

Umweltfreundliche Arzneimittel

–

Mehr als eine Utopie

Workshop:

Nachhaltigkeit in der pharmazeutischen Industrie

Osnabrück 22.-23. Juni 2006

Klaus Kümmerer



Sektion Angewandte
Umweltforschung

**Ein schlauer Mensch löst ein
Problem. Ein weiser Mensch
vermeidet es.**

Albert Einstein

Worin besteht das Problem?

Persistenz von Chemikalien in der Umwelt!

(z.B. POPs, vPvT, vBvPvT)

Prinzipien der Nachhaltigen Chemie

(Anastas und Warner 1998)

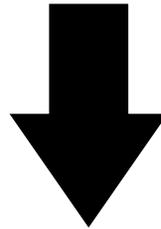
- Atomeffizienz
- Kein/geringer Abfall
- Keine/geringe Mengen Lösungsmittel
- Katalysatoren (Energie sparen)
- Nachwachsende Rohstoffe
- ...
- **Umweltfreundliche Produkte**

Prinzipien der Nachhaltigen Chemie

- Atomeffizienz
- Kein/geringer Abfall
- Keine/geringe Mengen Lösungsmittel
- Katalysatoren (Energie sparen)
- Nachwachsende Rohstoffe
- ...
- **Inhärent sichere Produkte**
(z.B. Arzneimittel bzgl. „Nebenwirkungen“)

Ziel

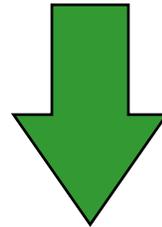
**Stoffe, die ihren Anwendungszweck
möglichst gut erfüllen
und gleichzeitig umweltverträglich sind**



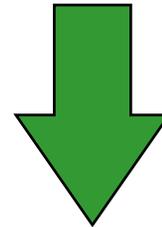
nach Gebrauch leicht
(schnell, möglichst vollständig)
abbaubar

Inhärent (umwelt)sichere Stoffe

leicht abbaubar nach Gebrauch



keine Exposition

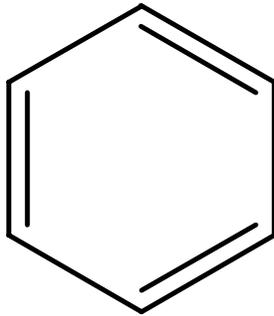


keine Wirkungen, kein Risiko

Wirksamkeit und Abbaubarkeit

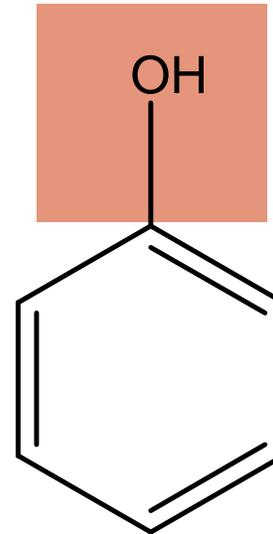
Ein grundsätzlicher Widerspruch?

Chemische Struktur und Eigenschaften



Benzen:

nicht biologisch abbaubar
kanzerogen,
nicht bakterizid

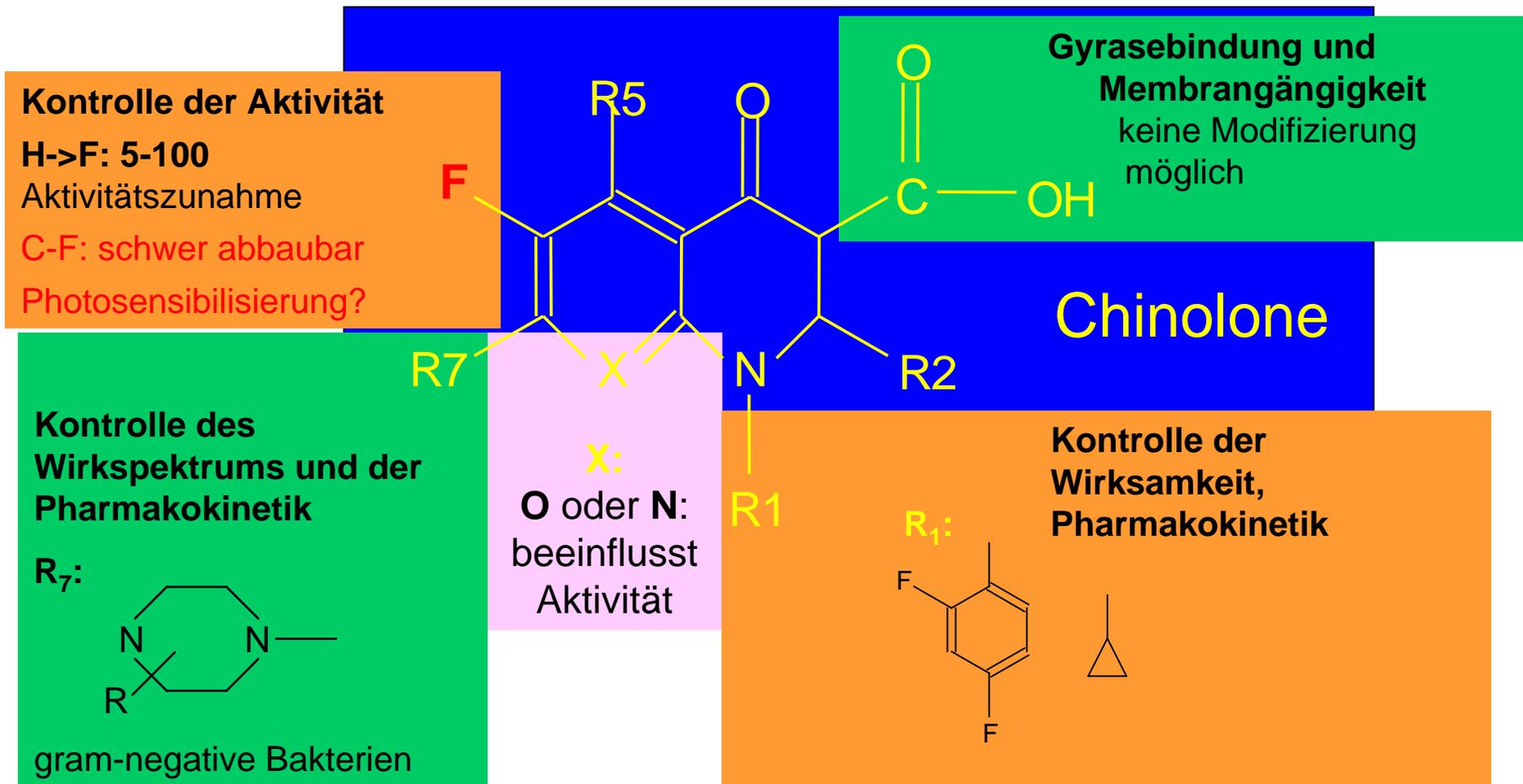


Phenol:

leicht biologisch abbaubar
nicht kanzerogen
bakterizid

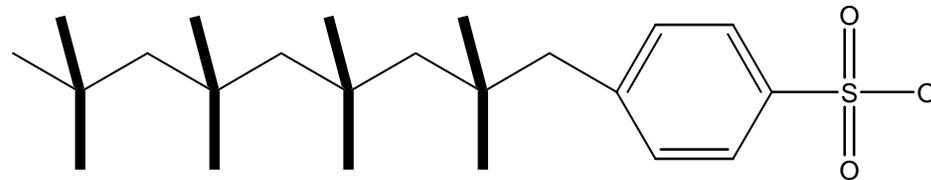
Struktureigenschaftsbeziehungen

Beispiel: Wirksamkeit von Quinolonen



Gezielte Verbesserung der biologischen Abbaubarkeit: Tenside TPS vs. LAS

TPS: 1955, nicht biologisch abbaubar



Na⁺

Folgen des schwer abbaubaren TPS

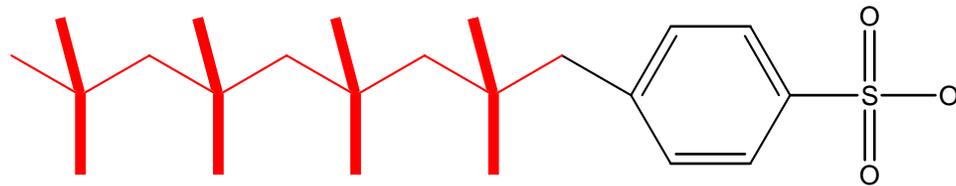


**1955 ff:
Beginn der Umweltgesetzgebung
in Deutschland**

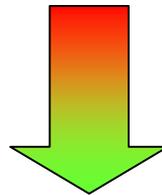


Gezielte Verbesserung der biologischen Abbaubarkeit: Tenside TPS vs. LAS

TPS: 1955, nicht biologisch abbaubar

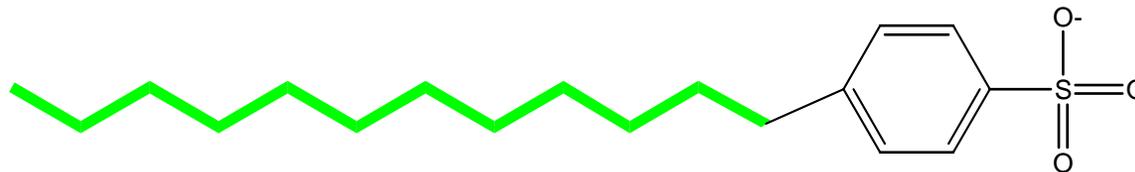


1962: Wasch- und
Reinigungsmittelgesetz



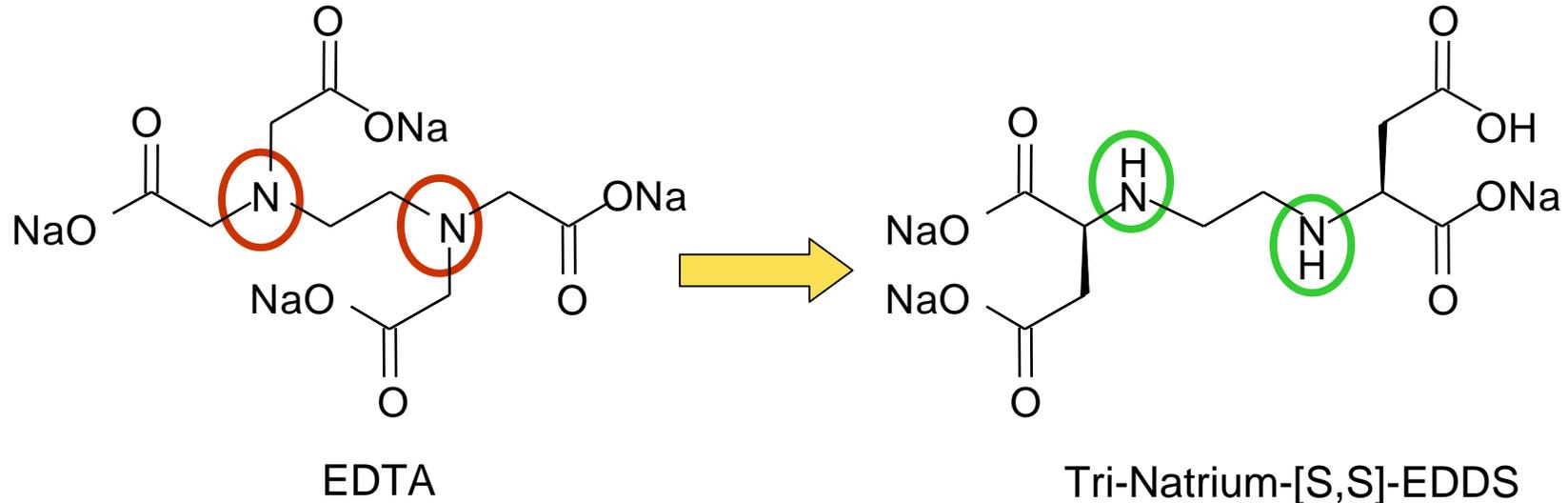
Na⁺

Na⁺



LAS: ca. 1960, leicht biologisch abbaubar

Gezielte Verbesserung: Komplexbildner EDTA vs. S,S-EDDS



nicht biologisch abbaubar,
remobilisiert Schwermetalle aus
Sedimenten

sehr guter Komplexbildner
leicht biologisch abbaubar,
Strukturisomeres von EDTA

 Dixon N. 2004 (<http://www.euconferences.com/chemicalsmanagement04/day2presentations.htm>)

Weitere zahlreiche Beispiele:

Schädlingsbekämpfungsmittel, z.B.

Chlororganika → Phosphororganika →

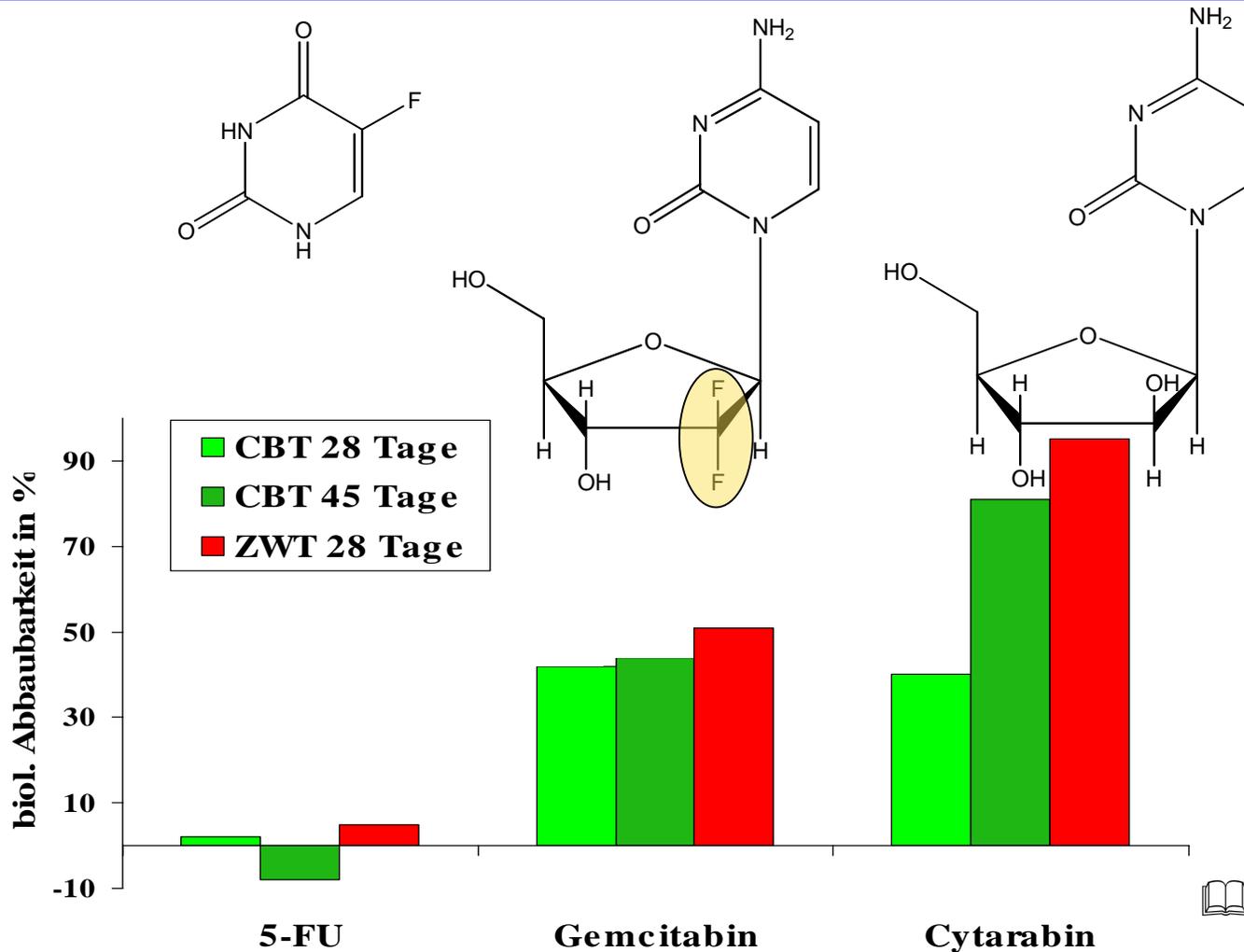
Carbamate → Pyrethroide →

- Spinosoide (z.B. Spinosad*TM),
- Acylharnstoffe (z.B. Hexoflumuron*TM)

*Green Chemistry Award der US-EPA 1999, 2000

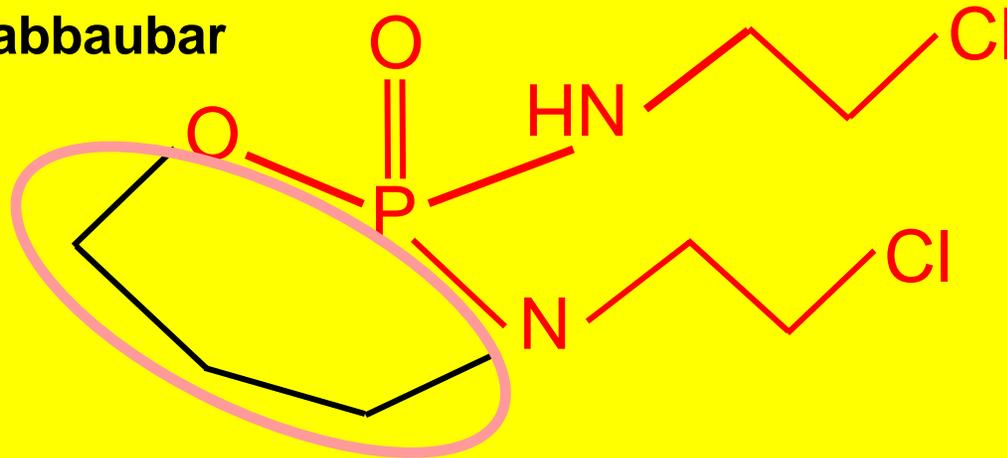
: Lopez et al., Green Chem., 7, 431-442, 2005

Biologische Abbaubarkeit strukturell verwandter Zytostatika



Kümmerer & Al Ahmad, Acta Hydrochim. Hydrobiol., 25, 166-172 1997

nicht biologisch abbaubar

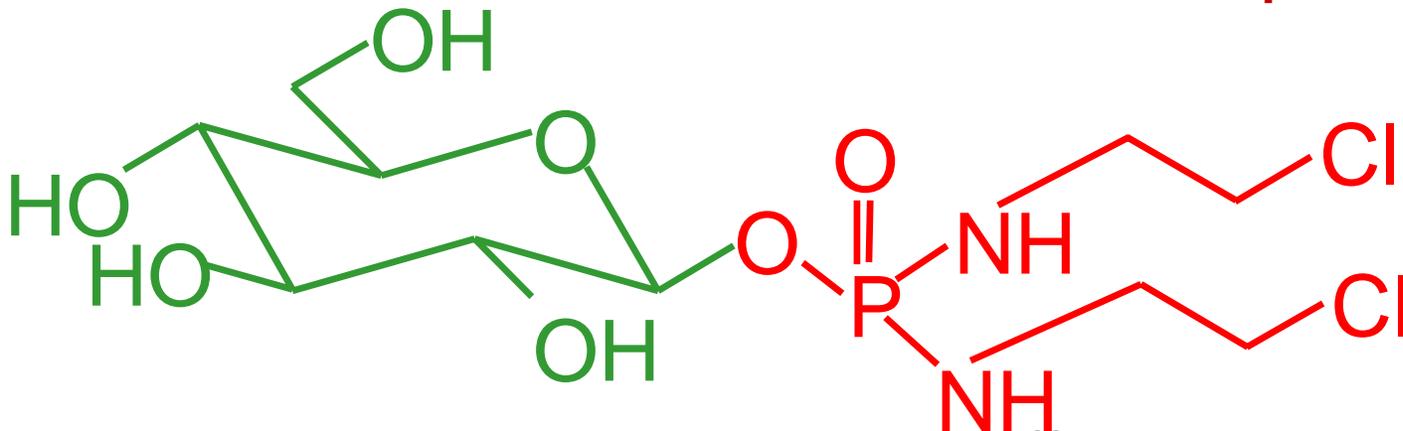


Ifosfamid

Beibehalten der Wirkstruktur

◀ β -D-Glc-IPM („Glufosfamid“)

sehr gut biologisch abbaubar,
verbesserte Resorption im Darm



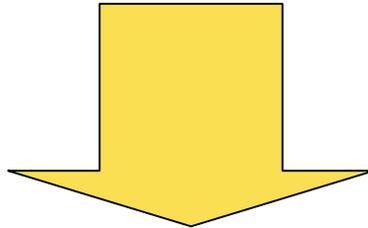
Wießler et al. 1998, Kümmerer et al. 2000

Stabilitätsfaktoren Nutzung vs. Umwelt

- **pH-Wert,**
- **Redoxpotential**
- **Konzentration**
- **Lichtintensität und spektrale Verteilung**
- **Feuchtigkeit**
- **Mikrobiologie** (z.B. Art und Anzahl von Bakterien)
- **.....**

Rationales Design

Vom Lebenszyklus eines Moleküls her denkend



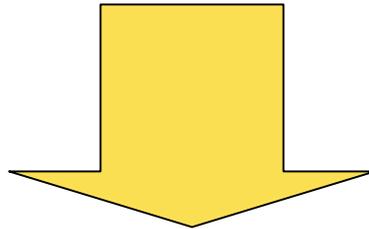
Life Cycle Assessment für Moleküle und ihre Funktionalität

Randbedingungen und notwendige Eigenschaften für:

- Rohstoffe
 - Synthese
 - Produktion
 - Anwendung
 - Verbleib
-

Rationales Design

**Erwünschte Eigenschaften:
Wirksam, effizient und abbaubar in
der Umwelt**



**Identifizierung von
günstigen/ungünstigen Strukturelementen
(z.B. mit in-Silico-Testing)**

**Benign by
Design!**

Benign by Design

**Abbaubarkeit ist
eine Funktionalität!**

Geht das?

Gezielte Entwicklung umweltverträglicherer
Arzneimittel auf Basis nachwachsender Rohstoffe
als ein neues, richtungweisendes Konzept für eine
nachhaltige Chemie

Prof. Dr.

Klaus Kümmerer



Institut für
Umweltmedizin und
Krankenhaushygiene

Dr.

Raphael Vogler



CHEMCON
GOOD MANUFACTURING PARTNER

Prof. Dr.

Manfred Wiessler



DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
Stiftung des öffentlichen Rechts

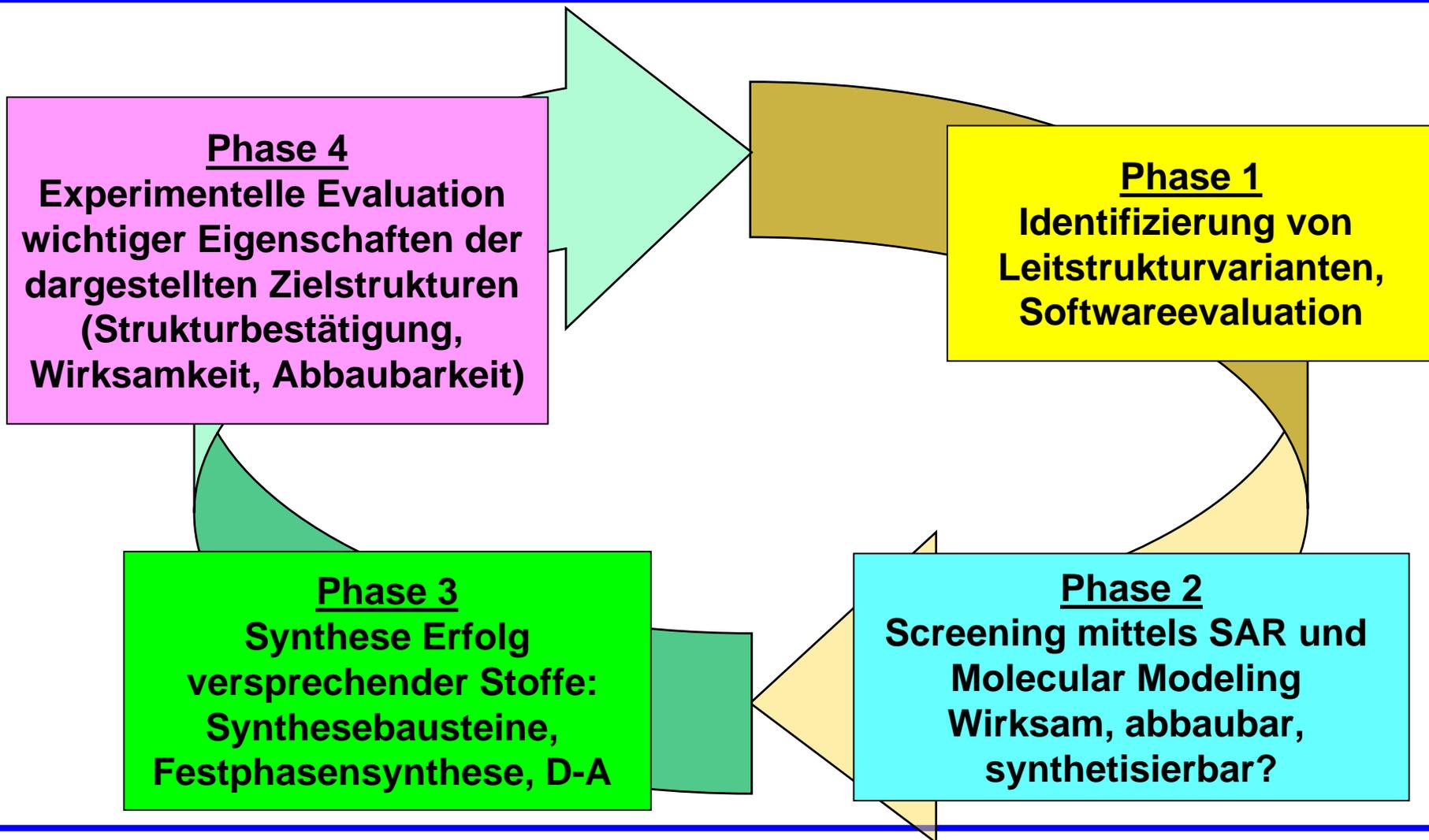
gefördert durch



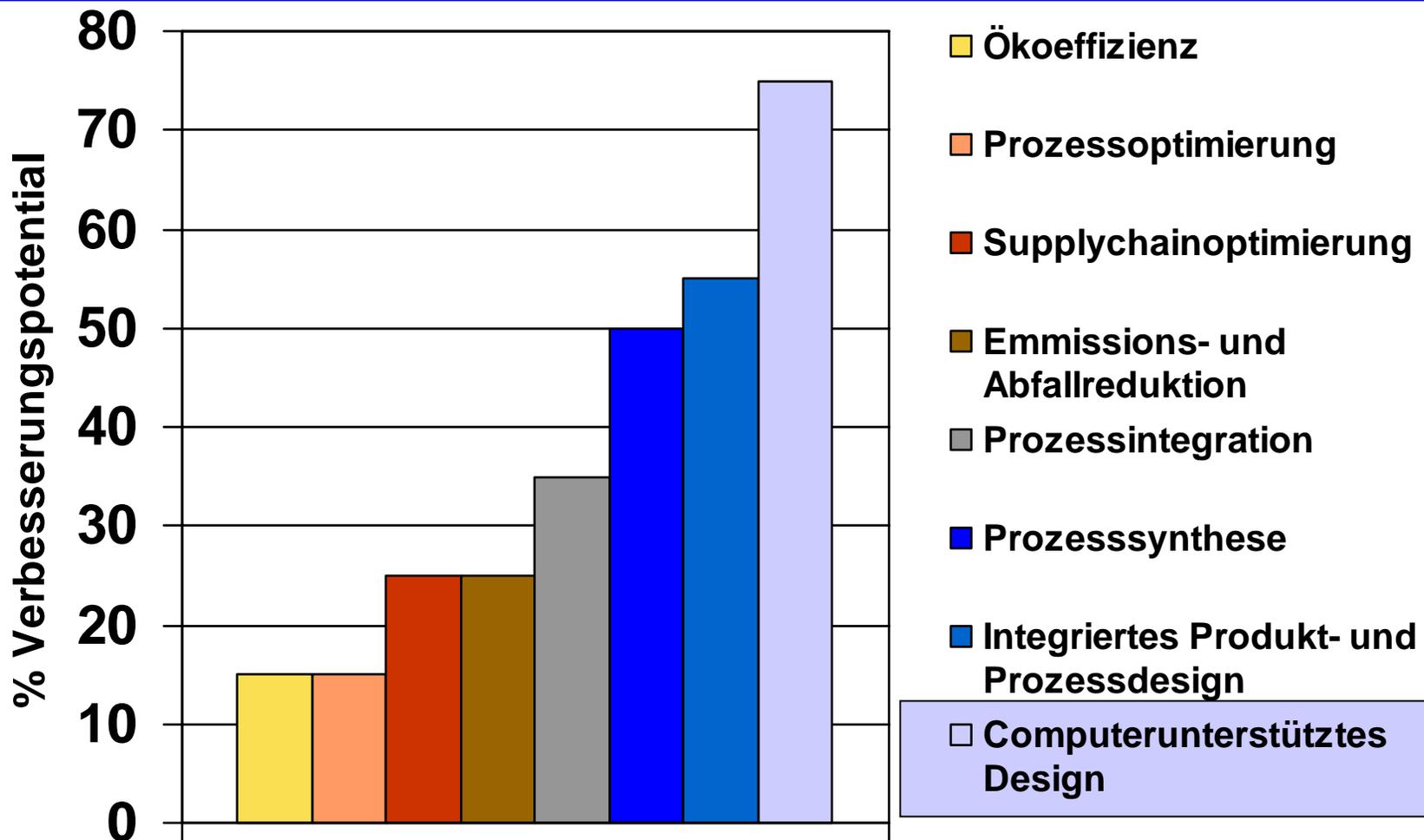
Deutsche Bundesstiftung Umwelt

www.dbu.de

Optimierung der Leitstrukturen



Verbesserungspotentiale



Innovation und Ökonomie

- ... Forschungsschwerpunkte unter anderem ... die Intensivierung der Forschung im Bereich der Entwicklung sicherer Ersatzstoffe ... Langlebigkeit ... nicht ausreichend kontrolliert werden können ...
 Agenda 21, Rio 1992, 19.21
-
- ... innerhalb einer Generation sollten ausschließlich Chemikalien produziert und angewendet werden, die keine nachteilige Wirkung auf die Umwelt haben.
 EU-Parlament and EU-Kommission 2002
- ... Mittel- und langfristig wird es eine Zunahme von Innovationen und ökonomische Vorteile für gesunde und umweltfreundliche Produkte geben.
 Sachverständigenrat für Umweltfragen 2003

