



Arzneimittel- entwicklung „Vom Molekül zum Medikament“



Dr. med. Konstanze Diefenbach
(Leitern Medizin Bayer Vital GmbH)

Mai 2018



Vom Molekül zum Medikament: Der lange Weg der Arzneimittelentwicklung

Wirkstoff-
entdeckung



Vorklinische
Entwicklung



Klinische
Prüfungen



Zulassung



Nach
Zulassung



Von circa
4 Mio.
Prüfsubstanzen,
werden
10,000 weiter
getestet und
optimiert

> 10
Prüfsubstanzen

1 Arzneimittel
durch die
Zulassungs-
behörden
zugelassen

Alle
zugelassenen
Medikamente

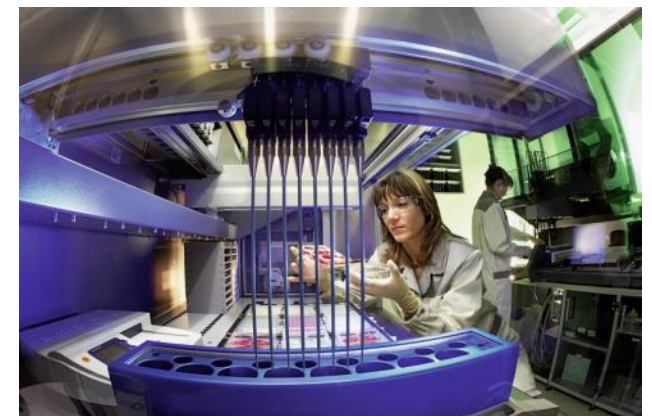
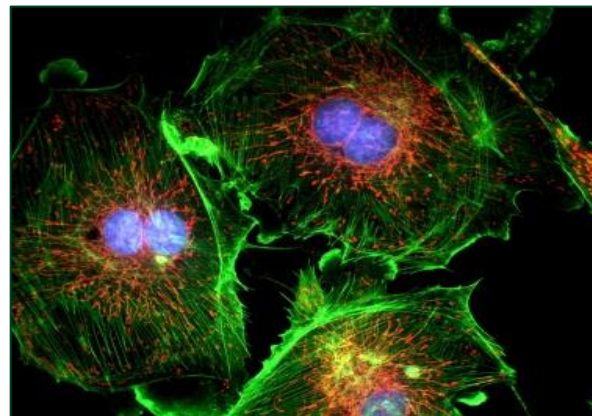
Sammeln von
Gesundheitsdaten im
Praxisalltag, für eine
laufende Nutzen-
Risiko-Analyse



Einen Angriffspunkt finden – Target Discovery



- // Suche nach einem Angriffspunkt – einem sogenannten „Target“ oder Zielmolekül
- // Voraussetzung: Wissen über zelluläre Prozesse und daran beteiligte Proteine im menschlichen Körper
- // Im Visier: zelluläre Signalwege/Prozesse, die im Krankheitsfall de-reguliert sind
- // Potenzielle Zielmoleküle für Medikamente: Signalwegproteine (z.B. Enzyme, Rezeptoren)
- // Wirkstoffe inhibieren oder stimulieren Zielmoleküle in ihrer Funktion





Die Nadel im Heuhaufen suchen – High-Throughput Screening (HTS)



- // Substanzsuche als Ausgangsbasis für neuen Wirkstoff
- // Spezifische Nachweistests für automatisierte und miniaturisierte Verfahren
- // Suche nach geeigneten Kandidaten in der Bayer-Substanzbibliothek (enthält rund 4 Millionen chemische Verbindungen)
- // Robotereinsatz mit Mikrotiterplatten (1536 gleichzeitige Tests, 300.000 Substanzen pro Tag d.h. in 2-3 Wochen sind alle Substanzen auf Interaktionen mit einem neuen Target getestet)



Moleküle modellieren – Strukturbilogie / Computational Chemistry

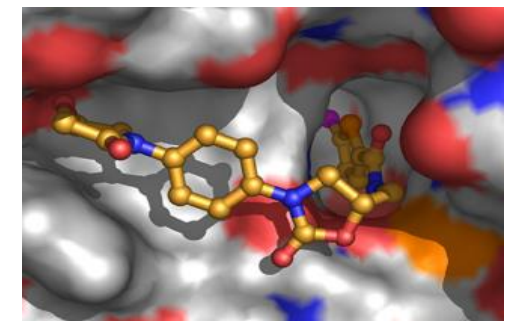
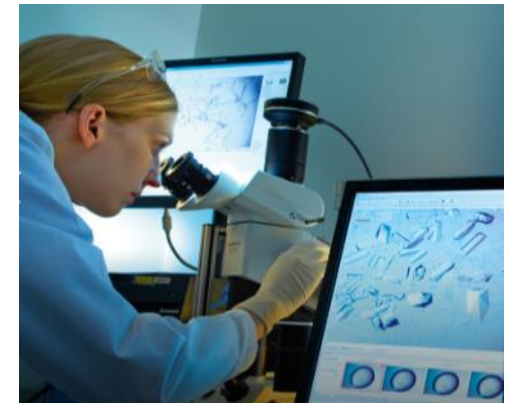
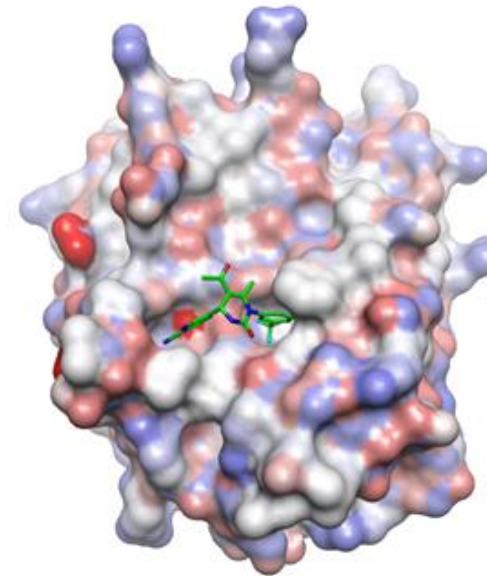


// Bestimmung der molekularen Beschaffenheit / der Struktur der Zielproteine mittels Röntgenstrukturanalyse:

// Wo befinden sich Bindetaschen für Wirkstoffe?

// Suche nach noch besseren Substanzen mit computer-gestützten Screening-Verfahren (virtuelle Substanzbibliotheken)

// Mithilfe von Computerberechnungen sind Voraussagen möglich, welche Modifikationen Erfolg versprechend sind



Das Optimum finden – Medizinische Chemie



- // Variation des Molekülgerüsts der Kandidaten durch Anbau oder Entfernung chemischer Gruppen zur weiteren Optimierung
- // Optimierungskriterien: selektive Wirkung, Wasserlöslichkeit, kein Abbau bevor Wirkung
- // Patentanmeldung, wenn eine Substanz gefunden wurde, welche die gewünschten Eigenschaften aufweist

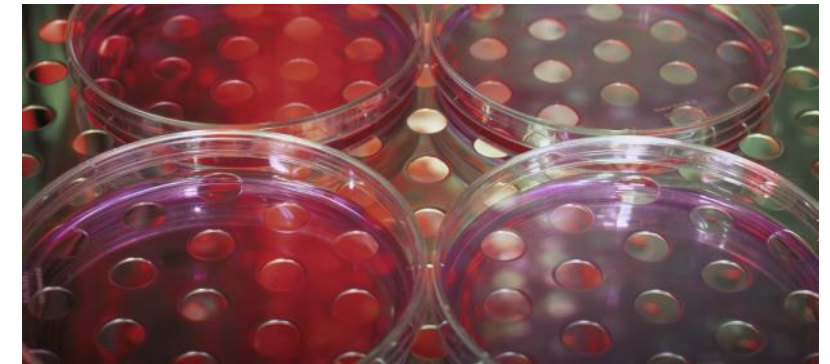


Die Wirkungen verstehen – Pharmakologie



// Untersuchung der gewünschten / unerwünschten Wirkungen des Arzneimittelkandidaten *in silico* (am Computer), *in vitro* (im Labor) und *in vivo* (im lebenden Organismus):

- // Pharmakologie: überprüft physiologischen Effekt (Pharmakodynamik)
- // Toxikologie: untersucht, ob und in welcher Dosis eine Substanz im Organismus giftig wirkt
- // Pharmakokinetik: untersucht die Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechselung und Ausscheidung
- // Ergebnis: „therapeutisches Fenster“ (Spanne zwischen wirksamer und toxischer Dosis)



Wirkstoffkandidat im Härtetest – Vorklinische Entwicklung



- // Umfassendes Prüfprogramm, insbesondere auf mögliche schädliche Wirkungen:
 - // Toxikologen untersuchen, ob (und wenn ja, ab welcher Konzentration) der Wirkstoffkandidat giftig ist, ob er Embryonen schädigt, Krebs auslöst oder Veränderungen des Erbguts hervorruft.
- // Untersuchung schädlicher Wirkungen und der Pharmakokinetik des Wirkstoffkandidaten *in vitro* (im Labor) und *in vivo* (im lebenden Gesamtorganismus)
 - // Für bestimmte Versuche sind mindestens zwei Tierarten gesetzlich vorgeschrieben



**„Wenn ihr jedes Gift richtig erklären wollet,
was ist dann kein Gift?
Alle Dinge sind ein Gift und nichts ist ohne Gift,
nur die Dosis bewirkt, dass ein Ding kein Gift ist.“
Paracelsus (1493 – 1541)**

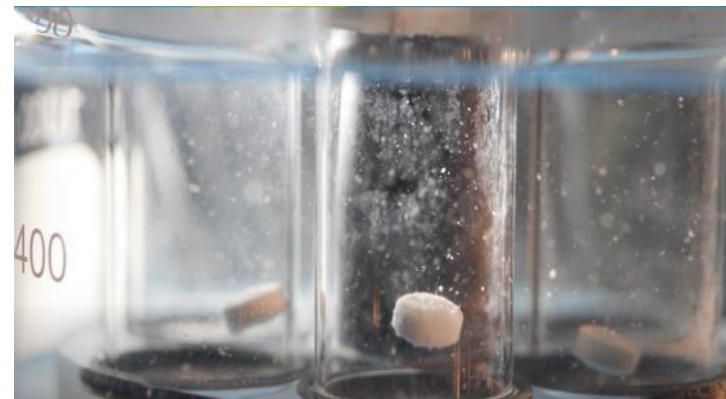
Den Wirkstoff verpacken – Galenik



// Entwicklung einer geeigneten Darreichungsform, wie z.B. Tablette, Injektionslösung, Salbe, Pflaster etc.

// Herausforderungen:

- // Darreichungsform hat Einfluss auf therapeutische Wirkung
- // Lagersicherheit eines Arzneimittels (Lagerfähigkeit, Haltbarkeit, etc.)
- // Industrielle Herstellbarkeit (Scale-up)



Die Verträglichkeit prüfen – Klinische Entwicklung Phase I



- // Erste klinische Studien am Menschen (kleine Gruppen mit 20-100 gesunde Probanden)*
 - // Untersuchung zur Sicherheit & Verträglichkeit und Pharmakokinetik im Menschen
 - // Start mit geringer Dosis, schrittweise Erhöhung
 - // Beobachtung von Blutwerten und Vitalparametern
 - // Strenge wissenschaftliche und ethische Grundsätze für alle klinischen Prüfungen

* Ausnahme: Phase I Studien mit Krebspatienten



Die Wirksamkeit bestätigen – Klinische Entwicklung Phase II und III



// Untersuchungen zur Wirksamkeit & Sicherheit des neuen Wirkstoffkandidaten

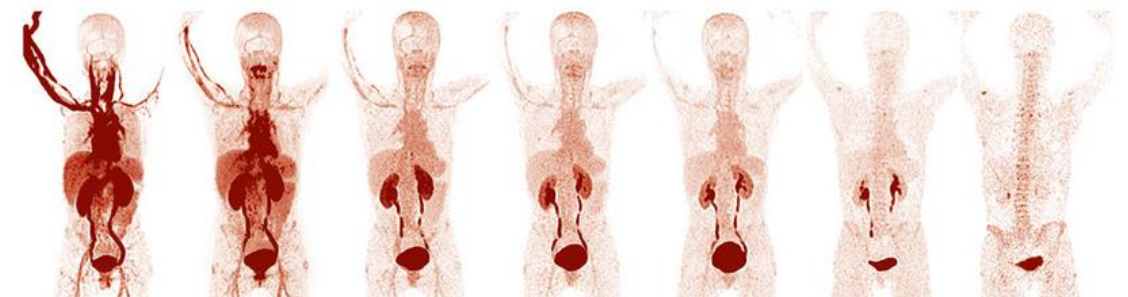
// **Phase II** (100-500 Patienten):

- // Wirksamkeit?
- // Welche Dosis ist optimal?
- // Sicherheit/Nebenwirkungen?

// **Phase III** (1.000 – 30.000 Patienten):

- // Wirksamkeit im Vergleich zur Standardtherapie?
- // Sicherheit/Nebenwirkungen?
- // Minimieren von Messverfälschungen mithilfe von randomisierten Doppelblindstudien

// **Weitere zulassungsrelevante Studien**

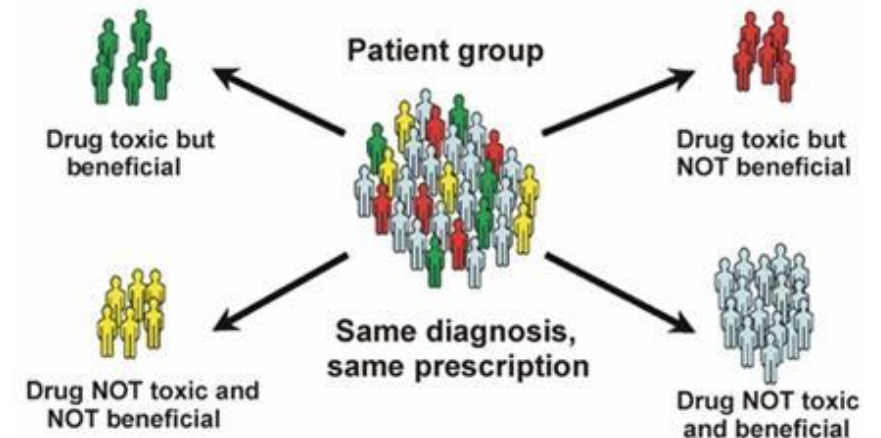
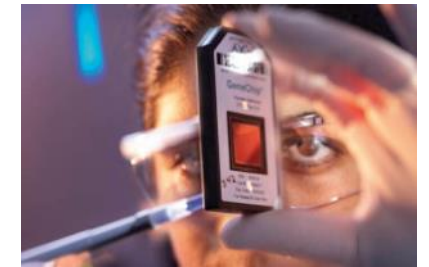
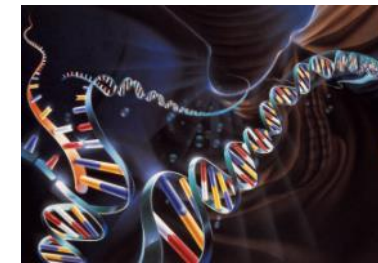


Wirkstoffzirkulation (© Bayer in Kooperation mit dem University Medical Center Groningen)

Die Wirkung individuell vorhersagen – Personalisierte Medizin



- // Zusammenhang zwischen Biomarkern (z.B. Erbanlagen) und Reaktion auf Arzneimittel für maßgeschneiderte Therapien in der Zukunft
- // Vorteil: individuelle Therapien, größtmöglicher Behandlungserfolg, einfachere, kostengünstigere und sichere klinische Studien
- // Bei genetischen Biomarkern: sensibler Umgang mit genetischen Informationen, Einhaltung strenger Datenschutzbestimmungen



Die Erkenntnisse zusammenfassen – Zulassung



// Erstellung eines Dossiers für die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) als letzter Schritt der Arzneimittelentwicklung:

// alle während der Entwicklungs- und Testphasen erhobenen Daten (chemisch pharmazeutische, vorklinische, und klinische Daten)

// bis zu mehrere hundert Aktenordner bzw. 13 GB

// Fachbehörde prüft, ob Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität des Arzneimittels für die angestrebte Indikation nachgewiesen

// Bei positiver Begutachtung erfolgt die Marktzulassung





Zukunftsgerichtete Aussagen

Diese Website / Presse-Information / Präsentation kann bestimmte in die Zukunft gerichtete Aussagen enthalten, die auf den gegenwärtigen Annahmen und Prognosen der Unternehmensleitung von Bayer beruhen.

Verschiedene bekannte wie auch unbekannte Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse, die Finanzlage, die Entwicklung oder die Performance der Gesellschaft wesentlich von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Diese Faktoren schließen diejenigen ein, die Bayer in veröffentlichten Berichten beschrieben hat. Diese Berichte stehen auf der Bayer-Webseite www.bayer.de/ zur Verfügung.

Die Gesellschaft übernimmt keinerlei Verpflichtung, solche zukunftsgerichteten Aussagen fortzuschreiben und an zukünftige Ereignisse oder Entwicklungen anzupassen.



Vielen Dank!

