

Pipeline-Produkte

Liposomales Docetaxel (TLTX-1)

Liposomales Kontrastmittel als Tumormarker (TLNIR-1)

Liposomale Arteriosklerose-Therapie (TLFR-1)

Liposomale Bakterienbekämpfung (TLTS-1)

Liposomales Docetaxel (TLTX-1)

Das bei Talidox verwendete Doxorubicin unterbindet die Zellteilung durch Eindringen in die Erbsubstanz, welche sich in der Folge im Zellteilungsprozess nicht mehr verdoppeln kann. Alle Chemotherapien, welchen diese Funktionsweise zugrunde liegt, fallen in die Klasse der Anthrazykline. Eine zweite Substanzklasse bilden die Taxane, welche die Krebszelle durch Bildung von anormalen Molekülen im Zellskelett zerstören. Taxane werden wie Doxorubicin sehr oft in der Krebstherapie eingesetzt. Die beiden wirksamsten Taxane sind Docetaxel und Paclitaxel, wobei Docetaxel gegenüber Paclitaxel leicht überlegen ist.

InnoMedica hat mit der Entwicklung eines Docetaxel-Liposoms einen Vertreter einer zweiten Substanzklasse unter den Chemotherapien in die Pipeline aufgenommen. Dabei kann InnoMedica auf den während der Talidox-Entwicklung etablierten innovativen Herstellungsprozess für Chemotherapie-Liposomen zurückgreifen. Der bestehende Herstellungsprozess musste für dieses Pipeline-Produkt nur leicht angepasst werden und die Entwicklung des Prototypen ist dementsprechend kostengünstig.

Bereits in den ersten zwei Wirksamkeitsstudien im Tiermodell hat das Docetaxel-Liposom überzeugt. In beiden Studien wurde ein Krebsmodell verwendet, das stellvertretend vergleichbar ist mit humanem, hochaggressivem und metastasierendem Brustkrebs.

Das erste Experiment (Abbildung 1) zeigt die bessere Wirksamkeit von InnoMedicas liposomalem Docetaxel gegenüber dem freien Docetaxel. Ausserdem wurde bei der Studie auch Abraxane als Vergleichspräparat herangezogen, ein Albumin-Paclitaxel-Nanopartikel, der als neuer Standard in der Taxan-Chemotherapie gilt und weltweit jährlich mehr als USD 1 Mrd. Umsatz erzielt. InnoMedicas liposomales Docetaxel konnte eine identische Wirkung wie Abraxane erreichen und das bei einem Drittel der verabreichten Dosis. Die hohe Abraxane-Dosis führte denn auch zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und verursachte ein frühzeitiges Versuchsende dieser Gruppe.

Im zweiten Experiment (Abbildung 2) wurde eine chirurgische Alltagssituation simuliert. Einem mit Krebs diagnostizierten Patienten werden meist durch einen chirurgischen Eingriff der Primärtumor und alle auffindbaren Ableger entfernt. Zur Behandlung von möglicherweise vorhandenen, nicht sichtbaren Ablegern wird der Patient typischerweise einer postoperativen Chemotherapie unterzogen.

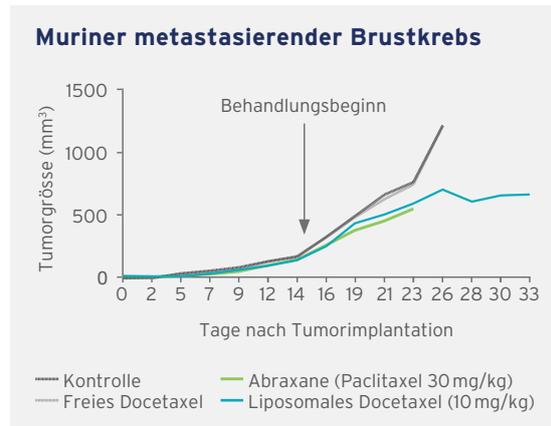


Abbildung 1: Wirksamkeitsstudie mit murinem metastasierendem Brustkrebsmodell in Mäusen. Verglichen wurden Behandlungen mit freiem und liposomalem Docetaxel (jeweils 10 mg/kg) sowie Abraxane (30 mg/kg). Die Mäuse der Abraxane-Gruppe verstarben nach 23 Tagen, InnoMedicas liposomales Docetaxel konnte das Tumorgrossenwachstum im Vergleich zu freiem Docetaxel eindämmen.

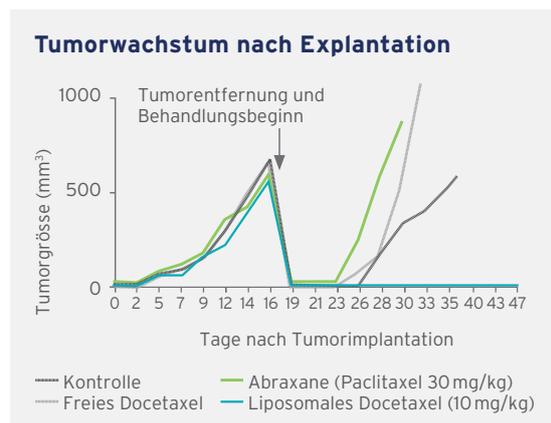


Abbildung 2: Wirksamkeitsstudie zur adjuvanten Chemotherapie bei murinem metastasierendem Brustkrebsmodell in Mäusen. Verglichen wurden Behandlungen mit freiem und liposomalem Docetaxel (jeweils 10 mg/kg) sowie Abraxane (30 mg/kg), nachdem der Primärtumor operativ entfernt wurde.

Diese sogenannte adjuvante Chemotherapie ist ein häufiges Szenario und soll die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Ausbruchs der Krankheit mindern. In InnoMedicas Experiment wurden die Tumoren nach einer Wachstumsphase chirurgisch entfernt und anschliessend mit der Behandlung der Mäuse begonnen. InnoMedicas liposomales Docetaxel konnte als einzige Behandlung ein erneutes Tumorgrossenwachstum verhindern. Während in den anderen Gruppen alle Mäuse wieder Tumore entwickelten und deshalb frühzeitig verstarben, überlebte die Gruppe mit der liposomalen Docetaxel-Behandlung teils mehr als doppelt so lange wie die Vergleichsgruppen nach der Tumorentfernung.

Liposomales Kontrastmittel als Tumormarker (TLNIR-1)

Kann Krebs in einem frühen Stadium der Tumorbildung diagnostiziert werden, führt dies oft zu einem viel positiveren Krankheitsverlauf, während eine spätere Diagnose eine Behandlung oftmals erschwert. Beim Darmkrebs konnte die Tumordiagnostik erwiesenermaßen einen bedeutenden Durchbruch erzielen. Das Entfernen eines Polypen vor der Metastasierung ist heute eine häufig angewendete präventive Massnahme, welche einer späteren bösartigen Entwicklung vorbeugen kann. Viele Tumoren sind aber erheblich schwieriger zu finden. Den Chirurgen soll deshalb ein Werkzeug basierend auf der Nanotechnologie zur vereinfachten Identifikation von Tumorgewebe zur Verfügung gestellt werden.

InnoMedica hat für die Experimente zur Untersuchung der Biodistribution von Liposomen im Körper eine Technik entwickelt, bei welcher die Liposomen mit einem Farbmolekül markiert werden. Mittels Infrarot-Licht kann auf einfache Weise sichtbar gemacht werden, wie sich die Liposomen in den verschiedenen Geweben verteilen.

Mittels InnoMedicas liposomalem Kontrastmittel kann nun bei Krebspatienten das Tumorgewebe für die Operation farblich markiert werden. Die Technik der farblichen Markierung von Krebsgewebe wird in führenden Universitäts- und Privatkliniken in Ansätzen bereits experimentell angewandt und kommt hauptsächlich zur Unterstützung des Chirurgen bei der Identifikation von Lymphknoten zum Einsatz. Ohne Farbmarkierung ist für den operierenden Chirurgen die Unterscheidung zwischen gesundem Gewebe und Tumorgewebe nicht eindeutig. Ein universell einsetzbares liposomales Kontrastmittel würde dem Chirurgen eine verbesserte Entscheidungsgrundlage zur präzisen operativen Entfernung von Tumorgewebe liefern.

InnoMedicas präklinische Evidenz zeigt auf, wie sich die gefärbten Liposomen spezifisch im Tumorgewebe anreichern. In einer Studie mit 25 Mäusen akkumulierte InnoMedicas liposomales Kontrastmittel TLNIR-1 24 Stunden nach der intravenösen Verabreichung im hochmetastatischen Brustkrebs bei allen 25 Versuchstieren. Die Visualisierung erfolgte unter

Anästhesie in einem IntraVitalScanner im nahen Infrarotbereich und machte sichtbar, dass neben dem Tumor nur in der Leber ein Signal mit ähnlicher Intensität auftritt. Nach der Visualisierung wurden die Tumoren chirurgisch entfernt und die Mäuse erneut einem visualisierenden Scan unterzogen, um sicherzugehen, dass alles Tumorgewebe entfernt wurde und die Farbsignale nicht von anderen Organen stammten. Abbildung 3 zeigt exemplarisch die Aufnahmen eines Versuchstieres.

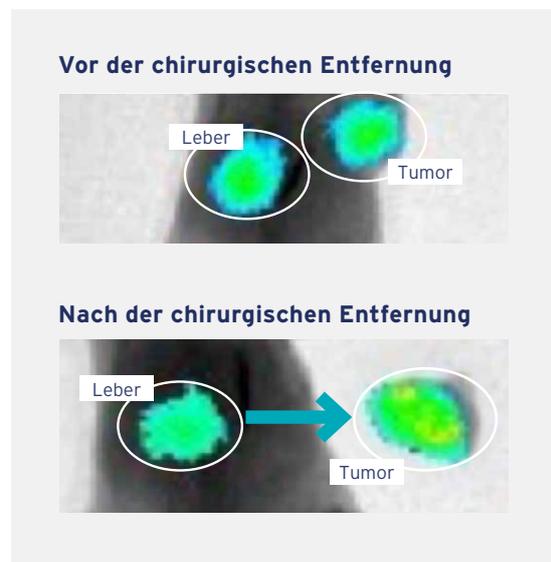


Abbildung 3: Liposomales Kontrastmittel als Tumormarker ermöglicht eine präzisere chirurgische Entfernung des tumoralen Gewebes.

Wird InnoMedicas Technik mit liposomalem Kontrastmittel bei Krebspatienten anwendbar, könnte in Zukunft die Tumormasse im chirurgischen Eingriff mit erhöhter Präzision entfernt werden. Dadurch würde der Krankheitsverlauf von Patienten mit soliden Tumoren äusserst positiv beeinflusst und dies auf eine vergleichsweise kosteneffiziente Art und Weise. Da das färbende liposomale Kontrastmittel nicht als Medikament, sondern lediglich als Medical Device eingestuft wird, ist das Registrierungsverfahren relativ einfach. Es werden keine klinischen Studien Phase I - III/IV benötigt, sondern nur eine einzige Studie zur Evaluation der Verträglichkeit und des Nutzens der Technologie. Eine Vermarktung kann demzufolge deutlich rascher erfolgen als bei einer Arzneimittelentwicklung.

Liposomale Arteriosklerose-Therapie (TLFR-1)

Eine weitere Anwendung der Technologie-Plattform von InnoMedica wurde in Zusammenarbeit mit einer Forschungsgruppe der John A. Burns School of Medicine, USA untersucht. Hierbei modifizierte InnoMedica die Liposomenoberfläche mit einem bestimmten Zucker (Sialyl-Lewis-X), welcher die Liposomen zu entzündeten Zellen, wie sie bei Arteriosklerose vorkommen, navigieren soll. Arteriosklerose ist die krankhafte Einlagerung von Cholesterinester und anderen Fetten in die innere Wandschicht arterieller Herzkranzgefäße.

Neben mehreren Zellversuchen und der Analyse der biologischen Verteilung der Liposomen im Tiermodell hat die Forschungsgruppe auch die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten der liposomalen Nanotechnologie im Tiermodell untersucht. Die Resultate zeigen, dass InnoMedicas Liposomen die therapeutischen Substanzen zur arteriosklerotischen Plaquezone bringen (Abbildung 4). Hierbei wurde eine Kontrollgruppe mit zwei Liposomen-Gruppen verglichen, wobei die eine Gruppe mit den beiden enkapsulierten Wirkstoffen Forskolin und Rolipram behandelt wurde (Liposom, F/R), während der anderen Gruppe leere Liposomen (Liposom, PBS) verabreicht wurden. In der mit liposomalem Forskolin/Rolipram behandelten Gruppe wurde ein deutlicher Rückgang der Plaquegrösse verzeichnet. Mithilfe des liposomalen Transportsystems von InnoMedica konnten aber nicht nur die arteriosklerotischen Plaqueablagerungen reduziert werden, sondern auch Entzündungsreaktionen gezielt adressiert und die Regeneration der arteriellen Blutgefäße gefördert werden. Die detaillierten Resultate wurden in „*Nature Communications*“ publiziert und sind nachzulesen in Baumer, Y., et al. (2017), Hyperlipidemia-induced cholesterol crystal production by endothelial cells promotes atherogenesis, *Nature Communications*, 8: 1129.

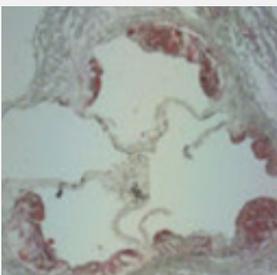
Liposomale Bakterienbekämpfung (TLTS-1)

Das Potential der Technologie-Plattform zeigt sich auch im Bereich von Infektionskrankheiten. InnoMedicas Forschungsabteilung konnte im Bereich der Neutralisierung bakterieller Infektionen ohne den Einsatz von Antibiotika vielversprechende erste Resultate erzielen. In Zusammenarbeit mit der Universität Bern wurde ein Liposom entwickelt, welches die Zellgifte der Bakterienstämme *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* und viele weitere unschädlich machen könnte. Die Infektion wurde gestoppt und der Heilungsprozess konnte beginnen.

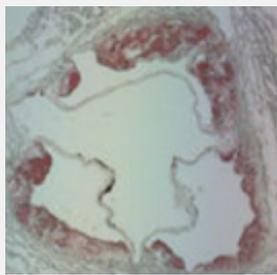
Interessanterweise können die Liposomen zwischen den erwünschten Bakterien im Körper und den Krankheitserregern unterscheiden, also beispielsweise die Darmflora bei einer Darminfektion bestehen lassen. Lediglich die feindlichen Bakterien werden unschädlich gemacht und abtransportiert. Normale Antibiotika können diese Unterscheidung nicht erreichen und führen oftmals zum ungewollten Verlust der unabdingbaren körpereigenen Mikroben. Dies kann zu erheblichen Problemen führen. Ebenfalls ist bei Antibiotikatherapien die Bildung von Resistenzmechanismen der Krankheitserreger ein ständiges Problem, welches mittels dieser Liposomen angegangen werden kann. Bakterien müssen an Zellstrukturen binden und haften können, um eine Infektion auszulösen. InnoMedicas Liposomen verwenden dieselben Strukturen in massiver Überzahl, welche die Bakterien wie eine Attrappe von den menschlichen Zellen ablenken. Da die Bakterien nicht zwischen liposomaler Attrappe und Menschenzelle unterscheiden können, binden sie an die Liposomen und die Infektion kann gestoppt werden.

Plauegrösse

Kontrollgruppe



Leeres Liposom, PBS



Liposom, F/R

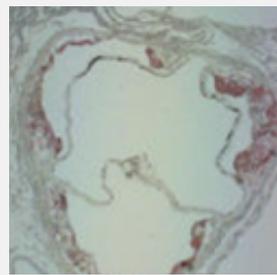


Abbildung 4: Mit Forskolin und Rolipram gefüllte Liposomen (F/R) reduzieren die Plauegrösse (rechts oben). Zudem werden Entzündungen gezielt adressiert und die Regeneration gefördert.