



Open Innovation Life Science

Paradigmenwandel in Life Science –
Vorreiter Nutraceuticals und Cosmeceuticals

Dr. Udo Bock¹ und Dr. Juliane Hellhammer²

¹ Bock Project Management, Trier, Deutschland

² Auftragsforschungsinstitut daacro GmbH & Co. KG, Trier



Der Ansatz einer Open Innovation wurde bisher erfolgreich in der chemischen Industrie und der Automobilindustrie realisiert. Branchen der Lebenswissenschaften wie Pharma, Kosmetik, Food und Biotechnologie nutzen heute in unterschiedlichem Maße und Öffnungsgrad diese Strategie. In einer stetig ansteigenden Anforderung, Spezialisierung und Internationalisierung der Life-Science-Branche steht die Entwicklung zielgerichteter Produkte unter dem Begriff einer Stratified Medicine oder auch Precision Medicine im Vordergrund. Um diesen Anforderungen auch seitens einer kosten- und zeitreduzierten Entwicklung und Zulassung Rechnung zu tragen, prägt der Begriff der translationalen Medizin den Ansatz der Realisierung. Man leitet von bisherigem Wissen Prüfungen und Bewertungen ab, um das Produkt schlank und mit minimalem Aufwand durch die Entwicklung hin zur Zulassung zu begleiten. Hieraus ergeben sich Anforderungen an die Untersuchungsstrategien. Diese haben bereits die Nutraceuticals und Cosmeceuticals aufgegriffen.

Im Jahr 2011 wurden 2,9% des Bruttoinlandsproduktes Deutschlands in Forschung und Entwicklung investiert. Nach Angaben des jüngsten Berichtes der Expertenkommission für Forschung und Innovation trug die Pharmaindustrie mit 14% ihres Umsatzes aus eigenen Erzeugnissen für interne F&E-Projekte maßgeblich dazu bei. Sie ist damit deutlich vor dem Automobil- und Maschinenbau sowie der chemischen Industrie auf Platz 1 und somit die forschungsintensivste Branche Deutschlands. Dieser Trend ist nicht alleine auf Deutschland beschränkt. Auch das Ende 2012 publizierte „EU Industrial Investment Scoreboard“ stellt die pharmazeutische Industrie mit mehr als 15% F&E-Quote an erste Stelle im Ranking der innovationsfreudigsten Industriesektoren – und zwar in der EU, in Japan und den USA. Welchem Wandel und Herausforderungen sieht sich die Life-Science-Industrie mit der Leitbranche Pharma gegenüber?

Open Innovation in Life Science – OILS

Das allgemeine Konzept einer Open Innovation wurde in 2003 erstmals von Chesbrough vorgestellt [1]. Er stellte einen Paradigmenwechsel von einem nach innen gerichteten und abgeschlossenen Innovationsprozess („Closed Innovation“) hin zu einem geöffneten Prozess („Open Innovation“) vor (Abb. 1). Dies setzt eine temporäre Öffnung der Unternehmensgrenzen voraus. Innovationen wurden bisher meist basierend auf eigenen Konzepten und Ressourcen angestoßen, in den vergangenen Jahren hat sich ein zunehmender Trend zum Outsourcing, aber auch zur Implementierung von Konzepten entwickelt.

Innovationszugang – Herausforderungen in Life Science

Ein Anstieg in der Komplexität der Entwicklungen, neue verfügbare Technologien und ein Anstieg des Zeit- und Kostendrucks haben den Prozess des Outsourcings von hohen F&E-Ressourcen beschleunigt. Bisher haben meist nur Großkonzerne Zugang in Form eigener Abteilungen zu den entsprechenden Technologien und Ressourcen. Im Rahmen von OILS ermöglicht der Ansatz den Zugang für mittelständische Unternehmen in diesen Industriesektoren und schließt somit eine Lücke in der Wertschöpfungskette unter Einbezug von Spezialisten (Abb. 2).

Heutige Engpässe bestehen insbesondere im Projektmanagement. Diesen Engpass bricht OILS als variables, multidisziplinäres Bindeglied wesentlich auf. In einer Übersicht klassifizieren Schuhmacher et al. [2] die Nutzung externer Innovationsquellen multinationaler Pharmaunternehmen in Bezug auf Ideen, Technologien und Einbindung von F&E-Projekten. Er gliedert die Unternehmen nach deren introvertierten und extrovertierten Präferenzen zum Thema Innovation sowie der Rate der extern erworbenen F&E-Projekte.

Der gesamte Life-Science-Markt – aber auch deren Zulieferer/Kooperationspartner – unterliegt zurzeit einem schnellen Wandel in der Zusammenarbeit. In der Kosmetik- und Food-Branche ist dieser Wandel bereits ansatzweise vollzogen. Daher wird der Innovationsprozess aktuell erstmals auf die Schnittstellen der Nutraceuticals und Cosmeceuticals bezüglich der Untersuchungsmethoden außerhalb der Unternehmensgrenzen beleuchtet.

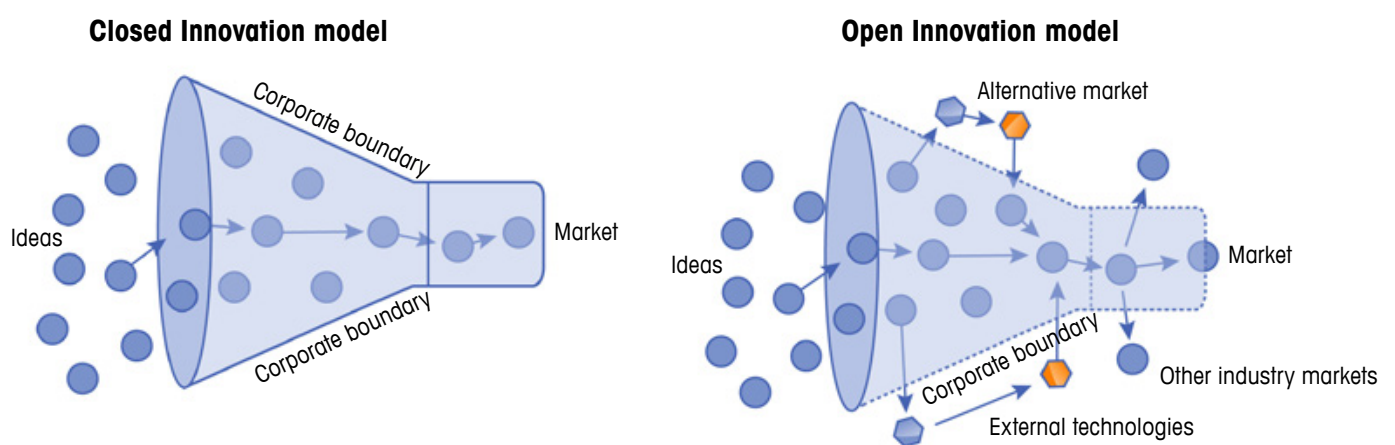


Abb. 1 Innovationsprozess in einem geschlossenen (closed) Trichterprinzip von den ersten Ideen hin zu den Produkten im Markt, hin zu einem temporär geöffneten Prozess einer Open Innovation (rechts)

Nutraceuticals und Cosmeceuticals

Der Begriff Nutraceutical repräsentiert eine Nahrung oder ein Nahrungsmittel, das Gesundheit und medizinischen Nutzen liefert – einschließlich einer möglichen Verhinderung und einer Behandlung einer Krankheit. Die Produktpalette reicht von getrennten Nährstoffen, diätetischen Ergänzungen bis hin zu aufbereiteten Nahrungsmitteln. Bekannte Beispiele sind Antioxidantien (Resveratrol aus Produkten der roten Traube oder Anthocyane in Beerenfrüchten), eine Krebsprävention durch Brokkoli (Inhaltsstoff Sulforaphan) oder eine gesenkte Gefahr an Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch Alpha-Linolensäure.

Das Kunstwort Cosmeceuticals bezeichnet Kosmetikprodukte mit medizinisch nachweisbarer Wirkung auf den Menschen. Diese Produkte enthalten Substanzen, die aktiv auf biologische Systeme einwirken. Die Entwicklung von Kosmetika stellt bei vielen pharmazeutischen Unternehmen bereits einen bedeutenden Anteil der Forschung und Produktion dar. Dabei kann hier auf die schon vorhandenen Strukturen und Methoden der Arzneimittelentwicklung zurückgegriffen werden. Cosmeceuticals bilden den fließenden Übergang zwischen reiner Schönheitspflege und Medizin. Dies führt zu einer Gradwanderung bezüglich der Inhaltsstoffe, da für Pflegemittel deutlich andere Richtlinien gelten als für Medikamente, die in oft jahrelangen Studien geprüft und letztendlich offiziell zugelassen werden müssen. Daher enthalten

Cosmeceuticals meist gerade so viel Wirkstoff, dass ein Effekt messbar ist, aber noch nicht als medizinische Therapie angesehen werden kann.

Im Grenzbereich der Definitionen von Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln und Arzneimitteln bilden diese Produkte eine Gruppe, über deren Zuordnung gestritten werden kann. Es sind sogenannte „Borderline“-Produkte. Ein Produkt kann immer nur das eine oder das andere sein. Lebensmittel, Kosmetikum, Medizinprodukt oder Arzneimittel, niemals zugleich das eine und/oder das andere. Arzneimittel werden in erster Linie durch ihre Funktion bestimmt. Nach EU-Verordnung sind objektive Merkmale wie die pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung für ein Funktionsarzneimittel bestimmend. Das Auftreten einer Gesundheitsgefahr ist in der Einstufung als Arzneimittel ebenfalls zu berücksichtigen. Daher sind intelligente Untersuchungsmethoden gefordert, um die Sicherheit und die Funktion des Produktes zu untermauern.

Intelligente Teststrategien für Borderline-Produkte

Auf einer Skala zwischen kerngesund und krank liegen viele Facetten einer eingeschränkten Gesundheit (Abb. 3). Häufig ist hierbei akuter oder chronischer Stress eine Ursache. Die meisten kennen die Symptome: Der Schlaf wird schlechter, das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit lassen nach. Erste Anzeichen von gesundheitsrelevanten

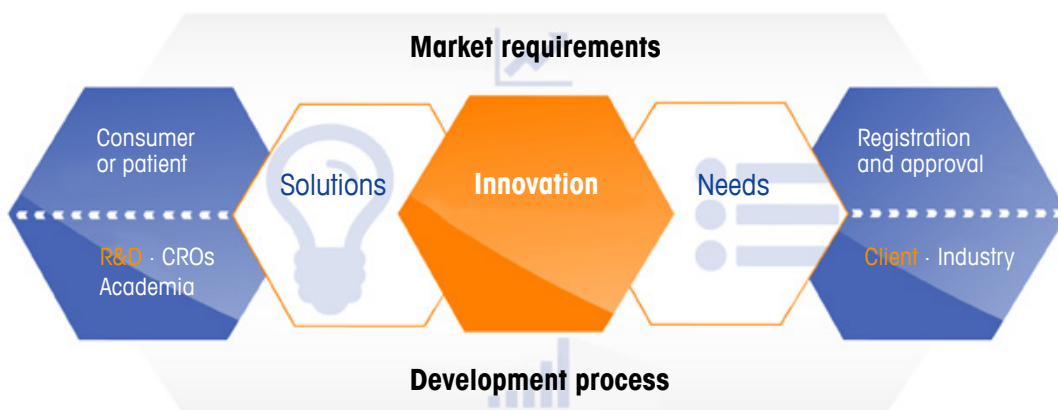


Abb. 2 Einbindung des Innovationsprozesses, getragen von den technischen Entwicklungen (Wirk- und Funktionsstoffe und den Fertigungsprozessen) sowie den Anforderungen des Marktes; Aufstellung eines individuellen Untersuchungsprogramms, basierend auf den Fragestellungen der Industrie und der frühen Einbindung der Zulassungsbehörden, Erstellung eines Lösungsansatzes (Sicherheit, Funktion und Wirksamkeit) für den Verbraucher und der Nachweis einer technischen Realisierbarkeit und Nachweis in einer CRO als Leistungserbringer

Veränderungen können wir lernen, früh wahr- und ernst zu nehmen, um ihnen beizeiten entgegenzuwirken. Im Sinne einer möglichst ungefährlichen Intervention kommen vor allem sogenannte OTC-Produkte (engl. für Over The Counter) infrage, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Gesundheit des Anwenders nicht gefährden, auch wenn sie ohne ärztliche Überwachung angewendet werden. Zu den OTC-Produkten gehören als Borderline-Produkte beispielsweise Vitamine, Mineralstoffe, neuartige und funktionelle Lebensmittel sowie traditionell pflanzliche Arzneimittel. Sie werden heute industriell hergestellt und man setzt voraus, dass ihre positive gesundheitsbezogene Wirkung im Organismus bekannt und durch klinische Studien belegt wird.

Dabei bestimmen gesetzliche Rahmenbedingungen und die geplanten Einsatzbereiche das Design der Studienprotokolle. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen sind zum Schutz der Verbraucher in den letzten Jahrzehnten immer strenger geworden, die Kosten für klinische Studien stetig gewachsen. Daher müssen im Vorfeld strategische Beratungen sowie ein intelligentes Studiendesign mit aussagekräftigen Zielvariablen zwingend Hand in Hand gehen und auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft basieren. Nur so lassen sich belastbare Studienergebnisse erreichen, ohne Zeit- und Budgetrahmen zu sprengen.

An dieser Stelle haben sich psychobiologische Modelle aus der Stressforschung als brauchbare Instrumente in klinischen Studien etabliert [3,4]. Ob als kontrollierte Untersuchung im Labor zu akutem Stress (TSST – Trier Social Stress Test; [5]) oder unter Berücksichtigung

chronischer Stressfaktoren und ihrer Auswirkungen auf den Organismus lassen sich Aussagen über die Wirksamkeit von Produkten zu subjektiven Zielvariablen (z.B. Beschwerden) und physiologischen Zielvariablen (z.B. bestimmte Biomarker) erfassen (siehe Abb. 4). Auch lassen sich subklinische Studienpopulationen durch Angaben zu Dauer und Intensität, der sie Stress ausgesetzt waren, näher charakterisieren [6]. Dies kann gerade für Studien im OTC-Bereich hilfreich sein, da hier viele Produkte zur Krankheitsvorbeugung oder für ein frühes Stadium der Krankheitsentwicklung angeboten werden [7].

Produktentwicklungen – Anti-Stress-Deodorants

Stress beeinflusst neben Krankheitsentstehung auch stark unser Wohlbefinden und unser Äußeres: Haare und Haut. Oder wir schwitzen übermäßig. Speziell entwickelte Verfahren und Kosmetikprodukte unterstützen dabei, stressige Phasen besser zu überstehen und nicht weiter zu potenzieren. Beispielsweise wissen wir, dass bei stressinduziertem Schwitzen im Gegensatz zum Schwitzen bei körperlicher Anstrengung oder Hitze zusätzlich zu den ekkrinen noch die apokrinen Schweißdrüsen aktiviert werden. Zum Schweißschub kommt ein unangenehmer Geruch, der den individuellen Stressfaktor einer ohnehin stressigen Situation weiter erhöht. Hautpflegeunternehmen entwickeln gezielt spezielle Antitranspirantien zum Schutz vor Körpergeruch und Achselnässe. Zeiten, in denen kosmetische Produkte in der Werbung vage Versprechungen machen durften, gehören heute der Vergangenheit an. Deshalb sind aussagekräftige Studien

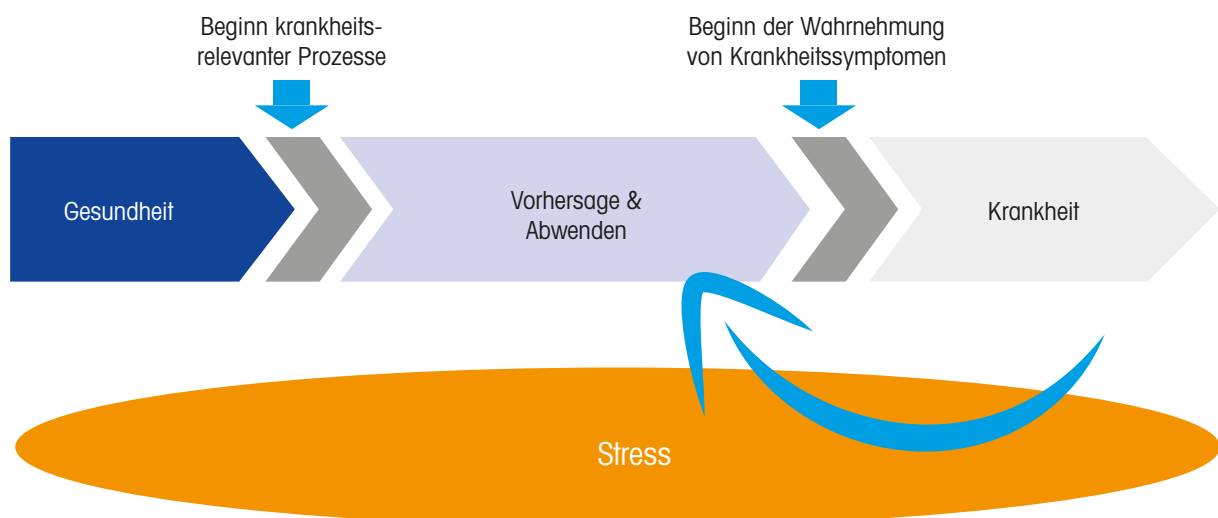


Abb. 3 Die Entwicklungen von Krankheiten sind häufig ein langer und schleichender Prozess. Je früher man krankheitsrelevante Prozesse erkennen kann, desto besser kann man dem entgegenwirken und desto milder können meist die Maßnahmen sein. Neben Epi-/Genetik und Alterungsprozessen sind oft Stressfaktoren am Krankheitsverlauf beteiligt: entweder als Primärfaktor oder als Sekundärfaktor. Daher sind Stressmodelle hier Modelle der Wahl für klinische Studien.



Udo Bock, Jg. 1967, studierte Chemie an der Universität des Saarlandes und promovierte 1996 im Fachbereich Pharmazeutische Chemie. Während seiner Postdoc-Zeit forschte er in einer Kooperation der MUCOS Pharma GmbH & Co. KG mit dem Institut für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie an der Universität des Saarlandes. Von 1998 bis 2014 war er über Stationen eines Laborleiters In-vitro-ADME, Leiter Vertrieb und als technischer Geschäftsführer bei dem zertifizierten Dienstleister (GLP, GMP) Across Barriers GmbH beschäftigt. In 2007 bis 2008 schloss er ein IHK-Leadership der Universität Koblenz-Landau und der Züricher Hochschule für angewandte Wissenschaften ab. Schwerpunkte seiner Forschungsarbeiten sind die Etablierung und Validierung von In-vitro-Verfahren zur Bioverfügbarkeit und Sicherheitseinstufung sowie Downscaling und Miniaturisierung der Charakterisierung halbfester Arzneiformen. In der Gesellschaft für Dermopharmazie ist er seit 2009 im Vorstand der Fachgruppe Sicherheitsbewertung und Verkehrsfähigkeit aktiv. Seit April 2014 hat er das Unternehmen Bock Project Management gegründet und kooperiert mit Unternehmen der Life-Science-Industrie in präklinischen, klinischen und regulatorischen Projekten.



Juliane Hellhammer, Jg. 1956, studierte Erziehungswissenschaften und Psychologie an den Universitäten Würzburg, Münster und Trier. Der Erziehung ihrer vier Kinder folgte zwischen 1989 und 1999 die Tätigkeit als Geschäftsführerin des Forschungszentrums für Psychobiologie und Psychosomatik, einer zentralen wissenschaftlichen Einrichtung der Universität Trier. Von 2000 bis 2003 war sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Trier für das Projekt „Chronischer Stress und Alter: Auswirkungen auf hormonelle, metabolische, physiologische und psychologische Regulationsmechanismen“ im Rahmen des DFG-Forschungsprogrammes Stressvulnerabilität und Stressprotektion tätig. 2003 gründete Juliane Hellhammer das Auftragsforschungsinstitut daacro, das klinische Prüfungen für Arzneimittelhersteller sowie Studien für die Consumer Health Care- und OTC-Industrie durchführt. Ihr Hauptinteresse gilt der Wirkung psychotroper Substanzen auf Angst, Depression und Stress, dies ist durch zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten dokumentiert.

die perfekte Voraussetzung, um aus einer guten Idee ein glaubwürdiges, marktfähiges und erfolgreiches Produkt zu entwickeln. Durchgeführte klinische Studien [8,9] zu Anti-Stress-Deodorants der Unternehmen Beiersdorf und Procter & Gamble belegten die Marktaussagen der Produkte und steigerten deren Attraktivität im Markt.

Salvia Lab Trier – Potenzial in der Funktionsanalyse

Seit den 80er-Jahren wurde die Messung von Steroidhormonen im Speichel in die psychobiologische Forschung eingeführt. Da sich dieses Verfahren als

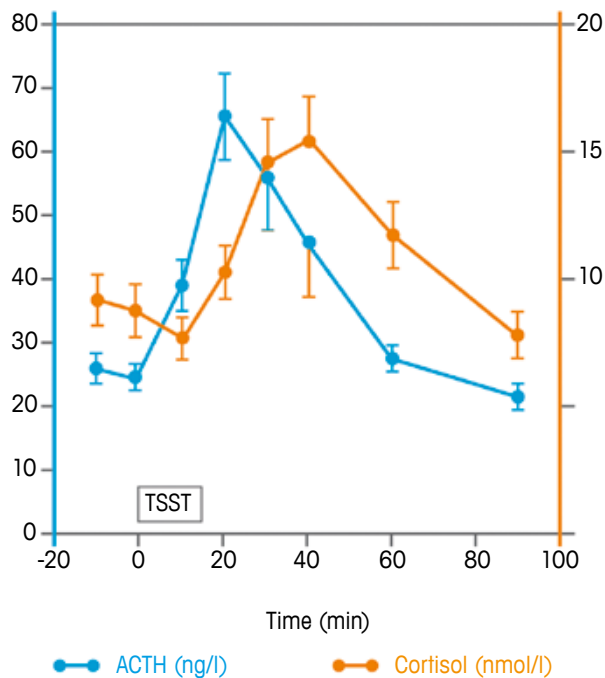


Abb. 4 Diese Abbildung stellt den Verlauf zweier Hormone vor und nach einem Stresstest (TSST) dar: Das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), welches von der Hypophyse freigesetzt wird, sowie das Cortisol, welches in der Nebennierenrinde gebildet wird. Während ein kurzfristiger Stressor und damit verbunden die Freisetzung der Hormone eine sinnvolle Anpassung des Organismus an eine neue Situation darstellt, hat eine dauerhafte oder extrem starke Aktivierung dieser Systeme pathogenen Charakter. Die Messung von Hormonen ist daher in vielen klinischen Studien ein Zielkriterium oder ein Biomarker für den Stressor. Manche Hormone (hier z.B. Cortisol) lassen sich non-invasiv im Speichel bestimmen.



Abb. 5 Das Sammeln von Speichel lässt sich schmerzfrei und gemäß Anleitung überall ohne Fachpersonal durchführen. Dafür stehen unterschiedliche Sammelmethoden zur Verfügung: hier im Bild beispielsweise eine Salivette® Cortisol der Fa. Sarstedt. Der Proband entnimmt aus einem Plastikgefäß eine Saugrolle und nimmt diese in den Mund. Durch leichte Kieferbewegungen für ca. 1 min wird der Speichelfluss stimuliert, danach die speichelfeuchte Saugrolle ins Gefäß zurückgegeben und das Gefäß verschlossen kühl gelagert. Im Labor wird nach einer Zentrifugation von 2 min bei 1000 x g der wasserklare Speichel in der Spitzröhre gewonnen.

äußerst zuverlässig erwies und laborunabhängig und nicht invasiv anwenden lässt, fand es weltweit rasche Verbreitung (Abb. 5). Das im Speichel gemessene Cortisol reflektiert die biologisch aktive Hormonfraktion. Dauerhaft geringe Veränderungen des Hormonspiegels, wie sie bei chronischem Stress, Depression und Angststörungen vorkommen, wirken sich nachteilig auf Bluthochdruck, Übergewicht, Diabetes II sowie weitere somatische und psychische Erkrankungen aus.

Das Spektrum der im Speichel messbaren und aussagekräftigen Biomarker hat sich seither kontinuierlich weiterentwickelt. So können beispielsweise Alpha Amylase, Androstendion, C-reaktives Protein, DHEA, Estradiol, Estriol, Progesteron, 17a-Hydroxyprogesteron, IgA und Testosteron in klinischen Studien eingesetzt werden. Dabei muss die sinnvolle Auswahl von Parametern sowie deren geeignete Messzeitpunkte bis hin zu Überlegungen zur Probensammlung, der Lagerung und dem Versand fachlich kompetent geplant sein.

Zukunft: Stress und Barrierefunktion im Menschen

Eigene langjährige Untersuchungen und Forschungsarbeiten [10–13] weisen unter einem Anstieg von Stress einen Einfluss auf die Barrierefunktion in Menschen hin. Diese sinkt unter Stress ab. Stressinduziert folgt beispielsweise eine erhöhte Ausscheidung (siehe Schwitzen und die Entwicklung der Anti-Stress-Deodorants), aber auch eine Veränderung der Darmphysiologie bis hin zu einer Schädigung. Das Themenfeld einer stressinduzierten Physiologieveränderung werden wir in Zukunft durch zell- und gewebebasierte In-vitro-Untersuchungen und Studien am Probanden weiter intensivieren und einen Beitrag zu Sicherheit und Funktion der entwickelten Borderline-Produkte liefern können.

- udo.bock@bock-pm.com
- hellhammer@daacro.com

Literatur

- [1] Chesbrough, H. (2003). Open Innovation: The New Imperative for Creating and Profiting from Technology. Harvard Business School Press
- [2] Schuhmacher, A. et al. (2013) Drug Discovery Today 18: 1133–1137
- [3] Hellhammer, D.H. & Hellhammer, J. (Hrsg.) (2008). Stress: The Brain-Body Connection. Karger: Basel
- [4] Hellhammer, D.H. et al. (2010) Encyclopedia of Behavioral Neuroscience, Bd. 2. S. 186-191. Oxford: Academic Press
- [5] Hellhammer, J. & Schubert, M. (2012) Psychoneuroendocrinology 37: 119–124
- [6] Hellhammer, J. et al. (2014) Lipids Health Dis. 13: 121–131
- [7] Waladkhani, A.R. & Hellhammer, J. (2008) Adv Clin Chem. 45:99–138
- [8] Biehle-Huette, S. et al. (2014) Int J Cosmet Sci. 36: 102–108
- [9] Schmidt-Rose, T. et al. (2013) Int J Cosmet Sci. 35: 622–31
- [10] Fukuda, S. et al. (2015) Int J Cosmet Sci. 37: 63–9
- [11] Orion, E & Wolf, R. (2012) Clin Dermatol. 30: 280–5
- [12] Gareau, M.G. et al. (2008) Curr Mol Med. 8: 274–81
- [13] Söderholm, J.D. & Perdue, M.H. (2001) Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 280: G7–G13