

## Computergestützte Vorhersage des Metabolismus von Arzneistoffen

Lennart T. Anger\*, Alessandro Brigo,  
Manfred Kansy, Ursula Gundert-Remy

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin; Structure/Property Effect Relationships, Non-Clinical Safety, F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basel, Schweiz

\*Absolvent im Masterstudiengang Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (2011)

In der frühen Phase der Medikamentenentwicklung stellt die computergestützte Vorhersage adverser Effekte neben den *in vitro*-Ansätzen eine wertvolle Methode dar, um große Mengen an Strukturen im Screening-Verfahren zu testen und gleichzeitig Entwicklungszeiten zu reduzieren sowie Kosten zu senken. Hier haben die *in silico*-Methoden insbesondere im Bereich der Vorhersage des genotoxischen Potenzials von Arzneistoffkandidaten in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen.

Zudem wird seit Kurzem im Rahmen der Arzneimittelsicherheitsprüfung auch eine Untersuchung der Exposition systemisch zirkulierender Metaboliten verlangt, da auch sie ein toxisches Potenzial aufweisen können.<sup>1</sup> Metaboliten, die in der frühen Wirkstoffentwicklung in den Screening-Programmen unentdeckt bleiben, können in späteren klinischen Studien beim Patienten zu schweren adversen Effekten führen. Mit Hilfe computergestützter Methoden besteht außerdem prinzipiell die Möglichkeit human-spezifische Metaboliten vorherzusagen, die nicht von konventionellen *in vitro*-Screening-Methoden erfasst werden.

In einer intensiven Evaluations-Studie<sup>2</sup> wurde die computergestützte Vorhersage des Metabolismus von 325 Arzneistoffen untersucht, für die das Auftreten von insgesamt 876 Humanmetaboliten in klinischen Studien bestätigt worden ist. Die Arzneistoffe wurden mittels des WHO ATC Index aus fünf großen Indikationsgebieten ausgewählt: Antiinflammatorische Arzneistoffe und Rheumamittel (A07E, M01A, S01BA, G02CC, M02AA, S01BC); ZNS-Pharmaka und Muskelrelaxantien (N, M03); kardiovaskulär-wirksame Pharmaka (C); Onkologika (L01); Virustatika (J05, D06BB, S01AD). Ergänzt wurde die Zusammenstellung durch zusätzliche Daten aus der frei im Web zugänglichen Datenbank DrugBank.

PharmaPendium und DrugBank dienten als Quelle für die Arzneistoffmetaboliten.

Zur Vorhersage der Biotransformation kam die Software Meteor des Herstellers Lhasa Limited zum Einsatz. Meteor ist ein sogenanntes

wissensbasiertes Expertensystem, da die integrierte Biotransformations-Datenbank auf abstrahiertem Wissen menschlicher Experten basiert. Der generierte Output liefert schließlich die *in vivo* zu erwartenden Metabolitenstrukturen zusammen mit einer Abschätzung der Bildungswahrscheinlichkeit dieser Stoffwechselprodukte.

Im Rahmen der Studie zeigte sich, dass die Ergebnisse der Metabolismus-Prädiktionen stark von den ausgewählten Programm-Einstellungen abhängig sind und dass es von besonderer Wichtigkeit ist, die Parameter an die jeweilige Fragestellung angepasst auszuwählen. Die Biotransformations-Vorhersagen für die Arzneistoff-Strukturen wurden durch Abgleich mit den gesammelten Literatur-Metabolismusdaten quantitativ und qualitativ evaluiert. Es wurden Erkenntnisse über literaturbekannte, aber nicht von Meteor abgedeckte Biotransformationen gesammelt sowie eine umfassende Analyse der vom Programm am häufigsten ausgewählten Biotransformationsreaktionen durchgeführt.

### Ergebnisse

Für 325 ausgewählte Arzneistoffe konnte durch das Expertensystem Meteor unter den gewählten Programm-Einstellungen die Bildung von 398 der insgesamt 876 literaturbekannten Humanmetaboliten korrekt vorhergesagt werden (richtig positive Vorhersagen). 478 Metaboliten wurden nicht vorhergesagt (falsch negative) und 9272 Metaboliten wurden vorgeschlagen, deren Bildung *in vivo* nicht bekannt ist (unbestätigt positive Vorhersagen).

Die Sensitivität der Vorhersagen betrug im Rahmen dieser Studie 45.4% und der positive Vorhersagewert belief sich auf 4.1%.

### Fazit

Die Evaluations-Studie zum wissensbasierten Expertensystem Meteor hat gezeigt, dass die zuverlässige Vorhersage von Humanmetaboliten bisher noch nicht weitreichend möglich ist. Somit ist eine Weiterentwicklung dieser Software bzw. der integrierten Biotransformations-Datenbank notwendig, um des Vorhersagepotenzial weiter zu verbessern.

1) D. A. Smith, R. S. Obach, Metabolites and Safety: What Are the Concerns, and How Should We Address Them? Chemical Research in Toxicology 2006, 19, 1570–1579.

2) L. T. Anger, Vorhersage und Beurteilung des genotoxischen und kanzerogenen Potenzials von Arzneistoffen unter Berücksichtigung ihres Metabolismus - ein wissensbasierter Ansatz, Masterarbeit zum Abschluss des Studiums der Toxikologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, November 2011.