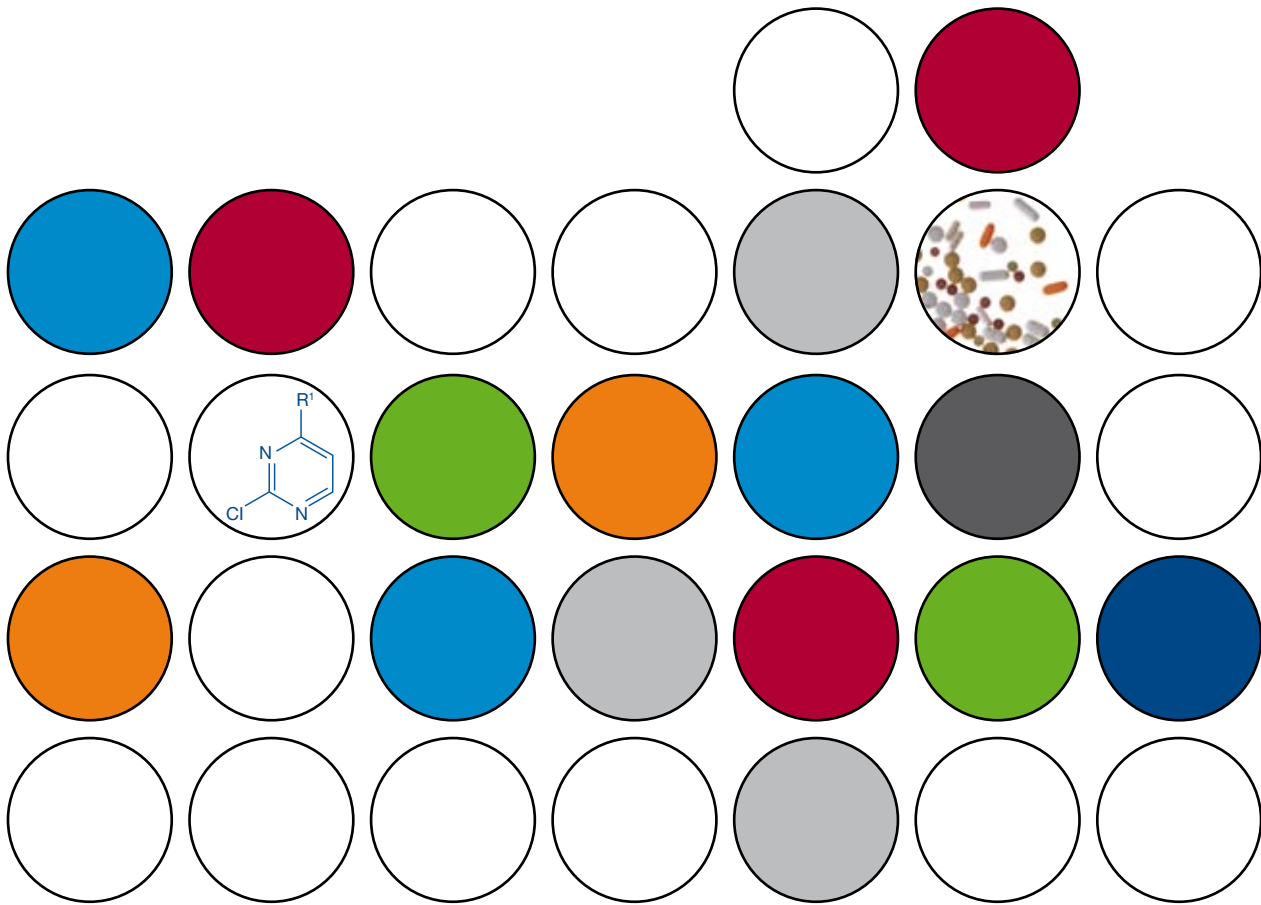




# SCIENCE FOR A BETTER LIFE – VOM MOLEKÜL ZUM MEDIKAMENT

Exkursion in die Forschung



---

## Science for a better Life – Vom Molekül zum Medikament

Bayer Schering Pharma investiert erhebliche Mittel in Forschung und Entwicklung neuer Medikamente mit dem Ziel, die Lebensqualität von Patienten zu verbessern und Leben zu verlängern. Unser Schwerpunkt liegt auf Therapiegebieten mit hohem medizinischen Bedarf, in denen trotz vieler Fortschritte weitere Innovationen benötigt werden, wie z. B. in der Krebstherapie.

Die Entwicklung eines Arzneimittels dauert ca. zwölf Jahre. Während dieser Zeit arbeiten hoch qualifizierte Wissenschaftler daran, aus einer riesigen Anzahl von Substanzen einen geeigneten Wirkstoff herauszufiltern. Sie untersuchen 5000 bis 10000 Substanzen, von denen der allergrößte Teil bereits im Labor scheitert. Von den übriggebliebenen vier bis fünf Wirkstoffkandidaten, die in den klinischen Studien dann am Menschen getestet werden, gelangt schließlich nur ein einziger zur Zulassung.

Mit dieser Broschüre laden wir Sie herzlich zu einer Exkursion durch unsere Forschungsbereiche ein. Lernen Sie in zehn Kapiteln den Weg „Vom Molekül zum Medikament“ kennen und gewinnen Sie Einblick in die Arbeit unserer Wissenschaftler.

### Impressum

Bayer Schering Pharma AG  
Müllerstr. 178  
13353 Berlin, Germany  
www.bayerscheringpharma.de

Texte: Antonia Humm  
Ausstellung: ArchiMeDes GbR  
Exponate: Archimedes Solutions GmbH  
Grafikdesign: NeroBerlin  
Druck: Druckerei Bunter Hund



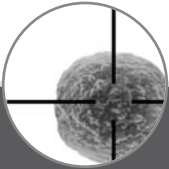
**Prof. Dr. Andreas Busch**  
Leiter Global Drug Discovery  
Bayer Schering Pharma



**Dr. Kemal Malik**  
Leiter Globale Entwicklung  
Bayer Schering Pharma

## Einen Angriffspunkt finden – Target Discovery

1



**Am Anfang einer Arzneimittelentwicklung steht die Suche nach einem Angriffspunkt – einem Target, an dem ein Medikament ansetzen kann. Dazu benötigen die Forscher ein genaues Wissen über die biochemischen Prozesse im Körper, die bei einer Krankheit verändert ablaufen.**

Ins Visier nehmen die Wissenschaftler die Signalwege der Zellen, denn alle wichtigen Körperfunktionen werden durch sie gesteuert. Die Kenntnis dieser biochemischen Prozesse im Körper kann wertvolle Hinweise geben, wie eine Erkrankung zu bekämpfen ist. Denn an den Signalketten sind Proteine beteiligt, die potenzielle Angriffspunkte für Medikamente sein könnten. Meist handelt es sich bei den Targets um Rezeptoren – zelluläre Bindungsstellen für Hormone und andere Botenstoffe – oder um Enzyme, die für die chemische Umwandlung von Stoffen im Körper zuständig sind. Arzneimittel schalten diese Proteine entweder aus oder verstärken ihre Funktion. Doch nur wenige Eiweißmoleküle eignen sich als Targets für Medikamente. Solche unter den unzähligen körpereigenen Proteinen herauszufinden, ist eine schwierige und aufwendige Aufgabe.

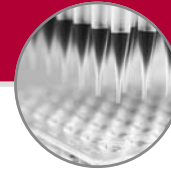
Jene Proteine, die möglicherweise im Krankheitsverlauf von Bedeutung sind, lassen sich mithilfe von DNA-Chips identifizieren. Dies geschieht über den Nachweis von Boten-RNA (mRNA). Ob sich diese Eiweiße als Targets eignen, klären die Forscher mit der RNA-Interferenz. Mit dieser Methode ist es möglich, einzelne Gene abzuschalten, indem ihre mRNA gezielt abgebaut wird. Da mRNAs Proteine kodieren, kann auf diese Weise jedes beliebige Zielprotein ausgeschaltet werden. Ändert sich in der Folge der krankheits-spezifische Prozess auf Zellebene, so kommt das blockierte Protein als Angriffsziel für ein Medikament in Betracht. Sorgfältige Arbeit ist an dieser Stelle im Forschungsprozess sehr wichtig, denn die Qualität eines Targets beeinflusst den Erfolg der nachfolgenden Arbeitsschritte maßgeblich.



1 Mit DNA-Chips lassen sich für den Krankheitsverlauf entscheidende Proteine identifizieren.

## Im Heuhaufen suchen – High-Throughput Screening (HTS)

2



**Ist ein Target erfolgreich identifiziert, suchen die Wissenschaftler mithilfe eines systematisierten Testverfahrens nach Substanzen, die sich als Ausgangsbasis für einen neuen Wirkstoff eignen – den sogenannten Leitstrukturen. Diese müssen sich gut an das Zielprotein anlagern können, also zum Target wie der Schlüssel in ein Schloss passen.**

Um diese potenziellen Wirkstoffe zu finden, entwickeln die Forscher zunächst auf das jeweilige Target abgestimmte Nachweistests, die sich für den Einsatz im automatisierten und miniaturisierten Verfahren eignen. Dann durchforsten sie mit dem High-Throughput Screening die hauseigene, derzeit mehr als zwei Millionen chemische Verbindungen umfassende Substanzbibliothek nach geeigneten Leitstrukturkandidaten. Roboter befüllen dabei Tausende von Mikrotiterplatten, auf denen bis zu 1536 Tests gleichzeitig durchgeführt werden können. Automatisiert werden auf diese Weise Target und winzige Substanzmengen von nur 50 Nanolitern zusammengebracht. Da das HTS einen sehr hohen Testdurchsatz gewährleistet, dauert dieser Vorgang nur wenige Wochen.

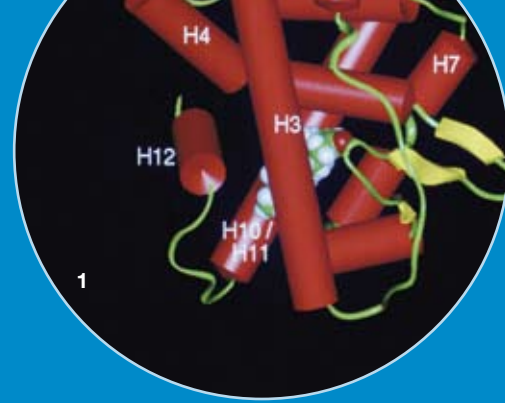
Um die mit der Anlagerung einer Substanz einhergehende Wirkung auf das Target zu messen, nutzen die Wissenschaftler verschiedene Nachweisverfahren. Häufig erfassen sie mit hochempfindlichen CCD-Kameras Fluoreszenzlicht, das nach der Bindung einer Substanz an das Zielprotein freigesetzt wird. Über eine computergestützte Auswertung der Lichtmenge werden dann die Substanzen identifiziert, die die erwünschte Wirkung zeigen.

Von den interessantesten Verbindungen ermitteln die Forscher die Wirkstärke, indem sie diese in Verdünnungsreihen testen. Ausreichend wirkstarke Kandidaten prüfen sie schließlich noch auf unerwünschte (Neben-)Wirkungen. Die nun gefundenen Leitstrukturkandidaten sind allerdings noch nicht perfekt: Sie müssen im weiteren Entwicklungsprozess optimiert werden.



1 Roboter befüllen Mikrotiterplatten mit winzig kleinen Substanzmengen.

## Moleküle modellieren – Strukturbiologie / Computational Chemistry



3



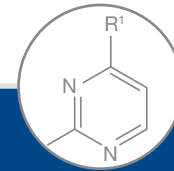
**Um geeignete Wirkstoffkandidaten zu finden und weiterzuentwickeln, kommen neben dem Substanzscreening auch computerbasierte Methoden zum Einsatz. Voraussetzung für Computational Chemistry ist die Kenntnis der exakten Molekülstruktur der Zielproteine.**

1 Molekülmodell eines Progesteronrezeptors.

Strukturbiologen bestimmen die molekulare Beschaffenheit der Targets. Sie klären auf, wo sich Taschen befinden, in die Wirkstoffe binden können, und wie die Wechselwirkung zwischen Proteintasche und Wirkstoff aussieht. Dazu nutzen sie die Röntgenstrukturanalyse, die sich nur an kristallisierten Zielproteinen durchführen lässt. Der zumeist langwierige Kristallisationsvorgang gelingt jedoch nicht bei jedem Protein. Bei der Untersuchung beugt die Gitterstruktur des Kristalls den Röntgenstrahl in charakteristischer Weise. Aus dem so entstehenden Beugungsmuster können die Strukturbiologen die Elektronendichte und damit die Lage der Atome ablesen und so auf die Molekülstruktur schließen.

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse arbeiten die Forscher in der Computational Chemistry daran, weitere zu den Bindetaschen der Targetproteine passende Substanzen zu finden. Dazu setzen sie computer-gestützte Screeningverfahren ein, um virtuelle Substanzbibliotheken zu durchsuchen. So können sie Moleküle identifizieren, die noch nicht synthetisiert worden sind, aber auch solche, die von externen Anbietern eingekauft werden können. Eine weitere Aufgabe der Computational Chemistry ist die Unterstützung der im nächsten Schritt folgenden Leitstrukturoptimierung. So kann mithilfe von Computerberechnungen nicht nur vorausgesagt werden, welche molekularen Veränderungen einer Substanz ihre Bindungsfähigkeit an das Target verbessern, sondern auch, welche biophysikalischen oder toxischen Eigenschaften mit einer Strukturveränderung einhergehen können. Damit können die Synthesechemiker ihre Arbeit im Labor zielgerichteter durchführen. Allerdings erschwert die natürliche Flexibilität der Proteinstrukturen sichere Vorhersagen – am Ende zählt immer das konkret durchgeführte Experiment.

## Das Optimum finden – Medizinische Chemie



4

**Die bisher gefundenen Substanzen besitzen noch lange nicht alle gewünschten Eigenschaften eines Wirkstoffes. Sie sind mit Schlüsselrohlingen vergleichbar, die man ins Schloss stecken, aber nicht drehen kann. Den dazu notwendigen Feinschliff erhalten sie durch die Medizinische Chemie.**

Eine Substanz muss neben der eigentlichen Wirkung weitere Eigenschaften aufweisen: So sollte sie möglichst nur an das Target und nicht an andere Moleküle im Körper binden, da sonst Nebenwirkungen auftreten können. Sie darf nicht abgebaut werden, bevor sie ihre Wirkung entfalten kann, und sie muss wasserlöslich sein, damit sie überhaupt in den Körper gelangt.

Um Moleküle mit derartigen Eigenschaften zu schaffen, variieren die Chemiker die Leitstrukturkandidaten durch den Anbau oder die Entfernung verschiedener chemischer Gruppen oder den Umbau des Molekülgerüsts. Zunächst stellen sie systematisch Hunderte bis Tausende verschiedener Variationen mittels automatisierter Verfahren her (Automatisierte Medizinische Chemie). In erneuten Screenings filtern sie dann Kandidaten heraus, die am ehesten den Anforderungen entsprechen. Computersimulationen unterstützen diesen Prozess. Diese verbesserten Leitstrukturen werden im weiteren Verlauf wiederholt biologischen Prüfungen unterzogen. Auf diese Weise erhalten die medizinischen Chemiker Hinweise für weitere Optimierungsschritte.

Der wechselnde Prozess von chemischer Optimierung und Prüfung dauert meist mehrere Jahre. Oft nehmen die Forscher an einer Leitstruktur im Verlauf einer Entwicklung Hunderte von Veränderungen vor. Bei dieser Arbeit spielt die Erfahrung der medizinischen Chemiker eine große Rolle. Verbessern sie ein Molekül hinsichtlich einer gewünschten Eigenschaft, kann es passieren, dass sich andere dadurch wiederum ungünstig verändern. Sind die Wissenschaftler schließlich davon überzeugt, eine Substanz gefunden zu haben, die die gewünschten Eigenschaften aufweist, so melden sie diese zum Patent an. Die vorklinische Entwicklung kann nun beginnen.

1 Ein Wissenschaftler überwacht einen Syntheseroboter.



## Die Wirkungen verstehen – Pharmakologie und Toxikologie

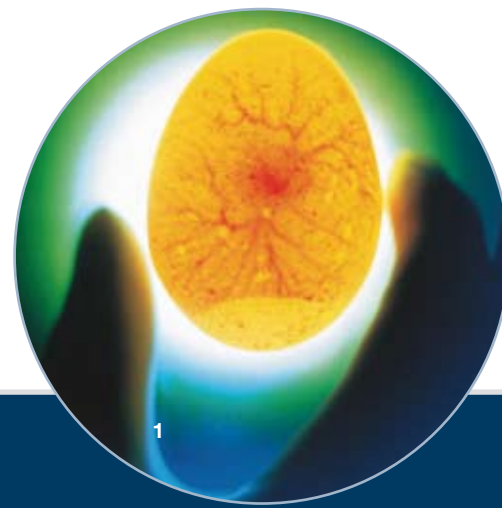
5



**In der vorklinischen Entwicklung überprüfen Pharmakologen und Toxikologen den neuen Wirkstoff im Experiment. Sie untersuchen die gewünschten und unerwünschten Wirkungen des neuen Arzneimittelkandidaten mit dem Ziel, alle Reaktionen eines Organismus auf den neuen Arzneimittelkandidaten im Detail aufzuklären.**

Die Pharmakologie unterteilt sich in die Pharmakodynamik und die Pharmakokinetik. Die erstere prüft, ob die bereits erwiesene Bindungsfähigkeit des Wirkstoffs an das Zielmolekül einen physiologischen Effekt hat – also ob der Wirkstoff die Krankheit tatsächlich therapieren kann. Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit der Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung eines Medikaments. So kann es geschehen, dass ein vorzeitig in Magen oder Leber abgebauter Wirkstoff seinen eigentlichen Bestimmungsort gar nicht erreicht. Oder er verwandelt sich bei der Verstoffwechslung sogar in ein toxisches Produkt. Für die Entwicklung einer Darreichungsform sind solche Erkenntnisse unverzichtbar. Die Toxikologie untersucht, ob eine Substanz in einem Organismus giftig wirkt, ob sie Krebs oder Veränderungen des Erbguts hervorruft oder Embryonen schädigt. Dabei ist die Dosis von entscheidender Bedeutung. Daher ermitteln Pharmakologen und Toxikologen das sogenannte therapeutische Fenster. Es ist die Spanne zwischen Minimaldosis, bei der ein Therapieeffekt gerade sichtbar wird, und Maximaldosis, bei der noch kein toxischer Effekt auftritt.

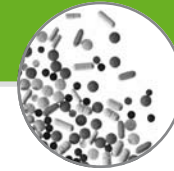
Den Wissenschaftlern in der präklinischen Entwicklung stehen drei Vorgehensweisen zur Verfügung: Mit Computerprogrammen – in silico – simulieren sie zunächst Prozesse, um erste untaugliche Kandidaten zu verwerfen. Bei Versuchen im Reagenzglas oder in der Petrischale – in vitro – testen sie die Wirkstoffe dann an Zell- und Gewebekulturen oder mit Bakterien. Um das komplexe Zusammenspiel in einem Gesamtorganismus zu erfassen, sind Tierversuche – in vivo – schließlich unerlässlich. Diese gesetzlich vorgeschriebenen Versuche unterliegen strengen Richtlinien und staatlichen Kontrollen.



**1** Ein Putenei bietet neue Chancen, Tierversuche zu ersetzen.

## Den Wirkstoff verpacken – Galenik

6



**Ein Wirkstoff ist noch lange kein Arzneimittel. Um ihn im Körper dorthin zu transportieren, wo er gebraucht wird, bedarf es einer geeigneten Darreichungsform. Erst die Galenik macht aus einem Wirkstoff ein dosierfähiges, sicheres und gebrauchsfertiges Produkt.**

Bei der Entwicklung einer geeigneten Darreichungsform – sei es eine Tablette, eine Salbe oder ein Pflaster – spielen die spezifischen Anforderungen des Wirkstoffes ebenso eine Rolle wie die Akzeptanz der Patienten. Als Träger für den Wirkstoff dienen inaktive Hilfsstoffe, die den Hauptteil eines Medikaments ausmachen. Bei Tabletten benutzt man dafür beispielsweise Maisstärke oder Milchzucker, bei Salben Emulsionen aus Wasser und Öl. Die Darreichungsform hat Einfluss auf die therapeutische Wirkung eines Medikaments. Sie bestimmt, wie der Wirkstoff in den Körper gelangt, wo und in welcher Dosierung er abgegeben und in welcher Zeit er aufgenommen wird. So können die Galeniker Substanzen, die langsam und kontinuierlich freigesetzt werden sollen, z.B. in schwer lösliche Hilfsstoffe einbetten. Wirkstoffe, die die Leberpassage nicht überstehen würden, bringen sie über Pflaster oder Injektionen direkt in den Blutkreislauf. Darüber hinaus muss die Darreichungsform gewährleisten, dass der Patient ein Medikament sicher dosieren und gut handhaben kann.

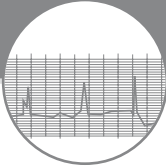
Der Galenik obliegt auch die Lagersicherheit eines Arzneimittels. Dazu gehören ein gleichbleibender Wirkstoffgehalt, die Haltbarkeit und Lagerfähigkeit sowie seine mikrobielle Reinheit. Eine weitere Anforderung an eine Formulierung ist ihre industrielle Herstellbarkeit. Steht am Anfang ein Prototyp, muss dieser in der nächsten Stufe im Labormaßstab reproduzierbar sein. Über mehrere Vergrößerungsschritte in der Versuchsanlage, das sogenannte Scaling-Up, erreichen die Galeniker schließlich die Herstellung im großen Maßstab. Die von der Galenik entwickelte Formulierung wird zunächst in den klinischen Prüfungen eingesetzt und erprobt, bevor sie als zugelassenes Arzneimittel auf den Markt gelangt.



**1** Herstellung von Liposomen, die Arzneimittel an bestimmte Stellen des Körpers transportieren.

## Die Verträglichkeit prüfen – Klinische Entwicklung Phase I

7



**In den klinischen Studien der Phase I untersuchen Ärzte den Wirkstoff erstmals am Menschen. Sie prüfen ihn auf seine Sicherheit und Verträglichkeit sowie auf sein Verhalten im Körper. Dies geschieht in der Regel an kleinen Gruppen von Gesunden, den sogenannten Probanden.**

Die Studien finden meist in Probandenzentren beim Arzneimittelhersteller statt. Dort erhalten einige wenige Studienteilnehmer zunächst eine sehr geringe Wirkstoffmenge. Die Dosis wird dann bei anderen Probandengruppen schrittweise erhöht, bis eine maximal verträgliche Dosis gefunden ist. Dabei beobachten die Ärzte die Blutwerte und Vitalparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz und EKG, um die Nebenwirkungen zu bestimmen. Durch Blut-, Urin- und Stuhluntersuchungen ermitteln sie, wie eine Substanz im menschlichen Körper aufgenommen, verteilt, verstoffwechselt und ausgeschieden wird. In weiteren Studien überprüfen die Mediziner Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder der Nahrung. Schließlich untersuchen sie, wie das neue Mittel am zweckmäßigsten zu verabreichen ist – eine Voraussetzung dafür, dass die Pharmazeuten dann eine endgültige Formulierung für den Wirkstoff finden können.

Die Probanden werden vorab umfassend über die geplante Studie und mögliche Risiken informiert. Sie erklären sich schriftlich mit der Teilnahme einverstanden, können diese Erklärung jedoch später jederzeit widerrufen. Für ihre Teilnahme erhalten sie eine Aufwandsentschädigung. Für alle klinischen Prüfungen am Menschen gelten strenge wissenschaftliche und ethische Grundsätze. Ein Studienprotokoll beschreibt, was untersucht werden soll, wie die Prüfung durchgeführt wird und warum sie notwendig ist. Die Arzneimittelzulassungsbehörden sowie eine unabhängige Ethikkommission genehmigen diese Prüfpläne. Erweist sich ein Medikament in Phase I als gut verträglich, wird es in den nun folgenden Phasen II und III an Kranken erprobt.

1 Eine Ärztin untersucht eine Studienteilnehmerin.



## Die Wirksamkeit bestätigen – Klinische Entwicklung Phase II und III

8



**Bei einer klinischen Studie erproben Ärzte an großen Patientengruppen die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des neuen Medikaments. An der klinischen Entwicklung sind unabhängige Krankenhäuser oder Arztpraxen in vielen Ländern beteiligt.**

Dort erfolgt die Erprobung des Wirkstoffs in zwei Schritten: In Phase II nehmen zunächst 100 bis 500 Patienten teil. In der Phase III testen die Prüfarzte das Medikament an bis zu mehreren Tausend Patienten. Sie prüfen, ob und wie wirksam das untersuchte Arzneimittel ist, welche Dosis für eine Behandlung optimal ist und wie häufig welche Nebenwirkungen auftreten. Auch hier müssen die Patienten einwilligen, an der Studie teilzunehmen.

Um eine Verfälschung der Messergebnisse möglichst auszuschließen, vergleichen die Wissenschaftler den neuen Wirkstoff mit einer etablierten Therapieform oder mit Placebos – Scheinmedikamenten ohne Wirkstoff. Die Patienten teilt man per Losverfahren der einen oder anderen Gruppe zu. Sie wissen nicht, welcher Gruppe sie angehören, denn ihre Erwartungshaltung könnte die Ergebnisse beeinflussen. Ist weder den behandelnden Ärzten noch den Studienteilnehmern bekannt, welches Präparat eingesetzt wird, spricht man von Doppelblindstudien. Erst am Schluss einer Studie erfahren alle Beteiligten, wer welche Therapie erhalten hat.

Die an einer klinischen Prüfung beteiligten Ärzte protokollieren die Behandlungen, Messwerte und Befunde akribisch und geben die Daten anonymisiert an den Arzneimittelhersteller weiter. Um die riesigen Datenmengen handhaben und statistisch auswerten zu können, sind dort ausgefeilte Datenbanksysteme im Einsatz. Die Interpretation der Daten zeigt schließlich, ob die Ergebnisse medizinisch relevant sind und ob es sich lohnt, die Zulassung des Medikaments zu beantragen. Mit der klinischen Entwicklung ist ein logistisch extrem aufwendiger, langer und kostenintensiver Prozess abgeschlossen. Über die Hälfte der gesamten Entwicklungskosten eines Arzneimittels entfallen auf die vier bis acht Jahre dauernden Untersuchungen.



1 Die an der klinischen Studie beteiligten Ärzte protokollieren Messwerte.

## Die Wirkung individuell vorhersagen – Pharmacogenomics

9



**Medikamente zeigen oftmals eine variable Wirkung. Um künftig maßgeschneiderte Therapien für Patienten zu ermöglichen, untersucht Pharmacogenomics den Zusammenhang zwischen Erbanlagen und der Reaktion auf Arzneimittel.**

Die genetische Disposition eines Menschen hat Einfluss auf die Aufnahme, den Abbau und die Wirkung eines Arzneimittels im Körper. Verantwortlich für diese Prozesse sind bestimmte Eiweißmoleküle, wie beispielsweise Enzyme oder Rezeptoren. Den Bauplan für diese Proteine liefern die in unserer Erbsubstanz DNA gespeicherten Informationen. Vererbte Variationen in der Abfolge der DNA-Bausteine – sogenannte SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) – können nun das Fehlen oder das Vorhandensein von Eiweißmolekülen und deren Aktivität beeinflussen. Diese genetischen Besonderheiten eines Menschen und die Genexpression untersuchen die Forscher mithilfe von sogenannten Microarrays. Damit lassen sich mehr als eine Million Genvariationen gleichzeitig überprüfen.

Pharmacogenomics verspricht für die Zukunft Therapien, bei denen Wirkstoff und Dosis individuell auf einen Patienten zugeschnitten sind. Damit ließe sich ein größtmöglicher Behandlungserfolg bei nur geringen Nebenwirkungen erreichen. Behandlungskosten könnten so gesenkt werden. Bereits heute können Mediziner für einzelne Medikamente durch Testverfahren relativ gut vorhersagen, ob eine erwünschte Wirkung beim Patienten erzielt werden kann. Pharmakogenomische Erkenntnisse machen auch klinische Studien einfacher, kostengünstiger und sicherer. Denn damit lassen sich gezielt Studienteilnehmer erfassen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die zu testende Substanz ansprechen und bei denen ein nur geringes Risiko für schwere Nebenwirkungen zu erwarten ist.

Der Umgang mit genetischen Daten wirft ethische und rechtliche Fragen auf. Bei den forschenden Pharmaunternehmen sind ein sensibler Umgang mit genetischen Informationen und die Einhaltung strenger Datenschutzbestimmungen Grundlage für die wissenschaftliche Arbeit.



1 Mit Genchips lassen sich mehr als eine Million Variationen gleichzeitig überprüfen.

## Die Erkenntnisse zusammenfassen – Regulatory Affairs

10



**Medikamente dürfen nur auf den Markt gebracht werden, wenn sie zugelassen sind. Für diesen letzten Schritt in der Arzneimittelentwicklung ist die Abteilung Regulatory Affairs zuständig. Sie erstellt das Dossier für die Zulassungsbehörden und ist deren Ansprechpartner.**


Die Dokumentation, die das Pharmaunternehmen den Zulassungsbehörden vorlegt, beinhaltet alle während der Entwicklungs- und Testphasen erhobenen Daten. Dieses Dossier mit den Ergebnissen der chemisch-pharmazeutischen, toxikologischen und klinischen Studien kann mehrere hundert Aktenordner füllen. Anhand der Unterlagen prüft die Fachbehörde, ob Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität des Arzneimittels für die angestrebte Indikation nachgewiesen sind.


Die Mitarbeiter von Regulatory Affairs begleiten bereits den Entwicklungsprozess eines Medikaments. Sie gewährleisten, dass möglichst alle für eine Zulassung erforderlichen Schritte im Vorfeld vollzogen werden. Tatsächlich erreichen auf diese Weise die meisten Medikamente ihre Zulassung, wenn zum Teil auch mit Einschränkungen, die beispielsweise die Indikationen oder mögliche Warnhinweise betreffen.

Die Pharmaunternehmen streben in der Regel die weltweite Vermarktung ihrer Produkte an. Dafür benötigen sie für jedes einzelne Land eine Zulassung. In Deutschland erteilt diese das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, in den USA die FDA (Food and Drug Administration). In der Europäischen Union ist die EMA für eine zentrale, für alle Mitgliedsstaaten gültige Zulassung zuständig. Arzneimittelhersteller beantragen die Zulassung meist zunächst in den USA und in Europa. Ist diese dort erteilt, stellen sie Zulassungsanträge auch für die restlichen Länder. In der Regel genügt dann ein vereinfachtes Verfahren. Mit der Zulassung ist ein langer Prozess zum Abschluss gekommen. Nach einem Entwicklungszeitraum von acht bis zehn Jahren und der drei bis fünf Jahre dauernden weltweiten Zulassung steht ein Medikament schließlich Patienten in aller Welt zur Verfügung.

# Science for a better life – from molecules to medicines

Bayer Schering Pharma's main goal is to improve patients' quality of life and prolong their lives. We focus our research and development activities on therapeutic areas with a high unmet medical need that require innovation despite the progress made in recent years – as for example in cancer therapy. The development of medicines in average takes 12 years. During this time, highly qualified scientists work to filter the ideal drug out of large libraries of potential candidates. They explore between 5,000 and 10,000 substances, the larger part of which already fail in the laboratory. Only one of the four to five candidates that reach the clinical trial phase ultimately achieves regulatory approval. With this brochure, we cordially invite you to follow us on a tour through our research & development process. Learn more about the path „from molecules to medicines“ and get an insight into the work of our scientists in ten chapters.

 **Prof. Dr. Andreas Busch**  
Leiter Global Drug Discovery  
Bayer Schering Pharma

 **Dr. Kemal Malik**  
Leiter Globale Entwicklung  
Bayer Schering Pharma

## 1 Target discovery – Finding the right approach

The development of every drug begins with the search for a target on which the drug can act. Researchers need very precise knowledge of the biochemical processes that take place in the body, and need to know how these are changed by an illness. Their attention is focused on the signaling pathways that control all the major functions in the body. The proteins involved in these pathways are potential targets for drugs. But it is difficult to identify suitable proteins from among the numerous proteins that are produced by the body. Proteins which are more prolific during a disease can be identified by using DNA chips to determine the presence of messenger RNA. The scientists use RNA interference to establish whether these proteins are also suitable as targets. They can use this method to switch off individual target proteins. If the processes associated with the disease at the cellular level change as a result of a protein being deactivated, this suggests that the blocked protein could be a suitable drug target.

## 3 Structural biology / Computational chemistry – Modeling molecules

In addition to substance screening, computer-based methods are used to identify and develop suitable candidates. Computational chemistry methods can only be used if the exact molecular structure of the target proteins is known. Structural biologists use X-ray structure analysis to determine the molecular properties of the targets and the location of pockets into which the active substances can dock. The lattice structure of the crystallized protein scatters the X-ray beam, and the electron density and thus the position of the atoms can be read from the scatter pattern. Computational chemistry uses this information to find further substances that fit the target proteins. It analyzes virtual substance libraries with computerized screening processes. The subsequent stage of lead structure optimization also benefits from computational chemistry. Computer calculations can be used to predict which modifications are likely to produce the desired effect.

## 2 High-throughput screening (HTS) – Looking for the needle in the haystack

Once a target has been identified, researchers use a systematic test procedure to look for substances which could be a suitable starting point for a new active substance – these are known as lead structures. They must be able to bind well to the target protein, fitting into the target like a key into a lock. The pharmaceutical company searches its in-house substance library, which contains over 2 million chemical compounds, in order to identify lead structures. This takes just a few weeks using a technique known as high-throughput screening. Robots combine the target and minuscule amounts of the various compounds – just 50 nanoliters – in the wells of microtiter plates. Up to 1,536 tests can be performed at the same time in these plates. The bonding of a substance to a target protein is visualized by fluorescent light which is released from the reaction. The volume of light is recorded using CCD cameras and then evaluated by a computer. The effective compounds identified in this way are compiled into a hit list which the researchers then investigate for potency and selectivity.

## 4 Medicinal chemistry – Finding the optimum

The substances identified up to now do not yet have all the properties of a drug substance. At this stage, they can be compared with key blanks that can be inserted into the lock, but not turned. Medicinal chemistry gives them the final polish. In addition to exerting a certain activity, a substance must fulfill other criteria: It needs to have a selective action to minimize adverse effects. It must be soluble in water, and must not decompose before it has a chance to exert its effect. In order to achieve this, chemists vary the lead structure candidates systematically by adding or removing various chemical groups or by modifying the molecular structure. In a complex process which alternates between optimization and testing, researchers often make hundreds of modifications to the structure of a substance and determine which variations best meet the requirements. Once they are certain that they have discovered a substance with the required properties, they submit an application for it to be patented.

## 5 Pharmacology and toxicology – Understanding effects

At the preclinical development stage, pharmacologists and toxicologists test the new active substance under experimental conditions. They study the desired and adverse effects of the new drug candidate and establish in detail how it reacts in the body. Pharmacologists investigate whether the active substance is actually capable of treating the disease. They study the absorption, distribution, metabolism, and excretion of the substance. Toxicologists investigate whether and in what doses the substance has a toxic effect on the body, and whether it is capable of causing cancer, genetic mutations or damage to the unborn child. The scientists in preclinical development first simulate tests with computer programs and subsequently test the active substances in cell or tissue cultures or bacteria. Animal studies are vital in understanding the complex interactions that take place in the body as a whole. These studies are required by law and are governed by strict guidelines and regulatory controls.

## 7 Phase I clinical development – Testing tolerability

Phase I clinical studies are the first stage at which doctors investigate the active substance in humans. They test its safety and tolerability, usually in small groups of healthy subjects. A very small number of trial subjects are initially given a very small quantity of the active substance at a study center operated by the pharmaceutical manufacturer. The dose is then increased in stages to enable the doctors to determine the maximum tolerable dose. They monitor blood values and vital parameters to see how the substance behaves in the body and what adverse effects it causes. And finally they investigate possible interactions with other medicinal products and/or food. All clinical trials with people are governed by strict principles. A study protocol that describes the objectives of the trial in detail has to be approved by the regulatory authority responsible for medicinal products and by an independent ethics committee. Before they take part in a trial, the subjects receive comprehensive information about the possible risks and give their consent in writing.

## 9 Pharmacogenomics – Predicting individual effects

The effect of medicinal products is often variable, depending among other things on the genetic make-up of the individual patient. The science of pharmacogenomics works on customized therapies with the aim of finding the right dose of the most suitable drug for the individual patient. The absorption, decomposition and action of a medicinal product in the body are governed by protein molecules such as enzymes and receptors. Inherited variations in the sequence of the individual's DNA building blocks determine whether certain protein molecules are present or missing and can affect their activity. Scientists investigate genetic features specific to the individual and the way genes are expressed using systems called microarrays. Pharmacogenomics offers the future promise of treatments in which the active substance and the dosage are tailored to the individual patient's needs. Test procedures are already available which can predict the efficacy of certain medicinal products in the individual patient. These advances mean that clinical studies can be carried out more safely and less expensively. They open up the prospect of more effective, safer and less expensive treatment for patients.

## 6 Galenics – Packaging the active substance

An active substance still has a long way to go before it becomes a medicinal product. It has to be incorporated into a delivery form so that it can be transported to the part of the body where it is needed. Galenics is the science that turns an active substance into a safe, ready-to-use medicinal product that can be dosed as required. The substance is incorporated into a suitable delivery form, such as a tablet or ointment. Most of the medicinal product consists of inactive ingredients which provide a structure for delivering the active substance. The delivery form influences the therapeutic effect of the product. For example, substances that need to be released into the body slowly and continuously can be incorporated into substrates that are difficult to dissolve. Galenics experts also ensure that the active substance content of the medicinal product remains constant, that the product remains chemically stable throughout its shelf-life, and that it remains free of microbial contamination. They also ensure that the product can be manufactured on an industrial scale. To do this they scale up production through a number of stages in the laboratory and in a pilot plant. The newly developed formulation is tested in clinical trials.

## 8 Phase II and III clinical development – Confirming efficacy

At this stage, doctors carry out clinical trials to investigate new medicinal products in patients. Large groups of patients are studied to establish the efficacy and safety of the active substance. Independent hospitals or doctors' offices in many countries are involved in this stage of clinical development. Phase II studies involve populations of between 100 and 500 patients. In Phase III, doctors test the medicinal product in populations of several thousand patients. The new active substance is compared with an established form of therapy or with placebos in double-blind studies to preclude the possibility of the clinical results being corrupted. The doctors document the treatments and results and pass on the data in anonymized form to the pharmaceutical manufacturer. The manufacturer uses sophisticated databases to handle the enormous volume of data generated by a trial and to subject it to statistical analysis. Interpretation of the data ultimately shows whether the results are medically relevant and whether it is worth applying for a marketing authorization for the medicinal product.

## 10 Regulatory Affairs – Putting it all together

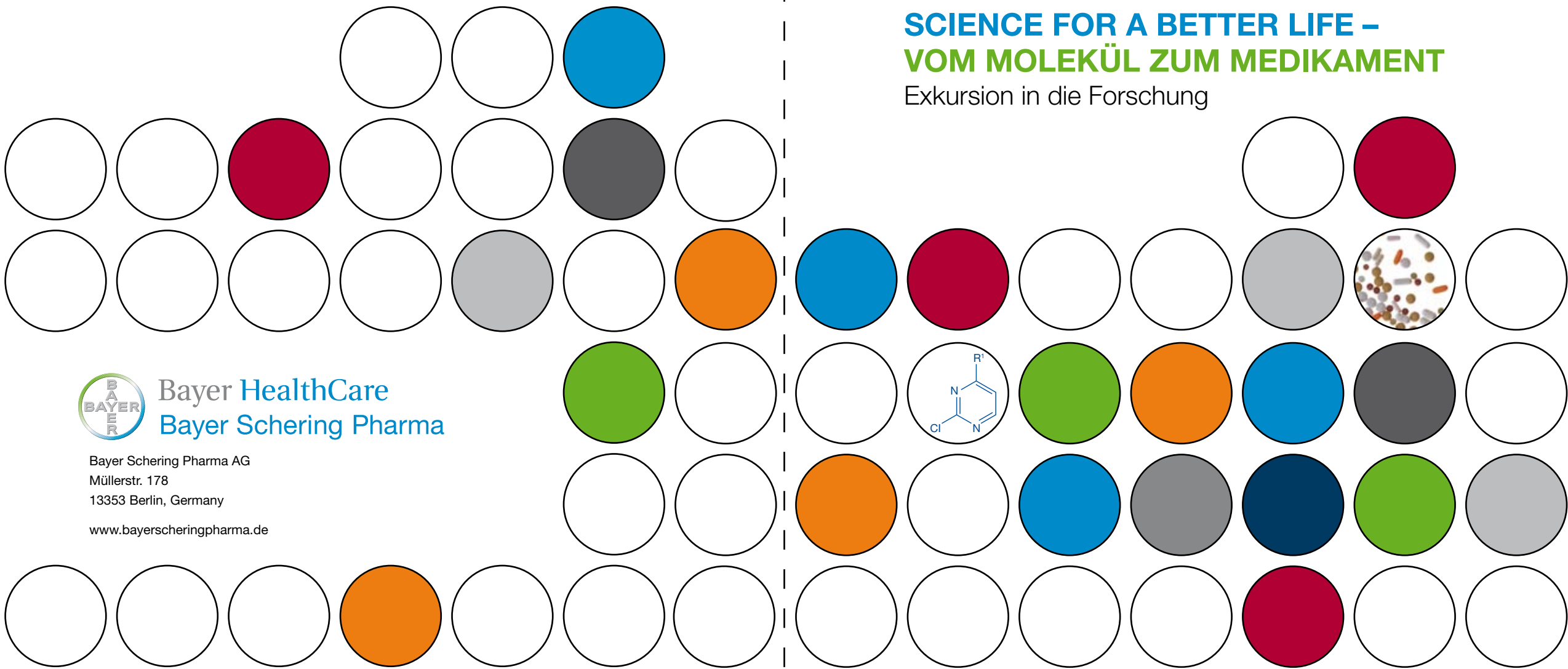
Medicinal products may only be brought onto the market if they have been given regulatory approval. The Regulatory Affairs Department is responsible for this final step in the process of developing a drug. This department compiles the dossier that is submitted to the regulatory agency. The documentation contains all the data generated during the development and testing phases. It can easily fill several hundred files. The national regulatory agency reviews the documentation to see whether there is sufficient evidence of the efficacy, safety, and quality of the medicinal product in the proposed indication. The people working in Regulatory Affairs watch over the drug development process. Their work ensures that all the necessary steps are completed and that most medicinal products are granted regulatory approval. A marketing authorization is the conclusion of a long process. At the end of a development process lasting between eight and ten years and a global regulatory process lasting three to five years, the medicinal product can finally be made available to patients.

Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma



**SCIENCE FOR A BETTER LIFE –  
VOM MOLEKÜL ZUM MEDIKAMENT**

Exkursion in die Forschung



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

Bayer Schering Pharma AG  
Müllerstr. 178  
13353 Berlin, Germany  
[www.bayerscheringpharma.de](http://www.bayerscheringpharma.de)