

## 5 Phytopharmaka

### 5.1 Abgrenzung

Neben den Teedrogen werden in diesem Buch auch jene Drogen beschrieben, die nicht zur Bereitung eines Tees dienen, sondern aus denen **Phytopharmaka** hergestellt werden. Was Phytopharmaka sind, wurde bereits im Kapitel Teedrogen und Phytopharmaka definiert (siehe Kasten, ► [Kap. 2.1](#)).

Phytopharmaka spielen seit Jahren eine zunehmend wichtiger werdende Rolle im Bereich der pflanzlichen Arzneimittel, besonders in den heute üblichen Arzneiformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Tropfen etc. Der Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH) rechnet allerdings auch die klassischen Tees (die in diesem Buch jedoch gesondert betrachtet werden) zu den Phytopharmaka. Gesetzliche Regelungen, in Deutschland das Gesundheitsmodernisierungsgesetz, und vor allem der Wegfall der Erstattungsfähigkeit haben für viele (nicht rezeptpflichtige) Phytopharmaka zu einem Rückgang des Umsatzes geführt. Hingegen haben andere pflanzliche Produkte, die jedoch keine Arzneimittel sind, an Bedeutung gewonnen, vor allem Nahrungsergänzungsmittel, diätetische Lebensmittel und Medizinprodukte, von denen Phytopharmaka abzugrenzen sind. Die Kenntnis dieser **Abgrenzung** ist für den Apotheker sowie den Anwender sehr wichtig.

#### NemV, §1 Anwendungsbereich

- 1) Nahrungsergänzungsmittel im Sinne dieser Verordnung ist ein Lebensmittel, das
  1. dazu bestimmt ist, die allgemeine Ernährung zu ergänzen,
  2. ein Konzentrat von Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung allein oder in Zusammensetzung darstellt und
  3. in dosierter Form, insbesondere in Form von Kapseln, Pastillen, Tabletten, Pillen und anderen ähnlichen Darreichungsformen, Pulverbeuteln, Flüssigampullen, Flaschen mit Tropfeinsätzen und ähnlichen Darreichungsformen von Flüssigkeiten und Pulvern zur Aufnahme in abgemessenen kleinen Mengen, in den Verkehr gebracht wird.

Die Angaben im Kasten schreibt der §1 der (deutschen) Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV) von 2004 vor, mit der die Europäische Richtlinie von 2002/64 EG in nationales Recht umgesetzt wurde (in Österreich und vielen anderen Ländern wurde analog verfahren). Rechtlich gesehen sind Nahrungsergänzungsmittel im Bereich der Lebensmittel angesiedelt, wobei die moderne Definition, was ein Lebensmittel ist (Europäische Lebensmittel-Basisverordnung EG Nr. 178 von 2002), sehr allgemein definiert: „Alle Stoffe oder Erzeugnisse, die dazu bestimmt sind oder von denen nach vernünftigem Ermessen erwartet werden kann, dass sie in verarbeitetem, teilweise verarbeitetem oder unverarbeitetem Zustand von Menschen aufgenommen werden.“

Da Nahrungsergänzungsmittel als Tabletten, Dragees etc. in den Handel kommen, äußerlich also wie Arzneimittel aussehen, und häufig genug auch mit verklausulierten Heilanpreisungen versehen werden, ist die Entscheidung, ob es sich bei einem bestimmten Produkt nicht doch um ein (nicht zugelassenes) Arzneimittel handelt, für den Apotheker eine schwierige, aber immens wichtige Frage. In letzterem Fall wäre eine Abgabe an Kunden ein strafbarer Tatbestand! Leider ist die Entscheidung, ob etwas ein Nahrungsergänzungsmittel oder doch ein Arzneimittel ist, nicht immer einfach und so mussten sich in den letzten Jahren auch die Gerichte mit Streitfällen (bes. Zimt- oder Ginkgo-Präparate) befassen.

Für die Abgrenzung eines Arzneimittels von einem Lebensmittel ist die Zweckbestimmung von entscheidender Bedeutung. Alle Mittel, „die der Heilung oder Verhütung von Krankheiten dienen, oder die durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung die menschlichen physiologischen Funktionen beeinflussen“, sind **Arzneimittel** und **können nicht gleichzeitig Lebensmittel sein**, dies regeln nicht nur die nationalen Arzneimittelgesetze, sondern auch die Europäische Arzneimittel-Richtlinie von 2001. Seit 1. Juli 2007 gilt die sog. Health-Claims-Verordnung (EG Nr. 1924/2006) zur Regelung gesundheitsbezogener Angaben

über Lebensmittel mit der Einteilung in **Nutrition Claims** (enthalten in Positiv- bzw. Negativ-Listen), **Health-Claims** (mit Bezeichnungen: „ist gut für [...]“ oder „schützt vor [...]“; eine wissenschaftliche Begründung ist erforderlich) und in **Risk Reduction Claims** („hilft das Risiko bei [...] zu senken“). Hier bedarf es einer Zulassung durch die ESFA (European Food Safety Authority). Mit der Verordnung (EU) Nr. 432/2012 und der dazu ergänzenden Verordnung (EU) Nr. 536/2013 erfolgte die Festlegung einer Liste zulässiger gesundheitsbezogener Angaben über Lebensmittel als Angaben über die Reduzierung eines Krankheitsrisikos sowie die Entwicklung und die Gesundheit von Kindern. Damit sind alle nicht zugelassenen und nicht zurückgestellten bzw. noch nicht geprüften Angaben verboten.

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), die für die Prüfung zuständig ist, hat aktuell europaweit 222 gesundheitsbezogenen Angaben zugelassen. Diese sind in der sogenannten Artikel-13-Liste geregelt. Bei den bislang zugelassenen Stoffen handelt es sich vorwiegend um Vitamine und Mineralstoffe. Die Zulassung der Wirkung von Pflanzen und Pflanzeninhaltsstoffen steht noch aus.

Inzwischen ist, der zunehmenden Bedeutung entsprechend, die Literatur über Nahrungsergänzungsmittel stark angewachsen. Eine sehr gute Übersicht findet sich in Lit.<sup>1</sup>, empfehlenswert sind die Bücher von A. Hahn<sup>2</sup>, die NEM-Liste 2008<sup>3</sup> sowie eine Übersicht zu Botanicals in Nahrungsergänzungsmitteln<sup>16</sup>.

**Diätetische Lebensmittel** sind für besondere Ernährungszwecke bestimmt, und zwar für Personen, die sich in besonderen physiologischen Umständen befinden und daher einen besonderen Nutzen aus der kontrollierten Aufnahme bestimmter Nährstoffe ziehen können. Hierher gehören die bekannten Säuglingsanfangs- und -folgenahrungen, die Trinknahrungen für Patienten mit Kau- und Schluckstörungen, Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten), glutenfreie Lebensmittel oder Lebensmittel für intensive Muskelanstrengung.

Anders als bei Nahrungsergänzungsmitteln, bei denen von Gesetzes wegen kein besonderer Nutzen genannt werden muss, ist bei diätetischen Lebensmitteln ein spezifischer Nutzen für eine engere Zielgruppe anzugeben. Im September 2010 (mit Übergangsfrist bis 2012) wurde übrigens beschlossen, die spezifischen Anforderungen an Diabetiker-Lebensmittel zu streichen. Damit musste die Produktion von Lebensmitteln mit dem Hinweis „Für Diabetiker geeignet“ für den deutschen Markt eingestellt werden, denn es kann für Nahrungsmittel mit Zuckeraustauschstoffen kein Nutzen für Diabetiker nachgewiesen werden. Somit gelten für Diabetiker die gleichen Ernährungsempfehlungen wie für die Allgemeinbevölkerung.

**Ergänzende bilanzierte Diäten** sind eine spezielle Gruppe diätetischer Lebensmittel, die erst 2002 genau definiert wurde. Sie müssen alle Anforderungen an diätetische Lebensmittel erfüllen, zusätzlich wird jedoch verlangt, dass sie auf besondere Weise verarbeitet oder formuliert werden und für die diätetische Behandlung von Patienten bestimmt sind. Obwohl sie definitionsgemäß Lebensmittel sind, haben ergänzende bilanzierte Diäten einen therapeutischen Anspruch bei einer definierten Krankheit, Störung oder Beschwerde, die eben durch diätetische Behandlung erfolgt, nicht ausschließlich durch Arzneimittel. Ergänzende bilanzierte Diäten sind im Unterschied zu vollständig bilanzierten Diäten nicht für die ausschließliche Ernährung von Patienten bestimmt. Die Verwendung dieser diätetischen Lebensmittel muss für den Patienten insbesondere nutzbringend und wirksam sein. Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten) unterliegen einem Anzeigeverfahren nach § 4a Abs. 1 DiätV, für welches das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zuständig ist.

**Medizinprodukte** sind Stoffe, die zwar wie Arzneimittel der Erkennung, Verhütung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten dienen, bei denen jedoch die Hauptwirkung nicht durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Mechanismen zustande kommt. Die bestimmungsgemäße Hauptwirkung wird primär auf z. B. physikalischem Weg erreicht. Zu den Medizinprodukten gehören z. B. Implantate, Produkte zur Injektion, Infusion, Transfusion und Dialyse, humanmedizinische

Instrumente, medizinische Software, Katheter, Herzschrittmacher, Dentalprodukte, Verbandstoffe, Sehhilfen, Röntgengeräte, Kondome, ärztliche Instrumente und Labordiagnostika. Aber auch Produkte, die einen Stoff oder Zubereitungen aus Stoffen enthalten oder mit solchen beschichtet sind, die bei gesonderter Verwendung als Arzneimittel oder Bestandteil eines Arzneimittels (einschließlich Plasma-derivate) angesehen werden und in Ergänzung zu den Funktionen des Produkts eine Wirkung auf den menschlichen Körper entfalten, können dazu gehören. Medizinprodukte bedürfen keiner Zulassung, müssen aber ein sog. Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen. Das Medizinproduktegesetz gibt es seit 1995. Die Aufgaben des BfArM im Bereich der Medizinprodukte ergeben sich durch das Medizinproduktegesetz (MPG), die Medizinproduktesicherungsverordnung (MPSV) und die Verordnung über klinische Prüfung von Medizinprodukten (MP-KPV). Einige sog. Schlankheitsmittel und Sättigungskapseln (z. B. mit Chitosan, quellenden Ballaststoffen) wurden als Medizinprodukte angemeldet, inzwischen ist ihre Zahl aber wieder zurückgegangen.

Zur Abgrenzung gegenüber Arzneimitteln sei angemerkt, dass die Leitsätze über **Tee und teeähnliche Produkte** den schwarzen und den grünen Tee sowie nicht vom Teestrauch (*Camellia sinensis*) stammende Pflanzenteile, die in der Art wie Tee verwendet werden (z. B. Kamillentee des Lebensmittelhandels), den **Lebensmitteln** zurechnen. Überschneidungen mit Arzneitees kann es dann nicht geben, solange Tee und teeähnlichen Produkten keine arzneilichen, krankheitsbezogenen Aussagen zugeteilt werden. Ähnliches gilt für **Gewürze** und **Aromen**, die beide dem Lebensmittelbereich zugehören, obwohl einige Gewürzdrogen auch in Arzneimitteln enthalten sind.

Wichtig ist stets die **Zweckbestimmung** des konkreten Produkts. Ein Arzneimittel kann (auch juristisch betrachtet) nicht gleichzeitig Lebensmittel sein und umgekehrt. Aber ein und derselbe Stoff (ein Extrakt aus Kamillenblüten) kann einmal Arzneimittel (z. B. Kamillan<sup>®</sup> supra) und ein andermal Lebensmittel (z. B. Kamille als Tee) sein. Die Art der Herstellung, Qualitätskriterien, die Konzentration von relevanten Inhaltsstoffen, ein Wirksamkeitsnachweis und Zulassungsverfahren entscheiden darüber.

Die **Anwendungsgebiete** der Phytopharmaka sind teilweise die gleichen, wie sie bei Teedrogen beschrieben wurden, zum Teil jedoch von ihnen sehr verschieden. So sind etwa psychische Erkrankungen wie Depression mit Teedrogen praktisch nicht, wohl aber mit entsprechenden Phytopharmaka (*Hypericum*-Präparate) sehr gut zu behandeln. Ähnliches lässt sich für die Therapie der Veneninsuffizienz (Extrakte aus Rosskastanie oder Mäusedorn) und der Behandlung von Hirnleistungsstörungen (*Ginkgo*-Präparate) feststellen. In manchen Therapiebereichen stehen Teedrogen und Phytopharmaka annähernd gleichwertig nebeneinander, z. B. bei nervöser Unruhe und Einschlafstörungen, gastrointestinalen Beschwerden oder Leber- und Gallenbeschwerden. Bei Harnwegsinfektionen geben nicht wenige Ärzte den Tees den Vorzug vor Phytopharmaka, weil beim Tee die Durchspülungstherapie im Vordergrund steht.

Die Entwicklung von Spezialextrakten hat vor allem bei einigen Phytopharmaka Bedeutung, so bei *Ginkgo*-Präparaten und *Hypericum*-Präparaten (► [Kap. 2.2](#)).

Die **Marktbedeutung** der **Phytopharmaka** ist nicht zu unterschätzen. Nach einer Erhebung des Bundesverbands der Arzneimittelhersteller sind für rezeptfreie Arzneimittel in deutschen Apotheken im Jahr 2013 insgesamt 5,98 Mrd. € (Endverbraucherpreise) ausgegeben worden, davon 4,73 Mrd. € in der Selbstmedikation. Phytopharmaka hatten davon einen Anteil von etwa 1,3 Mrd. Euro, das sind rund 22 % (4 % Verordnung, 18 % Selbstmedikation). Dazu kommen noch die nicht-apotheekenpflichtigen Phytopharmaka, die auch in Reformhäusern oder Drogerien vertrieben werden.

In der **Selbstmedikation** spielen vor allem Husten- und Erkältungsmittel, Magenmittel, Beruhigungs- und Schlafmittel, Herz- und Kreislaufmittel (hoher Beratungsbedarf!), Mittel gegen Muskel- und Gelenkschmerzen sowie pflanzliche Tonika und „Geriatrika“ eine Rolle. Der Trend zur Selbstmedikation mit pflanzlichen Arzneimitteln ist anhaltend, nicht zuletzt aus Sorge um mögliche Nebenwirkungen chemisch-synthetischer Arzneimittel. Nicht gering ist dabei auch die Menge an pflanzlichen Arzneimitteln, die zur Vorbeugung von Erkrankungen (Erkältung, Grippe, Schlafstörungen) eingenommen werden.

## 5.2 Extrakte und Extrakterstellung

Martin Tegmeier

### 5.2.1 Die industrielle Herstellung von Pflanzenextrakten

Die moderne Phytotherapie benötigt Arzneimittel, die bei jeder Charge die gleiche Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit besitzen. Die natürlichen Schwankungen im Inhaltsstoffspektrum, die jede einzelne Pflanze und damit auch Arzneidroge kennzeichnen, sollten ausgeglichen werden, um dem Patienten Präparate mit konstantem Wirkstoffgehalt anbieten zu können. Im Unterschied zur Teezubereitung, aber auch zu der Extrakt- und Tinkturherstellung in der **Apotheke**, können durch die Extraktion im **industriellen Maßstab** viele natürliche Schwankungen, die sich aus der Beschaffenheit der Arzneidroge ergeben, kompensiert werden, sodass die Extrakte eine einheitliche Qualität aufweisen. Eine wichtige Voraussetzung für diese hohe Qualität bedeutete der Übergang von der Wildsammlung zum kontrollierten Arzneipflanzenanbau, der bereits einen enormen Qualitätssprung (z. B. im Hinblick auf Verfälschungen, Verwechslungen oder Erntebedingungen) ermöglichte. Die industrielle Extraktion ist aber auch die Basis für die Produktion von Fertigarzneimitteln mit gleichbleibender Zusammensetzung.

Seit der 5. Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs unterscheidet man zwischen **drei Extrakttypen**: den **standardisierten** Extrakten (Extracta normata), den **quantifizierten** Extrakten (Extracta quantificata) und den **anderen Extrakten** (Ph. Eur. 8.0/0765 Extrakte – Extracta). Mit dieser Klassifizierung soll das unterschiedliche Wissen über die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe bei der jeweiligen Arzneidroge berücksichtigt werden. Bei den standardisierten Extrakten (z. B. eingestellter Sennesblättertrockenextrakt) kann der Extrakt auf einen definierten Gehalt an den Inhaltsstoffen, deren Wirksamkeit bekannt ist, z. B. durch die Zugabe von inerten Hilfsstoffen oder durch Vermischen von verschiedenen Extraktchargen eingestellt werden. Da bei den **quantifizierten** Extrakten (z. B. quantifizierter, raffinierter Ginkgotrockenextrakt) diese Kenntnis nicht exakt vorhanden ist, wird der Extrakt über eine oder mehrere Leitsubstanz(en) auf einen definierten Gehaltsbereich meistens durch Vermischen verschiedener Extraktchargen eingestellt. Bei den **anderen**

**Extrakten** (z. B. Baldriantinktur) bestimmen nur die Qualität des Ausgangsmaterials und die Eignung des Herstellungsverfahrens die Extrakttgüte.

### 5.2.2 Extraktion

Um eine kontinuierliche und erschöpfende Extraktion zu realisieren, folgen die modernen Anlagen dem Grundprinzip der **Perkolation**. Durch entsprechende Ergänzungen und Variationen, z. B. Vormazeration und Stufenextraktion, werden die individuellen Bedingungen der Arzneipflanzen und der unterschiedlichen Pflanzenteile beachtet. So ist beispielsweise bei einigen Wurzeldrogen ein Vorquellen notwendig, während bestimmte Blüten- und Blattdrogen einen zügigen Beginn der Hauptextraktion erfordern. Bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel, die zur allopathischen Therapie bestimmt sind, werden fast ausschließlich getrocknete Arzneidroge eingesetzt. Wird, wie z. B. im Fall der Heidelbeeren, die frische oder tiefgefrorene, reife Frucht verwendet, müssen die Produktionsanlagen entsprechend ausgerüstet sein, um eine (mikrobielle) Verderbnis zu vermeiden. Zudem erfolgt meist eine unmittelbare Verarbeitung nach der Ernte, wobei eine kurze Distanz zwischen Ernteflächen und Extraktionsstätte wünschenswert ist.

Die Partikelgröße der Arzneidroge, der sogenannte Extraktionsschnitt, die Art des Extraktionsmittels sowie die Anlagengeometrie und -dimension beeinflussen in Verbindung mit den Umgebungsbedingungen wesentlich das Ergebnis der Extraktion. Durch den geeigneten Extraktionsschnitt wird ein schnelles und möglichst vollständiges Benetzen der Arzneidroge mit dem Extraktionsmittel erreicht. Zu grobe Drogenteile können eine vollständige Extraktion genauso verhindern wie zu fein geschnittene oder pulverisierte Arzneidroge, bei denen beispielsweise die Gefahr der Bildung von Trockenestern droht.

Beim **Extraktionsmittel** orientiert man sich an dem gewünschten Inhaltsstoffmuster, welches aus der Arzneidroge in den Extrakt überführt werden soll. In den vergangenen Jahren haben sich Ethanol-Wasser-Mischungen, deren Mischungsverhältnis die individuellen Bedingungen der jeweiligen Arzneidroge berücksichtigt, als Standardextraktionsmittel etabliert. Die Verwendung von Aceton, Hexan, Methanol und

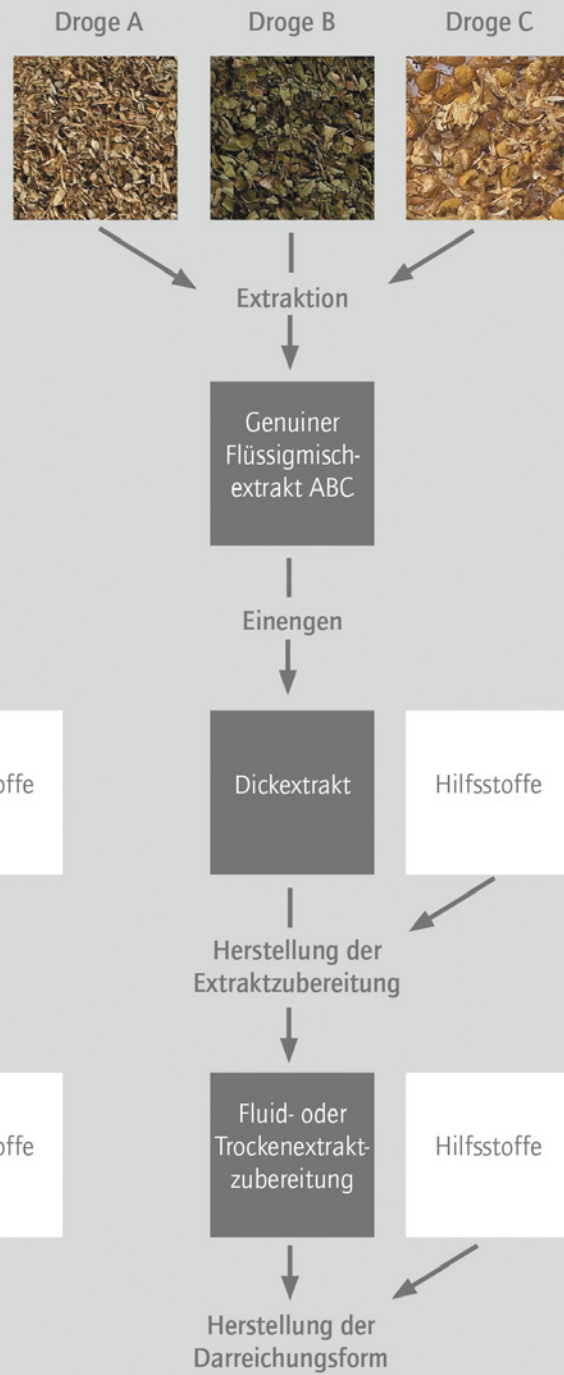
Propanol sowie deren Mischungen mit Wasser bleibt Spezialextrakten vorbehalten. Bei diesen erfolgt durch sehr selektive Extraktion entweder die Anreicherung erwünschter Inhaltsstoffe oder auch die Abtrennung unerwünschter (z. B. toxischer) Substanzen. Beispiele sind Ginkgotrockenextrakt (Abtrennung der Ginkgol-Säuren, siehe Monographie Ginkgo folium) oder einige Hypericum-Extrakte (Anreicherung der Flavonoide). Analog zur klassischen Teezubereitung kann auch eine industrielle Extraktion bei höheren Temperaturen durchgeführt werden. In diesen Fällen kann der Anteil eines organischen Lösungsmittels reduziert werden oder gegebenenfalls komplett entfallen, da heißes Wasser auch eine akzeptable Lipophilie besitzt. Allerdings vermindert sich die Löslichkeit vieler Inhaltsstoffe beim Abkühlen auf normale Umgebungstemperatur wieder, sodass diese Verfahrensoption nur bei einigen Arzneidroge genutzt werden kann. Generell kann ein Temperaturgradient nur eingesetzt werden, wenn die Inhaltsstoffe höhere Temperaturen ohne Qualitätseinbußen tolerieren. In einigen Fällen wird das Extraktionsergebnis auch durch eine Veränderung des pH-Werts erreicht. So enthält z. B. das Extraktionsmittel für die Herstellung des Thymianfluidextrakts etwas Ammoniak. Ein sehr interessantes Extraktionsmittel stellt auch überkritisches Kohlendioxid dar, das bereits mit großem Erfolg im Lebensmittelbereich verwendet wird. Der Vorteil von fluidem Kohlendioxid liegt in seiner exzellenten Extraktionskraft für lipophile Inhaltsstoffe und der nicht vorhandenen Rückstandsproblematik bei den Extrakten. Leider konnte dieses Extraktionsmittel für Arzneidroge bei den Zulassungsbehörden noch nicht etabliert werden.

Die Konstruktion der Extraktionsanlagen ergibt sich aus dem gewünschten Extraktionsverfahren. Prinzipiell soll in den Anlagen durch leichte Modifikationen eine Extraktion entsprechend den spezifischen Erfordernissen der jeweiligen Arzneidroge ermöglicht werden. So sind oft Grundelemente, wie Extraktionsbehälter, mehrfach vorhanden, um durch entsprechende Serienschaltungen beispielsweise Stufenextraktionen ausführen zu können. Der Wunsch, verschiedene organische Extraktionsmittel verwenden oder Extraktionen bei erhöhten Temperaturen ablaufen lassen zu können, führt zu komplexen Anlagen und Betriebsstätten, um alle Anforderungen an die Sicherheit,

Einzelextraktion



Mischextraktion



Beispiel für eine Direktverarbeitung

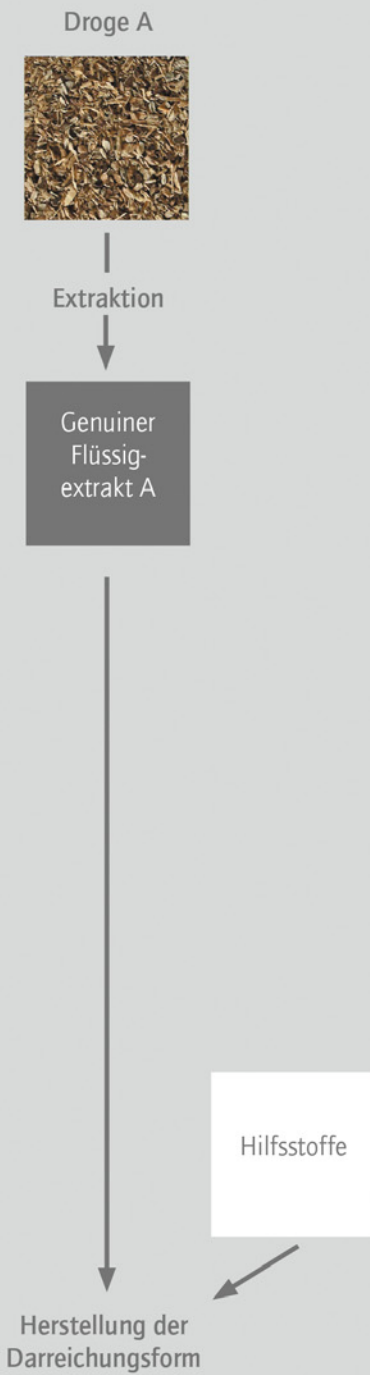


Abb. 5.1 Die Herstellung von Extrakten

Umweltverträglichkeit und Verfahrenstechnik zu erfüllen.

Neben der Extraktion einer einzelnen Arzneidroge können auch mehrere Arzneidrogen gemeinsam extrahiert werden. Bei der **Mischextraktion** ist das bewährte Prinzip der traditionellen Zubereitung von Arzneiteemischungen in den industriellen Maßstab übertragen worden<sup>4</sup>. Dadurch können wichtige Extraktionssynergien zwischen den einzelnen Arzneidrogen wahrgenommen werden, die entscheidend für die Einzigartigkeit von Wirksamkeit und Qualität pflanzlicher Kombinationsarzneimittel sind. Mischextrakte werden nach den gleichen Regeln und mit den gleichen Techniken wie Extrakte aus einer einzelnen Arzneidroge hergestellt. Der einzige Unterschied besteht darin, dass der Extraktionsbehälter bei Mischextrakten mit mehreren Arzneidrogen und nicht nur mit einer befüllt wird.

Als Ergebnis der Extraktion liegt ein **genuiner Flüssigextrakt** vor, der in den meisten Fällen zu einem Dickextrakt weiterverarbeitet wird. Allerdings kann sich auch als Zwischenschritt eine Flüssig-Flüssig-Extraktion anschließen, um eine weitere Selektion bei den Inhaltsstoffen zu erreichen.

Das Europäische Arzneibuch unterscheidet verschiedene Formen des Flüssigextrakts (Ph. Eur. 8.0/0765 **Extrakte** – Extracta). Die **Tinktur** (Tinctura) folgt in ihrem Herstellungsweg dem traditionellen Extraktionsprinzip des früheren Apothekenalltags. So beträgt das Verhältnis von Arzneidrogen zu Auszugsmittel üblicherweise 1 zu 5 oder 1 zu 10, wobei Ethanol in geeigneter Konzentration als Auszugsmittel verwendet wird. Anstelle der ursprünglich als einziges Verfahren zulässigen **Mazeration** kann nun auch eine **Perkolation** durchgeführt werden. Eine Übersicht über gängige Tinkturen enthält ▶ **Tab. 5.1**.

**Fluidextrakte** (Extracta fluida) stellen in den meisten Fällen nur noch eine Zwischenstufe in der Produktion zu **Dickextrakten** (Extracta spissa) und **Trockenextrakten** (Extracta sicca) dar. Die direkte Herstellung eines Fertigarzneimittels mit einem Fluidextrakt erfolgt nur noch, wenn eine flüssige alkoholhaltige Darreichungsform für die Arzneidroge eine therapeutische Relevanz besitzt. In ▶ **Tab. 5.2** werden die in den

bekanntesten Arzneibüchern monographierten Fluidextrakte vorgestellt.

Technologisch betrachtet gehört auch die **Gewinnung von ätherischen Ölen** zu den Extraktionsprozessen. Dabei haben sich drei Verfahrenstechniken etabliert. Die Möglichkeit des Auspressens und -quetschens von Arzneidrogen ohne Erwärmung wie z. B. bei Citronenöl (Limonis aetheroleum) folgt einem **mechanischen** Verfahrensprinzip. Dagegen nutzen die beiden

anderen Herstellungsarten Wärme, sodass sie Bestandteil der thermischen Verfahrenstechnik sind. Während in einigen Fällen das Pflanzenmaterial ohne Zusätze erhitzt wird und die Gewinnung des ätherischen Öls über eine sogenannte „trockene Destillation“ gelingt, wird in den meisten Fällen Wasser zu den Arzneidrogen hinzugefügt, damit der durch die Erwärmung entstehende Dampf als Schleppmedium eine möglichst vollständige Gewinnung des ätherischen Öls gewährleistet, z. B. beim durch **Was-**

**Tab. 5.1** Aufstellung der in der Apothekenpraxis üblichen Tinkturen

Tinktur	Tinctura	Arzneidrogen	Plantae medicinales	Fundstelle
Arnikatinktur	Arnicae tinctura	Arnika Blüten	Arnicae flos	Ph. Eur. 8.0/1809
Baldriantinktur	Valerianae tinctura	Baldrianwurzel	Valerianae radix	Ph. Eur. 8.0/1899
Eingestellte Belladonnatinktur	Belladonnae folii tinctura normata	Belladonnablätter	Belladonnae folium	Ph. Eur. 8.0/1812
Siam-Benzoe-Tinktur	Benzois tonkinensis tinctura	Siam-Benzoe	Benzois tonkinensis	Ph. Eur. 8.0/2157
Sumatra-Benzoe-Tinktur	Benzois sumatranis tinctura	Sumatra-Benzoe	Benzois sumatranis	Ph. Eur. 8.0/1813
Bitterorangenschalentinktur	Aurantii amari epicarpium et mesocarpium tinctura	Bitterorangenschale	Aurantii amari epicarpium et mesocarpium	Ph. Eur. 8.0/1604
Brennnesselblättertinktur	Urticae folii tinctura	Brennnesselblätter	Urticae folium	DAC B – 134
Brennnesselwurzeltinktur	Urticae radices tinctura	Brennnesselwurzel	Urticae radix	DAC B – 137
Eingestellte Cayennepfeffertinktur	Capsici tinctura normata	Cayennepfeffer	Capsici fructus	Ph. Eur. 8.0/2337
Standardisierte Chinarindentinktur	Cinchonae corticis tinctura normata	Chinarinde	Cinchonae cortex	DAC C – 100
Zusammengesetzte Chinatinktur	Cinchonae tinctura composita	Chinarinde, Enzianwurzel, Pomeranzenschale, Zimtrinde	Cinchonae cortex, Gentianae radix, Aurantii pericarpium, Cinnamomi cortex	DAB
Enziantinktur	Gentianae tinctura	Enzianwurzel	Gentianae radix	Ph. Eur. 8.0/1870
Eukalyptustinktur	Eucalypti tinctura	Eukalyptusblätter	Eucalypti folium	DAC E – 190
Ginsengtinktur	Ginseng tinctura	Ginsengwurzel	Ginseng radix	DAC G – 050
Ingwertinktur	Zingiberis tinctura	Ingwerwurzelstock	Zingiberis rhizoma	DAC I – 020
Eingestellte Ipecacuanhatinktur	Ipecacuanhae tinctura normata	Ipecacuanhawurzel	Ipecacuanhae radix	Ph. Eur. 8.0/1530
Korianderfrüchtetinktur	Coriandri fructus tinctura	Koriander	Coriandri fructus	DAC K – 180
Myrrhentinktur	Myrrhae tinctura	Myrrhe	Myrrha	Ph. Eur. 8.0/1877
Eingestellte Opiumtinktur	Opii tinctura normata	Opium	Opium crudum	Ph. Eur. 8.0/1841

**Tab. 5.1** Aufstellung der in der Apothekenpraxis üblichen Tinkturen (Forts.)

Tinktur	Tinctura	Arzneidroge	Plantae medicinales	Fundstelle
Pfefferminztinktur	Menthae piperitae tinctura	Pfefferminzblätter	Menthae piperitae folium	DAC P – 046
Primelwurzeltinktur	Primulae radices tinctura	Primelwurzel	Primulae radix	DAC P – 210
Ratanhiatinktur	Ratanhiae tinctura	Ratanhiawurzel	Ratanhiae radix	Ph. Eur. 8.0/1888
Ringelblumentinktur	Calendulae tinctura	Ringelblumenblüten	Calendulae flos	DAC R – 032
Salbeitinktur	Salviae tinctura	Salbeiblätter	Salviae officinalis folium	Ph. Eur. 8.0/1889
Thymiantinktur	Thymi tinctura	Thymiankraut	Thymi herba	DAC T – 052
Tormentilltinktur	Tormentillae tinctura	Tormentillwurzelstock	Tormentillae rhizoma	Ph. Eur. 8.0/1895
Weißdorntinktur aus Blättern und Blüten	Crataegi tinctura e foliis cum floribus	Weißdornblätter mit Blüten	Crataegi folium cum flore	DAC W – 047
Wermuttinktur	Absinthii tinctura	Wermutkraut	Absinthii herba	DAC W – 050
Zimtrindentinktur	Cinnamomi corticis tinctura	Zimtrinde	Cinnamomi cortex	Ph. Eur. 8.0/1819

**Tab. 5.2** Beispiele für monographierte Fluidextrakte

Fluidextrakt	Extractum fluidum	Arzneidroge	Plantae medicinales	Fundstelle
Eingestellter Chinarennenfluidextrakt	Cinchonae extractum fluidum normatum	Chinarinde	Cinchonae cortex	Ph. Eur. 8.0/1818
Condurangorindenfluidextrakt	Condurango corticis extractum fluidum	Condurangorinde	Condurango cortex	DAC C – 276
Hamamelisblätterfluidextrakt	Hamamelidis folii extractum fluidum	Hamamelisblätter	Hamamelidis folium	DAC H – 025
Hamamelisrindenfluidextrakt	Hamamelidis corticis extractum fluidum	Hamamelisrinde	Hamamelidis cortex	DAC H – 035
Eingestellter Ipecacuanhafluidextrakt	Ipecacuanhae extractum fluidum normatum	Ipecacuanhawurzel	Ipecacuanhae radix	Ph. Eur. 8.0/1875
Kamillenfluidextrakt	Matricariae extractum fluidum	Kamillenblüten	Matricariae flos	Ph. Eur. 8.0/1544
Ringelblumenfluidextrakt	Calendulae extractum fluidum	Ringelblumenblüten	Calendulae flos	DAC R – 030
Eingestellter, ethanolischer Süßholzwurzelfluidextrakt	Liquiritiae extractum fluidum ethanolicum normatum	Süßholzwurzel	Liquiritiae radix	Ph. Eur. 7.3/1536 (nicht mehr in 8.0)
Thymianfluidextrakt	Thymi extractum fluidum	Thymiankraut	Thymi herba	DAB
Quantifizierter Weißdornblättermit-Blüten-Fluidextrakt	Crataegi folii cum flore extractum fluidum quantificatum	Weißdornblätter mit Blüten	Crataegi folium cum flore	Ph. Eur. 8.0/1864

**serdampfdestillation** gewonnenen Nelkenöl (Caryophylli floris aetheroleum).

**Fette Öle** pflanzlichen Ursprungs werden entweder nur durch mechanische Techniken (Kaltpressen, Zentrifugieren) oder durch Kombinationen von Pressen und Lösungsmittelextraktion gewonnen. Gegebenenfalls schließen sich Raffinationsprozesse und eine chemische Behandlung an, um die gewünschte Qualität und Stabilität des pflanzlichen fetten Öls zu gewährleisten.

### 5.2.3 Dickextrakte

In den meisten Fällen können die genuin entstandenen Flüssigextrakte nicht unmittelbar für die Herstellung von Fertigarzneimitteln verwendet werden. Insbesondere bei der Verwendung von nicht wässrigen oder wässrig-ethanolischen Extraktionsmitteln muss im nächsten Verfahrensschritt die Abtrennung des jeweiligen organischen Auszugsmittels (z. B. Aceton, Hexan oder Methanol) erfolgen. Zudem ist oft eine Anreicherung der Extraktivstoffe, die im Sinne des Europäischen Arzneibuchs als Trockenrückstand des genuinen Flüssigextrakts quantifiziert werden, für die Weiterverarbeitung unumgänglich. So erfordern die bei der Herstellung von Trockenextrakten hauptsächlich eingesetzten Sprühtürme und Bandtrockner Extraktivstoffgehalte von mind. 50 %, während die genuinen Flüssigextrakte meist Extraktivstoffgehalte deutlich unter 20 % aufweisen.

Für die Einengung der genuinen Flüssigextrakte werden üblicherweise **Fallstrom-**, **Platten-** und **Vakuum-Umlaufverdampfer** eingesetzt (Abb. 5.2 – Abb. 5.4). Die für die jeweilige Arzneidroge und deren Extrakt am besten geeignete Technik ergibt sich unmittelbar aus dem Charakter der Extraktivstoffe. Im Vordergrund steht dabei deren Thermostabilität, und damit die Frage, wie lange und in welchem Ausmaß Wärmeenergie auf die Extraktivstoffe einwirken darf, ohne dass nennenswerte Qualitätseinbußen bei der Produktion des Dickextrakts auftreten. Zusätzlich muss darauf geachtet werden, ob mit der Veränderung der Polarität und den Lösungseigenschaften der Flüssigphase, die während des Einengungsprozesses kontinuierlich stattfindet, kritische Reaktionen der Extraktivstoffe (z. B. vermehrte Ausfällungen und/oder Aggregationen) auftreten. Neben diesen, für die Verfahrensführung sehr entscheidenden Bedingungen, bildet auch die Anwesenheit von Saponinen in dem genuinen Flüssigextrakt einen teilweise nicht zu un-



○ Abb. 5.2 Fallstromverdampfer



○ Abb. 5.3 Fallstromverdampfer



○ Abb. 5.5 Vakuüm-Umlaufverdampfer

terschätzenden Schwierigkeitsgrad, da Schäumungsprozesse beim Einengen möglichst vermieden werden sollten.

Als maschinentechnische Ergänzung zu den Verdampfern sind in den meisten Betrieben De-

**stillationsanlagen** installiert worden, um die bei der Dickextraktherstellung abgetrennten organischen Extraktionsmittel aufarbeiten zu können. Durch die Aufreinigung können die Flüssigkeiten wieder zur Herstellung neuer Extraktionsmittel verwendet werden, wobei die so-

nannten Redestillate nur für die gleiche Arzneidroge wieder zur Verwendung kommen. Dieser Prozess ist nicht nur ökonomisch, sondern auch aus ökologischer Sicht begrüßenswert.

#### 5.2.4 Ölharze

Das Europäische Arzneibuch hat mit den **Ölharzen** (Oleoresina, Oleosa) für Dickextrakte, welche ein Harz enthalten, das in einem ätherischen und/oder fetten Öl gelöst ist, eine eigene Rubrik geschaffen (Ph. Eur. 8.0/0765 **Extrakte** – Extracta). Aus technologischer Sicht handelt es sich wie bei den üblichen Dickextrakten um eine halbfeste Suspension, wobei der Charakter der extrahierten Pflanzeninhaltsstoffe den Umgang im Produktionsalltag bestimmt. Prominentes Beispiel für diese Extraktgruppe ist das quantifizierte, raffinierte Cayennepfefferölharz (Capsici oleoresina raffinata et quantificata, Ph. Eur. 8.0/2336).

#### 5.2.5 Extraktzubereitungen

Am Ende der Extraktherstellung stehen die Extraktzubereitungen, welche bei der industriellen Herstellung von Phytopharmaka den Wirkstoff darstellen. Im Fall von **Trockenextraktzubereitungen** wird den Dickextrakten (Extracta spissa) im Rahmen des Trocknungsvorgangs das restliche Auszugsmittel entzogen, das hauptsächlich aus Wasser besteht und nur noch Spu-



○ Abb. 5.4 Plattenverdampfer

ren der jeweiligen organischen Phase enthält. Vom Dickextrakt liegen somit nur noch die extrahierten Bestandteile der Arzneidroge vor, welche mit dem Begriff Nativextrakt bezeichnet werden. Bei den meisten Arzneipflanzen neigen die Nativextrakte zu einer plastisch-gummiartigen Konsistenz, die eine weitere Verarbeitung stark einschränken. Deswegen erfolgt schon während des Trocknungsvorgangs die Zugabe von inerten Hilfsstoffen, die die Funktion eines Trägerstoffs und Fließmittels erfüllen. Die Auswahl der geeigneten Hilfsstoffe orientiert sich an dem Charakter der Extraktivstoffe. Dabei werden meistens Maltodextrin, Glucosesirup und mikrokristalline Cellulose als Trägermaterialien sowie hochdisperses Siliciumdioxid als **Fließregulierungsmittel** eingesetzt. In den letzten Jahren hat die früher gern genutzte Lactose aufgrund ihrer (wenn auch seltenen) Intoleranzreaktionen an Bedeutung verloren und wird in den meisten Fällen durch Maltodextrin ersetzt.

Inerte Hilfsstoffe werden aber auch zur Erzielung definierter Wirkstoffkonzentrationen benötigt, wie es insbesondere das Europäische Arzneibuch für standardisierte Extraktzubereitungen (z. B. eingestellter Sennesblättertrockenextrakt, Ph. Eur. 8.0/1261) vorsieht. Daneben existieren Arzneidrogen, wie z. B. Efeublätter, deren Nativextrakte ohne Zugabe von Hilfsstoffen bereits als Trockenextrakte eingesetzt werden können.

Für die **Trocknungsverfahren** bieten sich Sprühtürme an, mit denen große Extraktmengen schnell hergestellt werden können. Eine Alternative stellen Bandtrockner dar, insbesondere in der heute üblichen Konzeption als Vakuumbandtrockner. Die Festlegung des geeigneten Trocknungsverfahrens orientiert sich primär an den Eigenschaften der Arzneidroge und ihrer Dickextrakte. Durch den Trocknungsprozess sollten möglichst keine Qualitätseinbußen und nur geringe Ausbeuteverluste entstehen. Zusätzlich limitieren Chargengrößen und Bedarfsmengen die Maschinentekniken, indem beispielsweise bei Sprühtürmen meist nur Kampagnenproduktionen im Tonnenmaßstab sinnvoll sind. Insbesondere bei den Sprühtürmen darf die Mikrobiologie bei der Prozessführung nicht vernachlässigt werden, um qualitativ hochwertige Trockenextraktzubereitungen zu erhalten. Deswegen sorgen indirekte Uperisationsverfahren für höchste mikrobielle Reinheit bei den Dick-

extrakten, bevor diese in die Trocknungsanlagen gelangen.

Für Produktionsstätten, die neben der Extraktion auch eine Formgebung besitzen, existiert mit der **Direktgranulierung** eine interessante Variante bei der Herstellung von Trockenextrakten. Bei der Direktgranulierung wird der Dickextrakt, bei einigen Arzneipflanzen auch schon der genuine Flüssigextrakt, unmittelbar den Hilfsstoffen für das Granulat hinzugegeben. Bei diesem Verfahren, das sich bei Eintopfgranulierern anbietet, übernimmt der Extrakt gewissermaßen die Funktion einer Granulierflüssigkeit. Die Technik führt zu sehr hochwertigen Trockenextraktzubereitungen oder (Basis-)Granulaten und bietet sich gerade auch bei Arzneipflanzen und deren Zubereitungen an, die nicht so große Produktionsvolumina erreichen.

Neben den Trockenextraktzubereitungen gibt es auch **flüssige Extraktzubereitungen**, bei denen beispielsweise ein definiertes Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) oder eine Standardisierung (z. B. eingestellter, ethanolischer Süßholzwurzel-fluidextrakt, Ph. Eur. 8.0/1536) erzielt werden soll. Wiederum wird der genuine Flüssigextrakt als unmittelbares Produkt der Drogenextraktion zunächst zu einem Dickextrakt eingeeengt, der anschließend meistens mit Ethanol und Wasser auf die gewünschte Zusammensetzung eingestellt wird. Idealerweise entspricht das Lösungsmedium der Fluidextraktzubereitung in seiner Zusammensetzung der des Extraktionsmittels, um die beste Löslichkeit für die Extraktivstoffe zu gewährleisten.

Das Ergebnis einer Extraktion ist zunächst immer ein genuiner Flüssigextrakt, unabhängig davon, ob eine Einzel- oder eine Mischextraktion stattfindet. In den meisten Fällen schließt sich eine Konzentrierung zu einem Dickextrakt an, der dann die Grundlage für die Herstellung der finalen Trockenextrakt- oder Fluidextraktzubereitung bildet. Daneben existieren interessante Alternativwege, indem z. B. der genuine Flüssigextrakt und ein Dickextrakt direkt in ein Granulat eingearbeitet werden können.

Die Auswahl der geeigneten Verdampfertechnik orientiert sich am Inhaltsstoffspektrum des Extrakts. Dabei müssen insbesondere die Thermostabilität und die Löslichkeitseigenschaften der Inhaltsstoffe berücksichtigt werden.

### 5.2.6 Rahmenbedingungen für Extraktionsverfahren

Für die in der Therapie etablierten Arzneidrogen existieren meist Monographien, die vom Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur in London (European Medicines Agency, EMA) publiziert worden sind. Bei diesen Monographien steht die medizinisch-therapeutische Bewertung im Vordergrund. Deswegen werden weitreichende Vorgaben an pflanzliche Arzneimittel formuliert, die die jeweilige Arzneidroge enthalten. So werden die möglichen Extrakttypen sowie die dafür zu wählenden Droge-Extrakt-Verhältnisse (DEV) und Auszugsmittel benannt. Bei Berücksichtigung dieser Vorgaben ist im Rahmen eines Zulassungsverfahrens in der Europäischen Union eine Bezugnahme auf die Monographie möglich. Am Ende der Drogenmonographie *Zingiberis rhizoma* wird die HMPC-Monographie für *Zingiberis rhizoma* (Ingwerwurzelstock) beispielhaft vorgestellt. Neben dem dargestellten Monographie-Text (Community Herbal Monograph) sind noch weitere Informationen verfügbar, z. B. ein umfangreicher Bewertungsbericht (Assessment Report) mit dazugehöriger Literatur (List of References), welche die Grundlage für die Monographie darstellen (siehe Homepage EMA). Vergleichend sind andere Monographie-Texte bzw. Hinweise zum Zugang zu solchen Monographie-Texten zu *Zingiberis rhizoma* ebenfalls im Anhang aufgeführt, und zwar solche aus dem Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.), von der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), der World Health Organisation (WHO) und der Kommission E.

Vorgaben zur **Qualität** des **Extrakts** orientieren sich an den Monographien des Europäischen Arzneibuchs oder den nationalen Ausgaben. So wurden in den vergangenen Jahren kontinuierlich Monographien für Trockenextraktzubereitungen veröffentlicht. Außerdem müssen alle verwendeten Ausgangsmaterialien (von der Arzneidroge bis zum Auszugsmittel) die Qualitätsanforderungen der Arzneibücher erfüllen.

### 5.3 Gesetzliche Bestimmungen zur Beurteilung, Prüfung, Zulassung

Phytopharmaka sind immer Vielstoffgemische. Es ist einleuchtend, dass je nach Ausgangsmaterial (Charge) und Bedingungen bei der Extrakt-



herstellung (Lösungsmittel, Mengenverhältnisse, Extraktionsverfahren, Temperatur, Extraktionsdauer etc.) nicht ohne weiteres Extrakte anfallen werden, die in ihrer Zusammensetzung völlig identisch sind. Selbst bei Verwendung von Drogen mit möglichst gleichen Wirkstoffgehalten und Einhaltung genau definierter Bedingungen bei der Herstellung entstehen Extrakte mit zwar sehr ähnlicher, aber nicht exakt gleicher Zusammensetzung. Um solche Extrakte und entsprechende Phytopharmaka hinsichtlich ihrer **pharmazeutischen Qualität** beurteilen zu können, müssen deshalb bestimmte Angaben von Seiten des Herstellers verlangt werden, die eine Einschätzung der Wirksamkeit erlauben. Es sind daher viele Hersteller von sich aus dazu übergegangen, ihre Präparate entsprechend zu deklarieren. Diese im Folgenden genannten Angaben finden sich häufig schon auf der Verpackung, im Text der Beipackzettel oder in der Roten Liste®.

Zur Beurteilung wichtig sind neben der **Extraktmenge** (meist in mg pro Kapsel, Filmtablette, Dragee etc. oder pro ml) das **Droge-Extrakt-Verhältnis** (DEV, auch exakter als  $DEV_{\text{nativ}}$  bezeichnet) und die Angabe des verwendeten **Auszugsmittels** (AZM).

In diesem Buch sind bei den einzelnen Drogenmonographien im Abschnitt Phytopharmaka immer wieder entsprechende Angaben zu finden.

Die **Extraktmenge** wird zur Rückrechnung auf die ursprüngliche Drogenmenge benötigt, u. a. weil in den Monographien der Kommission E bei den Dosierungsangaben häufig nur auf die Droge Bezug genommen wird, nicht aber auf Zubereitungen (es heißt dann „mittlere Tagesdosis  $\times$  g Droge, ... Zubereitungen entsprechend“).

Das **Droge-Extrakt-Verhältnis** (DEV) wird ebenfalls zur Berechnung der entsprechenden Drogenmenge benötigt. Es gibt an, wie viel Teile eingesetzter Droge einem Teil des erhaltenen Extrakts entsprechen (DEV = Masse eingesetzter Droge zu Masse erhaltener Extrakt). Beispiel: Aus 400 kg Droge werden durch Extraktion mit einem Lösungsmittel 100 kg nativer, getrockneter Extrakt erhalten. Dies entspricht somit einem DEV von 4:1. Dabei weisen große Zahlen auf niedrige Extraktivstoffgehalte hin. Ein DEV

von 20:1 bedeutet z. B. 5 % Extraktivstoffgehalt im betreffenden Drogenmaterial, ein DEV von 4:1 hingegen einen Extraktivstoffgehalt von 25 %. Andererseits bedeutet ein DEV von 20:1 eine wesentlich stärkere Anreicherung der Drogeninhaltsstoffe im Extrakt als dies bei einem DEV 4:1 der Fall ist, was natürlich für die Dosierung des Extrakts im Fertigarzneimittel von Bedeutung ist.

Für verschiedene Extrakte liegen die DEV-Werte häufig in folgenden Bereichen:

- ▶ Trockenextrakte: 3–15:1,
- ▶ Spezialextrakte: > 30:1,
- ▶ Fluidextrakte: ca. 1:1,
- ▶ Tinkturen: ca. 1:5 bis 1:10.

Um immer möglichst ähnlich zusammengesetzte Extrakte zu erhalten (siehe Standardisierung), müssen die eingesetzten Drogenmengen je nach Wirkstoffgehalt variieren. Deshalb schwankt das DEV von Charge zu Charge in Abhängigkeit vom Extraktivstoffgehalt der eingesetzten Droge, dem verwendeten Auszugsmittel und dem Herstellungsverfahren. Das DEV wird daher gewöhnlich als Schwankungsbreite angegeben, z. B. 6–8:1, d. h. 1 Teil Extrakt entspricht 6–8 Teilen Droge als Ausgangsmaterial. Bei höheren DEV-Werten kann die Schwankungsbreite auch größer sein, z. B. 15–25:1; solche Schwankungen sind normal und unvermeidbar. Für die nachfolgenden Berechnungen wird (wie üblich) dann der Mittelwert verwendet (im Beispiel also 20:1). Basis bildet dabei die Beziehung zwischen der erforderlichen Tagesdosis (TD) für die Droge und der TD für den Extrakt:

$$TD \text{ Droge [g]} = TD \text{ Extrakt [g]} \times DEV$$

bzw.

$$TD \text{ Extrakt [g]} = TD \text{ Droge [g]} \\ \text{geteilt durch DEV}$$

Zur Anwendung dieser Angaben auf die Beurteilung von Präparaten zwei Beispiele:

Ein Präparat XY mit einem Extrakt aus *Hyperici herba* ist deklariert mit 750 mg Extrakt pro Tablette, DEV 3–6:1. Daraus ergibt sich ein Mittelwert des DEV von 4,5:1; 1 g Extrakt entspricht somit 4,5 g Drogenmaterial. Für das Präparat lässt sich der dem Gehalt an *Hyperici herba* entsprechende Wert berechnen durch Multiplikation der Extraktmenge mit dem DEV, im gewählten

Beispiel also  $750 \times 4,5 = 3375$  mg Droge *Hyperici herba*, also rund 3,4 g. In der Monographie der Kommission E ist eine notwendige Tagesdosis von 2–4 g Johanniskraut angegeben, Zubereitungen entsprechend. In unserem Beispiel würde also bereits mit einer Tablette die notwendige Tagesdosis erreicht.

Zweites Beispiel: Ein Präparat aus Efeublättern ist folgendermaßen deklariert:

1 Filmtablette enthält 25 mg Trockenextrakt (DEV 5–7,5:1). Aus dem Mittelwert für das DEV von 6,25:1 ergibt sich die der Droge *Hederae folium* entsprechende Menge zu  $25 \times 6,25 = 156,25$  mg; 25 mg Extrakt (1 Filmtablette) entsprechen also ca. 0,156 g Droge. Die Dosierungsempfehlung lautet 3-mal täglich 2 Filmtabletten (diese entsprechen etwa  $3 \times 0,3$  g Droge); damit wird die Dosierungsempfehlung der Kommission-E-Monographie (mittlere Tagesdosis 0,3 g Droge) übererfüllt.

Die Angabe des **Auszugsmittels** (AZM) ist zur Berechnung des Wirkstoffgehalts zwar nicht erforderlich, sie ist aber bei Drogenmaterial mit Inhaltsstoffen unterschiedlicher Löslichkeit von großer Bedeutung, weil sie über die Extraktion der einen oder anderen Gruppe von Inhaltsstoffen eine Aussage erlaubt. So werden in der Gruppe Urologika Präparate aus Brennnesselwurzeln angeboten, deren Extrakte einerseits mit Methanol 20 % oder aber Ethanol 80 % hergestellt wurden. In ersterem Fall werden vorwiegend hydrophile Stoffe (wie Lektine, Polysaccharide) im Präparat enthalten sein, im zweiten Fall vorwiegend lipophile Substanzen (Sterole und Sterolglucoside). Näheres siehe in der Monographie *Urticae radix*. Für eine Beurteilung von Phytopharmaka ist die Angabe des AZM nach Art und Konzentration somit essenziell und wird inzwischen von Herstellern berücksichtigt und auf den Arzneimittelpackungen angegeben.

Die früher (und z. T. auch heute noch) üblichen Begriffe der **Standardisierung** und der **Normierung**, die vor allem in Deutschland gebraucht wurden (und z. T. noch werden), sind im Zuge der Europäisierung weitgehend durch die in die Ph. Eur. eingeführten Extraktbezeichnungen abgelöst worden. Der Begriff „Standardisierung“ wurde wie folgt definiert<sup>5</sup>:

### Standardisierung

Standardisierung bedeutet die Qualitätsvereinheitlichung auf allen Stufen der Herstellung ausgehend von der Droge bis zum Extrakt, die notwendig ist, um einen definierten Standard (Spezifikation) zu erreichen.

Hingegen wurde die „Normierung“ folgendermaßen definiert<sup>6</sup>:

### Normierung

Normierung bedeutet die Einstellung eines Drogenpulvers oder Extrakts auf einen festgelegten Normwert mit Angabe des Mindest- und Höchstgehalts, bezogen auf eine Substanz bzw. Substanzgruppe, die als wirksamkeitsbestimmende gilt.

Die deutsche Übersetzung der **Standardised Extracts** mit „**Standardisierte Extrakte**“ entspricht eher dem früher üblichen Begriff der Normierung, denn bei ihnen erfolgt eine Einstellung auf einen vorgegebenen Gehalt an bekannten **wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen**; Beispiele sind Belladonna- oder Sennes-Extrakte. Hingegen entsprechen die **Quantified Extracts** übersetzt mit „**Quantifizierte Extrakte**“ eher dem, was früher unter standardisiert verstanden wurde, denn hier sind die **Inhaltsstoffe** hinsichtlich ihrer **klinischen Wirksamkeit nicht definiert**; Beispiele sind Hypericum- oder Ginkgo-Extrakte<sup>7</sup>.

In der Praxis wird sehr viel häufiger von „eingestellten“ Präparaten gesprochen, unabhängig davon, ob ein standardisierter oder quantifizierter Extrakt verwendet wurde. Wo die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe nicht eindeutig (oder noch nicht) bekannt sind, werden als analytische Hilfsmittel oft sog. **Leitsubstanzen** verwendet. Es sind dies für die Droge charakteristische Inhaltsstoffe oder Inhaltsstoffgruppen mit auffälligen und/oder analytisch leicht nachweisbaren Strukturen, die aber für die Wirksamkeit nicht unbedingt relevant sind. Leitsubstanzen dienen also analytischen Zwecken bei der Qualitätssicherung eines Produkts. Beispiele für Leitsubstanzen sind die Valerensäuren (*Valeriana radix*) oder das Echinacosid (*Echinacea pallida radix*), wobei beide allerdings teilweise auch als wirksamkeits(mit)bestimmend eingestuft werden.

### 5.3.1 Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Die **Qualität** eines Phytopharmakons wird heute allgemein durch Deklaration folgender Parameter offengelegt (und von Amts wegen verlangt)<sup>8,9</sup>:

- ▶ Art des Wirkstoffs (genaue Drogenbezeichnung als Ausgangsmaterial, Extraktbezeichnung wie z. B. Trockenextrakt),
- ▶ Menge des Wirkstoffs bzw. des Extrakts (bei Tabletten, Kapseln, Dragees usw. pro Einzeldosis, bei flüssigen Arzneiformen pro Packung),
- ▶ das Droge-Extrakt-Verhältnis (z. B. DEV = 8–12:1),
- ▶ Art und Konzentration des Auszugsmittels (z. B. AZM = Methanol 50 % m/m),
- ▶ Indikation(en),
- ▶ empfohlene Tagesdosis.

Die Anforderungen an **Wirksamkeit** und **Unbedenklichkeit** werden häufig durch Berufung auf Monographien (HMPC, ESCOP, Komm. E) erfüllt, zum Teil werden von Seiten der Hersteller klinische Prüfungen durchgeführt bzw. in Auftrag gegeben<sup>17</sup>. Für Kombinationspräparate ist der Beitrag jedes arzneilich wirksamen Bestandteils an der positiven Beurteilung nachzuweisen. Für bekannte Kombinationen bekannter Stoffe kann das „wissenschaftliche Erkenntnismaterial“ genutzt werden.

### 5.3.2 Zulassung von Phytopharmaka

Phytopharmaka dürfen, wie alle anderen Arzneimittel, erst nach Zulassung durch zuständige Behörden in den Verkehr gebracht werden. In Deutschland ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), in Österreich das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) und in der Schweiz seit 2002 das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) zuständig. In allen Fällen ist der Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu erbringen.

Es sei einleitend darauf hingewiesen, dass die Bestimmungen für die Zulassung (gerade auch für pflanzliche Arzneimittel) in den letzten 25 Jahren wiederholt geändert wurden, wobei auch die Umsetzung europäischer Richtlinien in nationales Recht zu bewältigen war. Im Folgenden wird versucht, die ziemlich kompliziert gewordene Materie möglichst übersichtlich darzustellen.

Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern, die bis 1990 weitgehend die Überprüfung ihrer Fertigarzneimittel nach den EG-Richtlinien abgeschlossen hatten, ging Deutschland einen anderen Weg, indem **Kommissionen** für bestimmte **Arzneimittelgruppen** eingesetzt wurden. Diese hatten die Aufgabe, anstatt Fertigarzneimittel Reinsubstanzen, Arzneipflanzen bzw. sonstige Bestandteile bzgl. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aufzubereiten, Monographien zunächst vorab zu publizieren und nach Stellungnahme interessierter Fachleute endgültige Monographien im Bundesanzeiger (BAnZ) zu veröffentlichen. So wurde aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes die **Kommission E** (für den humanmedizinischen Bereich, phytotherapeutische Therapierichtung und Stoffgruppe) als Expertengremium eingerichtet, sie war interdisziplinär zusammengesetzt und begann 1978 ihre Arbeit. Sie hat in ihrer langen Amtsperiode von **1978–1994** von insgesamt **378 Drogen** und **Drogenzubereitungen** das weltweit vorhandene wissenschaftliche Erkenntnismaterial ausgewertet und folgendes erstellt:

- ▶ 230 Positiv-Monographien (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis),
- ▶ 133 Negativmonographien (ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis oder fehlendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial für Wirksamkeitsnachweis),
- ▶ 19 Stoffcharakteristiken,
- ▶ 63 Muster.

Lange waren die Monographien der Kommission E in Deutschland offizieller Standard und fanden auch weltweit Beachtung und Anerkennung. Die Kommission E hat 1994 ihre Arbeit, was die Erarbeitung und Aktualisierung von Monographien angeht, eingestellt. Sie ist aber noch als Expertenkommission für das BfArM für die Therapierichtung **Phytotherapie** beratend tätig.

Neben Positiv- bzw. Negativmonographien wurden von der Kommission E Stoffcharakteristiken für Bestandteile mit unzureichender Wirksamkeit und ohne Risiko, die nur in Kombinationen vorkommen und Muster von Kombinationen publiziert, um das Nachzulassungsverfahren von Altarzneimitteln zu beschleunigen. Ein erster Einschnitt in das Nachzulassungsverfahren erfolgte mit der **5. AMG-Novelle** vom 09.08.1994

(BAnz. Nr. 182 vom 24.09.1994) mit dem Ende der Erstellung und Aktualisierung von Monographien sowie der Beweislastumkehr von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Diese mussten nunmehr vom Antragsteller im Nachzulassungsverfahren (§ 105 Abs. 4 c) nachgewiesen werden. Für Altarzneimittel, die aufgrund der Empirie eine lange Tradition hatten, wurde vom Gesetzgeber in § 109a eine Erleichterung im Nachzulassungsverfahren geschaffen. Dieses Vorgehen für **traditionelle Arzneimittel** nach § 109a AMG entsprach dem Wunsch, die im Verkehr befindlichen Naturheilmittel, mild wirksame Arzneimittel sowie Arzneimittel einer bestimmten Therapierichtung zu erhalten.

Nach § 109a Abs. 2 AMG waren die Anforderungen an die Qualität erfüllt, wenn eine pharmazeutische Dokumentation und ein analytisches Gutachten vorlagen und vom pharmazeutischen Unternehmer eidesstattlich (laut der 26. Bekanntmachung vom 26.07.1995) versichert wurde, „dass das Arzneimittel nach Maßgabe der allgemeinen Verwaltungsvorschrift nach § 26 AMG geprüft ist und die erforderliche Qualität aufweist.“ Bis zum Ablauf der Frist am 01.02.2001 wurden für ca. 7300 Phytopharmaka Anträge zur Nachzulassung nach § 105 AMG bzw. § 109a AMG eingereicht. Als Nachweis der Wirksamkeit für traditionelle Phytopharmaka nach § 109a galten ältere Publikationen, begründete pharmakologische Plausibilität anhand von Inhaltsstoffen sowie, als niedrigste Stufe, die tradierte und dokumentierte Anwendung. Die Verantwortung für die Indikation oblag dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach Anhörung der vom Bundesminister berufenen **Kommission** nach § 109a AMG, die im Frühjahr 1995 ihre Arbeit aufnahm und in den folgenden Jahren 1073 traditionelle Präparate verabschiedete (in 20 Teillisten im BAnz veröffentlicht). Die Anwendungsgebiete wurden unter Berücksichtigung der Besonderheiten dieser Arzneimittel und der tradierten und dokumentierten Erfahrung festgelegt und erhielten den Zusatz: „traditionell angewendet“, mit folgenden Formulierungen für die Anwendungsgebiete:

- ▶ Zur Stärkung oder Kräftigung ...
- ▶ Zur Besserung des Befindens bei ...
- ▶ Zur Unterstützung der Organfunktion ...
- ▶ Zur Vorbeugung gegen ...
- ▶ Als mild wirksames Arzneimittel bei ...

Nach dem Wortlaut des § 109a AMG waren allerdings bestimmte Stoffe und bestimmte Anwendungsgebiete von vorneherein davon ausgeschlossen, in eine solche Liste aufgenommen zu werden. Diese Ausschlusskriterien waren Inhaltsstoffe aus den Anlagen 1b und 4 der Apothekenpflicht- und Freiverkäuflichkeitsverordnung, Stoffe mit pharmakologischen Wirkungen entsprechend § 9 der Verordnung, bestimmte Darreichungsformen entsprechend § 10 der Verordnung und Anwendungsgebiete, die in der Anlage 3 der Verordnung (sog. „Krankheitskatalog“) genannt sind, z. B. ernste Erkrankungen innerer Organe, Stoffwechselkrankheiten oder bestimmte Hautkrankheiten.

Nach § 109a wurden in 20 Teillisten mit der Indikation „traditionell angewendet“ insgesamt **1073 traditionelle** Präparate verabschiedet und im Bundesanzeiger in den Bekanntmachungen veröffentlicht.

Von den traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln nach § 109a waren Phytopharmaka abzugrenzen, die einen höheren Indikationsanspruch besitzen. Zu Recht wurden an diese „rationalen“ Phytopharmaka die gleichen Anforderungen wie an chemisch definierte Arzneimittel gestellt, d. h. Nachweis der Qualität anhand der vom BfArM geprüften pharmazeutischen Dokumentation, wissenschaftliches Erkenntnismaterial zum pharmakologischen Wirkprofil, zur Toxikologie, soweit möglich zur Pharmakokinetik, zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Wurden diese Bedingungen erfüllt, dann erhielten „rationale“ Phytopharmaka den gleichen Zulassungsstatus wie chemisch definierte Präparate. In der Kennzeichnung waren **rationale Phytopharmaka** nach § 105 (Zul.-Nr.: mmm) von zugelassenen **traditionellen Phytopharmaka** nach § 109a (ebenfalls Zul.-Nr.: nnn, später dann Reg.-Nr. nnnnn.00.00) durch den Hinweis „traditionell angewendet bei“ zu unterscheiden.

Ein zweiter Einschnitt in das Zulassungsverfahren für pflanzliche Arzneimittel ergab sich durch die Notwendigkeit, die Europäische Richtlinie 2004/24 EG (Änderung der Richtlinie 2001/83 EG) vom 31. März 2004 in die jeweiligen nationalen Rechtssysteme umzusetzen. In Deutschland erfolgte dies mit der **14. Novelle** zum **AMG** vom **6. September 2005**. Mit dieser europäischen Richtlinie wurde nicht nur ein neuer Ausschuss, das **Committee on Herbal**

**Medicinal Products (HMPC)** als Nachfolger der **Herbal Medicinal Products Working Party (HMPWP)** geschaffen, sondern auch die Regelung für eine einheitliche Verkehrsfähigkeit im europäischen Raum. Nach HMPC existieren in Europa zwei Möglichkeiten der Beurteilung von Phytopharmaka:

**Traditional use:** Hierbei handelt es sich um reine pflanzliche Arzneimittel bzw. solche mit Zusatz von Vitaminen und/oder Mineralstoffen (sofern deren Unbedenklichkeit bewiesen und ihre Wirkung für das Anwendungsgebiet plausibel ist). Die traditionellen Anwendungsgebiete müssen eine Selbstmedikation ohne Inanspruchnahme eines Arztes ermöglichen. Eine belegte langjährige Tradition der Anwendung bedeutet: medizinische Verwendung über mind. 30 Jahre, für außereuropäische Präparate mind. 15 Jahre innerhalb der EU. Es muss ein Qualitätsdossier vorliegen sowie Angaben zur Unbedenklichkeit und Plausibilität der pharmakologischen Wirkungen oder der Wirksamkeit. Erfüllt der Hersteller die vom HMPC verlangten Anforderungen, so erhielt sein Präparat auf Antrag (nach § 39 a–d des AMG; bis 31.12.2008 zu stellen) vom BfArM eine Registernummer (Reg.-Nr.), die somit die traditionellen Arzneimittel leicht erkennbar macht. Nicht registrierte Präparate sind seit 30.04.2011 nicht mehr verkehrsfähig.

**Well-established use:** Hierbei handelt es sich um Phytopharmaka mit einem höheren therapeutischen Anspruch. Grundlage für die Zulassung solcher Präparate sind entweder ein präparatespezifischer Vollertrag mit Unterlagen zur Qualität, Pharmakologie und klinischen Wirksamkeit oder der Bezug auf bibliografische Unterlagen z. B. anhand der HMPC- bzw. ESCOP-Monographien (► **Kap. 6**), die laufend ergänzt und überarbeitet werden. Einzelheiten siehe Lit.<sup>10,18</sup>.

Laut BfArM-Statistik belief sich der Stand für zugelassene und nachgelassene Phytopharmaka (inkl. traditionelle nach § 105 AMG in Verbindung mit § 109a AMG) Ende 2014 auf 1189 Monopräparate und 229 Kombinationspräparate. Für verkehrsfähige traditionelle pflanzliche Arzneimittel (nach § 39a–d AMG), die ein Registrierungsverfahren abgeschlossen haben, beträgt der Stand 110 für Monopräparate und 111 für Kombinationspräparate.

In **Österreich** kannte man neben dem Verfahren der **Vollzulassung** mit ausführlichem Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit auch die **erleichterte Zulassung** (Österr. AMG, § 17a). Letztere konnte nur für rezeptfreie Präparate beantragt werden, die erleichterte Zulassung war auch nur anwendbar für Bestandteile, deren Qualität und Unbedenklichkeit ohne eingehende Begutachtung im Einzelfall gesichert erschienen. Dann wurden für diese Gruppe von Arzneimitteln in der EU-Direktive 2004/24 im Artikel 2 Übergangsbestimmungen definiert mit einer Übergangsfrist bis 30.04.2011. Danach erlosch die nach dem § 17a der früheren Fassung des AMGs erleichtert zugelassenen Arzneimittel die Verkehrsfähigkeit. Die Zulassungsinhaber hatten die Möglichkeit, einen Antrag auf Registrierung als traditionelles pflanzliches Arzneimittel einzubringen, um die Produkte weiter am Markt zu halten.

In der **Schweiz** gab es ähnliche Regelungen wie in Österreich. Zum Heilmittelgesetz vom 01.02.2002 erschienen 2006 Institutsverordnungen (01.10.2006), darunter eine vereinfachte Zulassung für traditionell angewendete Phytopharmaka (Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung).

Auf **europäischer Ebene** besteht seit 1993 ein zweigeteiltes Zulassungssystem:

- ▶ **Zentrale Zulassung** (EWG Verordnung 2309/93), obligatorisch für biotechnologische Produkte, fakultativ für andere „High-Tech-Produkte.“ Die Verordnung sieht die Möglichkeit einer Zulassung gleichzeitig für alle EU-Staaten vor<sup>10</sup>.
- ▶ **Dezentrales Verfahren** (Richtlinie 93/39/EWG) mit gegenseitiger Anerkennung nationaler Zulassungsentscheidungen.

In diesem Zusammenhang ist auch auf die seit 1995 eingerichtete **EMA** (European Medicines Agency, Sitz in London) hinzuweisen, die auch Sitz vom Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) ist; ausführliche Informationen siehe [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

### 5.3.3 Phytoäquivalenz

Durch die immer höheren Anforderungen, die an Phytopharmaka gestellt werden, kam schließlich die Frage nach einer Vergleichbarkeit von Präparaten in Gang. Ähnlich wie die Bioäquivalenz bei chemisch definierten Substanzen wollte man eine therapeutische Äquivalenz für Phytopharmaka definieren. Der hierfür 1994 erstmals zur Diskussion gestellte Begriff der **Phytoäquivalenz**<sup>11</sup> war dabei zunächst die Folge des Nachdenkens darüber, dass es wissenschaftlich, wirtschaftlich und ethisch nicht vertretbar ist, Phytopharmaka, die in ihrer Zusammensetzung sehr ähnlich sind, jeweils einzeln einer klini-

schen Prüfung zu unterziehen. Die Autoren (Uehleke, Frank und Reinhard) postulierten, Zubereitungen mit bekannten wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen und bekannten Begleitstoffen als **phytoäquivalent** zu bezeichnen. Es kam eine längere Diskussion mit unterschiedlichen Argumenten zustande<sup>12,13</sup>, bei denen die Unterschiede der Phytopharmaka im Vergleich zu chemisch definierten Arzneimitteln eine wesentliche Rolle spielten. Als Ergebnis kann festgestellt werden: Eine phytochemische Äquivalenz ist prinzipiell möglich, wenn ein Standard für das Ausgangsdrogenmaterial beachtet wird, wenn das Auszugsmittel und die Herstellungsverfahren vergleichbar sind, wenn ein Standard für die Extraktzubereitung gegeben ist, wenn vergleichbare Präparate hinsichtlich Art und Dosierung vorliegen und schließlich, wenn die Gleichwertigkeit mit geeigneten Methoden qualitativ und quantitativ überprüft werden kann. Von medizinischer Seite wird betont, dass neben der pharmazeutischen bzw. phytochemischen Äquivalenz auch der Nachweis der Bioäquivalenz zu fordern ist. Hierzu wären effektkinetische Untersuchungen notwendig, da bei Pflanzenextrakten wegen mehrerer wirksamkeitsrelevanter Komponenten mit einem breiteren Wirkprofil zu rechnen ist als mit einer isolierten Reinsubstanz<sup>14,15</sup>. Eine eingehende Besprechung von für die Phytoäquivalenz wichtigen Faktoren findet man in Lit.<sup>8,15</sup>.

## Literatur

- <sup>1</sup> A. Hahn und M. Hagenmeyer, Dtsch. Apoth. Ztg. 147, 1918–1929; 2038–2050, 2007
- <sup>2</sup> A. Hahn, Nahrungsergänzungsmittel und ergänzende bilanzierte Diäten, 2. Aufl., Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 2006
- <sup>3</sup> NEM-Liste 2007, Nahrungsergänzungsmittel-Verzeichnis; als Buch und CD-ROM erhältlich, Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 2010/2011
- <sup>4</sup> M. Tegmeier und G. Harnischfeger, Pharm. Ztg. 150, 3970–3979, 2005
- <sup>5</sup> F. Gaedcke, Z. Phytother. 20, 254–263, 1999
- <sup>6</sup> F. W. Hefendehl und C. Lander in Qualität pflanzlicher Arzneimittel, Hrsg.: G. Hanke, APV-Paperback, 1982
- <sup>7</sup> G. Franz, Dtsch. Apoth. Ztg. 142, 1771–1775, 2002
- <sup>8</sup> F. Gaedcke und B. Steinhoff, Phytopharmaka. Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 2000
- <sup>9</sup> Th. Dinger mann (Hrsg.), Transparenzkriterien für pflanzliche Arzneimittel, Karger Verlag Basel, Freiburg, 2000
- <sup>10</sup> D. Loew und B. Steinhoff, Schweiz. Ztschr. Ganzheits-Medizin 18, 102–106, 2006
- <sup>11</sup> B. Uehleke, B. Frank und E. Reinhard, Dtsch. Apoth. Ztg. 134, 1772–1774, 1994
- <sup>12</sup> F. Gaedcke, Dtsch. Apoth. Ztg. 135, 311–318, 1995
- <sup>13</sup> I. Zündorf, Dtsch. Apoth. Ztg. 140, 1060–1064, 2000
- <sup>14</sup> D. Loew und M. Kaszkin in: Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung VII, Hrsg.: V. Schüler, N. Rietbrock, I. Roots und D. Loew, S. 195–202, 2002
- <sup>15</sup> D. Loew und M. Kaszkin, Phytother. Res. 16, 705–711, 2002
- <sup>16</sup> A. Hahn, S. Alban, T. Dinger mann, M. Habs, M. Hagenmeyer, M. Schubert-Zsilavec und M. Ullmann, Botanicals in Nahrungsergänzungsmitteln – Leitfaden zum Einsatz von pflanzlichen Zubereitungen, Karger-Verlag, 2011
- <sup>17</sup> S. A. Jordan und Mitarb., Tox. Appl. Pharmacol. 243, 198–216, 2010
- <sup>18</sup> W. Peschel, Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromaticas 6 (4), 102–111, 2007

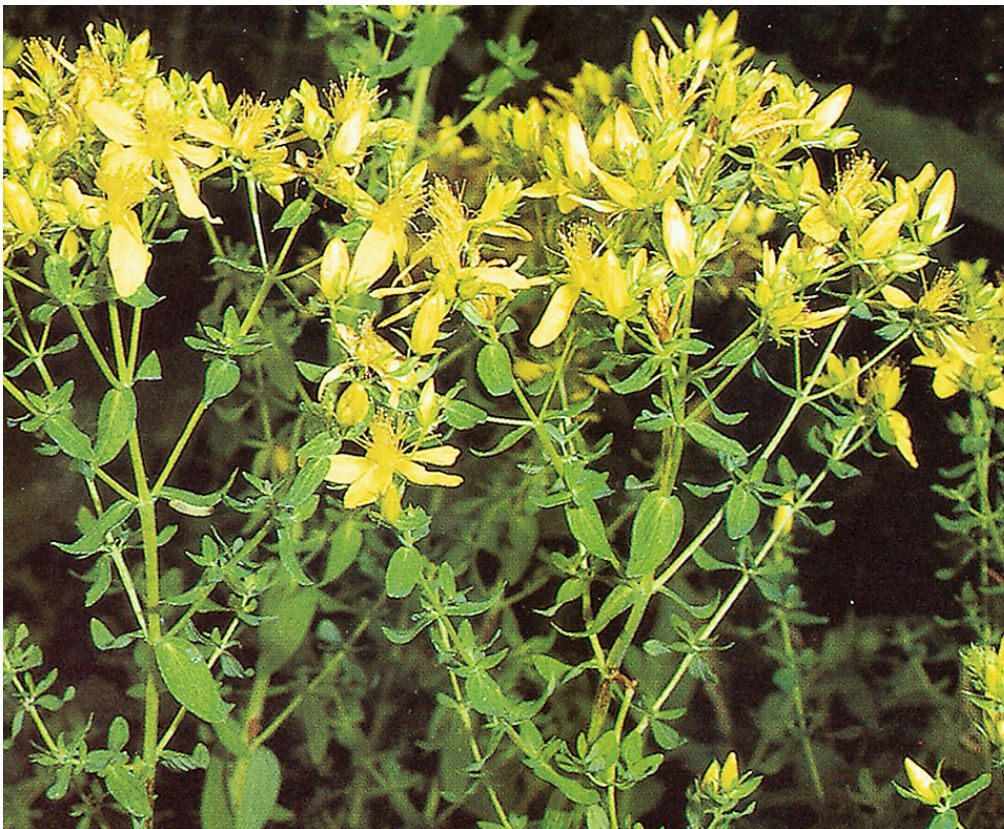


○ Abb.1 Johanniskraut

Die Droge besteht aus den zur Blütezeit geernteten und anschließend getrockneten Zweigspitzen von *Hypericum perforatum* L.

**Beschreibung:** Auffallend sind besonders die gelben bis gelbbraunen, u. U. noch in traubig zusammengesetzten Trugdolden stehenden Blüten, deren Kronblätter auf der Fläche zahlreiche dunkle Punkte oder Striche aufweisen; Kelchblätter lanzettlich, sehr spitz, zur Blütezeit doppelt so lang wie der Fruchtknoten. Die je Blüte ca. 50–60 Staubblätter sind meist in 3 Bündeln verwachsen. Die hell- bis braungrünen, eiförmig-elliptischen, bis 3,5 cm langen, häufig faltig geschrumpften Blätter sind ganzrandig, kahl und deutlich durchscheinend punktiert. Die gelbgrünen, runden Stängelstücke sind hohl und weisen oft 2 einander gegenüberliegende Längsleisten auf (s. auch Abschnitt Verfälschungen).

## *Hyperici herba* Johanniskraut



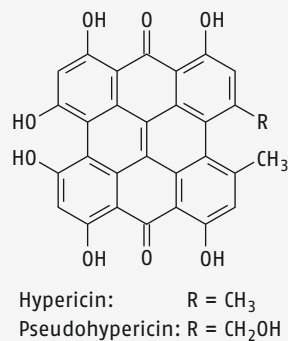
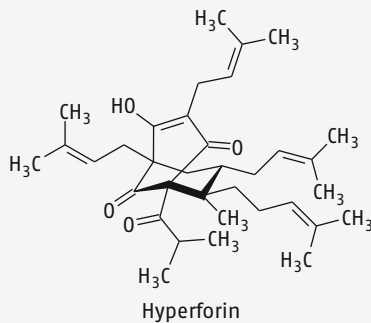
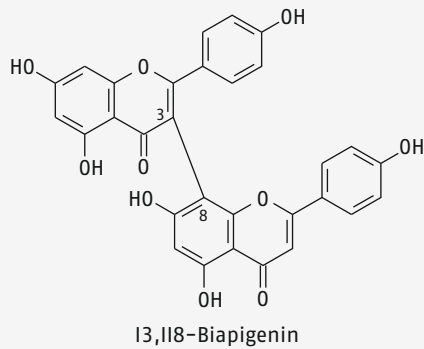
**Monographien:** Ph. Eur. 8.0, HMPC (12/2009), ESCOP, WHO, Kommission E, St. Zul. 1059.99.99.

**Stammpflanze:** *Hypericum perforatum* L. (Johanniskraut), Hypericaceae (= Guttiferae).

**Synonyme:** Tüpfelhartheu, Blutkraut, Johannisblut, Herrgottsblut, Waldhopfenkraut, Feld-

○ Abb.2 *Hypericum perforatum* L., blühende Pflanze

Die etwa 60 cm hohe, krautige Pflanze besitzt 5-zählige, gelbe Blüten mit auffallenden, zahlreichen, langen Staubblättern (○ Abb.3). Die Blätter stehen gegenständig, sind durchscheinend punktiert (Ölbehälter) und besitzen überwiegend am Blattrand blutrote bis schwarze Hypericinbehälter (○ Abb.5). Ein charakteristisches, zur Unterscheidung von anderen *Hypericum*-Arten dienendes Merkmal ist der mit 2 Längsleisten versehene markige Stängel.



hopfenkraut, Walpurgiskraut, Sonnenwendkraut, Mannskraft, Konradskraut, Hexenkraut. St. Johns wort (engl.). Millepertuis, Herbe de la Saint-Jean (franz.).

**Herkunft:** Heute vorwiegend aus dem Anbau in Deutschland, Osteuropa und Chile, nur noch kleinere Mengen aus Wildvorkommen in Europa und dem westlichen Asien.

**Inhaltsstoffe:** Johanniskraut enthält zahlreiche Naturstoffgruppen mit phenolischem Charakter: Hypericine (Naphthodianthrone), Hyperforine (Phloroglucin-Derivate), Flavonoide, Procyanidine, Xanthere, Phenolcarbonsäuren u. a.; gute Übersichten in Lit.<sup>1-3</sup>. Die Droge ent-

hält 0,1–0,3% Naphthodianthrone, die sog. Hypericine (nach Ph. Eur. mind. 0,08% Gesamthypericine, ber. als Hypericin), mit den Hauptkomponenten Hypericin und Pseudohypericin, daneben kommen Proto-, Protopseudo- und Cyclo-Pseudohypericin sowie Skyrin-Derivate vor<sup>3,4</sup>. 0,2–0,4% Phloroglucin-Derivate, bes. Hyperforin<sup>5</sup> und Adhyperforin sowie deren Abbauprodukte, die Furanohyperforine<sup>6,7</sup> und Perforatumon<sup>8</sup>. 2–4% Flavonoide<sup>3,9</sup>, vor allem Hyperosid, Rutosid, Isoquercitrin, Miquelianin u. a.<sup>10</sup> sowie Biflavone (diese nur in den Blüten), darunter 13, 118-Biapigenin und Amentoflavon. Procyanidine<sup>11</sup>, die ebenso wie die Flavonoide die Löslichkeit der Hypericine in Wasser (Teezubereitung!) stark erhöhen<sup>12,13</sup>. Weitere phenolische Inhaltsstoffe sind Xanthon-Derivate<sup>14</sup> sowie Phenolcarbonsäuren (Cryptochlorogensäure u. a.)<sup>15</sup>. Johanniskraut enthält geringe Mengen an ätherischem Öl, das vorwiegend aus Sesquiterpenen besteht (Caryophyllen, Spathulenol u. a.)<sup>16</sup>.

Der Gehalt an allen diesen Inhaltsstoffen ist stark abhängig vom Entwicklungszustand der Pflanze<sup>16</sup>; höchster Gehalt an Hypericinen zur Zeit der voll entwickelten Blüten, höchster Gehalt an Hyperforin in reifen Früchten<sup>17</sup>.

**Wirkungen:** Seit der Entdeckung der antidepressiven Wirkung um etwa 1985 hat die intensive pharmakologische und klinische Forschung dazu geführt, dass eingestellte Hypericum-Extrakte zu den wichtigen Arzneimitteln zur Behandlung von leichten und mittelschweren Depressionen gehören. Das therapeutische Wirkprinzip von Antidepressiva wird mit einer Störung der Signalübertragung von Zelle zu Zelle an Synapsen erklärt, an denen die Neurotransmitter Serotonin, Dopamin, Noradrenalin und Acetylcholin beteiligt sind. Antidepressiva fördern die Signalübertragung in bestimmten Synapsen, indem sie die Wiederaufnahme der Neurotransmitter in die Präsynapse hemmen (z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Sertralin u. a.), die Funktionstüchtigkeit erhöhen und physiologische Prozesse im neuronalen Netzwerk normalisieren, welche somatische, affektive und kognitive Funktionen regulieren. Der Nachweis des pharmakologischen Wirkprofils erfolgt deshalb in vitro molekularpharmakologisch an etablierten Testsystemen; Hinweise auf eine Wirksamkeit erhält man anhand von



Abb. 3 *Hypericum perforatum* L., Blüten

Verhaltensmodellen an lebenden Tieren, der Nachweis erfolgt durch klinische Studien. Im Vordergrund des Interesses steht die Hemmung der synaptosomalen Aufnahme von Serotonin, Dopamin, Noradrenalin sowie GABA und Glutamat<sup>18-20</sup>. Sie liegt für die drei Neurotransmitter bei 2 µg/ml und damit im humantherapeutischen Bereich. Für diese Effekte scheint Hyperforin die hauptverantwortliche Struktur zu sein<sup>18-22</sup>, während die früher vermutete Hemmwirkung auf MAO (Monoaminoxidase) für Hypericum-Extrakte nicht bestätigt werden konnte. Ähnlich wie klassische Antidepressiva bewirken Hypericum-Extrakte auch eine β-Down-Regulation und eine 5-HT<sub>2</sub>-Up-Regulation. Es gilt heute als sicher, dass neben Hyperforin auch die Hypericine, die Flavonoide und Biflavone zur Wirksamkeit der Hypericum-Extrakte beitragen. Von eingestellten Extrakten und Einzelaktionen sind zusätzlich Interaktionen und Bindungen an verschiedene Rezeptoren belegt<sup>23</sup>. Tierexperimentell untersucht wurde die antidepressive Wirkung von Hypericum-Extrakten pharmakologisch an der Interaktion mit Reserpin, Apomorphin oder Ketamin auf zentrale Aktivitäten wie Aggressivität, physikalische Aktivität, ethanolinduzierte Schlafdauer sowie auf induzierte Verhaltensänderungen, z. B. Forced-Swimming-Test (FST)<sup>10,11,24</sup>. Als Hinweis auf zentrale Vorgänge im FST-Test bei Ratten verkürzten verschiedene Flavonoidglykoside sowie Hyperforin die Immobilitätsdauer.

**Wirksamkeit:** Erste kontrollierte klinische Studien begannen etwa um 1985 und sind trotz zwischenzeitlich geänderter Prüfrichtlinien akzeptabel, da grundlegende Anforderungen berücksichtigt werden wie Randomisierung, Placebo- oder Referenzsubstanzkontrolle, Ver-



○ Abb. 4 *Hypericum perforatum* L., frische und zerquetschte Blüte

wendung definierter Kenngrößen wie Hamilton-Depressions-Skala (HAMD), Montgomery-Asberg-Depressions-Skala (MARDS), Hamilton-Angst-Skala (HAMA), Clinical-Global-Impressions-Skala (CGI), Beschwerdeliste nach von Zerssen (B-L), State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI) oder Kurztest der allgemeinen Informationsverarbeitung nach Lehrl sowie confirmatorische Auswertung. Heute fordert die EMA-Richtlinie „Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression“<sup>25</sup> eine Klassifizierung der depressiven Störung nach international anerkanntem System (u. a. den internationalen Diagnoseschlüsseln DSM IV oder ICD-10), kontrollierte klinische Studien von mind. 6-wöchiger Dauer, Bewertung nach der HAMD-Skala (vorzugsweise in der 17-Item Version: Fremdbeurteilungsskala, die 17 typische Merkmale der Depression berücksichtigt, welche zum Summscore aufaddiert werden und eine Graduierung der Schwere erlauben) oder zusätzliche Kriterien. Werte auf der HAMD-Skala bis 12 gelten als normal, bis 20 als leichte, bis 25 als mittlere und darüber als schwere Depression<sup>26</sup>. Als Response gilt eine 50%ige Reduktion des HAMD-Werts bzw. eine Reduktion unter den Wert von 10.

Geprüft wurden ethanolische (50 % oder 60 %, V/V) und methanolische (80 %, V/V) Extrakte mit einer Tagesdosis von 600–900 mg gegen Placebo und u. a. gegen Imipramin, Maprotilin, Fluoxetin, Amitriptylin, Sertralin, Paroxetin oder Lichttherapie. Neben der HAMD-Skala kamen auch andere Bewertungskriterien zur Anwendung. Verschiedene Übersichtsarbeiten<sup>27–32</sup> kommen nach der jeweiligen klinischen Datenlage zu dem Schluss, dass Johan-

niskraut-Extrakte bzgl. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu den am gründlichsten mit zeitgemäßen Verfahren geprüften Arzneimitteln zählen. Dies wird durch mehrere Metaanalysen bestätigt<sup>33–37</sup>, aus denen die Überlegenheit gegenüber Placebo die Gleichwertigkeit zu chemisch definierten Antidepressiva hervorgeht.

**Anwendungsgebiete:** HMPC (well-est. use):

Trockenextrakte 3–7:1 oder 3–6:1, AZM Ethanol 80 %: leichte bis mittelschwere Depressionen (bis ICD-10); Trockenextrakte 2,8–8:1, AZM Ethanol 50–68 %: kurzfristig bei leichter depressiver Verstimmung. **HMPC (trad. use):** innerlich: Linderung vorübergehender mentaler Erschöpfungszustände, symptomatische Behandlung leichter Magen-Darm-Beschwerden; äußerlich: zur symptomatischen Behandlung leichter Hautentzündungen (z. B. Sonnenbrand), zur Heilung von kleinen Wunden. **ESCOP:** ethanolische Extrakte (50–60 % Ethanol oder 80 % Methanol), Tinkturen (49–50 % Ethanol): leichte depressive Störungen oder leichte bis mittelschwere depressive Episoden entsprechend ICD-10. Andere Zubereitungen: leichte Depressionen, Stützung der emotionalen Balance. **Kommission E:** innerlich: psy-



○ Abb. 5 *Hypericum perforatum* L., Blatt mit durchscheinenden Öldrüsen und dunklen Hypericinbehältern



○ Abb. 6 *Hypericum perforatum* L., beim Zerreiben oder Zerquetschen der Blüten entsteht durch freigesetzte Hypericine eine Rotfärbung auf Fingern und Unterlagen (○ Abb. 4).

chovegetative Störungen, depressive Verstimmungszustände, Angst und/oder nervöse Unruhe. Ölige Zubereitungen bei dyspeptischen Beschwerden; äußerlich: ölige Hypericum-Zubereitungen zur Nachbehandlung von scharfen und stumpfen Verletzungen, Myalgien (Muskelschmerzen) und Verbrennungen 1. Grades.

**Volksmedizinische Verwendung**<sup>38</sup>: Seit langer Zeit als Mittel gegen Brandwunden und gegen Melancholie „gar nützlich zu gebrauchen zu den zerknirschten und zerstoßenen Nerven, [...] taugt es dem Schlag, der schweren Not der Melancholia hypochondriaca, [...] dass sie das Blut in den Wunden stillen und dieselbigen, sonderlich was verbrannt ist, heilen.“<sup>39</sup>. Heute noch als Mittel bei Gastritis und Gallenblasenerkrankungen. Bekannt ist auch die Verwendung von Oleum Hyperici (ein Auszug mit Olivenöl, Sonnenblumenöl oder – am besten – mit Weizenkeimöl) zur Wundbehandlung bei Verbrennungen; es fehlte früher in keiner Schmiedewerkstatt. Oleum Hyperici enthält kein Hypericin, sondern dessen rotbraune Abbauprodukte, Flavonoide und Hyperforine<sup>40</sup> bzw. Orthofofin<sup>41</sup>, das Abbauprodukt des Hyperforins.

**Gegenanzeigen:** Bekannte Lichtüberempfindlichkeit der Haut, schwere depressive Episoden, gleichzeitige Gabe von Ciclosporin, Tacrolimus, Indinavir (bzw. anderer Proteinasehemmer in der HIV-Behandlung), Irinotecan, Imatinib, Warfarin, von anderen Zytostatika



sowie von anderen Antidepressiva. Patienten <12 Jahre, Schwangerschaft und Stillzeit aufgrund nicht ausreichender Untersuchungen.

**Nebenwirkungen:** Selten allergische Reaktionen (Hautrötung, Schwellung, Juckreiz), Photosensibilisierung mit sonnenbrandähnlicher Hautreaktion nach starker Sonnenbestrahlung möglich bei hellhäutigen Personen, selten Magen-Darm-Beschwerden, Müdigkeit, Unruhe. Eine Übersicht über die Nebenwirkungen, bes. des Hyperforins, gibt Lit. <sup>46</sup>.

**Wechselwirkungen:** Sie beruhen auf erhöhter Aktivität arzneistoffmetabolisierender Isoenzyme (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19) sowie des Transporterproteins P-Glykoprotein (P-gp). In vitro sind Johanniskraut-Extrakte und insbesondere Hyperforin starke Aktivator des Pregnan-X-Rezeptors, der die Transkription von Cyp3A4 und P-gp vermittelt <sup>42-45</sup>. Folge ist ein Absinken der Plasmaspiegel mit Wirkungsabschwächung von folgenden Arzneistoffen: Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ (z. B. Phenprocoumon, Warfarin), Ciclosporin und Tacrolimus (Immunsuppressiva), Digoxin, Indinavir und anderen Protease-Hemmstoffen in der HIV-Behandlung, Irinotecan (Hemmstoff der Topoisomerase I), Amitriptylin und Nortriptylin, Midazolam, Theophyllin.

Bei Anwendung oraler hormoneller Kontrazeptiva sind Zwischenblutungen möglich; die Sicherheit der Kontrazeption kann herabgesetzt sein. Bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Antidepressiva (Nefazodon, Paroxetin, Sertralin) ist eine verstärkte pharmakologische Wirkung möglich. In Einzelfällen können Übelkeit, Erbrechen, Angst, Ruhelosigkeit und Verwirrtheit auftreten (Übersicht über die Nebenwirkungen, bes. des Hyperforins: Lit. <sup>46</sup>).

**Teezubereitung:** Wird nicht mehr empfohlen (wegen stark schwankender Werte bzgl. der Inhaltsstoffe)! Standardisierten Phytopharmaka ist der Vorzug zu geben. Trotzdem sind noch

Monopräparate im Handel (s. Abschnitt Teepräparate).

2–4 g fein geschnittene Droge mit ca. 150 ml kochendem Wasser übergießen und nach 5–10 min abseihen. Bei Langzeitanwendung Nebenwirkungen beachten!

1 Teelöffel = etwa 1,8 g.

**Teepräparate:** Einige Teepräparate, auch in Filterbeuteln, sind noch auf dem Markt wie z. B. H&S Johanniskraut Tee und Johanniskrauttee Sidroga. Phytopharmaka mit quantifizierten Trockenextrakten sollte der Vorzug gegeben werden.

**Phytopharmaka:** Zahlreiche Monopräparate enthalten Trockenextrakte mit Wirkstärken von 250–900 mg (deklariertes DEV und AZM), sodass eine Umrechnung auf die mittlere Tagesdosis von entspr. 2–4 g Droge (Kommission E) möglich ist. Präparatebeispiele sind: Felis<sup>®</sup> 450 mg Hartkapseln, 650 mg Filmtabletten (Johanniskraut-Trockenextrakt DEV 3,5–6:1, AZM Ethanol 60 %); Jarsin<sup>®</sup> 300/450/750 mg, Jarsin<sup>®</sup> RX 300 mg, überzogene Tbl. bzw. Filmtbl. (Johanniskraut-Trockenextrakt DEV 3–6:1, AZM Methanol 80 %); Kira<sup>®</sup> 300 mg Filmtbl. (Johanniskraut-Trockenextrakt DEV 3–6:1, AZM Methanol 80 %); Laif<sup>®</sup> 612 Filmtbl. (Johanniskraut-Trockenextrakt DEV 5–8:1, AZM Ethanol 50 %) und Laif<sup>®</sup> 900 Filmtbl. (Johanniskraut-Trockenextrakt DEV 3–6:1, AZM Ethanol 80 %). Jarsin<sup>®</sup> RX 300 mg überzogene Tbl. und Laif<sup>®</sup> 900 Filmtbl. sind zugelassen zur Behandlung mittelschwerer bzw. leichter bis mittelschwerer depressiver Episoden, unterliegen der Verschreibungspflicht und sind verordnungsfähig. Für weitere Präparate wird auf die Rote Liste<sup>®</sup> verwiesen.

**Prüfung:** Makroskopisch (s. Abschnitt Beschreibung) und mikroskopisch. Auffällig sind die im Blattmesophyll verstreuten, großen, kugeligen Exkretbehälter (o Abb. 5), die oft mehr

als den halben Blattquerschnitt einnehmen und die mit stark lichtbrechenden Tropfen erfüllt sind. In der Nähe des Blattrandes liegen schwärzliche, Hypericin enthaltende Exkretbehälter. In den gelblichen Korollblättern zahlreiche, etwa 200 µm weite Hypericinbehälter; solche findet man auch in der Konnektivspitze der Staubblätter. Pollen etwa 25 µm, rundlich bis dreiseitig, glatt.

Eine Identitätsprüfung kann mittels DC erfolgen (nach Ph. Eur. Nachweis der Flavonoide und Hypericine im charakteristischen Fingerprint), s. dazu auch Abschnitt Verfälschungen. Der Gehalt an Hypericinen, Flavonoiden und Hyperforin in Hypericum-Präparaten wird mittels HPLC bestimmt (Detailangaben auch in Ph.-Eur.-Monographie „Quantifizierter Johanniskrauttrockenextrakt, Hyperici herbae extractum siccum quantificatum“).

**Verfälschungen:** Nur noch bei Droge aus Wildsammlungen durch andere *Hypericum*-Arten. Solche lassen sich vor allem an Stängelstücken erkennen: *Hypericum maculatum* CRANTZ hat 4-kantige Stängel (am häufigsten beobachtet), *Hypericum montanum* L. hat stielrunde Stängel. Bei *Hypericum barbatum* JACQU. sind die Laubblätter nicht oder nur sehr spärlich punktiert. Eine ausführliche Beschreibung der *Hypericum*-Arten, die evtl. als Verfälschung in Betracht kommen, einschließlich einer DC-Prüfung mit Farbbildung findet sich in Lit. <sup>47</sup>.

Erwähnenswert ist es, dass in einer Untersuchung von freiverkäuflichen, nicht apothekenpflichtigen Johanniskrautpräparaten mehrfach eine nichtoffizielle Johanniskraut-Varietät chinesischer Herkunft ohne jeglichen Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsnachweis gefunden wurde <sup>48</sup>. Eine Unterscheidbarkeit zur offizinellen Droge ist über den dünnschichtchromatographischen Fingerprint möglich <sup>48</sup>.

Volk / Wichtl / Loew





○ Abb. 1 Sennesblätter

Die Droge besteht aus den getrockneten Fiederblättern von *Cassia angustifolia* VAHL und *Cassia senna* L.

**Beschreibung:** Die kurzgestielten, ganzrandigen, lanzettlichen bis schmal-lanzettlichen Fiederblättchen sind 2–6 cm lang und 7–12 mm breit. Ihr Blattgrund ist asymmetrisch, ihre Spreite ist dünn, starr, zerbrechlich, hellgrün und erscheint kahl.

**Geruch:** Schwach, eigentümlich.

**Geschmack:** Anfangs süßlich, dann bitter.

## *Sennae folium* Sennesblätter

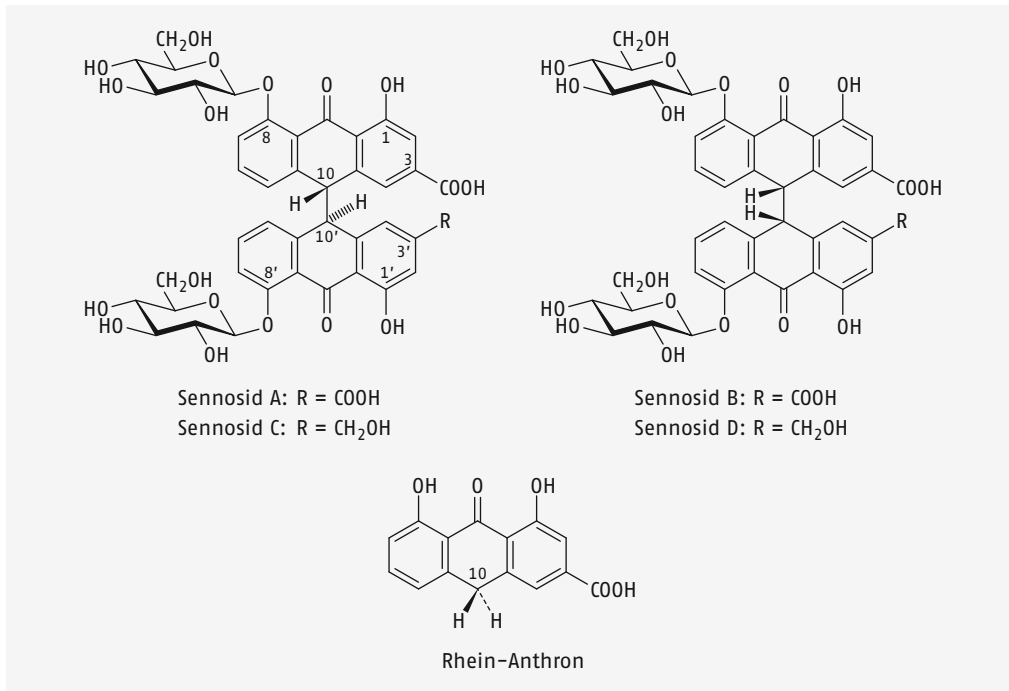


**Monographien:** Ph. Eur. 8.3, HMPC (10/2006); ESCOP; WHO; Kommission E; St. Zul. 7399.99.99.

**Stammpflanzen:** *Cassia angustifolia* VAHL (liefert sog. Tinnevelly-Senna) und *Cassia senna* L. (syn. *Cassia acutifolia* DELILE, liefert sog. Alexandriner-Senna), Caesalpiaceae. Heute werden die beiden Arten meistens als eine Art zusammengefasst, nämlich als *Senna alexand-*

○ Abb. 2 *Cassia angustifolia* VAHL, blühende Zweige

Der etwa 1–1,5 m hohe Strauch trägt traubige Blütenstände mit zahlreichen gelben, etwa 3 cm großen, zygomorphen Blüten (im Gegensatz zu den Schmetterlingsblüten mit aufsteigender Knospendeckung!). Die Blätter sind paarig gefiedert mit oval-lanzettlichen Fiederblättchen, die Hülsen flach, etwas nierenförmig gebogen, braungrün und pergamentartig mit sich deutlich abdrückenden Samen.



*rina* MILL. Die Ph. Eur. folgt dieser Auffassung bisher nicht.

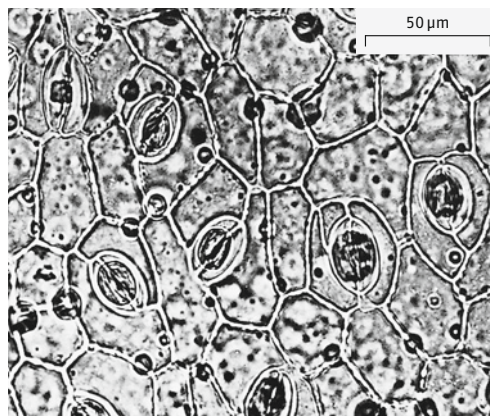
**Synonyme:** Senna leaf, Cassia leaf (engl.).  
Feuille se séné (franz.).

**Herkunft:** *Cassia angustifolia* (Tinnevely-Senna) ist in Arabien heimisch, wird aber in großem Umfang in Südindien kultiviert<sup>1</sup>; *Cassia senna* (Alexandriener- oder Khartum-Senna) ist in Nord- und Nordostafrika beheimatet und wird im Niltal angebaut. Die Drogenimporte kommen hauptsächlich aus Indien und aus dem Sudan.

**Inhaltsstoffe:** Meist über 3% Dianthronglykoside enthaltend. Hauptwirkstoffe sind die Isodianthronglykoside Sennosid A, Sennosid A<sub>1</sub> und Sennosid B, daneben die stereoisomeren Isodianthronglykoside Sennosid C und Sennosid D, außerdem u. a. die Sennoside E–F<sup>2,3</sup> sowie kleine Anteile an Anthrachinonglykosiden, bes. Rhein-8-glucosid und -sophorosid<sup>4</sup> (nach Ph. Eur. mind. 2,5% Hydroxyanthracenglykoside, ber. als Sennosid B); das Entfernen der Blütenknospen steigert den Sennosidgehalt in den Blättern deutlich, die jüngsten Blätter weisen den höchsten Sennosidgehalt auf<sup>5</sup>. Weiterhin etwa 2–3% Schleimstoffe<sup>6</sup>; Flavonoide, bes. Kämpferol-Derivate<sup>4</sup>; Naphthalingly-

koside wie z. B. Tinnevellingleucosid (in Tinnevely-Senna) oder Hydroxymuscingleucosid (in Alexandriener-Senna)<sup>7</sup>; ca. 0,05% ätherisches Öl (Mono- und Sesquiterpene, Phenylpropane, Palmitinsäure u. a. enthaltend)<sup>8</sup> und Benzophenon-Derivate.

**Wirkungen/Wirkungsmechanismus:** Das komplexe Gemisch der Dianthronglykoside (Sennoside A–F) gehört zur Gruppe der antiabsortiv und sekretagog wirkenden Laxanzien. Sie werden im Magen-Darm-Trakt kaum resorbiert, sondern erst im Kolon bakteriell in



○ Abb. 4 Blattepidermis mit überwiegend parazytischen Spaltöffnungen



○ Abb. 3 *Cassia angustifolia* VAHL, leicht zygomorphe Blüten

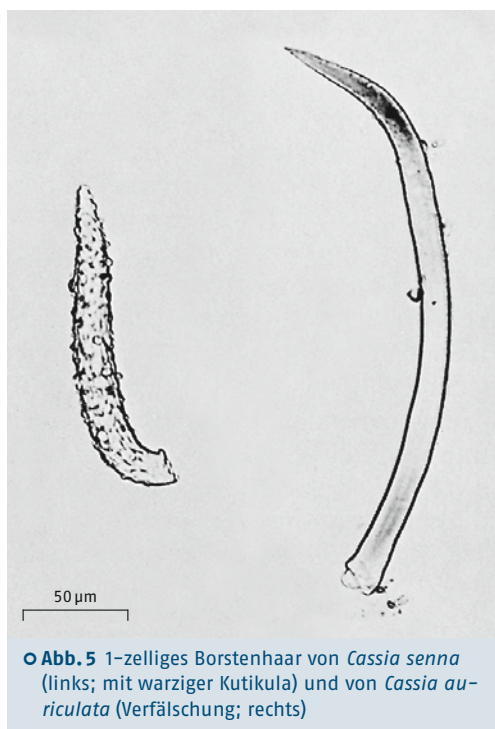
die wirksamen Metaboliten (Anthrone) gespalten, die durch direkten Kontakt mit der Darmschleimhaut wirken (Kontaktlaxanzien). Zu Wirkungen und zum Wirkungsmechanismus siehe die ausführlichen Angaben in Lit.<sup>9,10,12</sup> und in der Monographie *Aloe barbadensis*; zur Bioverfügbarkeit im Darm siehe Lit.<sup>11,13</sup>. In-vitro-Untersuchungen zeigen proliferationshemmende und antimutagene Eigenschaften von Extrakten bzw. Anthracen-Derivaten aus *Cassia angustifolia*<sup>12,13</sup>.

**Anwendungsgebiete:** HMPC (well-est. use): kurzzeitig zur Behandlung einer gelegentlich auftretenden Obstipation. ESCOP: kurzfristige Behandlung einer gelegentlich auftretenden Obstipation. **Kommission E:** Obstipation.

**Anmerkung:** Sennesblätter gehören zu den am häufigsten gebrauchten pflanzlichen Abführmitteln; Angaben zur Beratung in Lit.<sup>14</sup>.

**Gegenanzeigen:** Darmverschluss, akut entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis), abdominale Schmerzen unklarer Genese, schwere Dehydratation mit Wasser-, Elektrolytverlusten, Kinder < 12 Jahre. Aufgrund unzureichender toxikologischer Untersuchungen nicht in Schwangerschaft und Stillzeit.

**Nebenwirkungen:** In Einzelfällen krampfartige Magen-Darm-Beschwerden (Dosisredukti-



○ **Abb. 5** 1-zelliges Borstenhaar von *Cassia senna* (links; mit warziger Kutikula) und von *Cassia auriculata* (Verfälschung; rechts)



○ **Abb. 6** Blattunterseite von *Cassia auriculata* (Verfälschung!) mit langer, dichterem Behaarung



○ **Abb. 7** Blattunterseite von *Cassia senna* mit kurzen Borstenhaaren

on erforderlich). Bei chronischer Anwendung und nach Durchfällen kann es zu Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts kommen, besonders zu Kaliumverlusten. Folgen sind Störungen der Herzfunktion und Muskelschwäche, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden, Diuretika oder Nebennierenrindensteroiden. Nach längerer Einnahme können Albuminurie, Hämaturie und harmlose reversible Pigmentierung der Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli) auftreten. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Einnahme senneshaltiger Laxanzien und dem Auftreten von Dickdarm- oder anderen Karzinomen<sup>15-19</sup>. Epidemiologische Studien zeigen kein erhöhtes Missbildungsrisiko bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft senneshaltige Laxanzien eingenommen hatten<sup>20</sup>. Bei Kleinkindern wird über Dermatitis nach Verabreichung senneshaltiger Laxanzien berichtet<sup>21</sup>. Tierversuche mit hohen Dosen von *Cassia angustifolia* ließen keine Hepatotoxizität erkennen<sup>22</sup>.

**Wechselwirkungen:** Bei chronischem Gebrauch/Missbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung bzw. Steigerung der Toxizität von Herzglykosiden<sup>25</sup> möglich, ebenso eine Beeinflussung der Wirkung von

Antiarrhythmika. Kaliumverluste können durch Kombination mit Thiaziddiuretika, Nebennierenrindensteroiden, Süßholzwurzel verstärkt werden.

**Teezubereitung:** 0,75–1,5 g fein geschnittene Droge (bzw. ein Filterbeutel, was wegen der genaueren Dosierung zu empfehlen ist<sup>24</sup>) werden mit heißem (nicht mit kochendem) Wasser übergossen und nach 10–20 min abgeseiht. Von einigen Autoren wird auch empfohlen, die Droge mit kaltem Wasser 10–15 Std. unter gelegentlichem Umrühren zu extrahieren und dann abzuseihen; als Begründung wird angeführt, dass dabei weniger „Harze“ in Lösung gehen, die für Leibscherzen verantwortlich gemacht werden. Dieses Verfahren liefert allerdings wesentlich geringere Anthranoidgehalte (46–75 %) im Vergleich zum Heißwasserauszug<sup>24</sup>, was vielleicht die bessere Verträglichkeit erklärt; außerdem fehlt im Kaltwasserauszug Rhein-8-O-glucosid, das möglicherweise das „schlecht verträgliche Harz“ darstellt<sup>24</sup>.

Um die als Richtdosis angesehene Menge von 20–30 mg Sennosid A/B pro Tag zu erreichen, reicht die Heißwasserextraktion von 1,5–2 g Droge für 10 min vollkommen aus (liefert etwa 20–30 mg Sennosid A/B). Die Kombina-

tion mit anderen abführend wirkenden Drogen wie Faulbaumrinde oder mit gegen Blähungen wirksamen Kümmelfrüchten ist sinnvoll.

Eintritt der Wirkung etwa 10–12 Std. nach Einnahme.

1 Teelöffel = etwa 1,5 g.

**Teepräparate:** Sennesblätter werden als Tee mit dem Anwendungsgebiet Obstipation von zahlreichen Herstellern angeboten, auch unter besonderen Warenzeichen, lose, in Filterbeuteln, als Bestandteil von Teemischungen und als Instanttee. Teilweise sind die empfohlenen Tagesdosen an Arzneitee auf 30 mg Hydroxyanthracen-Derivate, berechnet als Sennosid B, eingestellt. Beispiel: Midro<sup>®</sup> Tee, der als Tee getrunken, aber auch direkt (als Pulver) eingenommen werden kann.

**Phytopharmaka:** Angeboten werden Sennesblätter und ihre Extrakte als Abführmittel in Monopräparaten, in verschiedenen Darreichungsformen als Dragees, Granulat, Tabletten und Tropfen. Es gibt Kombinationen mit Quellstoffen, z. B. Agiolax<sup>®</sup> (+ Plantaginis ovatae semen), oder mit anderen Anthranoiddro-



gen, wie z. B. Neda Früchtewürfel (+ *Sennae fructus*). Präparate der Gruppe Laxanzien enthalten häufiger Sennesfrüchte als Sennesblätter.

**Prüfung:** Makroskopisch (s. Abschnitt Beschreibung) und mikroskopisch nach Ph. Eur. Charakteristisch sind die überwiegend parazytischen Spaltöffnungen (○ Abb. 4), die 1-zelligen, dickwandigen, kutikular gewarzten, an der Basis gekrümmten Haare (○ Abb. 5), der isolaterale Blattquerschnitt, verschleimte Epidermiszellen, Kristallzellreihen und Oxalatrüben.

Tinnevely-Senna und Alexandriner-Senna unterscheiden sich in ihrem im DC nachweis-

baren Muster an Naphthalinglykosiden<sup>7</sup>. DC-Nachweis der Sennoside nach Ph. Eur.

Zur Gehaltsbestimmung von Sennosid A und Sennosid B in Drogenmaterial und Zubereitungen mittels Festphasenextraktion und HPLC siehe Lit.<sup>25</sup>.

**Verfälschungen:** Kommen heute kaum noch vor, auch die Blätter von *Cassia auriculata* L. (Palthé-Senna) werden im Drogenhandel nur selten gefunden; diese Verfälschung enthält keine Sennoside. Man erkennt sie schon bei der Betrachtung mit der Lupe an der dichten Behaarung der Blattunterseite (○ Abb. 6, im Vergleich mit Sennesblättern ○ Abb. 7), diese Haare erweisen sich als sehr lang (bis über

600 µm), nur wenig gewarzt und mehr in der Spitze gekrümmt (○ Abb. 5 im Vergleich mit Haaren der Sennesblätter). Palthé-Senna ergibt mit 80 %iger Schwefelsäure eine karminrote Färbung (Übergang des Leukoanthocyanidins Goratensidin in Oxoniumsalze).

**Aufbewahrung:** Schutz vor Feuchtigkeit und höherer Temperatur sind besonders wichtig, weil es sonst zu einem enzymatischen Abbau von Wirkstoffen kommt; genaue Untersuchungen darüber liegen vor, siehe Lit.<sup>24</sup>.

**Lindequist / Wichtl / Loew**

## Literatur

- <sup>1</sup> B. Bornkessel, Dtsch. Apoth. Ztg. 131, 171–174, 1991
- <sup>2</sup> H. Ratnayaka, B. Meurer-Grimes und D. Kincaid, *Planta Med.* 64, 438–442, 1998
- <sup>3</sup> L. Kabelitz und K. Reif, Dtsch. Apoth. Ztg. 134, 5085–5088, 1994
- <sup>4</sup> J. Kinjo und Mitarb., *Phytochemistry* 37, 1685–1687, 1994
- <sup>5</sup> H. H. Ratnayaka, B. Meurer-Grimes und D. Kincaid, *Hort Sci.* 37, 768–772, 2002
- <sup>6</sup> B. H. Müller, J. Kraus und G. Franz, *Planta Med.* 55, 536–539, 1989
- <sup>7</sup> J. Lemli, J. Cuveele und E. Verhaeren, *Planta Med.* 49, 36–37, 1983
- <sup>8</sup> W. Schultze, K. Jahn und R. Richter, *Planta Med.* 62, 540–543, 1996
- <sup>9</sup> R. Wanitschke, K. J. Gorg und D. Loew, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 41, 14–21, 2003
- <sup>10</sup> C. Ulbricht und Mitarb., *J. Diet. Suppl.* 8, 189–238, 2011
- <sup>11</sup> B. Waltenberger und Mitarb., *Phytomedicine* 15, 373–377, 2008
- <sup>12</sup> Y. C. Chen und Mitarb., *Life Sci.* 84, 915–922, 2009
- <sup>13</sup> C. R. Silva und Mitarb., *Toxicol. In vitro* 22, 212–218, 2008
- <sup>14</sup> G. Franz, Dtsch. Apoth. Ztg. 132, 1697–1704, 1992
- <sup>15</sup> G. Nusko und Mitarb., in: *Phytopharmaka II*, D. Loew und N. Rietbrock (Hrsg.), Steinkopff-Verlag, S. 167–174. Darmstadt, 1996
- <sup>16</sup> G. A. Kune, *Z. Gastroenterol.* 31, 140–143, 1993
- <sup>17</sup> D. Loew und Mitarb., in: *Phytopharmaka II*, D. Loew und N. Rietbrock (Hrsg.), Steinkopff-Verlag Darmstadt, 1996, S. 175–184; Dtsch. Apoth. Ztg. 137, 2088–2092, 1997
- <sup>18</sup> M. A. Morales und Mitarb., *J. Toxicol.* 2009: 287247, 2009
- <sup>19</sup> I. Surh und Mitarb., *Toxicol. Pathol.* 41, 770–778, 2013
- <sup>20</sup> N. Acs und Mitarb., *Reprod. Toxicol.* 28, 100–104, 2009
- <sup>21</sup> W. A. Smith und Mitarb., *Arch. Dermatol.* 148, 402–404, 2012
- <sup>22</sup> A. Vitalone und Mitarb., *Pharmacology* 88, 252–259, 2011
- <sup>23</sup> M. T. Wang und Mitarb., *Eur. J. Heart Fail.* 13, 1238–1243, 2011
- <sup>24</sup> B. Meilhammer, D. H. Paper und G. Franz, *Pharm. Ztg.* 148, 636–643, 2003
- <sup>25</sup> M. Goppel und G. Franz, *Planta Med.* 70, 432–436, 2004
- <sup>26</sup> K. Yamasaki und Mitarb., *J. Nat. Med.* 64, 126–132, 2010