

Planta medica

Journal of
Medicinal
Plant Research

Editor - in - Chief

E. Reinhard, Univ. Tübingen
Pharmazeutisches Institut
Auf der Morgenstelle
7400 Tübingen

Editorial Board

H. P. T. Ammon, Tübingen
W. Barz, Münster
E. Reinhard, Tübingen
O. Sticher, Zürich
H. Wagner, München
M. H. Zenk, Bochum

Hippokrates Verlag
Stuttgart

September 1978
Vol. 34

No. **2**

Review Article

Drogenanalytik und Arzneibuch, kritisch betrachtet¹

Drug Analysis and Pharmakopoea, a Critical Survey

M. Wichtl

Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Marburg.

Key Word Index: Pharmakopoea; Gentiana; Matricaria; Valeriana; Aloe;
Digitalis.

Die Einladung, einen Vortrag über „Fortschritte der Arzneibuchanalytik“ zu halten, habe ich spontan und zunächst wohl auch mehr gefühlsmäßig

¹ Vortrag, gehalten auf der Tagung der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung in Zürich, am 13. 9. 1977.

mit dem Wunsch nach Änderung des Titels beantwortet. Das Thema „Drogenanalytik und Arzneibuch, kritisch betrachtet“, schien mir mehr Spielraum zu lassen für den Vergleich zwischen dem, was man heute im Bereich der Analytik von Drogen machen kann und

dem, was in den Arzneibüchern davon verwirklicht wird. Im neuen Titel kommt wohl die Skepsis spürbar zum Ausdruck, die ich der adäquaten Umsetzung heutiger Kenntnisse in Arzneibuchvorschriften entgegenbringe oder entgegengebracht habe. Es ist ja allgemein bekannt, daß die Arzneibuchanalytik bei weitem nicht alle Möglichkeiten ausschöpft, welche uns heute durch moderne Methoden und Verfahren gegeben sind. Nicht selten assoziiert man mit dem Arzneibuch die Vorstellung von hauptsächlich negativen Dingen, von der Misere der uneinheitlichen Nomenklatur angefangen (man denke an die offiziellen Drogentitel Flores Chamomillae, Kamillenblüten, Matricariae Flos) über das unnötig aufgeblähte Reagenzienverzeichnis, die erschreckend große Zahl verschiedener Siebgrößen, bzw. Zerkleinerungsgrade bis hin zu den Ungereimtheiten und Unzulänglichkeiten in den Vorschriften der Gehaltsbestimmungen.

Es soll hier aber nicht von diesen Negativa, über die in den letzten Jahren viel geschrieben wurde, die Rede sein; wie schon im Titel ausgedrückt, soll vielmehr eine kritische Betrachtung vorgenommen werden, d. h. es sind Vorzüge und Nachteile gegeneinander abzuwägen um zu dem Schluß zu kommen, wo die Arzneibuchanalytik etwas taugt und wo man noch verbessern könnte.

Bevor ich auf die Gegenüberstellung Drogenanalytik – Arzneibuchanalytik näher eingehe, möchte ich die Arzneibuchanalytik zunächst an fünf ausgewählten Beispielen darstellen.

Für die Auswahl der Drogen schienen mir folgende Kriterien wichtig:

1. es sollte sich um Drogen handeln, die häufig verwendet werden
2. die Drogen sollten verschiedenen Anwendungsbereichen entstammen
3. es waren verschiedene Wirkstoffgruppen zu berücksichtigen
4. die Drogen sollten möglichst in mehreren Arzneibüchern offizinell sein.

Besondere Berücksichtigung findet bei der Besprechung die Pharmacopoea Europaea als das Arzneibuch mit dem weitesten Geltungsbereich, das zudem als eines der jüngsten Arzneibücher erwarten läßt, in besonders weitem Maße neuere Erkenntnisse integriert zu haben.

1. Beispiel: *Gentianae Radix*.

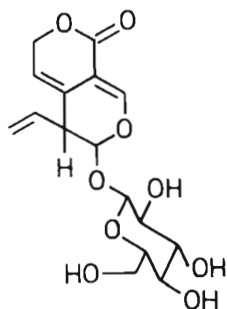
Als Stammpflanze dieser Droge wird in der Pharm. Eur. I nur mehr *Gentiana lutea* genannt, während bisher in den deutschsprachigen Arzneibüchern (Ph. Helv. VI, DAB 7, ÖAB 9, 2. AB der DDR) auch die Wurzeln von *Gentiana pannonica*, *Gentiana punctata* und *Gentiana purpurea* zugelassen waren. Hierzu gleich zwei kritische Anmerkungen:

1. Wir wissen heute, daß von den eben genannten Enzianarten gerade *Gentiana lutea* den niedrigsten Bitterwert besitzt, es ist also wenig sinnvoll, die anderen *Gentiana*-Arten auszuschließen.

2. Bedauerlicherweise fehlt in den Prüfungsvorschriften der Ph. Eur. I sowohl ein Hinweis auf einen Bitterwert (der angegebene Extraktgehalt von mindestens 33% stellt eine Reinheitsprüfung von fraglichem Wert dar), als auch eine Angabe, wie die Identität der Droge festzustellen ist – das Arzneibuch

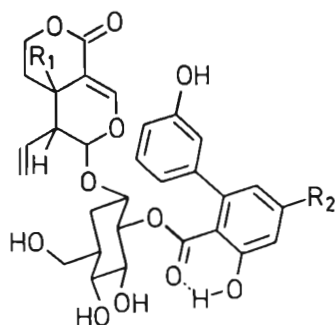
sieht also gar keine Methode vor, mit der man die Wurzeln der übrigen genannten Enzian-Arten ausschließen könnte! Hier besteht eine echte Diskrepanz zwischen unseren analytischen Möglichkeiten und den Arzneibuchvorschriften.

Die Bitterstoffe der *Gentiana*-Arten sind heute zum Großteil bekannt (KORTE 1954, 1955; INOUE u. NAKAMURA 1971; WAGNER u. VASIRIAN 1974) und auch auf chemischem Wege quantitativ bestimmbar (WAGNER u. MÜNZING-VASIRIAN 1975). Es handelt sich um Secoiridoidglucoside (Gentiopikrosid), bzw. acylierte Secoiridoidglu-



Gentiopikrosid
(Gentiopikrin)
BW 12000

coside (Amaropandin, Amarogentin, Amaroswerin). Da die acylierten Verbindungen um mehrere Zehnerpotenzen höhere Bitterwerte aufweisen als die nicht acylierten Bitterstoffe, tragen sie trotz ihrer – im Vergleich zu Gentiopikrosid – geringen Gehalte fast ausschließlich (meist zu mehr als 99% zum Bitterwert der Drogen bei. Daraus ergibt sich, daß es genügt, die acylierten Secoiridoidglucoside analytisch zu erfassen, um die mit erheblichen Fehlern behaftete Bitterwertbestimmung zu er-



	R ₁	R ₂	BW
Amaropandin	H	H	20 000 000
Amarogentin	H	OH	58 000 000
Amaroswerin	OH	OH	58 000 000

setzen. Diese Möglichkeit haben vor kurzem WAGNER und MÜNZING-VASIRIAN (1975) geschaffen. Nach dünn-schichtchromatographischer Trennung eines Methanolextraktes werden die Zonen mit den acylierten (phenolischen) Bitterstoffen mit diazotierter Sulfanilsäure umgesetzt; die erhaltenen Azofarbstoffe lassen sich photometrisch bei 470 nm bestimmen. Die Methode gestattet zugleich auch die eindeutige Unterscheidung der *Gentiana lutea*-Droge (enthält nur Amarogentin und Gentiopikrosid) von den Wurzeln der übrigen *Gentiana*-Arten (führen zusätzlich Amaropandin und Amaroswerin), (Tabelle I).

Es bleibt zunächst festzuhalten, daß in dieser Monographie der Ph. Eur. I die Analytik ziemlich unzulänglich ist und unsere heutigen Möglichkeiten nicht berücksichtigt.

2. Beispiel: *Matricariae Flos*.

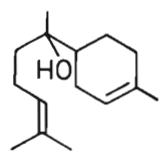
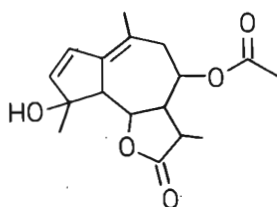
Die Jahr um Jahr steigende Nachfrage nach Kamillen findet ihren Niederschlag in einem recht heterogenen

Tabelle 1

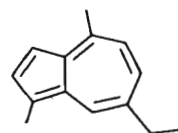
Verteilung der Bitterstoffe in den Wurzeln von *Gentiana*-Arten

	BW	Gentiopikrosid	Amaropandin	Amarogentin	Amaroswerin
<i>G. lutea</i>	15 000	+++++	—	++	—
<i>G. pannonica</i>	91 000	+++++	++	++	+
<i>G. punctata</i>	135 000	++++	++	++	++
<i>G. purpurea</i>	175 000	++++	+	++	++

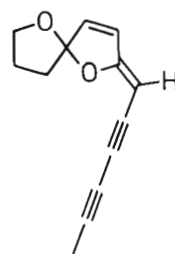
Angebot auf dem Drogenmarkt (SCHILCHER 1972) und macht die Notwendigkeit einer sorgfältigen Prüfung deutlich, zumal ja nicht nur Ware für arzneiliche Zwecke gehandelt wird. Die Beurteilung der Droge, von der makroskopischen Prüfung abgesehen, gründet sich zumeist auf den Gehalt an (wasser-dampf-) flüchtigen Inhaltsstoffen und ihren Vorstufen. Die Komponenten des ätherischen Öles sind zum Großteil bekannt, von diesen besitzen das (-)- α -Bisabolol (SORM, ZAORAL u. HEROUT, 1951) sowie das bei der Wasserdampfdestillation aus Matricin entstehende Chamazulen (STAHL 1954) wegen ihrer antiphlogistischen Wirkung Interesse, ferner die ebenfalls antiphlogistisch,

(-)- α -Bisabolol

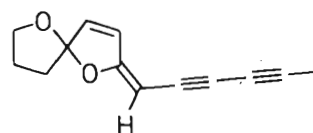
Matricin



Chamazulen



trans-En-In-Dicycloäther



cis-En-In-Dicycloäther

aber besonders stark spasmolytisch wirkenden cis- und trans-En-In-Dicycloäther, 2-Hexa-(2, 4)-diin-1-yliden-1, 6-dioxaspiro [4,4] non-3-en (BOHLMANN u. Mitarb., 1961). Über die in den letzten Jahren aufgefundenen Bisabololoxide A, B und C (SAMPATH u. Mitarb., 1969a, 1969b; SCHILCHER u. Mitarb.,

1976) und über ein Bisabolonoxid (HÖLZL u. DEMUTH, 1975) liegen noch keine pharmakologischen Untersuchungen vor, ebenso fehlen noch diesbezüglich Prüfungen für weitere Inhaltsstoffe wie das Cumarinderivat Herniarin, einige Flavonoide und noch nicht aufgeklärte Sesquiterpene.

Da sich mehrere Arbeitskreise mit der Analytik der Kamillen-Inhaltsstoffe beschäftigt haben, verfügen wir heute über gute Möglichkeiten, einzelne Verbindungen mittels Dünnschicht- und /oder Gaschromatographie quantitativ zu erfassen (siehe dazu bes. HÖLZL u. DEMUTH, 1975); bemerkenswert erscheint mir in diesem Zusammenhang das Vorgehen von GLASL und WAGNER (1976), die zur Gaschromatographie nicht das durch Wasserdampfdestillation gewonnene ätherische Öl verwenden sondern eine mit Dichlormethan bereitete Extraktlösung (tatsächlich kann das ätherische Öl je nach Art der Wasserdampfdestillation stark unterschiedliche Zusammensetzung aufweisen). Von all diesen Möglichkeiten macht die Vorschrift der Ph. Eur. III kaum Gebrauch; man begnügt sich mit dem qualitativen Nachweis einer Reihe von Inhaltsstoffen auf einem Dünnschichtchromatogramm, wobei positiv vermerkt sei, daß nicht nur die therapeutisch wertvollen En-In-Dicycloäther und das Bisabolol (dieses zwar nicht expressis verbis) erfaßt werden, sondern mehrere Inhaltsstoffe unterschiedlicher biogenetischer Zugehörigkeit : Sesquiterpene, Cumarine, Flavonoide. Damit ist immerhin eine gewisse Aussage über den Gehalt an bestimmten Verbindungen möglich.

Bei der quantitativen Bestimmung

von Inhaltsstoffen hält es allerdings auch die Ph. Eur. III mit der Tradition: Gehalt an ätherischem Öl mindestens 0,4 %. Es werden also nicht die Inhaltsstoffe, die man heute als therapeutisch wesentlich erkannt hat, quantitativ ermittelt, was möglich wäre, sondern man erfaßt den Gesamtgehalt an wasserdampflichten Substanzen mit einer Konventionsmethode. Nun hieße es wahrlich Eulen nach Athen tragen, wollte man vor der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung über die Problematik der Bestimmung des ätherischen Öles in Drogen referieren. In strenger Beschränkung auf das Thema erscheinen mir aber einige grundsätzliche Bemerkungen angebracht. Da es sich, wie eben erwähnt, um eine Konventionsmethode handelt, sind richtige Werte nicht zu erwarten und wurden wohl auch nicht angestrebt. Worauf es aber ankommen muß sind reproduzierbare Werte; gerade bei der Bestimmung des ätherischen Öles heißt dies: präzise Festlegung aller Faktoren, die das Endergebnis beeinflussen können, nämlich:

- Einwaage
- Zerkleinerungsgrad
- Menge u. Art der Destillierflüssigkeit
- Heizquelle, bzw. Destilliergeschwindigkeit
- Destillationsdauer
- Hilfsphase
- Apparatur.

Leider sind einige dieser Punkte nicht nur im europäischen Arzneibuch, sondern auch in vielen nationalen Pharmakopöen nicht optimal berücksichtigt. Immer noch stößt man auf unpräzise Angaben, Ungereimtheiten, Widersprüche und Mängel, was bei einem Arzneibuch als gesetzlich verbindlicher Vor-

schriftensammlung besonders ins Gewicht fällt.

Für die Ph. Eur. haben vor kurzem MECHLER und KOVAR (1977) eine Reihe kritischer Anmerkungen vorgebracht; sie gehen dabei zunächst von den unterschiedlichen Apparaturen aus, die im DAB 7 und der Ph. Eur. angegeben sind, besprechen dann aber im einzelnen die in der Bestimmung liegenden Fehlermöglichkeiten.

Zunächst zur Drogeneinwaage: diese richtet sich nach der zu erwartenden Ölausbeute, die im Meßrohr der Apparatur noch genügend genau abzulesen sein muß. Nun richtet sich manche Kritik gegen die zu hoch angesetzten Einwaagen der Ph. Eur., andererseits muß man auch eindeutig zu klein gewählte

Einwaagen beanstanden: so ist die im 2. Nachtrag zum DAB 7 gewählte Einwaage für Melissenblätter (40 g) zu niedrig, da das zu erwartende Ölvolumen von 0,02 ml im Meßrohr der Apparatur (0,05 ml – Unterteilung) nicht exakt abgelesen werden kann. Tabelle II gibt einen Überblick über die doch recht beträchtlichen Unterschiede in der zu erwartenden Ölausbeute bei verschiedenen Drogen.

Der Zerkleinerungsgrad ist gelegentlich unpräzise formuliert (Ph. Eur. III: *Menthae piperitae Folium*) oder sogar unsinnig (2. Nachtrag zum DAB 7: *Salbeiblätter, gepulvert!*).

Kritik ist ferner am Platze bei den oft unnötig variabel gehaltenen Angaben zu Menge und Art der Destillier-

Tabelle II

Bestimmung des ätherischen Öles in Drogen.

Drogeneinwaage und zu erwartende Ölausbeute (ausgewählte Beispiele einzelner Arzneibücher)

		Vorgeschriebener Mindestgehalt	Einwaage	Ölausbeute
Ph. Eur. III	<i>Anisi Fructus</i>	2 ‰	25 g	0,50 ml
	<i>Matricariae Flos</i>	0,4 ‰	50 g	0,20 ml
	<i>Menthae pip. Folium</i>	1,2 ‰	50 g	0,60 ml
DAB 9	<i>Fr. Anisi</i>	2 ‰	10 g	0,20 ml
	<i>Fl. Chamomillae</i>	0,4 ‰	20 g	0,08 ml
	<i>Hb. Absinthii</i>	0,3 ‰	20 g	0,06 ml
	<i>Rad. Zingiberis</i>	1,5 ‰	20 g	0,30 ml
Ph. Helv. VI	<i>Fr. Anisi</i>	2 ‰	10 g	0,20 ml
	<i>Fol. Melissae</i>	0,05 ‰	40 g	0,02 ml
	<i>Hb. Absinthii</i>	0,3 ‰	50 g	0,15 ml
	<i>Fol. Salviae</i>	1,5 ‰	50 g	0,75 ml
DAB 7	<i>Fr. Anisi</i>	2,5 ‰	10 g	0,25 ml
	<i>Fol. Melissae</i>	0,05 ‰	100 g	0,05 ml
	<i>Hb. Absinthii</i>	0,2 ‰	50 g	0,10 ml
	<i>Rhiz. Zingiberis</i>	1,7 ‰	30 g	0,51 ml

flüssigkeit. Zu begrüßen ist hingegen die in neueren Arzneibüchern fast stets präzise vorgeschriebene Destilliergeschwindigkeit; allerdings sollte man anstelle der wahlweisen Verwendung von Gasbrenner oder Heizhaube entweder nur letztere zulassen oder ein Heizbad mit definierter Temperatur vorschreiben. Brenner und Drahtnetz, auch Asbestdrahtnetz, führen leicht zu lokaler Überhitzung.

Die meist exakt angegebene Destillationsdauer könnte gelegentlich noch besser an den Einzelfall angepaßt werden.

Die Verwendung einer Hilfsphase wie Xylol sollte, weil sie eine zusätzliche Fehlerquelle darstellt, eigentlich nur für jene Drogen vorgesehen bleiben, bei denen das ätherische Öl spezifisch schwerer ist als Wasser (Zimt, Gewürznelken) oder wo die saubere Abscheidung des ätherischen Öles infolge Emulsionsbildung nicht gegeben ist (z. B. Fenchel). Auch auf einen weiteren Fehler sei kurz hingewiesen, der dadurch entsteht, daß man für den Xylolblindwert, der mit steigender Destillationsdauer kontinuierlich abnimmt, nur 30 Minuten Destillierzeit verlangt, während für die eigentlichen Bestimmungen $1\frac{1}{2}$ bis 4 Stunden vorgeschrieben sind. Bei der Apparatur zur Bestimmung des ätherischen Öles nach Ph. Eur. III, die ja bereits im 2. Nachtrag zum DAB 7 Aufnahme fand, ist, wie wohl jeder Benutzer schon festgestellt hat, die seitliche Durchbohrung des Belüftungstopfens K' und des Ansatzstutzens K für das einwandfreie Funktionieren unerlässlich. Interessant und einer ernsthaften Überlegung wert finde ich die in der Ph. Helv. VI angegebene Vorschrift zur Bestimmung des ätherischen Öles in

Kamille (und Schafgarbe). Hierfür ist die Destillation ohne Rücklauf vorgesehen, gefolgt vom Ausschütteln des Destillates mit Pentan und gravimetrischer Bestimmung des ätherischen Öles, was zu einer fast doppelt so hohen Ölausbeute führt wie die Analyse mit der Apparatur zur Bestimmung des ätherischen Öles.

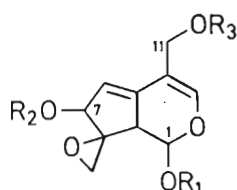
Wenn die Alternative: „Quantitative Bestimmung einzelner Wirkstoffe“ oder „Ermittlung des Gesamtgehaltes an wasserdampfgefährlichen Inhaltsstoffen“ auch heute noch von praktisch allen Arzneibüchern im Sinne der Bestimmung des ätherischen Öles entschieden wird, so muß dies durch strenge Festlegung der einzelnen Faktoren bei möglichst zweckmäßiger Optimierung auf die einzelne Droge hin geschehen. Hier bleibt für die Pharmakopöekommissionen wohl noch Arbeit zu leisten.

3. Beispiel: *Valerianae Radix*.

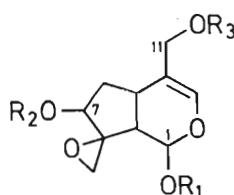
Die Entdeckung der Valepotriate und ihrer biologischen Wirkungen (THIES u. FUNKE 1966, THIES 1966, 1968, 1970) hat nicht nur zu einer intensiven phytochemischen Untersuchung der Valerianaceen Anstoß gegeben (MANNSTÄTTER, GERLACH u. POETHKE 1967; STAHL u. SCHILD 1969, 1971; FUNKE u. FRIEDRICH 1975; HÖLZL u. JURIC 1975), sondern auch die Prüfung und Beurteilung der Wurzel Droge entscheidend beeinflusst.

Mit Recht gilt heute der Gehalt an ätherischem Öl nicht mehr als ein Qualitätskriterium; seine Bestimmung, noch in vielen nationalen Pharmakopöen vorgeschrieben, wurde deshalb auch

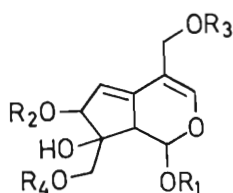
von der Ph. Eur. nicht mehr vorgesehen. Von den zahlreichen, bisher aus Baldrianwurzel isolierten Inhaltsstoffen dürften an der sedativen Wirkung hauptsächlich die Valepotriate und



	R ₁	R ₂	R ₃
Valtrat	Isoval	Isoval	Ac
Isovaltrat	Isoval	Ac	Isoval
Homovaltrat	Isoval	Isocap	Ac
Homoacevaltrat	Ac-Isoval	Isocap	Ac
Acevaltrat	Isoval	Ac-Isoval	Ac



	R ₁	R ₂	R ₃
Didrovaltrat	Isoval	Ac	Isoval
Homodidrovaltrat	Isocap	Ac	Isoval
Isodidrovaltrat	Isoval	Isoval	Ac
IVHD-Valtrat	Isovalisoval	Isoval	Ac



Valtrathydryne

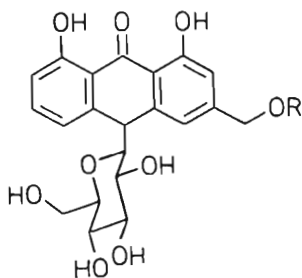
eventuell auch Valtrathydryne beteiligt sein. Früher als Artefakte angesehen, sind die Valtrathydryne zwar in *Valeriana officinalis* noch nicht nachgewiesen, wohl aber in anderen Valeriana-Arten als genuine Stoffe gefunden worden; sie sind sedativ wirksam (HÖLZL 1975). Deshalb ist es wünschenswert, daß die Analytik in erster Linie diese iridoiden Inhaltsstoffe erfaßt; in der Ph. Eur. III hat man dem Rechnung getragen, allerdings nur durch einen qualitativen Nachweis der Valepotriate auf einem Dünnschichtchromatogramm, wobei die Bedingungen so gewählt sind, daß eine brauchbare Abschätzung der Mengenverhältnisse Valtrat/Didrovaltrat/Acevaltrat möglich ist.

Als besonders wertvoll muß der Hinweis in der Ph. Eur. III angesehen werden, daß die Droge durch Trocknen bei maximal 40° hergestellt wird; Trocknen bei höheren Temperaturen führt zu einem starken Rückgang des Valepotriatgehaltes, wäre demnach auch im DC feststellbar (WAGNER u. Mitarb. 1972).

Auf eine quantitative Bestimmung der Valepotriate hat man in der Ph. Eur. III allerdings verzichtet. Sie ist möglich, z. B. durch Umsetzung dieser Verbindungen mit Hydroxylamin und photometrische Erfassung der Eisen-III-hydroxamat-Komplexe (WAGNER u. Mitarb. 1970). Statt dessen findet man in den Prüfungsvorschriften der Ph. Eur. die Bestimmung des Extraktgehaltes (mit ca. 60 proz. Äthanol extrahierbare Stoffe mind. 15%), nach dem heutigen Stand der Analytik eine Notlösung, die nur durch die Möglichkeit der semiquantitativen Abschätzung der Valepotriate im Dünnschichtchromatogramm akzeptabel erscheint.

4. Beispiel: Aloe.

Wie alle Anthraglykosiddrogen, so ist auch *Aloe* in den letzten 20 Jahren intensiv phytochemisch und – wegen des stark variierenden Wirkstoffgehaltes – analytisch bearbeitet worden. Die Zahl neu gefundener bzw. in ihrer Struktur aufgeklärter Inhaltsstoffe ist dabei allerdings recht bescheiden geblieben. Neben dem Hauptwirkstoff Aloin, des-



Aloin (Barbaloin) R=H
Aloinosid(e) R=Rhamnosyl

sen Analytik bis in die jüngste Zeit mit immer wieder neuen Vorschlägen aktuell blieb, sind die Aloinoside A und B zu nennen (HÖRHAMMER u. Mitarb., 1964), die in Aloesorten verschiedener Provenienz in recht unterschiedlicher Menge (0 bis über 15%) vorkommen (HÖRHAMMER u. Mitarb. 1965; McCARTHY u. MAPP 1970); da sie annähernd gleich stark laxierend wirken wie Aloin, muß man sie bei der Analytik berücksichtigen. Keine Klarheit herrscht, trotz mancher Bemühungen, über chemische Natur und pharmakologische Bedeutung des „Harzes“, eine bedauerliche Lücke in unseren Kenntnissen über diese seit Jahrhunderten verwendete Droge.

In die Ph. Eur. III sind, vermutlich unter Berücksichtigung der Verhältnisse

in Großbritannien und Frankreich, zwei Aloedrogen aufgenommen worden, Kap-Aloe und Curaçao-Aloe. Zur Identitätsprüfung greift man auf die altbekannte Reaktion nach SCHOUTEN (1892) zurück; obwohl sie für Aloin nicht spezifisch ist, erlaubt sie immerhin die Unterscheidung von der (aloinfreien) Natal-Aloe, die allgemein als Verfälschung gilt. Die dünnschichtchromatographische Identitätsprüfung der Ph. Eur. III kann man als gut bezeichnen, da sie auch die Differenzierung zwischen aloinosidhaltigen und aloinosidfreien Drogen gestattet.

Die Gehaltsbestimmung der *Aloe*, insbesondere die Ermittlung des Aloingehaltes, war – wie bei nur wenigen anderen Drogen – Gegenstand von Diskussionen, Vorschlägen und Gegenvorschlägen. Bezeichnend hierfür ist die Situation, die augenblicklich für die 4 deutschsprachigen Arzneibücher besteht: in der Schweiz, in Österreich und der BRD sind jeweils andere Bestimmungsmethoden vorgesehen, nur die BRD und die DDR verwenden das gleiche Verfahren. Grundlage der Bestimmungen bildet (mit Ausnahme der Schweiz) die BORNTÄGER-Reaktion, wofür eine entsprechende Oxidation des Aloins vorangehen muß. Diese kann einerseits mit Eisen-III-chlorid erfolgen, Methode des ÖAB 9 (nach HARDERS, 1949), oder mit Perjodat, Methode des DAB 7 und des 2. AB der DDR (nach MÖHRLE, 1962, modifiziert von BÖHME und KREUTZIG, 1965). Während die Methode des ÖAB 9 recht umständlich ist, läßt sich die MÖHRLE-Methode einfach durchführen, erfordert aber sehr sorgfältiges Arbeiten. Untersuchungen von FAIRBAIRN u. SIMIC

(1963), in welcher Weise die Oxidation des Aloins mit FeCl_3 quantitativ gestaltet werden kann, wurden von ROWSON (1967) in eine Arzneibuchvorschrift umgesetzt und bilden die Grundlage der in die Ph. Eur. III aufgenommenen Methode. Zweckmäßiger erscheint es allerdings, die BORNTÄGER-Reaktion ganz zu umgehen und eine direkte, UV-spektrophotometrische Bestimmung des Aloins und der Aloinoside (nach dünn-schichtchromatographischer Trennung) vorzunehmen. Dieses Verfahren, von mehreren Arbeitskreisen unabhängig voneinander entwickelt, wurde von der Ph. Helv. VI in der von MÜHLEMANN u. TATRAI (1967) ausgearbeiteten Fassung aufgenommen und stellt meines Erachtens die optimale Methode dar.

Wer für eine Arzneibuchvorschrift einen geringeren Arbeitsaufwand fordert, wird zu prüfen haben, ob Vorschläge zu einer Aloinbestimmung mit AlCl_3 (WINDE, 1972) oder zu einer neuerlichen Modifikation der MÖHRLE-Methode (AUTERHOFF u. WIDMAIER, 1975) bei annehmbarer Genauigkeit Vorteile bieten. THIEME und DIEZ (1973) haben jedenfalls beim Vergleich verschiedener Aloinbestimmungsmethoden der direkten UV-spektrophotometrischen Auswertung eindeutig den Vorzug gegeben.

5. Beispiel: *Digitalis purpureae* Folium.

Bevor auf analytische Probleme eingegangen wird, soll an diesem Beispiel kurz die Frage aufgeworfen werden, ob diese Droge überhaupt in ein Arzneibuch gehört, zumal sie heute wohl kaum mehr therapeutisch angewendet

wird; ähnliche Fälle liegen vor bei *Rad. Rawwolfiae*, *Sem. Hippocastani*, *Secale cornutum* und einigen anderen Drogen. Da ein Arzneibuch nicht nur die Erfordernisse der Arzneimittellabgabe seitens der Apotheke berücksichtigen soll, sondern auch die Interessen anderer an der Herstellung und Verarbeitung von Arzneimitteln beteiligter Berufszweige beachten muß, erscheint es mir sinnvoll, solche Drogen in ein Arzneibuch aufzunehmen und durch verbindliche Qualitätsmerkmale zu charakterisieren.

Durch die Arbeiten von STOLL u. KREIS (1935) und besonders von KAISER (1967) sind die (ca. 30) herzwirksamen Inhaltsstoffe der *Digitalis-purpurea*-Blätter heute wohl alle bekannt (Tab. III). Durch Kombination von Säulen- und Papierchromatographie war man bereits vor etwa 15 Jahren in der Lage, jedes einzelne Glykosid mit relativ guter Genauigkeit zu bestimmen (KAISER, 1966). Inzwischen sind auch mehrere Arbeitsvorschriften zur quantitativen Auswertung von Dünnschichtchromatogrammen veröffentlicht worden (FRIJNS, 1970; EIDE-JÜRGENSEN u. Mitarb. 1971; HAMMERSTEIN u. KAISER, 1972; LUGT, 1973); vor kurzem erschienen auch Publikationen, die sich mit der HPLC von Digitalisglykosiden befassen (EVANS, 1974; CASTLE, 1975; LINDNER u. Mitarb. 1976; NACHTMANN u. Mitarb., 1976). Während die Domäne der DC wohl nur die quantitative Bestimmung der Glykosidpräparate, kaum aber die eigentliche Drogenanalytik sein wird, darf man der HPLC – nach den bisher vorliegenden Erfahrungen – gute Chancen einräumen, für die quantitative Analyse von Herzglykosiddrogen das optimale Verfahren zu

Tabelle III

Bisher in *Digitalis-purpurea*-Blättern gefundene Cardenolidglykoside

↓ Zucker	Aglykon →	Digitoxigenin	Gitoxigenin	Gitalexigenin
Gl - Dx - Dx - Dx -		Purpureaglykosid A	Purpureaglykosid B	Glucogitaloxin
Dx - Dx - Dx -		Digitoxin	Gitoxin	Gitaloxin
Gl - Dx - Dx -		Glucodigitoxigenin-bisdigitoxosid	Glucogitoxigenin-bisdigitoxosid	Glucogitaloxigenin-bisdigitoxosid
Dx - Dx -		Digitoxigenin-bisdigitoxosid	Gitoxigenin-bisdigitoxosid	Gitalexigenin-bisdigitoxosid
Gl - Dx -		Glucovatromonosid	Glucogitorosid	Glucolanadoxin
Gl - Dtl -		Odorobiosid G	Digitalinum verum	Glucoverodoxin
Gl - Fuc -		Glucodigifucosid	-	-
Gl - Glum -		Glucodigitoxigenin-glucomethylosid	-	-
Dx -		Evatromonosid	Gitorosid	Lanadoxin
Dtl -		Odosid H	Strospesid	Verodoxin
Fuc -		Digiprosid	-	-
Glum -		Digitoxigenin-glucomethylosid	-	-

Gl = Glucose; Dx = Digitoxose; Dtl = Digitalose; Fuc = Fucose; Glum = Glucomethylose

stellen. Erwähnt seien an dieser Stelle auch die speziellen Möglichkeiten, die mit dem Radioimmunoassay gegeben sind (WEILER u. ZENK, 1976).

In der Arzneibuchanalytik war durch Jahrzehnte die biologische Bestimmung des Wirkungswertes, zunächst am Frosch, später am Meerschweinchen, als offizielle Methode vorgeschrieben. Die Bedeutung dieser mit erheblicher Ungenauigkeit behafteten Auswertung ging zurück, als in der Therapie anstelle von Drogeninfusen die reinen Glykoside Anwendung fanden; dies umso mehr, als die biologische Bestimmung ja keine Aussage über die Zusammensetzung des in der Droge enthaltenen Glykosidgemisches zuließ. Das erste Arzneibuch, das den Schritt von der biologischen Wertbestimmung zur chemischen Gehaltsbestimmung wagte, war die Ph. Helv. VI.

Auch die Ph. Eur. III enthält für *Digitalis-purpurea*-Blätter eine Prüfvorschrift, mit der man den Gesamtgehalt an Cardenolidglykosiden photometrisch, mittels KEDDE-Reaktion, ermittelt (KEDDE, 1947; ROWSON, 1955; LINLEY u. ROWSON, 1973).

Damit ist die, durch Kosten für Tiermaterial und Apparaturen ziemlich belastete, ungenaue biologische Bestimmung ersetzt worden durch eine weniger aufwendige Methode von annähernd gleichem Aussagewert. Biologische Wertbestimmung und chemische Gesamtgehaltsbestimmung erlauben freilich nur den Ausschluß von minderwertigen Drogen; der Gehalt an einzelnen, z. B. für die industrielle Gewinnung interessanten Glykosiden läßt sich weder mit der einen noch der anderen Methode erfassen. Einigermassen überbrückt wird dieser Mangel durch die

qualitative Prüfung eines Drogenauszuges durch Dünnschichtchromatographie, zumal in der Vorschrift der Ph. Eur. III verlangt wird, daß Lage, Größe und Fluoreszenz der mit der Probenlösung erhaltenen Flecke übereinstimmen (oder doch „ähnlich sein“) müssen mit denen der Vergleichssubstanzen Purpureaglykosid A und B sowie Digitoxin und Gitoxin.

Die eben genannten Herzglykoside liefern noch ein Stichwort, auf das ich kurz eingehen will: die Bezugssubstanzen. Oft wird zurecht Klage darüber geführt, daß die eine oder andere Verbindung, die in Vorschriften der dünn-schichtchromatographischen Identitätsprüfung als Vergleichssubstanz benötigt wird, schwer zu beschaffen, bzw. verhältnismäßig teuer ist. Nun sind einige Naturstoffe selbst in der üblichen Minimalpackung von 100 mg kostspielig, zumindest in bezug auf die Gesamtanalyse, und es werden pro Untersuchung ja meist nur Bruchteile eines Milligramms benötigt; Lösungen solcher Substanzen sind meist instabil. Ich möchte deshalb meinen bereits im Vorjahr in Travemünde gemachten Vorschlag hier nochmals zur Diskussion stellen, anstatt der Vergleichssubstanzen standardisierte Drogen, die man den chemischen Referenzsubstanzen der Ph. Eur. an die Seite stellen könnte, zu verwenden. Es könnte sich dabei um ampullierte Drogenpulver handeln, ähnlich wie früher der Digitalis-Standard in Ampullen abgegeben wurde. Man könnte damit auch einige derzeit noch bestehende Unzulänglichkeiten beheben, nämlich dort, wo anstelle von Drogeninhaltsstoffen Farbstoffe als Vergleichssubstanzen Verwendung finden müssen

(z. B. *Croci Stigma* Ph. Eur. III: Naphtholgelb und Sudanrot) oder in der Droge nicht enthaltene Stoffe (z. B. *Valerianae Radix* Ph. Eur. III: Vanillin und Anisaldehyd).

An den fünf Drogenbeispielen dürfte klar geworden sein, welch erheblicher Abstand zwischen Arzneibuchanalytik (Extraktgehalte bei Enzianwurzel und Baldrian!) und Drogenanalytik (GC der Kamilleninhaltsstoffe, HPLC der Digitalisglykoside) besteht. Ist also die eingangs geäußerte Skepsis gerechtfertigt, sind die Arzneibuchvorschriften rückständig, mangelhaft oder unzulänglich?

Die Beantwortung solcher Fragen hängt eng zusammen mit der Überlegung, welche Aussage wir von der Analytik überhaupt erwarten. Von da her gesehen wird der Unterschied zwischen Arzneibuchanalytik und Drogenanalytik nicht nur verständlich, sondern er erscheint geradezu notwendig. Obschon beide niemals Selbstzweck sind, dient die Drogenanalytik im wissenschaftlichen Bereich anderen und weiteren Zielsetzungen als die Arzneibuchanalytik, nämlich der Beantwortung vielfältiger Probleme der Pharmakognosie, angefangen von der Pflanzenzüchtung über Fragen der Biogenese, der Chemotaxonomie, der Zell- und Organkultur bis hin zu den Problemen der Drogenstabilisierung und -verarbeitung. Dagegen besteht das zentrale Anliegen der Arzneibuchanalytik darin, die pharmakopöekonforme Droge mit Hilfe geeigneter Prüfvorschriften abzugrenzen gegenüber minderwertigen oder verfälschten Drogen, eine Zielsetzung, die man oft auch mit einfacheren Methoden erreichen kann.

Die Analytik, auch die Drogenanalytik, hat heute ein so hohes Niveau erreicht, daß weder Isolierung noch Strukturaufklärung eines Naturstoffes noch seine quantitative Bestimmung ein grundsätzliches Problem bedeuten; recht unterschiedlich wird allerdings von Fall zu Fall der dafür benötigte Aufwand sein, vor allem im Hinblick auf die apparative Ausstattung. Nun ist man seit Jahren auch in Europa davon abgekommen, offizinelle Analysenverfahren so abzufassen, daß sie in jedem Apothekenlaboratorium ausführbar sein müssen; man erkennt das schon daran, daß GC, IR-Spektroskopie, Flammenphotometrie und Atomabsorptionsspektroskopie in die Ph. Eur. aufgenommen wurden. Der verhältnismäßig sparsame Gebrauch, den man in Arzneibuchvorschriften von diesen Methoden macht, hängt nicht nur mit der anderen Zielsetzung der Arzneibuchanalytik zusammen sondern resultiert wohl auch aus dem verständlichen und begrüßenswerten Wunsch des Gesetzgebers, den Apotheker nicht ganz von der Prüfung der Arzneimittel und damit auch der Drogen auszuschließen. Das bedingt aber eine deutliche Trennung zwischen Identitätsprüfung und Gehaltsbestimmung, wie sie für alle modernen Arzneibücher typisch ist. Die Apothekenbetriebsordnungen mancher Länder sehen sogar vor, daß der Apotheker die Identitätsprüfung selbst vornehmen muß, während er die Gehaltsbestimmung an ein anderes Laboratorium abtreten darf. Wird nun, aus welchen Gründen immer, für die Gehaltsbestimmung ein Verfahren gewählt, bei dem eine summarische Erfassung von chemisch oder physika-

lisch-chemisch ähnlichen Inhaltsstoffen erfolgt (Gesamtalkaloidgehalt, Gesamt-anthraglykosidgehalt, Gehalt an ätherischem Öl), so wird dies dann noch zu vertreten sein, wenn wenigstens bei der Identitätsprüfung neben der nach wie vor unentbehrlichen Mikroskopie ein möglichst differenzierter qualitativer oder auch halbquantitativer Nachweis charakteristischer Wirkstoffe vorgesehen wird, wofür die DC eine geradezu ideale Methode liefert.

Freilich bleiben noch manche Wünsche offen. Die bei *Gentianae Radix* geäußerte Kritik kann nicht zurückgenommen werden: ohne qualitativen Nachweis von Acylbitterstoffen bleibt die Ermittlung des Extraktgehaltes allein unbefriedigend, während das gleiche Vorgehen bei Baldrian durch die Forderung, die Valepotriate mittels DC nachzuweisen, gerade noch akzeptabel erscheint. Die Analysenvorschriften der Monographien sind eben stets im Zusammenhang zu sehen und bilden eine Einheit.

Nicht wenige Probleme der Arzneibuchanalytik rühren auch von mangelhaften Kenntnissen der Wirkstoffe her. Ein typisches Beispiel wäre *Crataegus*, wo die ansonsten ausgezeichnete Ph. Helv. VI mit der auf flavonoide Inhaltsstoffe ausgerichteten Gehaltsbestimmung nach neueren Erkenntnissen an den eigentlichen Wirkstoffen vorbeizieht.

Bei manchen Analysenvorschriften werden ganz neue Denkansätze notwendig sein. So wurde die Gehaltsbestimmung der Sennesblätter im Europäischen Arzneibuch bereits mehrfach abgeändert, trotzdem ist die Reproduzierbarkeit der Methode denkbar

schlecht: in einem vom Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker 1976 durchgeführten Ringversuch, an dem sich 12 Laboratorien beteiligt haben, sind bei 68 Analysen für ein und dieselbe Droge Werte zwischen 1,94% und 3,22% erhalten worden. Auch an der Ausarbeitung einer geeigneten Glycyrrhizinsäurebestimmung haben sich schon verschiedene Arbeitskreise versucht; die für eine Arzneibuchvorschrift geeignete Methode steht aber noch aus (vgl. die Übersicht b. STEINEGGER 1976).

Hin und wieder kommt uns eine Arzneibuchvorschrift sogar überzogen vor: so wird in der Ph. Eur. III für Chinarrinde eine differenzierte Alkaloidbestimmung (Alkaloide vom Chinintyp/Alkaloide vom Cinchonintyp) angegeben. Dies ist unnötig, wenn man die Droge als Bittermittel verwendet, – dann wäre der Gesamtalkaloidgehalt ausreichend –; denkt man aber an die Isolierung der Alkaloide Chinin und/oder Chinidin, so ist die von der Ph. Eur. III angeführte Analytik unzulänglich.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die Arzneibuchanalytik, wenn man jeweils alle Prüfvorschriften einer Monographie als Einheit sieht, keineswegs so schlecht ist, als man vielleicht vom ersten Eindruck her vermutet. Wenn man an die großartigen Möglichkeiten der Drogenanalytik denkt und die manchmal recht bescheidene Umsetzung auf Arzneibuchebene dagegenhält, so muß man berücksichtigen, daß in einer Pharmakopöe nicht unbedingt die Methode mit der größten Genauigkeit oder der besten Reproduzierbarkeit gefordert wird, wie ja auch die Möglichkeit der Automatisierung

eines Analysenverfahrens hierbei unerheblich ist; eine Arzneibuchmethode muß vielmehr den rechten Ausgleich zwischen Zielsetzung und Aufwand beinhalten. So gesehen ist die Arzneibuchanalytik zwar kein „non plus ultra“, kann und wird es wohl auch nie sein, berücksichtigt aber in befriedigendem Ausmaße die Wünsche und Forderungen die man an sie stellen darf und muß.

Es sei an dieser Stelle noch der Hinweis erlaubt, daß die Arzneipflanzenforschung, indem sie ihre Kenntnisse auf dem Gebiete der Drogenanalytik in das Arzneibuch einbringt, nicht nur dem Anspruch der Öffentlichkeit Rechnung trägt, sondern auch einen nicht unerheblichen – manchmal wenig gewürdigten – Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leistet.

Literatur

Allgemeine Übersichten:

1. Frohne, D.: Dtsch. Apoth. Ztg. 116, 1829 (1976).
2. Mehler, E.: Dtsch. Apoth. Ztg. 117, 1024 (1977).
3. Rohdewald, P. u. Rücker, G.: Dtsch. Apoth. Ztg. 115, 1019 (1975).

Spezielle Probleme:

1. Auterhoff, H. u. Widmaier, W.: Dtsch. Apoth. Ztg. 115, 1449 (1975).
2. Böhme, H. u. Kreutzig, L.: Arch. Pharm. 298, 262 (1965).
3. Bohlmann, F., Herbst, P., Arndt, C., Schönowsky, H. u. Gleinig, H.: Chem. Ber. 94, 3193 (1961).
4. Castle, M. C.: J. Chromatogr. 115, 437 (1975).
5. Eide-Jürgensen, G., Kapetandidis, I. u. Mirimanoff, A.: Planta med. Suppl. 4, 98 (1971).

6. Evans, F. J.: J. Chromatogr. 88, 411 (1974).
7. Fairbairn, J. W. u. Simic, S.: J. Pharm. Pharmacol. 15, 325 (1963).
8. Frijns, J. M. G. I.: Pharm. Weekbl. 105, 209 (1970).
9. Funke, E. D. u. Friedrich, H.: Planta med. 28, 215 (1975).
10. Glasl, H. u. Wagner, H.: Dtsch. Apoth. Ztg. 116, 45 (1976).
11. Hammerstein, F. u. Kaiser, F.: Planta med. 21, 5 (1972).
12. Harders, C.: Pharm. Weekbl. 84, 250; 273 (1949).
13. Hölzl, J.: Planta med. 28, 301 (1975).
14. Hölzl, J. u. Demuth, G.: Planta med. 27, 37 (1975).
15. Hölzl, J. u. Jurcic, K.: Planta med. 27, 133 (1975).
16. Hörhammer, L., Wagner, H. und Bittner, G.: Z. Naturforsch. 19b 222 (1964).
17. Hörhammer, L., Wagner, H., Bittner, G. und Graf, E.: Dtsch. Apoth. Ztg. 105, 827 (1965).
18. Inouye, H. u. Nakamura, Y.: Tetrahedron 27, 1951 (1971).
19. Kaiser, F.: Arch. Pharm. 299, 263 (1966).
20. Kedde, D. L.: Pharm. Weekbl. 82, 741 (1947).
21. Korte, F.: Chem. Ber. 87, 512 (1954).
22. Korte, F.: Chem. Ber. 88, 704 (1955).
23. Lindner, W. u. Frei, R. W.: J. Chromatogr. 117, 81 (1976).
24. Linley, P. A. u. Rowson, J. M.: Planta med. 24, 211 (1973).
25. Lugt, C. B.: Planta med. 23, 176 (1973).
26. Mannestätter, E., Gerlach, H. u. Poethke, W.: Pharm. Zentralh. 106, 797 (1967); 107, 105; 261 (1968).
27. Mc Carthy, T. J. u. Mapp, R. K.: Planta med. 18, 36 (1970).
28. Mehler, E. u. Kovar, K.-A.: Dtsch. Apoth. Ztg. 117, 1019 (1977).
29. Möhrle, H.: Dtsch. Apoth. Ztg. 102, 227 (1962).
30. Mühlemann, H. u. Tatrai, O.: Pharm. Acta Helv. 42, 757 (1967).
31. Nachtmann, F., Spitzzy, H. u. Frei, R. W.: J. Chromatogr. 122, 293 (1976).
32. Rowson, J. M.: J. Pharm. Pharmacol. 7, 924 (1955).
33. Rowson, J. M.: Analyst. 92, 593 (1967).
34. Sampath, V., Trivedi, G. K., Paknikar, S. K. u. Bhattacharyya, S. C.: Indian J. Chem. 7, 100 (1969 a).
35. Sampath, V., Thakar, M. R., Paknikar, S. K., Sabata, B. K. u. Bhattacharyya, S. C.: Indian J. Chem. 7, 1060 (1969 b).
36. Schilcher, H.: Dtsch. Apoth. Ztg. 112, 1497 (1972).
37. Schilcher, H., Novotny, L., Ubik, K., Motl, O. u. Herout, V.: Arch. Pharm. 309, 189 (1976).
38. Schouteten, L.: Pharm. Weekbl. 28, Nr. 48 (1892).
39. Sorm, F., Zaoral, M. u. Herout, V.: Collect. czechoslov. chem. Commun. 16, 626 (1951).
40. Stahl, E. u. Schild, W.: Arzneim.-Forsch. 19, 314 (1969).
41. Stahl, E. u. Schild, W.: Phytochemistry 10, 147 (1971).
42. Steinegger, E. u. Marty, St.: Pharm. Acta Helv. 51, 374 (1976).
43. Stoll, A. u. Kreis, W.: Helv. chim. Acta 18, 120 (1935).
44. Thieme, H. u. Diez, V.: Pharmazie 28, 331 (1973).
45. Thies, P. W.: Tetrahedron Letters 1966, 1163.
46. Thies, P. W.: Tetrahedron 24, 313 (1968).
47. Thies, P. W.: Tetrahedron Letters 1970, 2471.
48. Thies, P. W. u. Funke, S.: Tetrahedron Letters 1966, 1155.
49. Wagner, H., Hörhammer, L., Hölzl, J. u. Schaette, R.: Arzneim.-Forsch. 20, 1149 (1970).
50. Wagner, H., Schaette, R., Hörhammer, L. u. Hölzl, J.: Arzneim.-Forsch. 22, 1204 (1972).
51. Wagner, H. u. Vasirian, K.: Phytochemistry 13, 615 (1974).
52. Wagner, H. u. Münzing-Vasirian, K.: Dtsch. Apoth. Ztg. 115, 1233 (1975).
53. Weiler, E. W. u. Zenk, M. H.: Phytochemistry 15, 1537 (1976).
54. Winde, E.: Dtsch. Apoth. Ztg. 112, 1073 (1972).

Anschrift d. Verf.: Prof. Dr. M. Wichtl,
Institut für Pharmazeutische Biologie
der Philipps-Universität Marburg,
Deutschhausstraße 17^{1/2}, D-3550 Marburg/L.