

# Bioverfügbarkeit oral applizierter Wirkstoffe: zeitabhängig revidiert

Tim Larsen und Andreas Link\*

### Stichwörter:

Lipophilie · Medizinische Chemie · Metabolismus · Struktur-Aktivitäts-Beziehungen · Wasserstoffbrücken

Die schnelle, effiziente biopharmazeutische Klassifizierung von neuen Substanzen ist eine Kernaufgabe in der Arzneistoff-Forschung.<sup>[1]</sup> Ursachen für Misserfolge während und nach der Entdeckungs- und Entwicklungsphase so genannter NCEs („novel chemical entities“) sind multifaktoriell. Während mangelnde Wirksamkeit aufgrund unzureichender Validierung biologischer Angriffspunkte oder auch von Verschiebungen des Indikations- oder Produktportfolios nicht direkt mit einem Arzneistoffkandidaten zusammenhängen, sind viele Gründe für ein Scheitern unmittelbar in der Struktur des Wirkstoffmoleküls zu suchen. Zum Beispiel sind Pharmakokinetik, Toxizität im Tiermodell und die Beobachtung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen untrennbar mit der chemischen Struktur des Wirkstoffs verknüpft. Somit ist die Auswahl der richtigen Verbindung für die klinische Entwicklung eine überaus kritische Entscheidung. Durch routinemäßige Implementierung von Untersuchungen zur Resorption, Verteilung, Metabolisierung, Ausscheidung und in zunehmendem Maße auch zu Sicherheitsaspekten haben Medizinalchemiker auf die restriktiver werdenden Anforderungen reagiert.

In diesem Kontext stieß die 1997 von Lipinski und Mitarbeitern bei Pfizer erarbeitete retrospektive Analyse von

Arzneistoffeigenschaften, die eine perorale Applikation unwahrscheinlich machen, auf großes Interesse.<sup>[2]</sup> Schnell wurde die abgeleitete Faustformel („Rule of Five“) zu einer festen Größe bei der wichtigen frühzeitigen Ausmusterung ungeeigneter Substanzen.

Trotz des praktischen Werts dieser Regel für die einfache Vorhersage problematischer peroraler Verfügbarkeit auf der Grundlage von fassbaren Substanzeigenschaften sind die Nachfrage nach neuen Verfahren für die Voraussage von ADMET-Eigenschaften (adsorption, distribution, metabolism, excretion, toxicology) und deren Möglichkeiten ungebrochen oder größer denn je.<sup>[1]</sup> Sieben Jahre Erfahrung mit Lipinskis „Rule of Five“ haben neben klaren Verbesserungen des Status quo auch Unzulänglichkeiten aufgezeigt. Die rigorose Auswahl der Testsubstanzen unter Berücksichtigung dieser Anforderungen erinnert an die berüchtigten Taten des Damastes. Der auch als Procrustes bekannte attische Räuber der Antike, der in der Gegend von Eleusis Reisende überfiel, fesselte seine Opfer an ein zu großes oder zu kleines Bett. Entsprechend ihrer Größe streckte oder verkürzte er sie dann mittels einer Streckbank oder durch Abhacken von Gliedmaßen auf das vorgegebene Maß. Einhalt wurde dem grausamen Zeitvertreib durch den Helden Theseus geboten, der Procrustes schließlich tötete (Abbildung 1).<sup>[3]</sup> Auf nicht ganz so heroische Art haben viele Forschergruppen versucht, der häufig zu restriktiven Anwendung der „Rule of Five“ entgegenzuwirken. Eine Reihe von nützlichen Verfeinerungen wurde vorgeschlagen, darunter das Heranziehen neuer Parameter wie des Anteils an polarer

Oberfläche (percent polar surface area, PSA), des Konzepts der Zyklistät (cyclicity) und der Zahl der drehbaren Bindungen.<sup>[4–6]</sup>

Durch Untersuchung physikochemischer Eigenschaften von 1100 Arzneistoffkandidaten eines SmithKline-Beecham-Datensatzes bestätigten Veber et al. die von Lipinski et al. getroffene Aussage, dass ein Cutoff-Wert des Molekulargewichts von  $M_r = 500$  als alleiniges Kriterium für gute oder schlechte perorale Bioverfügbarkeit ungeeignet ist.<sup>[6]</sup> Im Widerspruch zu Lipinskis „Rule of Five“ ergaben die Vergleiche aber, dass bei diesem speziellen Substanzsatz lediglich zwei statt der sonst üblichen vier Kriterien zur Abschätzung einer hohen Wahrscheinlichkeit guter gastro-intestinaler Resorption herangezogen werden müssen. Zum einen sollten höchstens zehn frei drehbare Bindungen zu verzeichnen sein, zum anderen sollte der Anteil an polarer Oberfläche maximal  $140 \text{ \AA}^2$  betragen (Alternative: zwölf oder weniger Wasserstoffbrückendonor oder -acceptoren).

Dieser hilfreiche Vorschlag zur Eingrenzung der Parameterzahl wurde allerdings häufiger als Ermunterung verstanden, die neuen Parameter als zusätzliche Ausschlusskriterien zu verwenden. Die Erweiterung einer Faustregel verwässert im Allgemeinen das Grundkonzept und führt zu einem Verlust an Praxisrelevanz. Entsprechend wurde angeführt, dass eine steigende Zahl an Operatoren während eines Projekts bei der Identifizierung hochkarätiger Kandidaten hilfreich sein kann, aber gleichzeitig den Grad der Komplexität erhöht, den Fortgang möglicherweise verzögert, wertvolle Patentlaufzeit verbraucht, Kosten erhöht und die Wettbewerbsfäh-

[\*] T. Larsen, Prof. Dr. A. Link  
Lehrstuhl für Pharmazeutische/  
Medizinische Chemie  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
Friedrich-Ludwig-Jahn-Straße 17  
17487 Greifswald (Deutschland)  
Fax: (+49) 3834-86-4895  
E-mail: link@pharmazie.uni-greifswald.de



**Abbildung 1.** Procrustes (Darnastes), der Reisende an ein Bett fesselt und sie entsprechend ihrer Größe streckt oder verkürzt, wird von Theseus getötet (oben rechts). Im Mittelbild steht Theseus im Kampf gegen den Minotaurus, weitere Heldenaten ringsum: Sinis, Phaia, Kerkyon, (Procrustes), Skiron, Marathonischer Stier (siehe Titelbild *Angew. Chem.* **2002**, 114, Heft 15). Trinkschale um 440–430 v. Chr., E 84, Copyright British Museum, London.

higkeit in einem außerordentlich umkämpften Feld mindert.<sup>[1]</sup>

Leeson und Davis schlugen deshalb anstelle weiterer Ergänzungen der bewährten „Rule of Five“ eine retrospektive Überprüfung der vier individuellen Beiträge der Parameter  $clog P$  (berechneter Logarithmus des Verteilungskoeffizienten in 1-Octanol/Wasser als Maß für die Lipophilie), Molekülgroße (ausgedrückt als  $M_r$ ), Zahl der Wasserstoffbrückendonoren und der -acceptoren in Abhängigkeit vom Bearbeitungszeitraum der Substanzen vor.<sup>[7]</sup> Die formulierte Frage lautet: Treten zeitbezogene Unterschiede in physikalischen Eigenschaften peroral verfügbarer Arzneistoffe auf? Vieth et al. hatten bisher keine aussagekräftige Korrelation zwischen dem Jahr des Vermarktungsbeginns in den USA (zwischen 1982 und 2002), der Indikation, dem  $M_r$ -Wert und der Lipophilie für gastrointestinal resorbierte Wirkstoffe gefunden.<sup>[8]</sup>

Die Studie von Leeson und Davis ergab in der Tat, dass Arzneistoffe, die vor 1983 entwickelt und vermarktet wurden, im Schnitt signifikant andere Eigenschaften haben als neuere NCEs. In einer Vorläuferstudie durch Wenlock et al. war dargelegt worden, dass das

durchschnittliche Molekulargewicht von Arzneistoffkandidaten in späteren Phasen der klinischen Entwicklung und bis hin zur Markteinführung signifikant abnimmt. Ähnliche Tendenzen wurden für Wasserstoffbrückenacceptorwerte und die Zahl drehbarer Bindungen beobachtet. Darüber hinaus konnte der Trend aufgezeigt werden, dass die Entwicklung lipophiler Verbindungen vor Eintritt in die Phase III häufiger abgebrochen wurde. Das bekannte Phänomen, dass während einer Leitstrukturoptimierung Moleküle größer, komplexer, lipophiler etc. werden, führt zum Ausschluss von Verbindungen, die bereits zu Beginn eines Optimierungsprozesses Arzneistoff-typische, also „wirkstoffartige“ anstelle von „leitstrukturartigen“ Eigenschaften aufweisen. Auf diese Gefahr wurde bereits durch das originelle Konzept der „leitstrukturartigen“ Leitstrukturen durch Teague et al. hingewiesen.<sup>[9]</sup> Schließlich konnten Wenlock et al. zeigen, dass die erkannten resorptionslimitierenden Faktoren keine historischen Artefakte, sondern physiologisch kontrolliert sind.<sup>[10]</sup>

Neu ist nun, dass Leeson und Davis herausarbeiten konnten, welche physikochemischen Eigenschaften von im

Markt befindlichen Arzneistoffen eine Veränderung seit 1983 erfahren haben. Dazu wurden zwei Datensätze herangezogen: Zum einen eine Gruppe von 864 NCEs, die vor 1983 in den Markt eingeführt worden waren, und zum zweiten eine Sammlung von 329 Arzneistoffen, die zwischen 1983 und 2002 debütierten. Die Durchschnittswerte für Lipophilie, Anteil an polarer Oberfläche und Zahl der Wasserstoffbrückendonoren veränderten sich über die Jahre nicht. Demnach sind diese Parameter wahrscheinlich die wichtigsten Deskriptoren für die Ableitung peroraler Verfügbarkeit und spiegeln die herausragende Bedeutung von effektiver Membranpermeabilität wider.

Wasserstoffbrückendonoreigenschaften scheinen also wahrscheinlich mehr Gewicht zu haben als -acceptoreigenschaften. Diese Interpretation verdient kritische Würdigung bei neuen Modellbetrachtungen zur Membranpermeabilität von Arzneistoffen, der Weiterentwicklung genetischer Algorithmen und von Fuzzy-Logic-Ansätzen sowie Wirkstoffeigenschafts-Datenbanken realen oder virtuellen Ursprungs.

Auf der einen Seite ist es notwendige Voraussetzung für Membranpermeation, dass die H-Brücken zu assoziierten Wassermolekülen gelöst werden, auf der anderen Seite muss eine ausreichende Lipid-Löslichkeit des Wirkstoffs bestehen. Zellpenetration und Resorption sind also in hohem Maße abhängig von der Befähigung, H-Brücken zu bilden und zu lösen, sowie auch von der Molekülgroße und der Lipophilie. Intuitiv erfassen Medizinalchemiker die Bedeutung und Unveränderlichkeit einer Balance polarer und unpolarer Moleküllareale und -eigenschaften als Bedingung für gastrointestinale Resorption.<sup>[7]</sup> Abraham et al. meldeten früh Zweifel an, ob 1-Octanol als moderat hydrophiles Lösungsmittel ein geeignetes Modell für den hydrophoben Kern der Phospholipiddoppelschichten von Membranen ist.<sup>[11]</sup> Die Beobachtung der an 1-Octanol/Wasser-Grenzflächen gebildeten Schicht mit Alkan-Eigenschaften gelang erst kürzlich, die sich ergebenen Implikationen dieser „Fettwand“-Bildung für die Verteilung von Arzneistoffen müssen noch besser herausgearbeitet werden.<sup>[12]</sup> Halten sich lipophile Substanzen in dieser Grenzsicht auf, im

tiert dies vielleicht eine Anreicherung in Zellmembranen. Die Abschätzung der Balance anhand der etablierten Verteilungskoeffizienten in 1-Octanol/Wasser (und der abgeleiteten log *P*-Werte) ist wegen der an der Phasengrenzfläche lokal drastisch veränderten Eigenschaften des Systems aber schwieriger als bisher angenommen. Die Tatsache, dass log *P*-Werte trotzdem einen erheblichen Beitrag zur Vorhersageschärfe liefern konnten, liegt in der nicht unerheblichen Redundanz der herangezogenen Kriterien begründet.

Zurzeit muss das rechnergestützte ADMET-Modeling als interessanter, aber auch problematischer Ansatz eingestuft werden.<sup>[13]</sup> Seine praktische Ausführung ist sehr schwierig, aber dafür hochaktuell und lohnenswert, weshalb die „Rule of Five“ ihren Wert als einfache, aber sehr praktische Faustregel

vorerst behalten wird. Eine Mitberücksichtigung der Ergebnisse von Leeson und Davis sollte die Vorhersage der Eigenschaften von Wirkstoffkandidaten noch weiter verbessern.

Online veröffentlicht am 28. Juni 2005

- 
- [1] A. M. Davis, R. J. Riley, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 378–386.
  - [2] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *46*, 3–25.
  - [3] Ovid, *Metamorphosen, Buch VII*.
  - [4] C. A. Bergstrom, M. Strafford, L. Lazarova, A. Avdeef, K. Luthman, P. Arthursson, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 558–570.
  - [5] J. Xu, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5311–5320.
  - [6] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615–2623.
  - [7] P. D. Leeson, A. M. Davis, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6338–6348.
  - [8] M. Vieth, M. G. Siegel, R. E. Higgs, I. A. Watson, D. H. Robertson, K. A. Savin, G. L. Durst, P. A. Hipskind, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 224–232.
  - [9] S. J. Teague, A. M. Davis, P. D. Leeson, T. Oprea, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3962–3967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3743–3748.
  - [10] M. C. Wenlock, R. P. Austin, P. Barton, A. M. Davis, P. D. Leeson, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1250–1256.
  - [11] M. H. Abraham, H. S. Chadha, G. S. Whiting, R. C. Mitchell, *J. Pharm. Sci.* **1994**, *83*, 1085–1100.
  - [12] W. H. Steel, R. A. Walker, *Nature* **2003**, *424*, 296–299.
  - [13] T. R. Stouch, J. R. Kenyon, S. R. Johnson, X. Q. Chen, A. Doweyko, Y. Li, *Comput.-Aided Mol. Des.* **2003**, *17*, 83–92.