

Contergan, Thalidomid

Eine systemdynamische Analyse

Peter Bützer

Inhalt

1	Etwas Geschichte	1
2	Chemische Grundlagen	3
3	Wirkung.....	6
	Aufgabenstellung	9
3.1	Theoretischer Hintergrund	9
4	Lösung (Systemdynamik)	10
4.1	Simulation (Typ 4)	10
4.2	Simulationsdiagramm.....	10
4.3	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	10
4.4	Zeitdiagramm	13
4.5	Interpretation	14
5	Literatur.....	15

Abstract

Wer die Geschichte des Wirkstoffs Thalidomid verfolgt merkt, dass es nicht möglich ist, ein fundiertes Urteil zu erreichen, wenn man lediglich den Wirkstoff mit seinen beiden möglichen Formen statisch betrachtet – die Folgerungen werden falsch. Erst die Dynamik ermöglicht einen Einblick in wichtige Stoffwechselforgänge, welche die Wirkung verändern – ein systemdynamischer Ansatz zeigt diese entscheidenden Aspekte deutlich auf.

Anyone who follows the history of the drug thalidomide notes that it is not possible to reach an informed judgment, if the drug with its two possible forms is only statically viewed – the conclusions will be wrong. Only the dynamics provides an insight into important metabolic processes, which shows the effect of change - a system dynamics approach clearly shows these crucial issues with the right consequences.

1 Etwas Geschichte

Von 1955 bis 1957 wurde - unter Leitung des Chemikers Dr. Heinrich Mückter - bei der Firma Chemie Grünenthal GmbH in Stolberg das Beruhigungs- und Schlafmittel mit dem **Wirkstoff Thalidomid** [N-(2,6-Dioxo-3-piperidyl)phthalimid; IUPAC-Name: 2-(2,6-



dioxopiperidin-3-yl)isoindole-1,3-dione] entwickelt und in Deutschland unter dem Handelsnamen Contergan, in der Schweiz 1958 als Softenon auf den Markt gebracht.

Abbildung 1: Das Medikament.

Die zuvor durchgeführten klinischen Tests hatten keinen Hinweis auf gefährliche Nebenwirkungen gezeigt. Es gab bis Mitte der 50er-Jahre keine Richtlinien für die Entwicklung, Produktion und den Vertrieb von Arzneimitteln, kein Arzneimittelgesetz und keine Zulassungsbehörde im heutigen Sinne. Daher konnte das Schlafmittel Contergan am 1. Oktober 1957 ohne eine staatliche Überprüfung der Unterlagen auf dem deutschen Markt eingeführt werden¹. Drei Mark und neunzig Pfennige kostete damals das Schlafmittel «Contergan forte» in Deutschland, das Schwangeren ruhige Nächte versprach. Eine Prüfung auf Schädigung der Nachkommenschaft war zum damaligen Zeitpunkt allgemein nicht üblich. Das Mittel wurde zu einem Verkaufsschlager in etwa 20 Ländern, weil es wirksam und sehr gut verträglich war - die akute Toxizität war überraschend gering. Die Dosis einer normalen Tablette betrug 25 mg, die von Contergan forte 100 mg. Selbst nach einer einmaligen Einnahme von 144 Tabletten wurden keine Vergiftungserscheinungen beobachtet – die Einnahme von 14 g mit suizidalen Absichten blieb ohne Folgen². Die letale Dosis war so hoch, dass sie bei der Einführung dieses Wirkstoffs als nicht relevant angesehen wurde. Es galt daher als das sicherste Einschlafmittel³. "Die ungewöhnliche Verträglichkeit von Contergan forte wurde in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen und in umfangreichen klinischen Prüfungen nachgewiesen", hiess es in der Packungsbeilage des Beruhigungsmittels⁴. Dies war sicher mit ein Grund, weshalb das Thalidomid als Medikament für Schwangere besonders geeignet erschien. Der Einsatz bei Schwangerschaftserbrechen war zudem besonders wirksam.



Abbildung 2: Die Folgen..

Am 2. August 1962 erhielt Dr. Frances Kelsey von der FDA vom Präsidenten der Vereinigten Staaten, John F. Kennedy eine hohe Auszeichnung dafür, dass sie die USA vor den Schäden von Thalidomid bewahrt hatte⁵. Sie hatte die Zulassung nicht gegeben, weil die Unterlagen der William S. Merrel Company den Verdacht nicht ausräumen konnten, dass der Wirkstoff nicht so unschädlich war, wie behauptet – und sie hatte recht.

Drei Jahre nach der Markteinführung, 1958/59, wurde eine bisher nie beobachtete Häufung von Missbildungen, Kinder mit stummelförmigen Gliedern (Phocomelie= Robbengliedrigkeit, Dymelie-Syndrom), festgestellt. Im September 1959 wurde in Deutschland von der Gesundheitsabteilung des Bundesinnenministeriums ein „Arbeitskreis für Fragen der Genetik, insbesondere der Missbildungshäufigkeit, der Missbildungsentstehung und der Strahlenschäden“ befürwortet. Eine zweite durch Thalidomid/Contergan verursachte Schadenswirkung betrifft die Polyneuritis. Das mehrfache Auftreten dieser Nervenschädigung bei längerfristiger Einnahme von Contergan wurde Grünenthal 1960 bekannt. Am 15. November 1962 legte der Hamburger Kinderarzt und Privatdozent für Humangenetik Dr. Widukind Lenz viele Indizien vor, dass Thalidomid die Missbildungen verursacht hatte⁶. Etwa zeitgleich äusserte unabhängig davon der australische Gynäkologe Dr. William G. McBride denselben Verdacht. Hier hatte man eine Studie durchgeführt, um festzustellen, ob Thalidomid gegen das Erbrechen bei Frühschwangerschaften eingesetzt werden könnte. Drei Frauen, die an dieser Studie teilnahmen, brachten schwer missgebildete Kinder zur Welt. Weitere Untersuchungen zeigten, dass selbst Mengen von 100 mg während mehrerer Tage zwischen der 20. und der 35. Woche nach der Konzeption genühten, um Missbildungen zu erzeugen. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte man fest daran geglaubt, dass das noch ungeborene Kind gegen alle Umwelteinflüsse bestens abgeschirmt sei.

Etwa drei Jahre nachdem das Medikament eingeführt worden war, musste es zurückgezogen werden. Weltweit sind es etwa 10'000 Menschen, die die Folgen des Thalidomids ertragen mussten oder müssen.

Erst 1964, drei Jahre nach der Marktrücknahme, gelang der Nachweis der teratogenen Wirkung von Thalidomid bei Tierversuchen mit weissen neuseeländischen Kaninchen.

Der molekulare Hintergrund für diese enorme teratogene Wirkung ist im Produktionsverfahren zu finden, bei welchem ein Racemat (Gemisch von "links- und rechtshändigen Substanzen) hergestellt wurde. Das eine optisch aktive Zentrum liefert ein Diastereomerenpaar (Enantiomere), von dem *eines nur teratogen toxisch (S-Isomer)*, das andere (R-Isomer) als Schlafmittel wirksam, aber nicht teratogen ist.

Dies war ein weiterer Hinweis auf die Selektivität der Rezeptoren; ein Wirkstoff wirkt auf einen bestimmten Rezeptor. Heute weiss man, dass Ratten als nahezu einzige (!) Versuchsspezies nicht auf die teratogenen Eigenschaften von Thalidomid ansprechen⁷. Der Wirkstoff Thalidomid zeigte somit bei den Tierversuchen mit Ratten keine Effekte.

2 Chemische Grundlagen

Thalidomid:

IUPAC Name: 2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindole-1,3-dione

CAS No: 50-35-1

C₁₃H₁₀N₂O₄; MW: 258.229 g/mol

SMILES: C1CC(=O)NC(=O)C1N2C(=O)C3=CC=CC=C3C2=O

InChI: 1/C13H10N2O4/c16-10-6-5-9(11(17)14-10)15-12(18)7-3-1-2-4-8(7)13(15)19/h1-4,9H,5-6H2,(H,14,16,17)/f/h14H

Smp: 277 °C; D: 1.48 g/cm³

LogPow (exp.): 0.3

Kategorien: Angiogenese Inhibitor, Immunosuppressivea, Leprostatica;

LD(50): 113 mg/kg (Ratte oral)

Synthese:

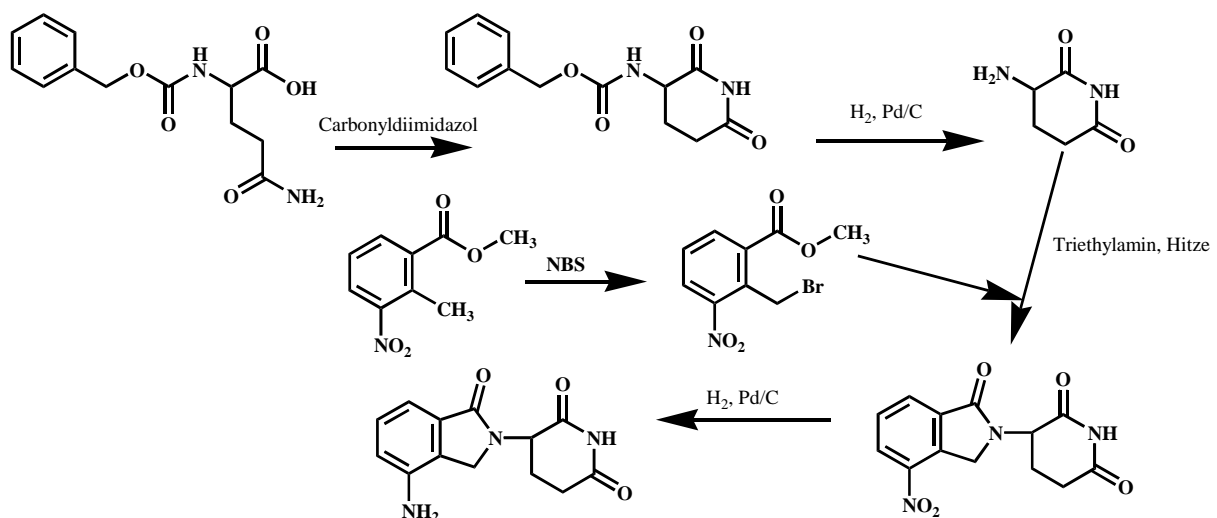


Abbildung 3: Chemische Synthese von Thalidomid (NBS: N-Brom-succinimid).

Die Synthese von Thalidomid ist in keinem Schritt stereospezifisch und produziert daher ein Racemat von R- und S-Thalidomid, also je 50% von der rechtshändigen und 50% von der linkshändigen Form – ein Enantiomerenpaar.

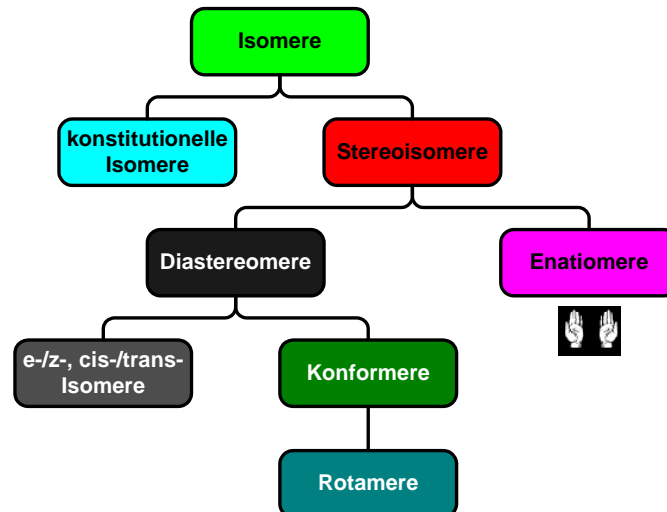


Abbildung 4: Einteilung der chemische Isomeren.

<p style="text-align: center;">Enantiomere</p> <p style="text-align: center;"><i>Stereoisomere</i>, die sich zueinander spiegelbildlich verhalten und identische Strukturen haben</p> <p style="text-align: center;">Beispiel: Thalidomid</p>	<p style="text-align: center;">Diastereomere</p> <p style="text-align: center;"><i>Stereoisomere</i>, die sich nicht wie Bild und Spiegelbild verhalten, die unterschiedliche Strukturen haben, und unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften haben müssen</p> <p style="text-align: center;">Beispiel: Verschiedene Zucker (Glucose, Galactose)</p>
--	--

Abbildung 5: Dreidimensional unterschiedliche chemische Strukturen.

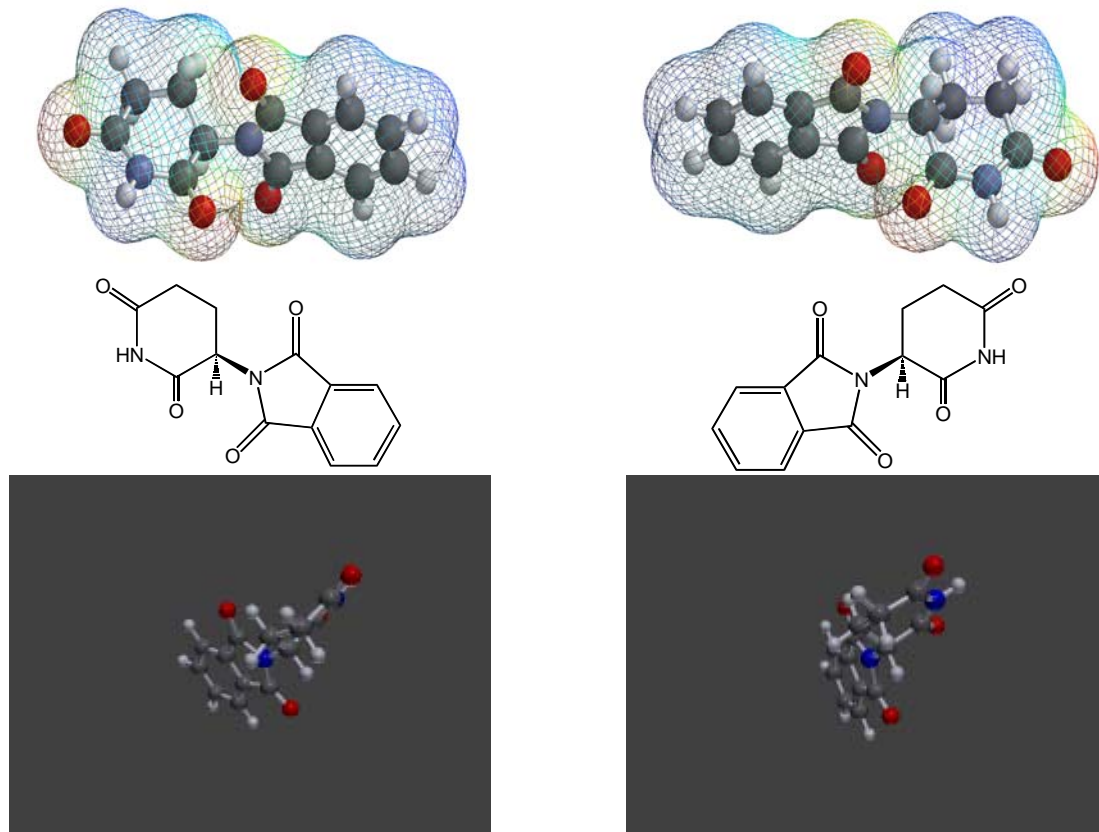


Abbildung 6: Die enantiomere Strukturen des Wirkstoffs Thalidomid (die untersten 3D-Darstellungen sind ab Adobe Reader 9 anklickbar und frei dreh- und zoombar).

Im Mai 1968 begann der Conterganprozess in der BRD, der 1970 eingestellt wurde. In vier Jahren sind durch die Einnahme von Contergan 2774 Kinder in Deutschland mit verstümmelten Gliedmassen zur Welt gekommen. Ungefähr weitere 3000 Kinder überlebten die ersten Monate nicht, da Contergan auch die Entwicklung der inneren Organe schädigte. Weltweit wurden über 10'000 Kinder mit Contergan-Schäden geboren. Am häufigsten betroffen sind bei 53% aller Geschädigten die Arme, in 25% die Arme und Beine, in 11% die Ohren, in 5% Arme und Ohren, in 2% nur innere Organe. Die Schädigungen an den Armen traten auf, wenn Contergan während der 3. bis 8. Schwangerschaftswoche eingenommen wurde. Im Jahre 2001 wurden 26,3 Mio. Mark an insgesamt 2872 Betroffene an Rentenleistungen gezahlt. Die Verantwortlichen der Firma Grünenthal AG wurden jedoch strafrechtlich nicht belangt. Wegen geringer Schuld wurde der vor dem Landgericht Aachen eingeleitete Strafprozess gegen Verantwortliche der Firma Grünenthal AG am 18. Dezember 1970 eingestellt.

Die Ursache für diese Missbildungen zu finden war gar nicht trivial, denn der Wirkstoff Thalidomid wurde als Medikament unter verschiedensten Namen verkauft:

Algosediv, Asmadion, Asmaval, Bonbrain, Calmorex, **Contergan**, Corona-Robetin, Distaval, Ectiluran, Enterosediv, Gastrinide, Glutanon, Grippex, Imida-Lab, Imidan, Imidene, Isomin, Kevadon, Lulanin, NeoNibrol, New Nibrol, Neosedyn, Nerufatin, Neurosedyn, Nevrodyn, Noctimid, Noctosediv, Noxodyn, Noxosedyn, Ondasil, Pantosediv, Peracon, Poli-Gripan, Prednisediv, Proban-M, Profarmil, Quetimid, Quietoplex, Sanodormin, Sedalis, Sedi-Lab, Sedimide, Sedin, Sediserpil, Sedoval K-17, Shin Nibrol, Sleepan, Slip, Softenil, **Softenon**, Talargan, Talimol, Tensival, Thalín, Thalínette, Theophyl-Choline, Ulcerfen, Valgis, Valgraine, Valip, Verdil.

Bis 1954 hatte man ausser bei den Zytostatika keine Medikamente auf ihre Teratogenität untersucht. Seit diesen traurigen Erfahrungen mit Contergan wurden bei allen Medikamenten Teratogenitätstests im Tierversuch verlangt.

Als Konsequenz dieser Katastrophe wurde zuerst in Fachzeitschriften, dann in allgemeinen Medien und schliesslich auch in Lehrbüchern darauf hingewiesen, dass man nur das R(+)-Enantiomer hätte geben müssen, um die Katastrophe zu vermeiden! Das ist falsch!!

Die Katastrophe wäre mit einem reinen Enantiomer nicht zu vermeiden gewesen⁸!!

Im Prinzip sind drei Konstellationen für eine positive oder negative (toxische) Wirkung bei optisch aktiven Substanzen denkbar:

1. Beide Enantiomere sind gleich und am gleichen Ort wirksam.
2. Eines der Enantiomere ist wirksam, das andere ist unwirksam und wirkungslos.
3. Eines der Enantiomere ist wirksam an einem Ort, das andere ist wirksam an einem anderen Ort.

Thalidomid (N-Phthalyl-glutaminsäure-imid) ist ein Glutaminsäurederivat mit zentral dämpfenden, immunsuppressiven und entzündungshemmenden Wirkungen.

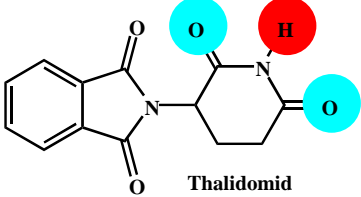
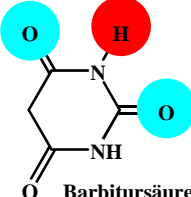
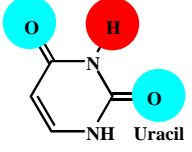
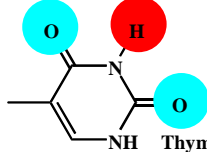
			
Schlafmittel (Sedativa), Antitumormittel (Zytostatika)	Grundstruktur eines Schlafmittels	Pyrimidin-Base der RNA	Pyrimidinbase der DNA

Abbildung 7: Molekulare Ansatzpunkte von Thalidomid.

Die Ähnlichkeiten der molekularen Strukturen mit Bausteinen, welche RNA und DNA aufbauen ist leicht erkennbar.

3 Wirkung

Thalidomid kann die Placentaschranke überwinden. Die **Zeit bis die maximale Plasmakonzentration (T_{max}) erreicht wird ist 2.9-5.7 Std.** ⁹ (Mittel: 4 Std.). Die durchschnittliche biologische Verfügbarkeit bei oraler Einnahme ist ca. 40% ¹⁰.

Das R(+)-Enantiomer ist verantwortlich für den sedativen Effekt, während das S(-)-Enantiomer wichtig für die teratogenen und antitumoralen Wirkungen ist ¹¹. Thalidomid ist ein sogenannter Angiotensin-Inhibitor, der das Wachstum von Blutgefäßen hemmen kann ¹². Tritt diese Wirkung in den ersten Schwangerschaftswochen auf, dann können sich Gliedmassen nicht ausbilden. Die chemische Wirkung von Thalidomid hängt möglicherweise auch mit seiner Fähigkeit zusammen, sich mit bestimmten, dem Putrescin [Tetramethyldiamin: $H_2N-(CH_2)_4-NH_2$] verwandten Aminen zu verbinden, die bei der DNS- Replikation eine Rolle spielen.

Die Japaner Ito et al. ¹³ fanden, dass sich Thalidomid in den Zellen an das Protein Cereblon bindet, dessen genaue Funktionen wenig bekannt sind. Das Enzym Cereblon zeigt beides, eine Diacetyl reductase (EC 1.1.1.5) und eine L-Xylulose reductase (EC 1.1.1.10) Aktivität. Es wird sowohl in der Embryonalphase als auch bei ausgewachsenen Tieren gebildet. Cereblon (CRBN) ist für die Ausgestaltung der Extremitäten mitverantwortlich. Durch die Thalidomid-Bindung wird der enzymatische Prozess so verändert, dass es zu Fehlbildungen kommen kann. Ob Thalidomid auf die Angiogenese wirkt, also das Wachstum von kleinen Blutgefäßen (Kapillaren) behindert, kann durch diese neue Studie nicht widerlegt werden.

In vivo, bei physiologischen pH-Werten findet eine chirale Isomerisierung in beide Richtungen statt.

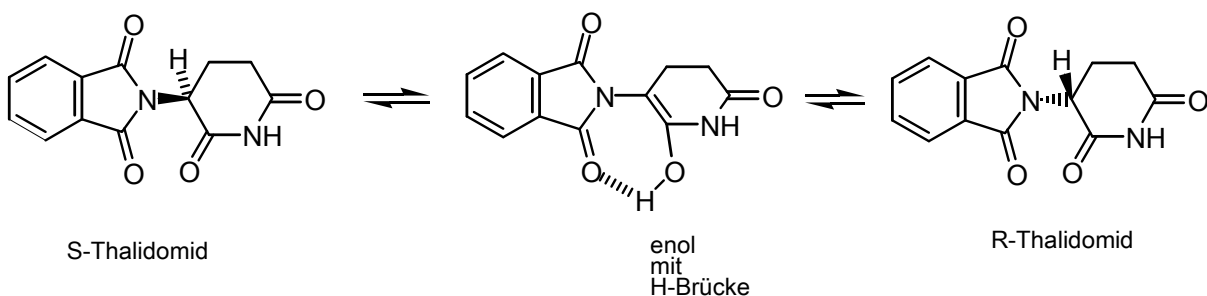


Abbildung 8: Isomerisierung, Tautomerisierung der Ketone über ein Enol, die beiden Tautomere von Thalidomid, eine chemische Reaktion.

Die Moleküle besitzen zwar die gleiche Summenformel, aber die einzelnen Atome sind unterschiedlich verknüpft, man spricht daher von Isomeren. Als Tautomere bezeichnet man die Isomere, welche durch die Wanderung einzelner Atome oder Atomgruppen schnell in einander übergehen, d. h. wenn die beiden Isomere in einem chemischen Gleichgewicht miteinander stehen – hier das keto-enol-Gleichgewicht – ein dynamisches Gleichgewicht. Da der Phthalimid-Teil symmetrisch ist, wird beim keto-enol-Gleichgewicht kein Enantiomer bevorzugt.

Der Hauptteil der Isomerisierung ist das nichtenzymatische keto-enol-Gleichgewicht. Deren Reaktionsgeschwindigkeiten sind ziemlich konstant, da die Protonenkonzentration im Blut (pH-Wert), wegen der Symmetrie kein Isomer bevorzugt und die Temperatur sehr konstant sind. Die Geschwindigkeit der Tautomerisierung ist relativ klein, weil das enol durch eine Wasserstoffbrücke stabilisiert wird. ($k_{rs} \approx 0.277$ (1/Std.) zum Vergleich: Aceton $k_{ei} \approx 0.72$ (1/Std.)) *Der kleinere Anteil der Isomerisierung, der enzymatische Anteil, ist jedoch selektiv. Die Plasma-Halbwertszeit des Racemats wurde mit ca. 12 Std. bestimmt*¹⁴.

Wenn das reine (R)-Enantiomer gegeben wurde, fand man 25% des S(-)-Enantiomers nach 5 Stunden, bei reinem S(-)-Isomer, 25% R(+)-Enantiomer nach 7.5 Stunden¹⁵, selten länger¹⁶. Daraus lassen sich die Geschwindigkeitskonstanten für die beiden Isomerisierungen berechnen:

$$c(A) = c_0(A) \cdot e^{-k \cdot t}$$

$$\frac{c(A)}{c_0(A)} = e^{-k \cdot t}$$

$$k = -\ln\left(\frac{c(A)}{c_0(A)}\right) / t$$

Für S(-)-Isomer: $k_{sr} = \ln(0.25)/5 = 0.277$ (1/Std.) \rightarrow HWZ_{sr} = 2.5 Std.

Für R(+)-Isomer: $k_{rs} = \ln(0.25)/7.5 = 0.185$ (1/Std.) \rightarrow HWZ_{rs} = 3.75 Std.

Gleichgewichtskonstante $K = k_{sr}/k_{rs} = 0.277/0.185 = 1.5$

Unter der Annahme einer 100% Selektivität der enzymatischen Isomerisierung ist die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante für diese Reaktion: $k_{ei} = 0.277 - 0.185 = 0.092$ (1/Std.). \rightarrow HWZ = 7.5 Std.

Die chemische Gleichgewichtsreaktion sieht dann wie folgt aus:

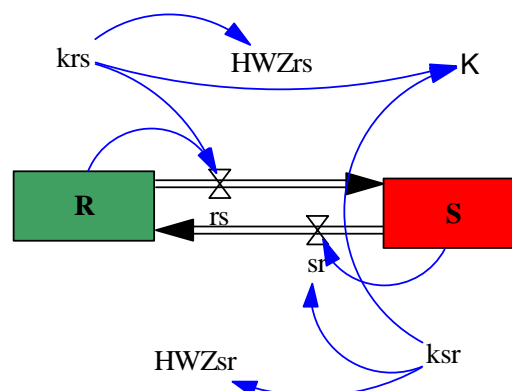


Abbildung 9: Chemische Gleichgewichtsreaktion der Isomerisierung

Die Ursachenforschung ist von grosser Bedeutung, da das Kapitel Contergan noch längst nicht abgeschlossen ist. Im Jahre 1964 fand ein israelischer Hautarzt, der einer Lepra-Patientin Contergan aus Restbeständen verabreichte, heraus, dass sich ihre Geschwüre am nächsten Tag deutlich zurückgebildet hatten. Bedingt durch diese Entdeckung, verschwand der Contergan-Wirkstoff Thalidomid niemals aus der Wissenschaft, sondern wurde weiter an Tieren erprobt und getestet. „Dem Thalidomid eine zweite Chance geben“, erklärte die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA bereits 1997. Thalidomid wird heute wieder eingesetzt und zwar für die Behandlung von Lepra. 1998 erteilte die FDA (= amerikanische Aufsichtsbehörde für Medikamente und Lebensmittelzusatzstoffe) der amerikanischen Firma Celgene die Zulassung für die Behandlung Leprakrankter von Thalidomid. Weitere mögliche Einsatzgebiete (als Rheumamittel und als Mittel in der Krebstherapie) werden zurzeit untersucht. Seither setzen immer mehr Patienten und Ärzte ihre Hoffnungen auf Thalidomid, den Wirkstoff von Contergan. Doch ihnen geht es nicht um die beruhigende Wirkung des Mittels, sondern um eine Vielzahl von Effekten von der Dämpfung überschüssiger Immunreaktionen bis zur Hemmung des Wachstums neuer Adern. Lepra, Tumoren, schwere Haut- und Schleimhautentzündungen bei Aids und anderen Krankheiten stehen auf der Liste der Leiden, bei denen Thalidomid hilft oder helfen könnte.

Die Entwicklung nicht-teratogener Thalidomid-Varianten ist bisher daran gescheitert, dass der molekulare Mechanismus nicht bekannt ist. In über 2000 wissenschaftlichen Studien ist ein gutes Dutzend mehr oder weniger plausibler Theorien aufgestellt worden.

Das US-amerikanische Unternehmen Celgene vermarktet Thalidomid sowie ein neues aus dem Wirkstoff Thalidomid abgeleitetes Produkt zur Behandlung bestimmter Formen von Blutkrebs. Letzteres erhielt im Juni 2007 auch die Zulassung in Deutschland (durch die europäische Zulassungsbehörde EMEA).

Quintessenz: Thalidomid ist nach wie vor ein wertvoller Wirkstoff.

Richtig informieren, wie?

Für Firmen, die teratogene Medikamente herstellen, die auch von Analphabeten verwendet werden, die mit Piktogrammen informiert werden müssen, stellt sich eine schwierige Aufgabe:


	<p>Bedeutet dieses Piktogramm:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Wirkstoff verhindert eine Schwangerschaft („Antibabypille“) <p>oder</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Der Wirkstoff soll während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden?
---	---

Abbildung 10: Die falsche, aber nicht unlogische Interpretation von einem Piktogramm könnte schlimme Folgen haben.

Aufgabenstellung

Man zeige mit einer Simulation, ob die Contergan-Katastrophe mit einem reinen R-Enantiomer vermeidbar gewesen wäre.

3.1 Theoretischer Hintergrund

Die mathematische Herleitung der Pharmakokinetik für ein Einkompartiment-Modell (Bateman-Funktion¹⁷) ohne Isomerisierung: Die Konzentration des Medikaments im Blut zur Zeit t , $c(t)$, rechnet sich somit aus Aufnahme und gleichzeitiger Ausscheidung.

$c_0 \rightarrow$ Aufnahme $k_a \rightarrow$ Konzentration im Kompartiment $c(t) \rightarrow$ Elimination k_e

Resorption in das Kompartiment: Geschwindigkeit k_r
 Elimination aus dem Kompartiment: Geschwindigkeit k_e

$$c(t) = c_0 \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e} \left(e^{-k_a \cdot t} - e^{-k_e \cdot t} \right); \quad c_0 = \text{Dosis/Verteilvolumen}^{18}$$

Diese Funktion ist so isoliert noch relativ einfach handhabbar. Nach der Aufnahme läuft im Körper jedoch gleichzeitig eine Isomerisierung ab (keto-enol-Gleichgewicht + enzymatische Isomerisierung). Die chemischen Isomerisierungs-Geschwindigkeiten von S zu R und von R zu S sind verschieden.

Ein Modell mit Resorption, der Isomerisierung und der Elimination wäre analytisch mathematisch nur noch mit sehr grossem Aufwand und entsprechenden Kenntnissen lösbar!

Mit einem geeigneten systemdynamischen Modell und der Simulation lässt sich dieser dynamische Prozess relativ einfach verfolgen.

Aufgabe:

Man baue ein Modell auf, mit welchem die Aufnahme (Resorption) ins Blut, Isomerisierung und Elimination von Thalidomid simuliert werden kann und beurteile damit die Aussage, ob reines R-Isomer als Medikament anstelle des Racemats die Contergan-Tragödie verhindert hätte.

Man könnte auch versuchen, die Wirkung auf das Cereblon zu modellieren und simulieren – als kompetitive oder nichtkompetitive Inhibition.

4 Lösung (Systemdynamik)

4.1 Simulation (Typ 4)¹⁹

Voraussetzungen, Annahmen

- Die beiden Enantiomere zeigen prinzipiell dieselben biochemischen Verläufe.
- Es wird nur die Simulation der Blutkonzentration gemacht.
- Die Wirkung wird proportional der Blutkonzentration angenommen.
- Falls nicht explizite als unterschiedlich bekannt, werden die Parameter für beide Enantiomere einander gleichgesetzt.

Die Parameter

HWZr: Der maximale Plasmaspiegel wird in 2.9 - 5.7 Stunden erreicht (Mittelwert: 4Std.):
HWZr muss in der Simulation so bestimmt werden, dass das Maximum des Plasmaspiegels bei 4 Std. auftritt.

Bv: Die Biologische Verfügbarkeit ist 40% → 0.4

HWZrs: $krs = \ln(0.25)/5 = 0.2773$, $HWZrs = \ln(2)/0.2773 = 2.5$ h; (andere Angaben HWZ = 4.1 h)

HWZsr: $ksr = \ln(0.25)/7.5 = 0.1848$, $HWZsr = \ln(2)/0.1848 = 3.75$ h; (andere Angaben: HWZ = 5.8 h)

HWZe: Experimentelle Angabe 12 h

Menge Thalidomid im Blut zum Zeitpunkt $t = 0$ ist 0 mg.

4.2 Simulationsdiagramm²⁰

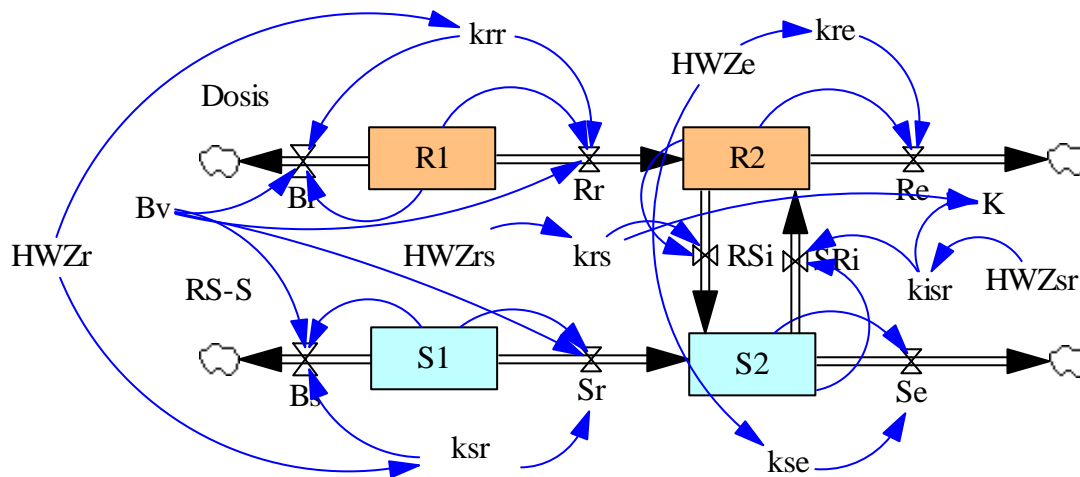


Abbildung 11: Simulationsdiagramm mit R- und S-Isomeren

R: R-Enantiomer, R1 im Verdauungstrakt, R2 im Blut

S: S-Enantiomer, S1 im Verdauungstrakt, S2 im Blut

4.3 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

$$(01) \quad Br = krr \cdot R1 \cdot (1 - Bv)$$

Units: mg/Hour [0,?]

Biologisch nicht verfügbar, geht durch den Verdauungstrakt ohne

- aufgenommen zu werden
- (02) $B_s = k_{sr} \cdot S_1 \cdot (1 - B_v)$
 Units: mg/Hour [0,?]
 Biologisch nicht verfügbar, geht durch den Verdauungstrakt ohne aufgenommen zu werden
- (03) $B_v = 0.4$
 Units: Dmnl [0,0.6]
 Biologische Verfügbarkeit, experimentell ermittelt, Biologische Verfügbarkeit: 40% --> 0.4
- (04) Dosis= 100
 Units: mg [50,400,50]
 1 Tablette: normal: 25 mg, forte: 100 mg
- (05) FINAL TIME = 72
 Units: Hour
 The final time for the simulation.
- (06) $HWZ_e = 12$
 Units: Hour [8,15]
 Experimentelle Angabe, ist ein Mittelwert
- (07) $HWZ_r = 0.75$
 Units: Hour [0.5,2]
 Der maximale Plasmaspiegel wird in 2.9 - 5.7 Stunden erreicht (Mittelwert: 4h); daraus ergibt sich für die Resorption eine $HWZ_r = 0.75$ h
- (08) $HWZ_{rs} = 2.5$
 Units: Hour [2.5,4.1]
 $k_{rs} = \ln(0.25)/5 = 0.2773$, $HWZ_{rs} = \ln(2)/0.2773 = 2.5$; andere Angaben $HWZ = 4.1$ h, Diese Halbwertszeit wird durch das keto-enol-Gleichgewicht und die enzymatische Isomerisierung bestimmt
- (09) $HWZ_{sr} = 3.75$
 Units: Hour [3.75,5.8]
 $k_{sr} = \ln(0.25)/7.5 = 0.1848$, $HWZ_{sr} = \ln(2)/0.1848 = 3.75$; andere Angaben: $HWZ = 5.8$ h
- (10) INITIAL TIME = 0
 Units: Hour
 The initial time for the simulation.
- (11) $K = k_{irs}/k_{isr}$
 Units: Dmnl [0,?]
 Gleichgewichtskonstante charakterisiert nur die Lage, nicht aber die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung
- (12) $k_{irs} = \ln(2)/HWZ_{rs}$
 Units: 1/Hour [0,?]
 Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante der Inversion R-> S
- (13) $k_{isr} = \ln(2)/HWZ_{sr}$
 Units: 1/Hour [0,?]
 Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante der Inversion S-> R
- (14) $k_{re} = \ln(2)/HWZ_e$
 Units: 1/Hour [0,?]
 Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante der Elimination des R-Isomers
- (15) $k_{rr} = \ln(2)/HWZ_r$
 Units: 1/Hour [0,?]
 Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante der Resorption aus der Halbwertszeit berechnet

- (16) $k_{se} = \text{LN}(2)/\text{HWZ}_e$
 Units: 1/Hour [0,?]
 Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante der Elimination des S-Isomers
- (17) $k_{sr} = \text{LN}(2)/\text{HWZ}_r$
 Units: 1/Hour [0,?]
 Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante der Resorption
- (18) $R_1 = \text{INTEG}(-B_r - R_r, \text{Dosis} \cdot (1 - "RS-S"))$
 Units: mg [0,?]
 Menge R-Isomer im Verdauungstrakt
- (19) $R_2 = \text{INTEG}(+R_r + R_{Si} - R_e + S_{Ri}, 0)$
 Units: mg [0,?]
 Menge R-Isomer im Blut
- (20) $R_e = k_{re} \cdot R_2$
 Units: mg/Hour [0,?]
 Die Eliminationsgeschwindigkeit ist abhängig von der vorhandenen Menge (1.Ordnung), ergibt zusammen mit der Resorption die Bateman-Funktion
- (21) $R_r = k_{rr} \cdot R_1 \cdot B_v$
 Units: mg/Hour [0,?]
 Die Resorption ist abhängig von der vorhandenen Menge (1.Ordnung), ergibt zusammen mit der Elimination die Bateman-Funktion
- (22) $"RS-S" = \frac{1}{2}$
 Units: Dmnl [0.5,1]
 Anteil S-Isomer: Reines S-Isomer=1, reines Racemat 0.5, reines R-Isomer=0
- (23) $R_{Si} = -k_{irs} \cdot R_2$
 Units: mg/Hour [0,?]
 Die Isomerisierungsgeschwindigkeit ist abhängig von der vorhandenen Menge (1.Ordnung)
- (24) $S_1 = \text{INTEG}(-B_s - S_r, \text{Dosis} \cdot "RS-S")$
 Units: mg [0,?]
 Menge S-Isomer im Verdauungstrakt
- (25) $S_2 = \text{INTEG}(+S_r - R_{Si} - S_e - S_{Ri}, 0)$
 Units: mg [0,?]
 Menge S-Isomer im Blut
- (26) $\text{SAVEPER} = \text{TIME STEP}$
 Units: Hour [0,?]
 The frequency with which output is stored.
- (27) $S_e = k_{se} \cdot S_2$
 Units: mg/Hour [0,?]
 Die Eliminationsgeschwindigkeit ist abhängig von der vorhandenen Menge (1.Ordnung), ergibt zusammen mit der Resorption die Bateman-Funktion
- (28) $S_r = k_{sr} \cdot S_1 \cdot B_v$
 Units: mg/Hour [0,?]
 Die Resorption ist abhängig von der vorhandenen Menge (1.Ordnung), ergibt zusammen mit der Elimination die Bateman-Funktion
- (29) $S_{Ri} = k_{isr} \cdot S_2$
 Units: mg/Hour [0,?]
 Die Isomerisierungsgeschwindigkeit ist abhängig von der vorhandenen Menge (1.Ordnung)
- (30) $\text{TIME STEP} = 0.1$
 Units: Hour [0,?]
 The time step for the simulation.

4.4 Zeitdiagramm

Das Medikament Contergan wurde als Racemat eingesetzt. Dabei sind zwei Isomerisierungen von Thalidomid abgelaufen, die rein chemische über das enol-Gleichgewicht und eine biochemische, spezifisch enzymatische. Das Enzym bevorzugt die Bildung vom S-Enantiomer.

Vergleich

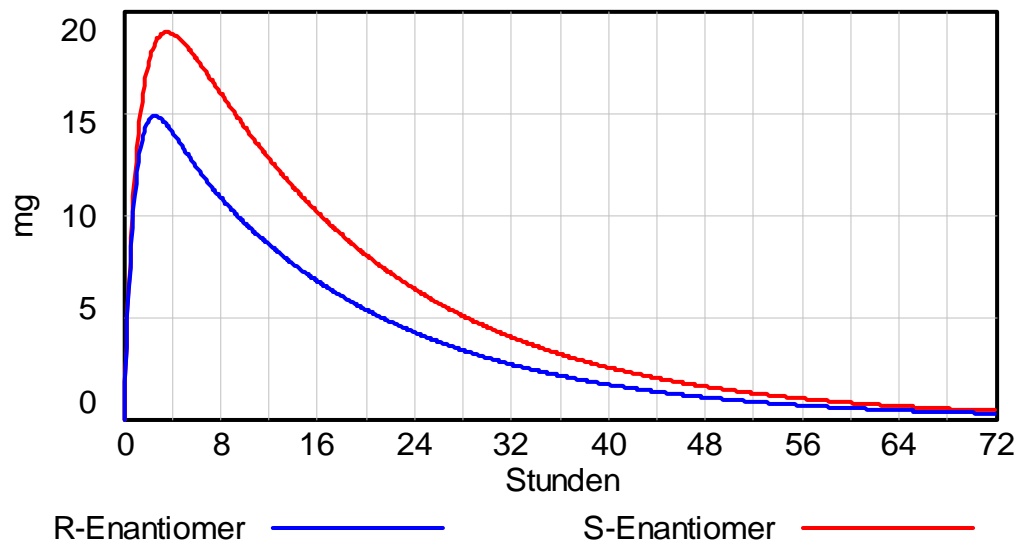


Abbildung 12: Zeitdiagramm, wenn Thalidomid als Racemat gegeben wird

Was wird erwartet, wenn Thalidomid als reines S- Enantiomer verabreicht wird, bei dem die Bildung von R-Enantiomer im Körper abläuft.

Vergleich

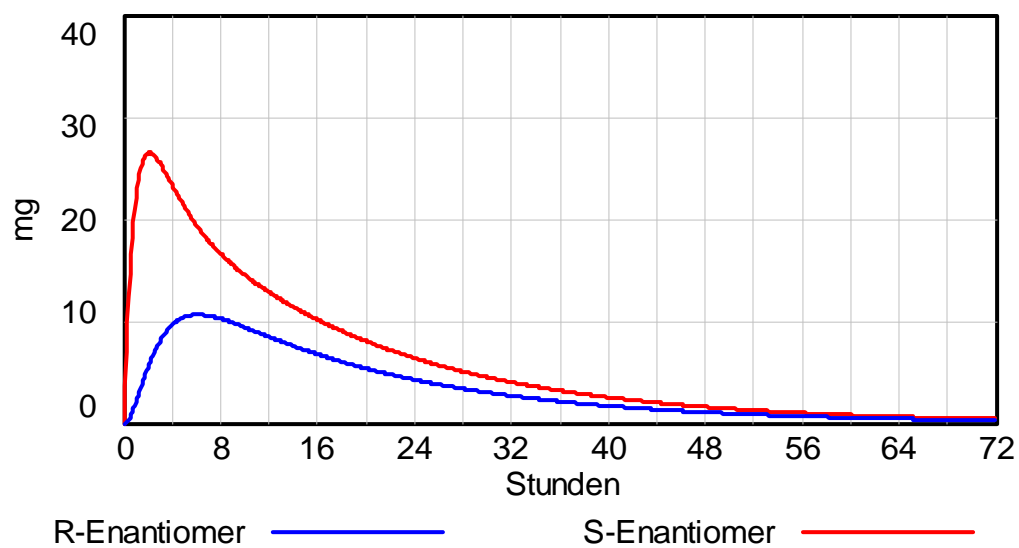


Abbildung 13: Zeitdiagramm, wenn Thalidomid als reines S-Isomer gegeben wird

Auch wenn reines S-Enantiomer verabreicht wird, bildet sich das R-Enantiomer in erheblicher Konzentration rascher als die Elimination aus dem Körper.

4.5 Interpretation

- Wird Thalidomid als Racemat verabreicht, dann bildet sich im Blut etwas mehr vom teratogenen S-Enantiomer ca. 60% (R : S = 40 : 60).
- Wird Thalidomid als reines S-Enantiomer verabreicht, dann bildet sich im Konzentrationsmaximum ca. 40% R-Enantiomer. Das stimmt sehr gut mit den gemessenen Daten überein: Wenn das reine (R)-Enantiomer gegeben wurde, fand man 25% des S(-)-Enantiomers nach 5 Stunden.
- Das S-Isomer ist so wirksam, dass die Konzentrationen für die toxische Wirkung ausreichen.
- Die Halbwertszeit der Isomerisierungen (Tautomerisierung), 2.5 resp 3.75 Std., sind im Vergleich zur Halbwertszeit der Elimination (12 Std.) kurz.
- Somit ist die chemische Reaktionsgeschwindigkeit der Isomerisierung viel zu hoch, als dass mit dem reinen Enantiomer die Contergankatastrophe hätte vermieden werden können.
- Die Tautomerisierung ist relativ langsam, weil sich eine H-Brücke mit einem relativ stabilen 7-Ring ausbilden kann.

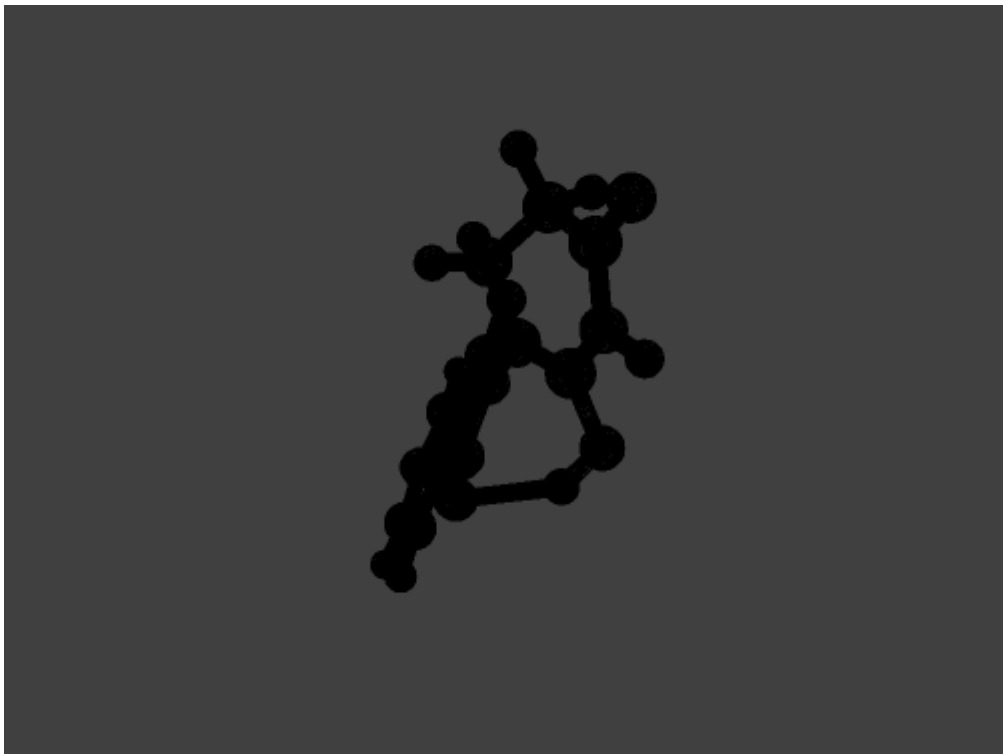


Abbildung 14: Thalidomid als enol mit H-Brücke

5 Literatur

- ¹ Grünenthal GmbH, Die Contergan Tragödie, Auszug aus dem Jubiläumsbuch, Unser Weg 1946-2006: 60 Jahre Grünenthal GmbH, Grünenthal GmbH, Aachen 2007
- ² Althaus F.R., Demuth D., Mevissen M., Müntener C.R., Nägeli Hsp., Grundlagen der Pharmakologie und Toxikologie, Kinetik Dynamik und UAWs, 2008, S.110
- ³ In Österreich und in den USA wurde das Mittel wegen Berichten über bestimmte neurologische Nebenwirkungen nie zugelassen.
- ⁴ Siever A., Contergan, spektrumdirekt, <http://www.wissenschaft-online.de/artikel/906616>, 2007-10-02
- ⁵ Schwarcz J., Der Geist aus der Flasche, Neue Episoden vom Leben auf Molekülbasis, Rowohlt Taschenbuch Verlag GmbH, Reinbeck bei Hamburg, 2003, S. 25
- ⁶ Lenz W., Thalidomide and congenital abnormalities, The Lancet, 1962
- ⁷ Loosli R., Missbildungen am Kaninchen mit Thalidomid. Pathol. Microbiol. 27, 1964,1003-1011
- ⁸ Roth K., Eine unendliche chemische Geschichte, Chemie in unserer Zeit, 39(3), 2005, 212
- ⁹ Perri A.J., Hsu S., A review of thalidomide's history and current dermatological applications, Dermatology Online Journal, 2003, 9 (3): 5
- ¹⁰ von Moos R., Stolz R., Cerny Th., Gillessen S., Thalidomide: from tragedy to promise, SWISS MED WKLY, 133, 2003,77–87
- ¹¹ Atkins P.W., Moleküle, Spektrum Verlag, Heidelberg, 1987, 182
- ¹² Vargesson N., Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS 2009, doi: 10.1073/pnas.0901505106)
- ¹³ Ito T., Ando H., Suzuki T., Ogura T., Hotta K., Imamura Y., Yamaguchi Y., Handa H. (2010). "Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity". Science 327 (5971): 1345–1350. doi:10.1126/science.1177319. PMID 20223979. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/327/5971/1345>. Lay summary – BBC News.
- ¹⁴ Schmahl H.J, Heger W, Nau H., The enantiomers of the teratogenic thalidomide analogue EM 12. 2. Chemical stability, stereoselectivity of metabolism and renal excretion in the marmoset monkey, Toxicol Lett., Jan., 45(1), 1989, 23-33.
- ¹⁵ Eriksson T, Bjorkman S, Roth B, Fyge A, Hoglund P. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide, Chirality, 7, 1995, 44-52.
- ¹⁶ Nishimura K, Hashimoto Y, Iwasaki S., (S)-form of alpha-methyl-N(alpha)-phthalimidoglutaramide, but not its (R)-form, enhanced phorbol ester-induced tumor necrosis factor-alpha production by human leukemia cell HL-60: implication of optical resolution of thalidomidial effects, Chem Pharm Bull, Tokyo, May;42(5), 1994,1157-9
- ¹⁷ Liedtke R.K., Wörterbuch der Klinischen Pharmakologie, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1980, 11
- ¹⁸ Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A., Taschenbuch der Pharmakologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, 1994, 47
- ¹⁹ Bützer P., Roth M., Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich, 2006, S. 57
- ²⁰ Software: Programm Vensim[®] PLE, Ventana Systems, Inc.