

TRANSPORT OHNE NEBENWIRKUNG

Seit 120 Jahren arbeiten Forscher daran, dass Arzneimittel chemisch gut verpackt und zielgenau ihren Weg im Körper finden. Erst schützten sie die Wirkstoffe in Dragees mit einer Zuckerschicht. Jetzt eröffnet die Nanotechnologie ganz neue Möglichkeiten.

TEXT **NIELS BOEING** ILLUSTRATION **MAX NERTINGER**

Auf die Verpackung kommt es an. Dieser Grundsatz gilt nicht nur für Parfüm und Pralinen in besonders edel anmutenden Fläschchen oder Schachteln. Er gilt auch für medizinische Wirkstoffe, wenn diese ihre heilende Wirkung im Körper optimal entfalten sollen. In einer Tablette etwa muss der Arzneistoff so eingebunden und sicher verpackt sein, dass er alle physiologischen Barrieren gegen körperfremde Substanzen überwinden kann: Nur so kommt er im erkrankten Organ an, um dort gezielt zu wirken. Die Kunst der richtigen Verpackung oder Formulierung von Arzneimitteln wird in der Fachsprache als Galenik bezeichnet, nach dem antiken Arzt Galenos von Pergamon.

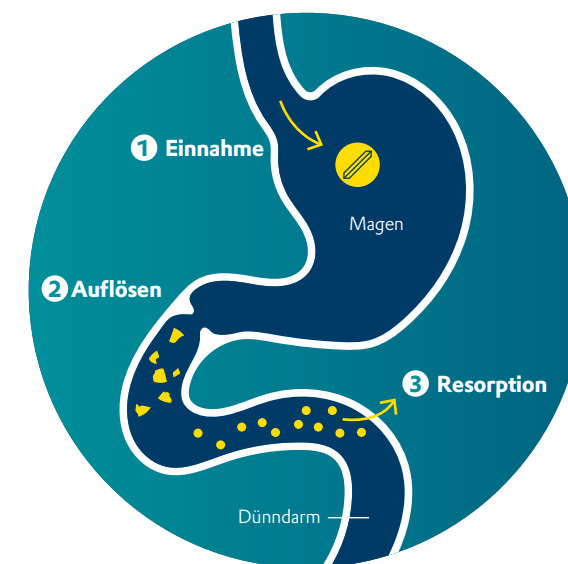
Während sich das Wissen um Heilmittel, die zuerst aus Pflanzenteilen wie Blättern oder Wurzeln kamen, über die gesamte Menschheitsgeschichte entwickelt hat, ist die Pharmaforschung zur Formulierung kaum älter als 120 Jahre. Chemiker und Apotheker haben in dieser Zeit immer neue Wege gefunden, um Wirkstoffe an ihr Ziel zu bringen.

SCHMERZMITTEL SCHLÄGT AUF DEN MAGEN

Solange dieses Wissen fehlte, wurden Arzneimittel ziemlich unspezifisch verabreicht, verloren auf dem Weg durch den Körper oftmals einen großen Teil ihrer Wirksamkeit und sorgten vielfach für unerwünschte Nebenwirkungen. Der griechische Arzt Hippokrates riet schwangeren Frauen bereits vor 2.400 Jahren, Weidenrinde zu kauen, um die Wehenschmerzen vor der

Niederkunft zu lindern. Was er nicht kannte, war die Ursache der schmerzlindernden Wirkung: die in der Rinde enthaltenen Salze der Salicylsäure. Und er wusste auch nichts über deren Nebenwirkungen. Selbst als die Salicylsäure 1874 erstmals großtechnisch hergestellt wurde, war sie für diejenigen, die sie einnahmen, eine zweiseitige Angelegenheit: Zwar schwanden die ursprünglichen Beschwerden – aber die Patienten klagten über Magenschmerzen.

Damit wollte sich der Ludwigsburger Kaufmann Jakob Hoffmann nicht abfinden. Seinen Sohn Felix, einen aufstrebenden Chemiker, forderte er auf, dem Problem auf den Grund zu gehen. Der arbeitete seinerzeit im wissenschaftlichen Labor der „Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.“ in Wuppertal-Elberfeld und machte sich an die Arbeit. Sein Experiment, die Salicylsäure mit Essigsäure reagieren zu lassen, führte schließlich ans Ziel. Aus der Reaktion ging die Acetylsalicylsäure hervor. Am 10. August 1897 stellte Hoffmann sie erstmals synthetisch her. Unter dem Markennamen „Aspirin“ wurde die Acetylsalicylsäure eines der berühmtesten Medikamente der Moderne. Anfangs wurde Aspirin als Pulver in Tüten verkauft, im Jahr 1900 brachte Bayer das Mittel in Form von Tabletten zu 500 Milligramm Acetylsalicylsäure auf den Markt.



RESORPTION BEI ORALER AUFNAHME

Oral eingenommene Medikamente gelangen über den Magen in den Dünndarm. Hauchdünne Überzüge schützen sie vor der sauren Magenflüssigkeit, sodass sie sich erst im Dünndarm auflösen und durch das Darmgewebe in die Blutbahn kommen.

Oral verabreichte Wirkstoffe wurden zunächst schlicht zu Tabletten gepresst, aber bald erkannte man, dass sie mit einem Schutzüberzug langlebiger und effektiver sind. Klassischerweise versahen Apotheker die Tabletten mit einer dicken Zuckerschicht. Diese Dragees enthielten oftmals auch Pigmente, etwa Titandioxid, um die UV-Strahlung des Sonnenlichts zu blockieren. So zersetzten sich die Wirkstoffe selbst bei längerer Lagerung nicht in unerwünschte Abbauprodukte.

KUNSTSTOFF ALS MEDIKAMENTENHÜLLE

Auf dem Weg durch den Körper ist der Magen-Darm-Trakt die erste große Barriere. Von hier aus muss der Wirkstoff seinen Weg in die Blutbahn finden, um bis ins kranke Gewebe transportiert zu werden. Resorption nennen Pharmazeuten die Aufnahme des Arzneistoffs durch die Zellen der Darmwand. Doch bevor die Substanz den Dünndarm erreicht, muss sie zunächst die sehr saure Umgebung im Magen passieren. Dies gelingt mit einem Filmüberzug aus Polymethacrylat. Eine 50 Mikrometer dünne Schicht genügt, um den Magensaften zu trotzen.

Die pharmazeutische Bedeutung dieses Kunststoffs erkannte der Chemiker Otto Röhm jr. Sein Vater ist bis heute als Erfinder von PLEXIGLAS® bekannt, das er 1933 als Marke anmeldete. Zwei Jahrzehnte später brachte der Sohn mit dem Unternehmen, das inzwischen Teil von Evonik ist, pharmazeutische Filmüberzüge unter dem Markennamen EUDRAGIT® auf den Markt. Der Vorteil: Während klassische Überzüge aus Zucker das Gewicht einer Tablette schon mal verdoppeln können, erhöht es sich mit einem EUDRAGIT®-Filmüberzug lediglich um etwa drei Prozent.

Seither hat sich das Material zu einer vielseitigen Technologieplattform entwickelt. Heute lassen sich damit Eigenschaften von Medikamenten wie in einem Baukastensystem zusammensetzen. So können Wirkstoffe etwa gezielt in einem bestimmten Abschnitt des Dünndarms freigesetzt werden. Dabei macht man sich zunutze, dass sich die dafür verwendeten Polymethacrylate in saurer Umgebung nicht auflösen, dafür aber im neutralen Milieu des Darms.

weiter auf Seite 38 →

Wie Medikamente in den Körper kommen

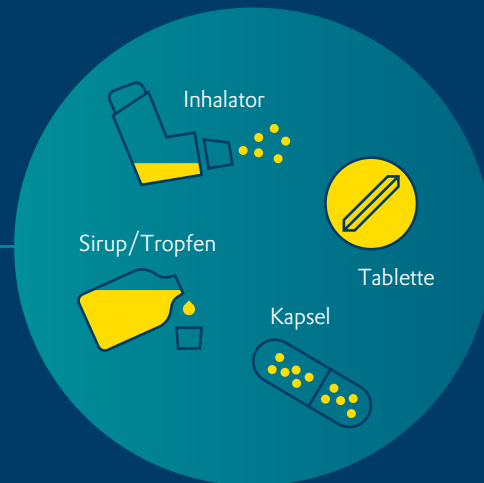
Pharmazeutik und Medizin haben in den vergangenen 200 Jahren die Art, medizinische Wirkstoffe in den Körper einzubringen, beträchtlich erweitert. Grundsätzlich waren alle vier Arten aber schon in der Antike bekannt.



HIPPOKRATES VON KOS
Vater der (modernen) Medizin



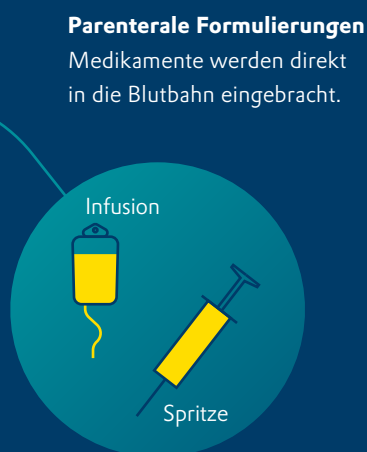
Intranasale Formulierungen
Medikamente werden über Nase und Atemwege verabreicht.



Orale Formulierungen
Medikamente gelangen über den Mund in den Magen-Darm-Trakt.



Perkutane Formulierungen
Medikamente werden von der Haut aufgenommen.



Parenterale Formulierungen
Medikamente werden direkt in die Blutbahn eingebracht.

Dank des zunehmenden Wissens über die Biochemie des Körpers haben sich Wirkstoffformulierungen zu Hightech-Verfahren entwickelt.

● Wirkstoff ● Hilfsstoff ● Überzug

1870er Kapsel

Mit zusammensteckbaren Kapseln lassen sich unangenehm schmeckende Wirkstoffe in Pulverform besser verabreichen.



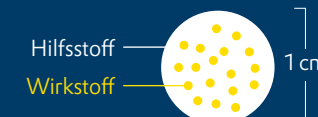
1930er Dragee – Tablette mit Zuckerüberzug

Nach dem Vorbild von Konditoren bekommen Dragees einen dicken Zuckerüberzug, der vor Licht und Feuchtigkeit schützt.



1850er Tablette

Die frühen Tabletten werden aus einer Mischung aus Wirkstoff, Füllmitteln wie Stärke und Bindemitteln wie Gelatine gepresst.



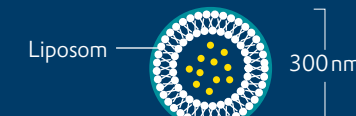
1950er moderne Tablette

Mit Überzügen aus hauchdünnen Polymerschichten können Tabletten zeitversetzt oder nur in bestimmten Darmabschnitten wirken.



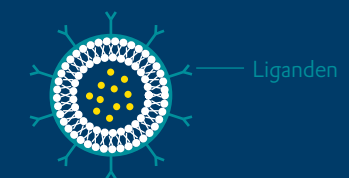
1990er Passive Drug Delivery – Liposomen

Die Lipid-Doppelschicht, manchmal auch um eine Polyethylenglykolschicht ergänzt, schützt den Wirkstoff bis zum Zielgewebe.



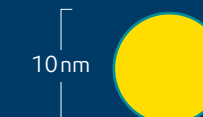
Zukunft Active Drug Delivery – Liposomen

Formulierungen wie Liposomen sollen dank spezieller Liganden-Moleküle zielgenau an die Rezeptoren von Tumorzellen andocken.



2000er Passive Drug Delivery – Metallpartikel

Zuckerumhüllte Partikel aus Gold oder Eisenoxid führen, physikalisch angeregt, in Tumorzellen zum Zelltod.



Größenvergleich:



Wie sauer ein wässriges Medium ist, gibt der pH-Wert an. Im leeren Magen mit einem hohen Säuregehalt liegt er bei 1 bis 2. Im Dünndarm dagegen beträgt der pH-Wert anfänglich 5,5 und nimmt bis 7 zu. Ist die Löslichkeit des Polymethacrylat-Films auf einen pH-Wert von 7 eingestellt, wird der Wirkstoff erst am Übergang vom Dünn- zum Dickdarm freigesetzt. Das nutzt die Medizin beispielsweise zur lokalen Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen.

OPTIMALES TIMING FÜR HERZPATIENTEN

Als Garanten für die gezielte Abgabe von Wirkstoffen am richtigen Ort haben Polymethacrylate eine weitere wichtige Fähigkeit: Mit ihrer Hilfe lassen sich schlecht wasserlösliche Wirkstoffe im Körper besser verfügbar machen. Die Wirkstoffmoleküle sind einzeln in eine Matrix aus Polymethacrylaten eingebettet – nicht viel anders als in einer wässrigen Lösung zwischen Wassermolekülen. Diese Form wird deshalb auch Solid Solution, „feste Lösung“, genannt. Aus dieser werden die Wirkstoffmoleküle nach und nach in die wässrige Umgebung des Dünndarms abgegeben. Lösten sie sich hingegen schnell in großer Menge, würden sie Kristalle bilden und damit nicht die Darmwand passieren können – die Wirkung bliebe aus.

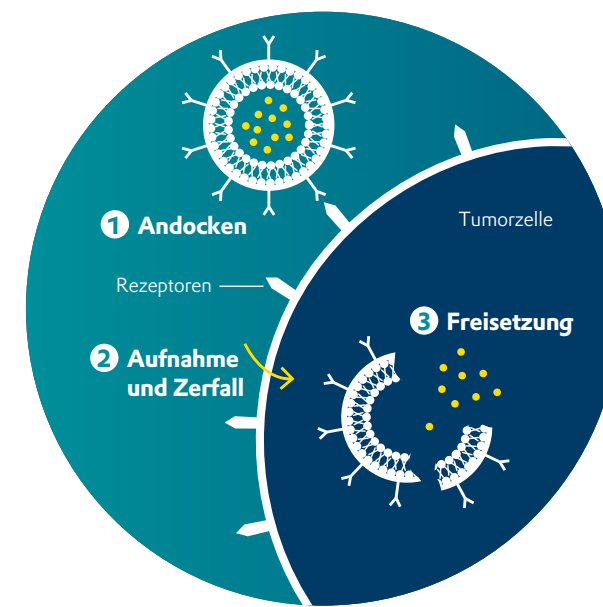
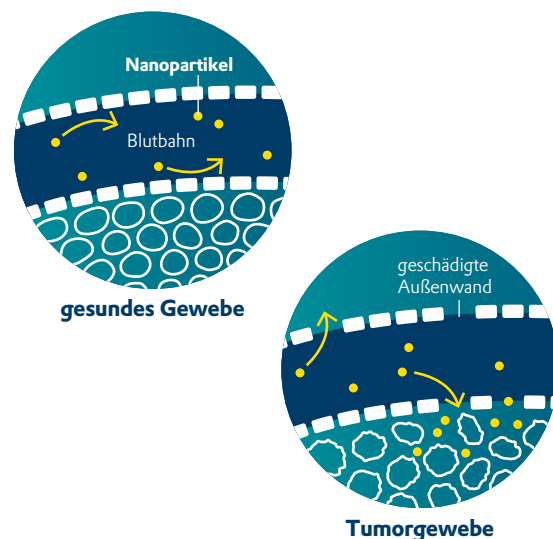
Wenn es darum geht, Wirkstoffe deutlich verzögert freizusetzen, werden mit Polymethacrylaten auch Formulierungen mit gepulster Freisetzung möglich. Diese sorgen dafür, dass der Wirkstoff erst nach einer definierten Zeit freigesetzt wird. Sie kommen zum Beispiel bei Erkrankungen zum Einsatz, die besonders in den frühen Morgenstunden gefährlich sind. Bei der koronaren Herzkrankheit etwa ist zu dieser Tageszeit das Risiko eines Herzinfarkts am höchsten. Ein Medikament mit gepulster Freisetzung kann der Patient abends vor dem Schlafengehen einnehmen. Der Filmüberzug löst sich erst nach sechs bis acht Stunden auf, sodass der Blutspiegel des Wirkstoffs gezielt dann ansteigt, wenn das Risiko am höchsten ist – und das geschieht unbemerkt, während der Patient schläft.

Doch nicht immer sind Tabletten und Kapseln die beste Wahl. Bei manchen Therapien ist es sinnvoller, den Darm zu umgehen und das Medikament direkt in die Blutbahn zu injizieren. Oder es wird aus Wirkstoffdepots, die beispielsweise unter der Haut liegen, über einen längeren Zeitraum in den Körper abgeben. Dabei kommen parenterale Formulierungen zum Einsatz. Polymere wie Polymilchsäure oder Polyglykolsäure dienen als Einbettungsmatrix und bauen sich über die Zeit im Körper ab; wie schnell das passiert, lässt sich genau steuern. Der Arzneistoff wird dann über Wochen oder gar Monate freigesetzt. Genutzt wird dies etwa bei Implantaten gegen Prostatakrebs.

Im Kampf gegen Krebszellen hat die Nanomedizin allerdings eine noch größere Vision: Sie zielt darauf ab, die Krankheit mit minimalinvasiven, personalisierten Therapien zu bekämpfen. Mithilfe winziger Teilchen wollen die Forscher vor allem Krebszellen mit molekularer Präzision ausschalten. Denn trotz aller Raffinesse neuer Krebsmedikamente kann es noch immer dazu kommen, dass die freigesetzten Wirkstoffe auch gesundes Gewebe angreifen. Die daraus resultierenden Nebenwirkungen können die Einnahme der Medikamente für die Betroffenen zur Qual machen.

PASSIVE DRUG DELIVERY

In Krebsgewebe (unten rechts) sind die Blutgefäße im Unterschied zu gesundem Gewebe (unten links) löchrig. Durch die Öffnungen kann die Wirkstofffähre in die Tumorzellen gelangen. Dies wird als EPR-Effekt bezeichnet, „Enhanced Permeability and Retention“.



ACTIVE DRUG DELIVERY

Spezielle Moleküle, sogenannte Liganden, auf der Hülle der Wirkstofffähre sollen dafür sorgen, dass diese an Rezeptoren einer Tumorzelle andockt. Durch Transportkanäle in der Zellmembran gelangt die Fähre ins Zellinnere und setzt dort den Wirkstoff frei.

Mit dem Drug Targeting soll sich das ändern: Die Medikation wird gezielt und ausschließlich im erkrankten Gewebe angereichert und durchdringt dabei die Zellmembranen. Beim passiven Drug Targeting werden die winzigen Teilchen direkt ins Tumorgewebe gespritzt. Oder man nutzt den sogenannten EPR-Effekt, kurz für „Enhanced Permeability and Retention“: Weil die Blutgefäße in Tumoren nicht voll funktionsfähig ausgebildet sind, können die mit Wirkstoff beladenen Teilchen durch diese Lücken aus dem Blutkreislauf in den Tumor gelangen. Das Ausmaß dieses Effekts hängt stark von der Beschaffenheit des Tumors sowie von der Wirkstoffformulierung ab.

Solche Wirkstofftransportsysteme aus Lipiden werden bereits seit den 1990er-Jahren erfolgreich eingesetzt und sollen in Kürze auch RNA-Therapien ermöglichen (siehe Artikel auf Seite 30). Das erste liposomale RNA-Medikament hat kürzlich die Zulassung der US-Arzneimittelbehörde erhalten. Onpattro wird künftig zur Behandlung der familiären Amyloid-Polyneuropathie eingesetzt, einer Erbkrankheit, bei der es unter anderem zu Lähmungserscheinungen und Muskelabbau an den Extremitäten kommt. Die Therapie verspricht, die Lebensqualität der Patienten deutlich zu verbessern.

Die Partikel für das passive Drug Targeting bestehen aus Lipiden, Polymeren oder Proteinen. Einige Ansätze enthalten Substanzen wie Eisenoxid oder Gold. Letztere unterscheiden sich von klassischen Liposomen und anderen organischen Partikeln dadurch, dass sie keinen Wirkstoff transportieren. Sie selbst werden in der Zelle zum Wirkstoff. Das bekannteste Therapiebeispiel ist hier die Hyperthermie: Die Teilchen werden ins kranke Gewebe injiziert und dort mit elektromagnetischer Strahlung aus Infrarotlicht oder mittels Magnetfeldern ange-regt. Dabei erhitzen sich die Krebszellen drastisch und werden dadurch abgetötet. Einige Präparate, die auf diese Verfahren setzen, haben in den vergangenen Jahren die Zulassung erhalten und werden bereits in ersten Kliniken eingesetzt.

Das aktive Drug Targeting ist noch ehrgeiziger: Die Wirkstofffähren werden dazu mit speziellen Molekülen umhüllt, die an den Rezeptoren der Zellen des kranken Gewebes andocken sollen. Anders als beim passiven Drug Targeting sind diese Transportsysteme mit einem Zielmechanismus versehen, der ihnen eine kontrollierte Aufnahme in spezielle Zellen ermöglicht. Hier hängt der Erfolg davon ab, ob man die passenden Moleküle mit den gewünschten Eigenschaften findet. Momentan sind die Forschungsergebnisse freilich noch bescheiden: 40.000 Studien hierzu wurden in den vergangenen zehn Jahren veröffentlicht. Doch so gut wie keiner der darin beschriebenen Ansätze hat es bislang in den medizinischen Alltag geschafft.

ZIELGENAU TUMOREN BESEITIGEN

Die Fortschritte im Bereich der Diagnostik von Krankheiten haben in den vergangenen Jahren auch die Entwicklung personalisierter Therapien ermöglicht. Deren Konzept zielt darauf ab, für jeden Patienten das jeweils perfekte Medikament einzusetzen, basierend auf seinen individuellen genetischen, molekularen und zellulären Besonderheiten. Die Behandlung wird dadurch besser, sicherer und effektiver.

Das Verständnis für die Wechselwirkungen zwischen Wirkstofffähren und Zellen verbessert sich jedenfalls stetig. Und so halten die Forscher weiter an ihrer großen Vision fest, im Kampf gegen Krebs eines Tages tatsächlich Medikamente anbieten zu können, die mithilfe von Active Drug Targeting ganz gezielt und ohne jede Nebenwirkung einen noch winzigen Tumor beseitigen können, bevor der sich zu einer lebensgefährlichen Krebserkrankung auswächst.