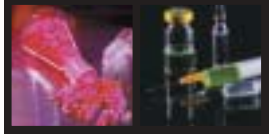
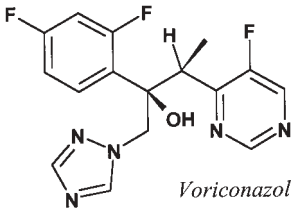


Pharmazeutische Chemie

Voriconazol, ein neues Antimykotikum



Voriconazol

Unter dem Handelsnamen Vfend® steht der Wirkstoff Voriconazol seit September 2002 als Filmtablette oder Pulver zur Herstellung von Injektionslösungen für die Behandlung schwerer Pilzinfektionen zur Verfügung. Dieses Triazolantimykotikum ist zugelassen zur Behandlung Fluconazol-resistenter, schwerer invasiver Candida-Infektionen und Aspergillosen sowie Pilzinfektionen, die durch Scedosporium spp. und Fusarium spp. verursacht werden (Johnson et al., *Clin. Infect. Dis.* 2003, *36,* 630). Der Wirkmechanismus beruht auf Hemmung des pilzeigenen Cytochrom-P450-Enzyms, das Ergosterol aus Lanosterol biosynthetisiert. Dadurch wird die Membranfunktion der Pilze erheblich beeinflusst und deren Wachstum gehemmt. In klinischen Studien war der Therapieerfolg nach Gabe von Voriconazol erheblich größer als nach Gabe von Amphotericin B (53,5% vs. 21,8%). Auch die Überlebensrate nach 84 Tagen war mit 70,8% signifikant höher als in der Amphotericin B-Gruppe (57,9%). Das Nebenwirkungsprofil von Voriconazol ähnelt dem von Fluconazol. Allerdings treten bei etwa 30% der Behandelten Sehstörungen auf, die sich jedoch im Verlauf der Therapie wieder bessern.

Klaus-Jürgen Schleifer

Pharmazeutische Technologie

Cyclodextrine in der Pharmazeutischen Technologie: Fortschritt oder Modeerscheinung?

Cyclodextrine sind tunnelförmige, relativ rigide cyclische Oligosaccharide bestehend aus 1,4-glykosidisch verknüpften D-Glucopyranoseeinheiten. Je nachdem, ob die Ringmoleküle aus sechs, sieben oder acht Glucosemolekülen aufgebaut sind, spricht man von α-, β- bzw. γ-Cyclodextrinen. Die Herstellung erfolgt enzymatisch aus Stärke. Hauptprodukt hierbei ist β-Cyclodextrin. Die Verbindungen sind imstande, Wirkstoffmoleküle in Form von Einschlußverbindungen zu binden und so die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Gastmoleküle zu verändern. Die relativ starre Struktur der cyclischen Moleküle hat zur Folge, dass die hydrophilen Bereiche mit primären und sekundären Hydroxylgruppen an den Randzonen des Tunnels und die lipophilen Bereiche mit C-H-, C-C- und C-O-C-Bindungen im Inneren des Tunnels zu finden sind. Die chemisch relativ stabilen Moleküle werden im GI-Trakt (Dünn- oder Dickdarm) langsam enzymatisch abgebaut. Die Wasserlöslichkeit liegt zwischen 13 und 26 % (m/m) und kann durch chemische Modifizierung, insbesondere Veretherung und Veresterung der Hydroxylgruppen, je nach Bedarf verändert werden. Die Stabilität der Einschlussverbindungen hängt von der Geometrie der Moleküle, der Temperatur und der Anwesenheit konkurrierender Gastmoleküle ab. Technologisch betrachtet bieten Cyclodextrine viele Verwendungsmöglichkeiten. Besonders hervorzuheben ist die Stabilisierung von licht-, temperatur- und oxidationsempfindlichen Verbindungen wie z.B. Vitamin A-palmitat und Benzaldehyd durch Abschirmung. Auch flüchtige Flüssigkeiten wie Aromen und Düfte sowie gasförmige Stoffe können komplexiert und in eine feste Form überführt werden. Darüber hinaus können Cyclodextrine durch Einschluss von Substanzen deren schlechten Geruch und Geschmack maskieren. Dies gilt auch für evtl. reizende Stoffe. Die Verbesserung der Wasserlöslichkeit lipophiler Wirkstoffe ist eine weitere Einsatzmöglichkeit insbesondere der entsprechend substituierten Cyclodextrine. Andererseits kann der Einschluss von Substanzen auch genutzt werden, um unerwünschte Begleitstoffe zu entfernen wie z.B. Cholesterol aus Eigelb. Ganz besonders eignen sich Cyclodextrine jedoch zur Veränderung der Wirkstofffreisetzung und Verbesserung der Bioverfügbarkeit. Gut wasserlösliche Cyclodextrinderivate bewirken eine beschleunigte Wirkstofffreisetzung während schlechter wasserlösliche Vertreter zu einer verlängerten Freisetzung führen. Eine verzögerte Wirkstofffreisetzung lässt sich durch Trigger wie Temperaturwechsel oder bei ionischen Derivaten durch pH-Wechsel induzieren.

Claudia Leopold

AKTUELLE MELDUNGEN AUS DER PHARMAZEUTISCHEN WISSENSCHAFT

Pharmazeutische Biologie

Hypoglykämischer Effekt von Opuntia lindheimeri erstmals an Schweinen getestet!

Zur Behandlung bzw. zur Unterstützung der Therapie eines Diabetes mellitus wird eine ganze Reihe von Pflanzen angeboten, deren Wirkungen bzw. positive Effekte oft nur schwer zu beurteilen sind. Dies gilt insbesondere für solche Pflanzen, die keinen direkten Einfluss auf den Blutzuckerspiegel haben, sondern deren Langzeiteinnahme die durch Diabetes verursachten sekundären Probleme, wie z.B. die Arteriosklerose, positiv beeinflussen sollen. Die dornlosen, flachen, fleischigen Sprossachsen von Kakteen der Gattung *Opuntia* werden in Mexiko als traditionelles Arzneimittel zur Behandlung des Typ-2 Diabetes eingesetzt. Bereits Ende der 80er Jahre konnte man den aus diesen Pflanzen hergestellten Extrakten hypoglykämische Effekte in verschiedenen Tiermodellen und auch in einer klinischen Studie an Diabetes-Patienten nachweisen [1]. Ob die Langzeiteinnahme solcher Präparate jedoch auch positive Effekte auf die durch Diabetes ausgelösten Probleme hat, konnte mit den bisher publizierten Untersuchungen nicht festgestellt werden, da die meisten der verwendeten Tiere (Ratten, Hasen, Hunde) im Gegensatz zum Menschen keine chronischen, durch Diabetes verursachten Folgeerkrankungen entwickeln. Agrarwissenschaftler der A&M Universität, Kingsville, Texas haben nun erstmals Schweine für solche Untersuchungen verwendet, da es bei Schweinen viel größere Ähnlichkeiten in Bezug auf Immunologie, Endokrinologie, Metabolismus, kardiovaskuläres System und bestimmte Teile der Anatomie zum Menschen gibt, als das bei den früher genutzten Tieren der Fall ist [1]. Für die Studie wurden sechs Schweine mit künstlichen Diabetes, nach Absetzen der Insulintherapie, mit unterschiedlichen Mengen der unter das Futter gemischten *O. lindheimeri* Extrakte behandelt. Eine Kontrollgruppe wurde mit Placebo behandelt. Die Werte zeigen eindeutig, dass die Extrakte nach zwei Stunden zu einer dosisabhängigen Senkung der Blutzuckerspiegel gegenüber der Kontrollgruppe von 24–42 % führten. Diese Wirkung hielt etwa 4–8 Stunden an. Mit diesem Tiermodell ist es nun erstmals möglich, auch die Langzeitvorteile dieses Phytotherapeutikum zu untersuchen. Entsprechende Untersuchungen werden zur Zeit durchgeführt.

1 J.C. Laurenz et al.. (2003) *Phytother. Res.* **17**, 26-29.

Claus M. Paßreiter