

## Sesquiterpenlactone in Brasilien

von Mareike Maas

Zwei Monate Forschungsaufenthalt in Brasilien! Als mein Doktorvater mir den Vorschlag machte, im Rahmen meiner Doktorarbeit für zwei Monate nach Brasilien zu reisen, löste das in mir gemischte Gefühle aus. Brasilien ist ein Land voller Spannungen, eine aufstrebende Wirtschaftsmacht mit großen ungelösten sozialen Problemen; wunderschöne Städte und Naturlandschaften, an deren Rändern die Elendsviertel wuchern. Trotzdem musste ich nicht lange überlegen, um zuzusagen. Die Aussicht, ein mir vollkommen unbekanntes Land zu entdecken, war doch zu reizvoll. Als dann noch die Apothekerstiftung Westfalen-Lippe ein Reisestipendium zusagte, stand den Planungen nichts mehr im Wege (ein herzliches Dankeschön an die Stiftung an dieser Stelle!).

Ende Juni 2009 saß ich dann also mit einer großen Portion Vorfreude und einer Handvoll zu untersuchender Proben im Gepäck im Flieger, der mich zunächst nach São Paulo und anschließend in die 600 000-Einwohner-Stadt Ribeirão Preto, etwa 400 km entfernt von São Paulo, bringen sollte. Hier sollte ich bis Ende August an der Universität arbeiten.

In meiner Doktorarbeit, die ich in Münster am Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Hensel anfertige, beschäftige ich mich mit der Heilpflanze *Eupatorium perfoliatum* (Asteraceae), dem indianischen Wasserdost, der volksmedizinisch und homöopathisch als Immunstimulanz eingesetzt wird. Die phytochemische Untersuchung der hydrophilen Inhaltsstoffe hatte ich bereits abgeschlossen, die Aktivitätstestung in immunologischen Zellversuchen läuft noch, in Brasilien sollte ich nun die lipophilen Inhaltsstoffe, hierunter vor allem die Sesquiterpenlactone, untersuchen.

Hierzu hatte ich die Möglichkeit, im Labor von Prof. Dr. Fernando Batista da Costa an der *Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto* (der pharmazeutischen Fakultät in Ribeirão Preto) im Labor für *Farmacognosia*, also der pharmazeutischen Biologie zu arbeiten. Die Fakultät in Ribeirão Preto gehört zur *Universidade de São Paulo*, kurz USP, der Universität des Staates São Paulo. Prof. da Costa (oder Fernando, denn in Brasilien duzt jeder jeden, wie ich schnell feststellte) arbeitet schwerpunktmäßig mit den Sesquiterpenlactonen der Asteraceen, wobei neben der Strukturaufklärung unbekannter Verbindungen vor allem die chemotaxonomische Einordnung sowie die Untersuchung der antiinflammatorischen Aktivität der Extrakte und Einzelsubstanzen im Vordergrund steht. Zur Fingerprint-Analyse der Sesquiterpenlactone mittels HPLC wird hierbei eine interessante Technik angewandt: Die Drüsenschuppen, die sich vor allem auf der Blattunterseite der untersuchten Asteraceen befinden, werden unter Stereolupenvergrößerung einzeln abgenommen und in Acetonitril oder Methanol/Wasser gelöst. So erhält man einen hochgereinigten Extrakt, der in der Regel reich an Sesquiterpenlactonen ist und direkt per HPLC vermessen werden kann. Zudem stehen eine leistungsstarke LC-MS-MS-Anlage sowie die gängigen präparativen und spektroskopischen Verfahren zur Isolierung und Strukturaufklärung zur Verfügung.

Meine neuen Laborkollegen nahmen mich mit der den Brasilianern eigenen Herzlichkeit und Aufgeschlossenheit auf, und auch meine Unterbringung wurde unkompliziert geregelt: Ich konnte im Apartment von Fernanda, einer Studentin eines benachbarten Arbeitskreises, ein Zimmer beziehen. Das Apartment befand sich im Zentrum von Ribeirão Preto, in einem der bis zu zwanzig-stöckigen Apartment-Hochhäuser, die das Stadtbild von Ribeirão Preto prägen. Die Pförtner, die rund um die Uhr für die Sicherheit der Bewohner zuständig sind, kannten mich auch schon bald.

An meinem ersten Arbeitstag im Labor bekam ich zunächst eine Führung über den Campus der Universität, der auf dem Gelände einer früheren Kaffeefarm entstanden ist. Die zum Teil alten Gebäude im Kolonialstil, in denen unter anderem ein Museum zur Geschichte der Kaffeepflanzung untergebracht ist, und die tropische Bepflanzung des Campus, erinnern an diese Zeiten. Auch die Mensa lernte ich natürlich in den ersten Tagen kennen. Sie wird hier liebevoll „*bandejão*“ genannt, was so viel wie „Großes Tablett“ bedeutet. Das Essen dort ist unglaublich günstig, 1,90 R\$, also ca. 0,70 €. Es gibt ein täglich wechselndes Fleischgericht mit den immer gleichen, von den Brasilianern geliebten Beilagen *feijão com arroz*, Bohnen mit Reis. Dazu gibt es wechselnden Rohkost-Salat, ein Stück Obst zum Nachtisch und Limonade zum Selberzapfen in den mitgebrachten Becher. Das Essen ist ausgewogen und gut, nur wenn man Vegetarier ist oder keine Bohnen mag, hat man ein echtes Problem.

Die Arbeit im Labor ließ natürlich auch nicht lange auf sich warten: Ich untersuchte meine mitgebrachten Extrakte mittels HPLC und Infrarotspektroskopie, um die Sesquiterpenlacton-reichen Fraktionen zu identifizieren. Mit der Hilfe von Dr. Leonardo Gobbo-Neto, der mich in die Handhabung des Gerätes einführte und die HPLC-Methode beisteuerte, konnte ich die Fraktionen dann ausführlich mittels LC-MS-MS untersuchen: eine geniale Möglichkeit, in kurzer Zeit ohne aufwändige Probenvorbereitung wichtige Informationen über die enthaltenen Substanzen zu erlangen. Leider landete ich im Vergleich mit der hauseigenen Sesquiterpenlacton-Datenbank keinen direkten Treffer, so dass ich zur abschließenden Strukturaufklärung um eine Isolierung der Substanzen mittels präparativer Methoden und anschließender NMR-Spektroskopie nicht herumkam. Die präparative Arbeit sollte also die abschließenden Wochen meines Aufenthaltes bestimmen, wobei es mir gelang, eine Handvoll neuer Reinsubstanzen zu isolieren.

Die Abende und Wochenenden konnte ich dazu nutzen, die Stadt ein wenig besser kennenzulernen: Ribeirão Preto ist eine im brasilianischen Vergleich reiche Stadt mit hohem Lebensstandard. Durch ihre zentrale Stellung im Agrarhandel, vor allem mit Kaffee und Zuckerrohr, hat sie Bedeutung erlangt. Außerdem wird die Stadt von den vielen Studenten geprägt; neben dem Campus der USP, der vor allem für seine medizinische Fakultät bekannt ist, gibt es mehrere private Universitäten. So ist das Nachtleben entsprechend ausgeprägt, was ich auch mehrmals zusammen mit meinen Laborkolleginnen, die nicht müde wurden, mir die verschiedenen Szenekneipen zu zeigen, ausprobieren durfte. So ist die *Chopperia Pinguim* landesweit für ihr eisgekühltes Bier bekannt, in der *Cachaçaria* dagegen trinkt man natürlich Cachaça, den Zuckerrohrschnaps, der für einen Caipirinha unentbehrlich ist. Am besten schmeckt er gemixt mit einem der unzähligen frisch hergestellten Fruchtsäfte!

Die Brasilianer treffen sich am liebsten zum Essen: So konnte ich bei einem *Churrasco*, das ist eine Grillparty in einem gemieteten Häuschen am Stadtrand, und bei einem *Rodizio* teilnehmen, hierbei gibt es neben einem Salatbuffet soviel Fleisch, wie man möchte, frisch vom Spieß auf den Teller geschnitten. Der Besuch der Goldgräberstadt Ouro Preto im kolonialen Barockstil im benachbarten Bundesstaat Minas Gerais, der Tagesausflug zum Arzneipflanzensammeln beim Stausee Furnas sowie die Fahrt zum größten Rodeo Südamerikas in Barretos gehörten zu den weiteren Höhepunkten meiner Freizeitgestaltung. Hierbei wurde ich wie selbstverständlich von den Brasilianern eingeladen, in Ouro Preto konnte ich bei der Familie meiner Laborkollegin Daniela unterkommen.

Besonders interessierte mich natürlich auch die Ausbildung der Pharmazeuten sowie die Gestaltung der Apotheken in Brasilien. Gelegenheit, mich mit den Pharmazie-Studenten

bzw. Doktoranden auszutauschen hatte ich reichlich, über Professor Fernando hatte ich auch die Möglichkeit, mehrere Apotheken von befreundeten Apothekern zu besuchen. Das Pharmaziestudium läuft in Brasilien ähnlich ab wie in Deutschland: Viereinhalb Jahre werden an der Uni verbracht, wobei sich Vorlesungen mit Laborpraktika abwechseln. Mit der abschließenden Prüfung erhält man seine *graduação*, wobei man den Abschluss, anders als in Deutschland, auch in einem reinen Abendstudium erhalten kann. Anschließend ist ein sechsmonatiges Praktikum verpflichtend, wobei sich der angehende *farmacêutico* aussuchen kann, ob er in einer Apotheke, in der Industrie oder vielleicht in einem Forschungslabor der Universität arbeiten möchte. Danach besteht die Möglichkeit, an der Universität einen zweijährigen Masterstudiengang sowie eine drei- bis vierjährige Doktorarbeit anzuschließen. Dieser Weg wird in der Regel nur eingeschlagen, wenn man vorhat, Professor an der Universität zu werden. In der Apotheke und auch in der Industrie, die in Brasilien selten einen Forschungs- und Entwicklungsbereich hat, wird der Dokortitel nicht vorausgesetzt. Sobald man die Doktorarbeit erfolgreich abgeschlossen hat, kann man von einer Universität als Professor eingestellt werden, eine Habilitation wie in Deutschland ist also nicht nötig.

Das brasilianische Gesundheitssystem ist komplex und ein wenig unübersichtlich. Das spiegelt sich auch in der Ausgestaltung der Apothekenlandschaft wider. Es gibt öffentliche (vom Staat finanzierte) und private Apotheken. Die Mehrzahl der Apotheken ist privat, hierbei gibt es wiederum zwei Typen, die *farmácias de manipulação* und die *drogarias*. Die *farmácias de manipulação* sind in der Regel im Besitz eines Apothekers. Vom äußerlichen Erscheinungsbild sind sie schlicht bis elegant, oft in Pastelltönen gehalten und mit wohlklingenden Namen wie „Aquilea“ oder „Gallileus“ versehen. Der Teil der Apotheke, den der Patient betritt, enthält meist nur eine Theke, an der der diensthabende Apotheker das Rezept oder die Bestellung annimmt. In der *farmácia de manipulação* werden fast ausschließlich selbst hergestellte Arzneimittel vertrieben, hierbei handelt es sich vor allem um Dermatika, Lösungen zur peroralen Anwendung sowie Kapseln. Außerdem werden oft auch Verdünnungen von Homöopathika hergestellt sowie Phytotherapeutika in Kapseln abgefüllt. Die Verwendung von Arzneitees ist in Brasilien, wahrscheinlich auf Grund des wärmeren Klimas, nicht üblich.

Die *drogaria* unterscheidet sich schon von der Aufmachung deutlich von der *farmácia*: Die Außenwerbung ist meist in kräftigem Rot oder Blau gestaltet, und Plakate versprechen zweistellige Rabatte für Generika. Beim Betreten erinnert die *drogaria* zunächst an einen Drogeriemarkt, Regale mit Kosmetika und Hygieneartikeln nehmen den meisten Raum ein, am Ausgang gibt es eine Kasse zum Bezahlen. Im hinteren Bereich gibt es eine Verkaufstheke, wo industriell hergestellte Arzneimittel abgegeben werden. Die *drogarias* gehören normalerweise einer Kette an, dennoch besteht – genau wie in der *farmácia* – während der gesamten Öffnungszeiten Anwesenheitspflicht für einen Apotheker. Das übrige Personal hat in der Regel keine spezielle pharmazeutische Ausbildung. Die Arzneimittel werden in drei Kategorien unterteilt. Neben freiverkäuflichen Arzneimitteln, die zum Teil auch – als ganze Packung oder in Einzelblistern – in der Freiwahl platziert werden, gibt es verschreibungspflichtige Arzneimittel, die aber bei Bedarf auch ohne ärztliches Rezept abgegeben werden (hierzu zählen z. B. Kontrazeptiva und auch Antibiotika). Außerdem gibt es kontrollierte Arzneimittel, diese entsprechen in etwa den deutschen Betäubungsmitteln. Hier wird die Abgabe auf Rezept behördlicherseits kontrolliert.

Zur Zeit ist die Schwelle zum Arzneimittelmissbrauch in Brasilien sicher deutlich niedriger als in Deutschland, da zahlreiche freiverkäufliche Arzneimittel einfach in der Freiwahl mitgenommen und an der Kasse bezahlt werden können, außerdem wird die

Rezeptpflicht nicht ganz so ernst genommen. Das hat zum Beispiel zu einem oft unangemessenen Gebrauch von Antibiotika mit einer Ausbreitung von Resistenzen geführt. Mittlerweile ist ein Reformprozess im Gange, der genau diesen Problemen entgegenwirken soll: Die Abgabe von freiverkäuflichen Arzneimitteln darf nicht mehr in der Freiwahl erfolgen und die Abgabe von verschreibungspflichtigen Medikamenten soll stärker kontrolliert werden. Die Trennung des Vertriebes von industriell und manuell hergestellten Arzneimitteln trägt sicher auch nicht zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit bei, da zum Beispiel Wechselwirkungen nur unzureichend aufgedeckt werden können. Auf der anderen Seite ist das technologische Know-How und die räumliche Ausstattung in den *farmácias de manipulação* sehr hoch, und auch die Pharmazeuten, die in einer *drogaria* arbeiten, nehmen ihren Beruf in der Regel sehr ernst und sind bemüht, den Patienten zur Arzneimittelanwendung umfassend zu beraten.

Öffentliche Apotheken werden von zwei verschiedenen staatlichen Programmen finanziert: dem *Sistema Único de Saúde* („Einheitliches Gesundheits-System“) oder dem *Programa Farmácia Popular do Brasil* („Programm Volks-Apotheke von Brasilien“). Hier werden Medikamente zu deutlich reduzierten Preisen oder zum Teil auch umsonst abgegeben. Da nur 20 % der Brasilianer in einer privaten Krankenversicherung sind und die Medikamente in den privaten Apotheken ansonsten komplett aus eigener Tasche bezahlt werden müssen, sind für viele Brasilianer die öffentlichen Apotheken die einzige Möglichkeit, erschwingliche Medikamente zu erhalten. Um einen tieferen Einblick in das brasilianische Gesundheitssystem zu erhalten, seien die Referenzen empfohlen.

Abschließend konnte ich noch eine besondere brasilianische Apotheke kennenlernen, die Apotheke des Uni-Campus. An der pharmazeutischen Fakultät gibt es eine voll ausgestattete Apotheke, die sowohl Medikamente selbst herstellt als auch industriell gefertigte Präparate vertreibt. Die Apotheke dient dabei einmal als Ausbildungsapotheke für angehende Pharmazeuten, die sich entscheiden, ihr halbjähriges Praktikum hier zu verbringen, andererseits hat sie den Anspruch, vor allem die selbst hergestellten Arzneimittel zu einem besonders günstigen Preis zu vertreiben und so auch ärmeren Bevölkerungsschichten den Zugang zu hochwertigen Arzneimitteln zu gewährleisten. Außerdem findet bei Bedarf Forschung im Bereich der Arzneimittelformulierung statt.

Ehe es man sich versieht sind zwei Monate Brasilien auch schon wieder vorbei! Für mich war es eine spannende und interessante Zeit, die Arbeit im Labor hat mich vorangebracht, ich habe ein sehr schönes und aufregendes Land entdeckt und viele nette Bekanntschaften gemacht. Ich werde mich sicher noch oft an die gute Zeit, die ich hier verbracht habe, erinnern.

[1] de Castro, Mauro Silveira; Correr, Cassyano Januário: *Pharmaceutical Care in Community Pharmacies: Practice and Research in Brazil*, **The Annals of Pharmacotherapy**, 2007(41) 1486-1493

[2] Buss, Paulo; Gadelha, Paulo: *Health care systems in transition: Brazil Part I: An outline of Brazil's health care system reforms*, **Journal of Public Health Medicine**, 1996(18) 3 289-295