

Wieviel Wissenschaft braucht die Pharmazie? **

Heidi Wunderli-Allenspach*

Die Pharmazie als Wissenschaft befindet sich im Umbruch. Auf den Gebieten der Analytik und Galenik sind grosse Fortschritte zu verzeichnen. Gentechnik und Zellbiologie eröffnen ungeahnte Möglichkeiten. Wie soll und kann die Ausbildung der Pharmazeuten diesen neuesten Entwicklungen Rechnung tragen? Ist die Pharmazie als Wissenschaft in Zukunft eine Sache der Mediziner und Naturwissenschaftler?

1. Das Dilemma der Aus- und Fortbildung für Pharmazeuten

Was für eine Ausbildung braucht der zukünftige Apotheker? Vom akademisch gebildeten Hersteller von Arzneimitteln hat sich der Apotheker zum «akademisch geschulten Verkäufer von Fertigprodukten» entwickelt. Er begegnet heute in seinem Beruf vermehrt Anforderungen aus Wirtschaft, Recht und Ethik. Sollen also diese Disziplinen neue Schwerpunkte bilden im Studienplan? Und wie steht es dann mit der pharmazeutischen Fachausbildung? Was und wieviel davon braucht der Student für seine zukünftige Tätigkeit noch?

Das Dilemma der heutigen Apotheker-ausbildung ist offenkundig: die Diskrepanz zwischen den Anforderungen für Forschung und Entwicklung und denjenigen für die Offizin, d. h. die Tätigkeit in der Apotheke, ist gross, und zusätzlich besteht unter den Apothekern eine Verunsicherung in bezug auf das Berufsbild des Offizinapothekers. Während es in Forschung und Entwicklung hauptsächlich darum geht, Probleme zu analysieren, Lösungen zu suchen und sich an neue Erkenntnisse anzupassen, sieht der Schweizerische Apothekerverein (SAV) die Prioritäten für die Offizin wie folgt: Aneignung, Aufbereitung und Weitergabe von Arzneimittelwissen.

Bis jetzt gibt es nur einen einheitlichen Studiengang für Pharmazie an unseren Hochschulen. Die Spezialisierung zum Offizin-, Spital-, Industrie- oder Amtsapotheker erfolgt weitgehend durch die spätere Tätigkeit auf eigene Initiative. Im Beruf stellen Offizinapotheker mit mehr als 90% die Hauptgruppe. Nur ca. 10% der diplomierten Apotheker machen eine Dissertation.

2. Was ist Wissenschaft?

Was braucht nun aber das Gebiet der Pharmazie wirklich als wissenschaftliche Basis?

Unter Wissenschaft verstehen wir die Gesamtheit der Erkenntnisse auf einzelnen Gebieten, ihre kontrollierte Vermehrung, Darstellung und Begründung; an der Hochschule gehen wissenschaftliche Forschung und Lehre Hand in Hand. Die Dynamik ist eine wichtige Komponente dieser Definition. Eine Wissenschaft ist immer in Entwicklung. Die Pharmazie macht hier keine Ausnahme.

3. Vom Extrakt zum synthetischen Wirkstoff

Die Medikamente im letzten Jahrhundert waren vor allem Extrakte von Naturstoffen, welche von den einzelnen Apothekern nach Geheimrezepten hergestellt wurden. Mit der Gründung von pharmazeutischen Firmen erhielt die Kunst der Arzneistoffherstellung eine neue Dimension. Durch chemische Modifikation von Naturstoffen konnten bedeutende Verbesserungen in der *Wirksamkeit und/oder Ver-*



Heidi Wunderli-Allenspach: Geboren 1947 in Niederuzwil SG. Nach der Maturität Typus B an der Kantonsschule St. Gallen studierte sie an der ETH Zürich Naturwissenschaften, Richtung Biologie (Diplomarbeit in Entomologie/Elektronenmikroskopie). Nach Assistententätigkeit am Hirnforschungsinstitut der Universität Zürich sowie einem Postgraduate-Kurs in experimenteller Medizin und Biologie in Zürich dissertierte sie an der Abteilung für Mikrobiologie des Biozentrums der Universität Basel und promovierte 1975 in Mikrobiologie als Dr. phil. II (Dissertationsthema: Elektronenmikroskopische und biochemische Untersuchungen über die Reifung eines Bakterienvirus in E. coli). 1976-1978 Postdoc-Aufenthalt am Duke University Medical Center in Durham NC (USA) mit Arbeiten über den Vergleich von Tumor- und Normalgewebe (morphologische und immunocytochemische Untersuchungen). Von 1978 bis 1981 arbeitete Frau Wunderli am Schweizerischen Institut für Experimentelle Krebsforschung (ISREC) in Lausanne (Thema: Strukturelle Organisation von eukaryotischem Chromatin während der Interphase und Metaphase). 1981 wechselte sie ans Institut für Immunologie und Virologie der Universität Zürich, wo sie Virus-Zell-Interaktionen am Beispiel von Influenza- und Parainfluenzaviren erforschte. Im Januar 1985 kehrte sie als Oberassistentin am Pharmazeutischen Institut (Abteilung Physikalische Pharmazie) an die ETH Zürich zurück. Am 1. Oktober 1986 wurde sie zur Assistenzprofessorin für Biopharmazie gewählt.

träglichkeit von Präparaten erzielt werden. Klassisches Beispiel für eine solche Modifikation ist die Acetylsalicylsäure, welche unter dem Namen Aspirin seit 90 Jahren auf dem Markt ist (Fig. 1).

Während für die Galenik, d. h. die Entwicklung von Darreichungsformen wie Tabletten, Zäpfchen etc., der Pharmazeut zuständig blieb, nahm der Chemiker bei der Entwicklung und Produktion von neuen Arzneistoffen eine immer wichtigere Stellung ein. Sowohl die Synthese als auch die Analyse von Stoffen machten gewaltige Fortschritte. Bis lange nach dem Zweiten Weltkrieg herrschte eine grosse Euphorie. Die durchschnittliche Lebenserwartung stieg stetig, und man glaubte, dass durch Synthese des «richtigen» Wirkstoffs fast alle Gesundheitsprobleme lösbar würden. Die «Hitparade» wurde angeführt von den Antibiotika. Mit dem ersten Vertreter dieser Stoffklasse, dem Penicillin, wurden sensationelle Erfolge bei der Behandlung bakterieller Infekte möglich. Eine weitere wichtige Stoffklasse, die Psychopharmaka, revolutionierte die Psychiatrie. Sie wurden synthetisch produziert, zuerst das Chlorpromazin in den fünfziger Jahren und anfangs der sechziger Jahre das Valium.

* Korrespondenz: Prof. Dr. H. Wunderli-Allenspach
Pharmazeutisches Institut
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Clausiusstrasse 25
CH-8092 Zürich

** Gekürzte Fassung der Einführungsvorlesung im Auditorium Maximum der ETH Zürich am 15. Juni 1987.

4. Gratwanderung

Die rasche Zunahme der Zahl von Arzneistoffen und der dadurch gesteigerte Arzneimittelkonsum rückten einen gern verdrängten Aspekt der medikamentösen Therapie wieder in den Vordergrund: Jede Behandlung ist eine Gratwanderung zwischen heilender Wirkung und unerwünschtem Nebeneffekt.

Neu ist diese Erkenntnis eigentlich nicht. Paracelsus hatte schon im 16. Jahrhundert erkannt, dass alle Stoffe Gift sind; und dass allein die Dosis macht, dass ein Stoff kein Gift ist. In der Renaissance wurde die Kunst der «gezielten Überdosierung» (= Vergiftung) gepflegt. Die Familie Borgia gelangte darin zu zweifelhaftem Ruhme.

Der eigentliche Schock, der das Problem der Nebenwirkungen ins Bewusstsein zerrte, kam anfangs der sechziger Jahre, als Mütter, welche während der Schwangerschaft das Schlafmittel Thalidomid benutzt hatten, Kinder mit schwersten Missbildungen zur Welt brachten. Dieses Medikament war aufgrund der damals verlangten toxikologischen und klinischen Tests ordnungsgemäss registriert worden.

Die Anforderungen an eine medikamentöse Therapie wurden in der Folge strenger. Die «Wissenschaft rund um den Arzneistoff» trat somit in eine neue Entwicklungsphase ein. Merkmal dieser neuen Phase: Entstehung und Ausbau einer Reihe von «Hilfswissenschaften», von denen einige sehr rasch zu Hauptgebieten wurden, z. B. Toxikologie, medizinische Mikrobiologie, klinische Chemie.

5. Der menschliche Körper als «Black Box»

Im Laufe der Zeit wurde realisiert, dass der Arzneistoff bei weitem nicht die einzige Unbekannte bei einer medikamentösen Therapie ist: Der menschliche Körper selbst ist eine geheimnisvolle «Black Box».

Es gibt zwei Disziplinen, welche besonders zur «Aufhellung» beigetragen haben und noch vieles beitragen werden: die Pharmakologie (speziell die Pharmakodynamik) und die Biopharmazie. Während sich die Pharmakologie mit der Wirkung des Arzneistoffs auf den Körper befasst, erforscht die Biopharmazie – speziell die Pharmakokinetik – die Wirkung des Körpers auf den Arzneistoff. Die Biopharmazie ist als selbständige Disziplin relativ jung. Eine einheitliche Definition des Begriffs Biopharmazie konnte sich bisher nicht durchsetzen; je nach Blickwinkel werden andere Schwerpunkte gesetzt. Sicher ist, dass sie ein wichtiges Bindeglied darstellt zwischen Pharmazeutischer Technologie (Galenik) und Pharmakologie. Ein Hauptaspekt: Die Biopharmazie beschäftigt sich mit der Abhängigkeit der Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von den physikalisch-chemischen Eigenschaften von Wirkstoffen und Arzneiformen. Wichtigste Hilfswis-

Warnung.

Angeichts verschiedener in der letzten Zeit gerichtlich abgeurteilter Fälle sehen wir uns im Interesse der Apotheker veranlasst, vor der

Substituierung unseres **Aspirins** durch Ersatzpräparate hiermit öffentlich zu warnen.

Wir werden gegen jeden Apotheker unnachsichtlich mit Strafanzeige vorgehen, der unsere Rechte durch Abgabe von Ersatzpräparaten anstelle der verlangten Originalpräparate verletzt.

Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.,
Elberfeld und Leverkusen a. Rh.

Fig. 1. Dass mit dem Einsetzen der industriellen Produktion auch schon die Probleme der Nachahmerprodukte auftauchten, kann mit diesem Inserat aus dem Jahr 1911 belegt werden.

senschaft ist dabei die Pharmakokinetik, welche die Zeitabhängigkeit der Konzentrationsänderungen der Arzneistoffe im Organismus untersucht.

Wichtige Fragen können anhand von pharmakokinetischen Parametern beantwortet werden. Zum Beispiel: Wie lange bleibt ein Medikament im Körper? Was passiert bei einer bestimmten Therapie, wenn die Nieren nicht mehr richtig funktionieren? Sind Nebenwirkungen durch Interaktionen zu erwarten, wenn mehr als ein Arzneistoff verwendet werden muss?

Die Biopharmazie ist als selbständige Disziplin relativ jung. Die grundlegenden theoretischen und experimentellen Arbeiten auf dem Gebiet der Pharmakokinetik stammen aus den fünfziger Jahren. Erst seit kurzem erscheinen pharmakokinetische Parameter von Arzneistoffen auch im «Compendium», dem Nachschlagewerk für Mediziner und Pharmazeuten. Ihre Bedeutung für die Praxis wird mehr und mehr erkannt.

Betrachtet man die Entwicklung der Pharmazie in den letzten Jahrzehnten zusammenfassend, so stellt man fest, dass dieser Abschnitt der Geschichte der Pharmazie mehr durch Naturwissenschaftler und Mediziner als durch Pharmazeuten geprägt ist.

6. Verminderung des Risikos

Wie kann man sich die zukünftige Forschung und Entwicklung in der Pharmazie vorstellen? Ein zentrales Anliegen ist die Forderung nach einer weiteren Verminderung des Risikos, d. h. die Forderung nach effizienteren, spezifischeren Therapien. Einerseits sind viele der wirksamen Mittel gegen Krebs sehr toxisch auch gegenüber

«normalen» Zellen. Bei einer konventionellen Applikation wird der Körper mit dem Arzneistoff überschwemmt, was zu schweren Nebenwirkungen führen kann. Erst wenn es gelingt, solche Stoffe zu verpacken und gezielt an den Wirkort zu bringen, ist an eine effiziente Behandlung zu denken. Andererseits handelt es sich bei vielen Erkrankungen um eigentliche Mangelerscheinungen, bei denen ein Stoff, sei es ein Enzym oder ein Hormon, nicht oder nur in ungenügender Menge gebildet wird (Beispiel: Diabetes, Wachstumsstörungen). Wenn es gelingt, körpereigene oder ähnliche Stoffe in physiologischen Konzentrationen therapeutisch einzusetzen, kann eine solche Krankheit erfolgreich bekämpft werden.

Es sind vor allem zwei Disziplinen, welche in letzter Zeit dazu beigetragen haben, die eben erwähnten Beispiele aus dem Bereich der Utopie in jenen des Möglichen zu rücken: die Gentechnologie und die Zellbiologie.

7. Neue Perspektiven durch Gentechnologie

Es gibt schon heute einige wichtige körpereigene Stoffe, die gentechnisch hergestellt erstmals in grösseren Mengen zur Verfügung stehen, z. B. Insulin, Wachstumshormon, Gerinnungsfaktoren, Lymphokine (Interferone), Enzyme und Impfstoffe (Hepatitis B). Zur Zeit beträgt der Anteil solcher Stoffe am Pharmamarkt weniger als 1%. Die Prognosen liegen jedoch für 1990 bei 3–5% und für das Jahr 2000 bei 20–30%.

Es bestehen Chancen, dass die Pharmazie durch die Gentechnik in ähnlicher Weise revolutioniert wird wie seinerzeit

durch die Herstellung von synthetischen Wirkstoffen. Diese Entwicklung ist auch für die Galenik eine Herausforderung, da die Verwendung körpereigener und ähnlicher Stoffe völlig neue Darreichungsformen bedingt.

8. Lernen, die körper- und zelleigenen Mechanismen zu benutzen

Immer mehr wird erkannt, dass eine effiziente Therapie nicht nur vom Wirkstoff abhängig ist, sondern auch davon, auf welche Weise dieser an den Wirkort gelangt, d. h. von den Transportwegen und -mitteln.

Wie gelangen Aufbaustoffe und andere Moleküle sowie Komplexe natürlicherweise in die Zellen?

Eine Materialaufnahme kann direkt durch Diffusion durch die Zellmembran erfolgen. Eine andere Möglichkeit ist die Aufnahme von Stoffen durch Transportproteine. Eine weitere Variante kommt dadurch zustande, dass die Zellmembran ein dynamisches Gebilde ist. Laufend werden Vesikel von der Membran abgeschnürt und ins Zellinnere disloziert; andere Vesikel gelangen wieder an die Zellwand, wo sie mit der Membran fusionieren. Dieser Membran-«Shuttle» wird für den Transport von Material von aussen ins Zellinnere sowie aus der Zelle an die Oberfläche benutzt. Es gibt auch Möglichkeiten für eine gezielte Aufnahme von Stoffen: Durch Bindung eines Moleküls oder Komplexes an einen spezifischen Rezeptor wird eine selektive Aufnahme eingeleitet; ein solcher Molekül-Rezeptor-Komplex wird ebenfalls über Vesikelbildung ins Zellinnere befördert. Beispiele für diese hochspezialisierte Art der Materialaufnahme sind der Cholesterin- und Eisentransport in die Zelle.

Fazit: Es gibt viele Möglichkeiten, einen Stoff zu transportieren. Die optimale Methode hängt sowohl vom Stoff selber (Grösse, Ladung) als auch von seinem Zielort ab. Mit anderen Worten: Wenn solche zell- und körpereigenen Systeme für Arzneistoff-Transport mitbenutzt werden sollen, müssen die Entwicklungen des Wirkstoffs und die seiner Applikationsform parallel verlaufen.

Dass zelleigene Transport- und Aufnahmesysteme erfolgreich «mitbenutzt» werden können, demonstrieren Viren und auch bakterielle Toxine wie das Cholera-toxin. In beiden Fällen wird nach Bindung an einen zelleigenen Rezeptor der Membran-«Shuttle» benutzt. Die eigentliche Einschleusung der aktiven Komponente –

beim Virus der Nucleinsäure – erfolgt mittels eines Fusionsproteins. Spezifische Rezeptorinteraktionen und Fusionsproteine, z. B. aus natürlichen Quellen, werden künftig für die Entwicklung von Arzneistoffträgern eine wichtige Rolle spielen. Das Influenzavirus mit dem Hämagglutinin-Fusionsprotein stellt dabei ein ideales Modellsystem dar.

9. Die «programmierte» Therapie

Ein weiterer wichtiger Aspekt im Hinblick auf eine gezielte Therapie ist die Regulation. Der Körper selbst verfügt über hochentwickelte Regulationsmechanismen. Spezifische Rezeptorinteraktionen erlauben eine Feinregulation von Zellvorgängen. Signalmoleküle, welche meist labile Stoffe sind und nur kurze Zeit wirken, binden sich an Rezeptoren und lösen so z. B. die Synthese oder die Freisetzung eines Stoffs in der Zelle aus. Mit der Entwicklung von programmierbaren Arzneistoffpumpen besteht erstmals die Möglichkeit, eine regulierte Wirkstoff-Freisetzung, eine «Therapie nach Bedarf» durchzuführen. Dieses Arzneistoffsystem wird gegenwärtig bei Diabetikern getestet. Über einen Sensor wird kontinuierlich die Glucosekonzentration im Blut gemessen und beim Erreichen eines kritischen Werts für den Zuckergehalt automatisch die Freigabe einer bestimmten Menge Insulin vom Reservoir ausgelöst. Die Vorteile einer dosierten Insulinbehandlung sind offensichtlich. Probleme rühren noch daher, dass die Pumpe leicht verstopft und der Sensor durch Anlagerung von Proteinen bald nicht mehr anspricht. Die programmierbare Minipumpe funktioniert dank der hochentwickelten Herzschrittmacher-Technik praktisch problemlos – ein klassisches Beispiel interdisziplinärer Entwicklung!

10. Quod erat demonstrandum

Die willkürlich herausgegriffenen Beispiele für Entwicklungstendenzen in der Pharmazie illustrieren, dass dieses Gebiet *nicht auskommt ohne sehr viel Wissenschaft*.

Somit nimmt die Diskrepanz zwischen dem Anforderungsprofil für einen Offizinapotheker und demjenigen für einen Pharmazeuten in der Industrie oder im Spital ständig zu.

Können wir es uns leisten, immer noch eine einheitliche Ausbildung anzubieten, die den veränderten Bedürfnissen in keiner Weise Rechnung trägt?

Sollten wir uns nur auf die Ausbildung von Offizinapothekern ausrichten? Die Forderung wäre dann: Weniger Forschung an der Hochschule, mehr Praxisbezug! Diese Schwerpunktsetzung hätte schwerwiegende Konsequenzen:

- Wie schon im Falle der Chemie würde auch für die vorhin erwähnten, neueren Gebiete die Initiative durch Nicht-Pharmazeuten ergriffen. Die Forschung und Entwicklung würde an anderen Fakultäten und vor allem durch die Pharmazeutische Industrie erfolgen.

- Die Hochschule hätte die Hand nicht mehr am Puls der Entwicklung. Da die Halbwertszeit des Wissens immer kürzer wird (man schätzt, dass der aktuelle Wissensstand nach ca. 5 Jahren überholt ist!) besteht die Gefahr, dass die Ausbildung sich auf ein «Training», d. h. eine Anhäufung von angelerntem Wissen, reduzieren würde. Im Computer-Zeitalter eine paradoxe Situation! Dies wäre auch nicht die Aufgabe einer Hochschule.

Was ist die Alternative? Welche Art von Pharmazeuten brauchen wir in Zukunft?

Gebraucht werden wieder «echte Fachleute des Medikamentes», die auf dem aktuellen Stand des Wissens sind, und die fähig sind, multidisziplinär zu denken und neue Entwicklungen aufzunehmen. Zu den künftigen Aufgaben solcher Fachleute gehört unter anderem die unabhängige Bewertung von Generika, d. h. Nachahmerprodukten, und von neuen Präparaten und Wirkstoffen aufgrund ihrer pharmakokinetischen Parameter. Ob solche Fachleute in der Apotheke wirken sollen, oder ob eher einige Zentren für unabhängige Evaluationen sowie für die Beratung der Offizinapotheker und Ärzte geschaffen werden müssen, ist offen.

Daneben brauchen wir hochqualifizierte Wissenschaftler für Forschung und Entwicklung, welche eine gute pharmazeutische Grundausbildung aufweisen und sich durch die Befähigung auszeichnen, in Zusammenhängen zu denken.

Eine Spezialisierung entsprechend den individuellen Interessen und Berufsplänen könnte im Rahmen der Fachsemester und/oder in Nachdiplomkursen erfolgen.

Schaffen wir – auf Grund der Wissenschaft – die Voraussetzung für die Ausbildung von kompetenten Fachleuten, die imstande sind, ihre Verantwortung für die Arzneimittelsicherheit und die Verminderung des Risikos wahrzunehmen!