

**vfa/vfa bio-Positionspapier
„Nanobiotechnologie/Nanomedizin“**

ZUSAMMENFASSUNG

Kennzeichen der Nanotechnologie ist, dass sie mit Materialien arbeitet, die zwischen ca. 1 und 100 Nanometer groß bzw. klein sind. Ein Nanometer ist der millionste Teil eines Millimeters.

Deutschland nimmt in der Nanotechnologie, die als Querschnittstechnologie in verschiedenen Feldern zum Einsatz kommt, im internationalen Vergleich eine starke Position ein. Die Nanobiotechnologie, d.h. die Anwendung in den Bereichen Medizin, Pharmazie und Biowissenschaften, birgt das Potenzial, die Diagnose- und Therapiemöglichkeiten für bisher nicht oder nicht ausreichend behandelbare Erkrankungen weiter zu verbessern.

Spezielle Gefahren oder Probleme im Hinblick auf ethische, rechtliche oder soziale Belange werden im medizinisch-pharmazeutischen Bereich nicht gesehen. Bereits heute werden hier nanobiotechnologische Methoden eingesetzt, deren Prüfung inkl. Gewährleistung der Sicherheit der Patienten über die Bestimmungen im Arzneimittelgesetz geregelt und im Zulassungsverfahren etabliert sind.

Zu den längst etablierten Anwendungen im Nanomaßstab zählt das Hoch-Durchsatz-Screening, mit dessen Hilfe neue Zielstrukturen und Wirkstoffe gesucht werden. Außerdem gibt es bereits heute Nanopartikel, die lokal Wirkstoffe freisetzen (z.B. ein Nanopartikelbasiertes Paclitaxelpräparat gegen Krebs) oder nanostrukturierte Oberflächen zur Herstellung von bioaktiven Prothesen. Weiterhin haben seit 2010 mehrere Nano-Krebstherapien die Zulassung als Medizinprodukt zur Behandlung von Gehirn- und Lebertumoren bekommen. Darüber hinaus befinden sich viele weitere Nanobiotechnologie-Projekte im Bereich der Lebenswissenschaften in unterschiedlichen Entwicklungsstadien.

Der vfa spricht sich dafür aus, diese Technologieführerschaft im Bereich der Nanobiotechnologie systematisch weiter auszubauen, das Potenzial der Nanomedizin zum Wohle der Patienten auszuloten und die Entwicklungen in diesem Bereich im Interesse der Patienten unter Beachtung der Kriterien der Sicherheit und Wirksamkeit voranzutreiben.

Seite 1/10

Inhalt

Seite 2/10

ZUSAMMENFASSUNG	1
A) Die Grundlagen	3
Womit beschäftigt sich die Nanobiotechnologie?	3
Was ist das Ziel der Nanobiotechnologie? Wie sehen mögliche Anwendungsfelder aus?	3
Welche Risiken birgt die Nanobiotechnologie?	4
B) Momentane Situation	4
Zulassung von nanobiotechnologischen Arzneimitteln.....	4
Die Position der EMA zur Nanobiotechnologie	5
Bereits angewandte Therapiemethoden auf nanobiotechnologischer Basis	5
Die Nanobiotechnologie auf internationaler Ebene.....	6
Die Nanobiotechnologie in Deutschland	6
C) vfa/vfa bio-Position.....	7
Appendix I – Nanobiotechnologien in Entwicklung.....	9

A) Die Grundlagen

Seite 3/10

Womit beschäftigt sich die Nanobiotechnologie?

Sowohl die Bio- als auch die Nanotechnologie werden zu den Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts gezählt, da beide als typische Querschnittstechnologien eine Vielzahl von Technologiefeldern grundlegend verändern und dadurch ein enormes Innovations- und Wachstumspotenzial aufweisen.

Nanotechnologie

Kennzeichen der Nanotechnologie ist, dass sie mit Materialien arbeitet, die zwischen ca. 1 und 100 Nanometer groß bzw. klein sind. Ein Nanometer ist der millionste Teil eines Millimeters. Zum Vergleich: Der Durchmesser eines menschlichen Haars beträgt 50.000 Nanometer, 100 Nanometer entsprechen dem Durchmesser eines Grippe-Virus oder – noch anders veranschaulicht – ein Meter verglichen mit einem Nanometer entspräche dem Durchmesser der Erde im Vergleich zu dem einer Centmünze. Diese kleinen Teilchen haben ganz andere mechanische, chemische, optische, elektrische, magnetische und sonstige Eigenschaften als herkömmliche Materialien.

Die Nanobiotechnologie ist an der Schnittstelle zwischen Nano- und Biotechnologie angesiedelt. Sie schlägt die Brücke zwischen der unbelebten und belebten Natur und zielt darauf ab, biologische Funktionseinheiten in grundlegender Hinsicht zu verstehen sowie funktionale Bausteine im nanoskaligen Maßstab unter Einbeziehung technischer Materialien, Schnittstellen und Grenzflächen kontrolliert zu erzeugen.

Was ist das Ziel der Nanobiotechnologie? Wie sehen mögliche Anwendungsfelder aus?

Im Bereich der Lebenswissenschaften ist die Nanobiotechnologie derzeit vor allem darauf ausgerichtet, den nanoskaligen Bereich für die Miniaturisierung und die Unterstützung bzw. Kontrolle biotechnologischer und biologischer Prozesse zu nutzen. Ziel ist die Entwicklung nanoskaliger biomolekularer Bausteine und Analyseinstrumente zur Untersuchung der Zellbiologie auf zellulärer und molekularer Ebene. So werden z. B. Techniken zum Umgang mit kleinsten Probenvolumina oder sogar zur Untersuchung einzelner Moleküle entwickelt. Dadurch können Chip-basierte Untersuchungstechniken weiter miniaturisiert werden, um die gezielte und schnelle Untersuchung kleinster Probenmengen zu ermöglichen. Experten erhoffen sich dadurch ganz neue Einsichten in die zellbiologischen Funktionen. Aber auch die Entwicklung neuer biokompatibler und biologisch abbaubarer Materialien wird vorangetrieben.

Weitere Forschungsprogramme zielen darauf ab, neue Therapieoptionen unter Einsatz nanobiotechnologischer Methoden zu entwickeln. Vorrangig wird hierbei an Systemen gearbeitet, die Gene oder Arzneistoffe zielgerichtet an den Ort ihrer Wirkung bringen (Wirkstofftransport/Drug Delivery Systems). Nanopartikel als Arzneistoffträger sollen dabei helfen, herkömmlichen, aber auch modernen Wirkstoffen wie Peptiden, Proteinen und Nukleinsäurederivaten den Weg zu bahnen und diese am gewünschten Wirkort freizusetzen. Ziel ist, die Effektivität der Therapien zu erhöhen und die Verträglichkeit der Substanzen zu verbessern.

Seite 4/10

Welche Risiken birgt die Nanobiotechnologie?

Spezielle Risiken gibt es bei der Nanobiotechnologie im medizinisch/pharmakologischen Bereich nicht. Diese Einschätzung findet sich auch im nach wie vor gültigen „Reflection Paper on Nanotechnology-based products for human use“ (EMA/CHMP/79769/2006) der europäischen Zulassungsbehörde EMA vom Juni 2006. Bereits heute werden im medizinisch-pharmazeutischen Bereich nanobiotechnologische Methoden eingesetzt. Dazu zählt das Hoch-Durchsatz-Screening, das mit Biosensoren im Nano-Maßstab arbeitet, und mit dessen Hilfe neue Zielstrukturen und Wirkstoffe gesucht werden. Dieses hat einen festen Platz in der Arzneimittelentwicklung eingenommen.

B) Momentane Situation

Zulassung von nanobiotechnologischen Arzneimitteln

Inzwischen sind nach der positiven Bewertung durch die europäische Arzneimittelagentur EMA einige Medikamente EU-weit zugelassen worden, bei denen der Wirkstoff entweder in Liposomen (kleine, von einer Phospholipidmembran umhüllte Bläschen) eingebettet ist oder selbst im Nano-Skalenbereich vorliegt. Zu den Liposomen-basierten Arzneimitteln gehören Krebspräparate mit den Wirkstoffen Doxorubicin und Mifamurtid, zur zweiten Gruppe Medikamente mit den Wirkstoffen Paclitaxel gegen Krebs, Aprepitant gegen starke Übelkeit von Krebspatienten durch Chemotherapien und Sirolimus zur Verhütung der Abstoßung nach Organtransplantation.

Des Weiteren hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine *Arbeitsgruppe Nanomedizin* eingerichtet, die sich interdisziplinär u.a. mit Fragen zur klinischen Prüfung, Zulassung und Risikobewertung von nanobiotechnologischen Arzneimitteln befasst (<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittel-zulassung/Zulassungsverfahren/ZentralisiertesVerfahren/nano.html>).

Die Position der EMA zur Nanobiotechnologie

Seite 5/10

Die EMA hat das Thema Nanomedizin inzwischen auf die Agenda der „EMA Innovation Task Force“ gesetzt (<https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/research-development/innovation-medicines>). Des Weiteren hat die EMA verschiedene Leitlinien und andere Dokumente für den Umgang mit Nanotechnologie im Bereich der Humanmedizin bzw. für die Entwicklung von Medikamenten im Bereich Nanomedizin auf einer eigenen Themenseite zur Nanomedizin veröffentlicht (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-nanomedicines>):

- Joint Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) / European Medicines Agency reflection paper on the development of block-copolymer-micelle medicinal products (EMA/CHMP/13099/2013) (anwendbar seit 10. Januar 2014);
- Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product (EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02), verabschiedet im Februar 2013;
- Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products (EMA/325027/2013), verabschiedet im Juni 2013;
- Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product (EMA/CHMP/SWP/620008/2012) verabschiedet im März 2015.

Das zuletzt aufgeführte Dokument enthält Anforderungen an die Entwicklung von Eisen-Nanosimilars. Als Nanosimilars werden Nanobiotechnologie basierte Arzneimittel bezeichnet, die ähnlich zu einem Referenzarzneimittel sind, dessen Patentschutz abgelaufen ist.

Bereits angewandte Therapiemethoden auf nanobiotechnologischer Basis

Es sind bereits einige nanobiotechnologische Arzneimittel verfügbar, darunter solche, bei denen Nanopartikel eingesetzt werden, die lokal Wirkstoffe freisetzen (z.B. ein Nanopartikel-basiertes Paclitaxelpräparat gegen Krebs) oder nanostrukturierte Oberflächen zur Herstellung bioaktiver Prothesen. Mehrere Nano-Krebs-therapien haben seit 2010 die Zulassung als Medizinprodukt zur Behandlung von Gehirn- und Lebertumoren bekommen; bei dieser Behandlung werden Nano-Eisenpartikel in das Tumorgewebe gespritzt und dann mit Hilfe eines magnetischen Wechselfelds zum Vibrieren angeregt. Die dadurch entstehende Wärme tötet die Tumorzellen ab. Die selektive Aufnahme magnetischer Nanopartikel

in Tumorzellen erlaubt dabei eine gezielte lokale Erwärmung, ohne das gesunde Gewebe zu stark in Mitleidenschaft zu ziehen. Weitere Tumorindikationen befinden sich in der klinischen Erprobung.

Seite 6/10

Darüber hinaus befinden sich weitere konkrete Nanobiotechnologie-Projekte im Bereich der Lebenswissenschaften in unterschiedlichen Entwicklungsstadien (siehe [Appendix I](#)).

Die Nanobiotechnologie auf internationaler Ebene

Die ‚International Organization for Standardization‘ (ISO) hat ein eigenes technisches Komitee zur Nanotechnologie (TC 229) gegründet, dessen drei Arbeitsgruppen zu den Themen Terminologie und Nomenklatur, Messung und Charakterisierung sowie Gesundheit, Sicherheit und Umwelt einheitliche Standards für die Nanotechnologie erarbeitet haben. Für Europa ist der ‚European Action Plan‘ etabliert worden, der die Haltung der Europäischen Kommission hinsichtlich der gesellschaftlichen und ethischen Aspekte der Nanotechnologie darlegt sowie die Unterstützung für Innovation und Forschung und Entwicklung – inklusive einer entsprechenden Risikoforschung – auf diesem Gebiet unterstreicht. Das Europäische Parlament hat im September 2006 die Nanomedizin als vielversprechenden interdisziplinären Bereich bezeichnet, der das Potenzial aufweise, Durchbrüche hinsichtlich früher Diagnose und kosteneffizienter Therapie für eine Vielzahl von Krankheiten zu ermöglichen. Im Rahmen des EU-Forschungsprogramms „Horizon 2020“ werden von 2014 bis 2020 insgesamt 70 Milliarden Euro in Forschung und Innovation investiert, zusätzlich zu privaten Investments. Davon fließen rund 13,5 Milliarden Euro in den sogenannten Bereich für „Leadership in enabling and industrial technologies“, der auch die Nanotechnologie beinhaltet.

Die Nanobiotechnologie in Deutschland

Für Deutschland hat die Bundesregierung unter Federführung des Bundesforschungsministeriums (BMBF) einen „Nationalen Aktionsplan Nanotechnologie 2020“ (https://www.werkstofftechnologie.de/fileadmin/media/publikationen/Aktionsplan_Nanotechnologie_2020.pdf) im Rahmen der Hightech-Strategie ausgearbeitet, der 2016 veröffentlicht wurde. Demnach hat die Nanotechnologie im Bereich Diagnostik und innovative Therapieverfahren großes Potenzial. In Deutschland befassen sich rund 1.100 Unternehmen in unterschiedlichen Stufen der Wertschöpfungskette mit der Entwicklung, Herstellung und Vermarktung nanotechnologischer Produkte und Verfahren. Davon sind drei Viertel kleine und mittlere Unternehmen. Um Deutschland als führenden Standort für die Erforschung, Entwicklung und Fertigung von Nanotechnologie-basierten Produkten zu etablieren, werden im Aktionsplan eine Reihe von Maßnahmen vorgeschlagen, u.a. eine Stärkung der deutschen Nanotechnologie-Fachszene, die gezielte Förderung von Innovationen in den verschiedenen Bereichen der Nanotechnologie insbesondere

bei kleinen und mittleren Unternehmen und die Förderung des Wettbewerbs um Fachkräfte

Seite 7/10

Eine umfassende Diskussion der Chancen sowie der Risiken der Nanomedizin fand 2013 im Rahmen einer Fachveranstaltung – NanoDialog der Bundesregierung – statt (https://www.bmu.de/fileadmin/Daten_BMU/Download_PDF/Nanotechnologie/nanodia-log_4_fd1_zusammenfassung_bf.pdf).

Eine Studie des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) hat Ende 2007 gezeigt, dass sich zwei Drittel der befragten Deutschen von der Nanotechnologie insgesamt mehr Nutzen als Risiken versprechen und eine Weiterentwicklung befürworten. 2013 veröffentlichte das BfR den Abschlussbericht der 2012 durchgeführten Nachfolgestudie „Nanoview“. Dieser Studie zufolge ist der Großteil der Bevölkerung weitestgehend positiv gegenüber der Nanotechnologie eingestellt. Im öffentlichen Dialog sollten weiterhin die großen Chancen der Nanobiotechnologie und die bereits heute den Patienten zugutekommenden Anwendungen der Nanobiotechnologie herausgestellt werden, um Verständnis für diese neue Technologie auf breiter gesellschaftlicher Basis zu wecken und Ängsten und Vorbehalten vorzubeugen. Dabei sollte eine deutliche Abgrenzung zu den möglichen bzw. spekulativen Risiken der Nanotechnologie im Allgemeinen vorgenommen werden. Im Rahmen der „Nanoview“-Studie hat das BfR auch eine Kommunikationsstrategie zur Deckung der Informationsbedürfnisse entwickelt, die sich an den Studienergebnissen orientiert.

Da Arzneimittel in Europa einer umfassenden Prüfung ihrer Wirksamkeit, Sicherheit und technischer Qualität während der Zulassung und darüber hinaus unterliegen, wird im speziellen Feld der Nanobiotechnologie kein Bedarf für Änderungen der Regulierungen gesehen. Zudem haben sowohl die europäische Zulassungsbehörde EMA als auch das deutsche BfArM bereits entsprechende Expertengremien eingerichtet, um den Besonderheiten des Einsatzes der Nanobiotechnologie in Medikamenten Rechnung zu tragen.

C) vfa/vfa bio-Position

Deutschland nimmt in der Nanotechnologie einschließlich der Nanobiotechnologie im internationalen Vergleich eine starke Position ein. Die noch relativ junge Forschungsrichtung birgt das Potenzial, die Diagnose- und Therapiemöglichkeiten für bisher nicht oder nicht ausreichend behandelbare Erkrankungen weiter zu verbessern.

Der vfa spricht sich dafür aus, dieses Potenzial zum Wohle der Patienten auszuschöpfen und die hier vorhandene Technologieführerschaft systematisch weiter auszubauen. Spezielle Gefahren oder Probleme im Hinblick auf ethische, rechtliche oder soziale Belange werden im medizinisch-pharmazeutischen Bereich nicht gesehen, zumal das Arbeiten mit kleinen Partikeln hier bereits schon lange

üblich ist und darüber hinaus Prüfung und Gewährleistung der Sicherheit der Patienten über die Bestimmungen im Arzneimittelgesetz geregelt und im Zulassungsverfahren etabliert sind.

Seite 8/10

Das von einigen Stakeholdern geforderte „Nano“-Produktregister und eine spezielle „Nano“-Kennzeichnung erachtet der vfa im Arzneimittelbereich aufgrund der daraus resultierenden Doppelregulierung sowie der Überschneidungen mit bestehenden Informations- und Kennzeichnungspflichten als nicht notwendig.

Eine Studie des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) hat Ende 2007 gezeigt, dass sich zwei Drittel der befragten Deutschen von der Nanotechnologie insgesamt mehr Nutzen als Risiken versprechen und eine Weiterentwicklung befürworten. Einer weiteren Studie zufolge ist der Großteil der Bevölkerung weitestgehend positiv gegenüber der Nanotechnologie eingestellt. Im öffentlichen Dialog sollten weiterhin die großen Chancen der Nanobiotechnologie und die bereits heute den Patienten zugutekommenden Anwendungen der Nanobiotechnologie herausgestellt werden, um Verständnis für diese neue Technologie auf breiter gesellschaftlicher Basis zu wecken und Ängsten und Vorbehalten vorzubeugen. Dabei sollte eine deutliche Abgrenzung zu den möglichen bzw. spekulativen Risiken der Nanotechnologie im Allgemeinen vorgenommen werden. Außerdem hat das BfR auch eine Kommunikationsstrategie zur Deckung der Informationsbedürfnisse entwickelt, die sich an den Studienergebnissen orientiert. Dieses Vorgehen begrüßt der vfa, da so eine effiziente und optimale Information für die Bevölkerung erreicht werden kann. Dadurch wird wesentlich dazu beigetragen, die Chancen, die die Nanobiotechnologie für die Patienten, die Forschung, den wissenschaftlichen Fortschritt, die öffentliche Gesundheit und auch für den Forschungs- und Wirtschaftsstandort Deutschland bieten, optimal zu nutzen.

Stand: 12.2018

Appendix I – Nanobiotechnologien in Entwicklung

Seite 9/10

- "Biochips" für Tests, mit Hilfe derer Krankheiten wie Alzheimer, Krebs, Multiple Sklerose oder rheumatoide Arthritis rasch und frühzeitig erkannt werden können
- Nanopartikel-basierte Kontrastmittel; diese binden gezielt an kranke Zellen und sollen eine wesentlich schnellere und bessere Diagnostik ermöglichen
- Nanoskalige Polymerkapseln, mit denen Chemotherapeutika direkt zum Tumor gebracht und dort mittels eines Laserpulses freigesetzt werden; dadurch kann das umliegende gesunde Körpergewebe geschont werden
- Nanopartikel, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden können und so z. B. zur gezielten Behandlung von Hirntumoren beitragen
- Nanopartikel, die wegen ihrer kleinen Größe leicht die Zellmembranen durchdringen können und so einen kontrollierten, zielgerichteten Transport von Arzneistoffen ermöglichen
- Beschichtungen (z. B. Herzschrittmacher, neuronale Implantate, Gefäßprothesen), die einerseits mechanisch beanspruchbar und andererseits biokompatibel mit hoher spezifischer Oberfläche sind; diese sollen die Ankopplungseigenschaften verbessern
- Ummantelungen z. B. von Insulin-produzierenden Inselzellen oder von Leberzellen; dadurch könnten Abstoßungsreaktionen bei der Übertragung verringert oder sogar vermieden werden
- Verpackung von Insulin mittels Nanotechnologie, so dass es oral verabreicht werden kann
- Therapeutika gegen Alzheimer, die mittels Nanotechnologie die Blut-Hirn-Schranke passieren können
- Nano-Gel zur Regeneration von Knorpelmasse
- Nanopartikel mit Antigenen für spritzenlose Impfungen
- Nanopartikel mit Antigenen, die durch eine schnelle Antikörperbestimmung im Blutserum helfen, eine Infektion besser diagnostizieren zu können
- „Gentaxis“ als Grundlage für die effiziente und sichere somatische Gentherapie. Die große Herausforderung der Gentherapie besteht darin, Gene, die im Vergleich zu den bisherigen Wirkstoffen Riesenmoleküle darstellen, gezielt in möglichst viele Zielzellen einzuschleusen. Mit der Gentherapie sollen Krankheiten behandelt werden, indem bestimmte DNA-Sequenzen in den Organismus eingebracht werden. Diese DNA-Sequenzen sollen fehlerhafte (veränderte oder fehlende) Gene ersetzen, um vererbte Krankheiten zu heilen oder die Produktion

zusätzlicher Stoffe in der Zelle zu ermöglichen. Letzteres kann zum Beispiel zur Stimulation der Immunabwehr genutzt werden. Bisher verwendet die Gentherapie dazu Träger-Viren. Problematisch ist bei diesem Verfahren, wenn der Einbau der DNA-Sequenzen unkontrolliert erfolgt und hierbei auch vitale Genfunktionen beeinträchtigt werden könnten. Gentaxis basieren auf Nanopartikeln, an deren Oberfläche die DNA-Sequenzen haften. Die Nanopartikel selbst werden unverändert wieder ausgeschieden, während die DNA in den Zellkernen verbleibt.

Seite 10/10

- In diesem Kontext ist auch die Nanomagnetomedizin (magnetische Arzneimitteltherapie) zu erwähnen, bei der die DNA-Sequenzen mit magnetischen Nanopartikeln verbunden und mittels eines Magnetfeldes spezifisch in die Zielzellen geleitet werden.
- Aktuelle Forschungen verfolgen das Ziel, mit Eisen-Nanopartikeln, die spezifisch die Fortsätze bestimmter Krebszellen (Integrine) blockieren können, die Tumor-Metastasierung zu unterbinden. Zusätzlich können die Nanopartikel an den Integrinen mit einem Niedrigenergie-Infrarot-Laser bestrahlt werden, was zur Erhitzung und damit zur Zerstörung der Tumorzellen führen soll.