

Neue Wege zur kontrollierbaren Aktivierung von Arzneimitteln

Eine völlig neue Herangehensweise - Mit Ultraschall Wirkstoffe anschalten

Forscherinnen und Forschern des DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien ist es gelungen, ein ganz neues System zur Aktivierung von Wirkstoffen zu entwickeln. Das Besondere: Ihre Methode beruht auf der Nutzung von Ultraschallwellen. Die Wirkstoffe sind in sogenannten Träger-Molekülen eingeschlossen. Durch die Ultraschallwellen und die damit einhergehenden mechanischen Kräfte lassen sich chemische Bindungen dieser Träger-Moleküle aufbrechen, sodass die Wirkstoffe „angeschaltet“ werden. „Unsere Methode haben wir unter anderem an herkömmlichen Antibiotika und einem Krebstherapeutikum erprobt. Durch die Freisetzung und Aktivierung der jeweiligen Wirkstoffe erschließen sich uns ganz neue Möglichkeiten der kontrollierbaren Arzneimitteltherapie“, so Prof. Dr. Andreas Herrmann, stellvertretender Wissenschaftlicher Direktor des Instituts und Inhaber des Lehrstuhls für Makromolekulare Materialien und Systeme an der RWTH Aachen University. Er ist leitender Wissenschaftler des Vorhabens. Das Forscherteam stellt dabei drei neuartige Ansätze vor, die sich in der Art und dem Aufbau der Trägerelemente sowie deren Bindungsstärken und -eigenschaften unterscheiden: Einen chemischen, einen bio-anorganischen und einen biochemischen Ansatz. So lassen sich kovalente und nicht-kovalente Bindungen der Träger-Moleküle gezielt und nach Bedarf aufbrechen sowie die Freisetzung der Wirkstoffe zeitlich kontrollieren und dosieren.

Zu viel und nicht direkt am richtigen Ort: Schwächen bisheriger medikamentöser Therapien

Die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hilfe von Arzneimitteln ist eine der wichtigsten und häufig genutzten medizinischen Therapien, die uns derzeit zur Verfügung stehen. Die systemische Anwendung von Medikamenten ist jedoch ein Kompromiss zwischen erwünschter Behandlung und Nebenwirkungen. Die damit verbundenen Nachteile müssen derzeit aufgrund des vorherrschenden Mangels an Medikamentenselektivität, also der Fähigkeit der Wirkstoffe an einem spezifischen Ort im Körper nur die gewünschte Wirkung zu erbringen, in Kauf genommen werden. Hiervon betroffen sind, neben Antibiotika, insbesondere Medikamente gegen Krebs. Deren größtenteils aggressive Wirkung ist zwar für das Tumorgewebe bestimmt, aber aufgrund der nicht vollständig kontrollierbaren Selektivität und örtlichen Dosierung können die Wirkstoffe auch gesunde Zellen und Gewebe schädigen. Die Ausmaße dieser Schäden können bis hin zur Abtötung von Zellen und Geweben führen.

Neben teils starken Nebenwirkungen führt die systemische Nutzung bzw. der übermäßige Einsatz von Antibiotika unweigerlich zur Entstehung von antimikrobiellen Resistenzen. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler warnen davor, dass durch multiresistente Erreger bereits bis zum Jahr 2050 die Leben von Millionen von Menschen in Gefahr geraten könnten. Deshalb ist es umso entscheidender, dass die Art der Behandlung so präzise und kontrollierbar

wie möglich gestaltet wird, um eine Verabreichung der Wirkstoffe „am Ort des Geschehens“ im Körper zu erzielen.

Sonopharmakologie – ein Baukastenprinzip für verschiedene Fragestellungen

Mit dem hier vorgestellten beispiellosen Ansatz hat das Team eine Blaupause für die Pharmakotherapie konzipiert: Systemische Nebenwirkungen könnten sich vermeiden lassen. Darüber hinaus lassen sich Therapien auf medizinische Anforderungen und klinisch etablierte Techniken der Arzneimittelfreisetzung mit räumlich-zeitlicher Auflösung abstimmen. Daher könnten diese Ansätze den Ausgangspunkt für ein neues Forschungsgebiet der sogenannten „Sonopharmakologie“ bilden. Dies wäre eine Analogie zum Feld der *Photopharmakologie*, das vor kurzem etabliert wurde. Hierbei handelt es sich um einen Weg der lichtvermittelten Wirkstofffreisetzung. Neben Optimierungsarbeiten und Anpassungen der Systeme, haben die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen bereits begonnen, weitere Felder zu erschließen: „Wir arbeiten auch daran, auf Basis unserer bisherigen Untersuchungen ein Baukastenprinzip zu entwickeln. Unser Ziel ist es, dass es jedem möglich sein soll, die Träger-Moleküle für weitere Arzneimittel, wie beispielsweise zur Blutgerinnung, selbst zu designen“ so Dr. Robert Göstl, welcher die wissenschaftliche Arbeit maßgeblich mitgestaltet hat. Er ist Leiter einer unabhängigen Forschungsgruppe am DWI und Habilitand an der RWTH Aachen University. Möglich wurde das Vorhaben dadurch, dass Andreas Herrmann und Robert Göstl ihre jeweiligen Expertisen kombiniert haben: Andreas Herrmann untersucht unter anderem alternative Freisetzungssysteme von Wirkstoffen, Robert Göstl forscht im Feld der Mechanochemie. Ihre Arbeit wird durch den Europäischen Forschungsrat (*European Research Council Advanced Grant SUPRABIOTICS*, Nr. 694610) sowie die VolkswagenStiftung (Freigeist-Fellowship, Nr. 92888) gefördert.

Weiterführende Informationen:

DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien

Das DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien e.V. ist eine von Bund und Ländern finanzierte Forschungseinrichtung der Leibniz-Gemeinschaft mit Sitz in Aachen. Das Institut wurde am 1. Januar 2014 als erstes Aachener Institut in die Leibniz-Gemeinschaft aufgenommen. Es entwickelte sich aus dem 1952 gegründeten Deutschen Wollforschungsinstitut, das auf Betreiben der deutschen Wolltextilindustrie zustande gekommen war. Heute ist das DWI ein interdisziplinär ausgerichtetes Forschungsinstitut im Bereich der Materialwissenschaften mit Kernkompetenzen in der Chemie, Biotechnologie sowie der Verfahrenstechnik und beschäftigt mehr als 200 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.

Das DWI verfolgt das Ziel, Materialfunktionen zu entwickeln, wie man sie bisher nur von der belebten Materie kennt. Das betrifft unter anderem die Fähigkeit, sich an veränderte äußere Bedingungen anzupassen, Defekte zu heilen und mit der Umgebung zu interagieren. Diese innovativen Materialien sollen Fortschritte unter anderem in Medizin- und Diagnostik, sowie wie in den Bereichen Mobilität, Umwelt und Nachhaltigkeit ermöglichen und so zu einer besseren Lebensqualität im 21. Jahrhundert beitragen.

Bildmaterial:

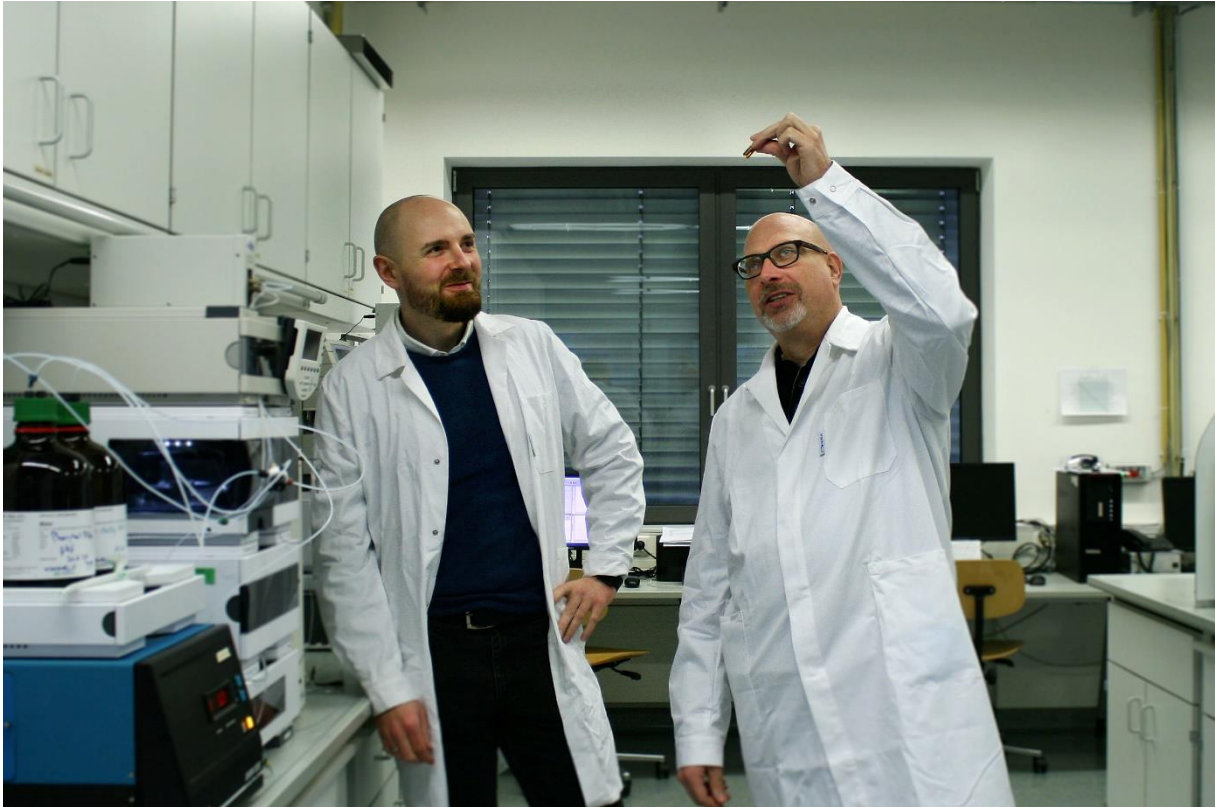


Bild 1:

Hat die Probe die gewünschte Qualität? Prof. Andreas Herrmann (rechts) und Dr. Robert Göstl (links) betrachten hier eine gereinigte Probe und entscheiden, wie es mit den Experimenten weitergeht.

Bildquelle: DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien, Silke Rieder

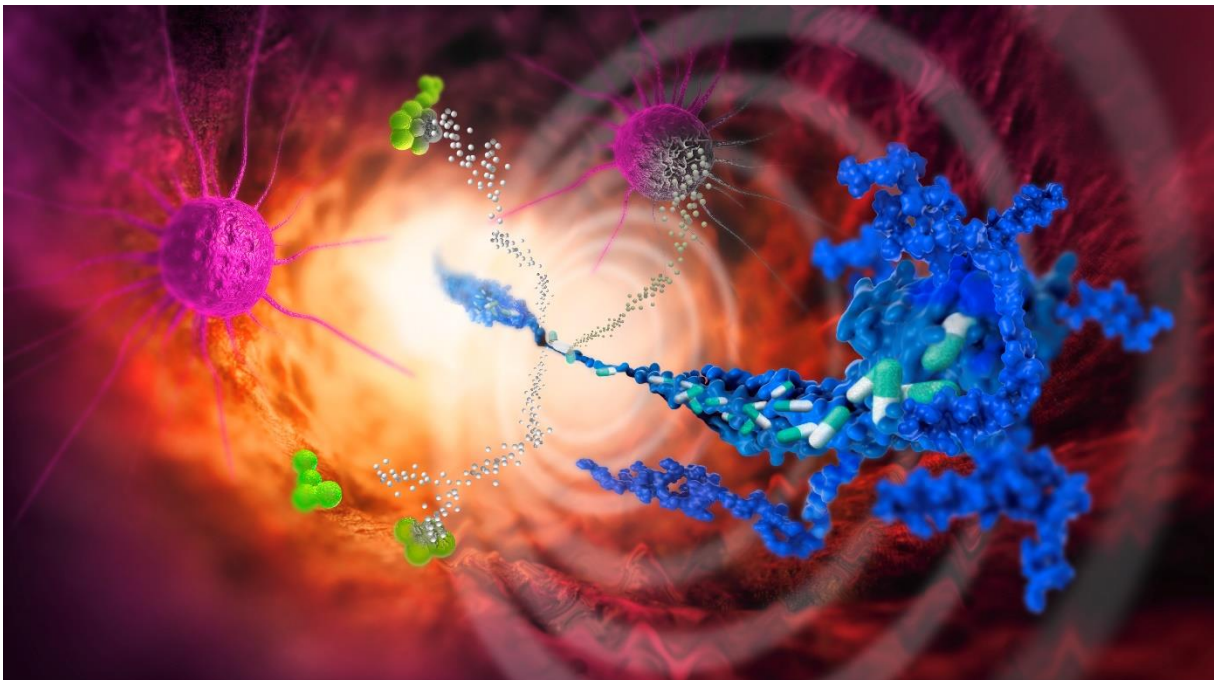


Bild 2:

Mithilfe von Ultraschallwellen lassen sich gezielt Wirkstoffe (weiß und grau) aus Trägermolekülen (blau) freisetzen. Prof. Andreas Herrmann und Dr. Robert Göstl vom DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien (Aachen) haben so einen Mechanismus entwickelt, der den ersten Schritt auf dem Weg zur alternativen Wirkstoffaktivierung zur Bekämpfung von Krebszellen (pink) oder Bakterien wie *Staphylococcus aureus* (hellgrün) darstellt.

Bildquelle: DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien, grafische Erarbeitung: walbert visuelle Kommunikation

Pressekontakt DWI:

DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien
Julia Wette, wette@dwf.rwth-aachen.de

Englische Version:

New ways for controlled drug activation

A completely new approach - Ultrasound for drug activation

Researchers at the DWI - Leibniz Institute for Interactive Materials have succeeded in developing a completely new system for activating pharmaceutical agents. The unique feature: Their method is based on the use of ultrasonic waves. The drugs are enclosed in carrier molecules. The ultrasound waves and the associated mechanical forces induce chemical bond scission of the carrier molecules, so that the active ingredients are released and switched on. "Among others, we have tested our method on conventional antibiotics and an anticancer drug. The release and subsequent activation of the respective active ingredients open up completely new possibilities for us to control drug action", explains Prof. Dr. Andreas Herrmann, vice scientific director of the institute and Chair of Macromolecular Materials and Systems (RWTH Aachen University). He is one of the leading scientists of the project. The research team is presenting three novel approaches that differ in the type and structure of the carrier elements as well as their binding strengths and properties: A chemical, a bio-inorganic, and a biochemical approach. In this way, covalent and non-covalent bonds of the carrier molecules can be broken specifically and as required, so that the release of the active ingredients can be controlled and dosed over time.

Dose too high and not in the right place: weaknesses of current drug therapies

Treating patients with drugs is one of the most important and frequently used medical therapies currently available. However, the systemic use of drugs is a trade-off between desirable treatment and side effects. The associated disadvantages must be accepted due to the prevailing lack of drug selectivity, i.e., the ability of active ingredients to achieve only the desired effect at a specific site inside the body. Apart from antibiotics, this affects drugs against cancer in particular. Although their largely aggressive effect is intended for tumor tissue, the active ingredients can also damage healthy cells and tissues due to the lack of controllability in selectivity and local dosage. The extent of damage can eventually lead to the killing of cells and tissues.

In addition to severe side effects, the systemic or excessive use of antibiotics inevitably leads to the emergence of antimicrobial resistance. Scientists warn that multidrug-resistant pathogens could endanger the lives of millions of people as early as 2050. It is therefore essential that this type of treatment is designed to be as precise and controllable as possible to achieve a targeted delivery of the active ingredients "at the point of action" inside the body.

Sonopharmacology - a modular principle for different challenges

With the unprecedented approach presented here, the team has designed a blueprint for pharmacotherapy: systemic side effects can be avoided. Moreover, therapies can be tailored to medical requirements and clinically established drug release techniques with spatiotemporal resolution. Therefore, these approaches could be the starting point for a new field called "sonopharmacology". This would be analogous to the field of photopharmacology, which has recently been established: an emerging approach in medicine for the light-induced drug activation. In addition to optimization processes and adjustments of the systems, the scientists have already begun to take a further step: "Based on our previous work we are in the process of developing a modular principle. Our goal is to make it possible for anyone to design

their own carrier molecules for other drugs, such as those for blood clotting," states Dr. Robert Göstl, who played a key role in the scientific work. He is head of an independent research group at the DWI and habilitant at the RWTH Aachen University. The project was implemented by combining the respective expertise of Andreas Herrmann and Robert Göstl: Among other things, Andreas Herrmann investigates alternative release systems for active ingredients, while Robert Göstl conducts research in the field of mechanochemistry. Their work is funded by the European Research Council Advanced Grant SUPRABIOTICS, No. 694610, and the Volkswagen Foundation (Freigeist-Fellowship, No. 92888).

DWI - Leibniz Institute for Interactive Materials

The DWI - Leibniz Institute for Interactive Materials is a research institution of the Leibniz Association funded by the German federal and state governments and is located in Aachen. The institute became Aachen's first institute to join the Leibniz Association on January 1, 2014. It evolved from the German Wool Research Institute, which was founded in 1952 at the instigation of the German wool textile industry. Today, the DWI is an interdisciplinary research institute in the field of materials science with core competences in chemistry, biotechnology as well as process engineering and employs more than 200 people.

The DWI pursues the goal of developing material functions that were previously only known from living matter. These include the ability to adapt to changing external conditions, to heal defects and to interact with the environment. These innovative materials are expected to enable advances in areas such as medicine and diagnostics, as well as mobility, the environment and sustainability, thus contributing to a better quality of life in the 21st century.

Images:

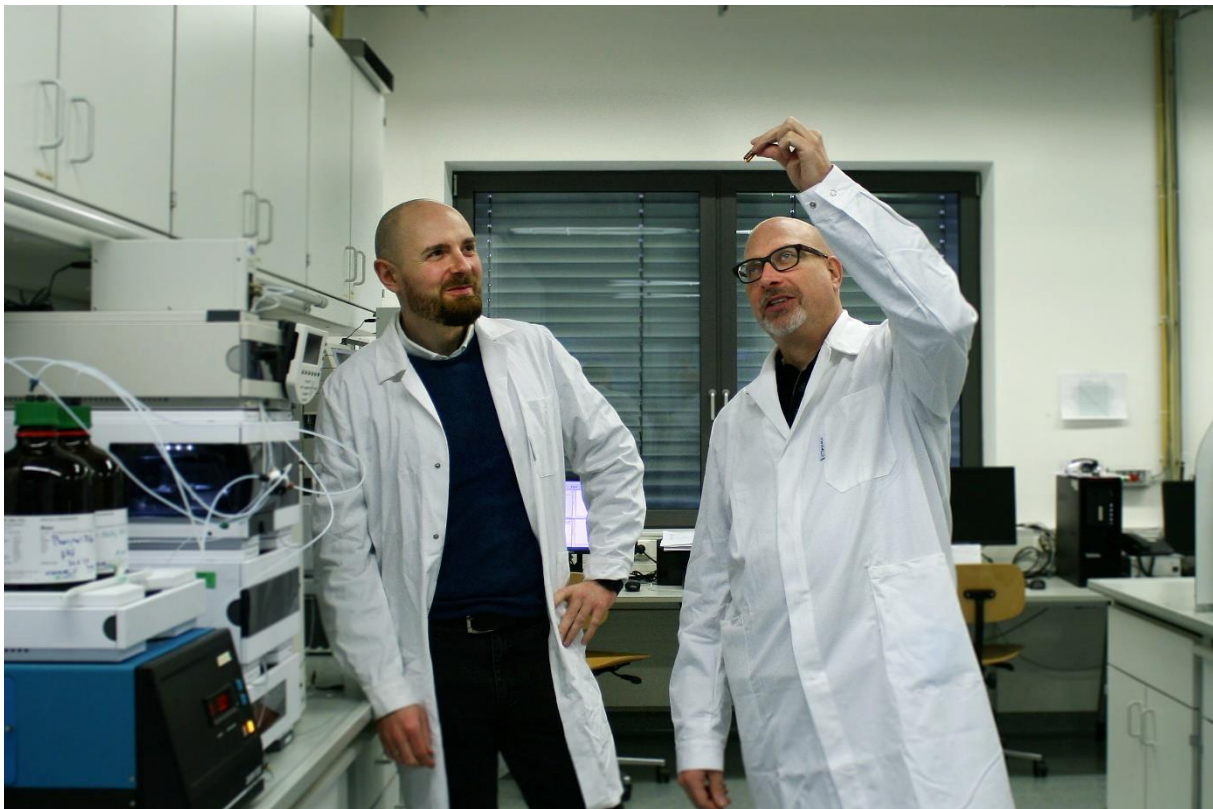


Image 1:

Does the sample have the desired quality? Prof. Andreas Herrmann (right) and Dr. Robert Göstl (left) look at a purified sample and decide how to proceed with the experiments.

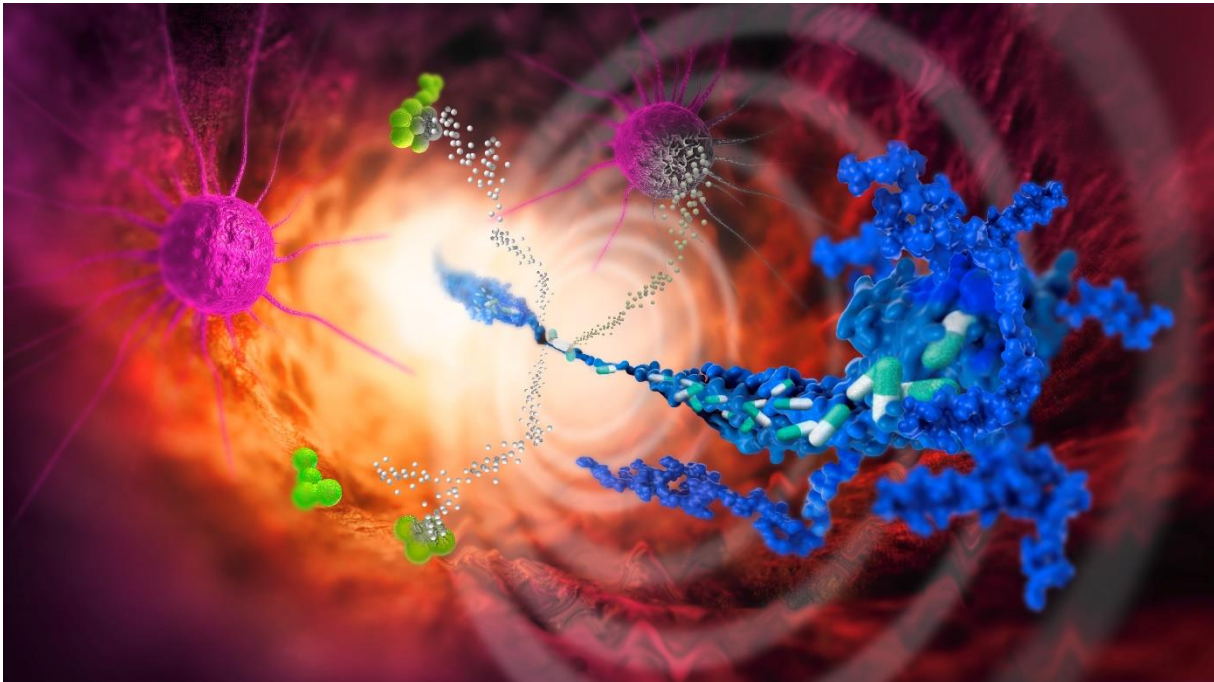


Image 2:

Ultrasound can be used to selectively activate drugs (white and gray) from carrier molecules (blue). Prof. Andreas Herrmann and Dr. Robert Göstl from the DWI - Leibniz Institute for Interactive Materials (Aachen) have thus developed a mechanism that represents the first step on the way to alternative drug release to combat cancer cells (pink) or bacteria such as *Staphylococcus aureus* (light green).

Reference: DWI - Leibniz Institute for Interactive Materials, graphic design: walbert visuelle Kommunikation

Press contact DWI:

DWI – Leibniz Institute for Interactive Materials
Julia Wette, wette@dwil.rwth-aachen.de