätzung der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln vorgestellt. Hierbei soll zunächst eine Nutzenbewertung erfolgen, die Analyse der Kosten kommt erst dann in Betracht, wenn sich das Präparat in einer bestimmten Indikation besser als das bisher verwendete Arzneimittel erweist.

Sofern das zu beurteilende Arzneimittel lediglich genauso gut ist wie das bisher verwendete oder wenn sich ein Zusatznutzen aufgrund einer unzureichenden Datenlage nicht erkennen lässt, erfolgt eine Eingruppierung in die Festbetragsgruppe. Handelt es sich um ein konkurrenzloses und wirkungsvolles Präparat, so entfällt ebenfalls die Prüfung. Dann kann der Hersteller den Preis frei bestimmen und die Erstattung von den Krankenkassen ist gegeben. Eine dritte Kategorie stellen Arzneimittel dar, die einen Zusatznutzen aufweisen. Hier erfolgt eine Prüfung, ob es auch effizient ist. Dies ist der Fall, wenn das Arzneimittel bei gleichen Kosten einen höheren Nutzen aufweist oder bei gleichem Nutzen kosteneffizienter ist.

Es bleibt abzuwarten, ob sich dieses System in der Praxis bewährt. Trotz aller Diskussion muss in Betracht gezogen werden, dass eine negative Bewertung und damit keine Möglichkeit der Erstattungsfähigkeit den Markterfolg des einen oder anderen innovativen Arzneimittels stark beeinflusst. Einige Beispiele sind auch in den Kapiteln des Buches beschrieben.

2 Galenische Innovationen

Galenische Innovationen lassen sich auf verschiedenen Wegen realisieren:

- Entwicklung neuer Darreichungsformen (z. B. Trinkstrohhalme, in-situ-bildende Implantate)
- Entwicklung neuer oder optimierter Prozesstechnologien
- Entwicklung neuer Hilfsstoffe

Eine Innovation kann auch durch die Kombination dieser Wege erreicht werden. Der Druck zur Entwicklung neuer Produkte und Verfahren ent-

steht aus dem Wettbewerb innerhalb der Pharmaindustrie. Durch Innovation ist es möglich, die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen und häufig auftretende Probleme (mangelnde Stabilität, geringe und schwankende Resorption, schnelle Ausscheidung etc.) zu lösen. Des Weiteren können durch Formulierungspatente Monopolstellungen verlängert oder aber umgangen werden.

Die innovative Technologie der Arzneiformung konnte einige gravierende Formulierungsprobleme der vergangenen Jahrzehnte lösen. Hierbei sollten die therapeutischen Vorteile für die Patienten natürlich im Fokus stehen. Daneben besteht für die vermarktenden Firmen auch ein enormer kommerzieller Vorteil. Innovative Arzneiformen ermöglichen in einigen Fällen einen verlängerten Patentschutz durch Formulierungspatente, die Erschließung neuer Märkte und Therapiegebiete sowie ein gesteigertes Prestige.

Aktuell haben in der galenischen Forschung und Entwicklung zwei Gebiete Priorität:

1. Formulierung schwerlöslicher Wirkstoffe und
2. Formulierung empfindlicher Makromoleküle (Proteine, RNA, DNA).

Bei der Formulierung schwerlöslicher Wirkstoffe (BCS-Klassen II oder IV) besteht z.B. die Aufgabe, nach oraler Gabe eine hohe und reproduzierbare Resorption zu erreichen und die Nahrungsmittelabhängigkeit zu minimieren. Hier konkurrieren unter anderem Lipidsysteme mit Kosolvenzien und amorphen Einbettungen sowie Nanopartikel. Als Technologien kommen Schmelz- und Sprüheinbettung, Nassmahlung und Hochdruckhomogenisation zum Einsatz.

Während den Hilfsstoffen in den vergangenen Jahrzehnten nahezu kein Stellenwert beigemessen wurde, stehen diese seit einigen Jahren im Mittelpunkt (siehe Kap. 2). Es wurde zunehmend erkannt, dass Hilfsstoffe oft sehr komplexe Stoffgemische sind, die neben ihrer eigentlichen Funktion (z.B. bessere Benetzung, Verzögerung der Freisetzung) weitere Wirkungen besitzen können. Die Produkte verschiedener Hersteller lassen sich trotz „gleicher Arzneibuchqualität“ nicht beliebig austauschen. Ein weiterer Trend

besteht in der Bereitstellung von Mehrkomponentenprodukten, die sich funktionell von reinen Hilfsstoffmischungen unterscheiden. Ebenso sind auch innovative Arzneimittelvormischungen erwähnenswert, z.B. das Ibuprofen-Direkttablettiergemisch der Firma BASF.

In den vergangenen Jahren haben innovative Formulierungstechnologien bei der Lösung therapeutischer Probleme eine entscheidende Rolle gespielt. Erfolgreich waren und sind Ansätze, die sich industriell umsetzen lassen. Dies setzt ein „Scale-up“ voraus, d.h. die oft mehrstufige Überführung des Prozesses aus kleinen Laboransätzen in große Produktionsmaßstäbe. Weiterhin müssen neben geringen Kosten eine hohe Reproduzierbarkeit und geringe Störanfälligkeit gegeben sein.

Ein Paradebeispiel für die Bedeutung von innovativen Formulierungen sind **Mikroemulsionen**, die für Ciclosporin entwickelt wurden und 1994 auf den Markt kamen. Durch sie konnte die Nahrungsmittelabhängigkeit der Resorption stark vermindert und die Variabilität der Pharmakokinetik erheblich gesenkt werden (siehe Kap. 5).

In den letzten Jahren haben ebenfalls **Nanopartikel** den Weg aus der Forschung auf den Markt gefunden, wobei eine etablierte Technik aus einem anderen Bereich (Nassmahlung von Silberkristallen für die Fotofilme) auf die Pharmaindustrie übertragen wurde (siehe Kap. 4). Die Schmelzextrusion ist ein weiteres Beispiel für eine neue Pharmatechnologie (und „alte Technologie“ in der Kunststoffindustrie), die vielseitig einsetzbar ist und bereits zu neuen Marktprodukten geführt hat (siehe Kap. 6). Eine weitere Technologie, die in den Pharmabereich „importiert“ wurde, ist die **Hochdruckhomogenisation**, die seit langer Zeit im Nahrungsmittelbereich eingesetzt worden ist.

Neben der Übernahme von etablierten Technologien aus anderen Bereichen kann man auch Innovation mit pharmazeutischen Standardtechnologien erzielen. Beispielsweise wird durch eine geschickte Kombination von Sprühtrocknung mit Hilfsstoffen eine innovative Arzneiform realisiert, z.B. eine amorphe Einbettung.

Der Wunsch vieler Erfinder neuer Technologien ist es, diese möglichst breit anwenden zu können, was in gewissem Umfang sicherlich möglich ist. Das beste Beispiel einer solchen funktionierenden Plattformtechnologie ist die Tablettierung. Als weitere Plattformtechnologien sind die Pelletierung durch Extrusion/Sphäronisation oder Beschichten in der Wirbelschicht sowie die Sprüh- und Gefriertrocknung anzusehen. „**Plattformtechnologie**“ heißt, dass ein bestimmtes Verfahren mit den entsprechenden Geräten genutzt wird und möglichst breit einsetzbar ist. Man sollte nicht davon ausgehen, dass solche Technologien universell und wirkstoffunabhängig eingesetzt werden können. Im Allgemeinen ist eine mehr oder weniger aufwendige Optimierung der Formulierungsbestandteile und der Prozessführung notwendig.

2.1 Erfolgreiche Marktstrategien

Ein galenisch innovatives Produkt sichert noch keinen Erfolg auf dem Markt. Als Erstes sei hier das Paradebeispiel des Augeninsets Ocusert® genannt, das aufgrund mangelnden Verkaufs in den meisten Ländern Ende der 1990er-Jahre vom Markt genommen wurde.

2.1.1 Negativ verlaufene Produkteinführungen

Ein aktuelles Beispiel war noch weitaus kostenintensiver: Große Hoffnungen beruhten auf der Innovation, Insulin pulmonal zu verabreichen, auf diese Formulierungstechnologie hat sich gleich ein halbes Dutzend pharmazeutischer Unternehmer bzw. Entwicklungskonsortien gestürzt. Die Vermarktung des ersten **inhalativen Insulins** unter dem Markennamen Exubera® wurde nach gerade einmal 19 Monaten eingestellt. Es stellt sich nun die Frage, warum diese innovative Insulin-Arzneiform, der man Milliardenumsätze vorausgesagt hatte, am Markt gescheitert ist? In dieser Frage steckt eigentlich schon die Antwort: Exubera® ist am Markt gescheitert! In den folgenden Abschnitten wird ein Erklärungsansatz versucht.

Viele Erfolgsgeschichten von innovativen Produkten begannen im Silicon Valley in den USA, selten handelte es sich hierbei um Arzneimittel. Beispielhaft sind hier die Produkte der Firma Microsoft oder Apple zu nennen, deren Erfolge oft in einer „Garage“ vor Ort begannen. Junge Leute hatten zündende Ideen und konnten diese in Form von Technologien und innovativen Produkten umsetzen. Den Rest der Geschichte kennt fast jeder, die Produkte wurden zu weltweit verbreiteten Massenverkaufshits und die Erfinder zu Berühmtheiten und teilweise Milliardären. Was hat das nun mit Exubera® zu tun? Die Idee zur Entwicklung entstand ebenfalls im Silicon Valley. Exubera® wurde von der Firma Nektar Therapeutics (vorher: Inhale Therapeutic Systems) entwickelt und die Produktidee stammt von Wissenschaftlern.

Exubera® (siehe Kap. 16) wurde in zwei geringen Dosierungen vermarktet, eignete sich zur Therapie von Typ-II-Diabetikern und konnte teilweise die Applikation von kurz wirksamen Insulinformulierungen bzw. Insulinanaloga bei Typ-I-Diabetikern ersetzen. Typ-II-Diabetiker werden üblicherweise mit oralen Antidiabetika therapiert, z. B. mit Sulfonylharnstoffen. Diese werden in Form von kleinen Tabletten eingenommen und die Tagestherapiekosten betragen wenige Cents.

Wo liegt nun die Innovation aus Sicht der Patienten bei Umstellung auf Exubera®? Die Therapie erfordert die Inhalation mit einem unhandlichen Inhalator. Zudem kostet sie jeden Monat mehrere Hundert Euro, die nicht von den Krankenkassen erstattet werden. Der minimale Therapievorteil, den es angeblich geben soll, wiegt diese gravierenden Nachteile nicht auf. Bei der Therapie von Typ-I-Diabetikern kann nur ein Teil der parenteralen Insulintherapie ersetzt werden. Für die Applikation eines Basalinsulins ist weiterhin die Therapie mit einer Nadel erforderlich. Moderne Insulinpens sind dezent und die Applikation wird von den Diabetikern als wenig störend empfunden, aber der Einsatz des unhandlichen Exubera®-Inhalators sehr wohl. Die Therapiekosten liegen

über denen parenteral applizierter Insuline und die Bewertung durch das IQWiG fiel negativ aus, weshalb die Therapiekosten nicht von den Krankenkassen übernommen wurden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Triebkraft für die Entwicklung der Wille und der Ehrgeiz war, ein Peptid stabil zu formulieren und dies über die Lunge systemisch zu applizieren. Dies stellte eine echte technologische Innovation dar. Dennoch ergaben sich für den Patienten keine Therapievorteile, sodass es sich aus seiner Perspektive um keine Innovation handelte. Deshalb hat der Markt dieses Präparat abgelehnt.

Des Weiteren soll Kaletra[®] als ausgewähltes Beispiel vorgestellt werden. Als das **HIV-Kombinationspräparat** Kaletra[®] (siehe Kap. 6) auf den Markt kam, handelte es sich um eine ölige Lösung der beiden HIV-Proteaseinhibitoren Ritonavir und Lopinavir. Nach Einnahme einer Weichgelatine kapsel wird im Magen-Darm-Trakt eine Emulsion gebildet. Diese Arzneiform hat zahlreiche Nachteile: Zum einen führt die permanente Einnahme eines Tensidgemisches zu erheblichen gastrointestinalen Störungen mit starken Durchfällen. Zum anderen weisen die beiden Wirkstoffe in der öligen Lösung nur eine geringe Stabilität auf, sodass die kommerzielle Form über eine Kühlkette vertrieben werden muss. In Ländern der Dritten Welt ist eine Kühlkette kaum realisierbar, womit das für HIV-Kranke lebenswichtige Arzneimittel nicht verfügbar ist.

Hier machte sich der pharmazeutische Hersteller Gedanken und bediente sich einer bewährten Technologie, der Schmelzextrusion. Die Schmelzextrusion ist eine seit Jahrzehnten bewährte Technologie in verschiedenen industriellen Bereichen, z. B. in der Kunststoffverarbeitung (Spritzguss) oder der Lebensmittelherstellung (z. B. Herstellung von Gummibärchen und Cornflakes). In der Herstellung von Arzneimitteln hatte die Schmelzextrusion bis zu diesem Zeitpunkt nur einmal bewiesen, dass sie zur Arzneimittelformulierung geeignet ist. Bei der Herstellung einer Verapamil-Retardformulierung (Isoptin[®], in Polen vermarktet) konnte am Markt kein Erfolg erzielt werden und die

Vermarktung des Präparats wurde von dem pharmazeutischen Unternehmer eingestellt.

2.1.2 Positiv verlaufene Produkteinführungen

Die echte Innovation von Kaletra[®] Meltrex[®] liegt in der Kombination einer bewährten Technologie mit einer bewährten Wirkstoffstoffkombination. Um den Erfordernissen des HIV-Marktes gerecht zu werden, erfolgt die Entwicklung dieser neuen Arzneiform. Durch eine Schmelzextrusion in ein wasserlösliches Polymer sind die beiden Wirkstoffe auch ohne Kühlkette über Jahre lagerstabil und können in den Ländern der Dritten Welt vertrieben werden, in denen Millionen von HIV-Infizierten leben. Außerdem ist die gastrointestinale Verträglichkeit dieser Arzneiform wesentlich besser als die der Emulsionsformulierung. Deshalb leiden die Patienten nicht mehr unter permanenten gastrointestinalen Störungen wie z. B. Durchfällen. Bei dieser innovativen Arzneiform hat der Hersteller die Bedürfnisse des Marktes erkannt und die optimale Arzneiform für den Markt entwickelt. Hierbei wurde auf eine bewährte Technologie zurückgegriffen, die allerdings unter großem Aufwand für den bestimmten Zweck weiterentwickelt werden musste.

Beispiele für Innovationen, die den Markt erobert haben, sind Pulveraerosole (Durchbruch in den 1990er-Jahren) und schnell zerfallende Retardarzneiformen („Schmelztabletten“), die in den letzten Jahren ihren Siegeszug angetreten haben (siehe Kap. 3).

Eine interessante Innovation stellt das Produkt ClaroSIP[®] dar, das 2005 auf den Markt eingeführt wurde. Ein **pelletgefüllter Trinkhalm** dient zur Applikation eines Antibiotikums für Kinder. Die Kinder können sich ihr Lieblingsgetränk zur Einnahme auswählen, sodass eine hohe Compliance gewährleistet ist. Neben der neuen Darreichungsform Trinkhalm sind die durch Extrusion/Sphäronisation hergestellten Pellets ebenfalls innovativ, da sie statt des Standards MCC aus Carrageen bestehen, das eine bessere Freisetzung des Wirkstoffs gestattet. Ob und wie sich die Innovation behaupten wird, muss auch hier der Markt zeigen.

Zusammenfassung

In diesem ersten Kapitel wurde der Begriff „innovative Arzneiform“ aus dem Blickwinkel von Wissenschaft, Industrie und Patienten beleuchtet. Es wurde gezeigt, dass Innovation unterschiedlich definiert wird und eine Unterscheidung anhand der Begriffe Schein-, Sprung- und Schrittinovation möglich und sinnvoll ist. Diese Innovationen werden von verschiedenen staatlichen Institutionen und Interessengruppen unterschiedlich bewertet. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich nur Innovationen, die vom Patienten angenommen, von der Krankenkasse bezahlt und von der Pharmaindustrie mit entsprechendem Gewinn produziert und verkauft werden können, am Markt behaupten.

Überblick über die folgenden Kapitel dieses Buches

Kapitel 2:

Überblick über innovative Hilfsstoffe

Hier wird der wachsenden Bedeutung von Hilfsstoffen Rechnung getragen. Sie werden als oft komplexe Mischungen vorgestellt, neue Hilfsstoffe werden diskutiert und aktuelle Trends aufgezeigt.

Kapitel 3 bis 8:

Perorale innovative Arzneiformen

Diese Kapitel stellen perorale Arzneiformen in den Mittelpunkt. Im Kapitel 3 werden schnell zerfallende Retardarzneiformen beschrieben, die in den letzten Jahren verstärkt in den Markt eingeführt wurden. Die galenische Optimierung peroral applizierter schwerlöslicher Wirkstoffe zum Erreichen hoher und reproduzierbarer Bioverfügbarkeiten ist ein sehr wichtiges Thema in der pharmazeutischen Industrie.

Die Kapitel 4 bis 6 behandeln verschiedene Technologien, die hierzu eingesetzt werden. Nanopartikuläre Systeme für die orale Gabe werden in Kapitel 4 erläutert, Mikroemulsionen und Schmelzextrusion als alternative Verfahren in den Kapiteln 5 und 6 vorgestellt.

Die zielgerichtete Entwicklung oraler Retardarzneiformen hat in den letzten Jahren verstärkt Impulse erhalten, da neue Erkenntnisse

über die Physiologie des Magen-Darm-Trakts erzielt wurden. Diese und die daraus abzuleitenden galenischen Strategien werden im Kapitel 7 beschrieben.

Pellets haben aufgrund ihrer biopharmazeutischen und technologischen Vorteile in den letzten Jahren eine immer größere Verbreitung gefunden. Der gegenwärtige Stand der Pellettechnologien und sich abzeichnende Weiterentwicklungen werden im Kapitel 8 vorgestellt.

Kapitel 9:

Beschreibung verschiedener Freisetzungsmechanismen

Dieses Kapitel hat für verschiedene Applikationsformen Gültigkeit: Hier werden Freisetzungsmechanismen aus Retard- und Depotarzneiformen vorgestellt. Das Verständnis dieser physikalisch-chemischen Phänomene ist für alle Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung von Bedeutung.

Kapitel 10 bis 15:

Parenterale innovative Arzneiformen

In diesen Kapiteln stehen parenterale Darreichungsformen im Mittelpunkt. Das Liposom ist keineswegs eine alte Arzneiform, dies wird überzeugend in Kapitel 10 dargestellt. Die großen Herausforderungen und die Fortschritte auf dem Gebiet des „Gene Delivery“ werden im anschließenden Kapitel 11 beschrieben.

Kapitel 12 zeigt die Vielfalt der parenteralen Lipidsysteme auf Basis von Nanoemulsionen und Lipidnanopartikeln. Das moderne Ge-

biet der Wirkstofffreisetzung aus Biomaterialien wird in Kapitel 13 beschrieben. Moderne Proteintherapeutika haben in einer geradezu revolutionären Art und Weise den Einzug auf dem Arzneimittelmarkt gehalten. Die Spezifika ihrer Herstellung und Formulierung werden in Kapitel 14 erläutert. Trends und Hintergründe parenteral applizierter Mikropartikel werden in Kapitel 15 diskutiert.

Kapitel 16 und 17:

Pulmonale innovative Arzneiformen

Diese beiden Kapitel widmen sich der pulmonalen Applikation. Die lange, kostenintensive Entwicklungsgeschichte und nur sehr kurze Marktpräsenz des ersten pulmonal applizierten Insulins (Exubera®) hat generell Fragen der Bioverfügbarkeit, Sicherheit und des Kosten-Nutzen-Verhältnisses der inhalativen Verabreichung von Proteinen und Peptiden aufgeworfen, die in Kapitel 16 behandelt werden.

Dennoch ist der Stellenwert der pulmonalen Therapie weiter steigend und Kapitel 17 gibt einen interessanten Blick in die Pipeline der pulmonalen Therapeutika.

Kapitel 18 und 19:

Transdermale und ophthalmologische innovative Arzneiformen

Der gegenwärtige Stand und die zukünftigen Aspekte transdermaler therapeutischer Systeme werden in Kapitel 18 erörtert. Kapitel 19 widmet sich neuen Formulierungskonzepten bei Augenarzneien.

Kapitel 20:

Innovative Arzneiformen der letzten zehn Jahre

Das abschließende Kapitel beschreibt beispielhaft einige innovative Arzneiformen der vergangenen zehn Jahre und gibt einen Ausblick auf mögliche zukünftige Systeme und Materialien.

Daniela Allhenn,
Alf Lamprecht

Nanopartikel zur oralen Wirkstoffapplikation

4

Im nachfolgenden Kapitel werden nanoskalige Systeme zur oralen Wirkstoffgabe vorgestellt. Die dabei vorrangigen therapeutischen Anwendungen sind stark auf die Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen fokussiert. Daneben werden Nanopartikel auch zur oralen Vakzinierung oder zur lokalen Wirkstofffreisetzung vorgeschlagen.

Nach einer kurzen Einführung in die Physiologie des Magen-Darm-Trakts werden die prinzipiellen therapeutischen Möglichkeiten und die daran angeknüpften Mechanismen aufgezeigt. Die Herstellungsmethoden von nanoskaligen Systemen sind sehr zahlreich und können in Abhängigkeit der verwendeten Hilfsstoffe stark divergieren. Es werden die wichtigsten Techniken beschrieben und erste Produkte aufgeführt, die auf dem Markt erschienen sind.

1	Grundlegendes zum Einsatz	54
2	Hilfsstoffe	58
3	Technologien zur Herstellung von pharmazeutisch relevanten Nanopartikeln	59
4	Therapievorteile	62
5	Marktpräparate	64
	Zusammenfassung	65
	Literatur	65

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. Stefan Mende (Firma Netzsch) für die anregende wissenschaftliche Diskussion.

1 Grundlegendes zum Einsatz

1.1 Definition und Einsatzgebiete

Die orale Gabe von Wirkstoffen ist der häufigste Applikationsweg. Manche Wirkstoffe sind dabei schlecht oder sehr variabel bioverfügbar. Ursachen hierfür können z. B. eine niedrige mukosale Permeabilität, kleine Resorptionsfenster, schlechte Löslichkeit im Magen-Darm-Milieu oder geringe Stabilität der Wirkstoffe sein.

Klassische Arzneiformen können solche Probleme in vielen Fällen nur teilweise oder gar nicht lösen, wodurch neue Formulierungsansätze wie amorphe Einbettungen, Lipidformulierungen oder Nanopartikel starkes Interesse geweckt haben. In den letzten Jahren sind signifikante Fortschritte im Bereich pharmazeutisch relevanter Nanopartikel erzielt worden, obwohl der Grundstein für die Technologien schon Ende der 1970er-Jahre gelegt wurde.

Die Herstellung von Nanopartikeln im Bereich unter 100 nm gelingt nur mit wenigen Techniken. Geklärt werden muss die Frage, ob Produkte, in deren Herstellungsprozess Materialien mit Größen über 100 nm auftreten, noch unter die Bezeichnung „Nanomaterial“ fallen oder nicht. Derzeit arbeiten Experten verschiedener Institutionen unter Beteiligung von Industrie, Wissenschaft und Behörden an einer aussagekräftigen und praktikablen Definition.

Merke

Unter den Therapieansätzen sind besonders zwei hervorzuheben: erstens die Möglichkeit, mittels nanopartikulärer Formulierungen die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen zu verbessern, zweitens deren Fähigkeit durch die Peyer's Patches ins lymphatische System zu gelangen. Was als besonders interessant für zukünftige Tumorthérapien, aber auch für die mukosale Impfung, bewertet wird.

Definition

Prinzipiell werden „Nanopartikel“ als Pulver oder in flüssigen Medien dispers erzeugte bzw. befindliche Feststoffe verstanden, deren Einzelpartikel in mindestens zwei Dimensionen eine Ausdehnung von unter 100 nm haben. Chemisch handelt es sich um Elemente, anorganische Verbindungen, organische Verbindungen oder Composite. Diese Größenordnung ist im pharmazeutischen Bereich häufig weiter gefasst, wobei alle Partikel bis zu einer Größe von 1000 nm eingeschlossen werden.

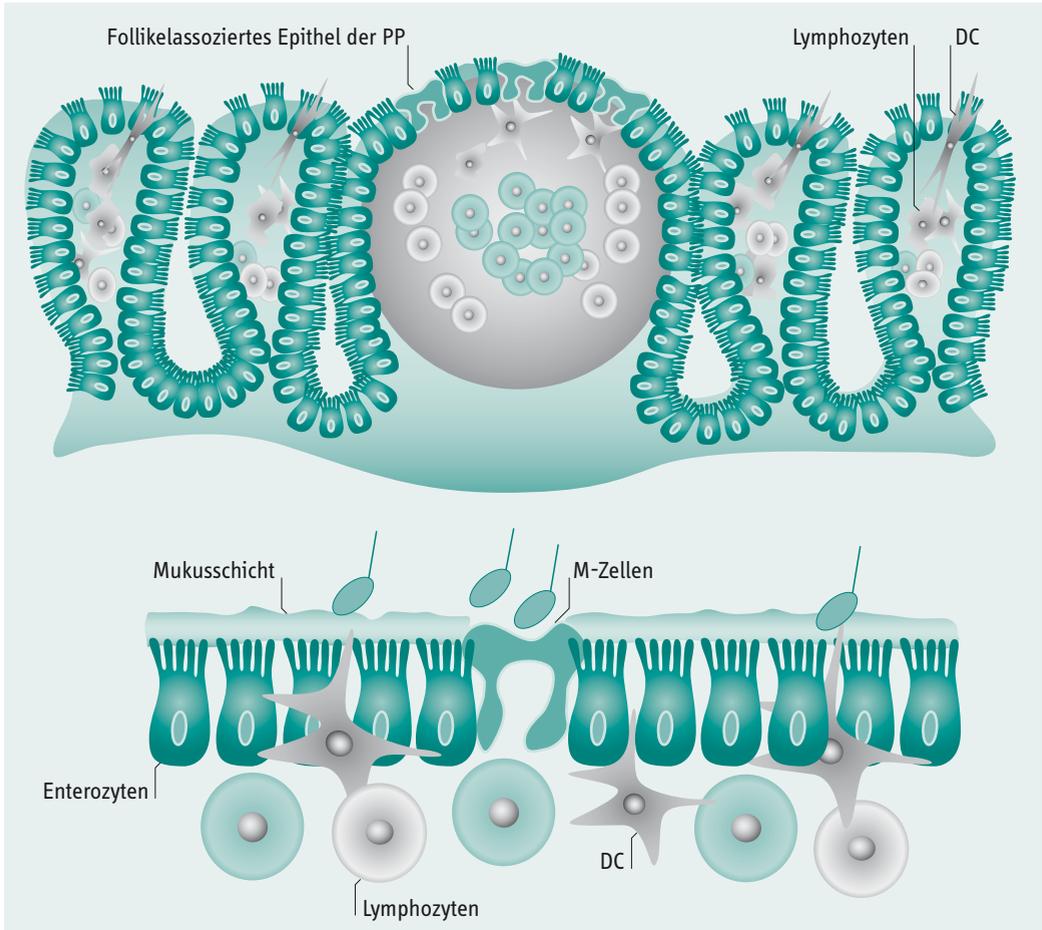
Nanopartikel werden meist im Rahmen therapeutischer Ansätze verwendet, bei denen die orale Wirkstoffgabe problematisch ist. In diesem Zusammenhang kamen nanopartikuläre Systeme für die orale Gabe von Wirkstoffen bisher in folgenden therapeutischen Gebieten zum Einsatz:

- Verbesserung der Bioverfügbarkeit,
- orale Vakzinierung,
- Erhöhung der Stabilität,
- Reduzierung von irritierenden Eigenschaften,
- selektive Therapie (engl. *drug targeting*).

1.2 Nanopartikel und der Gastrointestinaltrakt

Die Hauptfunktionen des Darms schließen Verdauung, Resorption von Wasser, Nährstoffen und Elektrolyten ein. Im Kontext der Wirkstoffresorption ist der Darm allerdings vor allem als Barriere zwischen dem „Außen“, also der luminalen Seite, und der systemischen Zirkulation zu sehen. Der Darm liefert eine Vielzahl von physiologischen und morphologischen Hindernissen, wie proteolytische Enzyme im Darmlumen, proteolytische Enzyme an der „brush border membran“, die Mukusschicht, die bakterielle Darmflora und die dichte Epithelzellbarriere selbst.

Obwohl der Darm eigentlich als Barriere gegen das Penetrieren von Xenobiotika und partikulärer Materie konzipiert ist, um mögliche



▲ **Abb. 4.1** Schematische Darstellung des darmassoziierten lymphatischen Gewebes und dessen Rolle bei der Immunantwort (PP: Peyer's Patches; DC: dendritische Zellen) (nach Irache et al. 2008)

Intoxikationen zu vermeiden, muss die Mukosa keine unüberwindbare Barriere sein. So existieren verschiedene Aufnahmemechanismen für Wirkstoffe, therapeutisch aktive Makromoleküle, aber auch für kleine Partikel.

Der aus Mucin bestehende Mukus ► **Abb. 4.1** bildet eine kohärente Schicht über den Enterozyten und stellt für Nanopartikel eine erste Hürde dar. Die direkt darunter befindliche Mukosa ist durch verschiedene nicht immunologische Phänomene (pH, proteolytische Enzyme, Schleim, Darmmikroflora) und in hohem Grad durch spezifische immunologische Mechanismen geschützt. Das lokale Immunsystem be-

inhaltet die darmassoziierten lymphatischen Gewebe (GALT), die als lymphatische Mikrokompimente, z. B. die Peyer's Patches im Dünndarm, bekannt sind. Diese sind vom intestinalen Lumen durch eine einzelne spezialisierte Epithelschicht getrennt, die aus M-Zellen und resorbierenden Enterozyten besteht und als follikelassoziiertes Epithel bezeichnet wird ► **Abb. 4.1**.

Das follikelassoziierte Epithel, spezialisiert auf Endo- und Transzytose von Antigenen und Mikroorganismen, und sein Transport hin zum lymphatischen Gewebe spielt eine wichtige Rolle während einer Immunantwort.

Neue Arzneiformen – Bilanz, aktuelle Trends und Ausblick

20

Im vergangenen Jahrzehnt wurden verschiedene pharmazeutisch-technologische Innovationen in den Markt eingeführt oder versucht, sie in den Markt einzuführen. Einige dieser Konzepte haben einen wertvollen Beitrag geliefert und den Markt mit neuen Arzneimitteln bereichert. Andere Konzepte wurden nicht realisiert oder befinden sich noch in der Entwicklungsphase.

Der Arzneimittelmarkt hat sich in den letzten Jahren sehr stark verändert. Zum einen ist der ökonomische Druck vonseiten der Politik international sehr stark gewachsen, zum anderen hat der Anteil an biotechnologischen Wirkstoffen in der Forschungspipeline der pharmazeutischen Industrie sehr stark zugenommen. Biotechnologische Wirkstoffe stellen sehr hohe Anforderungen während der Entwicklung und Produktion, die das Kernarbeitsgebiet der pharmazeutischen Technologien darstellen. Da biotechnologische Wirkstoffe in der Regel empfindliche Wirkstoffe wie Peptide, Proteine oder Antikörper sind, werden diese üblicherweise parenteral appliziert. Dies erfordert eine Produktion in Reinräumen mit terminaler Sterilisation oder sogar unter aseptischen Bedingungen.

Die Konzepte werden in diesem Kapitel vorgestellt, und abschließend wird jeweils ein Ausblick über das ausgewählte Konzept als Arzneiform gegeben. Die ein oder andere Neuerung könnte innerhalb der nächsten Dekade zur Marktreife kommen und den Arzneischatz weiter bereichern.

Danksagung

Der Autor dankt den Firmen Abbott Laboratories und Hexal, sowie der Universität Bayreuth für die Überlassung verschiedener Abbildungen

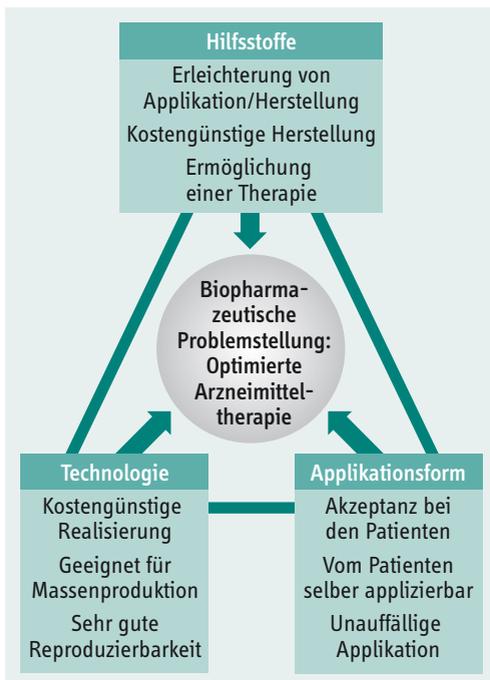
1	Problemstellung	346
2	Auswahl innovativer therapeutischer Konzepte	346
3	Trends in der Arzneimitteltherapie	348
4	Bedeutung der Reinraumproduktion	349
5	Formulierungsprobleme bei innovativen niedermolekularen Wirkstoffen	356
6	Potenzielle innovative Arzneiformen der Zukunft	357
	Zusammenfassung	362
	Literatur	363

1 Problemstellung

Innovative Arzneiformen sind für den permanenten Fortschritt im Bereich der Arzneimitteltherapie wichtig. Sie dienen der Lösung biopharmazeutischer Problemstellungen und führen somit zu einer optimierten Arzneimitteltherapie. Eine innovative Arzneiform muss verschiedene Voraussetzungen erfüllen, damit sie den gewünschten Markterfolg erzielen kann

► **Abb. 20.1.**

Hierbei haben die Bedürfnisse und Ansprüche des Patienten einen enorm hohen Stellenwert: Der Patient muss die Applikationsform generell akzeptieren, sie sollte vom Patienten selbst appliziert werden können und dabei möglichst unauffällig sein. Ein gutes Beispiel hierfür sind die seit einigen Jahren etablierten Insulin-Pens. Sie finden eine hohe Akzeptanz bei den Diabetikern und können wegen ihrer



▲ **Abb. 20.1** Innovative Arzneiformen dienen der Lösung einer biopharmazeutischen Problemstellung und führen damit zur optimierten Arzneimitteltherapie. Der Markterfolg wird durch verschiedene Faktoren wesentlich beeinflusst.

einfachen Handhabung sogar unauffällig und zuverlässig in der Öffentlichkeit (z. B. im Restaurant) angewendet werden. Dies ist gegenüber der inhalativen Insulintherapie mit einem sehr großen Inhalator ein wesentlicher Vorteil (siehe Kap. 16).

Zwei weitere wesentliche Faktoren betreffen in erster Linie die pharmazeutischen Hersteller der innovativen Arzneiform. Die Technologie zur Herstellung muss für die Massenproduktion geeignet und gleichzeitig kostengünstig sein. Um zu reproduzierbaren Ergebnissen zu kommen, müssen die technologischen Prozesse unter Produktionsbedingungen valide sein. Die dabei eingesetzten Hilfsstoffe sollten insofern einen Nutzen haben, indem sie die Applikation oder auch den Herstellungsprozess erleichtern. Unter Umständen kann das so weit gehen, dass die eingesetzten Hilfsstoffe die Therapie überhaupt erst ermöglichen. Ein weiterer wesentlicher Faktor aus Sicht der pharmazeutischen Industrie ist natürlich auch die kostengünstige Herstellung der Hilfsstoffe.

In den vergangenen zehn Jahren wurden verschiedene Innovationen auf dem Gebiet der Pharmazeutischen Technologie in den Markt eingeführt. Im Folgenden wird der Markterfolg einiger Konzepte beispielhaft untersucht. Des Weiteren erfolgen eine Betrachtung der aktuellen Trends und ein Ausblick auf weitere potenzielle neue Arzneiformen in der (frühen) Entwicklung.

2 Auswahl innovativer therapeutischer Konzepte

Im vergangenen Jahrzehnt wurden verschiedene neue Arzneiformen in den Markt eingeführt oder versucht einzuführen. Beispielhaft werden an dieser Stelle Nanosysteme (Nanopartikel, Nanosuspensionen etc.), Therapeutika zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke, pulmonale Systeme, Colon-Freisetzungssysteme sowie elektronisch und biologisch kontrollierte Freisetzungssysteme näher beschrieben.