

# Arzneimittelentwicklung: Die Reduzierung von Umweltbelastungen durch gezieltes Moleküldesign

Klaus Kümmerer · Engelbert Schramm

Erhalten: 4. März 2008 / Akzeptiert: 6. August 2008 / Online veröffentlicht: 10. September 2008  
© Springer-Verlag 2008

**Zusammenfassung** *Ergebnisse der Studie* In einer langfristigen Perspektive führen Innovationen, die sich an den Prinzipien einer nachhaltigen Pharmazie orientieren, zur Substitution problematischer Wirkstoffe durch solche, die sowohl auf Wirksamkeit beim Menschen als auch auf möglichst gute Abbaubarkeit in der Umwelt optimiert sind. Dies kann zu einem deutlichen Rückgang der Gewässerbelastungen durch Arzneimittelwirkstoffe führen. Der vorhandene Wissensstand hinsichtlich von Maßnahmen, mit denen sich derartige Innovationen und ein verbesserter Zustand der Gewässer erreichen lassen, wird im vorliegenden Beitrag zusammengefasst.

*Diskussion* Durch entsprechende Forschungsförderung und veränderte Hochschulausbildung lässt sich die Anwendung gezielten Moleküldesigns in der pharmazeutischen Wissenschaft und Industrie verankern. An Beispielen wird gezeigt, dass ein erster Schritt darin bestehen kann, als wirksam bekannte Strukturen (Leitstrukturen), die auch bereits synthetisierte Wirkstoffe umfassen können, gezielt in Richtung gute Abbaubarkeit zu modifizieren. Durch eine Liste evaluierter und erfolgreich etablierter Fallbeispiele kann die grundsätzliche Machbarkeit des Ansatzes überzeugend demonstriert werden. Auf dieser Basis kann dann insbesondere bei einer Veränderung politischer Rahmenbedingungen in einer

zweiten Phase der Ansatz auch bei der Neuentwicklung von Wirkstoffen systematisch zum Tragen kommen. Mit PR-Maßnahmen kann die rasche Durchsetzung der Innovationen auf dem Pharmamarkt und damit eine beschleunigte Umweltentlastung unterstützt werden.

*Schlussfolgerungen* Es besteht die Option zur Entwicklung nachhaltiger Lösungsansätze, die eine Transformation der Pharmaindustrie in Richtung nachhaltiger Entwicklung befördern. Diese werden aufgrund der wesentlich höheren Abbaubarkeit dazu führen, die Emissionslast von Arzneimittelwirkstoffen ins Abwasser und in der Folge auch die Einträge in die Umwelt erheblich zu reduzieren bei gleichzeitig weiterer Verbesserung der pharmazeutisch relevanten Eigenschaften.

*Empfehlungen und Ausblick* Der vorgeschlagene Strategieansatz kann allgemein auf umweltrelevante Chemikalien und nicht nur auf Arzneimittel bezogen werden.

**Schlüsselwörter** Ausbildung · Biologische Abbaubarkeit · Forschungspolitik · Innovationsausbreitung · Innovationsstrategie · Moleküldesign · Nachhaltige Chemie · Nachhaltige Pharmazie · Umwelt · Umweltverschmutzung · Zulassung

## Strategy to reduce pharmaceuticals in drinking water – Technical approach

**Abstract** *Results of the study* In a long-term perspective innovations which are directed towards the principles of sustainable active pharmaceutical ingredients (APIs) will result in substituting problematic substances with other ones which are therapeutically effective as well as degradable in an environmentally compatible way. The substitution leads to a considerable decrease in water pollution with respect

---

Herausgeber: Florian Keil

K. Kümmerer (✉)  
Universitätsklinikum Freiburg,  
Sektion Angewandte Umweltforschung,  
Breisacher-Str. 115b, 79106 Freiburg im Breisgau, Deutschland  
E-Mail: klaus.kuemmerer@uniklinik-freiburg.de

E. Schramm  
Institut für sozial-ökologische Forschung,  
Hamburger Allee 45, 60486 Frankfurt am Main, Deutschland

to the influx of APIs. The article summarizes the standard of knowledge considering measures with which such innovations and the consequent water improvement can be achieved.

**Discussion** With an adequate promotion of research within this field and a modified scientific education the appliance of specific molecular designs could be established in the pharmaceutical sciences and industry. Examples will show that this, as a first step, may result in effective structures (model structures, which are already comprising synthetic substances) being modified so as to achieve a good degradability. By providing a list with evaluated and successfully established practical examples the basic practicability of this approach can convincingly be demonstrated.

Especially within a changed political framework it will on this basis be possible as a second step to show that the approach also works in a systematic way when it comes to a broader development of new substances. With the help of advertising efforts the swift establishment of those innovations within the pharmaceutical market can be achieved thus supporting an accelerated environmental relief.

**Conclusions** There is an option to develop a method of resolution, which will bring forward a transformation within the pharmaceutical industry with respect to a sustainable development. Those new methods furthering an improved degradability of pharmaceutical substances will result in an important reduction of influx into the environment and they will at the same time be able to improve the pharmaceutically relevant properties.

**Recommendations and perspectives** The hereby suggested strategic approach is also applicable for environmentally relevant chemicals, i. e. not for pharmaceuticals only.

**Keywords** Biological degradation · Diffusion of innovation · Education · Environment · Innovation strategy · Molecular design · Pharmaceutical · Pollution · Registration · Research policy · Sustainable chemistry · Sustainable pharmacy

## 1 Hintergrund und Ziele der Studie

Die Hauptemissionen der chemischen und pharmazeutischen Industrie sind nicht zuletzt aufgrund der Fortschritte im Umweltschutz in den letzten 30 Jahren weniger die entstehenden Abfälle und sonstigen Emissionen bei der Produktion. Obwohl bei der Produktion von Pharmaka für die Wirkstoffherstellung pro Kilogramm Produkt im Vergleich zur Herstellung anderer Chemikalien mit Abstand die meisten Abfälle erzeugt werden (Sheldon 2007) und bei der Produktion in Schwellenländern erhebliche Konzentrationen an Wirkstoffen im Abwasser der Hersteller gemessen werden (Larsson et al. 2007), geraten zunehmend auch die Produkte

selbst als Emissionen ins Visier des Umweltschutzes (Heberer 2002; Williams 2005; Ternes und Joss 2006; Schulte-Oehlmann et al. 2007; SRU 2007; Kümmerer 2008a). Im Falle der Pharmaindustrie sind das die Wirk- und auch die Formulierungshilfsstoffe. Über Metaboliten und Transformationsprodukte (Längin et al. 2008), die aus dem Um- und Teilabbau im Zielorganismus und der Umwelt resultieren, ist noch weniger bekannt als über die Wirkstoffe selbst bzgl. ihres Verhaltens, Verbleibs und ihrer Aktivität in der Umwelt. Die Erhebung solcher Daten ist aufwändig, teuer und zeitraubend und wohl kaum für alle Wirkstoffe, Metaboliten und Transformationsprodukte möglich. Zudem sollte Trinkwasser grundsätzlich von Verunreinigungen möglichst freigehalten werden. Daher ist grundsätzlich bei der Entwicklung neuer chemischer Stoffe eine möglichst gute und möglichst vollständige Abbaubarkeit anzustreben (Kümmerer 2007).

Arzneimittelwirkstoffe werden in jeweiliger Zubereitung im Zusammenhang mit der Entscheidung über die Zulassung zum Markt einer sehr umfassenden Einzelbeurteilung als Arzneimittel unterzogen. Kriterien sind hierbei: pharmazeutische Qualität, therapeutische Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit. Insbesondere auf die Anwendung bezogene Nebenwirkungen sollen möglichst gering sein. Solche Nebenwirkungen können zum Versagen der Zulassung bzw. zum Stopp des weiteren Entwicklungsprozesses führen. In diesem Sinne sind Arzneimittelwirkstoffe aufgrund der aktuellen politischen Regelungen eigensicher. Im umfassenderen Sinne, nämlich bezüglich der Berücksichtigung von Umweltaspekten, sind sie jedoch zumeist nicht sicher.

Wenn aber zunehmend die Produkte selbst das Problem darstellen, erfordert dies, die Moleküle selbst kritisch zu betrachten und nach weniger problematischen Alternativen zu suchen. Erst wenn auch die Produkte selbst umweltfreundlicher gestaltet werden, kann sinnvoll von nachhaltiger Chemie bzw. Pharmazie gesprochen werden (vgl. Kümmerer 2006a). Zentral hierfür ist der Begriff der Funktionalität. Wirkstoffe mit guter Funktionalität erfüllen nicht nur ihren Anwendungszweck optimal (möglichst gute Wirkung, möglichst geringe Nebenwirkungen hinsichtlich Art und Ausprägung des Wirkungsprofils), sondern werden nach ihrer Anwendung in Kläranlagen (Humanarzneimittel), Böden (Tierarzneimittel) und in anderen Umweltkompartimenten möglichst schnell und vollständig mineralisiert. Erst dann kann von guter Funktionalität und Eigensicherheit im umfassenden Sinn gesprochen werden.

Werden die Umwelteigenschaften schon bei der Konzeption neuer Arzneimittelwirkstoffe berücksichtigt und geschieht dies systematisch, so kann dies ein sinnvoller Ansatz zur Reduzierung der Umweltbelastungen durch Wirkstoffe aus dem Pharmabereich und in einem hart umkämpften Arzneimittelmarkt mit vielen ähnlichen Produkten zugleich

ein Wettbewerbsvorteil (Reduktion der Synthesekosten, geringere Entwicklungszeit, geringere Zulassungskosten beispielsweise durch weniger notwendige Untersuchungen im Fall gut abbaubarer Stoffe) sein. Ein wichtiger Ansatz für die Suche nach umweltfreundlicheren Produkten ist das gezielte Moleküldesign (Kümmerer 2008b). Dafür zentral ist der Zusammenhang zwischen der chemischen Struktur eines Arzneimittelwirkstoffs und den Eigenschaften, die notwendig sind, um eine gewünschte Funktionalität zu erfüllen. In diesem Kontext bezieht sich Funktionalität auf den gesamten Lebenszyklus eines Moleküls oder eines Produktes, nicht nur auf die Gebrauchsphase. Die gleichzeitige Berücksichtigung von Umwelteigenschaften und pharmazeutischer Funktionalität bedeutet nichts anderes, als über toxikologische Aspekte hinaus Arzneimittelwirkstoffe auch in Hinblick auf ihren Eintrag in die Umwelt eigensicher zu gestalten und ebenso die Funktionalität auf den gesamten Lebenszyklus zu beziehen. Wenn die Arzneimittelwirkstoffe sich in der Kläranlage und in der Umwelt leicht und schnell abbauen, lässt sich die stoffliche Belastung der Umwelt reduzieren. Es erübrigen sich fortgeschrittene umwelttechnische Anstrengungen zum Gewässerschutz ebenso wie umwelttoxikologische Kenntnisse aller eingetragenen Stoffe, ihrer Metaboliten und Transformationsprodukte. Der Ansatz entspricht dadurch auch dem Vorsorgeprinzip (Dürr und Hollert 2007).

Mit Konzepten wie „Green Chemistry“ oder „Green Pharmacy“ (im Deutschen sind die Begriffe „Nachhaltige Chemie“ und „Nachhaltige Pharmazie“ üblich) wird bisher vorrangig die Veränderung der Rohstoffbasis und der Syntheserouten verbunden. Wenn gleich auch die Verbesserung der Eigenschaften der Stoffe selbst als wichtiger Punkt erwähnt wird (Anastas und Warner 1998), so spielt dies bisher in der Gesamtdiskussion kaum eine Rolle ([https://www.guidinggreen.com/Pharm\\_FineChem.html](https://www.guidinggreen.com/Pharm_FineChem.html)). Darüber hinaus fehlt es gerade in diesem Themenbereich an detaillierteren Überlegungen, wie eine Verbesserung der Moleküleigenschaften erreicht werden könnte. Im Folgenden wird am Beispiel der Arzneimittel erläutert, wie die Umsetzung dieser Strategie aussehen kann, welcher Voraussetzung sie bedarf und welche Vorteile damit verbunden sind.

## 2 Ergebnisse der Studie

### 2.1 Wirkung, Nebenwirkung und Funktionalität

Wirkstoffe von Arzneimitteln werden immer effizienter, indem ihre Strukturen hinsichtlich der erwünschten Wirkungen optimiert und im günstigen Fall gleichzeitig ihre unerwünschten Wirkungen verringert werden. Hierfür ist die Betrachtung von Wirkungsprofilen (erwünschte und unerwünschte Wirkungen im exponierten Organismus) und

Struktureigenschaftenbeziehungen zentral. Exponierte Organismen sind nach der hier vertretenen Sichtweise auch Organismen in der Umwelt. Analog müsste sich die Dokumentation und Überwachung unerwarteter und unerwünschter Nebenwirkungen auch auf die Wirkungen in der Umwelt erstrecken, d. h. das Aufgabengebiet Pharmakovigilanz wäre sowohl für Ärzte und Apotheker als auch für Unternehmen und Aufsichtsbehörden breiter zu fassen (Kümmerer und Velo 2006). Daher wäre die Betrachtung von Dosis-Wirkungs-Zusammenhängen und Wirkungsprofilen auch für diese Organismen notwendig.

Der Begriff „Nebenwirkung“ ist arzneimittelrechtlich wie folgt definiert: „Bei der Anwendung auftretende unerwünschte Begleiterscheinungen“ (*Kasten*). Er bezieht sich nach geltender Auslegung auf Wirkungen im Zusammenhang mit therapeutischer oder prophylaktischer Anwendung beim exponierten menschlichen Organismus. Eine Nebenwirkung eines Arzneimittels ist demnach eine beobachtete oder unbeobachtete Wirkung, die nicht zu seinen beabsichtigten, erwünschten (Haupt-)Wirkungen gehört. Ein engerer Begriff als ‚Nebenwirkung‘ ist die unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW); Nebenwirkungen können jedoch unerwünscht oder auch erwünscht sein. Ein Beispiel für eine erwünschte therapeutische Nebenwirkung ist die antiproliferative (wachstumshemmende) Wirkung von Glucocorticoiden bei Patienten mit Psoriasis; die gleiche Wirkung ist bei Patienten mit endogenem Ekzem unerwünscht. Weiterhin lassen sich Arzneistoff-typische und von der zugeführten Menge abhängige Nebenwirkungen (meist mit der Hauptwirkung verwandt) unterscheiden von nicht prognostizierten Mengen-unabhängigen Nebenwirkungen (zum Beispiel Allergien). Hersteller sind verpflichtet, alle bekannten Nebenwirkungen eines Medikaments aufzulisten, die während dessen Anwendung auftreten können. Diese werden im Beipackzettel und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (in Deutschland: Fachinformation) angegeben. Für alle nicht in diesen Produktinformationen angegebenen Nebenwirkungen haftet der Hersteller (§ 84 AMG).

Ein erweiterter Begriff der Arzneimittelwirkung würde Wirkungen durch den Eintrag in die Umwelt mit beinhalten. In der hier vorgeschlagenen, erweiterten Sichtweise wird „exponierter Organismus“ nicht ausschließlich als exponierter menschlicher Organismus verstanden. Er beinhaltet vielmehr auch Tiere und Pflanzen der Umwelt und jene Menschen, die über das Trinkwasser Wirkstoffe unbeabsichtigt ohne therapeutischen Zusammenhang aufnehmen. Eine Analogie zum Begriff Begleiterscheinung (nach gängiger Interpretation nicht intendierte, aufgrund von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Stoffeigenschaften auftretende unvermeidliche Wirkungen) als „Umweltbegleiterscheinungen“ ist nicht Ziel führend, denn nach dem hier vorgestellten Ansatz werden die Umweltwir-

### Der Begriff „Nebenwirkungen“ im Arzneimittelrecht

Im internationalen Sprachgebrauch wird für den in Deutschland eingeführten Begriff „Nebenwirkung“ (englisch: „side effect“) der treffendere Begriff „adverse drug reaction“ (deutsch: „unerwünschte Arzneimittelwirkung“) verwendet. Beide Begriffe sind inhaltlich nicht deckungsgleich. Beispielsweise müssen Nebenwirkungen im eigentlichen Wortsinn nicht notwendigerweise unerwünscht sein. Im allgemeinen deutschen Sprachgebrauch, in der deutschen Fassung der Richtlinie 2001/83/EG und in der Definition des Arzneimittelgesetzes (s. u.) wird jedoch weiterhin der Begriff „Nebenwirkung“ im Sinne einer „unerwünschten Arzneimittelwirkung“ gebraucht, weshalb für die Zwecke der Festlegung von Anzeigepflichten die Begriffe „Nebenwirkung“ und „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ oft synonym verwendet werden.

Nach § 4 Abs. 13 AMG sind Nebenwirkungen schädliche, unbeabsichtigte Reaktionen, die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftreten. Eine ausführlichere Definition befindet sich in der europäischen Richtlinie 2001/83/EG: „Nebenwirkung“ ist eine Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Wiederherstellung, Korrektur oder Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.

Schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen, die bei der Anwendung eines Arzneimittels auftreten, die nicht im Einklang mit den in den Zulassungsbedingungen definierten Anwendungsgebieten und Dosierungen stehen, fallen unter bestimmten Voraussetzungen für die Zwecke der Anzeige nach § 63b AMG ebenfalls unter die Definition der Nebenwirkung. Ein bestimmungsgemäßer Gebrauch liegt z. B. auch dann vor, wenn dieser Gebrauch wissenschaftlich anerkannten Therapiekriterien genügt oder sonst bei den Anwendern verbreitet ist sowie dem Anzeigepflichtigen bekannt ist, ohne dass dieser ihm durch entsprechende Hinweise begegnet ist. Schwerwiegende Nebenwirkungen bei nahe liegendem Fehlgebrauch sollten im Interesse der Arzneimittelsicherheit ebenfalls als Einzelfall angezeigt werden.

Ist eine Zulassung noch nicht erteilt aber beantragt, so ist der Ausgangspunkt für die Ermittlung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs der jeweils vom Antragsteller vorgesehene Gebrauch.

Quelle: Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach § 63b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes (AMG), Bundesanzeiger Nr. 97 vom 28. Mai 2005, S. 8029.

kungen eben nicht als unvermeidlich betrachtet, weil sie durch die Integration der leichten und vollständigen Abbaubarkeit gerade vermieden werden können. In diesem Sinne sind die Folgen schlechter Abbaubarkeit in der Umwelt als eine Nebenwirkung zu betrachten, die zu einer insgesamt schlechteren Funktionalität und Reduktion der Eigensicherheit führt. Dies kann dadurch vermieden werden, dass die Gesamtfunktionalität über den gesamten Lebensweg eines Moleküls schon bei der Entwicklung von Anfang an mitgedacht wird – sowohl aus Umweltgründen als auch aus wirtschaftlichen Motiven.

Die Abbaubarkeit von organisch-chemischen Wirkstoffen gewinnt somit zunehmende Bedeutung, da in der Regel Stoffe, die in der Umwelt schnell und leicht mineralisiert werden, keinen Grund zur Besorgnis darstellen. Idealerweise werden solche Stoffe vollständig und schnell mineralisiert. Aber auch die Deaktivierung und der Abbau zu ökologisch unbedenklichen Bruchstücken können evtl. ausreichen. Dabei bedeutet schnelle Mineralisierung in der Kläranlage Abbau in einem Zeithorizont von wenigen Stunden oder Tagen, in Oberflächengewässern von einigen Tagen und in Böden in mehreren Wochen. Gemäß dem Stockholmer Übereinkommen über persistente organische Schadstoffe bedeutet Persistenz, dass die Halbwertszeit einer Chemikalie in Wasser über zwei Monate oder im Boden über sechs Monate oder in Sedimenten ebenfalls über sechs Monate beträgt oder dass die Chemikalie anderweitig ausreichend persistent ist (vgl. Text des POP-Übereinkommens <http://www.pops.int/>; Anhang D).

Bei genauerer Betrachtung stellt sich die Frage nach der Stabilität bzw. Abbaubarkeit jedoch nicht als ein „Ja“ oder „Nein“, sondern als Frage nach dem Verhältnis der Zeitskalen bzw. der Abbaukinetik und den jeweils dafür maßgeblichen Randbedingungen. Entsprechend ist dann zu klären, wie lange ein Molekül unter welchen Randbedingungen für eine bestimmte Anwendung stabil sein muss. Im Fall von Arzneimitteln ist eine gewisse Reaktivität für die therapeutische Wirkung häufig sogar unabdingbar. Allerdings ist diese Reaktivität nur unter spezifischen Bedingungen, wie sie z. B. im Inneren eines Organismus gegeben sind, notwendig. Diese Bedingungen lassen sich jedoch von denen in der Umwelt unterscheiden. Manche Arzneimittel entfalten ihre erwünschte Wirkung daher erst in einer spezifischen Umgebung (z. B. im menschlichen Körper), wo sie aktiviert und metabolisiert werden (sogenannte „Prodrugs“ wie z. B. die Zytostatika Cyclophosphamid und Ifosfamid). Dabei geht es einerseits um die integrierende Beurteilung von „stabilem“ (wirksamem) Molekül des Wirkstoffes im spezifischen Arzneimittel (Haltbarkeit) und der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften im exponierten menschlichen Organismus. Andererseits ist die Stabilität bzw. Reaktivität des Wirkstoffmoleküls in der Umwelt zu betrachten.

Die Eigenschaften von Wirkstoffen sind also kontextabhängig zu beurteilen. Moleküle unterliegen vielfältigen, unterschiedlichen Abbauprozessen in Abhängigkeit von den Molekülstrukturen und -eigenschaften, den maßgebenden Bedingungen am Ort des Geschehens und auf den verschiedenen Eliminationswegen im Menschen und in der Umwelt. Genau diese differenzierte Sicht lässt sich nutzen, da sich die die Stabilität eines Moleküls beeinflussenden Faktoren im menschlichen Körper und der Umwelt unterscheiden. Bei der Neuentwicklung von Arzneimittelwirkstoffen kann dieser Zusammenhang ausgenutzt werden, wenn bekannt ist, welche chemischen (Teil-)Strukturen von Molekülen besonders günstig für die jeweils erwünschten Anwendungseigenschaften und welche besonders ungünstig für eine biotische oder abiotische Zersetzung der Stoffe unter den unterschiedlichen Bedingungen im menschlichen Körper und der Umwelt (z. B. pH-Wert, Redoxpotenzial, Lichtzutritt, Art und Anzahl der vorhandenen Mikroorganismen) sind. Aus dieser Bestimmung können bevorzugte Strukturelemente abgeleitet oder zumindest eine Zuordnung von sowohl schlechten funktionalen Eigenschaften als auch schlechter Abbaubarkeit ermöglicht werden.

Der Umweltaspekt spielte bei der Entwicklung und Optimierung von Wirkstoffen bisher jedoch kaum eine Rolle, d. h. es werden nicht alle Stationen des Lebenswegs und damit die volle Funktionalität eines Moleküls in die Bewertung der Eigensicherheit einbezogen. Anders als bisher ist es künftig notwendig, die Abbaubarkeit eines Arzneimittelwirkstoffs als möglichst gleichberechtigt neben anderen Eigenschaften in eine optimale Funktionalität zu integrieren. Eine dafür mögliche und Erfolg versprechende Strategie kann es beispielsweise sein, mit Methoden des computergestützten Moleküldesigns zunächst bekannte Stoffe (Leitstrukturen) gezielt so zu modifizieren, dass sie effizienter in der Anwendung und gleichzeitig besser, idealerweise möglichst vollständig, abbaubar werden. Dabei können bereits geringe Veränderungen der Molekülstruktur physikalisch-chemische Eigenschaften von Stoffen, ihre Wirksamkeit, aber auch ihre Stabilität stark beeinflussen. Hersteller neuer Arzneimittelwirkstoffe nutzen bei der Entwicklung von Wirkstoffen diesen Ansatz gezielt, um, ausgehend von Leitstrukturen, die Arzneimittelwirkung eines Stoffes zu optimieren und die Nebenwirkungen zu minimieren (Hillisch und Hilgenfeld 2003; Sahli et al. 2004). Insofern erfordert die Optimierung von Wirkstoffen auch unter Umweltaspekten keine grundsätzlich neue Herangehensweise, sondern lediglich eine Erweiterung der Methodik um einen weiteren Zielparameter.

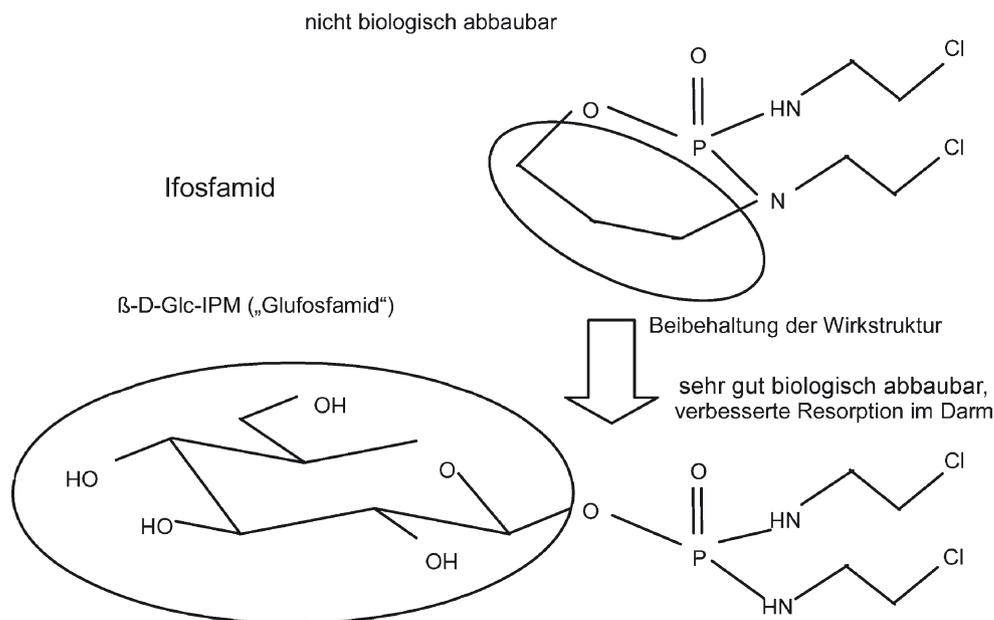
## 2.2 Beispiele

Gegen die oben erläuterte Strategie wird oft ins Feld geführt, dass sie nicht realisierbar sei. Ein genauerer Blick zeigt jedoch, dass dieser Einwand nicht stichhaltig ist. Dies

illustrieren die im Folgenden zusammengestellten Beispiele. Die historische Entwicklung bei den Pestiziden führte von den persistenten Chlororganika wie DDT, Lindan ( $\gamma$ -Hexachlorcyclohexan) und den bizyklischen Chlordienen wie Aldrin und Dieldrin zu den schon leichter abbaubaren organischen Phosphorsäureestern wie Parathion (E 605) und danach zu den Carbamaten und Pyrethroiden. Neue Beispiele sind die wegen ihrer guten Abbaubarkeit zum Teil mit dem Green Chemistry Award der US-EPA in den Jahren 1999 und 2000 ausgezeichneten Wirkstoffe aus der Gruppe der Spinosoide (z. B. Spinosad) und Acylharnstoffe (z. B. Hexoflumuron) (López et al. 2005). Ebenso illustrativ ist die Geschichte der synthetischen Tenside: Tetrapropylensulfonat (TPS), das Mitte der 1950er-Jahre eingeführt wurde, war nicht biologisch abbaubar und führte zu ungewöhnlicher, für alle sichtbare Schaumbildung in Kläranlagen und auf Flüssen. Die daraufhin erfolgte gesetzliche Regulierung (Detergenziengesetz, 1961) war eines der ersten Umweltgesetze in Deutschland (Kluge und Schramm 1995). In diesem wurde eine Mindestabbaubarkeit für Tenside gesetzlich gefordert. Diese Anforderung wurde durch das LAS (lineares Alkylbenzolsulfonat) erfüllt, das Anfang der 1960er-Jahre in den Markt eingeführt wurde. LAS erfüllte als Ersatzstoff diese Anforderungen, die Schaumberge verschwanden. LAS, eine Substanz, die weltweit in mehreren Millionen Tonnen pro Jahr produziert und angewendet wird, konnte sich aufgrund seiner guten biologischen Abbaubarkeit durchsetzen, obwohl es gegenüber Wasserorganismen toxischer ist (Schröder, Fa. Henkel, persönliche Mitteilung 2006) als das viel schlechter abbaubare TPS. Die Entwicklung des LAS erfolgte unmittelbar, nachdem eine gesetzliche Regelung angekündigt wurde; LAS war zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des Detergenziengesetzes bereits in großem Umfang auf dem Markt.

Die Reaktivitäten von Wirkstoffen im menschlichen Organismus und der Umwelt müssen nicht zwangsläufig entgegengerichtet sein. Vielmehr kann eine Verbesserung der Wirksamkeit im menschlichen Organismus durchaus mit einer Verbesserung der Abbaubarkeit in der Umwelt einhergehen. Einige Beispiele belegen dies deutlich (Kümmerer 2007). Das Zytostatikum 5-Fluorouracil (5-FU) ist nicht biologisch abbaubar (in Batch-Tests zur Prüfung der biologischen Abbaubarkeit), obgleich die biologische Schlüsselkomponente Uracil, das nicht fluoridierte Molekül, leicht biologisch abbaubar ist. Den negativen Einfluss des Fluoratoms auf die biologische Abbaubarkeit zeigt der Vergleich der strukturell mit 5-FU ähnlichen Zytostatika Gemcitabin und Cytarabin. Gemcitabin und noch mehr Cytarabin ist in denselben Tests sehr viel besser biologisch abbaubar als 5-FU. Gemcitabin und Cytarabin weisen aber gleichzeitig im Vergleich zu 5-FU verbesserte Anwendungseigenschaften auf. Die strukturell verwandten Verbindungen 5-FU, Gemcitabin und Cytarabin belegen, dass mit verbesserter Wirkung eine verbesserte biologische Abbaubarkeit einhergehen kann.

**Abb. 1** Verbesserung der pharmakologischen Umwelteigenschaften des Zytostatikums Ifosfamid durch chemische Modifikation unter Beibehaltung der für die Wirkung verantwortlichen Teilstruktur (Kümmerer et al. 2000)



Die genaue Analyse der Daten zeigt, dass die verbesserte Abbaubarkeit von Cytarabin im Vergleich zu Gemcitabin nicht nur dem Anteil des Zuckerrests im Molekül entspricht, sondern auch die daran geknüpfte Base einschließt (Kümmerer und Al-Ahmad 1997). Die günstigere Beurteilung der Wirkungen des Gemcitabin oder Cytarabin auf die Umwelt ist ein (ursprünglich) nicht beabsichtigtes Nebenergebnis der Weiterentwicklung des 5-FU, demonstriert jedoch sehr gut, dass der beschriebene Ansatz realisierbar ist.

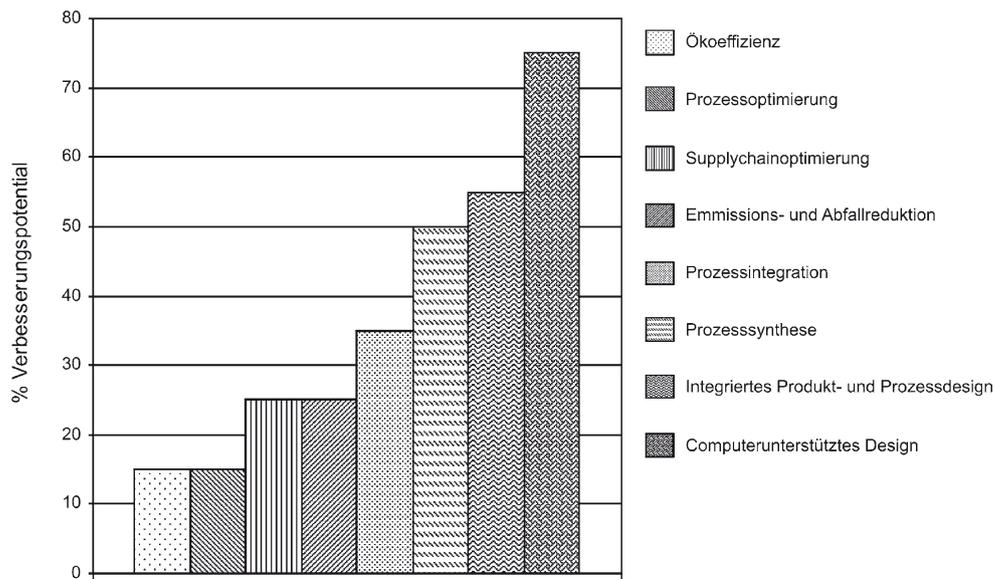
Die Zytostatika Ifosfamid und Glufosfamid stellen ein weiteres Beispiel dar. Beim Glufosfamid ist die räumliche Konfiguration des Moleküls entscheidend für seine Wirkung im menschlichen Organismus (Engel et al. 2000, Seker et al. 2000), aber auch für seine biologische Abbaubarkeit in der Umwelt (Kümmerer et al. 2000). Es ist bekannt, dass die Stereochemie nicht nur für die Wirksamkeit, sondern auch für die biologische Abbaubarkeit eine bedeutende Rolle spielt. Das β-D-Isomer ist nicht wirksam und nicht biologisch abbaubar, das β-L-Isomer Glufosfamid dagegen sehr gut (Kümmerer et al. 2000). Dies ist insofern zu erwarten, als für β-D-Strukturen in der Natur und im menschlichen Organismus bedeutend mehr Enzyme vorhanden sind, als für die sehr viel seltener in der Natur vorkommende β-L-Struktur. Glufosfamid erwies sich im Unterschied zu nahezu allen bisher untersuchten Zytostatika als am besten biologisch abbaubar. Der Grund ist, dass beispielsweise hinsichtlich Bakterienarten und Bakterienarten und je nachdem, wo die Bakterien vorkommen (bspw. im Darm oder in Kläranlagen), große Unterschiede bestehen können. Am Beispiel von Glufosfamid lässt sich auch zeigen, dass die Modifizierung eines Moleküls nicht nur dessen Abbaubarkeit verbessern, sondern auch die für

seine Anwendung notwendigen Eigenschaften, also die Funktionalität insgesamt, verbessern kann (Abb. 1). Die Glucosidierung von Ifosfamid verbesserte im Falle des Glufosfamids die Wasserlöslichkeit, Darmresorption und Verträglichkeit im Vergleich zum Ifosfamid (Engel et al. 2000). Das Glufosfamid befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung (Phase III, <http://www.thresholdpharm.com/sec/glufosfamide>).

Ein weiteres Beispiel für einen leicht abbaubaren Wirkstoff ist die Valproinsäure (2-Propylpentansäure). Valproinsäure ist eines der weltweit am häufigsten verwendeten Medikamente gegen Epilepsie und ein Mittel der ersten Wahl bei allen Epilepsien, insbesondere bei generalisierten Epilepsieformen. Es ist seit 40 Jahren in Gebrauch. In Deutschland stand es mit 67 t pro Jahr im Jahr 2006 an 19. Stelle des Wirkstoffverbrauchs. Es ist gut und fast vollständig biologisch abbaubar (Bergheim und Kümmerer, unveröffentlichte Ergebnisse).

Dass kleine strukturelle Unterschiede zu großen Unterschieden in der biologischen Abbaubarkeit in der Umwelt führen können, zeigt der Vergleich von Amoxicillin und Piperacillin. Beide werden in Abbautests schnell primär eliminiert. Amoxicillin enthält als einen Substituenten einen Phenolring, eine andere Seitenkette enthält primäre Aminogruppen. Amoxicillin ist unter Umweltbedingungen biologisch gut und nahezu vollständig abbaubar. Piperacillin hingegen nicht. Es enthält in Analogie zum Amoxicillin einen Benzolkern in der Seitenkette sowie anstatt der primären Aminogruppe zwei tertiäre Aminogruppen. Von beiden Strukturelementen ist bekannt, dass sie sehr viel schlechter abbaubar sind als Phenoleinheiten und primäre Amine. Weitere die biologische Abbaubarkeit unter Umweltbedingun-

**Abb. 2** Verbesserungspotenziale in der Chemie im Hinblick auf die Nachhaltigkeit (nach Tsoka et al. 2004)



gen fördernde Strukturelemente sind beispielsweise Estergruppierungen, hemmende sind C-F-Bindungen und tertiäre oder quartäre C-Atome.

Die Beispiele demonstrieren, dass Struktur und Umgebung zusammen gesehen werden müssen: Bei gezielter Beachtung der wechselnden Rahmenbedingungen entlang des Lebenslaufs eines Stoffes sind Stabilität, Wirksamkeit und Abbaubarkeit kein grundsätzlicher Gegensatz. Vielmehr können sie gezielt bei der Entwicklung von neuen Wirkstoffen einbezogen und genutzt werden. Werden bei neuen Wirkstoffen darüber hinaus hinsichtlich der Wirkstoffbasis und der Synthese die Prinzipien der nachhaltigen Chemie berücksichtigt, ist eine umfassende Zukunftsfähigkeit der pharmazeutischen Industrie und der Pharmazie insgesamt gegeben. Erste Schritte in diese Richtung wurden bereits unternommen, indem Synthesen von bereits zugelassenen Wirkstoffen gemäß den Kriterien der Nachhaltigen Chemie optimiert wurden (Bhattacharya et al. 2005; Raju et al. 2005). Forschungsprojekte sind angelaufen, die untersuchen, inwieweit bekannte Leitstrukturen oder neue Strukturen unter den Aspekten Wirksamkeit, Umweltverträglichkeit, Rohstoffbasis und Synthese optimiert werden können (Kümmerer, Wießler, Vogler: Systematische Modifizierung von Arzneimitteln auf Basis nachwachsender Rohstoffe als ein Konzept für eine nachhaltige Chemie, gefördert von der Deutschen Bundesstiftung Umwelt, Förderkennzeichen 22697-31). Die US-amerikanische Umweltbehörde (EPA) hat ein großes Programm zur nachhaltigen Chemie mit einem Schwerpunkt in der Synthese der Stoffe aufgelegt. Potenziale im Bereich der Nachhaltigen Chemie werden vor allem im Bereich computergestützter Optimierungen z. B. von Syntheseprozessen und Technologien gesehen (Abb. 2).

Die gezielte Verbesserung der Moleküle selbst fällt ebenfalls in diese Kategorie.

### 3 Diskussion der Ergebnisse der Studie

Insgesamt lassen sich auf Grundlage dieser Überlegungen die im Folgenden tabellarisch erfassten Maßnahmen identifizieren, mit denen sich insgesamt eine Verringerung der Umweltbelastung durch Arzneimittelwirkstoffe erreichen lässt (Tabelle 1). Die Maßnahmen beziehen sich nicht nur auf Forschung und Entwicklung, sondern auch auf die Hochschulausbildung (vgl. start 2008a). Zur Erhöhung der Durchsetzungsfähigkeit und der Ausbreitung der Innovationsstrategie sind flankierend Rahmenbedingungen zu verändern bzw. Anreizinstrumente politisch zu verankern. Die im Rahmen des START-Projektes (vgl. start 2008b) durchgeführte Bewertung und Folgenabschätzung dieses strategischen Ansatzes hat ergeben, dass sich die betrachteten Maßnahmen als durchaus wirksam erweisen können. Dies gilt insbesondere dann, wenn sie zu einer Handlungsstrategie gebündelt und staatlicherseits verfolgt werden. In diesem Fall ist von einer hohen Wirksamkeit auszugehen (vgl. start 2008b).

#### 3.1 Eine neue Sichtweise

Die Teilnehmer eines Workshops bei der deutschen Bundesstiftung Umwelt, an dem u. a. auch Vertreter der Industrie, der Behörden und der Hochschulen teilgenommen haben, kamen zu dem Schluss, dass Nachhaltige Pharmazie ein viel versprechendes, zukunftsorientiertes Thema ist, das

**Tabelle 1** Übersicht über Teilmaßnahmen einer stofflichen Innovationsstrategie

1	Forschung und Entwicklung	
1.1	Forschungsförderprogramme	Unabhängige Forschungseinrichtungen und Pharmaunternehmen werden bei der maßgeschneiderten Entwicklung von im Abwasser rasch abbaubaren Arzneimittelwirkstoffen unterstützt
1.2	Evaluation der Programme	Diese Programme (mit dahinter liegender Innovationsstrategie) werden auf ihre Nützlichkeit für die Pharmaindustrie ausgewertet
1.3	Zusammenstellung best practises	Um für die Innovationsstrategie bei den Pharmaherstellern zu werben, wird eine Liste mit erfolgreich etablierten Beispielen veröffentlicht
2	Veränderung der Ausbildung	
2.1	Hochschulprogramme	Schwerpunkt für die Hochschulforschung, um die schnelle Verbreitung der neuen Entwurfsprinzipien für eigensichere Wirkstoffe in Forschung und Lehre zu befördern, Förderung entsprechender Inhalte/Veranstaltungen der Lehre und Ausbildung
2.2	Preise und Wettbewerbe	Entsprechende Preise und Wettbewerbe werden die Innovationsstrategie und das Thema Nachhaltige Pharmazie in Forschung, Ausbildung und der breiteren Öffentlichkeit fördern
3	Veränderung der Rahmenbedingungen	
3.1	Verlängerung der Patentlaufzeiten	Die so entstehende Begünstigung schafft einen Innovationsanreiz und erhöht die ökonomische Sicherheit bei der Verfolgung der F&E-Strategie
3.2	Veränderung der Zulassung	Durch Berücksichtigung der Umwelteigenschaften bei der EU-weiten Zulassung werden eigensichere Stoffe deutlich bevorteilt
3.3	PR-Kampagne	Um die Durchsetzung des Leitbildes der eigensicheren Wirkstoffe und der eigensicheren Wirkstoffe selbst auf dem Markt zu beschleunigen, werden deren Vorzüge beworben

weiter ausgebaut werden sollte (Hempel und Kümmerer 2006). Im April 2008 fanden zwei weitere, internationale Tagungen als Fortsetzung statt, um das Potenzial von Sustainable Pharmacy insgesamt besser auszuleuchten ([http://www.dbu.de/550artikel27307\\_135.html](http://www.dbu.de/550artikel27307_135.html), <http://www.knappe-eu.org/>). Auch im Implementierungsplan für eine nachhaltige Chemie (<http://www.suschem.org/bzw.> <http://www.suschem-d.de/>) wird dem gezielten Design von chemischen Stoffen künftig große Bedeutung zugemessen. International gewinnt das Thema der Nachhaltigen Pharmazie an Bedeutung, dabei auch der Aspekt der verbesserten Umwelteigenschaften von Wirkstoffen.

Die im vergangenen Jahrzehnt entwickelten Verfahren des „Drug Design“ lassen sich auch für die Entwicklung umweltfreundlicherer Eigenschaften einsetzen. Bei der konventionellen Suche nach Arzneimittelwirkstoffen stand die Pharmazie vor dem Problem, entweder durch Zufallsbeobachtungen oder durch ein aufwändiges Screening unter Tausenden von Verbindungen pharmazeutisch interessante Effekte zu entdecken. Ein computerunterstütztes Moleküldesign erleichtert es, wirksame Moleküle zu entwerfen, wenn bekannt ist, welche Wirkung das Arzneimittel auf molekularer Ebene haben soll. Es ist bereits in einigen Fällen gelungen, mithilfe geeigneter Computerprogramme Verbindungen umzubauen und

bestimmte Wirkungen zu verstärken oder abzuschwächen. Bekannte Beispiele sind das AIDS-Präparat Agenerase, die Antagonisten Gonatropin freisetzender Hormone (Jarry 2001) und andere (Sahli et al. 2004). Diese Vorgehensweise hat gegenüber einem konventionellen Screening Vorteile, da einerseits die Wirkstoffe schneller entwickelt und zur Marktreife gebracht, andererseits aber auch Stoffeigenschaften gesteuert und weniger Nebenwirkungen erzeugt werden können (Hillisch und Hilgenfeld 2003; Sahli et al. 2004).

Im Folgenden soll diskutiert werden, welche Ansatzpunkte bestehen, um eine Arzneimittelentwicklung durch gezieltes Moleküldesign so zu betreiben, dass eine Reduzierung von Umweltbelastungen die Folge ist. Daher werden Ansatzpunkte für eine entsprechende Strategie identifiziert. Aufgrund der derzeitig vorherrschenden ökonomischen Bedingungen und beim derzeitigen gesellschaftlichen Stellenwert von Nachhaltigkeit lässt sich eine zentrale Voraussetzung einer solchen Strategie angeben. Jeder der neuen Wirkstoffe muss mindestens gleich gute oder sogar bessere Anwendungseigenschaften und/oder andere Vorteile (Kosten, Rohstoffbasis) bieten als der bisher verwendete. Nur dann wird zumindest aktuell eine Akzeptanz und ökonomische Relevanz der neuen, unter Umweltbedingungen abbaubaren Wirkstoffe möglich sein (Kümmerer 2007).

### 3.2 Die Rolle der Forschung

Da die Pharmaindustrie in einem sehr hohen Maße wissenschaftlich ist, ist es notwendig, auch die Forschung außerhalb der Branche (Hochschulforschung, unabhängige Forschung, Industrieforschung im Bereich Nachhaltige Chemie) zu adressieren. Seitens der staatlichen Forschungsförderung sollten spezielle Förderprogramme zu einer maßgeschneiderten Entwicklung von umweltfreundlichen (d.h. hier: im Abwasser bzw. Böden rasch und möglichst vollständig abbaubaren) Arzneimittelwirkstoffen initiiert werden. Diese werden sich insbesondere an Forschungseinrichtungen, aber auch an Unternehmen aus dem Bereich der Pharmaindustrie richten. Teil solcher Programme wäre auch die Gründung eines speziellen Instituts für Nachhaltige Pharmazie. Nach eigenen Abschätzungen wird es voraussichtlich fünf Jahre bis zur Implementierung von größeren Forschungsprogrammen dauern und weitere fünf Jahre, bis erste aussagekräftige Ergebnisse vorliegen.

Erste Forschungsvorhaben, auf denen in dem Programm aufgebaut werden könnte, sind bereits in Bearbeitung. Durch die Forschungsförderung kann es gelingen, zusätzlich zu einem eigens zu dieser Thematik arbeitenden Institut für Nachhaltige Pharmazie Schwerpunkte an Hochschulen, Forschergruppe oder Sonderforschungsbereiche zu bilden, sodass sich diese neue Forschungsstrategie auf einer breiten Basis erproben und dann auch verstetigen lässt.

Die schnelle Verbreitung der neuen Entwurfsprinzipien für eigensichere Wirkstoffe sowohl in der Forschung als auch in der Lehre erfordert einen starken Impuls. Ein solcher könnte neben den oben genannten Punkten bspw. von der DFG oder vom BMBF z. B. im Rahmen der aktuellen Pharmainitiative (vgl. BMBF 2007) gegeben werden, indem sie einen dem Leitbild der Nachhaltigen Pharmazie entsprechenden Schwerpunkt für die Hochschulforschung in den Bereichen der medizinischen, pharmazeutischen, organischen und Umweltchemie und Umwelthygiene etablieren, der die genannten Teildisziplinen vernetzt, um den gesamten Lebenslauf eines Wirkstoffs auch strukturell in den Fokus zu rücken. Eine Abstimmung mit Fördermaßnahmen im Bereich der nachhaltigen Chemie und Pharmazie, also beispielsweise auch die Berücksichtigung von Fragen der Synthese und der Rohstoffbasis, ist notwendig. Eine Beteiligung der Hersteller an der Auflegung des Förderprogramms und seiner Evaluation wird für notwendig gehalten, da diese über das Praxiswissen bezüglich notwendiger Stoffeigenschaften und Anforderungen in Hinblick auf die Anwendung verfügen. Die dabei erzielten Ergebnisse können die grundsätzliche Machbarkeit demonstrieren. Wirkstoffstrukturen, die pharmazeutisch wirksam und im hier diskutierten Sinne abbaubar sind, können dann von Unternehmen der pharmazeutischen Industrie bis zur Marktreife weiter entwickelt werden.

### 3.3 Der Beitrag der Hochschulausbildung

Rasche Veränderungen in der (Hochschul-)Forschung führen voraussichtlich dazu, dass in der Ausbildung von Chemikern und Pharmazeuten andere Schwerpunkte gesetzt werden und z. B. der Grundsatz einer integrierten (d. h. Umweltwirkungen von vornherein einschließenden) Wirkstoffentwicklung an Bedeutung gewinnt. Ergänzend zu einer nachhaltigen Ausrichtung der organisch-chemischen Grundpraktika (s. z. B. König et al. 2005) müssen auch die Fortgeschrittenen-Praktika im Studium der Chemie und der Pharmazie an den Gedanken einer nachhaltigen Chemie und Pharmazie ausgerichtet werden und eine Verzahnung mit computergestütztem Moleküldesign und Synthesepfanungen vorsehen. Da sich die Ausbildungsinhalte und -methoden im Laufe der Zeit sowieso ändern (Kümmerer und Held 1997), wäre der Aufwand dafür als gering einzuschätzen. Befördert werden kann dies durch ein positives Image. Ein synthetisch tätiger Pharmazeut oder Chemiker würde sich gemäß eines solchen, neuen Leitbildes vor allem als „Moleküldesigner“ oder „Molekulararchitekt“ verstehen, der nicht nur eine neue Verbindung „kocht“, sondern diese mit hohem intellektuellem Anspruch vorher entwirft und auch die für die Umwelt und nachfolgende Generationen in einem umfassenden Sinne von Nachhaltigkeit notwendigen Entscheidungen trifft.

### 3.4 Die Kommunikation der Erfolge

Umsetzungshindernisse werden derzeit vor allem darin gesehen, dass dieser innovative Ansatz für manche Akteure noch zu unbekannt und daher als nicht machbar erscheint. Die großen Zeitskalen, die nicht zuletzt aufgrund des vergleichsweise noch geringen Wissens und Erfahrungsschatzes zu beachten sind, erschweren eine genaue Gesamteinschätzung seiner Umsetzbarkeit. Damit die Unternehmen der forschenden Pharmaindustrie systematisch Wirkstoffe mit veränderten Umwelteigenschaften entwickeln und auf den Markt bringen, bedarf es daher überzeugender Erfolgsbeispiele. Mittels einer begleitenden Evaluation der Förderprogramme sind solche Erfolgsbeispiele, Hinweise auf Machbarkeiten und Kostenabschätzungen zu identifizieren und zu bewerten, damit dann diese „best practices“ aufgezeigt und in der Industrie kommuniziert werden können. Angesichts der weltweiten Orientierung der Unternehmen kann sich diese Kommunikation aber nicht auf den nationalen Rahmen beschränken. Die Erfolgsbeispiele müssen vielmehr u. a. auf der EU-Ebene (Parlament, Kommission, Behörden (EMEA)) und analog bzw. parallel dazu auf der Ebene der Mitgliedstaaten präsentiert werden, um die neue Denkweise zu befördern. Analoge Aktivitäten in den USA (EPA) und den asiatischen Ländern verstärken die Aktivitäten im Umfeld. Eine professionelle, zielgruppenspezifisch angelegte PR-Kampagne informiert und wirbt frühzeitig für

die Vorzüge der neu entwickelten Arzneimittelwirkstoffe, sobald diese erstmals zugelassen sind bzw. schon im Vorfeld der Zulassung, um die Durchsetzung dieser Wirkstoffe am Markt zu beschleunigen. Dabei handelt es sich idealerweise um gemeinsame Aktivitäten interessierter Hersteller, spätestens dann, wenn diese selbst einen ersten Wirkstoff mit den neuen Eigenschaften im Programm haben. Apothekerschaft, Wissenschaft und Umweltverwaltung wirken mit bzw. tragen die Aktivitäten für das Gesamtkonzept mit. Auch in dieser Phase sollten sich Hersteller schon beteiligen, um die Akzeptanz des neuen Konzepts zu erhöhen (vgl. Erfahrungen Stockholm City Council, Wenmalm und Gunnarsson 2008).

Die Etablierung des Themas „Nachhaltige Pharmazie“ ist möglich und sinnvoll. Dies kann u. U. analog/gemeinsam mit dem Thema der Nachhaltigen Chemie stattfinden. Förderlich ist hierbei ein Einbezug der die Stoffe nutzenden Berufsgruppen (Ärzte/Ärztinnen, Apotheker/Apothekerinnen) und der Patienten/Patientinnen, um klar zu machen, dass der medizinische Standard durch die neue Herangehensweise nicht sinkt. Frühzeitig sollten daher relevante Ergebnisse dieser Vorhaben nicht nur in die Fachwelt kommuniziert werden, sondern sehr gezielt auch an die (mittlerweile meist ökonomischen) Entscheidungsträger über Investitionen und Strategien im Bereich der Pharmaindustrie herangetragen werden.

In Deutschland und Europa sollten Förderpreise ausgebaut und Preiswettbewerbe mit dem Ziel stattfinden, nachhaltige Innovationen im Bereich der Arzneimittel zu erreichen. Sie tragen dazu bei, insgesamt das Thema Nachhaltige Pharmazie in Forschung und Ausbildung, aber auch in der breiteren Öffentlichkeit, voranzubringen.

Behörden oder interessierte Hersteller sollten, sobald erste Wirkstoffe zur Verfügung stehen, die den hier genannten Kriterien genügen, eine PR-Kampagne initiieren, mit der die Ärzte- und Apothekerschaft frühzeitig auf die Vorzüge der neu entwickelten Pharmaka hingewiesen wird, um so die Durchsetzung dieser Wirkstoffe am Markt zu beschleunigen (und damit die längere Verwertbarkeit in der Patentlaufzeit zu realisieren).

### 3.5 Anreize für die Hersteller

Für eine breite Durchsetzung der neuen Innovationsstrategie muss gezeigt werden, dass ein Design neuer Wirkstoffe, das medizinische und Umweltgesichtspunkte integriert, auch betriebswirtschaftlich vorteilhaft ist. Da die Entwicklung neuer Wirkstoffe so oder so erfolgen wird, geht es bei dieser Evaluation insbesondere um die Frage, inwieweit das Kriterium „Umwelteigenschaften“ neue Wirkstoffe von der weiteren Entwicklung und Zulassung ausschließt. Mithilfe einer fachübergreifenden Auswertung des oben skizzierten Forschungsprogramms sollte daher bewertet werden, ob ein Design neuer Wirkstoffe, das von vornherein medizini-

sche und Umweltgesichtspunkte integriert, auch betriebswirtschaftlich für Pharmaunternehmen vorteilhaft ist. Die Evaluation dieser Aktivitäten soll zu einer Liste mit erfolgreich etablierten Fallbeispielen führen, um mit diesen „best-practice-Beispielen“ für den Ansatz bei den Pharmaherstellern zu werben und ihn in einer zweiten Phase generell bei der Neuentwicklung von Wirkstoffen zu verwirklichen. Werden die Umwelteigenschaften ebenso wie die Wirkeigenschaften (einschließlich der Nebenwirkungen) schon sehr früh im Entwicklungsprozess abgeprüft, so sind die auf diese Weise zu erwartenden Ausfälle in Form von Kosten im Vergleich zum gesamten Entwicklungsprozess als eher gering einzuschätzen. Es ist außerdem zu erwarten, dass gut abbaubare Wirkstoffe im Rahmen der Umweltprüfung weniger Kosten verursachen.

Neben direkten Fördermaßnahmen könnte es sinnvoll sein, weitere Anreize für die Verfolgung der Innovationsstrategie durch die Pharmaindustrie zu etablieren. Durch die Verlängerung von Patentlaufzeiten ausnahmslos für solche Wirkstoffe, die dem Kriterium „Verbesserte Abbaubarkeit in der Umwelt“ genügen (von derzeit 20 auf 23 Jahre), wird die Entwicklung der umweltverträglichen Wirkstoffe bis zur Marktreife unterstützt. Flankierend können Initiativen zur Kopplung von Zulassung und Umweltprüfung initiiert werden. Bisher sind unerwünschte Umwelteffekte kein Versagensgrund für eine arzneimittelrechtliche Zulassung (vgl. Kern 2005). Wenn die Umwelteigenschaften ebenso wie die Wirkeigenschaften (einschließlich der Nebenwirkungen) schon sehr früh im Entwicklungsprozess abgeprüft werden und zulassungsrelevant in dem Sinne werden, dass Nichtabbaubarkeit zu einem Versagen der Zulassung führen kann, werden nach diesem Ansatz entwickelte Stoffe im Vorteil sein. So wäre denkbar, die Zulassung aus Umweltgründen in einer ersten Phase (die ersten 15 Jahre) nur zu versagen, wenn es für einen weniger umweltfreundlichen Wirkstoff schon eine umweltverträglichere Alternative gibt. In einer zweiten Phase würde die Zulassung eines umweltverträglichen Wirkstoffs zur Verkürzung der Zulassung eines weniger umweltverträglichen bzgl. Therapie aber vergleichbaren Wirkstoffs führen (die nächsten 15 Jahre). Nach 30 Jahren wird dann keine Zulassung mehr für nicht umweltverträgliche Wirkstoffe erteilt. Für die forschenden Arzneimittelunternehmen besteht ein Vorteil und damit ein weiterer Anreiz darin, dass die Generikahersteller zunächst von neuen Wirkstoffen abgekoppelt sind und vor allem im Markt mit alten Wirkstoffen, für die ein Verbot zu erwarten ist oder erlassen wurde, tätig sein müssen. Dabei wäre es unerheblich, ob die günstigen Umwelteigenschaften quasi zufällig im Wirkstoff vorhanden sind, oder ob versucht wurde, sie gezielt zu integrieren. Letztlich kommt es alleine auf die Eigenschaften an, der Weg dahin wäre den Unternehmen zu überlassen. Wie streng das Kriterium auszulegen ist, bedarf sicher noch weiterer Diskussionen und sollte von der zu erwartenden

Marktpenetration eines neuen Wirkstoffs abhängen. Die Marktdurchdringung ist schon jetzt in der im Dezember 2006 in Kraft getretenen EMEA-Richtlinie zur Umweltrisikoaabschätzung für neu zuzulassende Arzneimittel der Faktor, der Art und Umfang der vorzulegenden Daten bestimmt. Es bedarf also auch entsprechender politischer Rahmensetzungen, um den hier beschriebenen Ansatz voranzubringen. Dabei ist es durchaus vorstellbar, dass Umweltverbände oder auch einzelne Länder, die von den Umweltwirkungen der Arzneimittelwirkstoffe besonders betroffen sind, hier initiativ werden und ein Lobbying starten, um die Verankerung von Umweltgesichtspunkten bei der Arzneimittelzulassung durchzusetzen.

Es kann davon ausgegangen werden, dass in dem Moment, in dem der erste „grüne“ Arzneimittelwirkstoff zugelassen wird, die Diskussion kippt, die Vorbehalte geringer werden und das Konzept eine viel breitere Akzeptanz findet, wodurch sich eine Entwicklung in diese Richtung beschleunigen wird. Gespräche mit verschiedenen Arzneimittelherstellern bestätigen dies. Einige lehnen das Konzept als nicht machbar ab, andere halten es für durchaus interessant, warten aber erst einmal ab und wieder andere beginnen schon in diese Richtung zu denken, um dann, wenn die oben genannte Veränderung innerhalb der Fachwelt aber auch der Öffentlichkeit eintritt, einen Vorsprung zu haben.

Aber auch andere Interessensgruppen können den Erfolg des Ansatzes befördern. Hier sind zum einen die Verbände und Krankenkassen zu nennen. Auch die Trinkwasserversorger haben ein Interesse daran, Trinkwasser von Belastungen frei zu halten, nicht nur aus Gründen des Gesundheitsschutzes, sondern auch aus Gründen des Marktes, da der Verbraucher ein sauberes Lebensmittel erwartet (BGW 2006). Sollte dieses in Verruf geraten, wird er bald sein Trinkwasser über den Lebensmittelhandel beziehen (Fuchs und Kramer 1995). Im Rahmen der neuen europäischen Chemikaliengesetzgebung (REACH) sind die Kriterien für gute bzw. schlechte Abbaubarkeit, also für die Persistenz von Chemikalien, noch nicht festgelegt, können aber zur Orientierung ebenfalls herangezogen werden, wenn sie verfügbar sind.

## 4 Bewertung

### 4.1 Rahmenbedingungen

In der Vergangenheit wurde die gezielte Verbesserung der Wirkstoffmoleküle nicht zum Ausgangspunkt einer Strategie gemacht, mit der sich stoffliche Belastungen in der Umwelt vermeiden lassen. Von verschiedenen Seiten wurde jedoch betont, dass dies eine sinnvolle Vorgehensweise sein kann. Die Enquête-Kommission des zwölften Deutschen Bundestags „Schutz des Menschen und der Umwelt“ entwickelte schon früh Perspektiven für einen nachhaltigen Umgang mit

chemischen Stoffen (Enquête 1994). Schon damals wurde u. a. der Grundsatz des umweltverträglichen Designs von Chemikalien für eine nachhaltige Entwicklung betont. Ein Blick auf die Geschichte und auf die aktuellen Diskussionen im Bereich Nachhaltige Chemie zeigt, dass in der hier diskutierten Strategie ein enormes Zukunftspotenzial liegt, das zunehmend an Bedeutung gewinnt. Das Europäische Parlament und die EU-Kommission haben im sechsten Umweltaktionsprogramm u. a. das Teilziel formuliert, dass innerhalb einer Generation Chemikalien nur so erzeugt und verwendet werden, dass sie keine negativen Auswirkungen auf die Umwelt haben (EU 2002). Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen rechnet mittel- bis langfristig mit einer Zunahme von Innovationen und steigenden Wettbewerbsvorteilen auf Märkten für Substitute und umwelt- und gesundheitsfreundliche Produkte (SRU 2003). Diese allgemeine, schon sehr viel weiter fortgeschrittene Diskussion über Nachhaltige Chemie wird daher die hier beschriebene Strategie ebenfalls befördern. Die Strategie des „Benign by Design“ ist ein zentrales Element der Nachhaltigen Chemie (Enquête 1994; Anastas und Warner 1998; SRU 2003; Hempel und Kümmerer 2006; Kümmerer 2006b, 2008b; [http://www.dbu.de/550artikel27307\\_135.html](http://www.dbu.de/550artikel27307_135.html), <http://www.suschem.org/bzw.> <http://www.suschem-d.de/>). Darin wird dem gezielten Design von chemischen Stoffen künftig große Bedeutung zugemessen. Die derzeitigen Hindernisse für diese Strategie werden vor allem darin gesehen, dass dieser innovative Ansatz für manche Akteure noch zu unbekannt und daher nicht machbar erscheint. Des Weiteren ist noch kein derart umfangreiches Wissen vorhanden (methodisch, faktisch) wie bei den anderen beiden parallel untersuchten Strategieansätzen (Deffner und Götz 2008; Püttmann et al. 2008). Daher sind die bereits bekannten Beispiele (s. Abschn. 2.2) von großer Bedeutung. Sie demonstrieren die Machbarkeit des Strategieansatzes. Wirksamkeit, Stabilität und leichte und vollständige Abbaubarkeit in der Umwelt sind z. B. im Bereich der Pestizide, also bei Molekülen, für die ebenfalls zunächst die Wirksamkeit im Zentrum von Neuentwicklungen steht, schon gängige Praxis. Die hier aufgeführten Beispiele zeigen, dass dies auch für Arzneimittel möglich ist, wenn die Moleküle von Anfang an auch unter diesen Aspekten geplant und selektiert werden und die jeweiligen Bedingungen der Umgebung, in der sie sich befinden (z. B. Kläranlage vs. Darm), intelligent bedacht werden. Von der Deutschen Bundesstiftung Umwelt (DBU) wird ein erstes Projekt dazu gefördert. In diesem Vorhaben werden u. a. Synthesebausteine auf Basis nachwachsender Rohstoffe eingesetzt. In der Gesellschaft Deutscher Chemiker wurde vor kurzem eine Arbeitsgemeinschaft „Nachhaltige Chemie“ gegründet, die eine Arbeitsgruppe eingerichtet hat, die sich u. a. auch mit der Umsetzung des Konzepts „Benign by Design“ beschäftigen wird – auch in Hinblick auf Arzneimittelwirkstoffe.

Maßnahme/Jahr	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Rahmenbedingungen															
Patentlaufzeit															
Veränderung der Zulassung															

**Abb. 3** Zeitablauf ausgewählter Maßnahmen (ergänzt um die resultierende betriebliche Umsetzung, hellgrau: indirekte Wirkungen, dunkelgrau: direkte Wirkungen)

Die vorangehende Erörterung macht deutlich, dass eine zeitliche Staffelung der identifizierten Maßnahmen sinnvoll ist (vgl. Abb. 3). Die Maßnahmen bauen zudem teilweise aufeinander auf. Durch Bündelung der unterschiedlichen Maßnahmen könnte es in einer ersten Phase der Implementierung dieses Wirkstoffansatzes gelingen, bereits bekannte pharmakologisch wirksame Stoffe gezielt so zu modifizieren, dass sie effizienter in der Anwendung und gleichzeitig besser abbaubar werden. Wenn davon ausgegangen wird, dass die Zeit bis zur Zulassung eines neuen Wirkstoffs üblicherweise zehn Jahre beträgt, wird diese erste Phase etwa zehn bis 15 Jahre dauern. Auch bis zur Etablierung der Ausbildungsinhalte in Curricula vergehen zehn Jahre. Aufbauend auf einer Liste derart erfolgreich etablierter Fallbeispiele könnte der Ansatz in einer zweiten Strategieweise auch bei der Neuentwicklung von Wirkstoffen zum Tragen kommen. Bis zu einer flächenhaften Anwendung der Innovationsstrategie und ihrer umweltrelevanten Wirksamkeit können weitere 20 Jahre veranschlagt werden. Bis zu einer vollen Wirksamkeit der Strategie werden nach den eigenen Abschätzungen (start 2008b) folglich 30–40 Jahre verstreichen. Dies ist eine typische Zeitskala für die breite Etablierung grundlegend neuer Ansätze in Wissenschaft und Technik (Kümmerer 2006c).

#### 4.2 Kosten

Der betrachtete strategische Ansatz führt zielgerichtet zur Entwicklung neuer Wirkstoffe, was nicht nur Kapital erfordert, sondern die Risiken der Unternehmen vermindert und längerfristig auch zu ausreichenden Gewinnen führen kann. Es ist zu erwarten, dass die Entwicklung neuer Wirkstoffe in verschiedenen Indikationsgruppen sowieso dringend ansteht und somit ein Großteil der anstehenden Arbeiten und Investitionen ohnehin notwendig ist. Auf Dauer wird sich die Strategie daher vermutlich selbst tragen und keine Kosten mehr verursachen, sondern zur Wertschöpfung der forschenden Pharmaunternehmen beitragen. Zwar müssen über die Forschungsförderung zunächst erhebliche Finanzmittel investiert werden; diese kommen jedoch der Stärkung

der Spitzentechnologie in der Pharmaforschung (s. Abschn. 4.3) und ihrer im umfassenden Sinne nachhaltigen Ausrichtung zugute. Dabei ist insbesondere zu beachten, dass i. A. die Kosten eines neuen Medikaments bis zur breiteren Markteinführung zu zwei Dritteln durch das Marketing und nur zu einem Drittel durch die Wirkstoffentwicklung selbst verursacht werden. Die meisten Kosten fallen bei den Initiierungsmaßnahmen auf staatlicher Ebene an (Forschungsmittel des Bundes, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, evtl. auch der Max-Planck-Gesellschaft oder der Fraunhofer-Gesellschaft und auch der Länder). Nach der mit Experten aus der Industrie abgestimmten Abschätzung des Vorhabens müssen sie in den ersten 10–15 Jahren aufgebracht werden.

Im Bereich der Ausbildung sind ebenfalls Investitionen zu tätigen. Lehre und Ausbildung unterliegen aber ohnehin einem Wandel und Veränderungen, die laufende Investitionen und Personalmittel notwendig machen. Längerfristig kann der geschilderte Ansatz jedoch gewissermaßen Stand der Technik werden und wird so keine zusätzlichen Kosten mehr verursachen, die direkt seiner Einführung zuzuschreiben wären.

Die Reduktion der Umweltbelastung mittels der hier geschilderten Innovationsstrategie erzeugt insbesondere im Vergleich zu einer umwelttechnischen Nachrüstung von Wasser- oder Klärwerken (vgl. Püttmann et al. 2008) keine laufenden Folgekosten. Aufgrund der Vermeidung von Folgekosten ist dieser Ansatz langfristig auch volkswirtschaftlich sehr reizvoll.

#### 4.3 Innovationspotenzial

Der hier diskutierte Ansatz zur Reduktion der Umweltbelastungen setzt daran an, ein grundlegend anderes Verständnis für Innovationen in der Pharmabranche zu erzeugen und gezielt neue Technologien bei der Entwicklung von Arzneimitteln einzusetzen. Insbesondere soll die Strategie einer Nachhaltigen Pharmazie als eine langfristige Forschungsstrategie bzw. als deren Rahmen in der forschenden Pharmaindustrie etabliert werden. Dies ist angesichts des bishe-

rigen, nur bedingt strategischen Verhaltens und der derzeit eher mittelfristigen Orientierung der F&E-Aktivitäten in der Pharmabranche und der aktuellen Innovationskrise der Branche eine große Herausforderung. Der hier diskutierte Weg bietet jedoch auch eine plausible Chance zur Überwindung der Krise, die sich u. a. darin äußert, dass 2005 nur noch sechs von 140 neu zugelassenen Wirkstoffen von der einstmaligen führenden Pharmaindustrie Deutschlands entwickelt worden sind (BMBF 2007).

Koch (2005, S. 65) hat darauf hingewiesen, dass die derzeitige Innovationskrise auch als Verwertungskrise zu begreifen ist: „Der Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten ist enorm: für die Hälfte aller Erkrankungen gibt es keine wirksame Therapie, zwei Drittel können nicht behandelt werden. Vor allem in den Entwicklungsländern steigen die Resistenzen gegen klassische Antibiotika“, aber auch bei uns steigen Resistenzen, insbesondere Multiresistenzen. Dies lässt vermuten, dass die Innovationskrise auch sehr stark mit dem therapeutischen und zeitlichen Fenster zu tun hat, welches die Pharmaindustrie für die Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln verwendet. Es bewirkt die Konzentration auf wenige, wegen eines Massenmarktes als besonders umsatzstark eingeschätzte Krankheitsbilder. Eine solche Strategie ist aber nicht ohne Risiko. Möglicherweise könnte eine Erweiterung des Suchfokus auf die Therapie weiterer Krankheiten dazu beitragen, die Innovationskrise zu überwinden (vgl. Grüne Liga 2004; Meichsner 2004). Ohne eine entsprechende Neufokussierung der Entwicklungsmuster in der Branche – beispielsweise durch ein verändertes Screening (z. B. auch für „orphan indications“, also Krankheiten, die nur wenige Patienten betreffen) – ist zu vermuten, dass die hier diskutierte Strategie zusätzlich erschwert wird. Bei einer Betrachtung weiterer Krankheiten können zahlreiche neue Wirkprinzipien entdeckt werden. Zudem ist es nicht erforderlich, bereits seit Jahrzehnten am Markt etablierte Wirkstoffe zu verdrängen. Der geschilderte Ansatz wird auch Unternehmensrisiken verringern, denn ein „... künftiger Nachweis von Wirkstoffen in Grund- und Trinkwasser könnte (...) regulatorische und auch juristische Folgen für die Unternehmen haben.“ (Bank Sarasin 2005, S. 21 f.). Die oben beschriebene Erweiterung der Definition von Eigensicherheit ist daher auch im Unternehmensinteresse. Wird die Abbaubarkeit in der Umwelt als Bestandteil der Eigensicherheit von Arzneimitteln gefasst, so erweitert sich das Verständnis der Eigensicherheit. Es umfasst dann auch das Verhalten in der Umwelt, insbesondere nach der Gebrauchsphase der Arzneimittel (Kümmerer und Velo 2006). Die Eigensicherheit ist ein zentrales Konzept innerhalb der Wirkstoffentwicklung, der Arbeitssicherheit und der Nachhaltigen Chemie. Insofern ist der hier geschilderte Ansatz ein wesentlicher Baustein einer künftigen Nachhaltigen Chemie, Pharmazie und Medizin (Anastas and Warner 1998, Kümmerer 2007).

## 5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Mit dem Ansatz des gezielten Designs wirksamer und zugleich umweltverträglicher Wirkstoffe werden vornehmlich Unternehmen der pharmazeutischen Industrie, aber auch Hochschulen und weitere Forschungsinstitute angesprochen. Die Politik muss Rahmenbedingungen zur Förderung der Forschung und Einführung für diese Strategie erst noch schaffen. Die breite (Fach-)Öffentlichkeit kann den Ansatz fördern, wenn sie ihn besser kennt und er mit überzeugenden Beispielen demonstriert werden kann. Wie das Beispiel des Wirkstoffrankings aus therapeutischer Sicht vergleichbarer Wirkstoffe unter Umweltaspekten und das große Interesse der Fachöffentlichkeit daran belegt, kann sowohl Ärzten als auch Patienten ein großes Interesse an „grünen“ Wirkstoffen unterstellt werden, zumal, wenn sie zusätzlich Vorteile in der Therapie aufweisen. Ärzte, anderes medizinisches Personal, Apotheker, nicht zuletzt als Multiplikatoren, und Patienten sind daher ebenfalls wichtige Akteure. Daher ist es notwendig und sinnvoll, entsprechende Inhalte in die Aus- und Weiterbildung zu integrieren. Neben einer Einbindung in die innovativen Entwicklungen der nachhaltigen Pharmazie wird ein wesentlicher Beitrag zur nachhaltigen Wasserwirtschaft (DFG 2003) geleistet, nicht nur in entwickelten und wasserreichen Ländern, sondern auch in semi-ariden und ariden Gebieten. Im Unterschied zu konventionellen nachsorgenden Lösungen wird hier zur Verringerung der Gewässerbelastungen ein von der verfügbaren Technik der Abwasserreinigung unabhängiger und weltweit einsetzbarer Ansatz verwendet. Da sich (z. T. große) Probleme der Wasserknappheit bzw. der Wasserversorgung insbesondere in weniger investitionsstarken Ländern zeigen, wird die hier diskutierte Strategie langfristig auch dazu beitragen, dass Abwasser nach einer unaufwändigen Reinigung (insbesondere für Betriebswasserzwecke) wieder verwendet werden kann, da die Belastung mit Spurenstoffen deutlich geringer sein wird.

Gesamtwirtschaftlich ist die hier diskutierte Strategie von hohem Interesse. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die damit verbundene Innovationsstrategie nicht alleine für Arzneimittelwirkstoffe geeignet ist. Sie ist auch für andere Chemikalien geeignet, die bestimmungsgemäß oder aufgrund ihrer offenen Anwendung ins Abwasser gelangen (also z. B. Desinfektionsmittel, Reinigungsmittel, Pflanzenschutzmittel, Textilhilfsmittel, Lösemittel u. a.). Der Ansatz erlaubt es der chemischen Industrie, weltweit eine breitere Produktverantwortung zu übernehmen, da die neu entwickelten Chemikalien auch in Bereichen und Regionen ohne nachteilige Folgen für die Umwelt eingesetzt werden können, in denen keine technisch sehr weit entwickelte Abwasserreinigung vorhanden oder möglich ist. Darüber hinaus wird die in der Wasserwirtschaft unter Nachhaltigkeitsgesichtspunkten diskutierte Wiederverwendung von Abwasser

(Hießl 2005; Schramm 2006) auch für Abwasser, das mit entsprechend der Strategie abbaubaren Chemikalien beladen ist, sehr viel leichter möglich. Der resultierende Nutzen für die Sicherung der Wettbewerbsfähigkeit der chemischen und pharmazeutischen Industrie Deutschlands kann derzeit nicht beziffert werden. Bei der gezielten Veränderung von Wirkstoffen handelt es sich im Unterschied zu anderen Strategieansätzen (Keil 2008; Deffner und Götz 2008; Püttmann et al. 2008) um ein langfristiges Innovationskonzept. Eine Extrapolation aufgrund der aktuellen Zeitspannen, die für Arzneimittel vom Beginn der Wirkstoffentwicklung bis zur Zulassung notwendig sind, zeigt, dass dabei mit etwa 30 Jahren zu rechnen ist. Interessant dürfte sein, wie sich die Diskussion und das Verhalten bei den Herstellern entwickeln werden, wenn der erste „grüne“ Wirkstoff auf dem Markt ist. Dies könnte die ganze Entwicklung stark beschleunigen. In Anbetracht der zu berücksichtigenden Zeitskalen und des hohen Innovationsgrades sind Abschätzungen bzgl. der Reichweite mit Unsicherheiten verbunden. 30–50% neue Wirkstoffe erscheinen innerhalb der nächsten 30–40 Jahre aufgrund der oben beschrieben Erfahrungen möglich, längerfristig auch mehr.

Der vorgestellte Strategieansatz korrespondiert sowohl mit dem Vorsorgeprinzip als auch mit den Prinzipien der Nachhaltigkeit. Nicht zuletzt ermöglicht dieser Ansatz auf lange Sicht eine umweltpolitische Abkehr von End-of-pipe-Lösungen und trägt so dem Vorsorgeprinzip, das u. a. in der Europäischen Union von Gewicht ist, Rechnung.

**Danksagung** Der vorliegende Übersichtsartikel ist im Rahmen des Projekts *start* (Strategien zum Umgang mit Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser) verfasst worden. Für die Förderung des Projekts im Förderschwerpunkt „Sozial-ökologische Forschung“ danken wir dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Förderkennzeichen 07VPS16). Für weiterführende Hinweise danken wir dem Belegkreis des Vorhabens.

## Literatur

- Anastas P, Warner JC (1998) *Green chemistry. Theory and practice*. Oxford University Press, New York
- Bank Sarasin & Cie AG (Hrsg: Holzer A) (2005) Packungsbeilage für Investoren. Eine Analyse der Sozial- und Umweltaspekte der pharmazeutischen Industrie. Sarasin Nachhaltigkeitsstudie. Basel
- Bhattacharya A, Suarez VH, Tamez V, Patel N, Rinaldi F, Grosso JA (2005) Green technology in pharmaceutical process development: application in the synthesis of acetaminophen, ibuprofen and heterocycles. Abstracts of the papers of the American Chemical Society 329: U389-U390 401-ORGN Part 2 MAR 13 2005
- BGW (Bundesverband der deutschen Gas- und Wasserwirtschaft e. V.) Berlin und Brüssel (2006) Positionierung zu Stoffspuren. Positionspapier. Berlin, 2006
- BMBF (2007) Die Pharma-Initiative für Deutschland. Ein übergreifender Ansatz im Rahmen der Hightech-Strategie. [http://www.bmbf.de/pub/handout\\_pharma-initiative.pdf](http://www.bmbf.de/pub/handout_pharma-initiative.pdf) (10. 12. 2007)
- [http://www.dbu.de/550artikel27307\\_135.html](http://www.dbu.de/550artikel27307_135.html) (1. 8. 2008)
- DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg) (2003) Wasserforschung im Spannungsfeld zwischen Gegenwartsbewältigung und Zukunftssicherung. Denkschrift. WILEY-VCH Verlag, Weinheim
- Deffner J, Götz K (2008) Handlungsoptionen für einen umweltfreundlicheren Umgang mit Arzneimitteln. *Umweltwiss Schadst Forsch* 20(3):202–211
- Dürr M, Hollert H (2007) Arzneimittel in der Umwelt. Ein durch Unsicherheit und Nicht-Wissen gekennzeichnetes Problemfeld. *Umweltwiss Schadst Forsch* 19(3):154
- Engel J, Klenner T, Niemeyer U, Peter G, Pohl J, Schübler M, Schupke H, Voss A, Wiessler M (2000) Glufosfamide. *Drugs Future* 25:791
- Enquête-Kommission „Schutz des Menschen und der Umwelt“ (Hrsg) (1994) Die Industriegesellschaft gestalten. Perspektiven für einen nachhaltigen Umgang mit Stoff- und Materialströmen. *Economica*, Bonn
- EU-Parlament und EU-Kommission (2002) Beschluss Nr. 1600/2002/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Juli 2002 über das sechste Umweltaktionsprogramm der Europäischen Gemeinschaft, 10. 9. 2002. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, L 242/1-15
- Fuchs T, Kramer PH (1995) Zwischen Durstlöcher und prickelnder Elegance. *WasserKultur* 4:46–50
- Grüne Liga (2004) Verraten und verkauft. Scheinheilige Pharmaindustrie bereichert sich an traditionellem Wissen. [http://www.grueneliga-berlin.de/rabe\\_ralf/rabe\\_archiv\\_2004/08\\_09\\_2004/rr\\_08\\_2004\\_seite3.html](http://www.grueneliga-berlin.de/rabe_ralf/rabe_archiv_2004/08_09_2004/rr_08_2004_seite3.html) (20. 3. 2007)
- Heberer T (2002) Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol Lett* 131:5–17
- Hempel M, Kümmerer K (2006) Workshop „Nachhaltigkeit in der pharmazeutischen Industrie“. *Umweltwiss Schadst Forsch* 18:214
- Hießl H (2005) Wassertechnologien für eine nachhaltige Zukunft. In: Mappus S (Hrsg) *Erde 2.0 – Technologische Innovationen als Chance für eine nachhaltige Entwicklung*. Springer, Berlin, S 140–173
- Hillisch A, Hilgenfeld R (eds) (2003) *Modern methods of drug discovery*. Birkhäuser, Basel
- [https://www.guidinggreen.com/Pharm\\_FineChem.html](https://www.guidinggreen.com/Pharm_FineChem.html) (3. 12. 2007)
- Jarry H (2001) Regulation der GnRH-Sekretion und Möglichkeiten zur pharmakologischen Beeinflussung. *Arzneimittel-Forsch* 51(1):356–358
- Keil F (2008) Vorsorgende Handlungsmöglichkeiten – Vorwort (Arzneimittelwirkstoffe im Wasserkreislauf – Beitragsserie). *Umweltwiss Schadst Forsch* 20(3):199–201
- Kern K (2005) Umweltauswirkungen von Arzneimitteln – Bestandsaufnahme und Reformbedarf. *Dtsch Verwaltungsbl* 120(3):153–160
- Kluge T, Schramm E (1995) Wasser als Problem – Wasser als Politik: eine Chronologie der Wasserdebatte in Deutschland. In: Altner G (1995) *Jahrbuch Ökologie 1995*, S 226–239
- <http://www.knappe-eu.org/> (2. 2. 2008)
- Koch R (2005) Qualitätsbegriffe, Risikobewertung und Risikomanagement in Pharmazie und Biotechnologie. Beitrag zur Politökonomischen Kritik des Gesundheitswesens. Diss., Münster, [http://miami.uni-muenster.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-3345/diss\\_koch\\_rainer.pdf](http://miami.uni-muenster.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-3345/diss_koch_rainer.pdf) (20. 3. 2007)
- König B, Bahadir M, Hopf H, Jastorff B, Kreisel G, Ondruschka B, Lenoir D, Palar H, Metzger JO (2005) Neues und nachhaltigeres organisch-chemisches Praktikum. Verlag Harri Deutsch
- Kümmerer K (2006a) Nachhaltige Chemie. Praxisbeispiele, konkrete Umsetzungen und Herausforderungen in der Wertschöpfungskette. *Umweltwiss Schadst Forsch* 18:142
- Kümmerer K (2006b) Vorausschauend Kriterien Nachhaltiger Chemie integrieren: Von Anfang an – rationales Design von Molekülen. In: Angrick M, Kümmerer K, Meinzer L (Hrsg) *Nachhaltige Chemie*. Metropolis, Marburg, S 129–152

- Kümmerer K (2006c) Vielfalt der Zeiten in Natur und Kultur – ein komplexes Wechselspiel. In: Sabelis I, Kümmerer K, Geissler KH (2006) Vielfalt der Zeiten. Hirzel Verlag, Stuttgart
- Kümmerer K (2007) Sustainable from the very beginning: Rational design of molecules by life cycle engineering as an important approach for green pharmacy and green chemistry. *Green Chem* 9:899–907
- Kümmerer K (2008a) Pharmaceuticals in the Environment. Sources, fate, effects and risk, 3rd edn. Springer, Heidelberg New York
- Kümmerer K (2008b) **Nachhaltige Chemie von Anfang an: nachhaltige Chemikalien.** <http://www.aktuelle-wochenschau.de/woche15/woche15.html> (6. 6. 2008)
- Kümmerer K, Al-Ahmad A (1997) Biodegradability of the anti-tumour agents 5-Fluorouracil, Cytarabine and Gemcitabine: impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluents. *Acta Hydroch Hydrob* 25:166–172
- Kümmerer K, Held M (1997) Die Umweltwissenschaften im Kontext von Zeit – Begriffe unter dem Aspekt der Zeit. *Umweltwiss Schadst Forsch* 9:169–178
- Kümmerer K, Velo G (2006) Ecopharmacology: A new topic of importance in pharmavigilance. *Drug Safety* 29(5):371–373
- Kümmerer K, Al-Ahmad A, Bertram B, Wießler M (2000) Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests: improvement by glucosidation and influence of stereo-chemistry. *Chemosphere* 40:767–773
- Längin A, Schuster A, Kümmerer K (2008) Chemicals in the environment – the need for a clear nomenclature: parent compounds, metabolites, transformation products and their elimination. *CLEAN* 36:349–350
- Larsson DGJ, De Pedro C, Paxéus N (2007) Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Mater* 148:751–755
- López Ó, Fernández-Bolaños JG, Gil MV (2005) New trends in pest control: the search for greener insecticides. *Green Chem* 7:431–442
- Meichsner B (2004) Der schnellere Weg zum innovativen Arzneimittel: „Das Beste aus 3 Welten“. *Forschung Frankfurt* 1:50–53
- POP-Übereinkommen <http://www.pops.int/>; Anhang D (6. 6. 2008)
- Püttmann W, Oehlmann J, Schulte-Oehlmann U (2008) Wassertechnische Strategien zur Reduzierung der Trinkwasserbelastung durch Arzneimittelwirkstoffe. *Umweltwiss Schadst Forsch* 20(3): 212–229
- Raju CMH, Lakshmi PN, Srinivas C, Reddy GO, Acharyulu PVR (2005) A green chemistry approach to Ibuprofen Piconol. *Synthetic Commun* 35:209–212
- Sahli S, Stump B, Welti T, Blum-Kaelin D, Aebi JD, Oefner C, Böhm JH, Diederich F (2004) Structure-based design, synthesis, and in vitro evaluation of nonpeptidic neprilysin inhibitors. *Chembiochem* 5:996
- Seker H, Bertram B, Bürkle A, Kaina B, Pohl J, Koepsell H, Wießler M (2000) Mechanistic aspects of the cytotoxic activity of glufosfamide, a new tumour therapeutic agent. *British J Cancer* 82:629–634
- Schramm E (2006) Kreislauf, Metabolismus, Netz: Leitbilder für einen veränderten städtischen Umgang mit Wasser. In: Frank S, Gandy M (Hrsg) *Hydropolis. Wasser und die Stadt der Moderne.* Campus, Frankfurt a. M., S 41–56
- Schulte-Oehlmann U, Oehlmann J, Püttmann W (2007) Humanpharmakawirkstoffe in der Umwelt: Einträge, Vorkommen und der Versuch einer Bestandsaufnahme. *Umweltwiss Schadst Forsch* 19(3):168–179
- Sheldon RA (2007) The E Factor: fifteen years on. *Green Chem*, published online 19th October 2007, DOI: 10.1039/b713736m
- SRU (2003) Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen. Zur Wirtschaftsverträglichkeit der Reform der Europäischen Chemikalienpolitik. Stellungnahme Nr. 4, Juli, S. 29, Ziffer 38
- SRU (2007) Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen. Arzneimittel in der Umwelt. Stellungnahme Nr. 12, [http://umwelt-rat.de/03stellung/download03/stellung/Stellung\\_Arzneimittel\\_in\\_der\\_Umwelt\\_2007.pdf](http://umwelt-rat.de/03stellung/download03/stellung/Stellung_Arzneimittel_in_der_Umwelt_2007.pdf) (27. 4. 2007)
- start Projekt „Strategien zum Umgang mit Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser“ (2008a) Arzneimittelwirkstoffe: Handlungsmöglichkeiten zur Verringerung von Gewässerbelastungen – eine Handreichung für die Praxis. [www.start-project.de](http://www.start-project.de) (6. 6. 2008)
- start Projekt „Strategien zum Umgang mit Arzneimittelwirkstoffen im Trinkwasser“ (2008b) Multikriterielle Bewertung und Folgenabschätzung von Handlungsstrategien zur Reduktion des Eintrags von Arzneimittelwirkstoffen in den Wasserkreislauf (im Druck)
- <http://www.suschem.org/> (6. 6. 2008)
- <http://www.suschem-d.de/> (6. 6. 2008)
- <http://www.thresholdpharm.com/sec/glufosfamide> (6. 6. 2008)
- Tsoka C, Johns WR, Linke P, Kokossis A (2004) Towards sustainability and green chemical engineering: tools and technology requirements. *Green Chem* 6:401–404
- Ternes TA, Joss A (Hrsg) (2006) *Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances. The challenge of micropollutants in urban water management.* IWA Publishing, London
- Wenmalm B, Gunnarsson A (2008) Mitigation of pharmaceutical outlet into the environment – experiences from Sweden. In: Kümmerer K (2004) *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risk*, 3rd edn. Springer, Heidelberg New York
- Williams RT (2005) *Human pharmaceuticals: assessing the impacts on aquatic ecosystems.* SETAC Press, Pensacola