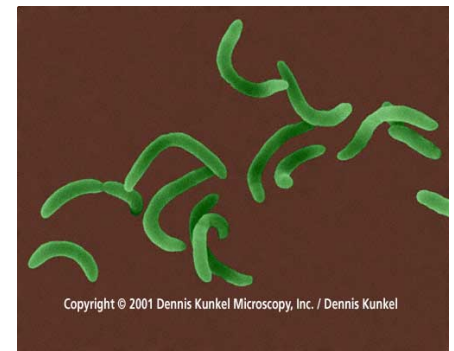
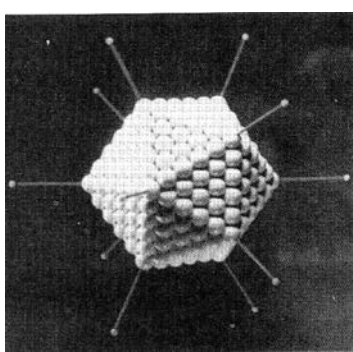




Pharmazeutische Biologie

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

Polyketide

Naturstoffe, synthetisiert aus einer variablen Coenzym A aktivierte Carbonsäure als Starter (häufig Acetat-, Propionat- oder Butyrat-Einheiten o.ä.) und einer α -Carboxylacyl-CoA-Verbindung (Extendereinheit, meist Malonsäurederivate) über deren α -C-Atom zu einer β -Ketosäure, die anschliessend weiter reagieren können.

Enzymatische Steuerung durch Polyketidsynthasen (PKS). Die gebildeten Polyketosäuren können durch Aldolkondensation oder andere Reaktionen zu aromatischen Verbindungen cyclisieren.

Meist Phenole mit *meta*-ständigen OH-Gruppen

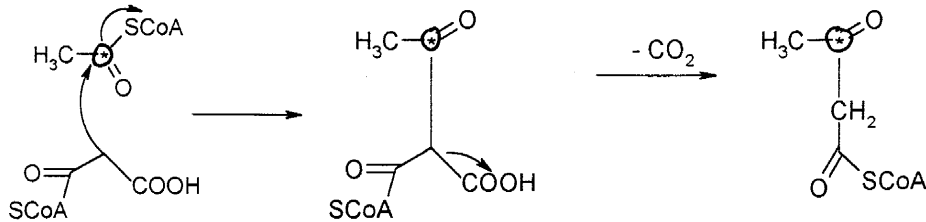
Beispiele bioaktiver Polyketide:

- Fette, Öle, Wachse
- Flavonoide
- viele Antibiotika (z.B. Tetracycline, Makrolide)
- Anthranoide
- Naphtodianthrone (z.B. Johanniskraut)
- Acylphloroglucine (z.B. Hopfen, Johanniskraut, häufig prenyliert)
- Cannabinoide

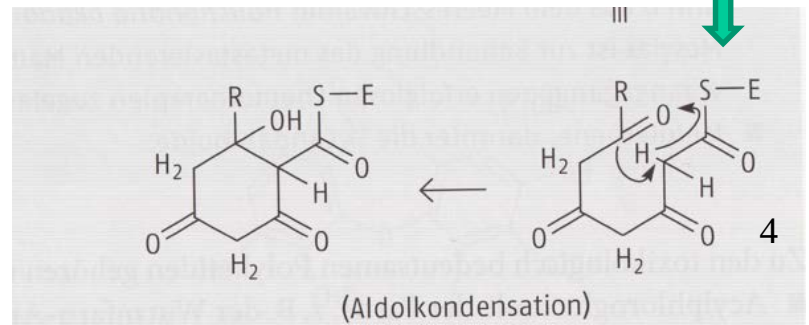
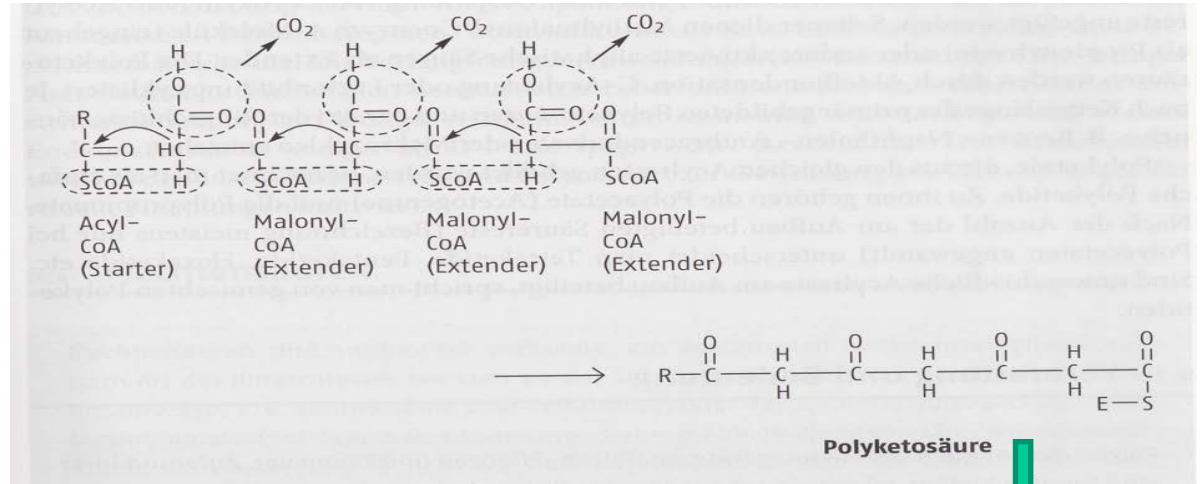
Polyketide

Starter: Acetyl-CoA, enzymgebunden

Extender: Malonyl-CoA



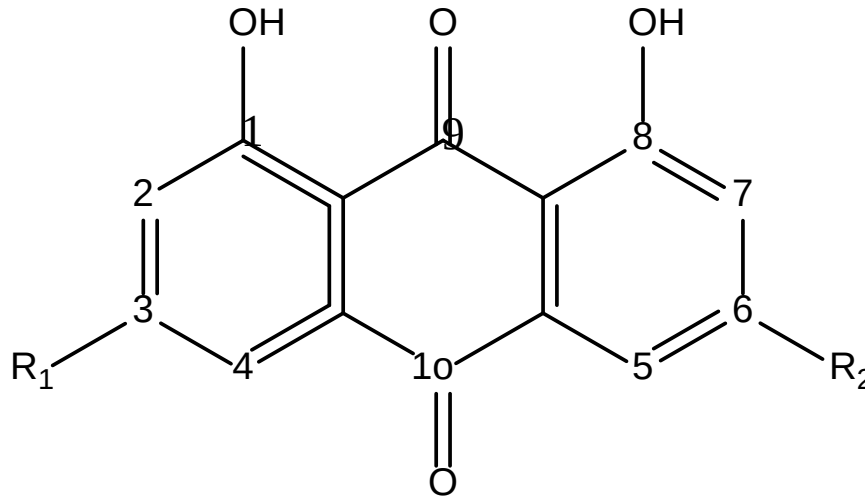
Co-A-Ester einer β -Keto-Säure



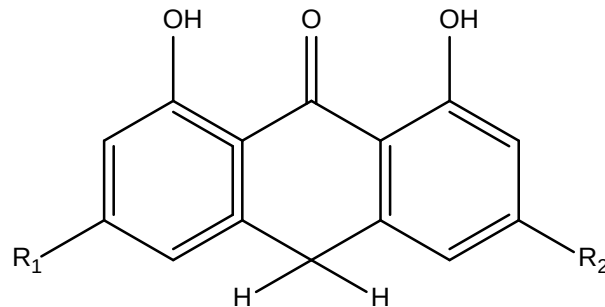
Anthranoide

Synonyme: 1,8-Dihydroxyanthrachinonderivate, Anthraglycoside, Anthranoide, Emodine

Grundstruktur:



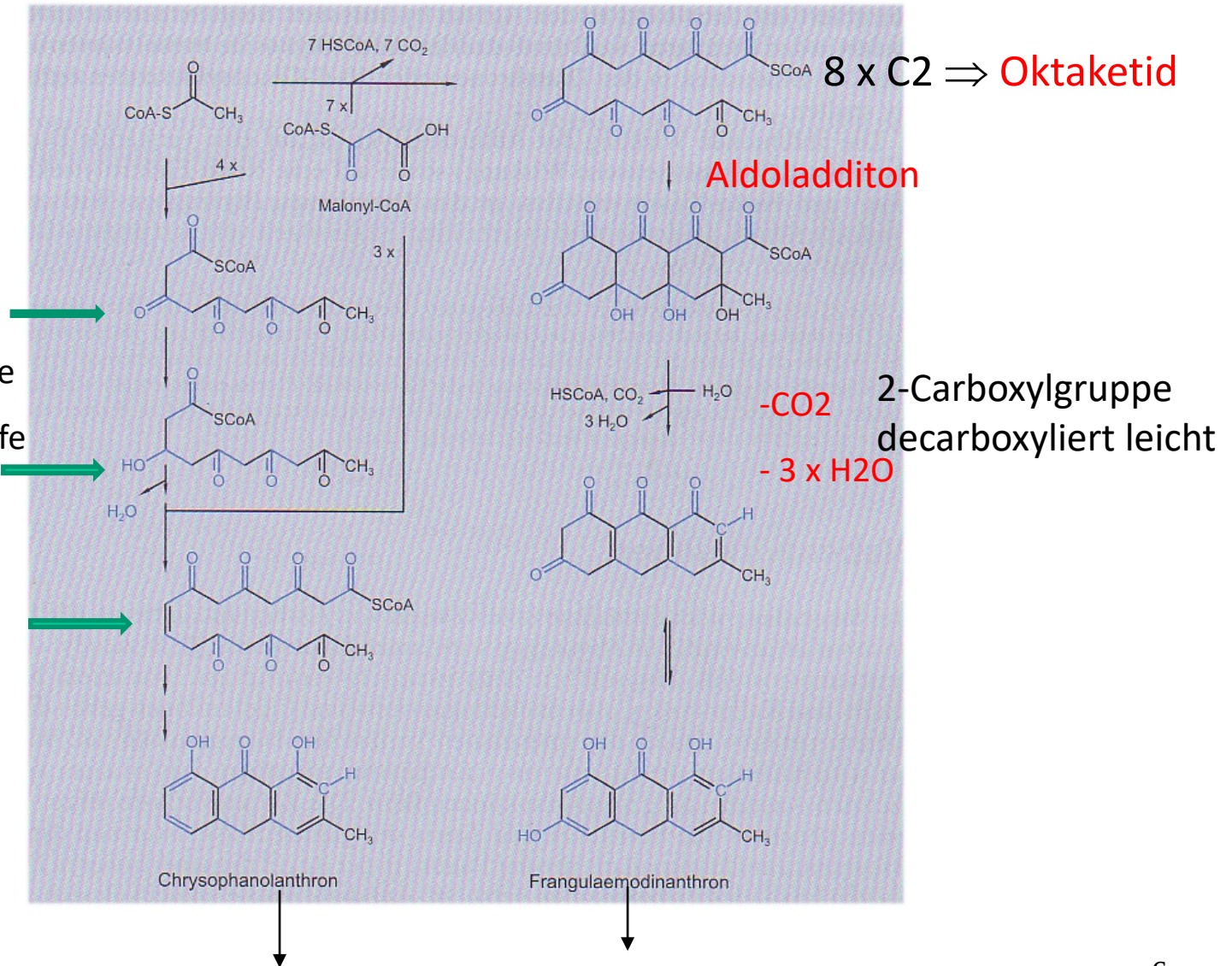
1,8-Dihydroxyanthrachinone stellen biosynthetisch gesehen Oxidationsprodukte des 1,8-Dihydroxyanthrons dar



Biosynthetische Bildung der 1,8,-Dihydroxyanthrone

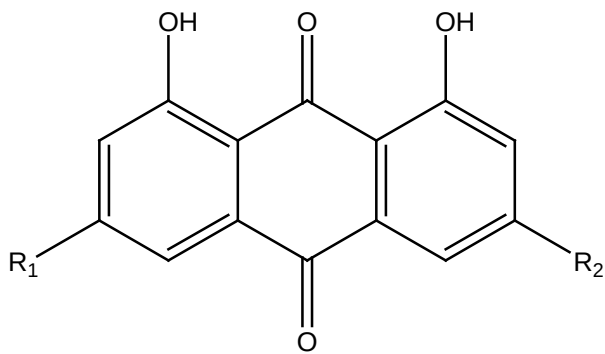
Weg 1

Weg 2



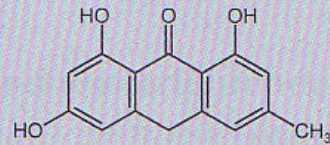
Emodinanthrone ohne
6-OH aus Polyketostufe
nach Reduktion der
4-Ketogruppe zu OH
und nachfolgender
Wasserabspaltung

Anthrachinone entstehen durch
Oxidation aus Anthronvorstufen

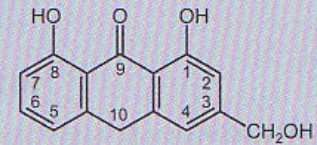


	R ₁	R ₂
Rheum-Emodin	CH ₃	OH
Physcion	CH ₃	OCH ₃
Chrysophanol	CH ₃	H
Aloe-Emodin	CH ₂ OH	H
Rhein	COOH	H

Anthrone:

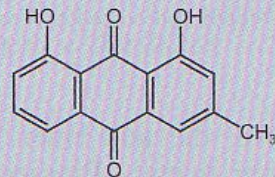


Frangulaemodin-anthron

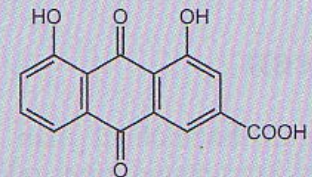


Aloeemodin-anthron

Anthrachinone:

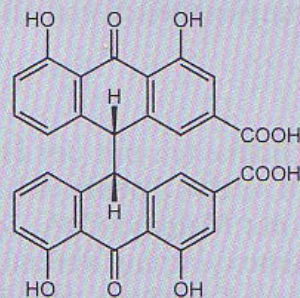


Chrysophanol

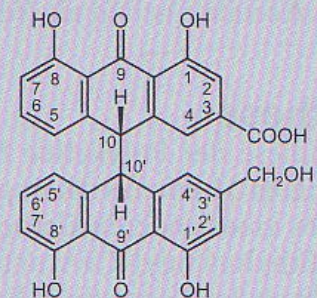


Rhein

Dianthrone:



Sennosid B

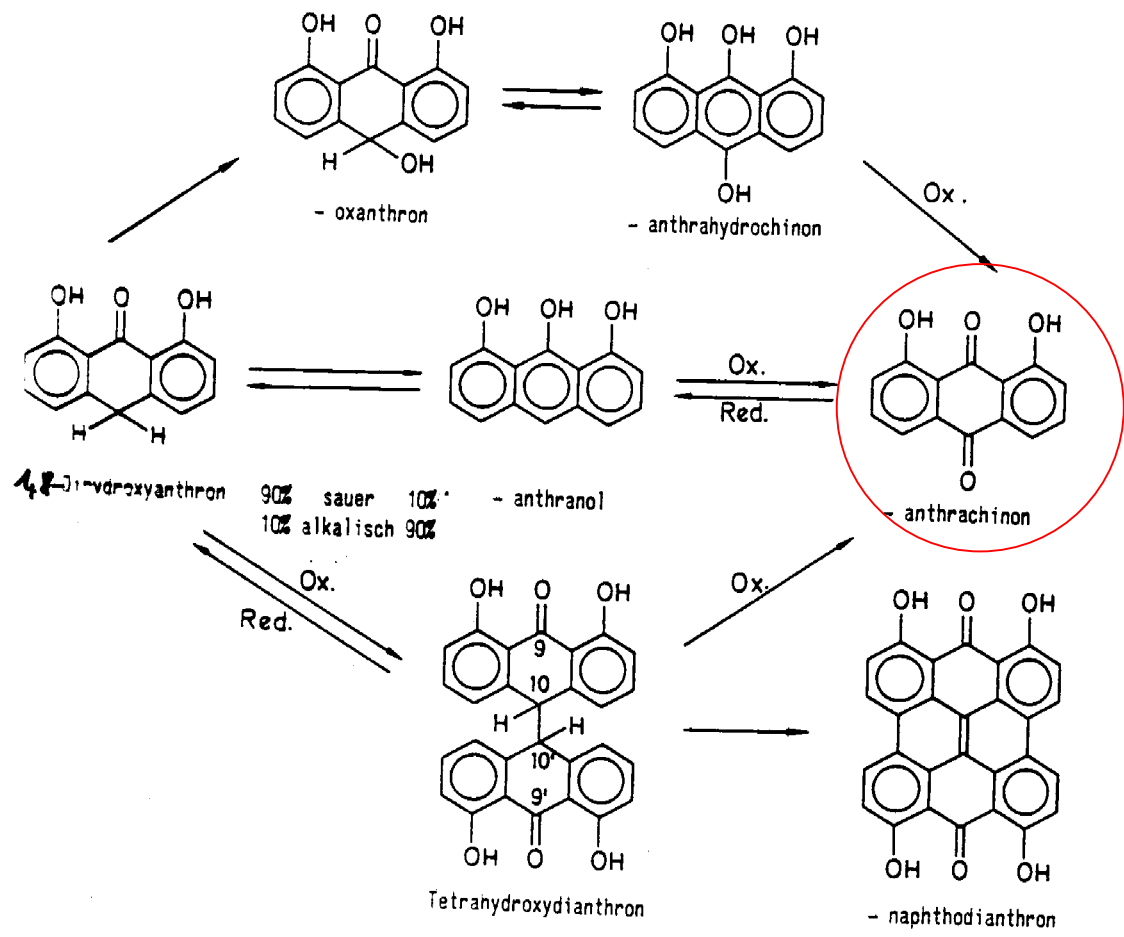


Sennosid D

2 Gruppen: mit/ohne 6-OH-Funktion

Homo- und Heterodianthrone

Biosynthetische Zusammenhänge



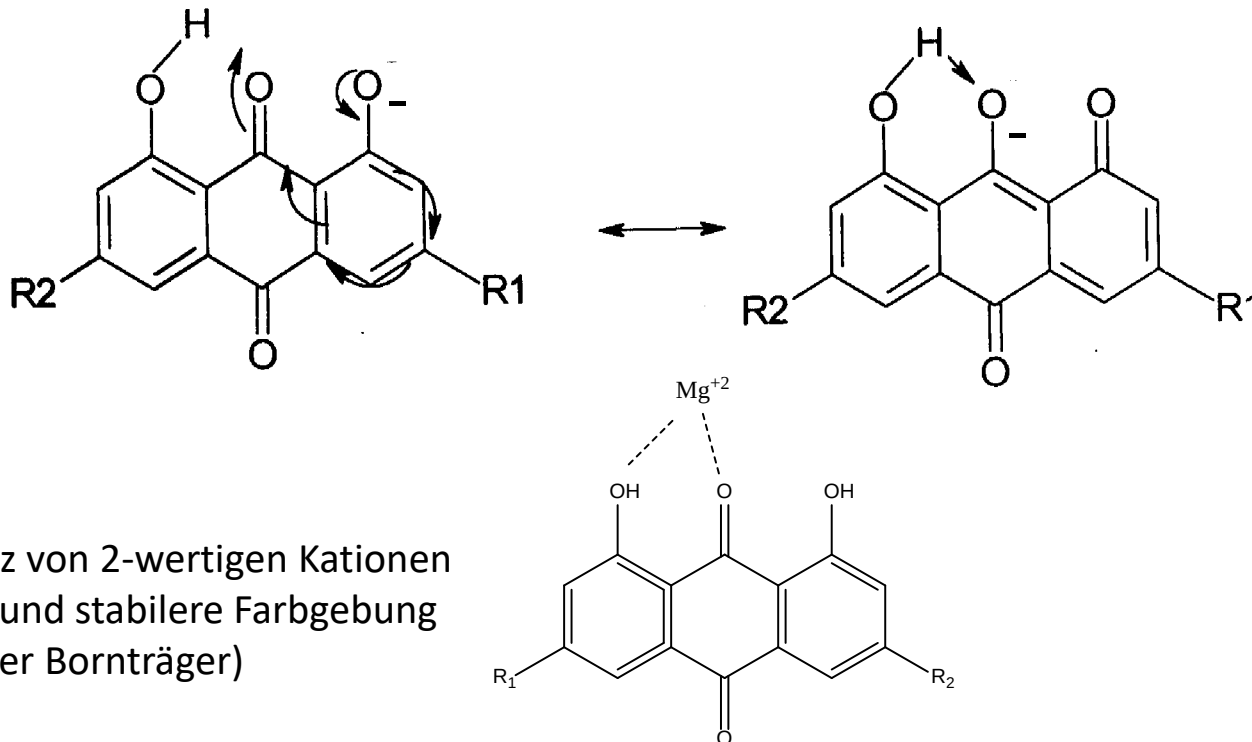
	R ₁	R ₂
Rheum-Emodin	CH ₃	OH
Physcion	CH ₃	OCH ₃
Chrysophanol	CH ₃	H
Aloe-Emodin	CH ₂ OH	H
Rhein	COOH	H

Erste Derivate in der Pflanze immer **Anthrone, Anthranole** (gelb, in jungen Geweben), später erst Oxidation zu **Oxanthronen, Anthrahydrochinonen** (orange, rot) **oder** sekundäre Dimerisierung zu **Dianthronen** (*Sennes*) oder **Naphtodianthronen** (*Hypericum*)

Glycosidierung: entweder **O-Glycoside** (*Rheum, Frangula*) oder **C-Glycoside** (*Aloe, Rhamnus purshianus*)

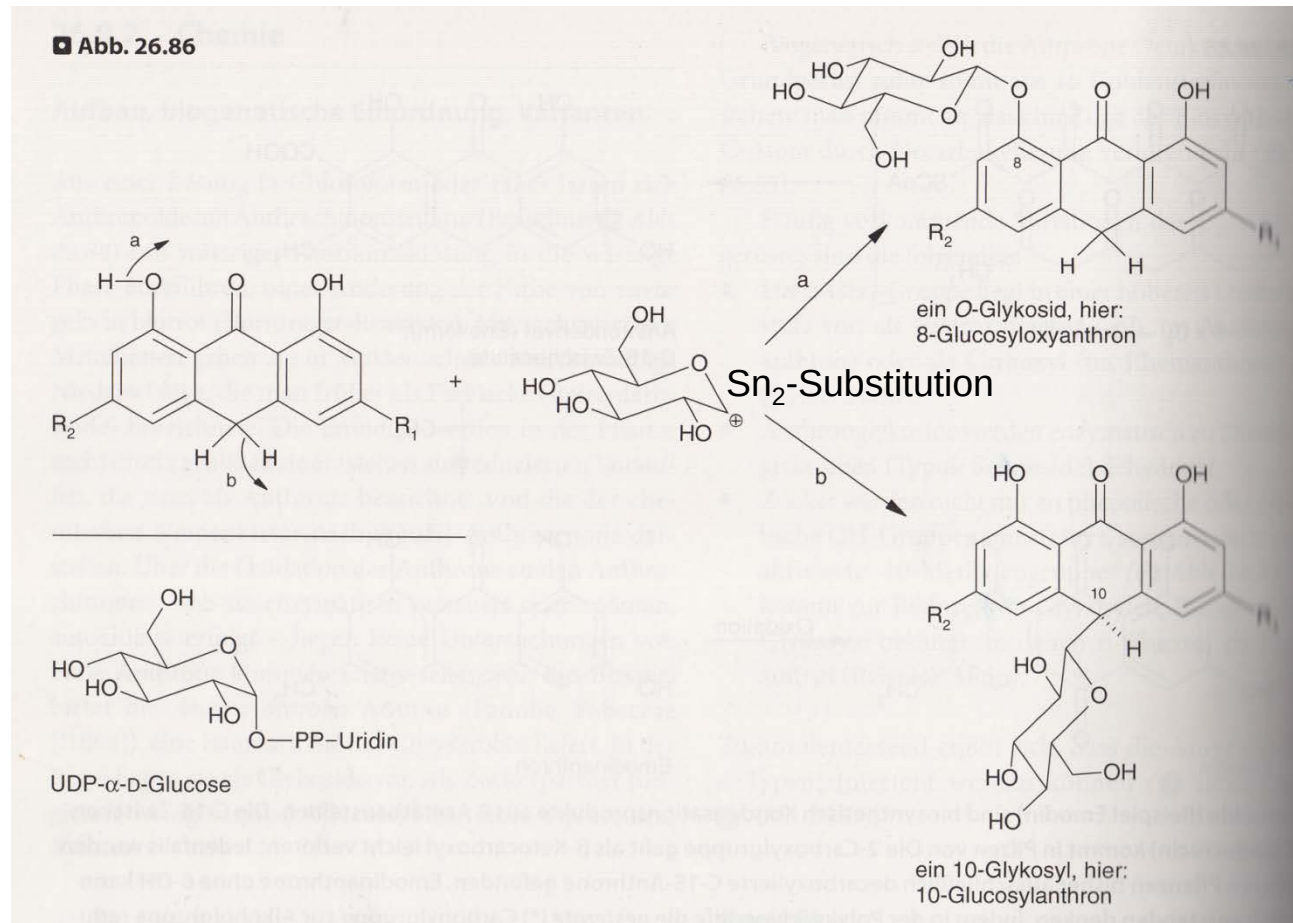
Allgemeine Nachweisreaktion nach Bornträger

+ **KOH** → Rotfärbung durch Ausbildung von mesomeriestabilisierten Phenolatanionen bzw. phenylogenen Carbonsäurestrukturen



Unter Zusatz von 2-wertigen Kationen intensivere und stabilere Farbgebung (modifizierter Bornträger)

Anthrone kommen als *O*-Glycoside oder als C₁₀-Glykoside in Pflanzen vor. Das Auftreten beider Bindungsarten lässt sich verständlich machen, wenn man die Übertragung des Glucosylrestes als eine elektrophile Substitutionsreaktion auffasst: Sowohl eine phenolische OH-Gruppe als auch das aktive C₁₀-Methylen sind entsprechend als nukleophile Zentren aktiv.



ANTHRANOIDE ANWENDUNG

Bei Obstipation und Erkrankungen, bei denen Darmentleerung mit weichem Stuhl angezeigt ist.

DOSIERUNG

Ausschliesslich Extrakte, keine Reinstoffe; z.B. Sennesextrakt standardisiert auf 50 mg Sennoside

PHARMAKODYNAMIK

- **prokinetische Wirkung:** Stimulation der Darmperistaltik → schnellere Darmpassage → weniger Zeit zur Eindickung der Faeces
- **antiabsorptiv:** Verminderung der Wasser-Rückresorption
- **hydragog:** Stimulation der aktiven Chloridsekretion → osmotisch bedingte zusätzliche Begleitsekretion von Natrium und Wasser → dünnflüssigere Faeces

zelluläre Angriffspunkte: komplex und vielfältig

- Hemmung einer Na-/K-ATPase (damit Hemmung Na^+ und Wasserresorption), antiabsorptiv
- Induktion der Ca-Sekretion durch cAMP Zunahme in Darmzellen → verstärkte Motilität ??
- Freisetzung von 5-HT aus den Epithelzellen → Angriff an $5\text{-HT}_{2,3}$ -Rezeptoren → verstärkte Kontraktilität → Induktion Prostaglandinsynthese PGE_2 → Motilität ↑
- Erhöhung der Durchlässigkeit im Bereich der *tight junctions*

PHARMAKOKINETIK

Anthranoidglycoside sind lösliche Transportformen und Prodrugs. Keine Resorption der Glycoside im Magen, Dünndarm.

1. Bakterielle Spaltung im Colon:
 - in Zucker + Aglyca
 - Dianthrone → Monoanthrone
2. Bakterielle Reduktion zu den wirksamen Anthronen

Transportformen

Anthrachinon-O-Glycoside

10-C-Glycosyl-Anthrone

Dianthron-O Glycoside



Metabolismus zum

Anthrachinon

Anthron

Dianthron



Wirkform

Anthron

Anthron

Anthron

WIRKUNGSEINTRITT

ca. 8-10 Stunden

NEBENWIRKUNGEN

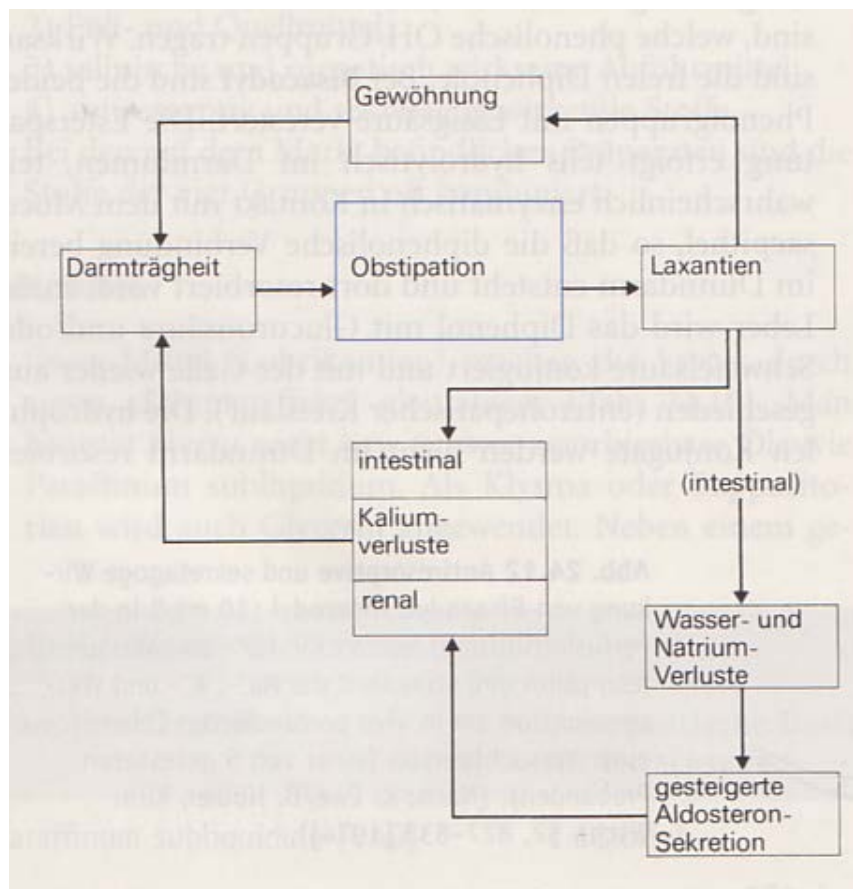
- Elektrolytverluste bei Langzeitverbrauch (→ Natrium-, Kaliumverluste), dadurch Induktion eines sekundären Hyperaldosteronismus:

→ Stimulation der Aldosteronsekretion durch intestinale Na^+ -Verlust → Rückresorption von Wasser und Na^+ → aber erhöhte Exkretion von K^+ ↑: dadurch Verstärkung der Hypokaliämie → Kalium aber notwendig für die Darmperistaltik → Verringerung der Darmmotilität → verstärkte Eindickung der Faeces → Darmträgheit →... → Sucht

- reversible Einlagerung in die Colonschleimhaut
- genotoxisches Potential ?

Exkurs:

Aldosteron aus der Nebennierenrinde reguliert den Elektrolyt- und Wasserhaushalt im Körper. Es erhöht die Resorption von Natriumionen aus den Nieren, wodurch der Natriumspiegel im Blut erhöht wird. Die Ausscheidung von Kalium- und Wasserstoffionen wird gefördert. Dadurch sinkt der Kaliumspiegel im Blut. Gleichzeitig wird Wasser zurückgehalten. So hat Aldosteron auch Einfluß auf die Regulation des Blutvolumens und des Blutdrucks. Ähnlich wirkt Aldosteron auf den Wasser- und Ionentransport im Darm sowie in Schweiß- und Speicheldrüsen.



ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN

nicht länger als 2 Wochen

KONTRAINDIKATIONEN

Darmverschluss

entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis, Blinddarmentzündung)

bei Elektrolytstörungen

Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder

Anthranoiddrogen

Droge	Stammpflanze	Wirkstoffgruppen
Rhabarber- wurzel	<i>Rheum palmatum, R. officinale</i>	Antrachinonglycoside, Anthronglycoside, Dianthronglycoside
Faulbaumrinde	<i>Rhamnus frangula</i>	Antrachinonglycoside, Anthronglycoside
Cascararinde	<i>Rhamnus purshianus</i>	C ₁₀ -Glucosylanthrone, O-Glykoside (Cascaroside)
Kreuzdorn- beeren	<i>Rhamnus catharticus</i>	Antrachinonglucoside
Aloe	<i>Aloe ferox, A. barbadensis</i>	C ₁₀ -Glucosylanthrone (Aloine), O-Glyoside (Aloinoside)
Sennesblätter	<i>Cassia senna, C. angustifolia</i>	Dianthronglycoside, Anthrachinonglycoside



Rheum officinale



Rheum palmatum

Rhabarberwurzel

Rhei radix

Rheum officinale, Rheum palmatum

Polygonaceae

- Hydroxy-Anthracen-Derivate (mind. 2,2 %)
- Gerbstoffe
- Phenylbutanone

Hydroxy-Anthracene

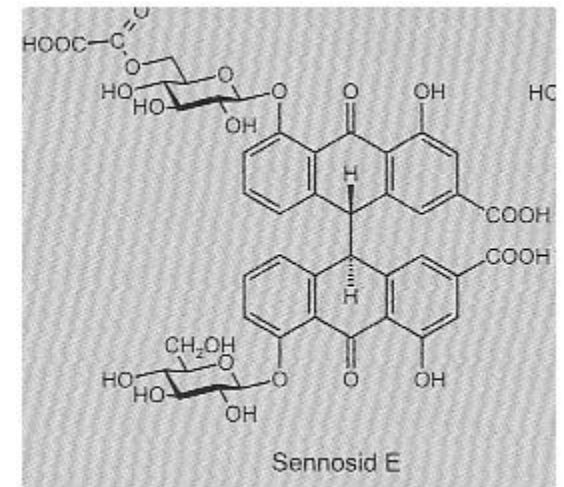
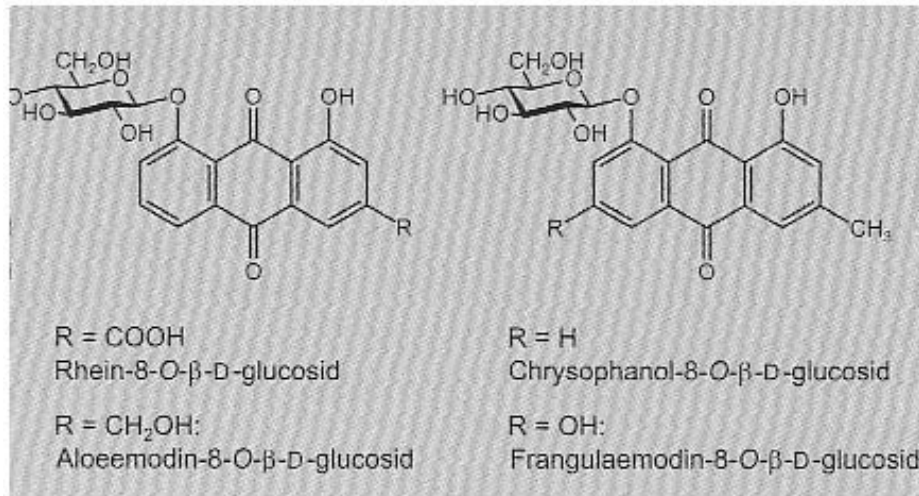
bis 80 % Anthranoidglycoside aller Genine, jeweils als 1- bzw. 8-O-Glucoside und Diglucoside

z.B. Rhein-8-O-glucosid, Aloeemodin-8-O-glucosid, Chrysophanol-8-O-glucosid

ca. 20 % Dianthronglycoside z. B.: Sennosid A, C, E

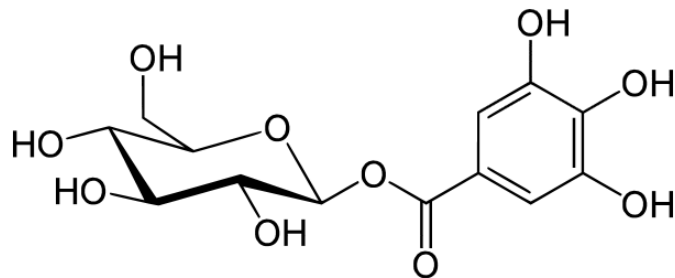
wenig Anthron-C-glycoside z. B.: Rheinosid A bis D

Anthranoide



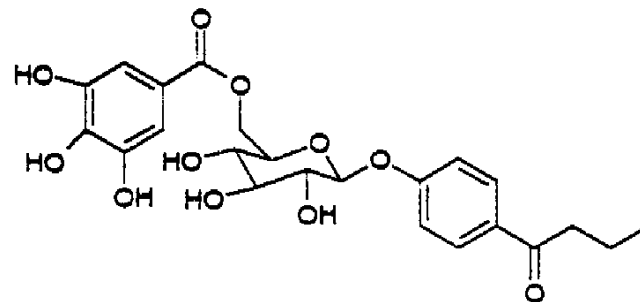
Gerbstoffe

ca. 5-10 % Gallotannine



- 1-Galloylglucose
- auch Proantocyanidine mit Gallussäure verestert

1-Phenylbutanonderivate der Galloylglucose

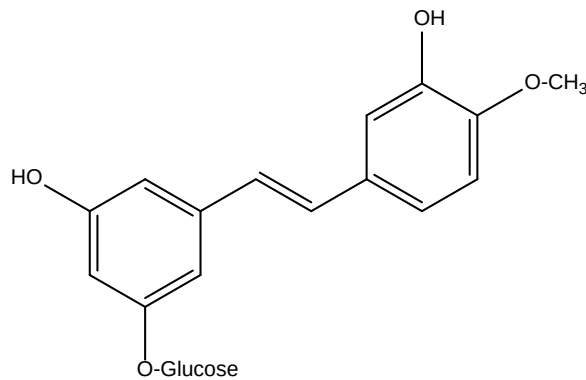
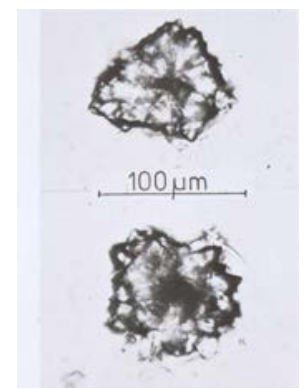


Lindleyin

ANALYTIK

mikroskopische Prüfung: Ringgefäße, Ca-Oxalat-Drüsen

Reinheit: Abwesenheit von *Rheum raphaniticum*



Rhaponticosid

DC: starke blaue Eigenfluoreszenz → muss
abwesend sein



östrogene Wirkung

Aglycon: Rhapontigenin

(Trihydroxy-methoxy-**stilben**-glucosid)

- Gehalt: oxidative Spaltung der Dianthronbindung (10→10') durch Fe⁺³ in neutralem Milieu, nachfolgend Säurehydrolyse → Chelatisierung mit Mg⁺² → Farbkomplex → UV

Anwendungsgebiete

Wirkung: Laxierend.

Kurzzeitanwendung bei gelegentlicher Verstopfung. Längere Anwendung kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen (nicht länger als 1-2 Wochen). Die individuell richtige Dosierung ist die geringste Menge, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten.

Hinweis: Gerbstoffreiche Rhabarberwurzel-Zubereitungen mit geringem Anthrachinongehalt können stopfend wirken (Gerbstoffdroge); auch Anwendung bei Mundschleimhautentzündungen

KI: Darmverschluss, akut-entzündliche Darmerkrankungen, Blinddarmentzündungen, Kinder > 12 Jahren, Schwangerschaft, Stillzeit.

NW Krampfartige Magen-Darm-Beschwerden (Dosisreduktion). Chronischer Gebrauch führt zu Elektrolytverlusten, besonders von Kalium; Pigmenteinlagerung in die Darmmucosa (reversibel).

WW: Herzglycoside, Antiarrhythmika.

Rheum rhaponticum auf Grund östrogenen Wirkung bei Wechseljahresbeschwerden

Rhamnus frangula (syn. *Frangula alnus*)



eingestellter Faulbaumrindentrockenextrakt Ph. Eur.

Drogennachbehandlung

Ernte der Rinde → Trocknung → mind. 1 Jahr Lagerung oder 1-2 Std. bei 80-100°C künstl. Alterung
(Oxidation der schleimhaut- und magenreizenden Anthronglycoside zu Anthrachinonglycosiden)

Inhaltsstoffe

1.) Hydroxy-Anthracen-Derivate: mind. 7%, ber. als Glucofrangulin A

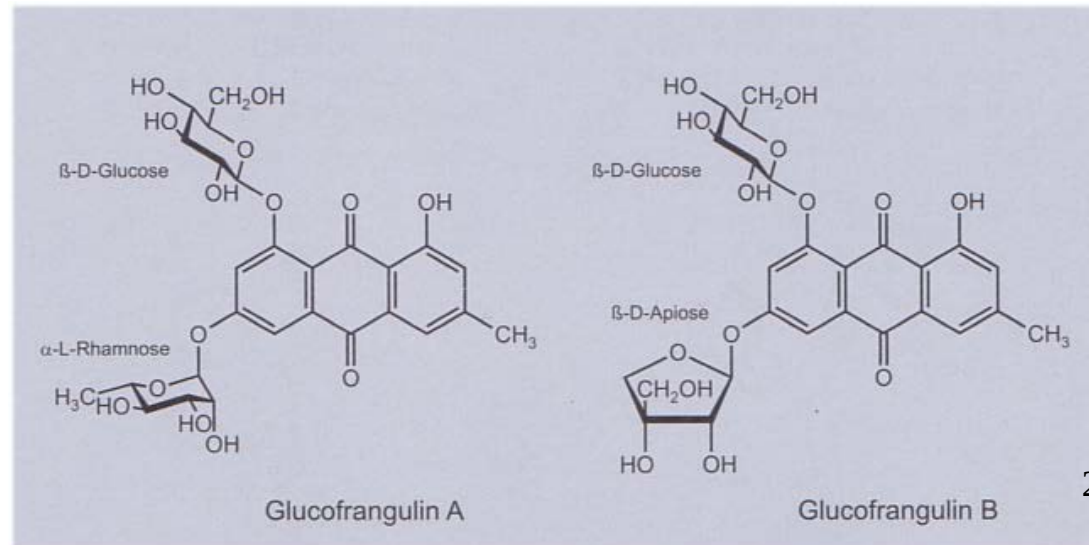
2.) Gerbstoffe

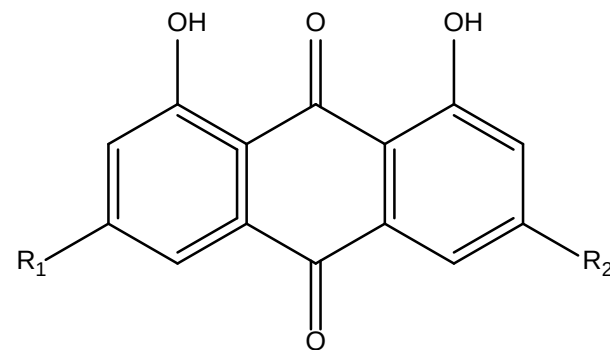
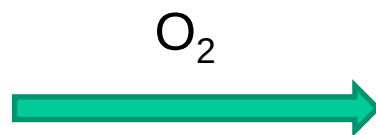
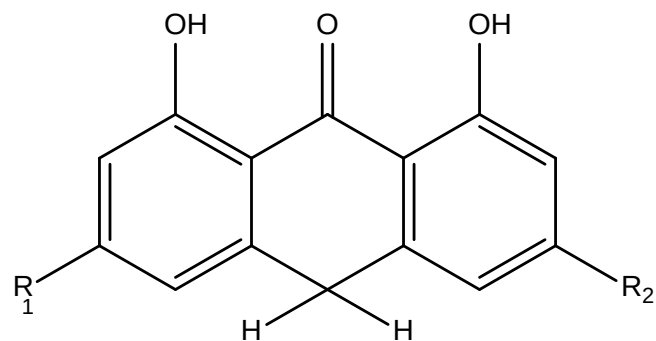
Zu 1.) Hydroxy-Anthracene, überw. monomere Anthrachinonglycoside

z.B. Glucofrangulin A, B

z.B. Frangulin A, B

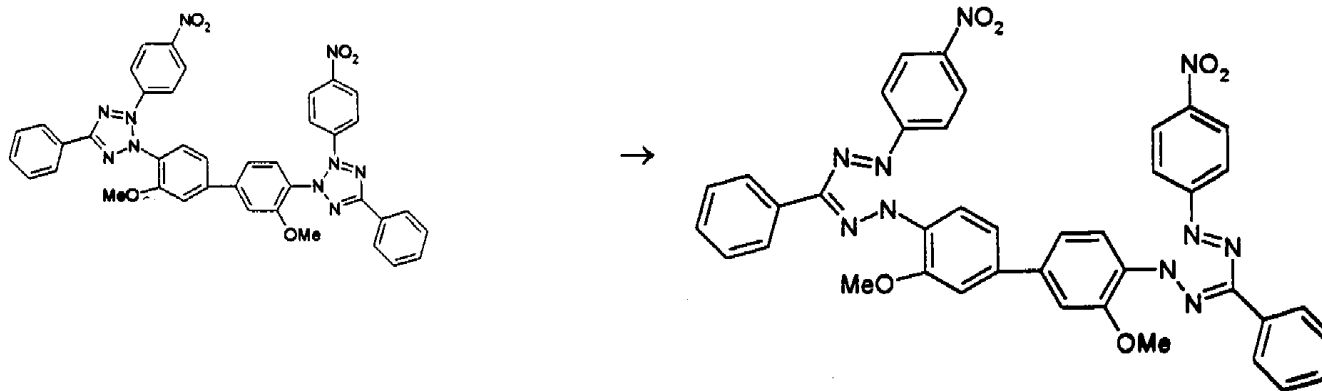
z.B. Frangulaemodin →





Droge:
 mind. 1 Jahr Lagerung
 oder
 1-2 Std bei 80 bis 100°C

- mikroskopische Prüfung: Kristallzellreihen, keine Steinzellnester (→ *Rhamnus purshianus*)
- Reinheit DC: auf andere Anthranoide aus *Rhamnus purshianus* und artfremde Flavonoide
- Reinheit DC auf Anthrone: besprühen mit Nitrotetrazolblau → es dürfen sich keine blau anfärbbaren Flecken bilden (Anthronnachweis via Redox-Reaktion): Anthrone werden zu Anthrachinonen oxidiert, Tetrazolblau wird reduziert



- Gehalt: Oxidation der Anthrone zu Anthrachinonen mit Fe^{+3} , Hydrolyse → Mg-Chelat → kolorimetrische UV-Bestimmung

Anwendungsgebiete

Wirkung: Laxierend.

Kurzzeitanwendung bei gelegentlicher Verstopfung. Nicht länger als 1-2 Wochen einnehmen. Die individuell richtige Dosierung ist die geringste Menge, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten.

KI: Darmverschluss, akut-entzündliche Darmerkrankungen, Blinddarmentzündungen, Kinder > 12 Jahren, Schwangerschaft, Stillzeit.

NW Krampfartige Magen-Darm-Beschwerden (Dosisreduktion). Chronischer Gebrauch führt zu Elektrolytverlusten, besonders von Kalium; Pigmenteinlagerung in die Darmmucosa (reversibel).

WW: Herzglycoside, Antiarrhythmika.

Rhamnus purshianus



Amerikanische Faulbaumrinde / Cascararinde

Rhamni purshianae cortex

Rhamnus purshianus

Rhamnaceae

Drogennachbehandlung

künstliche Alterung notwendig zur Oxidation der Anthrone zu Anthrachinonen (siehe Faulbaumrinde)

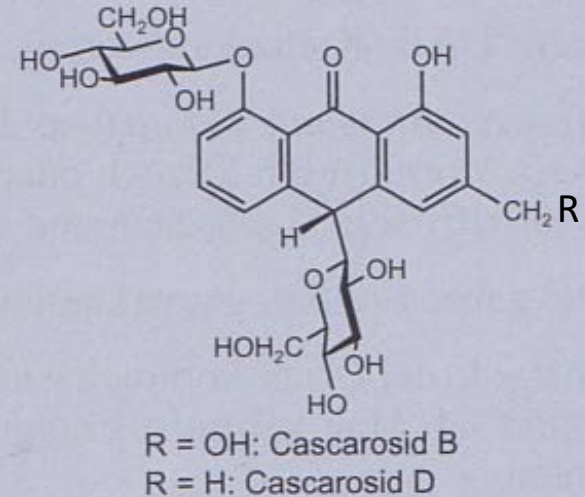
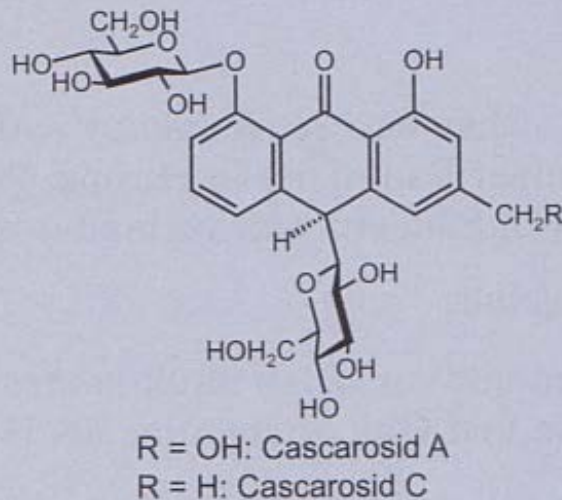
Inhaltsstoffe

Hydroxy-Anthracen-Derivate,

mind. 8 %, mit mind. 60 % Cascarosiden

überwiegend C₁₀-Glucoside (Cascaroside, Hydroxycascaroside, Aloine etc.)

z.B. Chrysophanol,
Aloeemodin



- Cascaroside A – F

Cascaroside A,B R = OH C,D R = H

↓ - Glu (8)

↓

Aloin

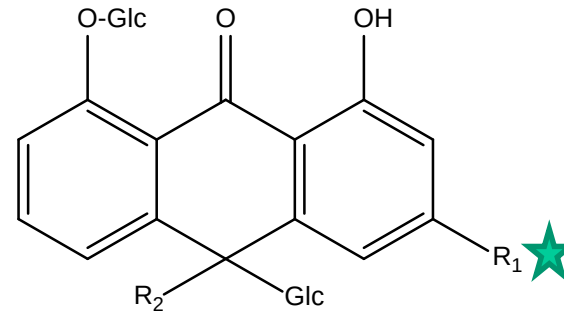
Desoxyaloin

↓ - Glu (10)

↓

Aloeemodin

Chrysophanol



Cascaroside A, B:

$R_1 = \text{CH}_2\text{-OH}$

$R_2 = \text{H}$

Cascaroside C, D:

$R_1 = \text{CH}_3$

$R_2 = \text{H}$

Hydroxycascaroside :

dito

aber $R_2 = \text{OH}$

ANALYTIK

- mikroskopische Prüfung: Kristallzellreihen, Steinzellnester
- Reinheit: DC auf andere Rhamnus-Arten
- Gehalt: getrennte Bestimmung Cascaroside (gemischte C/O-Diglycoside) und Nicht-Cascaroside (z.B. Aloine, also C-Monoglycoside)

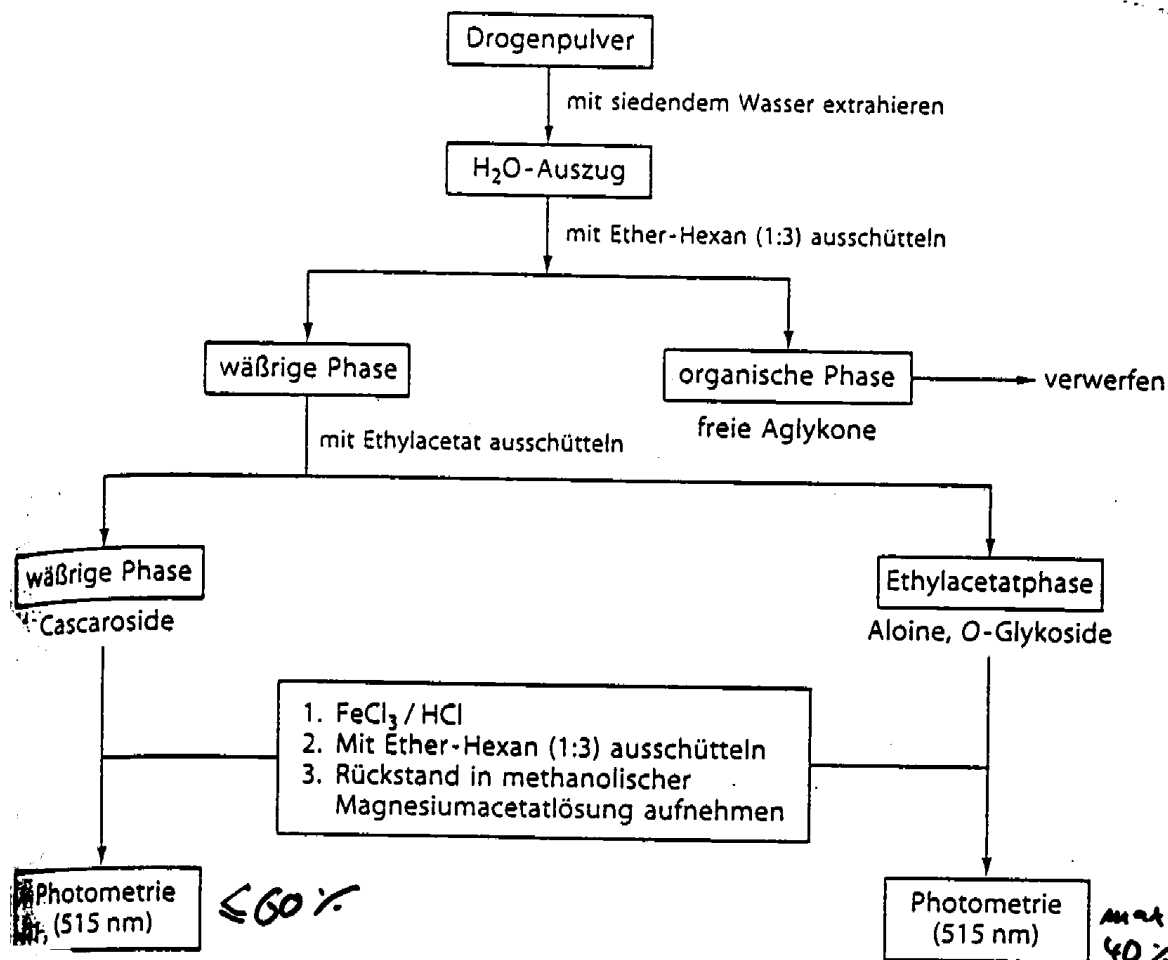


Abb. 7.94. Schema zur Gehaltsbestimmung der Cascaroside. Die Bestimmung ist unter den Anthranoiddrogen einzigartig, als die Gehalte für 2 Anthranoidfraktionen nach deren Trennung separat ermittelt werden. Auf die therapeutisch besonders erwünschte Cascarosidfraktion müssen nach der Trennung mindestens 60 %, auf die Nichtcascarosidfraktion dürfen entsprechend höchstens 40 % der Gesamtanthrananoide entfallen; dabei bleiben die freien Anthranoidaglykone, deren Auftreten unerwünscht ist, bei der Bestimmung unberücksichtigt



Echter Kreuzdorn

***Rhamnus catharticus* L.**

Kreuzdornbeeren

Rhamni carthatici fructus

Rhamnus cartharticus

Rhamnaceae

Inhaltsstoffe

1.) Hydroxy-Anthracen-Derivate

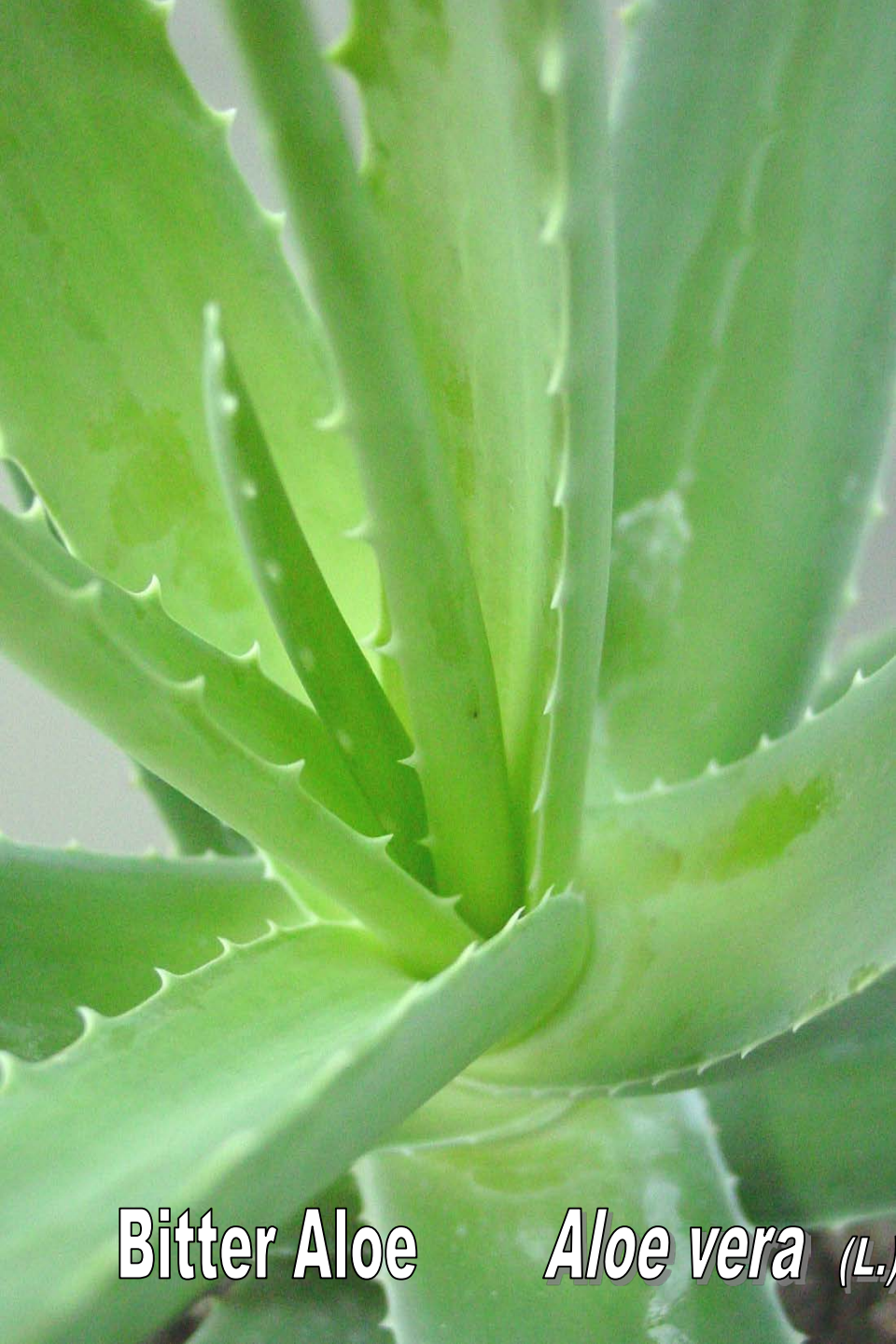
ca. 4-6 %

Strukturen nicht vollständig klar,
wahrscheinlich Glucofrangulin A, Frangulin A, C

2.) Flavonoide

ANWENDUNG

wie Faulbaumrinde



Bitter Aloe

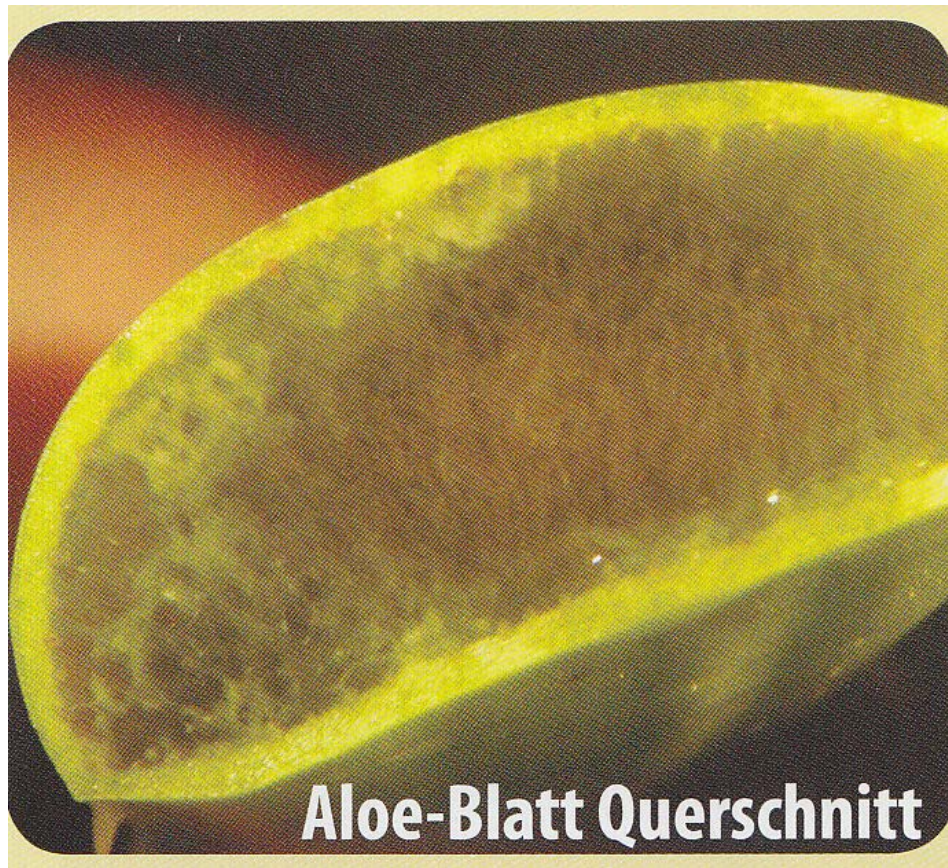
***Aloe vera* (L.) Burm. f.**

Aloe barbadensis

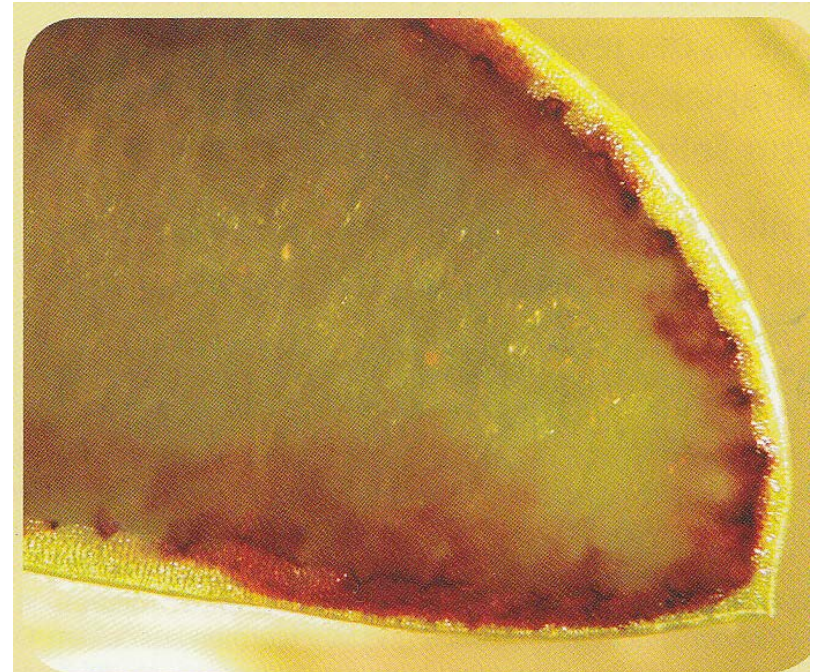


Aloe ferox





Aloe-Blatt Querschnitt



Aloe-Blatt Querschnitt, die austretenden Hydroxyanthracenderivate sind durch Zugabe von Kalilauge rot gefärbt.

Aloe

Aloe ferox (syn. *capensis*)

Asphodelaceae

Aloe barbadensis (syn. *A. vera*)

Kap-Aloe

Curacao-Aloe

Südafrika

Westindien

mind. 18 % Hydroxyanthracendrivat

mind. 28 % Hydroxyanthracender.

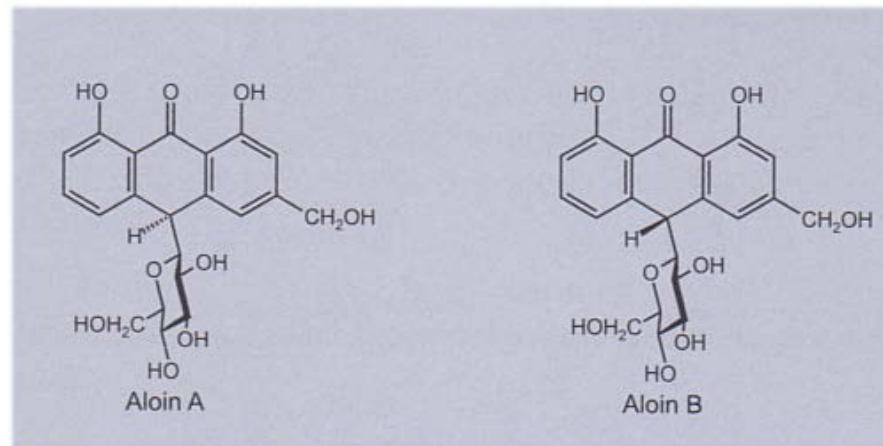
berechnet als Aloin

jeweils Lucida- und Hepaticaware

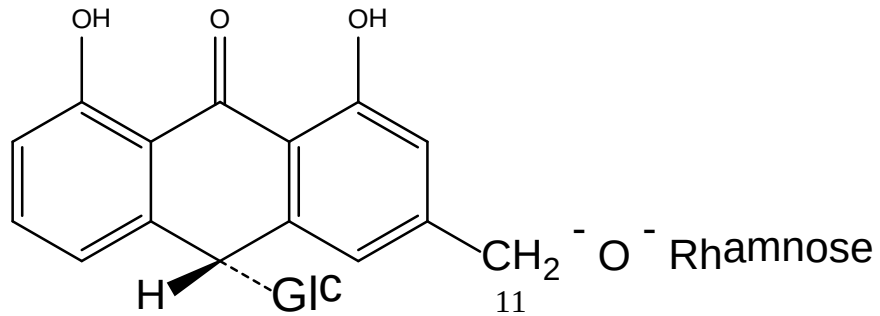
Aloin A, B 13-27 %

(C₁₀-Monoglucoside des Aloeemodins)

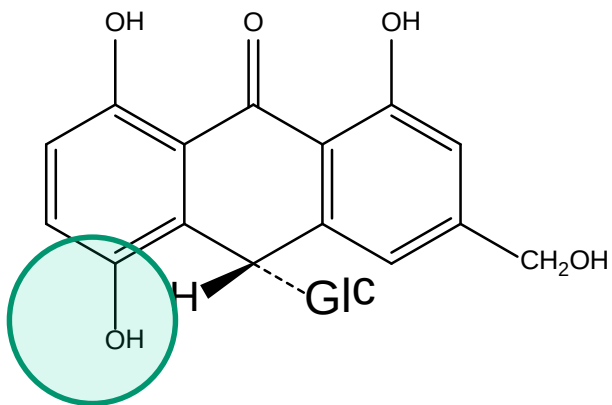
Aloin A, B 25-40 %



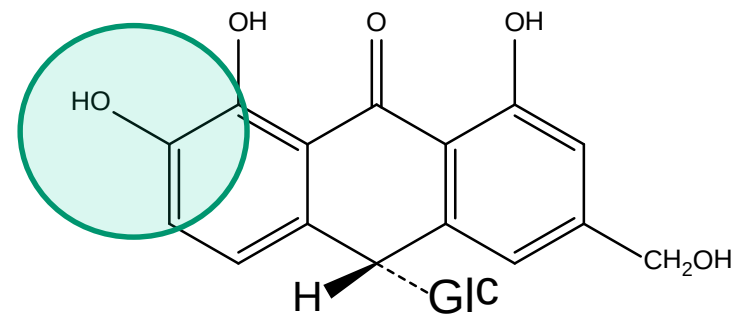
Aloinoside A, B (Diglycoside, 11-O-Rhamnoside des Aloins)



5-Hydroxy-Aloin (charakteristisch für Kap-Aloe)



7-Hydroxy-Aloin (charakterist. für Curacao-Aloe)



Aloe

ANALYTIK

Kap-Aloe:

Ident. + Br₂-Wasser: gelber Niederschlag
Violett-Färbung positiv
Bromadditionsprodukte des Aloins ↓

Wasser-Extrakt fluoresziert (Aloin)
Verfälschung Natal-Aloe = Reinheit

DC: Aloesine + 5-OH-Aloin

Gehalt: Mg/Bornträger

Curacao-Aloe

Ident. + Br₂-Wasser, gelber Niederschlag, keine Violett-Färbung
Bromadditionsprodukte des Aloins ↓
violette Oxid.-Produkte des 7-OH-Aloin

Wasser-Extrakt fluoresziert (Aloin): Aloin-freie
Verfälschung Natal-Aloe = Reinheit

DC: Aloesine + 7-OH-Aloin

Gehalt: Mg/Bornträger

ANWENDUNG

als Laxans 0,2 – 0,3 g

andere galenische Formen:

- eingestellter Aloe-Trockenextrakt: 19-21 % Aloin Ph. Eur.
- Schwedenbitter, Gallenpräparate etc.

Anwendungsgebiete

Wirkung: Laxierend.

Zur kurzfristigen Behandlung gelegentlicher Verstopfungen.

Längere Anwendung kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen (nicht länger als 1-2 Wochen). Die individuell richtige Dosierung ist die geringste Menge, die erforderlich ist, um einen weich geformten Stuhl zu erhalten.

Dosis: 20-30 mg

KI: Darmverschluss, akut-entzündliche Darmerkrankungen, Blinddarmentzündungen, Kinder > 12 Jahren, Schwangerschaft, Stillzeit.

NW Krampfartige Magen-Darm-Beschwerden (Dosisreduktion). Chronischer Gebrauch führt zu Elektrolytverlusten, besonders von Kalium; Pigmenteinlagerung in die Darmmucosa (reversibel). Harmlose Rotfärbung des Urins möglich.

WW: Herzglycoside, Antiarrhythmika.

Aloe vera Gel

Aloe vera *Aloe barbadensis*

Asphodelaceae

Droge: Wasser-Extrakt der filetierten Blätter, denen die Anthranoid-haltigen äußeren Schichten entfernt wurden → hydrophile Inhaltsstoffe

Inhaltsstoffe:

- Polysaccharide (acetylierte Glucomannane)
- keine Anthranoide

Wirkung:

- schwach bakterizid
- äußerlich reizmildernd
- antiphlogistisch
- feuchtigkeitsspendend

Anwendung: Kosmetik