



Bionorica®

Recursos fitoterapéuticos en el siglo 21

Phytoneering - Filosofía

ANTES



Medicina pura basada en la experiencia



EN LA ACTUALIDAD →

Plantas medicinales con efectos científicamente confirmados y dimensiones funcionales fascinantes



Filosofía de Bionorica

- Investigación, desarrollo y marketing exclusiva de productos fitofarmaceúticos, que se basan en nuestras propias pruebas farmacológicas y clínicas, combinados con una tasa de efectos secundarios muy baja.
- Producción de productos fitofarmaceúticos de gran calidad y normalizados, "Siendo mejores que nuestra competencia"
- En lugar de una producción y una gestión eficientes -> desarrollamos nuestras propias competencias en investigación y producción

Desde el cultivo de las plantas medicinales hasta el producto final

- Sin embargo una I+D eficiente mediante numerosas cooperaciones de investigación con universidades equivale a una multiplicación del "saber hacer"

Investigación con más de 500 científicos externos.



Semillas clonadas en condiciones de cultivo controladas



Control de calidad en cada paso de los procesos de producción



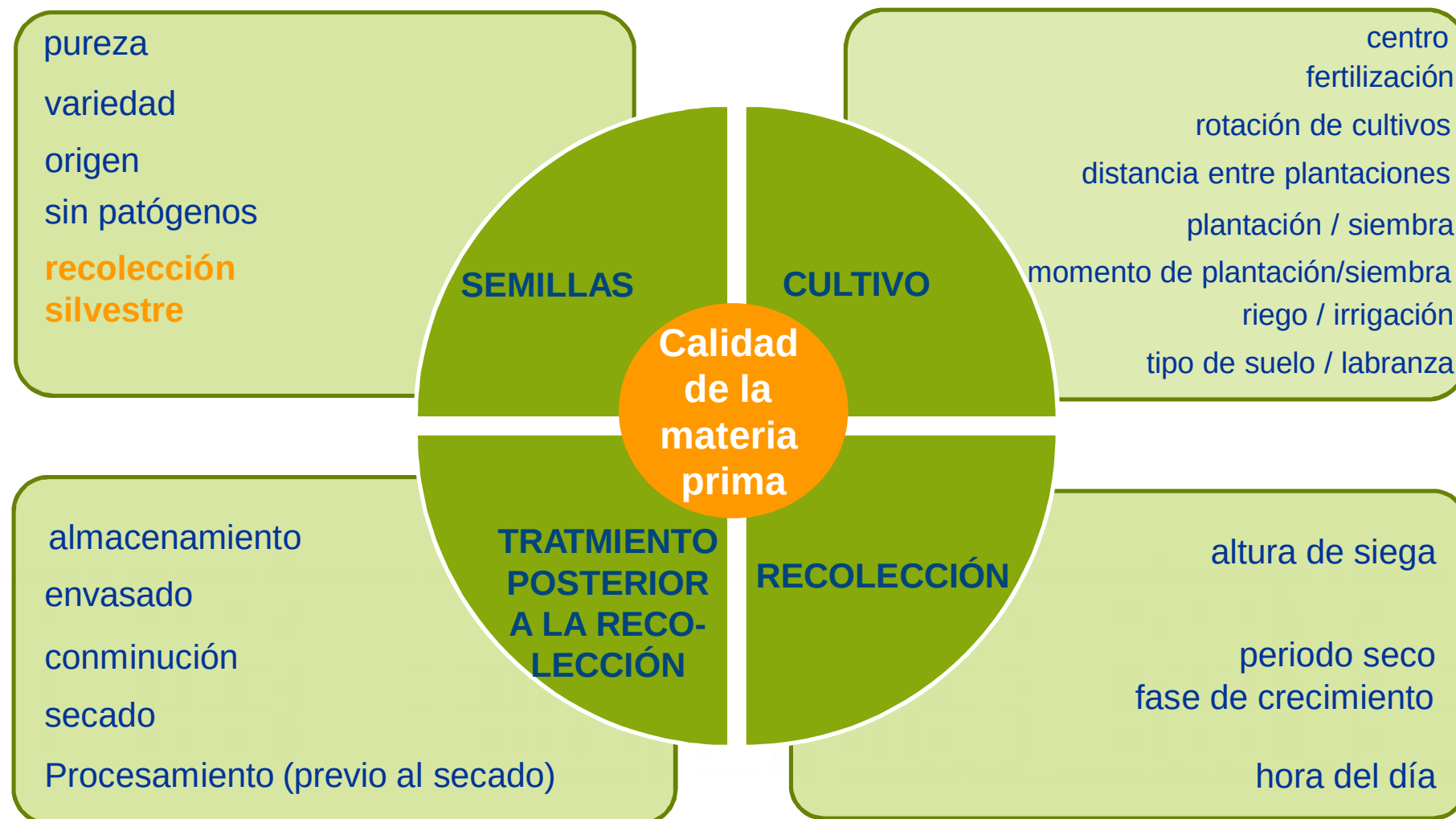
Producción de última tecnología



Productos fitofarmacéuticos basados en la evidencia

***pruebas farmacológicas, toxicológicas y clínicas**

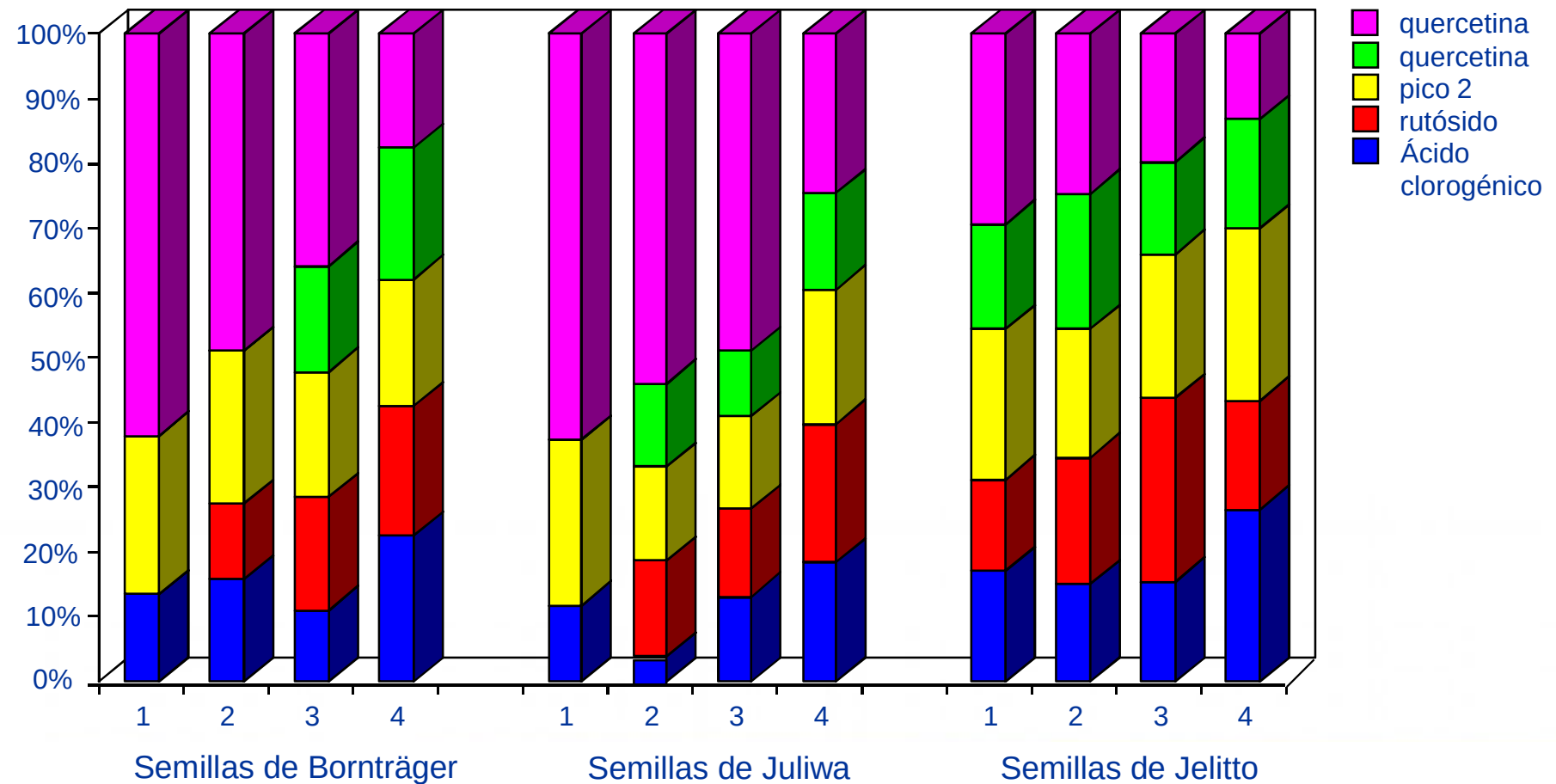
La calidad depende del control de: las semillas, el cultivo, las condiciones de recolección, el tratamiento posterior a la recolección



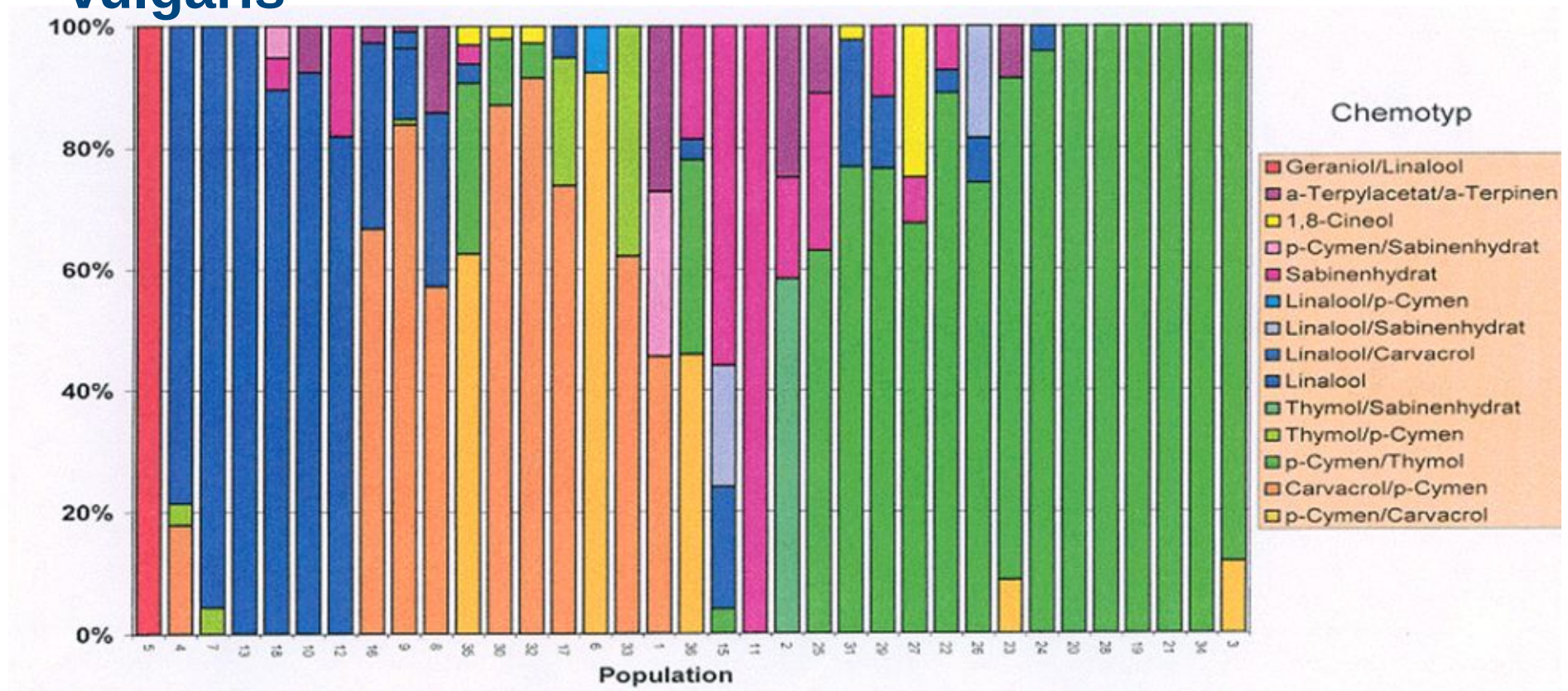


Variabilidad de plantas individuales

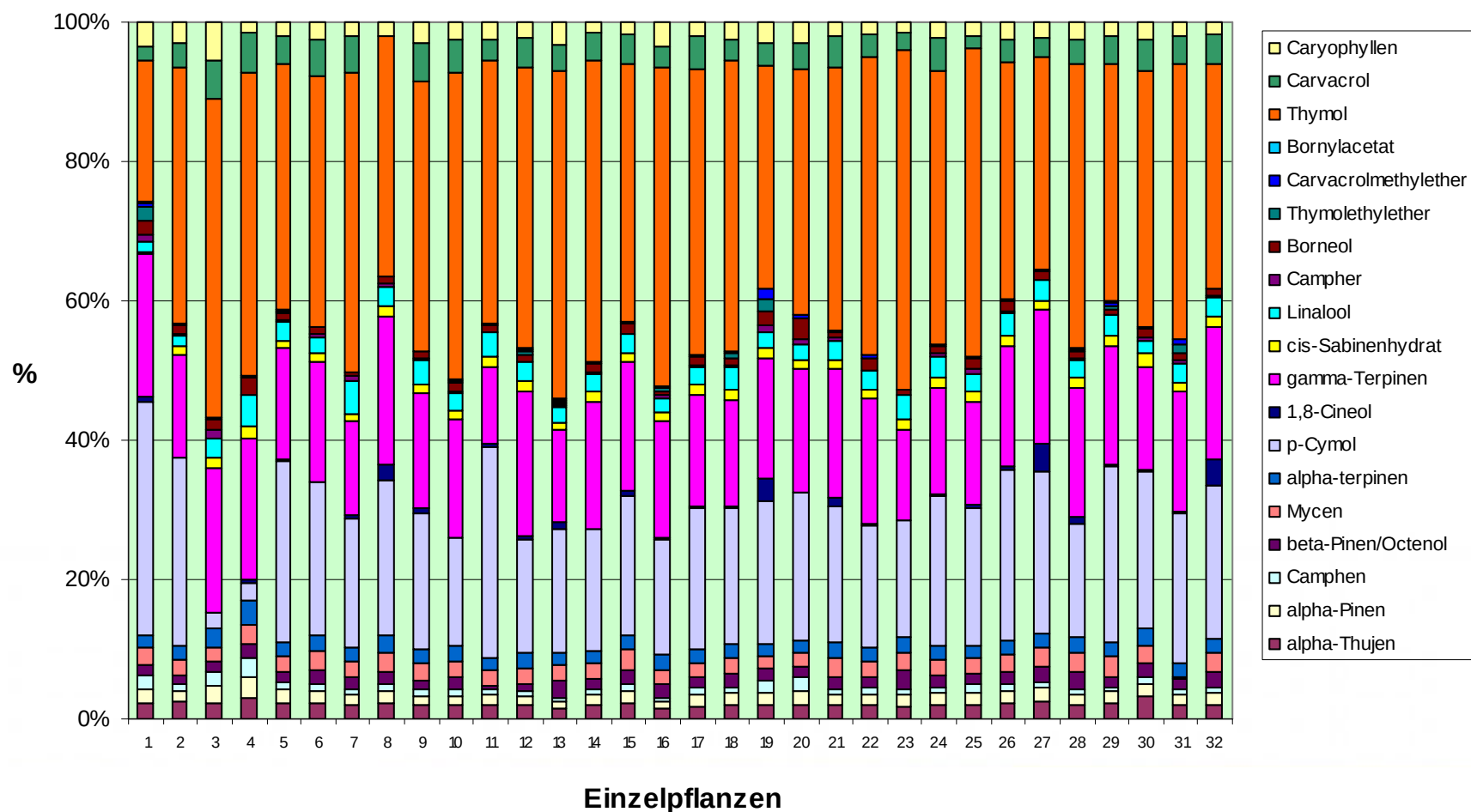
Solidago canadensis - Palma de oro



Establecimiento de una recogida de *Thymus vulgaris*: Quimiotipos diferentes de *Thymus vulgaris*



Thymi herba: Variabilidad de plantas individuales (Mallorca) relacionada con la composición del aceite esencial





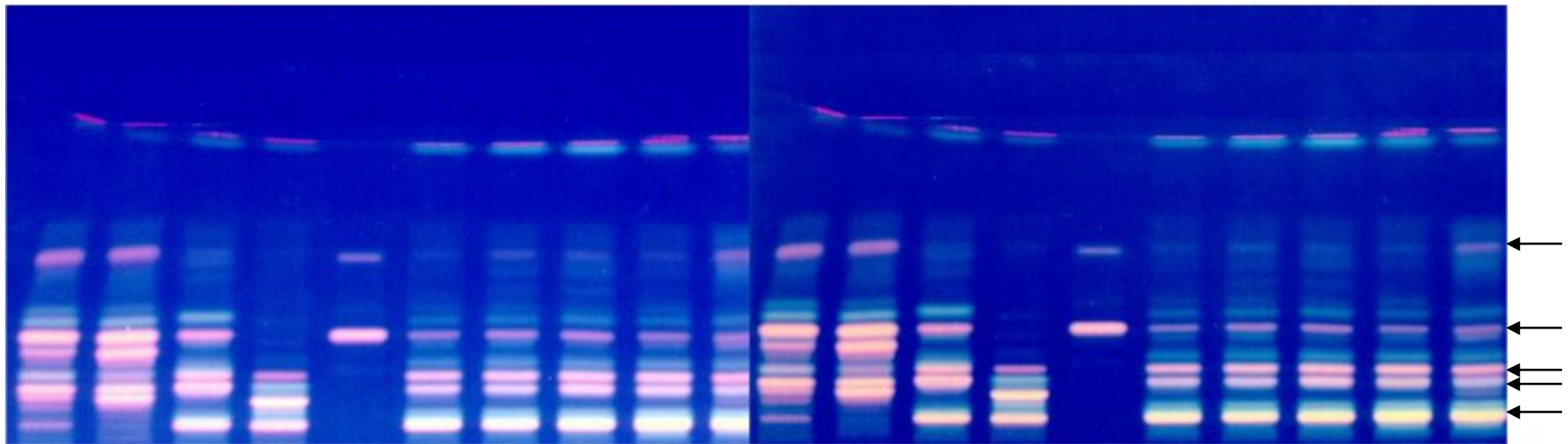
Vaso de germinación sin tratamiento (izquierda),
en comparación con un vaso de germinación con
tratamiento (semana 15)

Envejecimiento de las plantas

Los amigos del vino se sorprenderán, pero la parra Cabernet-Sauvignon no ha florecido ni producido ninguna semilla desde hace unos 1000 años. Todas las parras de este tipo que existen en el mundo son un clon único que los viticultores multiplican mediante esquejes. De este modo, en todas las áreas viticultoras, el vino procede de la misma parra.

Fuente: Pharm.Ind. 69, Nr. 8, 885-887 (2007)

Primulae flos: Selección de variedades basada en los quimiotipos (huella de flavonoides)

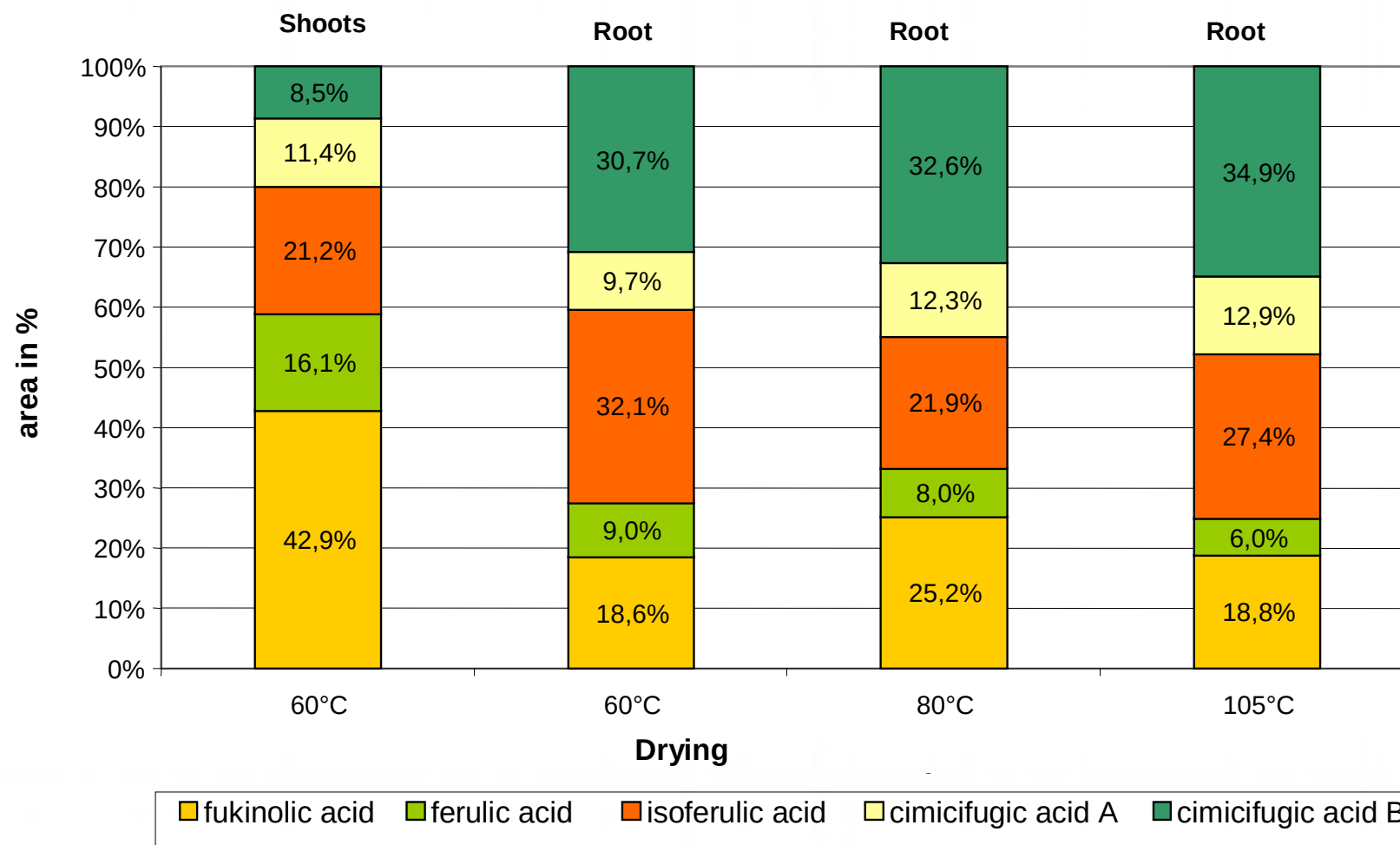


Cultivo de plantas jóvenes: *Primula veris*



Primer área de cultivo de la prímula: Pionera real





Distribución de ácido fuquilónico, ácido ferúlico, ácido isoferúlico, ácido cimicifúgico A, ácido cimicifúgico B determinado por huella de HPLC en órganos de *Cimicifuga racemosa* a diferentes temperaturas de secado

Nuestras condiciones de recolección y secado únicas

- La calidad "cultivada" de la planta se mantiene
- Gran contenido de ingredientes
- Grado y alcance de normalización único en comparación con otras empresas:

Importante:

- semillas "clonadas"
- Clima "normalizado"
- Cosecha, secado y procesamiento "normalizadas"

Analítica e investigación

Desarrollo de nuevos métodos analíticos para registrar los parámetros de calidad y disponer de nuevos ingredientes para la investigación farmacológica

Especificación significativa de la planta...

➤ **...y del extracto...**

➤ **...y del producto final
Influyendo en la eficacia
con clases de ingredientes / sustancias**



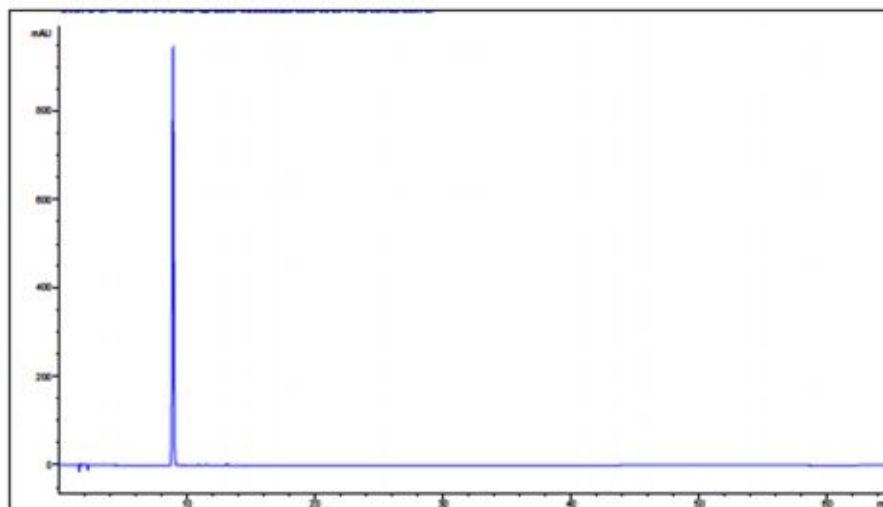
Ejemplos de I + D, Austria

- Expansión de la investigación dirigida internacionalmente
- Actualización de la investigación básica y de la analítica
 - Expansión de la unidad de investigación en Austria en 2010 (Innsbruck)
 - Nuevo laboratorio de alta tecnología único a nivel global desarrollado para fitoanalítica
 - Como resultado del mejor "saber hacer" posible para la investigación de la complejidad de los principios activos de plantas medicinales
 - El laboratorio abre las puertas a una nueva dimensión en la caracterización de ingredientes (mejor y más rápido)
 - Aceleración de la transferencia de innovación y "saber hacer" desde el campo de la investigación hasta la aplicación comercial

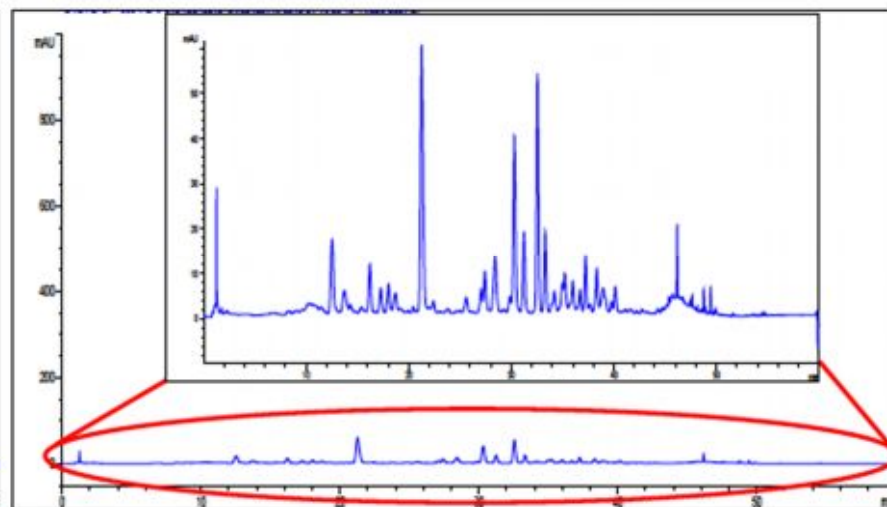


Complejidad de agentes en productos fitofarmacéuticos

Productos fitofarmacéuticos de síntesis química



Productos fitofarmacéuticos



Los productos fitofarmacéuticos son una mezcla de varias sustancias– ¡El extracto es el agente! ¿Qué significa esto?

- Gran exigencia en la selección de productos botánicos (normalización de plantas)
- Desafío para la analítica (pluralidad de combinaciones, dosis más bajas en comparación con los productos farmacéuticos de síntesis química)
- Desafío para la farmacología, en particular en lo relacionado con temas de farmacocinética y toxicocinética (mezcla multimedio, posología, distribución y metabolismo)



Bionorica®



Medios de producción de alta tecnología:

- Proceso controlado por ordenador en un sistema cerrado
- Bajas temperaturas, ausencia de oxidación en el proceso de producción
 - desarrollado y protegido por patente por BIONORICA



- Alto contenido natural de aceites volátiles y flavonoides en el extracto
- Mantenimiento de principios dopaminérgicos en *Vitex agnus castus* (las sustancias son termolábiles y sensibles a la oxidación)
- La calidad cultivada normalizada está presente en el producto final





Bionorica®



Material de semillas clonadas



Cultivos propios



Sistema de percolación patentado,
departamento de ingeniería propio



Condiciones de producción del
extracto y secado del extracto
patentado en condiciones
protectoras



Calidad de extracto
única



Eficacia y seguridad de los
productos fitofarmacéuticos



Posición única en el mercado

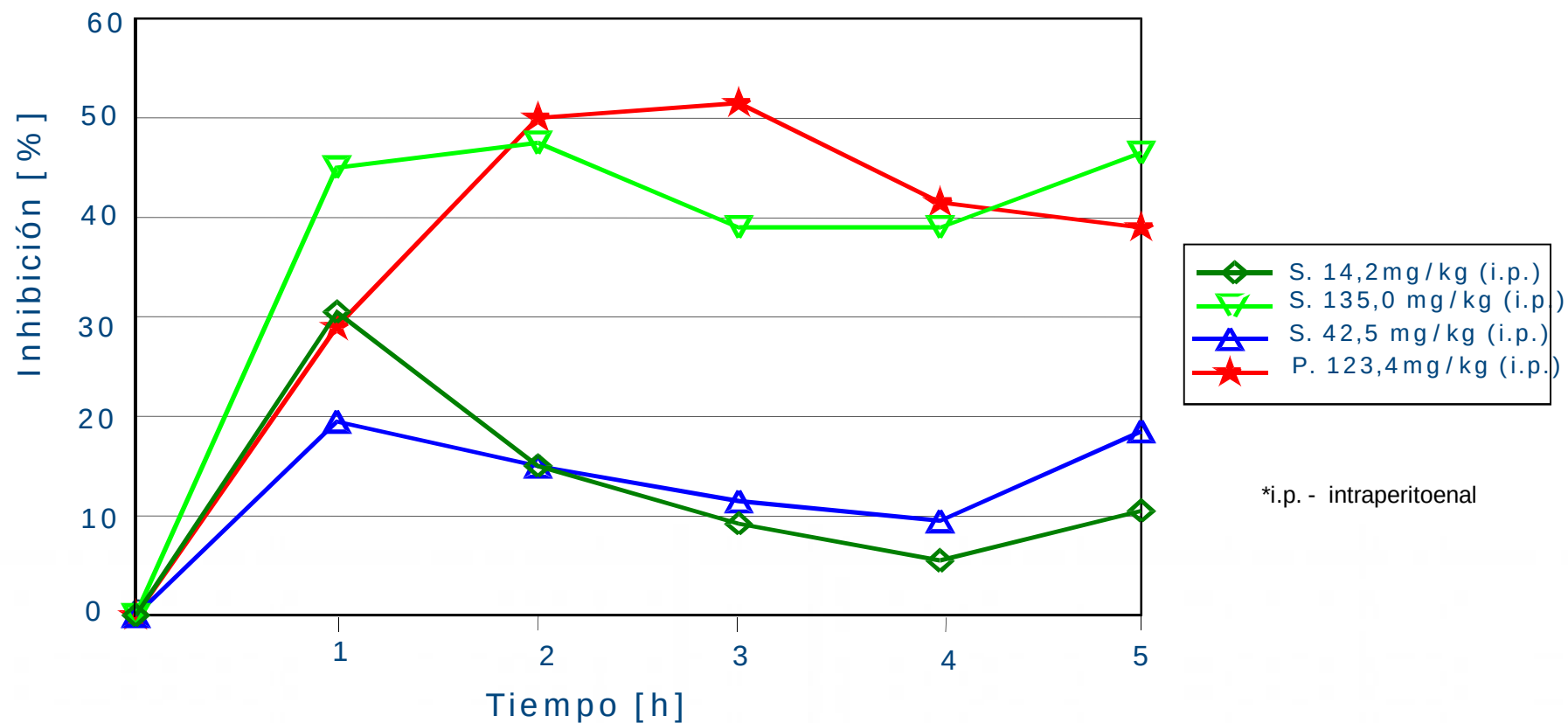
FITOSIMILAR ES MÁS QUE BIOSIMILAR,
PORQUE LA MATERIA PRIMA Y EL PROCESO
DEFINEN EL PRODUCTO FITOFARMACÉUTICO

¡EN LOS PRODUCTOS FITOFARMACÉUTICOS NO
HAY GENÉRICOS! Hay tan pocos genéricos como en
Chataux Margaux, Opus One (u otros vinos o
champanes)

Sinusitis: Farmacología

1. Efecto mucolítico
→ mejora la depuración mucociliar
 2. Efecto antiinflamatorio
→ detumescencia de la mucosa nasal
 3. Efecto antivírico
→ menos complicaciones
 4. Efecto antibacteriano
→ previene las superinfecciones bacterianas
→ compatible con terapia antibiótica
 5. Efecto inmunomodulador
→ influencia positiva en las defensas inmunitarias
- Mejora el drenaje y la ventilación**
- y además actúa sobre las causas**
- y es inmunomodulador**

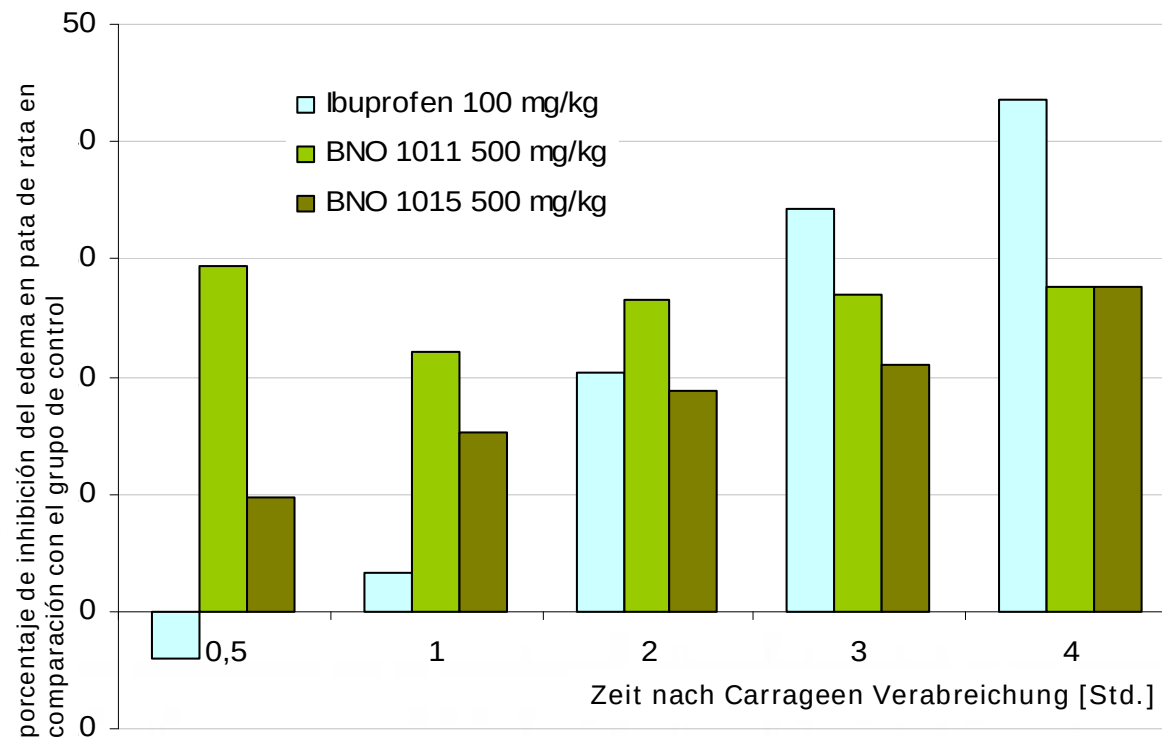
Efecto de Sinupret en gotas (S.) y fenilbutazona (P.) basado en el edema inducido por carragenina en para de rata



*i.p. - intraperitoneal

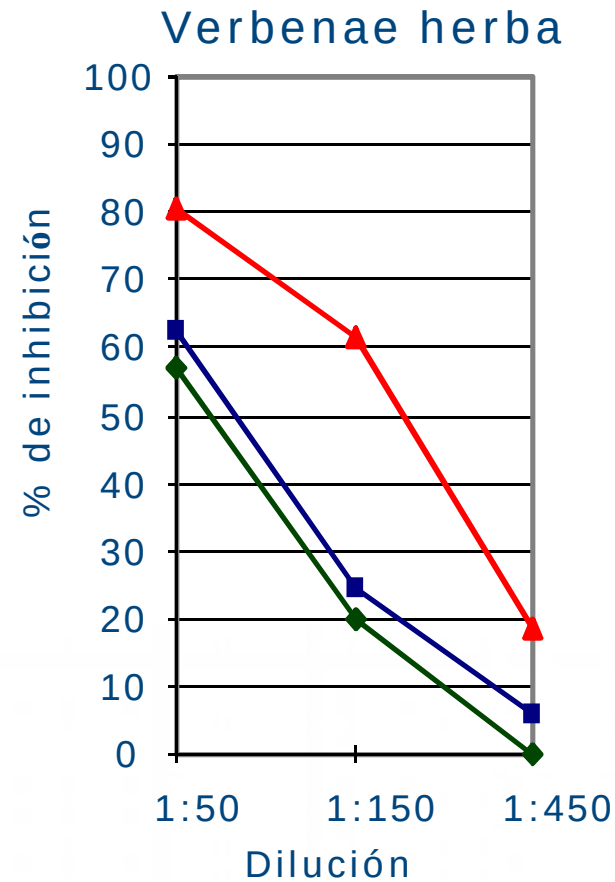
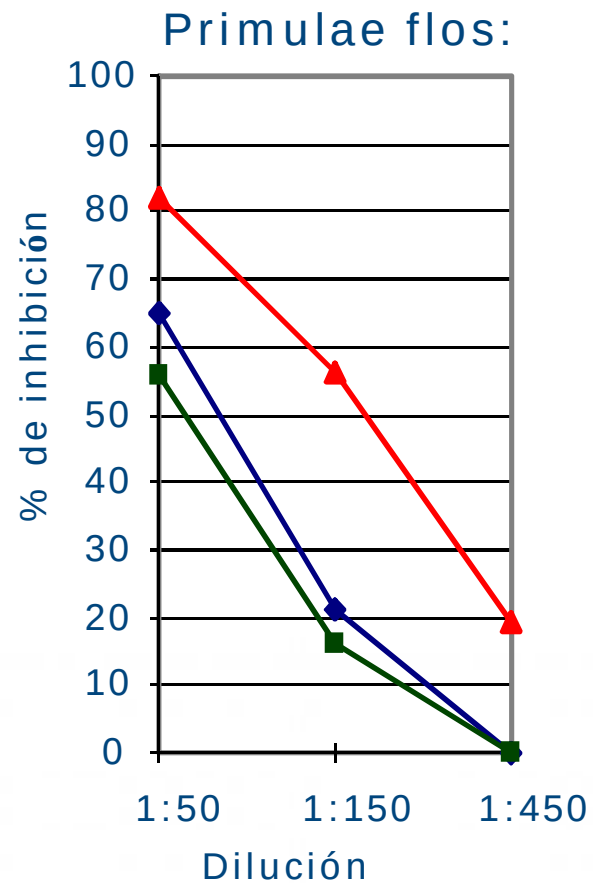
Sinupret®

Actividad antiinflamatoria – *in vivo*



El extracto seco de Sinupret (BNO 1011) reduce significativamente el desarrollo del edema en la pata después de la administración de carragenina en el modelo animal (rata). El efecto del extracto seco es más rápido que el observado después de la administración de una dosis comparable de Sinupret forte (BNO 1015).

Actividad antivírica

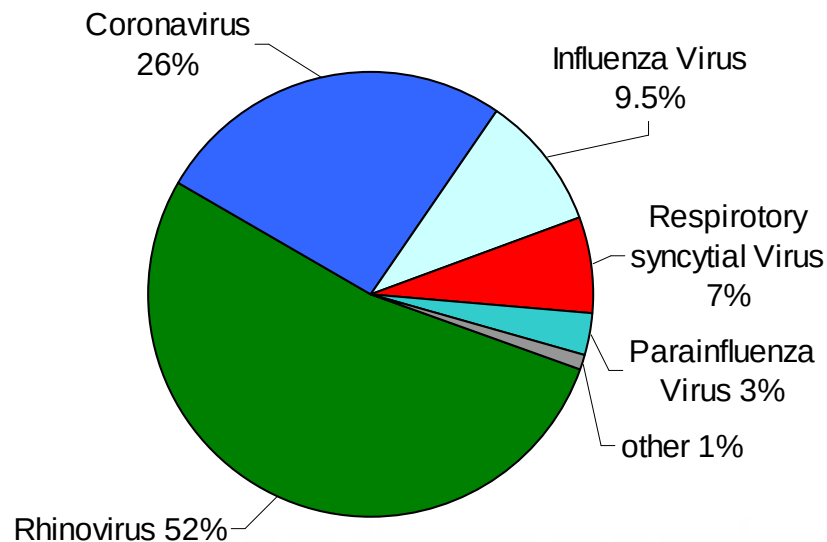


- ◆— Virus de la gripe A
- Virus de la parainfluenza tipo 1
- ▲— Virus Respiratorio Sincitial (vías respiratorias)

Sinupret: Actividad antivírica

Infecciones víricas de las vías respiratorias superiores

Frecuencia en % Nicholson y cols. 1997, Roxas y Jurenka 2007



Ensayo de reducción de la placa con Sinupret Tropfen

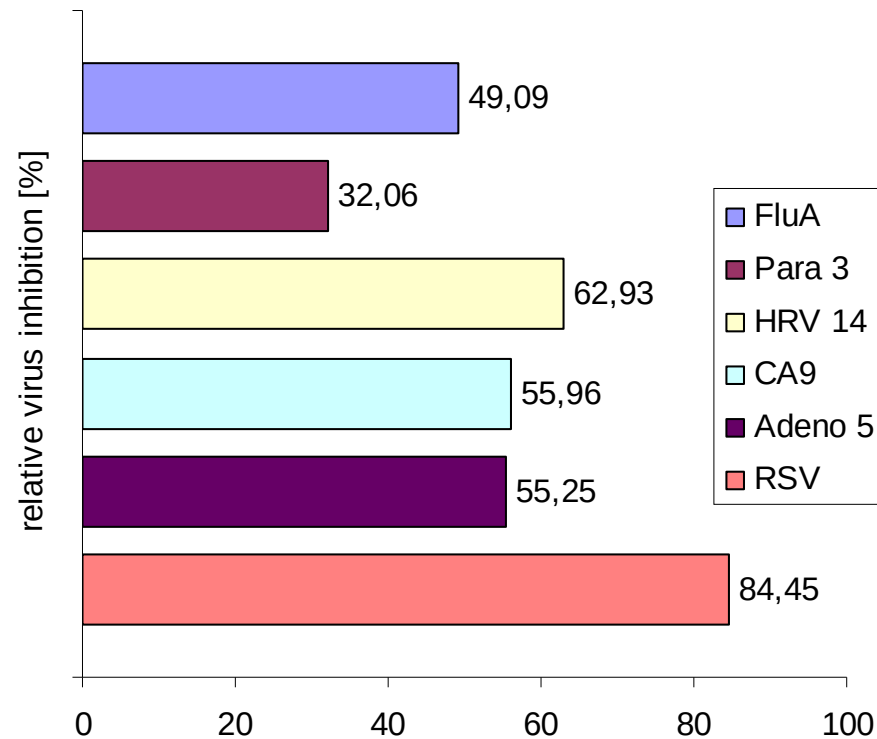
Gripe A	– virus de la gripe A
Para 3	– virus de la parainfluenza tipo 3
RVH 14	– rinovirus humano tipo 14
CA 9	– virus cocksackie subtipo 9
Adeno 5	– adenovirus tipo5
VRS	– virus respiratorio sincitial

⇒ Sinupret

Sinupret inhibe la replicación de los virus del resfriado más importantes

Sinupret: Actividad antivírica

Infecciones víricas de las vías respiratorias superiores



⇒ Sinupret

Sinupret inhibe la replicación de los virus del resfriado más importantes

Sinupret®

Sinusitis inducida por bacterias en conejo (infección con *Streptococcus pneumoniae*)

Reducción significativa (frente al control con tampón):

- en el recuento del lavado nasal (después de 2 semanas de tratamiento)
- en la puntuación de cambios histopatológicos en la mucosa del seno (después de 1 y 2 semanas de tratamiento)
- en los cambios macroscópicos inducidos por la enfermedad (como tumefacción de la mucosa nasal) (después de 1 y 2 semanas de tratamiento)
- en la opacificación de los senos paranasales y aumento de la permeabilidad del ostium (después de 1 y 2 semanas de tratamiento)

TAC coronal

Koroner CT scan

Tratamiento con mezcla de Sinupret



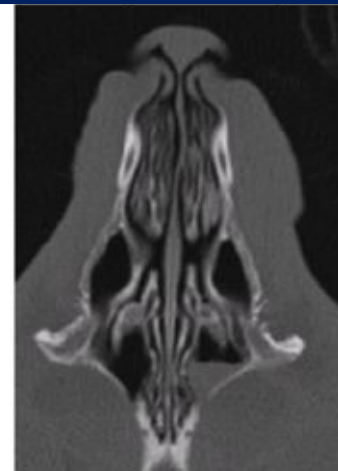
Tratamiento con tampón



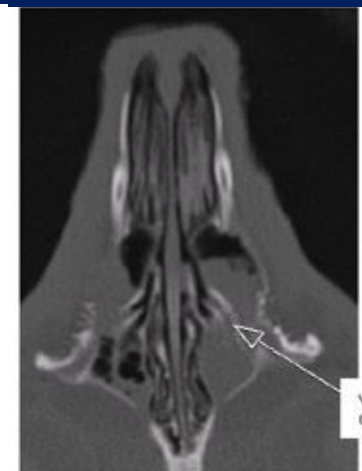
Horizontaler CT scan

TAC horizontal

Tratamiento con mezcla de Sinupret



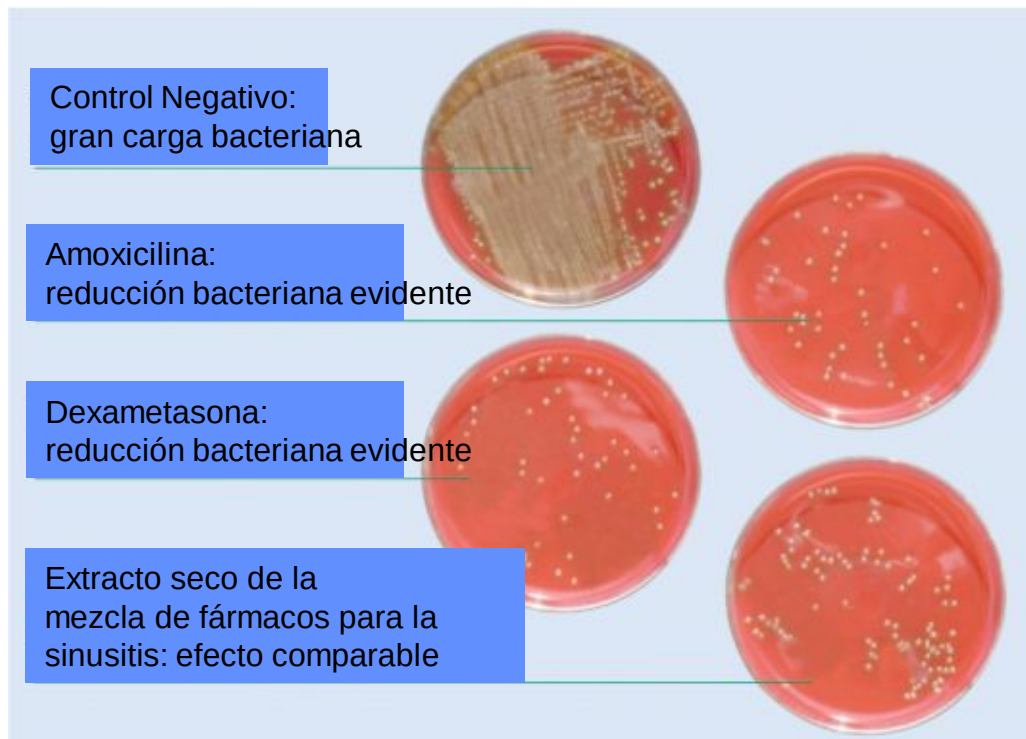
Tratamiento con tampón



verstopftes
Ostium

Actividad antibacteriana

Mezcla de fármacos para la sinusitis en el modelo de sinusitis in vivo



Frotis de los senos
paranasales de ratones con
sinusitis bacteriana inducida:

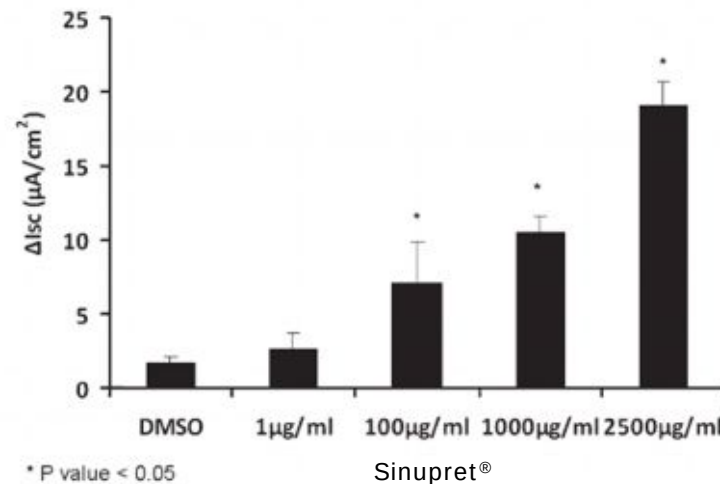
- sin terapia (=control)
- antibiótico (amoxicilina)
- fármaco antiinflamatorio (dexametasona)
- Mezcla de fármacos para la sinusitis

⇒ **La mezcla de fármacos para la sinusitis reduce la carga bacteriana tanto como un antibiótico o un fármaco antiinflamatorio**

Sinupret favorece la mucolisis

-> Afirmaciones centrales de las publicaciones actuales (Virgin y cols. 2010)

-> las infecciones víricas provocan alteraciones en el transporte de iones cloruro entre otras cosas, lo que supone un aumento de la formación y de la acumulación de moco en los senos



Sinupret®

-> activa la liberación de iones cloruro entre los epitelios dependiendo de la dosis (datos *in vitro*, consulte la ilustración)

-> provoca una fuerte activación del transporte de iones cloruro en pruebas realizadas con animales

-> activa el transporte de cloruro mediante un mecanismo específico (ruta CFRT)

Sinupret favoreció un profundo efecto mucolítico *in vitro* (experimentos con cultivos celulares) e *in vivo* (ensayos con ratones).

Por lo tanto, los resultados permiten realizar afirmaciones respecto al mecanismo de acción, que es la base de la actividad mucolítica de Sinupret.

INGREDIENTES QUÍMICAMENTE DEFINIDOS (NCE):

EFFECTO SOBRE UNA DIANA

Ataque a una diana central (celular)

Muy eficaz contra esta diana

Uso como monosustancia



p. ej., Vioxx

EXTRACTOS VEGETALES COMO MEZCLAS DE COMPONENTES:

EFFECTO SOBRE VARIAS DIANAS

Ataque a varias dianas

La efectividad contra varias dianas
no suele ser grande (moderada)

"Combinación de ingredientes eficaces"
(mezcla de componentes) procedentes de
una o más plantas

p. ej., **SINUPRET**

**EFFECTO SOBRE
VARIAS DIANAS**



Estudios toxicológicos - Sinupret®

Farmacología de seguridad

- Afinidades de unión a receptores y canales

Toxicidad oral subcrónica/crónica

- 2 semanas en rata
- 13 semanas en rata
- 26 semanas en rata
- 2 semanas en rata
- 4 semanas en rata
- 39 semanas en rata

Genotoxicidad

- Ensayo de síntesis de ADN no programada (USD, por sus siglas en inglés) en ratas
- Test AMES
- Test de micronúcleos (ratón y rata)

Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

- Segmento I + III en ratas
- Segmento II en ratas y conejos

20 años de seguridad con Sinupret
Dosis diarias a nivel mundial desde el 01/01/1991
2.045.475.721

Sinupret® Estudio no intervencionista (NIS) en niños

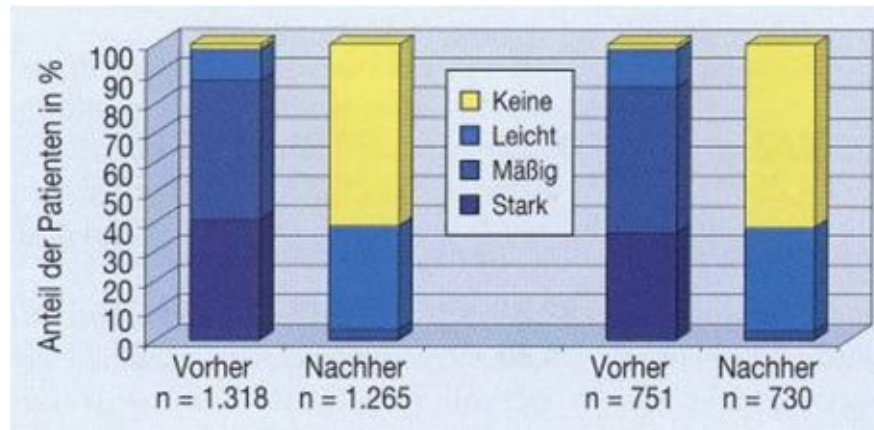
Diseño:	estudio no intervencionista, multicéntrico
Diagnóstico de inclusión:	rinosinusitis aguda
Sujetos:	n = 3.109 niños de 2 a 12 años
Centros:	más de 900 centros en Alemania
Tratamiento:	Posología de Sinupret® gotas, según la edad Sinupret® comprimidos, 1 comprimido, 3 veces al día
Medicación concomitante:	descongestivo nasal en gotas 44%, antibióticos: 15%
Duración:	hasta 12 días
Evaluaciones de eficacia:	Variación de los niveles de referencia (visita de inclusión) y visitas de seguimiento de los síntomas - dolor facial/dolor de cabeza - descarga nasofaríngea - alteración de la respiración nasal - ronquera - tos
Seguridad:	Evaluación de la tolerabilidad

Resultados: respiración nasal desplazada

Sinupret Tropfen (gotas)

Grupo de edad
2-6 años

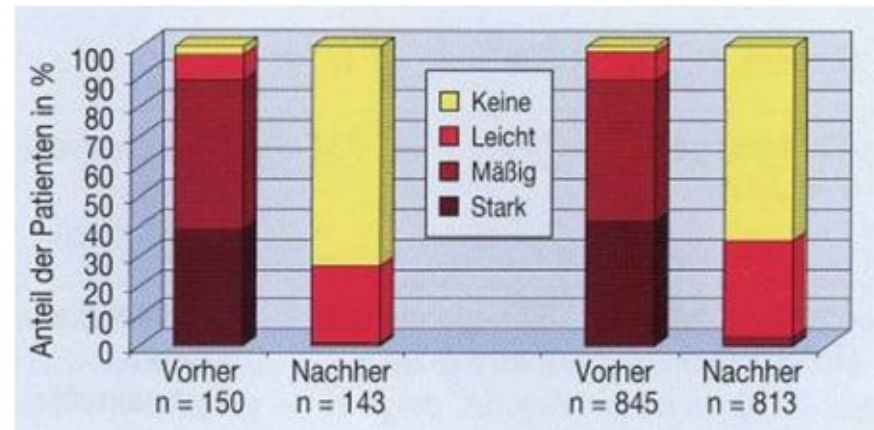
Grupo de edad
7-12 años



Sinupret, grajeas (recubiertas de azúcar)

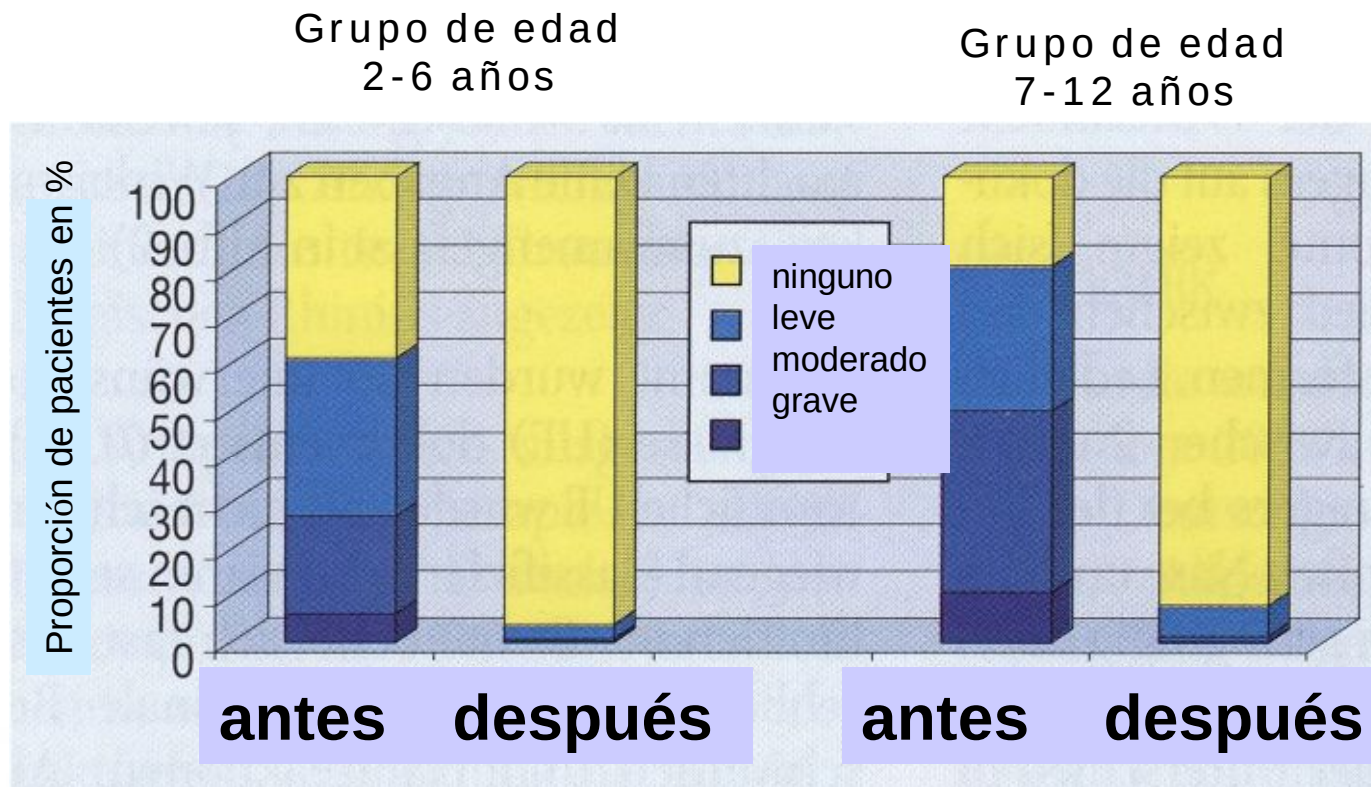
Grupo de edad
2-6 años

Grupo de edad
7-12 años



El síntoma de "respiración nasal desplazada" mejora con Sinupret en ambos grupos de edad y con ambas vías de administración.

Resultados: dolor de cabeza



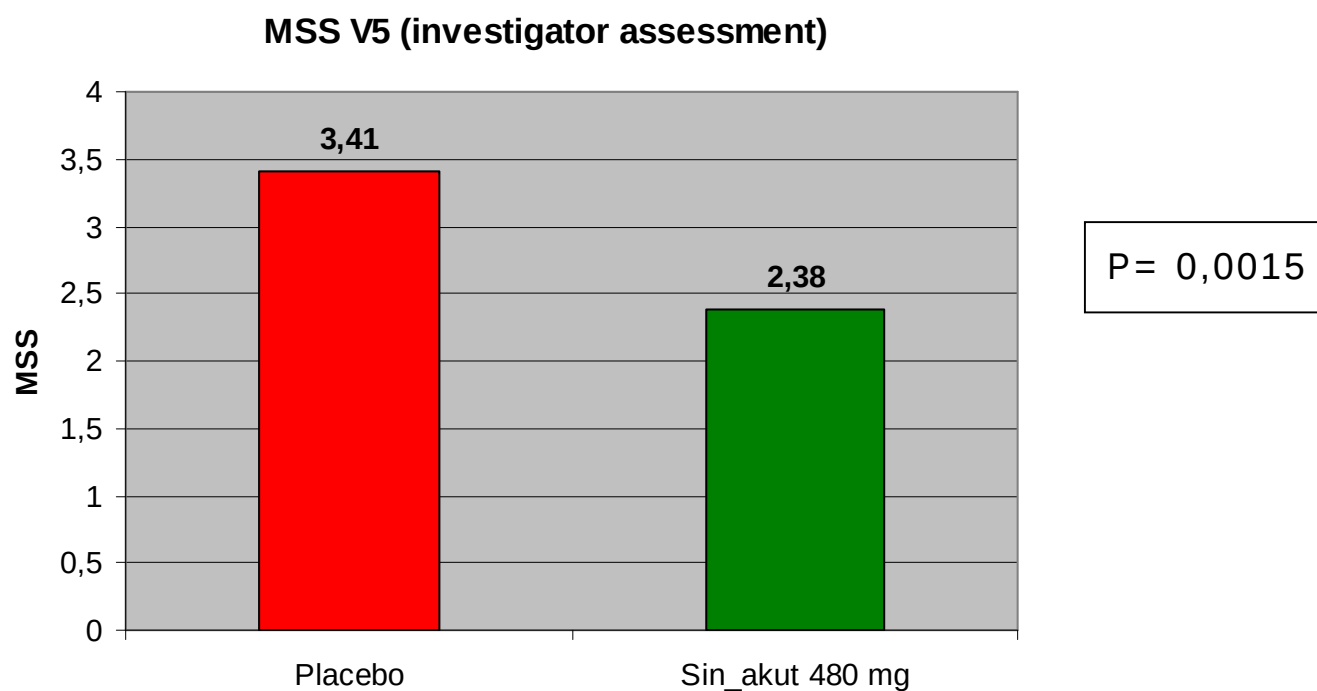
El síntoma "dolor de cabeza" mejoró claramente con Sinupret.
En ambos grupos de edad y con ambas formulaciones

Un estudio multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento de origen vegetal (extracto seco BNO-1016) en pacientes con rinosinusitis aguda

Código del estudio: ARhiSi-2

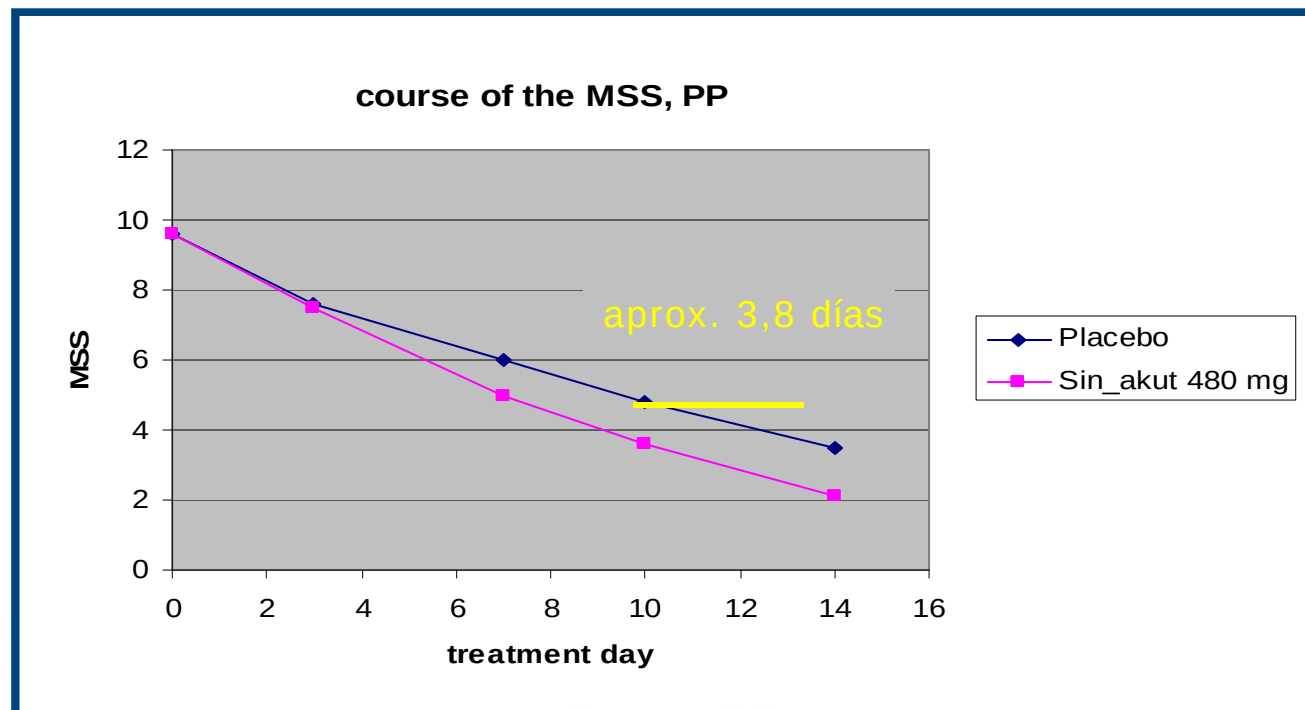
Bionorica SE
Investigación Clínica Internacional

Criterio primario de valoración: MSS en V5 (síntomas al final de la terapia)



- Diferencia de 1,03 puntos de evaluación entre el grupo de placebo y el que recibía el tratamiento activo
- El resultado es estadísticamente significativo
- La diferencia es mayor que la relevancia clínica definida prospectivamente

Criterios secundarios de valoración: trascurso del MSS de V1 a V5 evaluación del investigador, PP (300 pacientes)



Separación después de 3 días de tratamiento: con el tratamiento activo, la puntuación del grupo con placebo al final del tratamiento se alcanza aprox. 3,8 días antes

Fangji

*Stephaniae
tetrandrae radix*

*Stephania
tetrandra*
S.MOORE

Menispermáceas

ADULTERACIÓN



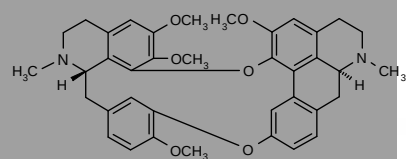
SUSTITUCIÓN

*Guang
Fangji*

*Aristolochiae
fangchi radix*

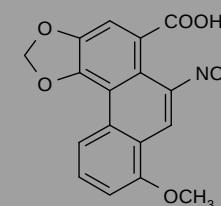
*Aristolochia
fangchi WU*

Aristolochiaceae



Tetrandrina

- Más de 100 intoxicación renales en Bélgica („Aristolochia nephropathia“)
- Más de 40 mujeres dependen ahora de diálisis
- Varios casos de cáncer renal



Ácido aristolóquico A

Logotipo de Bionorica



Lo ecológico respeta la naturaleza.
En azul se marca lo que representa
ciencia e investigación.

Nuevo desarrollo de marca global: envasado



Catálogo de productos de Bionorica

Indicaciones:

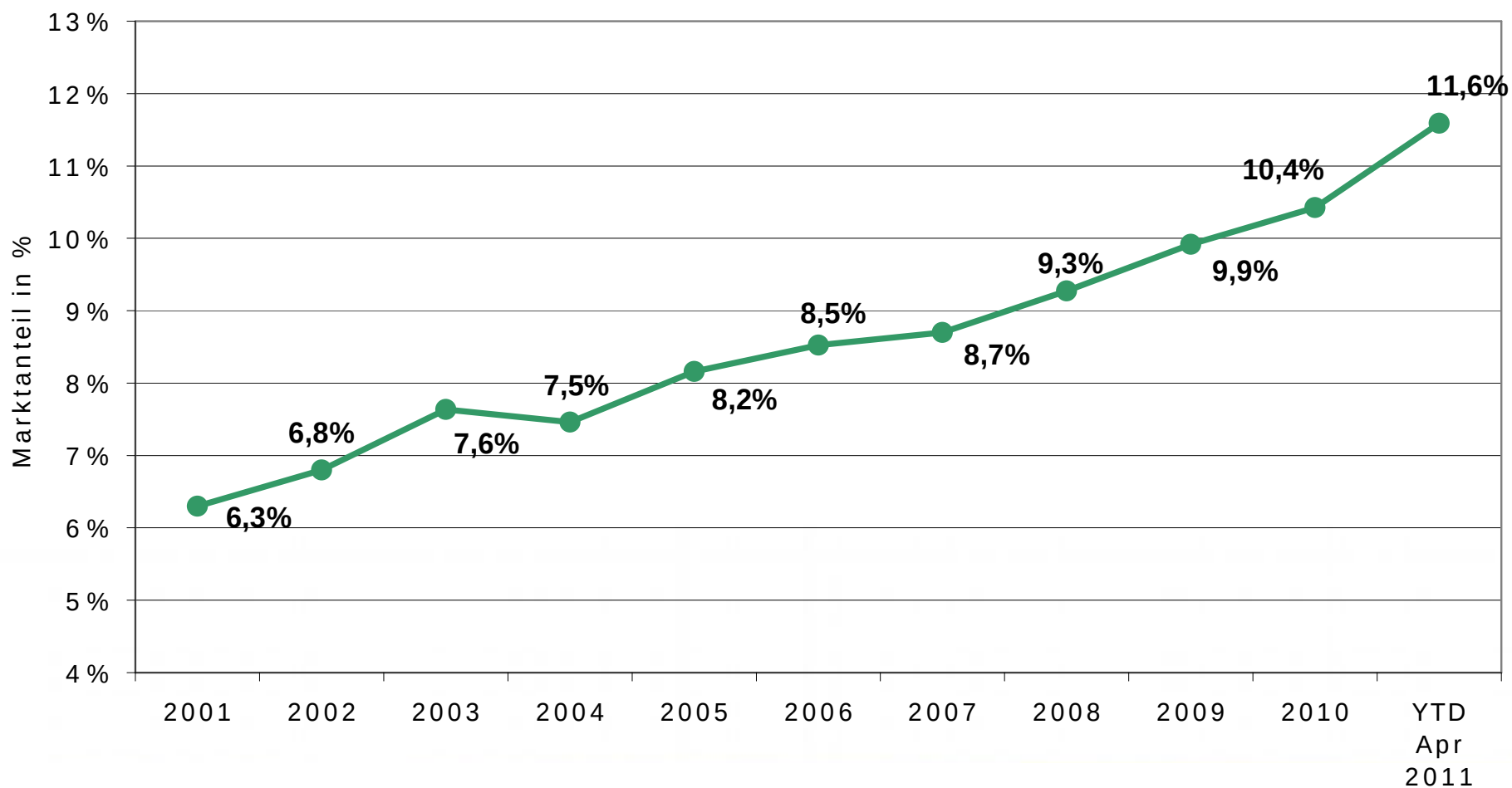
- vías respiratorias
- Urología
- Ginecología
- Sistema inmunitario
- Dolor



Mercado fitofarmacéutico en Alemania



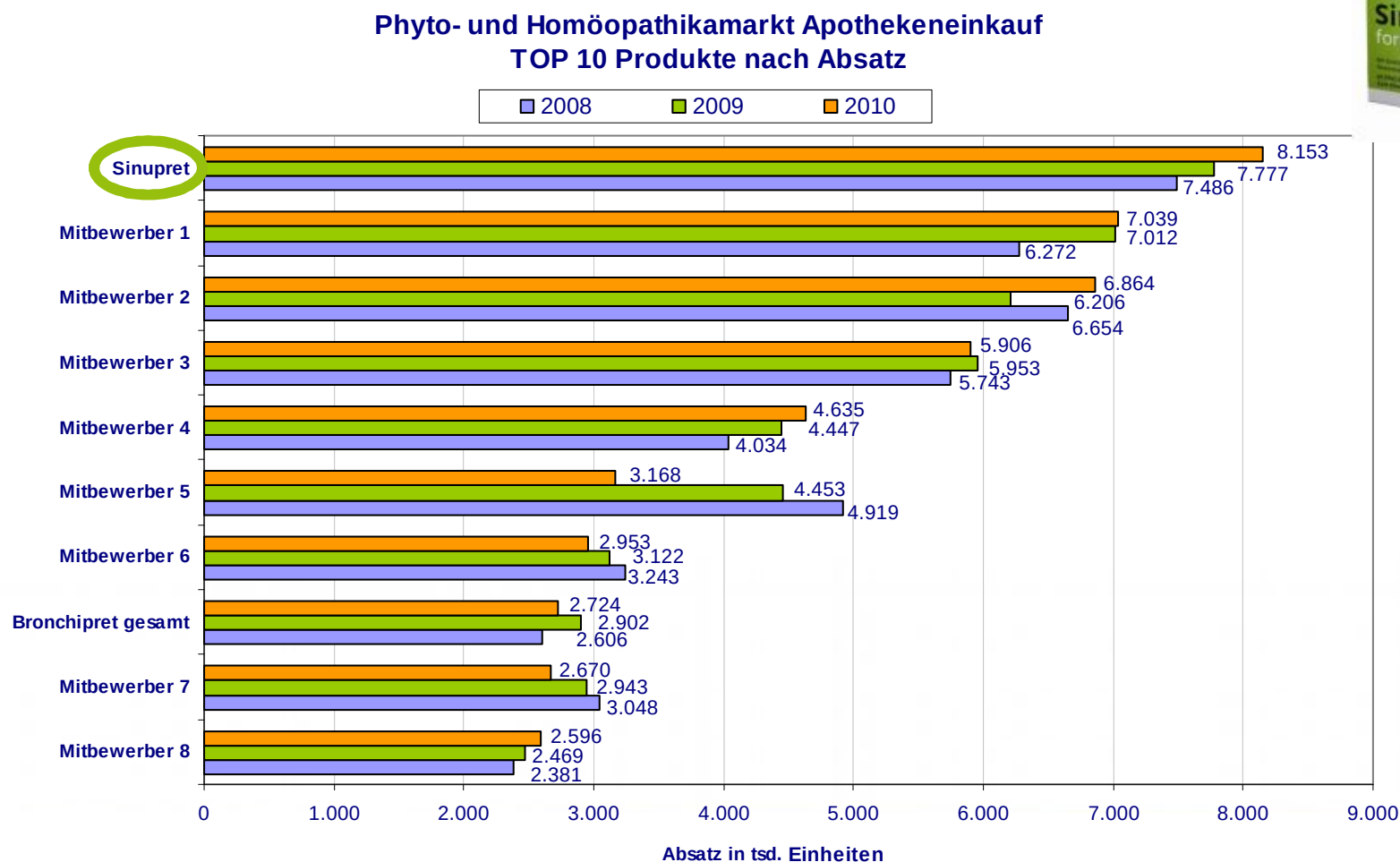
Desarrollo de cuotas de mercado de Bionorica por ventas



Quelle: Insight Health NPI, Apothekeneinkauf zu Herstellerabgabepreisen

Productos nacionales - Sinupret®

Sinupret es la preparación botánica más vendida en Alemania.
En 2010, se vendieron casi 8,2 millones de envases.



Fuente: Insight Health, NPI, datos de compra en farmacia

Número 1 en Alemania

Bionorica N.º 1: el más vendido

Fabricante de
medicamentos
de origen vegetal

Source: NPI (Insight Health)
MAT 09/2006

Sinupret N.º 1: automedicación

Para sinusitis
con goteo nasal / senos
paranasales

Source: GPI medic scope
MAT 03/2006

Sinupret N.º 1: cuando se prescribe como

Receta ecológica
por un médico

Source: IMS Disease Analyzer
1st quarter 2006

Sinupret N.º 1: el más vendido

medicamento de
origen vegetal por ventas

Source: NPI (insight Health)
MAT 09/2006



Bionorica lidera en 3 de los 4 criterios

	1 ^a Posición	2 ^a posición	3 ^a posición
OTC Mirror Loyalty Index (índice de lealtad)	 Bionorica®	 HEXAL Arzneimittel Ihres Vertrauens	 Boehringer Ingelheim
Lo recomendaría	 Bionorica®	 HEXAL Arzneimittel Ihres Vertrauens	 Bayer
Satisfacción con la red de ventas externa	 HEXAL Arzneimittel Ihres Vertrauens	 Boehringer Ingelheim	 Bionorica®
Rendimiento del marketing	 Bionorica®	 Bayer	 Boehringer Ingelheim
Satisfacción con la marca	 Bionorica®	 Bayer	 HEXAL Arzneimittel Ihres Vertrauens

La red avanza en los mercados clave

- Claro aumento de la red avanza con los productos farmacéuticos finales de Bionorica en el comercio internacional, especialmente en los mercados de Europa del este
- Desarrollo de gran éxito a pesar de los efectos duraderos de la crisis financiera y económica y la lenta recuperación

<i>País</i>	<i>El aumento de la red avanza en relación a Bionorica en comparación con el año anterior en porcentaje</i>
Rusia	+ 18.2 %
Ucrania	+ 10.7 %
Polonia	+ 14.7 %
Uzbekistán	+ 95.0 %
Bielorrusia	+ 12.8 %
Kazajistán	+ 26.7 %

Líderes en el mercado fitosanitario

ALEMANIA
N.º 1

RUSIA
N.º 1

UCRANIA
N.º 2

BIELORRUSIA
N.º 1

KAZAJISTÁN
N.º 1

UZBEKISTÁN
N.º 1

