

Pharmazeutische Chemie +

Amylin-Analoga als potenzielle Antidiabetika

Das hauptsächlich in den β -Zellen des endokrinen Pankreas lokalisierte, aus 37 Aminosäuren aufgebaute Peptid Amylin, wird nach Mahlzeiten mit Insulin ko-sezerniert. Untersuchungen zeigen, dass das stabile und gut lösliche Amylin-Analogon *Pramlintide*, die postprandiale Glucagon-Sekretion hemmt, die Magenentleerung verlangsamt, einen Gewichtsverlust bedingt und zur Erniedrigung der postprandialen Glukose-Spiegel führt. Klinische Befunde ergaben nach Applikation von Pramlintide eine Einsparung an benötigtem Insulin von 10 bis 20% ohne merkliche unerwünschte Nebenwirkungen. Pramlintide scheint daher für eine add-on-Therapie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes geeignet. Speziell die Hemmung der Glucagon-Wirkung und die Gewichtsreduktion überzeugten die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) derart, dass durch ein beschleunigtes Verfahren bereits in 2003 mit der Zulassung von Pramlintide gerechnet werden darf.

Klaus-Jürgen Schleifer

Pharmazeutische Technologie +

Neue Trends in der Entwicklung oraler Freigabesysteme

Das Interesse an neuartigen oralen Freigabesystemen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Diese Tendenz lässt sich durch neue Erkenntnisse hinsichtlich der Struktur der Oberflächenrezeptoren und Membrantransportermoleküle des Dünndarmepithels erklären. Das Öffnen der Tight junctions zwischen den Enterocyten, das auch die Permeabilität von Makromolekülen wie Insulin erhöht, hat durch die Entwicklung von spezifischen Beschleunigern sehr an Bedeutung gewonnen. Beispielsweise greift das Zonula occludens-Toxin, ein Protein von *Vibrio cholerae*, reversibel an den Actinfilamenten der Tight junctions im Dünndarm an und beeinflusst auf diese Weise den parazellulären Stofftransport. Eine weitere vielversprechende Klasse von biokompatiblen Penetrationsbeschleunigern für den intestinalen Transport stellen Chitosan und seine Derivate dar. Zur Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit haben sich in letzter Zeit Freigabesysteme auf Lipidbasis als erfolgversprechend erwiesen (*Sandimmu*[®]/*Neoral*[®], *Norvir*[®], *Fortovase*[®]). Ziel ist es, die limitierte Bioverfügbarkeit durch Lösungsvermittlung, Hemmung des präsystemischen Metabolismus und des intestinalen Effluxes sowie durch verstärkten lymphatischen Transport und damit reduziertem First-Pass-Metabolismus zu verbessern. Die spezifische Hemmung von intestinalen Effluxtransportern wie P-Glykoprotein (PGP) durch Cyclosporin A verbessert die Bioverfügbarkeit von z.B. Paclitaxel, Docetaxel und HIV-Proteasehemmern. Die bekannte Interaktion zwischen PGP und metabolisierenden Enzymen wie Cytochrom P450 (CYP3A4) wird zum kombinierten Einsatz von PGP- und CYP-Hemmern führen. Auch mikro- und nanopartikuläre Systeme, häufig mit bioadhäsiven Verbindungen überzogen, werden vermehrt oral verabreicht. Hier spielen Endocytose bzw. Transcytose als Resorptionsmechanismen eine Rolle. Letztlich wäre noch das Targeting zu intestinalen Transportersystemen zu nennen, das das Durchschleusen von Wirkstoffmolekülen durch Zellen ermöglicht. Als Beispiel wäre Valacyclovir zu nennen, das über den Dünndarm-Peptid-Carrier PepT1 transportiert wird.

Claudia Leopold



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Pharmazeutische Biologie +

***Musanga cecropioides* gegen Bluthochdruck**

Die Behandlung des hohen Blutdrucks spielt eine wichtige Rolle in der so genannten Wohlstandsgesellschaft vieler Industrieländer. Zur Behandlung dieser wichtigen Erkrankung stehen nur wenige pflanzliche Präparate zur Verfügung. Im tropischen Afrika wird der Blattextrakt des Baumes *Musanga cecropioides* zur Behandlung von Husten und Epilepsie sowie gegen sexuell übertragene Erkrankungen eingesetzt. Daneben dient er der Erleichterung der Geburt und auch zur Behandlung von Bluthochdruck. Obwohl der blutdrucksenkende Effekt wässriger Extrakte bereits 1991 publiziert wurde [1], wurde jetzt erstmals versucht, mehr über die Mechanismen dieses Effektes zu erfahren. Eine Arbeitsgruppe aus Kamerun hat nun erstmals in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pharmazie Zentrum für Pharmaforschung in München die wässrigen Blattextrakte und eine daraus isolierte Saponinfraktion genauer untersucht [2].

In beiden Fällen wurde eine dosisabhängiger Abfall des Blutdrucks gefunden. Genauere Tests mit Acetylcholin, Salbutamol, Phentolamin und ACE (angiotensin-converting enzyme) ließen den Schluss zu, dass der Abfall des Blutdrucks bei den anästhesierten, mormotensiven und hypertensiven Ratten sowohl durch hypotensive als auch durch antihypertensive Effekte verursacht wird. Der Abfall des arteriellen Blutdrucks trat sofort nach Anwendung der Extrakte auf, was möglicherweise durch direkte Wirkung auf das Herz oder durch Relaxation der Gefäßmuskulatur erklärt werden kann. Solche Effekte könnten im Fall des wässrigen Extraktes auf das Vorhandensein von Procyaniden zurückzuführen sein, die bereits in den Blättern von *M. cecropioides* gefunden wurden. Da die Dosis-Wirkungskurve des wässrigen Extraktes nach Vorbehandlung der Ratten sowohl mit Reserpin als auch Propranolol nach rechts verschoben wurde, scheint neben der Reduktion der Catecholamine in den Speichern auch eine direkte Blockade der β_2 Rezeptoren wahrscheinlich zu sein. Dies wurde durch zusätzlich Reduktion der Wirkung durch den β -Agonisten Salbutamol bestätigt. Auch andere Extrakte aus *M. cecropioides* zeigten gute Aktivitäten. Methanolische Extrakte der Blätter, die hauptsächlich Flavonoide und Procyanidine enthielten, zeichneten sich durch starke Hemmung des „angiotensin-converting-enzyme“ aus, was wiederum zu einer sanften Relaxation der Gefäßmuskulatur führte. *M. cecropioides* könnte demzufolge zu einer vielversprechenden Quelle für die Herstellung künftiger blutdrucksender Phytopharmaka avancieren.

[1] Kamanyi et al. (1991) J. Ethnopharmacol **34**, 283-286.

[2] A.B. Dongmo et al. (2002) Phytother. Res. **16**, S6-S9.