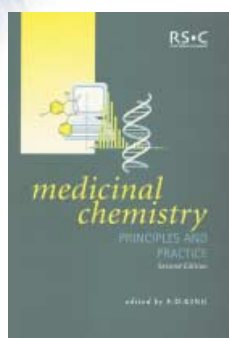




Medicinal Chemistry



Principles and Practice. 2. Auflage. Herausgegeben von Frank D. King. Royal Society of Chemistry, Cambridge 2002. 448 S., Broschur 39,50 £.—ISBN 0-85404-631-3

Nicht ganz 10 Jahre nach dem Erscheinen der ersten Auflage dieses Buchs erscheint nun die erweiterte und an das aktuelle Wissen angepasste zweite. Neue Kapitel zu den Themen Ionenkanäle, Kombinatorische Chemie und Toxikologie wurden aufgenommen, und die Kapitel über Molekularbiologie und die biologische Testung neuer Substanzen wurden wesentlich erweitert. In nun 20 Kapiteln werden die verschiedenen Teilwissenschaften, die der moderne Medizinalchemiker heute beherrschen sollte, zunächst in Übersichtskapiteln, danach in spezifischen Beiträgen durch Fachleute auf dem jeweiligen Gebiet anschaulich dargestellt.

Die ersten vier Kapitel sind den möglichen biologischen Zielproteinen („Targets“) gewidmet. Zunächst werden generelle Grundlagen der Molekül-Rezeptor-Wechselwirkung erläutert. Anschließend werden in den folgenden drei Kapiteln Ionenkanäle, intrazelluläre Zielproteine und Enzyme detailliert besprochen. Die Trennung der beiden letztgenannten Themen erscheint hierbei nicht ganz logisch. Auch wird an dieser Stelle ein separates Kapitel über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren schmerzlich vermisst.

In Kapitel 5 lernt der Leser die verschiedenen „biologischen“ Techniken kennen, die für die Medizinalchemie wichtig sind: Vom primären (Bindungs-)Test bis zum krankheitsrelevanten Tiermodell werden die wichtigsten Testverfahren in einer „Testkaskade“ anhand von Beispielen erklärt. Ein gelungenes Kapitel, das Neulingen in der Medizinalchemie sowie interessierten Studierenden sehr zu empfehlen ist. Der in diesem Kapitel eingeführte Begriff „DMPK“ (Drug Metabolism and Pharmacokinetics) wird in den Kapiteln 6 und 7 an aus der Praxis gewählten Beispielen genauer erläutert.

Das folgende Kapitel über die toxikologische Testung von möglichen neuen Medikamenten gibt einen Einblick in die Schwierigkeiten, potenziell toxische Eigenschaften einer Substanz auf der Basis von Datenbank-gestützten Vorhersagesystemen, „Toxikogenomics“ und „Metabonomics“ sowie zellulären Testsystemen vorhersagen zu wollen. Die von den Behörden vorgeschriebenen Tierexperimente sind hier leider nur kurz erwähnt, was den Wert des Kapitels für den Medizinalchemiker erheblich reduziert. Demgegenüber ist Kapitel 9 mit dem Fokus auf die sichere, kosteneffiziente Herstellung von Tonnenmengen des zukünftigen Medikaments kurz und prägnant geschrieben, gewürzt mit Beispielen aus der Praxis und einem Überblick über die nicht-klinischen und klinischen Entwicklungsphasen eines Medikaments. Kapitel 10 gibt einen Einblick in die Bestimmung und Bedeutung verschiedener physikochemischer Eigenschaften, die für ein zukünftiges Medikament notwendig sind. Die theoretischen Grundlagen werden kurz und präzise abgehandelt, doch hätte man sich mehr Beispiele aus der Praxis gewünscht, die zeigen, wie die richtige Balance dieser Moleküleigenschaften zu Medikamenten mit z.B. besserer oraler Bioverfügbarkeit führt.

In den beiden nächsten Kapiteln werden die wesentlichen computer-gestützten Methoden (sehr) kurz, die quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehung (QSAR) ausführlich erklärt. Zieht man die Wichtigkeit des „molecular modeling“ für Proteine mit bekannter dreidimensionaler Struktur in Betracht (siehe z.B. das Kapitel zu Saquinavir), erscheint die Übersicht

leider etwas knapp. Angemessen ausführlich ist dagegen Kapitel 13, das sich mit der Patentierung von Forschungsergebnissen beschäftigt und einen sehr guten Einblick in das Wie und Warum gewährt. In Kapitel 14 wird der geneigte Leser in die Geheimnisse der Molekularbiologie eingeführt, was man teilweise als Tribut an das Humangenomprojekt ansehen kann, im Wesentlichen aber zeigt, wie wichtig diese Technik für die Entdeckung neuer Arzneimittel geworden ist. Eine andere, neue Technik, der ein eigenes Kapitel (Kapitel 16) gewidmet wurde, ist die Kombinatorische Chemie. Der Überblick umfasst die wesentlichen Methoden der parallelen Synthese an festen und in flüssigen Phasen sowie ihre Anwendung zum Aufbau spezifischer Molekülbibliotheken.

Die Kapitel 15 und 17–20 sind für im Beruf stehende Medizinalchemiker und interessierte Studierende die wohl interessantesten. Hier wird gezeigt, wie die in den vorangegangenen Kapiteln gezeigten Techniken zusammenspielen müssen, um einen aussichtsreichen Entwicklungskandidaten oder, wie im Falle von Rofecoxib und Saquinavir, neue Medikamente zu kreieren. Die Schwierigkeit und Faszination dieses Unterfangens blitzt vor allem in Kapitel 15 auf, das vom Herausgeber selbst geschrieben wurde. Am Ende des Buches finden sich eine Übersicht über die meistverkauften Medikamente (Stand 2000) sowie einige recht ausführliche Tafeln zu den bekannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

Die Kapitel des Buches sind in ihrer Informationstiefe sehr unterschiedlich und werden deswegen die in Frage kommenden Lesergruppen nicht alle in gleichem Maße ansprechen. In jedem Kapitel wird aber sehr aktuell zitiert, und der Leser hat keine Mühe, weiterführende Literatur zu finden. In den Kapiteln, die Techniken beschreiben, hätten durchaus mehr praxisbezogene Beispiele diskutiert werden können, um das Für und Wider einer Methode aufzuzeigen. Denn gerade der Bezug zur Praxis ist für Berufsanfänger und interessierte fortgeschrittene Studierende wahrscheinlich der interessanteste Aspekt.

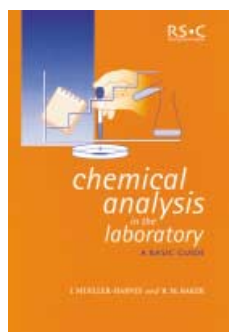
Die spannendsten Teile dieses Buches sind zweifellos die authenti-

schen Fallbeschreibungen verschiedener Forschungsprojekte. Hier werden auch erfahrene Medizinalchemiker gerne schmökern und Frank D. King beipflichten, wenn er zum Schluss kommt: „Medicinal Chemistry is a truly exiting subject“.

Geo Adam

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel

Chemical Analysis in the Laboratory



A Basic Guide.
Von I. Mueller-Harvey und R. M. Baker. The Royal Society of Chemistry, Cambridge 2002. 92 S., Broschur, 18.95 £.— ISBN 0-85404-646-1

Im vorliegenden Taschenbuch beschreiben Irene Mueller-Harvey und Richard Baker in sechs Kapiteln gut verständlich die verschiedenen Schritte, die eine erfolgreiche quantitative Analyse charakterisieren. Entsprechend ihrer logischen Abfolge im Analysenverfahren werden hier die Teilbereiche Formulierung der analytischen Fragestellung, Strategie und Durchführung der Probennahme, Planung der Laborarbeit und damit verbundene Sicherheitsaspekte, Probenvorbereitung sowie quantitative Bestimmung diskutiert. In einem zentralen Kapitel – das allerdings am Ende des Buches besser aufgehoben wäre – wird darüber hinaus eine Einführung in den korrekten Umgang mit Waagen und Glasgeräten gegeben und das Thema Validierung erläutert.

Schon beim ersten Durchblättern wird ersichtlich, dass es sich bei diesem „Basic Guide“ keinesfalls um eine kurze Einführung in die instrumentellen oder

theoretischen Grundlagen der Analytischen Chemie handelt. Vielmehr versucht das vorliegende Werk, den Anfängern im Laboralltag eine strukturierte, analytische Denkweise zu vermitteln – ein Anliegen, auf das bereits in der Einleitung hingewiesen wird. Leider wird versäumt, die Nutzer dieses Handbuchs im Literaturverzeichnis ausreichend auf die zahlreichen Lehrbücher der modernen Analytik zu verweisen.

Anhand eines Beispiels aus der Praxis (Bestimmung des Phosphorgehaltes in Pflanzenmaterial) gelingt es den Autoren in anschaulicher Weise, die Bedeutung der Kommunikation zwischen Auftraggeber und Analytiker und der damit verbundenen präzisen Formulierung der analytischen Fragestellung (Welcher Teil der Pflanze ist für den Auftraggeber von Interesse? Was kann der Analytiker mit seinen vorhandenen Möglichkeiten bestimmen? etc.) herauszustellen. Um die oftmals vorhandenen Missverständnisse zwischen Auftraggebern und Analytikern besser zu verstehen, sei deshalb insbesondere das erste Kapitel all denjenigen empfohlen, die in ihrer analytischen Arbeit, egal ob in der Industrie oder an den Hochschulen, in direktem Kontakt mit externen Auftraggebern stehen. Mehr noch würde sich die Mehrheit der Analytiker über eine Lektüre dieses Kapitels durch ihre „Kunden“ freuen, die dann (vielleicht) mehr Verständnis für die scheinbar unzähligen und überflüssigen Nachfragen aufbringen würden!

Der didaktische Ansatz der Autoren, die einzelnen Analysenschritte anhand einfacher Beispiele und Übungen zu erläutern, wird auch in den folgenden Kapiteln konsequent beibehalten. Hierbei werden zudem grundlegende Sicherheitsaspekte auf der Basis der in Großbritannien, dem Heimatland der Autoren, gültigen Regelungen erläutert. Außerdem gibt das vorliegende Buch eine grobe Einführung in die Begriffe Richtigkeit, Präzision, Validierung und Rückverfolgbarkeit.

In dem Bemühen um eine möglichst leicht verständliche Vermittlung des

Inhaltes enthält der Text jedoch in einigen Abschnitten Allgemeinplätze oder Selbstverständliches anstelle konkreter Information: Beispielsweise wird ausdrücklich darauf hingewiesen, ein Laborjournal auf der Außenseite mit dem Namen und auf der Innenseite mit Namen und Adresse zu versehen, aber ein Muster für ein vollständiges Analysenprotokoll fehlt. Dies wäre, da sich das vorliegende Taschenbuch ausdrücklich an Studierende und Berufsanfänger wendet, durchaus wünschenswert gewesen. Neben der leider zu kurz geratenen Literaturliste am Ende des Buches findet der Leser in den einzelnen Kapiteln auch Internetadressen, die weitere Informationsquellen über Themen wie Probennahme und Laborsicherheit eröffnen.

Das vorliegende Buch ist tatsächlich das, was schon der Titel impliziert: eine grundlegende Zusammenfassung analytischer Denkweisen bei der Durchführung eines Analysenverfahrens. Studierenden oder Berufsanfängern, die bereits ein Basiswissen in der analytischen Chemie besitzen, kann dieses Buch eine Hilfe sein, um ihre analytische Denkweise zu trainieren. Auch Dozentinnen und Dozenten an den Hochschulen können das Buch als Quelle anschaulicher Beispiele für ihre Vorlesungen und Seminare nutzen. Für Studien- oder Berufsanfänger ist es aber nur sehr eingeschränkt geeignet, da auf die Vermittlung des theoretischen, stofflichen und instrumentellen Wissens der Analytik (bewusst) verzichtet wurde. Ohne die parallele Lektüre der Lehrbücher der Analytischen Chemie, von denen eine Vielzahl bereits eine ausführliche Darstellung der Planung und Durchführung eines Analysenganges enthält, oder den Besuch entsprechender Vorlesungen bietet *Chemical Analysis in the Laboratory* den Leserinnen und Lesern am Beginn ihrer analytischen Ausbildung leider nur bedingt einen Erkenntnisgewinn.

Martin Vogel

Universität Twente (Niederlande)