

Spürhund für Abbauprodukte von Arzneien – LIKAT vereinfacht Verfahren zur Molekülmarkierung mittels Deuterium

Medikamente, die wir zu uns nehmen, werden bei ihrem Abbau im Körper chemisch verändert. Bei neuentwickelten Wirkstoffen, und nicht nur dort, ist es wichtig zu wissen, welche Abbauprodukte (Metabolite) dabei entstehen, denn diese können unverträglich oder gar schädlich sein. Um solche Metabolie aufzuspüren, markieren Chemiker die zu untersuchenden Substanzen mit dem Wasserstoff-Isotop Deuterium. Durch diese Deuterierung lassen sich Wirkstoffe bei ihrem Ab- und Umbau präzise verfolgen. Am LIKAT in Rostock gelang der Forschungsgruppe von Kathrin Junge im Bereich von Matthias Beller, die Markierung chemischen Verbindungen durch einen neuen Katalysator erheblich zu vereinfachen.

„Bei der sogenannten Deuterierung wird eine bestimmte Anzahl von Wasserstoff-Atomen im Medikament durch Deuterium ersetzt“, erläutert Dr. Kathrin Junge. Der Unterschied zwischen beiden: Während Wasserstoff in seinem Atomkern nur ein einzelnes Proton besitzt, enthält der Deuterium-Kern zusätzlich zu seinem Proton noch ein Neutron.

Deuterium und Wasserstoff sind sozusagen Geschwister: Isotope des Wasserstoffs. Chemisch verhalten sich beide völlig identisch. Nur physikalisch unterscheiden sie sich durch das höhere Molekulargewicht von Deuterium. Das gestattet es, ein deuteriertes Medikament in jeglichen Stadien seines Abbaus aufzuspüren und zu analysieren.

Das Forscher-Team berichtet darüber im renommierten Fachjournal NATURE CHEMISTRY.

Billiger und nachhaltiger als bisher

Weltweit nutzen Chemiker für die Deuterierung üblicherweise Deuterium-Gas. Dafür benötigen sie Katalysatoren, die ein Edelmetall, etwa Platin, enthalten. Das Team am LIKAT hingegen verwendet deuteriertes Wasser, D₂O. Das ist billiger und auch besser verfügbar als Deuterium-Gas, wie Dr. Junge sagt.

Ihre Gruppe entwickelte eigens dafür einen Katalysator. Und auch der ist preiswerter und nachhaltiger als bisher üblich. „Wir verwenden Eisen anstelle der üblichen Edelmetalle und benutzen Cellulose als Trägermaterial, das in der Holzindustrie abfällt.“

Der Katalysator arbeitet, auch das ist ein Unterschied, „sehr selektiv“, wie Kathrin Junge erläutert. Das heißt, er sorgt dafür, dass nicht sämtliche Wasserstoff-Atome im Molekül durch Deuterium ersetzt werden, sondern nur an bestimmten Positionen im Molekül.

Deuterierung: Hot topic der Chemieforschung

Die Molekülmarkierung mittels Deuteriums hilft nicht nur Abbaumechanismen von Wirkstoffen aufzuklären. Das Deuterium kann, wie Pharmazeuten feststellten, Medikamente in ihrer Wirkung deutlich verstärken. 2017 gab die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA das erste deuterierte Medikament frei. Seitdem entwickelt sich das Gebiet zum hot topic der Chemieforschung, sagt Kathrin Junge.

Am LIKAT war mit den Arbeiten hauptsächlich Dr. Wu Li befasst. Im Labor unterstützt wurde er von Florian Bourriquen, Doktorand am LIKAT. Beide haben nachweisen können, dass ihr Verfahren nicht nur für eine gewählte Modell-Substanz funktioniert, sondern für ein breites Spektrum von

Substanzen. Sie testeten rund 90 Verbindungen, darunter Naturstoffe wie Aminosäuren und DNA-Nukleotide, Hormone wie Melatonin und Estradiol sowie pharmazeutische Wirkstoffe wie Thyrosol gegen Schilddrüsenüberfunktion und das antiseptisch wirkende Thymol. Der Reaktionsmechanismus für die Deuterierung mittels D₂O sowie die Struktur der deuterierten Substanzen wurden durch Analysegruppen am LIKAT aufgeklärt.

Methode für verbesserte Wirkung von Medikamenten

Die medizinische Wirkung solcher deuterierten Stoffe einzuschätzen, sei Sache der pharmazeutischen Forschung, sagt Dr. Kathrin Junge. Dafür stünde nun mit den Resultaten aus dem LIKAT eine Methode bereit, die deutlich einfacher umzusetzen ist als die bisherige Verfahrensweise. Künftig würden solche Aspekte, auch die der Nachhaltigkeit, in den Zulassungsverfahren von Medikamenten eine viel größere Rolle als bisher spielen.

Die neuen Erkenntnisse zur Deuterierung werden u.a. in ein aktuelles EU-gefördertes Forschungsprojekt einfließen, in dem auch mehrere europäische Pharma-Firmen mitarbeiten.

Originalpublikation:

<https://www.nature.com/articles/s41557-021-00846-4>