WERNER BioAgents
Versandhandel für Biowirkstoffe

Hämatologie im Spiegel der Zeit

„50 Jahre Bendamustin“ (1962-2012)
Jena, 7. – 8. 9. 2012

Cytostasan

Die Entwicklungsgeschichte

Primäre Entwicklungsarbeiten: W. WERNER (1960-1990)

Nach Blitzstart „die Mühen der Ebenen“

Berthold Brecht

WERNER BioAgents
Versandhandel für Biowirkstoffe

Hans Knöll (Wiesbaden 1913* – Stralsund 1978†)



Arzt, Mikrobiologe, Bakteriologe, Biotechnologe, 1938 Glaswerk Schott & Genossen, Jena, 1942 Penicillin-Produktion, 1950 VEB Jenapharm, 1953 Institut für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie (IMET), 1970 Zentralinstitut für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie (ZIMET)

WERNER BioAgents
Versandhandel für Biowirkstoffe

Antibiotika-Forschung, Krebschemotherapie

Erstes Testsystem nach Knöll: Die „**Mäuseklinik**“ (1953-1966) am Ehrlich-Aszites-Karzinom der weißen Maus (Anlehnung an Lettré, Heidelberg):

Tägliche Applikation, der Verträglichkeit angepasst

Auswertung: Lebenszeitverlängerung gegenüber den Kontrollen,
Verlauf der Gewichtskurven,
„Klinischer Eindruck“
Keine Statistik

In den 50-er Jahren wurden vor allem Pyrimidin- und Purin-Antagonisten, sowie die bifunktionellen Stickstofflost-Verbindungen synthetisch bearbeitet und schon klinisch angewandt. In der Abteilung Synthetische Chemie des ZIMET stellte sich Dr. Ozegowski etwa 1960 die Aufgabe, sogenannte Dualantagonisten mit Stickstofflost-Gruppen zu synthetisieren.

WERNER BioAgents
Versandhandel für Biowirkstoffe

Erfinder von Cytostasan® (Bendamustin, WHO-Name)

Abteilung Synthetische Chemie, IMET Jena



Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. Werner Ozegowski, 1914-1984



Ing.-Chem. Dietrich Krebs, 1930

WERNER BioAgents
Versandhandel für Biowirkstoffe

Arbeitshypothesen für geplante Benzimidazol-Derivate:

Nach Kühnau werden Benzimidazol-Derivate als multivalenter Antagonistentyp aufgefasst.
Als **Purinantagonisten** könnten sie die Nukleotidbiosynthese hemmen, gebunden an Aminosäuren als **Aminosäureantimetabolite** möglicherweise die Eiweißsynthese beeinflussen.

Die **bifunktionelle Stickstofflost-Gruppe** lässt einen deutlichen zytostatischen Effekt bei mäßiger Toxizität (Elektronenzug des Benzimidazol-Ringsystems) erwarten.

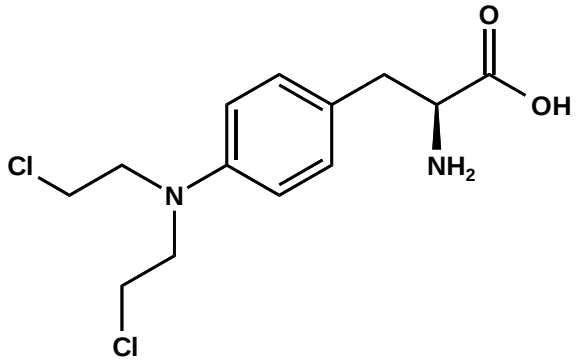
NPT J. Kendrew bezeichnete das Denken der Chemiker bezüglich ihrer Arbeitshypothesen als „sophistic“ oder „sophisticated“, also als verschroben hochintellektuell.

Die **Kombination mehrerer Wirkprinzipien** in einem Molekül führt sehr **selten** zu einer Potenzierung der Wirkung.

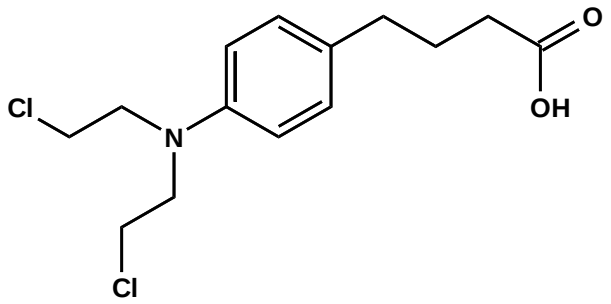
Die **alkylierende Wirkung** der Stickstofflost-Gruppe an einem geeigneten **Trägermolekül** ist entscheidend für die Wirkung.

Zytostatika: Stand der Technik, Auswahl 1953 – 1958 (Melphalan, Leukeran)

WERNER BioAgents
Versandhandel für Biowirkstoffe

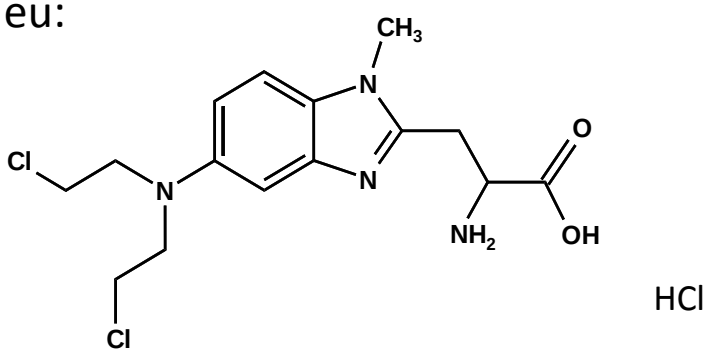


Me-L-phalan, etwa 1953, L-Enantiomer von 4-Stickstofflost-phenyl-α-alanin, **Bergel & Stock**, USA, UK, GlaxoSmithKline



Chlorambucil, Leukeran, **Everett**, etwa 1953, USA, UK, GlaxoSmithKline 4-Stickstofflost-phenyl-butansäure

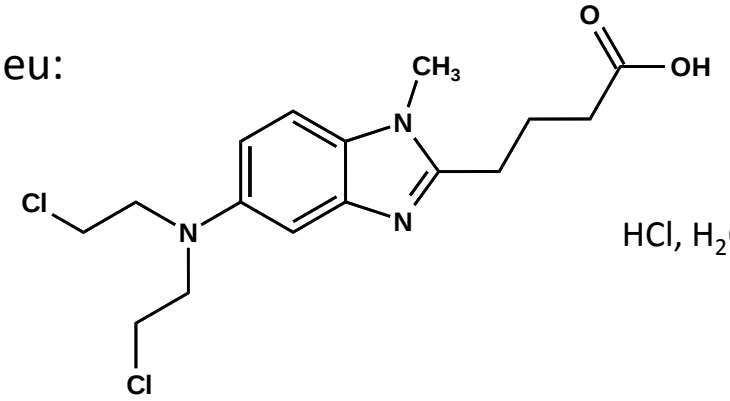
Neu:



HCl

5-Stickstofflost-1-methyl-**benzimidazol**-α-alanin-Hydrochlorid, **Ozegowski, Krebs, Wunderwald**, J. prakt. Chem. 4, **20**, (1963), 166

Neu:



HCl, H_2O

Stickstofflost-1-methyl-**benzimidazol**-butansäure-hydrochlorid-hydrat, **Ozegowski, Krebs** , J. prakt. Chem. 4, **20**, (1963), 178
IMET 3393, Cytostasan®, Bendamustin

WERNER BioAgents
Versandhandel für Biowirkstoffe

Tierversuchsstation: Experimentelle Therapie, IMET/ZIMET



Dipl.-Biol. Dr. rer. nat. Walter Gutsche,
1933



Dipl.-Biol. Dr. päd. Dr. rer. nat. Walter Jungstand,
1913-2000

H. Knöll wählte 1963 aus einer Reihe von 17 Stickstofflost-benzimidazol-Derivaten (Synthesen W. Ozegowski und D. Krebs) nach Tierversuchen von W. Jungstand und W. Gutsche die Substanz **IMET 3393** (Cytostasan®) als potentielles Zytostatikum mit geringer Toxizität und gutem therapeutischen Index zu **präklinischen und klinischen Prüfungen** aus. (Zbl. Pharm. **110** (1971), Heft 10, 1009-1114)

Es folgten:
Struktur-Wirkungsbeziehungen, pharmakologische, immunsuppressive, embryotoxische, teratogene, mutagene Teste u. s. w.

Erste klinische Prüfungen (1965-1971) an der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Erfurt (H. Baufeld, G. Anger, P. Hesse, P. Köhler M. Herold et al.) vielversprechend: Anhaltende Remissionen bei Lymphadenosen, Lymphogranulomatosen, Retikulosen, Plasmozytom u. a.

Vertiefte klinische Prüfungen brachten objektive Remissionen beim Retikulum-Sarkom, Mamma-Karzinom, kleinzelligen Bronchial-Karzinom, Ovarial-Karzinom u.v.a. **Vergleich** von Cytostasan® mit bereits **klinisch etablierten Zytostatika.**

1966- 1971 weitere klinische Prüfungen in Jena (FSU, D. Jorke, K. Ruffert et al.)

WERNER BioAgents
Versandhandel für Biowirkstoffe



Dr. W. Ozegowski und einige Mitarbeiter (etwa 1976, ZIMET) (von l. nach r.):
Cancerostatica-Synthesen: Dr. W. Ozegowski, Dr. W. Schulze, Dr. W. Werner
Virostatica-Synthesen: Dr. H. Ulbricht, Dr. L. Heinisch

Der 3-Stufen-Test in der experimentellen Therapie im ZIMET (G. Bruns)
zur besseren internationalen Vergleichbarkeit experimenteller Testergebnisse mit potentiellen Zytostatika, Ablösung der „Mäuseklinik“

Anlehnung an das normierte Testsystem **CCNSC** (Skipper, Bethesda, USA), Cancer Chemotherapy National Service Center

Transplantationstumore

Karzinosarkom Walker Ca 256 (Ratte)	N-Lostreaktiv
Sarkom Sa 180 (Ratte)	Toxwertbestimmung
Akute myeloische Leukämie LAJ 1 (Maus)	gegen Antimetabolite und N-Loste reaktiv
Akute lymphatische Leukämie L 1210 (Maus)	gegen Antimetabolite hoch reaktiv

Ausleseprinzipien

1. Stufe - prim. Effektivitätstest nach festen Annahmekriterien
2. Stufe – Wiederholungstest, Dosis-Wirkungskurven, Therapeutischer Index
3. Stufe – Vergleichstest mit Standardsubstanzen

WERNER BioAgents
Versandhandel für Biowirkstoffe

Das **Drama**: IMET 3393 (Cytostasan®) war im 3-Stufen-Test keine Präferenzsubstanz mehr!

Die **Katharsis**: Cytostasan® hatte in der klinischen Prüfung bereits bestanden!

Der **Konflikt**: Tiertumormodelle und menschliche Krebserkrankung

Produktion von **Cytostasan®** und **auftretende Probleme**

1965 Produktion des neuen Zytostatikums im VEB Kombinat Jenapharm, Jena und Magdeburg nach dem patentierten Verfahren von Ozegowski und Mitarbeitern.

1971 IMET 3393, bzw. Cytostasan®, WHO-Freiname **Bendamustin** ist im „**2. Arzneibuch – DDR**“ charakterisiert.

Spätestens seit **1970/75** waren der VEB Jenapharm und wir in den „Mühen der Ebenen“ angelangt: **Allergische Reizungen** bei den Arbeitern während des Produktionsprozesses schon der Ausgangsstoffe. Auch die Handhabung der fertigen **Stickstofflost-Verbindung** (Arbeitssicherheit!) sowie die Konfektionierung machten erhebliche Schwierigkeiten.

Mit verschiedenen Zusätzen (Zitronensäure, Glucose, Natriumchlorid oder Vitamin C) sollte die Mischung besser abfüllbar gemacht werden. Die genaue Dosierung von 25 mg war nicht gewährleistet, so dass die **TKO** (Technische Kontrollorganisation) auf Dauer die Ampullen nicht zum Verkauf freigab.
Trotz des dringenden Bedarfes in den Kliniken der DDR war Cytostasan® etwa seit **1975** von der Streichung aus dem 2. AB – DDR bedroht.

WERNER BioAgents
Versandhandel für Biowirkstoffe

Wie lösten sich die zahlreichen Probleme?

Die Promotion **B** von W. WERNER im Jahre 1977 an der AdW zu Berlin war vielleicht der Grund für die überraschende Ernennung zum **Leiter der RGW-Spezialisten-Gruppe „Kanzerostatika“ der DDR** durch den Direktor F/E des Pharmazeutischen Kombinates GERMED in Dresden.

RGW: Rat für Gegenseitige Wirtschaftshilfe (russ. **SEW**) 1949-1991.
COMECON (Bezeichnung in Westeuropa und USA)/**CMEA** (englische Bezeichnung in den Warschauer Vertragsstaaten): Council for Mutual Economic Assistance.

Aufgabe: Kleine Delegationen der Mitgliedsländer trafen sich alle 2 Jahre zu Konsultativberatungen auf den Gebieten „**Entwicklung von Krebsarzneimitteln**“.

Eine Besonderheit:
Eine finnische Delegation (**Farmos Oy**, Turku, Finnland) nahm regelmäßig teil, um die im COMECON (CMEA) entwickelten Zytostatika in Skandinavien zu vermarkten.

RGW-Konsultativ-Tagung 1979 in Moskau: **Farmos Oy** orderte nach Kennenlernen von Cytostasan® sofort **400** Ampullen i. v. zur klinischen Prüfung in Turku. Zu dieser Zeit war kein verkaufsfähiges Präparat bei VEB Jenapharm vorhanden.

Konfektionierung als Lyophilisat

Nach Vorarbeiten von Ozegowski und Krebs produzierten wir ein **neues Cytostasan®**-Präparat durch volumetrische ***Nassabfüllung*** einer Lösung des Wirkstoffes mit Mannitol und anschließende Lyophilisierung. Das gut aussehende farblose **Lyophilisat** mit exakt 25 mg Bendamustin-HCl wurde von der TKO zum Export nach Finnland freigegeben (ZIMET, **BCG-Institut**, Leiter Dr. A. Zureck).

Die DDR-Export-Behörden in Berlin wiesen das Produkt unter dem Vorwand zurück, es entspräche nicht der Britischen Pharmakopöe. Die Finnen hatten die Qualität nach dem **2. AB - DDR** akzeptiert.

VEB Jenapharm an ZIMET: Ist Kooperation bezüglich der Bendamustin-Produktion möglich? Wir waren bereit, nachdem **Dr. A. Zureck**, Leiter Tuberkuloseimpfstoff-Betriebes BCG-Institut im ZIMET, die nasse Abfüllung von Bendamustin und die Lyophilisierung nach unseren Vorschlägen garantierte.

Damit war Cytostasan® wieder für Kliniken der DDR etwa ab 1980 in steigenden Mengen verfügbar (z. B. 1988 Produktion von 44 000 Ampullen im ZIMET).

Die Synthese der letzten Stufe zum Bendamustin-Reinprodukt haben wir schließlich auch noch übernommen: **Chlorierung** des „Esters“, **saure Hydrolyse**, **Umkristallisation** und **Trocknung** unter schwebstoffarmen Bedingungen (im Kleintechnikum der Abteilung Organische Chemie, ab 1980 im ZIMET).



Cytostasan-Kollektiv: Chem.-Ing. Gerhard **Letsch**, Chem.-Lab. Ursula **Zscherpe**, Dipl.-Chem. Dr. Walter **Werner**, Chem.-Lab. Christine **Biehl**

Die Große WENDE: 1989-1990:

August 1989: Ankündigung des UICC-Kongresses: 15th International Cancer Congress, August 17-22, 1990, Hamburg. Wer darf teilnehmen?

Friedliche revolutionäre Veränderungen in der DDR und Europa.
VEB Jenapharm plante eine Zytostatika-Fabrik zur Erweiterung seiner Krebsarznei-Linie im Saale-Tal. Die Demokratisierung und Entwicklung des Mitspracherechtes der Bevölkerung erzeugte eine Gegenentwicklung:

„**Keine Zytostatika-Fabrik im Saale-Tal!**“

VEB Jenapharm beendet die Krebs-Arzneimittel-Linie. Auch **Cytostasan®** steht zum Verkauf bereit.

Teilnahme am 15th **International Cancer Congress**, August 17-22, **1990** in Hamburg:
Großes Interesse an Cytostasan: **Ribopharm /Haan i. Rhld.**
Weitere Mitbewerber um Bendamustin: Farmitalia,
ASTA Medica, Frankfurt/Main
MEDAC Hamburg

1989


10 Flaschen
Eine Injektionsflasche enthält
25 mg Bendamustinhydrochlorid.
Vor Licht geschützt aufbewahren!
2 Jahre verwendbar
Cytostasan®
Antineoplastikum
25 mg
CYTOSTASAN®

Zuschlag für **Ribopharm Haan/Rheinland 1990/1991**

Drug Master File über Bendamustin als Voraussetzung für den Verkauf

Projekt VEB Jenapharm-ZIMET Jena, Abteilung Organische Chemie, BCG-Institut: Ausarbeitung der Synthese, Beschreibung der Eigenschaften, umfassende Analytik, Galenik mit Nassabfüllung zur Herstellung eines Injektionspräparates nach Lyophilisierung (etwa 6 Monate).

Der Drug Master File wurde von den Auftraggebern anerkannt, und der Verkauf war damit perfekt.







Danksagung:

Dr. Adam Zureck†, Abteilungsleiter BCG-Institut, ZIMET

Ing.-Chem. D. Krebs

Chem.-Ing. G. Letsch†

Chem.-Lab. U. Zscherpe, Chem.-Lab. Ch. Biehl

Chem.-Ing. Junne†, VEB Jenapharm