



DAS WIRKSTOFF- LABORATORIUM

DER ZUKUNFT

EIN BLICK IN DAS JAHR 2025

Die Menschheit wird in beständiger Regelmäßigkeit durch das Auftauchen neuer pathogener Viren und Bakterien bedroht. Bekannte, bis dato kontrollierbare Erreger mutieren zu tödlichen Gefahren, die die medizinischen Systeme belasten, den globalen Handel und Verkehr unterbrechen und die Gesundheitssysteme vieler Länder kollabieren lassen. Krankheiten des Mittelalters, vergessen oder auch unbekannt, verbreiten sich mit rasender Geschwindigkeit - vor allem in den Entwicklungsländern. Die Ärmsten scheinen ohne Hoffnung zu sein, aufgegeben vom Rest der Welt. Welche Medikamente können hier helfen? Wo sind die neuen Wirkstoffe und wie können medizinisch-therapeutische Antworten zeitnah zum Auftauchen neuer Krankheiten realisiert werden?

So haben wir uns noch vor weniger als 10 Jahren das Szenario im Jahr 2025 vorgestellt. Die Medien waren angefüllt mit Berichten, Reportagen und Analysen über apokalyptische Auswirkungen der ungehinderten Ausbreitung von Epidemien. Was ist passiert, dass dieses Thema im Bewusstsein der Menschen heute eine geringere Rolle spielt? Sind wir abgestumpft und nehmen das Thema weniger wahr - oder hat tatsächlich eine kleine Revolution in der Bekämpfung dieser Krankheiten stattgefunden?

In der Tat hat es, unbeobachtet von der breiten Öffentlichkeit, eine einzigartige technologische Entwicklung gegeben. Auf das Auftreten neuer Varianten bekannter epidemisch auftretender Krankheiten kann heute sehr viel schneller mit der Entwicklung neuer, verbesserter Medikamente reagiert werden. Ja, es existieren wieder ungenutzte Medikamente, die als eiserne Reserve in den Depots lagern, um beim Auftreten von neuen Resistenzen eingesetzt zu werden. NATFACT, die Natural Product Factory, ist ein Beispiel für ein junges Unternehmen, das auf dem Gebiet der Wirkstoff-Synthese tätig ist und hier - vor allem unter Nutzung neuer Synthesetechnologien - bei der Bereitstellung von verbesserten Medikamenten auf Basis von Naturstoffen sehr erfolgreich operiert. Mikrofluide Mehrkomponenten-Reaktorsysteme für die chemische und enzymatische Naturstoff-Synthese, verbunden mit der Nutzung der *Nanotechnologie*, waren für NATFACT die Schlüssel zum Erfolg. Wir sprachen mit Frau Dr. Fischer, Leiterin der Forschung von NATFACT, über Strategien und den technologischen Hintergrund dieses Erfolges.

FRAU DR. FISCHER, HABEN WIR DEN KRIEG GEGEN DIE VORHERRSCHAFT DER MIKROBEN UND VIREN MIT HILFE DER NEUEN TECHNOLOGIEN UND VERFAHREN, AN DEREN ENTWICKLUNG NATFACT MASSGEBLICH BETEILIGT WAR, GEWONNEN?

Zunächst muss ich an dieser Stelle klarstellen, dass die Furcht vor Epidemien und Plagen biblischen Ausmaßes und vor tödlichen Bedrohungen aus dem Inneren der Erde oder aus dem Weltraum die Menschheit seit ihren Anfängen begleitet hat. Immer haben wir mit spirituellen und religiösen Rückbesinnungen oder mit neuen technologisch-wissenschaftlichen Entwicklungen geantwortet. Dieser Wettlauf erinnert an die Fabel über den Igel und den Hasen. Aber die Ängste und die empfundenen Gefahren sowie die Hilflosigkeit gegenüber dem hereinbrechenden Schicksal waren zu allen Zeiten gleich. Das ist heute nicht anders als früher. Nein, auch mit unseren großen technologischen (Fort-)Schritten haben wir die Seuchen nicht von der Erde verbannt. Die Mikroorganismen werden mit neuen Strategien antworten. Es wäre fatal und fahrlässig, darauf nicht vorbereitet zu sein.

WAS MACHEN SIE BEI NATFACT ANDERS ALS DIE VORGÄNGERGENERATIONEN VON CHEMIKERN?

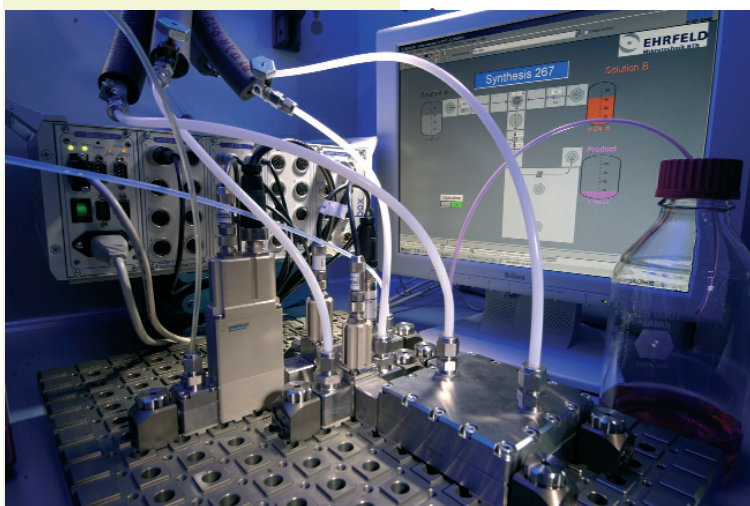
Der Ausgangspunkt unserer Entwicklungen reicht zurück bis in die Mitte des letzten Jahrhunderts. Man lernte, dass Mikroorganismen nicht nur Quelle für tödliche Seuchen, sondern auch für Medikamente gegen diese und neue global verbreitete Krankheiten sein können. Letztere Erkenntnis war schon lange für Pflanzen und ihre Inhaltsstoffe bekannt. Jetzt aber explodierten die Möglichkeiten, Naturstoffe vor allem als Arzneimittel gegen Infektionen durch Bakterien und Pilze, gegen Krebs und zum Teil auch gegen virale Infektionen einsetzen zu können. Der Erfolg machte uns phlegmatisch und selbstsicher, die Naturstoff-Forschung wurde nicht mehr in dem Maße betrieben, wie es nötig gewesen wäre, um der aufkommenden Multiresistenz wirksam entgegen zu treten. Vielmehr hatte sich die Er-

Nanotechnologie

Nanotechnologie befasst sich mit Strukturen, die nach der gängigen Definition in mindestens einer Dimension kleiner als 100 Nanometer sind und durch diese Größe neue Effekte zeigen.

Wie wird sich die Wirkstoffsuche und -herstellung in Zukunft entwickeln?





Die „Drug Discovery Factory“ operiert mit kleinen Mikroreaktor-Durchflusselementen.

Kombinatorische Chemie

Chemisch-synthetische Verfahren, bei denen in wenigen Schritten große Bibliotheken von Substanzen hergestellt werden können.

Leitstruktur

Molekulare Schablone eines Stoffes, von der ähnlich wirkende Substanzen abgeleitet werden.

Membran

Trennschicht zwischen verschiedenen Bereichen innerhalb einer Zelle oder auch zwischen dem Inneren einer Zelle und dem Zellaußenraum (Zellmembran). Eine biologische Membran ist nicht nur eine passive Trennschicht, sondern sie spielt eine aktive Rolle beim Transport von Molekülen und Informationen von einer Seite zur anderen.

Mikroreaktionstechnik

Entwicklung und Anwendung chemischer Reaktoren im Mikrometermaßstab.

kenntnis durchgesetzt, dass Naturstoffe zu komplex und zu schwierig zu handhaben, die Kosten neuer Naturstoff-basierter Wirkstoffe im Vergleich zum Output zu hoch seien. In die Wirkstofflaboren hielten einfache Automatisierungstechnologien, quasi Roboter, Einzug, die

konzeptionell dem klassischen Laborchemiker nacheiferten und ihn zu ersetzen versuchten. In der Wirkstoffchemie zog man sich darauf zurück, große Zahlen strukturell einfacher vollsynthetischer Verbindungen zu synthetisieren und vernachlässigte das große Potenzial der bereits Rezeptor-optimierten Naturstoffe. Das Resultat war fatal. Trotz großer, aber strukturell wenig diverser Substanz-Bibliotheken für das biologische Screening sank - bei immer größerem finanziellen Aufwand - die Zahl der genuin neu entwickelten **Leitstrukturen** und damit auch die Zahl marktreifer neuer Medikamente. Das Ergebnis dieses Ansatzes, auch als **Kombinatorische Chemie** bezeichnet, ist bekannt: Um aufgrund mäßiger Erfolge die enormen Kosten aufzufangen, fand Ende des 20sten Jahrhunderts bis hinein in die zweite Dekade unseres Jahrhunderts eine beispiellose Kannibalisierung durch Verschmelzung großer Pharmafirmen statt. Das führte zu riesigen Pharmakonglomeraten, die nur überlebten, weil sie allzu oft erfolgreiche Medikamente der übernommenen Firmen neu vermarkten konnten.

OFFENSICHTLICH WAR AUTOMATISIERUNG UND HOCHDURCHSATZ-ENTWICKLUNG NICHT DER RICHTIGE STRATEGISCHE ANSATZ?

Die Idee der Automatisierung war nicht grundsätzlich falsch. Aber Technologie muss sich nach der Fragestellung richten - und die lautete nicht, eine Struktur zigtausendfach zu modifizieren, sondern das Passstück zum biologischen Target, also den Schlüssel zum Schloss, zügig und effizient zu generieren. Naturstoffe bieten als evolutiv validierte Liganden die beste Gewähr, den strukturellen Erfordernissen des Rezeptors zu entsprechen. Die Natur selbst hat während der bio-

logischen Evolution nur einen Bruchteil möglicher proteinoider Rezeptoren erprobt und entwickelt. Das Evaluieren des gesamten möglichen Strukturraums wäre auch für die Natur aus statistischen Gründen nicht möglich gewesen. Kleine Liganden, also Naturstoffe, stellen die Passstücke zu dieser optimierten makromolekularen Strukturwelt dar. Sie wurden für die Welt der Rezeptoren entwickelt. Ebenso bedeutsam ist, dass sie in vielen Fällen die Eigenschaft besitzen, den Durchgang an biologischen Phasengrenzen, zum Beispiel durch **Membranen**, zu realisieren. Damit besitzen sie besondere Vorteile für die Medikamentenentwicklung. Mit der Entwicklung der **Mikroreaktionstechnik**, der Nutzung von Immobilisierungsstrategien für chemische Spezies, Enzyme, Antikörper und ganze Zellen sowie das Aufkommen der Nanotechnik konnten Türen in eine neue Welt geöffnet werden: die mikrofluide Synthesetechnologie, die sich gerade für die Bereitstellung von Naturstoffen und die Synthese von Naturstoff-Analoga hervorragend eignet.

FRAU DR. FISCHER, ERKLÄREN SIE DOCH BITTE UNSEREN LESERN, WAS SICH HINTER DEN AUCH VON NATFACT ENTWICKELTEN TECHNOLOGIEN VERBERGT.

Wir haben die Grundlagen und Applikationen der Nanotechnologie aufgegriffen und komplexe Mikrostrukturen entwickelt. Diese bestehen aus feinen Mikrokanälen, Mischern, Pumpen, Ventilen und Elektroden innerhalb einer Glasmatrix. Auf der Oberfläche dieser Kanäle können wir gezielt und ortsgebunden chemische Katalysatoren und Reagenzien, aber auch Enzyme und Antikörper sowie ganze Zellen anheften. So können chemische Transformationen durchgeführt werden, und zwar nacheinander oder in paralleler Weise. Kleine Pumpen oder auch elektroosmotische bzw. elektrophoretische Steuereinheiten leiten ein Fluid, das die Reaktionspartner enthält, durch das Gewirr von Mikromischern und Kanälen vorbei an Ventilen und Sensoren. Wir nutzen Naturstoffe oder Bausteine, die im Verlauf des Vorbeifließens entlang der reaktiven Oberflächen zu Naturstoffen, Naturstoff-Derivaten und Naturstoff-ähnlichen Substanzen zusammengesetzt werden. Die Integration von Sensoren erlaubt die Online-Verfolgung der einzelnen Syntheseschritte. Ventile steuern dabei die Flüsse oder lotsen Zwischenprodukte in separate Kammern, bis der zweite Reaktionsbaustein in einem anderen Seg-

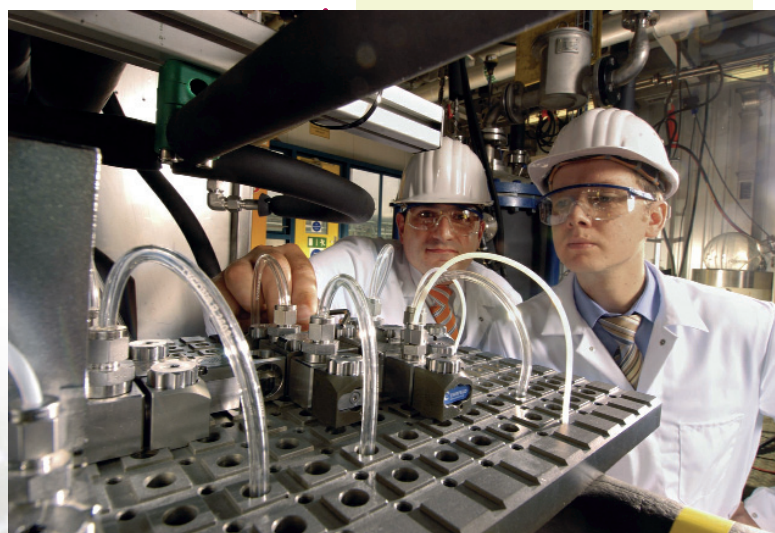
ment der Anlage fertig gestellt und für die Reaktion mit dem ersten Baustein bereitsteht. Dieses Konzept, das in seinen Anfängen als Lab-on-a-Chip bezeichnet wurde, stellt eine Drug Discovery Factory oder in unserem Fall eine Natural Product Factory dar. Sie ist extrem flexibel gestaltet und erlaubt die Bereitstellung von komplexen Produkten bei Bedarf und auf Abruf - ganz so wie es die Natur auch macht.

SIE ERWÄHNEN DIE NATUR. WAS HAT DIESE MIT IHREN MIKROFLUIDEN REAKTIONSFABRIKEN ZU TUN?

Die Natur sollte uns nicht nur von der „Produktseite“, sondern auch von der „verfahrenstechnischen Seite“ Vorbild sein. Die Natur produziert in Mikrofabriken, den Zellen, welche Flüssigkeitsvolumina im Bereich von Mikroliter und weniger enthalten. Die Kompartimentierung der Zellen und der Fluss von Reaktionspartnern entlang funktionalisierter Oberflächen stellen dabei grundlegende Prinzipien dar. Die funktionalisierten Oberflächen sind Membranen oder Cytoskelett-Oberflächen, die vor allem mit Enzymen belegt sind. Warum sollen wir uns nicht vom abgeschlossenen Reaktionsgefäß verabschieden, das kaum Materieaustausch mit seiner Umgebung zulässt? Dieser Frage stellten wir uns vor etlichen Jahren. Warum nicht der Natur folgen und mikrofluide Systeme mit funktionalisierten Oberflächen schaffen? Die in unseren Fabriken transportierten Volumina sind nur unwesentlich größer als jene, die in Zellen anzutreffen sind. Man kann zeigen,

dass bei diesen Volumina das Problem der Diffusionskontrolle bei Reaktionen nur eine geringe Rolle spielt und Masse- und Energieaustausch optimal gelingen. Unsere modularisierbaren Synthesysteme erlauben es, schnell und präzise Naturstoffe und vor allem Naturstoff-Derivate von ausgeprägter struktureller Komplexität und Diversität für das biologische Screening bereit zu stellen und damit das pharmakologische Potenzial von Naturstoffen besser zu nutzen. Mittlerweile findet diese Art der Mikrofabrikation auch Anwendung in der Nahrungsmittelindustrie für die Bereitstellung von neuen Aromastoffen und deren anschließende Testung. Sollten wir größere Mengen eines Naturstoffes oder eines Naturstoff-Abkömmlings synthetisieren müssen, so können wir uns auch das wieder von der Natur abschauen: Die Natur benutzt hierfür keine Megazelle, sondern schaltet einfach hunderttausend Zellen parallel.

Frau Dr. Fischer, wir danken für das Gespräch.



Klein und fein: die „Drug Discovery Factory“ im Einsatz

Cytoskelett

Aus Proteinen aufgebautes Netzwerk aus dynamisch auf- und abbaubaren, fadenförmigen Zellstrukturen (Filamenten). Es ist verantwortlich für die mechanische Stabilisierung der Zelle und ihrer äußeren Form und für die Zellbeweglichkeit.

Weiterführende Literatur

Jas G, Kirschning A: Continuous flow techniques in organic synthesis (2003), Chem. Eur. J. **9**, 5708

Kirschning A, Solodenko W, Mennecke K: Combining enabling techniques in organic synthesis: Continuous flow processes with heterogenized catalysts (2006), Chem. Eur. J. **12**, 5972

Ehrfeld W, Hessel V, Löwe H: Microreactors. In: New Technology for Modern Chemistry (2000), Wiley-VCH

Internetlinks

- Synthacon GmbH
www.synthacon.biz/index.php?menuSel=2
- Ehrfeld Mikrotechnik BTS
www.ehrfeld-shop.biz/shop/catalog/index.php

Was passiert, wenn die heute bekannten Wirkstoffe gegen Bakterien und Viren aufgrund von Resistenzen nicht mehr wirken?

