

Organon

70 jaar innovatie

Marian van Opstal

In dit nummer van het Chemisch Magazine leiden wij u langs zeventig jaar innovatie bij Organon.

De basis van het bedrijf werd gelegd door de ondernemer *Saal van Zwanenberg*. Deze directeur van Zwanenberg's Slachterijen te Oss kreeg het idee om afgedankte dierlijke organen te gebruiken als grondstof voor geneesmiddelen. En zo begon men in 1923 met de produktie van insuline. Organon isoleerde dit hormoonpreparaat uit de pancreas van varkens en later runderen. Het werd een succes en het redde vele diabetespatiënten het leven.

Organon ging door op de weg van de hormoonpreparaten, en verwierf wereldfaam met 'de pil'. De anticonceptiepil is nog altijd een belangrijk produkt dat het internationaal opererend farmaceutisch bedrijf op de markt brengt, maar het is zeker niet het enige produkt.

Organon, sinds 1971 een zelfstandige business unit van Akzo, telt momenteel wereldwijd circa 6500 medewerkers, waarvan er bui-

ten de V.S. bijna elfhonderd werkzaam zijn in onderzoek en ontwikkeling, de meesten (circa 750) in de researchlaboratoria van de hoofdvestiging in Oss. Het bedrijf richt zich tegenwoordig behalve op fertiliteit en gynaecologie, op psychofarmaca en cardiovasculaire produkten.

Met het in huis halen van toptalent, dat zich mag bedienen van geavanceerde biotechnologie en moderne 'computational chemistry', veroverft Organon zich met een beperkt aantal geneesmiddelen een belangrijke positie op de internationale geneesmiddelenmarkt.

Dit speciale Organon-katern past in de traditie om aandacht te besteden aan jubilerende Nederlandse research laboratoria. Zo gingen vooraf: 75 jaar Philips Nat.lab. (CM mei 1989), 75 jaar KSLA (CM november 1989) en 50 jaar DSM Research (CM juni 1990).

Deze uitgave kwam tot stand in nauwe samenwerking met Organon.

● ZEVENTIG JAAR 'IN SEARCH OF EXCELLENCE'

Organon directeur Dr. Koen Wiedhaup: "Alleen door te excelleren in research en marketing kan een innoverende farmaceutische industrie als Organon overleven."

● RESEARCH AAN ANTICONCEPTIEPIL BLIJFT NOODZAKELIJK

Sinds haar introductie in 1960 is 'de pil' stapsgewijs verbeterd, vooral op het gebied van veiligheid en gebruikersvriendelijkheid. Dit verbeteringsproces gaat onverminderd voort.

● DE JUISTE DOSIS, OP DE JUISTE PLAATS OP HET JUISTE TIJDSTIP

Met nieuwe toedieningsvormen laten plaats van bestemming, snelheid van afgifte en tijdstip van opname zich regelen.

● PSYCHOFARMACA HELPEN GOED, MAAR GENEZEN NIET

Met de huidige middelen zijn geestesziekten slechts symptomatisch te behandelen. Van causale en radicale therapie kunnen psychiaters voorlopig alleen nog maar dromen.

● BIOTECHNOLOGIE VERNIEUWT GENEESMIDDELENPAKKET

Recombinant DNA technologie biedt goede perspectieven voor de ontwikkeling van afdoende geneesmiddelen tegen ziektes als aids, kanker of Alzheimer.

● EEN COMPUTER IS EEN KRACHTIG HULPMIDDEL, MAAR VERRICHT GEEN WONDEREN

De kracht zit 'm vooral in het visualiseren. Chemici manipuleren met stoffen op het scherm in plaats van in de reageerbuis.

● VAN IDEE TOT MEDICIJN: 'A LONG AND WINDING ROAD'

Tientallen jaren en vele miljoenen guldens zijn gemoed met het op de markt brengen van een nieuw geneesmiddel.

Vele ideeën halen de eindstreep niet, maar moeten onderweg om technische of economische redenen het loodje leggen.

Zeventig jaar 'in search of excellence'

Organon streeft naar excellentie in research en marketing. Het bedrijf concentreert zich daarom bewust op een vooraanstaande positie met een selectief aantal geneesmiddelen, en op een beperkt aantal wetenschappelijke gebieden, waarin het topexpertise wil hebben. Kwaliteit, snelheid en samenwerking zijn cruciale begrippen voor het welslagen van deze strategie.

*Fridus Valkema en
Edwin Kisman*

Wie als onderzoeker bij Organon solliciteert, ondergaat een heel eigen procedure. Kandidaten die na de voorronden zijn overgebleven, houden in het auditorium een voordracht over hun wetenschappelijk werk. Na de voordracht is er ruim gelegenheid voor een wetenschappelijke discussie met de zaal, waarin tientallen Organon-onderzoekers. Het is een unieke procedure die veel tijd vraagt, want jaarlijks gaat het om tientallen voordrachten. De procedure geeft sollicitanten het gevoel thuis te zijn bij wetenschappers. Omgekeerd krijgt het bedrijf een goede indruk van het wetenschappelijk niveau van de sollicitant.

Organon directeur dr. Koen Wiedhaup, verantwoordelijk voor R&D, is tevreden met de procedure. De afgelopen vijf jaar heeft het bedrijf alleen al in Oss méér dan driehonderd R&D-medewerkers aangenomen, waarvan ongeveer de helft academici. Het gaat in vrijwel alle gevallen om gepromoveerde onderzoekers.

De 'drive' naar excellentie is zeven jaar geleden zeer bewust in gang gezet. Het bedrijf maakte toen een striktere scheiding tussen enerzijds meer fundamentele research, gericht op 'drug discovery', en anderzijds het onderzoek dat uiteindelijk moet leiden tot de introductie van een nieuw geneesmiddel op de markt.

De Research- en Ontwikkelingsorganisatie van Organon begon toen aan een uitbreidings- en verjongingsprogramma. Wereldwijd zijn er nu elfhonderd R&D medewer-



Organon directeur dr. Koen Wiedhaup: "Organon streeft er naar een 'center of excellence' te zijn. Een van de eerste voorwaarden is de selectie van toptalent."

kers in dienst waarvan zevenhonderd in Oss, negentig in Schotland, honderd in Frankrijk en de overigen vooral in de V.S. en Japan. Het R&D-budget ligt rond de f 230 miljoen, circa 14% van de omzet, een zeer hoog, maar voor een innoverende farmaceutische industrie noodzakelijk, percentage.

Niettemin is het bedrijf aanmerkelijk kleiner dan de farmaceutische reuzen als Glaxo, Hoffman-La Roche en Ciba Geigy. "Wil je als kleiner bedrijf in deze branche overleven dan is innovatief zijn één van de voorwaarden. Andere tactische doelstellingen zijn: snel reageren, wereldwijd opereren en concurrerend zijn", aldus Wiedhaup.

Snelheid wordt steeds belangrijker. Innovatief onderzoek en snelheid worden steeds meer cruciale voorwaarden om te overleven. Wiedhaup: "Het is medisch noch economisch aantrekkelijk om als vierde of vijfde op de markt te komen, tenzij je natuurlijk qua werkzaamheid of veiligheid echt iets beters te bieden hebt. De snelheid eist een nieuwe denkcultuur in onze organisatie. We kunnen niet meer aanvaarden, dat het ontwikkelen van een nieuw geneesmiddel steeds langer gaat duren. Voor onze ontwikkelingsafdelingen (de farmacie, de toxicologie, het farmacokinetisch en natuurlijk het klinisch onderzoek), betekent dit dat zij de noodzakelijke studies steeds meer *naast*, in plaats van *na* elkaar uitvoeren. Verder werken we met wereldwijd opererende teams, die nauwkeurig op elkaar afgestemde ontwikkelingsplannen uitvoeren."

Ook van de researchafdelingen zal, zowel in termen van wetenschappelijke kwaliteit als productiviteit, steeds meer worden gevraagd. Voor wat het laatste betreft: de Organon chemici slaagden erin tussen 1987 en 1992 het jaarlijks aantal New Chemical Entities te verdubbelen. Een NCE is een nieuw molecuul, waarvan het farmacologische profiel interessant genoeg wordt geacht voor verder onderzoek. Wiedhaup: "Maar uiteindelijk gaat het natuurlijk om de kwaliteit van de NCE's. Dat vraagt om wetenschappelijk inzicht en om diepgang, en dat bereik je door je met voldoende 'kritische massa' op een selectief aantal onderzoeksterreinen te concentreren."

Expertise opbouwen en krachten bundelen. Tot de 'klassieke' onderzoeksgebieden van Organon behoren fertiliteit en gynaecologie, postmenopausale klachten en osteoporose (botontkalking bij oudere mensen). Het accent ligt op de ontwikkeling van anticonceptiemiddelen en vruchtbaarheidsbevorderende preparaten. Daarnaast vormt het centrale zenuwstelsel een belangrijk aandachtsgebied en worden geneesmiddelen ontwikkeld voor de behandeling van depressie en psychotische ziekten, hart- en vaatziekten en immunologie (vooral gericht op reuma).

Inmiddels is de expertise op genoemde onderzoeksgebieden aanzienlijk, waardoor belangrijke samenwerkingen met andere bedrijven tot stand zijn gekomen. Zo bestaat er een researchsamenwerking met het Franse *Sanofi* op het gebied van trombose, met *Hoffmann-La Roche* op het gebied van depressie en met een groot Japans bedrijf op het terrein van de zenuwdegeneratie.

Innovatieve R&D heeft geleid tot nieuwe preparaten die Organon recent heeft geïntroduceerd of binnenkort gaat introduceren. Wiedhaup noemt als voorbeelden: *Livial*®, een preparaat tegen menopausale klachten, *Organon*®, een geheel nieuwe type antitrom-

MEDICINAL CHEMISTRY I: STEROÏDEN

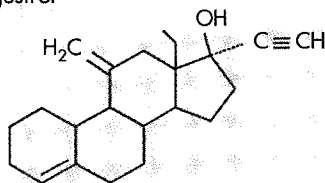
De afdeling *Medicinal Chemistry 1* houdt zich bezig met de chemie van steroïden, vooral die met hormonale of antihormonale eigenschappen. De steroïdchemie heeft bij Organon een lange traditie. Al voor de oorlog werkten men aan geslachtshormonen (oestron, progesteron, testosteron) en bijnierschors-hormonen (cortisol, aldosteron). In de loop der tijd zijn duizenden steroïden gesynthetiseerd. Uit het stoffenbestand, dat momenteel circa 20.000 steroïden telt, zijn ook een groot aantal marktproducten voortgekomen waaronder corticosteroïden, anabolica, geslachtshormonen en –last but not least– de orale anticonceptiemiddelen (de 'pil').

Het werkingsmechanisme van steroïdhormonen is eigenlijk nog maar vrij kort in detail bekend. De hormoonwerking van deze steroïden komt tot stand na interactie met intracellulaire receptoren, die in het weefsel van het doelorgaan aanwezig zijn. Daarna vindt achtereenvolgens binding plaats van het hormoon-receptorcomplex aan een bepaald DNA-fragment in de celkern, activering van transcriptie en aanmaak van specifieke eiwitten. Hoewel het werkingsmechanisme voor alle steroïdhormonen gelijk is, kunnen de biologische effecten zeer uiteenlopen.

De receptoren voor de diverse hormonen zijn nauw met elkaar verwant. Alle 'leden' van deze zogenaamde steroïd-receptor-familie zijn gefosforyleerde eiwitten, waarvan inmiddels wel de primaire structuur is opgehelderd, maar de driedimensionale structuur nog onbekend is. Toch bestaat er een vrij aardig idee over hoe de steroïd-bindende holte van deze receptoren er uitziet. Een dergelijk beeld is gebaseerd op receptor-bindingsaffiniteiten die voor een groot aantal stoffen is gemeten. Kennis van de structuur van de receptorbindingsplaats is een belangrijk hulpmiddel bij het 'ontwerpen' van nieuwe steroïden, die nog beter passen in de receptorholte.

Hier komt wel een probleem om de hoek kijken: sommige stoffen blijken na binding aan de receptor een inactief complex te geven; er vindt bijvoorbeeld geen binding plaats van het complex aan DNA of er treedt geen transcriptie op. Dergelijke stoffen zijn antagonist en blokkeren de werking van het lichaamseigen hormoon. Ze worden gebruikt voor de behandeling van hormoonafhankelijke tumoren, bijvoorbeeld anti-oestrogenen bij borstkanker en anti-androgenen bij prostaatkanker. Organon is onder meer geïnteresseerd in stoffen die binden aan de progesteronreceptor (progestativa en antiprogestativa) of aan de oestrogeenreceptor (oestrogenen of anti-oestrogenen).

Desogestrel



Het synthetisch steroïdhormoon desogestrel, dat wordt toegepast als progestativum in de 'pil'.

De synthese van desogestrel uit het natuurlijke diosgenine vergt vierentwintig stappen! Het is een grote uitdaging een dergelijke verbinding, met maar liefst zes asymmetrische centra, efficiënt uit eenvoudige bouwstenen samen te stellen. Organon werkt, naast de synthese van nieuwe steroïden, ook aan de totaal-synthese van desogestrel waarbij men een scala aan synthetische methodes toepast. Vergeleken met de partieel-synthese uit natuurlijke steroïdgrondstoffen, kunnen die methodes ook ongewone steroïden opleveren, bijvoorbeeld met een afwijkende stereochemie of ringgrootte, of enantiomere en heterocyclische steroïden.

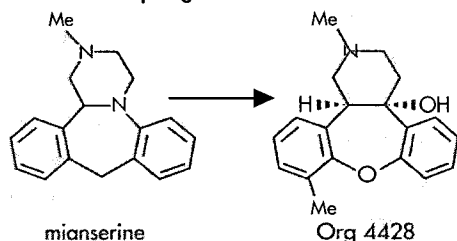
Op biologisch gebied zijn steroïden opnieuw in de belangstelling geraakt, doordat sommige een rol blijken te spelen in de hersenen (zogenaamde neurosteroïden). Ook is gevonden dat er voor diverse steroïden membraangebonden receptoren bestaan, waarvan de fysiologische betekenis nog niet geheel duidelijk is, maar die een perspectief bieden voor nieuwe therapeutische toepassingen van steroïden.

Dr. Marinus Groen, Departmental Head Medicinal Chemistry I bij Organon Research.

MEDICINAL CHEMISTRY II: HETEROCYCLEN

De afdeling *Medicinal Chemistry II* houdt zich bezig met het ontwerpen en synthetiseren van heterocyclen en peptiden. Nagegaan wordt of deze verbindingen een interactie aangaan met receptoren in het centraal zenuwstelsel of met enzymen in de bloedstollingscascade. Het is voor de farmacochemicus een uitdaging om moleculen te ontwerpen en te synthetiseren die een specifieke interactie aangaan met deze receptoren (agonist, antagonist) en enzymen (substraat, remmer).

Mianserine en opvolger



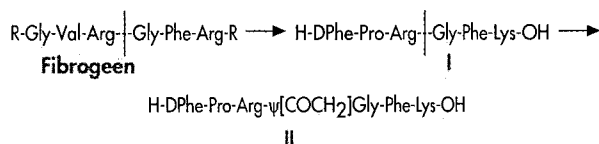
Mianserine is een verbinding die behoort tot de heterocyclen. Organon bracht het product in 1975 als antidepressivum op de markt. Na de introductie als geneesmiddel werd duidelijk dat Mianserine een ligand is voor verschillende receptoren. Men wilde liever een selectiever werkend antidepressivum en dat bleek haalbaar toen meer bekend werd over de rol van de neurotransmitter noradrenaline.

Uit onderzoek kwam naar voren dat antidepressief-werkende verbindingen de heropname van noradrenaline selectief moeten remmen. Kwantitatieve structuur-activiteitsrelatie-studies (QSAR) lieten toen zien dat enige verandering aan de structuur van Mianserine een verbinding zou opleveren die voldeed aan deze eis. Dat leidde tot een nieuw antidepressivum, Org 4428 met de gewenste selectieve eigenschappen. De synthese route van Org 4428 omvat dertien stappen. Bij de ontwikkeling van de synthese vormde de diastereoselectieve introductie van de tertiaire alcoholgroep de grootste uitdaging.

Imitatiepeptiden

Traditioneel heeft het onderzoek aan peptiden altijd een belangrijke positie ingenomen bij Organon. Een goed voorbeeld hiervan is het vooroorlogse onderzoek aan insuline. Een verklaring hiervoor ligt voor de hand; de natuur is een rijke bron van biologisch actieve peptiden. De therapeutische toepasbaarheid van deze peptiden is echter beperkt vanwege de geringe biobeschikbaarheid bij orale toepassing, omdat ze onder invloed van de proteolytische enzymen uiteenvallen. Toepassing per injectie heeft veel bezwaren. Ook de ongunstige transporteigenschappen in het lichaam en de snelle uitscheiding via lever en nieren zijn nadelen van farmaca op basis van peptiden.

Deze problemen kunnen worden ondervangen door peptiden te 'vertalen' naar peptide mimetica, organisch chemische moleculen die de topologie (3D-structuur) van een peptide nabootsen maar die geen 'amide-backbone' hebben.



Organon paste de 'peptide-imitatie' strategie toe bij haar onderzoek aan remmers van trombine, een enzym uit de bloedstollingscascade. Op basis van de structuur van fibrinogeen, het natuurlijke substraat van trombine, werd eerst een kort peptide (verbinding I) gemaakt waarin opgenomen het dipeptide Arg-Gly uit fibrinogeen. De amide-band van dit peptide is namelijk het proteolytische doelwit van trombine. Vervanging van de Arg-Gly amide binding door een ketomethyleen groep gaf verbinding II, een selectieve en potente remmer van trombine. Deze verbinding vormt weer een uitgangspunt voor verdere stappen op de weg 'van peptide naar imitatiepeptide als geneesmiddel'.

Prof. Dr. Harry Ottenheijm, Departmental Head Medicinal Chemistry II bij Organon Research.

Hij is als part-time hoogleraar verbonden aan de Vrije Universiteit Amsterdam.

bosemiddel en –naar verwachting binnenkort- Remeron®, een nieuw antidepressivum.

Hoog niveau van wetenschappelijk onderzoek betekent overigens geen vrijbrief voor onderzoekers om elke wetenschappelijke nieuwsgierigheid na te jagen. Het onderzoek staat in dienst van de doelstelling: 'leading' zijn. Hoewel de wetenschappelijke staf de grote therapeutische lijnen uitzet, worden keuzes en beslissingen zoveel mogelijk gedelegeerd naar experts in de R&D organisatie.

Innovatie verloopt in stappen. Organon hanteert drie criteria voor het kiezen van farmaceutische onderzoekdoelen: medische behoefte, commerciële mogelijkheden en de wetenschappelijke haalbaarheid. Wordt er besloten tot een nieuw onderzoek, dan begint dat met het opstellen van een farmacochemisch plan met concrete doelstellingen. Een onderzoeksteam van chemici, farmacologen of endocrinologen voert vervolgens het plan uit. Zij ontwerpen en maken een voldoende aantal nieuwe moleculen waarvan ze de werking bekijken.

Na één tot twee jaar worden de meestbelovende moleculen geselecteerd voor verder farmacologisch onderzoek en vervolgens in preklinische ontwikkeling genomen. Doorstaat de kwaliteit van de stof ook deze fase –die nog eens enkele jaren duurt– dan begint het onderzoek bij de mens.

Wiedhaup benadrukt dat innovatie van geneesmiddelen een stapsgewijs proces is waarbij het veel vaker gaat om incrementele verbeteringen dan om een 'big bang'. "Het is steeds blijven zoeken naar mogelijkheden om iets beter te doen." Hij wijst op de ontwikkeling van de anticonceptiepil, die nu dertig jaar op de markt is. In de jaren zeventig bleek dat het oestrogeengehalte van de pil naar beneden kon tot 30 µg ethinyloestradiol, waardoor de pil qua veiligheid en bijwerkingen kon worden verbeterd. Daarnaast leidde intensieve research tot de ontwikkeling van een nieuwe zeer selectief progesteron, de andere component van de pil. Deze stapsgewijze, maar steeds weer uiterst belangrijke innovaties, leidden tot de introductie van Marvelon® en later Mercilon®.

Sinds december 1992 is Marvelon® ook in de VS op de markt. Naast haar eigen marketing, heeft Organon ook een licentie gegeven aan *Ortho*, een dochterbedrijf van *Johnson & Johnson*.

Samenwerken met universiteiten. Niet alleen marktgerichte of researchgerichte samenwerking met industrieën, ook de wetenschappelijke samenwerking met universiteiten wordt steeds belangrijker. Organon's filosofie is om zo'n 10% van het researchbudget te besteden aan samenwerkingen met universiteiten, die expert zijn op bepaalde on-

derzoeksterreinen. Universitaire samenwerking biedt de mogelijkheid om op relatief flexibele wijze nieuwe basiskennis of technologieën te exploreren en gezamenlijk wetenschappelijke kennis te vergaren. Bovendien is het een ideale manier om wetenschappelijk toptalent te scouten.

Het geheimhouden van de onderzoeksresultaten hoeft volgens Wiedhaup geen probleem te zijn: "Universiteiten moeten bereid zijn hun publikaties enige maanden op te houden. In die tijd hebben de samenwerkende partijen de gelegenheid de vondsten te octrooieren."

Octrooieren is iets wat het bedrijf veel meer doet dan, zeg tien jaar geleden. Octrooioposities fungeren veel meer dan vroeger als wisselgeld bij het aangaan van strategische samenwerkingsverbanden en voor het uitwisselen van licenties.

Bedreigend overheidsbeleid. Wiedhaup wijst er nog eens op dat het overheidsbeleid in de westerse landen de innovatieve farmaceutische research bedreigt. Door de voorwaarde die een aantal landen nu stelt, 'betere middelen tegen dezelfde prijs', kan de dure fundamentele research, die toegevoegde waarde moet opleveren, niet worden betaald. Wiedhaup: "de innovatieve research kan worden beschadigd als de overheid in binnen- en buitenland geneesmiddelen te eenzijdig als kostenpost gaat beschouwen en onvoldoende begrip heeft voor de medische en economische kansen, die deze 'high-tech' industrie, een land kan bieden."

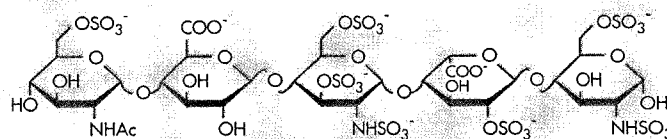
De industrie vindt dat de overheid meer naar de 'cost/benefit' ratio van geneesmiddelen zou moeten kijken. Een belangrijk argument is dat goede geneesmiddelen kostenbesparend werken. Zo kan gebruik van efficiënte geneesmiddelen ziekenhuisopname voorkomen of bekorten. Bovendien vindt versnelde terugkeer naar het arbeidsproces plaats en bespaart het dus de gemeenschap geld.

In de totale kosten van de gezondheidszorg is het aandeel van de geneesmiddelen overigens minder dan 10%. Wiedhaup houdt er niettemin rekening mee, dat de huidige overheidspolitiek innoverende industrieën als Organon dwingen selectiever te gaan werken. "Toch zal dat het streven naar excellentie, naar toponderzoek, naar toponderzoekers niet veranderen, integendeel. Alleen door te excelleren in research en marketing zal een innoverende farmaceutische industrie als Organon kunnen overleven," aldus Wiedhaup.

MEDICINAL CHEMISTRY III: KOOLHYDRATEN

De afdeling *Medical Chemistry III* richt zich op de koolhydraten. De belangstelling voor koolhydraten komt voort uit onderzoek aan heparine, dat vanaf het eerste begin bij Organon een grote rol heeft gespeeld. Het is een gesulfateerd koolhydraatpolymeer (een zogenaamd glycosaminoglycan), dat wordt geïsoleerd uit darmmucosa en veelvuldig wordt gebruikt voor preventie en behandeling van diep-veneuze trombose.

In het begin van de jaren tachtig nam de belangstelling voor heparine en heparine-analoga toe. In die tijd werd ontdekt dat laag moleculaire fracties verbeterde antitrombotische eigenschappen bezitten. Bovendien werd aangetoond dat sommige heparineketens een uniek heterogeen pentasaccharide domein bevatten dat verantwoordelijk is voor de activiteit.

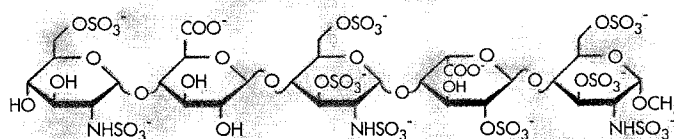


unieke pentasaccharide sequentie in heparine

Deze heparine sequentie blijkt op zeer specifieke wijze de proteaseremmer antitrombine III te activeren waardoor de bloedstollingsfactor Xa wordt geremd. Organon volgde de ontwikkelingen op de voet. Zo startte men studies naar laag-moleculaire fracties uit het heparine-isolatieproces, hetgeen recentelijk leidde tot de registratie van het laag-moleculaire heparinoid Organon®.

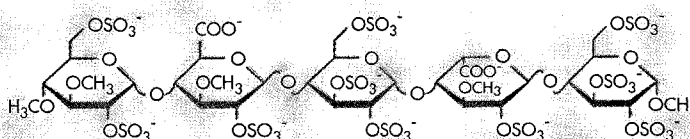
In 1985 slaagden chemici bij Organon erin het pentasaccharide op kleine schaal te synthetiseren. Later werd de synthese aanzienlijk verbeterd en op dit moment wordt de verbinding samen met de Franse firma Sanofi klinisch onderzocht.

In multidisciplinair verband werd diepgaand onderzoek aan de pentasacchariden voortgezet. Structuur-werkingsrelaties in combinatie met conformatie-analyse en 'molecular modelling' leidden tot een serie van potentere analoga:



potenter analogon

Daarnaast probeerden synthetici ook structureel vereenvoudigde derivaten te maken. Uiteindelijk werden hoog potente verbindingen gesynthetiseerd die geen glycosaminoglycan structuur bezitten:



vereenvoudigd analogon

Zo'n sterk vereenvoudigd derivaat is vanwege de afwezigheid van N-sulfaatgroepen en zijn symmetrisch substitutiepatroon veel eenvoudiger te synthetiseren.

Door 'molecular modelling' studies en eiwitkristallografie is meer bekend geworden over de interactie van het pentasaccharide met antitrombine III op moleculair niveau. Aan de hand van deze studies konden verbindingen worden ontworpen die niet alleen factor Xa remmen maar ook de bloedstollingsfactor trombine.

De koolhydraatchemie heeft de nodige 'spin-off' geleverd voor andere programma's binnen Organon. Zo worden nu verbindingen gesynthetiseerd die een rol spelen bij zaadcelherkenning, zenuwgroei, immunologische reacties en de onderdrukking van het atherosclerotisch proces. Ook is binnen de afdeling een begin gemaakt met de synthese van gemodificeerde nucleotiden, een technologie die nauw verwant is met de koolhydraatsynthese.

Prof. Dr. Stan van Boeckel, Departmental Head Medicinal Chemistry III bij Organon Research.

Hij is als part-time hoogleraar verbonden aan de RU Leiden.

Hoogtepunten uit de
chemische historie
van Organon

1923 Begin van de
samenwerking van Organon met
prof. Laqueur (U. van Amsterdam).
Organon start met de bereiding
van insuline.

Research aan anticonceptiepil blijft noodzakelijk

Wereldwijd wordt het direct verband tussen geboortecijfer en het gebruik van betrouwbare anticonceptie erkend. 'De pil', de meest betrouwbare chemische vorm van anticonceptie, is nu overal te koop behalve in Japan. Dankzij intensieve research nemen betrouwbaarheid en gebruikersvriendelijkheid toe, en negatieve bijwerkingen af. Vanaf het eerste moment van introductie in 1960 is de pil stapsgewijs verbeterd. Ondanks de inmiddels bereikte graad van perfectie zijn verbeteringen nog steeds denkbaar, maar dan moeten wel geld en middelen beschikbaar blijven.

Willem Bergink

In 1909 toonde de Duitser *Leo Loeb* reeds aan dat een stof uit de *corpora lutea* de ovulatie bij cavia's onderdrukt. Na deze eerste proeven verbeterden fysiologen extractiemethoden om stoffen uit eierstokken te isoleren. De Oostenrijker *Ludwig Haberlandt* liet vervolgens zien dat ook extracten de ovulatie onderdrukken.

Het is verbazingwekkend dat sinds deze ontdekkingen de komst van 'de pil' toch nog vijftig jaar op zich liet wachten. Dit kwam vooral omdat onderzoekers in die tijd wel de biologie van de voortplanting kenden, maar de chemie van steroïden moest nog worden ontwikkeld. Maatschappelijke omstandigheden, 'serendipiteit' en de beschikbaarheid van fondsen zijn bepalend geweest voor de ontdekking en ontwikkeling van de anticonceptiepil. Amerikaanse onderzoekers als *Gregory Pincus* en *John Rock* hebben hier een belangrijke bijdrage geleverd. In 1960 vond de introductie van de pil plaats in de Verenigde Staten van Amerika.

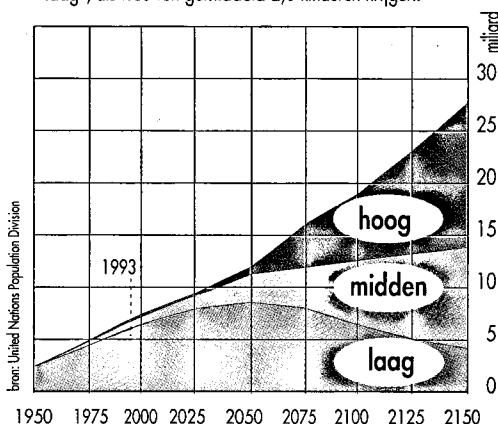
Opkomst van de steroïdchemie. De ontdekking van *oestradiol* en *progesteron*, hormonen die in de eierstokken worden geproduceerd, heeft geleid tot de ontwikkeling van de pil. De Amerikaanse fysiologen *W.M. Allen* en *G.W. Corner* isoleerden als eersten zuiver progesteron, waarna een aantal groepen uit Duitsland, de V.S. en Zwitserland bijna gelijktijdig in 1934 de samenstelling van dit hormoon publiceerde.

Farmaceutische industrieën zoals Ciba, Merck, Schering en Organon waren geïnteresseerd in dit hormoon. In eerste instantie niet vanwege de eisprong remmende werking, maar veeleer omdat progesteron ook zwangerschapbeschermend zou kunnen werken. De industrie dacht het hormoon toe te passen voor de behandeling van herhaalde miskramen. Dit idee liep echter uit op een teleurstelling, vanwege onder andere een gebrek aan orale activiteit, maar zorgde er mede voor dat de ontwikkeling van de steroïdchemie op gang kwam.

DE WERELDBEVOLKING

Bevolkingsgroeiprognose

"hoog", als vrouwen gemiddeld 2,5 kinderen krijgen,
"midden", als vrouwen gemiddeld 2,2 kinderen krijgen,
"laag", als vrouwen gemiddeld 2,0 kinderen krijgen.



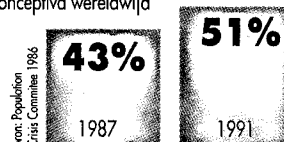
Top 5 anticonceptiva

Rangorde wereldwijd

- 1 Sterilisatie bij vrouwen
- 2 IUD's (spiraaltjes)
- 3 Pil
- 4 Condooms
- 5 Sterilisatie bij mannen

Toename anticonceptiva

Gebruik anticonceptiva wereldwijd



Dr. E.W. Bergink is Programme Manager Reproductive Medicine bij Organon Research.

1929

Isolatie van
kristallijn menformon(=oestron)
door Laqueur et al.

Chemici gingen op zoek naar stoffen die wel oraal actief zijn. *Hans Inhoffen* en *Walter Hohlweg* van de firma Schering in Berlijn, bereikten in 1938 een doorbraak met de synthese van *ethisteron*. Zij brachten een extra ethynylgroep aan in het molecuul van het mannelijke hormoon *testosteron*. De stof *ethisteron* was niet alleen oraal actief maar bleek naast androgene werking ook progestogene activiteit te vertonen.

Met de synthese van *ethisteron* was de basis gelegd voor de synthese van progestagenen met orale activiteit. In 1951 slaagden chemici van Syntex, onder leiding van *Carl Djerassi*, erin de 19-methylgroep in *ethisteron* te verwijderen. Hiermee was de synthese van *norethisteron* een feit en dit opende nieuwe perspectieven voor de bereiding van andere 19-norsteroiden met sterkere orale progestagene activiteit en een geringere androgene activiteit.

Maatschappelijke acceptatie kost tijd. In de jaren vijftig zijn onder andere *norethisteron*, *norethynodrel* en *lynestrenol* geselecteerd voor de klinische toepassing in een anticonceptiepil. De medische professie was op dat moment echter allerm minst rijp voor de introductie van hormonale anticonceptie. Op het onderwerp sex en voortplanting rustte nog

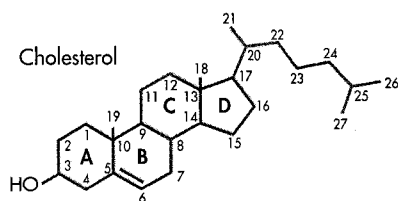
een taboe. Maar de onderzoekers gingen verder. Amerikaanse ondernemingen richtten zich op de research aan *norethisteron* en *norethynodrel*.

De eerder genoemde Amerikanen *Pincus* en *Rock* toonden aan dat *norethynodrel* bij de mens actief was, maar toen *Pincus* in 1955 de eerste farmacologische gegevens presenteerde, was het publiek weliswaar geïnteresseerd, maar dat er sprake was van een historische gebeurtenis werd nauwelijks gezien. Het belang van de stoffen werd vooral gezocht in gebruik ervan bij de behandeling van onregelmatige cycli. Pas na de beslissende klinische studies en de snelle acceptatie van de hormonale anticonceptie door de vrouw, bleek er sprake te zijn van een doorbraak. Typerend in dit opzicht is dat het octrooi uit 1956 voor *norethistron* geen melding maakt van de toepassing voor anticonceptie.

Dit werk van *Pincus* was alleen mogelijk door financiële steun van *Katherine McCormick*, erfgename van *Stanley McCormick* (een bekende fabrikant van landbouwmachines) en de overredingskracht van *Margaret Sanger*, één van de leiders van de vrouwenbeweging in de V.S. Daarnaast moest een farmaceutische industrie het voortouw nemen; *Searle* bleek bereid om het produkt met nor-

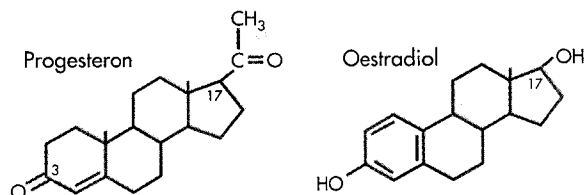
STEROÏD CHEMIE

Alle representanten van de steroiden vertonen structurele overeenkomsten met cholesterol; de koolstofatomen zijn altijd genummerd volgens het aangegeven schema.

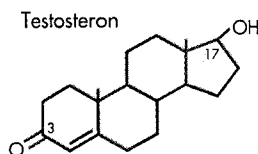


Het meest gebruikte type anticonceptiepil bevat twee verschillende hormonen, die zijn afgeleid van de natuurlijke steroidhormonen; een progestageen en een oestrogeen. Beide hormonen remmen de afgifte van de gonadotrofe hormonen door de hypofyse. Het progestageen onderdrukt vooral de afgifte van het Luteïniserende Hormoon (LH), waardoor de eisprong wordt voorkomen. Het oestrogeen blokkeert de afgifte van het Follikel Stimulerend Hormoon (FSH), waardoor de groei van het follikel, die voorafgaat aan de eisprong, niet plaatsvindt. Beide hormonen beïnvloeden de opbouw van het baarmoederslijmvlies op een zodanige wijze, dat tussentijds bloedverlies wordt voorkomen en er alleen tijdens het pilvrije interval een afbraakbloeding optreedt.

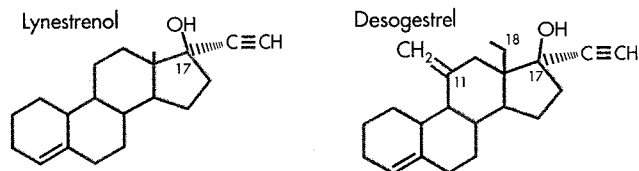
De natuurlijke geslachtshormonen zijn steroidhormonen. Vrouwelijke geslachtshormonen zijn bijvoorbeeld:



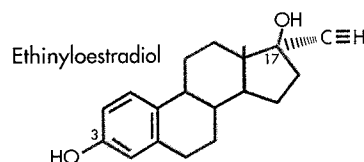
Een typisch mannelijk hormoon is:



Synthetische progestagenen zijn:

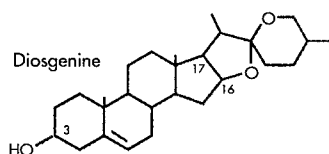


Een synthetische oestrogeen is:



1934

Begin van de samenwerking van Organon en prof. Reichstein (ETH, Zurich) op het gebied van isolatie en structuuropheldering van bijnierschors hormoon. Reichstein ontvangt in 1950 de Nobelprijs voor dit werk.



Natuurlijke grondstof voor de synthese van steroidhormonen. Het wordt gewonnen uit *Dioscorea*. Deze plant groeit in overvloed in Mexico, en om de voorziening van diosgenine veilig te stellen nam Organon in 1968 de Mexicaanse diosgenine producent Diosynth over.

ethynodrel (handelsnaam Enovid®) te introduceren. In eerste instantie (1957) gebeurde dit voor de behandeling van menstruatiestoornissen en pas in 1960 voor anticonceptie, na de goedkeuring door de FDA.

Kort na de ontwikkeling van norethynodrel en norethisteron bij respectievelijk Searle en Syntex ontwikkelde Organon in Europa lynestrenol. Ook in Nederland gold een controverse. Discussies met moraaltheologen werden noodzakelijk geacht voordat Organon in 1962 de eerste pil Lyndiol® introduceerde.

Uit de studie van Rock en Pincus bleek dat de effectiviteit van de pil, bij een correcte dagelijkse inname, 100% was. Dit kwam door de zeer hoge dosering van norethynodrel die op basis van niet geheel representatieve dierproeven was gekozen. Het goede bloedingspatroon werd veroorzaakt door de verontreiniging van het norethynodrel met het oestrogeen *mestranol*. Achteraf een gelukkige omstandigheid toen bleek dat met zuiver norethynodrel slechte bloedingspatronen verkregen werden. Alleen een combinatiepil met een oestrogeen en een progestageen biedt bescherming tegen zwangerschap zonder het bloedingspatroon te verstoren. Het concept van de combinatiepil berust dus op de toevallige aanwezigheid van een verontreiniging.

Op zoek naar de optimale samenstelling. Na de voorspoedige start en de snelle acceptatie kreeg vooral de veiligheid van de pil meer belangstelling. In 1967 werd voor het eerst aangetoond dat er een verband bestaat tussen pilgebruik en een iets verhoogd risico voor trombose. Aangenomen werd dat dit verhoogde risico een gevolg was van een te hoge dosis van het oestrogene hormoon in de eerste generatie pillen.

Deze oestrogeen dosis is vervolgens in de loop der jaren stapsgewijs verlaagd. Het begon in 1970 met een verlaging van 150 µg oestrogeen per tablet naar 50 µg per tablet. In 1974 kon worden aangetoond dat deze verlaagde dosis resulteerde in een verminderd trombose risico. Vanaf 1972 werd de dosis verder verlaagd tot 30-40 µg oestrogeen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat hierdoor de veiligheid verder is verhoogd.

Vanwege een mogelijk verband tussen pilgebruik en arteriële afwijkingen (myocardinfarct en beroerte) werd in 1977 voor het eerst ook de progestagene component van de pil in de discussie over risico's betrokken. In de jaren zeventig startte Organon de synthese van een nieuwe generatie van progestagenen. Zoals opgemerkt zijn de oraal actieve progestagenen in de pil uiteindelijk afgeleid van het mannelijke hormoon testosteron, waarbij afhankelijk van de verandering in de structuur van het steroidmolecuul er een zekere mate van androgene restwerking is. *Desogestrel* werd de eerste vertegen-

woordiger van een nieuwe generatie selectieve progestagenen, die vanwege een zeer geringe androgene restwerking het cholesterolmetabolisme bij pilgebruiksters minder beïnvloedt dan de oudere progestagenen.

Desogestrel wordt sinds 1981 toegepast in de pil die bekend staat onder de handelsnaam Marvelon®. Het is inmiddels de meest verkochte pil ter wereld. Een onverwacht voordeel van de hoge selectiviteit van desogestrel was de mogelijkheid tot verdere verlaging van de dosis oestrogeen tot 20 µg. De research aan selectieve progestogenen heeft later nog twee alternatieven opgeleverd: norgestimate, dat sinds 1986 wordt toegepast in Cilest® en gestodeen dat sinds 1987 de progestagene component vormt in Femodeen®.

Het kan altijd nog beter. De pil is nu overal verkrijgbaar behalve in Japan. In de meeste Europese landen is het gebruik zeer hoog; meer dan 30 % van de vrouwen in de fertile leeftijd gebruikt de pil. Een vergelijking tussen een land met een laag percentage pilgebruiksters (V.S. met 20 %) en een land met een hoog percentage (Nederland met 40 %) laat zien dat het aantal zwangerschappen per duizend vrouwen in de V.S. bijna twee keer zo hoog ligt als in Nederland, terwijl de abortusfrequentie in de V.S. zes keer hoger is. Het maatschappelijk belang van betrouwbare en veilige anticonceptiemiddelen is derhalve evident.

Het voorkomen van hoge zwangerschapscijfers als remedie tegen bevolkingsexplosies en abortus, verdient blijvende aandacht. Dit vereist verdere ontwikkeling van anticonceptiemethoden die op een optimale wijze voorzien in de variabele individuele behoefte zoals die zich wereldwijd voordoet. Vanaf het moment van introductie in 1960 is de pil stapsgewijs verbeterd en deze ontwikkeling zal moeten worden doorgezet. Het ministerie van volksgezondheid deelt deze visie voorlopig nog niet.

De overheid propageert alleen onderzoek aan kwalen waarvoor nog geen remedie is zoals chronisch invaliderende ziekten. Hoe gewenst een dergelijke innovatie ook is, het mag niet ten koste gaan van de verdere verbetering van essentiële producten zoals de anticonceptiepil. Een verbeterde acceptatie en het bewerkstelligen van nog meer veiligheidsvoordelen (zoals bijvoorbeeld bescherming tegen borstkanker en aandoeningen van de circulatie) dient onverminderd te worden nagestreefd bij de verdere ontwikkeling van de pil. Naast de verfijning van de anticonceptiepil zal de farmaceutische industrie tevens moeten werken aan verbreding en verbetering van het scala van acceptabele, effectieve en veilige voorbehoedsmiddelen voor mannen en vrouwen.

1935

Isolatie en structuuropheldering van het mannelijk geslachtshormoon testosteron door Laqueur et al.

De juiste dosis op het juiste tijdstip op de juiste plaats

Met de klassieke vormen van toediening leiden effectieve geneesmiddelen lang niet altijd tot het vereiste effect op de gewenste tijd en plaats. Ze worden voortijdig afgebroken of omgezet in niet-actieve vorm of ze gaan interactie aan met gezonde cellen, waardoor allerlei vervelende bijwerkingen kunnen ontstaan. Nieuwe systemen waarmee het mogelijk is het vrijkomen van farmaca te sturen, zijn in ontwikkeling. 'High-tech' verpakkingen verzorgen afgifte op maat.

Jos van den Broek

Zo'n twintig jaar geleden kwam men tot het besef dat het belangrijk was te kunnen beschikken over toedieningsvormen, waarmee snelheid van afgifte en tijdstip van opname veel beter zijn te reguleren dan met de klassieke toedieningsvormen. Uit dat idee kwam het concept van 'controlled release' of 'gereguleerde afgifte' naar voren. Een concept dat inmiddels gemeengoed is geworden, maar in eerste instantie toch te simplistisch werd geïnterpreteerd: we zitten goed zolang er maar sprake is van een constante afgifte, zo was de gedachte. Hoe vlakker de grafiek die de concentratie van geneesmiddel in het bloed weergeeft, hoe beter. 'The flat-

ter, the better', in het jargon van de farmacokinetici.

In principe is deze eenvoudige interpretatie niet fout en het heeft dan ook geleid tot allerlei gereguleerde afgiftestystemen zoals transdermale pleisters, microcapsules, bioadhesiva en pompachtige systemen gebaseerd op zwellbare hydrogelen.

Geprogrammeerde afgifte. Farmacologen wezen er echter op dat het voor sommige geneesmiddelen niet nodig – of zelfs niet gewenst – is om er altijd evenveel van in je bloed te hebben. Soms zijn schommelingen nodig. Bijvoorbeeld bij nitroglycerine, een middel tegen hartritmestoornissen. Nitroglycerine werd continu toegediend via pleisters die de stof gelijkmatig afgeven. Deze vorm van afgifte veroorzaakte echter tolerantie: de patiënten bleken steeds meer van het middel nodig te hebben.

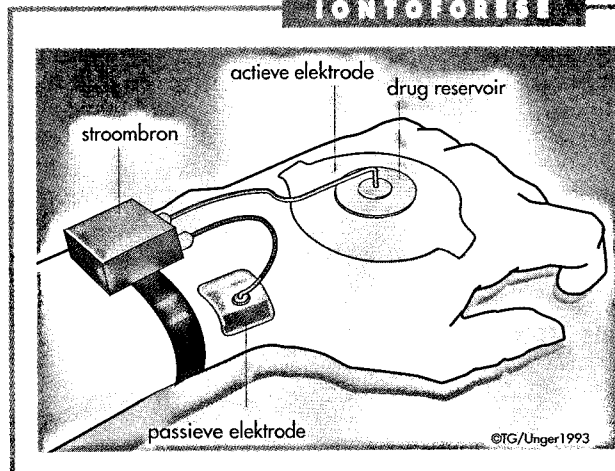
Eigenlijk is een systeem van 'geprogrammeerde afgifte' logischer: doseer volgens een nacht/dag-ritme. Een hartpatiënt loopt namelijk in de vroege ochtend het grootste gevaar een hartaanval te krijgen. Het resultaat van deze gedachte is een pleister met twee lagen, met elk een eigen zwelbaarheid (onder invloed van water) en afgiftesnelheid. Nitroglycerine wordt daardoor in twee fasen toegediend: in de vroege ochtend veel, later op de dag weinig.

Een andere vorm van geprogrammeerde afgifte is gebaseerd op iontoforese, een techniek waaraan onder andere bij de vakgroep Farmaceutische Technologie aan de Rijksuniversiteit Leiden wordt gewerkt. Iontoforese is een uitkomst voor bijvoorbeeld suikerpatiënten, die nu hun suikerspiegel op peil moeten houden door zichzelf dagelijks insuline toe te dienen door middel van injecties. De afgifte van de iontoforetische pleisters kan met de hand worden geregeld – in het geval van insuline bijvoorbeeld bij het begin van de maaltijd – of zelfs met een voorgeprogrammeerde microchip die de tijd van de dag in de gaten houdt.

Moeter nog zou het zijn als je zelf helemaal niets meer hoeft te regelen, maar dat in een feedback-systeem ergens in het lichaam een meting van een fysiologische parameter plaatsvindt, die vervolgens het afgiftesysteem aanstuurt. De Amerikaan Siegel, in San Francisco, ontwikkelde zo'n feedback-systeem voor de toediening van insuline.

Siegel's experimentele insulinepomp bestaat uit twee compartimenten. In het eerste zit een zwellbaar polymeer waarin het enzym glucose oxidase is opgenomen. In het tweede zit insuline. Neemt de glucosespiegel in het bloed toe, dan zet het enzym glucose om in gluconzuur. Door de pH-verandering die dan ter plaatse optreedt, zwelt het polymeer. Dat drukt vervolgens insuline uit het tweede compartiment naar buiten. Daalt de glucosespiegel, dan stopt de pomp weer.

IONTOFORESE



Twee elektroden in een pleister worden op de huid aangebracht, en onder invloed van een elektrisch veld migreren geneesmiddelen uit de pleister door de huid heen. Het systeem werkt zowel voor geneesmiddelen met als zonder lading.

©TG/Unger 1993

1937

Organon chemicus
Oppenauer publiceert de
naar hem genoemde oxidatie.

Anticonceptie

Toedieningsvormen van de 'pil'. Het beschikbaar komen van de orale anticonceptiepil in de jaren zestig is van grote invloed geweest op de sociale emancipatie van de vrouw. De zeer grote betrouwbaarheid van deze methode bood vrouwen de mogelijkheid zelf te bepalen wanneer en hoeveel kinderen ze willen krijgen.

Tablet. De standaard orale anticonceptiepil bevat ongeveer 150 µg progestageen en 20-30 µg oestrogeen hormoon en wordt gebruikt volgens een regime waarbij de vrouw iedere dag gedurende drie weken een tablet slikt. Na een week pauze waarin een menstruatie plaatsvindt (eigenlijk een onttrekkingsbloeding), begint de cyclus opnieuw.

Voor een goede betrouwbaarheid en cycluscontrole is het van groot belang dat in iedere tablet binnen zeer nauwkeurige marges evenveel van de hormonen zit. Door de zeer lage concentraties van deze hormonen in de tablet is dat geen geringe technische opgave.

Om deze nauwkeurigheid te verkrijgen, heeft de farmaceutische industrie allerlei speciale technieken ontwikkeld.

Spiraaltje. Er bestaan vele typen en vormen spiraaltjes. Het moderne spiraaltje is een *Cu-IUD*, een koperbevattend Intra Uterine Device, waarbij om het steeltje van een polyethen frame een koperdraadje is gewikkeld. De anticonceptie werking van deze systemen berust erop dat het lichaam het in de baarmoeder inge-

brachte IUD voor 'vreemd' aanziet. Extra anticonceptie werking wordt verkregen door de langzame afgifte van koperionen. Beide effecten maken dat het endometrium minder geschikt is voor instelling van een bevruchte eicel.

Alternatieve methoden. De laatste jaren zijn nieuwe anticonceptie methoden ontwikkeld, waardoor het niet meer nodig is elke dag een tabletje in te nemen. Deze methoden maken gebruik van het principe van diffusie van de hormonen door membranen. Dit maakt het mogelijk de hormonen langdurig af te geven, variërend van enkele dagen voor een pleister, enkele maanden voor de vaginale ring, tot jaren voor het implanteerbare staafje.

Voor de productie van het implanteerbare staafje heeft Organon gekozen voor *coaxiale smelt-extrusie*. Hierbij wordt in een continu proces een coaxiale draad geëxtrudeerd met een diameter van ongeveer 2 mm. Het bijzondere van dit proces is dat in één procesgang het afgiftebepalend membraan wordt aangebracht rond de kern die het hormoon bevat. De zo verkregen draad wordt in stukjes gesneden en verder verwerkt tot implanteerbare staafjes.

Voor de door Organon ontwikkelde vaginale ring, die zowel een progestageen als een oestrogeen bevat, zijn ook nieuwe technieken toegepast.

Dr. H. de Nijs, Head Department of Pharmaceutics, Organon.

Gericht sturen naar het doelwit. Cytostatica zijn zo giftig dat ze naast kankercellen ook gezonde cellen doden, met alle nare bijwerkingen als beenmergdepressie, misselijkheid of haaruitval van dien. Dus zoekt men naartoe naar methoden om ze gericht naar gelokaliseerde gezwellen en uitzaaingen te sturen. 'Drug targeting' heet deze strategie.

Daarvoor zijn systemen nodig die kankercellen herkennen en eraan vasthechten. Je kunt er bijvoorbeeld specifieke antilichamen aan koppelen die kankercellen herkennen. De groep van *Crommelin* (Universiteit Utrecht) onderzoekt in dit kader liposoomsystemen om baarmoederkanker te behandelen.

Liposomen zijn blaasjes die bestaan uit een of meer concentrische fosfolipidemembranen die een waterig compartiment omgeven. Door in water oplosbare farmaca in te sluiten, zijn de vetbolletjes te gebruiken als transportmiddel voor farmaca. Hydrofobe geneesmiddelen kunnen in de lipide-dubbel laag worden aangebracht. Nadat de liposomen aan de tumorcel hechten, moet het cytostaticum ter plaatse vrijkomen.

Een alternatief is dat het antilichaam-liposoom-complex door de doelwitcel wordt 'geëndocyteerd' (in de cel wordt opgenomen) of met de celmembraan fuseert. Door de fysische en chemische eigenschappen van de liposomen te modificeren, kan men de afgiftesnelheid van het cytostaticum bij de doelwitcel reguleren, of processen als endocytose en fusie induceren.

De groep van *Feijen* (Universiteit Twente) werkt aan biologisch afbreekbare kunststof-

bolletjes als hulpmiddelen bij kankertherapie. De met een antikankermiddel gevulde minuscule bolletjes worden via de bloedbaan naar een doelwit gestuurd, bijvoorbeeld de lever. Door de juiste afmetingen te kiezen voor de bolletjes is het in principe mogelijk een cytostaticum in de bloedvaten van de tumor te krijgen. Klinische proeven met deze techniek zijn op dit moment in voorbereiding.

Hoofddrol voor farmacie. Ook bij minder ernstige ziektes kan het wenselijk zijn om geneesmiddelen te sturen naar de plek waar de werking gewenst is. Bijvoorbeeld bij acne, een infectie van de talgklieren in de huid. De Fransman *Schaefer* uit Parijs werkt aan crèmes met bio-afbreekbare polymeerbolletjes die een anti-acnemiddel bevatten. Door de bolletjes bepaalde afmetingen te geven, nestelen ze zich na toediening van de crème in de haarvaten van de huid. De puistjes blijven weg, en het geneesmiddel gaat niet verder dan de plek waar het gewenst is.

Zo werken farmaceuten en chemici samen aan de ontwikkeling van effectieve geneesmiddelen waarvan een uitgekende dosering op het juiste tijdstip de plaats des onheils bereikt. In de speurtocht naar optimale toedieningsvormen is voor de farmacie een hoofdrol weggelegd.

Dr. Jos van den Broek is free-lance wetenschapsjournalist.

Met dank aan dr. Harry Boddé en prof. dr. Douwe Breimer (Leiden-Amsterdam Center for Drug Research), prof. dr. Jan Feijen (Biomedische Materiaaltechniek, Universiteit Twente) en prof. dr. Daan Crommelin (Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht).

1947

Organon chemicus
van Dorp en professor Arens
(Universiteit van Groningen)
voltooien de synthese van vitamine A

TOEDIENINGSVORMEN

Implants

Implanon® (Organon) Werkingsduur: 2 jaar

EVA-copolymeerstaafje met
67 mg 3-keto-desogestrel.
Per dag komt 40-50 µg hormoon vrij.

Onder lokale verdoving wordt
de implant in ongeveer 15 sec.
onder de huid aangebracht.

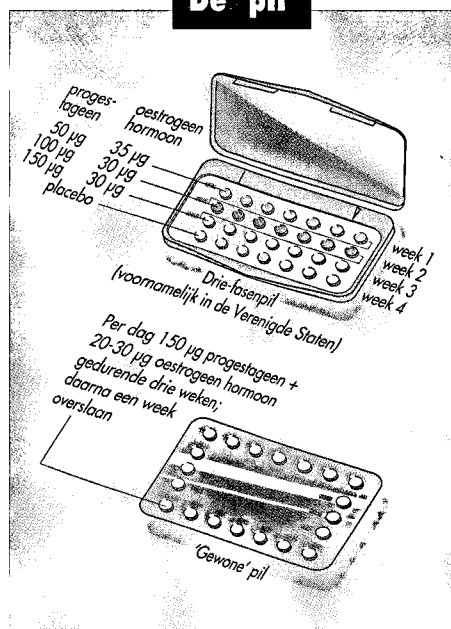
Norplant® (Leiras) Werkingsduur: 5 jaar

Zes Silastic capsules met 216 mg levonorgestrel
kristallen. Per dag komt 50-60 µg hormoon vrij.

Onder lokale verdoving wordt
een sneetje gemaakt en met
een trocar worden in 15 min.
zes capsules ingebracht.

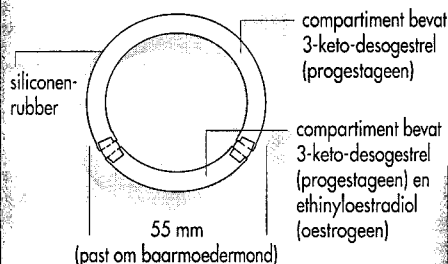
In de nabije toekomst zal de vrouw over meer uitgebreide mogelijkheden kunnen beschikken om zwangerschap te voorkomen. Naast mechanische methoden zoals condoms, vrouwencondoom en pessarium wordt de 'pil' vooral gebruikt door jonge vrouwen en het spiraaltje door vrouwen met een voltooid gezin. Recente alternatieve methoden zijn de vaginale ring en het implanteerbaar staafje. Verder in het verschiep ligt de mogelijkheid de vrouw te vaccineren tegen zwangerschap.

De 'pil'

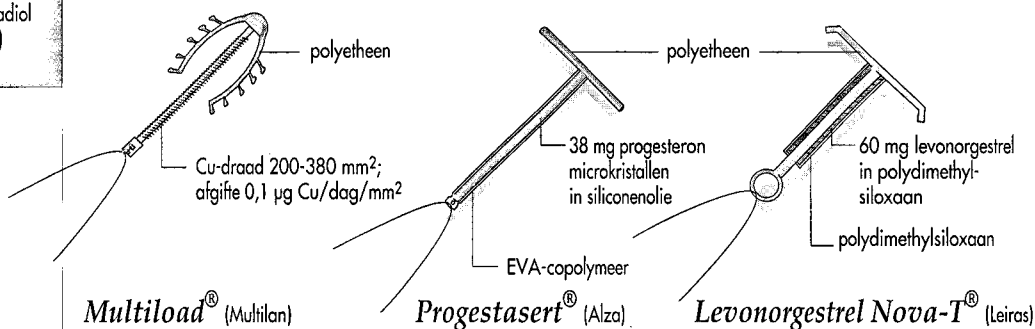


Vaginale ring

De gecombineerde contraceptieve vaginale ring wordt
21 dagen continu gebruikt, en daarna gedurende één week
verwijderd. De ring gaat drie cycli mee. Per dag komt ongeveer
150 µg progestageen en
15 µg oestrogeen vrij.



'Spiraaltjes'



©TG/CM/Unger 1993
Concept en research: Micromys/Jos van den Broek

1949

Organon begint met de ontwikkeling van technische syntheses voor cortison, prednisolon en dexamethason.

PSYCHOFARMACA

Psychofarmaca helpen goed, maar genezen niet

In de hersenen bevindt zich een netwerk van miljoenen zenuwcellen. Via elektrische prikkels en chemische verbindingen vindt communicatie plaats. Bij structurele beschadigingen of bij chemische storingen kunnen allerlei geestesziektes ontstaan, die met psychofarmaca te lijf worden gegaan. De tweede generatie is inmiddels op de markt. Ze is effectiever dan de eerste en vertoont minder ongewenste bijwerkingen. Toch lukt het tot op heden helaas niet om de geesteszieken te genezen, wel om de symptomen te bestrijden.

Ton van Delft en Victor Nickolson

PATHOLOGISCHE AFWIJKINGEN

De pathologische afwijkingen van hersenen en zenuwstelsel zijn ruwweg onder te verdelen in drie soorten. Het kan gaan om structurele beschadigingen van zenuwcellen, om een chemische onbalans in of tussen hersengebieden, of om een combinatie van beide. Behandeling van ziektes als gevolg van structurele zenuwbeschadiging, bijvoorbeeld multiple sclerose, is veelal voorbehouden aan de neuroloog. Ziektes als gevolg van chemische verstoringen in de moleculaire hersenprocessen zijn onder meer psychoses, depressies, manieën en andere psychiatrische ziektes. Bij patiënten die lijden aan de ziekte van Alzheimer of aan de ziekte van Parkinson zijn zenuwcellen beschadigd én bovendien chemische processen uit evenwicht.

	Neurologisch	Psychiatrisch	Neuropsychiatrisch
Kenmerken	Structurele beschadigingen	Verstoorde neurotransmissie	Combinatie
Voorbeelden	Multiple sclerose Beroerte	Depressie Psychose	Alzheimer Parkinson
Behandeling met medicijnen	Niet mogelijk	Psychofarmaca	(Zeer) gedeeltelijk mogelijk

Uit onderzoek blijkt dat 'ziektes van de geest' een enorme aanslag doen op de maatschappij. De conclusie van een grote studie¹ op dit gebied, uitgevoerd in Los Angeles, luidt dat ná hartklachten, depressie de grootste negatieve impact heeft op het dagelijks leven van (niet-klinisch behandelde) patiënten. Ook is in landen als Zweden, Canada, de V.S. en Zwitserland vastgesteld dat het voorkomen van depressie, manie en zelfmoord in iedere generatie groter is dan in de vorige. Aangenomen wordt dat één op de vijf individuen in onze Westerse samenleving gedurende zijn of haar leven zal lijden aan een psychische aandoening.

Laat de epidemiologie van de geestesziektes relatief goed beschreven zijn, de aetiologie (hoe ontstaan ze) is nog verre van opgehelderd. Depressie en schizofrenie komen in sommige families méér voor dan in andere, hetgeen wijst op erfelijke factoren. De kans dat van een eenige tweeling beide personen lijden aan schizofrenie als één van beide de ziekte heeft, is wel groot, maar geen 100%. Dit betekent dat naast genetische factoren, omgevingsfactoren zeker ook een rol spelen bij het krijgen van deze ziektes.

Opheldering receptorstructuren essentieel. Neurotransmissiesystemen staan centraal in het onderzoek aan psychofarmaca. Verstoring van deze systemen kan namelijk worden gereflecteerd aan het ontstaan van psychische ziektes. Neurotransmitters zijn opgeslagen in de zenuwcellen en verzorgen de chemische communicatie tussen de cellen. Er zijn tientallen verschillende neurotransmitters bekend. Ze worden uitvoerig bestudeerd in laboratoria en in de kliniek. Vooral serotonine, dopamine, acetylcholine en noradrenaline zijn belangrijke neurotransmitters. Afwijkingen in synthese of metabolisme van deze verbindingen zijn traditionele onderwerpen van studie in de biologische psychiatrie en psychofarmacologie. Andere transmitters als aminozuren, peptides en hormonen uit de periferie zijn tot nu toe minder bestudeerd, maar de achterstand ten opzichte van de zogenaamde klasieke neurotransmitters wordt snel ingehaald.

Het onderzoek naar de werking van deze transmitters op specifieke receptoren en naar de rol van deze receptoren en postsynaptische fenomenen in de cel, heeft een enorme vlucht genomen. De moleculaire biologie levert daaraan een steeds grotere bijdrage.

Noot

¹: K.B. Wells, M.A. Burnam, Psychiatr. Med. 9 (1991) 503-519

1955-57

Ontdekking van de biologische actieve 3-desoxosteroiden, zoals lynestrenol (Lyndiol), Organon's eerste orale anticonceptivum (de 'pil').

Zo is de structuur en locatie van verschillende typen receptoren inmiddels bekend en wordt het steeds duidelijker dat het aantal soorten receptoren in het brein vele malen groter is dan het aantal neurotransmitters die deze receptoren aansturen. Eén type receptor kent verscheidene 'subtypes'.

Deze subtypes, die normaal en abnormaal gedrag in proefdieren mede sturen, beheersen in hoge mate het farmacologisch onderzoek van vandaag. In het chemische onderzoek ligt het zwaartepunt momenteel op synthese van stoffen die specifiek aangrijpen op één of enkele van deze receptoren. Een verbinding die specifiek op één subtype receptor 'reageert', kan immers een nieuwe generatie geneesmiddelen opleveren, die effectiever is en minder ongewenste bijwerkingen vertoont. Voor de synthese van dit soort specifieke verbindingen speelt naast de moleculaire biologie, 3D-modelling van de receptoren een essentiële rol.

Het begon met mianserine. Organon's interesse in de psychiatrie dateert uit de jaren zeventig en begon met de toevallige ontdekking dat mianserine antidepressieve effecten heeft. Deze stof was ontwikkeld met de bedoeling een antihistamine en antiserotonine verbinding te maken, als middel tegen allergie. Bij het testen in de kliniek werd ontdekt dat mianserine een belangrijke interactie met de neurotransmissie van noradrenaline vertoont, waardoor de stof sterk antidepressief werkt.

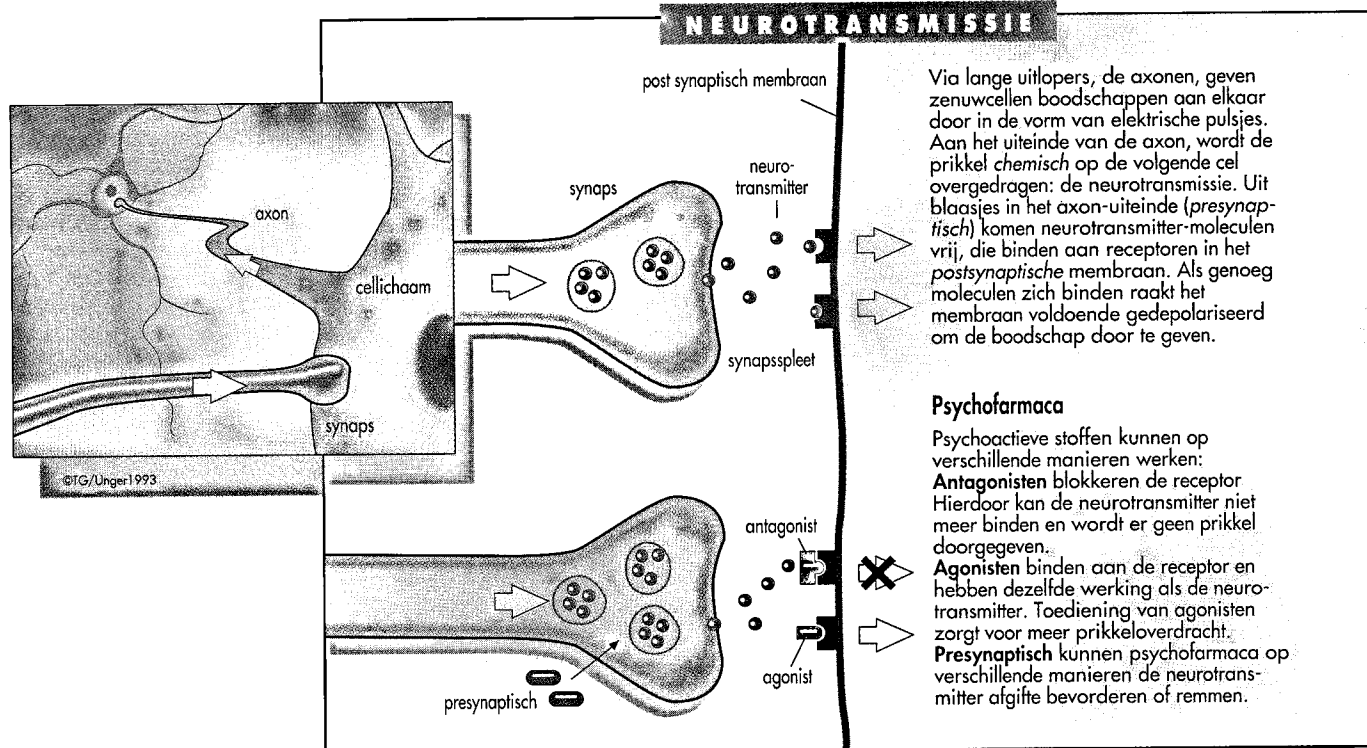
Mianserine is inmiddels bekend als het antidepressivum Tolvon®. Op basis van de chemie van mianserine zijn opvolgers ontwikkeld, aanvankelijk in de richting van depressie en angst, waarbij met name de neurotransmitters serotonine en noradrenaline van belang zijn. Later zijn ook uit andere stofklassen verbindingen geselecteerd die alle op meer of minder specifieke manieren met deze transmitters interactie aangaan. Naast de antidepressiva Tolvon® en Remeron® (in registratiefase) zijn momenteel drie andere stoffen in klinische ontwikkeling.

Daarnaast is Organon zich ook gaan richten op de psychose (schizofrenie), waarbij vooral de neurotransmitters dopamine en serotonine zijn betrokken. Op dit moment zitten een tweetal antipsychotica in de research-pijplijn. Omdat het nog enige tijd duurt voordat deze de markt zullen bereiken, heeft Organon een overeenkomst gesloten met Janssen voor de gezamenlijke marketing van het antipsychoticum Risperdal®.

De werking van dit antipsychoticum wijkt af van de traditionele middelen. De thans bekende antipsychotica zijn namelijk geheel gericht op blokkade van dopamine receptoren. Het lijkt erop dat aanvulling van een antidopamine werking met antiserotonine werking antipsychotica oplevert met een bredere therapeutische werking en minder bijwerkingen. Eenzelfde soort werking was reeds geconstateerd met het antipsychoticum Org 5222 dat een potente antagonist is van serotonine receptoren, maar daarnaast een (lage-

Dr. A. van Delft is Departmental Head Neuropharmacology bij Organon Research.

Dr. V.J. Nickolson is Programme Manager CNS Drugs bij Organon Research.



1957

Organon begeeft zich in de peptidechemie, leidend tot o.a. de syntheses van oxitocine (1959), ACTH 1-24 (tetracosactide, 1964) en calcitonine (1968). Verder onderzoek vindt plaats in samenwerking met Ciba.

Noot

* Inmiddels is duidelijk dat de eerste resultaten niet bevestigd worden.

re) activiteit op de dopamine receptoren vertoont.

Inmiddels is ook een strategische alliantie gestart met Hoffmann-La Roche (Basel), één van de toonaangevende bedrijven in Europa op het gebied van psychofarmaca. Doel is om gezamenlijk de rol van serotonine in depressie en angst te onderzoeken. Het zoeken naar verbindingen die specifieke interactie vertonen met één of meer van de ongeveer tien thans bekende serotonine-receptoren staat daarin voorop.

Grote uitdagingen voor chemie én farmacologie.

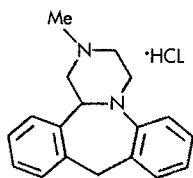
Alle tot nu beschreven psychofarmaca beïnvloeden de chemische balansen in de hersenen. Helaas leiden de middelen tot nu toe slechts tot symptomatische behandeling (het bestrijden van de verschijnselen) van de ziekte. Voordat causale en radicale therapie (het bestrijden van de ziekte zelf) van depressie of schizofrenie mogelijk is, zal er nog heel veel water door de Rijn stromen. Sinds enkele jaren houdt de research zich ook bezig met structurele zenuwbeschadigingen. Op de eerste plaats betreft dat onderzoek aan het perifere zenuwstelsel, dat vooralsnog beter bereikbaar lijkt voor therapie dan het centrale.

In het bijzonder richt de aandacht zich op de functie die groeifactoren hebben bij het in stand houden en het herstel van zenuwweefsel. Het zenuwweefsel kan beschadigd raken bijvoorbeeld bij kankerpatiënten na behandeling met bepaalde cytostatica. Na een eerste veelbelovend resultaat met het Organon peptide Org 2766 in de kliniek, is een groot klinisch onderzoeksprogramma gestart, waarvan de uitkomsten (in Europa, de V.S. en Japan) de komende tijd binnen zullen komen*. Meer fundamenteel werk naar het belang van andere groeibevorderende factoren is ook van start gegaan. Het is nog te vroeg om succesansen te beoordelen.

Tot slot houdt Organon zich bezig met geestesziekten, waarbij zowel zenuwbeschadigingen voorkomen als verstoringen in neurotransmissiesystemen. Een bekend voorbeeld is de ziekte van Alzheimer, waarbij aan de ene kant duidelijke structurele veranderingen zijn; karakteristiek is het voorkomen van zogenaamde plaques en tangles. Anderzijds zijn er 'chemische' afwijkingen zoals enorme afnames van acetylcholine en (in mindere mate) van noradrenaline en serotonine. Omdat vooral het limbische deel van de hersenen, dat onder andere betrokken is bij leren, geheugen en emoties, is aangedaan, gaat de ziekte gepaard met verlies van bijvoorbeeld geheugenfuncties, maar depressieve episode's komen ook vaak voor.

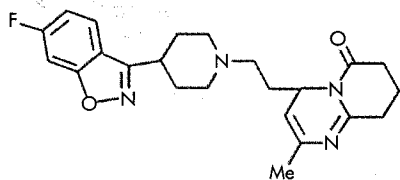
Organon's research naar psychofarmaca voor behandeling van Alzheimer is gericht op verbetering van acetylcholinerge functies in het brein. Deze research is een enorme uitdaging voor de chemicus, omdat bekend is geworden dat acetylcholine de neurotransmitter is voor vijf subtypes van muscarine receptoren in het brein, die onderling grote structurele gelijkenis vertonen. Specifieke aansturing van één van deze receptoren zonder effect op de andere, vereist zeer selectieve stoffen. Het onderzoek is daarom ook fascinerend, omdat de opheldering van de rol van deze subtypes van de muscarinereceptor in het proefdier veel aan het licht kan brengen over hun functie bij de mens. Research in chemie en farmacologie gaan hier duidelijk hand in hand.

PSYCHOFARMACA



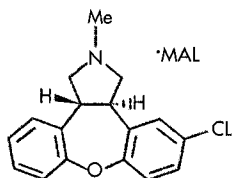
Tolvon®

- Antidepressivum
- Serotonine antagonist
- Noradrenaline antagonist (presynaptisch)



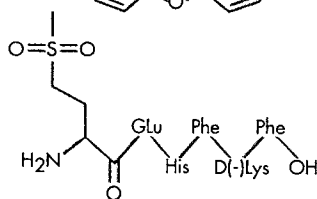
Risperdal®

- Antipsychoticum
- Dopamine (D2) antagonist
- Serotonine (5-HT1C) antagonist



ORG 5222

- Antipsychoticum
- Serotonine (5-HT2, 5-HT1C) antagonist
- Dopamine antagonist (minder sterk)



ORG 2766

- Groeifactor voor zenuwweefsel
- Bevordert herstel van perifere zenuwen

1961

Ontwikkeling nieuwe norroute (synthese 19-nor-steroiden) uit disogenine, o.a. toegepast voor de synthese van anabole 19-nortestosteronderivaten (Durabolin).

Biotechnologie vernieuwt geneesmiddelen

De beproefde formule van 'een waardevol produkt uit een waardeloze grondstof' waarop Organon zeventig jaar geleden van start ging, loopt ten einde. Moeizame biochemische isolatie processen maken plaats voor de nieuwe biotechnologie. Met behulp van de industrieel toepasbare recombinant-DNA technologie is het mogelijk specifieke eiwitten met therapeutische effecten te produceren. Dit heeft een tiental nieuwe eiwitdrugs opgeleverd. Daarnaast biedt de biotechnologie een nieuwe research-tool voor het rationeel ontwerpen van specifieke synthetische geneesmiddelen.

Wiebe Olijve en
Eric H. Houwink

De Franse microbioloog Louis Pasteur legde met zijn onderzoek naar de bereiding van vaccins tegen infectieziekten, in het midden van de vorige eeuw, de wetenschappelijk basis voor de medische biotechnologie. Dit leidde tot de ontwikkeling van het hondsdolheid-vaccin (Rabies) dat later werd gevolgd door het koepok-vaccin van Jenner in Engeland. In de loop van deze eeuw zijn daar een groot aantal effectieve vaccins bijgekomen. Deze bieden bescherming tegen allerlei bacteriële en virale infecties. Een andere buitengewoon belangrijke bijdrage van de 'klassieke' biotechnologie aan de gezondheidszorg zijn natuurlijk de antibiotica.

Na enige zeer beperkte activiteiten op het gebied van bacteriële enzymen en antibiotica begint voor Organon het biotechnologische tijdperk pas echt als in de jaren vijftig bekend wordt dat bepaalde schimmels in staat zijn heel specifiek en selectief steroïden te hydroxyleren. Met name de hydroxylering op de 11-positie van het steroïdskelet maakte de synthese van corticosteroiden (een belangrijke groep ontstekingsremmers) uit natuurlijke grondstoffen (cholesterol) mogelijk. Organon maakt nog steeds op grote schaal gebruik van microbiologische steroïdomzettingen onder andere bij de bereiding van desogestrel, de progestatieve component van de orale anticonceptiva.

Als aan het einde van de jaren zeventig de recombinant-DNA technologie ook industrieel toepasbaar wordt, betekent dat voor de biotechnologie een grote doorbraak. Deze 'nieuwe' biotechnologie biedt voor de farmaceutische industrie ongekende mogelijkheden, met name voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. De laatste decennia neemt het aantal werkelijk nieuwe geneesmiddelen (New Chemical Entities, NCE's) duidelijk af. Hiervoor zijn een aantal redenen aan te geven, zoals de steeds hogere eisen wat betreft effectiviteit en veiligheid. Toch bestaat er nog steeds grote behoefte aan nieuwe geneesmiddelen met name voor de behandeling van auto-immuunziekten (bijvoorbeeld reuma), kanker, de ziekte van Alzheimer of AIDS waarvoor tot op heden geen effectieve middelen beschikbaar zijn. Het verkrijgen van nieuwe selectieve geneesmiddelen voor dit soort ziekten vormt de komende jaren de grote uitdaging voor de farmaceutische industrie. De 'nieuwe' biotechnologie biedt hier een nieuw toekomstperspectief.

Nieuwe biofarmaca met 'nieuwe' biotechnologie.

De basis van de recombinant-DNA technologie is dat DNA-fragmenten van willekeurige oorsprong in een geschikte gastheer cel kunnen worden vermenigvuldigd of tot expressie gebracht. Een voor de hand liggende toepassing is dat 'menselijke' eiwitten, waarvoor men vroeger afhankelijk was van natuurlijke bronnen zoals bloed, urine of organen, nu kunnen worden bereid in een geschikte gastheer cel. De keuze van de gastheer cel is afhankelijk van de biochemische complexiteit van het te maken eiwit. Zo kunnen eenvoudige bacteriën en gisten gebruikt worden voor het maken van relatief eenvoudige polypeptide-hormonen, zoals insuline en groeihormoon. Minder eenvoudige eiwitten worden bij voorkeur in zoogdiercellen gemaakt, daar deze cellen beschikken over de machinerie om processen als assemblage van subeenheden en glycosylering correct uit te voeren. Deze cellen worden dan ook gebruikt voor de bereiding van vruchtbaarheidshormonen als Follikel Stimulerend Hormoon (FSH) en humaan Chorion Gonadotrophine (hCG) (zie kader 'het contrast: 70 jaar eiwithormonen').

De 'nieuwe' biotechnologie heeft reeds een aantal nieuwe en vervangende produkten opgeleverd. De wereldmarkt van recombinant-biofarmaca bedroeg in 1991 al ongeveer anderhalf miljard dollar. Naar verwachting zal de omzet stijgen naar ruim vijf miljard in 1996. In de ogen van speculanten mag dit teleurstellend zijn, toch is dit een mooie oogst, rekening houdend met de gemiddelde ontwikkelingstijd van een geneesmiddel van ruim twaalf jaar. Hier past ook enige bescheidenheid want zelfs het voor 1996 ge-

Prof. dr. W. Olijve is werkzaam bij Organon Research als departmental head biotechnology and biochemical R&D laboratories. Hij is als part-time hoogleraar toegepaste biologie verbonden aan de KU Nijmegen.

Prof. ir. E.H. Houwink is werkzaam bij Organon Research als coördinator international R&D biotechnology. Hij is als part-time hoogle- raar verbonden aan de RU Groningen.

1965

De Organon vestiging in Newhouse (Schotland) ontwikkelt syntheses voor aminosteroiden met curareachtige werking. Deze produkten, zoals Pavulon en Norcuron vinden toepassing als spierverslappers bij operaties.

schatte bedrag is slechts 5% van de totale omzet van de farmaceutische industrie.

Toepassing eiwit-drugs nog in kinderschoenen.

Nu menen de optimisten dat de relatieve bijdrage van biotechnologisch geproduceerde geneesmiddelen ook na 1996 sterk toeneemt. Dit optimisme is gebaseerd op het feit dat er naar schatting zo'n 100.000 menselijke genen (en dus eiwitten) zijn, waarvan er allicht een aantal therapeutische waarde hebben. De farmaceutische industrie is echter wat terughoudender. Zij wijst vooral op het feit dat een eiwit met interessante biologische activiteit, lang niet altijd leidt tot een bruikbaar geneesmiddel. Dit is deels gebaseerd op de geringe stabiliteit en gemakkelijke degradeerbaarheid van eiwitten. Daarom moeten therapeutische eiwitten vrijwel altijd per injectie worden toegediend. Hoewel er in levensbedreigende situaties soms geen andere mogelijkheden zijn, is langdurige toepassing van injectiepreparaten in het algemeen ongewenst en kostbaar. Een ander probleem

is dat veel eiwitten multifunctioneel zijn: ze kunnen verschillende biologische functies hebben, afhankelijk bijvoorbeeld van de plaats waar en het tijdstip waarop ze in het lichaam worden gemaakt.

Ongetwijfeld zullen nog een groot aantal nieuwe eiwit-drugs worden ontwikkeld. Organon werkt in dit verband met name aan verbetering van de huidige generatie vruchtbaarheidshormonen, aan nieuwe biotechnologische therapeutica tegen auto-immuunziekten en aan immuno-anticonceptie. Dit laatste project richt zich op immunisatie van mannen en vrouwen met specifieke antigenen afkomstig van spermacellen of uit de *zona pellucida* die de eicel omringt.

Recombinant-DNA technologie als research-tool. Behalve voor de directe produktie van eiwitten, is de recombinant-DNA technologie heel goed bruikbaar bij het ontwerpen van nieuwe synthetische geneesmiddelen. Op dit gebied speelt de biotechnologie wellicht een veel grotere rol. In eerste instantie

HET CONTRAST: 70

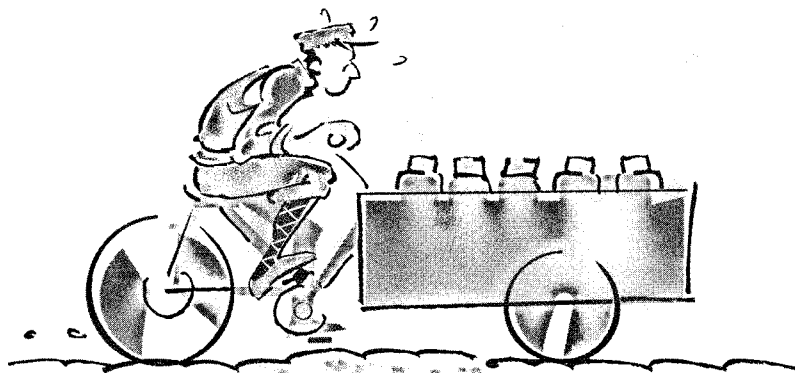
VAN BIOCHEMISCHE ISOLATIE NAAR ...

1923

In 1923 start Organon in licentie van de Universiteit van Toronto met de produktie van insuline. Zwanenberg Vleesbedrijven levert aan haar dochteronderneming Organon het *waardeloze* slachtafval – in dit geval pancreas – waaruit Organon het *waardevolle* insuline isoleert. Deze aanpak blijkt ook tien jaar later nog een gouden formule te zijn; in 1932 start Organon namelijk met de isolatie van het *waardevolle* vruchtbaarheidshormoon hCG (humaan Chorion Gonadotrophine) uit *waardeloze* urine van zwangere vrouwen. Het hormoon, dat de ovulatie induceert, verschijnt onder de merknaam Pregnyl® op de markt en wordt toegepast bij de behandeling van onvruchtbaarheid. Later gaat deze vlieger nog eens op met de *waardeloze* urine van vrouwen na de overgang. Die blijkt een *waardevolle* bron voor twee andere leden van de familie der vruchtbaarheidshormonen: het Follikel Stimulerende Hormoon (FSH) en het Luteïniserende Hormoon (LH). Het zijn de actieve componenten van het preparaat Humegon® dat de follikelrijping stimuleert. Mede door de opkomst van de In Vitro Fertilisatie (IVF), waarbij beide pre-

paraten Pregnyl® en Humegon® worden gebruikt, is de inzameling van urine in Nederland en over de grens opgelopen tot miljoenen liters per jaar. De organisatie 'Moeders voor Moeders' heeft hiervoor nu een heel wagenpark met tien ton's vrachtauto's. Bij verdere groei van de markt wordt de beschikbaarheid van voldoende urine de beperkende factor.

De winning van vruchtbaarheidshormonen uit urine gebeurt door klassieke biochemische isolatie. De voornaamste complicaties zijn de variabiliteit in de kwaliteit van de urine, de grote schaal van produktie en de hoge zuiverheidseisen waaraan de injectiepreparaten moeten voldoen. Oorspronkelijk was de kwaliteitscontrole lastig omdat deze hormonen alleen farmacologisch in diemodellen konden worden getest. Sinds de ontwikkeling van Organon's enzyme-immuno-assays (EUSA) is de procesvoering sterk verbeterd. De vruchtbaarheidshormonen bestaan uit een α - en β -keten van aminozuren die op specifieke wijze zijn geglycosyleerd. Chemische synthese van deze gecompliceerde geglycosyleerde polypeptide hormonen is niet mogelijk.



DRIE MILJOEN LITER URINE

Inzameling van *waardeloze* urine voor de produktie van *waardevolle* vruchtbaarheidshormonen. De inzameling van deze speciale urine is altijd een kritisch punt gebleven vanwege de vereiste medewerking van vele vrijwilligsters. In zestig jaar ondergaat de urine inzameling een ware metamorfose. Eerst ging men per bakfiets rond in Oss. Daarna werd regionaal met paard en wagen ingezameld en vervolgens na de Tweede Wereldoorlog per auto door het hele land.

1967

De Organon vestiging in Gisors (Frankrijk) start de synthese van heterocyclische verbindingen in korte tijd leidend tot de ontdekking van het antidepressivum Tolvon (mianserine).

biedt de technologie de mogelijkheid diverse 'drug-targets' in een geschikte vorm beschikbaar te stellen voor nader onderzoek. Dit is van groot belang voor zowel de farmacoloog als de chemicus bij het ontwerpen en testen van selectieve verbindingen. De specifiek geproduceerde eiwitten kunnen bijvoorbeeld worden gebruikt voor het screenen van stoffen. Het ultieme doel is echter het analyseren van de 3D-structuur van het target-eiwit met behulp van NMR en/of kristallografie en röntgenanalyse. Dit structuurophelderingsonderzoek wordt vaak gecombineerd met het bestuderen van de effecten van specifieke mutaties in het eiwit op de biologische eigenschappen.

Als eenmaal voldoende structuurgegevens bekend zijn, kunnen selectieve liganden worden ontwikkeld. Dit complexe proces van structuur- en functieanalyse, in combinatie met computer modelling en organische synthese, wordt ook wel 'rational drug design' genoemd, of anders gezegd 'direct design'. Organon past een dergelijke benade-

ring onder andere toe bij het ontwerpen van specifieke remmers van de bloedstollingsenzymen trombine en factor X.

Voor het analyseren van de structuur van grotere eiwitten is de beschikbaarheid van goede kristallen een eerste vereiste. Deze zijn echter vaak zeer moeilijk te verkrijgen. Dit geldt bij uitstek voor de membraaneiwitten. De belangstelling van Organon gaat met name uit naar de G-proteïne gekoppelde receptoren, een grote groep receptoren bestaande uit structureel verwante eiwitten, waarop een groot scala van farmacologisch belangrijke stoffen aangrijpen. Momenteel wordt veel aandacht besteed aan het ontwikkelen van modellen van de 'binding pocket,' die deze eiwitten in de membraan vormen. Bij al deze moderne benaderingen vormt de 'nieuwe' biotechnologie een essentiële schakel. ●

AR EIWITHORMONEN

GENETISCHE MODIFICATIE

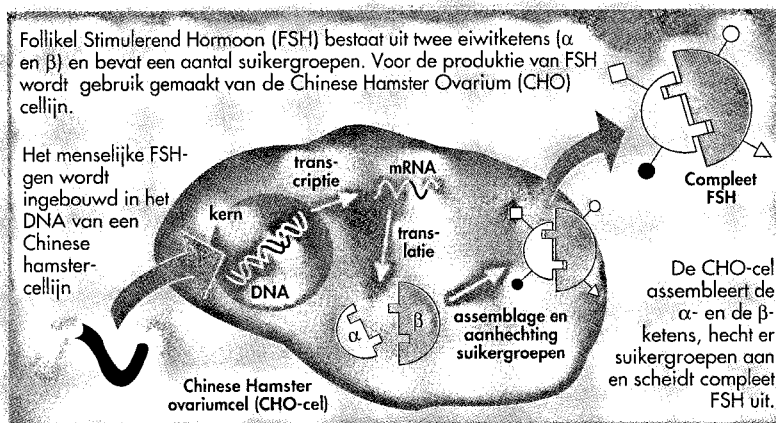
1993

Sinds de jaren tachtig worden biotechnologische processen gebruikt, met name voor de productie van simpele menselijke eiwithormonen zoals insuline en groeihormoon. Synthese van eiwitten met behulp van genetisch gemodificeerde micro-organismen hebben biochemische isolatieprocessen uit dierlijke pancreas (voor insuline) en menselijke hypofyse (voor groeihormoon) vervangen. De oude succesformule 'isolatie van waardevolle eiwithormonen uit waardeloze grondstoffen' is dan achterhaald. Tot productie van vruchtbaarheidshormonen bleken genetisch gemodificeerde cellen van micro-organismen niet in staat. Bacteriën kunnen wel de α - en β -keten synthetiseren, maar niet glycosyleren. Daarvoor zijn zoogdiercellen nodig. De Chinese hamstercel is daar bij uitstek geschikt voor. De genetische informatie voor de α - en β -keten van FSH is uit menselijke cellen gehaald en daarna in een hamster-cel lijn tot expressie gebracht. Daarbij worden de α - en β -keten van FSH gekoppeld en vervolgens op de

juiste wijze geglycosyleerd en uitgescheiden. De inmiddels beschikbare hamster-cel lijnen zijn veilig en algemeen geaccepteerd voor de bereiding van recombinant geneesmiddelen. Bij de productie wordt de recombinant hamster-cel lijn langere tijd in suspensie gekweekt.

Na zuivering blijft de biologische activiteit van recombinant-FSH analoog aan het hormoon dat uit urine wordt gewonnen. De veiligheid en werkzaamheid van het recombinant-FSH is nu in de lopende klinische proeven bevestigd, waarbij de eerste babies in goede gezondheid geboren zijn. Door opschaling is inmiddels een bruikbaar productieproces ontwikkeld dat de inzameling van enorme 'plassen' overbodig zal maken. Na afronding van het klinisch onderzoek en goedkeuring door de registratie-authoriteiten zal dit eerste recombinant-DNA produkt van Organon het urinaire FSH gaan vervangen. Het ligt voor de hand dat ook de andere eiwithormonen in de toekomst biotechnologisch worden geproduceerd.

ZOOGDIERCELLEN VOOR FSH-SYNTHESE



1971

Organon biochemici
Schuurs en van Weemen ontwikkelen
EIA (Enzyme Immuno Assay),
de basis van eenvoudige diagnos-
tische testkits zoals de Predictor-test.

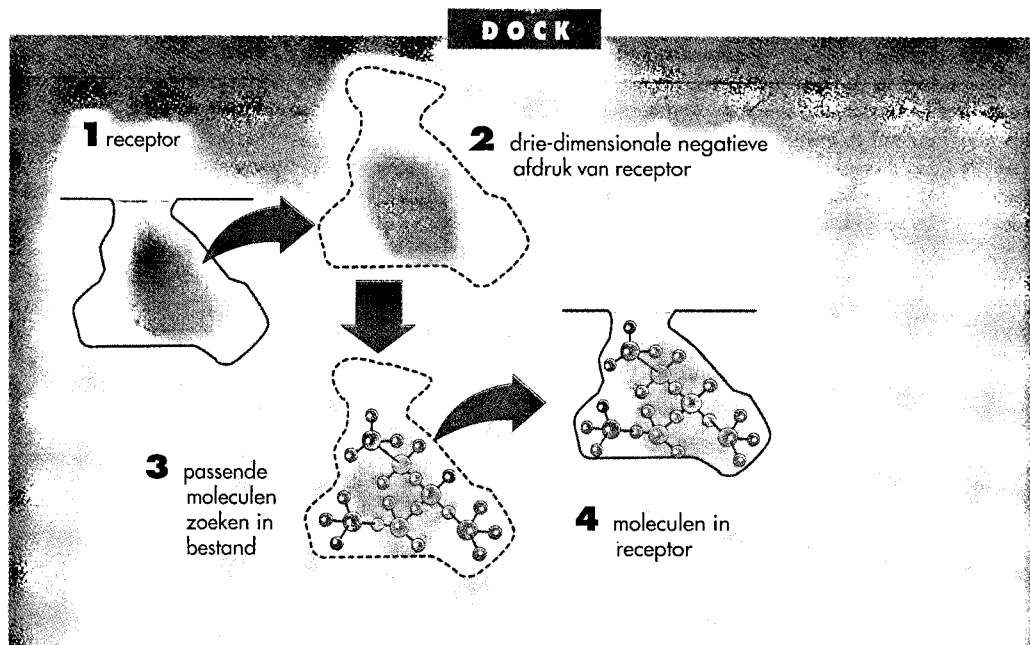
Computer is krachtig hulpmiddel, maar ver-richt geen wonderen

'Computer ontwerpt geneesmiddelen' en 'Computational chemistry replaces animal tox studies' zo luiden enkele koppen in recente literatuur. Dergelijke uitspraken wekken niet alleen overdreven verwachtingen, maar zijn bovendien nauwelijks te onderbouwen met concrete voorbeelden, en sommige bevatten zelfs regelrechte onzin. Dit artikel tracht een reëel beeld te schetsen van de merites van het fascinerende en relatief nieuwe vakgebied met de engelstalige benaming 'computational chemistry'.

Jan-Remt Mellema

Een vaak gestelde vraag luidt: "welk nieuw geneesmiddel is nu volledig met de computer ontworpen?" Een enigszins merkwaardige vraag, niemand wil toch ook weten welke stoffen er door middel van een Dreiding model zijn ontworpen, of welke op basis van X-ray kristallografie, of NMR. Nee, zo werkt het niet. De geneesmiddelenontwikkelaar beschikt met de introductie van 'computer-aided-drug-design' (CADD) over een nieuw stuk gereedschap, vergelijkbaar met het CAD-pakket van de bouwkundig ingenieur. Een wezenlijk verschil hier is echter dat de achterliggende fysica bij het ontwerpen in de bouwkunde bekend is, terwijl de structuur-activiteitsrelaties van chemische verbindingen vaak moeilijk zijn te doorgronden. Het uiteindelijke ontwerpen, misschien beter ontdekken, van nieuwe biologisch actieve stoffen voor geneesmiddelen is teamwork. Een zeer complex proces waarbij een groot aantal disciplines betrokken is.

Vanwege het sterk interdisciplinaire karakter van innovatieve farmaceutische research brengt Organon de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen onder bij de zogenaamde Drug Design Teams. Daarin zitten gemiddeld vijf wetenschappers, waaronder in veel gevallen iemand vanuit de computational chemistry. Die staat samen met (farmaco) chemici, (moleculair)biologen, farmacologen en analytisch chemici aan de wieg van nieuwe geneesmiddelen.



TOEPASSING VAN 3D-DATABASES BIJ DIRECT ONTWERP

Het programma DOCK, ontwikkeld aan de University of California te San Francisco door prof. Kuntz is in staat een potentiële bindingsplaats op een eiwit in kaart te brengen door een soort negatieve afdruk te maken. Deze afdruk wordt vervolgens gebruikt om een grote hoeveelheid chemische structuren in een 3D database af te zoeken op goed passende moleculen. Uiteindelijk worden passende moleculen gescoord op hun mogelijkheden voor energetisch gunstige interacties met het eiwit.

Dr. J.-R. Mellema is Head Computational Chemistry bij Organon Research. Met ingang van 1 november bekleedt hij de functie van Head Analytical Chemistry.

Computer biedt handig stuk gereedschap.

Wat is nu de specifieke bijdrage van computational medicinal chemistry, CMC, in het ontdekken van nieuwe actieve stoffen? Allereerst helpt de computer met zijn moderne grafische mogelijkheden bij het visualiseren van moleculen en hun interacties. In tegenstelling tot metalen (Dreiding) en plastic (onder andere CPK) modellen, wordt een goed computerprogramma niet gehinderd door de beperkingen van zulke mechanische modellen. Met de computer is het veel gemakkelijker meerdere moleculen tegelijkertijd te bekijken (overlap studies) of grote series met elkaar te vergelijken en bijvoorbeeld een farmacofoor af te leiden (een farmacofoor is een soort grootste gemene deler van een serie actieve verbindingen).

De computerprogrammatuur is tevens in staat om diverse types afbeeldingen te genereren. Als de onderzoekers geïnteresseerd zijn in conformaties en geometrie zal een 'stick-' of 'ball-stick-model' het meeste inzicht verschaffen. Zijn ze geïnteresseerd in intermoleculaire interacties kan een CPK-model of een Van-der-Waals-oppervlak een betere indruk geven van het 'uiterlijk' van een molecuul. Oppervlakken kunnen daarbij weer met kleur worden gecodeerd om relatieve elektrostatische potentiaal of lipofiliciteit van de structuur te tonen.

Recente ontwikkelingen maken het zelfs mogelijk driedimensionale modellen van een serie van verbindingen te gebruiken voor kwantitatieve structuur-activiteits relatie (QSAR) studies. Dergelijke studies houden rekening met de onderlinge ruimtelijke oriëntatie (conformatie en stereochemie) van de diverse substituenten in een molecuul, door de fysische eigenschappen rond het molecuul in kaart te brengen. Hierdoor kunnen ook niet-additieve substituent effecten, zoals die bijvoorbeeld in steroïden bekend zijn, worden beschreven.

De bestudering van eiwitstructuren is zonder computer vrijwel onmogelijk. Eiwitmoleculen bestaan uit enkele duizenden atomen, waarvan het bouwen van fysieke modellen (zoals vroeger wel gebeurde) weken werk vraagt en een uiterst onhandelbaar model oplevert.

Genereren van 'leads'. Voor het begrijpen van de basis van farmacotherapie is het, nu bijna 100 jaar oude, sleutel/slot principe van Fisher (Ber. Chem. Ges. (1894) 27, 2985) nog steeds zeer goed bruikbaar. Een passende sleutel (farmacon) moet in het slot (enzym, receptor) de gewenste actie induceren. Het zijn vooral recente ontwikkelingen in de moleculaire biologie die ervoor gezorgd hebben dat er steeds meer 'sloten' hun geheimen prijs gaan geven. Dit betekent concreet

SPERM

1 molecuul

2 drie-dimensionale positieve afdruk van molecuul

3 passende moleculen zoeken in bestand

4 best passende molecuul

TOEPASSING VAN 3D-DATABASES BIJ INDIRECT ONTWERP

Het programma SPERM (Superposition by PERmutation), ontwikkeld bij Organon, karakteriseert de vorm van een molecuul. Deze vorm wordt vastgelegd in een positieve afdruk. Door op een slimme manier gebruik te maken van symmetrieoperatoren kan op een efficiënte manier binnen afzienbare tijd deze vorm vergeleken worden met de 3D structuur van tienduizenden verbindingen in een 3D database. De best passende verbindingen worden gerangschikt naar hun mate van gelijkvormigheid met het uitgangsmolecuul. Deze methode heeft een aantal verrassende resultaten opgeleverd, omdat soms zeer uiteenlopende klassen van moleculen worden aangetroffen. Overigens kunnen op eenvoudige wijze ook eventuele enantiomeren van de verbindingen in de database worden afgezocht.

1972

Eerste synthese van
desogestrel, het progressieve
bestanddeel van de nieuwe, zeer
succesvolle, orale anticonceptiva
Marvelon en Mercilon.

dat onderzoekers de beschikking krijgen over meer en meer eiwitstructuren, op basis waarvan zij nieuwe farmaca kunnen ontwerpen en optimaliseren.

Het doen van kwantitatieve voorspellingen (energieberekeningen) omtrent de relatieve stabiliteiten van een serie ligand-eiwit complexen is een enorme methodologische uitdaging, waaraan vele onderzoeksgroepen binnen de farmaceutische industrie werken.

Voor het genereren van nieuwe 'leads' op basis van de in kaart gebrachte bindingsplaats zijn zowel 3D-database technieken als zogenaamde 'de novo' technieken van belang. De laatste technieken pretenderen nieuwe moleculen te ontwerpen (vanuit het niets) die optimaal complementair zijn aan de bindingsplaats op het enzym of de receptor. Het ontwerp van geneesmiddelen op basis van een bekende ruimtelijke structuur van een (doel)eiwit heet *direct* ontwerp.

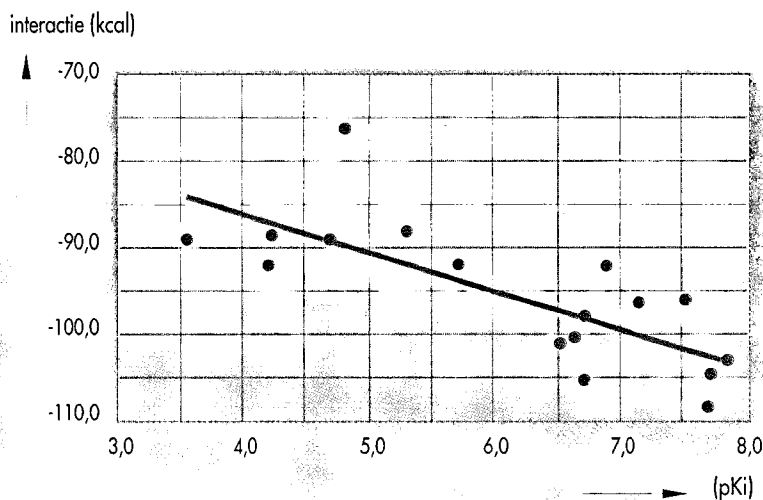
In de meeste farmacotherapeutische benaderingen echter zal het voorlopig nog zo zijn dat het 'slot' de grote onbekende is, en de ontwerper heeft slechts de beschikking over enkele min of meer passende 'sleutels'. De computational chemistry komt hier te hulp met verschillende *indirect* ontwerp technieken, zoals QSAR methoden voor het inventariseren van de structuur-activiteitsrelaties van series verbindingen, en 3D-database technologie voor 'lead finding' en het genereren van nieuwe ideeën.

3-dimensionale stoffen bibliotheek. Eén van de aandachtspunten binnen de computational chemistry afdeling van Organon is het implementeren van zogenaamde 3D-database technologie. Aan de ene kant bestaat deze uit het opbouwen van een bibliotheek van 3-dimensionale chemische structuren en anderzijds uit het beschikbaar maken van diverse zoekmethoden. Er zijn experimentele 3-dimensionale structuren verkrijgbaar, zoals de *Cambridge Structural Database* (CSD) en de *Brookhaven Protein Databank* (PDB). Daarnaast zijn er 3D-databases gecreëerd door middel van het omzetten van 2-dimensionale structuren naar 3-dimensionale. Hiermee zijn diverse structuurverzamelingen, onder andere het Organon-stoffenbestand, omgezet in databases die kunnen worden doorzocht, zowel in direct- als indirect-ontwerp benaderingen. Momenteel zijn op deze manier ruim 250.000 chemische structuren af te zoeken. Het is zeer interessant te bedenken dat sommige van deze databases stoffen vertegenwoordigen die bij Organon op voorraad zijn of eenvoudig te bestellen zijn, zodat tests snel kunnen worden uitgevoerd.

Het doorzoeken van een 3D-database kan op verschillende manieren gebeuren. Indien eenmaal een farmacofoor is afgeleid uit een serie actieve verbindingen kan een database worden afgezocht op verbindingen die binnen bepaalde nader te specificeren toleranties voldoen aan deze farmacofoor. Een andere manier is het zoeken van verbindingen die gelijkenis vertonen met een uitgangsmolecuul, waarbij het mogelijk is enkel en alleen de ruimtelijke vorm van het molecuul te beschouwen, of om ook fysisch-chemische eigenschappen in de zoekactie te betrekken. Sinds kort kan ook rekening worden gehouden met de conformationele flexibiliteit van verbindingen. Zo kunnen, zelfs van een experimentele database als de CSD, ook andere toegankelijke conformaties, die afwijken van de geometrie van het opgeslagen molecuul, worden onderzocht.

Computational chemistry onmisbaar. De computational chemistry heeft in de farmaceutische research een niet meer weg te denken plaats ingenomen. Het biedt de onderzoeker een efficiënt hulpmiddel bij het genereren van nieuwe ideeën en het evalueren van resultaten in de synthese- en testfase van de ontwikkeling van een geneesmiddel. Vooral de kracht van het visualiseren is enorm. Met computational chemistry lukt het vaak conclusies uit andere onderzoeksgebieden, bijvoorbeeld uit de biotechnologie, de chemie of de farmacologie, in één oogopslag te overzien.

VOORSPELLEN ENZYMREMMEER EFFECTIVITEIT



Binnen het trombose project bij Organon wordt gezocht naar remmers van het enzym trombine. Omdat de 3D-structuren van enkele trombine-remmers bekend zijn, kan met behulp van moleculaire mechanica berekeningen een schatting worden gemaakt van de sterkte van de intermoleculaire interacties tussen enzym en remmer. De berekende bindingsenergieën zouden in principe moeten correleren met de overeenkomstige experimenteel bepaalde complex-stabiliteitsconstanten. De grafiek hierboven toont de resultaten voor een aantal, door Japanse onderzoekers ontwikkelde, derivaten van de trombineremmer Argatroban®. Hoewel een statistisch significante lineaire correlatie aanwezig is, blijkt uit de spreiding der punten dat de gehanteerde modellen en protocollen nog voor verbetering vatbaar zijn.

1974

In samenwerking
met professor Johnson (Stanford
Universiteit, V.S.) begeeft
Organon zich in de biomimetische
totaalsynthese van steroiden.

DE LANGE WEG

Van idee tot medicijn: 'a long and winding road'

Geneesmiddelen die vandaag nieuw in de apotheek liggen, zijn al twaalf tot vijftien jaar geleden ontdekt. Farmaca leggen een lange weg af voor ze de markt bereiken. Voor veel stoffen een lijdensweg, want slechts een fractie haalt de finish. Sommige sneuvelen al in het researchlab, andere blijken bij dierproeven of klinische tests schadelijk of onwerkzaam. De ontwikkelingskosten van nieuwe geneesmiddelen bedragen inmiddels 200 à 300 miljoen gulden. Per preparaat, wel te verstaan.

Arthur van Zuylen

Hoewel de medische wereld hoe langer hoe meer kennis over allerlei ziektes krijgt, kan volgens de *World Health Organisation* op dit moment slechts een kwart van de vijftienghonderd bekende ziektes goed met geneesmiddelen worden behandeld. De vraag naar nieuwe medicijnen is dus groot. Bestaande farmaca bestrijden vaak alleen de symptomen van een ziekte, niet de kwaal zelf. Daarbij komt nog dat medicijnen kunnen worden verbeterd door ze veiliger en doeltreffender te maken, of door de negatieve bijwerkingen te verminderen.

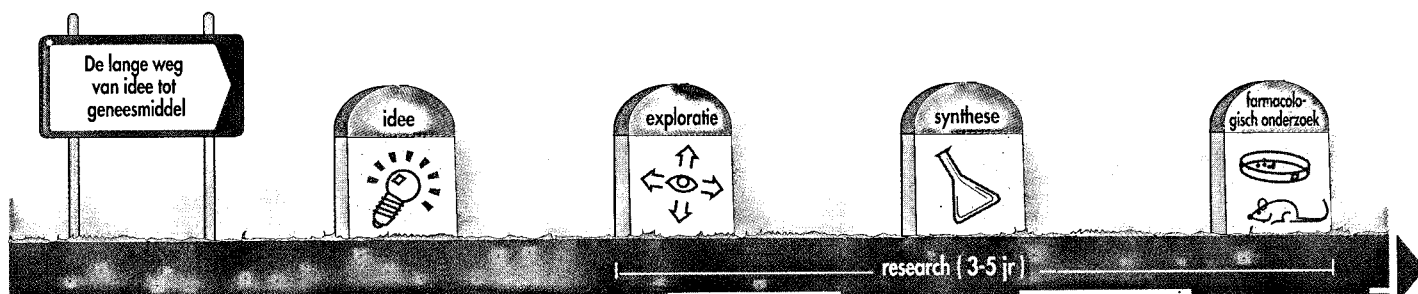
De vraag naar nieuwe medicijnen stijgt ook door de vergrijzing; het aantal patiënten met ouderdomsziekten waar nog geen goede remedie tegen is (zoals osteoporose, de ziekte van Parkinson en de ziekte van Alzheimer) groeit de laatste jaren sterk.

Door de vraag naar nieuwe medicijnen moeten farmaceutische bedrijven veel geld in R&D investeren – gemiddeld 12 tot 17 % van hun omzet. Voor Organon (Oss) is dat circa 14%, ofwel ongeveer 200 miljoen gulden per jaar.

Wat bepaalt naar welke medicijnen er wordt gezocht? “Drie zaken spelen een rol”, aldus Organon's research director *dr. Hans de Ridder*. “Allereerst moet een stof medisch relevant zijn, er moet in de medische wereld behoefte zijn aan de nieuwe verbinding. Daarnaast moet een project technisch en wetenschappelijk haalbaar zijn, je moet zelf voldoende kennis en middelen in huis hebben om de research te doen en het tot een produkt te ontwikkelen. Op de derde plaats moet het economisch aantrekkelijk zijn.”

Al tijdens de researchfase valt een groot aantal stoffen af, omdat ze niet werkzaam blijken. “Hoe eerder je er achter bent dat een middel niet werkt, des te beter. *If you have to kill a compound, kill it fast*. Het is immers veel duurder wanneer een stof pas tijdens het klinische onderzoek afvalt”, aldus De Ridder.

Van labtafel naar patiënt. In de researchfase – gemiddeld duurt die drie tot vijf jaar – ontwerpt en synthetiseert men nieuwe stoffen, die vervolgens farmacologisch worden onderzocht. Daarbij bekijkt men allereerst *in vitro* hoe de stof zich gedraagt, of hij aan een receptor bindt en of hij niet cytotoxisch is. Om de interactie tussen geneesmiddel en receptor te onderzoeken kloonert men receptoren in bacteriën of zoogdiercellen. De bio-



1984

Er wordt een begin
gemaakt met de synthese van
koolhydraten, in eerste instantie
mikkend op heparinefragmenten.

RESEARCH

Bij het onderzoek naar nieuwe medicijnen tegen een bepaalde ziekte proberen onderzoekers allereerst het mechanisme van die ziekte te doorgronden, zodat ze weten waar en hoe het preparaat in het lichaam moet werken.

Zijn er dat soort aanknopingspunten, dan begint het onderzoek naar 'therapeutisch actieve' verbindingen. Daarbij zijn drie benaderingen mogelijk:

1. **Modificatie** is de meest gebruikte en meest eenvoudige methode. Hierbij worden verbeterde varianten gemaakt van bestaande stoffen, door chemische veranderingen in het molecuul aan te brengen.

2. **Screening** van stoffen op activiteit. Deze methode is als het zoeken naar een speld in een hooiberg: van bestaande stoffen wordt nagegaan of ze een gewenste werking hebben. In de praktijk levert dit slechts één op de 10.000 keer een treffer op. Vaak gebeurt screening in combinatie met modificatie; eerst screent men een kleine groep, waarna de interessante stoffen via modificatie worden verbeterd.

3. **Molecular Modelling.** Via computers heldert men de structuur van een receptor op en ontwerpt men moleculen die er precies op passen – een soort 'chemisch afgietsel' dus. Hoewel modificatie het belangrijkste blijft, verwacht men dat modelling in de toekomst een steeds grotere rol zal gaan spelen bij het ontwerpen van geneesmiddelen.

technologie bespaart op die manier het gebruik van proefdieren. Dierproeven met muizen en ratten zijn nog wel nodig om een 'profiel' van de stof *in vivo* te krijgen: wat is de therapeutische werking (farmacologisch onderzoek), zijn er ook negatieve effecten (toxicologisch onderzoek), hoe wordt de stof gemetaboliseerd (kinetisch onderzoek)?

Vervolgens geeft men ratten en honden hogere doses en analyseert men specifieke bijwerkingen op het hart- en vaatstelsel, op de hormoonhuishouding, het zenuwstelsel. Aan de hand daarvan probeert men een indicatie te krijgen van de geschikte werkzame dosis en toedieningsvorm, en bekijkt men wat een veilige dosis is voor onderzoek bij mensen.

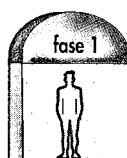
Heeft een verbinding het twee tot drie jaar durende preklinische onderzoek doorstaan, dan volgt het klinisch onderzoek bij mensen. Hierbij vindt eveneens farmacologisch, veiligheids- en kinetisch onderzoek plaats.

"Klinisch onderzoek begint met het zogenaamde fase I onderzoek", aldus dr. Victor Nickolson, manager van het researchprogramma 'centraal zenuwstelsel' bij Organon. Gezonde vrijwilligers krijgen eerst een éénmalige dosis, die voor de veiligheid vaak veel lager ligt dan bij proefdieren. Later worden meerdere en steeds hogere doses toegediend. Dan volgt het fase II onderzoek bij een kleine groep patiënten. Anders dan bij de eerste fase wordt hierbij het therapeutisch effect bij mensen onderzocht en gaat men na wat de juiste dosering is. Ook wordt het middel in deze fase vergeleken met bestaande medicijnen, om er achter te komen of de nieuwe verbinding beter werkt. Dan volgt fase III, waarbij hetzelfde soort onderzoek wordt gedaan, maar dan grootschaliger en gedurende een langere periode."

Het klinisch onderzoek neemt gemiddeld vijf tot zeven jaar in beslag, en slechts een



preklinisch onderzoek (2-3 jr)

gezonde vrijwillige
proefpersonen

klinisch onderzoek (5-7 jr)

1985

De eerste geslaagde
synthese van pentasaccharides
met antitrombotische werking.
Verder onderzoek wordt gedaan
in samenwerking met Sanofi.

PRODUCTIE

De kwaliteit van geneesmiddelen wordt bepaald door vijf M's: materialen, methoden, machines, mensen en milieu. De productie is –logischerwijs– aan strenge eisen gebonden. Farmaceutische bedrijven werken volgens de regels van *Good Laboratory Practice* en *Good Clinical Practice*. Vooral een goede hygiëne is van eminent belang. Geneesmiddelen bevatten vaak maar weinig actieve stoffen. Meer dan 95% bestaat uit vulmiddelen (suiker, zetmeel) en hulpstoffen (zoals anti-oxidanten) en eventueel een oplosmiddel (bij vloeibare formuleringen). Nadat al deze grondstoffen op kwaliteit gecontroleerd zijn, worden ze volgens vast recept verwerkt tot farmaca of halffabrikaten. In het geval van tabletten wordt eerst een granulaat gemaakt, een fijn poeder waarin de stoffen homogeen verdeeld zitten. Speciale tabletteerpersen (die tot 400.000 pillen per uur kunnen produceren) persen het granulaat samen tot pillen, die vervolgens kunnen worden verpakt.

kwart van de geteste middelen overleeft de kliniek.

Een paar meter dossier produceren. De volgende stap is de goedkeuring van het medicijn voor toelating op de markt. Daartoe wordt alle informatie die op dat moment over het middel bekend is –in totaal 20.000-40.000 A4-tjes, een paar meter dossier– gebundeld aangeboden aan organisaties als de Amerikaanse *Food and Drug Administration* en diens Nederlandse evenknie, het *College ter beoordeling van Verpakte Geneesmiddelen*. Deze instanties gaan na of alle experimenten volgens de regels zijn uitgevoerd en of het middel inderdaad de geclaimde en vereiste veiligheid, effectiviteit en kwaliteit heeft. Vervolgens adviseren deze instanties de overheid over het al dan

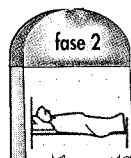
niet toelaten van een nieuw middel.

In feite werkt de registratie als een soort *second opinion*, een advies van derden, dat voor de patiënten een extra zekerheid betekent. Elk produkt moet afzonderlijk geregistreerd worden, waarbij bovendien verschillende doses en toedieningsvormen gescheiden door de registratie-procedure gaan.

Vaak is de registratie een langdurig proces, van anderhalf tot drie jaar. Alleen 'levensreddende' geneesmiddelen krijgen een snellere registratie. Dit is bijvoorbeeld het geval bij middelen tegen aids en kanker (zoals recent is gebeurd met AZT respectievelijk taxol).

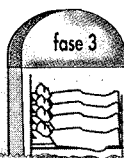
Pas na de registratie mag een middel via apothekers verkocht worden. De marketing-afdeling zorgt er via artsbezoek voor dat artsen het nieuwe middel leren kennen, in de hoop dat ze het ook zullen voorschrijven. Een ander onderdeel van de marketing is het fase IV-onderzoek, aanvullend klinisch onderzoek bij patiënten die het middel gebruiken. Pas wanneer een medicijn op de markt is en op grote schaal wordt gebruikt, is te achterhalen hoe goed –of slecht– het werkelijk werkt en wat de échte lange-termijn effecten zijn. De farmaceutische industrie gebruikt dit onderzoek voor zijn *product surveillance*, voor het bijstellen van de dosering, verpakking en bijsluitertekst.

Het hoofd boven water houden. Het afgelopen decennium is de ontwikkelingstijd van nieuwe farmaca steeds langer geworden. Duurde het begin jaren zestig nog drie jaar, begin jaren zeventig was dat al zes jaar en tegenwoordig duurt het zelfs twaalf tot vijftien jaar voor een geneesmiddel de lange weg van labtafel tot medicijnkastje heeft afgelegd. Tegelijkertijd zijn de ontwikkelingskosten bijna exponentieel gegroeid. De *output*



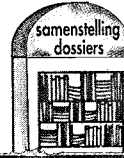
fase 2

kleine groep
patiënten



fase 3

grote groep
patiënten

samenstelling
dossiers

1988

Oprichting van CMC (= Computational Medicinal Chemistry)-groep. De groep verleent ondersteuning bij het rationeel ontwerpen van geneesmiddelen met behulp van computertechnieken (CAM/CAD).

1989

Het peptide-onderzoek wordt uitgebreid met onderzoek aan peptidomimetica.

DE LANGE WEG**MARKETING**

Gemiddeld twee tot drie jaar vóór de introductie van een geneesmiddel komt de marketingafdeling van een farmabedrijf in het spel. Bij Organon zijn voor de initiële fase van de marketing zogenaamde 'produkt-introductie-teams' verantwoordelijk, die behalve marketingmensen ook strategie-planners en onderzoekers van de medisch/wetenschappelijke staf tellen. Zo'n team stelt een *produkt-profiel* op, waarin behalve een sterkte/zwakte analyse beschreven staat waar het middel op de markt komt en in welke vorm (hoeveelheid en presentatie).

Bij de marketing wordt geen publieksreclame gemaakt, want dat is in Nederland verboden voor geneesmiddelen op recept. Met niet-receptplichtige pijnstillers en dergelijke mag geadverteerd worden, maar daar ligt de grens. Wel wordt er reclame gemaakt in medische en farmaceutische vakbladen. Verreweg het belangrijkste voor de succesvolle marketing van farmaca is het artsenbezoek, de persoonlijke contacten met artsen. Bedrijven als Organon zijn om die reden prominent aanwezig op medische congressen en symposia. Voor de marketing is het van essentieel belang dat alleen juiste informatie wordt verstrekt. De marketing verloopt daarom aan de hand van de *method of use* van een geneesmiddel, een soort bijbel met een standaard gegevensoverzicht van elke verbinding. Dit vormt de basis van de bijsluitertekst en alle informatie die artsen en gebruikers krijgen. De marketingafdeling is overigens niet rechtstreeks betrokken bij de naamgeving van nieuwe medicijnen. Strategische planners en de merkenafdeling zijn in dit opzicht het belangrijkste. Vijf tot zes jaar vóór de introductie beginnen zij de namen internationaal te laten registreren. Het liefst wil een bedrijf wereldwijd dezelfde naam voor één geneesmiddel, maar in de praktijk blijkt dat vaak onmogelijk, doordat sommige woorden in het buitenland verkeerde associaties opwekken. Een voorbeeld is Organon's anticonceptiepil Marvelon. In de VS heet dezelfde pil Desogen, omdat Marvelon teveel weg had van 'marvelous'. Dat kon niet door de beugel, hoe geweldig zo'n pil voor veel mensen ook moge zijn.

van nieuwe middelen is het afgelopen decennium gehalveerd, maar de kosten per middel verdubbelden.

Vraag is hoe –en hoe lang– de farmaceutische bedrijven die trend nog vol kunnen houden. Is de kritische massa van kleine en middelgrote bedrijven (waartoe Organon behoort) wel groot genoeg? "Je moet je onderzoek concentreren op gebieden waar je al goed bent, en daar je middelen op de markt brengen. Het opbouwen van kennis is geen kwestie van jaren, maar van tientallen jaren. En daardoor een kostbare zaak", aldus Nickolson.

Een tweede manier om het hoofd boven water te houden is samenwerking met andere bedrijven. De Ridder: "You have to cooperate to compete. Vandaar dat ook Organon op verschillende gebieden samenwerkt met bedrijven en universiteiten. Het is een goede manier om risico's te spreiden en de capaciteit te vergroten".

Wat ook zou helpen is wanneer farmabedrijven méér van hun eigen vondsten kunnen profiteren. Dat is mogelijk wanneer de octrooibescherming wat beter zou zijn geregeld –het stokpaardje van de geneesmiddelenindustrie. Al jarenlang roept deze dat de effectieve octrooiperiode te kort is. Octrooiën gelden twintig jaar, maar doordat de ontwikkelingstijd van farmaca twaalf tot vijftien jaar bedraagt houden bedrijven gemiddeld vijf tot acht jaar over om hun investeringen terug te verdienen. Liefst met winst natuurlijk. Maar is een patent eenmaal verlopen, dan kan de concurrentie hetzelfde middel veel goedkoper op de markt brengen. De bedrijven worden op dit punt al een stuk tegemoet gekomen: in de V.S. en Japan is de effectieve octrooiperiode halverwege de jaren tachtig met maximaal vijf jaar verlengd. De EG heeft dit jaar hetzelfde gedaan.

Wat dat betreft is de situatie voor innovatieve farmaceutische bedrijven dus al wat verbeterd. Gelukkig maar, want voor de gezondheidszorg zijn medicijnen de goedkoopste vorm van medische technologie.

Arthur van Zuylen is redacteur van het Chemisch Weekblad/Magazine.



(1,5-3jr)

praktijkervaring bij patiënten