

# Herausforderungen für die akademische Wirkstoff-Forschung

William L. Jorgensen\*

Hochdurchsatz-Screening · Leitstrukturoptimierung ·  
Pharmakologie · Virtuelles Screening · Wirkstoff-Forschung

## Hintergrund

Es wird viel über die Möglichkeiten und die Notwendigkeit der Wirkstoff-Forschung an Universitäten diskutiert, die dabei helfen soll, die Lücke zu füllen, die durch die reduzierten Aktivitäten auf dem Gebiet der medizinischen Chemie in Pharma- und Biotechnologieunternehmen entstanden ist. Solche praxisbezogene Forschung wird auch von Organisationen wie den amerikanischen National Institutes of Health (NIH) gefördert, was so weit führt, dass entsprechende Umsetzungspläne in Forschungsanträgen häufig zu finden oder sogar notwendig sind. In dieser Atmosphäre ist es für Hochschulen schwierig, sich nicht stärker in der Wirkstoff-Forschung zu engagieren. Die Verschmelzung des traditionellen Fokus auf Grundlagenforschung mit anwendungsorientierter Forschung stellt sie jedoch vor zahlreiche Herausforderungen.

Der Weg zu einem Wirkstoff beginnt mit der Identifizierung einer molekularen Zielstruktur, von deren Regulation man nützliche therapeutische Wirkungen erwartet (Schema 1). Danach werden die biologischen Tests benötigt – z. B.

Zielstruktur → Test → Treffer → Leitstruktur →  
präklinische Entwicklung → GLP-Toxizität → IND  
→ klinische Entwicklung → NDA/Wirkstoff

**Schema 1.** Stufen der Wirkstoff-Forschung; NDA: new drug application.

bezüglich Enzymhemmung oder Modulation eines intrazellulären Prozesses –, die helfen, mögliche Regulatoren zu identifizieren. Der Fokus liegt hier auf niedermolekularen organischen Verbindungen, da sie die größte Klasse vermarkteter Medikamente ausmachen.<sup>[1]</sup> Der nächste Schritt besteht darin, aktive Verbindungen, „Treffer“, zu finden, indem die Tests mit ausgewählten Verbindungen durchgeführt werden. Diese Verbindungen können auf viele Arten gefunden werden. Sie können aus großen, allgemeinen Verbindungsbibliotheken stammen oder aus spezielleren Bibliotheken

, die sich für die Zielstrukturklasse bereits früher als geeignet erwiesen haben. Wenn es bekannte Inhibitoren oder Substrate für die Zielstruktur gibt, können Testverbindungen gewählt werden, die in Struktur und/oder Eigenschaften Ähnlichkeiten zu diesen Leitverbindungen aufweisen; dies wird als „ligandenbasiertes Design“ bezeichnet. Pharmakophormodelle können über solche Struktur-Aktivitäts-Daten erstellt und zum Durchsuchen von Verbindungsbibliotheken verwendet werden. Kennt man dagegen die Struktur der biomolekularen Zielverbindung im Kristall, ist alternativ ein zielgerichtetes „strukturbasiertes Design“ möglich, um zur Bindungsstelle komplementäre Verbindungen zu finden.<sup>[2]</sup> Im letzteren Fall ist es auch möglich, ein virtuelles Screening durchzuführen, indem rechnerisch eine Vielzahl kommerziell erhältlicher Verbindungen in die Struktur eingesetzt wird;<sup>[3]</sup> vielversprechende Verbindungen werden dann gekauft und getestet.

Die auf diese Art identifizierten Treffer sind fast ausnahmslos nur mäßig aktiv, z. B. bei mikromolaren Konzentrationen, während die durchschnittliche Aktivität vermarkter Medikamente im niedrigen Nanomol-Bereich liegt.<sup>[4]</sup> Höhere Aktivität kann die Zielselektivität verbessern und die Medikamentendosierung verringern. Die Entwicklung vom Treffer zum Wirkstoff ist der Prozess der Leitstrukturoptimierung, der einen hohen Syntheseaufwand zur Herstellung zahlreicher Analoga des Treffers erfordert. Dabei muss auch die chemische Natur der Treffer und ihrer Analoga berücksichtigt werden, um reaktive Funktionalitäten und potenzielle Probleme mit pharmakologisch wichtigen Eigenschaften, einschließlich Löslichkeit in Wasser und Zellgängigkeit, zu vermeiden.<sup>[5]</sup> Geeignete Leitstrukturen können danach in die präklinische Entwicklung gehen, die die Identifizierung unerwünschter Nebenaktivitäten (sekundäre Pharmakologie), wie die Hemmung von metabolischen Enzymen, Neuro-, Adreno- und Hormonrezeptoren oder Ionenkanälen, die Bewertung der Toxizität und Bioverfügbarkeit in begrenzten Nagetierstudien und wenn möglich die Bestätigung der Wirksamkeit in einem Tiermodell der betrachteten Krankheit umfasst.

Sind diese Hürden genommen, kann man zu den viel größeren, vollständig geregelten Toxizitätsstudien an zwei Tierarten, oft Ratten und Hunde, übergehen. Diese Studien sind für die Genehmigung der Bezeichnung „investigational new drug“ (IND) durch nationale Behörden, einschließlich

[\*] Prof. W. L. Jorgensen  
Department of Chemistry, Yale University  
New Haven, CT 06520-8107 (USA)  
E-Mail: william.jorgensen@yale.edu

der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), erforderlich. Für diese Studien werden häufig ein paar Kilogramm des aktiven pharmazeutischen Wirkstoffs (API) benötigt, die von Auftragsforschungsinstituten (CROs) hergestellt werden können. Die API-Synthese und die Tests an zwei Tierarten müssen unter den Richtlinien der guten Laborpraxis (GLP) erfolgen, wenn die Ergebnisse einen Antrag bei der FDA stützen sollen. Die Vergabe der Bezeichnung IND erlaubt den Beginn klinischer Studien am Menschen, die in drei Phasen stattfinden: Sicherheitstests an gesunden Freiwilligen, Sicherheits- und Wirksamkeitstests an kleinen und dann an großen Patientengruppen mit der betrachteten Krankheit.

## Erfolge

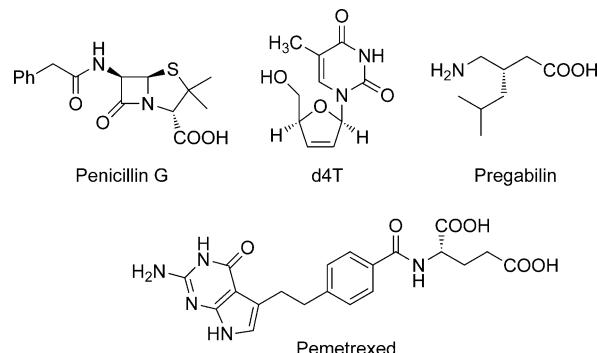
Erfolgreiche Wirkstoff-Forschung wird an Universitäten immer häufiger. In einer aktuellen Studie wurde festgestellt, dass es zwischen 1970 und 2009 aus der Forschung an öffentlichen Forschungseinrichtungen der USA (PSRIs), das sind Universitäten, Forschungskliniken, gemeinnützige Einrichtungen und staatliche US-Laboratorien, insbesondere die NIH, 93 Zulassungen für niedermolekulare Wirkstoffe gab.<sup>[6]</sup> Unter diesen 93 Zulassungen waren 40 für neue chemische Wirkstoffe (NCEs), im Gegensatz zu neuen Rezepturen, Kombinationen, Methoden der Behandlung oder Synthese. Von diesen 40 wiederum stammten 28 von Universitäten. Im Teilzeitraum 1990–2007 stammten 64 der 483 von der FDA zugelassenen NCEs von PSRIs. Die Zahl an NCE-Zulassungen aus PSRIs erhöht sich und liegt derzeit bei etwa drei bis vier pro Jahr.<sup>[6,7]</sup> In der untersuchten 40-Jahre-Periode gab es außerdem 36 Zulassungen für biologische Präparate und 15 für Impfstoffe aus PSRIs. Heute findet etwa die Hälfte der Aktivitäten auf dem Gebiet der Wirkstoff-Forschung an PSRIs und in Biotechnologie-Unternehmen statt.<sup>[7]</sup> Die Auswertung ergibt zudem, dass der Schwerpunkt bei den Medikamenten aus der akademischen Forschung die Behandlung von Krebs und Infektionskrankheiten ist, was in Einklang mit der Finanzierungspolitik der NIH ist.<sup>[6]</sup>

Der Erfolg im akademischen Bereich beruht oft auf Grundlagenforschung gekoppelt mit aufmerksamer Beob-



William L. Jorgensen wurde in New York City geboren; sein Vater war Däne und seine Mutter Amerikanerin. Nach seinem Abschluss in Princeton und Harvard gehörte er 15 Jahre der Purdue University an. 1990 ging er an die Yale University, an der er Sterling Professor of Chemistry ist. Die Forschungsinteressen in seiner Gruppe umfassen Quanten- und statistische Mechanik, organische Synthese und computergestützte Wirkstoff-Forschung. Das zunehmende Verständnis der molekularen Erkennung ermöglichte die Modellierung von Protein-Ligand-Bindungen und das Design von Inhibitoren. Derzeit liegt der Schwerpunkt auf dem De-novo-Wirkstoffdesign und der Synthese von Anti-HIV-, Krebs- und entzündungshemmenden Wirkstoffen. Jorgensen ist Mitglied der International Academy of Quantum Molecular Science, der American Academy of Arts and Sciences und der US National Academy of Sciences.

achtung oder intelligenten Einsichten und weniger auf der Herstellung von Analoga in großem Maßstab. Ein klassisches Beispiel ist die Isolierung von Penicillin (Schema 2) durch Alexander Fleming an der St. Mary's Hospital Medical



Schema 2. Einige aus universitärer Forschung stammende Wirkstoffe.

School im Jahr 1928. In Yale begann William Prusoff in den 1950er Jahren mit der Erforschung von Nucleosidanalogon als Virostatika. Die HIV-Epidemie in den 1980er Jahren und der Erfolg von AZT führten Prusoff und Tai-shun Lin dazu, zusätzliche Thymidinanaloga als potenzielle Anti-HIV-Wirkstoffe zu berücksichtigen. Dazu gehörten Verbindungen, die wie AZT in den 1960er Jahren im Hinblick auf eine Eignung als Tumortherapeutika evaluiert und als nicht wirksam eingestuft wurden. In ihren Studien identifizierten sie d4T als ein weiteres Thymidinanalogen, das gegen HIV wirksam ist. Die Yale University räumte Bristol-Myers Squibb eine Lizenz für ihr Patent dieser Behandlungsmethode ein, und d4T (Zerit) wurde das vierte FDA-zugelassene Anti-HIV-Medikament.

Antonín Holý von der Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik war bei der Entwicklung von Nucleosidanalogon als antiretrovirale Medikamente ebenfalls sehr erfolgreich; so stammt von ihm der Anti-HIV-Wirkstoff Tenofovir. Er wird zusammen mit dem Cytidinanalogen Emtricitabin, das von Woo-Baeg Choi, Dennis Liotta und Raymond Schinazi an der Emory University entdeckt wurde, in den wichtigen Kombinationstherapien Truvada und Atripla eingesetzt.

Der krampflösende Wirkstoff Pregabalin (Lyrica; Schema 2) ist ein faszinierendes Beispiel. Seine Entdeckung durch Richard Silverman an der Northwestern University beruhte auf einer Kombination aus glücklichem Zufall und Beharrlichkeit.<sup>[8]</sup> Die Suche nach der ursprünglichen biomolekularen Zielstruktur führte zu Substanzen, die in Mäusen effektiv waren; allerdings geschah dies mehrere Jahre, bevor der richtige Wirkmechanismus erkannt wurde. Es gibt auch Beispiele mit einer systematischeren Annäherung aus der Richtung der medizinischen Chemie, z.B. die Entdeckung des Tumortherapeutikums Pemetrexed (Alimta, Schema 2) durch E. C. Taylor an der Princeton University in Zusammenarbeit mit Eli Lilly.

Der mögliche Lohn ist durch Lizenzgebühren, die Hunderte von Millionen Dollar betragen können, natürlich sehr hoch. Die großen Zahlungen entstehen in der Regel aus der Lizenzierung von Stoffpatenten, die die spezifischen Verbin-

dungen abdecken, die Medikamente werden sollen. Doch auf jeder Stufe des Ablaufs der akademischen Wirkstoff-Forschung können Hindernisse auftreten. Sie sind im Folgenden beschrieben, um alle Abenteurernaturen darauf aufmerksam zu machen und Lösungen vorzuschlagen.

## Wahl der Zielstruktur

Die Untersuchung von physiologischen Prozessen, Krankheiten, ihren molekularen und zellulären Mechanismen, die Identifizierung biomolekularer Zielstrukturen und die Entwicklung von entsprechenden Tests gehören in das Reich der Biologen und Biochemiker. Hochschulen sind hier hervorragend aufgestellt, vor allem weil Hunderte von Forschern an den meisten großen US-Universitäten, vor allem an deren medizinischen Fakultäten, an solchen Studien beteiligt sind. Eine zentrale Aufgabe ist die Auswahl der Zielstruktur, deren Modulierung eine eindeutige, therapeutisch signifikante Reaktion ergeben sollte, bei der zudem der rasche Aufbau einer Resistenz nicht zu erwarten ist. Zudem sind ihre Neuartigkeit und „Druggability“ (ihre Eigenschaft als potenzielle Angriffsstelle für einen Arzneistoff zu fungieren) wichtig. Die Wahl von Zielstrukturen, die zu ersten Vertretern einer Wirkstoffklasse führen könnten, ist sehr wünschenswert. So ist beispielsweise die Hochschulforschung zu Kinase-Inhibitoren, die an die ATP-Bindungsstelle binden, inzwischen angesichts der großen Menge früherer Arbeiten, der Konkurrenz durch Pharmaunternehmen und der umfangreichen Patentabdeckung, durch die navigiert werden muss, riskant. Auch Arbeiten an Zielstrukturklassen, die sich aufgrund von Nebenaktivitäten, Toxizitäten oder Schwierigkeiten bei der Entdeckung potenter, selektiver Inhibitoren als anspruchsvoll erwiesen haben, sollten mit Vorsicht angegangen werden. Zielstrukturen mit relativ polaren und/oder flachen Bindungsstellen können ebenfalls problematisch sein. Nur weil sie die „Lieblings-Biologie“ ist und möglicherweise im Zusammenhang mit einer Krankheit steht, bedeutet das nicht, dass sie sich mit Wirkstoffen gut beeinflussen lässt.

## Hochdurchsatz- und virtuelles Screening

Ein zentrales Problem des Hochdurchsatz-Screenings (HTS) an Universitäten ist, dass es entweder gar nicht existiert oder – wenn doch – die Verbindungssammlungen gemessen an Industriestandards für Screenings sehr klein sind. Das Screening-Zentrum einer Universität kann sich möglicherweise glücklich schätzen, wenn es ein- oder zweihunderttausend Verbindungen in seiner Bibliothek hat, während es bei Pharmaunternehmen mehrere Millionen sind. Zudem haben die Universitäten ihre Verbindungen wahrscheinlich von kommerziellen Anbietern wie Maybridge oder ChemBridge bezogen, sodass die Vielfalt der und die Eigentumsrechte an den Verbindungen begrenzt sind. Wirkstoffe können ohne HTS entdeckt zu werden. Wenn jedoch HTS verwendet werden soll, dann sind erhebliche Investitionen in die Verbindungsbibliotheken, das entsprechende Automatisierungsequipment und die Organisation unvermeidbar. Uni-

versitäten müssen eigene Bibliotheken aus den Bemühungen ihrer eigenen Wirkstoff-Forscher entwickeln. Dies erfordert finanzielle Anreize für die Forschungsgruppen, die den zusätzlichen Kosten angemessen sind, damit diese ihre Verbindungen hinterlegen. Zusammenarbeit zwischen Universitäten beim HTS könnte in Erwägung gezogen werden, um sowohl bei Verbindungsbibliotheken als auch bei der Geräteausstattung Redundanzen zu vermeiden; Konsortien wie im Fall von Hochfeld-NMR-Spektroskopie und Elektronenmikroskopie wären dafür eine möglicher Weg. Das Molecular Libraries Program der NIH ist ein Versuch in diese Richtung; seine Stärke scheint die Implementierung von Tests in einem HTS-Format gewesen zu sein. In jedem Fall werden Fragen des geistigen Eigentums (IP) und der Vertraulichkeit im Konsortien-Modus komplexer. In jedem Modus müssen Fragen zum IP und zur Aufteilung der Rechte im Voraus für Fälle geklärt werden, in denen sich beispielsweise eine Verbindung von Professor X als zentraler Treffer in einem Screening für Forscher Y herausstellt.

Ein damit verbundenes Problem ist die Datenverwaltung. Universitäten müssten wie alle Pharmaunternehmen Registrierungssysteme für die Verbindungen nutzen, um Ergebnisse über Aktivitäten und Eigenschaften aller Verbindungen, die gekauft oder synthetisiert wurden, aufzuzeichnen. Bisher erfüllen die einzelnen Forschungsgruppen diese Aufgabe weitgehend nach Lust und Laune, und oft werden die Daten zur Struktur und Aktivität nur lose auf Arbeitsblättern zusammengefasst. Der Mehrwert einer ordentlichen Organisation der Struktur-Wirkungs-Daten ist jedoch hoch. Sie kann eine Basis für Datenschürfung und Ähnlichkeitssuche, eine geschützte Datenbank für virtuelles Screening, Unterstützung für IP-Ansprüche und ein Mittel zur Vermeidung überflüssiger Synthesen liefern. Aufgrund von Geheimhaltungsfragen, die an Universitäten schwerer zu kontrollieren sind, können Forschungsgruppen ihre Verbindungen möglicherweise nicht registrieren lassen, bevor das IP geschützt wurde.

Vorausgesetzt, es wurden Treffer erzielt, dann ist eine Validierung durch Synthese und Wiederholung der Tests notwendig. Des Weiteren ist es wichtig, „häufige Treffer“ solcher Tests zu vermeiden; dies sind Verbindungen, die häufig reaktive funktionelle Gruppen aufweisen, die wiederum Testkomponenten kovalent modifizieren können, oder die wegen ihrer schlechten Löslichkeit aggregieren.<sup>[9]</sup> Im Fall von vielfältigen und unterschiedlichen attraktiven Treffern muss entschieden werden, welche chemische Reihe für die Leitstrukturoptimierung herangezogen wird. Eine Neuartigkeit der Gerüststruktur ist dabei wünschenswert, und das erfordert Kenntnisse der Zeitschriften- und Patentliteratur. Dieser Aspekt ist bei ersten Vertretern einer neuen Wirkstoffklasse weniger bedeutsam, da hier die Literatur weniger umfangreich sein sollte. Weitere Überlegungen gelten der molekularen Komplexität und der damit verbundenen präparativen Zugänglichkeit. Strukturelle Einfachheit, geringe Größe und hohe Ligandeneffizienz (Wirksamkeit pro Nichtwasserstoffatom) sind ebenfalls interessante Merkmale.<sup>[10,11]</sup> Diese Sichtweise spiegelt sich in der Beliebtheit des Fragment-Screenings wider.<sup>[12]</sup> Größe und Komplexität sind unerwünscht, da die Synthese von Analoga eine größere Herausforderung bedeutet, es schwierig ist, hohe Ligandeneffizienz zu erreichen.

zien zu erhalten, die Optimierung der Wirksamkeit zu einer weiteren Erhöhung des Molekulargewichts führen könnte und es mehr Möglichkeiten für einen Abbau durch Metabolismus gibt.<sup>[4]</sup> Idealerweise sollten zwei oder drei Leitstrukturreihen parallel verfolgt werden. Unweigerlich wird der Fortschritt bei einigen viel größer sein als bei anderen.

## Leitstrukturoptimierung

Ein großes Problem sind an dieser Stelle der Aufwand und die Kosten für die Leitstrukturoptimierung. In der pharmazeutischen Industrie macht die Leitstrukturoptimierung den größten Teil der präklinischen Kosten aus.<sup>[13]</sup> Dies ergibt sich aus der Notwendigkeit, zahlreiche Analoga des Treffers zu synthetisieren, um seine Wirksamkeit zu verbessern und dabei seine Eigenschaften im Auge zu behalten. Organische Synthese ist arbeitsintensiv, und Erfolg ist nicht garantiert. Das heißt, dass ein Syntheseplan zwar auf dem Papier entwickelt werden kann, aber wenn er durchgeführt wird, einige der Reaktionen nicht wie erwartet ablaufen, die Ausbeuten gering sind oder die Trennung der Produkte schwierig ist. Oft ist es deshalb notwendig, einige Schritte oder auch die gesamte Synthese zu überarbeiten. Darum kann man nie wissen, wie lange es dauert, ein bestimmtes organisches Molekül zu synthetisieren. Wenn eine Einrichtung ernsthaft Wirkstoff-Forschung betreiben will, kommt sie nicht umhin, viele erfahrene, präparativ arbeitende Organiker in Vollzeit zu beschäftigen. Im akademischen Bereich sind dies in der Regel Postdocs. Doktoranden können ebenfalls beteiligt sein, aber man sollte nicht vergessen, dass die typische und potenzielle Konkurrenz in Pharmaunternehmen äußerst erfahrene Medizinchemiker und ihre Mitarbeiter sind, die nicht durch Kurse, Stipendienanträge und Vorgaben für die Doktorarbeit abgelenkt werden.

Bei durchschnittlich komplexen Verbindungen im Molekulargewichtsbereich von 300–600 können von einem fleißigen Postdoc in einem Jahr etwa 50 gereinigte und für Tests bereite Verbindungen hergestellt werden. Wenn die Reaktionssequenzen und die Reinigung besonders unkompliziert sind, ist die jährliche Ausbeute vielleicht 100 Verbindungen. Einfache Mathematik unter Berücksichtigung von Gehältern, Materialien und Aufwand führt zu durchschnittlichen Kosten von 1000–2000 \$ pro Verbindung. Eine Optimierung, die Wirkstoffe liefert, die im niedrigen Nanomolbereich wirksam sind und gute Eigenschaften aufweisen, anhand der Synthese von nur etwa 200 Analoga wäre außergewöhnlich. Unter Berücksichtigung der Kosten für die Verfolgung einer unproduktiven Reihe ergeben sich im besten Fall geschätzte Kosten von 500 000 \$ für das Projekt.

Normalerweise wäre ein externer Zuschuss notwendig, um ein solches Unterfangen zu fördern. Zu den Problemen, die damit verbunden sind, zählen die derzeitige Atmosphäre harter Konkurrenz, die Verzögerung beim Start von Projekten, bis die Finanzierung kommt, und die mögliche Kritik von Gutachtern über die anwendungsbasierte Natur der Arbeit. NIH-Forschungsbereiche werden beispielsweise von Biologen und Biochemikern dominiert, die sich nicht leicht von präparativer Chemie begeistern lassen. Darüber hinaus gibt

es vielleicht auch einige Mitarbeiter bei Pharma- und Biotechnologie-Unternehmen, die nicht immer freundlich auf das Eindringen von Hochschulforschern in ihre Domäne reagieren. Ihre Haltung ist mitunter, dass sie Hilfe bei der Identifizierung neuer Zielstrukturen gerne annehmen, aber sich um die Wirkstoffentwicklung (und die Stoffpatente) lieber selbst kümmern. Somit müssen Forschungsanträge sehr sorgfältig formuliert werden, um interessante Biologie mit interessanten Aspekten beim Design und bei der Synthese von Verbindungen zu kombinieren. Letztlich haben Universitäten Kostenvorteile gegenüber gewinnorientierten Unternehmen, aber sie sind nicht in der Lage, schnell auf neue Möglichkeiten zu reagieren. Die Suche nach Möglichkeiten, die Zahl der Verbindungen, die synthetisiert und getestet werden müssen, zu reduzieren, ist sicherlich wünschenswert, und hierzu könnten die Stärken in der Aufklärung der Strukturen von Biomolekülen und der rechnergestützten Forschung an Universitäten genutzt werden.<sup>[2]</sup>

Ein weiteres entscheidendes Problem bei der Leitstrukturoptimierung an Universitäten ist, dass es nur wenige Forschungsgruppen gibt, die in der Lage und bereit sind, die damit verbundene Arbeit auch auszuführen. Die einzigen Kandidaten hierfür finden sich in Forschungsgruppen an Fakultäten für Chemie, medizinische Chemie, Pharmakologie oder Pharmazie. Während es Hunderte von Biologen gibt, findet man an einer typischen US-Universität nur etwa zehn Forschungsgruppen, die die notwendigen Synthesen von niedermolekularen Verbindungen durchführen können. Ich habe den Eindruck, dass die Situation in Europa ähnlich ist. Darüber hinaus legt die Hälfte der Synthesechemie-Gruppen mehr Wert auf die Reaktionsentwicklung oder die Synthese und Untersuchung komplexer Naturstoffe; sie würden in der Regel wenig Begeisterung für die Herstellung von 100–200 Analoga einer Leitstrukturreihe mit jeder Menge Routineschritten in der Synthese hegen. Ein zusätzliches Problem ist, dass Synthetiker in Chemiefakultäten oft nicht viel über die Pharmakologie und die Merkmale von Wirkstoffen wissen; sie sind es nicht gewohnt, an Projekten zur Wirkstoffentwicklung und Leitstrukturoptimierung teilzunehmen. Als Allererstes müssen sie über häufige Treffer und Toxicophore Bescheid wissen,<sup>[9,14]</sup> denn das Vorhandensein einer funktionalen Gruppe in einem Naturstoff bedeutet nicht, dass sie in einem Medikament für Menschen akzeptabel ist. In den meisten großen Pharmaunternehmen dagegen gibt es weit mehr medizinische (präparativ arbeitende) Chemiker als Biologen. Um also ernsthafte Wirkstoff-Forschung zu betreiben, müssen Universitäten die Zahl an Arbeitsgruppen vergrößern, die sich mit Synthesen für die Leitstrukturoptimierung befassen, und/oder Ressourcen für die medizinische Chemie in Zentren für Wirkstoff-Forschung mit praxiserfahrenen Mitarbeitern als Direktoren erhöhen. Andernfalls wird eine unangemessene Zahl an Verbindungen synthetisiert werden, um einen Erfolg in der Wirkstoffentwicklung wahrscheinlich zu machen.

## Präklinische Studien und Technologietransfer

Wenn alles gut geht, werden neue, wirksame Substanzen für ein interessantes biomolekulares Ziel entdeckt. Patentanmeldungen und erste Veröffentlichungen sind dann angebracht. Die Technologietransfer-Abteilung der Universität wird eingeschaltet, und es ist denkbar, dass das geistige Eigentum an ein Biotechnologie- oder Pharmaunternehmen lizenziert wird, das dann die präklinische und klinische Entwicklung übernimmt. Die Lizenzgebühren fangen an zu fließen, und bald können neue Laborgebäude und Forschungszentren mit den Gewinnen gebaut werden. In der Tat gäbe es einige Gewinner, aber es wäre auch viel in Projekte investiert worden, die wie in der Pharmaindustrie keinen Fortschritt brachten.

Die akademische Wirkstoff-Forschung endete in der Regel im Stadium der Leitstrukturoptimierung oder früher, was auf die nicht vorhandenen Möglichkeiten und die Kosten des Übergangs zur Leitstrukturoptimierung und zu präklinischen Studien zurückzuführen ist. Unter den an Universitäten herrschenden Verhältnissen war nicht klar, wie man für diese Kosten aufkommen soll. Der grundlegende Modus Operandi war bislang, Gebühren zu verlangen, um die Aufwendungen im Zusammenhang mit Forschung, vor allem mit Ausstattung und Personal, zu decken. Universitäten vermeiden risikobehaftete Investitionen, wie sie für die präklinische und klinische Wirkstoffentwicklung charakteristisch sind. Wenn ein Mitarbeiter es durch geförderte Forschung schafft, eine Verbindungsserie zu entwickeln, die lizenziert werden kann, ist dies in Ordnung, da keine frei verfügbaren Mittel der Universität dafür aufgewendet wurden. Der Technologietransfer-Abteilung entstehen natürlich Patentkosten (ca. 50 000 \$ oder mehr für die Vorbereitung und Einreichung des Patents), aber dies sind die ersten, die von den Lizenzeinnahmen zurückgezahlt werden, und in der Regel wird ein Teil aller Lizenzeinnahmen zur Deckung der Kosten für nichtlizenzierte Patente verwendet. Doch selbst der Mehrwert früher präklinischer Studien (sekundäre Pharmakologie, metabolische Stabilität und erste Toxizitäts- und Bioverfügbarkeitsstudien an Mäusen) ist riesig. Verbindungen ohne diese Angaben sind von wenig Wert und Interesse für Pharmaunternehmen. Mit einer neuen Zielstruktur und wirksamen Substanzen, die diese Tests bestanden haben, verbessern sich die Möglichkeiten der Technologietransfer-Abteilung drastisch, produktive Gespräche mit potenziellen Lizenznehmern zu initiieren.

In diesem Zusammenhang müssen viele Technologietransfer-Abteilungen ihr Wissen und Know-how rund um Lizenzverträge für niedermolekulare Verbindungen anstatt für biologisches geistiges Eigentum wie Zielstrukturen, Tests, biomolekulare Strukturen und Diagnostik verbessern. Ebenso ist mehr Erfahrung mit der Vorbereitung und Hintergrund-Bewertung von Stoffpatenten nötig. Erheblicher Schaden kann durch die Einreichung von Patentanmeldungen entstehen, die nicht dem Standard von Pharmaunternehmen entsprechen. Schwerer Schaden kann auch durch Hochschulforscher angerichtet werden, die in Publikationen, externen Vorträgen, auf Postern und in zugehörigen Zusammenfassungen unbeabsichtigt ihre Erkenntnisse preisgeben. Wenn Wirkstoff-Forschung ein Ziel ist, ist es für Technolo-

gi transfer-Abteilungen ratsam, einen ausgebildeten medizinischen Chemiker mit Kenntnissen aus einem Pharmaunternehmen als Mitarbeiter zu beschäftigen. Eine solche Person kann als Schnittstelle zu den Hochschulangehörigen, die an Wirkstoff-Forschung mit niedermolekularen Verbindungen arbeiten, dienen und ihnen bei Fragen zum geistigen Eigentum und zur Pharmakologie helfen; sie kann auch effektiver an der Prozessierung von Patenten und an Verhandlungen mit Pharmaunternehmen teilnehmen.

Nur wenige Universitäten sind zu routinemäßigen präklinischen Studien im Service-Modus in der Lage, wenn auch einzelne Forschungsgruppen einige Toxizität- und Wirksamkeitsstudien, z.B. mit Xenographen, an Nagetieren durchführen könnten. Daher müssen Universitäten Wege finden, ihre wertvollsten Verbindungen auszuwählen und die präklinischen Basisinformationen zu bekommen. Eine praktikable Option ist es, die Arbeit an die vielen CROs abzugeben, die heute solche Leistungen anbieten. Die Technologietransfer-Abteilung könnte diese Aktivitäten koordinieren und bevorzugte Anbieter identifizieren. Die Kosten für die sekundäre Pharmakologie, die CYP450-Hemmung und die mikrosomale und Plasmastabilität sind überschaubar, ca. 10 000 \$, sodass diese Untersuchungen zuerst durchgeführt werden sollten. Die Toxizitäts- und Bioverfügbarkeitsstudien an Nagetieren würden folgen; selbst minimale würden die Kosten auf über 30 000 \$, umfangreichere auf über 50 000 \$ erhöhen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Universität in die nächste Phase, die Herstellung von GLP-Verbindungen und vollständige Toxizitätsstudien am Tier, einsteigt, ist gering. Ein Firmenpartner mit Erfahrung in diesem Bereich, beim sorgfältigen Schutz des geistigen Eigentums, bei der IND-Einreichung und in klinischen Studien am Menschen ist erforderlich. Alternativ ist die Gründung eines Spin-out-Unternehmens für diese Zwecke möglich, wenn das Interesse privater Investoren geweckt werden kann.

## Schlussfolgerungen

In diesem Essay wurden mehrere Problembereiche in der akademischen Wirkstoff-Forschung identifiziert, die im Folgenden zusammengefasst sind. Diejenigen, die HTS nutzen wollen, müssen sich um ihre mageren Verbindungssammlungen kümmern, entweder indem sie realistische Anreize für Forschungsgruppen in medizinischer Chemie schaffen, ihre Verbindungen zu hinterlegen, oder als Teil der Bemühungen von Zentren der Wirkstoff-Forschung. Die Erforschung und Anwendung günstigerer Alternativen, wie virtuelles Screening, Fragment-Screening und Screening von eigenen Bibliotheken, sollte angestrebt werden.<sup>[2,3]</sup> Dem Mangel an wirklich medizinisch orientierten Synthetikern an Universitäten kann durch gezielte Einstellung, Ergänzungen von Forschern in Wirkstoff-Forschungszentren und Unterstützung von Postdocs in ausgewählten Laboratorien begegnet werden. Die Auslagerung der Synthesechemie durch Universitäten ist nicht sinnvoll, da die Kosten für Postdocs gegenüber externen Vollzeitäquivalenten vergleichsweise niedrig sind. Um den Syntheseaufwand zu verringern, sollten verbesserte Methoden für die rechnergestützte Leitstrukturoptimierung ange-

strebt werden.<sup>[2]</sup> Chemiefakultäten sollten außerdem durch Bereitstellung entsprechender Kursangebote besser mit den Konzepten der medizinischen Chemie und Pharmakologie vertraut machen; exzellente Lehrbücher hierfür stehen zur Verfügung.<sup>[15–17]</sup>

Eine bessere Zusammenarbeit zwischen Forschungsgruppen, die an Wirkstoff-Forschung interessiert sind, ist ein weiteres Ziel. Arbeitsgruppen wissen oft erstaunlich wenig über die Forschungsaktivitäten in anderen Bereichen der Universität. Jedes Semester sollte darum mindestens eine Person aus einem anderen Departement zu einem Seminar eingeladen werden. Während meiner Laufbahn habe ich eine solche Einladung erhalten; dagegen habe ich in dieser Zeit etwa 700 externe eingeladene Vorträge gehalten. Auch interne Symposien und/oder Workshops zur Wirkstoff-Forschung sollte es geben. Dabei könnte auch darüber diskutiert werden, wie man die akademischen Gegebenheiten am effektivsten nutzen kann, anstatt nur die traditionellen industriellen Ansätze zu reproduzieren. Wie bereits erwähnt sollten die topmodernen Methoden in der Biologie, der Aufklärung von Molekülstrukturen, der Synthesechemie, den rechnergestützten Wissenschaften und der Informatik an Universitäten genutzt werden.

Darüber hinaus besteht eine große Notwendigkeit, in frühe präklinische Studien zu investieren. Die Kosten können durch einige anfängliche Investitionen und die Schaffung eines Pools aus einem Bruchteil der Lizenzennahmen getragen werden. Außerdem tut die Universität gut daran, einen Teil aller Einnahmen den Forschungsgruppen zurückzugeben, die die Arbeit gemacht haben, um deren Ausgaben teilweise zu erstatten und weitere Bemühungen zu fördern. Die Haltung, dass die Forscher nur einen weiteren Antrag auf Zuschüsse für das nächste Projekt zu stellen brauchen, ist nicht weit-sichtig. Die schnelle Reaktion auf ein vielversprechendes neues Projekt ist nur möglich, wenn ein paar Ressourcen zur Verfügung stehen. Bei Beachtung dieser Apekte und einem vernünftigen Maß an staatlicher Unterstützung sollte akademische Wirkstoff-Forschung eine zunehmend praktikable Aktivität mit weitreichendem Nutzen werden.

Eingegangen am 13. Juni 2012

Online veröffentlicht am 24. Oktober 2012

Übersetzt von Dr. Susanne Kruse, Heppenheim

- 
- [1] „Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years“: D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
  - [2] „Efficient Drug Lead Discovery and Optimization“: W. L. Jorgensen, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 724–733.
  - [3] „Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations“: G. Klebe, *Drug Discovery Today* **2006**, *11*, 580–594.
  - [4] „Molecular obesity, potency and other addictions in drug discovery“: M. M. Hann, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 349–355.
  - [5] „Generation of a Set of Simple, Interpretable ADMET Rules of Thumb“: M. P. Gleeson, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 817–834.
  - [6] „The Role of Public-Sector Research in the Discovery of Drugs and Vaccines“: A. J. Stevens, J. J. Jensen, K. Wyller, P. C. Kilgore, S. Chatterjee, M. L. Rohrbaugh, *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 535–541.
  - [7] „The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs“: R. Kneller, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, *9*, 867–882.
  - [8] „Von der Grundlagenforschung zum Blockbuster: die Entwicklung des Antiepileptikums Lyrica“: R. B. Silverman, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3552–3556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3500–3504.
  - [9] „New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays“: J. B. Baell, G. A. Holloway, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2719–2740.
  - [10] „Molecular complexity and its impact on finding leads for drug discovery“: M. M. Hann, A. R. Leach, G. Harper, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, *41*, 856–864.
  - [11] „Thermodynamics of Ligand Binding and Efficiency“: C. H. Reynolds, M. K. Holloway, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 433–437.
  - [12] „Recent progress in fragment-based lead discovery“: M. N. Schulz, R. E. Hubbard, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2009**, *9*, 615–621.
  - [13] „Pharmaceutical productivity—the imperative for new paradigms“: G. W. Milne, Jr., *Annu. Rep. Med. Chem.* **2003**, *38*, 383–396.
  - [14] „Structural Alert/Reactive Metabolite Concept as Applied to Medicinal Chemistry to Mitigate the Risk of Idiosyncratic Drug Toxicity“: A. F. Stephan, D. P. Walker, J. Bauman, D. A. Price, T. A. Baillie, A. S. Kalgutkar, M. D. Aleo, *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24*, 1345–1410.
  - [15] R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2. Aufl., Elsevier, Oxford, Großbritannien, **2004**.
  - [16] Foye's *Principles of Medicinal Chemistry*, 6. Aufl. (Eds.: T. L. Lempke, D. A. Williams), Wolters Kluwer, Baltimore, MD, **2008**.
  - [17] G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 4. Aufl., Oxford University Press, Oxford, Großbritannien, **2009**.