

## III MEDIKAMENTENENTWICKLUNG

# Naturstoffe aus China

Dr. Christian Haug, Dr. Nicole Feling, Dr. Kai Lamottke, Bicol GmbH, München und Shanghai

Asien rückt immer stärker in den Blickpunkt westlicher Pharma- und Biotechnologie-Unternehmen. War es zuvor noch der Aufbau reiner Produktionsstandorte, gerät nun auch moderne Forschung und Entwicklung immer mehr in den Brennpunkt des Interesses für Outsourcing-Aktivitäten. Hierbei bieten Indi-

ausgebildete chinesische Fachkräfte spielen hierbei eine große Rolle. Nur wenige Beispiele zeigen, dass der Schritt in den asiatischen Wirtschaftsraum auch wissenschaftlich begründet sein kann.

Für Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Wirkstofffindung und -entwicklung

Wirkstoff-Kandidaten dar. 50% aller kleinen Moleküle, die in den Jahren 2000 bis 2006 als NCEs freigegeben wurden, haben einen Naturstoff-Hintergrund.

### Wirkstoffentwicklung aus Naturstoffen

Neben unterschiedlichen Naturstoffquellen, wie zum Beispiel Pilzen (Ausgangspunkt für die cholesterinsenkenden Statine), sind pflanzliche Naturstoffe eine tragende Säule moderner Pharmaprodukte. Ein Beispiel ist das Antikrebsmittel Taxol. Blickt man nach China, so werden dortige Pflanzenprodukte seit Jahrhunderten in verschiedenster Form im Bereich der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) angewendet. Für den medizinischen Einsatz nach westlichen Medikamenten-Anforderungen ist die TCM aber in der Regel nicht geeignet. Meist wird der Patient auf individueller Basis therapiert. Die medikamentöse Unterstützung dabei fußt auf einer komplexen Mischung an Naturstoffen, die aus tausenden unterschiedlichen Wirkstoffen bestehen kann. Eine einfache Übertragung der TCM-Indikationen auf westliche pharmazeutische Anforderungen gelingt daher selten. Denn hier werden statistische Therapiekonzepte (standardisierte, leitliniengetreue Behandlung für eine Patientengruppe) und Einzelkomponenten-Wirkstoffe gefordert.

Eine der wenigen Ausnahmen dieser Regel, in der TCM und westliche Medizin sich treffen, ist die Anwendung des pflanzlichen Inhaltsstoffes Artemisinin. Seit 1600 Jahren in der Traditionellen Chinesischen Medizin als fiebersenkendes Mittel eingesetzt, findet es in der modernen westlichen Medizin mittlerweile Anwendung in der Malaria-Behandlung.

### Medikamentfindung aus pflanzlichen Inhaltsstoffen

Die Auswahl chinesischer Pflanzen für Wirkstofffindung kann also nicht vorrangig auf deren Anwendung in der TCM (oder medizinischen Wissen anderer Kulturen) basieren. Der Ansatz muss vielmehr die Tatsache sein, dass Pflanzen im Laufe der Evolution und damit



Artemisia annua im Kräutergarten – Ausgangsstoff für Malaria-Wirkstoff

en, Singapur und China unterschiedliche Kompetenzen und Schnittstellen an. Bisher war der Schritt nach China meist politisch oder wirtschaftlich motiviert. Wissenschaftliche Aspekte spielen in der Regel nur eine untergeordnete Rolle – doch China bietet aufgrund seiner großen Pflanzenbiodiversität eine gute Basis für Wirkstofffindung und -entwicklung aus Naturstoffen und deren Derivaten an. Dieser Artikel gibt einen Überblick über Vor- und Nachteile der Naturstoff-Strategie im modernen Medikamentenfindungsprozess („Drug Discovery“) und beschreibt, wie ein chinesischer Standort in die nötigen Standards für einen arbeitsteiligen Prozess eingepasst werden kann.

In den letzten Jahren rückte Asien – hier China im Besonderen – immer stärker in den Fokus westlicher Pharma- und Biotechnologie-Unternehmen für Outsourcing-Aktivitäten in Richtung Forschung und Entwicklung. Meist geschieht der Zugang zum stark wachsenden chinesischen Pharmamarkt aus politischen oder wirtschaftlichen Gründen. Kostenvorteile und der Wissenstransfer durch gut

aus Naturstoffen und deren Derivaten bietet China ein vernünftiges Umfeld. Eine große Pflanzenbiodiversität, historisch gewachsene Erfahrung in pflanzlicher Heilkunde und eine verlässliche Infrastruktur stellen dabei die Basis. In forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen kam jedoch die Wirkstoffforschung aus Naturstoffen mit der Einführung neuartiger, hochautomatischer Technologien für Wirkstofffindung immer mehr aus der Mode. Die neuen Technologien setzten dabei vor allem auf ein quantitatives Vorgehen. Ein Beispiel dafür ist die Kombinatorische Chemie im Bereich Wirkstofffindung „kleiner Moleküle“. Allerdings zeigen kürzlich veröffentlichte Studien, dass dieser Ansatz im Vorfeld erfolgreicher eingeschätzt wurde, als er schließlich war. In den letzten 25 Jahren Wirkstoffentwicklung wurden 1184 NCEs (New Chemical Entities) identifiziert – nur eine Verbindung davon stammte *de novo* aus der Kombinatorischen Chemie. Naturstoffe und ihre medizinischen Derivate stellen trotz des sinkenden Ressourceneinsatzes im Bereich Naturstoffforschung noch immer die erfolgreichsten Quelle für

in einem Jahr Millionen andauernden Überlebenskampf eine Vielzahl von neuen, innovativen und wirksamen chemischen Strukturen hervorgebracht haben. Für den Umgang mit Naturstoffen im Wirkstoff-Prozess existieren zwei lange angewendete Strategien, die beide ihre Berechtigung haben. Warum Naturstoffe – trotz ihres offensichtlichen Markterfolges – von immer weniger Interesse für moderne Wirkstofffindungskampagnen waren, liegt vor allem an den Rückschlägen, die beide Strategien in punkto Zeit, Aufwand und Kosten in Kauf nehmen mussten.

### Extrakt-Screening und aktivitätsgeleitete Isolierung

Vorteil dieses Ansatzes ist es, dass Extrakte schnell und relativ kostengünstig zur Verfügung stehen. Die Nachteile wiegen jedoch schwer, denn Extrakte ergeben aufgrund ihrer Komplexität (mehr als 1.000 unterschiedliche Strukturen) im Screening oft falsch positive Ergebnisse. Sie gelten als schwer-kompatibel in Hochdurchsatz-Tests. Die weitere Aufreinigung/Fraktionierung und erneutes Testen erbringen oft nicht die gewünschten Ergebnisse. Aktivitäten werden durch Nebenkomponenten in zu geringer Quantität oder durch Komponenten-Gemische verursacht. Und oft sind Aktivitäten im zweiten Schritt auch gar nicht mehr zu detektieren. Am schwersten wiegt aber der hohe Zeitaufwand gegen diese Methode des Extrakt-Screenings.

### Testung reiner Naturstoffe mit bekannter Struktur

Vorteil dieser Methode ist die praktikable Handhabung der Rein-Naturstoff-Bibliotheken. Wie mit jeder synthetischen Bibliothek können hier im Hochdurchsatz-Test Naturstoffe getestet werden. Nachteilig wirkt sich jedoch aus, dass der Anteil an bereits strukturbekanntem Naturstoffen im Vergleich zu



Traditionelle Chinesische Medizin – nicht mit westlichen Standards erfassbar

synthetischen Verbindungen sehr gering ist (weniger als 1% aller bekannten Verbindungen). Meist sind nur die Hauptkomponenten der Pflanzen-Spezies strukturaufgeklärt. Zusätzlich muss die Frage gestellt werden, wie der finanziell aufwendige Prozess der Strukturaufklärung für all diese Komponenten getragen werden kann. Schnell kann die Aufklärung einer unbekanntem Struktur ein Budget von mehreren Tausend Euro verschlingen. Die bereits existierenden Naturstoff-Bibliotheken umfassen zudem meist nicht mehr als ein paar Tausend Komponenten: Ein Ansatz, der durch den limitierten Zugang Biotechnologie-Unternehmen meist verwehrt ist. Der Aufbau neuer Rein-Naturstoff-Bibliotheken wiederum gestaltet sich sehr kostenintensiv. Isolierung und Strukturaufklärung treiben die Kosten weiter in die Höhe und können auch in der Anzahl der Verbindungen für Struktur-Aktivitätsbeziehungen nicht mit der Parallel-Synthese konkurrieren.

### Intelligentes Screening

Doch es gibt noch einen dritten Ansatz, der kleine Moleküle wieder zu attraktiven Kandidaten für den Wirkstofffindungs- und entwicklungsprozess macht, gerade auch für neue Therapieansätze. Technologien und Prozessinnovationen sorgen dabei für eine ausgewogene Bilanz von Kosten und Qualität zu jedem Zeitpunkt der Forschungsphase. Intelligentes Screening von Naturstoffen konzentriert sich dabei auf das Screening von Feinfraktionen. Gewonnen werden diese Feinfraktionen aus Pflanzenextrakten mittels eines robusten, innovativen Separationssystems mit eigenentwickelter Trennphase. Hohe Trennungskapazitäten und Reproduzierbarkeit ermöglichen die Gewinnung „idealer“ Feinfraktionen mit zuordbaren Aktivitäten auf der Wirkstoffebene. Pro Pflanzenorgan können 180 dieser Fraktionen, mit je drei bis zehn unterschied-

lichen Molekülen grob geordnet nach ihrem logP-Wert erhalten werden. Hierbei zeigt sich ein entscheidender Vorteil der Methode: Reduzierte Komplexität verglichen mit unfraktionierten Naturstoff-Extrakten ermöglicht es, die Feinfraktionen direkt in Hochdurchsatz-Tests einzusetzen. Nach nur zwei Screening Runden sind die aktiven Verbindungen identifiziert und können in ihrer Struktur aufgeklärt werden. Zusätzlich können nun Naturstoff-Bibliotheken aufgebaut werden, die auch Nebenkomponenten mit neuen Strukturen enthalten, die zuvor eher schwierig aus Extrakten zu identifizieren waren. Im Vergleich zu anderen Naturstoff-Bibliotheken wird eine kostenintensive Strukturaufklärung nur für aktive, vielversprechende Substanzen durchgeführt; Kosten und Entwicklungszeit verkürzen sich um ein Vielfaches. Dieser Ansatz hat bisher erfolgreich Wirkstoffkandidaten in unterschiedlichen Bereichen – von biochemischen Kinase-Tests, über Antikrebs-Stoffen in Ganzzelltest hin zu Organismen-tests – in der Pflanzenschutzforschung erbracht.

### Outsourcing in China – ein Ausblick

Für das beschriebene Forschungsfeld ist der Schritt nach China wissenschaftlich begründet. Der chinesische Standort ermöglicht die direkte Zusammenarbeit mit lokalen Botanikern bei der Identifizierung der Pflanzenspezies. Dies legt die Basis für einen innovativen Prozess, der in Shanghai auf die entsprechende Forschungs-Infrastruktur trifft. Ergänzt wird dieser Ansatz durch die Möglichkeit gezielter chemischer Weiterentwicklung durch Medizinalchemie vor Ort, um Partner beim Schritt von der Leitstruktur zum Medikamentkandidaten gezielt unterstützen zu können. Grundvoraussetzung für einen gut verzahnten Ablauf mit Partnern ist die Projektkoordination und -begleitung vom europäischen Standort aus. ■

## Hintergrund

**Bicoll GmbH** ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf Naturstoffchemie für die Identifizierung niedermolekularer Wirkstoffe in der Pharmazie spezialisiert hat. Die Bicoll Gruppe besteht aus der Bicoll GmbH in München, Deutschland, und Bicoll Biotechnology (Shanghai) Co. Ltd., V.R. China. Technologieentwicklung, Kooperationsmanagement und Marketing werden in München koordiniert, während Laboreinrichtungen am Standort in Shanghai bestehen.