



Teuscher / Melzig / Lindequist

Biogene Arzneimittel

Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie

7. AUFLAGE

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Teuscher / Melzig / Lindequist

Biogene Arzneimittel

Ein Lehrbuch der
Pharmazeutischen Biologie

Eberhard Teuscher, Triebes

Matthias F. Melzig, Berlin

Ulrike Lindequist, Greifswald

7., neu bearbeitete und erweiterte Auflage

Mit 222 Abbildungen und 19 Tabellen

WVVG

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Anschrift der Autoren

Prof. Dr. Eberhard Teuscher

Goethestraße 9
07950 Triebes
Stadt Zeulenroda-Triebes

Prof. Dr. Matthias F. Melzig

Freie Universität Berlin
Institut für Pharmazie
Pharmazeutische Biologie
Königin-Luise-Str. 2+4
14195 Berlin

Prof. Dr. Ulrike Lindequist

Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Institut für Pharmazie
Pharmazeutische Biologie
Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 17
17487 Greifswald

Hinweise

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

7., neu bearbeitete und erweiterte Auflage

ISBN 978-3-8047-2495-2

© 2012 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen
Druck und Bindung: Stürtz GmbH, Würzburg
Umschlagabbildung: © fotogiunta – Fotolia.com
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Vorwort

Die erste Auflage des Buches ist 1972, vor nunmehr 40 Jahren, unter dem Titel »Pharmakognosie« als zweibändiges Taschenbuch erschienen. Die folgenden Auflagen des Taschenbuchs, wie auch die 5., im Großformat erschienene Lehrbuchausgabe »Biogene Arzneimittel«, haben bei einem großen Leserkreis gute Aufnahme gefunden. Von den Studenten in gleicher Weise geliebt und gehasst, hat das »Grüne Ungeheuer« zur Ausbildung von zwei Apothekergenerationen beigetragen.

Die Pharmazeutische Biologie hat in den letzten Jahrzehnten weiter an Bedeutung gewonnen. Die Kenntnisse auf diesem Gebiet wachsen ständig. Wir wissen heute sehr viel mehr über Inhaltsstoffe, Wirkungen, Nebenwirkungen, Wirkungsmechanismen und Anwendungsgebiete von biogenen Arzneimitteln als vor vier Jahrzehnten. Neue Drogen, besonders aus der traditionellen Medizin anderer Völker, bereichern ständig unseren Arzneischatz. Im Europäischen Arzneibuch haben zahlreiche Drogen Aufnahme gefunden, die im deutschsprachigen Raum schon fast vergessen waren. Die Gentechnologie vermehrt die Anzahl der zur Verfügung stehenden biogenen Arzneistoffe explosionsartig. Mitwachsen musste, wie bei anderen Lehrbüchern, somit auch von Auflage zu Auflage der Umfang des Buches. Nicht gewachsen sind die Aufnahmekapazität der Leser und die Zeit, die unseren Studenten zum Lernen zur Verfügung steht. Um Studenten und anderen Lesern die Furcht vor dem riesigen Berg an Wissen zu nehmen und Anfängern den Einstieg in die Materie zu erleichtern, haben wir wiederum versucht, aus unserer Sicht besonders wichtige Fakten durch markierten Text hervorzuheben. Das heißt aber nicht, dass der übrige Text vernachlässigt werden sollte. Auch zum Nachschlagen für den Praktiker, geschrieben von Pharmazeuten für Pharmazeuten, sollte das Buch geeignet sein.

Gegenstände des Buches sind, wie in den vorangegangenen Auflagen, Drogen, Drogenzubereitungen und isolierte biogene Reinstoffe sowie mit klassischen oder gentechnischen Methoden hergestellte Hormon-, Enzym-, Blut- und Immunpräparate der Monographien des Europäischen, des Deutschen, des Österreichischen und des Schweizerischen Arzneibuchs sowie des Deutschen Arzneimittelcodex und des Neuen Rezeptformulariums. Auch wichtige Drogen und Wirksubstanzen, die noch keine Aufnahme in die Arzneibücher gefunden haben oder die zukünftig von Bedeutung sein könnten, wurden berücksichtigt. Dabei haben wir versucht, das Buch möglichst praxisnah zu gestalten. Wir haben nicht nur Wert auf die Darstellung des Wesens der Drogen und der biogenen Wirksubstanzen, ihrer Herkunft, ihrer Verarbeitung sowie ihrer Wirkungen, Wirksamkeit und Wirkungsweisen gelegt, sondern auch auf Indikationen, Applikationsformen, Dosierungen, Neben- und Wechselwirkungen und Anwendungsrisiken der Arzneistoffe. Darüber hinaus wurden auch einige allgemeine Aspekte aufgenommen, die für die Apothekenpraxis von Bedeutung sein könnten. Um die Bedeutung, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität der biogenen Arzneimittel einordnen zu können, wurde auch Einiges über die gesetzlichen Grundlagen ihrer Inverkehrbringung, die Beobachtung ihrer Wirksamkeit und ihrer Nebenwirkung bei der Anwendung aufgenommen.

Wie bereits in früheren Auflagen waren wir bemüht, durch Hinweise auf halbsynthetische Derivate von Naturstoffen oder vollsynthetische Analoga sowie auf von Naturstoffen abgeleitete pharmazeutische Hilfsstoffe eine Brücke zur Pharmazeutischen Chemie und zur Pharmazeutischen Technologie zu schlagen. Toxikologische Aspekte biogener Stoffe, über die der Pharmazeut informiert sein sollte, wurden mit einbezogen.

Das Buch ist nicht nur für Studenten der Pharmazie gedacht. Studenten der Biologie, Biochemie, Medizin und Chemie sowie Apotheker, Mediziner und Naturstoffchemiker, aber auch naturwissenschaftlich und medizinisch interessierte Laien werden ebenfalls, so glauben wir, darin für sie Wissenswertes finden.

Herrn Dr. R. Mohr und Frau L. Keller, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, danken wir für die konstruktive Zusammenarbeit bei der Drucklegung des Buches sowie für das Eingehen auf unsere Wünsche. Frau Dr. Elke Langner, Stier-Apotheke, Berlin, danken wir für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Herrn Dipl.-Phys. K.-H. Lichtnow, Greifswald, danken wir für die Hilfe bei Bewältigung von Computerproblemen.

Den Kollegen und Studenten, die durch ihre Hinweise geholfen haben, Fehler der 6. Auflage zu korrigieren, danken wir herzlich. Für kritische Hinweise auf bei der Fülle des zu verarbeitenden Stoffes kaum zu vermeidende Fehler der 7. Auflage wären wir dankbar.

Triebes, Berlin, Greifswald

E. Teuscher,
M. F. Melzig,
U. Lindequist

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Eberhard Teuscher

Goethestraße 9
07950 Triebes
Stadt Zeulenroda-Triebes
Kapitel 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 22, 23, 24, 30

Prof. Dr. Matthias F. Melzig

Freie Universität Berlin
Institut für Pharmazie
Pharmazeutische Biologie
Königin-Luise-Straße 2+4
14195 Berlin
Kapitel 4, 5, 11, 12, 15, 27, 28, 29, 31, 32, 33,
35, 36, 37

Prof. Dr. Ulrike Lindequist

Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Institut für Pharmazie
Pharmazeutische Biologie
Friedrich-Ludwig-Jahn-Straße 17
17487 Greifswald
Kapitel 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 34

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Autorenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	XXI
1 Pharmazeutische Biologie	1
2 Drogen als Arzneistoffe oder Arzneimittel	3
2.1 Begriffsbestimmungen	3
2.2 Nomenklatur	4
2.3 Handels- und Gebrauchsformen	5
2.4 Qualitätsprüfung	6
2.4.1 Standardisierung	6
2.4.2 Prüfung der Identität	8
2.4.3 Prüfung der Reinheit	9
2.4.4 Gehaltsbestimmung, Wertbestimmung und Normierung	13
2.5 Lagerung	15
2.6 Haltbarkeit	16
2.7 Risiken beim Umgang mit Drogen	16
2.8 Zubereitungen aus Drogen	17
2.8.1 Definition	17
2.8.2 Extrakte	17
2.9 Phytopharmaka	24
2.9.1 Bedeutung von Phytopharmaka	24
2.9.2 Monographien zu Eigenschaften und Anwendungen	26
2.9.3 Zulassung und Registrierung	28
2.9.4 Überwachung von Risiken	33
2.10 Nahrungsergänzungsmittel und diätetische Lebensmittel	35
3 Chemisch definierte biogene Arzneistoffe	37
3.1 Begriffsbestimmung	37
3.2 Bedeutung von Wirksubstanzen im produzierenden Organismus	37
3.3 Biosynthese von Sekundärstoffen	38
3.4 Gewinnung biogener Reinstoffe	40
3.5 Prüfung biogener Reinstoffe	42
3.6 Suche nach neuen Wirksubstanzen	43

4	Biotechnologische Verfahren zur Produktion von Arzneistoffen . . .	49
4.1	Begriffsbestimmung und Einführung	49
4.2	Mikrobiologische Systeme	50
4.2.1	Systematischer Überblick	50
4.2.2	Gewinnung mikrobieller Produzenten	50
4.2.3	Kultivierungsverfahren	51
4.2.4	Halbsynthesen	52
4.3	Zellsysteme höherer Pflanzen und Tiere	53
4.3.1	Biologische Voraussetzungen	53
4.3.2	Zellkultivierung	53
4.3.3	Zellkulturen höherer Pflanzen als Arzneistoffproduzenten	55
4.3.4	Zellkulturen höherer Tiere als Arzneistoffproduzenten	55
4.4	Transgene Pflanzen	56
4.5	Transgene Tiere	57
5	DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Wirkstoffe	58
5.1	Begriffsbestimmung	58
5.2	Gentechnische Grundlagen	59
5.2.1	Gewinnung rekombinanter DNA	59
5.2.2	Überführung rekombinanter DNA in einen Wirtsorganismus	60
5.2.3	Selektion von Organismen mit rekombinanter DNA	62
5.3	Wirtsorganismen für die Produktion rekombinationstechnisch hergestellter Wirkstoffe	63
5.4	Reinigung und Charakterisierung der rekombinanten Produkte	64
5.5	Muteine	64
5.6	Biosimilars	64
5.7	Qualitätskriterien für rekombinante Wirkstoffe	65
6	Pflanzen als Lieferanten von Arzneistoffen	66
6.1	Arznei- und Gewürzpflanzen als Nutzpflanzen	66
6.2	Taxonomie	66
6.3	Chemotaxonomie	69
6.4	Schwankungen des Wirkungsspektrums und Wirkstoffgehalts	70
6.5	Züchtung von Arzneipflanzen	71
6.5.1	Zuchtziele	71
6.5.2	Züchtungsmethoden	71
6.6	Sammlung und Anbau von Arzneipflanzen	73
6.7	Einsatz von Pflanzenschutzmitteln	75
6.8	Ernte und Aufbereitung von Arzneipflanzen	76

7	Tiere als Produzenten von Arzneistoffen.....	79
8	Kohlenhydrate und verwandte Verbindungen.....	80
8.1	Definitionen und Gliederung.....	80
8.2	Monosaccharide.....	80
8.2.1	Chemie.....	80
8.2.2	Stoffwechsel.....	84
8.2.3	Monosaccharide als Arzneistoffe.....	86
8.3	Alditole.....	89
8.4	Cyclitole.....	92
8.5	Uronsäuren.....	92
8.6	Ketoaldonsäuren.....	93
8.7	Aminozucker.....	94
8.8	Glykoside.....	94
8.8.1	Chemie und Nomenklatur von Glykosiden.....	94
8.8.2	Biogenese von Glykosiden.....	96
8.8.3	Spaltung von Glykosiden.....	96
8.8.4	Oligosaccharide und ihre Hydrierungsprodukte als Arznei- und Hilfsstoffe ...	97
8.8.5	Polysaccharide als Arznei- und Hilfsstoffe.....	103
8.8.6	Aminoglykane und Glykosaminoglykane.....	134
9	Fruchtsäuren.....	141
9.1	Fruchtsäuren als Arzneistoffe.....	141
9.2	Fruchtsäurereiche Drogen.....	144
10	Fettsäuren und ihre Ester.....	147
10.1	Chemie.....	147
10.1.1	Fettsäuren.....	147
10.1.2	Fette Öle und Fette.....	149
10.1.3	Esterwachse.....	154
10.1.4	Glycerophosphatide.....	155
10.2	Stoffwechsel.....	155
10.2.1	Biogenese.....	155
10.2.2	Abbau.....	157
10.3	Vorkommen und Gewinnung.....	160
10.4	Fette Öle und Fette als Arzneimittel, Diätetika und Arzneiträger.....	162
10.4.1	Allgemeines.....	162
10.4.2	Nichttrochnende fette Öle.....	163
10.4.3	Halbtrocknende fette Öle.....	164
10.4.4	Trocknende fette Öle.....	165

10.4.5	Fette	167
10.4.6	Fette Öle und Fette als Diätetika und Therapeutika	168
10.5	Fettsäuren und Fettalkohole als pharmazeutische Hilfsstoffe	175
10.6	Partialsynthetische Fettsäureester als Arznei- und Hilfsstoffe.....	176
10.7	Wachse als pharmazeutische Hilfsstoffe.....	177
10.8	Glycerophosphatide als Arznei- und Hilfsstoffe.....	180
11	Polyine	181
12	Alkamide	184
13	Terpene.....	186
13.1	Chemie.....	186
13.2	Stoffwechsel	187
13.3	Monoterpene als Arzneistoffe.....	189
13.4	Sesquiterpene als Arzneistoffe	197
13.5	Diterpene als Arzneistoffe.....	203
13.6	Triterpene als Arzneistoffe	206
13.7	Tetraterpene als Arzneistoffe.....	211
13.8	Polyterpene als pharmazeutische Hilfsstoffe.....	214
14	Steroide	216
14.1	Chemie.....	216
14.2	Stoffwechsel	218
14.3	Verbreitung	221
14.4	Sterole als Arzneistoffe.....	222
14.4.1	Antihypercholesterolemika	222
14.4.2	Mittel zur Linderung der Beschwerden bei benigner Prostatahyperplasie	223
14.5	Gallensäuren als Arzneistoffe	226
14.6	Herzwirksame Steroidglykoside	229
14.6.1	Chemie.....	229
14.6.2	Biogenese.....	231
14.6.3	Verbreitung	231
14.6.4	Pharmakokinetik.....	232
14.6.5	Pharmakodynamik.....	232
14.6.6	Standardisierung und Normierung der Drogen	234
14.6.7	Herzwirksame Steroidglykoside als Arzneistoffe	235

15	Saponine	241
15.1	Chemie.....	241
15.2	Biogenese.....	247
15.3	Verbreitung	247
15.4	Pharmakokinetik.....	247
15.5	Pharmakodynamik.....	248
15.6	Standardisierung	249
15.7	Saponindrogen als Expektoranzien und Antitussiva	250
15.8	Saponindrogen als Diuretika.....	254
15.9	Saponindrogen als Antiexsudativa.....	255
15.10	Saponindrogen als Geriatrika	257
15.11	Saponindrogen als Dermatika.....	259
16	Phenylpropanderivate	261
16.1	Chemie.....	261
16.2	Stoffwechsel	262
16.3	Phenylpropanderivate als Arzneistoffe.....	265
16.3.1	Phenylacrylsäuren	265
16.3.2	Cumarin und Cumarinderivate	268
16.3.3	Phenylacrylaldehyde, Phenylallylalkohole, Phenylpropene.....	275
16.3.4	Lignane	276
17	Abbauprodukte von Phenylpropanderivaten	279
17.1	Biogenese.....	279
17.2	Benzoessäure und ihre Derivate	282
17.3	Benzaldehyd und seine Derivate.....	283
17.4	Benzylalkohol und seine Derivate.....	283
17.5	Hydroxybenzene	284
18	Polyketide	286
18.1	Chemie.....	286
18.2	Biogenese.....	286
18.3	Verbreitung und Bedeutung	288
18.4	Flechtensäuren	289
18.5	Acylphloroglucinole.....	290
18.6	Gingerole und Curcuminoide.....	295
18.7	Phenylchromanderivate	299

18.7.1	Chemie, Verbreitung, Biogenese	299
18.7.2	Flavonoide als Arzneistoffe	307
18.7.3	Proanthocyanidine und Anthocyane als Arzneistoffe	320
18.7.4	Isoflavonoide als Arzneistoffe	320
18.8	Cannabinoide	321
19	Naphthalenderivate	326
19.1	Einfache Naphthalenderivate	326
19.2	Isohexenylnaphthazarine	328
19.3	Lovastatin	330
20	Anthracenderivate	331
20.1	Chemie	331
20.2	Biogenese und Verbreitung	334
20.3	Pharmakologie	337
20.4	Toxikologie	338
20.5	Anthracenderivate als Laxanzien	340
21	Gerbstoffe	344
21.1	Chemie und Verbreitung	344
21.2	Pharmakologie	349
21.3	Toxikologie	349
21.4	Gerbstoffe als Arzneistoffe	350
22	Bitterstoffe	354
22.1	Allgemeines	354
22.2	Bitterstoffdrogen als Stomachika	356
23	Ätherische Öle	366
23.1	Eigenschaften und Zusammensetzung	366
23.2	Analytik	373
23.3	Biogenese und Speicherung	374
23.4	Verbreitung	376
23.5	Gewinnung	376
23.6	Haltbarkeit und Lagerung	377
23.7	Pharmakokinetik	378
23.8	Pharmakodynamik	379
23.8.1	Wirkungsmechanismen	379
23.8.2	Therapeutische Wirkungen	386

23.9	Toxikologie.....	389
23.10	Ätherische Öle als Arzneistoffe.....	391
23.10.1	Anwendungsbeschränkungen, Gegenanzeigen.....	391
23.10.2	Antineuralgika und Antirheumatika.....	391
23.10.3	Antiphlogistika.....	396
23.10.4	Antiseptika.....	400
23.10.5	Stomachika.....	403
23.10.6	Expektoranzien.....	417
23.10.7	Diuretika.....	423
23.10.8	Geruchskorrigenzien.....	425
24	Harze, Balsame und Gummiharze.....	427
24.1	Eigenschaften, Bildung, Speicherung und Zusammensetzung.....	427
24.2	Harze, Gummiharze und Balsame als Arzneistoffe.....	428
25	Aminosäuren.....	435
25.1	Chemie, Bedeutung.....	435
25.2	Aminosäuren als Arzneistoffe.....	438
26	Einfache Amine und Amide.....	443
27	Cyanogene Glykoside.....	446
28	Glucosinolate.....	451
29	Alliine.....	458
30	Alkaloide.....	464
30.1	Begriffsbestimmungen.....	464
30.2	Chemie und Klassifizierung.....	464
30.3	Biogenese und Metabolismus.....	466
30.4	Speicherung.....	467
30.5	Verbreitung und ökologische Bedeutung.....	467
30.6	Pharmakologie.....	468
30.7	Alkaloide als Arzneistoffe.....	469
30.7.1	Phenylalkylamine.....	469
30.7.2	Isochinolinalkaloide.....	475
30.7.3	Tropolonalkaloide.....	490
30.7.4	Amaryllidaceenalkaloide.....	493
30.7.5	Indolylalkylamine.....	495

30.7.6	Indolalkaloide	496
30.7.7	Chinolinalkaloide	515
30.7.8	Imidazolalkaloide	520
30.7.9	Pyridinalkaloide	521
30.7.10	Chinolizidinalkaloide	529
30.7.11	Pyrrolizidinalkaloide	531
30.7.12	Chinazolinalkaloide	534
30.7.13	Tropanalkaloide	535
30.7.14	Purinalkaloide	543
30.7.15	Terpenalkaloide	554
30.7.16	Steroidalkaloide	556
31	Peptide und Proteine	561
31.1	Chemie und Begriffsbestimmungen	561
31.2	Strukturebenen von Proteinen	564
31.3	Eigenschaften von Proteinen	566
31.4	Gewinnung und Analytik von Proteinen	567
31.5	Pharmakologie von Peptiden und Proteinen	567
31.6	Peptid- und Proteotoxine	568
31.6.1	Peptid- und Proteotoxine der Mikroorganismen	568
31.6.2	Peptidtoxine höherer Pilze	570
31.6.3	Peptid- und Proteotoxine in Tiergiften	571
31.7	Lectine	574
31.8	Enzyme	578
31.8.1	Prinzipien der Enzymwirkung	578
31.8.2	Terminologie und Klassifizierung	579
31.8.3	Enzyme als Arzneistoffe	580
31.9	Kollagen und Kollagenabbauprodukte als Arznei- und Hilfsstoffe	589
31.10	Protamine als Arzneistoffe	593
31.11	Thaumatococcus	593
32	Blut	594
32.1	Zusammensetzung des Blutes	594
32.2	Blutgerinnung	594
32.3	Fibrinolyse	597
32.4	Blut und Blutzubereitungen als Arzneimittel	597
32.4.1	Vollblutkonserven	597
32.4.2	Blutplasma und Blutserum	598
32.4.3	Geformte Blutbestandteile	602
32.4.4	Blutgerinnungsfaktoren als Arzneimittel	606

32.4.5	Blutgerinnungsinhibitoren als Arzneimittel	608
32.4.6	Fibrinolytische Enzyme als Arzneimittel	610
33	Hormone	612
33.1	Allgemeine Prinzipien der Hormonwirkung	612
33.2	Eicosanoide	613
33.2.1	Chemie und Terminologie	613
33.2.2	Stoffwechsel	616
33.2.3	Vorkommen	617
33.2.4	Pharmakologie	618
33.2.5	Eicosanoide als Arzneistoffe	619
33.3	Steroidhormone	620
33.3.1	Allgemeines	620
33.3.2	Nebennierenrindenhormone	621
33.3.3	Weibliche Sexualhormone	624
33.3.4	Männliche Sexualhormone	627
33.4	Iodthyronine	628
33.5	Neurotransmitter und Mediatoren	630
33.6	Peptid- und Proteohormone	635
33.6.1	Chemie und Informationsgehalt	635
33.6.2	Stoffwechsel	635
33.6.3	Gewinnung und Prüfung	636
33.6.4	Hormone des Hypothalamus	637
33.6.5	Hormone des Hypophysenvorderlappens	639
33.6.6	Hormone des Hypophysenhinterlappens	642
33.6.7	Hormone der Plazenta	644
33.6.8	Hormone des Pankreas	645
33.6.9	Hormone des Magen-Darm-Traktes	650
33.6.10	Peptidhormone der Schilddrüse und Nebenschilddrüse	652
33.6.11	Im Blut gebildete Hormone	653
33.6.12	Neuropeptide	654
33.6.13	Zytokine	656
34	Antibiotika	666
34.1	Allgemeines	666
34.1.1	Begriffsbestimmungen	666
34.1.2	Wirkprinzipien	667
34.1.3	Resistenzproblematik	667
34.1.4	Wertbestimmung	669
34.2	Aminoglykosidantibiotika	669

34.3	Terpenantibiotika	675
34.3.1	Diterpenantibiotika	675
34.3.2	Triterpenantibiotika	676
34.4	Polyketidantibiotika	676
34.4.1	Griseofulvin	676
34.4.2	Tetracyclinantibiotika	677
34.4.3	Anthracyclinantibiotika	679
34.4.4	Makrolidantibiotika	680
34.4.5	Mupirocin	688
34.5	Chloramphenicol	689
34.6	Lincosamide	690
34.7	Mitomycin	691
34.8	Fosfomycin	691
34.9	β-Lactamantibiotika	692
34.9.1	Allgemeines	692
34.9.2	Penicilline	693
34.9.3	Cephalosporine	697
34.9.4	Carbapeneme und Carbacepeme	700
34.9.5	Monobactame	702
34.9.6	β -Lactamasehemmer	703
34.10	Polypeptidantibiotika	704
34.10.1	Allgemeines	704
34.10.2	Homöomere Polypeptidantibiotika	704
34.10.3	Heteromere Polypeptidantibiotika	706
34.11	Lebende Mikroorganismen als biogene Arzneimittel	715
35	Immunpräparate	718
35.1	Resistenz und Immunität	718
35.2	Antigene	719
35.3	Antikörper	719
35.4	Zellen und Organe des Immunsystems	722
35.5	Monoklonale Antikörper	723
35.5.1	Begriffsbestimmung	723
35.5.2	Herstellung	724
35.5.3	Rekombinante Antikörper	725
35.5.4	Anwendungsbereiche	726
35.6	Komplementsystem	731
35.7	Gesteigerte unspezifische Immunabwehr (Paramunität)	732
35.8	Immunantwort	733

35.9	Immunpräparate zur aktiven Immunisierung	734
35.9.1	Allgemeines.....	734
35.9.2	Herstellung von Impfstoffen.....	736
35.9.3	Prüfung von Impfstoffen.....	738
35.9.4	Anwendung von Impfstoffen.....	739
35.9.5	Impfstoffe für Menschen.....	741
35.10	Immunpräparate zur passiven Immunisierung	754
35.10.1	Allgemeines.....	754
35.10.2	Human-Immunglobuline.....	755
35.10.3	Immunglobuline von Tieren zur Anwendung am Menschen.....	758
35.11	Immunsuppressiva	759
36	Stammzellen	765
36.1	Begriffsbestimmungen.....	765
36.2	Embryonale Stammzellen.....	765
36.3	Fetale Stammzellen.....	766
36.4	Adulte Stammzellen.....	767
36.5	Therapeutisches Klonen.....	768
37	Nukleinsäuren und Nukleinsäure-Konstrukte	770
37.1	Allgemeines.....	770
37.2	Virale Konstrukte.....	771
37.3	Antisense-Therapeutika.....	772
37.4	Aptamere.....	773
	Weiterführende Literatur.....	774
	Indikationsverzeichnis.....	778
	Sachregister.....	791
	Die Autoren.....	839

Abkürzungsverzeichnis

♣	kennzeichnet Drogen
♦	kennzeichnet biogene Reinstoffe und von ihnen abgeleitete Verbindungen
♥	kennzeichnet Blutkonserven, Blut-, Immun- und Enzympräparate
≥	gleich, mindestens
≤	gleich, höchstens
ACE	Angiotensin Converting Enzym, wandelt Angiotensin I in das gefäßverengende Angiotensin II um
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrom
AMG	Arzneimittelgesetz
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
ATP	Adenosintriphosphat
BAnz	Bundesanzeiger
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Bundesbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bfarm.de)
BGA	Bundesgesundheitsamt, 1994 aufgelöst
BHK	Baby Hamster Kidney, Zellkultur aus den Nieren junger Hamster
BMG	Bundesministerium für Gesundheit, Bonn (www.bmgesundheit.de)
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BSE	Bovine Spongiforme Enzephalopathie, Rinderwahnsinn
CA-125	Cancer-Antigen 125, Tumormarker, vor allem von Ovarialkarzinomen
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CD	Cluster of Differentiation, Kennzeichnung für Zelloberflächenantigene menschlicher Leukozyten (steht auch für Circulardichroismus, Methode zur Strukturaufklärung optisch aktiver Moleküle)
cDNA	complementary DNA, Kopie eines RNA-Moleküls
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, erarbeitet für die EMA Vorlagen auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz
CHO	Chinese Hamster Ovary, Zellkultur aus den Ovarien von Hamstern
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COX	Cyclooxygenase
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products, jetzt CHMP
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
CSF	koloniestimulierende Faktoren/Wachstumsfaktoren
CVI	Chronische Venöse Insuffizienz
d	Tag (lat: dies)
Da	Dalton, Einheit der relativen Molekülmasse
DAB	Deutsches Arzneibuch 2011
DAC	Deutscher Arzneimittelcodex 2011
DC	Dünnschichtchromatographie (engl. TLC, Thin Layer Chromatographie)

DEV _{nativ}	Droge-Extrakt-Verhältnis
DHA	Docosahexaensäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DP	Degree of Polymerisation (Polymerisationsgrad)
DPT	Diphtherie-Pertussis-Tetanus
DT	Diphtherie-Tetanus
EC	Enzym Commission, Buchstaben dem Enzymkodex vorangestellt
ED	Einzel dosis
EFSA	European Food Safety Authority (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit), Behörde der EU (www.efsa.europa.eu)
EGF	Epidermal Growth Factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay, immunologische Methode der Gehaltsbestimmung
EMA	siehe EMEA
EMD	Einzelmaximaldosis
EMEA	European Medicinal Evaluation Agency, London, kurz Europäische Arzneimittel-Zulassungsbehörde (www.emea.europa.int), seit Dezember 2009 als EMA, European Medicines Agency, fortgeführt (www.ema.europa.eu)
EPA	Eicosapentaensäure
EPO	Erythropoetin
ESBL	Extended-Spectrum-Betalactamase bildende Enterobacteriaceae
ES COP	European Scientific Cooperative of Phytotherapy, Exeter, GB
EU	Europäische Union
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid (Coenzym)
Fc	konstanter Teil des Antikörpermoleküls
FDA	Food and Drug Administration, Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA
FGF	Fibroblast Growth Factor, Familie von Wachstumsfaktoren (FGF-1 bis FGF-23) aus jungen Bindegewebszellen
FGW	Frischgewicht
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GABA	γ -Aminobuttersäure
GC	Gaschromatographie
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GDP	Guanosindiphosphat
GIP	Glucoseabhängiges Insulinotropes Peptid
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
GMG	Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Modernisierungsgesetz)
GMP	Good Manufacturing Practice, WHO-Richtlinien zur Qualitätssicherung bei der Produktion von Arzneimitteln
GP IIb/IIIa	Glykoprotein der Blutplättchen, verantwortlich für die Aggregation von Blutplättchen, ein Integrin
GPT	Gesellschaft für Phytotherapie (www.phytotherapy.org)
GTP	Guanosintriphosphat

GUS	Gemeinschaft Unabhängiger Staaten (Verbindung ehemaliger Staaten der Sowjetunion)
h	Stunde (lat.: hora)
HAB	Homöopathisches Arzneibuch 2011
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoproteine hoher Dichte)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus, Typen HIV-1 und HIV-2, Auslöser von AIDS
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen, MHC-Klasse-II-Oberflächenrezeptor
HMPC	Herbal Medicinal Product Committee, Ausschuss der EMA
HPLC	High Performance Liquid Chromatography, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HPTLC	High Performance Thin Layer Chromatography, Hochleistungsdünnschichtchromatographie, auf Fertigplatten mit Kieselgel sehr kleiner Korngröße
HPV	Humane Papillomaviren
HR2/neu	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
HWZ	Halbwertszeit, Zeitraum in dem die Hälfte eines Arzneistoffs abgebaut oder ausgeschieden ist
i. c.	intrakutan, in die Haut
I. E.	Internationale Einheit
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL	Interleukin
i. m.	intramuskulär, in den Muskel
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
INN	International Non-proprietary Name, von der WHO festgelegter Freiname
IR	Infrarot
i. v.	intravenös, in die Vene
KBE	koloniebildende Einheiten
kDa	relative Molekülmasse in Kilodalton
KG	Körpergewicht
Komm. E	Kommission E beim BfArM »Zulassungs- und Aufbereitungskommission für den humanmedizinischen Bereich, phytotherapeutische Therapierichtung und Stoffgruppe«, Bonn
LD ₅₀	Letale Dosis 50, Dosis bei der 50 % der Versuchstiere sterben
LDL	Low Density Lipoproteins (Lipoprotein niederer Dichte)
LH	Luteinisierendes Hormon
LOX	Lipoxygenase
LPS	Lipopolysaccharide
LT	Leukotrien
MAO	Monoaminoxidase
MD	Maximaldosis
MHC	Major Histocompatibility Complex, Gruppe von Oberflächenantigenen, die bei der Immunerkennung und Gewebeverträglichkeit bei Transplantationen eine Rolle spielen
MPLC	Medium Pressure Liquid Chromatography (Mitteldruckflüssigkeitschromatographie)
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRSA	Methicillin-resistente Stämme von Staphylococcus aureus, auch multiresistente Stämme von S. aureus

MS	Massenspektrometrie
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
MTD	mittlere Tagesdosis
NAD	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid (Coenzym)
NADH ⁺	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid, reduzierte Form
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NF-κB	Nuclear Factor κ-light-chain-enhancer of activated B-cells, in allen Zellen vorkommender Transkriptionsfaktor
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat, Modellsubstanz, erregt wie Glutamat den sog. NMDA-Rezeptor
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanz)
NO	Nitric oxide (Stickstoffmonoxid, Endothelium derived relaxing Factor, EDRF)
NRF	Neues Rezeptformularium, Stand 2011
NYHA	New York Heart Association, NYHA-Klassifikation: Einteilung der Herzinsuffizienz nach Schweregrad
ÖAB	Österreichisches Arzneibuch 2011
P	in Formelabbildungen Phosphat = O-PO(OH) ₂
PAF	Platelet Activating Factor (Blutplättchen aktivierender Faktor)
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion (Polymerase Chain Reaction), Labormethode zur Vervielfältigung von Abschnitten der DNA
PDGF	Platelet Derived Growth Factor, Familie von Wachstumsfaktoren, aus Blutplättchen stammend, die Wundheilung fördernd
PEI	Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
PG	Prostaglandin
PGI	Prostacyclin
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea, Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe
Ph. Eur. E.	Ph.-Eur.-Einheit
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica, Schweizerisches Arzneibuch 10. Ausgabe, bis Supplement 10.3
Ph. Helv. E.	Ph.-Helv.-Einheit
p. o.	peroral, durch den Mund
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie (Herzkranzgefäßerweiterung, Ballonangioplastie)
QWP	Quality Working Party, Arbeitsgruppe des CHMP
RANK	Receptor Activator of NF-κB, Oberflächenrezeptor an Osteoklasten
Rh	Rhesus
RH	Releasing-Hormon
RIA	Radioimmunosorbent Assay, Radioimmunoassay, radioimmunologische Methode zur Gehaltsbestimmung
SAG-M	Sodium, Adenin, Glucose und Mannitol
s. c.	subkutan, unter die Haut
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut, Berlin (www.rki.de)
syn.	synonyme Pflanzenbezeichnung
SYNA	synthetische oder halbsynthetische Analoge biogener Arzneistoffe
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TD	Tagesdosis

TDM	Tagesmaximaldosis
TGF-Beta	Transforming Growth Factor β , Wachstumsfaktor, beeinflusst Teilung, Differenzierung und andere Funktionen von Zellen
TH	T-Helferzellen
TNF	Tumornekrosefaktor
t-PA	Plasminogenaktivator vom Gewebetyp
TX	Thromboxan
UDP	Uridintriphosphat
UDPG	Uridindiphosphat-Glucose
USP	The United States Pharmacopeia
UV	Ultraviolett
VIP	Vasoaktives Intestinal Peptid
VLDL	Very Low Density Lipoproteins, Lipoproteine sehr geringer Dichte
VRE	Vancomycin Resistant Enterococci
WHO	World Health Organisation der UNO, Genf (www.who.int)
ZNS	Zentralnervensystem

1 Pharmazeutische Biologie

Pharmazeutische Biologie ist die Wissenschaft von den biologischen Grundlagen der Pharmazie und von der Entwicklung, Gewinnung, Prüfung, Standardisierung, Verarbeitung und Anwendung von Arzneistoffen.

Teildisziplinen sind die Pharmakognosie und pharmazeutisch bedeutende Teilgebiete vor allem der Botanik, Chemie, Mikrobiologie, Biotechnologie, Pharmakologie und Toxikologie.

Pharmakognosie ist die Wissenschaft von den biogenen Wirkstoffen sowie den biogenen pharmazeutisch verwendeten Hilfsstoffen und deren mikrobiellen, pflanzlichen oder tierischen Produzenten.

Biogene Wirkstoffe sind Drogen, aus ihnen hergestellte Zubereitungen, isolierte reine Arzneistoffe oder Arzneistoffgemische, biogene Gifte und Diagnostika sowie andere von lebenden Organismen produzierte Arzneistoffe, z. B. Antibiotika, Blutpräparate, Zytokine, Enzyme, Hormone, Immunglobuline, Immunsereen, Impfstoffe, monoklonale Antikörper und Vitamine.

Heute ist der Begriff Pharmakognosie in einigen Ländern durch die Bezeichnungen Pharmazeutische Biologie (im engeren Sinne) ersetzt worden. Dadurch wollte man die Entwicklung der Pharmakognosie von der pharmazeutischen Warenkunde, als die sie im 19. Jahrhundert verstanden wurde, zur modernen Wissenschaft deutlich machen. In einigen Ländern, besonders in Frankreich, wird anstelle von Pharmakognosie auch heute noch der im Mittelalter übliche Begriff *Materia medica* verwendet. Er wird vom Titel der lateinischen Übersetzung des Werkes des griechischen Arztes Dioskurides Pedanios (um 70 n. Chr.) abgeleitet, der über 600 Arzneipflanzen beschrieb.

Die Bezeichnung Pharmakognosie ist aus den griechischen Worten $\varphi\alpha\rho\mu\alpha\kappa\omicron\nu$ (Heilmittel, Gift) und $\gamma\omega\sigma\iota\varsigma$ (Kenntnis) zusammengesetzt. Sie wurde vermutlich erstmals von dem Wiener Professor für Allgemeine Pathologie, Therapie, *Materia medica* und Rezeptierkunst J. A. Schmidt (1759–1809) in seinem Lehrbuch der *Materia medica*, erschienen 1811, verwendet.

Man verstand unter Pharmakognosie zunächst ganz allgemein »das Erkennen der Arzneikörper nach ihren sinnlichen Eigenschaften« (Schmidt 1811), d. h. die pharmazeutische Warenkunde, die »Untersuchung der Abstammung und Güte der Heilstoffe, Prüfung auf Reinheit sowie Ermittlung von Verwechslungen und Verfälschungen« (Martius 1825). Seitdem hat der Begriff einen entscheidenden Bedeutungswandel erfahren. Bereits im 19. Jahrhundert wurde die Untersuchung der aus der unbelebten Natur gewonnenen und synthetischen Arzneimittel von der sich selbständig entwickelnden Pharmazeutischen Chemie übernommen. Die Warenkunde, zunächst einzige Aufgabe, wurde zum Teilgebiet der Pharmakognosie, die sich rasch zu einer selbständigen Wissenschaft entwickelte. Wegbereiter dieser Entwicklung waren vor allem Friedrich August Flückiger (1828–1894), Professor für Pharmakognosie in Straßburg, und Alexander Tschirch (1856–1939), Professor für Pharmakognosie in Bern.

2 Drogen als Arzneistoffe oder Arzneimittel

2.1 Begriffsbestimmungen

Drogen (im Buch mit ♣ gekennzeichnet) sind biogene Materialien, die natürliche Gemische von therapeutisch nutzbaren und/oder sensorisch als angenehm empfundenen Wirksubstanzen enthalten. Zellulär organisierte Drogen (strukturierte Drogen) sind frische bzw. lebende, getrocknete oder auf andere Weise konservierte Mikroorganismen, Pflanzen oder Tiere bzw. Teile von ihnen. Nicht zellulär organisierte Drogen (nicht strukturierte Drogen) sind aus Mikroorganismen, Pflanzen oder Tieren gewonnene Stoffgemische, z. B. ätherische Öle, Harze, Stärken, Fette, Wachse, isolierte Schleimstoffe, Milchsäfte und Tiergifte. Therapeutisch einsetzbare Drogen, die **Arzneidrogen**, werden fast ausschließlich in Form von Zubereitungen angewendet. Sie gelangen entweder als Teedrogen zur Herstellung von Aufgüssen, Abkochungen oder Mazeraten direkt in die Hand des Patienten, werden in der Apotheke zur Herstellung von Zubereitungen für den Patienten verwendet oder sie werden als **Industriedrogen** zur Produktion von Fertigarzneimitteln oder von arzneilich einsetzbaren oder zur Halbsynthese von Arzneistoffen geeigneten Reinstoffen (im Buch gekennzeichnet mit ♦) eingesetzt. **Gewürzdrogen** dienen als geschmacks-, geruchs- und farbgebende Zutaten von Lebensmitteln. **Rauschdrogen** werden missbräuchlich angewendet, um Rauschzustände zu erzeugen.

Mikroorganismen, Pflanzen oder Tiere und ihre Produkte, die nur wegen ihrer Giftwirkung von Bedeutung sind, werden nicht als Drogen bezeichnet. Das gilt auch für Enzyme oder Enzymgemische, Blut, Blutpräparate und Immunpräparate (im Buch mit ♥ markiert). In der Umgangssprache wird der Begriff Drogen auch für biogene oder synthetische Rauschgifte verwendet.

Da es in neuerer Zeit üblich geworden ist, Drogen, deren Wirkung auf der Gesamtheit ihrer Inhaltsstoffe beruht, als Wirkstoffe zu bezeichnen, muss man ihre an der Wirksamkeit beteiligten Inhaltsstoffe zwangsläufig Wirksubstanzen nennen.

Die Ph. Eur. definiert etwas unklar, abweichend von der oben gegebenen Definition: »**Pflanzliche Drogen** (Plantae medicinales, Plantae?) bestehen im Allgemeinen (?) aus noch unverarbeiteten ganzen, zerkleinerten oder zerbrochenen Pflanzen, Pflanzenteilen,

Algen, Pilzen oder Flechten und werden gewöhnlich in getrocknetem, manchmal auch im frischen Zustand verwendet (wozu?). Bestimmte Ausscheidungen (?), die noch nicht weiter verarbeitet worden sind, werden auch als pflanzliche Drogen betrachtet«. **Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen** (Plantae medicinales praeparatae Ph. Eur.) sind homogene Produkte, die durch Extraktion, Destillation, Pressung, Fraktionierung, Reinigung, Anreicherung oder Fermentation aus pflanzlichen Drogen gewonnen werden. Nach dieser Definition sind, abweichend von der üblichen Auffassung, z. B. ätherische Öle keine Drogen sondern Zubereitungen aus Drogen. **Pflanzliche Drogen zur Teebereitung** (Plantae ad ptisanam Ph. Eur.) bestehen ausschließlich aus einer oder mehreren pflanzlichen Drogen, sie sind zur Herstellung wässriger, trinkfertiger Zubereitungen vorgesehen, die durch Abkochung, Aufguss oder Mazeration unmittelbar vor Gebrauch bereit werden«.

Die Einzelmonographien zu pflanzlichen Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen sind in der Ph. Eur., Band 1, zu einer Monographiegruppe zusammengefasst.

2.2 Nomenklatur

Die Bezeichnung von speziellen Drogen oder Drogenzubereitungen erfolgt in den Arzneibüchern meistens mit dem landessprachlichen und dem lateinischen Namen. Dabei sind die lateinischen Bezeichnungen vorzuziehen, weil sie international verständlich sind und eine Droge oder ein Drogenprodukt eindeutig charakterisieren. Bei der lateinischen Bezeichnung wird in der Ph. Eur. der Gattungsname, im Genitiv singularis stehend, der Bezeichnung des Organs oder des Produkts, im Nominativ singularis stehend, vorangestellt, z. B. *Malvae folium*, *Valerianae tinctura*.

Auch im DAB und in der Ph. Helv. wird diese Art der Benennung praktiziert. Im ÖAB wird der Gattungsname nachgestellt, z. B. *Folium Malvae*, *Tinctura Chamomillae*. Werden mehrere Drogen von Pflanzen der gleichen Gattung aufgeführt, wird der Artname (Gattungsname + Epitheton) zur Kennzeichnung verwendet, z. B. *Salviae trilobae folium* und *Salviae officinalis folium*. Aus traditionellen Gründen hat man bisweilen alte Bezeichnungen beibehalten, z. B. *Belladonnae folium*, statt *Atropae folium*. Homöopathische Arzneibücher geben in der Regel nur den Artnamen an, z. B. *Salvia officinalis*.

Bei deutschen Drogenbezeichnungen wird oft statt einer Übersetzung des lateinischen Namens die Tradition und die sprachliche Kürze bevorzugt, z. B. *Malvae folium*: Malvenblätter (statt Malvenblatt, so aber im ÖAB) oder *Sennae fructus angustifoliae*: Tinevelly-Sennesfrüchte (statt: Frucht des Schmalblättrigen Sennesstrauchs).

In der Ph. Eur., im DAB und in der Ph. Helv. werden die Monographien nach den Anfangsbuchstaben des deutschen Namens des jeweiligen Substantivs geordnet, im ÖAB nach den lateinischen Namen.

2.3 Handels- und Gebrauchsformen

Unzerkleinerte Drogen, die so in den Handel kommen wie sie nach der Ernte und gegebenenfalls nach der Trocknung anfallen, bezeichnet man als **Ganze Drogen** (Ganzdrogen, z. B. *Frangulae cortex totus*). Dazu gehören ganze getrocknete Pflanzen ebenso wie Blätter, Blüten, Samen, Früchte, Rindenstücke, Wurzelstücke und Harzbrocken. Zerkleinerung von Ganzen Drogen führt zu zerkleinerten, zerbrochenen oder geschnittenen Drogen.

Als Zerkleinerungsgrade werden im Drogenhandel gewöhnlich angegeben:

- *concisus*, grob geschnitten,
- *minutum concisus*, fein geschnitten,
- *pulvis grossus*, grobes Pulver, oder
- *pulvis subtilis*, feines Pulver, z. B. *Frangulae cortex pulv. subt.*

Ph. Eur. und Ph. Helv. fordern bei zerkleinerten Drogen die Angabe der Siebnummer (Maschenweite in μm) hinter dem Drogenamen. Nach DAB müssen grob geschnittene Drogen die Siebe 4 000–2 800 (die Zahlen geben die Maschenweite in μm an) passieren, feing geschnittene Drogen Sieb 2 000 und gepulverte Drogen die Siebe 710–180. Das ÖAB untergliedert in grob zerschnitten (Sieb I = Maschenweite 8 000 μm), mittelfein zerschnitten (Sieb II, Maschenweite 6 000 μm), fein zerschnitten (Sieb III = Maschenweite 4 000 μm), grob gepulvert (Sieb IV = Maschenweite 750 μm), mittelfein gepulvert (Sieb V = Maschenweite 300 μm) und fein gepulvert (VI = Maschenweite 150 μm).

Beim Zerkleinern anfallende feinere Anteile dürfen nur dann abgetrennt werden, wenn die zerkleinerte Droge als solche oder in Teemischungen verwendet werden soll. Bei Drogen, die zur Extraktion bestimmt sind, darf der feine Anteil nicht entfernt werden. Sein Wirkstoffanteil ist gewöhnlich größer als der des groben Anteils, in dem mehr wirkstoffarme Gerüstsubstanzen der Pflanze enthalten sind.

Das Zerkleinern erfolgt, häufig nach leichtem Anfeuchten zur Erzielung glatter Schnittländer und zur Vermeidung eines hohen Anteils an staubförmigen Partikeln, in Mühlen unterschiedlicher Bauart, z. B. Schlagkreuzmühlen, Zahnscheibenmühlen, Schneidmühlen oder Hammermühlen. Durch Kühlen bis auf -5°C kann eine Versprödung des Drogenmaterials und eine Erleichterung der Zerkleinerung ermöglicht werden. Das Klassieren, d. h. die Trennung des Drogenguts nach Zerkleinerungsgrad, wird in sog. Windsichtern oder Siebmaschinen durchgeführt.

Die Zerkleinerung dient der Erreichung eines möglichst geringen Transportvolumens, einer hohen Packungsdichte bei der Extraktion und damit der Einsparung an Auszugsmittel sowie der Beschleunigung des Extraktionsvorganges durch Zerstörung von Permeationsbarrieren und Verkürzung der Diffusionsstrecken.

Ein hoher Zerkleinerungsgrad setzt die Haltbarkeit von Drogen durch Vergrößerung der Oberfläche und damit durch einen erleichterten Sauerstoffzutritt und eine erhöhte Verdunstung flüchtiger Inhaltsstoffe herab. Auch erschwert er die Filtrierbarkeit von Auszügen.

In die Hand des Patienten gelangen gewöhnlich nur grob bis fein geschnittene Drogen zur Bereitung von Arzneitees in loser Form oder in Teefilterbeuteln. Nur noch selten werden grob gepulverte Drogen zur Bereitung von Kataplasmen abgegeben. Als Behältnisse für die Abgabe von Tees sind Papierbeutel oder Pappschachteln wenig, Zellophan- oder Pergaminbeutel besser und Beutel aus polyethylenkaschierter Aluminiumfolie gut geeignet.

2.4 Qualitätsprüfung

2.4.1 Standardisierung

Bei der Standardisierung gilt es, Produkte nach vorgegebenen Qualitätsmaßen, sog. Standards, zu prüfen und diesen Standards nicht entsprechende Chargen zu verwerfen oder sie bei Gehaltsüberschreitungen durch Mischen mit Chargen geringeren Gehalts an die Anforderungen der Standards anzupassen.

Die Standardisierung dient der Gewährleistung der pharmazeutischen Qualität, d. h. der Identität, der Reinheit und des Gehalts an wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen und/oder von anderen Inhaltsstoffen und weiteren qualitätsbestimmenden Parametern, z. B. des Extraktgehalts. Geprüfte Drogen oder Zubereitungen werden durch Angabe des Standards gekennzeichnet, dessen Anforderungen sie entsprechen, z. B. *Salviae officinalis folium Ph. Eur. 7*, *Thymi extractum fluidum DAB*.

Standards (Normvorschriften) sind die Monographien der Arzneibücher, im deutschsprachigen Bereich der Ph. Eur., des DAB, des ÖAB, der Ph. Helv. und des HAB, Monographien anderer offizieller Sammlungen, z. B. des DAC, und betriebsinterne Industrievorschriften. Die in den Arzneibüchern aufgeführten Drogen werden als offizinell bezeichnet. Die Arzneibücher sind Sammlungen anerkannter pharmazeutischer Regeln, die für alle bindend vorgeschrieben sind, die Arzneimittel herstellen, in Verkehr bringen oder prüfen.

In 36 europäischen Ländern, in den Staaten der Europäischen Union und in einigen weiteren europäischen Staaten, wird die Standardisierung anhand eines gemeinsamen Arzneibuchs, des Europäischen Arzneibuchs (*Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur.*), durchgeführt. Produkte, die nicht oder noch nicht in der Ph. Eur. monographiert sind, werden nach nationalen Arzneibüchern, dem DAC oder betriebsinternen Standards geprüft.

Im Rahmen der internationalen Zusammenarbeit ist die Europäische Arzneibuchkommission bemüht, eine Harmonisierung (Abstimmung, gegenseitige Anpassung, → Ph. Eur. 5.8) von allgemeinen Kapiteln und von Monographien der Ph. Eur. und des Japanischen Arzneibuchs (JP) sowie des Arzneibuchs der Vereinigten Staaten von Amerika (USP) zu erreichen. Diese Arbeit wird von der Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) durchgeführt und unterstützt die Arbeit der International Conference on Harmonisation (ICH).

In der Rahmenmonographie »Pflanzliche Drogen, Plantae medicinales« der Ph. Eur. ist festgehalten, welchen Anforderungen eine Droge genügen muss, hinsichtlich der Art der Herstellung, der Identität, der Reinheit (u. a. Prüfung auf fremde Bestandteile, Pestizidrückstände, mikrobielle Kontamination, Schwermetallgehalt, Aflatoxine, Ochratoxin A), des Gehalts an bestimmten Inhaltsstoffen und der Art der Lagerung.

Der Begriff »Standards« wird auch für Referenzsubstanzen verwendet.

Grundlegende Anforderungen zur Qualität pflanzlicher Arzneimittel sind in den Leitlinien der EU CPMP/QWP/2819/00 Rev 1 und 2820 niedergelegt.

Ein besonders Kapitel stellt die Abgabe von **Drogen zur Anwendung in der Traditionellen Chinesischen Medizin** (Plantae medicinales sinensis ad usum traditum DAC) in der Apotheke dar. Ihrer Zweckbestimmung nach gelten sie als Arzneimittel. Der Apotheker ist für ihre Identität und Qualität nach § 4 AMG und §§ 7 und 8 der ApBetrO verantwortlich. Zulassungspflicht besteht für die Drogen nicht, wohl aber für Zubereitungen aus ihnen, die nicht (!) aufgrund einer ärztlichen Verschreibung hergestellt werden. Die Drogen müssen die Anforderungen der allgemeinen Monographie »Pflanzliche Drogen« der Ph. Eur. erfüllen. Abgesehen von der Prüfung auf Identität, die in der Apotheke erfolgen muss, können chargenspezifische Qualitätsprüfungen gemäß der §§ 6 und 11 der Apothekenbetriebsordnung in behördlich akkreditierten und GMP-zertifizierten Untersuchungslabors durchgeführt und durch ein Prüfzertifikat bestätigt werden. Das Prüfzertifikat muss von autorisierten Personen gemäß § 65 Abs. 4 AMG unterzeichnet werden. Diese Zertifikate werden meistens von europäischen Importeuren bei der Lieferung bereitgestellt. Sehr problematisch ist der Bezug der TCM-Drogen aus dem Ausland, z. B. über das Internet. Hier ist der Apotheker der Importeur und im Schadensfall haftpflichtig.

Kann die Prüfung einer TCM-Droge nicht nach der Ph. Eur. und dem DAB erfolgen, weil hier keine Monographie für die Droge enthalten ist, muss das Arzneibuch der Chinesischen Medizin herangezogen werden, von dem etwa 300 Monographien in deutscher Übersetzung vorliegen. Um die Prüfung von TCM-Drogen zu modernisieren haben H. Wagner und R. Bauer unter Mitarbeit zahlreicher Autoren 1999 begonnen, Monographien zur Charakterisierung von Drogen der TCM und zu ihrer Prüfung auf dem neusten methodischen Erkenntnisstand (z. B. mit DC und HPLC-Fingerprints) zu erstellen. Von diesen Monographien sind bisher 75 erschienen. Im DAC wurden Anweisungen zur Prüfung von TCM-Drogen auf Schwermetalle und von 12 bestimmten TCM-Drogen auf Aristolochiasäure veröffentlicht. Drogen, die von Aristolochia-Arten stammen, sind in Deutschland nicht verkehrsfähig. Etwa 85 Monographien für Drogen der TCM werden zur Aufnahme in die Ph. Eur. vorbereitet. Bisher wurden neben einer Prüfung auf Aristolochiasäuren (2.8.21) die Monographien Chinesischer-Tragant-Wurzel (*Astragalus mongolicus radix*) und *Stephania-tetrandra*-Wurzel (*Stephaniae tetrandrae radix*) in die Ph. Eur. aufgenommen. Im DAB sind bisher die Monographien Forsythiafrüchte (*Forsythiae fructus*, Lao Qiao), Chinesisches Mutterkraut (*Leonuri herba*, Yi Mu Cao) und Goldfadenwurzelstock (*Coptidis rhizoma*, Hang Lian) enthalten.