

Die Bedeutung der Chemie für die Zukunft der Pharmaindustrie**

Hanno Wild,* Dirk Heimbach und Christoph Huwe



Hanno Wild, Senior Vice President – Global Drug Discovery, Bayer HealthCare – Wuppertal/Berlin

Die Herausforderungen, vor denen die pharmazeutische Industrie derzeit steht, sind enorm: Die Zahl neu zugelassener Arzneimittel hat abgenommen, während regulatorische Anforderungen und die Risikowahrnehmung in der Gesellschaft gestiegen sind; weiterhin versuchen die Gesundheitssysteme, die Behandlungskosten zu reduzieren, wodurch die Frage nach der Kostenerstattung für Arzneimittel immer mehr an Bedeutung gewinnt. Die Gründe für diese Entwicklung sind vielfältig: Viele einfach zu findende Therapiemöglichkeiten sind bereits erforscht, und die aktuell untersuchten Ansätze zur Behandlung von Erkrankungen sind deutlich komplexer und anspruchsvoller; außerdem neigt die Gesellschaft verstärkt dazu, die Risiken neuer Arzneimittel höher zu bewerten als die dadurch erzielten Therapievorteile, und es sind zunehmend große und teure klinische Studien notwendig, um den Nutzen und die Sicherheit eines neuen Arzneimittels zu zeigen. Als Konsequenz daraus haben Pharmaunternehmen ihre Produktportfolios stetig durch Fusionen und Firmenzukäufe aufgefüllt, gefolgt von Sparmaßnahmen und oft erheblicher Reduktion der eigenen Forschungsaktivitäten, was zu einer weite-

ren Verminderung der Produktivität dieser Organisationen geführt hat.

Echte Innovation wird der Schlüssel für anhaltenden Erfolg sein

Alternativ glauben viele Unternehmen, darunter auch Bayer, dass die aktuellen Herausforderungen nur durch eine starke Fokussierung auf echte Innovation und die Bearbeitung von Gebieten mit bislang unzureichenden Therapiemöglichkeiten gemeistert werden können, denn nur so werden Arzneimittel mit einem wirklichen Nutzen für den Patienten bereitgestellt. Damit dieses Modell erfolgreich ist, müssen die Unternehmen ihre Innovationskraft weiter stärken, Risikowillen zeigen und bereit sein, in neue und schwierigere Forschungsgebiete vorzustoßen. Gleichzeitig wird es erforderlich sein, in der Öffentlichkeit ein breites Verständnis zu erzeugen für den erheblichen zeitlichen (in der Regel 12–14 Jahre) und finanziellen Aufwand (2 Milliarden US-Dollar und mehr) der Entwicklung neuer Arzneimittel, für den großen noch bestehenden Bedarf an solchen Therapiemöglichkeiten, für die Risiken, die eine Gesellschaft eingeht, die Innovation nicht fördert, und für das Einsparpotenzial bei den Gesamtgesundheitskosten, die durch verbesserte Medikamente durch die Verminderung der Morbidität erreicht werden kann. Echte Innovation ist auch der einzige gangbare Weg in Anbetracht der aktuellen Entwicklung hin zu einer relativen klinischen Wirksamkeitsbewertung von Arzneimitteln und zu wertorientierten Preismodellen, die derzeit zur Kostensenkung in den

Gesundheitssystemen diskutiert werden.

Zahlreiche Krankheiten sind noch immer nicht angemessen behandelbar

Es gibt noch immer einen deutlich höheren Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, als oftmals von der Öffentlichkeit wahrgenommen wird. Derzeit werden erst etwa 300 der rund 6000 möglichen Angriffspunkte für Medikamente im menschlichen Genom von zugelassenen Medikamenten adressiert. Zwar ist der positive Einfluss dieser Medikamente auf die Gesundheit der Bevölkerung bereits bemerkenswert, allerdings verbleibt eine große Zahl von Krankheiten mit nur begrenzten oder gänzlich fehlenden Therapieoptionen, am deutlichsten sichtbar in der Onkologie (z. B. malignes Melanom, Ovarial-, Pankreas- und Lungenkarzinom), aber auch bei Herz-Kreislauf-Krankheiten (z. B. Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Herz-Rhythmus-Störungen), neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose), in der Frauengesundheit (z. B. Endometriose, Myome) und bei Infektionskrankheiten, die seit einiger Zeit wieder auf dem Vormarsch sind (z. B. multiresistente Bakterien, neue Grippeviren).

Die Bedeutung von Kooperationen wird wachsen

Um diesen Herausforderungen zu begegnen, brauchen Pharmaunternehmen leistungsfähige Forschungs- und Ent-

[*] Prof. Dr. H. Wild, Dr. D. Heimbach, Dr. C. Huwe
Bayer Healthcare AG, Global Drug Discovery, Candidate Generation and Exploration
42096 Wuppertal (Deutschland)
E-Mail: hanno.wild@bayer.com

[**] Einige ähnliche Überlegungen wurden bereits an anderer Stelle publiziert: H. Wild, D. Heimbach, <http://dx.doi.org/10.1002/chemv.201000055>

wicklungs-Organisationen, die von herausragenden Wissenschaftlern geprägt sind, Raum für Kreativität bieten und operative Exzellenz in allen Bereichen zeigen – von der Wirkstoffforschung und -entwicklung bis hin zum Marketing. Natürlich ist kein einzelner Forschungsbereich in der Lage, alle aktuellen wissenschaftlichen Fragen allein zu lösen. Daher sind starke wissenschaftliche Netzwerke an allen weltweiten Standorten mit vorhandenem oder wachsendem Innovationspotenzial, neue Formen der Kooperation zwischen der Industrie, staatlichen und nicht-staatlichen Forschungseinrichtungen, wissenschaftlichen Gesellschaften und Universitäten sowie „Open Innovation“-Konzepte wesentliche Instrumente, um die verfügbare wissenschaftliche Basis zu verbreitern. Außer durch modernste Grundlagenforschung können und sollten Hochschulen hierbei auch durch eine gesunde Offenheit gegenüber Kooperationen mit der Industrie im Bereich der angewandten Forschung beitragen, wie es in den USA schon länger üblich und auch in Europa immer häufiger anzutreffen ist.

Die Chemie spielte stets eine entscheidende Rolle in der Wirkstoffforschung

Die organische Chemie war eine der wesentlichen Triebkräfte der Wirkstoffforschung seit deren Anfängen. Nach der Isolierung und Charakterisierung der reinen chemischen Wirkstoffe natürlicher Medikationen (z.B. Morphin, 1804) wurden die ersten synthetischen Arzneimittel entwickelt (z.B. Nitroglycerin, 1844), und bald darauf waren die ersten systematischen Programme zur Suche nach Wirkstoffen erfolgreich (z.B. Aspirin, 1897; Salvarsan, 1909; Plasmochin, 1926). Seitdem hatte die organische Chemie in Form der medizinischen Chemie, als Spezialisierung für die Entwicklung von niedermolekularen Arzneiwirkstoffen, einen immer stärkeren Einfluss auf mehr und mehr Therapiegebieten.

Die bemerkenswerten therapeutischen Erfolge von Proteinarzneimitteln (z.B. Enbrel, Epogen, Betaferon/Betaseron, Kogenate) und therapeutischen Anti-

körpern (z.B. Remicade, Humira, Avastin) führten teilweise zur Vorstellung, dass die Verwendung niedermolekularer Wirkstoffe in der Medizin weitgehend durch biologische Ansätze ersetzt werden würde. In der Konsequenz wurde mitunter sogar nahegelegt, die medizinische Chemie sollte sich von nun an auf die Modifikation von größeren Systemen und die chemische Biologie konzentrieren. Während eine solche Öffnung sicherlich sinnvoll ist, um eine weitere Verbreiterung des Einflusses der Chemie auf die Wirkstoffforschung zu ermöglichen – Antikörper-Wirkstoff-Konjugate sind ein hervorragendes Beispiel – glauben wir, dass dieser Ansatz allein irreführend ist.

Niedermolekulare Wirkstoffe werden ihre hohe Bedeutung behalten

Zum Wohl des Patienten muss die Pharmaindustrie alle verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten nutzen, einschließlich biologischer Wirkstoffe und neuartiger Konzepte, die sich heute noch in frühen Stadien befinden, z.B. auf siRNA (small interfering RNA) basierende Therapien. Wir sind jedoch davon überzeugt, dass niedermolekulare Wirkstoffe und damit die medizinische und die organische Chemie weiterhin eine sehr wichtige Rolle in der Wirkstoffforschung spielen werden.

Im Jahr 2009 waren etwa 75 % der Blockbuster-Medikamente mit einem Jahresumsatz von mehr als einer Milliarde US-Dollar und 2010 etwa 70 % der neu zugelassenen Arzneimittel niedermolekulare Wirkstoffe. Durch die Adressierung neuer Zielproteine konnten in den letzten Jahren signifikante therapeutische Erfolge erzielt werden. Hierzu zählen die HMG-CoA-Reduktase bei Fettstoffwechselstörungen (z.B. Lipitor), Kinasen in der Onkologie (z.B. Gleevec, Nexavar), die HIV-Protease bei antiviralen Therapien (z.B. Viracept, Aptivus) und Proteasen wie Thrombin und Faktor Xa bei thrombotischen Erkrankungen (z.B. Pradaxa, Xarelto). In jüngerer Zeit wurden auch Fortschritte im Bereich der Inhibition von Protein-Protein-Wechselwirkungen erzielt, die oft als schwierige Angriffs-

punkte für niedermolekulare Verbindungen betrachtet werden. Hier wurden die ersten niedermolekularen Wirkstoffe entdeckt, die entscheidende Bindungsstellen auf den Kontaktflächen von Proteinen besetzen (z.B. Hemmung der Interaktion von MDM2/p53 durch Nutline).

Darüber hinaus sind niedermolekulare Wirkstoffe in der Lage, sowohl mit extra- als auch mit intrazellulären Proteinen zu interagieren. Besonders durch die Einwirkung auf Zielproteine in der Zelle bieten sie ein breites Repertoire an therapeutischen Möglichkeiten, die für andere Arzneimittelformen nicht leicht zugänglich sind. Ihre Wirkdauer kann präzise eingestellt werden, und sowohl hemmende als auch stimulierende pharmakologische Effekte sind realisierbar. Sie können maßgeschneidert werden, um biologische Membranen wie die Blut-Hirn-Schranke zu passieren oder auch nicht. Niedermolekulare Wirkstoffe können speziell für die intravenöse Verabreichung ausgelegt werden, die oftmals für die Therapie akuter Erkrankungen durch den schnelleren Wirkeintritt und, falls erforderlich, durch eine schnelle Eliminierung nach Behandlungsende vorteilhaft ist. Ebenfalls ist die gezielte Optimierung für eine orale Verabreichung möglich, die in der Regel sicherer und komfortabler für chronische Anwendungen ist und dazu beiträgt, die Behandlungskosten durch eine geringere Zahl von Arztbesuchen zu reduzieren. Schließlich sind die Produktionskosten von niedermolekularen Substanzen in der Regel deutlich geringer als bei biologischen Wirkstoffen, und die Möglichkeit einfacherer Herstellungs- und Lieferprozesse bietet zusätzliche Vorteile insbesondere in Schwellen- und Entwicklungsländern.

Die zentrale Rolle der Chemie schafft vielfältige Chancen

Die chemische Struktur einer Verbindung ist für praktisch alle Parameter verantwortlich, die die Wahrscheinlichkeit einer Substanz beeinflussen, zum Arzneimittel werden zu können, einschließlich Wirkstärke, Selektivität, Absorption, Verteilung, Stoffwechsel,

Ausscheidung, Toxizität, Machbarkeit der Synthese und Patentierbarkeit.

Aus diesem Grund können viele Forschungsgebiete in der Chemie zum Methodenrepertoire beitragen, das Medizinalchemiker für die Optimierung von Verbindungen für den Einsatz als Arzneimittel benötigen. Die akademische Forschung sollte dazu durch die gezielte Weiterentwicklung der organischen Synthesemethoden beitragen, um so den synthetisierbaren „chemischen Raum“ zu erweitern und den Zugang zu Verbindungen mit optimalen physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften zu ermöglichen. Hierzu sind Methoden notwendig, um Substituenten in praktisch alle Positionen eines gegebenen Moleküls einführen zu können. Zusätzlich sind die Verbesserung der Ausbeute, Selektivität, Skalierbarkeit und Wirtschaftlichkeit chemischer Transformationen relevant.

Da unser gegenwärtiges Verständnis der komplexen Multi-Parameter-Optimierung in medizinisch-chemischen Programmen bei weitem noch nicht vollständig ist, sollte die theoretische Chemie, in Zusammenarbeit mit der Strukturbiochemie, die Konzepte des De-novo-Designs und des Molecular Mo-

delings weiter verfeinern, um Vorhersagen so zunehmend zu verbessern.

Die Chancen, die sich in diesen Forschungsbereichen auftun, sind enorm, aber wir brauchen eine gute Zusammenarbeit zwischen akademischer und industrieller Forschung, mit der Bereitschaft beider Seiten, offen zusammenzuarbeiten und voneinander zu lernen, aber sich auch auf diejenigen Forschungsfelder zu konzentrieren, in denen sie Spitzenleistungen erbringen können.

Der Einfluss der Chemie geht über niedermolekulare Wirkstoffe hinaus

Bisher haben wir hauptsächlich die Rolle der Chemie bei der Entwicklung niedermolekularer Wirkstoffe diskutiert. Wir möchten aber nicht schließen, ohne darauf hinzuweisen, dass die Chemie noch deutlich mehr zur heutigen und künftigen pharmazeutischen Forschung beitragen kann. „Tool“-Substanzen – vorausgesetzt, sie haben eine ausreichende Wirkstärke, Selektivität und Pharmakokinetik – können verwendet werden, um molekulare Mechanismen zu untersuchen und Aktivitäten im Bereich der chemischen Bio-

logie zu unterstützen. Proteine und andere biologische Wirkstoffe können synthetisiert oder chemisch modifiziert werden, um sie zu Arzneimitteln zu optimieren oder biologische Systeme zu untersuchen. Darüber hinaus hat die Chemie eine wichtige Bedeutung auf dem Gebiet der Diagnostik und trägt auch zur Entwicklung von Biomarkern bei, die eine zentrale Rolle im aufstrebenden Bereich der personalisierten Medizin spielen werden.

Aus dem bisher gesagten sollte klar sein, dass es ohne die Chemie keine Zukunft für Forschung und Entwicklung in der Pharmaindustrie gibt und dass dieses lebendige und aussichtsreiche Fachgebiet zahlreiche Möglichkeiten für Wissenschaftler bietet, die an exzellenter Forschung interessiert sind. Darüber hinaus können Chemiker wegen der zentralen Rolle der medizinischen Chemie in der modernen Wirkstoffforschung in enger Zusammenarbeit mit Kollegen aus der Biochemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik und Toxikologie auch eine wichtige Rolle im Management von Wirkstoffforschungsprojekten spielen, und damit bieten sich ihnen interessante Karrieremöglichkeiten auch jenseits der reinen Forschung.

Eingegangen am 8. Juni 2011