

Applikationsbericht

1291



Vom Labor in die Apotheke: GMP-Produktion von magnetischen Nanopartikeln

Prof. Christoph Alexiou, Universitätsklinikum Erlangen, HNO-Klinik, Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin - Else Kröner-Fresenius-Stiftungsprofessur

Die Nanotechnologie hat revolutionäre Fortschritte im Bereich von Energie und Elektronik hervorgebracht und wird in diesen Bereichen bereits

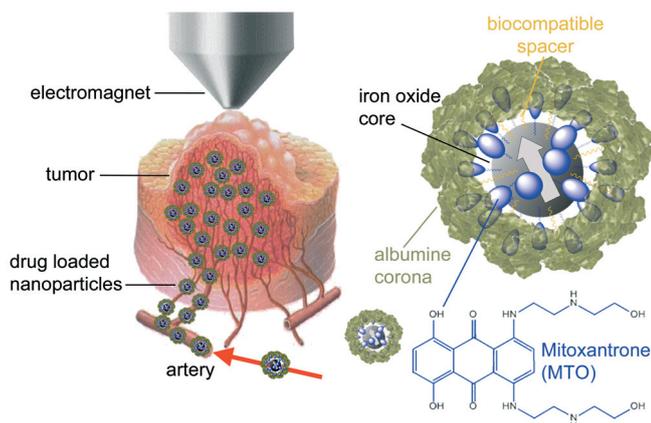


Abb. 1: Prinzip des Magnetischen Drug Targeting. Eisenoxid Nanopartikel werden mit dem Wirkstoff Mitoxantron versehen und tumornah in die Arterie injiziert. Ein simultan angelegtes Magnetfeld sorgt für die spezifische Anreicherung des Partikelwirkstoff Compounds im Tumorgewebe.

erfolgreich kommerziell verwertet. Darüber hinaus stellen speziell Nanopartikel eine riesige Plattformtechnologie für biomedizinische Anwendungen wie Diagnostik und Wirkstofftransport dar, was speziell für die Krebstherapie sehr wichtig sein kann. Die Tumorthherapie hat bekanntermaßen eine besondere Bedeutung in der medizinischen Forschung und die Behandlung mit Chemotherapeutika nimmt dabei eine zentrale Stellung ein. Für eine erfolgreiche Therapie erfordert dies oftmals hohe Dosierungen, die mit

einer Vielzahl teils erheblicher Nebenwirkungen verbunden sind. Einen Ausweg bieten gezielte Drug-Delivery-Systeme auf nanopartikelärer Ebene. Speziell das Prinzip des „Magnetischen Drug Targeting“ mit Wirkstoff-funktionalisierten, superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (superparamagnetic iron oxide nanoparticles=SPIONs), wie es in der

Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) am Universitätsklinikum Erlangen angewendet wird, führt zu einer zielgerichteten Arzneimittelapplikation, welche die Problematik der konventionellen Chemotherapie umgehen kann (Abb. 1) Hierbei wird eine stabile Suspension Mitoxantrontragender magnetischer Nanopartikel intraarteriell

appliziert und mit Hilfe eines magnetischen Feldes in der Tumorregion angereichert. Insgesamt wurden weltweit viele verschiedene Formulierungen auf Basis von SPIONs entwickelt, die im Labor oft vielversprechende Ergebnisse im Zusammenhang mit der Bekämpfung von Tumorzellen hervorgerufen haben. Ungeachtet der attraktiven Eigen-

schaften von SPIONs als Drug Delivery System für eine zielgerichtete Tumorthherapie wurden deren klinisches Potential als Medizinprodukte oder Arzneimittel bislang nicht realisiert. Hindernisse auf diesem Weg bestehen im fehlenden technischen Upscaling vom Labormaßstab hin zu Reaktionsansätzen im semiindustriellen und industriellen Maßstab, verbunden mit dem Nichtvorhandensein von entsprechender Expertise bei Pharmaherstellern. Die Implementierung solcher Produktionen muss in der qualitätskontrollierten Umgebung der GMP-Herstellung stattfinden, um standardisierte und reproduzierbare Produktionsabläufe und eine zuverlässige Produktqualität hervorzubringen. In Zusammenarbeit mit der Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen sollen SPIONs als klinische Prüfpräparate hergestellt werden, um diese für die Therapie von Tumoren mit Magnetischem Drug Targeting zu verwenden. Die Apotheke des Uni-



Abb. 2: Büchi Minipilot 2 nach für GMP/FDA konformen Betrieb in den nach §14 AMG zugelassenen Herstellungsräumen der Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen.

versitätsklinikums verfügt über eine Herstellungserlaubnis für klinische Prüfpräparate nach §13 AMG für ausgewählte Darreichungsformen. Die bereits im Tiermodell erfolgreich verwendeten Formulierungen sollen so für klinische Studien vorbereitet werden. Dies beinhaltet kleinstufige Parametrisierungen, umfangreiche Prüfverfahren, Implementierung und Optimierung von Herstellungsprozessen, GMP-konforme Ausrichtung der Herstellung sowie dazugehöriger Prüfverfahren. Es ist geplant, die nun erworbene Expertise auch zur Herstellung weiterer Nanopartikel zu nutzen.

Um das erforderliche Upscaling technisch umzusetzen, wurde eine 2 Liter Minipilot-Anlage von Büchi extra für

den Betrieb im GMP-Bereich konfiguriert und im entsprechenden Herstellungsraum in der Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen aufgestellt (Abb. 2). Diese besteht im Kern aus einem doppelwandigen von - 60°C bis + 200°C temperierfähigen 2 Liter Glasreaktor mit zentral positioniertem Rührwerk. Verschiedene Aggregate sind an der Deckelplatte angebracht, um den besonderen Anforderungen der Synthese von wässrigen superparamagnetischen Eisenoxid Nanopartikeln Rechnung zu tragen. In der jetzigen Form sind Destillation, Eindampfung zu jeder gewünschten Konsistenz, Multikomponentenreaktionen, Gaseinleitung, Extraktion, Kristallisation und Fällungen möglich.

Mit der nun implementierten Herstellungsapparatur ist die Möglichkeit gegeben, wirkstoffhaltige Nanopartikel zu erzeugen, die hinsichtlich Produktmenge und Qualität (GMP) als klinische Prüfpräparate in klinischen Studien eingesetzt werden können.

Ansprechpartner:

Jan Zaloga, Apotheker (jan.zaloga@uk-erlangen.de)

Dr. Rainer Tietze, Lebensmittelchemiker (rainer.tietze@uk-erlangen.de)

Prof. Christoph Alexiou, Oberarzt (c.alexiou@web.de)

<http://www.hno-klinik.uk-erlangen.de/seon-nanomedizin/>