



Aktuelle Johanniskrautforschung

Von der pharmazeutischen Qualität

bis zur ZNS-Verfügbarkeit



Mario Wurglits, Institut für Pharmazeutische Chemie
J.W.Goethe-Universität Frankfurt/Main

Johanniskraut



- Seit 2000 Jahren angewendet
- Klinische Wirksamkeit nachgewiesen
- 40 Monopräparate in der Roten Liste
- Zahllose Präparate in Supermärkten und im Internet





Active Pharmaceutical Ingredients



- Phloroglucinole
(2 – 4%)
- Naphthodianthrone
(0.1 – 0.3%)
- Flavonoide
(4 – 8%)
- Biflavonoide
- Proanthocyanidine
- Phenylpropane
- Hyperforin
- Adhyperforin
- Hypericin
- Pseudohypericin
- Hyperosid
- Isoquercitrin
- Quercitrin
- Rutin
- Amentoflavan
- Biapigenin
- Procyanidin B₂
- Chlorogensäure
- Kaffeesäure

Monographien



Europa

Kommission E (1984)

Mittlere Tagesdosis bei innerlicher Anwendung 2-4 g Droge oder 0,2–1,0 mg Gesamthypericin.

Ph. Eur. 5 (2005) *Hyperici herba*

Droge: Hypericingehalt von mindestens 0.08% (bezogen auf die getrocknete Pflanze)

Ph. Eur. (2006) (vorl. Beschluss) Johanniskraut-Extrakt

Hypericine: 0,1 – 0,3%, Hyperforin: < 6%, Flavonoide: > 6%

USA

USP 26-NF21 (2003) Powdered St. John`Wort Extract

Extraction solvent: methanol 80%

DEV: 3 – 7 : 1

Hypercins: > 0.2%

Hyperforin: > 3%



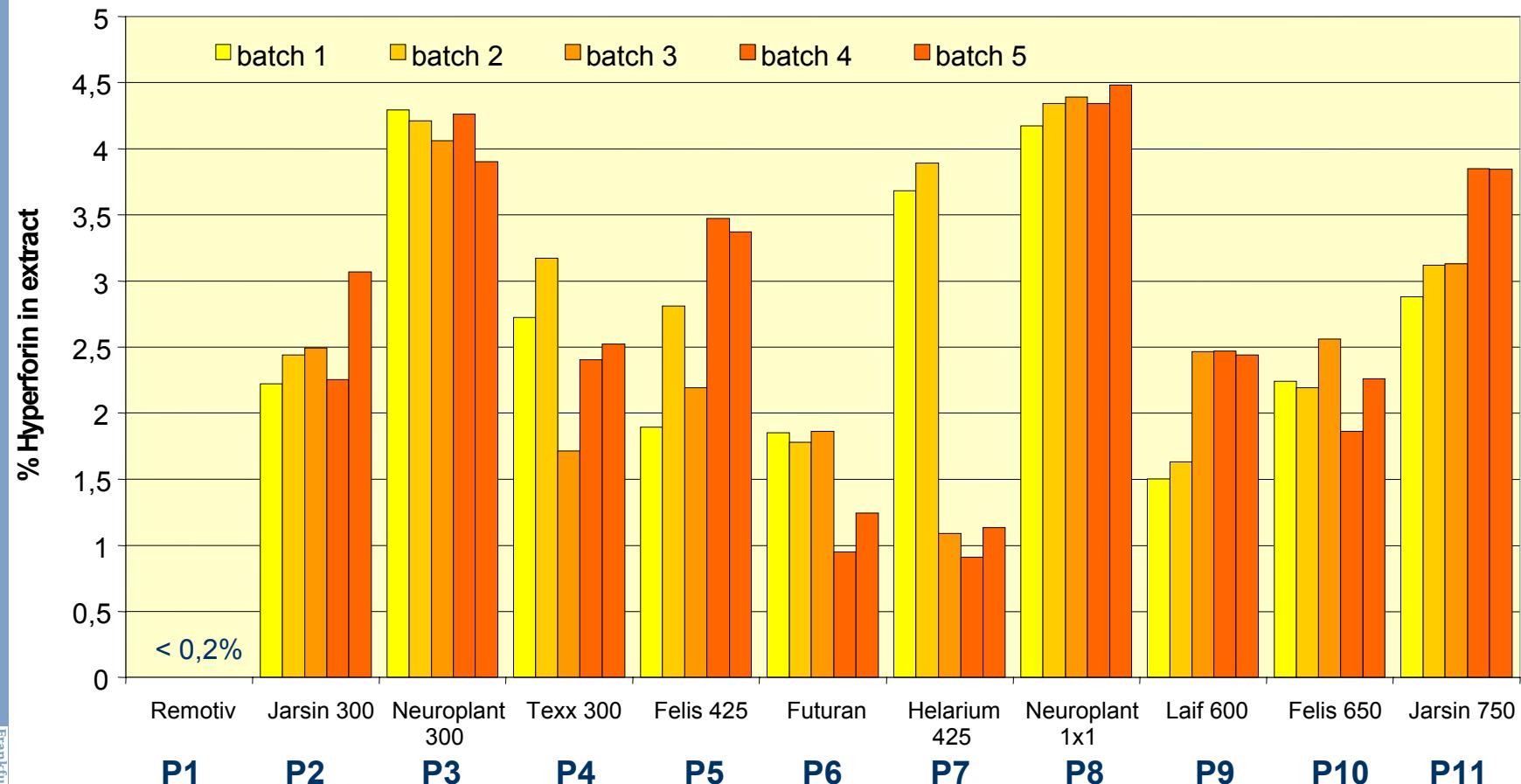
Präparate Charakteristik

Apothekenpflichtige Präparate

<i>Produkt</i>	<i>Arzneiform</i>	<i>DEV</i>	<i>Auszugsmittel</i>
<i>Extraktgehalt 250 mg</i>			
Remotiv	Filmtablette	4 - 7 : 1	Ethanol 50%
<i>Extraktgehalt 300 mg</i>			
Jarsin 300	Dragee	4 - 7 : 1	Methanol 80%
Neuroplant 300	Filmtablette	2,5 - 5 : 1	Ethanol 60%
Texx 300	Filmtablette	4 - 7 : 1	Methanol 80%
<i>Extraktgehalt 425 mg</i>			
Felis 425	Kapsel	3,5 - 6 : 1	Ethanol 60%
Futuran	Kapsel	3,5 - 6 : 1	Ethanol 60%
Helarium 425	Kapsel	3,5 - 6 : 1	Ethanol 60%
<i>Extraktgehalt 600 mg bis 750 mg</i>			
Neuroplant 1x1 (600 mg)	Filmtablette	2,5 - 5 : 1	Ethanol 60%
Laif 600 (612 mg)	Filmtablette	5 - 8 : 1	Ethanol 50%
Felis 650	Filmtablette	3,5 - 6 : 1	Ethanol 60%
Jarsin 750	Filmtablette	4 - 7 : 1	Methanol 80%

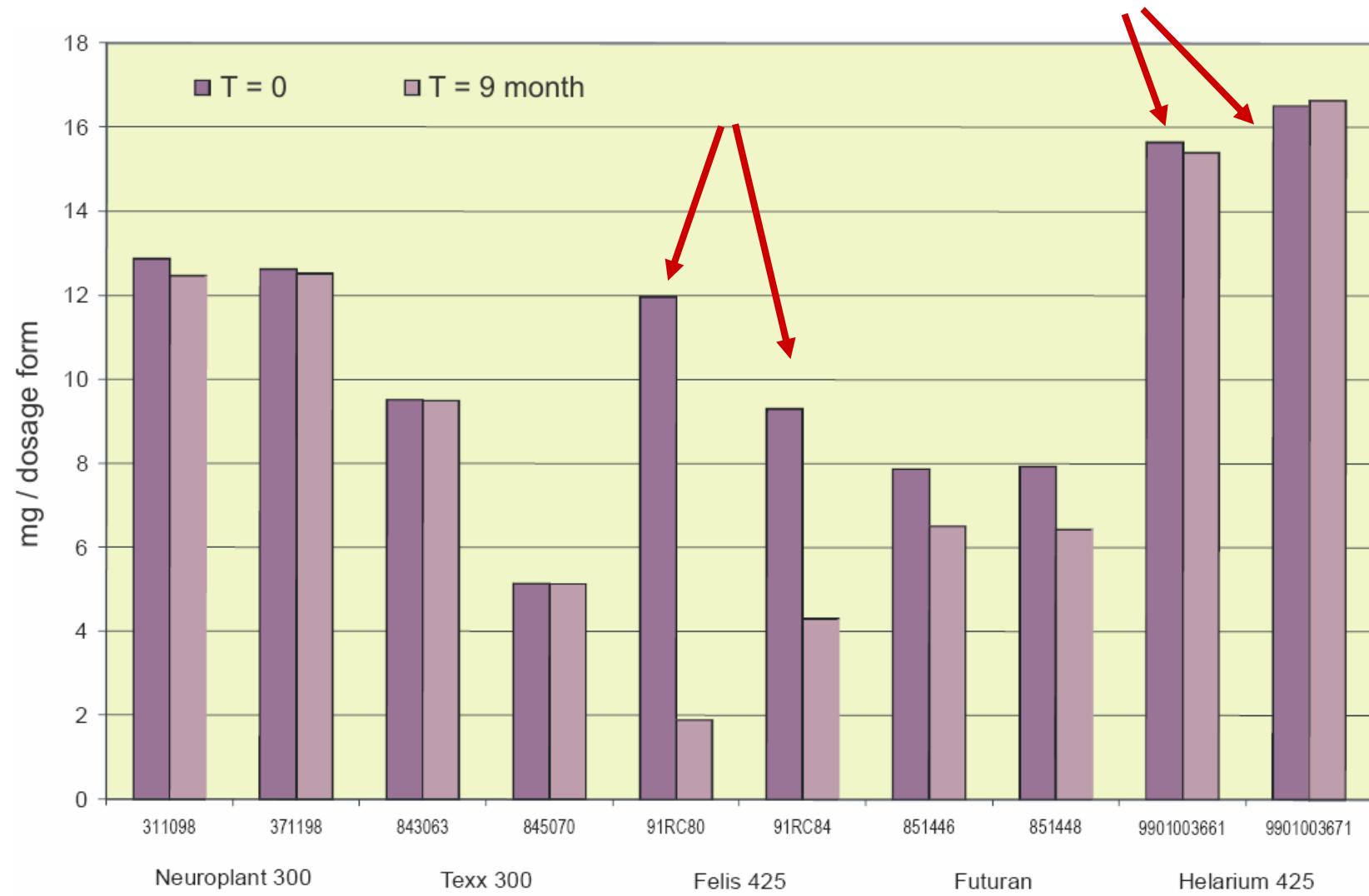


Chargenkonformität - Hyperforin



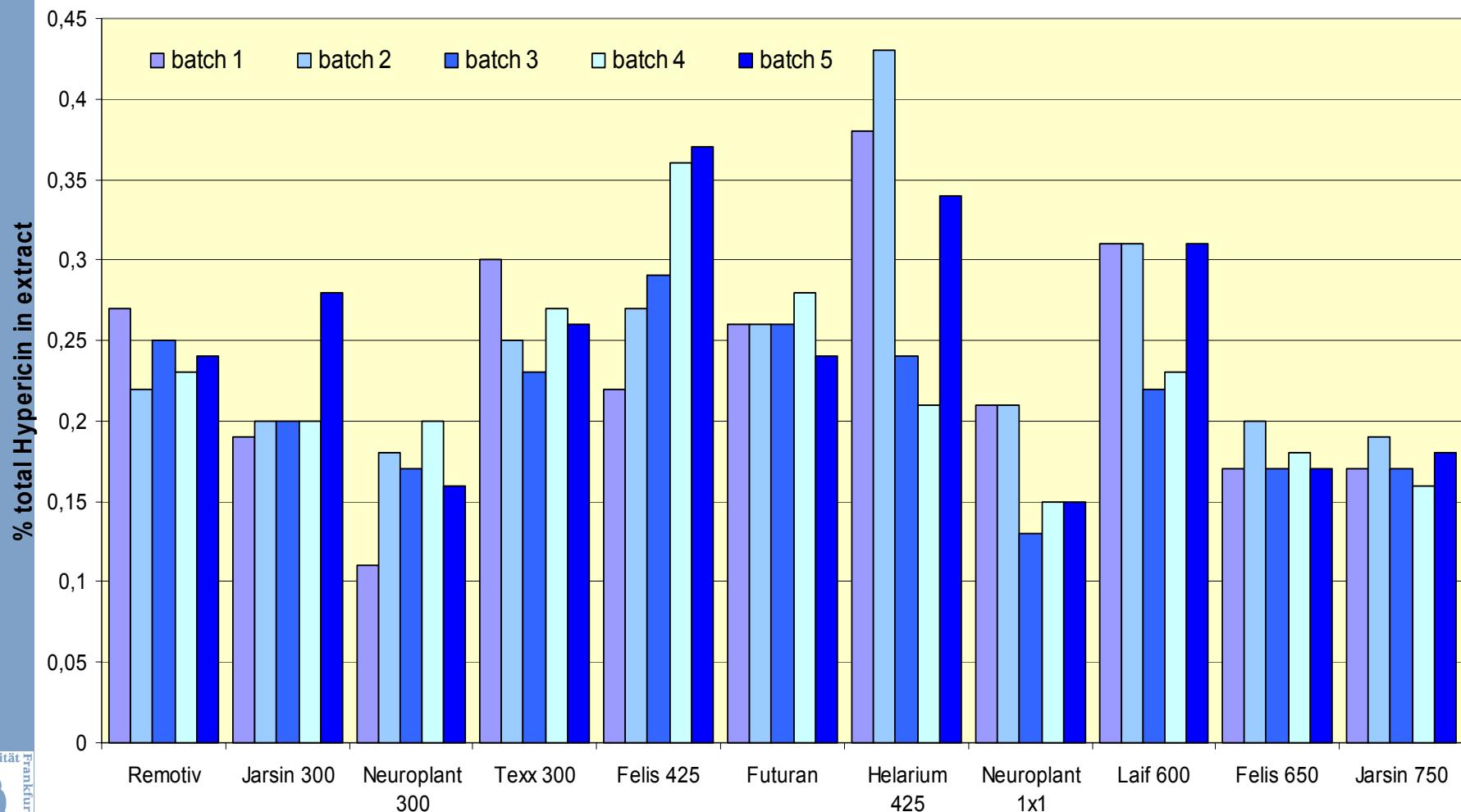


Stabilität - Hyperforin



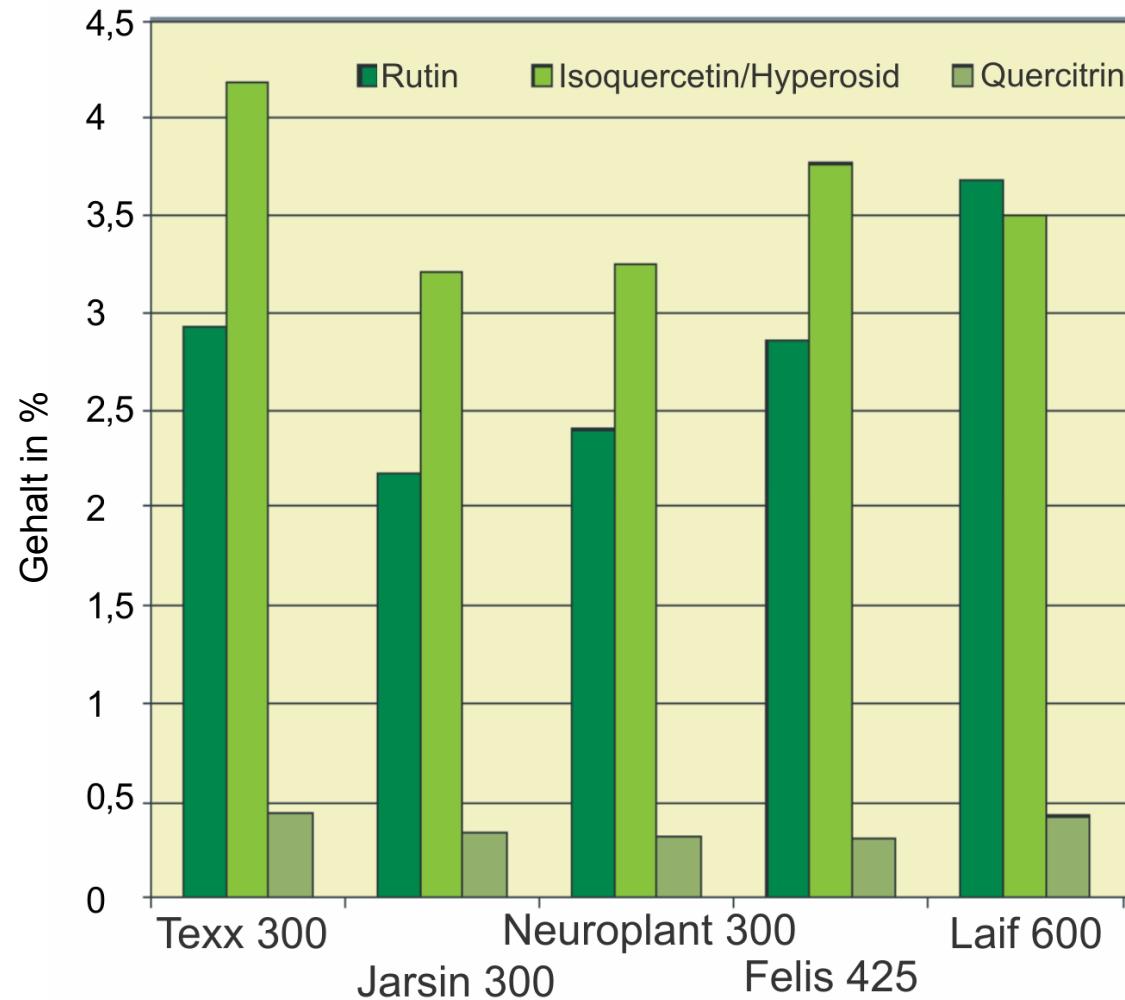


Chargenkonformität - Hypericin





Flavonoidgehalt



Freisetzungsuntersuchungen



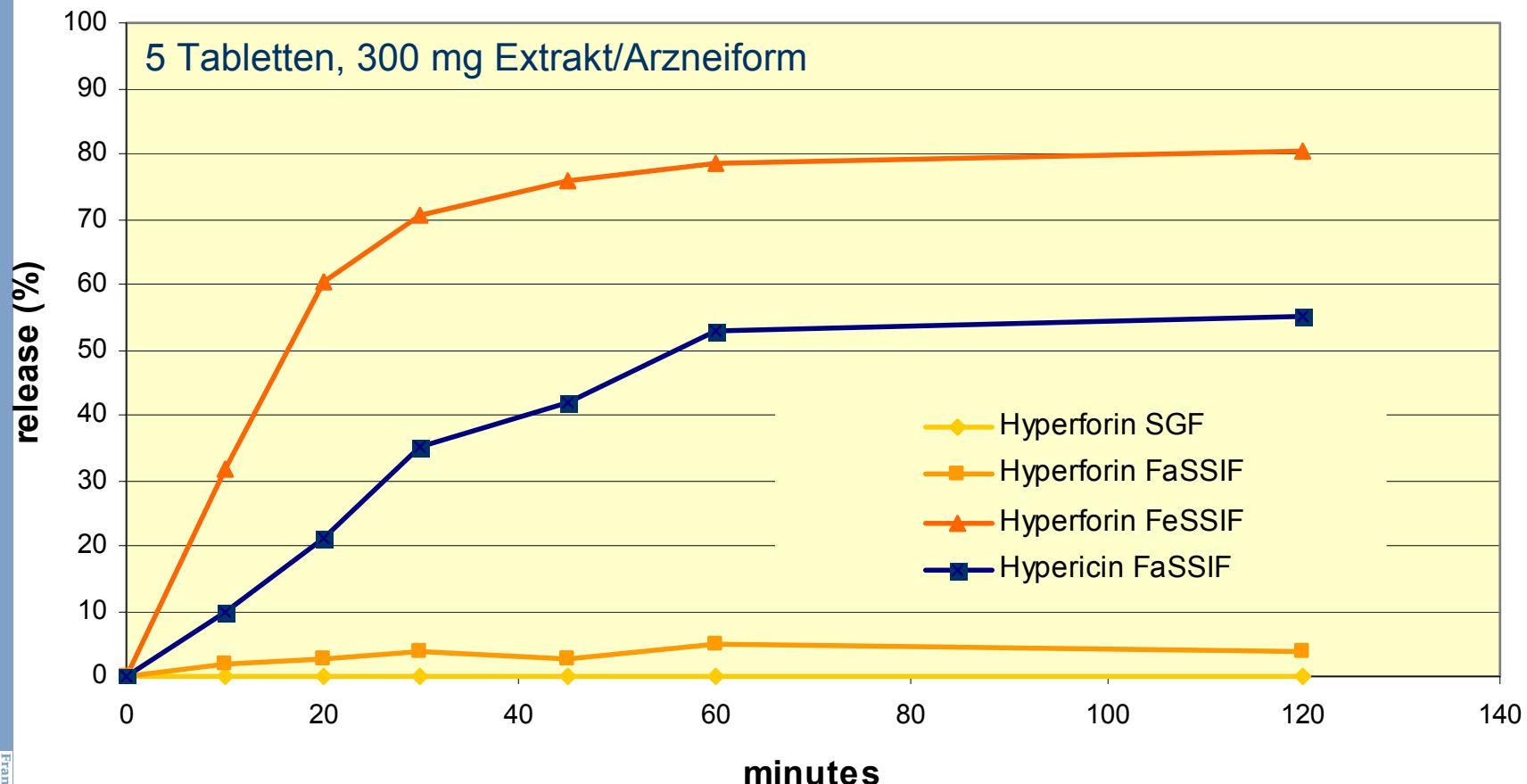
Paddle apparatus (USP 2)

Biorelevante Medien

- SGF
- FaSSIF
- FeSSIF

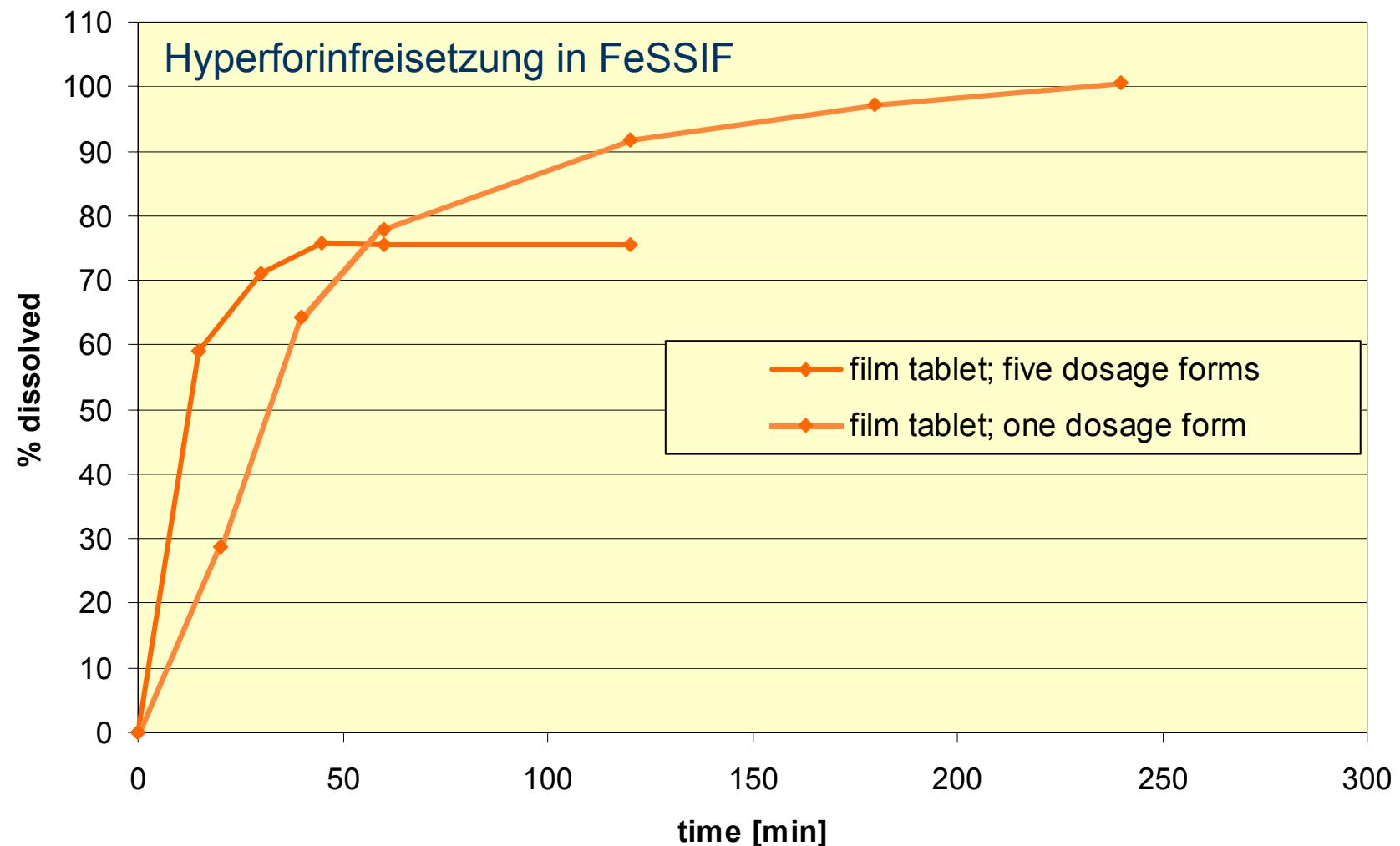


Einfluss der Testbedingungen



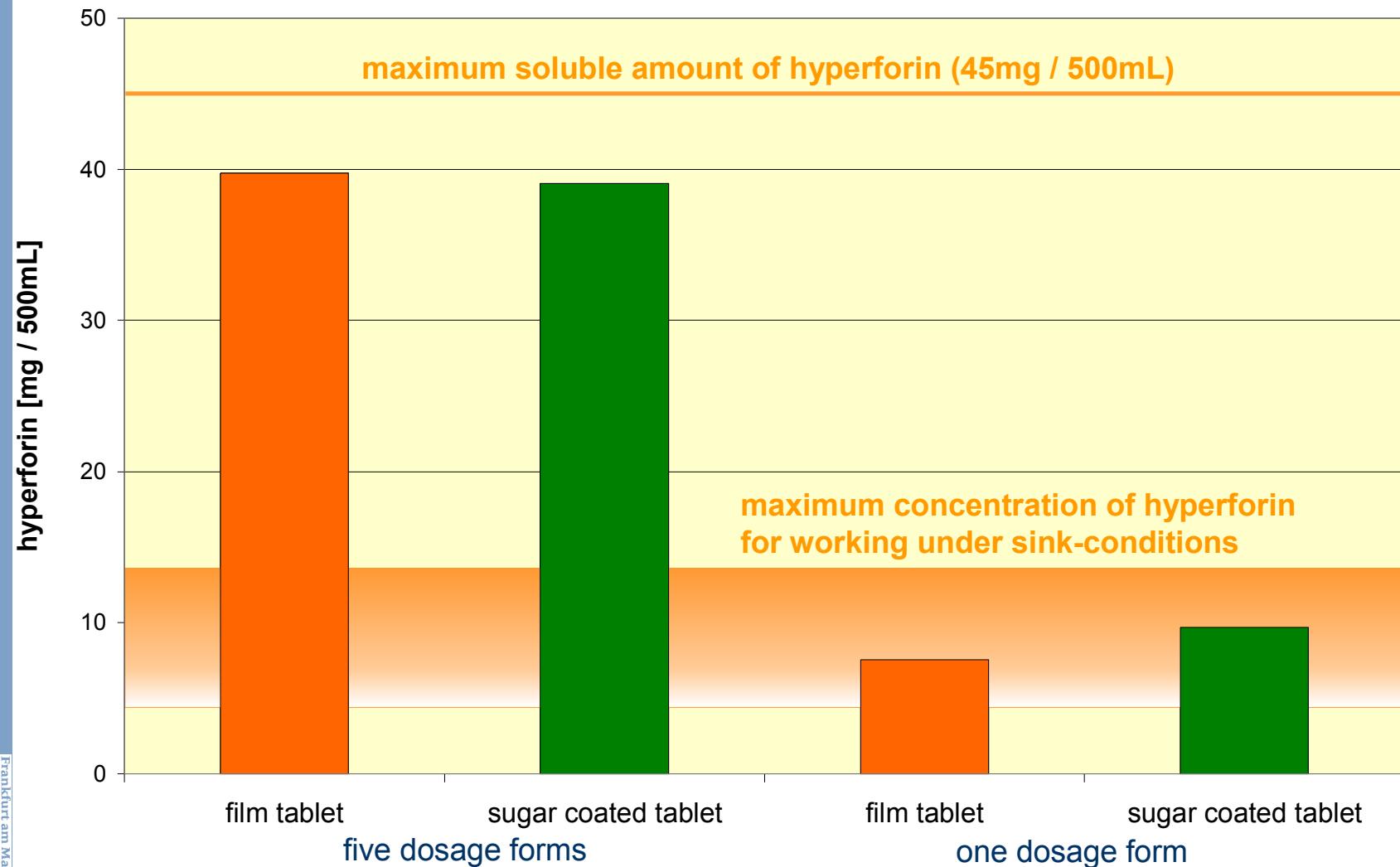


Einfluss der Testbedingungen



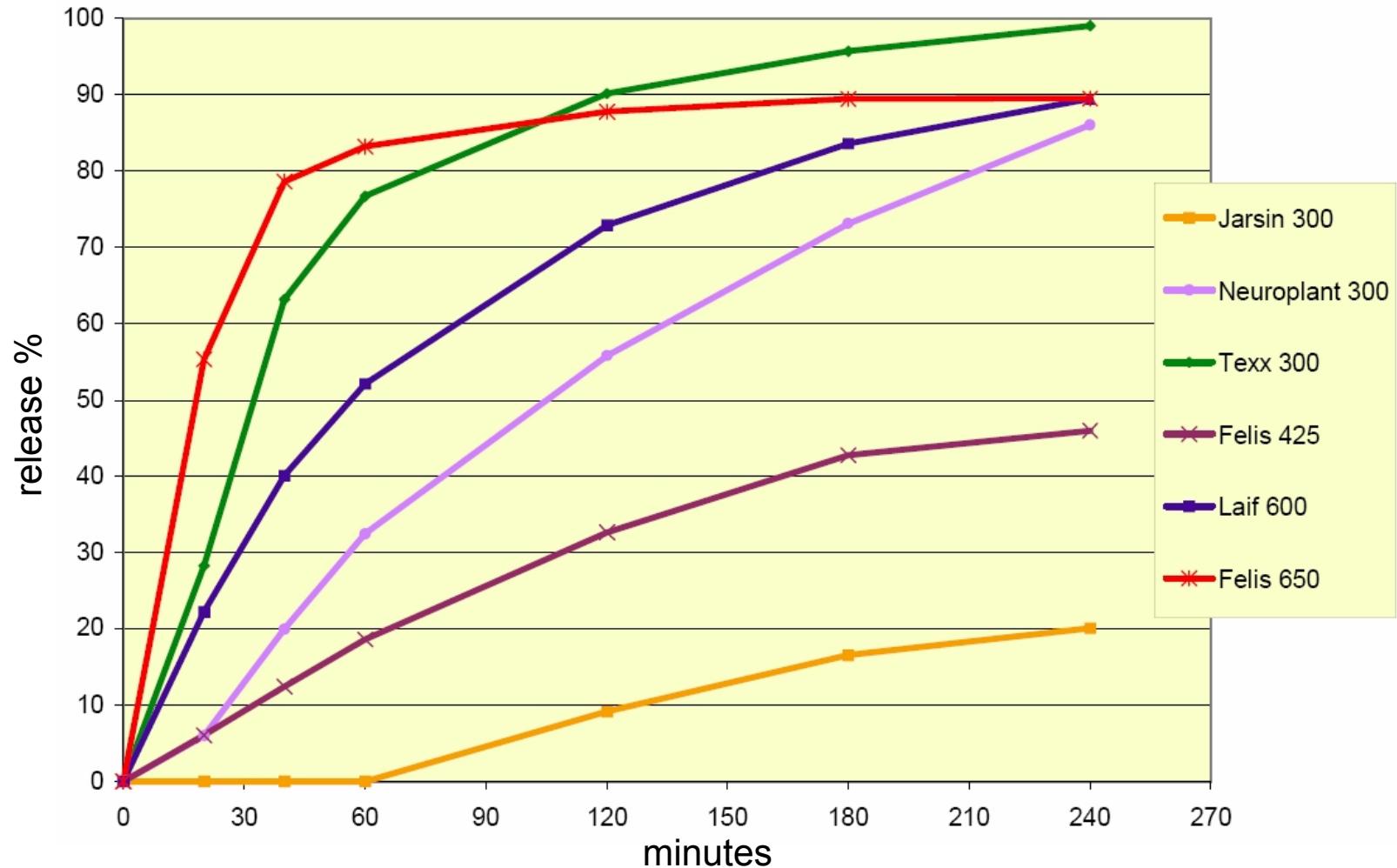


Einfluss der Testbedingungen



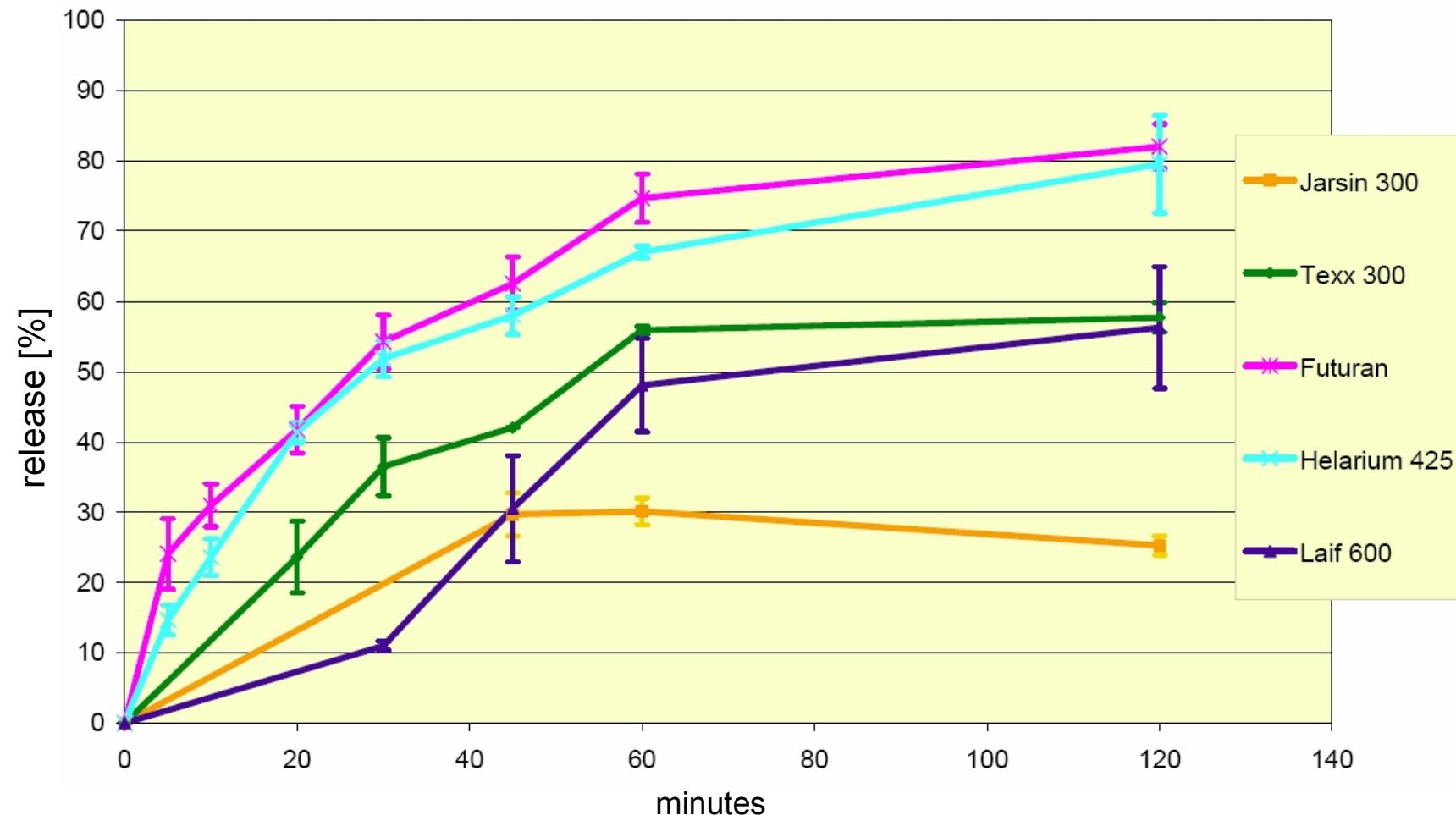


Hyperforinfreisetzung in FeSSIF



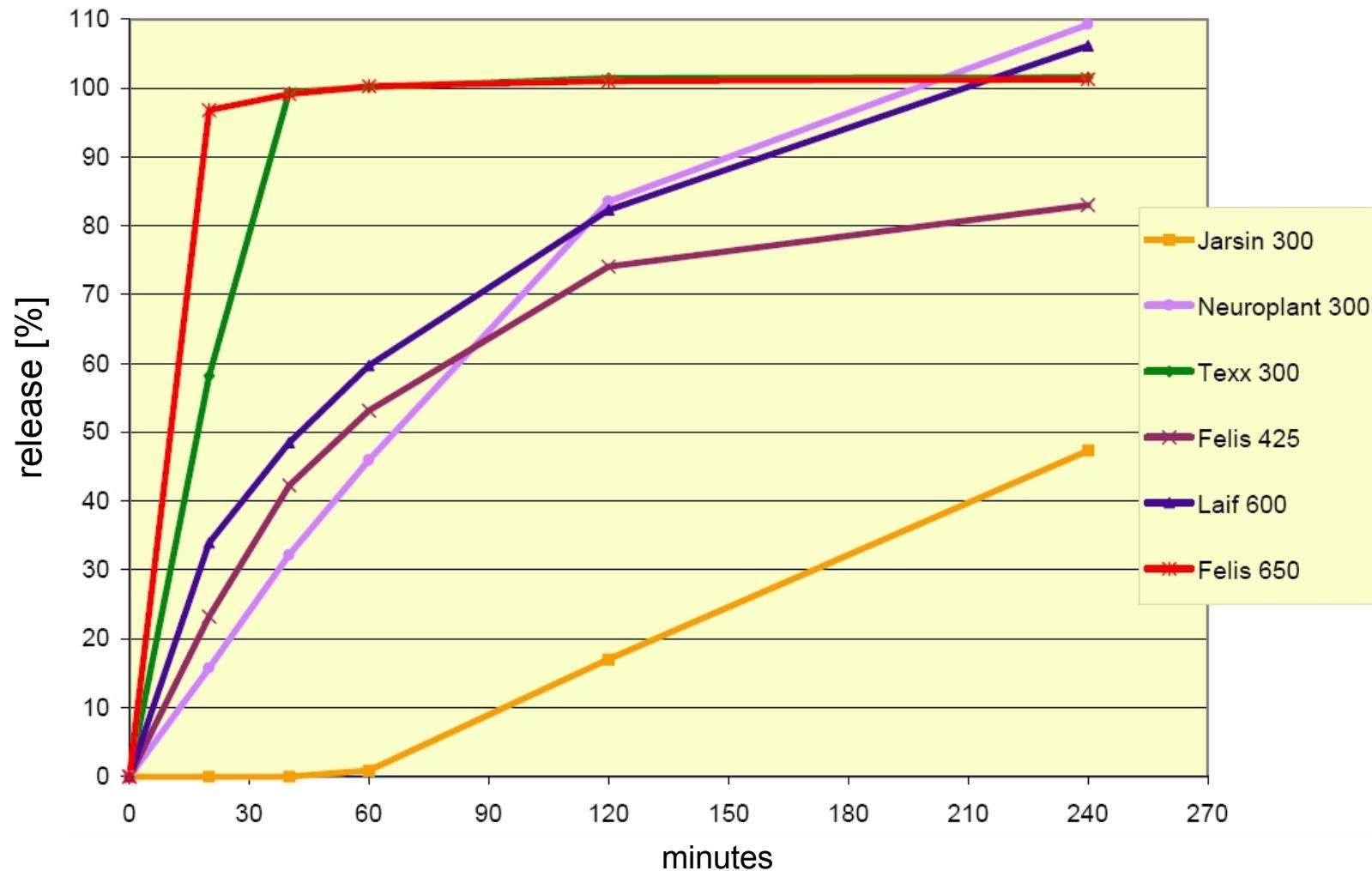


Hypericinfreisetzung in FaSSIF





Rutinfreisetzung in FeSSIF





Pharmazeutische Qualität - Fazit

Gehalt an pharmazeutisch aktiven Inhaltsstoffen

- Die untersuchten Produkte zeigen eine große Variabilität im Gehalt an wirksamkeitsmitbestimmenden Inhaltsstoffen
- Kein Produkt entspricht den Forderungen der USP26-NF21 Monographie
- Nahezu alle Präparate würden der neuen Ph. Eur. Monographie entsprechen

Chargenkonformität

- Produkte müssen bezüglich der aktiven Marker von Charge zu Charge vergleichbare Gehalte aufweisen
- Die untersuchten Präparate zeigen bestenfalls Chargenkonformität bezüglich eines Markers

Pharmazeutische Qualität - Fazit



Freisetzungsuntersuchungen

- Freisetzungsuntersuchungen von Phytopharmaka können einen wertvollen Beitrag zur Qualitätssicherung leisten
- Freisetzungsuntersuchungen an Johanniskrautpräparaten setzen die Auswahl eines geeigneten Mediums voraus
- Identisch gekennzeichnete Produkte unterscheiden sich deutlich in ihren Freisetzungsprofilen
- Die unterschiedlichen Freisetzungsprofile sind durch die Arzneiform, nicht aber durch die enthaltenen Extraktmenge bedingt
- Eine Korrelation zwischen den *in-vitro* Freisetzungsuntersuchungen und den Plasmaspiegeln konnte noch nicht aufgestellt werden.

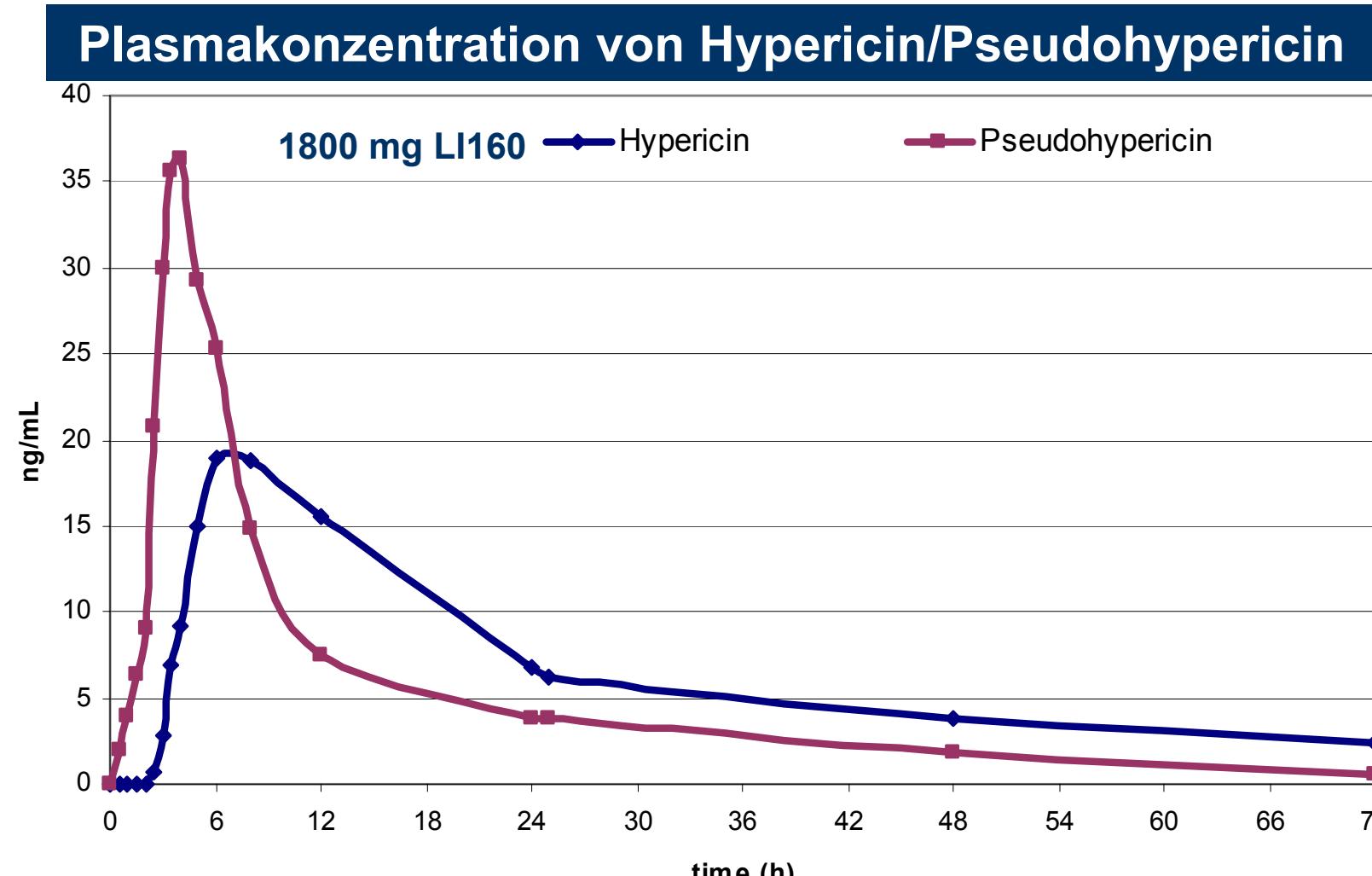
Pharmakokinetik



- Naphthodianthrone im Plasma und ZNS
- Hyperforin im Plasma und ZNS
- Flavonoide im Plasma und ZNS



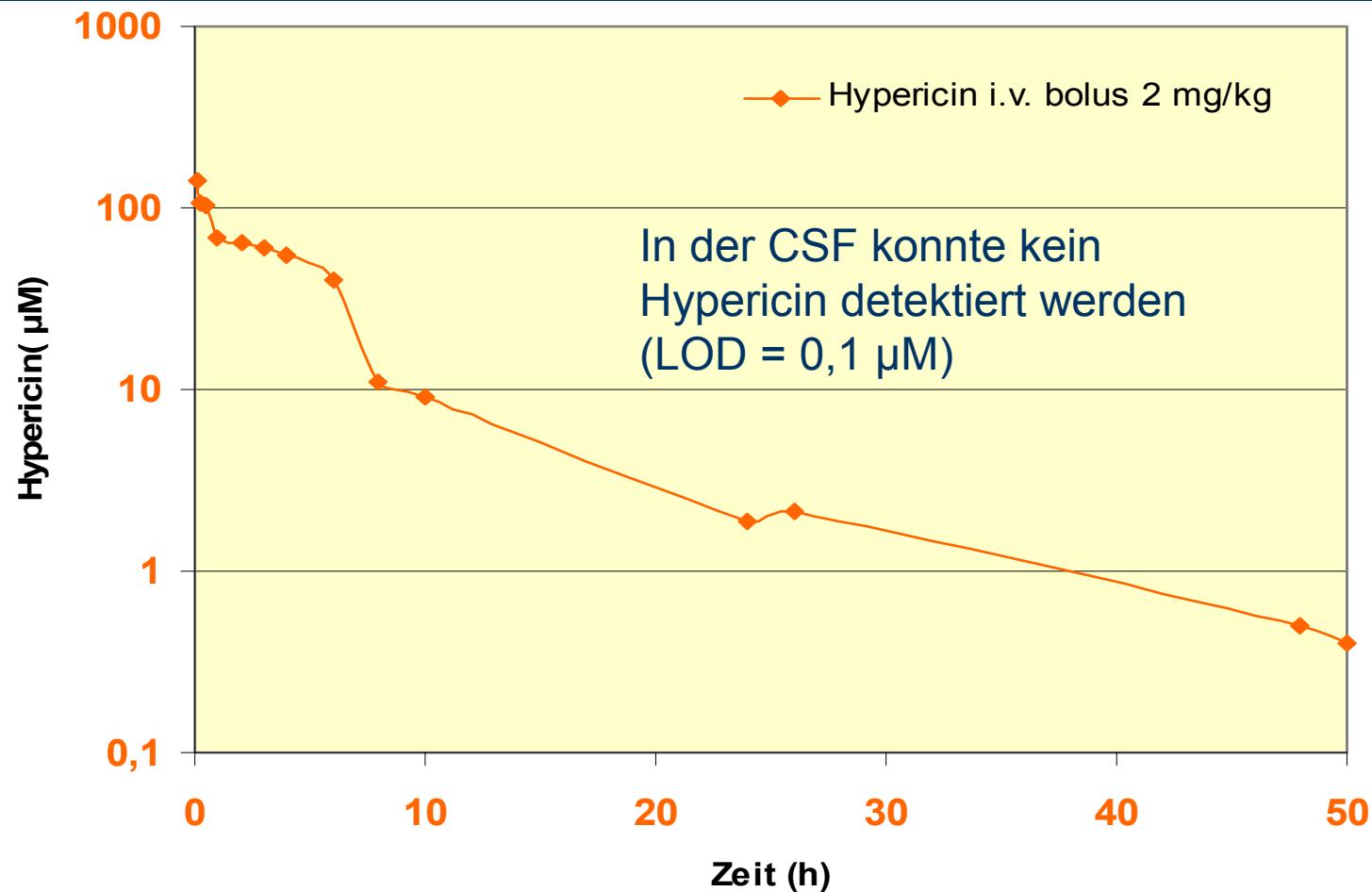
Pharmakokinetik





Hypericin im ZNS

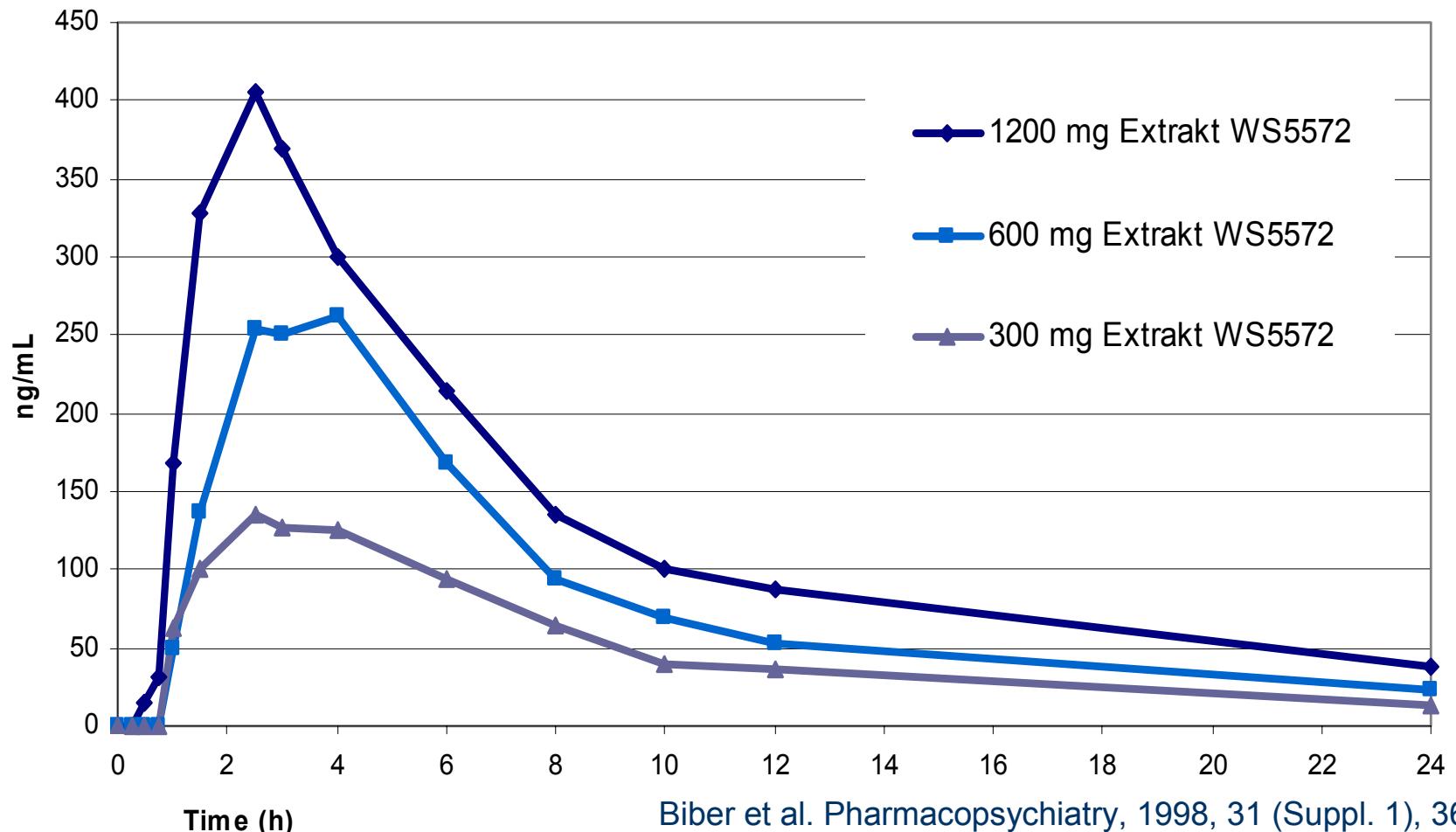
Plasmaspiegel in Primaten nach i.v. Gabe von 2 mg/kg





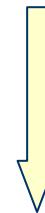
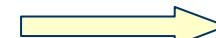
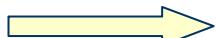
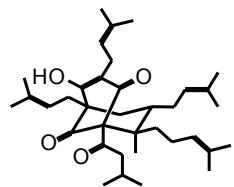
Pharmakokinetik - Hyperforin

Plasmakonzentration von Hyperforin



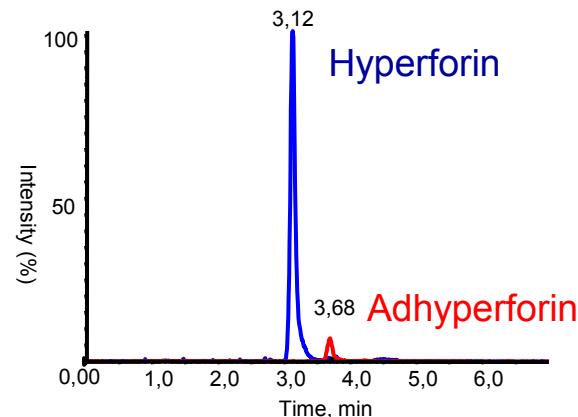


Hyperforin im ZNS



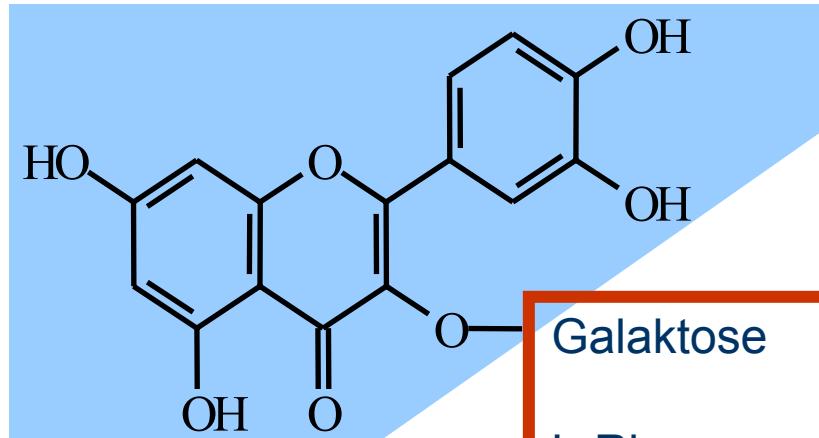
300 mg/kg Extrakt oder
15 mg/kg Hyperforin

Extrakt: 15,8 ng/g
Hyperforin: 28,8 ng/g





Plasmaspiegel - Flavonoide



Quercetin

Galaktose

L-Rhamnose

Glukose

Hyperosid

Quercitrin

Isoquercitrin

Glukose- L-Rhamnose

Rutin

Plasmaspiegel - Flavonoide

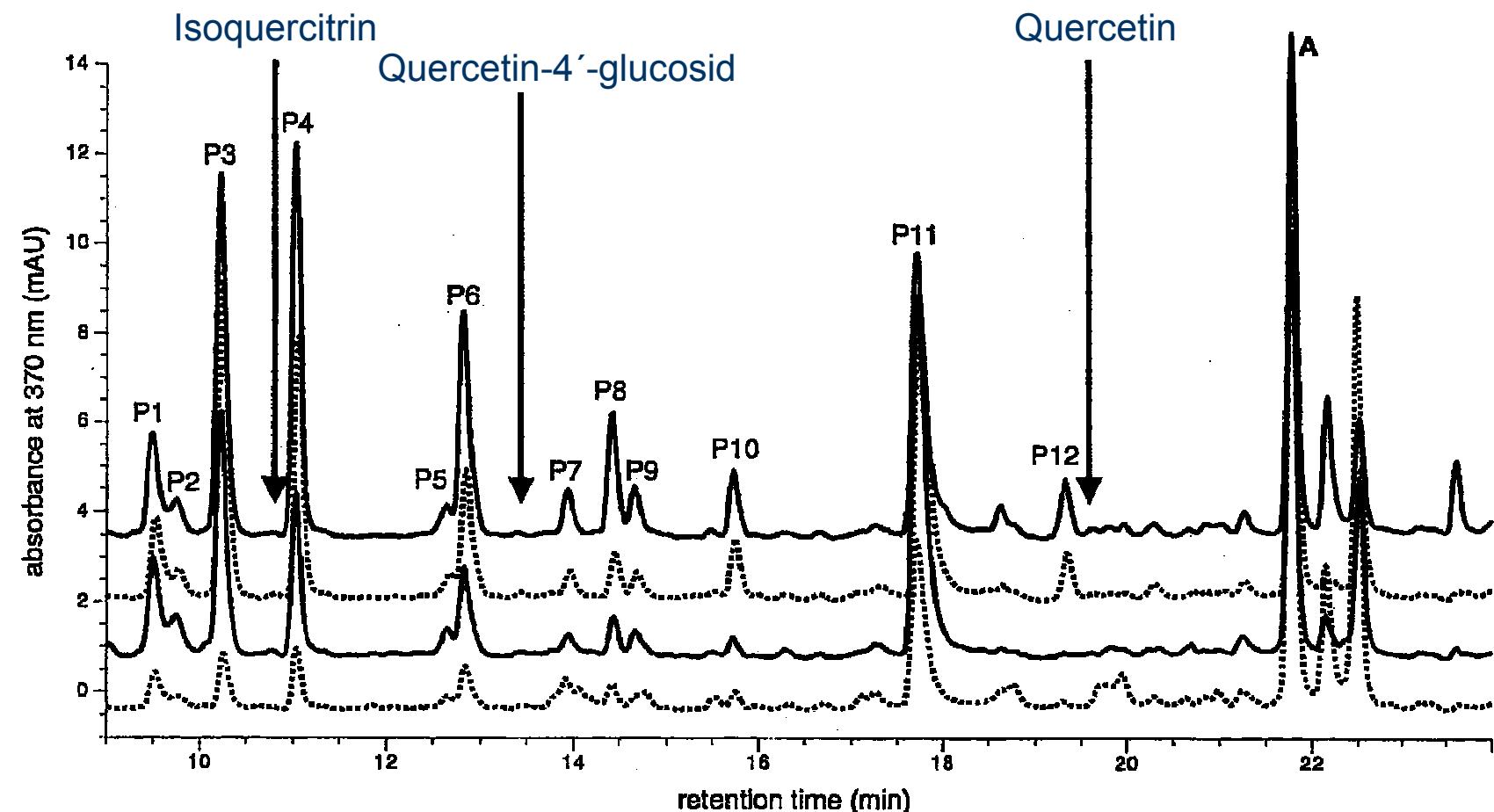


Humanstudien

Studie	Quelle
Schulz	Johanniskrautextrakt
Erlund 1	Quercetin (8, 20 und 50 mg) Rutin (16 und 40 und 100 mg)
Erlund 2	Quercetin
Hollman	Zwiebel Äpfel Rutin
Ishii	Rutin
Graefe	Zwiebel Quercetin-4'-O-glucosid Buchweizentee Rutin



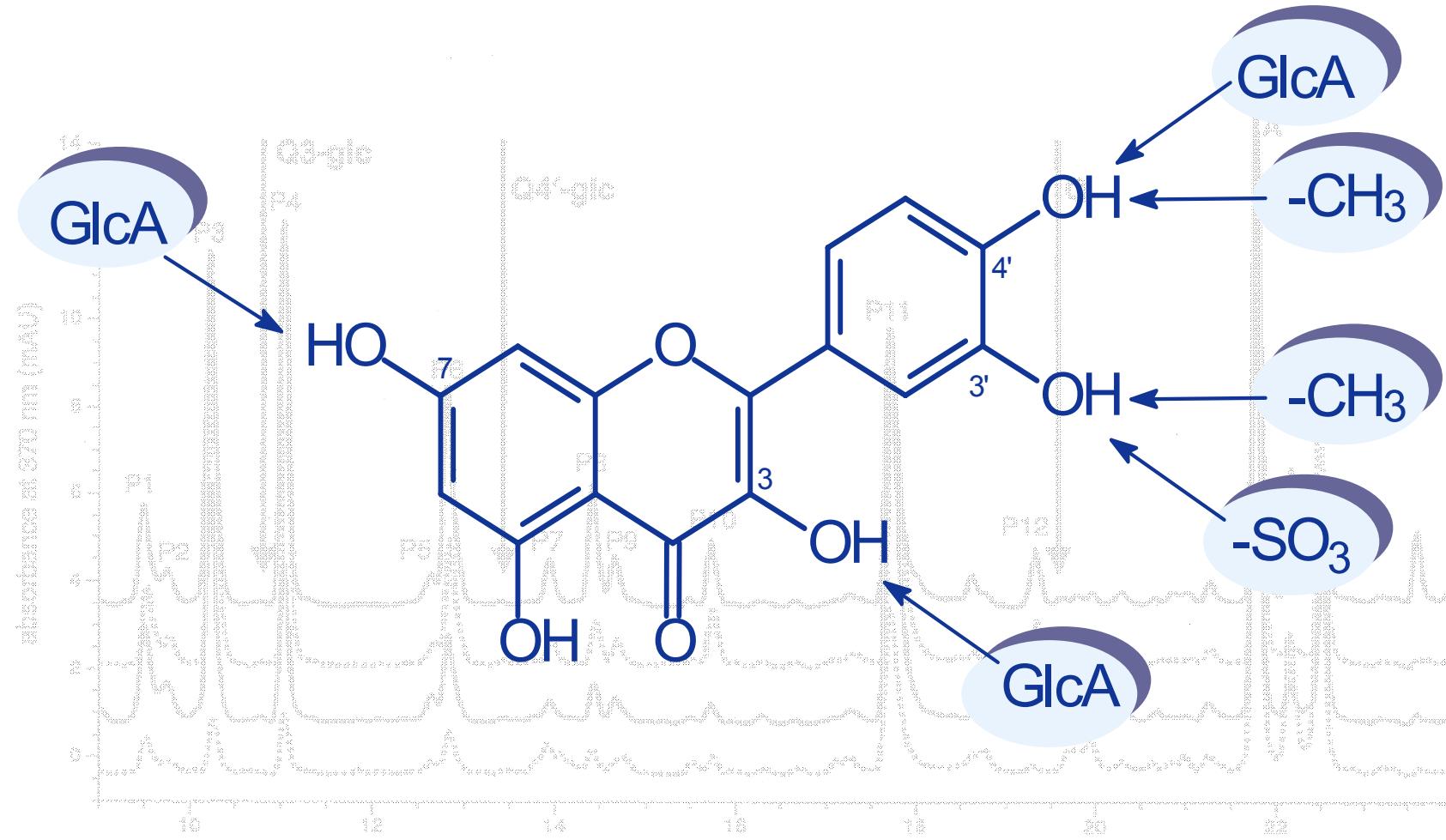
Metabolite



Hypericum perforatum



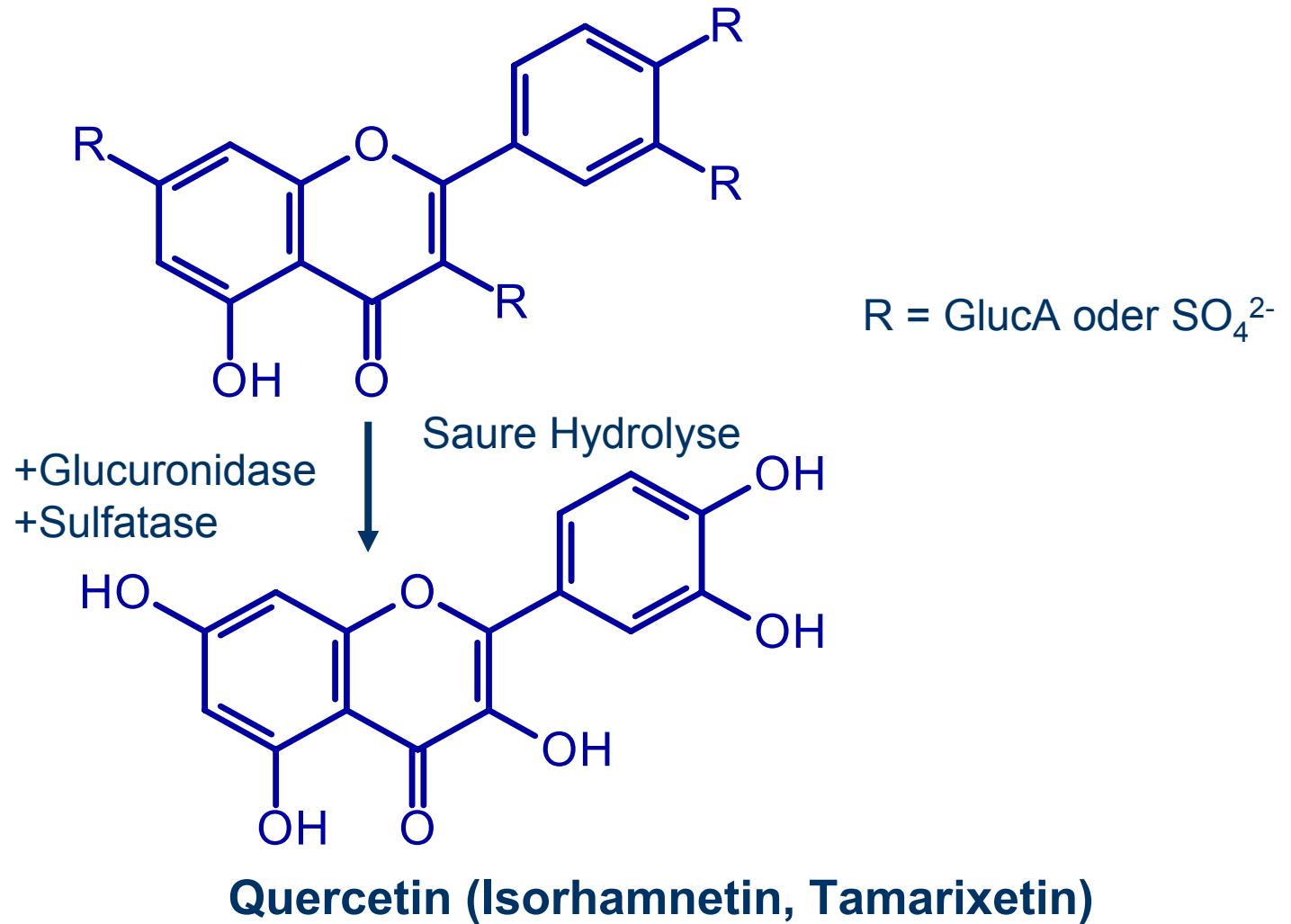
Metabolite



O'Leary et al. Biochem Pharmacol 2003, 65, 479-491

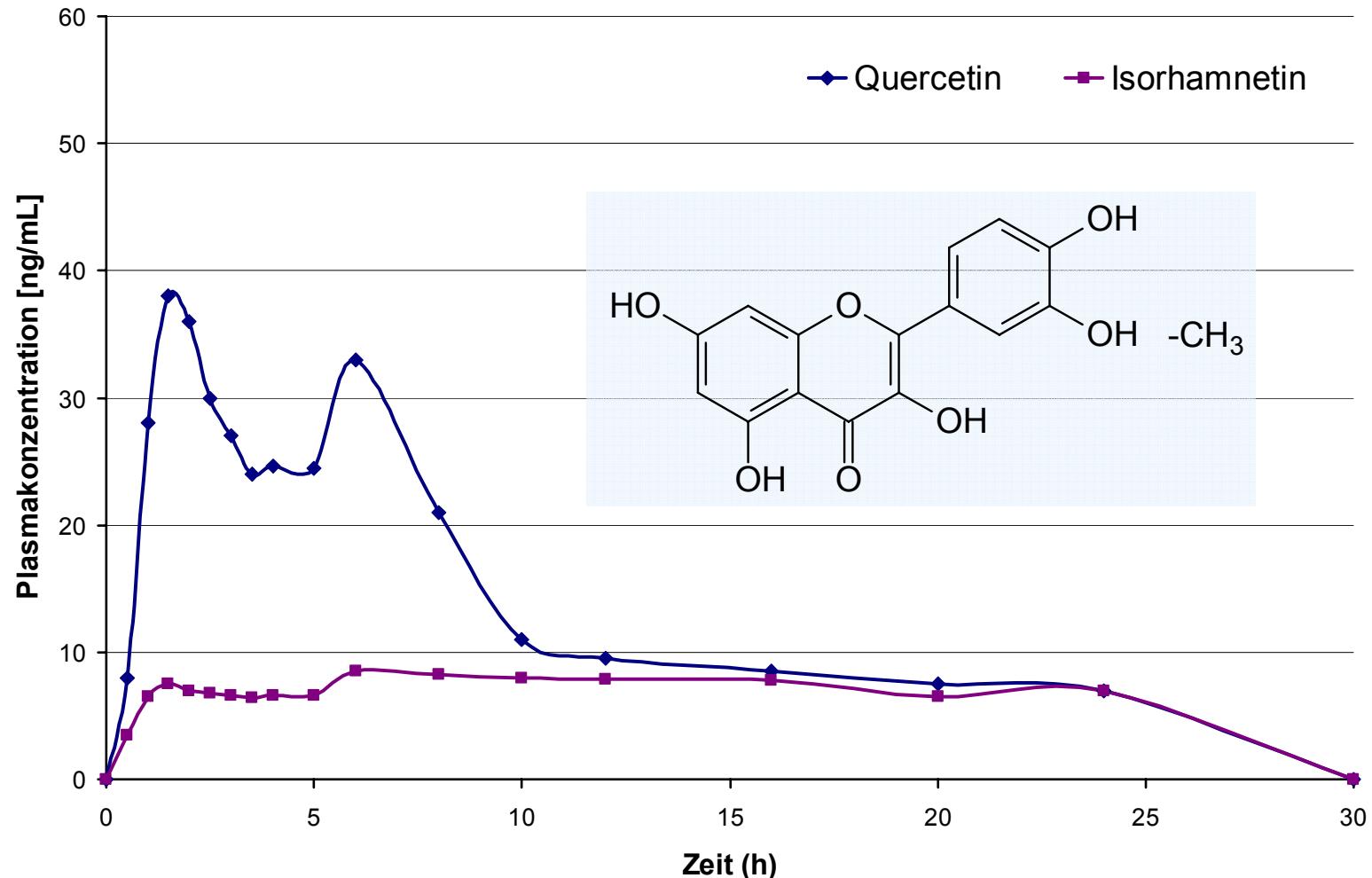


Metabolite - Analytik





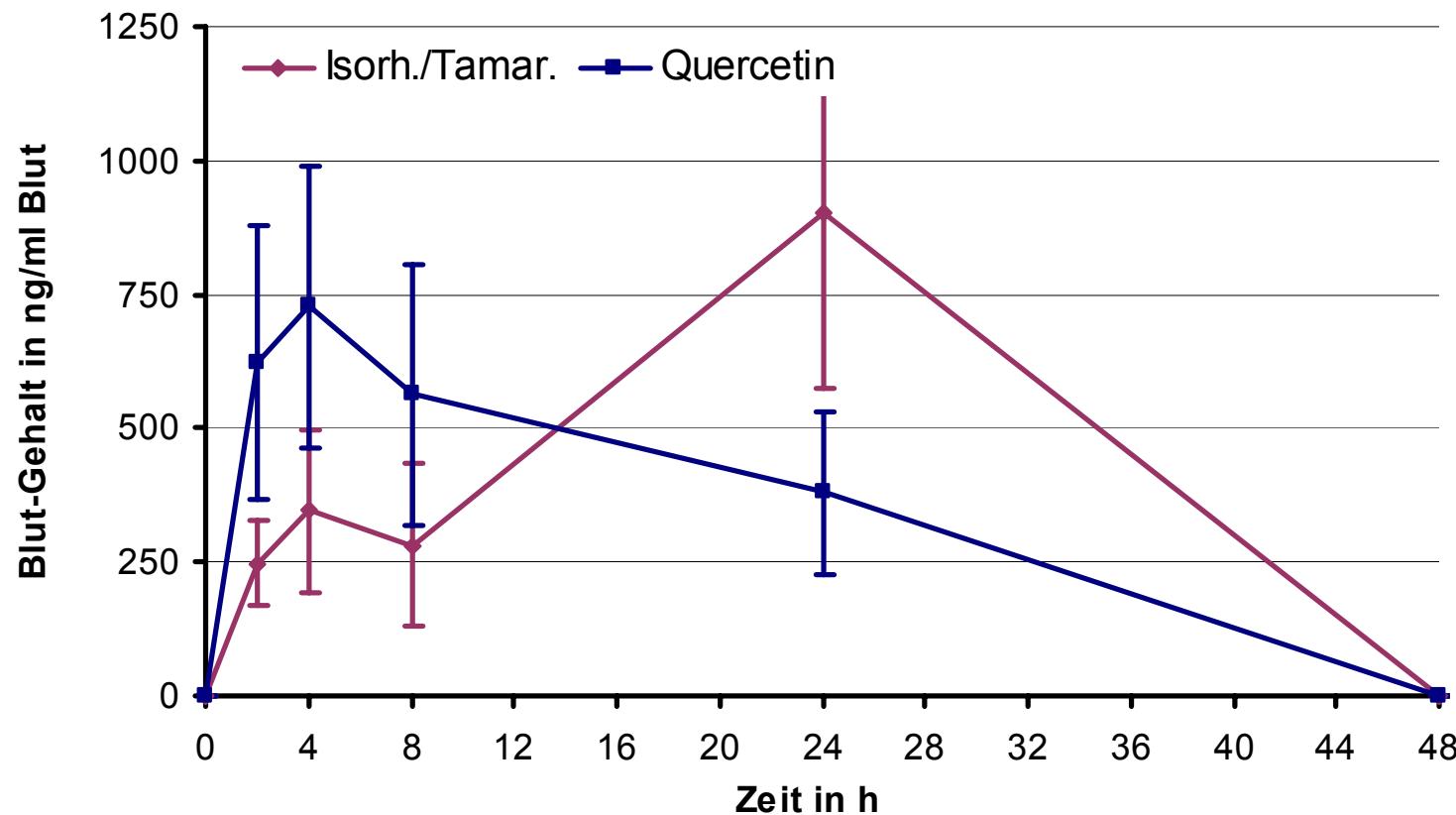
Plasmaspiegel - Flavonoide





Flavonoide im Plasma

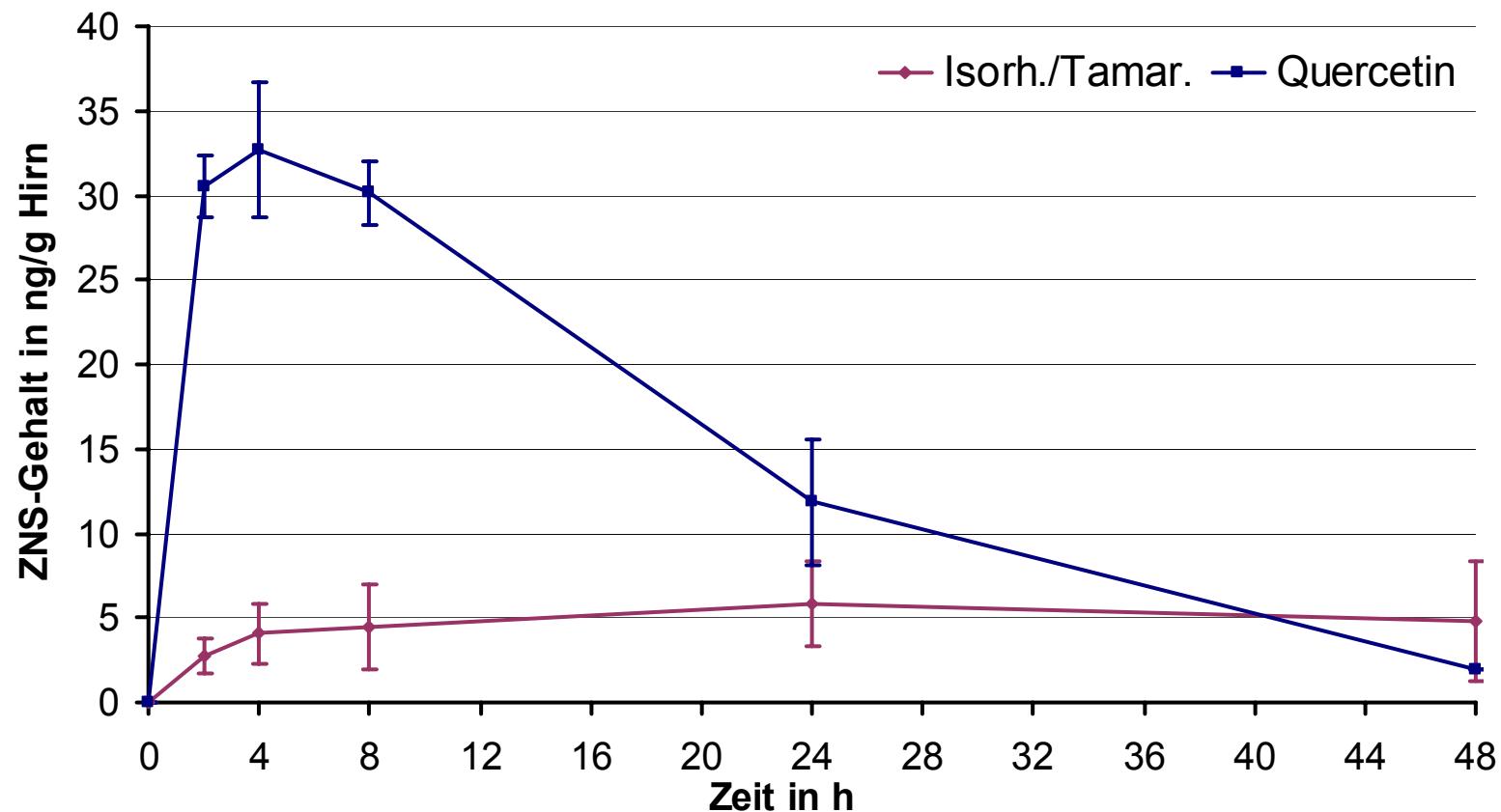
Blut-Spiegel nach Johanniskrautextrakt-Gabe





Flavonoide im ZNS

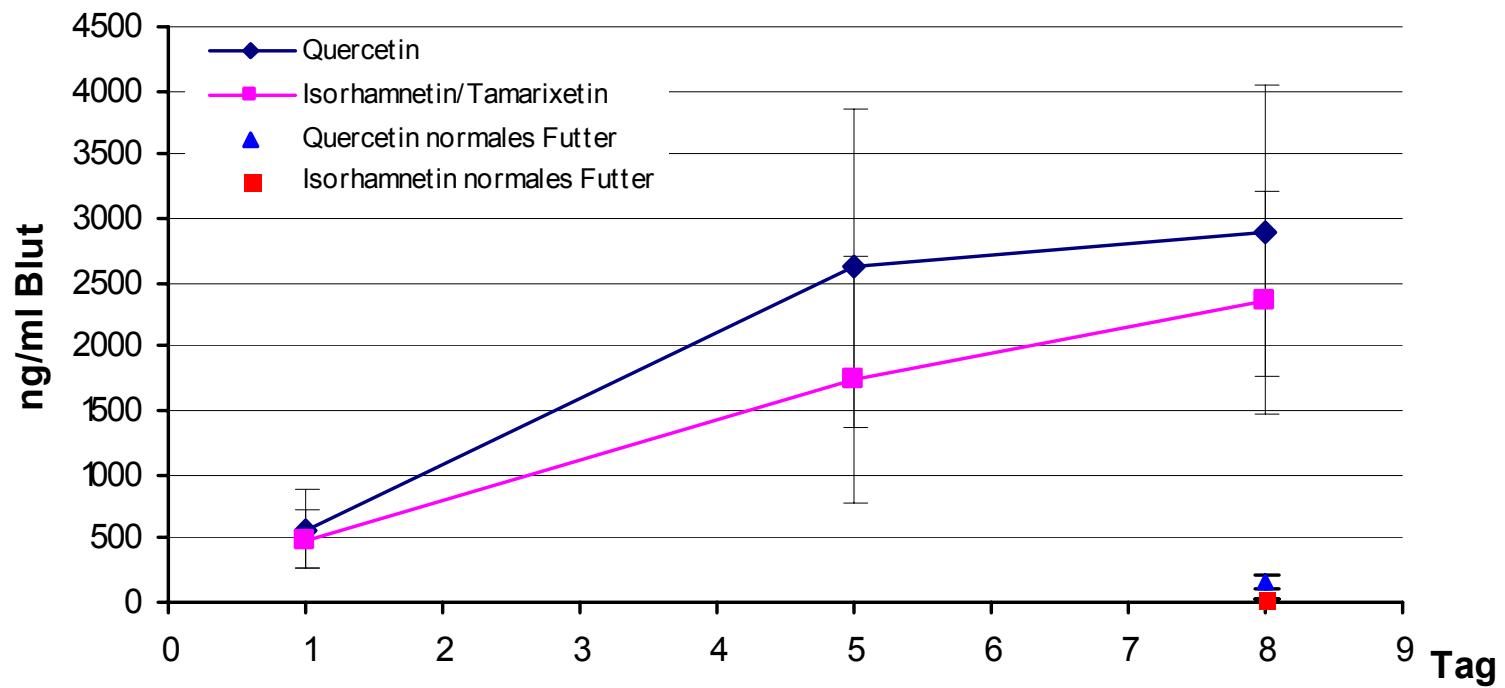
ZNS-Spiegel nach Johanniskrautextrakt-Gabe





Flavonoide im Plasma

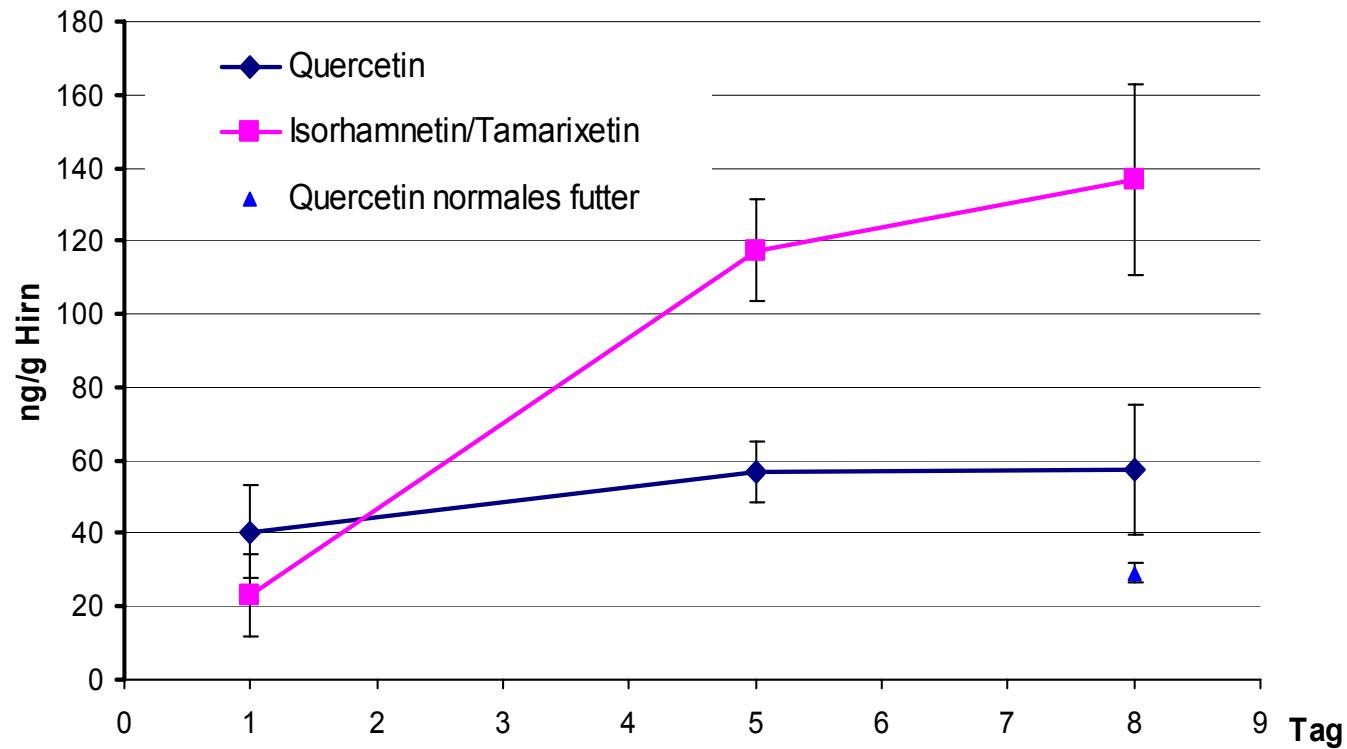
Blut-Spiegel nach Mehrfachgabe eines Johanniskrautextraktes





Flavonoide im ZNS

ZNS-Spiegel nach Mehrfachgabe eines Johanniskrautextraktes





Pharmakokinetik

Zusammenfassung - Offene Fragen

	Hyperforin	Hypericin	Flavonoide
Wirkmechanismus	<input checked="" type="checkbox"/>	?	?
oral bioverfügbar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Plasmakonzentration	> 150 ng/mL	> 15 ng/mL	> 40 ng/mL
gelangt ins ZNS	<input checked="" type="checkbox"/>	?	<input checked="" type="checkbox"/>
Kumulierung	?	?	<input checked="" type="checkbox"/>
Metabolisierung	?	?	<input checked="" type="checkbox"/>