

# Propranolol

(Propranolol: Internationaler Freiname, Inderal, als Hydrochlorid: 1-[(1-methylethyl)amino]-3-(1-naphthalenyloxy)- hydrochloride)

S(-)-Propranolol: (-)-Propranolol, (-)-1-(Isopropylamino)-3-(naphthyloxy)propan-2-ol

R(+)-Propranolol: (+)-Propranolol, (+)-1-(Isopropylamino)-3-(naphthyloxy)propan-2-ol

Als Medikament wird als Razemat verwendet.

$C_{16}H_{21}NO_2$

M: 259.34 g/mol

CAS-Nr.: 525-66-6; EINECS: 208-378-0

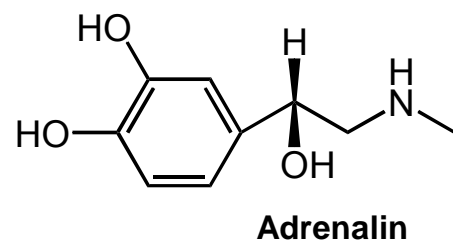
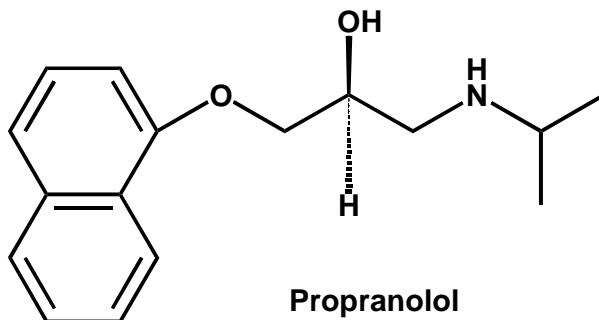
InChI=1/C16H21NO2/c1-12(2)17-10-14(18)11-19-16-9-5-7-13-6-3-4-8-15(13)16/h3-9,12,14,17-18H,10-11H2,1-2H3/t14-/m0/s1

Smiles: CC(C)NC[C@@](O)([H])COC1=CC=CC=C1C=CC=C2

pKs = 9.42

Synonyme:

- 1-((1-Methylethyl)amino)-3-(1-naphthalenyloxy)-2-propanol
- 1-Isopropylamino-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol
- (-)-1-(Isopropylamino)-3-(1-naphthyloxy)propan-2-ol
- 2-Propanol, 1-((1-methylethyl)amino)-3-(1-naphthalenyloxy)-
- 2-Propanol, 1-(isopropylamino)-3-(1-naphthyloxy)-
- Betalong
- CCRIS 3082
- Corpendol
- Avlocardyl
- Cardinol
- Deralin
- Dociton
- Euprovasin
- HSDB 3176
- Inderal
- Inderal LA
- Inderalici
- InnoPran XL
- Propanix
- Propranolol
- Propranololum [INN-Latin]
- Proporsylyt
- Reducor
- Sawatal
- Sumial
- beta-Propranolol



Das Molekül ist chiral!

(-)-Propranolol ist für den Rezeptor 100 mal affiner, als (+)-Propranolol<sup>1</sup>

Propranolol wurde 1964 von ICI (Dociton®, Mibe) patentiert.

S(-)-Propranolol (oben), → guter  $\beta$ -Blocker - Hemmstoffe von  $\beta$ -Sympathomimetika, zu denen das Adrenalin gehört. (siehe auch<sup>2</sup>), ein  $\beta$ -Rezeptorenblocker,  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonist.

- gegen Bluthochdruck

<sup>1</sup> Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A., Taschenatlas der Pharmakologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 1994, 62

<sup>2</sup> Propranolol, <http://www.kompndium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>, 2005-11-27  
Juni 2008

- Angina Pectoris (Herzkranzgefäß-Verengung)
- Arrhythmien, Behandlung von Herzrhythmusstörungen<sup>3</sup>

**Dosis:**

Normalerweise beträgt die Tagesdosis 2–4 mal 10–40 mg. Maximal 160 mg/Person pro Tag (meist als Hydrochlorid)<sup>4</sup>, Verteilvolumen: (ungefähr 200 Liter in Erwachsenen)<sup>5</sup> → Wie kann man sich das vorstellen?

**Wirkung von Propranolol<sup>6</sup>:**

Die übliche Dosis 160 mg pro Person entspricht der ED(50) (Dosis für eine Person mit 70 kg Körpergewicht)

**Toxizität:**

LD(50): (Hydrochlorid)

Rat (oral): 466 mg/kg

Mouse (oral): 320 mg/kg

Kaninchen (oral): 600 mg/kg

**Dynamik:**

Maximum im Blutplasma: 60 – 120 Min. (Retard: 4 Std.)

Plasma-Halbwertszeit: 2 – 3 Std. → Mittel 2.5 Std.

**Aufgabe:**

1. Wie sieht das Molekül dreidimensional aus?
2. Welche funktionellen Gruppen enthält diese Substanz?
3. Ist diese Substanz gelöst in Wasser sauer oder basisch?
4. R(+)-Propranolol bindet am Rezeptor 100 mal schwächer als S(-)-Propranolol → was kann man daraus schliessen??
5. Man berechne und zeichne die log(Dosis)-Wirkungs-Kurve und beurteile die Sicherheit (therapeut. Breite)
6. Man zeichne den zeitlichen Verlauf im Blut.

---

<sup>3</sup> Schröder E., Rufer C., Schmiechen R., Arzneimittelchemie II, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976, 37

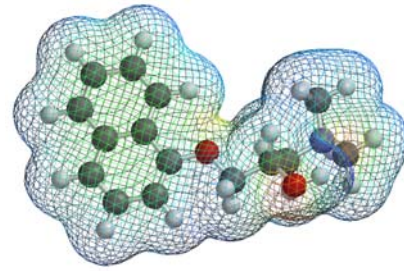
<sup>4</sup> AstraZeneca AG, Inderal®, <http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>, 2008-06-13

<sup>5</sup> Propranolol, <http://www.intox.org/databank/documents/pharm/proprano/pim441.htm>, 2004-08-31

<sup>6</sup> Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K., Pharmakologie und Toxikologie, Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG, Mannheim, 1992, 178

## Lösungen

1. Wie sieht das Molekül dreidimensional aus?  
Die beiden Benzolringe sind planar, der Rest ist abgedreht, um möglichst geringe elektrostatische Abstoßung zu haben.



2. Welche funktionellen Gruppen enthält diese Substanz?  
Aromat (2), Ether (-O-), Alkohol (-OH), Amin (-NH)

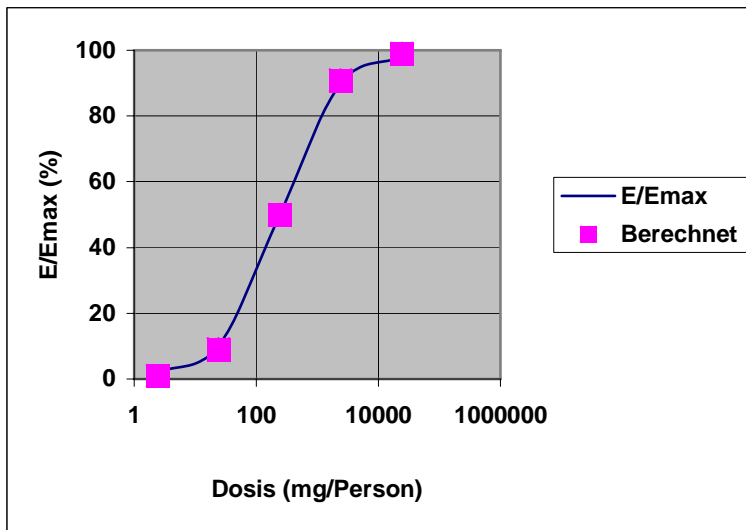
3. Ist diese Substanz gelöst in Wasser sauer oder basisch?  
Basisch, denn der pKs-Wert ist 9.42, also über 7!

4. R(+)-Propranolol bindet am Rezeptor 100 mal schwächer als S(-)-Propranolol → was kann man daraus schliessen??

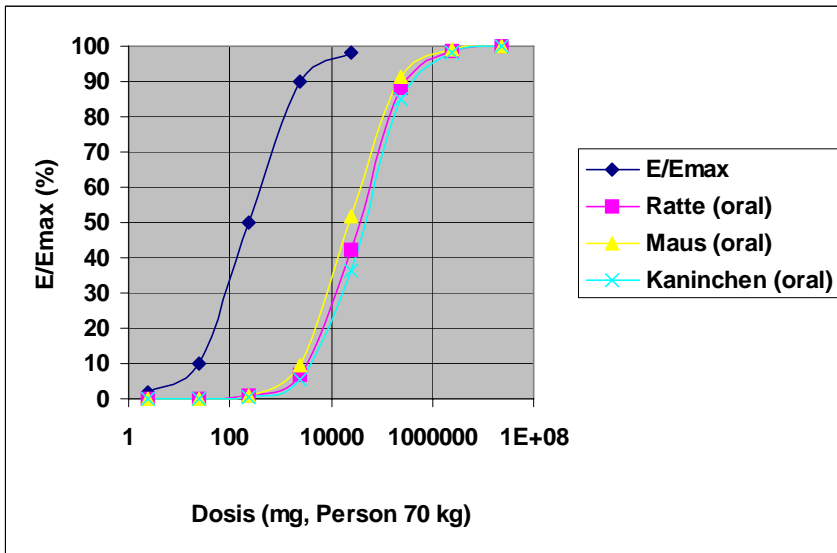
Die Substanz muss am Rezeptor mindestens an 3 Stellen binden.  
Eigentlich ist nur die Hälfte der verabreichten Dosis des Razemats wirksam.

5. Man berechne und zeichne die log(Dosis)-Wirkungs-Kurve und beurteile die Sicherheit (therapeutische Breite)

log (D)	Dosis (mg)	E/Emax	berechnet
0.01	2.4	2	0.99009901
0.1	24	10	9.09090909
1	240	50	50
10	2400	90	90.9090909
100	24000	98	99.009901



log (D)	Dosis (mg)	E/Emax	Berechnet	Ratte (oral)	Maus (oral)	Kaninchen (oral)
0.01	2.4	2	9.90E-01	7.36E-03	1.07E-02	5.71E-03
0.1	24	10	9.09E+00	7.35E-02	1.07E-01	5.71E-02
1	240	50	5.00E+01	7.30E-01	1.06E+00	5.68E-01
10	2400	90	9.09E+01	6.85E+00	9.68E+00	5.41E+00
100	24000	98	9.90E+01	4.24E+01	5.17E+01	3.64E+01
1000	240000		9.99E+01	8.80E+01	9.15E+01	8.51E+01
10000	2400000		1.00E+02	9.87E+01	9.91E+01	9.83E+01
100000	24000000		1.00E+02	9.99E+01	9.99E+01	9.98E+01

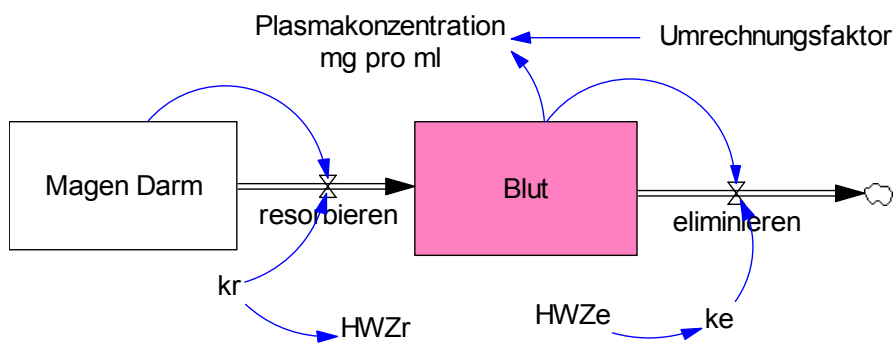


Wirkungsdosis, verglichen mit den Letalitätskurven von Kleinsäugetern. Therapeutische Breite LD(50)/ED(50) ca. 100 → nicht sehr gross

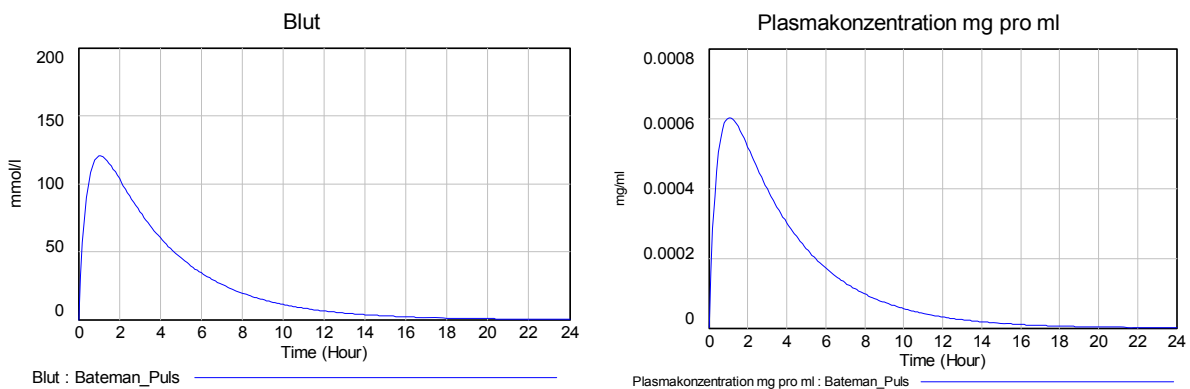
### Dynamik

6. Man zeichne den zeitlichen Verlauf im Blut.

### Simulationsdiagramm für ein 2-Kompartiment-System (Typ 4)<sup>7,8</sup>



### Zeitdiagramm:



<sup>7</sup> Bützer Peter, Roth Markus, Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, S. 57ff

<sup>8</sup> VENSIM® (2006): Ventana Systems, Inc., Simulationssoftware Vensim PLE.- <http://www.vensim.com/venple.html>, 2007-02-06

**Dokumentation (Gleichungen, Parameter)**

- (01) Blase= INTEG (Elimination, 0)  
Units: mmol/l
- (02) Blut= INTEG (+Resorption-Elimination, 0)  
Units: mmol/l
- (03) Elimination= ke\*Blut
- (04) FINAL TIME = 24  
Units: Hour  
The final time for the simulation.
- (05) HWZ= 2.5 (Elimination: Angabe aus Literatur)
- (06) INITIAL TIME = 0  
Units: Hour  
The initial time for the simulation.
- (07) ke=  $\ln(2)/HWZ$
- (08) kr= 2
- (09) Magen= INTEG (-Resorption, 160) (Mittlere tägliche Dosis mg/Person)  
Units: mmol/l
- (10) Plasmakonzentration mg pro ml= Blut/200000 (Verteilvolumen 200 Liter!)
- (11) Resorption= kr\*Magen
- (12) SAVEPER = TIME STEP  
The frequency with which output is stored.
- (13) TIME STEP = 0.1  
The time step for the simulation.

Verteilvolumen: (approximately 200 L in an adult)<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> IPCS Intox, Databank, Propranolol,  
<http://www.intox.org/databank/documents/pharm/proprano/pim441.htm>, 2004-08-31