

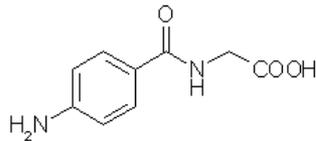
Pharmazeutische Chemie

Teil 2 - Antihypertonika

Niere

- Bestimmung des renalen Blutflusses mit p-Aminohippursäure (PAH)

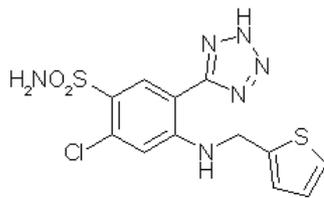
Hierzu wird PAH kontinuierlich in eine periphere Vene infundiert und die von der Niere herausgefilterte Menge (ca. 91%) ermittelt.



- Filtration
 - Gesamtfiltrervolumen: ca. 650ml/min
 - Primärharn
 - ♂ 125ml/min
 - ♀ 110ml/min
 - Die Messung der Glomerulären-Filtrations-Rate (GFR) erfolgt über die Inulin- oder Creatinin-Clearance. Das Inulinverfahren hat hierbei den Nachteil, dass Inulin parenteral über 24h verabreicht werden muss, während die körpereigene Creatinin-Ausscheidung proportional der Muskelmasse und somit konstant ist.

Schleifendiuretika

- Azosemid*

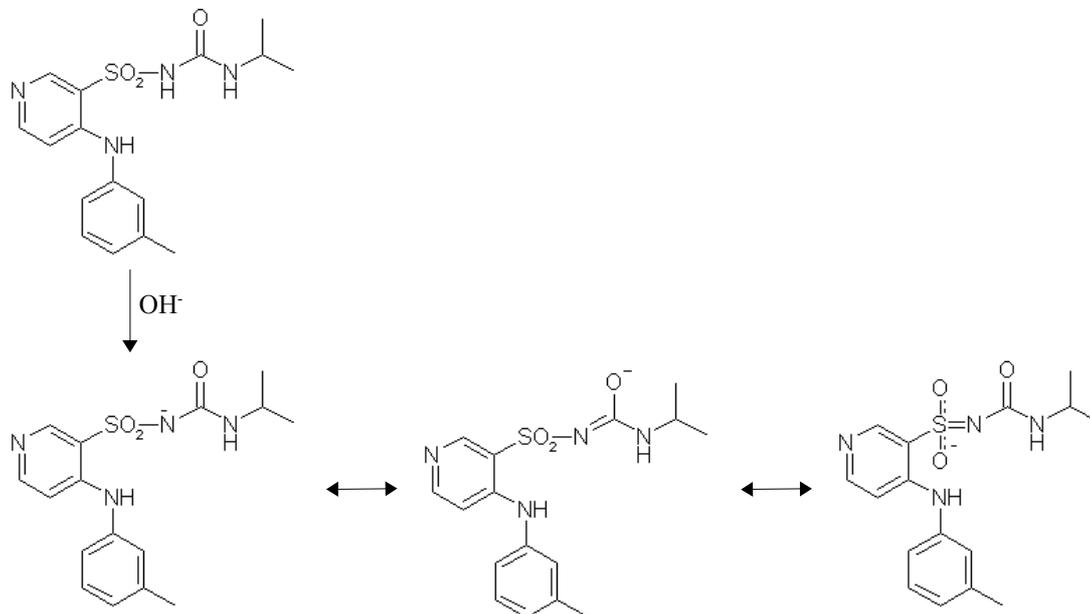


- Die eingeführte Tetrazolgruppe ist von ihrer Acidität her mit einer Carbonsäure vergleichbar. Ausschlaggebend hierfür ist die vielfache Mesomeriestabilisierung des entstehenden Anions, ein quasiaromatischer Zustand.

Wirkstoff	Dosis	HWZ	Resorptionsrate
Furosemid	20 – 40mg	1h	60%
Azosemid	80mg	2,7h	~
Bumetanid	0,5 – 2mg	1 – 1,5h	80 – 90%
Piretanid	3 – 6mg	1,3 – 1,7h	80 – 90%
Torasemid		3 – 4h	

- *Torasemid*

- Erklärung der Acidität von Sulfonylharnstoffderivaten anhand der Mesomeriestabilisierung des Torasemids
- $pK_s \sim 4$, relativ starke Azidität aufgrund des benachbarten Elektronenmangelaromaten Pyridin



- *Ethacrynsäure*

- Ethacrynsäure wirkt durch Bindung an freie Thiolgruppen tubulärer Enzyme, die so gehemmt werden. Analog hierzu erfolgt eine Bindung an Glutathion.
- Glutathion setzt sich aus Glutamin, Cystein und Glycin zusammen. Bemerkenswert ist hierbei die γ -Peptidbindung zwischen Glutamin und Cystein, während die Bindung von Cystein und Glycin eine normale α -Bindung darstellt.

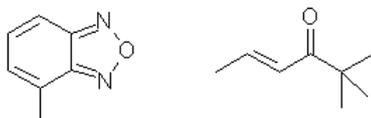
Osmodiuretika

- Osmodiuretika wie Mannitol und Sorbitol wirken durch den von ihnen verursachten hohen osmotischen Druck des Primärharns, da sie nicht wie Glucose resorbiert werden.
- Man nutzt sie zur Ausschwemmung lebensbedrohlicher Ödeme und zur Reinitialisierung der Nierendurchblutung bei akutem Nierenversagen.

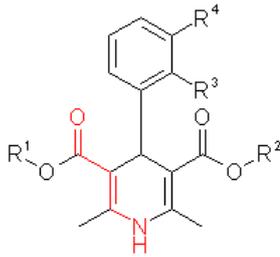
Calciumkanal-Blocker

- *1,4-Dihydropyridine*

- Der aromatische Substituent ist grundsätzlich elektronenziehend substituiert. Hierbei kommen Halogen- und Nitrogruppen, sowie besondere Heterocyclen und Alkylreste zum Einsatz. Die Estergruppen können sowohl symmetrisch, als auch asymmetrisch substituiert sein. Die asymmetrische Substitution erfordert eine mehrschrittige *Hantz'sche Pyridinsynthese*.



- Grundsätzlich enthalten die Strukturen eine **vinylloge Säureamidstruktur** und weisen daher keine Basizität noch Acidität auf.



- Mittlerweile sind 3 Generation der 1,4-Dihydropyridine auf dem Markt, die durch Einführung basischer, lipophiler Seitenketten eine erhöhte Membranaffinität und somit längere Halbwertszeiten aufweisen.
- 1,4-Dihydropyridine weisen im Gegensatz zu Phenylalkylaminen wie Verapamil eine schwach negative inotrope Wirkung auf.

Phenylalkylamine

- *Verapamil, Gallopamil*
 - Beide Wirkstoffe zeigen neben der stark negativ inotropen Wirkung eine deutlich negativ dromotrope und chronotrope Aktivität.
 - Gallopamil ist ca. 10mal wirksamer als Verapamil.
 - Ebenso wie die 1,4-Dihydropyridine unterliegen die Phenylalkylamine einem hohen First-Pass-Effekt, da sie in der Leber von Cytochrom Cyt3A4 metabolisiert werden.

HOCM, SAB, Raymond-Syndrom

- Es handelt sich jeweils um seltene Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems
 - *HOCM*
 - **hypertrophe, obstruktive Cardiomyopathie**
 - *SAB*
 - **subarachnoideale Blutung**
 - Symptome sind spontaner Kopfschmerz und Bewußtseinseintrübung.
 - *Raymond-Syndrom*
 - Minderdurchblutung der Hände und Füße
 - Die Folge sind Nekrosen und Gangrän, die gegebenenfalls amputiert werden müssen.

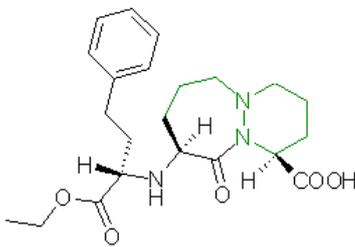
ACE-Hemmer

- Hemmstoffe des **Angiotensin Converting Enzyme**, die vorwiegend renal ausgeschieden werden, lediglich vier Wirkstoffe werden auch durch die Leber aus dem Blut entfernt. Durch Erhöhung des Bradykinin-Spiegels kommt es zu Reizhusten als unerwünschte Begleiterscheinung.
- Exkurs: Metallischer Geschmack einiger Wirkstoffe
 - Captopril (*SH-Gruppe, daher in Enalapril durch COOH ersetzt!*)
 - Metronidazol
 - Penicillamin

Wirkstoff	max. Dosis [mg]	IC ₅₀ [nM]
Captopril	150	12
Enalapril	40	2,3
Perindopril	8	2,4
Trandolapril	4	
Moexipril	30	
Cilazapril	5	

- Captopril und Enalapril enthalten Prolin als Strukturelement und sind daher natürliches Substrat von **Peptidasen**. Das erklärt auch warum Enalapril fünfmal so hoch dosiert wird wie Perindopril, obwohl die IC₅₀-Werte vergleichbar sind.

- *Cilazapril*



- Wird nicht metabolisiert.
- Ist durch **lipophile Substitution** in seiner Wirksamkeit verstärkt.

Free-Wilson-Analyse

- Tabelle erstellen
- Referenzsubstanz wählen
- Spalte der Referenzsubstanz löschen
- Multiple, lineare Regression
 - mehrere x-Werte: (Eine mehrdimensionale Darstellung nicht sinnvoll, da sie keine Aussagekraft hat.)
 - Man nutzt alle Substanzgleichungen als Matrix:

$$pIC_{50} = \sum_{i=1}^n A_i \cdot \{0;1\}$$

QSAR

- **Quantitative Structure Activity Relationship**
- BA = Biologische Aktivität

BA = f(Struktur) Wobei die genaue Funktion nicht bekannt ist, weshalb man sich auf Referenzsubstanzen bezieht.

$$\Delta BA_{AB} = f(\text{Eigenschaften}_A - \text{Eigenschaften}_B)$$

$$BA = \mu + \sum_{i=1}^n A_i \cdot R_i$$

μ = Aktivität des Grundgerüsts bzw. der Referenzsubstanz
 Σ = Summe der Inkremente der Substituenten

Phosphodiesterasehemmer

- Phosphodiesterasehemmer haben einen positiv inotropen Effekt, da sie indirekt den cAMP-Spiegel erhöhen.
- Unspezifische Phosphodiesterasehemmer
 - *Xanthine*
 - Theophyllin
 - Etophyllin
- Phosphodiesterase-III-Hemmer
 - Die Phosphodiesterase III ist nur in der Herzmuskulatur lokalisiert. Diesbezügliche Hemmstoffe werden daher nur zur Kurzzeittherapie eingesetzt.

Endothelin-Antagonisten

- Unspezifische Endothelin-Antagonisten
 - *Bosentan*
 - eingesetzt bei pulmonaler, arterieller Hypertonie
 - *Tezosentan*
- Selektiver ET_A-Antagonist
 - *Darusentan*
 - *Atrasentan*

Calcium-Sensitizer

- *Levosimendan*
 - Levosimendan stabilisiert den Calcium-Troponin-Komplex in der Systole und führt somit zu einer verstärkten Kontraktilität, wobei **keine** erhöhte Mortalität festgestellt werden konnte.

Teil 3 - Lipidsenker

Fibrate

- *Etofibrat, Etophyllinclofibrat*
 - Kopplung zweier Wirkmechanismen bzw. Wirkstoffe über Ethylenglykol
 - Etofibrat: Clofibrinsäure – Nicotinsäure
 - Etophyllinclofibrat: Clofibrinsäure – Etophyllin
- *Clofibrinsäureanaloga*
 - Wirkmechanismus nicht geklärt.
 - Schwere Nebenwirkung: Rhabdomyolyse (Degeneration der quergestreiften Muskulatur und im Extremfall Auflösung des Muskels, gefolgt vom Tod. *Lipobay*[®]-Rückruf!)

Vastatine

- HMG-CoA-Reduktase-Hemmer
- Hemmung der Cholesterinsynthese
- *Lovastatin* aus einem Aspergillus
- *Simvastatin, Pravastatin* werden partialsynthetisch hergestellt. Pravastatin enthält eine OH-Gruppe um die Bioverfügbarkeit heraufzusetzen.
- *Fluvastatin, Cerivastatin, Atavastatin* sind vollsynthetisch hergestellt. Hierbei sind der Isopropyl- und der Fluorphenylrest wichtig für den Fit am Enzym.
- Alle Statine bergen die Gefahr der Rhabdomyolyse, vorallem in der Kombination mit Fibraten. Hierbei steigt das Risiko überproportional mit der Dosis. (Cerivastatin, Lipobay[®] wurde in den USA in einer 0,8g Dosis auf den Markt gebracht. Erst die Kombination mit Gemfibrocil – entgegen den Anweisungen der Arzneimittelinformation– führte zu den Todesfällen, die den Rückruf nach sich zogen.

Nicotinsäure

- Hemmt die VLDL-Synthese
- Hohe Dosen notwendig (Grammbereich!)
- Nebenwirkung: Vasodilatation (Flush und Blutdruckabsenkung)