



Neue Arzneimittel pflanzlichen Ursprungs

Hansjörg Hagels

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim

Naturstoffe und partialsynthetische Derivate dieser sind bislang die Hauptquelle für die Wirkstofffindung. In den 1990ern bis etwa 2000 gab es, stimuliert durch Automatisierung der Wirkstofffindung (High Throughput Screening) einen wahren ‚Green rush‘ unter dem Nehmen „Bioprospecting“ [1]. Jedoch reduzierte sich sukzessive der Anteil der naturstoffbasierten Wirkstoffe seit Beginn dieses Jahrhunderts. Gründe dafür sind u. A. die Überlegenheit hinsichtlich eines Hit-Fundes der kombinatorischen Chemie, verbunden mit High-Throughput Screenings.

Die Stärken der Naturstoffe bleiben jedoch die sehr hohe chemische Diversität sowie ihre biochemische Spezifität, evolutionär entwickelt im Laufe der letzten 3 Milliarden Jahre – dies hebt sie von synthetischen Stoffbibliotheken und kombinatorischen Substanzen ab. Neuere Technologien, wie Genomics und strukturelle Biologie ermöglichen mittlerweile einen tieferen Einblick in die Vielfalt der Proteine, die Interaktionen mit Naturstoffen eingehen [2].

Erwähnenswerte neue Arzneistoffe aus pflanzlichen Naturstoffen sind u. A. der Diterpen-Ester Ingenol-Mebutat aus *Euphorbia peplus* L. (Picato[®]), welcher als Dermatikum zur Therapie der Aktinokeratose 2012 eine FDA Zulassung erhielt.

Aus der bereits lange eingesetzten Gruppe der Derivate der Vinca-Alkaloide wurde 2010 Vinflunin (Javlor[®]) zur Therapie des Urethalkarzinoms von der FDA zugelassen. Mit Maytansin wurde 2014 ein nicht wirklich pflanzliches, sondern endophytisches hochtoxisches Zytostatikum aus dem äthiopischen Baum *Maytenus serrata* (Hochst. ex A. Rich), mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herpectin[®]) verlinkt [3], zugelassen. Trastuzumab bindet auf Epitopen von Brustkrebs -Tumorzellen,, wo Maytansin als ‚Magic bullet‘ hochselektiv die Tumorzellen abtötet.

Aktuell sind weiterhin 70 % der Weltbevölkerung, die keinen Zugriff auf die westliche Pharmazie haben, unmittelbar auf Arzneipflanzen angewiesen, was die WHO auch empfiehlt [4]. Auch Phytoextrakte spielen weiterhin, trotz der schwierigen Charakterisierung und Standardisierung, eine große Rolle im Arzneischatz. So wurde 2013 mit Acheflan[®] in Brasilien ein neues anti-inflammatorisches Arzneimittel mit einem Extrakt aus den Blättern von *Cordia verbenacea* DC. zugelassen [5].

In den USA wurde mit Veregen[®] eine Zubereitung aus seiner Tee-Catechin Fraktion zur Behandlung von Warzen [6] und Fulyzaq[®] mit einem Extrakt aus dem roten Saft aus *Croton lechleri* Müll.Arg. für die Behandlung von HIV assoziierter Diarrhoe (FDA 2013). Sativex[®], eine standardisierte Zubereitung mit Δ -9-Tetrahydrocannabinol (psychoaktiv) und Cannabidiol (anti-inflammatorisch) aus *Cannabis sativa* L. wurde seit 2005 in vielen Ländern zugelassen. Es wird zur Behandlung von Spasmen bedingt durch MS eingesetzt [7]. Marinol[®] (Dronabinol) und Cesamet[®] (Nabilone) werden in Nordamerika gegen Erbrechen und Schwindel bei der Chemotherapie von Krebs verwendet. Und 2012 ließ die niederländische Gesundheitsbehörde einen Trockenextrakt aus *Dioscorea nipponica* Makino eine traditional Chinesische Arzneizubereitung zur Linderung von Kopfschmerz, Muskelschmerz und Krämpfen zu [8]. Mit der Weiterentwicklung der medizinischen Chemie bleibt abzuwarten, ob der Fokus einst wieder auf das Potential des immensen Naturstoffschatz gelegt werden wird.

Literatur

- [1] David B, Wolfender J-L, Dias D A: The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends, *Phytochem Rev* 2015 (14) 299–315
- [2] Siddiqui A A., Iram F, Siddiqui, S, Sahu K: Role of natural products in drug discovery process; *International journal of drug development and research*, 2014 6(2)172-204
- [3] Newman D J, Cragg G M; Chapter 13. Natural Product Scaffolds of Value in Medicinal Chemistry; *RSC Drug Discovery Series*; 2016 (50) 348-378
- [4] 'Beijing declaration' 2008
http://www.who.int/medicines/areas/traditional/congress/beijing_declaration/en
(Stand 06.02.2016)
- [5] Matias EFF, Alves EF, Santos BS et al (2013) Biological activities and chemical characterization of *Cordia verbenacea* DC. as tool to validate the ethnobiological usage. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:164215
- [6] Chen ST, Dou J, Temple R: New therapies from old medicines. *Nat Biotechnol* 262008 (26) 1077–1083
- [7] Sativex <http://www.sativex.co.uk/healthcare-professionals> (Stand 07.02.2016)
- [8] Gilbert N; Chinese herbal medicine breaks into EU market. *Nature News Blog*, <http://blogs.nature.com/news/2012/04/chinese-herbal-medicine-breaks-into-eu-market.html> (Stand 06.02.2016)