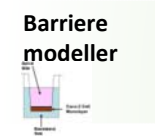
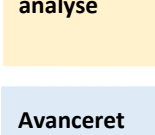
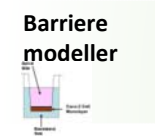
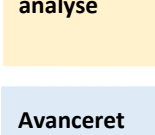
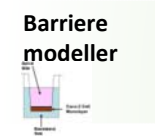
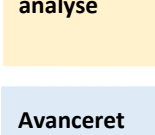


Aktivitetsplan 3 - Rationel lægemiddeludvikling

Aktivitet	Forskning og udvikling		
Aktivitetsplan (titel):	Rationel lægemiddeludvikling	Aktivitetsplan nr.:3	
Resumé	I forbindelse med udvikling af nye og effektive lægemidler har lægemiddelindustrien brug for avancerede værktøjer og analyser for at sikre at et lægemiddelstof ender det rigtige sted, i den rigtige koncentration og derfor får den optimale virkning. Bioneer vil derfor udvikle modeller, der kan forudsige, hvordan f.eks. en tablet vil opføre sig i maven og i tarmen; hvordan tabletten vil gå i stykker og hvordan lægemiddelstoffet bliver opløst og optaget i tarmen. På basis af modellerne vil vi bruge vores ekspertise til at dække et andet behov i industrien: udvikling af designer-formuleringer til levering af flere stoffer til specifikke steder i mave-tarm kanalen. Derudover vil vi udvikle avancerede analytiske metoder, der kan koncentrations-bestemme og karakterisere lægemiddelstoffer, herunder både proteiner og små molekyler. Virksomheder, der udvikler lægemidler til behandling af psykiske lidelser eller andre hjernesygdomme har behov for at deres aktive stof går over blod-hjerne-barrieren, derfor vil vi ved hjælp af humane stamceller udvikle en model, der simulerer denne barriere.		
1) Målgruppe og behov	Udvikling af lægemidler udføres i Danmark i høj grad af små og mellemstore medicinal- og biotekvirksomheder, mens udvikling af bioaktive ingredienser primært sker i større virksomheder inden for ingredienser og kosttilskud. Disse virksomheder bliver mødt med et stigende pres fra regulatoriske og tilskudsbevilgende myndigheder for at dokumentere, at en ny lægemiddelkandidat har en klart bedre effekt end eksisterende lægemidler. Da kliniske programmer er meget omkostningstunge, har virksomheder derfor behov for adgang til værktøjer, der tidligt i udviklingsforløbet kan indkredse stoffer og formuleringer, som vil have en god sandsynlighed for at kunne godkendes til kliniske afprøvninger, således at det er de bedste kandidater, der går videre i kliniske forsøg. Disse værktøjer, "prædiktive laboratoriemodeller", der efterligner processer i kroppen, kan reducere udviklingsomkostningerne betragteligt ved at udvælge de bedste lægemiddelkandidater og den optimale formuleringsstrategi. - Lægemidler, der indtages gennem munden (orale lægemidler), udgør størstedelen af både nye og eksisterende lægemiddelprodukter på markedet og er en foretrukken administrationsform for såvel virksomheder som patienter. Der er et udækket behov for <i>in vitro</i> modeller, der simulerer fordøjelsesprocesserne i mave-tarmkanalen, f.eks. i forbindelse med bestemmelse af effekten af fødeindtag på optagelse af lægemiddelstoffer og andre bioaktive stoffer. Bioneer udbyder allerede services, hvori mave-tarm-modeller indgår, men er fra flere virksomheder blevet mødt med nye ønsker om en mere virkelighedstro model af mave-tarmkanalen, der inkluderer humane mave-tarm enzymer og en simulering af de processer, som foregår i tyndtarmen, herunder transport og optagelse. Bakterierne i tarmen har vist sig at have stor effekt på menneskers helbred, men kan også være af betydning for nedbrydning af forskellige lægemiddelstoffer, det er derfor af interesse for både farma- og ingrediensvirksomheder også at have en tyktarms model tilgængelig. - Virksomheder har behov for kvalitative og kvantitative analyser af lægemiddelstoffer i alle aspekter af farmaceutisk udvikling, f.eks. i kvalitetskontrol, i stabilitetsstudier og i <i>in vitro</i>- og <i>in vivo</i>-forsøg. En stor udfordring for lægemiddelindustrien er det høje antal svært formulerbare stoffer i udvikling, f.eks. tungtopløselige lægemiddelstof kandidater eller proteiner. Et stof til oral administration skal bringes til tarmen i aktiv form		

	og være i vandig opløsning for at blive absorberet, derfor anvender virksomhederne forskellige avancerede formulerings principper der også stiller øgede krav til analytiske teknikker. En yderligere væsentlig udfordring er adgang til robuste analyser af lægemiddelstoffer i komplekse matricer, f.eks. i den færdige formulering eller i mere komplekse biologiske væsker. I disse tilfælde er det kritisk at kunne måle stoffer både i opløsning og på fast form. Indtil nu har Bioneer:FARMA fokuseret på analyse af stoffer i opløsning og i forholdsvis simple væsker, men der er et nyopstået behov fra industrien om f.eks. at kunne analysere stabiliteten af en specifik krystallinsk eller amorf form af et stof under produktion eller lagring af en tablet, fordi forskellige (krystal)former af et lægemiddelstof kan give anledning til betydelige forskelle i biotilgængelighed for det givne lægemiddelstof. Derudover er en forudsætning for fuld forståelse af data fra <i>in vitro</i>-modellerne ovenfor, at lægemiddelstoffer kan analyseres i såvel vandig opløsning som fedtfase og bundfald. • En anden type behov for prædiktive <i>in vitro</i>-modeller findes hos virksomheder, hvis fokus er sygdomme i hjernen. Udvikling af behandlinger til sygdomme i centralnervesystemet er vanskelig, idet succesfulde kandidatstoffer skal kunne krydse blod-hjerne-barrieren (BBB). Omkostningstunge kliniske udviklingsprogrammer startes således først når det i laboratorie- og dyreforsøg er blevet anskueliggjort, at kandidat stoffer kan trænge over BBB. Dyremodeller har tidligere været anvendt, men humane modellers nødvendighed er et centralt tema, når Bioneer møder virksomheder i Danmark og i udlandet. Der findes på nuværende tidspunkt ikke velegnede modeller for den menneskelige BBB, hvilket hæmmer udviklingen af nye lægemidler til behandling af sygdomme i centralnervesystemet. Der er derfor et behov for humane cellemodeller, som kan simulere blod-hjernebarrierens barriereegenskaber. En stamcellebaseret human BBB-model, som besidder de barriereegenskaber, der kendetegner den humane blod-hjernebarriere, vil, sammenlignet med eksisterende alternative BBB modeller fra dyr, være mere prædiktiv for, om nye lægemiddelkandidater kan trænge over den menneskelige BBB. • Bioneer har endelig identificeret et behov for at udvikle en teknologisk platform, der muliggør såkaldt "polyfarmaci". Dette er specielt relevant for ældre, der ofte har forskellige sygdomme, som kræver behandling med flere lægemiddelstoffer på samme tid. Hver af disse stoffer har forskellig virkningsmekanisme og skal derfor frigives forskellige steder i tarmen. Der er derfor et stort samfundsmæssigt behov for "designer-formuleringer", der kan klare denne opgave. Ofte kræves det at lægemiddelstofferne hver især frigives specifikke steder i tarmen, specielt i tyndtarm eller tyktarm. Der er derfor behov for udvikling af nye teknologier og modeller, der kan afhjælpe dette problem. Bioneers analyser er baseret på regelmæssig kontrakt med virksomhederne ved direkte B:B møder eller på faglige/tekniske og branchemøder. Desuden har kontakter i regi af forskningsbaserede netværk (f.eks. innovationsnetværkene) bidraget med information. Da lægemidler og ingredienser ofte er rettet mod globale markeder har strategisk information fra konsulenthuse, forretningsrapporter og lignende været medvirkende informationskilder. Omkring 120 farma/biofarma virksomheder udgør den centrale danske gruppe af interessenter. Det drejer sig om virksomheder der udvikler proteinbaserede og lavmolekylære lægemiddelstoffer. De fleste af disse virksomheder har kandidatstoffet og indikationen i fokus og har derfor behov for hjælp til at få karakteriseret deres stof, og få udviklet en formulering. Derudover findes ca. 50 kunder fra fødevareingrediensområdet, der er interesserede i mave-tarm-modeller for at opnå en bedre forståelse af, hvorledes deres bioaktive ingrediens eller ingrediensformulering opfører sig i mave-tarm kanalen.
--	---

	På BedreInnovation gav flere små biotech virksomheder udtryk for, at der er brug for de foreslåede services. Således skriver Anders Pedersen (COO, Galecto Biotech): <i>Projektbeskrivelsen er særdeles relevant for Galecto Biotech i vor bestræbelse på at udvikle stoffer med forbedret biologisk tilgængelighed ved oral dosering.</i> Ditte Nygaard (Director, Jacobsen Pharma & MedTech Advice A/S): <i>Adgang til avancerede in vitro modeller er relevant i forhold til at karakterisere nye lægemiddelstoffer og lægemiddelformuleringer. Dette gælder i udviklingsfasen såvel som i godkendelsesfasen. Mere avancerede modeller af mave-tarm kanalen samt bedre analysemetoder vil kunne reducere både tid og udgifter forbundet med den præ-kliniske udviklingsfase.</i> En del af kommentarerne på Bedre Innovation fokuserer på at denne platform favner bredt, og f.eks også vil være nyttig for virksomheder inden for fødevaringredienser og kosttilskud. Ole Bandsholm (Udviklingsdirektør, KMC): <i>Udnyttelse af denne kompetence kan vise sig vigtig for mange spiller inden for fødevaringrediensområdet. Et godt initiativ vi har manglet i Danmark</i> Helle Wium (Ph.D., DuPont Nutrition & Health): <i>Har også have relevans for levnedsmiddelindustrien/ ingrediensindustrien: Hvornår optages hvad i tarmen, mæthed, vægttab/vægtbevarelse eller lignende...</i> Erik Sprunk-Jansen (Formand, Kindem & Co Aps): <i>Jeg synes dette er en spændende projektbeskrivelse med relevante services. Alle beskrevne aktiviteter vil være anvendelige for medicinal- og biotekvirksomheder, men også for virksomheder beskæftiget inden for naturprodukter og naturlægemidler. En avanceret model af mave-tarm kanalen vil være relevant at inkludere i udviklingsaktiviteterne i vor virksomhed.</i>																
2) Den nye teknologiske serviceydelse	<table><tr><td> Mave-tarm Modeller</td><td>B:F RK 2010-2012 Udvikling af model</td><td>B:F RK 2013-2015 Hydrodynamik / væskeflow</td><td>B:F forslag RK 2016-2018 Humane enzymer & absorption</td></tr><tr><td> Barriere modeller</td><td>Intestinale barriere </td><td>Lunge og BBB (cellekulturer) barriere </td><td>Human BBB (stamceller) barriere</td></tr><tr><td> Lægemiddelstof analyse</td><td>Protein & peptid karakterisering </td><td>Mini-skala karakterisering af små molekyler </td><td>Fast fase karakterisering Analyse i komplekse blandinger</td></tr><tr><td> Avanceret formulering</td><td>Nanopartikler </td><td>Partikulære protein formuleringer Individualiseret dosering</td><td>Geriatriiske formuleringer</td></tr></table> Bioneer:FARMA vil komplementere sit serviceudbud vedrørende forskellige teknologiske platforme, der i større og mindre danske virksomheder kan facilitere kritiske stadier i lægemiddeludviklingen. Imidlertid kræver udbud af sådanne modeller en både bred og dyb ekspertise inden for en række forskellige videnskaber	 Mave-tarm Modeller	B:F RK 2010-2012 Udvikling af model	B:F RK 2013-2015 Hydrodynamik / væskeflow	B:F forslag RK 2016-2018 Humane enzymer & absorption	 Barriere modeller	Intestinale barriere 	Lunge og BBB (cellekulturer) barriere 	Human BBB (stamceller) barriere	 Lægemiddelstof analyse	Protein & peptid karakterisering  	Mini-skala karakterisering af små molekyler 	Fast fase karakterisering Analyse i komplekse blandinger	 Avanceret formulering	Nanopartikler 	Partikulære protein formuleringer Individualiseret dosering	Geriatriiske formuleringer
 Mave-tarm Modeller	B:F RK 2010-2012 Udvikling af model	B:F RK 2013-2015 Hydrodynamik / væskeflow	B:F forslag RK 2016-2018 Humane enzymer & absorption														
 Barriere modeller	Intestinale barriere 	Lunge og BBB (cellekulturer) barriere 	Human BBB (stamceller) barriere														
 Lægemiddelstof analyse	Protein & peptid karakterisering  	Mini-skala karakterisering af små molekyler 	Fast fase karakterisering Analyse i komplekse blandinger														
 Avanceret formulering	Nanopartikler 	Partikulære protein formuleringer Individualiseret dosering	Geriatriiske formuleringer														

	såsom fysisk kemi, fysiologi, teknologisk farmaci og cellemodeller og derfor vurderes den særlige Bioneer:FARMA konstruktion at være i en unik position til at kunne dække dette servicebehov. Bioneer:FARMAs fremtidige serviceudbud vil omfatte: • En ny avanceret model af mave-tarm kanalen, der simulerer både fordøjelse og absorption. Udgangspunktet er Bioneer:FARMAs "Dynamic Gastric Model" (DGM), der er en unik og anerkendt model, som blev indlicenseret i løbet af forrige resultat kontrakt periode. Indtil nu har fokus været at undersøge og optimere DGM for at sikre, at den simulerer hydrodynamikken i maven. Det er nu planen at modificere vores mavemodeller således, at de humane maveenzymer, først og fremmest human gastrisk lipase, kan anvendes i kundeopgaver. Derudover vil der blive udviklet et tyndtarm-segment, der inkluderer et absorptions trin. En model af tyktarmen vil blive udviklet, primært med henblik på at simulere aktiviteten af de mikrobielle enzymer. De nye serviceydelser forventes at være modnet medio 2018. • Analyser vedrørende lægemiddelstofkarakterisering, herunder analyser af proteiner og små molekyler i biologiske væsker og i endelige formuleringer. Der vil være interesse for at kunne kvantificere mængden af lægemiddel-stof (protein eller lavmolekylære stoffer) i de forskellige faser af fordøjelsesprocesserne, herunder også <i>in vitro</i> i mave-tarm modellen som beskrevet ovenfor. Indtil videre har vi fokuseret på den mængde stof, der er opløst i den vandige fase, som dannes under fordøjelsen, men det er af tilsvarende stor industriel interesse at kunne kvantificere mængden af stof bundet i fedtfasen eller den faste fase. Disse stofanalyser stiller krav til forbedring og udvikling af nye metoder til forberedelse af de prøver, der skal analyseres. • Analyser af små molekylers faste form. Der vil blive opbygget ekspertise og teknologi til analyse af ændringer af krystalformen eller amorfe former af små molekyler under produktion, lagring og frigivelse i medier, der simulerer mavetarm væsker. Det drejer sig f.eks. X-ray Powder Diffraction (XRPD). • Karakterisering af lægemiddelkandidaters transport over blod-hjerne-barrieren. Dette vil omfatte analyser af især lavmolekylære stoffer og i mindre omfang proteinbaserede kandidatstoffer. • Udvikling af formuleringer af flere lægemiddelstoffer i én doserings form (kombinationspræparater) til frigivelse specifikke steder i mave-tarm kanalen, f.eks tyktarmen. Det drejer sig blandt andet om individuel indkapsling af lægemidler i forskellige mikropartikler eller i gelbaserede emulsioner. Ovenstående ydelser udbydes udbydes ikke af andre udbydere i Danmark.
3) Aktiviteter	Aktivitet 3.1: Avanceret simulering af fordøjelse og absorption i mave-tarm kanalen. Dette er en multi-diciplinær aktivitet, der indebærer produktion og oprensning af humane fordøjelses enzymer og samarbejde med teknikere om udvikling af et fysisk tyndtarms-segment, der kan absorbere relevante stoffer. Delaktiviteten drejer sig om: a) Etablering af mave-tarm modeller, som indeholder maveenzymet "human gastrisk lipase". b) Udvikling af et fysisk tarm absorptions modul, som gør det muligt at undersøge samspillet mellem frigivelse af lægemiddelstof / bioaktiv komponent og absorption af lægemiddelstoffer i tyndtarmen. c) Udvikling af en model af tyktarmen, der indeholder relevante tarm bakterie enzymer. Erfaring: Bioneer:FARMA har god erfaring med mave-tarm modeller, men tidligere aktiviteter har primært beskæftiget sig med hydrodynamikken i maven, samt fordøjelse med ikke-humane enzymer. Risici: Den største risiko med denne aktivitet er, at det ikke er muligt at udvikle et

modul, der kan simulere absorption i tarmen. Det har længe været ønsket at have en sådan model. Et alternativ er at fortsætte med den nuværende tarmmodel, kombineret med et filter. Derudover vides det endnu ikke om det humane gastriske lipase enzym er stabilt og kan produceres i relevante mængder.

Aktivitet 3.2: Analyse af lægemiddelstoffer i komplekse matricer.

Kvantitativ analyse af de aktive stoffer i komplekse matricer, som f.eks. blod eller delvist fordøjede måltider, er en velkendt udfordring under udvikling af lægemiddel/bioaktive stoffer. Det gælder både for små molekyler og proteiner. Aktiviteten omfatter:

Udvikling af metoder til monitorering af et lægemiddelstofs opførsel under simulerede mave-tarm betingelser.

Erfaring: Bioneer:FARMA har stor erfaring med analyse af lægemiddelstoffer i simple sammensætninger af andre komponenter. Det er denne erfaring der skal bygges videre på i denne aktivitet.

Risici: Hvis den planlagte teknologi ikke virker er den alternative strategi at involvere ekstraktion eller oprensning af lægemiddelstoffet.

Aktivitet 3.3: Analyse af små molekylers fast fase egenskaber.

Her vil der blive fokuseret på udvikling af kvantitative og kvalitative analytiske metoder til at karakterisere den faste fase af et lægemiddelstof der er tilstede i et lægemiddel, samt hvordan denne ændrer sig i forbindelse med produktion eller frigivelse under fysiologisk relevante forhold. Aktiviteten omfatter:

Udvikling af spektroskopiske metoder (f.eks. X-ray powder diffraction, X-RPD) til on-line monitorering af udfældning af små molekyler og den dannede faste fase under simulerede mave-tarm betingelser.

Erfaring: Dette er et nyt område for Bioneer:FARMA, men der er en stærk erfaringsbase på Institut for Farmaci, KU og det er disse forskningsaktiviteter, der nu vil blive omsat til kunderrelevante services

Risici: Der er ikke væsentlige risici.

Aktivitet 3.4: Stamcelle-baseret blodhjernebarriere (BBB) model.

I indeværende periode er der hos Bioneer blevet opbygget kompetencer til, at differentiere stamceller til både endothelceller og astrocytter. Endothelcellerne udgør den basale del af blod-hjerne-barrieren og astrocytter er essentielle støtteceller. Vi ønsker, at fortsætte denne aktivitet således, at en valideret robust model kan færdigudvikles. Erfaring har vist, at der kræves et nøje samspil mellem de forskellige celletyper for, at opnå en funktionel model. Aktiviteten omfatter:

Udvikling af en laboratoriemodel, der simulerer de menneskelige BBB egenskaber og som er baseret på Bioneer genererede stamceller.

- a) Udvikling af protokoller for optimal dyrkning og vedligeholdelse af de 3 til 4 celletyper, som vil indgå i transportmodellen.
- b) Etablering og karakterisering af en stamcellebaseret BBB transport model, som besidder egenskaber, der kendetegner den humane BBB.

Erfaring: Bioneer har mange års erfaring med differentiering af stamceller, mens Bioneer:FARMA har stor erfaring med dyrkning af celler og udvikling af transportmodeller komponeret af forskellige celletyper. Desuden samarbejdes der med en forskningsgruppe på Institut for Farmaci, KU, som har mange års erfaring med udvikling af en velfungerende BBB transport model baseret på celler isoleret fra kalvehjerne.

Risici: Tidligere erfaring har vist, at der ligger en udfordring i at opnå en effektiv modning af differentierede stamceller til en BBB model, som har de relevante transportsystemer og barriereegenskaber. Der forventes således en del optimeringsarbejde med at udvikle protokoller for dyrkning af differentierede celler i transportmodelsystemet. Der er en risiko for at, tidlige udgaver af udviklede differentierings- og dyrkningsmodeller vil være meget arbejdskrævende i forhold til udbyttet af modne celler. En stor del af udviklingsarbejdet vil derfor forventes at

	bestå i nedbringe arbejdsbyrden, samt at optimere på udbyttet af modne celler, således at BBB transport modellen kan anvendes til kommercielle opgaver. Hvis ikke det lykkes at fremstille alle celletyper i de krævede mængder, kan vi eventuelt anvende de stamcellebaserede celletyper, der kan fremstilles i kombination med den celleniemodell, der virker. Hvis det viser sig at Bioneer ikke kan fremstille alle celletyper er der så alligevel en chance for at Bioneer kan markedsintroducere en model i 2018. Aktivitet 3.5: Formuleringsteknologier til en forbedret behandling af geriatriske patienter a) Udvikling af teknologier der kan stabilisere flere lægemiddelstoffer i den samme formulering, f.eks. mikropartikler. b) Etablering af coating-metoder, der kan sikre at mikropartikler med mucuadhæsive egenskaber ikke nedbrydes under transit af mave-tarm kanalen. Erfaring: Bioneer:FARMA har stor erfaring i formuleringsudvikling. Denne aktivitet er imidlertid forbundet med stor usikkerhed, idet der ikke findes lignende formuleringer/ aktiviteter nogen steder i verden. Risici: Den største udfordring i denne sammenhæng vil være at sikre at lægemiddelstofferne leveres, hvor det ønskes.
4) Viden-samarbejde og -hjemtagning	Væsentligste samarbejder med danske og udenlandske universiteter og andre videninstitutioner, som planlægges i forbindelse med aktivitetsplanen: Der er etableret et tæt samarbejde med forskere på Institut for Farmaci, hvor Bioneer:FARMA er lokaliseret. Dette samarbejde vil blive yderligere udbygget via samarbejder med Prof. Thomas Rades og Prof. Jukka Rantanen inden for "solid state" karakterisering af lægemiddelstoffer formuleret som specielle amorfe eller krystallinske former i f.eks. tabletter (input til Akt 3.3). Der søges samarbejder med andre internationale kapaciteter indenfor <i>in vitro</i> modelering af mave-tarm kanalen. For eksempel planlægges et samarbejde med Professor Serafim Bakalis, University of Birmingham, UK, der er ved at etablere en <i>in vitro</i> model af tarmen (Akt. 3.1). Et igangværende HTF projekt på KU vedrørende udvikling af formuleringer med probiotika til levering i den nedre del af tarmen giver input til Akt. 3.5. Aktiviteten indebærer ikke finansiering til Bioneer:FARMA. Viden vil også blive hjemtaget gennem deltagelse i en international arbejdsgruppe, med deltagelse af bl.a. Food and Drug Administration (FDA, USA), omkring udvikling af lægemidler ifølge de principper, der er etableret i the Biopharmaceutic Risk Assessment Roadmap (BioRAM). Aktivitetsplanens samspil med (og eventuelt medfinansiering) af andre, eksternt finansierede FoU-projekter og aktiviteter, herunder EU-projekter? Bioneer:FARMA deltager sammen med ca. 25 partnere i Innovative Medicines Initiative projektet "COMPACT" der handler om oral formulering af lægemidler. Projektet løber til og med 2017 og er forbundet med Akt. 3.1 og 3.2 vedrørende proteinanalyse og analyse af formuleringer i mave-tarm modeller. Projektet tjener bl.a. til at få den internationale lægemiddelindustri fokus rettet mod mave-tarm baserede <i>in vitro</i> modeller og bidrager med viden om formulering af proteiner/peptider til levering i tarmen. Projektet medfinansieres med resultatkontraktmidler. Et Horizon 2020 projekt (TAT-CF) er netop blevet bevilget og afventer endelig godkendelse. I TAT-CF vil et nyt lægemiddelstofkoncept blive udviklet til cystisk fibrose patienter. Bioneer:FARMA vil karakterisere de nyudviklede stoffer og

	udvikle passende formuleringer. Herved opnår Bioneer:FARMA yderligere erfaring med lægemiddeludviklingsprocessen, samt kontakt med europæiske samarbejdspartnere. Bioneer medfinansierer projektet med resultatkontraktmidler hvis det godkendes endeligt og er muligt . Et innovationsfondsprojekt (fase 2) ”InfantBrain”, som vil vare 5 år starter i 2016 hvis projektparterne indgår kontrakt i december 2015. Arbejdet vedrører udvikling af ny modermælkserstatning, hvor Bioneer:FARMA skal undersøge effekten af nye måder at sammensætte lipid partikler i erstatninger på fordøjelsen i mave-tarm modeller. Bioneer opnår derved yderligere viden om, hvorledes lipidformuleringer opfører sig i tarmen. Bioneer medfinansierer projektet med resultatkontraktmidler. Videnhjemtagning fra udlandet, herunder fra udenlandske virksomheder? Bioneer:FARMA deltager som nævnt i IMI COMPACT, hvor også 8 af de største lægemiddeludviklingsvirksomheder samt en række mindre virksomheder deltager. Den udviklingsmæssige og kommercielle viden, der udveksles og genereres i dette konsortium om formulering af proteiner er med til at udvikle Bioneers service portefølje. Derudover er Bioneer:FARMA én af otte partnere i TAT-CF projektet, der har som mål at udvikle nye kandidatmolekyler til cystisk fibrose patienter. Projektet er netop bevilget og forventes at bidrage til Bioneer:FARMA’s kompetencer, f.eks. inden for karakterisering af lægemiddelstoffer i cellemodeller. Viden vedrørende lægemiddel udviklings processen vil også blive hjemtaget gennem deltagelse i en international arbejdsgruppe, med deltagelse af bl.a. FDA. Arbejdsgruppen beskæftiger sig med udvikling af lægemidler ifølge de principper der, af gruppen, er etableret i the Biopharmaceutic Risk Assessment Roadmap (BioRAM). Der er ved at blive etableret samarbejder med internationale kapaciteter indenfor <i>in vitro</i> modeller af mave-tarm kanalen. For eksempel planlægges et samarbejde med Professor Serafim Bakalis, University of Birmingham, UK, der er ved at etablere en <i>in vitro</i> model af tarmen, der også inkluderer absorption. Samarbejde med myndigheder og offentlige aftagerorganisationer Som nævnt er det intentionen med Bioneers samarbejde med FDA at få nogle af Bioneers synspunkter omkring gastro-intestinale modeller indlejret i FDAs tænkning om hvorledes lægemidler skal udvikles. Andre samarbejder Den Humane BBB model udvikles i samarbejde med Lundbeck Fondens ”Research Initiative on Brain Barriers and Drug Delivery” som bl.a. omfatter Institut for Farmaci (KU) samt en række danske universiteter. Aktiviteten medfinansieres dog ikke.
5) Inddragelse og videnspredning	Inddragelse af (danske) virksomheder i aktivitetsplanens gennemførelse: Bioneer vil så vidt muligt søge at inddrage danske virksomheder i ansøgninger og har haft stor succes med dette i regi af Eurostarsprogrammet, hvor også Bioneer:Farma har haft en aktivitet. Bioneer vil fortsat følge den strategi – også i regi af andre internationale programmer. Bioneer vil som noget nyt etablere en følgegruppe, der i de treårige forløb får præsenteret F&U resultater med henblik på at tilrette de nye services til danske virksomheder. Følgegruppen vil ved 3 til 5 møder i kontraktperioden blive præsenteret for aktiviteternes planer og den fortløbende resultatskabelse, som

	forventes og skabes. Formålet er at aktiviteterne eksponeres for en kritisk gennemgang, der kan sikre, at aktiviteterne får den nødvendige kvalitet og målretning. Følgegruppen vil bestå af repræsentanter fra farma/bio-farmavirksomheder, samt personer fra relevante universitetsgrupper Beskrivelse af og begrundelse for den planlagte formidling af aktivitetsplanens aktiviteter og resultater til målgruppen. Opnåede resultater vil blive præsenteret på danske og internationale kongresser, og fagmesser, herunder på arrangementer arrangeret i samarbejde med BioPeople og medikonetværk. Derudover vil relevante aktiviteter blive publiceret i internationale peer-reviewede tidsskrifter samt i fagtidsskrifter. Der holdes løbende møder med virksomheder, hvor ny services fremlægges. Bioneerers hjemmeside vil kontinuert blive opdateret når nye services er tilgængelige for danske virksomheder. <table><tr><th></th><th>2016</th><th>2017</th><th>2018</th></tr><tr><td>Antal Danske virksomheder, der vil få del i ny viden via kurser, seminarer, info samarbejder mv.</td><td>15</td><td>30</td><td>50</td></tr><tr><td>Antal uddannelsessamarbejder</td><td>3</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>Antal Publikationer</td><td>2</td><td>4</td><td>8</td></tr></table> Beskrivelse af planer for samarbejde med innovationsnetværk og klynger: Bioneer arbejder aktivt sammen med Biopeople og Medicon Valley Alliance samt Medico Innovation og vil løbende deltage i, eventuelt sponsere og medarrangere, relevante møder, hvor Bioneer:FARMA's viden kan gøre en forskel. Vi forventer at deltage i 4 – 6 workshops (bazar-format) hvor universitetsforskere og GTS-institutter samt virksomheder møder hinanden (f.eks. ved egne udstillingsboder) og udveksler information. Desuden vil Bioneer så vidt muligt deltage i seminarer, eventuelt planlagt i Bioneer regi og med foredrag inden for alle aktiviteter, hvor det er relevant.		2016	2017	2018	Antal Danske virksomheder, der vil få del i ny viden via kurser, seminarer, info samarbejder mv.	15	30	50	Antal uddannelsessamarbejder	3	3	2	Antal Publikationer	2	4	8
	2016	2017	2018														
Antal Danske virksomheder, der vil få del i ny viden via kurser, seminarer, info samarbejder mv.	15	30	50														
Antal uddannelsessamarbejder	3	3	2														
Antal Publikationer	2	4	8														
6) Sammenhæng med institut-strategi	Bioneer:FARMAs strategi 2016 – 2021 omfatter i høj grad centrale aspekter i lægemiddeludviklingsprocessen, hvor aktivstoffet via formuleringsteknologi og en række prækliniske undersøgelser undergår de processer, der gør, at det kan indgives til patienter på en sikker måde og virke i et specifikt dosisområde. Det er uomgængeligt for virksomheder at opbygge tidlig viden og dokumentation for hvorledes lægemidler med/uden formuleringer opfører sig. Der er store besparelser for virksomheder forbundet med valg af gode formuleringsmetoder og afprøvning i prædiktive humane modeller (Bioneer Strategi kapitel 2, side 6 og kapitel 4). Derfor har Bioneer:FARMA i sin strategi også fokuseret på, hvorledes Bioneer kan skabe værdi for virksomheder i præformuleringsfasen, hvor indpakkede kandidatstoffer (f.eks i tabletter) afprøves under realistiske forhold i <i>in vitro</i> modeller eller i dyr, før de kliniske studier påbegyndes. Hvordan indgår den nye viden på længere sigt at indgå i instituttets kommercielle forretning. Bioneer:FARMA vil på permanent basis indlejre den nye viden i serviceporteføljen, hvor den på linje med andre ydelser i området forventes at øge indtægtsgrundlaget. Bioneer:FARMA følgegruppe i området vil være medvirkende til at bestemme hvornår en service er moden til markedet. Bioneer:FARMA forventer, at de første kunder vil kunne udnytte nogle af de beskrevne services ultimo 2017. Vedrører planen et område, hvor instituttet har eller kan få en klar spidskompetence?																

	Bioneer:FARMA er især førende på området prædiktive mave-tarmmodeller til analyse af oral indtagelse af lægemiddelstoffer. Gruppens akademikere integrerer i samarbejde med København Universitets medarbejdere en række analysefelter, der sætter Bioneer i stand til at levere særdeles stærke ydelser til danske og udenlandske virksomheder. Hvordan vil den udviklede viden blive forankret i instituttet? Bioneer:FARMA's medarbejdere udvikler de beskrevne ydelser i henhold til planerne, med et dokumentationsniveau, der sikrer at individuelle procedurer og processer kan udføres af mindst 2 medarbejdere, således at den opnåede viden sikres person-kontinuitet og kan ydes til de virksomheder, der har behov for ydelserne.
7) Milepæle år 2016	Akt 3.1a: Proces for produktion og oprensning af en rekombinant human gastrisk lipase er udviklet (VHK). Akt 3.1a: Ét manuskript indsendt til peer-reviewet tidsskrift. (Resultatkontraktmedfinansiering af Innovative Medicines Initiative projektet "COMPACT", IOV) Akt. 3.1b: Mindst et princip for absorptions principper til tarm model er testet (Resultatkontraktmedfinansiering af Innovative Medicines Initiative projektet "COMPACT", VHK). Akt 3.1c: Relevante enzymer til tyktarmsmodellen er identificeret og testet (VHK) Akt 3.2: Mindst én analyse for et lavmolekylært lægemiddelstof i "fasted state" er udviklet (VHK) Akt 3.3: Udfældning af mindst et lavmolekylært stoffer undersøgt ved hjælp af XRPD eller lignende metoder (UTS) Akt. 3.4: Opbygning af en transportmodel med stamcellebaserede endothelceller gennemført (VHK) Akt. 3.5a: Partikler indeholdende mindst 2 lægemiddelstoffer er udviklet (VHK) Akt 3.1 til 3.5 Deltagelse i mindst en dansk fagmesse, hvor dele af aktivitetens projekter præsenteres (IOV).
Milepæle år 2017	Akt. 3.1a: <i>In vitro</i> model til simulering af enzymatisk aktivitet i maven, inkluderende human gastrisk lipase, er udviklet (Resultatkontraktmedfinansiering af Innovative Medicines Initiative projektet "COMPACT" og Innovationsfondprojektet InfantBrain, UTS). Akt. 3.1b: Et manuskript om mave-tarm modellen er indsendt til peer-reviewet tidsskrift. Akt. 3.1c: Mindst et formuleringsprincip (fra Akt 3.5) er testet i tyktarmsmodellen. Akt. 3.1a-c: En populær videnskabelig artikel om mave-tarm modeller er udarbejdet (IOV). Akt 3.2: Én analyse for et lavmolekylært lægemiddelstof i "fed state" er udviklet (VHK) Akt. 3.3: XRPC og en anden metoder er optimeret og testet på minimum 2 lavmolekylære stoffer (VHK) Akt. 3.4a: Kombination af udviklede endothelceller og astrocytter i BBB transportmodel gennemført (UTS) Akt. 3.4b: Præsentation af foreløbig BBB model på hhv. dansk fagmøde og international conference (IOV) Akt 3.5b: Mindst en ny mucoadhæsiv formulering er udviklet (Resultatkontraktmedfinansiering af Innovationsfondprojektet "InfantBrain" VHK). Akt 3.1 til 3.5 Deltagelse i mindst en dansk fagmesse, hvor dele af aktivitetens projekter præsenteres (IOV).
Milepæle år 2018	Akt. 3.1a: Samarbejde med international akademisk eller privat institution omkring anvendelse af human gastrisk lipase er etableret (IOV). Akt. 3.1b: En mave-tarm model med absorptions modul kan udbydes til kunder (UTS). Akt. 3.1a-c: Mave-tarm modeller er præsenteret på minimum 3 danske konferencer/fagmesser og en international conference

	(Resultatkontraktmedfinansiering af Innovationsfondsprojektet "InfantBrain" IOV). Akt 3.2 Yderligere én analyse for et lavmolekylært lægemiddel i "fed state" er udviklet (VHK) Akt. 3.4: Karakterisering af barriereegenskaber for kombineret BBB transportmodel, samt screening af modelstoffer gennemført (VHK) Akt. 3.4: Human BBB model udbydes som service (UTS) Akt. 3.4: Mindst én videnskabelig artikel vedr. den udviklede humane BBB model er indsendt til peer-reviewet tidsskrift (IOV). Akt 3.5a: Partikelkoncept præsenteret på konference (IOV). Akt 3.5b: Mindst ét manuskript vedrørende partikler til frigivelse i tyktarmen er indsendt til et peer-reviewed tidsskrift (IOV). Akt 3.1 til 3.5 Deltagelse i mindst to danske fagmesser, hvor aktivitetens projekter præsenteres for virksomheder (IOV).
Titel ved præsentation på BedreInnovation.dk	Skræddersyede organmodeller, analyseredskaber og formuleringsteknikker i lægemiddeludvikling