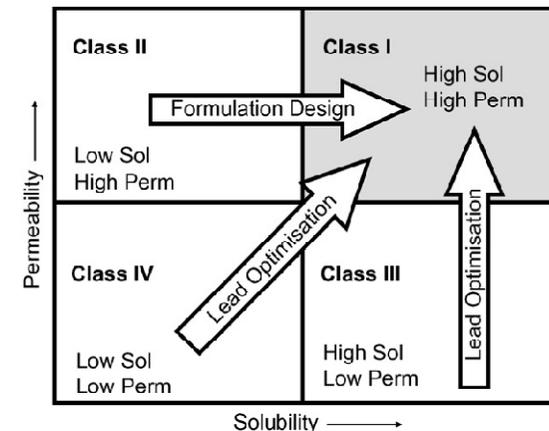


Die Bedeutung der Präformulierung für schwerlösliche Wirkstoffe – Synergien von KMU's mit internationalen Pharmafirmen

Dr. Matthias Rischer, Geschäftsführer Marenis Analytical & Process Technologies (MAPT) GmbH, Frankfurt

Einführung

- Ca. 70% der neu zu entwickelnden NCE's sind schwerlöslich, aber gut permeabel
- Der galenischen Präformulierung kommt weitaus größere Bedeutung zu als in den Jahren zuvor
- Selbst Lead Candidates einer homologen Reihe verhalten sich oft unterschiedlich im Präformulierungsscreening
- Eine mangelnde Korrelation von in-vitro mit in-vivo Daten führt oft zu zahlreichen Tierversuchsreihen (Ratte, Hund)



➤ Brauchen wir nicht ein detaillierteres *in-vitro*-Verständnis über die Interaktionen von Hilfsstoffen und Surfactants mit den Wirkstoffen, um *in-vivo* Versuche zu minimieren ??

Präformulierungsscreening inzwischen bei allen großen Pharmafirmen etabliert aber:

- In der Regel werden nur 2-3 ausgewählte Technologien gescreent
- Viele Kandidaten werden an die Discovery Einheit zurückverwiesen ohne mechanistische in-vitro-Untersuchungen angestellt zu haben (z.B. bedingt durch HTS, Zeitvorgaben)

Resultat:

- Zeitschleifen durch Modifikationen am Molekül
- Oft sinkende Rezeptoraffinitäten oder mikrosomale Stabilität



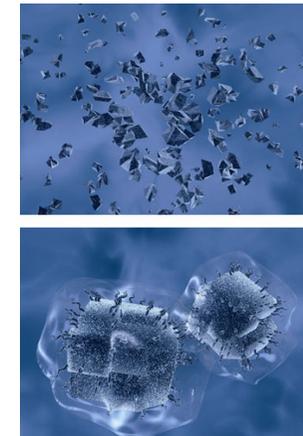
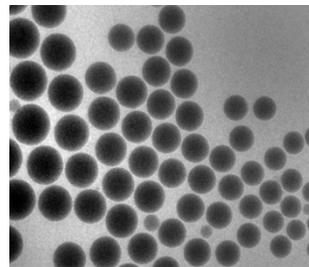
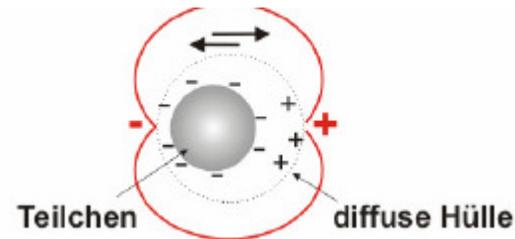
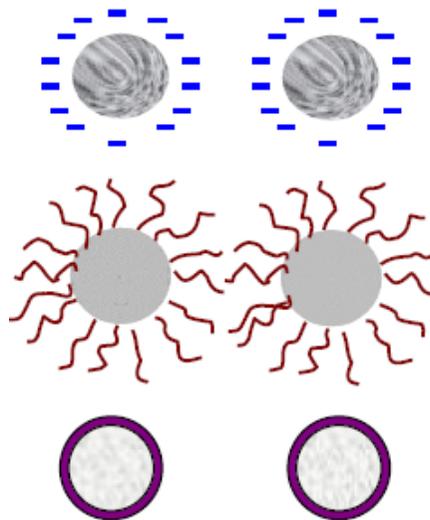
Kann eine optimierte Präformulierung hier nicht enorme Vorteile bringen und Zeitschleifen in der Primärforschung vermeiden helfen?

- Offizielle Gründung zum 01.11.2010 (bereits seit 01.09.10 operativ tätig)
- 100% Tochterunternehmen von Marenis Pharma (Life Cycle Management)
- Analytischer Service und Formulierungsarbeiten für Marenis Pharma
- Drug Delivery Bereich für externe Kooperationen (vorwiegend mit NCE's)

Konzept von MAPT

Mechanistische *in-vitro* Untersuchungen von:

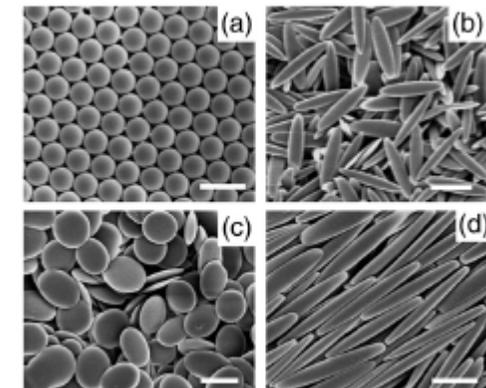
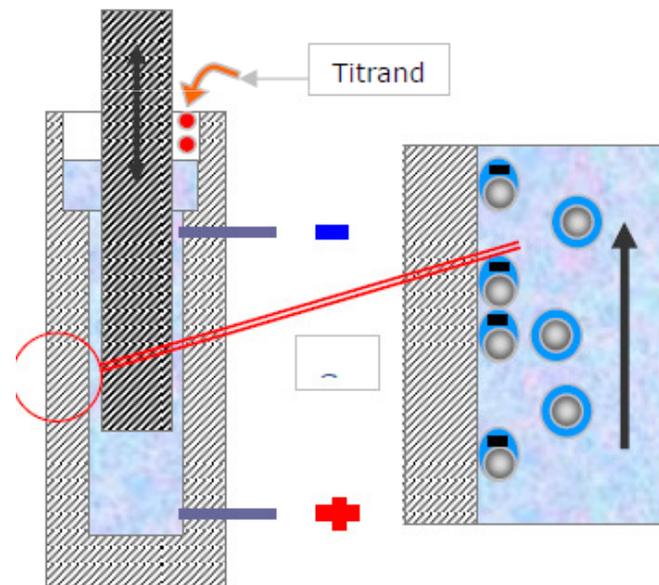
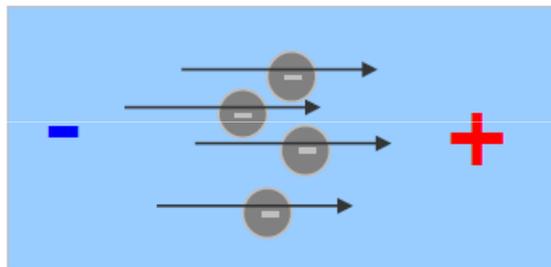
- **Nanosuspensionen/Nanoemulsionen/Nanoliposomen**
- Oberflächenladung (negativ, positiv, neutral, Ladungsdichte, Umhüllung der Partikel durch stabilisierende Polymere)



Konzept von MAPT

Mechanistische *in-vitro* Untersuchungen von:

- **Nanosuspensionen/Nanoemulsionen/Nanoliposomen**
- Zetapotential, Strömungsadhesion und Partikelform

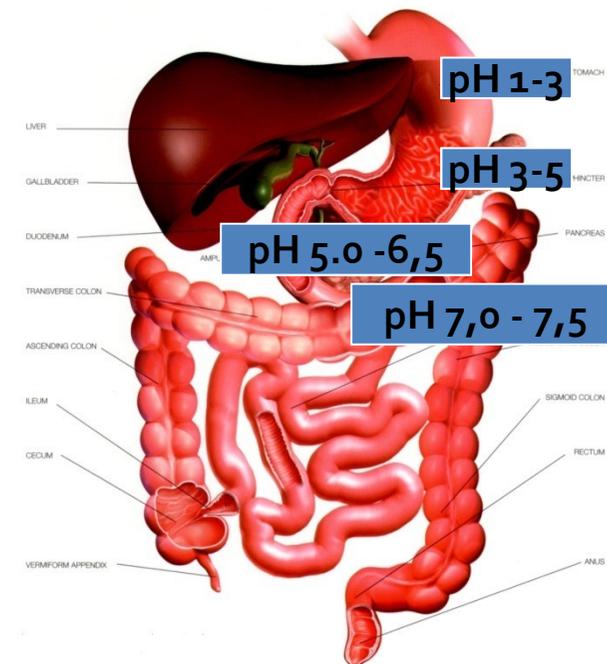


Konzept von MAPT

Mechanistische *in-vitro* Untersuchungen von:

- **Nanosuspensionen/Nanoemulsionen/Nanoliposomen**
 - Membrandiffusion (in-vitro-Haut-Modell zusammen mit FH-Ausgründung)

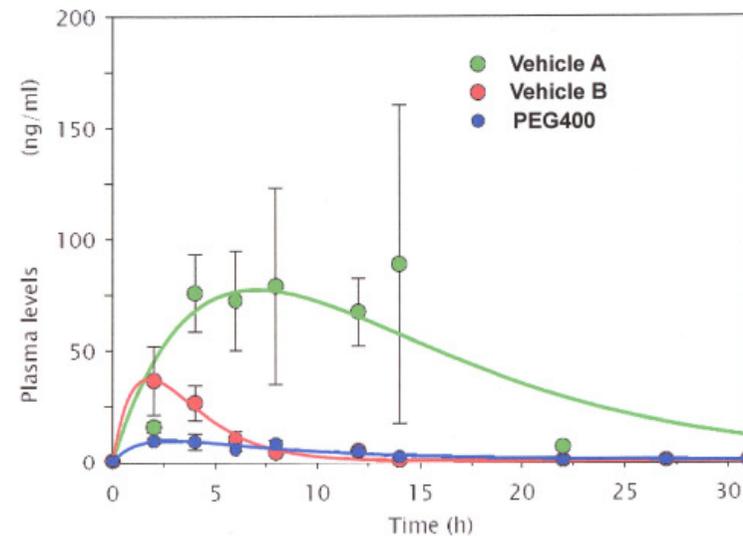
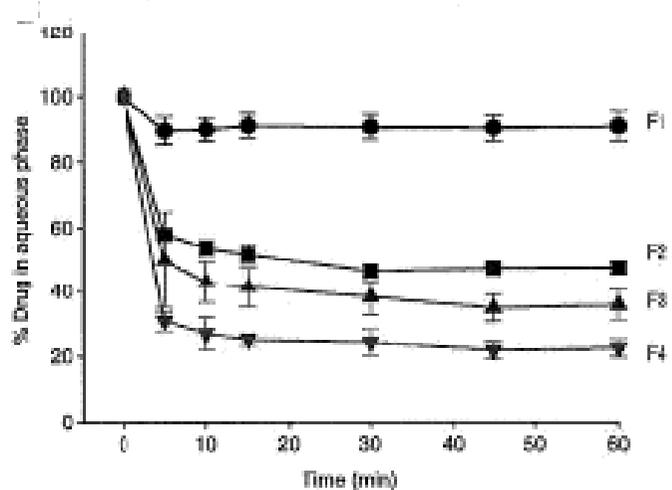
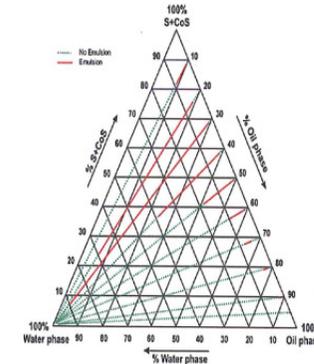
➤ Ziel: Korrelation der Daten mit Lösungsgeschwindigkeiten in biorelevanten in-vitro Medien und Optimierung der Präformulierung



Konzept von MAPT

Mechanistische *in-vitro* Untersuchungen von:

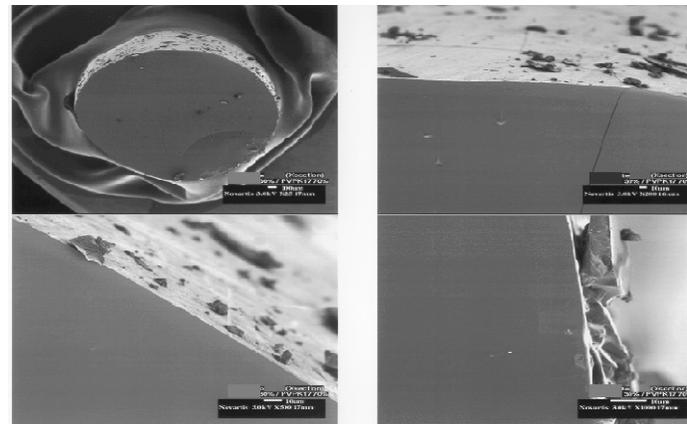
- **Selbstemulgierenden Systemen** (SEDDS, SMEDDS)
 - micellare Strukturen
 - Phasendiagramm
 - Präzipitationsneigung in Gegenwart von Lipase bei 37°C



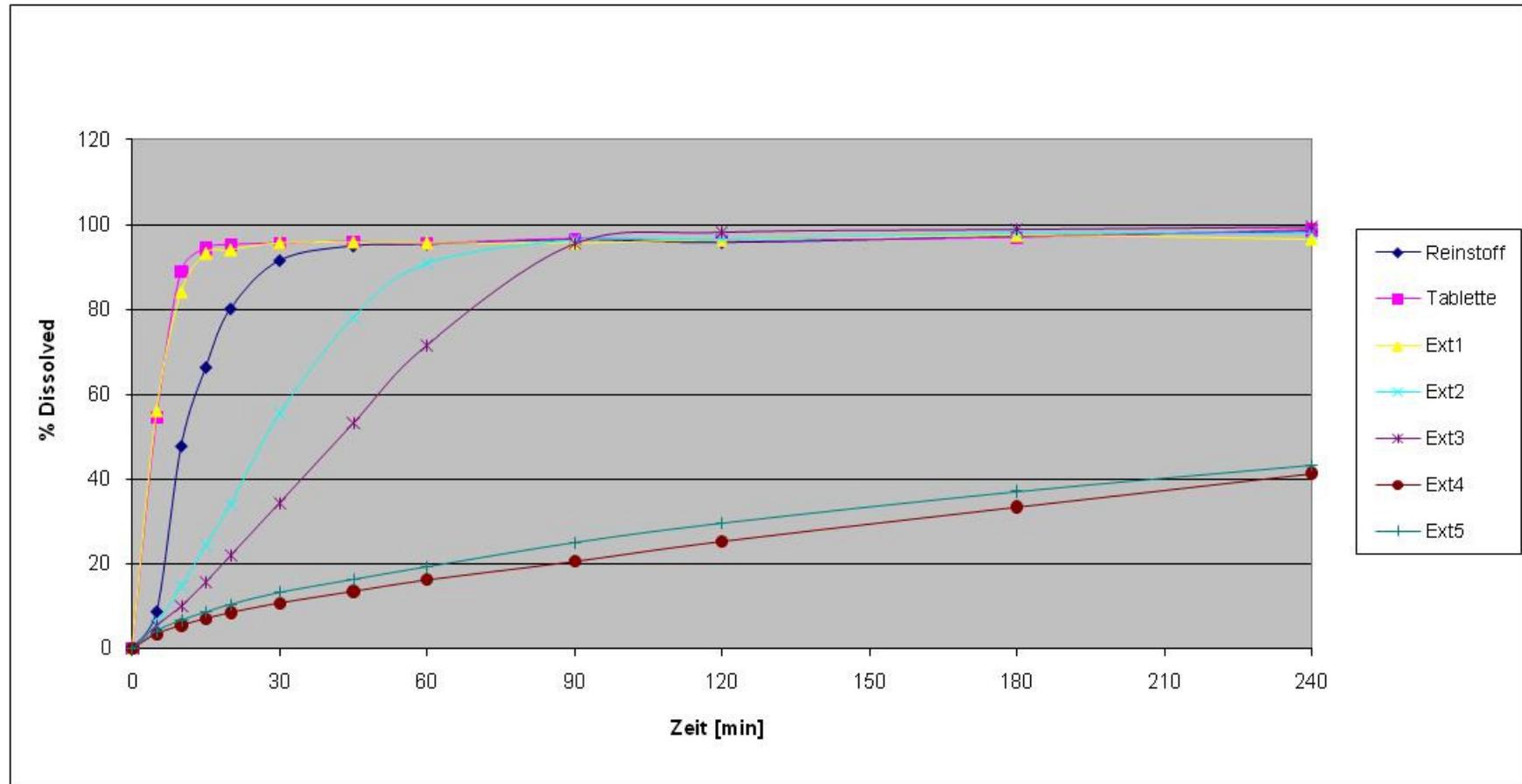
Konzept von MAPT

Mechanistische *in-vitro* Untersuchungen von:

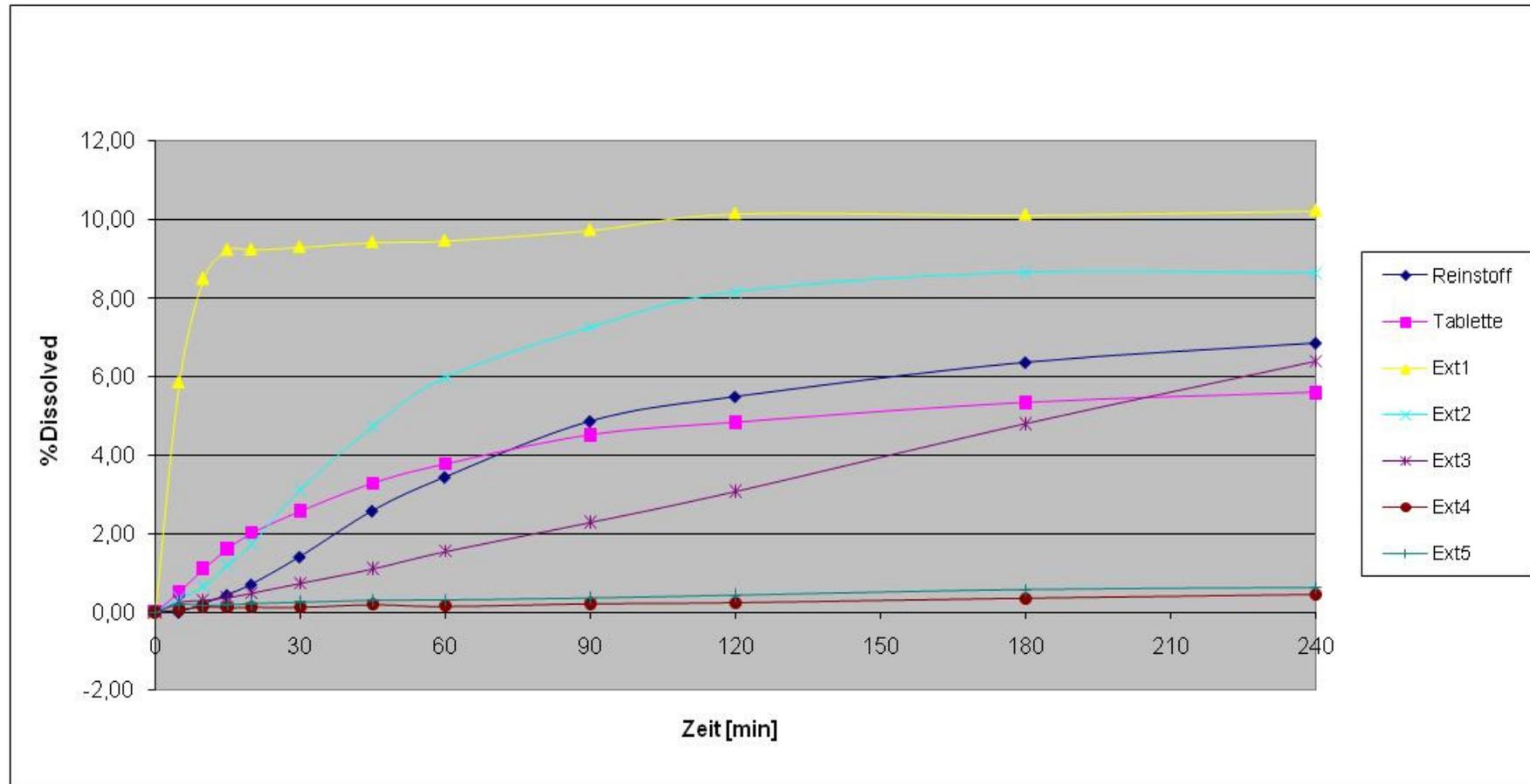
- ***Nanodispersionen in Schmelzextrudaten (Hot Melt)***
 - Hilfsstoff-Wirkstoff Interaktionen
 - (nano)amorphe Strukturen
 - Partikelgröße/form
 - Verteilung
 - Stabilität



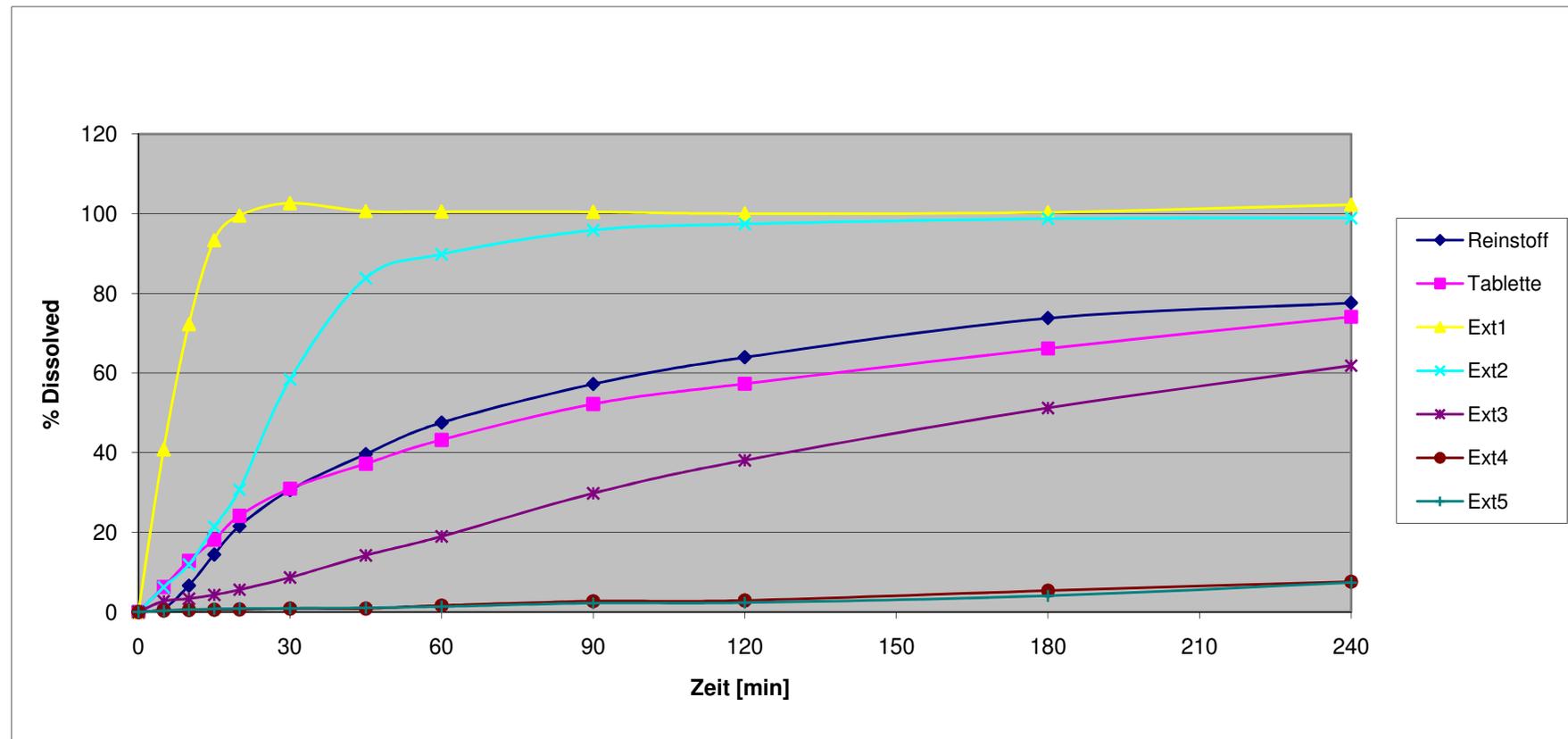
Bio-Medium pH=1.6



Bio-Medium pH=6.5

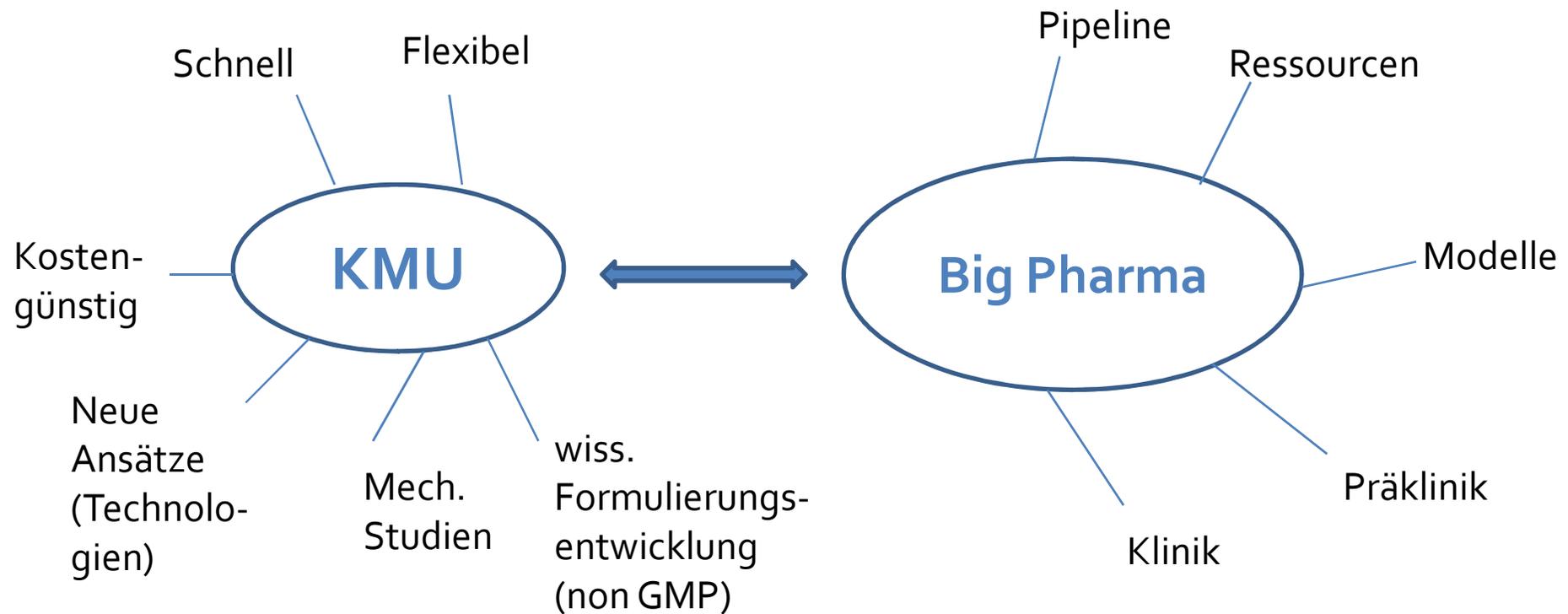


Bio-Medium pH=5.8



KMU's und „Big Pharma“

Potentielle Synergien



- Müssen KMU's im Bereich Drug Delivery wirklich neue Ansätze oder Technologien erst patentieren und mit bekannten schwerlöslichen Wirkstoffen belegen ehe Kooperationen interessant werden ?
- Universitäre Forschung wird oft bevorzugt, obwohl doch wissenschaftliche Arbeit auch bei KMU's möglich ist und vielfach schneller und bzgl. Patentfragen einfacher verläuft
- Kooperationen sollten sich nicht nur auf den Bereich der Wirkstoff/Targetfindung beziehen, sondern auch den Bereich des Drug Delivery berücksichtigen, **vor allem um bei MAPT den nächsten Schritt zur Formulierungsentwicklung (non-GMP) basierend auf dem Design aus der Präformulierung zu verwirklichen**