

1 Chemische Grundlagen der Pharmakodynamik

Dieses Kapitel befasst sich mit der zugrundeliegenden Chemie, die sich abspielen muss, damit ein Arzneistoff an einer ganz bestimmten Stelle im Körper die ihm zugedachte Aufgabe erfüllen kann. Seine Aufgabe hat er dann erfüllt, wenn er die erwünschte Wirkung hervorruft und möglichst wenig andere (unerwünschte) Wirkungen aufweist, die in der Regel alle durch chemische Interaktionen ausgelöst werden. Insbesondere soll der grundsätzliche chemische Aufbau eines Arzneistoffes betrachtet werden, um zu erfahren, welche Möglichkeiten sich für ihn daraus ergeben, definierte körpereigene Strukturen chemisch zu beeinflussen. Dafür ist es hilfreich, die chemischen Strukturen der relevanten Bindestellen für einen Arzneistoff und die Art der chemischen Bindung zwischen diesen beiden Partnern zu kennen. Mit dem Begriff Pharmakodynamik beschreibt man die **Wirkung des Arzneistoffes auf den Organismus**.

1.1 Grundlagen der Target-Interaktionen

1.2 Arzneistoff-Targets

1.3 Optimierung der Target-Interaktionen

1.4 Stereochemische Aspekte

1.1 Grundlagen der Target-Interaktionen

Ein **Arzneistoff** – ein Naturstoff, eine synthetische oder partialsynthetische Verbindung – ist ein Molekül, das dazu dient, Krankheiten vorzubeugen, sie zu lindern, zu heilen oder auch zu erkennen. Dazu muss der Arzneistoff dem Patienten in einer bestimmten **Arzneiform** verabreicht werden, z.B. als Tablette. Er ist somit im Gegensatz zu den Hilfsstoffen der arzneilich wirksame Bestandteil eines **Arzneimittels** und wird entsprechend auch als **Wirkstoff** oder abgekürzt als **API** (*active pharmaceutical ingredient*) bezeichnet. Der Unterschied zwischen einem Wirkstoff und einem Arzneistoff aus Sicht des Arzneimittelrechts liegt in der Zweckbestimmung. Ein Wirkstoff wird durch das Inverkehrbringen mit einer zielgerichteten therapeutischen oder diagnostischen Verwendung zum Arzneimittel.

Pharmazeutische/Medizinische Chemie. Bevor der Arzneistoff im menschlichen oder tierischen Körper seine Aufgabe erfüllen kann, muss er mit dem komplexen chemischen System des Organismus zahlreiche Interaktionen eingehen. Mit diesen Interaktionen beschäftigt sich die **Medizinische Chemie**, insbesondere mit den organisch-chemischen und biochemischen Reaktionen des Arzneistoffs mit den eigentlichen Zielmolekülen auf der molekularen Ebene, den sogenannten **Targets** (► Kap. 1.2). Dies ist aber nur ein Aspekt, andere wichtige Aufgaben sind die Synthese und Analytik von Arzneistoffen. Die beiden letzten Aspekte werden manchmal als **Pharmazeutische Chemie** bezeichnet, jedoch befasst sich auch die Medizinische Chemie mit der Synthese. In Deutschland gebraucht man daher beide Begriffe synonym.



Definition

Eine Definition der Medizinischen Chemie wurde von einer speziellen Kommission der IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) herausgegeben: „Medizinische Chemie ist eine auf der Chemie basierende Disziplin, die verschiedene Aspekte der biologischen, medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften einschließt. Sie beschäftigt sich mit der Entdeckung, Entwicklung, Identifizierung und Synthese biologisch aktiver Verbindungen, ihrem Metabolismus, der Interpretation ihres Wirkungsmechanismus auf molekularer Ebene und der Ermittlung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen.“

1.1.1 Einteilung der Arzneistoffe

Je nach Herstellungsart kann man Arzneistoffe folgendermaßen unterscheiden:

- **Chemisch-synthetische Arzneistoffe**, die man im Fachjargon auch als **Small-Molecule-Arzneistoffe** bezeichnet. Es handelt sich um niedermolekulare, strukturell ausgesprochen heterogene Substanzen mit einer relativ kleinen molaren Masse bis etwa $800\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sie machen den Löwenanteil der auf dem Markt befindlichen Arzneistoffe aus. Auch in Zukunft dürfte die chemisch-synthetische Herstellung dominieren.
- **Naturstoffe und partialsynthetische Arzneistoffe**, die aus Pflanzen, Bakterien, Pilzen oder tierischen Organismen gewonnen werden. Zum Teil werden diese auch chemisch modifiziert, sogenannte semi- oder partialsynthetische Stoffe. Insbesondere Antibiotika fallen in diesen Bereich. Diese Substanzen werden aufgrund ihrer Größe in der Regel den Small-Molecule-Arzneistoffen zugerechnet.
- **Biologicals**, biologische Stoffe, die gentechnisch oder biotechnologisch hergestellt werden und durch eine einfache Strukturformel meist nicht beschrieben werden können. Hierzu gehören u.a. Peptidhormone, Impfstoffe, Enzyme und insbesondere die stetig wachsende Gruppe der monoklonalen Antikörper.

In diesem Lehrbuch werden ausschließlich Arzneistoffe besprochen, die den beiden erstgenannten Kategorien zuzuordnen sind. Anders als die Biologicals lassen sich chemisch hergestellte Arzneistoffe meist gut zu Tabletten oder Kapseln verarbeiten, die für den Patienten leicht einzunehmen sind. Was bei der Anwendung eines Arzneistoffs im menschlichen Körper eigentlich passiert, soll im Folgenden etwas näher betrachtet werden.

1.1.2 Weg eines Arzneistoffs im Organismus

Verabreicht man ein Arzneimittel peroral, muss der darin enthaltene Arzneistoff verschiedene Prozesse durchlaufen, bevor er eine Wirkung auslösen kann. Der Weg eines Arzneistoffs durch den Körper bis hin zu seinem Target und wieder aus dem Körper heraus ist komplex und lässt sich in 3 Phasen untergliedern (◉ Abb. 1.1).

- In der **pharmazeutischen Phase** wird der Arzneistoff aus der Arzneiform freigesetzt. Zudem muss er sich lösen, damit er durch die Magen-Darm-Schleimhaut aufgenommen werden kann.
- Die **pharmakokinetische Phase** umfasst sämtliche Vorgänge, die der Organismus auf den Arzneistoff ausübt, angefangen mit seiner Aufnahme durch die Schleimhäute im Magen und Dünndarm, Übertritt

Pharmazeutische Phase

Orale Gabe

Freisetzung

Auflösung

Pharmakokinetische Phase

Aufnahme

Verteilung

Metabolismus

Pharmakodynamische Phase

Wirkort

Ausscheidung

Wirkungen

• Abb. 1.1 Vorgänge bei oraler Gabe eines Arzneistoffs

in die Blutbahn, Verteilung im Körper, Erreichen des Wirkorts, Abbau durch verschiedene Enzyme bis hin zu seiner Ausscheidung.

- Die **pharmakodynamische Phase** beschreibt, wie der Arzneistoff seine eigentliche Wirkung im Körper an seinem Wirkort ausübt.

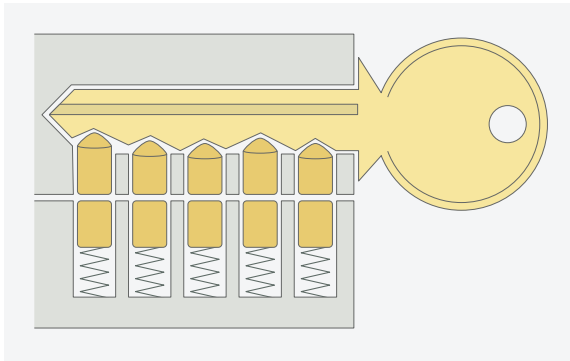
Sämtliche Phasen basieren grundsätzlich auf chemischen Reaktionen und sind daher für die chemische Betrachtungsweise eines Arzneistoffs von Interesse. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass es **nur eine Chemie** gibt. Der menschliche Organismus bedient sich derselben Prinzipien, die man aus dem chemischen Labor kennt. Jede Reaktion des Organismus, die zur chemischen Veränderung des Arzneistoffs führt oder jede Reaktion des Arzneistoffs, die er im Rahmen seines Wirkungsmechanismus im Körper ausübt, hat ihr Pendant unter den Reaktionstypen der organischen Chemie.

Bezüglich der pharmazeutischen Phase sei auf Lehrbücher der Pharmazeutischen Technologie verwiesen. Die Grundlagen aus der Perspektive der Pharmazeutischen und Medizinischen Chemie zum Verständnis der pharmakokinetischen Phase findet man in ►Kap. 2.

1.1.3 Wirkung eines Arzneistoffs

Für das Design und die weitere Entwicklung eines Arzneistoffs muss eine wesentliche Frage geklärt werden. Wie wirkt ein Arzneistoff? Wie hemmt beispielsweise Cisplatin das Wachstum von Tumorzellen? Wodurch beeinflusst Omeprazol die Säureproduktion im Magen? Warum hilft Ibuprofen bei Kopfschmerzen? Um derartige Effekte zu erzielen, muss der Arzneistoff an geeignete Strukturen im Körper binden. Warum aber bindet Citalopram gerade an den Serotonin-Transporter und nicht an die Cyclooxygenase? Genauso gut könnte man fragen, warum ein bestimmter Schlüssel die Tür eines Hauses im Richard-Wagner-Weg 23 öffnet, während man damit in der Frankfurter Straße 86 keinen Zugang hat. Die Passgenauigkeit muss stimmen! Emil Fischer (Nobelpreis für Chemie, 1902) benutzte das Bild eines Schlüssels, der exakt in ein Schloss passt, um die Wechselwirkung eines Substrats mit dem aktiven Zentrum eines Enzyms zu veranschaulichen.

Auf der molekularen Ebene beruht die Wirkung eines Arzneistoffs auf der **chemischen Interaktion mit einem Target** gemäß diesem **Schlüssel-Schloss-Prinzip**. Dazu muss seine Struktur in geeigneter Weise mit der des Targets zusammenpassen. Für die molekulare Erkennung sind somit die komplementären physikochemischen



● Abb. 1.2 Sicherheitsschloss mit beweglichen Zapfen

Eigenschaften von Arzneistoff und Target relevant. Allerdings sei angemerkt, dass gegenüber einem Schlüssel und Schloss im Falle der Arzneistoff-Target-Interaktion die beiden Bindungspartner flexibel sind. Das Target entspräche demnach eher einem Sicherheitsschloss, bei dem die Zapfen beweglich sind (● Abb. 1.2).

1.1.4 Prinzipien der Target-Interaktion

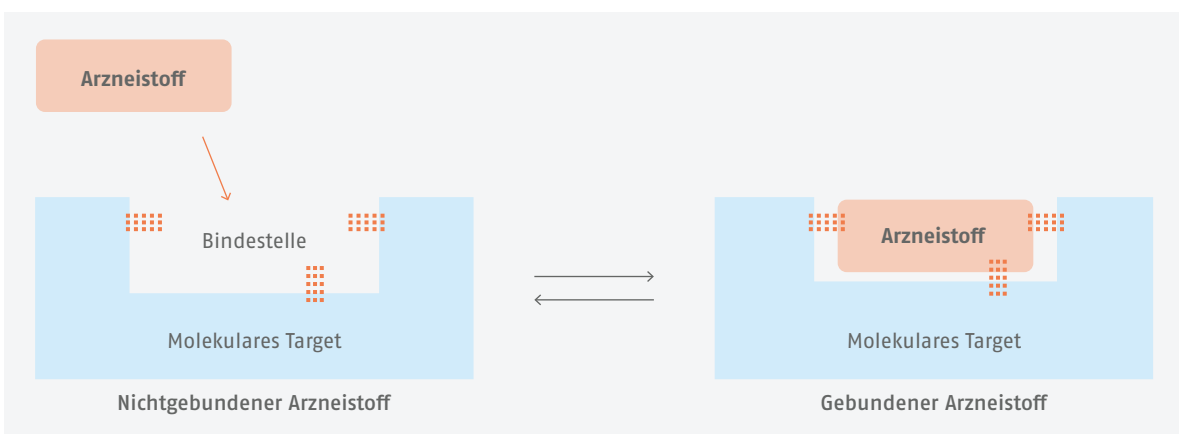
Bindestelle eines Arzneistoffs

Arzneistoffe sind üblicherweise kleine Moleküle mit einer molaren Masse von meist weniger als $800\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Somit sind sie wesentlich kleiner als makromolekulare Targets wie Enzyme oder Rezeptoren. Demzufolge interagieren sie auch nur mit einem kleinen, spezifischen Bereich des Makromoleküls, den man als **Bindestelle** bezeichnet, oder mit ganz bestimmten Strukturelementen der Makromoleküle. Bei diesem Vorgang kommt es zur Ausbildung einer chemischen Bindung, wobei nahezu alle Bindungstypen vorkommen können. Einige Arzneistoffe binden sogar kovalent und sind somit permanent an das Target gebunden. In den meisten Fällen ist jedoch

die Wechselwirkung mit dem Target deutlich schwächer ausgeprägt und verläuft über ionische Bindungskräfte, H-Brückenbindungen, Dipol-Dipol-, Van-der-Waals- und hydrophobe Wechselwirkungen. Keine dieser Bindungen ist so stark wie eine kovalente Bindung, sodass sie zwar ausgebildet, danach aber wieder getrennt werden kann. Dies hat zur Folge, dass sich ein Gleichgewicht einstellt zwischen dem an das Target gebundenen und dem nichtgebundenen Arzneistoff (● Abb. 1.3). Die Bindungskräfte sind dennoch stark genug, um den Arzneistoff für eine bestimmte Zeitdauer am Target zu fixieren, sodass er seine Wirkung auslösen kann. Auf der anderen Seite sind sie schwach genug, dass der Arzneistoff nach getaner Arbeit die Bindestelle wieder verlässt. Die Zeit, die er am Target verbleibt, hängt von der Anzahl der dabei beteiligten Bindungen ab.

Wirkprofil eines Arzneistoffs

Geht man von etwa 20 000–25 000 verschiedenen Proteinen im menschlichen Körper aus, wird der Arzneistoff mit der Herausforderung konfrontiert, mithilfe seiner chemischen Struktur gezielt an lediglich ein bestimmtes dieser Proteine zu binden und zumindest nur an wenig andere. **Spezifisch wirkende Arzneistoffe** vermögen dies mitunter in extrem niedriger Konzentration bei zugleich hoher Affinität zur Bindestelle. Die Bindestelle weist eine definierte Form auf, in die der Arzneistoff hineinpassen muss, um chemische Bindungen einzugehen. Daher hängt die Wirkung von der Struktur des gesamten Arzneistoffmoleküls ab und somit von seinen funktionellen Gruppen und deren räumlicher Lage, aber ebenso von der Größe und Form seines Kohlenwasserstoffskeletts, einer gegebenenfalls speziellen stereochemischen Anordnung sowie von den physikochemischen Eigenschaften. Somit können Substanzen mit ähnlichen Strukturelementen oft am selben Target binden und eine vergleichbare Wirkung hervorrufen. Darüber hinaus soll der Arzneistoff zur Binde-



● Abb. 1.3 Gleichgewicht zwischen dem an das Target gebundenen und nichtgebundenem Arzneistoff