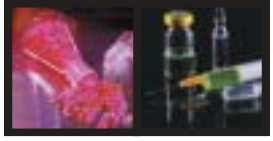
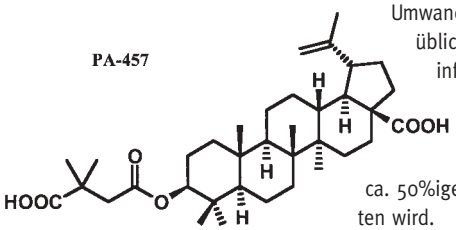


Pharmazeutische Chemie

HIV-Reifungshemmer



Aus dem Naturstoff Betulinsäure wurde durch Einführung eines 3,3`-Dimethylsuccinyl-Restes die Verbindung PA-457 dargestellt, die die ordnungsgemäße Reifung von HI-Viren hemmt (*Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 1225). PA-457 unterdrückt die Umwandlung des Capsidproteins p24 aus dessen Vorstufe (p25). Daraus resultiert ein deformierter Kern, der sich nicht wie üblich im Viruszentrum befindet, sondern sich an die virale Membran anlehnt. Derart veränderte Viruspartikel sind nicht-infektiös (*PNAS* **2003**, *23*, 13555). Der neuartige Wirkmechanismus von PA-457 erlaubt den Einsatz auch bei HIV-Populationen, die bereits gegen die Standardtherapeutika – Inhibitoren der reversen Transkriptase und der HIV-Protease – resistent sind. Erste In-vitro-Studien zeigen, dass PA-457 weder einer schnellen Metabolisierung unterliegt, noch irgendeine Isoform von Cytochrom P450 hemmt. In Nagetieren konnte nach einer Einmal-Dosis von 25mg/kg eine ca. 50%ige Bioverfügbarkeit festgestellt werden. Es bleibt abzuwarten, wie sich diese Verbindung in klinischen Studien verhalten wird.

Klaus-Jürgen Schleifer

Pharmazeutische Technologie

Intrathekale Wirkstoffapplikation mittels implantierbarer Pumpe

AKTUELLE MELDUNGEN AUS DER PHARMAZEUTISCHEN WISSENSCHAFT

Bei der Therapie chronischer Schmerzzustände nach dem WHO-Stufenschema stößt die systemische Therapie mit Opiaten häufig durch systemische Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt an ihre Grenzen. Als therapeutische Alternative in dieser Situation bietet sich die direkte Einbringung von Opiaten in den cerebrospinalen Flüssigkeitsraum an. Hierbei wird der Wirkstoffbedarf auf ein Hundertstel der für einen vergleichbaren analgetischen Effekt benötigten intravenösen Dosis gesenkt. Gastrointestinale Nebenwirkungen spielen bei dieser Applikationsweise keine dosisbegrenzende Rolle mehr.

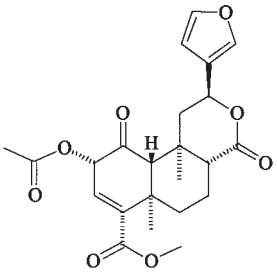
Die hierfür benötigte Pumpe besteht aus zwei mit einem Druckausgleichsseptum verbundenen Kammern. Die eine Kammer ist geschlossen und enthält n-Heptan und dient wie bei einem Aerosol als Druckspeicher. Die andere Kammer wird mit der Wirkstofflösung befüllt und gibt über ein Ventil etwa 1 ml pro Tag ab. Das abgegebene Volumen ist konstant. Die abgegebene Wirkstoffmenge wird durch die Wirkstoffkonzentration in der Vorratskammer festgelegt. Die Applikation der Pumpe geschieht folgendermaßen: Zunächst erfolgt die Gabe einer spinalen Testdosis von 0,5-2 mg Morphin, um die Frage des Ansprechens der Schmerzen auf diese Therapieform zu klären. Als nächster Schritt folgt die Implantation eines Spinalkatheters über einen lumbalen Zugang, der subkutan zu einem in der Bauchregion subkutan implantierten Port führt. Über diesen Port erfolgt mittels Einzelinjektionen oder über eine externe Wirkstoffpumpe die Dosisfindung. Anhand der ermittelten Tagesdosis, der vom Patienten aus kosmetischen Gründen akzeptierten Pumpengröße und dem gewünschten Befüllungsintervall wird dann der endgültige Typ der Pumpe festgelegt und diese in einer ambulanten Operation gegen den Port ausgetauscht. Die Wiederbefüllung der Pumpe erfolgt alle 3–5 Wochen durch den Facharzt.

Claudia Leopold

Gasdruckbetriebene Wirkstoffpumpe zur intrathekalen Applikation (Ø 76 mm). Quelle: U. Grüneisen, Bundeswehrkrankenhaus Leipzig

Pharmazeutische Biologie

Salvia divinorum, eine ernstzunehmende Rauschdroge



In der letzten Zeit häufen sich Angebote zum Kauf von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ohne Rezept über das Internet. Meist erhält man solche ungesetzlichen Offerten ungefragt als Werbe-E-Mail, sog. Spam-Mail. Vor kurzem erhielten wir jedoch ein ähnliches Angebot mit vermeintlich legalem, jedoch sehr gefährlichem Inhalt. Angeboten wurden die Blätter von *Salvia divinorum* (Lamiaceae), einer in Mittelamerika heimischen Salbei-Art. Die Blätter werden entweder wie Cannabis geraucht, wobei die Wirkung sehr plötzlich einsetzt, oder im frischen oder getrockneten Zustand gekaut, mit einem Wirkungseintritt nach ca. 10 Minuten. Die Wirkungsdauer wird je nach Applikation mit 5–10 Minuten bis zu einer halben Stunde angegeben. Da *S. divinorum* nicht unter das BTM-Gesetz fällt, wird hier der Konsum einer „legalen Droge“ beworben. *S. divinorum* wurde von den Mazatec-Indianern in Oaxaca, Mexiko wegen ihrer halluzinogen Wirkung in religiösen Ritualen verwendet. Albert Hofmann, der Entdecker des LSD, beschrieb dies bereits 1964 in seinem Aufsatz über die „Mexikanischen Zauberdrogen und ihre aktiven Inhaltsstoffe“ [1]. Inzwischen ist *S. divinorum* chemisch gut untersucht. Die Pflanze enthält unter anderem das halluzinogen wirkende Diterpen Salvinorin A. Diese Verbindung ist eines der potentesten natürlich vorkommenden Halluzinogene, welches intensive, kurz-andauernde, halluzinative Erfahrungen vermittelt, die sich aber qualitativ von den durch klassische Halluzinogene, wie Lysergsäure und Mescalin, ausgelösten Wahrnehmungen unterscheidet [2]. Wie man heute weiß, stellt diese Verbindung einen potenten, stickstofffreien selektiv wirksamen Agonisten am κ-Opiod-Rezeptor dar, wodurch die profunden Effekte auf das menschliche Bewusstsein erklärt werden [2]. Als mögliche pharmazeutische Anwendung von *S. divinorum* und evtl. auch Salvinorin A wird die Behandlung von Erkrankungen diskutiert, die mit halluzinativen Wahrnehmungen einhergehen (z.B. Schizophrenie).

S. divinorum wird von den einschlägigen Kreisen gerne als Freizeit- oder Partydroge bezeichnet, jedoch ist vor dem Konsum wegen der intensiven halluzinativen Wirkung sehr zu warnen. Insbesondere heftige Veränderungen des „Körpergefühls“, was von einigen Konsumenten mit einer Verwandlung in ein Objekt beschrieben wird, können nachhaltige Schäden anrichten. Über das möglicherweise von *S. divinorum* ausgehende Suchtpotential ist bisher nichts bekannt, da die Pflanze in dieser Richtung bisher zu wenig untersucht wurde. Es ist aber davon auszugehen, dass das Gefahrenpotential anderen Halluzinogenen ähnelt.

1 Hofmann, A. (1964) *Planta med.* **12**, 341-352. 2 Chavkin, C. et al. (2004) J. Pharmacol. Exp. Ther. **308**, 1197-1203.

Claus M. Paßreiter