

Steroid-basierende Substanzen gegen Malaria

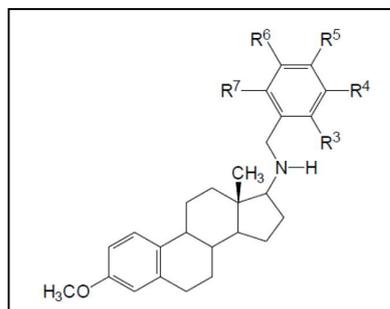
Hocheffektiv / synergistische Wirkung zu Artemisinin / keine Resistenzen / keine Nebenwirkungen / Upscaling möglich

BESCHREIBUNG TECHNOLOGIE/ PRODUKT

Eine Reihe von neuen niedermolekularen Substanzen mit hoher Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* wurden entwickelt, synthetisiert und getestet. Diese Substanzen basieren auf substituierten steridoalen Pharmakophoren und sind als antiinfektive Mittel in ihrer Struktur völlig neu.



Bild: Fotolia / Abele



Die Verbindungen sind hochwirksam gegen Blutzellstadien von *Plasmodium falciparum* und auch gegen Chloroquin-resistente Parasiten. Aktuelle SAR-Daten weisen darauf hin, dass die hydrophoben steroiden Verbindungen und eine Hydroxyaryl-methylaminiogruppe essentiell für die Wirkung gegen Malaria sind. Der hydrophobe steroide Anteil führt wahrscheinlich zur Membranpermeabilität.

ANWENDUNGSFELDER

Die neuen Verbindungen sind für die Entwicklung neuer Medikamente zur Prophylaxe und Therapie von Malaria oder Infektionen geeignet. Die Verbindungen sind zusätzlich verwendbar für die Entwicklung von Therapeutika anderer parasitär verursachten Erkrankungen, z.B. Schistosomiasis.

Des Weiteren zeigen die Verbindungen schwache Aktivität gegen Pilze und moderate Aktivität gegen ausgewählte Bakterien, (z.B. *E. coli*, *Mycobacterium vaccae*) und sind für die Entwicklung von Antimikrobiotika interessant.

AUF EINEN BLICK ...

TECHNOLOGIE/ ANWENDUNGSFELDER

Therapie von Malaria und anderen Infektionskrankheiten

MARKT / BRANCHE

- Pharmazeutische Unternehmen die Medikamente gegen Malaria und andere Infektionskrankheiten entwickeln

ALLEINSTELLUNGSMERKMALE

- IC₅₀ Werte in vitro im niedrigen nanomolaren Bereich (<2ng/ml)
- Aktiver als die Medikamente Chloroquin und Artesunat
- Keine Resistenzen bekannt
- Keine steroidartigen Nebenwirkungen bekannt; sehr niedrige Zytotoxizität; keine akute Toxizität
- Upscaling in der Herstellung möglich
- Oral wirksam
- Starke synergistische Wirkung zu Artemisinin

ENTWICKLUNGSSTAND

- ✓ Entwicklung neuer Komponenten, basierend auf steroidalen Pharmakophoren
- ✓ Synthese von ca. 60 Derivaten, zuzüglich Serien von nicht-steriodalen Analoga für SAR-Studien und Lead-Optimierung
- ✓ Verbindungen wurden *in vitro* getestet
- ✓ Verbindungen wurden *in vivo* im Mausmodell getestet

- Weitere Schritte: systematische SAR-Studien (Struktur- Wirkungsbeziehungen); Optimierung der Leitstruktur; detailliertere toxikologische und ADME Studien

PATENTSTATUS

Patent erteilt in US, EP und Indien

REFERENZ NR.: TM 518

VORTEILE GEGENÜBER DEM STAND DER TECHNIK

Neben der hohen Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* haben die Verbindungen eine starke synergistische Wirkung zu Artemisinin und Artesunat und besitzen eine sehr niedrige Zytotoxizität und keine akute Toxizität im Mausmodell.

Parasitemia konnte mit der favorisierten Substanz im Mausmodell um 99.8% reduziert werden, in einer dosisabhängigen Durchführung wurden alle Mäuse geheilt.

Die Substanzen sind auch oral aktiv und reduzieren *Parasitemia* um 99.78%. Zwei Drittel der Tiere wurden geheilt. Auch eine einfache Verabreichung der Dosis reduzierte *Parasitemia* um 98.46% und erhöhte die Lebenserwartung von 4 auf 14 Tage. Die Substanzen wirken schnell, die favorisierte Verbindung war aktiver als Chloroquin oder Artesunat.

STAND DER PRODUKTENTWICKLUNG

Die Verbindungen wurden synthetisiert und ihre Wirksamkeit anhand international akzeptierter Versuchsprotokolle gegen *Plasmodium falciparum* Blutstadien in vitro nachgewiesen. In Zellkulturexperimenten konnten keine zytotoxischen Effekte beobachtet werden. Die Verbindungen wurden außerdem in vivo im Malaria-Mausmodell getestet. Dabei waren die neuen Wirkstoffe gut verträglich, reduzierten deutlich die Parasitenlast und wirkten lebensverlängernd.

MARKTPOTENTIAL

Derzeit sind rund 3 Milliarden Menschen in 108 Ländern von Infektionen mit dem Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum* bedroht. Etwa 240 Millionen Menschen erkranken weltweit jährlich an Malaria, wovon ca. 1 Million an der Erkrankung sterben. 90% der Betroffenen stammen dabei aus Afrika.

Die Zahl der Erkrankungen nimmt auch in Ländern auf anderen Kontinenten zu. So schätzt die WHO, dass allein in Indien jährlich etwa 15 Millionen Menschen mit Malaria infiziert sind, wovon ca. 20.000 an der Infektion sterben. Diese Zahlen entsprechen etwa 77% der Malaria-Fälle des gesamten südostasiatischen Raums.

Der Markt für Pharmazeutika zur Behandlung der Malaria betrug 2008 allein in den Ländern Nigeria, Kenia und Tansania 118 Millionen US-Dollar (Frost & Sullivan, 2008)

KOOPERATIONSMÖGLICHKEITEN

Die TransMIT GmbH sucht im Auftrag ihres Gesellschafters Justus-Liebig-Universität Gießen Kooperationspartner oder Lizenznehmer für die präklinische und klinische Weiterentwicklung der Substanzen in Deutschland, Europa, den USA und in Asien.

EINE TECHNOLOGIE DER



REFERENZ NR.: **TM 518**

KONTAKT:

TransMIT Gesellschaft für
Technologietransfer mbH

Kerkraeder Straße 3
D-35394 Gießen

www.transmit.de

www.hipo-online.net

Ansprechpartner

Dr. Michaela Kirndörfer

Phone: +49 (0)641 94 36 4 – 0

Fax: +49 (0)641 94 36 – 55

E-Mail:

michaela.kirndoerfer@transmit.de



Systempartner für Innovation