

Zentrale Fortbildungstagung der Österreichischen Apothekerkammer, November 2006

# Leitstrukturen – der Start zum Arzneimittel

**Was ist eine Leitstruktur?** Ursprünglich war damit jede biologisch aktive Substanz gemeint, die in irgendeiner Weise chemisch weiter variiert wird – bis zum Arzneimittel oder zum erfolglosen Ende eines Projekts. Heute ist die Definition wesentlich enger und kritischer.

UNIV.-PROF. DR. HUGO KUBINYI

Eine Leitstruktur muss bereits wesentliche Eigenschaften des späteren Wirkstoffs aufweisen, wie Aktivität, Selektivität, Modulation von Aktivität und Selektivität bei chemischer Abwandlung – d. h. das Vorliegen einer wie immer gearteten Struktur-Wirkungsbeziehung –, Potenzial der oralen Verfügbarkeit, Fehlen reaktiver Gruppen und toxischer Nebenwirkungen. Zusätzlich sollte sie weder in ihrem Molekulargewicht zu groß noch in ihrer Lipophilie zu unpolar sein. In dem Maß, in dem diese Anforderungen erfüllt sind, ist die Substanz als Leitstruktur geeignet oder Alternative der zweiten Wahl.



UNIV.-PROF. DR. HUGO KUBINYI

Naturstoffe als traditionelle Quelle

Heilpflanzen haben in der Menschheitsgeschichte eine bedeutende Rolle gespielt. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde mit Morphin ein erstes aktives Prinzip isoliert, viele weitere Naturstoffe aus Pflanzen folgten. Nach der Entdeckung des Penicillins wandte sich das Interesse auch mikrobiellen Naturstoffen zu. Viele Naturstoffe konnten nicht als solche, sondern erst nach Derivatisierung oder weiter gehender chemischer Abwandlung in die Therapie eingeführt werden. Beispiele für bedeutende neuere pflanzliche Naturstoffe sind Taxol und Artemisinin, für mikrobielle Naturstoffe Epthilon und die wichtige Klasse der Statine. So haben in den letzten beiden Jahrzehnten Naturstoffe, ihre Derivate und Synthetika, die ihre Vorbilder in Naturstoffen haben, rund 50% aller neu in

die Therapie eingeführten Arzneistoffe ausgemacht. Das wird wohl auch weiterhin der Fall sein, aus mehreren Gründen. Naturstoffe bieten eine chemische Diversität, wie sie im Labor nicht erreicht wird. Wichtiger dürfte sein, dass Sekundärmetaboliten der Pflanzen und Mikroorganismen in aller Regel einen evolutionären Vorteil bieten, z. B. Abwehr über Bitterstoffe – d. h. Affinität zu G-Protein-gekoppelten Rezeptoren – oder scharfe Stoffe, Signalstoffe, oder Toxine – Affinität zu diversen Rezeptoren und anderen Proteinen. Vielleicht die beste Erklärung ist: Jeder Naturstoff entstammt einer enzymatischen Synthese, d. h. er besitzt charakteristische Funktionalitäten, die für die Anlagerung an eine Bindestelle erforderlich sind.

Der glückliche Zufall

In der Arzneimittelgeschichte hat der Zufall stets eine überaus wichtige Rolle gespielt. Das beginnt mit den Narkotika: Lachgas und Ether wurden entdeckt, als Verletzte bei den Mitte des 19. Jahrhunderts beliebten »Schnüffelparties« keinen Schmerz empfanden. Die skurrile Idee, ein Alkohol-Prodruk (Ethylcarbammat) als Narkotikum vorzuschlagen, führte zur Entdeckung sei-

Beispiele für neuere pflanzliche Naturstoffe sind Taxol und Artemisinin, für mikrobielle Naturstoffe Epthilon und die wichtige Klasse der Statine.

ner sedativen Wirkung und damit über Isoamylcarbammat, dem ersten Schlafmittel, zu den Barbituraten. Der Säure/Basen-Indikator Phenolphthalein sollte in der österreichisch-ungarischen Monarchie zur Markierung verfälschter ungarischer Weine eingesetzt werden. Bei der Prüfung auf Unbedenklichkeit fiel die laxierende Wirkung

## Klassische Strategien der Wirkstoffsuche



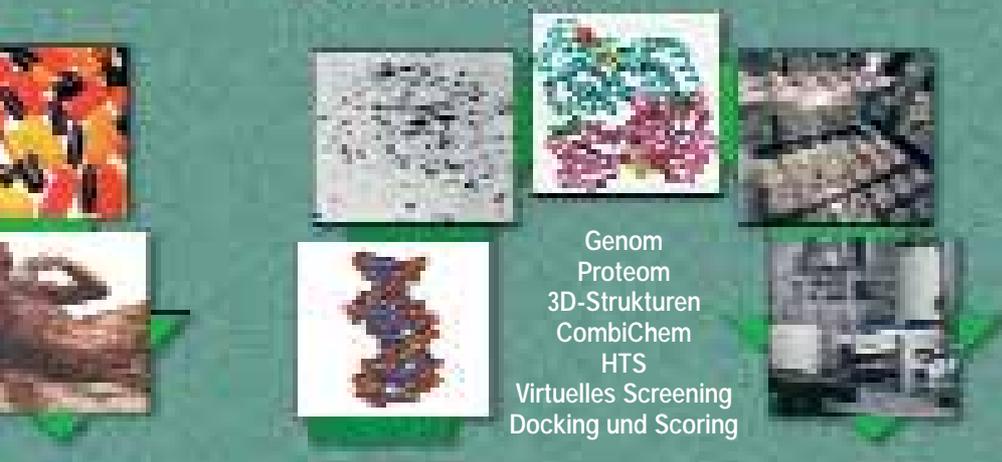
Naturstoffe  
Synthesen  
Tierversuche  
Formulierung  
Klinik

auf – Bisacodyl ist ein direktes Folgeprodukt dieser Zufallsentdeckung. Es gibt unzählige weitere Beispiele, z. B. Warfarin, das eigentlich als Rattengift entwickelt wurde: Erst nach einem erfolglosen Selbstmordversuch fand dieser Wirkstoff Eingang in die Therapie; heute rettet er zig-tausende Leben. Besser bekannt sind die Entdeckungsgeschichten von Penicillin, Chlordiazepoxid (Librium, einer der seltenen Fälle, dass die erste als aktiv gefundene Substanz auch in die Therapie eingeführt wurde), LSD sowie der synthetischen Süßstoffe Saccharin, Cyclamat und Aspartam.

Rationale Ansätze

Das »goldene Zeitalter« der Arzneimittelforschung begann nach dem Zweiten Weltkrieg. Neben der Entdeckung und Weiterentwicklung der wichtigsten Antibiotika stand die systematische strukturelle Abwandlung der Neurotransmitter, Steroidhormone, Peptide und anderer endogener Faktoren im Vordergrund. Die Kenntnis ihrer Struktur und Funktion führte zu zahllosen Rezeptoragonisten und -antagonisten, die auch heute noch bedeutende Therapeutika sind. Als Beispiel eines rationalen Ansatzes sei der Entwurf einer Parkinson-Therapie beschrieben.

Die Parkinson-Krankheit entsteht durch die fortschreitende Degeneration von Dopamin produzierenden Zellen in einem bestimmten Gehirnnareal, der Substantia nigra. Dopamin ist schlecht bioverfügbar, kann die Blut-Hirnschranke nicht überwinden, verursacht Nebenwirkungen, wie Puls- und Blutdruckanstieg, und ist zudem nur kurz wirksam. Biochemiker, Pharmakologen und medizinische Chemiker entwarfen ein geniales Konzept, um diese Probleme zu umgehen: L-Dopa, die biosynthetische Vorstufe des Dopamin, wird vom Aminosäuretransporter erkannt und über aktiven Transport resorbiert und ins Gehirn transportiert. Die Gabe eines polaren, nicht ZNS-verfügbaren Dopadecarboxylase-Hemmers verhindert den Abbau des L-Dopa in der Peripherie, und ein gehirngängi-



ger Monoaminoxidase-Hemmer verlängert die biologische Halbwertszeit des Dopamin. Diese Therapie kann Parkinsonkranke nicht heilen. Aber sie beschert vielen Kranken eine Linderung ihrer Symptome und ein langsames Fortschreiten der Erkrankung. Sehr oft ist es relativ einfach, einen gut bindenden Peptidliganden für einen Rezeptor oder ein Enzym zu finden. Allerdings ist der chemische Aufwand zur Umwandlung eines Peptids in einen bioverfügbaren, metabolisch stabilen Wirkstoff unverhältnismäßig groß, so dass man diese Strategie wieder verlassen hat. Nur bei Proteasehemmern ist man in Einzelfällen auf ein solches Vorgehen angewiesen.

### Isosterer Ersatz und »me too«-Forschung

Der isostere Ersatz, d. h. der Austausch bestimmter Gruppen durch chemisch ähnliche Gruppen, das Verkürzen oder Verlängern von Ketten, Verkleinern oder Vergrößern von Ringen, usw., gehört in der Leitstruktur-optimierung zum Rüstzeug jedes medizinischen Chemikers. Oft wird der isostere Ersatz aber auch in der »me too«-Forschung genutzt. Darunter versteht man das Kopieren eines Wirkstoffs der Konkurrenz mit minimalen chemischen Änderungen, gerade genug, um außerhalb der bestehenden Patente zu bleiben – nicht zu verwechseln mit Generika, die nach Ablauf der Patendauer eines Arzneistoffs den identischen Wirkstoff enthalten. Das Ziel ist, mit einer solchen Substanz ebenfalls in den Markt zu kommen. Die Entwicklung bei den COX2-Hemmern, den Protonenpumpen-Hemmern, den Statinen und den PDE4-Hemmern zeigt, dass die »me too«-Präparate heute immer rascher auf wirtschaftlich viel versprechende Originalpräparate folgen. Man mag »me too« als unethisch abtun – Tatsache ist, dass diese Forschungsrichtung zu vielen weiter entwickelten Wirkstoffen geführt hat; man denke nur an die ersten Penicilline, dann die oral verfügbaren, die Breitbandpenicilline, später Lactamase-resistente Penicilline, usw.; oder die Entwicklung von den klassi-

schen, sedierenden H<sub>1</sub>-Antihistaminika zu den polaren, nicht mehr sedierenden Antihistaminika; der Fortschritt von den ersten, unspezifischen Betablockern zu  $\beta$ 1-spezifischen Blockern und zu partiellen Agonisten, mit und ohne  $\beta$ 1-antagonistische Aktivität. In der Tat ist die Industrie, abgesehen von den umsatzstärksten Präparaten, nicht an reinen Kopien interessiert. Nicht »me too« ist das primäre Ziel, sondern »me better«, »me first« oder im Idealfall »me only«.

### Prodrugs

Viele interessante Wirkstoffe sind oral nicht verfügbar oder haben sonstige chemische oder pharmakokinetische Eigenschaften, die ihren Einsatz in der Therapie unmöglich machen. Hier geht man den Umweg über Prodrugs, das sind unwirksame oder schwach wirksame Derivate bzw.

Nicht »me too« ist das primäre Ziel, sondern »me better«, »me first« oder im Idealfall »me only«.

Analoge, die diesen Wirkstoff erst im Organismus freisetzen. Ist Aspirin ein Prodrug? Ja und nein: Salicylsäure wird freigesetzt, aber dies erklärt nur einen kleinen Teil der analgetischen Wirkung. Der größere Teil und vor allem die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung resultieren aus einer irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase, durch Übertragung der Acetylgruppe auf ein Serin. Viele andere Prodrugs sind ebenfalls Ester, z. B. Heroin, Clofibrat und Enalapril. Interessant sind Prodrugs, die nur bzw. bevorzugt in bestimmten Organen oder Tumoren den Wirkstoff in Freiheit setzen und damit höhere Selektivität und/oder niedrigere Toxizität bewirken. Der »heilige Gral« sind Wirkstoffe, die nur in bestimmten Zellen ihre Wirkung entfalten, z. B. Aciclovir und Analoge, die nur in virusinfizierten Zellen von einer viralen Kinase phosphoryliert und damit aktiviert werden, oder Protonenpumpenhemmer von Typ des Omeprazol, die erst in den säureproduzierenden Zellen zum eigentlichen Wirkstoff umlagern.

Biologische Aktivitäten von Enantiomeren – der chirale Austausch  
Lange wurden die unterschiedlichen biologischen Aktivitäten der Enantiomeren eines Racemats nicht weiter beachtet. Vor rund dreißig Jahren änderte sich diese Einstellung dramatisch: Spott und Kritik des niederländischen Pharmakologen E. Ariëns, „ein Racemat ist eine Verbindung mit 50% Verunreinigung“, haben die Industrie wachgerüttelt. Heute berücksichtigt man, dass in den meisten Fällen ein Enantiomer Träger der Wirkung ist und das andere oft zu Nebenwirkungen beiträgt, zumindest nicht zur Wirkung. Dementsprechend werden bei chiralen Wirkstoffen praktisch nur mehr Enantiomere in die Therapie eingeführt. Sofern ein Racemat im Handel ist, versuchen Firmen, über den »chiralen Austausch« mit der Einführung des aktiven Enantiomers die Dauer der patentgeschützten Vermarktung zu verlängern.

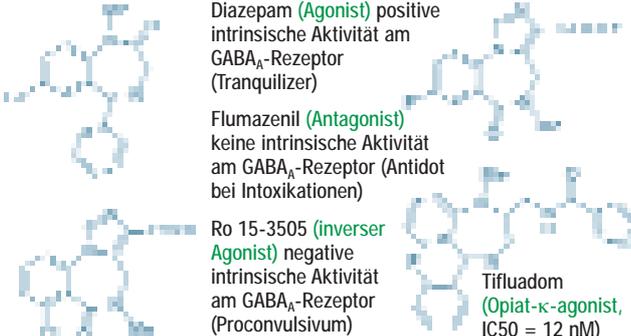
### Die Rettung ungeeigneter Leitstrukturen – der metabolische Austausch

Die Literatur beschreibt viele Beispiele, bei denen durch Einführung oder Eliminierung metabolisch stabiler bzw. instabiler Gruppen die Bioverfügbarkeit bzw. Wirkdauer einer Leitstruktur in die gewünschte Richtung verändert werden konnte. Dazu gibt es einen Satz von Regeln, z. B. die Einführung eines Fluoratoms in die para-Position eines aromatischen Rings, zur Verhinderung der metabolischen Hydroxylierung in dieser Position, und viele andere mehr. Auch toxische Nebenwirkungen können in bestimmten Fällen behoben werden: das erste nicht sedierende H<sub>1</sub>-Antihistaminikum Terfenadin zeigte in seltenen Fällen (vor allem bei Co-Medikation cytochromhemmender Wirkstoffe) kardiale Nebenwirkungen, bis hin zu tödlichen Zwischenfällen. Die Untersuchung des Wirkmechanismus und des Metabolismus führte zu einer Lösung. Der negative Befund war, dass Terfenadin ein Hemmer des hERG-Kanals (hERG = human ether-a-go-go related gene) ist; die gute Nachricht ist, dass der oral verfügbare Metabolit Fexofenadin Träger der gewünschten Antihistaminwirkung ist und weder sedierend noch toxisch wirkt.

### Screening und Hochdurchsatz-Testung

Der wahrscheinlich größte Segen der Gentechnologie für die Menschheit resultiert aus der Tatsache, dass praktisch jedes humane Protein in Bakterien oder anderen Zellen in beliebigen Mengen hergestellt werden kann. Dabei denkt man in erster Linie an Insulin, Wachstumshormon und EPO. Tierische Proteine weichen in ihrer

**Aktivitäten von Benzodiazepinrezeptor-Liganden**



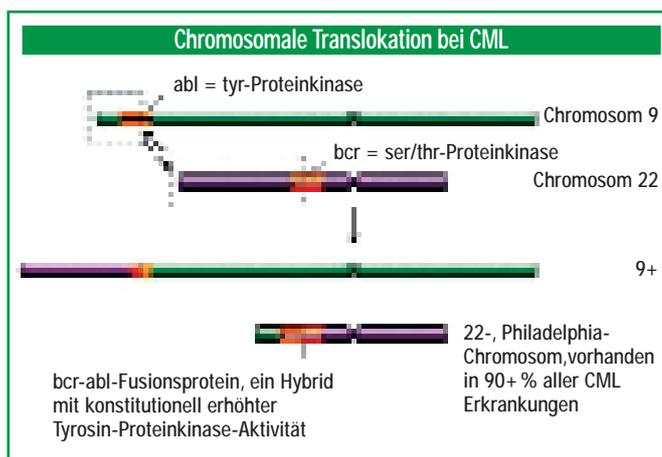
Diazepam (Agonist) positive intrinsische Aktivität am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor (Tranquillizer)

Flumazenil (Antagonist) keine intrinsische Aktivität am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor (Antidot bei Intoxikationen)

Ro 15-3505 (inverser Agonist) negative intrinsische Aktivität am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor (Proconvulsivum)

Tifluadom (Opiat- $\kappa$ -agonist, IC<sub>50</sub> = 12 nM)

C. Wermuth, The Practice of Medicinal Chemistry, 1996, S. 548;  
D. Römer et al., Nature 298, 759-760 (1982)



Sequenz und damit im Bindeverhalten mehr oder weniger von humanen Proteinen ab. Wichtiger ist daher der Einsatz humaner Proteine für die Testung potenzieller Wirkstoffe. Das spart Tierversuche und verhindert Fehlentwicklungen. Durch Automatisierung können heute Hunderttausende chemische Substanzen in kurzer Zeit auf ihre spätere Wirkung beim Menschen untersucht werden. Die Automatisierung hat aber auch einen Nachteil: viele Substanzen täuschen Wirkung nur vor, über Verunreinigungen, Färbung, Fluoreszenz oder ein Verklumpen mit dem Testprotein. Dazu müssen alle Treffer einer Testserie nochmals genauer untersucht werden. Insgesamt ist das Screening großer Substanzbibliotheken ein zwar teures, aber lohnendes Unterfangen. Bei fehlender Information über das Zielprotein, an dem der Wirkstoff angreift, ist es oft der einzige Zugang zu einer Leitstruktur.

### Chemische Biologie

Unter dem neuen Begriff »Chemische Biologie« versteht man eine eigentlich etablierte Strategie: die Testung von Substanzkollektiven an intakten biologischen Systemen. Historisch wurden Einzelsubstanzen an Mäusen, Ratten, usw. getestet, dann Einzelsubstanzen in vitro, z. B. an Enzymen und Rezeptoren, später große Substanzkollektive in Hochdurchsatz-Modellen, ebenfalls in vitro. Der Nachteil der letzteren Methoden ist die Beschränkung auf ein Zielprotein und die Vernachlässigung von Membranpermeation bzw. Bioverfügbarkeit. So ist die chemische Biologie auf den Plan getreten, die systematische Testung großer Substanzkollektive an lebenden Zellen oder Kleinorganismen wie *Drosophila*, dem Nematoden *Caenorhabditis elegans* oder dem Zebrafisch, *Danio rerio*. Sobald ein bestimmter veränderter Phänotyp beobachtet wird, versucht man, den Wirkmechanismus zu ermitteln. Auf diese Weise wurden z. B. Substanzen entdeckt, die eine Zellteilung auf der Stufe der Spindelbil-

dung hemmen, die embryonale Stammzellen zu Neuronen oder cardialen Muskelzellen differenzieren, oder sogar eine Entdifferenzierung adulter Zellen bewirken.

### Kombinatorische Bibliotheken

Die Anfänge der kombinatorischen Chemie waren, gelinde gesagt, eine Katastrophe. Nur getrieben von der chemischen Zugänglichkeit wurden riesige Bibliotheken nach kombinatorischen Prinzipien der Substituentenvariation hergestellt. Grundlage für die Synthese solch großer Substanzbibliotheken war eine vordergründige Logik: alle Arzneistoffe resultierten aus rund 25 Mil-

Spott und Kritik des niederländischen Pharmakologen *E. Ariëns*, »ein Racemat ist eine Verbindung mit 50 % Verunreinigung«, haben die Industrie wachgerüttelt.

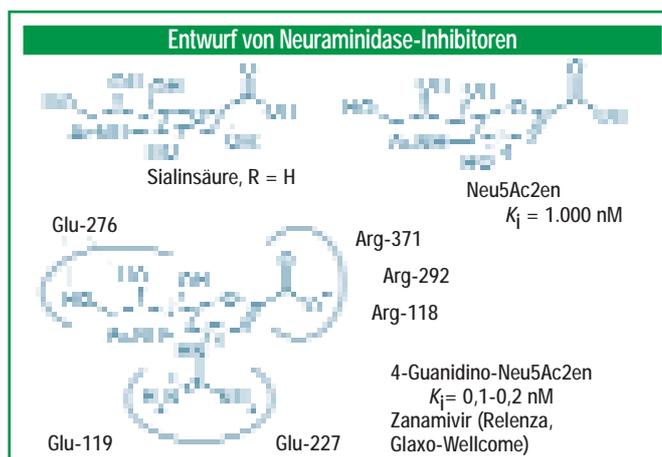
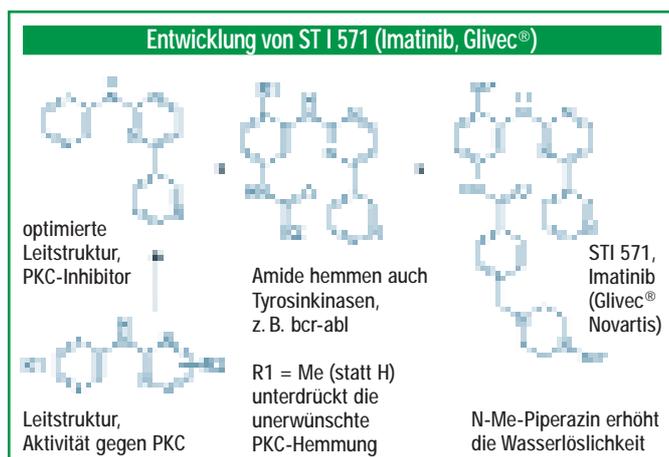
lionen chemischer Verbindungen, also synthetisieren wir eben noch ein paar Millionen und schon haben wir neue Arzneistoffe. Das Ergebnis solcher Synthesen waren oft schlecht definierte Mischungen; sie täuschten im biologischen Test Wirkung vor, die nach Trennung in die Einzelsubstanzen nicht bestätigt werden konnte. Die Substanzen hatten generell zu hohe Molekulargewichte und waren meist auch zu lipophil. Nur langsam wandelte sich der Charakter der kombinatorischen Chemie zur medizinisch-chemisch gesteuerten, automatisierten Parallelsynthese kleinerer Bibliotheken reiner (bzw. gereinigter) Einzelsubstanzen. In dieser Weise trägt die kombinatorische Chemie heute wesentlich zu einer raschen Optimierung neuer Leitstrukturen oder zur Auffindung einer Leitstruktur mit veränderter Selektivität bei.

Privilegierte Strukturen und die Optimierung von Nebenwirkungen Bestimmte Substanzklassen, z. B. die Benzodiazepine, die Steroide, die Phenethylamine, bestimmte Tricyclen, u. a. m., lie-

fern viele biologisch aktive Vertreter, während andere Substanzklassen »stumm« bleiben. Dies hat zur Formulierung der »privilegierten Strukturen« geführt. Chemische Variation in solchen Substanzklassen hat den Vorteil, dass öfter biologisch aktive Vertreter gefunden werden als in neuen Substanzklassen. Dies wird mit dem Nachteil erkauft, dass eine Patentierung neuer Wirkstoffe in solchen Strukturklassen oft schwierig ist. Außerdem weisen solche Substanzen (dies gilt besonders für die Liganden G-Protein-gekoppelter Rezeptoren) oft mangelnde Selektivität auf. Fehlende Selektivität hat aber zur Folge, dass das Wirkspektrum über chemische Variation in eine andere Richtung modifiziert werden kann. Ein klassisches Beispiel ist die Entwicklung der diuretischen, antihypertensiven und antidiabetischen Sulfonamide aus der jeweils zufälligen Beobachtung klinischer Nebenwirkungen der ursprünglich antibakteriellen Sulfonamide. Auf gleiche Weise sind aus Antihistaminen die Neuroleptika und später Antidepressiva entstanden. *Camille Wermuth*, einer der großen medizinischen Chemiker unserer Epoche, leitete daraus eine gezielte Strategie ab, die »selektive Optimierung einer Nebenaktivität«.

### Chemogenomik

Viele Zielproteine der Therapie verschiedener Erkrankungen sind evolutionär sehr eng verwandt. Damit haben sie auch ähnliche Bindestellen. Das Prinzip der Chemogenomik beruht darauf, dass chemisch verwandte Substanzen, privilegierte Substanzklassen oder Bibliotheken systematisch an solch evolutionär verwandten Proteinen getestet werden. Der Lohn dieses Aufwands sind Wirkstoffe, die jeweils spezifisch für die verschiedenen Vertreter sind oder eine gewünschte duale oder mehrfache Spezifität aufweisen. Auf diese Weise hat sich die Strategie der Pharmafirmen gewandelt von der Beobachtung eines Tiers nach Substanzgabe, über die Testung an einzelnen Zielpro-



teinen, hin zur systematischen Testung an allen verwandten Proteinen, oft unabhängig von der therapeutischen Indikation.

### Strukturbasierter und computergestützter Entwurf

Mit der zunehmenden Zahl hoch aufgelöster Protein-3D-Strukturen, überwiegend bestimmt mit der Methode der Proteinkristallographie, aber auch mit NMR-Methoden, gewinnt der strukturbasierte Entwurf von Proteinliganden zunehmend an Bedeutung. Der ACE-Hemmer Captopril war die erste Substanz, die auf ein Modell des Komplexes aus Inhibitor und Bindestelle zurückgeht. Dorzolamid, einige HIV-Protease-Inhibitoren und der Neuraminidasehemmer Zanamivir folgten. Viele weitere Leitstrukturen resultierten aus dem strukturbasierten Entwurf. Eine Weiterentwicklung ist der Einsatz computergestützter Methoden. Beim Fehlen einer Protein-3D-Struktur helfen Computerprogramme bei der Ableitung eines Pharmakophors und bei Pharmakophorsuchen. Bei Kenntnis der 3D-Struktur des Proteins wird das Docking eingesetzt: Computerprogramme suchen selbständig nach Wechselwirkungszentren in der Bindestelle, fischen aus einer Datenbank von 3D-Strukturen möglicher Liganden die passenden heraus und ordnen sie nach ihrer vorhergesagten Bindestärke; dieser letzte Schritt ist leider noch sehr ungenau.

### Virtuelles Screening

Unter virtuellem Screening versteht man ein Bündel von Methoden, die dazu dienen sollen, das eigentliche Screening zu ersetzen, zumindest für alle Substanzen, die wahrscheinlich keine Wirkung aufweisen werden. Dafür müssen die Substanzen nicht als chemische Individuen vorliegen, es reicht ihre »virtuelle« Präsenz als Strukturfile im Computer. In der optimalen Variante werden einfache Filter, z. B. bezüglich Molekulargewicht, Lipophilie und polarer Oberfläche, Zahl der Donor- und Akzeptorgruppen im Molekül, und Zahl der rotierbaren Bindungen als Kriterien eingesetzt, um die möglichen Kandidaten auf die interessantesten

einzuschränken. Anschließend wird das Vorhandensein oder die Abwesenheit bestimmter Gruppen geprüft, gefolgt von einer 3D-Pharmakophorsuche. Sofern eine Protein-3D-Struktur bekannt ist oder modelliert werden kann, werden die übrig gebliebenen Vertreter in die Bindestelle des Proteins eingelagert, unter Berücksichtigung der vollen Flexibilität des Liganden. Die Testung der nach Filterung verbliebenen Substanzen liefert (oft neuartige) Leitstrukturen mit mikrobis nanomolaren Affinitäten.

### Fragmentbasierter und kombinatorischer Entwurf

Fragmente von Wirkstoffen sind in aller Regel erheblich weniger affin, als man unvoreingenommen erwarten sollte. Dies hat mit der Änderung der Entropie zu tun, vom freien, ungebundenen Zustand zum fixierten Liganden. Bei mehreren kleinen Liganden tritt dieser Entropieeffekt bei jedem einzelnen auf, bei einem kombinierten Liganden dagegen nur einmal. Umgekehrt wird eine Strategie des Entwurfs daraus: Gelingt es, zwei oder mehrere kleine Liganden, die in benachbarte Taschen der Bindestelle einlagern, so zu einem Wirkstoff zu verbinden, dass die Wechselwirkungen mit dem Protein nicht beeinträchtigt werden, so erhält man ein deutlich besser bindendes Molekül. Besonders die Kernresonanzspektroskopie hat sich als leistungsfähige Methode zur Auffindung kleiner, schwach bindender Liganden etabliert, aber auch die Proteinkristallographie wird eingesetzt. Daneben gibt es Ansätze zur inkrementellen Konstruktion eines Liganden aus kleinen Bruchstücken in der 3D-Struktur der Bindestelle mithilfe des Computers. Obwohl auch hier die Zuverlässigkeit der Bewertungsfunktionen zu wünschen übrig lässt, deutet sich an, dass dieser Ansatz eine Methode der Zukunft ist.

### Fazit

Die Strategien zur Auffindung neuer Leitstrukturen haben sich gewandelt. Heute steht eine Fülle verschiedener Methoden zur Verfügung und dementsprechend ist die

Leitstruktursuche und die Optimierung zum präklinischen Kandidaten nicht mehr das primäre Problem der Arzneimittelforschung. Trotzdem ist der Weg zum neuen Arzneimittel lang, mühsam, riskant und teuer. Die Schätzungen der Kosten für einen einzigen neuen Arzneistoff liegen bei 800 Millionen bis 2 Milliarden US-\$. Verschiedene Gründe sind dafür verantwortlich: der in vielen Indikationen bereits erreichte hohe Standard, die gestiegenen Anforderungen an Wirkung und Sicherheit, die Schwierigkeit, chronische Erkrankungen zu verhindern oder ihre Progression zu stoppen sowie viele erfolglos verlaufene Projekte. Zusätzliche Probleme ergeben sich aus der Definition und Realisierung der richtigen Selektivität – absolute Selektivität ist nicht mehr unbedingt im Fokus – und dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen. Die Beispiele Cerivastatin und Rofecoxib lehren, dass seltene, aber lebensbedrohliche Nebenwirkungen trotz intensiver Prüfung am Tier und an Tausenden Patienten nicht erkannt werden können. So bleibt die Arzneimittelsuche eine Herausforderung, bei der trotz vieler rationaler Ansätze und gewaltiger Fortschritte in allen Phasen Versuch und Irrtum auch in Zukunft eine wichtige Rolle spielen werden.

### Anmerkungen

Dieser Artikel folgt in seiner Gliederung der Veröffentlichung *H. Kubinyi*, In Search for New Leads, EFMC-Jahrbuch 2003, S.14-28 (siehe [www.kubinyi.de/EFMC-pub-2003.pdf](http://www.kubinyi.de/EFMC-pub-2003.pdf)) und einem Vortrag bei der Herbsttagung der Österreichischen Apothekerkammer, Salzburg und Wien, November 2006. Die zitierten Beispiele finden sich in verschiedenen Vorträgen bei [www.kubinyi.de/lectures.html](http://www.kubinyi.de/lectures.html); dort sind auch die jeweiligen Referenzen angegeben.

Weiterführende Literaturempfehlungen in der Redaktion.

Anschrift des Autors:  
Univ.-Prof. Dr. Hugo Kubinyi, Donnersbergstraße 9,  
D-67256 Weisenheim am Sand, [kubinyi@t-online.de](mailto:kubinyi@t-online.de)