

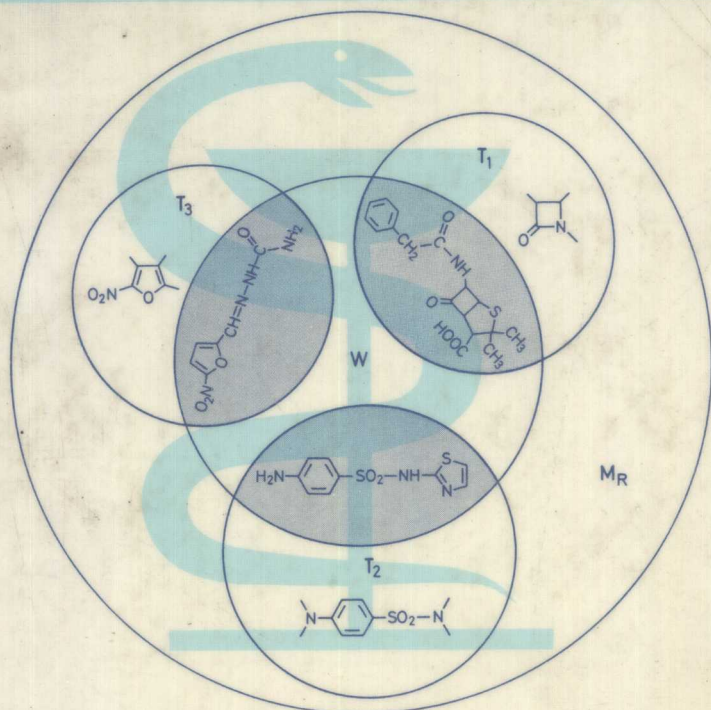
# Arzneimittelentwicklung

Grundlagen - Strategien - Perspektiven

Herausgegeben von E. Kutter

Mit Beiträgen von V. Austel, G. Bozler, W. Eberlein, R. Hammer  
D. Hellenbrecht, F.-W. Koss, E. Kutter, C. Lillie, G. Ohnacker  
H. Ried

102 Abbildungen, 33 Tabellen, 1 Falttafel



Georg Thieme Verlag Stuttgart

# Arzneimittellentwicklung

Grundlagen – Strategien – Perspektiven

Herausgegeben von E. Kutter

Mit Beiträgen von V. Austel, G. Bozler, W. Eberlein, R. Hammer  
D. Hellenbrecht, F.-W. Koss, E. Kutter, C. Lillie, G. Ohnacker, H. Ried

102 Abbildungen, 33 Tabellen, 1 Falttafel



Y071612



Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

**Arzneimittelentwicklung** : Grundlagen, Strategien, Perspektiven / hrsg. von E. Kutter. Mit Beitr. von V. Austel . . . - Stuttgart : Thieme, 1978.

ISBN 3-13-563201-6

NE: Kutter, Eberhard [Hrsg.]; Austel, Volkhard [Mitarb.]

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) wurden *nicht* in jedem einzelnen Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

© 1978 Georg Thieme Verlag, Herdweg 63, Postfach 732, D-7000 Stuttgart 1 - Printed in Germany by Gramlich, Pliezhausen  
ISBN 3-13-563201-6

## **Anschriften**

Austel, V., Dr., Dr. Karl Thomae GmbH, Birkendorfer  
Str. 65, 7950 Biberach

Bozler, G., Dr., Dr. Karl Thomae GmbH, Birkendorfer  
Str. 65, 7950 Biberach

Eberlein, W., Dr., Dr. Karl Thomae GmbH, Birkendorfer  
Str. 65, 7950 Biberach

Hammer, R., Dr., Dr. Karl Thomae GmbH, Birkendorfer  
Str. 65, 7950 Biberach

Hellenbrecht, D., Dr., Zentrum der Pharmakologie,  
Klinikum der J.-W.-Goethe-Universität, Theodor-  
Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt

Koss, F.-W., Prof. Dr., Dr. Karl Thomae GmbH, Birken-  
dorfer Str. 65, 7950 Biberach

Kutter, E., Dr., Dr. Karl Thomae GmbH, Birkendorfer  
Str. 65, 7950 Biberach

Lillie, C., Dr., Ernst-Boehringer-Institut für Arzneimittel-  
forschung, Ernst-Boehringer-Gasse 5-11, A-1121 Wien

Ohnacker, G., Dr., Dr. Karl Thomae GmbH, Birkendorfer  
Str. 65, 7950 Biberach

Ried, H., Dr., Dr. Karl Thomae GmbH, Birkendorfer Str.  
65, 7950 Biberach

# Vorwort

Arzneimittel leisten einen wesentlichen Beitrag zur Sicherung und Förderung der Lebensqualität. Sie schützen menschliches Leben vor dem Zugriff von Seuchen bzw. Krankheiten und erhöhen die Lebenserwartung. Sie lindern Krankheitssymptome und beschleunigen Heilungsprozesse. Orale Kontrazeptiva ebnet den Weg für eine humane Familienplanung und helfen soziales Leid zu verhindern. Die Praxis der modernen Chirurgie wäre ohne Narkotika und Analgetika nicht denkbar. Arzneimittel vermindern krankheitsbedingte Invalidität, verkürzen Krankenhausaufenthalte und temporäre Arbeitsunfähigkeit und besitzen damit auch volkswirtschaftliche Bedeutung.

Diesen so wesentlichen Fortschritt verdanken wir der Arzneimittelforschung. Gerade sie aber ist ins Kreuzfeuer der Kritik geraten. Ihr wird vorgeworfen, die derzeitige Methodik von Forschung und Entwicklung sei in erster Linie auf die Herstellung von sogenannten Analog-Präparaten ausgerichtet. Solche Präparate würden sich in ihrer chemischen Struktur als auch in ihrem biologischen Wirkprofil kaum von vorhandenen Arzneimitteln unterscheiden. Ein aufgeblähter Arzneimittelmarkt, die verwirrende Arzneimittelflut und die Kostenexplosion im Gesundheitswesen hätten zum Teil ihre Ursachen im niedrigen wissenschaftlichen Niveau dieser Art von Arzneimittelforschung.

Sind diese Vorwürfe gegen die Arzneimittelforschung und -entwicklung gerechtfertigt oder erklären sie sich aus verzerrten Vorstellungen von deren Praxis?

In der Tat sind Neuentwicklungen nur dann gerechtfertigt, wenn sie auf Produkte abzielen, deren therapeutische Qualitäten diejenigen bereits bekannter Arzneimittel übertreffen. Vorzüge können sich aus einem besseren therapeutischen Wirkungsprofil, aber auch aus einer geringeren Nebenwirkungsquote ergeben.

Die Entwicklung eines neuen Arzneimittels ist ein vielschichtiger Vorgang und setzt ein für den Außenstehenden oft schwer erkennbares, kompliziertes Zusammenspiel vieler Disziplinen voraus. Es gibt zwar eine ganze Reihe sehr informativer Monographien über Arzneimittelentwicklung, -testung oder -synthese, doch kommen dort vorwiegend die jeweiligen Gesichtspunkte einzelner Disziplinen zum Ausdruck. Eine zusammenfassende Darstellung der wissenschaftlichen, strategischen und pharmapolitischen Aspekte der Arzneimittelentwicklung fehlt dagegen bisher. Die vorliegende Monographie ist ein Versuch, diese Lücke zu schließen. Sie will das Verständnis

für Wesen und Problematik der Arzneimittelentwicklung fördern und dadurch auch eine Sachbasis für die gegenwärtige Arzneimitteldiskussion liefern.

Demgemäß gliedert sich die vorliegende Monographie in 3 Teile. Kap. 1 behandelt die wichtigsten wissenschaftlichen Grundlagen einer Arzneimittelentwicklung. Hierzu gehören insbesondere Grundlagenkenntnisse auf den Gebieten der Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und der Beziehungen zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung. Auf diesen Kenntnissen aufbauend, wird im Kap. 2 die Entwicklung eines Arzneimittels von der Idee der beteiligten Wissenschaftler bis zu seiner Einführung erfaßt. Um den vorgesehenen Gesamtrahmen nicht zu sprengen, war es auch hier notwendig, sich auf die Beschreibung der wichtigsten Stationen der Arzneimittelentwicklung zu beschränken. Im Kap. 3 wird das pharmapolitische Umfeld beschrieben, in dem sich die Praxis der Arzneimittelentwicklung heute vollzieht und sein Einfluß auf die Geschwindigkeit der Innovation und die sich daraus ergebenden Zukunftsaspekte für die Arzneimittelentwicklung erörtert.

Das Buch wendet sich an einen breiten Leserkreis in Hochschule, Industrie, Pharmazie, Medizin und Behörde – an alle, die an einer wissenschaftlichen und sachgerechten Darstellung der Praxis der Arzneimittelforschung und -entwicklung interessiert sind.

Der stoffliche Umfang ist so groß, daß ein einzelner nicht mehr in der Lage ist, ein solches Werk allein zu bewältigen. Ich bin daher froh, daß es gelungen ist, hierzu eine Gruppe von Autoren zu verpflichten, die alle über eine langjährige Praxis in der Arzneimittelforschung verfügen. Natürlich ist es bei einem Mehrautorenwerk wie dem vorliegenden nicht immer möglich, die einzelnen Entwicklungskapitel inhaltlich voll aufeinander abzustimmen. Ich bin jedoch der Ansicht, daß dies mehr als aufgewogen wird durch den Gewinn an Pluralität der Meinungen, die das Buch mit Leben erfüllt.

Mein besonderer Dank gilt allen beteiligten Autoren, durch deren Kooperativität und Einsatz unser gemeinsames Vorhaben erst Wirklichkeit werden konnte, ebenso Herrn Dr. Kudszus und Herrn Prof. Machleidt für die zuteilgewordene Unterstützung. Dem Georg Thieme Verlag danke ich für die angenehme und zuverlässige Zusammenarbeit.

Biberach, August 1978

E. Kutter

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Anschriften</b> .....	V
	<b>Vorwort</b> .....	VII
<b>1.</b>	<b>Grundlagen der Arzneimittelentwicklung</b> .....	1
1.1.	<b>Einleitung</b> .....	1
	<i>E. Kutter</i>	
1.2.	<b>Das molekulare Konzept der Pharmakonwirkung</b> .....	2
	<i>W. Eberlein</i>	
1.2.1	Biologische Systeme als Reaktionspartner von Pharmaka (das Rezeptor-Konzept) .....	2
1.2.1.1	Die Spezifität der Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung .....	3
1.2.1.2	Physikalisch-chemische Faktoren der Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung .....	4
1.2.1.2.1	Die Bindungskräfte .....	4
	Die hydrophobe Bindung .....	6
	Elektrostatische Wechselwirkungen .....	7
	Die Wasserstoff-Brückenbindung .....	7
	Van-der-Waals-Kräfte .....	8
	Charge-Transfer-Wechselwirkung .....	9
	Die kovalente Bindung .....	9
1.2.1.2.2	Sterische Faktoren .....	9
1.2.1.3	Grundprinzipien der Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung .....	11
1.2.2	Arten der Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung .....	16
1.2.2.1	Reversible Wechselwirkungen .....	17
1.2.2.1.1	Dosis-Wirkungs-Beziehungen reversibler Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkungen .....	17
1.2.2.1.2	Die mathematische Beschreibung der Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung .....	19
1.2.2.1.3	Dynamische Rezeptor-Modelle .....	21
	Das konzertierte oder allosterische Modell .....	22
	Das „induced fit“- oder „sequentielle“ Modell .....	24
1.2.2.2	Irreversible Wechselwirkungen .....	28
1.2.2.2.1	Der molekulare Wirkungsmechanismus von irreversibel wirkenden Pharmaka .....	28
1.2.2.2.2	Irreversible Pharmakonbindung und toxische Konsequenzen .....	32
1.2.3	Die Bedeutung der Kenntnisse von den molekularbiologischen Grundlagen der Pharmakon- Wirkung für die Arzneimittelentwicklung .....	36
1.3.	<b>Die Verfügbarkeit des Pharmakons am Wirkort (biologische und physikochemische Aspekte)</b> ...	39
	<i>R. Hammer, G. Bozler, F.-W. Koss</i>	
1.3.1	Biologische Membranen .....	39
1.3.1.1	Aufbau .....	39
1.3.1.2	Membran-Passage .....	41
1.3.2	Resorption .....	42
1.3.2.1	Kinetik der Resorption .....	42
1.3.2.2	Lipid-Löslichkeit und Ionisationsgrad als resorptionsbestimmende Faktoren .....	43
1.3.2.3	Resorptionshindernde Gruppen .....	44
1.3.2.4	Resorptionsfördernde Gruppen .....	45
1.3.2.5	Quantitative Behandlung von Struktur-Resorptionsbeziehungen .....	45
1.3.3	Verteilung .....	46
1.3.3.1	Permeation durch die Kapillarwand .....	47
1.3.3.2	Permeation durch die Zellmembran .....	48
1.3.3.3	Permeation durch die Blut-Hirn-Schranke .....	48
1.3.3.4	Reversible Gewebefindungen .....	49

1.3.3.5	Plasmaprotein-Bindung . . . . .	50
1.3.4	Ausscheidung . . . . .	51
1.3.4.1	Renale Elimination . . . . .	51
1.3.4.2	Biliäre Elimination . . . . .	53
1.3.5	Biotransformation . . . . .	55
1.3.5.1	Die Reaktionen der Phase I . . . . .	56
	Hydroxylierung von aliphatischen Gruppen . . . . .	58
	Hydroxylierungen von Alicyclen . . . . .	58
	Hydroxylierung von Aromaten . . . . .	58
	O-Desalkylierung . . . . .	59
	N-Desalkylierung . . . . .	59
	N-Oxidation . . . . .	59
	S-Oxidation . . . . .	59
	Oxidative Desaminierung . . . . .	59
	Sonstige Oxidationsprozesse . . . . .	60
	Reduktion . . . . .	60
	Hydrolyse . . . . .	60
	Hydrolyse von Estern . . . . .	60
	Hydrolyse von Amidn . . . . .	60
	Hydrolyse von Acetalen . . . . .	61
	Weitere Hydrolysen . . . . .	61
1.3.5.2	Die Reaktionen der Phase II . . . . .	61
	Glucuronidierung . . . . .	61
	Sulfatierung . . . . .	62
	Acetylierung . . . . .	63
	Methylierung . . . . .	63
	Konjugationen mit Aminosäuren . . . . .	63
1.3.5.3	Kinetische Aspekte . . . . .	63
1.3.5.4	Die Bedeutung der Biotransformation im Rahmen der Arzneimittelentwicklung . . . . .	65
1.4	<b>Struktur-Wirkungs-Beziehungen</b> . . . . .	68
	<i>V. Austel, E. Kutter</i>	
1.4.1	Einleitung . . . . .	68
1.4.2	Die Bedeutung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen für das Auffinden neuer Wirkstoffe . . . . .	68
1.4.3	Ableitung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen . . . . .	70
1.4.3.1	Strukturparameter . . . . .	70
1.4.3.1.1	Allgemeines . . . . .	70
1.4.3.1.2	Strukturbeschreibende Parameter . . . . .	71
1.4.3.1.3	Wechselwirkungsparameter . . . . .	71
1.4.3.1.3.1	Lipophilieparameter . . . . .	72
1.4.3.1.3.2	Parameter zur Erfassung polarer Wechselwirkungen . . . . .	73
	Polare Substituentenkonstanten . . . . .	74
	Quantenmechanische Parameter . . . . .	76
1.4.3.1.3.3	Parameter zur Erfassung sterischer Einflüsse . . . . .	76
1.4.3.2	Verfahren zur Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen . . . . .	78
1.4.4	Ähnlichkeit chemischer Verbindungen . . . . .	81
1.4.4.1	Ähnlichkeitsmaßstäbe . . . . .	81
1.4.4.2	Bestimmung von Ähnlichkeiten . . . . .	83
1.4.4.3	Anwendung von Ähnlichkeitsbestimmungen . . . . .	84
2.	<b>Strategie der Arzneimittelentwicklung</b> . . . . .	86
	Einleitung . . . . .	86
	<i>E. Kutter</i>	
2.1	<b>Medizinische Zielsetzung</b> . . . . .	87
	<i>H. Ried</i>	
2.1.1	Auswahl der Forschungsgebiete . . . . .	88
2.1.2	Erarbeitung der medizinischen Zielsetzung . . . . .	89
2.1.3	Umsetzung in einen Forschungsplan . . . . .	90
2.1.4	Therapeutischer Fortschritt . . . . .	91
2.1.5	Ausblick . . . . .	92

<b>2.2</b>	<b>Planung biologischer Testverfahren zur Auswahl von Wirksubstanzen</b> .....	92
	<i>C. Lillie, D. Hellenbrecht</i>	
2.2.1	Einleitung .....	92
2.2.2	Phasen der biologischen Testung .....	93
2.2.3	Planung eines Testprogrammes .....	94
2.2.4	Orientierende pharmakologische Untersuchungen .....	96
2.2.5	Pharmakologische Profilierung von Wirksubstanzen .....	98
2.2.5.1	Pharmakodynamische Charakterisierung .....	99
2.2.5.1.1	Hauptwirkung .....	99
	Wirkungsstärke .....	99
	Wirkungsmechanismus .....	100
	Spezifität und Organselektivität .....	101
2.2.5.1.2	Begleitwirkungen, Therapeutische Breite .....	102
2.2.5.1.3	Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka .....	103
2.2.5.2	Pharmakokinetische Charakterisierung .....	104
2.2.5.2.1	Zeit-Wirkungs-Kurven .....	105
	Wirkung nach verschiedenen Applikationsarten .....	106
2.2.6	Die Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde auf die Situation am Menschen .....	107
2.2.6.1	Der Einfluß der Versuchstiere auf die Versuchsergebnisse .....	107
2.2.6.1.1	Die Streuung zwischen Tieren des gleichen Stammes .....	108
2.2.6.1.2	Einflüsse von Umweltfaktoren auf die Versuchsergebnisse .....	108
2.2.6.1.3	Spezies- und Stammesunterschiede .....	108
2.2.6.2	Beziehungen zwischen biologischem Testsystem, pharmakologischer Aussagekraft und klinischer Relevanz .....	110
2.2.6.2.1	Die Art des Testobjektes .....	110
2.2.6.2.2	Der gemessene Substanzeffekt .....	112
2.2.6.3	Konsequenzen für die Planung der biologischen Testung .....	112
<b>2.3</b>	<b>Auffinden und Optimieren von Wirkstrukturen</b> .....	113
	<i>V. Austel, E. Kutter</i>	
2.3.1	Problemstellung .....	113
	Anforderungen der Medizinischen Zielsetzung .....	113
	Qualität der verfügbaren biologischen Modelle .....	114
	Vorgehen des Arzneimittelchemikers .....	114
2.3.2	Verfahrensweisen der Medizinischen Chemie .....	114
2.3.2.1	Historische Entwicklung .....	114
2.3.2.2	Moderne Strategie der Wirkstoffgewinnung .....	115
2.3.2.2.1	Stufen der Wirkstoffgewinnung .....	115
2.3.2.2.2	Auffinden wirksamer Substanzen .....	115
2.3.2.2.2.1	Rückgriff auf bekannte Wirkstoffe .....	115
	Körpereigene Naturstoffe .....	115
	Nicht körpereigene Naturstoffe .....	116
	Synthetische Produkte .....	117
2.3.2.2.2.2	Entwicklung neuer Leitsubstanzen .....	118
	Das Allgemeine Screening .....	118
	Systematische Suche nach neuen Leitsubstanzen .....	119
	Phase 1: Ausscheidung primär ungeeigneter Verbindungen .....	119
	Phase 2: Aufstellen von Struktur-Wirkungs-Hypothesen .....	120
	Malignomtherapie .....	122
	Chemotherapie .....	124
	Gichtmittel .....	125
	Therapie ischämischer Herzkrankheiten .....	126
	Phase 3: Suche nach neuen Leitsubstanzen .....	127
2.3.2.2.3	Entwicklung von Wirksubstanzen aus Leitsubstanzen .....	131
2.3.2.2.3.1	Allgemeines .....	131
2.3.2.2.3.2	Systematische Leitstrukturoptimierung .....	131
	Essentielle und nichtessentielle Strukturelemente .....	131
	Bestimmung der essentiellen Teilstruktur .....	133
	Bestimmung des Spielraumes für Strukturvariationen (Bestimmung der Schnittmenge S) .....	134
	Suche nach einem neuen Wirkstoff .....	135



<b>2.4</b>	<b>Auswahl und präklinische Entwicklung eines neuen Arzneistoffes</b> .....	<b>140</b>
	<i>G. Ohnacker</i>	
2.4.1	Auswahl einer Entwicklungssubstanz aus den bereitgestellten Wirkstoffen .....	140
2.4.1.1	Herkunft der Wirkstoffe .....	140
2.4.1.2	Biologische Auswahlkriterien .....	141
2.4.1.2.1	Wirkungsprofil .....	141
2.4.1.2.2	Übertragbarkeit der Tierversuche auf den Menschen .....	141
2.4.1.2.3	Kriterien für die Auswahl .....	141
2.4.1.3	Chemische Auswahlkriterien .....	142
2.4.1.3.1	Stabilität und Reinheit .....	142
2.4.1.3.2	Herstellbarkeit .....	142
2.4.1.4	Wirtschaftliche Auswahlkriterien .....	143
2.4.1.5	Rangfolge der Auswahlkriterien .....	144
2.4.2	Voraussetzungen für die Anwendung eines neuen Wirkstoffes am Menschen .....	144
2.4.2.1	Substanzproduktion .....	144
2.4.2.2	Pharmakologie .....	145
2.4.2.2.1	Vertiefte Pharmakologie .....	145
2.4.2.2.2	Pharmakologisches Exposé .....	145
2.4.2.3	Toxikologie und Experimentelle Pathologie .....	146
2.4.2.3.1	Akute Toxizität .....	146
2.4.2.3.2	Langzeittoxizitäten .....	146
2.4.2.3.3	Reproduktionstoxikologie .....	147
2.4.2.3.4	Prüfung auf mutagene Wirkung .....	148
2.4.2.3.5	Prüfung auf cancerogene Wirkung .....	148
2.4.2.3.6	Übertragbarkeit der Tiertoxikologie auf den Menschen .....	148
2.4.2.4	Biochemie .....	148
2.4.2.4.1	Pharmakokinetik .....	148
2.4.2.5	Beeinflussung des intermediären Stoffwechsels .....	149
2.4.2.6	Galenik .....	149
2.4.2.6.1	Stabilität der Zubereitungsformen .....	150
2.4.2.6.2	Freigabecharakteristik .....	151
2.4.2.6.3	Bioverfügbarkeit .....	152
2.4.2.7	Analytik .....	152
2.4.3	Wichtige technische Hilfsmittel für die präklinische Entwicklung von Arzneimitteln .....	153
2.4.3.1	Computer-Technologie .....	153
2.4.3.2	Informations- und Dokumentations-Aktivitäten .....	153
<b>2.5</b>	<b>Von der Wirksubstanz zum Arzneimittel</b> .....	<b>154</b>
	<i>H. Ried</i>	
2.5.1	Vorbemerkung .....	154
2.5.2	Definitionen .....	156
2.5.2.1	Die Phasen der klinischen Prüfung .....	156
2.5.2.2	Wirkung und Wirksamkeit .....	156
2.5.2.3	Nebenwirkungen .....	157
2.5.2.4	Bioverfügbarkeit .....	158
2.5.3	Klinische Pharmakologie (Phase I) .....	159
2.5.4	Die (kontrollierte) Prüfung der Wirkung und Wirksamkeit (Phase II) .....	160
2.5.5	Die breite klinische Prüfung (Phase III) .....	162
2.5.6	Die Zulassung .....	163
2.5.6.1	Die Zulassung neuer Arzneimittel .....	164
2.5.6.2	Die nachträgliche Zulassung bereits eingeführter Arzneimittel .....	164
2.5.6.3	Die regelmäßige Überprüfung bereits zugelassener Arzneimittel .....	164
2.5.7	Die klinische Prüfung nach der Zulassung (Phase IV) .....	165
2.5.7.1	Die chronische Anwendung von Arzneimitteln .....	166
2.5.7.2	Verteidigungsforschung .....	167
2.5.7.3	Ergänzende Darreichungsformen und neue Anwendungsgebiete .....	167
2.5.8	Zusammenfassung .....	168

<b>3.</b>	<b>Pharmapolitische Perspektiven und zukünftige Aspekte der Arzneimittelentwicklung</b>	169
<b>3.1</b>	<b>Einleitung</b> .....	169
	<i>E. Kutter</i>	
<b>3.2</b>	<b>Pharmapolitische Perspektiven</b> .....	170
	<i>H. Ried</i>	
<b>3.3</b>	<b>Zukunftsaspekte</b> .....	174
	<i>H. Ried</i>	
3.3.1	Arzneimittelsicherheit .....	175
3.3.2	Arzneimittelwirksamkeit .....	175
3.3.3	Suche nach neuen Arzneimitteln .....	176
<b>Literatur</b>	.....	177
<b>Register</b>	.....	182

# 1. Grundlagen der Arzneimittelentwicklung

## 1.1 Einleitung

E. Kutter

Grundlagenkenntnisse auf den Gebieten der Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und der Beziehungen zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung bilden die Basis jeder wissenschaftlichen Arzneimittelentwicklung. Im Gegensatz zur modernen Technologie, die im wesentlichen auf gut fundierten physikalischen Kenntnissen beruht, operiert jedoch die pharmazeutische Forschung im wesentlichen empirisch. Der Unterschied wird deutlich, wenn wir andere Wissenschaftszweige zum Vergleich mit heranziehen. So konnte ein Computersystem folgerichtig aus den theoretischen Grundlagen der Elektrotechnik entwickelt werden. Die Energiegewinnung mit Hilfe moderner Kernreaktoren war praktisch eine zwangsläufige Folge der enormen Fortschritte der theoretischen Physik und wieder insbesondere der Entdeckung der künstlich induzierten Kernspaltung. In Gebieten mit derart fortgeschrittener Technologie und fundiertem Grundlagenwissen ist deren Umsetzung in Produkte der angewandten Forschung im Vergleich zu der Arzneimittelentwicklung relativ zielgerichtet planbar und eine reine Frage von Zeit und Geld. Grundlegend anders ist die Situation bei der Entwicklung neuer Arzneimittel. Hier müssen auch heute noch neue, besser wirksame Arzneimittel auf der Basis empirischer Grundlagen entwickelt werden.

Woran liegt das? Waren etwa die theoretischen Physiker effektiver in ihrer Arbeit als die Vertreter der pharmazeutischen Forschung? Zur Beantwortung dieser Fragen muß man sich die Schwierigkeitsgrade der verschiedenen Problemstellungen vor Augen führen. Zur Klärung der theoretischen Grundlagen zur Entwicklung eines Kernreaktors war es von entscheidender Bedeutung, den Zerfallsmechanismus eines bestimmten Uranisotops zu erforschen und zu verstehen. Um die Wirkungsweise eines Pharmakons zu verstehen, muß die unvorstellbar komplexe Struktur eines biologischen Regelkreises in seinen molekularen Dimensionen aufgeklärt werden: ein System, das Milliarden von Atomen umfaßt, hochstrukturiert in Molekülen, Molekülassoziaten, Organellen, Zellen, Organen und Organsystemen eingebunden und in vielen Komponenten interaktionsfähig mit den Atomen der Pharmakon-Moleküle. Ein System, ungleich höher strukturiert als ein Verband von Uran-Atomen. Kein Wunder, daß zur Erforschung und zum theoretischen Verständnis eines derart schwierigen Systems andere Dimensionen an Zeit und Geldmitteln notwen-

dig sind. Aufgrund unserer heutigen geringen Kenntnis von den theoretischen Grundlagen der Arzneimittelwirkung wäre es daher unverantwortlich, auf ihre weitgehende Klärung durch die Grundlagenforschung zu warten, um dann erst dem Patienten die dringend benötigten Medikamente zielgerecht entwickelt zur Verfügung zu stellen. Die Erfahrung der Vergangenheit lehrt, daß eine erfolgreiche Arzneimittelentwicklung auch auf der Basis empirischer Grundlagen möglich ist. Es ist daher richtig, Angewandte Forschung und Grundlagenforschung parallel durchzuführen. Dies umso mehr, als Angewandte Forschung und Grundlagenforschung sich gegenseitig ständig befruchten und vorantreiben.

Unsere *Grundlagenkenntnisse* über die Einwirkung eines Arzneimittels auf den Organismus (Pharmakodynamik) sind noch sehr lückenhaft. Mit der molekularbiologischen Interpretation pathophysiologischer Prozesse stehen wir noch am Anfang. Biologische Regelkreise, die den menschlichen Organismus steuern und funktionsfähig erhalten, werden nur in den seltensten Fällen in ihren molekularen Dimensionen verstanden. Vorstellungen vom dreidimensionalen Bau biologischer Rezeptoren beginnen erst langsam zu wachsen. Es ist daher kein Wunder, daß wir von einem umfassenden Verständnis der Wirkungsweise der derzeit bedeutendsten Arzneimittel auf molekularer Basis noch weit entfernt sind (S. 2ff.).

Über die Einwirkung des Organismus auf das Pharmakon (Pharmakokinetik) wissen wir dagegen schon wesentlich mehr. Obwohl auch diese Kenntnisse weitgehend auf Erfahrung beruhen, lassen sie sich doch schon heute so systematisieren, daß eine zunehmend allgemeinere Anwendbarkeit erreicht wird (S. 39ff.).

Basis und Kernstück jeder *zielorientierten* Suche nach neuen Wirkstoffen sind Kenntnisse über die Struktur-Wirkungs-Beziehungen, d.h. die Interpretation der biologischen Wirkung eines Pharmakons aus seiner chemischen Struktur heraus. Dieses Vorgehen ist zwangsläufig empirisch, da die molekularen Strukturen des biologischen Reaktionspartners bei dieser Betrachtungsweise meist nicht berücksichtigt werden können (S. 68ff.).

Welche Bedeutung besitzen nun die heutigen Kenntnisse über die Grundlagen der Arzneimittelwirkung für die Arzneimittelentwicklung? In Ermangelung geeigneter Theorien über die Arzneimittelwirkung müssen an ihre Stelle auf Erfahrung beruhende schöpferische Hypothesen treten. So sind die ersten Schritte der Arzneimittelentwicklung dadurch gekennzeichnet, daß Arbeitshypothesen entwickelt werden, die das Ergebnis eines kreativen Prozesses durch Kombination medizinischer, biologischer, molekular-biologischer und chemischer Kenntnisse dar-

stellen. Solche Arbeitshypothesen sind das Kernstück einer jeden zielgerichteten Arzneimittelentwicklung. So gesehen kommt den wissenschaftlichen Grundkenntnissen über die Arzneimittelwirkung – trotz des Fehlens eines umfassenden theoretischen Gedankengebäudes – eine ganz wesentliche Bedeutung zu. Unsere derzeitigen Kenntnisse der molekularen Grundlagen der Pharmakonwirkung, der Verfügbarkeit des Pharmakons am Wirkort, seiner Biotransformation im Organismus und den damit gekoppelten Beziehungen zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung sind die wichtigsten Quellen solcher, zum zielorientierten Handeln veranlassender Hypothesen. Die wissenschaftlichen Grundlagen der Arzneimittelwirkung und die sich daraus ableitenden Hypothesen bilden daher eine unentbehrliche Basis zum Verständnis der strategischen Aspekte der Arzneimittelentwicklung, so wie sie im Kap. 2 dieses Buches beschrieben sind.

## 1.2 Das molekulare Konzept der Pharmakonwirkung

W. Eberlein

### 1.2.1 Biologische Systeme als Reaktionspartner von Pharmaka (das Rezeptor-Konzept)

Eines der wichtigsten Themen, mit denen sich die Pharmaforschung befaßt, ist die Frage nach dem *biologischen Angriffspunkt* eines Pharmakons. Man weiß heute, daß die Auslösung eines biologischen Effektes durch die Wechselwirkung von Pharmakon-Molekülen mit bestimmten zellulären Strukturen im Organismus zustande kommt. Diese sind an der Aufrechterhaltung bestimmter physiologischer Funktionen der Zelle beteiligt. Durch den Angriff eines Pharmakons wird eine Änderung des Funktionszustandes der Zelle eingeleitet. Die Art der Beeinflussung ist durch den molekularen Angriffspunkt des Pharmakons charakterisiert. Änderungen im Funktionszustand der Zelle können durch viele verschiedenartige molekularbiologische Prozesse erfolgen. Beispiele hierfür sind die Beeinflussung der Enzymaktivität, Beeinflussung von aktiven Transportprozessen oder die Hemmung der Proteinbiosynthese. Durch die veränderte physiologische Situation innerhalb der Zelle resultiert ein makroskopisch meßbarer pharmakologischer Effekt, der im lebenden Organismus, z.B. als Blutdruckänderung, Veränderung des Blutzuckerspiegels oder Erhöhung der Kontraktionskraft des Herzens messend verfolgt werden kann. Die spezifische Bindungsstelle des Pharmakons im Organismus wird als *Rezeptor* bezeichnet<sup>1,2</sup>. Eine feste Vorstellung über die Natur des Rezeptors besteht in der Regel nicht. Als spezifische makromolekulare Reaktionspartner von Pharmaka kommen Biopolymere wie Proteine (z.B. Enzymsysteme), Nucleinsäuren und Phospholipide in Frage. Allgemein kann man sagen, daß ein Rezeptorsystem eine bestimmte biologische Einheit einer Zelle darstellt, welche durch spezifische Wechselwirkung mit einem Pharmakon einen meßbaren biologischen Effekt verursacht.

Für die *Auslösung* eines biologischen Effektes durch ein Pharmakon sind zwei Faktoren ausschlaggebend:

1. Das Pharmakon muß über die notwendigen strukturellen Eigenschaften verfügen, um mit dem Rezeptor reagieren zu können
2. Durch die Wechselwirkung mit den biopolymeren Strukturen muß eine Veränderung des Funktionszustandes der Zelle eingeleitet werden, die zur Auslösung des biologischen Effektes führt

In diesem Zusammenhang kommt den *zellulären Lipidmembranen* aufgrund ihrer speziellen chemischen Struktur und den vielfältigen biologischen Eigenschaften der in ihnen enthaltenen makrocyclischen Systeme eine besondere Bedeutung als biologischer Angriffspunkt für Pharmaka zu<sup>3,4</sup>. Abb. 1 zeigt den dreidimensionalen Aufbau einer Mosaik-Lipidmatrix, in welcher verschiedene Lipid-Globulärproteine eingebettet sind<sup>5</sup>. Anhand dieser einfachen Modelldarstellung wird verständlich, daß eine Veränderung der physiologischen Situation im Innern der Zelle durch den Angriff eines Pharmakons an der Außenseite der Zellmembran eingeleitet werden kann. Die Weitergabe einer biologischen Information zwischen zwei Kompartimenten, etwa von der Membranoberfläche an das Zytoplasma im Zellinneren, erfolgt in diesem Falle durch Vermittlung von Rezeptoren, die in der Membran lokalisiert sind.

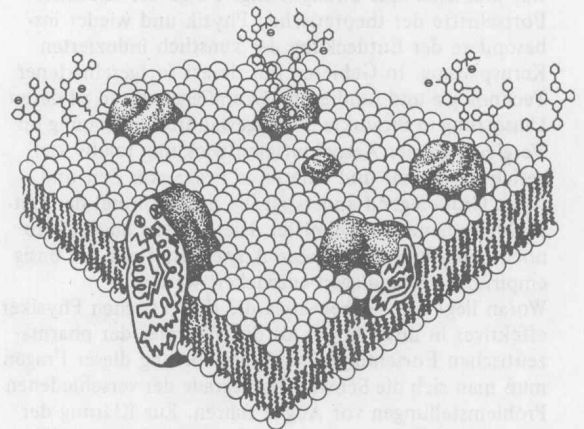


Abb. 1. Membranintegrierte Rezeptoren. Die spezifischen Globulärproteine sind als Receptorsysteme in die Membranmatrix eingebettet<sup>5</sup>

Die Frage nach der *primären Wechselwirkung* zwischen Pharmakon und biologischem System ist heute geklärt. Wir können mit Sicherheit davon ausgehen, daß der Primärschritt der Pharmakon-Wirkung in der Bindung des Wirkstoffs an den Rezeptor besteht. Die Intensität dieser Wechselwirkung wird durch chemische und physikalisch-chemische Bindungskräfte kontrolliert. Diese ergeben sich aus der Art und Anzahl der an der Bindung beteiligten funktionellen Gruppen und ihren stereochemischen

Eigenschaften. Über die biochemischen und biophysikalischen Prozesse, die sich an die Bindung des Pharmakons an den Rezeptor anschließen, bestehen heute nur in wenigen Fällen genaue Vorstellungen. Allerdings wurden mit der Aufklärung der Regel- und Steuerfunktion von allosterischen Enzymsystemen und der intensiven Erforschung der Natur von Zellmembranen in den letzten Jahren Erkenntnisse erzielt, die auch für die Interpretation der molekularen Wirkung von Arzneimitteln richtungsweisend waren. Das Ziel der Pharmaforschung ist hier, den Zusammenhang zwischen der Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung und dem biologischen Signal als Reaktion einer chemischen Verbindung mit einem chemisch definierten Makromolekül und den hierdurch bedingten räumlichen Veränderungen des biopolymeren Systems anschaulich zu deuten.

### 1.2.1.1 Die Spezifität der Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung

Ein Arzneimittel ist während der Körperpassage einer Reihe komplexer Prozesse unterworfen. Hierzu gehören Diffusionsvorgänge durch Membranen, Bindung an intra- und extrazelluläre biopolymere Systeme wie Lipidmembranen, Proteine und Nucleinsäuren, metabolische Veränderungen in der Leber und Bindungsprozesse an das Rezeptorsystem des Zielorgans (s. S. 39). Das Ausmaß und die Art dieser Wechselwirkungen wird durch die chemischen bzw. physikalisch-chemischen Eigenschaften des Pharmakons bestimmt. Im wesentlichen spielen dabei folgende Faktoren eine Rolle<sup>6</sup>:

1. *Lipophile* Eigenschaften:  
Gesamtlipophilie und Lipophilie einzelner Strukturelemente
2. *Elektronische* Eigenschaften:  
Typ der chemischen Bindung und Ladungsverteilung (Induktive und Resonanz-Effekte)
3. *Räumliche* Eigenschaften:  
Dreidimensionale Struktur

Es ist leicht einzusehen, daß die genannten Faktoren wesentlich von den chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften des biologischen Systems mitgeprägt werden. Bei der Wechselwirkung eines Wirkstoffmoleküls mit bestimmten pharmakologischen Rezeptoren kommen die unter Punkt 1–3 genannten physikalisch-chemischen Eigenschaften in unterschiedlichem Ausmaß zur Geltung. Dies hängt davon ab, ob es sich um unspezifisch oder spezifisch wirkende Pharmaka handelt. Bei den *unspezifisch* wirkenden Pharmaka geht die Wechselwirkung zwischen Pharmakonmolekül und Rezeptor überwiegend auf die lipophilen Eigenschaften des Pharmakons zurück. Wirkungsunterschiede zwischen Verbindungen des gleichen Wirktyps sind deshalb allein auf der Basis des Verteilungsverhaltens erklärbar. Die biologische Aktivität *spezifisch* wirkender Pharmaka kommt dagegen durch die Wechselwirkung von definierten Strukturbereichen eines Pharmakons mit den komplementären Bindungsstellen eines Rezeptorareals zustande. Die Wechselwirkung hängt weitgehend von den speziellen strukturellen Gegebenheiten des Pharmakons

ab, wie der Lipophilieverteilung, der Gestalt des Moleküls, der relativen dreidimensionalen Anordnung funktioneller Gruppen und der Ladungsverteilung (s. S. 71). Zu der Kategorie der unspezifisch wirkenden Pharmaka gehören die Anästhetika, Hypnotika, Antihämolytika und bestimmte bakterizide Substanzen<sup>7,8,9</sup>. Aus der häufig beobachteten guten Korrelation zwischen biologischer Aktivität und dem Verteilungskoeffizienten wurde geschlossen, daß die Wirkung dieser Verbindungen auf ihrer Wechselwirkung mit Membranlipiden oder hydrophoben Bezirken von Membraneinheiten beruht<sup>9</sup>. Fremdstoffe dieser Art können in der Membran konformative Veränderungen auslösen und damit deren natürliche Funktion verändern.

In Abb. 2 ist die Beziehung zwischen der antihämolytischen Wirkung verschiedener Phenol-Anästhetika gegenüber Human-Erythrozyten in Abhängigkeit vom Verteilungskoeffizienten im System Octanol/Wasser dargestellt<sup>10</sup>.

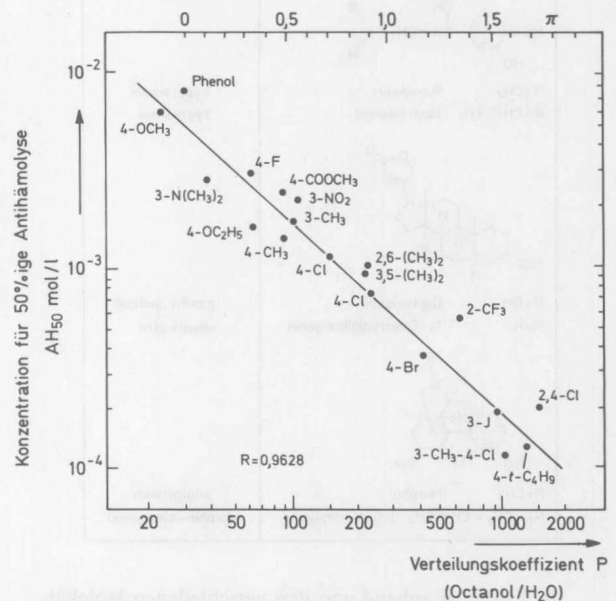


Abb. 2. Beziehung zwischen der antihämolytischen Wirkung verschiedener Phenol-Anästhetika und dem Verteilungskoeffizienten P im System Octanol/Wasser<sup>10</sup>

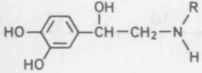
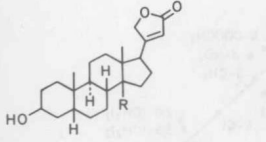
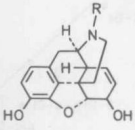
Der hohe *Korrelationskoeffizient* ( $r = 0,96$ ) dieses Systems weist auf eine strukturunabhängige Wechselwirkung zwischen Pharmakon und der Erythrozytenmembran hin. Man nimmt an, daß die antihämolytische Wirkung der Phenol-Anästhetika durch eine Stabilisierung der Lipid-Doppellamelle der Biomembran verursacht wird<sup>11,12</sup>. Entsprechend einer allgemeinen *Faustregel* sind für die Charakterisierung von unspezifisch wirkenden Pharmaka folgende Gesichtspunkte maßgebend:

1. Die biologische Wirkung ist direkt mit den globalen Eigenschaften eines Moleküls korreliert
2. Zur Erzielung einer biologischen Wirkung muß relativ hoch dosiert werden

3. Viele strukturell völlig unterschiedliche Substanzen können identische biologische Effekte über denselben molekularbiologischen Mechanismus verursachen. Geringfügige Veränderungen in der Molekülstruktur haben nur geringen Einfluß auf die biologische Aktivität

Bei der Mehrzahl der therapeutisch genutzten Wirkstoffe handelt es sich um spezifisch wirkende Pharmaka. Die biologische Aktivität von spezifisch wirkenden Pharmaka ist an das Vorliegen bestimmter *chemischer Strukturen* geknüpft. Durch Variation der Art und Anordnung der Substituenten einer Grundstruktur können daher unter Umständen völlig verschiedene pharmakologische Wirkungen hervorgerufen werden<sup>6</sup>.

Tab. 1: Beeinflussung der biologischen Aktivität von spezifisch wirkenden Pharmaka durch Änderung der chemischen Struktur

Struktur	Biologischer Effekt
 <p>R=CH<sub>3</sub> Adrenalin R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> Isoproterenol</p>	hypertensiv hypotensiv
 <p>R=OH Digitoxigenin R=H 14-Desoxydigitoxigenin</p>	positiv inotrop unwirksam
 <p>R=CH<sub>3</sub> Morphin R=-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (-)-Nalorphin</p>	analgetisch Morphin-Antagonist

In Tab. 1 ist anhand von drei verschiedenen Molekülsystemen dargestellt, wie empfindlich bestimmte Veränderungen in der chemischen Struktur die biologische Aktivität beeinflussen können. Die in den Beispielen aufgeführten Wirkstoffe stellen aufgrund ihrer hohen Rezeptorspezifität extreme Fälle in der Beeinflussung der biologischen Wirkung durch Variation bestimmter Substituenten dar. Im allgemeinen führen kleine strukturelle Veränderungen eines Moleküls nur zu einer schrittweisen Veränderung der biologischen Aktivität. Eine klare *Differenzierung* zwischen spezifisch und unspezifisch wirkenden Pharmaka ist nicht immer möglich. So gibt es viele Arzneistoffe, deren Wirkungsprofil sich aus einem spezifischen und einem unspezifischen Anteil zusammensetzt. Dies bedeutet, daß das Pharmakon aufgrund bestimmter physikalisch-chemischer Eigenschaften zwei verschiedene Rezeptorsysteme im Organismus aktivieren kann. Ein Beispiel hierfür bietet die Stoffklasse der  $\beta$ -adrenergen Rezeptorenblocker. Diese besitzen häu-

fig zwei pharmakologisch relevante Wirkungskomponenten<sup>13</sup>:

1. die spezifische  $\beta$ -sympathikolytische Aktivität, die durch ihren Antagonismus gegenüber den positiv inotropen und chronotropen Effekten von Adrenalin und Isoprenalin „in vivo“ und „in vitro“ nachweisbar ist
2. die unspezifische antiarrhythmische Wirkungskomponente, die in ihrer Wirkungsstärke direkt mit den lipophilen Eigenschaften dieser Moleküle korreliert ist (über Möglichkeiten zur pharmakologischen Differenzierung solcher Effekte s. S. 101)

1.2.1.2 Physikalisch-chemische Faktoren der Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung

Das Ausmaß der Wechselwirkung eines Pharmakons mit bestimmten makromolekularen Rezeptorstrukturen im menschlichen Organismus wird durch chemische und physikalisch-chemische Bindungskräfte bestimmt. Diese ergeben sich aus der Art und Anzahl der an der Bindung beteiligten Gruppen und ihren stereochemischen Eigenschaften. Bei der Erstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen werden zur Beschreibung der Bindungskräfte die sogenannten Wechselwirkungsparameter (s. S. 71) verwendet. Das Verständnis für den Einfluß dieser physikalisch-chemischen Größen ergibt sich aus der Kenntnis der Bindungskräfte zwischen Pharmakon und Rezeptor und auch aus den stereochemischen Voraussetzungen für die Anpassung der Wirkstoffmoleküle an die Rezeptor-Bindungsstelle. Auf beide Aspekte soll im folgenden näher eingegangen werden.

1.2.1.2.1 Die Bindungskräfte

Bei der Anlagerung eines Pharmakons an den Rezeptor treten verschiedenartige Wechselwirkungen einzeln oder kombiniert auf. Am wichtigsten sind hierbei die folgenden Typen:

- Hydrophobe Bindungen
- Elektrostatische Wechselwirkungen
- Wasserstoff-Brückenbindungen
- Van-der-Waals-Kräfte
- Charge-Transfer-Wechselwirkungen
- Kovalente Bindungen

In Abb. 3 ist die *Bindung* von 3'-Cytidinmonophosphat an die „active site“ von Ribonuclease dargestellt: Pyrimidinmononucleotide inhibieren die katalytischen Eigenschaften von Ribonuclease. Prozesse dieser Art können sinngemäß als Beispiel für die Wechselwirkung eines Pharmakons mit einem Rezeptorsystem betrachtet werden. Wie ersichtlich erfolgt die energetische Stabilisierung des Enzym-Komplexes durch die Ausbildung recht unterschiedlicher Bindungstypen. Neben Wasserstoffbrücken und elektrostatischen Anziehungskräften spielen auch hydrophobe und Van-der-Waals-Kräfte eine Rolle:

His 119 bildet eine H-Brücke mit der Nucleosid-3'-phosphat-Gruppe  
His 12 steht in Wechselwirkung mit dem Ribosyl-Rest  
Ser 123 ist durch die NH<sub>2</sub>-Gruppe des Cytidinmoleküls fixiert, zusätzlich wird der Komplex durch Lys 41, Thr 45 und Phe 120 stabilisiert

Obwohl die Energien einzelner Bindungsarten für sich rela-

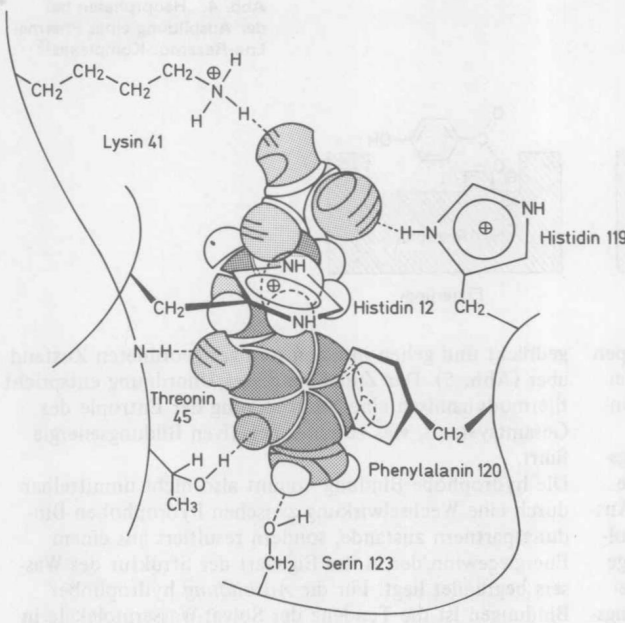


Abb. 3. Darstellung der Wechselwirkungskräfte zwischen 3'-CMP und Ribonuclease<sup>14</sup>

tiv gering sind, darf ihre Gesamtwirkung nicht unterschätzt werden, da in der Regel die integrale Bindungsenergie größer ist als die Summe der einzelnen Bindungsbeiträge.

In Tab. 2 sind die *Bindungsenergien* verschiedener Wechselwirkungskräfte zusammen mit ihren kritischen Reichweiten angegeben.

Tab. 2: Bindungstypen der Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkungen

Bindungsart	Bindungsenergie (kJ/mol)	Reichweite	Beispiel
Hydrophobe Wechselwirkung	-4,0	klein	
Ionenbindung	-2,0	groß	$R-NH_3^+ \dots \ominus OOC-R$
Verstärkte Ionenbindung	-4,0	groß	
Ion-Dipol-Bindung	-(4-30)	groß	$R_4N^+ \dots N \equiv$
Dipol-Dipol-Bindung	-(4-30)	klein	$\delta^- O=C \dots \delta^+ NR_3$
Wasserstoffbrücken	-(4-30)	klein	$C=O \dots H-N-R$
Van-der-Waals-Wechselwirkung	-(2-4)	klein	$I \dots I$
Charge-Transfer	-(4-30)	klein	$-OH \dots C=C$
Kovalente Bindung	-(160-450)		$H_3C-OH$

Reichweite: 0,2-0,4 nm (klein), 0,5-1,0 nm (groß)

Das *Ausmaß* der reversiblen Bindung eines Pharmakons an einen Rezeptor wird durch die Abnahme der freien Energie  $\Delta G$  beschrieben. Diese ist mit der makroskopischen Dissoziationskonstanten  $K_D$  über die Gibbs-Helmholtz-Gleichung verknüpft:

$$\Delta G = -RT \ln K_D$$

$R$  = Gaskonstante, 8,27 J/mol·K  
 $T$  = absolute Temperatur

Je negativer der Wert von  $\Delta G$  ist, umso fester ist die Bindung eines Pharmakons an den Rezeptor. Der Wert von  $\Delta G$  wird durch die thermodynamischen Zustandsgrößen  $\Delta H$  und  $\Delta S$  bestimmt:

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S$$

$\Delta H$  = Wärmetönung der Reaktion

$\Delta S$  = Entropieänderung als Maß für die Änderung der molekularen Ordnung bei einer chemischen Reaktion

Auf die genaue Bedeutung dieser thermodynamischen Größen soll hier nicht weiter eingegangen werden. In diesem Zusammenhang ist allerdings der Hinweis wichtig, daß thermodynamische Bindungsenergien kein sicheres diagnostisches Kriterium für die Unterscheidung von verschiedenen Bindungskräften einer Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung darstellen. Der entscheidende Nachweis für das Vorliegen eines bestimmten Bindungstyps zwischen Pharmakon und Rezeptor ist nur durch Röntgenstrukturanalyse oder mit Hilfe anderer physikalisch-chemischer Untersuchungsmethoden möglich.

In Tab. 2 sind neben den Bindungsenergien auch die *kritischen Reichweiten* der einzelnen Bindungstypen angegeben. Aus der Abhängigkeit der Bindungskräfte von

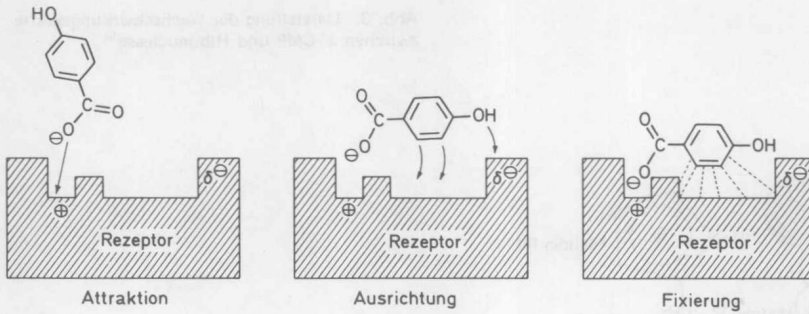


Abb. 4. Hauptphasen bei der Ausbildung eines Pharmakon-Rezeptor-Komplexes<sup>15</sup>

den interatomaren Abständen der reagierenden Gruppen kann geschlossen werden, daß die einzelnen Kräfte bei der Annäherung des Pharmakons an den Rezeptor in unterschiedlicher Reihenfolge zur Geltung kommen. Aufgrund der großen Reichweite ionischer Anziehungskräfte kann angenommen werden, daß die erste Phase der Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung durch die Ausbildung von Ion-Ion- und Ion-Dipol-Bindungen kontrolliert wird (Abb. 4). Für die Ausrichtung und endgültige Fixierung des Pharmakons an den Rezeptor sind dagegen Wasserstoffbrücken und schließlich im Nahordnungsbereich zwischen 0,3–0,4 nm hydrophobe und Van-der-Waals-Kräfte verantwortlich<sup>15</sup>.

**Die hydrophobe Bindung**

Eine bedeutende Rolle in der Wechselwirkung zwischen Pharmakon und Rezeptor kommt der hydrophoben Bindung zu<sup>16,17</sup>. Dieser Bindungstyp liefert wohl die wichtigsten energetischen Beiträge für die biologische Aktivität vieler Wirkstoffmoleküle. Das *Prinzip* der hydrophoben Bindung ist eng mit der Struktur und den Bindungseigenschaften des Wassers verknüpft. Die Bezeichnung „hydrophobe Bindung“ beinhaltet, daß unpolare Gruppen sich in wäßriger Lösung assoziieren und auf diese Weise die Berührung mit benachbarten Wassermolekülen verkleinern. Der Grund für diese Tendenz resultiert aus einem Entropieeffekt: In der Umgebung von freierverfügbaren Strukturanteilen, wie aliphatischen Kohlenwasserstoff-Ketten oder Benzol-Ringen sind die Wasser-Moleküle stärker geordnet, weil in dieser Umgebung die Zahl der zwischenmolekularen Kontakte zunimmt. Durch die Aggregation der unpolaren Substrukturen werden Wasser-Moleküle aus dem Bindungsbereich der in Wechselwirkung tretenden Gruppierungen heraus-

gedrückt und gehen in einen weniger geordneten Zustand über (Abb. 5). Der Zunahme dieser Unordnung entspricht thermodynamisch eine Vergrößerung der Entropie des Gesamtsystems, was zu einer negativen Bildungsenergie führt.

Die hydrophobe Bindung kommt also nicht unmittelbar durch eine Wechselwirkung zwischen hydrophoben Bindungspartnern zustande, sondern resultiert aus einem Energiegewinn, der in der Eigenart der Struktur des Wassers begründet liegt. Für die *Ausbildung* hydrophober Bindungen ist die Tendenz der Solvat-Wassermoleküle, in eine weniger geordnete Wasserstruktur zurückzukehren, entscheidend. Auf der Seite des Rezeptors werden die hydrophoben Regionen durch die Seitenketten der Aminosäuren Leucin, Isoleucin, Phenylalanin usw. gebildet. Es ist leicht einzusehen, daß die Dimension der hydrophoben Anteile eines Pharmakons in etwa der Größe des lipophilen Rezeptorareals, die ~5–6 CH<sub>2</sub>-Einheiten umfaßt, entsprechen muß. Eine Vergrößerung der Kettenlänge kann zu einer Erniedrigung der Wechselwirkungsenergie führen. Nach diesen Vorstellungen sollten kleine Gruppen, wie kurzkettinge Kohlenwasserstoff-Reste und Phenyl-Gruppen, als Bindungspartner für hydrophobe Bezirke besonders geeignet sein. Durch die Ausbildung hydrophober Wechselwirkungskräfte werden für jede CH<sub>2</sub>·····CH<sub>2</sub>-Interaktion etwa 3,0 kJ/mol freigesetzt<sup>6</sup>. Dem Prozeß der Überführung eines Pharmakons aus einem wäßrigen Milieu in den lipophilen Bindungsbezirk eines Rezeptorareals entspricht das *Verteilungsverhalten* dieses Moleküls zwischen einer wäßrigen Phase und einem organischen Lösungsmittel. In beiden Fällen wird durch den Übergang in die organische (lipophile) Phase ein Teil der Solvatstruktur zerstört, so daß der oben beschriebene positive Entropieeffekt resultiert. Deshalb wird heute zur Beschreibung der hydrophoben Eigenschaften eines Arzneimittelmoleküls der *Verteilungskoeffizient P* verwendet.

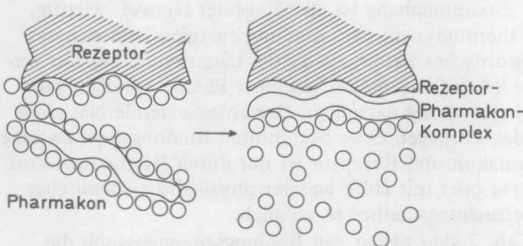
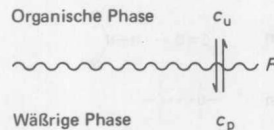


Abb. 5. Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung durch hydrophobe Bindung. Die Kreise repräsentieren Wasser-Moleküle<sup>7</sup>



*P* entspricht einer thermodynamischen Gleichgewichtskonstanten und ist durch das Verhältnis der Konzentrationen *C<sub>D</sub>* und *C<sub>U</sub>* des Pharmakons in zwei miteinander in Berührung stehenden Phasen charakterisiert, von denen



eine polar (z.B. Wasser) und die andere unpolar (z.B. eine organische Flüssigkeit wie Octanol) ist.

$$P = \frac{C_u}{C_p}$$

In den letzten Jahren hat sich das Verteilungssystem unpolares organisches Lösungsmittel – wäßrige Phase als *Modell* zur Erfassung der lipophilen Wechselwirkung zwischen Pharmaka und einem Rezeptorareal hervorragend bewährt. Als Verteilungssystem kommt dabei das Gemisch Octanol/Wasser den biologischen Verhältnissen am nächsten. Eine der wichtigsten Erkenntnisse dieser Untersuchungen ist die Tatsache, daß die Bindungsaffinität organischer Verbindungen gegenüber Proteinen strukturunabhängig mit dem Verteilungskoeffizienten korreliert werden kann<sup>18</sup>. Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung von *P* für die Beurteilung der lipophilen Eigenschaften eines Wirkstoffmoleküls. Die bereits auf Seite 3 beschriebenen biologischen Effekte strukturunspezifischer Wirkstoffe sind zum großen Teil auf die Ausbildung hydrophober Wechselwirkungskräfte zurückzuführen. Man kann sich deshalb vorstellen, daß Pharmaka, die die Permeabilität von Membranen verändern, in der Zwischenphase der Protein-Lipid-Doppelschicht angreifen. Hydrophobe Bereiche werden in die Lipid-Schicht eintauchen, während polare Bereiche des betreffenden Pharmakon-Moleküls die Ionen-Bindung zwischen der Proteinphase und der Phospholipid-Lamelle beeinflusst.

**Elektrostatische Wechselwirkungen**

Obwohl die Beteiligung elektrischer Ladungen keine unabdingbare Voraussetzung für die Bindung eines Pharmakons an den Rezeptor darstellt, spielen elektrostatische Wechselwirkungen häufig eine wichtige Rolle bei der Fixierung und Ausrichtung eines Arzneimittels an der Rezeptoroberfläche. Zu den Gruppen, die auf der Seite des Rezeptors an der Wechselwirkung mit den polaren Strukturanteilen eines Wirkstoffes beteiligt sind, gehören alle sauren und basischen Seitenketten von Aminosäuren, Amino- und Phosphorsäure-Gruppen an Nucleinsäuren sowie Sulfat-Gruppen an Mucopolysacchariden. Unter physiologischen Bedingungen bei pH 7,4 sind diese Gruppen weitgehend dissoziiert. Glutamin- und Asparaginsäure bilden Anionen, während die Amino-Gruppen von Lysin und die Guanidino-Gruppe von Arginin in protonierter Form als Kationen vorliegen. Das Ausmaß der Ionisierung ist vom pK<sub>a</sub>-Wert des korrespondierenden Säure-Base-Paares und dem pH-Wert im physiologischen Milieu abhängig. Bei den meisten Arzneimitteln handelt es sich um schwache Säuren oder Basen. Viele dieser Verbindungen liegen in Abhängigkeit von der jeweiligen Dissoziationskonstanten bei pH 7,4 mehr oder weniger ionisiert vor. In Tab. 3 ist der Zusammenhang zwischen pK<sub>a</sub> und dem Dissoziationsgrad bei pH 7,4 anhand einiger Beispiele dargestellt<sup>19</sup>. Die Wechselwirkung zwischen ionischen Gruppen basiert auf der elektrostatischen Anziehung gegensinnig geladener Ionen. In einem Medium mit der Dielektrizitätskonstante ε ergibt sich die Energie der *Ionenbindung* durch die Coulomb-Beziehung:

$$E = \frac{1}{\epsilon} \cdot \frac{e_1 \cdot e_2}{r^2}$$

Die elektrostatische Energie ist proportional der Ladungen e<sub>1</sub> und e<sub>2</sub> der sich anziehenden Ionenpaare und nimmt mit dem Quadrat der Entfernung ab.

Tab. 3: Ionisierungsgrad verschiedener Arzneistoffe bei pH 7,4<sup>19</sup>

Pharmaka mit sauren Gruppen (-XH → X <sup>⊖</sup> + H <sup>⊕</sup> )	pK <sub>a</sub>	% dissoziiert (Anionen)
Acetylsalicylsäure (analgetisch)	3,49	99,9
Sulfadiazin (antibakteriell)	6,48	89,3
Phenobarbital (hypnotisch)	7,41	49,4
Pharmaka mit basischen Gruppen (-N: + H <sup>⊕</sup> → <sup>⊕</sup> NH)		(Kationen)
Atropin (anticholinerg)	9,65	99,4
Cocain (lokanästhetisch)	8,41	91,1
Chlorcyclizin (antihistaminisch)	8,15	84,9
Morphin (analgetisch)	7,87	74,7

Einen wesentlichen Einfluß auf die *Reichweite* elektrostatischer Wechselwirkungskräfte übt die Dielektrizitätskonstante ε aus. Im Nahbereich der Protein-Oberfläche ist die Dielektrizitätskonstante wesentlich kleiner als die von Wasser, so daß hier elektrostatische Wechselwirkungskräfte eine wesentlich höhere Reichweite besitzen. Es wird deshalb allgemein angenommen, daß die elektrostatischen Bindungskräfte einen besonderen Beitrag zur primären Erkennung und korrekten Anlagerung eines Pharmakons an den Rezeptor liefern.

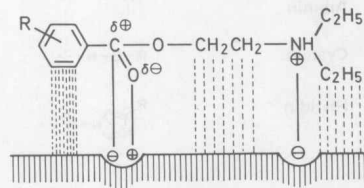


Abb. 6. Einfluß elektrostatischer Kräfte auf die Bindung von Lokalanästhetika an den Rezeptor<sup>20</sup>

Neben der Beteiligung einer reinen Ionenbindung ist in Abb. 6 die Möglichkeit zur Ausbildung von *Ion-Dipol*- und *Dipol-Dipol*-Wechselwirkungen angedeutet<sup>20</sup>. Die Ausbildung dieser Kräfte geht auf den Einfluß gegensinniger Ladungsverteilungen zurück. Der Effekt ist besonders groß bei leicht polarisierbaren Systemen, wie z.B. bei konjugierten Doppelbindungen. Die Energiebeiträge und die Reichweite dieser Kräfte sind jedoch wesentlich kleiner. Sie liegen in der Größenordnung der Van-der-Waals-Kräfte.

**Die Wasserstoff-Brückenbindung**

Wasserstoffbrücken liefern die wichtigsten Nebenvalenzkräfte zur Aufrechterhaltung der Tertiär- und Quartärnarstruktur von Proteinen. Auch bei Nucleinsäuren wird die Doppelhelix weitgehend durch Wasserstoffbrücken zusammengehalten. Wasserstoffbrücken bilden sich immer dann aus, wenn ein H-Atom mit positiver Teilladung und ein basischer Akzeptor in der folgenden Weise angeordnet sind:

