



# Phytopharmaka: Von der Pflanze zum Arzneimittel am Beispiel des Ginkgo biloba

Florian Friedlein, SS 00

## Gliederung

1	Interessantes über Ginkgo biloba.....	1
1.1	Goethe und der Ginkgo.....	1
1.2	Botanik des Ginkgo biloba.....	2
1.3	Historische medizinische Verwendung.....	3
2	Ginkgo-Präparate heute.....	4
3	Inhaltsstoffe.....	5
3.1	Ginkgolsäuren.....	5
3.2	Flavonoid-Verbindungen.....	5
3.3	Terpenlactone.....	6
4	Allgemeines bei der Entwicklung von Medikamenten.....	7

### **Einstieg: Kapitel 1**

## **1 Interessantes über Ginkgo biloba**

### **1.1 Goethe und der Ginkgo**

Goethe will nach einer Affäre zu der viel jüngeren Marianne von Willemer wieder an seinem Stück „Lieder“ arbeiten, weshalb er ihr in der Stimmung des Abschieds das Ginkgo-Gedicht widmete:

*Dieses Baums Blatt der von Osten  
Meinem Garten anvertraut,  
Gibt geheimen Sinn zu kosten,  
Wie´s den Wissenden erbaut.*

*Ist es ein lebendig Wesen,  
Das sich in sich selbst getrennt;  
Sind es zwei, die sich erlesen,  
Dass man sie als eines kennt?*

*Solche Fragen zu erwidern  
Fand ich wohl den rechten Sinn;*

*Fühlst du nicht an meinen Liedern,  
Dass ich eins und doppelt bin?*

*Johann Wolfgang von Goethe*



Abb. 1: Ginkgo-Blätter [8]

## 1.2 Botanik des Ginkgo biloba

Schon Goethe dichtete über den Ginkgo „...der von Osten meinem Garten anvertraut“ - die Heimat des Baumes liegt in China und Japan. In bestimmten Regionen Chinas soll es noch wildwachsende Exemplare geben.



Abb. 2: Ginkgo-Baum [9]

**Synonyme:** Pterophyllus salisburiensis, Salisburia adiantifolia, Elefantenoehrbaum, Entenfußbaum, Fächerblattbaum, Mädchenhaarbaum (Maidenhair Tree) Tempelbaum, Silberaprikose, Goethe-Baum, Baum der 40 Taler (Arbol de los 40 escudos, Arbre aux quarante ecus), Japanischer Nußbaum (Noyer du Japon)....

Der Ginkgo biloba ist letzter Vertreter einer Klasse (Ginkgoopsida, Ginkgotatae) von Nacktsamern, deren Entwicklung vor 250 bis 300 Mill. Jahren begann und v. a. im Trias und der Kreide (als die Dinosaurier die auffälligsten Tiere waren) ihre größte Formen-Vielfalt besaßen und auf der ganzen Erde verbreitet waren. Seitdem gab es viele Umwälzungen, die alleinig Ginkgo biloba überlebte und der Baum somit als lebendes Fossil bezeichnet werden kann. Er ist folglich alleiniger Vertreter der Ordnung Ginkgoales und der Familie Ginkgoaceae.

Gerettet wurde Ginkgo biloba wahrscheinlich auch aus religiösen und philosophischen Gründen. In den ostasiatischen Kulturen galt er als verehrungswürdiger Baum, und wurde v.a. an Palästen und Tempeln paarweise gepflanzt (Der Ginkgo ist zweihäusig, was dem

Wunsch des Fernen Ostens nach Dialektik entspricht: Nord und Süd, Maximum und Minimum, Mann und Frau, Yin und Yang...). Daher auch einer der vielen weiteren Namen: Tempelbaum.

Aber nicht nur durch seine frühe Kultivierung ist der Ginkgo gerettet worden. Er besitzt eine außergewöhnliche Zähigkeit. Er erduldet Kälte und Hitze, Sonne und Schatten. Sehr ungewöhnlich ist das Phänomen, dass so gut wie keine Schädlinge (Insekten, Pilze, Viren...) des Ginkgos bekannt sind - auch in seiner Heimat nicht, und das trotz des hohen Alters!

Er ist auch die einzige Pflanze, die Hiroshima überlebt hat! Ein beim Bombenangriff in Flammen aufgegangener alter, imposanter Ginkgobaum trieb im nächsten Frühjahr mit neuem Spross wieder aus, wurde seither sorgfältig gepflegt und ist heute ein schöner Baum. Er symbolisiert die Hoffnung in die Zukunft der Bürger dieser Stadt.

Ungewöhnlich ist auch, dass der schon Jahrmillionen alte Ginkgo sehr hohe Widerstandsfähigkeit gegen Umwelteinflüsse besitzt. So eignet er sich hervorragend für die Bepflanzung von Städten: In New York gehört er zu den am häufigsten gepflanzten Arten entlang den Straßen von Manhattan, auch in Berlin wird er gerne gepflanzt.

Spricht Goethe in seinem Gedicht von "*...einem lebendig Wesen, das sich in sich selbst getrennt...*", so spielt er auf die Blattform des Ginkgos an. Ginkgoblätter sind ziemlich dick, fächerförmig (Fächerbaum) und sehr polymorph, aber die jungen Bäumen haben in der Regel einen mehr oder weniger tiefen Einschnitt, woher auch der Name Ginkgo biloba stammt. Sie haben lange Blattstiele und besitzen keine übliche Mittelrippe, sondern zwei Seitenrippen. Die Blattadern teilen sich gabelförmig (dichotom) - (Aufgrund der Nervatur auch Mädchenhaarbaum).

Der Ginkgo gehört zwar zu den Nacktsamern, hat aber hier auch wieder Besonderheiten vorzuweisen: Der Baum ist zweihäusig und die Bestäubung erfolgt viel früher als die Befruchtung: Blütezeit ist im April und Mai, Befruchtung im September. Wenn ein Pollenkorn mit dem Wind durch eine kleine Öffnung (Mikropyle) der weiblichen Samenanlage in die Pollenkammer gelangt ist und dort gekeimt ist, entstehen im Pollenschlauch zwei mit einem spiraligen Geißelband versehene Spermatozoide. Diese beweglichen Spermatozoide bewegen sich schließlich zur Eizelle und verschmelzen mit ihr. Die Entwicklung zum Embryo geschieht aber erst, wenn der entstandene Samen am Boden liegt. Da der Ginkgo keine Früchte ausbildet, zählt er zu den Nacktsamern - es wird aber aus der Haut der Samenanlage eine innere harte Sklerotesta und leider auch eine äußere, nach widerlicher Buttersäure riechende, dickfleischige, goldgelbe Sarcotesta. Sie lässt den fertigen Samen wie mirabellenartig aussehen (Silberaprikose). Aufgrund des Gestanks, der durch weibliche Bäume entsendet wird, pflanzt man in Städten vornehmlich männliche Bäume.

Die Samen gelten - hat man sie von der ranzigen Hülle befreit - gegrillt im Fernen Osten als eine Delikatesse ("Pa-Kewo") Ginkgobäume werden seit mehr als 250 Jahren wieder in Europa angepflanzt und v.a. in Frankreich in der Gegend von Bordeaux kultiviert.

### **1.3 Historische medizinische Verwendung**

Seit Jahrtausenden wird Ginkgo als Heilmittel in der traditionellen chinesischen Medizin eingesetzt, was die berühmte Sammlung "Chen Nounng Pen Ts'ao" schon vor 2800 Jahren vor Christus beweist. Weitere Hinweise finden sich in chinesischen Heilpflanzenbüchern aus dem Mittelalter und der Neuzeit. Das Handbuch der Barfuß-Medizin wurde 1977 sogar ins Englische übersetzt. In der chinesischen Medizin werden Ginkgo-Blätter als Wundpflaster und als Heiltee bei folgenden Indikationen eingesetzt: Asthma, Bronchitis, Husten, Frostbeulen, Tuberkulose, Gonorrhöe, Magenleiden, Hautkrankheiten und Unruhezuständen. Die Ginkgo-Samen ebenfalls bei Husten und Asthma sowie bei Alkoholmissbrauch.

## 2 Ginkgo-Präparate heute

Nach dem zweiten Weltkrieg begann der Siegeszug des Ginkgo biloba als Arzneimittel, da er Ende der 50er in Karlsruhe chemisch analysiert und dann klinisch getestet wurde. (Man stellte v.a. durchblutungsfördernde Eigenschaften besitzt.)

Die wohl bekanntesten Ginkgopräparate sind Tebonin® und Rökan®. Kein Ginkgopräparat ist rezeptpflichtig. Heutzutage zählen Ginkgopräparate zu den umsatzstärksten Phytopharmaka weltweit.

Die Herstellung von Extrakten zur Herstellung von Fertigpräparaten erfolgt nach detaillierten Vorschriften, die in der Regel patentiert sind, da signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlich hergestellten Extrakten in der pharmakologischen Wirksamkeit festzustellen sind.

Die in Deutschland zugelassenen (apothekenpflichtigen) Fertigarzneimittel wurden durch die standardisierten Spezialextraktionen einerseits die toxischen Substanzen entzogen (< 5 ppm) und andererseits die erwünschten Substanzen angereichert. Gerade beim Ginkgo enthalten selbstgemachte Teeaufgüsse noch toxische Substanzen und zu wenig pharmakologisch wirksame Verbindungen.

Um Ginkgoextrakte herzustellen, werden Blätter im Herbst geerntet, wenn der Wirkstoffgehalt am größten ist. Die Blätter werden anschließend zu Ballen gepresst. Der Rohextrakt wird in der Fabrik hergestellt, zahlreiche Auszugs-, Trenn- und Anreicherungsverfahren sind nötig, um den konzentrierten Extrakt zu erhalten. Heutzutage wird die Extraktion der getrockneten Blätter zunächst mit einem Gemisch aus heißem Aceton-Wassergemisch (60 : 40). Daraus werden die lipophile Bestandteile (Alkylphenole, Ginkgolsäuren) abgetrennt - genau die im Medikament unerwünschten Substanzen. Durch nachgeschaltete Prozesse (vorwiegend Flüssig-Flüssig-Extraktionen) werden weitere ca. 90% der Inhaltsstoffe der im Ginkgo-Blatt enthaltenen extrahierbaren Stoffe abgereichert. Schließlich wird ein Trockenextrakt 50:1 enthalten, das bedeutet, die Bestandteile auf die Ausgangsdroge bezogen sind fünfzigfach konzentriert.

### Der Ginkgo-Extrakt:

- zeigt durchblutungsfördernde Eigenschaften und Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes
- erhöht nachweislich die Cholinaufnahme im Hippocampus
- steigert die Hypoxie-Toleranz v.a. im Hirngewebe
- freie, toxische Sauerstoffradikale werden inaktiviert
- zeigt Antagonisierung des PAF (plättchenaktivierender Faktor), d.h. Thrombozytenaggregation wird gehemmt

### Ginkgo-Extrakte werden angewendet bei

- Behandlung von zerebralen Durchblutungsstörungen bzw. Hirnleistungsstörungen, Alzheimer Demenz, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen, Gedächtnisschwäche, Konzentrationsstörungen
- peripheren, arteriellen Durchblutungsstörungen
- u. v. m

### 3 Inhaltsstoffe

#### 3.1 Ginkgolsäuren

1 - 2,5% Ginkgolsäuren

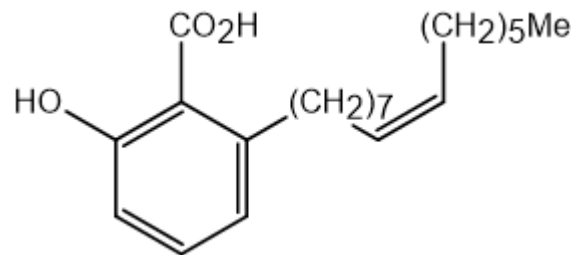


Abb. 3: Ginkgolsäure

Sie gehören zu den Anacardsäuren, welche leicht decarboxylieren und als CNSL (Cashew nut shell liquid) zahlreiche technische Anwendungen finden:

- Ausgangsmaterial für die Herstellung von elastischem Bakelit
- Hochleistungsschmierstoffe
- Ausgangsmaterial zur Herstellung von lufttrocknenden Lacken
- blasenziehendes, hautreizendes Mittel zur Ameisen-vertreibung
- Konservierungsmittel
- Tinten

#### 3.2 Flavonoid-Verbindungen

0,5 - 2% Flavonolglykoside

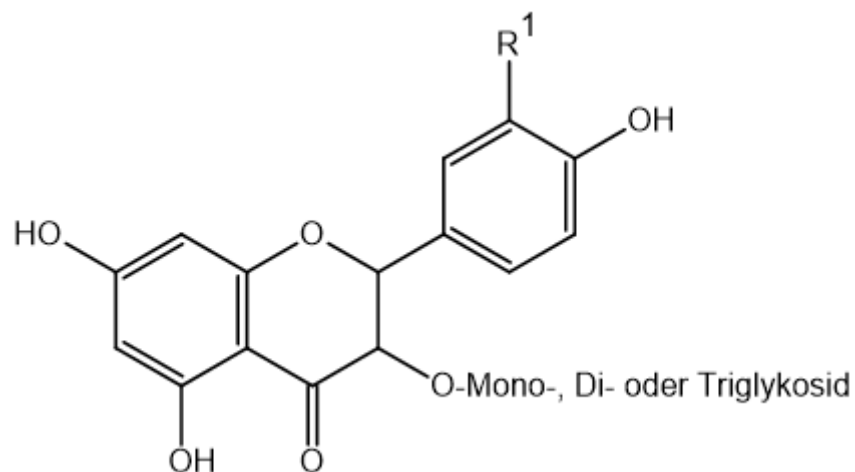


Abb. 4: Flavenole

Flavenole	R <sup>1</sup>
Kämpferol-Derivat	H
Quecetin-Derivat	OH
Isorhamnetin-Derivat	OCH <sub>3</sub>

0,2 - 4% Biflavone

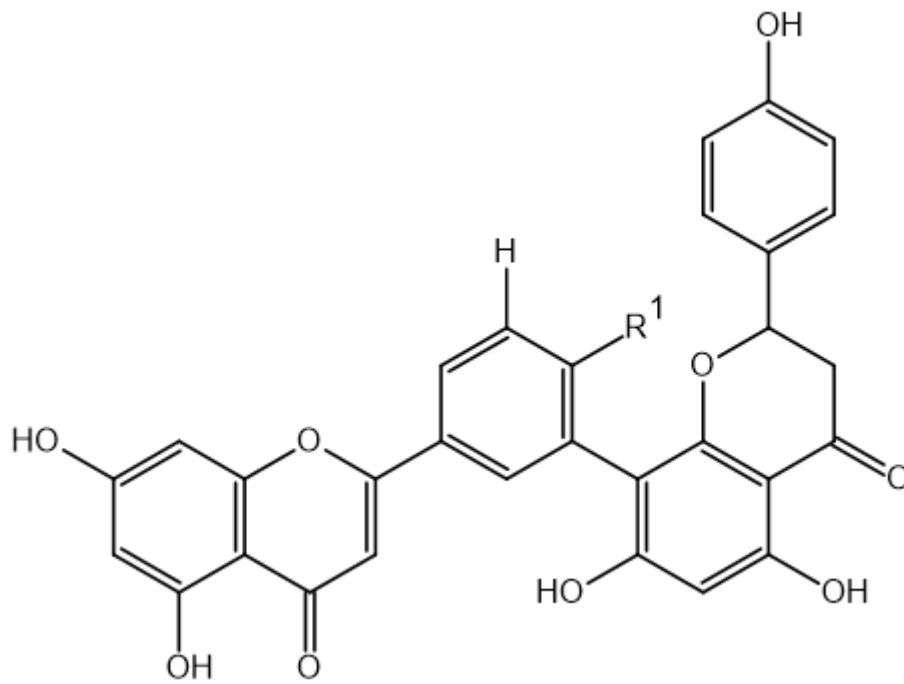


Abb. 5: Biflavone

Biflavone	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
Amentoflavon	OH	OH	OH	H
Bilobetin	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	H
Ginkgetin	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	H

### 3.3 Terpenlactone

0,02 - 0,2% Ginkgolide A, B, C, J, M

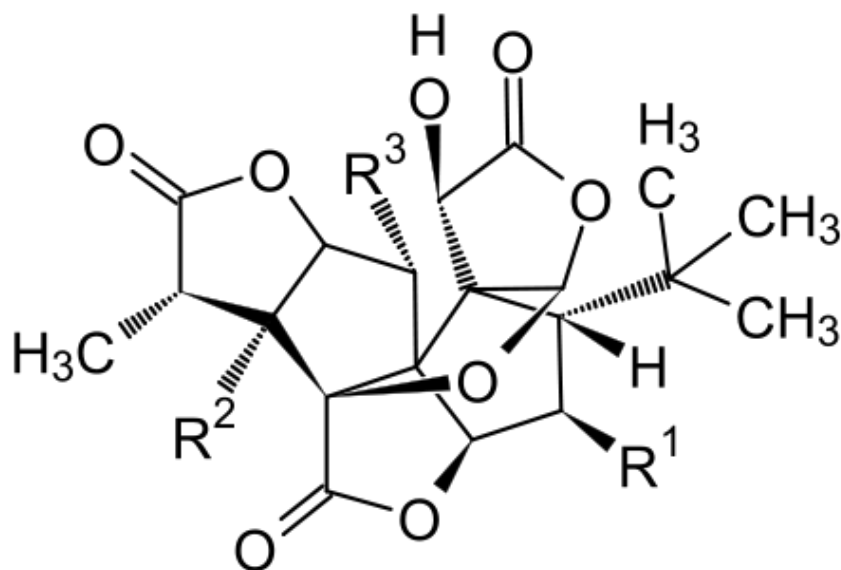


Abb. 6: Ginkgolide [10]

Ginkgolide	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
A	OH	H	H
B	OH	OH	H
C	OH	OH	OH
J	OH	H	OH
M	H	OH	OH

0,02 - 0,06% Bilobalid

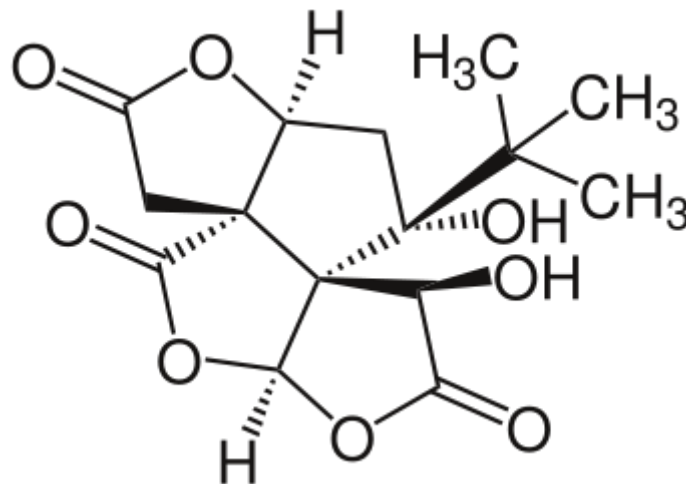


Abb. 7: Bilobalid [11]

#### 4 Allgemeines bei der Entwicklung von Medikamenten

Die älteste Quelle für pharmazeutische Wirkstoffe sind Pflanzen. Der Mensch hat seit jeher Beeren, Blätter, Rinden und Wurzeln gekaut, gekocht oder aufgebraut und so schon früh erfahren, dass manche Pflanzenteile giftige, andere heilende Wirkung haben. Die eigentlichen Wirkstoffe wurden logischerweise erst durch die Chemie entdeckt. Heute stammt der weitaus größte Teil der Arzneimittel nicht mehr aus der Natur, sondern ist von Chemikern, Biochemikern, Pharmakologen und Medizinern aus ursprünglichen Quellen entwickelt worden. Dabei wird versucht, den Wirkstoff zu optimieren und die Nebenwirkungen gering zu halten, die spezifische Hauptwirkung zu verbessern. Wie geht der Arzneimittelchemiker vor, wenn er einen neuen, besseren Wirkstoff für die Behandlung einer Krankheit finden will?

Die erste Forschungsphase zielt darauf ab, eine Leitsubstanz zu finden, von der bekannt ist bzw. erwartet werden kann, dass sie bei einer Krankheit eine gewisse Wirkung zeigt. Dafür gibt es folgende Wege:

- bereits verwendete natürliche oder synthetische Wirkstoffe werden auf gemeinsame Strukturen untersucht (pharmakophore Gruppen), woraus die Minimalbedingung für eine Leitsubstanz abgeleitet werden kann
- isolierte Naturstoffe und ungezielt synthetisierte Substanzen werden einem breiten pharmakologischen Testprogramm (Screening) unterworfen. Zufällig gefundene Wirkung weisen dann auf die Leitsubstanz hin
- aufgrund von Erkenntnissen oder Hypothesen die zu einer Krankheit (und derer zugrunde liegenden molekularbiologischen Fehlregulationen) vorliegen, kann ein Konzept für eine Leitstruktur entwickelt werden ("Drug Design")

Eine Leitsubstanz ist allerdings noch lange kein therapeutisch brauchbarer Wirkstoff. Durch sogenannte Molekülvariationen werden eine Vielzahl von abgewandelten Strukturen synthetisiert (Substitutionen, Verlängerung oder Verkürzung von Seitenketten, Veresterungen, usw.) und am gleichen System getestet (Screening). Dabei wird versucht, die Hauptwirkung zu optimieren und die Nebenwirkungen zu reduzieren.

Ist nun in den Forschungslaboratorien ein Wirkstoff isoliert oder synthetisiert, muss ein Weg gefunden werden, einen möglichst günstigen Herstellungsweg zu. Diese Optimierung des Verfahrensweges bezieht sich nicht nur auf den Bereich der technischen Fragen (Gefährdungspotential, Umweltfreundlichkeit) sondern v.a. auf die Wirtschaftlichkeit. Bei der Produktion im Technikum muss die gewünschte Wirksubstanz schnell, rein und billig hergestellt werden können. Eine optimale Ausbeute wird ausgearbeitet - wenn eine Totalsynthese wirtschaftlich mit der Gewinnung aus der Pflanze konkurrieren kann. Ist dies nicht der Fall werden Pflanzen gezüchtet und kommerziell angebaut - wie es beim Ginkgo biloba der Fall ist. In manchen Fällen wird aber auch kombiniert, indem Ausgangsmaterialien aus Pflanzen in der Totalsynthese verwendet werden. Weitere Gesichtspunkte: sind Reinheit, Haltbarkeit usw.

Bei der Arzneimittelentwicklung schließen sich nach all diesen Prozessen eine Patentierung an, woraufhin das Mittel noch die präklinische Phase und die klinische Phase bis zur Zulassung durchlaufen werden müssen. Hier werden u.a. Fragen der Pharmakodynamik (niedrigste wirksame Dosis, maximale Wirkung,...), der Pharmakakinetik (Absorption, Distribution, Metabolisierung, Ausscheidung), Galenik (optimale Darreichungsform) und erste Anwendungen am Menschen untersucht.

**Zusammenfassung:** fehlt

**Abschluss:** fehlt.

#### **Quellen:**

1. Folienserie des Verbandes der chemischen Industrie: Arzneimittel, Band 5
2. The Pharmaceutical Journal, Vol 253, 1994
3. BIOforum 7-8/98, 428-434
4. <http://www.tee.org/BHSD/ginkgo.html>, (Quelle verschollen, 09.10.2020)
5. <http://pharm1.pharmazie.uni-greif...e/systematik/ergaenz/flavonoi.htm>, (Quelle verschollen, 09.10.2020)
6. <http://www.uni-koblenz.de/~odsbcg/baeume97/bginkgo.htm>, (Quelle verschollen, 09.10.2020)
7. Packungsbeilage Craton®, Tebonin® forte
8. Ginkgo-Blätter: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GinkgoLeaf.jpg?uselang=de>; Urheber: THOR; Lizenz: „Namensnennung 2.0 generisch“; 09.10.2020
9. Ginkgo-Baum: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GINKGOBAUM-2.jpg?uselang=de>; Urheber: EecherplazGinkgo06.jpg: Cayambe; Lizenz: „Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 3.0 nicht portiert“; 09.10.2020
10. Ginkgolide: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ginkgolide.svg?uselang=de-formal>; gemeinfrei; 09.10.2020
11. Bilobalid: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bilobalide.svg?uselang=de-formal>; gemeinfrei; 09.10.2020