

Steroid-basierende Sub- stanzen gegen Malaria

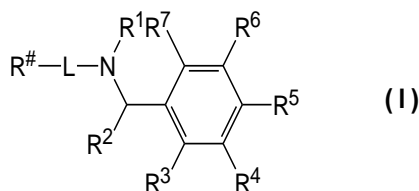
Hocheffektiv / synergistische Wirkung
zu Artemisinin / keine Resistenzen /
keine Nebenwirkungen / Upscaling
möglich

BESCHREIBUNG DER TECHNOLOGIE / DES PRODUKTES

Eine Reihe von neuen niedermolekularen Substanzen mit hoher Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* wurden entwickelt, synthetisiert und getestet. Diese Substanzen basieren auf substituierten steri-
doalen 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 steri-
doalen Verbindungen und eine Hydroxyarylmethylaminiogruppe essen-
tiell für die Wirkung gegen Malaria sind. Der hydrophobe steri-
doale Anteil führt wahrscheinlich zur Membranpermeabilität.

ANWENDUNGSFELDER

Die neuen Verbindungen sind für die Entwicklung neuer Medikamente zur Prophylaxe und Therapie von Malaria oder Infektionen hervorgeru-
fen durch den Parasiten *Plasmodium falciparum* geeignet.

Die Verbindungen sind ebenfalls 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 könnten dementsprechend für die
Entwicklung von Antimikrobiotika interessant sein.

AUF EINEN BLICK ...

TECHNOLOGIE/ ANWENDUNGSFELDER

Therapie von Malaria und anderen Infekti-
onskrankheiten

MARKT / BRANCHE

- Pharmazeutische Unternehmen die
Medikamente gegen Malaria und an-
dere Infektionskrankheiten entwickeln

ALLEINSTELLUNGSMERKMALE

- IC₅₀ Werte in vitro im niedrigen nano-
molaren Bereich (<2ng/ml)
- Aktiver als die Medikamente Chloro-
quin 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 Arte-
misinin

ENTWICKLUNGSSTAND

- ✓ Entwicklung neuer Komponenten, ba-
sierend auf steri-
doalen Pharmakopho-
ren
- ✓ Synthese von ca. 60 Derivaten, zuzü-
glich Serien von nicht-steri-
doalen Ana-
loga für SAR-Studien und Lead-Opti-
mierung
- ✓ Verbindungen wurden *in vitro* getestet
- ✓ Verbindungen wurden *in vivo* im Maus-
modell getestet

- Weitere Schritte: systematische SAR-
Studien (Struktur- Wirkungsbeziehun-
gen); Optimierung der Leitstruktur; de-
tailliertere toxikologische und ADME
Studien

PATENTSTATUS

Patent erteilt in US, anhängig in EP, DE,
IN

REFERENZ NR.: **TM 518**

VORTEILE GEGENÜBER DEM STAND DER TECHNIK

Neben der hohen Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* haben die Inhibitoren 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 Tier 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 diversen 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

Niklas Günther, M.A.

Phone: +49 (0)641 94 36 4 – 53

Fax: +49 (0)641 94 36 – 55

E-Mail: niklas.guenther@transmit.de



Systempartner für Innovation