

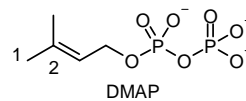
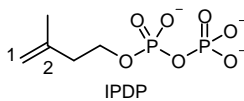
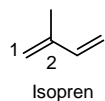
Vorlesung Pharmazeutische Biologie

IV. Isoprenoide (Terpene, Terpenoide)

IV.1. Hemi- und Monoterpene

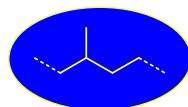
Grundlegende strukturelle Merkmale von Isoprenoiden

- **Isoprenoide** (Terpene, Terpenoide) sind eine strukturell heterogene Gruppe von Naturstoffen, die sich biosynthetisch von zwei einfachen C_5 -Verbindungen, nämlich dem **Isopentenyl-diphosphat (IPDP)** bzw. dessen Isomer, dem **Dimethylallyl-diphosphat (DMAP)**, ableiten:

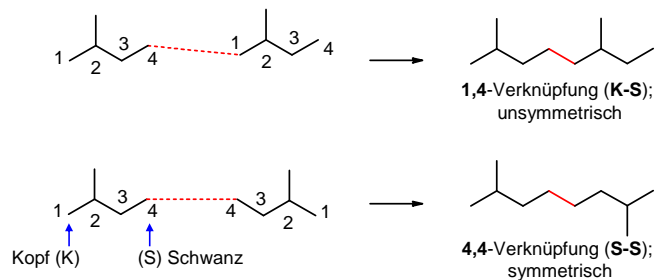


Die Strukturen von Isoprenoiden lassen sich deshalb durch die Vervielfachung von **Isopren** (= 2-Methylbutadien)-Einheiten aufbauen.

- **Isoprenregel:** Terpene lassen sich (ggf. nach vorgängiger schematischer Ringöffnung) formal in Isoprenbausteine zerlegen, d. h. die im IPDP bzw. DMAP angelegte Verzweigung der Kohlenstoffkette spiegelt sich auch in den Endprodukten der Biosynthese noch wider. (Auftreten von Methylgruppen an C_4 -Resten).



- Die Methyl-substituierten C₄-Einheiten können im Laufe der Biosynthese entweder über das **C-1** Atom der einen C₄-Einheit mit dem **C-4** Atom einer anderen C₄-Einheit oder jeweils über die **C-4** Atome **beider** C₄-Einheiten miteinander verknüpft werden.



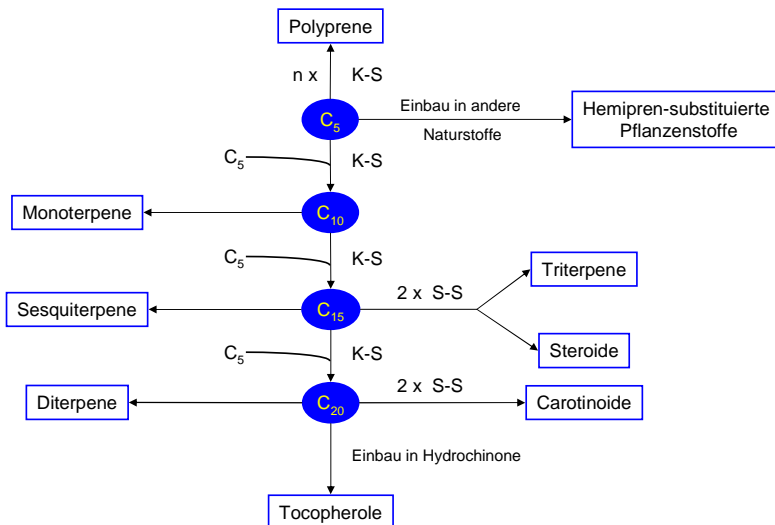
- Die Klasse der Isoprenoide umfasst jedoch auch natürliche **Abbau-** und **Umlagerungsprodukte** der eigentlichen Terpene, in denen u. U. nicht mehr alle ursprünglichen Isopren-Einheiten direkt erkennbar sein müssen und deren Anzahl C-Atome auch **nicht mehr** durch 5 teilbar sein muss ("irregulärer Aufbau").

Vorkommen und biologische Bedeutung von Isoprenoiden

- Vorkommen in **allen** Organismen, besonders ausgeprägte Diversität bei pflanzlichen Inhaltsstoffen
 - > **22 000** natürlich vorkommende Vertreter
 - Einzelne Isoprenoide oder deren Kombinationen sind oft charakteristisch für bestimmte Pflanzenarten und können somit in der **Chemotaxonomie** als "biochemische Merkmale" zur Kennzeichnung herangezogen werden.
 - Nur für wenige Isoprenoide ist eine (endogene) biologische **Funktion** bekannt. Beispiele sind:
 - Carotinoide (Photosynthese) oder Giberelline (Pflanzenhormone) in Pflanzen
 - Cholesterin, Steroidhormone in tierischen Organismen
- In der Pharmazie spielen Isoprenoide eine wichtige Rolle als wirksamkeitsbestimmende (oder mitbestimmende) Inhaltsstoffe einer Reihe von Drogen.
 - Verallgemeinerungen in Bezug auf die Bedeutung der Isoprenoide für Pharmazie und Medizin sind aufgrund der sehr unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften der Verbindungen nicht möglich.
 - Stärker lipophile Vertreter finden sich vorwiegend als Bestandteil von **ätherischen Ölen**.

Isoprenoide – Klassifizierung

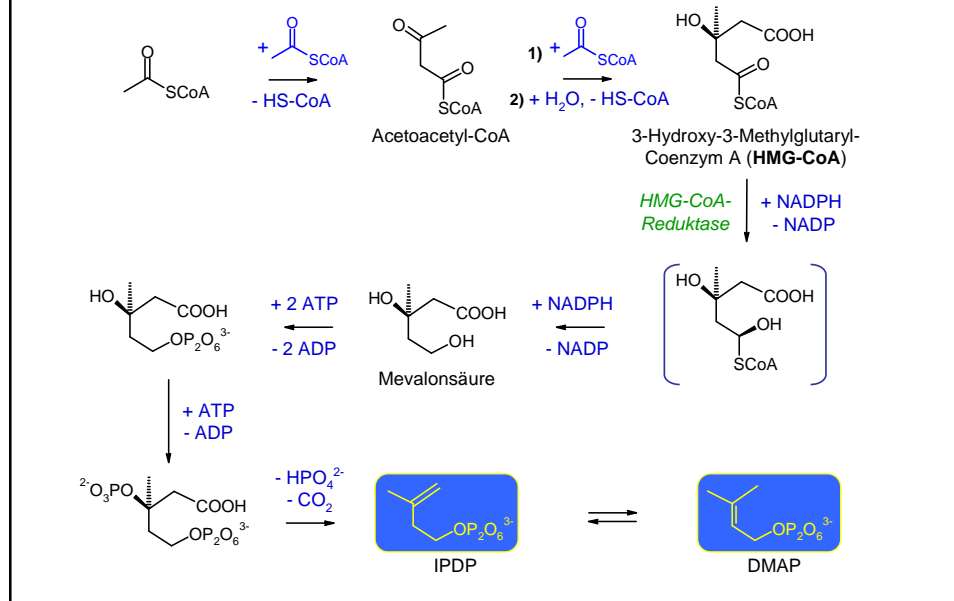
- Die Einteilung der Isoprenoide erfolgt anhand der **Anzahl** der sie aufbauenden **C-Atome**, und zwar ausgehend von einer **C₁₀-Einheit** als Grundkörper:



Biosynthese der Isoprenoide ausgehend von Hemiterpenen

- Die gemeinsamen Vorstufen aller Isoprenoide bilden das **Isopentenyl-diphosphat (IPDP)** und das **Dimethylallyl-diphosphat (DMAP)**.
IPDP und DMAP sind die mit Abstand wichtigsten natürlichen **Hemiterpene**.
- Für IPDP und DMAP existieren **zwei** verschiedene **Biosynthesewege**:
 - Acetat/Mevalonat Weg**
 - Ausgangsverbindung ist das **Acetyl-CoA**
 - Ablauf im Cytosol von Pilzen, Samenpflanzen und Säugetieren
 - Vermutlich der relevante Weg zur Bereitstellung von IPDP für cytosolisch synthetisierte Isoprenoide in Tieren, Pilzen und höheren Pflanzen (Sesquiterpene, Triterpene, Steroide, Polyterpene)
 - Glycerinaldehyd/Pyruvat Weg (Triose/Pyruvat Weg, Xylulose-5-phosphat Weg)**
 - Ausgangsverbindungen sind **Pyruvat** und **Glycerinaldehyd-phosphat**
 - Nachgewiesen in Eubakterien, im Cytosol und den Plastiden von Algen und in den Plastiden von Samenpflanzen
 - Vermutlich der relevante Weg zur Bereitstellung von IPDP für die Synthese von solchen Isoprenoiden, die in **Plastiden** hergestellt werden (Isopren, Monoterpene, Diterpene, Tetraterpene)

Die Biosynthese von IPDP und DMAP über den Acetat-Mevalonat-Weg



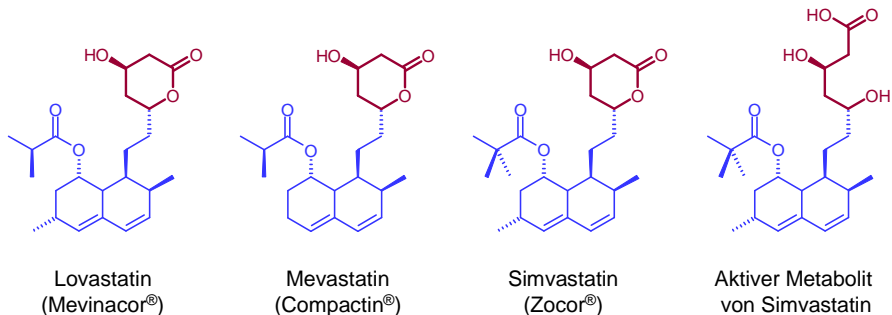
Die Hemmung der Isoprenbiosynthese zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien

- Die übermäßige Aufnahme von **Cholesterol** (ein tierisches Isoprenoid !) bildet neben der Aufnahme zu grosser Mengen an gesättigten Fettsäuren einen zweiten wichtigen Risikofaktor bei der Entstehung von Atherosklerose:
 - Erhöhte Konzentrationen an **freiem** Cholesterol führen primär zu einer **Reduktion** (ca. 90%) der Cholesterolbiosynthese in der Leber.
 - Ein weitergehender Anstieg der intrazellulären Cholesterol Konzentration führt dann zu einer Hemmung der Biosynthese von **LDL Rezeptoren** auf den Leberzellen → Anstieg der LDL Konzentration im Blut → Erhöhtes Risiko der Atherom-Bildung.
 - Die Absenkung der LDL Rezeptordichte durch erhöhte Cholesterolkonzentrationen wird durch gleichzeitige Aufnahme von Fetten mit einem **hohen Anteil** an gesättigten C12-, C14- und C16-Fettsäuren weiter verstärkt.
- Die medikamentöse Bedandlung von Hyperlipoproteinämien erfolgt zu einem grossen Teil durch sog. "Lipidsenker" bei denen es sich in der Regel um Hemmer der **Cholesterolbiosynthese** auf der Ebene der **HMG-CoA-Reduktase** handelt.

HMG-CoA-Reduktase Hemmer biogenen Ursprungs

- Eine Reihe therapeutisch wichtiger HMG-CoA Reduktase Hemmer sind **biogenen** Ursprungs.

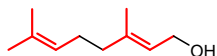
Diese leiten sich strukturell von den von Ascomyceten produzierten Naturstoffen **Mevastatin** bzw. **Lovastatin** ab.



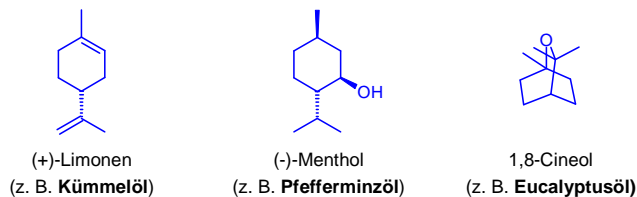
Strukturen und Eigenschaften von Monoterpenen

- Monoterpene entstehen durch **1,4-Verknüpfung (K,S)** von **zwei** Hemiterpenen.

Der einfachste Vertreter ist das **Geraniol**:



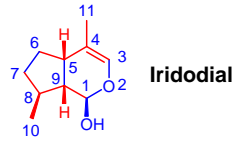
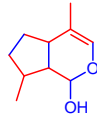
- Neben wenigen linearen Verbindungen (z. B. Geraniol, Linalool, Citronellal), Auftreten zahlreicher **zyklischer** oder **bizyklischer Vertreter** (z. B. Limonen, Menthol, Carvon, α - und β -Pinen, Campher)
 - Lipophile und relativ leicht **flüchtige** Substanzen
 - Vorkommen fast ausschliesslich in **ätherischen Ölen**:



- Eine spezielle **Untergruppe** der Monoterpene bilden die **Iridoide/Secoiridoide**:

- **Iridoide**: Naturstoffe mit einem **Cyclopentan-Pyran-Kohlenstoffgerüst** sowie mindestens 2 Sauerstofffunktionen im Molekül; einfachster Vertreter ist das **Iridodial**:

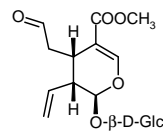
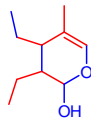
Iridoidgrundgerüst:



Iridodial

- **Secoiridoide**: Entstehung durch oxidative **Ringöffnung** zwischen **C-7 und C-8** des Iridoid-Systems, wie z. B. im **Secologanin**:

Secoiridoidgrundgerüst:



Secologanin

- **Genuines** Vorkommen in den meisten Fällen als nichtflüchtige **Glykoside** (> 70%)
 - Aufgrund ihrer **Polarität** keine Notwendigkeit zur Speicherung der Iridoidglykoside in speziellen Pflanzenorganen => Signifikant **weitere** Verbreitung als die lipophilen Monoterpene ätherischer Öle

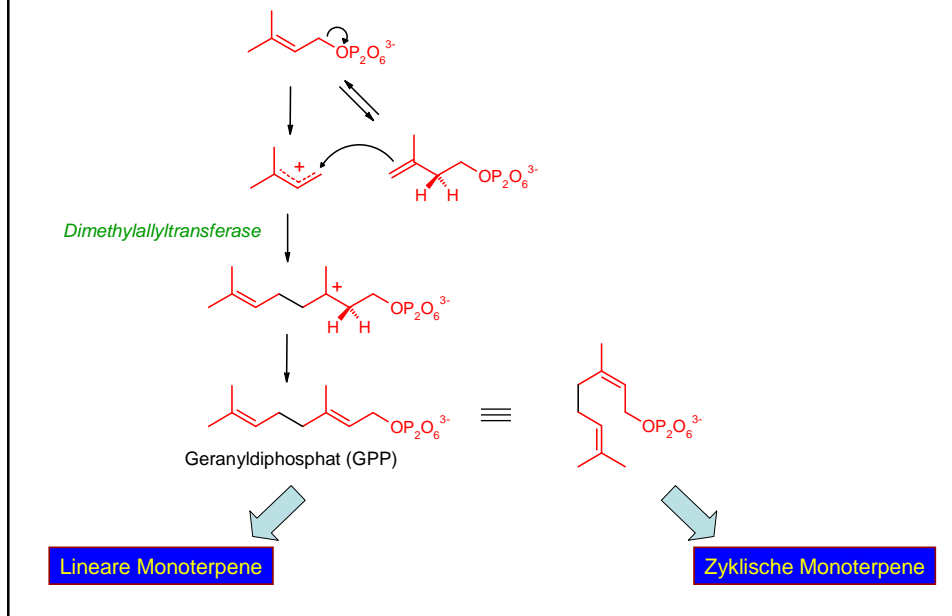
Ätherische Öle – Begriffsbestimmung

- **Ätherische Öle** = **flüchtige**, stark (meist angenehm aromatisch) **riechende** Stoffgemische von ölartiger Konsistenz (2 – 200 Komponenten, **primär Monoterpene, Sesquiterpene, Phenylpropane**), die in Wasser schwer löslich sind und aus pflanzlichen Ausgangsstoffen dargestellt werden.

Im Unterschied zu fetten Ölen sind ätherische Öle mit **Wasserdampf** flüchtig.

- Auftreten **geringer** Mengen leichtflüchtiger Substanzen vermutlich in allen Pflanzen, grössere Mengen (0.01 - 10%) in **ca. 30%** der bisher untersuchten Pflanzenfamilien.
- Ätherisches Öl führende Pflanzen sind meist gekennzeichnet durch das Vorkommen spezieller, morphologisch differenzierter **Exkretbehälter (Ölbehälter, Öldrüsen)**, deren anatomischer Bau oft für ganze Arten oder sogar Gattungen charakteristisch ist.

Biosynthese einfacher Monoterpene



Iridoide/Secoiridoide – Pharmazeutische Bedeutung

- **Aufgrund ihrer weiten Verbreitung** in Arzneidrogen sind Iridoide in der analytischen Phytochemie als **Leitsubstanzen** von Bedeutung.
 - Das Iridoidmuster ist **artspezifisch** (→ Identitätsprüfung).
 - Iridoide werden bei unsachgemässer Extrakterstellung zerstört (→ Qualitätskontrolle).
- **Trotz ihrer weiten Verbreitung** in vielen (alten) Arzneidrogen ist es bisher nur in wenigen Fällen gelungen signifikante pharmakologische Wirkungen von isolierten Iridoiden nachzuweisen, die die z. T. jahrhundertealte empirische Anwendung dieser Drogen wissenschaftlich abstützen würden.
 - In der neueren Literatur werden für Iridoide eine Vielzahl von biologischen Effekten beschrieben (antimikrobielle, antifungale, antivirale, antiphlogistische, choleretische, purgative, hepatoprotektive, immunmodulierende, hypoglykämische, lipidsenkende Wirkungen, Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, Antitumorwirkung), deren **therapeutische Relevanz** jedoch meist **nicht** oder nur **schwach** belegt ist.
 - Die Wirkungen werden in den meisten Fällen nicht auf die intakten Glykoside zurückgeführt, sondern auf die entsprechenden Aglyka.
 - Spaltung der glykosidischen Bindung auch in der Darmflora des Menschen
- Drogen mit **Secoiridoiden** besitzen vielfach einen intensiv bitteren Geschmack und werden als **Bittermittel** verwendet.

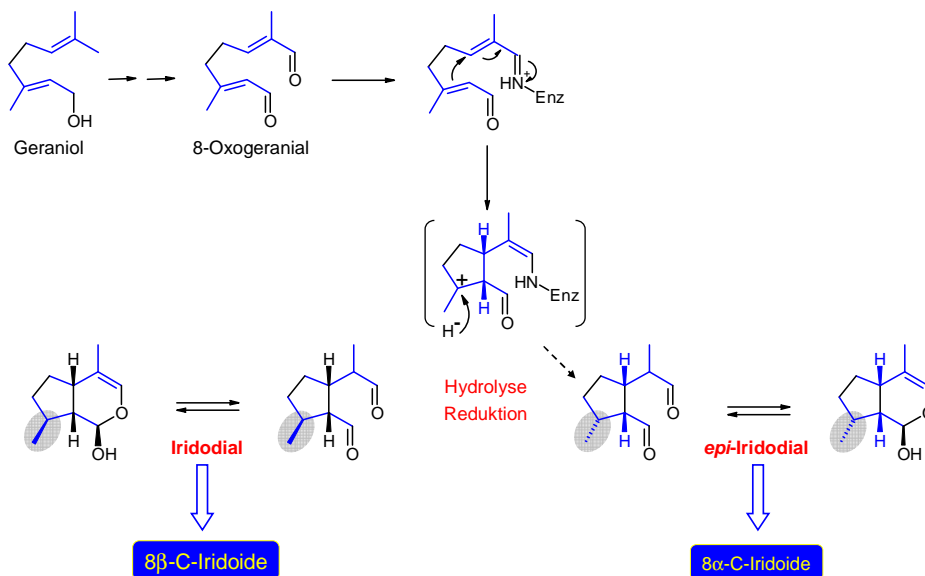
Iridoidglykoside als Leitstoffe in der Drogenanalytik

Arzneidroge

Iridoidglykoside

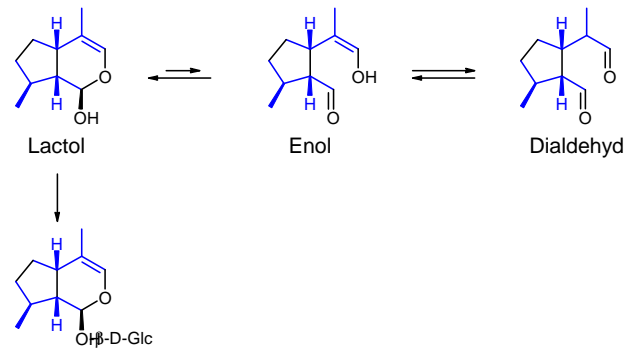
<ul style="list-style-type: none"> • Mönchspfefferfrüchte • Augentrostkraut • Baldrianwurzel • Ehrenpreiskraut • Eisenkraut • Herzgespannkraut • Kurukraut • Spitzwegerichblätter • Teufelskrallenwurzel • Valeriana-wallichii Wurzel • Waldmeisterkraut • Wollblume 	<p>Aucubin, Agnusid</p> <p>Aucubin, Catalpol, Ixorosid, Mussaenosid, Euphrosid, Eurostosid</p> <p>Valerosidatum</p> <p>Catalpol, Veronicosid, Verprosid, Musaenosid, Ladrosid</p> <p>Verbenalin, Hastatosid, Dihydrocornin</p> <p>Ajugol, Ajugosid, Galiridosid, Reptosid</p> <p>6'-Cinnamoylcatalposid (Picrosid I), 6'-Vanilloylcatalposid (Picrosid II)</p> <p>Aucubin, Catalpol</p> <p>Harpagosid, Harpagid, Procumbid</p> <p>Valerosidatum</p> <p>Asperulosid, Monotropein</p> <p>Aucubin, 6-β-D-Xylosyl-Acubin, Catalpol, 6-β-D-Xylosyl-Catalpol</p>
--	--

Die Biosynthese der Iridoide verläuft ausgehend von Geraniol über Iridodial und *epi*-Iridodial als zentrale Zwischenstufen



Das Gleichgewicht zwischen der monozyklischen und der bityklischen Form des Iridodials

- Der Übergang des Iridodials von einer **monozyklischen** (Pentan) Struktur (ein Dialdehyd) in die **bityklische** (Dihydropyrano-Pentan) Struktur (ein Lactol) erfolgt über ein Enol als Zwischenstufe.
 - Nach Glykosylierung der OH-Gruppe am C-1 des Lactols ist eine Ringöffnung nicht mehr möglich.



Iridoid-haltige Arzneidrogen: Agni casti fructus (Mönchspfefferfrüchte)

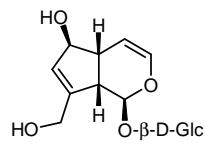
- Stammpflanze:** *Vitex agnus-castus* L. (Mönchspfeffer, Keuschlamm; Familie: Verbenaceae)



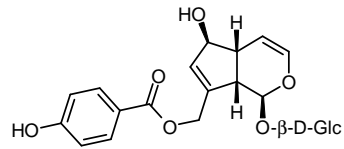
- Droge:** Die getrockneten schwarzen, kugligen Steinfrüchte

■ Inhaltsstoffe

- Iridoidglykoside (ca. 1%) **Aucubin, Agnusid**
- Lipophile Flavonoide (insbes. Casticin, Isoorientin)
- Ätherisches Öl (0.7 – 1.8%), primär Mono- und Sesquiterpene
- Lipophile Diterpene
- Fettes Öl

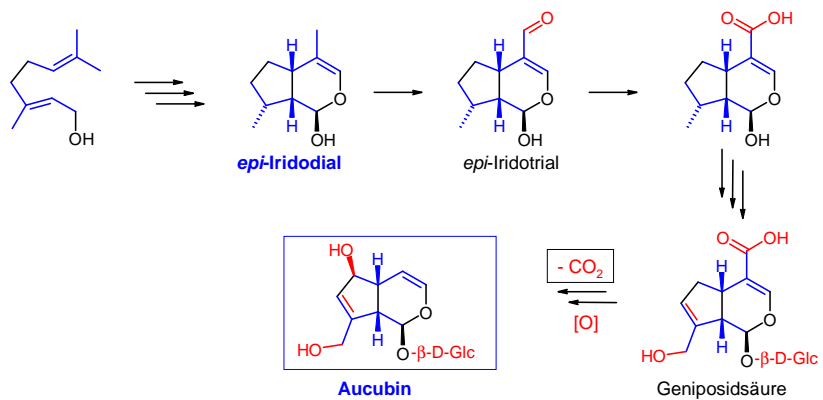


Aucubin



Agnusid

Die Biosynthese des Aucubins – Verlust der C11-Methylgruppe



Pharmakologische Effekte und therapeutische Anwendung von Mönchspfefferfrüchten

- Pharmakologische Effekte und hypothetischer Wirkungsmechanismus
 - Hemmung der **Prolactin-Freisetzung** in den lactotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens → Senkung pathologisch erhöhter Prolactinspiegel
 - Postulierung einer **dopaminergen** Wirkung (Stimulation von Dopamin Rezeptoren des Typs 2, über die die Prolactinausschüttung in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (HHN-) Achse reguliert wird)
 - Die beobachteten Effekte können bisher **nicht** auf spezifische einzelne Wirksubstanzen zurückgeführt werden.
 - Eine **mögliche** Wirksubstanz ist das Rotundifuran (ein Diterpen), das eine hohe Bindungsaffinität für den Dopamin D2 Rezeptor besitzt und *in vitro* die Prolactin-Freisetzung ähnlich wie Dopamin hemmt.
- Anwendung
 - Ausschliesslich zur Herstellung von wässrig-ethanolischen Auszügen zur Verarbeitung in **Fertigarzneimitteln**
 - Therapeutische Anwendung der Fertigarzneimittel bei **Regeltempoanomalien**, prämenstruellen Beschwerden (**PMS**), **Mastodynie**
 - Klinische Wirksamkeit für die Indikationen Mastodynie, PMS in Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien belegt, für Regeltempoanomalien Einzelfallberichte

Iridoid-haltige Arzneidrogen: Harpagophyti radix (Teufelskrallenwurzel)

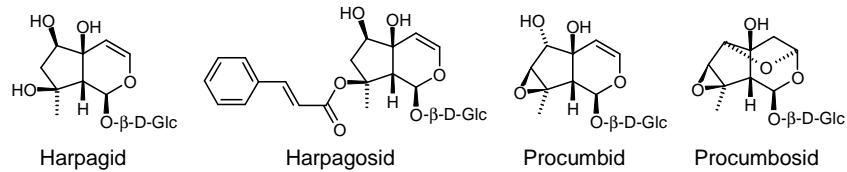
- **Stammpflanze:** *Harpagophytum procumbens* (BURCH) (Teufelskralle; Familie: Pedaliaceae)



- **Droge:** Die gereinigten und getrockneten sekundären Speicherwurzeln

■ Inhaltsstoffe

- Iridoidglykoside (1.1 – 3.6 %; PhEur min. 1.2%), **Harpagid, Harpagosid, 8-O-p-Cumaroyl-Harpagid, Procumbid, 6'-O-p-Cumaroyl-Procumbid, Procumbosid.**
- Phenylethanoidglykoside Verbacosid und Isoacteosid
- Kohlenhydrate, insbesondere Stachyose, Raffinose, Saccharose, Glucose
- Flavonoide, Triterpene, Pflanzensäuren, u. a.



Pharmakologische Effekte und therapeutische Anwendung der Teufelskrallenwurzel

- Pharmakologische Effekte von *Harpagophytum*-Gesamtextrakten
 - Untersuchungen zur Wirkung von *Harpagophytum*-Gesamtextrakten in Standard-Entzündungs- und Schmerzmodellen *in vitro* und *in vivo* zeigen widersprüchliche Ergebnisse.
 - Das Auftreten einer Wirkung ist stark abhängig vom Herstellungsverfahren für den verwendeten Extrakt und (in Tiermodellen) von der Applikationsart (i.v., p.o., i.p).
 - *In vitro* zeigen *Harpagophytum* Extrakte eine konzentrationsabhängige Hemmung der Biosynthese von **Thromboxan B₂ (TXB₂)** und von **Cysteinyl-Leukotrienen** (→ Eicosanoid Stoffwechsel).
 - Hemmung der Freisetzung des Tumornekrosefaktors α (**TNF- α**), eines pro-inflammatorischen Cytokins, aus LPS-stimulierten Monozyten
- Wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe
 - Die Wirksamkeit von *Harpagophytum*-Gesamtextrakten lässt sich bisher **nicht** auf spezifische, einzelne Inhaltsstoffe zurückführen.
 - Ein wesentlicher Beitrag zur pharmakologischen Wirkung wird dem **Harpagosid** zugeschrieben:

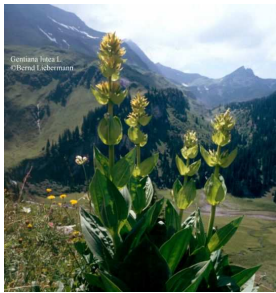
– Extrakte mit höherem Harpagosid-Gehalt zeigen eine stärkere Hemmwirkung auf die TXB und LT Biosynthese als solche mit niedrigeren Harpagosid Konzentrationen.

Aber: Die Effekte von Extrakten sind deutlich ausgeprägter als die des reinen Harpagosids (→ Vorliegen weiterer wirksamkeits(mit)bestimmender Inhaltsstoffe).

- Nach neueren Untersuchungen ist Harpagosid unter den sauren Bedingungen des Magensafts **chemisch** stabil.
 - Im Menschen werden nach oraler Gabe von *Harpagophytum*-Gesamtextrakten dosisabhängig messbare Plasmaspiegel erreicht.
 - Eine Hemmung der Biosynthese von TXB₂ und von Cysteinyl-LT wird nach Verabreichung von *Harpagophytum*-Extrakten auch im Menschen beobachtet, wobei der zeitliche Verlauf des Auftretens dieser Effekte auf einen wirksamkeits(mit)bestimmenden Metaboliten hinweisen könnte.
- Anwendung
- “Zur unterstützenden Therapie bei Verschleisserscheinungen des Bewegungsapparates”
 - Wirksamkeit bei leichten bis mittelgradigen unspezifischen und entzündungs-korrelierten Rückenschmerzen erscheint klinisch belegt. (Nur kleine Zahl von randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien verfügbar).
 - Wirksamkeit bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen klinisch **nicht** belegt
 - Anwendung auch bei Appetitlosigkeit, dyspeptischen Beschwerden (↔ Bitterwirkung der Iridoide)

Iridoid-haltige Arzneidrogen: Gentianae radix (Enzianwurzel)

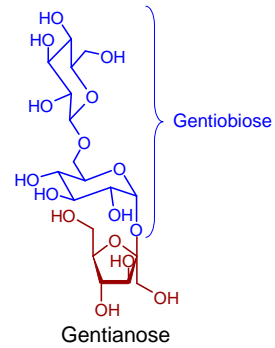
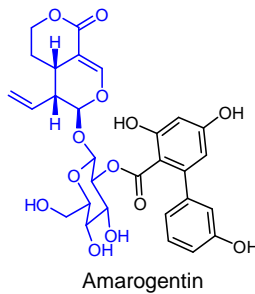
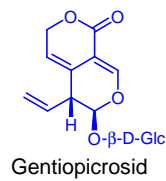
- **Stammpflanze:** *Gentiana lutea* L. (Gelber Enzian; Familie: Gentianaceae).



- **Droge:** Die getrockneten, zerbrochenen unterirdischen Organe von *Gentiana lutea* L.
- Auch andere Enzianarten kommen als Drogenlieferanten in Frage, spielen jedoch wegen ihrer wesentlich geringeren Wurzelmasse in der Praxis keine grosse Rolle.

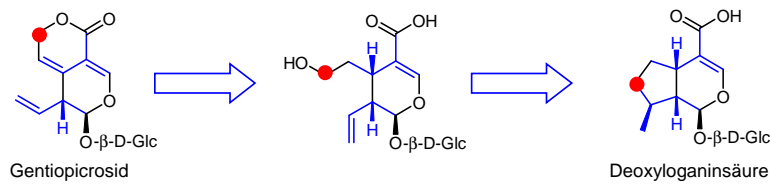
■ **Inhaltsstoffe**

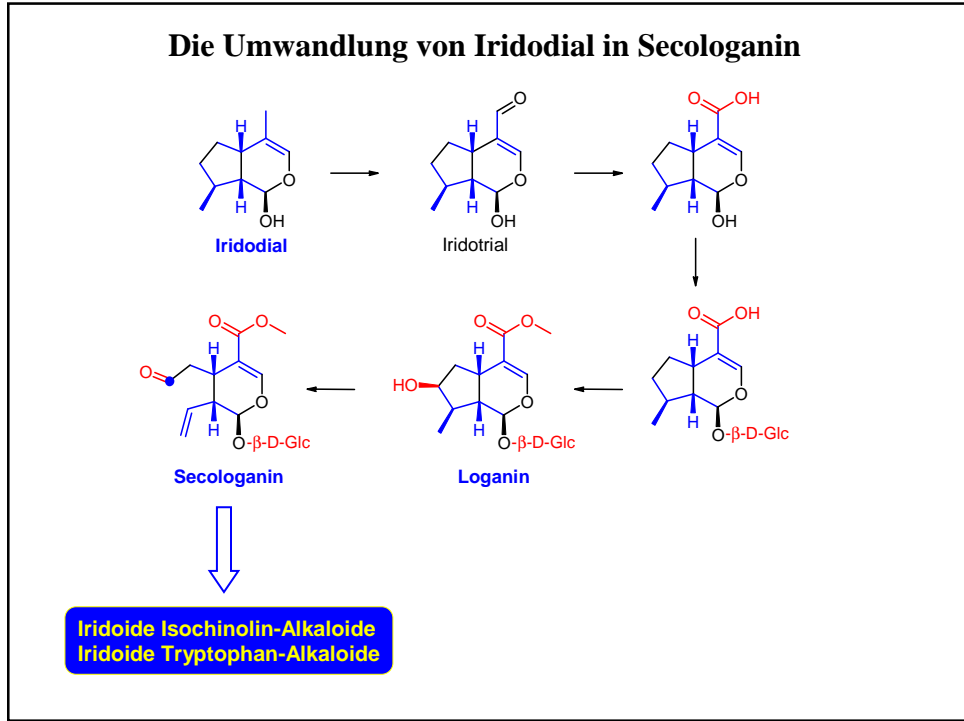
- Secoiridoideglykoside (2 – 4 %; PhEur min. 1.2%), Hauptkomponente **Gentiopicrosid** (ca. 2.5 %), wenig **Amarogentin**
- Xanthoderivate (ca. 0.25%)
- Zucker, einschliesslich des schwach bitter schmeckenden Trisaccharids **Gentianose** (2.5 – 5%): Beim Trocknen der Droge Spaltung in Fructose und die stärker bitter schmeckende **Gentiobiose**
- Polysaccharide, Phytosterole, Triterpene, mineralische Bestandteile (ca. 8%)



Die biogenetische Herkunft der Bitterstoff-Iridoide

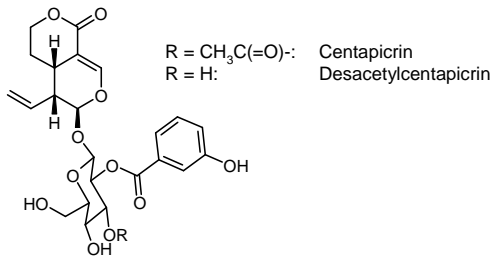
- Die Bitterstoffe der **Gentianaceae** und **Menyanthaceae** sind stark modifizierte Secoiridoide, die sich biogenetisch auf Secoiridoide vom Typ des Loganins zurückführen lassen:





■ Anwendung der Enzianwurzel

- Als Teeaufguss oder Tinktur als Amarum zur Anregung der Magensaftsekretion bei Appetitlosigkeit, dyspeptischen Beschwerden
 - Verwendung basiert auf dem bitteren Geschmack der Inhaltsstoffe, wobei der Bitterwert der Droge vor allem durch das in nur geringen Mengen vorhandene **Amarogentin** bestimmt wird
 - Dem Amarogentin strukturell ähnliche Bitterstoffe finden sich auch in anderen Gentianaceae Drogen, z. B. dem Tausendgüldenkraut (Centaurii herba) (**Centapicrin, Desacetylcentapicrin**).



Bitterstoffe und Bitterwert

- **Bitterstoffe** sind Substanzen mit bitterem Geschmack, die über einen auf den Geschmacksknospen der Zunge ausgelösten Reflex zu einer verstärkten **Sekretion** von Speichel- und Magensaft führen.

Die eigentlichen Bitterstoffe dürfen über ihren bitteren Geschmack hinaus **keine** andere pharmakologische Wirkung aufweisen.

- Die globale sensorische Erfassung der in aller Regel heterogenen Substanzmischungen, die den bitteren Geschmack von **Bitterstoffdrogen** bedingen, erfolgt durch die Bestimmung des **Bitterwertes**:

Der Bitterwert ist der **Reziprokwert der Verdünnung** eines Arzneimittels (Extrakt, Substanzlösung), die in einem Volumen von 10 ml noch als bitter empfunden wird.

- Individuelle Unterschiede im Geschmacksempfinden müssen durch Bestimmung eines persönlichen Korrekturfaktors ("Sensitivitätsfaktor") ausgeglichen werden.
Referenzsubstanz: **Chinin-Hydrochlorid**, Bitterwert = 200 000.

- Bitterwerte ausgewählter Reinstoffe:

Amarogentin:	58 000 000
Gentiopicrosid:	12 000
Amaroswerin:	58 000 000
Centapicrin:	4 000 000

Iridoid-haltige Arzneidrogen: *Valerianae radix* (Baldrianwurzel)

- **Stammpflanze:** *Valeriana officinalis* L. s.l. (Baldrian; Familie: Valerianaceae)



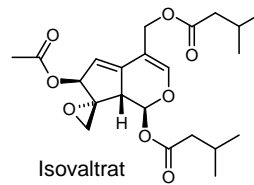
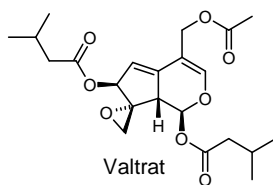
- **Droge:** Die getrockneten unterirdischen Teile (Wurzelstock, Wurzeln und Ausläufer) von *Valeriana officinalis* L. s.l.

■ Inhaltsstoffe

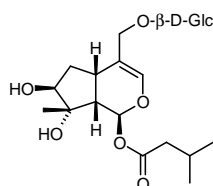
- Iridoide: Esteriridoide [= **Valepotriate** (0.8 – 1.7%)]: Primär Valtrat und Isovaltrat im Verhältnis 1:1 – 1:4, **Valerosidatum** (bis 1.5%)
- Ätherisches Öl (0.5 – 2%; PhEur: mindestens 5 ml/kg für die ganze und 3 ml/kg für die geschnittene Droge), primär Mono- und Sesquiterpene, daneben kurzkettige Carbonsäuren (Essig-, Valerian-, Isovalerian-, Myristinsäure und deren Ester mit Eugenol, Isoeugenol, (-)-Borneol u.a.)
- Schwerflüchtige **Sesquiterpencarbonsäuren** (0.05 – 0.9%; PhEur: mindestens 0.17%, berechnet als Valerensäure), primär **Valeren-** und **Acetoxyvalerensäure**
- Mono- und Diepoxyignane
- Freie Fettsäuren
- Aromatische Carbonsäuren (Chlorogen-, Kaffee-, Isoferulasäure)
- Aminosäuren (inkl. GABA (γ -Aminobuttersäure))
- Kohlenhydrate (hohe Anteile an Glucose (1.5%), Fructose (1%), Saccharose (5%), Raffinose (3%))

■ Inhaltsstoffe

- **Valepotriate (Valeriana-epoxy-triester):**



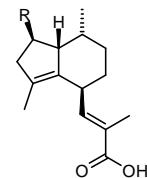
- **Valerosidatum:**



- **Valerensäuren:**

R = H: Valerensäure

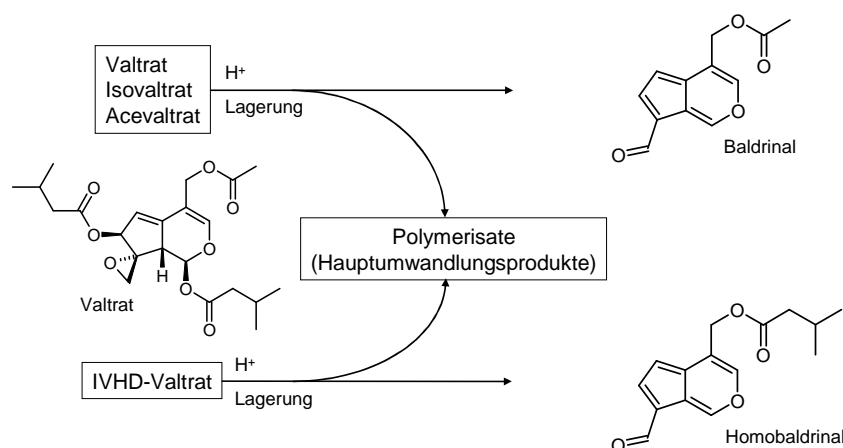
R = CH₃C(O): Acetoxyvalerensäure



Therapeutische Anwendungen von Valerianae radix

- Die Baldrianwurzel wird in Form der Tinktur, als Tee und als Trockenextrakt in verschiedenen Fertigarzneimitteln als **Sedativum** zur Behandlung von Unruhezuständen und nervös bedingten Einschlafstörungen eingesetzt.
 - Baldrianpräparate gehören zu den **meistverwendeten** Phytopharmaka
- Die Wirksamkeit von Baldrianpräparaten als leichte Beruhigungs- und Einschlafmittel ist durch kontrollierte klinische Studien belegt.
 - Subjektive Abnahme der Nervosität und Verbesserung der Schlafqualität
 - **Langfristige** Verbesserung der Schlafqualität, aber verzögerter Wirkungseintritt. **Nicht** geeignet zum akuten Gebrauch als Ein- oder Durchschlafmittel.
 - In einer neueren klinischen Studie erwies sich ein Baldriantrockenextrakt bzgl. der schlaffördernden Wirkung als gleichwertig mit Oxazepam.
- Die pharmakologischen Wirkungen des Baldrians lassen sich nicht vollständig auf spezifische einzelne Inhaltsstoffe zurückführen.
 - Der Gesamtextrakt ist als Wirkstoff zu betrachten.
 - **Valepotriate** spielen für die Wirkung von Baldrianextrakten **keine** Rolle, da diese aufgrund ihrer chemischen Labilität in Tees und Fertigarzneimitteln praktisch nicht mehr vorhanden sind (oder allenfalls in sehr geringen Mengen).

Der Abbau von Valepotriaten bei der Herstellung wässrig-ethanolischer Extrakte

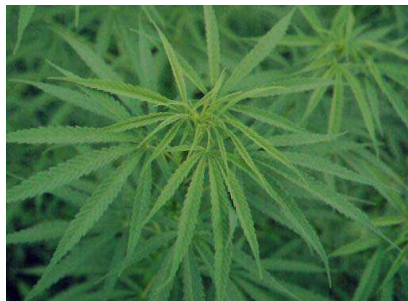


Valepotriat-reiche Baldrian-Extrakte

- Valepotriat-haltige Baldrian-Extrakte lassen sich ausgehend von den Wurzeln von *Valeriana mexicana* DC (mexikanischer Baldrian) und *Valeriana wallichii* DC (pakistanischer Baldrian) industriell herstellen.
 - Höhere Gehalte der Ausgangsdrogen an Valepotriaten als bei europäischen Arten (*V. mexicana*: 5-8%; *V. wallichii*: 3-6%)
 - Extraktion mit lipophilen Lösungsmitteln → Valepotriat-Gehalte der Extrakte: 20 – 80%
 - Im Magen-Darm-Trakt Umwandlung der Valepotriate zu Baldrinal und Homobaldrinal, die ihrerseits einem hohen **first-pass Effekt** unterliegen
 - Baldrinal, Homobaldrinal sind (wie auch die Valepotriate selbst) mutagene Substanzen.
 - Metabolisierung in der Leber führt zu einem nicht mehr mutagenen Glucuronid
 - Anwendung der Trockenextrakte in Fertigarzneimitteln zur Behandlung von Angst- und Spannungszuständen, Konzentrationsschwäche, psychischer und motorischer Unruhe
- Der Einsatz von Präparaten mit hohen Gehalten an Valepotriaten ist aufgrund des nicht geklärten Nebenwirkungspotenzials gegenwärtig nicht zu empfehlen.

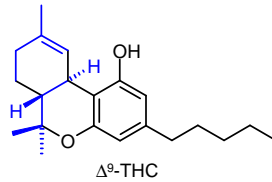
Cannabinoide

- **Cannabinoide** sind Bestandteile des harzartigen Exkrets, das in den Drüsenhaaren auf den Deckblättern weiblicher Blüten von *Cannabis sativa* L. (Hanf; Familie: Cannabaceae) enthalten ist.



- Cannabinoide sind Halluzinogene.
- Das harzartige Exkret von *Cannabis sativa* L. bzw. die getrockneten Zweigspitzen sind **Rauschdrogen** (Haschisch bzw. Marihuana).

- Strukturell handelt es sich bei Cannabinoiden um Substanzen, bei denen ein **Monoterpen** mit einem **Phenol acetogenen Ursprungs** verknüpft ist, z. B.:



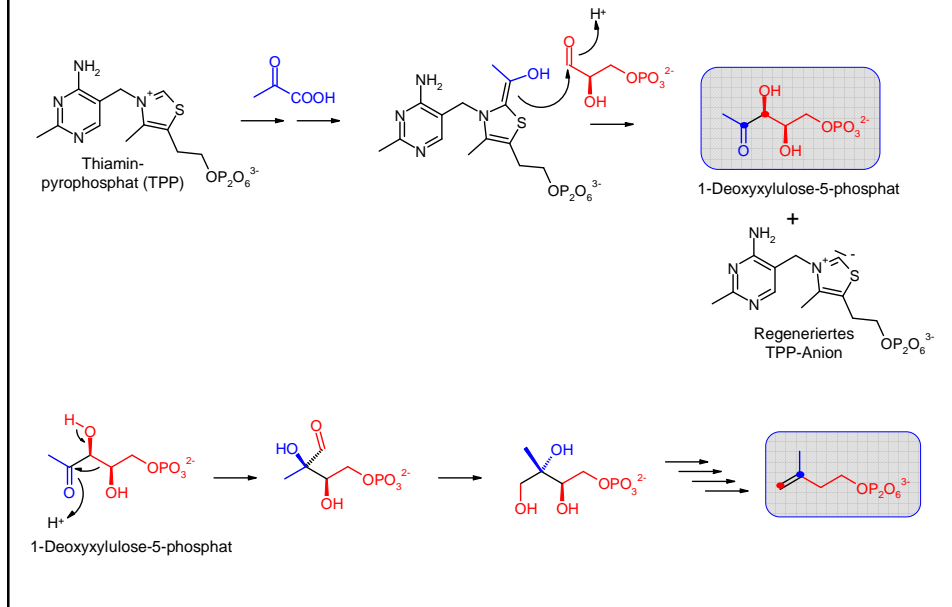
- **(-)-*trans*-Δ⁹-Tetrahydrocannabinol (Δ⁹-THC)** ist das am stärksten halluzinogen wirkende Cannabinoid.

Vorlesung Pharmazeutische Biologie

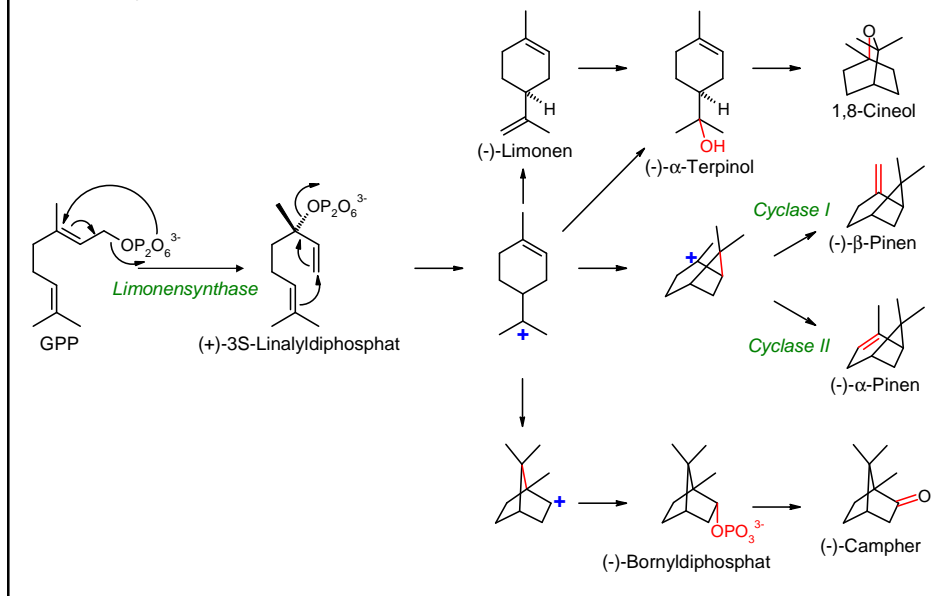
IV.1. Hemi- und Monoterpene

Anhang

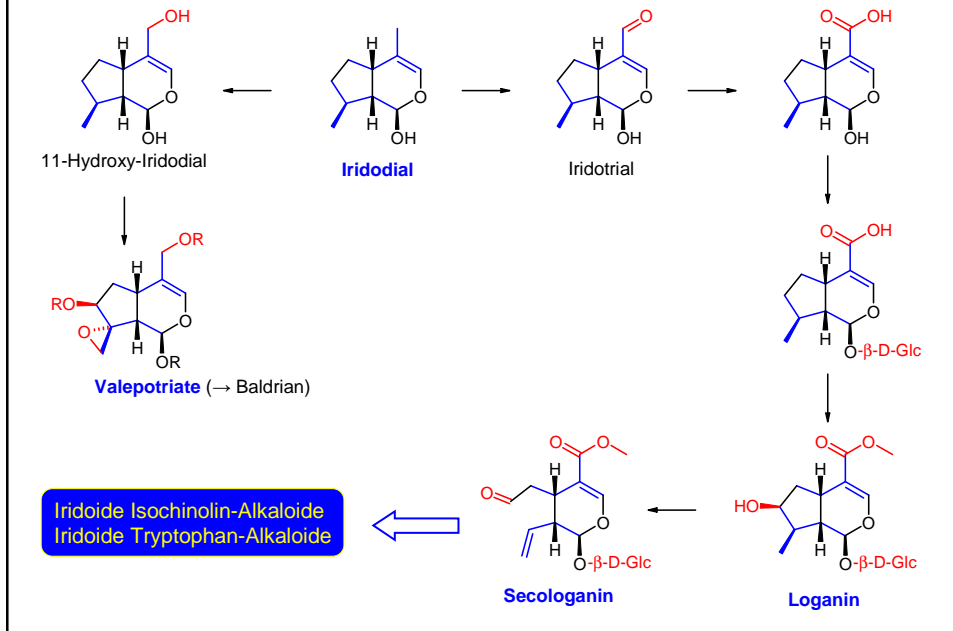
Die Biosynthese des IPDP über den Glycerinaldehyd/Triose Weg



- Die Biosynthese **zyklischer** Monoterpene verläuft meist über **kationische** Zwischenstufen und wird durch **stereospezifisch** wirkende Cyclasen katalysiert:



Die Umwandlung von Iridodial in 8 β -C-Iridoide



Die Umwandlung von *epi*-Iridodial in 8 α -C-Iridoide

