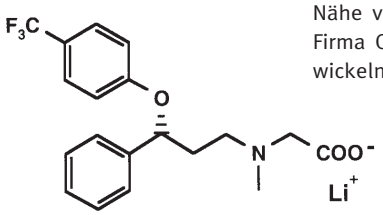
Pharmazeutische Chemie

Selektive Glycin-Aufnahmehemmer



Veränderungen im Glycinspiegel des zentralen Nervensystems von Säugetieren können sowohl die inhibierende als auch die exzitatorische Neurotransmission beeinflussen. Ein spezieller Glycin-Transporter (GlyT-1) liegt in der Nähe von NMDA-Rezeptoren (*N-Methyl*-D-Aspartat), die durch Glycin co-moduliert werden. Wissenschaftlern der Firma Organon ist es gelungen, einen selektiven Glycin-Aufnahmehemmer (durch Hemmung von GlyT-1) zu entwickeln (*Bioorg. Med. Chem.* Lett. 2001, 11, 2007). Über dieses Wirkprinzip soll bei zentralem Glutamatmangel der NMDA-Rezeptor hochreguliert werden, was zur Behandlung von Psychosen hilfreich sein könnte. Die abgebildete Verbindung (Org 24598) besitzt einen pIC_{50}-Wert (halbmaximale logarithmische Glycinaufnahme-Konzentration) von 6,9. Verdrängungsexperimente mit Org 24598 zeigten keine signifikante Affinität zu zwei bekannten Glycinrezeptoren ($pK_i < 4$). Auch für 56 weitere, potenzielle biologische Targets, wie G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Ionenkanäle, Enzyme, Peptidrezeptoren und Steroidrezeptoren, konnte keine spezifische Affinität beobachtet werden. Parallel zu den Arbeiten von Organon hat die Firma *Trophix Pharmaceuticals Inc.* die Substanz Org 24598 und analoge Verbindungen als Glycin-Aufnahmehemmer patentiert.

Klaus-Jürgen Schleifer

Pharmazeutische Technologie

Aut-idem-Regelung bei Externa

Seit dem das Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetz in Kraft getreten ist, ist der Austausch eines verschriebenen Arzneimittels gegen ein preisgünstiges (unteres Preisdrittel), wirkstoffgleiches, in Wirkstärke und Packungsgröße identisches und für die gleiche Indikation zugelassenes Arzneimittel in gleicher Darreichungsform vorgesehen. Die getroffene Regelung gilt als allgemeine Regelung des Arzneimittelverkehrs auch für Externa, also auch für Arzneimittel zur Behandlung von Hautkrankheiten. Bei topischen Arzneimitteln zur lokalen und regionalen Anwendung ist der speziellen Darreichungsform, dem so genannten Vehikel, besondere Aufmerksamkeit zu schenken. In der Regel liegt die Aufnahme von Wirkstoffen bei lokaler Anwendung durch die Barriere Haut um ein Vielfaches niedriger als bei peroraler Wirkstoffzufuhr. Außerdem entfalten die Vehikel bei vielen Hautkrankheiten eine für die Gesamtwirkung des Topikums erwünschte Eigenwirkung, die selbst bei geringen Unterschieden in der Zusammensetzung ein unterschiedlich hohes Ausmaß annehmen kann. Die komplexe Zusammensetzung der meisten Topika besitzt zudem auch unter dem Aspekt der Verträglichkeit Bedeutung: Gerade bei Patienten mit Hautkrankheiten liegt nicht selten eine Kontaktallergie auf einzelne Inhaltsstoffe von Topika vor. Ein weiteres Problem bei Topika besteht darin, dass diese häufig in ganz speziellen galenischen Formulierungen angeboten werden. Selbst bei identischer qualitativer Zusammensetzung zweier Präparate können Unterschiede in der Formulierung vorliegen, die unterschiedliche pharmakologische Wirkungen zur Folge haben können. Äquivalenzuntersuchungen zur Wirksamkeit wirkstoffidentischer Topika liegen nur in sehr geringem Umfang vor, so dass sich der Apotheker bei der Abgabe des Arzneimittels hierauf nicht in hinreichendem Umfang stützen kann. Topika sollten also von der vom Gesetzgeber getroffenen Aut-idem-Regelung ausgenommen werden.

Claudia Leopold

AKTUELLE MELDUNGEN AUS DER PHARMAZEUTISCHEN WISSENSCHAFT

Pharmazeutische Biologie

Eignet sich der Wurzelextrakt von Tragia involucrata als pflanzliches Psychopharmakon?

Die Wurzeln der in Indien heimischen Euphorbiaceae *Tragia involucrata* werden in einem kürzlich erschienenen Artikel als vielversprechendes Psychopharmakon beschrieben [1]. In der Volksmedizin wird diese Pflanze gegen Bronchitis und Fieber sowie als Diaphoretikum eingesetzt. Vor zwei Jahren haben die gleichen Autoren nachweisen können, dass die Extrakte signifikante analgetische und antiinflammatorische Wirkungen besitzen.
In der jetzt erschienenen Arbeit wurde in verschiedenen Tiermodellen geprüft, ob die Extrakte eine Wirkung auf das Zentralnervensystem der Versuchstiere haben. Hierzu wurden verschiedene Tests durchgeführt, die einerseits Veränderungen im Verhalten und der Motilität erkennen lassen, andererseits aber auch analgetische und muskelrelaxierende Effekte berücksichtigen. Darüber hinaus wurde auch der GABA Gehalt im Hirngewebe der Versuchstiere bestimmt. Nach Auswertung aller Daten kommen die Autoren zu dem Schluss, dass der aus den Wurzel hergestellte Methanolextract einen signifikanten, dämpfenden Effekt auf das Zentralnervensystem der Versuchstiere hat, was sich durch eine Veränderung des gesamten Verhaltens und durch einen Rückgang der spontanen Motilität bemerkbar macht. Daneben wurden dosisabhängige analgetische und hypothermische Effekte, sowie eine Verlängerung der durch Pentobarbital ausgelösten Schlafzeit gefunden. Solche Effekte finden sich auch bei Reserpin und Chlorpromazin, woraus die Autoren folgern, dass der hier getestete Extrakt ähnliche Wirkungsmechanismen haben könnte. Daneben wurde bei allen Versuchstieren eine Abnahme der Aggressivität festgestellt. Neben den ebenfalls vorhandenen muskelrelaxierenden Eigenschaften, gemessen gegen Diazepam als Vergleichssubstanz, war vor allem die Erhöhung des cerebralen GABA Gehaltes nach Gabe des *T. involucrata* Extraktes interessant. Andere angstlösende Arzneistoffe, wie z.B. Diazepam, führen ebenfalls zu einem solchen Anstieg. Weitere Untersuchungen sollten nun zeigen, welche Inhaltsstoffe für diese Wirkungen verantwortlich sind. Gleichzeitig müssen weitere Tests durchgeführt werden, die zeigen, dass diese Euphorbiaceae, im Gegensatz zu vielen anderen Pflanzen dieser Familie, keine toxischen Inhaltsstoffe besitzt.

1 A.K. Dhara et al. (2002) Phytother. Res. **16**, 326-330.

Claus M. Paßreiter