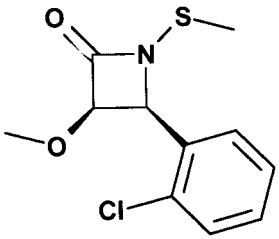
Pharmazeutische Chemie +

β-Lactam-Antibiotika mit neuem Wirkmechanismus

Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) Stämme stellen eine wachsende Bedrohung dar, der man durch Gabe konventioneller Antibiotika nur noch schwer Herr zu werden vermag. Einen neuen Ansatz fanden Turos et al. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 2229), die lipophile N-Methylthio-substituierte β-Lactame entwickelten und deren antibakteriellen Eigenschaften untersuchten. Hierbei zeigte sich die abgebildete Verbindung als äußerst aktiv gegen *Staphylococcus aureus* und acht weitere β-Lactamase-produzierende Stämme von MRSA. Im Vergleich zu Benzylpenicillin (›64 µg/mL) besitzt diese Verbindung eine minimale Hemmkonzentration (MIC) für MRSA von nur 5–10 µg/mL. Das Fehlen der essentiellen Säurefunktion bekannter β-Lactam-Antibiotika sowie die unveränderte Zellwand-Morphologie nach Applikation dieser Verbindung lassen einen neuartigen Wirkmechanismus vermuten. Erste Experimente deuten auf eine Blockade der bakteriellen Uridin- und Leucin-Aufnahme. Klaus-Jürgen Schleifer



Pharmazeutische Technologie +

Schellack - obsolet oder wieder im Trend?

Schellack, d.h. Lac in seiner gereinigten und aufbereiteten Form, ist das einzige kommerziell genutzte Harz tierischer Herkunft. Es stellt das harzige Sekret der weiblichen Lackschildlaus Kerria Lacca dar, welches als Parasit bestimmte Bäume und Stäucher im asiatischen Raum befällt. Zur Erntezeit werden die verkrusteten Zweige abgekratzt und abgeschnitten und in Körnerlackfabriken von Holzbestandteilen befreit, gewaschen und entfärbt. Körnerlack ist das Ausgangsmaterial für Schellack, welches durch Schmelzfiltrations-, Bleich- oder Lösungsmittelextraktionsverfahren erhalten wird. Je nach Herstellungsmethode variieren die Eigenschaften des Produktes. Besonders das Lösungsmittelextraktionsverfahren mit Ethanol mit anschließender Entfärbung durch Aktivkohle eignet sich zur Gewinnung einer hohen und konstanten Schellackqualität.

Wesentliche Bestandteile des Schellacks sind teilweise veresterte Hydroxysäuren wie z.B. Aleuritinsäure und Shellolsäure sowie weitere aliphatische und terpenoide Säuren. Trotz einer relativen Molekülmasse von etwa 1000 zeigt Schellack hervorragende Filmbildungseigenschaften. Es ist in vielen organischen Lösungsmitteln, durch seine sauren Eigenschaften aber auch in alkalisch-wässrigen Medien löslich. Die Filme zeichnen sich durch gute Adhäsion, Glanz und Kompatibilität mit anderen Harzen und Polymeren aus und finden daher nicht nur im pharmazeutischen Bereich, sondern auch in der Kosmetik- und Lebensmittelindustrie Anwendung. Die Verbindung ist toxikologisch unbedenklich und als Überzugsmaterial für magensaftresistente Arzneiformen bzw. als Beschichtungssubstanz u.a. für Saatgut, Zitrusfrüchte und Äpfel zugelassen. Auch die Rückstände der Schellackgewinnung sind von Interesse. So wird das hochglänzende Schellackwachs in Lippenstiften verarbeitet, die rote Laccainsäure als Lebensmittelfarbstoff eingesetzt und Aleuritinsäure zur Herstellung von Duftstoffen wie Zibet und Ambrettolid verwendet. Insgesamt kann Schellack als nachwachsender Rohstoff durch seine vielfältigen Verwendungsmöglichkeiten als „wieder im Trend“ bezeichnet werden. Claudia Leopold

EIN REFERAT AUS DER PHARMAZEUTISCHEN WISSENSCHAFT

Pharmazeutische Biologie +

Ist Kava-Kava lebertoxisch?

Ein kalter, wässriger Auszug aus dem Rhizom der Kava Pflanze *(Piper methysticum)* wird seit Jahrhunderten auf den Inseln des Südpazifiks traditionell verwendet. Im Vordergrund standen dabei religiös-zeremonielle und soziale Anlässe, bei denen dieses Getränk wegen seiner entspannenden, aggressionslösenden, erfrischenden Wirkung sehr beliebt war. Als Nebenwirkung beobachtete man im Südpazifik nur eine reversible Schuppung der Haut nach hohen Kava-Dosen, was allerdings als eine Art Statussymbol gewertet wurde.

Die Wirkungen der Kava-Getränke machten diese Droge dann auch für die Phytotherapie interessant, wobei die zentralen und peripheren Effekte die Kava-Extrakte als Alternative zu Benzodiazepinen erscheinen ließen. Die inzwischen identifizierten Kavapyrone werden dabei hauptsächlich für diese Wirkungen verantwortlich gemacht. Aufgrund weltweit aufgetretener Nebenwirkungen, bei denen lebertoxische Reaktionen, die mit Kava-Kava in Zusammenhang stehen sollen, hat das BfArM die Zulassung für Kava-Kava Produkte widerrufen und zwar inklusive aller homöopathischer Zubereitung bis D4. Damit wird Kava-Kava offenbar für toxischer gehalten als Kaliumcyanid, das bereits unterhalb von D3 nicht mehr rezeptpflichtig ist. Toxikologisch ist nicht klar, welche Substanz leberschädigend wirkt, es wird aber von einer dosisabhängigen Toxizität ausgegangen. Auch bei Einnahme von synthetischem Kavain, einem der wirksamen Inhaltsstoffe von Kava-Kava, sollen in zwei Fällen lebertoxische Reaktionen nachgewiesen worden sein. Der Beweis, dass Kavain wirklich für diese Nebenwirkungen verantwortlich ist, steht jedoch aus. Nach vorliegenden Schätzungen wurden im Laufe der letzten 10 Jahre ca. 250 Mio. Tagesdosen ethanolischer Kavaextrakt-Produkte abgegeben, im gleichen Zeitraum wurden aber nur zwei Fälle bekannt, bei denen ein Kausalzusammenhang wahrscheinlich erscheint, wovon einer noch auf Arzneimittelmissbrauch beruht. Daraus errechnet sich ein Inzidenz von 0,008 toxikologisch interessanter Fälle pro Mio. Tagesdosen. Ein Vergleich mit den Benzodiazepinen (0,9 bis 2,12 hepatische Nebenwirkungen pro Mio. Tagesdosen) macht deutlich, dass das hepatische Risiko nach dem Kava-Verbot eher noch größer wird. Trotzdem geht man davon aus, dass andere Stoffe im gleichen Indikationsgebiet bessere Nutzen-Risiko Verhältnisse besitzen als Kava-Kava. Weitere Untersuchungen zur Wirkung Toxizität von Kava-Kava sind sicher nötig, damit ein interessantes Phytotherapeutikum weiter zur Verfügung steht. C.M. Paßreiter