

Pharmazeutische Technologie

Neue Partikeltechnologien für Arzneiformulierungen

Das Gebiet des „particle engineering“ gewinnt im Rahmen der Entwicklung optimierter Arzneiformulierungen und neuer therapeutischer Applikationen zunehmend an Bedeutung. Im Vordergrund stehen nanopartikelartige Zubereitungen. Wirkstoffbeladene, polymere Nano- und Mikropartikel werden häufig mit emulsionsbasierten Verfahren hergestellt, wobei für die Mikroverkapselung die innere lipophile Phase zusammen mit Polymer und Wirkstoff durch Lösungsmittelextraktion, Evaporation oder Diffusion entfernt wird. Die begrenzte Emulsionsstabilität, eventuelle Lösungsmittelreste und die lange Prozessdauer stellen jedoch Probleme dar. Die Methode der Extraktion von Emulsionen mittels überkritischen Gasen stellt insofern eine Verbesserung dar, als dass durch die effizientere Lösungsmittelentfernung eine schnellere Präzipitation von stabilen Partikelformen bei niedrigen Temperaturen erfolgt. Das zur Zeit übliche Verfahren zur Überführung von Proteinen und anderen Biopharmazeutika in eine stabile trockene Form ist die Gefriertrocknung. Dieses Verfahren ist teuer und eignet sich nicht zur Steuerung der Partikelform. Insbesondere in Zubereitungen zur Inhalation eignen sich poröse Partikel durch ihren großen volumenbezogenen mittleren Durchmesser und kleinen massebezogenen aerodynamischen Durchmesser. Diese können durch Sprüh-Gefriertrocknung hergestellt werden, indem wässrige Lösungen der Wirk- und Hilfsstoffe zunächst gleichzeitig versprüht und durch Mischung und Expansion mit überkritischen Gasen schockgefroren werden. Danach schließt sich durch die große entstandene Oberfläche ein schneller Gefriertrocknungsschritt an, um das Lösungsmittel zu entfernen.

C. Leopold

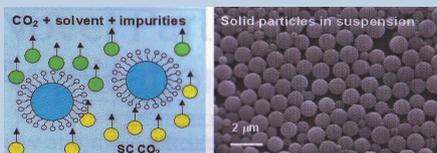


Abb. 1: Extraktion mit überkritischen Gasen in einer Emulsion zur Herstellung von Nanopartikeln und Mikrokapseln



Abb. 2: Sprüh-Gefriertrocknung mit überkritischem CO<sub>2</sub> zur Herstellung von porösen Partikeln

Quelle: Innovations Pharm. Technol. 18, 78-81 (Winter 2005)

Klinische Pharmazie

Paracetamol als Risikofaktor für Asthma

Anfang der 90er Jahre untersuchte die ALSPAC-Studie (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Analgetika während der späten Schwangerschaft (20. bis 32. Woche) und dem Auftreten von Asthma, allergischer Rhinitis, Giemen und Ekzem bei Kindern im Alter von 69 bis 81 Monaten. In die prospektive Kohortenstudie wurden 14.541 Schwangere eingeschlossen. Dabei ist nun in weiteren Analysen festgestellt worden, dass die Einnahme von Paracetamol dosisabhängig mit einem erhöhten Risiko für Asthma und Giemen einhergeht. Kein Zusammenhang besteht offenbar mit dem Auftreten von Heuschnupfen und Ekzem. Als Ursache für den Paracetamol-Effekt sehen die Autoren einen schädigenden Effekt von Paracetamol auf die sich entwickelnde Lunge und das Immunsystem der Kinder an. In Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, dass Paracetamol die Glutathionkonzentration in Lungenmakrophagen reduziert, wobei ein solcher Mangel in antigenpräsentierenden Zellen die TH<sub>2</sub>-Zytokinantwort begünstigt. Letztendlich konnte durch diese epidemiologische Studie kein zwingender kausaler Zusammenhang belegt werden, jedoch empfehlen die Autoren, dass Paracetamol ab der 20. Schwangerschaftswoche nicht ohne zwingenden Grund eingenommen werden sollte. Quelle: Shaheen S et al.: Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. Clin Exp Allergy (2005), 35: 1-25 Ch. Franken

Pharmazeutische Chemie

Vom Herbizid zum Arzneistoff

Mit Nitisinon (Orfadin®) wurde im April 2005 ein Arzneimittel zur Behandlung der hereditären Tyrosinämie Typ 1 (HT-1) auf dem deutschen Markt eingeführt. Diese Verbindung hemmt die 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxigenase (HPPD), ein Enzym, das in Pflanzen für die Karotinoidbiosynthese verantwortlich ist. Die Inhibition führt in Unkräutern zum Ausbleichen der Blätter (*Bleaching*) und schließlich zum Absterben. Bei Patienten der Tyrosinämie Typ 1 wird ein Mangel an Fumarylacetoacetat-Hydrolase (FAH) festgestellt, die den letzten Schritt der Abbaukaskade von Tyrosin katalysiert. Als Folge sammelt sich eine Vielzahl von toxischen Zwischenprodukten (Bsp. Succinylacetoacetat- und Succinylaceton) an. Nitisinon hemmt auch im Menschen HPPD (Yang. D.Y., Drug News Perspect. 2003, 16, 493), das in der Kaskade vor FAH eingebunden ist, und reduziert somit das Angebot an Substraten der (verminderten) FAH. Die unbehandelt letal verlaufende HT-1 macht eine strenge Phenylalanin- und Tyrosinararme Diät notwendig. Diät plus Nitisinon-Behandlung erhöhen die Überlebensrate von HT-1-Patienten jedoch deutlich und mindern das Risiko für ein Leberkarzinom. Untersuchungen in einem Kinderhospital in Birmingham zeigten, dass trotz eines immer noch gesteigerten Tyrosinspiegels die toxischen Anzeichen an den Augen nach Behandlung mit Orfadin® nicht auftreten. (Gissen P. et al., J Inherit Metab Dis. 2003, 26, 13). Klaus-Jürgen Schleifer



Pharmazeutische Biologie

Hilft Knoblauch auch bei Osteoporose in der Menopause?

Die Osteoporose ist eine weltweit verbreitete Erkrankung, die nicht nur in Europa und Nordamerika, sondern auch in Asien und Südamerika weit verbreitet ist. Grundsätzlich ist die Osteoporose eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung, die zu poröseren, zerbrechlichen Knochen führt. Teilweise wird diese Erkrankung durch den Hormonmangel in der Menopause verstärkt, wodurch Frauen dieses Lebensabschnittes das größte Risiko besitzen, bis zu 20% ihrer Knochenmasse zu verlieren. Bei einer aus diesem Grund drohenden Osteoporose werden demnach die fehlenden Östrogene häufig substituiert. Da diese Hormonersatztherapie aufgrund von Nebenwirkungen und fehlender Akzeptanz nicht von allen Patientinnen akzeptiert wird, wird ständig nach Alternativen gesucht. Der Knoblauch (*Allium sativum*) ist eine Arzneipflanze mit langer Tradition in verschiedenen Indikationsgebieten. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass Knoblauch auch Phytoöstrogene enthält. Es war daher nahe liegend, die Wirkung des Knoblauchs bei Osteoporose zu überprüfen. Eine Arbeitsgruppe aus Indien hat jetzt das Knoblauchöl diesbezüglich an ovariectomierten Ratten getestet. Hierbei wurde eine signifikante Zunahme der Knochendichte gefunden, wenn den Ratten entweder Estradiol oder Knoblauchöl zugeführt wurde. Die Zunahme der Knochendichte in der Estradiol-Gruppe war dabei nur geringfügig höher als in der Knoblauch-Gruppe. Weitere Parameter, die ebenfalls überprüft wurden, lassen die Autoren insgesamt zu dem Schluss kommen, dass die Anwendung von Knoblauch bei Osteoporose durchaus sinnvoll sein kann. Dieses erste viel versprechende Ergebnis wird sicher weitere Untersuchungen nach sich ziehen. Erst wenn weitere Untersuchungsergebnisse und insbesondere klinische Studien vorliegen, wird man zu einer abschließenden Bewertung gelangen können. Bis dahin kann man den Osteoporose-Gefährdeten frischen Knoblauch auf jeden Fall empfehlen, vorausgesetzt sie mögen es. 1 M. Mukherjee et al. (2006) Phytother. Res. 20, 21-27. C.M. Paßreiter