

# **Untersuchungen zur Hydroxyanthracenfreisetzung aus Abführtees unter haushaltsnahen Extraktionsbedingungen**



Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)  
der naturwissenschaftlichen Fakultät IV – Chemie und Pharmazie –  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
**Bernhard Meilhammer**  
aus Ergoldsbach / Ndb.

2003

Meine Tätigkeit als externer Mitarbeiter am Lehrstuhl Pharmazeutische Biologie der Universität Regensburg begann im Jahre 1992 mit einer Untersuchung über Streukügelchen aus dem Nachlaß Hahnemanns.

Anschließend begann ich – neben der Erwerbstätigkeit in der Apotheke des Krankenhauses ®Barmherzige Brüder – mit den Experimenten zu der vorliegenden Arbeit.

Sie konnte im Juni 2003 endlich fertiggestellt werden.

Die Arbeit wurde angeleitet von:

Prof. Dr. G. Franz

Promotionsgesuch eingereicht am:

05.06.2003

Tag der mündlichen Prüfung:

15.07.2003

Prüfungsausschuß:

Prof. Dr. A. Buschauer (Vorsitzender)

Prof. Dr. G. Franz (Erstgutachter)

Prof. Dr. F. Kees (Zweitgutachter)

Prof. Dr. A. Göpferich

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein ganz besonderer Dank gilt:

Herrn *Prof. Dr. G. Franz*,

- daß er mir das Thema überlassen hat,
- daß sein Interesse am Fortgang dieser Arbeit während der gar langen Zeit meines Experimentierens und Schreibens nie erloschen ist,
- daß er mich als externen Mitarbeiter in alle wissenschaftlichen und gesellschaftlich-kulturellen Aktivitäten seines Lehrstuhls eingebunden hat,
- daß er mir die Pharmazeutische Biologie in wissenschaftlicher und stilistischer Hinsicht näher gebracht hat.

Meinem Freund, Herrn *PD Dr. D. H. Paper*,

- er hat mir das „Handwerk“ der instrumentellen Analytik beigebracht,
- mich in die Grundzüge des „Trouble-Shootings“ bei der HPLC eingeweiht und
- mir den praktischen Weg durch diese Arbeit gewiesen.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern am Lehrstuhl Pharmazeutische Biologie, die ich während der langen Zeit kennenlernen durfte; die mir stets wohl gesonnen waren und mir bei all meinen Fragen immer behilflich waren.

Einzeln erwähnen möchte ich die Mitstreiter aus dem HPLC-Labor:

Herrn *Dr. H. Schuhbaum*, Herrn *D. Heigl* und Herrn *M. Goppel*.

Wir teilten die Geräte, die Analysenzeiten, viele praktische Tips und Tricks, manchmal die Fließmittel, aber auch die unvermeidlichen Frustrationserlebnisse.

Meiner Schwester *Elisabeth*:

- Da sie die beim Verfassen eines Dissertationstextes auftretenden Schwierigkeiten aus ihrem Fach bereits kannte, hat sie mich stets ermuntert, aufgeheitert und unterstützt; ferner hat sie
- die Anzahl der Druckfehler im Manuskript um einige Größenordnungen verringert, sowie
- den Zugang zum Originaltext des „New Kreütterbuch“ von LEONHART FUCHS [60] über die Bibliothek der Friedrich-Schiller-Universität Jena ermöglicht.

Zum Schluß bedanke ich mich auch bei allen anderen, die hier nicht namentlich aufgeführt sind, mir aber mit Wort oder Tat geholfen haben.

---

**1. Einführung**

<b>Sind „Untersuchungen zur Anthranoid-Freisetzung aus Drogenmaterial“ zu Beginn des 21. Jahrhunderts noch von Bedeutung?</b>	<b>1</b>
---	----------

1.1	Geschichtlicher Hintergrund	3
1.2	Pharmazeutisch relevante Inhaltsstoffe	7
1.2.1	Drogen der Gattung <i>Senna</i>	7
1.2.2	Drogen der Gattung <i>Rhamnus</i>	11
1.3	Pharmakologie und Toxikologie der Anthrachinonderivate aus Sennes- und Faulbaumdrogen	13
1.3.1	Pharmakokinetik	13
1.3.2	Pharmakologische Wirkung	14

**2. Problemstellung**

<b>Teeaufgüsse als einzeldosierte Arzneizubereitungen</b>	<b>18</b>
---	-----------

**3. Gehaltsbestimmung der pharmakologisch relevanten  
Hydroxyanthracenderivate****22**

3.1	Herstellung der Aufgüsse von Abführtees unter haushaltsnahen Bedingungen	22
3.2	Gehaltsbestimmung nach dem Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.)	25
3.3	Bestimmung der Hydroxyanthracenderivate durch HPLC	27
3.3.1	Chromatographische Trennung der Hydroxyanthracenderivate	27
3.3.2	Identifizierung der Hydroxyanthracenderivate	29
3.3.3	Quantitative Bestimmung der Hydroxyanthracenderivate mittels HPLC	34
3.3.4	Bestimmung der Hauptkomponenten aus Faulbaumrindenextrakten	38
3.3.4.1	Präparative Isolierung der Glucofranguline aus Teeaufgußpulver	38
3.3.4.2	Massenspektrometrie	39
3.3.4.3	Kernresonanzspektroskopie	43
3.4	Vergleich der Analysenmethoden: Ph. Eur. / HPLC	53
3.4.1	Vergleich der Extraktionsverfahren	54
3.4.2	Vergleich der Gesamtergebnisse der beiden Gehaltsbestimmungsmethoden	55

<b>4.</b>	<b>Untersuchung der Drogenextrakte</b>	<b>57</b>
4.1	Veränderungen des Sennesdrogen-Wirkstoffgehaltes in Abhängigkeit von der Extraktionszeit	57
4.2	Teebereitung mittels Filterbeutel	65
4.2.1	Abhängigkeit des Wirkstoffgehaltes im Aufguß von der Drogeneinwaage	67
4.2.2	Abhängigkeit des Wirkstoffgehaltes im Aufguß von der Durchmischung des Drogenmaterials mit dem Heißwasser („Effekte des Umrührens“)	71
4.2.3	Abhängigkeit des Wirkstoffgehaltes im Aufguß vom Zerkleinerungsgrad des Drogenmaterials	77
4.3	Wäßriger Kaltansatz von Sennesblättern	81
4.4	Möglicher Einfluß anderer Drogen auf die Extraktion	91
4.5	Bestimmung der therapeutisch relevanten Inhaltsstoffe in Handelspräparaten	94
4.5.1	Fertigarzneimittel, die ausschließlich Sennesblätter enthalten	95
4.5.1.1	Sidroga <sup>®</sup> (Filterbeutel)	95
4.5.1.2	Sidroga <sup>®</sup> Sennesblätter (neue Rezeptur – Filterbeutel)	96
4.5.1.3	H&S <sup>®</sup> Sennesblätter (Filterbeutel)	97
4.5.1.4	Bad Heilbrunner AbführTee <sup>®</sup> N (Filterbeutel)	97
4.5.1.5	Kneipp <sup>®</sup> Sennesblätter-Tee N	101
4.5.2	Teemischungen aus Sennesblättern mit nicht laxativ wirkenden Drogen	104
4.5.2.1	Original Hamburger Tee <sup>®</sup> (lose Teemischung)	106
4.5.2.2	Defaeton <sup>®</sup> N „Blätterttee zum Aufbrühen“ (lose Teemischung)	108
4.5.2.3	Midro <sup>®</sup> Tee (Abführ-Kräutertee – lose Teemischung)	111
4.5.3	Fertigarzneimittel, die Sennesfrüchte enthalten	114
4.5.3.1	Bekunis <sup>®</sup> Kräutertee	114
4.5.3.2	H & S <sup>®</sup> Abführtee Nr. 1 (Filterbeutel)	116
4.5.3.3	Salus <sup>®</sup> Abführ-Tee – Kräutertee Nr. 2a (Filterbeutel)	117
4.5.4	Teemischungen mit Faulbaumrinde	119
4.5.4.1	Sidroga <sup>®</sup> Abführtee neu	119
4.5.4.2	Abführtee Bombastus <sup>®</sup> (lose) und Abführtee S Bombastus <sup>®</sup> (Filterbeutel)	122
4.5.4.3	Heumann Abführtee Solubilax <sup>®</sup> N ( lösliches Teeaufgußpulver)	126
4.5.4.4	Kneipp <sup>®</sup> Abführtee (lose und im Filterbeutel)	127
4.5.5	Diskussion der Rhein-8-glucosid-Mengen in Aufgüssen aus Sennesdrogen	128

---

<b>5.</b>	<b>Zusammenfassende Diskussion</b>	<b>131</b>
<b>6.</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>135</b>
6.1	Materialien und Methoden	135
6.1.1	Verwendete Materialien	135
6.1.1.1	Reinsubstanzen	135
6.1.1.2	Drogen	135
6.1.1.3	Kommerzielle Abführtees	136
6.1.1.4	Sonstige Verbrauchsmaterialien	137
6.1.2	Sonstige Geräte	137
6.2	Methoden	138
6.2.1	Untersuchung von Sennesblätter-Pulverdroge	138
6.2.2	Isolierung der Glucofranguline	139
6.2.3	Massenspektrometrie	140
6.2.4	Kernresonanzspektroskopie	140
6.2.5	Bereitung der Teeaufgüsse unter haushaltsnahen Bedingungen	141
6.2.6	Chromatographische Verfahren	141
6.2.6.1	Analytische HPLC	141
6.2.6.2	Präparative Säulenchromatographie	142
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>143</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>159</b>
<b>9.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>172</b>

## 1. Einführung

### **Sind „Untersuchungen zur Anthranoid-Freisetzung aus Drogenmaterial“ zu Beginn des 21. Jahrhunderts noch von Bedeutung?**

Bei dem Versuch, diese Frage zu beantworten, stößt man auf einige Paradoxa im Denken, Reden und Handeln unserer Tage: Der Apotheker in der pharmazeutischen Praxis müsse über ein breites Wissen in der Molekularbiologie verfügen, da vermehrt Arzneistoffe durch gentechnologische Verfahren hergestellt werden.

Dies hat sicher eine gewisse Berechtigung, doch öfter als gentechnologisch hergestellte Arzneimittel hat der Offizinapotheker pflanzliche Drogen oder daraus hergestellte Fertigarzneimittel in der Hand, deren Qualität er zu beurteilen in der Lage sein sollte. Bei Drogenzubereitungen und allen Phytopharmaka muß er über deren möglichen therapeutischen Nutzen den Patienten kompetent Auskunft geben können.

Auch bei der nicht nur momentan aktuellen Diskussion über die Arzneimittelausgaben beobachtet man widersprüchliche Sachverhalte:

Einerseits sollen immer weniger Phytotherapeutika zu Lasten der Solidargemeinschaft verordnet werden, da deren Wirksamkeit unzureichend belegt sei. Das Schlagwort der „evidence-based-medicine“ macht in diesem Zusammenhang die Runde.

Dabei sind für viele Heilpflanzen wesentlich mehr Wirksamkeitsbelege („evidence“) im Vergleich zu synthetischen Wirkstoffen vorhanden. Zum Teil konnten diese Belege aus der Erfahrungsmedizin – auch in Studien, die modernen Anforderungen entsprechen – verifiziert werden.

Zudem sind Phytotherapeutika meistens im unteren Segment der Arzneipreise angesiedelt.

Andererseits sind immer mehr Patienten bereit, (Arznei-) Mittel „natürlichen“ Ursprungs – ganz gleich ob es sich dabei um Homöopathika, Teemischungen, Zubereitungen aus Spezialextrakten oder um dubiose Wundermittel handelt – aus der eigenen Tasche zu bezahlen.

Dabei scheint ein Wirksamkeitsnachweis bei „Naturprodukten“ für den Konsumenten vielfach eine untergeordnete Rolle zu spielen: Häufig haftet systematischen Untersuchungen gar ein „Geruch der Schulmedizin“ an.

Dem Beobachter wird diese Tatsache am Beispiel von Teemischungen nach den Regeln der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) vor Augen geführt: Hier werden – oft mit ihren fernöstlichen Namen bezeichnete – Drogen verwendet, deren Inhaltsstoffe vielfach unerforscht sind. Systematische Untersuchungen, welche Stoffe bei den teilweise drastischen Extraktionsbedingungen beim stufenweisen Abkochen der Drogen tatsächlich zur Anwendung kommen, sind nur ansatzweise vorhanden [6].

Was der zeitgenössische Philosoph UWE MEIXNER über die Metaphysik schreibt, paßt genauso für die Pharmazie als Naturwissenschaft [97]:

„Wir sind heute – in Zeiten, in denen dem System und mithin dem systematischen Denken mißtraut wird – geneigt, gerade darin eine große Gefahr für den Wahrheitsgehalt von Metaphysik zu erblicken. Doch es ist tatsächlich kein logischer Grund einzusehen, warum der Wahrheitsgehalt eines theoretischen Systems [und systematischer Untersuchungen, B.M.] eo ipso geringer sein sollte als der einer Ansammlung von Aphorismen.“



## 1.1 Geschichtlicher Hintergrund

TSCHIRCH beschreibt bereits im „Handbuch der Pharmakognosie“ [130, 131] die Geschichte der Anthranoiddrogen. Danach finden sich in den Quellen der arabischen Medizin die ersten Berichte über die Anwendung der Sennespflanzen:

ABU MANSUR, genannt ALHERVI – nach seinem Geburtsort Hirow in Nordpersien – erwähnt in seinem „Liber fundamentorum pharmacologiae“ um 970 die Sanâ. ISAAC JUDAEUS, († 942) schreibe, daß die beste Senna aus Mekka stamme und grenze diese Varietät als „sene meki“ von der ostafrikanischen „senamaki“ ab. IBN BAITHAR, ein Spanier aus Malaga († 1248 in Damaskus), sei ebenfalls der Meinung, daß die besten Qualitäten an Sennesdrogen in Mekka erhältlich seien. Im „Antidotarium“, als dessen Verfasser JOHANN MESUE DER JÜNGERE († 1015) ausgegeben werde, sei – vermutlich erstmals, – der Gebrauch nicht nur der Senneschoten, sondern auch der Sennesblätter erwähnt.

Der Arzt und Botaniker LEONHART FUCHS gibt in seinem „New Kreüterbuch“ [60] eine systematische Übersicht über die im 16. Jahrhundert in Europa gebräuchlichen pflanzlichen Arzneidroge.

Jede beschriebene Heilpflanze ist in einem eigenen „Capitel“ monographiert und durch einen Holzschnitt „abgebildet und contrafayt“. Alle „Capitel“ unterteilt FUCHS in die Abschnitte: Namen, Gestalt, Standort („Statt irer wachsung“), Blütezeit und Pharmakologie („Die Krafft und würckung“).

Das „Capitel CLXIX“ handelt „Von Senet“ und zeigt, daß schon im 16. Jahrhundert Sennesdrogen eine gewichtige Rolle im Arzneischatz innehatten und die Kultur von Sennespflanzen bereits üblich war:

FUCHS unterscheidet zwei „Kreüter“: die ebenfalls zur Familie der Fabaceae gehörenden „welsch Linsen“ (*Colutea arborescens* L.) und die „Sena“.

Erstere seien „in den Apotecken vnbekant“, während „das ander würdt (...) Sena genent / welchen namen die Apotecker / die diß geschlecht seer brauchen / behalten haben.“

Nach der morphologischen Beschreibung beider Pflanzen wird zu ihrem Standort kurz und bündig erklärt: „Beyde geschlecht pflantz man in gärten.“

252

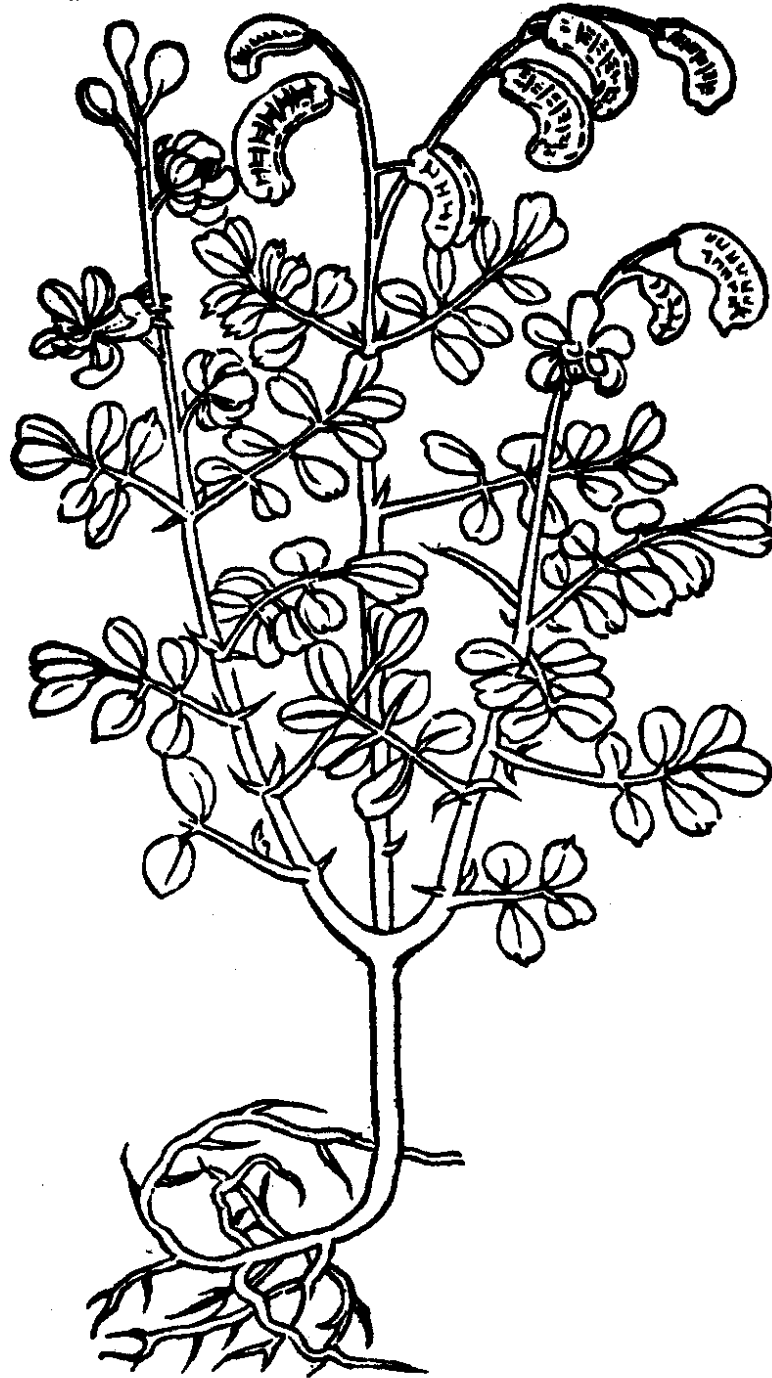
Sena.  
Senet.

Abb. 1: Holzschnitt zur Illustration der Sennes-Monographie im „New Kreüterbuch“ von LEONHART FUCHS [60]

Die therapeutischen Indikationen von Senneszubereitungen waren angesichts des damaligen medizinischen Verständnisses breit gefächert; sie reichten von der Regulierung der Körpersäfte („treibt auß on allen nachteyl (...) die gallen / (...) fürnemlich die schwartzen gallen...“), als Analgetikum bei Kopfschmerzen („Ist auch nützlich (...) denen / so ein langwirig hauptwee haben“) bis hin zur einzigen heute noch erhaltenen Anwendung als Laxans („Nimpt auch hinweg allerley verstopffung“).

Mit der Formulierung „on allen nachteyl“ weist FUCHS darauf hin, daß – um die entsprechende Formulierung aus den Packungsbeilagen unserer Zeit zu gebrauchen – „Nebenwirkungen bisher nicht bekannt“ seien.

Der als „Wasserdoktor“ bekannt gewordene Pfarrer SEBASTIAN KNEIPP (1821 – 1897) hält als sog. „Vitalist“ nichts von der Anwendung der Sennesdrogen: „Diese an sich unschädlichen Mittel sind mir dennoch viel zu stark; es kann ja noch auf gelindere Art geholfen werden.“ [79]

Die Anwendung der Faulbaumrinde als Laxans ist erst seit dem 19. Jahrhundert allgemein gebräuchlich.

Nach TSCHIRCH sei die Faulbaumrinde im Mittelalter auch bei den Arabern nicht in Gebrauch gewesen, auch wurde die Faulbaumrinde ursprünglich gering geschätzt:

Hildegard von Bingen habe anfangs den Faulbaum gar nicht erwähnt, aus ihrer ‚neuen Ausgabe‘ zitiert sie TSCHIRCH mit den Worten: „Er ist ein Unkraut.“ [130]

„Ferner galt „*Frangula* (...) im XVII. und XVIII. Jahrh. als billiger Rhabarberersatz und hieß daher (...) *Rhabarbarum plebejorum*. (...) LINNÉ stellt die *Rh. Frangula* in der *Materia medica* unter die *Purgantia*. Dann geriet sie in Vergessenheit....“ [130].

Seit der Mitte des 19. Jahrhunderts jedoch ist ‚*Cortex Frangulae*. – Faulbaumrinde.‘ ebenso offizinell wie die ‚*Folia Sennae*. – Sennesblätter.‘ [110]

Die oben zitierten Aussagen faßte BESSLER 1959 in einem Referat auf der 7. Vortragstagung der Deutschen Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung zusammen:

„Eine besondere Stellung [in der Geschichte der Anthrachinondrogen, B.M.] nimmt die Faulbaumrinde ein. Sie fehlt in den mittelalterlichen *Simpliciar*en und gehört in die Zeit der ‚Väter der Botanik‘, in der sie bald ihre feste, dem Rhabarber ähnelnde Stellung im Arzneischatz einnimmt.“ [7]

Auf der gleichen Tagung fand eine Diskussion zum Thema Anthrachinondrogen statt.

An deren Ende zog AUTERHOFF als Diskussionsleiter das Fazit, „daß die Anthrachinondrogen für praktische Zwecke analytisch und pharmakologisch wohl genügend bearbeitet worden sind, daß aber chemisch zur Aufklärung der Konstitution aller Anthrachinondrogenbestandteile noch viel Arbeit geleistet werden muß.“[5]

Die Hochleistungsflüssigchromatographie war zu jener Zeit noch nicht verfügbar, denn in den Fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts „wendet sich die Aufmerksamkeit mehr und mehr der Papierchromatographie [mit Entwicklungszeiten zwischen 13 und 18 h [82 a], B.M.] zu“, wie KRAUS [82] berichtet.

Die von AUTERHOFF erwähnte viele Arbeit, die zur Aufklärung der chemischen Konstitution der Anthrachinonderivate geleistet werden mußte, wird am Beispiel der Strukturaufklärung der Sennoside durch die Arbeitsgruppe um STOLL [123] deutlich.

## 1.2 Pharmazeutisch relevante Inhaltsstoffe

### 1.2.1 Drogen der Gattung *Senna*

Die Struktur der wertbestimmenden Inhaltsstoffe in Sennesdrogen, der Sennoside, wurde von der Arbeitsgruppe um STOLL ohne die heute zur Verfügung stehenden spektroskopischen Verfahren aufgeklärt und in den Jahren 1949 und 1950 veröffentlicht [123, 124].

Die gute Wasserlöslichkeit dieser Verbindungen kam den Forschern damals zugute, da große Volumina an Extrakten aufgearbeitet werden mußten, um ausreichende Mengen für die strukturellen Untersuchungen zu erhalten [124 a].

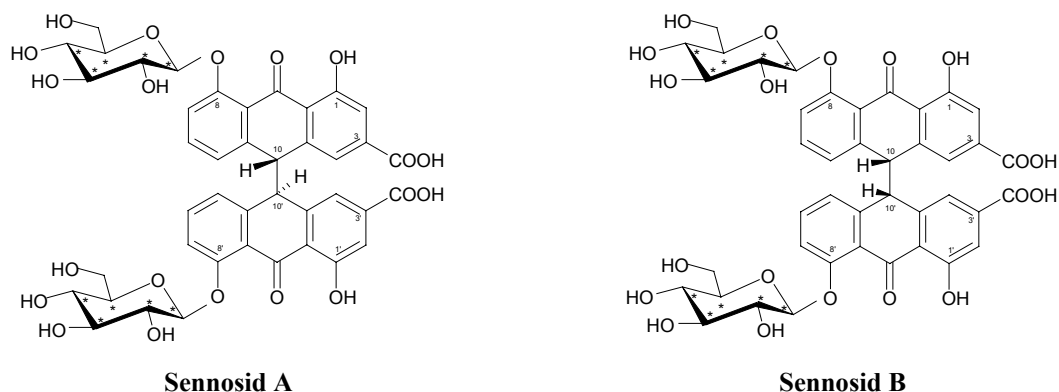
Durch Bestimmung der molaren Masse der beiden mit Sennosid A bzw. Sennosid B bezeichneten Hauptinhaltsstoffe, deren Zugehörigkeit zu den Anthranoiden bereits bekannt war, wurde eine „bimolekulare Form“ vermutet [124 b].

Die saure Hydrolyse der Sennoside A und B ergab, daß je ein Mol „Aglucon“ mit je einem Mol D-Glucose verknüpft ist. Für die dargestellten „Aglucone“ schlug STOLL die Namen Sennidin A bzw. Sennidin B vor [124 c].

Die oxidative Spaltung beider Sennidine ergab jeweils ein identisches Produkt, die „1,8-Dioxyanthrachinon-3-carbonsäure“ (Rhein).

Damit stand die Forschergruppe um STOLL vor der Tatsache, daß sie zwei Sennoside unterscheiden konnte, deren chemische Struktur sich scheinbar nicht unterschied, wie die Abbau-Reaktionen zeigten.

Zur Lösung dieses Widerspruches schlug STOLL Unterschiede in der stereochemischen Struktur an den Verknüpfungsstellen der beiden Dihydro-dianthron-Teilstrukturen vor [123 a].



**Abb. 2: Strukturformeln der Sennoside A und B**

Sennosid A ist nach der aktuellen Nomenklatur die (10R,10'R)(+)-Verbindung, während Sennosid B eine dazu diastereomere (10R,10'S)-*meso*-Verbindung darstellt [123 b].

Sennosid A<sub>1</sub>, welches in relativ geringen Mengen vorkommt [126], ist die entsprechende (10S,10'S)(-)-Verbindung, die fälschlicherweise [18] als Enantiomer zu Sennosid A bezeichnet wird.

Tatsächlich verhalten sich Sennosid A und A<sub>1</sub> zueinander wie Diastereomere, denn beide Verbindungen tragen an den Positionen C8 und C8' je einen Glucosebaustein, von denen jeder weitere fünf Asymmetriezentren enthält. Somit verfügen die Sennoside über insgesamt zwölf asymmetrische Kohlenstoffatome. Kehrt man an lediglich zweien, d. h. an den Positionen C10 und C10', die absolute Konfiguration um, so entstehen keine dazu spiegelbildlichen Moleküle.

So können die Sennoside A und A<sub>1</sub> chromatographisch an achiralen Säulen getrennt werden (siehe Chromatogramm in Abb. 13).

Die Hetero-Dianthronglucoside werden als Sennoside C und D bezeichnet. Sie bestehen aus je einem Monomer des Rhein-Anthron-Glucosides und des Aloe-Emodin-Glucosides, d.h. in jedem dimeren Molekül ist eine Carboxygruppe an Position C3 bzw. C3' durch eine Hydroxymethylgruppe ausgetauscht [129, 63 a, 87].

Sennosid C ist dabei an den Verknüpfungs-Kohlenstoffatomen dem Sennosid A analog, mit Sennosid D werden die dem Sennosid B analogen *meso*-Formen bezeichnet.

Insgesamt sind vier diastereomere Hetero-Dianthron-Sennoside möglich, die auch in den Sennesdrogen nachgewiesen werden können [87, 129]:

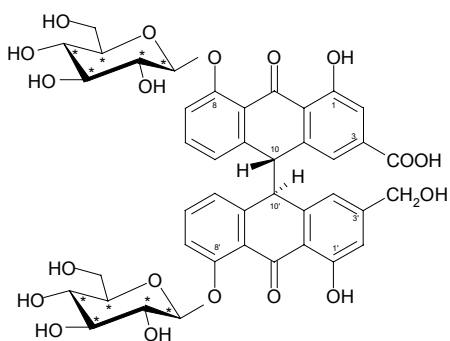
Sennosid C: (10R)-Rhein-glucosyl-(10'R)-Aloe-Emodin-glucosid

Sennosid C<sub>1</sub>: (10S)-Rhein-glucosyl-(10'S)-Aloe-Emodin-glucosid

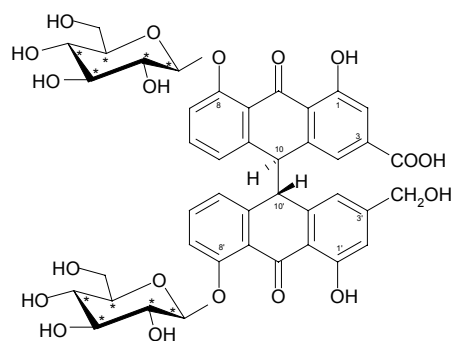
*meso*-Formen:

Sennosid D: (10R)-Rhein-glucosyl-(10'S)-Aloe-Emodin-glucosid

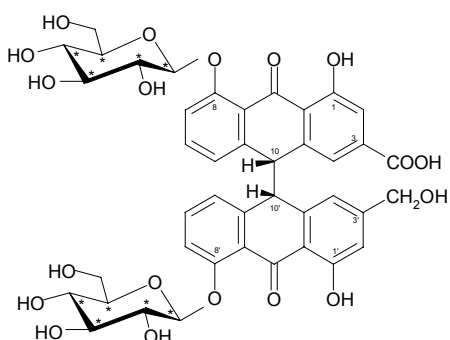
Sennosid D<sub>1</sub>: (10S)-Rhein-glucosyl-(10'R)-Aloe-Emodin-glucosid



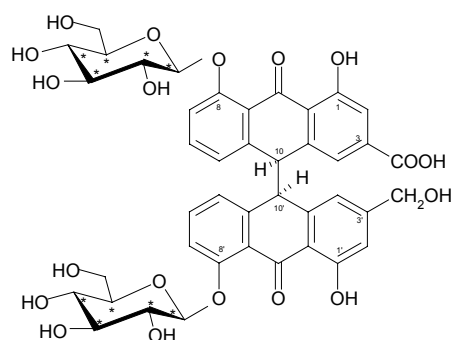
**Sennosid C**



**Sennosid C<sub>1</sub>**



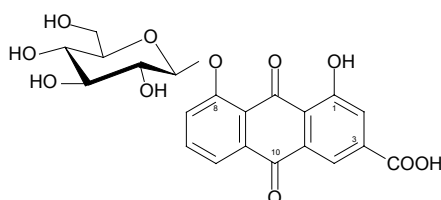
**Sennosid D**



**Sennosid D<sub>1</sub>**

**Abb. 3: Strukturformeln der Heterodianthrone**

Bedeutsam für die Gehaltsbestimmung in Sennesdrogen sind neben den Homodianthron-glucosiden Sennosid B und Sennosid A das monomere Rhein-8-glucosid; die Sennoside A<sub>1</sub> und C spielen mengenmäßig eine untergeordnete Rolle. Im Rahmen dieser Arbeit konnte diese Aussage bestätigt werden (vgl. Anhang: Tab.: A – L).



**Abb. 4: Strukturformel von Rhein-8-glucosid**

Die Sennoside A und B machen 75 bis 80 % des Gesamtgehaltes an Anthrachinonen in Sennesdrogen aus [63 a].

In den frischen Blättern und Früchten kommen die Anthracenderivate hauptsächlich als Anthronglycoside vor. Bei der langsamen Trocknung bei nicht zu hohen Temperaturen werden diese Verbindungen enzymatisch zu Dianthronen dehydriert. Die dianthronbildenden Enzyme sind in der lebenden Pflanze getrennt von den Anthronen lokalisiert und gelangen erst beim Absterben der Zellen, wenn die Kompartimentierung aufgehoben ist, zu ihren Substraten [89, 112].

Neben den Anthranoidglykosiden, deren Struktur sich vom Anthracen ableitet, können auch Naphtochinonglycoside in Sennesdrogen nachgewiesen werden. Die nach Ph. Eur. offizinellen Stammpflanzen *Cassia angustifolia* VAHL bzw. *Cassia senna* L. (= *Cassia acutifolia* DELILE) können dünnschichtchromatographisch anhand der Naphtochinonglycoside unterschieden werden [90]:

6-Hydroxymusizin-8-glucosid kommt bei ausgewachsenen Pflanzen nur bei der Spezies *Cassia senna* L. vor, während Tinnevellin-6-glucosid für *Cassia angustifolia* VAHL charakteristisch ist [91].

In Abb. 5 sind die Strukturformeln der beiden Naphtalinglucoside widergegeben, da diese in der Literatur gelegentlich verwechselt werden [63 a]:

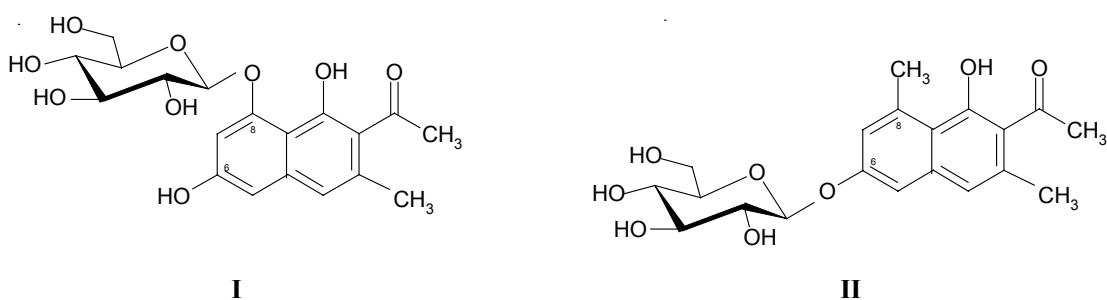


Abb. 5: Strukturformeln von 6-Hydroxymusizin-8-glucosid (I) und Tinnevellin-6-glucosid (II)



### 1.2.2 Drogen der Gattung *Rhamnus*

Die Hauptinhaltsstoffe der offizinellen Faulbaumrinde bilden die Glucofranguline A und B. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um Diglycoside des Frangula-Emodins [65 a]. Frangula-Emodin kann als 3-Methyl-1,6,8-Trihydroxyanthrachinon bezeichnet werden. Bei der Strukturbetrachtung der Glucofranguline fällt auf, daß die Position C8 stets mit einem Glucosemolekül  $\beta$ -O-glycosidisch verknüpft ist, während in Position C6 die Pentose Arabinose (Glucofrangulin B) bzw. die Methylpentose Rhamnose (Glucofrangulin A) vorliegt.

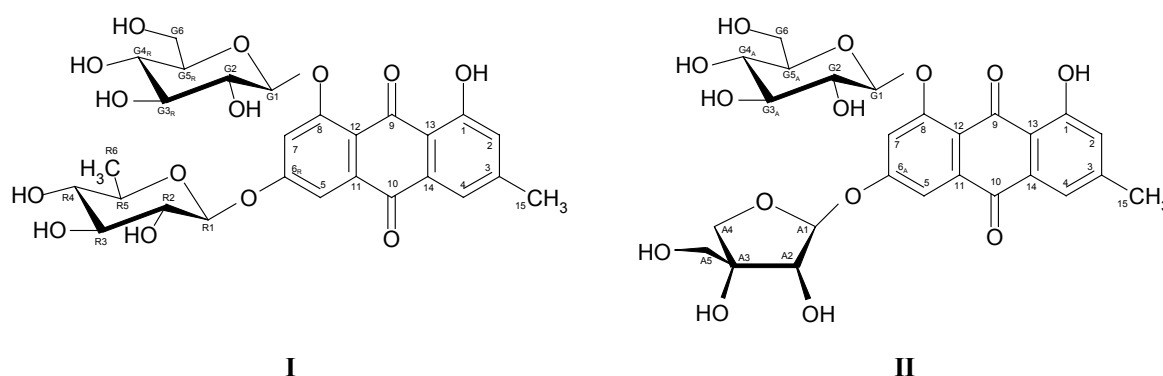


Abb. 6: Strukturformeln von Glucofrangulin A (I) und Glucofrangulin B (II)

Historisch bemerkenswert ist, daß über die glycosidische Struktur der (Gluco-) Franguline bereits in der ersten Ausgabe von Hagers Handbuch (1893) berichtet wird. Allerdings wird an dieser Stelle die Summenformel des Aglykons mit  $C_{20}H_{20}O_{10}$  angegeben [61].

In der Neuauflage dieses Werkes (1938) wird die Summenformel des Frangulins mit  $C_{21}H_{20}O_9$  korrekt wiedergegeben, ebenso waren zu dieser Zeit bereits die bei der Hydrolyse entstehenden Produkte Frangula-Emodin und Rhamnose bekannt [55 b].

Daraus kann man schließen, daß Frangulin A, bzw. dessen Vorstufe, das Glucofrangulin A, ein Hauptbestandteil der Droge sein muß, denn (Gluco-) Frangulin B – mit Apiose O-glycosidisch an Position C6 verknüpft – entzog sich bis dahin der Analytik.

Die genuin in der frischen Rindendroge vorliegenden Glucofrangulinanthrone sollen durch mindestens einjährige Lagerung oder durch Erhitzen zu Glucofrangulinen oder Frangulinen oxidiert werden [28].

Mit der Oxidation geht eine Zuckerabspaltung einher; vor allem beim Erhitzen der Droge werden die Glucofranguline zu den Frangulinen A und B deglycosyliert [28 a, 65 a].

Daraus resultieren unterschiedliche Drogenqualitäten der Faulbaumrinde des Handels:

So zeigt das Chromatogramm des Heißwasseraufgusses von Abführtee S Bombastus® (Hauptbestandteile: Faulbaumrinde und Sennesblätter) einen Hauptpeak bei einer Retentionszeit  $t_R$  von etwa 30 min, während im Chromatogramm von analog extrahierter, geschnittener Faulbaumrinde des Drogenhandels ein Peak bei  $t_R = 40$  min dominierend ist.

Der Peak bei  $t_R = 30$  min konnte den Glucofrangulinen A/B zugeordnet werden, derjenige bei  $t_R = 40$  min den Frangulinen A/B, Glucofranguline lassen sich bei letztgenannter Drogencharge praktisch nicht detektieren:

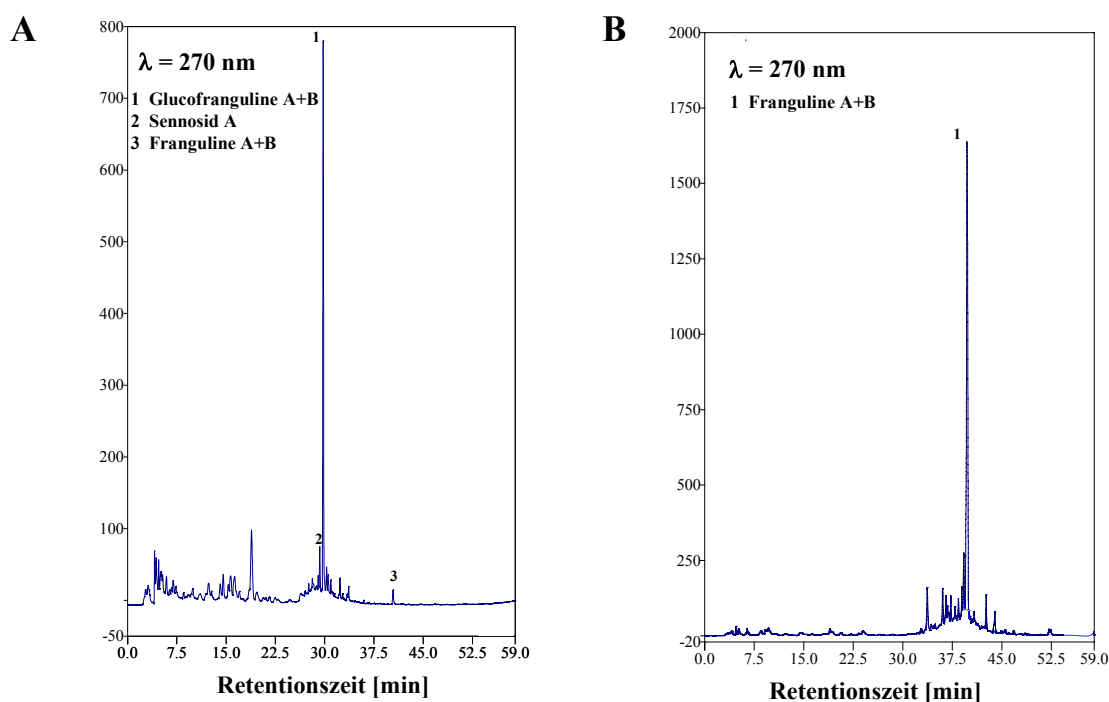


Abb. 7: Unterschiedliche Chromatogramme diverser Faulbaumrinden-Aufgüsse:

A: Heißwasseraufguß von Abführtee S Bombastus®

(Hauptpeak: Glucofranguline A+B;  $t_R = 30$  min)

B: Heißwasseraufguß kommerzieller Faulbaumrinden-Schnittdroge

(Hauptpeak: Franguline A+B;  $t_R = 40$  min)

Einen vorläufigen Schlußpunkt in der Erforschung von Frangula-Inhaltsstoffen setzte 1991 DEMIREZER mit der Isolierung und Strukturaufklärung der Glucofrangulin-A-diacetate, Verbindungen die im Rhamnoseteil je zweifach acetyliert sind und in drei Isomeren vorkommen [32].

## 1.3 Pharmakologie und Toxikologie der Anthrachinonderivate aus Sennes- und Faulbaumdrogen

### 1.3.1 Pharmakokinetik

Die O-Glycoside sowohl der Dianthrone der Sennesdrogen als auch der Anthrachinone der Faulbaumrinde können aus heutiger Sicht als typische ‚Prodrugs‘ bezeichnet werden.

Die im Teeaufguß oder im Spezialextrakt oral zugeführten Verbindungen stellen die Transportform der eigentlich pharmakologisch aktiven Anthrone an ihren Wirkort, den Dickdarm dar [19, 20, 21, 30, 31, 116].

Als Konsequenz werden die freien Aglyka nicht zu den wertbestimmenden Inhaltsstoffen der Anthranoiddrogen gerechnet. Die entsprechenden Monographien der Arzneibücher lassen für die Gehaltsbestimmung die Aglyka zuerst abtrennen [38, 39, 40, 41].

Die Zuckerreste an den Positionen C8 und C8' bei den Sennosiden bzw. an den Positionen C6 und C8 bei den Frangulinen können als ‚Schutzgruppen‘ aufgefaßt werden. Aufgrund der dadurch verminderten Lipophilie wird eine Resorption im oberen Teil des Intestinaltraktes verhindert. Bei einer oralen Verabreichung der freien Aglyka werden diese bereits im Dünndarm resorbiert, in der Leber glucuronidiert und gelangen zum Teil über einen enterohepatischen Kreislauf wieder in den Darm [30, 31]. Deshalb wirken die freien Anthrachinonverbindungen erst in relativ hohen Dosen abführend. Um eine laxierende Wirkung zu erreichen, mußten früher 150 mg bis 600 mg freies 1,8-Dihydroxyanthrachinon (Istizin®) verabfolgt werden [10, 55 a].

Demgegenüber sind ca. 30 mg Dianthronglycoside ausreichend, um nach etwa acht bis zehn Stunden eine abführende Wirkung zu erreichen, da die Glycoside in mehr oder weniger unveränderter Form in den Dickdarm gelangen [19, 20, 21].

Dort werden die ‚Prodrugs‘ durch die Darmflora in zwei Schritten in ihre Wirkform, die Anthrone, überführt: Bei den Sennosiden ist ein erster Schritt die Hydrolyse der Glucose durch bakterielle  $\beta$ -Glucosidasen; einen zweiten Schritt stellt die reduktive Spaltung der Dianthrone bzw. die Reduktion der Anthrachinone zu den entsprechenden Anthronen dar.

Die Reihenfolge dieser beiden Schritte ist von der jeweiligen Mikroflora im Darm abhängig. *Peptostreptococcus intermedius* bewirkt eine schnelle Spaltung der 10-10'-Bindung der Dianthronglycoside zu Rheinanthron-8-glucosid, ohne daß Sennidine entstehen [66]. Die Rheinanthron-8-glucoside werden anschließend zum Rheinanthron deglucosyliert.

*Bifidobacterium sp.* deglucosyliert die Sennoside zu Sennidinen, die anschließend reduktiv in das monomere Rheinanthron gespalten werden [3].

Interessant ist eine Veröffentlichung von DE WITTE [30], wonach die reduktive Spaltung der Sennoside spontan und nichtenzymatisch mit der Bildung eines Rheinanthron-8-glucosid-radikales beginnt, analog durch Bildung eines Rheinanthron-radikales ausgehend vom Sennidin. Die beteiligten Mikroorganismen stellen dabei lediglich die reduzierenden Coenzyme zur Verfügung.

Da die Aufnahme von sog. Radikalfängern als Oxidationsschutz „gegen die Zellalterung“ derzeit propagiert wird, stellt sich die Frage, ob eine Wirkungsabschwächung von Anthrachinonglycosiden durch antioxidativ wirkende Arznei- oder Nahrungsergänzungsmittel möglich sein kann.

Insbesondere Teemischungen könnten kritisch betrachtet werden, denkt man z. B. an Mischungen aus Sennesdrogen mit Spitzwegerichblättern, die das in vitro antioxidativ wirkende Acteosid (vgl. MARCHESAN [96]) enthalten.

### 1.3.2 Pharmakologische Wirkung

Die abführende Wirkung der entstandenen Anthrone wird auf eine Stimulation des Kolons zurückgeführt. Die Peristaltik wird erhöht, aus der daraus resultierenden beschleunigten Darmassage ergibt sich eine geringere Flüssigkeitsrückresorption aus dem Kolon. Zusätzlich wird die Sezernierung von Wasser und Elektrolyten, v. a. von Chlorid-Ionen, in das Darmlumen gefördert. Aus diesen beiden Effekten resultiert eine Volumenzunahme des Darminhaltes, ein weicher Stuhl und damit eine erleichterte Defäkation [122 a].

Als Wirkmechanismus auf zellulärer Ebene wird eine Freisetzung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) aus den enterochromaffinen Zellen durch Sennoside postuliert.

Die Stimulation von Serotoninrezeptoren bewirkt über eine Reaktionskaskade (Protein-kinase C, Prostaglandin E<sub>2</sub>) [8, 57] einen erhöhten Ca<sup>2+</sup>-Influx in die Kolonzellen und damit eine Steigerung der Sekretion und der Motilität [9].

Die klinischen Erfahrungen korrelieren mit dieser Theorie:

Sowohl bei den Calciumkanalblockern, z. B. Verapamil [24], als auch bei den 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, z. B. Ondansetron [25] und Granisetron [23], ist als Nebenwirkung eine verminderte Motilität des unteren Magen-Darm-Traktes und als Folge hiervon eine Obstipation zu beobachten.

Kontrovers wurde in den neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts eine mögliche Kanzerogenität von Anthranoid-Laxantien diskutiert:

Ausgehend von in-vitro-Studien, bei denen an Zellkulturen genotoxische Effekte von Anthrachinonen beobachtbar waren, wurde ein erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome beim Menschen abgeleitet [15, 16, 99, 135]. Allerdings wurden diese Versuche, sowie in deren Folge auch in-vivo-Fütterungsversuche an Nagetieren, nicht mit glucosylierten, dimeren Anthracenderivaten, wie sie die Sennoside darstellen, sondern mit den monomeren Aglyka wie Dantron, Emodin und Aloe-Emodin, durchgeführt.

Da diese beiden Substanzgruppen nicht vergleichbar sind, verwundert es nicht, daß die Sennoside A und B in vitro – an Bakterien- und an Säugetierzellen [69] – keine Mutagenität zeigten. Fütterungsversuchen an der Ratte ergaben keine Anhaltspunkte für ein kanzerogenes Potential von Senneextrakten [95, 121].

Versuche an freiwilligen Probanden zur Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit der Aglyka Rhein und Aloe-emodin zeigten, daß nach Verabreichung therapeutischer Dosen eines handelsüblichen Sennefrüchte-Extraktes das Rhein in Konzentrationen von bis zu 60 ng/ml im Plasma nachgewiesen werden kann; die Plasmakonzentration von Aloe-emodin in dieser Untersuchung lag unter der Nachweisgrenze [119].

Diese Bioverfügbarkeitsstudie lieferte auch einen anschaulichen Beleg für die oben beschriebene erwähnte ‚Prodrug‘-Eigenschaft der Sennoside: Die Plasmakonzentrationskurve des Rheins zeigte zwei Maxima nach jeder Gabe des Senneextraktes; das erste Maximum tritt etwa eine Stunde nach erfolgter Applikation auf und ist auf genuin im Extrakt vorhandenes Rhein zurückzuführen, während das zweite nach etwa acht Stunden auf die (teilweise) Resorption des aus Sennosiden entstandenen Rheins zurückzuführen ist [119].

Mögliche kanzerogene Effekte könnten durch das Auftreten einer Pseudomelanosis coli, einer Pigmenteinlagerung in die Dickdarmschleimhaut, die nach längerer Anwendung von Anthranoid-Laxantien beobachtbar ist, in Verbindung gebracht werden [135, 136].

Eine Koinzidenz im Auftreten einer Pseudomelanosis coli und von Kolonkarzinomen, die auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer langdauernden Laxantieneinnahme und einem damit verbundenem erhöhten Tumorrisiko hindeuten würde, konnte in mehreren Studien nicht dargelegt werden [83, 93, 94, 95].

Zusammenfassend zum Thema Tumorrisiko von Anthranoid-Drogen sei LEMLI zitiert:

„Es ist unverantwortlich, Senna pauschal als mögliches Kanzerogen zu verdächtigen, den Apotheker und die Anwender damit zu verunsichern und sie zugunsten anderer, schlechter untersuchter Laxantien aus der Therapie zu drängen.“ [88].

Unabhängig von einem – vermutlich nicht erhöhten – Risiko eines Kolonkarzinoms [62] unter der Gabe von Anthranoidlaxantien sollen die nachgewiesenen Nebenwirkungen eines Laxantien-abusus nicht außer acht gelassen werden:

Vor allem Störungen des Elektrolyt-Stoffwechsels, insbesondere ein aus längerem Laxantiengebrauch resultierender Kaliummangel [13], kann im Sinne eines Circulus vitiosus wiederum die Motilität des Darmes verringern [81, 117, 106]. Das Resultat ist ein unkontrollierter Dauergebrauch von Laxantien.

Vor diesem Hintergrund war es richtig, anthranoidhaltige Abführdrogen der Apothekenpflicht zu unterstellen [22] und deren Anwendungsdauer ohne ärztlichen Rat auf zwei Wochen zu begrenzen [19, 20, 21].

Seit 1990 kann man diese in der Laienmeinung „natürlichen“ und damit „garantiert unschädlichen“ Arzneimittel nicht mehr aus dem Selbstbedienungsregal der Drogeriemärkte entnehmen, sondern muß sie, zu meist höheren Preisen, in den Apotheken erwerben.

Anthranoiddrogen können demzufolge als typische Vertreter der „Mezzoforte-Drogen“ betrachtet werden, sie enthalten deutlich wirksame Inhaltsstoffe, die bei unsachgemäßem Gebrauch durchaus negative Auswirkungen auf den Organismus haben können, ohne jedoch akut schwere Vergiftungserscheinungen hervorzurufen.

Sie stehen in ihrem Wirkungs- und Risikopotential zwischen den „Forte-Drogen“ und den „Mite-Drogen“.

Bei ersteren handelt es sich um Pflanzenteile mit stark wirksamen Inhaltsstoffen; die betreffenden Wirkstoffe kommen als Reinstoffe oder als eingestellte Extrakte in exakter Dosierung zur Anwendung und bedürfen einer ärztlichen Verordnung.

Beispiele hierfür bilden die Digitalisglycoside, Opiumzubereitungen oder Atropin.

Die „Mite-Drogen“ am anderen Ende der Skala enthalten wirksame Prinzipien mit großer therapeutischer Breite; Überdosierungen mit Zubereitungen dieser Pflanzen oder deren Auszügen kommen in der Praxis normalerweise nicht vor.

Wegen dieser milden Wirkung werden therapeutische Effekte von Zubereitungen dieser Drogen von Kritikern gelegentlich mit der Wirkung von Placebos auf eine Stufe gestellt.

Beispielhaft hierfür seien die Ätherischöl-Drogen Kamillenblüten, Pfefferminz- und Salbeiblätter angeführt. An den beiden letztgenannten Drogen konnte KIEFL zeigen, daß bei der Zubereitung eines Aufgusses mehr als „nur heißes Wasser“, nämlich therapeutisch sinnvolle Mengen an ätherischem Öl, tatsächlich zur Anwendung kommen [78].

Diese praxisnahe Einteilung der Drogen in die drei genannten Kategorien findet sich bei HÖLTZEL [73 a].

## 2. Problemstellung

### Teeaufgüsse als einzeldosierte Arzneizubereitungen

In der vorindustriellen Zeit gehörten Drogen und daraus hergestellte Zubereitungen zu den gebräuchlichsten Arzneimitteln, da isolierte Wirkstoffe, mit Ausnahme einiger meist anorganischer Salze, bis zu Beginn des 19. Jahrhunderts nicht zugänglich waren [49, 110]. Entsprechend differenziert waren die Extraktionsmethoden, wobei Heißwasserauszüge am meisten verbreitet gewesen sein dürften.

Auch gab es mehr oder weniger lipophile „Spezialextrakte“, die nicht durch einfaches Überbrühen der Drogen mit heißem Wasser hergestellt wurden:

LEONHART FUCHS läßt Sennesblätter „gesotten vn warm getruncken“ verabreichen oder er empfiehlt sie „in einer hennenbrüe jngenommen vnd getruncké“ [60].

Bis zur 8. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches waren unter der Monographie „wäßrige Drogenauszüge – Decocta, Infusa, Macerata“ drei exakte Vorschriften zur Extraktion von Drogenmaterial beschrieben [35]:

Für Abkochungen (Decocta) wird das vorschriftsmäßig zerkleinerte Drogenmaterial in Wasser von über 90°C „geschüttet“, der Ansatz in ein Wasserbad eingehängt und unter wiederholtem Umrühren 30 min lang bei dieser Temperatur gehalten. Danach wird heiß koliert. Der Drogenrückstand wird schwach ausgepreßt. Verdunstetes Wasser wird durch erneutes Übergießen des Drogenmaterials ergänzt.

Aufgüsse (Infusa): Hierzu wird das mit kaltem Wasser 15 min lang vorgequollene Drogenmaterial mit siedendem Wasser übergossen. Nach fünfminütigem Belassen des Drogenmaterials im Wasserbad bei über 90°C wird abgedeckt und bis zum Abkühlen stehen gelassen, schwach ausgepreßt und mit kaltem Wasser auf das vorgeschriebene Gewicht aufgefüllt.

Kaltauszüge, sogenannte Mazerate, wurden durch dreißigminütiges Stehenlassen des mit Wasser übergossenen Drogenmaterials bei Raumtemperatur arzneibuchgerecht zubereitet.



In der 4. Ausgabe des Europäischen Arzneibuches 2002 steht das Erreichen einer definierten Extraktqualität durch ein geeignetes Verfahren und nicht die Herstellungsvorschrift selbst im Mittelpunkt der derzeit aktuellen Monographie „Extrakte – Extracta“ [42]:

Das Drogenmaterial soll in einem geeigneten und validierten Prozeß extrahiert werden, wobei Detailvorschriften vom Arzneibuch nicht ausdrücklich festgelegt werden:

„Das zu extrahierende Material wird falls erforderlich zu Stücken geeigneter Größe zerkleinert“, das Auszugsmittel ist im allgemeinen nicht mehr Wasser, sondern „Ethanol oder ein anderes geeignetes Lösungsmittel“. An Methoden führt das Europäische Arzneibuch die Extraktherstellung durch Perkolation und durch Mazeration auf [42].

Die erhaltenen Extrakte teilt das Arzneibuch dann entsprechend ihrer Konsistenz in Fluidextrakte, zähflüssige Extrakte und Trockenextrakte ein.

Die geschilderte Änderung der Arzneibuchmonographien von den „wäßrigen Droгенаuszügen“ hin zu den definierten „Extrakten“ spiegelt die Veränderung in der Technologie der Extraktherstellung wider:

Drogen werden heutzutage größtenteils nicht mehr im Rezeptur- oder Defekturmaßstab mittels Heißwasser in den Laboratorien der Apotheken extrahiert, sondern vor allem durch spezialisierte Extrakthersteller bzw. die pharmazeutische Industrie verarbeitet. Die industrielle Drogenextraktion ist dabei auf die zu extrahierende Droge exakt zugeschnitten, sie erfolgt standardisiert und validiert mit dem Ziel, die erwünschten Inhaltsstoffe gezielt anzureichern und unerwünschte Bestandteile zu entfernen, um damit eingestellte Spezialextrakte zu erhalten.

Diese Spezialextrakte müssen definierte Eigenschaften aufweisen; die Monographie „Eingestellter Ginkgotrockenextrakt – Ginkgo extractum siccum normatum“ im DAB 2000 stellt das erste Beispiel hierfür dar [33].

Die klassische Form der Teebereitung durch den Anwender steht demzufolge in einem gewissen Gegensatz zur industriellen Bereitung von Spezialextrakten.

Die 4. Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs [45] definiert indirekt den Vorgang der häuslichen Teebereitung in der Monographie Nr. 1435 – „Pflanzliche Drogen zur Teebereitung – Plantae ad ptisanam“ als die „Herstellung wäßriger, trinkfertiger Zubereitungen (...) durch Abkochung, Aufguß oder Mazeration unmittelbar vor Gebrauch“.

In Anlehnung an die Arzneibuchnomenklatur soll in dieser Arbeit der Begriff des „(Tee-) Aufgusses“ dann verwendet werden, wenn von Heißwasserauszügen unter Haushaltsbedingungen die Rede ist, da beim Begriff der „Extrakte“ an die standardisierten, meist industriell hergestellten, ethanolhaltigen Zubereitungen gedacht wird.

Bei industriell hergestellten Extrakten ist ferner stets das Droge-Extrakt-Verhältnis anzugeben, während für die Zubereitung von Teeaufgüssen keine diesbezüglichen Vorschriften im Arzneibuch existieren.

Um gravierende Unterschiede im Extraktgehalt der Teeaufgüsse zu vermeiden, wird für in Teebeuteln abgepackte Drogen die Gleichförmigkeit der Masse des Inhaltes an Drogenmaterial definiert und gefordert [45].

Da es sich bei den Anthranoid-Drogen nicht um risikofreie Arzneidrogen handelt, legte die ‚Kommission E für den humanmedizinischen Bereich, phytotherapeutische Therapierichtung und Stoffgruppe‘ beim [ehemaligen, B.M.] Bundesgesundheitsamt – kurz: Kommission E – fest, daß eine Dosis von 20 bis 30 mg Hydroxyanthracen-Derivaten pro Tag nicht überschritten werden sollte [19, 20, 21].

Im Europäischen Arzneibuch 2002 werden mittels einer Konventionsmethode die Bestimmung des Gesamtgehaltes an Hydroxyanthracen-Glycosiden (bei Sennesblättern und -früchten) bzw. an Glucofrangulinen (bei Faulbaumrinde) beschrieben und Mindestgehalte festgelegt [38, 39, 40, 41].

Dadurch ist die Qualität des betreffenden Ausgangs-Drogenmaterials zur Teebereitung sichergestellt.

Für die tatsächliche Zufuhr an Wirkstoffen ist jedoch nicht der Gehalt im Ausgangsdrogenmaterial, sondern in der eigentlich zugeführten Arzneiform, wie z. B. dem zum unmittelbaren Gebrauch bereiteten Teeaufguß, maßgeblich.

Der Gehalt an Sennosiden bzw. Glucofrangulinen pro Einzelanwendung, d. h. pro Tasse Teeaufguß, wurde bisher nicht dokumentiert.

Die Anwendung chemisch definierter Monosubstanzen ohne Kenntnis der zugeführten Einzel- und Tagesdosis wäre heute undenkbar. Mit der Forderung einer rationalen Phytotherapie muß dies auch für Phytopharmaka – zumindest bei bekannten Wirkprinzipien – gelten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, die tatsächlich zugeführten Mengen an Hydroxyanthracen-Derivaten bei der Zubereitung von Teeaufgüssen unter den Bedingungen der alltäglichen Praxis zu bestimmen.

Da als Abführtees zumeist Mischungen aus Sennesblättern und -früchten sowie aus Faulbaumrinde, zusammen mit anderen, nicht laxierend wirkenden Drogen gebräuchlich sind, wurden die Drogen ‚Sennesblätter und -früchte‘ sowie ‚Faulbaumrinde‘ für die nachfolgenden Untersuchungen eingesetzt.

### **3. Gehaltsbestimmung der pharmakologisch relevanten Hydroxyanthracenderivate**

#### **3.1 Herstellung der Aufgüsse von Abführtees unter haushaltsnahen Bedingungen**

Die Fragestellung nach den Wirkstoffgehalten von Teezubereitungen unter haushaltsähnlichen Bedingungen verbietet von selbst eine Extraktion mit anderen Lösungsmitteln als Wasser.

Bei der erschöpfenden Extraktion von Sennesdrogen mittels Acetonitril-Wasser-Mischungen im Ultraschallbad [75] ist die Übertragbarkeit der erhaltenen Ergebnisse auf die häusliche Teezubereitung fraglich.

Um Untersuchungen bei verschiedenen Anthranoid-Teedrogen und deren Mischungen miteinander vergleichen zu können, mußte das Verfahren einer Teezubereitung unter haushaltsähnlichen Bedingungen standardisiert und in einer reproduzierbaren Form festgelegt werden:

Als Extraktionsgefäß wurde eine zylinderförmige Keramiktasse mit einem Innendurchmesser von 7,2 cm und einer Höhe von 8,5 cm gewählt, wie sie in den meisten Haushalten vorhanden ist und dort auch zur Teebereitung zum Einsatz kommt.

Die Tasse wurde mit einer umgekehrten Petrischale abgedeckt, wegen der besseren Beobachtungsmöglichkeit wurde Glas dem undurchsichtigen Porzellan vorgezogen.

Eine entsprechende Versuchsanordnung beschreibt MIETHING [102]:

„Um möglichst praxisnahe Ergebnisse zu erhalten, dient als Zubereitungsgefäß eine Porzellantasse (Höhe 7 cm; Durchmesser 7,5 cm) und zum Abdecken ein Uhrglas, das keinen vollständigen Abschluß gewährleistet (Untertasse). Als Dosierung werden 1,5 g Droge pro 150 ml siedendem Wasser gewählt.“

Die Abdeckung ist erforderlich, um ein langsameres Abkühlen des Aufgusses zu erreichen.

Der Temperaturverlauf des Aufgusses in einer Keramiktasse unterscheidet sich geringfügig von jenem in einem Becherglase, den SCHNEIDER-LEUKEL [118 a] beschreibt:

Das Keramikmaterial nimmt im Vergleich zum Glas anfangs einen größeren Teil der Wärmeenergie des Wassers auf; die Wärme wird aber länger gespeichert. So beträgt die Temperatur des zum Sieden erhitzten Wassers unmittelbar nach dem Eingießen in die Tasse 95°C, um innerhalb von 30 sec auf 80°C abzusinken (vgl. [118 a]: ca. 94°C). Nach 15 min war der Aufguß auf 58°C ([118 a]: 54°C) abgekühlt.

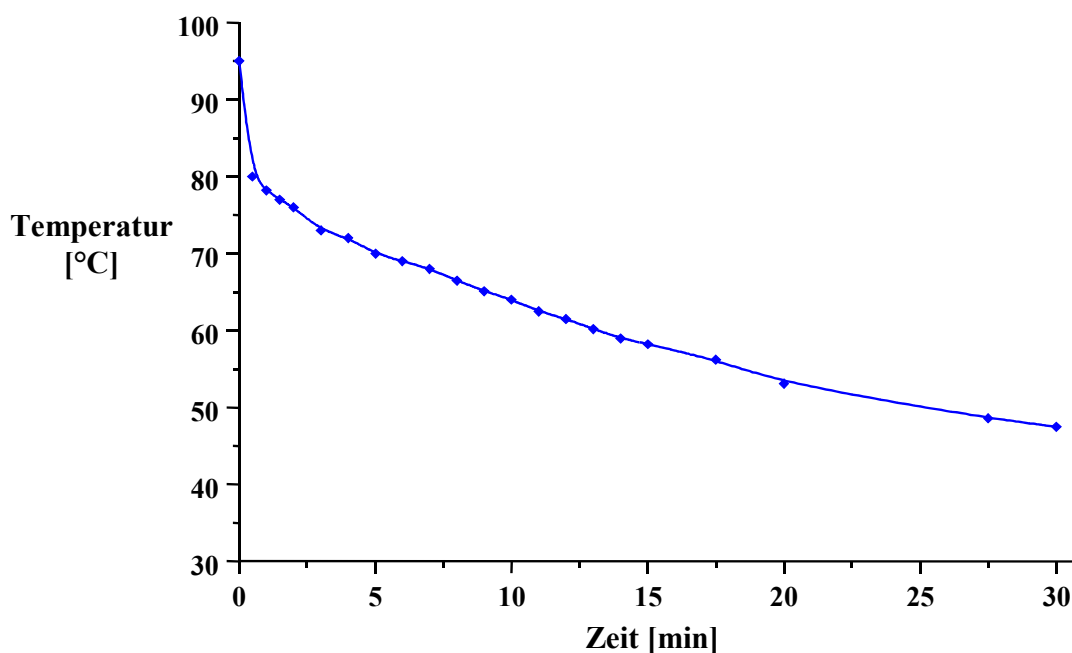


Abb. 8: Temperaturverlauf in einer bedeckten Keramiktaße nach Eingießen von 150 g zum Sieden erhitztem Wasser.

Als Extraktionsmittel kam entmineralisiertes Wasser zum Einsatz. Die Verwendung von Trinkwasser mit einer definierten Härte wurde nicht untersucht.

Für den Heißwasseraufguß wurde das Wasser zum Sieden erhitzt und dann über das eingewogene Drogenmaterial bzw. über den Filterbeutel gegossen.

Die eingesetzte Wassermenge betrug regelmäßig 150,0 g, lediglich in einem Falle kamen nur 125,0 g Wasser zum Einsatz, entsprechend der Zubereitungsvorschrift in der Packungsbeilage.

Um eine präzise Menge an siedendem Wasser beim Überbrühen zu erzielen, wurde die Tasse mit dem Drogenmaterial zum Überbrühen auf eine Rezepturwaage (angezeigte Genauigkeit: 0,01 g) gestellt; ein volumetrisches Abmessen ist bei siedendheißem Wasser in der Praxis nicht möglich.

Das empfohlene „gelegentliche Umrühren“ wurde durch einen Magnetrührer simuliert.

Eine langsame Rührgeschwindigkeit von ca. 2 U/sec erschien vergleichbar mit einem gelegentlichen Umrühren.

Nach Verstreichen der vorgeschriebenen Extraktionszeit wurde der Magnetrührer angehalten, nach einminütigem Absetzen des Drogenmaterials wurde 0,5 ml Aufguß mit einer Pipette entnommen.

Falls keine klare Lösung erhalten wurde, so wurde der entnommene Extrakt zentrifugiert.

Um die Problematik der Absorption von zu bestimmenden Substanzen an Filtermaterialien zu umgehen, wurde von einer Filtration des Heißwasserextraktes Abstand genommen.

Wenige µl dieser Lösung wurden unmittelbar darauf der HPLC unterzogen, der Rest wurde bei minus 25°C eingefroren und für eventuell notwendige Nachuntersuchungen aufbewahrt.

### 3.2 Gehaltsbestimmung nach dem Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.)

Ph. Eur. 2002 läßt die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe von Sennesblättern und -früchten wie folgt bestimmen (Abb. 9):

Nach Heißwasserextraktion der Pulverdroge über 15 min werden die freien Aglyka in salzsaurer Lösung durch Ausschütteln mit Chloroform abgetrennt. Die in der wäßrigen Phase verbliebenen Dianthron-Glycoside werden nach Neutralisation der Lösung mit Eisen(III)-chlorid oxidativ in die Monomere gespalten. Die nun in der Lösung vorliegenden Monoglycoside werden sauer hydrolysiert.

Die erhaltenen Aglyka werden dreimal mit Ether ausgeschüttelt und mittels einer modifizierten Bornträger-Reaktion unter Zusatz von Magnesiumacetat in einen roten Komplexfarbstoff überführt, der spektralphotometrisch bei 515 nm vermessen wird.

Der Sennosidgehalt wird, berechnet als Sennosid B, angegeben [39, 40, 41].

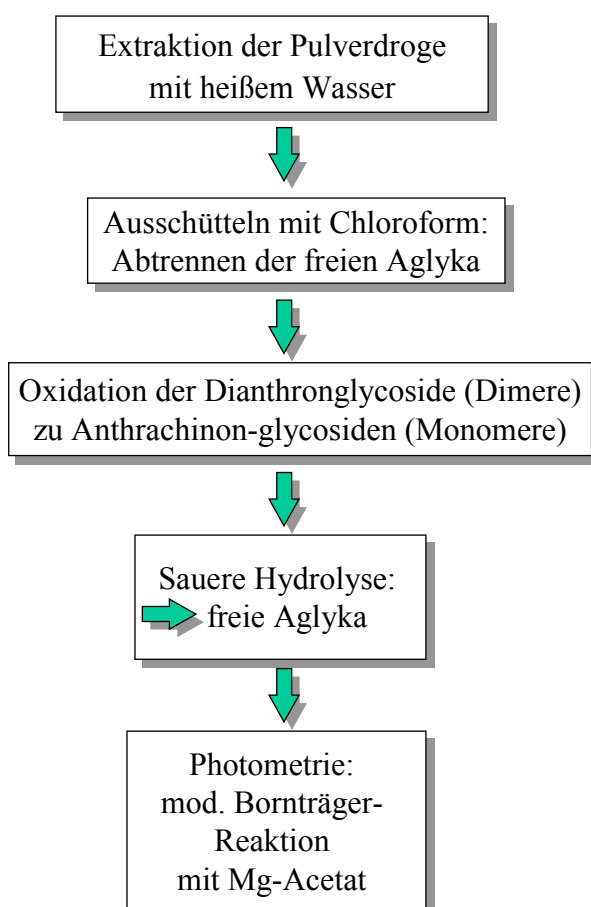
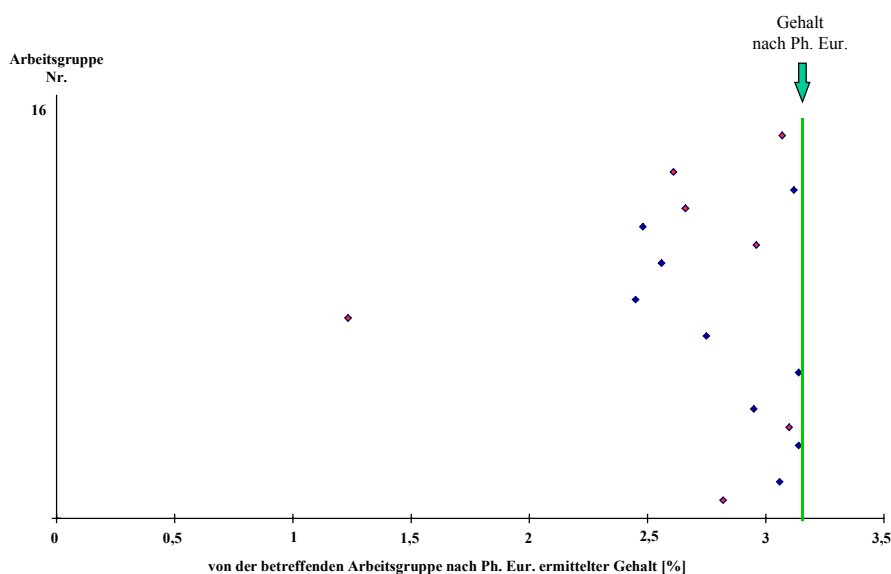


Abb. 9: Die Gehaltsbestimmung der Hydroxyanthracenderivate nach Ph. Eur. 2002 (schematischer Überblick)

Diese Methode hat folgende Nachteile:

- Wie bei jedem Ausschüttelverfahren kann man bei ungeübter Arbeitsweise sehr leicht zu niedrige Gehaltswerte erhalten.  
(Dies demonstriert Abb. 10, in der die Streubreite der Ergebnisse von Gehaltsbestimmungen von Sennesblättern nach Ph. Eur. durch 16 verschiedene studentische Arbeitsgruppen dargestellt ist. Der tatsächliche Sennosidgehalt von 3,15 % wurde lediglich von vier Arbeitsgruppen korrekt bestimmt; die restlichen zwölf Gruppen bestimmten den Gehalt an Hydroxyanthracenderivaten durchweg zu niedrig.)
- Eine Aussage über das Verteilungsmuster der einzelnen Sennoside ist mit dieser Methode nicht möglich.
- Bei Untersuchungen von Drogenmischungen kann nichts über die Aussagekraft des Ergebnisses gesagt werden; Inhaltsstoffe anderer Drogen könnten unter Umständen das Ergebnis verfälschen.
- Eine Bestimmung nach dem Arzneibuch verursacht einen beträchtlichen Zeitaufwand; die Methode ist für Reihenuntersuchungen wenig geeignet.
- Ein Automation – wie bei chromatographischen Verfahren – ist mit vertretbarem Aufwand nicht möglich.
- Es fallen gefährliche Lösungsmittelabfälle, wie toxikologisch problematisches Chloroform und hochentzündlicher Diethylether, an.



**Abb. 10:** Streuung der Ergebnisse bei der Gehaltsbestimmung von Sennesblättern nach Ph. Eur. durch 16 studentische Arbeitsgruppen; jeder Punkt markiert das Ergebnis einer Arbeitsgruppe. Der tatsächliche Sennosidgehalt des Drogenmusters nach Ph. Eur. wurde zu 3,15 % bestimmt.



### 3.3 Bestimmung der Hydroxyanthracenderivate durch HPLC

#### 3.3.1 Chromatographische Trennung der Hydroxyanthracenderivate

In der Literatur sind unterschiedliche chromatographische Methoden zur Bestimmung von Anthranoiden in Sennesblättern dokumentiert. MIETHING ET AL. [103, 104] dokumentieren eine dünnschichtchromatographische Methode, bei der die quantitative Auswertung densitometrisch erfolgt.

KABELITZ UND REIF [75] beschreiben eine HPLC-Gradienten-Methode an octylsilyliertem Siliciumdioxid-Material (RP-8) als stationärer Phase. Da Chromatographiesäulen mit octadecylsilyliertem (RP-18) Material die weiteste Verbreitung gefunden haben, wurde eine Methode zur Trennung der Anthranoide an RP-18-Säulenmaterial entwickelt (vgl. auch [133]).

Die komplexe Zusammensetzung von Naturstoffgemischen, wie sie wäßrige Sennesblätterauszüge darstellen, macht eine Trennung mittels einer binären Gradientenelution erforderlich. Hierbei kamen zwei Eluenten zum Einsatz:

Eluent A:

Wasser wurde bereits mit 10 % (V/V) Acetonitril versetzt, um Luftblasenbildung beim kontinuierlichen maschinellen Mischen des Gradienten zu vermeiden. Diese Vorgehensweise hat den weiteren Vorteil, daß bei längeren Arbeitspausen eine Verkeimung des Wassers durch den Acetonitril-Zusatz verhindert wird.

Ein pH-Wert von 2,8 wurde durch Zusatz von 0,5 % (V/V) Phosphorsäure (80 %) erreicht.

Eluent B: Acetonitril.

Die Erstellung des Gradientenverlaufes erfolgte neben theoretischen Überlegungen [1, 101, 132] durch experimentelle Optimierung:

Ein wäßriger Extrakt aus Sennesblättern (500 mg Tinnevelly-Sennesblätter pulv. in 100 ml Heißwasser, Extraktionszeit: 15 min, s. 6.1.1.2) wurde der Chromatographie unterzogen, wobei ausgehend von purem Eluenten A, der Acetonitril-Anteil linear erhöht wurde, bis schließlich mit reinem Eluenten B (Acetonitril) eluiert wurde.

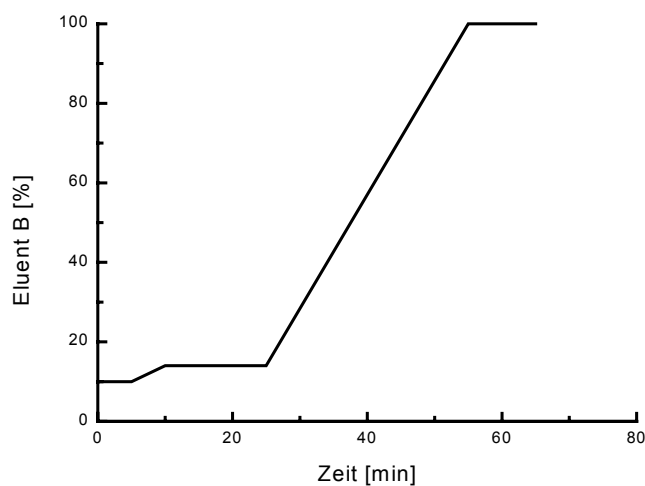
Bei unzureichend aufgetrennten Peaks wurde ab der entsprechenden Retentionszeit der Gradientenverlauf so lange flacher gewählt, bis eine Grundlinientrennung erreicht war.

Bei zu weit auseinanderliegenden Peaks wurde ab dem dort vorherrschenden Mischungsverhältnis der Gradient entsprechend angepaßt.

Als Resultat entwickelte sich aus dem anfangs linearen Gradienten ein zusammengesetzt-linearer Stufen-Gradient.

Zeit [min]	Eluent A [%]	Eluent B [%]	Verlauf
0 – 5	90	10	isokratisch
5 – 10	86	14	linear
10 – 20	86	14	isokratisch
20 – 55	0	100	linear
55 – 65	0	100	isokratisch
65 – 75	90	10	linear
75 – 90	90	10	Equilibrierung

**Tab. 1: Tabellarische Auflistung des Gradientenverlaufes  
für die Trennung von Anthranoiden an RP-18-Material**



**Abb. 11: Graphische Darstellung des Gradientenverlaufes**

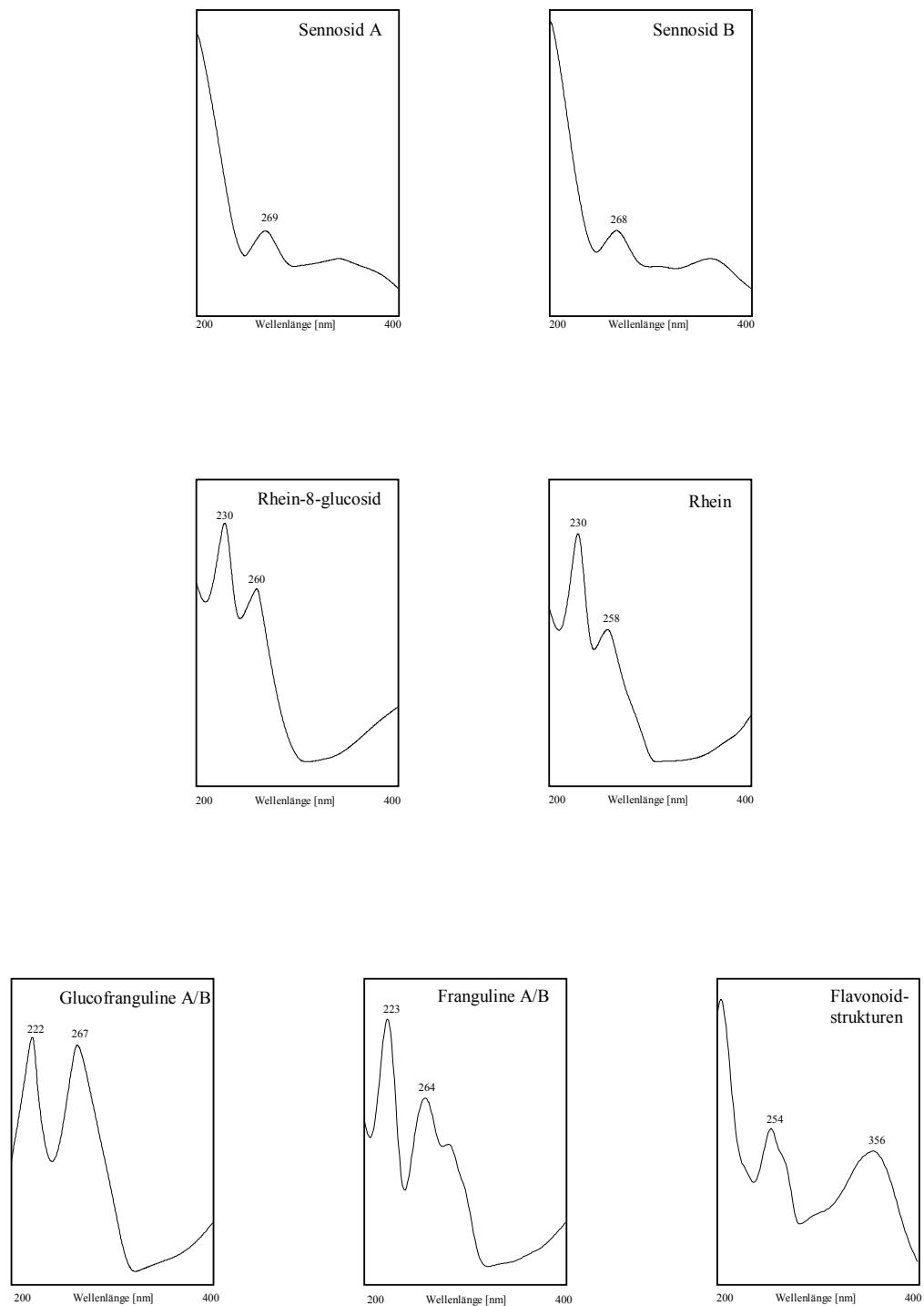
### 3.3.2 Identifizierung der Hydroxyanthracenderivate

Die Zuordnung der eluierten Extraktkomponenten zu bestimmten Grundstrukturen, wie den Flavonoiden [68], den Anthronen oder den für Senna typischen Dianthron-Glucosiden erfolgte mittels eines Dioden-Array-Detektors online im Wellenlängenbereich zwischen 200 und 400 nm.

<b>Substanz</b>	<b>Absorptions- Maxima [nm]</b>	<b>Absorptions- Minima [nm]</b>
Sennosid B	206, 268, 356	246
Sennosid A	206, 268, 342	246, 297
Sennosid C	201, 270, 333	247, 294
Sennosid D	268, 356	245
Rhein-8-glc	230, 260, 410	212, 243, 308
Aloe-emodin-8-glc	224, 258, 410	207, 237, 314
Rhein	230, 258, 432	213, 243, 307
Glucofranguline A/B	222, 268, 400	206, 238, 321
Franguline A/B	223, 264, 287 sh	207, 237, 327

**Tab. 2: Experimentell ermittelte UV-spektroskopische Daten  
der verschiedenen Anthranoidglycoside und deren Aglyka**

Da die Sennoside ein Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von ca. 270 nm aufweisen, erfolgte die quantitative Auswertung aller Chromatogramme bei 270 nm (vgl. auch [75, 128]).



**Abb. 12: UV-Spektren von Sennesblätterinhaltsstoffen.**

Anhand dieser Spektren und der Retentionszeit (Peakreihenfolge) erfolgte die Zuordnung der Inhaltsstoffe.

Deutlich ist der Unterschied zwischen den dimeren Sennosiden und dem monomeren Rhein-8-glucosid bzw. dessen Aglykon Rhein zu erkennen. Während die Sennoside ein Maximum bei einer Wellenlänge von 269 nm aufweisen, zeichnen sich die monomeren Verbindungen, die an Position C10 keine C-C-Bindung besitzen, durch zwei Maxima – bei 230 nm und 260 nm – aus. Dies kann mit der chinoiden Struktur dieser Verbindungen, die ein unterschiedliches chromophores System darstellt, erklärt werden.

Die Spektren der einzelnen Sennoside unterscheiden sich geringfügig; eine sichere Unterscheidung der verschiedenen dimeren Sennoside in dem untersuchten Vielstoffgemisch des Teeaufgusses ist nur anhand des Spektrums kaum möglich.

Anhand der Spektren kann die Zugehörigkeit zu den Dianthronverbindungen sichergestellt werden. Die endgültige Unterscheidung der Dianthron-Derivate erfolgte über die charakteristische Reihenfolge der Peaks im Gesamtchromatogramm.

Die Senna- bzw. Frangula-Chromatogramme zeichnen sich durch charakteristische „Fingerprints“ aus.

Die Abb. 13 zeigt ein typisches Chromatogramm eines Sennesblätter-Heißwasser-Aufgusses.

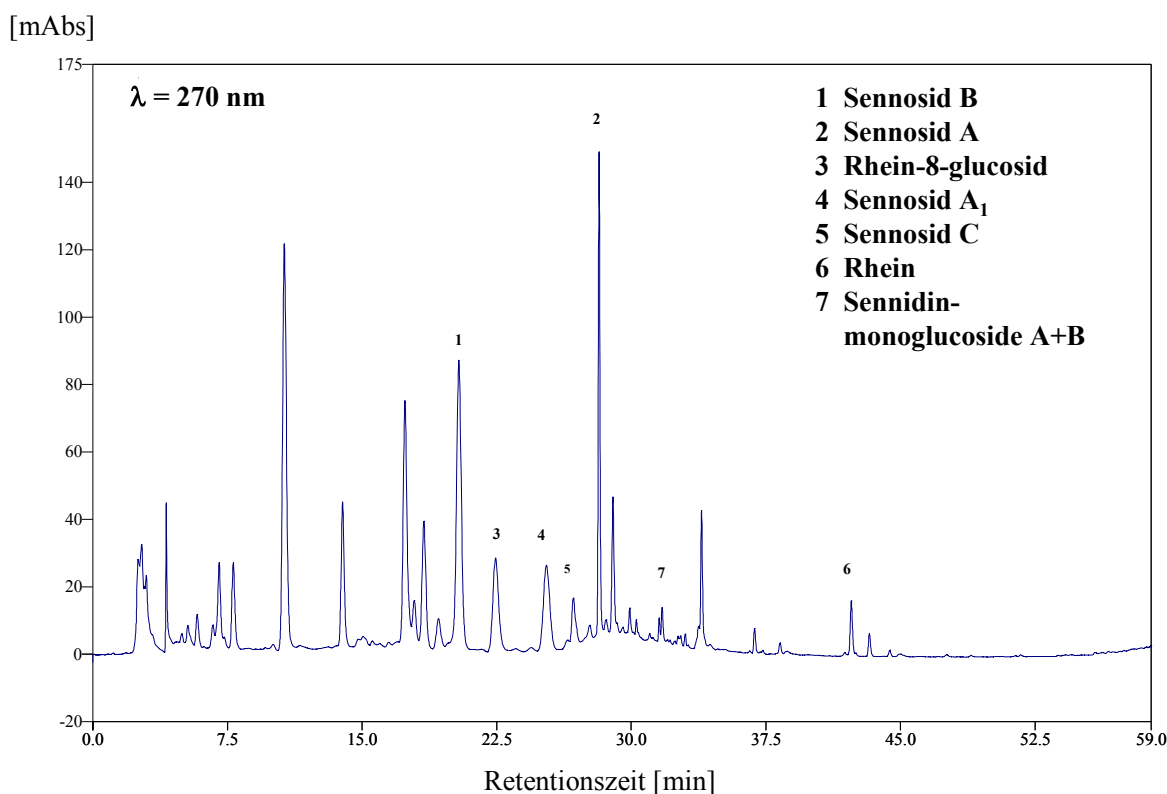


Abb. 13: Typisches Chromatogramm eines Sennesblätter-Heißwasser-Aufgusses

Die Retentionszeiten wurden mittels authentischer Reinsubstanzen bestimmt. Nach Zusatz der jeweiligen Reinsubstanz zu den Extrakten wurde in den erhaltenen Co-Chromatogrammen der jeweils überhöhte Peak mittels der UV-Spektrometrie überprüft. Somit konnte eine qualitative Zuordnung der Peaks zu einer definierten Verbindung erfolgen.

Peaks mit kürzeren Retentionszeiten als Sennosid B sind nicht der Stoffklasse der Anthranoide zuordenbar, da sie flavonoid-typische UV-Spektren zeigen. Dieser Befund steht im Einklang mit den von anderen Autoren beschriebenen Retentionszeiten diverser Flavonoide bei ähnlichen chromatographischen Bedingungen [118 b].

HOSTETTMANN ET AL. beschreiben 2002 die Analyse eines methanolischen Extraktes von Tinnevelly-Sennesblättern mittels HPLC an RP-8-Material und anschließender Massenspektrometrie (LC/MS). Die Signale des Fingerprint-Chromatogramms wurden in analoger Reihenfolge den Senna-Inhaltsstoffen zugeordnet [128].

<b>Substanz</b>	<b>t<sub>R</sub></b> [min]	<b>k'</b> = (t <sub>R</sub> -t <sub>0</sub> )/t <sub>0</sub>
Sennosid B	<b>20,4</b>	<b>7,2</b>
Rhein-8-glucosid	<b>22,4</b>	<b>8,0</b>
Sennosid A <sub>1</sub>	<b>25,3</b>	<b>9,1</b>
Sennosid C	<b>26,8</b>	<b>9,7</b>
Sennosid A	<b>28,2</b>	<b>10,3</b>
Sennidin-B-monoglucosid	32,9	12,2
Sennidin-A-monoglucosid	33,9	12,6
Rhein	<b>38,5</b>	<b>14,4</b>
Glucofranguline A/B	<b>30,1</b>	<b>11,0</b>
Franguline A/B	<b>41,0</b>	<b>15,4</b>
Totzeit t <sub>0</sub>	<b>2,5</b>	

**Tab. 3: Überblick über die Retentionszeiten der wichtigsten Anthranoidderivate aus Sennesdrogen- und Faulbaumrindenextrakten.**

Die Bestimmungsgrenze der Anthranoide wird durch zwei Tatsachen vorgegeben:

1. Es muß ein interpretierbares UV-Spektrum des betreffenden Peaks erhalten werden und
2. der Peak muß sowohl vom Rauschen der Basislinie des Chromatogrammes als auch von Nachbarpeaks ausreichend abgrenzbar sein.

Vor allem bei Signalen mit geringer Intensität zeigt sich bei entsprechender Ausschnittvergrößerung des Chromatogrammes, daß gerade noch detektierbare Peaks Schultern aufweisen, was auf mehrere, unzureichend getrennte Substanzen schließen läßt.

Chromatogramme von Teezubereitungen, die Rhamnus-frangula-Rinde enthalten, fallen durch einen dominierenden Hauptpeak bei einer Retentionszeit von etwa 30 min auf (Abb. 14).

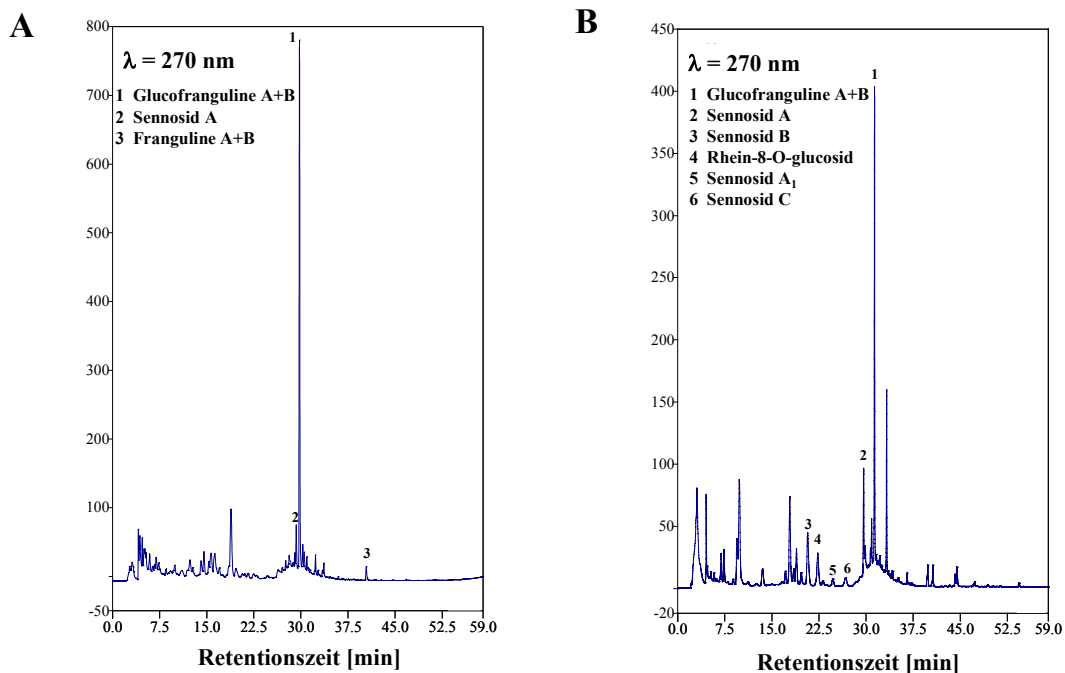


Abb. 14: HPL-Chromatogramme von kommerziellen Teezubereitungen aus/mit Faulbaumrinde:

A: Abführtee S Bombastus®

B: Zubereitung von Heumann Solubilax® N-Teepulver

Co-Chromatogramme mit den Reinsubstanzen Frangulin A und B zeigten, daß es sich bei dem dominierenden Peak nicht um die Franguline handelt, da diese erst bei einer Retentionszeit von etwa 41 min eluiert werden.

Für Faulbaumrinde ist das Vorkommen von den an Position C8 glucosylierten Frangulinen, den Glucofrangulinen A und B, beschrieben [28, 65]. Da Glucofranguline nicht käuflich erhältlich waren, wurde die fragliche Substanz im präparativen Maßstab isoliert und einer Strukturaufklärung unterworfen.

Mit der so gewonnenen Reinsubstanz sollte eine quantitative Bestimmung der in den Teezubereitungen enthaltenen Glucofranguline durch die HPLC-Analytik durchgeführt werden.

### 3.3.3 Quantitative Bestimmung der Hydroxyanthracenderivate mittels HPLC

Um Aussagen über die tatsächlich zugeführten Mengen an Anthranoiden treffen zu können, sollte aus den HPL-Chromatogrammen der Teezubereitungen die absolute Wirkstoffmenge der einzelnen Anthranoide, die in einer Tasse zubereitetem Teeaufguß durchschnittlich enthalten ist, bestimmt werden.

Als therapeutisch sinnvolle Tagesdosis wird, „soweit nicht anders verordnet“, die Aufnahme von 20 bis 30 mg Hydroxyanthracenderivaten empfohlen [19, 20, 21].

Für die Umrechnung der durch Integration der Peaks erhaltenen Flächen in Masseneinheiten (mg) wurden Vergleichslösungen der Reinsubstanzen Sennosid A, A<sub>1</sub> und B, Rhein-8-glucosid, Rhein, sowie isoliertes Glucofrangulin A/B-Gemisch chromatographiert.

Die Umrechnung der jeweiligen Peakflächen in Konzentrationsangaben erfolgte in der Routineanalytik durch eine Ein-Punkt-Kalibrierung im Konzentrationsbereich der entsprechenden Probe, d. h. die Konzentration der Vergleichslösungen wurde so gewählt, daß die erhaltenen Peakflächen denen der entsprechenden Peaks in den zu bestimmenden wäßrigen Teeaufgüssen vergleichbar waren.



Da nur geringe Mengen an Reinsubstanzen zur Verfügung standen, konnten nur 2 bis 5 mg eingewogen werden, um die Vergleichslösungen herzustellen. Eine Ausnahme bildete das isolierte Gemisch der Glucofranguline A und B.

Obwohl die verwendete Analysenwaage die zweite Dezimalstelle (0,01 mg) anzeigt, ist eine Genauigkeit der Einwaage von  $\pm 0,1$  mg als realistisch zu beurteilen.

Dies bedeutet bei einer Einwaage von 2 mg einen Fehler von  $\pm 5$  %, bei einer Einwaage von 5 mg kommt man auf einen Fehler von 2 %.

Aus den Peakflächen der Reinsubstanzen wurde für jede Reinsubstanz ein Umrechnungsfaktor für die Berechnung der Inhaltsstoffmengen in den Chromatogrammen nach folgender Formel gebildet:

$$UF = (M_{\text{rein}} \cdot V_{\text{Tee}}) / (V_{\text{rein}} \cdot A_{\text{reinMW}})$$

Dabei bedeuten:	UF :	Umrechnungsfaktor
	$M_{\text{rein}}$ :	Einwaage der Reinsubstanz
	$V_{\text{Tee}}$ :	Volumen des zubereiteten Teeaufgusses
	$V_{\text{rein}}$ :	Volumen, in welchem die Reinsubstanz gelöst wurde
	$A_{\text{reinMW}}$ :	Mittelwert der Peakflächen der Reinsubstanz

Die physikalische Dimension dieses Umrechnungsfaktors ergibt  $\text{mg} \cdot \text{AU}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ .

Gibt man die Einwaage der Reinsubstanzen in mg an und setzt für  $V_{\text{Tee}}$  einen Wert von 150 ml, so ergibt die Multiplikation der jeweils erhaltenen Peakfläche mit dem Umrechnungsfaktor UF den Gehalt (mg) der betreffenden Komponente pro 150 ml Teeaufguß.

Bei der experimentellen Bestimmung der Umrechnungsfaktoren war zu vermuten, daß sich für die verschiedenen Reinsubstanzklassen unterschiedliche Umrechnungsfaktoren ergeben, was aus den UV-Spektren der Reinsubstanzen direkt ableitbar ist.

Dianthronglycoside, wie die Sennoside A, A<sub>1</sub>, B, C und D sowie die Sennidin-Monoglucoside, sollten gleiche bzw. ähnliche Umrechnungsfaktoren ergeben.

Im Einzelnen wurde der Umrechnungsfaktor UF [ $\text{mg} \cdot \text{AU}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ] für ein Teeaufgußvolumen von 150 ml für die folgenden Substanzen experimentell bestimmt:

<b>Anthranoid</b>	<b>Umrechnungs- faktor UF</b>
Rhein-8-glucosid	<b>0,236</b>
Sennosid B	<b>0,435</b>
Sennosid A	<b>0,445</b>
Sennosid A <sub>1</sub>	<b>0,435</b>
Rhein	<b>0,158</b>
Glucofrangulin A/B	<b>0,299</b>
Frangulin A/B	<b>0,298</b>

Tab. 4: Experimentell bestimmte Umrechnungsfaktoren

Es stellt sich nun die Frage, ob sich die erhaltenen Werte für die Umrechnung der Dianthronglycoside Sennosid B, Sennosid A und Sennosid A<sub>1</sub> tatsächlich geringfügig unterscheiden, oder ob es sich bei den gefundenen Werten um die statistische Streuung eines einheitlichen Wertes handelt.

Eine zweite Frage lautet, ob es zulässig ist, einen einheitlichen Umrechnungsfaktor auf die Mengenabschätzung der Sennoside C und D zu übertragen.

Die Theorie der UV-Vis-Spektroskopie liefert den Ansatzpunkt für die Beantwortung dieser Fragen [37]:

Die bei der UV-Vis-Spektroskopie erhaltenen Meßsignale sind überwiegend auf sog.  $\pi \rightarrow \pi^*$  – Übergänge zurückzuführen, d. h. die einfallenden Lichtquanten der Lampe des Detektors treten in Wechselwirkung mit den Elektronen in den Chromophoren.

Den Strukturen der Dianthrone liegt das gleiche Chromophor zugrunde.

Die Sennoside A, B und A<sub>1</sub> unterscheiden sich in der absoluten Konfiguration an den Kohlenstoffatomen C10 und C10'. Die Heterodianthrone Sennosid C und D besitzen an C3 des Anthracengerüsts anstelle einer Carboxylfunktion eine Hydroxymethylgruppe. Bei den Sennidin-monoglykosiden fehlt ein Glucose-Baustein an C8.

Das chromophore System bei allen genannten Derivaten bleibt dabei gleich, so daß eine einheitliche UV-Absorption für die Auswertung zugrunde gelegt werden kann.

Die Differenz in den molaren Massen zwischen den Homodianthronglucosiden Sennosid A, A<sub>1</sub> und B und den Heterodianthronglucosiden Sennosid C und D beträgt 16 Masseneinheiten. Bezogen auf die gesamte molare Masse von 863 beträgt der Unterschied weniger als 2 %.

Dieser Unterschied wurde, da es sich bei den Anthraglucosiden in Sennesblättern im Wesentlichen um die Sennoside A und B sowie um Rhein-8-monoglucosid handelt, vernachlässigt.

Die Fehlermöglichkeiten führen dazu, daß nur zwei geltende Ziffern für den Umrechnungsfaktor UF als sinnvoll erscheinen. Für die Berechnung der Sennosidmengen (mg / Tasse) aus den gemessenen Flächenintegralen der Peaks wurde demnach der **einheitliche Faktor  $UF = 0,44 \text{ mg} \cdot \text{AU}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$**  verwendet.

Analoge Überlegungen führten zur Verwendung des einheitlichen Umrechnungsfaktors  **$UF = 0,30 \text{ mg} \cdot \text{AU}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$**  bei der Berechnung der Frangulin- bzw. der Glucofrangulinmengen aus den Flächenintegralen dieser HPLC-Peaks.

Trotz der Ungenauigkeiten bei der Bestimmung dieses Umrechnungsfaktors darf nicht außer acht gelassen werden, daß die Vergleichbarkeit der chromatographischen Gehaltsbestimmungen untereinander von diesem Faktor unabhängig ist; er dient lediglich dazu, den Gehalt an Inhaltsstoffen in mg abzuschätzen und diesen in Beziehung zu anderen Daten der Literatur und zu den Empfehlungen der Kommission E zu setzen.

Die Problematik der Umsetzung von Meßsignalen in Mengeneinheiten wurde bereits von anderen Autoren festgestellt und diskutiert: So gibt NIESEL [108] in vielen Diagrammen seiner Dissertation die relativen Freisetzungsraten in % an, bezogen auf eine maximal extrahierbare Menge an Inhaltsstoffen, möglichst unter Vermeidung der Angaben in mg.

Ähnliche Probleme sind auch bei der Erstellung von Bestimmungsmethoden in den aktuellen Arzneibüchern vorhanden. Als Beispiel sei die Bestimmung des Gehaltes an Hydroxyanthracen-Derivaten bei Faulbaumrinde gemäß Ph. Eur. angeführt:

Die 1. Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs forderte einen Mindestgehalt von 6 % Hydroxyanthracen-Derivaten, berechnet als Glucofrangulin A. Die aktuelle 4. Ausgabe des Europäischen Arzneibuches 2002 schreibt einen Mindestgehalt von 7 % vor [38].

Diese Tatsache beruht weniger auf einer Verschärfung der Qualitätsanforderungen; sie ist Konsequenz der neuen Festlegung der spezifischen Absorption des Glucofrangulins A: Früher wurde ein Wert von 196 zugrunde gelegt, heute ist die spezifischen Absorption auf 204 festgelegt [11].

Dieses Beispiel ist ein Beleg dafür, wie schwierig es ist, Zahlenwerte und Mengenangaben der Literatur zu vergleichen, da sämtliche Methoden Konventionsmethoden darstellen.

### 3.3.4 Bestimmung der Hauptkomponenten aus Faulbaumrindenextrakten

#### 3.3.4.1 Präparative Isolierung der Glucofranguline aus Teeaufgußpulver

Als Ausgangsmaterial wurde Teeaufgußpulver „Heumann Abführtee Solubilax® N“ eingesetzt, da hieraus eine stark konzentrierte Lösung von Frangula-Inhaltsstoffen erhalten werden konnte.

Aus Teeaufgußpulver (1 T) und heißem Wasser (5 T) wurde ein konzentrierter „Abführtee“ zubereitet.

Um lipophile Bestandteile zu entfernen, wurde die Lösung mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde schrittweise mit Ethanol versetzt und damit der Großteil des Maltodextrins, der Gerüstsubstanz des Teeaufgußpulvers, ausgefällt.

Der so polysaccharid-abgereicherte Rohextrakt wurde säulenchromatographisch an RP-18-Material mit Methanol-Wasser-Mischungen in aufsteigenden Methanol-Konzentrationen fraktioniert. Die erhaltenen Fraktionen zu je 10 ml wurden mittels HPLC untersucht. Bei einer Methanolkonzentration von 50 % konnten Fraktionen mit praktisch nur einem einzigen Peak bei einer Retentionszeit von 28,4 min eluiert werden:

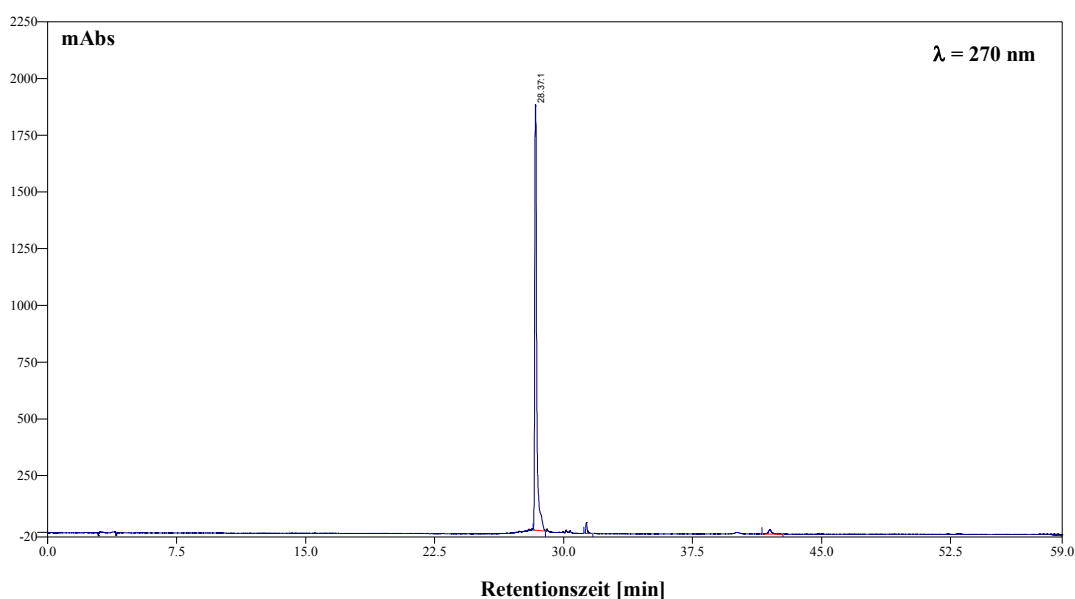


Abb. 15: HPL-Chromatogramm derjenigen Fraktion, die praktisch nur den Peak der zu isolierenden Substanz zeigt.

Alle Fraktionen, deren Chromatogramm nur den Peak der zu isolierenden Substanz zeigten, wurden vereinigt, das Lösungsmittel schonend entfernt und lyophilisiert.

Mit dieser gefriergetrockneten Fraktion wurden die Struktur-Untersuchungen durchgeführt.

Die chemische Struktur des hypothetischen Glucofrangulins A wurde mittels der Massenspektrometrie (MS) und der Kernresonanzspektroskopie (NMR) untersucht.

#### **3.3.4.2 Massenspektrometrie**

Zur Bestimmung der Molekülmasse kam das Elektrospray-Ionisationsverfahren (ESI) zum Einsatz. Bei diesem Verfahren wird die zu untersuchende Substanz als Lösung durch eine Kapillare in eine Ionisationskammer gesprüht; dabei bildet sich ein Aerosol. Zwischen der Kapillare und der Austrittsöffnung der Ionisationskammer liegt eine Spannung an, dadurch werden die Aerosoltröpfchen elektrisch geladen. In der Ionisationskammer kommt es zu einer Desolvatisierung, d. h. das Lösungsmittel verdampft; dieser Vorgang wird durch ein Trockengas im Gegenstrom beschleunigt. Hieraus resultieren Molekül-Ionen, die entweder alle positiv oder alle negativ geladen sind; die Ladung ist abhängig von der Spannungsrichtung zwischen der Sprühkapillare und der Austrittsöffnung. Im vorliegenden Experiment tragen alle Teilchen eine negative Ladung, die durch Protonenentzug der zu analysierenden Substanzen hervorgegangen sind:



In den Massenanalysator gelangen Molekülionen der zu untersuchenden Substanz und Addukte dieser Molekülionen mit Bestandteilen des Lösungsmittels, sowie Bruchstücke aus eventuell stattgefundenen Fragmentierungen.

Das Elektrospray-Ionisationsverfahren stellt ein sehr schonendes Ionisationsverfahren dar. Deshalb treten Fragmentierungen nur in geringem Umfange auf [50, 115].

Die relative Molekülmasse  $M_A$  von Glucofrangulin A beträgt 578 u; wegen der schonenden Art der Ionisierung muß das Signal des einfach deprotonierten Glucofrangulins A mit einem Quotienten  $m/z$  von 577 im Spektrum zu finden sein.

Peak 1 in Abb. 16 bestätigt diese Vermutung.

Ebenso können den Addukten mit Chlorid- (Peak 2), Acetat- (Peak 3) und Trifluoracetat-Ionen (Peak 4) entsprechende Signale zugeordnet werden.

Parallel hierzu findet sich eine Peakfolge mit exakt gleichen Abständen, ausgehend von einem Signal  $m/z = 563$  (Peaks 5, 6, 7, und 8 in Abb. 16).

Diese Signale weisen auf das zusätzliche Vorhandensein von Glucofrangulin B mit einer relativen Molekülmasse  $M_B = 564$  u hin.

Tabelle 5 stellt die zu diskutierenden Ergebnisse im Überblick dar:

<b>Glucofrangulin A</b> ( $M_r = M_A = 578$ )	<b>Glucofrangulin B</b> ( $M_r = M_B = 564$ )
<b>Deprotonierung (<math>M_r - 1</math>)</b>	
577	563
<b>Chlorid-Addukt (<math>M_r + 35</math>)</b>	
613	599
<b>Acetat-Addukt (<math>M_r + 59</math>)</b>	
637	623
<b>Trifluoracetat-Addukt (<math>M_r + 113</math>)</b>	
691	677
<b>Abspaltung von</b>	
<b>Rhamnose (<math>M_A - 163</math>)</b>	<b>Apiose (<math>M_B - 149</math>)</b>
415	415
<b>Abspaltung von</b>	
<b>1-Desoxyrhamnose (<math>M_A - 147</math>)</b>	<b>1-Desoxyapiose (<math>M_B - 133</math>)</b>
431	431

Tab. 5: Interpretation der ESI-MS-Daten

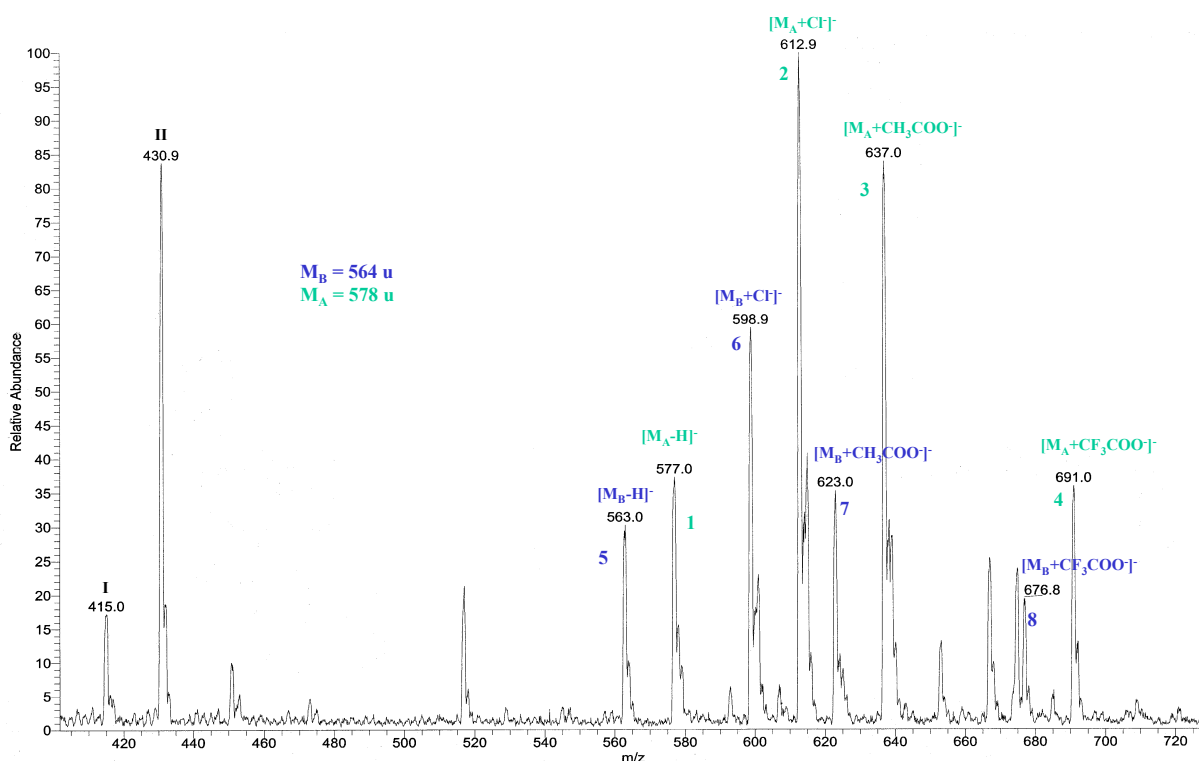


Abb. 16: ESI – Massenspektrum der Hauptkomponente des Faulbaumrindenextraktes

Das Massenspektrum zeigt ferner zwei weitere Signale, bei  $m/z = 415$  (Peak I) sowie bei  $m/z = 431$  (Peak II). Die entsprechenden Molekülmassen können dem 8-Glucosyl-Frangulaemodin bzw. dem 6-Desoxy-8-Glucosyl-Frangulaemodin zugeordnet werden.

Diese Verbindungen entstehen sowohl durch Abspaltung der Rhamnose von Glucofrangulin A als auch durch Abspaltung der Apiose von Glucofrangulin B. Wird dabei die O-glycosidische Bindung zwischen C6 des Aglykons Frangulaemodin und dem Sauerstoffatom gelöst, so entsteht 6-Desoxy-8-Glucosyl-Frangulaemodin (I); die Spaltung der Bindung zwischen dem C1 des Zuckerrestes und dem glycosidischen Sauerstoffatom führt zu 8-Glucosyl-Frangulaemodin (II).

Die Größenverhältnisse der Signale lassen die Vermutung zu, daß die Bildung von 8-Glucosyl-Frangulaemodin statistisch häufiger erfolgt.

Die Abb. 17 veranschaulicht die Abspaltung der Zuckerreste am Beispiel des Glucofrangulins A:

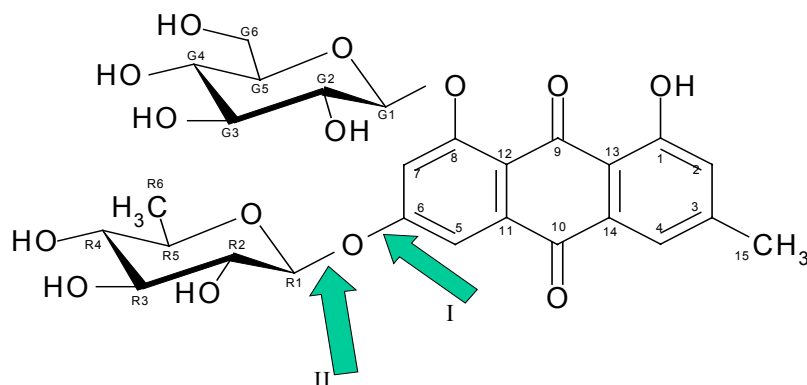


Abb. 17: Mögliche Fragmentierungen des Glucofrangulins A

Die isolierte Substanz ist diesen Ergebnissen zufolge ein Gemisch beider Glucofranguline A und B. Diese Substanzen werden weder bei den in der HPLC gewählten Bedingungen getrennt, noch bei der säulenchromatographischen Reinigung der betreffenden Fraktion des Teeaufgußpulvers.

Offensichtlich bewirkt der Austausch von Rhamnose im Glucofrangulin A durch Arabinose zu Glucofrangulin B nur eine äußerst geringe Änderung der Polarität, was diese schlechte Trennbarkeit der beiden Glucofranguline erklären kann.

Der analoge Strukturunterschied besteht auch bei den an Position C8 deglycosylierten Verbindungen, den Frangulinen A und B.

(Einen Hinweis auf den schwierigen Zugang zu reinem Frangulin B mag dessen Preis geben: Reines Frangulin B wird zum 45-fachen des Preises einer Mischung aus den Frangulinen A+B angeboten [114].)

Aufgrund der Überlegung, daß eine Trennung der Glucofranguline A und B schwierig zu bewerkstelligen ist und eine weitere Trennung keinen Erkenntniszugewinn in der Frage nach der Menge der in Faulbaumrindenaufgüssen enthaltenen Hydroxyanthracenderivate leistet, wurde auf eine weitere Trennung des Glucofrangulin-Gemisches verzichtet.



### 3.3.4.3 Kernresonanzspektroskopie

Durch das Vorliegen eines Gemisches der Glucofranguline A und B konnte nur bedingt davon ausgegangen werden, verwertbare, d.h. interpretierbare Kernresonanzspektren zu erhalten.

Tatsächlich war das erhaltene  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum schwer zu interpretieren, so daß die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren und deren Interpretation im Vordergrund stehen sollen.

Die Kernresonanzspektroskopie der  $^{13}\text{C}$ -Kerne liefert Informationen über die strukturelle Umgebung von Kohlenstoffatomen;  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren geben Aufschlüsse über das Kohlenstoffgerüst der untersuchten Substanz [36].

Für die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie werden größere Substanzmengen benötigt als für die Protonenspektroskopie, da im natürlich vorkommenden Kohlenstoff nur jedes 91. Atom die Massenzahl 13 und damit eine ungerade Anzahl an Neutronen und somit ein magnetisches Moment besitzt und deshalb der Magnetresonanzspektroskopie zugänglich ist [77 a].

Durch die weitgehende Übereinstimmung der Strukturformeln von Glucofrangulin A und B – von den 27 bzw. 26 Kohlenstoffatomen sind jeweils 21 strukturidentisch – konnten interpretierbare  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren erhalten werden.

Unterschiedliche Fernwechselwirkungen von Kohlenstoffatomen des an Position C8 glucosylierten Frangulaemodins mit der 6-O-Rhamnose des Glucofrangulins A bzw. der 6-O-Apiose des Glucofrangulins B führten bei insgesamt zehn Kohlenstoffatomen zu geringfügig unterschiedlichen chemischen Verschiebungen, die in den Spektren aufgrund unterschiedlicher chemischer Verschiebung  $\Delta\delta$  von maximal 0,68 ppm ermittelt werden konnten.

Dieses Phänomen erleichterte die Zuordnung der Signale zu dem betreffenden Kohlenstoffatom. Weist ein Peak ein Nebensignal auf, dann kann es sich niemals um ein Kohlenstoffatom des Rhamnoseanteiles des Glucofrangulins A bzw. des Apioseanteiles des Glucofrangulins B handeln.

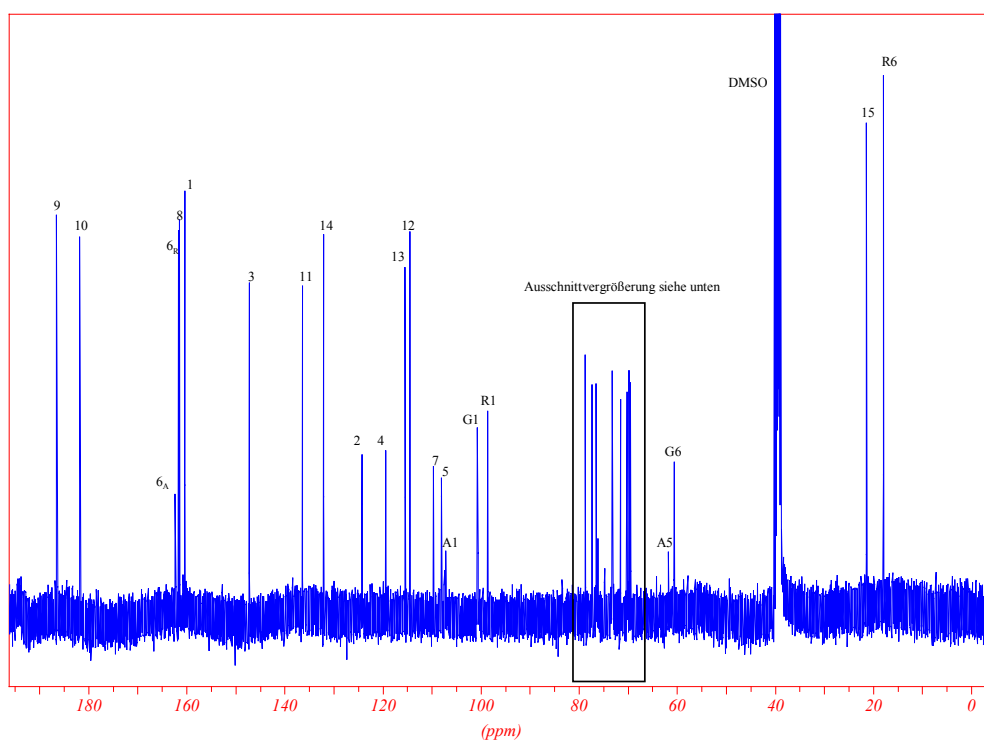


Abb. 18:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der isolierten Substanz (Glucofranguline A und B)  
(Zur Bezeichnung der Signale siehe Strukturformeln Nr. 1.2.2 und Tab. 6 – 9.)

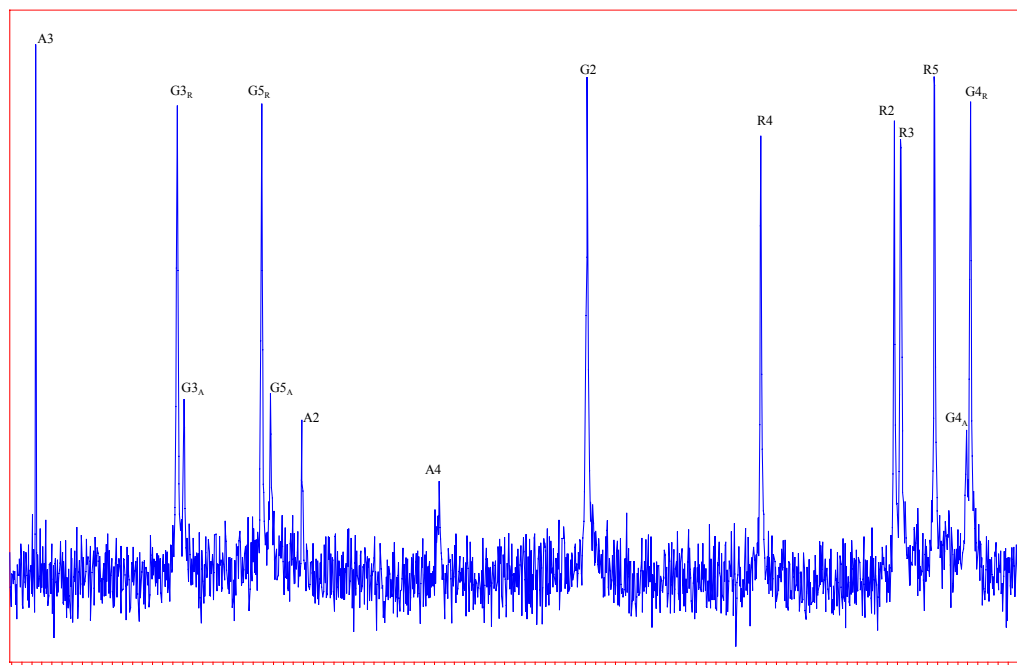


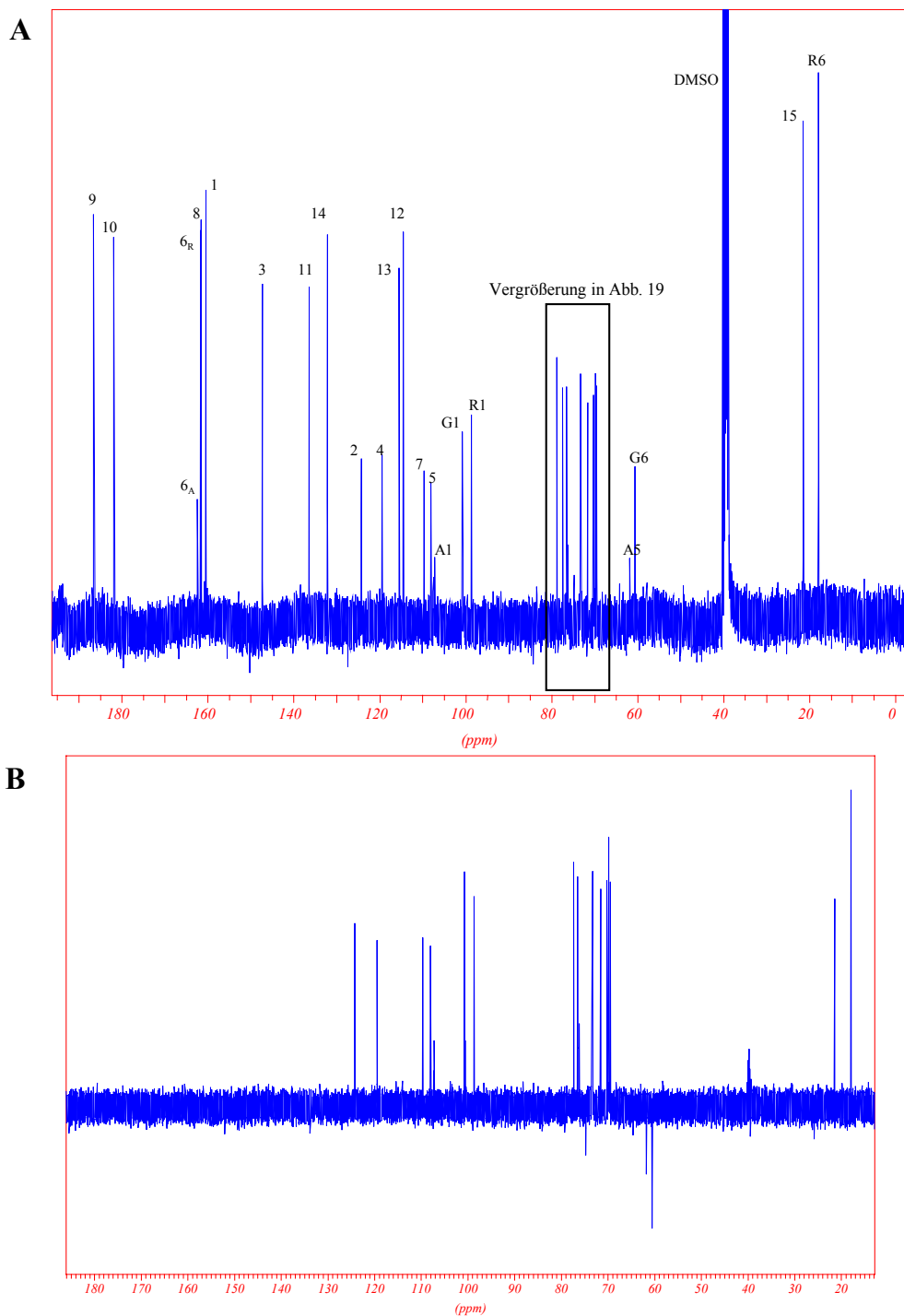
Abb. 19: Ausschnittvergrößerung des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums zwischen  $\delta = 69$  ppm und  $\delta = 79$  ppm

Weitere Aufschlüsse über das einem Signal jeweils zugrundeliegende Kohlenstoffatom wurden aus dem Grad der chemischen Verschiebung, d. h. aus der Lage des Signals im Spektrum und aus dem durchgeführten DEPT-135-Experiment gewonnen.

DEPT steht für „**D**istortionless **E**nhancement by **P**olarisation **T**ransfer“ und bezeichnet die Aufnahme protonengekoppelter Spektren:

Während beim völlig protonenentkoppelten Spektrum jedes der im Molekül vorhandenen Kohlenstoffatome ein Signal erzeugt, zeigt das DEPT-Spektrum nur diejenigen Kohlenstoffatome, die mindestens ein Wasserstoffatom tragen; die quartären Kohlenstoffatome ergeben kein Signal.

Eine gerade Anzahl von Wasserstoffatomen an einem C-Atom bewirkt ein negatives Signal, d.h. ein im DEPT-Spektrum nach unten gerichteter Peak zeigt ein Kohlenstoffatom einer CH<sub>2</sub>-Gruppe an [36 a, 77 b].

Abb. 20:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren:

- A:** protonenentkoppeltes Spektrum
- B:** protonengekoppeltes DEPT-135-Experiment;  
quartäre C-Atome ergeben kein Signal,  
C-Atome mit genau zwei Wasserstoffatomen erscheinen invers.

Es können somit zugeordnet werden:

Die zwei Signale im hohen Feld bei chemischen Verschiebungen von  $\delta = 17,94$  ppm und  $\delta = 21,43$  ppm sind typisch für Methylgruppen, das tieffeld-verschobene der beiden Signale bei  $\delta = 21,43$  ppm zeigt dabei die Nähe des Kohlenstoffatoms zum aromatischem System des Anthracengerüstes an, das hochfeld-verschobene Signal ( $\delta = 17,94$  ppm) stammt von der  $\text{CH}_3$ -Gruppe der Rhamnose.

Im tiefen Feld des Spektrums befinden sich die Signale der sauerstofftragenden C-Atome C9 und C10 der Anthrachinon-Teilstruktur ( $\delta = 181,80$  ppm und  $\delta = 186,53$  ppm). Das tiefere Signal bei  $\delta = 86,53$  ppm muß dabei wegen der Möglichkeit zur Bildung einer Wasserstoffbrücke mit der OH-Gruppe des C1 dem Kohlenstoffatom C9 zugeordnet werden.

Die folgenden drei Signale in Richtung hohes Feld stammen von C-Atomen, die sowohl zum aromatischen Anthracengerüst gehören als auch ein Sauerstoff-Atom tragen. Das DEPT-Experiment zeigt an, daß sie mit keinem Wasserstoffatom verknüpft sind.

Es sind dies die C-Atome C1 [ $\delta = 160,40$  ppm (Glucofrangulin A) bzw. dessen Nebensignal bei  $\delta = 160,33$  ppm (Glucofrangulin B)],

C-Atom C6<sub>R</sub> ( $\delta = 161,68$  ppm – der Buchstabe „R“ wurde für die Verknüpfung mit der Rhamnose des Glucofrangulins A gewählt) bzw. dessen Nebensignal C6<sub>A</sub> ( $\delta = 162,36$  ppm – „A“ steht für Apiose im Glucofrangulin B) und das die Glucose tragende C-Atom C8 ( $\delta = 161,52$  ppm).

Die Zuordnung von C6<sub>A</sub> bzw. C6<sub>R</sub> zu den betreffenden Glucofrangulinen erfolgte durch Vergleich der Signal-Intensitäten; das Signal mit der geringeren Intensität wurde dabei dem vermuteten geringeren Anteil an Glucofrangulin B zugeordnet.

Um diese drei dicht beieinander liegenden Peaks zu den jeweiligen C-Atomen exakt zuzuordnen, wurde die Reihenfolge dieser Signale der Literatur entnommen [32 a, 32 b, 111].

Die folgenden neun Signale stammen von den restlichen Kohlenstoffatomen des Anthracengerüstes; ihre Lage im relativ hohen Feld spricht dafür, daß es sich um aromatisch verknüpfte C-Atome und nicht um die aliphatischen C-Atome der Zuckerbausteine handelt.

Durch das DEPT-Experiment lassen sich die wasserstofftragenden Atome 2, 4, 5 und 7 von den an den Anellierungspositionen Nr. 11, 12, 13 und 14 befindlichen Atomen und vom methylgruppentragenden C-Atom Nr. 3 unterscheiden.

Dabei haben die Atome Nr. 12 und 13 ( $\delta = 115,45$  ppm bzw.  $114,50$  ppm – jeweils für Glucofrangulin A) gemeinsam, daß sie jeweils **zwei** sauerstofftragende C-Atome (C9 und C1 bzw. C9 und C8) in der Nachbarschaft haben.

Die Anellierungs-Kohlenstoffatome C11 ( $\delta = 136,41$  ppm) und C14 ( $\delta = 132,05$  ppm) hingegen sind nur von **einem** sauerstofftragenden C-Atom (C10) benachbart.

Die genaue Zuordnung erfolgte wiederum anhand Daten der Literatur [siehe Tabelle 6].

Die wasserstoffatom-tragenden vier aromatischen Kohlenstoffatome bilden ebenfalls zwei Paare:

Das Paar der Atome C2 und C4 ( $\delta = 124,24$  ppm bzw.  $119,44$  ppm) ist jeweils dem C-Atom C3, letzteres trägt die Methylgruppe, benachbart, während das Paar der Atome C5 und C7 ( $\delta = 108,03$  ppm bzw.  $109,63$  ppm) eines oder zwei O-Glykosid-tragende C-Atome als Nachbarn besitzt.

Somit verbleibt von den Anthracen-Kohlenstoffatomen nur noch das Kohlenstoffatom C3, welches eine Methylgruppe trägt. Das DEPT-Experiment bestätigt dessen quartäre Natur; die chemische Verschiebung von  $\delta = 147,22$  ppm steht in Übereinstimmung mit der Literatur [32 a].

Nachdem sämtliche Kohlenstoffatome des Aglykons ihren jeweiligen  $^{13}\text{NMR}$ -Signalen zugeordnet werden konnten, verbleiben noch die Signale, die von den C-Atomen der drei Zuckerbausteine Glucose, Rhamnose und Apiose stammen.

Abgesehen vom Signal der bereits besprochenen Methylgruppe an Position 6 der Rhamnose befinden sich alle betreffenden Signale im Intervall zwischen  $\delta = 100,78$  ppm und  $\delta = 60,55$  ppm.

Durch dessen Fehlen im DEPT-Experiment muß das Signal bei  $\delta = 78,76$  ppm dem einzigen noch verbliebenen quartären Kohlenstoffatom an Position A3 der Apiose (im Glucofrangulin B) zugeordnet werden.

Das DEPT-Experiment erlaubt ferner, die Kohlenstoffatome G6 der Glucose und die Atome an den Positionen A4 und A5 der Apiose von den übrigen C-Atomen zu unterscheiden:

Erstere tragen je zwei Wasserstoffatome, somit erscheinen die Signale im DEPT-Experiment-135 negativ.

Durch Literaturvergleich wird dem Atom G6 eine chemische Verschiebung  $\delta = 60,55$  ppm, dem Atom A4  $\delta = 74,75$  ppm und dem Atom A5  $\delta = 61,75$  ppm zugeordnet.

Bei den verbleibenden Signalen handelt es sich ausnahmslos um C-Atome die mit je einem Wasserstoffatom verknüpft sind.

Den Atomen G1, R1 und A1 ist jeweils gemeinsam, daß sie den Sauerstoff tragen, der die betreffenden Zuckerbausteine O-glykosidisch mit dem Aglykon verknüpft.

Die Signale dieser Atome sind alle nahe den aromatischen C-Atomen C5 und C7 im tiefer gelegenen Feld, im Intervall zwischen  $\delta = 107,19$  ppm und  $\delta = 98,65$  ppm, zu finden.

Da das Signal bei  $\delta = 100,78$  ppm einen Nebenpeak bei  $\delta = 100,57$  ppm aufweist, muß dieses der Glucose zugeordnet werden.

Die Intensitäten der verbliebenen beiden Signale unterscheiden sich um den Faktor 3, das schwächere bei  $\delta = 107,19$  ppm ist dem Apiose-Kohlenstoff A1, das mit der höheren Intensität bei  $\delta = 98,65$  ppm dem Rhamnose-Kohlenstoff R1 zuzuordnen.

Ein Vergleich mit den Daten der Literatur [2, 32 a, 76, 96 a] bestätigt diese Überlegungen.

Die nun noch verbleibenden Signale befinden sich alle im Intervall zwischen  $\delta = 77,35$  ppm und  $\delta = 69,82$  ppm.

Drei von ihnen weisen Nebenpeaks auf, sie können daher nur C-Atomen der Glucose zugeordnet werden. Anhand der Literatur [32 a, 76, 96 a] ergibt sich die Reihenfolge:

C-Atom G3 bei  $\delta = 77,35$  ppm (Nebenpeak bei  $\delta = 77,28$  ppm)

C-Atom G5 bei  $\delta = 76,52$  ppm (Nebenpeak bei  $\delta = 76,43$  ppm) und

C-Atom G4 bei  $\delta = 69,82$  ppm (Nebenpeak bei  $\delta = 69,47$  ppm).

Für die gemessenen chemischen Verschiebungen der restlichen Kohlenstoffatome G2, R2, R3, R4, R5 und A2 finden sich beinahe identische Vergleichswerte in der Literatur, wie aus nachstehenden Tabellen ersichtlich ist.

Die Tabellen 6 bis 9 fassen die NMR-Daten im Überblick zusammen:

<b>AGLYKON</b>							
<b>C-Atom Position</b>	<b>Bezeich- nung</b>	<b>DEPT- Experi- ment</b>	<b>Ermittelte Werte</b>		<b>Literaturwerte</b>		
			für	für	für	für	für
			Glucofrangulin A	Glucofrangulin B	Frangula- Emodin Lit. [111]	Glucofrangulin A-diacetat Lit. [32 a]	FrangulinA Lit. [32 b]
			[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]
1	1	q	160,40	160,33	161,16	161,67	161,42
2	2	CH	124,24	124,24	124,21	123,35	124,06
3	3	q	147,22	147,22	146,96	147,25	148,53
4	4	CH	119,44	119,44	119,30	119,43	120,49
5	5	CH	108,03	108,03	108,78	108,11	108,44
6	6 <sub>R</sub> /6 <sub>A</sub>	q	161,68	162,36	164,60	169,92	163,75
7	7	CH	109,63	109,63	108,70	106,34	108,95
8	8	q	161,52	161,52	161,91	170,79	162,62
9	9	q	186,53	186,55	186,59	186,46	189,80
10	10	q	181,80	181,83	182,36	181,70	180,60
11	11	q	136,41	136,47	136,65	136,50	134,64
12	12	q	114,50	114,48	114,05	109,82	110,46
13	13	q	115,45	115,38	114,63	114,51	113,12
14	14	q	132,05	132,02	132,28	132,02	132,47
15	15	CH <sub>3</sub>	21,43	21,43	21,44	21,39	21,50

Tab. 6: Übersicht der NMR-Daten des Aglykons Frangulaemodin



<b><u>RHAMNOSE</u></b>						
<b>C-Atom Position</b>	<b>Bezeich- nung</b>	<b>DEPT- Experi- ment</b>	<b>Ermittelte</b>			
			<b>Werte</b>			
			für	für	für	für
			Glucofrangulin A	$\alpha$ -L-Rhamno- pyranose Lit. [76]	Acteosid Lit. [96 a]	Glucofrangulin A-diacetat Lit. [32 a]
			[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]
1	R1	CH	98,65	94,9	101,64	95,39
2	R2	CH	70,23	71,9	70,32	70,92
3	R3	CH	70,16	70,8	69,89	69,92
4	R4	CH	71,55	73,2	71,80	73,29
5	R5	CH	69,83	69,2	69,48	69,47
6	R6	CH <sub>3</sub>	17,94	17,8	17,17	17,64

Tab. 7: Übersicht der NMR-Daten des Molekülteils Rhamnose

<b><u>APIOSE</u></b>				
<b>C-Atom Position</b>	<b>Bezeich- nung</b>	<b>DEPT- Experi- ment</b>	<b>Ermittelte</b>	
			<b>Werte</b>	
			für	für
			Glucofrangulin B	Apiose Lit. [2]
			[ppm]	[ppm]
1	A1	CH	107,19	108,6
2	A2	CH	76,12	76,2
3	A3	q	78,76	79,2
4	A4	CH <sub>2</sub>	74,75	73,8
5	A5	CH <sub>2</sub>	61,75	64,1

Tab. 8: Übersicht der NMR-Daten des Molekülteils Apiose

<b>GLUCOSE</b>							
<b>C-Atom Position</b>	<b>Bezeich- nung</b>	<b>DEPT- Experi- ment</b>	<b>Ermittelte Werte</b>		<b>Literaturwerte</b>		
			für	für	für	für	für
			Glucofrangulin A	Glucofrangulin B	β-D-Glucopyranose Lit. [76]	Acteosid Lit. [96 a]	Glucofrangulin A-diacetat Lit. [32 a]
			[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]	[ppm]
1	G1	CH	100,78	100,57	97,1	102,10	100,53
2	G2	CH	73,28	73,28	75,6	73,95	71,57
3	G3 <sub>R</sub> /G3 <sub>A</sub>	CH	77,35	77,28	77,3	80,82	78,56
4	G4 <sub>R</sub> /G4 <sub>A</sub>	CH	69,82	69,47	71,2	68,79	68,82
5	G5 <sub>R</sub> /G5 <sub>A</sub>	CH	76,52	76,43	77,3	73,66	77,31
6	G6	CH <sub>2</sub>	60,55	60,55	62,4	60,15	60,54

Tab. 9: Übersicht der NMR-Daten des Molekülteils Glucose

Schlußfolgerung:

Durch die  $^{13}\text{C}$ -Kernresonanzspektroskopie kann das Ergebnis der Massenspektrometrie untermauert werden: Bei dem Isolat handelt es sich um Glucofrangulin A, welches mit Glucofrangulin B verunreinigt ist.

### 3.4 Vergleich der Analysenmethoden: Ph. Eur. / HPLC

Die Meßergebnisse der dargestellten HPLC-Bestimmungsmethode müssen zu der photometrischen Bestimmungsmethode des Europäischen Arzneibuches in Beziehung gesetzt werden, sonst wären Schlußfolgerungen aus den erhaltenen Ergebnissen nicht möglich:

Die Empfehlung der Kommission E, täglich nicht mehr als 20 bis 30 mg Hydroxyanthracenderivate aufzunehmen, setzt stillschweigend das validierte Analysenverfahren des Arzneibuches zur Gehaltsbestimmung der Hydroxyanthracenderivate voraus.

So war es erforderlich, den Hydroxyanthracengehalt eines Untersuchungsmusters von Sennesblättern parallel, sowohl nach der vorgeschriebenen Arzneibuchmethode, als auch nach der HPLC-Methode zu bestimmen und die erhaltenen Meßwerte zu vergleichen.

Die Verfahren zur Gehaltsbestimmung von Hydroxyanthracenderivaten in Drogen lassen sich in zwei wesentliche Arbeitsschritte unterteilen:

1. Zuerst werden die in der Pflanzenmatrix gebundenen, zu bestimmenden Inhaltsstoffe durch ein Extraktionsverfahren in eine wäßrige Lösung überführt.
2. Im anschließenden zweiten Schritt werden die in der Untersuchungslösung enthaltenen Wirkstoffe nach einer Konventionsmethode quantifiziert.

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen zum Wirkstoffgehalt von Abführtees unterscheiden sich von der Gehaltsbestimmungsmethode des Europäischen Arzneibuches 2002 sowohl durch die Bereitung der Untersuchungslösung als auch durch die Art des Quantifizierungsverfahrens. Deshalb sollen mögliche Unterschiede des Extraktionsverfahrens und auch der erzielten Gesamtergebnisse im folgenden dokumentiert werden.

### 3.4.1 Vergleich der Extraktionsverfahren

Während Ph. Eur. 2002 die Gehaltsbestimmung mit gepulverter Droge durch fünfzehnminütige Extraktion unter Rückfluß durchführen läßt, kommt für die haushaltsnahe Methode der Teezubereitung geschnittene Droge zum Einsatz; das Drogenmaterial wird lediglich mit heißem Wasser überbrüht.

Zur vergleichenden Untersuchung wurde einerseits Sennesblätter-Feinschnittdroge aus handelsüblichen Filterbeuteln entnommen und gepulvert. 150,0 mg dieser Pulverdroge wurden gemäß der Arzneibuchvorschrift mit 30,0 g Wasser versetzt und die Mischung 15 min zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung zentrifugiert. Die Wasserphase stellte die Untersuchungslösung zur Gehaltsbestimmung mittels HPLC dar (vgl. 6.2.1).

Aus den ermittelten Meßwerten wurden unter Berücksichtigung der eingesetzten Menge an Drogenpulver die Gehalte der als relevant eingestuften Inhaltsstoffe Sennosid A, A<sub>1</sub>, B und C, sowie Rhein-8-glucosid und dem Aglykon Rhein in mg pro g Drogenmaterial berechnet.

Parallel hierzu wurde das Feinschnitt-Drogenmaterial aus den Filterbeuteln entnommen, mit heißem Wasser in einer Tasse überbrüht und unter Rühren 15 min lang extrahiert. Die auf diese Weise ermittelten Gehalte werden in Beziehung zu denjenigen der arzneibuchkonformen Extraktion gesetzt:

	Extraktions- verfahren	gemessener Hydroxyanthracengehalt [mg/g Droge]						Gesamt (excl. Rhein)
		Sennosid B	Rhein-8- glucosid	Sennosid A <sub>1</sub>	Sennosid C	Sennosid A	Rhein	
Pulverdroge	gem. Ph. Eur.	10,1	1,9	2,4	1,4	6,3	1,1	22,0
loses Feinschnittmaterial	Überbrühen und Rühren	10,8	3,7	2,3	1,7	7,1	0,2	25,7
Verhältnis lose Droge/Pulverdroge [%]		107	197	99	124	114	14	117

Tab. 10: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von H&S<sup>®</sup> Sennesblättern durch Extraktion von gepulvertem Drogenmaterial bzw. nach Überbrühen loser Feinschnittdroge.

Es zeigt sich, daß nach dem Überbrühen des losen Feinschnittmaterials größere Mengen der betreffenden Hydroxyanthracenderivate in der Untersuchungslösung zu finden sind als nach Erhitzen der wäßrigen Pulverdrogensuspension.

Die Erhöhung beträgt bei Sennosid B 7 %, bei Sennosid A 14 %. Die kleinen Meßwerte der Sennoside A<sub>1</sub> und C sind mit großen relativen Fehlern behaftet und daher wenig aussagekräftig. Der Gehalt an Rhein-8-glucosid ist nach dem Überbrühen um etwa den Faktor 2 erhöht, während im Gegensatz hierzu der Gehalt des Aglykons Rhein auf 14 % erniedrigt ist.

Eine Erklärung dieses Phänomens könnte eine glykosidische Spaltung der Hydroxyanthracenglykoside während des fünfzehnminütigen Erhitzens darstellen. Der erhöhte Gehalt vor allem an Rhein-8-glucosid und der erniedrigte Gehalt des Aglykons Rhein bei den milderen Bedingungen des Überbrühens stützt die Hypothese eines partiellen Abbaues der Hydroxyanthracenglykoside während der arzneibuchkonformen Extraktion.

Höhere Gehalte der Aglyka sind für die Gehaltsbestimmung gemäß Ph. Eur. 2002 ohne Belang, da diese im Verlauf der weiteren Aufarbeitung der Untersuchungslösung ohnehin entfernt werden.

Ein Vergleich der Gesamtergebnisse sowohl der Gehaltsbestimmung nach Ph. Eur. 2002 als auch nach der beschriebenen HPLC-Methode soll Aufschluß darüber geben, ob die mittels HPLC ermittelten Hydroxyanthracengehalte auf die Ergebnisse der offizinellen Gehaltsbestimmungsmethode übertragbar sind.

### **3.4.2 Vergleich der Gesamtergebnisse der beiden Gehaltsbestimmungsmethoden**

Zur quantitativen Bestimmung wurden Sennesblätter, wie durch das Arzneibuch vorgeschrieben, gepulvert und unter Rückfluß extrahiert. Wenige µl der erhaltenen Untersuchungslösung wurden der Analytik mittels HPLC unterzogen, die verbleibende Lösung wurde nach der Arzneibuchmethode aufgearbeitet und der Gehalt an Hydroxyanthracenderivaten photometrisch bestimmt.

Die Summe der mittels HPLC gemessenen Anteile der Einzelkomponenten Sennosid B, Rhein-8-glucosid, Sennosid A<sub>1</sub>, Sennosid C und Sennosid A wurde mit dem Ergebnis der Arzneibuchmethode verglichen:

Während bei dem untersuchten Drogenmuster mittels HPLC Hydroxyanthracenglycosid-Gehalte von insgesamt 3,43 % und 3,45 % ermittelt wurden, ergab die photometrische Bestimmung nach Ph. Eur. 2002 Werte von 3,12 % bzw. 3,16 %.

Die Ergebnisse der HPLC-Bestimmung liegen um ca. 10 % höher als die Werte nach der arzneibuchgemäßen Gehaltsbestimmung. Eine Erklärung hierfür kann möglicherweise in Verlusten bei den Ausschüttelvorgängen der Arzneibuchmethode gesucht werden. Sowohl die photometrische Bestimmung nach der modifizierten Bornträger-Reaktion gemäß Ph. Eur. als auch die Addition der Flächenintegrale der HPLC-Peaks führen zu reproduzierbaren Ergebnissen in der gleichen Größenordnung.

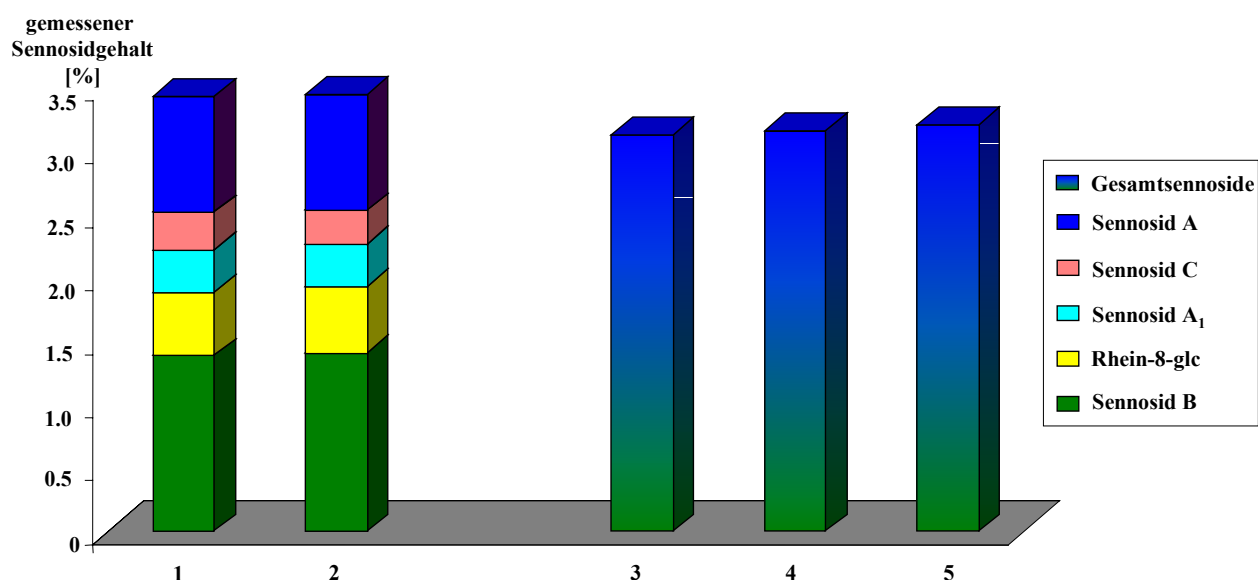


Abb. 21: Bestimmung der Anthrachinonykoside in gepulverten Sennesblättern mittels HPLC und nach Ph. Eur.:

Säulen 1 und 2: Gehaltsbestimmung mittels HPLC

Säulen 3 und 4: Gehaltsbestimmung nach Ph. Eur.

Säule 5: Gehaltsbestimmung nach Ph. Eur. durch den Drogenlieferanten (lt. Zertifikat)

Das Ergebnis zeigt ferner, daß der experimentell ermittelte Faktor UF zur Umrechnung der Peakflächen des Chromatogramms in Gewichtsmengen eine realistische Größenordnung besitzt (vgl. 3.3.3).

## **4. Untersuchung der Drogenextrakte**

### **4.1 Veränderungen des Sennesdrogen-Wirkstoffgehaltes in Abhängigkeit von der Extraktionszeit**

Extraktionsvorgänge beruhen auf dem Übertritt von Inhaltsstoffen entlang eines Konzentrationsgradienten aus pflanzlichen Matrices in das anfangs wirkstofffreie Auszugsmittel. Es stellt sich ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen den beiden beteiligten Kompartimenten ein. Bei der Einstellung dieses Gleichgewichtes laufen zeitabhängige Diffusions- und Lösungsvorgänge ab.

Dabei treten chemisch unterschiedliche Inhaltstoffgruppen unterschiedlich schnell in das Auszugsmittel über. Das bekannteste Beispiel hierfür bietet die Extraktion von Schwarzem Tee: Bei einer Extraktionszeit von ca. 2 min wirkt das Getränk als Stimulans, da das leicht wasserlösliche Coffein extrahiert wurde. Läßt man Schwarzen Tee ca. 10 min ziehen, werden auch die Gerbstoffe extrahiert. Daran wird das Coffein gebunden; es ist nicht mehr bioverfügbar, und die stimulierende Wirkung des Teegetränkes nimmt ab. Durch den Gerbstoffgehalt wirkt der Aufguß nun obstipierend [59].

Im Rahmen dieser Untersuchungen sollte die optimale Extraktionszeit für Sennesblätter-Auszüge ermittelt werden. Die Empfehlungen zur Extraktionszeit reichen – entsprechend den Gebrauchsinformationen der Praxis – von 3 min (Defaeton<sup>®</sup>-Tee ) bis hin zu 10 bis 20 min [139, 140].

Die Standardzulassung spricht im Falle der Sennesblätter von „10 bis 15 Minuten“ [13].

Dem „Standard-Teeaufguß“ (vgl. 3.1) wurden nach 2, 5, 10 und 30 min zwei Proben zu je 50 µl entnommen und mittels HPLC die Gehalte der Sennoside A, B, A<sub>1</sub> und C sowie von Rhein-8-glucosid bestimmt. Die Daten lassen eine Sättigungskurve erkennen (vgl. Abb. 22 und Abb. 24).

Es fällt auf, daß nach einer Extraktionszeit von 10 min die Menge an extrahierten Wirkstoffen fast nicht mehr zunimmt:

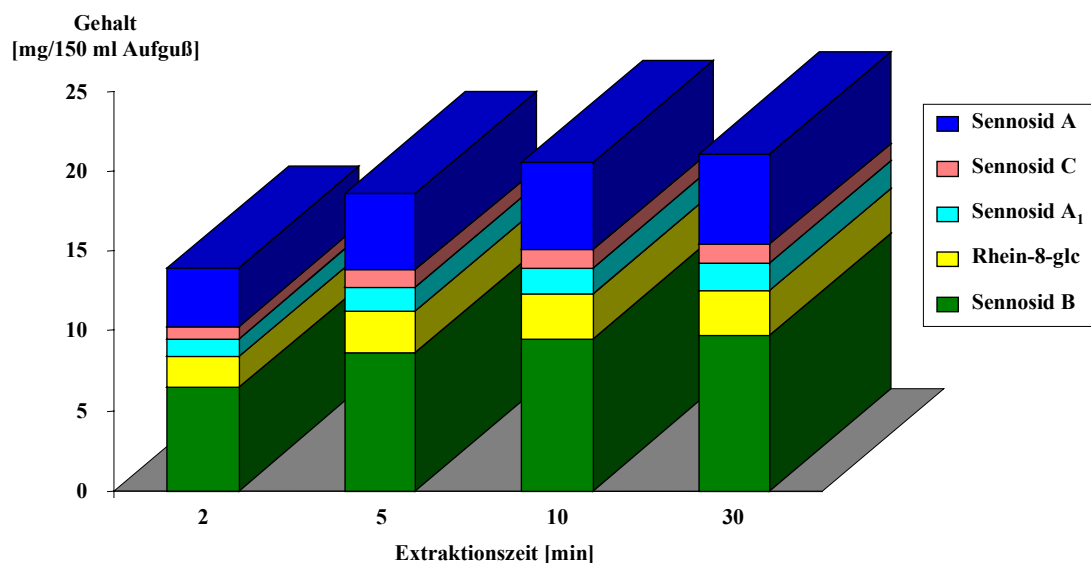


Abb. 22: Zeitlicher Verlauf einer Sennesblätter-Heißwasser-Extraktion nach „Standardbedingungen“.

Ein mathematisches Modell für den zeitlichen Verlauf von Sättigungskurven, d. h. von Funktionen, die durch den Ursprung des Koordinatensystems gehen und deren Funktionswerte  $y = f(x)$  einem Grenzwert zustreben, stellt die Funktion:

$$c(t) = (c_{\max} \cdot t) / (k + t).$$

dar.

Die Funktion  $c(t)$  ist mathematisch leichter zu handhaben, wenn die jeweils reziproken Zahlenpaare  $1/x$  und  $1/f(x)$  betrachtet werden: Durch Umformung erhält man den Term

$$1/c(t) = (k/c_{\max}) \cdot 1/t + 1/c_{\max}$$

d. h., die reziproken Werte  $1/c(t)$  und  $1/t$  stehen nun in linearem Zusammenhang, aus einem sich asymptotisch einem Grenzwert  $c_{\max}$  nähernden Kurvenverlauf ist eine Gerade geworden, die durch die Funktion  $y = ax + b$  beschrieben werden kann.

Der reziproke Wert der Variablen  $b$  gibt dabei den Grenzwert  $c_{\max}$  für  $t \rightarrow \infty$  an:

$$c_{\max} = 1/b$$

Anschaulich bedeutet dies, daß der Schnittpunkt des Graphen der Reziproktfunktion mit der Ordinate den Kehrwert  $1/c_{\max}$  der maximalen Extraktausbeute bei theoretisch unendlicher



Extraktionszeit darstellt. Durch dieses Verfahren sollte es also möglich sein, einen theoretisch erreichbaren Maximalwert an Extraktivstoffen zu errechnen.

Dabei kann nicht a priori davon ausgegangen werden, daß  $c_{\max}$  experimentell erreichbar ist, d. h. die theoretisch errechnete Menge tatsächlich im Extraktionsansatz vorliegen wird.

Ein Vorteil dieser Methode liegt vielmehr darin, für jedes Extraktionsverfahren und für jeden zu extrahierenden Stoff einen leicht zugänglichen Maximalwert zu erlangen. Zu diesem rechnerischen Wert können die tatsächlich gemessenen Werte in Beziehung gesetzt werden.

Ein weiterer Vorteil dieses mathematischen Modells ist, daß die Zeit  $t_{1/2}$  bis zum Erreichen der halben Maximalkonzentration leicht bestimmbar ist. Der Wert  $t_{1/2}$  stellt eine einfache Kennzahl für die Extraktionsgeschwindigkeit dar. Zu deren Berechnung setzt man

$$c(t_{1/2}) = \frac{1}{2} c_{\max} = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{b}$$

in die obige Gleichung der Reziprokgeraden ein und erhält durch Umformen:

$$1/t_{1/2} = b/a.$$

Hieraus folgt, daß die Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Konzentration der Quotient aus der Steigung der Reziprokgeraden a und deren Nullwert b ist:

$$t_{1/2} = a/b.$$

Durch diese Rechenoperationen lassen sich die Extraktionsgeschwindigkeiten verschiedener Substanzen auf einfache Weise miteinander vergleichen. Tab. 11 zeigt die praktische Anwendung dieser mathematischen Überlegungen: Die halbmaximale Konzentration  $t_{1/2}$  wird praktisch bei allen Sennosiden nach ca. 1,33 min erreicht, d. h. es bestehen keine Unterschiede in den Extraktionsgeschwindigkeiten der einzelnen Sennoside durch heißes Wasser.

	Sennosid B	Rhein-8-glc	Sennosid A <sub>1</sub>	Sennosid C	Sennosid A	Summe
<b>b = 1/c<sub>max</sub> [mg<sup>-1</sup>]</b>	<b>0,0914</b>	<b>0,3124</b>	0,5427	0,7292	<b>0,1624</b>	<b>0,0424</b>
<b>c<sub>max</sub> [mg]</b>	<b>10,94</b>	<b>3,20</b>	1,84	1,37	<b>6,16</b>	<b>23,6</b>
<b>Steigung a der Reziprokgeraden</b>	<b>0,1266</b>	<b>0,4062</b>	0,6126	1,3785	<b>0,2174</b>	<b>0,0578</b>
<b>a/b = t<sub>1/2</sub> [min]</b>	<b>1,39</b>	<b>1,30</b>	1,12	1,89	<b>1,33</b>	<b>1,36</b>

Tab. 11: Übersicht über die mathematischen Parameter a und b der Reziprokgeraden  $ax + b$ . (vgl. Abb. 23)

Der Wert  $1/b$  bildet die theoretische Maximalkonzentration  $c_{\max}$ , der Quotient  $a/b$  die Zeit bis zum Erreichen der halbmaximalen Konzentration  $t_{1/2}$  ab.

Die Diagramme der Abb. 23 geben die reziproken Zahlenwerte bei den Extraktionszeiten 2 min (wird zu  $0,5 \text{ min}^{-1}$ ), 5 min (wird zu  $0,2 \text{ min}^{-1}$ ) und 10 min (wird zu  $0,1 \text{ min}^{-1}$ ) wieder. Die Tatsache, daß die erhaltenen Zahlenpaare annähernd Punkte einer Gerade darstellen, bestätigt den asymptotischen Verlauf der ursprünglich zugrunde liegenden Konzentrations-Zeit-Funktion des Extraktionsvorganges.

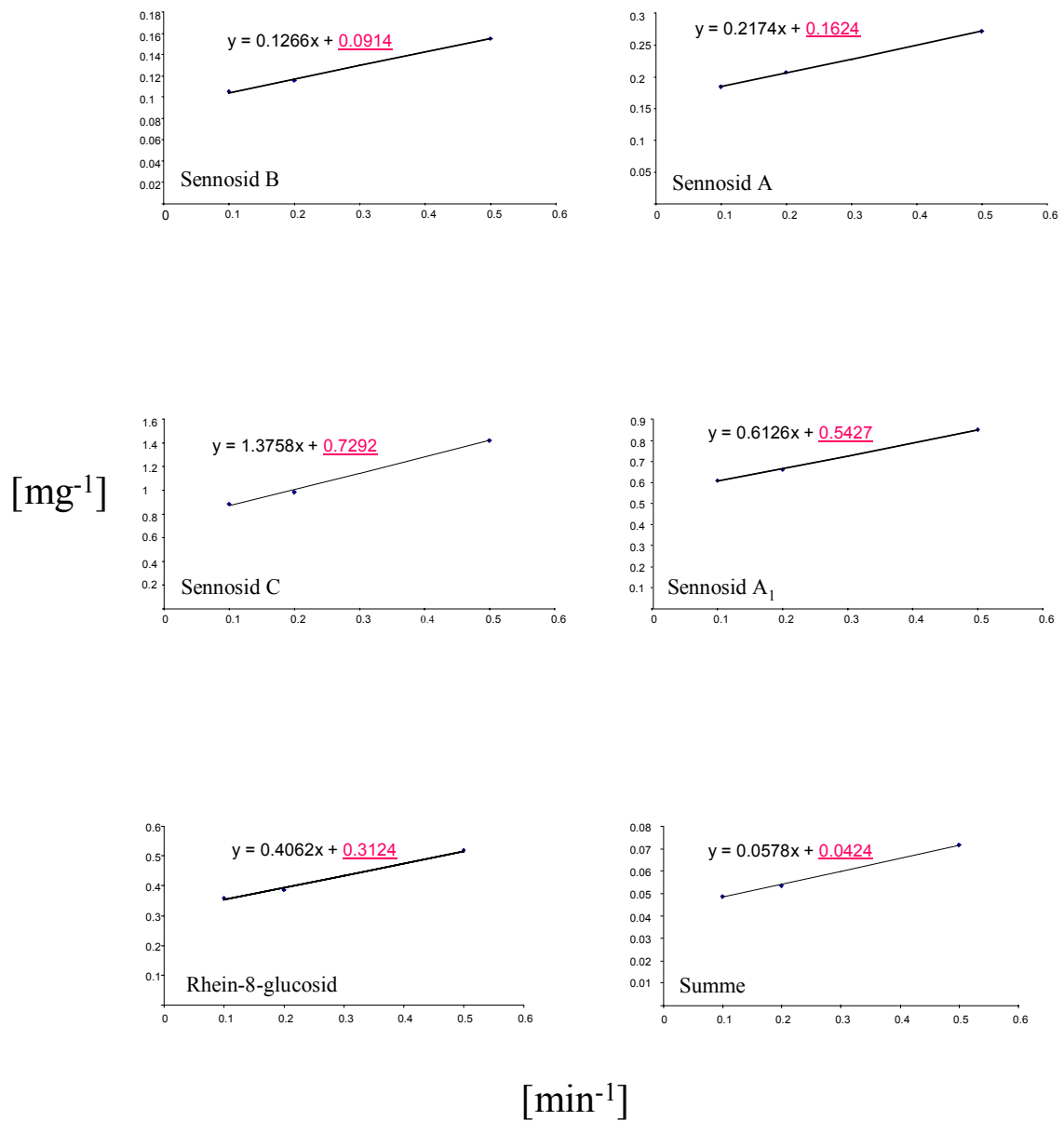
Aus den Schnittpunkten der erhaltenen Geraden mit der Abszisse errechnen sich die theoretisch erreichbaren Maximalkonzentrationen wirksamer Inhaltsstoffe, die in Tab. 12 mit den tatsächlich gemessenen Gehalten verglichen werden:

<b>Gemessene Inhaltsstoffe</b>						
	<b>Sennosid B</b>	<b>Rhein-8-glc</b>	<b>Sennosid A<sub>1</sub></b>	<b>Sennosid C</b>	<b>Sennosid A</b>	<b>Summe</b>
$1/c_{\max} [\text{mg}^{-1}]$	<b>0,0914</b>	<b>0,3124</b>	0,5427	0,7292	<b>0,1624</b>	<b>0,0424</b>
<b>c<sub>max</sub> (theor.) [mg]</b>	<b>10,94</b>	<b>3,20</b>	1,84	1,37	<b>6,16</b>	<b>23,6</b>
c <sub>2 min</sub> [mg]	<b>6,5</b>	<b>1,9</b>	1,2	0,7	<b>3,7</b>	<b>14,0</b>
c <sub>5 min</sub> [mg]	<b>8,7</b>	<b>2,6</b>	1,6	1,0	<b>4,8</b>	<b>18,7</b>
c <sub>10 min</sub> [mg]	<b>9,5</b>	<b>2,8</b>	1,7	1,2	<b>5,4</b>	<b>20,6</b>
c <sub>30 min</sub> [mg]	<b>9,7</b>	<b>2,9</b>	1,7	1,2	<b>5,7</b>	<b>21,1</b>

**Tab. 12: Absolute Mengen extrahierter Inhaltsstoffe aus Sennesblättern in Abhängigkeit von der Zeit**  
(Drogeneinwaage: 1,3 g)

Zu den so erhaltenen theoretischen Maximalgehalten an therapeutisch relevanten Extraktivstoffen lassen sich die zu jeder Extraktionszeit tatsächlich bestimmten Ausbeuten ins Verhältnis setzen.

Der theoretische Maximalwert wird dabei zweckmäßigerweise mit 100 % gleichgesetzt:



**Abb. 23: Reziproke Darstellung der Extrakt-Zeit-Funktionen für verschiedene Hydroxyanthracenderivate bei der Sennesblätter-Heißwasserextraktion;**  
**die farbig dargestellten Zahlenwerte geben die Schnittpunkte der jeweiligen Graphen mit der Ordinate an;**  
**deren Kehrwerte können als maximal extrahierbare Mengen bezeichnet werden.**

	Inhaltsstoffe					Summe
	Sennosid B	Rhein-8-glc	Sennosid A <sub>1</sub>	Sennosid C	Sennosid A	
c <sub>max</sub> (theor.) [%]	100	100	100	100	100	100
c <sub>2 min</sub> [%]	59	60	65	52	60	59
c <sub>5 min</sub> [%]	79	81	84	76	79	79
c <sub>10 min</sub> [%]	87	87	91	85	88	87
c <sub>30 min</sub> [%]	89	89	94	84	92	90

**Tab 13: Relative Mengen extrahierter Inhaltsstoffe in Abhängigkeit von der Zeit**

Es zeigt sich, daß nach einer Extraktionszeit von 2 min etwa 60 % des Maximalwertes erreicht wurden, nach 5 min befinden sich bereits 80 % der Wirkstoffe im Aufguß und nach 10 min sind 90 % der errechneten Maximalmenge an relevanten Inhaltsstoffen in die wäßrige Phase übergetreten.

Nach einer Extraktionszeit von 10 min erhöhte sich der Gehalt an Inhaltsstoffen im Extrakt nur noch um 2 bis 3 %, was für die praktische Anwendung ohne Belang ist.

Es kann festgehalten werden, daß eine über 10 min hinausgehende Extraktionsphase zu keiner relevanten Erhöhung des Gehaltes an pharmakologisch wirksamen Inhaltsstoffen führt.

Die Hauptinhaltsstoffe weisen die gleichen Extraktionsraten zu den jeweiligen Zeitpunkten auf; Sennosid A, Sennosid B und Rhein-8-glucosid treten in jeweils gleichen Extraktionsraten in das heiße Wasser über, obwohl sich diese Stoffe in ihrer Polarität unterscheiden.

Da die Extraktionszeiten über 10 min nicht zu einer relevanten Steigerung des Extraktgehaltes führen, muß die Frage diskutiert werden, ob bereits Extraktionszeiten von nur wenigen Minuten für sinnvoll erachtet werden können.

Abb. 24 zeigt den Graphen der Extrakt-Zeit-Funktion (A) sowie den Graphen der ersten Ableitung nach der Zeit ( $dc/dt$ ) (B). Die Ableitung gibt die infinitesimale Änderung des Extraktgehaltes im Aufguß zu jedem Zeitpunkt an.

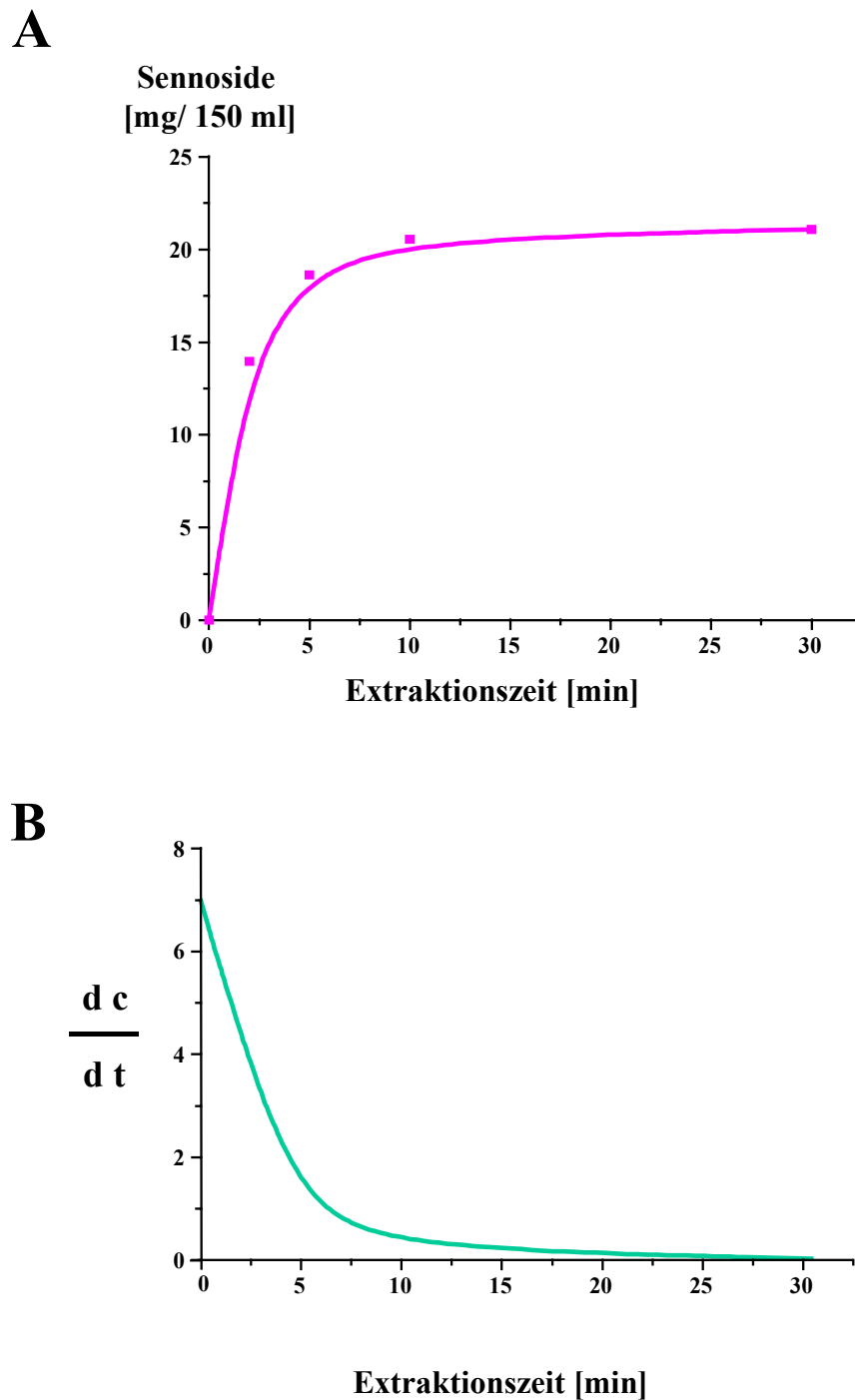


Abb. 24: A: Mathematische Darstellung der Extrakt-Zeit-Funktion,  
B: Erste Ableitung der Extrakt-Zeit-Funktion nach der Zeit

Es überrascht nicht, daß diese Änderung zu Beginn der Extraktion, beim Überbrühen des Drogenmaterials, am größten ist und nach einer Extraktionszeit von 10 min ihren Grenzwert von Null beinahe erreicht hat.

Ein Wert von Null in der ersten Ableitung  $c'(t) = dc/dt$  heißt nichts anderes, als daß die zugrunde liegende Funktion  $c(t)$  ein Maximum (oder theoretisch auch ein Minimum) erreicht hat.

Ein von Null verschiedener Wert für  $dc/dt$  zeigt an, daß sich der Extraktgehalt ändert.

Große Zahlenwerte für  $dc/dt$  bedeuten, daß die Steigung der zugrunde liegenden Extrakt-Zeit-Funktion groß ist, d. h. bei nur geringfügig unterschiedlichen Extraktionszeiten unterscheiden sich die Extraktgehalte wesentlich.

Da bei der häuslichen Bereitung von Arzneitees im Regelfall keine exakte Zeitmessung zur Bestimmung der optimalen Extraktionszeit erfolgt, sondern die Zeit meistens mehr oder weniger genau abgeschätzt wird, können bei kurzen Extraktionszeiten – unter 10 min – die Schwankungen des Wirkstoffgehaltes des Teeaufgusses pharmazeutisch inakzeptabel werden. Extraktionszeiten von weniger als 10 min sind für die Zubereitung eines Sennesblätterttees wegen der zu fordernden Dosiergenauigkeit der pharmakologisch aktiven Inhaltsstoffe abzulehnen. Nach Erreichen dieses kritischen Wertes kann von einem weitgehend konstanten Wirkstoffgehalt im Aufguß ausgegangen werden.

Der zeitliche Verlauf einer Heißwasserextraktion von Faulbaumrinde ist unter Punkt 4.5.4.2 dargestellt.

## 4.2 Teebereitung mittels Filterbeutel

Die häusliche Bereitung eines (Arznei-)Tees erfolgt in zunehmendem Umfang durch Überbrühen von Filterbeuteln mit abgefülltem Drogenmaterial.

Zu Beginn der 20. Jahrhunderts begann man zur Vereinfachung der Teebereitung, Tee in kleine Mullsäckchen (sog. „Pompadur-Säckchen“) abzufüllen. Im Ersten Weltkrieg kamen bereits diese Teesäckchen bei der Feldverpflegung der Soldaten zum Einsatz.

Unterschiede im Aroma von Schwarzteesorten wurden jedoch durch den Eigengeschmack des verwendeten Mulls beeinträchtigt und machten eine Weiterentwicklung des Teebeutels erforderlich:

In den dreißiger Jahren des vergangenen Jahrhunderts kam Tee auf den Markt, der in Portionsbeuteln aus perforiertem Spezial-Pergament abgefüllt war. 1949 entwickelte der Ingenieur Adolf Rambold den heute gebräuchlichen Doppelkammerbeutel – zusammen mit einer geeigneten Abfüllmaschine. Bei dieser Beutelform wird ein schlauchförmiges Stück Filtrierpapier in der Mitte abgeteilt und von beiden Seiten mit je der Hälfte mit der zu extrahierenden Droge befüllt. Die beiden Enden des nun gefüllten Schlauches werden zusammengeheftet. Mit dem Heftvorgang wird auch ein Faden am Beutel befestigt, um später den nassen Teebeutel leichter aus dem Extraktionsgefäß entfernen zu können. Am anderen Ende des Fadens befindet sich ein quadratzentimetergroßes Stück Papier, das neben der abgefüllten Teesorte auch Platz für einen Aufdruck des Markenzeichens bietet.



„Pompadour-Säckchen“ aus Mull



Einkammer-Teebeutel aus perforiertem Zellglas



Doppelkammerbeutel

Abb. 25: Die historische Entwicklung des Teebeutels [127].

Bei einem auf diese Weise hergestellten Doppelkammerbeutel kann das heiße Wasser das Drogenmaterial von einer doppelt so großen Fläche umfließen wie dies bei einem Einkammerbeutel möglich wäre. So wird eine bessere Extraktion ermöglicht.

Ein weiterer Vorteil des Doppelkammerbeutels ist dessen leimfreie Herstellung. Somit beeinträchtigen keine fremden Bestandteile das Aroma des hergestellten Tees, nachdem auch ein geschmacksneutrales Filtrierpapier gefunden wurde: Aktuelle Spezial-Filtrierpapiere für Teebeutel bestehen zu 30 bis 40 % aus Holzfaser-Cellulose und zu 60 bis 70 % aus Abaca-Fasern (*Musa textilis* NÉE) [63 b, 64].

Diese Eigenschaften trugen zur großen wirtschaftlichen Bedeutung von Teeabfüllungen in Doppelkammerbeuteln bei. Die Abfüllung von Schwarztee in Aufgußbeuteln war der Beginn der Produktion vorgefertigter, vorportionierter Lebensmittel (sog. „convenience food“), die heute weite Bereiche des Lebensmittelmarktes beherrschen.

Zu der einfacheren Handhabung von Filterbeuteltees kommen bei der Abfüllung von Arzneitees in Aufgußbeuteln weitere Vorteile hinzu:

1. Die Dosierung ist nicht mehr dem Anwender überlassen. In einem Filterbeutel sollte diejenige Drogenmenge enthalten sein, die nach erfolgter Extraktion einer Einzeldosis der zuzuführenden Inhaltsstoffe entsprechen sollte.
2. Das Drogenmaterial kann für die Abpackung in Filterbeuteln feiner zerkleinert werden, was eine vollständigere Extraktion der arzneilich wirksamen Inhaltsstoffe ermöglicht. Der Instabilität besonders von Ätherischöl-Drogen durch die Verflüchtigung wertbestimmender Inhaltsstoffe wird heute durchweg durch Einsiegeln jedes einzelnen Doppelkammerbeutels in Aromaschutzfolien begegnet.
3. Ferner wird durch die Abfüllung von Teemischungen in Filterbeuteln einer Entmischung des Drogenmaterials durch den Transport oder die unsachgemäße Lagerung vorgebeugt.



#### 4.2.1 Abhängigkeit des Wirkstoffgehaltes im Aufguß von der Drogeneinwaage

Das Europäische Arzneibuch fordert in der Monographie Nr. 1435 „Pflanzliche Drogen zur Teebereitung“ verbindlich die Gleichförmigkeit der Masse des Drogenmaterials in Teebeuteln [45].

Gemäß dieser Arzneibuchvorschrift wurde aus 20 Teebeuteln des Handels die Durchschnittsmasse bestimmt. Da diese unter 1,5 g liegt, ist eine Abweichung von 15 % nach oben und unten zulässig. Die Masse von maximal zwei Beuteln darf außerhalb dieses Intervalls liegen, sie muß jedoch in jedem Fall innerhalb des doppelten Intervalls liegen.

Bei dieser Stichprobe lagen sieben Beutel außerhalb des zulässigen Intervalls, zwei Beutel wichen sogar mehr als 30 % nach oben oder unten ab.

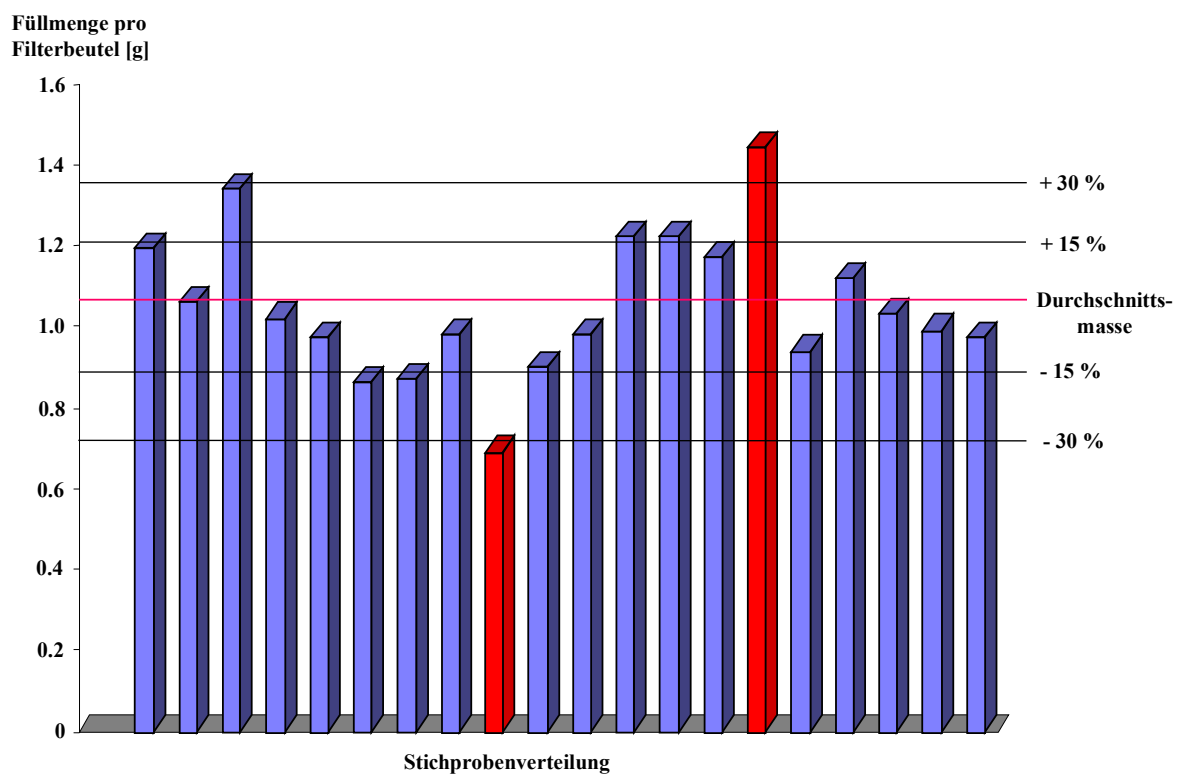


Abb. 26: Bestimmung der tatsächlichen Füllmenge in Filterbeuteln bei H&S<sup>®</sup> Sennesblätterttee:

Rote Säulen:

Die Füllmenge liegt außerhalb des Intervalls  $\pm 30\%$  der Durchschnittsmasse

Transparent-blaue Säulen: Die Füllmenge liegt außerhalb des Intervalls  $\pm 15\%$  der Durchschnittsmasse

Bei der Bestimmung der Füllmengen mußte von der Arzneibuchvorschrift abgewichen werden, da es sich hierbei um eine zerstörende Prüfung durch vollständige Entleerung jedes einzelnen Beutels handelt.

Es durften aber nicht alle Filterbeutel einer zerstörenden Prüfung geopfert werden, denn einige Beutel wurden für die Bereitung von Musteraufgüssen zur Gehaltsbestimmung benötigt.

Deshalb wurde anhand von zehn Beuteln das durchschnittliche Leergewicht eines Teebeutels zu  $0,67 \pm 0,01$  g bestimmt. Ein maximaler Fehler bei der Bestimmung der Gleichförmigkeit der Masse von 0,01 g liegt innerhalb der Genauigkeit der verwendeten Waage. Er verändert das Gesamtergebnis dieser Bestimmungen nicht, was aus den Abb. 26 und Abb. 27 ersichtlich ist.

Die möglichst genaue Kenntnis des Leergewichtes eines Filterbeutels ist zudem für die Berechnung der für eine Filterbeutelzubereitung eingesetzten Nettomenge an Drogenmaterial erforderlich, da der gefüllte Aufgußbeutel nur vor dem Überbrühen gewogen werden kann.

Die Schwankungen des Leergewichtes der Filterbeutel um lediglich ca. 0,1 g zeigen, daß die Abfüllmaschinen beim Fertigen des Beutels aus dem Filtrierpapier mit einer großen Präzision funktionieren; der kritische Punkt scheint die Volumendosierung des abzufüllenden Drogenmaterials zu sein.

Die Gehaltsbestimmungen der Sennoside aus den Filterbeuteln mit schwankenden Füllmengen bestätigten, daß die Arzneibuchvorschrift in diesen Fällen ihre Berechtigung hat:

Die Summe der gemessenen Sennoside A, B, A<sub>1</sub> und C sowie des Rhein-8-glucosides schwankt bei fünf Bestimmungen zwischen 15,8 mg und 26,1 mg.

Die Gehalte an pharmakologisch wirksamen Stoffen im Heißwasseraufguß lagen zwischen 74 % und 122 % um den Mittelwert von 21,4 mg pro Tasse.

Daß dies zum großen Teil auf die unterschiedlichen Füllmengen in den Filterbeuteln zurückzuführen ist, zeigt die Berechnung des extrahierten Wirkstoffes in Relation zur eingesetzten Drogenmenge: Die relativen Wirkstoffgehalte lagen zwischen 88 % und 109 % mit dem Mittelwert von 23,7 mg Anthranoide pro g extrahiertes Drogenmaterial (vgl. Abb. 28).

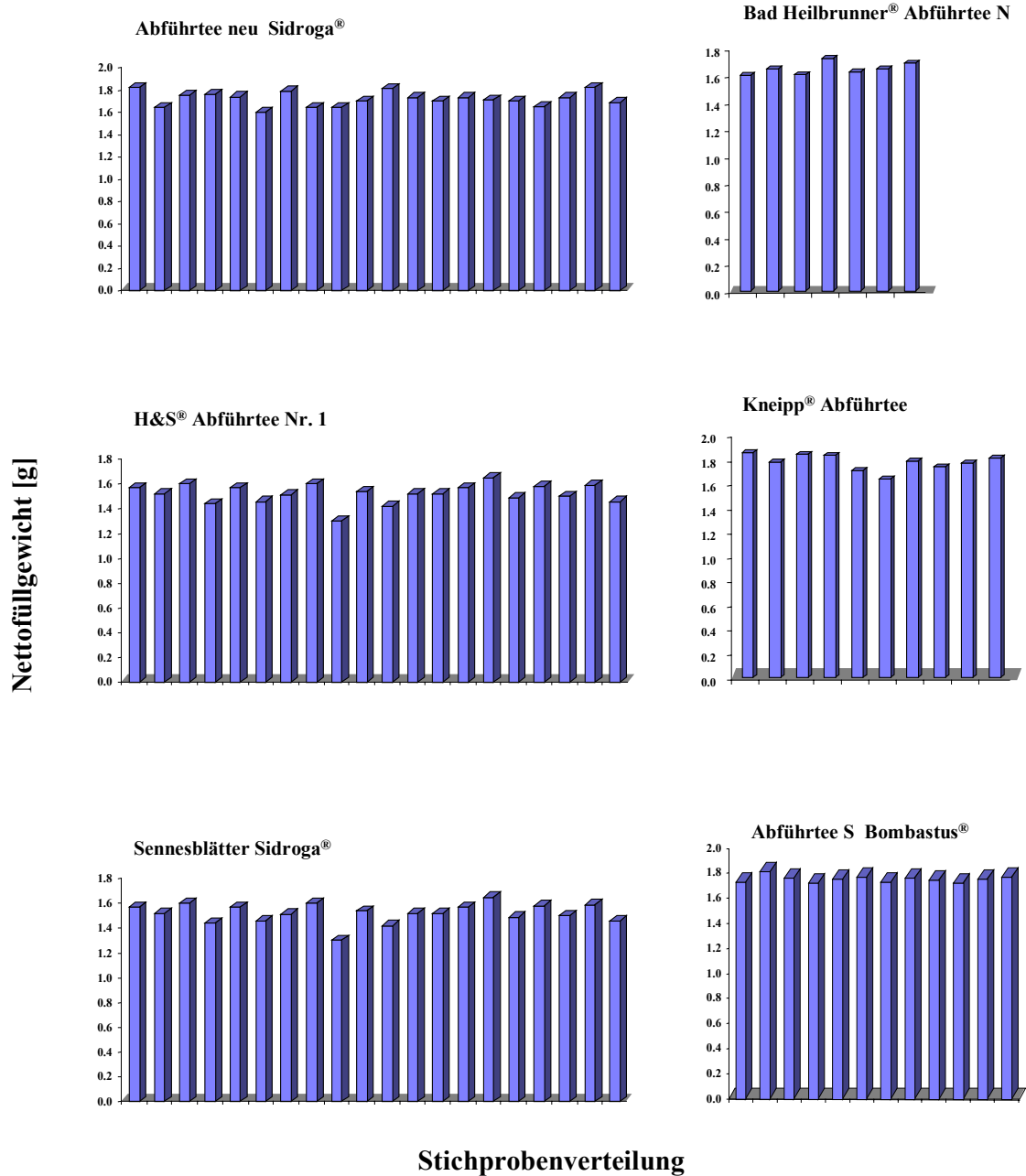


Abb. 27: Gleichförmigkeit der Masse bei Filterbeutel-Tees verschiedener Hersteller.

Die Stichproben erfüllen die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches 2002.

Auf der Ordinate ist das jeweilige Netto-Füllgewicht der Filterbeutels in g aufgetragen.

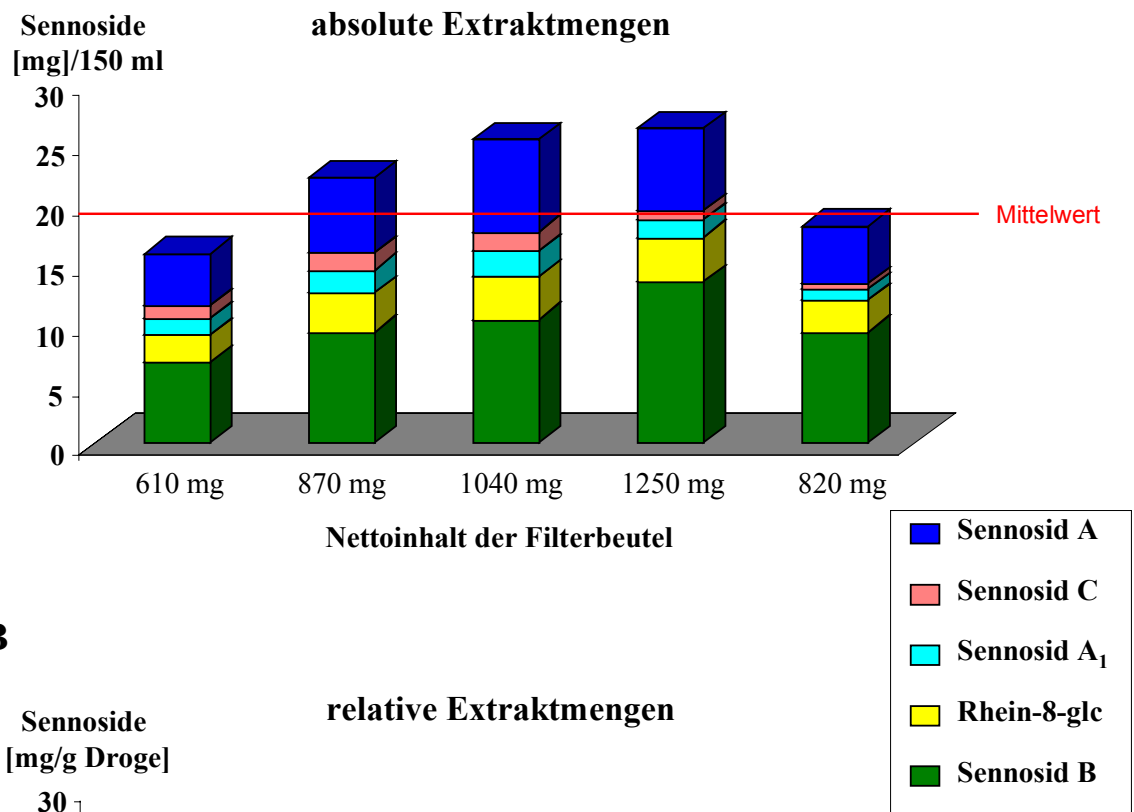
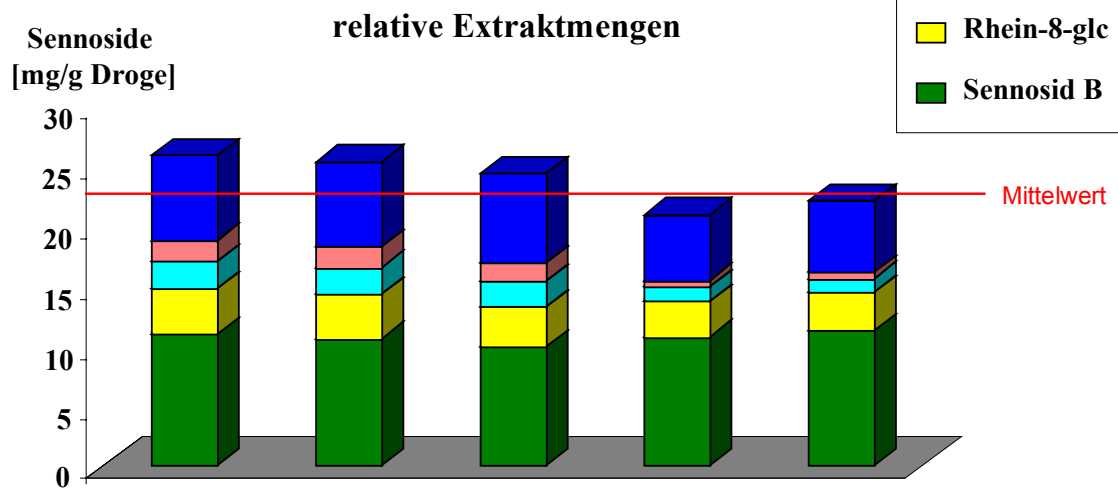
**A****B**

Abb. 28: Abhängigkeit der extrahierten Wirkstoffmengen Drogeneinwaage in Filterbeuteln

A: absolute Extraktmengen, ermittelt an fünf Stichproben eines Sennesblätterttees

B: die Ergebnisse dieser Stichprobe, bezogen auf je ein g Drogenmaterial

#### **4.2.2 Abhängigkeit des Wirkstoffgehaltes im Aufguß von der Durchmischung des Drogenmaterials mit dem Heißwasser („Effekte des Umrührens“)**

Der Doppelkammerbeutel sollte durch seine Geometrie eine bessere Extraktion des Drogenmaterials ermöglichen.

Die Vermutung, daß die Extraktion von losem Drogenmaterial höhere Ausbeuten an wertbestimmenden Inhaltsstoffen liefert, sollte experimentell untersucht werden. Dieser Vermutung liegt die Überlegung zugrunde, daß lose Drogen in einem Extraktionsgefäß in der gesamten Menge Heißwasser verteilt werden können, während in einem Filterbeutel das Drogenmaterial vergleichsweise kompakt vorliegt und dadurch eine ständige Durchmischung des Drogenmaterials mit dem Auszugsmittel erschwert wird.

Nach der unter Punkt 3.1 beschriebenen Standardmethode wurde Sennesblätterttee aus Filterbeuteln extrahiert. Wie im Rahmen der häuslichen Teebereitung üblich, wurde der Filterbeutel in die leere Tasse gehängt, mit kochendem Wasser übergossen und im heißen Wasser belassen.

Auf ständiges Rühren wurde in dieser Versuchsreihe verzichtet.

Nach 5, 10, 15 und 30 min wurden vom wäßrigen Aufguß Proben gezogen und quantitativ mittels HPLC untersucht.

Parallel hierzu wurden Filterbeutel der gleichen Charge vollständig entleert, die entnommene Menge an Feinschnittdroge in eine gleiche Tasse überführt und ebenfalls mit heißem Wasser unter Rühren extrahiert.

Das Rühren sollte verhindern, daß sich das Drogenmaterial im Wasser zusammenballt. Somit war sichergestellt, daß keine Konzentrationsgradienten entstehen.

Die Proben für die Analytik wurden zu denselben Zeiten entnommen wie bei der Filterbeutel-extraktion.

Die Bestimmung der Gehalte der Sennoside B, A<sub>1</sub>, C und A sowie von Rhein-8-glucosid zeigt, daß die Extraktion mit weitgehend „statischem“ Heißwasser recht unvollständig erfolgt.

Tab. 14 gibt eine Übersicht der ohne Rühren extrahierten Absolutmengen der wertgebenden Inhaltsstoffe pro Tasse nach einer Extraktionszeit von 30 min:

<b>Substanz</b>	<b>Filterbeutel</b>		<b>loses Drogenmaterial</b>	
	Gehalt [mg/Tasse à 150 ml]		Gehalt [mg/Tasse à 150 ml]	
<b>Einwage [mg]</b>	1181 (I)	921 (II)	970 (I)	1353 (II)
<b>Sennosid B</b>	<b>5,20</b>	<b>5,16</b>	<b>9,43</b>	<b>13,32</b>
<b>Rhein-8-glc</b>	<b>2,53</b>	<b>2,19</b>	<b>3,72</b>	<b>5,07</b>
Sennosid A <sub>1</sub>	<b>1,36</b>	<b>1,33</b>	<b>2,04</b>	<b>2,88</b>
Sennosid C	<b>1,02</b>	<b>1,07</b>	<b>1,92</b>	<b>2,56</b>
<b>Sennosid A</b>	<b>6,03</b>	<b>3,45</b>	<b>5,83</b>	<b>12,13</b>
<b>Summe</b>	<b>16,15</b>	<b>13,19</b>	<b>22,95</b>	<b>35,96</b>

**Tab. 14:** Gegenüberstellung der extrahierten Mengen an wertbestimmenden Inhaltsstoffen bei der  
Bereitung eines Aufgusses aus Sennesblättern in Filterbeuteln bzw. lose.  
Angaben sind die absoluten Wirkstoffmengen pro Tasse (150 ml).

Um die beiden Methoden – Extraktion von Drogenmaterial im Filterbeutel bzw. Extraktion identischer Feinschnittdroge – vergleichen zu können, sind in Tab. 15 die Mengen an wertbestimmenden Extraktivstoffen bezogen auf 1 g Drogenmaterial zusammengestellt:

<b>Substanz</b>	<b>Filterbeutel</b>		<b>loses Drogenmaterial</b>	
	Gehalt [mg/ g Sennesblätter]		Gehalt [mg/ g Sennesblätter]	
	I	II	I	II
<b>Sennosid B</b>	<b>4,41</b>	<b>5,60</b>	<b>9,72</b>	<b>9,85</b>
<b>Rhein-8-glc</b>	<b>2,15</b>	<b>2,37</b>	<b>3,84</b>	<b>3,75</b>
Sennosid A <sub>1</sub>	<b>1,15</b>	<b>1,44</b>	<b>2,11</b>	<b>2,13</b>
Sennosid C	<b>0,86</b>	<b>1,16</b>	<b>1,97</b>	<b>1,89</b>
<b>Sennosid A</b>	<b>5,11</b>	<b>3,75</b>	<b>6,01</b>	<b>8,97</b>
<b>Summe</b>	<b>13,68</b>	<b>14,32</b>	<b>23,65</b>	<b>26,58</b>

**Tab. 15:** Gegenüberstellung der relativen Mengen an wertbestimmenden Inhaltsstoffen bei der  
Bereitung eines Aufgusses aus Sennesblättern in Filterbeuteln bzw. lose.  
Angaben sind die Wirkstoffmengen pro g eingesetztem Drogenmaterial.

Errechnet man das arithmetische Mittel aus den Meßreihen des losen Drogenmaterials und setzt diesen Wert gleich 100 %, können die aus den Filterbeuteln extrahierten Mengen an therapeutisch relevanten Inhaltsstoffen im Verhältnis hierzu angegeben werden (vgl. Tab. 16).

Substanz	Filterbeutel		loses Drogenmaterial
	Gehalt [%] bezogen auf den		Mittelwert (=100%)
	Mittelwert loser Drogen		Gehalt [mg/g Sennesblätter]
	I	II	
<b>Sennosid B</b>	<b>45</b>	<b>57</b>	<b>9,79</b>
<b>Rhein-8-glc</b>	<b>57</b>	<b>62</b>	<b>3,80</b>
Sennosid A <sub>1</sub>	<b>54</b>	<b>68</b>	<b>2,12</b>
Sennosid C	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>1,93</b>
<b>Sennosid A</b>	<b>68</b>	<b>50</b>	<b>7,49</b>
<b>Summe</b>	<b>54</b>	<b>57</b>	<b>25,12</b>

**Tab. 16: Relative Ausbeute der wertbestimmenden Extraktivstoffe bei der Filterbeutelextraktion in %, bezogen auf das lose Drogenmaterial.**

Man sieht, daß nach 30 min etwas mehr als die Hälfte der aus loser Feinschnittdroge extrahierbaren Wirkstoffe beim Überbrühen eines Filterbeutels in das heiße Wasser übergeht.

Abb. 29 zeigt, daß die Extraktion der Feinschnittdroge nach 10 min praktisch abgeschlossen ist, während die Extraktivstoffe im Filterbeutel auszugs bis zu einer Extraktionszeit von 30 min zunehmen.

Eine Erklärung für die unvollständige Extraktion kann in der eingangs erwähnten schlechten Durchmischung des Extraktionsmittels Wasser mit dem Drogenmaterial liegen, zumal in den oben geschilderten Versuchen auf eine Zwangsmischung durch Rühren verzichtet wurde.

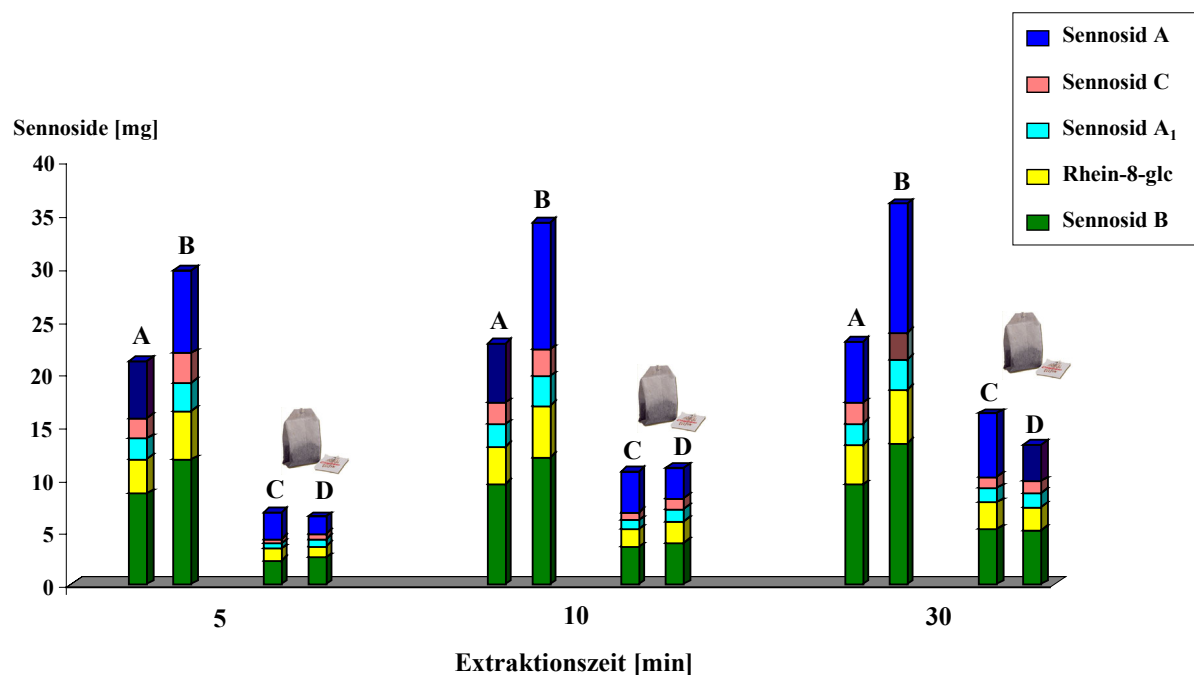


Abb. 29: Unterschiedliche Wirkstoffausbeuten bei der Extraktion von Sennesblätter-Feinschnittdroge nach 5, 10 und 30 min:

Das jeweils linke Säulenpaar (A, B) veranschaulicht die lose Droge,  
das jeweils rechte (C, D) das in Filterbeuteln abgefüllte Material



In einer weiteren Versuchsreihe wurden Sennesblätter nicht durch bloßes Einhängen der Filterbeutel in die Teetasse extrahiert, vielmehr wurde das Extraktionsmittel Heißwasser durch ein Magnetrührgerät ständig in Bewegung gehalten. (Rührgeschwindigkeit ca. 2 U/sec, vgl. 4.2.2.) Tab. 17 faßt die Ergebnisse zusammen, Abb. 30 stellt sie graphisch dar:

	Filterbeutel-Stichprobe Nr.					Mittelwert	lose Droge	Verhältnis [%]
	I	II	III	IV	V			
<b>Sennosid B</b>	<b>10,97</b>	<b>10,60</b>	<b>9,88</b>	<b>10,73</b>	<b>11,28</b>	<b>10,69</b>	<b>10,83</b>	<b>99</b>
<b>Rhein-8-glc</b>	<b>3,76</b>	<b>3,72</b>	<b>3,40</b>	<b>2,97</b>	<b>3,17</b>	<b>3,41</b>	<b>3,71</b>	<b>92</b>
Sennosid A <sub>1</sub>	2,31*	2,22*	2,06*	1,18*	1,15*	1,79*	2,32*	77*
Sennosid C	1,75*	1,68*	1,57*	0,56*	0,58*	1,23*	1,74*	71*
<b>Sennosid A</b>	<b>7,08</b>	<b>7,11</b>	<b>7,38</b>	<b>5,46</b>	<b>5,83</b>	<b>6,57</b>	<b>7,11</b>	<b>92</b>
<b>Summe</b>	<b>25,87</b>	<b>25,33</b>	<b>24,29</b>	<b>20,90</b>	<b>22,01</b>	<b>23,68</b>	<b>25,71</b>	<b>92</b>

**Tab 17: Wertbestimmende Inhaltsstoffe [mg] von Sennesblätteraufgüssen unter Rühren aus fünf Filterbeutel-Stichproben im Vergleich zu losem Drogenmaterial.**

**Die Wirkstoffmengen beziehen sich auf je 1 g eingesetzter Droge und eine Extraktionszeit von 15 min.**

\*Die scheinbar schlechteren Ausbeuten bei den Sennosiden A<sub>1</sub> und C sind auf die verhältnismäßig kleinen Peaks dieser Inhaltsstoffe im Chromatogramm zurückzuführen: Kleine Peaks sind zwangsläufig mit höheren relativen Meß- und Integrationsfehlern behaftet, wie auch die extreme Streuung der Meßwerte in den einzelnen untersuchten Proben vor Augen führt.

Auch der Gesichtspunkt einer reproduzierbaren Extraktion der verschiedenen Drogenmaterialien ließ ein standardisiertes Rühren als sinnvoll erscheinen.

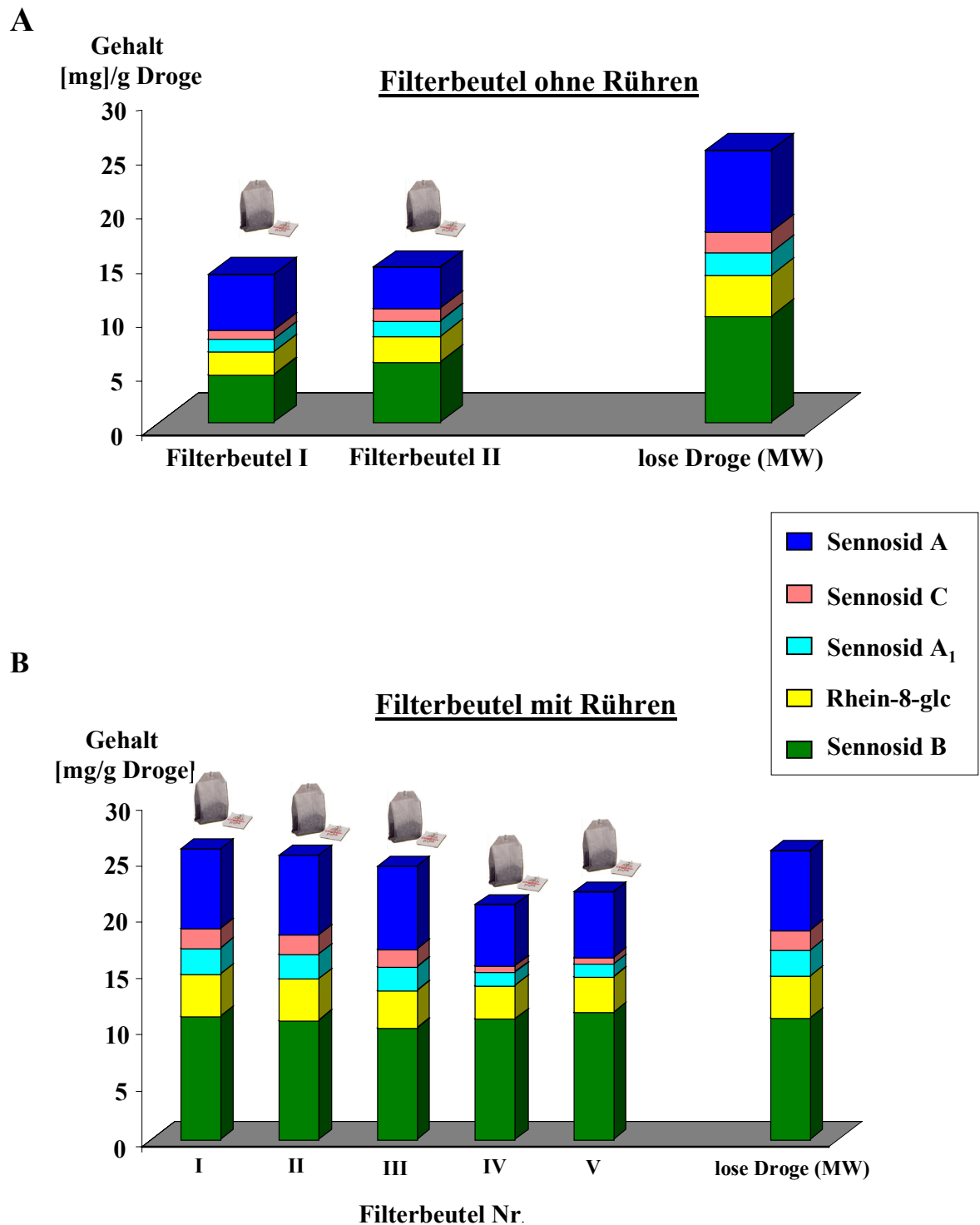


Abb. 30: Extrahierte Wirkstoffmengen aus Sennesblätter-Filterbeuteln:

A: das Heißwasser wurde nicht gerührt,

B: durch ständiges Rühren erreicht man Wirkstoffausbeuten in der Größenordnung der Extraktion von loser Feinschnittware.

#### 4.2.3 Abhängigkeit des Wirkstoffgehaltes im Aufguß vom Zerkleinerungsgrad des Drogenmaterials

Manche Arzneitees werden in gleicher Zusammensetzung sowohl in Filterbeuteln als auch als lose Drogenmischung angeboten.

Es stellt sich die Frage, inwieweit die hieraus zubereiteten Teeaufgüsse vergleichbar sind.

Diese Fragestellung wurde am Beispiel des „Abführtee Kneipp®“ mit folgender Zusammensetzung – lt. Herstellerangaben – untersucht:

<b>Faulbaumrinde</b>	<b>50 g</b>
<b>Sennesblätter</b>	<b>20 g</b>
<b>Fenchel</b>	<b>10 g</b>
<b>Pfefferminzblätter</b>	<b>9 g</b>
<b>Sonnenblumenblüten</b>	<b>5 g</b>
<b>Schlehenblüten</b>	<b>4 g</b>
<b>rotes Sandelholz</b>	<b>2 g</b>

An laxierend wirkenden Drogen sind in dieser Teemischung Faulbaumrinde und Sennesblätter enthalten, die restlichen Drogen haben die Funktion von Geschmacks-korrigentien oder Schmuckdrogen.

Zwei Fragestellungen waren bei der Untersuchung dieser Handelsmuster von Interesse:

1. Wie gleichmäßig ist die Mischung der verwendeten Drogen; ist eine möglicherweise therapeutisch bedeutsame Streuung der pharmakologisch relevanten Inhaltsstoffe feststellbar, wenn an unterschiedlichen Stellen des Bodenbeutels die Drogenmischung entnommen wird und ein Tee unter Haushaltsbedingungen zubereitet wird?
2. Sind Unterschiede im Gehalt pharmakologisch relevanter Inhaltsstoffe zwischen der Zubereitung eines Aufgusses aus losem Drogenmaterial und aus den Filterbeuteln erkennbar?

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung wurden an drei verschiedenen Stellen des Bodenbeutels (oben, in der Mitte, unten) je 2,5 g der Drogenmischung entnommen und nach der

standardisierten Methode ein Teeaufguß bereitet. (Die Menge von 2,5 g Drogenmaterial wird in der Gebrauchsanleitung des Herstellers vorgeschlagen.)

An pharmakologisch relevanten Inhaltsstoffen wurden mittels HPLC Sennosid A, Sennosid B, die Glucofranguline A/B gemeinsam, sowie die Franguline A/B gemeinsam bestimmt.

(Eine Quantifizierung weiterer Sennesblätter-Inhaltsstoffe war nicht möglich, da deren Peaks im Verhältnis zu den Hauptinhaltsstoffen – der Glucofranguline – sehr klein ausfielen. Die für eine sichere Identifikation notwendige Interpretierbarkeit der einzelnen UV-Spektren war nicht mehr gegeben, zudem wäre die Integration dieser Peaks mit unvermeidbar großen relativen Fehlern verbunden gewesen.)

Da die Sennesblätter jedoch nur 20 % (m/m) der Drogenmischung ausmachten, kann davon ausgegangen werden, daß die Inhaltsstoffe der Faulbaumrinde für die pharmakologischen Effekte dieser Mischung hauptsächlich verantwortlich sind.

Das Verteilungsmuster pharmakologisch relevanter Inhaltsstoffe der Aufgüsse aus losem Drogenmaterial am Beispiel des Abführtee Kneipp®:

	Aufguß Nr.			Mittelwert
	I	II	III	
<b>Sennosid B</b>	4,7	4,7	4,6	<b>4,7</b>
<b>Sennosid A</b>	2,6	2,5	2,5	<b>2,5</b>
<b>Glucofranguline A+B</b>	39,0	40,5	45,3	<b>41,6</b>
<b>Franguline A+B</b>	1,7	1,7	2,2	<b>1,9</b>
<b>Summe</b>	<b>47,9</b>	<b>49,4</b>	<b>54,6</b>	<b>50,6</b>

Tab. 18: Wertbestimmende Inhaltsstoffe [mg] in Aufgüssen aus Abführtee Kneipp®.

Einwaage: 2,5 g lose Teemischung/150 ml Heißwasser

Die Ergebnisse zeigen, daß durchschnittlich 50 mg Anthranoidglycoside in 150 ml Teeaufguß nachweisbar sind. Die Empfehlungen der Kommission E geben eine Dosis von ca. 30 mg an, somit liefert diese Teemischung eine deutliche Überdosierung an Hydroxyanthracenderivaten, wenn der Anwender die Zubereitungsvorschrift des pharmazeutischen Unternehmers befolgt. Die Mengen der Faulbaumrindenanthracenderivate betragen etwas mehr 80 % der Gesamtmenge, Sennesblätter liefern 20 % der pharmakologisch relevanten Stoffe. Die identischen

Anteile der bestimmten Sennoside in den drei Aufgüssen weisen auf einen konstanten Anteil an Sennesblättern in den entnommenen Proben hin.

Bei den Glucofrangulinen beträgt die maximale Abweichung vom Mittelwert ca. 9 %; ein Wert, der ebenso für einen relativ konstanten Anteil der Rindendroge mit ihrem im Vergleich zur Sennes-Blattdroge höheren spezifischen Gewicht spricht.

Damit wird belegt, daß die untersuchte Teemischung homogen war, Hinweise für eine Entmischung ergaben sich nicht. Der überwiegende Anteil der pharmakologisch aktiven Stoffe entstammt der Faulbaumrinde, die angegebene Dosierung ist allerdings zu hoch, es würden 60 % (1,5 g) des empfohlenen Drogenmaterials genügen.

In gleicher Weise wurden mit dem Analogpräparat Abführtee Kneipp® in Filterbeuteln Aufgüsse bereitet und diese untersucht. Die Ergebnisse zeigt Tab. 19:

	Aufguß Nr.		Mittelwert
	I (181 mg Droge)	II (177 mg Droge)	
<b>Sennosid B</b>	6,2	7,9	<b>7,1</b>
<b>Sennosid A</b>	5,8	4,6	<b>5,2</b>
<b>Glucofranguline A+B</b>	70,4	71,0	<b>70,7</b>
<b>Franguline A+B</b>	3,8	3,5	<b>3,7</b>
<b>Summe</b>	<b>86,1</b>	<b>87,0</b>	<b>86,6</b>

Tab. 19: Wertbestimmende Inhaltsstoffe [mg] in Aufgüssen aus Abführtee Kneipp®.

Drogenmenge: je ein Filterbeutel zu 1,8 g Teemischung/150 ml Heißwasser

Man sieht, daß die aus 1,8 g Drogenmaterial (in Filterbeuteln) extrahierten Inhaltsstoffmengen signifikant über denen des Aufgusses aus je 2,5 g losem Drogenmaterial liegen.

Die Gesamtmenge der meßbaren Anthranoidglucoside beträgt mit ca. 86 mg fast das Dreifache der empfohlenen Dosis, wobei der Anteil der Sennesblätterinhaltsstoffe ca. 15 % der Inhaltsstoffe der Faulbaumrinde ausmacht.

Es liegt nahe, die höhere Ausbeute an Wirkstoffen bei der Filterbeutel-Extraktion auf den höheren Zerkleinerungsgrad des Drogenmaterials (Feinschnitt) in den Filterbeuteln zurückzuführen.

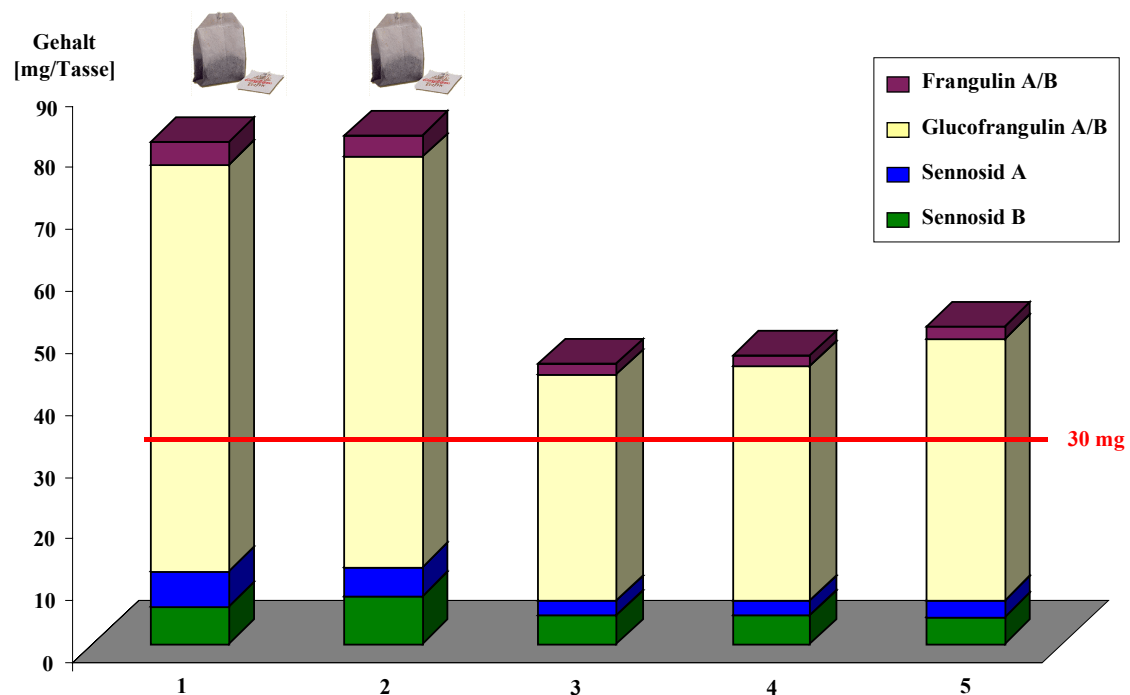


Abb. 31: Hydroxyanthracengehalte von fünf Aufgüssen aus Kneipp® Abführtee

Säulen 1 und 2: Heißwasseraufgüsse eines Filterbeutels zu je 1,8 g Drogenmischung

Säulen 3 bis 5: Heißwasseraufgüsse von je 2,5 g losem Drogenmaterial

Die Verwendung von Filterbeuteln muß nicht zu einer geringeren Menge an extrahierbaren Inhaltsstoffen führen. Die Möglichkeit, Rindendrogen vor der Abfüllung in Filterbeuteln fein zu zerkleinern, kann die Anteile an pharmakologisch relevanten Inhaltsstoffen im Aufguß deutlich erhöhen.

Gehaltsbestimmungen der einzusetzenden Drogen gemäß Arzneibuch vor dem Mischen und Abfüllen des Drogenmaterials ermöglichen Aussagen zur pharmazeutischen Qualität der Rohstoffe, sind jedoch bezüglich der in den Aufgüssen tatsächlich enthaltenen Inhaltsstoffmengen wenig aussagekräftig.

Die Arzneibücher lassen die Gehalte des Ausgangsdrogenmaterials in der Regel mit einem definierten Zerkleinerungsgrad – meist ist die Pulverdroge vorgeschrieben – bestimmen. Da gepulvertes Drogenmaterial wegen der Staubentwicklung in losen Teemischungen nicht eingesetzt werden kann, sind Gehaltsbestimmungen der fertigen Zubereitung aus den Fertig- arzneimitteln als sinnvoll anzusehen.

### 4.3 Wäßriger Kaltansatz von Sennesblättern

Die Kommission E schreibt in den Monographien „Sennae folium“ und „Sennae fructus“ zum Thema ‚Dosierung und Art der Anwendung‘, daß die geschnittene Droge, das Drogenpulver oder Trockenextrakte für Aufgüsse, Abkochungen oder Kaltmazerate zur Anwendung kommen [20, 21].

Ebenso muß in der Packungsbeilage gemäß Standardzulassung für Sennesblätter beim Punkt ‚Dosierungsanleitung und Art der Anwendung‘ der folgende Satz abgedruckt werden:

„Der Tee kann auch durch Ansetzen mit kaltem Wasser und längerem Ziehen bereitet werden.“ [13]. Der Begriff des „längeren Ziehens“ wird in der Standardzulassung für Sennesfrüchte durch die Angabe „Ansetzen mit kaltem Wasser und zwei- bis dreistündiges Ziehen“ präzisiert. Demzufolge finden sich in manchen Packungsbeilagen von Teepräparaten aus Sennesdrogen entsprechende Hinweise auf die Möglichkeit des Kaltansatzes.

Beim Midro<sup>®</sup>-Tee wird auch das direkte Einnehmen des Drogenmaterials empfohlen, eine Anwendungsmöglichkeit, die in der Literatur nicht beschrieben ist:

„Midro<sup>®</sup>-Tee ist bereits fertig zum Einnehmen – lästiges Ansetzen und Aufbrühen entfällt...“.

In der Dosierungsanleitung steht:

„Erwachsene und Kinder über 10 Jahren nehmen einmal täglich ¼ bis maximal 1 Teelöffel Midro<sup>®</sup>-Tee ein.“ Alternativ wird empfohlen: „Sie setzen Midro<sup>®</sup>-Tee mit kaltem oder lauwarmen Wasser an, nach 20 Minuten abgießen,...“

Vom Kaltansatz wird postuliert, er sei verträglicher für den Patienten [134 a, 139 a]:

„Von vielen Autoren wird auch empfohlen, die (Sennesblätter-) Droge mit kaltem Wasser 10 – 12 Std. lang ziehen zu lassen und dann abzuseihen; als Begründung wird angeführt, daß dabei weniger ‚Harze‘ in Lösung gehen, die für Leibschmerzen verantwortlich gemacht werden.“ Die im Vergleich zu den Sennesblättern etwas mildere Wirkung der Sennesfrüchte wird „weniger – wie früher vermutet – mit dem Fehlen von ‚Harzen‘ in den Sennesfrüchten“ in Zusammenhang gebracht, „sondern damit, daß die Früchte nur wenig (stark wirksames) Aloeemodglucosid enthalten“ [140 a].

Bei TSCHIRCH findet sich die Aussage:

„Durch Behandeln mit Alkohol (behufs Darstellung der Fol. senn. spir. vin. extracta seu deresinata) werden nicht nur das ‚Harz‘, sondern auch die purgierenden Substanzen der Droge entzogen. (...) Da der Körper, welcher das Leibschneiden erzeugt, (...) in der harzartigen Substanz enthalten ist, die sich beim Erkalten eines heißbereiteten Auszuges abscheidet, so darf das Sennainfus erst nach dem Erkalten koliert werden.“ Die Ansicht, daß es die Blattstiele und Stengel seien, welche das Leibschneiden hervorriefen, bezeichnet TSCHIRCH als unrichtig. [131 a]

WEISS führt die schlechte Verträglichkeit größerer Dosen der Sennesblätter hauptsächlich auf den Anteil der Harze zurück: „Daher sollte ein Sennesblätterttee mit kaltem Wasser aufgesetzt werden, wobei man ihn dann längere Zeit stehen lassen muß, (...). Auf diese Weise gehen die Harze weniger in Lösung und die Verträglichkeit wird besser.“ [134 a]

Ein genauerer Nachweis bzw. eine Analytik dieser ‚Harze‘ in der Literatur ist jedoch nicht zu finden.

Der Begriff der ‚Harze‘ erscheint zudem meistens in Anführungszeichen, was die Vermutung nahelegt, daß hier unter ‚Harzen‘ nicht, lipophile, meist terpenoide Verbindungen zu verstehen sind. Der Begriff ‚Harze‘ könnte vielmehr synonym zu verstehen sein für:

‚Nicht näher bekannte Pflanzeninhaltsstoffe, die sich der bisher durchgeführten Analytik entzogen.‘

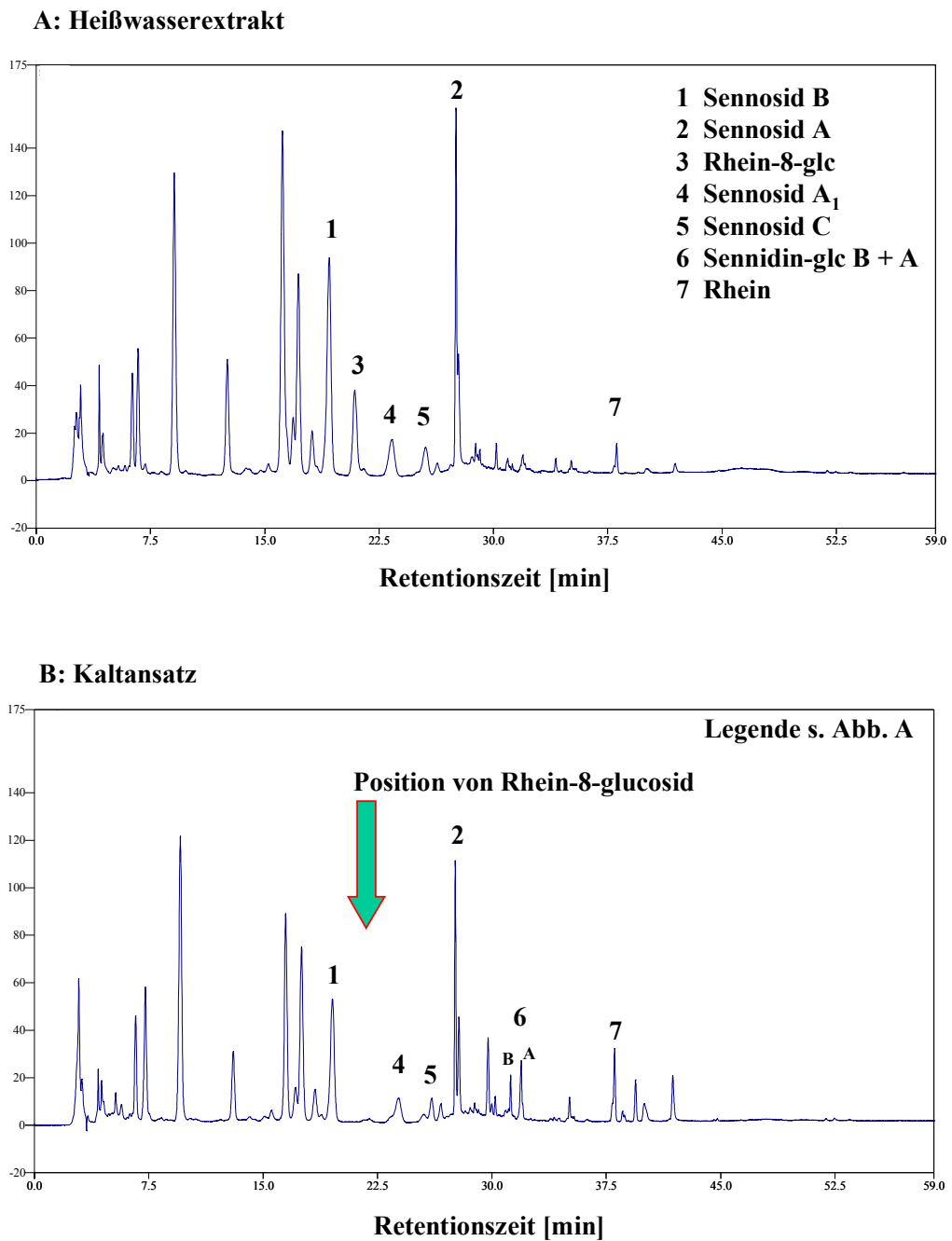
Diese bisher unzureichend belegten Aussagen und die praktische Bedeutung von Senna-Kaltauszügen machten eine Untersuchung von Sennesdrogen-Kaltansätzen und deren Vergleich zum Heißwasseraufguß interessant.

Die in der Packungsbeilage angegebene Drogenmenge (1,5 g bzw. ein Filterbeutel) wurde in die „Standard-Teetasse“ eingewogen und mit 150 g gereinigtem Wasser von Raumtemperatur (20 – 22°C) übergossen.

Der nach etwa 12 h vorliegende wäßrige Kaltauszug diente als Untersuchungslösung für die HPLC.

Die erhaltenen Chromatogramme zeigten ein abweichendes Bild vom bislang ermittelten Fingerprint der Sennesblätter-Inhaltsstoffe:





**Abb. 32: Vergleichende Gegenüberstellung der HPL-Chromatogramme von Sennesblätter-Auszügen:**

**A: Heißwasserauszug**

**B: Kaltansatz**

Die y-Achse zeigt die UV-Absorption bei  $\lambda = 270$  nm in relativen Einheiten.

Die Auswertung der UV-Spektren bei den in Frage kommenden Peaks zeigte die für dimere Sennosidstrukturen typischen Spektren.

Rhein-8-glucosid, in der Retentionszeit direkt auf das Sennosid B folgend, konnte im Kaltauszug nicht nachgewiesen werden. Die Konzentration des Aglucons Rhein ist im Kaltauszug erhöht.

Die Gesamtgehalte der wertbestimmenden Inhaltsstoffe sind erniedrigt, wie Tab. 20 und die Abb. 33 veranschaulichen:

		<b>Durchschnittliche Gesamtmenge an Hydroxyanthracenderivaten</b>	
		<b>absolut</b>	<b>relativ</b>
<b>Tee Nr. 1: Hamburger Tee®</b> (lose Teemischung)	Heißaufguß	20,0 mg	100 %
	Kaltansatz	11,3 mg	<b>57 %</b>
<b>Tee Nr. 2: H&amp;S® Sennesblätter</b> (Filterbeutel)	Heißaufguß	23,7 mg	100 %
	Kaltansatz	17,7 mg	<b>75 %</b>
<b>Tee Nr. 3: Sidroga® Sennesblätter</b> (Filterbeutel)	Heißaufguß	30,1 mg	100 %
	Kaltansatz	13,8 mg	<b>46 %</b>

**Tab 20: Gegenüberstellung der durchschnittlichen Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten beim Heißwasseraufguß bzw. Kaltansatz am Beispiel dreier Sennesblätterttees. Die Werte beziehen sich auf je 1 g Drogenmaterial.**

Es wird deutlich, daß im Kaltauszug – verglichen mit dem klassischen Überbrühen der Tee-drogen – bei gleichen Drogeneinwagen nur zwischen 46 % und 75 % des Gehaltes an wirksamen Inhaltsstoffen vorliegen.

Diese Ergebnisse bestätigen frühere Angaben: MIETHING ET AL. [105] berichten von einer relativen Ausbeute mit 65 % bei 20°C und einer Extraktionsdauer von 2 h, NIESEL [108 a] kommt auf ca. 40 % an Ausbeute der Sennoside A und B bei einer Extraktionsdauer von 30 min bei Kaltauszügen.

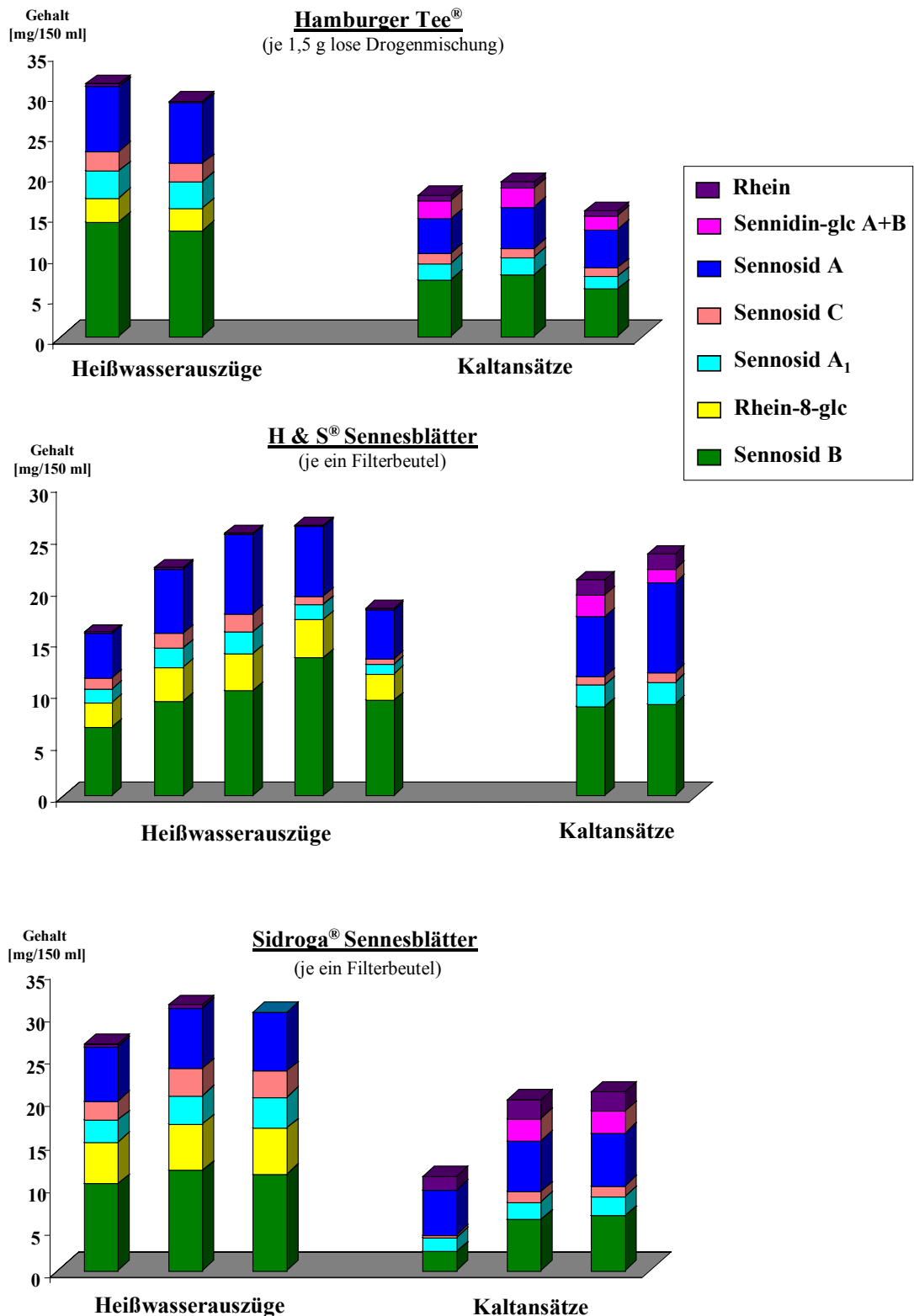


Abb. 33: Graphische Gegenüberstellung der Wirkstoffgehalte dreier Sennesblättertées des Handels nach einem Heißwasseraufguß (links) bzw. nach dem Kaltansatz (rechts).  
Die Anzahl der untersuchten Proben orientierte sich an der Streubreite der Meßergebnisse.

Ferner fällt auf, daß die Zusammensetzung der wäßrigen Kaltauszüge von den Heißwasseraufgüssen differiert:

Die Auswertung der Chromatogramme der Kaltauszüge zeigt neben dem Fehlen von Rhein-8-glucosid das Vorkommen der Sennidin-monoglucoside A und B. Im Heißaufguß liegen diese Komponenten lediglich in nicht quantifizierbaren Spuren vor.

Die Konzentration des Aglykons Rhein ist im Kaltauszug bis um den Faktor 9 erhöht.

Dies deutet auf eine Abspaltung der Glucose sowohl aus dimeren Sennosidmolekülen als auch aus monomeren aus Rhein-8-glucosid hin.

Das Fehlen von Rhein-8-glucosid ist reproduzierbar.

Einen Überblick über die unterschiedliche Extraktzusammensetzung der Kaltauszüge gegenüber den Heißwasserextrakten gibt Abb. 34.

Warum sind Kaltextrakte von Sennesblättern frei von Rhein-8-glucosid?

Als Antwort können zwei Möglichkeiten diskutiert werden:

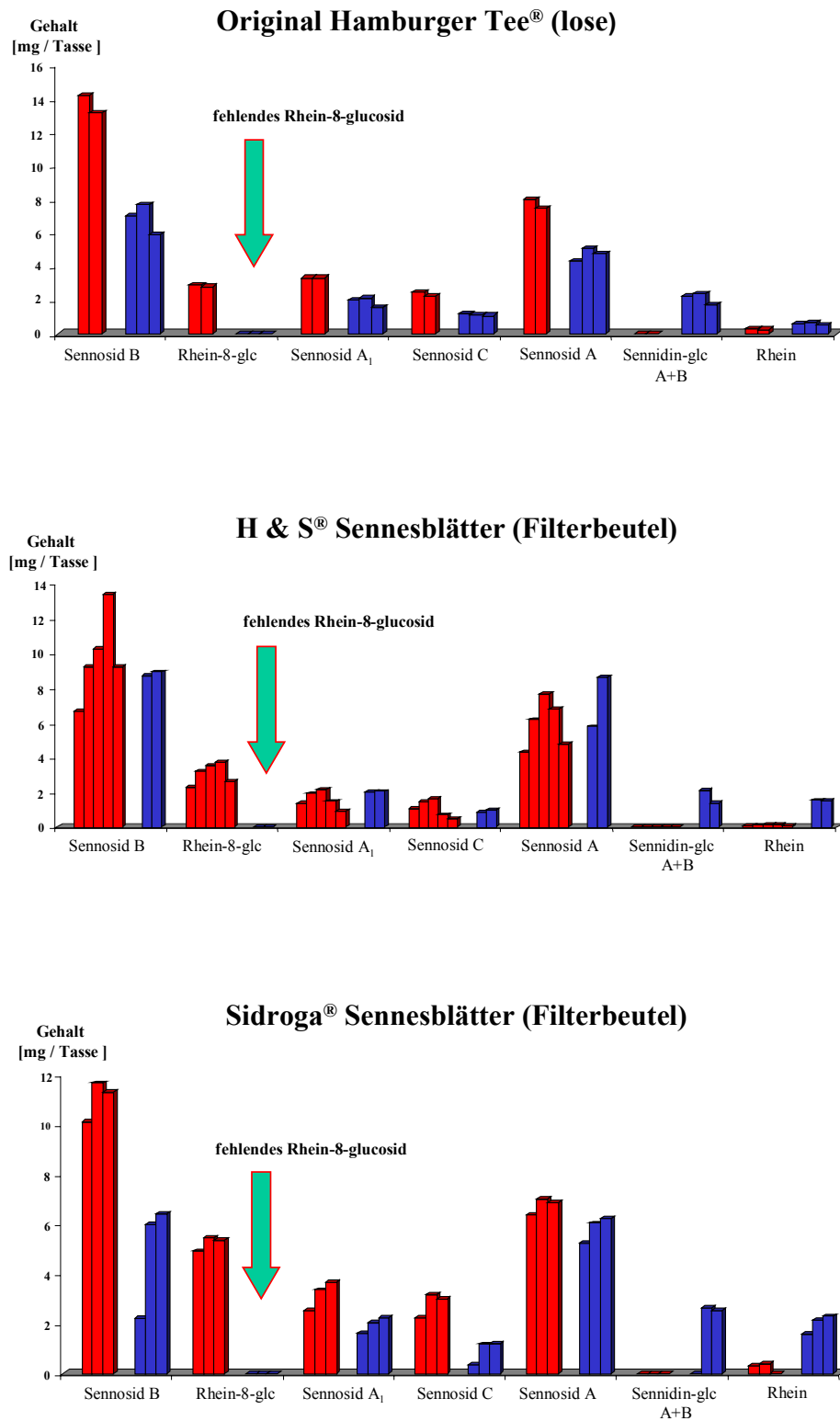
1. Rhein-8-glucosid wird unter den Bedingungen des Kaltauszuges nicht extrahiert.
2. Rhein-8-glucosid wird unter den Bedingungen des Kaltauszuges durch Glucosidasen abgebaut.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde ein Filterbeutel H&S<sup>®</sup>-Sennesblätterttee während 12 h bei Raumtemperatur extrahiert. Der im Filterbeutel verbleibende Drogenrückstand wurde anschließend mit heißem Wasser überbrüht.

Der nachfolgende Heißwasserauszug müßte bei Vorliegen der ersten diskutierten Möglichkeit das bei Zimmertemperatur nicht extrahierbare Rhein-8-glucosid enthalten.

Im Chromatogramm des auf die Kaltmazeration folgenden Heißauszuges fanden sich Spuren der Sennoside A und B, ferner ein im Vergleich zu „normalen“ Heißwasserauszügen erhöhter Gehalt an dem Aglykon Rhein. Rhein-8-glucosid war nicht nachweisbar.

Damit lag die Möglichkeit eines Abbaues von Rhein-8-glucosid nahe.



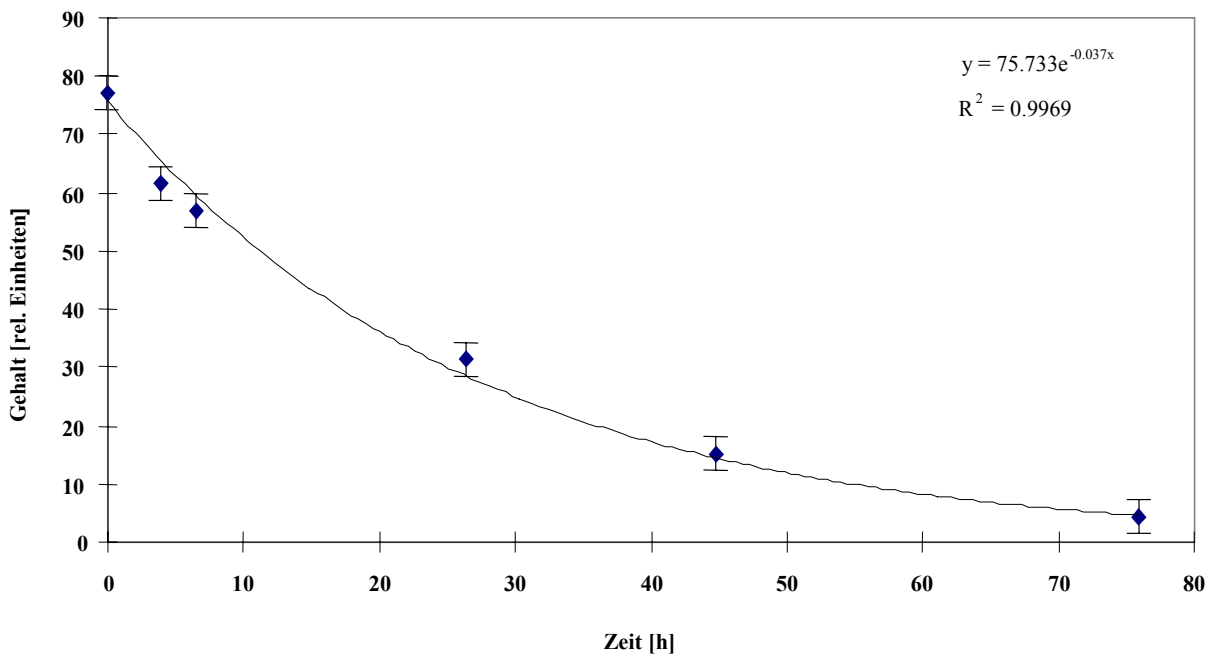
**Abb. 34: Unterschiedliche Extraktzusammensetzung dreier Sennesblättertees des Handels nach einem Heißwasseraufguß (rot) bzw. nach dem Kaltansatz (blau).**

Um auszuschließen, daß die Unterschiede der chromatographischen Fingerprints durch systematische Fehler in der Versuchsanordnung verursacht waren, wurden Heißwasseraufgüsse und Kaltansätze alternierend chromatographiert, daher die variierende Anzahl der untersuchten Stichproben.

Zur Bestätigung dieses Sachverhaltes wurde erneut ein Kaltauszug mit einem Filterbeutel Sennesblätterttee H&S<sup>®</sup> während 12 h bereitet und diesem Rhein-8-glucosid zugesetzt.

Im Falle eines enzymatischen Abbaues von genuin vorhandenem Rhein-8-glucosid wäre zu vermuten, daß Glucosidasen aus dem Drogenmaterial experimentell zugesetztes Rhein-8-glucosid zersetzen.

Nach quantitativer Auswertung der erhaltenen HPL-Chromatogramme ergibt sich folgender zeitliche Verlauf der Rhein-8-glucosid-Konzentrationen (Abb. 35):



**Abb. 35:** Zeitlicher Verlauf der Rhein-8-glucosid-Konzentration, nach dessen Zusatz zu einem ursprünglich Rhein-8-glucosid-freiem Sennesblätter-Kaltauszug.

Der Graph der erhaltenen Konzentrations-Zeit-Funktion zeigt einen exponentiellen Verlauf mit negativem Vorzeichen, eine typische Zerfallskurve.

Dieses Resultat stützt die These eines enzymatischen Abbaues von zugesetztem Rhein-8-glucosid, denn die mathematische Erklärung dieser Funktionen besteht darin, daß zu jedem beliebigen Zeitpunkt  $t$  die Zahl der Abbauvorgänge proportional zur Menge des zu diesem Zeitpunkt noch vorhandenen Substrates ist:

$$dz/dt = k \cdot z(t)$$

- $dz/dt$ : Zerfalls-/Abbaugeschwindigkeit zum Zeitpunkt  $t$   
 $z(t)$ : Substratmenge zum Zeitpunkt  $t$   
 $k$ : Proportionalitätskonstante (hier  $< 0$ )

Parallel hierzu sollte die Konzentration des entstehenden Aglykons Rhein in der Untersuchungslösung zunehmen, Abb. 36 stellt den Konzentrationsverlauf des Aglykons Rhein gegen die Zeit graphisch dar:

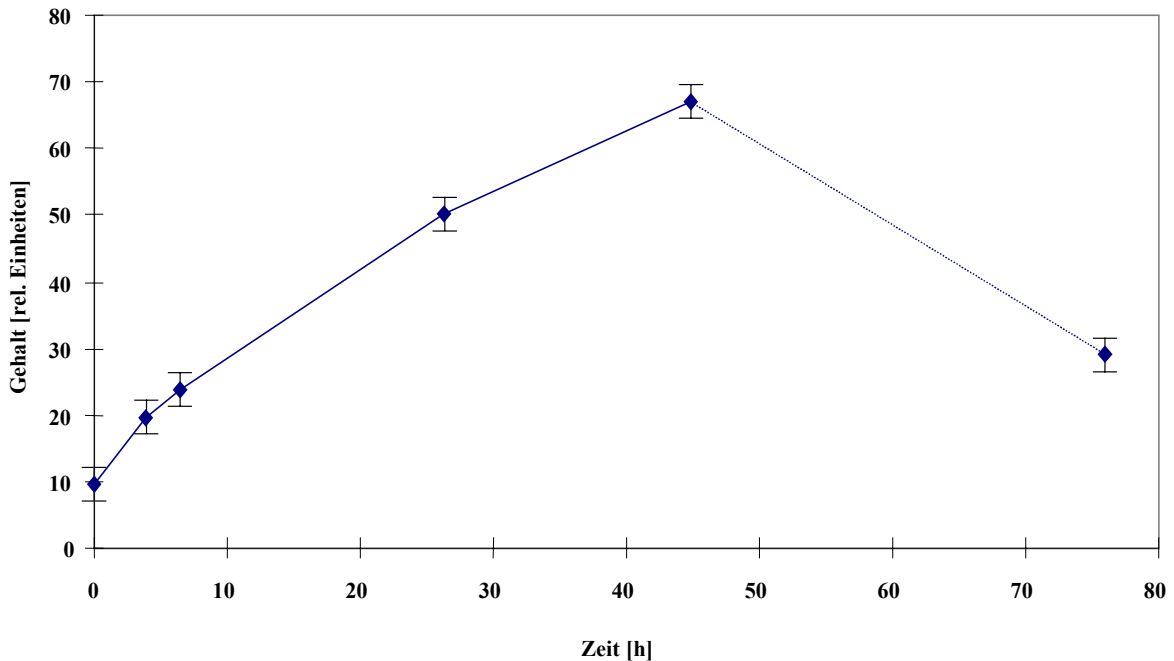


Abb. 36: Zeitlicher Verlauf der Rhein-Konzentration, nachdem Rhein-8-glucosid einem Sennesblätter-Kaltauszug zugesetzt wurde.

Die gepunktete Linie symbolisiert das Überwiegen der Abbaureaktionen (vgl. Text).

Der Gehalt an Rhein nimmt bis 46 h stetig zu, fällt dann bis zum Ablauf der letzten durchführbaren Messung auf weniger als die Hälfte des Maximalwertes ab. Der anfangs beobachtbare Anstieg erfolgt nicht exponentiell, er ist mit einer polynomischen Funktion zweiter Ordnung näherungsweise beschreibbar.

Eine mögliche Erklärung für den beobachteten Kurvenverlauf könnte sein, daß die gemessene Menge Rhein die Summe aus der Zunahme des Rheins als Endprodukt der Glucosidspaltung einerseits und dessen Abnahme infolge von Abbau- und Zersetzungsreaktionen andererseits darstellt.

Die Abbaureaktionen würden dann im späteren Verlauf des Beobachtungszeitraumes überwiegen.

Aufgrund der bereits makroskopisch sichtbaren Verkeimung der Probe konnte eine über einen Zeitraum von drei Tagen hinausgehende Inkubation nicht durchgeführt werden.

Analoge Versuche, bei denen Sennosid B bzw. Sennosid A zu den Kaltansätzen zugegeben wurde und die Konzentrationen dieser Verbindungen anschließend chromatographisch bestimmt wurden, erlaubten keine Aussage über eine mögliche enzymatische Zersetzung der dimeren Sennoside. Als Zeichen für einen Abbau von Sennosiden ist der Anstieg der Konzentrationen an Sennidin-monoglucosiden auf auswertbare Mengen zu interpretieren. Rhein-8-glucosid scheint das bevorzugte Substrat für die im Drogenmaterial vorhandenen Glucosidasen zu sein.

Die beschriebenen Effekte stützen die von BOVENTER aufgestellte Hypothese, wonach „in der Droge ein hitzelabiles Enzym (Glukosidase) vorliegt, das bei Temperaturen von 100°C in Kombination mit Feuchtigkeit inaktiviert wird“ [12].

„Zum anderen müßte im Zuge dieser Entdeckungen aber umgekehrt diskutiert werden, ob nicht gerade enzymatische Abbaureaktionen für die angeblich bessere Verträglichkeit wäßriger Sennesblatt-Kaltansätze verantwortlich gemacht werden können, d. h. ob eventuell nebenwirkungsintensive, mengenmäßig jedoch eher unauffällige Verbindungen durch dieses Enzym abgebaut werden“ [108 b].

Es konnte gezeigt werden, daß es sich bei der zitierten „mengenmäßig eher unauffälligen Verbindung“, die im Kaltmazerat nicht mehr vorhanden ist, um Rhein-8-glucosid handelt.

Die Frage, ob es sich bei Rhein-8-glucosid um einen nebenwirkungsintensiven Inhaltsstoff handelt, ist nicht abwegig, da Rhein-8-glucosid nicht wie die Dianthrone in den tieferen Darmabschnitten erst reduktiv gespalten wird. Vor dem Eintritt in das Colon könnte es zur (Neben-) Wirkung kommen und für die beschriebenen kolikartigen Leibschmerzen verantwortlich sein.

Ein geringerer Gehalt an monomeren Glucosiden in Sennesfrüchten könnte damit für die mildere Wirkung der Sennesfrüchte im Vergleich zu den Sennesblättern verantwortlich sein [72, 103].

Die These, daß Aloeemodin-8-glucosid mit der Hydroxymethylgruppe an Position C3 des Aglykons für die drastischere Wirkung entscheidend sei, könnte nicht mehr aufrecht erhalten werden.

Ob Rhein-8-glucosid im Vergleich zu den Dianthronen tatsächlich schlechter vertragen wird, kann Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

Diese Untersuchung liefert ein erneutes Beispiel, daß unterschiedliche Extraktionsverfahren bei der Bereitung von Drogenauszügen zu unterschiedlichen Produkten und damit zu unterschiedlichen Arzneimitteln führen (vgl. S. 57).



#### 4.4 Möglicher Einfluß anderer Drogen auf die Extraktion

Geschnittenes oder grob gepulvertes Drogenmaterial verschiedener Arzneipflanzen wird vielfach zu Teemischungen (Species) verarbeitet.

Im Österreichischen Arzneibuch sind „Species laxantes (Abführender Tee)“, bestehend aus „Sennesblatt, Holunderblüte, Blüte der kleinen Kamille, Fenchel, Kalium-Natrium-Tartrat und Weinsäure“ aufgeführt [109].

Bei Mischungen verschiedener „Arzneistoffe“ stellt sich immer die Frage, inwieweit sich die verschiedenartigen Inhaltsstoffe – sei es durch ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften oder durch pharmakologische Effekte – gegenseitig beeinflussen.

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Beeinflussung des Extraktionsverhaltens von Hydroxyanthracenderivaten durch andere Drogen untersucht werden. Dokumentierte Löslichkeitsdaten von Reinsubstanzen können nicht ohne weiteres auf Übertrittsraten in einen Extrakt übertragen werden:

Das Naphtodianthron Hypericin ist von der Molekülstruktur den Sennosiden ähnlich; diese Substanz wird in den meisten organischen Lösungsmitteln als praktisch unlöslich bezeichnet. In Wasser ist Hypericin nur im alkalischen Milieu löslich [17].

Industriell hergestellte Johanniskrautextrakte werden zumeist mittels Alkohol-Wasser-Mischungen gewonnen, wobei als Alkohole Ethanol oder Methanol Verwendung finden [113 a]. Trotz der Löslichkeitsprobleme des Hypericins war die Angabe des extrahierten Gesamthypericins ein Qualitätskriterium für die betreffenden hypericumhaltigen Fertigarzneimittel. Somit müssen in den Pflanzen selber löslichkeitsverbessernde Effekte zum Tragen kommen: In Johanniskraut konnten solubilisierungsfördernde Substanzen nachgewiesen werden, die für den Übertritt des Hypericins und des Pseudohypericins in methanolische Hypericum-Extrakte verantwortlich sind [26].

Auch SCHNEIDER-LEUKEL [118 c] belegt diese Tatsache eindrucksvoll: Süßholzwurzel bzw. der Reinstoff Glycyrrhizinsäure führte zu veränderten Freisetzungsraten an Flavonoiden bei der Extraktion von Orthosiphon- und Birkenblättern. Für diese veränderten Freisetzungsraten werden die Tensid-Eigenschaften des Saponins Glycyrrhizinsäure verantwortlich gemacht. Tenside könnten einerseits für eine bessere Benetzung des Drogenmaterials bzw. der darin enthaltenen Inhaltsstoffe sorgen und deren Löslichkeit beschleunigen. Andererseits berichtet

SCHNEIDER-LEUKEL [118 d] über ein schlechteres Freisetungsverhalten von Flavonoglycosiden in süßholzwurzelhaltigen Auszügen und bringt dieses Phänomen mit der Mizellbildung der Saponin-Tenside in Zusammenhang.

Diese Tensideigenschaften und die Tatsache, daß Süßholzwurzel als Geschmackskorrigens bei Teemischungen häufig Verwendung findet, waren der Anlaß, eventuelle Veränderungen im Freisetungsverhalten von Hydroxyanthracenderivaten anhand eines Aufgusses einer Sennesdrogenmischung unter Zusatz von Süßholzwurzelpulver nachzuweisen.

Es wurde ein Heißwasseraufguß des H&S<sup>®</sup>-Abführtees, bestehend aus Sennesblättern, Sennesfrüchten und Kümmel zu gleichen Teilen, nach der haushaltsnahen Methode bereitet. Vor dem Überbrühen des Filterbeutels wurde 0,1 g Süßholzwurzelpulver (Ph. Eur.) dem Ansatzgefäß zugegeben. Jeweils nach Ablauf von 5 und 15 min wurden Proben entnommen, zentrifugiert und es wurde der Gehalt an Anthrachinonglycosiden bestimmt.

Beim Vergleich der Anthranoidgehalte mit den Werten eines süßholzfreen Filterbeutel-aufgusses treten keine signifikanten Unterschiede zutage:

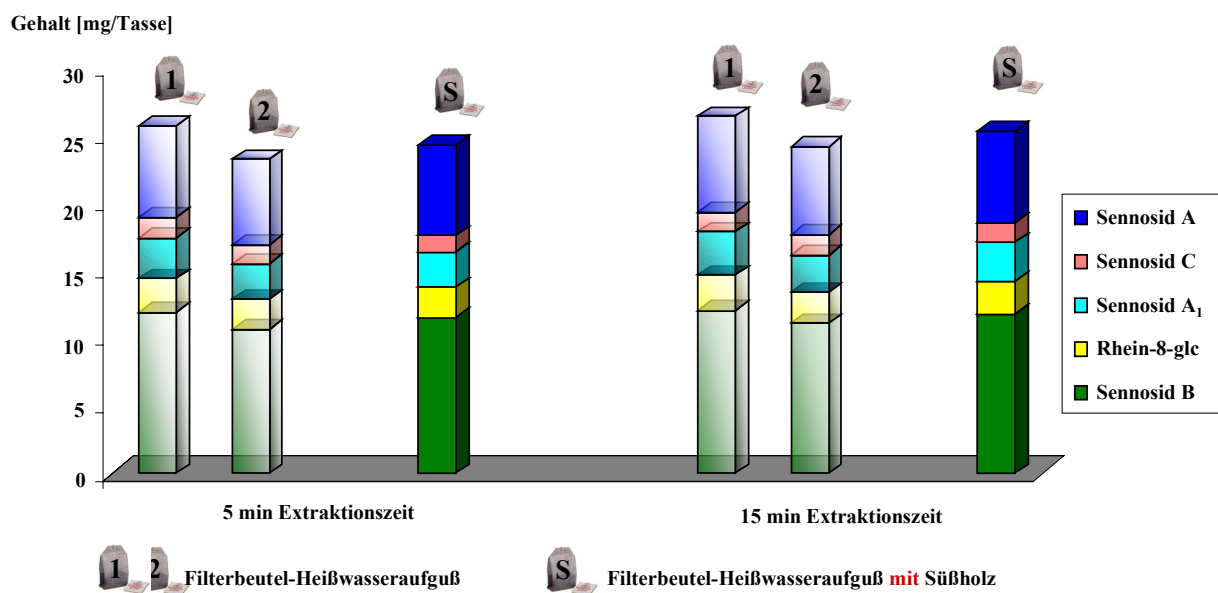


Abb. 37: Vergleich der extrahierten Anteile an Hydroxyanthracenglycosiden in Sennesdrogen-Heißaufgüssen mit und ohne Zusatz von je 0,1 g Süßholzwurzelpulver

Nach 5 min Extraktionszeit betrug die Anthranoidmenge pro Tasse im süßholzhaltigen „Extrakt S“ 24,4 mg, was genau dem Mittelwert zweier „konventioneller“ Aufgüsse (Aufguß 1: 25,7 mg / Tasse, Aufguß 2: 23,2 g / Tasse) entspricht.

Nach 15 min zeigt sich das gleiche Bild: „Extrakt S“: 25,4 mg; Extrakt 1: 26,4 mg, Extrakt 2: 24,2 mg, Mittelwert: 25,3 mg (Abb. 37).

Da die Sennosid-Ausbeute im Heißaufguß durch Zusatz von Süßholzwurzelpulver als Lösungsvermittler konstant geblieben ist, wurde der Gesichtspunkt einer möglichen Veränderung der Extraktionsgeschwindigkeit und -rate durch Zusatzstoffe nicht weiter verfolgt.

Es ist anzunehmen, daß die gute Wasserlöslichkeit der Sennoside keine weiteren Lösungsvermittler benötigt.

#### **4.5 Bestimmung der therapeutisch relevanten Inhaltsstoffe in Handelspräparaten**

Die Apothekenpraxis zeigt, daß die Abgabe von rezepturmäßig abgefüllten Teedrogen und Mischungen hieraus zunehmend an Bedeutung verliert, aber im Gegenzug hierzu immer mehr Drogen als Fertigarzneimittel verkauft werden.

Bei den als ‚Abführtee‘ angebotenen Handelspräparaten handelt es sich entweder um Sennesblätter bzw. -früchte als Monodrogen oder um Mischungen von Sennesdrogen mit anderen Arzneipflanzen, die entweder anthranoidfrei oder im Falle der Faulbaumrinde anthranoidhaltig sind. Neben Schnittdrogen sind auch lösliche Teeaufgußpulver im Handel.

Die Fertigarzneimittel unterscheiden jedoch nicht nur hinsichtlich der eingesetzten Drogen, sondern weisen auch hinsichtlich der Drogeneinwaage, der Anwendungsvorschrift sowie dem Zerkleinerungsgrad des Drogenmaterials (vgl. 4.2.3) Unterschiede auf.

Gemeinsam sollte allen Abführtees die für eine Tagesdosis erforderliche Menge von 20 bis 30 mg Hydroxyanthracenderivaten sein [19, 20, 21].

Dies an ausgewählten Handelspräparaten zu untersuchen, war die Hauptintention der nachfolgend dargestellten Ergebnisse.

Die Anzahl der pro Handelsmuster untersuchten Stichproben wurde dabei je nach der beobachteten Streubreite der Ergebnisse variiert.

Um Rückschlüsse für die Beratungspraxis in der Apotheke ziehen zu können, wird auch die Verständlichkeit der Anwendungs- und Zubereitungshinweise für den pharmazeutischen Laien, die Sinnhaftigkeit der für eine Teemischung ausgewählten Drogen und die Begrenzung der Anwendungsdauer auf maximal zwei Wochen durch eine sinnvolle Packungsgröße diskutiert.

#### 4.5.1 Fertigarzneimittel, die ausschließlich Sennesblätter enthalten

##### 4.5.1.1 Sidroga® (Filterbeutel)

1 Filterbeutel enthält laut Deklaration 1 g Sennesblätter.

Die Gehaltsbestimmung ergab, daß die in den Aufguß übergetretenen Mengen an Hydroxyanthracen-Derivaten zwischen 26,2 und 30,7 mg liegen; die empfohlene Tagesdosis wird mit einem Filterbeutel erreicht.

Der Gehalt an dem freiem Aglykon Rhein beträgt etwa 0,3 mg, entsprechend 1 % der Menge der erwünschten Glykoside.

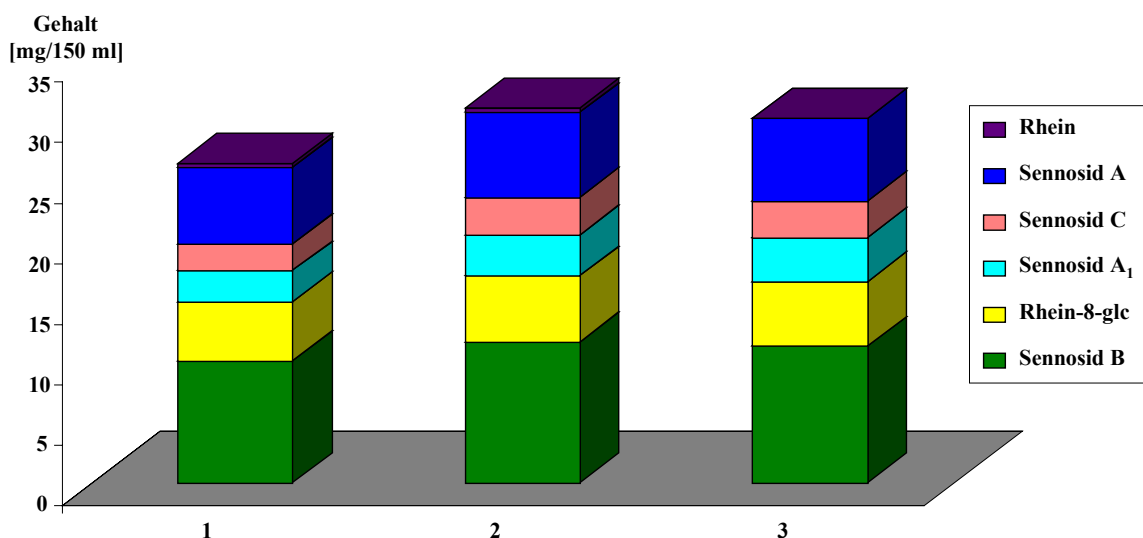


Abb. 38: Hydroxyanthracengehalte von drei Aufgüssen des Sidroga®-Sennesblätterttees:

Säule 1: Aufguß eines Filterbeutels mit 0,89 g Nettoeinwaage: Gesamtanthranoidgehalt 26,2 mg

Säule 2: Aufguß eines Filterbeutels mit 1,01 g Nettoeinwaage: Gesamtanthranoidgehalt 30,7 mg

Säule 3: Aufguß eines Filterbeutels mit 1,00 g Nettoeinwaage: Gesamtanthranoidgehalt 30,2 mg

Das Aglykon Rhein werden in dieser und in den folgenden Grafiken dargestellt, um die Gehalte dieser therapeutisch unerwünschten Substanz zu veranschaulichen. Die Rhein-Gehalte werden bei der Angabe des Gesamtgehaltes an wirksamen Hydroxyanthracen-glucosiden nicht berücksichtigt.

Unterschiede im Gehalt an wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen sind größtenteils auf die unterschiedlichen Füllgewichte der Filterbeutel zurückzuführen: Der Beutel Nr. 1 enthielt nur 90 % des Füllgewichtes der beiden anderen Beutel Nr. 2 und 3. Dieses Ergebnis macht deutlich, daß die Forderung des Arzneibuches [45] nach einer Gleichförmigkeit der Masse des Füllgewichtes bei Filterbeuteln berechtigt ist.

#### **4.5.1.2 Sidroga® Sennesblätter (neue Rezeptur – Filterbeutel)**

100 g Teemischung enthalten laut Deklaration 75 g Sennesblätter als arzneilich wirksame Bestandteile sowie 25 g Erdbeerblätter. Eine Packung enthält 20 Filterbeutel à 1,0 g.

Die Menge an extrahierbaren Hydroxyanthracenderivaten verringert sich von durchschnittlich 29,0 mg pro g Drogengesamteinwaage auf 15,7 mg, was eine Verminderung um 56 % bedeutet. Theoretisch sollte durch den Erdbeerblätterzusatz eine Abnahme um 25 % erfolgen. Die von der Kommission E empfohlenen 20 bis 30 mg Hydroxyanthracenderivate pro Einzeldosis werden mit einem Gehalt von 20,6 mg pro Tasse durch eine Erhöhung des Nettofüllgewichtes der Aufgußbeutel auf 1,3 g erreicht.

Möglicherweise kommen Drogen mit unterschiedlichen Sennosid-Gehalten zur Abfüllung; durch Zumischen der indifferenten Erdbeerblätter wird ein konstanter Wirkstoffgehalt an Sennosiden eingestellt.

Die Gebrauchsinformationen schreiben sowohl bei der älteren als auch bei der neueren Rezeptur die korrekte Art der Zubereitung des Aufgusses vor; es wird eine Wassermenge von 150 ml und ein Ziehenlassen über einen Zeitraum von 10 min angegeben. Die Möglichkeit eines Kaltauszuges wird nicht erwähnt, auf einen möglichen Elektrolytverlust beim Dauergebrauch von Laxantien wird hingewiesen.

#### **4.5.1.3 H&S<sup>®</sup> Sennesblätter (Filterbeutel)**

Gemäß der Deklaration besteht dieser Tee ausschließlich aus Sennesblättern.

Eine Packung enthält 20 Filterbeutel à 1,0 g Tee zur Bereitung eines Teeaufgusses.

Bei der untersuchten Charge schwankten die Füllgewichte in erheblichem Ausmaße; die Packung erfüllte hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse nicht die Qualitätsanforderungen der Monographie „Pflanzliche Drogen zur Teebereitung“ des Arzneibuches [45]. Der Gehalt an Hydroxyanthracenglycosiden pro g Droge betrug im Mittel 23,7 mg. Hätte die Drogeneinwaage tatsächlich 1 g betragen, so würden die Gehalte sämtlicher daraus hergestellten Teeaufgüsse innerhalb des empfohlenen Dosierungsintervalles zwischen 20 und 30 mg liegen.

(Die detaillierten Ergebnisse sind in Punkt 4.2.1 dargestellt.)

Die Art der Anwendung schreibt ein Ziehenlassen von etwa 10 min vor. Die empfohlene Heißwassermenge wird unpräzise mit „1 Glas/Tasse“ angegeben. Da der Tee vielfach von Personen zubereitet wird, die sich unter der Mengenangabe „1 Tasse“ mehr vorstellen können als unter „150 ml“, sollte diese Angabe nicht kritisiert werden.

Die Möglichkeit eines Kaltauszuges wurde nicht in die Gebrauchsinformation aufgenommen.

#### **4.5.1.4 Bad Heilbrunner AbführTee<sup>®</sup> N (Filterbeutel)**

##### Zusammensetzung:

„1 Filterbeutel (1,7 g) enthält:

Entharzte Sennesblätter 1,7 g (entspr. 30 mg Hydroxyanthracenglykosiden ber. als Sennosid B)“ [113 b].

In der Packungsbeilage ist keine Rede von „entharzten“ Sennesblättern, lediglich bei der Produktbezeichnung auf der Faltschachtel ist zu lesen: „Wirkstoff: Sennesblätter extra: entharzt“.

In der aktuellen Literatur finden sich keine Hinweise auf Verfahren zur „Entharzung“ von Sennesblättern; eine Rücksprache mit dem Hersteller brachte keine Klarheit. Auch erklärte

man auf telefonische Anfrage, das „Entharzen“ sei gleichbedeutend mit der Einstellung (!) des Drogenmaterials auf einen definierten Gehalt an Hydroxyanthracenglycosiden.

In der älteren Literatur findet man den Begriff der „Folia Sennae Spiritu extracta“; er wird gleichgesetzt mit „Folia Sennae sine Resina (deresinata)“ [56 a]:

„1 T. Sennesblätter zieht man 2 Tage mit 4 T. Weingeist (87 %) aus, preßt und trocknet.“

Demzufolge könnte es sich bei „entharzten“ Sennesblättern um Drogenmaterial handeln, welches bereits einer Vorextraktion mit Ethanol unterzogen wurde.

Aus historischem Interesse und um mögliche Effekte des in der historischen Literatur [s. o.] beschriebenen „Entharzungsverfahrens“ auf die Zusammensetzung von hieraus bereiteten Aufgüssen zu belegen, wurden Filterbeutel der in Punkt 4.5.1.3 beschriebenen H&S<sup>®</sup> Sennesblätter entleert und die enthaltene Feinschnittdroge gemäß o. e. Vorschrift einer Vorextraktion unterzogen. Nach dem Trocknen der vorextrahierten Sennesblätter über Nacht bei 80°C wurden aus den so hergestellten „Folia Sennae sine Resina“ nach der Standardmethode Heißwasserauszüge zubereitet, deren Wirkstoffzusammensetzung untersucht und mit den Daten der Auszüge aus nicht vorbehandelten, aber ebenfalls aus Filterbeuteln entnommener, loser Droge verglichen. Um Effekte des Trocknungsvorganges auszuschließen, wurde eine Vergleichsuntersuchung mit den aus Filterbeuteln entnommener, auf die gleiche Weise getrockneter Droge durchgeführt.

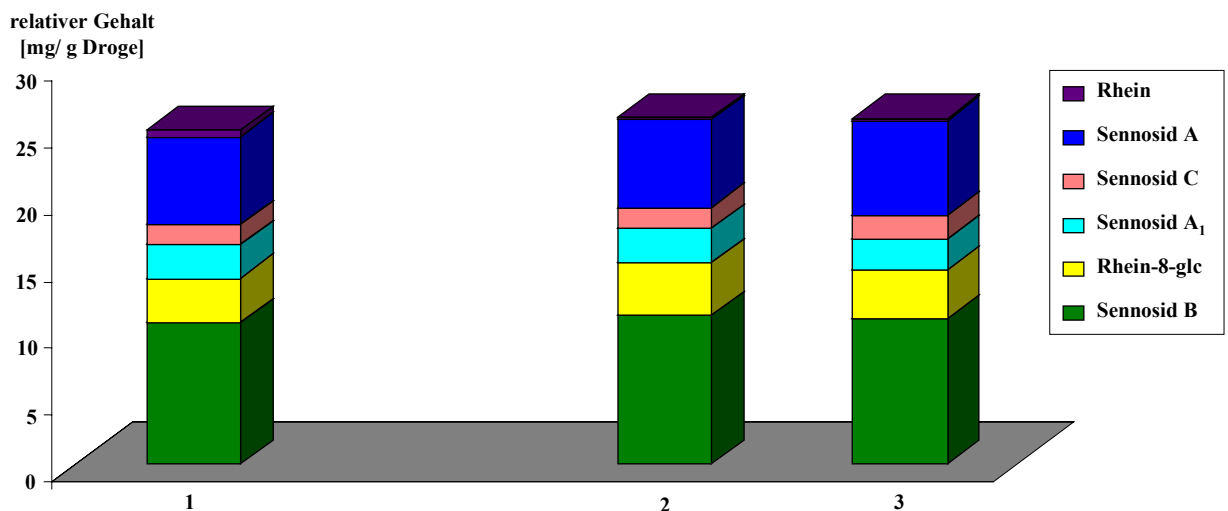


Abb. 39: Vergleich der Hydroxyanthracengehalte von Sennesblättern vor und nach einer Vorextraktion („Entharzung“):

Säule 1: Aufguß von 1,0 g H&S<sup>®</sup> Sennesblätterdroge nach einer Vorextraktion mit Ethanol

Säule 2: Aufguß von 1,0 g H&S<sup>®</sup> Sennesblätterdroge ohne Vorextraktion, nach Trocknung

Säule 3: Aufguß von 1,0 g H&S<sup>®</sup> Sennesblätterdroge ohne Vorextraktion, ungetrocknet



Das Ergebnis zeigt annähernd gleiche Ergebnisse im Gehalt an Hydroxyanthracenderivaten. Angesichts der um ca. 5 % kleineren Werte (vgl. Anhang: Tab. S) kann höchstens von einem Trend zu geringfügig niedrigeren Werten gesprochen werden. Das Verteilungsmuster der einzelnen untersuchten Substanzen ist bietet ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede zur unbehandelten Droge.

Der Trocknungsvorgang bewirkte bei der unbehandelten Droge einen Gewichtsverlust von ca. 6 %. Er übte keinen signifikanten Einfluß auf den Wirkstoffgehalt im Aufguß aus.

Aufgrund dieser unspektakulären Ergebnisse wurde auf die Untersuchung weiterer Stichproben verzichtet, zumal auch die Literaturangaben über die schlechte Ethanol-Löslichkeit von Sennosiden mit diesem Ergebnis korrelieren [18].

Ob eine Vorextraktion von Sennesblättern in keinem Fall zu einer Verbesserung der Verträglichkeit der daraus hergestellten Aufgüsse beiträgt, kann aus diesem Befund nicht abgeleitet werden; eine mögliche Abreicherung von UV-spektrometrisch nicht detektierbaren Substanzen („Harzen“) bleibt nach wie vor denkbar. Die Sinnhaftigkeit eines „Entharzungsverfahrens“ muß jedoch angesichts der Tatsache, daß in der aktuellen Literatur keine Hinweise auf die chemische Struktur der diskutierten Harze zu finden sind, kritisch hinterfragt werden.

Da die aktuelle Arzneibuchmonographie keinerlei Vorextraktions- bzw. Vorbehandlungsmethoden für Sennesblätter vorsieht, handelt es sich bei „entharzten Sennesblättern“ nicht um arzneibuchkonformes Drogenmaterial [74].

Bei der Untersuchung der Filterbeutel-Heißwasseraufgüsse konnten Gehalte von 25,7 mg bzw. 23,7 mg pro Tasse an Hydroxyanthracenderivaten bestimmt werden. Dies entspricht genau der Dosisempfehlung der Kommission E und ist vergleichbar mit den oben bereits diskutierten Handelsmustern.

Die Abb. 40 zeigt die Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten pro Tasse trinkfertigem Aufguß im Vergleich zu anderen Handelsmustern:

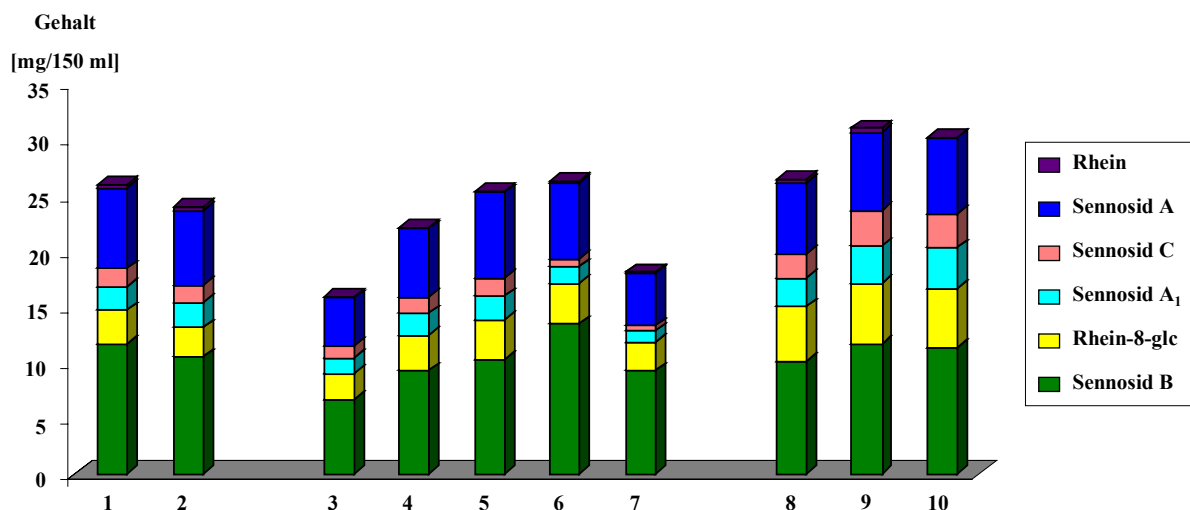


Abb. 40: Vergleich der absoluten Hydroxyanthracengehalte dreier Handelsmuster:

Säulen 1 und 2: Aufgüsse von Filterbeuteln: Bad Heilbrunner® AbführTee

Säulen 3 bis 7: Aufgüsse von Filterbeuteln: H&S® Sennesblätterttee

Säulen 8 bis 10: Aufgüsse von Filterbeuteln: Sidroga® Sennesblätterttee

Berücksichtigt man jedoch, daß diese extrahierten Wirkstoffmengen nicht aus je 1 g Drogenmaterial – wie bei den Vergleichspräparaten, sondern aus je 1,7 g Sennesblättern stammen, so ist aufgrund der niedrigen relativen Ausbeuten des Bad Heilbrunner® AbführTees eine Vorextraktion der Droge anzunehmen (Abb. 40).

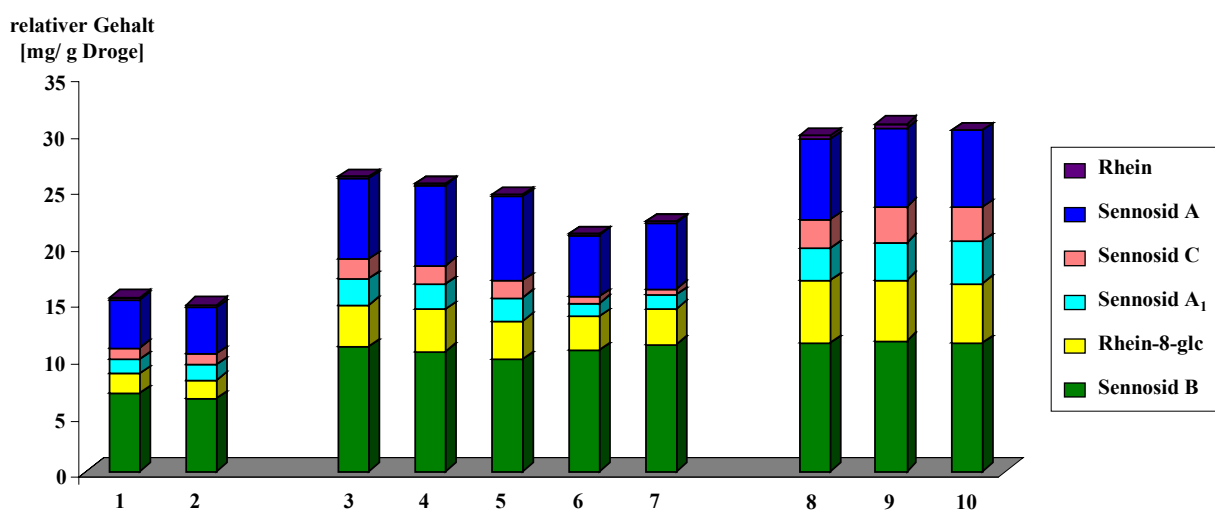


Abb. 41: Vergleich der relativen Hydroxyanthracengehalte pro g Droge der in Abb. 40 dargestellten Handelsmuster:

Säulen 1 und 2: Aufgüsse von Filterbeuteln: Bad Heilbrunner® AbführTee

Säulen 3 bis 7: Aufgüsse von Filterbeuteln: H&S® Sennesblätterttee

Säulen 8 bis 10: Aufgüsse von Filterbeuteln: Sidroga® Sennesblätterttee

Die Ausbeute an Hydroxyanthracenglycosiden pro g Drogenmaterial beträgt beim Bad Heilbrunner<sup>®</sup> AbführTee 14,9 mg (1,49 %), beim Vergleichsmuster H&S<sup>®</sup> 23,7 mg (2,37 %) und beim Vergleichsmuster Sidroga<sup>®</sup> 30,0 mg (3,00 %).

Obwohl diese Prozentgehalte nicht nach der Konventionsmethode des Europäischen Arzneibuches, sondern am haushaltsähnlichen Aufguß bestimmt wurden, wird dennoch deutlich, daß die Bad Heilbrunner<sup>®</sup> Droge nur 50 bis 60 % an Hydroxyanthracenderivaten vergleichbarer Handelsmuster liefert.

Die Verhältnisse der Inhaltsstoffe zueinander unterscheiden sich von den anderen Handelsmustern nicht wesentlich. Sollte Rhein-8-glucosid mitverantwortlich für die schlechte Verträglichkeit von Sennaaufgüssen sein (vgl. 4.3, S. 90), so wird durch die Vorextraktion keine Verbesserung erzielt, sondern lediglich der Gesamtwirkstoffgehalt vermindert.

Die in dem Präparat als „entharte Sennesblätter“ bezeichnete Droge ist weder im Arzneibuch noch in der sonstigen neueren Literatur beschrieben, geschweige denn zugelassen.

Da das Vorkommen von sog. „Harzen“ in Sennesblättern nicht beschrieben ist und es keine brauchbaren Hinweise auf die chemische Struktur der mit diesem Begriff bezeichneten Stoffe gibt, erscheint eine Methode zur Entfernung dieser unbekannten Stoffe äußerst problematisch.

#### **4.5.1.5 Kneipp<sup>®</sup> Sennesblätter-Tee N**

Das Fertigarzneimittel bestand ehemals aus 80 g grob geschnittenen Sennesblättern, die sich einem Bodenbeutel aus dreilagigem Verbundmaterial (von innen nach außen: Papier, aluminium-kaschiertes Papier, Kunststoffmaterial) befinden.

In dieser Aufmachung ist das betreffende Fertigarzneimittel nicht mehr im Handel.

Die Entschlüsselung der Chargenbezeichnung ergibt, daß die analytische Aufarbeitung dieses Arzneimittels neun Jahre nach dessen Abfüllung im Jahre 1991 erfolgte [120].

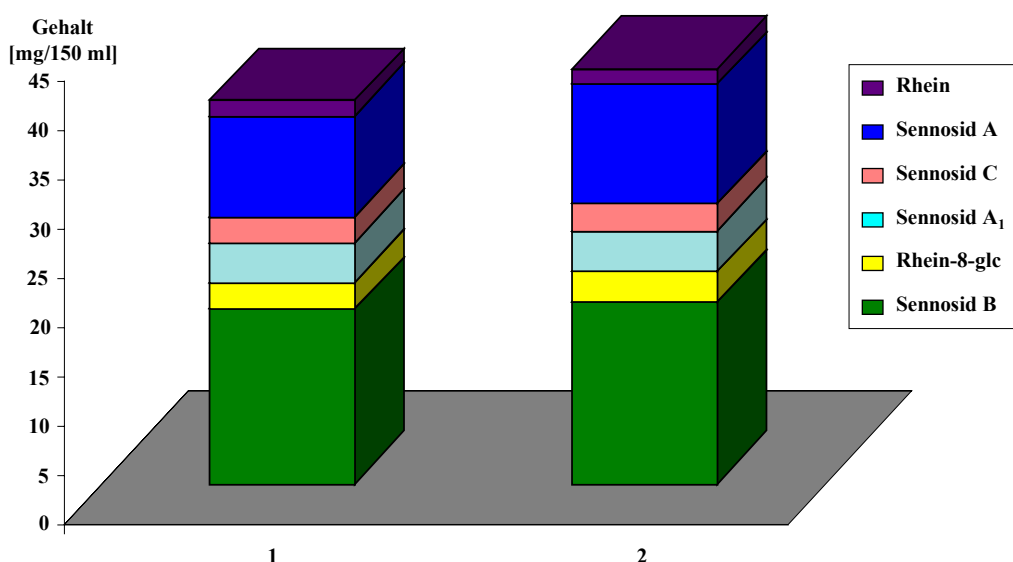
Da keine Analysendaten dieser Probe zum Zeitpunkt der Abfüllung zugänglich sind, müssen die Ergebnisse dieser Untersuchung mit den Daten anderer, frischer Sennesblätter-Chargen verglichen werden.

Die vom Hersteller angegebene Menge zur Bereitung einer Tasse Tee beträgt 1½ Teelöffel der Sennesblätterdroge. Präzisiert wird die Füllmenge ‚eines Teelöffels‘ durch den Packungsaufdruck: „ca. 42 Tassen“; umgerechnet ergibt sich hieraus bei einem Füllgewicht von 80 g eine Drogeneinwaage von 1,9 g pro Aufguß.

Abweichend von dieser Dosierungsempfehlung betrug die Einwaage an Drogenmaterial zur Bereitung eines Aufgusses im durchgeführten Experiment **1,5 g**, entsprechend den üblichen Füllgewichten, um die ermittelten Ergebnisse besser mit den Gehalten anderer Handelsmuster vergleichen zu können und gegebenenfalls Veränderungen nach neunjähriger Lagerung erkennen zu können.

Aus dem gleichen Grunde wurde das eingewogene Drogenmaterial mit kochendem Wasser überbrüht; es wurde nicht wie in der Gebrauchsinformation angegeben, „mit abgekochtem, warmen Wasser übergossen“.

Die Untersuchungsergebnisse der so hergestellten Aufgüsse zeigt Abb. 42:



**Abb. 42: Hydroxyanthracengehalte von zwei Aufgüssen von je 1,5 g Kneipp®-Sennesblätter-Tee:**

**Säule 1: Hydroxyanthracengehalt: 37,4 mg,**

**Säule 2: Hydroxyanthracengehalt: 40,7 mg,**

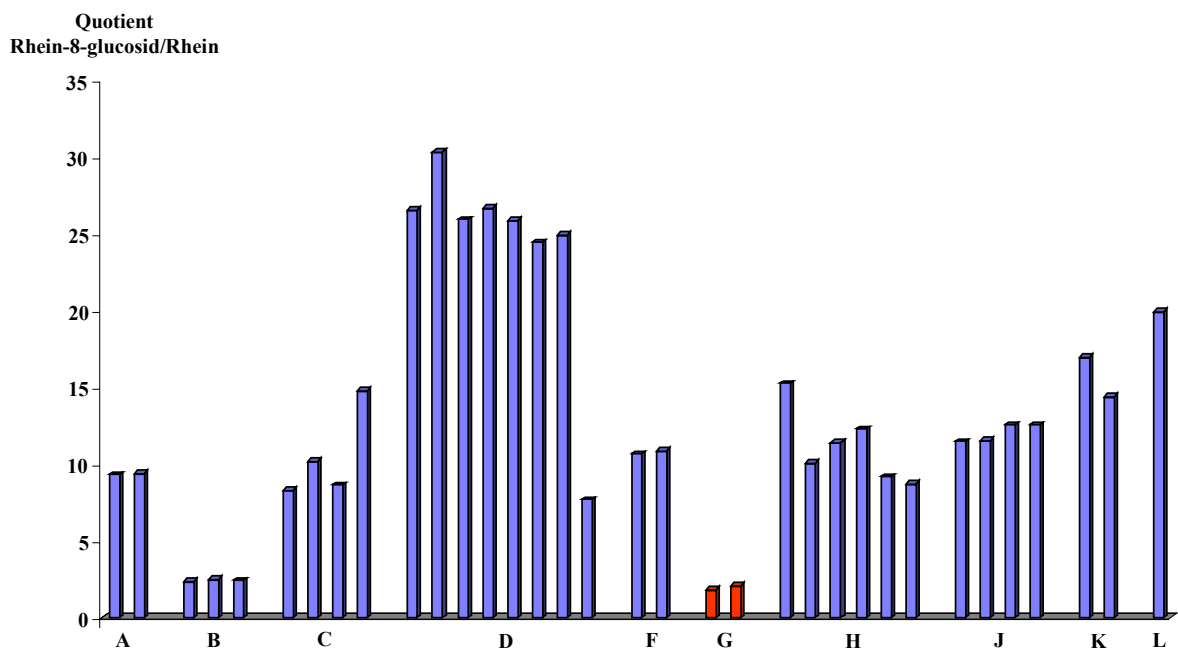
Es fällt auf, daß die Gesamtmengen der Hydroxyanthracenglycoside mit 37,4 mg und 40,7 mg pro Tasse deutlich über der empfohlenen Zufuhr von 20 bis 30 mg liegen.

Berechnet auf eine Drogeneinwaage von 1,9 g ergäben sich Gehalte von 47,4 mg bzw. 51,6 mg. Da die Gebrauchsinformation „vor dem Schlafengehen 1 Tasse, in hartnäckigen Fällen außerdem morgens 1 weitere Tasse“ empfiehlt, nimmt der Anwender im zitierten „hartnäckigen Fall“ eine Tagesdosis von durchschnittlich etwa 100 mg Hydroxyanthracenderivate zu sich, etwa das Vierfache der empfohlenen Dosis!

Da mit dem Kneipp®-Sennesblätterttee neun Jahre gelagertes Drogenmaterial zur Verfügung stand, bot sich die Möglichkeit, eventuelle Veränderungen bei der Lagerung von Sennesblättern zu dokumentieren; Veränderungen, die durch tatsächliche Alterungsprozesse und nicht durch modellhaftes Altern hervorgerufen worden sind. Beim Altern von Drogen im „Zeitraffer“ der Streßtests ist stets die Möglichkeit der Bildung von Artefakten in Betracht zu ziehen.

Die Betrachtung der Meßergebnisse der Aufgüsse aus Kneipp®-Sennesblätterttee zeigt verringerte Gehalte an monomerem Rhein-8-glucosid, aber erhöhte Gehalte des Aglykons Rhein.

Dieser Augenschein ist am besten aus dem Quotienten aus den extrahierten Mengen an Rhein-8-glucosid zum Aglykon Rhein zu belegen: Während dieser Quotient bei untersuchter Frischware Zahlenwerte zwischen 9 und 30 annimmt, erreicht er bei gelagerter Droge lediglich Werte von etwa 2 (Abb. 43):



**Abb. 43:** Graphische Darstellung des dimensionslosen Quotienten Rhein-8glucosid / Rhein am Beispiel der untersuchten Stichproben.

Säulengruppe G (rot): Werte des Kneipp® Sennesblätterttees nach neunjähriger Lagerung.

Die Bezeichnung aller Säulengruppen entspricht den Tabellen A – L im Anhang.

Zur Erklärung dieser Beobachtung bietet sich der in Kapitel 4.3 beschriebene enzymatische Abbau des Rhein-8-glucosides im Laufe der Lagerzeit an: Bei der enzymatischen Deglucosylierung von Rhein-8-glucosid entsteht Rhein.

Es ist zu vermuten, daß neben der Lagerdauer auch die im Drogenmaterial enthaltene Restfeuchte zur Aktivität der Glucosidasen beiträgt.

Der Quotient „Rhein-8-glucosid/Rhein“ könnte somit ein praxisnaher Indikator für eine sachgemäße Lagerung von Sennesdrogen sein. Der Zahlenwert dieses Quotienten spiegelt die Lagerdauer und vermutlich auch die während der Lagerzeit vorherrschende Feuchtigkeit wider. Um anhand dieses Quotienten valide Aussagen über die Qualität von Sennesdrogen treffen zu können, sind weitere systematische Untersuchungen notwendig.

#### 4.5.2 Teemischungen aus Sennesblättern mit nicht laxativ wirkenden Drogen

In der einschlägigen Literatur sind diverse Teemischungen aus Sennesdrogen mit anderen Bestandteilen beschrieben:

Die 6. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches [34] war die letzte deutsche Ausgabe, in der insgesamt sechs Teemischungen monographiert waren. Eine davon war

„Species laxantes – Abführender Tee“ aus

Sennesblättern	32 T
Holunderblüten	20 T
Fenchel	10 T
Anis	10 T
Kaliumtartrat	5 T
Weinsäure	3 T
Wasser	13 T

Das Wasser wurde benötigt, um aus der Weinsäure und deren Kaliumsalz eine Lösung zu bereiten, mit der die Fenchel- und Anisfrüchte gleichmäßig zu durchfeuchten waren. Nach der Trocknung wurden die imprägnierten Apiaceen-Drogen den „mittelfein zerschnittenen“ Sennesblättern und Holunderblüten beigemischt.

Sechs weitere Rezepturen von Abführtees, darunter je eine aus dem Österreichischen und dem Schweizer Arzneibuch, schlägt E. MEYER vor [100].

Da Sennesblätter – wie bereits mehrfach erwähnt – leicht zu kolikartigen Schmerzen führen können, kombiniert man sie mit den karminativ wirkenden Apiaceen-Drogen oder auch mit spasmolytisch wirkenden Drogen wie Pfefferminzblättern und Kamillenblüten [70].

Der Abführtee im Neuen Rezeptur-Formularium (NRF) aus

Sennesblättern (grob geschnitten)	60 T
Pfefferminzblättern	20 T
Kamillenblüten	10 T und
Bitterem Fenchel	10 T

bildet ein Beispiel für dieses therapeutische Konzept [107].

Kaliumtartrat, ein Bestandteil von „Species laxantes DAB 6“, wirkt „milde abführend und diuretisch, zu 2,5 – 10 g mehrmals täglich“ [55 c]. Damit sollte die laxierende Wirkung der Teemischung unterstützt werden, wenngleich die zugeführte Menge bei einer Drogenmenge von 2 g pro Aufguß nur 125 mg Kaliumtartrat und damit lediglich  $\frac{1}{20}$  der empfohlenen Einzeldosis betrug.

Ob die Wahl des Kaliumsalzes auch zum Ziele hatte, einen eventuell durch Dauergebrauch von Abführmitteln auftretenden Kaliummangel, welcher wiederum die Obstipation begünstigt, zu therapieren, sei dahingestellt.

Durch die heutige Begrenzung der Anwendungsdauer von Abführdrogen auf maximal zwei Wochen und der Möglichkeit, einen tatsächlichen Kaliummangel durch Kaliumpräparate als Retard- oder Brausezubereitungen mit definierten Tagesdosen zu therapieren, dürfte der Zusatz von Kaliumtartrat inzwischen entbehrlich geworden sein.

Zudem könnte es der mikrobiellen und physikalischen Stabilität von Ätherischöl-Drogen abträglich sein, wenn diese mit einer wäßrigen Lösung durchfeuchtet und anschließend wieder getrocknet werden.

Im Mai 2002 waren mit dem „Defaeton<sup>®</sup> N Tee“ und dem „Original Hamburger Tee<sup>®</sup>“ zwei Fertigarzneimittel, die Kaliumtartrat bzw. Wein(stein)säure enthalten, in Deutschlands Apotheken erhältlich [84].

#### 4.5.2.1 Original Hamburger Tee® (lose Teemischung)

Zusammensetzung lt. Deklaration:

„20 g Sennesblätter, 2,5 g Korianderfrüchte, 1,7 g Manna, 0,8 g Weinsteinsäure“.

Ein Tee mit diesen Rezepturbestandteilen ist bereits im Ergänzungsbuch zum Deutschen Arzneibuch, 4. Ausgabe (1916) unter dem Namen „Species laxantes Hamburgenses“ aufgeführt [zit. nach 56 b]:

Hamburger Tee.

Acidi tartarici	3,0
Aquae	6,0
Fructus Coriandri contusi	15,0
Mannae cocisae bene siccatae	30,0
Foliorum Sennae concisor.	60,0.

In der Originalrezeptur des Ergänzungsbuches zum DAB 4 ist der Anteil an karminativ wirkenden Korianderfrüchten doppelt so groß; derjenige des mild osmotisch abführenden Mannas beträgt gar die Hälfte der Sennesblättereinwaage.

Der Aufdruck auf der Faltschachtel, es handele sich hierbei um „das altbewährte Abführmittel, das sich seit über 150 Jahren durch seine Wirksamkeit besondere Anerkennung erworben hat“ ist somit nicht korrekt. Ebenso kann der Satz: „Er fördert die natürliche Verdauung und verhütet Verstopfung“ angesichts des bereits diskutierten Wirkungsmechanismus von Hydroxyanthracenderivaten nicht ohne Kritik bleiben; von einer „Verhütung“ der Obstipation kann nicht gesprochen werden, sondern von einer Therapie derselben.

Die Zubereitung des Teeaufgusses wird in der Gebrauchsinformation ausladend, aber unvollständig beschrieben:

„Auf einen Teelöffel (Meßlöffel) dieses Tees gieße man eine Tasse warmes oder heißes Wasser (ca. 150 ml), lasse ihn in einem Teetopf oder einem anderen bedeckten Gefäß etwa 10 Minuten stehen und gieße ihn dann durch ein Teesieb. Der Tee kann auch durch Ansetzen mit kaltem Wasser und längerem Ziehen zubereitet werden.“

Leider fehlt sowohl der zitierte Meßlöffel als auch eine konkrete, von der im Haushalt des Anwenders vorhandenen Bestecksorte unabhängige Mengenangabe für die einzusetzende Drogenmenge.



Haushaltsübliche Teelöffel fassen jeweils ca. 1,5 g dieser Drogenmischung, diese Menge war in mehreren Versuchen praktisch reproduzierbar; somit wurden für sämtliche Versuchsreihen stets 1,5 g Teemischung in das Ansatzgefäß eingewogen.

Die Wirkstoffgehalte der gemäß den beiden Anleitungen zubereiteten Teeaufgüsse sind in der nachfolgenden Übersicht (Abb. 44) veranschaulicht:

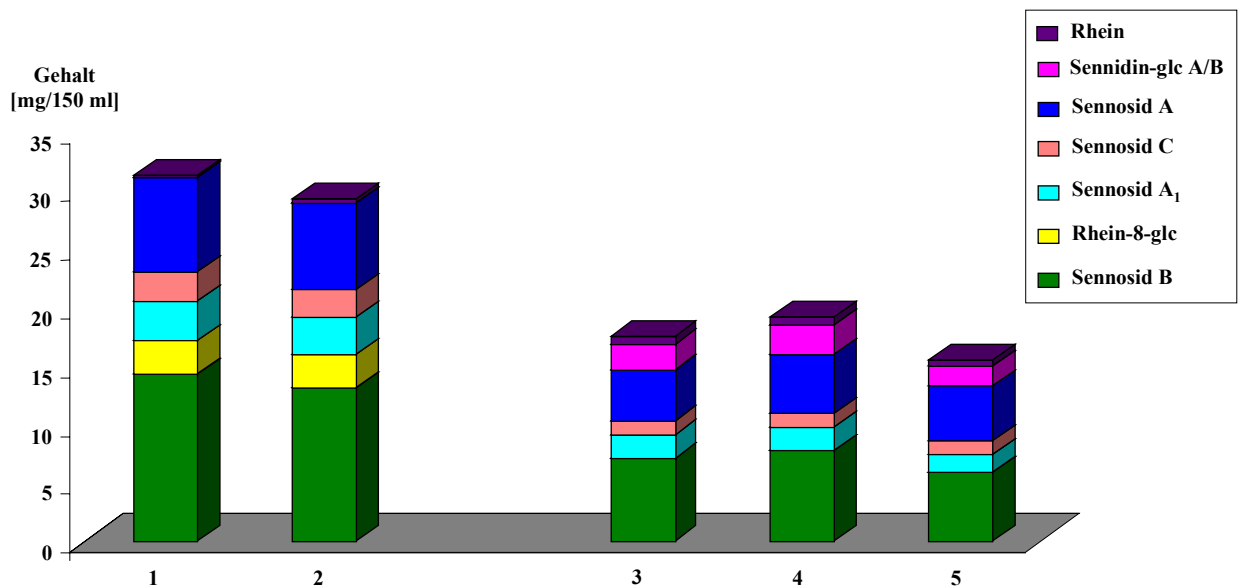


Abb. 44: Hydroxyanthracengehalte von fünf Aufgüssen aus Original Hamburger Tee®

Säulen 1 und 2: Aufgüsse von je 1,5 g Drogenmischung mit Heißwasser

Säulen 3 bis 5: Kaltansätze von je 1,5 g Drogenmischung

Im Heißaufguß sind Hydroxyanthracenglycoside zu 31,0 mg und zu 28,9 mg enthalten. Dieses Ergebnis zeigt, daß

- der verwendete Löffel, bzw. die 1,5 g Drogeneinwaage, die Obergrenze der einzusetzenden Drogenmenge darstellt und
- die Drogenmischung ausreichend homogen ist, eine Tatsache die bereits bei der Einwaage des Drogenmaterials in die Teetasse vermutet werden konnte, da die Mischung 80 % Sennesblätter und neben der fein verteilten Weinsäure und dem Manna nur 10 % Koriander enthält. Makroskopisch stellte sich die Teemischung als geschnittene Sennesblätter mit einigen wenigen kugelförmigen Korianderfrüchten dar.

Der Kaltansatz enthält mit Werten zwischen 15 mg und 18,4 mg pro Tasse (Mittelwert: 16,8 mg) nur 54 % der im Heißwasseraufguß enthaltenen Wirkstoffmenge. Eine mildere Wirkung des Kaltansatzes ist somit nicht verwunderlich, besonders da Rhein-8-glucosid im Kaltansatz völlig fehlt.

Zusammenfassende Wertung:

Der Koriander-Anteil dürfte für eine karminative Wirkung zu wenig sein, ebenso ist bei einer Zufuhr von etwa 0,1 g Manna pro Einzeldosis eine osmotische Abführwirkung unwahrscheinlich.

Der Zusatz von insgesamt 20 % Gewichtsanteilen Koriander, Manna und Weinsäure ist nur historisch, nicht jedoch pharmakologisch nachvollziehbar.

Eine abführende Wirkung ist auf die ausreichend hohe Dosierung der Hydroxyanthracenglucoside zurückzuführen; die empfohlene Tageshöchstdosis von 30 mg Hydroxyanthracenderivaten wird im Rahmen der Meßgenauigkeit nicht überschritten.

Die Füllmenge von 25 g reicht bei einer Einzeldosis von 1,5 g für etwa 17 Anwendungen, was einer Anwendungsdauer ca. zwei Wochen entspricht.

Ein Hinweis auf die zu begrenzende Dauer der Anwendung ist vorhanden.

#### **4.5.2.2 Defaeton® N „Blätterttee zum Aufbrühen“ (lose Teemischung)**

In der Deklaration wird noch die Nomenklatur des DAB 6 verwendet; sie lautet:

„In 100 g sind enthalten:

Flores Sambuci	10,0 g	Herba Chelidonii	20,0 g
Folia Boldo	3,5 g	Kalium tartaricum	2,5 g
Folia Rosmarini	10,0 g	Radix Taraxaci c. Hb.	24,0 g
Folia Sennae der.	30,0 g		

Auf eine Tasse entfallen 0,45 g Senneblätter

(entsprechend max. 5 mg Hydroxyanthracenderivate berechnet als Sennosid B).“

#### **Gebrauchsanweisung:**

„Man bereitet den Tee, indem man einen Teelöffel voll pro Tasse in einem Sieb, einem Tee-Ei oder durch die Filtertüte eines Kaffeeautomaten überbrüht und drei Minuten ziehen läßt.“

Die Mengenangabe „ein Teelöffel“ ist im Packungsaufdruck indirekt präzisiert, da auf eine Tasse 0,45 g Sennesblätter entfallen (sollen). Daraus kann man eine Einzeldosis von 1,5 g Teemischung berechnen, im Einklang mit dem „Teelöffelmaß“, vgl. 4.5.2.1.

Eine Ausbeute von maximal (!) 5 mg Hydroxyanthracenderivaten aus 450 mg Sennesblättern entspräche einem Gehalt von 1,1 %; das Europäische Arzneibuch schreibt einen Mindestgehalt von 2,5 % vor. Diese Aussage impliziert entweder, daß Sennesblätter zur Verarbeitung kommen, die nicht den Anforderungen des derzeit gültigen Arzneibuches entsprechen, oder es wird bei 3 min Extraktionszeit vorausgesetzt, daß höchstens (!) 44 % der Hydroxyanthracenderivate der – arzneibuchkonformen – Droge in den Teeaufguß übertreten.

Der abgekürzte Begriff „der.“ nach dem Wort „Sennesblätter“ weist auf „deresinata“ hin, offensichtlich sind die in dieser Rezeptur verwendeten Sennesblätter, wie bereits unter 4.5.1.4 diskutiert, einer Vorextraktion unterzogen worden.

Möglicherweise geht der pharmazeutische Unternehmer a priori davon aus, daß der Gehalt an Hydroxyanthracenderivaten der verarbeiteten Sennesblätter durch dieses „Entharzungsverfahren“ vermindert wurde.

Die Untersuchung der „Haushalts-Teeaufgüsse“ zeigte, daß nach 3 min jeweils 12,3 mg Hydroxyanthracenglycoside in den Teeaufguß übergetreten sind, etwa das 2,5-fache der deklarierten Menge.

Befolgt der Anwender die Dosierungsanleitung auf der Packung „Die maximale tägliche Aufnahme darf nicht mehr als 30 mg Hydroxyanthracenderivate (...) betragen, deshalb dürfen Sie am Tag nicht mehr als 2 bis max. 4 Tassen Tee trinken“, nimmt jedoch die empfohlene Maximalmenge von vier Tassen zu sich, führt er mit etwa 50 mg an wirksamen Inhaltsstoffen das Doppelte der von der Kommission E empfohlenen Dosis zu.

Beim – zwar vorschriftswidrigen, aber in der Praxis durchaus realistischen – Ziehenlassen über einen Zeitraum von 15 min befinden sich im Mittel 15,7 mg (14,8 mg bzw. 16,5 mg) Hydroxyanthracenglycoside in den Aufgüssen. Vier Tassen ergäben Tagesdosen von über 60 mg Hydroxyanthracenglycosiden.

Abb. 45 veranschaulicht die Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten, jeweils nach einer Extraktionszeit von 3 und 15 min.

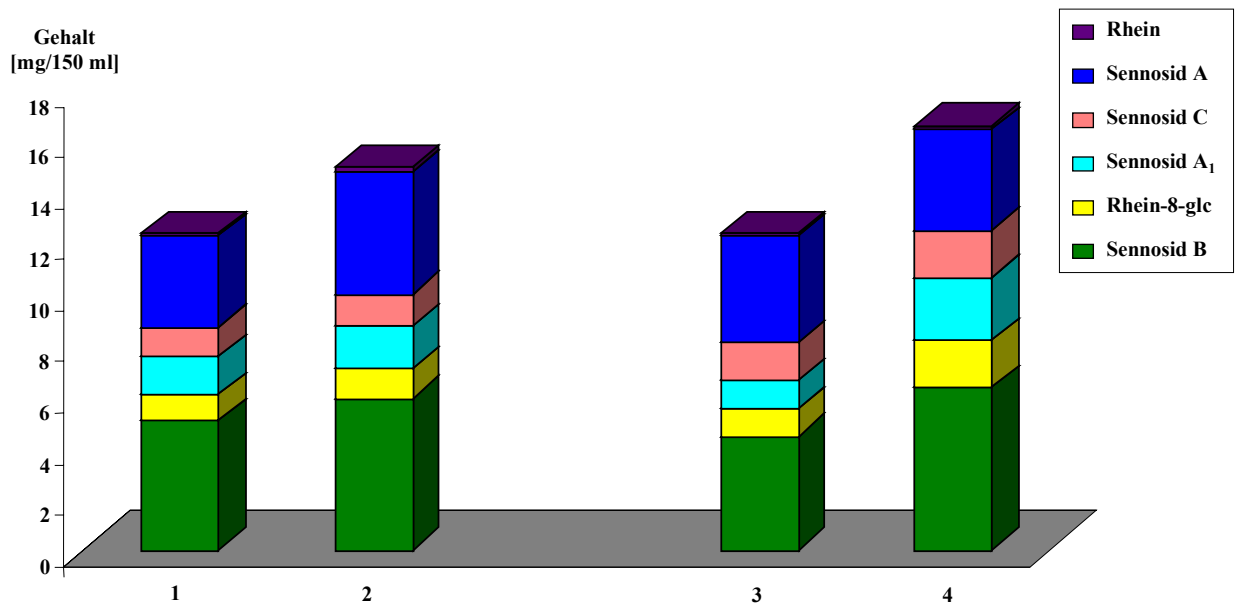


Abb. 45: Hydroxyanthracengehalte von zwei Heißwasseraufgüssen von je 1,5 g Defaeton® Teemischung

Säulen 1 und 3: Aufgüsse von je 1,5 g Drogenmischung nach einer Extraktionszeit von 3 min

Säulen 2 und 4: Die gleichen Aufgüsse nach einer Extraktionszeit von 15 min

Die Zusammensetzung dieser Teemischung spiegelt den strengen Aufbau historischer Rezepturen wider:

Die Wirkung des Haupt- oder Grundmittels, dem Remedium cardinale, soll durch Unterstützungsmittel (Remedia adjuvantia) verstärkt und unterstützt werden. Zu dieser Komposition kommen dann noch Füllmittel (Remedia constituentia) und das Remedium corrigens zur Geschmacksverbesserung hinzu [49 b, 134 b].

Das Grundmittel in Defaeton® N -Blätterttee stellen die Sennesblätter dar; die Holunderblüten dienen häufig in Abführmitteln als Geschmackskorrigenz [144].

Die restlichen Bestandteile sollen als „Unterstützungsmittel“ wirken: Kaliumtartrat, dessen Dosierung mit 37,5 mg pro Einzeldosis fast schon als „homöopathisch“ bezeichnet werden muß (vgl. S. 105);

die Rosmarinblätter wirken als Karminativum und Stomachikum bei dyspeptischen Beschwerden [29], ebenso die Boldoblätter, denen eine choleretische Wirkung zugeschrieben wird [138].

Die Löwenzahndroge wird bei Störungen des Gallenflusses, zur Anregung der Diurese, bei Appetitlosigkeit und bei dyspeptischen Beschwerden empfohlen [145].

Das Schöllkraut soll durch seine schwach spasmolytische Wirkung [58] dazu beitragen, die kolikartigen Nebenwirkungen der Sennesblätter abzumildern. In jüngster Zeit wird erneut vor der Anwendung von Schöllkraut-Extrakten gewarnt, da einer geringen, schlecht belegten spasmolytischen Wirkung die Gefahr von möglichen schweren hepatotoxischen Effekten gegenübersteht [4]. Ob diese Nebenwirkungen, von denen erstmals im Jahre 1997 berichtet wurde, auch bei der Anwendung der Schöllkraut-Droge als Teeaufguß zu befürchten sind, stellt FROHNE [58] in Frage.

Zusammenfassende Wertung:

- Defaeton<sup>®</sup> N -Blätterttee stellt eine Teemischung dar, deren komplexe Rezeptur in der heutigen Zeit, in der die Verwendung von Monosubstanzen propagiert wird, schwer verständlich ist.
- Die Angabe, pro Tasse Teeaufguß würden 5 mg Hydroxyanthracenderivate zugeführt, ist um den Faktor 2,5 bis 3 zu niedrig angesetzt.
- Die Füllmenge des Bodenbeutels von 80 g ist bei einer Einzeldosis von 1,5 g Drogenmischung für 53 Tassen ausreichend. Bei einer Tagesdosis von maximal 4 Tassen reicht eine Packung über einen Zeitraum von 14 Tagen.
- Die durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß täglich höchstens zwei Tassen Defaeton<sup>®</sup> N -Blätterttee zur Anwendung kommen sollten. Damit wäre eine Packung für einen Zeitraum von vier Wochen ausreichend, doppelt so lange wie die Anwendung von Sennesdrogen ohne ärztlichen Rat erfolgen sollte.
- Eine Extraktionszeit der Drogenmischung von 3 min ist wenig praxisnah.
- Der Zusatz von Schöllkraut ist als obsolet anzusehen.

#### **4.5.2.3 Midro<sup>®</sup> Tee (Abführ-Kräutertee – lose Teemischung)**

Zusammensetzung:

„1 Teelöffel (1,6 g) enthält: arzneilich wirksamer Bestandteil 1–1,2 g Sennesblätter, eingestellt auf 30 mg Hydroxyanthracenderivate, berechnet als Sennosid B; sonstige Bestandteile: Erdbeerblätter, Kümmel, Süßholzwurzel, Pfefferminzblätter, Malvenblüten.“

Unter dem Punkt „Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung“ wird zuerst auf die maximal aufzunehmende Tageshöchstmenge von 30 mg Hydroxyanthracenderivaten hingewiesen, „das entspricht 1 Teelöffel Midro<sup>®</sup> Tee (= 1,6 g).“

Drei Möglichkeiten zur Art der Anwendung stellt der pharmazeutische Unternehmer vor:

- „1. Sie kauen und schlucken Midro<sup>®</sup> Tee mit etwas Flüssigkeit.
2. Sie können Midro<sup>®</sup> Tee z.B. Ihrem Joghurt beimischen.
3. Sie setzen Midro<sup>®</sup> Tee mit kaltem oder lauwarmem Wasser an;  
nach 20 Minuten abgießen, nach Geschmack süßen und trinken.“

Die Möglichkeit, Sennesblätter direkt einzunehmen, ohne sie zu extrahieren, ist ungebräuchlich, während die direkte Verabreichung von Sennesfrüchten nicht ungewöhnlich ist:

Beispielsweise stellt das Fertigarzneimittel Agiolax<sup>®</sup> ein Granulat aus Tinnevelly-Sennesfrüchten mit *Plantago-ovata*-Samen und -samenschalen dar [113 c], und im Britischen Arzneibuch sind „Standardized Senna Granules“ sowie „Senna Tablets“ aus dem „pericarp of Senna fruit“ monographiert [14].

Um die aufgenommenen Mengen an Hydroxyanthracenderivaten bei vorschriftsgemäßer Anwendung zu bestimmen, wurden Aufgüsse aus je 1,6 g Drogenmischung mit Wasser von 46°C übergossen. Die erhaltenen Ergebnisse werden mit Meßwerten verglichen, die nach dem Überbrühen des Drogenmaterials erhalten wurden (Abb. 46):

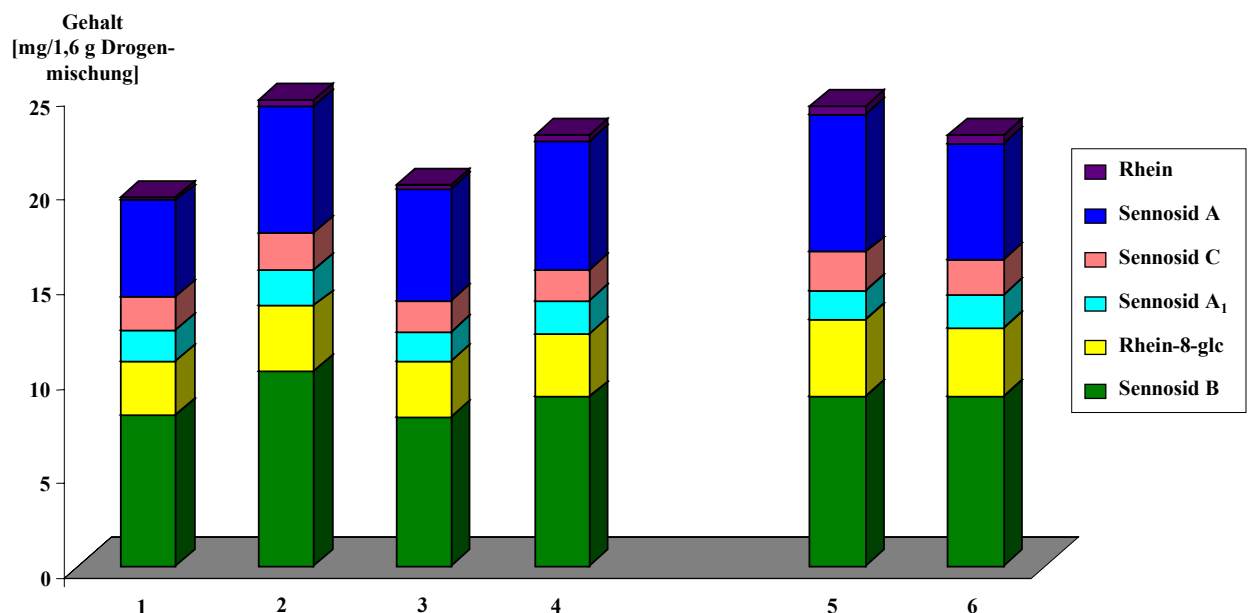


Abb. 46: Hydroxyanthracengehalte von sechs Aufgüssen von je 1,6 g Midro<sup>®</sup> Tee

Säulen 1 bis 4: Aufgüsse mit „lauwarmem“ Wasser (46°C)

Säulen 5 und 6: Aufgüsse mit heißem Wasser (98°C)

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, daß durchschnittlich 21,6 mg Hydroxyanthracenderivate bei der Extraktion mit warmem Wasser in 150 ml Aufguß übertreten, während sich nach dem Überbrühen der Drogenmischung durchschnittlich 23,1 mg in einer Teetasse befinden.

Die genauere Betrachtung dieser Ergebnisse zeigt, daß der höchste in dieser Meßreihe gefundene Wirkstoffgehalt mit 24,3 mg in einem mit warmen Wasser bereiteten Aufguß zu finden war und daß eventuelle Unterschiede noch innerhalb der Streubreite der Wirkstoffgehalte liegen. Ein weiterer Grund für die Streubreite kann – neben statistischen Fehlern bei der Zubereitung und der analytischen Aufarbeitung – eine nicht völlige Homogenität der Drogenmischung darstellen.

Daß die Unterschiede bei verschiedenen Extraktionstemperaturen – den Kaltansatz ausgenommen – nicht gravierend ausfallen, mag mit der guten Wasserlöslichkeit der Sennoside zusammenhängen.

Die Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten liegen durchweg bei der von der Kommission E empfohlenen Menge von 20 bis 30 mg (niedrigster Wert: 19,5 mg/Tasse, höchster Wert: 24,3 mg/Tasse).

Diese Streuung der Wirkstoffgehalte von 90 bis 112 % um den Mittelwert (beim 46°C –Aufguß) sind für eine Drogenmischung durchweg akzeptabel.

Obwohl die Gebrauchsinformation von Midro<sup>®</sup>-Tee auch die Möglichkeit eines Kaltansatzes vorsieht, wurde Midro<sup>®</sup>-Tee wegen der Komplexizität dieser Teemischung nicht zu den Untersuchungen des Kaltansatzes herangezogen. Unterschiede in der Freisetzung von Hydroxyanthracenderivaten beim Kaltansatz hätten nicht sicher den Sennesblättern zugeordnet werden können, sondern wären möglicherweise auf die Begleitdrogen zurückzuführen. Deshalb wurden die Kaltansätze (vgl. 4.3) mit Sennesblättern als Monodroge bzw. mit dem weniger komplex zusammengesetzten „Original Hamburger Tee<sup>®</sup>“ durchgeführt.

### 4.5.3 Fertigarzneimittel, die Sennesfrüchte enthalten

Sollte die Aussage zutreffen, daß die etwas mildere Wirkung von Sennesfrüchten im Vergleich zur Blattdroge auf einen geringeren Gehalt an monomeren Hydroxyanthracenglycosiden (Aloeemodglucosid, Rhein-8-glucosid) zurückzuführen ist (vgl. 4.3 S. 90) [103, 140 a], so müßten in den Aufgüssen der Sennesfrüchte enthaltenden Kräutertees niedrigere Rhein-8-glucosid-Konzentrationen im Verhältnis zur Gesamtmenge an Sennosiden enthalten sein, verglichen mit den nur Blattdrogen enthaltenden Senna-Präparate.

#### 4.5.3.1 *Bekunis® Kräutertee*

Die Teemischung besteht aus 25 g geschnittenen Sennesblättern und 75 g geschnittenen Sennesfrüchten, einer Mischung aus Alexandriner- und Tinnevelly-Sennesfrüchten. Gemäß Deklaration enthalten 100 g Teemischung mindestens 50 g Tinnevelly-Sennesfrüchte und höchstens 25 g Alexandriner-Sennesfrüchte, entsprechend einem Gehalt von mind. 2,3 % und max. 3 % Hydroxyanthracen-Derivaten, berechnet als Sennosid B.

#### Dosierungsangaben:

„0,5 g bis 1 g ( $\frac{1}{2}$  bis 1 gestrichener Dosierlöffel) Bekunis® Kräutertee in eine Tasse geben und mit siedendem Wasser übergießen.“

Ein passender Dosierlöffel liegt jeder Packung bei, mit dem 1 g Drogenmaterial abgemessen werden kann.

Der Gehalt an Hydroxyanthracenglycosiden von Alexandriner-Sennesfrüchten wird mit 4 bis 5 % angegeben, das Arzneibuch schreibt mindestens 3,4 % vor. Bei Tinnevelly-Sennesfrüchten wird ein Mindestgehalt von 2,2 % verlangt, in der Praxis findet man etwa 3 % [140 b].

Durch unterschiedliche Mischungsverhältnisse von Alexandriner- und Tinnevelly-Sennesfrüchte kann ein gewünschter Gehalt an Hydroxyanthracenderivaten eingestellt werden. Trotzdem zeigen sich in der Praxis Streubreiten im Wirkstoffgehalt der erhaltenen Aufgüsse aus Bekunis® Kräutertee:



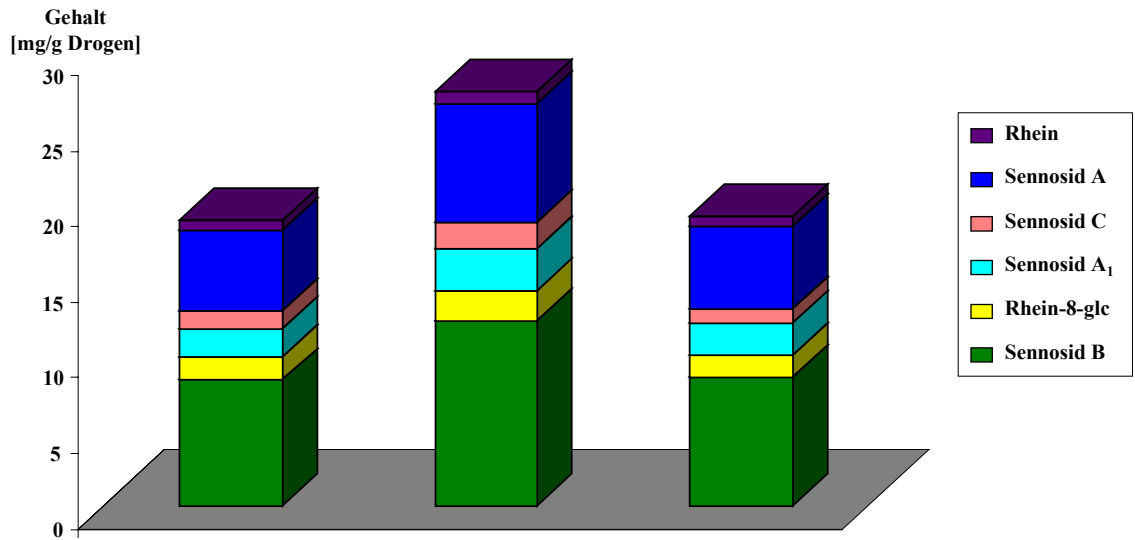


Abb. 47: Hydroxyanthracengehalte dreier Aufgüsse des Bekunis®-Kräutertees  
(Drogeneinwaage je 1,0 g pro 150 ml).

Während zwei Aufgüsse nahezu identische Mengen an Hydroxyanthracenderivaten enthielten – 18,3 mg bzw. 18,5 mg pro Tasse bei Einwaage von je 1,0 g Drogenmaterial –, wurde in einer weiteren Probe mit 26,6 mg mehr als das 1,4-fache an Hydroxyanthracenderivaten gemessen.

Dieses Ergebnis ist möglicherweise das Resultat einer inhomogenen Verteilung der drei Bestandteile dieser Sennesdrogenmischung.

Der Mittelwert dieser Bestimmungen mit 21,1 mg, aber auch der Maximalwert pro Aufguß entspricht der Kommission E-Empfehlung. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, daß durch die beschriebenen Schwankungen eine Stuhlverflüssigung auftritt, falls sich der Anwender beim Abmessen der Droge an einem anthranoidärmeren Aufguß orientiert hatte.

Der Gehalt an Rhein wurde stets zwischen 3 und 3,5 % bestimmt.

Der Anteil an monomerem Rhein-8-glucosid an den Hydroxyanthracenglycosiden ist mit 8 % der niedrigste aller untersuchten Sennesblätteraufgüsse, ein mögliches Indiz für die beschriebene bessere Verträglichkeit sowohl der Sennesfrüchte-Zubereitungen als auch der Kaltmazerate, vgl. Kap. 4.3.

#### 4.5.3.2 H & S<sup>®</sup> Abführtee Nr. 1 (Filterbeutel)

Diese Teemischung besteht zu je einem Drittel aus Tinnevelly-Sennesfrüchten, Sennesblättern sowie Kümmel als karminativ wirkendem Bestandteil. Da die Teemischung in Filterbeuteln zu je 1,5 g abgefüllt ist, entfallen auf eine Tasse Teeaufguß durchschnittlich 1,0 g Sennesdrogen.

Nach der vorgeschriebenen Extraktionszeit von 10 min wurden in zwei Aufgüssen die Gesamtsennoside zu 26,4 mg bzw. 24,2 mg bestimmt:

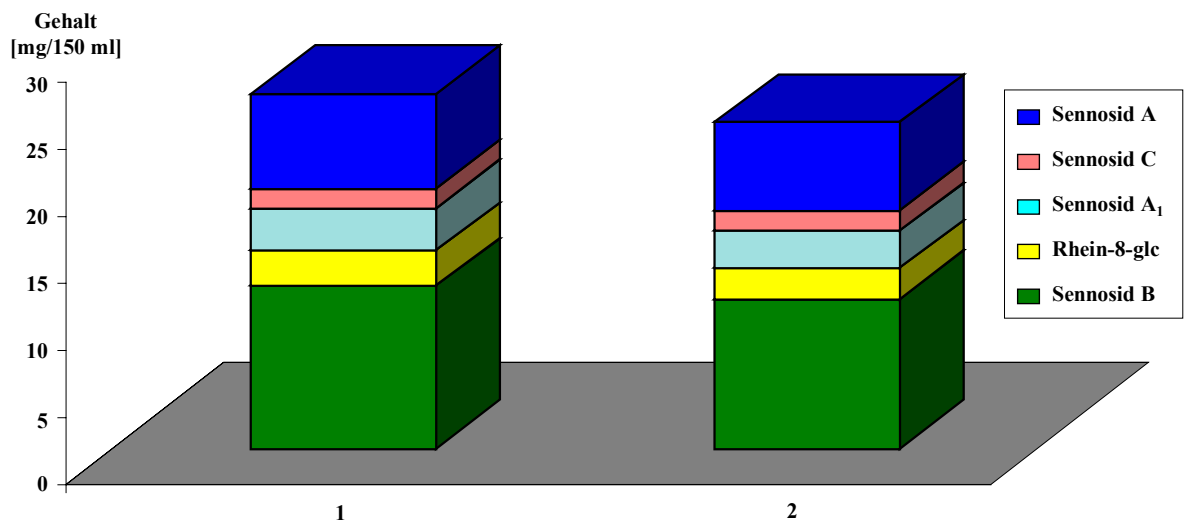


Abb. 48: Hydroxyanthracengehalte von zwei Aufgüssen des H&S<sup>®</sup>-Abführtees Nr. 1a:

Säule 1: Aufguß eines Filterbeutels mit 1,66 g Netto-Drogeneinwaage; Hydroxyanthracengehalt: 26,4 mg, entsprechend 15,9 mg Hydroxyanthracenderivate je g Drogenmischung

Säule 2: Aufguß eines Filterbeutels mit 1,56 g Netto-Drogeneinwaage; Hydroxyanthracengehalt: 24,2 mg, entsprechend 15,5 mg Hydroxyanthracenderivate je g Drogenmischung

Die Menge an Wirkstoffen liegt genau in der Mitte des von der Kommission E vorgeschlagenen Dosisintervalls von 20 bis 30 mg Hydroxyanthracenderivaten pro Tag; die Teemischung ist ideal dosiert. Der nahezu identische Wirkstoffgehalt von 15,9 bzw. 15,5 mg je g Drogenmischung läßt eine gute Homogenität der Drogenmischung in den Filterbeuteln vermuten. Das Aglykon Rhein war in den untersuchten Aufgüssen lediglich in nicht quantitativ auswertbaren Spuren nachweisbar.

Die Anwendungsdauer von Sennesdrogen sollte sich ohne ärztlichen Rat nicht länger als über ein bis zwei Wochen erstrecken; bei täglicher Anwendung je eines Filterbeutels ist der

Packungsinhalt mit 20 Filterbeuteln jedoch für beinahe drei Wochen ausreichend, eine Verringerung des Packungsinhaltes auf 14 Filterbeutel sollte erwogen werden.

#### **4.5.3.3 Salus® Abführ-Tee – Kräutertee Nr. 2a (Filterbeutel)**

100 g Teemischung enthalten:

Fenchel 11 g, Kamillenblüten 9 g, Sennesblätter 25 g, Tinnevelly-Sennesfrüchte 23 g als arzneilich wirksame Bestandteile, sowie Hagebuttenschalen 25 g, Ringelblumenblüten mit Kelch 7 g als sonstige Bestandteile.

Das Nettofüllgewicht eines Filterbeutels errechnet sich aus der Deklaration zu 2 g.

Diese Mischung enthält neben den laxierend wirkenden Sennesblättern und -früchten Fenchel als karminativ wirkende Droge sowie Kamillenblüten als spasmolytische Komponente, die gleichzeitig den Geschmack des Teegetränkes verbessern soll.

Ebenfalls zur Geschmacksverbesserung tragen die Hagebuttenschalen bei; eine spasmolytische Wirkung der Ringelblumenblüten auf den Verdauungstrakt der Ringelblumenblüten wird als „weitgehend obsolet“ bezeichnet [141].

Die Angabe der Ringelblumenblüten unter den sonstigen Bestandteilen ordnet diese nicht den Wirkstoffen, sondern den Schmuckdrogen zu; diese Funktion kommt jedoch durch die Abfüllung der Drogenmischung in Filterbeuteln nicht zum Tragen.

Die Verpackung der Filterbeutel in einer mit Cellophan-Folie umgebenen Faltschachtel mag einer Verflüchtigung der ätherischen Öle des Fenchels und der Kamillenblüten entgegenwirken, nach dem Öffnen der Verpackung sind die einzelnen Filterbeutel jedoch weitgehend ungeschützt einem Wirkverlust ausgesetzt. Ein Einsiegeln jedes einzelnen Filterbeutels stellt inzwischen den Stand der Verpackungstechnik von Ätherischöl-Drogen dar.

Als Besonderheit gibt der pharmazeutische Unternehmer an, daß je ein Filterbeutel mit ca. 125 ml siedendem Wasser übergossen werden soll, während alle anderen untersuchten Tees mit einer Wassermenge von 150 ml aufzubrühen sind. Deshalb wurden zwei Aufgüsse mit den vorgeschriebenen je 125 ml Wasser zubereitet und mit zwei Aufgüssen verglichen, die mit je 150 ml Wasser zubereitet wurden.

Abb. 49 veranschaulicht das Ergebnis; die angegebenen Mengen an Hydroxyanthracen-derivaten beziehen sich jeweils auf eine Tasse zu je 125 oder zu 150 ml.

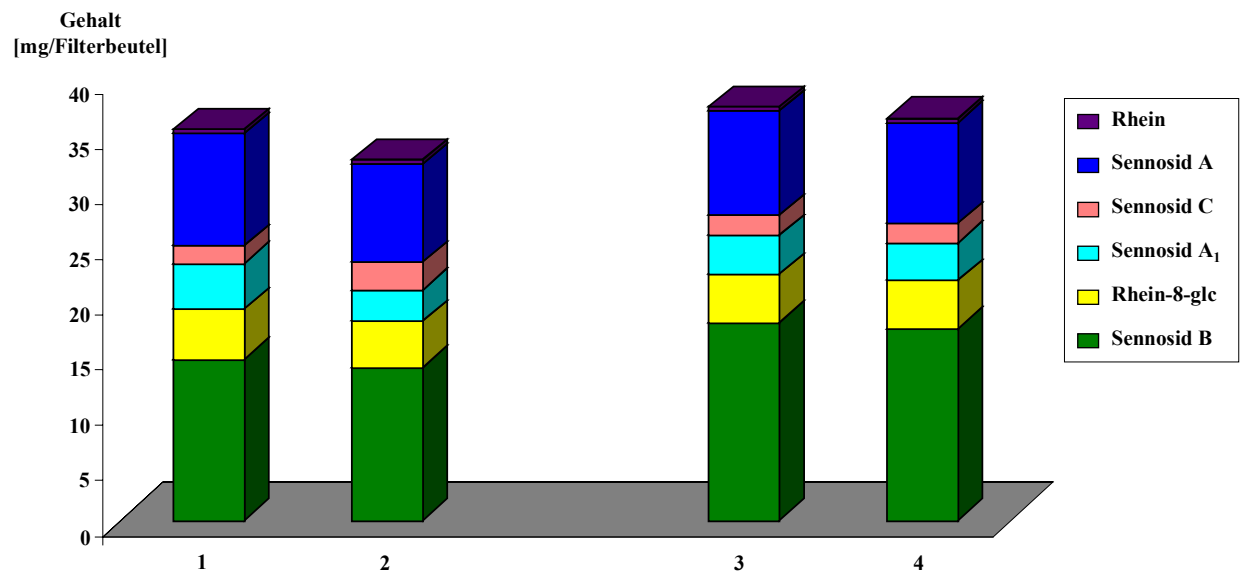


Abb. 49: Hydroxyanthracengehalte von vier Aufgüssen des Salus®-Abführ-Kräutertees Nr. 2a:

Säulen 1 und 2: Aufgüsse je eines Filterbeutels mit 125 ml siedendem Wasser (gemäß Deklaration)

Säulen 3 und 4: Aufgüsse je eines Filterbeutels mit 150 ml siedendem Wasser (ca. eine Tasse)

Beim Überbrühen mit 125 ml befinden sich im Aufguß 34,9 bzw. 32,2 mg Hydroxyanthracenglycoside, bei Verwendung von je 150 ml Wasser können 36,0 mg bzw. 37,0 mg nachgewiesen werden.

Vordergründig mag eine geringfügig höhere Ausbeute aus der Verwendung einer größeren Wassermenge resultieren; die Abweichung der Mittelwerte voneinander beträgt ca. 9 %, was innerhalb der Schwankungsintervalle von Filterbeutelextraktionen liegt.

Auch eine möglicherweise nicht völlig homogene Mischung der eingesetzten sechs Bestandteile dieser Teemischung muß in Betracht gezogen werden.

Die Füllgewichte der einzelnen Filterbeutel lagen alle im Intervall von 1,94 g bis 2,04 g, was bei einer Volumendosierung beim Abfüllen auf eine gute Homogenität der Teemischung schließen läßt.

Die absoluten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten liegen über der empfohlenen Tagesdosis von 30 mg; bei Einnahme von täglich bis zu 1½ Tassen, wie in der Dosierungsanleitung angegeben, kommen somit etwa 50 mg Wirkstoffe zur Anwendung.

Als Konsequenz sollte der pharmazeutische Unternehmer maximal eine Tasse täglich zur Anwendung vorschreiben und jeden Filterbeutel mit nur 1,5 g Drogenmischung befüllen, dann lägen die Hydroxyanthracenderivate pro Tasse bei etwa 25 mg.

Dieses Experiment zeigt ferner, daß die zur Extraktion verwendeten unterschiedlichen Mengen an Heißwasser keinen entscheidenden Einfluß auf das Ergebnis ausüben, sofern sich die Wassermenge pro Aufguß im Rahmen der haushaltsüblichen Maßeinheit von „einer Tasse“ bewegt.

#### 4.5.4 Teemischungen mit Faulbaumrinde

Teeaufgüsse aus Faulbaumrinde als Monodroge spielen in der gegenwärtigen Arzneitherapie mit pflanzlichen Laxantien kaum noch eine Rolle. Die Berufspraxis in den Apotheken zeigt, daß Faulbaumrinde und deren Zubereitungen im Gegensatz zu Sennesdrogen vom Publikum praktisch nicht mehr verlangt wird.

So gibt es im Handel nur noch einige Teemischungen, die neben der Faulbaumrinde als Abführdroge noch weitere Drogen enthalten.

##### 4.5.4.1 *Sidroga<sup>®</sup> Abführtee neu*

Die Rezeptur dieser Teemischung lautet:

„Arzneilich wirksame Bestandteile

Faulbaumrinde	10 g
Fenchel, bitterer	50 g
Sternanis	25 g

Sonstige Bestandteile

Süßholzwurzel	15 g“.
---------------	--------

Laut Deklaration des pharmazeutischen Unternehmers enthalten je 100 g dieser Mischung maximal 857 mg Hydroxyanthracenderivate berechnet als Glucofrangulin A.

Ein Filterbeutel enthält 1,75 g der Drogenmischung, entsprechend einem Gehalt von 15 mg Hydroxyanthracenderivaten. Demzufolge sollte man zweimal täglich eine Tasse des Aufgusses trinken, um die maximal zulässige Menge von Hydroxyanthracenderivaten zu erreichen. Ferner schreibt die Dosierungsanleitung ein Ziehenlassen des Tees von 5 min vor.

Durch Bereitung von Standard-Aufgüssen sollten diese Dosierungsempfehlungen überprüft werden, daneben sollte auch der Gehalt an Hydroxyanthracenderivaten im Aufguß nach einer vorschriftswidrigen, aber unter Haushaltsbedingungen durchaus realistischen Extraktionszeit von 15 min festgestellt werden.

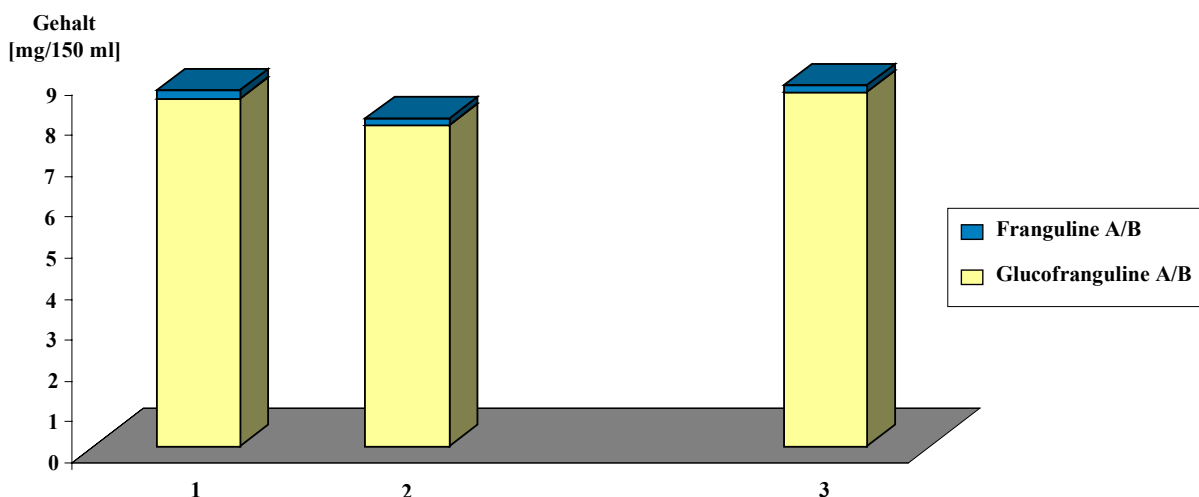


Abb. 50: (Gluco-) Frangulingehalte von zwei Aufgüssen des „Sidroga®-Abführtee neu“:

Säule 1: Heißwasseraufguß eines Filterbeutels (I) mit 1,69 g Nettoeinwaage nach 5 min Extraktionszeit

Säule 2: Heißwasseraufguß eines Filterbeutels (II) mit 1,81 g Nettoeinwaage nach 5 min Extraktionszeit

Säule 3: Heißwasseraufguß des Filterbeutels (I) mit 1,69 g Nettoeinwaage nach 15 min Extraktionszeit

Nach jeweils 5 min war aus zwei Stichproben mit Drogeneinwaagen von 1,69 g (Aufguß 1) bzw. 1,81 g (Aufguß 2) die Menge von 8,7 mg (Aufguß 1) bzw. 8,0 mg (Aufguß 2) an Hydroxyanthracenglycosiden in jeweils 150 ml Heißwasser übergetreten, nach weiteren 10 min Extraktionszeit erhöhte sich Gesamtmenge der (Gluco-) Franguline um 10 % auf 8,8 mg (vgl. Abb. 50).

Dieses Ergebnis zeigt, daß nur 58 % bzw. 53 % der deklarierten Wirkstoffmenge in den vorschriftsmäßig zubereiteten Aufgüssen enthalten waren. Dieses Ergebnis ist möglicherweise

darauf zurückzuführen, daß die Gehaltsbestimmung nach Ph. Eur. mit der Pulverdroge (Sieb 180) durchzuführen ist, in den Filterbeuteln die Rindendroge jedoch nur grob gepulvert vorliegt. Die Meßwerte zeigen auch, daß die Stichprobe mit einer Drogeneinwaage von 1,69 g einen höheren Wirkstoffgehalt des Aufgusses erreicht als diejenige mit einer Einwaage von 1,81 g (+7 %). Eine Erklärung hierfür könnte im Vorliegen einer Drogenmischung mit einem Faulbaumrindenanteil von lediglich 10 % zu finden sein; hierdurch könnten sich bereits geringe Inhomogenitäten der Mischung derart auswirken. Die dadurch verursachten Schwankungen des Wirkstoffgehaltes im Teeaufguß sind größer als diejenigen, die durch eine vorschriftswidrige Verlängerung der Extraktionszeit auf 15 min hervorgerufen wurden: So betrug die Wirkstoffausbeute im Aufguß 1 nach 5 min Extraktionszeit 0,52 % der eingesetzten Drogenmenge, im Falle des Aufgusses 2 waren es nach 15 min 0,49 %.

Die weiteren Bestandteile der vorliegenden Drogenmischung genügen den Anforderungen an eine rationale Phytotherapie: Die bereits diskutierte karminative Wirkung des bitteren Fenchels (vgl. 4.5.2) wird ergänzt durch Sternanis [27]. Beide Drogen tragen durch ihren Ätherischöl-Gehalt ferner zu einer Verbesserung des Geschmacks des Aufgusses bei. Diesem Zweck dient auch der Zusatz der Süßholzwurzel. Ein bei der Anwendung von Süßholzzubereitungen beschriebener Pseudoaldosteronismus [143 a] ist aufgrund der geringen täglichen Zufuhr nicht zu befürchten. Laut Kommission E „bestehen gegen die Verwendung von Süßholzwurzel als Geschmackskorrigens bis zu einer maximalen Tagesdosis von 100 mg Glycyrrhizin keine Einwände“ [zit. nach 143 b]. Bei der Anwendung von täglich zwei Filterbeuteln des „Sidroga® Abführtees neu“ kommt 0,52 g Süßholzdroge mit einem Gehalt von maximal 15 % Triterpensaponinen [143 c] zur Extraktion.

Literaturangaben, „in abführenden Teemischungen würden Süßholzwurzeln die Wirkung von Anthrachinondrogen durch eine Erhöhung der Benetzbarkeit des Darminhaltes (wegen der hohen Oberflächenaktivität von Glycyrrhizin) verstärken“ [143 a], müssen als Spekulation bezeichnet werden, solange dieser theoretisch hergeleitete Synergismus nicht durch die Beobachtung am Patienten belegt wird.

#### 4.5.4.2 *Abführtee Bombastus<sup>®</sup> (lose) und Abführtee S Bombastus<sup>®</sup> (Filterbeutel)*

Beim „**Abführtee Bombastus<sup>®</sup>**“ handelte es sich um eine im doppelten Wortsinne „bunte“ Mischung aus zehn verschiedenen Drogen: Der Pharmazeutische Unternehmer deklarierte Faulbaumrinde (26 T), Schafgarbenkraut (20,5 T), Spitzwegerichkraut (17 T), Brennesselkraut (10 T), Sennesblätter (7,5 T) als arzneilich wirksame Bestandteile, die verbleibenden 19 T machten Ringelblumenblüten, Pfefferminzblätter, Holunderblüten, Bitterer Fenchel und Koriander aus. Diese Zusammensetzung ist – sieht man von der abführenden Wirkung der anthrachinonhaltigen Drogen Faulbaumrinde und Sennesblätter ab – vom Standpunkt der modernen Phytotherapie nicht haltbar. Das Hauptinteresse der Untersuchung galt der korrekten Dosierung der Hydroxyanthracenderivate nach vorschriftsgemäßer Zubereitung dieser Teemischung. Dazu wurde gemäß der sehr präzisen Dosierungsanleitung 2 g Drogenmaterial mit 150 ml siedendem Wasser übergossen und 15 min ziehen gelassen.

Das HPLC-Fingerprint-Chromatogramm dieses Aufgusses zeigte einen Hauptpeak bei einer Retentionszeit von etwa 30 min; dieser konnte anhand des UV-Spektrums des DAD den Glucofrangulinen A/B zugeordnet werden. Die nächstgrößeren Peaks waren etwa um eine Zehnerpotenz kleiner. Aufgrund der Vielzahl der in den zehn Drogen des Abführtees Bombastus<sup>®</sup> enthaltenen Inhaltsstoffe waren die UV-Spektren der kleineren Peaks zumeist nicht eindeutig einer Substanz zuzuordnen; vermutlich waren die gemessenen UV-Spektren Resultate von Überlagerungen der Spektren verschiedener Einzelkomponenten. Von den Anthranoiden konnten neben den Glucofrangulinen lediglich das Sennosid B und die Franguline A/B anhand der Spektren und der Retentionszeiten eindeutig den betreffenden Peaks zugeordnet und damit quantitativ erfaßt werden.

Die Auswertung ergab aufgrund der Dominanz der Glucofranguline A/B dennoch ein plausibles Ergebnis:

Der ermittelte Gesamtgehalt an Hydroxyanthracenderivaten betrug 26,5 mg. Er setzte sich aus 22,0 mg Glucofranguline A/B, 3,9 mg Sennosid B sowie 0,6 mg Franguline A/B zusammen.

Somit konnte gezeigt werden, daß trotz der Komplexizität dieser Drogenmischung die Menge der mit einer Tasse Teeaufguß zugeführten Hydroxyanthracenderivate in der empfohlenen Größenordnung liegt.



Der **Abführtee S Bombastus®** enthält laut Herstellerangabe an arzneilich wirksamen Bestandteilen nur noch die anthrachinonhaltigen Drogen Faulbaumrinde (26 T) und Sennesblätter (7,8 T). Ringelblumenblüten, Pfefferminzblätter, Holunderblüten, Bitterer Fenchel, Koriander, Schafgarbenkraut, Himbeerblätter und Erdbeerblätter werden als sonstige Bestandteile deklariert und ergeben die restlichen 66 T auf insgesamt 100 T.

Dieses Arzneimittel wurde in der Handelsform der Filterbeutel untersucht. Eine Packung dieses Fertigarzneimittels enthält zwölf Filterbeutel zu je 1,8 g Drogenmischung; damit wird eine über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen hinausgehende Daueranwendung erschwert.

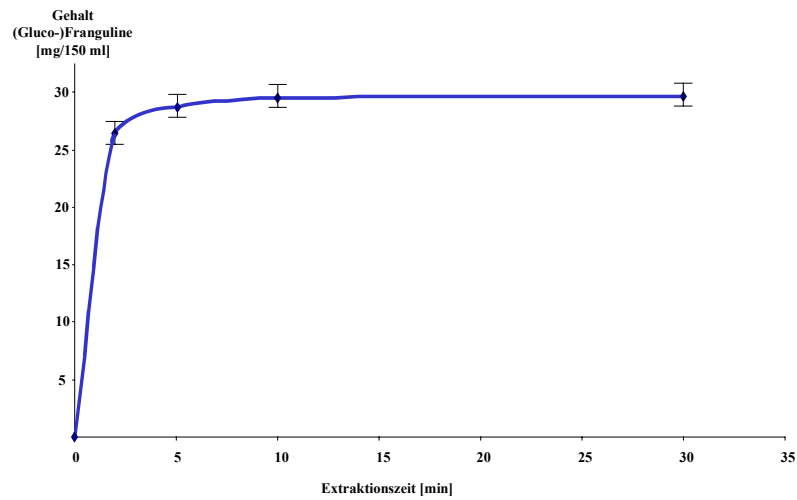
Die Zubereitungsvorschrift dieser Teemischung lautet analog dem oben erwähnten Vorgängerpräparat: Ein Aufgußbeutel wird mit 150 ml siedendem Wasser übergossen und 15 min ziehen gelassen.

Da die im Kapitel 4.1 durchgeführten Untersuchungen zur optimalen Extraktionszeit ausschließlich an Aufgüssen aus Sennesblättern durchgeführt wurden, sollte anhand dieser Teemischung der zeitliche Verlauf einer Heißwasserextraktion von Faulbaumrinde dokumentiert werden. Dazu wurden nach 2, 5, 10 und 30 min Proben des Aufgusses entnommen und untersucht.

In dieser Versuchsreihe war es nicht möglich, Sennosid B quantitativ zu erfassen, so daß nur die Peaks der Glucofranguline A/B und der Franguline A/B zur Auswertung herangezogen werden konnten.

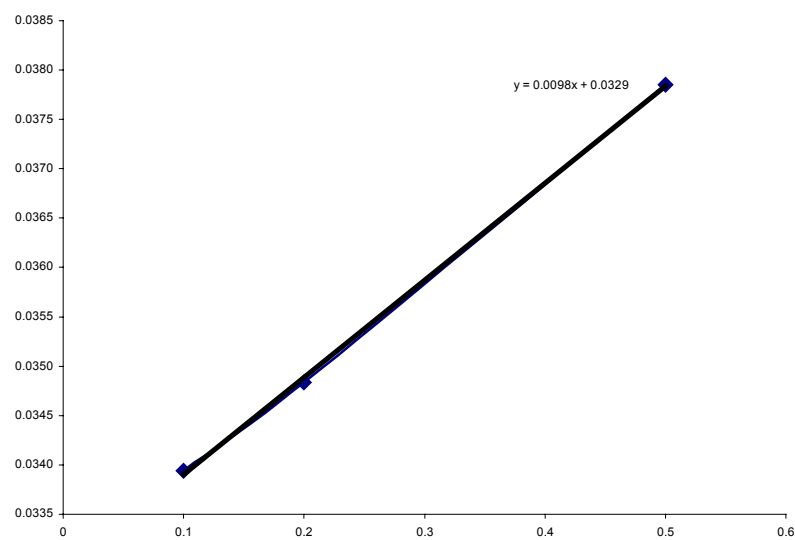
Extraktionszeit	Glucofranguline A/B	Franguline A/B	Summe
[min]	[mg/150 ml]	[mg/150 ml]	[mg/150 ml]
<b>2</b>	<b>25,0</b>	<b>1,4</b>	<b>26,4</b>
<b>5</b>	<b>27,6</b>	<b>1,1</b>	<b>28,7</b>
<b>10</b>	<b>28,4</b>	<b>1,1</b>	<b>29,5</b>
<b>30</b>	<b>28,5</b>	<b>1,1</b>	<b>29,6</b>

Tab. 21: Zeitlicher Verlauf der Filterbeutelextraktion von Abführtee S Bombastus®.



**Abb. 51: Zeitlicher Verlauf der Extraktion von Abführtee S Bombastus®:**  
Freisetzung der (Gluco-) Franguline

Die in Kapitel 4.1 beschriebene Darstellung der Ergebnisse als reziproke Extrakt-Zeit-Kurve gibt folgendes Bild:



**Abb. 52: Reziprokkurve der Extrakt/Zeit-Funktion von Abführtee S Bombastus®.**

Aus der Geradengleichung der Reziprokkurve

$$y = 0,0098 x + 0,0329$$

ergeben sich – bezogen auf ein Aufgußvolumen von 150 ml – folgende Werte:

$$1/c_{\max} = 0,0329 \text{ mg}^{-1},$$

woraus sich eine theoretische Maximalmenge an Glucofrangulinen

$$c_{\max} = 30,4 \text{ mg (in 150 ml)}$$

errechnen läßt.

Die Hälfte dieser Maximalkonzentration wird bei einer Extraktionszeit

$$t_{1/2} = \text{Steigung } a / \text{Nullwert } b = 0,0098 / 0,0329 = 0,30 \text{ min erreicht.}$$

Das heißt, nach weniger als  $\frac{1}{2}$  min ist die Hälfte der extrahierbaren Glucofranguline im Heißwasseraufguß nachweisbar. Damit ist die Übertrittsgeschwindigkeit der Glucofranguline in das Heißwasser deutlich höher als die der Sennoside ( $t_{1/2} \text{ Sennoside} = 1,33 \text{ min}$ ).

Legt man die maximal erreichbare Anthranoidmenge von 30,4 mg zugrunde, so befinden sich nach 10 min mit 28,4 mg bereits 97 % der maximal extrahierbaren Wirkstoffmenge im Aufguß (vgl. Sennoside: 87 %).

Das empfohlene fünfzehnminütige Ziehenlassen ist in diesem Fall völlig ausreichend.

Die Gesamtmenge an analytisch erfaßbaren Hydroxyanthracenderivaten betrug bei dieser Stichprobe 29,6 mg und würde somit noch innerhalb der Empfehlung der Kommission E für die maximale Tagesdosis liegen.

Zwei Dinge sind dabei jedoch zu berücksichtigen:

1. Mit dieser Versuchsanordnung war es nicht möglich, die aus den Sennesblättern extrahierten Hydroxyanthracenderivate zu bestimmen. Legt man zur Abschätzung der Größenordnung der Sennosidmenge die Sennesblättereinwaage von 0,14 g je Filterbeutel mit einem Gehalt von 3 % Hydroxyanthracenderivaten zugrunde, dann müßten noch 4,2 mg Sennoside zur (Gluco-)Frangulinmenge hinzugezählt werden; die Meßwerte der vorhergehenden Untersuchung an Bombastus<sup>®</sup> Abführtee (lose) untermauern diese Überlegung.
2. Die Drogeneinwaage dieser Stichprobe betrug 1,72 g; bei einer der genauen Deklaration (1,8 g) entsprechenden Einwaage kämen noch 4,6 % dazu.

Diese beiden Effekte würden sich dann insgesamt zu einer Menge von etwa 35 mg Hydroxyanthracenderivaten addieren. Damit kämen ca. 16 % mehr Wirkstoffe zur Anwendung als empfohlen wird. Diese Stichprobe legt eine Verringerung der Einwaage auf 1,5 g Drogenmischung je Filterbeutel nahe. (Die Füllmengen aller zwölf Filterbeutel dieser Packung streuen um  $\pm 3 \%$  um den Mittelwert von 1,75 g. Die Abfüllgenauigkeit übertrifft damit Forderungen der Gleichförmigkeit der Masse von  $\pm 10 \%$  [45] deutlich. Durch diese exakte Abfüllung ist es nicht erforderlich, unterschiedliche Füllmengen stärker zu berücksichtigen.)

Wegen der analytischen Unübersichtlichkeit und der geringen Verbreitung dieser Mischungen im Handel wurde es bei der orientierenden Untersuchung von je einer Stichprobe der Abführtees Bombastus® bzw. Abführtee S Bombastus® belassen. Es wurden keine weitergehenden Reihenuntersuchungen durchgeführt, um die vorgestellten Ergebnisse statistisch abzusichern.

#### 4.5.4.3 Heumann Abführtee Solubilax® N (lösliches Teeaufgußpulver)

An diesem Teeaufgußpulver sollte exemplarisch die Qualität von industriell hergestellten Extrakten und deren Übereinstimmung mit den deklarierten Extraktgehalten untersucht werden. Eine mögliche Korrelation des experimentell ermittelten Extraktgehaltes mit der Deklaration des Fertigarzneimittels kann zur Beurteilung der Brauchbarkeit der verwendeten HPLC-Analysenmethode herangezogen werden.

1,2 g des Teeaufgußpulvers enthalten gemäß Deklaration 103,84 – 150 mg eines Trockenextraktes aus Sennesblättern, entsprechend 15 mg Hydroxyanthracenglycosiden, berechnet als Sennosid B sowie 31,58 – 53,33 mg eines Trockenextraktes aus Faulbaumrinde, entsprechend 10 mg Glucofrangulinen, berechnet als Glucofrangulin A.

An Hilfsstoffen werden Maltodextrin, Glucosesirup, Citronensäure, Saccharin-Natrium, Aromastoffe, Vanillin und der Farbstoff Zuckercoleur (E 150 a) aufgeführt.

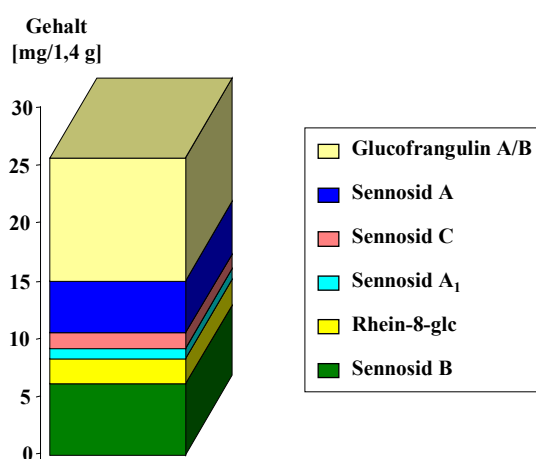


Abb. 53: Hydroxyanthracenmuster des Heumann Abführtees Solubilax® N Teeaufgußpulvers.

Der pharmazeutische Unternehmer legt eine täglich aufzunehmende Menge von 25 mg Hydroxyanthracenderivaten zugrunde, die mit einer Menge von 1,2 g Teeaufgußpulver erreicht werden.

Die maximale Tagesdosis wird auf 30 mg Hydroxanthracenderivate begrenzt, entsprechend 1,4 g Teeaufgußpulver. Der zur Untersuchung kommende Versuchsaufguß wurde deshalb mit 1,4 g Aufgußpulver zubereitet, um festzustellen, ob die empfohlene Tageshöchstmenge von 30 mg Hydroxyanthracenderivaten möglicherweise überschritten wird. Bei einem Wirkstoffgehalt von 25 mg in 1,2 g Pulver sollten sich genau genommen 29,2 mg Wirkstoffe in 1,4 g Teeaufgußpulver befinden. Die Summe der analytisch erfaßten Sennosid- und Glucofrangulinderivate betrug in der Stichprobe 25,7 mg. Damit liegt man mit der Zubereitung eines Aufgusses aus 1,4 g Pulver in der Mitte des von der Kommission E empfohlenen Intervalls von 20 bis 30 mg; die festgelegte Höchstmenge von 30 mg Hydroxyanthracenderivaten wird durch Verwendung von 1,4 g Aufgußpulver nicht überschritten. Bei Verwendung von nur 1,2 g Teeaufgußpulver – diese Streubreite ist beim haushaltsüblichen Abmessen von „2 gestrichenen Teelöffeln“ (laut Packungsbeilage) durchaus gegeben – errechnet sich ein Wirkstoffgehalt von praxisgerechten 22 mg. Zur Gesamtmenge der gemessenen 25,7 mg Hydroxyanthracenderivate tragen, der Deklaration entsprechend, die Hydroxyanthracenderivate der Sennesblätter mit 15,0 mg und die der Glucofranguline mit 10,6 mg bei. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß die verwendeten Extrakte separat aus den Sennesblättern bzw. der Faulbaumrinde gewonnen und im vorgegebenen Mengenverhältnis mit den Hilfsstoffen zum vorliegenden Teeaufgußpulver verarbeitet wurden.

Das auf experimentellem Weg bestätigte Verhältnis der Wirkstoffe aus den Sennesblättern zu denjenigen der Faulbaumrinde spricht für die Brauchbarkeit der HPLC-Bestimmungsmethode. Die Abweichung der errechneten absoluten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von den deklarierten Mengen sind erneut ein Beleg für die Schwierigkeiten, verschiedene Konventionsmethoden untereinander zu vergleichen (vgl. 3.3.3).

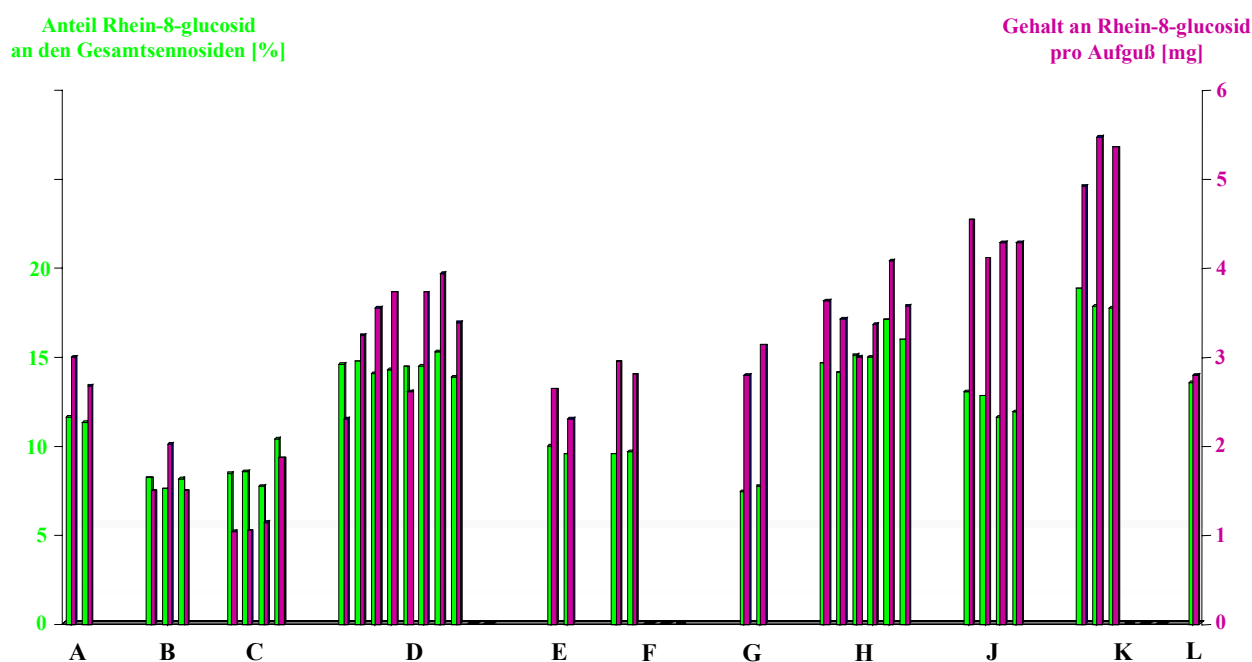
#### **4.5.4.4 Kneipp® Abführtee (lose und im Filterbeutel)**

Die Untersuchung dieser Handelspräparate wurde bereits in Kap. 4.2.3 beschrieben.

#### 4.5.5 Diskussion der Rhein-8-glucosid-Mengen in Aufgüssen aus Sennesdrogen

Die Gesamtmenge von Hydroxyanthracenglycosiden in Senna-Aufgüssen korreliert mit der Drogeneinwaage (vgl. 4.2.1), deshalb darf die jeweils im Aufguß enthaltene Menge an Rhein-8-glucosid nicht nur absolut gesehen, vielmehr muß sie auch im Verhältnis zum Gesamtgehalt an Hydroxyanthracenglycosiden betrachtet werden.

Abb. 54 stellt zu jedem untersuchten Handelsmuster sowohl die absolute Menge an Rhein-8-glucosid in mg (magentafarbige Säulen, rechts) als auch dessen Mengenverhältnis in %, bezogen auf den Gesamtgehalt an Hydroxyanthracenglycosiden im jeweiligen Aufguß (grüne Säulen, links), dar. (Dieses Mengenverhältnis wird im Folgenden mit dem Begriff „relativer Rhein-8-glucosid-Anteil“ bezeichnet.)



**Abb. 54:** Absolute Mengen an Rhein-8-glucosid in den untersuchten Stichproben der Handelsmuster (magentafarbige Säulen) und deren relative Rhein-8-glucosid-Anteile in %, bezogen auf den jeweils ermittelten Gesamtgehalt an Hydroxyanthracenglycosiden (grüne Säulen). Die Bezeichnung der Säulengruppen entspricht den Tabellen A – L im Anhang.

Es fällt zunächst die Streubreite der in je einer Tasse enthaltenen absoluten Mengen an Rhein-8-glucosid auf: Sie liegt, sieht man von den Rhein-8-glucosid-freien Kaltmazeraten ab, zwischen 1,0 mg (Defaeton<sup>®</sup> N Teemischung nach dreiminütigem Ziehen – s. Säulengruppe C) und 5,5 mg (Sidroga<sup>®</sup> Sennesblätter – s. Säulengruppe K).

Die relativen Rhein-8-glucosid-Anteile betragen im Minimum ca. 8 % (Bekunis<sup>®</sup> Kräutertee – Säulengruppe B und Defaeton<sup>®</sup> N Teemischung), sie erreichen Maximalwerte von 18 % (Sidroga<sup>®</sup> Sennesblätter).

Erwartungsgemäß erreicht der relative Anteil beim Kneipp<sup>®</sup> Sennesblätterttee – nach neun-jähriger Lagerung der Droge – nur knapp 8 %; absolut sind aufgrund des hohen Gesamtwirkstoffgehaltes 3 mg Rhein-8-glucosid pro Aufguß enthalten (Säulengruppe G).

Teezubereitungen aus Sennesfrüchten, die als schonender in der Wirkung gelten [103, 140 a], vermitteln zunächst ein uneinheitliches Bild: Die Mittelwerte der relativen Rhein-8-glucosid-Anteile betragen zwischen 8,0 und 12,3 %.

Diese Daten wurden jedoch an Aufgüssen aus Teemischungen mit unterschiedlichen Mengenanteilen an Sennesfrüchten in der Rezeptur ermittelt. Deshalb muß der Sennesfrüchte-Anteil der Rezeptur – entsprechend dem Anteil der Sennesfrüchte an den Gesamt-Sennesdrogen – unterschiedlich gewichtet werden. Dies geschieht durch Multiplikation des relativen Rhein-8-glucosid-Anteiles mit dem Anteil an Sennesfrüchten in der Teemischung:

	relativer Anteil an Rhein-8-glucosid [%]	Die Rezeptur enthält in 100 g:			relativer Anteil multipliziert mit dem Anteil an Sennesfrüchten
		Sennesfrüchte [g]	Sennesblätter [g]	Anteil der Sennesfrüchte an den Sennesdrogen [%]	
<b>Bekunis<sup>®</sup> Kräutertee</b>	<b>8,0 ± 0,4</b>	<b>75</b>	<b>25</b>	<b>75</b>	<b>6,0</b>
<b>H&amp;S<sup>®</sup> Abführtee</b>	<b>9,8 ± 0,3</b>	<b>34</b>	<b>33</b>	<b>51</b>	<b>5,0</b>
<b>Salus<sup>®</sup> Abführtee Nr. 2 a</b>	<b>12,3 ± 0,7</b>	<b>23</b>	<b>25</b>	<b>48</b>	<b>5,9</b>

**Tab. 22:** Überblick über die relativen Anteile an Rhein-8-glucosid in Aufgüssen aus Abführ-Teemischungen mit Sennesfrüchten und deren Bezug zum Anteil an Gesamtsennesdrogen in der jeweiligen Rezeptur.

Das Ergebnis führt zu einem einheitlichen Trend: Je größer der Anteil der Sennesfrüchte in einer Abführ-Teemischung ist, desto geringer wird der relative Rhein-8-glucosid-Anteil im Aufguß (s. letzte Spalte in Tab. 22).

Angesichts der geringen Anzahl von lediglich drei untersuchten Handelsmustern kann hier nur von einem Trend zur Unterstützung einer Vermutung, nicht jedoch von einem Kausalzusammenhang [98] gesprochen werden. Zum endgültigen Beleg geringerer Rhein-8-glucosid-Gehalte in Heißwasseraufgüssen aus Sennesfrüchten sind weitere systematische Untersuchungen nötig.

Der beobachtete Trend steht im Einklang mit den Untersuchungen von HIETALA ET AL., wonach zum einen am Tiermodell der Maus das Rhein-8-glucosid eine im Vergleich zu den Sennosiden A und B höhere Toxizität zeigte [72], andererseits die möglicherweise Rhein-8-glucosid-ärmeren Zubereitungen aus Sennesfrüchten verträglicher sein sollen [103, 140 a].

Eine weitere Überlegung folgt unmittelbar aus Abb. 54:

Angesichts der großen Streubreiten der absoluten Mengen an Rhein-8-glucosid in Aufgüssen aus Sennesdrogen (von 1,0 bis 5,5 mg pro Einzeldosis) wäre es naheliegend, daß sich die einzelnen Handelsmuster in ihrer Nebenwirkungsrate deutlich unterscheiden, falls Rhein-8-glucosid tatsächlich für die kolikartigen Nebenwirkungen von Senna-Zubereitungen (mit-) verantwortlich sein sollte. Dieser Sachverhalt müßte sich durch die Befragung der Anwender bzw. Patienten belegen lassen.



## 5. Zusammenfassende Diskussion

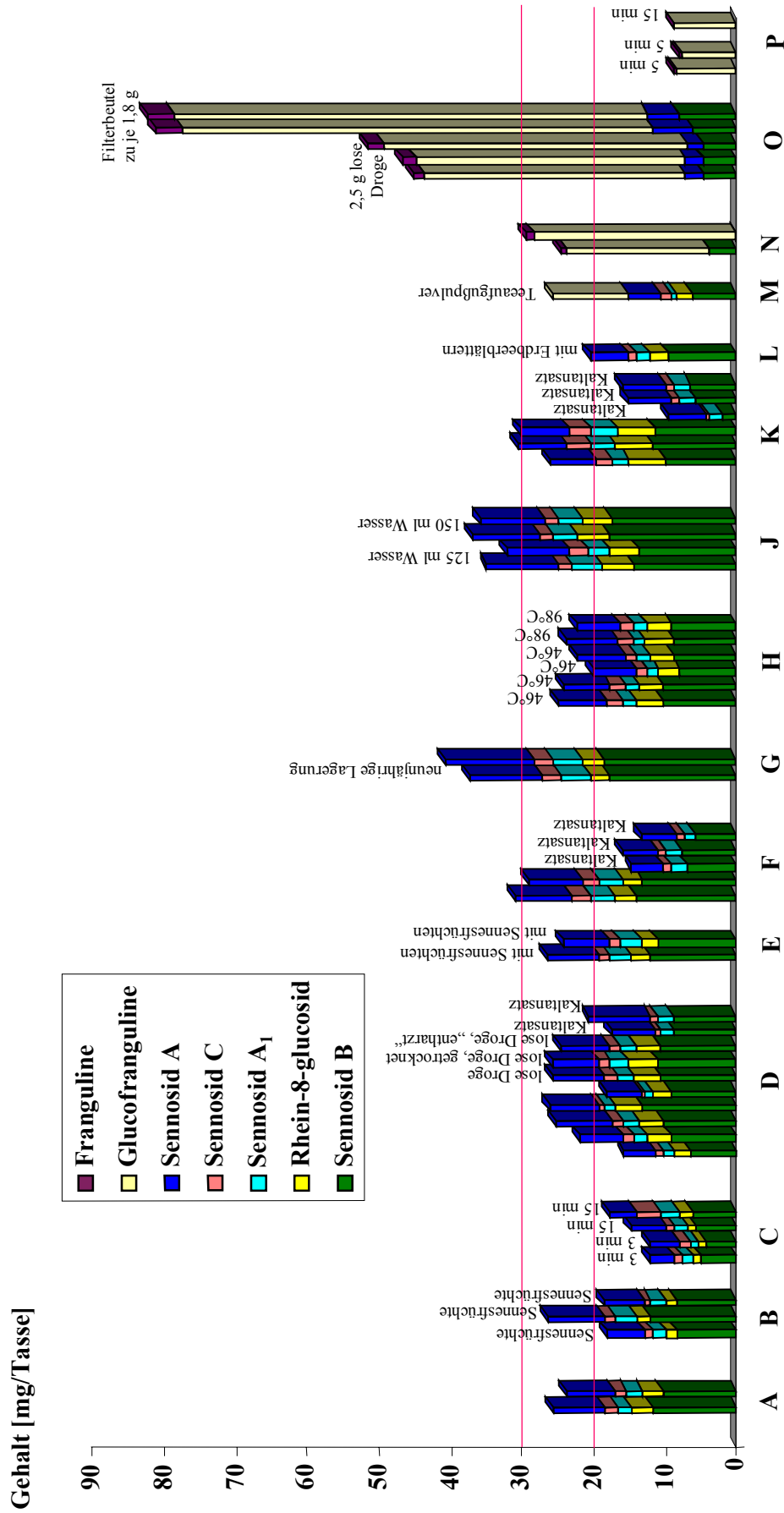
Abb. 55 zeigt eine synoptische Darstellung der Untersuchungsergebnisse von Aufgüssen handelsüblicher Abführtees unter Bedingungen, die der Teebereitung im Haushalt nachempfunden sind.

Es ist ersichtlich, daß die Zubereitung gemäß der Anwendungsvorschrift bei vielen Handelspräparaten zu Aufgüssen führt, deren Wirkstoffgehalt innerhalb des von der Kommission E empfohlenen Dosisintervalls von 20 bis 30 mg Hydroxyanthracenderivaten pro Tag liegt. Einige Zubereitungen überschreiten die empfohlene Tageshöchstmenge von 30 mg deutlich, andere bleiben mit ihrem Gehalt an wirksamen Inhaltsstoffen unter 20 mg.

Die Unterschiede im Gehalt und im Verteilungsmuster der wirksamen Inhaltsstoffe sind auf die unterschiedlichen Extraktionsbedingungen, im Einzelnen auf die Drogeneinwaage, den Zerkleinerungsgrad des Drogenmaterials, die Durchmischung der Droge mit dem Heißwasser und die Extraktionstemperatur zurückzuführen. Bei kurzen Extraktionszeiten stellt auch diese einen wichtigen Parameter dar.

Die zur Bereitung eines Aufgusses eingesetzte Drogenmenge sollte möglichst konstant sein; dabei bietet die Verwendung von Filterbeuteln in der häuslichen Praxis Vorteile. Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches bezüglich der Gleichförmigkeit der Masse bei der Abfüllung von Drogen in Filterbeuteln [45] stellen eine sinnvolle Maßnahme zur Verbesserung der pharmazeutischen Qualität dieser Fertigarzneimittel dar.

Werden Teedrogen und deren Mischungen sowohl als loses Drogenmaterial als auch in Filterbeuteln in den Verkehr gebracht, so handelt es sich dabei um verschiedene Arzneimittel: Ein höherer Zerkleinerungsgrad, der bei in Filterbeuteln abgefüllten Drogen üblich ist, kann es erforderlich machen, in Filterbeuteln geringe Drogenmengen als bei dem Überbrühen von losem Drogenmaterial einzusetzen.



**Abb. 55:** Synoptische Darstellung der Anthranoid-Gehalte der untersuchten Aufgüsse aus Handelsmustern: A – L: Handelsmuster aus Sennesdrogen, M – P: Handelsmuster aus / mit Faulbaumrinde. Die Bezeichnung der Säulengruppen entspricht den Tabellen A – P im Anhang. Etwaige Besonderheiten des jeweiligen Aufgusses sind an den Balken vermerkt; Näheres im Text.

Da das Europäische Arzneibuch die Gehaltsbestimmung von Sennesdrogen und Faulbaumrinde an gepulvertem Drogenmaterial vorschreibt, ist es nicht immer zweckmäßig, zur Standardisierung des Wirkstoffgehaltes in Teeaufgüssen die betreffenden Arzneibuchmethoden [38, 39, 40, 41] zugrunde zu legen. Als Pulverdroge kommt Drogenmaterial bei der häuslichen Teebereitung normalerweise nicht zum Einsatz.

Durch Kaltmazeration von Sennesblättern erhält man Extrakte, die frei sind von Rhein-8-glucosid. Dies könnte eine mögliche Ursache für die in der Literatur beschriebene bessere Verträglichkeit des Kaltauszuges darstellen. Somit sollte die Wahl der Extraktionstemperatur nicht dem Belieben des Anwenders überlassen werden.

Der JOHANNES KEPLER († 1630 in Regensburg) zugeschriebene Ausruf: „Ubi materia, ibi geometria“ – wo Materie ist, da ist Mathematik – [zit. nach 125] ist auch für die Bereitung von Teeaufgüssen zutreffend: Der zeitliche Verlauf des Übertritts von Hydroxyanthracenderivaten in den Aufguß kann durch die Bildung der reziproken Extrakt-Zeit-Funktion im mathematischen Modell beschrieben werden. Auf diese Weise lassen sich maximale Wirkstoffgehalte sowie sinnvolle Extraktionszeiten auf einfache Weise herleiten und untereinander vergleichen.

Aus den durchgeführten Untersuchungen lassen sich Folgerungen für die Praxis ableiten:

Die derzeit verbindlichen Arzneibuch-Vorschriften legen lediglich die Qualität des Ausgangs-Drogenmaterials und die Streubreite der Drogeneinwaage beim Einsatz von Filterbeuteln fest; diese Parameter allein sind für die Beurteilung des Wirkstoffgehaltes von Teeaufgüssen nicht immer ausreichend. Es ist vielmehr die Bestimmung der tatsächlich im Aufguß vorhandenen pharmakologisch bzw. therapeutisch relevanten Stoffe wünschenswert.

Analog zu den bereits bestehenden Arzneibuchmonographien über die Freisetzung von Wirkstoffen aus festen Arzneiformen [46], aus transdermalen Pflastern [47] oder aus wirkstoffhaltigen Kaugummis [48] könnte eine Standardvorschrift „Freisetzung von Wirkstoffen aus pflanzlichen Drogen zur Teebereitung“ erstellt werden.

Die Voraussetzungen für eine verbindliche Vorschrift beim Heißwasseraufguß könnten wie folgt formuliert werden:

1. Bei den eingesetzten Drogen müssen arzneilich wirksame Prinzipien bekannt sein, ersatzweise sollten Leitsubstanzen (Marker) als Indikatoren für die pharmakologische Aktivität zur Verfügung stehen.
2. Es sollte ein Konsens über die (maximal) zu verabreichenden Einzel- und Tagesgaben an Wirkstoffen herrschen. Bei den vorwiegend „mild“ wirkenden Teedrogen ist hingegen darauf zu achten, therapeutisch relevante Inhaltsstoffkonzentrationen im Heißwasseraufguß zu erreichen.
3. Für die wertbestimmenden Substanzen sollten Methoden der Routineanalytik zur Verfügung stehen.
4. Das „Standard-Teebereitungsverfahren“ sollte sich an den im Haushalt des Durchschnittsanwenders herrschenden Extraktionsbedingungen orientieren. So wäre „Trinkwasser für Extraktionszwecke“ als Extraktionsmittel durchaus denkbar, sobald hierfür eine Monographie erstellt und offizinell wurde [53].
5. Beim Nachweis des empfohlenen Gehaltes an wirksamen Inhaltsstoffen im Standard-Teeaufguß könnte auf die bis dato vorgeschriebene Gehaltsbestimmung des Ausgangsdrogenmaterials verzichtet werden. Es ist nicht einsichtig, einen bestimmten Mindestgehalt an Leitsubstanzen in der Ausgangsdroge vorzuschreiben, um diesen Gehalt durch Mischen mit indifferenten Stoffen wieder absenken zu müssen.

Durch Standardisierung von Teeaufgüssen auf definierte Mengen pharmakologisch aktiver Stoffe wird eine wichtige Forderung an einzeldosierte Arzneiformen erfüllt. So können Teeaufgüsse auch im 21. Jahrhundert preiswerte Arzneimittel darstellen, die als „Naturprodukte“ bei den Anwendern große Akzeptanz genießen.



## 6. Experimenteller Teil

### 6.1 Materialien und Methoden

#### 6.1.1 Verwendete Materialien

##### 6.1.1.1 Reinsubstanzen

*Sennosid A*: Ch. B. 94042917, Fa. Extrasynthèse, Lyon

*Sennosid B*: Ch. B. 94042923, Fa. Extrasynthèse, Lyon

*Rhein*: Rotichrom CHR, Ch. B. 4189239, Fa. Roth, Karlsruhe

*Frangulin*: Ch. B. 3879527, Fa. Roth, Karlsruhe

*Sennosid A<sub>1</sub>, C, D, Rhein-8-glucosid, Aloe-emodin, Sennidin-glucoside A und B*:

Je ca. 10 mg dieser Substanzen wurden von der Fa. Madaus, Köln, zur Verfügung gestellt. Dafür bedanke ich mich herzlich.

##### 6.1.1.2 Drogen

*Sennesblätter*: Fol. Sennae Tinnevely, Ch. B. 62256317, Fa. Caelo, Hilden

Gehalt lt. Zertifikat: 3,2 % Hydroxyanthracenglykoside (s. Kap. 3.4.2)

*Süßholzwurzelpulver*, Ch. B. 01228151, Fa. Caelo, Hilden (s. Kap. 4.4)

(Glycyrrhizinsäure-Gehalt lt. Zertifikat: 6,8 %)

### 6.1.1.3 Kommerzielle Abführtees

Die Abführtees wurden größtenteils über den pharmazeutischen Großhandel bezogen.

*Bad Heilbrunner® AbführTee N* (Filterbeutel), Ch. B. 8694500,

Fa. Bad Heilbrunner Reform-Diät-Arznei GmbH & Co.,  
Bad Heilbrunn, Obb.

*Bekunis® Kräutertee*, Ch. B. 716180,

Fa. roha Arzneimittel GmbH, Bremen

*Defaeton® N Blätterttee*, Ch. B. 01.1998,

Fa. PEKANA-Naturheilmittel GmbH, Kißlegg

*H&S® Sennesblätter Arzneitee Nr. 29* (Filterbeutel), Ch. B. 02741C0/,

Fa. H&S Tee-Gesellschaft mbH & Co., Kressbronn

*H&S® Abführtee Nr. 1* (Filterbeutel), Ch. B. 11210D1 D,

Fa. H&S Tee-Gesellschaft mbH & Co., Kressbronn

*Original Hamburger Tee®*, Ch. B. 9801,

Fa. J. C. Freese & Co., Hamburg

*Kneipp® Sennesblätter-Tee N*, Ch. B. 0 215,

Fa. Kneipp Werke, Würzburg

*Midro® Tee*, Ch. B. 50129,

Fa. Midro GmbH, Lörrach

*Salus® Abführ-Tee Kräutertee Nr. 2a*, Ch. B. M0769 1,

Fa. Salus-Haus GmbH & Co. KG, Bruckmühl

*Sidroga® Sennesblätter* (Filterbeutel), Ch. B. 7283 4936 und

Ch. B. 000541 A1051859 (mit Erdbeerblättern),

Fa. Sidroga GmbH, Bad Säckingen & Bremen

*Heumann Abführtee Solubilax® N*, Ch. B. 901926 (s. Kap. 3.3.4.1) und

Ch. B. 901174 (s. Kap. 4.5.3.3)

Fa. Sanofi-Winthrop, München

*Abführtee S Bombastus®* (Filterbeutel), Ch. B. 82191 und

*Abführtee Bombastus®*, Ch. B. 64127,

Fa. Bombastus-Werke AG, Freital,

*Kneipp® Abführ-Tee N* (Filterbeutel), Ch. B. 9 160 D und

*Kneipp® Abführ- Tee N*, Ch. B. 0 153

Fa. Kneipp Werke, Würzburg

*Sidroga® Abführtee neu*, Ch. B. 011080 0790150

Fa. Sidroga GmbH, Bremen.

#### 6.1.1.4 Sonstige Verbrauchsmaterialien

*Acetonitril:* (HPLC-Qualität): Fa. Baker, Groß-Gerau

*Wasser:* gewonnen über Reinstwasseranlage Milli Q UF plus:

Fa. Millipore, Eschborn

*Phosphorsäure 85% p. a.:* Fa. Merck, Darmstadt

*Methanol p.a.:* Fa. Merck, Darmstadt

*Essigsäureethylester p. a.:* Fa. Merck, Darmstadt

*Ethanol:* HSL-Qualität, vor der Verwendung durch

(zur Fällung der Polysaccharide) Destillation gereinigt.

#### 6.1.2 Sonstige Geräte

Drogenmühle: IKA A 10, Fa. Ika Labortechnik, Staufen

Laborwaage: Sartorius Laboratory LC 6200 S, Fa. Sartorius, Göttingen

Tischzentrifuge: Hettich Typ 1305, Fa. Hettich GmbH, Tuttlingen

## 6.2 Methoden

### 6.2.1 Untersuchung von Sennesblätter-Pulverdroge

Zur vergleichenden Untersuchung wurde Sennesblätter-Feinschnittdroge aus handelsüblichen Filterbeuteln entleert und gepulvert. Dazu wurde der Inhalt von vier bis fünf Filterbeuteln (5 bis 10 g) in der Labormühle zerkleinert und durch das Sieb Nr. 6 (DAB 7, Maschenweite 160 µm, entsprechend etwa Siebgröße 180 Ph. Eur.) gegeben. So war es möglich, mit Drogenmaterial derselben Charge die Meßwerte zu vergleichen (s. Kap. 3.4.1).

Zur Gehaltsbestimmung wurden 150,0 mg der Pulverdroge gemäß Arzneibuchvorschrift mit 30,0 g Wasser versetzt und das Bruttogewicht des Kolbens bestimmt. Anschließend wurde die Mischung 15 min zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Kolben erneut gewogen und aus der Differenz die effektive Wassermenge errechnet, die nunmehr die extrahierten Sennoside enthielt. Nach Zentrifugation stellte die Wasserphase die Untersuchungslösung zur Gehaltsbestimmung mittels HPLC dar.

Der Prozentgehalt des betreffenden Hydroxyanthracenderivates, bezogen auf die Einwaage gepulverten Drogenmaterials unter Berücksichtigung der Wassermenge, errechnet sich nach folgender Formel:

$$A_{270} \cdot UF \cdot m_{\text{Wasser}} \cdot 100 \%$$

---

$$150 \cdot m_{\text{Droge}}$$

Dabei bedeuten:	$A_{270}$ :	gemessene Absorption bei $\lambda = 270$ nm
	UF :	Umrechnungsfaktor (vgl. Kap. 3.3.3)
	$m_{\text{Wasser}}$ :	eingesetzte Wassermenge in g
	$m_{\text{Droge}}$ :	Pulverdrogen-Einwaage in g

Die Zahl 150 im Divisor erklärt sich dadurch, daß der Umrechnungsfaktor UF auf eine Wassermenge von 150 g (entsprechend 150 ml) bezogen wurde.



### 6.2.2 Isolierung der Glucofranguline

Sechs Gläser à 17 g Teeaufgußpulver „Heumann Solubilax<sup>®</sup> N“ wurden mit 500 g zum Sieden erhitztem Wasser versetzt, so daß ein konzentrierter „Abführtee“ von fast schwarzer Farbe erhalten wurde. Um lipophile Bestandteile abzutrennen, wurde mit 300 ml Ethylacetat ausgeschüttelt und die Ethylacetat-Phase verworfen. Zur Wasserphase wurden insgesamt 1300 ml Ethanol (99 %) unter Rühren langsam zugetropft, um Maltodextrin, das Trägermaterial des Teeaufgußpulvers, auszufällen. Die verbleibende ethanolische Lösung wurde unter gelindem Erwärmen (45°C) bei 300 mbar zur Trockne eingengt. Vor der eigentlichen säulenchromatischen Trennung wurde der inzwischen von einem Großteil der Polysaccharide befreite Extrakt in 200 ml Methanol 20 % gelöst und über RP-18-Material (Mega Bond Elut<sup>®</sup>) vorgereinigt, um weitere unerwünschte hydrophile Bestandteile (restliche Polysaccharide) abzutrennen. Die auf o. e. Säule verbliebenen Verbindungen wurden mit je 100 ml Methanol 40 % (V/V) und Methanol 60 % (V/V) eluiert und die methanolischen Lösungen vereinigt. Durch Wasserzugabe wurde der Methanolanteil auf 20 % (V/V) verringert.

Die so gewonnene Lösung wurde auf das RP-18-Trennbett einer Glas-Chromatographiesäule mittels einer Peristaltikpumpe aufgetragen. Durch den anfänglich hohen Wasseranteil werden die lipophileren Komponenten als scharfe Bande am Säulenanfang angereichert. Durch schrittweises Erhöhen des Methanolanteils auf 50 % (V/V) erfolgt die säulenchromatographische Elution am RP-18-Material. Die Fließgeschwindigkeit betrug 30 ml/h. In einem Fraktionssammler wurde die mobile Phase in Fraktionen zu je 10 ml aufgefangen.

Neben der Eigenfärbung der Lösung wurden UV-spektrometrisch bei einer Wellenlänge von 254 nm die aufgetrennten Komponenten erfaßt. Bei jedem UV-Maximum wurde die entsprechende Fraktion des Eluates mittels HPLC untersucht.

Die Fraktion Nr. 95 ergab ein Chromatogramm mit praktisch nur einem einzigen Peak bei einer Retentionszeit von 29,4 min im HPL-Chromatogramm (vgl. Abb. 15). Die Fraktionen 88 bis 105, entsprechend der Peakbreite der beobachteten UV-Absorption, wurden vereinigt. Das Methanol-Wassergemisch wurde bei 40°C unter Vakuum am Rotationsverdampfer weitgehend entfernt.

Die auf wenige ml eingengte Fraktion wurde anschließend gefriergetrocknet.

Nach der Gefrier Trocknung verblieben etwa 110 mg einer leichten, porösen, von der Gefäßwand ablösbaren, gelbbraunen Masse zurück.

Mit dieser gefriergetrockneten Substanz wurden die massenspektrometrischen und kernresonanzspektroskopischen Struktur-Untersuchungen durchgeführt. Ferner diente die Substanz zur Herstellung einer Kalibrierlösung zur quantitativen Bestimmung der Glucofranguline.

### 6.2.3 Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie wurde in der Betriebseinheit „Zentrale Analytik“ der Universität Regensburg durchgeführt.

Gerät: Thermoquest Finnigan TSQ 7000

Das ESI-Verfahren lieferte folgende Daten:

$m/z$  (*rel. Intensität [%]*)

415,0 (**16,9**); 430,9 (**83,3**); 563,0 (**30,4**); 577,0 (**37,0**); 598,9 (**58,9**);  
612,9 (**100**); 623,0 (**35,1**); 637,0 (**83,7**); 678,8 (**19,0**); 691,0 (**35,6**).

### 6.2.4 Kernresonanzspektroskopie

$^{13}\text{C}$ -NMR: Gerät: Bruker ARX 400

Temperatur: 294 K

Lösungsmittel: DMSO- $d_6$ , dessen chem. Verschiebung:  $\delta = 39,5$  ppm

Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Glucofranguline A/B und die dazugehörigen Daten sind im Hauptteil unter 3.3.4.3 zu finden.

### 6.2.5 Bereitung der Teeaufgüsse unter haushaltsnahen Bedingungen

Die Extraktionsbedingungen wurden der Teebereitung im Haushalt nachgestellt:

Extraktionsgefäß: Keramiktasse (Durchmesser: 72 mm, Höhe: 85 mm), abgedeckt mit einem Uhrglas. Das Umschwenken des Drogenmaterials bzw. des Filterbeutels wurde durch gelindes Rühren auf einem Magnetrührer mit ca. 2 U/sec reproduzierbar simuliert.

Das Drogenmaterial wurde mit 150,0 g kochendem Reinstwasser überbrüht, das Extraktionsgefäß stand dabei auf einer Waage.

Die Extraktionszeit wurde gemäß der Gebrauchsinformation, soweit im Text nicht anders diskutiert, gewählt.

Probenvorbereitung: Zentrifugation 5 min bei ca. 5000 U/min.

### 6.2.6 Chromatographische Verfahren

#### 6.2.6.1 Analytische HPLC

Hochdruckgradientenpumpen:	Waters 515, Fa. Waters, Eschborn
Autosampler:	Waters 717 plus, Fa. Waters, Eschborn
Diodarraydetektor:	(DAD) 545 V, Fa. Bio-Tek, Neufahrn
Säulenofen:	Typ 585, Fa. GynkoteK, Germering
Säulentemperatur:	25°C
Steuerungs- und Integrationssoftware:	Kroma System 2000, Fa. Bio-Tek, Neufahrn
Säule:	Knauer Eurosphere®-100, C 18, 4,6mm x 250mm, 5 µm
Vorsäule:	Knauer Eurosphere®-100, C 18, 4,6mm x 10mm, 5 µm
Flußrate:	1 ml/min, Probenvolumen: 20 µl

Die Eluenten und deren Gradient sind im Text unter 3.3.1 beschrieben.

Die Bestimmung der Peakflächen erfolgte automatisch. Bei fehlender Grundlinientrennung erfolgte eine Lotfällung zur Grundlinie. Auf diese Weise wurden schräg verlaufende Basislinien der Peaks vor deren Integration manuell korrigiert. Dieses Verfahren führte bei den Hauptpeaks zu einer großen Übereinstimmung der einzelnen Stichproben. Bei kleinen Peaks führte diese Vorgehensweise dazu, daß geringe absolute Abweichungen bei deren Flächenintegralen zu großen relativen Schwankungen führten. Resultierende Standardabweichungen von über 10 % bei den Substanzen Sennosid A<sub>1</sub>, Sennosid C und den Sennidinglucosiden waren die Folge. Angesichts der Tatsache, daß die Sennoside A und B zu etwa 80 % des Gesamtsennosidgehaltes beitragen, relativiert sich diese Ungenauigkeit.

Pro Aufguß wurden normalerweise drei HPLC-Bestimmungen durchgeführt. Zur Beschreibung des zeitlichen Verlaufes einer Extraktion schienen pro Extraktionszeitpunkt zwei Bestimmungen ausreichend, da die erhaltenen Meßwerte stets in Beziehung zu den Meßwerten der benachbarten Zeitpunkte gesetzt wurden. Unplausible Zusammenhänge hätten einen Anlaß zu einer Erhöhung der Anzahl der Gehaltsbestimmungen gegeben.

Um auszuschließen, daß die deutliche Abweichung des HPLC-Fingerprints bei den Kaltmazeraten durch abweichende physikalisch-technische Parameter der HPLC-Anlage verursacht war, wurde anhand zuvor analysierter und tiefgefrorener Heißwasseraufgüsse die Reproduzierbarkeit des Chromatographieverfahrens überprüft. Da eine Reproduzierbarkeit stets beobachtet werden konnte, stand von den zu Testzwecken analysierten Aufgüssen eine entsprechend höhere Anzahl an Meßwerten zur Verfügung.

#### **6.2.6.2 Präparative Säulenchromatographie**

Säule:	Glas, Innendurchmesser: 25 mm, Länge des Trennbettes: 45 cm
Säulenmaterial:	LiChrospher <sup>®</sup> 100 RP-18, Korngröße 12 µm, Fa. Merck, Darmstadt
Beschickung:	Peristaltic Pump P1, Fa. Pharmacia, Schweden
Detektion:	LKB 2138 UVISCORD S, Fa. LKB, Schweden
Detektionswellenlänge:	254 nm
Fraktionensammler:	Fraction Collector FRAC-300, Fa. Pharmacia, Schweden

Weitere Details zur Säulenchromatographie siehe 6.2.2 .

## 7. Anhang

Die folgenden Tabellen listen die Rohdaten der HPLC-Gehaltsbestimmungen der untersuchten Drogenaufgüsse auf. Besondere Einzelheiten sind gegebenenfalls in der dritten Spalte der jeweiligen Tabelle vermerkt.

Bad Heilbrunner® AbführTee									Ch. B. 869500
									Gehalt [mg/150 ml]
	Einwaage [g]		Sennosid	Rhein-8-	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Rhein	Gesamt
	netto		B	glucosid	A <sub>1</sub>	C	A		(excl. Rhein)
	Stichprobenzahl								
Aufguß 1	1,69		11,78	3,0	2,1	1,7	7,2	0,3	25,7
rel. Standardabw. [%]	n = 3		0,4	1,9	1,2	3,8	1,8	0	
Aufguß 2	1,63		10,5	2,7	2,3	1,6	6,7	0,3	23,7
rel. Standardabw. [%]	n = 4		0,7	0,3	1,1	3,6	0,5	4,1	
H & S® Sennesblätter mit/ohne Vorextraktion: („Entharzung“)									Ch. B. 02741C0
	Einwaage [g]	Bemerkung	Sennosid	Rhein-8-	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Rhein	Gesamt
	netto		B	glucosid	A <sub>1</sub>	C	A		(excl. Rhein)
	Stichprobenzahl								
Aufguß 1	1,00	nach ethanol. Vorextraktion	10,6	3,4	2,5	1,5	6,6	0,4	24,5
rel. Standardabw. [%]	n = 3		0,4	1,9	1,2	3,8	1,8	0	
Aufguß 2	1,00	ohne Vorextr. nach Trocknung	11,2	3,9	2,5	1,6	6,6	0,2	25,8
rel. Standardabw. [%]	n = 3		3,9	4,3	13,3	6,3	2,8	10,3	
Aufguß 3	1,00	Vergleich: ohne Vorextr. ohne Trocknung	10,8	3,7	2,3	1,7	7,1	0,2	25,7
rel. Standardabw. [%]	n = 4		1,1	0,3	2,0	3,0	6,1	5,9	

Tab. A: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Bad Heilbrunner® AbführTee N und H&S® Sennesblätterttee vor und nach einer ethanolischen Vorextraktion.

Bekunis<sup>®</sup> Kräutertee (lose)

Ch. B. 716180

		Gehalt [mg/150 ml]						
	Einwaage [g]	Sennosid	Rhein-8-	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Rhein	Gesamt
	netto	B	glucosid	A <sub>1</sub>	C	A		(excl. Rhein)
	Stichprobenzahl							
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,00</b>	<b>8,3</b>	<b>1,5</b>	<b>1,9</b>	<b>1,2</b>	<b>5,4</b>	<b>0,6</b>	<b>18,2</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	0,2	1,9	1,3	2,0	0,5	2,5	
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,00</b>	<b>12,2</b>	<b>2,0</b>	<b>2,8</b>	<b>1,7</b>	<b>7,9</b>	<b>0,8</b>	<b>26,6</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4	0,3	0,3	0,4	1,4	0,7	0,4	
<b>Aufguß 3</b>	<b>1,00</b>	<b>8,5</b>	<b>1,5</b>	<b>2,1</b>	<b>1,0</b>	<b>5,5</b>	<b>0,6</b>	<b>18,5</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2	1,4	4,0	1,8	13,5	2,6	0,9	

Tab. B: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Bekunis<sup>®</sup> KräuterteeDefaeton<sup>®</sup> N Blätterttee (lose Teemischung)

Ch. B. 01.1998

		Gehalt [mg/150 ml]							
	Einwaage [g]		Sennosid	Rhein-8- glucosid	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Rhein	Gesamt
	netto	Extraktionszeit	B		A <sub>1</sub>	C	A		(excl. Rhein)
	Stichprobenzahl								
Aufguß 1	1,50	3 min	5,0	1,0	1,5	1,2	3,6	0,1	12,3
rel. Standardabw. [%]	n = 3		1,1	7,9	28,6	40,4	10,1	2,2	
Aufguß 1	1,50	15 min	5,9	1,1	1,7	1,2	4,8	0,1	14,8
rel. Standardabw. [%]	n = 4		3,9	5,4	22,1	46,9	8,2	4,9	
Aufguß 2	1,53	3 min	4,5	1,0	1,1	1,5	4,2	0,1	12,3
rel. Standardabw. [%]	n = 4		1,8	9,7			12,7	1,6	
	n = 2				61,6	57,4			
Aufguß 2	1,53	15 min	6,4	1,9	2,4	1,9	4,0	0,1	16,5
rel. Standardabw. [%]	n = 3		7,2	25,3	37,4	55,1	9,3	3,2	

Tab. C: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Defaeton<sup>®</sup> Blätterttee

H & S<sup>®</sup> Sennesblätter (Filterbeutel)

Ch. B. 02741C0

	Gehalt [mg/150 ml]								
	Einwaage [g]	Sennosid	Rhein-8-glucosid	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Sennidin-glucoside	Rhein	Gesamt (excl. Rhein)
	netto	B		A <sub>1</sub>	C	A			
	Stichprobenzahl								
<b>Aufguß 1</b>	<b>0,61</b>	<b>6,7</b>	<b>2,3</b>	<b>1,4</b>	<b>1,1</b>	<b>4,3</b>	<b>n. b.</b>	<b>0,1</b>	<b>15,8</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 5	0,5	0,5	1,9	5,2	5,5		9,4	
<b>Aufguß 2</b>	<b>0,87</b>	<b>9,2</b>	<b>3,2</b>	<b>1,9</b>	<b>1,5</b>	<b>6,2</b>	<b>n. b.</b>	<b>0,1</b>	<b>22,0</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	0,2	0,3	1,1	1,4	2,2		8,3	
<b>Aufguß 3</b>	<b>1,04</b>	<b>10,3</b>	<b>3,5</b>	<b>2,1</b>	<b>1,6</b>	<b>7,7</b>	<b>n. b.</b>	<b>0,1</b>	<b>25,3</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	0,1	0,4	0,6	2,3	7,2		0,7	
<b>Aufguß 4</b>	<b>1,25</b>	<b>13,4</b>	<b>3,7</b>	<b>1,5</b>	<b>0,7</b>	<b>6,8</b>	<b>n. b.</b>	<b>0,1</b>	<b>26,1</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	1,5	0,1	3,9	0,2	2,3		1,1	
<b>Aufguß 5</b>	<b>0,82</b>	<b>9,2</b>	<b>2,6</b>	<b>0,9</b>	<b>0,5</b>	<b>4,8</b>	<b>n. b.</b>	<b>0,1</b>	<b>18,0</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	2,0	2,1	5,6	3,9	1,5		4,0	
<b>Aufguß 6 (lose Droge)</b>	<b>0,76</b>	<b>8,2</b>	<b>2,8</b>	<b>1,8</b>	<b>1,3</b>	<b>5,4</b>	<b>n. b.</b>	<b>0,1</b>	<b>19,5</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4	1,1	0,3	2,0	3,0	6,1		5,9	
<b>Aufguß 7 (Kaltansatz)</b>	<b>1,17</b>	<b>8,7</b>	<b>n. n.</b>	<b>2,0</b>	<b>0,9</b>	<b>5,8</b>	<b>2,1</b>	<b>1,5</b>	<b>19,5</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	5,4		5,4	6,2	5,7	7,3	5,6	
<b>Aufguß 8 (Kaltansatz)</b>	<b>1,17</b>	<b>8,9</b>	<b>n. n.</b>	<b>2,1</b>	<b>1,0</b>	<b>8,6</b>	<b>1,4</b>	<b>1,5</b>	<b>22,0</b>
	n = 1	Von Aufguß 8 konnte nur ein Chromatogramm ausgewertet werden. Da die Meßwerte im Vergleich zum Aufguß Nr. 7 plausibel erscheinen, wurde diese Messung trotzdem in die Auswertung einbezogen.							

**Tab. D: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von H&S<sup>®</sup> Sennesblättern in Filterbeuten, als lose Feinschnittdroge und nach dem Ansetzen bei Raumtemperatur.**

H & S<sup>®</sup> Abführtee (Filterbeutel)

Ch. B. 11210D1

	Gehalt [mg/150 ml]								
	Einwaage [g]	<u>Extraktionszeit</u>	Sennosid	Rhein-8- glucosid	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Rhein	Gesamt
	netto Stichprobenzahl		B		A <sub>1</sub>	C	A		(excl. Rhein)
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,66</b>	<b>2 min</b>	<b>9,6</b>	<b>1,9</b>	<b>2,4</b>	<b>1,3</b>	<b>5,6</b>	<b>n. b.</b>	<b>20,8</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		0,1	2,2	1,8	27,9	2,0		
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,66</b>	<b>5 min</b>	<b>11,9</b>	<b>2,5</b>	<b>3,0</b>	<b>1,5</b>	<b>6,8</b>	<b>n. b.</b>	<b>25,7</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		0,2	1,0	2,3	5,1	0,1		
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,66</b>	<b>10 min</b>	<b>12,0</b>	<b>2,6</b>	<b>3,2</b>	<b>1,5</b>	<b>7,1</b>	<b>n. b.</b>	<b>26,4</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		0,0	0,5	1,3	3,0	0,1		
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,66</b>	<b>30 min</b>	<b>12,5</b>	<b>2,7</b>	<b>3,3</b>	<b>1,6</b>	<b>7,1</b>	<b>n. b.</b>	<b>27,2</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		0,7	0,6	1,2	0,6	0,0		
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,56</b>	<b>2 min</b>	<b>9,8</b>	<b>2,0</b>	<b>2,4</b>	<b>1,4</b>	<b>5,7</b>	<b>n. b.</b>	<b>21,2</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		1,3	0,4	1,2	28,9	0,4		
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,56</b>	<b>5 min</b>	<b>10,7</b>	<b>2,2</b>	<b>2,6</b>	<b>1,4</b>	<b>6,3</b>	<b>n. b.</b>	<b>23,2</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		0,8	0,4	2,1	4,3	0,8		
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,56</b>	<b>10 min</b>	<b>11,1</b>	<b>2,3</b>	<b>2,7</b>	<b>1,6</b>	<b>6,5</b>	<b>n. b.</b>	<b>24,2</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		1,5	0,5	0,7	0,2	0,4		
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,56</b>	<b>30 min</b>	<b>11,3</b>	<b>2,4</b>	<b>2,8</b>	<b>1,3</b>	<b>6,7</b>	<b>n. b.</b>	<b>24,5</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		1,3	5,6	2,4	30,4	1,5		
<b>Aufguß 3</b>	<b>1,57</b>	<b>5 min</b>	<b>11,5</b>	<b>2,2</b>	<b>2,7</b>	<b>1,2</b>	<b>6,7</b>	<b>n. b.</b>	<b>24,4</b>
mit Süßholzwurzelpulver									
rel. Standardabw. [%]	n = 2		1,0	1,2	6,3	1,0	6,6		
<b>Aufguß 3</b>	<b>1,57</b>	<b>15 min</b>	<b>11,8</b>	<b>2,4</b>	<b>2,9</b>	<b>1,4</b>	<b>6,8</b>	<b>n. b.</b>	<b>25,4</b>
mit Süßholzwurzelpulver									
rel. Standardabw. [%]	n = 2		0,8	0,1	4,7	9,1	0,6		

**Tab. E: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von H&S<sup>®</sup> Abführtee zu unterschiedlichen Extraktionszeitpunkten und nach Zusatz von Süßholzwurzelpulver.**



## Original Hamburger Tee® (lose Teemischung)

Ch. B. 9801

	Gehalt [mg/150 ml]								
	Einwaage [g] netto Stichprobenzahl	Sennosid B	Rhein-8- glucosid	Sennosid A <sub>1</sub>	Sennosid C	Sennosid A	Sennidin- glucoside	Rhein	Gesamt (excl. Rhein)
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,50</b>	<b>14,2</b>	<b>2,9</b>	<b>3,3</b>	<b>2,5</b>	<b>8,0</b>	<b>n. b.</b>	<b>0,3</b>	<b>31,0</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4	0,5	1,7	1,6	3,1	3,4		5,4	
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,50</b>	<b>13,1</b>	<b>2,8</b>	<b>3,3</b>	<b>2,2</b>	<b>7,5</b>	<b>n. b.</b>	<b>0,3</b>	<b>28,9</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 5	1,6	1,3	5,9	14,6	3,5		16,9	
<b>Aufguß 3 (Kaltansatz)</b>	<b>1,50</b>	<b>7,1</b>	<b>n. n.</b>	<b>2,0</b>	<b>1,2</b>	<b>4,4</b>	<b>2,2</b>	<b>0,6</b>	<b>16,9</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4	1,2		2,8	3,1	0,6	2,6	1,3	
<b>Aufguß 4 (Kaltansatz)</b>	<b>1,51</b>	<b>7,7</b>	<b>n. n.</b>	<b>2,1</b>	<b>1,1</b>	<b>5,1</b>	<b>2,3</b>	<b>0,7</b>	<b>18,4</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	0,5		1,4	2,4	0,6	2,9	0,9	
<b>Aufguß 5 (Kaltansatz)</b>	<b>1,51</b>	<b>5,9</b>	<b>n. n.</b>	<b>1,6</b>	<b>1,1</b>	<b>4,8</b>	<b>1,7</b>	<b>0,5</b>	<b>15,0</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 5	4,3		7,6	24,1	8,5	17,6	12,7	

Tab. F: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Original

Hamburger Tee® durch Überbrühen der Drogenmischung und nach dem Ansetzen bei Raumtemperatur.

## Kneipp® Sennesblätter-Tee N (lose Teemischung)

Ch. B. 0 215

		Gehalt [mg/150 ml]						Gesamt (excl. Rhein)
	Einwaage [g] netto Stichprobenzahl	Sennosid B	Rhein-8- glucosid	Sennosid A <sub>1</sub>	Sennosid C	Sennosid A	Rhein	
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,50</b>	<b>17,8</b>	<b>2,8</b>	<b>4,0</b>	<b>2,6</b>	<b>10,3</b>	<b>1,5</b>	<b>37,4</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	0,5	1,3	1,0	0,7	3,9	3,2	
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,50</b>	<b>18,4</b>	<b>3,1</b>	<b>4,1</b>	<b>2,8</b>	<b>12,2</b>	<b>1,5</b>	<b>40,7</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	0,1	0,4	0,7	0,7	1,3	0,2	

**Tab. G: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Kneipp® Sennesblättern nach neunjähriger Lagerung.**

Midro<sup>®</sup> Tee (lose Teemischung)

Ch. B. 50129

	Gehalt [mg/150 ml]								
	Einwaage [g]	<u>Temperatur</u>	Sennosid	Rhein-8-	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Rhein	Gesamt
	netto	beim	B	glucosid	A <sub>1</sub>	C	A		(excl. Rhein)
	Stichprobenzahl	<u>Überbrühen</u>							
<b>Aufguß 1</b>	<b>2,05</b>	<b>45°C</b>	<b>10,3</b>	<b>3,6</b>	<b>2,1</b>	<b>2,2</b>	<b>6,5</b>	<b>0,2</b>	<b>24,9</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3		9,2	1,1	2,7	2,5	2,6	1,9	
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,60</b>	<b>46°C</b>	<b>10,3</b>	<b>3,4</b>	<b>1,9</b>	<b>1,9</b>	<b>6,7</b>	<b>0,3</b>	<b>24,3</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		5,5	0,2	3,5	3,6	6,7 [!]	3,2	
<b>Aufguß 3</b>	<b>1,60</b>	<b>46°C</b>	<b>7,9</b>	<b>3,0</b>	<b>1,5</b>	<b>1,6</b>	<b>5,9</b>	<b>0,3</b>	<b>19,9</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		1,4	1,2	6,2	22,1	2,4	6,4	
<b>Aufguß 4</b>	<b>1,60</b>	<b>46°C</b>	<b>8,9</b>	<b>3,4</b>	<b>1,7</b>	<b>1,7</b>	<b>6,8</b>	<b>0,3</b>	<b>22,5</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		1,3	1,4	2,0	1,2	0,3	1,3	
<b>Aufguß 5</b>	<b>1,60</b>	<b>98°C</b>	<b>9,0</b>	<b>4,1</b>	<b>1,6</b>	<b>2,0</b>	<b>7,3</b>	<b>0,4</b>	<b>23,9</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3		0,3	0,4	9,0	12,4	1,2	0,4	
<b>Aufguß 6</b>	<b>1,60</b>	<b>98°C</b>	<b>9,0</b>	<b>3,6</b>	<b>1,7</b>	<b>1,8</b>	<b>6,2</b>	<b>0,4</b>	<b>22,4</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		0,9	1,2	3,1	3,0	0,3	0,7	

**Tab. H: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Midro<sup>®</sup> Tee nach Überbrühen und nach Extraktion mit warmem Wasser.**

Salus<sup>®</sup> Abführtee Nr. 2 a (Filterbeutel)

Ch. B. M 0769 1

			Gehalt [mg/Tasse]						
	Einwaage [g]		Sennosid	Rhein-8-	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Rhein	Gesamt
	netto		B	glucosid	A <sub>1</sub>	C	A		(excl. Rhein)
	Stichprobenzahl								
Aufguß 1	1,94	Heißwasser-	14,6	4,5	4,1	1,6	10,0	0,4	34,9
rel. Standardabw. [%]	n = 4	Volumen:	0,7	1,4	1,2	8,5	0,8	0,3	
		125 ml							
Aufguß 2	2,05	Heißwasser-	13,9	4,1	2,9	2,4	8,9	0,4	32,1
rel. Standardabw. [%]	n = 3	Volumen:	1,3	1,1	3,4	5,6	4,4	1,0	
		125 ml							
Aufguß 3	2,04	Heißwasser-	17,9	4,3	3,6	1,9	9,4	0,3	37,0
rel. Standardabw. [%]	n = 4	Volumen:	0,5	0,7	0,9	2,0	1,7	1,6	
		150 ml							
Aufguß 4	2,04	Heißwasser-	17,3	4,3	3,5	1,8	9,1	0,3	36,0
rel. Standardabw. [%]	n = 4	Volumen:	0,5	1,1	2,2	3,0	2,5	1,5	
		150 ml							

**Tab. J: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Salus<sup>®</sup> Abführtee Nr. 2a nach Überbrühen mit unterschiedlichen Volumina heißen Wassers.**

Sidroga® Sennesblätter (Filterbeutel)

Ch. B. 7283 4936

		Gehalt [mg/150 ml]							
	Einwaage [g]	Sennosid	Rhein-8-	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Sennidin-	Rhein	Gesamt
	netto	B	glucosid	A <sub>1</sub>	C	A	glucoside		(excl. Rhein)
	Stichprobenzahl						A/B		
<b>Aufguß 1</b>	<b>0,89</b>	<b>10,1</b>	<b>4,9</b>	<b>2,5</b>	<b>2,2</b>	<b>6,4</b>	<b>n. b.</b>	<b>0,3</b>	<b>26,2</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4	1,7	2,0	4,0	18,4	2,1		7,8	
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,01</b>	<b>11,7</b>	<b>5,5</b>	<b>3,4</b>	<b>3,2</b>	<b>7,0</b>	<b>n. b.</b>	<b>0,4</b>	<b>30,7</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4	2,2	1,0	11,2	16,9	1,4		1,3	
<b>Aufguß 3</b>	<b>1,00</b>	<b>11,3</b>	<b>5,3</b>	<b>3,7</b>	<b>3,0</b>	<b>6,9</b>	<b>n. b.</b>	<b>n. b.</b>	<b>30,2</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4	1,0	1,2	10,2	16,7	2,4			
<b>Aufguß 4 (Kaltansatz)</b>	<b>0,97</b>	<b>2,2</b>	<b>n. n.</b>	<b>1,6</b>	<b>0,4</b>	<b>5,2</b>	<b>n. b.</b>	<b>1,6</b>	<b>9,4</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 6	11,1		3,2	9,6	4,5		7,1	
<b>Aufguß 5 (Kaltansatz)</b>	<b>1,00</b>	<b>6,0</b>	<b>n. n.</b>	<b>2,0</b>	<b>1,2</b>	<b>6,0</b>	<b>2,7</b>	<b>2,1</b>	<b>17,9</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4	3,0		2,9	2,1	1,3	2,1	1,4	
<b>Aufguß 6 (Kaltansatz)</b>	<b>0,98</b>	<b>6,4</b>	<b>n. n.</b>	<b>2,3</b>	<b>1,2</b>	<b>6,2</b>	<b>2,6</b>	<b>2,3</b>	<b>18,6</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	2,2		1,9	27,1	1,6	9,6	0,8	

**Tab. K: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Sidroga® Sennesblättern in Filterbeuten durch Überbrühen und nach dem Ansetzen bei Raumtemperatur.**

## Sidroga® Sennesblätter (Filterbeutel)

Ch. B. 000541 A105 1859

(neue Rezeptur: mit Erdbeerblättern)

		Gehalt [mg/150 ml]							
	Einwaage [g]		Sennosid	Rhein-8-	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Rhein	Gesamt
	netto	Extraktionszeit	B	glucosid	A <sub>1</sub>	C	A		(excl. Rhein)
	Stichprobenzahl								
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,31</b>	<b>2 min</b>	<b>6,5</b>	<b>1,9</b>	<b>1,2</b>	<b>0,7</b>	<b>3,7</b>	<b>0,1</b>	<b>14,0</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		0,1	1,3	5,4	8,2	1,3	2,4	
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,31</b>	<b>5 min</b>	<b>8,7</b>	<b>2,6</b>	<b>1,6</b>	<b>1,0</b>	<b>4,8</b>	<b>0,2</b>	<b>18,7</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		1,7	0,5	1,0	1,5	2,5	1,7	
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,31</b>	<b>10 min</b>	<b>9,5</b>	<b>2,8</b>	<b>1,7</b>	<b>1,2</b>	<b>5,4</b>	<b>0,2</b>	<b>20,6</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		0,3	0,7	0,2	0,3	0,3	0,5	
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,31</b>	<b>30 min</b>	<b>9,7</b>	<b>2,9</b>	<b>1,7</b>	<b>1,2</b>	<b>5,7</b>	<b>0,2</b>	<b>21,1</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2		0,0	0,9	0,7	1,1	1,3	0,9	

**Tab. L: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Sidroga® Sennesblättern (neue Rezeptur) nach einer Extraktionszeit von 2, 5, 10 und 30 min.**

## Heumann Abführtee Solubilax® N (Teeaufgußpulver)

Ch. B. 901174

		Gehalt [mg/150 ml]						
	Einwaage [g]	Sennosid	Rhein-8-	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Gluco-	Gesamt
	netto	B	glucosid	A <sub>1</sub>	C	A	franguline	
	Stichprobenzahl							
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,40</b>	<b>6,1</b>	<b>2,2</b>	<b>0,9</b>	<b>1,3</b>	<b>4,6</b>	<b>10,6</b>	<b>25,7</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 6	1,1	1,3	1,1	1,7	1,2	3,9	

**Tab. M: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Heumann Abführtee Solubilax® N Teeaufgußpulver.**

## Abführtee S Bombastus® (Filterbeutel)

Ch. B. 82 191

		Gehalt [mg/150 ml]					
	Einwaage [g] netto	Extraktionszeit	Sennosid B	Sennosid A	Gluco- franguline	Franguline	Gesamt
	Stichprobenzahl						
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,72</b>	<b>2 min</b>	<b>n. a.</b>	<b>n. a.</b>	<b>25,0</b>	<b>1,4</b>	<b>26,4</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 1 , da nur eine Probe auswertbar						
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,72</b>	<b>5 min</b>	<b>n. b.</b>	<b>n. b.</b>	<b>27,6</b>	<b>1,1</b>	<b>28,8</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2						
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,72</b>	<b>10 min</b>	<b>n. b.</b>	<b>n. b.</b>	<b>28,4</b>	<b>1,1</b>	<b>29,5</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2						
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,72</b>	<b>30 min</b>	<b>n. b.</b>	<b>n. b.</b>	<b>28,5</b>	<b>1,1</b>	<b>29,6</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 2						

## Abführtee Bombastus® (lose Teemischung)

Ch. B. 64 127

		Sennosid	Sennosid	Gluco-	Franguline	Gesamt
	Einwaage [g] netto	B	A	franguline		
	Stichprobenzahl					
<b>Aufguß 1</b>	<b>2,00</b>	<b>3,9</b>	<b>n. b.</b>	<b>22,0</b>	<b>0,6</b>	<b>26,5</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4					
		2,7		1,0	5,9	

**Tab. N: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Abführtee Bombastus® (lose Teemischung) nach einer Extraktionszeit von 2, 5, 10 und 30 min und von Abführtee S Bombastus® in Filterbeuteln.**

Kneipp® Abführtee (Filterbeutel)						Ch. B. 9 160 D
Gehalt [mg/150 ml]						
	Einwaage [g] netto Stichprobenzahl	Sennosid B	Sennosid A	Gluco- franguline	Franguline	Gesamt
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,81</b>	<b>6,2</b>	<b>5,8</b>	<b>70,4</b>	<b>3,8</b>	<b>86,1</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	27,4	25,9	0,7	2,2	
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,77</b>	<b>7,9</b>	<b>4,6</b>	<b>71,0</b>	<b>3,5</b>	<b>87,0</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 3	4,7	4,9	3,2	2,9	
Kneipp® Abführtee (lose Teemischung)						Ch. B. 0 153
	Einwaage [g] netto Stichprobenzahl	Sennosid B	Sennosid A	Gluco- franguline	Franguline	Gesamt
<b>Aufguß 1</b>	<b>2,50</b>	<b>4,7</b>	<b>2,6</b>	<b>39,0</b>	<b>1,7</b>	<b>47,9</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4	10,0	10,7	0,8	2,1	
<b>Aufguß 2</b>	<b>2,50</b>	<b>4,7</b>	<b>2,5</b>	<b>40,5</b>	<b>1,7</b>	<b>49,4</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4	4,1	2,6	0,5	3,2	
<b>Aufguß 3</b>	<b>2,50</b>	<b>4,6</b>	<b>2,5</b>	<b>45,3</b>	<b>2,2</b>	<b>54,6</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4	0,5	0,6	0,8	1,6	

**Tab. O: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Kneipp® Abführtee in Filterbeuteln und als lose Teemischung.**



Sidroga® Abführtee neu (Filterbeutel)			Ch. B. 011080 +0790150		
Gehalt [mg/150 ml]					
	Einwaage [g] netto Stichprobenzahl	Extraktionszeit	Gluco- franguline	Franguline	Gesamt
Aufguß 1	1,69	5 min	8,5	0,2	8,7
rel. Standardabw. [%]	n = 4		3,5	4,9	
Aufguß 2	1,81	5 min	7,8	0,2	8,0
rel. Standardabw. [%]	n = 4		0,5	3,0	
Aufguß 2	1,81	15 min	8,7	0,2	8,9
rel. Standardabw. [%]	n = 4		3,3	3,0	

**Tab. P:** Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Sidroga® Abführtee neu in Filterbeuteln.

## Sidroga® Sennesblätter (Filterbeutel)

Ch. B. 5474 4936

		Gehalt [mg/150 ml]							
	Einwaage [g] netto Stichprobenzahl	Extraktions- zeit	Sennosid B	Rhein-8- glucosid	Sennosid A <sub>1</sub>	Sennosid C	Sennosid A	Rhein	Gesamt (excl. Rhein)
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,18</b>	<b>5 min</b>	<b>2,3</b>	<b>1,0</b>	<b>0,6</b>	<b>0,4</b>	<b>2,5</b>	<b>n. b.</b>	<b>6,8</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		3,6	2,6	2,6	4,2	3,1		
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,18</b>	<b>10 min</b>	<b>3,5</b>	<b>1,7</b>	<b>0,9</b>	<b>0,7</b>	<b>3,9</b>	<b>n. b.</b>	<b>10,7</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		1,5	1,7	1,3	3,4	1,6		
<b>Aufguß 1</b>	<b>1,18</b>	<b>30 min</b>	<b>5,2</b>	<b>2,5</b>	<b>1,4</b>	<b>1,0</b>	<b>6,0</b>	<b>0,1</b>	<b>16,2</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		1,1	2,9	13,6	3,3	4,1	1,6	
<b>Aufguß 2</b>	<b>0,92</b>	<b>5 min</b>	<b>2,5</b>	<b>1,1</b>	<b>0,6</b>	<b>0,6</b>	<b>1,5</b>	<b>0,1</b>	<b>6,4</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		13,3	4,3	10,2	4,4	5,9	0,0	
<b>Aufguß 2</b>	<b>0,92</b>	<b>10 min</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>	<b>1,2</b>	<b>1,0</b>	<b>2,9</b>	<b>0,1</b>	<b>11,0</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		1,9	2,3	1,8	3,6	0,9	4,7	
<b>Aufguß 2</b>	<b>0,92</b>	<b>30 min</b>	<b>5,2</b>	<b>2,2</b>	<b>1,3</b>	<b>1,1</b>	<b>3,5</b>	<b>0,1</b>	<b>13,2</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		13,0	3,7	4,2	9,9	1,4	1,1	

**Tab. Q: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von Sidroga® Abführtee in Filterbeuteln beim Einhängen in die Teetasse ohne umzurühren.**

Sidroga® Sennesblätter

Ch. B. 5474 4936

(lose Droge aus Filterbeuteln entnommen)

	Gehalt [mg/150 ml]								
	Einwaage [g]	Extraktions-	Sennosid	Rhein-8-	Sennosid	Sennosid	Sennosid	Rhein	Gesamt
	netto	zeit	B	glucosid	A <sub>1</sub>	C	A		(excl. Rhein)
	Stichprobenzahl								
<b>Aufguß 1</b>	<b>0,97</b>	<b>5 min</b>	<b>8,6</b>	<b>3,3</b>	<b>2,0</b>	<b>1,9</b>	<b>5,5</b>	<b>n. b.</b>	<b>21,1</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		2,6	0,9	5,1	7,5	9,1		
<b>Aufguß 1</b>	<b>0,97</b>	<b>10 min</b>	<b>9,4</b>	<b>3,6</b>	<b>2,1</b>	<b>2,0</b>	<b>5,6</b>	<b>n. b.</b>	<b>22,8</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		4,3	1,7	3,3	2,2	2,6		
<b>Aufguß 1</b>	<b>0,97</b>	<b>30 min</b>	<b>9,4</b>	<b>3,7</b>	<b>2,0</b>	<b>1,9</b>	<b>5,8</b>	<b>n. b.</b>	<b>22,9</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		1,4	1,8	4,5	6,7	5,9		
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,35</b>	<b>5 min</b>	<b>11,8</b>	<b>4,6</b>	<b>2,7</b>	<b>2,8</b>	<b>7,8</b>	<b>n. b.</b>	<b>29,7</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		4,3	5,2	11,1	12,3	6,1		
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,35</b>	<b>10 min</b>	<b>12,1</b>	<b>4,8</b>	<b>2,8</b>	<b>2,5</b>	<b>12,0</b>	<b>n. b.</b>	<b>34,2</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		5,4	9,2	9,0	7,8	2,8		
<b>Aufguß 2</b>	<b>1,35</b>	<b>30 min</b>	<b>13,3</b>	<b>5,1</b>	<b>2,9</b>	<b>2,6</b>	<b>12,1</b>	<b>n. b.</b>	<b>36,0</b>
rel. Standardabw. [%]	n = 4		13,0	3,7	4,2	9,9	1,4	1,1	

Tab. R: Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von aus Sidroga®

Abführtee-Filterbeuteln entnommener Feinschnitt-Droge bei der Heißwasser-Extraktion unter Rühren.

H & S <sup>®</sup> Sennesblätter (lose Droge, aus Filterbeuteln)		Ch. B. 02741C0							
		Gehalt [mg/g Droge]							
		Einwaage [g] netto	Sennosid B	Rhein-8- glucosid	Sennosid A <sub>1</sub>	Sennosid C	Sennosid A	Rhein	Gesamt (excl. Rhein)
		Stichprobenzahl							
<b>Aufguß 1</b>		1,00	10,8	3,7	2,3	1,7	7,1	0,2	25,7
rel. Standardabw. [%]	<u>unbehandelt</u>	n = 4	1,1	0,3	2,0	3,0	6,1	5,9	
<b>Aufguß 2</b>		1,00	11,2	3,9	2,5	1,6	6,6	0,2	25,8
rel. Standardabw. [%]	<u>getrocknet</u>	n = 3	3,9	4,3	13,3	6,3	2,8	10,3	
<b>Aufguß 3</b>		1,00	10,6	3,4	2,5	1,5	6,6	0,4	24,5
rel. Standardabw. [%]	<u>„entharzt“</u>	n = 3	0,1	0,7	0,6	1,5	1,7	0,6	

**Tab. S:** Übersicht der mittels HPLC ermittelten Gehalte an Hydroxyanthracenderivaten von aus H&S<sup>®</sup>

Filterbeuteln entnommener Sennesblätter-Feinschnitt-Droge:

unbehandelt, nach Trocknung, sowie nach Vorextraktion mit Ethanol („Entharzung“) – vgl. 4.5.1.4.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Aced G., Möckel H.-J. (1991)  
*Liquidchromatographie – Apparative, theoretische und methodische Grundlagen der HPLC*  
VCH, Weinheim New York Basel Cambridge
2. Agrawal P. K. (Ed.) (1989)  
*Carbon-13 NMR of Flavonoids*  
Elsevier, Amsterdam Oxford New York Tokyo, S. 347, No. 6.283
3. Akao T., Che Q.-M., Kobashi K., Hattori M., Yang L., Namba T. (1994)  
*Isolation of a human intestinal anaerobe, Bifidobacterium sp. strain SEN, capable of hydrolyzing sennosides to sennidins*  
Applied and Environmental Microbiology 60, S. 1041 – 1043
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2002)  
*Schwere Leberschäden unter Chelidonium*  
Pharmazeutische Zeitung 147, S. 4586
5. Auterhoff H. (1959)  
in: *Diskussion zum Thema Anthrachinondrogen*  
Planta Medica 7, S. 450
6. Bauer R. (1999)  
*Das Potential im Arzneischatz der Traditionellen Chinesischen Medizin (Vortrag) in:*  
Deutsche Apotheker Zeitung 139, S. 922 – 923
7. Beßler O. (1959)  
*Aus der Geschichte der Anthrachinondrogen*  
Planta Medica 7, S. 447
8. Beubler E., Bukhave K., Rask-Madsen J. (1986)  
*Significance of calcium for the prostaglandine E<sub>2</sub>-mediated secretory response to 5-hydroxytryptamine in the small intestine of the rat in vivo*  
Gastroenterology 90, S. 1972 – 1977
9. Beubler E., Schirgi-Degen A. (1993)  
*Serotonin Antagonists Inhibit Sennoside Induced-fluid Secretion and Diarrhea*  
Pharmacology 47, Suppl. 1, S. 64 – 69
10. Böhme H., Hartke K. (1969)  
*Deutsches Arzneibuch 7. Ausgabe – Kommentar*  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart / Govi-Verlag, Frankfurt 2. Aufl., S. 751

- 
11. Böhme H., Hartke K. (1978)  
*Europäisches Arzneibuch Band I und Band II – Kommentar*  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart / Govi-Verlag, Frankfurt 2. Aufl., S. 776
  12. Boventer W. (1988)  
*Quantitative Untersuchung einzelner Anthranoide in Sennesdrogen und ihren Zubereitungen mittels densitometrischer Bestimmungsmethoden*  
Dissertation Freie Universität Berlin
  13. Braun R. (Nov. 2000)  
*Standardzulassung Sennesblätter (Stand: Mai 2000) in: Standardzulassungen. Text und Kommentar einschl. 14. Ergänzungslieferung*  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
  14. British Pharmacopoeia (1998), Volume II  
The Stationery Office, London, S. 1924
  15. Brown J., Brown R. (1976)  
*Mutagenesis by 9,10-anthraquinone derivatives and related compounds in Salmonella typhimurium*  
Mutation Research 40, S. 203 – 224
  16. Brown J., Dietrich P. (1979)  
*Mutagenity of anthraquinone and benzanthrone derivatives in the Salmonella/microsomes test; activation of anthraquinone glycosides by enzymic extracts of rat cecal bacteria*  
Mutation Research 66, S. 9 – 24
  17. Bruchhausen, v. F., Dannhardt G., Ebel S., Frahm A.W., Hackenthal E., Holzgrabe U. (Hrsg.) (1993)  
*Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis – Band 8: Stoffe E – O*  
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 5. Aufl., S. 514
  18. Bruchhausen, v. F., Dannhardt G., Ebel S., Frahm A.W., Hackenthal E., Holzgrabe U. (Hrsg.) (1994)  
*Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis – Band 9: Stoffe P – Z*  
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 5. Aufl., S. 597 und S. 600
  19. Bundesanzeiger Nr. 133 vom 21.07.1993  
*Monographie „Frangulae cortex“ der Kommission E des BGA*
  20. ebd.  
*Monographie „Sennae folium“ der Kommission E des BGA*
  21. ebd.  
*Monographie „Sennae fructus“ der Kommission E des BGA*
  22. Bundesgesetzblatt I (11.11.1988)  
*Dritte Verordnung zur Änderung der Verordnung zur Zulassung von Arzneimitteln für den Verkehr außerhalb der Apotheken vom 26.10.1988*

- 
23. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (Hrsg.) (2002)  
*Fachinformation Kevatril<sup>®</sup> (Stand: Oktober 2001)*  
Fachinfo-Service, Aulendorf
  24. ebd.  
*Fachinformation Isoptin<sup>®</sup> (Stand: November 2001)*
  25. ebd.  
*Fachinformation Zofran<sup>®</sup> (Stand: September 1999)*
  26. Butterweck V., Petereit F., Nahrstedt A., Winterhoff H. (1997)  
*Solubilized hypericin and pseudohypericin from Hypericum perforatum L. exert antidepressant activity in the forced swimming test*  
45<sup>th</sup> Annual Congress of the Society for Medical Plant Research, Program and Abstracts, ed. by Franz G. & Vieweger U., Regensburg, Short lecture No. O11
  27. Czygan F.-Ch., Hiller K. (2002)  
*Anisi stellati fructus*. in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl., S. 46
  28. Czygan F.-Ch., Hiller K. (2002)  
*Frangulae cortex*. in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl., S. 222 – 226 a: S. 223
  29. Czygan F.-Ch., Hiller K. (2002)  
*Rosmarini folium*. in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl., S. 524
  30. de Witte P. (1993)  
*Metabolism and Pharmacokinetics of Anthranoids*  
Pharmacology 47, Suppl. 1, S. 86 – 97
  31. de Witte P., Lemli J. (1988)  
*Excretion and Distribution of [<sup>14</sup>C]rhein and [<sup>14</sup>C]rhein Anthrone in Rats*  
Journal of Pharmacy and Pharmacology 36, S. 652 – 655
  32. Demirezer L. Ö. (1991)  
*Glucrofrangulignantrone A/B, deren Oxidationsformen (...) aus Rhamnus-Arten: Beiträge zur chemisch-analytischen und physiologischen Kennzeichnung*  
Dissertation Frankfurt/Main, a: Tab. S. 163, 1. Spalte; b: Tab. S. 163, 3. Spalte
  33. Deutsches Arzneibuch 2002  
*Monographie: Eingestellter Ginkgo-Trockenextrakt*  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart / Govi-Verlag, Eschborn
  34. Deutsches Arzneibuch 6. Ausgabe (1926)  
mit eingearbeitetem 1. und 2. Nachtrag, (Neudruck 1951)  
*Monographie: Species laxantes – Abführender Tee*  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, S. 653

- 
35. Deutsches Arzneibuch 8. Ausgabe (1978)  
*Monographie: Wässrige Drogenauszüge*  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart / Govi-Verlag, Frankfurt, S. 213 – 214
  36. Dudley H. W., Fleming I. (1989)  
*Spectroscopic methods in organic chemistry*  
McGraw-Hill Book company 4<sup>th</sup> edition, S. 63 – 149 a: S. 121
  37. Ebel S. (2001)  
*UV-Vis-Spektroskopie in: Kommentar zum Europäischen Arzneibuch NT 2000*  
Hartke K., Hartke H., Mutschler E., Rücker G., Wichtl M. (Hrsg.)  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart / Govi-Verlag, Frankfurt 14. Lieferung,  
Kap. 2.2.25
  38. Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe (2002)  
*Monographie Nr. 0025: Faulbaumrinde*  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart / Govi-Verlag, Eschborn,  
Band 2, S. 1856 – 1857
  39. ebd.  
*Monographie Nr. 0206: Sennesblätter*  
Band 2, S. 2848 – 2849
  40. ebd.  
*Monographie Nr. 0207: Alexandriner-Sennesfrüchte*  
Band 2, S. 2851 – 2852
  41. ebd.  
*Monographie Nr. 0208: Tinnevelly-Sennesfrüchte*  
Band 2, S. 2852 – 2853
  42. ebd.  
*Monographie Nr. 0765: Extrakte*  
Band 1, S. 710 – 712
  43. ebd.  
*Monographie Nr. 1433: Pflanzliche Drogen*  
Band 1, S. 724
  44. ebd.  
*Monographie Nr. 1434: Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen*  
Band 1, S. 725
  45. ebd.  
*Monographie Nr. 1435: Pflanzliche Drogen zur Teebereitung*  
Band 1, S. 726
  46. ebd.  
*Vorschrift V. 2.9.3: Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen*  
Band 1, S. 240 – 243



- 
47. ebd.  
*Vorschrift V. 2.9.4: Wirkstofffreisetzung aus transdermalen Pflastern*  
Band 1, S. 243 – 245
  48. ebd.  
*Vorschrift V. 2.9.25: Wirkstofffreisetzung aus wirkstoffhaltigen Kaugummis*  
Band 1, S. 276
  49. Ewald C. A., Heffter A. (1911)  
*Handbuch der allgemeinen und speziellen Arzneiverordnungslehre*  
Verlag von August Hirschwald, Berlin, **a**: S. III – V; **b**: S. 19
  50. Förster H. J. (1991)  
*Massenspektrometrie in:*  
*Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis – Band 2: Methoden*  
Nürnberg E., Surmann P. (Hrsg.)  
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 5. Aufl., Kap. 3.7, S. 225 – 240
  51. Franz G. (1992)  
*Pflanzliche Laxantien*  
Deutsche Apotheker Zeitung 132, S. 1703 – 1704
  52. Franz G. (1993)  
*The Senna Drug and Its Chemistry*  
Pharmacology 47, Suppl. 1, S. 2 – 6
  53. Franz G. (2002)  
*Typen pflanzlicher Extrakte*  
Deutsche Apotheker Zeitung 141, S. 1771 – 1775
  54. Franz G., Alban S. (1999)  
*Kohlenhydrate in: Pharmakognosie – Phytopharmazie*  
Hänsel R., Sticher O., Steinegger E. (Hrsg.)  
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 6. Aufl., Kap. 4 S. 301 – 427
  55. Frerichs G., Arends G., Zörnig H. (Hrsg.) (1938)  
*Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Band 1: A – I*  
Verlag von Julius Springer, Berlin, **a**: S. 468; **b**: S. 1318; **c**: S. 246
  56. Frerichs G., Arends G., Zörnig H. (Hrsg.) (1938)  
*Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Band 2: K – Z*  
Verlag von Julius Springer, Berlin, **a**: S. 695; **b**: S. 697
  57. Frieling T., Rupprecht C. (1993)  
*Rhein, an active metabolic product of the natural occurring sennoside laxatives, stimulates chloride secretion by activation of submucosal neurons and release of prostaglandins in guinea pig colon*  
Gastroenterology 104, Suppl. 4, Abstract 510

- 
58. Frohne D. (2002)  
*Chelidonii Herba* in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl., S. 131 - 132
59. Frohne D. (2002)  
*Theae viridis folium* in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl., S. 603
60. Fuchs L. (1543)  
*New Kreüterbuch / in welchem nit allein die gantz histori / ... des meysten theyls der Kreüter so in Teütschen unnd andern Landen wachsen / mit dem besten vleiß beschriben/ sondern auch aller derselben wurtzel/ stengel/ bletter/ blumen/ ....abgebildet und contrafayt ist...*  
Betruckt zu Basell durch Michael Isingrin, Cap. CLXIX.
61. Hager H. (1893)  
*Handbuch der Pharmaceutischen Praxis Erster Band.*  
Verlag von Julius Springer, Berlin, S. 1106
62. Hänsel R. (1999)  
*Die Anthranoidproblematik* in:  
*Pharmakognosie – Phytopharmazie* Hänsel R., Sticher O., Steinegger E. (Hrsg.)  
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 6. Aufl., Kap. 10.3.4.5, S. 1257
63. Hänsel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G. (Hrsg.) (1992)  
*Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis – Band 4: Drogen A – D*  
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 5. Aufl., **a**: S. 707; **b**: S. 636
64. Hänsel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G. (Hrsg.) (1993)  
*Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis – Band 5: Drogen E – O*  
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 5. Aufl., S. 859
65. Hänsel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G. (Hrsg.) (1994)  
*Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis – Band 6: Drogen P – Z*  
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 5. Aufl., **a**: S. 400
66. Hattori M., Akao T., Kobashi K., Namba T. (1993)  
*Cleavages of the O- and C-Glucosyl Bonds of Anthrone and 10,10'-Bianthrone Derivatives by Human Intestinal Bacteria*  
Pharmacology 47, Suppl. 1, S. 125 – 133
67. Hattori M., Kim G., Motoike S., Kobashi K., Namba T. (1982)  
*Metabolism of sennosides by intestinal flora*  
Chemical and Pharmaceutical Bulletin 30, S. 1338 – 1346
68. Hegnauer R. und M. (1996)  
*Chemotaxonomie der Pflanzen – Band XIb-1:*  
*Leguminosae Teil 2: Caesalpinoidae und Mimosoidae*  
Birkhäuser Verlag, Basel Boston Berlin, S. 94

- 
69. Heidemann A., Miltenburger H.-G., Mengs U. (1993)  
*The Genotoxicity Status of Senna*  
Pharmacology 47, Suppl. 1, S. 178 – 186
70. Helwig H., Otto H.-H. (2002)  
*Arzneimittel – Ein Handbuch für Apotheker und Ärzte, Band II*  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 10. Aufl., Kap. 26 S. 33
71. Henke D. (2001)  
*Monographie Faulbaumrinde in: Kommentar zum Europäischen Arzneibuch NT 2000*  
Hartke K., Hartke H., Mutschler E., Rücker G., Wichtl M. (Hrsg.)  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart / Govi-Verlag, Eschborn, 14. Lieferung
72. Hietala P., Marvola M., Parviainen T., Lainonen H. (1987)  
*Laxative potency and acute toxicity of some anthraquinone derivatives senna extracts and fractions of senna extracts*  
Pharmakology and Toxicology 61, S. 153 – 156
73. Hölzel Ch. (1984)  
*Tee und Teezubereitungen in der Apotheke*  
Deutsche Apotheker Zeitung 124, S. 2479 – 2485 a: S. 2480
74. Ihrig M. (2002)  
*persönliche Mitteilung vom 23.05.2002*  
Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e. V., Eschborn/Ts.
75. Kabelitz L., Reif K. (1994)  
*Anthranoide in Sennesdrogen*  
Deutsche Apotheker Zeitung 134, S. 5085 – 5088
76. Kalinowski H.-O., Berger S., Braun S. (1994)  
*<sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie*  
Thieme, Stuttgart New York, S. 400 – 401
77. Kämpchen Th. (1991)  
*NMR-Spektroskopie in: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis – Band 2: Methoden*  
Nürnberg E., Surmann P. (Hrsg.)  
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 5. Aufl.,  
Kap. 3.6 S. 200 – 211 a: S. 201; b: S. 210 – 211
78. Kiefl B., Franz G. (1998)  
*Nur heißes Wasser?*  
Zeitschrift für Phytotherapie 19, S. 31 – 36
79. Kneipp S. (1892)  
*Meine Wasser-Kur. Mit dem Bildnisse des Verfassers.*  
Verlag der Jos. Kösel'schen Buchhandlung. Kempten (Bayern), 41. Aufl. S. 359

- 
80. Kobashi K., Nishimura T., Kusaka M., Hattori M., Namba T. (1980)  
*Metabolism of sennosides by human intestinal bacteria*  
Planta medica 40, S. 225 – 236
  81. Koch A., Kraus Lj. (1991)  
*Pflanzliche Laxantien*  
Deutsche Apotheker Zeitung 131, S. 1459 – 1466, a: S. 1465
  82. Kraus Lj. (1959)  
*Übersicht der analytischen Methoden zur Bestimmung von Anthrachinondrogen*  
Planta Medica 7, S. 427 – 446, a: S. 434
  83. Kune G. A. (1993)  
*Laxative use not a risk for colorectal cancer: Data from the Melbourne colorectal cancer study*  
Zeitschrift für Gastroenterologie 31, S. 140 – 143
  84. Lauer-Fischer (2002)  
*Große Deutsche Spezialitäten-Taxe (Stand: 15.05.2002)*  
Lauer-Fischer GmbH, Fürth
  85. Lehmann J. (1976)  
*Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate*  
Thieme, Stuttgart, S. 28 – 29
  86. Lehmann J. (1996)  
*Kohlenhydrate: Chemie und Biologie*  
Thieme, Stuttgart New York, 2. Aufl.
  87. Lemli J. (1986)  
*Senna: Chemistry and pharmacology*  
Verhandelingen Koninklijke Academie voor Geneeskunde van Belgie 48, S. 51 – 62
  88. Lemli J. (1994)  
*Die wahre Natur der Senna*  
Deutsche Apotheker Zeitung 134, S. 4395
  89. Lemli J., Cuveele J. (1978)  
*Les transformations des hétérosides anthroniques pendant le séchage des feuilles de Cassia senna et de Rhamnus frangula*  
Planta Medica 34, S. 311 – 318
  90. Lemli J., Cuveele J., Verhaeren E. (1983)  
*Chemical Identification of Alexandrinan and Tinnevelly Senna*  
Planta Medica 49, S. 36 – 37
  91. Lemli J., Toppet S., Cuveele J., Janssen G. (1981)  
*Naphtalene Glycosides in Cassia senna and Cassia angustifolia*  
Planta Medica 43, S. 11 – 17

- 
92. Leng-Peschlow E. (1993)  
*Sennoside-induced secretion is not caused by changes in mucosal permeability or Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity*  
Journal of Pharmacy and Pharmacology 45, S. 951 – 954
  93. Loew D., Bergmann U., Dirschedl P., Schmidt M., Überla K. H. (1997)  
*Anthranoidlaxantien – Studien über das karzinogene Risiko*  
Deutsche Apotheker Zeitung 137, S. 2088 – 2092
  94. Loew D., Bergmann U., Schmidt M., Überla K.H. (1994)  
*Anthranoidlaxantien – Ursache für Kolonkarzinom?*  
Deutsche Apotheker Zeitung 134, S. 3180 – 3183
  95. Lyden-Sokolowski A., Nilsson A., Sjöberg P. (1993)  
*Two-Year Carcinogenicity Study with Sennosides in the Rat: Emphasis on Gastro-Intestinal Alterations*  
Pharmacology 47, S. 209 – 215
  96. Marchesan M. (1999)  
*Phytochemische Charakterisierung von Spitzwegerichfluidextrakten und pharmakologische Untersuchungen in vitro und in vivo*  
Dissertation Universität Regensburg, a: S. 60
  97. Meixner U. (1999)  
*Einleitung in: Klassische Metaphysik* Meixner U. (Hrsg.)  
Verlag Karl Alber, Freiburg/München, S. 9
  98. Meixner U. (2001)  
*Theorie der Kausalität*  
Mentis Verlag, Paderborn
  99. Mereto E., Ghia M., Brambilla G. (1996)  
*Evaluation of the potential carcinogenic activity of Senna and Cascara glycosides for the rat colon*  
Cancer Letters 101, S. 79 – 83
  100. Meyer E. (1995)  
*Tee-Rezepturen. Ein Handbuch für Apotheker und Ärzte*  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Blatt 207 – Blatt 212
  101. Meyer V. R. (1990)  
*Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie*  
Salle + Sauerländer, Frankfurt/Main Aarau Salzburg, 6. Aufl.
  102. Miething H. (1987)  
*Zum Anetholgehalt wässriger Zubereitungen von Anisi Fructus*  
Pharmazeutische Zeitung 132, Scientific Edition, S. 1081

- 
103. Miething H., Boventer W., Hänsel R. (1986)  
*Densitometrische Gehaltsbestimmung von Aloe-emodinyglycosiden in Sennesfrüchten und -blättern und deren wäßrigen Zubereitungen*  
Pharmazeutische Zeitung 131, S. 747
  104. Miething H., Boventer W., Hänsel R. (1986)  
*Vergleich der photometrischen Sennosidgehaltsbestimmung der Ph. Eur. mit einer neuen, spezifischen densitometrischen Methode*  
Deutsche Apotheker Zeitung 126, S. 2158
  105. Miething H., Boventer W., Hänsel R. (1987)  
*Sennoside in wäßrigen Zubereitungen. Ermittlung der Freisetzungskinetiken*  
Deutsche Apotheker Zeitung 127, S. 2587 – 2588
  106. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H. K., Schäfer-Korting M. (2001)  
*Arzneimittelwirkungen*  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 8. Aufl., S. 647 – 652
  107. Neues Rezeptur-Formularium –NRF (2001)  
*Monographie 6.9.: Abführtee*  
Band I, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart / Govi-Verlag, Frankfurt,  
18. Ergänzung
  108. Niesel S. (1992)  
*Untersuchungen zum Freisetzungsverhalten und zur Stabilität ausgewählter wertbestimmender Pflanzeninhaltsstoffe unter besonderer Berücksichtigung moderner phytochemischer Analyseverfahren*  
Dissertation Freie Universität Berlin, **a**: S. 26; **b**: S. 29
  109. Österreichisches Arzneibuch (1990)  
*Monographie: Species laxantes*  
Amtliche Ausgabe Band III, Spezieller Teil K – Z  
Verlag der Österreichischen Staatsdruckerei
  110. Pharmakopoe für das Königreich Bayern (1856)  
Unveränderter Nachdruck  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 1988, S. 67 und S. 134
  111. Rauwald H.-W. (1983)  
*Neue Untersuchungen über Inhaltsstoffe der Kreuzdornrinde*  
Zeitschrift für Naturforschung, Section C: Biosciences 38, S. 173
  112. Rimpler H. (1999)  
*Biogene Arzneistoffe*  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, S. 362
  113. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main (Hrsg.) (2002)  
*Rote Liste 2002 - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland*  
Editio Cantor Verlag, Aulendorf **a**: Kap. 71 A.1.1.; **b**: Nr. 56 022, **c**: Nr. 56 019

- 
114. Roth C. (2001)  
*Gesamtkatalog*  
Fa. C. Roth, Karlsruhe, S. 789
115. Rücker G. (2001)  
*Massenspektrometrie* in: *Kommentar zum Europäischen Arzneibuch NT 2000*  
Hartke K., Hartke H., Mutschler E., Rücker G., Wichtl M. (Hrsg.)  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart / Govi-Verlag, Frankfurt 14. Lieferung  
Kap. 2.2.43
116. Sasaki K., Yamauchi K., Kuwano S. (1979)  
*Metabolic Activation of Sennoside A in Mice*  
*Planta medica* 37, S. 370 – 378
117. Schilcher H. (1990)  
*Phytopharmaka bei Magen- und Darmerkrankungen – Möglichkeiten und Grenzen der Phytotherapie*  
*Deutsche Apotheker Zeitung* 130, S. 558 – 599
118. Schneider-Leukel K. (1994)  
*Untersuchungen zur Flavonoidfreisetzung aus Drogen und Drogenmischungen bei der Teezubereitung*  
Dissertation Universität Regensburg, **a**: S. 19; **b**: S. 29; **c**: S. 140 – 148; **d**: S. 141
119. Schulz H.-U., Schürer M., Silber W. (1998)  
*Pharmakokinetische Untersuchungen eines Sennesfrüchte-Extraktes*  
*Zeitschrift für Phytotherapie* 19, S. 190 – 194
120. Schwendinger J., Schaaf D. (1996)  
*Halbbarkeits- und Herstellungsdaten deutscher Arzneimittel*  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 16. Auflage
121. Siegers C. P., Siemers J., Baretton G. (1993)  
*Sennosides and Aloin Do Not Promote Dimethylhydrazine-Induced Colorectal Tumors in Mice*  
*Pharmacology* 47, Suppl. 1, S. 205 – 208
122. Sticher O. (1999)  
*Phenolische Verbindungen* in: *Pharmakognosie – Phytopharmazie*  
Hänsel R., Sticher O., Steinegger E. (Hrsg.)  
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo,  
6. Aufl., Kap. 7, S. 890 – 923; **a**: S. 904
123. Stoll A., Becker B., Helfenstein A.† (1950)  
*Die Konstitution der Sennoside*  
*Helvetica Chimica Acta* 33, S. 313 – 336; **a**: S. 336; **b**: 318
124. Stoll A., Becker B., Kußmaul W. (1949)  
*Die Isolierung der Anthraglycoside aus Sennadrogen*  
*Helvetica Chimica Acta* 32, S. 1892 – 1903; **a**: S. 1894; **b**: S. 1897; **c**: S. 1898

- 
125. Störig H. J. (1999)  
*Kleine Weltgeschichte der Philosophie*  
Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, 17. Aufl., S. 320
126. Tanaka H., Murata R., Yoshida A., Hayashi S. (1982)  
*Analytical studies on the active constituents in crude drugs 5*  
*The structure of sennoside G, a new glucoside from senna*  
Chemical and Pharmaceutical Bulletin 30, S. 1550 – 1556
127. Teekanne, Fa. (2001)  
*Historische Entwicklung des Filterbeutels*  
www.teekanne.de
128. Terreaux C., Wang Q., Ioset J.-R., Ndjoko K., Grimminger W., Hostettmann K., (2002)  
*Complete LC/MS Analysis of a Tinneveli Senna Pod Extract and Subsequent Isolation and Identification of Two New Benzophenone Glucosides*  
Planta Medica 68, S. 349 – 354
129. Teuscher E. (1997)  
*Biogene Arzneimittel*  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 5. Aufl., S. 210 – 218
130. Tschirch A. (1917)  
*Handbuch der Pharmakognosie: Anthraglykosiddrogen - Cortex Rhamni Frangulae*  
Verlag von Chr. Herm. Tauchnitz, Leipzig, Band II, Abteilung 2, S. 1396 – 1402
131. ebd.  
*Folium Senna*, S. 1408 - 1421
132. Unger K. K. (Hrsg.) (1989)  
*Handbuch der HPLC – Teil 1 · Leitfaden für Anfänger und Praktiker*  
GIT Verlag, Darmstadt
133. Verma R. K., Uniyal G. C., Singh S. P., Sharma J. R., Gupta M. M. (1996)  
*Reverse-phase high performance liquid chromatography of sennosides in Cassia angustifolia*  
Phytochemical Analysis 7, S. 73 – 75
134. Weiß R. F. (1985)  
*Lehrbuch der Phytotherapie*  
Hippokrates Verlag, Stuttgart 6. Aufl., a: S. 141; b: S. 35
135. Westendorf J. (1993)  
*Pharmakologische und toxikologische Bewertung von Anthranoiden*  
Pharmazeutische Zeitung 138, S. 3896
136. Westendorf J. (1994)  
*Anthranoidlaxantien – Stufenplan berechtigt*  
Deutsche Apotheker Zeitung 134, S. 3437 – 3438



- 
137. Westendorf J., Marquardt H., v. Poginsky B., Dominiak M., Schmidt J. (1990)  
*Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones*  
Mutation Research 240, S. 1 – 12
138. Wichtl M. (2002)  
*Boldi folium* in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl., S. 92
139. Wichtl M. (2002)  
*Sennae folium* in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl., S. 563 – 567; **a**: S. 564
140. Wichtl M. (2002)  
*Sennae fructus acutifoliae*, *Sennae fructus angustifoliae* in:  
*Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl.,  
S. 568 – 571; **a**: S. 571; **b**: S. 569
141. Willuhn G. (2002)  
*Calendulae flos* in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl., S. 102
142. Willuhn G. (2002)  
*Liquiritiae radix* in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl., S. 347 – 351
143. Willuhn G. (2002)  
*Liquiritiae radix* in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl.,  
**a**: S. 350; **b**: S. 349; **c**: S. 347
144. Willuhn G. (2002)  
*Sambuci flos* in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl., S. 547
145. Willuhn G. (2002)  
*Taraxaci radix cum herba* in: *Teedrogen und Phytopharmaka* Wichtl M. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 4. Aufl., S. 597
146. Wright A., König G. (2000)  
*NMR-Spektroskopie* in: *Analytik biogener Arzneistoffe* Adam K. P., Becker H. (Hrsg.)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 37 – 55
147. Yamauchi K., Yagi T., Kuwano S. (1993)  
*Suppression of the Purgative Action of Rhein Anthrone, the Active Metabolite of Sennosides A  
an B, by Calcium Channel Blockers, Calmodulin Antagonists and Indometacin*  
Pharmacology 47, Suppl. 1, S. 22 – 31

## 9. Abkürzungsverzeichnis

% (m/m)	Massenprozent
% (V/V)	Volumenprozent
®	eingetragene Marke (früher: „Warenzeichen“)
Abb.	Abbildung
Abw.	Abweichung
AU	(relative) Absorptionseinheiten
Aufl.	Auflage
c	Konzentration
c <sub>max</sub>	Maximale Konzentration
c(t)	Konzentration zum Zeitpunkt t
ca.	circa
Ch. B.	Chargenbezeichnung
cm	Zentimeter
d	Tag(e)
δ	chemische Verschiebung
d. h.	das heißt
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAD	Photodiodenarraydetektor, -detektion
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DMSO, d <sub>6</sub> -	Dimethylsulfoxid, sechsfach deuteriertes -
ESI	Elektrospray-Ionisation
et al.	et alii (und andere)
excl.	ausgenommen (exclusiv)
Fa.	Firma
g	Gramm
gem.	gemäß
glc	Glucose, Glucosid
h	Stunde(n)
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie, -chromatogramm

---

HSL	„Hochschul-Lieferung“: Lösungsmittel minderer Reinheit
Hrsg.	Herausgeber
Kap.	Kapitel
kg	Kilogramm
$\lambda$	Wellenlänge
lt.	laut
LC/MS	Flüssigchromatographie mit anschließender Massenspektrometrie
Lit.	Literatur
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
mg	Milligramm
min	Minute
$\mu$ l	Mikroliter
ml	Milliliter
mod.	modifiziert
MS	Massenspektrometrie
MW	Mittelwert
n	Anzahl der untersuchten Stichproben
n. a.	nicht auswertbar
n. b.	nicht bestimmt, nicht bestimmbar
n. n.	nicht nachweisbar
Ndb.	Niederbayern
nm	Nanometer
NMR	Kernmagnetische Resonanz
o. e.	oben erwähnt
p. a.	pro analysi
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea)
ppm	parts per million
rel.	relativ
RP	Umkehrphase (reversed phase)
S.	Seite
s.	siehe
sec	Sekunde

---

sh	„Schulter“ (im UV-Absorptionsspektrum)
Suppl.	Supplement
T	Teil(e)
Tab.	Tab.
t <sub>R</sub>	Retentionszeit
U	Umdrehungen
u	atomare Masseneinheit
u. a.	unter anderem
UF	Umrechnungsfaktor
UV	ultraviolett
v. a.	vor allem
vgl.	vergleiche
Vis	im sichtbaren Licht
z. B.	zum Beispiel