



Inaktive Inhaltsstoffe in der Medizin können biologisch aktiv sein!

Einige angeblich inaktive Inhaltsstoffe in gängigen Arzneimitteln – wie Farbstoffen und Konservierungsmitteln – können möglicherweise biologisch aktiv sein und zu unerwarteten Nebenwirkungen führen. Dies geht aus einer vorläufigen neuen Studie von Forschern der UC San Francisco School of Pharmacy und der Novartis Institutes für BioMedical Research hervor (NIBR). Einige angeblich inerte Inhaltsstoffe in gängigen Arzneimitteln können möglicherweise biologisch aktiv sein Die meisten Medikamente enthalten nur eine relativ geringe Menge ihres pharmazeutischen Wirkstoffs (z. B. das Paracetamol in Tylenol und andere Medikamente). Der Rest einer Pille, flüssig oder injizierbar, kann aus Bestandteilen bestehen, einschließlich Konservierungsmitteln, Farbstoffen, antimikrobiellen Mitteln und anderen Verbindungen, …



Einige angeblich inaktive Inhaltsstoffe in gängigen Arzneimitteln – wie Farbstoffen und Konservierungsmitteln – können möglicherweise biologisch aktiv sein und zu unerwarteten Nebenwirkungen führen. Dies geht aus einer vorläufigen neuen Studie von Forschern der UC San Francisco School of Pharmacy und der Novartis Institutes für BioMedical Research hervor (NIBR).

Einige angeblich inerte Inhaltsstoffe in gängigen Arzneimitteln können möglicherweise biologisch aktiv sein

Die meisten Medikamente enthalten nur eine relativ geringe Menge ihres pharmazeutischen Wirkstoffs (z. B. das Paracetamol in Tylenol und andere Medikamente). Der Rest einer Pille, flüssig oder injizierbar, kann aus Bestandteilen bestehen, einschließlich Konservierungsmitteln, Farbstoffen, antimikrobiellen Mitteln und anderen Verbindungen, die als Hilfsstoffe bekannt sind. Diese Inhaltsstoffe spielen eine entscheidende Rolle bei der Sicherstellung, dass der Wirkstoff eines Arzneimittels sicher und effektiv abgegeben wird, und verleihen wichtige Eigenschaften wie Lagerstabilität und die Fähigkeit, Pillen schnell nach Farbe zu unterscheiden.

Es wird allgemein angenommen, dass Hilfsstoffe aufgrund ihrer langen Verwendungsgeschichte oder weil sie im Tierversuch keine offensichtliche Toxizität hervorrufen, als biologisch inaktiv gelten. Nur wenige Studien haben nach subtileren Auswirkungen einer langfristigen Exposition gegenüber diesen Verbindungen oder nach deren Wechselwirkung bei Menschen gesucht, die mehrere verschiedene Arzneimittel einnehmen, die diese Inhaltsstoffe enthalten.

Die Forscher Brian Shoichet, PhD, von der UCSF-Abteilung für Pharmazeutische Chemie und Laszlo Urban, PhD, Global Head of Preclinical Safety Profiling am NIBR, hatten begonnen, sich zu fragen, ob all diese Substanzen wirklich eingesetzt wurden, und

sich zusammengetan, um sie zu untersuchen. Sie begannen die Arbeit im Jahr 2017 mit einer Datenbank, in der die am leichtesten zugänglichen reinen Hilfsstoffe dokumentiert sind, die die UCSF-Gruppe in einem benutzerfreundlichen Hilfsstoffbrowser zusammengestellt hatte, der sich auf eine spezialisiertere FDA-Datenbank für inaktive Inhaltsstoffe (IID) stützte, die von der FDA unterstützt wurde. Von der FDA finanziertes UCSF-Stanford-Kompetenzzentrum für Regulierungswissenschaft und Innovation (CERSI).

Wie in ihrer neuen Studie berichtet, die am 23. Juli 2020 online in Science veröffentlicht wurde, haben die Forscher nun systematisch 3296 in der Datenbank für inaktive Inhaltsstoffe enthaltene Hilfsstoffe gescannt und 38 Hilfsstoffmoleküle identifiziert, die mit 134 wichtigen menschlichen Enzymen und Rezeptoren interagieren.

Das Forscherteam betont, dass in ihrer Studie, in der nicht nach tatsächlichen Auswirkungen auf menschliche Patienten gesucht wurde, nur Moleküle markiert werden sollen, die möglicherweise negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Die aufgeführten Beispiele müssen weiter untersucht werden, um zu verstehen, wie sie möglicherweise auftreten zu Nebenwirkungen von Arzneimitteln beitragen, in denen sie gefunden werden.

Die Daten veranschaulichen Folgendes:

„Diese Daten zeigen, dass zwar viele Hilfsstoffmoleküle tatsächlich inseriert sind, eine gute Anzahl jedoch zuvor möglicherweise nicht anerkannte Auswirkungen auf menschliche Proteine hat, von denen bekannt ist, dass sie eine wichtige Rolle für Gesundheit und Krankheit spielen“, sagte Shoichet. „Wir zeigen einen Ansatz, mit dem Arzneimittelhersteller in Zukunft die in ihren Formulierungen verwendeten Hilfsstoffe bewerten und biologisch aktive Verbindungen durch äquivalente Moleküle ersetzen können, die wirklich inaktiv sind.“

Das Team verfolgte verschiedene Ansätze. Am UCSF

untersuchte Shoichets Team rechnerisch Hilfsstoffmoleküle, die physikalisch den bekannten biologischen Bindungspartnern von 3117 verschiedenen menschlichen Proteinen in der öffentlichen ChEMBL-Datenbank ähneln. Das Team reduzierte dann rechnerisch 2 Millionen mögliche Wechselwirkungen dieser Hilfsstoffe und menschlichen Zielproteine auf 20.000 chemisch plausible Wechselwirkungen. Basierend auf einer visuellen Untersuchung identifizierten die Forscher eine Untergruppe von 69 Hilfsstoffen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit der Wechselwirkung mit menschlichen Zielproteinen und testeten diese Wechselwirkungen experimentell in Laborschalen in Zusammenarbeit mit den Gruppen von Bryan Roth, PhD, Professor für Pharmakologie an der Universität von North Carolina, Chapel Hill, und Kathy Giacomini, PhD, Professorin für Bioingenieurwesen an der UCSF und Co-Direktorin des UCSF-Stanford CERSI-Zentrums.

In Experimenten wurden verschiedene biologische Wechselwirkungen mit Hilfsstoffmolekülen und pharmakologisch wichtigen menschlichen Proteinen identifiziert

Diese Experimente identifizierten 25 verschiedene biologische Wechselwirkungen, an denen 19 Hilfsstoffmoleküle und 12 pharmakologisch wichtige menschliche Proteine beteiligt waren.

In einer ergänzenden Reihe von Experimenten am NIBR untersuchten die Forscher 73 häufig verwendete Hilfsstoffe gegen eine Gruppe von menschlichen Proteinzielen, die an der medikamenteninduzierten Toxizität beteiligt sind, und wurden regelmäßig verwendet, um Medikamentenkandidaten auf Sicherheit zu testen. Sie identifizierten zusätzliche 109 Wechselwirkungen zwischen 32 Hilfsstoffen und diesen Sicherheitszielen für den Menschen.

„Unsere Studie sollte auf anekdotischen Beweisen aufbauen,

dass Hilfsstoffe die Ursache für unerwartete physiologische Wirkungen sein können, die bei bestimmten Arzneimittelformulierungen auftreten“, sagte der Studienleiter Joshua Pottel, PhD, ein ehemaliger Postdoktorand im Shoichet-Labor, der jetzt Präsident und CEO ist von Molecular Forecaster Inc. aus Montreal „Es war nicht so überraschend, neue Eigenschaften von untersuchten Verbindungen zu finden, die seit Jahrzehnten als „inaktiv“ eingestuft wurden, aber es war überraschend zu sehen, wie wirksam einige dieser Moleküle sind, insbesondere angesichts der ziemlich hohen Mengen, die manchmal in typischen Arzneimittelformulierungen verwendet werden.“

Biologisch aktive Hilfsstoffe die in Laborschalen identifizierte Studie verdient weitere Untersuchungen

Die biologisch aktiven Hilfsstoffe, die in der Studie in Laborschalen identifiziert wurden, verdienen eine weitere Untersuchung in Tiermodellen, um festzustellen, ob einer von ihnen tatsächlich unerwünschte Nebenwirkungen bei menschlichen Patienten hervorrufen kann, so die Autoren. Viele sollten leicht mit wirklich inserierten Hilfsstoffen mit ähnlicher Funktion austauschbar sein, sagten sie, aber für andere müssen möglicherweise neue Ersatzverbindungen entwickelt werden.

„Nach Jahrzehnten mit wenig Innovation bei der Formulierung von Arzneimitteln sehen wir dies als Gelegenheit für eine öffentlich-private Partnerschaft zwischen akademischen, behördlichen und pharmazeutischen Gemeinschaften, nach neuen und besseren Hilfsstoffen zu suchen, und wir demonstrieren einen Ansatz dafür“, so Shoichet sagte.

„Angesichts der Herausforderung, die diese Arbeit für den pharmazeutischen Status Quo darstellt, sind wir dankbar für die vorausschauende Unterstützung, die das Projekt in erster Linie von der FDA und durch unsere Zusammenarbeit mit Novartis sowie den National Institutes of Health erhalten hat.“

Besuchen Sie uns auf: natur.wiki