

2 Pflanzliche Drogen

2.1 Begriffsbestimmung

Pflanzliche Drogen (Plantae medicinales Ph. Eur.) sind unverarbeitete ganze, zerkleinerte oder zerbrochene Pflanzen, Pflanzenteile, Algen, Pilze oder Flechten, die in getrocknetem oder frischem Zustand verwendet werden, und bestimmte Ausscheidungen, die nicht weiter verarbeitet worden sind (im vorliegenden Buch gekennzeichnet mit ♣).

Umgangssprachlich wird der Begriff Drogen auch für biogene und synthetische Stoffe verwendet, die den Konsumenten in einen stark euphorischen Zustand versetzen (Rauschdrogen, Rauschgifte).

Zellulär organisierte Drogen (strukturierte Drogen) sind frische bzw. lebende, getrocknete oder auf andere Weise konservierte Arzneipflanzen bzw. Teile von ihnen. **Nicht zellulär organisierte Drogen** (nicht strukturierte Drogen) sind daraus gewonnene Stoffgemische, z. B. ätherische Öle, Harze, Stärken, Fette, Wachse, isolierte Schleimstoffe und Milchsäfte. Therapeutisch eingesetzte Drogen, die **Arzneidroge**n, werden fast ausschließlich in Form von Zubereitungen angewendet. Sie gelangen entweder als Teedrogen zur Herstellung von Aufgüssen, Abkochungen oder Mazeraten direkt in die Hand des Patienten, werden in der Apotheke zur Herstellung von Zubereitungen für den Patienten verwendet oder sie werden als **Industriedrogen** zur Produktion von Fertigarzneimitteln oder von arzneilich einsetzbaren oder zur Halbsynthese von Arzneistoffen geeigneten Reinstoffen (im vorliegenden Buch gekennzeichnet mit ♦) eingesetzt. **Schmuckdrogen** dienen der Verbesserung des Aussehens von Teegemischen. **Gewürzdrogen** dienen als geschmacks-, geruchs- und farbgebende Zutaten von Lebensmitteln, die auch die Gesundheit schützen und fördern. **Rauschdrogen** werden missbräuchlich angewendet, um euphorische Zustände zu erzeugen.

Die in den Arzneibüchern aufgeführten Drogen werden als officinell bezeichnet (nach lat. officina = Verkaufsraum einer Apotheke).

Da es in neuerer Zeit üblich geworden ist, Drogen, deren Wirkung auf der Gesamtheit ihrer Inhaltsstoffe beruht, nicht ganz logisch, als Wirkstoffe zu bezeichnen (ein Stoff ist definiert als eine chemisch einheitliche Verbindung), muss man ihre an der Wirkung

beteiligten Inhaltsstoffe zwangsläufig wirksame Inhaltsstoffe nennen. Möglich ist es auch, die Zubereitungen aus den Drogen als Wirkstoffe zu bezeichnen, da Zubereitungen aus derselben Droge unterschiedliche Wirkungen haben können, also unterschiedliche „Wirkstoffe“ sind.

2.2 Nomenklatur

Die Bezeichnung von speziellen Drogen oder Drogenzubereitungen erfolgt in den Arzneibüchern meistens mit dem landessprachlichen und dem lateinischen Namen. Dabei sind die lateinischen Bezeichnungen vorzuziehen, weil sie international verständlich sind und eine Droge oder ein Drogenprodukt eindeutig charakterisieren. Bei der lateinischen Bezeichnung wird in der Ph. Eur. der Name der Gattung, im Genitiv singularis stehend, der Bezeichnung des Organs oder des Produkts, im Nominativ singularis stehend, vorangestellt, z. B. *Malvae folium*, *Valerianae tinctura*; bisweilen wird zur eindeutigen Kennzeichnung auch der Arname (Epitheton, Epithet) der Pflanze mit angegeben, z. B. *Menthae piperitae folium*.

Aus traditionellen Gründen hat man bisweilen alte Bezeichnungen beibehalten, z. B. heißt die Blattdroge von *Atropa belladonna* *Belladonnae folium* statt *Atropae folium*. Homöopathische Arzneibücher und häufig auch die Ph. Eur. geben für homöopathische Urtinkturen in der Regel nur den Arnamen an, z. B. *Salvia officinalis*.

Bei deutschen Drogenbezeichnungen wird oft statt einer Übersetzung des lateinischen Namens die Tradition und die sprachliche Kürze bevorzugt, z. B. *Malvae folium*: Malvenblätter (statt Malvenblatt, so aber im ÖAB) oder *Sennae fructus angustifoliae*: Tinnevely-Sennesfrüchte (statt: Frucht des Schmalblättrigen Sennesstrauchs).

In der Ph. Eur., im DAB und in der Ph. Helv. werden die Monographien nach den Anfangsbuchstaben des deutschen Namens des jeweiligen Substantivs geordnet, im ÖAB nach den lateinischen Namen.

2.3 Handels- und Gebrauchsformen

Unzerkleinerte Drogen, die so in den Handel kommen wie sie nach der Ernte und gegebenenfalls nach der Trocknung anfallen, bezeichnet man als **Ganze Drogen** oder **Ganzdrogen**, z. B. *Frangulae cortex totus*. Unter diesen Begriff fallen ganze getrocknete Pflanzen ebenso wie Blätter, Blüten, Samen, Früchte, Rindenstücke, Wurzelstücke und Harzbrocken. Zerkleinerung von Ganzen Drogen führt zu **zerkleinerten, zerbrochenen oder geschnittenen Drogen (Schnittdrogen)**.

Als Zerkleinerungsgrade werden im Drogenhandel gewöhnlich angegeben:

- *concisus*, grob geschnitten,
- *minutim concisus*, fein geschnitten,

- pulvis grossus, grobes Pulver, oder
- pulvis subtilis, feines Pulver, z. B. Frangulae cortex pulv. subt.

Die Ph.Eur. fordert bei zerkleinerten Drogen die Angabe der Siebnummer (lichte Maschenweite in μm) hinter dem Drogennamen. Das DAB empfiehlt für grob geschnittene Drogen die Siebe 4000–2800 (die Zahlen geben die Maschenweite in μm an), für feingeschnittene Drogen Siebe 2000 und für gepulverte Drogen die Siebe 710–180. Bezeichnung des Zerkleinerungsgrades nach DAB: Spezielle Schnitte Maschenweite über 1100, geschnittene Drogen Maschenweite 4000–2000, gepulverte Drogen Maschenweite 710–180.

Beim Zerkleinern anfallende feinere Anteile dürfen nur dann abgetrennt werden, wenn die zerkleinerte Droge als solche oder in Teemischungen verwendet werden soll. Bei Drogen, die zur Extraktion bestimmt sind, darf der feine Anteil nicht entfernt werden, da dessen Wirkstoffgehalt gewöhnlich größer ist als der des groben Anteils, in dem mehr wirkstoffarme Gerüstsubstanzen der Pflanze enthalten sind.

Das Zerkleinern erfolgt, häufig nach leichtem Anfeuchten zur Erzielung glatter Schnitt­ränder und zur Vermeidung eines hohen Anteils an staubförmigen Partikeln, in Mühlen unterschiedlicher Bauart, z. B. Schlagkreuzmühlen, Zahnscheibenmühlen, Schneidmühlen oder Hammermühlen. Durch Kühlen bis auf -5°C kann eine Versprödung des Drogenmaterials und damit eine Erleichterung der Zerkleinerung ermöglicht werden. Zum Klassieren (Trennen der Drogenpartikel nach Zerkleinerungsgrad) können Siebe, Siebmaschinen oder die Trennung durch Luftströme in Windsichtern verwendet werden.

Die Zerkleinerung dient der Erreichung eines möglichst geringen Transportvolumens der Droge, einer hohen Packungsdichte bei der Extraktion und damit der Einsparung an Auszugsmittel sowie der Beschleunigung des Extraktionsvorganges durch Zerstörung von Permeationsbarrieren, Vergrößerung der Angriffsfläche von Auszugsmitteln und Verkürzung der Diffusionsstrecken der Inhaltsstoffe.

Ein hoher Zerkleinerungsgrad setzt die Haltbarkeit von Drogen durch Vergrößerung der Oberfläche und damit durch einen erleichterten Sauerstoffzutritt und durch eine erhöhte Verdunstung flüchtiger Inhaltsstoffe herab. Auch erschwert er die Filtrierbarkeit von Auszügen.

In die Hand des Patienten gelangen gewöhnlich nur grob bis fein geschnittene Drogen zur Bereitung von Arzneitees in loser Form oder in Teefilterbeutel. Nur noch selten werden grob gepulverte Drogen zur Bereitung von Kataplasmen abgegeben. Als Behältnisse für die Abgabe von Tees sind Papierbeutel oder Pappschachteln wenig, Zellophan- oder Pergaminbeutel besser und Beutel aus polyethylenkaschierter Aluminiumfolie gut geeignet.

Die meisten Drogen gelangen in Form von Extrakten (►Kap. 2.8.2) direkt oder nach Verarbeitung zu Phytopharmaka (►Kap. 2.9) in die Hand des Patienten.

2.4 Qualitätsprüfung

2.4.1 Normvorschriften

Die Qualitätsanforderungen an Drogen oder Zubereitungen sind in Normvorschriften für Arzneistoffe festgelegt. Das sind die Monographien der Arzneibücher, im deutschsprachigen Bereich der Ph. Eur., des DAB, des ÖAB, der Ph. Helv. und des HAB, Monographien anderer offizieller Sammlungen, z. B. des DAC, und betriebsinterne Industrievorschriften. Die Arzneibücher sind Sammlungen anerkannter pharmazeutischer Regeln, die für alle bindend vorgeschrieben sind, die Arzneimittel herstellen, in Verkehr bringen oder prüfen.

In 37 europäischen Ländern, den derzeit 27 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und in einigen weiteren europäischen Staaten, wird die Standardisierung anhand eines gemeinsamen Arzneibuchs, des Europäischen Arzneibuchs (Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur.), durchgeführt. Produkte, die nicht oder noch nicht in der Ph. Eur. monographiert sind, müssen nationalen Arzneibüchern oder betriebsinternen Standards entsprechen. Dies gilt ebenso für **Drogen zur Anwendung in der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM)**, auf die in ► Kap. 40 näher eingegangen wird.

Im Rahmen der internationalen Zusammenarbeit ist die Europäische Arzneibuchkommission bemüht, eine Harmonisierung (gegenseitige Anpassung) von allgemeinen Kapiteln und von Monographien der Ph. Eur. und des Japanischen Arzneibuchs (JP) sowie des Arzneibuchs der Vereinigten Staaten von Amerika (USP) zu erreichen. Diese Arbeit wird von der Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) durchgeführt und unterstützt die Arbeit der International Conference on Harmonisation (ICH).

In der Rahmenmonographie „Pflanzliche Drogen, Plantae medicinales“ der Ph. Eur. ist festgehalten, welchen Anforderungen eine Droge genügen muss, hinsichtlich der Art der Herstellung, der Identität, der Reinheit (u. a. Prüfung auf fremde Bestandteile, Pestizidrückstände, mikrobielle Kontamination, Schwermetallgehalt, Aflatoxine, Ochratoxin A), des Gehalts an bestimmten Inhaltsstoffen und der Art der Lagerung.

Grundlegende Anforderungen zur Qualität pflanzlicher Arzneimittel sind in den Leitlinien der EU CPMP/QWP/2819/00 Rev 1 und 2820 niedergelegt.

2.4.2 Prüfung auf Identität

Die Prüfung auf Identität dient dem Ausschluss von Verwechslungen und Verfälschungen. Sie wird durchgeführt:

- durch Sinnesprüfung (organoleptische Prüfung auf Aussehen, Geruch, Geschmack, Konsistenz),
- bei zellulär organisierten Drogen zusätzlich anhand von Strichzeichnungen des mikroskopischen Bildes des Drogenpulvers (in neueren Monographien der Ph. Eur. sind Strichzeichnungen des mikroskopischen Bildes des Pulvers eingefügt, ältere Monogra-

phien erscheinen erneut mit dem mikroskopischen Bild), bisweilen auch ergänzt durch histochemische Nachweisreaktionen auf dem Objektträger (DAB N 2.8.2), z. B. auf Aleuronkörner, Gerbstoffe, Inulin, Lignin, Schleim, Stärke, fettes Öl oder Anthrachinone,

- bei Drogen und Zubereitungen auch durch DC, HPTLC oder HPLC der Inhaltsstoffe,
- bei ätherischen Ölen durch DC, GC und andere Verfahren,
- bei Reinstoffen und Stoffgemischen oft zusammen mit Reinheitsprüfungen anhand physikalisch-chemischer Parameter wie Löslichkeit, relative Dichte, UV- und Lichtabsorption, Brechungsindex, optisches Drehungsvermögen, Schmelztemperatur, Siedetemperatur und Erstarrungstemperatur.

Die mikroskopische Untersuchung von zellulär organisierten Drogen und der Vergleich mit in den Standards oder in der Literatur zu findenden Beschreibungen und Abbildungen, z. B. in der Ph. Eur., im DAC und DAB, ist trotz aller Fortschritte der analytischen Technik die rascheste Methode der Identifizierung.

Da bei chromatographischen Analysen die Laufstrecken bzw. Retentionszeiten von äußeren Bedingungen beeinflusst werden, vergleicht man die chromatographischen Parameter der Drogeninhaltsstoffe mit denen von Reinstoffen (Referenzsubstanzen).

Für spezielle Forschungszwecke ist auch die Identifizierung bzw. Reinheitsuntersuchung von Pflanzen oder Drogen durch Analyse der DNA aus Zellkern, Ribosomen oder Plastiden möglich. Dazu existieren zahlreiche Methoden, die die Polymerase-Kettenreaktion (PCR, Polymerase Chain Reaction, Ph. Eur. 2.6.21) zur Amplifikation (Vermehrung) von Bruchstücken der DNA nutzen.

Eine weitere Methode zur Feststellung der Identität ist die Metabolom-Analyse. Das Metabolom ist die Gesamtheit aller kleinmolekularen Stoffwechselprodukte (Metaboliten), die zu einem bestimmten Zeitpunkt in einem Lebewesen aufzufinden sind. Es wird mit gängigen Analysemethoden erfasst und durch eine multivariate Datenanalyse auf Hochleistungscomputern mit dem einer Originaldroge verglichen.

2.4.3 Prüfung auf Reinheit

Zur Ermittlung der Reinheit wird bei zellulär organisierten Drogen mit Lupe und Mikroskop auf drogenfremde, den Beschreibungen in den Standards nicht entsprechende Teile geprüft. Der Trocknungsverlust, der Gehalt an Asche, an Sulfatasche und an salzsäureunlöslicher Asche werden ermittelt. Die ermittelten Werte dürfen die in den Monographien angegebenen zulässigen Werte nicht überschreiten. In schwierigen Fällen ist auch eine Reinheitskontrolle durch Vergleich der genetischen Fingerprints des Untersuchungsmaterials und einer reinen Droge möglich. Die Reinheit von nicht zellulär organisierten Drogen wird anhand der physikalisch-chemischen Parameter, bei fetten und ätherischen Ölen auch durch chemische Kennzahlen, und anhand des mithilfe der HPLC oder GC ermittelten chromatographischen Profils untersucht. Die Grenzwerte von Pestizidrückständen und Schwermetallen dürfen nicht überschritten werden. Grenzwerte an Mykotoxinen können festgelegt werden (Aflatoxin B₁ und Ochratoxin A). In besonderen Fällen werden Verunreinigungen mit radioaktiven Isotopen berücksichtigt. Die Parameter von pflanzlichen Drogen, die geprüft werden müssen, sind in der Rahmenmonographie „Pflanzliche Drogen“ der Ph. Eur. angegeben.

Darüber hinaus gibt es spezielle Reinheitsanforderungen für Blut und Blutpräparate (► Kap. 32) sowie Immunpräparate (► Kap. 36).

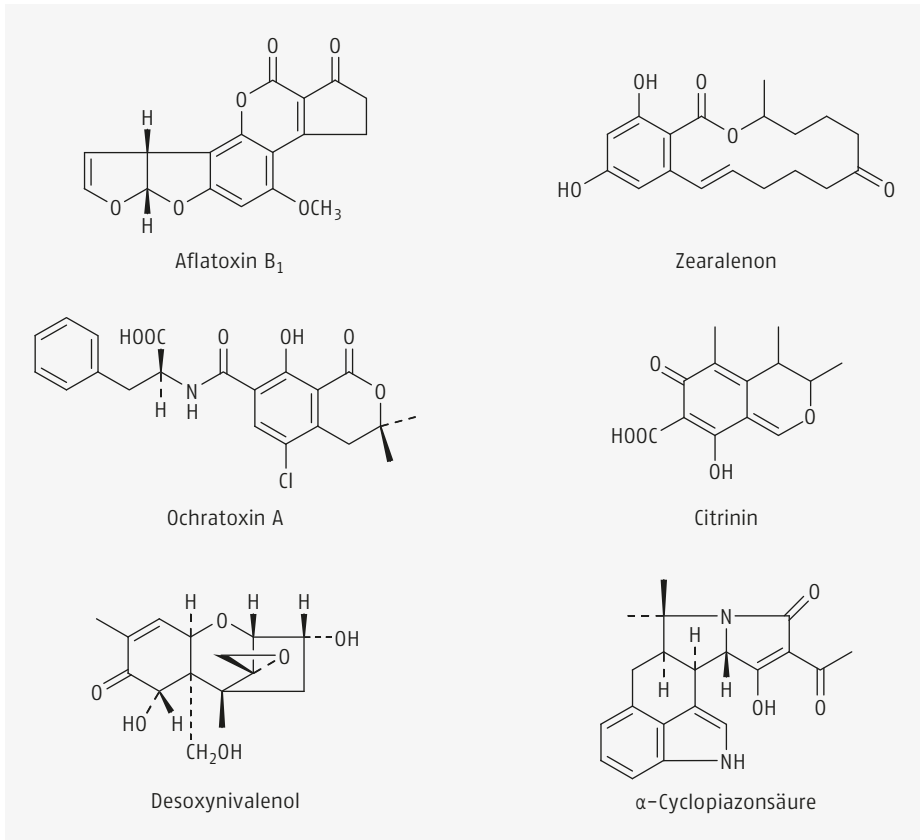
Der Anteil **fremder Bestandteile**, meistens auf 2 % begrenzt, wird bei zellulär organisierten Drogen durch Aussammeln der der Beschreibung in den Standards nicht entsprechenden Teile mithilfe einer Lupe und durch Wägung ermittelt (Ph. Eur. 2.8.2). In den letzten Jahren wurden auch Verunreinigungen von Arzneitees mit Pyrrolizidinalkaloide (► Kap. 30.7.11) enthaltenden Pflanzenteilen beschrieben. Der **Wassergehalt** von zellulär organisierten Drogen wird durch Bestimmung des Trocknungsverlusts (Ph. Eur. 2.2.32) oder bei Drogen mit hohem Gehalt an ätherischem Öl volumetrisch nach Destillation mit Toluol festgestellt (Ph. Eur. 2.2.13). Die Begrenzung des Wassergehalts dient auch dazu, ein Verderben der Drogen zu verhindern. Bei Wassergehalten über 12% kann es zum Wachstum von Schimmelpilzen, zur Vermehrung von Schädlingen und zu enzymatischen Abbaureaktionen der Inhaltsstoffe kommen. Der **Aschegehalt** wird durch Verglühen der getrockneten Droge im Muffelofen erfasst (Ph. Eur. 2.4.16). Bei der Bestimmung der Sulfatasche wird das Material vor dem Verglühen mit Schwefelsäure befeuchtet (Ph. Eur. 2.4.14). Aus der erhaltenen Asche kann der Gehalt an salzsäureunlöslicher Asche nach Extraktion mit Salzsäure ermittelt werden (Ph. Eur. 2.8.1). Der Aschegehalt, besonders der an säureunlöslicher Asche, gibt auch u. a. Auskunft über Verunreinigungen mit Mineralien, z. B. Sand.

Die **mikrobiologische Qualität** ganzer, geschnittener oder pulverisierter Drogen, die Bestandteil eines Arzneimittels sind, ohne dass bei ihrer Verarbeitung eine Keimreduktion stattfindet, muss den Anforderungen des Artikels 5.1.8 der Ph. Eur., Kategorie C, geprüft nach 2.6.12, 2.6.13 und 2.6.31, genügen. Auch an Drogen, die zur Bereitung von Zubereitungen dienen, bei deren Herstellung eine Keimreduktion erfolgt, werden mikrobiologische Qualitätsanforderungen gestellt (Ph. Eur. 5.1.8, Kategorien A und B).

Die Verunreinigung mit Bakterien und niederen Pilzen resultiert vorwiegend aus der Besiedlung von Pflanzen mit diesen Organismen. Die Keimbelastung entspricht etwa der von Lebensmitteln oder Gewürzen und liegt in der Regel zwischen 10^2 – 10^8 Keimen pro Gramm Droge. Sie ist etwa proportional der Drogenoberfläche, d. h. bei Blatt-, Blüten- und Krautdrogen ist sie besonders hoch. Meistens handelt es sich um für den Menschen ungefährliche aerobe Sporenbildner, Hefen, Schimmelsporen und coliforme Keime. Die Keimbelastung kann nach der Ernte bei unsachgemäßer Trocknung und Lagerung stark zunehmen.

Grenzwerte für Pestizidrückstände sind für etwa 70 der zum Schutz der Pflanzen vor Mikroorganismen und tierischen Schädlingen häufig eingesetzten Stoffe vorgeschrieben (Ph. Eur. 2.8.13). Für alle übrigen Pestizide gelten entweder EG-Richtlinien oder ihre Grenzwerte werden aus den von der FAO-WHO (Food and Agriculture Organization in the World Health Organization) veröffentlichten ADI-Werten (Acceptable Daily Intake = Menge, die täglich ohne Bedenken aufgenommen werden kann) errechnet.

Wegen der großen Anzahl der verschiedenen Pflanzenschutzmittel, zurzeit werden weltweit über 500 verschiedene chemische Verbindungen eingesetzt, gestaltet sich ihr Nachweis sehr schwierig. Er wird erheblich vereinfacht, wenn die Art des beim Anbauer praktizierten Pflanzenschutzes bekannt ist. Importe aus Entwicklungsländern können hohe Konzentrationen an Pflanzenschutzmitteln enthalten, die teilweise mit unseren Methoden nicht erfasst werden können. Eine Gefahr der Verunreinigung der Drogen mit Pestiziden ergibt sich auch für die, die in der Nähe von landwirtschaftlich genutzten Flächen von wild wachsenden oder angebaute Arzneipflanzen gesammelt oder geerntet



• **Abb. 2.1** Mykotoxine

wurden, da Nutzpflanzen fast durchweg mit Pflanzenschutzmitteln behandelt werden. Durch Abdrift kommt es zur Verunreinigung der in der Nähe wachsenden Arzneipflanzen.

Schwermetalle dürfen, geprüft nach Ph.Eur. 2.4.27, in einem Kilogramm Droge höchstens enthalten sein: 1 mg Cadmium, 5,0 mg Blei und 0,1 mg Quecksilber. Abweichungen sind in den einzelnen Drogenmonographien angegeben. Die Bestimmung der Schwermetalle erfolgt durch Atomabsorptionsspektrometrie. Grenzprüfungen sind möglich (Ph.Eur. 2.4.8).

Auf die **Mykotoxine** Aflatoxin B₁ und Ochratoxin A wird ebenfalls nach Ph.Eur. geprüft (2.8.18 bzw. 2.8.22).

Mykotoxine sind Stoffwechselprodukte niederer Pilze. Es sind etwa 200 verschiedene Mykotoxine bekannt, die von etwa 300 Arten niederer Pilze produziert werden. Sie gehören unterschiedlichen Stoffklassen an. Sie sind z. B. Polyketide (Aflatoxin A, Zearalenon, Ochratoxin A, Citrinin), Terpene (Trichothecene, z. B. Desoxygenivalenol) oder Alkaloide (z. B. α-Cyclopiazonsäure) • Abb. 2.1. Einige Mykotoxine werden beim Erhitzen zerstört, andere sind relativ stabil und gehen auch in Drogenzubereitungen über. Mykotoxine gelangen in Pflanzen und damit in Nahrungsmittel und Drogen, wenn die sie produzierenden niederer Pilze auf ihnen (epiphytisch) oder in ihnen (endophytisch) leben. Auch die Mykotoxine von im Boden lebenden Pilzen können von Pflanzen durch die Wurzeln

aufgenommen werden. Bei Genuss pflanzlicher Nahrungsmittel aus dem sog. Bioanbau, bei dem keine Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden, ist die Gefahr einer Mykotoxin-aufnahme hoch, besonders dann, wenn die Produkte keinen Erhitzungsprozess durchlaufen. Häufig mit Mykotoxinen verunreinigt sind Drogen aus tropischen und subtropischen Gebieten. Auch während unsachgemäßer Trocknung oder Lagerung können Mykotoxine von auf oder in den Drogen befindlichen Pilzen gebildet werden. Sie sind für Mensch und Tier akut oder chronisch toxisch.

Die Aflatoxin-Verbotsverordnung vom 18. Juli 2000 fordert eine Begrenzung des Gehalts von pflanzlichen Drogen an **Aflatoxin B₁** auf maximal 2 µg/kg und der Summe der Aflatoxine auf 4 µg/kg. Die Bestimmung erfolgt mithilfe der Flüssigchromatographie nach der Monographie „Bestimmung von Aflatoxin B₁ in pflanzlichen Drogen“ (Ph. Eur. 2.8.18). **Ochratoxin A** in pflanzlichen Drogen wird mithilfe der Chromatographie an Immunaффinitätssäulen mit Antikörpern gegen Ochratoxin A nachgewiesen (Ph. Eur. 2.8.22).

Bakterientoxine sind entweder Exotoxine, d. h. sie werden von den Bakterien in das Medium abgegeben, oder Endotoxine, d. h. sie werden erst bei Absterben des Bakteriums frei. Endotoxine sind meistens Lipopolysaccharide. Exotoxine sind Polypeptide oder Proteine. Die Prüfung auf **Bakterien-Endotoxine** ist nach Ph. Eur. 2.6.14 möglich.

Als **Grenzwert für radioaktive Isotope** werden laut EG-Norm höchstens 600 Bcq/kg, bezogen auf das Frischgewicht, zugelassen. Die radioaktiven Isotope stammen vorwiegend aus Reaktorunfällen und Kernwaffentests.

Prüfungen auf die Vielzahl möglicher chemischer Verunreinigungen, zu denen auch Entwesungs- und Entkeimungsmittel bzw. deren Reaktionsprodukte, z. B. mit Pflanzeninhaltsstoffen, gehören, können in den Standards nicht vollständig verankert sein. Es wird aber vorausgesetzt, dass Verunreinigungen, die mithilfe der vorgeschriebenen Prüfmethoden nicht nachgewiesen werden, nicht erlaubt sind, wenn die Vernunft und eine gute pharmazeutische Praxis ihre Abwesenheit erfordern.

2.4.4 Gehaltsbestimmung und Wertbestimmung

Gehaltsbestimmungen erfolgen mit chemischen und/oder physikalisch-chemischen Verfahren. Sie setzen voraus, dass die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe oder Inhaltsstoffgruppen einer Droge bekannt und mit vertretbarem Aufwand quantitativ erfassbar sind. Sind Gehaltsbestimmungen vorgeschrieben, verlangen die Standards einen Mindestgehalt an einem wirksamen Inhaltsstoff, an mehreren oder einer Gruppe von verwandten wirksamen Inhaltsstoffen.

Da sehr häufig Konventionsmethoden eingesetzt werden, erhält man oft keine Absolut-, sondern nur Relativwerte, d. h. auch, dass der im Standard geforderte Gehalt mit der im Standard vorgeschriebenen Methode bestimmt werden muss.

Nicht immer lassen Gehaltsbestimmungen Rückschlüsse auf den therapeutischen Wert einer Droge zu. Oft sind viele Inhaltsstoffe an der Wirkung beteiligt, aber nur ein Einzelwirkstoff oder nur die Summe der Vertreter eines Wirkstoffkomplexes, z. B. der Gehalt an Hydroxyanthracenglykosiden, werden quantitativ erfasst. Bei der Bestimmung von Wirkstoffkomplexen bleibt darüber hinaus unberücksichtigt, dass die Relation von stark wirksamen Komponenten des Wirkstoffkomplexes zu schwach wirksamen Komponenten sehr variabel sein kann.

Wertbestimmungen erfolgen mit physikalisch-chemischen, chemischen, organoleptischen, pharmakologischen oder mikrobiologischen Methoden. Sie werden durchgeführt, wenn sich die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe einer Droge mit analytischen Methoden schwer oder nicht quantitativ erfassen lassen und/oder wenn die Droge einen Wirkstoffkomplex enthält, dessen Komponenten sich in ihrer Wirkung stark unterscheiden, sodass eine Angabe des Gesamtgehalts an Wirkstoffen wenig über den therapeutischen Wert aussagt.

Wertbestimmungen führen nicht zu Gehaltsangaben, sondern zu Aussagen über:

- bestimmte physikalisch-chemische Parameter oder Wirkungen, z. B. über die Quellungszahl bei Schleimstoffen,
- sensorisch bestimmbare Grenzwerte, z. B. den Bitterwert bei Bitterstoffen,
- mit Standardsubstanzen vergleichbare Wirkungen am Tier, auch als Wirkwerte bezeichnet,
- die bakteriostatische Wirkung von Antibiotika,
- katalytische Aktivitäten, z. B. von Enzymen wie Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin, und Blutgerinnungsfaktoren,
- enzymhemmende Wirkungen, z. B. von Heparin und Antithrombin III.

Analytische Leitsubstanzen (analytische Marker) sind chemisch definierte, analytisch gut erfassbare Drogeninhaltsstoffe, deren quantitative Erfassung ausschließlich der analytischen Kontrolle dient. Man nutzt sie zur Kontrolle von Drogen und Zubereitungen sowie zur Inprozess- und Endproduktkontrolle bei der Herstellung von Fertigarzneimitteln, wenn die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe sehr komplex, mit vertretbarem analytischem Aufwand nicht bestimmbar oder unbekannt sind. An der Wirkung der Droge oder des Produkts müssen sie nicht oder nicht maßgeblich beteiligt sein. Über die therapeutische Qualität eines Fertigarzneimittels sagt der Gehalt an einer analytischen Leitsubstanz nur dann etwas aus, wenn gezeigt wurde, dass Präparate mit dem gleichen Gehalt an der Leitsubstanz auch vergleichbare Wirkungen besitzen. **Aktive Leitsubstanzen** (aktive Marker) sind die Wirksamkeit bestimmende oder mitbestimmende Inhaltsstoffe oder Gruppen von Inhaltsstoffen. Sie können ebenfalls zur analytischen Kontrolle eingesetzt werden.

Jeder nach einem bestimmten Verfahren hergestellte Extrakt aus einer Droge oder einem Drogengemisch ist als gesonderter Wirkstoff zu betrachten. Ergebnisse der pharmakologischen und klinischen Untersuchungen sind nur für diesen Extrakt relevant und sind nur dann bedingt (!) auf andere Extrakte übertragbar, wenn alle wesentlichen wirksamen Inhaltsstoffe bekannt und die Konzentrationen an diesen wirksamen Inhaltsstoffen im anderen Extrakt etwa gleich sind. Das ist meistens nicht der Fall.

Von mit unterschiedlichen Verfahren hergestellten Extrakten und Fertigarzneimitteln mit Extrakten verschiedener Hersteller der gleichen Droge ist nicht unbedingt die gleiche therapeutische Wirkung zu erwarten. Ein Austausch verschiedener Phytopharmaka ist kritisch zu betrachten.

2.5 Lagerung

Bei der Lagerung von Drogen kann es durch spontan ablaufende bzw. enzymatisch katalysierte Reaktionen, besonders Oxidations-, Hydrolyse- oder Polymerisationsprozesse, oder durch Verdunstung flüchtiger Substanzen wie ätherischer Öle zu Verlusten von wirksamen Inhaltsstoffen und Farbstoffen kommen. Darüber hinaus können unangenehm riechende und schmeckende, eventuell toxische Zersetzungsprodukte entstehen sowie flüchtige Stoffe aus der Umgebung adsorbiert werden. Mikroorganismen können Bakterien- oder Mykotoxine in den Drogen anreichern. Insektenfraß kann die Drogen unbrauchbar machen. Diese Prozesse werden durch hohen Feuchtigkeitsgehalt der Luft oder der Droge, hohe Temperaturen, Licht und hohen Zerkleinerungsgrad der Drogen begünstigt.

Um der Verderbnis von Drogen vorzubeugen, ist bei der Lagerung Folgendes zu beachten:

- Der Wassergehalt der Drogen darf nicht mehr als 12 % betragen.
- Die relative Luftfeuchte in den Lagerräumen sollte 60 % und die Raumtemperatur 25 °C nicht übersteigen, am besten wird bei + 5 °C in klimatisierten Räumen gelagert, keinesfalls (!) auf einem sog. Kräuterboden unter dem Dach. Die Lagertemperatur sollte möglichst konstant sein, da bei Einwirkung warmer Luft auf kaltes Drogenmaterial Kondenswasserbildung auftritt.
- Lichteinfluss ist zu vermeiden, Licht trägt zur Radikalbildung bei und begünstigt so oxidative Veränderungen.
- Drogen sollten möglichst unzerkleinert gelagert werden. Zerstörung der Gewebe, besonders das Aufreißen der Sekretbehälter, sowie die Vergrößerung der Oberfläche begünstigen den Verlust flüchtiger Stoffe und die Einwirkung von Sauerstoff.
- Drogen dürfen nicht zusammen mit flüchtigen Chemikalien oder anderen stark riechenden Drogen gelagert werden, sie nehmen den Geruch dieser Materialien an.
- Lagerung von getrockneten Kräutern in Säcken ist nicht zweckmäßig, beim Stapeln kommt es zur Grusbildung. Formstabile Behälter sind zur Lagerung besser geeignet.
- Drogen sollten in dicht schließenden, gasdichten Behältern, bei kleineren Mengen z. B. in Gefäßen aus Porzellan, Glas oder Weißblech, aufbewahrt werden. Diese Gefäße verhindern die Verdunstung flüchtiger Bestandteile sowie das Eindringen von Wasserdampf, Sauerstoff und Insekten. Beutel aus Polyethylen oder Polypropylen sind ungeeignet, da das lipophile Material zwar Wasserdampf zurückhält, für flüchtige lipophile Stoffe, wie ätherische Öle, aber durchlässig ist.
- Für Insektenfraß anfällige Drogen müssen vor der Lagerung in geeigneter Weise von lebenden Insekten und ihren Eiern befreit, d. h. einer Entwesung unterworfen werden. Das kann durch Dämpfe von Methylbromid oder durch Druckentwesung mit CO₂, dem sog. Maba-Pex-Verfahren, geschehen.
- Flüssige oder halb feste Drogen, z. B. ätherische und fette Öle, sind, um Sauerstoff weitgehend auszuschließen, in völlig (!) gefüllten, gasdichten Gefäßen aufzubewahren.
- Drogengefäße sollten, bevor die nächste Charge eingefüllt wird, immer völlig entleert und gereinigt werden. Zurückbleibende, mit Mikroorganismen oder Insekten kontaminierte Reste, bei fetten und ätherischen Ölen gebildete Radikale, beschleunigen den Verderb.

2.6 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von Drogen ist auch bei sachgemäßer Lagerung begrenzt. Sie ist von der Art der wirksamen Inhaltsstoffe und Begleitstoffe abhängig und nimmt mit steigendem Zerkleinerungsgrad der Droge ab. Besonders geringe Haltbarkeit haben Drogen mit ätherischen Ölen, fetten Ölen, Gerbstoffen und glykosidischen Inhaltsstoffen.

Geschnittene Drogen mit ätherischen Ölen sollten nach NRE, Tabelle 1.4–2, nicht länger als ein Jahr gelagert werden, in gepulverter Form nicht länger als zwei Wochen. Für geschnittene Drogen ohne flüchtige Substanzen wird eine Höchstlagerzeit von drei Jahren nach der Ernte vorgeschrieben, in gepulverter Form dürfen sie nicht länger als sechs Monate aufbewahrt werden.

2.7 Risiken beim Umgang mit Drogen

Drogen mit stark wirkenden oder die Schleimhaut reizenden Inhaltsstoffen können bereits in Mengen, die beim Pulvern oder Schneiden eingeatmet werden, Anlass zu Vergiftungen sein, z. B. Drogen mit stark wirkenden Alkaloiden, wie Ipecacuanhawurzel, oder mit herzwirksamen Steroidglykosiden, wie Digitalis-purpurea-Blätter. Kontakt mit Allergene enthaltenden Drogen oder Drogenzubereitungen, z. B. mit solchen mit Sesquiterpenlactonen mit exozyklischer Methylengruppe, kann zu Kontaktallergien führen. Ein hohes Sensibilisierungspotenzial haben u. a. Arnika, Artischocke, Beifuß, Benediktenkraut, Mutterkraut, Rainfarn und Römische Kamille.

Beim Pulvern von Drogen, aber auch beim Umfüllen, sollten die Atemwege vor Stäuben geschützt werden. Für allergische Erkrankungen prädisponierte Personen müssen den Kontakt mit allergieauslösenden Drogen und ihren Zubereitungen meiden.

2.8 Zubereitungen aus Drogen

2.8.1 Definition

Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen (*Plantae medicinalis praeparatae Ph. Eur.*) sind homogene Produkte, die durch Verfahren wie Extraktion, Destillation, Pressung, Fraktionierung, Reinigung, Anreicherung oder Fermentation erhalten werden. Nach Ph. Eur. zählen dazu u. a. Extrakte, → ätherische Öle, Presssäfte und verarbeitete Ausscheidungen von Pflanzen. Sie müssen so hergestellt werden, dass gleiche Zubereitungen in ihrer pharmazeutischen Qualität und ihren Wirkungen trotz der Herkunft aus unterschiedlichen Drogenchargen vergleichbar sind (Standardisierung) und sie vorgegebenen Normen (Spezifikationen) entsprechen (Normierung). Diese Normen sind in den Monographien der