

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung

Die Pharmaforschung hat sich seit Beginn der 90er Jahre grundlegend geändert. Um die Effektivität der Forschung zu steigern und die Zeit bis zur Markteinführung einer Entwicklungssubstanz zu verkürzen, traten neue Technologien wie die Kombinatorische Chemie in den Vordergrund. Mit dieser Methode sollten vor allem viele (>100 000) neue, möglichst diverse Verbindungen synthetisiert werden. Zur selben Zeit gelang es auch, das Testen von Verbindungen zu automatisieren (High-Throughput-Screening) und die Vielzahl der neuen Verbindungen zu testen. Der Erfolg dieser Technologien ist aber bisher zweifelhaft. Trotz der enorm gestiegenen Anzahl von chemischen Verbindungen ist die Zahl der auf dem Markt neu eingeführten Medikamente in den letzten zehn Jahren nicht gestiegen.

Ein Grund dafür kann die Auswahl der Substanzen sein, die sich im HTS-Pool befinden. Die dort enthaltenen Substanzen wurden aufgrund ihrer strukturellen Diversität ausgewählt und decken den gesamten chemischen Eigenschaftsraum ab.

Für Arzneistoffe ist dieser Eigenschaftsraum allerdings wesentlich eingeschränkter. Die Löslichkeit einer chemischen Verbindung kann, wie Abbildung 1-1 zeigt, innerhalb eines Bereichs von mindestens 15 Zehnerpotenzen liegen.

fg/ml			pg/ml			ng/ml			µg/ml		mg/ml			
1	10	100	1	10	100	1	10	100	1	10	100	1	10	100

Abbildung 1-1: Löslichkeitsbereich von chemischen Verbindungen

Soll aus einer chemischen Verbindung jedoch ein Arzneimittel werden, sind nur Substanzen mit einer Löslichkeit von mehr als 100 µg/ml als unproblematisch zu betrachten. In dem Bereich von 1 - 100 µg/ml ist meist eine besondere Formulierung des Arzneistoffes notwendig. Substanzen mit einer noch schlechteren Löslichkeit (< 1 µg/ml) sind als Wirkstoffe eher ungeeignet.

In jüngster Zeit wird daher vermehrt untersucht, welche Eigenschaften eine chemische Verbindung zu einer "drug-like"-Verbindung machen. Lipinski [1997] untersuchte die auf dem Markt vorkommenden Verbindungen und stellte die "Rule of five" auf.

Die Obergrenzen für einen Arzneistoff sind demnach:

- | | |
|--|--------------|
| - Molekulargewicht | < 500 Dalton |
| - Oktanol/H ₂ O-Koeffizient | < 5 |
| - Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptoren | < 10 |
| - Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungs-Donatoren | < 5 |

Ein weiterer Grund für das Scheitern einer Substanz liegt an der Schwerpunktsetzung während ihrer Optimierung. Über das Drug-Design und das high-throughput in-vitro Screening wurde früher bei der Entwicklung von Substanzen ausschließlich die spezifische Bindung am Rezeptor oder am Enzym optimiert, ohne auf pharmakokinetische Aspekte zu achten [Curatolo, 1998]. Kennedy [1997] untersuchte den Grund für das Scheitern von 198 klinischen Kandidaten. Bei 40 Prozent der Kandidaten musste die Entwicklung aufgrund einer unzureichenden Pharmakokinetik gestoppt werden. Möglicherweise ist diese Zahl noch größer, da die fehlende Wirksamkeit (30 %) ebenfalls pharmakokinetischer Natur sein kann.

Die Optimierung auf die Bindung am Rezeptor hin, hat dazu geführt, dass die meisten Substanzen zu groß, zu lipophil und vor allem sehr schlecht löslich sind. Oft wird die schlechte Löslichkeit aber erst bei der Entwicklung einer oralen, festen Formulierung zum "unlöslichen" Problem, da selbst bei den ersten in-vivo Versuchen am Tier das Löslichkeitsproblem durch Verwendung organischer Lösungsmittel umgangen wird.

In der pharmazeutischen Entwicklung ist es jedoch meist nicht mehr denkbar, den Wirkstoff nochmals chemisch zu verändern. Der Versuch, die Substanz durch eine geeignete Formulierung zu retten, ist teuer, zeitaufwendig und führt nicht immer zum Erfolg. Wird die Entwicklung einer Substanz erst in diesem Stadium gestoppt, so wurde viel Entwicklungsarbeit und vor allem Kapital fehlinvestiert.

Die Löslichkeit einer Substanz sollte daher so früh wie möglich bekannt sein. Für die Evaluierung der Bindungstestergebnisse und die erste Hit-Evaluierung ist eine Berechnung der Löslichkeit ausreichend. Mit fortschreitender Entwicklung der Verbindungsklasse sollte die Löslichkeit jedoch experimentell ermittelt werden. Für die Ent-

wicklung einer peroralen Formulierung und die Beurteilung von klinischen Studien ist die Bestimmung der Löslichkeit unter simulierten gastrointestinalen Bedingungen angezeigt.

1.2 Löslichkeit

Die Löslichkeit ist das Vermögen oder die Tendenz einer Substanz, sich mit einer anderen gleichförmig zu vermischen (Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11th Ed.). Die Löslichkeit einer Substanz bei einer bestimmten Temperatur ist definiert als gesättigte Konzentration der gelösten Substanz.

1.2.1 Thermodynamische Betrachtung der Löslichkeit

Wenn ein Festkörper mit einem Lösungsmittel zusammengebracht wird, so löst er sich auf bis die Lösung gesättigt ist. Die Sättigung stellt einen Gleichgewichtszustand dar, bei dem das chemische Potential des Festkörpers gleich seinem chemischen Potential in der Lösung ist.

Die freie Mischungsenthalpie nach Gibbs (ΔG_{mix}) gibt an, ob und in welchem Ausmaß sich zwei Verbindungen mischen, um eine homogene Phase zu bilden. Wenn ΔG_{mix} negativ ist, tritt Mischung auf. Dabei ist die freie Mischungsenthalpie definiert als:

$$\Delta G_{\text{mix}} = \sum_i n_i \mu_i - \sum_i n_i \mu_i^{\text{reiner Zustand}}$$

mit:

ΔH_{mix} Mischungsenthalpie (ΔH_{mix}) der zu lösenden Substanz (u) und des Lösungsmittels (v) ist gleich der Differenz zwischen den Enthalpien der reinen Komponenten und der Enthalpie der Mischung ($\Delta H_{\text{mix}} = H_{\text{uu}} + H_{\text{vv}} - H_{\text{uv}}$),

T Temperatur in Grad Kelvin,

ΔS_{mix} Mischungsentropie.

1.2.1.1 Enthalpie

Die Enthalpie (ΔH) beschreibt meist die Energie, die zum Bilden oder Lösen von Bindungen notwendig ist. Bei der Bildung einer Bindung wird Energie freigesetzt, das System gewinnt an thermischer Energie und es wird eine negative Enthalpie gemessen. Für die Auflösung in Wasser ist die Mischungsenthalpie (ΔH_{mix}) des gelösten Stoffes (u) und des Lösungsmittels (v) die Differenz zwischen den Enthalpien der reinen Komponenten und der Enthalpie der Mischung.

$$\Delta H_{\text{mix}} = H_{\text{uu}} + H_{\text{vv}} - H_{\text{uv}}$$

Beim Auflösen eines Stoffes in Wasser finden folgende Interaktionen statt:

1. Beim Übergang eines festen, kristallinen Stoffes in die wässrige Lösung ist zunächst die Gitterenergie zu überwinden. Über den hypothetischen Zustand der unterkühlten Schmelze als quasi flüssigen Aggregatzustand geht der Stoff in Lösung.
2. Für hydrophobe Substanzen muss ein „Käfig“ in die Wasserstruktur geformt werden. Hierfür wird Energie benötigt.
3. Nachdem die Substanz in den Wasserkäfig eingelagert ist, kann sich das Wasser wieder restrukturieren. Die treibende Kraft (5 - 6 kcal/mol) ist die Maximierung der H-Brücken Wechselwirkungen der Wassermoleküle. Dabei wird Energie frei, jedoch nicht in der Größenordnung, wie sie bei der Zerstörung der Wasser-Cluster verloren ging.
4. Die Substanz im Käfig bildet Bindungen mit dem Lösungsmittel, z. B. Wasserstoffbrückenbindungen. Auch hierbei wird Energie frei.

Zur vollständigen Beschreibung der gegenseitigen Wechselwirkung unpolarer Moleküle im Wasser müssen weitere enthalpische Faktoren berücksichtigt werden, die dem Lösungsvorgang entgegenwirken:

5. Die Dispersionskräfte zwischen dem Kohlenwasserstoff und den Wassermolekülen an der Oberfläche sind aufgrund der geringen Polarisierbarkeit der O-Atome geringer als zwischen zwei assoziierten Kohlenwasserstoffen.

6. Die Wassermoleküle an der Oberfläche hydrophober Moleküle sind nicht durch vier H-Brücken komplett abgesättigt. Werden die Wassermoleküle durch Assoziation zweier unpolarer Moleküle freigesetzt, so können sie alle vier H-Brücken ausbilden (s. Abb. 1-2). Dieser Enthalpiegewinn (Kohäsionsenergie) ist besonders bei Wasser sehr groß.

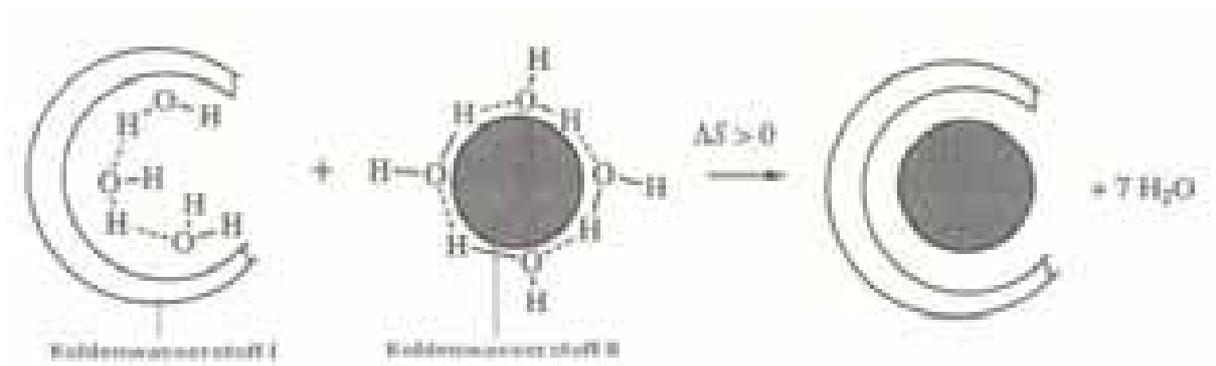


Abbildung 1-2: Entstehung der Kohäsionsenergie

1.2.1.2 Entropie

Die Entropie ist die treibende Kraft, die auf eine erhöhte Unordnung des Systems hinwirkt.

Bei der Auflösung eines Moleküls kommen folgende Entropien vor:

1. Die negative Entropie für das Öffnen eines Käfigs (erhöhte Ordnung). Besonders in Wasser müssen sich die H_2O -Moleküle stark um das hydrophobe Molekül herum anordnen.
2. Die negative Entropie, die sich bildet, wenn das Wasser um die Oberfläche der gelösten Substanz eine quasi-kristalline Struktur bildet (erhöhte Ordnung).
3. Die positive Entropie, die durch die Mischung (niedrige Ordnung) zweier reiner Substanzen (hohe Ordnung) entsteht.

In diesem System wird deutlich, dass die Punkte 1 und 2 einer Auflösung entgegenwirken, Punkt 3 dagegen auf eine Auflösung hinwirkt.