

FACHBEREICH LIFE SCIENCE TECHNOLOGIES

Praxisprojekt

im Studiengang

PHARMATECHNIK

gemäß der Bachelorprüfungsordnung für die Studiengänge Industrielle Biotechnologie, Lebensmitteltechnologie, Pharmatechnik und Technologie der Kosmetika und Waschmittel
sowie für die Studiengänge Industrielle Biotechnologie mit Praxissemester, Lebensmitteltechnologie mit Praxissemester, Pharmatechnik mit Praxissemester sowie für die dualen Studiengänge Lebensmitteltechnologie, Pharmatechnik und Technologie der Kosmetika und Waschmittel
an der Hochschule Ostwestfalen-Lippe (BPO BLPK) vom 31. März 2016

„Die Extraktion von Wirkstoffen aus Pflanzen“

- Eine Literaturübersicht über den Prozess und mögliche Vorgehen zum Ziel-

am 05.07.2021

vorgelegt von

Bienvenu Etienne Penka Matr.-Nr. 15390092

Referent: Prof. Dr. Julius Roelcke

Dieses Praxisprojekt umfasst 44 Seiten

Erklärung

Ich erkläre, dass

- alle sinngemäßen Übernahmen aus Arbeiten Dritter mit der Quellenangabe gekennzeichnet sind,
- alle wörtlichen Übernahmen von Textpassagen aus Arbeiten Dritter durch Anführungszeichen und ausführliche Angabe der Belegstelle als Zitat gekennzeichnet sind,
- die vorliegende Arbeit selbständig unter Verwendung der im experimentellen Teil genannten Methoden angefertigt wurde und
- Primärdaten von Experimenten der Arbeit unverändert und in geeigneter Form beigefügt sind.

Lemgo, den 05.07.2021

○ _____

Ort und Datum



Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Aufgabenstellung.....	1
2. Vorbereitung der zu extrahierenden Arzneipflanzen	3
2.1. Ernte von Arzneipflanzen	3
2.2. Vorbehandlung der Pflanzendroge nach der Ernte.....	8
2.3. Prinzipien zur Ausschaltung der Enzymaktivität	9
2.3.1. Inaktivieren der Enzymaktivitäten	10
2.3.2. Irreversible Schädigung von Enzymen.....	11
2.3.3. Ausschaltung der Enzymaktivität nach einer bestimmten Lagerzeit der geernteten Arzneipflanzen.....	13
3. Angaben zur Löslichkeit und Stabilität pflanzlicher Inhaltstoffe	15
3.1. Unterschiedliche Lösungsmittel je nach Pflanzeninhaltsstoffen.....	15
3.2. Hansen Parameter	18
4. Zerkleinerungsgrad der Drogen.....	21
5. Prinzipien der Pflanzenextraktion	24
5.1. Auswaschphase	24
5.2. Extraktionsphase	25
6. Extraktionsmethoden	26
6.1. Mazeration	26
6.1.1. Dimazeration	27
6.1.2. Digestion.....	27
6.1.3. Schüttelmazeration	27
6.1.4. Turboextraktion (Wirbelextraktion)	28
6.1.5. Ultra-Turrax-Extraktion	28
6.1.6. Ultraschallextraktion	29
6.2. Perkolation	29
6.2.1. Reperkolation	31
6.2.2. Soxhletverfahren	31
6.2.3. Gegenstromverfahren	32
6.2.4. Extraktion mit überkritischen Gasen (Hochdruckextraktion)	33
7. Diskussion und Ausblick	36
8. Abkürzungsverzeichnis	38
9. Tabellenverzeichnis	39

10. Abbildungsverzeichnis.....	40
11. Literaturverzeichnis.....	41

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Pflanzliche Drogen bzw. hieraus durch Extraktion hergestellte Arzneiformen dienen seit Urzeiten zur Heilung von Menschen. Heute werden auch unzählige pflanzliche Heilmittel, sogenannte Phytopharmaka, eingesetzt. Auch wenn die moderne Pharmakologie eindeutig charakterisierbare Arzneimittel einsetzt, werden Drogen immer noch in großem Umfang verwendet. Neben der Reinigung der Inhaltsstoffe und der anschließenden Verarbeitung als chemisch reine Substanzen werden auch aus den Drogen gewonnene Auszüge, Tinkturen und Extrakte zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt. Zahlreiche Zubereitungsformen müssen als nicht mehr zeitgemäß betrachtet werden, da Haltbarkeit und Stabilität der Arzneiform nicht sicherzustellen sind. Während die Abgabe von Arzneidrogen für Teezubereitungen in der Praxis eine große Rolle spielt, ist die Anwendung in Form von eingestellten Drogenpulvern (Pulveres titrati) sehr selten. Weiterhin werden Arzneidrogen als Fertigpräparate in Tabletten-, Kapsel-, oder Drageeform auf den Markt gebracht. Des Weiteren dienen pflanzliche Drogen der Herstellung folgender Arzneiformen: Aufgüsse, Dekokte, Mazerate, Tinkturen, Extrakte, aromatische Wässer, Arzneispiritusse, Arzneiöle, Arzneiweine, Sirupe und Auszugssalben. Diese pflanzliche Arzneiformen stellen dann entweder anwendbare Zubereitungen dar oder werden als Zwischenprodukt für die Herstellung weiterer Arzneiformen verwendet. [1][2]

Nur durch ein Extraktionsverfahren können dann die Wirkstoffe von Arzneipflanzen gewonnen werden:

Extraktion kommt vom lateinischen „extrahere“ = herausziehen, herausnehmen und bezeichnet jedes Trennverfahren, bei dem ein Extraktionsmittel verwendet wird, um eine oder mehrere Komponenten aus einem Stoffgemisch herauszulösen. [4]

In der Praxis löst das Lösungsmittel teilweise nicht nur die gewünschte Substanz, sondern auch andere Stoffe aus dem Extraktionsgut heraus, so dass das Extrakt dann durch nachgeschaltete Trennverfahren abgetrennt oder gereinigt werden muss. Das Lösungsmittel darf nicht oder nur in vernachlässigbarem Maße mit dem Extrakt reagieren. [4]

In der laufenden Praxisarbeit geht es um eine Fest-Flüssig-Extraktion, bei der ein flüssiges Extraktionsmittel eine Substanz aus einem festen Gemisch extrahiert.

Als Ausgangsmaterialien zur Extraktion von Wirkstoffen dienen Frischpflanzen, getrocknete Pflanzen, Pflanzenteile (Z.B. Blätter, Samen, Früchte, Rinde, Wurzeln, Harze) oder pflanzliche Rohprodukte. Pflanzenextrakte sollten eine hohe Qualität aufweisen, damit sie für eine spätere Verarbeitung angewendet werden können. Diese Qualität ist in den Monografien der Arzneibücher festgelegt. Zudem geben die Arzneibücher Hinweise zur Lagerung der einzelnen Drogen. Besondere

Lagervorschriften existieren für Drogen, die ätherische Öle enthalten. Sie dürfen nicht in Pulverform aufbewahrt werden, sondern in Metalldosen oder speziellen Kunststoffbeuteln, weil diese die Verflüchtigung von ätherischen Ölen verhindert. [1]

Die Ägypter waren die ersten, die Pflanzen mit dem Ziel ätherische Öle zu gewinnen, destilliert haben [5]. Seitdem haben sich die Extraktionsmethoden verändert und verbessert. Die ätherischen Öle stammen aus verschiedenen Teilen der Pflanzen: Blätter, Wurzeln, Stängel, Knospen, Samen, Pflanzensäfte, Blätter oder die Rinde. Je nach Pflanzenart konzentrieren sich die Öle in unterschiedlichen Bereichen, daher variiert auch die ideale Extraktionsmethode je nach Pflanze.

Ätherische Öle sind flüchtig, nicht wasserlöslich und sie verdampfen schnell, sobald sie an der Luft sind. Es ist daher sehr kompliziert, ätherische Öle zu extrahieren, bevor sie verdampfen. Es gibt jedoch verschiedene Methoden, die die Extraktion von ätherischen Ölen erzielen (Z.B. Destillation, Extraktion durch Lösungsmittel usw.). [1][5]

Die extrahierten Wirkstoffe werden auch als Pflanzenextrakte bezeichnet. Pflanzenextrakte sind konzentrierte Zubereitung in flüssiger, fester oder viskoser Form. Sie werden meist durch Mezeration (Gleichgewichtsextraktion mit Wasser oder Alkohol) oder durch Perkolation (erschöpfende Extraktion mit Wasser oder Alkohol) gewonnen. Der entscheidende Faktor bei der Herstellung liegt in der Wahl des Extraktionsmittels. Wasserlösliche (hydrophile) Bestandteile können mit Wasser extrahiert werden, während fettlösliche (lipophile) Bestandteile aus einem bestimmten Teil der Pflanze mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln extrahiert werden. [3]

Unter dem Titel **„Die Extraktion von Wirkstoffen aus Pflanzen“** sind folgende Aufgaben zu bearbeiten:

1. Vorbehandlung der zu extrahierenden Arzneipflanzen und Prinzipien zur Ausschaltung der Enzymaktivität.
2. Darstellung der unterschiedlichen Lösungsmittel und deren Eigenschaften je nach Pflanzenart.
3. Prinzipien der Pflanzenextraktion
4. Darstellung der unterschiedlichen Extraktionsmethoden

2. Vorbereitung der zu extrahierenden Arzneipflanzen

Zum Erreichen des Ziels von diesem Projekt müssen die Arzneipflanzen vorbereitet werden. Hiermit wäre es wichtig die Arzneipflanzen unter bestimmte Maßnahmen und Perioden zu ernten. Außerdem werden diese dann weiterverarbeitet, um das Ziel bzw. deren Wirkstoffe gewinnen zu können.

2.1. Ernte von Arzneipflanzen

Bei der Sammlung von Arzneipflanzen sind umfangreiche Kenntnisse und Erfahrungen über die jeweiligen Pflanzen erforderlich. Die Inhaltstoffe variieren je nach Standort und sind Schwankungen unterworfen. Die folgenden Faktoren spielen eine wichtige Rolle:

- Genetische Vorbestimmung
- Umwelteinflüsse, wie
 - Nährstoffangebot
 - Bodenbeschaffenheit
 - Licht
 - Wasser
- Erntezeitpunkt

Arzneipflanzen sollten zu einem geeigneten Zeitpunkt geerntet werden, um die bestmögliche Qualität des Ausgangsmaterials zu gewährleisten. Es ist bekannt, dass die Konzentration der benötigten chemischen Inhaltsstoffe (Wirkstoffe) stark von ihrem Entwicklungsstadium des Wachstums sowie der Jahreszeit beeinflusst wird. Der beste Zeitpunkt für die Sammlung/Ernte (Qualität Jahreszeit/Tageszeit) sollte in Abhängigkeit von der Qualität und Quantität der biologisch aktiven Inhaltstoffe bestimmt werden und nicht nach dem gesamten vegetativen Ertrag des angestrebten Heilpflanzenteils bei der Ernte. Bei der Ernte ist darauf zu achten, dass keine Fremdstoffe, Unkräuter oder giftige Pflanzen mit den geernteten Heilpflanzenmaterialien vermischt werden. [7]

Arzneipflanzen sollten unter den bestmöglichen Bedingungen geerntet werden, wobei Tau, Regen oder außergewöhnlich hohe Luftfeuchtigkeit vermieden werden sollte. Findet die Ernte unter feuchten Bedingungen statt, sollte das geerntete Material sofort zu einer Trocknungsanlage im Haus transportiert werden, um die Trocknung zu beschleunigen und mögliche negative Auswirkungen durch erhöhte Luftfeuchtigkeit zu vermeiden, die mikrobielle Gärung und Schimmel begünstigen. [7]

Der Kontakt mit Erde sollte so weit wie möglich vermieden werden, um die mikrobielle Kontamination der geernteten Heilpflanzenmaterialien zu minimieren. Falls erforderlich, können große Falttücher, vorzugsweise aus sauberem Musselin, als Schnittstelle zwischen den geernteten Pflanzen und dem

Boden verwendet werden. Werden die unterirdischen Teile (Z.B. die Wurzeln) verwendet, sollte anheftende Erde von den Arzneipflanzenmaterialien entfernt werden, sobald sie geerntet sind. Die geernteten rohen Arzneipflanzenmaterialien sollten sofort unter sauberen, trockenen Bedingungen transportiert werden. Sie können in sauberen Körben, Trockensäcken, Anhängern, Trichtern oder anderen gut belüfteten Behältern zu einem zentralen Punkt für den Transport zum Verarbeitungsbetrieb gebracht werden. [7]

Jegliche mechanische Beschädigung oder Verdichtung von Arzneipflanzenrohstoffen, wie z.B. das Überfüllen oder Stapeln von Säcken oder Beuteln, die zu Kompostierung oder anderen Qualitätseinbußen führen können, sollten vermieden werden. Zersetzte Arzneipflanzenmaterialien sollten während der Ernte, der Nacherntekontrolle und der Verarbeitung identifiziert und verworfen werden, um eine mikrobielle Kontamination und einen Verlust der Produktqualität zu vermeiden. [7]

Verschiedene Pflanzenteile wie Wurzeln, Rhizome, Zwiebeln, Rinde, Blätter, Früchte und Samen werden gesammelt, verarbeitet und zur Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln verwendet. Die Techniken und der Zeitpunkt der Ernte variieren je nach Art und Pflanzenteil: [6]

a. Wurzel und Rhizome

Es werden bei Einjährigen kurz vor der Blüte, bei Zweijährigen im Herbst oder Winter nach dem ersten Wachstumsjahr und bei mehrjährigen Pflanzen im Herbst oder Winter nach dem zweiten oder dritten Jahr des Wachstums geerntet. [6] Ein typisches Beispiel ist der Blasse Sonnenhut (*Echinacea pallida*), dessen Wurzeln im Spätherbst des dritten Jahrs nach Entfernung des Laubs durch Rodung geerntet werden. Die Droge hat eine immunstimulierende Wirkung. Zubereitungen und Extrakte werden peroral als unterstützende Therapie bei Erkältungen, Grippe und chronischen Entzündungen sowie lokal zur Wundbehandlung und bei entzündlichen Hauterkrankungen eingesetzt. [8][9]



Abbildung 1.: Wuchsform eines Blasser-Sonnenhuts (*Echinacea Pallida*) [nach 9]

Die Wurzel werden von dem Hauptstamm oder der Pfahlwurzel mit einem großen Abstand von mindestens 30 cm ausgegraben. Das Durchtrennen der Pfahlwurzel wird vermieden. Nicht alle Wurzel der Pflanze sind zu sammeln, sondern nur die Seitenwurzel. [6]



Blasser-sonnenhut-Wurzel (*Echinacea pallida* radix) sind

- die unterirdischen Teile von *Echinacea pallida*,
- ganz oder geschnitten,
- getrocknet und
- mit einem bestimmten Mindestgesamtgehalt an Echinacosid.

Der Blasser Sonnenhut mit der Einstufung „Traditional use“ nach Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) ist als bestimmter Extrakt (Trockenextrakte, Tinkturen) zu gewinnen. Er kann aber sowohl in fester Form (z.B. als Tabletten) als auch in flüssiger Form (z.B. als Saft) eingenommen werden. [9]

Abbildung 2.: Geerntete Wurzel eines Blassern Sonnenhuts (*Echinacea pallida*) [nach 9]

b. Blätter

Die Ernte sollte bei trockenem Wetter erfolgen, während die Pflanze blüht. [6] Ein Beispiel sind die Efeublätter (*Hedera Helix* L.), die im Frühjahr und Sommer geerntet und getrocknet werden. Die Efeublätter haben einen bestimmten Mindestgehalt an Hederacosid C. und wirken nach Angaben des HMPC bei produktivem (Schleimproduzierendem) Husten schleimlösend. [10][11]



Abbildung 3.: Gewöhnlicher Efeu (*Hedera Helix*); Aussehen der Wuchs- und Blattform [18]



Abbildung 4.: Geerntete, getrocknete Efeublätter (Hederae Folium) [nach 11]

Einzelne Blätter sind zu zupfen, statt Blätter zu streifen. Die Verwendung von scharfen Scheren für Blätter ist zu vermeiden. Das Sammeln von Blättern am Morgen liefert bei einigen Pflanzen eine hohe Produktqualität. Die Ernte der Blätter sollte vor oder zum Zeitpunkt der Blüte gemacht werden, soweit nicht anders angegeben. [6] Die Abbildung Nummer 4 zeigt geerntete Efeublätter, die als ganze Blätter getrocknet sind. Sie können

dann zerkleinert bzw. weiterverarbeitet werden, um deren Wirkstoffen mithilfe einer Extraktionmethode gewinnen zu können.

c. Blüten

Die Ernte sollte bei trockenem Wetter und in den frühen Stunden des Tages erfolgen, nachdem sich die Reife aufgelöst hat. Die Königskerzenblüten/Wollblumen (Verbasci flos) werden hier als Beispiel genannt. Die Blüten werden an trockenen Tagen im Juli und August gesammelt. Die Königskerzenblüten werden als pflanzliche Drogen eingesetzt, weil sie die Symptome bei Halsschmerzen verbunden mit trockenem Reizhusten und Erkältungen lindern. Die Blüten sollten vorsichtig geerntet werden, ohne den Hauptstamm der Pflanze zu beschädigen. Die Blüten müssen geerntet werden, wenn sie sich gerade geöffnet haben oder kurz danach, um ihr Aroma einzufangen. Sofort nach der Ernte in dünnen Schichten ausbreiten und an einem luftigen, schattigen Ort trocknen. Bei unsachgemäßer Lagerung verfärben sich getrocknete Blüte leicht und setzen Schimmel an. Wenn sich Schimmel auf den Blüten bilden, dürfen sie nicht mehr verwendet werden. [6][12][13]



Abbildung 5.: Aussehen einer Großblütigen Königskerze (Verbascum densiflorum): Die linke Seite zeigt die Wuchsform, Blütenstand in der Mitte und Blüte einer Königskerze an der rechten Seite [nach 13]

d. Samen und Früchte

Die Sammlung sollte erfolgen, wenn die Früchte voll ausgewachsen und reif sind, bis sie anderweitig benötigt werden. [6] Flohsamen (*Plantago Psyllium*) können hier als Beispiel betrachtet werden. Die Ernte findet von Juni bis Oktober statt. Danach werden die Samenkapseln zerkleinert und das Psyllium durch Fächerwirbel extrahiert. Flohsamen werden gebraucht, um chronische Verstopfungen zu behandeln. Die Verstopfung sollte keine organischen Ursachen haben. Sie werden auch zur Behandlung von Zuständen wie Analfissuren, Hämorrhoiden oder nach Operation am Anus oder Rektum eingesetzt, bei denen ein weicherer und glitschigerer Stuhl erwünscht ist, um die Schmerzen beim Passieren zu lindern. [14][15]



Abbildung 6.: Aussehen von Flohsamen (*Plantago psyllium*): Die linke Seite zeigt die Wuchsform, Blütenstand in der Mitte, geerntete und getrocknete Samen an der rechten Seite [nach 15]

Um die Ausbreitung von Samen zu vermeiden, ist es von Vorteil, etwas früher zu sammeln. In Waldgebieten sollten Früchte nur von einigen Bäumen gesammelt werden, und andere Früchte werden vollständig für die Regeneration überlassen.

Es wird nicht empfohlen, die Zweige des Baumes oder Strauches abzuschneiden, weil sie das Sammeln von Früchten und Samen erleichtern. [6]

e. Einjährige Kräuter/ganze Pflanze

Einjährige Kräuter sollten zum Zeitpunkt des Blütebeginns geerntet werden. Es sollte nie die gesamte Population auf einer bestimmten Fläche geerntet werden. Ein ausreichender Bestand sollte zur Regeneration belassen werden, um zukünftige Sammlungen zu ermöglichen. [6]

f. Zwiebeln

Im Spätherbst, lange nachdem die Pflanze geblüht und gefruchtet hat. Die Zwiebeln sollten in einem beträchtlichen Abstand von der Hauptpflanze ausgegraben werden. Reife große Zwiebeln sind einzusammeln, während die kleinen Zwiebeln zur Regeneration zurückgelassen werden. Die Zwiebeln und Wurzeln sollten gesammelt werden, nachdem die Samen abgefallen sind, sofern nicht anders angegeben. Dies erleichtert die Regeneration der Art. [6]

g. Rinde

Sie werden im Herbst (nach dem Laubfall) oder Frühjahr (vor der Blattentwicklung) geerntet. Ein passendes Beispiel hier wäre den Chinarindenbaum (*Cinchona pubescens*). Die Rinde wird in langen vertikalen Streifen mit einer dünnen flexiblen Klinge oder einem Buschmesser entfernt. Die Stammrinde sollte nicht erneut vom selben Baum entnommen werden, nur falls man ihr ausreichend Zeit für eine vollständige Regeneration gegeben hat. Das Abschneiden ganzer Rinde um den Baum herum ist nicht empfohlen. [6]

2.2. Vorbehandlung der Pflanzendroge nach der Ernte

Bei der Ernte von kultivierten oder gesammelten Wildarzneipflanzen sowie beim Trocknen unterliegen die Drogen einer Vielzahl von Verunreinigungen, die vor der Weiterverarbeitung entfernt werden müssen. Die Sichtkontrolle und das Handverlesen gelten nach wie vor als günstigste Methoden, um Verfälschungen, Verwechslungen und Beimischungen von Fremdbestandteilen zu erkennen und zu entfernen. Eventuell vorhanden Metallteile werden durch Metallabscheider aussortiert. [16]

Die Drogen enthalten immer mehr oder weniger natürlich vorkommende apathogene und pathogene Mikroorganismen und Schadinsekten (Stabläuse, Käfer, Motten, usw.) sowie deren Larven und Eier. Eine Keimreduzierung und Entwesung (Abtötung von Schadinsekten) ist daher aus hygienischen Gründen, aber auch aus wirtschaftlichen Gründen zur Vermeidung von Verlusten bei der Medikamentenlagerung angezeigt. In der Vergangenheit wurde Ethylenoxid eingesetzt, dessen Vorteil darin besteht, dass es keimreduzierend und gleichzeitig desinfizierend wirkt. Problematisch sind die Entfernung von Restmengen des Gases und die Analyse auf Gasspuren in der Droge. Veränderung der Drogeninhaltsstoffe durch die Reaktion mit Ethylenoxid können durch geeignete Begasungsbedingungen, die durch Vorversuche ermittelt werden müssen, weitgehend reduziert, aber kaum vollständig ausgeschlossen werden. Ethylenoxid ist im Gemisch mit Luft explosiv, stark haut- und

schleimhautreizend und krebserregend. Seine Verwendung zur Begasung von Drogen ist seit 1988 verboten. [16][17]

Andere Methoden, wie z.B. der Einsatz von ionisierender Strahlung, Alkoholdämpfen oder Dampfdrucksterilisation, haben ebenfalls den Nachteil, die Drogen zu verändern. Neuerdings wird die CO₂-Druckbehandlung (PEX-Methode/Verfahren) empfohlen. Eine kurzzeitige Druckbehandlung (10-30 bar) mit anschließender schneller Druckentlastung tötet Käfer und deren Larven ab. Insekteneier erfordern einen höheren Druck (20-50 bar) oder eine längere Einwirkzeit. Mit Hilfe dieses Verfahrens (CO₂-Druckbehandlung) können sowohl apathogene als auch pathogene Mikroorganismen und Insekten in den Pflanzendrogen gut abgetötet werden. Die Anwendung dieses Verfahrens ist vorteilhaft, weil keine gesundheitsschädlichen Restmengen an CO₂ in der Droge belassen werden. Darüber hinaus gibt es keinerlei Veränderungen bei den Inhaltsstoffen der Drogen. Das Verfahren ist zudem sehr kostengünstig und umweltfreundlich. [16]

2.3. Prinzipien zur Ausschaltung der Enzymaktivität

Die enzymatischen Prozessen in der lebenden Pflanze sind notwendig, da sie zu wertvollen Pflanzeninhaltsstoffen führen, die für therapeutische Zwecke genutzt werden. Sie haben bei der Trocknung und Lagerung von Drogen einen grundsätzlich qualitätsmindernden Charakter. Dies gilt insbesondere für enzymatische Reaktionen, die darauf abzielen, pharmakologisch wirksame Verbindungen teilweise oder vollständig zu inaktivieren oder zumindest diese enzymgesteuerten Prozesse zu reduzieren und damit dem Erhalt der eigentlichen Pflanzeninhaltsstoffe während der Lagerung zu dienen; man spricht hier von Wirkstoffstabilisierung/Drogenstabilisierung. Wasserhaltige Extrakte und Presssäfte müssen stabilisiert werden. Enzyme beschleunigen biologische Prozesse und zeichnen sich durch einen hohen Wirkungsgrad und Substratspezifität aus. Alle Enzyme haben aktive Zentren, die für chemische Reaktionen verantwortlich sind. Typisch ist ihre Empfindlichkeit gegen hohe Temperaturen (über 60 °C) und Alkohole. Dies führt zur Möglichkeit der Inaktivierung oder irreversiblen Schädigung der Enzyme. Die besonderen Eigenschaften der Enzyme werden für deren Inaktivierung ausgenutzt. [16] Die Enzymaktivitäten können entweder durch bestimmte Maßnahmen inaktiviert oder vollständig geschädigt werden.

2.3.1. Inaktivieren der Enzymaktivitäten

Die Enzymaktivitäten können durch mehrere Methoden inaktiviert werden. Die Inaktivierung kann durch den Wasserentzug, Änderung des PH-Wertes oder Ausfällung und Entfernung der Enzyme usw. erreicht werden. [16]

2.3.1.1. Wasserentzug

Es ist wichtig, dass die optimale Temperatur der Enzyme beim Entzug von Wasser durch Wärmezufuhr schnell übersprungen wird. Außerdem sind die Enzyme in getrockneten Präparaten viel unempfindlicher gegenüber hohen und niedrigen Temperaturen. [16]

2.3.1.2. Änderung des pH-Wertes

Jedes Enzym hat sein eigenes spezifisches pH-Optimum. Ändert sich der pH-Wert weit über dieses Optimum hinaus, wird das Enzym in ähnlichem Maße geschädigt wie durch extreme Temperaturänderungen. pH-Änderungen lösen die Wasserstoffbrückenbindungen in den Aminosäureketten auf. Dadurch wird der Zusammenhalt der Ketten geschwächt. Die Einstellung des pH-Wertes von Präparaten auf ein geeignetes Niveau führt auch zu der Möglichkeit, die Reaktivität von Enzymen zu reduzieren oder zu eliminieren. Die Abbildung 7 repräsentiert den Bereich des pH-Optimums einer Enzymaktivität als Beispiel. Außerhalb dieses Bereiches finden keine Enzymaktivitäten statt. Bei radikalen Änderungen des pH-Wertes, werden die intramolekularen Molekülbindungen gestört. Dieser Vorgang führt zur Destabilisierung der Proteinstruktur (Denaturierung). [16][19]

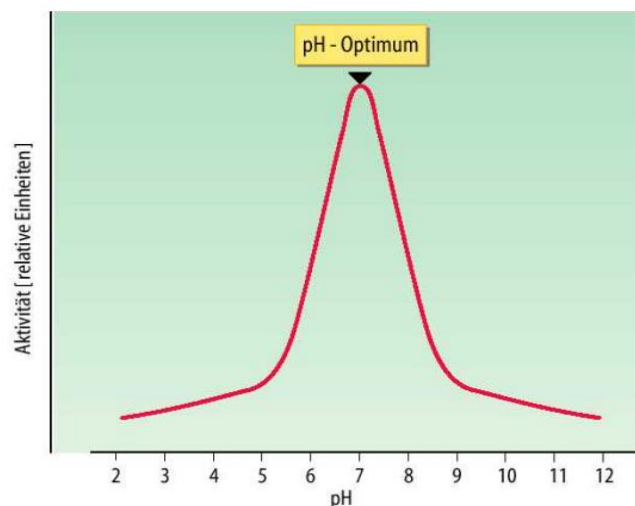


Abbildung 7.: pH-Optimum einer Enzymaktivität als Beispiel [nach 19]

2.3.1.3. Ausfällen und Entfernung der Enzyme

Die Fällung von Enzymen ist bei der Extraktion von Naturstoffen weit verbreitet. Die Fällung kann z.B. mit Ammoniumsulfat (z.B. bei der Extraktion von reinen Glykosiden) oder durch organische Lösungsmittel, die mit Wasser mischbar sind, durchgeführt werden. Bei der Verwendung von organischen, wasserfreien Lösungsmitteln zur Extraktion von Pflanzenstoffen werden keine Enzyme nachgewiesen. [16]

2.3.2. Irreversible Schädigung von Enzymen

Bei der irreversiblen Schädigung von Enzymen werden Substanzen (z.B. Ethanol, Enzymgifte, und Hitze usw.) angewendet, die das Coenzym angreifen oder das Enzymprotein irreversibel denaturieren. [16]

2.3.2.1. Hitze

Das Wirkungsoptimum von Pflanzenenzymen liegt meist bei Raumtemperatur. So werden sie in wässrigen Lösungen bei Temperaturen über 60 °C irreversibel geschädigt. [16]

2.3.2.2. Ethanol

Ethanol denaturiert Enzyme. Auch kalter Alkohol hat eine solche Wirkung. Besser geeignet sind siedender Alkohol oder Alkoholdämpfe. In der Schweizer Pharmakopöe sind einige Drogen auf diese Weise stabilisiert (Baldrianwurzel, Wermutkraut). Ausländische Pharmakopöen, z.B. Ph. Franc. IX, führen stabilisierte Alkoholaturen auf. Unzerkleinerte, frische Pflanzenteile werden hierbei zunächst mit siedendem Ethanol etwa 20 Minuten stabilisiert, wobei bereits eine Teilextraktion erfolgt. Nach anschließender Zerkleinerung des Drogenmaterials wird die Hauptextraktion mit demselben Ethanol durch Erhitzen für weitere 20 Minuten durchgeführt. [16]

2.3.2.3. Enzymgifte (Enzyminhibitoren)

Enzymgifte sind chemische Verbindungen, die Enzyme irreversibel schädigen und damit generell Enzymreaktionen hemmen. Sie sind für pharmazeutische Zwecke wenig geeignet. In jedem Fall dürfen sie nur in Konzentrationen verwendet werden, die sicher nicht gesundheitsschädigend sind. Neben Formaldehyd sind starke Säuren und Laugen zu nennen, sowie alle eiweißfällenden Substanzen, z.B. Trichloressigsäure. Viele Enzyminhibitoren sind allgemeine Katalysatorgifte. [16]

Irreversible Enzymhemmung ist in der Regel das Ergebnis einer kovalenten Bindung des Inhibitors an das aktive Zentrum des Enzyms. Praktisch alle irreversiblen Enzyminhibitoren sind toxisch, unabhängig davon, ob es sich um natürliche oder synthetische Substanzen handelt. [20] Die untere Abbildung zeigt den Reaktionsvorgang zwischen dem Enzym und dem Inhibitor.

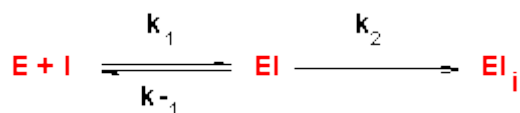


Abbildung 8.: Reaktionsschema eines Enzyms und Inhibitors [nach 20]

Als Enzyminhibitoren (Enzymgifte) wirken neben Stoffwechselzwischenprodukten auch therapeutische oder toxische Wirkstoffe wie AChE-Hemmer, Acetazolamid und α -Methyldopa sowie sogenannte Mechanismus unterstützte Inhibitoren oder Selbstmordinhibitoren bzw. Selbstmordsubstrate. Irreversibel wirkende Inhibitoren, die auf Aminosäuren im aktiven Zentrum von Enzymen abzielen, werden auch als Affinitätsmarker bezeichnet. [20]

2.3.3. Ausschaltung der Enzymaktivität nach einer bestimmten

Lagerzeit der geernteten Arzneipflanzen

Es ist wichtig zu erwähnen, dass es einige Heilpflanzen gibt, die nach der Ernte für eine gewisse Zeit gelagert werden müssen. Der Grund dafür ist, dass die Inhaltsstoffe solcher Heilpflanzen erst nach einer gewissen Lagerzeit eine geeignete Menge (in %) erreichen. Typische Beispiele sind Hopfenzapfen und Faulbaumrinde usw. [21][23]

Hopfenzapfen

Hopfenzapfen sind die getrockneten, weiblichen Blütenstände von *Humulus lupulus* L. (Familie: Cannabaceae). Die Arzneipflanzen-Zubereitungen aus Hopfenzapfen werden nach HMPC bei Schlafstörungen und für die Besserung des Befindens bei nervlichen Belastungen angewendet. [21][22]

Die Hopfenzapfen, die für pharmazeutische Zwecke verwendet werden, sollten mindestens die prozentuale Menge ihrer Inhaltsstoffe enthalten. Dieser Prozentsatz entsprechend Tabelle 1 wird erst nach der Lagerzeit der geernteten Arzneipflanzen erreicht. Die Arzneipflanzen aus Hopfenzapfen werden über ein Jahr lang (>1 Jahr) gelagert, damit sowohl die Bitterstoffen (α -Bittersäuren und β -Bittersäuren) als auch Flavonoide (Xanthohumol) mit Hilfe der Enzymaktivität ihren prozentualen Anteil erreichen. Gelagerte Hopfen (>1 Jahr), Hopfenextrakte und Fertigarzneimittel, die Hopfenextrakte enthalten, enthalten ohne besondere Vorkehrungen keine nachweisbaren Mengen an echten Bitterstoffen. [21]

Tabelle 1.: Mindestens zu erreichender Prozentansatz der Inhaltsstoffe von Hopfenzapfen nach der Lagerzeit [nach 21]

Inhaltstoffe		Mindestens zu erreichender Prozentansatz [%]
Bitterstoffe	α -Bittersäuren	0,82
	β -Bittersäuren	0,43
Flavanoide	Xanthohumol	0,28

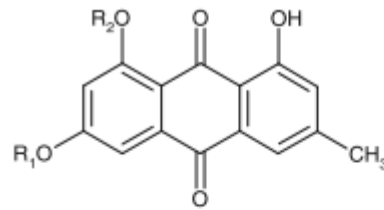
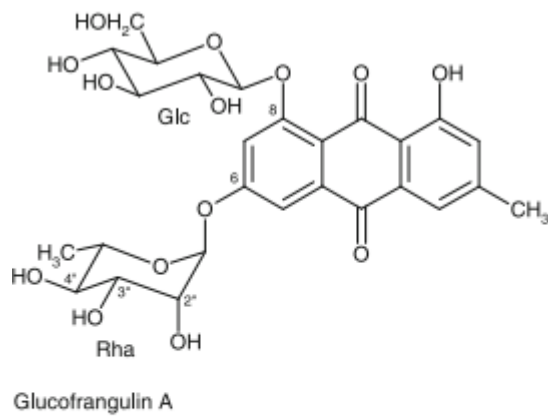
Faulbaumrinde

Faulbaumrinde (*Fragulae cortex* phEur 6) besteht aus der getrockneten Rinde Stämme und Zweige von *Rhamnus frangula* L. Der Faulbaum wächst als 1-4 m hoher, schwach verzweigter Strauch, selten als kleiner Baum. Die derben, ganzrandigen Blätter sind durch 6-10 deutlich sichtbare Seitennerven gekennzeichnet. Die grünlich-weißen Blüten stehen in Büscheln in den Blattachseln und entwickeln sich zu erbsengroßen, schwarzblauen Beeren. Der Faulbaum ist in ganz Europa und Westasien verbreitet. Faulbaumrinde (s. Abb. 9) Zubereitungen nach HMPC werden kurzzeitig zur Behandlung von gelegentlicher Verstopfung (Obstipation) eingesetzt. [23][24]

Die Rinde lässt sich leicht von den schwachen Verzweigungen des Strauches abziehen. Die Rinde ist leicht vom Stamm und den Ästen zu entfernen. Sie wird in der Sonne getrocknet und muss dann mindestens 1 Jahr trocknen gelagert oder für einige Stunden unter Luftzufuhr auf eine höhere Temperatur (80 -100 °C; künstliche Alterung) erhitzt werden. Die Art der Veränderungen, die während der Lagerung oder Erwärmung stattfinden, wird durch eine einfache Tüpfelreaktion angezeigt: Behandelte Rinde färbt sich sofort rot, wenn sie mit Kalkwasser betupft wird. Sofort rot, während frische Rinde erst nach vorheriger Oxidation, z.B. mittels einer Peroxidlösung, rot wird. Diese einfache Reaktion zeigt an, dass bei der Lagerung oder dem Erhitzen der Faulbaumrinde die oxidierte Form der Anthachinone (entsprechend der Abbildung 10 auf der nächsten Seite) entsteht. [23]



Abbildung 9.: Faulbaumrinde (*Frangulae cortex*) [nach 24]



R ₁	R ₂	
Rha	Glc	Glucofrangulin A
Rha	H	Frangulin A
Api	Glc	Glucofrangulin B
Api	H	Frangulin B
Xyl	H	Frangulin C
H	Glc	Frangulaemodiglucosid
H	H	Frangulaemodin

Glc = β -D-Glucopyranose; Rha = α -L-Rhamnopyranose;
 Api = β -D-Apiose; Xyl = β -D-Xylopyranose

Abbildung 10.: Oxidierte Form der frischen Faulbaumrinde nach der Lagerung bzw. dem Erhitzen
 [nach 23]

3. Angaben zur Löslichkeit und Stabilität pflanzlicher Inhaltstoffe

3.1. Unterschiedliche Lösungsmittel je nach Pflanzeninhaltsstoffen

Aus technologischer Sicht sind die Löslichkeit und Stabilität pflanzlicher Inhaltstoffe wesentliche Eigenschaften, deren Berücksichtigung für die Gewinnung entsprechender Arzneiformen unerlässlich ist. Da viele Pflanzenstoffe Wasser- oder alkohollöslich sind, werden als Extraktionsflüssigkeiten bevorzugt Wasser oder Ethanol verwendet. [25]

Lipophile Lösungsmittel

Lipophile Naturstoffe können mit lipophilen Lösungsmitteln extrahiert werden. Extraktöle und Extraktalben werden durch Extraktion mit fetten Ölen und geschmolzenen Fetten gewonnen. Ein Beispiel ist Johanniskrautöl, das durch Extraktion der löslichen Bestandteile mit Olivenöl gewonnen wird. [25]

Hydrophile Lösungsmittel

Wasser

Während Wasser für viele therapeutisch genutzte Wirkstoffe eine beachtliche Extraktionskraft besitzt, kann es auch erhebliche Mengen an Ballaststoffen aufnehmen. Ein weiterer Nachteil ist, dass hydrolytische und enzymatische Spaltreaktionen zu einem schnellen Abbau der Wirkstoffe führen können. Außerdem sind wässrige Lösungen leicht von mikrobiellem Befall betroffen. Schließlich besteht gelegentlich auch die Gefahr, dass die Quellung zu stark sein kann, so dass Wirkstoffe vom Drogenmaterial hartnäckig zurückgehalten werden [25]

Ethanol

Ethanol lässt die Zellmembranen nicht aufquellen und stabilisiert gelöste Wirkstoffe. Außerdem fällt Ethanol Proteine aus und hemmt damit auch die Aktivität von Enzymen. Als Extraktionsflüssigkeiten werden meist Mischungen verschiedener Lösungsmittel, insbesondere Ethanol-Wasser-Gemische, verwendet. Mit Ethanol (70 % [V/V]) lässt sich sehr oft eine optimale Wirkstoffausbeute erzielen, wobei Ballaststoffe nur zu einem geringen Teil in die Extraktionsflüssigkeit überführt werden. [25]

Tabelle 2.: Einteilung einiger lipophilen und hydrophilen Lösungsmittel zur Extraktion von Pflanzeninhaltsstoffen [nach 25]

Lipophile Lösungsmittel	Hydrophile Lösungsmittel
Olivenöl	Wasser
Ether	Ethanol
Chloroform	Wasser-Ethanol-Gemische
Dichlormethan	Essigsäure
Benzol	Methanol usw.
Petrolether	
Fette Öle usw.	

Die Wahl des Lösungsmittels hängt von dem zu extrahierenden pflanzlichen Inhaltsstoff ab. Arzneipflanzen bestehen also aus mehreren Inhaltsstoffen, die durch ein Extraktionsverfahren aus verschiedenen Lösungsmitteln gewonnen werden können. Die folgende Tabelle 3 gibt Auskunft über die verschiedenen Inhaltsstoffe und die für ihre Extraktion verwendeten Lösungsmittel. [25]

Tabelle 3.: Angaben zur Löslichkeit der verschiedenen Pflanzeninhaltsstoffen [nach 25]

Inhaltsstoffe	Angaben zur Löslichkeit
Glykoside	<p>→ Sind im Allgemeinen in Wasser und Ethanol gut löslich</p> <p>→ Sind in Ether, Chloroform oder Benzol vielfach unlöslich</p>
Saponine	<p>→ Die Saponine, die Kolloidlöslich sind und Glykosidcharakter haben, verhalten sich ähnlich wie die Glykoside.</p>
Bitterstoffe	<p>Die Löslichkeit von Bitterstoffen ist aufgrund ihrer heterogenen chemischen Struktur sehr unterschiedlich.</p> <p>→ Einige sind leicht in Wasser löslich.</p> <p>→ Andere sind in organischen Lösungsmitteln löslich, meist wird Ethanol verwendet.</p>
Gerbstoffe	<p>→ Sind in Aceton, Wasser und Essigester leicht löslich</p> <p>→ Sind weniger gut in Ether, Chloroform und Benzol löslich</p>
Ätherische Öle	<p>→ Sind in absolutem Ethanol, Ether, Petrolether und Chloroform sowie in fetten Ölen leicht löslich.</p> <p>→ Sind in Wasser dagegen sehr wenig löslich</p>
Ballaststoffe	<p>→ Sind in Wasser und Ethanol gut löslich</p> <ul style="list-style-type: none"> Ethanolische Auszüge enthalten Harze, Balsame und Chlorophyll, aber teilweise auch organische Säuren, anorganische Salze und Zucker. Wässrige Auszüge können Zucker, Schleimstoffe, Amine, Vitamine, organische Säuren, anorganische Salze sowie Eiweißabbauprodukte enthalten
Alkaloide	<p>→ Alkaloide und andere stickstoffhaltige Basen sind im Allgemeinen in lipophilen, deren Salze in hydrophilen Lösungsmitteln löslich. In den Pflanzen liegen die Alkaloide meist als Salze organischer Säuren (Tartrate, Citrate) vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Alkaloidsalze sind in Wasser, Ethanol bzw. Wasser-Ethanol-Gemische gut löslich Nach Laugenzusatz liegen die Alkaloide in der Basenform vor. Die Extraktion erfolgt dann mit lipophilen Lösungsmitteln (z.B.: Ether, Chloroform, Dichlormethan) Liegen die Alkaloide an Gerbstoffe oder an solche Pflanzensäuren gebunden vor; deren Salze schwer wasserlöslich oder unlöslich sind, lassen sie sich durch Zufügen eines Überschusses von Säuren (z.B. Salzsäure, Weinsäure usw.) in Wasser- bzw. ethanollösliche Salze überführen.

3.2. Hansen Parameter

(Hansen Löslichkeitsparameter – Hansen solubility Parameter (HSP))

Die Löslichkeitsparameter von Hansen wurden von Charles M. Hansen in seiner Doktorarbeit von 1967 entwickelt, um vorherzusagen, ob sich ein Material in einem anderen auflöst und eine Lösung bildet. Sie basieren auf der Idee, dass sich Gleiches dort auflöst, wo ein Molekül "wie" ein anderes definiert wird, wenn es sich auf ähnliche Weise an sich selbst bindet. [26][27]

Insbesondere erhält jedes Molekül drei Hansen-Parameter, die jeweils allgemein in $[\text{MPa}^{1/2}]$ gemessen werden: [26]

- δ_d Die Energie aus **Dispersionskräften** zwischen Molekülen
- δ_p Die Energie aus der **dipolaren** intermolekularen Kraft zwischen Molekülen
- δ_h Die Energie aus **Wasserstoffbrücken** zwischen Molekülen [26][27]

Diese drei Parameter können als Koordinaten für einen Punkt in drei Dimensionen behandelt werden, der auch als Hansen-Raum bekannt ist (Abb. 10). [26,27]

In der Realität befinden sich die schlechten Lösungsmittel oder Nicht-Lösungsmittel in der Nähe des

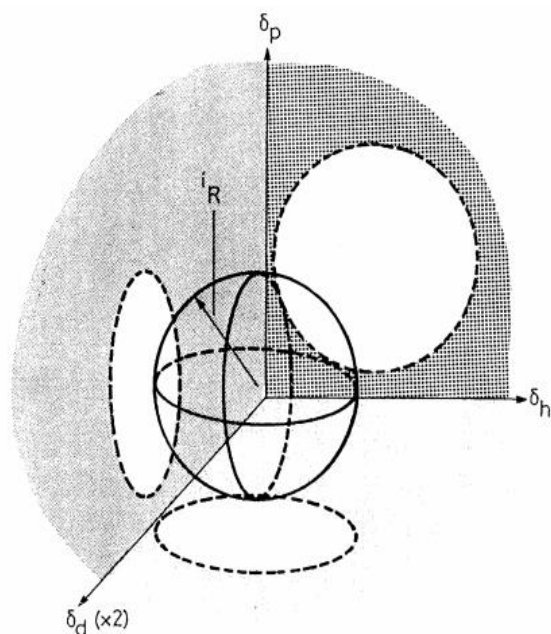


Abbildung 11.: Darstellung einer Hansen-Parameter-Löslichkeitskugel (Hansen-Raum) und ihrer Projektion auf drei axiale Ebenen [nach 26]

Randes der Kugel oder am Rand der Kugel, während sich das beste Lösungsmittel in der Mitte befinden sollte. [27]

Eine experimentelle Vorbestimmung der Energie aus Dispersionskräften zwischen Molekülen (δ_d), der Energie aus der dipolaren intermolekularen Kraft zwischen Molekülen (δ_p) und der Energie aus Wasserstoffbrücken zwischen Molekülen (δ_h) wäre notwendig, um den Abstand (R_a) zwischen Hansen-Parametern im Hansen-Raum zu berechnen. [28]

Je näher zwei Moleküle in diesem dreidimensionalen Raum sind, desto wahrscheinlicher lösen sie sich ineinander auf. Um festzustellen, ob die Parameter von zwei Molekülen (normalerweise einem Lösungsmittel und einem Polymer) im Bereich liegen, wird der zu lösenden

Substanz ein Wert gegeben, der als Wechselwirkungsradius (**R₀**) bezeichnet wird. Dieser Wert bestimmt den Radius der Kugel im Hansen-Raum und ihr Zentrum sind die drei Hansen-Parameter. Zur Berechnung des Abstandes (**R_a**) zwischen Hansen-Parametern im Hansen-Raum wird die folgende Formel verwendet: [26][27]

$$(R_a)^2 = 4 * (\delta_{d2} - \delta_{d1})^2 + (\delta_{p2} - \delta_{p1})^2 + (\delta_{h2} - \delta_{h1})^2, \text{ wobei}$$

$$R_a = \sqrt{4 * (\delta_{d2} - \delta_{d1})^2 + (\delta_{p2} - \delta_{p1})^2 + (\delta_{h2} - \delta_{h1})^2}$$

[nach 26][27]

Die obige Gleichung wurde vom Wissenschaftler „Skaarup“ entwickelt. Diese Gleichung wurde aus Plots von experimentellen Daten entwickelt, bei denen sich die Konstante „4“ als zweckmäßig erwies und die Löslichkeitsdaten korrekt als eine Kugel darstellte, die die guten Lösungsmittel umfasste. Wenn die Skala für den Dispersionsparameter verdoppelt wird, ergeben sich im Vergleich zu den anderen beiden Parametern im Wesentlichen kugelförmige statt sphärische Löslichkeitsbereiche, was die zweidimensionale Darstellung und Visualisierung wesentlich erleichtert. Natürlich gibt es auch Grenzbereiche, in denen Abweichungen auftreten können. Diese betreffen meist die größeren Molekülspezies als weniger effektive Lösungsmittel im Vergleich zu ihren kleineren Gegenstücken, die den Löslichkeitsbereich definieren. In ähnlicher Weise erscheinen kleinere molekulare wie Aceton, Methanol, Nitromethan und andere oft als Ausreißer, indem sie ein Polymer auflösen, obwohl sie Löslichkeitsparameter haben, die sie in einem größeren Abstand als dem experimentell ermittelten Radius der Löslichkeitssphäre, R₀, platzieren. [27]

Es ist offensichtlich, dass die Löslichkeit oder hohe Affinität erfordert, dass R_a kleiner als R_o ist. Die Kombination mit dem Wechselwirkungsradius ergibt die **relative „Energiedifferenz“ (RED)** des Systems: [27]

$$RED = \frac{R_a}{R_o} [-]$$

[nach 27]

Tabelle 4.: Bewertung der Löslichkeit oder Affinität eines Systems in Bezug auf die Berechnung der RED-Zahl [nach 27]

Ergebnis der RED-Zahl	Bedeutung des Ergebnisses
RED gleich Null (0)	➔ Keine Energiedifferenz
RED ist kleiner als 1 (RED <1)	➔ Die Moleküle sind gleich und lösen sich sehr gut auf (bzw. zeigen eine hohe Affinität an)
RED gleich oder nahe 1	➔ Das System löst sich teilweise auf. Also, es besteht eine Grenzbedingung.
RED ist progressiv größer als 1 (RED >1)	➔ Das System löst sich nicht auf. Das System zeigt also eine niedrigere Affinität zur Löslichkeit an.

Hansen Löslichkeitsparameter (HSPs) werden verwendet, um molekulare Affinität, Löslichkeit und Löslichkeitsbezogene Phänomene vorherzusagen. Moleküle mit ähnlichen Hansen-Löslichkeitsparameter (HSPs) haben eine hohe Affinität zueinander. [27]

4. Zerkleinerungsgrad der Drogen

Unter der Grundoperation Zerkleinerung versteht man das Zerteilen fester Körper in kleinere Partikeln unter Einsatz von mechanischen Kräften z.B. durch Brechen, Mahlen oder Zerschneiden. In der pharmazeutischen Technologie dient die Zerkleinerung hauptsächlich der Homogenisierung von Wirk- und Hilfsstoffen auf ein in der Regel vorgegebenes Partikelgrößenspektrum. [29]

Die Zerkleinerung ist ein komplexer, wissenschaftlich schwer fassbarer Vorgang. Es spielen nicht nur die durch die Zerkleinerungsgeräte ausgeübten mechanischen Krafteinwirkungen, wie Reib- oder Scherbeanspruchungen durch Druck oder Schub zwischen zwei Flächen, Prall- oder Schlagbeanspruchung gegen eine Fläche sowie Schneideeffekte eine Rolle. Auch der Zerkleinerungswiderstand des zu zerkleinernden Materials, wie Festigkeit, Härte, Zähigkeit, Elastizität, und Sprödigkeit sind zu beachten. Diese Materialeigenschaften hängen mit der Ordnung oder Unordnung des strukturellen Aufbaues zusammen. Kristallgitterfehler können, genauso wie ein Sprung in einer Vase, eine leichtere Zerkleinerung zur Folge haben. Ebenso wirken Hohlräume oder Fremdstoffeinschlüsse. Das Verformungs- oder Zerkleinerungsverhalten eines Stoffes ist aber keine konstante Materialeigenschaft, sondern durch Temperatur, Feuchtigkeit, Beanspruchungsgeschwindigkeit der Geräte, Mahlgutmenge und ähnliche äußere Faktoren beeinflussbar. [29]

Das Zerkleinern ist ein energetisch aufwendiger Prozess. Je mehr neue Oberflächen geschaffen werden oder je höher der Zerkleinerungsgrad ist, desto mehr Zerkleinerungsarbeit ist notwendig. [29]

Der weitaus größte Teil der für die Zerkleinerung aufzuwendenden mechanischen Energie wird über plastische Verformungsvorgänge in Wärme umgewandelt. Nur ein geringer Anteil kommt der eigentlichen Oberflächenarbeit zugute. [29]

Der Zerkleinerungsgrad (Z) gibt Informationen darüber, wie gut ein Zerkleinerungsvorgang funktioniert hat. Ein Zerkleinerungsfaktor von 1 bedeutet, dass keine Zerkleinerung stattgefunden hat. Der Zerkleinerungsgrad kann auch durch die untere Gleichung definiert werden. [29]

$$Z = \frac{X_0}{X_1} [-]$$

Dabei stellen X_0 und X_1 jeweils Partikeldurchmesser vor bzw. nach dem Zerkleinern dar.

Die Zerkleinerung von Drogen kann entweder durch Schneiden oder durch Vermahlen erfolgen. Bei geschnittenen Drogen werden Grobquadratschnitte, z.B. bei Blattdrogen, Grobwürfelschnitte, z.B. bei Wurzel drogen, Groblängsschnitte, z.B. bei Blatt drogen, und Feinschnitte unterschieden (s. Abb. 11). [30]

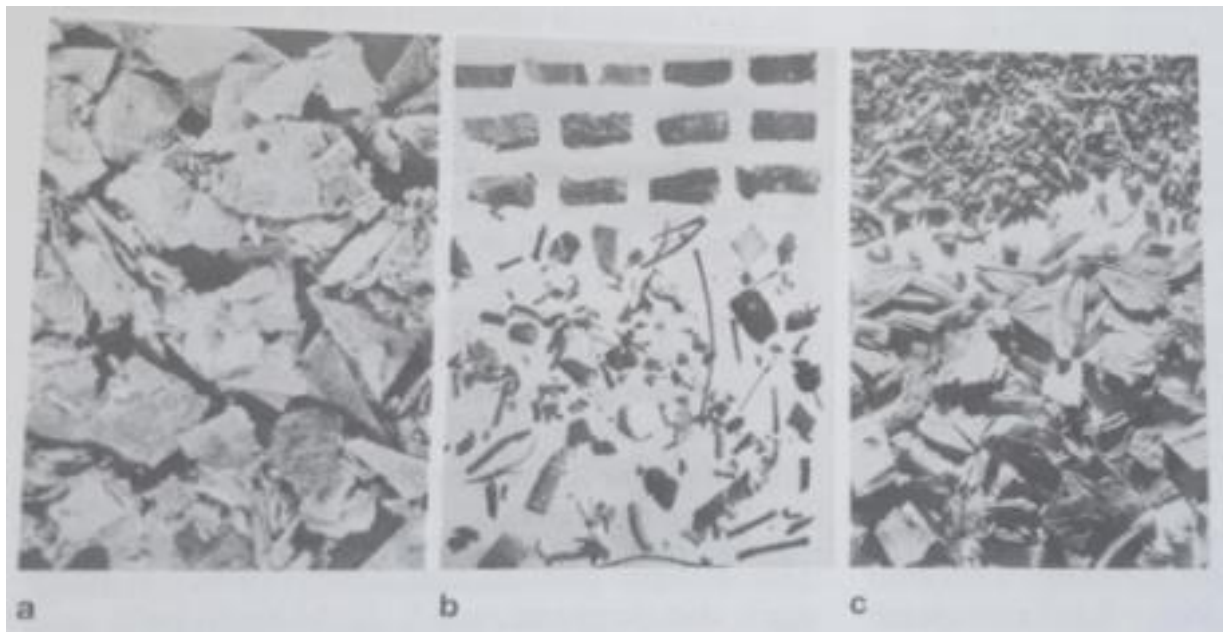


Abbildung 12.: a Quadratschnitt von Huflattich, b Längsschnitt von Birkenblätter, c Grob- und Feinschnitt von ein und derselben Droge [nach 30]

Das Arzneibuch (**seit DAB 8**) und der **DAC** schreiben keine Schnittgrößen beim Zerkleinern der Drogen mehr vor. Aus diesem Grunde können bei den geschnittenen Drogen Schnittgröße zwischen 4 und 15 [mm] und bei den Feinschnitten Schnittgrößen zwischen 0,3 und 2 [mm] angetroffen werden. Viele Kräutertee-Hersteller gehen aus praktischen Gründen davon aus, dass in einem Drogenfeinschnitt keine Partikeln kleiner als 0,315 [mm] enthalten sein dürfen. Homogene Teemischungen werden erhalten, wenn die Einzeldrogen in möglichst gleicher Schnittgröße vorliegen. In der Praxis liegen die Schnittgrößen für Grob- und Normalschnitte zwischen 4 und 6 [mm] und die der Feinschnitte zwischen 1 und 2 [mm]. [30]

Zum Schneiden der Drogen werden spezielle Hochleistungsmaschinen eingesetzt. Die Schnittweiten dieser Maschinen lassen sich von 2 – 15 [mm] einstellen. Bei vielen Drogen, insbesondere bei Blatt- und Krautdrogen, muss vor dem Schneiden die trockene Ganzdroge auf einen Feuchtigkeitsgehalt über 12 % gebracht werden. Dadurch wird nicht nur ein besserer Schnitt mit geraden Schnittträgern erreicht, sondern es wird auch der Anteil an unerwünschten feineren Teilen, bei Normalschnitt nicht kleiner als 4 [mm] und beim Feinschnitt nicht kleiner als 0.5 [mm], möglichst gering gehalten. Zur Herstellung von Feinschnitten oder Pulvern werden, z.B. Stifmühlen usw., eingesetzt. [30]

Voraussetzung für die Extraktion von Pflanzeninhaltsstoffen ist eine entsprechende Zerkleinerung des Ausgangsmaterials. Mit zunehmender Zerkleinerung vergrößert sich die Oberfläche und damit die Angriffsfläche für die Extraktionsflüssigkeit. Drogenpulver haben somit eine besonders große Oberfläche und je nach Zerkleinerungsgrad auch eine große Anzahl von verletzten Zellen, deren Inhalt direkt vom Lösungsmittel aufgenommen werden können. Eine besonders feine Pulverisierung der Droge ist jedoch nicht sinnvoll, da sich das Arzneimittel nach erfolgter Extraktion nur schwer vom Rückstand abtrennen lässt. Außerdem sind Wirkstoffe recht zäh sorptiv gebunden, und der Durchtritt des Extraktionsmittels erschwert sich. Dies könnte zu Leitungsverstopfungen führen. [31][32]

Verständlicherweise hängt die Extraktion von Wirkstoffen aus Drogen von deren anatomischem Aufbau ab. Eine Wirkstoffdiffusion ist nur sehr eingeschränkt möglich, wenn die äußeren Schichten der Drogen nicht sehr wasserdurchlässig sind. Dies gilt insbesondere für Epidermis mit dicker Cuticula und verkorkten Zellschichten. Daher ist eine entsprechende Zerkleinerung von Holz-, Rinden-, Samen-, Frucht-, Wurzel-, und Wurzelstockdrogen unbedingt erforderlich. Gleiches gilt für Drogen, deren lipophile Wirkstoffe (z.B. ätherische Öle) sich in Ausscheidungszellen und Ausscheidungsbehältern mit meist wenig durchlässigen Wänden in tiefen Gewebeschichten befinden. Ätherisches Öl in Drüsenschuppen und Drüsenhaaren ist dagegen leichter zugänglich. Bei Blättern sind die Extraktionsbedingungen einfacher. Die in geschnittener Form (aber nicht als Pulver) gelagerte Droge wird auf den für die Herstellung der einzelnen Darreichungsformen erforderlichen Zerkleinerungsgrad nach den Vorgaben des Arzneibuches gebracht. [31]

5. Prinzipien der Pflanzenextraktion

Bei dem Extraktionsprozess sind zwei Phasen zu unterscheiden. Diese sind die Auswasch- und die Extraktionsphase. Diese Phasen können nur unterschieden werden, wenn der Ausgangsstoff und das entsprechende Lösungsmittel in einem geeigneten System zusammengemischt werden. (s. Abb. 13).

[31]

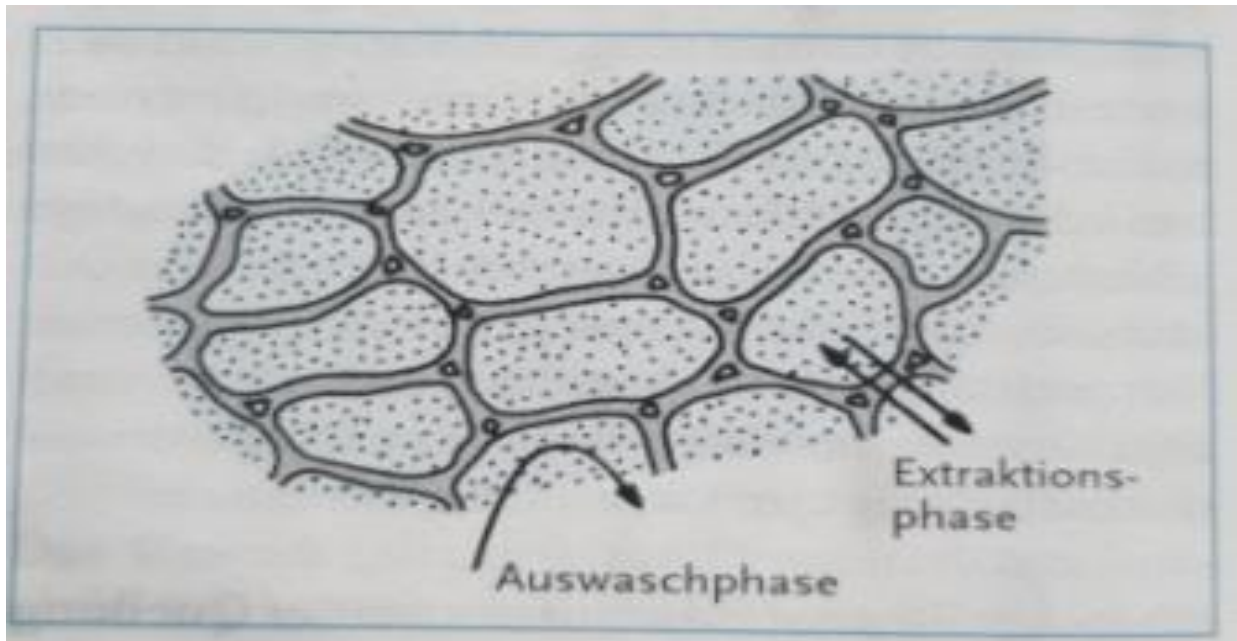


Abbildung 13.: Darstellung der Auswasch- und Extraktionsphase einer Fest-Flüssig-Extraktion

[nach 31]

5.1. Auswaschphase

Bei der Kombination der Extraktionsflüssigkeit mit dem Wirkstoffmaterial sind auch die durch Zerkleinerungsvorgänge beschädigten oder aufgerissenen Zellen für das Lösungsmittel leicht zugänglich. Die hier vorhandenen Zellbestandteile werden also leicht von diesem aufgenommen oder ausgewaschen. Das bedeutet, dass in dieser ersten Phase der Extraktion ein Teil der Wirkstoffe fast schlagartig in das Lösungsmittel übergehen. Die Bedeutung der Auswaschphase ist stark abhängig von der Feinheit des Drogenpulvers. Je feiner das Drogenpulver ist, desto bedeutender wird die Auswaschphase. [31]

5.2. Extraktionsphase

Die weiteren Prozesse sind komplizierter, da das Lösungsmittel erst in die unverletzten Zellen eindringen muss, um die Bestandteile zu lösen. Die in der Droge vorhandene getrocknete und geschrumpfte Zellwand muss zunächst in einen Zustand gebracht werden, der es dem Lösungsmittel erlaubt, in das Zellinnere zu gelangen. Dies geschieht durch Quellung, wobei die Zellwand eine Volumenzunahme durch Aufnahme von Lösungsmittelmolekülen erfährt. Die Fähigkeit der Cellulosegerüstsubstanzen, Flüssigkeitsmoleküle zu binden, bewirkt eine Auflockerung der Koagulumstruktur, wodurch intermizellare Räume entstehen, die das Eindringen des Extraktionsmittels in das Zellinnere ermöglichen. Diese Quellvorgänge werden in besonders hohem Maße durch Wasser hervorgerufen. Alkohol-Wasser-Gemische, wie sie bevorzugt zur Herstellung pharmazeutischer Präparate eingesetzt werden, haben sich auch aus diesem Grund als besonders günstig erwiesen. [31]

Wenn die frischen Pflanzen getrocknet werden, ist das Protoplasma weitgehend geschrumpft. Im getrockneten Zustand der Pflanze bildet es nur noch eine dünne Schicht. Der Zellinhalt ist abgeschieden und liegt in kristalliner oder amorpher Form vor. Durch das in den Zellraum strömende Lösungsmittel quillt auch das Protoplasma auf und die Zellinhalte werden entsprechend ihrer Löslichkeit gelöst. Soweit sie molekular gelöst sind, wandern sie aufgrund von Diffusion durch die intermizellaren Räume. Die treibende Kraft ist das Konzentrationsgefälle zwischen der Lösung in der Zelle und der umgebenden, zunächst noch wirkstofffreien Auszugsflüssigkeit. Die Zellinhalte gelangen nun durch Diffusion durch die Membran in die äußere Flüssigkeit, bis sich ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen der Lösung innerhalb und außerhalb der Zelle einstellt. Das Ausmaß, in dem kolloide durch die Zellmembran transportiert werden können, hängt von der Porenweite ab. Die oben beschriebenen Prozesse laufen grundsätzlich bei allen noch zu besprechenden Extraktionsverfahren ab. Auf spezielle Prozesse wird im Detail eingegangen. [31]

6. Extraktionsmethoden

Das Auslaugen von Feststoffen aus Arzneipflanzen ist eine Fest-Flüssig-Extraktion. [32] Es gibt unterschiedliche Extraktionsmethoden für Arzneidrogen zur Herstellung von Arznei-Zubereitungen. Welche Extraktionsmethode und welche Extraktionsflüssigkeit verwendet wird, hängt von den Eigenschaften der Inhaltsstoffe ab, insbesondere von deren Löslichkeit. [33]

Zu den offiziellen Extraktionsverfahren für Arzneidrogen gehören die **Mazeration** und die **Perkolation**. Der Grund für die Anwendung einer bestimmten Methode bei einer bestimmten Arzneipflanze ist nicht immer klar. Die Extraktionsmethoden von Arzneipflanzen werden im Einzelnen wie folgt erläutert und aufgelistet. [33][34]

6.1. Mazeration

Die Mazeration ist das einfachste Extraktionsverfahren. Das nach den Vorschriften des Arzneibuches zerkleinerte Drogenmaterial (meist geschnitten oder grob pulverisiert) wird mit dem Extraktionsmittel vermischt. Das Präparat wird vor direktem Licht geschützt (Vermeidung von lichtkatalysierten Reaktionen oder Farbveränderungen) und wiederholt geschüttelt. Die Mazerationszeit ist unterschiedlich; die einzelnen Arzneibücher sehen 4 – 10 Tage vor. Erfahrungsgemäß reichen etwa 5 Tage aus, um die oben beschriebenen Prozesse der Auslaugung und Extraktion ablaufen zu lassen. Nach dieser Zeit hat sich ein Gleichgewicht zwischen den zu extrahierenden Stoffen im Inneren der Zelle und der Flüssigkeit eingestellt. Voraussetzung dafür ist jedoch ein wiederholtes Schütteln der Charge (etwa dreimal täglich). Diese Maßnahme sorgt für einen schnellen Konzentrationsausgleich der Extraktivstoffe in der Flüssigkeit. Ein Ruhezustand während der Mazeration bewirkt eine Verlangsamung des Wirkstoffübergangs. Während der Mazeration ist eine erschöpfende und damit absolute Extraktion nicht möglich. Nach der Mazeration wird das Präparat gekühlt (farbiges Tuch) und der Rückstand ausgepresst. Dazu werden sogenannte Tinkturenpressen (Spindelpressen) oder hydraulische Pressen verwendet. Die Mazerationsflüssigkeit und die durch das Auspressen gewonnene Flüssigkeit werden vereinigt und durch Waschen des Pressrückstandes mit dem Extraktionsmittel auf das vorgeschriebene Volumen gebracht. Das Nachwaschen dient der Rückgewinnung von zurückgehaltenen Extraktivstoffen und dem Ausgleich von Verdunstungsverlusten, die beim Kolieren und Auspressen entstehen. Der Auszug wird für einige Tage kühl gelagert, danach wird die Flüssigkeit filtriert. [34]

Die aus Mazeration abgeleiteten Extraktionsverfahren werden in den folgenden Zeilen erläutert.

6.1.1. Dimazeration

Die Droge wird zweimal mit demselben Lösungsmittel mazeriert. Dies heißt, erst mit nur einer Hälfte des Lösungsmittels und dann mit der anderen. Ein solches Verfahren wird als Dimazeration bezeichnet. Dimazeration führt fast nie zu besseren Ausbeuten. Das Verfahren wird als günstiger beurteilt, wenn die Droge zuerst mit 20 % des Lösungsmittels und dann mit dem restlichen Teil extrahiert wird. [34]

6.1.2. Digestion

Digestion bedeutet Mazeration bei erhöhter Temperatur (30 – 50 °C). Dadurch kann die Wirkstoffausbeute erhöht werden, aber nach dem Abkühlen der Zubereitung auf Raumtemperatur fallen die Extraktivstoffe oft in großem Umfang aus. Aufgüsse oder Abkochungen können als eine Sonderform des Aufschlusses angesehen werden. [34]

6.1.3. Schüttelmazeration

Intensives Schütteln der Mischung mit einer Schüttelmaschine führt nicht zu besseren Extraktionsergebnissen, aber es ist möglich, durch Beschleunigung des Konzentrationsausgleichs kürzere Extraktionszeiten zu erreichen. In Einzelfällen wurde berichtet, dass ein Konzentrationsausgleich innerhalb von 10 bis 30 Minuten erreicht wurde. [34]

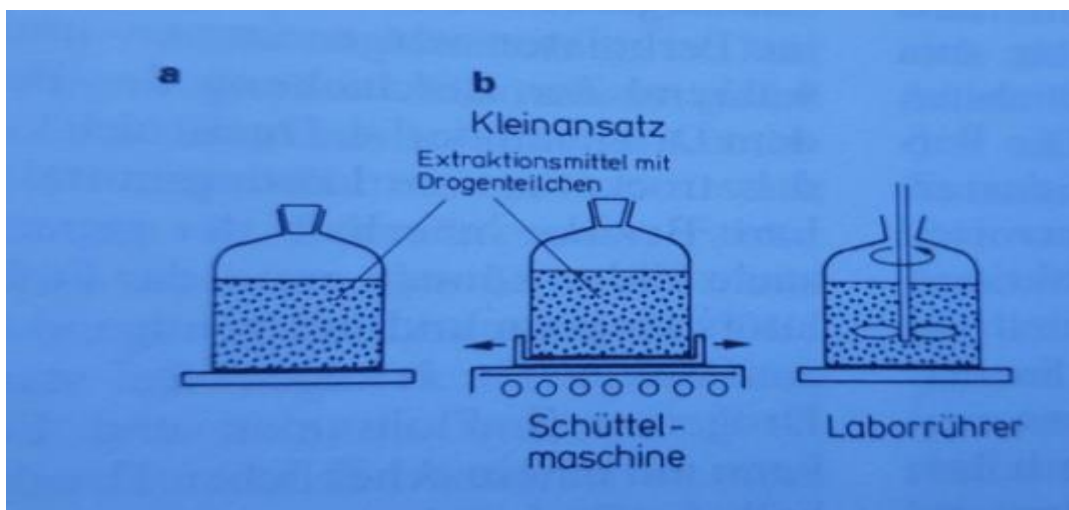


Abbildung 14.: Extraktionsverfahren; ruhende Mazeration ist a und Bewegungsmazeration b

[nach 35]

6.1.4. Turboextraktion (Wirbelextraktion)

Bei diesem Verfahren wird die Droge nach der Zugabe des Extraktionsmittels mit hochtourigen, mit Schlagmessern versehenen Mischgeräten (mit ca. 10 000 rpm) behandelt. Durch die intensive Verwirbelung von Extraktionsflüssigkeit und der Droge werden die Auflösungs- und Diffusionsvorgänge extrem beschleunigt, so dass eine Extraktionszeit von 5 bis 10 Minuten ausreichend ist. Das Verfahren ist besonders für kleinere Präparate geeignet. Die rotierenden Rührflügel sorgen für eine weitere Zerkleinerung des Drogenmaterials. Beim entsprechenden Verschließen des Präparationsgefäßes muss darauf geachtet werden, dass keine Flüssigkeit verloren geht. Die Temperatur darf während der Extraktion 40 °C nicht überschreiten. Die Turboextraktion liefert Extrakte, die vergleichbar oder sogar besser sind als solche, die durch Mazeration oder Perkolation hergestellt werden. [34]

6.1.5. Ultra-Turrax-Extraktion

In Ultra-Turrax-Geräten wird das Produkt in eine Wirbelkammer gesaugt, in der steuerbare hochfrequente Scher-, Prall- und Pralleffekte sowie hochfrequente hydrodynamische Potentialgradienten für einen wirtschaftlichen Aufschluss von pflanzlichen und tierischen Materialien sorgen. Ultra-Turrax-Geräte werden in einer Vielzahl von Größen angeboten. Die kleinsten sind für den Einsatz in Reagenzgläsern, Geräte für den Einsatz in der Industrie können Mengen von 10.000 L Flüssigkeit verarbeiten. [34]

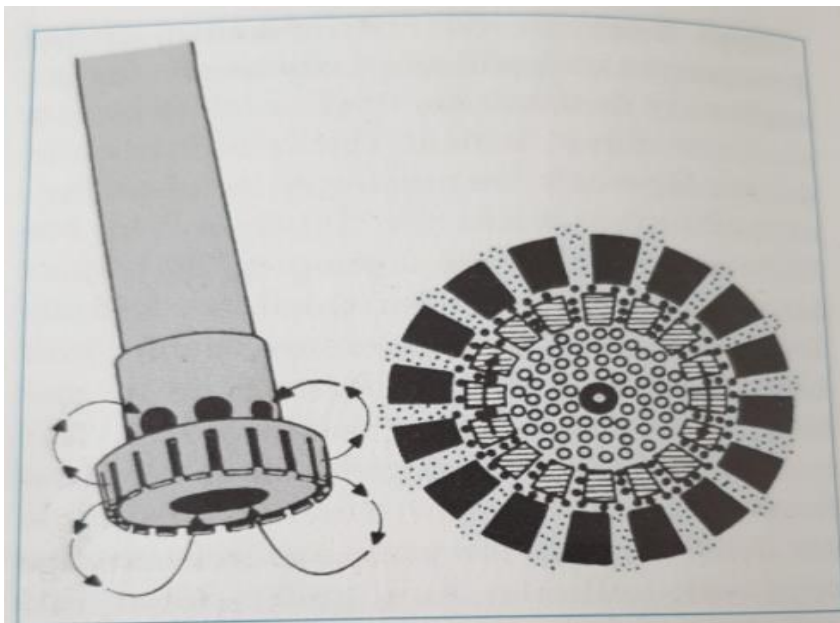


Abbildung 15.: Ultra-Turrax, Wirkungsweise [nach 34]

6.1.6. Ultraschallextraktion

Bereits eine Behandlung von Extraktionspräparaten mit normalem Schall kann einen positiven Einfluss auf die Ausbeute haben. Verständlicherweise hat ein solches Verfahren wegen der damit verbundenen Lärmbelästigung keine praktische Bedeutung. Viel günstiger ist der Einsatz von Ultraschall. Das menschliche Ohr nimmt mit 16 – 20.000 Hz wahr. Schallwellen mit Schwingungszahlen oberhalb des menschlichen Hörbereichs werden als Ultraschall bezeichnet. Moderne Geräte können Ultraschallwellen bis zu Frequenzen von 1 GHz erzeugen. [34]

Mit Ultraschall können pflanzliche Extraktionslösungen in 5 bis 15 Minuten zubereitet werden. Es muss jedoch in jedem Fall geprüft werden, dass die Wirkstoffe bei der Ultraschallbestrahlung keine chemischen Veränderungen erfahren. Übrigens sprechen hohe Wirkstoffausbeuten nicht unbedingt für die Brauchbarkeit der Methode. Mit Ultraschall gewonnene Naturstoffe erwiesen sich oft als besonders anfällig für hydrolytische und oxidative Prozesse in ihren Auszugsflüssigkeiten. [34]

6.2. Perkolation

Die Perkolation (percolare = durchtropfen) wird in einem zylindrischen oder konischen Gefäß (Perkolatoren) mit geeigneten Ein- und Auslaufvorrichtungen durchgeführt. Das Lösungsmittel, das kontinuierlich von oben zugeführt wird, durchströmt langsam den Großteil der groben pulverförmigen Drogen. Durch die ständige Erneuerung des Lösungsmittels findet praktisch eine mehrstufige Mazeration statt. Während bei der einfachen Mazeration eine vollständige Erschöpfung der Droge nicht erreicht werden kann, weil sich irgendwann ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen der Lösung in der Zelle und der umgebenden Flüssigkeit einstellt, ist bei der Perkolation durch die ständige Zufuhr von neuem Lösungsmittel und dem damit verbundenen Neuausgleich des Konzentrationsgradienten theoretisch eine vollständige Extraktion möglich. In der Praxis können 95 % der Extrahierbaren Stoffe zurückgewonnen werden. Für stark quellende oder sehr voluminöse Wirkstoffe ist das Verfahren weniger geeignet. [34]

Lange Extraktionszeiten sorgen für eine gute Ausbeute an Wirkstoffen. Vor dem Befüllen des Perkolators wird die Droge mit Menstruum befeuchtet und quellen gelassen, um das Eindringen des Extraktionsmittels in die Zellverbände während der Perkolation zu erleichtern. Würde die Vorquellung im Perkolator selbst erfolgen, könnte der Perkolator vorstopfen. [34]

Das Befüllen des Perkolators erfordert etwas Fingerspitzengefühl. Zum einen darf es keine Hohlräume im Füllgut geben. Diese würden die Gleichmäßigkeit des Flüssigkeitsstroms stören und zu einer

Verringerung der Extraktionsausbeute führen. Andererseits kann eine zu kompakte Füllung den Fluss des Menstruums behindern oder sogar verhindern. Man wartet nach dem Einfüllen des Extraktionsmittels nach der in der Pharmakopöe vorgeschriebenen Weise, bis die Extraktionslösung abzutropfen beginnt, verschließt man dann die Ablassvorrichtung und öffnet diese erst wieder, wenn das Extraktionsmittel 1 – 2 cm über Drogenschicht steht. Während dieser Zeit findet die Nachquellung und Mazeration statt. Erst jetzt erfolgt die eigentliche Perkolation, wobei die Tropfgeschwindigkeit so geregelt wird, dass pro Zeiteinheit die gleiche Anzahl von Tropfen ein- und ausfließt. Nach Beendigung der Perkolation wird die Droge ausgepresst und die gewonnene Flüssigkeit dem Perkolat zugesetzt und auf den gewünschten Gehalt eingestellt. [34]

Um einen Trockenextrakt zu erhalten, wird der Extrakt eingedampft. Zur Herstellung eines Fluidextrakts wird der Extrakt mehrere Tage aufbewahrt, danach wird die Flüssigkeit abgegossen und filtriert. Hohe Ausbeuten an Wirkstoffen, extrakreiche Extrakte und damit eine optimale Ausnutzung der Droge sowie kurze Herstellungszeiten gelten als Vorteile der Perkolation, sie erfordert aber eine kontinuierliche Pflege und Beobachtung. [34] Die untere Abbildung stellt ein Perkulationsverfahren dar.

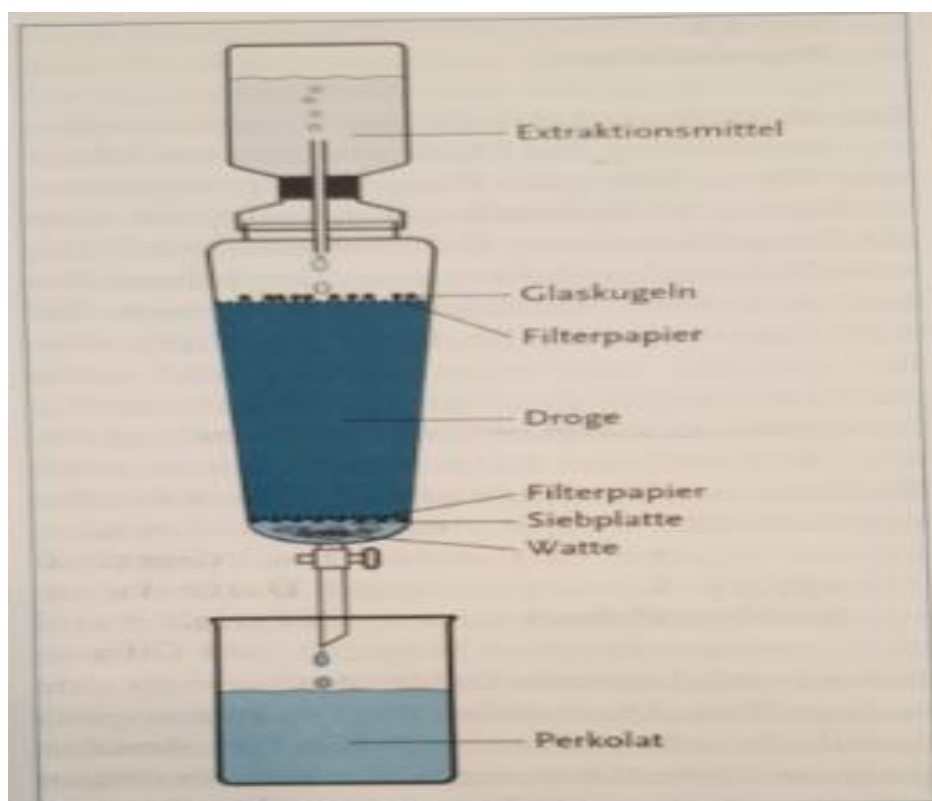


Abbildung 16.: Perkulationsverfahren [nach 34]

Die aus Perkolation abgeleiteten Extraktionsverfahren werden in den folgenden Zeilen erläutert.

6.2.1. Reperkolation

Das in einigen Arzneibüchern enthaltene Verfahren, insbesondere zur Herstellung von Fluidextrakten aus ätherischen Ölen enthaltenden Drogen, ist dadurch gekennzeichnet, dass die Droge in mehrere Teile aufgeteilt wird. Der erste Teil wird perkoliert, ein Vor- und ein Nachlauf werden gesammelt. Der zweite Teil wird dann mit dem Nachlauf perkoliert. Wiederum werden Vor- und ein Nachlauf gewonnen, und der Nachlauf wird wiederum zur Extraktion des dritten Teils verwendet. Die aus den Teilen 1, 2 und 3 gewonnenen Vorläufe werden zusammengeführt und bilden das fertige Perkolat. [34]

6.2.2. Soxhletverfahren

Das zu extrahierende Drogenmaterial wird in eine Extraktionshülse (Papier, Pappe, etc.) innerhalb einer kontinuierlich arbeitenden Glasextraktionsapparatur gelegt. Das Glasgefäß mit der Hülse ist zwischen einem Destillationskolben und einem Rückflusskühler angeordnet und über ein Heberrohr mit dem Kolben verbunden. Der Kolben enthält das Lösungsmittel, das verdampft und durch das Heberrohr in den Extraktor gelangt, wo es abtropft und den zu extrahierenden Stoff herauslöst. Die Lösung sammelt sich im Glasgefäß und wird nach Erreichen der größten Höhe automatisch in den Kolben gehoben, wo sich die extrahierte Substanz durch kontinuierliches Verdampfen des reinen Lösungsmittels ansammelt (s. Abb. 17). Bei dieser Methode wird sehr wenig Lösungsmittel benötigt und es wird immer neues, d.h. substanzfreies Lösungsmittel zugegeben (ständige Erneuerung des Konzentrationsgradienten). Ein Nachteil ist

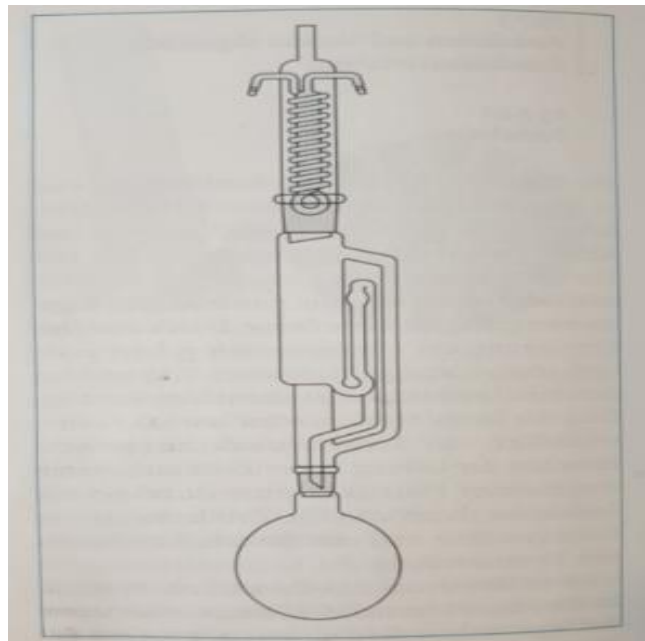


Abbildung 17.: Soxhlet-Verfahren [nach 34]

jedoch, dass die Extraktion meist viele Stunden dauert. Außerdem erwärmt sich die Droge im zentralen Teil der Apparatur, der direkt mit dem Kolben verbunden ist, aus dem das Lösungsmittel verdampft wird. Die Erwärmung, die von der Extraktionszeit, vor allem aber vom Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels abhängt, kann sich negativ auf die Stabilität von temperaturempfindlichen Inhaltsstoffen (sowie Glykoside, Alkaloide) auswirken. [34]

Die extrahierten Substanzen, die sich im Kolben ansammeln, sind außerdem einer langfristigen Hitzebelastung ausgesetzt. Obwohl das Soxhlet-Verfahren in Forschungslabors häufig zur Pflanzenextraktion eingesetzt wird, hat es für die Herstellung pflanzlicher Arzneiformen keine Bedeutung erlangt. [34]

6.2.3. Gegenstromverfahren

Die Gegenstromextraktion ist ein kontinuierlich arbeitendes Extraktionsverfahren für den industriellen Bereich. Dabei wird die Droge über eine Dosiereinrichtung in einen Extraktionstrog gegeben, in dem sie von einer Förderschnecke mit einstellbarer Drehzahl langsam gefördert wird, die am hinteren Ende über ein Dosierventil eintritt und am vorderen Ende als Extrakt über ein Sieb abläuft. Die Droge wird am Ende des Troges ausgetragen. Die von ihm adsorbierte Flüssigkeit kann durch Zentrifugieren oder Pressen zurückgewonnen werden. In speziellen Anlagen ist die Extraktionsrinne ummantelt und kann beheizt oder gekühlt werden. [34]

Zunehmend gibt es Bestrebungen, die Gesetzmäßigkeiten der Extraktionsprozesse mathematisch zu formulieren. Diese Bemühungen werden auch zur technischen Weiterentwicklung und Optimierung der Prozesse beitragen. [34]

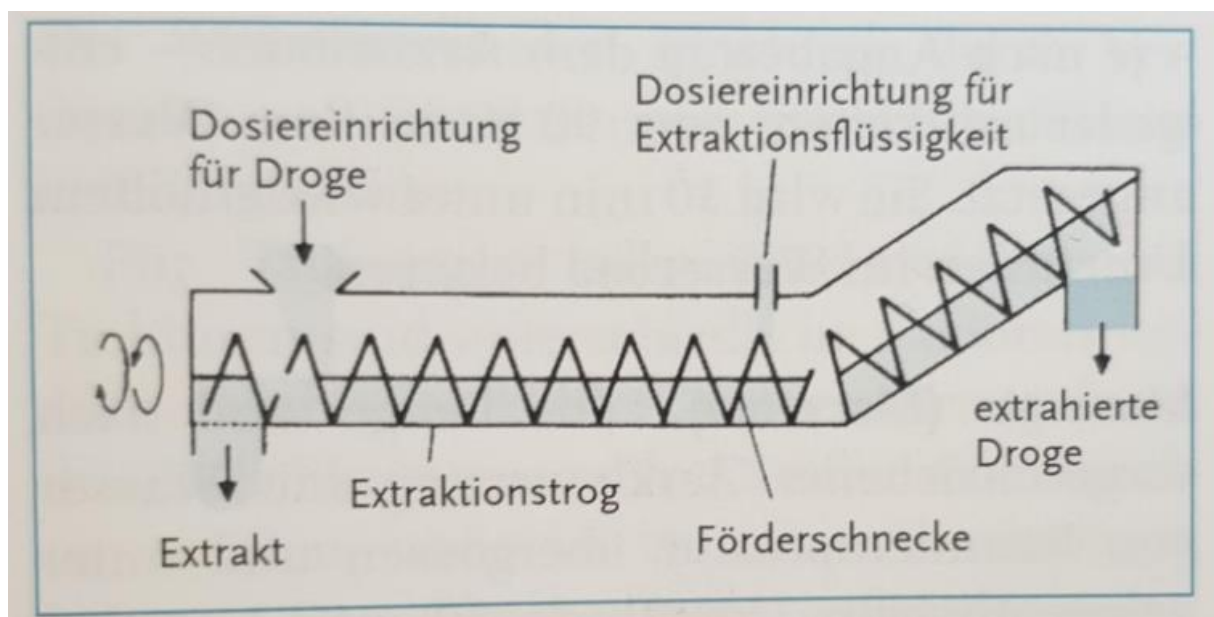


Abbildung 18.: Gegenstromextraktionsanlage [nach 34]

6.2.4. Extraktion mit überkritischen Gasen (Hochdruckextraktion)

Die Hochdruckextraktion, ein thermisches Trennverfahren unter Verwendung eines gasförmigen Lösungsmittels, wird wegen ihrer neuartigen Technologie, wegen großer Zuwachsraten in der praktischen Anwendung und wegen der prognostizierten wirtschaftlichen Chancen gesondert behandelt. Die Extraktion wird mit Hilfe einer Hochdruckextraktionsanlage durchgeführt. [36]

Im überkritischen Zustand haben die verwendeten Gase aufgrund ihrer Dichte vorteilhafte Eigenschaften wie flüssige Lösungsmittel, insbesondere im Hinblick auf das Lösen anderer Stoffe. Gleichzeitig verlieren Gase im überkritischen Zustand nicht die hervorstechenden Eigenschaften gasförmiger Phasen, was sich z.B. in ihren niedrigeren Viskositätswerten im Vergleich zu denen flüssiger Phasen deutlich zeigt. Niedrige Viskositätswerte deuten auch auf gute Stofftransporteigenschaften hin. [36]

Gase haben nur eine sehr geringe Löslichkeit. Sie kann jedoch durch Komprimierung der Gase erheblich gesteigert werden, so dass sie für die Gewinnung von Naturstoffen genutzt werden können. Es ist bekannt, dass Gase unter geeigneten Bedingungen (Temperatur, Druck) verflüssigt werden können. Oberhalb der sogenannten kritischen Temperatur ist dies jedoch selbst bei stärkster Druckbeaufschlagung nicht mehr möglich. Der Druck, welcher der kritischen Temperatur entspricht, ist der kritische Druck. [34][36]

Oberhalb der kritischen Temperatur wird ein überkritischer Zustand des Gases durch Erhöhung des Druckes über den kritischen Druck herbeigeführt. Durch die dabei auftretende erhebliche Zunahme der Dichte und der Dielektrizitätskonstante (dies kennzeichnet die Löseeigenschaft) kann das Lösevermögen erhöht und durch Druckreduzierung wieder verringert werden. [34]

Ein gasförmiges Lösungsmittel lässt sich jeweils um seinen kritischen Punkt durch einfache Druck- und Temperaturänderungen in seinen Eigenschaften stark variieren, so dass sich der Extraktionsprozess vereinfacht, der ja immer aus mehreren Verfahrensschritten besteht: Lösen von Stoffen aus einem Zulauf, Trennen der gelösten Stoffe vom Lösungsmittel und Regeneration des Lösungsmittels. [36]

Tabelle 5 zeigt, dass Gase im kritischen Zustand Eigenschaften aufweisen, die nahe bei denen liegen, die gasförmige bzw. die flüssige Phasen kennzeichnen und die für ihre Eignung als Lösungsmittel besonders wichtig sind. [36]

Tabelle 5.: Charakteristische Daten von typischen Extraktionsmitteln in ihren verschiedenen Phasen [nach 36]

Eigenschaften	Gasförmige Phase	Gase im überkritischen Zustand	Flüssige Phase
Dichte ρ in $\left[\frac{Kg}{m^3}\right]$	≈ 1	≈ 300	$\approx 10^3$
Diffusionskoeffizient D in $\left[\frac{cm^2}{s}\right]$	$\approx 0,1$	$\approx 10^{-3}$	$\approx 5 \cdot 10^{-6}$
Viskosität η in $\left[\frac{g}{cm \cdot s}\right]$	$\approx 10^{-4}$	$\approx 10^{-4}$	$\approx 10^{-2}$

In Tabelle 6 sind einige gasförmige Extraktionsmittel, die bei der Hochdruckextraktion eingesetzt werden, aufgeführt und mit ihren kritischen Daten genannt.

Tabelle 6.: Extraktionsmittel jeweils mit den kritischen Daten [nach 36]

Stoff	Temperatur in $^{\circ}C$	Druck in [Pa]	Dichte in $\left[\frac{Kg}{m^3}\right]$
Kohlenstoffdioxid	31,3	$73,8 \cdot 10^5$	450
Distickstoffoxid	36,5	$71 \cdot 10^5$	460
Stickstoff	-147	$34 \cdot 10^5$	310
Ethan	32,3	$48,8 \cdot 10^5$	260
Propan	96,7	$42,5 \cdot 10^5$	220
Toluol	320,8	$41,6 \cdot 10^5$	260

Geeignete Gase sind CO_2 , NH_3 , N_2O und auch Edelgase. Kohlendioxid (CO_2) steht im Vordergrund des Interesses, weil es unbrennbar, umweltfreundlich und kostengünstig ist. Es wird hauptsächlich im überkritischen Bereich zwischen 35 und 40 $^{\circ}C$ und im Druckbereich zwischen 7,3 und 35 MPa eingesetzt. [34] (s. Abb. 19)

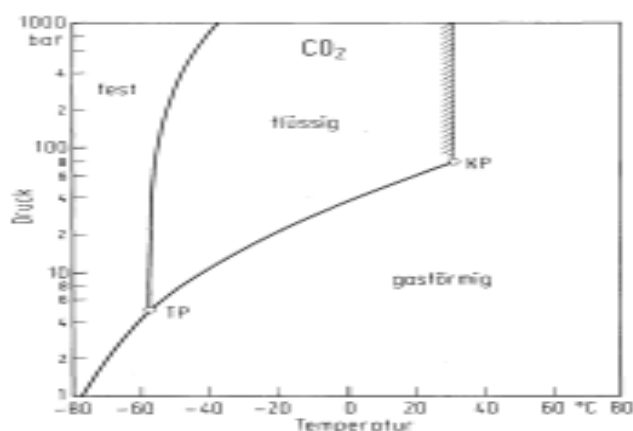


Abbildung 19.: Zustandsdiagramm von Kohlendioxid [nach 37]

Extrahierbar sind lipophile organische Verbindungen mit relativ geringer Polarität (Ester, Ether, Lactone) bereits im Druckbereich zwischen 7,0 und 10 MPa. [36][34] Verbindungen mit stark polaren funktionellen Gruppen (OH-, COOH-Gruppen) erschweren die Extrahierbarkeit, doch sind z.B. Benzolderivate mit drei phenolischen Gruppen oder mit einer COOH-Gruppe und zwei OH-Gruppen noch extrahierbar, nicht aber mit einer COOH- und drei und mehr OH-Gruppen. Gleichmaßen sind stark polare Substanzen, wie Zucker und Aminosäuren, nicht mehr extrahierbar. Bei Substanzen mit stärkeren Polaritätsunterschieden ist eine Fraktionierung durch Veränderung des Druckes möglich.[34]

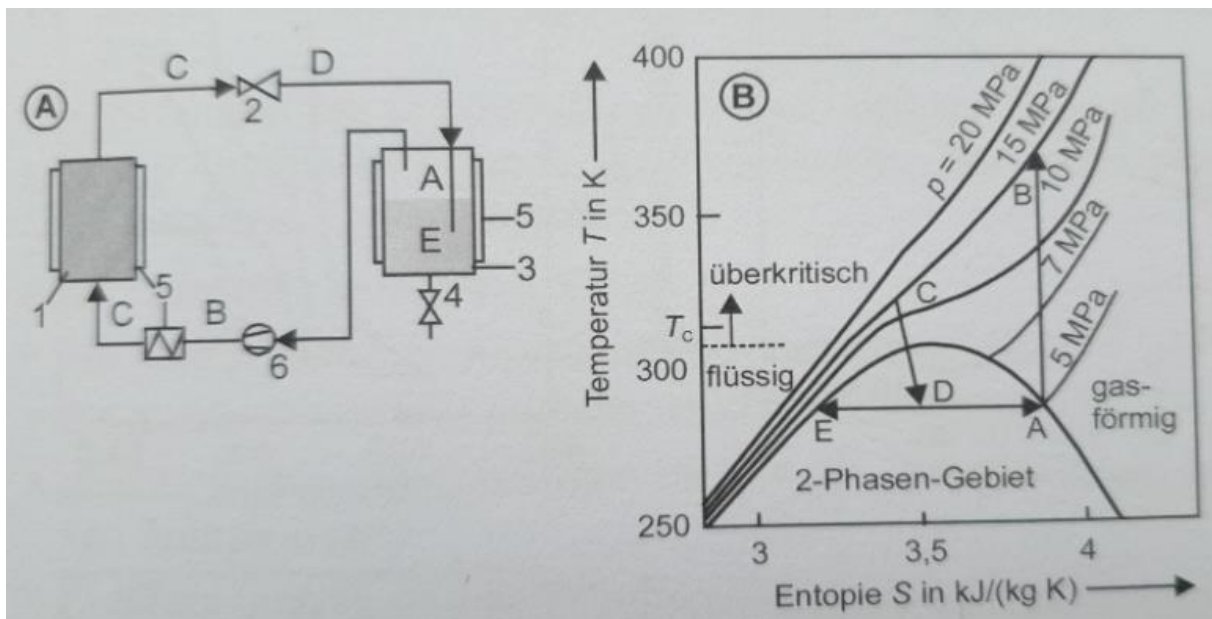


Abbildung 20.: Hochdruckextraktionsanlage und Darstellung des Hochdruckextraktionsprozesses im Temperatur-Entropie-Diagramm (TS-Diagramm) für Kohlenstoffdioxid [nach 36]

Tabelle 7.: Erläuterung der Buchstaben in Abbildung 18 [nach 36]

Buchstaben	Erläuterung
1	Extraktor (überkritisches Gas und Ausgangsmaterial)
2	Entspannungsventil
3	Abscheider von der gasförmigen Phase und der flüssigen Phase
4	Extraktentnahme
5	Wärmetauscher
6	Kompressor

7. Diskussion und Ausblick

Diese Praxisarbeit beschränkt sich auf die **Fest-Flüssig-Extraktion**, da Wirkstoffe aus Arzneipflanzen mit Hilfe eines geeigneten Lösungsmittels gewonnen werden. Der Träger der zu extrahierenden Wirkstoffe ist hier die Pflanze mit festem Aggregatzustand, und das Lösungsmittel mit flüssigem Aggregatzustand. Vor dem Sammeln der Heilpflanzenteile oder Arzneipflanzen muss eine Untersuchung der Inhaltsstoffe, die extrahiert werden sollen, erfolgen. Diese Kenntnisse erleichtern die Auswahl eines passenden Lösungsmittels zur Gewinnung der Inhaltsstoffe.

Um Pflanzenteile zu sammeln, sollte die Erntezeit der benötigten Teile bekannt sein, weil die höchstmögliche Qualität des Ausgangsmaterials erreicht werden sollte. Die Heilpflanzenteile sollten unter hygienischen Maßnahmen und möglich in der Trockenzeit gesammelt werden, da die Luftfeuchtigkeit gering ist. Die Ernte bei höherer Luftfeuchtigkeit erfordert einen sofortigen Trocknungsprozess.

Der Extraktionsprozess findet statt, nachdem die Enzymaktivität ausgeschaltet wurde bzw. der benötigte Zerkleinerungsgrad der geernteten Heilpflanzen erreicht wurde. Es gibt einige Heilpflanzen, die nach der Ernte für eine gewisse Zeit gelagert werden müssen, um eine bestimmte enzymatische Aktivität zu erreichen. Nach der Lagerzeit wird dann die Enzymaktivität abgeschaltet und das Extraktionsverfahren angesetzt.

Die Enzymaktivität kann entweder ausgeschaltet oder komplett geschädigt werden. Eine Inaktivierung kann durch Wasserentzug bzw. Wärmezufuhr, pH-Wert Änderung und Ausfällung der Enzyme usw. erreicht werden, während die Schädigung der Enzyme durch Hitze oder Enzyminhibitoren verursacht werden kann. Die Schädigung der Enzyme mit Hilfe von Enzymgiften ist nachteilhaft, weil die restlich toxischen Inhibitoren im Ausgangsmaterial schwer zu beseitigen sind, und dies kann zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen.

Die Auswahl eines Lösungsmittels ist von dem zu extrahierenden Pflanzeninhaltsstoff abhängig. Eine Vorbestimmung bzw. Spekulation eines passenden Lösungsmittels kann mit Hilfe von „Hansen Solubility Parametern“ (HSP) erfolgen. Je ähnlicher die Hansen-Parametern eines Lösungsmittels dem des Ausgangsmaterials sind, desto besser löst sich das Ausgangsmaterial im Lösungsmittel aus. Als Lösungsmittel werden meistens Wasser, Ethanol oder Wasser-Ethanol-Gemische bevorzugt, weil viele Pflanzeninhaltsstoffe darin gut löslich sind.

Es finden zwei Phasen während der Extraktion statt. Zuerst die Auswaschphase, die von dem Zerkleinerungsgrad des Ausgangsmaterials abhängig ist. Je höher der Zerkleinerungsgrad ist, desto größer wird die Oberfläche der zu extrahierenden Inhaltsstoffe. Die Inhaltsstoffe werden dann schneller in dem Lösungsmittel ausgewaschen. Die zweite Phase ist die Extraktionsphase, denn das

Lösungsmittel muss in die unverletzten Zellen des Ausgangsmaterials eindringen, damit sich die Inhaltsstoffe in dem entsprechenden Lösungsmittel lösen können. Für eine optimale Extraktion sollte der Zerkleinerungsgrad des Ausgangsmaterials gut eingestellt sein. Dabei sollte der Zerkleinerungsgrad weder zu hoch noch zu niedrig sein. Dadurch können sich die Inhaltsstoffe besser und schneller in dem Lösungsmittel auflösen.

Die Hauptextraktionsmethoden sind Mazeration und Perkolation. Sie werden eingesetzt, um Stoffgemische trennen zu können. Die Mazeration beinhaltet das Einweichen oder Steaken. Auf der anderen Seite beinhaltet die Perkolation die Filtration durch ein poröses Material. Dies ist also der Hauptunterschied zwischen Mazeration und Perkolation. Beide Methoden ermöglichen die Extraktion von gewünschten Substanzen aus einem Gemisch. Ihre Anwendungen unterscheiden sich jedoch voneinander. Bei der Mazeration werden die Substanzen weicher als zuvor, während bei der Perkolation die Flüssigkeit durch die Poren nach unten fließt. Bei der Mazeration entsteht eine Flüssigkeit mit Abfallstoffen und muss weiter gereinigt werden, während bei der Perkolation eine Flüssigkeit entsteht, in der die gewünschten Stoffe gelöst sind; daher ist keine weitere Reinigung erforderlich. Außerdem spielt bei der Mazeration die Schwerkraft keine Rolle, während die Perkolation in Richtung der Schwerkraft erfolgt.

Aus Mazeration und Perkolation lassen sich so viele Methoden ableiten, wie in den Ergebnissen ersichtlich. Der Grund für die Verwendung einer Methode ist noch nicht bekannt. Man könnte mit der Zeit zum Erreichen des Ziels rechnen, um eine Methode auszuwählen. Die Mazeration ist zeitaufwendig (In der Regel bis ca. 5 Tage), während die Perkolation weniger zeitaufwendig (in wenigen Minuten) ist.

Die Praxisarbeit kann mit der Bachelorarbeit fortgeführt werden. Bei der Extraktion des pflanzlichen Ausgangsmaterials wird in der Regel ein Fluidextrakt erhalten. Das resultierende Produkt nach dem Extraktionsprozess wird im Lösungsmittel aufgelöst. Konkret könnte man den Extrakt durch geeignete Verfahren (z.B. Vakuum-Rotationsverdampfer) vom dem Lösungsmittel trennen. Wird das Lösungsmittel teilweise oder komplett verdampft, so erhält man Extrakte, die nach ihrer Beschaffenheit in Dünnextrikte, Trockenextrakte Zähflüssiger Extrakte usw. untergliedert werden.

8. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 8.: Abkürzungstabelle

Abkürzung	Erklärung
Abb.	Abbildung
Bzw.	Beziehungsweise
cm	Centimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutsche Arzneimittel-Codex
d.h.	Das heißt
E	Enzym
EI	Enzyminhibitor-Komplex
GHz	Giga Hertz
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products
HSP	Hansen-Solubility-Parameter
Hz	Hertz
I	Inhibitor
K	Geschwindigkeitskonstante
L	Liter
m, mm	Meter, Millimeter
PEX-	Pressure Expansion
Ph.	Pharmacopoea
phEur	Pharmacopoea Europaea
R _a	Abstand zwischen Hansen-Parametern im Hansen-Raum
RED	relative „Energiedifferenz“
R ₀	Radius der Kugel im Hansen-Raum
rpm	Revolution per minute
s.	Sehe
[V/V]	Volumenprozent oder Volumprozent
X ₀	Partikeldurchmesser vor der Zerkleinerung
X ₁	Partikeldurchmesser nach der Zerkleinerung
z.B	zum Beispiel
Z	Zerkleinerungsgrad

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.: Mindestens zu erreichender Prozentansatz der Inhaltsstoffe von Hopfenzapfen nach der Lagerzeit [nach 21]	13
Tabelle 2.: Einteilung einiger lipophilen und hydrophilen Lösungsmittel zur Extraktion von Pflanzeninhaltsstoffen [nach 25].....	16
Tabelle 3.: Angaben zur Löslichkeit der verschiedenen Pflanzeninhaltsstoffen [nach 25]	17
Tabelle 4.: Bewertung der Löslichkeit oder Affinität eines Systems in Bezug auf die Berechnung der RED-Zahl [nach 27]	20
Tabelle 5.: Charakteristische Daten von typischen Extraktionsmitteln in ihren verschiedenen Phasen [nach 36].....	34
Tabelle 6.: Extraktionsmittel jeweils mit den kritischen Daten [nach 36].....	34
Tabelle 7.: Erläuterung der Buchstaben in Abbildung 18 [nach 36].....	35
Tabelle 8.: Abkürzungstabelle	38

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.: Wuchsform eines Blasser-Sonnenhuts (<i>Echinacea Pallida</i>) [nach 9]	4
Abbildung 2.: Geerntete Wurzel eines Blassern Sonnenhuts (<i>Echinacea Pallida</i>) [nach 9]	5
Abbildung 3.: Gewöhnlicher Efeu (<i>Hedera Helix</i>); Aussehen der Wuchs- und Blattform [18].....	5
Abbildung 4.: Geerntete, getrocknete Efeublätter (<i>Hederae Folium</i>) [nach 11]	6
Abbildung 5.: Aussehen einer Großblütigen Königskerze (<i>Verbascum densiflorum</i>): Die linke Seite zeigt die Wuchsform, Blütenstand in der Mitte und Blüte einer Königskerze an der rechten Seite [nach 13]	6
Abbildung 6.: Aussehen von Flohsamen (<i>Plantago psyllium</i>): Die linke Seite zeigt die Wuchsform, Blütenstand in der Mitte, geerntete und getrocknete Samen an der rechten Seite [nach 15]	7
Abbildung 7.: pH-Optimum einer Enzymaktivität als Beispiel [nach 19]	10
Abbildung 8.: Reaktionsschema eines Enzyms und Inhibitors [nach 20]	12
Abbildung 9.: Faulbaumrinde (<i>Frangulae cortex</i>) [nach 24]	14
Abbildung 10.: Oxydierte Form der frischen Faulbaumrinde nach der Lagerung bzw. dem Erhitzen...	15
Abbildung 11.: Darstellung einer Hansen-Parameter-Löslichkeitskugel (Hansen-Raum) und ihrer Projektion auf drei axiale Ebenen [nach 26]	18
Abbildung 12.: a Quaderschnitt von Huflattich, b Längsschnitt von Birkenblätter, c Grob- und Feinschnitt von ein und derselben Droge [nach 30]	22
Abbildung 13.: Darstellung der Auswasch- und Extraktionsphase einer Fest-Flüssig-Extraktion	24
Abbildung 14.: Extraktionsverfahren; ruhende Mazeration ist a und Bewegungsmazeration b.....	27
Abbildung 15.: Ultra-Turrax, Wirkungsweise [nach 34]	28
Abbildung 16.: Perkulationsverfahren [nach 34]	30
Abbildung 17.: Soxhlet-Verfahren [nach 34]	31
Abbildung 18.: Gegenstromextraktionsanlage [nach 34].....	32
Abbildung 19.: Zustandsdiagramm von Kohlendioxid [nach 37].....	34
Abbildung 20.: Hochdruckextraktionsanlage und Darstellung des Hochdruckextraktionsprozesses im Temperatur-Entropie-Diagramm (TS-Diagramm) für Kohlenstoffdioxid [nach 36]	35

11. Literaturverzeichnis

- [1] Rudolf Voigt (2010): Pharmazeutische Technologie – Für Studiums und Beruf, „Extrakte, Tinkturen, wässrige Auszüge“, 11. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Kapitel 23, S. 543, Berlin, abgerufen am 12.05.2021 um 17:52
- [2] Beatrix Falch, Roger Eltbogen, Beatmeier; Phytotherapie – die gut dokumentierte Basis der Schulmedizin, <https://www.smgp.ch/smgp/medienstelle/informationf/dokumente/SAEZ-01132.pdf> , Erscheinungsjahr: 2013, Erscheinungsort: Schweiz, abgerufen am 13.05.2021 um 13:15
- [3] Bauer/Frömming/Führer; Pharmazeutische Technologie – Mit Einführung der Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft -pflanzliche Arzneizubereitungen-, S. 406, 7. Auflage, Stuttgart, abgerufen am 11.05.2021 um 6:03
- [4] Mathias Otto: Analytische Chemie -Extraktion-; Verlag; John Wiley & Sons, incorporated, <https://ebookcentral.proquest.com/lib/th-owl/reader.action?docID=5786600> , 5. Auflage, Erscheinungsjahr: 10.07.2019, S. 160 – 161, abgerufen am 19.05.2021 um 16:09
- [5] Anonym (2021); Extraktionsmethoden, <https://www.copper-alembic.com/de/seite/extraktionsmethoden>, Erscheinungsort; Gandra, Portugal, abgerufen am 19.05.2021 23:37:43
- [6] Ashok Pandey: The Pharma Innovation; Harvesting and post-harvest processing of medicinal plants: Problems and prospects, https://www.researchgate.net/publication/322076894_Harvesting_and_post-harvest_processing_of_medicinal_plants_Problems_and_prospects, Erscheinungsjahr: 2017, Erscheinungsort: Dehradun, Uttarakhand, India, abgerufen am 24.05.2021
- [7] Dr. Xiaorui Zhang: WHO-Leitlinien für gute landwirtschaftliche und Sammelpraxis (GACP) für Heilpflanzen, <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42783/9241546271.pdf;jsessionid=15198EA0318414FB6EB4D8298423D91F?sequence=1>, Geneva, Erscheinungsjahr: 2003, abgerufen am 26.05.2021 um 23:14
- [8] Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.): Pflanzlichen Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen „Blasser Sonnenhut“, https://arzneibuch.de/arzneibuch/arzneibuch/start.xav?lang=de#_arzneibuch_%2F%2F%5B%40a_ttr_id%3D%27abk_mono-1822%27%5D_1622484665389 , Amtliche deutsche Ausgabe, abgerufen am 31.05.2021
- [9] ©D. Kubitzek (2021): Heilpflanzen, [Blasser Sonnenhut \(Echinacea pallida\) - Heilpflanzen-Atlas](#), abgerufen am 31.05.2021

- [10] Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.): Pflanzlichen Drogen und Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen „Efeublätter (Hedera Helix L.)“, https://arzneibuch.de/arzneibuch/arzneibuch/start.xav?lang=de#_arzneibuch_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27eab_mono-2528%27%5D_1622537862035 , Amtliche deutsche Ausgabe, abgerufen am 01.06.2021
- [11] ©D. Kubitzek (2021): Heilpflanzen, [Gewöhnlicher Efeu \(Hedera helix\) - Heilpflanzen-Atlas](#), abgerufen am 01.06.2021
- [12] Claudia Ritter (2021); Großblütige Königskerze „Verbascum densiflorum“, [Großblütige Königskerze - Verbascum densiflorum - Claudia Ritter | Heilpraktikerin \(heilpraktikerin-ritter-claudia.de\)](#), Schwandorf, abgerufen am 01.06.2021
- [13] ©D. Kubitzek (2021): Heilpflanzen, [Königskerze \(Verbascum densiflorum / thapsus / phlomoides\) - Heilpflanzen-Atlas](#), abgerufen am 01.06.2021
- [14] Verbena VH: Heilkräuter und Naturheilmittel „Flosamen“, [Flohssamen | Alles über die Heilpflanze | hier im Kräuterkontor Magazin \(kraeuterkontor.de\)](#) , Berlin, 2021, abgerufen am 02.06.2021
- [15] ©D. Kubitzek: Heilpflanzen, [Flohssamen-Wegerich \(Plantago afra\) & Sand-Wegerich \(Plantago indica\) - Heilpflanzen-Atlas](#), abgerufen am 02.06.2021
- [16] Rudolf Voigt: „Extrakte, Tinkturen, wässrige Auszüge“, Auflage 11, Kapitel 23, S. 543 - 545, Berlin, abgerufen am 12.05.2021 um 17:52
- [17] Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.): Ethylenoxid und Dioxan , https://arzneibuch.de/arzneibuch/arzneibuch/start.xav?lang=de#_arzneibuch_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27abk_numtext-2.04.25.00%27%5D_1622788075187 , Amtliche deutsche Ausgabe, abgerufen am 04.06.2021
- [18] © 2021 Prof. Dr. Julius Roelcke; mit Erlaubnis, Bilder der Pflanzendrogen Hedera Helix (Efeublätter), persönlicher Mitteilung, 03.06.2021
- [19] Prof. Dr. Martin Jung (2018); Temperatur- und pH-Abhängigkeit der Enzymwirkung, http://www.uniklinikum-saarland.de/fileadmin/UKS/Einrichtungen/Fachrichtungen_Theor_und_Klin_Medizin/Biochemie/Jung/MJEnzyme18.pdf, München, S. 37 - 38, abgerufen am 11.06.2021 um 23:52
- [20] Prof. Dr. Alfred Maelicke, Dr. Sabine Bieg (1999 – 2016); Irreversible Inhibition von Enzymen, [Kinetik der Enzymhemmung - Chemgapedia](#), Berlin, abgerufen am 13.06.2021 um 8:25

[21] Prof. Dr. h.c. Otto Sticher (2010); Pharmakognosie-Phytopharmazie; ätherische Öle und Drogen, die ätherische Öle enthalten- „Hopfenzapfen“, 9. Auflage, Seite 974, Ebmingen, abgerufen am 14.06.2021 um 19:03

[22] ©D. Kubitzek (2021): Heilpflanzen, [Gewöhnlicher Hopfen \(Humulus lupulus\) - Heilpflanzen-Atlas](#), abgerufen am 14.06.2021

[23] Prof. Dr. h.c. Otto Sticher (2010); phenolische Verbindungen – „Faulbaumrinde“, 9. Auflage, Seite 1193 - 1194, Ebmingen, abgerufen am 15.06.2021 um 11:41

[24] ©D. Kubitzek (2021): Heilpflanzen, [Echter Faulbaum \(Frangula alnus, Rhamnus frangula\) - Heilpflanzen-Atlas](#), abgerufen am 15.06.2021 um 11:49

[25] Rudolf Voigt (2010): Haupttitel; Extrakte, Tinkturen, wässrige Auszüge, Untertitel₁; Prinzipien zur Ausschaltung der Enzymaktivität, Untertitel₂; Angaben zur Löslichkeit und Stabilität pflanzlicher Inhaltsstoffe, Untertitel₃; Zerkleinerungsgrad der Drogen, 11. Auflage, Kapitel 23, S. 544 - 548, Berlin, abgerufen am 16.06.2021 um 10:00

[26] Allan F. M. Barton (2017): CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters - Hansen Parameters-, 2. Auflage, S. 95 – 108, Murdoch University Perth, Western Australia, abgerufen am 17.06.2021 um 12:12

[27] Charles M. Hansen (2007); Hansen Solubility Parameters (HSPs), https://www.academia.edu/40826872/HANSEN_SOLUBILITY_PARAMETERS_A_Users_Handbook_Second_Edition, 2. Auflage, S. 4 – 8, Denmark, abgerufen am 17.06.2021 um 15:17

[28] Charles M. Hansen (2007); Hansen Solubility Parameters (HSPs) - Calculations of the polar solubility parameter, the dispersion solubility parameter, the hydrogen bonding solubility parameter- https://www.academia.edu/40826872/HANSEN_SOLUBILITY_PARAMETERS_A_Users_Handbook_Second_Edition, 2. Auflage, S. 13 – 17, Denmark, abgerufen am 17.06.2021 um 15:17

[29] Bauer/Frömming/Führer (2002); Pharmazeutische Technologie – Mit Einführung der Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 105 – 106, 7. Auflage, Stuttgart, abgerufen am 18.06.2021 um 14:51

[30] Bauer/Frömming/Führer (2002); Pharmazeutische Technologie – Mit Einführung der Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 401 – 402, abgerufen am 18.06.2021 um 15:54

- [31] R. Voigt (2010); Pharmazeutische Technologie – Für Studiums und Beruf, Zerkleinerungsgrad der Drogen, Deutscher Apotheker Verlag, 11. Auflage, Berlin, S. 546 – 549, abgerufen am 18.06.2021 um 17:37
- [32] Karl Schwister (2018); Taschenbuch der Verfahrenstechnik – Fest-Flüssig-Extraktion, 5. Auflage, Carl Hanser Verlag München, S. 280, abgerufen am 18.06.2021 um 17:44
- [33] R. Voigt (2006), Pharmazeutische Technologie – Für Studium und Beruf, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, S. 523, abgerufen am 19.06.2021 um 12:32
- [34] R. Voigt (2010); Pharmazeutische Technologie – Für Studiums und Beruf, Mazeration und Perkolation als Extraktionsverfahren, Deutscher Apotheker Verlag, 11. Auflage, Berlin, S. 549 - 553, abgerufen am 19.06.2021 um 17:12
- [35] Bauer/Frömming/Führer (2002); Pharmazeutische Technologie – Mit Einführung der Biopharmazie „Extraktionsverfahren und Extraktionsprodukte“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 407, abgerufen am 19.06.2021 um 15:37
- [36] Karl Schwister (2018); Taschenbuch der Verfahrenstechnik – Hochdruckextraktion, 5. Auflage, Carl Hanser Verlag München, S. 285 - 287, abgerufen am 23.06.2021 um 14:36
- [37] O. G. Vitzthum (1991); Taschenbuch für Lebensmittelchemiker und -technologen, Extraktion mit Überkritischen Gasen, Editor; Dieter Osteroth, 2. Auflage, Berlin, S. 61 – 62, abgerufen am 23.06.2021 um 14:39