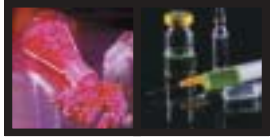

Pharmazeutische Chemie

Palonosetron, ein neues Antiemetikum

Speziell zu Beginn einer Chemotherapie kommt es bei Krebspatienten häufig zu Übelkeit und Erbrechen. Dabei scheint das biogene Amin Serotonin (5-HT) eine entscheidende Rolle zu spielen. Deshalb nutzt man die selektiven 5-HT3-Antagonisten Granisetron (Kevatril®) oder Ondansetron (Zofran®) meist in Kombination mit Kortison, um prophylaktisch gegen diese Beschwerden vorzugehen. Auch das in Phase-III-Studien an 563 Krebspatienten getestete Palonosetron hemmt die 5-HT3-Rezeptoren im Gehirn. Allerdings zeigt es schon bei intravenösen Dosen von 0,25 mg und 0,75 mg stärkere Effekte als Ondansetron mit 32 mg oder Dolasetron mit 100 mg (Eisenberg P. et al., *Cancer* 2003, 98, 2473). Erfreulicherweise ist das beobachtete Nebenwirkungsprofil mit den Standards vergleichbar. Neben einer höheren Affinität zu den Rezeptoren weist Palonosetron eine vierfach längere Halbwertszeit (ca. 40 Stunden) als alle anderen Setron-Derivate auf und kann dadurch nach einer einzigen Applikation die Emese über einen Zeitraum von fünf Tagen verhindern.

Klaus-Jürgen Schleifer

Pharmazeutische Technologie

Tierversuchsfreie Verträglichkeitsprüfungen von Kosmetika

Neben dem im Tierschutzgesetz verankerten Verbot von Tierversuchen für kosmetische Fertigprodukte dürfen auch kosmetische Rohstoffe nicht mehr im Tierversuch geprüft werden, wenn für die Prüfung des zu untersuchenden Stoffes eine wissenschaftlich fundierte und experimentell erprobte tierversuchsfreie Ersatzmethode zur Verfügung steht. Voraussetzung für die behördliche Anerkennung einer tierversuchsfreien Prüfmethode ist deren experimentelle Validierung, die zeit- und kostenintensiv ist. Für Prüfungen zur perkutanen Resorption, zur Ätzwirkung und zur Phototoxizität müssen schon heute tierversuchsfreie Methoden angewendet werden. Bis 2012 soll auch bei den Prüfungen auf augenreizende, hautreizende und hautsensibilisierende sowie embryotoxische Eigenschaften ganz auf Tierversuche verzichtet werden. Lediglich für die Prüfung auf fruchtbarkeitshemmende und krebserzeugende Eigenschaften sowie Untersuchungen zur Toxikokinetik von Fremdstoffen im Organismus werden auch in Zukunft noch Tierversuche erforderlich sein. Zu den schon praktizierten tierversuchsfreien Verfahren gehören die Prüfungen auf augenreizende, hautreizende und sensibilisierende Eigenschaften, Ätzwirkung auf der Haut, perkutane Resorption und Phototoxizität. Als Alternativen zum Draize-Test am Kaninchenauge haben sich Untersuchungen an der Rinder-Cornea (BCOP-Test), am bebrüteten Hühnerei (HETCAM-Test), am isolierten Kaninchenauge (IRE-Test) und am isolierten Hühnerauge (ICE-Test) für stark augenreizende Stoffe durchgesetzt. Zur Prüfung auf Reizwirkung an der Haut werden kommerziell erhältliche menschliche Hautmodelle herangezogen, die bis 2006 etabliert sein sollen. Die Prüfung auf Ätzwirkung an der Haut beinhaltet die Verwendung von isolierter Rattenhaut bzw. biotechnologisch hergestellter, künstlicher Humanhaut, wobei das Humanhautmodell EpiDerm™ inzwischen weltweit anerkannt ist. Für die bei Kosmetika unerlässliche Prüfung auf sensibilisierende Eigenschaften wird ein an den Ohr-Lymphknoten von Mäusen durchgeführter Ex-vivo-Test (Local Lymph Node Assay, LLNA) als Alternative zur In-vivo-Prüfung an der Meerschweinchenhaut allgemein akzeptiert. Die OECD hat für die Prüfung auf perkutane Resorption im Juni 2001 ein Testverfahren mit aus Operationsmaterial stammender Humanhaut empfohlen. Die Phototoxizität lässt sich mittels In-vitro-Test an einer Fibroblastenzelllinie der Maus (3T3 NRU Phototoxicity Test) untersuchen. Die Anwendung dieser tierversuchsfreien Ersatzmethoden sollen weder zu einer Einschränkung des Verbraucherschutzes führen noch den wissenschaftlichen Fortschritt aufhalten.

Claudia Leopold

AKTUELLE MELDUNGEN AUS DER PHARMAZEUTISCHEN WISSENSCHAFT

Pharmazeutische Biologie

Ätherische Öle zur Behandlung viraler Infektionen

Viele pflanzliche Extrakte sind bereits hinsichtlich ihrer antiviralen Eigenschaften überprüft worden. Gerbstoffhaltige Extrakte aus der Melisse, enthalten in Lomaherpan®, werden so zum Beispiel relativ häufig bei *Herpes simplex* Infektionen angewandt. Neben den meist harmlos verlaufenden Herpes Infektionen gewinnen Infektionen mit den gefährlichen, hämorrhagische Fieber auslösenden Dengue- und Junin-Viren in tropischen Ländern zunehmend an Bedeutung.

Eine Arbeitsgruppe aus Argentinien hat in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit acht verschiedene in Südamerika heimische Pflanzen auf ihre viruziden Eigenschaften überprüft. Da für drei in Südamerika vorkommende Arten der Gattung *Eupatorium* (Asteraceae) bereits Aktivitäten gegen die Herpes Viren HSV-1 und HSV-2 beschrieben worden waren, wurde die bisher noch nicht untersuchte *E. patens* ausgewählt. Daneben wurden mit *Artemisia douglasiana, Hetheroteca latifolia* und *Tessaria absinthioides* drei weitere Asteraceen untersucht. Die übrigen vier Pflanzen waren Vertreter der Verbenaceae (*Aloysia gratissima, Lippia junelliana und L. turbinata)* und Lamiaceae (*Hyptis mutabilis*). Getestet wurde die Aktivität des zuvor mit Hilfe der Wasserdampfdestillation gewonnenen ätherischen Öls gegen das Dengue-, Junin- und HSV-1 Virus. Die Cytotoxizität der Öle wurde ebenfalls bestimmt, um die Spezifität der Wirkung gegen die in Affenzellen kultivierten Viren zu zeigen.

Die Untersuchungen zeigten, dass das ätherische Öl der einzigen getesteten Lamiaceae H. mutabilis völlig inaktiv gegenüber allen drei Viren war. Die anderen sieben waren je nach Virus mehr oder weniger aktiv. Die stärkste Wirkung wurde bei den Verbenaceen *L. junelliana* und *L. turbinata* gefunden, deren VC50-Werte (Konz. bei der 50 % der Viren abgetötet wurde) bei 20 und 14 ppm lagen. Die ätherischen Öle beider Pflanzen zeigten jedoch keinerlei Aktivität gegen Dengue- und Herpesviren. Ebenfalls recht brauchbare Werte gegen die Junin-Viren lieferte das Öl von *A. gratissima* mit einer VC50 von 52 ppm, das gleichzeitig auch das stärkste Öl in den Tests gegen *Herpes simplex* war (VC50 65 ppm). Nur zwei der acht Öle, beide stammten von Asteraceen, zeigten Aktivitäten gegen das Dengue-Virus. Die größte viruzide Aktivität ging von *A. douglasiana* (VC50 60 ppm) aus, die mit einer VC50 von 83 ppm auch die zweitstärkste Aktivität gegen Herpes simplex besaß. Obwohl die Zusammensetzung der ätherischen Öle mit Hilfe der Gaschromatographie und Massenspektrometrie in Bezug auf die Hauptkomponenten bestimmt werden konnte, stehen Untersuchungen mit den in den aktivsten Ölen erhaltenen Reinsubstanzen noch aus.

1 C.C. Garcia et. al. (2003) Phytother. Res. 17, 1073-1075.

Claus M. Paßreiter