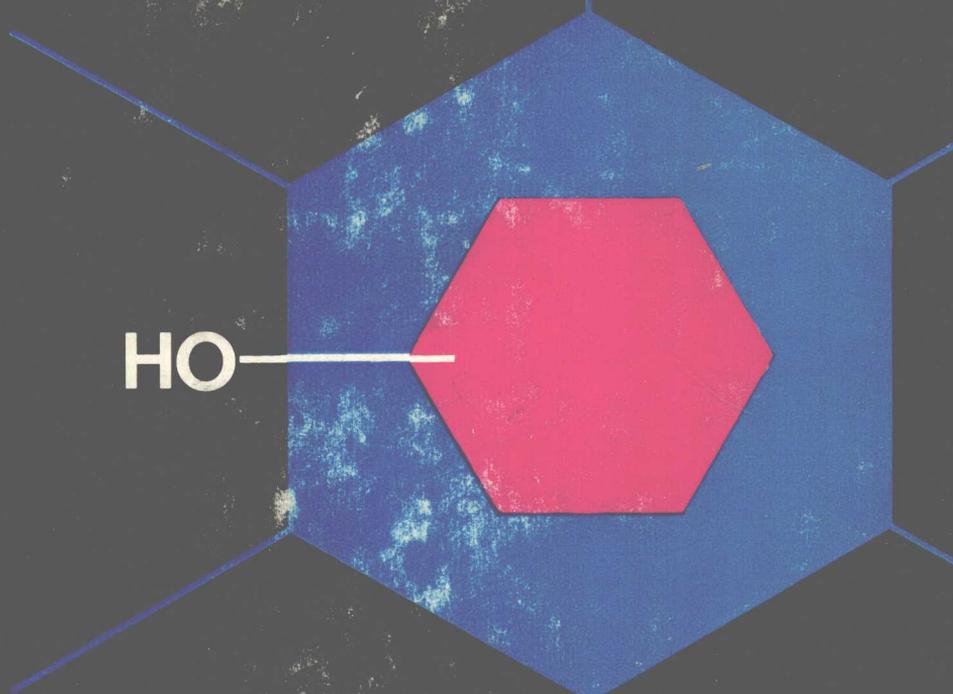


S. Pfeifer

Biotransformation von Arzneimitteln

Bd.3



VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT

BERLIN

Biotransformation von Arzneimitteln

Band 3



Biotransformation

VON

Arzneimitteln / Band 3

von

Dr. rer. nat. habil. **Siegfried Pfeifer**
o. Professor für Pharmazeutische Chemie
an der Humboldt-Universität zu Berlin

Mitarbeiter:

Dr. Beate Gildemeister
Dr. Hans-Hubert Borchert
Dipl.-Pharm. Marlies Otto
Bereich Pharmazie der Sektion Chemie
der Humboldt-Universität zu Berlin



VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT BERLIN 1979

Biotransformation von Arzneimitteln

(—)

Pfeifer, S.

1. Auflage

Berlin

Volk und Gesundheit

1979

(—)

3

1. Auflage

Alle Rechte vorbehalten

© VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1979

Lizenz-Nr. 210 (700/212/79)

LSV 2065

Lektor: Lieselotte Wietstruck

Printed in the German Democratic Republic

Gesamtherstellung: VEB Druckerei „Thomas Müntzer“, 582 Bad Langensalza

Einbandgestaltung: Karl Salzbrunn, Berlin

Bestell-Nr. 532 796 3

DDR 99, - M

Vorwort zu Band 3

Der Konzeption und Ausführung der Bände 1 und 2 entsprechend enthält Band 3 311 Monografien, wobei vor allem Substanzen der folgenden Wirkstoffgruppen berücksichtigt wurden:

Antiallergika (Antihistaminika),
Antibiotika,
Bronchodilatoren,
Diuretika,
Lokalanästhetika,
Süßstoffe,
Zytostatika.

Ferner ist eine Anzahl von Monografien über Verbindungen weiterer Arzneimittelgruppen aufgenommen, wie Analeptika, Antitussiva, Choleretika, Spasmolytika, Ulkustherapeutika.

Schießlich sind für zahlreiche, insbesondere neuere Stoffe der in den Bänden 1 und 2 behandelten Wirkstoffklassen Monografien zusammengestellt worden; darunter befinden sich viele, deren klinische Erprobung noch nicht abgeschlossen ist.

Wiederum wurden aus systematischen Gründen auch solche Substanzen berücksichtigt, die noch nicht bzw. nicht mehr im Arzneimittelverkehr sind oder mit großer Wahrscheinlichkeit aus verschiedenen Gründen trotz hoher Wirkung überhaupt nicht in der Therapie eingesetzt werden dürften. Von zahlreichen Nutzern der Bände 1 und 2 ist darauf hingewiesen worden, daß sie die Monografiereihe zur Erlangung von Informationen zu Analogie- oder Vergleichszwecken heranziehen und daher auch aus Daten über solche Verbindungen wertvolle Hinweise erhalten können.

Gegenüber Band 1 wurden wie schon im Band 2 Hinweise auf Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen deutlich erweitert und qualifiziert.

Die Monografien sind nach mehrjähriger Vorbereitung 1976 bis etwa Mitte 1977 zusammengestellt worden. Die Literatur ist demgemäß bis 1976, z. T. bis 1977 berücksichtigt. Einige Monografien konnten während der Drucklegung ergänzt oder überarbeitet werden. In einem Literaturnachtrag sind neuere Publikationen bis etwa Ende I. Quartal 1978 aufgeführt. Desgleichen ist die Literatur zu Monografien der Bände 1 und 2 ergänzt. Sie wird zu gegebener Zeit in Form von Nachtragsmonografien ausgewertet.

Den Apothekern Dr. Beate GILDEMEISTER und Dipl.-Pharm. Marlies OTTO sowie dem Biologen Dr. Hans-Hubert BORCHERT habe ich für ihre Mitarbeit bei der Literaturerfassung und -auswertung sowie Vorbereitung einer Anzahl Monografien ebenso zu danken wie den Apothekern Dipl.-Pharm. Reinhild-Ulrike TIMM und Dipl.-Pharm. Christel ZIMMER für ihre Zuarbeit bei der Literatúrauswertung. Mein Dank gilt ferner Herrn Chem.-Ing. Helmar DÖHNERT, der die Formeln zeichnete, mehreren Mitarbeitern des Bereiches Pharmazie der Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin für viele Formen der Unterstützung, meiner Frau für Verständnis, Übersetzungen und Hilfe bei den mühevollen Korrekturen und schließlich Frau Dipl.-Biol. Lieselotte WIETSTRUCK stellvertretend für viele Mitarbeiter des VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin.

Berlin, den 31. 10. 1977

S. PFEIFER

Aus dem Vorwort zu Band I

Die außerordentlich rasche Entwicklung der Arzneimittelforschung in den letzten 25 Jahren, die ständig gestiegenen Anforderungen bezüglich der Unschädlichkeit neu einzuführender Pharmaka, die dennoch beträchtlichen Nebenwirkungen vieler Therapeutika und schließlich die Fortschritte bei den chemisch-analytischen, physikalischen und physikalisch-chemischen Methoden der Stofftrennung und der Strukturaufklärung haben im gleichen Zeitraum die Erforschung der Biotransformation körpereigener und körperfremder Stoffe (Xenobiotika) in einem solchen Maße gefördert, daß 80—90% unserer heutigen Kenntnisse aus dieser Zeit stammen. Gegenwärtig werden jährlich 1500—2000 Publikationen über Probleme der Biotransformation und ihre Auswirkungen veröffentlicht.

Nachdem die generellen Wege biochemischer Abwandlung bei Körperpassage bekannt sind, konzentriert sich die Forschung neben der Überprüfung neuer und älterer, bisher nicht oder nur wenig untersuchter Pharmaka und anderer Fremdstoffe u. a. besonders auf die biochemischen Abläufe im molekularen Bereich einschließlich der Enzymproblematik, die Wechselwirkungen zwischen Xenobiotika besonders im Rahmen der Enzyminduktion, die prä- und postnatale Biotransformation als Teilgebiet der Entwicklungspharmakologie, die durch metabolische Vorgänge hervorgerufenen Wirkungen und Nebenwirkungen sowie die systematische Erforschung von Zusammenhängen zwischen chemischer Struktur und Biotransformation.

Dieses kaum noch zu übersehende Gebiet ist in den letzten Jahren durch zahlreiche ausgezeichnete Monografien und Übersichten in Buchform oder Zeitschriftenartikeln behandelt worden, wobei vor allem allgemeine bzw. bestimmte Teilaspekte im Vordergrund standen, oder die Biotransformation einzelner Arzneimittel bei der komplexen Darstellung von Wirkstoffgruppen mehr oder weniger umfassend erörtert wurde. Es fehlt jedoch gegenwärtig eine nach Arzneimitteln geordnete Übersicht, deren Erstellung freilich in Anbetracht des Literaturumfanges auf nicht unerhebliche Schwierigkeiten stößt.

Mit dem vorliegenden 1. Band, dem in Abständen weitere folgen sollen, wird der Versuch unternommen, diese Lücke zu schließen, um Arzneimittelwissenschaftlern verschiedener Disziplinen einen gestrafften Überblick über vorliegende Ergebnisse zur Biotransformation und ihrer Randprobleme einschließlich Untersuchungen über Ausscheidungsverhältnisse der Pharmaka bei Mensch und Versuchstier zu vermitteln.

Zur Erzielung eines möglichst hohen Informationsangebotes auf vertretbarem Raum wurde eine stark verdichtete Darstellung in Form einzelner Monografien nach einheitlichen Gesichtspunkten in der Hoffnung gewählt, daß sie nach Einarbeitung in das Prinzip und die diversen Abkürzungen nicht zu hohe Anforderungen an das Abstraktionsvermögen der Benutzer stellt. Die Monografien sollen neben einer schnellen Information vor allem auch zur Auswahl der vom Benutzer einzusehenden Originalliteratur beitragen.

Angesichts der notwendigen Begrenzung ist beabsichtigt, die Arzneimittelmonografien vorerst auf körperfremde Pharmaka bzw. potentielle Wirkstoffe — unabhängig von ihrer derzeitigen therapeutischen Verwendung — zu konzentrieren. Demgemäß werden körpereigene Stoffe, die zahlreichen und z. T. systematisch untersuchten chemischen Verbindungen ohne Gebrauch als Arzneimittel sowie

Insektizide, Herbizide, Haushaltschemikalien usw. zunächst nicht berücksichtigt. Bei Arzneimitteln, die sehr häufig Gegenstand von Untersuchungen waren (z. B. Hexobarbital), konnte eine vollständige Erfassung der gesamten Literatur — insbesondere auf den Randgebieten — nicht beabsichtigt werden, da sonst der Rahmen der Monografien gesprengt würde. Jedoch sind möglichst viele Arbeiten aus allen Problemkreisen zitiert, die dann auch den Zugang zu weiteren Publikationen ermöglichen.

Der Autor hat bei der Zusammenstellung der Monografien die infolge der unterschiedlichen Wiedergabe der Befunde in den einzelnen Originalarbeiten bedingten Schwierigkeiten beim Versuch einer möglichst konsequenten Darlegung der Ergebnisse entsprechend der zugrundeliegenden Konzeption nachhaltig zu spüren bekommen. Diese sind mitunter durch Widersprüche und unklare Aussagen in manchen Publikationen noch verstärkt worden. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß in einzelnen Fällen auch etwas abweichende Auffassungen möglich sind, z. B. über die Sicherstellung der Struktur von Metaboliten, die Anwesenheit oder ihr Fehlen in Exkrementen oder über Ausscheidungsverhältnisse usw.

In den einzelnen Bänden werden jeweils verschiedene Wirkstoffklassen schwerpunktmäßig behandelt.

Die Benutzer werden gebeten, auf fehlende Literaturstellen ebenso aufmerksam zu machen wie auf Fehler, die sich bei einer so gedrängten Darstellung besonders leicht einschleichen können. An alle Autoren von Arbeiten der behandelten Problemkreise ergeht die Bitte, unaufgefordert Sonderdrucke ihrer Veröffentlichungen an die folgende Adresse zu senden: Prof. Dr. S. PFEIFER, Sektion Chemie — Bereich Pharmazie — der Humboldt-Universität zu Berlin, DDR-112 Berlin, Goethestr. 54. Damit würde nicht nur die Arbeit des Herausgebers wesentlich erleichtert, sondern auch die Aufnahme der Ergebnisse in die folgenden Bände oder eine revidierte Auflage gewährleistet.

Berlin, den 31. 12. 1973

S. PFEIFER

Zum Gebrauch

Bezeichnung der Substanzen

Es sind Arzneimittel und potentielle Pharmaka unabhängig von ihrem gegenwärtigen Gebrauch in alphabetischer Reihenfolge aufgenommen, wobei nur eine Bezeichnung verwendet wird. Dabei wird alternativ folgende Rangordnung eingehalten:

1. nicht wortgeschützter Freiname (I. N. N.) der WHO (vorgeschlagen bzw. endgültig festgelegt) in der lateinischen Fassung;
2. Freiname anderer Institutionen bzw. Trivialname entsprechend M. NEGWER, Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, 4. Aufl., Akademie-Verlag, Berlin 1971 (dort kursiv gesetzt);
3. warenzeichenrechtlich geschützter Präparatename (®);
4. Versuchsbezeichnung (z. B. „U-18536“);
5. systematischer Name, weitgehend angelehnt an IUPAC-Regeln.

Da genügend ausgezeichnete Nachschlagewerke existieren, die die warenzeichenrechtlich geschützten bzw. registrierten Präparatennamen enthalten, z. B. das obengen. Werk oder Index nominum, Société Suisse de Pharmacie, Zürich 1975, oder H. IPPEN, Index Pharmacorum, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1968, wurde auf die Nennung von Synonyma verzichtet.

Schema

Das Schema enthält

- strukturell bekannte Metaboliten¹, meist in Teilformeln, wobei jeder Schritt — sofern möglich — nur eine Veränderung repräsentiert. Die Bezeichnung erfolgt durch römische Zahlen in willkürlicher, aber übersichtlicher Reihenfolge; die Ausgangsverbindung ist jedoch stets mit I bezeichnet. Die Formeln werden durch ausgezogene Pfeile verbunden, wenn ein Biotransformationsschritt bewiesen bzw. logisch ist; es werden unterbrochene Pfeile verwendet, sofern der Schritt in der Literatur diskutiert wird, er darüber hinaus denkbar ist oder dadurch eine rationale und übersichtliche Darstellung des Schemas ermöglicht wird. Stereoisomere werden im allgemeinen mit der gleichen römischen Zahl unter Zusatz von a, b, c usw. gekennzeichnet. Sie sind z. T. mit der Formel durch einfache Striche verbunden;
- strukturell nur teilweise aufgeklärte Metaboliten als römische Zahl; Hinweise zu diesen Strukturen finden sich unter „Bemerkungen“;
- nicht näher bekannte, aber nachgewiesene Verbindungen als römische Zahl in Klammern;

¹ Die Begriffe Metabolit und Ausscheidungs-(Exkretions-)produkt werden trotz ihrer unterschiedlichen Bedeutung in Anbetracht der uneinheitlichen Handhabung in der Literatur synonym gebraucht; demgemäß ist auch das unverändert exkretierte Ausgangsprodukt als Metabolit bezeichnet.

- theoretisch mögliche, jedoch nicht aufgefundene Zwischenprodukte in eckigen Klammern, sofern sie in der Literatur diskutiert werden; mitunter sind Reaktionsfolgen auch unter „Bemerkungen“ verbal behandelt, um die Übersichtlichkeit der Schemata zu wahren;
- Konjugate durch die entsprechende Abkürzung (s. dort);
- die Literaturstelle als hochgestellte arabische Zahl an der römischen Zahl der Formel (gefundene Metaboliten bei in-vitro-Untersuchungen in Klammern); die Ausgangsverbindung enthält nur dann Literaturhinweise, wenn sie auch unverändert ausgeschieden wird (vgl. „Ausscheidungen“); bei den übrigen Produkten werden die Literaturhinweise unabhängig von ihrer Ausscheidung gegeben, sofern sie in einer Publikation genannt sind, z. B. bei Nachweis in Geweben oder Organen (Hinweise unter „Bemerkungen“), bei analytischen Untersuchungen, bei Befunden über Wirkungen usw.

Ausscheidung

Hier erfolgt die Registrierung der bei den einzelnen Spezies gefundenen Exkretionsprodukte unter Benutzung einer entsprechenden Abkürzung der Art und der hochgestellten Literaturstelle. Hauptausscheidungsprodukte sind durch Sternchen hinter der Literaturstelle gekennzeichnet; Ergänzungen z. T. unter „Bemerkungen“.

Ausscheidungswege

Es erfolgt die Angabe der Spezies mit hochgestelltem Literaturzitat (bei Hauptweg mit Sternchen versehen, sofern mehrere Wege untersucht wurden) unter U (Urin), F (Fäzes), L (Lunge), Ht (Haut); CO₂-Ausscheidung wird unter L, Gallenexkretion unter F vermerkt.

in vitro

Die Angaben sind auf die Art bezogen; auf einzelne Gewebe oder Organe wird im Teil „Bemerkungen“ hingewiesen. Zusammen mit den Literaturstellen im Schema (in Klammern) kann leicht festgestellt werden, welche Metaboliten in der betreffenden Art in vitro gebildet werden.

Analytik

Es sind die in den Veröffentlichungen — insbesondere über Biotransformationsuntersuchungen — behandelten analytischen Verfahren, sofern Ergebnisse oder Zahlenwerte genannt werden, unter Berücksichtigung entsprechender Abkürzungen zusammengestellt. Ferner wird der Hinweis auf die Synthese von Metaboliten bzw. der radioaktiv oder stabilisotop markierten Ausgangsverbindung gegeben. Arbeiten nur analytischen Inhalts finden nur Aufnahme, sofern sie dem Autor im Zusammenhang mit der Biotransformationsforschung bzw. für Arbeiten über Wechselwirkungen von Pharmaka, Pharmakokinetik und ähnlichen, im Teil „Bemerkungen“ behandelten Problemkreisen von Interesse erscheinen.

Bemerkungen

Entsprechend ihrer Verfügbarkeit in der Literatur sind hier zusammengefaßt:

- Ergänzungen zum Schema, z.B. Hinweise über hypothetische Zwischenprodukte, Teilstrukturen, seltene Biotransformationswege, bemerkenswerte qualitative Unterschiede bei Mensch und Versuchstier, unterschiedliche Metabolisierung von Isomeren, geschwindigkeitsbestimmende Schritte;
- Hinweise auf den Nachweis von Metaboliten in Geweben und Organen;
- Bemerkungen zu in-vitro-Versuchen;
- Daten bzw. Trends der Exkretion und Verhältnisse der einzelnen Metaboliten im allgemeinen unter Angabe von Ausscheidungsweg, Zeitraum und Applikationsart; die Zahlenangaben erfolgen vorwiegend durch Wiedergabe der von den einzelnen Autoren mitgeteilten Werte (meist prozentuale Gesamtausscheidung) oder auf einzelne Verbindungen bezogene Werte;
- Ergebnisse über Pharmakokinetik und Distribution, insbesondere in Publikationen über Untersuchungen zur Biotransformation; eine lückenlose Darstellung der Literatur über diesen Problembereich — vor allem die zahlreichen Veröffentlichungen über Blutspiegelwerte — ist nicht beabsichtigt;
- Angaben über die Abhängigkeit von Biotransformation, Exkretion und Pharmakokinetik von Alter, Geschlecht, Krankheiten, Applikationsart und anderen Einflußfaktoren;
- Pharmakologie und Toxikologie der Metaboliten (nicht der Ausgangsverbindung), insbesondere die Wirkstärke im Verhältnis zur Grundverbindung;
- Wirkungsmechanismen, sofern Metaboliten dabei von Bedeutung sind;
- Wechselwirkungen von Arzneimitteln und körperfremden Stoffen, insbesondere bei gegenseitiger Beeinflussung der Biotransformation (Enzyminduktion, -hemmung).

Literatur

Die Publikationen sind in alphabetischer Reihenfolge der Verfasserzuname zitiert; bei zwei Autoren sind beide genannt, bei mehreren nur der Erstautor mit dem Hinweis „und Mitarb.“.

Die Zeitschriften sind in der in der Zeitschrift DIE PHARMAZIE üblichen Weise abgekürzt. Da die Monografien 1976 bis Mitte 1977 zusammengestellt wurden, sind Arbeiten bis 1976, z. T. bis 1977 berücksichtigt. Die bis zur Korrektur bekannt gewordenen Veröffentlichungen sind im Anhang zusammengestellt.

Abkürzungen*Spezies*

Af	Affe	Ha	Hamster
E	Ente	Heu	Heuschrecke
Fi	Fisch	Hu	Huhn (Küken)
Fl	Fledermaus	I	Insekt
Fr	Frettchen	K	Kaninchen
Fro	Frosch	Ka	Kalb
Fu	Fuchs	Kr	Kröte
H	Hund	Ku	Kuh

Me	Meerschweinchen
P	Pute
Pf	Pferd
R	Ratte
Ri	Rind
S	Schwein
Sch	Schaf
Sk	Schildkröte
Kz	Katze
La	Lama
M	Mensch
Ma	Maus

Sl	Seelöwe
Sm	Spitzmaus
T	Taube
Ti	Tier (allgemein, sofern keine genaue Angabe, aber M ausgeschlossen)
Tr	Truthahn
Wa	Wachtel
Z	Ziege
o. A.	ohne Angabe der Art

Ausscheidungswege

F	Fäzes
Ht	Haut (auch Schweiß)

L	Lunge
U	Urin

Applikationsarten

i. a.	intraabdominal
i. ar.	intraarteriell
i. b.	intrabronchial
i. c.	intrakutan
i. d.	intraduodenal
i. m.	intramuskulär
i. p.	intraperitoneal

i. v.	intravenös
o.	oral bzw. intragastral (Schlund-sonde)
s. c.	subkutan
s. l.	sublingual

Analytik

AR	Autoradiografie
¹⁴ C	Untersuchungen mit radioaktiv oder stabilisotop markierten Verbindungen
³ H	
¹⁵ N	
³⁵ S	
usw.	
Bio	biologische Verfahren (quantitativ)
CCD	Gegenstromverteilung (Counter current distribution)
CD	Zirkulardichroismus
DC	Dünnschichtchromatografie
Dens	Densitometrie
Dia	Dialyse
El	Elektrophorese
EMIT	Enzyme multiplied immunoassay technique
ES	Elektronenspinresonanz
Fluor	Fluorimetrie
GC	Gaschromatografie
HFC	Hochdruckflüssigkeitschromatografie
IAC	Ionenaustauschchromatografie
IR	IR-Spektroskopie (Spektren oder cm ⁻¹ -Werte)

MS	Massenspektrometrie (Spektren oder m/e-Werte)
NMR	Kernresonanzspektroskopie (Spektren oder Werte)
ORD	optische Rotationsdispersion
PC	Papierchromatografie
Pol	Polarografie
RIA	Radioimmunoassay
Rönt	Röntgenstrukturanalyse
SC	Säulenchromatografie
Sy	Synthese von Metaboliten bzw. markierter Substanz
Tit	Titrimationsverfahren
UV	UV-Spektroskopie (Spektren oder nm-Werte)
Vis	Fotometrie im sichtbaren Bereich

Konjugate

Ac	Essigsäurekonjugat	Gly	Glycinkonjugat
Cy	Cysteinikonjugat	Gth	Glutathionkonjugat bzw. Glutathion (im Text)
Cy-Ac	Mercaptursäurekonjugat	Konj	Konjugat (allgemein)
Gluc	Glucuronid (allgemein)	Phos	Phosphorsäureester
O-Gluc	Ätherglucuronid	Rib	Ribosid
E-Gluc	Esterglucuronid	Sulf	Schwefelsäurekonjugat
N-Gluc	N-Glucuronid	Tau	Taurikonjugat
S-Gluc	S-Glucuronid		
Glut	Glutaminsäurekonjugat		

Pharmakokinetische Parameter bzw. Symbole

k_1	Invasionskonstante (Ein-Kompartiment-Konzept)
k_2	Eliminationskonstante (Ein-Kompartiment-Konzept)
α	Distributionskonstante (Zwei-Kompartiment-Konzept)
β	Eliminationskonstante (Zwei-Kompartiment-Konzept)
$t_{1/2}$	Halbwertszeit (Serum, Plasma, Elimination, biologische)
$t_{1/2\alpha}$ bzw. β	Halbwertszeiten (Zwei-Kompartiment-Konzept; s. oben)
AUC	Fläche unter der Blutspiegelkurve
V_d	Verteilungsvolumen

Monografien

