

Nanohale AG

Die Nase vorn mit Medikamenten-Nanocarriern



Sektor:	Nanotech / Pharma / Deutschland
ISIN:	DE000A1EWVY8
Datum:	08. März 2011
Analyst:	Thomas Schießle - Finanzanalyst DVFA -

Company Report

Inhaltsübersicht

Zusammenfassung	3
<i>Equity Story</i> : Die Nase vorn - in Dortmund und im Depot	5
Nanohale`s Plattformtechnologie bietet <i>Toolbox</i> für viele Anwendungen	8
<i>Diabetes & Co.</i> - Wettbewerbsstatus nasaler Wirkstoff-Applikationen	11
Breite Managementkompetenz - Gründerunternehmer für Wirtschaftlichkeit zuständig	17
Geschäftsmodell: Plattformtechnologie für bessere Medikamente - Projektgeschäft und Lizenzmodelle bringen schnellen Gewinn	19
Finanzdaten und -prognose	23
Bewertung - Junges Unternehmen steht vor dem „Proof of Concept“	25
Quellenangaben	27
Disclaimer	28

Hinweise gemäß § 34 b WpHG

Diese Publikation ist im Rahmen eines zwischen der Nanohale AG und der MIDAS Research GmbH bestehenden, kostenpflichtigen Research-Betreuungsvertrages entstanden. Die Nanohale AG hat vor Veröffentlichung Einsicht in diese Publikation genommen.

Company Report

Datum der Veröffentlichung: 08.03.2011

Nanohale AG Nanotech/ Pharma

[> Click here for Disclaimer](#)

Die Nase vorn mit Medikamenten-Nanocarriern

Rating (12M):

Langfristig Kaufen seit: 08.03.2011
 Letzte Ratingänderung: Ersteinschätzung
Kursziel: € 11,52
 seit: 08.03.2011
Kurs (04.03.2011, 16:16 Uhr ETR): € **8,25**
 Hoch/Tief seit Listing: € 10,00/ 7,19
 Nächstes Research: Update

Zahlen je Aktie in €

	2010p	2011e	2012e
EPS	-0,21	-0,08	0,29
KGV	n.s.	n.s.	28,4
Cashflow	0,14	0,04	0,40
KCV	58,9	n.s.	20,6
Dividende	0,0	0,0	0,0
Rendite	n.s.	n.s.	n.s.
Buchwert	0,99	0,91	1,20
Cash	0,31	0,35	0,75



Quelle: www.cortalconsors.de

Analyst: Thomas Schießle

- Finanzanalyst DVFA -

Telefon: (+49) (0) 621 / 430613-0

E-Mail: thomas.schiessle@midas-research.de

Basis-Informationen

Aktienanzahl in Mio.: 4,239
 Börsenwert in Mio. €: 35,0
 Streubesitz: 27,5 %
 Reuters Symbol: NNDG.DE
 Xetra Symbol: NND.ETR
 WKN: A1EWVY
 ISIN: DE000A1EWVY8
 Hauptindex: EntryAllShare
 Tagesumsatz Ø 30 T: € 16.854
 Tagesumsatz Ø 250 T: € n.a.
 Info: www.nanohale.com

Der junge Nanotech-Entwickler *Nanohale AG* aus Dortmund hat sich entschieden und geht nicht den Weg vieler Hightech-Unternehmen, die sich nach der erstmaligen Validierung ihrer Technologie frühzeitig aufkaufen lassen. Vielmehr bietet die von der *Universität Marburg* exklusiv zugekaufte Technologie nanoskalierter und bioabbaubarer polymerer Trägersysteme ein so breites Einsatzfeld in der *Pharmakologie*, dass mit dem *Listing* ab 20. 12. 2010 im *Freiverkehr an der Frankfurter Wertpapierbörse* unserer Überzeugung nach der Startschuss für eine ganz und gar nicht „nanoskalige“ Unternehmenskarriere gelegt wurde.

Entwicklungsvergütungen, Lizenzgebühren und schließlich auch *Royalties* aus dem Verkauf innovativer, das heißt in diesem Fall *inhalierbarer* Medikamente könnten ab 2015 - so die u.E. valide Unternehmensplanung - zügig Jahreserlöse von deutlich über EUR 10 Mio. und mehr

Company Report

erreichen; schnell gefolgt von spürbaren Gewinne, denn die *EBIT*-Marge sollte bei normalem Geschäftsbetrieb deutlich über 50% liegen. Die gängigen, aktuell noch sehr hohen Bewertungsrelationen könnten binnen Jahressicht auf deutlich niedrigere Relationen gesenkt werden, wenn der schon bald einsetzende Nachrichtenfluss kurssensitive Informationen über den Grad der „Industrietauglichkeit“ der *Nanocarrier* liefert und damit die bis heute gezeigten herausragenden Leistungscharakteristika bestätigt, was dann auch genauere Rückschlüsse auf die Wachstumsgeschwindigkeit der Nanohale AG ermöglichen sollte.

Noch aber ist es nicht soweit. Kein Pharmawirkstoff ist mit einem *polymeren Trägersystem* aus Dortmund abschließend erprobt worden, weder in umfangreichen vorklinischen noch in klinischen Tests. Die abgeschlossenen *universitären* Studien hatten die Fachwelt aufhorchen lassen, soviel steht fest. Die Leistungsdaten übertreffen in wichtigen Aspekten diejenigen der noch verbliebenen Wettbewerbstechnologien. Das hat wohl auch den *Joint-Venture-Partner RT-Biotechprom AG* aus Moskau überzeugt. Die anstehenden Tests sollen zeigen, dass etablierte Wirkstoffe über wirkstoffbeladene, bioabbaubare *Nanocarrier* nasal anwendbar und damit schneller wirksam und besser verträglich sind. Die kommenden ca. 9 Monate werden ganz wesentlich über die Wachstumsperspektiven des Hightech-Unternehmens entscheiden und das u.E. momentan noch recht hohe Risikoprofil spürbar reduzieren, was von der Börse schon bald mit einer Neueinschätzung beantwortet werden dürfte.

Auf längere Sicht, nämlich in den kommenden fünf Jahren, sollen im *Joint Venture* bis zu fünf Entwicklungsprojekte gemeinsam zur erhofften Marktreife entwickelt werden. Für die Know-how-Nutzung und die anstehenden Entwicklungsarbeiten dürfte der russische Partner zunächst bis zu USD 40 Mio. investieren. Das Ziel des *Joint Ventures*: Mit innovativen, patentgeschützten Therapeutika beladene *Nanocarrier* von Nanohale (zuerst) in Russland als *Spray-Applikation* zuzulassen und zu vermarkten. Dabei werden sofort Massenindikationen wie *Diabetes*, *Osteoporose* oder auch Schmerzbehandlungen ins Visier genommen, alle samt Anwendungen, die schnell einsetzende Wirksamkeit erfordern - ideal für nasal verabreichte Medikamente. Alle Beteiligten warten nun auf den offiziellen Startschuss des *Joint Ventures*, das auch in Russland höchste Priorität genießt.

Gehen die Pläne auf, wäre *Nanohale* in der Lage „vom Start weg (ab 2012e) profitabel zu wachsen“ und die eigenen Entwicklungsarbeiten, die man im Erfolgsfall auf eigene Rechnung auslizenzieren will, durch die im unterzeichneten *LOI* verabredeten Partnerprogramme finanzieren zu lassen. Geradezu die Idealkombination im „*enabler*“-Geschäftsmodell, das wir z.B. von *MorphoSys* kennen und als *Wachstumsstory* schätzen gelernt haben.

Noch sind die Möglichkeiten der sich selbstanordnenden und im Patientenkörper abbaubaren, polymerbasierten Transportsysteme für die Wirkstoffneu- und -weiterentwicklung nicht vielen bekannt. Aber schon fragen Pharmafirmen bezüglich Zusammenarbeit oder Technologienutzung an, wollen eigene Wirkstoffe effizienter gestalten, über alternative Darreichungsformen den Patientennutzen steigern und Nebenwirkungen reduzieren oder auch durch den Einsatz der *Nanocarrier* ihren Patentschutz spürbar verbessern.

Company Report

In Dortmund dürfte die Arbeit so schnell nicht ausgehen. Ganz im Gegenteil, die Personalsuche beschleunigt sich. Das junge Unternehmen muss auch organisatorisch in neue Dimensionen wachsen, will es auch nur die aussichtsreichsten Geschäftsmöglichkeiten zum Nutzen aller Beteiligten umsetzen. Rund EUR 3,8 Mio. Cash stehen bereits heute hierfür zur Verfügung; eine breitere Kapital- und Aktionärsbasis kann in diesem Zusammenhang u.E. nicht schaden.

Wir nehmen mit der heutigen Publikation die *Coverage* der *Nanohale AG*, Dortmund, mit dem Anlageurteil LANGFRISITIG KAUFEN und einem 12-Monatskursziel von EUR 11,52 auf. Dabei berücksichtigen wir nur den Zahlungsstrom aus dem angestrebten *Joint Venture* mit *Rostechologii*, Moskau. Der *Newsflow* aus eben dieser Kollaboration, insbesondere die Testdaten des Insulin-Projekts, werden u.E. deshalb in den kommenden Monaten mehrfach und besonders hohen Einfluss auf die Kursentwicklung haben.

SWOT-Analyse

Stärken	Schwächen	Profil
<ul style="list-style-type: none"> • Patentierte Plattformtechnologie für Vielzahl von Wirkstoffklassen und Applikationswege • Nanocarrier sind bioabbaubar - nasal gegeben nicht toxisch • Kräftiges Wachstum kann durch JV eigenfinanziert werden 	<ul style="list-style-type: none"> • Junge Technologie noch ohne Konzeptbeweis (POC im 2. Hj. 2012e) • Junges Unternehmen mit jungem Management • Interdisziplinäre und Kommerzialisierungs-Erfahrung fehlen 	<ul style="list-style-type: none"> • Junges start-up Unternehmen aus Dortmund mit patentierter Plattform-Technologie für den sehr breiten Einsatz in Therapie und Diagnostik • 2007 gegründet, wurde die zentrale Technologie exklusiv von der Uni Marburg (Prof. Dr. Kissel) übernommen - 11 Mitarbeiter • Duales Geschäftsmodell - break-even ab 2012e geplant • Nanoskalige Arzneiwirkstoff-Verkapselung besonders geeignet für nasale und pulmonale Anwendung
Chancen	Risiken	
<ul style="list-style-type: none"> • Technologie- und Indikationsausweitung • Eigenentwicklungen • Lizenzgeschäft extrem hebelbar • Duales Geschäftsmodell mit extremem Ertragshebel und (nach POC) moderatem Technologierisiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Rostechologii-JV von vitaler Bedeutung, starke politische Komponente im JV • Starker Partner für „westliche“ Pharma-Märkte fehlt noch 	

MIDAS Research März 2011

Equity Story: Die Nase vorn - in Dortmund und im Depot

Die **Nanocarrier-Plattform-Technologie** von Nanohale will für eine **Vielzahl** etablierter und zukünftig auch neuer **Medikamente** eine zügig umsetzbare und preiswerte Möglichkeit bieten, **bestehende Wirkstoffe** über wirkstoffbeladene, bioabbaubare *Nanocarrier* **nasal anwendbar** und damit **schneller wirksam und besser verträglich zu machen**. Für das Produktmanagement vieler Pharmafirmen wie auch das *Business Development* bei Nanohale und deren Pläne für Eigenentwicklungen ist dies eine ausgesprochen interessante Perspektive.

Gelingen die anstehenden Wirksamkeits- und Verträglichkeitsnachweise für die neuen Medikamente bestehend aus dem innovativem Trägersystem und zugelassenem Wirkstoff, **sehen**

Company Report

wir die **Chance auf erste Vermarktungsfreigaben außerhalb Russlands** – konservativ geschätzt - **ab 2015**. Die Patentämter werden zunächst viele neue Schutzrechte zu prüfen haben, doch am Schluss wird Ärzten und Patienten eine neue Klasse verbesserter Medikamente zur Verfügung stehen. Im Gegensatz zu manch gescheitertem Projekt in der Vergangenheit, bei dem der Weg über die Patientenlunge gewählt wurde und deshalb mit hoher Wirkstoffladung gearbeitet werden musste unter Verwendung bedienerunfreundlicher Inhalatoren, stellt ein (dosierfähiges) Nasenspray keine unüberwindliche Hürde dar. Bereits die **vorgelegten universitären Studien** hatten die – im Vergleich zu alternativen Technologien - **hohe Bioverfügbarkeit und Aktivität nachweisen** können. Im **Idealfall könnte die erste Medikamentenzulassung im Rahmen dieses „Leuchtturmprojektes“ in Russland noch bis Ende 2013 erfolgen**.

Die **Gewinnschwelle** wäre dann, wenn das *Joint Venture* störungsfrei vorankommt - **bereits 2012** überschritten.

Noch aber ist es nicht soweit. Das **Unternehmensrisiko** ist *summa summarum* **augenblicklich noch recht hoch einzuschätzen** und ähnelt u.E. eher einer Option. Einer „Option im Geld“ immerhin, denn sowohl die wissenschaftlichen Ergebnisse als auch das russisch-deutsche Entwicklungs-Joint-Venture geben der Technologie eine u.E. gute Realisierungschance. Schon bald dürfte man klarer sehen.

Das **Geschäftsmodell von Nanohale** basiert, wie z.B. das von *MorphoSys*, auf einer **dualen Strategie**: Zum einen werden die Westfalen als **Dienstleister für andere Pharma- oder Biotechunternehmen neue Nanocarrier-Formulierungen entwickeln** und zum anderen wird das Unternehmen auch **in Eigenregie Entwicklungsprojekte** (Peptide, Proteine) aufsetzen. Im Vergleich zu der Historie beim *Antikörperentwickler* dürfte die **Entwicklungsgeschwindigkeit deutlich höher** sein. Die hohe Priorisierung des Nanohale-Führungsprojektes (Insulin) beim russischen Partner, für den die angedachte Zusammenarbeit ein herausgehobenes „Leuchtturmprojekt“ ist, könnte durchaus bereits für erste richtungsweisende Ergebnisse in diesem Spätherbst sorgen; ganz abgesehen von zusätzlichen Projekten. Das Investitionsprofil sollte sich also schon bald spürbar verändern und dem Aktienkurs wesentliche Impulse versetzen.

Zum Vergleich: 1999 startete *MorphoSys* ihr Börsenleben (IPO-Kurs ca. EUR 12,50) mit einer Marktkapitalisierung zwischen EUR 50 und EUR 140 Mio. sowie drei Entwicklungs-Projekten als Geschäftsbasis. Der Börsenwert wurde realisiert, obgleich die *HuCal*-Technologie noch sehr umstritten war, Patentstreitigkeiten anhängen und das Unternehmen mit 85 Mitarbeitern bei EUR 5,5 Mio. Umsatz fast EUR 4 Mio. Verlust erzielte.

Zurück zu Nanohale: Nun gilt es, den pharmakologischen Wirksamkeitsbeweis in ersten konkreten Projekten mit russischen Pharmapartnern anzutreten. **Bis zum 4. Quartal 2011** sollten nach unserer Einschätzung **präklinische Daten aus Russland** vorliegen, die klären, ob - und wenn, wie - sich erste Studien mit freiwilligen Probanden dort anschließen könnten.

Das sind Ernst zunehmende Hürden, an denen in der Vergangenheit bereits viele „interessante Projekte“ gescheitert sind. Da bekannte Wirkstoffe optimiert werden und die Arbeiten in

Company Report

Russland mit Priorität vorangetrieben werden dürften, sollte u.E. das Chance-Risiko-Profil gleichwohl günstiger als bei vergleichbaren Projekten sein; zumal recht schnell Schwesterprojekte angestoßen werden könnten.

An fehlenden Finanzmitteln dürfte es in diesem Fall jedenfalls nicht scheitern. In dem vereinbarten *Joint Venture* werden beide Unternehmen zunächst ein Entwicklungsprojekt, das die Behandlung von *Diabetes* mit verkapseltem Insulin zum Ziel hat, sowie bis zu vier weitere Entwicklungsprojekte zur Marktreife bringen. Im Rahmen dieser internationalen **Innovationskooperation mit der Staatsholding Rostechologii** tritt **Nanohale als Entwicklungsdienstleister und Know-how-Träger** auf.

Das **Führungsprojekt „Nasales Insulin“** (i.e. „short acting insulin“) soll in Kürze beginnen. Die Trägersubstanz von Nanohale ist biologisch abbaubar und bringt – so ein zentrales Ergebnis der bis heute über 40 Labortestreihen – das Insulin gezielt bis zu siebenmal effizienter und nachhaltiger in die Nasenschleimhaut; Werte, die von konkurrierenden Technologien unserer Kenntnis nach nicht erreicht werden. Im optimalen Fall könnte eine **verkürzte Zulassung in Russland erste spürbare Lizenzeinnahmen schon 2014** entstehen lassen. Die Marktfreigabe in Westeuropa und den USA wird sicherlich länger dauern und bei Zulassung wachsende Teile des riesigen Diabetes-Marktes (ca. USD 27 Mrd. p.a.) zugänglich machen.

Die **wissenschaftlichen Ergebnisse** zur Zusammenführung nanotechnologischer Trägermoleküle mit Pharma-Wirkstoffmolekülen sind schon heute beeindruckend und vielversprechend. **Die bioabbaubaren Polymere – exklusiv eingebracht von Prof. Kissel (Philipps-Universität Marburg) – erwiesen sich im Labor als besonders geeignet, als „selbstassoziierender“ Wirkstoff-Polymer-Komplex Medikamente orts- und zeitoptimiert in den Körper zu bringen – vorzugsweise über die Nasenschleimhaut.**

Mit dem Beginn der **präklinischen Studien im russisch-deutschen Joint Venture** mit *RT-Biotechprom AG* wird eine **erste Teilzahlung** nach Dortmund überwiesen werden. Insgesamt sind für die kommenden 5 Jahren in der Planung des *Joint Ventures* **zunächst bis zu USD 40 Mio. (EUR 29 Mio.) Investitionsmittel vorgesehen.** In den Zahlungen sind **neben Kostenerstattungen auch Lizenzgebühren enthalten**, die wir auf gut 20% des Gesamtbetrages schätzen (rechnerisch ca. EUR 1,1 Mio./Projekt).

Diese **Zahlungen** sollten bereits **kurzfristig kursrelevant sein**, denn sie bilden nicht nur die Refinanzierungsquelle für die Eigenentwicklungen (die bei Erfolg u.E. primär auslizenzieren werden dürften) sondern sind gleichzeitig kundenseitiger Bewertungs- und Kommerzialisierungsbeweis. Nicht zu vergessen: Im Laufe des kommenden Geschäftsjahres (2012) wäre bei Jahreserlösen von ca. EUR 6,5 Mio. auch die Gewinnschwelle überschreitbar.

Zum Vergleich: *MorphoSys* hat die Gewinnschwelle erstmals 2004 überschritten und bis dahin rund EUR 65 Mio. an Eigenkapital verbraucht. Mit ca. EUR 23 Mio. Jahresumsatz und 24 Entwicklungspartnerschaften konnte die Marktkapitalisierung 2004 auf bis EUR 254 Mio. gesteigert werden.

Company Report

Dass im **Vergleich mit MorphoSys** die Entwicklung bei *Nanohale* grundsätzlich schneller vonstatten gehen könnte, ist u.E. primär dem angestrebten deutsch-russischen *Joint Venture* geschuldet. Folglich sollte die Börse also die Perspektiven vergleichsweise deutlich schneller einpreisen. Gleichwohl erwarten wir, dass bis zum Ende des Geschäftsjahrs 2011 nicht mehr als zwei Medikamente die präklinische und die anschließende erste klinische Entwicklungsphase erreicht haben. Voraussetzung für diese zum gegenwärtigen Zeitpunkt **ehrgeizige Annahme** ist, dass die Formulierung der Medikamente und die durchzuführenden Studien ohne Verzögerungen verlaufen. Mit der **Vermarktbarkeit erster Produkte in Russland rechnen wir nicht vor dem Jahr 2014**.

Niedrig zweistellige *Royalties* aus den angestrebten Medikamentenumsätzen sowie Co-Marketing-Rechte wären nach Zulassung der innovativen Fertigarzneien auf mittlere Sicht die entscheidenden Werttreiber des Geschäftsmodells. Diese werden ihre Wirkung aber wohl erst mittelfristig entfalten können aber zu gegebener Zeit dann auch die Grundlage für Übernahmespekulationen bilden.

Und im **Vergleich zum Wettbewerb?** Die universelle, aber in ihren Eigenschaften spezifisch anpassbare *Nanohale*-Technologie, die in vielen *universitären* Testreihen ihre überlegenen Leistungsparameter dokumentiert hat, bietet im Vergleich zu den noch verbliebenen konkurrierenden Ansätzen (*Biosante, Mankind, etc.*) eine deutlich größere Vielzahl von Einsatzgebieten, was u.E. ein unschätzbare Zeit- und Komplexitätsvorteil nicht zuletzt bei der Zulassung der neuen Fertigarzneimittel und dem Design der *Applikatoren* (Sprayflaschen) ist.

Nanohale`s Plattformtechnologie bietet *Toolbox* für viele Anwendungen

Eine **Analyse der globalen Pharmabranche** aus dem Jahre 2008 hat bereits damals gezeigt, dass 54% der **Unternehmen mit Nanomedizin-Aktivitäten** an der **Entwicklung von Wirkstofftransportsystemen** arbeiten. Zählte man *Polymertherapeutika* hinzu, entsprach das Jahreserlösen von etwa USD 5 Mrd. **In praktisch allen Sektoren der Medizintechnik sind bereits Nanotechnologie-basierte Produkte auf dem Markt eingeführt worden.** Beispielsweise gibt es nanokristalline Knochenersatzmaterialien, Wundverbände mit antimikrobiellen Silber-Nanopartikeln oder Schwangerschaft-Schnelltests mit kolloidalem Gold.

Derzeit befinden sich weit mehr als 150 pharmazeutische und medizintechnische Produkte, die auf Nanotechnologie basieren, in der fortgeschrittenen Entwicklungsphase. Aufgrund der zunehmend dynamischen Entwicklung der *Nanomedizin* und der starken Produktpipeline wird der **Gesamtmarkt für Nanomedizin-Produkte für das Jahr 2012 auf etwa USD 20 Mrd. geschätzt - ein sehr verlockendes Potenzial.** Als Plattformunternehmen will *Nanohale* daran über **Umsatzbeteiligungen** an den final zugelassenen Medikamenten **im kleineren Prozentbereich** partizipieren.

Der **Fokus des Einsatzes der nanopartikulären Carrier-Systeme liegt zunächst auf** - für die *parenterale Applikation* - **zugelassenen Wirkstoffen**, für die es keine alternativen, oder in puncto

Company Report

Bioverfügbarkeit nur stark verbesserungswürdige Darreichungsformen gibt. Mit Hilfe der *Nanohale*-Technologie besteht die Möglichkeit, **Wirkstoffe gezielt bis zu dem Ort/Körperteil/Organ zu transportieren**, an dem die medizinische Wirkung entfaltet werden soll. Die nanotechnologische Verkapselung transportiert den Wirkstoff dabei über die physischen Hürden wie Schleimhäute oder Membranen hinweg und „bringt“ ihn **effizient bzw. nebenwirkungsarm an seinen Wirkungsbereich**. Die **Trägersubstanz besteht aus Milchsäure** und ist deshalb **biologisch abbaubar**. Obgleich prinzipiell auch oral verfügbar, konzentriert man sich auf den **nasalen oder pulmonalen Transportweg** (also über die Nasenschleimhaut bzw. das Lungengewebe).

Die anvisierten **Vorteile neuartiger Verabreichungsmethoden** für Medikamente im allgemeinen und protein-basierte Biopharmazeutika im besonderen sind beeindruckend:

- Verbesserte Bioverfügbarkeit
- Gleichmäßigerer Medikamentenspiegel
- Erhöhte Stabilität
- Weniger Nebenwirkungen
- Leichtere Einnahme
- Andere Applikationswege wie z. B. Inhalation oder *parenterale* Mixturen
- Bessere *Compliance*
- Starkes Wachstum der an sich instabilen Biopharmazeutika
- Erweiterter Patentschutz und verlängerte Vermarktung

Aufgrund der genannten Vorteile und des deutlich zweistelligen Marktwachstums ist es nicht verwunderlich, dass eine **Vielzahl von Forschungsunternehmen mit unterschiedlichsten Ansätzen auf diesem Entwicklungsfeld „unterwegs“ war und ist**, wenngleich es erst wenige Produkte bis zum Markt geschafft haben. Allerdings gibt es auch eine Reihe von **Querschnittstechnologien**, die vom Wettbewerbsumfeld nur zum Teil, aber **von der Nanohale-Technologie** aufgrund ihrer zwei komplementären Produktklassen und ihrer vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten **fast vollständig abgedeckt** werden kann. Hierbei handelt es sich etwa um die:

- **Kontrollierte oder verzögerte Freisetzung** (... kann mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die *Nanohale-Toolbox* individuell - d.h. für das jeweilige Protein - eingestellt werden.)
- **Nasale Anwendung**: Die bioabbaubaren Polymere von *Nanohale* lassen sich entsprechend der lokalen Gegebenheiten wie Feuchtigkeit, Salz oder pH-Wert individuell variieren und optimieren.

Die neuartige und patentierte Methode des Unternehmens, die **auf den Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe von Prof. Kissel (Philipps-Universität Marburg) basiert**, beruht auf der Bildung von *Nanokomplexen*, die mit speziellen „amphiphilen“ *Polymeren* erzeugt werden können. Die *Nanohale*-Technologie macht sich die Ladungs- und Komplexbildungs-Eigenschaften spezifischer, bioabbaubarer Polymere zunutze, die es erlauben, in wässriger Lösung mit entsprechend „gegengeladenen“ Arzneistoffen wie Biopharmazeutika Komplexe zu bilden.

Company Report

Dieses Verfahren erleichtert die Zusammenführung der nanotechnologischen Trägermoleküle mit den Wirkstoffmolekülen. Als besonders günstig haben sich **kammartige Polyelektrolytkomplexe** - eine von vier *Polymertechnologieklassen* - erwiesen, die als wasserlösliches Rückgrat *Polyvinylalkohol* enthalten, der mit positiv geladenen *Amingruppen* modifiziert und durch *Pfropfung mit Polymilchsäure lipophilisiert* wurde. **Bei Wahl geeigneter Rahmenbedingungen erfolgt die mehrstufige Komplexbildung eigenständig**, so dass von „selbstassoziierenden“ *Wirkstoff-Polymerkomplexen* gesprochen werden kann, die auch in großen Losgrößen kostengünstig herstellbar sind.

Der Weg über die Nasenschleimhaut hat viele Vorteile

Aufgrund des *kammverzweigten* Aufbaus sind so Systeme erzeugbar, die durch ihre *hydrophilen* und *lipophilen* Teilbereiche bei Kontakt mit Wasser/Körperflüssigkeit sehr schnell quellen; die entscheidende Voraussetzung für eine **gute Abbaubarkeit im Patientenkörper** und wesentlicher Vorteil zu konkurrierenden Technologien. Hierdurch ist **eine kontinuierliche Freisetzung von hydrophilen Makromolekülen** (d.h. **Wirkstoffen** wie Proteinen, Peptiden oder *Olegonukleotiden*) **möglich**. Wichtiges weiteres Merkmal der resultierenden Komplexe ist deren Eigenschaft, in Form nanopartikulärer Partikel anzufallen.

Nanohale adressiert so bei dem zentralen Leistungskriterium der Bioverfügbarkeit nach unserem Wissen mit 30% einen Spitzenwert für nasale oder gar pulmonale Formulierungen.

Auf der Basis von **zwei Patentfamilien** („Kationische Block Kopolymere“ und „kolloidale Polymer-Wirkstoff-Assoziat“) verfügt *Nanohale* über die **Rechte** und das Know-how an diesen Plattformtechnologien. Durch die **Kombination der verschiedenen Komponenten** wie der Kettenlänge der *Glykolsäure*, der Substitution der Milchsäure oder dem Grad der *Amidierung* lassen sich **völlig andere Produkteigenschaften** erzielen. Hierdurch ist es möglich, **eine Toolbox zu entwickeln**, die die spezifischen Eigenschaften der zu formulierenden Biopharmazeutika wie auch deren Anforderungen adressieren kann.

Entsprechend sind völlig unterschiedliche pharmakologische Wirkstoffprofile möglich, was einen Effekt auf die Menge an benötigtem Wirkstoff (Kosten), die Verträglichkeit (Sicherheit) und die Compliance (Patientennutzen) hat. Das *Targeting* von Wachstumsfaktoren zum Knochenmark z.B., oder Impfstoffen zu *immunkompetenten* Zellen, oder die verbesserte orale Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen sollten so möglich sein und stellen **die wesentlichen Entwicklungslinien** dar.

Company Report

Diabetes & Co. - Wettbewerbsstatus nasaler Wirkstoff-Applikationen

Bis heute hat sich kein *inhalatives* Insulinpräparat am Markt durchsetzen können, was aber weniger an dem Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil liegt sondern primär an dem verwendeten *Inhalator*.

Markt und Wettbewerb

Unternehmen	Produkt	Trägersystem	Status	Einsatzmöglichkeiten
Nanohale	Nanocarrier	Bioabbaubare Nanocarrier	Präklinisch	Nanopartikel, vielfältige Einsatzmöglichkeiten
Alkermes, Eli Lilly & Co.	"AIR system"	Trockenpulver, passiver Inhalator	Phase 3, 2008 zurückgezogen	Pulver, ausschließlich inhalierbar
Aerogen, Dance	"Aerodose"	Liquide Tröpfchen, passiver Inhalator	Präklinisch?	ausschließlich inhalierbar
Nektar Therapeutics, Pfizer, Aventis	"Exubera"	Trockenpulver, passiver Inhalator	Zugelassen 2006, 2007 zurückgezogen	Makropartikel, ausschließlich inhalierbar
Aradigm, Novo Nordisk Pharmaceuticals	"Aerx IDMS"	Liquide Tröpfchen, elektro-mechanischer Inhalator	Phase 3, 2008 zurückgezogen	ausschließlich inhalierbar
Mannkind (Valencia, Kalifornien, USA)	"Technosphere"	Trockenpulver	Phase 3, zusätzl. Daten erforderlich	Pulver
Abbott (Miami, Florida, USA)	Inhalierbares Insulin	Trockenkristalle, Treibgas-Inhalator	k.A.	ausschließlich inhalierbar
BioSante Pharmaceuticals (Lincolnshire, Illinois, USA)	"Bio-Air"	Gekapselte Trockenpartikel	Präklinisch, zurückgezogen?	k.A.

MIDAS Research März 2011 - Quelle: Nanohale AG

Dies haben insbesondere die **Auswertungen** aus den mit über 4.600 Patienten recht breit angelegten **Zulassungsstudien** für *Exubera*[®] von *Pfizer* gezeigt, die zunächst 2006 in Europa und den USA ja auch zur Zulassung des Präparats geführt haben. Aber es stellte sich der *Inhalator* als deutlich zu groß und unhandlich heraus, so dass die zugeführte Wirkstoffmenge sehr hoch sein musste, war doch die Bioverfügbarkeit mit unter 10% recht gering. Schon im Oktober 2007 erklärte *Pfizer*, dass das inhalierbare Humaninsulin wieder vom Markt genommen werden sollte, da zu wenig Patienten *Exubera*[®] nutzen und das Präparat **unwirtschaftlich** wurde.

Auch *Lilly* hatte gemeinsam mit *Alkermes* ein pulverförmiges *Insulininhalat* namens *AIR* in der Entwicklung. Im Frühjahr 2008 wurde verlautbart, dass die Entwicklung, die bereits Phase-III-Studien erreicht hatte, eingestellt werde; auch hier wohl vor allem aus kommerziellen Überlegungen.

Company Report

Ebenfalls hatte *Novo Nordisk* das flüssige *Inhalativinsulin AERx[®]* Anfang 2008 noch in der Prüfung, als die Entwicklung eingestellt wurde. Eine weitere Entwicklung sind die sogenannten *Technospheres* von *Mankind* unter dem Namen *AFRESA[®]*.

Alles in allem hat sich gezeigt, dass die **Schwierigkeiten vor allem in der** schlecht steuerbaren und daher **variierenden Resorption des Insulins durch das Lungengewebe** zu finden sind. Voraussetzung für eine konstante Aufnahme ist unter anderem eine **definierte Körnchengröße des Wirkstoffs**. Eine der technischen Schwierigkeiten liegt darin, dass herkömmliche *Inhaler* bis heute für eine derartige Applikation von Insulin nicht ausreichend geeignet sind mit der Folge schlechter **Dosierbarkeit**; zumal die bis heute gebauten *Inhalatoren* unhandlich und teuer sind.

Ein weiterer **gravierender Nachteil der inhalativen Anwendung via Lunge** ist ferner, dass eine 10-fach höhere Menge an Insulin zugeführt werden muss, damit eine der per Spritze verabreichten Form vergleichbare Wirkung erzielt wird, also eine **schlechte Bioverfügbarkeit** festzustellen ist. Andere Nachteile der *inhalativen* Verabreichung von Insulin sind die noch nicht ausreichend erforschten Auswirkungen auf Lunge und Atemwege. Da Insulin auch ein Wachstumshormon ist, besteht die **Gefahr von Lungenkrebs**. Kritische Stimmen befürchten Ablagerungen an der Lunge, welche im Endstadium nach mehrjähriger Anwendung eventuell zu Lungenembolien führen könnten.

Als einem der ersten Entwickler ist es dem **US-Unternehmen CPEX Pharmaceuticals** gelungen, mit ihrem Phase-II Kandidaten *CPE-215* die in den Lungenanwendungen so geringe **Bioverfügbarkeit** in ihrer nasalen Insulinformulierung für Typ-1 Patienten durch Wirkverstärker **auf bis zu rund 20% zu steigern**.

Klinische Entwicklungsprojekte verschiedener Transportsysteme für nasale Applikationen

Unternehmen	Technologie	Ziel	Indikation	Stand der Entwicklung
Aigis Therapeutics	Intravail	Verbesserung der Bioverfügbarkeit	Teriparatide	Phase I
Archimedes	ChiSys	Verbesserung der Bioverfügbarkeit/ Impfstoff-Transport	Morphine/ Norovirus Vaccine	Phase III/ II
Archimedes	PecSys	Modulierter Transport	Fentanyl	zugelassen in EU
CPX Pharmaceuticals	CPE-215	Verbesserung der Bioverfügbarkeit	Insulin	Phase II
Nanotherapeutics	GelVac	Impfstoff-Transport	Avian Influenza Vaccine	Phase I
Trimel BioPharma	"intranasales Gel"	Verbesserung der Bioverfügbarkeit	Testosteron	Phase II

Company Report

Eine andere aussichtsreiche Technologie wird von *Archimedes* zur Wirkverstärkung eingesetzt. Das nasal *applizierbare* Schmerzmittel *ChSys* nutzt *Chitosan* (siehe Tabelle auf S. 12). In Taiwan z.B. ist im Jahr 2006 ein flüssiges Versuchspräparat, in dem Rinderinsulin in knapp 200 nm großen Nanopartikeln aus *Chitosan* und γ -PGA gebunden war, erfolgreich an Ratten angewendet worden.

Unbestritten – und das gilt sowohl für den *pulmonalen* wie für den *nasalen* Weg – sind die **Vorteile der inhalativen Anwendung** in der schnellen Wirkungsentfaltung und vor allem in der besseren Akzeptanz beim Patienten zu sehen. Letzteres sollte perspektivisch die Rate an (besonders teuren) Spätkomplikationen beim Diabetiker reduzierten, wenn dieser durch eine frühere Umstellung auf Insulin besser eingestellt wäre. Ganz ohne Spritzeneinsatz wird es aber auch in Zukunft nicht gehen, denn Diabetes-Typ-1 Patienten werden auch künftig eine Gabe von Langzeitinsulin brauchen.

Oder ist doch die **Tablettenform** die bessere Lösung? Insulin als reine Substanz ist oral gegeben zunächst unwirksam. Das erste Problem ist der niedrige pH-Wert im Magen, durch den die Eiweißmoleküle denaturiert werden. Dann werden sie noch von Verdauungsenzymen abgebaut, sodass nur sehr wenige Insulinmoleküle im Blut ihre Wirkung entfalten können. **Für die erfolgreiche Entwicklung eines oralen Insulinpräparats** ist daher ein „**Trägersystem**“ **notwendig**: Es muss die Insulinmoleküle vor der Verdauung bewahren und gleichzeitig ermöglichen, dass das spontan schlecht passierbare Insulin durch die Darmwand in den Blutkreislauf gelangen kann. **Novo Nordisk hat 2010 die erste klinische Phase-1-Studie** (an ca. 80 gesunden Probanden und Patienten mit Typ-1 und Typ-2 Diabetes) mit einem **oralen Insulinanalogon (NN1952) gestartet**. Dieser Meilenstein löst eine Zahlung von USD 2 Mio. an *Merrion Pharmaceuticals plc* aus, deren *GIPET[®]-Technologie* in der Formulierung von NN1952 zum Einsatz kommt. Mit dem Bericht von **Ergebnissen** der Studie wird in der **ersten Hälfte von 2011 gerechnet**.

Eine **weitere nasale Spryanwendung** stellt die **Therapie bei medikamentbedingtem Knochenabbau** dar. Bei der **glukokortikoid-induzierten Osteoporose** (i.e. *GIOP* bzw. *Glucocorticoid-induced Osteoporosis*) handelt es sich um einen mit der chronischen Verwendung von *Glukokortikoid*-Medikamenten in Verbindung stehenden Knochenabbau. Diese Medikamente werden oft für Entzündungskrankheiten wie *rheumatoide Arthritis* und obstruktive Lungenerkrankung verschrieben. Weltweit nehmen schätzungsweise ein bis drei Prozent aller Erwachsenen, die älter als 50 sind, *Glukokortikoide* ein. Studien zeigen, dass 0,5 bis 0,9% der Gesamtbevölkerung und 2% aller ambulant behandelten Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt längerfristig mit *Glukokortikoiden* behandelt wurden. Die chronische *Glukokortikoid*-Therapie ist die häufigste Ursache von sekundärer *Osteoporose*, die zu Knochenabbau und einem erhöhten Frakturrisiko führt.

Zur Behandlung dieser Form der *Osteoporose* hat *Eli Lilly's Forteo* (*teriparatide rDNA*) als tägliche Injektion bereits 2009 rund USD 800 Mio. Jahresumsatz generiert. *Zelos Therapeutics, Inc.* hat vor

Company Report

einem Jahr mit *Aegis Therapeutics* klinische **Phase-II-Tests einer nasalen Sprayformulierung ZT-034 (teriparatide)** im Vergleich zur *Forteo*-Behandlung **begonnen**. Man erhofft sich das Marktpotenzial durch die u.a. patientenfreundlichere Darreichung auf deutlich über USD 1 Mrd. p.a. auszuweiten.

Medikamente für Diabetiker - rasches Nachfragewachstum erwartet

Das **Wachstum des globalen Pharmamarktes** wird von *EvaluatePharma* in den kommenden fünf Jahren mit **3,6% p.a.** (Verordnungen) erwartet. Doppelt so schnell sollen dabei die Ausgaben für Diabetiker, und die **Erlöse mit Insulin und GLP-1-Präparaten sogar um 9,2 % p.a. wachsen**. Der **Marktführer Novo Nordisk** (ca. 50% Anteil) setzte 2010 alleine mit den schnellwirkenden Insulin-Präparaten EUR 1,6 Mrd. (+22%) um.

Bei **Typ-1-Diabetes** muss das **fehlende Hormon Insulin** künstlich in Form von Insulinpräparaten zugeführt werden. Eine Heilung von Typ-1-Diabetes ist bis heute nicht möglich, weshalb die Insulintherapie kontinuierlich bis ans Lebensende durchzuführen ist. Bei **Typ-2-Diabetes** handelt es sich um **eine Störung**, bei der Insulin zwar vorhanden ist, an seinem Zielort, den Zellmembranen, aber nicht richtig wirken kann (Insulinresistenz). Sie wird oft erst spät erkannt, denn viele Typ-2-Diabetiker haben jahrelang keine fassbaren Symptome. Zur medikamentösen Therapie gibt es verschiedene **Therapieansätze** (Human-Insulin, *Metformin*, *α -Glucosidase-Hemmer*, *Glinide* etc.). Je besser es gelingt, die Blutzuckerwerte zu normalisieren - was manchmal auch kurzfristig geschehen muss -, umso geringer ist die Gefahr von Komplikationen.

Aktuell dürften nach *IDI*-Angaben 239 Mio. Menschen (6,4% der Weltbevölkerung) an der Zuckerkrankheit leiden. Der *IDF Diabetes Atlas* (2009) **schätzt für 2030 bereits 439 Mio. Erkrankte** (7,7% der Weltbevölkerung), im wesentlichen getrieben durch falsche Lebens- und Ernährungsgewohnheiten (Typ-2).

Im Jahr 2006 gab es nach Angaben der *WHO* in Deutschland acht Millionen an Diabetes Erkrankte, wobei nur ca. jeder 20. Diabetiker an einem Typ-1 leidet. Der Anteil der Diabetiker in der deutschen Bevölkerung steigt rasant an: Waren es 1960 noch 0,6 %, so wurden Ende der 1980er-Jahre bereits 4,1 % gezählt - Trend steigend. **Hierzulande werden bereits 20% der Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen für die Behandlung von Diabetes und ihren Begleit- und Folgeerkrankungen aufgewendet**. Die Ausgaben für die Behandlung der Zuckerkrankheit und ihrer Folgen beliefen sich 2005 auf rund EUR 25 Mrd. - 2010 dürften es ca. EUR 40 Mrd. gewesen sein.

Nanotechnologie macht Weg frei für neuartige Wirkstofftransporte

Die **Nanomedizin ist als Querschnittstechnologie** noch zu jung, als dass sich bereits eine einheitliche Definition durchgesetzt hätte. Außer Frage steht dabei die Bedeutung für medizinische Anwendungen, da sie die Werkzeuge und das Know-how liefert, **um Materialien auf der Nanoskala maßzuschneidern, also auf der Größenskala, auf der auch die fundamentalen molekularen Prozesse im Körper ablaufen**. So können Partikel hergestellt

Company Report

werden, die z.B. die unterschiedlich großen Zellzwischenräume von gesundem und krankem Gewebe ausnutzen, um Wirkstoffe in Tumoren anzureichern. Oder es können Transportsysteme entwickelt werden, die gezielt an Proteinstrukturen im kranken Gewebe anhaften, um so Kontrastmittel und Medikamente aktiv im kranken Gewebe zu platzieren. Auch bei der Entwicklung *nanoskaliger* Biomaterialien für medizinische Implantate geht es darum, über *nanoskalige* Strukturen definiert mit Biomolekülen und der Zelloberfläche wechselseitig zu wirken und so z.B. das Einwachsverhalten von Implantaten zu verbessern. Generell lassen sich also **fünf Hauptanwendungsfelder** der Nanotechnologie in der Medizin ausmachen: Der **Wirkstofftransport, neue Therapien und Wirkstoffe, in-vivo-Diagnostik, in-vitro-Diagnostik und medizinische Implantate.**

Treibende Kraft hinter vielen Innovationen der Nanomedizin sind **Start-up Unternehmen**, die wissenschaftliche Erkenntnisse aus den Universitäten in Produktideen umsetzen. Bislang ist das Interesse der großen pharmazeutischen und medizintechnischen Unternehmen an Nanotechnologie jedoch noch eher zurückhaltend. Hier ist eine gewisse Analogie zu den biotechnologisch hergestellten Medikamenten erkennbar, an denen das Interesse von Seiten der Pharmaindustrie ebenfalls anfänglich sehr gering war. Dies änderte sich erst, nachdem Produkte auf dem Markt eingeführt wurden, die die Marktfähigkeit dieser Technologie unter Beweis gestellt haben. Und tatsächlich, in den letzten Jahren sind die „Pfadfinder“ der *Pharmamultis* um einiges aktiver geworden.

Nanoträgerbasierte Medikamente bereits 2006 in den USA mit USD 6,4 Mrd. Umsatz

Belastbare Marktstudien im Bereich der Nanomedizin sind derzeit nur für den amerikanischen Markt bekannt. Nach einem **Report** von *Ernst & Young* betragen im Jahr 2006 die **Umsätze mit Nanomedizin-Produkten in den USA USD 8,5 Mrd. Etwa 75%, also USD 6,4 Mrd. hiervon wurden mit Medikamenten erzielt, die über Nanotechnologie-basierte Transportsysteme verfügen.** Zu den Produkten zählen *Polymer-Protein-Konjugate, Liposomen* sowie *Wirkstoff-Nanosuspensionen*. Der **Anteil der Medikamente mit Nano-Transportsystemen** am Medikamentenmarkt beträgt derzeit 2% und soll laut Prognosen **bis 2016 auf 6% ansteigen.**

Ihre **größte Bedeutung in der Medizin** hat die **Nanotechnologie** bis heute wohl auf dem Gebiet der **nanoskaligen Wirkstofftransportsysteme**. Viele Herausforderungen galt und gilt es künftig noch zu meistern. In den 1960er Jahren war z.B. mit den *Liposomen* ein System gefunden, das eine erfolgsversprechende Lösung bot. Es zeigte sich aber, dass das Immunsystem die Fremdkörper zügig aus der Blutbahn entfernte. Es bedurfte weiterer zwei Jahrzehnte an Forschungsarbeit, bis die ersten Anwendungsprodukte auf den Markt kamen. Inzwischen sind verschiedene *liposomale* Medikamente für die Behandlung von Krebs, Pilzinfektionen und Augenerkrankungen auf dem Markt.

Neben den Liposomen gibt es eine Vielzahl weiterer nanoskaliger Transportsysteme wie Polymer-Nanopartikel (von Nanohale), Polymer-Wirkstoff-Konjugate, Mizellen oder anorganische Nanopartikel, die im Prinzip alle dasselbe Ziel verfolgen: Wirkstoffe gezielt im kranken Gewebe anzureichern. Transportsysteme sind auch von großer Bedeutung für

Company Report

Proteintherapeutika, deren Wirksamkeit oftmals eingeschränkt ist, da sie eine geringe Verweildauer im Blut aufweisen, chemisch labil sind und Immunreaktionen auslösen können.

Mit *nanoskaligen* Transportsystemen wird daher versucht, die Applikationseigenschaften von Proteintherapeutika zu verbessern. So kann durch Anheften von Polymerketten an die Proteine nicht nur ihre Halbwertszeit im Blut erhöht werden, sondern auch insgesamt ihre Wirksamkeit. **Zwei Polymer-Protein-Konjugate mit Umsätzen jenseits der Milliardengrenze sind seit Jahren im Einsatz.** *PEGASYS* (*pegyliertes Interferon alpha-2a*) zur Behandlung von Hepatitis C und *NEULASTA* (*pegyliertes hG-CSF*) zur Behandlung von *Neutropenie*, einer Blutkrankheit, die zur Immunschwäche führt.

Neben ihrer Eignung als Wirkstofftransportsysteme lassen sich **Nanopartikel** und *nanoskalige* Moleküle **auch direkt zur Therapie von Krankheiten einsetzen**. Beispiele sind sogenannte *Dendrimere* (*Vivagel*, ein Gel, das vor HIV-Infektionen schützt) oder innovative Therapiemethoden für Krebs (u.a. *Magforce* in Berlin), bei der Nanopartikel im Tumor angereichert und dann entweder durch ein externes Magnetfeld oder Laserlicht erwärmt werden, um so die Tumorzellen abzutöten.

Deutsche Forschung hat die Nase vorn

Das „**internationale Innovationsrennen**“, was *Nanocarrier* für den Wirkstofftransport betrifft, ist jetzt in eine entscheidende Phase eingetreten. Hierbei schneidet die Wissenschaft aus Deutschland recht gut ab. Mit einem Anteil von 8% an den Publikationen und 10% an den Patentanmeldungen weltweit gehört Deutschland nach den USA (Publikationen 32%, Patente 53%) und noch vor Japan (Publikationen 9%, Patente 6%) zur Führungsgruppe in der Nanomedizin.

Eine international **besonders renommierte Forschergruppe sitzt an der Universität in Marburg**. Dort widmet sich die **Arbeitsgruppe um Prof. Kissel** hauptsächlich **Fragestellungen der Formulierung von biopharmazeutischen Medikamenten**. Die pharmakologisch hochinteressante **Wirkstoffgruppe der Proteine, Peptide und Gene** gilt als äußerst erfolgversprechend in der Therapie vieler Erkrankungen einschließlich Krebs, Aids und Allergien. Jedoch ist der Transport dieser Wirkstoffe zum kranken Organ ein Problem, da sie **chemisch labil** sind und häufig nur eine geringe Verweildauer im Blut aufweisen. Proteinwirkstoffe werden zudem *intravenös* oder wie im Fall von *Insulin subkutan* gespritzt. Dies sind für den Patienten sehr unangenehme und aufwendige Formen der Verabreichung und die pharmazeutische Industrie sucht daher nach neuen Formulierungen solcher Wirkstoffe, die eine *orale* oder *inhalative Applikation* ermöglichen. **Die Arbeitsgruppe um Prof. Kissel entwickelt verschiedene Drug Delivery Systeme für inhalative Medikamente; eines davon ist im Besitz von Nanohale**. Mit den bioabbaubaren Nanopartikeln sollen Proteine oder Genfragmente in der Nase oder der Lunge über die Luft-Blut-Schranke transportiert werden. *Nanoskalige* Transportsysteme sind hier notwendig, da sie aufgrund spezieller Transportmechanismen das Deckgewebe der Lunge bzw. die Schleimhaut in der Nase besonders gut durchdringen können.

Company Report

Breite Managementkompetenz - Gründerunternehmer für Wirtschaftlichkeit zuständig

Die **eingeschlagene Wachstumsstrategie** bei *Nanohale* muss die fraglos vorhandene Entwicklungskompetenz auf dem Feld von *Nanocarriern* um eine **noch zu entwickelnde „interkulturelle“ Projektsteuerung mit Großorganisationen ergänzen**. Aus unserer Sicht wird das in der nächsten Zeit die zentrale Aufgabe der zweiköpfigen Firmenleitung und des Aufsichtsrats sein.

Herr *Dr. Steinweg* war bereits bei der Gründung der Gesellschaft als GmbH am 28. August 2007 Geschäftsführer der Gesellschaft. Herr *Dr. Combé* ist seit dem 21. November 2008 Geschäftsführer der Gesellschaft. Mit Umwandlung in eine Aktiengesellschaft am 05. Mai 2010 sind die beiden zunächst für fünf Jahre zu Vorständen der Gesellschaft ernannt worden.

Vorstand und Aufsichtsrat hielten zum Zeitpunkt der Notizaufnahme im Dezember 2010 (erster Kurs: EUR 10,00/Aktie) **rund 21% bzw. 23% der 4,239 Mio. Stammaktien**. Die Hauptaktionäre der Gesellschaft haben sich gemeinsam mit weiteren Aktionären auch gegenüber der Gesellschaft vertraglich verpflichtet, ihre Aktien während eines Zeitraums von einem Jahr ab dem Tag der erstmaligen Handelbarkeit der Aktien (20.12.2010) durch einen Treuhänder verwalten zu lassen („**Poolingvereinbarung**“). **In den Monaten zuvor** wurde durch eine Kapitalerhöhung aus Gesellschaftsmitteln die Aktienstückzahl spürbar erhöht und mittels einer **Barkapitalerhöhung zu umgerechnet EUR 6,94 je neuer Aktie frische Mittel in Höhe von EUR 4,44 Mio. eingelobt**.

Designated Sponsor der Gesellschaft ist die *Süddeutsche Aktienbank AG*. Sie sorgt für eine angemessene Liquidität der Aktien, die im **Freiverkehr an der Frankfurter Wertpapierbörse** gelistet sind.

Der Vorstand

Dr. med. Friedrich-Wilhelm Steinweg,

Herr *Dr. Steinweg* schloss als Neunundzwanzigjähriger im Jahr 1979 sein medizinisches Studium mit dem Staatsexamen und einer **Promotion, die ihn bereits damals mit nanoskaligen Verfahren in Berührung brachte**, ab. Es schloss sich eine Ausbildung zum *Facharzt für Orthopädie* an, bevor er sich 1985 als *Facharzt* niederließ gefolgt von verschiedenen **Facharztstätigkeiten an Hospitälern**. Herr *Dr. Steinweg* übernahm 2007 die Geschäftsführung der *Nanohale GmbH*.

Dr. Nicolas Combé,

Herr *Dr. Combé* studierte in Marburg (und der University of Kent at Canterbury/UK) Betriebswirtschaftslehre. Er war Stipendiat der *BMBF-* (Bundesministerium für Bildung und Forschung) Studien- und Promotionsförderung. Nach Abschluss als Diplom-Kaufmann im Juni 2005 folgte im Jahr 2007 die Dissertation zu der Thematik „*Der Knowing-Doing-Gap* im

Company Report

Innovationsprozeß postindustrieller Gesellschaften – Eine entwicklungs-dynamische und evolutionsstrategische Analyse“. **Im Rahmen der Doktorarbeit kam er erstmals mit den Forschungen zu Nanokomplexen der Arbeitsgruppe von Prof. Kissel, dem geistigen Vater der Nanohale-Technologien, in Marburg in Kontakt.**

Herr Dr. Combé war Mitbegründer und Geschäftsführer der *Nanohale Management Ltd.*, Marburg – bis zum 01. Juni 2009 – und parallel bis zum 15.02.2009 Vorstand der *NanoRepro AG*, Marburg. Seit 25.06.2010 ist er Aufsichtsrat dieser Gesellschaft.

Der Aufsichtsrat

Dr. Olaf Stiller

Herr *Dr. Stiller* ist **Aufsichtsratsvorsitzender** und schloss mit 25 Jahren sein Studium der Betriebswirtschaftslehre im Jahr 2002 mit Prädikatsexamen als Diplom-Kaufmann ab. Im Jahr 2005 folgte die **Dissertation** zur Thematik „Innovationsdynamik in der zweiten industriellen Revolution – die Basisinnovation der Nanotechnologie“. Herr Dr. Stiller war Promotionsstipendiat der Begabtenförderung des *BMBF*.

In den Jahren 2001 und 2002 war er als Geschäftsführer der *Moramis GmbH* tätig sowie von Juli 2004 bis Mai 2006 Geschäftsführer der *Nanohale Ltd.* Mit der Nanotechnologie beschäftigte sich Herr Dr. Stiller als Leiter mehrerer Seminare, Teilnehmer zweier Nanokonferenzen und als Mitglied im *Futurprozess* des *BMBF*.

Dr. Bertrand Malmendier

Herr *Dr. Bertrand Malmendier* ist Rechtsanwalt mit Schwerpunkt auf Internationales Wirtschaftsrecht in Berlin. Er studierte Medizin, Rechtswissenschaften und Philosophie und promovierte in 2000 zum Dr. iur. zu einem von der *Studienstiftung des Deutschen Volkes* geförderten verfassungsgeschichtlichen Thema. Bis 1997 war er Wissenschaftlicher Assistent am Lehrstuhl für Staatslehre, Staats- und Verwaltungsrecht der *Freien Universität Berlin*, seitdem ist er Rechtsanwalt, seit 2002 in eigener Anwaltssozietät.

Seit 2007 ist Herr Dr. Malmendier zudem Vorsitzender des Zentrums für sozial-konservative Politik der Partei „Einiges Russland“ in der Europäischen Union.

Herr Peter Wendeln

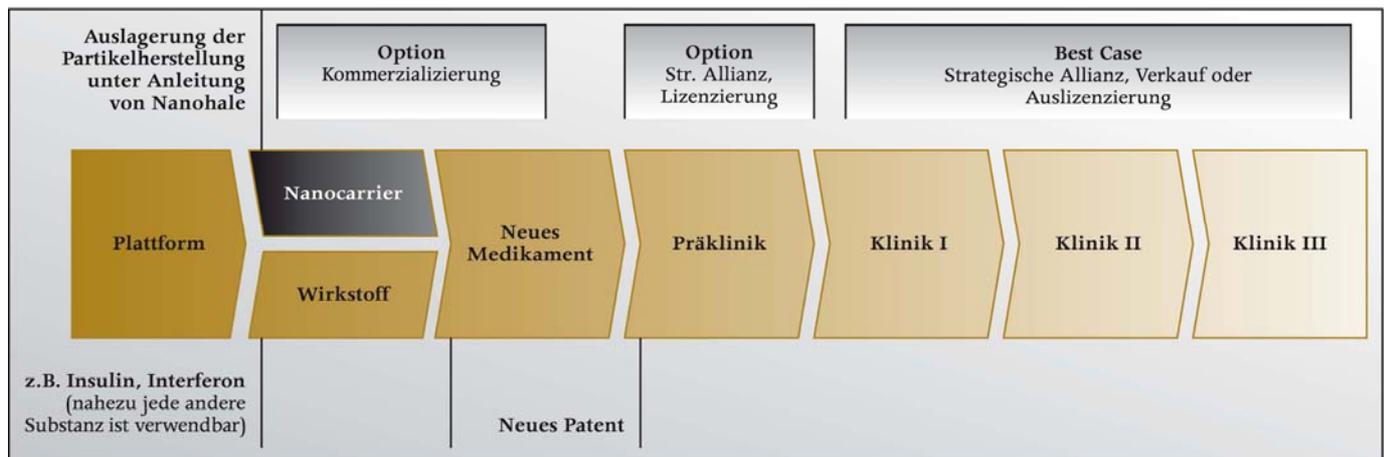
Herr *Wendeln* schloss 1988 eine Ausbildung zum Industriekaufmann in Bielefeld ab und absolvierte danach eine Traineeausbildung in Mettmann, die er als Vertriebsleiter eines Nahrungs- und Genussmittelherstellers beendete. Von 1994 bis 1999 leitete Herr Wendeln die Großbäckerei *Wendeln GmbH & Co. KG* im Bereich Marketing und Vertrieb. Diese konnte er mit Erfolg veräußern, woraufhin sich Herr Wendeln während der nächsten Jahre **als Investor mit verschiedenen Engagements** betätigte, bis er die *Wback GmbH* gründete, ein Unternehmen, das sich auf die Produktion von so genannten „Softbrötchen“ spezialisiert hat, die er als Geschäftsführer leitet.

Company Report

Geschäftsmodell: Plattformtechnologie für bessere Medikamente - Projektgeschäft und Lizenzmodelle bringen schnellen Gewinn

Die *Nanohale AG* aus Dortmund entwickelt mit inzwischen 11 Mitarbeitern nanopartikuläre Carrier-Systeme zur Formulierung von pharmakologischen Wirkstoffen, bietet also als sogenannter „enabler“ eine **Plattformtechnologie** an. Der **Fokus** liegt im ersten Schritt auf – für die *parenterale Applikation* – bereits **zugelassene Wirkstoffe**, für die es keine alternativen bzw. in puncto Bioverfügbarkeit nur stark **verbesserungswürdige Darreichungsformen** gibt. Über 200 wissenschaftliche Publikationen und Dutzende weitere Arbeiten sind der Firmengründung 2007 vorausgegangen. Das **Hauptaugenmerk** der bisherigen Entwicklungsarbeiten von *Nanohale* liegt auf der **Verkapselung von Proteinen und Peptiden**; aber auch *Nucleotide (siRNA oder miRNA)* sind geeignete Wirkstoffkandidaten. Die mit **zwei Patentfamilien abgesicherte Nanohale Carrier-System-Familie** („freedom of operate“ besteht) bietet Schutz vor *enzymatischem Abbau* und erhöht die Membrangängigkeit der Wirkstoffe, so dass z.B. eine *nasale oder pulmonale Applikation* – also eine Darreichung über die Nase oder die Lunge - ermöglicht wird.

Geschäftsmodell



MIDAS Research März 2011 - Quelle: Nanohale AG

Joint-Venture mit RT-Biotechprom AG: „Nasales Insulin für Russland“

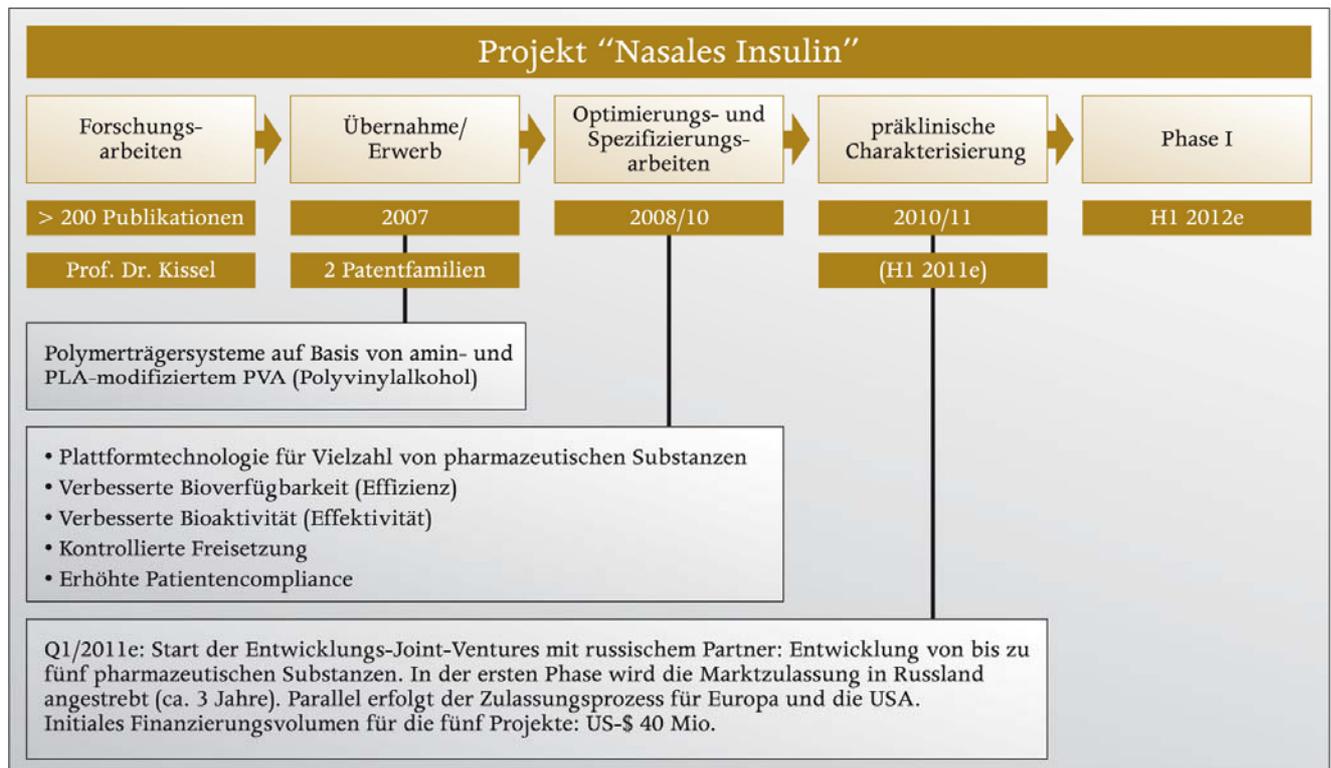
Mit mehreren deutschen Pharmaentwicklern betreibt man eng definierte Entwicklungsprojekte. Das **erste große Projekt aber findet** - wenn schließlich auch das „ja“ („ да“) aus Moskau kommt - im Rahmen des **russisch-deutschen Joint-Ventures mit RT-Biotechprom AG** statt, das in den **kommenden 5 Jahren bis zu USD 40 Mio. (EUR 29 Mio.)** für **bis zu fünf Projekte** ausgeben will. Darin sind Lizenzgebühren enthalten, die wir auf gut 20% des Gesamtbetrages schätzen (rechnerisch ca. EUR 1,1 Mio./Projekt). Mit diesen sowie den Entwicklungsentgelten könnte dann **schon 2012** – bei Jahreserlösen von ca. EUR 6,5 Mio. - die **Gewinnschwelle überschreiten** werden. Zugleich stellen diese Erlöse die operative Finanzierungsquelle für die

Company Report

Eigenentwicklungen des Unternehmens dar, die bei Erfolg u.E. anfänglich auch auslizenzieren werden dürften. **EBIT-Margen von weit über 50% scheinen uns somit im „steady state“ erreichbar.**

In den **Anwendungsbereichen Diabetes** (Teilmarkt Schnellwirkendes Insulin: ca. EUR 2,5 Mrd. Umsatzvolumen p.a.) mit weltweit **239 Mio. Patienten** (davon Typ-1 ca. 11 Mio., von denen ca. 25% in den USA und 20% in Europa leben) und **Osteoporose** (Umsatzvolumen ca. EUR 1 Mrd. p.a.) sollen die ersten neuen Medikamente ihren Einsatz finden. In **Russland**, wo die Zulassung des „Nasalen Insulins“ zuerst angestrebt wird, dürften **über 13 Mio. Diabetiker leben**, von denen mindestens ca. 10% schnellwirkende Insulin-Präparate benötigen, was einer **Marktgröße von grob gegriffen reichlich EUR 500 Mio. p.a.** entspricht.

Entwicklung des Nano-Carriers für Insulin



MIDAS Research März 2011 - Quelle: Nanohale AG

Die **ersten umfassenden präklinischen Untersuchungen** sollen in Kürze begonnen werden, was Hinweise auf die Sicherheit und Verträglichkeit (Abbaubarkeit der *Nanocarrier* im Körper) erlaubt und nicht ohne Einfluss auf die Börsenbewertung bleiben dürfte. Aus heutiger Sicht sieht die **Unternehmensstrategie vor, die Produktentwicklung bis zur Markteinführung gemeinsam mit Partnern zu betreiben.** Hierbei stellt *Nanohale* ihr Entwicklungs- und Produktions-Know-how sowie die Rechte an der von ihr patentierten nanotechnologischen Trägertechnologie zur Verfügung. Bis zur fortgeschrittenen präklinischen Entwicklungsstufe können die Arbeiten im eigenen Labor vorangetrieben werden. **Klinische Tests und Zulassungsarbeiten stehen jedoch**

Company Report

jenseits der Nanohale-Kompetenz. Die Wirkstoff- und Carrier-Systeme-Produktion sollen durch zertifizierte und noch zu bestimmende Drittanbieter geleistet werden, denn eine eigene Produktion nach GMP (i.e. Industriestandard) ist derzeit nicht durchführbar. Gleiches gilt für die Herstellung der Applikatoren (Inhalatoren, Sprayflaschen etc.) - erst recht, wenn größere Losgrößen benötigt werden.

Die Entscheidung, welche **Strategie** konkret eingeschlagen wird, erfolgt **auf Projektbasis**; so geschehen auch beim **Führungsprojekt**, dem **Nasal-Insulin Joint-Venture** mit **Rostechologii (RT-Biotechprom AG)**. Eine patentrechtliche Absicherung der Fertigarzneien ist nicht nur machbar, sondern aufgrund der Komplexität des innovativen Medikaments und seiner Darreichungsform durchaus auch über die formale Schutzzeit effektiv, was für die Wirtschaftlichkeit der Projekte von besonderer Bedeutung ist.

Produkt-Pipeline im Aufbau

Substanz	Nasales Insulin	Nasales Insulin	Nasales Interferon
Indikation	schnell wirksames Insulin	schnell wirksames Insulin	Hepatitis
Peak Sales Medikament (geschätzt)	US\$ >>150 Mio.	US\$ >1 Mrd.	US\$ >1 Mrd.
Zielprofil	besseres Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil, Verbesserung der Lebensqualität	besseres Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil, Verbesserung der Lebensqualität	besseres Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil, Verbesserung der Lebensqualität
Markteinführung (ca.)	2013+ in Russland	2015+ in EU, USA etc.	2015+ in EU, USA, etc.
Teilhabe Nanohale AG	Entwicklungs-Meilensteine, Umsatzbeteiligung	Noch nicht festgelegt	Noch nicht festgelegt
Partner	Russischer Partner, Rus	-	PharmedArtis, D
Status	Präklinische Untersuchungen in Vorbereitung	Präklinische Untersuchungen in Vorbereitung	Präklinische Untersuchungen in Vorbereitung

MIDAS Research März 2011 - Schätzungen MIDAS Research

Nach zügigem Geschäftsaufbau bereits 2011 mit Rostechologii in neue Dimensionen

Ab dem Jahr 2009 führte die Gesellschaft eigene Forschungs- und Entwicklungsarbeiten durch. Dabei wurde der Schwerpunkt auf die **Entwicklung eines ersten kombinierten Polymers** aus Trägertechnologie und Wirkstoff gelegt, was **Anfang des Jahres 2010** gelang.

Zeitgleich wurden die Akquisitionsbemühungen verstärkt. Es sollten Kooperationspartner gewonnen werden, um Medikamente gemeinsam bis zur Marktreife zu entwickeln. Im Oktober 2010 war es dann soweit, eine Absichtserklärung zur Gründung eines gemeinsamen (50:50) *Joint Ventures* konnte unterzeichnet werden. **Mit der Joint Venture-Gründung verpflichtete sich**

Company Report

Rostechologii, die Durchführung von insgesamt fünf Entwicklungsprojekten mit einem initialen Finanzierungsvolumen von USD 40 Mio. zu finanzieren. Gemeinsam mit der Staatsholding sollen zunächst das Entwicklungsprojekt Insulin, das zur Behandlung von Diabetes dient, sowie bis zu vier weitere Projekte zur Marktreife gebracht werden.

Die russisch- deutsche Kollaboration genießt höchste Priorität, sowohl bei den Partnern als auch - als „**Leuchtturmprojekt**“ - in der russischen Politik. Das **Memorandum** wurde von den Vorständen der Nanohale AG, *Dr. med. Friedrich-Wilhelm Steinweg* und *Dr. Nicolas Combé*, sowie *Andrey A. Murdasov*, Bevollmächtigter von Herrn *Peter Kanigin*, Stellvertretender Geschäftsführer der *RT-Biotechprom AG*, Tochterunternehmen der staatlichen Holding *Rostechologii*, unterzeichnet. Zu weiteren Teilnehmern zählten die **Initiatoren des Projekts Prof. Dr. Andrey V. Zverev**, Leiter des Handels- und Wirtschaftsbüros der Botschaft der Russischen Föderation und Gesandter der Botschaft der Russischen Föderation in der Bundesrepublik Deutschland, und *Dr. Bertrand Malmendier*, Aufsichtsratsmitglied bei Nanohale AG und Vorsitzender des Zentrums für sozial-konservative Politik der Partei Einiges Russland in der EU, sowie Vertreter des Verwaltungsbezirks *Archangelsk*.

Russlands Pharmaindustrie muss aufholen - Nano-Carrier-Projekt passt gut

Unumstritten sind es die **BRIC-Staaten**, die für das **Wachstum im globalen Pharmamarkt** sorgen. An erster Stelle steht der chinesische Markt, den das Consultingunternehmen *IMS Health* als Wachstumslokomotive (CAGR >> 10%) auf EUR 40 Mrd. schätzt, gefolgt von Indien (CAGR ca. 10%) mit EUR 10 Mrd. Marktvolumen. **Deutlich abgeschlagen liegt Russland bei einem Wachstum von etwa 6% und einer Marktgröße von ca. EUR 5 Mrd.** Überall werden neue Kapazitäten errichtet, um in Exportqualität die Medikamente der Zukunft in Eigenregie herstellen zu können. So auch in *Russland*, wo mit dem **Projekt „Pharmoslav“** durch das *Russian Ministry of Industry and Strategy for the Development of Pharmaceutical Industry of the Russian Federation bis 2020* („Pharma 2020“) eine Entwicklungs-, Labor- und Produktions- (und Ausbildungs-) **Infrastruktur nach westlichem GMP-Standard errichtet werden soll** - eines von **aktuell 29 Projekten** im dortigen Pharmasektor, das von der Modernisierungskommission des Präsidenten unterstützt wird.

Dazu passt die Meldung vom Juli 2010, dass *RUSNANO* mit dem Projekt Partner *Investment Advisory Group (IAG)* aus den USA für insgesamt RBL 1,6 Mrd. (EUR 0,40 Mrd.) **ein Zentrum für präklinische Studien in Dubna**, einer Wissenschaftsstadt in der Nähe von Moskau, **aufbauen will** und ab 2015 Jahreseinnahmen von RBL 1,3 Mrd. (hälftig aus Testgebühren von ausländischen Pharmakunden) anstrebt.

„Das Projekt wird eine wichtige Rolle beim Aufbau einer innovativen, heimischen Pharmaindustrie spielen“, betonte *Olga Shpichko*, zuständige Managing Director bei *RUSNANO*. Entsprechend dem Entwicklungsplan „Pharma 2020“ sollen ab 2015 über 1.000 präklinische Studien pro Jahr landesweit durchgeführt werden; wovon etwa ein Viertel auf das neue Zentrum entfallen soll.

Company Report

Nach der Zertifizierung wird Russlands erste *Contract Research Organization (CRO)* nach „Good Laboratory Practice Standards“ **Entwicklungsdienstleistungen** anbieten. *Mikhail Kirpichnikov* von der Abteilung Biologie der *Lomonosov Moscow State University (MSU)* ist mit der wissenschaftlichen Leitung betraut und arbeitet mit führenden biochemischen Instituten der *Russischen Akademie*, wie dem *IPAM RAS*, dem *Zelinsky Institut für Organische Chemie*, dem *Nesmeyanov Institut* oder dem *Shemyakin-Ovchinnikov Institut* zusammen. Ein **Schwerpunkt der Arbeiten** werden **nanotoxikologische Tests** inklusive Sicherheits- und Wirksamkeitsuntersuchungen von Nanopartikeln, Zertifikationen und präklinische Studien von Nanosubstanzen, *nanoskalierte Wirkstoffe* und *Nanovaccine* sein - ein Alleinstellungsmerkmal im internationalen Wissenschaftsbetrieb.

Finanzdaten und -prognose

Im **Geschäftsjahr 2009** hat die Nanohale AG verglichen mit 2008 einen um ca. EUR 70 Tsd. niedrigeren, **überschaubaren Verlust** von EUR 0,19 Mio. erwirtschaftet. Die **Intensivierung der Forschungs- und Entwicklungstätigkeit** ließ die Kosten jedoch weiter steigen, so dass sich der **EBIT-Verlust in 2010** mit EUR 0,9 Mio. **mehr als vervierfachte**. Der ausgewiesene Jahresfehlbetrag wurde durch das Eigenkapital ausgeglichen, das sich aufgrund der Barkapitalerhöhung vom Oktober 2010 zum Jahresende trotz Verlust auf EUR 4,2 Mio. belief und einer Eigenkapitalquote von 96% entsprach.

Erfolgs- und Finanzkennzahlen 2009 und 2010

Erfolgskennzahlen	2010 vorläufig	2009	+/-
Umsatz	0,000	0,000	0%
Materialaufwendungen	0,029	0,023	+27,2%
Anteil am Umsatz	-	-	-
Personalaufwendungen	0,145	0,046	+215,2 %
Anteil am Umsatz	-	-	-
EBIT	-0,883	-0,191	+367,4 %
Anteil am Umsatz	-	-	-
Periodenergebnis	-0,886	-0,191	+361,6 %
EPS (nach Anteilen Dritter)	EPS -0,21/Aktie	EPS -0,05/Aktie	-
Finanzkennzahlen	2010 vorläufig	2009	+/-
Liquidität	3,820	0,007	> +100%
Eigenkapital	4,192	0,640	> +100%
Anteil an der Bilanz	96,0 %	9,4 %	-
Verbindlichkeiten	0,113	0,010	> +100%
Anteil an der Bilanz	0,27 %	1,4 %	-
Bilanzsumme	4,366	0,701	n.m.

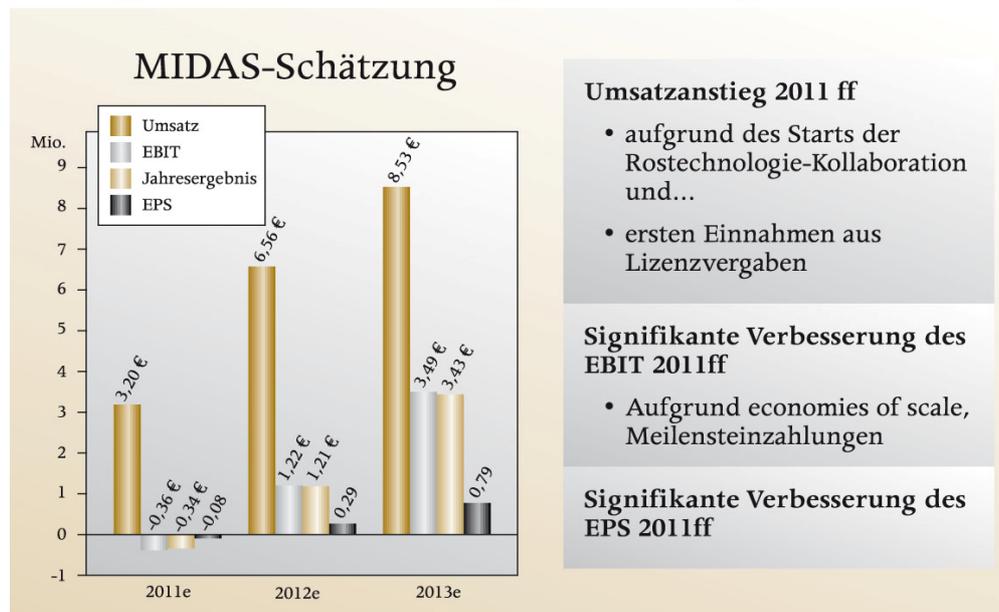
Angaben in Mio. EUR
MIDAS Research März 2011 - Quelle: Nanohale AG

Company Report

MIDAS-Schätzung: 2011 mit steigendem Verlust – 2012 erstmals Gewinn

Wir erwarten **mit dem aktiven *Insulin-Joint-Venture* 2011 Jahreserlöse von ca. EUR 3,2 Mio.**, die sich im kommenden Jahr verdoppeln könnten, wenn Schwesterprojekte initiiert werden. Auch die **Kosten** dürften sich **im laufenden Turnus zum Jahr 2010 auf ca. EUR 3,6 Mio. verdreifachen**, so dass nach der MIDAS-Schätzung ein negatives EBIT in Höhe von EUR 0,4 Mio. verbleibt. Ein positives Finanzergebnis bei nur in geringem Umfang zu zahlende Substanzsteuern dürften den Jahresverlust auf EUR 0,34 Mio. (Vj.: EUR 0,9 Mio.) reduzieren, was einem **EPS von EUR -0,08 je Aktien entspräche**.

MIDAS-Schätzung: ab 2011 durch Joint-Venture kräftiger Umsatz- und Ergebnisanstieg



MIDAS Research März 2011

Der Jahresfehlbetrag wäre durch das **Eigenkapital** auszugleichen, das damit moderat auf EUR 3,8 Mio. sinken dürfte und einer komfortablen Eigenkapitalquote von 92% entsprechen würde.

In 2012 könnten die betrieblichen Kosten (Personalaufstockung, steigende Dienstleistungsaufwendungen) einen **Zuwachs von knapp 50% erfahren**, während sich die **Erlöse** (aus dem JV mit *Rostechologii*) **verdoppeln**. Das EBIT könnte damit ins Positive springen und zusammen mit einem positiven Finanzergebnis einen **Nachsteuergewinn von EUR 1,2 Mio.** ermöglichen (EPS: EUR 0,29 je Aktie).

Company Report

Bewertung - Junges Unternehmen steht vor dem „Proof of Concept“

Nach unseren Recherchen ist **eine Reihe von Unternehmen** seit geraumer Zeit dabei, ihre „Drug Delivery“ Technologie zur Marktreife voranzutreiben.

Somit gibt unsere marktorientierte Bewertung der Nanohale AG zugleich einen guten Überblick über diejenigen Unternehmen, die mittels Nanotechnologie vor allem marktgängige Medikamente über wirkstoffbeladene, bioabbaubare *Nanocarrier* und Nanoprodukte nasal anwendbar und damit schneller wirksam und besser verträglich machen wollen.

Wir stützen dabei unsere *Peergroup*-Bewertung für *Nanohale* ausschließlich auf das KGV 2013, denn bei dem ausgeprägten Ertragshebel des Geschäftsmodells sind **Bestandskennzahlen (z.B. Preis/Buchwert) u.E. weniger aussagekräftig**. Entsprechend leitet sich eine **aktuelle Bewertung basierend auf den Durchschnitts der Vergleichsgruppe mit EUR 11,00 je Nanohale-Aktie** ab. Es fällt auf, dass **die meisten Wettbewerber erst 2014, also sogar noch ein Jahr später als Nanohale, profitabel werden wollen**.

Peergroup Bewertung zeigt Potenzial

	Börsenwert	Kurs	EPS 2012	EPS 2013	KGV 2012	KGV 2013	Börsenwert/ Umsatz 2012	Börsenwert/ Umsatz 2013	Kurs/ Buch 2012	Kurs/ Buch 2013	Ev/ EBITDA 2012	Ev/ EBITDA 2013
Zielkurs Nanohale:		8,00			3,42	11,00	4,28	4,95	4,14	7,65	6,23	8,28
Nanohale	34	1,71	0,29	0,79	27,98	10,16	5,2	4,0	6,7 x	4,0 x	9,7	6,2
Access Pharmaceuticals Inc.	27	1,68										
Aegis Group PLC	2.164	10,29	0,14	0,16	11,97	10,36	1,1	1,0	2,8 x		7,4	6,4
Alkermes Inc.	981	3,02	-0,15	-0,18	-70,45	-57,16	5,6	4,7	3,5 x		187,6	
Alliance HealthCare Services Inc.	160	4,87	-0,05		-63,69		0,4		5,9 x		4,4	
Elan Corp. PLC	2.849	1,24	0,03	0,05	173,03	103,51	2,9	2,7	8,2 x	6,1 x	18,5	15,7
Emisphere Technologies Inc.	64	4,75										
Flamel Technologies S.A. ADS	113	0,40	0,08	0,34	59,18	13,85	2,8	2,3				
Nectar Lifesciences Ltd.	89	1,48										
BioSante Pharmaceuticals Inc.	120	29,83	-0,11	0,28	-13,03	5,32	11,3	2,6				
West Pharmaceutical Services Inc.	993		2,00	2,59	14,91	11,51	1,1	1,0	1,8 x	1,6 x	7,6	6,1
MEDIAN:					11,97	13,97	2,77	2,46	3,46	3,86	7,56	6,43

MIDAS Research März 2011

Dazu passt die **Nachricht über die Übernahme der Nasdaq-notierten CPEX Pharmaceuticals, Inc.**, die zu Jahresbeginn über die Ticker lief. *FCB I Acquisition Corp.*, eine Tochter der *FCB I Holdings, Inc.*, die als Private Equity Investor in den USA aktiv ist, bot USD 27,2 je Aktie des Pharmaentwicklers, der in der **klinischen Phase-II an einem nasalen Insulin** arbeitet. Die kapitalschwache *CPEX* wird folglich mit **USD 76,6 Mio. (EUR 57 Mio.) bewertet, sofern die Übernahme etwa zur Jahresmitte vollzogen wird**.

Bereits vor einem Jahr finanzierte *Novo Growth Equity*, das Investmentvehikel des Diabetes-Medikamenten-Marktführers *Novo A/S*, zusammen mit *Warburg Pincus* die weiteren Entwicklungen der schottischen *Archimedes Pharma Ltd*. Mit der Rekordsumme von **£ 65 Mio. (EUR 76,7 Mio.)** begleitete man die Ende 2010 einsetzende Kommerzialisierung des Führungsproduktes *PecFent*, *Archimedes' innovativem Fentanyl Nasalspray* (gegen akuten Schmerz).

Company Report

Nanohale: DCF-Modell-Rechnung basiert nur auf "Nasal-Insulin" Projekt

Nanohale AG											
Ertragswertdiskontierung	Phase I			Phase II: (2014-2018) 30% p.a.						Phase III	
22.02.2011	12.2010										Stabile Phase
Ertragswertermittlung	2010e	2011e	2012e	2013e	2014e	2015e	2016e	2017e	2018e	2019e	
CAGR für Phase III										56,90%	
Ergebnis nach Steuern	-0,89	-0,34	1,21	3,34	4,34	5,64	7,33	9,53	12,39	19,44	
Abzinsungszeitraum in Jahren	-0,15	0,85	1,85	2,85	3,85	4,85	5,85	6,85	7,85	7,87	
wachstumsadj. Umlaufrendite	1,71%	1,71%	1,71%	1,71%	1,71%	1,71%	1,71%	1,71%	1,71%	1,71%	
unternehmensspezifischer Risikoaufschlag	14,28%	14,28%	14,28%	14,28%	14,28%	14,28%	14,28%	14,28%	14,28%	14,28%	
EAT-Wachstum in der stabilen Phase										2,00%	
Diskontierungszins		16,00%	16,00%	16,00%	16,00%	16,00%	16,00%	16,00%	16,00%	14,00%	
Barwertfaktor		0,881	0,759	0,655	0,564	0,487	0,419	0,362	0,312	2,55	
Barwert (in Mio. EUR)	-0,89	-0,3	0,92	2,19	2,45	2,74	3,08	3,45	3,86	49,57	
Unternehmenswert (in Mio. EUR)		Phase I:	-0,26					Phase II:	15,58	Total: 67,96	
aktueller Marktwert (in Mio. EUR)										33,9	
Der Unternehmenswert entspricht umgerechnet einem Wert je Aktie von										16,0	
verglichen mit dem aktuellen Kurs von										8,1	
entspricht dies einem Kurspotential von										100,4%	

MIDAS Research März 2011

Den „fairen Wert“ der Nanohale-Aktie nach der *DCF-Methode* berechnen wir - bei einem mittelfristigen Plan-Gewinnwachstum von 57% - mit EUR 16,00 je Aktie. Aufgrund der noch ausstehenden *Joint Venture*-Vereinbarung, das den Konzeptbeweis für den Carrier-Einsatz im Menschen erbringen muss, und in Anbetracht der noch ausstehenden klinischen Testergebnisse der *Nanohale*-Technologie, schätzen wir allerdings das **Anlagerisiko aktuell noch als hoch** ein (risikoadjustierter Zinssatz mit 16,00% ca. 235 Basispunkte über Vergleichsunternehmen). Schon in den kommenden Monaten werden auf zwei der drei zentralen Fragen aber Antworten gegeben werden können, die die Aussichten und die Bewertung der Aktien in einem neuen Licht erscheinen lassen dürften.

MIDAS Zielkurs mit EUR 11,52 je Aktie (EUR 48,8 Mio. absolut) als Mittelwert aus Markt- und Unternehmensbewertung ermittelt

Vorerst noch ermitteln wir den Zielkurs - auf Sicht von 12 Monaten - als Mittelwert aus der DCF- und der Peergroup-Bewertung des Kapitalmarktes mit EUR 11,52/Aktie (entspricht einem Unternehmenswert von EUR 48,8 Mio.). Aufgrund der noch geringen Aktienumsätze und des beschriebenen Risikoprofils haben wir dabei zur Zielkursbestimmung den DCF-Wert mit einem 25%igen Abschlag (d.h. mit EUR 12,02/Aktie anstatt mit EUR 16,03 wie im DCF-Modell ermittelt) in die Zielkursbestimmung aufgenommen.

Company Report

Quellen:

Nanohale
Alkermers
Gerresheimer
Pfizer
Novo Nordisk
Rostechologii
RUSNANO
Drug Discovery Today (DDT)
Universität Marburg
Wikipedia
Hessisches Ministerium für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung
ETH Zürich

www.cortalconsors.de
www.maxblue.de
www.reuters.de

Company Report

MIDAS Research Leserservice

Möchten Sie unsere Analysen auch direkt per Email erhalten, registrieren Sie sich bitte auf unserer Web Site <http://www.midasresearch.de> unter „RESEARCH BEZUG“

DISCLAIMER (RISIKOHINWEISE UND VERTRIEBSBEDINGUNGEN)

This report is not suited for any individuals resident in any jurisdiction in which access to such reports is regulated by applicable laws. No investment decision must be based on any aspect of, or statement in, this report. If you are uncertain if this might apply in your case you should not access and consider this report.

Diese Publikation dient ausschließlich zu Informationszwecken. Alle Informationen und Daten aus dieser Publikation stammen aus Quellen, die der Herausgeber zum Zeitpunkt der Erstellung für zuverlässig und vertrauenswürdig hält. Soweit es sich um nicht-öffentliche Quellen handelt, sind diese jeweils angegeben. Der Herausgeber und die von ihm zur Erstellung der Publikation beschäftigten Personen haben die größtmögliche Sorgfalt darauf verwandt, sicherzustellen, dass die verwendeten und zugrunde liegenden Daten und Tatsachen vollständig und zutreffend sowie die herangezogenen Einschätzungen und aufgestellten Prognosen realistisch sind. Diese Plausibilitätsüberprüfung genügt jedoch nicht den Anforderungen, wie sie sich aus den Grundsätzen zur Durchführung von Unternehmensbewertungen gemäß des Standards des Instituts der Deutschen Wirtschaftsprüfer IDW ("IDW Standard") ergeben.

Der Herausgeber übernimmt daher keine Gewähr oder Haftung für die Richtigkeit, Genauigkeit und Vollständigkeit der verwendeten und zugrunde liegenden Daten und Tatsachen, für die Angemessenheit der herangezogenen Einschätzungen oder für den Eintritt der aufgestellten Prognosen, es sei denn, es liegt eine grob fahrlässige oder vorsätzliche Pflichtverletzung zugrunde, die der Herausgeber zu vertreten hat. Insbesondere übernimmt der Herausgeber keine Garantie dafür, dass genannte Gewinnprognosen eintreffen oder genannte Kursziele erreicht werden. Die Haftung für Verstöße gegen vertragswesentliche Pflichten wird begrenzt auf den üblicherweise vorhersehbaren Schaden, höchstens jedoch EUR 20.000. Der Herausgeber hat keine Aktualisierungspflicht. Er weist darauf hin, dass Veränderungen in den verwendeten und zugrunde gelegten Daten und Tatsachen bzw. in den herangezogenen Einschätzungen einen Einfluss auf die prognostizierte Kursentwicklung oder auf die Gesamteinschätzung des besprochenen Wertpapiers haben können.

Diese Publikation stellt keine Aufforderung zur Zeichnung, zum Kauf oder zum Verkauf eines Wertpapiers dar. Weder durch den Bezug dieser Publikation noch durch die darin ausgesprochenen Empfehlungen oder wiedergegebenen Meinungen kommt ein Anlageberatungs- oder Anlagevermittlungsvertrag zwischen dem Herausgeber bzw. dem jeweiligen Verfasser und dem Bezieher der Publikation zu Stande. Jedes Investment in Aktien ist mit Risiken bis hin zum Totalverlust behaftet. Jegliche Entscheidung zur Zeichnung, zum Kauf oder zum Verkauf in Bezug auf ein in dieser Publikation besprochenes Wertpapier darf nicht auf Grundlage dieser Publikation erfolgen; sie sollte ausschließlich auf der Grundlage von Informationen aus Prospekten und Angebotsschreiben des Emittenten und nach einer vorangehenden Beratung durch einen professionellen Anlageberater erfolgen. Diese Publikation darf nicht - auch nicht teilweise - als Grundlage für einen verbindlichen Vertrag, welcher Art auch immer, dienen oder in einem solchen Zusammenhang als verlässlich herangezogen werden. Diese Publikation wird dem Bezieher ausschließlich zu dessen Information zur Verfügung gestellt und darf von diesem nicht reproduziert oder an andere Personen weiter gegeben werden. Soweit nicht zwingendes Recht anderer Staaten anwendbar ist, findet das Recht der Bundesrepublik Deutschland Anwendung.

Der Gerichtsstand für alle Streitigkeiten ist Mannheim.

HINWEISE AUF MÖGLICHE INTERESSENKONFLIKTE

Diese Publikation ist im Rahmen eines zwischen der Emittentin und der MIDAS Research GmbH bestehenden, kostenpflichtigen Research-Betreuungsvertrages entstanden. Die Emittentin hat vor Veröffentlichung Einsicht in diese Publikation genommen, was zu geringfügigen textlichen Änderungen geführt hat.

Jede Reproduktion, Veränderung oder Verwendung dieser Publikation ohne vorherige schriftliche Zustimmung der MIDAS Research GmbH ist unzulässig.

EMAIL: info@midas-research.de INTERNET: <http://www.midasresearch.de> KONTAKT: Simone Drepper (verantw.) +49(0)621/430 613 0

- Die MIDAS Research GmbH unterliegt der Beaufsichtigung durch die Bundesanstalt für Finanzdienstleistungsaufsicht BaFin -