

Coronavirus

Little Pharma

Im Kampf gegen die Covid-19-Pandemie sind Start-ups und Stiftungen die Hoffnungsträger.

Lange Zeit war die Wirkstoffentwicklung gegen von Viren oder Parasiten verursachte Krankheiten der Forschungsschwerpunkt großer Pharmafirmen. Heute haben sich diese weitgehend aus diesen Forschungsgebieten zurückgezogen und konzentrieren sich auf chronische Krankheiten.

Dies hat vor allem wirtschaftliche Gründe: Die chronischen Erkrankungen treten als Volkskrankheiten in den hoch entwickelten Industrieländern auf. Viele der durch Parasiten, Viren und Bakterien verursachten Krankheiten kommen dagegen vorzugsweise in den ärmeren Ländern dieser Welt vor. Dort ist das Geld für die Therapie von Krankheiten wie Chagas, Leishmaniose, Schlafkrankheit, Hepatitis C, Malaria und Ebola knapp; Wirkstoffe werden zudem oft nur kurzzeitig verabreicht.

Wer springt in die Bresche?

Die Rolle der großen Pharmaunternehmen bei diesen Krankheiten übernehmen heute zunehmend Organisationen wie die Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) oder die Bill & Melinda Gates Foundation. Sie springen ein, wo therapeutische Lücken zu schließen sind.

DNDi haben im Jahr 2003 sieben Partner als gemeinnützige Nichtregierungsorganisation gegründet. Die Initiative führt selbst keine wissenschaftliche Forschung durch, sondern unterstützt und finanziert bestehende pharmazeutische Forschungs- und Entwicklungseinrichtungen.

Ein erster Erfolg von DNDi – in Zusammenarbeit mit Sanofi-Aventis – war die Wiederentdeckung von Fexinidazol, einem antiparasitären Wirkstoff aus der Gruppe der Nitroimidazole. Es wird seit dem Jahr 2019 gegen die Westafrikanische Schlafkrankheit eingesetzt und hat die Heilungsrate auf über 90 Prozent gesteigert. Die antiparasitäre Wirkung von Fexinidazol (HOE239) wurde bereits in den 1970er Jahren vom deutschen Pharmaunternehmen Hoechst, das jetzt in Sanofi SA integriert ist, untersucht. Kaufleute in der Hoechster Pharmasperte hatten damals eine mangelnde Rentabilität des Wirkstoffs prognostiziert, sodass alle weiteren Aktivitäten eingestellt wurden.

Vielleicht bietet das Beispiel Fexinidazol einen Anreiz für Pharmafirmen, die sich mit der Suche nach antiviralen Wirkstoffen beschäftigt haben, einmal in ihre Archive schauen. Möglicherweise finden sich dort Substanzen, die im Tierversuch eine antivirale Wirkung zeigten, deren weitere Entwicklung dann aber aus unterschiedlichen Gründen nicht weiter verfolgt wurde.

Die Bill & Melinda Gates Foundation – im Jahr 2000 gegründet – ist an den Einlagen gemessen die mit Abstand größte private Stiftung der Welt. Sie hat ihren Sitz in Seattle, das Stiftungsvermögen beträgt

rund 47 Milliarden US-Dollar. Die Ziele der Stiftung sind die weltweite Verbesserung der Gesundheitsversorgung und die Verringerung extremer Armut sowie in den USA die Verbesserung der Bildungschancen und der Zugang zur Informationstechnologie für prekäre Gesellschaftsschichten.

Die Stiftung engagiert sich aktuell in mehr als 100 Ländern in der Forschung nach neuen Impfstoffen gegen Aids, Tuberkulose oder Malaria. Sie hilft zudem, Impfstoffe gegen Gelbfieber, Keuchhusten, Kinderlähmung und Masern für die Dritte Welt bereitzustellen.

Einen hohen Stellenwert in der Förderung hat das Malariaprojekt. Hier will die Stiftung auch die Produktion des Pflanzeninhaltsstoffs Artemisinin optimieren, damit dieser Wirkstoff in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt werden kann. Für die Entdeckung des Antimalariamittels Artemisinin erhielt die Chinesin Tu Youyou im Jahr 2015 den Medizinnobelpreis.

Die Bill & Melinda Gates Foundation hat mitgeteilt, 100 Millionen US-Dollar zur Bekämpfung der Corona-Krise bereitzustellen. Damit soll die Entwicklung von Impfstoffen und die Suche nach Wirkstoffen für die Behandlung von Covid-19-Erkrankten direkt gefördert werden.

Start-ups entwickeln Impfstoffe

Lange Zeit waren große Pharmafirmen – in Deutschland zum Beispiel Hoechst mit der Tochterfirma Behringwerke in Marburg – führend in der Forschung zur Virologie und Parasitologie. Diese führende Rolle ha-



Eberhard Ehlers, Jahrgang 1943, war von 1975 bis 2006 in Forschung, Entwicklung und Management der Pharmasperte von Hoechst und deren Nachfolgeorganisationen tätig. Im Jahr 1987 habilitierte er sich im Fach pharmazeutische Chemie und im Jahr 2005 wurde er zum außerplanmäßigen Professor für das Fach pharmazeutische Chemie ernannt.



Heribert Offermanns, Jahrgang 1937, ist Chemiker und war fast 25 Jahre lang Mitglied des Vorstands von Degussa bis zum Jahr 2000. Für die Nachrichten aus der Chemie verfasst er regelmäßig unter anderem chemiehistorische Beiträge.



Noch gibt es ihn nicht: den Impfstoff gegen das Coronavirus Sars-Cov-2.

Fotos: Andrea Prott/stock.adobe.com

ben sie verspielt. An ihre Stelle traten Start-ups, die von Biowissenschaftlern mit Pionier- und Unternehmergeist gegründet wurden und die teilweise zu beachtlichen Pharmaunternehmen gereift sind. Sie sind die Hoffnungsträger im Kampf gegen die Pandemie mit dem Covid-19 verursachenden Coronavirus Sars-Cov-2. Stellvertretend für viele dieser biopharmazeutischen Start-up-Unternehmen seien zwei Start-ups aus Deutschland genannt: Curevac aus Tübingen und Biontech aus Mainz:

Das Unternehmen Curevac ist im Jahr 2000 aus den Arbeitskreisen von Hans-Georg Rammensee und Günther Jung an der Universität Tübingen hervorgegangen. Gründer waren die Institutsmitarbeiter Ingmar Hoerr und Florian von der Mülbe. Hauptaktionär von Curevac ist die Dievini Hopp Biotech Holding des SAP-Gründers Dietmar Hopp. Minderheitsaktionäre sind unter anderem die Bill & Melinda Gates Foundation und der US-Pharmakonzern Eli Lilly & Co. Auch baden-württembergische Organisationen sind an Curevac beteiligt.

Das Unternehmen erforscht und entwickelt pharmazeutische Wirkstoffe auf der Basis von Messenger-RNA (mRNA). In der Onkologie verfolgt das Unternehmen neue Ansätze zur Tumorbehandlung. Seit 2015 kooperiert Curevac mit Boehringer Ingelheim, um einen therapeutischen Impfstoff zur Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms weiterzuentwickeln. Mit Sanofi-Pasteur, einem weltweit führenden Impfstoffhersteller, arbeitet Curevac bei prophylaktischen Impfstoffen gegen Infektionen zusammen.

Curevac beschäftigt derzeit etwa 450 Mitarbeiter und setzt schätzungsweise 92 Millionen Euro um. Das Unternehmen arbeitet aktuell an

einem Impfstoff gegen das Coronavirus Sars-Cov-2 und kommt nach eigenen Angaben gut voran. „Im Sommer können wir die klinischen Tests am Menschen starten“, so Friedrich von Bohlen, Geschäftsführer der Beteiligungsgesellschaft Dievini.

Biontech haben im Jahr 2008 der Mediziner Ugur Sahin und seine Frau, die Wissenschaftlerin Özlem Türeci, sowie der Immunologe Christoph Huber gegründet. Biontech war ursprünglich auf Impfstoffe gegen Krebs spezialisiert. Die Firma beschäftigt etwa 1100 Mitarbeiter an verschiedenen Standorten und unterhält strategische Allianzen mit internationalen Biotech- und Pharmafirmen. Seit August 2019 besteht auch ein Investitionsabkommen mit der Bill & Melinda Gates Foundation. In einem Lightspeed genannten Projekt forschen Wissenschaftler des Unternehmens in Kooperation mit dem US-Pharmaunternehmen Pfizer an drei mRNA-Impfstoffen, die gegen das Coronavirus schützen sollen. Alle drei Impfstoffe werden ab Ende April an Freiwilligen erprobt.

Schon da, aber hilft es auch? Chloroquin

Als Medikamente gegen das Coronavirus werden auch zugelassene, ältere Wirkstoffe diskutiert. Dazu zählen die Antimalariamittel Chloroquin

(Resochin) von Bayer sowie Hydroxychloroquin (Plaquenil, Quensyl) von Sanofi-Aventis. Das Tübinger Institut für Tropenmedizin will Chloroquin im Kampf gegen Covid-19 testen. Wie Institutsdirektor Peter Kreamsner mitteilte, soll jetzt mit einer Studie am Menschen begonnen werden. Chloroquin wurde erstmals im Jahr 1934 synthetisiert und anschließend als Antimalariamittel in den Handel gebracht. Das Chemotherapeutikum, ein Chinolinderivat, wirkt aber auch antiviral, wie zumindest Versuche im Reagenzglas belegen. In China und Italien sind Kreamsner zufolge viele Covid-19-Patienten mit Chloroquin behandelt worden.

Der Virologe Christian Drosten von der Charité Berlin warnte aber vor übertriebenen Hoffnungen zur Wirksamkeit von Chloroquin und dessen Derivaten. Es sei schon lange bekannt, dass diese Wirkstoffe in Zellkulturen (in vitro) gegen Viren wirken, die in ihren Wirkmechanismen denen der Coronaviren gleichen. Über die Effekte am Menschen (in vivo) liegen bisher aber keine belastbaren Befunde vor. Bisher seien noch keine großen, randomisierten Doppelblindstudien durchgeführt worden. Für die Anwendung am Menschen seien aber derartige Untersuchungen unabdingbar. Eine Studie in Marseille, bei der Hydroxychloroquin zusammen mit dem Antibiotikum Azithromycin verabreicht wurde, weist aus seiner Sicht Mängel auf. ▶

Drosten führte aus: „Ich möchte nicht sagen, Chloroquin wirkt nicht. Was ich sagen möchte, ist: So wie diese Studie gemacht wurde, sind wir kein Stück schlauer.“ Indirekt empfiehlt er, klinische Prüfungen so durchzuführen, dass Virologen mit den Ergebnissen etwas anfangen können.

Avigan und Remdesivir

Das Grippemedikament Avigan (Favipiravir), ein Guaninanalogen, wird in Japan hergestellt. Favipiravir soll bei Covid-19-Patienten wirksam gewesen sein und deren Genesung ohne offensichtliche Nebenwirkungen unterstützt haben. Dies wird aus chinesischen Kliniken berichtet.

Ein weiterer Kandidat ist auch der Wirkstoff Remdesivir. Dieses Virustatikum des US-amerikanischen Pharmakonzerns Gilead ist allerdings noch nirgendwo auf der Welt für irgendeine Anwendung zugelassen. Er wurde bereits vor Jahren an Ebolapatienten und bei Marburgvirusinfektionen getestet und hat sich dort als zwar sicher, aber als nicht besonders wirksam erwiesen. In Laborversuchen habe Remdesivir aber auch gegen Mers- und Sars-Erreger gewirkt. Deshalb gilt es als eines der vielversprechendsten Mittel im Kampf gegen schwerwiegende, durch Coronaviren verursachte Erkrankungen. Im Februar 2020 begann China eine randomisiert-klinische Studie mit

Remdesivir. Auch Ärzte in deutschen Kliniken setzen ihre Hoffnungen derzeit auf Remdesivir. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass es zwei Studien mit Remdesivir genehmigt hat, bei denen das Mittel auch in Deutschland gegen Covid-19 getestet werden soll.

All dies belegt, dass neben der Herstellung von Impfstoffen auch die klassische Pharmaforschung mit kleinen Molekülen ein erfolgversprechender, gangbarer Weg sein kann, um virale Erkrankungen zu behandeln. Forscher müssen diesen Weg nur beschreiten wollen.

Wirksamkeit und Verfügbarkeit

Beim Durchforsten der Wirkstoffbibliotheken wurden etwa 95 Kandidaten mit antiviraler Wirkung gegen Sars-Cov-2 identifiziert. Einige davon – Chloroquin, Hydroxychloroquin, Favipiravir, Remdesivir, Umifenovir, Lopinavir/Ritonavir, Camostat – befinden sich seit Februar 2020 in klinischer Erprobung.

Sollte sich einer der Kandidaten bei Covid-19 als wirksam und verträglich erweisen, stellt sich die Frage nach seiner Verfügbarkeit. Beispielsweise ließ sich die Herstellung hinreichender Mengen Remdesivir dank der Kreativität pharmazeutischer Chemiker von neun auf sechs Monate verkürzen, aber nur, wenn der Weltmarkt ausreichende Mengen an Startmaterialien geeigneter Qualität liefern kann. Problematisch bleibt, dass Remdesivir als Infusionslösung verabreicht werden muss. Dagegen kann etwa Favipiravir zweimal täglich als Filmtablette über einen Zeitraum von fünf Tagen gegeben werden.

Wahrscheinlich wird die therapeutische Normalität bei der Behandlung und Prophylaxe von Covid-19-Erkrankungen erst im Frühjahr 2021 mit der Verfügbarkeit eines Impfstoffs zurückkehren. <<

Start me up

Dendritische Schichten | Das Paderborner Unternehmen JMU vermarktet hyperverzweigte Polyester und Polyamidoamindendrimere. Sie lassen sich in Beschichtungen ebenso wie in der Medizintechnik nutzen. Darüber hinaus zählen Kunststoff- und Gummiadditive zum Portfolio. Geschäftsführer ist Jan Dietrich. (Eintrag im Handelsregister am 18.03.2019)

Mit Software dienen | Das Berliner Unternehmen QoD Technologies entwickelt und vertreibt Software für chemische, biochemische, pharmazeutische und materialwissenschaftliche Prozesse. Die Software-as-a-Service-Lösung „Quantum on Demand“ liefert chemische Vorhersagen basierend auf Simulationen und künstlicher Intelligenz. Geschäftsführer sind Gunter Hermann, Vincent Pohl und Marcel Quennet. (20.11.2019)

Biopolymere | Das Unternehmen CO2 Bioclean aus Kronberg im Taunus stellt Polymere mit Kohlendioxidemissionen der Industrie her. Die Polymere sind sowohl biobasiert als auch biologisch abbaubar. Geschäftsführer sind Alessandro Carfagnini und Fabiana Fantinel. (09.05.2019)

Peptidisch beschichten | Aachen Proteineers bietet in Baesweiler, einer Stadt in der Nähe von Aachen, eine Beschichtungstechnik an. Damit lassen sich maßgeschneiderte Peptide auf Oberflächen aufbringen – von Kunststoffen über Keramik bis zu Edelstahl und Haaren. Die Peptide werden mit Proteinengineering-Verfahren entsprechend des Anforderungsprofils zugeschnitten. Geschäftsführer ist Henri Rudolf Hayungs. (10.10.2019)

Holger Bengs, European Chemistry Partnering, schaut für die Nachrichten aus der Chemie ins Handelsregister.

AUF EINEN BLICK

In der Corona-Krise sind zwei deutsche Start-ups weit fortgeschritten bei der Entwicklung eines Impfstoffs auf mRNA-Basis gegen Sars-Cov-2.

Antivirale Medikamente gegen das neuartige Coronavirus werden gesucht. Als Kandidaten gelten unter anderem Chloroquin und Remdesivir.

Neu: die Factsheets der Expertinnen und Experten der GDCh-Initiative ChemFacts for Future. Unter www.gdch.de/factsheets finden Sie das erste zum Thema „Chemie gegen Viren: Antivirale Wirkstoffe“.