

Goed werkzaam medicijn kan óók milieuvriendelijk zijn

Therapeutische werking en stabiliteit van geneesmiddelen kunnen wel degelijk hand in hand gaan met biologische afbreekbaarheid, ontdekten onderzoekers van de Leuphania universiteit in het Noord-Duitse Lüneburg. Het lukte hen meerdere biologisch afbreekbare medicijnen te ontwikkelen, zoals vernieuwde bètablokkers, antibiotica en een nieuw cytostaticum.

12

Pharm weekbl 27 september 2019:154-39

Auteurs **Alfons Uijtewaal** en **Margarita Amador**

De Europese Commissie stimuleert de komende jaren nadrukkelijk de ontwikkeling van biologisch afbreekbare medicijnen [1]. Dat zijn medicijnen die na uitscheiding in water en bodem door bacteriën en andere micro-organismen volledig worden afgebroken (mineralisatie). Mede door deze politieke druk zal de roep om groene farmacie steeds luider worden.

Het biologisch afbreekbare medicijn lijkt niettemin een *contradictio in terminis*. Stabiliteit is een belangrijk kwaliteitskenmerk voor medicijnen. Volgens de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen is het heel lastig om medicijnen beter afbreekbaar te maken zonder in te boeten aan veiligheid en effectiviteit [2]. Hoopgevend is dat er een

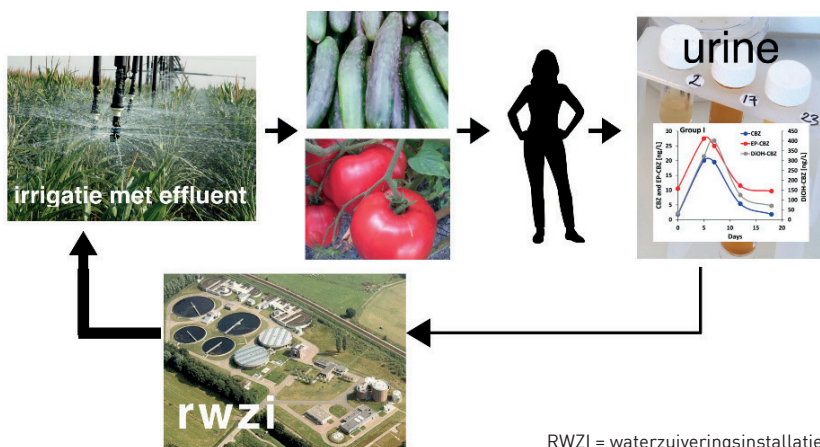
snelle evolutie van kennis en wetenschap op dit gebied gaande is.

Onderzoek naar designmedicijnen, biologicals en fytotherapeutica bieden perspectieven. Zo worden in het Europese MEDUWA-project onder meer volledig biologisch afbreekbare biologicals op basis van alkaline fosfatase, en medicijnvervangers op basis van planten- en algenmengsels ontwikkeld (zie PW 51/52, december 2018, www.meduwa.eu).

Moleculen bouwen

Al meer dan vijftien jaar werken Klaus Kümmerer en collega's van de Leuphania universiteit in het Noord-Duitse Lüneburg aan de ontwikkeling van zogeheten *benign by design*-medicijnen. Door bestudering van meerdere medicijn groepen ontdekte men dat therapeutische werking, stabiliteit en biologische afbreekbaarheid wel hand in hand kunnen gaan, wat onder meer het geval is bij isosorbidedinitraat, mesalazine, piracetam, valproïnezuur, diverse β -lactamen zoals penicilline V, en cytarabine, die alle na gebruik

Anti-epilepticum zit in urine gezonde personen



RWZI = waterzuiveringsinstallatie

FIGUUR 1. MEDICATIE IN DE KRINGLOOP: CONSUMENTEN VAN GROENTEN GEÏRRIGEERD MET EFFLUENT UIT RIOOLZUIVERINGSINSTALLATIES BLIJKEN ROND DE 0,5 μ G/L CARBAMAZEPINE EN THERAPEUTISCH ACTIEVE METABOLIETEN VAN DIT MIDDEL IN DE URINE TE HEBBEN. DIT IN TEGENSTELLING TOT CONSUMENTEN VAN MET SCHOON WATER GEÏRRIGEERDE GROENTEN (PALTIEL O. ET AL. 2016). DEZE UITGEScheiden CARBAMAZEPINE KOMT VERVOLGENS WEER IN DE MILIEU-KRINGLOOP TERECHT.

voor meer dan 90% mineraliseren [3]. Stabiliteit blijkt zowaar geen harde voorwaarde. Onstabiele medicijnen zoals amoxicilline en ampicilline zijn allang succesvol in de markt. Soms gaat biologische afbreekbaarheid zelfs samen met een betere therapeutische werkzaamheid. Glufosfamide is ontstaan nadat ter verbetering van de therapeutische werking een suikermolecuul aan ifosfamide werd toegevoegd. In tegenstelling tot het biologisch niet-afbreekbare ifosfamide bleek glufosfamide niet alleen beter door het lichaam te worden opgenomen, minder bijwerkingen te hebben, maar óók goed biologisch afbreekbaar te zijn [4].

Op vergelijkbare wijze werd cytarabine mede wegens de aanwezigheid van een suikermolecuul onbedoeld biologisch goed afbreekbaar [5]. Met behulp van *in vitro*- en *in silico*-technieken is het de Duitse onderzoeksgroep nu ook gelukt doelbewust meerdere biologisch afbreekbare medicijnen te ontwikkelen door bestaande moleculen te herbouwen (*directed and non-directed design*) of door nieuwe moleculen te bouwen (*de novo-design*). De inspanning heeft enkele kandidaten voor vernieuwde bètablokkers en antibiotica opgeleverd, alsmede een kandidaat voor een nieuw cytostaticum. [6]

Drie procedés

Om zover te komen, maakten de onderzoekers gebruik van drie procedés.

1. Ongestuurd herontwerp (*non-directed re-design*): 4-hydroxypropranolol

Propranolol is biologisch niet afbreekbaar. Door fotolyse verkregen de onderzoekers meerdere omzettingen producten van dit molecuul; experimenteel werden biologisch afbreekbare producten geselecteerd. Zij beoordeelden deze moleculen met *in silico*-methoden op therapeutisch effect en onderzochten experimenteel de veelbelovende kandidaten.

4-hydroxypropranolol (zie figuur 2) bleek een succesvolle kandidaat: het is therapeutisch werkzaam en goed biologisch afbreekbaar [7]. Dienovereenkomstig zijn voor metoprolol en atenolol biologisch afbreekbare versies geïdentificeerd [8]. Voor deze

Patent trekt farmabedrijf over de streep

De onderzoeksgroep rond Klaus Kümmerer van de Leuphana universiteit in het Noord-Duitse Lüneburg heeft een aantal van de ontdekkingen gepatenteerd om ze voor de farmaceutische industrie aantrekkelijk te maken. Vanzelfsprekend moeten ontwikkelde kandidaatmedicijnen verder worden ontwikkeld binnen het gebruikelijke pad van medicijnontwikkeling. Geïnteresseerde bedrijven kunnen patenten overnemen; kleinere bedrijven kunnen een licentie nemen.

Klaus Kümmerer wil graag samenwerken met Nederlandse onderzoekers, studenten en start-ups. Bij (co)financiering van onderzoek en ontwikkeling kan de Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU) een rol spelen. Met haar Sustainable Pharmacy-fonds financiert de stichting Nederlandse midden- en kleinbedrijven en eventuele kennispartner(s) die met een Duitse partner samenwerken aan een innovatief voorbeeldproject waarmee een duidelijke milieuwinst wordt behaald.

Voor meer informatie: post@huizeaarde.nl.

alternatieve bètablokkers is geen octrooi aangevraagd.

2. Gestuurd herontwerp (*directed re-design*): ciprofloxacin

De onderzoekers hebben enkele functionele groepen van ciprofloxacin gewijzigd op basis van theoretische overwegingen en beschikbare kennis over de hoofdstructuur en functiegroepen die nodig zijn voor antibacteriële activiteit en voor biologische afbreekbaarheid in het milieu. Zij schatten de therapeutische werking in aan de hand van medicinale gelijkenis en ADMET-testen. Milieubiologische afbreekbaarheid werd beoordeeld met behulp van computermethoden (QSAR, Docking). De onderzoekers hebben veelbelovende kandidaten gesynthetiseerd en experimenteel getest (geselecteerde ADMET-aangrijpingspunten, stabiliteit en milieubiologische afbreekbaarheid). Voor twee bevredigende kandidaten – CG008-Hemi en CIP-Hemi – is recentelijk octrooi aangevraagd [9].

3. Nieuw ontwerp (*de novo-design*): Galactosulfatofuran (GSF)

Variaties van 3-β-D-Galactopyranosyloxy-methyl-4-sulfatomethylfuran (GSF), een cytostaticum dat de migratie van kankercellen moet tegengaan, werden via *docking* op thera-

**MEDE DOOR
POLITIEKE DRUK
ZAL DE ROEP
OM DUURZAME
FARMACIE
STEEDS LUI-
DER WORDEN**

DOOR MOLECULEN TE HERBOUWEN, LUKT HET BIOLOGISCH AFBREEKBARE MEDICIJNEN TE MAKEN

14

Pharm weekbl 27 september 2019, 154-39

peutische activiteit en met behulp van QASR op biologisch activiteit gecontroleerd. Positieve kandidaten zijn gesynthetiseerd en experimenteel op beide kwaliteiten getest. Van één inmiddels gepatenteerde kandidaat bleek de therapeutische activiteit met een factor > 500 verbeterd en de biologische afbreekbaarheid verdubbeld [10].

Resistentieproblematiek

Hiermee is gedemonstreerd dat per definitie geen tegenstrijdigheid bestaat tussen farmacologisch gewenste eigenschappen zoals werkzaamheid, lage toxiciteit, stabiliteit onder de omstandigheden van opslag en toepassing, en de gewenste volledige mineralisatie in het milieu. Met in bodem en water volledig biologisch afbreekbare moleculen kan de milieuverontreiniging, en daarmee de kringloop terug naar de mens, opgelost worden, óók in landen zonder rioolwaterzuivering, slib- en mestverbranding. Een bijkomend voordeel van een hogere biologische afbreekbaarheid bij antimicrobiële middelen is dat tegelijk bijgedragen wordt aan beperking van de resistentieproblematiek.

Deze bevindingen impliceren dat de farmacie mogelijk haar bijdrage aan een circulaire economie kan leveren door biologisch breekbare middelen te ontwikkelen. Volgens onderzoeker Klaus Kümmerer zal beleid en innovatie zich moeten focussen op wat er in gaat, niet wat er aan het eind van de pijp uitgehaald moet worden. Een eerste stap is het minder in de kringloop brengen, niet louter vervangen, van moleculen. Stoffen dienen minder complex te worden. Bijvoorbeeld, aan medicijnen geen halogenen toevoegen om ze meer persistent te maken. En door additieven in het vergroeningsproces mee te nemen.

Kümmerer, van huis uit milieuchemicus, benadrukt dat voor dit proces inbreng nodig is vanuit de organische chemie, farmacie, milieuchemie, computationele chemie, fotochemie en microbiologie. Daarnaast is het volgens hem verstandig belanghebbenden er vroeg bij te betrekken.

Toekomstverwachtingen

Volgens Klaus Kümmerer biedt de vraag welke reactiviteit nodig is in welke fase van de levenscyclus van een middel, nieuwe mogelijkheden en kansen. Met gebruik van computerprogramma's is het tegenwoordig mogelijk moleculen theoretisch te ontwerpen en te evalueren (*in silico screening*) zonder dat ze daarvoor gebouwd hoeven te worden. Op zo'n manier kan al vroeg in de ontwikkeling van het medicijn op een relatief goedkope manier de biologische afbreekbaarheid worden bepaald. Chemicaliën die in het milieu gemakkelijk gemineraliseerd worden, hoeven niet zo uitgebreid getest te worden op milieueffecten, wat kosten en tijd bespaart. Kümmerer voorspelt dat de ontwikkelingen op dit gebied hierdoor steeds sneller zullen verlopen. Hij verwacht dat in toenemende mate onderzoekers en bedrijven op dit terrein actief worden waardoor nieuwe en betere medicijnen, zoals antibiotica, beschikbaar komen. Overheden hebben het vermogen dit proces te bespoedigen. Zo kan een langere levensduur van patenten de ontwikkeling van het *benign by design*-medicijn stimuleren. ■

Alfons Uijtewaal en Margarita Amador werken bij Stichting Huize Aarde en zijn initiators van het Europese INTERREG-VA MEDUWA-Vecht(e)-project.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

FIGUUR 2. DOOR HET BIOLOGISCH NIET-AFBREEKBARE PROPRANOLOL TE VERBOUWEN TOT 4-HYDROXYPROPRANOLOL VERKREGEN DE ONDERZOEKERS EEN THERAPEUTISCH WERKZAAM EN BIOLOGISCH GOED AFBREEKBAAAR MEDICIJN.

