

Arzneistoffentwicklung, ein moderner Zehnkampf

Stefan Laufer,* Ulrike Holzgrabe und Dieter Steinhilber

Arzneistoffentwicklung · Medizinische Chemie ·
Pharmazeutische Industrie

Einführung

In den letzten 15 Jahren wird zunehmend beklagt, dass die Zahl der neu zugelassenen Arzneistoffe tendenziell abnimmt und gleichzeitig die Entwicklungskosten deutlich steigen. Jüngste Daten aus 2012 lassen zwar hoffen, von einer Trendumkehr zu sprechen, wäre jedoch verfrüht.^[1] Während lange Zeit die gesamte Entwicklungskette zu neuen Arzneistoffen als reine Domäne der pharmazeutischen Industrie betrachtet wurde, gibt es seit einiger Zeit viele Mitspieler, angefangen bei kleinen Start-up-Firmen, die sich auf ein einzelnes Produkt oder ein Produktsegment konzentrieren, bis hin zu hoch spezialisierten Firmen, die den Arzneistoffentwicklungsprozess mit einer definierten Dienstleistung (unabhängig vom Produkt), wie z. B. die Vorbereitung von klinischen Studien, begleiten. Aber auch mögliche Beiträge der deutschen Academia, inspiriert durch Erfolgsbeispiele aus den USA,^[2] werden zunehmend diskutiert. Die *Angewandte Chemie* gibt dieser Diskussion Raum und hat allein 2012 schon vier Beiträge dazu veröffentlicht.^[3] Wo die Beiträge der Academia besonders sinnvoll sein könnten, versuchen wir hier unter besonderer Sicht der deutschen akademischen Pharmazie zu beleuchten.

Die Kosten

Die Entwicklung eines Arzneistoffes kann grob in drei Phasen untergliedert werden. Die erste Phase kann man mit dem Schlagwort „Arzneistoffentwicklung“ („Drug Discovery“) umschreiben; sie umfasst die Suche nach einem Hit, dessen Weiterentwicklung zur Leitstruktur und die Optimierung zum Entwicklungskandidaten.

[*] Prof. Dr. S. Laufer

Vize-Präsident (Hochschule) der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tübingen (Deutschland)
E-Mail: Stefan.Laufer@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. U. Holzgrabe

Altpräsidentin der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Universität Würzburg
Am Hubland, 97074 Würzburg (Deutschland)

Prof. Dr. D. Steinhilber

Präsident der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Frankfurt
Max-von-Laue-Straße 9, Gebäude N 240, 60438 Frankfurt (Deutschland)

Die zweite Phase umfasst die präklinische Entwicklung, das sind Arbeiten, die notwendig sind, um die technischen und regulatorischen Voraussetzungen für eine Erstanwendung am Menschen zu schaffen.

Daran schließen sich die klinischen Entwicklungsphasen an, die inzwischen oft mehr als 100 Einzelstudien umfassen. Insgesamt besteht ein „Development Master Plan“, ein ausgefeilter Ablaufplan, der alle Arbeitspakete mit Zeit, Kosten und Ziel listet, aus über 1000 einzelnen Arbeitspaketen. Daraus wird schnell klar, dass selbst bei 99 % Erfolgswahrscheinlichkeit jedes einzelnen Arbeitspakets das Gesamtrisiko enorm bleibt. Der Unterschied zu einem komplexen Projekt, wie dem Bau eines Kreuzfahrtschiffs oder eines Bahnhofs, liegt genau in diesen Risiken. Bei einer Arzneistoffentwicklung kommen neben den üblichen technischen und finanziellen Risiken auch wissenschaftliche und regulatorische Risiken hinzu. Somit sind die Kosten gescheiterter Projekte ein wesentlicher Kostenfaktor in der Gesamtbeurteilung. Zu den Entwicklungskosten neuer Arzneistoffe überbieten sich die Quellen. Es ist sogar schon von 2–4 Milliarden US-Dollar die Rede. Wissenschaftlich fundierte Untersuchungen liegen letztmals 2003 von DiMasi vor.^[4] Diese bilden die Grundlage für Abbildung 1, die die Zeit und Kosten sowie Erfolgswahrscheinlichkeit zusammenfasst.

Die zugrundeliegende Arbeit von DiMasi^[4] basiert auf 68 Neuentwicklungen und kommt auf Entwicklungskosten in Höhe von 802 Millionen US-Dollar (MUSD). Genau betrachtet, betragen die „eigentlichen“ Ausgaben nur 403 MUSD (ex pocket expenses), der „Rest“ sind Kapitalkosten (costs of capital; CoC).

Entgegen der allgemeinen Meinung, dass nur die späten klinischen Kosten maßgeblich für die hohen Gesamtkosten sind, tragen frühe Phasen wie die Leitstruktur-Optimierung ganz wesentlich als Kostentreiber bei. Dies wird klar, wenn man die Kosten der gescheiterten Kandidaten (failed compounds) in die Betrachtung mit einbezieht. Hierzu liefert Milne^[5] interessante Einblicke (Abbildung 2). Leider sind auch diese Zahlen von 2003 und damit relativ alt. Als Anhaltspunkt sind sie aber sicher geeignet.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die hohe Heterogenität der Entwicklungsprojekte. Kosten und Risiken variieren stark in Abhängigkeit von der Indikation, für die der jeweilige Arzneistoff entwickelt wird, und, interessanterweise, auch stark von Firma zu Firma. Die Innovationskraft kleiner Firmen scheint deutlich höher zu sein. So stammen in den USA bereits 60 % aller neuen Arzneistoffe nicht aus der eigenen Pipeline von Big Pharma.^[6] Sicher spielen bei diesen

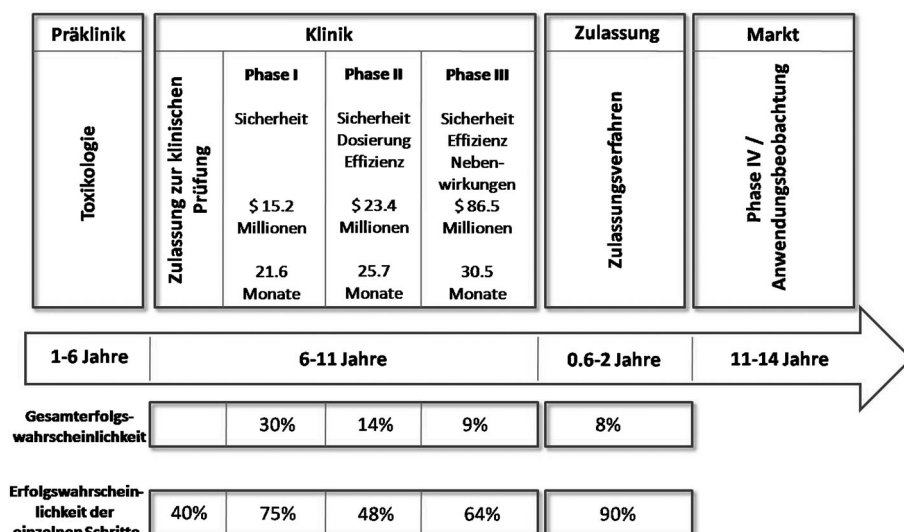


Abbildung 1. Zeitlicher Ablauf und Erfolgsrate der einzelnen Phasen der Arzneimittelentwicklung.

sante Aspekte. Wenn riskante „Drug-Discovery“-Phasen verstärkt in frühzeitig geplanter und gezielter Zusammenarbeit erfolgen, reduzieren sich unter anderem die CoC dramatisch.

Sicher lizenziert Big Pharma solche Projekte bereits ein, dies erfolgt aber weitgehend opportunitätsgetrieben. Eine andere Qualität könnte durch gezieltes Einbinden der akademischen Landschaft erreicht werden. Die Zeichen der Zeit sind erkannt. So haben bereits Sanofi und Bayer neue Ressourcen für „Scouting“ geschaffen bzw. andere schon Verträge mit Universitäten geschlossen.^[3d] Das sind erste Ansätze.

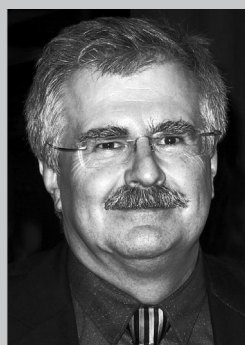
Zahlen die ausgeprägte Entrepreneur-Kultur zusammen mit entsprechenden Finanzierungsinstrumenten eine Rolle. Das gewaltige Forschungsbudget der National Institutes of Health (NIH) in den USA dürfte daher also nicht ohne Wirkung bleiben.

Damit ergeben sich für Academia und KMUs (kleine und mittlere Unternehmen) mit Universitätsbeteiligung interes-

Arzneistoffentwicklung – Leitstruktursuche und Optimierung

Die Auffindung einer geeigneten Leitstruktur und deren Optimierung zu einem Arzneistoff, der für präklinische Studien geeignet ist, bedeutet viel mehr als nur die Maximierung einer Enzymhemmung oder die Erhöhung der Affinität zu einem Rezeptor, den man aktivieren oder mittels Antagonisten oder inversen Agonisten ruhigstellen möchte. In mancher Hinsicht gleicht dieser Prozess einem Zehnkampf, da man viele Disziplinen sehr gut beherrschen muss, um aus einem anfänglichen Hit den gewünschten Arzneistoff für die Klinik zu machen.

1. Moderne Arzneistoffentwicklung beginnt heute häufig mit der Validierung des Targets, z. B. mittels Knock-out eines Enzyms, um zu beweisen, dass die Hemmung des Enzyms in einem Organismus zur gewünschten Wirkung führt. Genomics, Proteomics, Transcriptomics und andere „Omics“-Technologien können hier wichtige Informationen geben. Allerdings wird der Beitrag dieser Techniken häufig überschätzt. Elliot geht soweit, dass er



Stefan Laufer studierte Pharmazie in Regensburg und promovierte in Pharm. Chemie unter Anleitung von Prof. G. Dannhardt. Nach einem Forschungsaufenthalt in Frankfurt wechselte er in die Pharm. Industrie und hatte parallel Lehraufträge in Frankfurt und später Mainz, wo er sich 1997 für das Fach Pharm. Chemie habilitierte. 1999 folgte er einem Ruf auf den Lehrstuhl für Pharm./Med. Chemie in Tübingen. Er ist Sprecher von CAIR Biosciences und des ICEPHA (Interfakultäres Zentrum für Pharmakogenomik und Arzneimittelforschung), seit 2006 stv. Vorsitzender des Universitätsrates und seit 2012 Vizepräsident der DPhG. Seine Forschungsschwerpunkte sind Proteinkinase-Inhibitoren und Eicosanoid-Modulatoren.



Ulrike Holzgrabe studierte Chemie und Pharmazie an den Universitäten Marburg und Kiel; die Promotion und Habilitation erfolgte in Kiel. Von 1990 bis 1999 war sie C3-Professorin an der Universität Bonn (1997–1999 Prorektorin). Seit 1999 hat sie den Lehrstuhl für Pharmazeutische und Medizinische Chemie an der Universität Würzburg inne. Von 2003 bis 2007 war sie Präsidentin der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft. Ihre Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklung von Antiinfektiva und von Liganden für muscarinische Rezeptoren.



Dieter Steinhilber studierte Pharmazie an der Universität Tübingen und promovierte dort 1987 am Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie bei Prof. J. Roth. Nach einem Postdoktorat am Karolinska-Institut bei Prof. B. Samuelsson und der Habilitation wurde er 1994 auf die C3-Professur für Pharmazeutische Chemie an die Universität Frankfurt berufen. Seit September 2000 ist er C4-Professor in Frankfurt (1999–2008 und seit 2012 Direktor des Instituts; 1999–2000 und 2008–2010 Dekan). Von 2001 bis 2006 war er Sprecher des wiss. Beirats von Phenion. Seit 2002 ist er Mitglied des „Wehrmedizinischen Beirats“, und von 2004–2012 war er Mitglied des DFG-Fachkollegiums Medizin. Seit Januar 2012 ist er der Präsident der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG).

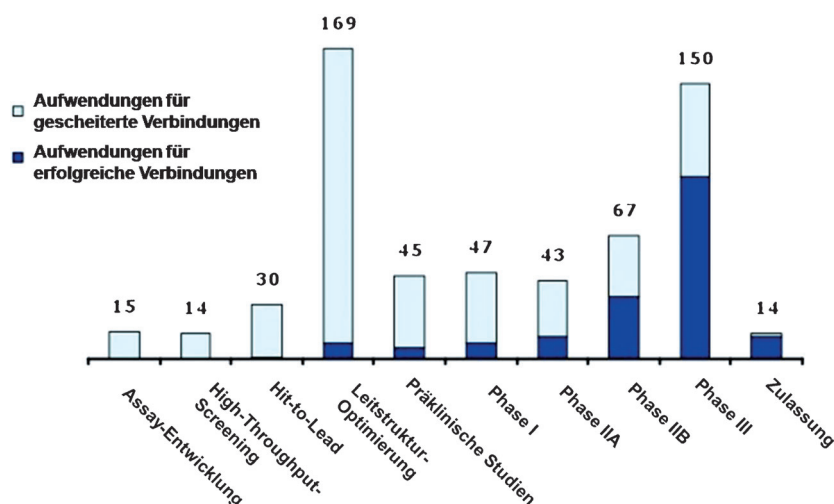


Abbildung 2. Ausgaben (in USD) pro Phase der Arzneimittelentwicklung und Entwicklung eines erfolgreichen Kandidaten (nach Lit. [5]).

empfiehlt: „Go after compounds, not targets“.^[7] Ein Ansatz in diese Richtung ist das Multiparameter-Phenotypic-Screening, bei dem die Effekte der Substanzen nicht nur auf ein Target untersucht werden, sondern je nach verwendeter Technologie mehr oder weniger komplexe Wirkprofile erhalten werden. Dabei besteht in der Regel eine inverse Beziehung zwischen der Anzahl der Parameter, die untersucht werden, und der pro Zeiteinheit screenbaren Wirkstoffe. Der Ansatz trägt der Erkenntnis Rechnung, dass unter Umständen die Reduktion des Therapieansatzes auf ein einziges Target dem komplexen Zusammenspiel von Signalprozessen innerhalb eines Organismus nicht gerecht wird. Ferner erhält man auf diese Weise frühzeitig ein Wirk-, aber auch das Nebenwirkungsprofil einer Substanz.

- Arzneistoffentwicklung benötigt mehr als Hochdurchsatz-Screening von großen Substanzbibliotheken, die kombinatorisch hergestellt wurden. Screening muss mit großer Sorgfalt geschehen, um falsch-positive Resultate z. B. aufgrund von unlöslichen Substanzen aufzudecken. Umsicht ist geboten, um auch unerwartete Ergebnisse zu beobachten, wie z. B. Alexander Fleming, der die Hemmung des Bakterienwachstums in der Nähe einer *Penicillium-chrysogenum*-Ansiedlung auf der Agar-Platte bemerkte.
- Arzneistoffentwicklung benötigt einfache und variable, am besten modulare Synthesen zur weitreichenden Variation der Leitstruktur,^[8] die zur Ableitung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR, Ligand-basiertes Design) und schnellen Optimierung zum Arzneistoff notwendig ist.^[9] Die effiziente Wirkstoffoptimierung und die Bereitstellung ausreichender Substanzmengen für die weitere biologische Charakterisierung ist eine zentrale Aufgabe der medizinischen Chemie.
- Arzneistoffentwicklung ist nicht allein die Suche nach Naturstoffen und die Entwicklung von deren häufig komplizierten Synthesen. Naturstoffe sind zwar von der Natur selektionierte Substanzen, das allerdings zumeist

für einen anderen Zweck. Die Anzahl der ohne weitere chemische Abwandlung therapeutisch einsetzbaren Naturstoffe (wie Ciclosporin oder Morphin) ist gering. Naturstoffe sind zudem strukturell meist zu komplex und enthalten häufig Asymmetriezentren, die man bei Arzneistoffen versucht zu vermeiden, weil sie die Synthese verkomplizieren und einen erhöhten biologischen Untersuchungsaufwand benötigen. Alle Isomere müssen in Bezug auf Pharmakologie und Toxikologie charakterisiert werden. Allerdings sind Naturstoffe häufig gute Hits, Fragmente oder Leitstrukturen,^[10] insbesondere auf dem Gebiet der Antibiotika und Cancerostatika. Da sie zumeist aufgrund ihrer komplizierten Struktur nicht zur direkten Applikation als Arzneistoff geeignet sind, benötigt es

viel Feinabstimmung, damit sie zu Arzneistoffen werden. Daher sind Naturstoffe, außer auf dem Gebiet der Antibiotika, als klinische Entwicklungskandidaten stark rückläufig.

- Im Fall, dass die Zielstruktur für den Strukturbologen über eine Röntgenstrukturanalyse von Proteinen inklusive ihren Inhibitoren, Agonisten oder Antagonisten zugänglich ist, bestimmt Struktur-basiertes Design den Arzneistoffentwicklungsprozess: Virtuelles Screening, Pharmakophor-Entwicklung, Fragment-basiertes Design, Docking-Studien und viele andere Techniken können helfen, eine Leitstruktur zu finden und diese dann zu optimieren. Auch wenn es in den letzten Jahren enorme Fortschritte in der Strukturaufklärung von Enzymen und sogar G-Protein-gekoppelten Rezeptoren – man denke an die Vergabe des Nobelpreises an Kobilka und Lefkowitz – gegeben hat,^[11] so darf man bei Struktur-basiertem Design nicht vergessen, dass Proteine zumeist über eine große konformationelle Flexibilität verfügen, die nicht leicht vorherzusagen ist und damit das rationale Wirkstoffdesign konterkarieren. Die Bestimmung von K_i - und IC_{50} -Werten sind bei Struktur-basierten Prozessen den ED_{50} -Werten überlegen, da sie verdeutlichen, dass die Zielstruktur getroffen wird. Weitergehende biologische Experimente und die Herstellung von Substanzen außerhalb des vom Computerchemiker vorgeschlagenen Strukturraumes sind durch nichts zu ersetzen.^[12]
- Zur Arzneistoffentwicklung gehört auch die neue Disziplin chemische Biologie, die hilft, die Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und biologischem System, wie Proteinen, DNA und RNA, zu verstehen. Sie ist nahe verwandt mit der Strukturbilogie, die schon länger fester Bestandteil des Arzneistoffentwicklungsprozesses ist.
- Arzneistoffentwicklung benötigt Wissen um „druggable“ Grundstrukturen, d. h. breites Wissen über Arzneistoffe vieler Indikationsgebiete, weit über das eigentliche Projekt hinaus, über das z. B. die Pharmazeuten durch ihre

Ausbildung in medizinischer Chemie verfügen. Hier geht es aber nicht nur um das Wissen von Arzneistoffstrukturen, sondern auch um deren „Verhalten“ im Körper: Wie beeinflusst der Wirkstoff den Organismus, was macht der Organismus mit dem Wirkstoff (Stichwort metabolische Stabilität)? Dies hilft, Nebenwirkungen durch Besetzung von Off-targets oder große First-pass-Effekte zu vermeiden.

8. Arzneistoffentwicklung benötigt das detaillierte Wissen um die Pharmakologie und Polypharmakologie,^[13] welche häufig in Toxikologie (die Toxikologie könnte man auch als Sonderform der Polypharmakologie bezeichnen) münden kann. Auch die Systembiologie kann bei der Vermeidung von unerwünschten Off-Target-Effekten helfen, da sie den Einfluss einer Chemikalie auf den Organismus untersucht.
9. Arzneistoffentwicklung benötigt intelligentes ADMET (Resorption, Verteilung, Metabolismus, Elimination und Toxikologie eines Wirkstoffs; siehe z.B. Lit [14]) – und das bedeutet mehr als Lipinkis Fünfer-Regel,^[15] die holzschnittartig versucht, orale Bioverfügbarkeit vorherzusagen und damit zu planen. Auch wenig lipophile Verbindungen mit einem $\log P$ -Wert von 2 bis 3 können z.B. wasserunlöslich sein und damit eine schlechte Bioverfügbarkeit haben. Antibiotika und Antikrebsmittel haben häufig ein wesentlich größeres Molekulargewicht als die geforderten 500 Da; auch viele andere neue Arzneistoffe leiden an „molekularer Fettleibigkeit“^[16] und sind trotzdem bioverfügbar und wirksam.
10. Arzneistoffentwicklung benötigt das Wissen, was der pharmazeutische Technologe in der Lage ist zu tun, um einen Arzneistoff bioverfügbar zu machen. Die enge Zusammenarbeit zwischen dem Technologen und medizinischen Chemiker ist bereits zu einem möglichst frühen Zeitpunkt notwendig, um Wirkstoffklassen oder Wirkstoffe mit ungeeigneten physikochemischen Eigenschaften zu eliminieren oder um z.B. einen schlecht wasserlöslichen Arzneistoff – und viele hoch aktive Arzneistoffe sind schlecht bis gar nicht wasserlöslich (Beispiel Diazepam) – in eine Arzneiform zu bringen, die injiziert, infundiert oder oral, buccal, oder als Zäpfchen appliziert und resorbiert werden kann. Aber Arzneistoffentwicklung ist auch das Wissen, wie man durch chemische Modifikation Wirkstoffe bioverfügbar machen kann, ohne dass sie ihre pharmakologische Wirkung verlieren.

Viele dieser, aber auch weitere Aspekte sowie Fehlentwicklungen sind zusammengefasst in dem Artikel von Hann und Keserü^[17] und sollen hier nicht in allen Details diskutiert werden. Die Kunst besteht allerdings darin, die richtigen Entwicklungskandidaten auszuwählen, vor dem Hintergrund von geeigneter Affinität, Selektivität, Bioverfügbarkeit, metabolischer Stabilität, geringer Toxizität, guter Gewebeernteilung bei gleichzeitigem Mangel an prädiktiven Modellen und Biomarkern, um nur einige wenige Probleme aufzugreifen.

Der Weg zu innovativen Arzneimitteln führt über die Universität

Die Frage, die sich generell ergibt, ist, wie kommen wir effizienter zu neuen innovativen Arzneimitteln? Analysiert man die 252 neuen Wirkstoffe, die von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zwischen 1998 und 2007 zugelassen wurden, so stammt etwa die Hälfte aus den USA. Von den USA-stämmigen Wirkstoffen wurden über 60 % in Universitäten oder in kleinen, universitätsnahen Biotech-Unternehmen entdeckt. Demgegenüber stammen ca. 80 % der neuen Arzneimittel in Deutschland, Großbritannien oder Japan von großen pharmazeutischen Unternehmen^[6] – oder anders ausgedrückt, der Beitrag öffentlicher Einrichtungen oder kleiner, universitätsnaher Biotech-Unternehmen zur Entwicklung neuer innovativer Arzneimittel ist relativ niedrig. Dies hängt sicherlich damit zusammen, dass im Gegensatz zur USA^[18] die Zusammenarbeit zwischen Unternehmen und Universitäten in Europa traditionell deutlich geringer ausgeprägt ist. Zum anderen liegt die Ursache aber auch innerhalb der Academia, wo häufig Schubladendenken und eine enge Fokussierung auf das eigene Forschungsgebiet oder das Fach vorherrscht. Arzneimittelforschung benötigt aber integratives Denken und interdisziplinäres Arbeiten, um therapeutische Ansätze in eine konkrete Wirkstoffentwicklung umzusetzen. Grundlagenforscher tendieren dazu, die weitere Wirkstoffentwicklung, die sich aus ihren Befunden ergibt, als triviale Anwendung einzustufen, dabei geht der Zehnkampf eigentlich dann erst richtig los. Viele Grundlagen-orientierte Ansätze scheitern letztendlich an vermeintlich „trivialen“ Dingen, z.B. dass ein Peptid oder Aptamer zwar an einem rekombinanten Targetprotein gut wirkt, aber gar nicht in die Zelle aufgenommen wird, oder dass viele Wirkstoffe in vivo nur eine kurze Halbwertszeit haben oder im falschen Organ landen und somit nicht an den Wirkort kommen.

Eine Herausforderung für die Zukunft wird daher sein, Strukturen zu schaffen, die Grundlagenwissenschaftler und Arzneimittelfachleute zusammenbringen und die die effiziente Weiterentwicklung von Wirkstoffen ermöglicht. Paul A. Janssen, der an der Entwicklung von mehr als 80 Arzneistoffen beteiligt war, hat dazu Folgendes geäußert: „A good scientist is someone who succeeds in getting the different disciplines to work in harmony with one another“.^[19] An der Integration verschiedener Disziplinen muss gerade in Deutschland angesetzt werden, um die Lücke zwischen den Grundlagenwissenschaften und den Arzneimittelfachleuten zu schließen und die Effizienz auf dem Gebiet der Arzneistoffentwicklung zu erhöhen. Grundlagenwissenschaften und Arzneimittelentwickler müssen unter einem Dach zusammenkommen. Collaborative Innovation, wie sie von H. Wild beschrieben wird, weist sicher in die richtige Richtung.^[3d]

Arzneistoffentwicklung kann durch die Multidisziplinarität einer Universität abgebildet werden. Geführt von Pharmazeuten oder von Wissenschaftlern, die alle Disziplinen der Arzneistoffentwicklung beherrschen, können Biologen, Chemiker, Toxikologen, Pharmakologen, Mikrobiologen, Technologen, Kliniker, Informatiker, theoretische Chemiker, Physikochemiker, Physiker und Ingenieure ein ideales Team

bilden, um neue Arzneistoffe zu entwickeln. Studiengänge für Arzneistoffentwicklung werden in Deutschland an vielen pharmazeutischen Instituten angeboten; oft bringen die Dozenten Industrieerfahrung mit. Der Blick in die USA hilft, dort sind „Drug Discovery Centers“ schon an 10 Universitäten gelebte Wirklichkeit, hieran kann man sich orientieren.^[3a,19,20] Beispiele in Deutschland sind zum einen die Etablierung neuer Zentren wie das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) in Saarbrücken, das Center of Drug Absorption and Transport (C_DAT) in Greifswald, das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig, die Fraunhofer-Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie (Fh-TMP) in Frankfurt, das Interfakultäre Zentrum für Pharmakogenomik und Arzneimittelforschung (ICEPHA) Tübingen-Stuttgart, das Chemical Genomics Center am MPI Dortmund und das von der Max-Planck-Gesellschaft gegründete Lead Discovery Center in Dortmund, oder zum anderen die Förderung der DFG im Rahmen von Sonderforschungsbereichen (SFBs), Forschergruppen oder Graduiertenkollegs (SFB 630 (Recognition, Preparation and Functional Analysis of Agents against Infectious Diseases) in Würzburg, FOR 1406 (Exploiting the potential of natural compounds: Myxobacteria as source for therapeutic leads and chemical tools in cancer research) in München, KFO 216 (Characterization of the Oncogenic Signaling Network in Multiple Myeloma: Development of Targeted Therapies) in Würzburg, GRK 1172 (Erforschung, Entwicklung und Sicherheit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln – „Biologicals“) in Frankfurt oder durch einige EU-Projekte, die gezielt Kooperationen zwischen Universitäten und KMUs fördern. Beispiele mit wesentlicher Beteiligung der Pharmazie sind z. B. die Projekte Macrocept und Kinacept (FP6 Craft-Programm, FP7 Research for the benefit of small and medium sized enterprises, Tübingen). Weitere Beispiele liefert das BioProfile-Programm des BMBF, bei dem Anträge mit maßgeblicher Beteiligung der Pharmazie erfolgreich waren. Und dies ist keine vollständige Liste.

Zusammenfassung und Ausblick

Big Pharma macht derzeit einen Strukturwandel durch; nur wenige neue Wirkstoffe kommen aus deren Pipeline. Vielmehr sind es kleine Spin-offs und Firmen, die aus Hits Leitstrukturen und Wirkstoffe und aus Wirkstoffen Arzneistoffe machen. Dazu kann die deutsche Universitätsland-

schaft gerade im Fach Pharmazie wesentlich beitragen. Von Seiten der DPhG als Vertreter der wissenschaftlichen Pharmazie sind die Zeichen erkannt.

Eingegangen am 14. Dezember 2012
Online veröffentlicht am 6. März 2013

- [1] a) R. Mullin, *Chem. Eng. News* **2012**, 90(50) 15–20; b) B. Hirschler, C. Humer, Reuters Report <http://www.reuters.com/article/2012/12/31/us-pharmaceuticals-fda-approvals-idUSBRE8BU0EK20121231>.
- [2] a) M. Wadman, *Nature* **2012**, 481, 128; b) T. Gura, *Nature* **2012**, 492, 143–144.
- [3] a) W. L. Jorgensen, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 11848–11853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11680–11684; b) H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6388–6389; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6284–6285; c) B. Meunier, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8832–8837; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8702–8706; d) H. Wild, C. Huwe, M. Lessl, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 2748–2751; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2684–2687.
- [4] J. A. DiMasi, R. W. Hansen, H. G. Grabowski, *J. Health Econ.* **2003**, 22, 151–85.
- [5] G. M. Milne, Jr., *Ann. Rep. Med. Chem.* **2003**, 38, 383–396.
- [6] R. Kneller, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, 9, 867–882.
- [7] R. L. Elliott, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 688–690.
- [8] D. B. Lowe, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 3–4.
- [9] S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 6699–6702.
- [10] B. Over, S. Wetzel, C. Grütter, Y. Nakai, S. Renner, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 21–28.
- [11] a) P. Kolb, G. Klebe, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 11778–11780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11573–11575; b) S. Granier, B. Kobilka, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 670–673.
- [12] F. Zaragoza, *Lead Optimization for Medicinal Chemists: Pharmacokinetic Properties of Functional Groups and Organic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, Kap. 1.
- [13] J.-U. Peters, *Polypharmacology in Drug Discovery*, Wiley, Hoboken, **2012**.
- [14] a) F. Broccatelli, G. Cruciani, L. Z. Benet, T. I. Oprea, *Mol. Pharmaceutics* **2012**, 9, 570–580; b) Y. Yang, O. Engkvist, A. Llinàs, H. Chen, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 3667–3677.
- [15] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 23, 3–25.
- [16] M. M. Hann, *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 349–355.
- [17] M. M. Hann, G. M. Keserü, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2012**, 11, 355–365.
- [18] Lit. [2b].
- [19] R. A. Galembo, Jr., F. E. Janssens, P. J. Lewi, B. E. Maryanoff, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1686.
- [20] D. P. Rotella, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 172–173.