

4. Purin-Alkaloide

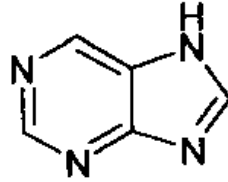
Coffein

Theobromin

Theophyllin

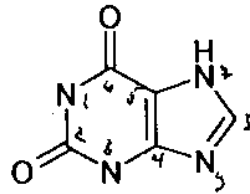
Purin-Alkaloide

Grundkörper: Purin



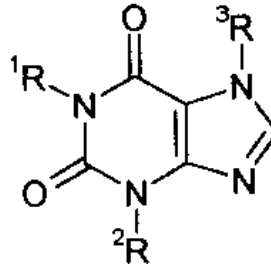
7H-Imidazol[4,5-d]pyrimidin

Xanthin:



2,6-Purin-di-on

Methylxanthine



Theobromin

Theophyllin

Coffein

R ₁	R ₂	R ₃
H	CH ₃	CH ₃
CH ₃	CH ₃	H
CH ₃	CH ₃	CH ₃

Biosynthetische Herkunft des Purinkörpers und der Xanthine

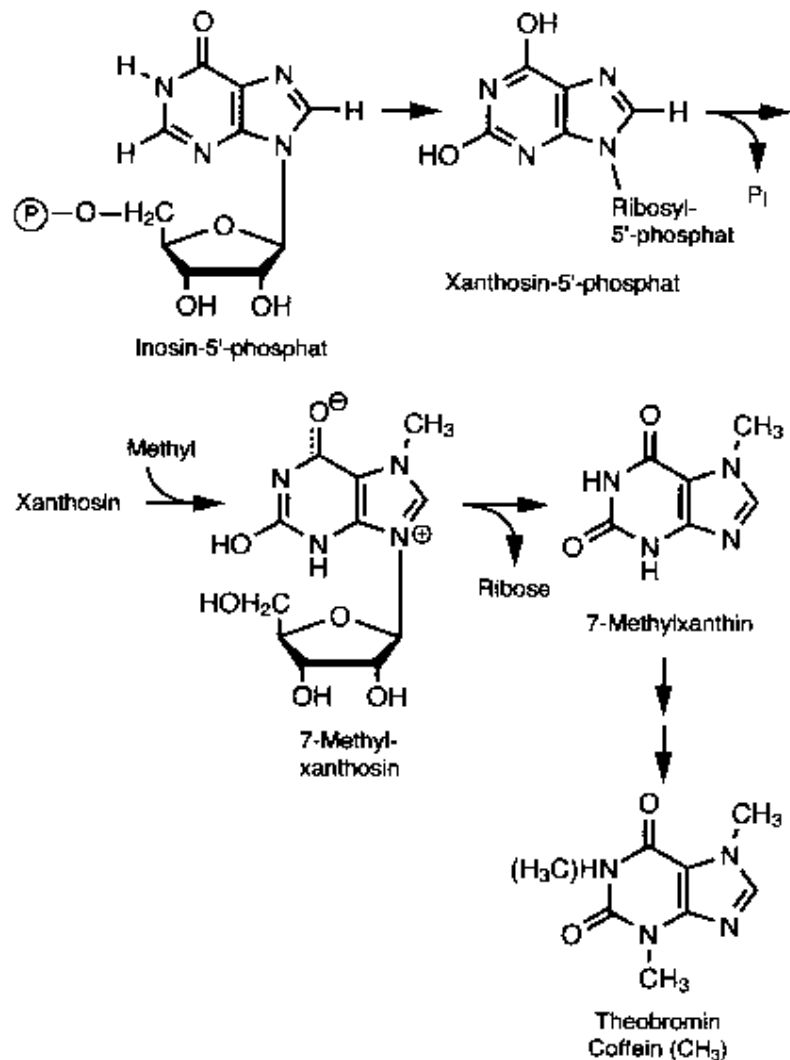
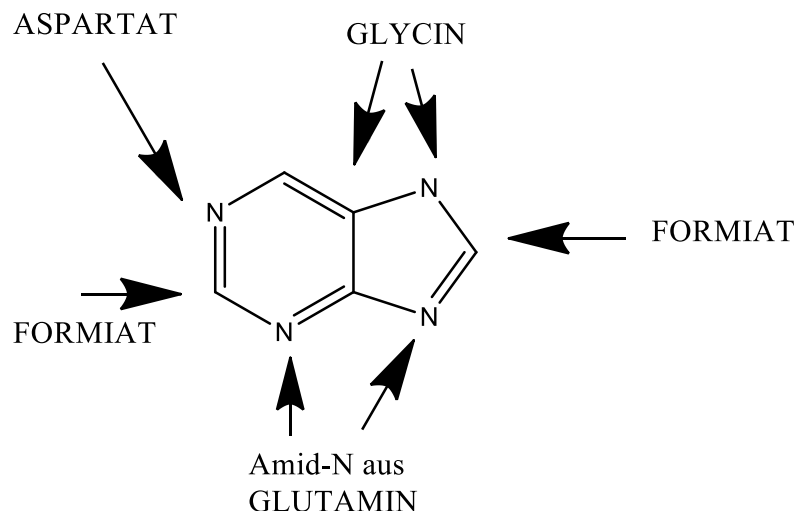
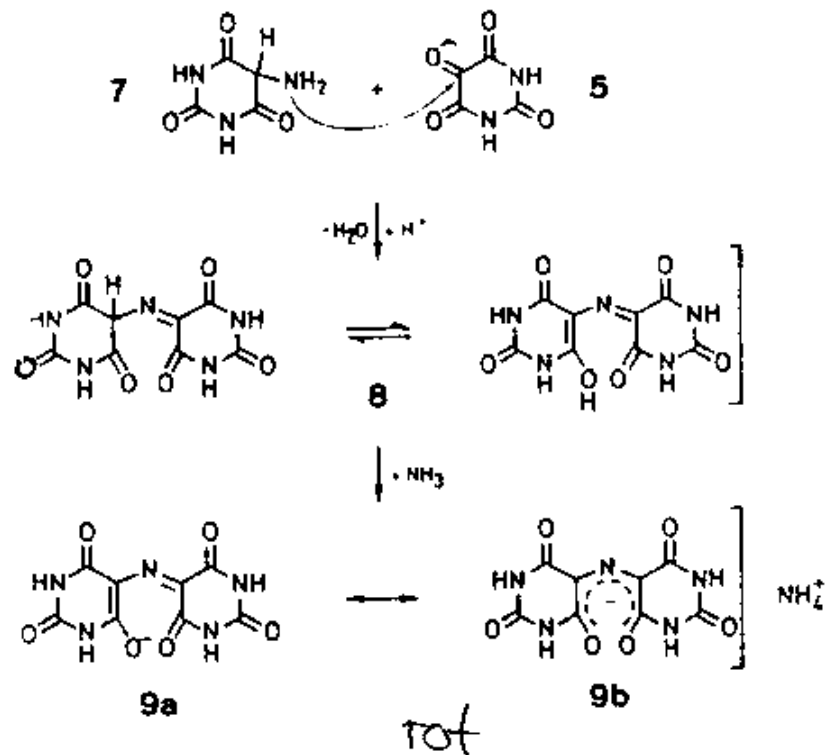
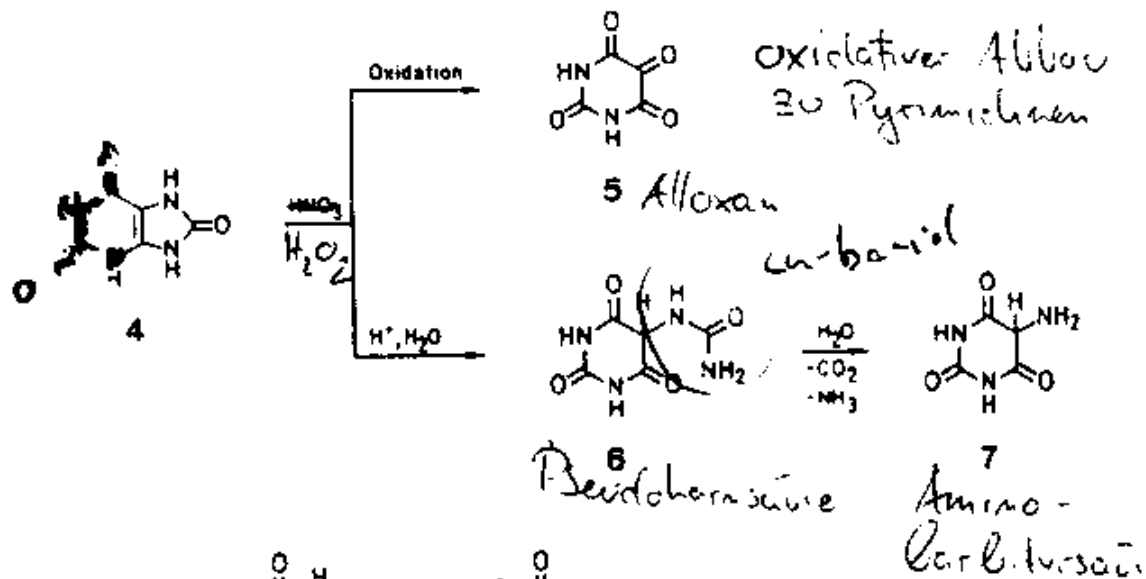


Abb. II.29.71 Prinzip der Biogenese von Theobromin und Cofein. Die Purin-Alkaloide gehen zunächst aus typischen Nukleotiden des Primärstoffwechsels hervor. Die Umbaureaktionen, die ab dem Xanthosinmonophosphat ablaufen, sind Sekundärreaktionen. Diese verlaufen nur in bestimmten Pflanzen und werden von Methylierungsschritten beherrscht.

Nachweisreaktion: Murexid-Reaktion

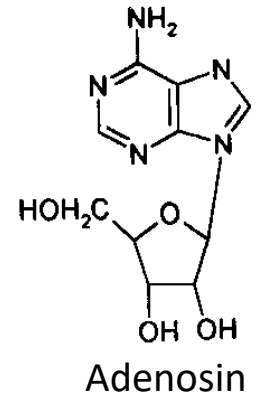
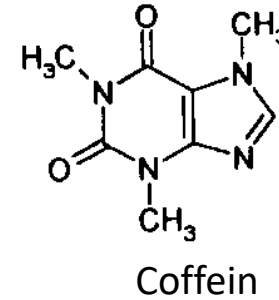


Wirkungen von Purinalkaloiden

1. Antagonismus an Adenosinrezeptoren

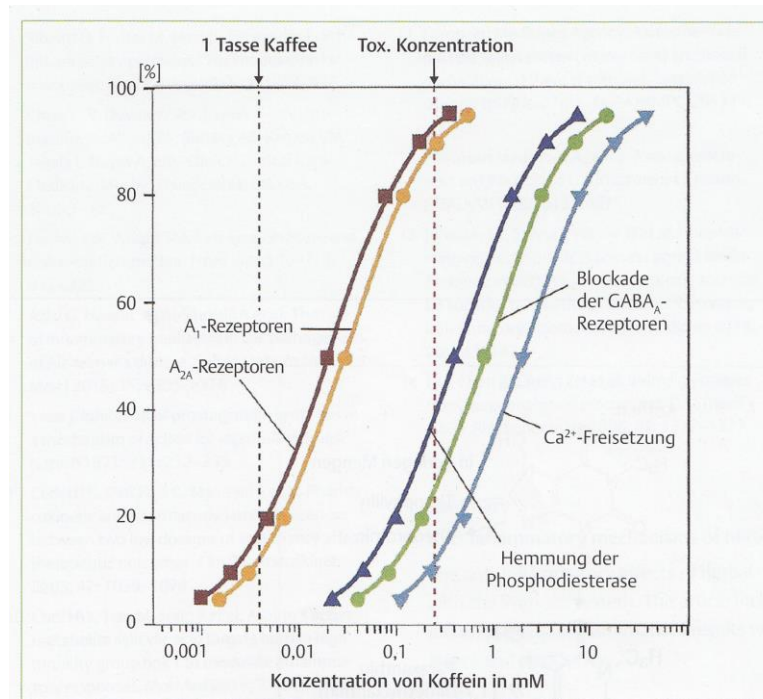
10^{-6} bis 10^{-4} Mol

Beachte die strukturelle Ähnlichkeit zwischen Adenosin und Coffein!



2. Hemmung der Phosphodiesterase

$> 10^{-5}$ Mol therapeutisch kaum erreichbar



► **Abb. 2** Wirkungsmechanismen von Koffein in Abhängigkeit von der Konzentration. Konzentrations-Wirkungs-Kurven für die wichtigsten Wirkeffekte (nach [12]).

Periphere Wirkungen

Bronchialerweiterung

Herztätigkeit wird intensiviert (Auswurfvolumen per Zeiteinheit erhöht)

Nierentätigkeit wird angeregt \Rightarrow Diurese

Zentrale Wirkungen

50-250 mg Coffein: Ermüdung \downarrow geistige Leistungsfähigkeit \uparrow kein Einfluß beim Ausgeruhten

höhere Dosen: Erregung des Atemzentrums und Vasomotorenzentrums

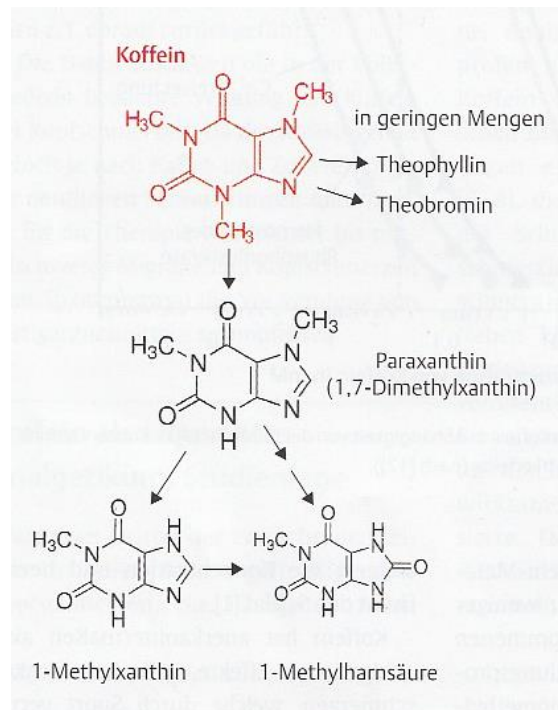
- Glycolyse \uparrow Lipolyse \uparrow

- insbesondere auch positiver Verstärker (Stimulator der Belohnungs- und Lustzentren) \Rightarrow auch hier kein direkter Effekt, sondern Hemmung der Inhibition dopaminerger Bereiche

	ZNS-Stimulation	Herzwirkung	Broncho-dilatation	Diurese
Coffein	+++	+	+	+
Theophyllin	++	+++	+++	+++
Theobromin	-	++	++	++

Langzeitzufuhr \Rightarrow Up-Regulation der A_1 -Rezeptoren zentral \Rightarrow Coffeinwirkung \downarrow

Metabolismus von Coffein



Purinpflanzen des Handels

	Coffein (%)	Theophyllin (%)	Theobromin (%)	Sonstige
Kaffeesamen	0,3 - 2,5	Spuren	Spuren	Chlorogensäure 3-5 %
Teeblätter	2,5 – 5,0	0,03	0,05	Gerbstoffe 10-25%
Kakaosamen	0,3	Spuren	1,0-2,0	Gerbstoffe 5%, Fett 50%
Colasamen	0,6-3,0	Spuren	0,1	Gerbstoffe 2-4%
Mateblätter	0,5 – 1,5%	0,05	0,4	Chlorogensäure, Gerbstoffe 12%
Guarana	2,5 – 5 %	Spuren	Spuren	Gerbstoffe 25%

Coffea sp. (Rubiaceae): reife und unreife Kaffeefrüchte

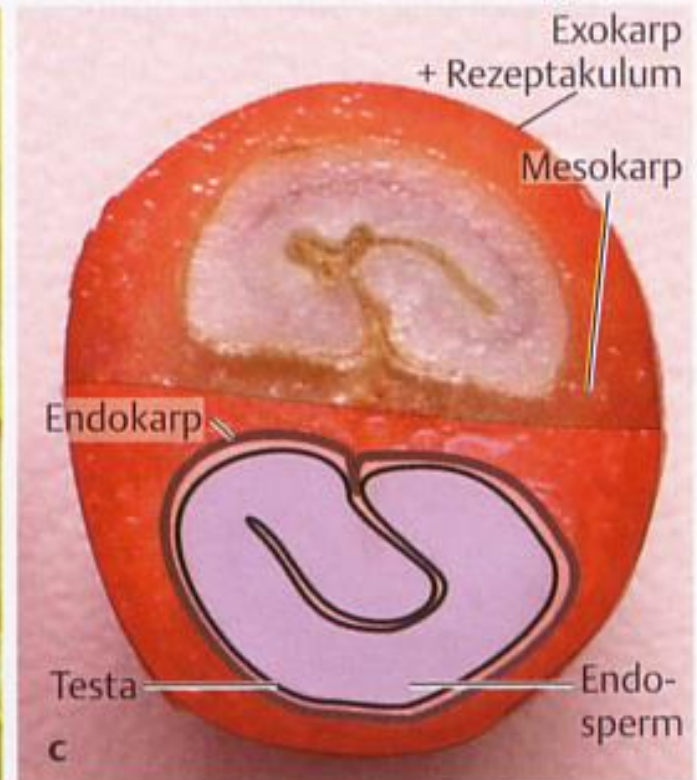


Reife und unreife Kaffeefrüchte





Kaffeefrüchte



Steinfrucht

Mesokarp fleischig, Endokarp hornartig um die beiden Samen.

Samenschale (Testa) = Silberhäutchen



Abb. 4.226 Kaffeesamen. **a** Steinkerne des Kaffees nach der Fermentation während der Trocknung (die Samen sind noch vom Endokarp umgeben; Hornschalenkaffee). **b** Kaffeesamen vor der Röstung (Rohkaffee).

geröstete Kaffee-Bohnen Coffeae semen

Coffea arabica

Bergkaffee

Rubiaceae

C. canephora

Robustakaffee

C. liberica

Liberiakaffee

C. rustica

und viele Varietäten, auch nach Herkunft

Inhaltsstoffe:

- Coffein ca. 0,3-2,5% (*C. arabica* ca. 1.2%, *C. canephora* ca. 2.2 %)

Coffein im Rohkaffee an Chlorogensäure (3-5%) gebunden

- Theobromin, Theophyllin in Spuren

- Chlorogensäure = Kaffeesäure + Chinasäure

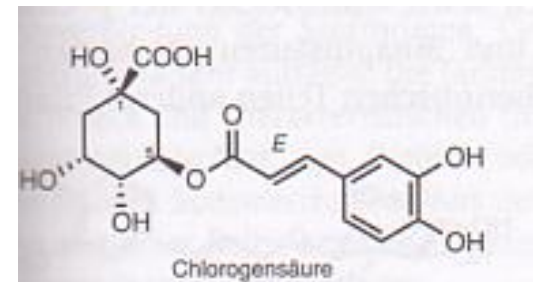
- fette Öle

- Proteine

- Nicotinsäure

- flüchtige und nichtflüchtige Röstprodukte

- Aromastoffe durch Maillard-Reaktion (nicht-enzymatische Bräunung)



Kaffee als Genußmitte: 1 Tasse Kaffee ca. 50-100 mg Coffein

Kaffee-Galenik

- **Infus:** aufgiesen mit kochendem Wasser, ziehen lassen, abseihen
- **Perkolation**, Druckperkolation
- türkischer Mokka: Suspension von Kaffeemehl in der Extraktionsflüssigkeit
- Nebenwirkungen: Gallestimulation, GI-Reizungen
- Entkoffeinierter Kaffee: meist durch Extraktion mit überkritischem CO₂
- Schonkaffe, Idee-Kaffee: Coffein enthalten, Röst- und Reizstoffe (überwiegend Säuren) abgereichert
- löslicher Kaffee durch Sprühtrocknung, selten Lyophilisation von hochkonzentriertem Kaffeeextrakt

Tee

Schwarzer Tee, Grüner Tee, Oolong Tee, Pu Erh Tee u.a.

Camellia sinsensis

Theaceae

Inhaltsstoffe:

Coffein (syn. Thein)

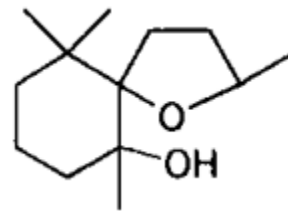
ca. 4.7% in den Knospen und 1.4% in Blättern im unteren Stängelteil

geringe Mengen an Theophyllin und Theobromin

Flavan-3-ole (Catechin, Gallocatechin, Epigallocatechin-3-O-gallat u.a.) und abgeleitete Proanthocyanidine (10 – 25%)

bei fermentativer Trocknung bilden sich durch Polyphenoxidasen oligomere und polymere Proanthocyanidine mit Gerbstoffcharakter (Theaflavine, Theaflavinsäuren)

Chlorogensäure, Triterpensaponine, Aromakomponenten (z.B. Hauptaromageber Theaspiran)



Interaktion (Bindung) des Coffeins an die phenolischen Inhaltsstoffe: Retardierung der Coffeinwirkung



Abb. 4.221 Erntegut des Tees – „two leaves and a bud“.

Mate-Tee (Paraguay-, Parana-, Jesuitentee)

Mate folium

Ilex paraguariensis

Aquifoliaceae

- Inhaltsstoffe: Coffein ca. 1-2 % abhängig vom Blattalter, 0,1 % Theobromin
- Polyphenole (Chlorogensäure 10-16 %)
- Triterpensaponine (5-10 %)





Wasser wird in die Calabasse über den Mate gegossen,
Bombilla als Saugrohr

Matetee als Zubereitung zur Gewichtsreduktion

Role of Saponins:

- destruction of micelles due to surface activity of saponins contained in Maté has been assumed, therefore diminishing the resorption of dietary fats
- possible effect of inhibiting pancreatic lipase has been postulated for saponins of oleanane type in vivo

GUARANA

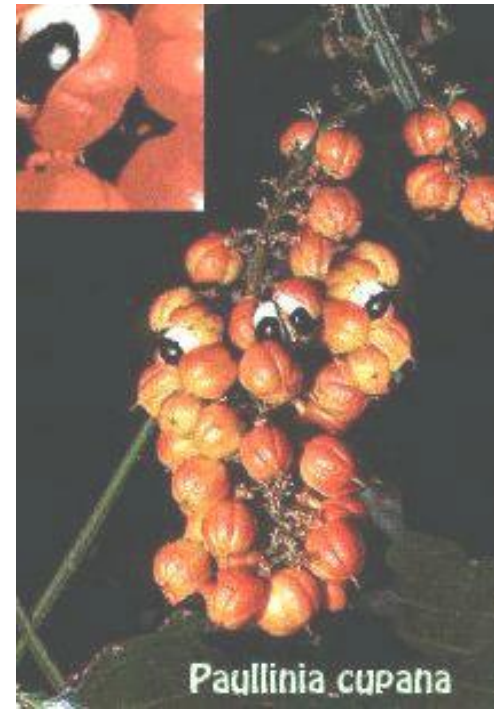
Guarana

Paullinia cupana

Sapindaceae

und andere Paulinia-Arten

- Inhaltsstoffe: Coffein ca. 2-8% (Coffein-reichste Droge)
- 25% Catechingerbstoffe
- Kopfschmerzpulver, Erfrischungsgetränke
- Als Samenfeinschnitt auch in Filterbeutel





Cacao-Samen

Cacao semen

Theobroma cacao

Malvaceae

Hauptanbaugebiete:

Westafrika (Ghana, Elfenbeinküste)

Inhaltsstoffe:

ca. 2,8 % Purinalkaloide

Coffein ca. 0,2%

Theobromin ca. 1,2%

Gerbstoffe (Proanthocyanidine)

Fett 50 %

1 Tasse Kakao:

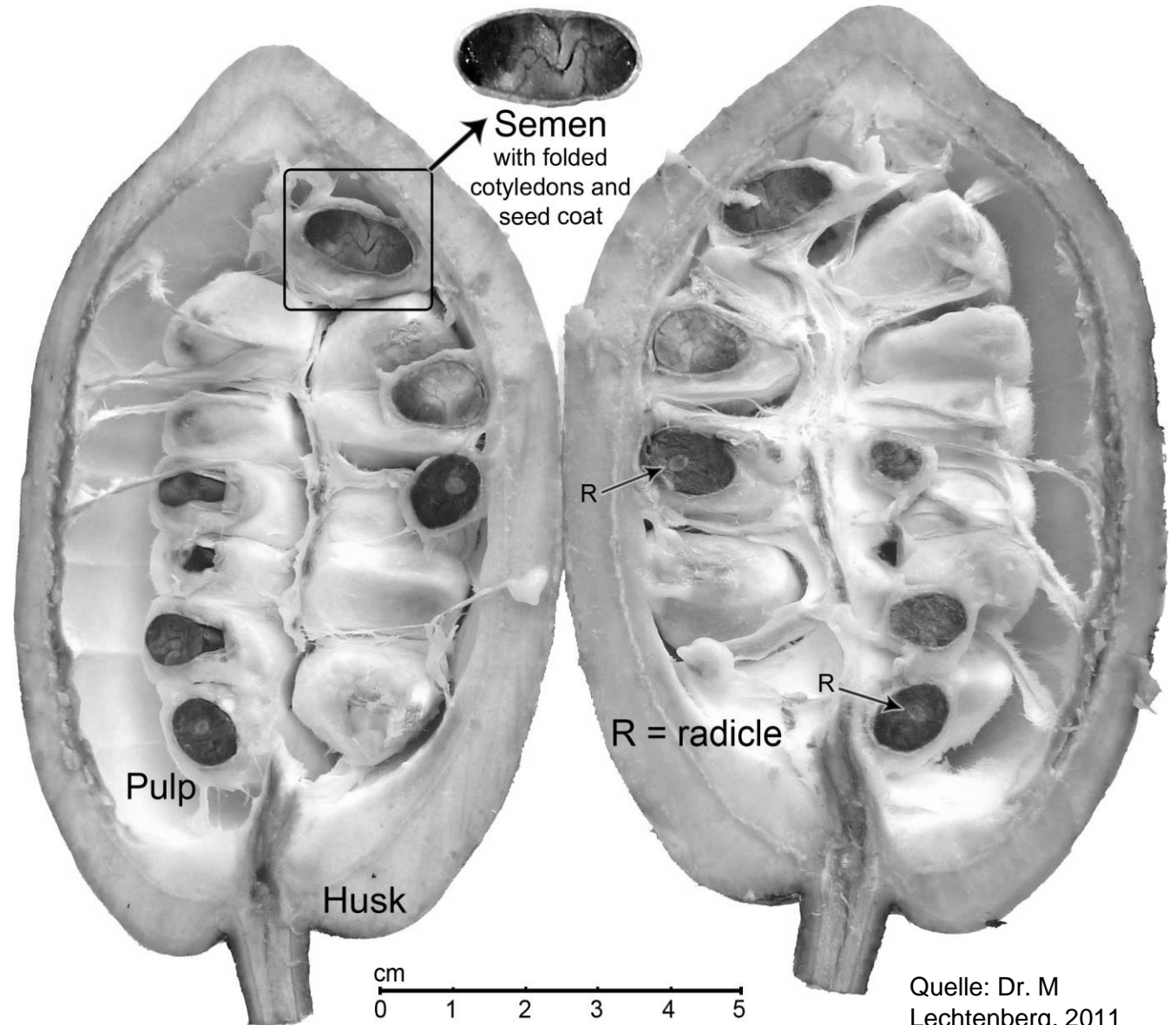
ca. 60 mg Coffein

Kakao:

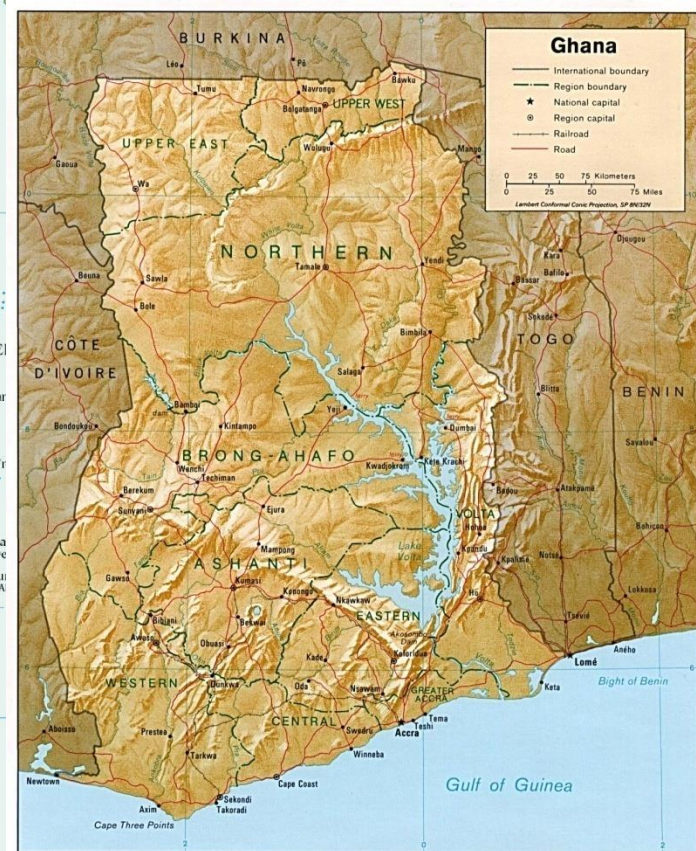
anregendes, antidiarrhoisches Getränk

Kakaobutter:

Suppositorien, Schokolade



Quelle: Dr. M
Lechtenberg, 2011









20 09 2011

3.4	81.4	18.7	12.2	70.5	6.5
	82.8	17.2	-	-	4.8

THEO. BICOLOR

THEO. SPECIOSUM

THEO. BICOLOR

THEO. MICROCARPUM

HERRANIA

AMELONADO

AMAZON

TRINITARIO

HYBRID

20 09 2011



*Öffnen von Kakaofrüchten in der Elfenbeinküste,
Foto: GEPA The Fair Trade Company / Anne Welsing*

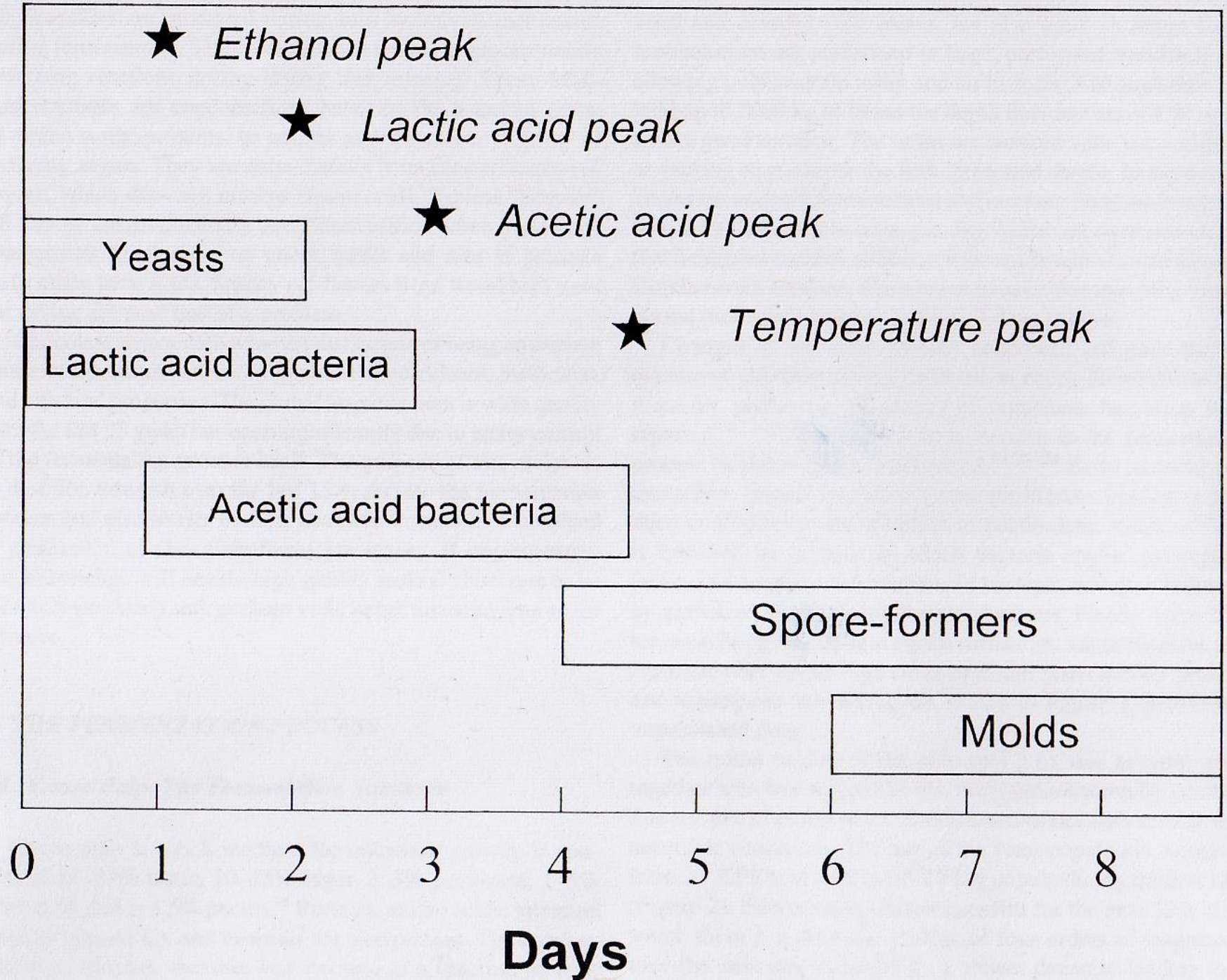


20 09 2011



*Kakaofermentierung,
Foto: GEPA The Fair Trade Company / Anne Welsing*







20 09 2011



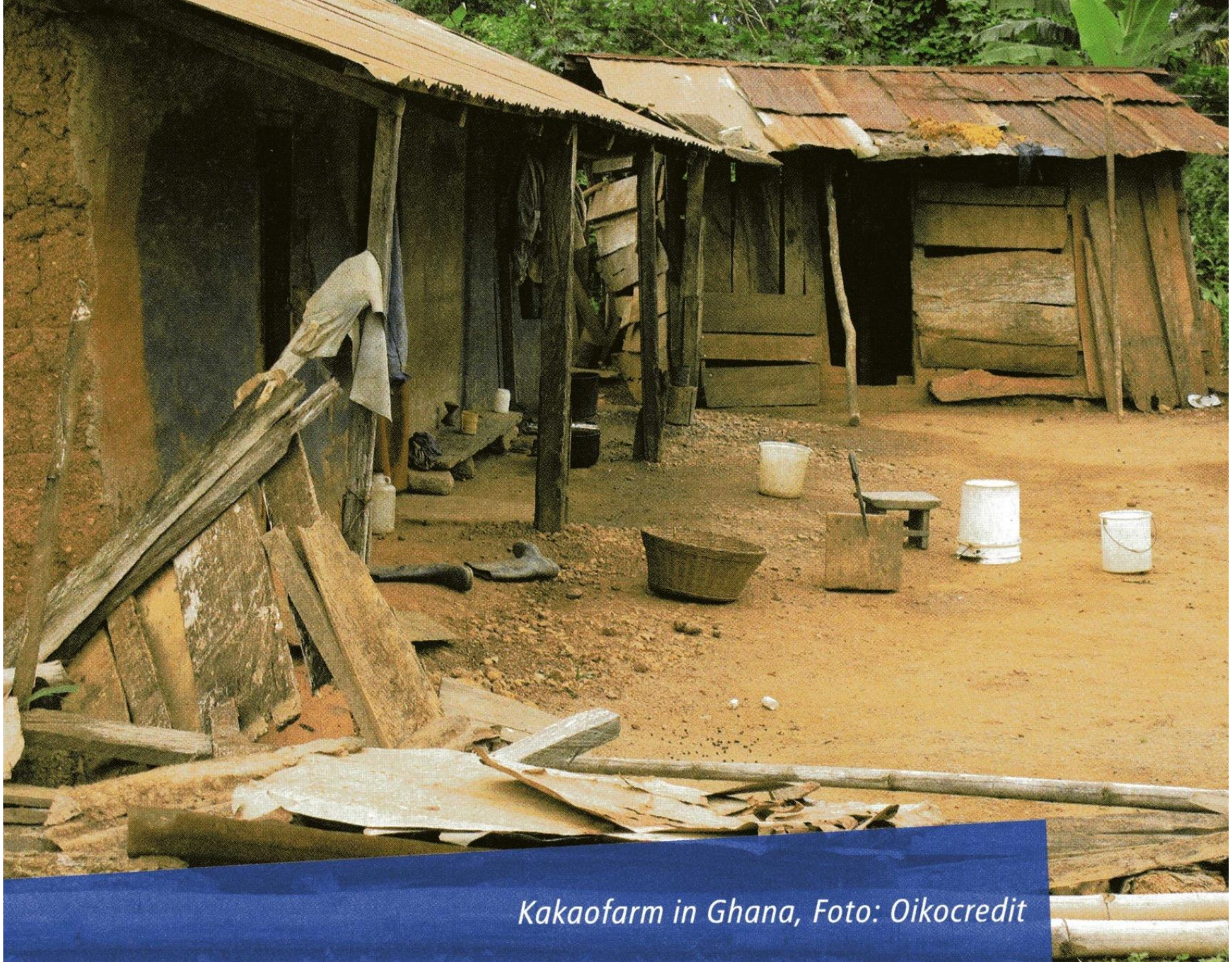
20 09 2011



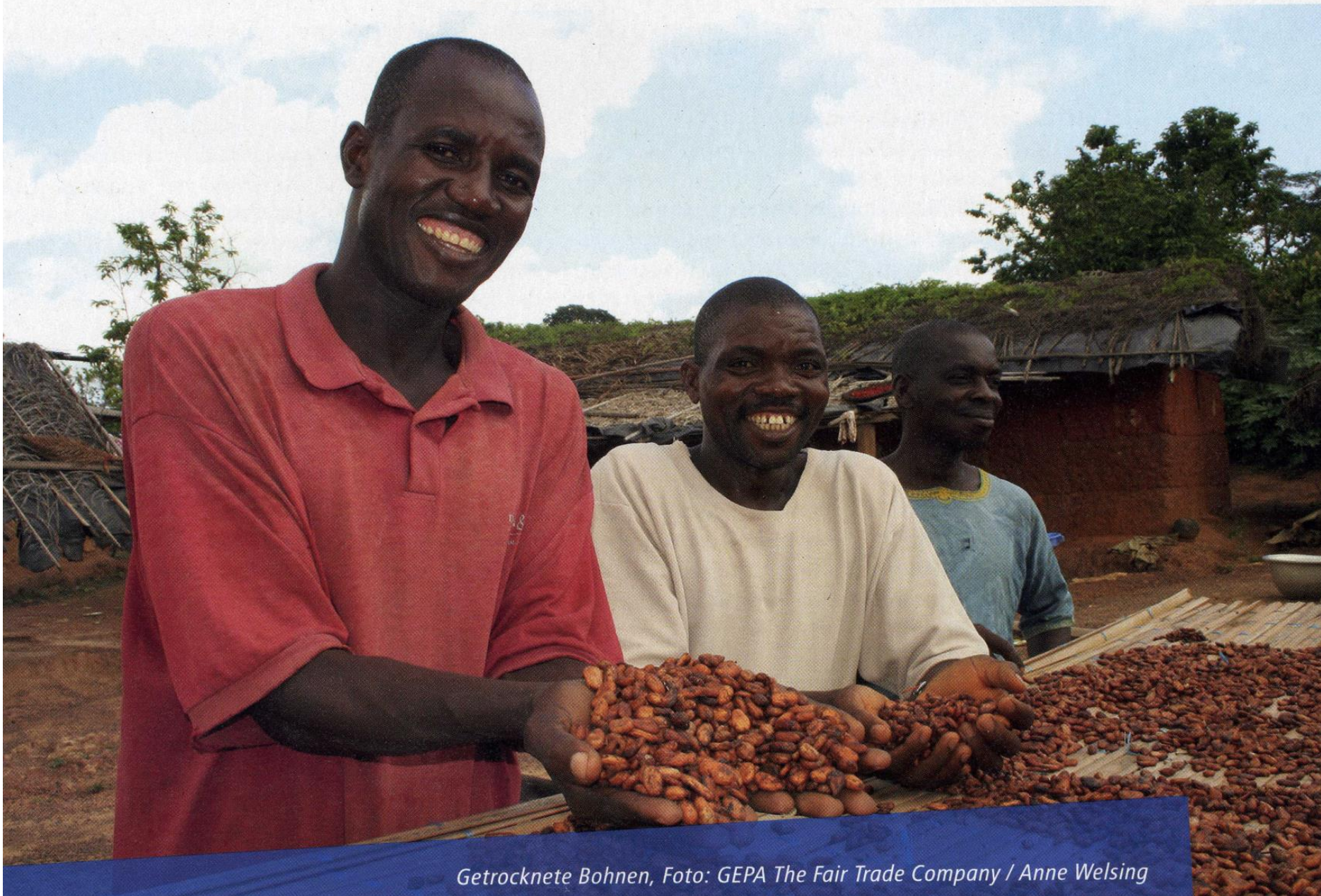
20 09 2011



*Trocknung der Kakaobohnen,
Foto: Kuapa Kokoo*



Kakaofarm in Ghana, Foto: Oikocredit



Getrocknete Bohnen, Foto: GEPA The Fair Trade Company / Anne Welsing



*Verladen von Kakaobohnen am Hafen von Tema,
Foto: Birgitta Seegers / Flickr.com*

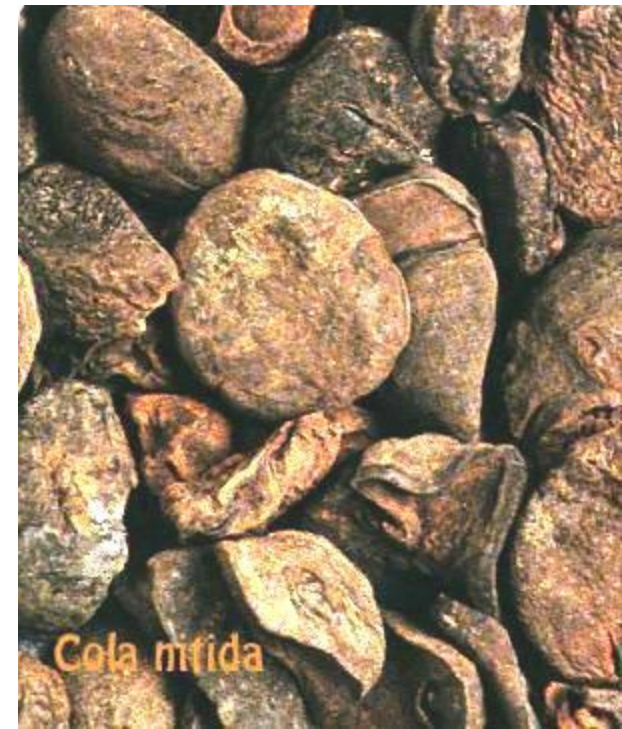
COLANUSS

Colae semen

Cola nitida (kleine Kolanuss)

Cola acuminata (grosse Kolanuss) Sterculiaceae

- Inhaltsstoffe: Coffein ca. 1-3% (gebunden an Tannin = „Colanin“)
Theobromin ca. 0,1%
4% Catechingerbstoffe
- Erfrischungsgetränk
- Coca-Cola 10-30 mg Coffein/ 100 mL



Cola nitida

5. von Tryptophan-abgeleitete Alkaloide

Chinolinalkaloide (Chinin, Chinidin)

Indolalkaloide vom Ergolin-Typ (Ergotalkaloide)

Indolalkaloide vom Physostigmin-Typ (Physostigmin)

Monoterpen-Indolalkaloide

(z.B. Strychnin, Toxiferin, Yohimbin, Reserpin, Vincamin, Catharanthus-Alkaloide, Camptotecin etc.)



Chinarinde: Chinin, Chinidin



Cinchona pubescens VAHL.
©Thomas Schoepke



Cinchona pubescens, Rubiaceae

Heimat:	Südamerika (Anden, bis zu 3000 m)
Herkunft der Droge:	Kulturen in Südostasien, Südamerika, Südafrika
Merkmale:	30 m hoher immergrüner Baum, gegenständige, ganzrandige Blätter, Blütenstand: endständige Rispen
Frucht: Kapsel	

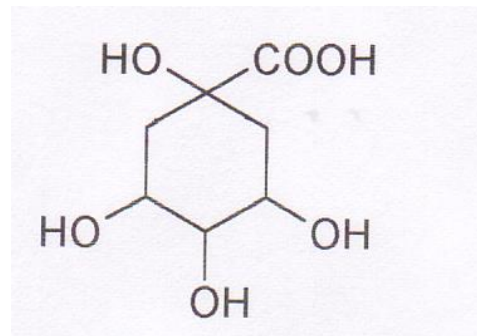


Inhaltsstoffe Chinarinde, *C. succirubra* , nach Ph. Eur.:

mind. 6,5 % Alkaloide, davon mind. 30 - 60 % vom Chinintyp

(in praxi: Droge kann bis 15 % Alkaloide enthalten!)

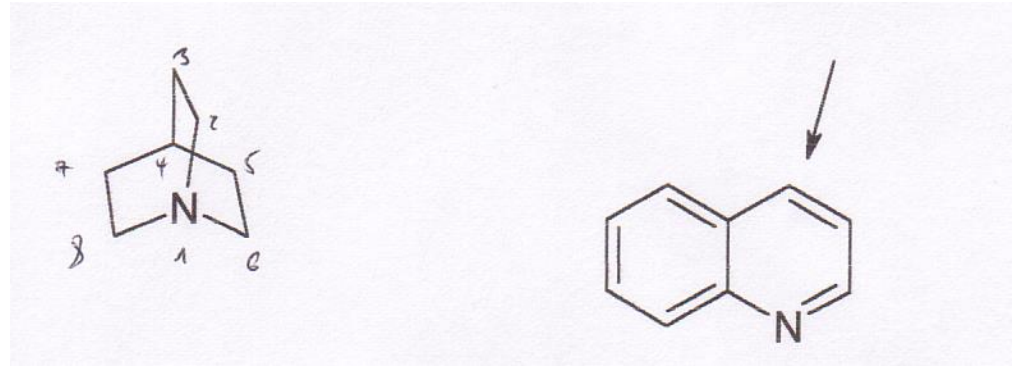
Alkaloide gebunden an Chinasäure und Gerbstoffe (Catechine, Gallotannine)



zur industriellen Alkaloidgewinnung auch Verwendung der „gelben Fabrikrinde“ aus *C. ledgeriana*, bis 80 % Chinin (nicht Ph. Eur.)

Allgemeine Grundstruktur Chinchonan

Chinuclidin + Hydroxymethylbrücke +
Chinolin



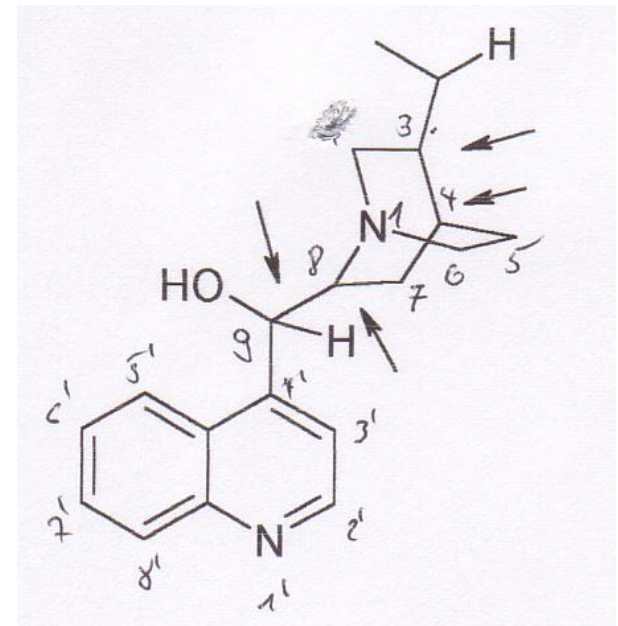
Chinuclidin

Chinolin

(1-Azabicyclo[2,2,2]octan)

Chinchonan

(theor. 16 Stereoisomere, natürliche Isomere nur an C₈, C₉)

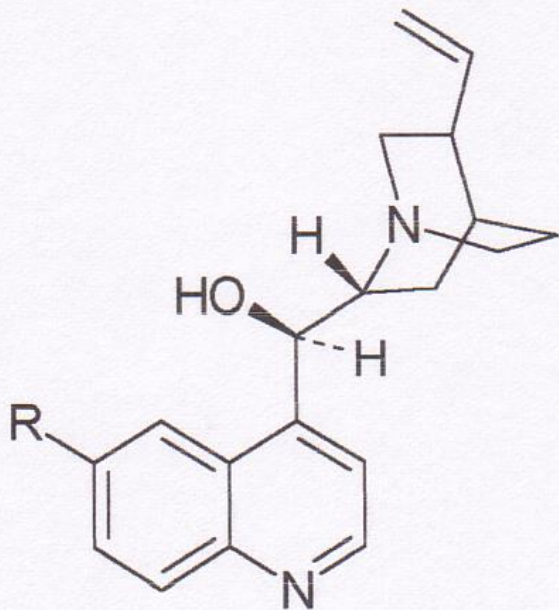


Chinin

8S,9R-Konfiguration

Linksdrehend

Hydrophileres Diastereomer, da Hydroxylgruppe an C₉ weniger abgeschirmt

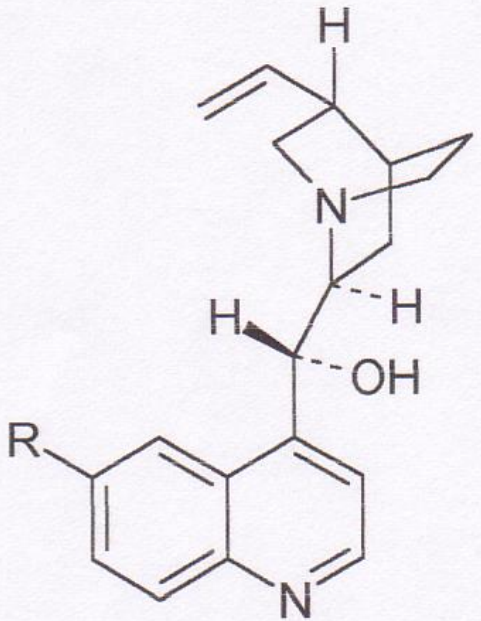


Chinidin

8R,9S-Konfiguration

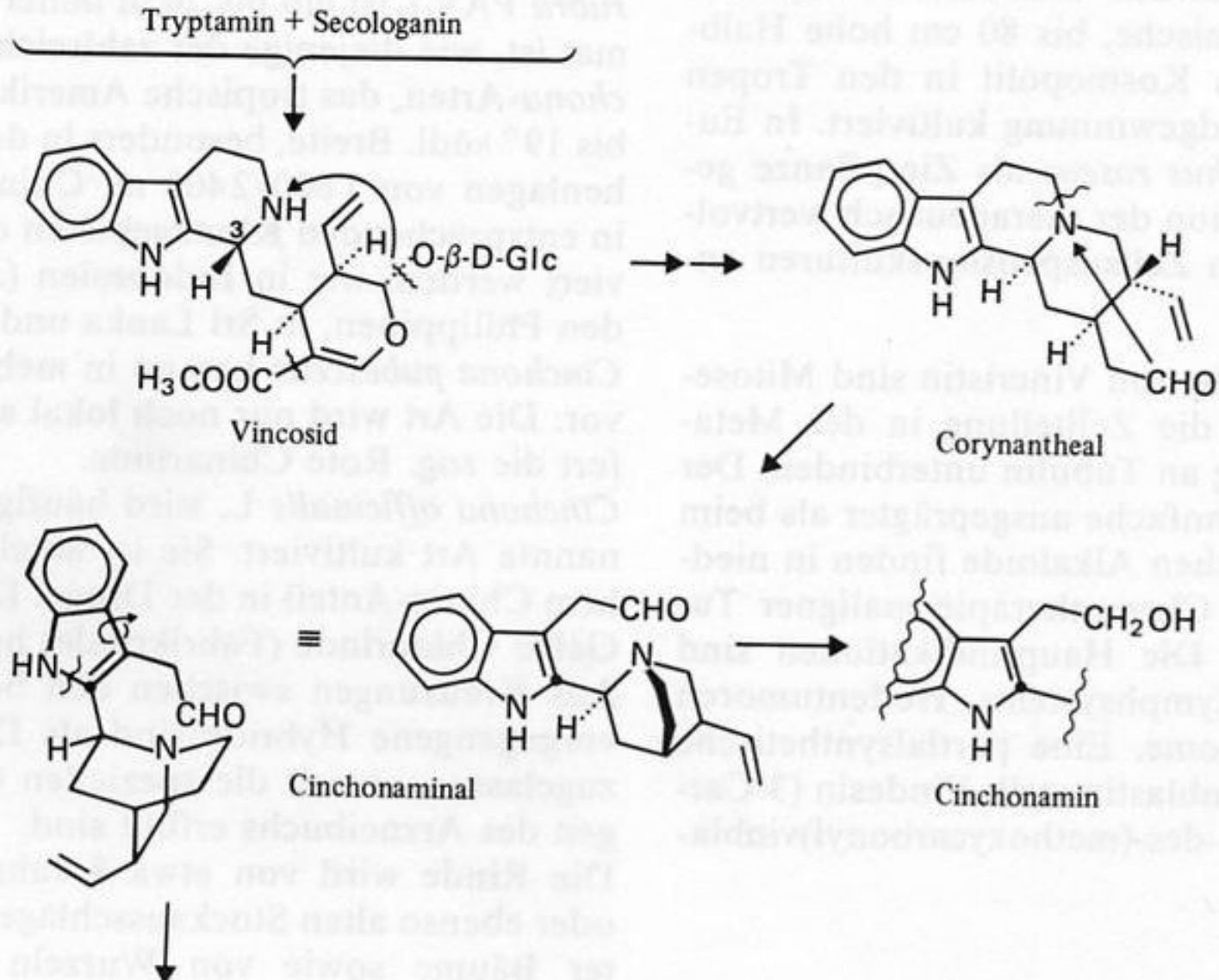
Rechtsdrehend

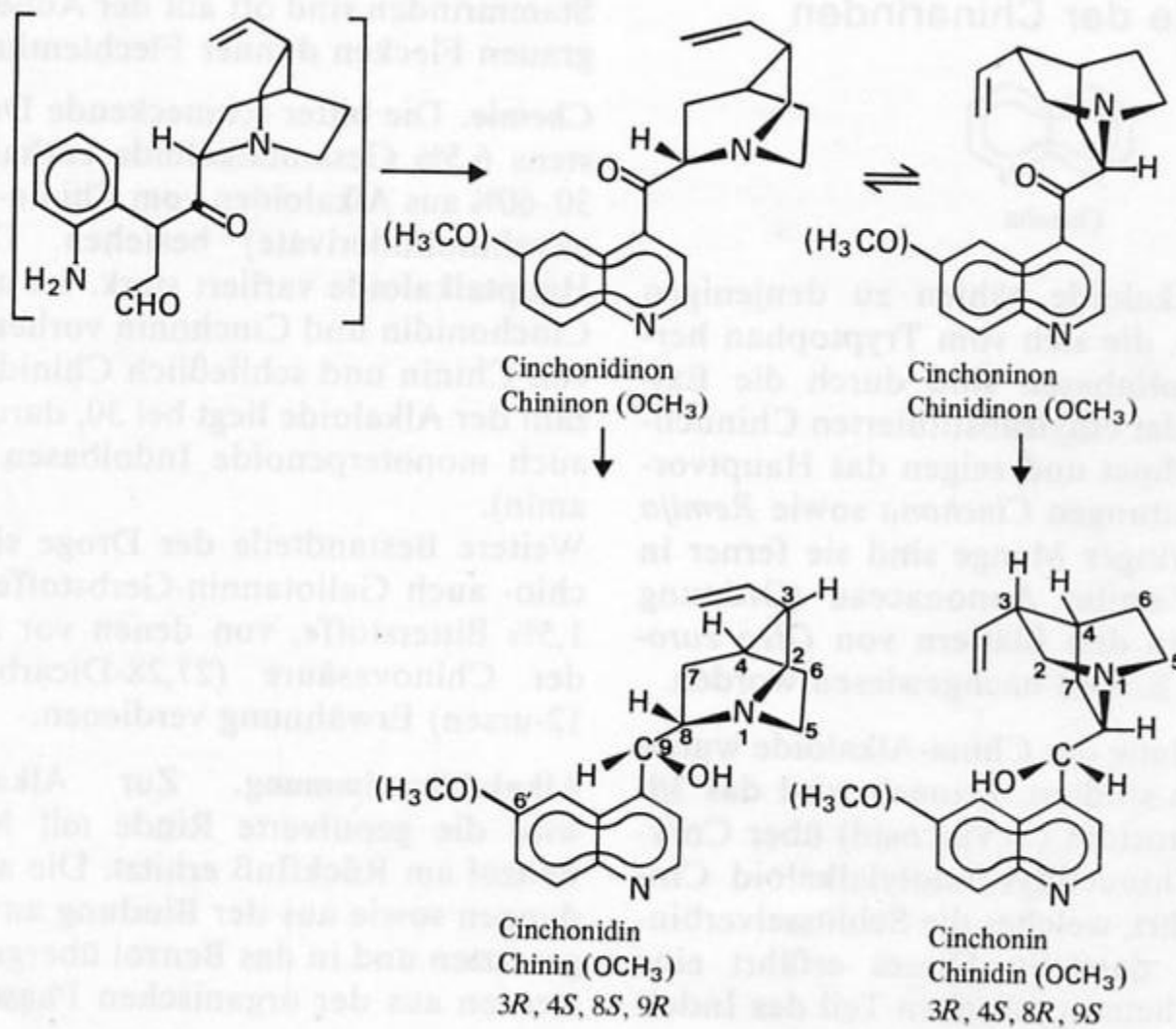
Lipophileres Diastereomer, da OH-Gruppe an C₉ durch Vinylgruppe abgeschirmt



	8S, 9R-Konfiguration	8R, 9S-Konfiguration
R = H	(-)-Chinchonidin	(+)-Chinchonin
R = OCH ₃	(-)-Chinin	(+)-Chinidin
Drehwerte [α]	- 170°, -110°	+ 260°, + 230°

Biosynthese





Analytik China-Alkaloide

Droge, + HCl, Temp.: Spaltung der Alkaloid-Gerbstoff-Komplexe



Mit NaOH alkalisch stellen, Alkaloide org. ausschütteln



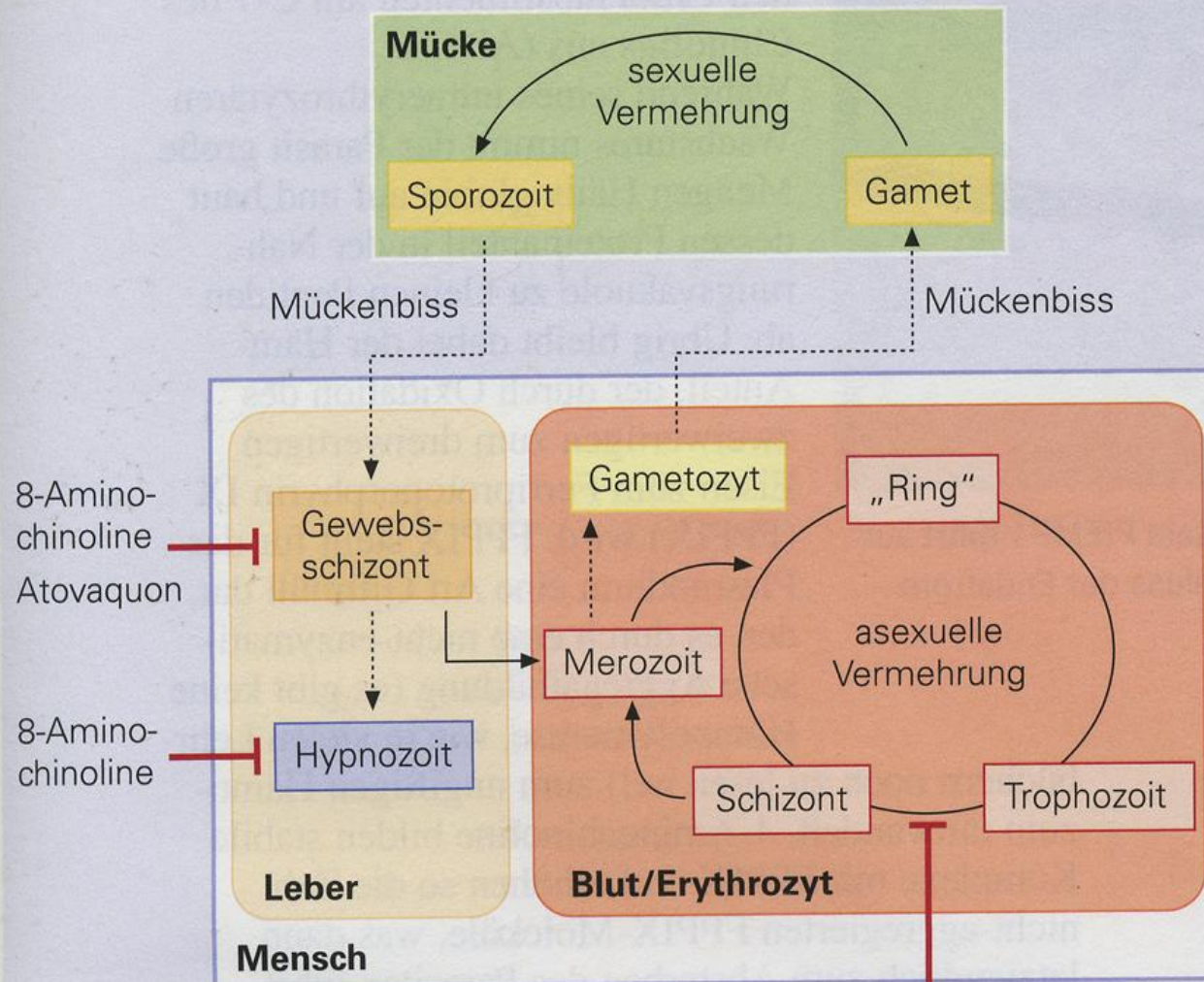
UV-Differenzbestimmung: Gesamtalkaloide bei 316 nm, Chinin-Typ-Alkaloide bei 348 nm

Malaria

- Häufigste Tropenerkrankung
- 300 Millionen Neuerkrankungen p.a., häufig letal bei Nichtbehandlung
- Symptome: Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Muskelschmerz, Anämie, Milzvergrößerung ...
- Keine Impfung möglich, Prophylaxe: Stichprophylaxe, medikamentös

- *Plasmodium falciparum* ⇒ Malaria tropica ⇒ wechselnde Fieberintervalle, gefährlichste Form, unbehandelt 30 % Letalität
- *Plasmodium vivax* und *ovale* ⇒ Malaria tertiana ⇒ 48-Std. Fieberintervalle, selten letal, starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens
- *Plasmodium malariae* ⇒ Malaria quartana ⇒ 72-Std. Fieberintervalle, mildeste Form

- Entwicklungszyklus von Plasmodium: geschlechtlicher Zyklus in Anopheles-Mücke, ungeschlechtlicher Zyklus im Menschen: Generationswechsel



4-Aminoquinoline
 Arylaminoalkohole
 Artemisinine
 Antifolate
 Atovaquon
 Antibiotika

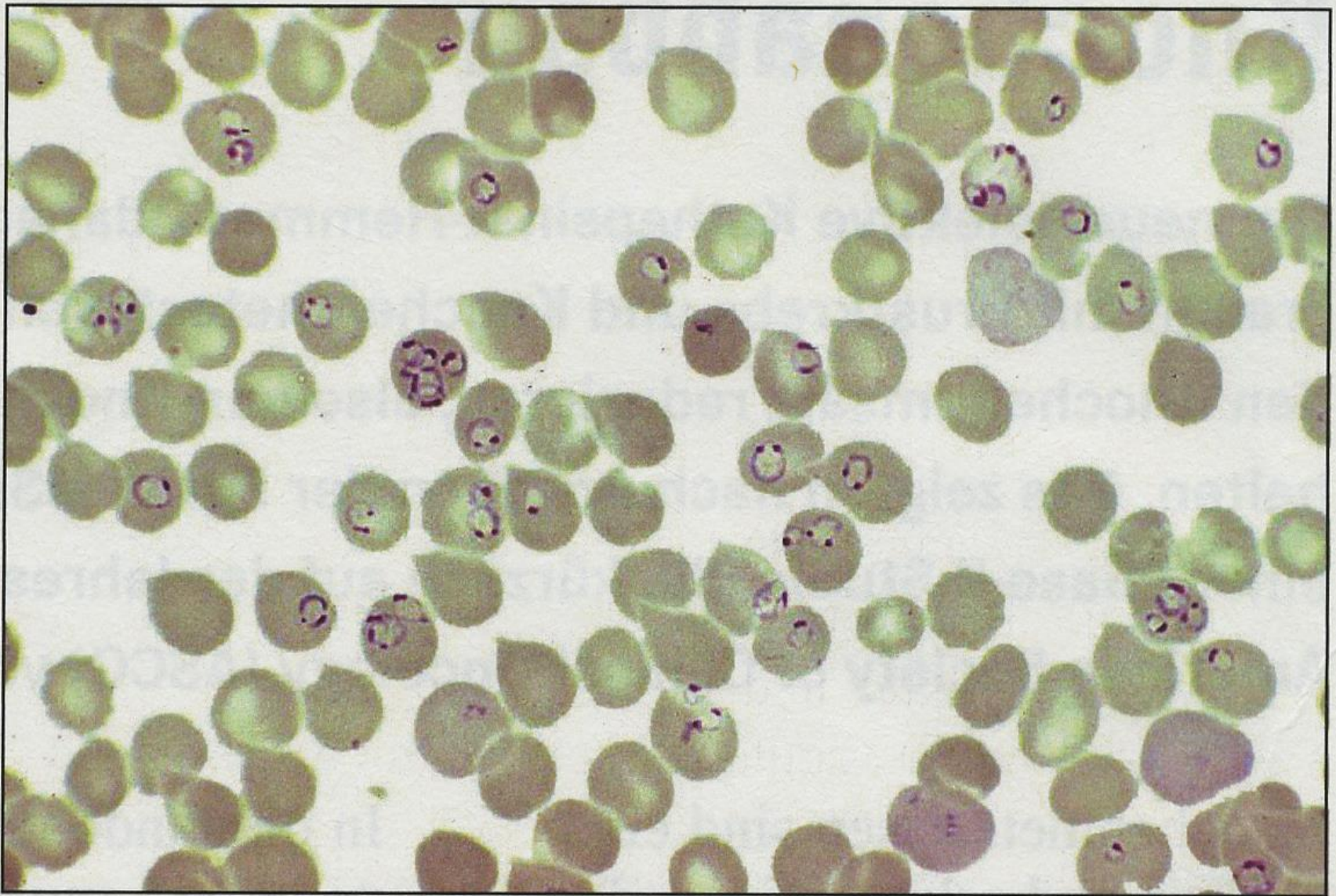


Foto: SPL / Agentur Focus

ABB. 1: Blutausstrich mit zahlreichen befallenen Erythrozyten (Ringformen).

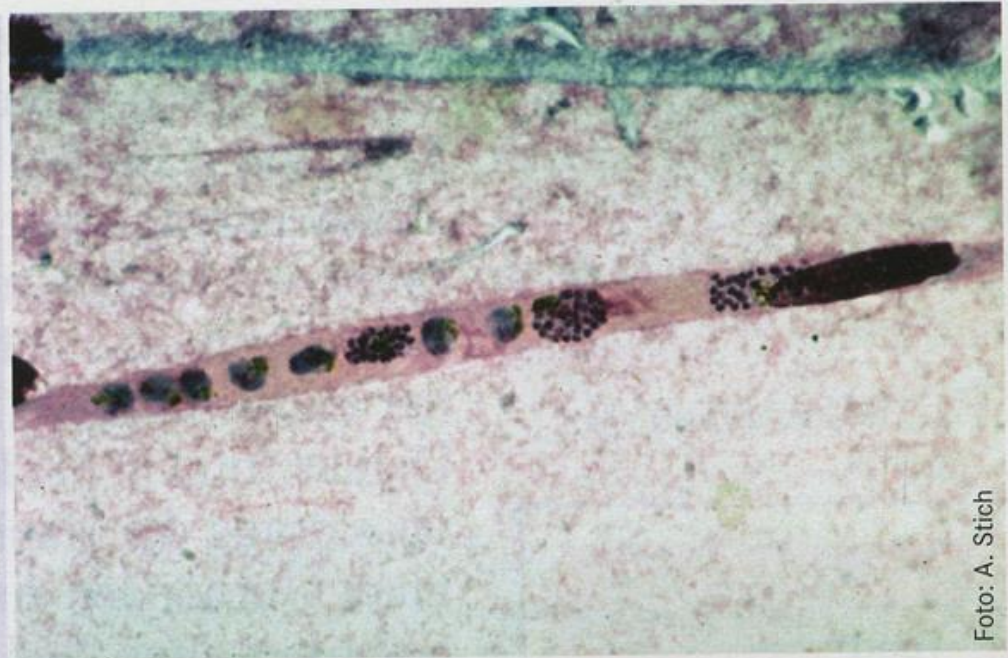
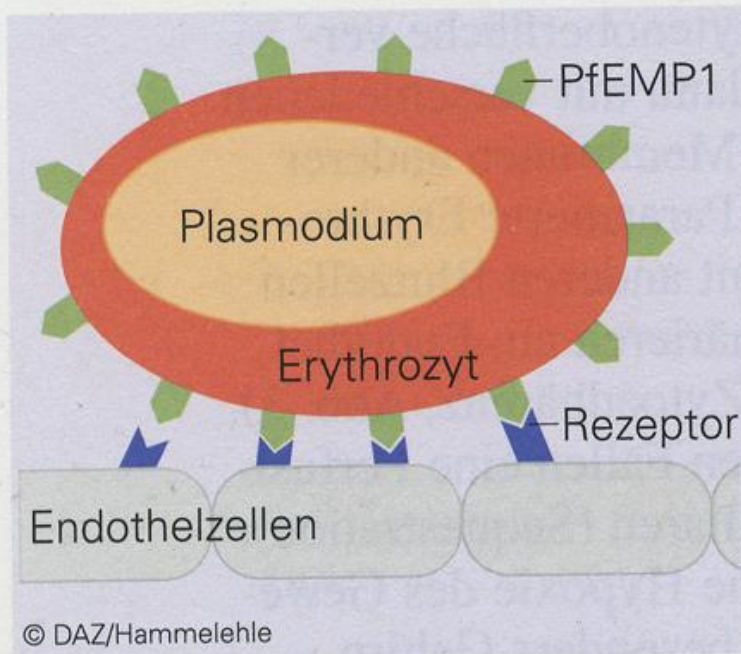


Abb. 3: Das von *Plasmodium falciparum* codierte Membranprotein PfEMP1 führt zur Zytoadhärenz der Erythrozyten an das Endothel und zum Verschluss der Endstrombahn.

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff
4-Aminochinoline	Chloroquin
	Amodiaquin
	Piperquin
	Pyronaridin
Arylaminoalkohole	Chinin
	Mefloquin
	Halofantrin
	Lumefantrin
8-Aminochinoline	Primaquin
	Tafenoquin
Sesquiterpenlactone	Artemisinin
	Dihydroartemisinin
	Artemether
Antifolate	Pyrimethamin
	Sulfadpxin
Atovaquon/Proguanil	
Antibiotika	Doxycyclin
	Clindamycin
	Azitromycin

Chinidin

Antiarrhythmikum Gruppe Ia (Repolarisationszeit erhöht)

- Blockade Na^+ -Kanal
- Blockade K^+ -Kanal
- atropinartige Wirkung
- Hemmung Ca^{+2} -Kanal

Indikation:

- Vorhofflattern, -flimmern
- Extrasystolen
- ventrikuläre Tachykardie

Alkaloide, abgeleitet aus Tryptophan:
Alkaloide vom Ergolin-Typ; Mutterkornalkaloide

Claviceps purpurea Mutterkorn

Clavicipitaceae



Mit Mutterkorn befallene Roggenähren

Pilze

4. Klasse: Schlauchpilze (Ascomycetes)

10. Ordnung: Clavicipales

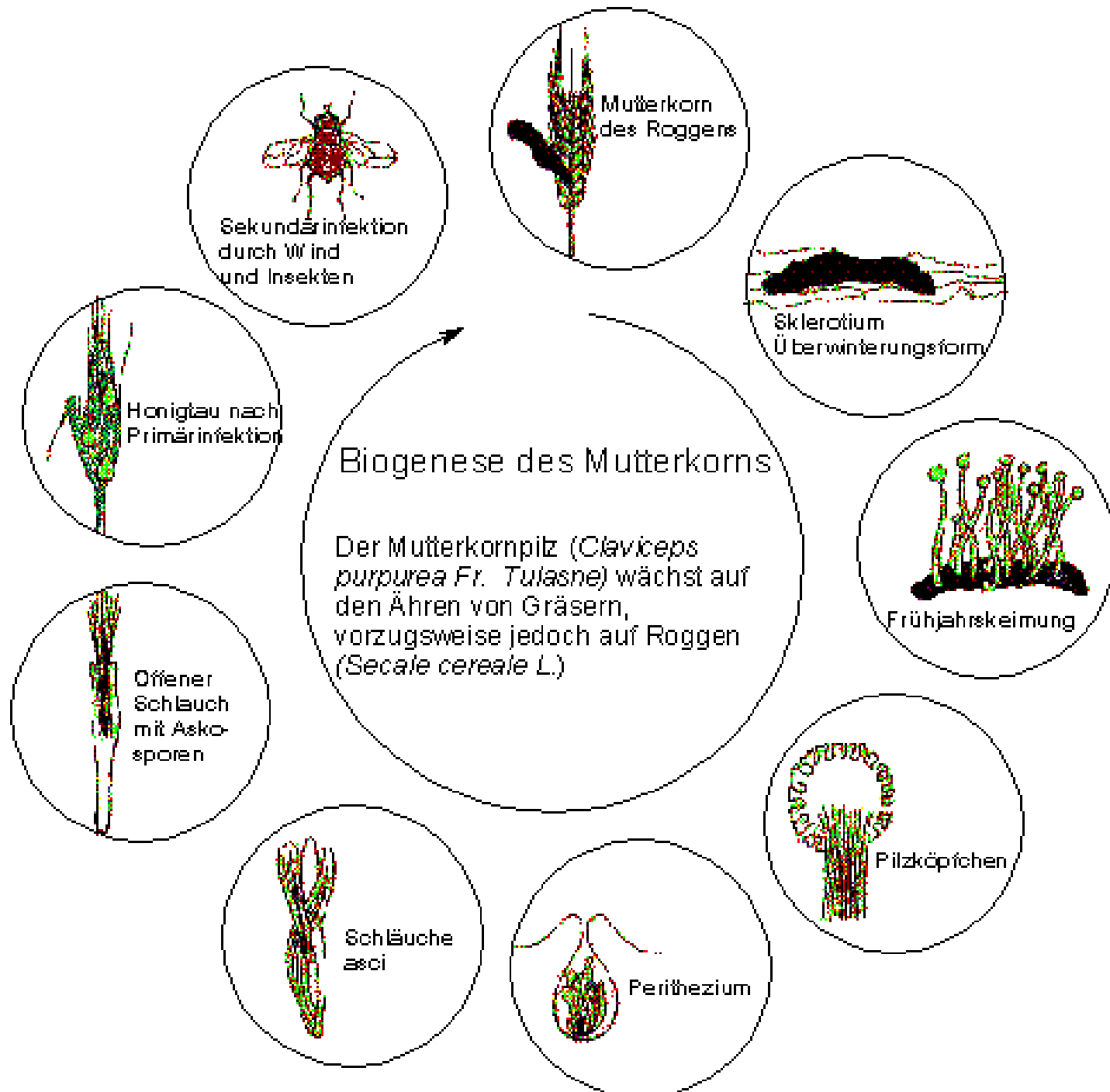
Familie: Clavicipitaceae

Gattung: Claviceps

Art: Claviceps purpurea, Mutterkornpilz

Droge: Mutterkorn (*Secale cornutum*); Dauerorgan = Sklerotium als Überwinterungsorgan

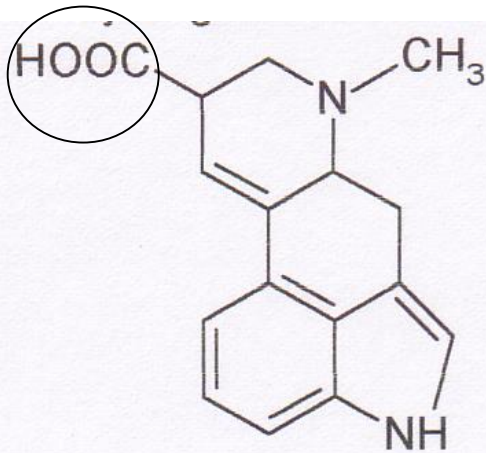
Primärinfektion: Ascosporen werden durch Wind auf blühende Gräser (Roggen) übertragen ⇒ Auskeimung ⇒ Hyphen durchwuchern den Fruchtknoten ⇒ Konidienbildung ⇒ Sekundärinfektion: Konidiosporen werden in einer sich abscheidenden Flüssigkeit „Honigtau“ durch Insekten aufgenommen und auf weitere Gräser verteilt ⇒ Sklerotienbildung (der durchwucherte Fruchtknoten wird zum kornartigen Sklerotium Mutterkorn) ⇒ fällt auf den Boden ⇒ Überwinterung



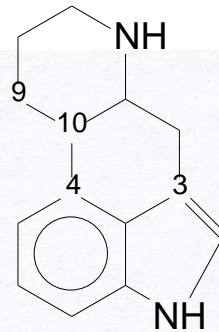
Mutterkornalkaloide

Gehalt in *Secale cornutum*: ca. 0,5 % Alkaloide

Lysergsäurealkaloide

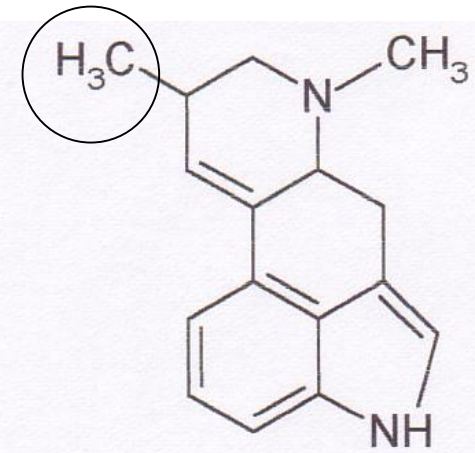


vielfältige
pharmazeutische
Nutzung

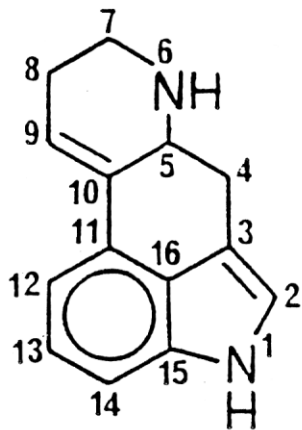


Grundkörper: **Ergolin**

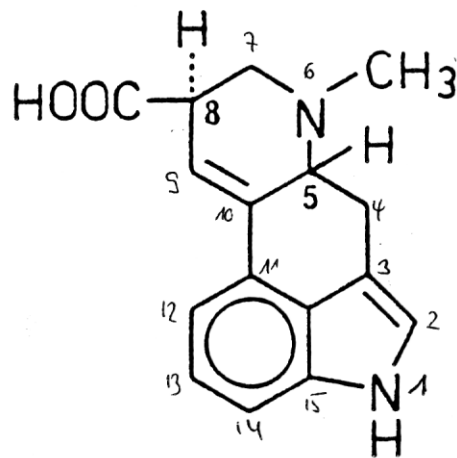
Clavinalkaloide



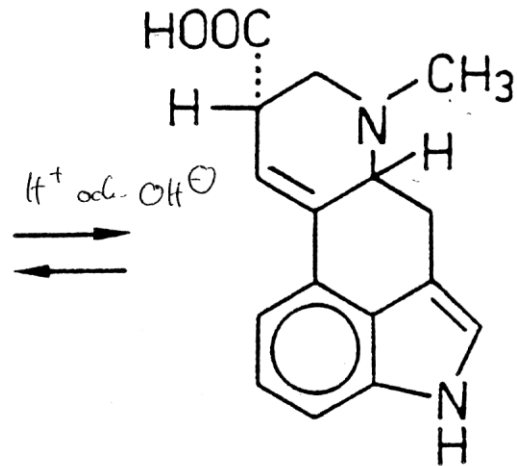
pharmazeutisch
bedeutungslos



Ergolin

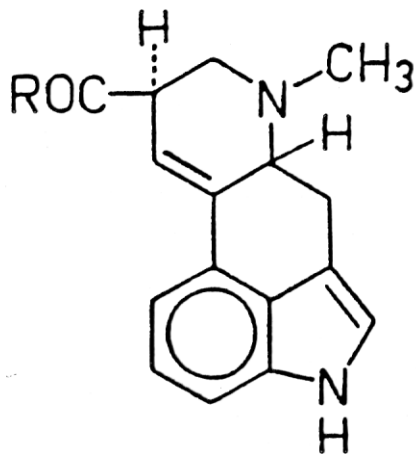


D-Lysergsäure

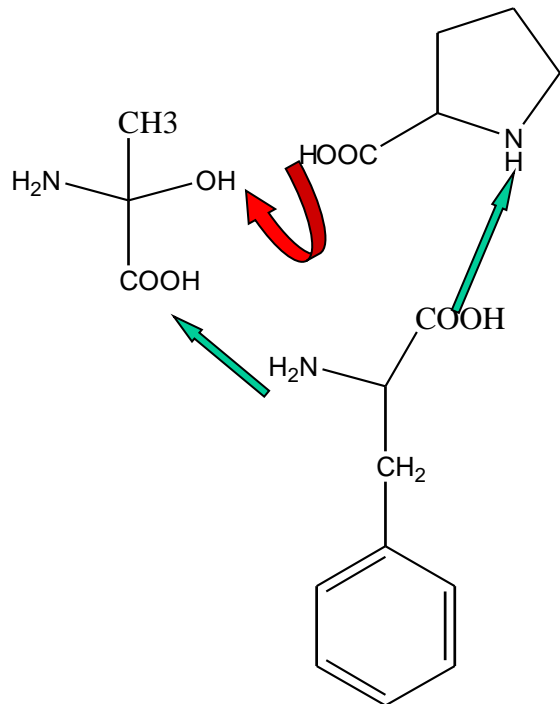


D-Isolysergsäure ~~un~~
unwirksame Derivate!

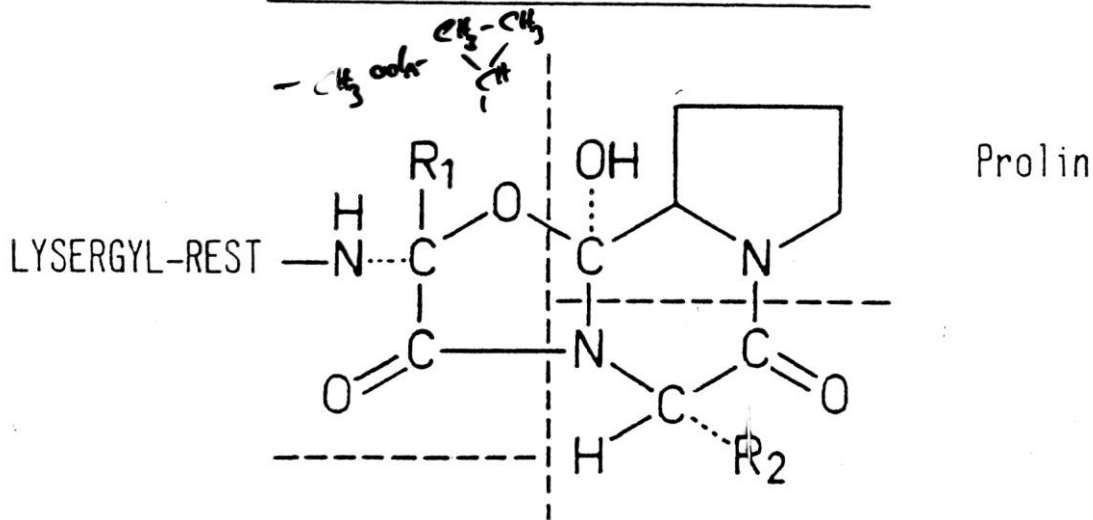
SÄUREAMID - ALKALOIDE





<u>Ergin</u>	R : NH ₂
Lysergsäure-methylcarbinolamid	R : NH-CH-OH CH ₃
<u>ERGOMETRIN</u> (Ergobasin)	R : NH-CH-CH ₂ OH CH ₃

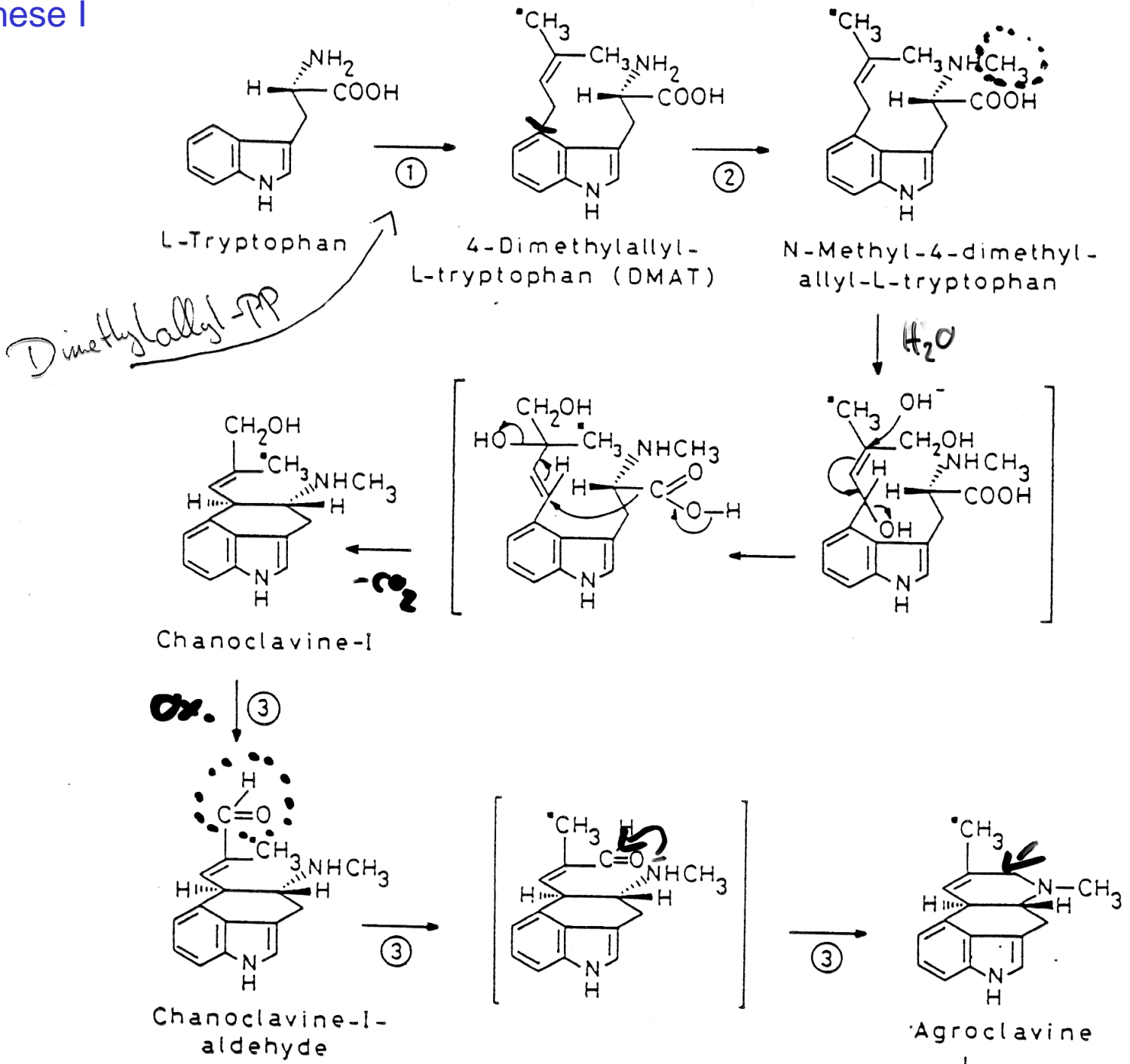


PEPTID-ALKALOIDE

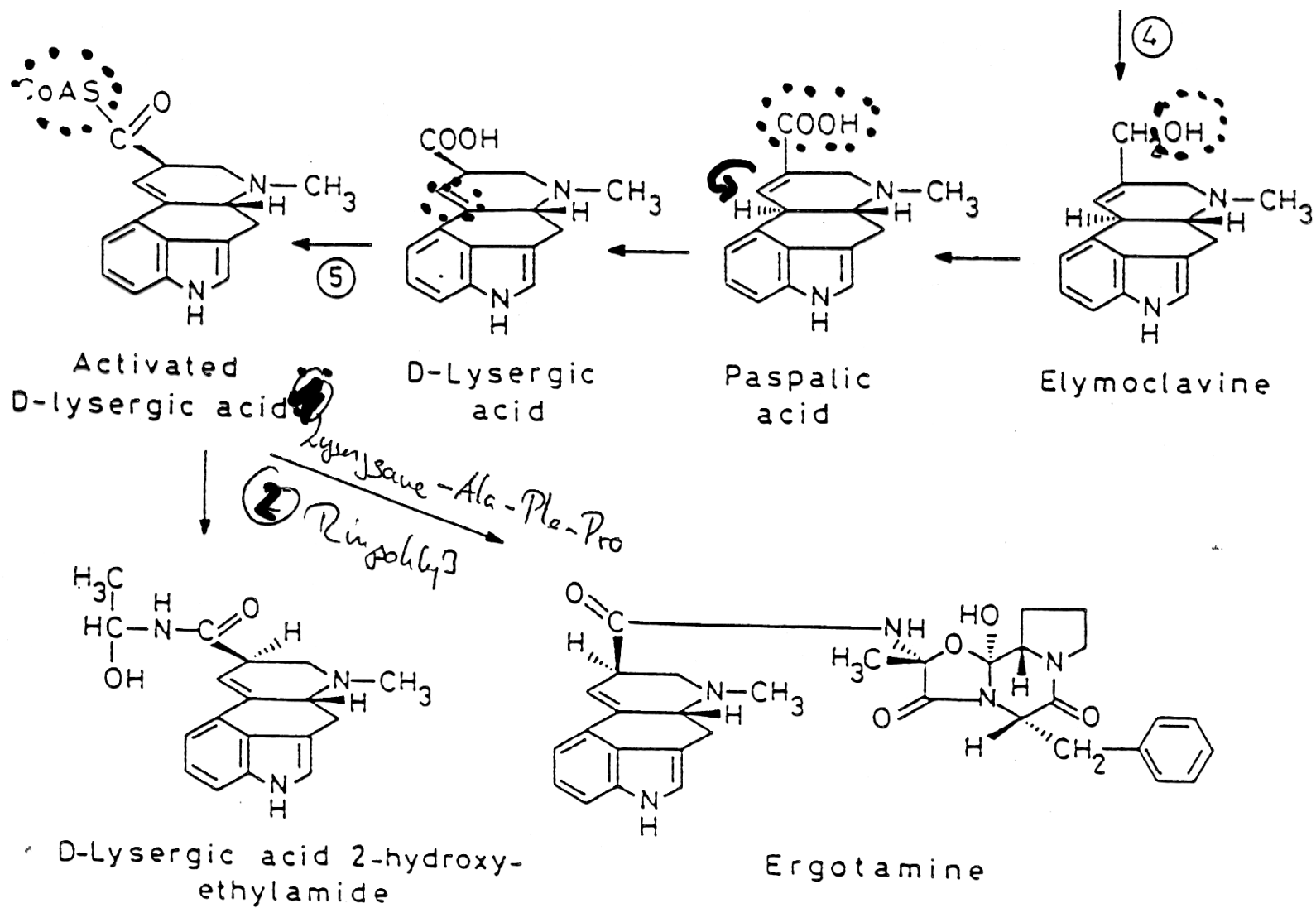


Alkaloide	R ₁	Aminosäuren	R ₂	Aminosäuren
1. Ergotamingruppe				
Ergotamin	CH ₃	α-Hydroxy-	CH ₂ - 	Phenylalanin
Ergosin	CH ₃	alanin	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Leucin
2. Ergotoxingruppe				
Ergocristin	CH(CH ₃) ₂	α-Hydroxy-	CH ₂ - 	Phenylalanin
α-Ergocryptin	CH(CH ₃) ₂	valin	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Leucin
Ergocornin	CH(CH ₃) ₂		CH(CH ₃) ₂	Valin

Biosynthese I



Biosynthese II



Lyserensäureamide

- Lyserensäureamid (kein Arzneimittel, Rauschmittel)
- Lysergsäurediethylamid (LSD, Halluzinogen)
- Ergometrin
- Methylergometrin
- Methylsergid

Peptidalkaloide (Ergopeptine)

- Ergotamingruppe
- Ergotamintartrat (Ph. Eur.), Ergotaminmaleat (Ph.Eur.)
 - Dihydroergotamin
 - Ergosin

- Ergotoxingruppe
- Ergocristin (= Ergotoxin)
 - Ergocryptin
 - Ergocornin
 - Dihydroergotoxin

und viele partialsynthetische Abwandlungsprodukte....

Analytische Aspekte

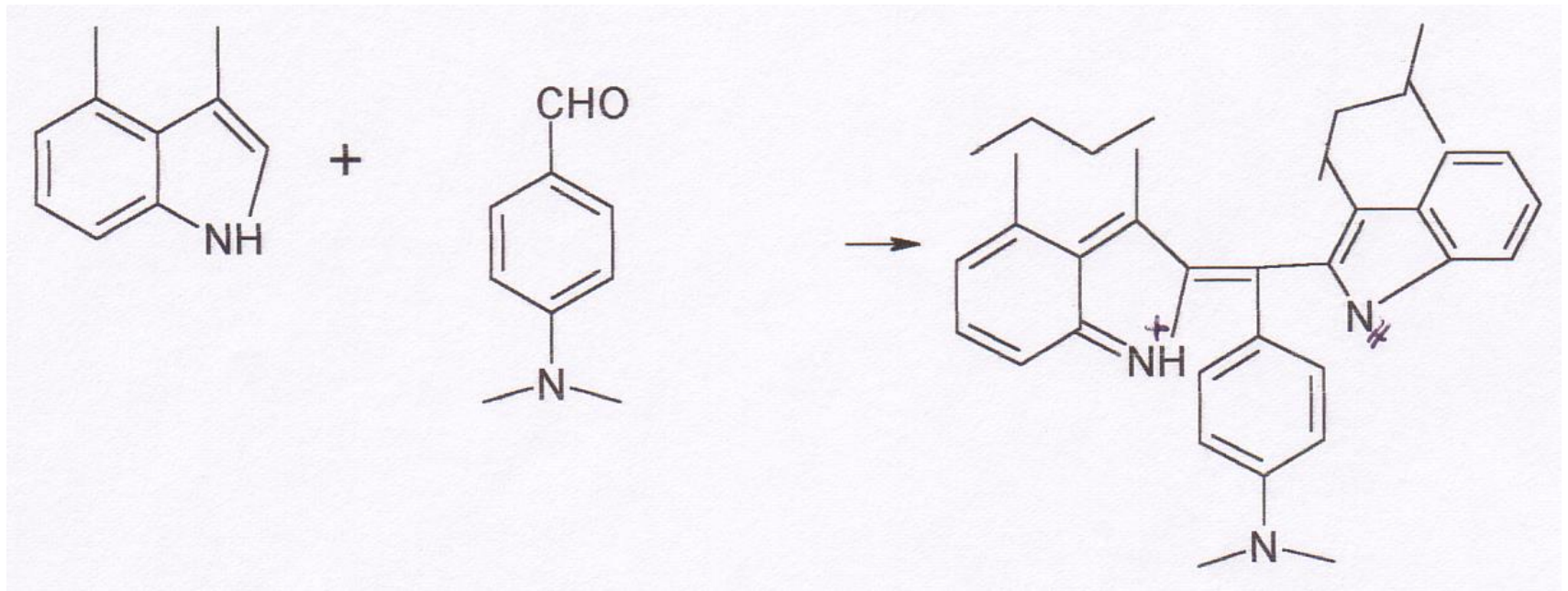
Fluoreszenz UV 365

$\Delta 9,10$ -Derivate +++++

Dihydroderivate ----

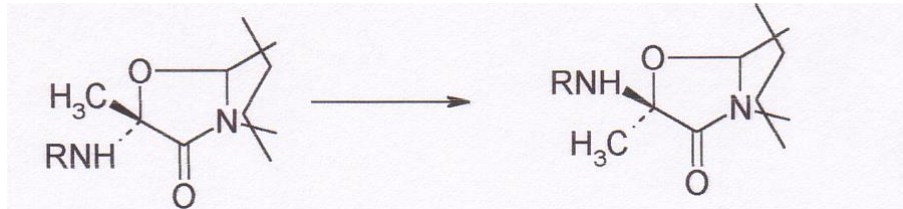
van Urk Reaktion:

Nachweis des Indol-Molekülteils, nur bei Derivaten mit freiem α -C zum Indol-N

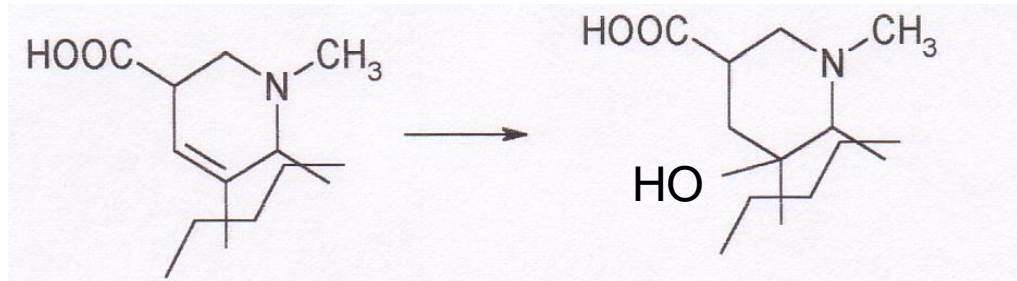


STABILITÄT I: alle Derivate hochsensitiv und instabil

1. + Säure oder Lauge \Rightarrow Bildung der unwirksamen Isolysergsäurederivate (Isomerisierung an C8), Beispiel: Erotamin \Rightarrow Ergotaminⁱⁿ
2. Epimerisierung zur aci-Form am C2`des Peptid-Teils; Beispiel: Ergotamin \Rightarrow aci-Ergotamin



3. H^+ + Licht \Rightarrow Wasseranlagerung an $\Delta 9,10$, wobei das α - und β -Isomer entsteht (Lumi-Derivate)



z. B. Ergotamin \Rightarrow Ergotaminin \Rightarrow aci-Ergotaminin
 \Rightarrow aci-Ergotamin

\Rightarrow aci-lumi-Ergotaminin
 \Rightarrow aci-lumi-Ergotamin
 \Rightarrow lumi-Ergotamin
 \Rightarrow lumi-Ergotaminin

Ergotamine

Tartrate Injection

USP XXI

mum absorbance at about 546 nm, with a suitable spectrophotometer. Calculate the quantity, in mg, of $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ in each mL of the Aerosol taken by the formula $0.01Cd/W(A_U/A_S)$, in which C is the concentration, in μg per mL, of USP Ergotamine Tartrate RS in the *Standard preparation*, d is the density, in g per mL, of Aerosol determined as directed for d in the *Procedure* in the *Assay* under *Isoproterenol Sulfate Inhalation Aerosol*, W is the weight, in g, of the specimen taken, and A_U and A_S are the absorbances of the solutions from the *Assay preparation* and the *Standard preparation*, respectively.

Ergotamine Tartrate Injection

» Ergotamine Tartrate Injection is a sterile solution of Ergotamine Tartrate and the tartrates of its epimer, ergotamine, and of other related alkaloids, in Water for Injection to which Tartaric Acid or suitable stabilizers have been added. The total alkaloid content, in each mL, is not less than 450 μg and not more than 550 μg . The content of ergotamine tartrate $[(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6]$ is not less than 52.0 percent and not more than 74.0 percent of the content of total alkaloid; the content of ergotamine tartrate is not more than 45.0 percent of the content of total alkaloid.

Packaging and storage.—Preserve in single-dose, light-resistant containers, preferably of Type I glass.

Reference standard.—USP Ergotamine Tartrate Reference Standard—Dry in vacuum at 60° for 4 hours before using.

pH (791): between 3.5 and 4.0.

Other requirements.—It meets the requirements under *Injections* (1).

Assay.—

Chloroform.—Use chloroform that recently has been saturated with water.

Standard preparation.—Dissolve about 10 mg of USP Ergotamine Tartrate RS, accurately weighed, with warming if necessary, in 50 mL of diluted alcohol and sufficient water to give a concentration of 50.0 μg per mL.

Ergotamine and Ergotamine preparations.—Pipet a volume of Ergotamine Tartrate Injection, equivalent to about 5 mg of ergotamine tartrate, into a beaker. Add 5 mL of Chloroform and a portion of sodium bicarbonate approximately equivalent in weight to one-tenth that of the portion of Injection taken. Mix, and add sufficient chromatographic siliceous earth to make a fluffy mixture (about 1 g for each mL of the Injection taken plus 3 g in addition). Pack the mixture in a chromatographic tube about 2.5 cm in diameter and about 30 cm in length. Rinse the sides of the beaker with 2 mL of Chloroform. Add sufficient chromatographic siliceous earth to make a fluffy mixture, and transfer it to the column.

Prepare a second column using a mixture of 9 g of the siliceous earth with 7 mL of citric acid solution (1 in 4). Place a mixture of 2 g of the siliceous earth and 2 mL of water on top of the second column. Insert a pledget of glass wool, and mount the tube containing the specimen so that the eluate from it will drain into the tube containing the citric acid solution. Add a total of 90 mL of Chloroform to the upper tube, and receive the eluate from the lower tube in a 200-mL volumetric flask. Rinse the tip of the upper tube with Chloroform. Pass sufficient Chloroform through the lower tube to dilute the eluate to volume. This eluate is the *Ergotamine preparation*.

Extrude the adsorbent from the second column by means of slight air pressure into a 600-mL beaker containing 10 g of sodium bicarbonate, and mix. Cautiously add 50 mL of water, with continuous stirring. Wash the mixture with water into a 250-mL separator, and extract the ergotamine with four 15-mL portions of Chloroform. Pass the extracts through a glass wool filter, combining them in a 100-mL volumetric flask, wash the filter, and dilute with Chloroform to volume. This is the *Ergotamine preparation*.

Pipet 10 mL of the *Ergotamine preparation* and 20 mL of the

Ergotamine preparation into separate, small conical flasks, and evaporate with the aid of a current of air to dryness.

Total alkaloid preparation.—Pipet a volume of Ergotamine Tartrate Injection, equivalent to about 2.5 mg of ergotamine tartrate, into a 50-mL volumetric flask, add 25 mL of alcohol, then add tartaric acid solution (1 in 100) to volume.

Procedure.—Pipet 5 mL each of the *Standard preparation* and the *Total alkaloid preparation* into separate, small conical flasks. To the dried residues of *Ergotamine preparation* and *Ergotamine preparation* add 5.0 mL of a freshly prepared solution of equal volumes of alcohol and tartaric acid solution (1 in 100). In turn, place each flask in an ice bath, and swirl continuously while adding, dropwise, 10.0 mL of *p*-dimethylaminobenzaldehyde TS. Allow to stand in subdued light at room temperature for not less than 90 minutes and not more than 2 hours. Concomitantly determine the absorbances of the four solutions at the wavelength of maximum absorbance at about 545 nm, with a suitable spectrophotometer, against a reagent blank.

Calculation.—Calculate the quantity of total alkaloids in terms of mg of $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ in the volume of Injection taken by the formula $0.05C(A_U/A_S)$, in which C is the concentration, in μg per mL, of USP Ergotamine Tartrate RS in the *Standard preparation*, and A_U and A_S are the absorbances of the solutions from the *Total alkaloid preparation* and the *Standard preparation*, respectively.

Calculate the percentage of ergotamine tartrate by the formula $(A'/A_U)50$, in which A' represents the absorbance of the solution from the *Ergotamine preparation* and A_U is as defined in the preceding paragraph. Calculate the percentage of ergotamine tartrate by the formula $(A''/A_U)50$, in which A'' represents the absorbance of the solution from the *Ergotamine preparation*.

Ergotamine Tartrate Tablets

» Ergotamine Tartrate Tablets contain not less than 90.0 percent and not more than 110.0 percent of the labeled amount of $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$.

Packaging and storage.—Preserve in well-closed, light-resistant containers.

Reference standard.—USP Ergotamine Tartrate Reference Standard—Dry in vacuum at 60° for 4 hours before using.

Identification.—Triturate a quantity of finely powdered Tablets, equivalent to about 5 mg of ergotamine tartrate, with 10 mL of solvent hexane for a few minutes, allow to settle, and discard the solvent hexane extract. Add to the residue 10 mL of chloroform saturated with ammonia (prepared by shaking chloroform with ammonium hydroxide, then drawing off the chloroform layer). Triturate for a few minutes, filter, and evaporate the filtrate on a steam bath to dryness. Dissolve the residue in a mixture of 4 mL of glacial acetic acid and 4 mL of ethyl acetate. To 1 mL of this solution add slowly, with continuous agitation and cooling, 1 mL of sulfuric acid: a blue color with a red tinge develops. Add 0.1 mL of ferric chloride TS, previously diluted with an equal volume of water: the red tinge becomes less apparent and the blue color more pronounced.

Dissolution (711).—

Medium: tartaric acid solution (1 in 100); 1000 mL.

Apparatus 2: 75 rpm.

Time: 30 minutes.

Procedure.—Determine the amount of $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ dissolved from fluorescence intensities, using the maximum excitation wavelength at about 327 nm and the maximum emission wavelength at about 427 nm, of filtered portions of the solution under test, suitably diluted with *Dissolution Medium*, if necessary, in comparison with a Standard solution having a known concentration of USP Ergotamine Tartrate RS in the same medium.

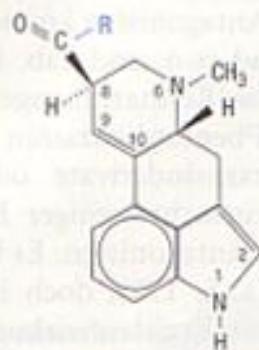
Tolerances.—Not less than 75% (Q) of the labeled amount of $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ is dissolved in 30 minutes.

Uniformity of dosage units (905): meet the requirements.

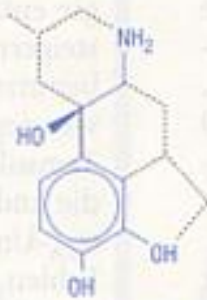
Assay.—

Standard preparation.—Prepare as directed in the *Assay* under *Ergotamine Tartrate Injection*.

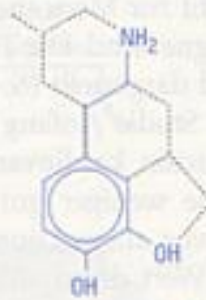
Assay preparation.—Weigh and finely powder not less than 10 Ergotamine Tartrate Tablets. Transfer an accurately weighed



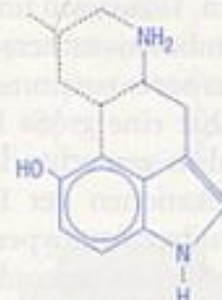
-R = OH: Lysergsäure



Noradrenalin



Dopamin



Serotonin

	9-10-Bindung	-R	sonstige chem. Merkmale	Haupt-Wirkweise als	Indikationen
Dihydroergotoxin ¹ (Hydergin®)	C-C	-NH-cyclisches Tripeptid ²		α -Adrenozeptor-Antagonist	Geriatric (7)
Dihydroergotamin (Dihydergot®)	C-C	-NH-cyclisches Tripeptid ²		Partieller α -Adrenozeptor- und Serotoninrezeptor ³ -Agonist	orthostatische Hypotonie, akute Migräneattacke
Ergotamin (Ergosanol®)	C=C	-NH-cyclisches Tripeptid ²		Partieller α -Adrenozeptor- und Serotoninrezeptor ³ -Agonist	akute Migräneattacke
Ergometrin ⁴	C=C	-NH-CH(CH ₃)CH ₂ OH		Partieller α -Adrenozeptor- und Serotoninrezeptor ³ -Agonist	postpartale Blutungen
Methysergid (Deseril®)	C=C	-NH-CH(C ₂ H ₅)CH ₂ OH	1-Methyl	Serotoninrezeptor ³ -Antagonist	Migräneprophylaxe, Carcinoidsyndrom
Lysergsäure-diethylamid (LSD)	C=C	-N(C ₂ H ₅) ₂		Partieller Serotoninrezeptor ³ -Agonist	—
Bromocriptin (Pravidel®)	C-C	-NH-cyclisches Tripeptid ²	2-Brom	Dopamin-D ₂ -Rezeptor-Agonist	M. Parkinson, Hemmung der Prolactinfreisetzung
Cabergolin (Cabaseril®)	C-C		am N-6 Allyl statt Methyl	Dopamin-D ₂ -Rezeptor-Agonist	M. Parkinson, Hemmung der Prolactinfreisetzung

WIRKUNGEN

Ergotamin

Komplexe Wirkung (partieller Agonist und Antagonist an α -adrenergen, Dopamin- und Serotonin-Rezeptoren)

- α -Sympatomimetikum \Rightarrow z. B. **blutdrucksteigernd**
- Agonist an verschiedenen inhibitorischen Serotonin-Subrezeptoren (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C}) \Rightarrow Hemmung der Freisetzung von Substanz P \Rightarrow Einsatz bei **Migräne**, auch über Vasokonstriktion
- partieller Agonismus am Dopamin-Rezeptor
- Uterus-kontrahierend

Anwendung: Migräneanfall akut (0,5 mg p.o.)

Dihydroergotamin Hydrierung der Δ^9 -10 Doppelbindung \Rightarrow α -sympatolytische Wirkung \Rightarrow α -sympatomimetische Wirkung \Downarrow
venotonisierend bei Orthostase (wahrscheinlich durch direkten Angriff an die Venenmuskulatur, nicht Rezeptor-vermittelt)

- partieller 5-HT-Agonist \Rightarrow Migräne

Anwendung: **Orthostase, Migräne, Antihypotonikum**

WIRKUNGEN

Ergometrin

- α -Adrenorezeptor-Agonist und mäßiger 5-HT₂-Agonist
peripher gering vasodilatatorisch + vasokonstriktorisch, aber starke Konstriktion der Uterusmuskulatur (selektiver Angriff auf α -Rezeptoren im Uterus ?)
- **uteruskontrahierend, wehenanregend, blutstillend bei Nachgeburt**
- partieller Agonismus am Dopaminrezeptor

Dihydroergotoxin Codergocrin Nicergolin

- α -Sympatolytika, durchblutungsfördernd bei cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen, Antihypertonikum

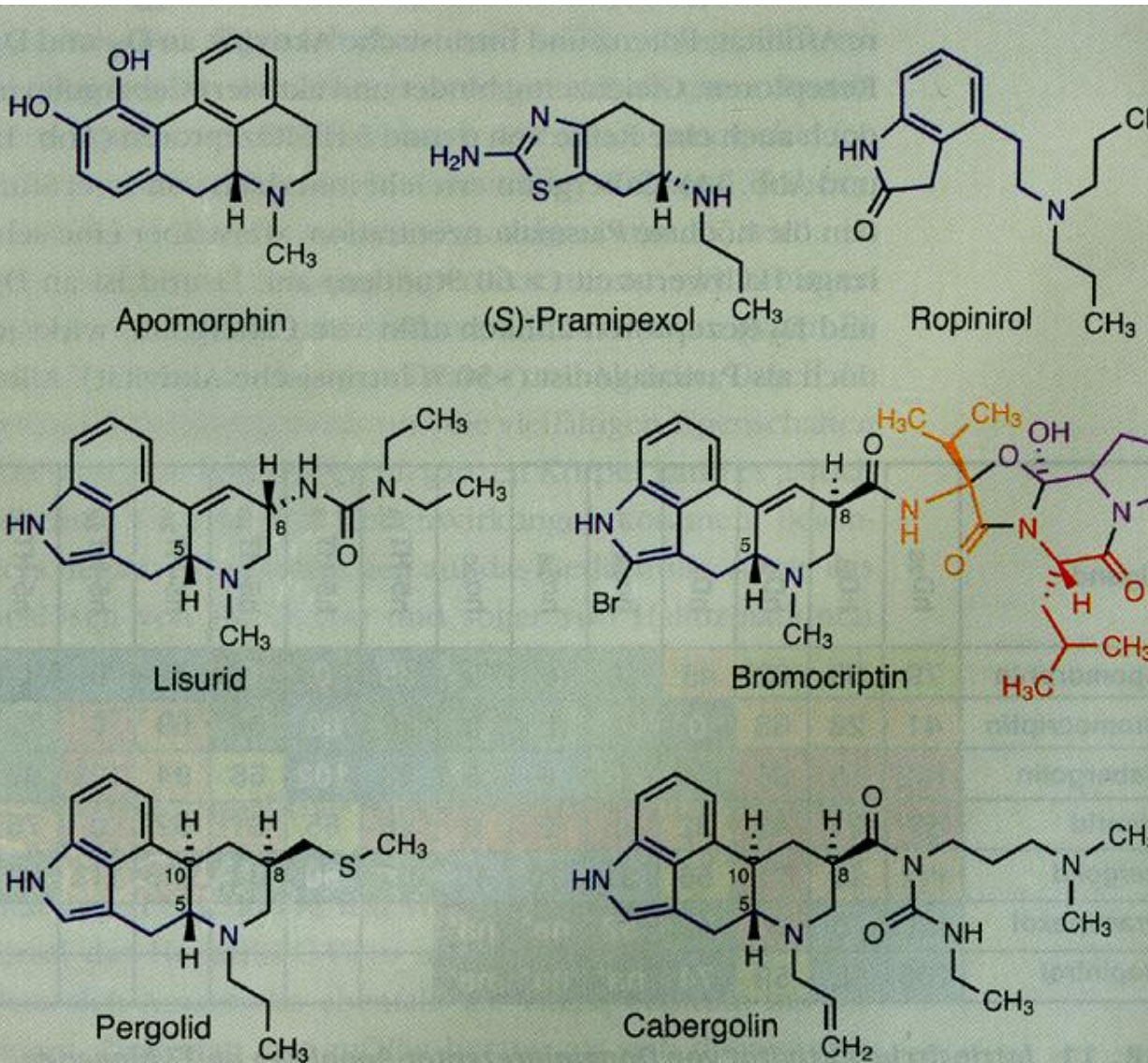
Lisurid Bromocriptin Pergolid Cabergolin Dihydroergocryptin

Morbus Parkinson

- Dopamin-Agonist bei Morbus Parkinson Therapie
- hemmt die Stimulation hypophysärer Dopamin-Rezeptoren (Dopamin = Inhibitor der Prolaktinsynthese-/ausschüttung):
Anw.: Unterdrückung der Lactation, zum Abstillen, mit Hyperprolaktinämie einhergehende Fertiliätsstörungen der Frau

Bromocriptin

Dopaminrezeptor-Agonisten zur Therapie bei Morbus Parkinson



Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid: Ergolin-Derivate

Pramipexol, Ropinirol: non-Ergot

WIRKUNGEN

Ergin, LSD halluzinogen, hohe Affinität zum Serotonin-Rezeptor

TOXIZITÄT (keine Anwendung der Droge Mutterkorn)

Je nach Zusammensetzung der Alkaloidfraktion Ergotimus 2 verschiedene Symptomenkomplexe:

- *Ergotismus gangraenosus* mit vaskonstriktorischen Effekten
- *Ergotismus convulsivus* mit schmerzhaften Muskelzuckungen, neurologische Dauerschäden, Tod im Status epilepticus