

**INTERLABOR  
BELP AG**

# **ANALYTICS**

N° 2  
November 2021



Pharma 

**Giftig oder harmlos?  
Computerunterstützte  
Abschätzung der Toxizität  
von Substanzen anhand  
struktureller Merkmale**

# Computerunterstützte Abschätzung der Toxizität von Substanzen anhand struktureller Merkmale

Autor: Peter Kleindienst

## Einleitung

**«Giftig oder harmlos?» Immer wieder wird Interlabor von Kunden mit dieser Frage konfrontiert, nachdem bei Analysen z.B. im Rahmen von Extractables & Leachables-Studien nach ISO 10993<sup>[1]</sup>, Abklärungen nach der ICH M7 Guideline<sup>[2]</sup>, der USP <1031><sup>[3]</sup> oder bei der Kontrolle von Rohstoffen unerwartete Substanzen gefunden und identifiziert wurden.**

So einfach die Frage, so komplex deren Beantwortung!

Der bei Einsiedeln im Kt. Schwyz geborene Universalgelehrte und als Arzt praktizierende Paracelsus (1493 - 1541) erkannte und formulierte als Erster aufgrund seiner Beobachtungen einen Zusammenhang zwischen Menge und Wirkung von Substanzen:

**«Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift. Allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.»<sup>[4]</sup>**

Mit dieser revolutionären, auf Beobachtung basierenden Aussage legte Paracelsus den Grundstein für das heutige interdisziplinäre Fachgebiet der modernen Toxikologie, welches aufgrund der Fortschritte in Medizin, Pharmazie, Pharmakologie, Chemie und Biochemie, aber auch vieler leidvoller Erfahrung mit Vergiftungen, deren Auswirkungen erst Monate oder Jahre nach Exposition zu Tage treten, uns hilft, die «Giftigkeit» resp. das Risiko für gesundheitliche Schädigungen bei Exposition zu beurteilen, um letztlich Massnahmen zur Vermeidung einer Vergiftung ergreifen zu können.

Während Paracelsus noch mit natürlicherweise vorkommenden «Giften» konfrontiert war, und bis ins spätere 19. Jh. nur wenige Substanzen in grossen Mengen synthetisch produziert und damit auch kaum mit grossen Bevölkerungsgruppen in Kontakt kamen, so änderte sich die Situation mit der rasanten Zunahme der Erkenntnisse in der Chemie und den Möglichkeiten, Substanzen mit gewünschten Eigenschaften im grosstechnischen Massstab herzustellen und für Produkte aus neuartigen Materialien einzusetzen (z.B. Kunststoffe). Aber nicht nur die Herstellung, auch die unsachgemässe Entsorgung kann zu chronischer Belastung von Mensch, Tier und Umwelt mit krankmachenden Auswirkungen führen (z.B. Dioxine).



## Das Fachgebiet der Toxikologie befasst sich heute mit ganz unterschiedlichen Aspekten der «Giftigkeit»

### Nach dem zeitlichen Verlauf der Intoxikation

- Akut: einmalige Exposition. Effekt bis 14 Tage nach Exposition.
- Subakut/Subchronisch: mehrmalige Exposition, während einer Zeitdauer die relativ kurz ist im Vergleich zur normalen Lebensdauer.
- Chronisch: Die Expositionsdauer erstreckt sich über einen größeren Teil der spezifischen Lebenszeit (Monate bis mehrere Jahre)

### Nach Art der Aufnahme des Stoffs

- Oral durch Schlucken, z.B. mit der Nahrung
- inhalativ durch Einatmen
- parenteral unter Umgehung des Verdauungstraktes, d.h. z.B. durch eine Injektion
- transdermal über die Haut

### Nach Art der Auswirkung/Schädigung

- Genotoxizität: Schädigung des genetischen Materials (DNA)
- Mutagenität: permanente Änderung am genetischen Material mit potentiell krebsauslösender Wirkung oder auch vererbbarer Schädigung
- Klastogenität: Schädigung der Chromosomen; Mutagen oder potentiell auch karzinogen
- Karzinogenität: Eigenschaft eines Stoffes Krebs auszulösen
- Reproduktionstoxizität: beeinflusst die Fortpflanzungsfähigkeit
- Teratogenität: schädigt das ungeborene Kind, führt zu Missbildungen

### Nach Art des Funktionssystems

- Immunotoxizität: Schädigung des Immunsystems
- Hämotoxizität: Schädigung von Blutzellen
- Myelotoxizität: Schädigung des Knochenmarks als Ort der Blutzellbildung

### Nach Art des Organs

- Zytotoxizität: zell- resp. organspezifische Schädigung
  - Nephrotoxizität: Schädigung der Niere
  - Hepatotoxizität: Schädigung der Leber
  - Neurotoxizität: Schädigung des Nervensystems, des Gehirns



## Anzahl chemischer Verbindungen, mit denen Mensch und Umwelt konfrontiert sind

Zwischen 1880 und 1937 stieg die Anzahl der beschriebenen organischen Verbindungen von 15'000 auf etwa 450'000 an. Im Jahr 2004 waren ca. 5 Millionen chemische Verbindungen bekannt, davon 100'000 in Gebrauch und jährlich kamen 500 bis 1'000 neue Verbindungen in Umlauf. 1930 wurden etwa 1 Million Tonnen an Chemikalien produziert, im Jahr 2004 waren es über 400 Millionen Tonnen. Die Hauptmenge entfiel auf etwa 1000 Verbindungen. Weitere 10'000 Verbindungen wurden in Mengen über 10 Tonnen produziert.<sup>[5]</sup>

Obwohl die gesetzlichen Anforderungen für das Inverkehrbringen von neuen Substanzen stetig wachsen aufgrund bisheriger Erkenntnis und fataler Erfahrung für Mensch, Tier und Umwelt, existieren für viele sich bereits im Umlauf befindlichen Substanzen nur wenig bis keine experimentelle, d.h. mittels Tierversuchen oder an Zellkulturen ermittelte Daten. Erschwerend kommt dazu, dass die für eine Spezies ermittelten Daten sich nicht unbedingt auf eine andere Spezies, also z.B. auf den Menschen übertragen lassen (Stichwort: «Contergan-Affäre»).

In 2021 umfasst die Datenbank des Chemical Abstracts Service (CAS) mehr als 188 Millionen organische und anorganische Verbindungen<sup>[6]</sup>; die aktuell weltweit produzierten Mengen und in Verkehr gebrachten Substanzen dürfte seit 2004 nochmals exponentiell angestiegen sein.

The screenshot displays the Toxtree software interface. The main window shows the chemical structure of Chinin (Quinine) and its classification as High (Class III). A decision tree is overlaid on the structure, illustrating the rules used for classification. The tree starts with a root node (0) and branches into various categories like [Open chain], [Heterocyclic], [Terpene], [Aromatic], and [Metallocyclic]. The final decision node is Q[Terpene]. Common terpene, which leads to a High (Class III) classification. The interface also shows a list of available structure attributes and a verbose explanation of the rules applied.

**Eingabe des SMILES-Strings**

**Beurteilung der Struktur, Bsp. Chinin**

**Ausschnitt aus dem Entscheidungsbaum für die Cramer-Regeln**

Abb. 1: Screenshot Toxtree: Beispiel Chinin (Hintergrund: Hauptfenster; Vordergrund: Ausschnitt aus einem Decision-Tree)



Erste wissenschaftliche Publikationen ab den späten 1970er Jahren befassten sich mit der Frage, ob Strukturmerkmale von bekannten chemischen Verbindungen mit deren spezifischen Art der Toxizität korrelieren und sich damit in der Umkehr die toxikologischen Auswirkungen von unbeschriebenen Verbindungen anhand ihrer Strukturmerkmale vorhersagen lassen.<sup>[7]</sup>

Fortschritte in der Informatik und Programmierung ermöglichen heute solche Untersuchungen mittels Algorithmen durchzuführen.

Eines der bekanntesten Programme ist Toxtree (Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach).<sup>[8]</sup>

Das Programm Toxtree ist kein Ersatz für experimentelle Daten oder die Beurteilung durch einen erfahrenen Toxikologen, kann aber hilfreich sein für eine erste Grobeinschätzung, wenn sich in den einschlägigen Datenbanken keine Informationen finden lassen.

Toxtree eignet sich für folgende Abklärungen bei Substanzen, welche im Rahmen der ISO 10993<sup>[1]</sup>, der ICH M7<sup>[2]</sup> oder der USP <1031> gefunden und beurteilt werden müssen:

- Allgemeine systemische Toxizität anhand der Cramer-Regeln inkl. deren Erweiterungen
- Mutagenität (Vorhersage des Resultates des Ames-Test)
- Karzinogenität (genotoxisch und nicht-genotoxisch) und Mutagenität nach den Regeln von Benigni und Bossa
- Identifizierung von Strukturwarnungen für den in-vivo Micronucleus Assay
- Identifizierung von kritischen Abbauprodukten beim Cytochrom P450 Metabolismus
- Strukturwarnungen für die Bindung von Molekülen an Proteine und DNA

## Fazit

Die Vielzahl toxikologischer Aspekte, welche es bei der Beurteilung einer Substanz zu beachten gibt, und die Komplexität der potentiell schädigenden Wechselwirkungen einer Substanz mit einem Organismus, lassen sich durch kein Programm vollständig simulieren und damit lässt sich die «Giftigkeit» einer Substanz auch heute nicht mit absoluter Sicherheit vorhersagen. Dennoch erlauben computergestützte Programme mittlerweile wichtige Hinweise zu geben, ob eine Struktur potentiell schädlich sein könnte.

## Eckdaten

Interlabor bietet seinen Kunden an, solche Ersteinschätzungen, wie sie sich entweder im Rahmen von Analysen für Medizinprodukten (ISO 10993<sup>[1]</sup>, USP <1031><sup>[3]</sup> oder ICH M7<sup>[2]</sup>) oder auch für spezifische Fragestellungen wie z.B. für Nebenprodukte von Synthesen oder bei Abbauprodukten im Rahmen von Stabilitätsstudien ergeben, anhand des Programms Toxtree und mittels Datenbankrecherchen durchzuführen.

Bei weitergehenden Abklärungen kann Interlabor auch auf ausgewiesene Toxikologen zurückgreifen.

Falls die chemische Struktur einer Verbindung nicht bekannt ist, hilft Interlabor Ihnen gerne bei der Strukturaufklärung. Es stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, beispielsweise präparative Flüssigchromatographie, hochauflösende Massenspektrometrie oder NMR. Die damit ermittelte Struktur kann dann mittels Toxtree überprüft werden.

**Kontaktieren Sie unseren Kundenservice und schildern Sie uns Ihr Anliegen!**

## Quellen

- [1] ISO 10993: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten
- [2] ICH M7(R1): Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk
- [3] USP <1031>: The biocompatibility of materials used in drug containers, medical devices and implants
- [4] <https://de.wikipedia.org/wiki/Paracelsus>;  
abgerufen am 08.09.2021
- [5] MAGAZIN DES UFZ-UMWELTFORSCHUNGSZENTRUMS LEIPZIG-HALLE IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT;  
Ausgabe 11, November 2004  
[https://www.ufz.de/export/data/2/84198\\_ufz\\_magazin\\_umweltchemie.pdf](https://www.ufz.de/export/data/2/84198_ufz_magazin_umweltchemie.pdf)
- [6] <https://www.cas.org/about/cas-content>;  
abgerufen am 29.09.2021
- [7] Cramer G. M., R. A. Ford, R. L. Hall,  
Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach,  
J. Cosmet. Toxicol., Vol.16, pp. 255-276, Pergamon Press, 1978
- [8] Toxtree (Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach)  
<http://www.ideaconsult.net/>  
<http://toxtree.sourceforge.net/>

## Autor



**Peter Kleindienst**  
Projektleiter F&E

# INTERLABOR BELP AG



### Interlabor Belp AG

Aemmenmattstrasse 16  
3123 Belp, Schweiz  
Tel. +41 (0)31 818 77 77  
[www.interlabor.ch](http://www.interlabor.ch)  
[info@interlabor.ch](mailto:info@interlabor.ch)

### Öffnungszeiten

Montag bis Freitag  
07.30 – 12.00 Uhr  
13.30 – 17.00 Uhr