

Prom. Nr. 2552

**Untersuchungen über
den Einfluss der Lagerung auf
Folium Menthae**

VON DER

**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH**

ZUR ERLANGUNG

**DER WÜRDE EINES DOKTORS DER
NATURWISSENSCHAFTEN**

GENEHMIGTE

PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON

Walter Hofmann

dipl. Apotheker
von Matzingen (Thurgau) und Zürich

Referent: Herr Prof. Dr. H. Flück

Korreferent: Herr Prof. Dr. J. Büchi

Zürich 1956

Offsetdruck: Schmidberger & Müller

MEINEN LIEBEN ELTERN

Herrn Prof. Dr. H. Flück

**meinem verehrten Lehrer, möchte ich für seine wertvollen
Anregungen und sein förderndes Interesse bei der Durchfüh-
rung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A L L G E M E I N E R T E I L	1
A. Einleitung und Problemstellung	1
B. Plan der Arbeit	2
Wahl der zu untersuchenden Droge	2
Die untersuchten Lagerungsverhältnisse	3
Der Zerkleinerungsgrad der Droge	6
C. Grundsätzliche Ueberlegungen und bisherige Untersuchungen	7
a) Der morphologische Aufbau	7
b) Der Einfluss von Chemismus und physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffe auf die Lagerung	16
c) Die Behälter	20
D. Charakteristik der Droge	39
Allgemeine Inhaltsstoffe	39
a) Charakteristik der verwendeten Droge	42
b) Organoleptische Charakteristik der Droge	43
c) Chemische Charakteristik der Droge	43
E. Die Untersuchungsverfahren	44
a) An der Droge	44
b) Bestimmung der Umweltsbedingungen	45
E X P E R I M E N T E L L E R T E I L	46
A. Einleitung	46
B. Die Bestimmungsmethoden	47
1. Wahl der Bestimmungsmethode	47

	Seite
2. Die volumetrische Methode	48
Der Arbeitsvorgang	50
a) Allgemeine Ausführung der Bestimmung	50
b) Ausführung der Bestimmung für Pfefferminze	51
3. Die Oxydationsmethode	53
4. Die Wassergehaltsbestimmung	55
C. Plan der Hauptversuche	59
Uebersicht über die verwendeten Packmaterialien	59
Tabelle 1	60
Tabelle 2	61
I. Einfluss verschiedener Packmaterialien in gleichen Umweltsbedingungen	63
II. Einfluss der Temperatur	72
a) Lagerung im Kühlschrank	72
b) Lagerung bei erhöhten Temperaturen	74
III. Einfluss der Strahlung	79
a) Unter selektiven Filtern	79
b) Strahlungseinfluss der untersuchten Packmaterialien	83
IV. Einfluss der Luftfeuchtigkeit	85
V. Wasserdampfdurchlässigkeit von verschie- denen Packmaterialien	90
VI. Aufnahmefähigkeit von Packmaterialien für ätherische Oele	92
VII. Der Brechungsindex der isolierten Oele	93
VIII. Haftfestigkeit des ätherischen Oeles nach Lagerung	96
IX. Prüfung auf Oxydasen in gelagerten Drogen	98
X. Zusammenfassung	99
Literaturverzeichnis	103

A L L G E M E I N E R T E I L

A. Einleitung und Problemstellung

Lagerung und Haltbarkeit der Arzneistoffe sind pharmazeutische Probleme von eminenter Wichtigkeit, da der Apotheker verpflichtet ist, die Heilmittel in wirksamer Form abzugeben und dieselben vorrätig zu halten. Trotz dieser Bedeutung befassen sich verhältnismässig wenige experimentelle Arbeiten mit dem Problem der Haltbarkeit und Lagerung von Arzneimitteln. Wenn auch vor allem über die Arzneiformen, wie Tinkturen, Injectabilia etc. Publikationen vorliegen, sind uns über die Haltbarkeit und Lagerfähigkeit von pflanzlichen und tierischen Drogen noch sehr wenig genauere Untersuchungen bekannt.

Die Drogen müssen jedoch in dieser Beziehung ganz besonders komplizierte Verhältnisse bieten, da sie ja u n m i t t e l b a r e P r o d u k t e d e s L e b e n s darstellen und daher ein strukturell mehr oder weniger geordnetes Gemisch einer grossen Anzahl von Substanzen sind, die sich eventuell gegenseitig beeinflussen können. Es ist weiterhin mit dem wichtigen Faktorenkomplex der Fermente zu rechnen, die vor allem in frischen, lebenden Drogen (sogenannten recens-Drogen), aber auch in geringerer Masse in trockenen Drogen, vorhanden sind und ebenfalls direkt oder indirekt auf die Inhaltstoffe der Drogen wirken können.

Dabei ist weiterhin zu bedenken, dass die Veränderungen je nach dem B e h ä l t e r , in dem das Drogengut aufbewahrt wird, verschieden rasch und vielleicht auch verschiedenartig verlaufen können. Darüber orientiert zu sein, ist von grösster Wichtigkeit, unsomehr, als in den letzten fünf und zwanzig Jahren teilweise ganz neue Materialien, wie Zellulose- und Kunststoffolien in der Verpackungstechnik Eingang gefun-

den haben. Ferner sind einerseits zu Reklamezwecken, anderseits in der Absicht und Hoffnung einer Erhöhung der Haltbarkeit, die Packungen gefärbt worden (1) (2). Es schien uns daher wertvoll zu sein, das Problem der Haltbarkeit von Drogen unter verschiedenen Bedingungen experimentell zu überprüfen. Dabei kann so vorgegangen werden, dass man den Einfluss einer einzelnen Verpackungsart an verschiedenen Drogen, oder den Einfluss mehrerer Verpackungstypen an einer einzigen oder wenigen Drogen, untersucht.

Wir haben den zweiten Weg gewählt, und den Einfluss einer ganzen Zahl von Lagerungsbedingungen (Temperatur, relative Feuchtigkeit, Lichtverhältnisse, Trocknungsmittelzusatz in der Verpackungsart), sowie von verschiedenen Packmaterialien (Glasgefäße mit verschiedenen Verschlüssen, verschiedene Papierarten mit und ohne Einlagen, Cellophan, Plastik, Holz und Blech) auf Folium Menthae untersucht.

B. Plan der Arbeit

Wahl der zu untersuchenden Droge

Aus den einleitenden Feststellungen geht hervor, dass die Drogen bei der Lagerung, je nach deren Struktur und den darin enthaltenen Wirkstoffen und der Nebenstoffe, ein verschiedenes Verhalten aufweisen.

In Bezug auf die Inhaltstoffe ist für die ätherischen Öle der rascheste Ablauf der Veränderungen zu erwarten, während bei festen, nicht flüchtigen Wirkstoffen die Veränderungen eher langsam verlaufen müssen. Der erwartete rasche Ab-

lauf der Wertminderung und die grosse Bedeutung, die Drogen mit ätherischem Oel zukommt, liess uns diese Drogengruppe als Untersuchungsobjekt wählen.

Für die Auswahl der zu untersuchenden Droge liessen wir uns von dem Gesichtspunkte leiten, eine Droge mit anatomisch klaren Verhältnissen in Bezug auf die Lokalisation des ätherischen Oeles zu finden. Dies ist unter anderm bei den Labiaten der Fall, indem bei ihnen das ätherische Oel ausschliesslich in Drüsenhaaren, welche auf der Epidermis sitzen, vorkommt, und in denen das ätherische Oel nur von einer Kutikula von der Aussenwelt abgetrennt ist. Es lag uns ferner daran, eine Droge auszusuchen, die in grossen Mengen produziert und gehandelt wird, und die oft auch in Kleinpackungen vorrätig gehalten und in verschiedenen Abgabestellen (wie Apotheke, Drogerie, Kräuterhaus, Lebensmittelgeschäft etc.) verkauft wird. Zugleich bleibt eine solche Droge bei den Konsumenten in den verschiedensten Verpackungen und Behältnissen längere Zeit liegen.

Diese Anforderungen treffen für Folium Menthae piperitae zu. Wir haben daher diese Droge als Objekt unserer Untersuchungen ausgewählt.

Die untersuchten Lagerungsverhältnisse

Es lassen sich 2 Gruppen von Lagerungsbedingungen unterscheiden, nämlich die Bedingungen der Umwelt (Temperatur, Licht und relative Feuchtigkeit), und diejenigen, die durch die verschiedenen Packmaterialien verursacht werden. Die Einflüsse dieser beiden Gruppen von Bedingungen werden sich allerdings teilweise überschneiden, insofern, als je nach gewählten Packmaterialien besonders die Strahlungsverhältnisse und die relative Feuchtigkeit verschieden stark einzudringen vermögen.

Unter den Umweltbedingungen haben wir die folgenden Temperaturen untersucht:

- 6° C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$, Kühlschrank)
- 20° C ($\pm 4^{\circ}\text{C}$, Zimmertemperatur)
- 35° C
- 50° C
- 75° C (alle 3 Temperaturen im Trockenschrank)

Die Droge wurde bei diesen Temperaturen in verschiedenen Packmaterialien gelagert.

Der Einfluss der Strahlung wurde so untersucht, indem die Droge, wiederum in verschiedenen Packmaterialien, in einem Hauptversuch einerseits dem diffusen Tageslicht, andererseits im Dunkeln (Holzkasten) aufbewahrt wurde. Die Untersuchungen über den Einfluss von verschiedenen Strahlungsbezirken wurden so angelegt, dass die Droge unter selektiven Filtern (Firma Lifa, Augsburg) im Zimmer in folgenden Wellenlängenbereichen dem Tageslicht ausgesetzt wurde:

blau	430-485 m
blaugrün	490-540 m
grün "z"	550-600 m
rot	> 600 m

Da im Zimmer die Ultraviolettstrahlung infolge Absorption durch das Fensterglas eine relativ geringe ist, haben wir eine Prüfung eines Bereiches des UV (315-400 m) im Freien, unter Vermeidung von direkter Sonnenbestrahlung, angesetzt. Um die Witterungseinflüsse möglichst auszuschalten verwendeten wir ein Glasfilter (UV durchlässiges Schwarzglas; sog. UG 2, optisches Farbtafelglas mit naturblanker Oberfläche, Jenaer Glaswerk Schott & Gen.). Die verwendeten Filterfolien sind nach den Angaben der Herstellerfirma streng selektiv und schliessen die ober- und unterhalb liegenden Bereiche der Wellenlänge praktisch völlig aus. Dies trifft auch für das UV-Glas zu.

Die von uns untersuchten Packmaterialien wurden im wesentlichen aus der heutigen Praxis ausgewählt. In Bezug auf die Wandstärke wurden die üblichen verwendet und von einer Untersuchung verschiedener Wandstärken aus zeitlichen Gründen abgesehen. Unter diesen Gesichtspunkten haben sich uns folgende Arten von Verpackungen und Materialien aufgedrängt:

- a) braune Weithalsgläser mit eingeschlifffenem Stopfen
- b) braune Weithalsgläser mit Schraubdeckelverschluss (sog. Pulvisgläser)
- c) 1. Papiersack, hell ohne Einlage
2. Papiersack aus gebleichter, holzfreier, edelweisser Zellulose 70 g/m^2 , mit dunkelblauem Pergamyn 40 g/m^2 gefüttert
3. brauner Kraftpacksack, gefüttert mit ungebleichtem Pergamentersatz 40 g/m^2
4. Kraftsackpapier 70 g/m^2 mit Bitumeneinlage 120 g/m^2
- d) Cellophanfolie "Cellux", Dicke 0,027 mm
Cellophanfolie grün, Dicke 0,027 mm
- e) Plastikfolie, Polyäthylen (Felchlin AG.), Dicke 0,1 mm
- f) Kartontonne
 - 1. grau
 - 2. aussen blau lackiert
- g) Sperrholztonne mit Stülpdeckel
- h) Weissblechdose, aussen goldlackiert

Da vermutlich für einzelne Packmaterialien infolge Lipophilie eine Aufnahme von ätherischem Oel, und damit eine Gehaltsabnahme der Droge, möglich ist, haben wir ferner eine allfällige Aufnahme in dieses Material untersucht.

Der Zerkleinerungsgrad der Droge

Für alle Untersuchungen, ausgenommen diejenigen über den Einfluss einzelner Strahlungsbezirke und der Luftfeuchtigkeit (< 10 %; 33 %; 60 % und 100 % rel.F.), haben wir Ganzdroge verwendet. Für die beiden erwähnten Ausnahmefälle wurde kleingeschnittene Droge (concisum Sieb 1 der Ph.Helv. V (3) ca. 5 mm Maschenweite) genommen. Diese Aenderung ist einestheils bedingt durch den hohen Preis der Filter, der die Lagerung einer grossen Menge der sehr lockeren Ganzdroge verbot. Zugleich ist es durch diese Anordnung möglich geworden, viel Droge in den unmittelbaren Bereich der Strahlung zu bringen und eine Abschirmung der darüber lagernden Droge zu verhindern.

Was die Prüfung über den Einfluss der Luftfeuchtigkeit auf die lagernde Droge anbetrifft, so war es ebenfalls nötig, die Droge auf einen kleinen Raum zu beschränken, sodass auch hier Concisdroge zur Anwendung kam.

In allen Reihen wurden die folgenden Merkmale bestimmt:

- der Gehalt an ätherischem Oel
- der Wassergehalt der Droge
- der Brechungsindex des destillierten Oeles
- der Geruch der Droge
- die organoleptischen Veränderungen
- und in einem späteren Zeitpunkt:
- die Haftfestigkeit des ätherischen Oeles
- die Anwesenheit von Oxydasen und Peroxydasen

C. Grundsätzliche Ueberlegungen und bisherige Untersuchungen

Neben den in der Einleitung erwähnten Umweltsbedingungen können im wesentlichen drei verschiedene Faktorenkomplexe die Art und das Mass der Qualitätsänderung der Drogen während der Lagerung beeinflussen.

- a) der morphologische Aufbau des Organs und die Reserve- und Gerüststoffe sowie die Nebenstoffe und die Fermente dieser Organe,
- b) der Chemismus der Wirkstoffe selbst,
- c) das Material und die Form der Behälter.

Wir möchten in den folgenden Ausführungen jeweils uns grundsätzlich überlegen, welches die möglichen Einflüsse dieser Komplexe sind, und die wesentlichen bisher erschienenen Arbeiten darüber kurz anführen.

a) Der morphologische Aufbau

Form, histologischer Aufbau und allgemeiner Chemismus der Drogenorgane sind sehr verschiedenartig und werden sich daher in der Wirkung auf die Wirkstoffe während der Lagerung verschieden verhalten. Eine erhebliche Rolle spielen die Grundstoffe, aus denen diese Drogen aufgebaut sind. Kaum destruktiv auf therapeutische Wirkstoffe dürften die Zellulose und verwandte polymere Kohlehydrate (Pektine, etc.), der Protoplast, der Zellkern sowie der in diesen beiden beim Trocknen eingelagerte Zellsaft, der wiederum im wesentlichen Kohlehydrate, Eiweisskörper, Salze und freie organische Säuren enthält, einwirken. Diese letzteren können allerdings hydrolytische Spaltungen einleiten, wenn der Wassergehalt genügend

gross ist. Immerhin ist zu bedenken, dass das pH von pflanzlichen Presssäften und Auszügen nur schwach sauer (ca. 4,5 - 6) ist.

Mehr zu befürchten sind bei längerer Lagerung die f e t t e n O e l e , da diese mehr oder weniger rasch ranzig werden können, wobei Peroxyde gebildet werden, die sich für viele Wirkstoffe ungünstig auswirken können (4). Das Ranzigwerden wird in trockenen Drogen dadurch gefördert, dass in den Zelllumina und in den Interzellularen reichlich Luft und daher auch reichlich Sauerstoff vorhanden ist, der das Ranzigwerden beschleunigt. Fette befinden sich besonders in vielen Samen, ferner in vereinzelt Wurzeln (*Radix Gentianae*, *Radix Senegae*), Rinden (*Cortex Tiliae*) und nicht zuletzt auch in *Secale cornutum*. In Bezug auf die zuletzt genannte Droge sind sich verschiedene Autoren (5,6,7,8,9) einig, dass das ranzig riechende Sclerotium für den therapeutischen Gebrauch nicht mehr geeignet ist, denn in ihm ist der grösste Teil der genuinen, peroxydempfindlichen Alkaloide zerstört (10). Das Tempo des Alkaloidverlustes in dieser Droge wird von der Sorgfalt der Aufbewahrung bestimmt, wobei das entfettete Mutterkorn länger lagerfähig bleibt, was schon seit über 20 Jahren z.B. in der Brit. Ph. (1932) und in der Ph.Helv. (1933) Anlass gegeben hat, eine entsprechende Vorschrift für die Lagerung von Mutterkorn zu erlassen.

Besonders wichtig sind endlich die F e r m e n t e , die grösstenteils bei der Trocknung der Droge erhalten bleiben, sofern nicht bei hohen Temperaturen (60 - 80⁰ C) getrocknet wird. Die Fermente vermögen auch bei einem relativ kleinen Wassergehalt noch zu wirken. Immerhin beträgt der Wassergehalt lufttrockener Drogen in der Regel zirka 8 - 15 %. Bei einem solchen Gehalt sind fermentative Reaktionen, soweit solche noch ablaufen können, sehr stark verlangsamt (vergleiche auch Kühl (11)). Ein Einfluss der erwähnten Grundstoffe, wie organische Säuren, Fette, Fermente, etc. kann nur zu

Stande kommen, wenn diese Stoffe an die Wirkstoffe herankommen können. Daraus ergibt sich die ausserordentliche Wichtigkeit der histologischen und zytologischen Lokalisation der Wirkstoffe innerhalb des Organes. Wirkstoffe, die ursprünglich im Zellsaft gelöst gewesen sind und dann bei der Trocknung in Protoplasten, eventuell auch im Zellkern und in der Membran, niedergeschlagen werden, kommen relativ leicht mit den organischen Säuren und auch mit den Fermenten in Berührung. Für die letzteren ist indessen zu erwähnen, dass sie zum Teil in Zellen oder in Gewebekomplexen lokalisiert sind, die von den Orten mit Wirkstoffen räumlich getrennt sind. (z.B. Myrosin in Kruziferensamen und Wurzeln oder Glykosidasen in blausäureglykosidhaltigen Rosaceen wie Folium Laurocerasi (12)). Ebenfalls mehr oder weniger streng von den Fermenten getrennt sind diejenigen ätherischen Oele, die in gesonderten Sekretäumen (besonders in schizogenen Sekretbehältern, Drüsenhaaren, in geringerem Masse auch in lysigenen Sekretbehältern und in Sekretzellen) lokalisiert sind, während ätherische Oele, die in Protoplasten oder im Zellsaft dispergiert vorkommen (z.B. in Flos Tiliae und Flos Rosae) zweifellos leicht mit Fermenten in Kontakt geraten.

Ganz allgemein ist zu bedenken, dass t o t e Drogen, und das sind die meisten pflanzlichen Drogen, wenn man von den Samendrogen absieht, a l l s e i t i g p e r m e a b e l sind und daher die Wirkstoffe in ihnen relativ leicht zu den Fermenten gelangen können, sofern der Wassergehalt genügend gross ist, um einen Transport der einen Stoffgruppe zur andern zu ermöglichen.

In Bezug auf die F o r m der Organe wird im allgemeinen in i s o d i a m e t r i s c h e n O r g a n e n der Abbau der eingeschlossenen Wirkstoffe am kleinsten sein, besonders, wenn diese eine gewisse Grösse (etwa über 2-3 mm) erreichen. Dies ergibt sich daraus, dass derartige Organe, sowohl der Luft (und besonders deren Feuchtigkeit und Sauerstoff) als auch der

Strahlung, und in geringerem Masse auch der Temperatur, den Zutritt zu den Wirkstoffen erschweren. Von dieser Regel sind einzig Wirkstoffe, die in den oberflächlichen Zellschichten lokalisiert sind, ausgenommen. Daraus lässt sich überlegungsmässig ableiten, dass grössere Samen, Früchte, Wurzeln, Rhizome und dickere Rinden in der Regel den darin enthaltenen Wirkstoffen einen verhältnismässig guten Schutz vor den äusseren Einflüssen zu bieten vermögen. Ungünstiger liegen die Verhältnisse für flächennahe Organe, wie solche besonders in Blatt- und Blütendrogen angetroffen werden. Hier bietet die flächige Gestalt und die geringe Dicke in einer Dimension den Umweltseinflüssen einen viel besseren Zugang zu den Wirkstoffen.

Für die Samen ist zu bedenken, dass sie wenigstens während einem oder mehrerer Jahre als lebende Organe zu betrachten sind. Jaretsky (13) hat sich mit diesen Problemen besonders beschäftigt, und er weist auf die möglichen Atmungsprozesse und die dadurch bedingte Spaltung der Fett in Samen hin. Nach ihm können in toten, nicht mehr keimfähigen Samen, die Lipasen die Glyceride unkontrolliert spalten. Dadurch entstehen freie Fettsäuren, die zunächst der Droge einen schlechten Geschmack verleihen und eventuell auch andere Wirkstoffe zu verändern vermögen. Der Autor empfiehlt daher, von fetthaltigen Samendrogen nur keimfähige, unverletzte Samen zu lagern.

Kofler (14) fand als erster, dass der Gehalt an ätherischem Oel in Umbelliferenfrüchten während der Lagerung nicht absondern zunehmen könne, obwohl die Früchte dauernd ätherisches Oel an die Luft abgeben, was der wahrnehmbare Geruch eindeutig verrät. Die Zunahme ist nach Kofler recht beträchtlich und beträgt bei Kümmelfrüchten nach 15 Monaten bis 140 %. Der Autor sagt aber nicht aus, ob mit der Gehaltsvermehrung eine Aenderung in der Zusammensetzung des Oeles einhergeht, wie z.B. im Verhältnis von Anethol und Fenchon bei Fenchel. Dieser Befund

ist später von Sandermann (15) und Biele (16) widerlegt worden. Es scheint uns wahrscheinlich, dass Kofler (14) unreife Früchte als Ausgangsmaterial für die Untersuchungen verwendete. Reife Früchte dürften sich nach unserer Ansicht eher wie die Befunde von Sandermann und Biele verhalten.

In W u r z e l n und R h i z o m e n sind die Wirkstoffe gegen Umweltseinflüsse auch noch durch den Korkmantel stärker geschützt als etwa in Blättern, Blüten, Stengeln ohne Korschicht und verwandten Drogengruppen. Im übrigen gelten die oben gemachten Ueberlegungen betreffend Lokalisation der Wirkstoffe (in Parenchymzellen, in getrennten Sekretbehältern etc.) auch für diese Drogengruppe.

In den B l ä t t e r n spielt die eingangs erwähnte, hauptsächlich zweidimensionale Ausdehnung insofern eine gewisse Rolle, als sie zusammen mit den Spaltöffnungen dem Sauerstoff der Luft und der Feuchtigkeit der Luft reichlich Zutritt zu den inneren Geweben gestatten. Die Strahlung hat natürlich auch bessere Zutrittsmöglichkeiten zu den parenchymatischen Zellen des Blattes, da die Eintrittsmöglichkeiten im Vergleich mit Samen oder Wurzeln viel grösser und die in der Droge zurückzulegenden Wege und daher auch die Absorption viel kleiner sind.

Die zweidimensionale Form der Blätter wird sich besonders stark auswirken, wenn die Wirkstoffe in solchen Drogen in der Epidermis oder in epidermalen Drüsen, wie Labiatendrüsenhaaren, lokalisiert sind. Im Falle der Labiatendrüsenhaare ist zwischen Umwelt und Wirkstoff einzig eine 0,5 - 1,5 μ dicke Kutikularhaut geschaltet, welche einerseits nur wenig von der Strahlung absorbiert, andererseits als lipophile Substanz für das ätherische Öl, besonders in Gasform, relativ gut permeabel ist.

Da wir uns mit Blättern beschäftigt haben, möchten wir auch die Durchlässigkeitsverhältnisse dieser Organe besonders für die Strahlung diskutieren. Einleitend möchten wir aber festhalten, dass die bisherigen experimentellen Untersuchungen früherer

Autoren fast ausschliesslich mit frischen, nicht aber mit getrockneten Blättern durchgeführt wurden, oder mit abgetötetem Pflanzenmaterial, das zu diesem Zwecke in Aether eingetaucht oder in kochendes Wasser gegeben wurde. Daher müssen die gefundenen Resultate, was unseren Fall anbetrifft, mit gewissen Einschränkungen zur Kenntnis genommen werden. Abgesehen von der durch die Abtötung erfolgten Veränderung des Zellinhaltes wird ganz besonders die Erfüllung fast aller Hohlräume mit Luft die Verhältnisse anders gestalten als dies im lebenden Blatt der Fall ist. Die Versuche von Schanderl und Kaempert (17) und auch von Loomis (18) zeigen indessen, dass mit Wasser infiltrierte Blätter eine schwächere Absorption und eine höhere Transmission aufweisen als teilweise luftegefüllte Blätter. Auf die getrocknete Droge übertragen bedeutet demnach dieser Befund, dass diese mehr Licht zurückhält als eine wassererfüllte Droge und man kann annehmen, dass in ihr, mindestens in oberflächennahen Geweben (und das sind in Blättern fast alle Gewebe), stärkere chemische Umsetzungen zu erwarten sind. Dieser Ueberlegung ist allerdings sogleich entgegenzuhalten, dass der Mangel an Wasser eventuell auch chemische Umsetzungen verhindern kann. Die Anwesenheit von Wasser dürfte indessen, was die photochemischen Umsetzungen betrifft, unbedeutend sein, so dass gerade die ätherischen Oele durch den erhöhten Lichtanfall im Blattinnern stärker gefährdet sein müssen.

Grundsätzlich können beim Auftreffen und Durchtreten von Strahlen durch ein Laubblatt drei Phänomene die Intensität der Strahlung verändern. Es sind dies die *R e f l e x i o n*, die *A b s o r p t i o n* und die *D i f f u s i o n*. Zunächst wird durch die *R e f l e x i o n* an der Oberfläche ein Teil des Lichtes eliminiert und kann daher überhaupt nicht zur Wirkung in das Blattinnere gelangen (19). Die Reflexion an der Blattoberfläche wird nach Loomis' Untersuchungen (18) an Blättern von 4 Spezies für den Bereich von 400 - 700 m μ im Mittel mit 10 % angegeben. Einer Behaarung kommt die Eigenschaft zu, die Reflexion zu steigern, so dass auf einer weissfilzigen Blatt-

epidermis (wie der untern Epidermis von *Populus alba*) rund 15 % reflektiert werden. Die Reflexion der einzelnen Strahlungsbereiche ist eine verschiedene, und nach Loomis (18) komplementär zum Absorptionsspektrum des Blattes. Im Blattinnern findet natürlich ebenfalls eine Reflexion statt, die einerseits durch die vielen Grenzflächen zwischen den luftgefüllten Hohlräumen und andererseits durch die Zellwände und Zellinhalte bedingt wird. Dieses Licht ist aber für das Blattgewebe zum grössten Teil nicht verloren, sondern breitet sich durch die Streuung im Blatt aus, um so zur chemischen Arbeit zur Verfügung zu stehen. Ueber das Blatt von *Mentha piperita* liegen bis heute keine Messungen vor, so dass man, gestützt auf die oben mitgeteilten Zahlen, mit einer Reflexion an der Epidermisaussenseite von 10 % rechnen muss.

Die S t r e u u n g ist bei einem Durchtritt durch das Blatt ausserordentlich hoch (ca. 99 - 100 %) und unabhängig von der Blattdicke (so z.B. auch bei den zarten Blättern von *Adiantum cuneatum* (17)). Dies ist auf die Reflexion und Brechung durch Zellwände und Zellinhalte zurückzuführen. Nach Schanderl und Kaempert (17) ist praktisch die gesamte Strahlung, die auf der Blattunterseite austritt, in ihrer Richtung geändert und damit diffus geworden (ca. 99 - 100 %). Diese Diffusion spielt, wie wir bereits erwähnt haben, für die chemische Arbeit im Blatt keine vermindernde Rolle, da das Licht im wesentlichen im Blattinnern bleibt.

Der wichtigste Faktor ist zweifellos die A b s o r p t i o n des Lichtes. Die nicht kutinisierte Zellwand absorbiert relativ wenig sichtbares Licht, wie die Arbeiten von Schanderl und Kaempert (17), sowie von Moos und Loomis (18) in übereinstimmendem Sinne darlegen, so dass durch Epidermen, die wenig oder nicht kutinisiert sind, ca. 90 % bis maximal 98 % des sichtbaren Lichtes durchgehen können. Stark kutinisierte Epidermen, wie solche bei Hochgebirgs- und Wüstenpflanzen vorliegen, vermögen dagegen bis 75 % und mehr des sichtbaren Lichtes zu absorbieren. Daraus kann geschlossen werden, dass die

Kutikularblase der Labiatendrüsenhaare, welche das ätherische Oel umgibt, einen gewissen Schutz zu bieten vermag. Ueber das Ausmass dieses Schutzes ist allerdings nichts bekannt.

Die hauptsächlichste Absorption in einem Laubblatt erfolgt im Palisadenparenchym (60 - 75 %) währenddem wiederum das Schwammparenchym nur ca. 20 % absorbiert (17). Innerhalb des sichtbaren Lichtes werden die violett-blauen und die roten und infraroten Strahlen etwas stärker absorbiert als der mittlere Teil des sichtbaren Spektrums (18).

Versuche der drei genannten Autoren (17,18,19) zeigen überdies, dass die Absorption durch ein vollständiges Blatt weitgehend die gleichen Verhältnisse aufweist, wie die Absorption durch das Palisadenparenchym oder durch methanolische Blattextrakte, womit nachgewiesen ist, dass vor allem die Pigmente der Chloroplasten für die Absorption verantwortlich zu machen sind (19) (ca. 30 % des auffallenden Lichtes).

Für *Folium Menthae piperitae* kann man aus den zitierten Arbeiten und unseren Ueberlegungen folgern, dass dem ätherischen Oel, das sich ja in den Oeldrüsen auf der Epidermis befindet, ein gewisser Schutz durch die Kutikula geboten wird, da letztere ein gutes Absorptionsvermögen aufweist. Da wir das Ausmass dieses Schutzes bis heute nicht kennen und uns keine genaueren Messungen bekannt sind, glauben wir, dass in Anbetracht der geringen Dicke der Kutikularblase (ca. $0,5\mu$) der Lichtschutz relativ gering ausfallen dürfte.

Aehnliche Ueberlegungen, wie die soeben angestellten über den Einfluss der Form des Organes auf die Lagerfähigkeit der darin enthaltenen Wirkstoffe, gelten natürlich auch für den **Z e r - k l e i n e r u n g s g r a d d e r D r o g e n**. Wir sehen davon ab, von den Wirkstoffverlusten, die beim Pulverisieren selbst auftreten, zu sprechen, und erwähnen in dieser Beziehung nur, dass z.B. die *British Pharmacopoeia* (Brit.Ph. 1953) für die gleiche Droge in pulverisiertem Zustand einen kleine-

ren Gehalt fordert als für dieselbe Ganzdroge, und zwar in der Regel ca. 30 % weniger.

In Bezug auf die Lagerung selbst ist eine zerkleinerte Droge sicherlich für Umweltseinflüsse zugänglicher. Dies trifft vor allem für Luft, Sauerstoff, Feuchtigkeit etc. zu. Zugleich ist mit einer vermehrten Aktivität der Fermente zu rechnen, da viele Zellen durch die Zerkleinerung eröffnet worden sind und alle Zellformen mehr oder weniger vermischt vorliegen, wodurch die Möglichkeit geschaffen wird, dass die Fermente ungehindert mit den Wirkstoffen in unmittelbarem Kontakt treten können. So nimmt durch eine weitgehende Zerkleinerung der Gehalt an ätherischem Oel in beschleunigtem Tempo ab, wie Untersuchungen von Kofler und Herrenschwand (20) an Fructus Carvi, Fructus Foeniculi, Folium Menthae und Folium Salviae zeigen. Diese Autoren empfehlen daher, die oben erwähnten Drogen nicht in Pulverform vorrätig zu halten. Ausnahmen hievon machen nach ihrer Ansicht (20) ganz unbeschädigte Umbelliferenfrüchte, deren schizogene Sekretbehälter ätherisches Oel produzieren, sowie solche Drogen, deren ätherisches Oel durch eine enzymatische Spaltung von Glykosiden entsteht (z.B. Senföle, HCN-haltige Oele etc.).

Relativ gut halten sich nach diesen Autoren die Wirkstoffe von Cortex Cinnamomi und Flos Caryophylli in Pulverform in gut schliessenden Gläsern (20). Besonderes Augenmerk ist nach Fischer und Horkheimer (21) auf vorschriftsmässige Beschaffenheit von Fructus Foeniculi pulvis zu richten, da hier die frisch bezogene Ware meist schon zu wenig ätherisches Oel enthält.

Freise (1) hat, gestützt auf experimentelle Untersuchungen an Drogen mit verschiedenartigen Wirkstoffen, eine "Empfindlichkeitsreihe" der einzelnen morphologischen Drogenformen aufgestellt. Wenn die Organe nach abnehmender Beeinflussbarkeit der Wirkstoffe in ihnen geordnet werden, so lautet die Freise'sche Reihe wie folgt:

Blütendrogen, Zweigspitzen, Blattdrogen, Kräuter, Gummi und Schleim führende Drogen, Gummiharze, Balsame, Harze, Stengeldrogen, Früchte, Samen, Rindendrogen, Wurzeln, Hölzer, Tubera, Rhizome.

b) Der Einfluss von Chemismus und physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffe auf die Lagerung

Eine Auswirkung während der Lagerung der Drogen ist ebenfalls durch die chemische Beschaffenheit der Wirkstoffe zu erwarten, indem die verschiedenen Wirkstoffgruppen gegenüber den einzelnen Umweltfaktoren und den pflanzeneigenen Faktoren sich sicherlich verschieden verhalten werden. Wir möchten unsere Betrachtungen besonders den ätherischen Oelen widmen und die andern Wirkstoffgruppen vorher nur kurz streifen.

Die Alkaloide

Innerhalb dieser Wirkstoffgruppe finden sich einesteils relativ stabile Substanzen, die von Umweltsbedingungen und von Nebenstoffen der Droge nicht leicht angegriffen werden (z.B. Chinin, Strychnin). Anderteils gibt es aber auch Alkaloide, die empfindlich sind. Unter diesen erwähnen wir die Secale-Alkaloide, die in der Droge besonders durch Peroxyde des ranzig gewordenen fetten Oeles angegriffen werden, sowie das Morphin, dessen phenolische OH-Gruppe ebenfalls oxydativ angreifbar ist, und die Tropin-Alkaloide, deren Esterbindung in Gegenwart von Wasser und in saurem oder alkalischem Milieu relativ leicht aufspalten kann. Ferner können natürlich optisch aktive Alkaloide entweder razemisieren, oder werden sonst in der optischen Aktivität verändert, wie dies etwa für das l-Hyoscyamin in Solanaceendrogen bekannt ist (22).

Die Glykoside

auch diese Verbindungsklasse ist relativ stabil. Ihr schwächster Punkt dürfte die glykosidische Bindung darstellen, die leicht durch Fermente und extrem saure Reaktionen aufgespalten werden kann. Als Beispiel möchten wir hier das Arbutin aufführen, das durch Hydrolyse oder enzymatische Spaltung in d-Glucose und Hydrochinon zerfällt. Innerhalb der Aglykone haben wir ein verschiedenes Verhalten zu erwarten (23). Am meisten gefährdet sind unter ihnen die phenolischen Aglykone (Oxydation).

Die Gerbstoffe

In Gerbstoffdrogen wird vor allem der Luftsauerstoff an den phenolischen Gruppen oxydierend einwirken. Bei den Gerbstoffen vom Katechintypus treten zudem Polymerisationen auf, die zusammen mit den Oxydationen die Gerbstoffe inaktivieren (24).

Die polymeren Kohlehydrate

Diese Wirkstoffgruppe zeichnet sich durch ihre grosse Stabilität gegenüber wertmindernden Einflüssen aus. Nur spezifisch wirkende Fermente oder extrem saure oder alkalische Reaktion (letztere dürfte indessen während der Lagerung der Droge unter normalen Umständen nicht auftreten) können auf die polymeren Kohlehydrate im Sinne eines Abbaues wirken.

Die ätherischen Oele

Für die ätherischen Oele ist die Gefahr eines fermentativen Abbaues bei den meisten Arten von Drogen, die ätherisches Oel führen, geringer, als beispielsweise für Alkaloide und Glykoside. Der Grund dazu liegt in dem Umstande, dass die ätherischen Oele in der Regel in besonderen Räumen von den hydrophilen Bestandteilen und besonders von den Fermenten des pflanz-

lichen Gewebes abgetrennt vorliegen, wie dies Flück und Fehlmann (25) für Umbelliferenwurzeln nachgewiesen haben. Diese Autoren fanden in schizogenen Sekretbehältern von Umbelliferenwurzeln den Sekretraum praktisch frei von Oxydasen und Peroxydasen, während die angrenzenden Sekretionszellen am fermentreichsten sind (vergl. auch Doetsch (26)).

Die vermutlich grösste Gefahr für die Erhaltung der ätherischen Oele beruht auf deren leichten Oxydierbarkeit, die bereits mit atmosphärischem Sauerstoff und ohne Anwesenheit von Fermenten erfolgen kann. Da Sauerstoff in trockenen Drogen praktisch überall vorhanden ist, muss in allen Punkten der Gewebe mit einer oxydativen Veränderung des ätherischen Oeles gerechnet werden. Bei dieser Veränderung kann sehr wohl Verharzung eintreten, wodurch die Anteile der Bestimmung durch Wasserdampfdestillation entzogen werden. In dieser Hinsicht können die peripher lokalisierten Oele als besonders gefährdet angesprochen werden. Solche Verhältnisse treffen wir bei den ätherischen Oelen in den Drüsenhaaren an, die vor allem in Labiaten und Kompositendrogen zu finden sind.

Ein dritter wesentlicher Abbaufaktor stellt das Licht dar, das natürlich wiederum das peripher lokalisierte Oel am meisten trifft. In tieferen Lagen der Organe, besonders wenn noch stark gefärbte Gewebeschichten darüber liegen, dürfte die Lichtwirkung sehr geringer Natur sein, wie wir auf pag. 12 ff. dargelegt haben. Genauere Untersuchungen über diesen Einfluss der Strahlung auf ätherische Oele sind uns nicht bekannt. Wir zitieren, was die destruktive Wirkung des Lichtes anbetrifft, hier nur eine neueste Arbeit von Islip und Matthews (27), die für süßes Orangenöl bei der Lagerung im Lichte erhebliche Veränderungen des Geschmackes und auch von physikalischen Konstanten gefunden haben (Geschmack wird terpentinarartig).

Wir erwähnen zudem die aus der Praxis vielfach bekannt gewordene Tatsache, dass ätherische Oele unter dem Einfluss des

Lichtes und des Sauerstoffs leicht verharzen können. Dies wird zweifellos auch in der Droge eintreten. Wie weit die oben aufgeführte Schutzwirkung von pflanzlichen Geweben, die auf einer Absorption der Strahlung beruht, auch für die Blätter gilt, ist in Bezug auf pharmazeutische Wirkstoffe nicht ermittelt worden.

Endlich spielt die hohe Flüchtigkeit der ätherischen Oele bei der Lagerung von Drogen mit dieser Wirkstoffklasse eine erhebliche Rolle. Es ist klar, dass diese Flüchtigkeit sich besonders bei peripher gelagertem ätherischen Oel, wie etwa in Labiatendrüsenhaaren, aber auch noch in den oberflächennahen, lysigenen Drüsen der Citrusfrüchte stark auswirkt. Dagegen wird ätherisches Oel, das tief im Innern von Organen, wie etwa in Umbelliferenwurzeln lagert, vor Verdunstung relativ gut geschützt sein.

Freise (1), der in seinen Lagerungsversuchen ebenfalls die Empfindlichkeit von einzelnen Wirkstoffgruppen untersucht hat, stellt für die Wirkstoffe eine Reihenfolge auf, in der er die Wirkstoffgruppen gemäss ihrer Reaktionsbereitschaft gegenüber wertmindernden Lagerungseinflüssen ordnet. Sie lautet, bei Ordnung nach Abnahme der Empfindlichkeit, wie folgt:

Gerbstoffe, ätherische Oele, Alkaloide, Gummiarten, Balsame, fette Oele, Saponine, Glykoside, Harze.

Uns scheint, dass die von Freise aufgestellte Reihenfolge keine allgemeine Gültigkeit haben kann, obwohl er aussagt, dass während der Lagerung der Drogen, die ätherische Oele, Alkaloide oder Saponine führen, nur Spuren oder wertlose Umwandlungsprodukte dieser oben genannten Inhaltstoffe übrig bleiben.

Nach unserer Ansicht sind zweifellos die meisten Alkaloide relativ stabil, während manche Harze relativ rasch altern. Es müssen wohl mehr Resultate und genauere Angaben über die Lagerungsdauer vorliegen, um derartige allgemein gedachte Reihen aufzustellen.

c) Die Behälter

Eine sehr wichtige Rolle in Bezug auf die Erhaltung der Wirkstoffe in Drogen während der Lagerung kommt den Behältern zu, in denen die Lagerung erfolgt. Es ist verwunderlich, dass in amtlichen Vorschriften, wie Pharmakopöen und Lebensmittelbüchern relativ wenig Angaben von allgemeiner Gültigkeit über die Behälter sich finden. Die wesentlichsten Gesichtspunkte, unter denen die Behälter betrachtet werden müssen, sind in unserem besonderen Falle:

1. Chemische und auch physikalische Wechselwirkung von Behälter und Arzneistoff
2. Die Dichtigkeit des Materials für den Durchgang von Strahlen, Temperatur, gasförmigen und eventuell auch flüssigen Stoffen
3. Die Dichtigkeit der Verschlüsse
4. Die Form und die Grösse der Behälter

Was die chemische und physikalische Wechselwirkung zwischen Behälter und Arzneistoff anbetrifft, sind allgemein gehaltene Forderungen erstmals in der U.S.P. XII (1942) und ebenfalls in ähnlicher Fassung in der Pharmacopoea Internationalis (Editio Prima 1951) aufgeführt. (Vergleiche auch The National Formulary IX, 1950). Diese fordern zunächst, dass der Behälter und sein Verschluss weder physikalisch noch chemisch auf die darin enthaltene Substanz einwirken und dadurch die Wirkungsstärke, die Qualität oder die Reinheit verändern dürfe. Falls eine Einwirkung unvermeidlich ist, so darf sie nicht so stark sein, dass die Substanz die offiziellen Anforderungen nicht mehr erfüllt. Diese Fassung scheint uns eine günstige zu sein, da sie auch für den Fall, wo Einwirkungen nicht ausgeschlossen werden können, Angaben über das tolerierte Ausmass der Veränderungen macht.

Ein wichtiger Faktor ist zweifellos der Verschluss der Behälter. In dieser Beziehung gibt z.B. die Pharmacopoea Internationalis (1951) gute, allgemeine Vorschriften und Definitionen. Sie unterscheidet die folgenden Kategorien: gut verschlossene Behälter, dicht verschlossene Behälter, hermetisch verschlossene Behälter.

Ein gut verschlossener Behälter muss seinen Inhalt vor dem Eindringen fremder, fester Stoffe oder vor dem Verlust an Substanz unter normalen oder üblichen Bedingungen bei Handhabung, Transport, Lagerung oder Verkauf schützen.

Ein dicht verschlossener Behälter muss seinen Inhalt vor dem Eindringen von fremden, festen Stoffen oder Feuchtigkeit, vor dem Verlust der Substanz, vor Verwittern, Zerfließen oder Verdunsten unter normalen oder üblichen Bedingungen bei Handhabung, Transport, Lagerung und Verkauf schützen, und er muss wieder dicht verschlossen werden können. Wenn ein dicht verschlossener Behälter gefordert wird, so kann er für eine einzelne Dosis der Substanz durch einen hermetisch verschlossenen Behälter ersetzt werden.

Ein hermetisch verschlossener Behälter muss unter normalen oder üblichen Bedingungen bei Handhabung, Transport, Lagerung und Verkauf für Luft oder irgend ein anderes Gas undurchlässig sein.

Es wäre zu wünschen, dass bei einer späteren Ausgabe oder bei Behandlung dieses Problems in anderen Pharmakopöen, auch Prüfungsvorschriften für die oben aufgeführten Anforderungen über die Behälter gegeben würden.

Das Material der Behälter für die Aufbewahrung von Drogen kann sehr verschiedenartig sein und die Anzahl der Materialtypen hat sich in der letzten Zeit durch die Einführung von Zellglas (Cellophanfolie) und plastischen Kunststoffen (Polyäthylfolien, Polyvinylfolien etc.) noch vermehrt. Wir möchten auch

darauf hinweisen, dass die Behälter, je nachdem die Droge in grossen Posten oder im Detailhandel abgegeben wird, zum Teil aus verschiedenen Materialien bestehen. Für Gross- und Kleinpäckungen kommen nach unserer Ansicht die folgenden Stoffgruppen in Frage:

Weissblech

ist ein Eisenblech, das einseitig oder beidseitig lackiert sein kann. Dieses Material ist in den handelsüblichen Wandstärken für Gase und für Licht undurchlässig und damit selbstverständlich auch für Wasserdampf und für Flüssigkeiten. Eine Wirkung auf die Drogeninhaltsstoffe ist für blankes Blech nicht zu erwarten, sofern nicht die Drogen einen abnorm hohen Feuchtigkeitsgehalt (über 15 %) aufweisen, wobei mit einer Bildung von Rost zu rechnen ist, der als Fremdkörper in die Droge gelangen kann. Lacküberzüge können, sofern sie nicht genügend eingetrocknet sind, Lösungsmittel in die Droge abgeben und damit vor allem deren Geruch beeinflussen. Die trockenen Lacküberzüge können ätherisches Oel aus der Droge aufnehmen; indessen dürfte es sich dabei, wegen der geringen Dicke der Lacküberzüge, nur um ganz unbedeutende Mengen handeln. Die Verschlüsse der Behälter aus Weissblech sind in der Regel gewöhnlich Ueberfalldeckel; derartige Verschlüsse werden immer einen minimalen Durchtritt von Gasen und Dämpfen erlauben. Immerhin ist zu bemerken, dass der Durchtritt so gering ist, dass nur stark hygroskopische Drogen in derartigen Behältern vermehrt Wasser aufnehmen können. Der Durchtritt von Gasen spielt praktisch keine Rolle, da die Behälter immer in atmosphärischer Luft stehen. Da oxydationsfähige Drogen den Sauerstoff im Innenraum des Behälters langsam verbrauchen, könnte durch einfache Ueberfallverschlüsse infolge des erhöhten Sauerstoffdruckes von aussen, erneut Sauerstoff in den Behälter gelangen und so die Oxydation weiter unterhalten. Die geringe

Durchlässigkeit für Gase und Dämpfe kann durch Zulöten der Behälter auf einfache Art vollständig aufgehoben werden. Dies kann jedoch für Lagergefässe, aus denen wiederholt Droge entnommen werden muss, nicht in Frage kommen und spielt nur für Transporte oder Lagergefässe, die auf einmal entleert werden, eine Rolle. Ein weiterer gas- und wasserdampfdichter Verschluss lässt sich durch eine Gummieinlage erzielen. Derartige Gefässe trifft man gelegentlich als Aufbewahrungsdosen für Drogen, wie auch als Vorratsdosen für Lebensmittel in Küchen an. Zunächst ist zu bemerken, dass die Angriffsfläche am Kautschuk bei solchen Verschlüssen eine sehr kleine ist. Kautschuk kann lipophile, gasförmige Stoffe, wie z.B. ätherische Oele aufnehmen und andererseits können schlechte Kautschukqualitäten verschieden riechende Stoffe (z.B. schwefelartige Verbindungen) an den Innenraum abgeben; diese könnten andererseits wieder von lipophilen Stoffen der Droge gespeichert werden. Wir erachten jedoch diese Gefahr infolge der kleinen Angriffsfläche als gering.

Blei

Für Blei gelten in Bezug auf Durchlässigkeit von Licht, Gasen, Dämpfen und Flüssigkeiten die gleichen Feststellungen wie sie für Eisenblech gemacht worden sind. Als Verschluss dürfte bei Blei wegen der Plastizität des Materials nur das Verlöten in Frage kommen. Es besteht die Möglichkeit, dass beim Transport hartes Material durch mechanische Einwirkung Spuren von Blei aufnehmen könnte. Wir erachten die Möglichkeit, dass dies für Drogen eintreten kann, als äusserst gering und glauben auch nicht, dass eine besondere Kontrolle darauf notwendig ist.

Glas

Das Glas besteht aus einer amorph erstarrten Schmelze von Kieselsäure (Siliciumdioxid) und Metalloxyden. Eine direkte Einwirkung von Glas auf das in ihm aufbewahrte Drogengut ist höchstens für jene Drogen zu erwarten, die Wasser in flüssiger Form (ausserordentlich hoher Wassergehalt, wie Balsame, *Styrax liquidus* etc.) enthalten. In solchen Fällen könnte bei alkalireichen Gläsern eine Alkaliabgabe an das Wasser erfolgen. Damit wäre beispielsweise bei Balsamen die Möglichkeit für Verseifungsreaktionen gegeben. Auf trockene Drogen ist hingegen eine Einwirkung des Glases auf deren Wirkstoffe ausgeschlossen.

Eine minimale Durchlässigkeit für Gase und Dämpfe wäre bei Glas theoretisch denkbar, da gewisse submikroskopische Lücken im Aufbau des Glases auftreten können. Praktisch fällt aber diese eventuell mögliche Durchlässigkeit kaum ins Gewicht, was schon daraus hervorgeht, dass man als Gefässe zur Gasanalyse vornehmlich Glas benützt. Die Durchlässigkeit für Licht ist ausgezeichnet, dagegen werden Ultraviolettstrahlen von gewöhnlichem Glas weitgehend absorbiert (vergleiche auch unser Kapitel: Die untersuchten Lagerungsverhältnisse). Ueber die Lichtdurchlässigkeit des Glases liegen eingehende Untersuchungen im Zusammenhang mit dem Verhalten der darin aufbewahrten Arzneistoffe von Kurrer (28), Büchi (29), Welti (30), Mayrhofer (31) und Jermstad (32) vor, die sich jedoch nicht mit Drogen befassen. Wir möchten nur ganz allgemein bemerken, dass ungefärbte Gläser für Lichtstrahlen sehr gut durchlässig sind.

Die Durchlässigkeit für Ultraviolettstrahlen ist immerhin eine solche, dass von diesem Strahlungsbereich auf darin aufbewahrte Drogen eine Schädigung erwartet werden kann. Diese Durchlässigkeit kann durch Zugabe von färbenden Substanzen weitgehend aufgehoben werden.

Die **V e r s c h l ü s s e** von Glasgeräten können sehr verschieden dicht sein. Relativ dicht schliessend sind eingeschliffene Glasstopfen, doch können sie den Gasen und Dämpfen den Durchtritt nicht absolut erwehren. Wesentlich ungünstiger sind die Schraubdeckel (aus Kunststoffen, wie Bakelit, Zelluloid etc.), sofern nicht durch eine Einlage aus Kautschuk, Plastik oder Kork für eine bessere Dichtung gesorgt wird. Was das Dichtungsvermögen von Kautschuk und Plastik anbetrifft, möchten wir auf unsere diesbezüglichen Bemerkungen bei Weissblech verweisen.

Kork

zeigt je nach Orientierung zwei sehr verschiedene Dichtigkeiten gegen Gase und Dämpfe. Dies rührt davon her, dass der Kork in radialer Richtung (bezogen auf den Stamm) feine, durchgängige Poren enthält, die für die Gase und Dämpfe relativ gut durchlässig sind. In den beiden anderen, zur ersten senkrecht verlaufenden Richtungen, ist Kork für Gase und Dämpfe praktisch undurchlässig. Dies ist auf den Umstand zurückzuführen, dass das Suberin, das in feinsten Lamellen in der Zellulosemembran eingelagert ist, hydrophoben Charakter hat und daher für Wasserdämpfe undurchlässig ist, während eventuell Dämpfe von lipophilen Substanzen durch Suberin allmählich durchtreten könnten. Dieser Durchtritt wird indessen durch die Zellulose, welche in den Membranen vorhanden ist, stark gehemmt. Durch die Bedingungen der Korkgewinnung (Ernte nach ca. 7 - 12 Jahren) können Korkplatten nicht mehr als ca. 4 cm mächtig werden (in der Regel weniger). Da nun die Platten in ihrer transversalen Richtung wegen der Poren durchgängig sind, ergibt sich daraus, dass undurchlässige Korkstopfen höchstens bis zu einem Durchmesser von ca. 2 - 3 cm hergestellt werden können. In ihnen verlaufen die Poren parallel zur Oberfläche der Öffnung der Behälter. Pfropfen mit grösserem Durchmesser müssen so ge-

schnitten werden, dass die Poren in der Durchtrittsachse der Oeffnung liegen, und sie sind damit für Gase und Dämpfe durchlässig. Durch Herstellung von Presskorken (Korkschat in einer Leimmasse) kann diese unbeliebte Eigenschaft der Durchlässigkeit aufgehoben werden. Allfällige Durchlässigkeiten werden bei solchen Korken durch die Eigenschaft der Leimmasse bedingt.

Holz

weist sowohl in seinem makroskopischen als auch submikroskopischen Aufbau ein diskontinuierliches System auf. Dadurch wird eine gewisse Porosität für Gase und Dämpfe bedingt. Diese Durchlässigkeit ist zweifellos gering und der Durchtritt dürfte recht langsam erfolgen. Wenn man hingegen Holz längere Zeit lagert, muss man immerhin mit dem Durchtritt des Luftsauerstoffs und auch des Wasserdampfes rechnen. Was die Durchlässigkeit des Lichtes anbelangt, hängt dieselbe selbstverständlich von der Schichtdicke des Holzes ab; indessen absorbiert bereits eine dünne Schicht von wenigen Millimetern Dicke die Lichtstrahlen praktisch vollständig. Wir möchten in diesen Ausführungen das **S p e r r h o l z**, welches heute vor allem zur Herstellung von Holztonnen verwendet wird, nicht ausser acht lassen. Sperrholz, das durch Verleimen von zwei und mehreren dünnen Holzschichten hergestellt wird, bietet natürlich veränderte Verhältnisse, da die Leimschichten die Durchlässigkeit für Gase und Dämpfe verringern. Diese Durchlässigkeit variiert beim Sperrholz, weil einerseits verschiedene Leimsorten (Knochen- und Fischleime, alkalische Kolophoniumlösungen, Kunstharzleime etc.) für dessen Herstellung gebraucht werden, und andererseits die Schichtdicke, die Leimungsart und die verwendeten Holzsorten ins Gewicht fallen. Als Verschluss kommt in der Regel ein Ueberfalldeckel oder ein eingedrehter Deckel zur Anwendung. Beide Verschlüsse erlauben einen gewissen Durchtritt für Gase und Dämpfe. Holzkisten, die vor allem für grosse

Drogenmengen hergestellt werden, weisen an den Stellen, an denen die einzelnen Bretter zusammengefügt sind, ebenfalls eine gewisse Durchlässigkeit für Gase und Dämpfe auf, die je nach Genauigkeit der Bearbeitung recht verschieden gross sein kann.

Papier

Praktische Bedeutung als Behälter für Drogen kommt dem Papier nur in Form von Säcken zu. Papier besteht aus einem Filz von pflanzlichen Fasern, das im Falle der Packpapiere immer eine gewisse Leimung erfahren hat. Als Grundstoffe für die Papierqualität, wie sie für Papierbeutel verwendet wird, sind Zellulose und Holzschliff zu nennen; für sehr zähe Papiere werden oft noch Zusätze von Haderstoff gemacht (33). Zellulose wird aus Holz durch oxydative Extraktion des Lignins und des Pektins und nachherige Mahlung bis zur Einzelzelle (eventuell bis zur Fibrillierung der Einzelzelle) hergestellt. Die Zellulose des Handels besitzt meistens aus diesem Grunde zelluläre Form und ist infolge der guten Hydrationsfähigkeit für Wasserdampf und in geringerem Masse für flüssiges Wasser gut durchlässig. Gase und Dämpfe vermögen ebenfalls gut durchzudringen, was auf die oben erwähnte Eigenschaft der Aufteilung des Materials in Einzelzellen zurückzuführen ist. Was die Lichtdurchlässigkeit anbetrifft, möchten wir auf das unter Cellophan und Zellmembran gesagte hinweisen.

Wird das Holz bis zur Einzelzelle, oder gelegentlich bis zur leichten Fibrillierung derselben, ausgemahlen, so erhält man den Holzschliff. Er zeigt daher die gleichen morphologischen Verhältnisse wie Zellulose. Die Durchlässigkeit ist eher etwas geringer, weil die Zellwände noch die Lignininkrusten in sich tragen. Diese verkleinern die interfibrillären Räume und absorbieren überdies erheblich die Strahlung.

Hadernstoff ist in seinem Verhalten gegenüber dem Durchtritt von Dämpfen und Gasen der Zellulose gleichzusetzen. Durch die Leimung erfährt das Papier eine wesentliche Herabsetzung der Durchlässigkeit.

Als Leim kommt vor allem alkalisch aufgeschlossenes Kolophonium zur Anwendung. Je nach Leimungsgrad ist die Durchlässigkeit für Gase, Dämpfe und Strahlung eine sehr verschiedenartige. Die Papierbeutel werden zur Abgabe von Drogen an das Publikum heute vielfach bedruckt. Solche bedruckte Beutel erhalten häufig noch eine Oberflächenimprägnierung (sog. gestrichene Papiere), die aus aufgewalztem Weissmachungsmaterial (besonders Kreidemehl oder Gips) und allfälligen Lackzusätzen besteht. Diese erwähnten Materialien setzen die Durchlässigkeit des Papiers weiter herab. Die Strahlungsdurchlässigkeit ist überdies in hohem Masse eine Funktion der Farbe des Papiers.

Es ist einleuchtend, dass dunkelgefärbte Papiere in dieser Beziehung sich günstiger verhalten als weisse Sorten. Die einzelnen Farben des Spektrums werden sich je nach der eingepackten Droge verschieden verhalten. Wir verweisen auf die Untersuchungen von Freise (1) und auf unsere eigenen Feststellungen.

Um die Dichtigkeit gegen Wasser zu erhöhen, wird Papier mit Bitumen imprägniert. Solches Bitumenpapier hat ebenfalls zur Verpackung von Drogen Anklang gefunden. Bitumen* weist im wesentlichen 30 - 40 % Paraffinkohlenwasserstoffe, ca. 50 % Asphaltharze und ca. 3 - 5 % Schwefel auf. Zyklische Verbindungen kommen zu etwa 10 - 15 % vor. Das Material ist gut lipoldlöslich (in Schwefelkohlenstoff zu 99,7 - 100 %). Die Bitumenpapiere sind für Wasser in flüssiger Form und in Dampf- form undurchlässig. Sie weisen hingegen die Eigenschaft auf, lipophile, flüchtige Bestandteile, wie ätherische Oele, aufzunehmen. Die Durchlässigkeit für Strahlen dürfte infolge der dunkelbraunen bis schwarzen Färbung minimal sein.

*) Qualität: Aquilbit-Bitumen (AG. für Erdöl- & Teerprod., Zeh)

Das Verschliessen von Papier kann entweder durch blosse Ein-
faltung oder durch Verleimen erfolgen. Natürlich weist die
Faltung den Nachteil auf, dass sie für Gase und Dämpfe, je
nach dem Kontakt der beiden zusammengefalteten Flächen, mehr
oder weniger durchlässig ist. Bei den geleimten Verschlüssen
hängt die Durchlässigkeit hingegen von der Natur der Leimmas-
se ab, doch dürfte nur ein kleinster Durchtritt zu erwarten
sein.

Cellophan

Das Cellophan (Zellglas) ist eine farblose Folie, die aus re-
generierter Zellulose (auch Zellulosehydrat genannt) besteht.
Dem Material werden oft Weichmacher (ca. 12 - 20 %) in Form
von verdünntem Glycerin und seinen Derivaten, neben mehrwer-
tigen Alkoholen, Zucker- und Harnstoffderivaten, zugesetzt.
Ferner wird Cellophan oft mit einer Oberflächenlackierung
überzogen (sog. wetterfeste Qualität). Diese Lacke enthalten
zur Erzielung der Wasserdampfdurchlässigkeit und weitgehen-
den Unempfindlichkeit gegen Wasser, Zusätze von Paraffin,
Wachse, und sind auf der Basis der Nitrozellulose mit Harz-
zusätzen und Weichmachern aufgebaut (34). In mikroskopischer
Hinsicht ist Cellophan homogen. Der submikroskopische Aufbau
hat diskontinuierlichen Charakter. Seine intermicellaren und
eventuell auch seine interfibrillären Räume setzen dem Durch-
tritt für Wasserdampf keinen absoluten Widerstand entgegen.
Zellglas ist überdies beschränkt hydratationsfähig.

Neben Wasser vermag Cellophan auch Formamid aufzunehmen. Mit
beiden Stoffen tritt eine Quellung ein (35). Durch die da-
durch entstehenden, mit Wasser oder Formamid \pm erfüllten Po-
ren in der Struktur, vermögen fremde Moleküle durch die
Folie durchzudringen, je nach deren Löslichkeitsverhältnis
in Wasser und Formamid oder in Zellulose. Die Grösse der ent-

standenen Poren ist dabei von geringerer Bedeutung (36). Ueber die Durchlässigkeit des Materials bestehen zahlreiche Angaben. Nach Versuchen von Fabel (37) fällt die Dicke der Folie, was die Durchlässigkeit für Wasserdampf anbetrifft, nicht entscheidend ins Gewicht. Von grösserer Bedeutung ist die relative Feuchtigkeit der umgebenden Luft. Bei einer relativen Feuchtigkeit von 75 % wird der absolute Wassergehalt der Folie mit 15 % angegeben (38). Die Durchlässigkeit für Wasserdampf bei 60 % relativer Feuchtigkeit beträgt für normales, unlackiertes Cellophan von 0,02 mm Dicke 1000 - 2000 g/m²/24 h. Die oben erwähnte Lackierung setzt die Wasserdampfdurchlässigkeit sehr herab. Bei 60 % relativer Luftfeuchtigkeit wurde für eine 0,025 mm dicke, lackierte Folie eine Durchlässigkeit für Wasserdampf von 10 - 20 g/m²/24 h gefunden (34). Die Durchlässigkeit für Luft ist für derartige Folien kleiner als 0,01 l/m²/h (34). Von den optischen Eigenschaften des Cellophans ist der Brechungsindex mit 1,5 ermittelt worden (34). Cellophan ist doppelbrechend. Nach Lenze und Metz (39) weist es eine hohe Ultraviolett- und Infrarotdurchlässigkeit auf. Bei einer Schichtdicke von 0,02 - 0,04 mm werden Strahlen von ca. 3000 Å zu 60 - 80 % durchgelassen (39). Diese Durchlässigkeit für Strahlen wird bei gefärbtem Cellophan, entsprechend dem Absorptionsvermögen der Farbstoffe, natürlich weiter herabgesetzt. Gefärbt werden die Cellophane mit den üblichen substantiven Farbstoffen (z.B. Siriusfarben).

Was die mechanischen Eigenschaften anbetrifft, ist trockenes Cellophan eine sehr brüchige und wenig elastische Masse. Die oben erwähnten Weichmacher und das Hydrationswasser (ca. 5 - 10 %) vermögen ihm eine gewisse Geschmeidigkeit und Dehnbarkeit zu verleihen. Von einer guten Handelsqualität wird zudem eine möglichst geringe Klebeneigung verlangt. Zur Herabsetzung der Neigung des Zellglases, zusammenzukleben, wird gelegentlich ein Bestäuben mit Talk vorgenommen oder den Weichmachern Seifen als Antiklebemittel beigelegt (34). Zum Ver-

schliessen von zwei Folien miteinander kann man sich der Leimung (wässrige Leime auf der Basis der Gelatine) bedienen. Cellophan kann überdies bei Temperaturen von 100 - 120° C verschweisst werden (34). Als Verschluss von Cellophansäcken kommt eine gewöhnliche Einfaltung oder ein Stab aus biegsamem Weichmetall in Frage, der mit der Folie eingerollt und seitlich eingebogen wird. In Bezug auf Durchlässigkeit von Gasen und Dämpfen können wir die Verschlüsse der Verleimung und der Verschweissung dem Cellophan praktisch gleichsetzen. Die Dichtigkeit der eingerollten Verschlüsse hängt vom Kontakt der beiden Folien miteinander ab. Ein derartiger Verschluss kann als vollständig dicht angesehen werden.

Kunststoffolien

In letzter Zeit haben die Folien aus synthetischem Material auch in der Verpackungstechnik der pharmazeutischen Industrie einen gewaltigen Aufschwung genommen. Diese Folien stellen Polymerisate von verschiedenen Grundstoffen, wie Vinylchlorid, Stilbenderivate und besonders Aethylen dar. Diese verhalten sich in Bezug auf Lipophilie und Hydrophilie relativ ähnlich.

Wir behandeln deren Eigenschaften und Eignung hier am Beispiel der Polyäthylenfolie, da wir diese in unsere Untersuchungen einbezogen haben. Das Material wird durch Polymerisation von sorgfältig gereinigtem Aethylen mit Sauerstoff als Katalysator hergestellt. Diese Folien stellen in mikroskopischer Hinsicht ein homogenes Material dar. In jüngster Zeit ist es gelungen, die Struktur und den submikroskopischen Aufbau dieses Materials weitgehend aufzuklären (34). Röntgen- und Infrarotspektroskopie haben gezeigt, dass Polyäthylen aus verzweigten Fadenmolekülen aufgebaut ist, und zwar entfallen auf 100 Kohlenstoffatome etwa drei Seitengruppen mit mindestens vier Kohlenstoffatomen. Diese Verzweigungsstellen stören

den vollkommenen Ordnungszustand der fadenförmigen Teile des Moleküls, so dass etwa 60 % eine geordnete, \pm kristalline Struktur und ungefähr 40 % eine ungeordnete, amorphe Struktur aufweisen (40). Das Material der heutigen Folien hat meistens ein Molekulargewicht von ca. 50'000, ein spezifisches Gewicht von 0,92 bei 25°C und kann in Dicken von 0,03 - 0,1 mm und darüber hergestellt werden (41,42). Die verschiedensten physikalischen Eigenschaften sind von Polyäthylen ermittelt worden, die je nach Polymerisationsgrad des Materials etwas variieren. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die technischen Zahlen und Messungen und technischen Herstellungen im Kunststoff-Taschenbuch von Pabst (42) über die Marke Lupulen H und von Pummerer (34) und möchten uns hier nur mit den Eigenschaften abgeben, die in unseren Versuchen von Wichtigkeit sich aufdrängten. Polyäthylenfolie ist bereits ohne besondere Zusätze weich und nicht brüchig. Nach Schaerer (43) weist sie folgende günstige Eigenschaften auf:

- geringe Wasserdampfdurchlässigkeit,
- geringe Gasdurchlässigkeit,
- hohe Festigkeit und Elastizität,
- minimale Feuchtigkeitsaufnahme,
- gute Flexibilität bei tiefen Temperaturen,
- gute Alterungsbeständigkeit,
- hervorragende chemische Beständigkeit gegenüber den in Frage kommenden Füllgütern,
- Sterilisierbarkeit,
- gute thermische Beständigkeit,
- Geruchfreiheit.

Nach dem gleichen Autor ist die Polyäthylenfolie ferner gegen Sauerstoff und Ozon resistent und wird durch Ultraviolett-Be-strahlung praktisch nicht verändert. Pummerer (34) ist, was die Empfindlichkeit gegen Sauerstoff anbetrifft, anderer Ansicht. Nach ihm (34) ist auch eine mit Antioxydantien herge-

stellte und stabilisierte Folie gegen die Einwirkung des Lichtes nicht beständig. Ein Schutz gegen Lichteinwirkung bietet nach den bisherigen Erfahrungen nur eine Pigmentierung mit fein verteiltem Russ (34).

In der Zeitspanne von zwei Jahren haben unsere Erfahrungen über Lagerungsversuche mit Polyäthylenfolien ergeben, dass dieses Material bei der Aufbewahrung in diffusem Licht des Zimmers, Zimmeratmosphäre und Temperatur keine Alterungserscheinungen, insbesondere keine Abnahme der Flexibilität, der Transparenz, sowie keine Zunahme der Brüchigkeit aufwies. Dieses hydrophobe Material zeigt praktisch keine Wasseraufnahmefähigkeit. Dagegen werden lipophile Stoffe, wie Kohlenwasserstoffe, fette Oele, ätherische Oele etc. im Sinne von Quellmitteln aufgenommen, was unter anderem aus einer Zusammenstellung von Robertson (44) hervorgeht. Aus diesen Zahlen erklärt sich auch die relativ hohe Durchlässigkeit und Aufnahme von ätherischen Oelen (laut Tabelle).

Quellung von Polyäthylen bei 60° C in Volumen-%

Wasser	0
Aethanol	0
Leinöl	0,45
Mineralöl	8,7
Xylol	19,5
Chloroform	21,0
Benzol	23,0
Tetralin	36,0

Ebenso liegen Untersuchungen über die Wasserdampfdurchlässigkeit vor. Wie aus der nachstehenden Tabelle hervorgeht, ist die Wasserdampfdiffusion äusserst gering und wird bei organischem Folienmaterial nur noch von dem für Wasserdampf absolut undurchlässigen Polyvinylchlorid unterschritten.

Durchlässigkeit von verschiedenem Folienmaterial*

	Folienstärke in mm	Wasserdampf- durchlässigkeit	O ₂	CO ₂
Polyäthylen	0,025	0,005	2,1	26
regenerierte Cellu- lose (Cellophane)	0,025	0,029	0,1	0,5
Polyvinylchlorid (PVC)	0,025	0	0,19	0

*) gemessen in ccm/square inch/24 h (50)

Die Durchlässigkeit für Gase ist hoch (es konnten diesbezüglich keine Angaben gefunden werden) (34). Eine Folie aus Polyäthylen kann daher nicht als luftdichte Verpackung angesehen werden.

Unter den optischen Eigenschaften ist der Brechungsindex mit 1,51 bestimmt worden (42). Ueber die Durchlässigkeit der einzelnen Bezirke der Strahlung konnten keine Zahlenwerte gefunden werden.

Als Verbund von Polyäthylenfolien kommt zunächst das Verschweissen (ca. 110° C) in Frage. Schweißstellen verhalten sich gleich wie die Folie selbst. Sacköffnungen werden durch Falten oder Einrollen über einen weichen Metalldraht vollzogen, wobei wiederum die Dichtigkeit des Verschlusses von dem Ausmasse des Kontaktes der Folie abhängt. Im allgemeinen dürfte ein derartiger Verschluss für Gase und Wasserdämpfe befriedigend ausfallen. Ueber die Eigenschaften als pharmazeutisches Gerät (Polyäthylenflasche, Salbendose etc.) möchten wir auf die in der Pharmazeutischen Zeitung (45) publizierte Untersuchungen hinweisen, welche zeigen, dass sich Flaschen aus diesem Kunststoff als neutral verhalten, indem sie keine Stoffe an ihren Inhalt abgeben (destilliertes Wasser, 5 %-ige Salzsäure, Weingeist). Ob

In einer neueren Publikation, die uns bei Abschluss der Arbeit bekannt geworden ist, werden Zahlen für Wasserdampf- und Gasdurchlässigkeit angegeben, die sich mit unseren Angaben weitgehend decken (88).

Polyäthylen an Salben und ätherische Oele (z.B. Parfum) Fremdstoffe abgibt, ist uns aus Publikationen nicht bekannt. Ebenso ist uns sein Verhalten gegenüber Wachsen und Harzen unbekannt.

Die Summe aller Eigenschaften, wie Farblosigkeit, Geruchlosigkeit, Transparenz, leichte Verschweissbarkeit durch Wärme, Undurchlässigkeit gegen Wasser, geringe Durchlässigkeit gegen Wasserdampf, Unlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln (bei normaler Temperatur) etc. lässt Polyäthylen als geeignetes Verpackungsmaterial für alle möglichen Produkte erscheinen (46). So wird zur Verpackung von chemischen Erzeugnissen beispielsweise ein Foliensack als lose Einlage in Holz-, Blech- oder Papptrommeln benutzt, um entweder hygroskopische Füllgüter zu schützen oder korrodierend wirkende, chemische Produkte sicher abzuschliessen (43). Für die Verpackung von Drogen und deren Aufbewahrung müssen wir, gestützt auf die erwähnten Eigenschaften, insofern eine Einwendung machen, als Polyäthylen ätherische Oele aufzunehmen vermag und daher als Packmaterial für solche Drogen ausser Betracht fällt. Ueber unsere Versuche in dieser Hinsicht mit Folium Menthae piperitae als Füllgut werden wir später berichten.

Die F e u c h t i g k e i t in einem Behälter ist für die Aufbewahrung von Drogen besonders wichtig, weil diese relativ gut hydratisierbare Substanzen, vor allem polymere Kohlehydrate, wie Schleimstoffe, Pektin, Zellulose etc. enthalten und daher mehr oder weniger gierig Wasser aus der Atmosphäre aufnehmen. Es ist bemerkenswert, dass, trotz der erwähnten Eigenschaften der Drogen, in den Arzneibüchern relativ wenig allgemeine Vorschriften für die Aufbewahrung in wasserarmer Atmosphäre zu finden sind. Die Ph. Helv. V gibt diesbezüglich Vorschriften, indem sie Drogen, für die es nötig scheint, in Behältern über wasserentziehenden Mitteln aufbewahren lässt. Sie bezeichnet diese Art der Aufbewahrung als "Aufbewahrung über Kalk" (47). Wir erachten indessen diesen Ausdruck als

wenig glücklich, da natürlich auch andere geeignete wasserentziehende Mittel verwendet werden können. Die für die Editio Sexta (Ph.Helv.VI) vorgesehene Fassung (48) ist sicherlich besser gewählt, indem sie von "Aufbewahrung vor Feuchtigkeit geschützt" spricht und darunter versteht, dass das Arzneimittel in einem dicht verschlossenen Behälter gelagert werden soll, indem die Feuchtigkeit der Atmosphäre durch ein geeignetes, wasserentziehendes Mittel, wie gebrannter Kalk, Natronkalk, Kieselsäuregel (49) etc. niedrig gehalten wird.

Analoge Vorschriften finden sich auch in Einzelartikeln anderer Pharmakopöen wie z.B. der Pharmacopoea Internationalis (z.B. Digitalis Folium). Diese fordert, dass das Fingerhutblatt unter Lichtschutz in einem Behälter vorrätig gehalten werden muss, in dem mit einem geeigneten, wasserentziehenden Mittel, z.B. Kalziumoxyd eine trockene Atmosphäre geschaffen wird (52).

Die Aufbewahrung unter S c h u t z v o r F e u c h t i g k e i t kann natürlich nicht bedeuten, dass diese in einem absolut trockenen Raume erfolgt. Dies hätte für Drogen die unangenehme Folge, dass sie ausserordentlich brüchig und dadurch kaum zu manipulieren wären. Es dürfte auch unmöglich sein, die letzten Spuren von Wasser aus den Drogen zu entfernen, da mindestens das an polymere Kohlehydrate, aber auch an andere Zellbestandteile infolge Hydratation gebundene Wasser nur äusserst schwer abgetrennt werden kann. Praktische Erfahrungen haben gezeigt, dass in der Regel Wassergehalte von ca. 8 - 12 % für viele Drogen einen genügenden Grad an Trockenheit darstellen und dass auch für Drogen, deren Wirkstoffe gegen hydrolytischen Abbau empfindlich sind, Wassergehalte von höchstens 5 % einen genügenden Schutz bieten. So hat Siegfried (50) nachgewiesen, dass das Blatt von Digitalis purpurea, welches sofort nach der Ernte bei 55 - 60° C getrocknet wurde, seinen vollen Wert während mindestens 6 Jahren behält, sofern dessen Wassergehalt unter 4 % gehalten wird. Bei einem Wassergehalt von 10 % ist im gleichen Zeitraum ein Verlust von ca. 1/3 des Gehal-

tes an F.D. festzustellen (vergl. auch (10)). Entsprechend diesen Feststellungen hatte die Ph.Helv.V in ihrer ursprünglichen Form einen Wassergehalt von max. 1 % für Digitalis gefordert; dazu ist zu bemerken, dass Aufbewahrung über Kalk oder Natronkalk Drogen mit höherem Wassergehalt (z.B. 2,5 - 3 %) ergeben (siehe Kommentar zur Ph.Helv.V über Fol. Digitalis). Im Supplementum II zur Ph.Helv.V ist dann dieser maximal zulässige Wassergehalt auf 5 % und in der U.S.P.XV auf 6 % festgesetzt worden (51).

Ueber den zu fordernden L i c h t s c h u t z liegen ausgedehnte Untersuchungen vor, die sich indessen besonders auf den Lichtschutz von flüssigen und festen Arzneizubereitungen beziehen (Kurrer 28, Büchi und Kurrer 29, Welti 30, Jermstad 32). Die Pharmacopoea Internationalis (1951) definiert den Lichtschutz wie folgt: Die Substanz muss in einem lichtundurchlässigen Behälter oder in einer Flasche aus schwarzem, dunkelrotem oder dunkelbraunem Glas aufbewahrt werden. In besonderen Fällen, wenn ein zusätzlicher Lichtschutz erforderlich ist, muss der Behälter ausserdem mit schwarzem Papier umhüllt werden (52). Ebenso finden wir genaue Anforderungen in der U.S.P. XV (1955) was die Strahlendurchlässigkeit der Behälter anbetrifft. Nach diesem Arzneibuch wird ein Behälter als lichtresistent bezeichnet, wenn er aus einer Substanz besteht, die mindestens 2 mm und mehr dick ist und nicht mehr als 10 % der Strahlung durchlässt, deren Wellenlängen zwischen 2900 - 4500 Å liegen. Mayrhofer definiert den Ausdruck "vor Licht geschützt" aufzubewahren wie folgt:

Behälter, bzw. Glasgefässe, welche Lichtstrahlen bis 350 m μ bis zu 30 % und von Strahlen unter 300 m μ weniger als 3 % durchlassen, können als lichtschützend bezeichnet werden. In der Praxis erfüllen dunkelbraune Gläser diesen Zweck (31). The National Formulary VIII (1946) misst die Lichtdurchlässigkeit mit Hilfe eines Spektrophotometers.

Eine besondere Stellung nehmen die ultraviolett durchlässigen Gläser ein. Nach Jaeckel (53) ist zur Erzielung einer guten Ultravioletttransparenz eine möglichst grosse Reinheit der Grundmasse bezüglich Eisen und Titangehalt erforderlich. Ausserdem soll unter reduzierenden Bedingungen geschmolzen werden, wobei das Eisenoxyd (Fe_2O_3) in Eisenoxydul (FeO) übergeht. Die allgemein bekannte Tatsache, dass ultraviolett durchlässige Gläser "altern", das heisst, dass ihre Durchlässigkeit zurückgeht, ist auf eine Reoxydation des Oxyduls zurückzuführen.

Wie weit Lichtschutz für die Aufbewahrung von Drogen in Frage kommt, ist bis heute in viel geringerem Masse untersucht worden. Wir fanden in dieser Hinsicht Angaben von Freise (1), der an einigen Blattdrogen (Folium Boldo, Cocae, Jaborandi, Mate) und Cortices (Condurango, Coto), Herba Chenopodii, Radices (Colombo, Ipecacuanhae) Untersuchungen anstellte und fand, dass in der Wahl der geeigneten Farbe der Umhüllung, sei diese aus Glas, Papier, Cellophan oder ähnlichem Material, ein wirksames Mittel zur Verlangsamung der Wertminderung der lagernden Droge zu sehen ist. Unter violetten oder blauen Packungen war nach Freise innerhalb von 36 Monaten die Wertabnahme nur etwa $\frac{1}{2}$ so gross wie unter rotem, gelbem oder "hellerem" Material. Ein noch viel wirksamerer Schutz vor wertmindernden Einflüssen bieten nach Freise Hüllen in grüner Farbe, und zwar umso besser, je näher der Farbton demjenigen des Chlorophyllgrüns steht. Die chemische Zusammensetzung der Umhüllung (Glas, Papier oder Cellophan) erwies sich also nach seinen Befunden als weniger bedeutsam im Vergleich mit den Einflüssen der verschiedenen Farben.

D. Charakteristik der Droge

Allgemeine Inhaltsstoffe

Das ätherische Oel der Pfefferminze ist in speziellen Drüsen lokalisiert. Daraus folgt einerseits, dass es in Bezug auf Wertminderung bei der Lagerung leicht der Verdunstung und mehr oder weniger dem starken Lichteinfluss ausgesetzt ist, da die Drüsen ihm fast keinen Schutz gegen äussere Einflüsse gewähren. Andererseits ist der Sekretraum relativ frei von Fermenten, während über den Luftaustausch zwischen dem Sekretraum einerseits (Sauerstoffeinfluss) und dem unterliegenden Gewebe, sowie der äusseren Atmosphäre andererseits, heute noch wenig bekannt ist. Als pharmazeutisch bemerkenswerte Inhaltsstoffe von Folium Menthae piperitae sind in erster Linie das ätherische Oel (ca. 0,5 - ca. 2,3 %) neben Gerbstoff ca. 1 % (Ph. Helv.V) und in geringen Mengen Nicotinsäure, beziehungsweise Nicotinsäureamid (54), zu nennen. In dunkelfarbigem Rassen finden sich zudem erhebliche Mengen eines Anthocyanidins (48). Die übrigen Bestandteile wie Membran (v.a. Zellulose), Plasma und Zellsaft sind bisher nicht untersucht worden. Wir haben ausser dem ätherischen Oel keine weiteren Inhaltsstoffe in unseren Untersuchungen berücksichtigt.

Chemisch gesehen besteht das ätherische Oel hauptsächlich aus Menthol (ca. 50 - 65 %), wovon ca. 10 - 15 % als Essig- und Isovaleriansäureester des Menthols vorhanden sind (55), Menthon (ca. 8 - 30 %) (56) und Piperiton (ca. 9 - 12 %). Die Zusammensetzung des Oeles schwankt je nach Entwicklungszustand (57) und Rasse (58). Auch der Gehalt an ätherischem Oel ist je nach Trocknungsart Schwankungen unterworfen (59). Das Menthol findet sich zum grössten Teil ungebunden, zum geringeren Teil verestert vor. Der Estermentholgehalt schwankt zwischen 1,3 - 30 % (55). Der feine Geruch und damit der Wert des Oeles steigt mit

dem Gehalt an Estermenthol. Die Ph.Helv.V fordert daher mehr als 48 % Gesamtmenthol, wovon 5 - 21 % Estermenthol sein müssen.

Menthol hat einen Siedepunkt von 216° C. korr. bei 760 mm Hg. (55), was seine hohe Flüchtigkeit bedingt. Das sehr stark riechende und daher zu pharmazeutischen Zwecken weniger gebräuchliche, japanische Pfefferminzöl enthält sogar 69 - 91 % (54) Menthol. Das Kraut aus japanischen Kulturen (Arvensisrasse) wird daher zur Mentholgewinnung verwendet.

Menthon findet man in Oelen aus jüngeren Pflanzenorganen in geringen Mengen, in solchen aus älteren Organen in grösseren Mengen (7 - 20 %). Handelsöle enthalten gewöhnlich ca. 10 % Menthon (58).

Das Piperiton unterscheidet sich von dem Menthon durch den Besitz einer Doppelbindung in 1-2 Stellung. Nachstehend geben wir einen kurzen Ueberblick über die wichtigsten in Mentha piperita nachgewiesenen Einzelbestandteile (56):

- Alkohole: 1-Menthol (1 Methyl-4 isopropyl-cyclohexanol-3), Amylalkohol, Isoamylalkohol, mindestens zwei Sesquiterpenalkohole $C_{15}H_{26}O$ unbekannter Konstitution.
- Säuren: Essigsäure, Isovaleriansäure, eine ungesättigte Säure mit 8 Kohlenstoffatomen, eine Säure $C_8H_{12}O_2$ unbekannter Konstitution.
- Ester: Menthylacetat, Menthylisovalerianat, der Menthyylester der Säure $C_8H_{12}O_2$ von unbekannter Konstitution.
- Aldehyde: Acetaldehyd, Isovaleraldehyd.
- Ketone: 1-Menthon (ein gesättigtes Keton, das in der 1-Form Pfefferminzgeruch besitzt, mit einem Siedepunkt von 208° C.)

d-Menthon, Piperiton (als ein ungesättigtes Keton), ein dem Piperiton isomeres Menthenon, Jasmon (das bis heute in *Mentha arvensis* nicht aufgefunden wurde), aus dem Kohobationsöl: Pulegon, Aceton und Methylcyclohexanon.

Phenole: Thymol und Carvacrol.

Lacton: $C_{10}H_{16}O_2$ unbekannter Konstitution.

Terpene und Sesquiterpene: d-Pinen, Phellandren, l-Limonen, Terpinen, Cadinen, l-Caryophyllen.

Bestandteile, die verschiedenen Körperklassen angehören:

Oxyde: Cineol

Furane: Menthofuran ist ein charakteristischer Bestandteil des Oeles von *Mentha piperita* (57).

Sulfide: Dimethylsulfid

Thomas (56) ist der sicher begründeten Ansicht, dass heute noch nicht alle Bestandteile der Pfefferminzöle gefunden wurden. Insbesondere ist eine genaue Klärung der Frage notwendig, ob in den Oelen aus *Mentha piperita*-Pflanzen neben dem l-Menthol auch Mentholisomere, wie das aus dem japanischen Pfefferminzöl bereits isolierte Neomenthol, enthalten sind. Weiterhin bedarf es der Abklärung, welche Einzelbestandteile den Geruchs- und Geschmacksunterschied zwischen Oelen von *Mentha piperita* und *Mentha arvensis* bedingen (vermutlich Menthofuran und Jasmon) (58).

Die Anteile der Nebenstoffe schwanken je nach der Varietät, sie werden auch durch Klima, Boden, Düngungsverhältnisse und durch den Zeitpunkt der Ernte beeinflusst und bedingen die Zusammensetzung des Oeles (60). Nach Guenther (55) soll ein gutes Oel 3,1 - 9,6 % Menthylacetat, 2,5 - 7,5 % Estermenthol, 45,6 - 65,1 % Gesamtmenthol und 14,3 - 30,5 % Keton (Menthon) enthalten.

Aus der Uebersicht von 9 Pharmakopöen* und nach den Angaben von Guenther (55), Gildemeister (57) und Thomas (56) kann kurz zusammengefasst gesagt werden, dass in allen bedeutenden Arzneibüchern ein Gehalt an Gesamtmenthol von mindestens 48 - 50 % verlangt wird, dass optische Drehungen unter -16° im allgemeinen nicht zugelassen werden und, dass die Dichte (20° C) nicht unter 0,895 liegen darf.

Die chemische Konstitution und Reaktionsfähigkeit, sowie hohe Flüchtigkeit der Inhaltsstoffe des ätherischen Oeles von *Folium Menthae* geben Anlass, die Möglichkeiten der Wertminderung in der Esterspaltung, Verharzung, Oxydation, Hydrierung, Ringschlüssen, Verschiebungen im Molekül und endlich in der Verdunstung zu suchen.

a) Charakteristik der verwendeten Droge

Als Ausgangsdroge (*Folium Menthae piperitae* Ph.Helv.V. totum) sicherten wir uns eine genügend grosse Menge Droge zu, die aus Kulturen der Firma A.G. vorm. B. Siegfried, Zofingen, stammte. Das noch durch uns sorgfältig durchmischte Los bestand aus homogenem Material, welches gleichzeitig geerntet, und gleichzeitig getrocknet worden war, was uns wesentlich erschien, um die Resultate vergleichend beurteilen zu können.

Die Droge wies folgende Provenienz auf:

Systemat. Typus

Forma rubescens Camus (black mint) mit rötlich angelaufenen Stengeln und Blättern.

Vorfrucht: Baldrian

* D.A.B. VI; Brit.Ph. 1953; Codex Gall. VII; Nederl. Ph.V; Svenska F. XI; Ph.Helv.V; U.S.P. XIV; Ph.Danica 1948; Ph.Norvegica V.

Düngung des Bodens vor
der Bepflanzung:

Pro Are je 3 kg Patentkali 40 %, Ammonsalpeter, Thomasmehl.

Setzlinge:

Am 22.4.1953 wurden die Setzlinge in 40 cm Reihenabstand eingepflanzt. Ende Juni fand noch eine Kopfdüngung mit 4 kg Ammonsalpeter pro Are statt.

Ernte:

Am 8.7.1953 wurde alle Droge am gleichen Tag geerntet. Der Erntetag war sonnig, ebenso der Vortag. Jedoch war das Wetter in den Wochen vorher stets regnerisch (vergl. dazu Flück (59)).

b) Organoleptische Charakteristik der Droge:

Blattlänge:

Die durchschnittliche Länge betrug 7 cm.

Blattbreite:

Die durchschnittliche Breite betrug 2,8 cm.

Stiellänge:

1,5 cm

Farbe:

hellgrün-grün, mit violettlichem Ton

Geruch:

stark, normal

Aussehen:

schöne, sorgfältig getrocknete Blätter

c) Chemische Charakteristik der Droge:

Gehalt an ätherischem Oel:

Die Ausgangsdroge wies am 31.7.1953 einen Gehalt an ätherischem Oel von 2,10 % auf. (Mittelwert aus 6 Bestimmungen)

Wassergehalt der Droge: Der Wassergehalt betrug 12,27 %.
(Mittelwert aus 6 Bestimmungen)

Brechungsindex des Oels: $n = 1,4602$ (Mittelwert aus 6 Messungen bei 20°C)

E. Die Untersuchungsverfahren

a) an der Droge

Der ätherische Oelgehalt der Droge wurde durch Destillation mit Wasser bestimmt. Die von uns modifizierte Apparatur nach Clevenger (61) aus Jenaerglas mit Pilzkühler arbeitet nach dem Rückfluss-Prinzip des geschlossenen Systems (vergl. Wasicky 62, und Panzer 63, sowie Stahl 64). Sie gestattet die volumetrische Ablesung des aus der Droge destillierten Oeles in einer 1,5 ml graduierten Bürette.

Für die Bestimmung kleiner Drogenmengen (Versuchsreihe der Strahlungseinflüsse mit Filtern der Firma Lifa und UV-Glas) haben wir uns der oxydimetrischen Methode nach Zäch-Schenker (65) bedient, welche im Verlaufe von mehreren Arbeiten am Pharmazeutischen Institut der ETH nach Angaben von Flück (66) modifiziert wurde (vergl. Dissertationen ETH von O. Meyer, P. Meier, J. Jud, K. Eymann, F. Hoffmann u.a.).

Der Wassergehalt der Droge wurde in der gleichen Apparatur, wie für das ätherische Oel, ermittelt. Als Medium und Destillationsflüssigkeit verwendeten wir Tetrachloräthan reinster Qualität. (Firma A.G. vorm. B. Siegfried, Zofingen (82)).

Die Prüfung auf **H a f t f e s t i g k e i t** der so gewonnenen ätherischen Oele erfolgte in einem späteren Zeitpunkt. Wir brachten einen Tropfen (Normaltropfenzähler der Ph.Helv.V.) Oel aus den Versuchsreihen auf einen Streifen Filterpapier (67).

Der **B r e c h u n g s i n d e x** der jeweils destillierten, ätherischen Oele aus den einzelnen Versuchsreihen wurde im Refraktometer nach Abbé festgestellt.

In einem späteren Zeitpunkt nahmen wir die Prüfung auf Anwesenheit von **O x y d a s e n** und **P e r o x y d a s e n** durch mikroskopische Farbreaktionen vor (26).

b) Bestimmung der Umweltsbedingungen

Die **r e l a t i v e F e u c h t i g k e i t** wurde mit Hilfe von Haarhygrometern abgelesen.

Die **T e m p e r a t u r e n** wurden mittels Thermometern (Celsiusgrade) ermittelt.

Die **S t r a h l u n g s b e r e i c h e** in den Versuchen mit gefiltertem Licht wurden nicht gemessen, sondern nach den Angaben der Herstellerfirmen eingesetzt.

EXPERIMENTELLER TEIL

a) Einleitung

Die nachfolgenden Untersuchungen und Bestimmungen an Folium Mentha piperitae Ph.Helv.V., die wir in unserem Plan der Arbeit erwähnt haben, wurden am Pharmazeutischen Institut der E.T.H. Zürich ausgeführt.

Bei der Lagerung in diffusem Tageslicht wurde die Droge in den entsprechenden Behältern in einem hellen Arbeitsraum der pharmakognostischen Abteilung den dort herrschenden Lichtverhältnissen ausgesetzt. Der Raum dient als mikroskopisches Laboratorium und ist daher frei von Säure- und Alkalidämpfen. Die Aufstellung erfolgte parallel zu der Fensterfront ca. 4 m von dieser entfernt, so dass sämtliche Behälter die gleiche Menge Licht bekamen. Die Temperatur im Raum betrug 20°C ($\pm 4^{\circ}\text{C}$) und die relative Feuchtigkeit ca. 60 %, was den normalen Verhältnissen in einem derartigen Raum entspricht (69). Um eine lichtarme, dunkle Umgebung zu schaffen, wurden die verschiedenen verwendeten Packmaterialien mit der Droge als Füllgut in Holzschränke des Arbeitsraumes eingeschlossen. Temperatur und Feuchtigkeitsverhältnisse sind in diesem Raum weitgehend die selben wie die vorher erwähnten. Um den Anforderungen einer möglichst tiefen Temperatur gerecht zu werden, lagerten wir die Droge in den verwendeten, ausgewählten Verpackungstypen im Eisschrank bei 7°C ($\pm 1^{\circ}\text{C}$) im Keller.

b) Die Bestimmungsmethoden

1. Wahl der Bestimmungsmethode

Wie Flück und Hegnauer (70) und später auch Schirm (71) dargelegt haben, kann es keine absolute Methode zur Bestimmung des wahren Gehaltes an ätherischem Oel geben, weil einerseits schon die Definition für ätherisches Oel als solche und andererseits Menge und Zusammensetzung des Oeles je nach Bestimmungsmethode variieren. Alle Bestimmungsmethoden für ätherische Oele, wie volumetrische, gravimetrische und massanalytische Methoden sind daher Konventionenmethoden. Flück und Hoffmann (66) haben vorgeschlagen, die ätherischen Oele wie folgt zu definieren:

A e t h e r i s c h e O e l e s i n d f l ü c h t i g e , s t a r k r i e c h e n d e , ö l i g e S u b s t a n z - g e m e n g e p f l a n z l i c h e n U r s p r u n g s , d i e m e i s t e n s i n b e s o n d e r e n A u s - s c h e i d u n g s o r g a n e n g e b i l d e t u n d a b g e l a g e r t w e r d e n . S c h i r m (7 1) f i n d e t e i n e g l e i c h l a u t e n d e D e f i n i t i o n , d o c h h a t e r i n d i e s e n o c h d i e G e w i n n u n g s w e i s e (D e s t i l l a t i o n m i t W a s s e r d a m p f , A u s z i e h e n o d e r A u s p r e s s e n) e i n b e z o g e n .

Wir haben für alle unsere Untersuchungen, mit Ausnahme jener Versuchsreihe, in welcher wir die Strahlungseinflüsse mit selektiven Filtern und UV-durchlässigem Schwarzglas auf die Droge überprüften, eine v o l u m e t r i s c h e M e t h o d e gewählt, weilsie einfach, nicht zeitraubend, in der von uns abgeänderten Form der Apparatur gut reproduzierbare Werte liefert und für Pharmakopözwecke geeignet ist. Für die Versuche mit selektiven Filtern waren wir wegen des hohen Preises der Filter auf eine Mikromethode angewiesen und haben zu diesem Zwecke die oxydimetrische Methode nach Zäch-Schenker (65) modifiziert und Flück (66) gewählt.

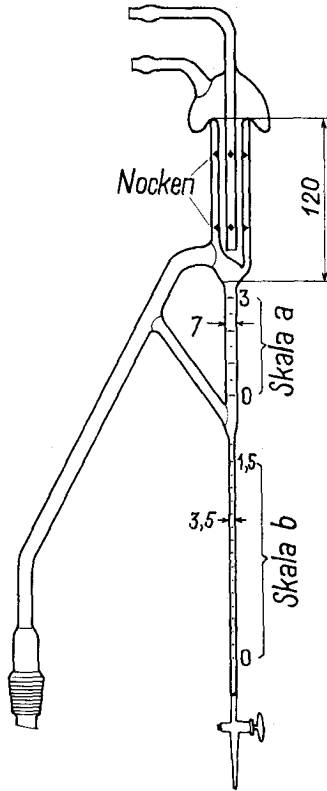
2. Die volumetrische Methode

bestimmt das mit Wasserdampf destillierte ätherische Oel durch Ablesen seines Volumens in einem feinkalibrierten Glasrohr. Da eine Ausschüttelung vermieden werden sollte, muss danach getrachtet werden, dass möglichst wenig Wasser im System vorliegt, um den wasserlöslichen Anteil des Oeles mit zur Bestimmung zu bringen. Dies wird erreicht, indem das Wasser, nach erfolgter Abscheidung des Oeles, ständig in die Destillierblase zurückgeführt wird (70).

Eine nach diesem Prinzip arbeitende Apparatur ist seinerzeit von Clevenger (61) beschrieben und nachher von mehreren Forschern mit kleinen Abänderungen angewendet worden. (Siehe dazu auch Heeger (72), Panzer (63) und den Destillationsapparat der U.S.P.XIV). Auch die Methode der Brit.Ph. 1948 (in der Ausgabe von 1953 unverändert) geht nach dem Prinzip von Clevenger, jedoch modifiziert nach Middleton und Cocking (73), wobei für jede Droge die Menge, der Zerkleinerungsgrad und die Destillierflüssigkeit (Wasser oder Wasser plus Glyzerin) angegeben werden.

Diese britische Apparatur ist von Kern & Neuwald zur Aufnahme in das D.A.B.7 vorgeschlagen (74). Der von uns modifizierte Destillationsapparat mit Pilzkühler nach dem Clevenger-Prinzip (61) gewährleistet eine kontinuierliche Destillation in einem geschlossenen System, und kann sowohl für Wassergehaltsbestimmungen von Drogen, wie auch für Gehaltsbestimmungen von ätherischem Oel aus Drogen verwendet werden. Dieser Apparat (Fig.1) aus hitzebeständigem Glas, der für die Ph.Helv. vorgesehen ist, hat nach unserer Ansicht zudem den Vorteil der grossen Einfachheit und guter Reinigungsmöglichkeiten. Ist die Destillation einmal in Gang gebracht, so arbeitet sie von selbst weiter. Als Kühlsystem eignet sich ein Pilzkühler gut, der mittels 3 Glasnocken im Kühlkolben in stabiler Stellung gehalten wird. Nach dem Vorschlag von Bauer (75) soll der Pilzkühler an der

Spitze etwas seitlich abbiegen, so dass das Kondensat den Wänden entlang in die Messbürette fließen kann, dadurch wird zudem vermieden, dass grosse abfallende Tropfen die Messbürette verschliessen. Die Grössenverhältnisse unserer Apparatur ergeben sich aus der Abbildung (Fig. 1), die uns von der Eidg. Pharmakopöe-Kommission freundlicherweise zur Verfügung gestellt worden ist, wofür wir herzlich danken möchten. Als Messrohr dient eine Normalpräzisions-Stabbürette von 1,5 ml, welche in 0,01 ml eingeteilt ist und der Able-



Figur 1

lesung des abgeschiedenen Oeles oder Wassers dient. Das Steigrohr (1 cm weit), welches die Dämpfe aus dem Destillationskolben (250 ml) dem Kühler zuführt, wird zur Wärmeisolation mit Asbestschnur umwickelt. Besonders vorteilhaft ist diese Massnahme bei der Wassergehaltsbestimmung, da das verwendete Tetrachloräthan (82) einen hohen Siedepunkt (147° C korr.) aufweist. Das Steigrohr trägt an dem 1 - 1,5 cm langen, schräg abgeschnittenen, unter dem Schliff in den Destillationskolben reichenden Ende ein ca. 4 mm weites, seitliches Loch. Wie aus Mitteilungen von Flück & Hegnauer (70)

hervorgeht, ist die Höhe des Steigrohres innerhalb gewisser Grenzen ohne Einfluss auf das Resultat. Hingegen muss das Steigrohr eine Weite von 10 mm aufweisen. Verengungen, etwa nach Reparaturen, können nach ihnen (70) die Resultate fälschen. Der Rundkolben wird mit Vorteil mittels Schliff mit dem Clevengeraufsatz verbunden. Zur Abscheidung des ätherischen Oeles vom Wasser, oder des Wassers vom Destillationsmittel (Tetrachloräthan) bei den Wassergehaltsbestimmungen, diente uns ein 3,0 ml Rohr, welches in 0,05 ml eingeteilt ist. Nahe an dessen unterem Ende mündet ein schräg aufsteigendes 7 mm weites Verbindungsrohr zum Steigrohr.

Der Arbeitsvorgang

a) Allgemeine Ausführung der Bestimmung (76)

Die vorgeschriebene Drogenmenge, die ungefähr 0,3 bis 1 ml ätherischem Oel entsprechen soll, wird in dem vorgeschriebenen Zerkleinerungsgrad mit der 5 - 10-fachen Menge kaltem Wasser in den Destillationskolben verbracht. Dann wird der Ablaufhahn geschlossen, das Messsystem bis zum Ueberlauf in den Destillationskolben mit Wasser gefüllt und der Kühler aufgesetzt. Der Destillationskolben wird mit einer geeigneten Heizquelle (Bunsenbrenner, Oelbad etc.), deren Temperatur langsam (ca. in 20 Minuten) auf 110° bis 140° gesteigert wird, geheizt. Diese Temperatur wird solange beibehalten, bis die ersten Tropfen vom Kühler abtropfen. Dann wird die Temperatur so geregelt, dass die Destillation langsam aber stetig fortschreitet, was je nach der Apparatur und der zu bestimmenden Droge bei einer Temperatur von 120° bis 150° der Fall ist. Nach Ablauf der angegebenen Zeit wird das Kühlwasser abgestellt und noch ca. 5 Minuten weiter destilliert, um eventuell hängen gebliebene Oeltröpfchen vom Kühlsystem

hinunter zu spülen. Nach Trennung der Schichten wird das Wasser soweit abgelassen, dass das Oel im Messbereich des Mikromessrohres liegt. Frühestens nach 5 Minuten wird das Volumen des Oeles abgelesen und auf 100 g der eingewogenen Droge umgerechnet.

Weist das ätherische Oel ein spezifisches Gewicht auf, das nur wenig kleiner, gleich oder grösser ist als 1, so wird zu dem Gemisch von Wasser und Droge vor Beginn der Destillation eine bestimmte Menge Xylol (meist 0,2 bis 0,5 ml) mittels einer in Hundertstel-Kubikzentimeter eingeteilten Pipette zugesetzt und das Volumen des Xylols vom abgelesenen Oelvolumen abgezogen.

b) Ausführungen der Bestimmung für Pfefferminze

Die Destillation erfolgte als Wasserdestillation, indem 5 g Droge (*Folium Menthae piperitae totum Ph. Helv. V.*) auf der Analysenwaage in den Destillationskolben eingewogen und ad 100 g mit destilliertem Wasser übergossen wurden. Zusätze zur Destillationsflüssigkeit (z. B. wie Kochsalz bei Artemisiaarten (66) oder Siedesteine) wurden keine gemacht.

Ob eine Droge vor der Bestimmung zerkleinert werden soll oder nicht, eine Frage, mit der sich verschiedene Autoren befassen haben (Jud 77, Bänninger 78, Wichtl 79), richtet sich vor allem nach dem Sitz des ätherischen Oeles in der Pflanze. Es sei nur bemerkt, dass Drogen, bei denen das ätherische Oel peripher in Hautdrüsen und Haaren liegt, wie dies bei *Folium Menthae* der Fall ist, unzerkleinert destilliert werden können. Die Droge wurde nicht vorbefeuchtet. Die Destillationszeit betrug eine Stunde. Diese Zeit kann natürlich unterschritten werden, was aber auf Kosten der Genauigkeit der Resultate geht. Als Heizquelle diente uns ein Bunsenbrenner. Sobald nach vorsichtigem Erwärmen die ersten Tropfen Destillat übergegangen

waren, wurde die Temperatur so reguliert, dass die Destillation langsam aber stetig fortschritt. Vor der Beendigung der Destillation wurde das Kühlwasser abgestellt und noch einige Zeit (ca. 10 Minuten) weiterdestilliert, um allfällige im Kühlraum verbliebene Oeltropfen hinunterzuspülen. Das Oelvolumen darf erst nach völligem Erkalten der Apparatur abgelesen werden (ca. 10 Minuten). In späteren Bestimmungen haben wir jeweilen bei den ätherischen Oelbestimmungen dem Destillationsgut eine Spur *Reinazulen** (Dragoco) zugesetzt, um auf diese Weise mit Hilfe der intensiv blauen Azulenfarbe diejenigen Stellen herauszufinden, an denen besonders ätherisches Oel haften bleibt. Diese Versuche haben gezeigt, dass an derjenigen Seite des Pilzkühlers, die der Steigrohreinmündung zugewendet ist, eine ca. 1,5 cm breite und 6 cm lange Zone mit kleinsten ätherischen Oeltropfen entsteht, die unbedingt nachgespült werden muss. Die Resultate sind als Volumen/Gewichtsprozent zu verstehen.

Einzelne Versuche und vergleichende Bestimmungen mit unserer Apparatur wurden von uns auch mit der verbesserten "Karlsruher" Apparatur nach Stahl (80) ausgeführt. Letztere weist den Vorteil auf, dass in ihr das ätherische Oel einerseits in einer Messkapillare mit 1/200-Teilung volumetrisch erfasst werden kann, andererseits durch eine spezielle Vorrichtung (Dreiweghahn) die Möglichkeit geschaffen ist, das ätherische Oel nachher in einem Mikrokölbchen aufzufangen und gravimetrisch bestimmt werden kann. Ferner kann in der von Stahl (80) verwendeten Apparatur die Destillationsgeschwindigkeit abgelesen werden (64). Das Problem der Reinigung von anhaftenden Oeltropfen ist durch das Anbringen eines Spülstutzens weitgehend gelöst. Diese Apparatur eignet sich für das gravimetrische Erfassen kleinster Mengen ätherischer Oele gut. Sie liefert als volumetrische Methode verwendet gut reproduzierbare

* Das Azulen wurde uns von der Firma Dragoco, Holzminden zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle danken möchten.

Werte, die etwas höher waren als die Resultate, welche wir mit der von uns modifizierten Clevengerapparatur ermittelten (5 - 6,6 % bezogen auf den mit unserer Apparatur gefundenen ätherischen Ölgehalt von ca. 2 %, beziehungsweise 1,5 %). Nach unserer Ansicht eignet sich die Stahl'sche Apparatur, die allerdings eine gewisse Übung und ein manuelles Geschick voraussetzt, als Laboratoriumsmethode sehr gut, doch dürfte sie aus den oben erwähnten Gründen für Pharmakopözwecke nicht in Betracht kommen.

3. Die Oxydationsmethode

Da die volumetrische Methode mit dem Nachteil behaftet ist, dass sie eine relativ grosse Drogenmenge (ca. 5 g) für eine einzelne Bestimmung fordert, haben wir bei der Versuchsreihe mit den selektiven Filtern und der UV-Folie die sogenannte Oxydationsmethode nach Zäch-Schenker (65) angewendet, die von Flück und Mitarbeitern (66) in mehreren Jahren ausgearbeitet und verbessert wurde (Oxydation mit $K_2Cr_2O_7/H_2SO_4$ in einem geschlossenen Kolben unter Druck). Diese massanalytische Methode schien uns geeignet, da sie mit einer kleinen Drogenmenge arbeitet und wir durch den hohen Filterpreis gezwungen waren, mit möglichst wenig Drogenmaterial (Einwaage 0,1 g genau gewogen) viele Bestimmungen auszuführen. Bei dieser Methode werden alle wasserdampflichten Bestandteile mitbestimmt, also beispielsweise auch niedere Fettsäuren, Alkohole, Aldehyde, Ketone und thermisch und hydrolytische Spaltlinge, wie Ester, weil sie grösstenteils auch wasserdampflichtig sind. Die Gehalte sind daher durchwegs höher als etwa bei der Destillation im geschlossenen System (Clevengermethode), weil bei den volumetrischen und gravimetrischen Methoden nur ein kleiner Anteil solcher Verbindungen

mit erfasst werden kann. Für Folium Menthae fanden beispielsweise Flück und Hoffmann (66) verglichen mit der modifizierten Clevengermethode einen Mehrwert von + 10 bis + 14 %.

In allen Bestimmungen dieser Versuchsreihe wurde 0,1 g (genau gewogen) Fol. Menthae pip. Ph.Helv.V conc. I eingewogen. Die Destillationszeit für 20 ml Destillat betrug ca. 40 Minuten. Das Destillat wurde mit einer genau gemessenen Menge (10 ccm) 0,5 n Kaliumbichromatlösung versetzt, und mit 40 ccm conc. Schwefelsäure unterschichtet, und der Arbeitsvorgang genau nach Vorschrift ((66) S.321) zu Ende geführt. Wir verweisen auch auf die kritischen Betrachtungen zu dieser Methode (70; 66) und möchten beifügen, dass sie auch in der modifizierten Fassung gelegentlich ganz unerwartete Streuungen der Resultate aufweist, die je nach der Art der Droge verschieden (ca. ± 2 bis ± 12 %) sind und ein gutes Einarbeiten verlangt.

Die Streuung der Resultate betrug bei je 4 Parallelbestimmungen im allgemeinen für Fol. Menthae conc. $\pm 3,8$ % (vergl. auch Flück und Hoffmann $\pm 3,2$ % aus 10 Parallelbestimmungen), während die modifizierte Clevengermethode eine mittlere Streuung für den ätherischen Oelgehalt von $\pm 2,3$ % und für den Wassergehalt von $\pm 1,6$ % ergab. Die Oxydationsmethode ist daher für Pharmakopöezwecke nicht geeignet, wohl aber für Routinelaboratorien, wie Lebensmitteluntersuchungsämter (66) und als Mikromethode für physiologische Versuche.

Die meisten Probleme, die sich dem Praktiker stellen, wenn er das ätherische Oel in Drogen bestimmen will, hat Wichtl (79) in übersichtlicher Art und Weise zusammengefasst. Er bespricht auch die einzelnen Methoden der Arzneibücher und alle wesentlichen Apparaturen für die ätherischen Oelbestimmungen bis ca. 1954.

4. Die Wassergehaltsbestimmung

Der Wassergehalt wurde ebenfalls volumetrisch in der von uns modifizierten Clevengerapparatur ermittelt. In die Destillationsblase wurde 5 g Droge mit 40 g (Analysenwaage) Tetrachloräthan (82) als Destillationsmittel eingefüllt (81). Nur wenn der Wassergehalt der Droge während der Lagerung derart anstieg, dass eine Ablesung im 1,5 ml graduierten Rohr unmöglich wurde, hielten wir die Einwaage kleiner (ca. 2 g). Die Destillationsdauer betrug 30 Minuten.

Wir möchten hier auf die auftretenden Fragen und Schwierigkeiten eingehen, die sich während der praktischen Arbeiten uns stellten. Die Apparatur selbst sollte aus hitzebeständigem Glas angefertigt sein, da sich zwischen dem Pilzkühler und dem Steigrohrende immer erhebliche Temperaturunterschiede einstellen. Die Anfertigung des Apparates aus Pyrexglas beseitigt die Gefahr des Springens, bringt aber den Nachteil mit sich, dass die Kalibrierung des Mikromessrohres weniger fein angebracht werden kann, wodurch die Präzision der Ablesung etwas leidet.

Ein Umwickeln des Steigrohres mit Asbestschnur zur Wärmeisolation wirkt sich bei der Wasserbestimmung auf die Destillationszeit vorteilhaft aus, da das verwendete Tetrachloräthan einen hohen Kochpunkt (147° C korr.) aufweist. Bei der Ölbestimmung bleibt diese Massnahme ohne Einfluss auf das Resultat.

Als Gleitmittel der eingeschliffenen Stopfen und Hahne verwendeten wir das indifferente Silicone Grease*), welches einen dichten Verschluss lieferte.

Versuchsweise haben wir die Messrohre mit Silikonöl ausgespült und so einen wasserabstossenden Film auf die Innenwände unserer Apparatur aufgetragen. Ein Apparat wurde an

*) G - E 81049 General Electric

der Luft getrocknet (3 Tage), ein anderer bei 130° C während 5 Stunden. Wir versprachen uns von dieser Massnahme eine Verbesserung, da so behandelte Büretten sich quantitativ entleeren und gewisse Fehlerquellen, vor allem bei der Wasserbestimmung durch anhaftende Wassertropfen an der Glaswand ausgeschaltet werden (83). Tatsächlich war die Trennung von Wasser gegenüber dem Lösungsmittel scharf, der Meniskus völlig eben, was die Ablesung erleichterte, und eine so behandelte Apparatur lieferte höhere und genauere Resultate (ca. 0,7 % bezogen auf Werte mit nicht silikonisierter Apparatur). Für die ätherische Oelbestimmung ist eine silikonisierte Glasoberfläche aber ungeeignet, da das Oel an der Glaswand haften bleibt und keine scharfe Trennung zwischen Oel und Wasser erzielt werden kann (Emulsionsbildung). Da ein wesentlicher Vorteil unserer Apparatur darin bestehen soll, dass sie sowohl für Gehaltsbestimmung von ätherischem Oel, wie auch für Wassergehaltsbestimmung aus Drogen verwendet werden kann, muss von einer Silikonisierung dieser Apparatur abgesehen werden, falls sie für beide Bestimmungen gebraucht wird.

Bei den Wassergehaltsbestimmungen trat häufig im Destillationskolben S c h a u m b i l d u n g auf. Diese unerwünschte Erscheinung blieb auch nach Zusatz eines schaumzerstörenden Mittels (z.B. Arlacel 85*)) nicht aus und ist nach unserer Erfahrung teilweise vom Zerkleinerungsgrad der Droge etwas abhängig. Bei Ganzdroge haben wir das Schäumen im allgemeinen nicht beobachtet. Es ist überdies bemerkenswert, dass Bestimmungen, die unter gleichen Bedingungen ausgeführt wurden, stets dann kleinere Werte an Wassergehalt lieferten, wenn sie einen Zusatz des Antischaummittels enthielten.

z.B. mit 40 gts. Arlacel 85	Wassergehalt 9,0 %
ohne Arlacel 85	Wassergehalt 9,4 %

*) Walter Moesch & Co., Zürich

Hingegen konnte die Schaumbildung fast ausnahmslos verhindert werden, indem das zuvor verwendete Tetrachloräthan mit 5 g destilliertem Wasser auf 100 g Lösungsmittel in einem Scheidetrichter aufgeschüttelt und abgeschieden wurde. In der Folge wurden alle unsere Bestimmungen mit dem auf diese Weise erhaltenen Tetrachloräthan ausgeführt. Die zu Beginn der Bestimmungen milchig-weiße E m u l s i o n zwischen den beiden Medien von Wasser und Tetrachloräthan verschwand in der Regel nach 15 Minuten, trat aber beim Erkalten wieder auf. Blindproben haben aber gezeigt, dass schon 1 Tropfen Wasser (Normaltropfenzähler der Ph.Helv.V.) auf 40 g Tetrachloräthan eine Emulsionstrübung hervorrief, was sicherlich innerhalb der Fehlergrenze liegen dürfte.

Blindproben der Wassergehaltsbestimmungen haben ergeben, dass die Wasserabscheidung bei Fol. Menthae mit Tetrachloräthan nach 20 Minuten beendet ist, doch empfiehlt es sich, bei beiden Arten von Bestimmungen die Destillation während 10 Minuten fortzusetzen, das Kühlwasser abzustellen, damit die anhaftenden Tropfen (ätherisches Oel oder Wasser, je nach der Bestimmungsart) am Kühlsystem ebenfalls erfasst werden können. In diesem Zusammenhang möchten wir erwähnen, dass ein Tropfenzähler, eine kleine Spritzflasche zum Abspülen, oder eine Gummifahne zum mechanischen Abstreifen der anhaftenden Tropfen am Kühlsystem wertvolle Dienste leisten.

Ferner empfiehlt es sich, die Wände des 3,0 ml fassenden Messrohres gründlich abzuspülen. Eine Ablesung des Volumens im 3,0 ml fassenden Messrohr mit seiner Teilung in 0,05 ml ist zu wenig genau und gibt nur mit einer Vielzahl von Bestimmungen verbindliche Resultate. Die Werte können jedoch im weiten Messrohr, nach einiger praktischer Übung, approximativ abgelesen werden; doch soll das Resultat immer in der fein graduierten Bürette mit 0,01 ml Einteilung, nach dem Erkalten des Lösungsmittels oder der Destillationsflüssigkeit ausgewertet werden.

Beispiel der Ablesungsgenauigkeit:

	3,0 ml Messrohr	1,5 ml Messrohr
H ₂ O Gehalt	10,0 %	9,20 %
H ₂ O Gehalt	10,0 %	9,40 %

Wir haben auch mit unserer Apparatur **B l i n d v e r s u - c h e** ausgeführt, indem wir bei gleichbleibenden Bedingungen (Einwaage, Destillationszeit etc.) eine genau gemessene Menge (0,5 ccm) dest. Wasser auf 100 ccm Tetrachloräthan (welches zuvor mit 5 g dest. Wasser ausgeschüttelt wurde) beigegeben haben. Die wiedergefundene Wassermenge betrug, nach einer Destillationsdauer von 60 Minuten, nur 95,6 - 96,2 %. Dies hat uns unter anderem veranlasst, den Pilzkühler der Apparatur um ca. 2 cm zu verlängern. Mit diesem noch einmal abgeänderten und verbesserten Apparat, dessen Grössenverhältnisse aus der Abbildung (Fig. 1) hervorgehen, hat Hoffmann (86) das Wasser zu 98,4 - 100 % wieder gefunden, wobei unter gleichen Bedingungen gearbeitet wurde (0,5 ccm Wasser, 60 Minuten Destillationszeit, gleichdauernde Abkühlungszeit).

In diesem Zusammenhang möchten wir auch auf die Versuche von Ponnaz (84) mit dem Apparat von Pritzker-Jungkunz (85) hinweisen, die vergleichende Versuche mit Tetrachloräthan (C₂H₂Cl₄) und Tetrachloräthylen (C₂Cl₄) durchführte und das Wasser zu 95,5 - 96,5 % wieder gefunden hat. Die beiden oben erwähnten Destillationsmittel für Wassergehaltsbestimmungen aus Drogen beurteilt Ponnaz als gleichwertig.

Nach jeder Bestimmung ist der Apparat mit **P u t z s ä u r e** oder mechanisch unter Zuhilfenahme eines Netzwaschmittels, wie Vel etc. zu reinigen, um ein gutes Abfließen des Wassers oder des ätherischen Oeles zu erzielen. Eine zu starke mechanische Reinigung mit einer Bürste oder sandhaltigen Mitteln birgt die Gefahr in sich, dass das Glas zerkratzt wird. An diesen Stellen bleibt später das Wasser, beziehungsweise das ätherische Oel, hängen.

c) Plan der Hauptversuche

Um einerseits die Faktoren, wie Temperatur, Strahlung etc. erfassen zu können und andererseits die verschiedenen Packmaterialien kritisch überprüfen zu können, haben wir eine grosse Zahl von Versuchsreihen durchgeführt, wie aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlich ist.

Uebersicht über die verwendeten Packmaterialien

Wie wir im Kapitel Einleitung und Problemstellung ausgeführt haben, sollen die hier zu beschreibenden Untersuchungen im wesentlichen den Einfluss von Umweltfaktoren und Packmaterialien auf den Wirkstoffgehalt von Folium Menthae piperitae während dessen Lagerung aufklären. Zu diesem Zwecke haben wir das im Kapitel Charakteristik der Droge beschriebene Pfefferminzblatt in verschiedenen Behältern unter verschiedenen Umweltsbedingungen gelagert. Einzelne besondere Probleme für Behälter, wie Durchlässigkeit für Wasser und die Aufnahmefähigkeit von Packmaterial für das ätherische Oel, haben wir an die Hauptversuche angeschlossen. Im folgenden geben wir in zwei Tabellen je eine Uebersicht über die verwendeten Packmaterialien einerseits und die damit ausgeführten Untersuchungen andererseits. Zur Vereinfachung der Bezeichnungsweise haben wir das Packmaterial mit Kurzbezeichnungen versehen, die wir auch später nach Möglichkeit v.a. in Tabellen verwenden werden.

Tabelle 1

<u>Art des Behälters</u>		<u>Kurzbe- zeichnung</u>
braune Weithalsgläser	mit eingeschl. Stopfen	1a
	mit Schraubd.-verschl. (sog. Pulvisgläser)	1b
	mit eingeschl. Kalkstopfen	1c
Papiersack ungefütert	hellbraun ohne Einlage	2a
Papiersack aus gebil. holz- freier edelweisser Zellu- lose 70 g/m ² ; gefütert	mit dunkelblauem Pergamyn 40 g/m ²	2b
Papiersack, braun; gefütert	m. ungebl. Pergamenters. 40 g/m ²	2c
Papiersack, braun; gefütert	m. Bitumeneinlage 120 g/m ²	2d
Cellophanfolie "Cellux"; Dicke 0,027 mm	weiss mit Beutelverschluss	3a
Cellophanfolie "Cellux"; Dicke 0,027 mm	grün mit Beutelverschluss	3b
Plastikfolie (Polyäthylen); weiss Dicke 0,1 mm		4
Kartontonne	Kartonschachteln m. fenster- artigem Einbau für selekti- ve Filter und UV-Folie	5a
	grau	5b
	aussen blau lackiert	5c
Sperrholztone m. Stülpd.		6
Weissblechdose	aussen goldlackiert	7

Firmen:

- 1 Müller und Krempel, Zürich
- 2 Wipf und Co. A.G., Zürich
- 2d Papiersackfabrik Rothrist A.G., Rothrist
- 3 Cellux Feldmühle A.G., Rorschach
- 4 Felchlin & Co., Basel
- 5 Zeiler Packungen A.G., Lenzburg
- 6 Fassfabriken Francke und Gedrath, Hann. Münden (Deutschl.)
- 7 Gebr. Hoffmann, Thun

Tabelle 2

	verwendete Packmaterialien														
	1a	1b	1c	2a	2b	2c	2d	3a	3b	4	5a	5b	5c	6	7
I. Einfluss versch. Packmaterialien															
Zimmertemp. 20° C (± 4° C)															
diffuses Tageslicht	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
II. Temperatureinfluss															
a) Kühlschrank 6° C (± 2° C)						x			x	x					
dunkel															x
b) Temperaturstufen															
Trockenschrank						x			x	x					x
dunkel															x
															x
															x
															x
															x
III. Strahlungseinfluss															
a) selektive Filter															
diffuses Tageslicht															
blau															x
blaugrün															x
grün "z"															x
rot															x
UV															x
b) Zimmertemp. 20° C (± 4° C)															
diffuses Tageslicht	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Tabelle 2 (Fortsetzung)

verwendete Packmaterialien

1a 1b 1c 2a 2b 2c 2d 3a 3b 3c 4 5a 5b 5c 6 7

IV. Feuchtigkeitseinfluss

Zimmertemperatur 20° C (± 4° C)

auf die Droge in Exsikkatoren mit:

- 10 % rel. Feuchtigkeit
- 33 % rel. Feuchtigkeit
- 60 % rel. Feuchtigkeit
- 100 % rel. Feuchtigkeit

V. Wasserdurchlässigkeit von

spez. Packmaterialien

in Exsikkatoren mit:

- 10 % rel. Feuchtigkeit
- 33 % rel. Feuchtigkeit
- 60 % rel. Feuchtigkeit
- 100 % rel. Feuchtigkeit

VI. Aufnahmefähigkeit von

Packmaterialien

Bezugsquellen: a) der Celluloidfilter war von Lifa, Augsburg
 b) der UV-durchlässige Schwarzfilter war von den Jenaer Glaswerken
 Schott & Gen. Wir danken der Firma für die kostenlose Ueber-
 lassung des Filters.

I. Einfluss verschiedener Packmaterialien in gleichen Umweltsbedingungen

In einem ersten Hauptversuch haben wir den Einfluss der verschiedenen in Tabelle 1 beschriebenen Packmaterialien in diffusum Tageslicht untersucht. In dieser Versuchsreihe kommen selbstverständlich auch Unterschiede in der Strahlung und in der Luftfeuchtigkeit innerhalb der einzelnen Behälter vor. Wir treten indessen auf diese Unterschiede hier nicht ein und vergleichen ganz einfach das Verhalten der Droge und deren Oelgehalt während der Lagerung innerhalb eines Jahres. Der Raum, in dem die Lagerung erfolgte, ist in dem vorgehenden Kapitel beschrieben worden. Hier soll nur bemerkt sein, dass alle Drogen der gleichen äusseren Temperatur und der gleichen äusseren Strahlung (diffusum Tageslicht) ausgesetzt gewesen sind.

Zur Vornahme der Analysen wurden in periodischen Abständen von 1 - 3 Monaten die notwendigen Proben entnommen und durch rasches Arbeiten Sorge getragen, dass durch das Oeffnen des Behälters dessen Innenbedingungen nicht wesentlich gestört wurden. Die Intervalle konnten dabei teils aus arbeitstechnischen Gründen, teils auch aus besonderen, in der betreffenden Versuchsreihe liegenden Ursachen nicht für alle Reihen gleich gestaltet werden. Es ist ebenfalls auf arbeitstechnische Gründe zurückzuführen, dass es nicht immer möglich war, den Wassergehalt gleichzeitig mit dem Oelgehalt zu ermitteln. Einzig bei der ersten und letzten Bestimmung achteten wir darauf, den Gehalt an ätherischem Oel und den Wassergehalt im gleichen Moment zu ermitteln. Der Verlauf der Schwankungen im Gehalt an ätherischem Oel und Wasser während der Lagerung ergibt sich aus den Tabellen 3 und 4. Für die Oelgehalte haben wir überdies den Verlust in der graphischen Darstellung I aufgezeichnet.

Tabelle 3a

Verlust in Prozenten an ätherischem Oel nach 4, 8 und 11 bzw. 12 Monaten Lagerung, bezogen auf den Anfangsgehalt

Behälter Kurzbe- zeichnung		4	8	11	12
		Monate Lagerungsdauer			
br. Gläser	(1a	13	24	29	
	1b	17	24	28	
ungef. P'sack	2a	19	22		24
gefütterte P'säcke	(2b	4	11		19
	2c	9	11		16
	2d	8	12*	16	
ungefärbtes grünes Cellophan	(3a	14	15	24	
	3b	9	16		19
Polyäthylen	4	26*	36*		43
K'tonne	(unlack. 5b	17	31	35	
	lack 5c	14	19	24	
Sperrholz	6	20	25	26	
Blech	7	14	19		21

* interpolierte Werte

Tabelle 4

Wassergehalt in Prozenten von Folium Menthae während der Lagerung in versch. Behältern unter gleichen Aussenbedingungen

Behälter Kurzbe- zeichnung		0	2	4	8	12	
		Monate Lagerungsdauer					
braune Gläser	1a	12,0	11,2	11,4	12,0	12,0	
	1b	12,0	8,6	12,5	12,5	13,5	
ungef. P'sack	2a	12,0	10,6	9,4	10,6	10,6	
	2b	12,0	9,9	10,0	13,1	13,1	
gefütterte Papiersäcke	2c	12,0	8,7	8,8	11,4	11,5	
	2d	12,0	11,0	11,0	9,8	9,8	
ungefärbtes grünes Cellophan	3a	12,0	11,7	11,7	9,0	8,9	
	3b	12,0	10,1	10,3	10,6	11,0	
Polyäthylen	4	12,0	11,3	10,6	9,5	9,5	
K'tonne	unlack.	5b	12,0	9,4	9,6	10,2	10,2
	lackiert	5c	12,0	10,6	11,4	11,4	11,5
Sperrholz	6	12,0	10,1	10,2	11,7	10,7	
Blech	7	12,0	12,6	12,6	12,0	11,9	

Aus den Resultaten ergibt sich zunächst, dass bei der Lagerung in sämtlichen Drogen der Gehalt an ätherischem Oel abnimmt, während die Wassergehalte sich etwas verschieden verhalten. Diese letzteren nehmen sowohl zu als auch ab.

Die absoluten Abnahmen in den Oelgehalten während eines Jahres bewegen sich zwischen 0,33 % und 0,9 % an ätherischem Oel. Auf den Anfangsgehalt von 2,1 % bezogen bedeutet dies eine Wirkstoffabnahme von 15,7 % bis 42,8 %. Einzelne Kurven der Materialien verlaufen teilweise angenähert linear (2b), während wiederum bei anderen der Rhythmus der Abnahme mehr oder weniger schwankt. In der Regel ist in diesem Falle die Abnahme am Anfang eher etwas rascher. Einzig in der grünen Cellophanpackung (3b) ist die Abnahme zuerst langsam, verläuft dann kurze Zeit etwas rascher und hierauf wiederum linear bis zum Ende. Einzelne Kurven, wie sie z.B. durch diejenige der grauen Kartontonne (5b) dargestellt werden, zeigen mehrere Knickungen in ihrem Verlauf. Die Ursachen für den unsteilen Verlauf einzelner Kurven können verschieden sein und es ist nicht möglich, anhand unserer Versuche diese Ursachen zu ermitteln.

Von den e i n z e l n e n M a t e r i a l i e n sei zunächst der Behälter aus Polyäthylenfolie (4) herausgegriffen, da in ihm der Wirkstoffverlust weitaus am grössten ist. Dies dürfte auf die Lipophilie dieses Materials zurückzuführen sein, indem dadurch sowohl ein beschleunigter Durchtritt des Oeles durch die Wandung, als auch eine Speicherung desselben in der Wandung selbst verursacht wird. Auf das letzte Phänomen werden wir in einem besonderen Kapitel (VI) zurückkommen.

Von den übrigen Materialien kann eine gewisse Lipophilie nur noch dem Bitumenpapier (2d) zukommen; Messungen darüber liegen indessen nicht vor. Es ist bemerkenswert, dass in diesem Material die Gehaltsabnahme sehr klein ist und es an zweiter Stelle der ganzen Reihe steht. Vermutlich ist dieser grosse

Unterschied im Verhalten der beiden Packmaterialien mit lipophilem Charakter zum Teil darauf zurückzuführen, dass die Plastikfolie farblos ist, während bei dem Bitumensack aussen braunes Papier vorlag und das Bitumenpapier von schwarzbrauner Farbe ist, wodurch natürlich der Einfluss des Lichtes weitgehend ausgeschaltet wurde. Auf die Aufnahme von ätherischem Oel in Bitumenpapier kommen wir im Abschnitt VI zurück, möchten aber schon hier bemerken, dass sie eine sehr geringe gewesen ist.

Alle übrigen Packmaterialien, die wir verwendeten, sind entweder mehr oder weniger hydrophil (Papiere, Cellophan, Pergamyn, Holz) oder gegen Wasser und ätherisches Oel indifferent (Glas, Blech). Von den P a p i e r s ä c k e n weist derjenige aus Zellulose mit ungebleichter Pergamentersatzeinlage (2c) die beste Erhaltung des ätherischen Oeles auf. (Gesamtabnahme 15,7 % bezogen auf den Anfangsgehalt von 2,1 %). Dieser Papiersack steht überhaupt, was die Erhaltung des Oeles anbetrifft, an erster Stelle der ganzen Versuchsreihe.

Wir möchten bemerken, dass dieser Sack kräftig braun ist, und daher einen erheblichen Lichtschutz bietet. Fast auf gleicher Höhe in Bezug auf Erhaltung der Wirkstoffe steht der bereits erwähnte Papiersack mit der Bitumeneinlage. Ebenfalls einen guten Schutz bietet der weisse Papiersack, der mit einer dunkelblauen Pergamynleinlage gefüttert war (2b), indem bei ihm die Gesamtabnahme 19,5 % betrug. Im Hinblick auf die Versuche mit blauem Licht (IIIa) ist dieses Resultat eigentlich etwas verwunderlich und nicht restlos zu erklären. Der Papiersack, der keine Einlage enthielt (hellbrauner Typus ohne Einlage 2a) weist unter den Papiersäcken die schlechteste Erhaltung des ätherischen Oeles auf. In ihm stellten wir eine Abnahme von 23,8 % fest. Immerhin ist diese Abnahme noch als tragbar zu bewerten.

Von den beiden untersuchten C e l l o p h a n t y p e n erwies sich der grün gefärbte als wesentlich günstiger gegen-

über dem ungefärbten, indem die Abnahme beim ersten 19 % und beim zweiten 24,3 % betrug (vergl. Freise (1)). Ferner sei auf den unregelmässigen Verlauf der Kurve für den weissen Cellophanbeutel hingewiesen.

Die beiden K a r t o n t o n n e n zeigen erhebliche Unterschiede. Die aussen blau lackierte Tonne (5c) verursachte eine Gesamtabnahme von 23,8 %, während der graue, unlackierte Typus mit 34,7 % den zweitschlechtesten Erhaltungsgrad des ätherischen Oeles zeigt. Für die schlechte Erhaltung in der Kartontonne, insbesondere in der grauen, können wir keine Erklärung finden. Es besteht immerhin die Möglichkeit, dass der Leim und die übrigen Füllmaterialien des Kartons ätherisches Oel aufzunehmen vermögen. Wir haben indessen diese Eigenschaft nicht untersucht.

Die S p e r r h o l z t o n n e , die ebenfalls recht oft als Behälter für Drogen Verwendung findet, zeigt einen mittleren Erhaltungsgrad für ätherisches Oel mit einer Gesamtabnahme von 25,7 % bezogen auf den Anfangsgehalt. Die in ihr erfolgte Abnahme liegt ungefähr in der Mitte der Wertminderung in den beiden Kartontonnen. Im Hinblick auf den Aufbau des Materials ist dieses ähnliche Verhalten nicht überraschend, da in allen drei Materialien Zelloseelemente den Hauptanteil ausmachen, welche mit Lignin inkrustiert und überdies mit Leimstoffen verkittet sind.

Von den Packmaterialien, welche sich gegen ätherisches Oel und Wasser indifferent verhalten, kommen die beiden b r a u n e n G l ä s e r (1a und 1b) relativ schlecht weg, wobei der Unterschied des Glases mit Schraubdeckelverschluss und desjenigen mit eingeschlifffenem Stopfen praktisch innerhalb der Fehlergrenze liegt. Die Gehaltsabnahme beläuft sich in beiden verwendeten Gläsern auf ca. 29 %.

Wesentlich günstiger hat sich die W e i s s b l e c h b ü c h - s e (7) bewährt, indem in ihr der Oelverlust 21,4 % ausmachte.

Ueberlegungsmässig setzen wir in die drei letzten Behälter, die gegen Wasser und Oel indifferent sind, grössere Erwartungen. Vielleicht gibt eine Beobachtung während der Probeentnahme einen gewissen Fingerzeig, wie die Verluste zustande gekommen sind. Beim Oeffnen trat immer ein auffallend starker Geruch nach ätherischem Oel auf, und wir vermuten, dass die Atmosphäre im Behälter, infolge der gewissen Undurchlässigkeit für ätherische Oele, mit diesem Wirkstoff während der Lagerung stark angereichert wird. Während der Probeentnahme erfolgte dann ein rascher Austritt. Natürlich führt dies zu einem erneuten, raschen Austritt aus den Drüsen der Droge. Der Umstand, dass in der Weissblechdose der Erhaltungsgrad doch ein wenig besser gewesen ist, kann vermutlich auch durch den absoluten Lichtschutz in diesem Behälter bedingt sein.

Wenn man den Grad der Erhaltung an ätherischem Oel in den einzelnen Behältern vergleichend überprüft, so stellt man fest, dass die Differenz zwischen dem besten und dem schlechtesten Erhaltungsgrad sehr gross ist. Auf Grund dieser Versuchsreihe können Papiersäcke, besonders solche mit Einlagen, ferner grünes Cellophan und Weissblech als geeignete Materialien angesehen werden. Ebenfalls noch brauchbar sind Holz- und lackierte Kartontonnen, ein Papiersack ohne Einlage, sowie der farblose Cellophanbeutel.

Weniger gut verhalten sich die beiden braunen Gläser, ausgesprochen ungünstig erwies sich die graue Kartontonne und ganz besonders der farblose Polyäthylensack (43 % Verlust).

Die organoleptischen Eigenschaften, die gerade bei einer Droge wie Mentha für die Bewertung recht wichtig sind, haben sich ebenfalls während der Lagerung etwas verändert. Immerhin ist in sämtlichen Behältern dieser Hauptversuchsreihe kein abnormaler Geruch aufgetreten. Die Droge behielt, unabhängig der Aufbewahrungstypen, am Ende der Versuche ihren frischen Geruch und Geschmack, sodass sie in dieser Hinsicht ohne weiteres als handelsfähig hätte gelten

können. Hingegen ist bei einzelnen Packmaterialien ein V e r -
b l a s s e n der Droge eingetreten. Am stärksten war diese
Ausblassung im farblosen Cellophansack und ebenfalls stark im
farblosen Polyäthylensack. In den übrigen Verpackungsarten
war der Erhaltungsgrad der Farbe bei direkter visueller Beob-
achtung ein sehr befriedigender. Von genauen photometrischen
Messungen der Farbe haben wir aus zeitlichen Gründen absehen
müssen.

Der W a s s e r g e h a l t der Droge findet sich in Tabelle
4 wiedergegeben. Er betrug am Anfang 12 % und schwankte unre-
gelmässig zwischen 8,6 und 13,5 %. Die Schwankungen waren am
geringsten in den beiden Gläsern und in der Blechbüchse. Eine
Ausnahme hievon macht der Wassergehalt im braunen Glas mit
Schraubdeckelverschluss (1b) nach 2 Monaten, wo wir einen uns
unerklärlichen, aber durch Kontrollen bestätigten tiefen Ge-
halt von 8,6 % gefunden haben. In den übrigen Behältnissen
folgen sich die Verläufe der einzelnen Beobachtungsperioden
Ab- und Zunahme unregelmässig.

Da die Materialien für Wasserdampf mehr oder weniger durch-
lässig sind, müssen die Schwankungen auf Variationen der Luft-
feuchtigkeit im Aussenraum zurückgeführt werden. Leider hatten
wir es unterlassen, bei jeder Probeentnahme die Luftfechtig-
keit im Aussenraum zu messen, und wir möchten daher von einer
weiteren Diskussion dieser Schwankungen absehen.

II. Einfluss der Temperatur

Um den Einfluss anderer Temperaturen als der Zimmertemperatur
zu untersuchen, haben wir einerseits die Droge in einigen der
von uns ausgewählten Packmaterialien (vergl. Tabelle 2) in
einem grossen K ü h l s c h r a n k i m D u n k e l n (IIa)

und andererseits in T h e r m o s t a t e n bei 35°, 50° und 75° C ebenfalls im D u n k e l n gelagert. Zu diesen Ver- suchsreihen haben wir die folgenden Packmaterialien zugezogen:

Brauner Papiersack, gefüttert mit ungebleichtem Perga- mentersatz (2c)

Grüner Cellophansack mit Beutelverschluss (3b)

farbloser Polyäthylensack (4)

Weissblechdose aussen goldlackiert (7)

Der Kühlschrank dient allgemein als kühler Lagerraum und wird daher von vielen Mitarbeitern am Institut benützt. Die Tempe- ratur betrug 6° C ($\pm 2^{\circ}$ C). Im Schrank herrschte eine hohe Luftfeuchtigkeit, sodass der Endwassergehalt der Droge zwischen 14,5 und 21,6 % betrug, bei einem Anfangsgehalt von 10,6 %. In diesem Raum liessen wir die Droge während 6 Monaten lagern und haben am Schluss dieser Periode den Wasser- und Oelgehalt be- stimmt. Die Werte ergeben sich aus Tabelle 5.

Tabelle 5

Veränderung des Gehaltes an Wasser und ätherischem Oel nach Lagerung im Kühlschrank bei ca. 6° C

Kurzbe- zeichnung		Anf.- End- geh. geh.		Anf.- End- geh. geh.		Abn.nach 6 Mo.in % Zimmert.	Abn.nach 6 Mo.in % Kühlschr. äth.Oel
		in %	in %	in %	in %		
Papier mit Einlage	2c	2,0	1,8	10,6	18,0	10,5	10,0
grünes Cellophan	3b	2,0	1,6	10,6	21,6	11,9	20,0
Polyäthylen	4	2,0	1,8	10,6	14,5	30,5	10,0
Blech	7	2,0	1,7	10,6	14,7	15,7	15,0

Aus der tabellarischen Uebersicht geht hervor, dass die Oelgehalte, je nach Behälter, während dieser Lagerung zwischen 10 - 20 %, bezogen auf den Anfangsgehalt von 2,0 %, abnahmen. Am wenigsten ätherisches Oel enthielten die ausserordentlich feuchten Proben aus dem grünen Cellophanbeutel (3b). Bei den anderen drei Mustern lässt sich keine gesicherte Beziehung zwischen dem Endwassergehalt und Endölgehalt ableiten. Die Erhaltung des Wirkstoffes ist eine gute bis befriedigende. An diesem relativ guten Erhaltungsgrade dürfte neben der tiefen Temperatur auch die Dunkelheit, die im Eisschrank herrscht, beteiligt sein.

Die organoleptischen Merkmale der Droge nach Lagerung bei tiefen Temperaturen in Polyäthylen, Blech und Papier mit Pergamentersatzeinlage waren ungünstiger als diejenigen im Hauptversuch, aber annehmbar. Dagegen roch die Droge im Cellophanbeutel (3b) muffig, war gummiartig anzufühlen und zeigte einen starken Pilzbefall.

IIb. Lagerung bei erhöhten Temperaturen

Die Aufbewahrung bei verschiedenen Temperaturen (35° C, 50° C, 75° C) sollte uns Aufschluss geben, welche Wertminderung eine ätherische Oeldroge erfährt, wenn sie bei erhöhter Temperatur gelagert wird.

Wir haben früher darauf hingewiesen, dass einer der Hauptgründe der Wertminderung in der hohen Flüchtigkeit der ätherischen Oele zu suchen ist (vergl. auch Kühl 11). Mit solchen Faktoren, wie die der erhöhten Temperaturen, die von den normalen Zimmerverhältnissen (ca. 20° C) abweichen, ist in der Praxis zu rechnen. Vielerorts sind nach gesetzlichen Vorschriften die Drogen in speziellen Räumen (Kräuterammern) zu lagern, welche sich meist im Estrich befinden.

Wir haben daher während der Sommermonate die Lufttemperatur in der Kräuterkammer einer zürcherischen Apotheke gemessen und fanden in den Monaten Juni, Juli und August 1953 Temperaturen von $35^{\circ} \text{C} \pm 5^{\circ} \text{C}$, wobei das Wetter abwechslungsreich und längere Zeit regnerisch war. Um die Versuchsreihe zu komplettieren haben wir einen Versuch bei extrem hoher Temperatur (75°C) mit angelegt.

Veränderung des Gehaltes an Wasser und ätherischem Oel während der Lagerung bei erhöhter Temperatur

Tabelle 6 Bei 35°C im Trockenschrank (dunkel)

Kurzbezeichnung	äth. Oelgehalt in % nach				Wassergehalt in % nach			
	0	1	2	3	0	1	2	3
	M o n a t e n				M o n a t e n			
2c Papier mit E.	2,00	1,20	1,10	1,08	10,6	9,0	8,1	7,6
3b grünes Celloph.	2,00	1,80	1,60	1,45	10,6	9,8	7,1	7,0
4 Polyäthylen	2,00	1,00	0,95	0,56*	10,6	8,2	7,0	7,2
7 Blech	2,00	1,30	1,30	1,08	10,6	9,0	9,0	8,6

* Einwaage von 10 g Droge

Tabelle 7 Bei 50°C im Trockenschrank (dunkel)

Kurzbez.	äth. Oelgehalt in % nach					Wassergeh. in % nach				
	0	1/2	1	2	5	0	1/2	1	2	5
	S t u n d e n					S t u n d e n				
2c	2,00	1,48	1,30	1,16	0,90	10,6	9,6	9,3	8,2	7,2*
3b	2,00	1,70	1,52	1,20	0,70*	10,6	9,4	9,3	8,0*	7,6*
4	2,00	1,42	1,36	0,20*	0,10*	10,6	8,2	8,1	7,4*	7,4*
7	2,00	1,64	1,60	1,00	0,70*	10,6	9,5	8,0	8,0	7,8*

* Einwaage von 10 g Droge

Tabelle 8 Verlust in Prozenten an äth. Oel nach 3-monatiger Lagerung bei 35^o C in einem dunkeln Trockenschrank

	Kurzbe- zeichnung	Anfangsgehalt in %	Abnahme in % nach 3 Monaten
2c	Papier mit E.	2,00	46
3b	grünes Celloph.	2,00	27
4	Polyäthylen	2,00	72
7	Blech	2,00	46

Wir möchten die Resultate der Lagerung bei 35^o C einerseits und bei 50^o und 75^o C andererseits getrennt diskutieren, da die Gehaltsabnahme bei der ersteren Temperatur zwar rascher, aber doch ähnlich wie bei der Zimmertemperatur verlaufen ist, während bei den beiden hohen Temperaturen die Gehaltsabnahme eine ausserordentlich rasche gewesen ist.

Bei der Lagerung mit einer Temperatur von 35^o C bewegen sich die Verluste (siehe Tabelle 8) nach 3 Monaten zwischen 27 - 72 %. Von den vier untersuchten Packmaterialien ist die weitest aus grösste Abnahme in dem Plastikbeutel eingetreten (72 % bezogen auf den Anfangsgehalt von 2,0 % an ätherischem Oel), während der Wirkstoffverlust in einer Weissblechdose und im Papiersack mit ungebleichter Pergamentersatzzeilnabe 46 % betrug. Es wäre zu erwarten gewesen, dass der Verlust in der Blechbüchse kleiner ausfallen würde. Möglicherweise ist das Oel aus den Drüsen in die Atmosphäre der Büchse übergetreten und natürlich bei der Bestimmung nicht mehr erfasst worden. Bemerkenswert gut hat sich der Erhaltungsgrad im Cellophan-sack (3b) erwiesen.

Wie wir vermuten, bewirkten Temperaturen von 50 und 75^o C sehr schnelle Gehaltsabnahmen, was uns veranlasste Proben in kurzen zeitlichen Abständen (Stunden) zu entnehmen. Schon nach Ablauf einiger Stunden enthält die Droge so wenig ätherisches

Oel, dass sie für Handelszwecke nicht mehr in Frage kommt. Indessen ist zu bemerken, dass die Abnahme in den darauffolgenden 24 Stunden geringer ist, da die Droge bereits einen sehr niederen Gehaltswert erreicht hat. Es bedarf in diesem Falle, um messbare Abscheidungen von ätherischem Oel zu erhalten, der Einwaage einer grossen Drogenmenge in unsere Apparatur (ca. 10 - 20 g). Auch die Stahl'sche Apparatur, die mit weniger Material zu arbeiten erlaubt, lieferte in diesem Falle keine höheren Werte, entgegen unserer Feststellung, die wir auf Seite 52/53 machten.

Das ätherische Oel scheint auch in diesem Versuch aus dem Plastikmaterial am schnellsten zu entweichen, während sowohl ein gefütterter Papiersack (2c) als auch der Cellophanbeutel und die Blechbüchse sich bei dieser Temperatur erstaunlich gutverhalten. Der starke Gehaltsabfall an ätherischem Oel zwischen der 1. und 2. Stunde in der Versuchsreihe mit dem Polyäthylenbeutel (4) kann darauf beruhen, dass diese lipophile Substanz am Anfang das ätherische Oel rasch aufnimmt.

Bei einem Temperatureinfluss von 75° C verläuft die Abnahme des Oelgehaltes ähnlich wie bei 50° C, jedoch bedeutend rascher und daher zeitlich verschoben. So erhalten wir nach 15 Minuten Werte, welche ungefähr einer Lagerungsdauer von 30 - 60 Minuten bei 50° C entsprechen. Als Beispiel haben wir die Wertminderung für einen gefütterten Papiersack (2c) tabellarisch zusammengestellt (Tabelle 9).

Alle Werte dieser Reihe wurden bei einer Destillationsgeschwindigkeit von 1 Milliliter in 30 Sekunden in der Stahl'schen Apparatur ermittelt. Eine Erhöhung der Temperatur von 50 auf 75° C wirkt sich im wesentlichen nur auf die Geschwindigkeit der Abnahme von Wasser und Oelgehalt aus. Nach unseren Untersuchungen ist der entscheidende Sprung, und damit der wertmindernde Einfluss der Temperatur auf den Gehalt der Droge bei 20 - 35° C zu suchen.

Tabelle 9 Zeitliche Gegenüberstellung der Gehaltsänderung
an ätherischem Oel in % während der Lagerung bei
erhöhter Temperatur im Dunkeln

Zeit in Stunden	50° C	75° C
0	2,00	2,00
1/4	1,80	1,70
1/2	1,48	<u>1,30</u>
1	<u>1,30</u>	1,28
2	1,16	1,02
5	0,90	0,40

O r g a n o l e p t i s c h e V e r ä n d e r u n g e n
wurden insofern beobachtet, als bei so hohen Temperaturen die
Droge braun wird und bei der Manipulation zerbröckelt. Bei der
Oeffnung der Behälter (z.B. Blechdose 7) ist die hohe Flüchtigkeit
des ätherischen Oeles durch den starken Geruch deutlich
zu erkennen.

Vergleicht man die Abnahme des Oelgehaltes nach ca. 6 Monaten
bei einer Lagerung im Kühlschrank und bei Zimmertemperatur,
so fällt auf, dass die Abnahme im mit Pergamentersatz gefütterten
Papiersack (2c) und in der Blechdose in beiden Versuchen
ähnlich ausgefallen ist. Wesentliche Unterschiede finden sich
bei der Lagerung im Polyäthylenbeutel, wo der Erhaltungsgrad
im Kühlschrank wesentlich besser ausgefallen ist als bei Zimmertemperatur.
Wir vermuten, dass der bedeutend kleinere Dampfdruck bei tiefer Temperatur
und eventuell auch ein geringeres Aufnahmevermögen für das Oel in die
Polyäthylenfolie selbst den Grund für die bessere Erhaltung des Oeles bilden.

Was die Versuche mit einer Lagerung bei erhöhter Temperatur
anbetrifft, dürfte sich nur der bei 35° C durchgeführte zum
Vergleich mit demjenigen bei Zimmertemperatur eignen. Wir

sehen davon ab, die Gesamtverluste vergleichend zu überprüfen und weisen darauf hin, dass nach 3 monatiger Lagerung die Abnahmen in einem gefütterten Papiersack (2c), in einem gefärbten Cellophanbeutel (3b) und in einer Weissblechdose (7) sich ähnlich verhalten haben, wie bei Zimmertemperatur. Einzig im Plastikbeutel ist die Abnahme bei dieser Temperatur wesentlich rascher verlaufen als in den drei anderen Packmaterialien.

III. Einfluss der Strahlung

Zur Prüfung des Strahlungseinflusses haben wir die Droge sowohl unter selektiven Filtern als auch unter praktisch totalem Lichtausschluss bei Zimmertemperatur gelagert. Zusätzlich können auch gewisse Schlüsse aus dem Versuch mit verschiedenen Packmaterialien bei Zimmertemperatur (1) gezogen werden.

Um den Einfluss verschiedener *S t r a h l u n g s b e r e i c h e* auf die Droge zu untersuchen, haben wir dieselbe unter *s e l e k t i v e n F i l t e r n* dem Tageslicht ausgesetzt (IIIa). Das Pfefferminzblatt wurde für diesen Versuch sorgfältig sortiert und in dünner Lage unter dem entsprechenden Filter so ausgebreitet, dass möglichst alle Drogenteilchen die gleiche Menge Licht erhielten. Um ein möglichst einheitliches Material zu erhalten, wurden die Stengel und Mittelrippen, die arm an ätherischem Oel sind, vor der Lagerung entfernt. Die 19,2 x 10,6 cm messenden Filter waren fensterartig in eine feste, 8 mm tiefe Kartonschachtel eingebaut (5a). Diese Anordnung erlaubte uns, möglichst viel Droge in den unmittelbaren Bereich der Strahlung zu bringen. Die Lagerung erfolgte in diffusem Tageslicht wie im Versuch 1. Die hohen Filterpreise zwangen uns, eine Bestimmungsmethode anzuwenden, die mit kleineren Drogenmengen auskommt als dies bei den volumetrischen Destillationsmethoden der Fall ist. Aus diesem Grunde bedienten

wir uns der früher erwähnten Oxydationsmethode nach Zäch-Schenker (65), die bei Pfefferminzblättern mit Drogenmengen von ca. 0,1 g auskommt (siehe Kapitel über die Oxydationsmethode). Die Droge wurde fein concis (Sieb 1 der Ph. Helv.V) verwendet und hatte einen A u s g a n g s g e h a l t von 2,6 %. Infolge der grösseren Streuung der Methode wurden je- weilen von der gleichen Probe mindestens 4 Parallelbestimmun- gen ausgeführt. Die Destillationsdauer für 20 ml Destillat betrug 40 Minuten. Ferner hielten wir uns an die von Jud (77) gemachten Beobachtungen und kritischen Betrachtungen bezüg- lich der Titration (Sonnenlicht, Stärkezusatz etc.).

Da infolge Absorptionswirkung durch das Fensterglas im Zimmer die U l t r a v i o l e t t s t r a h l u n g relativ ge- ring ist, haben wir eine P r ü f u n g d e s U V - B e - r e i c h e s im Freien unter Vermeidung einer direkten Son- nenbestrahlung vorgenommen. Um das sichtbare Licht abzuhalten verwendeten wir ein UV-durchlässiges Schwarzglasfilter, das ebenfalls in eine flache Kartonschachtel (siehe Seite 79) ein- gebaut worden war. Nach 6 Monaten wurde die Droge teilweise mit einem starken Pilzbefall überdeckt. Da sie auch sichtbare, organoleptische Veränderungen zeigte, wie dunkelbraune - schwarze Blattfarbe und einen muffigen Geruch aufwies, musste der Versuch abgebrochen werden (vergl. auch organoleptische Veränderungen bei den Kühlschranksversuchen).

Die graphische Darstellung gibt die Wertminderung an ätheri- schem Oel wieder. Allgemein ist die Gehaltsabnahme unter lang- welligen Filtern (grün und rot) deutlich geringer als eine Lagerung in den kurzwelligen Bereichen (430 - 540 m μ und UV). Bemerkenswert ist die starke Abnahme im roten Bereich zwischen dem 5. und 6. Monat, für die wir keine Erklärung finden können. Die Abnahme im grünen Bereich (550 - 600 m μ) ist am stetig- sten. Der Vergleich der Kurven für rot und grün lässt diese praktisch als gleichwertig erscheinen. Auffällig ist der grosse Unterschied in der Gehaltsabnahme zwischen grün und blaugrün.

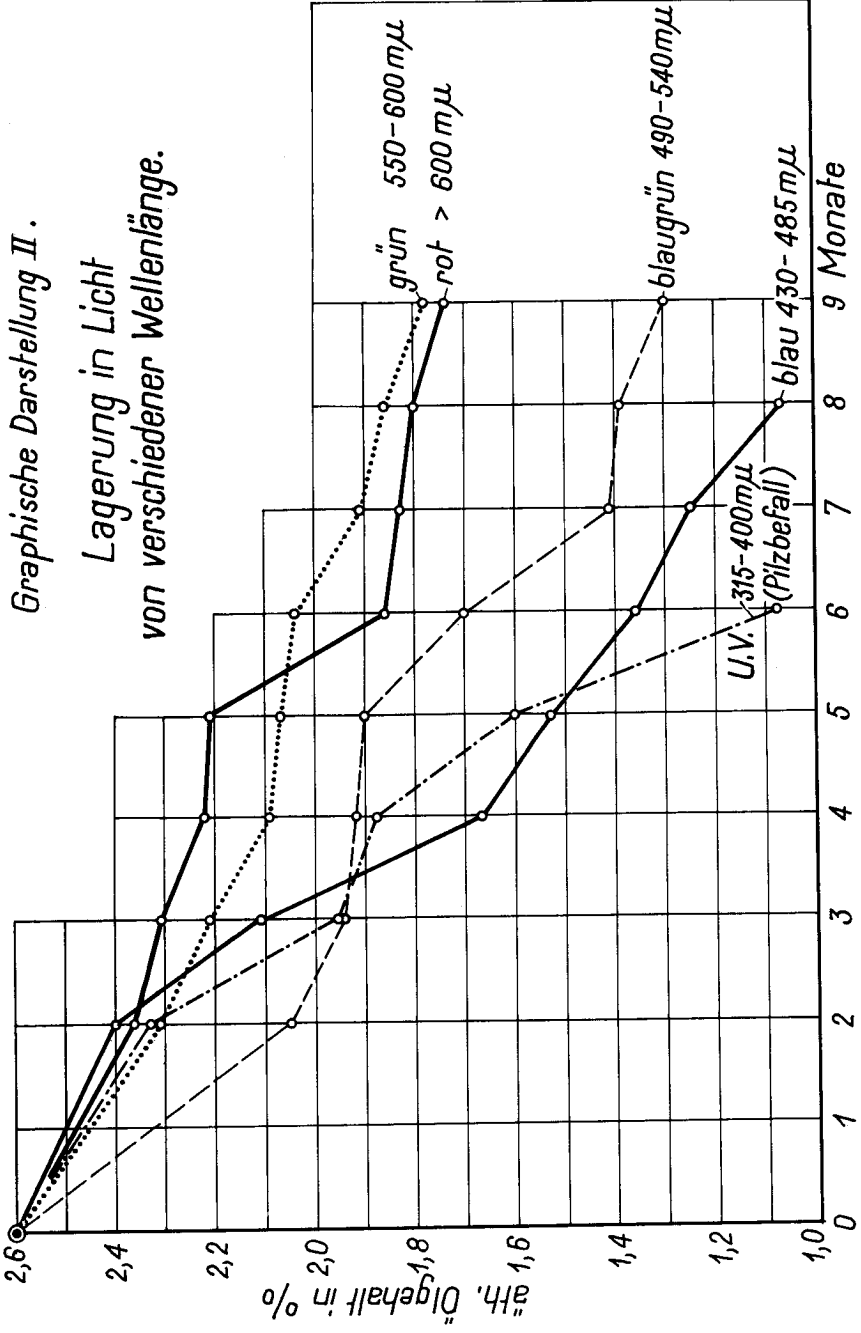
Es scheint, dass in diesem Bereich die Aktivität der Strahlung nach der langwelligen Seite hin sprunghaft zunimmt. Für die geringe Stetigkeit der Kurve für die Gehaltsabnahme in der blaugrünen Strahlung können wir keine Erklärung geben.

Tabelle 10 Einfluss der Strahlung auf den Gehalt an ätherischem Öl unter selektiven Filtern

Filter	ätherischer Ölgehalt in % nach								
	0	2	3	4	5	6	7	8	9
rot	2,60	2,36	2,31	2,22	2,21	1,86	1,83	1,80	1,74
grün	2,60	2,31	2,21	2,09	2,07	2,04	1,91	1,86	1,78
blaugrün	2,60	2,05	1,94	1,92	1,90	1,70	1,41	1,39	1,30
blau	2,60	2,40	2,11	1,67	1,53	1,36	1,25	1,07	-
U.V.	2,60	2,33	1,95	1,88	1,60	1,08	-	-	-

Graphische Darstellung II.

Lagerung in Licht
von verschiedener Wellenlänge.



IIIb. Strahlungseinfluss der untersuchten Packmaterialien

Ueber den Einfluss der durchgelassenen Strahlung durch die im Hauptversuch (1) verwendeten Packmaterialien haben wir keine präzisen Messungen durchgeführt, da bei diesem Versuch auch andere Materialeigenschaften sich auswirken, und da es uns auch nicht möglich gewesen ist, die Absorptionsspektren aller dieser Materialien aufzunehmen. Es kommt noch hinzu, dass die einzelnen Spektralbezirke sich auf Folium Menthae verschieden auswirken. Aus allen diesen Gründen wäre eine Diskussion, die sich auf Absorptionsmessungen und damit auf die Durchlässigkeit der Materialien gestützt hätte, unsicher geworden.

Immerhin bestehen zwischen den Cellophanbeuteln und den verschiedenen Papiersäcken so auffällige Unterschiede in der Strahlungsdurchlässigkeit, dass für diese Packmaterialien eine kurze Betrachtung gerechtfertigt ist.

Von den Cellophanbeuteln haben wir einen farblosen und einen grün gefärbten verwendet (3a und 3b), wobei das ätherische Oel im grün gefärbten Sack wesentlich besser erhalten geblieben ist als im farblosen Cellophansack (vergl. Tabelle 3 und 3a).

Von den 4 Papiersackarten weist die ungefütterte (2a) den schlechtesten Erhaltungsgrad des ätherischen Oeles auf, während die 3 gefütterten einen unter sich ähnlichen guten Grad der Erhaltung ergeben (2b, 2c und 2d). Wenn auch hier die Fütterung im Sinne einer Hemmung der Verdunstung des ätherischen Oeles gewirkt haben muss, so glauben wir doch, dass die bessere Durchlässigkeit für Licht durch den ungefütterten Sack ebenfalls an der Wirkung mitbeteiligt gewesen sein muss.

Bemerkenswert erscheint uns ferner, dass die 4 Behälter, in denen praktisch Dunkelheit geherrscht hat (Kartontonnen 5b, 5c) Sperrholztonne (6) und Weissblechbüchse (7), teilweise ausge-

sprochen schlechte Erhaltungsgrade (graue Kartontonne 35 % Verlust), teilweise mittlere Verluste (Blech, Sperrholz, blaue Kartontonne (21 - 24 %)) aufgewiesen haben.

Endlich haben sich auch die beiden braunen Gläser (1a und 1b) als ungünstig erwiesen, indem in ihnen Verluste von 28 - 29 % aufgetreten sind.

Der hohe Verlust im Plastikbeutel kann höchstens teilweise dem Umstande zugeschrieben werden, dass in ihm praktisch kein Strahlungsschutz vorgelegen hat und muss im wesentlichen auf die lipophilen Eigenschaften des Materials zurückgeführt werden.

In diesem Zusammenhang möchten wir kurz auf zwei Versuchsreihen hinweisen, in denen wir in einem d u n k e l n H o l z - s c h r a n k die Droge in verschiedenen Packmaterialien einesteils ohne wasserentziehende Mittel, andernteils mit Zusatz von 100 g Blaugel* gelagert haben. Unter anderem verwendeten wir auch ein braunes sog. Kalkstopfenglas (1c) wie es für die Aufbewahrung von Trockenextrakten in der Praxis verwendet wird. Leider erwies sich später die T e m p e r a t u r in diesem Kasten als i n k o n s t a n t und häufig etwas e r h ö h t (25 - 30° C), sodass wir diese Versuchsreihe nicht weiter hier erörtern können. Wir haben festgestellt, dass in dieser Reihe der Erhaltungsgrad des ätherischen Oeles ebenfalls in dem Cellophanbeutel am weitaus besten gewesen ist.

Es scheint daher, dass bei leicht erhöhter Temperatur Cellophan sich eignet, dem ätherischen Oel einen guten Schutz vor Verlust zu bieten.

*) Silicagel Fa. vorm. B. Siegfried, Zofingen

IV. Einfluss der Luftfeuchtigkeit

Zur Untersuchung des Einflusses der Luftfeuchtigkeit auf Folium Menthae während der Lagerung wurde die Droge in geschnittenem Zustand (Sieb I mit 5 mm Maschenweite) in 4 gleich gebauten Behältern, in denen verschiedene Luftfeuchtigkeiten möglichst konstant gehalten wurden, gelagert. Als Behälter dienten grosse Exsikkatoren in deren Unterteil wir Schwefelsäure in geeigneten Konzentrationen einfüllten. Die Droge wurde im Oberteil in grossen Glasschalen offen gelagert und die relative Feuchtigkeit in jedem Exsikkator dauernd mittels Haarygrometern kontrolliert. Diese Massnahmen erlaubten einen intensiven Kontakt zwischen Droge, Atmosphäre und wasserentziehendem Mittel, und damit ein relativ rasches Einstellen des Gleichgewichts. Die Exsikkatoren wurden im gleichen Raum aufgestellt wie die Behälter im Hauptversuch (1), (diffuses Tageslicht, Raumtemperatur ca. 20° C).

Die benötigten Schwefelsäurekonzentrationen entnahmen wir den Diagrammen von Landolt und Börnstein (87) welche Beziehungen zwischen der Konzentration der Säure, deren Wasserdampfdruck und der daraus resultierenden Luftfeuchtigkeit wiedergeben. Für eine den Zimmerverhältnissen entsprechende relative Feuchtigkeit (ca. 50 - 75 %) haben wir die Zahlen von Büchi (68) benützt. Diese Werte werden indessen nur in einem System erreicht, in dem nur Schwefelsäure, Luft und Wasser vorliegen. In unserem Falle war von vornherein zu erwarten, dass die stark hydratationsfähigen Bestandteile von Folium Menthae (z.B. Zellulose, Pektin, Eiweisse etc.) etwas abweichende relative Feuchtigkeiten ergeben würden, was auch tatsächlich der Fall war. Bemerkenswert ist, dass wir auch mit konzentrierter Schwefelsäure keine relative Feuchtigkeit von weniger als 10 % erreichen konnten. Daher stellten wir in dieses Versuchsgefäss zusätzlich eine Schale mit 25 g Phosphorpentoxyd

und erreichten so eine rel. Feuchtigkeit von ca. 7 %. Die verwendeten Säuremischungen und die erreichten relativen Feuchtigkeiten waren die folgenden:

Tabelle 11 Theoretische und praktisch erreichte relative Feuchtigkeit über Schwefelsäure verschiedener Konzentration

Konzentration der H_2SO_4	Theoretischer Wert relative Feuchtigkeit	erhaltener Wert
0 %	100 %	98 - 100 %
38 %	60 %	58 - 62 %
52 %	33 %	30 - 35 %
100 %	0 %	7 - 11 %

(mit P_2O_5)

Mit Ausnahme der extrem tiefen relativen Feuchtigkeit (ca. 8 %) stellten sich alle Haarhygrometer innerhalb 36 - 48 Std. auf eine konstante relative Feuchtigkeit ein. In dem Exsikkator mit ca. 7 % relativer Feuchtigkeit wurde nach dem ersten Verschiessen das Gleichgewicht erst nach ca. 4 - 6 Tagen hergestellt. Nachdem die Exsikkatoren verschlossen waren, wurden dieselben 5 Minuten lang evakuiert. Diese Massnahme ändert nach Seiler (69) an den endgültigen Druckverhältnissen des Wasserdampfes nichts, sondern wir entfernen einfach die für den Austausch der Wasserdampfmoleküle störende Luft, sodass das Gleichgewicht und damit die gewünschte relative Feuchtigkeit rascher eintritt. Ueber Schwankungen, die während der Lagerung aufgetreten sind, orientiert Tabelle 11. Wenn die relative Feuchtigkeit mehr als 4 % über das gewünschte Mass gestiegen war, wurde das wasserentziehende Mittel erneuert, was abge-

sehen vom Versuch mit Wasser allein, zweimal während 8 Monaten nötig gewesen ist. Das Phosphorpentoxyd bedurfte einer viermaligen Erneuerung.

Da bei einer 100 %igen relativen Feuchtigkeit eine grosse Wasseraufnahme der Droge zu erwarten war und diese in einem solchen atmosphärischen Milieu leicht dem Pilzbefall ausgesetzt ist, eine Erscheinung, die wir schon in anderen Versuchsreihen beobachtet haben (z.B. im Kühlschrank), haben wir die Droge mit 100 ccm einer 0,2 %igen, wässrigen Merfenlösung besprays, um ein allfälliges Pilzwachstum zu verzögern oder zu verhindern. Die Droge wurde anschliessend trocknen gelassen.

In alle Schalen wurde 100 g Droge eingefüllt. Der A u s - g a n g s g e h a l t an ä t h e r i s c h e m O e l betrug 2,2 %, der W a s s e r g e h a l t 12,3 %. Jeden Monat wurde der Wassergehalt und der Gehalt an ätherischem Oel volumetrisch bestimmt.

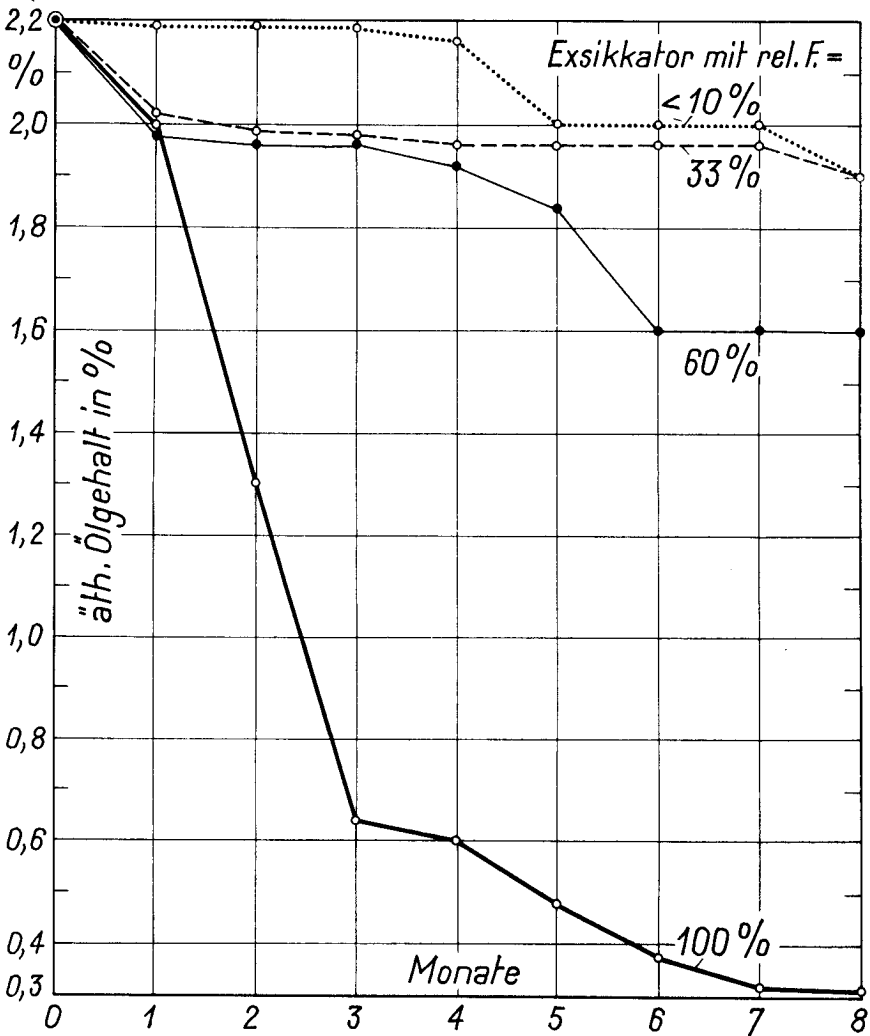
Die Gehaltsveränderungen sind aus Tabelle 12 ersichtlich, wobei die eingeklammerten Zahlen die entsprechenden Gehaltswerte für das Wasser wiedergeben.

Tabelle 12 Lagerung bei verschiedener Luftfeuchtigkeit

Exsik- katoren	Gehalt an ätherischem Oel in % nach (Wassergehalt in % nach)								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
rel.F. 10 %	2,20 (12,3)	2,19 (6,5)	2,19 (6,5)	2,19 (5,7)	2,16 (4,5)	2,00 (4,4)	2,00 (4,4)	2,00 (3,6)	1,90 (3,6)
rel.F. 33 %	2,20 (12,3)	2,02 (9,1)	1,99 (9,0)	1,98 (8,6)	1,96 (8,6)	1,96 (8,7)	1,96 (8,9)	1,96 (7,2)	1,90 (7,1)
rel.F. 60 %	2,20 (12,3)	1,98 (12,5)	1,96 (12,4)	1,96 (12,6)	1,92 (12,6)	1,84 (10,8)	1,60 (10,8)	1,60 (9,8)	1,60 (8,8)
rel.F. 100 %	2,20 (12,3)	2,00 (41,0)	1,30 (44,7)	0,64 (39,5)	0,60 (39,5)	0,48 (34,7)	0,38 (37,7)	0,31 (34,0)	0,30 (31,7)

Graphische Darstellung III.

Lagerung bei verschiedener Luftfeuchtigkeit.



Im Exsikkator mit 10 % rel. Feuchtigkeit sank erwartungsgemäss der Wassergehalt der Droge stark ab (auf 3,6 %), während der Gehalt an ätherischem Oel erstaunlich hoch blieb. (1,9 %). Die Droge wurde sehr brüchig, ihre Farbe und ihr Geruch hingegen blieben normal.

Im Exsikkator mit 33 % rel. Feuchtigkeit war der Endgehalt an ätherischem Oel gleich (1,9 %) und der Wassergehalt infolge der höheren rel. Feuchtigkeit etwas höher (7,1 %).

Die rel. Feuchtigkeit im Exsikkator mit 60 % rel. Feuchtigkeit entsprach annähernd den Verhältnissen, wie sie im Zimmer selbst gemessen wurden. Die Droge wies in den beiden letzteren Behältern keine organoleptischen Veränderungen auf. Aussehen, Geruch und Geschmack in beiden Feuchtigkeitsverhältnissen konnten am Ende der Versuchsdauer als normal bezeichnet werden.

Bei 100 %iger rel. Feuchtigkeit stieg der Wassergehalt der Droge am Anfang sprunghaft an und zugleich sank der Gehalt an ätherischem Oel dermassen ab, dass sie therapeutisch wertlos wurde.

Schon nach 2 Monaten verlor die Droge ihre grüne Farbe, wurde braun und endlich schwarz. Zudem war der Geruch muffig und stechend. Trotz unserer Vorsichtsmassnahme (Merfenlösung) wurden die Drogenteile nach 5 Monaten von einem Pilz befallen, den P.D. Dr. Kern vom Institut für spezielle Botanik als *Penicillium*species identifizierte, wofür wir ihm auch an dieser Stelle bestens danken.

Vergleicht man die Resultate dieser Versuchsreihe, so ist ersichtlich, dass bei relativen Luftfeuchtigkeiten von 60 % und weniger der Oelgehalt in den drei untersuchten Feuchtigkeitsgraden 10 %, 33 % und 60 % praktisch derselbe ist. Einzig die Pfefferminzblätter, welche in 60 % relativer Feuchtigkeit gelagert wurden, zeigen in den letzten drei Monaten einen stärkeren Abfall im Oelgehalt und daher einen Minderwert. Dagegen sinkt in der bei 100 % rel. Feuchtigkeit gelagerten Droge der

Oelgehalt rasch ab, besonders im 2. und 3. Monat. Wir möchten betonen, dass der Penicilliumbefall dieser Droge erst später eingesetzt hat. Es ist bemerkenswert, dass ein hydrophober Wirkstoff, wie das ätherische Oel, durch eine hohe Luftfeuchtigkeit ebenfalls geschädigt wird.

Im übrigen haben wir den Einfluss verschiedener Luftfeuchtigkeit auf den Gehalt an ätherischem Oel von Mentha in der graphischen Darstellung III bildlich veranschaulicht.

V. Wasserdampfdurchlässigkeit von verschiedenen Packmaterialien

Die Durchlässigkeiten für Wasserdampf sind im System Packmaterial/Wasserdampf für einige Packmaterialien bereits bestimmt worden und wir haben darüber im Kapitel der einzelnen Stoffgruppen kurz berichtet. Es schien uns wichtig, für einige unserer Materialtypen zu prüfen, wie rasch Folium Menthae in solchen Materialien in verschiedener Luftfeuchtigkeit das Wasser aufzunehmen, beziehungsweise abzugeben vermag. Wir haben daher von unserer Droge je 20 g in einen ungefüllten Papiersack (2a), einen ungefärbten Cellophansack (3a) und einen weissen Polyäthylensack (4) eingefüllt und in den Exsikkatoren mit 10 %, 33 %, 60 % und 100 % relativer Feuchtigkeit aufbewahrt. Der Wassergehalt der Droge zu Beginn betrug 10,4 %.

**Tabelle 13 Wasserdampfdurchlässigkeit von Packmaterialien
bei verschiedenen Luftfeuchtigkeiten**

Kurz- bez.	Wassergehalt in % nach				
	0	4	8	10	
	T a g e n				
2a	in Ex. mit 10 % rel. F.	10,4	6,2	4,2	4,3
	in Ex. mit 33 % rel. F.	10,4	8,2	8,2	8,2
	in Ex. mit 60 % rel. F.	10,4	8,0	9,8	10,0
	in Ex. mit 100 % rel. F.	10,4	19,8	35,0	37,0
3a	in Ex. mit 10 % rel. F.	10,4	6,0	4,0	-
	in Ex. mit 33 % rel. F.	10,4	8,0	8,2	8,4
	in Ex. mit 60 % rel. F.	10,4	8,2	9,3	9,8
	in Ex. mit 100 % rel. F.	10,4	15,3	32,0	33,4
4	in Ex. mit 10 % rel. F.	10,4	8,4	8,6	8,4
	in Ex. mit 33 % rel. F.	10,4	8,6	8,6	8,4
	in Ex. mit 60 % rel. F.	10,4	8,6	9,0	9,1
	in Ex. mit 100 % rel. F.	10,4	11,4	13,0	13,2

Vergleicht man den Verlauf des Wassergehaltes in den vier verschiedenen Luftfeuchtigkeiten, so ist auffallend, dass die drei untersuchten Materialien (Papierbeutel ohne Einlage (2a), weisser Cellophanbeutel (3a) und der ungefärbte Plastikbeutel (4)) bei den beiden mittleren relativen Feuchtigkeiten von 33 und 60 % sich praktisch gleich verhalten, indem in den ersten 4 Tagen eine geringfügige Abnahme des Wassergehaltes erfolgt und dieser nachher in der Droge konstant bleibt. In der extrem trockenen Atmosphäre (< 10 % rel. F.) ist die Abnahme im Plastikbeutel eine unbedeutende und ungefähr gleich wie in den beiden mittleren relativen Feuchtigkeiten. Dagegen ist die Abnahme des Wassergehaltes in der Droge in Cellophan und in Papier eine intensive und beträgt mehr als 50 %. Zudem wurde das Cellophan in diesem extrem trockenen Milieu ausserordent-

lich spröde und erlaubte keine Bestimmung mehr nach 10 Tagen Lagerungsdauer, da das Drogengut in offenen Kontakt mit der darin herrschenden Atmosphäre kam.

In der extrem feuchten Umgebung sind die Feuchtigkeitsgehalte im Papier- und Cellophansack innerhalb 10 Tagen auf mehr als das Dreifache angestiegen, während wir für die Droge aus dem Plastikbeutel nur eine geringe Zunahme gefunden haben. Diese Befunde belegen erneut die hohe Durchlässigkeit für Wasserdampf von Cellophan und Papier, während Polyäthylen, was die Durchlässigkeit für Wasserdampf anbetrifft, gute Eigenschaften aufweist.

Die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme durch die Droge ist in Cellophan und auch im Papier in den ersten 4 Tagen etwas langsamer als in den darauffolgenden 4 - 6 Tagen. Dieses Verhalten dürfte eventuell darin begründet sein, dass Cellophan und Papier zu Beginn den von aussen andringenden Wasserdampf als Hydratationswasser binden und erst dann den Dampf vermehrt in das Innere des Behälters abgeben.

VI. Aufnahmefähigkeit von Packmaterial für ätherische Oele

Eine eventuelle Aufnahme von Wirkstoffen, wie ätherische Oele, in Packmaterialien ist a priori vor allem in lipophilen Materialien denkbar. Von den von uns untersuchten Stoffen ist besonders die Polyäthylenfolie lipophil. In geringerem Masse mag dies auch für das als Imprägnierung von Papier dienende Bitumen gelten. Auf eine solche Aufnahme wies schon der Umstand hin, dass ein Behälter aus Plastik, nachdem in ihm Folium Menthae gelagert gewesen war, kräftig und anhaltend nach dieser Droge roch.

Zur Prüfung der Frage, ob grössere Mengen Oel in diese Folie übergehen, schnitten wir einen Plastiksack, in dem während 9 Monaten Mentha aufbewahrt worden war, in 3 cm breite Streifen und gaben 20,6 g davon mit 100 g Wasser in den Destillationskolben der Stahl'schen Apparatur. Es konnten aus dieser Materialmenge 0,20 % Oel gewonnen werden, womit bewiesen wurde, dass sicherlich ein Teil des Oeles aus der Droge in die Folie aufgenommen wurde. Das abgetrennte Oel unterschied sich geruchlich kaum von denjenigen Oelen, welche in den übrigen Analysen aufgefangen wurden.

Desgleichen wurde ein Papiersack mit Bitumeneinlage (2d) in quadratische Schnitzel von 3 cm geschnitten und wie oben der Destillation unterworfen. Das ätherische Oel konnte aus diesem Material nur spurenweise abgeschieden werden und war mit Anteilen des Bitumen vermischt. Ein typischer Geruch nach Pfefferminzen war bei dem abgetrennten, bräunlichen Destillat nicht festzustellen.

VII. Der Brechungsindex der isolierten Oele

Um über allfällige Veränderungen des ätherischen Oeles, wie Verharzungen, Aufschluss zu erhalten, haben wir in fast allen Versuchsreihen mindestens am Schlusse den Brechungsindex des isolierten Oeles mit einem R e f r a k t o m e t e r nach A b b é bestimmt. Zu Beginn der Versuche wurde der Brechungsindex mit $n = 1,4595$ (20° C) ermittelt.

Beim Vergleich des Einflusses verschiedener Packmaterialien bei Zimmertemperatur haben wir nach der Lagerung über 11 bis 12 Monate die folgenden Aenderungen erhalten:

Tabelle 14 Brechungsindices nach 11 bis 12 Monaten Lagerung

Packmaterial	Kurzbez.	Brechungsindex bei 20°C
Glasstopfenflasche	1a	1,4590
Schraubdeckelglas	1b	1,4589
ungefütterter Papiersack	2a	1,4588
gefütterter Papiersack	2b	1,4588
weisser Cellophansack	3a	1,4592
grüner Cellophansack	3b	1,4599
weisser Polyäthylensack	4	1,4512
graue Kartontonne	5b	1,4590
aussen blau lack. Kartontonne	5c	1,4590
Sperrholztone	6	1,4589
Weissblechdose	7	1,4594

Aus der Tabelle 14 ist ersichtlich, dass nur im Falle des Plastikbehälters (4) der Brechungsindex eine gesicherte Aenderung erfahren hat und dass in allen anderen Packmaterialien die Brechungsindices sehr ähnlich sind. Sie unterscheiden sich vom Ausgangswert nur in der 4. Dezimalen. Diese Resultate gestatten zwar keine Schlüsse über die Veränderung von Einzelbestandteilen des ätherischen Oeles, aber sie zeigen doch, dass mit Ausnahme des Polyäthylenbehälters die Zusammensetzung des Oeles während der Lagerung nicht sehr stark verändert worden ist. Für die Polyäthylenfolie vermuten wir, dass durch selektive, vermehrte Aufnahme einzelner Bestandteile des Oeles die Aenderung des Brechungsindex zustande gekommen ist.

Beim Lagerungsversuch unter selektiven Filtern hatten wir eine Bestimmungsmethode für die Erfassung des ätherischen Oeles verwendet, die das Oel nicht als solches abscheidet. Um den Brechungsindex dennoch ermitteln zu können, haben wir am Ende des Versuches die verbliebene Droge in der normalen Bestimmungsapparatur destilliert und in den isolierten Oelen ebenfalls die Brechungsindices bestimmt. Die erhaltenen Resultate sind die folgenden:

Tabelle 15

Selektive Filter		Brechungsind. bei 20°C	
		Ausgangswert	Endwert nach 6-9 Monaten
UV	315-400 mμ	1,4602	1,4610
blau	430-485 mμ	1,4602	1,4600
blaugrün	490-540 mμ	1,4602	1,4610
grün "z"	550-600 mμ	1,4602	1,4608
rot	> 600 mμ	1,4602	1,4610

Verglichen mit den Resultaten im Hauptversuch (1) und mit dem Ausgangswert sind diese Brechungsindices leicht erhöht. Irrendwelche signifikanten Unterschiede zwischen den Brechungsindices, wie sie in den einzelnen Strahlungsbezirken erhalten worden sind, können wir indessen aus diesem Lagerungsversuch nicht ableiten.

Bei der Lagerung in verschiedenen Luftfeuchtigkeiten haben wir die Brechungsindices mehrmals während der Lagerung bestimmt und die nachstehenden Werte gefunden:

Tabelle 16 Brechungsindices nach Lagerung in verschiedenen Luftfeuchtigkeiten

rel. Luftfeuchtigkeit	Brechungsindex bei 20° C nach			
	M o n a t e n			
	2	4	5	8
10 %	1,4610	1,4610	1,4700	1,4710
33 %	1,4610	1,4610	1,4610	1,4700
60 %	1,4608	1,4690	1,4705	1,4720
100 %	1,4610	1,4620	1,4620	1,4625

In allen 4 Feuchtigkeitsgraden zeigt sich eine leichte Steigerung des Brechungsindex, die vor allem bei 10 %, 33 % und 60 % rel. Feuchtigkeit grösser ist als im Hauptversuch (1). Eine Erklärung für diese stärkere Änderung könnte vielleicht darin liegen, dass die Drogen in den grossen Exsikkatoren offen lagerten und daher einer etwas grösseren Sauerstoffmenge ausgesetzt gewesen sind als in den geschlossenen Packungen des ersten Versuches. Es müssten aber zur Erhärtung dieser Vermutung weitere Versuche angestellt werden.

Auffällig ist, dass der Brechungsindex bei Lagerung in 100 %iger rel. Feuchtigkeit sich am wenigsten verändert hat, während der Oelgehalt der Droge bei dieser Lagerungsweise vielmehr abnahm als in den trockeneren Atmosphären.

VIII. Haftfestigkeit des ätherischen Oeles nach Lagerung

Für isolierte, ätherische Oele stellt die **H a f t f e s t i g - k e i t** des Geruches in der freien Atmosphäre ein Charakteristikum dar, das zur Bewertung der Oele oft herbeigezogen wird. Man verfährt dabei so, dass man eine bestimmte Menge (in der Regel ein Tropfen von bestimmtem Gewicht) auf Filtrierpapier bringt und ermittelt, wie lange der Geruch nach dem betreffenden Oel bei Lagerung in Zimmertemperatur anhält. Gleichzeitig kann man während der Verdunstungszeit das Auftreten von abnormen Gerüchen in einzelnen Phasen der Periode feststellen.

Für Drogen ist vielleicht dieses Kriterium nicht von genau gleicher Bedeutung wie für das ätherische Oel. Da wir indessen die isolierten, ätherischen Oele zur Verfügung gehabt haben und die Untersuchung sich zeitlich bewältigen liess, ermittelten wir am Ausgangsmaterial und nach Ablauf von 8 Monaten in einzelnen Versuchsreihen die Haftfestigkeit und den Ge-

ruchstypus der isolierten Oele. Es ist klar, dass die Empfindlichkeit dieser Bestimmung im Verlaufe der Zeit eine schwankende sein wird, und es ist nötig, die nachstehenden, mitgeteilten Beobachtungen unter diesem Gesichtspunkt zu bewerten.

Am Anfang wies das abgetrennte Oel einen angenehm blumigen und kräftigen Geruch auf, der keinerlei abweichende Komponenten gegenüber guten Handelstypen von *Oleum Menthae piperitae* (Typus Mitcham) zeigt. Auch während der Verdunstungszeit auf dem Filterpapier zeigten sich keine abnormen Gerüche und die Haftfestigkeit betrug ca. 50 Stunden.

In den vergleichenden Versuchen für die verschiedenen Behälter (1) traten während der Verdunstung keine sicher feststellbaren Unterschiede im Geruch der Oele auf, und die Zeit, während welcher der Geruch auf dem Papier noch wahrgenommen wurde, betrug 45 - 50 Stunden. Wir können daraus ableiten, dass der Geruchscharakter und die Haftfestigkeit des Oeles der Droge, bei Lagerung unter Zimmertemperatur in verschiedenen Packmaterialien, nicht merklich beeinflusst wird.

Eine Lagerung bei erhöhter Temperatur (35 und 50° C), wie wir sie im entsprechenden Versuch (IIb) beschreiben, ergab keine bemerkbaren Änderungen des charakteristischen Geruches, dagegen eine Abkürzung der Haftzeit auf Filtrierpapier, indem der Geruch nur 24 - 38 Stunden lang wahrgenommen wurde.

Aus Drogen, die im Kühlschrank lagerten und die zudem einen hohen Feuchtigkeitsgehalt und bereits als Droge einen muffigen Geruch aufwiesen (vergl. Kapitel IIa), resultierten Oele, deren Haftzeit nicht wesentlich verändert war, die aber während der ganzen Verdunstungsperiode eine erdartige, muffige Komponente im Geruch aufgewiesen haben.

IX. Prüfung auf Oxydasen in gelagerten Drogen

Wir hatten vorgesehen, zu gewissen Zeitpunkten auch auf den Erhaltungsgrad von Fermenten im Blattgewebe zu prüfen. Aus zeitlichen Gründen konnten wir dies nur mit Frischmaterial, sowie mit Mentha, die 8 Monate in einem Papiersack (2a) bei Zimmertemperatur gelagert wurde, ausführen. Zum Nachweis der Oxydasen benützten wir die p-Phenylendiaminreaktion, wie sie Doetsch (26) beschreibt. Wir mischten je einen Teil 1 %ige wässerige Lösung von α Naphtol, welche durch Kalilauge leicht alkalisch gemacht wurde, mit einem Teil einer wässerigen Lösung von p-Phenylendiamin und setzten, abweichend von Doetsch (26), noch einen Teil Wasser zu. Diese Modifikation ergab uns etwas klarere Resultate. Die Schnitte stellten wir aus Blättern her, die zuvor in gesättigtem Wasserdampf eingeweicht worden waren. Wir brachten dieselben wenige Sekunden in 90 %iges Aethanol, spülten mit Wasser gut ab und legten sie in die oben erwähnte Mischung. Nach 3 - 5 Minuten trat bei Anwesenheit von aktiven Oxydasen eine Violettfärbung in den Epithelzellen ein, die nach ca. 10 Minuten in ein dunkles Blauviolett überging. Die 8 Monate lang gelagerte Droge zeigte diese Reaktion noch deutlich, sodass nach dieser Lagerungszeit noch aktive Oxydasen in der Droge vorhanden sind.

Die Prüfung auf Peroxydasen versuchten wir mit einer 1 %-igen alkoholischen Lösung von Benzidin und Wasserstoffsperoxyd auszuführen, erhielten aber keine klaren und eindeutigen Färbungen, sodass wir die Prüfung auf Peroxydasen nicht mehr weiter verfolgt haben.

X. Zusammenfassung

1. Die bisherige Literatur über Einflüsse der Lagerung auf Drogen wird zusammenfassend wiedergegeben.
2. Für die Packmaterialien, die im allgemeinen für die Drogenlagerung Verwendung finden, werden die wesentlichen Eigenschaften an Hand der Literatur zusammengestellt und zwar besonders die Durchlässigkeit für Strahlung, für Gase, Dämpfe und Wärme, das Aufnahmevermögen für Wasser und ätherisches Oel, sowie die Textur des Materials.
3. Für die Bestimmung des ätherischen Oeles wurde die Clevengermethode- und -Apparatur, welche für die Ph.Helv. vorgesehen ist, überprüft und kleinere Modifikationen angebracht.

Die mittlere Streuung bei der Bestimmung des Gehaltes an ätherischem Oel von Folium Menthae betrug in unseren Versuchen $\pm 2,3 \%$.

Für die Versuche mit selektiven Filtern wurde der Oelgehalt nach der Oxydationsmethode nach Zäch-Schenker (65) bestimmt. In diesem Falle betrug die mittlere Streuung $\pm 3,8 \%$.

Der Wassergehalt wurde durchwegs mit der modifizierten Clevengerapparatur durch Uebertreiben von Tetrachloräthylen bestimmt. (Mittlere Streuung $\pm 1,6 \%$)

Die Analysenresultate sind immer auf die Droge, wie sie dem Behälter entnommen wurde, bezogen.

4. Von den verschiedenen Strahlungsbezirken ergeben die langwelligen (rot $> 600 \text{ m}\mu$, grün $550 - 600 \text{ m}\mu$) nach 9 Monaten Gehaltsverluste von 33% beziehungsweise

31,5 % für grün, während blaugrün 490 - 540 m , und blau 430 - 485 m μ , Verluste von 50 % und 58,8 % aufweisen. Am höchsten war der Verlust im reinen UV 315 - 400 m μ , wo nach 6 Monaten der Verlust schon 58,4 % betragen hat. Mentha wird daher mit Vorteil unter Ausschaltung des kurzwelligen Lichtes gelagert, wobei Wellenlängen unter 500 m μ als Grenze betrachtet werden können.

5. Die Lagerung bei v e r s c h i e d e n e r L u f t - f e u c h t i g k e i t ergab für 10 % und 33 % rel. Feuchtigkeit praktisch die gleichen Wertminderungen nach einer Lagerungsdauer von 8 Monaten (9 % Verlust), während für 60 % rel. Feuchtigkeit eine Gehaltsabnahme von 27,2 % und für 100 % rel. Feuchtigkeit eine solche von 86,3 % eintritt.

Relative Feuchtigkeiten unterhalb 60 % zeigen daher kaum Unterschiede im Erhaltungsgrad des Oeles, während hohe Luftfeuchtigkeiten (in der Nähe von 100 %) auch bei Vermeidung von Schimmelbefall, rasch hohe Verluste ergeben. Mentha kann daher in normaler Raumatmosphäre ohne Zusatz von wasserentziehenden Mitteln gelagert werden, sofern nicht ein extrem feuchtes Klima vorliegt.

6. Eine Lagerung bei t i e f e r T e m p e r a t u r im Kühlschranks nach 6 Monaten ergab Verluste zwischen 10 - 20 % an ätherischem Oel (Tabelle 5), was aber teilweise auch auf die feuchte Atmosphäre im Kühlschrank zurückzuführen ist. Bei Z i m m e r t e m p e r a t u r betrug der Wirkstoffverlust in den günstigsten Behältern 16 bis 19 % nach 12 Monaten. Bei e r h ö h t e r T e m p e r a t u r waren die Verluste für das gleiche Packmaterial bei 35^o C nach 3 Monaten Lagerung 27 %, bei 50^o C nach 5 Stunden 65 % und bei 75^o C in der gleichen Zeit bis zu 80 %. Die während der Lagerung herrschende Temperatur sollte daher 25 - 30^o C nicht übersteigen, da bei Temperaturen über 35^o C die Droge bereits nach wenigen Tagen praktisch wertlos wird.

7. Beim Vergleich der verschiedenen Packmaterialien (braune Gläser mit Schraubdeckel oder Stopfen, heller Papiersack ohne Einlage, gefütterte Papiersäcke mit verschiedenen Einlagen, ungefärbte und grüne Cellophanbeutel, weisser Polyäthylensack, unlackierte und aussen lackierte Kartontonnen, Sperrholztonne und Weissblechdose (siehe Tabelle 1)), ergaben sich während der Lagerung von 11 bis 12 Monaten bei Zimmertemperatur in Bezug auf den Erhaltungsgrad der Droge Gehaltsverluste von 16 - 43 % an ätherischem Oel (siehe Tab. 3).

Nach ihrer Gesamteignung, bezogen auf den Erhaltungsgrad des Oeles, lässt sich folgende Reihenfolge der Packmaterialien aufstellen: brauner Papiersack mit ungebleichtem Pergamentersatz gefüttert (2c), brauner Papiersack mit Bitumeneinlage (2d), weisser Papiersack mit dunkelblauer Pergamyneinlage (2b) und grüner Cellophanbeutel (3b), aussen lackierte Weissblechdose (7), hellbrauner Papiersack ohne Einlage (2a), weisser Cellophanbeutel (3a) sowie aussen lackierte Kartontonne (5c), Sperrholztonne (6), braune Gläser mit Schraubdeckel oder Schliff (1b) (1a), unlackierte Kartontonne (5b), und am Ende der farblose Polyäthylenbeutel (4).

Für die Lagerung empfehlen sich daher besonders gefütterte Papiersäcke, Cellophanbeutel, eine Blechbüchse und noch die Sperrholztonne. Weniger gut eignen sich alle Gläser und einfachen Kartontonnen, besonders schlechte Eigenschaften weist der Polyäthylenbehälter auf, was auf die Lipophilie des Materials zurückgeführt wird. Besonders ausgeprägt werden die Verluste im Polyäthylenbeutel, wenn er erhöhten Temperaturen ausgesetzt wird.

8. Die Brechungsindices der isolierten Oele haben sich in den 12 verglichenen Packmaterialien bei Lagerung bei Zimmertemperatur während eines Jahres nur im Polyäthylenbehälter wenig erhöht.

Bei Lagerung unter verschiedenen Strahlungsbezirken sind nach 6 - 9 Monaten ebenfalls keine signifikanten Aenderungen gefunden worden.

9. Bei Lagerung in offenen Schalen in Atmosphären mit verschiedener Luftfeuchtigkeit sind die Brechungsindices nach 8-monatiger Lagerung in relativen Luftfechtigkeiten von 10 - 60 % leicht erhöht, während bei 100 % dies nicht der Fall ist.
 10. Der Geruch und Geschmack der Droge und der isolierten Oele sind nur bei Lagerung in feuchter Atmosphäre (Kühlschrank und 100 % rel. F.) unangenehm und muffig geworden, während bei den anderen Versuchsreihen der Typus im Geruch und Geschmack sich nicht geändert hat.
 11. Die Haftfestigkeit des ätherischen Oeles war nach 8 Monaten Lagerungszeit in verschiedenen Packmaterialien nicht merklich verschieden und betrug ca. 50 Stunden. Einzig aus Drogen, die bei erhöhten Temperaturen (35 und 50° C) gelagert wurden, wies das ätherische Oel eine kürzere Haftfestigkeit von 24 - 30 Stunden auf.
 12. Oxydasen konnten wir nach 8-monatiger Lagerung in der Epidermis der Blätter noch nachweisen.
-

Literaturverzeichnis

- (1) F.W. Freise: Gehaltsänderung bei den Drogen durch verschiedene Verpackung und Aufbewahrungsdauer; Chemiker-Ztg. 58, 853 f, (1934)
- (2) H. Frieling: Die Farbgebung von Verpackung und Ware in der pharmazeutischen Industrie; Die pharmazeutische Industrie, Verpackungs-Sonderheft, 10, 414 ff, (1954)
- (3) Pharmacopoea Helvetica Editio Quinta (1933)
- (4) L. Hörhammer und R. Hänsel: Peroxydasegehalt, ein Masstab für das Alter von Drogen; Arch. Pharm. 284, 110 ff, (1951)
- (5) F. Zymalkowski: Struktur und Wirkung der Alkaloide des Mutterkorns; Pharm.Ztg. 18, 481 (1952)
- (6) L.W. Rowe: Stability of ergot: J. Amer.pharm. Ass. 26, 312, (1937)
- (7) J.A. Reese: The effect of storage on the activity of defatted ergot with various moisture contents; J. Amer. pharm. Ass. 33, 315 (1944)
- (8) B.V. Christensen and J.A. Reese: Changes in ergot with various moisture contents under different conditions of storage; J. Amer. pharm. Ass. 28, 343, (1939)
- (9) R. Jaretzky: Lehrbuch der Pharmakognosie; 2, 254 ff, (1949)
- (10) K.G. Krebs: Ueber das Altern von Arzneimitteln; Dtsch. med. Wschr. 79, 24: 992/3 (1954)
- (11) H. Kühl: Lagerung und Versand der Drogen; Pharm. Ztg. 81, 1153 f, (1936)
- (12) O. Moritz: Einführung in die allgemeine Pharmakognosie; 2, 309 f (1953)

- (13) R. Jaretsky: Das Altern der Drogen; Arch. Pharm. 280, 293 ff, (1942)
- (14) L. Kofler: Ueber die Zunahme des ätherischen Oeles beim Kümmel und Fenchel während der Lagerung; Scientia Pharm. 7, 106 f, (1936)
- (15) W. Sandermann: Ein Beitrag zur Bildung des Kümmelöles; J. pract. Chem. (N.F.) 151, 160 ff, 18/10, (1938)
- (16) St. Biele: Ueber den von Kofler beobachteten Zuwachs des ätherischen Oelgehaltes in den Kümmelfrüchten während der Lagerung; Acta Polon. Pharm. 2, 49 ff, (1938)
- (17) H. Schanderl und W. Kaempert: Ueber die Strahlungsdurchlässigkeit von Blättern und Blattgeweben; Planta, Archiv für wissenschaftliche Botanik; 18, 700 ff, (1933)
- (18) R.A. Moos und W.E. Loomis: Absorption Spectra of leaves; Plant. Physiol. 27, 370, (1952)
- (19) A. Seybold: Ueber die optischen Eigenschaften der Laubblätter; Planta, Archiv für wissenschaftliche Botanik; 18, 497 ff, (1932)
- (20) L. Kofler und G. von Herrenschwand: Beschleunigung der Wertminderung von Drogen mit ätherischem Oel durch eine weitgehende Zerkleinerung; Arch. Pharm. 273, 388, (1935)
- (21) Ph. Fischer und Ph. Horkheimer: Ueber die Veränderung von Drogen bei der Lagerung; Dtsch. Apoth. Ztg. 38, 506 f, (1939)
- (22) K. O. Moller: Pharmakologie; 1, 298 ff, (1947)
- (23) L. von Rijn - H. Dieterle: Die Glykoside; 2, 500 ff, (1931)
- (24) H. Gnam: Die Gerbstoffe und Gerbmittel; 3, (1949)
- (25) H. Flück und F.W. Fehlmann: Untersuchungen über die Trocknung der offiziellen Umbelliferenwurzeln; Pharm. Acta Helv.; 22, 495 ff, (1947)

- (26) R. Doetsch: Beitrag zur Kenntnis der Bildung von ätherischem Oel unter besonderer Berücksichtigung der schizogenen Sekretbehälter; Diss. E.T.H (1937)
- (27) H.T. Islip und A. Matthews: Einfluss von Lagerung auf süßes Orangenöl; Colonial Plant. Animal Prod. 4, 35, (1954)
- (28) V. Kurrer: Zur Aufbewahrung einiger Arzneistoffe unter Lichtschutz; Diss. E.T.H. (1940)
- (29) J. Büchi und V. Kurrer: Pharm. Acta Helv.; 4/5, 59 ff, (1940)
- (30) H. Welti: Das Verhalten einiger Alkaloidsalze und alkaloidhaltiger Arzneipräparate im ultravioletten Licht; Diss. E.T.H. (1940)
- (31) A. Mayrhofer: Scientia Pharm. 9, 1, (1938)
- (32) A. Jermstad und O. Østby: Ueber gefärbtes Glas und dessen Lichtschutzwirkung; Norges apotekerforenings tidsskrift, 242, (1935)
- (33) V. Grafe: Handbuch der organischen Warenkunde; 11/2, 431 ff, (1928)
- (34) R. Pummerer: Chem. Textilfasern, Filme und Folien; S. 1291, (1953)
- (35) W. Lüdtkke: Kolloid-Zs. 47, 341, (1929)
- (36) M. Halama: Transparentfolien; 190 ff, Berlin (1932)
- (37) K. Fabel: Kunstseide; 15, 393, (1933)
- (38) E. Schweitzer: Naturw. 21, 784, (1933)
- (39) F. Lenze und L. Metz: Kunststoffe; 19, 271, (1929)
- (40) O. Kratzky in R. Pummerer: 1291 f, (1953)
- (41) K. Ueberreiter, H.J. Orthmann, G. Sorge: Die makromolekulare Chemie; 8, 21-40, (1952)
- (42) F. Pabst: Das Kunststoff-Taschenbuch; 9, 112 ff, (1952)

- (43) A. Schaerer: Polyäthylen - ein neues, vielversprechendes Verpackungsmaterial; Separatabdruck aus "Chemische Rundschau" 22, (1949)
- (44) G. Robertson: Quellung von Polyäthylen. Soc. of Plastics Engineers Journal; S. 8, Sept. (1952)
- (45) "L.R." Kunststoffbehälter in der Pharmazie; Pharm. Ztg. 90, 271 f, (1954)
- (46) C.S. Myers: Modern Packaging; Dez. (1944)
- (47) vergl. Kommentar zur Ph.Helv.V; Eder, Büchi, Flück und Käsermann; 31 ff, (1947)
- (48) H. Flück: persönliche Mitteilungen
- (49) H. Gubitz: Trockentechnik in der Apotheke; Blaugele; Süddtsch. Apoth. Ztg. 82, 339 ff, (1942)
- (50) B. Siegfried: Die Wertminderung bei Drogen während der Lagerung; Schweiz. Apoth. Ztg. 6, 113 f, (1947)
- (51) Supplementum Secundum zur Ph.Helv.V, 158, (1955)
- (52) Ph. Internat. Ed. I (1951)
- (53) G. Jaeckel: Z. Techn. Phys. 7, 301, (1926)
- (54) Kommentar zur Ph.Helv.V; Eder, Büchi, Flück und Käsermann; S. 414 et S. 617, (1947)
- (55) E. Guenther: The Essential Oils; 3, 586 ff, (1949)
- (56) H.K. Thomas: Ueber Pfefferminze und Pfefferminzöle; Dragoco Berichte 3, 46; Tabellen I und II; Holzminden, (1955); et 4, 59 ff, (1955)
- (57) E. Gildemeister und Fr. Hoffmann: Die ätherischen Oele; 3, 786 ff et 822 ff, Leipzig (1931)
- (58) H. Braun: Therapeutisch wertvolle ätherische Oeldrogen; Dtsch. Heilpfl. 6, 61, (1940)
- (59) H. Flück: Eigenproduktion von Arzneidrogen durch den Apotheker; Schweiz. Apoth. Ztg. 83, 171, (1945)

- (60) O. Moritz: Einführung in die allgemeine Pharmakognosie; 2, 190 ff, (1953)
- (61) J.F. Clevenger: Apparatus for the determination of volatile oil; J. Amer. pharm. Ass. 17, 345, (1928)
- (62) R. Wasicky: Weitere Untersuchungen über die Bestimmung von ätherischen Oelen in Drogen und Pflanzenmaterial. Scientia Pharm; 6, 101, (1935)
- (63) H. Panzer: Untersuchungen über die quantitative Bestimmung von ätherischen Oelen in Drogen. Diss. Jena (1939)
- (64) E. Stahl: Der Einfluss der Destillationsdauer und der Wasserstoffionenkonzentration auf die Ausbeute an Azulen und ätherischem Oel bei der Schafgarbe. Pharm. Industrie; 14, 262 et 305, (1952)
- (65) C. Zäch: Zur Bestimmung der ätherischen Oele in Gewürzen; Die Bestimmung des ätherischen Oeles durch Chromsäureoxydation; Mitt. Lebensmittelunters. Hyg. 22, 78, (1931) vergl. auch E. Schenker; Diss. E.T.H. (1933)
- (66) H. Flück und F. Hoffmann: Ueber eine oxydimetrische Mikromethode zur Bestimmung des ätherischen Oeles in Drogen; vergl. auch Diss. E.T.H. von O. Meyer, P. Meier, J. Jud, K. Eymann u.a. Scientia Pharm. 21, 318 ff, (1953)
- (67) A. Wüst: Untersuchungen über den Einfluss verschiedener Schweizerböden auf Ertrag und Gehalt einiger Arzneipflanzen; Diss E.T.H. (1940)
- (68) J. Büchi: Pharm. Acta Helv. 13, 343 ff, 359, (1938)
- (69) K. Seiler: Ueber die Bestimmung des Feuchtigkeitsaufnahmevermögens von Trockenextrakten; Pharm. Acta Helv. 13, 70, (1938)

- (70) H. Flück und R. Hegnauer: Ueber die Bestimmung des ätherischen Oeles in Drogen, insbesondere für Pharmakopöezwecke; Festschrift P. Casparis. Schweiz. Apoth. Verein Zürich (1949)
- (71) M. Schirm: Dtsch. Apoth. Ztg. 93, 273, (1953)
- (72) E.F. Heeger: Pharm. Industrie, 9, 181, (1942)
- (73) G. Middleton und Cocking: Quart. J. Pharm. Pharmacol. 8, 435, (1935)
- (74) W. Kern und F. Neuwald: Ergänzungsvorschläge zum D.A.B. 1. Mitteilung vergl. M. Wichtl (79)
- (75) K.H. Baur und L.R. Pohloudek: Pharm. Industrie 9, 180, (1942)
- (76) Vorschlag zum Supplementum III der Ph. Helv. V.
- (77) J. Jud: Diss. E.T.H. Zürich (1940)
- (78) A. Bänninger: Diss. E.T.H. Zürich (1939)
- (79) M. Wichtl: Probleme bei der Bestimmung des ätherischen Oeles in Drogen; Sonderdruck Scientia Pharm. 22, 43 ff, (1954)
- (80) E. Stahl: Eine neue Apparatur zur gravimetrischen Erfassung kleinster Mengen ätherischer Oele; Sonderdruck Mikrochemie vereinigt mit Mikrochimica Acta XI, Heft 4, 367, (1953)
- (81) J. Tausz & H. Rumm: Schnellmethode zur Bestimmung des Wassergehaltes; Pharm. Ztrh. 67, 280, (1926)
- (82) 1,1,2,2 - Acetylenum tetrachloratum purissimum; zur Wasserbestimmung nach Tausz und Rumm; Fa. vorm. B. Siegfried, Zofingen
- (83) H. Lehmann: Die Verwendung der Silikone in Pharmazie und Medizin; Schweiz. Apoth. Ztg. 23, 459 ff, (1955)
- (84) A. Ponaz: pers. Mitteilungen galenisches Laboratorium Universität Genf

- (85) J. Pritzker und R. Jungkuz: Ueber eine schnelle Methode der Wasserbestimmung in Drogen, Gewürzen und Chemikalien; Pharm. Acta Helv. 5, 1-9, (1930)
- (86) F. Hoffmann: pers. Mitteilungen, Pharm. Institut der E.T.H. Zürich
- (87) Landolt und Börnstein: Physik. Chem. Tabellen; E.G. II/b; 1288, (1931)
- (88) "W.F.P.": Die Kunststoffolie in der Verpackung; "Tara", Schweiz. Fachschrift für moderne Verpackung. 74, 7 ff, (August 1955)
-

Curriculum vitae

Am 21. Oktober 1925 in Zürich, als Sohn des Dr. rer. nat. Walter Hofmann, Apotheker, geboren, besuchte ich die Primarschulen, und absolvierte anschliessend das Gymnasium an der Thurgauischen Kantonsschule in Frauenfeld. Nach Ablegung der Maturitätsprüfung im Frühjahr 1945, immatrikulierte ich mich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich (Herbst 1945). Meine Praktikantenzeit schloss ich in der Pharmacie Métropole von Mr. G. Rhyner in Lausanne ab und war darauf ein Jahr Assistent in der väterlichen Apotheke in Zürich. Die Fachsemester belegte ich an der Abteilung für Pharmazie der E.T.H. in Zürich. Im Herbst 1952 bestand ich das pharmazeutische Staatsexamen, und begann im anschliessenden Winter mit der vorliegenden Promotionsarbeit, welche ich im Herbst 1955 abschloss. Meine Studien wurden durch die militärischen Schulen zeitweise unterbrochen. Im Herbst 1953 eröffnete ich eine eigene Apotheke in Zürich-Oerlikon, die mich neben den vorliegenden Untersuchungen in Anspruch nahm.