

Hat die Chemie eine Zukunft bei therapeutischen Innovationen?**

*Bernard Meunier**

Biopharmazeutika · Medizinische Chemie ·
Niedermolekulare Verbindungen · Therapeutische
Innovation · Wirkstoffentwicklung

Robert Corriu gewidmet

Mit Blick auf die intensive Entwicklung von Biopharmazeutika in den letzten zwei Jahrzehnten ist bei Entscheidungsträgern die Folgerung eingetreten, dass Wirkstoffe auf der Basis chemisch-synthetischer niedermolekularer Verbindungen („kleine Moleküle“) bis zum Jahr 2030 verschwunden sein werden. Diese Vorstellung ist aus mehreren Gründen fehlgeleitet, wie in diesem Essay dargelegt wird.

Die Schlüsselfrage lautet, wo sich chemisch-synthetische Wirkstoffe innerhalb des Spektrums von Wirkstoffen positionieren, die künftig einmal zur Behandlung aller Arten von Krankheiten wie viralen, bakteriellen oder parasitären Infektionen, Krebs, Störungen des zentralen Nervensystems, altersbedingten Erkrankungen usw. eingesetzt werden. Es ist wichtig, die Rolle und zukünftige Stellung der medizinischen Chemie in der Entwicklung neuer therapeutischer Agentien abzuschätzen, um so eine vernünftige Balance zwischen kleinen Molekülen und Biopharmazeutika zu erreichen. Das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Arten von Wirkstoffen wird von mehreren Faktoren abhängen, unter anderem von der Notwendigkeit, hocheffiziente Wirkstoffe bei minimalen Kosten zur Verfügung zu haben. Die Herausforderung besteht darin, die größtmögliche Zahl von Patienten zu Kosten heilen zu können, die auch mit den für das Jahr 2030 vorhersehbaren Limitierungen nationaler Gesundheitsbudgets vereinbar sind.

Betrachten wir zunächst einmal die historische Entwicklung des Gebrauchs von Chemikalien als therapeutische Mittel. Mit dem Aufkommen der analytischen Chemie, einschließlich der darin entwickelten Extraktionsmethoden, in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts war es Chemikern und Pharmazeuten ermöglicht, aktive Substanzen aus Pflanzen zu extrahieren, die in der traditionellen Medizin Verwendung fanden. Chinin wurde 1820 von Pelletier und Caventou extrahiert und charakterisiert, was als die erste Wegmarke der Pharmakologie der Alkaloide gesehen werden kann. Mit der Entwicklung der organischen Synthese um die Mitte des 19. Jahrhunderts wurde dann die Totalsynthese von Alkaloiden

zu einem verlockenden Unterfangen. Der Versuch Perkins, Chinin aus Anilin herzustellen, war ein „erfolgreicher Fehlschlag“: Er gewann Mauvein, den berühmten Farbstoff, der als „Perkins Violett“ bekannt werden sollte.^[1] Zu Beginn des 20. Jahrhunderts formierten sich die extraktive und die synthetische Chemie im Verbund mit dem noch jungen Feld der Biochemie zur Keimzelle der modernen Pharmakologie. Maßgeblich dabei waren das Schlüssel-Schloss-Prinzip, das H. E. Fischer 1894^[2] einführte, sowie Paul Ehrlichs 1906 formulierte Rezeptortheorie. Das Tandem Chemie–Biochemie bildete für fast ein Jahrhundert die wissenschaftliche Grundlage des „Geschäftsmodells“ aller pharmazeutischen Firmen. Uns allen sind die Namen der europäischen und US-amerikanischen Giganten geläufig, die die Arzneimittelindustrie mit einer starken Verbindung von Chemie und Pharmakologie beherrschten, in Europa z.B. Bayer, ICI und Rhône-Poulenc. In den 1980er Jahren veränderte sich diese industrielle Grundausrichtung unter dem Druck ökonomischer Parameter und des Wandels wissenschaftlicher Domänen. Einige dieser Parameter werden in den nachfolgenden Abschnitten eingehender betrachtet.

Die Fusionierungsphase in der pharmazeutischen Industrie

In den 1950er Jahren bestand die pharmazeutische Industrie aus einer großen Zahl von Firmen, die sich jeweils kleine Anteile am Weltmarkt sicherten. Nur wenige Firmen hatten Weltmarktanteile von mehr als 2 oder 3 %, und die Entwicklungsbasis dieser Firmen waren lange Patentschutzzeiten bei zugleich kurzen Zeitspannen „vom Patent zum Markt“ von typischerweise fünf bis sieben Jahren. Als Reaktion auf medikamentenbedingte Tragödien infolge unzureichender toxikologischer Studien (wir alle kennen das Beispiel von Thalidomid, einem Beruhigungsmittel hoher Teratogenität) wurden in den Jahren nach 1960 die Sicherheitsregularien signifikant verschärft. Nach mehreren Konferenzen unter der Schirmherrschaft der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 1990 die „Internationale Konferenz zur Harmonisierung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln“ (ICH) ins Leben gerufen. Die Regularien der ICH wurden in Europa, Japan und den USA rasch umgesetzt. Die steigenden Kosten für Sicherheitsstudien in der präklinischen Phase waren eine der treibenden

[*] Dr. B. Meunier
Laboratoire de Chimie de Coordination, CNRS
205 route de Narbonne, 31077 Toulouse cedex 04 (Frankreich)
E-Mail: bmeunier@lcc-toulouse.fr

[**] Ich danke Anne Robert, Emmanuel Gras, Peter Faller und Guy Lavigne vom CNRS-LCC für Hinweise zum Manuskript.

Kräfte für den Zusammenschluss von Firmen. Die Firma Sanofi, die ursprünglich durch Akquisition von mehr als 40 Kleinfirmen entstanden war, fusionierte mit Synthélabo und später mit Aventis, die ihrerseits aus dem Zusammenschluss von Roussel-Uclaf mit Marion-Merrell-Dow und Hoechst-Pharma hervorgegangen war. Ein zweites treibendes Moment war das „natürliche“ Bestreben, der größte Pharmakonzern der Welt werden zu wollen – das „Big Pharma“-Syndrom! In dem Maße, in dem die pharmazeutischen Unternehmen wuchsen, wurde auch das Management verändert. Nach und nach wurden Kräfte mit wissenschaftlicher Expertise oder medizinischem Hintergrund aus den Entscheiderebenen entfernt und auf „technische Positionen“ zurückgestuft. Die neue Generation der Top-Manager kam aus der Finanzwelt und der Wirtschaft. Eine der Folgen dieser Maßnahmen war ein Rückgang an spontaner Kreativität aufgrund exzessiver Berichtsverfahren. Forscher wendeten mehr und mehr Zeit für das Schreiben von Berichten auf, und mit dem Aufkommen der Personalcomputer wurden die Berichte noch länger, währenddessen ihr Nutzen sank („je mehr man bekommt, desto weniger liest man“). Die Distanz zwischen wissenschaftlichen Beobachtungen und strategischen Entscheidungen durch Manager nahm von Jahr zu Jahr zu. Alles in allem haben viele verschiedene Faktoren dazu beigetragen, die Kreativität großer Pharmafirmen zu mindern und den Zeit- und Kostenaufwand für den Schritt „vom Patent zum Markt“ zu erhöhen. Heute belaufen sich die Kosten für die Zulassung eines Medikaments oft auf über eine Milliarde US-Dollar bei Zeitspannen vom Patent zur Marktzulassung von mehr als 12 bis 14 Jahren. Glücklicherweise wird der Kreativitätsverlust der großen Pharmafirmen vor allem durch die Gründung kleiner Unternehmen mit Schwerpunkt auf der Wirkstoffsuche kompensiert.

Die Schlüsselrolle kleiner Unternehmen bei der Wirkstoffsuche

In einer gut dokumentierten Studie untersuchte Munos die Zahl der an die FDA (Food and Drug Administration der USA) gemeldeten NMEs („neue molekulare Entitäten“) und fand den klaren Trend, dass große Firmen zunehmend weniger NMEs registrieren lassen als kleine Unternehmen.^[3] Wurden im Jahr 1950 noch 80% der NMEs durch Großunternehmen angemeldet, so ging diese Dominanz ab den frühen 80er Jahren zurück, bis 2002 ein Gleichstand erreicht

war, der sich seither in Richtung kleiner Unternehmen entwickelt hat (Abbildung 1).

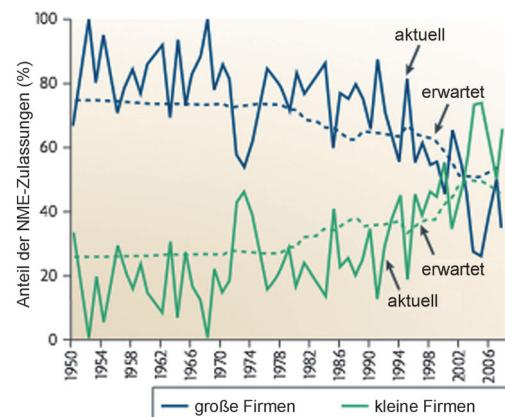


Abbildung 1. Prozentuale Entwicklung der bei der FDA angemeldeten NMEs im Zeitraum von 1950 bis 2007: Vergleich großer und kleiner Firmen. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [3].

Klein, aber fein – und die Kreativität ist gerettet! Mit diesem neuen Trend müssen Pharmagiganten ihre Wirkstoff-„Pipelines“ mit den Entdeckungen kleiner Firmen speisen. Ein solches Geschäftsmodell impliziert, dass die Pharmaindustrie hauptsächlich in Ländern oder Wirtschaftszonen überleben wird, deren wirtschaftliche Rahmenbedingungen die Entstehung neuer Unternehmen fördern. Eine Diskussion der verschiedenen Parameter eines solchen Wirtschaftssystems übersteigt den Rahmen dieses Essays, und jeder von uns wird hier seine persönlichen Meinungen haben. Trotz offizieller Verlautbarung des Europäischen Rates vom März 2000 in Lissabon, man wolle Europa bis 2010 zur „konkurrenzfähigsten und dynamischsten wissensbasierten Ökonomie in der Welt machen, die zu nachhaltigem wirtschaftlichem Wachstum mit mehr Arbeitsplätzen befähigt ist“, haben viele Menschen gegenwärtig das Gefühl, dass sich die EU besser in der Generierung neuer Regularien versteht, als Rahmenbedingungen für die Schaffung industrieller Arbeitsplätze bereitzustellen. Zudem wurde nun das „Vorsorgeprinzip“ in die Verfassungen einiger europäischer Staaten aufgenommen, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Wirkstoffen kann mit dem Faktor Risiko als alleinigem Parameter bewertet werden, was potenziellen gesundheitlichen Nutzen unverwirklicht lässt.



Bernard Meunier, geboren 1947, studierte an den Universitäten Montpellier und Paris-Orsay. Nach einem Postdoktorat in Oxford trat er 1979 in das Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS ein. Zu seinen aktuellen Forschungsinteressen gehört der Wirkungsmechanismus von Malaria- und Bilharziosenmitteln sowie die Entwicklung spezifischer Kupferchelatoren als potentielle Alzheimer-Medikamente. Er ist Gründer der Firma Palumed (2000–2011).

Der „neue Look“ der pharmazeutischen Industrie seit der Jahrtausendwende

Die medizinische Chemie hat sich seit den 1980er Jahren durch die Entwicklung leistungsstarker Methoden (NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, Kristallographie) und computergestützter Verfahren (virtuelles Screening) stark gewandelt. Diese Methoden beschleunigen die Herstellung und Charakterisierung von Molekülen auf ein Niveau, das einen medizinischen Chemiker der 60er Jahre beeindrucken würde.^[4] Das Ausloten des „chemischen Raumes“ steht ge-

rade erst am Anfang. Fink und Reymond konnten berechnen, dass mehr als 26 Millionen Moleküle aus bis zu 11 Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- und Fluoratomen mit etablierten Synthesemethoden hergestellt werden könnten.^[5] Innerhalb dieses nahezu unbegrenzten chemischen Raumes sind bislang nur 63 850 molekulare Entitäten in den öffentlich zugänglichen Datenbanken hinterlegt, d.h. nur 0.24 % des theoretisch Möglichen.^[5] Chemiker haben ein „offenes Gelände“ zur Erzeugung neuer NMEs vor sich, und Behauptungen, wir besäßen schon genügend chemische Verbindungen für biologische Tests, sollte man darum nicht allzu Ernst nehmen! Chemische Bibliotheken werden künftig durch die Entwicklung effizienter Mehrkomponentenreaktionen^[6] noch weiter diversifiziert werden, und es wird weitere Verbesserungen im Hochdurchsatz-Screening (HTS) geben. Nach einer Phase der Euphorie, der sich in Anbetracht der relativ niedrigen Ausbeuten von Wirkstoffkandidaten eine solche der Enttäuschung anschloss, sollte man HTS-Methoden nun als eine Labormethode unter anderen ansehen – und nicht etwa als ein Zauberwerkzeug, das alleine den Rückgang an Produktivität in der Pharmaindustrie aufhalten könnte.^[7] Es gibt keine Überholspur „vom Gen zum Medikament“, und so erweist es sich etwa als sehr schwierig, mittels Genomikstudien neue antibakterielle Wirkstoffe zu finden. Als ein Beispiel wendete GlaxoSmithKline sieben Jahre auf (1995–2001), um mehr als 300 Genprodukte als potenzielle Ziele neuartiger antibakterieller Agentien zu bewerten; dabei wurden 70 HTS-Kampagnen mit großen Molekülbibliotheken synthetischer Chemikalien (260 000–530 000 Verbindungen) unternommen.^[8] Die Fähigkeit von HTS, qualitativ hochwertige Treffer zu landen, hängt stark von der Größe und strukturellen Diversität der benutzten Molekülbibliotheken ab. Wir können aber auf das Wissen und den Verstand der Chemiker zählen, wenn es gilt, chemische Diversität durch rationale Planung zu erzeugen. HTS wird medizinische Chemiker mit ihrem „rationalen“ Ansatz der Wirkstoffentwicklung nicht ersetzen. Eine der Einschränkungen von HTS-Verfahren ist, dass sie sich nicht für zelluläres oder phänotypisches Screening an Tiermodellen eignen.

Die beeindruckende Entwicklung der molekularen Genetik in den 80er Jahren hatte einen direkten Einfluss auf den Fortschritt der industriellen Pharmazeutik. Mithilfe von Restriktionsenzymen und Ligasen wurde es möglich, Genome zu manipulieren – zuerst von Bakterien und Pflanzen, dann von Säugetieren. Bald danach wurden die Genome vieler Lebewesen routinemäßig analysiert. Die Kombination dieser Entdeckungen ermöglichte die Erzeugung „genetisch modifizierter Organismen“, z.B. von Knockout-Mäusen, die routinemäßig benutzt werden, um Wirkungsmechanismen von Wirkstoffen durch die Inaktivierung spezifischer Gene zu untersuchen. Transgene Fruchtfliegen, Zebrafische und Mäuse werden benutzt, um Wirkstoffkandidaten für verschiedenste Krankheiten wie Diabetes mellitus oder die Alzheimersche Demenz zu durchmustern.^[9] Eine Einschränkung bei der Verwendung transgener Tiere besteht darin, dass viele Krankheiten durch komplexe genetische Modifikationen bedingt sind, die sich durch zwei oder drei gezielte Genmodifikationen an Modelltieren nicht einfach nachbilden lassen. Die Kosten von Genomanalysen sind rasant gesunken,

und es gibt heute Firmen, die die Sequenzierung des Genoms eines Menschen für weniger als 10 000 US-Dollar anbieten; die Daten werden auf einem gewöhnlichen USB-Stick geliefert, den man seinem Arzt aushändigen kann. Der einfache Zugang zu Humangenomdaten hat das Gebiet der „personalisierten Medizin“ eröffnet. Medikamentöse Behandlungen könnten in Abhängigkeit verschiedener Faktoren, die aus DNA-Analysen ersichtlich werden (z.B. Stoffwechselprofile, Ansprechverhalten auf Medikamente), gezielt an Einzelpatienten angepasst werden. Wir leben im Zeitalter der „-omics“: Genomik, Proteomik, Pharmakogenomik, Metabolomik. All diese neuen Felder der Molekularbiologie und Biochemie rekrutieren mehr und mehr Wissenschaftler. Der finanzielle Bedarf wird nicht einmal annähernd durch Steuergelder gedeckt, sondern wird vor allem durch leistungsstarke private Stiftungen getragen. Die US-amerikanische Boomphase biotechnologischer Start-up-Firmen in den 80er Jahren war vor allem dem Wirken von Stiftungen mit direkter finanzieller Unterstützung junger, kreativer Wissenschaftler zu verdanken. Die großen finanziellen Risiken, die private US-Investoren eingegangen sind, ermöglichen die Schaffung tausender von Biotechnologiefirmen, aus denen einige Großunternehmen hervorgegangen (z.B. Genentech, Chiron und Genzyme). Europa war unfähig, die Entwicklung großer Biotechnologiefirmen zu fördern und leidet noch immer an einem Defizit an Weltklassefirmen. Eine Folge davon ist, dass es europäischen Pharmagroßunternehmen in der Hauptsache nur verbleibt, Biotechfirmen an der West- und der Ostküste der USA zu akquirieren. Mit Blick darauf, dass Europa die Gelegenheit zur Entwicklung starker Biotechnologiefirmen verpasst hat und dass zudem die Chemie und „kleine Moleküle“ allzuoft als „aus der Mode“ erachtet werden, kann man sich die Frage stellen, in welchem Zustand sich die Pharmaindustrie Europas in zwanzig Jahren befinden wird? Damit im Hinterkopf ist es nunmehr dringlich, den Entscheidungsträgern zu erklären, dass der Niedergang der Chemie in der Wirkstoffindustrie aus wissenschaftlichen und ökonomischen Gründen nicht unaufhaltsam ist, und dass Europa – mit seiner langen Tradition in der medizinischen Chemie – sein Know-how auf diesem Gebiet möglichst intakt halten muss. Die chemische Industrie ist einer der Hauptarbeitgeber in Europa.

Haben „kleine Moleküle“ eine Zukunft in der Wirkstoffentwicklung?

Die Entwicklungsmöglichkeiten biopharmazeutischer Wirkstoffe lassen sich anhand dreier Beispiele aus den Bereichen Gentherapie, monoklonale Antikörper und personalisierter Medizin illustrieren. Die meisten der derzeit in klinischer Anwendung befindlichen Wirkstoffe sind niedermolekulare Verbindungen, die auf Rezeptoren oder Enzyme abzielen, nicht aber auf DNA oder RNA. Die „Genomrevolution“ hat das Feld der Gentherapie eröffnet und die Möglichkeit geschaffen, unmittelbar auf der Ebene der Prä-mRNA und der RNA anzusetzen, ja sogar auf der Ebene der doppelsträngigen DNA. Da alle zellulären Proteine von mRNAs codiert werden, wurden – nach der bahnbrechenden

Arbeit von Zamecnik und Stephenson aus dem Jahr 1978^[10] – Oligonucleotide, die die Expression einer mRNA unterdrücken können, als neue therapeutische Mittel in Betracht gezogen. Elbashir et al. entdeckten 2001, dass kurze, doppelsträngige RNA (siRNA; small interfering RNA) in der Lage ist, in menschlichen Zellen mRNA abzubauen.^[11] Diese beiden Studien haben eine beeindruckende Menge an Folgearbeiten nach sich gezogen und bildeten den Ursprung vieler neuer Firmen. Milliarden von US-Dollars wurden investiert – und dies trotz Bedenken bezüglich der sehr schlechten zellulären Aufnahme dieser großen polaren Oligonucleotide, die weit von den Lipinski-Regeln abweichen (diese Regeln basieren auf empirischen Überlegungen zu den Bioverfügbarkeitsparametern oral verabreichter Arzneimittel).^[12] Das einzige Antisense-Oligonucleotid, das bislang eingetragen wurde, ist Fomivirsen (1998 eingetragen), das zur Behandlung zytomegaloviraler Retinitis bei immungeschwächten AIDS-Patienten intraokular injiziert wird. Angesichts der Milliarden von Dollars, die für die Entwicklung derartiger Wirkstoffe aufgewendet wurden, ist dies ein sehr begrenzter Markt für ein Antisense-Oligonucleotid. Die schlechte zelluläre Aufnahme und die geringe Stabilität im Plasma sind – neben zusätzlichen Toxizitätsproblemen – intrinsische Nachteile dieser Klasse biopharmazeutischer Wirkstoffe.^[13] RNA-Therapeutika und Aptamere werden wahrscheinlich den gleichen Einschränkungen unterliegen.^[13,14] Gezielte Therapien mit monoklonalen Antikörpern haben zunehmend Anwendung in der onkologischen Praxis gefunden.^[15] Solche Klassen von Biopharmazeutika wechselwirken mit Krebszellen selektiver als niedermolekulare Verbindungen und bewirken daher weniger Kollateralschäden, abgesehen von dermatologischen Nebenwirkungen, die oftmals klassenspezifisch sind – z. B. durch Cetuximab, einem Inhibitor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR).^[16] Infolge der komplexen Herstellungs- und Aufreinigungsprozesse sind monoklonale Antikörper jedoch viel teurer als niedermolekulare Substanzen. Die Balance zwischen Wirksamkeit und Kosten von Antikörpern ist in der Krebstherapie günstig, weil hier die Behandlungszeiten zeitlich begrenzt sind. Die Ausweitung des Einsatzes kost-

spieliger monoklonaler Antikörper auf die Behandlung chronischer oder einiger seltener Krankheiten ist zu hinterfragen, insbesondere mit Blick auf die zu erwartende Deckelung der Gesundheitsbudgets (in den USA erreichten die Gesamtkosten im Gesundheitswesen im Jahr 2010 17.9% des Bruttoinlandsprodukts, im Vergleich zu 16% in 2005; in Frankreich und Deutschland betragen die Zahlen für 2010 11.6% bzw. 11.9%).^[17,18] Eine schwedische Studie fand heraus, dass die Behandlung von rheumatoider Arthritis mit Antikörpern wie Etanercept, Infliximab oder Adalimumab pro Patient jährlich 10800 bis 14400 Euro kostet.^[19] Ein solcher jährlicher Kostenaufwand bei chronischen, weitverbreiteten Krankheiten kann als ökonomisch schwer tragbar angesehen werden. Der Parameter Kosten betrifft auch einige seltene Krankheiten wie die Glycogenspeicherkrankheit Typ II (Pompesche Krankheit), die durch α -1,4-Glucosidase-Defizit verursacht wird. Die Kosten für die Behandlung mit einem Enzym (Myozym), das mittels rekombinanter DNA in CHO-Zellen hergestellt wird, können sich nach Angaben der Herstellerfirma Genzyme auf bis zu 300000 US-Dollar jährlich pro Patient belaufen.^[20]

Darüber hinaus können wir sicher sein, dass generische Antikörper in Zukunft zu niedrigen Kosten in China und Indien hergestellt werden, wie es im Fall der niedermolekularen Verbindungen in den 90er Jahren der Fall war. Die Höhe der „technischen Hürde“ bei der Produktion externalisierter Biopharmazeutika wird von europäischen und amerikanischen Entscheidungsträgern wahrscheinlich überschätzt. Der entscheidende Punkt bezüglich des Erzielens einer Rendite werden die Patentlaufzeiten beider Wirkstoffarten sein – und nicht etwa der Umstand, dass Biopharmazeutika zum gegenwärtigen Zeitpunkt als weniger „generikafähig“ gesehen werden.

Ist der Niedergang chemischer Wirkstoffe besiegt? Nein!

In Abbildung 2 ist die Zahl der von der FDA neu zugelassenen Wirkstoffe zwischen 1993 und 2011 aufgetragen,

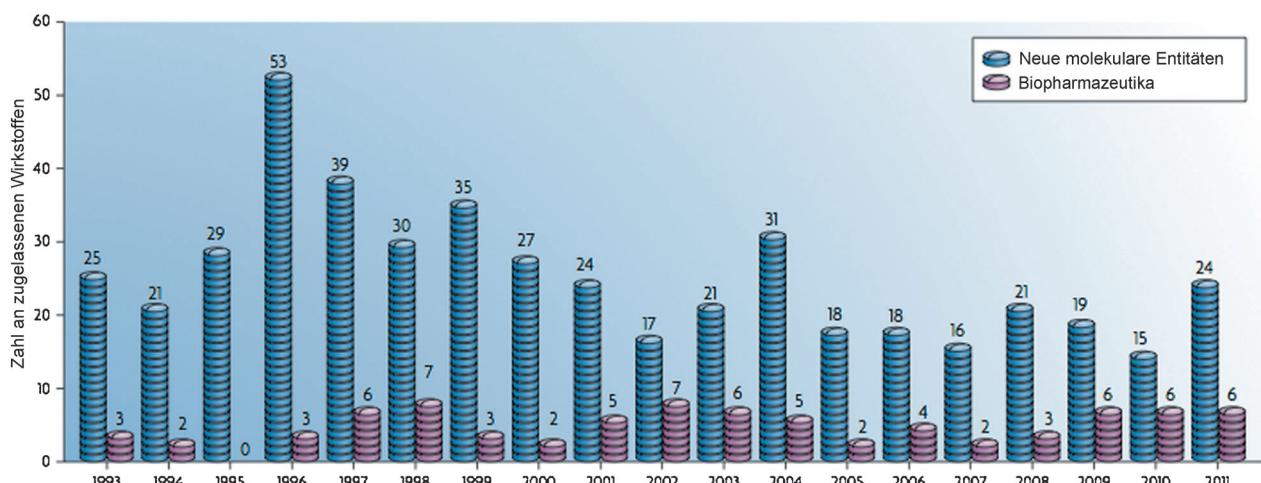


Abbildung 2. Seit 1993 von der FDA zugelassene Wirkstoffe: Vergleich zwischen neuen molekularen Entitäten („kleinen Molekülen“) und Biopharmazeutika. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [21].

unterteilt in niedermolekulare Verbindungen (von der FDA als NMEs definiert) und biopharmazeutische Produkte (BLAs, biologics license applications; eine von der FDA für Biopharmazeutika benutzte Bezeichnung).^[21] Der erste therapeutisch einsetzbare monoklonale Antikörper (Trastuzumab oder Herceptin zur Behandlung von Brustkrebs) wurde in den späten 90er Jahren zugelassen (Firma Genentech). Im Gesamtzeitraum von 19 Jahren wurden im Schnitt 25.4 NMEs und 4.1 BLAs jährlich zugelassen. Für die letzten 10 Jahre (2002–2011) lauten die entsprechenden Zahlen 20 und 4.7. Der Quotient NME/BLA der letzten 10 Jahre beträgt 4.25 im Vergleich zu 6.2 für den Gesamtzeitraum von 19 Jahren. So- mit ist der Trend zu beobachten, dass die Zahl an NMEs im Verlauf der letzten 10 Jahre sinkt, bei einem zugleich leichten Anstieg der BLAs im gleichen Zeitraum. Ich habe das Gefühl, dass der allmähliche Rückgang an NME-Zulassungen darauf zurückzuführen ist, dass chemisch-synthetische Wirkstoffe von der Öffentlichkeit und Entscheidungsträgern als „aus der Mode“ erachtet werden – in beiden Fällen durch Medienberichte verschärft („Chemie ist nicht gut für dich!“) –, und dies zur Schwächung der Forschungs- und Entwicklungsetats pharmazeutischer Unternehmen im Bereich der medizinischen Chemie geführt hat. Für Investoren hat „Biotechnik“ derzeit einen besseren Klang als „Chemietechnik“! Infolge weltweiter Budgetbeschränkungen (die in Europa und den USA andere Ursachen haben als in den Entwicklungsländern) werden die Herstellungskosten teurer Biopharmazeutika eine Obergrenze erfahren, wohingegen kostengünstigen chemisch-synthetischen Wirkstoffen die Zukunft gehört. Der Medikamentenmarkt des Jahres 2030 wird ein ausgeglichenes Verhältnis von chemisch-synthetischen Wirkstoffen und Biopharmazeutika aufweisen, das wahrscheinlich auch weiterhin nahe bei 4:1 liegen wird. Für die medizinische Chemie und alle an der Entwicklung chemisch-synthetischer Wirkstoffe beteiligten Disziplinen bleiben nach wie vor herausfordernde Entdeckungen zu leisten. Ange- sichts einer immer älter werdenden Bevölkerung und der damit einhergehenden Zunahme an neurodegenerativen Er-krankungen sollten wir außerdem nicht vergessen, dass niedermolekulare Verbindungen geeignete Therapeutika zur Behandlung solcher Krankheiten sind, weil sie allein die Fähigkeit besitzen, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und die Zielstellen im Gehirn zu erreichen.

Die Zukunft der Chemie in der Wirkstoffentwicklung: brillant und kreativ!

Was die Zukunft der Chemie innerhalb der pharmazeuti- chen Industrie angeht, bin ich höchst zuversichtlich (trotz einiger Bemerkungen von Managern ohne echten wissen- schaftlichen Hintergrund, die Chemie sei eine „zu alte Wis- senschaft“, um im 21. Jahrhundert zur Wirkstoffentwicklung beitragen zu können). Man darf nicht vergessen, dass einer der wesentlichen Vorteile niedermolekularer Verbindungen gegenüber „Biologika“, Antikörpern und anderen therapeu- tischen Proteinen darin besteht, dass sie intrazelluläre Ziel- orte ansteuern können, die für große Makromoleküle nicht erreichbar sind. Die führenden Unternehmen der Jahre 2025–

2030 werden diejenigen sein, die kreative Chemiker in ihren Reihen haben und neue Ideen und Konzepte in den „Mole- külwissenschaften“ entwickeln – ein Feld, das durch die Verschmelzung der Chemie (und zwar sämtlicher Teilgebiete wie der organischen, anorganischen, analytischen, physikalischen und theoretischen Chemie) mit der Molekularbiologie entstanden ist. Im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte haben die Chemiker Anstrengungen unternommen, mit Biologen zusammenzuarbeiten. Umgekehrt sollte sich auch die Biolo- gie der Chemie weiter annähern: Interdisziplinarität wird die Umsetzung von Forschungsergebnissen vom Molekül zum Patienten und umgekehrt enorm erleichtern.

In der Zukunft wird die Herstellung ausgeklügelter Wirkstoffe auch das Gebiet der synthetischen Biologie und die Verfahrenstechnik mit einbeziehen. Fermentierungen sind ein klassischer Produktionsweg für Coenzyme wie Vi- tamin B₁₂, und heute kann diese Produktionsweise auch für die Herstellung von Tumorthapeutika verwendet werden, z. B. von Taxol aus den Nadeln von *Taxus chinensis*.^[22] Die Identifizierung der Schlüsselgene in der Biosynthese des Antimalariawirkstoffs Artemisinin in *Artemisia annua L.* schuf die Grundlage für die Herstellung einer Artemisinin- Vorstufe in transgenen Pflanzen – ein Beispiel für eine Zu- sammenarbeit von Genetikern und Chemikern auf dem Weg zu einer zukünftigen Massenproduktion.^[23] Die Entwicklung von Wirkstoffen wird auch zunehmend durch computerges- tützte Methoden beeinflusst werden. In den letzten zehn Jahren gab es einige Beispiele für die Nutzung einer solchen „prädiktiven“ Chemie (siehe Lit. [24] als ein Beispiel aus der enantioselektiven Katalyse). Wir können zuversichtlich sein, dass die computergestützte Wirkstoffentwicklung künftig ei- ne wichtige Rolle spielen wird.^[25–27]

Naturstoffe werden weiterhin eine entscheidende Rolle bei der Wirkstoffentwicklung spielen. Fast die Hälfte (49 %) der zwischen 1981 und 2002 als NCEs eingeführten niedermolekularen Verbindungen waren Naturstoffe oder auf Naturstoffen aufbauende Pharmakophore.^[28] Es gibt keinen Grund anzunehmen, dass die Zeit für neue Wirkstoffe auf der Grundlage von Naturstoffderivaten oder -analoga vorüber ist.^[29] Glückliche Zufälle, aber auch das scharfe Auge der Forscher, werden auch künftig neue Wirkstoffe hervorbrin- gen! Der Zufall spielte immer schon eine Rolle bei der Ent- deckung von Wirkstoffen, und er wird es auch in Zukun- tun.^[1] Aber wir müssen geduldig sein: So konnten beispiels- weise die Einzelheiten der analgetischen Wirkung von Para- cetamol – einem seit den 50er Jahren eingesetzten Wirkstoff – erst jüngst aufgeklärt werden.^[30] Das Stoffwechselprodukt von Paracetamol, *N*-Acetyl-*p*-benzochinonimin, aktiviert den Rezeptor TRP-A1, der ein Sensor für noxische Reize ist. Die meisten IND-Anträge (IND: Prüfpräparate; investigational new drugs) bei der FDA und der EMEA (Europäische Arzneimittelbehörde) beginnen die Auflistung unter Punkt 1 mit dem Wirkmechanismus, gefolgt von der Wirksamkeit und den toxikologischen Parametern. Es ist klar, dass mit derartigen Filtern weder Paracetamol noch Aspirin (Acetylsalicylsäure) jemals eine heutige IND-Prüfung passiert hätten, da ihre Wirksamkeit beim Menschen Jahrzehntelang bekannt war, bevor man ihre Wirkungsweise auf der molekularen Ebene verstand. Die Durchmusterung von Wirkstoffkandidaten mit

validen und prädiktiven Mausmodellen ist keineswegs als überholt anzusehen.

Es bleibt kein Zweifel, dass medizinische Chemiker, in Zusammenarbeit mit Molekularbiologen, auch in Zukunft ganz entscheidend zur Entdeckung und Entwicklung neuer, effizienter und sicherer Wirkstoffe beitragen werden.

Eingegangen am 30. März 2012
Online veröffentlicht am 6. Juli 2012
Übersetzt von Dr. Thomas Lazar, Paderborn

- [1] W. Sneader, *Drug Discovery – A History*, Wiley, Chichester, 2005.
- [2] F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2456–2467; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2364–2374.
- [3] B. Munos, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 959–968.
- [4] S. Botros, A. W. Lipkowski, D. L. Larson, P. A. Stark, A. E. Takemori, P. S. Portoghesi, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2068–2071 (Editorial).
- [5] T. Fink, J. L. Reymond, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2007**, *47*, 342–353.
- [6] E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. Orru, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6358–6371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234–6246.
- [7] R. Macarron, M. N. Banks, D. Bojanic, D. J. Burns, D. A. Cirovic, T. Garyantes, D. V. S. Green, R. P. Hertzberg, W. P. Janzen, J. W. Paslay, U. Schopfer, G. S. Sittampalam, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 188–195.
- [8] D. J. Payne, M. N. Gwynn, D. J. Holmes, D. L. Pompliano, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 29–40.
- [9] B. K. Harvey, C. T. Richie, B. J. Hoffer, M. Airavaara, *J. Neural. Transm.* **2011**, *118*, 27–45.
- [10] P. C. Zamecnik, M. L. Stephenson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, *75*, 280–284.
- [11] S. M. Elbashir, J. Halborth, W. Lendeckel, A. Yalcin, K. Weber, T. Tuschl, *Nature* **2001**, *411*, 494–498.
- [12] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3–26.
- [13] R. Kole, A. R. Krainer, S. Altman, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2012**, *11*, 125–140.
- [14] A. D. Keefe, S. Pai, A. Ellington, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *9*, 537–550.
- [15] Q. Zhang, G. Chen, X. Liu, Q. Qian, *Cell Res.* **2007**, *17*, 89–99.
- [16] A. L. C. Agero, S. W. Dusza, C. Benventuno-Andrade, K. J. Busam, P. Myskowski, A. C. Halpern, *J. Am. Acad. Dermatol.* **2006**, *55*, 657–670.
- [17] <http://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.TOTL.ZS>.
- [18] B. Meunier, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 69–77.
- [19] P. Geborek, E. Nitelius, S. Norlitorp, H. Petri, L. Jacobsson, L. Larson, T. Saxne, I. Leden, *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 1805–1807.
- [20] http://www.genzyme.com/commitment/patients/costof_treatment.
- [21] A. Mullard, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2012**, *11*, 91–94.
- [22] M. Williams, *Chem. Eng. News* **2010**, *88*, 8.
- [23] I. A. Graham, K. Besser, S. Blumer, C. A. Branigan, T. Czechowski, L. Elias, I. Guterman, D. Harvey, P. G. Isaac, A. M. Khan, T. R. Larson, Y. Li, T. Pawson, T. Penfield, A. M. Rae, D. A. Rathbone, S. Reid, J. Ross, M. F. Smallwood, V. Segura, T. Townsend, D. Vyas, T. Winzer, D. Bowles, *Science* **2010**, *327*, 328–331.
- [24] A. H. Hoveyda, S. J. Malcolmon, S. J. Meek, A. R. Zhugralin, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 38–49; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 34–44.
- [25] W. J. Jorgensen, *Science* **2004**, *303*, 1813–1818.
- [26] T. Geppert, S. Bauer, J. A. Hiss, E. Conrad, M. Reutlinger, P. Schneider, M. Weisel, B. Pfeiffer, K. H. Altmann, Z. Waibler, G. Schneider, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 264–268; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 258–261.
- [27] C. D. Fjell, J. A. Hiss, R. E. W. Hancock, G. Schneider, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2012**, *11*, 37–51.
- [28] F. E. Koehn, G. T. Carter, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 206–220.
- [29] A. L. Harvey, A. Cree, *Planta Med.* **2010**, *76*, 1080–1086.
- [30] D. A. Andersson, C. Gentry, L. Alenmyr, D. Killander, S. E. Lewis, A. Andersson, B. Bucher, J. L. Galzi, O. Stener, S. Bevan, E. D. Högestätt, P. M. Zygmunt, *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 551.