

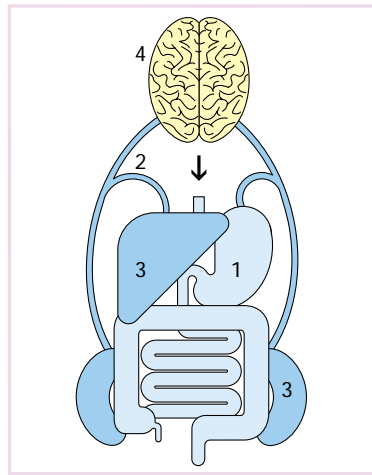
# durch den Körper

## Computer-Reise

Bis ein Medikament im Körper dorthin gelangt, wo es wirkt, muss es Hürden überwinden wie die Darmwand durchdringen oder auch die Leber passieren. Um den genauen Weg herauszufinden, halfen bisher nur langwierige Experimente. Jetzt haben zwei Bayer-Forscher ein Computerprogramm entwickelt, das den komplizierten Hindernislauf eines Wirkstoffs im Organismus von Mensch und Tier simuliert.

Virtuelle Realität:  
Die Fotomontage  
kombiniert eine Com-  
putersimulation mit  
realen Abläufen im  
menschlichen Körper.





### Zentrale Fragen der Pharmakokinetik

- Wo wird wie viel Substanz absorbiert?
- Wie lange bleibt wie viel im Blutkreislauf?
- Wann wird wie viel abgebaut oder ausgeschieden?
- Wie schnell gelangt wie viel an den Zielort?

Wie sich eine Substanz im Organismus verteilt, lässt sich mit dem Computerprogramm PK-Sim® berechnen. Dabei werden die Eigenschaften der für die Wirkung wichtigsten Körperorgane im Computer simuliert: Magen-Darm-Trakt 1, Blutkreislauf 2, Leber und Nieren 3, Gehirn 4.

# Absorption

Wenn sich die Lippen des Mundes hinter einer Tablette schließen und ein Schluck Wasser sie auf ihre Reise durch den Körper schickt, folgt ihr in Gedanken ein menschlicher Agent: der Pharmakokinetiker. Diese Forscher haben die Aufgabe herauszufinden, was mit dem Wirkstoff eines Arzneimittels im Organismus geschieht: Wann und wo verlässt die wirksame Substanz den Verdauungstrakt? Wann gelangt sie in die Blutbahn? Wie schnell verschwindet sie daraus wieder? Und vor allem: Wohin? Wie viel von der Substanz, die in einer Tablette enthalten ist, erreicht tatsächlich den eigentlichen Wirkort? Und wie schnell?

Pharmakokinetiker verfolgen den komplizierten Weg eines Wirkstoffs durch den Körper. Sie stellen fest, wie schnell eine Substanz im Stoffwechsel des Organismus verändert wird, ob sie im Fettgewebe der Organe hängen bleibt, wie leicht sie überhaupt die Barrieren zwischen Magen und Darm und den Blutgefäßen überwindet. Eine sehr wichtige Aufgabe, denn der schönste Wirkstoff, den die Forscher unter Tausenden oder Millionen von chemischen Substanzen mit Screeningtests gefunden haben und der im Reagenzglas die besten Resultate erzielt, hilft als Medikament nichts, wenn er in der Leber – der Müllverbrennungsanlage des Körpers – zu schnell wieder abgebaut wird. Immerhin zwischen zwanzig und dreißig Prozent aller neu erkannten Kandidaten bleiben bei der Weiterentwicklung zum Medikament aus diesen Gründen auf der Strecke.

Nach der Identifizierung werden die Prototypen neuer Wirkstoffe in aufwändiger Feinarbeit optimiert. Damit sind medizinische Chemiker beschäftigt. Sie verändern etwa die chemische Struktur, damit ein noch größerer Anteil der Substanz dorthin gelangt, wo sie wirkt. Ein Patient soll möglichst wenig Wirkstoff einnehmen müssen, damit die Nebenwirkungen möglichst gering bleiben. Auch bei dieser Arbeit spielen Pharmakokinetiker eine wichtige Rolle. Entscheidend werden ihre Erkenntnisse, wenn es gilt, einen neuen Wirkstoff nach Identifizierung und Optimierung zum ersten Mal in klinischen Prüfungen am Menschen auszuprobieren. Je genauer die Forscher die dafür sinnvolle Dosis im Vorfeld bestimmen können, umso weniger Versuche sind nötig.

### Detektivarbeit im Organismus von Mensch und Tier

Das Forschungsgebiet Pharmakokinetik spielt bei der Entwicklung neuer Medikamente eine Schlüsselrolle. Dr. Walter Schmitt und Dr. Stefan Willmann in der Biophysik von Bayer Technology Services unterstützen die Pharmakokinetiker bei deren Arbeit. Auch sie untersuchen in ihrem Labor die Aufnahme von neuen Substanzen in den Organismus, deren Verteilung in den Organen, deren Abbauraten im Stoffwechsel und deren Ausscheidung (Exkretion). Sie verfassen ADME-Berichte (Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion) für Maus, Rat-

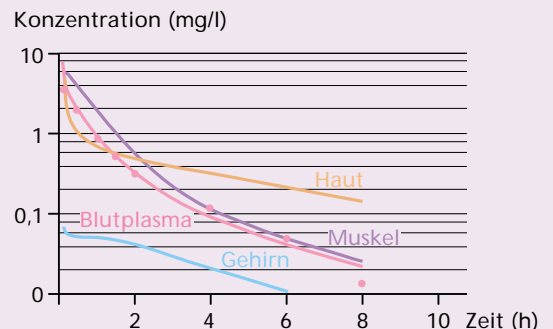
te, Hund und Mensch. Dennoch gibt es im Labor von Schmitt und Willmann keine Tiere und auch keine Versuchspersonen, keine surrenden Zentrifugen oder blubbernden Wasserbäder. Noch nicht einmal Blutproben werden aufbereitet oder Organe sezziert. Denn ihr Labor ist nur ganze zwei Kilo schwer und passt in jede Aktentasche: Es ist ein Laptop.

Die Detektivarbeit der beiden Biophysiker, herauszufinden wie sich verschiedene chemische Substanzen in den Körpern von Menschen und Tieren verhalten, erledigt das Computerprogramm „PK-Sim®“ (Pharmakokinetik-Simulation). „PK-Sim®“ ist die erste Ganzkörper-ADME-Simulation, die

# Distribution

### Simulierter Abbau

Das Programm PK-Sim® berechnet, wie sich eine bestimmte Substanz nach ihrer Einnahme im Organismus verteilt und abbaut. Im Diagramm sind die Konzentrationen einer Substanz in der Haut, in den Muskeln, im Blutplasma und im Gehirn als Linien dargestellt. Die Punkte dagegen zeigen die im Blutplasma tatsächlich gemessenen Werte.



Ob eine Substanz Zellmembranen durchdringen kann, hängt vor allem von ihrer Fettlöslichkeit ab. Das ist ein passiver Vorgang, der rein auf physikalisch-chemischen Umständen beruht. An Membranen spielen aber neben passiven auch aktive Prozesse eine Rolle: Spezielle Membrantransporter befördern erwünschte Verbindungen vermehrt in die Zelle, andere Transporter verfrachten unerwünschte

Verbindungen verstärkt hinaus. Die aktiven Transportprozesse sind für die Wirkstoffentwickler besonders interessant: Kennen die Forscher die Abläufe genauer, können sie Substanzen chemisch so verändern, dass sie die Prozesse noch besser nutzen oder aber auch umgehen können. Das Simulationsprogramm PK-Sim® hilft, eventuellen Membrantransportern auf die Schliche zu kommen.

# Metabolismus

alle Prozesse abdeckt, die das Schicksal aktiver Substanzen im Körper bestimmen“, sagt Willmann stolz. Er und Schmitt sind die geistigen Väter des Programms. Sie haben es entwickelt und erfolgreich erprobt – zunächst aber waren sie auch die Einzigen, die es bedienen konnten. Doch bald zeigte sich, dass PK-Sim® nicht nur die Spielerei von zwei Biophysikern war. Auch andere Arzneimittelforscher interessierten sich dafür, ihre ADME-Fragen mit Hilfe der Simulation zu bearbeiten. Da fiel dann auch die Entscheidung, dem Programm eine allgemein verständliche, leicht zu bedienende Benutzeroberfläche zu verpassen. Diese Entwicklung, von Bayer-Informatikern ausgeführt, verschlang reichlich Man-

power und entsprechend viel Geld. Der Gedanke lag daher nahe, das Programm auch extern anderen Firmen, Forschungsinstituten und Hochschulen anzubieten, um die Entwicklungskosten wieder einzuspielen. Jetzt ist PK-Sim® fertig und steht auch externen Interessenten zur Verfügung.

### 15 verschiedene Organe im Computer simulieren

Obwohl das Programm noch neu ist, hat es bereits verzwickte Fälle gelöst. Zum Beispiel zeigte eine Testsubstanz, nennen wir sie „Substanz X“, hervorragende Ergebnisse im Reagenzglas. Ein viel versprechender Kandidat für ein neues Medikament? In der Maus

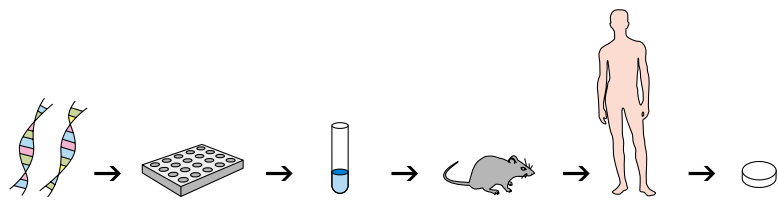
aber versagte Substanz X auf unerklärliche Weise. Die beiden Forscher Schmitt und Willmann fütterten spezifische Kennzahlen in ihr Simulationsprogramm: Fettlöslichkeit, Proteinbindung, Molekulargewicht und Clearance (Abbau- und Ausscheidungsgeschwindigkeit in Leber und Niere). Diese Werte sind für mehrere 10.000 Substanzen bereits in einer Datenbank gespeichert. Lediglich die Clearance ist schwer abzuschätzen. Sie muss daher gemessen werden, und zwar über die Konzentration von Substanz X im Blutplasma.

Neben diesen fünf Kennzahlen braucht PK-Sim® auch Werte zu den einzelnen Organen und Körperbereichen, die simuliert werden sollen: Leber, Herz, Gehirn, Knochen, Fett und so weiter. Rund 15 verschiedene Organe werden so über Blutflussrate, Volumen, Fettanteil, Proteinanteil und Adernoberfläche beschrieben. Auf diese Weise unterscheidet PK-Sim® auch zwischen Maus, Ratte, Hund oder Mensch. Denn deren Organismen sind sehr verschieden.

Im Falle der Substanz X fand PK-Sim® auf Anhieb die Ursache, weshalb sie in der Maus nicht wirkte: Die Dosis war zu gering, denn bei dem enorm hohen Blutumsatz der Maus war der Wirkstoff bereits aus dem Blut verschwunden, bevor er die nötigen Plasmakonzentrationen erreichen konnte. PK-Sim® sagte aber zugleich auch voraus, dass die gleiche Dosierung (angepasst an das Körpergewicht) bei den deutlich größeren Ratten ausrei-

Datensammler: Die Messroboter in Wuppertal und Monheim ermitteln die Werte, mit denen die Software gespeist wird.





	Target bestimmen	Substanzen screenen	Wirkstoff suchen	Wirkstoff optimieren	Wirkstoff testen	Medikament
virtuell	-	-	passive Prozesse	aktive Prozesse	First-in-man-Dosis, Individualität	
real	Erbgut	High-Throughput Screening	in-vitro-Versuch	in-vivo-Versuch	klinische Studie	

### Was PK-Sim® leistet

Von der Targetsuche im menschlichen Erbgut bis zum marktreifen Medikament kann das Pharmakokinetik-Programm PK-Sim® an mehreren Stellen der Entwicklung nützliche Hinweise geben: über passive Transportprozesse bei der Wirkstoff-Suche, über aktive Transportprozesse bei der Wirkstoff-Optimierung sowie über die First-in-man-Dosis und individuelle Unterschiede für die klinischen Studien.

chen müsste. Das bestätigte sich anschließend in den Experimenten. Gerade diese Erfahrung ist für die Entwickler ein eindrucksvoller Beweis für die Zuverlässigkeit von PK-Sim®.

Wenn die Substanz X alle Hürden bis zu den klinischen Tests am Menschen nimmt, kann das Simulationsprogramm den Forschern noch einmal helfen, eine wichtige Frage zu beantworten: Wie hoch muss die Dosis beim Menschen sein, mit der man sinnvollerweise startet? Diese „First-in-Man-Dosis“ aus den vorangegangenen Experimenten mit Ratten oder Hunden einfach auf das Körpergewicht des Menschen hochzurechnen wäre viel zu simpel. Wenn man aber die Dosis sicherheitshalber zu niedrig ansetzt, bedeutet das mehr Versuche und höhere Entwicklungskosten. Hier kann PK-Sim® mit seinen Berechnungen eine realistische Abschätzung der richtigen Anfangsdosis liefern.

### Simulation reduziert Versuche am Menschen

PK-Sim® kann auch vorab testen, ob ein Wirkstoff über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen wird oder aber ob er direkt in die Venen gespritzt werden muss. Auch zu den Fragen, ob die Darmwand für diese Substanz gut durchlässig ist oder ein großes Hindernis darstellt, und wie sich die Leibesfülle eines Patienten auswirken wird, oder wie sich die Unterschiede in den Stoffwechselraten, die von Mensch zu Mensch erheblich schwan-

ken, auswirken, liefert die Simulation wertvolle Erkenntnisse.

Wenn sich PK-Sim® weiter so bewährt, könnte die Simulation ein neues Zeitalter der Pharmakokinetik einläuten. So wie heute für Piloten Trainingsstunden im Simulator längst die Praxis ergänzen, so wie die Sicherheitsingenieure im Automobilbau ihre Crashtests heute zuerst im Computer simulieren, ohne tonnenweise Schrott zu erzeugen, so könnten Computerberechnungen auch für einen wichtigen Bereich der Pharmaforschung zu einem schnellen, flexiblen und preisgünstigen Instrument werden, um die Wirkung von Substanzen zu ermitteln. Dabei können sie – wie bei anderen Anwendungen von Simulationen – die tatsächlichen Versuche an Menschen und Tieren nur ergänzen, vielleicht auch ihre Zahl verringern oder neue Möglichkeiten schaffen, aber niemals vollständig ersetzen.

„Eigentlich ist es erstaunlich“, meint Schmitt, „dass die Arzneimittelindustrie nicht schon längst größere Anstrengungen unternommen hat, um wirksame Werkzeuge für die Pharmakokinetik-Simulation zu schaffen. Kein Flugzeug, kein Auto und kein elektronischer Schaltkreis könnte heute entwickelt werden, ohne state-of-the-art-Simulationen zu nutzen.“

Bei Mensch und Tier funktionieren die Vorhersagen aus der Computersimulation immerhin bereits so gut, dass PK-Sim® ganz neue Perspektiven eröffnet: Findet man im Erbgut von Menschen, die an einer bestimmten



Krankheit leiden, ein Ziel (Target), an dem ein Wirkstoff ansetzen könnte, kann man in einer Datenbank chemische Verbindungen recherchieren, die aufgrund ihrer Struktur und Bindungseigenschaften mit diesem Target zusammenpassen könnten. Mit PK-Sim® lässt sich dann simulieren, wie sich diese Verbindungen im Organismus verhalten.

Andere Computerprogramme könnten in Zukunft Fragen der Toxikologie und der Galenik in ähnlicher Weise behandeln. So würden schon sehr früh im Ablauf einer Arzneimittelentwicklung weitreichende Aussagen über den Wert eines Targets und über die Substanzen aus der chemischen Bibliothek möglich. Die Computer-Reise durch den Körper würde so immer neue attraktive Ziele erschließen.

[www.bayertechnology.com](http://www.bayertechnology.com)

Auf der Website finden sich weitere Informationen zur pharmakokinetischen Simulation.

Körper-Detektive: Walter Schmitt (r.) und Stefan Willmann verfolgen Medikamente auf ihrem virtuellen Weg durch den Organismus.

Exkretion

www