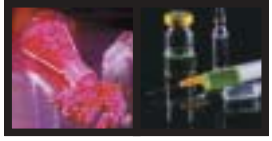
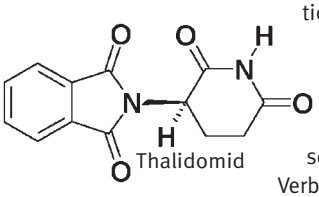




## Pharmazeutische Chemie

### Thalidomid, a Never-Ending Story?




Im Jahr 1954 wurde Thalidomid als $\alpha$-N-Phthalimidoglutarimid synthetisiert. 1956 wurde es in Deutschland unter dem Namen Contergan® als Sedativum zugelassen. 1958 wurden erste unerwünschte Nebenwirkungen wie Obstipation beschrieben. 1959 erschienen Berichte über den Zusammenhang zwischen der Einnahme des Medikamentes und Fehlbildungen. Am 27. November 1961 wurde Contergan vom Markt zurückgezogen, nachdem weltweit bei ca. 10.000 Kindern Fehlbildungen (u.a. „Robbengliedrigkeit") beobachtet wurden. 1998, also knapp 40 Jahre später, wurde Thalidomid in den USA zur Behandlung von **Erythema nodosum leprosum,** einer schmerzhaften Hautveränderung, die bei einem Viertel aller Lepra-Patienten auftritt, zugelassen. Wegen seiner antineoplastischen, antiinflammatorischen und antiangiogenetischen Effekte wird der Einsatz von Thalidomid und analogen Verbindungen aktuell gegen solide Tumoren (am National Cancer Institute), hämatologische Neoplasien und die Graft-versus-host-Krankheit (GVD) getestet. Für letztere hat das französische Unternehmen Laphal einen Antrag auf Zulassung gestellt. Doch auch gegen die rheumatische Arthritis konnte bei einer Erhaltungsdosis von 100 mg oral pro Tag eine deutliche Schmerzlinderung über Jahre hinweg erreicht werden. Diese therapeutische Vielfalt offenbart den Reiz und die Aktualität von Thalidomid, dessen Einsatz jedoch immer strengsten Nutzen-Risiko-Abwägungen standhalten muss.

Klaus-Jürgen Schleifer

## Pharmazeutische Technologie

### Neue Sonnenschutzmittel auf der Basis von phototropen Verbindungen

UV-Strahlen können auf der Haut bekanntlich eine Reihe von Schäden hervorrufen. Um die Haut vor akuten wie chronischen Schäden zu schützen, kommen heutzutage Formulierungen mit verschiedenen organischen und anorganischen UV-Absorbern zum Einsatz. Probleme sind einerseits die Photoinstabilität einiger Verbindungen und andererseits die zu starke Fokussierung auf den UVB-Schutz. Auch UVA- und Infrarot-Strahlen sind imstande, Hautschäden hervorzurufen. Breitband-Sonnenschutzmittel mit möglichst flexibler Anpassung an die aktuelle Strahlungsintensität und –Wellenlänge sind daher zu bevorzugen. Phototrope Verbindungen sind molekulare „Schalter", deren Absorptionsspektrum sich je nach Art der Einstrahlung (UV oder Vis) reversibel verändert. Die Rückreaktion erfolgt thermisch oder photochemisch, wie es von phototropen Brillengläsern bekannt ist. Streng genommen zählen zu den phototropen Verbindungen bedingt durch ihre E/Z-Isomerie auch die als Sonnenschutzmittel schon bekannten Zimtsäureester. Der Unterschied zwischen der E- und der Z-Form hinsichtlich des UV-Spektrums ist jedoch sehr gering ausgeprägt. Zu den Verbindungen, die einen wesentlich deutlicheren Spektrumsshift zwischen beiden Photoisomeren zeigen, zählen die kommerziell erhältlichen Spiropyrane und Spirooxazine. Beide Substanzgruppen eignen sich jedoch aufgrund ihres ungünstigen Absorptionsshifts im UVB-Bereich bzw. ihrer Photoinstabilität nicht für den Einsatz als Sonnenschutzmittel. Neuere, noch nicht kommerziell erhältliche Substanzen gehören zu den Klassen der Fulgide, Spiroindoline, Perimidine und Diarylethene. Fulgide sind zwar photostabil, weisen aber einen ungünstigen Absorptionsbereich auf. Vielversprechender sind die Spiroindoline, die bei nur geringer Photoinstabilität eine starke und reversible UVA- und UVB-Absorption nach UV-Bestrahlung zeigen. Auch Perimidine eignen sich für den UV-Schutz. Die Abhängigkeit der Photoisomerisierung vom verwendeten Lösungsmittel kann durch Mikroverkapselung dieser Substanzen eingeschränkt werden. Diarylethene sind photostabile Substanzen mit einer schnellen, reversiblen Photoconversion und daher ebenfalls geeignet für den UV-Schutz. Je nach Substituenten kann eine Absorptionszunahme entweder im UVA- oder UVB-Bereich erreicht werden.

Claudia Leopold

AKTUELLE MELDUNGEN AUS DER PHARMAZEUTISCHEN WISSENSCHAFT

## Pharmazeutische Biologie

### Pflanzenextrakte zur Behandlung von Entzündungen des Zahnhalteapparates

Entzündliche Erkrankungen der Wurzelhaut des Zahnes (Periodontitis, Parodontitis) spielen eine große Rolle in der zahnärztlichen Praxis. Solche Entzündungen werden durch bakterielle Plaques verursacht, die den Zähnen in den Zahnfleischtaschen aufsitzen. Häufig gefundene Keime in solchen Plaques sind u.a. **Porphyromonas gingivalis, Prevotella melaninogenica, Fusobacterium nucleatum** und **Actinomyces odontolyticus.** Die Reduktion solcher, unter dem Zahnfleisch lokalisierter Beläge dient nicht nur der Zahnerhaltung, sondern laut einer Fortbildung bei der Online-Ausgabe der Medical-Tribune auch der Prophylaxe ischämischer Hirnschläge [1]. Nach einer Studie der Universität Heidelberg mit 303 Patienten und 468 Kontrollpatienten steigt nämlich die Gefahr eines Hirnschlags mit zunehmender Periodontitis an, da es bei dieser Entzündung wiederholt zur Bakteriämie kommt, was die Blutgerinnung aktiviert und die Atherogenese ankurbelt.

Neben der mechanischen Entfernung solcher Zahnbeläge ist auch der Einsatz von antibakteriellen Präparationen weit verbreitet. Viele dieser Präparate enthalten Pflanzenextrakte, die aber bisher noch nicht gegen speziell im Mund vorkommende Keime getestet wurden. Eine italienische Arbeitsgruppe der Universität von Catania hat jetzt die wässrigen und alkoholischen Extrakte aus sechs Arzneipflanzen **(Althaea officinalis, Hamamelidis virginiana, Arnica montana, Calendula officinalis, Illicium verum** und **Melissa officinalis)** in vitro hinsichtlich ihrer Aktivität gegen die in den Plaques vorkommenden Bakterien überprüft. Gefunden wurde dabei, dass alkoholische Extrakte aus Hamamelisblättern und Arnika-blüten gut geeignet sind, die Mehrzahl der Testkeime zu hemmen. In geringerem Maße gilt das auch für den Eibisch. Mundspülungen mit diesen Extrakten oder daraus hergestellten Präparaten können daher sehr gut zur Reduktion der Bakterienzahl im Mund eingesetzt werden. Ob die Verwendung solcher Spülungen aber auch bei bereits bestehenden Plaques gute Wirkung zeigen, bleibt zunächst offen. Die neben den antibakteriellen Eigenschaften vorhandene antiphlogistische Aktivität der Arnikablüten und der Hamamelisblätter ist bei Behandlung der Periodontis bzw. Parodontitis sicher als günstig anzusehen. Die Verwendung der Arnikaextrakte dürfte durch mögliche allergische Reaktionen limitiert sein. Aus diesem Grund ist der Hamamelisextrakt vorzuziehen.

1 http://www.medical-tribune.ch/deutsch/kolloquien/kollo_neurologie_psychiatrie/periodonitis.asp
2 L. lauk et. al. (2003) Phytother. Res. 17, 599-604.

PD Dr. Claus M. Paßreiter