ETH zürich

ETH Library

Gaschromatographische Untersuchung einiger ätherischer Oele und aromatischer Wässer

Doctoral Thesis

Author(s):
Küchler, Elisabeth

Publication date:
1964

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-000088901

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Prom. Nr. 3524

Gaschromatographische Untersuchung einiger ätherischer Oele und aromatischer Wässer

Von der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von

ELISABETH KÜCHLER
eidg. dipl. Apothekerin
von Alpnach (Kt. Obwalden)

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi
Korreferent: Herr Prof. Dr. H. Flück

Juris-Verlag Zürich
1964

Leer - Vide - Empty

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. J. Büchi,

unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit an der chemischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich ausgeführt wurde, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken für die wertvollen Ratschläge und Anregungen sowie für das Wohlwollen, das er mir persönlich entgegenbrachte.

Herrn R. Schwegler, Verwalter des Pharmazeutischen Institutes an der Eidgenössischen Technischen Hochschule, und Herrn A. Rhiner, Technischer Assistent am Institut für Arbeitsphysiologie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft und ihr Wohlwollen.

Der Firma Siegfried, Zofingen danke ich für die Freundlichkeit, mir ihre Destillieranlage für die Wasserdampfdestillation der Drogen zur Verfügung gestellt zu haben.

Den Firmen Givaudan, Genf und Dragoco, Holzminden danke ich für die Ueberlassung der Testsubstanzen.

Leer - Vide - Empty

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung und Problemstellung 9

Allgemeiner Teil 10

1. Definition und Eigenschaften der aromatischen Wässer 10

2. Methoden zur Herstellung von aromatischen Wässern 11

2.1 Wasserdampfdestillation 11

2.2 Auflösen des ätherischen Oeles in Wasser 11

2.2.1 Direktes Lösen des ätherischen Oeles in Wasser 11

2.2.2 Lösen des ätherischen Oeles in Wasser unter Verwendung von Verteilern 11

2.2.3 Lösen des ätherischen Oeles mit Hilfe von Lösungsvermittlern 11

3. Analytik der aromatischen Wässer 13

3.1 Prüfungsmethoden der Ph. Helv. V 13

3.2 Andere Prüfungsmethoden 13

Spezieller Teil 14

4. Arbeitsplan 14

4.1 Präparatives Vorgehen 14

4.2 Analytisches Vorgehen 15

5. Methoden unserer gaschromatographischen Untersuchungen 16

5.1 Versuchsbedingungen 16

5.2 Qualitative Untersuchung 16

5.3 Quantitative Bestimmung 17

5.3.1 Die direkte Flächenmethode 17

5.3.2 Die innere Eichung mit Fremdstoffzumischung 17

6. Untersuchung von Oleum Cinnamomi Cassiae und Aqua Cinnamomi 19

6.1 Allgemeine Uebersicht 19

6.1.1 Definition und Herstellung 19

6.1.2 Inhaltsstoffe 19

6.1.3 Bisherige gaschromatographische Arbeiten 20

6.2 Eigene Untersuchungen 20

6.2.1 Destillation und Aufarbeitung des Zimtöles sowie Herstellung der Zimtwässer 20
6.2.2 Analytik der Zimtöle 21
6.2.2.1 Physikalisch-chemische Prüfung 21
6.2.2.2 Gaschromatographische Untersuchung 21
6.2.2.3 Beurteilung der Gaschromatographie als Methode zur Qualitätsprüfung von Oleum Cinnamomi Cassiae 27
6.2.3 Analytik der Zimtwässer 31
6.2.3.1 Auswahl der Muster 31
6.2.3.2 Isolierung der Cassiaöle aus den Zimtwässern 31
6.2.3.3 Gaschromatographische Untersuchung der aus den Zimtwässern isolierten Cassiaöle 31
6.2.3.4 Besprechung der Resultate 33

7. Untersuchung von Oleum Foeniculi und Aqua Foeniculi 34
7.1 Allgemeine Uebersicht 34
7.1.1 Definition und Herstellung 34
7.1.2 Inhaltsstoffe 34
7.1.3 Bisherige gaschromatographische Arbeiten 35
7.2 Eigene Untersuchungen 35
7.2.1 Destillation und Aufarbeitung des Fenchelöles sowie Herstellung der Fenchelwässer 35
7.2.2 Analytik der Fenchelöle 36
7.2.2.1 Physikalisch-chemische Prüfung 36
7.2.2.2 Gaschromatographische Untersuchung 36
7.2.2.3 Beurteilung der Gaschromatographie als Methode zur Qualitätsprüfung von Oleum Foeniculi 40
7.2.3 Analytik der Fenchelwässer 42
7.2.3.1 Auswahl der Muster 42
7.2.3.2 Isolierung der Fenchelöle aus den Fenchelwässern 42

7.2.3.3 Gaschromatographische Untersuchung der aus den Fenchelwässern isolierten Fenchelöle 43
7.2.3.4 Besprechung der Resultate 45

8. Untersuchung von Oleum Menthae piperitae und Aqua Menthae 46
8.1 Allgemeine Uebersicht 46
8.1.1 Definition und Herstellung 46
8.1.2 Inhaltsstoffe 46
8.1.3 Bisherige gaschromatographische Arbeiten 47
8.2 Eigene Untersuchungen 47
8.2.1 Destillation und Aufarbeitung des Pfefferminzöles sowie Herstellung der Pfefferminzwässer 47
8.2.2 Analytik der Pfefferminzöle 48
8.2.2.1 Physikalisch-chemische Prüfung 48
8.2.2.2 Gaschromatographische Untersuchung 48
8.2.2.3 Beurteilung der Gaschromatographie als Methode zur Qualitätsprüfung von Oleum Menthae 54
8.2.3 Analytik der Pfefferminzwässer 55
8.2.3.1 Auswahl der Muster 55
8.2.3.2 Isolierung der Pfefferminzöle aus den Pfefferminzwässern 57
8.2.3.3 Gaschromatographische Untersuchung der aus den Pfefferminzwässern isolierten Pfefferminzöle 57
8.2.3.4 Besprechung der Resultate 58

9. Untersuchung von Oleum Gaultheriae syntheticum 60
9.1 Allgemeine Uebersicht 60
9.1.1 Definition und Herstellung 60
9.1.2 Bisherige gaschromatographische Arbeiten 60
9.2 Eigene Untersuchungen 60
9.2.1 Auswahl der Muster 60
9.2.2 Analytik von Oleum Gaultheriae 60

9.2.2.1 Physikalisch-chemische Prüfung 60
9.2.2.2 Gaschromatographische Untersuchung 63
9.2.2.3 Beurteilung der Gaschromatographie als Methode zur Qualitätsprüfung von Oleum Gaultheriae syntheticum 67

Zusammenfassung 71

Literatur-Uebersicht 73

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Gaschromatographie ist heute eine beliebte und weit verbreitete Methode in der Analytik von ätherischen Oelen geworden. Mit ihrer Hilfe ist es sehr oft möglich, diese vielfältigen Gemische von verschiedensten Substanzen unter geringstem Material- und Zeitaufwand einfach, meist in ein und demselben Arbeitsgang, in ihre einzelnen Bestandteile zu zerlegen, diese zu identifizieren und quantitativ zu bestimmen.

In unserer Arbeit haben wir uns zur Aufgabe gestellt, die Einsatzmöglichkeit der Gaschromatographie für die Qualitätsprüfung von offizinellen ätherischen Oelen zu überprüfen und abzuklären, inwieweit sich bei solchen Oelen die physikalisch-chemischen Identitäts- und Reinheitsprüfungen sowie die quantitativen Bestimmungen der Ph. Helv. V durch die gaschromatographische Methode ersetzen lassen. Als Gegenstand unserer Untersuchung wählten wir die folgenden vier ätherischen Oele:

Oleum Cinnamomi Cassiae
Oleum Foeniculi
Oleum Menthae
Oleum Gaultheriae syntheticum
(= Methylium salicylicum).

Ein weiterer Zweck unserer Arbeit lag darin, mit Hilfe der Gaschromatographie festzustellen, welche Bestandteile der ätherischen Oele bei ihrer galenischen Verarbeitung zum aromatischen Wasser in dieses letztere gelangen. Als Beispiele dieser Untersuchungen wählten wir

Aqua Cinnamomi
Aqua Foeniculi
Aqua Menthae.

ALLGEMEINER TEIL

1. Definition und Eigenschaften der aromatischen Wässer

Die Ph. Helv. V definiert die aromatischen Wässer als "wässrige oder schwach weingeistige Lösungen von ätherischen Oelen oder anderen wasserdampfflüchtigen Stoffen aus Arzneipflanzen". Diese Definition umfasst sowohl die Wasserdampfdestillate frischer Pflanzenteile als auch die wässrigen und verdünnt weingeistigen Lösungen von ätherischen Oelen.

Der Kommentar zur Ph. Helv. V (1) charakterisiert die aromatischen Wässer als "meistens mit wasserdampfflüchtigen Stoffen gesättigte Lösungen von kolloidem Charakter" und erwähnt, dass die Wässer, die durch Auflösen von ätherischen Oelen in Wasser hergestellt werden, sich in ihrer Zusammensetzung von den entsprechenden destillierten Wässern unterscheiden. Die destillierten Wässer sollen vorwiegend die leichter wasserlöslichen Stoffe der ätherischen Oele enthalten, während diese in den Lösungen der ätherischen Oele eher fehlen.

Als wässrige Lösungen sind die aromatischen Wässer im allgemeinen schlecht haltbar und verfallen leicht sowohl einer chemischen Zersetzung (Oxydation, Verseifung) als auch mikrobiellen Veränderungen.

Die Bedeutung der aromatischen Wässer für die Pharmazie liegt nicht nur in ihrer Eigenschaft als Geschmacks- und Geruchskorrigentien sondern auch in ihrer biologischen Aktivität. Ueber die physiologische Wirksamkeit von Aqua Laurocerasi, Aqua Amygdalarum amarum, Aqua Aurantii, Aqua Menthae und Aqua Rosae berichtet Grégoire (2), der seine Untersuchungen am isolierten Froschherzen durchführte. Das Aqua Laurocerasi und das Aqua Amygdalarum amarum sind ihrer sedativen Wirkung wegen beliebte Geschmackskorrigentien für Morphin- und Codeintropfen. Auf den möglichen Einsatz von aromatischen Wässern zur Behandlung von Infektionen und Entzündungen weist Klosa (3) hin. Antibakteriellen Charakter sollen Thymian-, Schafgarben- und Zwiebeldestillatwässer besitzen, entzündungshemmend sollen Schafgarben- und Kamillenwässer sein. Die Doppelwirkung der Schafgarbenwässer macht sich die Kosmetik in der Behandlung von "unreiner" Haut zunutze.

2. Methoden zur Herstellung von aromatischen Wässern

2.1 Wasserdampfdestillation

Die Ph. Helv. V gibt keine allgemeine Vorschrift für die Wasserdampfdestillation zur Herstellung von aromatischen Wässern, obwohl für Aqua Aurantii floris, Aqua Laurocerasi und Aqua Rosae immer noch diese Methode gefordert wird. Die Destillation dieser Wässer soll aus den entsprechenden frischen Pflanzenteilen erfolgen und kommt daher für das Apothekerlaboratorium kaum mehr in Frage. Aqua Aurantii floris und Aqua Rosae sind als Nebenprodukte der Aetherisch-Oel-Gewinnung aus dem Handel zu beziehen.

2.2 Auflösen des ätherischen Oeles in Wasser

Für die Offizin kommt heute nur noch diese Methode in Frage. Sie wird in verschiedenen Variationen angewandt:

2.2.1 Direktes Lösen des ätherischen Oeles in Wasser, indem man das ätherische Oel mit dem Wasser einige Zeit lang schüttelt und die Mischung nachher filtriert.

2.2.2 Lösen des ätherischen Oeles in Wasser unter Verwendung von Verteilern: Die Ph. Helv. V fordert dieses Verfahren für die Herstellung von Aqua Foeniculi und Aqua Menthae sowie für alle andern aromatischen Wässer, die nicht als eigentliche Artikel der Ph. Helv. V gelten. Als Verteiler verwendet sie gereinigten Talk. Bei der Zubereitung von Aqua Camphorae nach Ph. Helv. V wird eine alkoholische Campherlösung mit gereinigtem Talk angerieben, bis der Weingeist verdunstet ist. Dann wird das Wasser hinzugefügt und zur Auflösung des Camphers geschüttelt.

2.2.3 Lösen des ätherischen Oeles mit Hilfe von Lösungsvermittlern: Für die Herstellung von Aqua Cinnamomi fordert die Ph. Helv. V einen Zusatz von ca 10 % Alkohol (95%), um die Löslichkeit des Zimtöles zu verbessern. Der Alkohol spielt im Zimtwasser aber auch eine wichtige Rolle als Oxydationshemmer und Konservierungsmittel.

In neuerer Zeit wird für die Herstellung von aromatischen Wässern die Verwendung von synthetischen Lösungsvermittlern empfohlen. Monte Bovi (4, 5) schlägt für Pfefferminzwasser Tween 20 vor. Steen, Marcus und Benton (6) untersuchten die Eignung von Tween 20, 40, 60 und 80 in verschiedenen Konzentrationen zur Herstellung von aromatischen Wässern und verglichen die Tween-haltigen Produkte mit Wässern, die durch Anreiben mit Talk hergestellt wurden. Sie prüften den pH-Wert dieser Wässer und beobachteten den Pilzbefall. Dabei kamen die Autoren zu folgenden Resultaten: Tweens scheinen die Herstellung von aromatischen Wässern zu erleichtern. Tween 20 soll sich in einer Konzentration von 2 % hierfür am besten eignen. Tween-haltige Wässer scheinen aber für ein Pilzwachstum anfälliger zu sein als Wässer, die durch Anreiben mit Talk hergestellt wurden. Tween-Zusätze zeigen eine allgemeine Tendenz, den pH-Wert aromatischer Wässer zu senken. Czetsch-Lindenwald (7) bevorzugt für die Bereitung von aromatischen Wässern Tween 80, trotz seines leicht bitteren Geschmacks, der sich nach Angaben des Verfassers im aromatischen Wasser nur bei Vergleichsprüfungen bemerkbar macht. Durch einen Zusatz von Solketal (= 2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxalan) oder Alkohol soll es möglich sein, die Tween-Dosis zu reduzieren, ausserdem die Verteilungsfähigkeit der Mischung in Wasser zu verbessern und die Oxydation zu hemmen. Für Aqua carminativa, Aqua Foeniculi, Aqua Menthae piperitae, Aqua Chamomillae und Aqua Carvi hat der Autor Vorschriften zur Herstellung von 10-fachen Konzentraten ausgearbeitet. Ellö (8, 9) studierte ebenfalls die Solubilisierbarkeit der gebräuchlichsten ätherischen Oele und Bestandteile ätherischer Oele mit den Tweens 20, 40, 60 und 80. Tween 80 soll den intensivsten und am schwersten zu maskierenden unangenehmen Geschmack haben. Zur Lösungsvermittlung der meisten untersuchten Stoffe soll von Tween 20 die niedrigste Menge erforderlich sein.

3. Analytik der aromatischen Wässer

3.1 Prüfungsmethoden der Ph. Helv. V

Die Ph. Helv. V beschränkt sich für die Qualitätsbeurteilung der aromatischen Wässer im allgemeinen auf die Prüfung von Aussehen, Geruch und Geschmack, auf die Kontrolle der neutralen oder schwach sauren Reaktion der Wässer und auf den Nachweis, dass die aromatischen Wässer weder Schwermetalle enthalten (für Aqua Laurocerasi sind Spuren zugelassen) noch einen Verdampfungsrückstand hinterlassen. Eine quantitative Bestimmung der Wirkstoffe lässt die Ph. Helv. V nur bei Aqua Laurocerasi durchführen.

3.2 Andere Prüfungsmethoden

Grégoire (2) legte das Schwergewicht seiner Arbeit auf die Untersuchung verschiedener Aquae Aurantii und bediente sich dazu folgender physikalisch-chemischer Methoden: Aziditätsprüfung mittels Titration, kolorimetrische pH-Messungen, Bestimmung der Viskosität und der elektrischen Leitfähigkeit, Untersuchung der Verfärbung und der Fluoreszenz.

Cooper und Brecht (10) bestimmten den Gehalt der aromatischen Wässer durch Aussalzen der ätherischen Oele.

Ueber eine jodometrische Bestimmung der Peroxydzahl in aromatischen Wässern berichtet Fryklöf (11). Derselbe Autor beschreibt in einer späteren Arbeit (12) ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Cinnamal, Citral und Carvon in aromatischen Wässern, das diese Stoffe nach der säulenchromatographischen Isolierung spektrophotometrisch bestimmt.

Gjaldbaek (13) hat für die qualitative und quantitative Bestimmung von Aqua Amygdali Ph. Dan. die Gaschromatographie eingesetzt.

SPEZIELLER TEIL

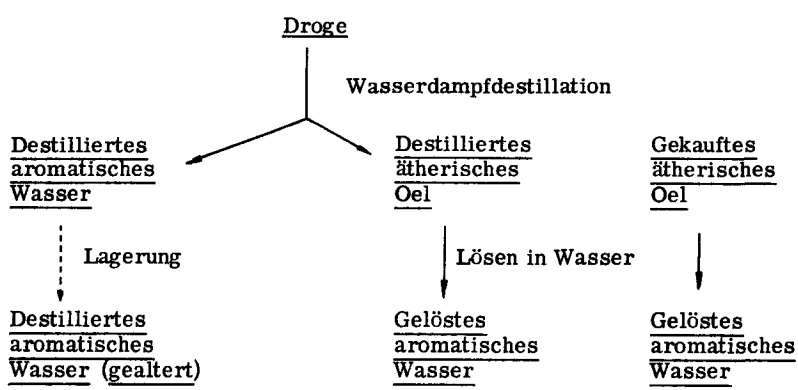
4. Arbeitsplan

4.1 Präparatives Vorgehen

Um einen möglichst genauen Einblick in die Veränderungen der ätherischen Oele bei ihrer Verarbeitung zu bekommen, haben wir Oleum Cinnamomi, Oleum Foeniculi und Oleum Menthae durch Wasserdampfdestillation aus der entsprechenden Droge selbst gewonnen. Die dabei als Nebenprodukte erhaltenen Destillatwässer haben wir aufgehoben und gelagert. Aus den selbst hergestellten ätherischen Oelen bereiteten wir aromatische Wässer nach der jeweils entsprechenden Vorschrift der Ph. Helv. V.

Zusätzlich bezogen wir je ein Muster Oleum Cinnamomi, Oleum Foeniculi und Oleum Menthae aus dem Handel und stellten daraus ebenfalls aromatische Wässer nach Vorschrift der Ph. Helv. V her.

Schematisch lässt sich unser präparatives Vorgehen folgendermassen zusammenfassen:



4.2 Analytisches Vorgehen

Die Gehaltsbestimmung der Drogen erfolgte nach den Methoden der Ph. Helv. V bzw. ihres III. Supplementes.

Die ätherischen Oele wurden physikalisch-chemisch nach Vorschrift der Ph. Helv. V und gaschromatographisch qualitativ und quantitativ geprüft.

Die qualitative und quantitative Zusammensetzung der verarbeiteten ätherischen Oele wurde nach Isolierung der Oele aus den aromatischen Wässern gaschromatographisch untersucht.

5. Methoden unserer gaschromatographischen Untersuchungen

5.1 Versuchsbedingungen

Die Versuchsbedingungen wurden der Natur des zu untersuchenden ätherischen Oeles jeweils angepasst, um eine möglichst gute Auftrennung der ätherischen Oele in die einzelnen Bestandteile zu erhalten.

5.2 Qualitative Untersuchung

Auf Grund von Literaturangaben war uns die Zusammensetzung der zu untersuchenden ätherischen Oele weitgehend bekannt. Die Identifizierung der einzelnen Peaks in den Gaschromatogrammen erfolgte daher durch Zumischen einer Testsubstanz zum Prüfmaterial und durch anschliessendes Chromatographieren dieser Mischungen auf einer polaren und einer apolaren Säule. Die daraus resultierenden Chromatogramme wurden mit den entsprechenden Chromatogrammen des ursprünglichen, keine Zugabe enthaltenden ätherischen Oeles verglichen.

Ist die vermutete Substanz tatsächlich im ätherischen Oel vorhanden, so bewirkt die Zugabe der entsprechenden Testsubstanz auf der polaren und apolaren Säule die Vergrösserung eines im Chromatogramm des reinen Oeles bereits vorhandenen Peaks. Auf keinen Fall darf sich ein neuer Peak oder ein Buckel auf einem schon vorhandenen Peak bilden.

Die einzelnen Bestandteile der ätherischen Oele werden in unserer Arbeit gaschromatographisch durch ihre relative Retention α in bezug auf einen Standard charakterisiert (14).

$$\alpha = \frac{\text{Retentionszeit der Substanz}}{\text{Retentionszeit des Standards}}$$

Die relative Retention einer Substanz ist nur von der Temperatur abhängig; alle andern Arbeitsvariablen sind eliminiert. Wir erhalten so für jedes ätherische Oel ein gaschromatographisches Spektrum.

5.3 Quantitative Bestimmung

In unserer Arbeit kamen für die quantitative gaschromatographische Bestimmung zwei Methoden zur Anwendung. Die Brauchbarkeit dieser Methoden wurde durch die chemische Gehaltsbestimmung der einzelnen ätherischen Oele nach Ph. Helv. V überprüft.

5.3.1 Die direkte Flächenmethode (15)

Diese Methode kann unter den folgenden Voraussetzungen angewandt werden:

- Sämtliche Bestandteile des zu prüfenden Gemisches müssen eluiert werden.
- Detektor und Schreiber müssen lineare Anzeige besitzen.
- Der Detektor muss für gleiche Konzentrationen der verschiedensten Substanzen das gleiche Ausschlagssignal erzeugen. Diese Voraussetzung gilt annähernd, wenn chemisch ähnliche Stoffe mit der Wärmeleitmethode in Wasserstoff oder Helium als Trägergas nachgewiesen werden.

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, so können auf dem Chromatogramm die einzelnen Peak-Flächen als das Produkt der Peak-Höhe und der Peak-Breite in halber Höhe berechnet und summiert werden. Der prozentuale Gehalt eines einzelnen Bestandteiles im Gemisch ist gleich dem prozentualen Anteil seiner Peak-Fläche an der Flächen-Summe.

Die gaschromatographische Gehaltsbestimmung und die quantitative Auswertung der gaschromatographischen Spektren sämtlicher von uns in dieser Arbeit untersuchten ätherischen Oele erfolgte auf diese Weise.

5.3.2 Die innere Eichung mit Fremdstoffzumischung (16)

Bei dieser Methode wird dem Prüfmaterial eine bekannte Menge eines Stoffes zugemischt, der noch nicht vorliegt. Auf dem Chromatogramm werden die Peak-Flächen des zugemischten Fremdstoffes und des interessierenden Stoffes als Produkt der Peak-Höhe und der Breite in halber Höhe berechnet und miteinander verglichen.

Die Brauchbarkeit dieser Methode ist von folgenden Bedingungen abhängig:

- Detektor und Schreiber müssen lineare Anzeige besitzen.
- Gleiche Mengen des Fremdstoffes wie des interessierenden Stoffes müssen gleiche Peak-Flächen erzeugen.

Sind diese Bedingungen erfüllt, so lässt sich in Abweichung von Kaiser (16) eine Formel herleiten, die bei der quantitativen Bestimmung eines interessierenden

Stoffes eingesetzt werden kann. Als bekannte Grössen müssen vorliegen:

a = Menge der vorgelegten Analysensubstanz in g

b = Menge des zugemischten Fremdstoffes in g

c = Peak-Fläche des zugemischten Fremdstoffes

d = Peak-Fläche des interessierenden Stoffes

Aus den bekannten Grössen b, c und d kann die im Gemisch a+b enthaltene Menge m des interessierenden Stoffes in g berechnet werden.

$$c : b = d : m$$

$$m = \frac{b \cdot d}{c} \qquad \text{(I)}$$

Die Grösse m liefert uns zusammen mit der Grösse a den prozentualen Anteil x des interessierenden Stoffes an der vorgelegten Analysensubstanz.

$$100 : a = x : m$$

$$x = \frac{100 \cdot \frac{b \cdot d}{c}}{a}$$

$$\boxed{x = \frac{100 \cdot b \cdot d}{a \cdot c}} \qquad \text{(II)}$$

Wir haben diese Methode zusätzlich für die Gehaltsbestimmung von Oleum Cinnamomi und Oleum Menthae angewandt.

6. Untersuchung von Oleum Cinnamomi Cassiae und Aqua Cinnamomi

6.1 Allgemeine Uebersicht

6.1.1 Definition und Herstellung

Die Ph. Helv. V definiert das chinesische Zimtöl als "das durch Destillation mit Wasserdampf aus den Blättern und jungen Zweigen sowie Rindenabfällen von Cinnamomum obtusifolium var. Cassia (Blume) Perrot et Eberhardt (Cinnamomum Cassia (Nees) Blume) (Lauraceae - Perseoideae) gewonnene und rektifizierte ätherische Oel mit einem Gehalt an Zimtaldehyd von mindestens 80 %". Oleum Cinnamomi Cassiae wird im Herkunftsland selber destilliert und zwar nicht aus der handelsüblichen Droge (Cortex Cinnamomi chinensis), sondern aus den sonst nicht verwertbaren Blättern und Zweigen des Zimtbaumes sowie aus den Rindenabfällen.

Das Zimtwasser wird in der Ph. Helv. V als "mit Zimtöl gesättigte, wenig Weingeist enthaltende wässrige Lösung" definiert. Die Herstellungsvorschrift lautet:

"1,5 T. Zimtöl werden in 100 T. Weingeist gelöst und mit 900 T. frisch gekochtem Wasser, das auf 40-50° abgekühlt worden ist, kräftig geschüttelt; dann werden 15 T. gereinigter Talk zugegeben. Nach nochmaligem kräftigem Schütteln und Absetzenlassen wird filtriert."

6.1.2 Inhaltsstoffe

In der Literatur (17, 18, 19) werden für Cassiaöl folgende Bestandteile aufgeführt:

a) Zimtaldehyd
b) Cinnamylacetat
c) Phenylpropylacetat
d) Salicylaldehyd
e) Cumarin
f) Zimtsäure
g) Salicylsäure
h) Benzoesäure
i) Benzaldehyd
k) Methylsalicylaldehyd = o-Methoxybenzaldehyd
l) höhere Fettsäuren
m) Methyl-o-cumaraldehyd = o-Methoxycinnamaldehyd

Die Bestandteile d) bis m) sollen sich nur in ganz kleinen Mengen im Cassiaöl finden, z. T. aber seinen charakteristischen Geruch und Geschmack wesentlich beeinflussen.

Genauere quantitative Angaben werden nur über Zimtaldehyd als Hauptbestandteil des Cassiaöles gemacht. Nach Angaben der Ph. Helv. V bzw. des Kommentares (20) sollen die Droge, das ätherische Oel und das Zimtwasser folgende Mengen Zimtaldehyd enthalten:

Cortex Cinnamomi chinensis	mindestens	1,5 %
Oleum Cinnamomi Cassiae	mindestens	80 %
Aqua Cinnamomi		0,8 - 0,9 ‰

6.1.3 Bisherige gaschromatographische Arbeiten

Ueber eine gaschromatographische Untersuchung von Oleum Cinnamomi Cassiae berichtet Wellendorf (21). Der Autor stellte dabei acht verschiedene Bestandteile im Cassiaöl fest; davon wurden nur Zimtaldehyd und Benzaldehyd identifiziert.

Gaschromatographische Arbeiten über Zimtwasser sind uns keine bekannt.

6.2 Eigene Untersuchungen

6.2.1 Destillation und Aufarbeitung des Zimtöles sowie Herstellung der Zimtwässer

10 kg Cortex Cinnamomi chinensis Ph. Helv. V (Zimtaldehydgehalt 2,0 %, bestimmt nach Ph. Helv. V) wurden zunächst grob gepulvert und anschliessend solange der Wasserdampfdestillation unterworfen, bis das Destillat 30 Liter betrug.

Das destillierte Zimtwasser (= Zimtwasser I) war emulsionsartig getrübt. Es roch und schmeckte kräftig nach Zimtaldehyd und enthielt keinen Alkoholzusatz.

Der grösste Teil des Zimtöles blieb auch nach einwöchigem Stehenlassen im Wasser emulgiert. Das Oel wurde daher mit Aether aus dem Wasser extrahiert, der Aetherauszug mit Natrium sulfuricum siccum getrocknet und das Lösungsmittel unter vorsichtigem Erwärmen (max. 40°C) abdestilliert. Die Ausbeute betrug 90 g reines Zimtöl von klarem, gelbem Aussehen (= Destilliertes Zimtöl).

Aus dem aufgearbeiteten Zimtöl wurde ein neues Zimtwasser nach dem Lösungsverfahren der Ph. Helv. V hergestellt (= Zimtwasser II).

Zum Vergleich wurde auch ein als "Oleum Cinnamomi Cassiae Ph. Helv. V" deklariertes Oel aus dem Handel herbeigezogen (= Handels-Zimtöl), aus welchem ebenfalls ein Aqua Cinnamomi Ph. Helv. V bereitet wurde (= Zimtwasser III).

6.2.2 Analytik der Zimtöle

6.2.2.1 Physikalisch-chemische Prüfung

Die Qualitätsprüfung der beiden Zimtöle erfolgte nach Vorschrift der Ph. Helv. V. Die Untersuchungsresultate sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

6.2.2.2 Gaschromatographische Untersuchung

Die Versuchsbedingungen sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 1

Qualitätsprüfung von Oleum Cinnamomi Cassiae nach Ph. Helv. V

Prüfung	Ph. -Forderung	Destilliertes Zimtöl	Handels-Zimtöl
Farbe	gelb bis hellbraun	gelb	gelb
Geruch	nach Zimtaldehyd	nach Zimtaldehyd	nach Zimtaldehyd
Geschmack	anfangs süss, aromatisch, dann scharf	entspr. Ph. Helv. V	entspr. Ph. Helv. V
Spezifisches Gewicht	1,055 - 1,070	1,0462	1,0600
Optische Drehung (10 cm Rohr, 20°C)	- 1° bis + 6°	- 0,5°	- 0,1°
Mischbarkeit mit dem doppelten Volumen verd. Weingeist	klar	nicht klar	klar
Reaktion	neutral	neutral	neutral
Colophonium	abwesend	abwesend	abwesend
Schwermetalle	abwesend	abwesend	abwesend
Eugenol u. Ceylonzimtöl	abwesend	abwesend	abwesend
Harze, fette Oele und Mineralöle	abwesend	abwesend	abwesend
Zimtaldehyd-Gehalt	mindestens 80 %	94,8 %	81,5 %
Qualitätsbeurteilung		nicht Ph. -konform	Ph. -konform

Tabelle 2

Versuchsbedingungen zur Gaschromatographie von Cassiaölen

Gerät: Perkin-Elmer Fraktometer 116
mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor

	Q-Säule (Perkin-Elmer)	K-Säule (Perkin-Elmer)
Säulenlänge	2 m	2 m
Temperatur	170°C	170°C
Probengabe	2,0 µl	2,0 µl
Trägergas	He	He
Strömungsgeschwindigkeit	85,5 ml/Min.	73,5 ml/Min.
Detektorspannung	8 V	8 V
Papiervorschub	1,25 cm/Min.	1,25 cm/Min.

Als Methode zur Identifizierung der Bestandteile wählten wir den Zusatz von Testsubstanzen zum Prüfmaterial und anschliessendes Chromatographieren dieser Mischungen auf einer apolaren (Q-Säule) und polaren (K-Säule) Säule. Die Testsubstanzen, die uns zur Verfügung standen, und ihre relative Retention, bezogen auf Benzaldehyd, sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Von sämtlichen Stoffen, die als Bestandteile des chinesischen Zimtöles in der Literatur aufgeführt werden, konnten in unseren beiden Cassiaöl-Mustern nur zwei nachgewiesen werden, nämlich Zimtaldehyd und Benzaldehyd. Die Chromatogramme der beiden Oele sind in den Abbildungen 1 und 3 wiedergegeben.

Neben den beiden identifizierten Substanzen treten noch andere Bestandteile in Erscheinung, deren Peaks sich aber nicht mit den Testsubstanzen decken. Mit einer Ausnahme - wir bezeichnen sie mit x - handelt es sich dabei lediglich um Spuren. Die Komponente x ist nur im Cassiaöl-Muster vorhanden, das wir aus dem Handel bezogen haben, dort aber in beträchtlicher Menge.

Tabelle 3

Relative Retention der Testsubstanzen für Oleum Cassiae, bezogen auf Benzaldehyd

Testsubstanzen	Q-Säule	K-Säule
Benzaldehyd (Fluka)	1,00	1,00
Zimtaldehyd (Fluka)	5,48	7,14
Salicylaldehyd (Fluka)	1,67	2,06
Methylsalicylat (Fluka)	3,39	2,63
Phenylpropylacetat (Givaudan)	6,60	4,68
Eugenol (Laborbestand)	6,77	10,90
Cinnamylacetat (Givaudan)	10,67	10,26
Cumarin (Fluka)	13,43	29,20

In Tabelle 4 geben wir die relative Retention, bezogen auf Benzaldehyd, jener Komponenten wieder, die wir nicht identifizieren konnten. Mit Ausnahme von x können wir nicht festlegen, welche Peaks auf den Chromatogrammen aus der K- und Q-Säule sich jeweils entsprechen. Wir geben deshalb für beide Säulen die relative Retention der unbekannten Bestandteile in der Reihenfolge an, in welcher die Stoffe in Erscheinung treten.

Tabelle 4

Relative Retention der unbekannten Bestandteile in Oleum Cinnamomi Cassiae, bezogen auf Benzaldehyd

	Q-Säule	K-Säule
Handels-Zimtöl		
Benzaldehyd	1,00	1,00
	0,09	0,20
Substanz x	1,31	3,65
	3,75	
Destilliertes Zimtöl		
Benzaldehyd	1,00	1,00
	0,05	0,02
	0,20	0,09
	3,70	0,81
	6,03	1,67
	9,67	1,88
		2,15
		4,09

Die quantitative Bestimmung von Zimtaldehyd erfolgte gaschromatographisch nach zwei Methoden:

a) Durch Summieren sämtlicher Peak-Flächen und Ermittlung des prozentualen Anteils von Zimtaldehyd. Dabei resultierten auf der Q-Säule folgende Werte:

Destilliertes Zimtöl: 97,8 % Zimtaldehyd
Handels-Zimtöl: 82,3 % Zimtaldehyd

b) Durch innere Eichung mittels Fremdstoffzusatz. Als Standard wählten wir Campher. Die Berechnung des prozentualen Gehaltes der Zimtöle an Zimtaldehyd erfolgte nach der Formel:

Tabelle 5

Versuchsdaten und Ergebnisse der quantitativen gaschromatographischen Zimtaldehyd-Bestimmung durch innere Eichung mittels Campher

Verwendete Säule: Q 2 m (Perkin-Elmer)

	a	b	c	d	Zimtaldehydgehalt
Destilliertes Zimtöl					
1. Bestimmung	0,7782	0,3793	14,2	28,0	96,1 %
2. Bestimmung	0,8335	0,4373	14,8	27,6	97,8 %
Handels-Zimtöl					
1. Bestimmung	0,8028	0,3952	14,9	24,6	81,3 %
2. Bestimmung	0,7889	0,3775	14,4	24,4	81,1 %

$$\text{Prozentualer Zimtaldehydgehalt} = \frac{100 \cdot b \cdot d}{c \cdot a}$$

a = Menge des vorgelegten Zimtöles

b = Menge des zugemischten Camphers

c = Peak-Fläche des Camphers

d = Peak-Fläche des Zimtaldehydes

Die einzelnen Versuchsdaten und Ergebnisse dieser Methode sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Abschliessend gibt Tabelle 6 eine vergleichende Uebersicht der Ergebnisse, die bei Anwendung verschiedener Methoden zur Zimtaldehyd-Bestimmung resultierten.

Tabelle 6

Vergleichende Uebersicht der Ergebnisse, die bei Anwendung verschiedener Methoden zur Zimtaldehyd-Bestimmung resultierten

	Gravimetrische Bestimmung	Gaschromatographische Bestimmung	
	nach Ph. Helv. V	durch Flächen-summierung	mittels Campher-Zusatz
Destilliertes Zimtöl	94,8 %	97,8 %	97,0 %
Handels-Zimtöl	81,5 %	82,3 %	81,2 %

6.2.2.3 Beurteilung der Gaschromatographie als Methode zur Qualitätsprüfung von Oleum Cinnamomi Cassiae

Die gaschromatographische Methode vermag die Identitätsprüfung von Oleum Cinnamomi Cassiae nach Ph. Helv. V zu ersetzen.

Von den in Frage kommenden Verfälschungen oder Streckmitteln können mit Sicherheit Oleum Cinnamomi ceylanici und Eugenol gaschromatographisch erfasst werden. Ueber den direkten gaschromatographischen Nachweis anderer Streckmittel im Cassiaöl, wie fette Oele, Mineralöle, Zedernholzöl, Gurjunbalsamöl, Colophonium und andere Harze, wurden von uns keine Versuche unternommen. Indirekt sind diese Streckmittel aber sicher fassbar durch die quantitative gaschromatographische Bestimmung mittels Eichung durch Fremdstoffzusatz. Sollte dabei der prozentuale Zimtaldehydgehalt des Cassiaöles tief ausfallen, so ist dies sicher ein Indiz dafür, dass das Muster nicht rein ist. Gaschromatographisch nicht nachweisbar bleiben als mögliche Verunreinigungen Schwermetalle und ein zu hoher Gehalt an Zimtsäure als Oxydationsprodukt von Zimtaldehyd. Die chemischen Nachweismethoden für diese Verunreinigungen sind aber einfach durchführbar (Natriumsulfid- und Lackmuspapier-Probe) und erfordern als zusätzliche Prüfungen bei der gaschromatographischen Untersuchung von Cassiaöl keinen nennenswerten Zeitaufwand.

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, dass bei den quantitativen Bestimmungen des Zimtaldehydes die Fällungsmethode der Ph. Helv. V und die gaschromatographischen Methoden für das Zimtöl mit niedrigerem Zimtaldehydgehalt annähernd übereinstimmende Resultate liefern. Beim Zimtöl mit höherem Zimtaldehydgehalt ergeben die gaschromato-

graphischen Methoden höhere Werte als die gravimetrische Bestimmung nach Ph. Helv. V. Dies lässt uns vermuten, dass der in der Ph. Helv. V vorgeschriebene Reagensüberschuss (Semioxamazid) bei Zimtölen mit höherem Zimtaldehydgehalt für eine quantitative Fällung des Zimtaldehydes ungenügend ist.

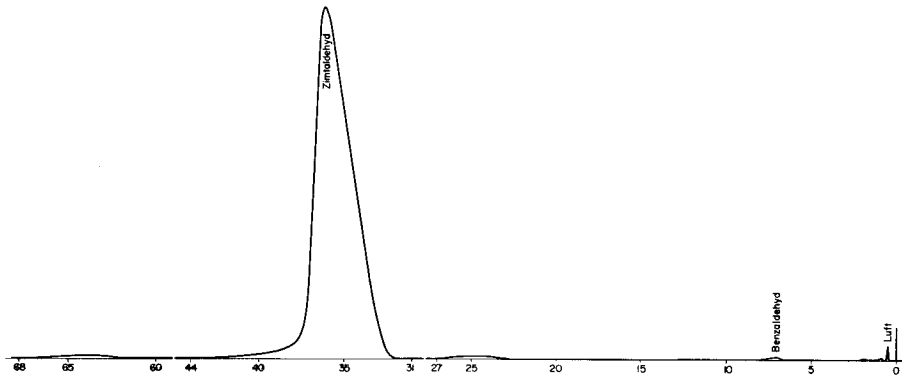


Abbildung 1

Destilliertes Zimtöl. Q-Säule 2 m; 170°C; 2,0 µl; 85,5 ml/Min. He

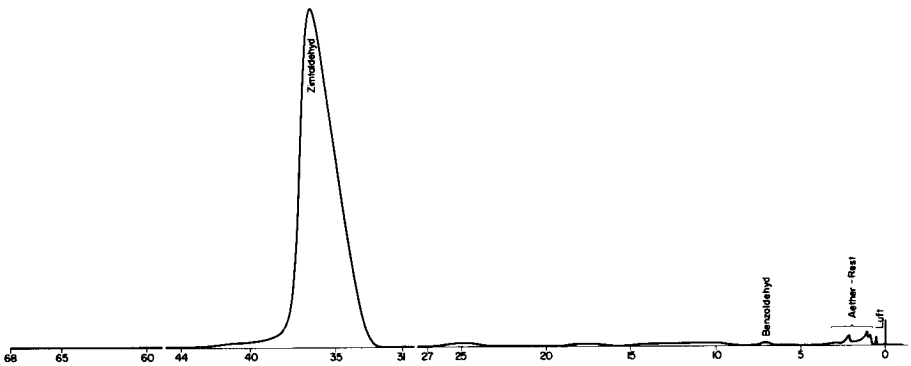


Abbildung 2

Destilliertes Zimtöl aus Zimtwasser II. Q-Säule 2 m; 170°C; 2,0 µl; 85,5 ml/Min. He

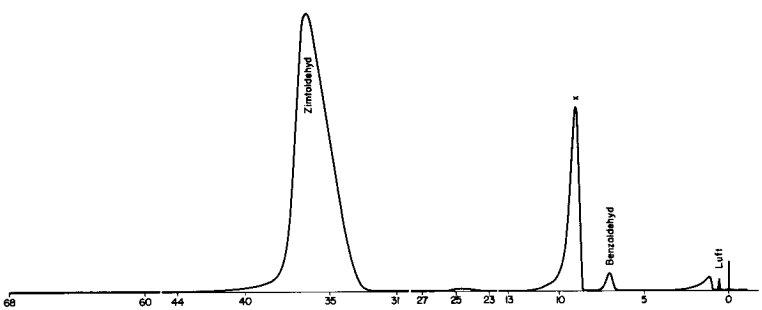


Abbildung 3

Handels-Zimtöl. Q-Säule 2 m; 170°C; 2,0 µl; 85,5 ml/Min. He

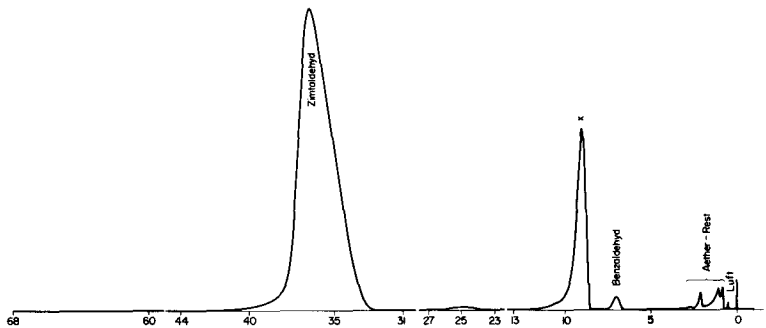


Abbildung 4

Handels-Zimtöl aus Zimtwasser III. Q-Säule 2 m; 170°C; 2,0 µl; 85,5 ml/Min. He

Die gaschromatographische Analyse hat gegenüber der Qualitätsprüfung nach Ph. Helv. V den Vorteil, uns ein genaues Bild über die Zusammensetzung des Cassiaöles zu liefern, denn sie erfasst nebst dem Zimtaldehyd zum grössten Teil auch die Nebenkomponenten qualitativ und quantitativ. Möglicherweise können im Gaschromatogramm auch Streckmittel in Erscheinung treten, die bei der Prüfung nach Ph. Helv. V nicht nachgewiesen werden. Das "Oleum Cinnamomi Cassiae Ph. Helv. V", das wir aus dem Handel bezogen und in unserer Arbeit untersucht haben, ist Ph. -konform. Es ist trotzdem nicht ausgeschlossen, dass es sich bei Substanz x, die im Gaschromatogramm erscheint, um einen Fremdstoff handelt.

6.2.3 Analytik der Zimtwässer

6.2.3.1 Auswahl der Muster

In unserer Arbeit wurden drei verschiedene Zimtwässer untersucht:

Zimtwasser I war das aromatische Wasser, das bei unserer Destillation des Cassiaöles aus Zimtrinde anfiel. Das Verhältnis der Droge zum destillierten Zimtwasser war 1:3. Dieses Zimtwasser enthielt keinen Alkoholzusatz. Sein Aussehen blieb emulsionsartig trüb, Geruch und Geschmack wurden eindeutig von Zimtaldehyd beherrscht.

Als Zimtwasser I gealtert bezeichnen wir das destillierte Zimtwasser I nach neunmonatiger Lagerung.

Zimtwasser II wurde aus unserem selbst destillierten Cassiaöl nach Vorschrift der Ph. Helv. V hergestellt.

Zimtwasser III bereiteten wir aus dem aus dem Handel bezogenen "Oleum Cinnamomi Cassiae Ph. Helv. V" nach Vorschrift der Ph. Helv. V.

6.2.3.2 Isolierung der Cassiaöle aus den Zimtwässern

Für die Untersuchung der gaschromatographischen Spektren der in den Zimtwässern gelösten bzw. emulgierten Cassiaöle mussten diese aus den aromatischen Wässern wieder isoliert werden. Wir bedienten uns dabei folgender Methode:

Die Zimtöle wurden aus 1 Liter Zimtwasser mit 500 ml Aether (1 x 200 ml + 3 x 100 ml) ausgeschüttelt und der Aether-Auszug mit Natrium sulfuricum siccum getrocknet. Dann wurde der Aether unter mässigem Erwärmen (max. 40°) abdestilliert. Das Gaschromatogramm einer Probe des Destillationsrückstandes liess uns das Ende der Aetherdestillation feststellen.

Der Gehalt der einzelnen Zimtwässer an ätherlöslichen Bestandteilen war folgender:

Zimtwasser I und I gealtert enthielten	1,7 ‰ Zimtöl.
Zimtwasser II und III enthielten	1,1 ‰ Zimtöl.

6.2.3.3 Gaschromatographische Untersuchung der aus den Zimtwässern isolierten Cassiaöle

Die isolierten Cassiaöle wurden anschliessend auf der Q-Säule (Versuchsbedingungen siehe Tabelle 2) chromatographiert und ihre Spektren mit jenen der nicht galenisch verarbeiteten Zimtöle (Destilliertes Zimtöl und Handels-Zimtöl) verglichen.

Die Abbildungen 2 und 4 geben die Chromatogramme der aus den Zimtwässern II und III isolierten Cassiaöle wieder. Bei der quantitativen Auswertung der gaschromatographischen Spektren wurden kleinere Aetherreste in den isolierten Zimtölen nicht berücksichtigt; wir berechneten und summierten lediglich die Flächen der eigentlichen Bestandteile des ätherischen Oeles. In Tabelle 7 sind die Resultate dieser Untersuchungen zusammengefasst.

Tabelle 7

Qualitative und quantitative Uebersicht über die gaschromatographischen Spektren der aus den verschiedenen Zimtwässern isolierten Cassiaöle im Vergleich zu den gaschromatographischen Spektren ihrer jeweils entsprechenden ursprünglichen Cassiaöle.
Verwendete Säule: Q 2 m

		Destilliertes Zimtöl				Handels-Zimtöl	
Bestandteil	relative Retention	unverarbeitet	aus Zimtwasser I	aus Zimtwasser I gealtert	aus Zimtwasser II	unverarbeitet	aus Zimtwasser III
unbekannt	0,05	Spur	-	-	-	-	-
unbekannt	0,09	-	-	-	-	1,18 %	-
unbekannt	0,20	Spur	-	-	-	-	-
Benzaldehyd	1,00	0,25 %	0,46 %	1,03 %	0,11 %	1,15 %	0,89 %
Substanz x	1,31	-	-	-	-	14,96 %	13,90 %
unbekannt	1,39	-	-	0,21 %	Spur	-	-
unbekannt	2,60	-	Spur	0,21 %	Spur	-	-
unbekannt	3,12	-	-	0,21 %	Spur	-	-
unbekannt	3,70	0,37 %	0,85 %	0,43 %	0,33 %	-	-
unbekannt	3,75	-	-	-	-	0,46 %	0,45 %
Zimtaldehyd	5,48	97,94 %	98,69 %	97,92 %	99,55 %	82,25 %	84,77 %
unbekannt	6,03	Spur	Spur	Spur	Spur	-	-
unbekannt	9,67	1,44 %	-	-	-	-	-

6.2.3.4 Besprechung der Resultate

Der Gehalt an ätherischem Oel ist in den Zimtwässern II und III (durch Lösen von Cassiaöl nach Ph. Helv. V bereitet) geringer als im Zimtwasser I (bei der Wasserdampfdestillation von Cortex Cinnamomi chinensis erhalten). Dagegen ist das destillierte Zimtwasser I emulsionsartig getrübt.

Die gaschromatographischen Spektren der Cassiaöle, die aus den verschiedenen Zimtwässern isoliert wurden, unterscheiden sich nicht wesentlich von den Spektren ihrer ursprünglichen Zimtöle. Die geringen Schwankungen im Gehalt der einzelnen Bestandteile dürften ihre Ursache darin haben, dass beim Abdestillieren des Aethers immer auch Spuren von Stoffen aus dem ätherischen Oel verlorengehen. Dies gilt vor allem für die tiefer siedenden Bestandteile, wie z.B. Benzaldehyd und Substanz x, deren prozentualer Anteil im Oel aus Zimtwasser III geringer ist als im ursprünglichen Handels-Zimtöl. Demzufolge erhöht sich im Oel aus Zimtwasser III der prozentuale Zimtaldehydgehalt. Zudem zeigt auch die Methode unserer quantitativen Bestimmung - Summieren der Peak-Flächen und Berechnen des prozentualen Anteils der einzelnen Bestandteile - geringfügige Schwankungen in den Resultaten, die ihre Ursache in der begrenzten Genauigkeit beim Ausmessen der einzelnen Peaks haben.

Interessant ist das Erscheinen von neuen Bestandteilen vor allem in den Cassiaölen aus den Zimtwässern I gealtert und II gegenüber dem ursprünglichen Destillierten Zimtöl. Der prozentuale Anteil dieser Bestandteile ist aber gegenüber Zimtaldehyd gering, sodass kaum von einem wesentlichen Unterschied der einzelnen Wässer gesprochen werden kann.

Abgesehen von einem möglichen mikrobiellen Befall scheint eine Lagerung die Qualität der Zimtwässer nicht zu vermindern.

Abschliessend darf wohl gesagt werden, dass es in bezug auf die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Cassiaöl-Spektrums grundsätzlich gleichgültig ist, welche Herstellungsweise für Zimtwasser zur Anwendung kommt, ob die Wasserdampfdestillation oder das direkte Lösen des ätherischen Oeles im Wasser. Aus praktischen Gründen ist jedoch die letztere Methode, also die der Ph. Helv. V, vorzuziehen, vor allem wegen der Möglichkeit einer einfachen und raschen ex tempore Zubereitung.

7. Untersuchung von Oleum Foeniculi und Aqua Foeniculi

7.1 Allgemeine Uebersicht

7.1.1 Definition und Herstellung

Entsprechend der Definition der Ph. Helv. V ist Fenchelöl "das durch Destillation mit Wasserdampf aus der zerquetschten Frucht von Foeniculum capillaceum Gilibert (Foeniculum vulgare Miller) (Umbelliferae - Apioideae) gewonnene ätherische Oel". Dieses wird in ganz Europa hergestellt.

Das Fenchelwasser wird in der Ph. Helv. V als "mit Fenchelöl gesättigte, wässrige Lösung" definiert und wird nach Vorschrift der Ph. Helv. V folgendermassen zubereitet:

"1,5 T. Fenchelöl werden mit 15 T. gereinigtem Talk verrieben; dann werden nach und nach 1000 T. frisch gekochtes, auf 40-50^{0} abgekühltes Wasser unter gutem Schütteln zugegeben. Nach dem Absetzenlassen wird bis zur völligen Klarheit oder höchstens schwachen Opaleszenz filtriert."

7.1.2 Inhaltsstoffe

Folgende Substanzen werden in der Literatur (22, 23, 24) als Bestandteile von Fenchelöl angegeben:

Anethol	Pinen
Fenchon	Limonen
Methylchavicol = Estragol	Foeniculin = p-Anol-prenyläther
Phellandren	Anisaldehyd
Camphen	Anissäure

Ocimen (in ätherischem Oel aus dem blühenden Kraut)

u. a.

Je nach Stammpflanze und Herkunft kann der Gehalt der einzelnen Stoffe in den Fenchelölen stark variieren. Die Ph. Helv. V prüft lediglich den Gehalt an Anethol (Erstarrungspunkt) und Fenchon (optische Drehung) und setzt für beide Stoffe eine obere und untere Grenze der zugelassenen Konzentration. Nähere prozentuale Gehaltsangaben für Ph. -konforme Fenchelöle werden nur über Anethol gemacht. Laut Ph. Helv. V Suppl. III und Kommentar (22, 26) sollen die Ganzdroge, das ätherische Oel und das aromatische Wasser folgende Mengen ätherisches Oel bzw. Anethol enthalten:

Fructus Foeniculi	mindestens	2	%	äth. Oel
Oleum Foeniculi		50 - 60	%	Anethol
Aqua Foeniculi		1,0 - 1,1	‰	äth. Oel

7.1.3 Bisherige gaschromatographische Arbeiten

Naves und Tucakov (25) bestimmten trans-Anethol, cis-Anethol, Estragol und Fenchon quantitativ in verschiedenen Fenchelöl-Mustern. Wellendorf (21) prüfte in seiner gaschromatographischen Arbeit auch Oleum Foeniculi und identifizierte unter andern Inhaltsstoffen auch Safrol.

Gaschromatographische Arbeiten über Fenchelwasser sind uns keine bekannt.

7.2 Eigene Untersuchungen

7.2.1 Destillation und Aufarbeitung des Fenchelöles sowie Herstellung der Fenchelwässer

10 kg Fructus Foeniculi Ph. Helv. V (Gehalt an ätherischem Oel = 2,2 %, bestimmt nach Ph. Helv. V Suppl. III) wurden gequetscht und anschliessend solange der Wasserdampfdestillation unterworfen, bis das Destillat 25 Liter betrug.

Das destillierte Fenchelwasser (= Fenchelwasser I) war trüb und zeigte gelbliche Färbung. Sein Fenchelgeruch war von einem Nebengeruch begleitet, und der Geschmack unterschied sich von den üblichen Fenchelwässern. Es schied sich ein öliger Anteil ab.

Das destillierte Fenchelöl konnte im Scheidetrichter von der wässrigen Phase getrennt werden. Es wurde mit Natrium sulfuricum siccum getrocknet und filtriert. Die Ausbeute betrug 95 g reines Fenchelöl, das klar, jedoch gelb gefärbt war (= Destilliertes Fenchelöl).

Aus dem aufgearbeiteten Fenchelöl wurde ein neues Fenchelwasser nach dem Lösungsverfahren der Ph. Helv. V hergestellt (= Fenchelwasser II).

Zum Vergleich zogen wir auch ein als "Oleum Foeniculi Ph. Helv. V" deklariertes Oel aus dem Handel herbei (= Handels-Fenchelöl) und bereiteten daraus ebenfalls ein Aqua Foeniculi Ph. Helv. V (= Fenchelwasser III).

7.2.2 Analytik der Fenchelöle

7.2.2.1 Physikalisch-chemische Prüfung

Für die Qualitätsprüfung der beiden Fenchelöle bedienten wir uns der Methode der Ph. Helv. V. In Tabelle 8 sind die Resultate dieser Untersuchung zusammengestellt.

Tabelle 8

Qualitätsprüfung von Oleum Foeniculi nach Ph. Helv. V

Prüfung	Ph.-Forderung	Destilliertes Fenchelöl	Handels-Fenchelöl
Aussehen	farblos bis gelblich	klar, gelb	klar, farblos
Geruch	nach Fenchel	intensiv nach Fenchel	nach Fenchel
Geschmack	anfänglich süss, dann bitter, etwas campherartig	anfänglich süss, dann bitter, etwas campherartig	anfänglich süss, dann bitter, etwas campherartig
Spezifisches Gewicht	0,965 bis 0,977	0,9822	0,9775
Optische Drehung (10 cm Rohr, 20°C)	+ 11° bis + 24°	+ 4,8°	+ 10,3°
Erstarrungspunkt	+ 5° bis + 10°C	+ 13,0°C	+ 11,5°C
Mischbarkeit mit dem gleichen Volumen Weingeist 90 Vol. %	klar	nicht klar	klar
Reaktion dieser Mischung	neutral	neutral	neutral
Prüfung auf fremde, phenolhaltige Oele	negativ	negativ	negativ
Qualitätsbeurteilung		nicht Ph.-konform	nicht Ph.-konform

7.2.2.2 Gaschromatographische Untersuchung

Die gaschromatographische Untersuchung erfolgte unter den in Tabelle 9 aufgeführten Versuchsbedingungen.

Tabelle 9

Versuchsbedingungen zur Gaschromatographie von Fenchelölen

Gerät: Perkin-Elmer Fraktometer 116
mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor

	Q-Säule (Perkin-Elmer)	K-Säule (Perkin-Elmer)
Säulenlänge	2 m	2 m
Temperatur	170°C	170°C
Probengabe	2,0 µl	1,0 µl
Trägergas	He	He
Strömungsgeschwindigkeit	85,5 ml/Min.	73,5 ml/Min.
Detektorspannung	8 V	8 V
Papiervorschub	1,25 cm/Min.	1,25 cm/Min.

Die Identifizierung der einzelnen Fenchelöl-Bestandteile erfolgte durch Zusatz von Testsubstanzen zum Prüfmaterial und anschliessendes Chromatographieren dieser Mischungen auf einer apolaren (Q) und polaren (K) Säule. Die relative Retention der Testsubstanzen, die uns zur Verfügung standen, sind in Tabelle 10 in bezug auf Fenchon angegeben.

Es gelang uns, in den beiden Fenchelöl-Mustern folgende Stoffe zu identifizieren:

Tabelle 10

Relative Retention der Testsubstanzen für Oleum Foeniculi, bezogen auf Fenchon

Testsubstanzen	Q-Säule	K-Säule
Fenchon (Fluka)	1,00	1,00
α-Pinen (Givaudan)	0,50	0,17
Camphen (Laborbestand)	0,59	0,22
β-Pinen (Givaudan)	0,68	0,27
β-Phellandren (Dragoco)	0,68	0,27
α-Phellandren (Dragoco)	0,75	0,32
Ocimen (Givaudan)	0,76	0,39
Limonen (Laborbestand)	0,86	0,36
Estragol (Laborbestand)	1,90	2,48
Anisaldehyd (Fluka)	2,59	10,58
Anethol (Laborbestand)	3,38	4,60

α-Pinen	Limonen
Camphen	Fenchon
β-Pinen (?)	Estragol
β-Phellandren (?)	Anisaldehyd
α-Phellandren	Anethol

Abbildung 5 zeigt das Chromatogramm unseres Destillierten Fenchelöles aus der Q-Säule.

β-Pinen und β-Phellandren lassen sich auf keiner der beiden verwendeten Säulen voneinander trennen. Wir können daher nicht mit Sicherheit sagen, ob beide Stoffe im Fenchelöl vorhanden sind, oder ob es sich beim betreffenden Peak nur um eine der beiden Substanzen handelt. α-Phellandren konnte nur im Handels-Fenchelöl nachgewiesen werden. Ocimen ist im Destillierten Fenchelöl nicht vorhanden, und auch im Handels-Fenchelöl ist seine Anwesenheit fraglich, denn Ocimen erscheint auf dem Chromatogramm aus der Q-Säule zusammen mit α-Phellandren, aus der K-Säule wird es beinahe zur selben Zeit eluiert wie Limonen und erscheint nicht getrennt.

Unbekannte Inhaltsstoffe sind in beiden Fenchelöl-Mustern nachweisbar. Tabelle 11 gibt ihre relative Retention in bezug auf Fenchon wieder. Da wir auch hier nicht

wissen, welche Peaks auf den Chromatogrammen aus den beiden Säulen sich jeweils entsprechen, geben wir die Retention dieser Bestandteile für die Q- und die K-Säule in der Reihenfolge an, in welcher diese Substanzen auf den einzelnen Säulen in Erscheinung treten.

Tabelle 11

Relative Retention der unbekannten Bestandteile in Oleum Foeniculi, bezogen auf Fenchon

	Q-Säule	K-Säule
Destilliertes Fenchelöl		
Fenchon	1,00	1,00
		0,50
		1,29
Handels-Fenchelöl		
Fenchon	1,00	1,00
	0,01	0,04
	0,53	0,50
	4,24	1,29
		1,68
		3,50

Die quantitative Bestimmung von Anethol und Fenchon im Fenchelöl erfolgte durch Summieren sämtlicher Peak-Flächen und Ermittlung des prozentualen Anteils der beiden Stoffe. Dabei resultierten auf der Q-Säule folgende Werte:

Destilliertes Fenchelöl:	86,1 %	Anethol
	1,2 %	Fenchon
Handels-Fenchelöl:	83,8 %	Anethol
	4,3 %	Fenchon

7.2.2.3 Beurteilung der Gaschromatographie als Methode zur Qualitätsprüfung von Oleum Foeniculi

Die gaschromatographische Methode vermag die Identitätsprüfung von Oleum Foeniculi nach Ph. Helv. V zu ersetzen.

Von den in Frage kommenden Verunreinigungen erfasst die Gaschromatographie sicher fremde, u. a. auch phenolhaltige ätherische Oele, die gelegentlich als Zusätze in Oleum Foeniculi vorkommen sollen. Auf Streckung mit Oleum Anisi oder Anethol weist ein ungewöhnlich hoher Anetholgehalt hin. Anissäure, die sich durch Oxydation von Anethol über Anisaldehyd bilden kann, wird im Gaschromatogramm nicht erfasst. Ihr Nachweis ist chemisch einfach und rasch durchführbar (Neutralitätsprüfung der Mischung von 1 Vol. Fenchelöl + 1 Vol. Weingeist 90 Vol. %) und erfordert als zusätzliche Prüfung bei der gaschromatographischen Untersuchung von Fenchelöl keinen nennenswerten Zeitaufwand. Für den Nachweis von Streckmitteln, die im Gaschromatogramm nicht erscheinen, besteht sicher auch für Fenchelöl die Möglichkeit der inneren Eichung durch Zusatz eines geeigneten Fremdstoffes und Vergleich ihres quantitativen Ergebnisses für Anethol mit dem Resultat der Anetholbestimmung durch Flächensummierung.

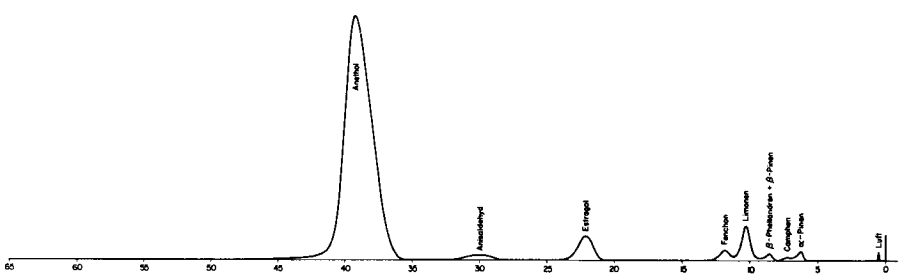


Abbildung 5

Destilliertes Fenchelöl. Q-Säule 2 m; 170°C; 2,0 µl; 85,5 ml/Min. He

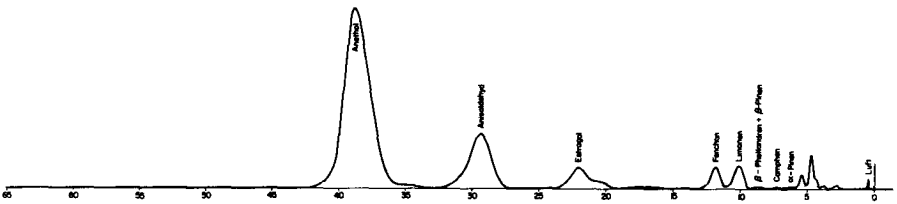


Abbildung 6

Destilliertes Fenchelöl aus Fenchelwasser I. Q-Säule 2 m; 170°C; 2,0 µl; 85,5 ml/Min. He

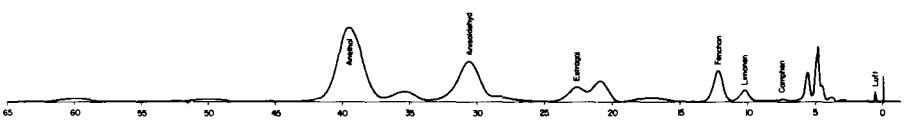


Abbildung 7

Destilliertes Fenchelöl aus Fenchelwasser II. Q-Säule 2 m; 170°C; 2,0 µl; 85,5 ml/Min. He

Die Genauigkeit der quantitativen Bestimmung mittels Gaschromatographie lässt sich durch die physikalisch-chemische Untersuchung der Fenchelöle nach Ph. Helv. V nicht überprüfen, da die Ph. Helv. V den geduldeten Anetholgehalt durch den Erstarrungspunkt begrenzt und keine genauen quantitativen Angaben macht. Auch der Fenchongehalt wird ohne genaue prozentuale Angaben durch die optische Drehung geprüft.

Abschliessend darf wohl gesagt werden, dass die gaschromatographische Prüfung von Fenchelöl im Vergleich mit der physikalisch-chemischen Untersuchungsmethode der Ph. Helv. V uns ein genaueres Bild über die Zusammensetzung des ätherischen Oeles gibt und im selben Arbeitsgang seine Haupt- und Nebenkomponenten qualitativ und quantitativ erfasst.

7.2.3 Analytik der Fenchelwässer

7.2.3.1 Auswahl der Muster

Wir untersuchten in unserer Arbeit drei verschiedene Fenchelwässer:

Fenchelwasser I war das aromatische Wasser, das bei unserer Destillation des Fenchelöles aus Fructus Foeniculi anfiel. Die Droge stand zum destillierten Fenchelwasser im Verhältnis 1:2,5. Das Wasser war trüb, von gelblicher Farbe. Sein Geruch und Geschmack waren nicht rein.

Als Fenchelwasser I gealtert bezeichnen wir das Fenchelwasser I nach achtmonatiger Lagerung.

Fenchelwasser II war das aromatische Wasser, das aus dem destillierten Fenchelöl nach dem Lösungsverfahren der Ph. Helv. V hergestellt wurde.

Fenchelwasser III wurde aus dem Handels-Fenchelöl nach Vorschrift der Ph. Helv. V hergestellt.

7.2.3.2 Isolierung der Fenchelöle aus den Fenchelwässern

Die gelösten Fenchelöle mussten für die Untersuchung ihrer gaschromatographischen Spektren aus den aromatischen Wässern wieder isoliert werden. Dabei kam folgende Methode zur Anwendung:

Je 1 Liter Fenchelwasser wurde mit 5 x 100 ml Pentan ausgeschüttelt, die Pentan-Auszüge mit Natrium sulfuricum siccum getrocknet und das Lösungsmittel unter mässigem Erwärmen (max. 40°) abdestilliert. Das Ende der Pentandestillation liess

sich durch das Gaschromatogramm einer Probe des Destillationsrückstandes ermitteln.

Der Gehalt der einzelnen Fenchelwässer an pentanlöslichen Bestandteilen war folgender:

Fenchelwasser I	0,6 ‰ Fenchelöl
Fenchelwasser I gealtert	1,0 ‰ Fenchelöl
Fenchelwasser II	0,2 ‰ Fenchelöl
Fenchelwasser III	0,3 ‰ Fenchelöl

7.2.3.3 Gaschromatographische Untersuchung der aus den Fenchelwässern isolierten Fenchelöle

Die isolierten Fenchelöle wurden anschliessend auf der Q-Säule (Versuchsbedingungen siehe Tabelle 9) chromatographiert und ihre Spektren mit jenen der nicht galenisch verarbeiteten Fenchelöle (Destilliertes Fenchelöl und Handels-Fenchelöl) verglichen. Kleinere Pentanreste, die gelegentlich in den aus ihren aromatischen Wässern isolierten Fenchelölen noch vorhanden waren, wurden bei der quantitativen Auswertung der gaschromatographischen Spektren dieser Oele nicht berücksichtigt; wir berechneten und summierten lediglich die Flächen der eigentlichen Bestandteile des ätherischen Oeles. Tabelle 12 gibt eine Uebersicht über die Resultate unserer Untersuchung.

Tabelle 12

Qualitative und quantitative Uebersicht über die gaschromatographischen Spektren der aus den verschiedenen Fenchelwässern isolierten Fenchelöle im Vergleich zu den gaschromatographischen Spektren ihrer jeweils entsprechenden ursprünglichen Fenchelöle. Verwendete Säule: Q 2 m

		Destilliertes Fenchelöl				Handels-Fenchelöl	
Bestandteil	relative Retention	unverarbeitet	aus Fenchelwasser I	aus Fenchelwasser I gealtert	aus Fenchelwasser II	unverarbeitet	aus Fenchelwasser III
unbekannt	0,01	-	-	-	-	Spur	-
unbekannt	0,17	-	Spur	Spur	Spur	-	Spur
unbekannt	0,20	-	0,30 %	0,36 %	Spur	-	0,56 %
unbekannt	0,28	-	0,25 %	0,24 %	0,50 %	-	0,56 %
unbekannt	0,34	-	0,71 %	0,75 %	1,21 %	-	1,26 %
unbekannt	0,37	-	1,89 %	2,31 %	4,02 %	-	4,91 %
unbekannt	0,44	-	1,01 %	1,20 %	2,48 %	-	2,21 %
α-Pinen	0,50	0,79 %	Spur	Spur	Spur	-	Spur
α-Pinen + unbekannt	0,50 0,53	-	-	-	-	1,63 %	-
Camphen	0,59	0,40 %	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
β-Pinen + β-Phellandren	0,68 0,68	0,77 %	0,25 %	0,27 %	Spur	0,71 %	Spur
α-Phellandren	0,75	-	-	-	-	1,61 %	Spur
Limonen	0,86	3,85 %	3,43 %	3,83 %	2,41 %	4,82 %	0,70 %
Fenchon	1,00	1,23 %	3,23 %	3,59 %	5,40 %	4,28 %	14,00 %
unbekannt	1,45	-	1,16 %	Spur	2,31 %	-	3,51 %
unbekannt	1,75	-	1,01 %	1,20 %	7,51 %	-	5,47 %
Estragol	1,90	5,15 %	4,60 %	5,06 %	5,36 %	1,66 %	2,53 %
unbekannt	2,25	-	-	-	Spur	-	Spur
unbekannt	2,37	-	Spur	Spur	3,08 %	-	1,26 %
Anisaldehyd	2,59	1,67 %	15,88 %	23,17 %	18,10 %	1,45 %	10,00 %
unbekannt	3,00	-	Spur	Spur	5,90 %	-	5,40 %
Anethol	3,38	86,14 %	65,76 %	52,81 %	36,88 %	83,84 %	40,27 %
unbekannt	4,24	-	0,51 %	5,21 %	1,81 %	Spur	4,21 %
unbekannt	5,13	-	-	-	3,02 %	-	3,16 %

7.2.3.4 Besprechung der Resultate

Die Fenchelwässer II und III, die durch Lösen des ätherischen Oeles nach Vorschrift der Ph. Helv. V hergestellt wurden, enthalten weniger Fenchelöl-Bestandteile als das Fenchelwasser I, das bei der Destillation des Fenchelöles aus Fructus Foeniculi erhalten wurde. Dagegen war das destillierte Fenchelwasser I trüb, gelblich gefärbt und von unreinem Geruch und Geschmack.

Galenisch verarbeitete und wieder isolierte Fenchelöle zeigen gegenüber ihren ursprünglichen Fenchelölen eine starke Veränderung im gaschromatographischen Spektrum. Am stärksten wird das Fenchelöl bei seiner Verarbeitung durch Anreiben mit Talk und anschliessendes Lösen im Wasser (= Vorschrift der Ph. Helv. V) verändert. Die Chromatogramme der Fenchelöle aus Fenchelwasser I und II werden in den Abbildungen 6 und 7 wiedergegeben.

Die gaschromatographischen Spektren sämtlicher Fenchelöle, die aus den aromatischen Wässern isoliert wurden, lassen eine ganze Reihe von neuen Stoffen in Erscheinung treten. Der Anetholgehalt ist in den verarbeiteten Fenchelölen stark herabgesetzt; in den Fenchelölen, die aus den Fenchelwässern II und III stammen, ist er sogar bis auf weniger als die Hälfte des ursprünglichen Gehaltes gesunken. Dagegen ist in sämtlichen verarbeiteten Fenchelölen eine starke Zunahme des Anisaldehyd-Gehaltes zu verzeichnen. Der Gehalt an Estragol zeigt in sämtlichen Spektren keine wesentliche Veränderung, wohingegen der Fenchongehalt in den verarbeiteten Fenchelölen merklich zugenommen hat.

Die Lagerung des Fenchelwassers bedingt - wie erwartet - eine Zunahme des Anisaldehyd-Gehaltes und entsprechend eine Verringerung des Anetholgehaltes. Für die pharmazeutische Praxis empfiehlt sich daher die Verwendung von möglichst frischem Fenchelwasser.

8. Untersuchung von Oleum Menthae piperitae und Aqua Menthae

8.1 Allgemeine Uebersicht

8.1.1 Definition und Herstellung

Laut Definition der Ph. Helv. V ist Oleum Menthae "das durch Destillation mit Wasserdampf aus dem Kraut von Mentha piperita L. (Labiatae - Stachyoideae) gewonnene ätherische Oel mit einem Gehalt an Gesamtmenthol von mindestens 48 % und einem Gehalt an Estermenthol, berechnet als Menthyl-acetat, von mindestens 5 % und höchstens 21 %". Die Destillation des Pfefferminzöles erfolgt aus dem blühenden Kraut, das man vorher leicht welken oder antrocknen lässt, um eine rascher verlaufende Destillation und bessere Ausbeute zu erhalten.

Das Aqua Menthae ist entsprechend der Definition der Ph. Helv. V eine "mit Pfefferminzöl gesättigte, wässrige Lösung". Die Herstellungsvorschrift lautet:

"1,5 T. Pfefferminzöl werden mit 15 T. gereinigtem Talk verrieben, dann werden nach und nach 1000 T. frisch gekochtes, auf 40-50° abgekühltes Wasser unter gutem Schütteln zugegeben. Nach dem Absetzenlassen wird filtriert, bis die Flüssigkeit klar ist oder höchstens schwache Opaleszenz zeigt."

8.1.2 Inhaltsstoffe

In der Literatur (27, 28, 29) sind für Oleum Menthae folgende Inhaltsstoffe angegeben:

Menthol	Neomenthol	Menthyl-acetat
Menthon	Isomenthon	Menthyl-isovalerianat
Pinen	Phellandren	Menthofuran
Camphen	Limonen	Sabinenhydrat
Pulegon	Eucalyptol	3-Octanol
p-Cymol	Piperiton	u. a.

Die Konzentration der einzelnen Bestandteile kann in Pfefferminzölen verschiedener Herkunft stark variieren. Die Ph. Helv. V beschränkt sich in ihren Forderungen und in ihrer quantitativen Prüfung auf den Estermenthol- und den Gesamtmentholgehalt.

Die Gehaltsforderungen der Ph. Helv. V und des Ph. Helv. V Suppl. III sowie die Gehaltsangaben des Kommentares (30) für die Droge, das ätherische Oel und das aromatische Wasser sind folgende:

Folium Menthae	mindestens	1	%	äth. Oel
Oleum Menthae		5 - 21	%	Estermenthol
	mindestens	48	%	Gesamtmenthol
Aqua Menthae		0,5 - 0,55	‰	äth. Oel

8.1.3 Bisherige gaschromatographische Arbeiten

Smith, Bartlet und Levi (31) chromatographierten Oleum Menthae auf einer SAIB (= Sucrose-Diacetat-Hexaisobutyrat) - Säule und auf einer Resoflex-Säule. Auf der SAIB-Säule gelang den Autoren die Trennung von Menthofuran und Menthon. In einer späteren Arbeit unterschieden Smith und Levi (32) die ätherischen Oele aus Mentha piperita von den ätherischen Oelen aus Mentha arvensis vor allem dadurch, dass nur die ätherischen Oele aus Mentha piperita Menthofuran enthalten, während diese Substanz in den Oelen aus Mentha arvensis fehlt. Auf Grund von Unterschieden in der quantitativen Zusammensetzung liessen sich die ätherischen Oele sowohl aus Mentha piperita als auch aus Mentha arvensis nach ihrer geographischen Herkunft charakterisieren. Wellendorf (21) untersuchte in seiner Arbeit über die in der Ph. Dan. offizinellen ätherischen Oele auch Pfefferminzöl. In Denoels (33) Arbeit über den Einfluss einer Lagerung auf den Wirkstoffgehalt einiger als labil bekannter Drogen wurde auch Folium Menthae geprüft. Für die Analytik des aus der Droge destillierten Pfefferminzöles hat der Verfasser die Gaschromatographie eingesetzt.

Ueber gaschromatographische Untersuchungen von Aqua Menthae war in der Literatur nichts zu finden.

8.2 Eigene Untersuchungen

8.2.1 Destillation und Aufarbeitung des Pfefferminzöles sowie Herstellung der Pfefferminzwässer

10 kg Folium Menthae Ph. Helv. V (Gehalt an ätherischem Oel = 2,5 %, bestimmt nach Ph. Helv. V Suppl. III) wurden solange der Wasserdampfdestillation unterworfen, bis das Destillat 25 Liter betrug.

Das destillierte Pfefferminzwasser (= Pfefferminzwasser I) schied Pfefferminzöl ab; es war trüb und zeigte gelblichgrüne Färbung. Nebst seinem Pfefferminzgeruch war ein Nebengeruch wahrnehmbar, der an Heu erinnert. Auch der Geschmack dieses Wassers war nicht rein.

Das destillierte Oleum Menthae liess sich im Scheidetrichter leicht von der wässrigen Phase trennen. Es wurde anschliessend mit Natrium sulfuricum siccum entwässert und filtriert. Die Ausbeute betrug 160 g reines Pfefferminzöl von klarem, grünlichgelbem Aussehen (= Destilliertes Pfefferminzöl). Sein Geruch war nicht so angenehm wie jener der Handelsöle.

Aus dem aufgearbeiteten Pfefferminzöl bereiteten wir ein neues Pfefferminzwasser nach Vorschrift der Ph. Helv. V (= Pfefferminzwasser II).

Zum Vergleich wurde für unsere Untersuchungen auch ein "Oleum Menthae Ph. Helv. V" aus dem Handel herbeigezogen (= Handels-Pfefferminzöl), aus welchem ebenfalls ein Aqua Menthae Ph. Helv. V bereitet wurde (= Pfefferminzwasser III).

8.2.2 Analytik der Pfefferminzöle

8.2.2.1 Physikalisch-chemische Prüfung

Die Qualitätsprüfung der beiden Pfefferminzöle wurde nach Vorschrift der Ph. Helv. V durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Resultate findet sich in Tabelle 13.

8.2.2.2 Gaschromatographische Untersuchung

Tabelle 14 gibt eine Uebersicht über die Versuchsbedingungen.

Die Identifizierung der einzelnen Bestandteile erfolgte auch hier durch Zusatz von Testsubstanzen zu den ätherischen Oelen und anschliessendes Chromatographieren dieser Proben auf einer polaren (K) und apolaren (Q) Säule.

In Tabelle 15 sind die Testsubstanzen, die uns zur Verfügung standen, und ihre relative Retention in bezug auf Camphen angegeben.

Tabelle 13

Qualitätsprüfung von Oleum Menthae piperitae nach Ph. Helv. V

Prüfung	Ph. -Forderung	Destilliertes Pfefferminzöl	Handels-Pfefferminzöl
Aussehen	farblos bis gelblich	leicht grünlichgelb	gelblich
Geruch	nach Pfefferminz	mit Nebengeruch	entspr. Ph. Helv. V
Geschmack	erst brennend, dann kühlend, nicht bitter	entspr. Ph. Helv. V	entspr. Ph. Helv. V
Spezifisches Gewicht	0,900 bis 0,927	0,9041	0,9012
Optische Drehung (10 cm Rohr, 20°C)	- 18° bis - 34°	- 24,0°	- 25,6°
Mischbarkeit mit dem 5-fachen Volumen verdünntem Weingeist	klar	klar	klar
Reaktion dieser Mischung	neutral	neutral	neutral
Bei Zusatz von mehr verdünntem Weingeist	höchstens schwache Opaleszenz	schwache Opaleszenz	schwache Opaleszenz
Prüfungen auf Weingeist, Phthalsäureester u. Glyzerinacetat	negativ	negativ	negativ
Gehalt an Menthylacetat	5 bis 21 %	2,6 %	6,7 %
Gehalt an Gesamtmenthol	mindestens 48 %	41,1 %	49,5 %
Qualitätsbeurteilung		nicht Ph. -konform	Ph. -konform

Tabelle 14

Versuchsbedingungen zur Gaschromatographie von Pfefferminzölen

Gerät: Perkin-Elmer Fraktometer 116
mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor

	K-Säule (Perkin-Elmer)	Q-Säule (Perkin-Elmer)
Säulenlänge	4 m	2 m
Temperatur	170°C	170°C
Probengabe	1,0 µl	1,5 µl
Trägergas	He	He
Strömungsgeschwindigkeit	57,9 ml/Min.	85,5 ml/Min.
Detektorspannung	8 V	8 V
Papiervorschub	1,25 cm/Min.	1,25 cm/Min.

Von den in der Literatur erwähnten Bestandteilen des Pfefferminzöles konnten wir in unseren Mustern identifizieren:

α-Pinen	Eucalyptol	Menthyl-acetat
Camphen	p-Cymol	Neomenthol
β-Pinen (?)	3-Octanol	Menthol
β-Phellandren (?)	Menthofuran	Pulegon
α-Phellandren	Menthon	Piperiton
Limonen	Isomenthon	

Abbildung 8 zeigt das Chromatogramm unseres selbst destillierten Pfefferminzöles.

Tabelle 15

Relative Retention der Testsubstanzen für Oleum Menthae, bezogen auf Camphen

Testsubstanzen	K-Säule	Q-Säule
Camphen (Laborbestand)	1,00	1,00
α-Pinen (Givaudan)	0,79	0,85
β-Pinen (Givaudan)	1,19	1,16
β-Phellandren (Dragoco)	1,19	1,16
α-Phellandren (Dragoco)	1,43	1,30
Limonen (Laborbestand)	1,64	1,47
Eucalyptol (Fluka)	1,91	1,43
p-Cymol (Fluka)	2,24	1,39
3-Octanol (Fluka)	3,17	0,87
Sabinenhydrat (Dragoco)	4,93	1,55
Menthofuran (Givaudan)	5,62	2,99
Menthon (Fluka)	5,81	2,60
Isomenthon (Givaudan)	6,60	2,64
Menthyl-acetat (Dragoco)	7,48	4,22
Neomenthol (Dragoco)	8,21	2,93
Neoisomenthol (Dragoco)	9,33	3,26
Menthol (Laborbestand)	9,83	3,02
Isomenthol (Dragoco)	11,10	3,15
Pulegon (Fluka)	11,88	3,93
Menthyl-isovalerianat (Dragoco)	13,74	13,45
Piperiton (Givaudan)	16,62	4,27

β-Pinen und β-Phellandren haben auf der K- und der Q-Säule dieselbe Retention. Das Vorhandensein beider Substanzen kann daher nicht als gesichert gelten; möglicherweise ist nur einer der zwei Stoffe in den Pfefferminzölen enthalten.

α-Phellandren und Camphen sind nur in ganz geringen Spuren vorhanden. Nicht nachweisbar waren in unseren Pfefferminzöl-Mustern Menthyl-isovalerianat und Sabinenhydrat. Dagegen zeigten sich auf den Chromatogrammen noch geringe Mengen unbekannter Bestandteile, deren relative Retention in bezug auf Camphen in Tabelle 16 wiedergegeben ist. Auch hier wissen wir nicht, welche Peaks der unbekannten Be-

standteile auf den Chromatogrammen aus den beiden Säulen einander entsprechen. Wir geben daher die relative Retention dieser Stoffe für beide Säulen in der Reihenfolge wieder, in welcher die Peaks jeweils in Erscheinung treten.

Tabelle 16

Relative Retention der unbekannten Bestandteile in Oleum Menthae, bezogen auf Camphen

	K-Säule	Q-Säule
Destilliertes Pfefferminzöl		
Camphen	1,00	1,00
	4,09	0,13
	4,95	0,42
	8,95	0,78
	13,36	1,67
Handels-Pfefferminzöl		
Camphen	1,00	1,00
	4,09	0,10
	4,95	0,42
		0,78
		2,10

Die quantitative gaschromatographische Menthol- und Estermenthol-Bestimmung erfolgte nach zwei Methoden:

a) Durch Summieren sämtlicher Peak-Flächen und Ermittlung des prozentualen Anteils von Menthol, Neomenthol und Menthyl-acetat. Wir erhielten mit dieser Methode auf der K-Säule folgende Werte:

	Destilliertes Pfefferminzöl	Handels-Pfefferminzöl
Menthyl-acetat	2,8 %	6,9 %
Neomenthol	4,2 %	7,0 %
Menthol	34,3 %	39,0 %

b) Durch innere Eichung mittels m-Dichlorbenzol und Berechnung des prozentualen Anteils der fraglichen Komponenten nach folgenden Formeln:

$$\text{Prozentualer Mentholgehalt} = \frac{100 \cdot b \cdot d}{c \cdot a}$$

$$\text{Prozentualer Neomentholgehalt} = \frac{100 \cdot b \cdot e}{c \cdot a}$$

$$\text{Prozentualer Menthyl-acetatgehalt} = \frac{100 \cdot b \cdot f}{c \cdot a}$$

a = Menge des vorgelegten Pfefferminzöles
b = Menge des zugemischten m-Dichlorbenzoles
c = Peak-Fläche des m-Dichlorbenzoles
d = Peak-Fläche des Mentholes
e = Peak-Fläche des Neomentholes
f = Peak-Fläche des Menthyl-acetates

Tabelle 17

Versuchsdaten und Ergebnisse der quantitativen gaschromatographischen Menthol-, Neomenthol- und Menthyl-acetatbestimmung durch innere Eichung mittels m-Dichlorbenzol
Verwendete Säule: K 4 m (Perkin-Elmer)

	a	b	c	d	e	f	Menthol-gehalt	Neo-menthol-gehalt	Menthyl-acetat-gehalt
Destilliertes Pfefferminzöl									
1. Bestimmung	0,2815	0,1024	6,6	6,3	0,65	0,4	34,72 %	3,58 %	2,20 %
2. Bestimmung	0,2907	0,1152	6,55	5,9	0,6	0,4	35,70 %	3,63 %	2,42 %
Handels-Pfefferminzöl									
1. Bestimmung	0,2648	0,1014	6,11	6,3	0,8	0,95	39,48 %	5,01 %	5,95 %
2. Bestimmung	0,2810	0,1469	8,8	6,7	0,99	1,0	39,80 %	5,88 %	5,94 %

Die einzelnen Versuchsdaten und Ergebnisse dieser Methode sind in Tabelle 17 wiedergegeben.

Tabelle 18 gibt abschliessend eine vergleichende Uebersicht der quantitativen Resultate, die sich bei Anwendung verschiedener Methoden zur Gehaltsbestimmung ergaben.

Tabelle 18

Vergleichende Uebersicht der Ergebnisse, die bei Anwendung verschiedener Methoden zur Menthol- und Estermentholbestimmung resultierten

	Titrimetrische Bestimmung	Gaschromatographische Bestimmung	
	nach Ph. Helv. V	durch Flächen-summierung	mittels m-Dichlorbenzol-Zusatz
Destilliertes Pfefferminzöl			
Menthyl-acetat	2,6 %	2,8 %	2,3 %
Neomenthol		4,2 %	3,6 %
Menthol		34,3 %	35,2 %
Gesamtmenthol	41,1 %	41,3 %	41,1 %
Handels-Pfefferminzöl			
Menthyl-acetat	6,7 %	6,9 %	6,0 %
Neomenthol		7,0 %	5,5 %
Menthol		39,0 %	39,6 %
Gesamtmenthol	49,5 %	52,9 %	51,1 %

8.2.2.3 Beurteilung der Gaschromatographie als Methode zur Qualitätsprüfung von Oleum Menthae

Die Identitätsprüfung von Oleum Menthae nach Ph. Helv. V lässt sich durch die Gaschromatographie ersetzen.

Ueber den gaschromatographischen Nachweis von Streckmitteln wurden von uns keine speziellen Versuche unternommen, doch ist Weingeist z.B. im Chromatogramm direkt sicher fassbar. Die Anwesenheit von Streckmitteln, die nicht eluiert werden und

somit im Chromatogramm nicht erscheinen, lässt sich dadurch erkennen, dass man den Mentholgehalt gaschromatographisch durch Flächensummierung und durch innere Eichung mittels Fremdstoffzusatz bestimmt. Beide Methoden müssen annähernd dieselben Werte liefern. Ergibt sich bei der Eichmethode ein geringerer Gehalt als bei der Flächensummierung, so darf man annehmen, dass das Oel gestreckt ist.

Bei der quantitativen Bestimmung der Menthol- und Estermentholstoffe im Pfefferminzöl liefern die gaschromatographischen Methoden Werte, die mit den Resultaten der titrimetrischen Methode nach Ph. Helv. V gut übereinstimmen (siehe Tabelle 18).

Der Vorteil der Gaschromatographie gegenüber der physikalisch-chemischen Prüfung nach Ph. Helv. V besteht darin, dass im Gaschromatogramm nicht nur die Mentholstoffe, sondern zum grössten Teil auch die übrigen Bestandteile des Pfefferminzöles im selben Arbeitsgang qualitativ und quantitativ erfasst werden.

8.2.3 Analytik der Pfefferminzwässer

8.2.3.1 Auswahl der Muster

Wir untersuchten drei verschiedene Pfefferminzwässer:

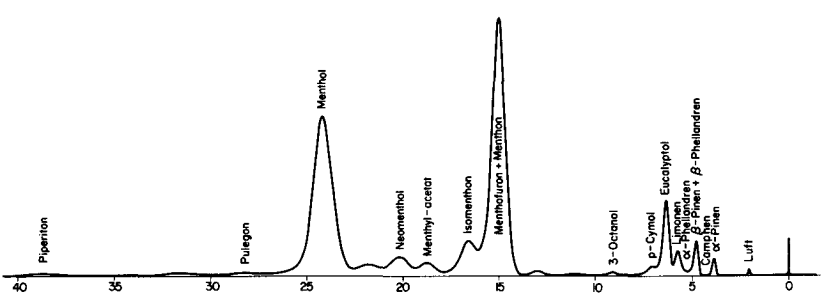


Abbildung 8

Destilliertes Pfefferminzöl. K-Säule 4 m; 170°C; 1,0 µl; 57,9 ml/Min. He

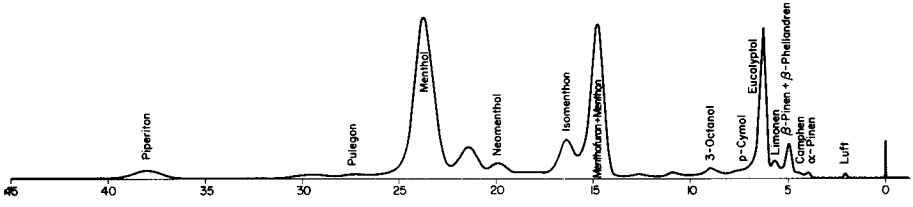


Abbildung 9

Destilliertes Pfefferminzöl aus Pfefferminzwasser I gealtert. K-Säule 4 m; 170°C; 1,0 µl; 57,9 ml/Min. He

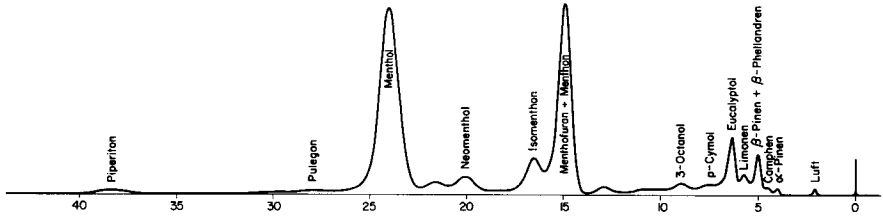


Abbildung 10

Destilliertes Pfefferminzöl aus Pfefferminzwasser II. K-Säule 4 m; 170°C; 1,0 µl; 57,9 ml/Min. He

Pfefferminzwasser I war das aromatische Wasser, das wir bei unserer Destillation von Pfefferminzöl aus Folium Menthae als Nebenprodukt erhielten. Das Verhältnis der Droge zum aromatischen Wasser war 1:2,5. Das destillierte Pfefferminzwasser war trüb und gelblichgrün gefärbt. Es roch und schmeckte nicht so angenehm wie das Aqua Menthae Ph. Helv. V, das aus dem Handels-Pfefferminzöl bereitet wurde.

Pfefferminzwasser I gealtert ist das destillierte Pfefferminzwasser I nach achtmonatiger Lagerung.

Pfefferminzwasser II wurde durch Lösen des Destillierten Pfefferminzöles nach Vorschrift der Ph. Helv. V zubereitet.

Pfefferminzwasser III war das der Ph. Helv. V entsprechende aromatische Wasser, das aus dem Handels-Pfefferminzöl hergestellt wurde.

8.2.3.2 Isolierung der Pfefferminzöle aus den Pfefferminzwässern

Für die Untersuchung der gaschromatographischen Spektren der in den aromatischen Wässern gelösten Pfefferminzöle wurden die ätherischen Oele auf folgende Weise extrahiert:

Je 1 Liter Pfefferminzwasser wurde mit 5 x 100 ml Pentan ausgeschüttelt, der Auszug mit Natrium sulfuricum siccum getrocknet und das Lösungsmittel unter vorsichtigem Erwärmen (max. 40^{0}) abdestilliert. Das Ende der Pentandestillation liess sich durch das Gaschromatogramm einer Probe des Destillationsrückstandes ermitteln.

Der Gehalt der einzelnen Pfefferminzwässer an pentanlöslichen Bestandteilen betrug:

Pfefferminzwasser I	0,9 ‰ Pfefferminzöl
Pfefferminzwasser I gealtert	0,7 ‰ Pfefferminzöl
Pfefferminzwasser II	0,4 ‰ Pfefferminzöl
Pfefferminzwasser III	0,5 ‰ Pfefferminzöl

8.2.3.3 Gaschromatographische Untersuchung der aus den Pfefferminzwässern isolierten Pfefferminzöle

Die aus ihren aromatischen Wässern isolierten Pfefferminzöle wurden auf der K-Säule (Versuchsbedingungen in Tabelle 14) chromatographiert und ihre Spektren mit jenen der nicht galenisch verarbeiteten Pfefferminzöle (Destilliertes Pfefferminzöl und Handels-Pfefferminzöl) verglichen. Die Abbildungen 9 und 10 zeigen die Chromatogram-

me der ätherischen Oele aus Pfefferminzwasser I gealtert und aus Pfefferminzwasser II. Kleinere Pentanreste, die gelegentlich in den aus ihren aromatischen Wässern isolierten Pfefferminzölen noch vorhanden waren, wurden bei der quantitativen Auswertung der gaschromatographischen Spektren dieser Oele nicht berücksichtigt; wir berechneten und summierten lediglich die Peak-Flächen der eigentlichen Bestandteile des Pfefferminzöles. In Tabelle 19 sind die Resultate dieser Untersuchung einander gegenübergestellt.

8.2.3.4 Besprechung der Resultate

Der Gehalt des destillierten Pfefferminzwassers I an ätherischem Oel ist höher als der Gehalt der Pfefferminzwässer II und III (nach Vorschrift der Ph. Helv. V hergestellt), doch sind die letzteren aromatischen Wässer klar und riechen und schmecken besser als das aus der Droge destillierte Wasser.

Die gaschromatographischen Spektren der aus den aromatischen Wässern isolierten Pfefferminzöle unterscheiden sich von den Spektren ihrer entsprechenden unverarbeiteten Pfefferminzöle. Bei sämtlichen gelösten Pfefferminzölen zeigt der Menthon-Menthofuran-Peak eine merkliche Abnahme seines prozentualen Anteiles im Spektrum. Menthyl-acetat ist in den aromatischen Wässern überhaupt nicht mehr nachweisbar. Eine Zunahme des prozentualen Gehaltes im Spektrum zeigt sich dagegen bei Menthol und Eucalyptol. Der Gehalt an Eucalyptol ist im destillierten Pfefferminzwasser am höchsten.

Das Pfefferminzwasser I gealtert zeigt im Spektrum seines ätherischen Oeles im Vergleich zum frisch destillierten Pfefferminzwasser I eine Abnahme des Menthol-Peaks und des Menthon-Menthofuran-Peaks.

Die Herstellungsweise von Aqua Menthae nach Ph. Helv. V ist der Wasserdampfdestillation aus der Droge vorzuziehen, weil sie in bezug auf Aussehen, Geruch und Geschmack ein besseres Produkt liefert. Hinzu kommt für Aqua Menthae Ph. Helv. V die Möglichkeit einer raschen und einfachen Frischzubereitung, welche auch den Befall des aromatischen Wassers durch Mikroorganismen beim langen Lagern vermeidet.

Tabelle 19

Qualitative und quantitative Uebersicht über die gaschromatographischen Spektren der aus den verschiedenen Pfefferminzwässern isolierten Pfefferminzöle im Vergleich zu den gaschromatographischen Spektren ihrer jeweils entsprechenden ursprünglichen Pfefferminzöle. Verwendete Säule: K 4 m

Bestandteil	relative Retention	Destilliertes Pfefferminzöl				Handels-Pfefferminzöl	
		unverarbeitet	aus Pfefferminzwasser I	aus Pfefferminzwasser I gealtert	aus Pfefferminzwasser II	unverarbeitet	aus Pfefferminzwasser III
α-Pinen	0,79	0,69 %	0,37 %	0,36 %	0,36 %	0,29 %	0,78 %
Camphen	1,00	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
β-Pinen + β-Phellandren	1,19 1,19	2,08 %	2,00 %	2,42 %	2,94 %	1,00 %	3,99 %
α-Phellandren	1,43	Spur	-	-	-	-	-
Limonen	1,64	2,00 %	1,75 %	2,18 %	2,39 %	3,55 %	2,74 %
Eucalyptol	1,91	5,28 %	9,48 %	10,72 %	5,37 %	Spur	3,17 %
p-Cymol	2,24	0,31 %	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
3-Octanol	3,17	0,39 %	1,33 %	2,02 %	2,15 %	0,65 %	2,19 %
unbekannt	4,09	0,19 %	0,50 %	0,97 %	Spur	Spur	Spur
unbekannt	4,95	0,54 %	0,37 %	0,81 %	1,27 %	1,08 %	-
Menthofuran + Menthon	5,62 5,81	38,15 %	25,31 %	22,01 %	27,28 %	29,86 %	23,81 %
Isomenthon	6,60	3,47 %	4,32 %	4,51 %	4,65 %	5,73 %	7,82 %
Menthyl-acetat	7,48	2,77 %	-	-	-	6,88 %	-
Neomenthol	8,21	4,16 %	3,49 %	4,19 %	4,65 %	6,99 %	6,57 %
unbekannt	8,95	2,97 %	7,02 %	7,74 %	3,34 %	-	-
Menthol	9,83	34,34 %	39,32 %	35,91 %	41,99 %	39,03 %	41,28 %
Pulegon	11,88	1,00 %	1,16 %	1,53 %	1,51 %	1,72 %	2,35 %
unbekannt	13,36	0,89 %	1,25 %	1,73 %	0,60 %	-	-
Piperiton	16,62	0,77 %	2,33 %	2,90 %	1,51 %	3,23 %	5,32 %

9. Untersuchung von Oleum Gaultheriae syntheticum

9.1 Allgemeine Uebersicht

9.1.1 Definition und Herstellung

Das offizinelle Oleum Gaultheriae ist reiner Salicylsäure-methylester und wird in der Ph. Helv. V als "Methylium salicylicum" bezeichnet.

Seine Darstellung erfolgt durch längeres Erhitzen von Salicylsäure und Methanol in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure. Die Gewinnung von reinem Methylsalicylat durch Fraktionieren des Wintergrünöles (von Gaultheria procumbens L.) und des Birkenrindenöles (von Betula lenta L.), die beide fast ausschliesslich aus Methylsalicylat bestehen, kommt heute des teuren Ausgangsmateriales wegen kaum mehr in Frage.

9.1.2 Bisherige gaschromatographische Arbeiten

El-Deeb, Karawya und Wahba (34) berichten in ihrer Arbeit u.a. auch über eine gaschromatographische Untersuchung von Wintergrünöl, welches sich als reines Methylsalicylat erwies.

9.2 Eigene Untersuchungen

9.2.1 Auswahl der Muster

Für unsere Untersuchungen haben wir sechs verschiedene Muster aus dem Handel bezogen. Drei dieser Muster waren als "Methylium salicylicum Ph. Helv. V" bezeichnet, die übrigen drei Muster wurden als "Oleum Gaultheriae naturale" gehandelt.

9.2.2 Analytik von Oleum Gaultheriae

9.2.2.1 Physikalisch-chemische Prüfung

Die Qualitätsprüfung sämtlicher Muster erfolgte nach den Prüfungsvorschriften der Ph. Helv. V für "Methylium salicylicum". Die Resultate sind in den Tabellen 20 und 21 zusammengestellt.

Tabelle 20

Qualitätsprüfung von "Methylium salicylicum Ph. Helv. V" - Mustern nach Ph. Helv. V

Prüfung	Ph. -Forderung	No 1	No 2	No 3
Aussehen	klar, farblos	klar, farblos	klar, farblos	klar, farblos
Geruch	nach Methyl-salicylat	entspr. Ph. Helv. V	entspr. Ph. Helv. V	entspr. Ph. Helv. V
Geschmack	brennend	brennend	brennend	brennend
Identitätsreaktionen	positiv	positiv	positiv	positiv
Spezifisches Gewicht	1,185 - 1,190	1,1895	1,1900	1,1891
Siedepunktsbestimmung (Vorlage 50 ml)				
Vorlauf (7,5 ml)	215 - 217°	214,8 - 216,8°	216,0 - 217,2°	215,7 - 217,0°
Hauptfraktion	217 - 218°	216,8 - 217,8°	217,2 - 217,7°	217,0 - 217,7°
Nachlauf (restl. 5 ml)	218-221°	217,8 - 219,8°	217,7 - 218,7°	217,7 - 219,7°
Aetherische Oele und Kohlenwasserstoffe	abwesend	abwesend	abwesend	abwesend
Gaultheriaöl	abwesend	abwesend	abwesend	abwesend
Freie Salicylsäure	abwesend	abwesend	abwesend	abwesend
Schwermetalle	abwesend	abwesend	abwesend	abwesend
Methylsalicylat-Gehalt	min. 99 %	100,9 %	99,9 %	99,9 %
Qualitätsbeurteilung		Ph. -konform	Ph. -konform	Ph. -konform

Tabelle 21

Qualitätsprüfung von "Oleum Gaultheriae naturale" - Mustern nach Ph. Helv. V

Prüfung	Ph. -Forderung	No 4	No 5	No 6
Aussehen	klar, farblos	klar, gelblich	klar, gelblich	klar, farblos
Geruch	nach Methylsalicylat	rauchig	rauchig	entspr. Ph. Helv. V
Geschmack	brennend	brennend	brennend	brennend
Identitätsreaktionen	positiv	positiv	positiv	positiv
Spezifisches Gewicht	1,185 - 1,190	1,1862	1,1861	1,1897
Siedepunktsbestimmung (Vorlage 50 ml)				
Vorlauf (7,5 ml)	215 - 217°	216,1 - 217,1°	215,8 - 216,8°	215,0 - 217,0°
Hauptfraktion	217 - 218°	217,1 - 218,1°	216,8 - 217,8°	217,0 - 218,0°
Nachlauf (restl. 5 ml)	218 - 221°	218,1 - 222,1°	217,8 - 222,5°	218,0 - 219,5°
Aetherische Oele und Kohlenwasserstoffe	abwesend	anwesend	anwesend	abwesend
Gaultheriaöl	abwesend	anwesend	anwesend	abwesend
Freie Salicylsäure	abwesend	abwesend	abwesend	abwesend
Schwermetalle	abwesend	abwesend	abwesend	abwesend
Methylsalicylat-Gehalt	min. 99 %	100,7 %	100,9 %	99,9 %
Qualitätsbeurteilung		nicht Ph. -konform	nicht Ph. -konform	Ph. -konform

9.2.2.2 Gaschromatographische Untersuchung

Eine Uebersicht über die Versuchsbedingungen findet sich in Tabelle 22.

Einer eingehenderen qualitativen Untersuchung wurden nur die synthetischen Gaultheriaöl-Muster als eigentliche Pharmakopöe-Artikel unterzogen. Wir haben von diesen Mustern auch die einzelnen Fraktionen, die bei der Siedepunktsbestimmung nach Ph. Helv. V anfallen, chromatographiert, um ein mögliches Erscheinen von neuen Verunreinigungen festzustellen, sei es, dass sich diese Verunreinigungen bei der Destillation durch Zersetzung des Methylsalicylates bilden, oder sei es, dass sie sich in einer Fraktion anreichern.

Die natürlichen Gaultheriaöle sind nach Ph. Helv. V nicht zulässig. Sie kommen aber als Streckmittel oder Verfälschungen für das reine Methylsalicylat kaum in Frage, da sie wesentlich teurer sind als das synthetische Produkt. Wir haben die natürlichen Gaultheriaöle lediglich chromatographiert, um festzustellen, ob sie sich gaschromatographisch von den Pharmakopöe - konformen Methylsalicylaten unterscheiden lassen. Die Abbildungen 11, 12 und 13 zeigen die Chromatogramme der als "Methylium salicylicum Ph. Helv. V" bezeichneten Muster, die Abbildungen 14, 15 und 16 geben die Chromatogramme jener Muster wieder, die als "Oleum Gaultheriae naturale" deklariert waren.

Tabelle 22

Versuchsbedingungen zur Gaschromatographie von Oleum Gaultheriae

Gerät: Perkin-Elmer Fraktometer 116
mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor

	Y-Säule (Perkin-Elmer)	Q-Säule (Perkin-Elmer)
Säulenlänge	1 m	2 m
Temperatur	170°C	170°C
Probengabe	5,0 µl	5,0 µl
Trägergas	He	He
Strömungsgeschwindigkeit	142,2 ml/Min.	85,5 ml/Min.
Detektorspannung	8 V	8 V
Papiervorschub	1,25 cm/Min.	1,25 cm/Min.

Obwohl alle Handelsmuster von "Methylium salicylicum Ph. Helv. V" als Pharmakopöe-konform beurteilt werden können, lassen sie sich gaschromatographisch in ihrem Reinheitsgrad doch wesentlich unterscheiden. In Tabelle 23 werden die relativen Retentionen der Verunreinigungen, bezogen auf Methylsalicylat, angegeben,

Tabelle 23

Relative Retention der in den synthetischen Gaultheriaöl-Mustern gefundenen Verunreinigungen, bezogen auf Methylsalicylat

Bestandteil	Y-Säule	Q-Säule
Methylsalicylat	1,00	1,00
Methanol	0,03	0,01
Phenol	0,70	0,23
Aethylsalicylat	1,37	1,36
Substanz a	0,08	0,08
Substanz b	1,49	1,59
Substanz c	0,08	-
Substanz d	0,18	-
Substanz e	1,96	1,48
Substanz f	0,08	0,10

die sich in den synthetischen Methylsalicylat-Mustern oder in deren Fraktionen finden.

Als hauptsächlichste Verunreinigung darf wohl Phenol gelten, auf dessen Nachweis die Prüfungsmethode der Ph. Helv. V verzichtet. Phenol dürfte sich durch Decarboxylierung bei der Veresterung aus freier Salicylsäure bilden. Dass es sich nicht um Phenol handelt, das durch Zersetzung freier Salicylsäure während der Gaschromatographie entsteht, beweist das Chromatogramm eines phenolfreien Methylsalicylat-Musters, dem freie Salicylsäure zugesetzt wurde.

Als weitere Verunreinigung identifizierten wir Aethylsalicylat, welches sich wohl infolge Anwendung von unreinem Methanol bei der Veresterung bildet.

Die Substanzen a, b, c, d, e und f konnten nicht identifiziert werden.

Da sich freies Methanol nur in sämtlichen Hauptfraktionen der Destillate findet, ist anzunehmen, dass sich das Methanol während der Siedepunktsbestimmung

durch Esterspaltung freisetzt. Seine Identifizierung erfolgte bei 80°C auf den Säulen K 2 m und C 2 m (Perkin-Elmer).

Die Chromatogramme der natürlichen Gaultheriaöle unterscheiden sich von jenen der synthetischen Methylsalicylate vor allem durch das Erscheinen von tiefer siedenden Bestandteilen. Einzig das Muster No 6 weist auch im Gaschromatogramm einen hohen Reinheitsgrad auf. Dies entspricht dem negativen Ausfall der Pharmakopöe-Prüfungen auf natürliches Gaultheriaöl, andere ätherische Oele und Kohlenwasserstoffe.

Die quantitative Auswertung der Chromatogramme zur Gehaltsbestimmung erfolgte nach der direkten Flächenmethode. In Tabelle 24 sind die quantitativen gaschromatographischen Ergebnisse den Resultaten gegenübergestellt, die durch die Gehaltsbestimmung nach Ph. Helv. V ermittelt wurden.

In Tabelle 25 geben wir abschliessend einen Ueberblick über das Vorkommen und den Gehalt der gefundenen Verunreinigungen in den einzelnen Methylsalicylat-Mustern und in deren Fraktionen.

Tabelle 24

Zusammenfassung der quantitativen gaschromatographischen Resultate im Vergleich zu den Resultaten der titrimetrischen Methylsalicylat-Bestimmung nach Ph. Helv. V

Handelsmuster	Titrimetrische Bestimmung		Gaschromatographische Bestimmung	
	Resultate	Mittelwerte	Y-Säule	Q-Säule
No 1	101,0 % 100,8 %	100,9 %	98,8 %	98,8 %
No 2	100,0 % 99,8 %	99,9 %	100,0 %	100,0 %
No 3	99,9 % 99,9 %	99,9 %	99,2 %	99,1 %
No 4	100,6 % 100,7 %	100,7 %	99,0 %	99,4 %
No 5	100,7 % 101,0 %	100,9 %	99,1 %	99,3 %
No 6	100,0 % 99,8 %	99,9 %	99,8 %	99,9 %

Tabelle 25

Qualitative und quantitative Uebersicht über die gaschromatographischen Spektren der als "Methylium salicylicum Ph. Helv. V" bezeichneten Muster und deren Fraktionen. Verwendete Säule: Y 1 m

Bestandteil	relative Retention	unbehandeltes Muster	Vorlauf	Hauptfraktion	Nachlauf
Muster No 1					
Methylsalicylat	1,00	98,8 %	96,0 %	99,2 %	99,8 %
Methanol	0,03			0,1 %	
Substanz c	0,08		Spur		
Substanz d	0,18	Spur	0,1 %		
Phenol	0,70	1,2 %	3,9 %	0,7 %	Spur
Substanz e	1,96	Spur		Spur	0,2 %
Muster No 2					
Methylsalicylat	1,00	100,0 %	99,9 %	99,9 %	100,0 %
Methanol	0,03			0,1 %	
Substanz f	0,08		Spur		
Phenol	0,70		0,1 %		
Muster No 3					
Methylsalicylat	1,00	99,2 %	99,0 %	98,5 %	97,2 %
Methanol	0,03			0,1 %	
Substanz a	0,08		Spur		
Phenol	0,70		Spur		
Aethylsalicylat	1,37	Spur	Spur	Spur	0,8 %
Substanz b	1,49	0,8 %	1,0 %	1,4 %	2,0 %

9.2.2.3 Beurteilung der Gaschromatographie als Methode zur Qualitätsprüfung von Oleum Gaultheriae syntheticum

Die Gaschromatographie kann die Prüfungsmethode der Ph. Helv. V für Methylium salicylicum weitgehend ersetzen, zum Teil übertrifft sie sogar die physikalisch-chemische Methode in ihrer Empfindlichkeit. Einzig nichtflüchtige oder hochsiedende Verunreinigungen (Schwermetalle, Salicylsäure, hochsiedende Kohlenwasserstoffe u. a.) werden gaschromatographisch nicht erfasst.

Die Abwesenheit hochsiedender Streckmittel (Kohlenwasserstoffe u. a.), die bei der Pharmakopöe-Prüfungsmethode durch die Siedepunktsbestimmung und das spezifische Gewicht erfasst würden, kann jedoch gaschromatographisch durch ein Standard-Chromatogramm mit authentischem Methylsalicylat bewiesen werden. Sind die Peak-Flächen des Standard-Chromatogramms und des zu prüfenden Chromatogramms bei gleicher Probengabe annähernd gleich gross, so darf das fragliche Methylsalicylat als ungestreckt gelten.

Gaschromatographisch nicht erfassbar bleiben somit nur noch die Schwermetalle und die Salicylsäure. Der chemische Nachweis dieser Verunreinigungen (Natriumsulfid- und Lackmuspapierprobe) ist aber einfach und rasch durchführbar und erfordert als zusätzliche Prüfung bei der gaschromatographischen Untersuchung von Methylium salicylicum keinen nennenswerten Zeitaufwand.

Die quantitativen gaschromatographischen Resultate stimmen mit den titrimetrischen Bestimmungen nach Ph. Helv. V gut überein (Tabelle 24). Eine grössere Differenz zeigt sich nur bei den natürlichen Gaultheriaölen und dem phenolhaltigen Methylsalicylat, also bei den Mustern, die verunreinigt sind. Alle diese Proben ergeben bei der quantitativen Bestimmung nach Ph. Helv. V einen Gehalt von mehr als 100 %. Die Gehaltsforderung der Ph. Helv. V dürfte auf die Zulassung eines Maximalgehaltes von 101 % erweitert werden.

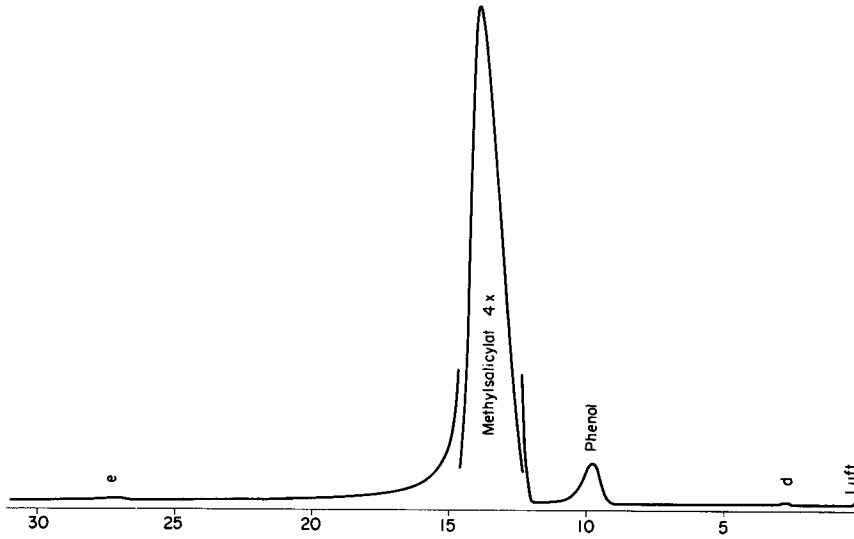


Abbildung 11

"Methylium salicylicum Ph. Helv. V" - Muster No 1. Y-Säule 1 m; 170°C; 5,0 µl; 142,2 ml/Min. He

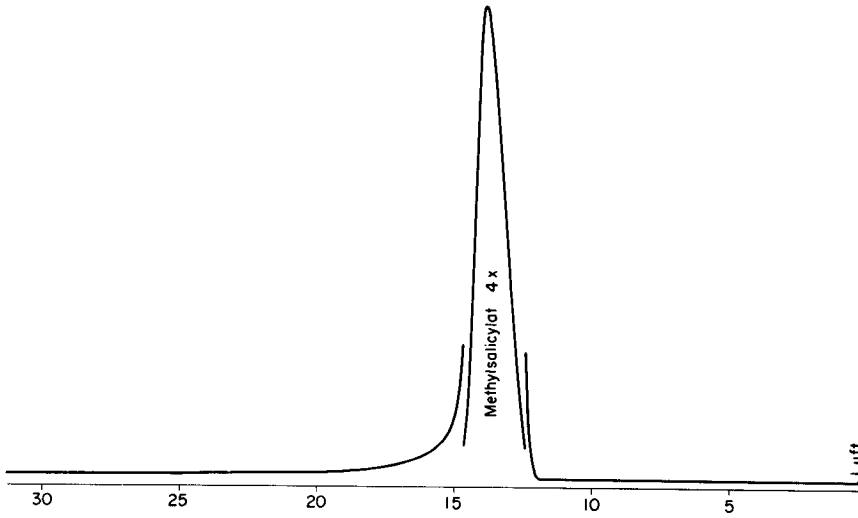


Abbildung 12

"Methylium salicylicum Ph. Helv. V" - Muster No 2. Y-Säule 1 m; 170°C; 5,0 µl; 142,2 ml/Min. He

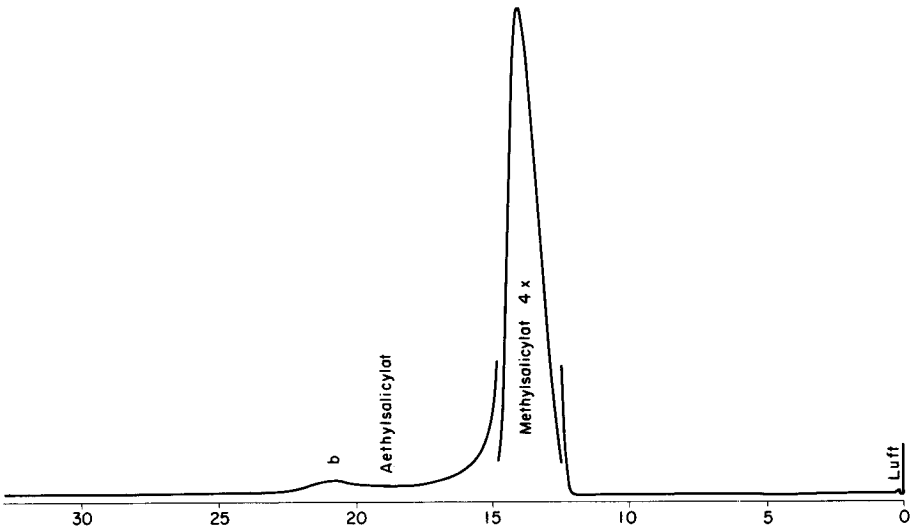


Abbildung 13

"Methylium salicylicum Ph. Helv. V" - Muster No 3. Y-Säule 1 m; 170°C; 5,0 µl; 142,2 ml/Min. He

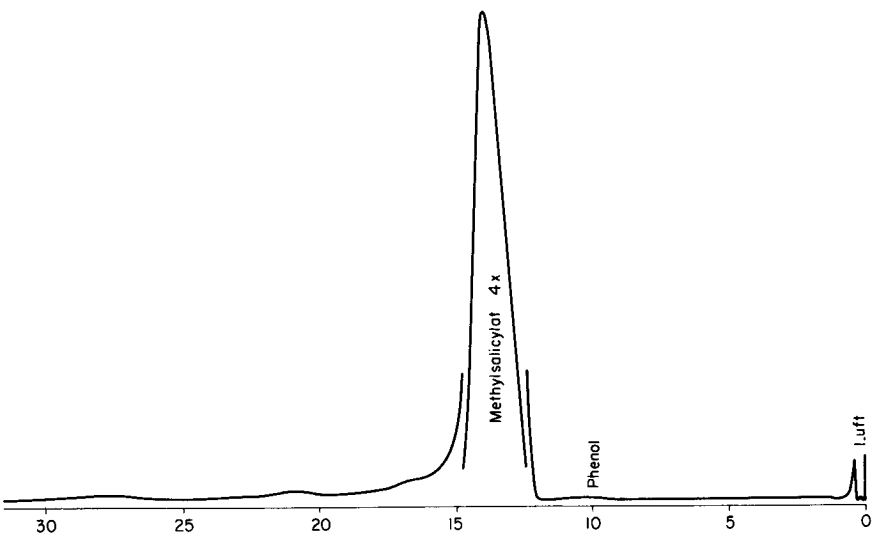


Abbildung 14

"Oleum Gaultheriae naturale" - Muster No 4. Y-Säule 1 m; 170°C; 5,0 µl; 142,2 ml/Min. He

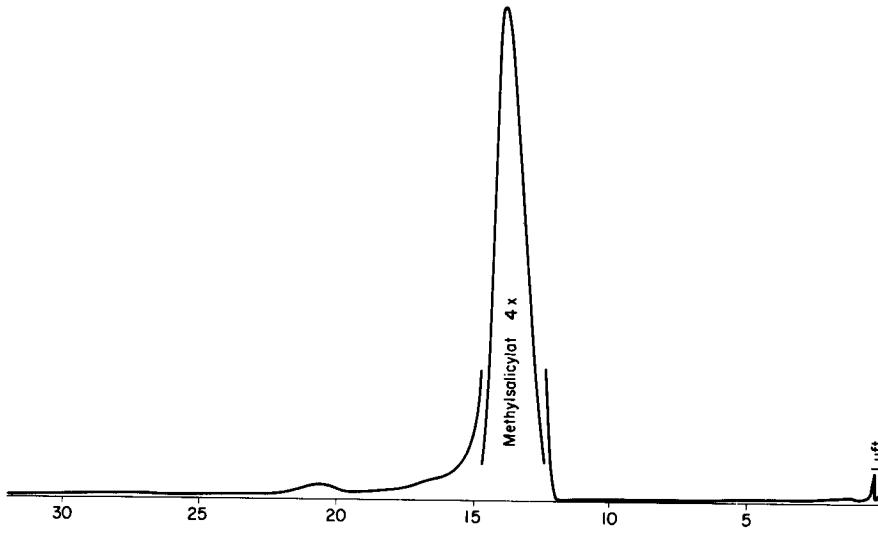


Abbildung 15

"Oleum Gaultheriae naturale" - Muster No 5. Y-Säule 1 m; 170°C; 5,0 µl; 142,2 ml/Min. He

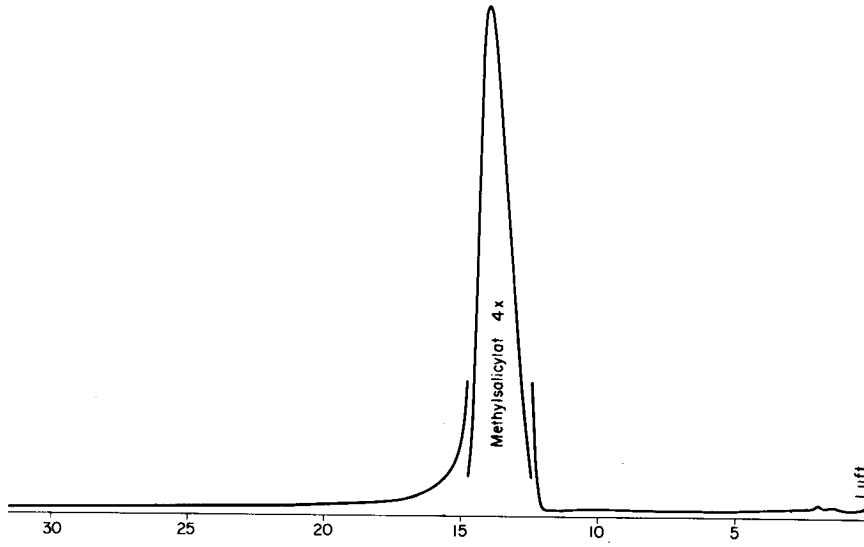


Abbildung 16

"Oleum Gaultheriae naturale" - Muster No 6. Y-Säule 1 m; 170°C; 5,0 µl; 142,2 ml/Min. He

ZUSAMMENFASSUNG

a) In unserer Arbeit haben wir einleitend eine allgemeine Uebersicht über das Wesen und die Eigenschaften der aromatischen Wässer sowie über deren Herstellungs- und Prüfungsmethoden gegeben.

b) Folgende ätherische Oele wurden physikalisch-chemisch nach Ph. Helv. V und gaschromatographisch untersucht:

Oleum Cinnamomi Cassiae
Oleum Foeniculi
Oleum Menthae und
Oleum Gaultheriae syntheticum

Die Resultate beider Methoden wurden miteinander verglichen. Dabei liess sich feststellen, dass die Gaschromatographie die physikalisch-chemische Qualitätsprüfung dieser Oele weitgehend, jedoch nicht ganz ersetzen kann. Schwermetalle und kleinere Mengen hochsiedender Verunreinigungen bleiben gaschromatographisch nicht erfassbar.

c) Mit Hilfe der Gaschromatographie wurde auch

Aqua Cinnamomi
Aqua Foeniculi und
Aqua Menthae

untersucht, um festzustellen, welche Bestandteile von Oleum Cinnamomi Cassiae, Oleum Foeniculi und Oleum Menthae bei der Verarbeitung dieser Oele zum aromatischen Wasser in dieses letztere gelangen. Um einen möglichen Einfluss der Herstellungsmethode auf die Zusammensetzung der aromatischen Wässer festzuhalten, wurden Wässer, die nach Vorschrift der Ph. Helv. V bereitet wurden, mit entsprechenden destillierten Wässern verglichen. Den Einfluss einer Lagerung haben wir an den destillierten Wässern verfolgt. Dabei kamen wir zu folgenden Resultaten:

Aqua Cinnamomi: Die Zusammensetzung des Zimtöles zeigt weder im destillierten Wasser noch im aromatischen Wasser, das nach Vorschrift der Ph. Helv. V bereitet wurde, eine wesentliche Veränderung gegenüber dem unverarbeiteten Zimtöl. Auch eine vernünftige Lagerung beeinflusst die chemische Zusammensetzung der Zimtwässer kaum.

Aqua Foeniculi: Das Fenchelöl verändert sich bei seiner Verarbeitung zum aromatischen Wasser stark. Der Anisaldehyd- und Fenchongehalt steigt auf Kosten des Anethols; daneben zeigt sich eine ganze Reihe von neuen Stoffen. Am stärksten verändert sich die Zusammensetzung des Fenchelöles bei der Herstellung des aromatischen Wassers nach Vorschrift der Ph. Helv. V. Die Lagerung bedingt infolge Oxydation ein weiteres Schwinden des Anetholgehaltes.

Aqua Menthae: Die verarbeiteten Pfefferminzöle zeigen vor allem eine Zunahme des Eucalyptol- und Mentholgehaltes, während sich der Anteil von Menthofuran-Menthon verringert. Das Pfefferminzöl aus dem destillierten Wasser weicht in seiner Zusammensetzung mehr vom unverarbeiteten Oel ab als das Pfefferminzöl aus dem aromatischen Wasser, das entsprechend der Ph. Helv. V zubereitet wurde. Die Lagerung des Pfefferminzwassers bedingt eine Abnahme sowohl des Mentholgehaltes als auch des Menthofuran-Menthon-Anteils.

LITERATUR-UEBERSICHT

1) Eder R., Büchi J., Flück H. und Käsermann H., Kommentar zur Pharmacopoea Helvetica editio Quinta, Zürich 1947, pag. 174.

2) Grégoire F., Etude physico-chimique et physiologique des eaux distillées aromatiques, Travaux des Laboratoires de matière médicale (et pharmacie galénique) de la Faculté de Pharmacie de Paris 21, 3. Teil (1930).

3) Klosa J., Ueber den Wert von Destillatwässern, Pharm. Zenth. 87, 74 (1948).

4) Monte Bovi A. J., Solubilized Oils in the Preparation of Certain Galenicals, Journ. Amer. Pharm. Ass. Pract. Ed. 11, 107 (1950).

5) Monte Bovi A. J., A Peppermint Water Concentrate, Journ. Amer. Pharm. Ass. Pract. Ed. 12, 565 (1951).

6) Steen C. V., Marcus A. D. und Benton B. E., A Study of Aromatic Water Prepared by Solubilizing Oils, Journ. Amer. Pharm. Ass. Pract. Ed. 13, 180 (1952).

7) Czetsch-Lindenwald H., Ueber aromatische Wässer, Sci. Pharm. 25, 16 (1957).

8) Ellö I., Beiträge zur Löslichkeitsvermittlung durch Tweens. 1. Mitteilung: Solubilisation ätherischer Oele, Pharmazie 16, 415 (1961).

9) Ellö I., Beiträge zur Löslichkeitsvermittlung durch Tweens. 2. Mitteilung: Solubilisation ätherischer Oele und Oelbestandteile, Pharmazie 17, 444 (1962).

10) Cooper B. F. und Brecht E. A., The Quantitative Evaluation of Aromatic Waters, Journ. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 41, 394 (1962).

11) Fryklöf L. E., Die Autoxydation pharmazeutisch angewandter ätherischer Oele. IV. Oxydative Veränderungen in aus ätherischen Oelen hergestellten Präparaten, Pharm. Revy 56, 695 (1957). Ref. Sci. Pharm. 26, 64 (1958).

12) Fryklöf L. E., Die Autoxydation pharmazeutisch angewandter ätherischer Oele. V. Bestimmung von Cinnamal, Citral und Carvon in

aromatischen Wässern, Farm. Revy 56, 733 (1957), Ref. Sci. Pharm. 26, 65 (1958).

13) Gjaldbaek J. C., Analysis of Pharmaceuticals by Gas Chromatography, Dansk Tidsskr. Farm. 33, 158 (1959).

14) Keulemans A. I. M., Gas-Chromatographie, übersetzt und bearbeitet von E. Cremer, Weinheim 1959, pag. 30.

15) Kaiser R., Gas-Chromatographie, Leipzig 1960, pag. 169.

16) Kaiser R., Gas-Chromatographie, Leipzig 1960, pag. 175.

17) Gildemeister E. und Hoffmann Fr., Die ätherischen Oele, Band V, Berlin 1959, pag. 24.

18) Guenther E., The Essential Oils, Vol. IV, New York 1950, pag. 254.

19) Eder R., Büchi J., Flück H. und Käsermann H., Kommentar zur Pharmacopoea Helvetica editio Quinta, Zürich 1947, pag. 603.

20) Eder R., Büchi J., Flück H. und Käsermann H., Kommentar zur Pharmacopoea Helvetica editio Quinta, Zürich 1947, pag. 179.

21) Wellendorf M., The Essential Oils in Pharmacopoea Danica 1948. Gas Chromatography and Thin Layer Chromatography, Dansk Tidsskr. Farm. 37, 145 (1963).

22) Eder R., Büchi J., Flück H. und Käsermann H., Kommentar zur Pharmacopoea Helvetica editio Quinta, Zürich 1947, pag. 609.

23) Gildemeister E. und Hoffmann Fr., Die ätherischen Oele, Band VI, Berlin 1961, pag. 432.

24) Guenther E., The Essential Oils, Vol. IV, New York 1950, pag. 634.

25) Naves Y. R. und Tucakov J., Présence d'anétholes dans les essences de fenouil de Yougoslavie, Compt. rend. acad. sci. 248, 843 (1959).

26) Eder R., Büchi J., Flück H. und Käsermann H., Kommentar zur Pharmacopoea Helvetica editio Quinta, Zürich 1947, pag. 182.

27) Eder R., Büchi J., Flück H. und Käsermann H., Kommentar zur Pharmacopoea Helvetica editio Quinta, Zürich 1947, pag. 617.

28) Gildemeister E. und Hoffmann Fr., Die ätherischen Oele, Band VII, Berlin 1961, pag. 257.

29) Guenther E., The Essential Oils, Vol. III, New York 1949, pag. 586.

30) Eder R., Büchi J., Flück H. und Käsermann H., Kommentar zur Pharmacopoea Helvetica editio Quinta, Zürich 1947, pag. 185.

31) Smith D.M., Bartlet J.C. und Levi L., Sucrose Acetate Isobutyrate as a New Ester Liquid Phase for Gas-Liquid Partition Chromatography, Anal. Chem. 32, 568 (1960).

32) Smith D.M. und Levi L., Treatment of Compositional Data for the Characterization of Essential Oils. Determination of Geographical Origins of Peppermint Oils by Gas Chromatographic Analysis, J. Agric. Food Chem. 9, 230 (1961).

33) Denoel A., De la stabilité de quelques principes végétaux réputés fragiles, Pharm. Act. Helv. 37, 283 (1962).

34) El-Deeb S.R., Karawya M.S. und Wahba S.K., Analysis of some Essential Oils by Gas Liquid Partition Chromatography, J. Pharm. Sc. U.A.R. 3, 63 (1962).

CURRICULUM VITAE

Ich wurde am 7. Dezember 1934 in Luzern als Bürgerin von Alpnach (Kt. Obwalden) geboren. Die Primarschule besuchte ich in Sarnen, das Gymnasium in Fribourg, Baldegg und Luzern. 1954 bestand ich die Maturitätsprüfung Typus B in Luzern. Anschliessend immatrikulierte ich mich an der Universität Fribourg, wo ich 1956 die naturwissenschaftliche Prüfung für Pharmazeuten bestand. Das Praktikum absolvierte ich bei Herrn Dr. J. Kessler in der Kantonsapotheke St. Gallen, die Assistentenprüfung legte ich in Basel ab. Nach dem Assistentenjahr in der Kantonsapotheke Zürich besuchte ich die pharmazeutischen Fachsemester an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, wo ich im Herbst 1960 die pharmazeutische Fachprüfung bestand. Nach praktischer Tätigkeit begann ich 1962 die vorliegende Doktorarbeit am Pharmazeutischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule bei Herrn Prof. Dr. J. Büchi.