

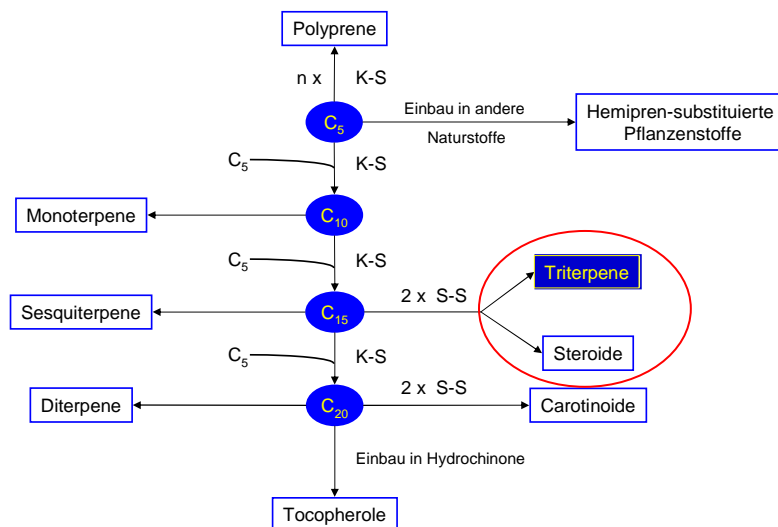
# Vorlesung Pharmazeutische Biologie

## IV. Isoprenoide (Terpene, Terpenoide)

### IV. 4. Triterpene

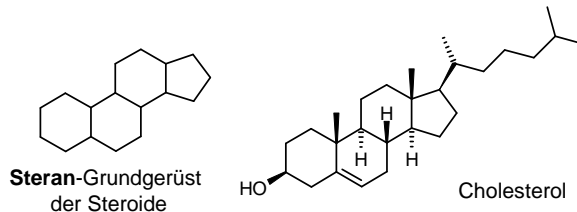
### Isoprenoide – Klassifizierung

- Die Einteilung der Isoprenoide erfolgt anhand der **Anzahl** der sie aufbauenden **C-Atome** ausgehend von einer **C<sub>10</sub>-Einheit** als Grundkörper:



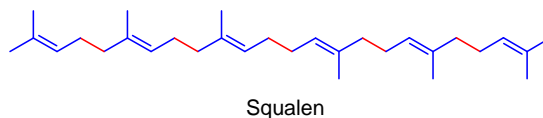
## Triterpene – Allgemeine Charakteristika

- Triterpene sind **C<sub>30</sub>**-Verbindungen, die sich **formal** aus **sechs** Isopren-Einheiten aufbauen lassen und die bis auf wenige Ausnahmen ausschliesslich in Form **tetra-** und **pentazyklischer** Derivate auftreten.
- Zur Gruppe der Triterpene gehören auf der Basis **biogenetischer** Kriterien prinzipiell auch gewisse Terpene, die **weniger** als 30 C-Atome aufweisen.
  - Die grösste Gruppe von Triterpenen mit reduzierter Kohlenstoffzahl bilden die **Steroide**, bei denen von der C<sub>30</sub>-Zwischenstufe **3 Methylgruppen** oxidativ abgespalten worden sind → **C<sub>27</sub>-Steroide** mit Cholesterol als wichtigem Vertreter
    - **Cholesterol** ist das wichtigste Steroid in tierischen Organismen.



- Besprechung der Steroide in einem separaten Kapitel

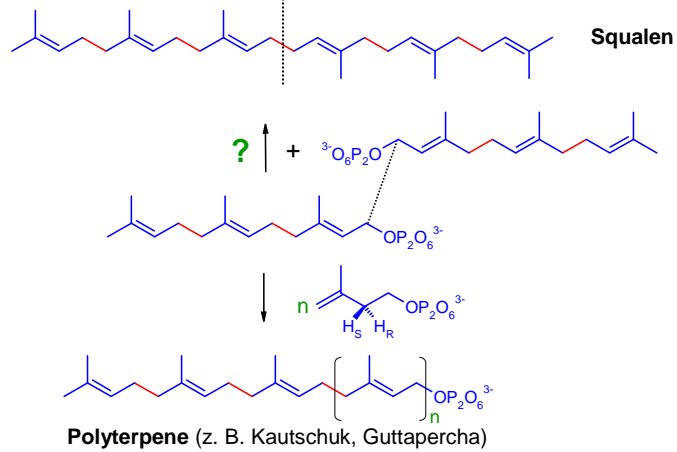
- Entsprechend ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften lassen sich die Triterpene in **3 Hauptgruppen** unterteilen:
  - **Lipophile Triterpene**: Phytosterole und deren Ester mit höheren Fettsäuren im Blattwachs höherer Pflanzen; Triterpensäuren, Triterpenalkohole in Harzen, Milchsäften, in den Borken von Holzgewächsen
  - **Hochoxydierte Triterpene**: Funktionalisierung des Kohlenstoffskeletts mit OH-, C=O-, COOH-, Epoxy-, Lacton-Gruppen; biologisch hochaktive, aber auch toxische Derivate
  - **Hydrophile glykosidische Triterpene** (z. B. Saponine)
- Das einfachste Triterpen ist das **Squalen**, das gleichzeitig auch die gemeinsame Vorstufe für die **Biosynthese** aller anderen Triterpene darstellt:



- Erste Isolierung aus Haifischleber (Zoologische Gattung **Squaloidea**)
- Auftreten als Begleitstoff in pflanzlichen Ölen (analytischer **Leitstoff** bei der Charakterisierung von Olivenöl)

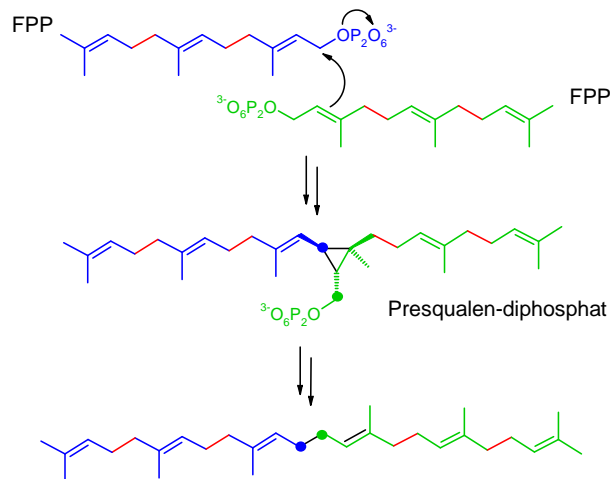
## Biosynthese des Squalens ausgehend von Farnesyl-diphosphat ! - Aber wie.....?

Squalen setzt sich formal aus **2 Farnesyl-Einheiten** zusammen. Diese sind jedoch über eine **S-S (4-4) Verknüpfung** miteinander verbunden, so dass der biosynthetische Aufbau des Squalens **nicht** über die sukzessive Verknüpfung des Farnesyl-diphosphats mit weiteren IPDP-Bausteinen zustande kommen kann:



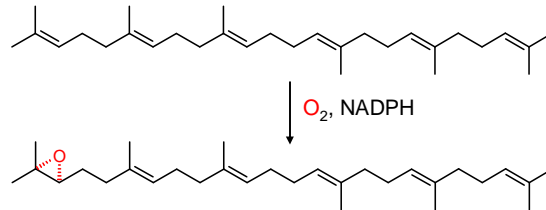
## Die Biosynthese des Squalens

- Die Biosynthese des **Squalens** erfolgt ausgehend von 2 Molekülen **Farnesyl-diphosphat** (FPP) und führt zunächst zur Bildung einer isolierbaren **Cyclopropan-Zwischenstufe**, dem **Presqualen-diphosphat**:

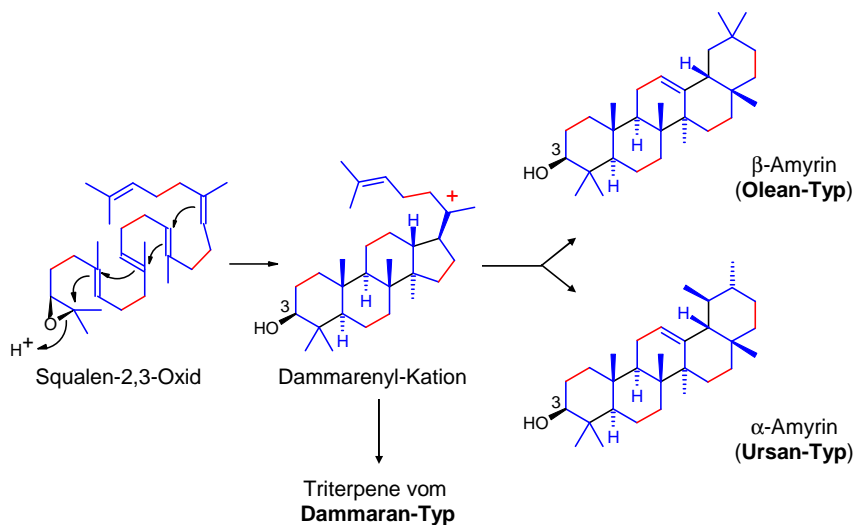


## Tetra- und pentazyklische Triterpene ausgehend von Squalen

- Der erste Schritt in der Biosynthese tetra- und pentazyklischer Triterpene besteht in allen Fällen in der Bildung des **Squalen-2,3-Oxids**:

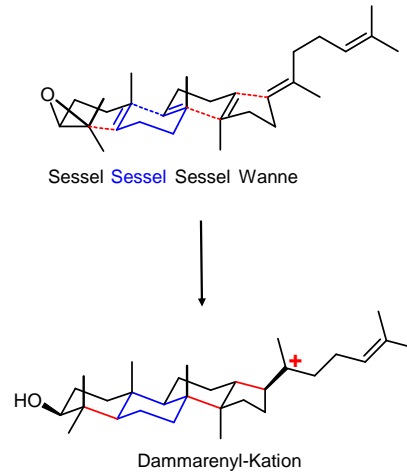


- Die Umwandlung des Squalen-2,3-Oxids in polyzyklische Triterpene erfolgt **schrittweise** durch **mehrere** aufeinanderfolgende Zyklisierungsreaktionen (kationische Zwischenstufen):



- Beachte:** Da die Squalen-2,3-Epoxid-Stufe bei der Biosynthese aller Triterpene **obligat** durchlaufen werden muss, enthalten nahezu alle Verbindungen dieser Klasse an der Position **C-3** eine **Sauerstofffunktion**.

- Die Stereochemie des aus dem Squalen-2,3-Oxid gebildeten Zyklisierungsprodukts wird durch die **Faltung** der Kette in der "active site" des zyklisierenden Enzyms vorbestimmt:



### Pharmakologisch relevante $C_{30}$ -Triterpene: Triterpene des Cimicifuga Wurzelstocks

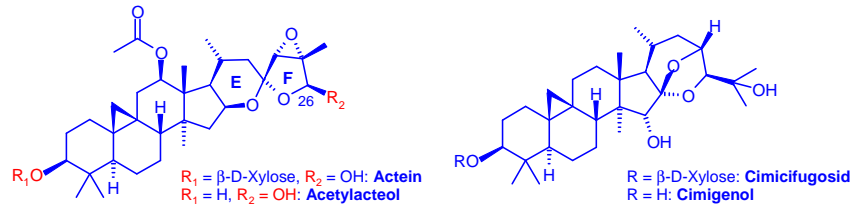
- Vorkommen in *Cimicifuga*-(*Actaea*)-Arten, insbesondere im Wurzelstock von *Actaea racemosa* L. (*Cimicifuga racemosa* L. NUTT) (Traubensilberkerze; Familie: Ranunculaceae)



- Droge:** Der in Scheiben geschnittene Wurzelstock (*Cimicifugae rhizoma*, PhEur in Bearbeitung)

■ Inhaltsstoffe von *Actaea racemosa* L.

- Triterpenglykoside vom **Cycloartan**-Typ (PhEur mindestens 3%):



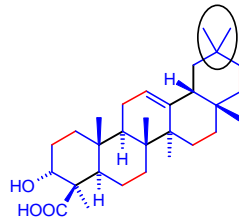
- Phenolcarbonsäuren
- Hydroxyzimtsäureester der Fukia- und Piscidiasäure
- Cytisin, Methylcytisin

■ Anwendungsgebiete und Wirkungen

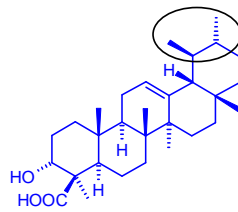
- Cimicifuga Wurzelstockextrakte zeigen in Tierversuchen und in Rezeptorbindungsstudien **östrogenartige** Wirkungen:
  - **Mögliche** Wirkung als SERMs (“selective estrogen receptor modulators” = Substanzen, die je nach Gewebetyp entweder östrogen**agonistische** oder **-antagonistische** Wirkungen aufweisen)
  - Triterpenglykoside werden als wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe **postuliert**, diese Hypothese konnte bisher weder bestätigt noch widerlegt werden.
  - Aufgrund des gegenwärtigen Kenntnisstands ist der **Gesamtextrakt** als Wirkstoff zu betrachten.
- Fertigarzneimittel zur Behandlung von **klimakterisch bedingten Beschwerden**
- Cimicifuga Wurzelstockextrakt-Präparate als eine mögliche Alternative zur **Standardhormonersatztherapie**
  - Die Wirkung entsprechender Präparate scheint durch eine Reihe von klinischen Studien belegt zu sein.
  - Die Resultate dieser Studien werden jedoch nicht völlig einheitlich interpretiert.

## Pharmakologisch relevante Triterpene: Boswelliasäuren

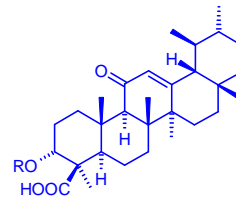
- Boswelliasäuren:** Pentazyklische C<sub>30</sub>-Triterpene vom **Olean-** und **Ursan-**Typ, die in verschiedenen *Boswellia*-Arten auftreten, insbesondere in *Boswellia carteri* BIRDW und *Boswellia serrata* ROXB (Familie: Burseraceae):
  - Boswelliasäuren sind Hauptbestandteile des aus diesen Pflanzen gewonnenen Gummiharzes (**Weihrauch** (Adenharz) bzw. **Indischer Weihrauch** (Salai Guggal)).



$\alpha$ -Boswelliasäure  
(Oleanotyp)



$\beta$ -Boswelliasäure  
(Ursantyp)

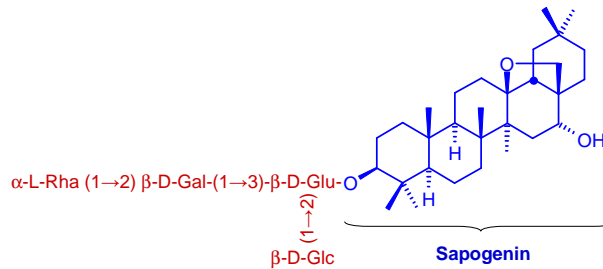


R = H: 11-Keto- $\beta$ -Boswelliasäure  
R = Ac: 3-O-Acetyl-11-Keto- $\beta$ -Boswelliasäure (AKBA)

- Boswelliasäuren zeigen in verschiedenen Tiermodellen **entzündungshemmende** Eigenschaften:
  - Hemmung der **5-Lipoxygenase** ( $\rightarrow$  Entzündungshemmende Wirkung durch Verminderung der Bildung von **Leukotrienen**)
    - Wirksamste Hemmer der 5-LO sind **3-Acetyl-11-Keto- $\beta$ -Boswelliasäure (AKBA)** und **11-Keto- $\beta$ -Boswelliasäure**
    - AKBA tritt nur im Indischen Weihrauch auf
  - Hemmung der Funktion des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B
    - Stabilisierung des (inaktiven) NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B Komplexes durch Hemmung der Phosphorylierung von I $\kappa$ B (= Hemmung des Abbaus von I $\kappa$ B)
    - Hemmung der Phosphorylierung von NF- $\kappa$ B und der damit verbundenen nuklearen Translokation
    - Hemmung von NF- $\kappa$ B sowohl durch **AKBA** wie auch durch **3-O-Acetyl- $\alpha$ -Boswelliasäure**
- Bisher wurden nur wenige GCP ("Good clinical practice")-konforme klinische Studien mit Weihrauchprodukten (auf der Basis von alkoholischen Extrakten des Gummiharzes von *Boswellia serrata*) durchgeführt.
  - Wirksamkeit vergleichbar mit der eines **Standardpräparats** (Indikation Morbus Crohn) bzw. signifikant besser als Placebo (Indikation Asthma bronchiale)

## Triterpensaponine als hydrophile glykosidische Triterpene

- Der Begriff "**Saponin**" ist **nicht** exakt definiert und die im folgenden genannten Merkmale treffen nicht auf alle i. a. als Saponine definierten Strukturen im gleichen Masse zu.
- Generell versteht man unter Saponinen **glykosidische** Pflanzeninhaltsstoffe, die in Wasser gelöst einen haltbaren **Schaum** ergeben, auf Öle emulgierend und auf Suspensionen stabilisierend wirken.  
(↔ Verminderung der Grenzflächenspannung in heterogenen Systemen)
  - Saponine sind im Pflanzenreich weit verbreitet (Auftreten in ca. 75% aller Pflanzen !); Auftreten z. T. in sehr hohen Konzentrationen ( 0.1 - 30%)
  - Ein typisches Saponin ist das **Primulasaponin** (Primelwurzel) :



- Saponine enthalten zwischen **1** und **12** Monosaccharid-Einheiten.
  - Im Gegensatz zu den herzwirksamen Steroidglykosiden **kein** Auftreten seltener Zucker
  - Beim Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren Zerfall in einen (zuckerlosen) **Geninteil** (= **Sapogenin**; Aglykon eines Saponins) und Monosaccharide
- Auf der Basis der Strukturen des Geninteils können **3 Typen** von Saponinen unterschieden werden:
  - Triterpensaponine**
  - Steroid**saponine
  - Steroidalkaloid**saponine
- Ein Sapogenin kann entweder mit nur einer oder aber mit zwei unabhängigen Zuckerketten verknüpft sein:
  - Monodesmoside** ("Einketter", Saponine, die nur **eine** Zuckerkette tragen)
  - Bidesmoside** ("Zweiketter"; Saponine, die **zwei** unabhängige Zuckerketten tragen: 2 verschiedene **Verknüpfungspunkte** mit dem Geninteil)

## Allgemeine biologische und pharmakologische Eigenschaften von Saponinen

- Viele Saponine weisen eine ausgeprägte **hämolytische** Aktivität auf, d. h. sie sind in der Lage rote Blutkörperchen aufzulösen (→ **Hämolysegifte**).
  - Herauslösen von **Membranbestandteilen** aus der Erythrozytenmembran durch Herabsetzen der **Oberflächenspannung** zwischen wässriger Phase und der Lipidphase der Erythrozytenmembran bzw. durch **Komplexbildung** mit Membranbestandteilen (Sterolen/Membranproteinen):
    - Emulgierung der Lipide, Einströmen von Na<sup>+</sup>/Wasser in das Zellinnere → Platzen der Membran, Übertritt des Hämoglobins ins Plasma
  - Die hämolytische Wirkung der Saponine ist an die Struktur des **Aglykons** gebunden und kann über weite Bereiche variieren:
    - **Starke** hämolytische Wirkung bei vielen (aber nicht allen!) **monodesmosidischen** Steroid- und Triterpensaponinen
    - Keine oder nur **geringe** hämolytische Wirkung bei **bidesmosidischen** Furostanolsaponinen und neutralen Triterpensaponinen
  - Die hämolytische Wirkung kann zur **Wertbestimmung** von Saponinen herangezogen werden (nur noch wenig gebräuchlich).

- Therapeutisch **relevante** pharmakologische Effekte von Saponinen bzw. Saponin-haltigen Drogen umfassen in erster Linie deren **expektorierend-sekretolytische, antiödematös-exsudative** und **entzündungshemmend-antiulzerogene** Wirkungen sowie ihre Wirkung als allgemeines **Tonikum** (Stimulation von Lernfähigkeit, Gedächtnis, motorischer Aktivität):
  - **Expektorantien** = auswurfördernde Mittel (→ Förderung der Entfernung von Sekret und Schleim aus den Bronchien)
    - Saponine sind **Sekretolytika** (↔ Verflüssigung des Schleims).
    - Reflektorische Stimulation der serösen Zellen der **Bronchialschleimhaut** (über den Parasympathicus), ausgelöst durch Reizung der **Magenschleimhäute**
  - **Ödem** = umschriebene oder diffuse, meist schmerzlose Ansammlung aus dem Gefäßsystem ausgetretener seröser Flüssigkeit in den Gewebsspalten von Haut oder Schleimhaut, aber auch in Nervengewebe oder im Interstitium parenchymatöser Organe. Wichtigste Organformen: **Lungenödem, Hirnödem**
  - **Tonikum** = tonisierendes, d.h. Spannungsmangel und Schwächezustände des Organismus oder einzelner Organe milderndes Mittel
  - **Nebenwirkungen** durch Reizung der Magen-Darm-Schleimhaut

## Wichtige Saponin-haltige Arzneidrogen und ihre pharmakologischen Wirkungen

Wirkung	Beispiele für entsprechende Arzneidrogen/wirksame Saponine
Expektorierend/sekretolytisch	<b>Efeublätter</b> , Senegawurzel, <b>Süssholzwurzel</b> , <b>Primelwurzel</b>
Antiödematös/antiexsudativ	<b>Roskastaniensamen/Aescin</b> <b>Mäusedornwurzelstock*</b>
Entzündungshemmend/antiulzerogen	<b>Süssholzwurzel/Glycyrrhizinsäure</b> , <b>Ginsenoside</b>
Stimulierung von Lernfähigkeit, Gedächtnis, motorischer Aktivität	<b>Ginsengwurzel/Ginsenoside</b>

\***Steroidsaponine**, in allen anderen Fällen sind die wichtigen Inhaltsstoffe **Triterpensaponine**

- **Beachte:** Die expektorierend wirkenden Drogen sind vor allem in Form von freiverkäuflichen Kombinationspräparaten zur **Selbstmedikation** im Handel (→ Verantwortung des Apothekers bei Beratung und Auswahl).

## Triterpensaponine – Spezifische Charakteristika

- Weite Verbreitung bei zweikeimblättrigen Pflanzen (**Dicotyledoneae**)
  - Gehäuftes Auftreten in Arten von Araliaceae, Caryophyllaceae, Hippocastanaceae, Polygalaceae, Primulaceae, Sapindaceae, Sapotaceae
  - Höhere Konzentrationen in allen Pflanzenorganen möglich, bevorzugt aber in **Wurzeln, Rinden und Samen**
  - Mögliche physiologische Funktion der monodesmosidischen Formen als **Abwehrstoffe** (antibiotische, fungizide Wirkung)
    - Die (biologisch weniger aktiven) bisdesmosidischen Formen könnten als Vorstufe die **Transportform** der monodesmosidischen Wirkstoffe bilden.

## Pharmazeutisch relevante Triterpensaponindrogen: Primulae radix

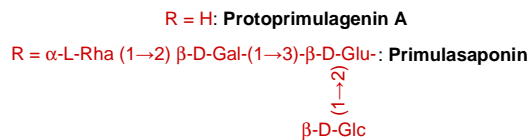
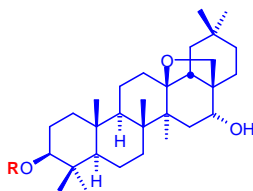
- **Stammpflanze:** *Primula veris* L., *Primula eliator* (L.) HILL (Schlüsselblume; Familie: Primulaceae)



- **Droge:** Der getrocknete Wurzelstock mit den Wurzeln von *Primula veris* L., *Primula eliator* (L.) HILL

### Inhaltsstoffe

- **Monodesmosidische** Triterpensaponine vom **Oleantyp** (3-10%; bei gleicher Zuckerkette jeweils unterschiedliche Aglyka):
  - *Primula eliator* L.: Hauptsaponin **Primulasaponin** (Aglykon: **Protoprimulagenin A**)
  - *Primula veris* (L.) HILL: Zusätzlich zum Primulasaponin Glykoside des **Anagalligenin A** und des **Priverogenin B**



- Phenolglykoside (Primverusid, Primulaveroside; führen durch Abbau bei der Trocknung zu den charakteristischen Geruchsstoffen der Droge (Methylsalicylat))
- Methoxylierte Flavone
- Zucker und Zuckeralkohole

- Verwendung als Teedroge und zur Herstellung von Extrakten;  
Weiterverarbeitung der Extrakte in Fertigarzneimitteln
  - Wenige Monopräparate, zahlreiche **Kombinationspräparate** in der Gruppe **Bronchialtherapeutika** (Tabletten, Dragees, Pastillen, Kapseln, Tropfen, Hustensäfte, Elixiere)
  - Expektorierende, sekretolytische Wirkung, Anwendung bei **Katarrhen** der Luftwege

### Pharmazeutisch relevante Triterpensaponindrogen: **Liquiritiae radix**

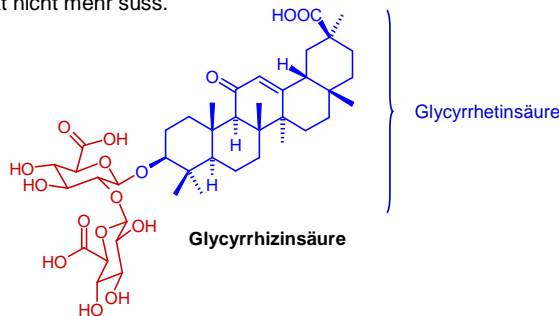
- **Stammpflanze:** *Glycyrrhiza glabra* L. (Süßholz; Familie: Fabaceae)



- **Droge:** Die getrockneten Wurzeln und Ausläufer von *Glycyrrhiza glabra* L.

■ Inhaltsstoffe

- **Monodesmosidische** Triterpensaponine (2 - 15%; PhEur: mindestens 4% **Glycyrrhizinsäure** (GZ) (primär als K- und Na-Salz)) mit **Glycyrrhetinsäure** (GA) als Aglykon
  - Glycyrrhizinsäure ist ca. 170x süßer als Rohrzucker (!), Glycyrrhetinsäure schmeckt nicht mehr süß.



- Flavonoide (1 - 2%)
- Saure Polysaccharide
- Sterole, Cumarine, flüchtige Aromastoffe, mineralische Bestandteile, Zucker, Stärke
- *G. glabra* zählt zu den am intensivsten untersuchten Drogen:
  - > 400 Inhaltsstoffe beschrieben

■ Biologische und pharmakologische Wirkungen

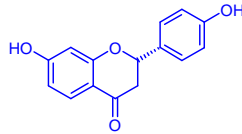
Für Süssholzextrakte ist ein breites Spektrum von biologischen und pharmakologischen Effekten beschrieben, deren therapeutische Relevanz in den meisten Fällen unklar ist.

Im Hinblick auf therapeutische Anwendungen als Bestandteil von **Phytopharmaka** sind in erster Linie folgende Effekte von Bedeutung:

- **Sekretolytische/expektorierende** Wirkung:
  - Wirkstoffe sind vermutlich **GZ** und **GA** (in Tierversuchen bestätigt), der exakte Wirkungsmechanismus ist nicht belegt.
- **Antikulzerogene** Wirkung:
  - Antiphlogistische Wirkung von GZ, GA:
    - => Hemmung der **5-Lipoxygenase**
    - => Hemmung von Enzymen des **Steroidstoffwechsels** → Indirekte **Corticoidwirkung**
    - => Andere Mechanismen
- **Antivirale** Wirkung

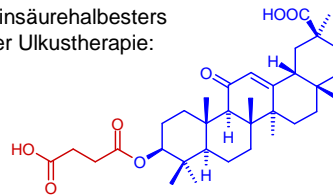
- **Spasmolytische** Wirkung

- Primär wirksamkeitsbestimmende Komponenten sind die **Aglyka der Flavonoide**, insbesondere **Liquiritigenin**:



- Anwendung als Teedroge (allein oder als Bestandteil von industriellen Teemischungen) und als Bestandteil von Fertigarzneimitteln zur Behandlung von Katarrhen der oberen Luftwege und von Magen/Darm-Geschwüren:

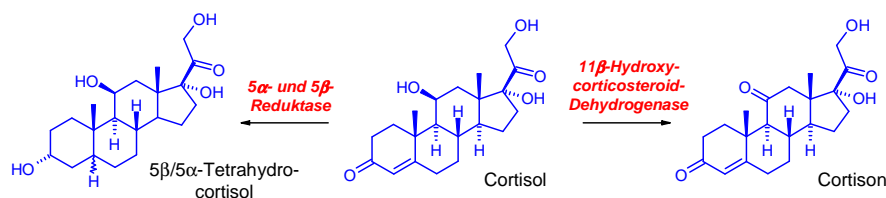
- Therapeutische Wirksamkeit gegen Magen/Darm-Geschwüre erscheint klinisch belegt
  - Anwendung des 3-O-Bernsteinsäurehalbesters der GA, **Carbenoxolon**, in der Ulkustherapie:



- Geschmackskorrigenz in Arznei-, Lebens-, und Genussmitteln (Lakritze)

- Nebenwirkungen von Süssholzextraktpräparaten:

- Bei längerer Anwendung und/oder hoher Dosierung von Süssholzpräparaten Auftreten **mineralcorticoider** Nebenwirkungen (**Pseudoaldosteronismus**)
  - Beschränkung der Behandlungsdauer auf 4 - 6 Wochen
  - Hemmung der **11 $\beta$ -Hydroxycorticosteroid-Dehydrogenase** sowie der **5 $\alpha$ -** und **5 $\beta$ -Reduktase** durch GZ, GA:



→ **Erhöhung** des Cortisolspiegels → **Mineralcorticoide** Effekte (durch Bindung des Cortisols an den Typ 1 **mineralcorticoiden Rezeptor** in der Niere):

➡ Vermehrte **Na<sup>+</sup>**, **Wasserretention** → Wassereinlagerung mit Schwellungen im Gesicht, Fussgelenken, z. T. Bluthochdruck, Kopfschmerzen

➡ Verstärkte **Kalium-Ausscheidung** → Müdigkeit, Muskelschmerzen

## Pharmazeutisch relevante Triterpensaponindrogen: Hederae helicis folium

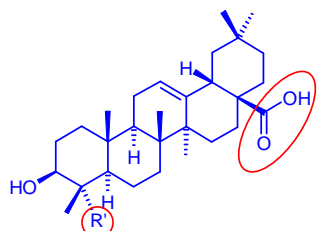
- **Stammpflanze:** *Hedera helix* L. (Efeu; Familie: Araliaceae)



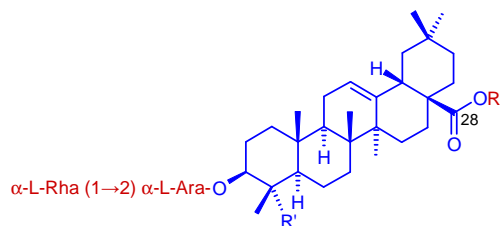
- **Droge:** Die getrockneten Blätter nicht blühender Sprosse von *Hedera helix* L.

### ■ Inhaltsstoffe

- **Triterpensaponine** (4 - 5%), primär **bisdesmosidische** Glykoside mit **Hederagenin** und **Oleanolsäure** als Aglyka. Hauptsaponin ist **Hederacosid C**.



R' = CH<sub>3</sub>: Oleanolsäure  
R' = CH<sub>2</sub>OH: Hederagenin



R' = CH<sub>2</sub>OH: R = Trisaccharid: **Hederacosid C**  
R' = CH<sub>2</sub>OH: R = H: **alpha-Hederin**  
R' = CH<sub>3</sub>, R = Trisaccharid: **Hederacosid B**  
R' = CH<sub>3</sub>, R = H: **beta-Hederin**

- Leichte **Abspaltung** der Trisaccharideinheit an C28 beim Trocknen der Droge oder längerem Stehenlassen von Frischpflanzenmaterial in Wasser

- Inhaltsstoffe (Fortsetzung)
  - Flavonoidglykoside (Rutin, Kämpferol-3-O-rhamnoglucosid, Isoquercitrin, Astragalin); Flavonoidglyka (Quercetin, Kämpferol)
  - Phenolcarbonsäuren
  - Polyacetylene, ätherisches Öl (Mono/Sesquiterpene), Sterole, Cumarine
- Wirkungen und Anwendungen
  - Efeuextrakte wirken **expektorierend** und leicht spasmolytisch.
    - Grosse **Unterschiede** im biologischen Profil zwischen bisdesmosidischem **Hederacosid C** und **α-Hederin**:  
Im Gegensatz zu Hederacosid C ist **α-Hederin cytotoxisch, schleimhaut-reizend** und wesentlich **stärker hämolytisch**.
    - Fertigarzneimittel auf der Basis von Efeuextrakten sollten die **genuinen** bisdesmosidischen Triterpene enthalten !
  - Verwendung von Trockenextrakten in Fertigarzneimitteln (Mono- und Kombinationspräparate) zur Behandlung von **Katarrhen** der oberen Luftwege, zur symptomatischen Behandlung von chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen
    - Efeuextrakt/Hederin-haltige Präparate auch zur **äusserlichen** Anwendung, z. B. bei Cellulitis (anti-ödematöse Wirkung)
    - Die therapeutische Wirksamkeit von Efeuextraktpräparaten wurde in 2 **klinischen Studien** belegt.

### Pharmazeutisch relevante Triterpensaponindrogen: Hippocastani semen

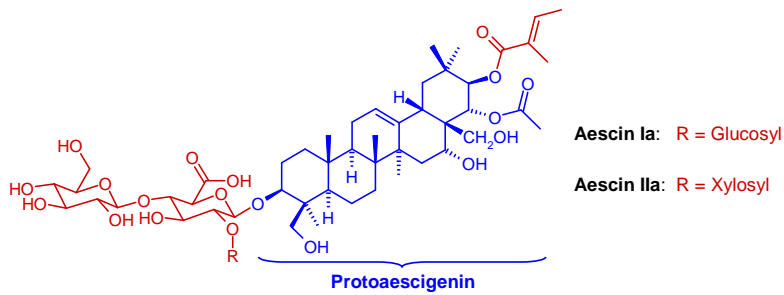
- **Stammpflanze:** *Aesculus hippocastanum* L. (Rosskastanie; Familie: Hippocastanaceae)



- **Droge:** Die getrockneten Samen von *Aesculus hippocastanum* L.

■ Inhaltsstoffe

- **Triterpensaponine** (3 - 6%), mit **Protoaescigenin** und **Barringtogenol C** als Aglyka
  - Rosskastaniensamen enthalten ein komplexes **Gemisch** von Triterpensaponinen
  - Bisher 9 Aescine, 3 Isoaescine strukturell aufgeklärt
  - Hauptkomponenten sind die **Aescine Ia/b, IIa/b**



- Flavonoidglykoside (primär Glykoside des Rutins und Kämpferols)
- Gerbstoffe (in der Samenschale), Vitamine B, C, Sterole, wenig ätherisches Öl
- Zucker, Stärke, andere Polysaccharide, fettes Öl, Purine, Proteine, Mineralstoffe

■ Inhaltsstoffe (Fortsetzung)

- Rosskastaniensamenextrakte lassen sich in **drei** charakteristische **Aescin-Gemische** fraktionieren:
  - **β-Aescin** ("Aescin"): In Wasser schwer lösliches Mischkristallinat, hauptsächlich aus den Aescinen **Ia/b** und **IIa/b**
  - **α-Aescin**
  - **Kryptoaescin** } Gut wasserlösliche Substanzgemische von bisher nicht genau bekannter Zusammensetzung

■ Pharmakologische Effekte

- Aescin wirkt in Tiermodellen **anti-exsudativ** und **gefäßabdichtend**.
  - Rosskastaniensamenextrakte besitzen *in vitro* **ödemprotektive, venentonisierende** und **entzündungshemmende** Eigenschaften.
  - Aescin hemmt die Aktivität der **Hyaluronidase** (Hyaluronidase bewirkt den Abbau von Hyaluronsäure, eines Hauptbestandteils der extrazellulären Matrix).

#### ■ Anwendungen

- Die Droge als solche wird für therapeutische Zwecke **nicht** eingesetzt.
- Rosskastaniensamenkerne oder Samenschrot als Ausgangsmaterial zur Herstellung von **Aescin** (=  $\beta$ -Aescin) bzw. eingestellter **Extrakte** zur Verarbeitung zu Fertigarzneimitteln (Monopräparate in verschiedenen galenischen Formen und Kombinationspräparate)
- Anwendung von Fertigarzneimitteln auf Aescin- oder Extraktbasis zur unterstützenden Behandlung von **chronischer Veneninsuffizienz (CVI)**
  - Die Wirksamkeit solcher Präparate als Venentherapeutika ist für Kurzzeitbehandlung klinisch **gut** belegt (bei gleichzeitiger Unbedenklichkeit).
  - Entgegen früheren Annahmen scheinen Retardpräparate **keine** Vorteile gegenüber schnell freisetzenden Formulierungen aufzuweisen.
  - Die **orale** Bioverfügbarkeit von Aescin liegt bei ca. **5 - 10%**, wobei die Maximalwirkung einer Dosis erst mit 15 – 20-stündiger Verzögerung erreicht wird (Adsorption des Aescins am Gefäßepithel).
- **Topische** Anwendung bei traumatischen Schwellungen, Veneninsuffizienz

### Pharmazeutisch relevante Triterpensaponindrogen: Ginseng radix

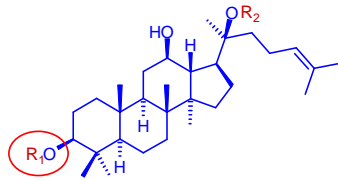
- **Stammpflanze:** *Panax ginseng* L. (Koreanischer Ginseng; Familie: Araliaceae)



- **Droge:** Die getrockneten Wurzeln von *Panax ginseng* L.
  - In Abhängigkeit von der Drogenaufarbeitung **2 Handelssorten**:
    - **Roter** Ginseng
    - **Weisser** Ginseng (PhEur)
  - Die bei der Gewinnung der Ganzdroge abgeschnittenen dünneren Enden von Haupt- und Nebenwurzeln bilden eigenes Handelsprodukt ("**slender tails**").

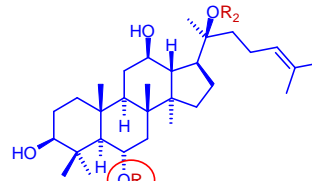
■ Inhaltsstoffe

- Triterpensaponine (**Ginsenoside**) [2 - 3%; PhEur: mindestens 0.4% einer Mischung der Ginsenoside **R<sub>b</sub>1** und **R<sub>g</sub>1**]. Aglyka vorwiegend vom tetrazyklischen **Dammarantyp**, teilweise vom pentazyklischen Oleanolsäuretyp.



$R_1 = R_2 = H$ : **Protopanaxadiol**

$R_1 = \beta\text{-D-Glc}(1\rightarrow 2)\beta\text{-D-Glc-}$ ,  
 $R_2 = \beta\text{-D-Glc}(1\rightarrow 6)\beta\text{-D-Glc-}$ : **Ginsenosid R<sub>b</sub>1**

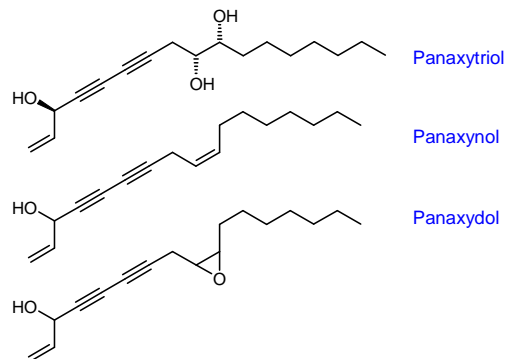


$R_1 = R_2 = H$ : **Protopanaxatriol**

$R_1 = \beta\text{-D-Glc-}$ ,  
 $R_2 = \beta\text{-D-Glc-}$ : **Ginsenosid R<sub>g</sub>1**

- Primär **neutrale bisdesmosidische** Saponine mit **unverzweigten** Zuckerketten
- Bisher > 25 Ginsenoside aus Ginsengwurzel isoliert ( $R_a, R_b, \dots R_h$  mit Untergruppen)
- Die bei der sauren Hydrolyse der Ginsenoside entstehenden **Panaxadiol** bzw. **Panaxatriol** sind **Artefakte**.

• **Polyacetylene:**



- **Polysaccharide:** Panaxane A-U (Peptidoglykane), Ginsenane PA, PB, S-IA, S-IIA, Strukturen erst teilweise bekannt
- Ätherisches Öl mit den Sesquiterpenkohlenwasserstoffen Eremophilen,  $\beta$ -Elemen (Geruch der Droge)
- Phenolische Substanzen, Triglyceride, Fettsäuren, Zucker, Stärke, Pektine, Aminosäuren, Peptide, Proteine, mineralische Bestandteile

- Toxizität und pharmakologische Effekte
  - Ginsenoside zeigen nur **schwach ausgeprägte** Hämolysewirkung und generell sehr **geringe** Toxizität.
    - In chronischen Toxizitätsstudien in Tieren keine Anhaltspunkte für pathologische Veränderungen
  - Aufgrund älterer tierpharmakologischer Untersuchungen sind vermutlich die Ginsenoside **R<sub>b</sub>1** und **R<sub>g</sub>1** die Hauptträger der Wirkungen der Ginsengwurzel:
    - R<sub>b</sub>1 → **Beruhigende** Wirkung auf das ZNS, Aktivierung zerebraler Funktionen des **kognitiven** Bereichs (Aufmerksamkeit, Konzentration, Merkfähigkeit)
    - R<sub>g</sub>1 → **Stimulation** des ZNS, Steigerung der Protein-, DNA-, RNA-Synthese
  - Nach neueren Untersuchungen weisen auch **andere** Inhaltsstoffe der Ginsengwurzel Wirkungen auf, die zum gesamtpharmakologischen Effekt beitragen könnten:
    - Polyacetylene → *In vitro* entzündungshemmende, cytotoxische Eigenschaften, Hemmung der Thrombozytenaggregation
    - Polysaccharide → Immunmodulierende Effekte, cytoprotektive und cytotoxische Eigenschaften
  - Generell gehören die für Ginsengextrakte bzw. einzelne Inhaltsstoffe beschriebenen Aktivitäten zum Kreis der als “**anti-aging-activity**” umschriebenen Effekte.

- Anwendungen von Ginsengpräparaten als **Tonicum** und **Geriatikum** zur Verbesserung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit
  - In Europa fast ausschliesslich Präparate auf der Basis von weissem Ginseng
  - Direkte Verarbeitung der **pulverisierten Droge** zu Dragees, Kapseln oder Fertigarzneimittel auf der Basis verschiedener Typen von **Extrakten**
  - **Keine** Einzelsubstanzen (individuelle Inhaltsstoffe) als Monopräparate im Handel
    - Die experimentell belegten pharmakologischen Effekte werden **vollumfänglich** nur mit dem **Gesamtextrakt** erhalten.
  - Wirkungen z. T. in einzelnen klinischen Studien bestätigt

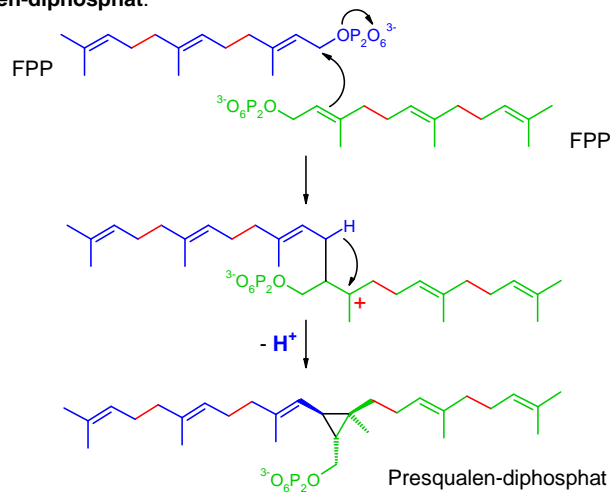
# Vorlesung Pharmazeutische Biologie

## IV. 4. Triterpene

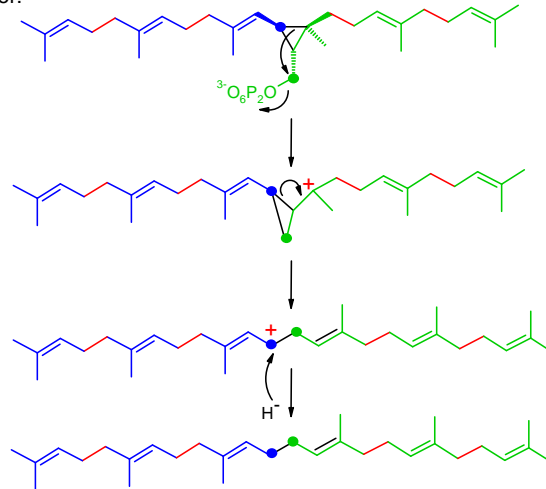
### Anhang

#### Die Biosynthese des Squalens

- Die Biosynthese des **Squalens** erfolgt ausgehend von 2 Molekülen **Farnesyl-diphosphat** (FPP) und führt zunächst zur Bildung einer isolierbaren **Cyclopropan-Zwischenstufe**, dem **Presqualen-diphosphat**:

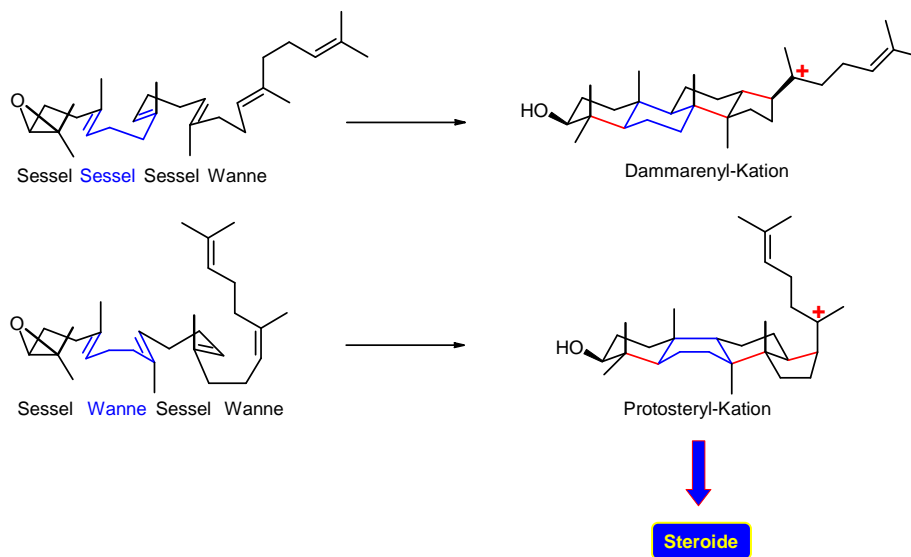


- Das Presqualen-diphosphat geht durch **Umlagerungsreaktionen** unter Ausbildung stabiler **kationischer** Zwischenstufen und **abschliessender Reduktion** durch NADPH in Squalen über:



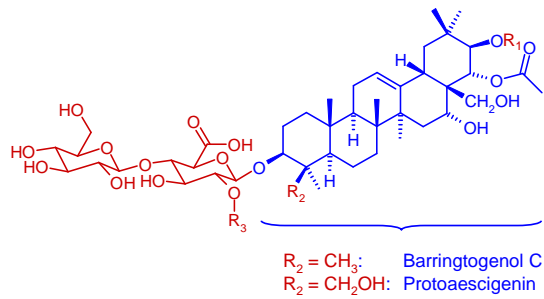
- Das Resultat dieser komplexen Abfolge von Reaktionsschritten ist die **Schwanz-Schwanz**-Verknüpfung der beiden Farnesyl-Startereinheiten im Squalen.

- Die Stereochemie der aus dem Squalen-2,3-Oxid gebildeten initialen Zyklisierungsprodukte wird durch die **Faltung** der Kette in der "active site" des zyklisierenden Enzyms vorbestimmt. Dabei treten 2 Ausgangskonformationen auf:



■ Inhaltsstoffe der Rosskastaniensamen

- **Triterpensaponine** (3 - 6%), mit **Protoaescigenin** und **Barringtogenol C** als Aglyka
  - Rosskastaniensamen enthalten ein komplexes **Gemisch** von Triterpensaponinen.
  - Bisher 9 Aescine, 3 Isoaescine strukturell aufgeklärt
  - Hauptkomponenten sind die **Aescine Ia/b, IIa/b**
- Flavonoidglykoside (primär Glykoside des Rutins und Kämpferols)
- Gerbstoffe (in der Samenschale), Vitamine B, C, Sterole, wenig ätherisches Öl
- Zucker, Stärke, andere Polysaccharide, fettes Öl, Purine, Proteine, Mineralstoffe



**Aescine Ia/b:**  $R_1 =$  Tigloyl (a)  
 Angeloyl (b)  
 $R_2 =$   $\text{CH}_2\text{OH}$   
 $R_3 =$  Glucosyl

**Aescine IIa/b:**  $R_1 =$  Tigloyl (a)  
 Angeloyl (b)  
 $R_2 =$   $\text{CH}_2\text{OH}$   
 $R_3 =$  Xylosyl

**Säurekatalysierte Bildung sekundärer Aglyka der Ginsenoside**

