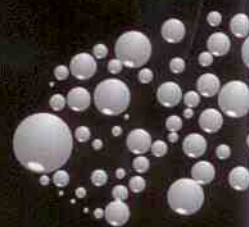


OPLOSSING GEZOCHT



Steeds meer nieuwe **geneesmiddeld kandidaten** zijn slecht oplosbaar. Daar is van alles aan te doen, maar: 'Een groot probleem is dat we niet weten welke strategie het best werkt voor welk molecuul.'

DJOKE HENDRIKS

Wetenschappers wringen zich in allerlei bochten om nieuwe, potentiële geneesmiddelen bruikbaar te maken. Veel geneesmiddel-moleculen lossen namelijk slecht op in water, terwijl ze uiteindelijk in het waterige milieu van het bloed terecht moeten komen. "10 tot 15 jaar geleden hadden we het over 40 procent van de nieuwe moleculen en nu worden getallen tot 80 procent genoemd in de literatuur", vertelt Guy van den Mooter, hoogleraar farmaceutische technologie in Leuven. "Slecht oplosbare stoffen hebben de neiging om te kristalliseren vanuit de opgeloste toestand. Dat maakt zowel de toediening als de opname vanuit het maag-darmstelsel problematisch." Probleemgevallen bevatten vaak aromatische structuren, lange alifatische ketens of ringstructuren, waardoor interacties met het polaire water moeilijk zijn (zie kader).

FORMULERING

Er zijn allerlei strategieën om de oplosbaarheid van een stof te verbeteren. Helaas is van tevoren onduidelijk welke de beste is. Soms is het fijnmalen van een geneesmiddel genoeg. Zo niet, dan worden steeds ingewikkeldere technieken ingezet. Ook die bieden echter niet altijd uitkomst.

De meeste eiwitten en peptiden lossen goed op in water. Het probleem speelt dan ook vooral bij de *small molecules* en een aantal kleine peptidederivaten die op een aantal plaatsen gemodificeerd zijn. Erik Frijlink, hoogleraar farmaceutische technologie en biofarmacie in Groningen: "Een bekend voorbeeld is cyclosporine, een medicijn tegen afstotingsverschijnselen na transplantaties. Dit lipofiele decapeptidederivaat lost echt heel slecht op, net als steroïdhormonen, sexhormonen, psychofarmaca, cardiovasculaire middelen en veel hiv-middelen. Maar ik

'Bij ruim de helft van de stoffen moeten we een truc uithalen'

kan er zo nog een hele reeks verzinnen."

In hoeverre de slechte oplosbaarheid problemen oplevert, hangt overigens af van de klasse en potentie van een stof, vertelt Fried Faassen, *director preclinical development* bij MSD in Oss. "Bij hoogpotente stoffen is slechte oplosbaarheid minder erg, want daar heb je minder van nodig. Steroïden, bijvoorbeeld, hebben typisch een oplosbaarheid in de microgram-per-milliliter-range. Dat zou voor

andere klassen erg laag zijn. Uiteindelijk moeten we bij meer dan de helft van de stoffen een truc uithalen om ze in de bloedbaan te krijgen, meestal vanwege slechte oplosbaarheid."

De boosdoener is de manier waarop we nieuwe medicijnen ontdekken. Met high-throughput technieken screenen onderzoekers databanken vol nieuwe moleculen op binding met een target, bijvoorbeeld een receptor, die ze willen beïnvloeden. Frijlink: "Het is logisch dat daaruit vooral lipofiele stoffen rollen. Die hebben namelijk een grotere neiging om te interacteren met receptoreiwitten, omdat die een hydrofiele buitenkant en lipofiele bindingspockets hebben." Van den Mooter: "Ontwerp je een geneesmiddel op de computer op basis van de receptorstructuur, dan stuit je op hetzelfde probleem."

HULPSTOFFEN

Problemen worden meestal in een vroeg stadium ontdekt. Faassen: "Bij de high-throughput screens bekijken we *libraries* van duizenden stoffen. Zodra er enkele tientallen over zijn gaan we beter kijken: werken die moleculen, verwachten we toxische verschijnselen, zijn de fysisch-chemische eigenschappen ideaal? De oplosbaarheid in water is van cruciaal belang bij het kiezen van kandidaten, maar binnen MSD vragen we de chemici altijd met de best mogelijke stof te komen. Pas als de structuur optimaal is, gaan we naar de formulering kijken en proberen de oplosbaarheid te verbeteren door hulpstoffen toe te voegen."

Naast de hoeveelheid medicijn die je in een bepaald volume kunt oplossen, is ook de snelheid waarmee het oplost van belang. Frijlink: "De hele dosis hoeft niet

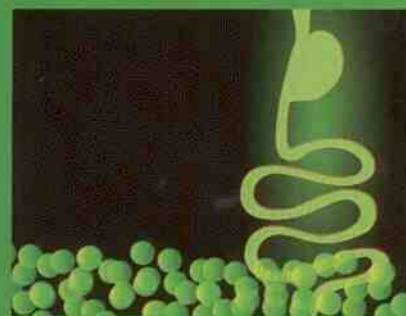
OPLOSBAARHEID

Een oplossing is een thermodynamisch stabiele moleculaire verdeling van een stof in een andere stof. Oplossen in water houdt in dat moleculen vanuit enige andere fase overgaan in een moleculaire verdeling in water. Veel slecht oplosbare stoffen hebben weinig elektrisch geladen groepen, waardoor interacties met het polaire water problematisch zijn. Ze hebben de neiging om in de vaste (kristallijne) toestand te blijven bestaan. Dat maakt toediening aan, en opname in, het lichaam lastig. |



MEDICIJNOPNAME IN HET LICHAAM

Oraal toe te dienen medicijnen moeten in het waterige milieu van het maag-darmkanaal kunnen oplossen om hun bestemming in het lichaam te bereiken. De medicijnmoleculen kunnen dan de darmwand passeren door actief transport of diffusie en in de bloedbaan worden opgenomen. Eenmaal in de bloedbaan kan het geneesmiddel vervoerd worden naar de plaats van werking. Voor injecties geldt dat een geneesmiddel volledig opgelost moet zijn wanneer het direct in het waterige milieu van de bloedbaan gespoten wordt.



tegelijktijd op te lossen in het maag-darmkanaal, zolang alles maar oplost in de periode dat het lichaam het kan opnemen. Gelukkig kennen we een hele trits aan trucs om stoffen sneller te laten oplossen."

'Het medicijn moet ook weer uit de micellen'

Door de deeltjes te verkleinen, bijvoorbeeld (zie ook *Medicines 2* 2011). Frijlink: "Hoe groter het oppervlak waarover het oplossen plaatsvindt, hoe sneller het oplossen. We beginnen dus altijd met fijnmalen want als dat werkt, ben je klaar. Soms is het al genoeg om van 100 naar 10 micrometer te gaan. Bij nanodeeltjes, beneden de 1 micrometer, stijgt ook nog de hoeveelheid die je per volume kunt oplossen in de nabijheid van het oplosende deeltje. De dosis van de cholesterolverlager fenofibraat is door nanodeeltjes gehalveerd omdat nu alles tijdig oplost. Nanodeeltjes hebben wel stabiliteitsproblemen omdat ze willen groeien naar microdeeltjes. Je moet ze dus stabiliseren door ze in een glasachtige matrix te bouwen."

Sleutelen aan de zuurgraad is een andere optie, al is die beperkt. Buffercomponenten, zoals citraat en fosfaat, veranderen de pH in de omgeving van het geneesmiddel, waardoor dat net iets beter oplost. Faassen: "Wij meten de wateroplosbaarheid van stoffen in verschillende media en bootsen het lichaam na door onder meer de pH te variëren."

Een gerelateerde truc is zoutvorming, waarbij je een geneesmiddel met zure of

basische eigenschappen omzet naar een zout. Van den Mooter: "Een zout is polair, heeft een sterke interactie met water en lost dus goed op. Diclofenac, een populaire ontstekingsremmer, wordt bijvoorbeeld als natriumzout toegediend."

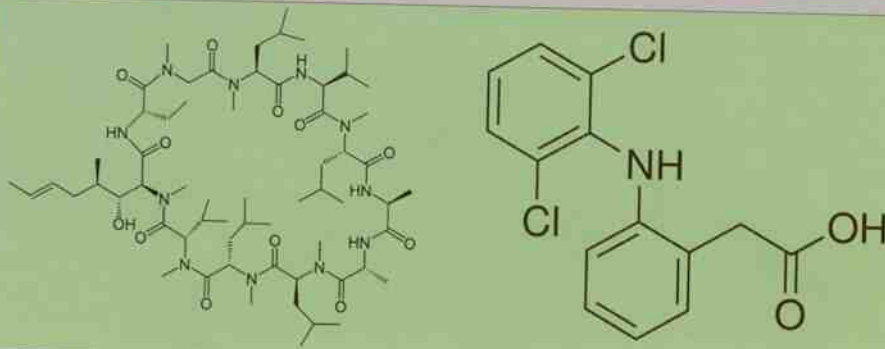
Ook kun je de polariteit van water verlagen met de zogenaamde cosolventia, zoals ethanol, sorbitol en propyleenglycol. Frijlink: "In een drankje kun je ze in vrij hoge concentraties toepassen, al kennen ze wel hun beperkingen: propyleenglycol is bijvoorbeeld een laxeremiddel in hoge doseringen."

Een geneesmiddel oplossen in vetdruppels kan ook, door bijvoorbeeld een emulsie te maken voor toediening per infuus. Of je gebruikt een surfactant: zeepachtige verbindingen met een hydrofiele kop en een hydrofobe staart die rond een geneesmiddel gaan zitten. Bij hoge concentraties surfactant ontstaan micellen of liposomen, bolletjes met een enkele versus dubbele lipide laag, met het medicijn erin. Frijlink: "Het geneesmiddel moet echter ook weer uit die micellen, liposomen en emulsies en dat gaat regelmatig problematisch."

POREUZE MATERIALEN

Zelfemulgerende systemen liggen in dezelfde lijn. Cyclosporine, bijvoorbeeld, wordt toegediend in een capsule met olie, waarin het makkelijk kan oplossen, en heel veel surfactant. In de maag valt de capsule uiteen. De surfactant creëert kleine vetbolletjes en de ontstane emulsie heeft een groot oppervlak waarover het geneesmiddel kan oplossen in water.

Oude gedienden die nog altijd worden gebruikt zijn de cyclodextrines. Die ringvormige suikermoleculen hebben een cilindrische, lipofiele holte waar slecht



Twee voorbeelden van slecht oplosbare geneesmiddelen. De ontstekingsremmer diclofenac (rechts) wordt als natriumzout toegediend; immuunonderdrukker cyclosporine in een capsule met olie en surfactant.

oplosbare stoffen in kunnen kruipen. Frijlink: "Die stoffen gaan er ook gemakkelijk weer uit, doordat lichaamseigen moleculen als cholesterol ze verdringen. De ontstekingsremmer prednisolon wordt zo toegediend." (zie afbeelding pagina 17)

Een alternatief zijn poreuze materialen, zoals silica. "Siliciumdioxide vormt sponsachtige materialen met poriën van slechts een aantal nanometer, waarin we medicijnmoleculen impregneren", vertelt Van den Mooter. "Doordat het molecuul in zo'n holte beperkte ruimte heeft, tweetot tienmaal zijn eigen grootte, kan het niet kristalliseren. Dat is een groot voordeel want slecht oplosbare moleculen vormen graag kristallen. Breng je het silica met water in contact, dan zal het water de geneesmiddelmoleculen uit de holtes duwen."

Je kunt een geneesmiddel ook amorf maken, zoals gebeurt bij bijvoorbeeld het antibioticum chlooramfenicol. Een amorf vaste stof is een ongeordend geheel, in tegenstelling tot de nette rangschikking van moleculen in kristallijne vaste stoffen. Frijlink: "Amorf is altijd beter oplosbaar dan kristallijn omdat de moleculen makkelijker kunnen ontsnappen. Amorfe deeltjes hebben wel de neiging om te kristalliseren, wat opslag en distributie bemoeilijkt."

GOEDKOPE MATRIX

"Je kunt ook cokrystallen maken, door een geneesmiddel te kristalliseren met een hulpstof die de hoeveelheid die kan oplossen in het maagdarmkanaal verhoogt. Bijvoorbeeld met zuren of suikers", zegt Van den Mooter. "Hiernaar wordt veel onderzoek gedaan, maar er zijn nog geen producten op de markt. Cokrystallen maken is niet altijd mogelijk, het kan lastig zijn om een mooie verdeling te krijgen."

Een oplossing kan overigens ook een verdeling van een vaste stof in een andere vaste stof zijn. *Solid dispersions* maken daar gebruik van. Via sproeidrogen, vriesdrogen of extruderen bouw je geneesmiddelmoleculen in een goedkope matrix, zoals een in water oplosbaar polymeer of een suiker. Van den Mooter: "Je lost het geneesmiddel en het polymeer samen op in een organisch solvent dat je bij zeer lage temperatuur kunt verwijderen.

'Er is geen holy grail onder de huidige technieken'

Via sproeidrogen verwijder je het solvent en hou je een matrix met geneesmiddel over. Hiv-medicijn etravirine wordt zo in een matrix van hydroxypropylmethylcellulose gebouwd. Je kunt het polymeer en geneesmiddel ook bij hoge temperatuur in elkaar oplossen en het vloeibare mengsel door een opening persen en snel afkoelen, *hot melt extrusion*." Frijlink: "Een voordeel van *solid dispersions* is dat na toedienen de matrixbuitenkant heel snel oplost. Het geneesmiddel komt snel beschikbaar én wordt direct bevochtigd, waardoor het sneller oplost. De aanpak is niet nieuw, maar er zijn wel veel ontwikkelingen op dit gebied."

Aan het geneesmiddel-molecuul zelf sleutelen kan uiteraard ook. "Maar dat is het allerlaatste redmiddel dat je gaat toepassen", zegt Frijlink. Je kunt bijvoorbeeld gela-

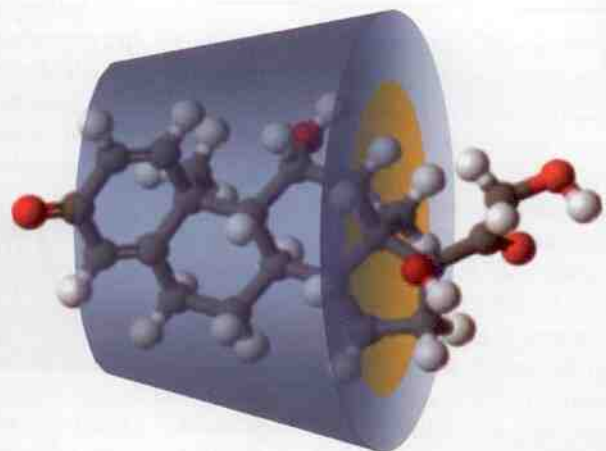
den groepen inbouwen, zoals carboxylgroepen, fosfaten of amines. Deze derivatisering heeft wel zijn beperkingen: je maakt een nieuw molecuul, dat een andere werkzaamheid en toxiciteit kan hebben. Derivatiseren kun je ook doen met de zogenaamde prodrug-benadering, waarbij je bijvoorbeeld een fosfaat inbouwt die enzymen in het lichaam weer kunnen verwijderen. Frijlink: "Het kan werken, maar het gaat vaak fout en is erg duur."

"De slechte oplosbaarheid van geneesmiddelen is in feite geen nieuw probleem", legt Frijlink uit. "Sinds de publicatie van het biofarmaceutische classificatiesysteem in 1996 ligt iedereen er wakker van. Maar goede geneesmiddelen van daarvoor waren ook hartstikke lipofiel."

TRIAL-AND-ERROR

"Er is geen *holy grail* onder de huidige technieken die de oplosbaarheid kunnen verbeteren", zegt Faassen. "Maar: hoe simpeler, hoe beter. Lipofiele stoffen kun je vaak nog wel in een olie oplossen, maar voor hydrofobe stoffen zijn hulpstoffen als cosolventia het enige dat helpt. We gaan altijd eerst malen, daarna komen de nanodeeltjes en daarna kijken we of amorf maken helpt. Technieken als cokrystallen, poreuze materialen en liposomen vallen in de categorie moeilijk doen. Die gebruiken we liever niet."

"Een groot probleem is dat we niet weten welke strategie het beste werkt voor welk molecuul", zegt Van den Mooter. "Bedrijven proberen alles naast elkaar. Het is trial-and-error maar dat vindt de industrie niet erg zolang er maar iets uit komt dat werkt."



Het ringvormige bèta-cyclodextrine (blauw) met in zijn lipofiele holte de slecht oplosbare ontstekingsremmer prednisolon.