

Neue Hormonspirale dank innovativer Materialien

Auf den **richtigen Mix** kommt es an

70

Hormonspirale



Medikamente bedeuten für die meisten Menschen vor allem Pillen, Tropfen oder Spritzen. Dabei lassen sich Arzneimittel auch auf anderem Weg gezielt und effektiv an den gewünschten Ort bringen. Forscher von Bayer HealthCare entwickeln winzige Hormonspiralen, die Wirkstoffe genau dort freisetzen, wo sie gebraucht werden – zum Beispiel zur Empfängnisverhütung.

Millionen Frauen stehen unter Stress: Ob Fernreise oder Magenverstimmung, Ärger in der Familie oder Hektik im Job – manche Zwischenfälle führen dazu, dass „frau“ plötzlich die Pille vergisst. Der zuverlässige Schutz vor einer Schwangerschaft ist aber auch bei Durchfall und Erbrechen gefährdet. Wer täglich auf eine bestimmte Dosis an Wirkstoffen angewiesen ist, braucht entweder absolute Disziplin oder innovative Systeme, die Arzneistoffe von selbst liefern – und das über Jahre: wie bei Patienten mit Diabetes, Bluthochdruck oder anderen chronischen Krankheiten.

Schon vor rund 20 Jahren entwickelten Bayer-Forscher solche Methoden, wie beispielsweise die Hormonspirale – auch Intrauterin-System genannt. Es handelt sich dabei um ein T-förmiges, biegsames Kunststoffgerüst mit einem Zylinder, der gleichmäßig geringe Mengen des Hormons Levonorgestrel freisetzt. Die Hormonspirale wird vom Arzt direkt in die Gebärmutterhöhle eingesetzt.

Die Hormonspirale schützt gleich auf mehrere Arten vor einer Schwangerschaft: Einerseits hemmt die Substanz den Aufbau der Gebärmutter Schleimhaut. Auf der anderen Seite macht das Hormon den Schleimpfropf im Gebärmutterhals dicker und damit undurchlässiger für Spermien, deren Funktion und Beweglichkeit beeinträchtigt wird. Bei einigen Frauen kann zudem der Eisprung ausbleiben.

Auf ihren guten Erfahrungen mit der Hormonspirale wollen die Bayer-Forscher im finnischen Turku jetzt aufbauen: „Wir arbeiten derzeit zum einen an der Entwicklung einer neuen, kleineren und niedriger dosierten Hormonspirale zur Empfängnisverhütung. Zum anderen wollen wir dieses Prinzip der langfristigen Verabreichung medizinisch wirksamer Substanzen auch zur Behandlung chronischer Erkrankungen der Gebärmutter nutzen“, erklärt Dr. Joachim Moede, Leiter der Abteilung Polymer Based Delivery Systems

bei Bayer HealthCare. Dazu kommt es auf den richtigen Mix an: „Damit ein Intrauterin-System einen bestimmten Wirkstoff über Jahre zuverlässig und konstant im menschlichen Körper freisetzen kann, müssen gleich mehrere Komponenten sehr genau aufeinander abgestimmt werden“, so Moede.

Innovative Kunststoffe sorgen für die optimale Hormondosis

Er und sein Team suchen deshalb auch nach der jeweils optimalen Kunststoffformulierung, die als Wirkstoffreservoir dienen soll. Denn in Polymeren lassen sich pharmazeutische Substanzen nicht nur extrem fein verteilen. Die Forscher können die Kunststoffzusammensetzung auch ganz nach Wunsch verändern, sodass die Materialien für jede Anforderung die optimalen Eigenschaften aufweisen: zum Beispiel fest, flexibel, dicht oder durchlässig sind. Als oberstes Gebot gilt immer: „Der Kunst-

Sichere Verhütung: Die winzigen Träger der Hormonspiralen (Foto li.) aus dem innovativen Bayer-Materialmix werden nach ihrer Herstellung per Videokamera kontrolliert. Diese Qualitätssicherungsmethode ist nur ein Baustein, mit dem Mediziner wie Ursula Schröder (Foto re., li.) ihren Patientinnen zuverlässige Verhütungsmethoden wie diese sogenannten Intrauterin-Systeme empfehlen können.





72

Hormonspirale

Hormonspirale unter der Lupe: Im Labor der pharmazeutischen Entwicklung setzt der technische Assistent Toni Rosholm winzige Teile der Spirale für die klinische Prüfung zusammen.

stoff muss für den menschlichen Körper verträglich sein und darf weder Entzündungen noch Abstoßungsreaktionen auslösen. Und er soll das Medikament gleichmäßig abgeben", erklärt Moede.

Die treibende Kraft zur Wirkstofffreisetzung ist ein schlichter physikalischer Prozess – die klassische Diffusion. Sobald das Intrauterin-System in die Gebärmutter – auch Uterus genannt – eingesetzt wird, dringt Körperflüssigkeit in das Trägermaterial ein. Die darin gespeicherten hohen Wirkstoffmengen lösen sich nach und nach und wandern über Jahre hinweg ins umgebende Gewebe.

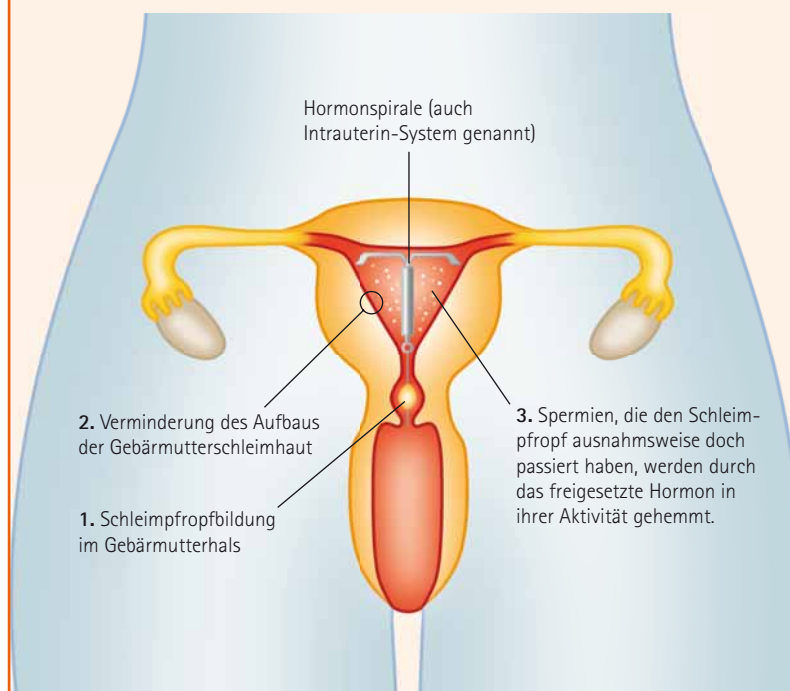
Silikone für Hormonspiralen: zuverlässig und gut verträglich

Theoretisch endet dieser Vorgang erst, wenn das Trägermaterial so gut wie keinen Wirkstoff mehr enthält und das Konzentrationsgefälle komplett aufgehoben ist. Aber der Frauenarzt tauscht die Hormonspirale natürlich längst davor aus.

Als eines der zuverlässigsten Materialien für solche Hormonspiralen gelten Silikone. Die sogenannten Polydimethylsiloxane sind nicht nur sehr inert – sie geben also weder eigene Moleküle ab, noch reagieren sie chemisch mit körpereigenen Substanzen. Der Kunststoff

Sichere Verhütung

Durch die lokale und gleichmäßige Freisetzung des Gestagens Levonorgestrel direkt in der Gebärmutterhöhle schützt die Bayer-Hormonspirale dreifach gegen eine ungewollte Schwangerschaft. Dabei bleibt der Hormonhaushalt nahezu unbeeinflusst.



ist zudem auch hydrophob, also wasserabweisend, und lässt sich deshalb gut mixen mit den ebenfalls hydrophoben Hormonen wie zum Beispiel Levonorgestrel. Vorausgesetzt natürlich, man weiß wie, denn: „Silikon ist in seiner Ursprungsform eine feste gummiartige Substanz“, erläutert Moede. Aber zusammen mit seinem Team wählt er spezielle Zusätze aus, die das Material flexibler machen.

Den zähflüssigen Kunststoff mischen die Bayer-Forscher mit pulverförmigem Wirkstoff zu einer teigähnlichen Masse – einer sogenannten Dispersion. Diese wird dann im Extruder mittels einer Schneckenwelle durch eine röhrenförmige Düse – ähnlich wie in der Spaghettiproduktion – gepresst. Danach wird der Kunststoffschlauch durch

Erwärmung mit Infrarotlicht für ein bis zwei Minuten vernetzt (polymerisiert). In einem separaten Prozess schneidet ein automatisches Messer die Stäbchen auf die gewünschte Länge. Hormon-Wirkstoffen wie den Steroiden – zu denen auch Levonorgestrel zählt – schadet die kurze Erwärmung nicht.

Wie schnell das Trägermaterial dann später den Wirkstoff abgibt, hängt unter anderem vom Vernetzungsgrad und der Elastizität des Silikons ab. Und die stellen die Bayer-Materialexperten bei der Extrusion ganz gezielt ein. Moede: „Durch bestimmte Zusätze wie zum Beispiel Füllstoffe (Siliciumdioxid) wird das Silikon weniger durchlässig für die Wirkstoffmoleküle, sodass der Wirkstoff später langsamer aus dem Trägermaterial herausdiffundiert.“



Werkstoff-Entwicklung: Bayer-HealthCare-Mitarbeiterin Satu Raitala bereitet am Flüssigkeits-Chromatographen eine chemische Analyse der neuen Hormonspirale vor.



Materialexperten: Dr. Joachim Moede (Mitte) hat zusammen mit seinen Kollegen (v. li.) Sirpa Makela und Juha Ala-Sorvari die Materialien für die neuen Hormonspiralen in Finnland entwickelt.

Maßgeblich gesteuert wird die Wirkstofffreigabe aber durch einen anderen Trick: Sobald der Kern des Stäbchens fertig ist, wird er mit einer nur zehntel Millimeter dicken Membran überzogen. Auch sie besteht aus Silikon, enthält aber keinen Wirkstoff. Sie verhindert nicht nur, dass der Körper das Intrauterin-System mit Gewebe verkapselt. Sie bremst vor allem die Diffusion der Hormone aus dem Kern – und zwar so, dass die tägliche Dosis über Jahre nahezu gleich bleibt. Keine leichte Aufgabe, gesteht Moede: „Die Schwankungsbreite, die wir uns bei Hormonspiralen erlauben können, ist sehr gering.“

20 millionstel Gramm für eine sichere Verhütung

Die bislang verfügbare Hormonspirale gibt pro Tag gerade einmal 20 millionstel Gramm Levonorgestrel in die Gebärmutter ab. Mehr braucht es nicht, um eine Schwangerschaft sicher zu verhüten. Und mehr soll deswegen auch nicht in den Körper gelangen.

Durch verschiedene Modifikationen ist es Moede und seinem Team gelungen, eine kleinere Version der bewährten Hormonspirale zu entwickeln. Das neue System wird ebenfalls in die Gebärmutter eingelegt und gibt dort eine gerin-

gere Menge Levonorgestrel pro Tag ab. Insgesamt ist das neue Intrauterin-System, das unter dem Namen LCS – für Levonorgestrel Contraceptive System – bereits in weltweiten klinischen Phase-III-Studien getestet wird, sowohl für die Ärzte als auch für die Patientinnen einfacher und angenehmer einzulegen. Das liegt nicht nur an den kleineren Dimensionen und der verbesserten Form. Die Bayer-Experten haben auch den Applikator, mit dem die Hormonspirale vom Arzt eingeführt wird, so verändert, dass die ganze Prozedur weniger Zeit und Aufwand erfordert.

Im Gegensatz zu der bisherigen Hormonspirale, die bis zu fünf Jahre wirksam ist, ist die neue, kleinere Version für eine Nutzungsdauer von drei Jahren vorgesehen. Die bisherigen Ergebnisse sind jedoch vielversprechend: „Das LCS schützt trotz der niedrigen Dosierung genauso effektiv wie die bisherige Hormonspirale und wird zudem von den Frauen, die LCS derzeit im Rahmen der klinischen Studien testen, sehr gut getragen“, so Moede.

Unterdessen hat sich Moedes Team schon an die nächste Herausforderung gemacht. Denn möglicherweise können Intrauterin-Systeme mit anderen Wirkstoffen auf ähnliche Weise in Zukunft auch zur Behandlung der

zwei häufigsten chronischen gynäkologischen Erkrankungen helfen: gutartige Tumore der Gebärmutter – Myome genannt – und Endometriose. Für beide Krankheiten entwickeln Forscher von Bayer HealthCare neue Therapieansätze und zum Teil auch Medikamente (siehe auch „Wenn Schmerzen zur Regel werden“, Seite 64).

Neue Systeme sollen gegen chronische Frauenleiden helfen

Moede und sein Team denken bereits darüber nach, ihre Materialien mit den neuen Wirkstoffen zu kombinieren. Und der Medizintechnikexperte ist sicher: „Wenn es uns gelingt, ein Intrauterin-System zu entwickeln, das nur lokal in der Gebärmutter wirkt und mit einem Bruchteil der Wirkstoffmengen auskommt, bleiben Frauen nicht nur die heftigen monatlichen Schmerzen und zahlreiche Nebenwirkungen, sondern möglicherweise auch manche Operation erspart.“

 www.research.bayer.de/hormonspirale
Weiterführende Links und Literaturtipps