

Über die Nase direkt ins Gehirn: Biberacher wollen Wirkstoff-Applikation entwickeln

Den meisten Arzneistoffen, zumal großen Biologika, versperrt die Blut-Hirn-Schranke den Zugang in das Gehirn. Für die Erforschung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Alzheimer, Morbus Parkinson oder multiple Sklerose und für die Entwicklung von Wirkstoffen ist diese physiologische Barriere ein Problem. Es gibt allerdings einen versteckten Seiteneingang zum Gehirn und damit eine Möglichkeit, diese Schranke zu umgehen.

Der versteckte Zugang führt über die Nase zur „Regio olfactoria“. In diesem obersten Bereich der Nasenhöhle ist das Gehirn, beziehungsweise die das Gehirn umgebende Flüssigkeit, der sogenannte Liquor, nur durch einen Knochen (das Siebbein) und einige Zellschichten der Nasenschleimhaut von der Außenwelt getrennt. Das Siebbein ist von Fasern des Riechnervs (Nervus olfactorius) durchzogen und somit ein Einfallstor für Wirkstoffe, auch für therapeutische Proteine. Neben dem Riechnerv können Wirkstoffe auch über den Trigeminus-Nerv von der Nase ins ZNS diffundieren. Im Mausmodell wurde bereits nachgewiesen, dass sich proteinogene Wirkstoffe über die Regio olfactoria ins ZNS transportieren lassen.

Technische Machbarkeit zeigen

Der Weg zur klinischen Anwendung ist damit noch nicht beschritten. Das wollen Forscher der Biberacher Hochschule um Katharina Zimmermann ändern. Die Professorin für molekulare Pharmakologie und ihre Doktoranden versuchen die technische Machbarkeit dieser intranasalen Applikation zu zeigen - zum Beispiel für große Moleküle wie therapeutische Proteine. Für hochspezifische Antikörper wäre das eine effiziente, nebenwirkungsarme und zudem noch patientenfreundliche, nichtinvasive Pharmakotherapie.

Der Pharmazeut Johannes Flamm, Stipendiat der Stiftung der Deutschen Wirtschaft, entwickelt im Rahmen seiner Promotion bei Zimmermann eine Art Plattformtechnologie, die mit nachvollziehbarer Pharmakokinetik Proteine in therapeutischer Konzentration direkt über das zentrale Nervensystem (ZNS) an den Wirkungsort transportiert.

Intranasale Verabreichung wird von Grund auf untersucht

Den Doktoranden und seine Betreuerin eint die Nähe zur Anwendung. Zimmermann, viele Jahre in der präklinischen Alzheimer-Forschung für Industrie und Wissenschaft, sagt es frei heraus: „Wir wollen nicht noch eine weitere Studie, die der Maus wieder etwas an die Nase tropft - wir wollen das

mal richtig machen". Zimmermann hat sich mit vielen Methoden beschäftigt, die immer um die Frage kreisten: Wie bekomme ich den Wirkstoff ins Gehirn. Die intranasale Verabreichung fand sie zwar spannend, doch die meisten Arbeiten beschränkten sich darauf, dass ein Effekt beschrieben wurde. Hierbei wurde nicht gemessen, was in Gehirn, Magen oder Lunge tatsächlich angekommen war.

Deshalb hat Zimmermann ihre Kolleginnen mit ins Boot genommen: Die Zulassungsexpertin Prof. Chrystelle Mavoungou und Prof. Annette Schafmeister, die sich in Aerosoltechnologie auskennt. An einer Schnittstelle arbeitet auch die Doktorandin Martina Stütze. Sie beschäftigt sich mit der Entwicklung von Protein-Aerosolen für die intranasale Medikamenten-Verabreichung von Nase zu Hirn.

Machbar, aber kaum erforscht: der Weg über die Nase ins Gehirn

Mit dem Wirkstofftransport über die Nasenschleimhaut in den Blutkreislauf beschäftigen sich viele Forscher. Wenige aber erforschen den intranasalen Weg ins Gehirn.

So ist Flamms Aufgabe nicht trivial: Den Wirkstoff ins Riechfeld bringen, ohne dass er über die Nasenschleimhaut in den ganzen Körper aufgenommen wird, wo er unerwünschte Nebenwirkungen auslösen kann. Außerdem ist das schleimhautsassozierte Immunsystem der Nase sehr aktiv. Hier werden vermehrt Antikörper und Lymphozyten gebildet, die Fremdstoffe erkennen und abbauen. Daher muss eine Aktivierung des Immunsystems verhindert werden.

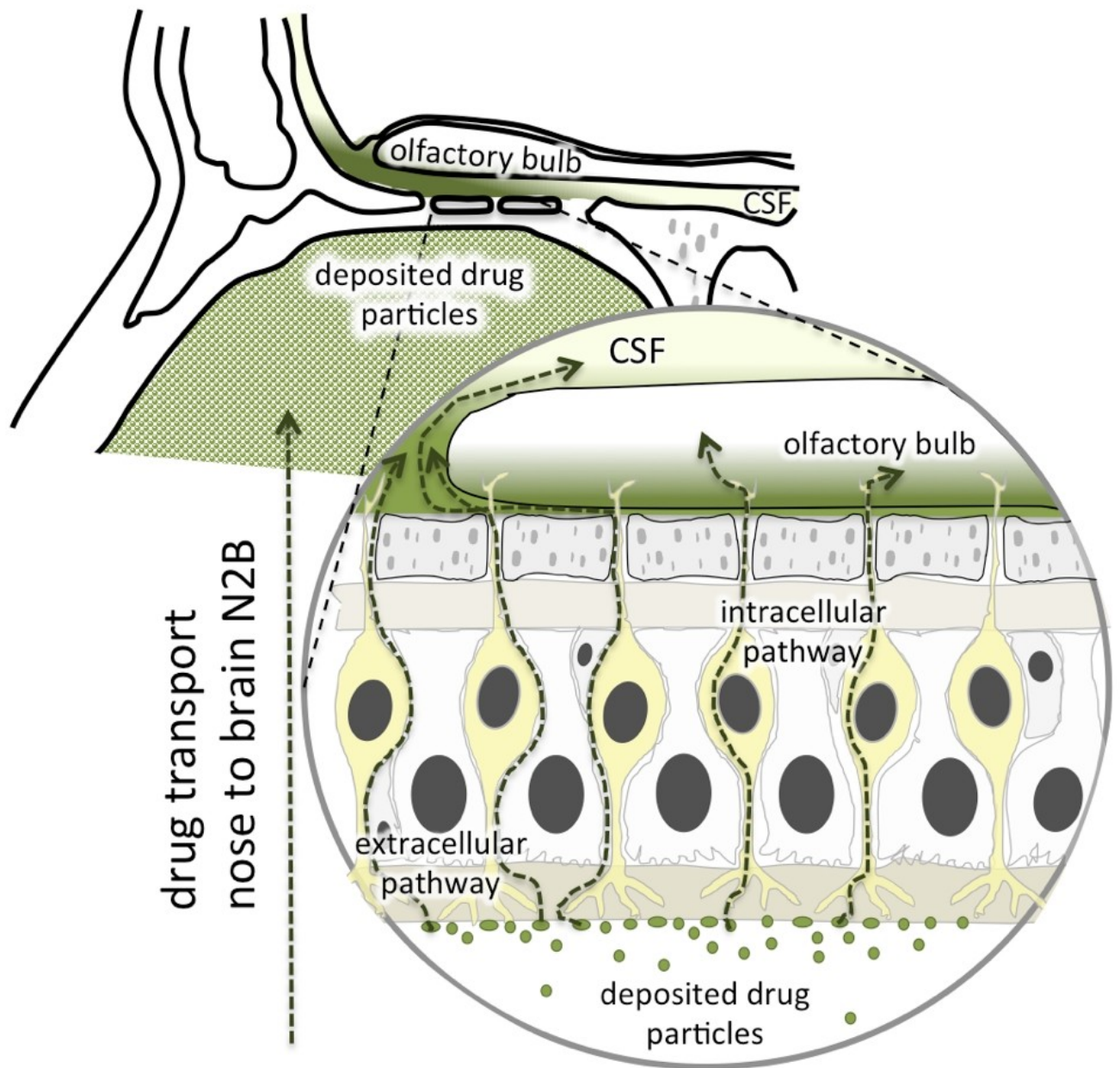
Arbeiten wird Flamm mit zwei Modellwirkstoffen, dem niedermolekularen Muskelrelaxans Baclofen und dem Peptidhormon Insulin. Insulin lässt sich durch die Blut-Hirn-Schranke unter Ausnutzung des Transzytose-Prozesses (dem rezeptorvermittelten Transport von Makromolekülen durch eine Zelle hindurch) in das ZNS transportieren. Dort ist das Hormon ein wichtiger Wachstums- und Differenzierungsfaktor und verbessert - das hat Zimmermann selbst erforscht - zumindest kurzzeitig die Kognitionsfähigkeit bei Alzheimer. Außerdem gibt es viele Studien an Alzheimer-Patienten und Gesunden, die zeigen, dass intranasal appliziertes Insulin im Gehirn eine Wirkung hat - weswegen sich die Biberacher zunächst darauf fokussieren.

Nasensprays keine Lösung für Proteine

Aus Stützes Arbeit haben Flamm und Zimmermann wertvolle Schlüsse ziehen können: Proteine, die als Aerosole dispergiert werden, vertragen die im Aerosolgenerator auftretenden Scherkräfte nur schwer. Um den Weg über die Nase anzutreten, müssen die Proteine verpackt oder anders formuliert



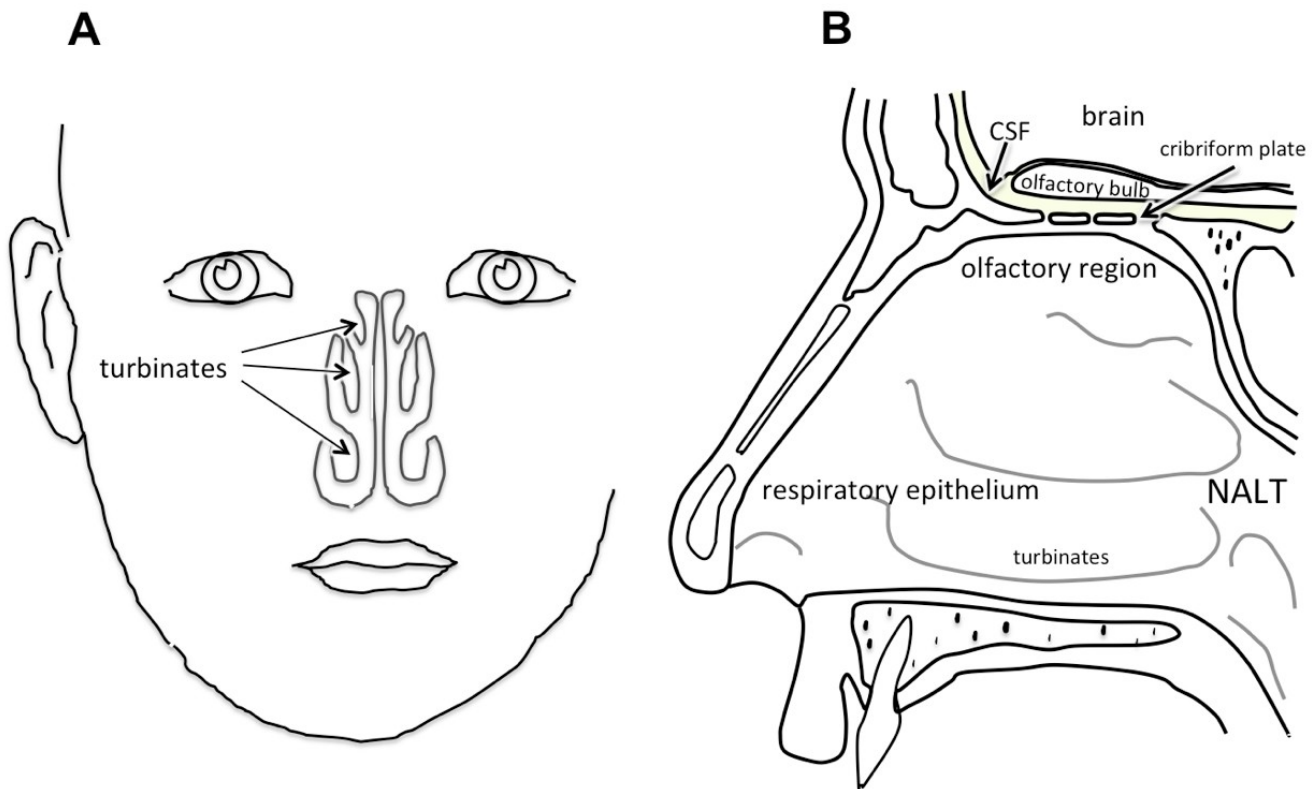
Sie setzen auf die Nase: Johannes Flamm und Prof. Katharina Zimmermann.
© Pytlik



So gelangen Wirkstoffe über den Riechnerv von der Nase direkt ins Gehirn - mit der technisch anspruchsvollen Umsetzung des Wirkstoffstoff-Transports beschäftigt sich der Biberacher Doktorand Johannes Flamm.
 © Zimmermann/HS Biberach

werden. Ganz im Gegensatz zu kleinen chemischen Molekülen. Diese dringen als gasgetragene Aerosole und durch das Nasenspray fein vernebelt tief in die Nasenhöhle vor. Außerdem scheiden sich die Proteinaerosole bei kontinuierlicher Einatmung nicht nur in der gewünschten Regio olfactoria, sondern auch an der Schleimhaut im Nasenrachen ab, wo das schleimhautassoziierte Immunsystem sitzt. Das haben Simulationen im Computer ergeben, die zusammen mit Uni und Hochschule Ulm durchgeführt wurden.

Arzneistoffe müssen vor diesen immunologisch aktiven Gebieten im Naseninneren geschützt werden, weswegen man mit "Verpackungsexperten" des Stuttgarter Fraunhofer-Instituts IGB zusammenarbeitet. Sie setzen ein Sprühtrocknung genanntes Verfahren ein. Anhand normierter, idealisierter Nasenmodelle beider Geschlechter und unterschiedlicher Ethnien haben Computersimulationen ergeben, dass der Wirkstoff in bis zu 100 Mikrometer kleinen Transportvehikeln verpackt sein kann, um in diese versteckte Region vorzudringen. Die numerische Bestimmung wurde experimentell in einem 3D-Druck-Modell einer menschlichen Nasenhöhle bestätigt.



Versteckt, aber zugänglich für Wirkstoffe ist die olfaktorische Region der Nase, hier in frontaler und seitlicher Ansicht.
© Zimmermann/HS Biberach

Nach drei Jahren soll das System im Tier funktionieren

Johannes Flamm will seinen Ansatz einfach halten, weshalb er sich zunächst auf die zwei Modellwirkstoffe Baclofen und Insulin beschränkt. Erst später möchte er seine Versuche durch Antikörper erweitern. Ob er für eine intranasale Applikation die Aerosol-Variante in Betracht zieht, schließt Flamm nicht aus. Er hat eine patentfähige Alternative im Kopf, über die er noch nicht sprechen will. Nur so viel verrät er: "Für den Weg von Mikropartikeln durch die Regio olfactoria ins ZNS muss sowohl am Wirkstoff als auch an der Technik gefeilt werden."

In vitro soll nun zuerst einmal geklärt werden, ob eine Verpackung die Modellwirkstoffe auf ihrem Weg durch das immunologisch aktive Gebiet ausreichend schützt und ob die Wirkstoffe bei Freisetzung überhaupt noch biologisch aktiv sind. Damit sollen Wirkstoff-Formulierungen, die sich nicht für den Tierversuch an der Maus eignen, vorneweg aussortiert werden.

Die Freisetzungsanalytik will Flamm zusätzlich an Franzellen durchführen. Diese bestehen aus einer Donor- und einer Akzeptor-Kammer, die mit Pufferlösung gefüllt und gewöhnlich durch eine Membran voneinander getrennt sind. "Gibt man einen Wirkstoff in die Donor-Kammer und zieht Proben in der Akzeptorkammer, lassen sich Aussagen über den Wirkstofftransfer durch die Membran treffen", so Flamm. Anstelle dieser Membran lässt sich auch das Riechepithelgewebe eines Schweins verwenden, das einem geschlachteten Tier entfernt wurde. Da das olfaktorische Epithel des Schweins dem des Menschen ähnelt, will Flamm durch diesen Freisetzungversuch abschätzen, ob eine Wirkstoffwanderung über die Nasenschleimhaut wahrscheinlich ist oder nicht.

Mit Hilfe dieser In-vitro-Versuche will Flamm die Menge potenzieller intranasaler Formulierung mit Langzeitwirkung auf zwei bis vier unterschiedliche, aber vielversprechende Kandidaten eingrenzen, ehe er diese im Tierversuch genauer unter die Lupe nimmt.

Im Tierversuch an der Maus will er anschließend messen: Wieviel Wirkstoff kommt in Gehirn und Gesamtorganismus an? Wie viele unerwünschte Nebenwege werden noch beschriftet? Ob und wie reagiert das Immunsystem der Tiere?

Am Ende steht dann der Nachweis der Wirksamkeit an, so hoffen Flamm und Zimmermann. Wenn die Wirkstoffe in den Liquor gelangen, erreichen sie nahezu alle Bereiche des Gehirns. Das hat Zimmermann selbst an Tierversuchen gezeigt, als sie Nagern Wirkstoff direkt injiziert hat.

Literatur:

Chapman, Colin D et al.: Intranasal Treatment of Central Nervous System Dysfunction in Humans. *Pharmaceutical Research*, <http://link.springer.com/article/10.1007/s11095-012-0915-1/fulltext.html>.

Djupesland, Per G et al.: Accessing the brain: the nose may know the way. *Journal of Cerebral Blood & Flow Metabolism* (2013), 33, 793-794; doi: 10.1038/jcbfm.2013.41.

Lorenzetti, Laura: Is the future of pharma about making good drugs great? *Fortune*, 27.2.2015.

Pardridge, William M: Drug transport across the blood-brain-barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2012), 32, 1959-1972; doi: 10.1038/jcbfm.2012.126.

Fachbeitrag

22.06.2015

wp

BioRegionUlm

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

▶ [AG Zimmermann](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Biopharmazeutika - Der Siegeszug geht unaufhaltsam weiter

Neurodegenerative Erkrankungen

Therapie

Fraunhofer IGB

Hochschule
Biberach

Applikationsformen