



Modernisierung der Arzneipflanzenmonographien der Schweizer Pharmakopöe

Zürcher Hochschule
für Angewandte Wissenschaften

**zh
aw**

Prof. Beat Meier

Pflanzenmonographien in Ph. Eur. 8th Edition

Ausgangslage

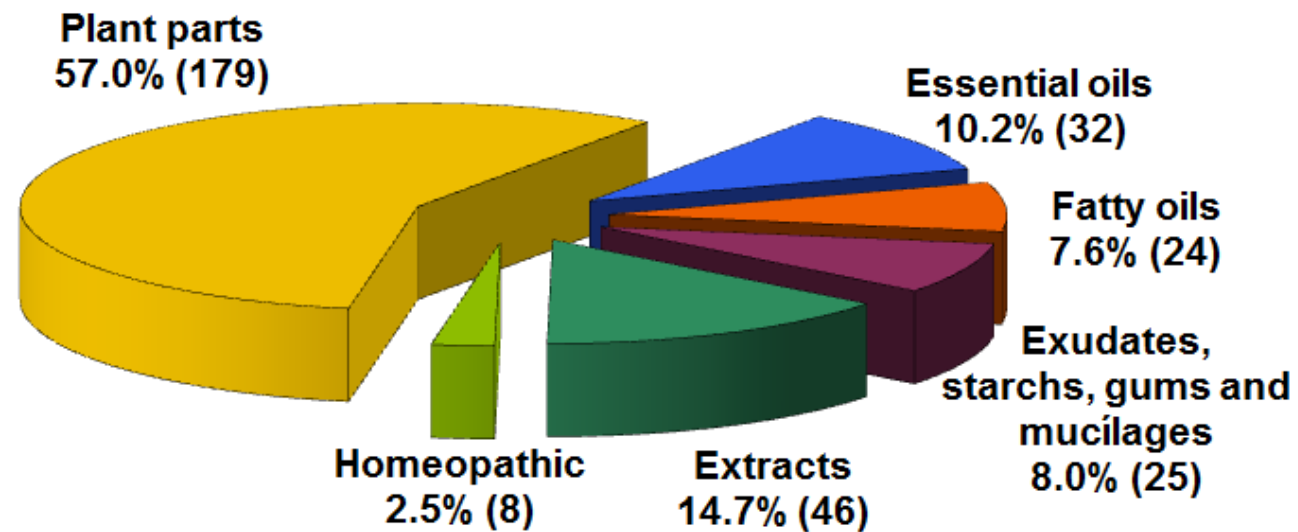


- ✓ **22 general methods** specific to Pharmacognosy.
 - ✓ **2 texts** on control of the **microbiological quality** of herbal products
 - ✓ **7 general monographs**
- ✓ **314 monographs** on herbal drugs and herbal drug preparations

Pflanzenmonographien in Ph. Eur. 8th Edition

8th Edition* (2014-2016)

314 monographs



*) Including supplement 8.1 and 8.2

Aufbau einer Arzneipflanzenmonographie

Eucalyptus leaf

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.0

Loss on drying (2.2.32): maximum 10 per cent, determined on 1.000 g of the powdered drug (355) (2.9.12) by drying in an oven at 105 °C for 2 h.

Ash insoluble in hydrochloric acid (2.8.1): minimum 3.0 per cent and maximum 15.0 per cent.

Total ash (2.4.16): minimum 12.0 per cent and maximum 27.0 per cent.

ASSAY

Stock solution. In a 100 mL round-bottomed flask, introduce 0.800 g of the powdered drug (355) (2.9.12), add 1 mL of a 5 g/L solution of hexamethylenetetramine R, 20 mL of acetone R and 2 mL of hydrochloric acid R1. Boil the mixture under a reflux condenser for 30 min. Filter the liquid through a plug of absorbent cotton into a flask. Add the absorbent cotton to the residue in the round-bottomed flask and extract with 2 quantities, each of 20 mL, of acetone R, each time boiling under a reflux condenser for 10 min. Allow to cool and filter each extract through a plug of absorbent cotton into the flask. After cooling, filter the combined acetone extracts through a filter paper into a volumetric flask and dilute to 100.0 mL with acetone R by rinsing the flask and the filter paper. Introduce 20.0 mL of the solution into a separating funnel, add 20 mL of water R and shake the mixture with 1 quantity of 15 mL and then 3 quantities, each of 10 mL, of ethyl acetate R. Combine the ethyl acetate extracts in a separating funnel, wash with 2 quantities, each of 50 mL, of water R, and filter the extracts over 10 g of anhydrous sodium sulfate R into a volumetric flask. Dilute to 50.0 mL with ethyl acetate R.

Test solution. To 10.0 mL of the stock solution add 1 mL of aluminium chloride reagent R and dilute to 25.0 mL with a 5 per cent V/V solution of glacial acetic acid R in methanol R.

Compensation solution. Dilute 10.0 mL of the stock solution to 25.0 mL with a 5 per cent V/V solution of glacial acetic acid R in methanol R.

Measure the absorbance (2.2.25) of the test solution after 30 min, by comparison with the compensation solution at 425 nm. Calculate the percentage content of flavonoids, calculated as isouercitrin, from the expression:

$$\frac{A \times 1.25}{m}$$

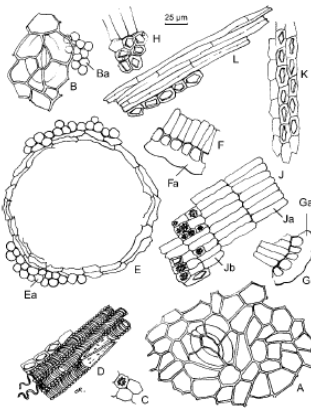
i.e. taking the specific absorbance of isouercitrin to be 500,

A = absorbance at 425 nm,

m = mass of the substance to be examined, in grams.

margin is even and somewhat thickened. On both surfaces are minute, irregularly distributed, warty dark brown spots. Small oil glands may be seen in transmitted light.

R. Reduce to a powder (355) (2.9.12). The powder is greyish-green. Examine under a microscope, using chloral hydrate solution R. The powder shows the following diagnostic characters: fragments of glabrous lamina with small thick-walled epidermal cells bearing a thick cuticle, numerous anomocytic stomata (2.8.3) of more than 80 µm in diameter and occasionally groups of brown cork cells, 300 µm in diameter and brownish-black in their centre; fragments of isobilateral mesophyll with 2-3 layers of palisade parenchyma on each side and in the centre several layers of spongy mesophyll with elongated cells with the same orientation as the palisade cells and containing prisms and cluster crystals of calcium oxalate; fragments of mesophyll containing large schizogenous oil glands.



A. Thick-walled epidermal cells and anomocytic stomata, in surface view

B. Thick-walled epidermal cells and anomocytic stomata, with attached palisade parenchyma (Ba), in surface view

C. Parenchyma cells with cluster crystal of calcium oxalate

D. Vascular tissue

E. Schizogenous oil gland with attached palisade parenchyma (Ea)

F and G. Epidermis covered by a thick cuticle (Fa and Ga), in transverse section

H and J. Palisade parenchyma (Ja) with attached spongy mesophyll (Jb) containing prisms and cluster crystals of calcium oxalate

I. Cells containing prisms of calcium oxalate

L. Fibres

Figure 1320-1. - Illustration of powdered herbal drug of eucalyptus leaf (see Identification B)

C. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. Shake 0.5 g of the freshly powdered drug (355) (2.9.12) with 5 mL of toluene R for 2-3 min and filter over about 2 g of anhydrous sodium sulfate R.

Reference solution. Dissolve 50 µL of cineole R in toluene R and dilute to 5 mL with the same solvent.

Plate: TLC silica gel plate R.

Mobile phase: ethyl acetate R, toluene R (10:90 V/V).

Application: 10 µL, as bands.

EUCALYPTUS LEAF

Eucalypti folium

DEFINITION

Whole or cut dried leaves of older branches of *Eucalyptus globulus* Labill.

Content: minimum 20 mL/kg of essential oil for the whole drug (anhydrous drug) and minimum 15 mL/kg of essential oil for the cut drug (anhydrous drug).

CHARACTERS

Aromatic odour of cineole.

IDENTIFICATION

A. The leaves which are mainly greyish-green and relatively thick are elongated, elliptical and slightly sickle-shaped and usually up to 25 cm in length, and up to 5 cm in width. The petiole is twisted, strongly wrinkled and is 2-3 cm, rarely 5 cm, in length. The coriaceous, stiff leaves are entire and glabrous and have a yellowish-green mid rib. Lateral veins anastomose near the margin to a continuous line. The

Index of a product monograph

1. Definition
2. Production
3. Characters
4. Identification
5. Tests
6. Assay
7. Conservation
8. Labelling

Aufbau einer Arzneipflanzenmonographie

Technical guides

European Pharmacopoeia Style Guide

- ▶ European Pharmacopoeia Style Guide, August 2014

Structure Nomenclature

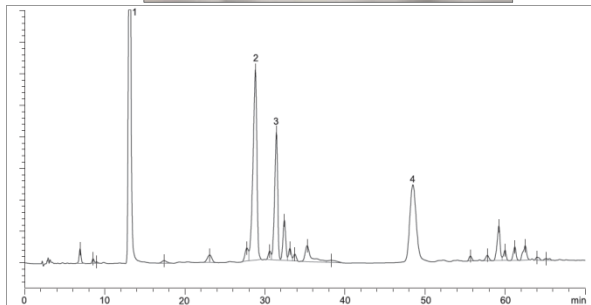
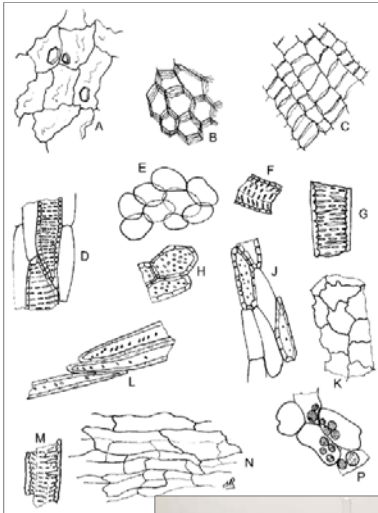
- ▶ Guide to the Graphic Representation and Nomenclature of Chemical Formulae in the European Pharmacopoeia, 2nd Edition 2011

Elaboration of Monographs

- ▶ NEW: Technical Guide for the elaboration of monographs, 7th Edition 2015
- ▶ Guide for the elaboration of monographs on homoeopathic preparations (2013 Edition)
- ▶ Technical Guide for the elaboration and use of monographs on human plasma-derived products (2011)
- ▶ Guide for the elaboration of monographs on synthetic peptides and recombinant DNA proteins (2010)
- ▶ Technical Guide for the elaboration of monographs on radiopharmaceutical preparations (2010)
- ▶ Technical Guide for the elaboration and use of monographs for immunological veterinary medicinal products (2010)
- ▶ Guide for the elaboration of monographs on vaccines for veterinary use (2008)
- ▶ Technical Guide for the elaboration of monographs on vaccines and other immunological human medicinal products (2008)
- ▶ Technical Guide for the elaboration of monographs on fatty oils and derivatives (2007)
- ▶ Technical Guide for the elaboration of monographs on herbal drugs and herbal drug preparations (2007)
- ▶ Bacterial endotoxins Ph. Eur. policy for substances for pharmaceutical use (2015)
- ▶ Guiding principles for Finished products (2014)

<https://www.edqm.eu/en/technical-guides-589.html>

Fortschritte bei der Entwicklung der Monographien



- ✓ **Illustrations** of powdered herbal drugs
- ✓ **Herbal reference substances (HRS)**
- ✓ Update of **assay methods** from spectrophotometric methods to HPLC/GC methods
- ✓ **Improvement of identification by TLC: HPTLC, method and result descriptions**

Fortschritte Identitätsprüfung C mit HPTLC

Publikation farbiger Abbildungen von Chromatogrammen

- ▶ Nicht in Ph.Helv. publiziert, sondern als ergänzende Unterlage auf der Website.
bei Ph.Eur. Publikation in Knowledge database (verfügbar on-line für Abonnenten).
- ▶ Rechtlich nicht bindend, zur Information
- ▶ Abbildung verschiedener Chargen zur Darstellung der biologischen Variabilität

Fortschritte Identitätsprüfung C mit HPTLC

Chromatogramme

Folgende Illustrationen zu chromatographischen Prüfungen pflanzlicher Arzneimittel enthalten Schemata und Chromatogramme. Sie dienen der Information.

Bitterorangenfluidextrakt, Eingestellter CH 26

Bitterorangenschalensirup CH 30

Citronellgeist, Zusammengesetzter CH 71

Galgant CH 118

Hamamelisfluidextrakt CH 127

Johanniskraut-Triebspitzen, CH 299

Kamillenfluidextrakt, Eingestellter CH 173

Katzenfoetchenbluete, Gelbe CH 128

Laerchenterpentin CH 262

Orangenschale, Frische CH 28

Orangentinktur, Suesse CH 29

Pfefferminzgeist, CH 175

Salbeioel (HPTLC) CH 238

Salbeioel (GC) CH 238

Schafgarbenbluete CH 184

Zitronenschale, Frische CH 154

Zitronentinktur CH 156

Wacholdergeist zur aeusserlichen Anwendung CH 139

Beispiel Ph. Helv.



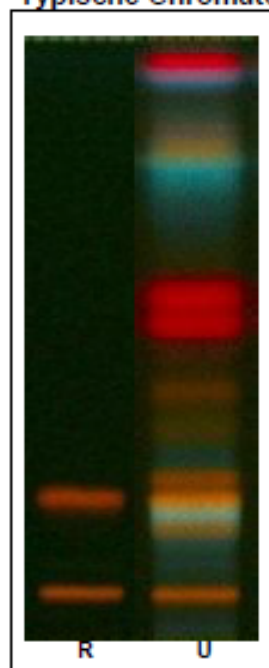
Nicht-verbindliche HPTLC-Illustrationen von
Frische Johanniskraut-Triebspitzen, CH 299, Ph.Helv. 11.2

Schema gemäss Monographie

Oberer Plattenrand	
	eine rot fluoreszierende Zone
	2 rot fluoreszierende Zonen (Hypericin und Pseudohypericin)
	2 gelbe oder orange fluoreszierende Zonen
Hyperosid: eine gelbe oder orange fluoreszierende Zone	eine gelbe oder orange fluoreszierende Zone eine gelbe oder orange fluoreszierende Zone (Hyperosid)
Rutin: eine gelbe oder orange fluoreszierende Zone	eine gelb oder orange und eine hellblau fluoreszierende Zone, meist überlagert eine gelb oder orange fluoreszierende Zone (Rutin)
Referenzlösung	Untersuchungslösung

_____: Drittelsabschnittmarkierung

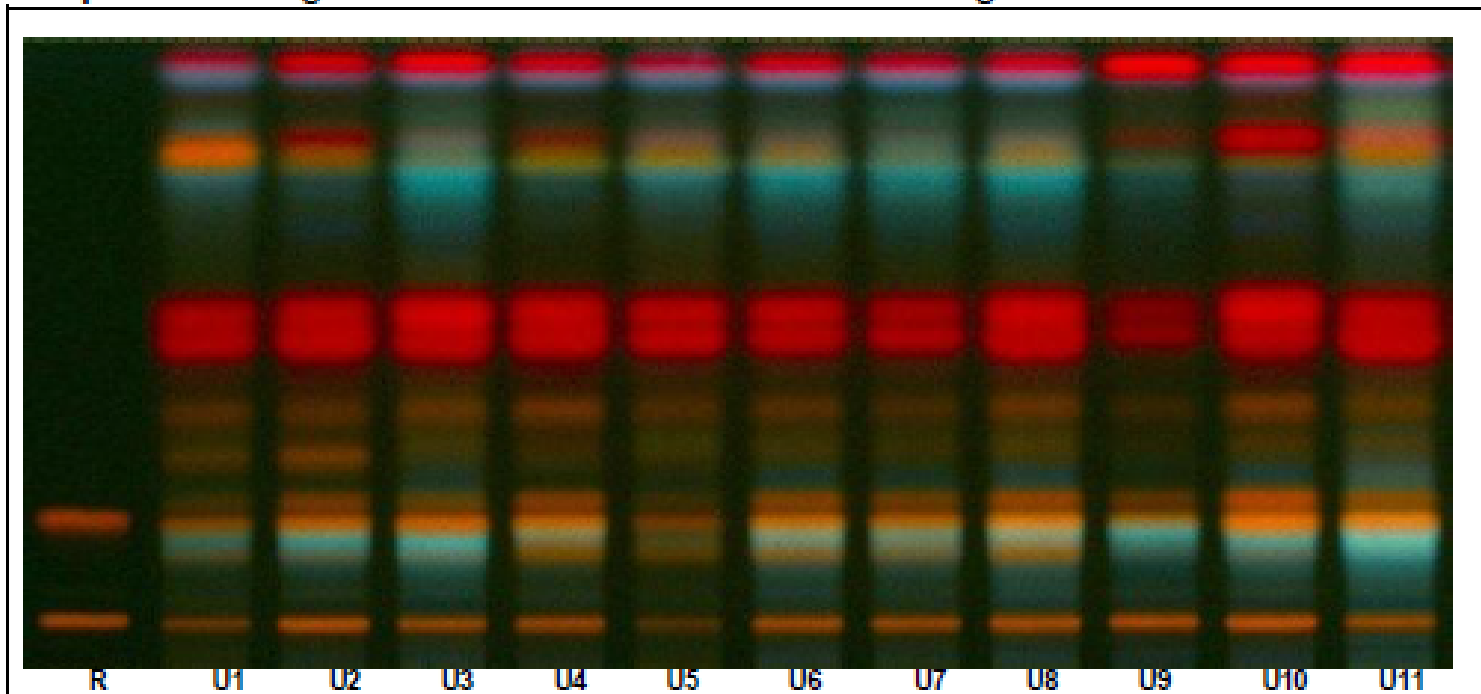
Typische Chromatogramme²



R: Referenzlösung
U: Untersuchungslösung

Beispiel Ph. Helv.

Beispielchromatogramme² unterschiedlicher Untersuchungsmaterialien

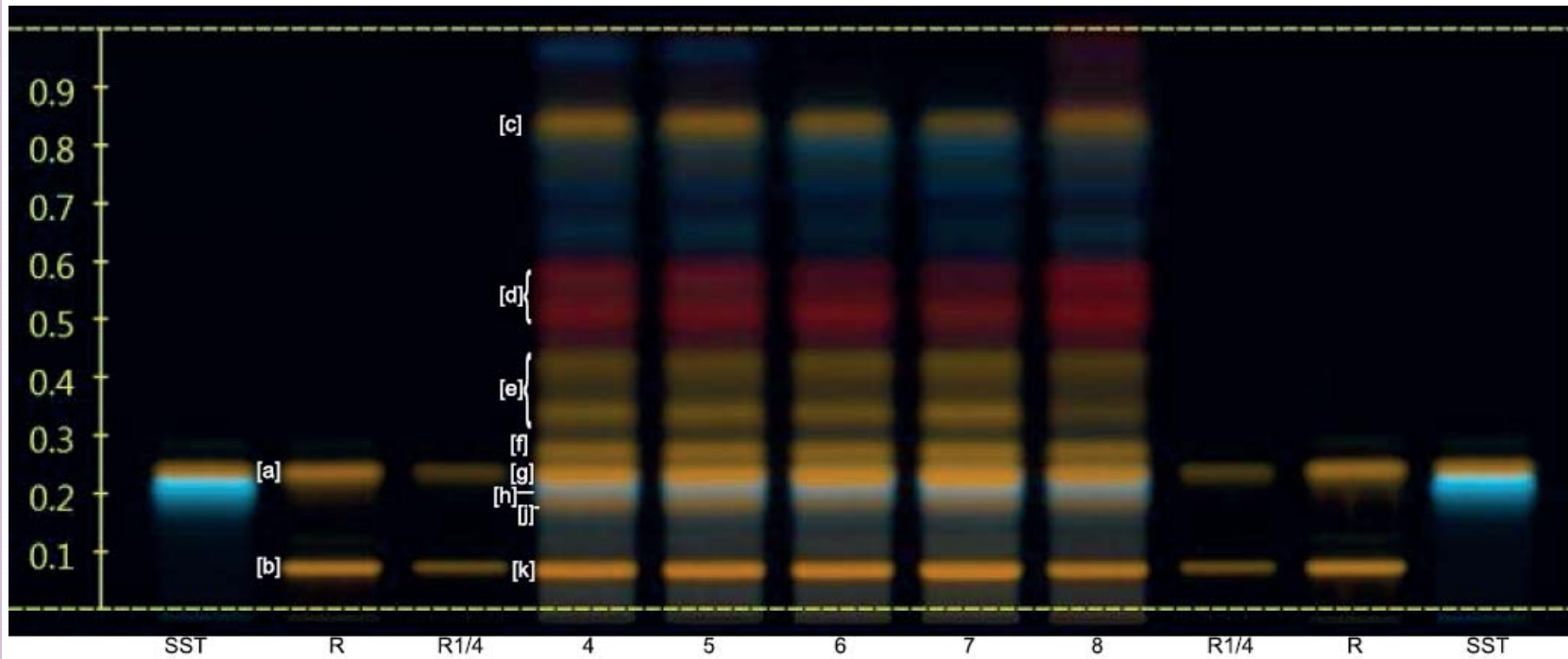


R: Referenzlösung

U1-U11: Untersuchungslösungen 1-11; Frische Johanniskraut-Triebspitzen (*Hyperici summitates cum floribus recentes*)

Abbildungen Ph.Eur. in Zukunft

Entwicklungen HPTLC

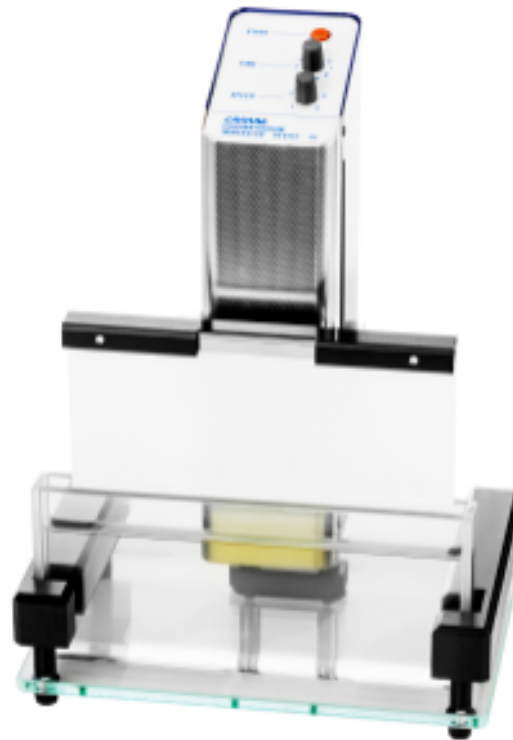


Abbildungen HPTLC Ph.Eur. in Zukunft

<u>Top of the plate</u>	
_____	<u>[c] A weak to equivalent yellow or orange fluorescent zone</u>
_____	<u>[d] 2 red fluorescent zones (hypericin and pseudohypericin)</u>
_____	<u>[e] 2 weak to equivalent yellow or orange fluorescent zones</u>
_____	<u>[f] A weak to equivalent yellow or orange fluorescent zone</u>
<u>[a] Hyperoside: a yellow or orange fluorescent zone</u>	<u>[g] An intense yellow or orange fluorescent zone (hyperoside)</u>
_____	<u>[h] A weak to equivalent light blue fluorescent zone (chlorogenic acid)</u>
_____	<u>[j] A weak yellow or orange fluorescent zone</u>
<u>[b] Rutin: a yellow or orange fluorescent zone</u>	<u>[k] A yellow or orange fluorescent zone (rutin)</u>
<u>Reference solution (a)</u>	<u>Test solution</u>

HPTLC – Fortschritte in Technologie

Tauchen statt Sprühen



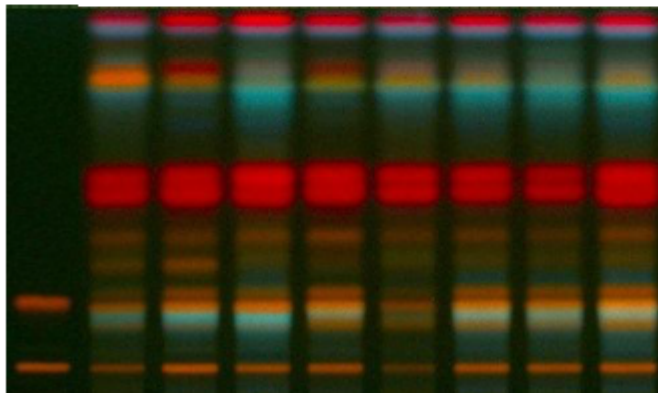
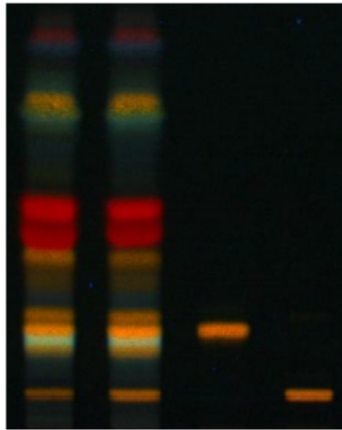
For proper execution of the dipping technique, the chromatogram must be immersed and withdrawn at a controlled uniform speed. By maintaining a well defined vertical speed and immersion time, derivatization conditions can be standardized and «tide marks», which can interfere with densitometric evaluation, are avoided.

Abbildungen HPTLC Ph.Eur. in Zukunft

Entwicklungen HPTLC

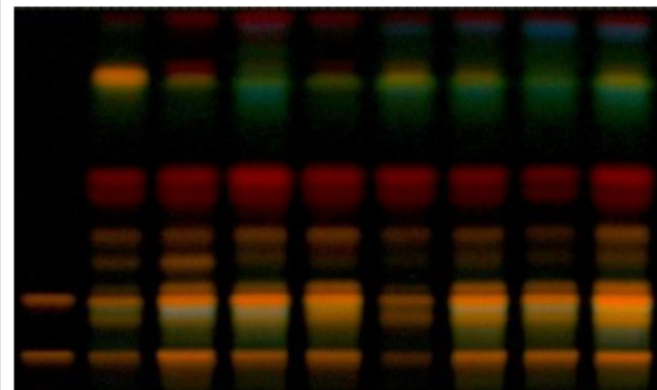
Monographie lat.
HPTLC gesprüht

Hyperici summitates cum floribus recentes (ÜB, BM)



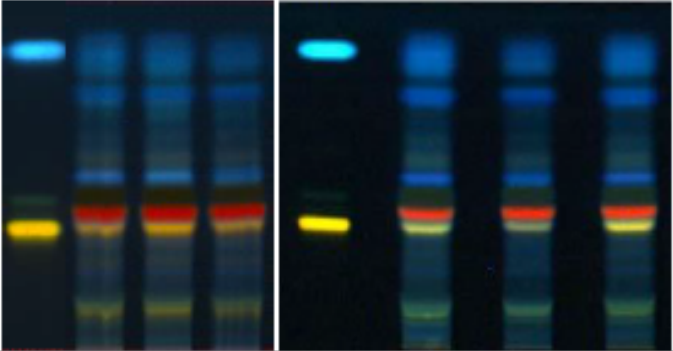
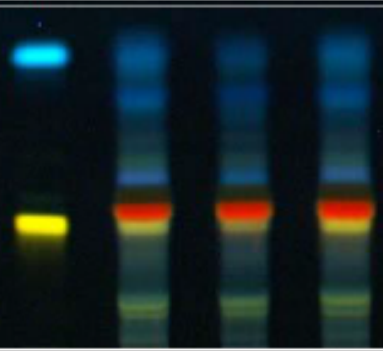
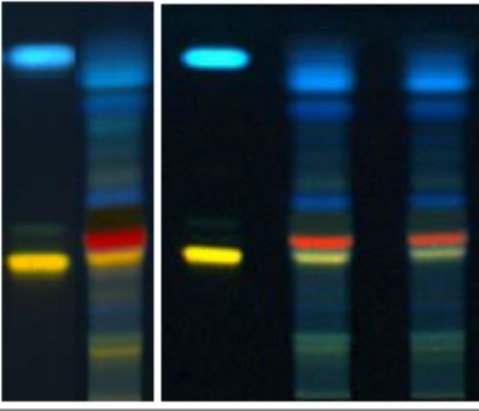
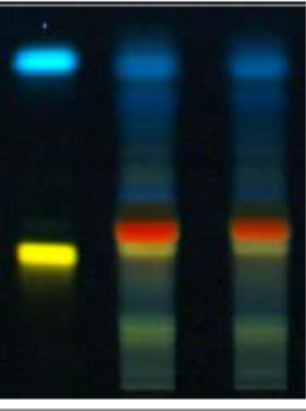
Monographie dt.
HPTLC getaucht

Frische Johanniskraut-Triebspitzen (BM)



Abbildungen HPTLC Ph.Eur. in Zukunft

Entwicklungen HPTLC

Monographie lat. HPTLC gesprüht	Monographie dt. HPTLC getaucht
<p data-bbox="548 555 1196 582">Aurantii amari extractum fluidum normatum (BM, SM)</p> 	<p data-bbox="1272 555 1787 582">Eingestellter Bitterorangenfluidextrakt (SM)</p> 
<p data-bbox="548 970 1061 997">Aurantii amari flavedinis sirupus (BM, SM)</p> 	<p data-bbox="1272 970 1653 997">Bitterorangenschalensirup (SM)</p> 

In Ph.Helv. gelöschte Monographien

a) Monographien, die in die Ph. Eur. übergegangen sind

Nummer Ph. Helv.	Aufgehobene Monographien der Ph. Helv.	Nummer Ph. Eur.	Monographie in der der Ph. Eur.7
CH 55	Cayennepfefferfluidextrakt, Eingestellter [Capsici extractum fluidum normatum]	e 2529	Cayennepfefferdickextrakt, Eingestellter [Capsici extractum spissum normatum]
CH 229	Seifenrinde [Quillaiiae cortex]	e 1843	Seifenrinde [Quillajae cortex]

Kamillenextrakte

11.1/CH 173

Eingestellter Kamillenfluidextrakt

Matricariae extractum fluidum normatum

Monographie 01/2008:1544

Definition

Der aus **Kamillenblüten (Matricariae flos)** hergestellte eingestellte Fluidextrakt

Gehalt: 80 bis 120 Prozent des in der Beschriftung angegebenen nominalen Gehalts an ätherischem Öl. Der nominale Gehalt an ätherischem Öl liegt zwischen 0,08 und 0,18 Prozent (*m/m*).

Herstellung

Kamillenblüten (1400)	100 g
Ammoniak-Lösung 10%	7 g
Wasser, Gereinigtes	q.s.
Ethanol 96%	q.s.

Die frisch zerkleinerten Kamillenblüten werden mit 442 g einer Mischung von 7 g Ammoniak-Lösung 10%, 210 g gereinigtem Wasser und 225 g Ethanol 96% 2 bis 8 Tage lang bei Raumtemperatur mazeriert (17.6). Anschliessend wird die Mischung abgepresst. Die Pressflüssigkeit wird filtriert. Falls erforderlich können für die Filtration geeignete Hilfsmittel verwendet werden. Nach Bestimmen des Gehalts (siehe «Gehaltsbestimmung») wird der Extrakt mit einer Mischung von 1 T. Wasser und 1 T. Ethanol 96% auf den vorgeschriebenen Wert eingestellt.

MATRICARIA LIQUID EXTRACT

Matricariae extractum fluidum

DEFINITION

Liquid extract produced from *Matricaria flower (0404)*.

Content: minimum 0.30 per cent of blue residual oil.

PRODUCTION

The extract is produced from the herbal drug by a suitable procedure for liquid extracts using a mixture of 2.5 volumes of a 10 per cent *m/m* solution of ammonia (NH₃), 47.5 volumes of water and 50 volumes of ethanol (96 per cent).

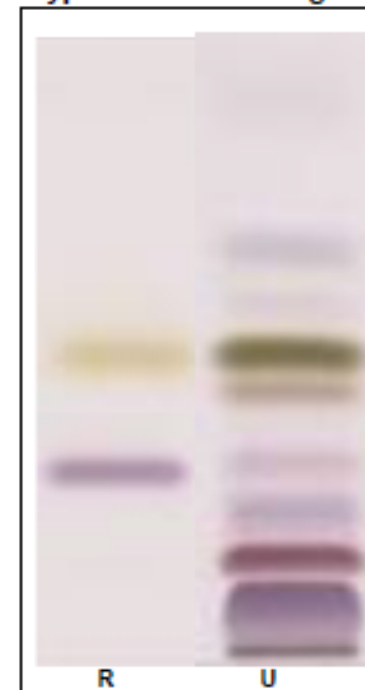
Kamillenextrakte

Schema gemäss Monographie

Oberer Plattenrand	
_____	_____
Bornylacetat: eine gelblich braune Zone	eine schwache, violette Zone eine grünlich braune Zone (En-In-Dicycloether) eine schwache, bräunliche Zone
_____	_____
(-)- α -Bisabolol: eine rötlich violette Zone	eine schwache, rötlich violette Zone ((-)- α -Bisabolol) eine schwache, violette Zone eine intensive, rötlich violette Zone
Referenzlösung	Untersuchungslösung

_____ : Drittelsabschnittmarkierung

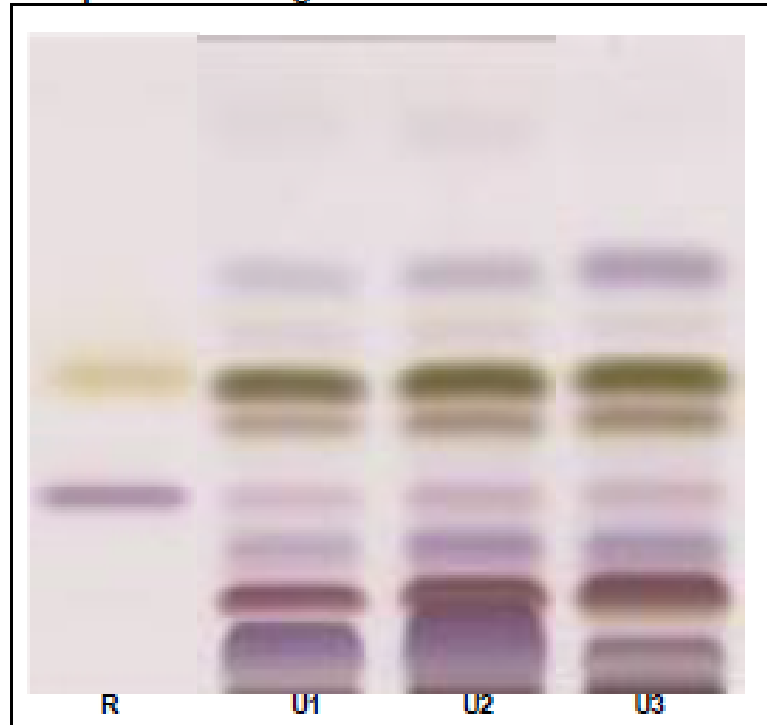
Typische Chromatogramme³



R: Referenzlösung
U: Untersuchungslösung

Kamillenextrakte

Beispielchromatogramme³ unterschiedlicher Untersuchungsmaterialien



R: Referenzlösung

U1-U3: Untersuchungslösungen 1-3; Eingerichteter Kamillenflui-
dextrakt (*Matricariae extractum fluidum normatum*)

Extrakte

11.1/17.06.00

17.6 Herstellungsmethoden für Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen

Pflanzliche Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen müssen den Anforderungen der anwendbaren allgemeinen Monographien der Ph. Eur. entsprechen. Die nachstehend aufgeführten Anforderungen gelten in Ergänzung dazu.

07/2015:0765

HERBAL DRUG EXTRACTS

Plantarum medicinalium extracta

DEFINITION

Herbal drug extracts are liquid (liquid extraction preparations), semi-solid (soft extracts and oleoresins) or solid (dry extracts) preparations obtained from *Herbal drugs (1433)* using suitable solvents.

An extract is essentially defined by the quality of the herbal drug, by its production process (extraction solvent(s), method of processing, etc.) and by its specifications.

European Pharmacopoeia monographs for extracts cover the genuine (native) extract and, where present, excipients.

Extrakte

11.0/17.06.04

17.6.4 Digestion

Die Digestion ist eine in der Regel bei 40 bis 50 °C in nicht fließender Extraktionsflüssigkeit vorzunehmende Mazeration pflanzlicher Drogen von vorgeschriebenem Zerkleinerungsgrad. Die pflanzliche Droge ist, falls nichts anderes vorgeschrieben, angemessen zu zerkleinern. Empfohlen werden folgende Siebgrößen:

Blätter, Blüten und Kräuter	(4000)
Hölzer, Rinden, Wurzeln und Rhizome	(2800)
Früchte und Samen	(1400)

Die Digestion wird unter häufigem, kräftigem Umrühren während der vorgeschriebenen Zeit in einem geeigneten, bedeckten, vor Licht schützenden Behältnis vorgenommen. Nach dem Erkalten auf Raumtemperatur wird der Auszug koliert und abgepresst; Kolatur und Pressflüssigkeit werden vereinigt und filtriert. Falls erforderlich, wird das Filtrat, wie in der Monographie **Extrakte (Extracta)** beschrieben, auf den vorgeschriebenen Wert eingestellt.

Extrakte

17.6	Herstellungsmethoden für Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen.	158
17.6.1	Trocknung	158
17.6.2	Zerkleinerung.	158
17.6.3	Mazeration	158
17.6.4	Digestion	158
17.6.5	Perkolation.	159
17.6.6	Wirbelextraktion	159
17.6.7	Weitere Verfahren	159

Aromatische Wässer

11.0/CH 20

Aromatische Wässer

Aquae aromaticae

Definition

Aromatische Wässer sind gesättigte wässrige Lösungen von ätherischen Ölen.

Herstellung

Aromatische Wässer werden nach folgender allgemeiner Vorschrift bei Bedarf frisch hergestellt:

Aetherisches Öl	0,15 g
Ethanol 96%	0,5 g
Wasser, Gereinigtes	100 g

Das ätherische Öl wird im Ethanol 96% gelöst. Diese Lösung wird mit dem ausgekochten und auf 50 °C abgekühlten, gereinigten Wasser kräftig geschüttelt und anschliessend durch ein mit gereinigtem Wasser befeuchtetes Filter filtriert.

Eigenschaften

Farblose, klare bis höchstens schwach opaleszierende Flüssigkeiten, die nach dem verwendeten ätherischen Öl riechen und schmecken

Lagerung

Verfallsdatum: 4 Wochen

Aufbrauchsfrist: zum sofortigen Gebrauch bestimmt

Aromatische Wässer

Aufgabenstellung:

Entsprechen aromatische Wässer den Anforderungen der PhEur bezüglich Keimbelastung?

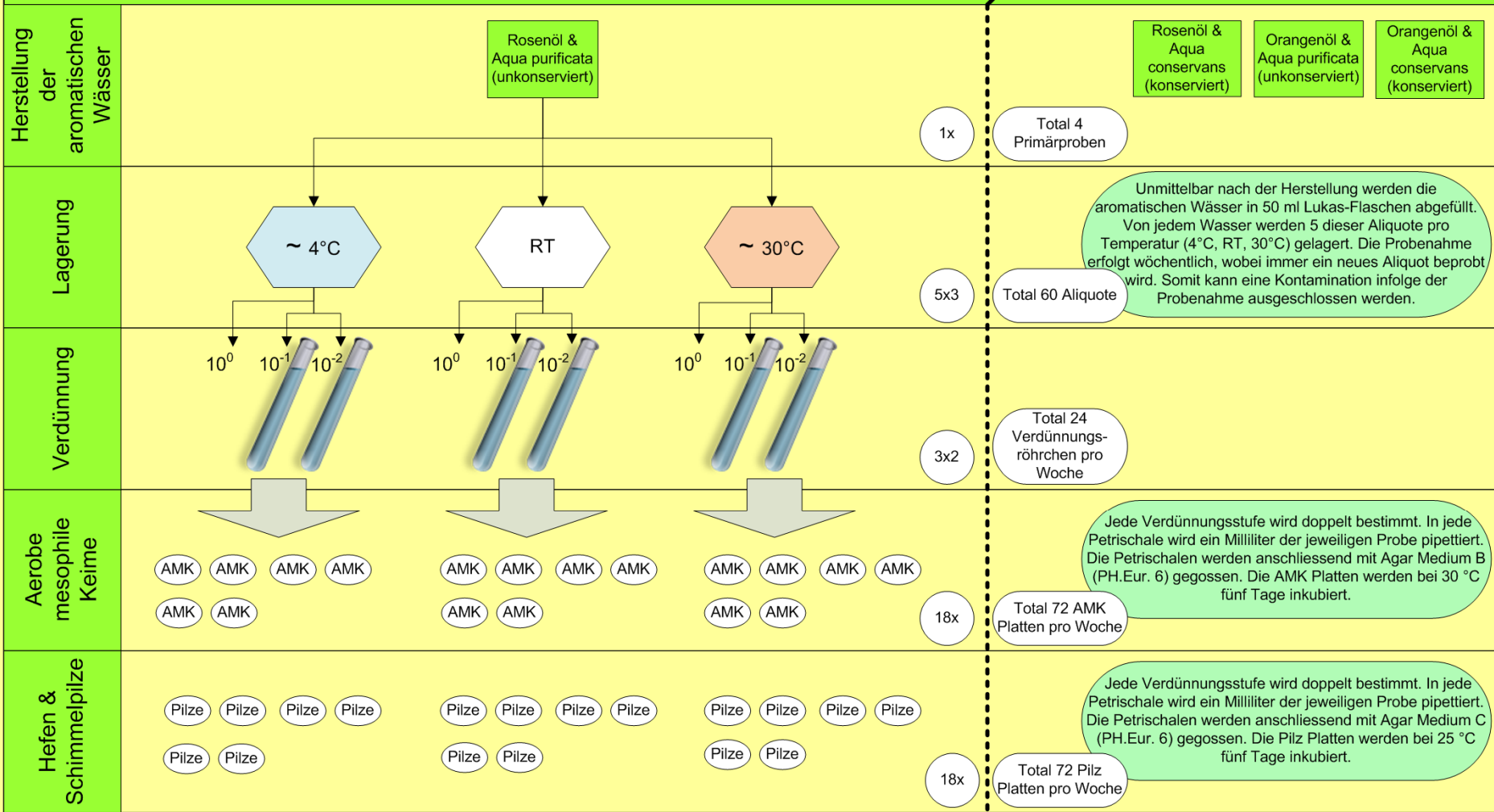
Können Sie vier Wochen aufbewahrt werden?

Aromatische Wässer - Mikrobiologie

Probenaufbereitung für die Untersuchung der mikrobiologischen Stabilität aromatischer Wässer

Semesterarbeit 5. Semester
Shaikh Rafeek BT06 ZHAW

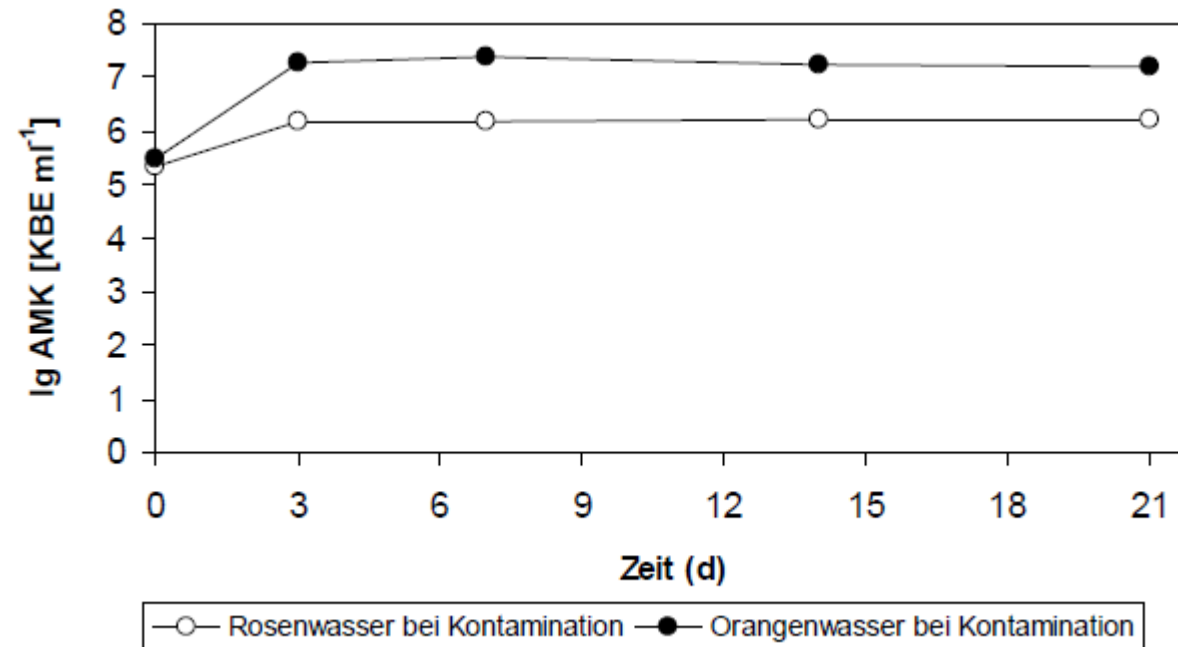
Aufbereitung für Rosenwasser unkonserviert (gilt stellvertretend für alle vier Proben)



Aromatische Wässer - Mikrobiologie

Lager- bedingungen		Rosenwasser konserviert				Rosenwasser unkonserviert			
		Gesamtzahl aerober mesophiler Keime [KBE ml ⁻¹]	Beurteilung nach Ph.Eur. Grenzwert 10 ⁴ [KBE ml ⁻¹]	Gesamtzahl Hefen und Schimmelpilze [KBE ml ⁻¹]	Beurteilung nach Ph.Eur. Grenzwert 10 ² [KBE ml ⁻¹]	Gesamtzahl aerober mesophiler Keime [KBE ml ⁻¹]	Beurteilung nach Ph.Eur. Grenzwert 10 ⁴ [KBE ml ⁻¹]	Gesamtzahl Hefen und Schimmelpilze [KBE ml ⁻¹]	Beurteilung nach Ph.Eur. Grenzwert 10 ² [KBE ml ⁻¹]
4 °C	0 Tage	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
	7 Tage	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	2	✓	<10 ⁰	✓
	14 Tage	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
	21 Tage	85	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
	28 Tage	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
RT	0 Tage	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
	7 Tage	0.5	✓	<10 ⁰	✓	0.5	✓	<10 ⁰	✓
	14 Tage	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
	21 Tage	124	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
	28 Tage	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
30 °C	0 Tage	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
	7 Tage	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
	14 Tage	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
	21 Tage	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓
	28 Tage	0.5	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓	<10 ⁰	✓

Aromatische Wässer - Mikrobiologie



Keimwachstum nach Belastung



Aromatische Wässer – physikalische Stabilität

Tabelle 7: pH-Werte der aromatischen Wässer während einer Lagerzeit von 4 Wochen bei RT.

	konserviertes Orangenwasser	unkonserviertes Orangenwasser	konserviertes Rosenwasser	unkonserviertes Rosenwasser	gereinigtes Wasser
Woche 1	6.79	6.81	6.89	6.94	6.94
Woche 2	6.84	6.87	6.92	6.91	6.81
Woche 3	6.78	6.79	6.91	6.93	6.69
Woche 4	6.84	6.82	6.87	6.90	6.67

Aromatische Wässer – physikalische Stabilität

Tabelle 8: Auswertung der visuellen Veränderung

Orangenwasser bei Beginn der Lagerung (Woche 1).	Orangenwasser bei Ende der Lagerung (Woche 4).
	

Daten aus Semesterarbeit ZHAW, Shaik Rafeek

Thymianfluidextrakt

11.0/CH 272

Eingestellter Thymianfluidextrakt

Thymi extractum fluidum normatum

Definition

Eingestellter Thymianfluidextrakt enthält mindestens 0,025 und höchstens 0,035 Prozent (*m/m*) wasserdampfvlüchtige Phenole, berechnet als Thymol ($C_{10}H_{14}O$; M_r 150,2).

Herstellung

Thymian (710)	100 g
Glycerol 85%	q.s.
Ethanol 96%	q.s.
Ammoniak-Lösung 10%	q.s.
Wasser, Gereinigtes	q.s.

Der frisch pulverisierte Thymian wird mit 300 g einer Mischung von 1,5 T. Ammoniak-Lösung 10%, 30 T. Glycerol 85%, 105 T. Ethanol 96% und 163,5 T. gereinigtem Wasser 5 Tage lang bei Raumtemperatur mazeriert (17.6), anschliessend wird abgepresst. Die Pressflüssigkeit wird filtriert. Im Filtrat wird der Gehalt an Phenolen bestimmt (siehe «Gehaltsbestimmung») und mit einer Mischung von 3,5 T. Ethanol 96% und 6,5 T. gereinigtem Wasser auf den vorgeschriebenen Wert eingestellt.

- ➔ **Glycerolkonzentration 10% (m/m)**
- ➔ **Ethanolkonzentration 33.6% (m/m)**
- ➔ **Ammoniakkonzentration 0.05% (m/m)**
- ➔ **DLV: 1:3**
- ➔ **Mazeration während 5 Tagen**

Thymianfluidextrakt - Extraktionszeit

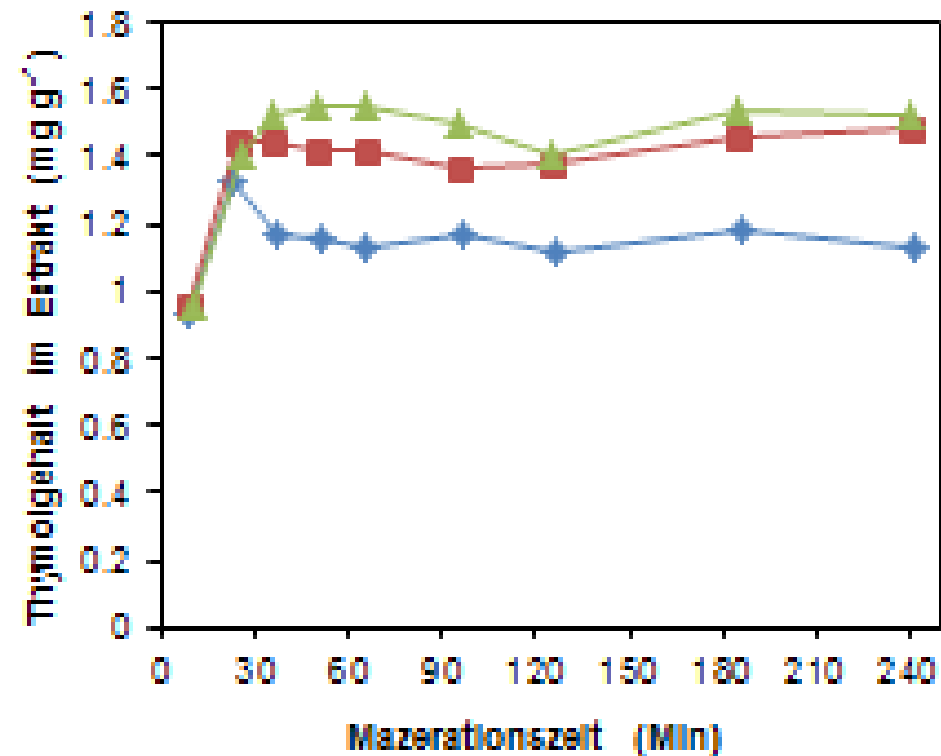
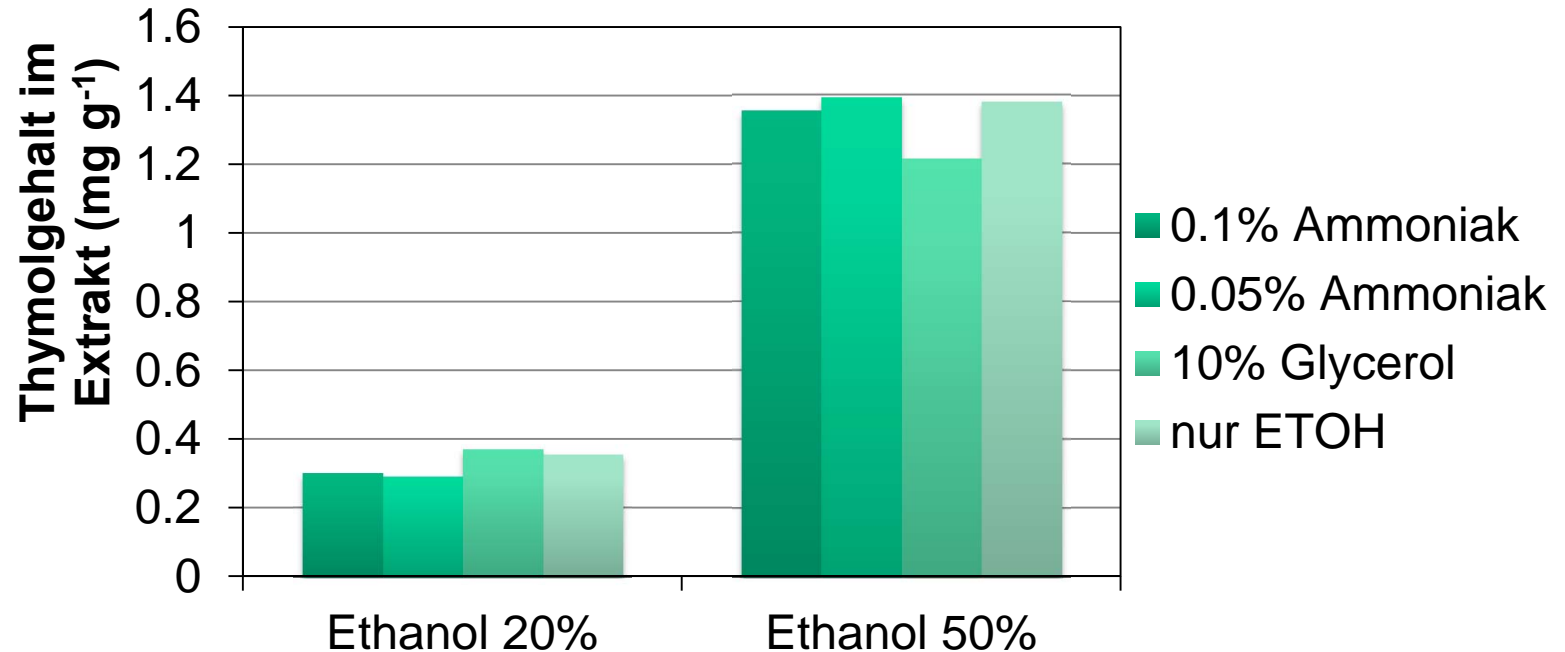


Abbildung 18 Extraktionskurven der Mazerationen mit Ethanolkonzentrationen von 40% (blau ◆), 50% (rot ■) und 60% (grün ▲) im Extraktionsmittel.

Thymianfluidextrakt - Extraktionsmittel



- Keine Verbesserung der Thymolausbeute durch die Zugabe von Ammoniak oder Glycerin

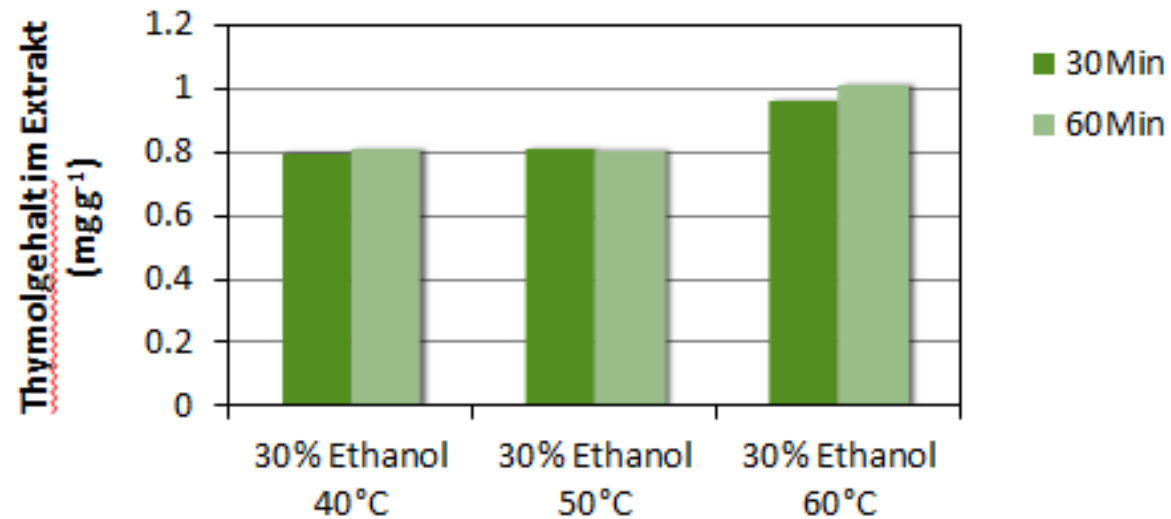
Thymianfluidextrakt - Digestion

Revision Präparatemonographien

Lösungsmittel	Temperatur	Thymolgehalt im Extrakt (mg g ⁻¹)	Verbesserungs-faktor
Ethanol 20%	Raumtemperatur	0.355	
	40°C	0.402	1.13
	60°C	0.593	1.67
	70°C	0.526	1.48
Ethanol 30%	Raumtemperatur	0.638	
	60°C	0.982	1.54
Ethanol 50%	Raumtemperatur	1.382	
	60°C	1.406	1.02

Thymianfluidextrakt - Digestion

- Festlegung der Digestionstemperatur und Dauer

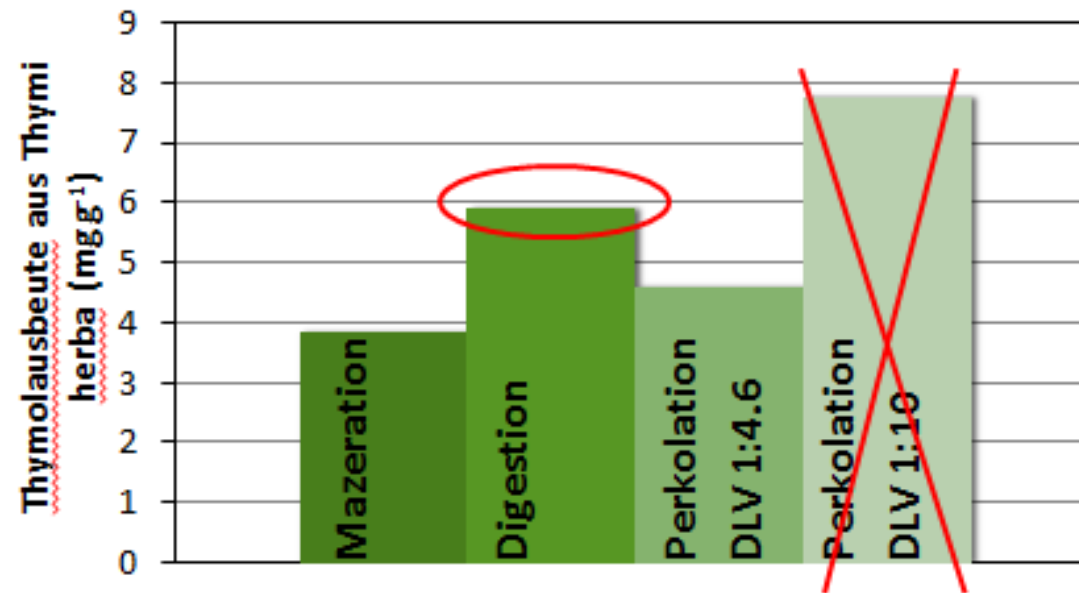


Bei 60°C kann 20% mehr Thymol aus der Droge extrahiert werden

Digestionsdauer: 30 Minuten

Thymianfluidextrakt - Extraktion

- Lösungsmittel: Ethanol 30%



Höchste Thymolausbeute bei einem DLV von 1:4.6 wird mittels **Digestion** erzielt

Thymianfluidextrakt - Zwischenstand

Monographie-Vorschlag

Thymiantinktur

Thymi tinctura



DLV: 1:6 daher neu
Tinktur anstelle
Fluidextrakt

Definition

Thymiantinktur enthält mindestens 0.09 Prozent (*m/m*)
Thymol.



Anpassung des
Thymolgehaltes

Herstellung

Thymian (1400)	1000 g
Ethanol 96% (V/V)	1920 g
Wasser, Gereinigtes	4080 g



Als Lösungsmittel:
Ethanol 30%
Keine Zugabe von
Ammoniak oder Glycerol

Die Extraktion erfolgt nach einem geeigneten Extraktionsverfahren.
Vorzugsweise einer Digestion bei 60°C: 6000 g einer Mischung von 1920 g Ethanol 96% (V/V) und 4080 g gereinigtem Wasser wird auf eine Temperatur von 60°C vorgeheizt. Der frisch pulverisierte Thymian wird der Mischung zugegeben und bei 60°C während 30 min unter ständigem Rühren extrahiert. Anschliessend wird abgepresst.



Bevorzugtes
Extraktionsverfahren:
Digestion bei 60°C
während 30 Min

Grössere Chargen sind zulässig.

Thymiansirup - Herstellung

Sirup Herstellung

- Ph. Helv. bisher: Thymiansirup CH 273

Herstellung

Thymianfluidextrakt, Eingestellter	150 g
Thymol	0.10 g
Ethanol 96%	40 g
Wasser, Gereinigtes	310 g
Saccharose	500 g

Die Saccharose wird in 300 g gereinigtem Wasser unter Erhitzen im Wasserbad gelöst. Nach dem Erkalten wird das verdampfte Wasser ersetzt. Anschließend werden, in dieser Reihenfolge, der eingestellte Thymianfluidextrakt und die Lösung des Thymols im Ethanol 96% zugemischt.



Thymolkonzentration
beibehalten:
mindestens 0.013 und
höchstens 0.017%



Ethanolgehalt
möglichst tief



Neu: Zugabe von
Glycerol (da in der
Tinktur kein Glycerol
vorhanden)

Thymiansirup - Herstellung

Monographie-Vorschlag

Eingestellter Thymiansirup

Thymi sirupus normatum

	<u>Thymolgehalt im Sirup</u> (%) (m/m)	<u>Ethanolgehalt im Sirup</u> (%) (V/V)
Sirup 1	0.0151 ± 0.000925	4.5
Sirup 2	0.0151 ± 0.000375	4.7
Sirup 3	0.0147 ± 0.000374	4.6



Alle Thymolgehalte sind im Definitionsbereich.

Thymiansirup – Herstellung neu

Eingestellter Thymiansirup

Thymi sirupus normatum.

Definition

Eingestellter Thymiansirup enthält mindestens 0.013 und höchstens 0.017 Prozent (m/m) Thymol.

Herstellung

Thymiantinktur	150 g
<u>Glycerol</u> 85%	15 g
Wasser, Gereinigtes	q.s.
Saccharose	500 g

Die Saccharose wird in 320 g gereinigtem Wasser unter Erhitzen gelöst. Nach dem Erkalten wird das verdampfte Wasser ersetzt. Anschliessend wird die Mischung aus Thymiantinktur und Glycerol 85% zugemischt. Im Sirup wird der Gehalt an Thymol bestimmt (siehe „Gehaltsbestimmung“) und mit Wasser auf den vorgeschriebenen Wert eingestellt.

Grössere Chargen sind zulässig.

Zusammengesetzter Feigensirup - Herstellung

Zusammengesetzter Feigensirup

Caricae sirupus compositus

Herstellung

Feige (5600)	120	g
Sennesfrüchte, Tinnevelly- (2800)	70	g
Saccharose	450	g
Ethanol 96%	60	g
Pfefferminzöl (1 Tropfen)	0,02	g
Nelkenöl (1 Tropfen)	0,023	g
Methyl-4-hydroxybenzoat	0,7	g
Propyl-4-hydroxybenzoat	0,3	g
Wasser, Gereinigtes	q.s.	

Feige und Tinnevelly-Sennesfrüchte werden mit 700 g gereinigtem Wasser unter wiederholtem Umrühren 3 h lang mazeriert (17.6). Anschliessend wird koliert, aber nur leicht gepresst. Der Auszug wird zum Sieden erhitzt und so rasch wie möglich heiss filtriert. Das Filtrat wird mit gereinigtem Wasser zu 490 g ergänzt und mit der Saccharose zu Sirup verkocht. Nach dem Erkalten werden die 4-Hydroxybenzoesäureester und die ätherischen Öle im Ethanol 96% gelöst und zugesetzt. Schliesslich wird mit gereinigtem Wasser zu 1000 g ergänzt.

F

Fragen zum
Herstellverfahren:

Extraktionszeit
Kolieren
Verkochen
Konservierung notwendig?

Zusammengesetzter Feigensirup – Anforderungen an die Qualität

Eigenschaften

Klare, dunkelbraune Flüssigkeit von gewürzhaft aromatischem Geruch und Geschmack

Löslichkeit: mischbar mit Wasser und Ethanol 70% (VV)

Prüfung auf Identität

- A. 2 g Sirup werden in einem Erlenmeyerkolben mit 50 ml Wasser *R* und 2 ml verdünnter Salzsäure *R* versetzt und im Wasserbad 15 min lang erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Mischung mit 40 ml Ether *R* ausgeschüttelt, die Etherphase abgetrennt und über wasserfreiem Natriumsulfat *R* getrocknet. Werden 5 ml Lösung zur Trockne eingedampft und wird der Rückstand nach dem Erkalten mit 5 ml verdünnter Ammoniak-Lösung *R1* versetzt, tritt eine gelbe oder orange Färbung auf. Wird die Mischung 2 min lang im Wasserbad erhitzt, tritt eine rötlich violette Färbung auf.
- B. 1 ml Sirup wird mit 10 ml Wasser *R* gemischt. 0,05 ml Lösung werden mit 0,5 g Resorcin *R* und 2,5 ml Salzsäure *R1* im Wasserbad erhitzt. Innerhalb von 5 min entsteht eine dunkelrote Färbung.

Prüfung auf Reinheit

Relative Dichte (2.2.5): 1,19 bis 1,23

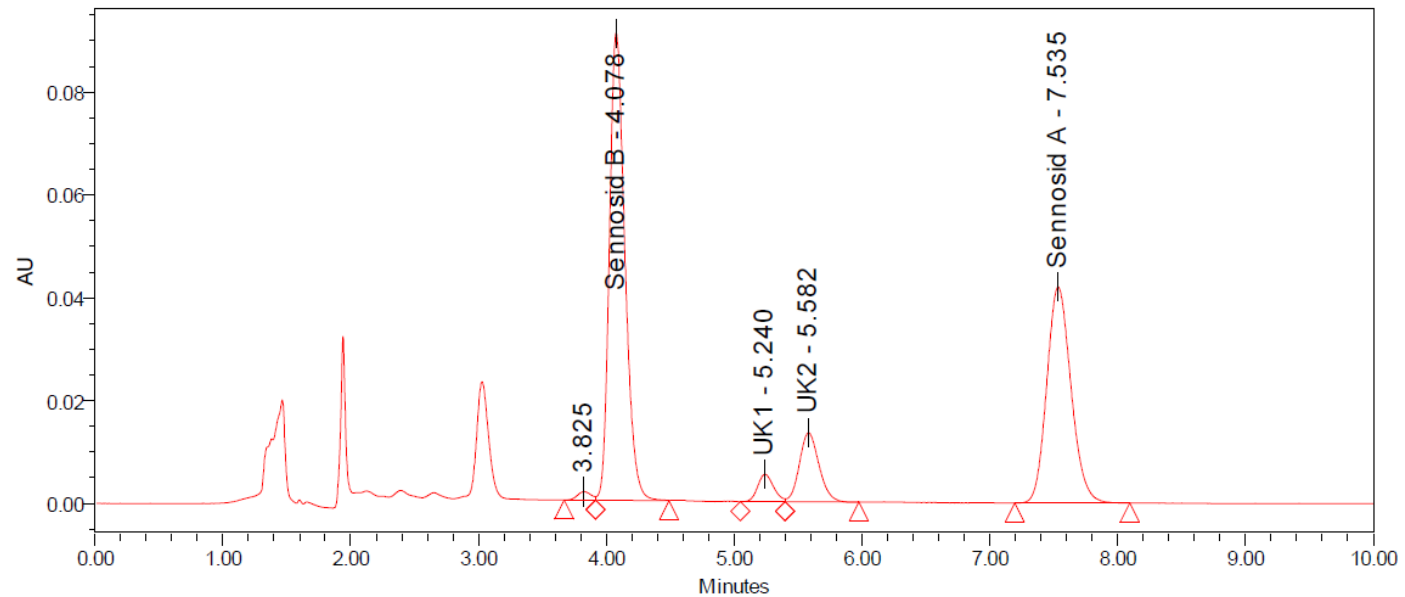
Brechungsindex (2.2.6): 1,410 bis 1,430

aus heutiger Sicht völlig ungenügend

Gehalt Sennoside
Konservierungsstoffe
Identität Wirkstoffe
Alkoholgehalt
Stabilität

Zusammengesetzter Feigensirup – Anforderungen an die Qualität

Revision Präparatemonographien



Sennosid B: RT = 4.078

Sennosid A: RT = 7.535

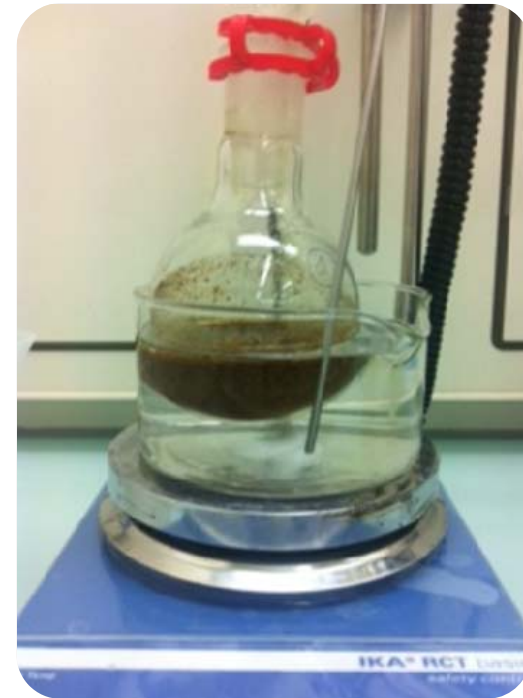
SB 0.36 mg/ml

SA 0.25 mg/ml

Total: 0.61 mg/ml

Zusammengesetzter Feigensirup Extraktion

Revision Präparatemonographien



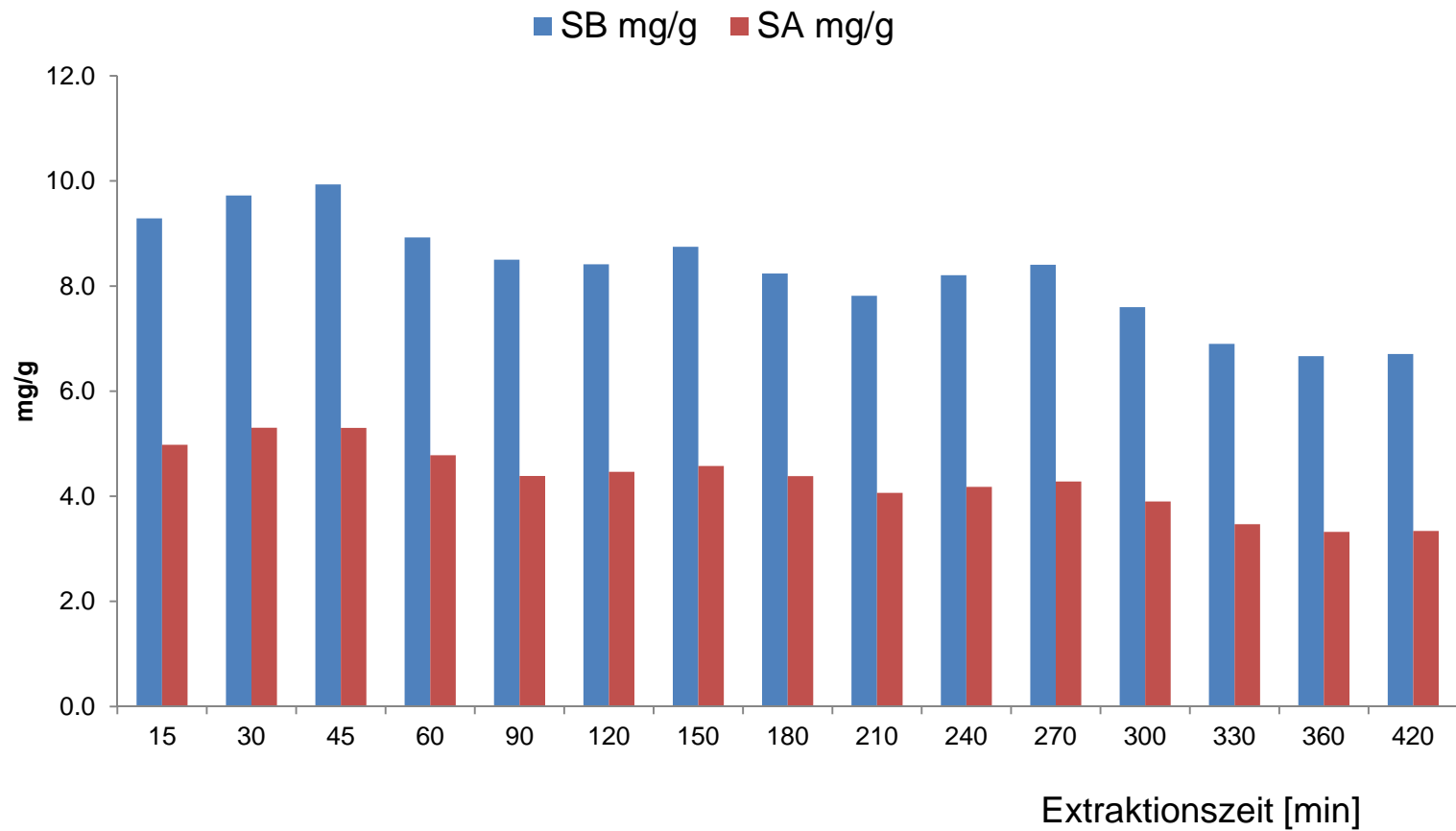
Verhältnis:
7 g Droge
70 g Wasser

Temperaturen: 24°C, 30°C, 40°C, 50°, 60°C, 70°C, 80°C, 100°C

Zusammengesetzter Feigensirup Extraktion

Revision Präparatemonographien

Wässrige Extraktion



Verhältnis: 21 g Droge / 210 g Wasser

Zusammengesetzter Feigensirup Herstellung

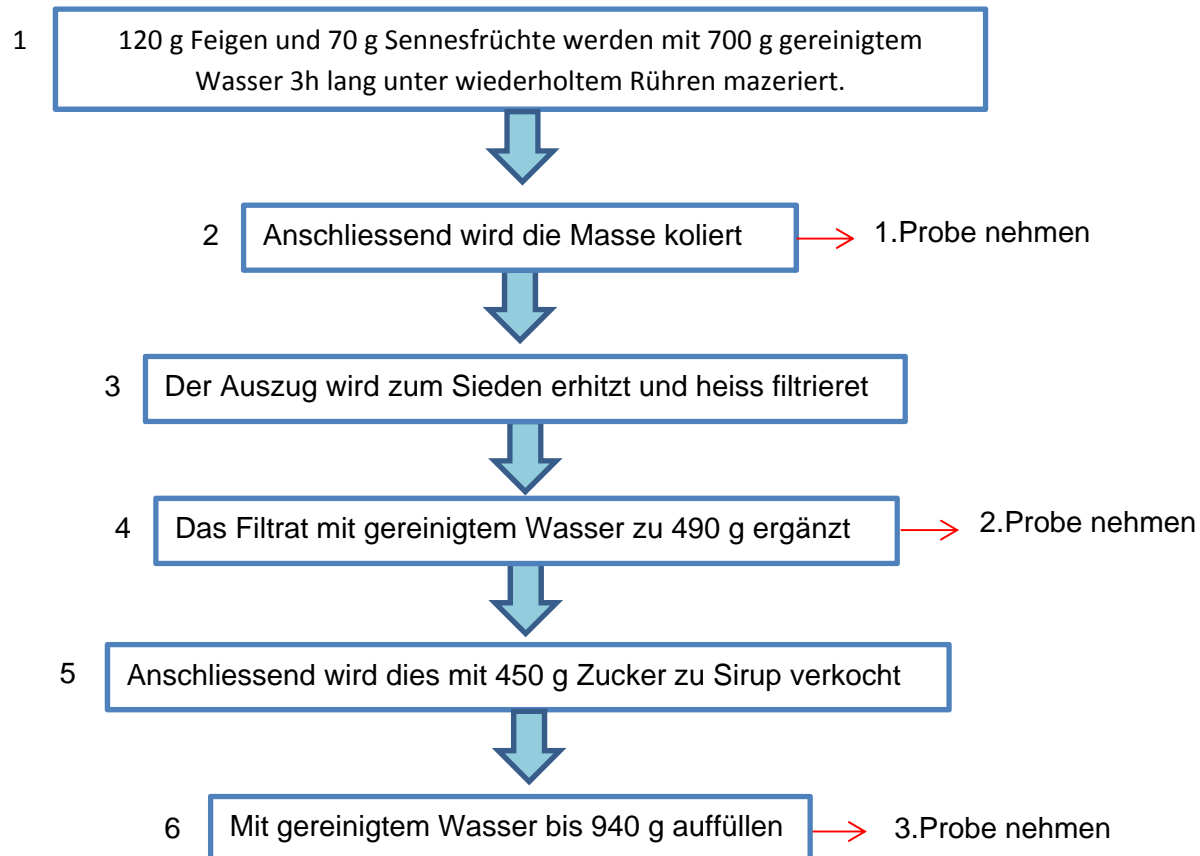
Revision Präparatemonographien



Zusammengesetzter Feigensirup Herstellung

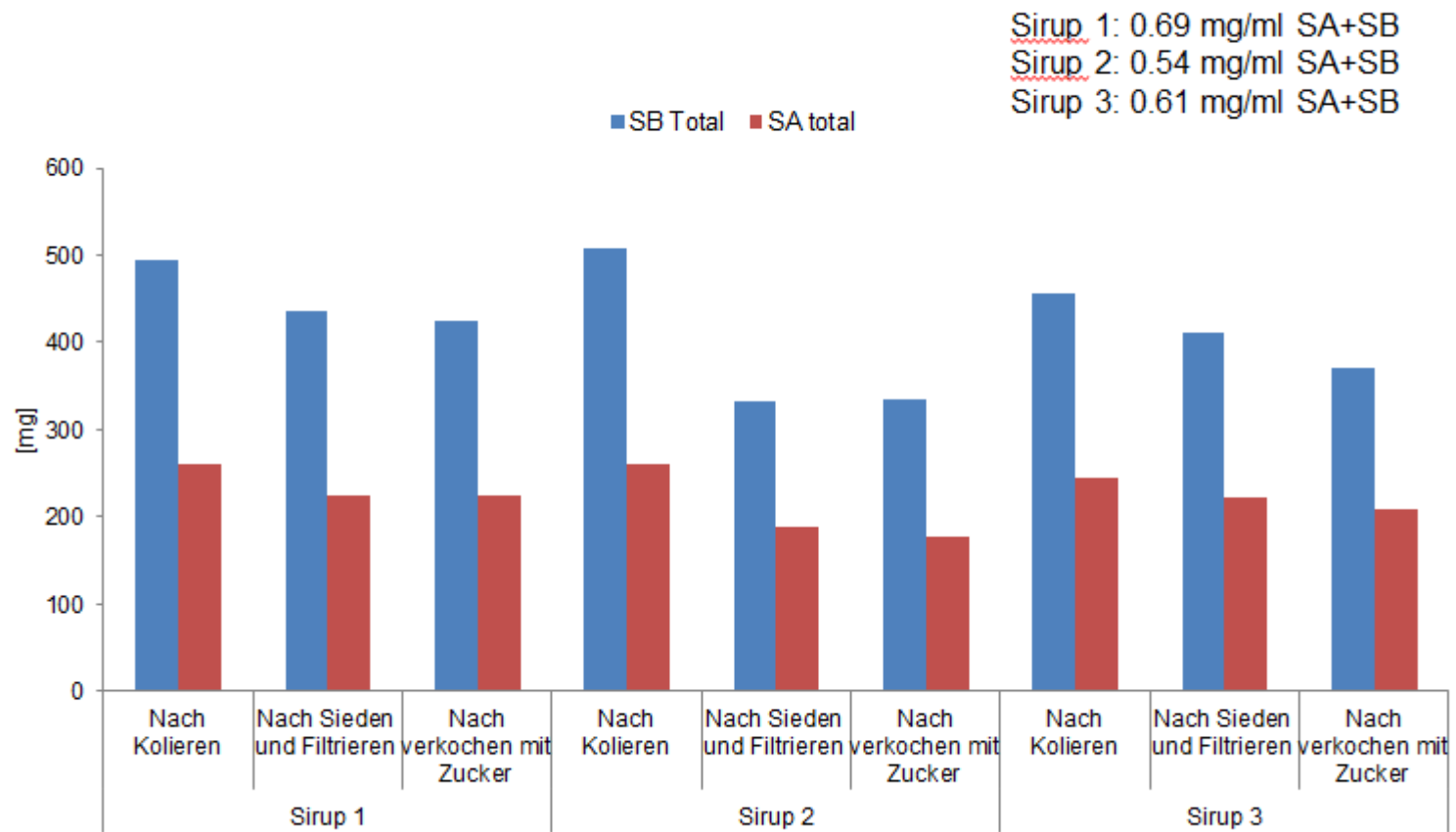
Feigensirupherstellung

Revision Präparatemonographien



Zusammengesetzter Feigensirup Herstellung

Revision Präparatemonographien



Zusammengesetzter Feigensirup Herstellung

Revision Präparatemonographien

	Sirup 1		Sirup 2		Sirup 3	
	SB Total [%]	SA total [%]	SB Total [%]	SA Total [%]	SB Total [%]	SA Total [%]
Nach Schritt 2	100	100	100	100	100	100
Nach Schritt 4	88	86	65	72	89	90
Nach Schritt 6	85	86	65	68	80	85

Zusammengesetzter Feigensirup neue Vorschrift

Zusammengesetzter und eingestellter Feigensirup mit Senna

Caricae sirupus compositus cum sennae normatum

Definition

Der zusammengesetzte und eingestellte Feigensirup enthält 0.5 mg/ ml Sennosid A und B.

Herstellung

Feige (5600)	120 g
Sennesfrüchte, Tinnevelly- (2800)	70 g
Saccharose	450 g
Ethanol 96 %	60 g
Pfefferminzöl (1 Tropfen)	0.02 g
Nelkenöl (1 Tropfen)	0.023 g
Methyl- 4- <u>hydroxybenzoat</u>	0.7 g
Propyl- 4- <u>hydroxybenzoat</u>	0.3 g
Wasser gereinigt	q.s.

Die Feige und Tinnevelly- Sennesfrüchte werden mit 700 g gereinigtem Wasser unter wiederholtem Umrühren 1 h lang mazeriert. Anschliessend wird mittels Handpresse abgepresst. Der Auszug wird nach Zugabe von 75 g mikrokristalline Cellulose R (Typ 102) zum Sieden erhitzt. Danach so rasch wie möglich über eine Nutsche heiss abfiltrieren. Das Filtrat wird mit der Saccharose zu Sirup verkocht. Nach dem Erkalten werden die 4- Hydroxybenzoesäureester und die ätherischen Öle im Ethanol 96 % gelöst und zugesetzt. Schliesslich wird mit gereinigtem Wasser auf den geforderten Gehalt eingestellt.

Revisionsprozesse – Request of Revision

Hat eine Monographie/ Methode der Ph.Helv./Eur. Mängel, ist die Änderung einer Limite nötig etc.?

- **Antrag für Revision**
 - **an Abteilung Pharmakopöe**
- Erläuterungen dazu auf
- www.swissmedic.ch
- Startseite/Über uns/Recht und Normen/Pharmakopöe

Dank

Bachelorarbeiten ZHAW

Katrin Braun: Untersuchungen zum Anthranoid-Gehalt in Sennae Folium/fructus sowie zum Extraktionsverhalten der Anthranoide unter Berücksichtigung der Aglyka.

Jaqueline Wüthrich: Untersuchungen zur Identitätsprüfung von Sennae folium/fructus mit HPTLC und zur Herstellung von Feigensirup aus Senna nach Ph.Helv.

Manuela Steiner: Modernisierung der Monographie für Thymian-Fluid-Extrakt und Thymian-Sirup der Schweizer Pharmakopöe

Semesterarbeit ZHAW

Shaik Rafeek: Mikrobiologische Stabilität von aromatischen Wässern

www.ibt.zhaw.ch/phytopharmazie

Dank



Zürcher Hochschule
für Angewandte Wissenschaften



Allen Mitgliedern des
Fachausschuss Phytochemie