

## Zukunftsperspektiven der Galenischen Wissenschaften (Pharma Technologie)

Prof. Dr. Hans Leuenberger, Pfeffingen

### Vorwort

Am 7.9.2014 feierte die Galenus Privatstiftung ([www.galenusprivatstiftung.at](http://www.galenusprivatstiftung.at)) in Wien das 10-jährige Jubiläum (vgl. Beitrag von Frau Dr. Cornelia D. Sonntag), wo der Autor den Festvortrag mit dem obigen Titel halten durfte.

### Einleitung

Es ist schwierig, wenn nicht unmöglich, die Zukunft vorauszusagen [1]. Man beschränkt sich deshalb auf eine Extrapolation des Wissens der Vergangenheit. Damit können keine sprunghaften Veränderungen prophezeit werden. Dafür braucht es bahnbrechende Entdeckungen, die nachhaltig die Welt verändern wie beispielsweise die Erfindung der Dampfmaschine (J. Watt, 1769). Andererseits können wissenschaftliche Entdeckungen wie Liposomen oder Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) Erwartungen wecken, welche nicht oder nicht sofort erfüllt werden können. Bei der Markteinführung der TTS wurde behauptet, dass Tabletten nach dem Jahre 2000 verschwinden werden. Wer über eine bessere Technik verfügt, gewinnt Macht. Diese Einsicht führte im 20. Jahrhundert zur Entwicklung der Kernenergie, der Raumfahrt, der Elektronik, zu kompakteren und leistungsfähigeren Computern und zu vielen nützlichen Geräten im Alltag [1]. Diese Entwicklung ist nicht abgeschlossen: Bald werden uns Roboter in der Krankenpflege [2] unterstützen. Zwischen der Forschungstätigkeit und einer brummenden Wirtschaft besteht ein enger Zusammenhang [1]. Der Staat sollte deshalb die Forschung fördern [3] und ideale Rahmenbedingungen für die forschende Industrie garantieren. Dazu gehört ein weitgehend freier Personenverkehr: Die Basler Pharmaindustrie ist ein Magnet für hochqualifizierte Spezialisten aus aller Welt, welche mit unterschiedlichem, fachlichen und kulturellem Hintergrund zum Erfolg entscheidend beitragen. Als Folge verfügt diese Region über die weltweit höchste Dichte der entsprechenden Wissenschaftler. Im Hinblick auf die Methodik der Extrapolation des Wissens unserer Vorfahren werfen wir einen Blick auf die Anfänge der westlichen Heilkunst [4]:

### Die Väter der Heilkunde

**Hippokrates:** Als Väter unserer Heilkunde können *Hippokrates* (geb. 460 v. Chr.) und *Galenus* (geb. 129/131 n. Chr.) bezeichnet werden. Der eigentliche *Übervater* der Heilkunde heisst Hippokrates. Der *Eid des Hippokrates* [5] unterscheidet sich unwesentlich von der Fassung der Genfer Deklaration des Weltärztebundes [6]: Neben dem Verbot der Sterbehilfe, des sexuellen Missbrauchs von Kranken und der ärztlichen Schweigepflicht, ermahnt Hippokrates Steine (z. B. Blasensteine) nicht selbst zu entfernen, sondern diese Tätigkeit den Spezialisten zu überlassen.

Die Weisheiten des Hippokrates gelten auch heute: „*Es ist vernünftig, von einem Arzt zu erwarten, dass er vor der Macht des Geistes, Krankheiten zu überwinden, Achtung hat*“ und „*Die wirksamste Medizin ist die natürliche Heilkraft, die im Innern eines jeden von uns liegt*“ Kannte Hippokrates den Placebo-Effekt, dass die Selbstheilung durch eine positive Einstellung zum Arzt und Medikament gesteigert wird? Hat Hippokrates mit seiner Aussage: „*Unsere Nahrungsmittel sollen Heil- unsere Heilmittel Nahrungsmittel sein*“ an die heutigen **Nahrungsergänzungsmittel** und **Nutraceuticals** gedacht? Wohl kaum: Da damals den Ärzten keine chemisch reinen Wirkstoffe zur Verfügung standen, blieben ihnen neben Heilkräutern nur Gewürze zur Auswahl.

**Galenus**, der Leibarzt des Kaisers Marcus Aurelius, war ein Universalgenie: Er war Arzt, Naturforscher, Philosoph und der bedeutendste Pharmazeutische Technologe seiner Zeit. Er legte mit seiner Rezeptursammlung [7] über „*Theriaka und Antidots*“ ein wertvolles Zeugnis ab, welche Heilmittel aus der Natur [7] verwendet wurden. Neben der

Zusammensetzung beschreibt Galenus im Sinne einer Formulierung das Herstellungsverfahren, wobei er auch Fragen der Bioverfügbarkeit berücksichtigt. Im Falle der Theriak-Rezeptur Gal.14, 164, welche insgesamt 32 Ingredienzen umfasste schreibt er: „Koche die Rauke in einem Leinentuch in Wasser, damit es das Arzneimittel *zu absorbieren vermag*. Vermenge es mit allen Bestandteilen in *zerkleinerter* Form. Dann gib das, mit Wasser angefeuchtete, *Tragant* hinzu. Für die „klinische“ Prüfung der Wirksamkeit der Medikamente wurden Sträflinge (der Todeszelle) eingesetzt. Eine Bemerkung zum Antidot: Der kaiserliche Leibarzt sollte den Herrscher nicht nur vor Krankheiten, sondern auch vor Giftmordanschlägen bewahren. Er braucht dazu ein Gegengift (Antidot), wie z.B. das Präparat „Unsterblichkeit“ (Gal.14, 140) welches 14 Bestandteile enthielt. Die hohe Zahl an Wirkstoffen (**Polypharmazie!**) der Rezepte von Galenus erinnert an die Arzneimittel der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM), welche im Sinne einer „evidence based medicine“ heute sehr erfolgreich sind: So zeigt beispielsweise das TCM Präparat Huang Qi 6 [8] mit 6 Wirkstoffen eine hervorragende Wirkung. Viele Erkenntnisse von Hippokrates und Galenus stammen aus dem mittleren Osten [4]. Schon die Ägypter kannten eine Art Pharmakopöe, wo Arzneimittel u.a. zur Geburtenkontrolle beschrieben wurden. Umstritten ist, ob die in den Mumien gefundenen Zahnimplantate den Patienten zu Lebzeiten eingesetzt wurden. Beim Wissenstransfer in die Neuzeit spielte auch Arabien eine wichtige Rolle [9]. Zur Zeit der frühen Hochkulturen war der Arzt, gleichzeitig Apotheker, Seelsorger (oft Hohepriester), Philosoph und Naturwissenschaftler. Eine Trennung zwischen Geistes- und Naturwissenschaften gab es nicht.

## Spezialisierung der Wissenschaften und Trendumkehr

Mit dem Basler Apothekereid [4] wurde die Aufgabentrennung zwischen dem Arzt und dem Apotheker gesetzlich geregelt, welcher in den Jahren 1231/1322 schon früh zu einer Spezialisierung führte. Goethe (1749-1822) setzte sich für diesen Trend ein, indem er die Gründung von Pharmazeutischen Instituten förderte. Zu seiner Zeit begann der *Aufschwung der Chemie*, welche anschliessend das 19. Jahrhundert prägte. In dieser Zeit wurden in Basel die Chemiefirmen CIBA, Geigy und Sandoz (heute Novartis) gegründet, welche ursprünglich Farbstoffe für die Textilindustrie herstellten. Da Azofarbstoffe erfolgreich als Heilmittel (Sulfonamide) verwendet wurden, entwickelte sich die Pharmaindustrie. Einzig Roche wurde von Anfang an als Pharmafirma konzipiert. Bahnbrechend waren die Arbeiten von Paul Ehrlich (1854-1915). Seine Vorstellungen über „*Magic Bullets*“ beinhalteten das Konzept des *Targetings*, der *Rezeptoren* und *Antikörper*! Nahezu zeitgleich formulierte Emil Fischer 1894 das Schlüssel-Schloss Prinzip am Beispiel der spezifischen Bindung zwischen Enzym und Substrat. Mit der Aufklärung der chemischen Struktur rückt der **Wirkstoff** als **Einzelsubstanz** ins Zentrum. Besonders wichtig ist die Kenntnis der chemischen Struktur, der funktionellen Gruppen und deren Auswirkung auf Haupt- und Nebeneffekte. Im 20. Jahrhundert folgte die **Physik** [1]: Methoden der Pharmazeutischen Technologie werden mit Hilfe der Physikalischen Pharmazie erklärt. Die bessere instrumentelle phys.-chem. Analytik erlaubte eine effiziente Strukturaufklärung und führte zu höheren Anforderungen an die Wirkstoffreinheit. Die **Biologie** gewinnt an Bedeutung und mit ihr die Gründung der *Biozentren* an Universitäten. Die Entdeckung der Restriktionsenzyme durch W. Arber (Nobelpreis 1978) führte zum Durchbruch der **Biotechnologie** und zur Herstellung einer neuen Klasse von biologischen Wirkstoffen, den *Biologics*. Diese können allerdings wie z.B. Insulin nur injiziert werden. Es werden deshalb Anstrengungen unternommen, Biologics durch kleinere, peroral einnehmbare Moleküle zu ersetzen [10]. Kleinmolekulare Wirkstoffe werden als chemisch reine **Einzelsubstanzen**, patentiert. Bei *Biologics* kann der reine Wirkstoff nicht patentiert werden, sondern nur das **Herstellungsverfahren**. Dies erschwert die Bereitstellung von Generica, da Wirksamkeit und Toxizität von den Begleitprodukten des Verfahrens abhängt. Die Erfindung des Rastertunnelmikroskops (H. Rohrer, Nobelpreis 1986) führte zur **Nanotechnologie**, den **Nanowissenschaften** [1] und zur Etablierung der **Nanomedizin**. Bedeutsam ist in diesem Fall die **Trendumkehr** bezüglich Spezialisierung der Wissenschaften: Die Nanowissenschaften vereinigen Biologie, Chemie, Physik und Medizin. In die gleiche Richtung gehen MD-PhD Programme

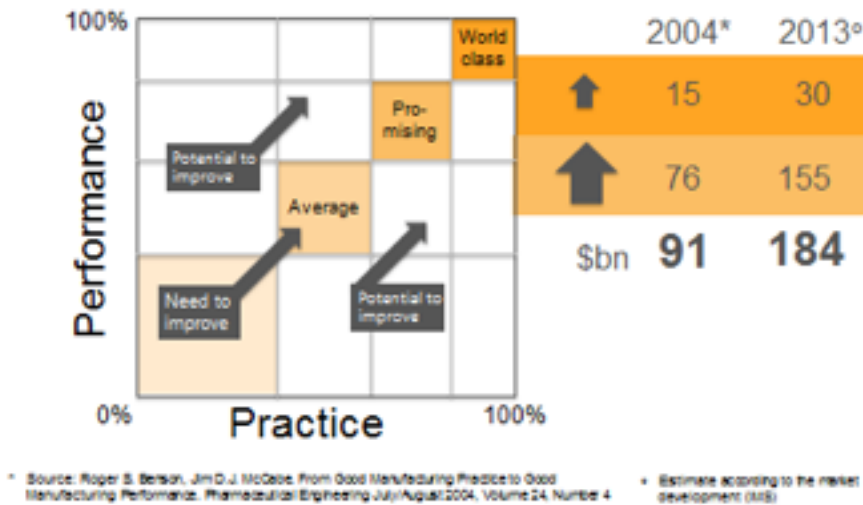
an den Universitäten. Das Studium der Pharmazie entspricht mit ihrer breiten med. naturwiss. Ausbildung weitgehend einem Studium Generale. Den Statuten entsprechend unterstützt die Cogito Stiftung [11] die Konvergenz von Natur- und Geisteswissenschaften. Es ist zu hoffen, dass die **Konvergenz der Wissenschaften** in Zukunft vermehrt Universalgenies vom Format des Galenus hervorbringen wird. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Herstellung von kleinmolekularen Arzneimitteln mit dem Schwerpunkt Feste Arzneiformen (Kapseln, Tabletten), welche ca. 90 % des weltweiten Marktvolumens umfassen.

### **Die Formulierung als Kernaufgabe des Industrieapothekers**

Neben dem eigentlichen Wirkstoff spielt die Formulierung während der Arzneimittelentwicklung bei den Firmen, welche keine Generica herstellen, eine eher untergeordnete Rolle: Im Rahmen einer "*Service Dosage Form*" wird eine einfache Kapselformulierung des Wirkstoffes zur Abklärung der Wirksamkeit/Dosis Beziehung am Menschen geprüft (Klinikphase I). Erst gegen Ende der Klinikphase II wird die Formulierung für die weiteren Klinischen Prüfungen und für die Markteinführung optimiert, wobei eine Tablettenformulierung bevorzugt wird. Der Übergang von der Kapsel zur Tablette bedingt die Bioäquivalenz der beiden Arzneiformen. Die Qualität einer *Formulierung* ist untrennbar mit ihrer *Bioverfügbarkeit* verknüpft. Prof. Bernhard Lippold, welcher für sein Engagement bei der Galenus Privatstiftung mit der Skarabäus Goldmedaille geehrt wurde, hat frühzeitig diesen Zusammenhang und die Bedeutung der ADME (Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination) Berechnungen für den Wirkstoff erkannt. Es geht dabei um eine *retrospektive* Computer Simulation der Wirkstoffkonzentration im Blut des Patienten auf der Basis von Blutproben. Dies ist ein entscheidender Schritt, da eine zu geringe Wirkstoffkonzentration keinen Effekt hat und eine zu hohe Konzentration zu toxischen Nebenwirkungen führen kann.

Gemäss FDA entspricht die heutige Qualität der auf dem Markt eingeführten Formulierungen ca.  $2\sigma$ . Angestrebt wird jedoch eine  $6\sigma$  Qualität. Da in der Klinikphase I viele Wirkstoffe die notwendigen ersten Prüfungen betreffend Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht bestehen, lohnt es sich nicht, mit grossem Aufwand im Labor eine  $6\sigma$  Qualität zu entwickeln. Da während den Klinischen Prüfungen die Formulierungen nicht fundamental geändert werden dürfen, bleibt nur ein *enger Spielraum* für eine Optimierung der Formulierung, was die  $2\sigma$  Qualität erklärt. Die FDA hat mit den PAT (Process Analytical Technology) und QbD (Quality by Design) Initiativen grosse Anstrengungen unternommen, im Sinne von „die FDA, Dein Freund und Helfer“, den Herstellerfirmen unter die Arme zu greifen. Die bisherigen Erfolge sind jedoch bescheiden und die Kosten für die Markteinführung eines neuen Medikamentes steigen seit 1979 exponentiell weiter (2013: ca. 1.5 Milliarden USD). Parallel dazu entwickeln sich weltweit die Verluste (2004: ca. 9 Milliarden [12], 2013: ca. 184 Milliarden USD) durch fehlerhafte Formulierungen, welche gemäss der Abb. 1 jedoch auch als zukünftige Chance eingestuft werden kann.

## Tomorrow's Chance: Improvement Potential



Sind diese Verluste eine Folge der ungenügenden Wertschätzung dieses Forschungszweiges an den Universitäten? Wie kann eine Verbesserung der Qualität der Arzneimittel – Formulierungen erzielt werden ohne dass die Entwicklungskosten weiter massiv ansteigen?

### “Right, First Time” und die Zukunft der Pharmazeutischen Technologie

Nach der PAT und QbD Initiative setzt die FDA auf das Prinzip “Right, First Time” im Sinne, dass alle Versuche während der Entwicklungszeit eines neuen Medikamentes schon beim ersten Mal das richtige (korrekte) Resultat liefern. Dieses Prinzip soll die Entwicklungszeit verkürzen. Eine buchstabengetreue Interpretation von „Right, First Time“ wurde in SWISS PHARMA [13] veröffentlicht. In diesem Zusammenhang wird das Outsourcing von Aktivitäten in Billiglohnländern nicht empfohlen, sondern eine Angleichung des Entwicklungsablaufes des Arzneistoff-Vehikels, der Tablettenformulierung, der Pharmaindustrie an den Entwicklungsablauf der Vehikel der Auto- und Flugzeugindustrie, wo das Vehikel zuerst vollkommen mittels Computer-Aided Design (CAD) optimiert wird. “Right, First Time” bedeutet, dass der erste Prototyp des Vehikels (Auto, Flugzeug, Formulierung) bei der ersten Inbetriebnahme absolut zuverlässig funktioniert. Anstelle eines in silico Tests des Autos/Flugzeugs im Windkanal wird gemäss ICH Q8 R2 die Tablettenformulierung auf korrekte Wirkstofffreisetzung geprüft. “Right, First Time” verlangt, dass schon die Formulierung für die erste Klinikphase  $6\sigma$  Qualität aufweist. Dank höherer Qualität der Formulierung (vgl. Abb.1 & 2) kann man sich das Ziel setzen, die jetzige Entwicklungszeit von rund 12 Jahren auf 6 Jahre zu reduzieren.

	Conventional Production Process	FCAD
Sensitivity of formulation	Experience-based A time-consuming and expensive collection of a huge number of laboratory tests	Calculated by integrated tests during the Virtual Integrated Design
PAT* Production Process	Risk Any deviation along the PAT registered production process may cause a loss of batch	Calculated by integrated tests during the Virtual Integrated Design
Quality	2 $\sigma$	6 $\sigma$

\* Batch master file ("in-process control information")

Festvortrag vom 6.9.2014

30

Mittels einer Extrapolation wird die weitere Entwicklung der Pharmatechnologie wie folgt abgeschätzt: Die Voraussage der Wirkung und Toxizität eines reinen Wirkstoffes durch eine Computersimulation hat sich als Forschungsgebiet fest etabliert. Der nächste Schritt ist die Entwicklung der Formulierung des Wirkstoffes im Sinne von F-CAD (Formulation – Computer Aided Design)[14]. Mit einer Wirkstoff-Hilfsstoff- Kompatibilitätsprüfung [13] erlaubt F-CAD auch die Formulierung von **Kombi-Präparaten**, welche bei der alternden Gesellschaft grosse Vorteile betreffend Polypharmazie und Compliance bringen wird [15]. Pharmatechnologie und Biopharmazie bilden eine untrennbare Einheit, d.h. zu einer prospektiven Voraussage der besten Formulierung gehört die prospektive Berechnung der ADME Studien bei einem virtuellen Patienten mit dem Ziel, Wirkungen, Nebenwirkungen und Interaktionen voraussagen zu können.

## Referenzen:

- [1] M. Leuthold. H. Leuenberger, E.R. Weibel, edit., MEGATRENDS, The Rise and Fall Of Megatrends in Science, Proceed. Of the CASS Symposium 2000, Schwabe Verlag, Basel, 2002; [2] H. Leuenberger, Jeder Stillstand ist Rückschritt, Interview der Baselland. Zeitung vom 6.9.2008 p.11, [www.ifiip.ch/downloads/articles](http://www.ifiip.ch/downloads/articles); [3] H. Leuenberger, Geist und Geld, Für einen gemeinsamen Aufbruch in Lehre und Forschung, NZZ vom 24.7.2001 p.12 (Inland). [www.ifiip.ch/downloads/articles](http://www.ifiip.ch/downloads/articles); [4] L. Mez – Mangold, Aus der Geschichte des Medikaments, Editiones Roche, Basel, 1972; [5] Der Eid des Hippokrates, heruntergel. am 14. Okt. 2014: [http://de.wikipedia.org/wiki/Eid\\_des\\_Hippokrates](http://de.wikipedia.org/wiki/Eid_des_Hippokrates); [6] Genfer Deklaration des Weltärztebundes, heruntergeladen am 14. Oktober, 2014: [http://de.wikipedia.org/wiki/Genfer\\_Deklaration\\_des\\_Welt%C3%A4rztebundes](http://de.wikipedia.org/wiki/Genfer_Deklaration_des_Welt%C3%A4rztebundes); [7] L. Winkler, Galen's Schrift „de Antidotis“, ein Beitrag zur Geschichte des Antidots und Theriak, Diss. Marburg 1980; [8] Huang Qi 6, ein TCM Produkt der China Medical GmbH, CH-4147 Aesch; [9] Galenus, De Tyriaka, Antidotum, arab., Cod. A.F. 10, Fol. 5, Österr. Nationalbibliothek, 13. Jahrh. [10] M. Brazil, Insulin mimetics, Nature Reviews Drug Discovery 1, 170 (March 2002); [11] [www.cogitofoundation.ch](http://www.cogitofoundation.ch); [12] R. S. Benson, J. D.J. McCabe. From Good Man. Practice to Good Man. Perform. Pharm. Engin. July/August 2004, Vol. 24 (4); [13] H. Leuenberger, M. Puchkov, Bernhard Schneider, Right, First Time, Concept & Workflow, SWISS PHARMA 35 (2013), 3-16 [www.ifiip.ch/downloads/articles](http://www.ifiip.ch/downloads/articles) [14] M. Puchkov, D. Tschirky, H. Leuenberger, 3-D Cellular automata in computer-aided design of pharm. Formulations in Formulation Tools for Pharm. Development, ed.

J.E. Aguilar, Woodhead publishing series in Biomedicine No.44 (2013), 155-201; [16] H. Leuenberger, Invited Lecture, Trends in Pharmaceutical Technologies, The 5<sup>th</sup> Pharmaceutical Technology Conference, Nov.26, 2013, Shinagawa Intercity Hall, Tokyo.  
**Korrespondenz Adresse:** Prof. H. Leuenberger, Kreuzackerweg 12, 4148 Pfeffingen, e-mail. [Hans.Leuenberger@ifiip.ch](mailto:Hans.Leuenberger@ifiip.ch), [www.ifiip.ch](http://www.ifiip.ch)