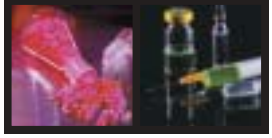
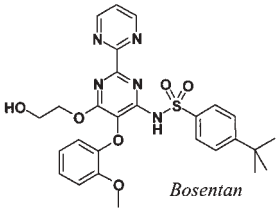


Pharmazeutische Chemie +

Bosentan gegen Pulmonale Arterielle Hypertonie



Die Gesundheitsbehörden von Nordamerika und Europa haben in Rekordzeit den Wirkstoff Bosentan (Tracleer®) zur Behandlung der Pulmonalen Arteriellen Hypertonie (PAH) zugelassen. Diese Erkrankung, unter der ca. 0,005% der Deutschen leiden, resultiert aus einem Ungleichgewicht zwischen dem Vasokonstriktor Endothelin-1 und dem Dilatator Prostacyclin. Bosentan wirkt als Inhibitor der Endothelin-1-Rezeptoren vom Typ A und B, die sich auf Endothel- und glatten Muskelzellen befinden. Die Wirksamkeit von Bosentan wurde in zwei randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Multicentrenstudien bei 32 bzw. 213 Patienten mit PAH geprüft. Nach einer anfänglichen Dosis von zweimal 62,5 mg täglich wurde nach 4 Wochen eine Erhaltungsdosis von 125 mg verabreicht. Gemessen wurde die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 12 und 16 Wochen. In beiden Studien profitierten die Patienten von einer signifikanten Steigerung der Belastbarbeit und litten deutlich seltener unter Dispnöe. Bosentan weist nach peroraler Gabe eine Bioverfügbarkeit von ca. 50 % auf und wird zu 98 % an Plasmaproteine gebunden. Da Bosentan die Cytochrome CYP2C9 und CYP3A4 induziert, ist bei gleichzeitiger Gabe von Arzneistoffen, die über diese Enzyme verstoffwechselt werden (Bsp. Warfarin), Vorsicht geboten.

Klaus-Jürgen Schleifer

Pharmazeutische Technologie +

Aktuelle Trends in der Dermokosmetik

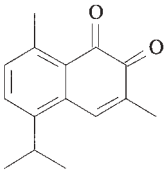
AKTUELLE MELDUNGEN AUS DER PHARMAZEUTISCHEN WISSENSCHAFT

Da die Haut das Organ ist, an dem Alterungserscheinungen am deutlichsten sichtbar werden, haben Dermokosmetika mit Wirkstoffen gegen Hautalterung an Bedeutung gewonnen. Primäres Ziel dieser Zubereitungen ist ein hohes Maß an Wirksamkeit und Verträglichkeit. Neben geeigneten Wirkstoffen werden hochwertige Grundlagenbestandteile und eine optimale Galenik gefordert. Zu den neueren Entwicklungen im Bereich der Hilfsstoffe gehören anionische Tenside auf pflanzlicher Basis wie Kokosmonoglyceridsulfat und Eiweißfettsäurekondensate, die eine sehr gute Hautverträglichkeit aufweisen. Auch die aus Zuckern und Fettalkoholen aufgebauten Alkylpolyglycoside, die zu den nichtionischen Tensiden zählen, zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit auf der Haut aus. Als Alternativen zu den klassischen Tensiden bieten sich Polymer- und Feststoffemulgatoren an. Eines der Ziele bei der Entwicklung einer topischen Formulierung ist die Schaffung eines geeigneten Wirkstoffabgabesystems. In diesem Zusammmenhang gewinnen zunehmend nanodisperse Systeme wie Liposomen, Nanoemulsionen und Lipidnanopartikel an Bedeutung. Liposomen bewirken eine Anreicherung der Wirkstoffe in den obersten Hautschichten und führen zu einer verstärkten Hydratation der Haut. Nanoemulsionen führen ebenfalls zu einer Erhöhung der Wirkstoffkonzentration in der Haut. Darüber hinaus eignen sie sich zum „Einschleusen“ von Lipiden, die die Barrierefunktion der Haut verbessern. Lipidnanopartikel (Lipopearls®, Nanopearls®) zeichnen sich durch eine Hautschutzwirkung als Folge von Hydratation und Filmbildung auf der Haut aus und ermöglichen die Stabilisierung von chemisch labilen Wirkstoffen. Als Wirkstoffe gegen Hautalterung kommen neben Vitamin A und seinen Derivaten als Kollagenasehemmstoffe und den Antioxidantien und Radikalfängern Vitamin C und E auch neuere Verbindungen zum Einsatz. Phytoestrogene wie Isoflavone und Lignane aus Soja bzw. Grüntee sollen beispielsweise die postmenopausale Hautalterung durch Stimulation des Kollagenstoffwechsels aufhalten können. Coenzym Q 10 und Flavonoide wie die Grünteephenole kommen als Antioxidantien zum Einsatz. Der aus Bakterien gewonnenen Tetrahydropyrimidincarbonsäure Ectoin wird durch ihre hohe Wasserbindungskapazität eine hautschützende Funktion zugeschrieben. Auch mit DNA-Reparaturenzymen wie Photolyase, T4N5-Endonuklease und der Optitelomerase zur Verringerung von UV-induzierten Pyrimidindimeren sind vielversprechende Resultate erzielt worden. Quelle: DermoTopics **2** (2002) 21-24

Claudia Leopold

Pharmazeutische Biologie +

Neue pilzhemmende Naturstoffe aus Mansonia gagei



Mansonon C

Mansonia gagei ist ein großer Baum aus der Familie der Sterculiaceen, der in immergrünen Wäldern in Thailand vorkommt. Das Holz dieses Baumes wird dort unter anderem als Herztonikum, Antiemetikum und Antidepressivum genutzt. Auf der Suche nach neuen fungiziden und antioxidativen Leitsubstanzen wurde das Holz von *M. gagei* von der Arbeitsgruppe von Professor Hostettmann in Lausanne untersucht [1]. Hierzu wurden unterschiedliche Extrakte hergestellt und in entsprechenden Bioassays getestet. Der mit Dichlormethan hergestellte Extrakt erwies sich als der am stärksten wirksam und wurde anschließend näher untersucht. Insgesamt konnten daraus elf Verbindungen rein isoliert werden. Mansonon C erwies sich als die interessanteste Verbindung, da 0,15 µg ausreichten um das Wachstum von *Candida albicans* wirksam zu hemmen. Vom gleichzeitig mitgetesteten Nystatin war dazu eine höhere Dosis (1 µg) notwendig. Von den übrigen elf Verbindungen zeigte nur noch eine weitere Substanz Wirkung (2,5 µg), aber schon bei höheren Konzentrationen. Allen anderen konnte unterhalb von 10 µg keine Wirkung nachgewiesen werden. Da alle Verbindungen strukturell sehr ähnlich aufgebaut sind, führen bereits geringfügige Änderungen der Moleküle zum Verlust der Wirkung. Auch wenn man berücksichtigt, dass Nystatin aufgrund des viel höheren Molekulargewichtes in diesem Test besser abschneidet, als es die Zahlen ausdrücken, so wurde mit Mansonon C trotzdem eine interessante, neue pilzhemmende Substanz gefunden. Weitere Untersuchungen, auch toxikologische, müssen aber erst zeigen, ob diese Verbindung als neuer Arzneistoff in Frage kommt. 1 P.Tiew et. al. (2003) *Phytother. Res.* **17**, 190-193.

Claus M. Paßreiter