

Pharmazeutische Biologie

Biogene Wirkstoffe



Einteilung

- **Teil I** Alkaloide
- **Teil II** Terpenoide
- **Teil III** Polyketide
- **Teil IV** Phenylpropane
- **Teil V** Kohlenhydrate
- **Teil VI** Antibiotika
- **Teil VII** Impfstoffe und Sera
- **Teil VIII** Biotechnologische / gentechnologische Wirkstoffe
- **Teil IX** Psychotrope Pflanzen und Pflanzeninhaltsstoffe
- **Teil X** Giftpflanzen und biogene Giftstoffe
- **Teil XI** Alternative Heilmethoden

Kohlenhydrate: allgemeine Charakteristika

- Monosaccharide z.B. Glucose, Fructose
- Oligosaccharide DP 2-9 z.B. Disaccharide: Saccharose, Lactose, Maltose
- Polysaccharide DP > 10 z.B. Stärke, Glycogen, Cellulose, Alginat

Chemie der Kohlenhydrate

Oxidationsprodukte mehrwertiger Alkohole

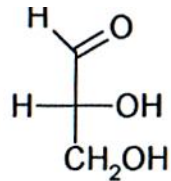
Aldose: Oxid. der primären OH-Gruppe zur Aldehydfunktion (z.B. Glucose)

Ketose: Oxid. einer sekundären OH-Gruppe zur Ketofunktion (z.B. Fructose)

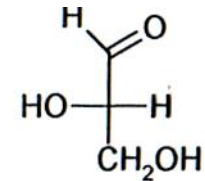
Je nach Kettenlänge: **Aldo**triose (Glycerinaldehyd), **Aldo**tetrose (z.B. Erythrose), Aldopentose (z.B. Arabinose), Aldohexose (z. B. Glucose, Mannose, Galactose)

Ketohexose (z.B. Fructose)

Absolute Konfiguration: bezogen auf das am weitesten von der C=O-Gruppe entfernte asymmetrische C-Atom



D(+)-Glyceraldehyd

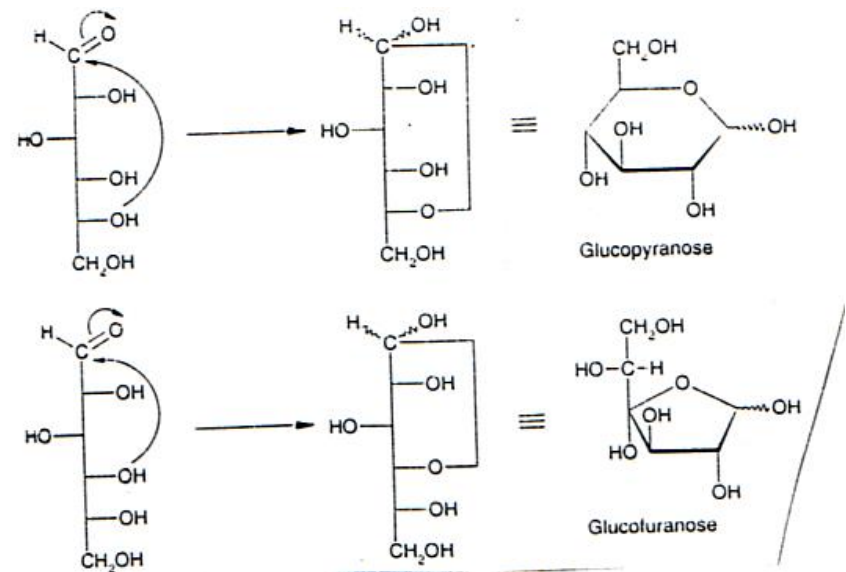


L(-)-Glyceraldehyd

- ⇒ n asymmetrische C-Atome ergeben 2^n Stereoisomere, sofern keine Symmetrieebene durch das Molekül ziehbar ist
- ⇒ z.B. Aldohexose $2^4 = 16$ Stereoisomere ⇒ 8 Antipodenpaare
- ⇒ z.B. Ketohexose $2^3 = 8$ Stereoisomere ⇒ 4 Antipodenpaare

Epimere: gleiche Konfiguration an allen Kohlenstoffatomen mit einem Ausnahme-Kohlenstoff (z.B. Glucose und Mannose epimer an C2; Glucose und Galactose epimer an C4)

Vorliegen meist als intramolekulare, **cyclisierte Halbacetale** \Rightarrow Furanose (f), Pyranose (p): Beleg durch Fehlen der C=O Valenzschwingung



Anomere: Diastereomere, die sich nur in dem C unterscheiden, das bei der Acetalisierung chiral wird (C1 aus Aldosen, C2 aus Ketosen)

\Rightarrow α -(axial) und β -(äquatorial)Form

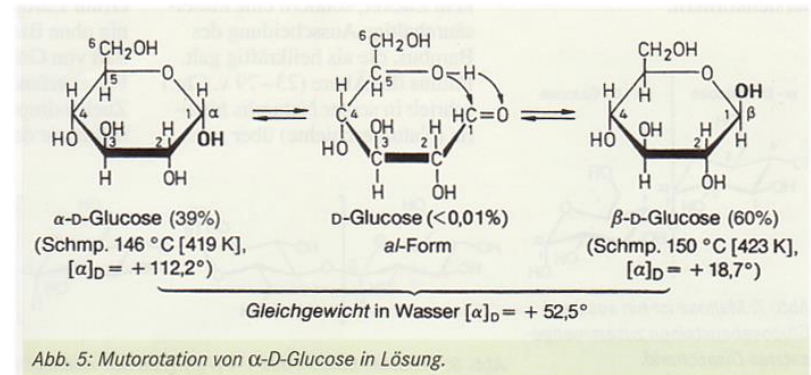


Abb. 5: Mutorotation von α -D-Glucose in Lösung.

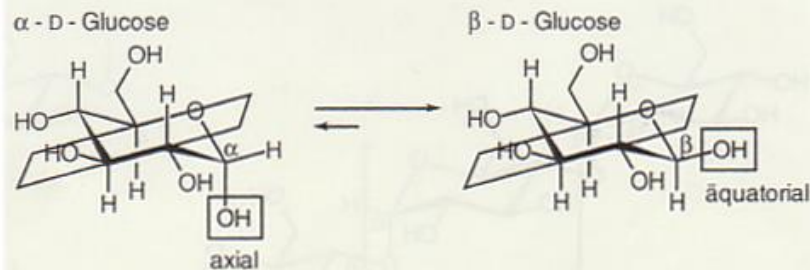
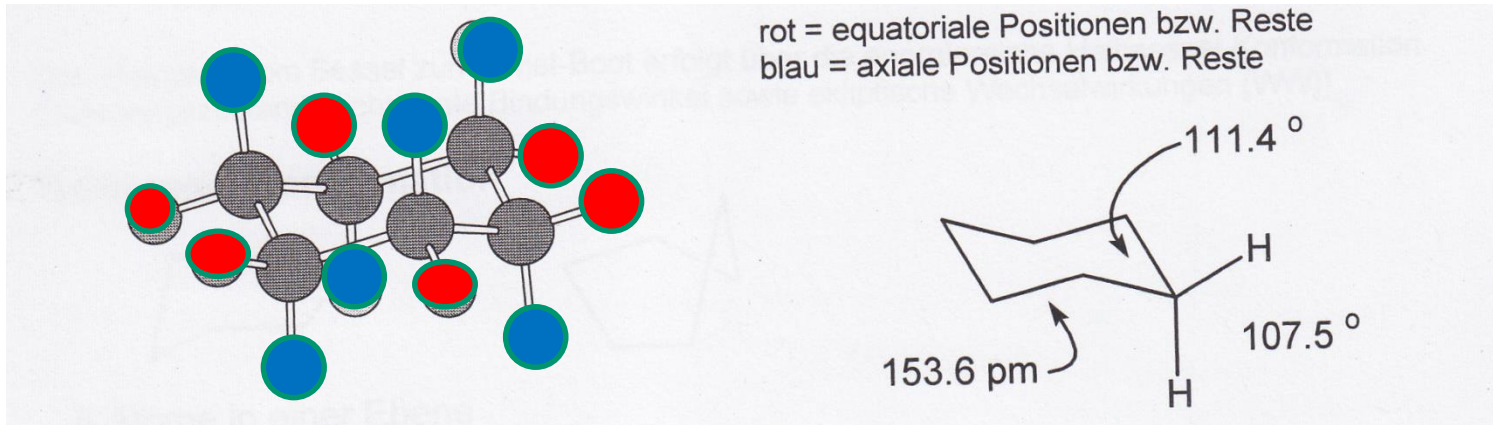
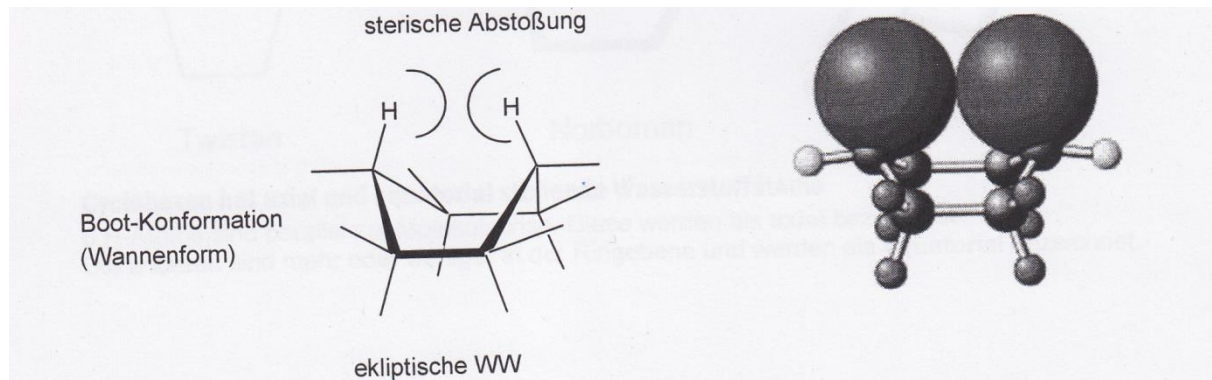


Abb. 4: Anomere der Glucose. In der Sesselkonformation kann die OH-Gruppe an C1 (rechte Spitze, unterhalb der Ringebene) axial oder äquatorial angeordnet sein.

Cyclohexan: the real carbon skeleton formation

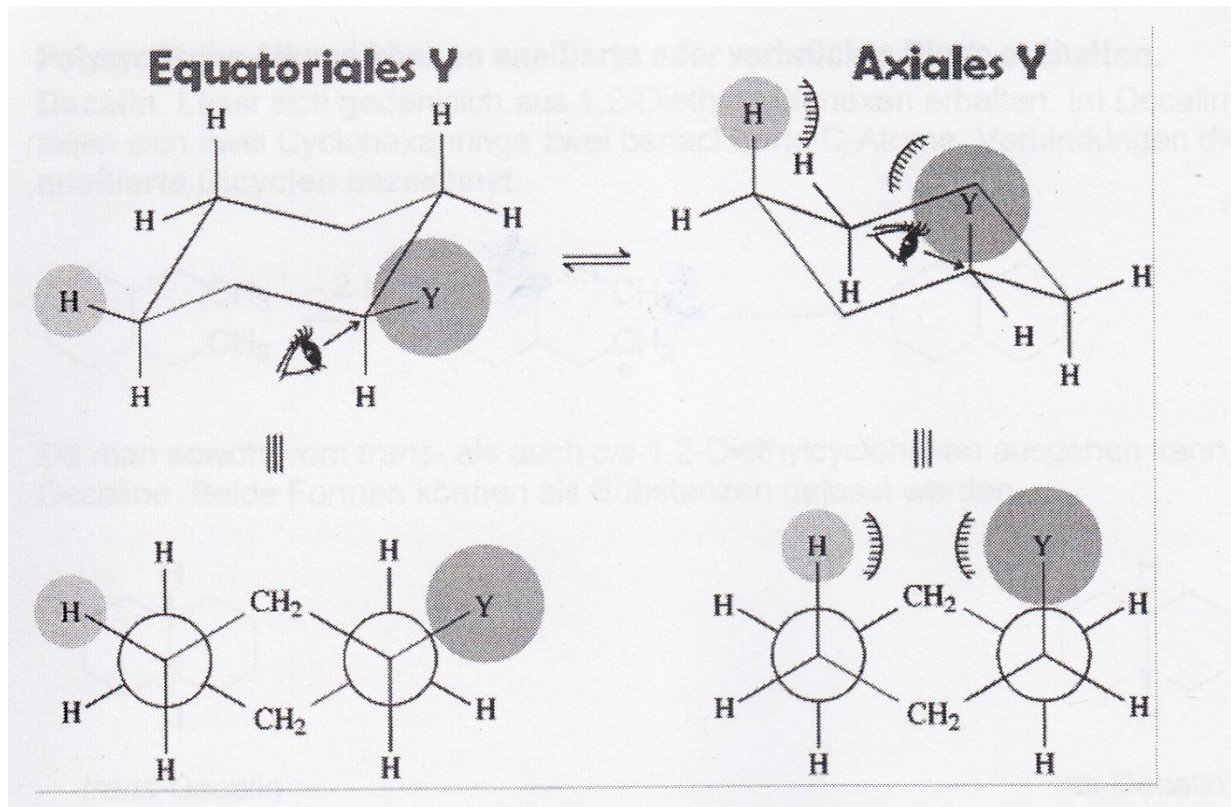


No tension, optimal tetraeder angles, no interaction between funktional groups: stable form



Sterical interaction, less stable

The equatorial substitution (e.g. beta-anomer) is more stable than the axial substitution (e.g. alpha-anomer)

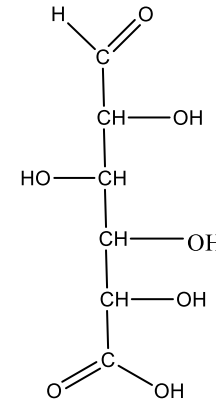


Equatoriale Substituenten sind am Cyclohexan generell bevorzugt. Typische ΔG^0 -Werte (sogenannte **A-Werte**) sind nachstehend aufgeführt (Energieunterschied zwischen axial und equatorialer Anordnung eines bestimmten Restes). Mit dem *tert*-Butylrest kann man die Konformation praktisch einfrieren (bei 25 °C sind nur ungefähr 0.01% des axialen Konformeren vorhanden).

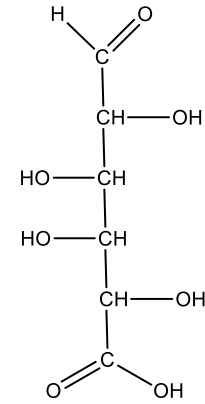
Substituent	ΔG^0 [kJ mol ⁻¹]	Substituent	ΔG^0 [kJ mol ⁻¹]
H	0	F-	1.0
CH ₃ -	7.1	Cl-	2.2
CH ₃ CH ₂ -	7.3	Br-	2.3
(CH ₃) ₂ CH-	8.9	I-	1.9
(CH₃)₃C-	20.0	HO-	3.9

Uronsäuren: Oxidation einer Hexose an C₆ zur COOH-Gruppe

Glu	⇒	Glucuronsäure
Man	⇒	Mannuronsäure
Gal	⇒	Galacturonsäure



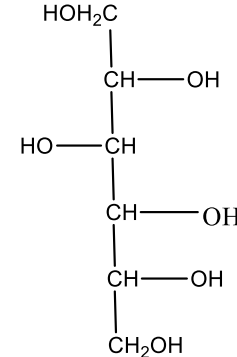
Glucuronsäure GluAc



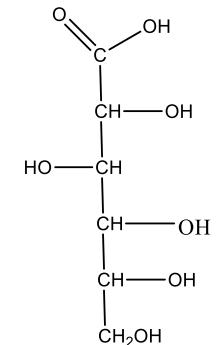
Galacturonsäure GalAc

Zuckeralkohole: Reduktion der Carbonylgruppe zu mehrwertigen Alkoholen (z.B. durch H₂-Katalyse)

Glu	⇒	Glucitol (syn. Sorbit)
Man	⇒	Mannitol (syn. Mannit)
Fru	⇒	Sorbit + Mannit (1:1)



Glucitol (Sorbit)



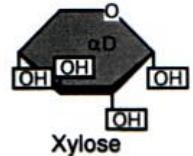
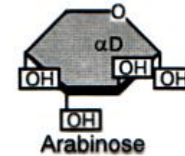
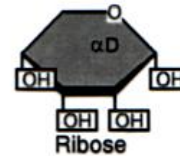
Gluconsäure

-Onsäuren: Oxidation der C₁-Carbonylfunktion zur Carboxylgruppe (z.B. Gluconsäure)

Die häufigsten Monosaccharide:

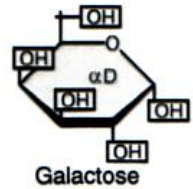
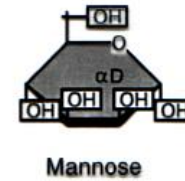
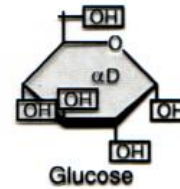
PENTOSEN (animal, pflanzlich)

Ribose
Arabinose
Xylose



HEXOSEN (animal, pflanzlich)

Glucose
Mannose
Galactose
Fucose (6-Desoxy-Galactose)
Rhamnose (6-Desoxy-derivat)

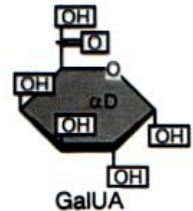
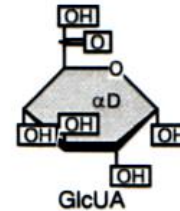


AMINOZUCKER (animaler Bereich)

Glucosamin (GlcNH₂)
Galactosamin (GalNH₂)

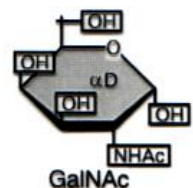
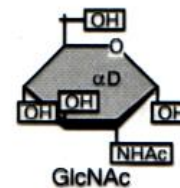
ACETYLIERTE AMINOZUCKER (animaler Bereich)

N-Acetyl-Glucosamin (GlcNAc)
N-Acetyl-Galactosamin (GalNAc)



URONSÄUREN (animal, pflanzlich)

Glucuronsäure (GlcAc)
Galacturonsäure (GalAc)
Mannuronsäure (ManAc)

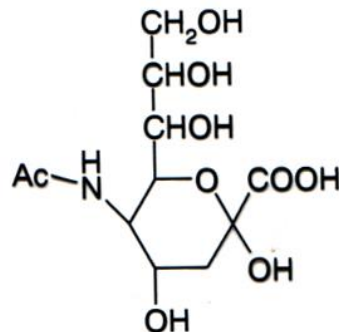


N-ACETYL-NEURAMINSÄURE (syn. Sialinsäure) (animal)

C-9-Zucker

aus
Nac-Hexosamin +
Brenztraubensäure

Glycoproteine!



Analytische Nachweisreaktionen

Nachweis reduzierender Zucker:

Tollens-Reaktion: $\text{Ag}^+ \rightarrow \text{Ag} \downarrow$ im alkalischen Milieu

Fehling-Reaktion: Kuper-(II)-tartrat \rightarrow Cu-(I)-oxid \downarrow
im alkalischen Milieu

Allgemeine Nachweise:

Umsetzung mit Polyhydroxyaromaten (Orcin,
Resorcin, Anthron \rightarrow Diphenylmethanfarbstoffe)

HPLC

Detektion mittels MS oder RI (\neq UV)

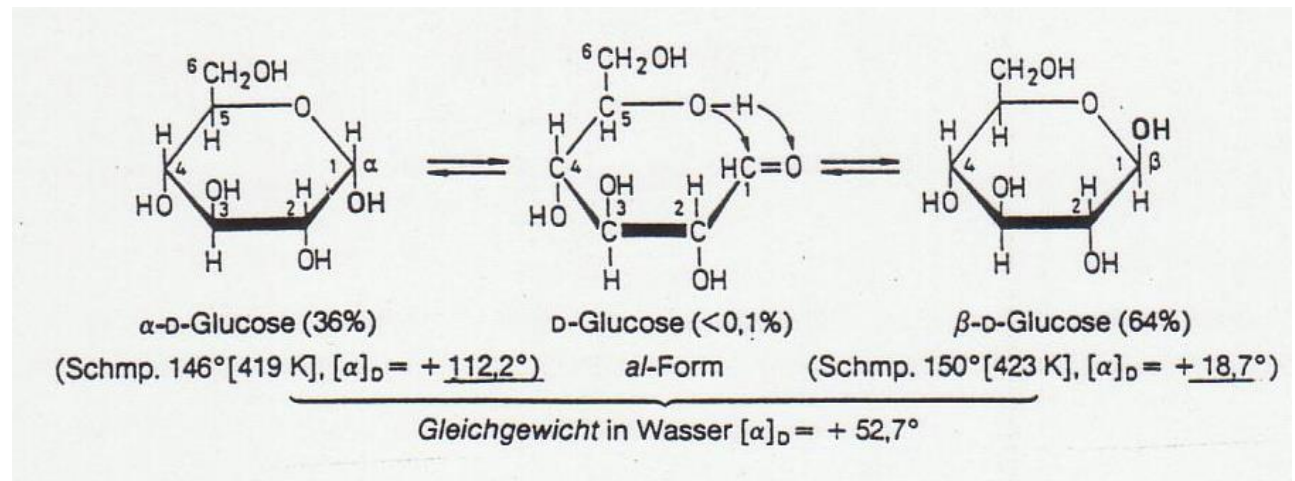
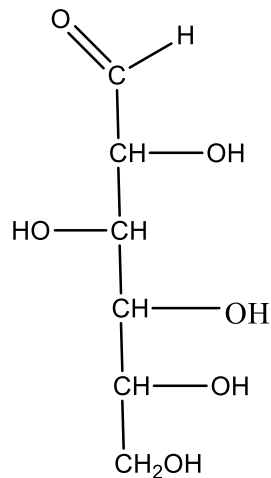
Glucose (Dextrose, Traubenzucker)

Glucose, wasserfrei Glucosum anhydricum

Ph.Eur.

Glucose Monohydrat Glucosum monohydricum

Ph.Eur.



In Lsg. immer Gleichgewicht zwischen α - und β -Glu(p)

Vorkommen

ubiquitär in der Natur

frei in Früchten, Assimilatströmen (Phloem), Honig, Blut etc.

in gebundener Form in Polysacchariden (Stärke, Cellulose, Glycogen)

Gewinnung

enzymatischer oder säurehydrolytischer Abbau von Stärke

biotechnologisch durch Amylasen, die spezifisch Stärke aus stärkehaltigen Pflanzenmassen depolymerisieren; keine gleichzeitige Spaltung anderer Glycoside

Anwendung

zur Glucose-Substitution bei Hypoglycämie

bei starker Diarrhoe, Erbrechen

zur parenteralen Ernährung

technologischer Hilfsstoff (Isotonisierung, Kau-Lutsch-Tabletten etc.)

Glucosesirup zur Süßung

Ausgangsstoff zur katalytischen Sorbit-Herstellung

Hinweis

Glucose als Süßungsmittel kariogen, leerer Energieträger, führt häufig zu Blutzuckerspitzen → Insulinausschüttung erhöht → rebound-Effekt → Glucosehunger...

Glucose-Regulation im Blut durch Proteinhormone der B-Zellen des Pankreas:

Insulin ⇒ fördert die Verwertung (Glu-Abbau, -umbau)
Glucagon ⇒ fördert die Glu-Bereitstellung

Blutzucker

Norm: 70 – 100 mg/dl aus Blut nüchtern

Erhöht: bei Diabetes mellitus (Nierenkapazität überschritten, Ausscheidung im Urin: Glucosurie)

Oraler Standardbelastungstest

Zustand	Normal (mg/dl)	Grenzbereich (mg/dl)
Nüchtern	70 – 100	101 – 130
1 h nach 100 g Glucose	70 – 160	161 – 220
2 h nach 100 g Glucose	70 – 120	121 – 150
3 h nach 100 g Glucose	70 - 100	101 - 130

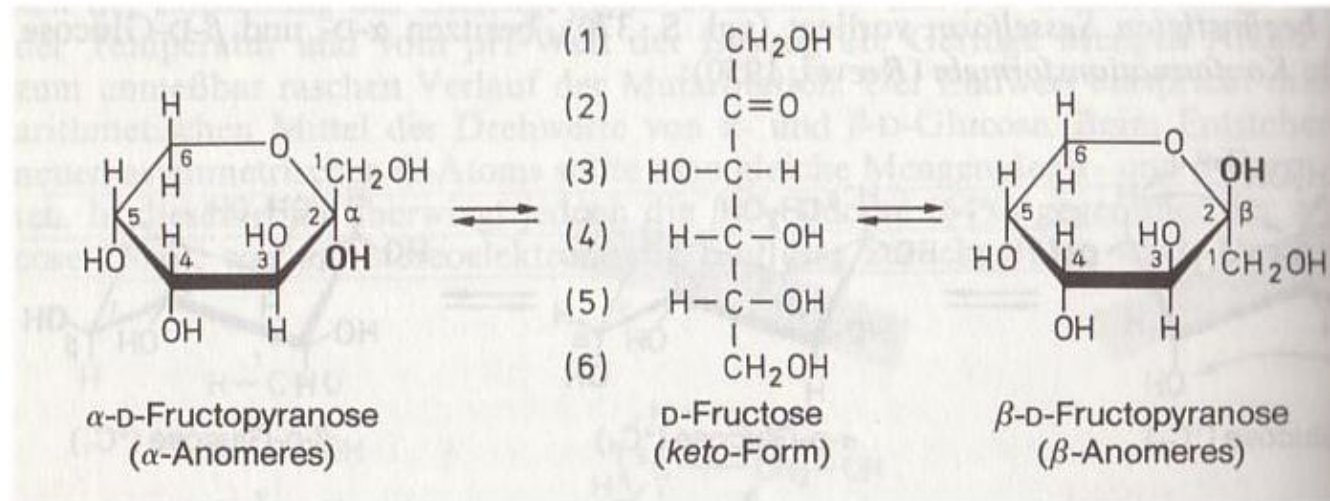
WHO-Konzept zur oralen Rehydratation

Prinzip: kombinierte Zufuhr von Glucose plus Elektrolyt. Alleinige Elektrolytzufuhr nicht sinnvoll bei sekretorischer Diarrhoe, da der Elektrolyttransport in der Regel gehemmt ist, nicht jedoch der gekoppelte Natrium-Glucose-Transporter

Rp.	Kochsalz	3,5 g
	Natriumhydrogencarbonat	2,5 g
	Kaliumchlorid	1,5 g
	Glucose	20 g
	Wasser	ad 1 L

Fructose (syn. Laevulose, Fructzucker)

Ph. Eur.



in Lösung Gleichgewicht zwischen Pyranose- und Furanose-Form

Vorkommen	frei in Früchten, Assimilatströmen des Phloems, Nektar, Honig, etc. Bestandteil von Oligosacchariden (z.B. Raffinose, Saccharose) gebunden als Reservepolysaccharide (Fructane) z.B. Inulin
Gewinnung	säurehydrolytisch aus Fructanen (z.B. aus Inulin) Invertierung von Saccharose \Rightarrow Ausfällen der Fructose als Ca-Fructosat

Eigenschaften

hohe Süßkraft (120), Bezugswert Saccharose 100

gute p.o.-Resorption, aber Insulin-unabhängige
Verstoffwechselung und Einbau in Glycogen → Diabetikernahrung
(Diabetikernahrung enthält Fructose als Glucose-Ersatz, bis 60 g
Fructose pro Tag ohne Anpassung der Insulindosis möglich)

Nebenwirkung

selten bei Fructoseintoleranz

Fructoseintoleranz

Erbliche Stoffwechselkrankheit

Mangel an Fructose-1-phosphate-Aldolase B (spaltet Fructose 1-phosphat in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd) ⇒ Fru-1-PO₄ akkumuliert in der Leber ⇒ weniger ATP ⇒ weniger Gluconeogenese ⇒ Leberschäden

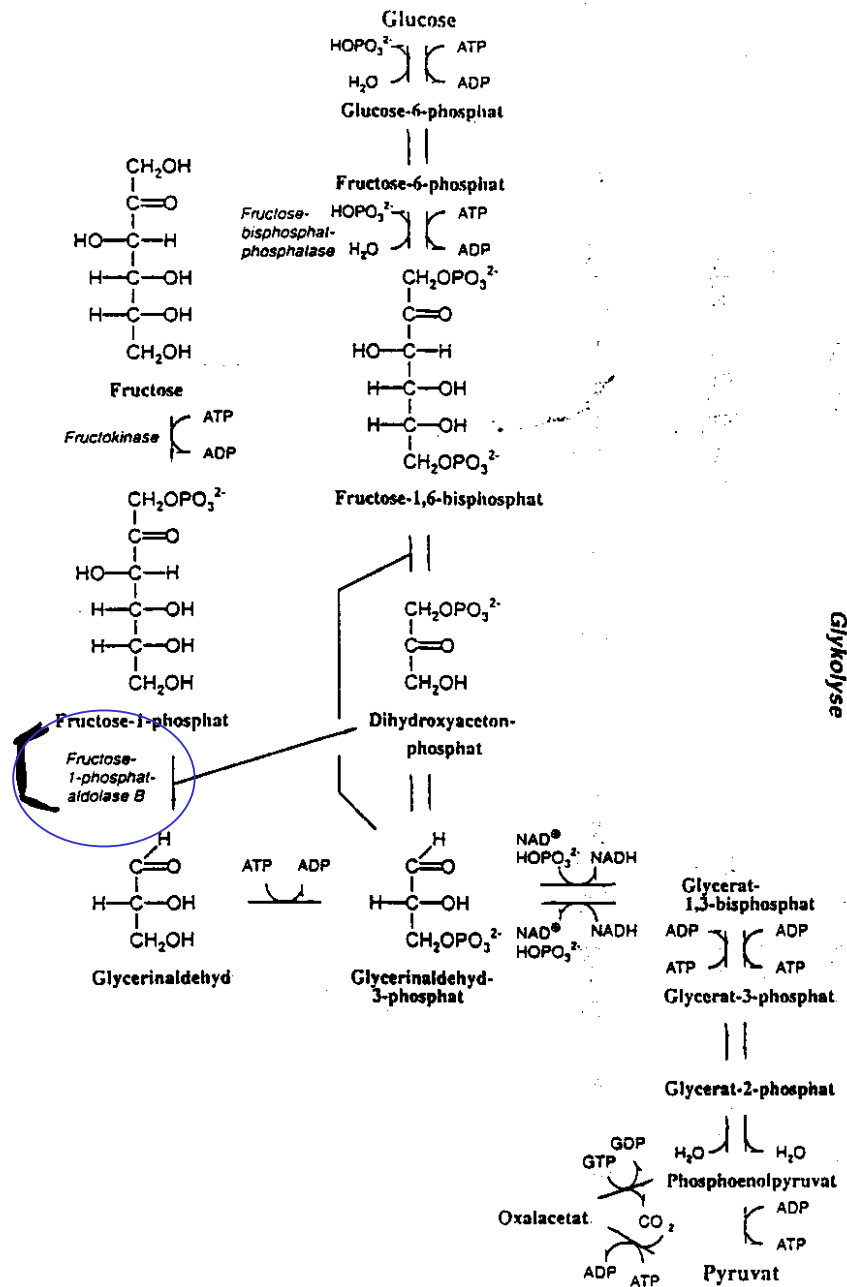


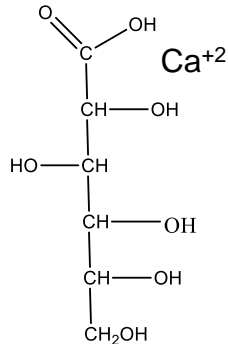
Abb. 4.6: Fructose-Stoffwechsel in der Säugetierleber

Gluconsäure

Calciumgluconat

Calcii gluconas

DAB



Gewinnung:

- enzymatische Oxidation von Glucose
- elektrochemische Oxidation von Glucose

Anwendung:

- Calciumgluconat: gut wasserlöslich → zur Calcium-Substitution p.o. und parenteral (Schwangerschaft, Stillzeit, Rachitis)
- dito Kaliumgluconat bei Diarrhoe, Erbrechen, etc.

Zuckeralkohole (syn. Alditole)

Mannitol Ph. Eur.

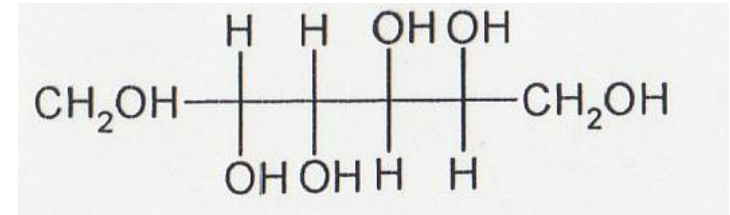
Vorkommen:

In Braunalgen, Pilzen frei und gebunden

Akkumulation in Oleaceae, Scrophulariaceae

z.B. Manna-Esche (*Fraxinus ornus* L.), Oleaceae, Anritzen der Rinde → mannitolreicher Saft (70 %)

Trocknung → **Manna**



Technische Gewinnung:

Melasse (Rückstand aus Rübenzucker) saccharosereich → Hydrolyse → Glu + Fru 1:1 → katalyt.

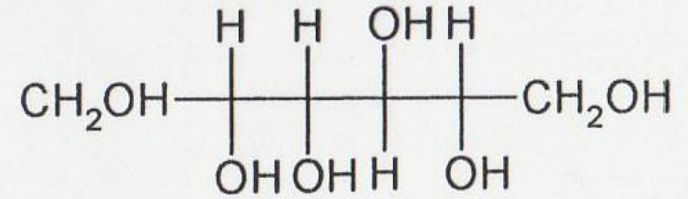
Hydrierung → Sorbit: Mannitol = 75:25 → fraktionierte Kristallisation

Anwendung:

- Süßungsmittel (50)
- osmotisches Diuretikum (i. v. in höheren Dosen 50 – 100 g) → renale Elimination unverändert → osmotisch wird H₂O mitgeschleppt → Elektrolytausscheidung nicht beeinflusst.

Indikationen: beginnendes Nierenversagen, Trauma, Schock, Hirnödeme, etc.

- Osmotisches Laxans (schlechte Resorption p.o.), Dosis 20-30 g/Tag
- technologischer Hilfsstoff (Isotonisierung, Tablettierung)



Vorkommen

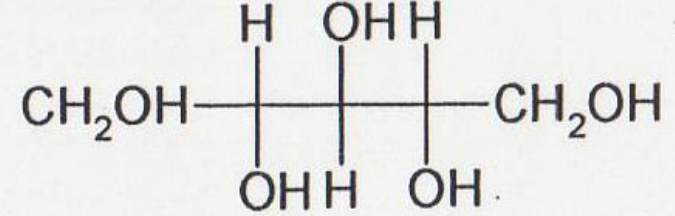
Chemotaxonomisch in Rosaceae (z. B. Vogelbeere *Sorbus aucuparia*, auch Weissdorn, Äpfel, Birnen, etc.)

Gewinnung

katalytische Reduktion von Glucose

Anwendung

- Süßungsmittel (50), nicht kariogen (Tagesdosis bis 30 g, dann blähend, laxierend)
- Osmodiuretikum zur Ödemausschwemmung
- osmotisches Laxans (Resorption nach p.o.-Gabe ca. 20 %); mikrobieller Umbau zu Lactulose
- Insulinunabhängige Verstoffwechselung zu Fructose
- Technologie: Feuchthaltemittel für Gele (statt Glycerin), Weichmacher für Weichgelatine kaps.
- Synthese von Ascorbinsäure, Sorbitan-Fettsäureester-Tenside



Vorkommen

Flechten, Algen, Pilze, in höheren Pflanzen nur Spuren

Gewinnung:

Ausgangsprodukt Xylane aus Holz, Rinde (Abfall aus Celluloseproduktion) → Säurehydrolyse → freie Xylose → katalytische Reduktion

Anwendung:

- osmotisches Laxans (Resorption p.o. ca. 20 %)
- Zuckeraustauschstoff für Diabetiker
- parenterale Ernährung bei Glucoseverwertungsstörungen
- nicht kariogenes Süßungsmittel (Kaugummis, Säfte, etc.)

Oligosaccharide

Vorkommen: in den meisten pflanzlichen Geweben, meist als Reserve-Assimilate und Speicherstoffe

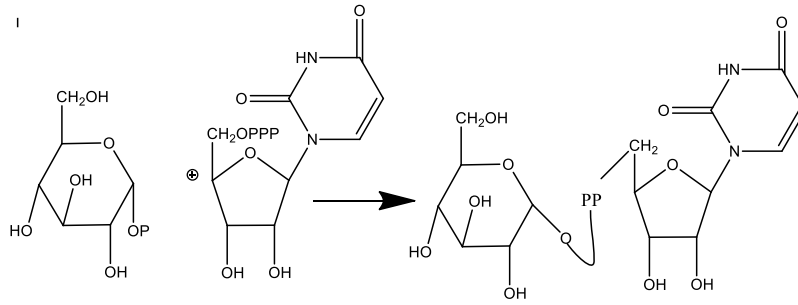
Saccharose	β -D-Fru $1 \Rightarrow 1$ α -D-Glu
Lactose	β -D-Gal $1 \Rightarrow 4$ α -D-Glu
Maltose	α -D-Glu $1 \Rightarrow 4$ α -D-Glu
Maltitol	α -D-Glu $1 \Rightarrow 4$ – Sorbitol (Zuckeraustausch, nicht kariogen)
Isomalt	α -D-Glu $1 \Rightarrow 6$ – Sorbitol und -Mannitol (Gemisch) wie Maltitol

Prinzip: Verknüpfung des Halbacetals eines Monosaccharides mit einem weiteren -OH zum Vollacetal (Holoside: beide Komponenten sind Zucker, Heteroside: ein Nicht-KH-Partner)

2 unterschiedliche Oligosaccharidtypen: reduzierende (z.B. Maltose) und nicht-reduzierende Oligosaccharide (z.B. Saccharose)

Biosynthese: grundsätzlich immer durch Übertragung eines aktivierten Zuckers als Nucleotid-diphosphat unter Freisetzung von Pyrophosphat auf einen Akzeptor

Schritt 1: Bildung des aktivierten Zuckers

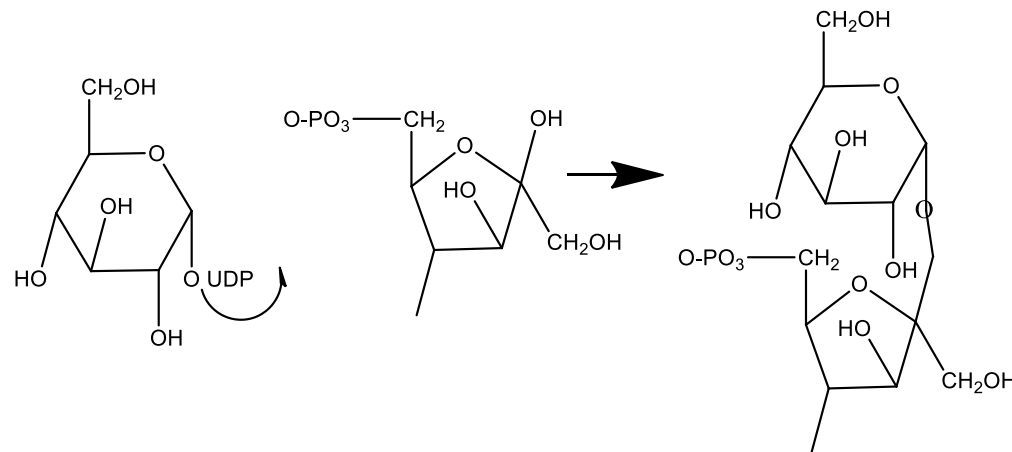


Glucose-1-phosphat UTP

Uridindiphosphatglucose (UDPG) + Pyrophosphat

⊕

Schritt 2: Übertragung des aktivierten Zuckers auf den Glycosylakzeptor; z.B. Saccharose-Bildung



UDPG + Fructofuranose-6-phosphat \Rightarrow Saccharosephosphat-Synthase \Rightarrow Saccharosephosphat

Beispiele für Enzyme, die unter Verwendung Nucleotid-aktivierter Zucker biosynthetische Modifikationen der Kohlenhydrate vermitteln

⇒ Epimerasen ⇒ Epimere (Gal ⇒ Man; Glu ⇒ Gal)

⇒ Oxidasen ⇒ Uronsäure (Glu ⇒ GluAc)

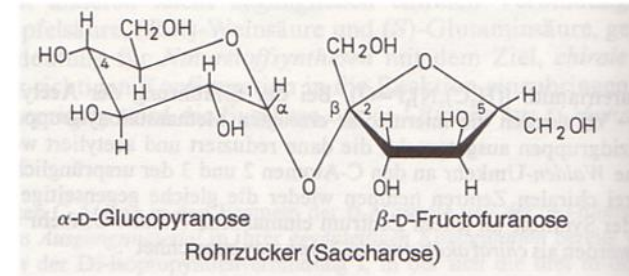
⇒ Reduktasen ⇒ Deoxyzucker (Man ⇒ Fuc)

⇒ Isomerasen ⇒ Isomere (Glu ⇒ Fru)

⇒ Decarboxylasen ⇒ Pentosen (GluAc ⇒ Xyl)

Saccharose

(Rohrzucker, Rübenzucker)



β -D-Fru 1 \Rightarrow 1 α -D-Glu, nicht-reduzierend

typisches Speicher- und Assimilationskohlenhydrat

Zuckerrübe *Beta vulgaris*

ca. 20%, Jahresproduktion

Zuckerrohr *Saccharum officinarum*

ca. 80%, Jahresproduktion

Zuckerarhorn *Acer saccharum*

nur USA, Kanada

Zuckerrübe \rightarrow + Kalkmilch zur Proteinentfernung, Pektine, Säure \Downarrow \rightarrow Gegenfällung Ca durch CO_2 -Einleitung \rightarrow Filtration \rightarrow Einengen \rightarrow Kristallisation Saccharose \rightarrow Raffination an Aktivkohle \rightarrow Umkristallisation

Mutterlauge: Melasse (Viehfutter)

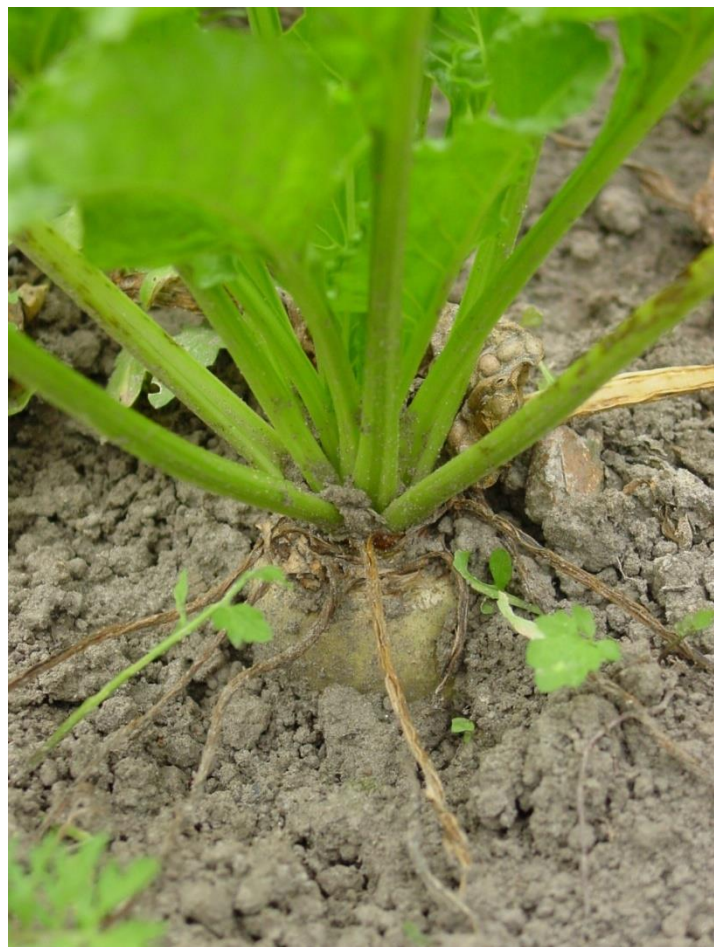
Invertzucker: Glu, Fru, Sac durch Enzymeinwirkung oder hydrolytisch. Honig, Ahornsirup, durch Hefe-Invertasen etc.

Physiologie: Spaltung im GI-Trakt durch Mucosa-ständige Saccharase in Glu und Fru \rightarrow Resorption \rightarrow Verstoffwechselung

Anwendung: Süßungsmittel, Nahrungsmittel, Sirupproduktion, Bonbons (Sinterung), zur Gewinnung von Fructose, Dextrane

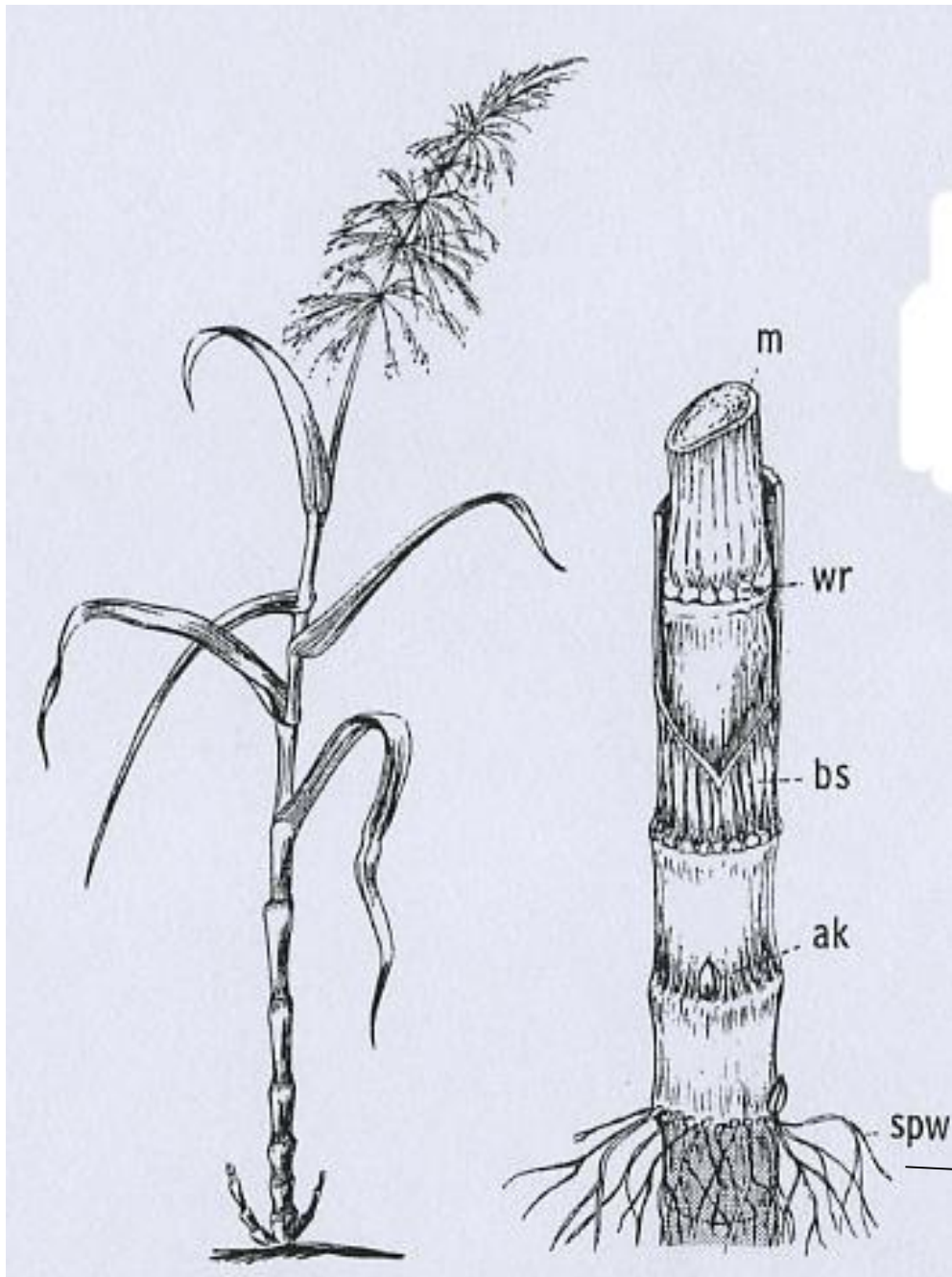


Beta vulgaris ssp. *vulgaris* var. *altissima*, Zuckerrübe
Amaranthaceae (früher Chenopodiaceae)



Saccharum officinarum

Ernte der unteren
Halmabschnitte ohne Blätter
Zuckergehalt ca. 15%



sproßbürtige Wurzeln





Zuckerrohrernte







11 03 2012





11 03 2012



Honig - Mel (Ph. Eur.)

- Definition: „Honig ist ein dickflüssiges oder kristallines Lebensmittel, das von **Bienen** (*Apis mellifera*) erzeugt wird, indem sie **Blütennektar**, **andere Sekrete** von lebenden Pflanzenteilen oder auf lebenden Pflanzen befindliche Sekrete von Insekten aufnehmen, **durch körpereigene Sekrete bereichern** und **verändern**, in Waben speichern und dort **reifen** lassen.“
- Honig ist eine **Gemeinschaftsproduktion**: Pflanze, Biene & evtl. Honigtauläuse
- fermentative Umwandlung, Anreicherung der Inhaltsstoffe (z.B. aus Saccharose wird durch Invertierung Glu und Fru)
- Blütenhonig, Honigtauhonig

technische Herstellung und Gewinnung

Scheibenhonig: aus frischen unbebrüteten Waben

Schleuderhonig: bei 40°C abzentrifugierte Waben

Presshonig: Waben hydraulisch auspressen

gereinigter Honig: Abreicherung von Pollen, Entfernen von Wachs, Eiweis (Lösen des Rohhonigs \Rightarrow Klären durch Schaumabnahme \Rightarrow Filtrieren der Lösung \Rightarrow Eindicken)

Zusammensetzung

- 70 – 80% Invertzucker (Fructose - Überschuss)
- 18 % Wasser
- Disaccharide: Saccharose, Maltose
- Trisaccharide: Melizitose, Erlöse
- Oligosaccharide
- N-haltige Verbindungen (0,3%): AS (Prolin)
- Vitamine: Ascorbinsäure
- Enzyme: Diastase, Invertase (Saccharase)
- org. Säuren: Gluconsäure, pH: 3,3 - 4,9
- Mineralstoffe, Pollen, Aromastoffe

1350 kJ
(320 kcal)
je 100g

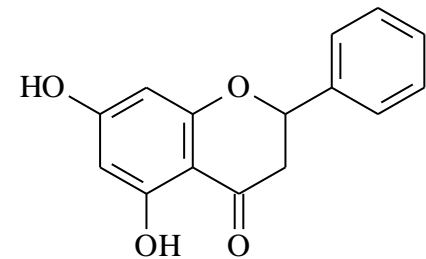
Nachweis von Honigverfälschungen und Verunreinigungen in Honig:

- Bei „sortenreinem“ Honig fremde Beimengungen, erkenntlich über die Art der Pollen.
- Oxalatkristalle, die auf einen in Deutschland unerlaubte Oxalsäurebehandlung gegen Varroamilbe hindeuten
- Pflanzenfasern, als Hinweis auf Zuckerrohrsirup
- Hefen, als Hinweis auf gärenden Honig
- Stärke als Trägerstoff von Arzneimittel und Stabilisator
- unerlaubt zugesetzte Pollen



Pharmazeutische Anwendung von Honig

- Lebensmittel
- Süßungsmittel, Geschmackskorrigens in flüssigen Arzneiformen
- volksmedizinisch: zur osmotischen Wundbehandlung, leicht bakterizid durch das Flavonoid Pinocembrin



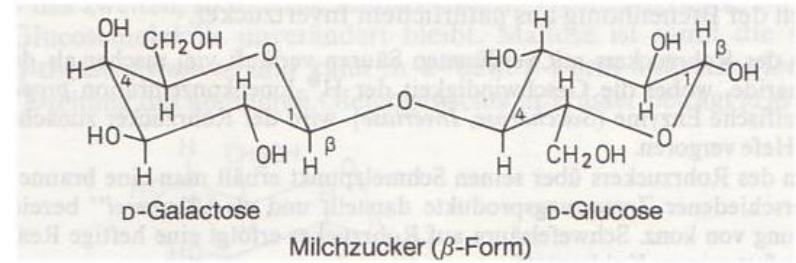
bei Heiserkeit, Entzündungen im Rachenraum (Sekretionssteigerung der Epithelien)

Gegenanzeige: nicht bei Säuglingen < 1 Jahr, da Botulismusgefahr durch (selten) vorkommende geringe Mengen an Clostridien im Honig

Lactose (Milchzucker, Saccharum lactis)

reduzierendes Disaccharid

im Gleichgewicht zwischen α - und β -Form



4- β -Galactopyranosyl-D-glucopyranosid

Vorkommen

Säuger: Bildung in den Milchdrüsen (z.B. Kuhmilch 3-5%, Humanmilch 5-8%)

nicht in Pflanzen

Gewinnung

Kuhmilch

Physiologie

p.o.-Gabe: Spaltung durch Mucosa-ständiges Enzym Lactase in Gal und Glu
→ Resorption von Glu

→ schlechte Resorption von Gal → Colon → fecale Metabolisierung zu kurzkettigen Säuren → laxierend; gleichzeitig auch Nährsubstrat für Darmflora → Faecalmasse steigt → Peristaltik wird angeregt

Nebenwirkung

bei Lactoseintoleranz durch Lactasemangel → erhöhte Lactosemengen im Colon → Diarrhoe, Flatulenz

Anwendung

leichtes Laxans, galenischer Hilfsstoff

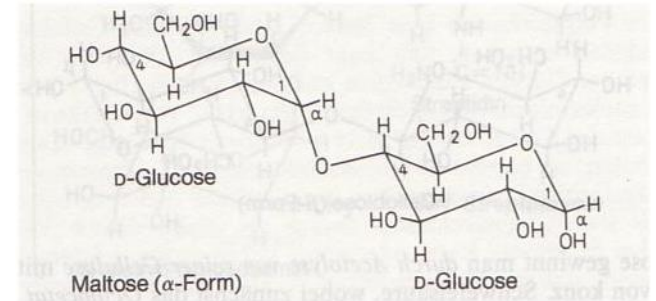
Lactoseintoleranz

Lactasemangel \Rightarrow keine Spaltung von Milchzucker in resorbierbare Monosaccharide \Rightarrow Diarrhoe, Blähungen

Maltose (Malzzucker)

reduzierendes Disaccharid

repetitierende Grundeinheit von Amylose



4- α -Glucopyranosyl-D-glucopyranose

Vorkommen

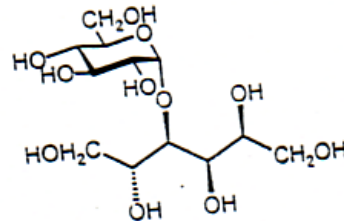
Pflanzen

Anwendung

Lebensmittelzusatzstoff, geringe Süsstärke (30)

Bierbrauerei (aus Gerste)

Analog:

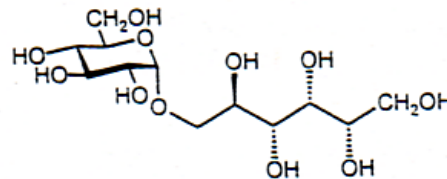


• Maltitol

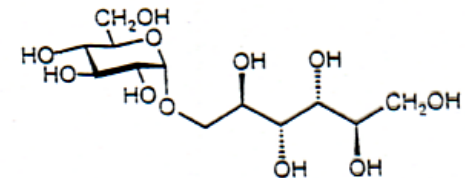
4- α -D-Glucopyranosyl-D-Sorbitol

→ Süßungsmittel, Süßgrad 100

→ Zuckeraustauschstoff



6-O- α -D-Glucopyranosyl-sorbitol



6-O- α -D-Glucopyranosyl-mannitol

• Isomalt 6- α -D-Glucopyranosyl-D-Sorbitol + 6- α -D-Glucopyranosyl-D-Mannitol 1:1-Gemisch

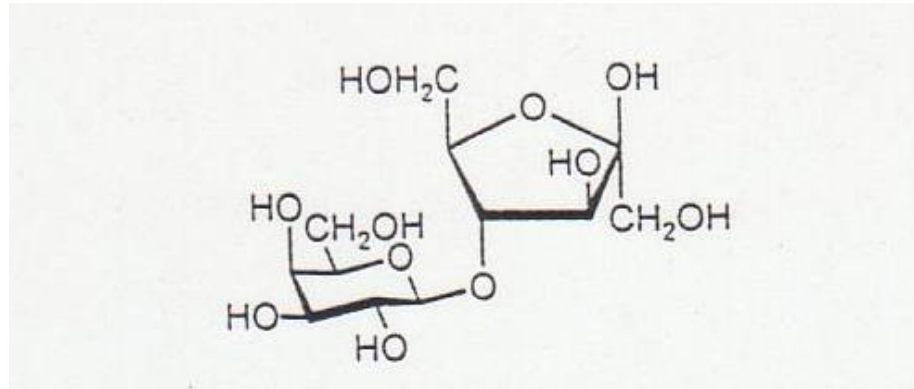
→ Zuckeraustauschstoff, nicht kariogen

Lactulose

Lactulose-Lösung

Lactulosi solutio

Ph.Eur.



4-β-D-Galactopyranosyl-D-α-fructo-furanose

reduzierendes Disaccharid, in verschiedenen Mutorotationsformen vorliegend

Gewinnung:

semisynthetisch durch Umlagerung aus Lactose

alkalische Isomerisierung, $\Delta \rightarrow$ Auskristallisieren von unveränderter Lactose \rightarrow Lactulose-Lösung mit 60-70 % Lactulose und 30 % Nebenprodukte, $\rightarrow + \text{MeOH} \rightarrow$ Kristallisation von Lactulose

Physiologie

p.o.: keine Spaltung im Dünndarm, nur geringe Resorption

im Colon Verstoffwechselung zu kurzkettigen Fettsäuren → Anregung der Peristaltik

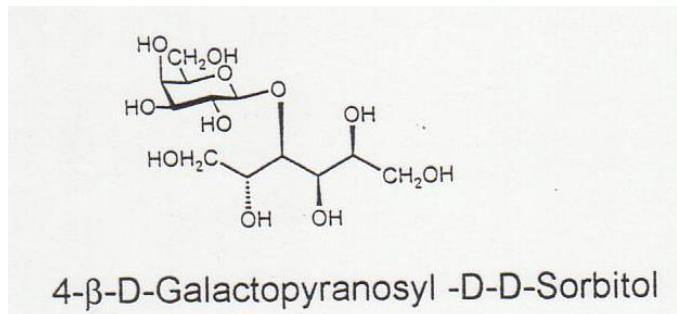
Anwendung

mildes Laxans (Dosis ca. 10 g / Tag)

Hemmung des Wachstums von Shigellen und Salmonellen → zur unterstützenden Behandlung von Infekten, zur Ausscheider-Sanierung

zur Ammoniakentgiftung bei schweren Lebererkrankungen bei denen resorbierter NH_3 nicht mehr in Harnstoff und AS eingebaut werden kann: Lactulose bewirkt Proliferation der Colonflora → verstärkter Bedarf an NH_3 → weniger Zufuhr von NH_3

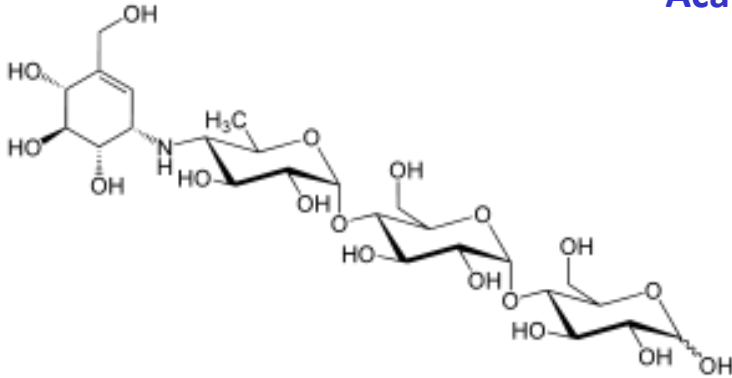
Analog: Lactitol



Gewinnung durch Reduktion von Lactose

Laxans zur Ammoniakentgiftung

Acarbose Glucobay®



Biotechnologische Gewinnung aus Bakterien
der Gattung *Actinoplanes*

Bausteine:

- Ungesättigtes Cyclitol verknüpft über eine N-Brücke mit:
 - 4-Amino-4,6-dideoxyglucose
 - Maltose (Glu- α -1,4-Glu)

Antidiabetikum (Zusatztherapie zur Diät) mit antihyperglycämischer Wirkung.

Durch **Hemmung der α -Glucosidasen** im Darm (Saccharase, Maltase, Dextrinase, Amylasen etc.) wird der Abbau von KH vermindert. Hohe Blutzuckerspiegel nach dem Essen (postprandial) werden vermieden. Die Insulinsekretion wird nicht verändert. Acarbose bewirkt selbst keine Hypoglycämie.

Resorption 1-2 %, Spaltprodukte werden teilweise resorbiert.

NW: GI-Störungen (Flatulenz)

Polysaccharide, Einteilungen

1. Nach Struktur

	Heteroglycane	Homoglycane
z.B.	Pektin	Stärke, Cellulose

- linear (Cellulose) oder verzweigt (Stärke, Pektin)
- periodische Sequenzen (Xyloglucan) oder periodische + nicht-periodische Sequenzen (Alginat, Pektin)

2. Nach Herkunft

Algen, Pilze, Bakterien, Kormophyten

Gewinnung: Gummen (Tragant, Karajagummi, Arabisch Gummi), Schleim-PS: Lichen, Eibisch

3. Nach Funktion im Produzenten

Reserve-PS:	Stärke, Inulin, Glucomannan
Zellwand-PS:	Cellulose, Pektin
Wasserspeicher:	Galactomannan
Regulatoren:	Xyloglucan-Oligomere

4. Nach physikochemischen Eigenschaften

5. Nach pharmakologischer Wirkung

immunstimulierend: E. purpurea

antitumoral: Schizophyllan, Lentinan, Krestin

reizlindernd: Lichen islandicus, Altheae radix

laxierend: Lini semen, Psylli semen

lipidsenkend: Guargalactomannan, Foenugraeci semen

Polysaccharide, Lokalisation, Funktion

1. Zellwand

in: als Gerüst und Matrixsubstanz (Cellulose, Hemicellulose, Pektine)
als Signalstoffe (Arabinogalactanproteine, Xyloglucanoligomere)

auf: als Reservestoffe (Mannane, Xyloglucane, Galactomannane)
als Wasserspeicher (Galactomannane)

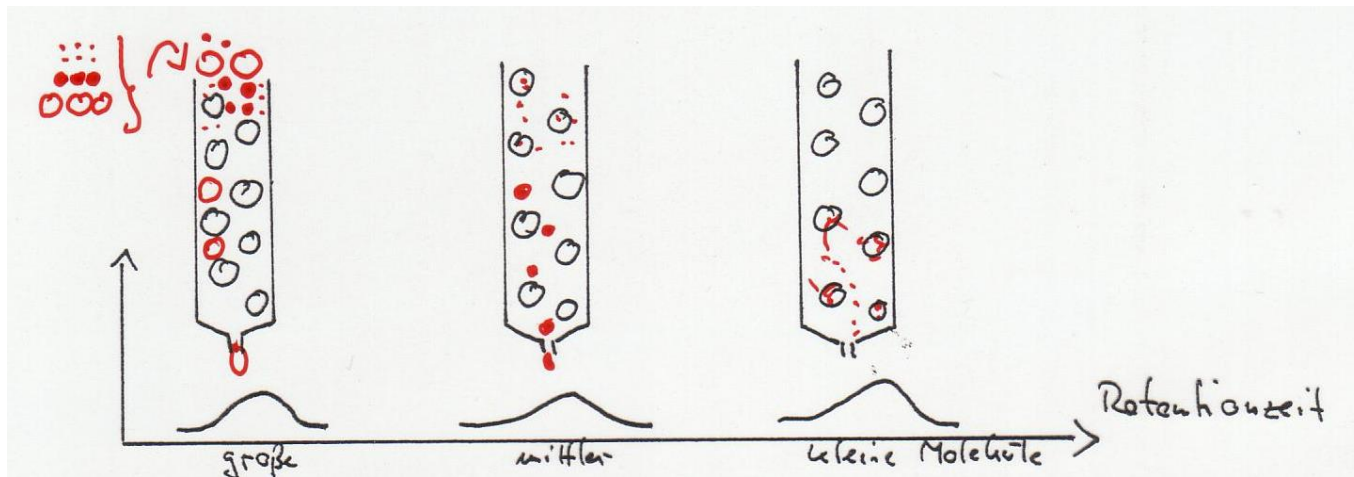
2. Vakuole

als Reservestoffe (Fructane, Glucomannane)

3. Plastiden

als Reservestoffe (Stärke)

- **Molekulargewichtsbestimmung** über Gelpermeationschromatographie: Säulenchromatographie (F/L) mit porösem Gel als stationäre Phase. Grosse Moleküle können nicht in die Poren eindiffundieren und werden schneller eluiert, kurze Retentionszeiten; kleine Moleküle diffundieren in die Partikelporen hinein und benötigen längere Zeit bis zur kompletten Elution



- **Zuckerzusammensetzung** (Hydrolyse in die Monomere, dann Derivatisierung und GC, GC-MS zur Identifizierung)
- **Bindungsverhältnisse** (partielle methylierte Alditole)
- **Konfiguration** α/β (NMR, enzymatisch)

Funktionen von Polysacchariden:

Struktur-PS	Cellulose, Chitin, Hemicellulose, Pektine
Reserve-PS	Stärke, Fructane, Mannane, Galactomannane
Gelbildner Schleime	in Vakuole und auf Zellwand, in Intercellularen etc.
Funktions-PS	Mucine, Glycosaminoglacane der extracellulären Matrix, Heparin, Glycoproteine etc.

viele Funktionen von PS heute noch nicht bekannt, da Kohlenhydrate häufig Signalgeber zur Regulation zellphysiologischer Vorgänge sind.

Konformationen von PS: bestimmen die physikalischen und physiologischen Eigenschaften mit

bandförmig
ribbon-type

z.B. β -1,4-D-Glu (Cellulose)
→ lineare Zick-Zackgeometrie

H-Brücken zwischen Fäden →
Kristallgitter



egg-box-type

z.B. α -1,4-GluAc (Pectin)
 α -1,4-Guluronsäure (Algine)

gefaltete, bandförmige Konform.
und Stabilisierung der Falten
durch 2-wertige Anionen



α -Helix

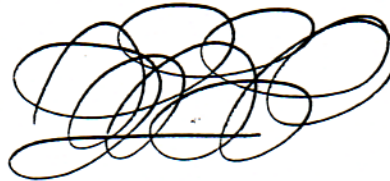
O-H-Brücken zwischen weiter
entfernten Monomeren

z.B. α -1,4-Glu (Amylose)
 α -1,3-Glu (Lichenan)
 α -1,6-Glucane
(Schizophyllan, Lentinan,
Curdlan)

Doppel- und Tripelhelix

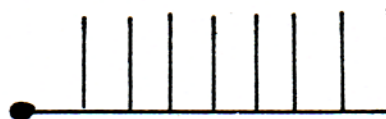


random coil



Kamm-PS

z.B. Xyloglucan



Konformation bei Homo-PS vorhersagbar, aber schwierig bei komplexen Heteropolysacchariden. Zusätzliche Erschwerung, wenn unperiodische Sequenzen auftreten.

Beispiel Cellulose: reguläre, kristalline Bereiche mit parallelisierten Ketten; gleichzeitig aber auch nicht-kristalline Bereiche, mit Störstellen.

Hochgeordnete Polysaccharide \Rightarrow Festigkeit, Stabilität, schwer enzymatisch abbaubar, nicht wasserlöslich

Fehlende Kristallinität \Rightarrow meist quellend, flexibel, wasserlöslich.

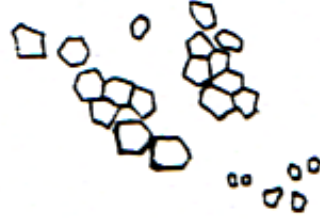
Gelbildung: Übergang von random-coil-Struktur zu geordneten Netzstrukturen mit Immobilisierung von Wasser. Optimale, feste Gele wenn zusätzlich noch hochgeordnete, kristalline Haftpunkte ausgebildet werden.

Stärke

Maisstärke	Maydis amylum	Zea mays	Poaceae	Ph. Eur.
Weizenstärke	Tritici amylum	Triticum aestivum L.	Poaceae	Ph. Eur.
Reisstärke	Oryzae amylum	Oryza sativa L.	Poaceae	Ph. Eur.
Kartoffelstärke	Solani amylum	Solanum tuberosum L.	Solanaceae	Ph. Eur.

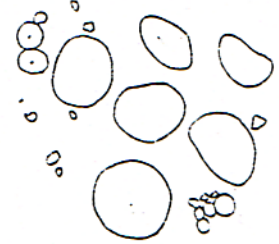
Gewinnung: H₂O-Mazeration → mahlen → + SO₂ (Aufhebung der S-S-Brücken der Kleberschicht zur besseren Freisetzung der Stärke →→ diverse Suspendiervorgänge → Abtrennung der Stärkekörner durch Sedimentation und Sieben

- Vorkommen von Stärke: ubiquitär in Pflanzen als Reserve-KH
- Bildung in Amyloplasten, Ablagerung als wasserunlösliche Stärkekörner
- Aufbau Stärkekörner artspezifisch, AB-Identifizierung mikroskopisch
- Stärkekörner mit Bildungszentrum, Trocknungsriß (z.B. Maisstärke), optisch aktive Bereiche, mit helicalen, kristallinen Bezirken
- Stärke = 20 % **Amylose** + 80 % **Amylopektin**



Amylum oryzae

Schichtung nicht erkennbar



Amylum tritici

Schichtung konzentrisch



Amylum solani

Schichtung exzentrisch



Amylum maydis

Schichtung schlecht erkennbar

STÄRKE

AMYLOSE

Ca. 20%
 α -1 \rightarrow 4-Glucose
Linear
MG ca. 100.000
Helicaler Aufbau

Wässrige Lösung: random-coil Form, knäuelartig, gut solvatisierbare Polymere;
Innerhalb weniger Stunden Selbstaggregation von Strängen (\Rightarrow **B-Amylose**) zu einer rechtsgängigen Doppelhelix mit 6 Monomeren pro Windung; weniger gut solvatisierbar, kristallisiert in kaltem Wasser aus, wobei 6 Helices einen zentralen Hohlraum bilden, der Wassermoleküle einschließt.

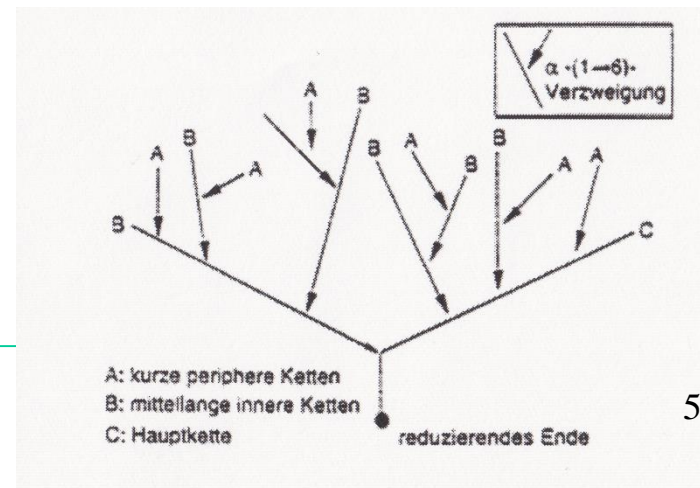
Erhitzen: Übergang zur **A-Amylose** aus rechtsgängigen Helices, die aber keinen zentralen Hohlraum aufweisen.

V-Amylose: Amylose mit eingeschlossenen Gastmolekülen

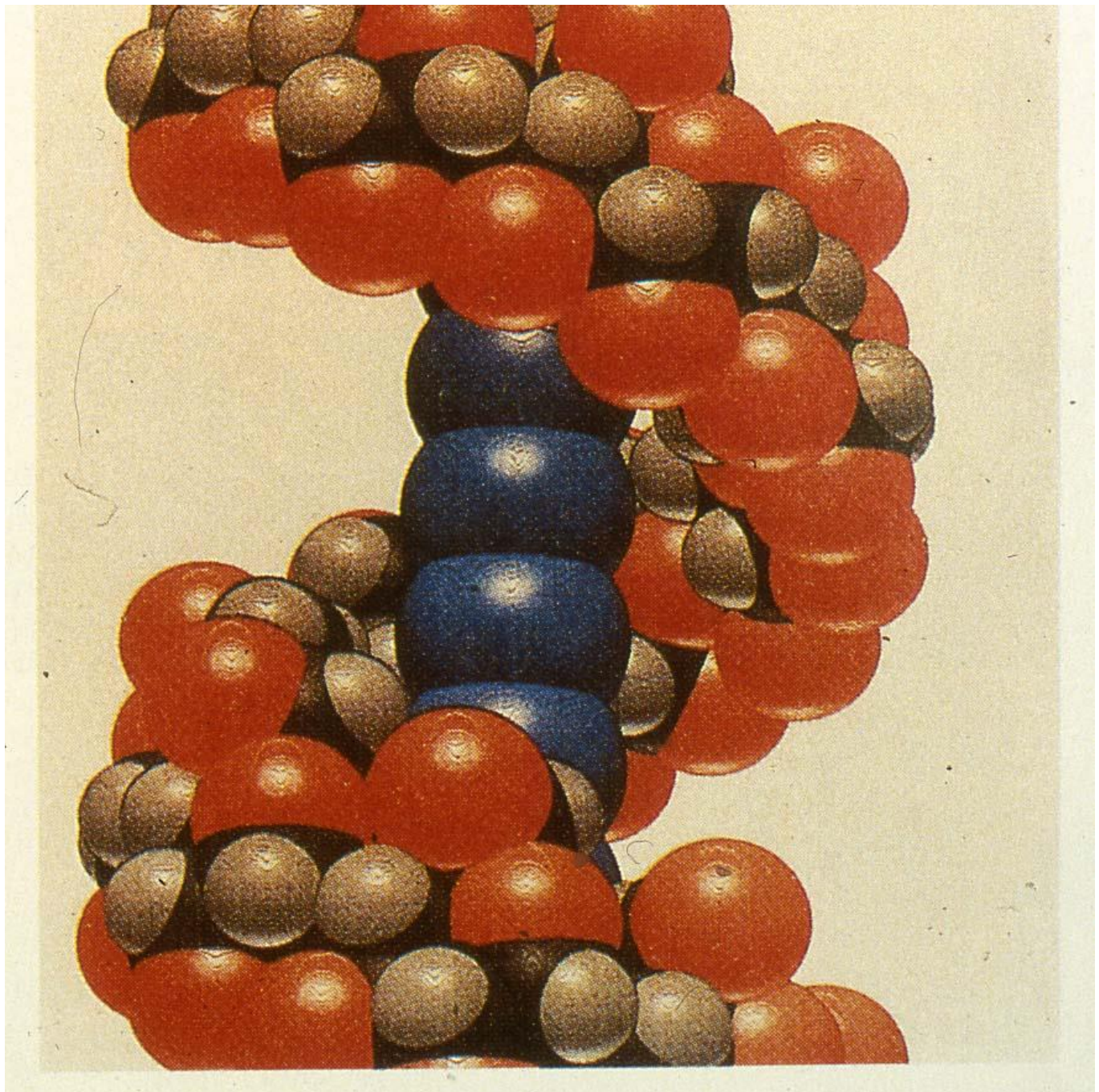
AMYLOPEKTIN

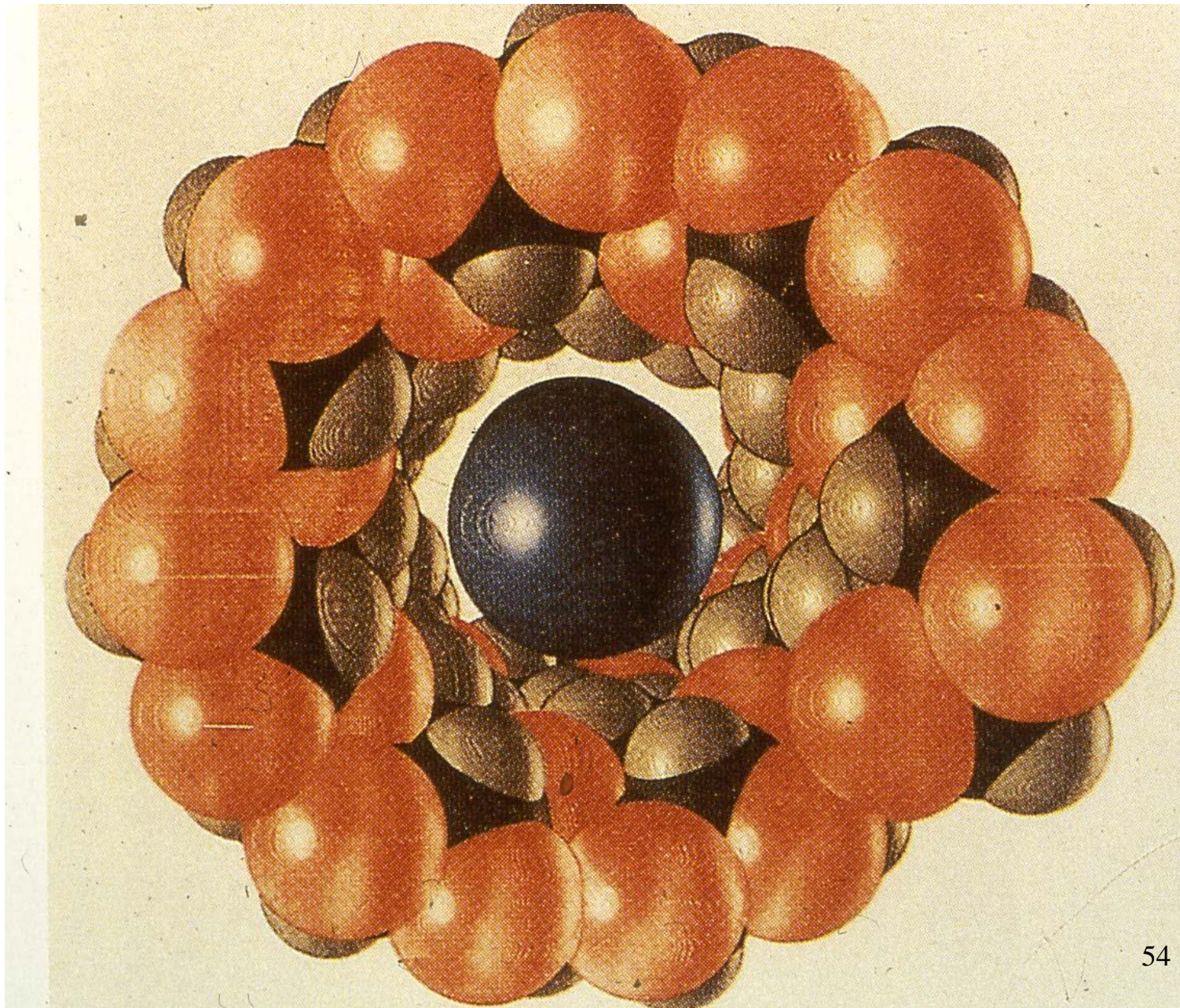
Ca. 80%
 α -1,4-Glu und α -1,4,6-Glu
Verzweigte, büschelartige Cluster
MG ca. 1 Mill. bis 50 Mill. Da

Nur 1 reduzierendes Ende am Hauptstrang (C-Kette),
Verzweigungspunkte zu kürzeren Seitenketten (B-Ketten), die wiederum Verzweigungen von C-Ketten tragen.



V-Amylose mit
 I_2 -Einschluss





Stärke

Verwendung:

- Kindernährmittel (kohlenhydratangereicherte Grundnahrungen)
- technologische Grundlage für Puder, Pulver (nicht für Babypuder, da gutes Substrat für Mikroorganismen)
- Tablettierhilfsmittel
- Stärkepuder: leicht kühlend, da Flüssigkeitsentzug aus der Haut
- Derivatisierung zu Dextrinen und anderen modifizierten Stärken

Modifizierte Stärken:

Dextrin

Carboxymethylstärke

Hydroxyethylstärke

Cyclodextrine

Maltodextrine.....

Modifizierte Stärkederivate

Dextrine

- partiell depolymerisierte Stärke → H₂O löslich
- **Röstdextrine** (120-180°C), **Säuredextrine**: MG↓, Seitenketten weg, keine Einschlussverbindungen, wasserlsl.
- fehlende oder minimierte Jodreaktion
- technologischer Hilfsstoff (Dickungs-, Bindemittel)
- zur Einstellung von Trockenextrakten

Maltodextrine

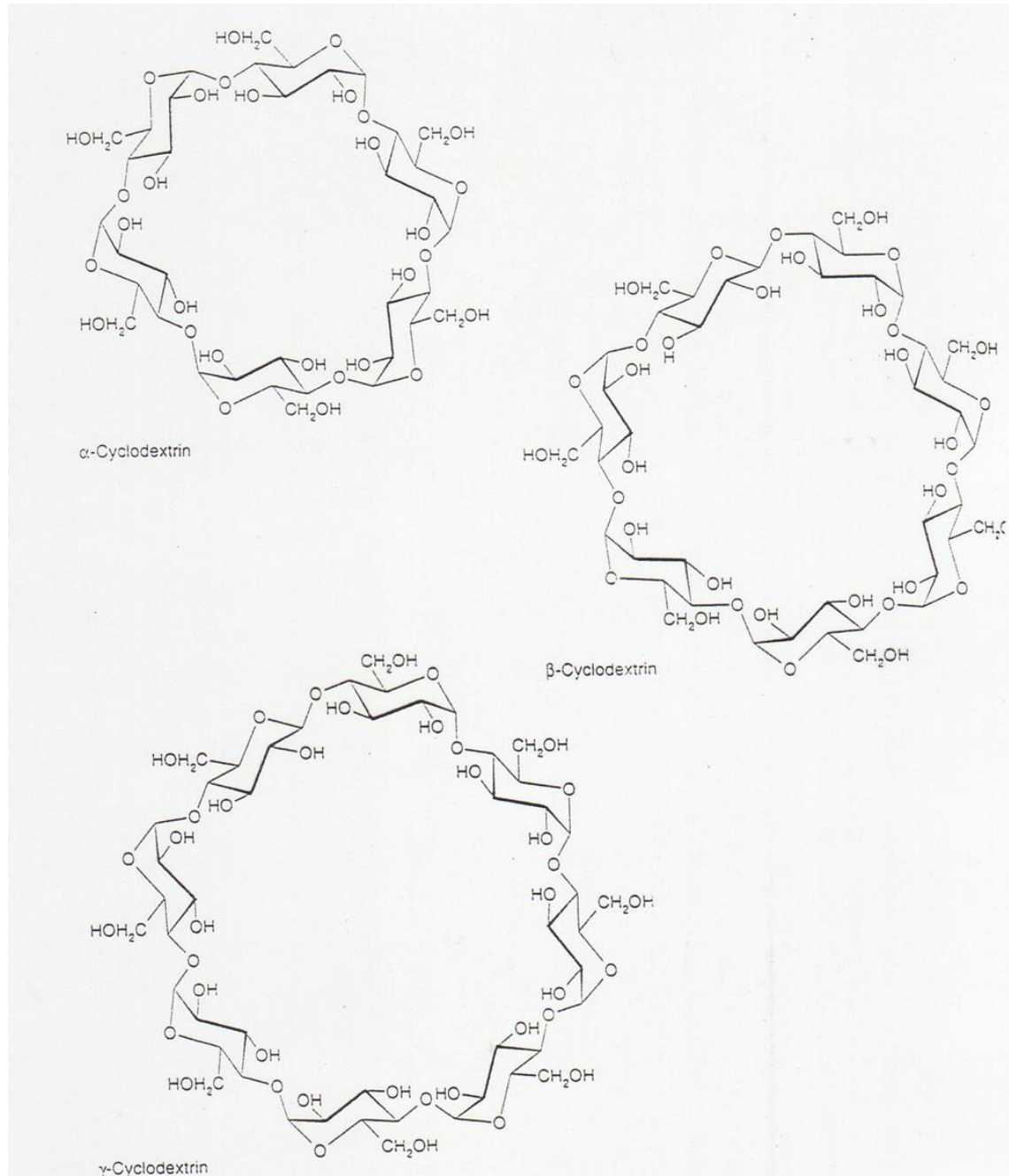
Mischung aus Glucose + Maltooligosacchariden aus Stärke

- zur Herstellung von Glucosesirup → Dragierung, keine Kristallisation wie etwa Saccharosesirup
- Lebensmittelindustrie, Sprühtrocknung, Vaccuumbandtrocknung...

Cyclodextrine

- enzymatischer Abbau von Stärke durch Bakterien mittels speziellen Cyclodextrintransferasen
- α-, β-, γ-Cyclodextrin
- Lösungsvermittler für schwerlösliche Stoffe
- Stabilisator von sensiblen Stoffen
- Optimierung der lokalen Verträglichkeit (z. B. in Augentropfen, Parenteralia)

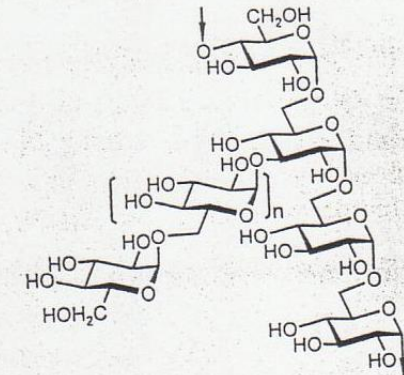
Unterschiedliche Ringgrößen gebräuchlicher Cyclodextrine des Handels



Dextran

Dextranum 40, 60, 70 Ph.Eur.

Poly- α -(1,6)-D-Glucose, mit geringen Verzweigungen
via 1,2 und 1,3



Dextran (Ausschnitt)
 $n = 1 - 5$

Gewinnung

Biotechnologisch, durch Fermentation von Rohrzucker-Lösungen mit Milchsäurebakterien oder *Leuconostoc mesenteroides* → Metabolisierung zu hochmolekulären Dextranen → Absonderung als zäher Schleim → ausfällen → partielle Säure-Hydrolyse → Fraktionierung in Polymere mit distinkten Molekulargewichtsbereichen

Anwendung

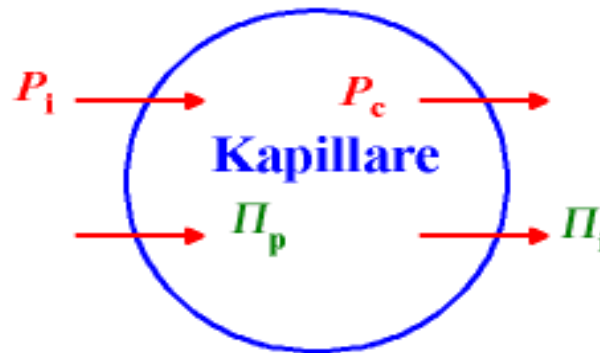
- Plasmaersatzmittel und Plasmaexpander (Dextran 40, 60, 75, 80)
- zur Blutverdünnung (Dextran 40)
- zur Thromboseprophylaxe (verbesserte Mikrozirkulation des Blutes, Hemmung der Blättchenaggregation durch Reaktion der Thrombozytenoberfläche mit Dextran)

Nebenwirkung

Allergierisiko

Liegt ein Nettodruck über eine für Wasser und Teilchen durchlässige Membran vor, findet eine Filtration statt. Im Blutkreislauf findet die Filtration in den Kapillaren statt, da erst diese Gefäße die notwendige Permeabilität für fast alle (kleinmolekulare) gelöste Teilchen aufweisen. Lediglich für Makromoleküle (ab ein Molekulargewicht von ca. 5,5 kDa) ist die Kapillarwand schlecht permeabel, diese üben dann über die Kapillarwand einen osmotischen Druck, den sog. **onkotischen Druck** aus.

P_c Kapillardruck	Π_p onkotischer Druck in der Kapillare
P_i interstitieller Druck	Π_i onkotischer Druck im Interstitium



$$\text{Effektiver Filtrationsdruck} = (P_c - P_i) - \sigma(\Pi_c - \Pi_i)$$

$$\text{Wasserstrom/Fläche } J_v/A = L_p[(P_c - P_i) - \sigma(\Pi_c - \Pi_i)]$$

Plasmaersatzmittel

Stoffgruppe	MW	Anwendungskonz.	Intravas. Verweildauer	Expander
Dextran	60,000	6% Macrodex®	6-8 h	nein
Dextran	40.000	10% Reomacrodex®	2-4 h	ja
HES	450 kD	6% HAES-steril®	6-8	nein
HES	200 kD	10%	4-6	ja
HES	200 kD	6%	4-6	nein
HES	70 kD	6%	4-6	nein
Gelatine-Präp.		3-5%	2-3	(nein)
Humanalbumin 69 kD		5%	Tage	nein

Cellulose

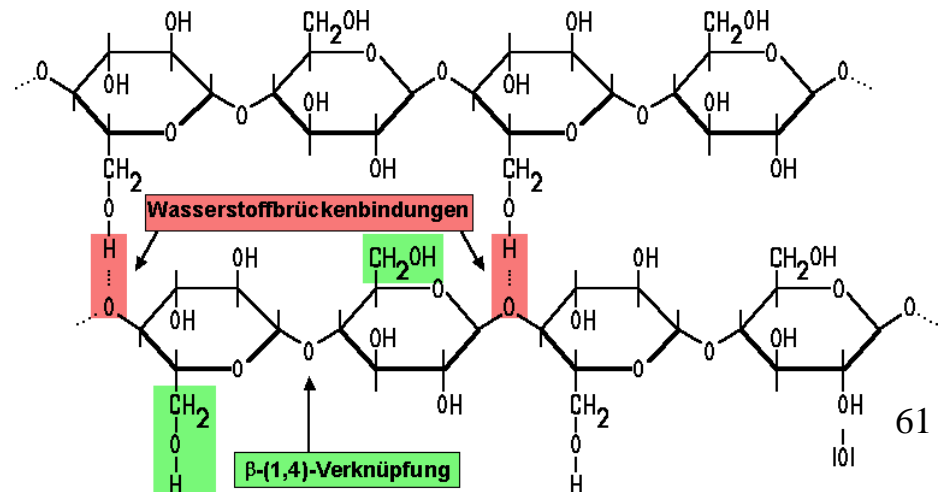
Das am weitesten verbreitete Biopolymer: 10 Billionen Tonnen p. a.

Struktur

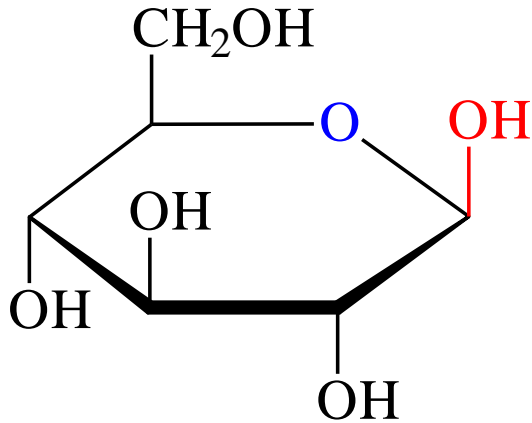
- Poly- β -1,4-D-Glucose \rightarrow jede Glu um 180° gedreht
- repeating unit: Cellobiose
- DP 2000 – 20.000 \rightarrow lineare Bänder
- Ausbildung von H-Brücken zwischen verschiedenen Glu \rightarrow parallele Aggregation von ca. 50 Polymeren zu **Elementarfibrillen** \rightarrow kristalline Abschnitte mit geringen amorphen Störstellen \rightarrow Cellulose I, mehrere Elementarfibrillen \rightarrow aggregieren \rightarrow **Mikrofibrillen** (Primärwand) \rightarrow Aggregation zu **Macrofibrillen** (Sekundärwand)

Kristallgitteraufweitung durch Alkali \rightarrow Einschlebung von Na zwischen die Ebenen \rightarrow Orientierung wird antiparallel \rightarrow Auswaschung der Na-Ionen \rightarrow dichtere Gitterpackungen \rightarrow Cellulose II „regenerierte Cellulose“ \rightarrow Fasern (Hollow fibers)

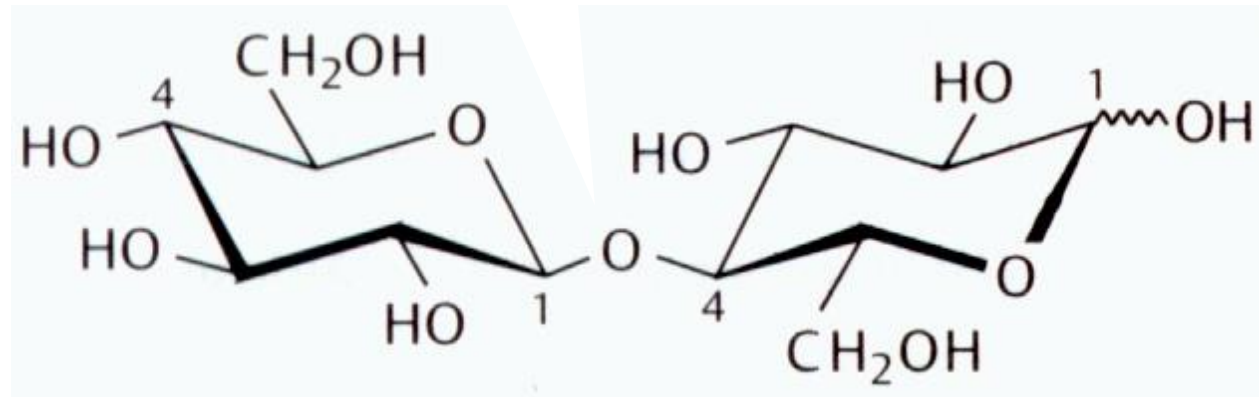
für Dialysezwecke



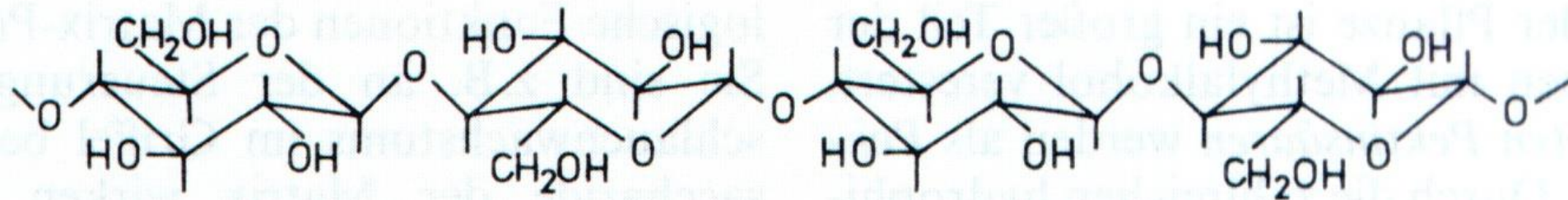
β -1,4-
glykosidische
Bindung



β -D-Glucose (Monomer)



Cellobiose (Dimer)

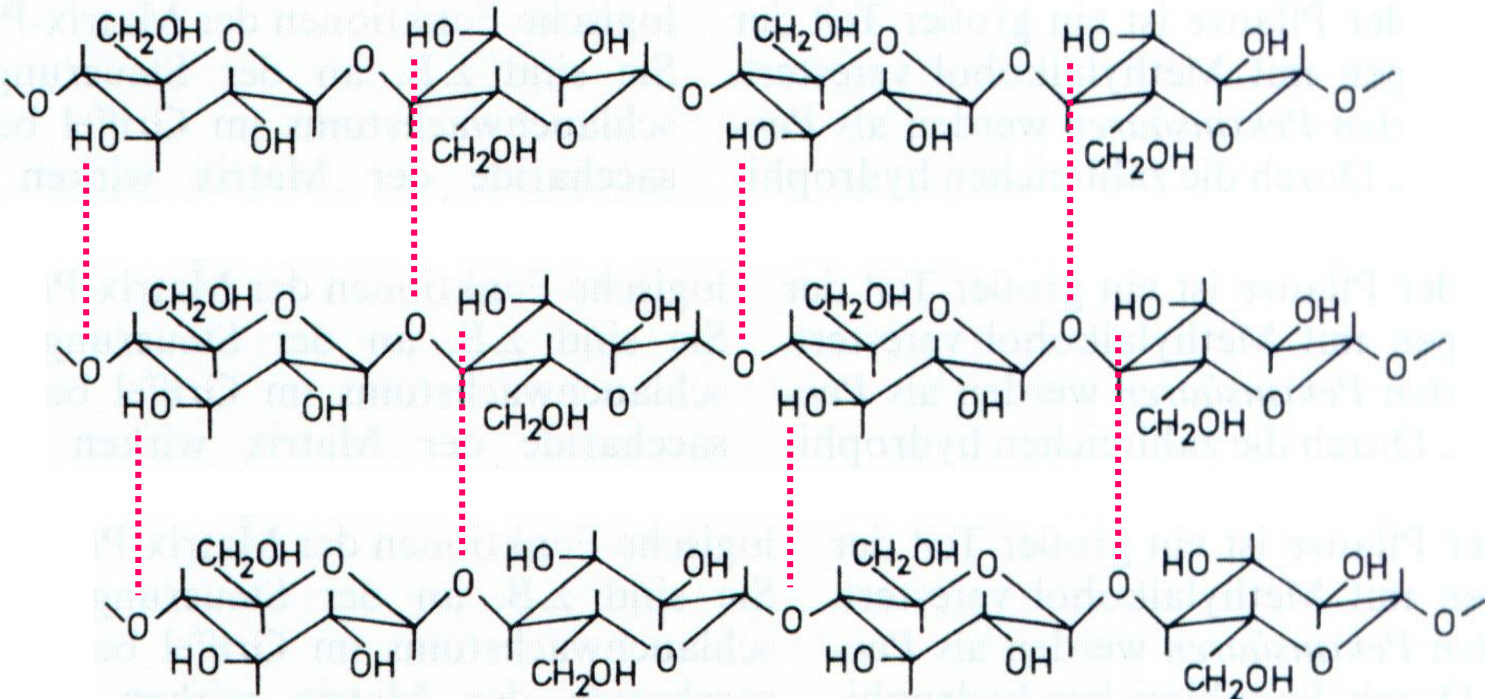


Cellulose

Lineares Polymer aus 2000 bis 14000 Glukose-Einheiten \rightarrow Länge \sim 2-14 μ m

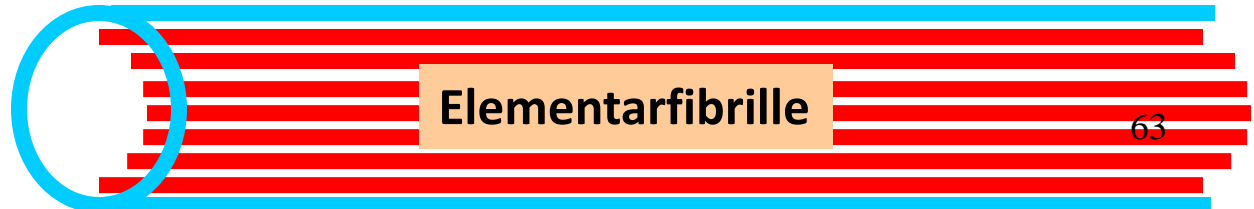
Die fibrillären Strukturen der Cellulose

Die Elementarfibrille: \varnothing 3,5 - 5 nm

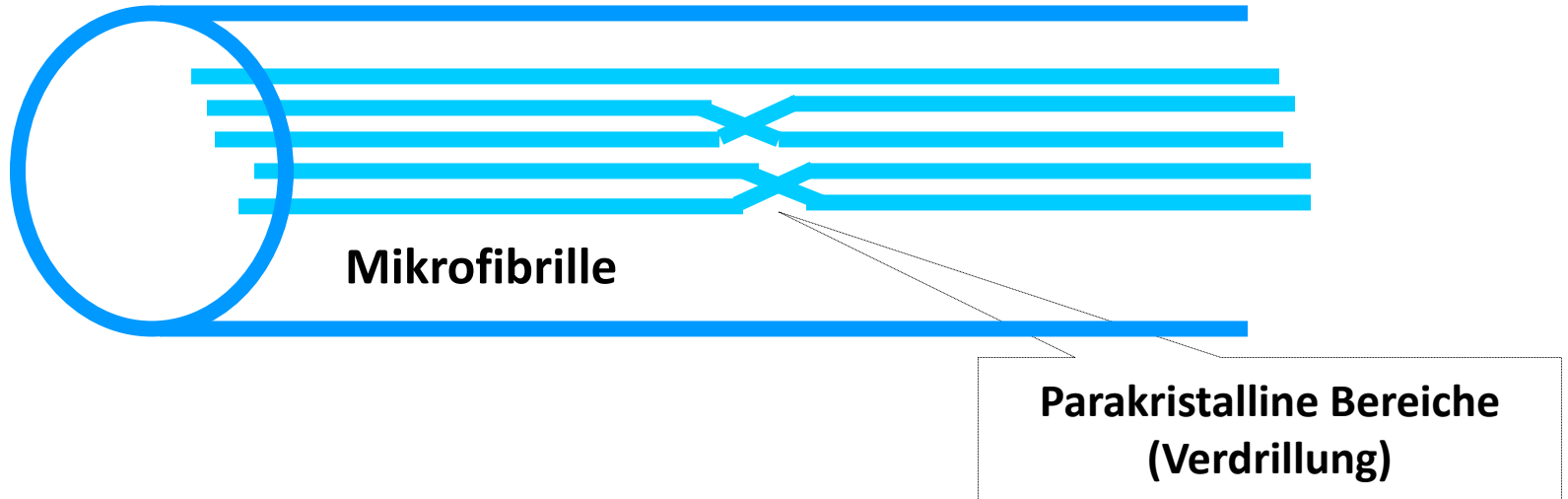


50 - 100 lineare Cellulose-Moleküle zusammengelagert

Zusammenhalt: **Wasserstoffbrücken**



Die Mikrofibrille (\varnothing 20 - 30 nm)



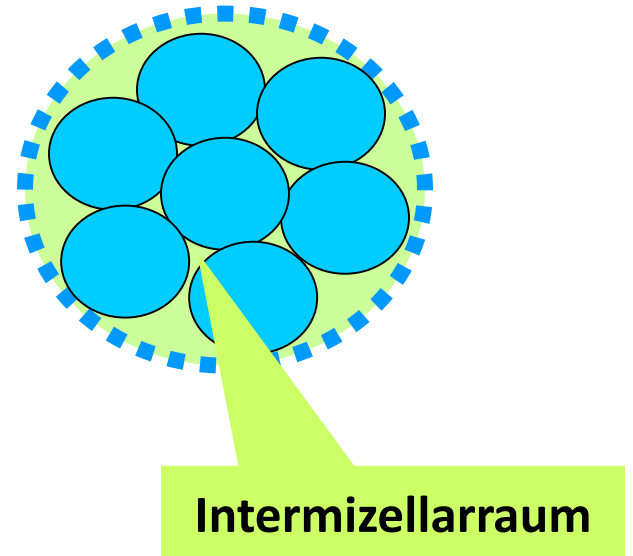
15 - 20 Elementarfibrillen zusammengelagert

Durch parakristalline Bereiche entsteht

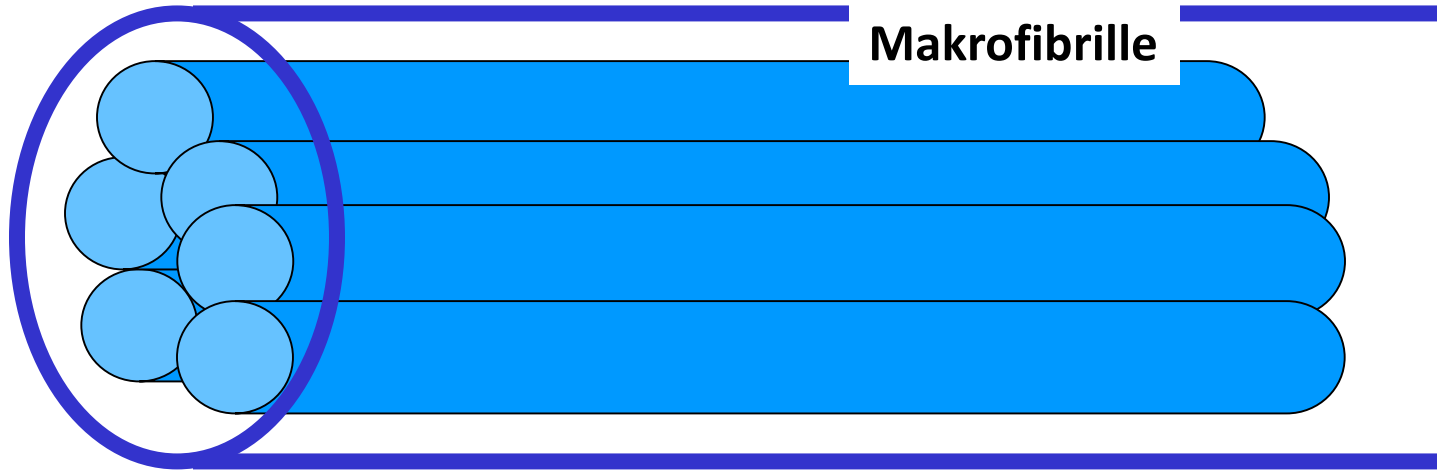
Zugfestigkeit →

Grundeinheit der Gerüstsubstanz

Der Intermizellarraum (\varnothing ca. 1 nm) =
die Hohlräume zwischen den Elementarfibrillen
in der Mikrofibrille normal mit Wasser gefüllt.



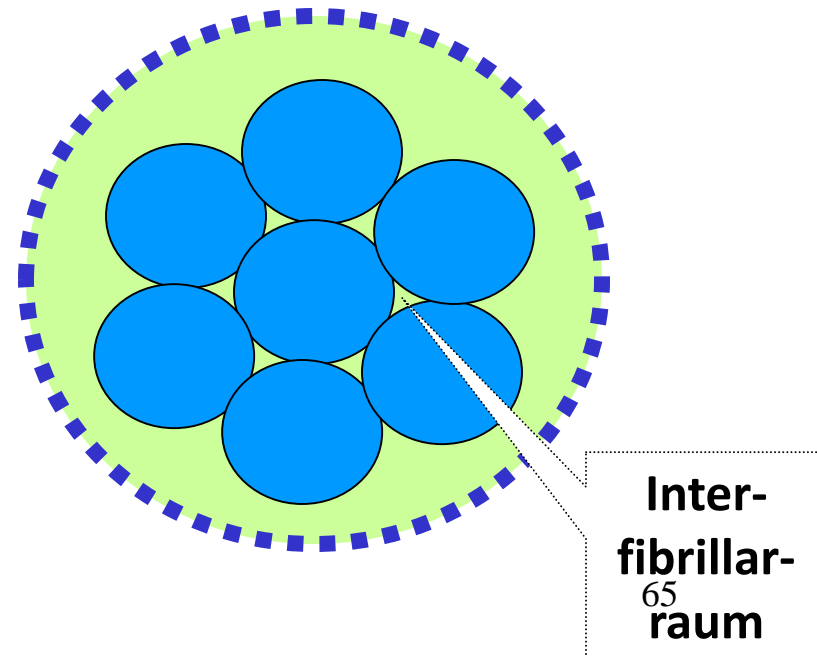
Die Makrofibrille (Ø bis zu 500 nm)



In den Sekundärwandschichten
sind die Mikrofibrillen parallel angeordnet

Paralleltextrur → **Makrofibrillen**

Die Hohlräume zwischen den Mikrofibrillen
= Interfibrillarraum normal mit Wasser gefüllt



Mikrokristalline Cellulose

Cellulosi pulvis

Ph.Eur.

Partiell abgebaute α -Cellulose (mechanische Zerkleinerung von α -Cellulose \rightarrow partielle Hydrolyse bei 105°C mit verd. NaOH \rightarrow DP ca. 200-500, aber erhöhter kristalliner Anteil zu Gunsten des amorphen Teils)

- galenischer Hilfsstoff (Avicel®) (Bindemittel, Tablettierungsmittel, Sprengmittel), Sedimentationsverhinderer bei Weichgelatine-Herstellung etc.
- Quellmittel zur Hungerreduktion
- partikuläre Resorption bis ca. μm Partikelgröße (\rightarrow nachweisbar in Blut, Urin) „Persorption“

Cellulosepulver

Cellulosi pulvis

Ph.Eur.

aus α -Cellulose, gepulvert DP 1000, geringe Kristallinität

Unterscheidung zu mikrokristalliner Cellulose: Sedimenttest (Cell. pulvis sedimentiert in Wasser, Avicel® \rightarrow gleichmäßige Suspension)

- Bindemittel zur Feuchtgranulierung
- Sprengmittel
- Pudergrundlage etc.

verschiedene Methoden und Herkünfte zur technischen Cellulosegewinnung

- aus Baumwollsaamen mit ca. 98 % Cellulose
- aus Flachs-, Hanf-, Jutefasern
- aus „Holz“ (ca. 40 % Cellulose) → Entfernung von Lignin durch Sulfitaufschluss oder Alkali-Behandlung bei 140° C → Rückstand Cellulose → längerkettige α -Cellulose schlechter in Alkali löslich als die kürzerkettige β -Cellulose → Trennung



Baumwolle

Fam. Malvaceae

Gossypium herbaceum, *G. hirsutum*
G. barbadense, *G. arboreum*

neuweltliche Arten, 2 x 5 Chromosomen

altweltliche Arten, 2 x 26 Chromosomen

heute zusätzlich viele Kreuzungen

Faserlänge (Stapel):

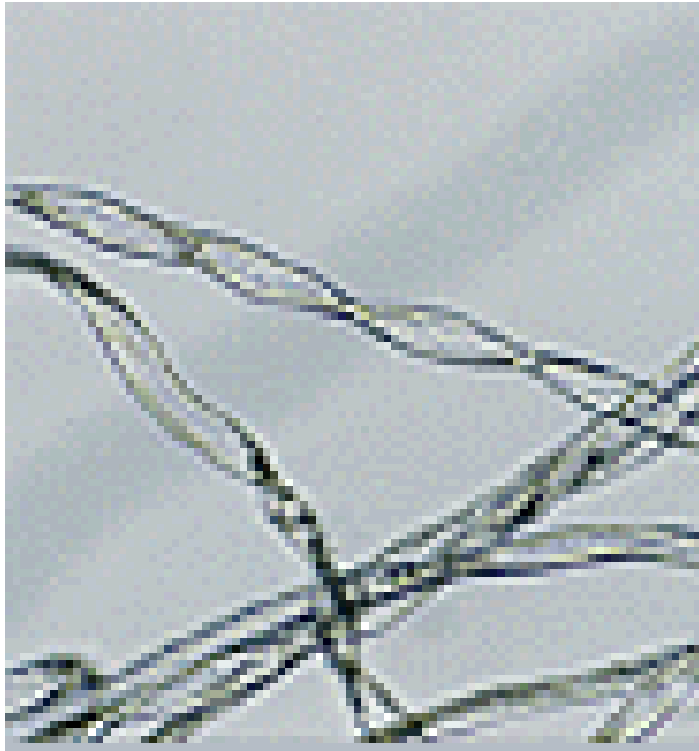
G. barbadense 3 - 4 cm

G. hirsutum 2 - 3 cm

G. arboreum, *G. herbaceum* 2 cm

Gossypium darwinii Watt
[syn.: *Gossypium barbadense* L. ssp. *Darwinii*]
©Thomas Schoepke





natives, schraubiges Baumwollhaar



nach Reinigung, entdrillt,
Cuticula durch Entfettung reduziert

Verbandstoffe aus Cellulose / Viskose

Verbandwatte aus Baumwolle: Lanugo gossypii absorbens

Ph. Eur.

Fasern aus reiner α -Cellulose, DP ca. 6000, Faserlänge > 10 mm, dichtes Vlies, gereinigt, aus Baumwolle, zur Wundreinigung

dto. auch: **sterile Verbandwatte aus Baumwolle**, Ph. Eur.

leicht gelblich verfärbt durch Autoklavierprozess

Verbandwatte aus Baumwolle und Viskose: Lanugo gossypii et cellulosi absorbens

Ph. Eur.

Mischung nativer Baumwollfasern mit Viskosefasern aus regenerierter Cellulose (grösseres Wasserhalte- und -aufnahmevermögen durch den Baumwollanteil, bessere Elastizität, höhere Faserlänge durch Viskosefasern)

dto. sterile Variante

Verbandwatte aus Viskose Lanugo cellulosi absorbens Ph.Eur.

Spinnfasern aus regenerierter Cellulose: glänzendes Aussehen, Faserlänge 25-50 mm, gutes Aufsaugvermögen

Mattierung durch TiO₂ → anderes Aussehen, bessere Haftfähigkeit

dto: sterile Variante

Hochgebleichter Verbandzellstoff Cellulosum ligni depuratum DAB 1997

syn: Zellstoffwatte

Holz → gebleichte Sulfitcellulose → ausstreichen → trocknen

Somit ist Verbandzellstoff eigentlich ein Spezialpapier!

Faserlänge 0,5 – 2 mm

dto. sterile Variante

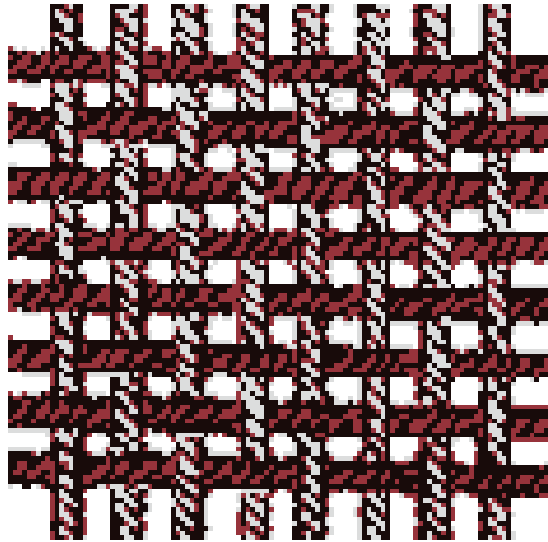
Verbandmull aus Baumwolle Tela gossypii absorbens

aus Baumwollfasern hergestelltes, gereinigtes und gebleichtes Gewebe

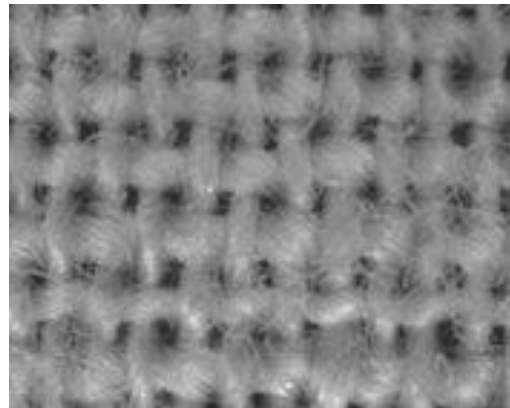
Kettfaden abwechselnd über/unter dem Schussfaden → Leinwandbindung

→ Ober- und Unterseite sehen gleich aus

Qualitätskriterium: Fadenzahl pro Flächeneinheit



Die gebräuchlichste, weil wohl einfachste Bindung ist die sogenannte Leinwandbindung. Bei Wolltuchen nannte man sie auch Tuchbindung, bei Seide Taftbindung. Bei dieser Bindungsart liegt in Kett- wie in Schussrichtung immer abwechselnd ein Kett- oder ein Schussfaden oben.



Leinwandgewebe unter dem Mikroskop

Weizenkleie, Nahrungsfasern, Ballaststoffe

Weizenkleie (aus *Triticum aestivum* L., Poaceae)

Kleie = Fruchtschale + Samenschale + Aleuronschicht; es fehlt der Mehlkörper (Endosperm)

- ca. 30 % Hemicellulosen (Arabinoxylane)
- ca. 20 % Cellulose
- ca. 10 % Stärke
- ca. 5 % Oligosaccharide
- auch Proteine aus Aleuronschicht, Fett, Mineralien, Vitamine)

ANWENDUNG

Diäteticum bei ballaststoffarmer Ernährung, nur geringe Verstoffwechselung im GI-Trakt

- Verweildauer im Magen ↑ → vermindertes Hungergefühl
- Quellung im Colon → Anregung der Peristaltik → erleichterte Darmentleerung

Diskutiert wird auch in hohen Dosen Cholesterinsenkung (belegt für Haferkleie, nicht für Weizenkleie)

Hinweis: verhältnismässig hoher Kalorienintake durch Kohlenhydratgehalt (ca. 150 kcal/100 g ≠ Populärmeinung)

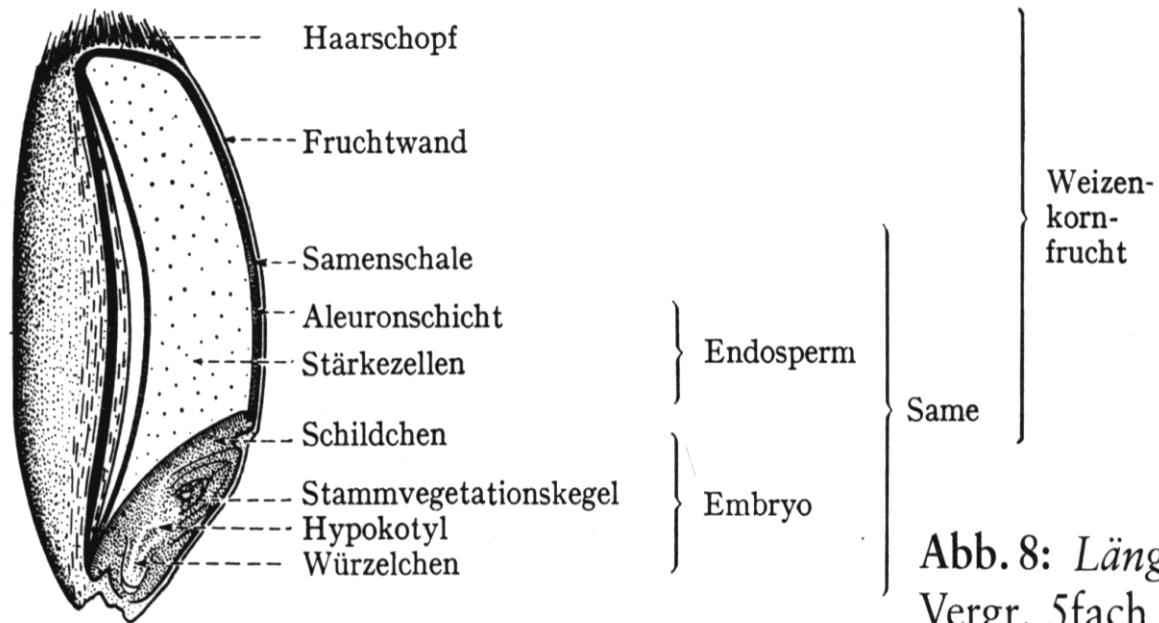


Abb. 8: Längsschnitt durch ein Weizenkorn.
Vergr. 5fach

Müllerei:

Kleie = Fruchtwand + Samenschale + Aleuron

Stärke Korn

Embryo (Ölgewinnung)

Hydrogele

Gummen	Schleime
Ausfluss nach Verletzung	Gewinnung durch Wasser-Extraktion
bilden hochviskose Lösungen, Gele häufig klebend	nicht klebend
Beispiele: Arabisch Gummi Traganth Karaya-Gummi	Beispiele Pectine

Verschiedene Acaciaarten, meistens *Acacia senegal*, Mimosaceae

Inhaltsstoffe: • 90 % Polysaccharide

• 15 % Proteine, Glycoproteine

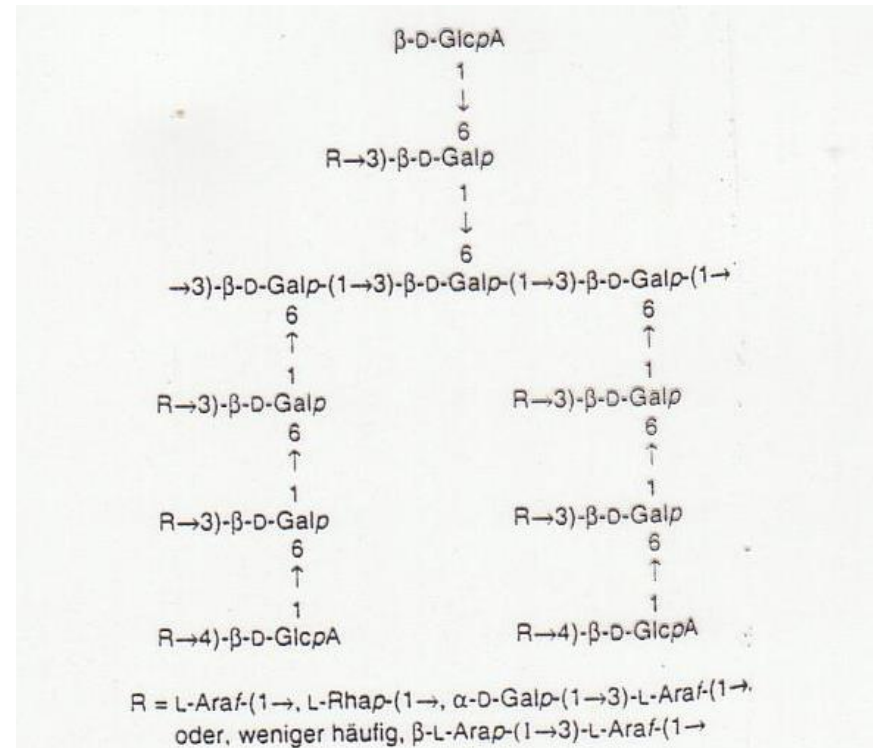
Polysaccharide: überwiegend saure Arabinoglactane-Proteine:

Protein mit Zuckerketten β -(1 \rightarrow 3)-Gal, verzweigt über O-6

Viskosität konzentrationsabhängig: bis 40 % nur viskose Lsg., dann Gelbildung (ungewöhnlich hohe Gel-Bildungs-Konzentration)

ANWENDUNG

- Emulgator, Stabilisator, Dickungsmittel
- Verdicker
- Bindemittel für Granulierungen
- Kosmetik
- Technik: Klebstoff, Tintenzusatz
etc.





Versch. Astragalus-Arten, meistens: *Astragalus microcephalus*

Fabaceae

Nach Ph.Eur.: *A. gummifer*, tatsächlich aber ohne Bedeutung

Inhaltsstoffe ca. 80 % Proteoglycane, bestehend aus zwei unterschiedlichen Hauptfraktionen:
Tragacanthin und **Bassorin**

1. Tragacanthin wasserlöslicher Anteil aus Traganth → viskose Lsg.

keine Gelbildung, da PS mit starker Verzweigung → Störung der Ausbildung geordneter Gelstrukturen

- Hauptbestandteil Traganthsäure, ein Xylogalacturonan: Hauptkette α -(1 →4)GalAc mit Xyl-Seitenketten via O-3, Seitenketten mit terminalen L-Fuc oder D-Gal-Resten

2. Bassorin wasserunlöslicher Anteil, quellbar, genaue Struktur unbekannt,
Monomere: Ara, Gal, Rha, GalAc

Anwendungen:

- Galenik: viskose Gele (vorherige Sterilisation erforderlich)
- Haftmittel für Zahnprothesen
- Laxans: Quellperistaltikum
- bei Adipositas: Verlängerung der Transitzeit im GI-Trakt, Quellung im Magen → verringertes Hungergefühl
- Lebensmittel: pflanzlicher Verdicker, E413 (Eis, Softeis, Mayonnaise)

Astragalus cicer

