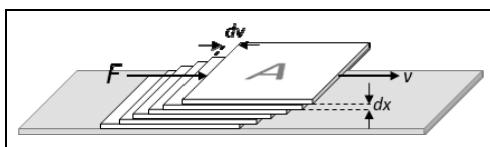


**9.4/2.02.08.00****2.2.8****Viskosität**

Die Beweglichkeit von Flüssigkeiten ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass die einzelnen Moleküle – im Gegensatz zu Festkörpern – keinen ortsfesten, zueinander geordneten Zustand einnehmen, vielmehr gegeneinander beweglich sind. Wenn sich unter dem Einfluss äußerer Kräfte die Moleküle gegeneinander verschieben, bewegt sich die Flüssigkeit. Die intermolekularen Wechselwirkungen, die dieser Formveränderung Widerstand entgegensetzen, bezeichnet man als innere Reibung. Die Viskosität ist eine stoffspezifische Konstante, welche das Ausmaß der inneren Reibung einer Flüssigkeit, d.h. deren Zähflüssigkeit, beschreibt. Die Ph. Eur. definiert in der vorliegenden Monographie die Viskosität auf zweierlei Weise, als dynamische und als kinematische Viskosität. Beide beziehen sich auf unterschiedliche physikalische Aspekte des gleichen makroskopischen Phänomens.

Die *dynamische Viskosität*  $\eta$  ist aus dem Newton'schen Gesetz der inneren Reibung von Flüssigkeiten abgeleitet. Dieses lässt sich anhand des folgenden Modells veranschaulichen. Bewegt sich eine Flüssigkeit entlang einer feststehenden Wand, so kann man sie gedanklich in infinitesimal dünne Schichten aufteilen, ähnlich einem Kartenstapel. Auf die oberste Schicht soll eine konstante Kraft  $F$  einwirken, welche diese mit gleichbleibender Geschwindigkeit  $v$  parallel zur stationären Wand bewegt. Aufgrund innerer Reibung zwischen den einzelnen Schichten stellt sich in Richtung zur untersten, ruhenden Schicht ein Geschwindigkeitsgefälle  $D = dv/dx$  ein, welches Schergeschwindigkeit (rate of shear) genannt wird (vgl. Abb. 1).



**Abb. 1: Flüssigkeitsstrom entlang einer feststehenden Wand**

Die Kraft  $F$ , die pro Flächeneinheit  $A$  notwendig ist, um eine Flüssigkeitsschicht mit einer bestimmten konstanten Geschwindigkeit  $v$  zu bewegen, wird als Schubspannung (shear stress)  $\tau = F/A$  bezeichnet. Die frühere Bezeichnung „Scherkraft“ sollte man vermeiden, da  $\tau$  die Dimension von Pa (Pascal) und nicht N (Newton) besitzt. Nach Newton besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Größe der Schubspannung und der Schergeschwindigkeit. Der Proportionalitätsfaktor ist die dynamische Viskosität  $\eta$  oder auch Viskositätskoeffizient [Gl. (1)]. Der Wert von  $\eta$  ist abhängig von der Temperatur.

$$\frac{F}{A} = \eta \cdot \frac{dv}{dx} \quad (1)$$

$F$  = Kraft (N)

$A$  = Fläche ( $m^2$ )

$v$  = Geschwindigkeit ( $m \cdot s^{-1}$ )

$d$  = Abstand (m)

$\eta$  = dynamische Viskosität ( $N \cdot m^{-2} \cdot s$  bzw.  $Pa \cdot s$ )

Löst man Gl. (1) nach der dynamischen Viskosität auf, ergibt sich Gl. (2). In Form von Gl. (3) entspricht sie der Definition der Ph. Eur., d.h. dem Verhältnis aus Schubspannung und Schergeschwindigkeit. Die dynamische Viskosität trägt die Einheit  $Pa \cdot s$ , üblicherweise verwendet man die kleinere Einheit  $1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ .

$$\eta = \frac{F}{A} \cdot \frac{dx}{dv} \quad (2)$$

$$\eta = \frac{\tau}{D} \quad (3)$$

$\tau$  = Schubspannung (Pa)

$D$  = Geschwindigkeitsgefälle ( $s^{-1}$ )

Flüssigkeiten, die diesem Gesetz gehorchen, sind molekulardispers und werden als idealviskose oder Newton'sche Flüssigkeiten bezeichnet. Im Gegensatz hierzu stehen kolloiddisperse und grobdisperse Flüssigkeiten, die plastisches, dilatantes oder thixotropes Fließverhalten zeigen. Der Wert der dynamischen Viskosität ist bei diesen Systemen nicht konstant, sondern von der Schergeschwindigkeit bzw. der anliegenden Schubspannung abhängig.

Der Quotient aus dynamischer Viskosität  $\eta$  und Dichte  $\rho$  [Gl. (4)] wird als Viskositätszahl oder auch als *kinematische Viskosität*  $v$  bezeichnet und

besitzt die Einheit Quadratmeter durch Sekunde ( $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ). Die früher benutzte Einheit Stokes (1 St =  $10^{-4} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ) ist nicht mehr zu verwenden.

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad (4)$$

Eine anschauliche Interpretation der kinematischen Viskosität ergibt sich aus der Betrachtung ihrer Dimension. Diese entspricht der eines Transport-Koeffizienten, wie beispielsweise des Diffusionskoeffizienten des 1. Fick'schen Gesetzes. Analog dem Massen-Transport bei bestehendem Konzentrationsgradienten, steht die kinematischen Viskosität für einen Impuls-Transport, sozusagen der diffusiven Ausbreitung der Massenimpulse in der Flüssigkeit, wenn von außen eine Schubspannung einwirkt. Der Sachverhalt wird deutlich, wenn man Gl. (4) mit Gl. (1) kombiniert, wodurch die Proportionalität zwischen der Schubspannung und dem Impulsgradienten gezeigt ist [Gl. (5)]; Der Ausdruck  $\rho \cdot \nu$  ist darin der Massenimpuls pro Volumeneinheit.

$$\tau = \eta \frac{dv}{dx} = \rho \nu \frac{dv}{dx} = \nu \frac{d(\rho v)}{dx} \quad (5)$$

Während somit bei der Herleitung der dynamischen Viskosität  $\eta$  das System rein als Kontinuum gedacht wird, bei dem die Zähflüssigkeit die Folge der Reibung zwischen den einzelnen Schichten ist, liegt der Definition der kinematischen Viskosität  $\nu$  zusätzlich die Bewegung der gelösten Moleküle in Form ihres Impulses zugrunde. Der sich durch die Bewegung der Moleküle aufbauende Geschwindigkeitsgradient bedingt hiernach die Viskosität der Flüssigkeit.

Die Ph. Eur. bestimmt die Viskosität von Newton'schen Flüssigkeiten mit dem Kapillarviskosimeter (siehe 2.2.9) oder dem Kugelfallviskosimeter (siehe 2.2.49) und die Viskosität von Flüssigkeiten mit nicht newtonschem Fließverhalten mit dem Rotationsviskosimeter (siehe 2.2.10, alle Ph. Eur.).

Daneben kennt die Ph. Eur. noch die *Grenzviskosität* (intrinsic viscosity)  $[\eta]$  mit der Dimension  $\text{m}^3/\text{kg}$ . Die Grenzviskosität ist eine wesentliche Qualitätseigenschaft gelöster Polymere und leitet sich aus der spezifischen Viskosität  $\eta_{sp}$  ab. Ausgehend von der Einstein'schen Gleichung [Gl. (6)] ist  $\eta_{sp}$  vom Volumenanteil abhängig, den das gequollene Polymer vom Gesamtvolumen der Flüssigkeit einnimmt [Gl. (7) und (8)].

$$\eta = \eta_0 \cdot (1 + 2,5\varphi) \quad (6)$$

$\eta$  = Viskosität der Lösung

$\eta_0$  = Viskosität des Lösungsmittels

$\varphi$  = Volumenfraktion des gelösten Polymers

$$\eta_{sp} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0} = \eta_{rel} - 1 = 2,5 \varphi \quad (7)$$

$\eta_{rel}$  = relative Viskosität  $\eta/\eta_0$

$$\frac{\eta_{sp}}{\varphi} = 2,5 \quad (8)$$

Da der vom gelösten Polymer beanspruchte Volumenanteil der Lösung proportional zur Konzentration des Polymers ist, kann schließlich die auf die Konzentration  $c$  normierte spezifische Viskosität eingeführt werden [Gl. (9)].

$$\frac{\eta_{sp}}{c} = \text{konstant} \quad (9)$$

Die Grenzviskosität  $[\eta]$  ist die (hypothetische) spezifische Viskosität  $\eta_{sp}$  bei unendlicher Verdünnung [Gl. (10)].

$$\lim_{c \rightarrow 0} \frac{\eta_{sp}}{c} = [\eta] \quad (10)$$

Sie beschreibt das Vermögen eines einzelnen Moleküls, unbbeeinflusst von benachbarten Polymermolekülen zur Viskosität der Lösung beizutragen. Dies entspricht der Quell- oder räumlichen Ausdehnungsfähigkeit des Polymers im entsprechenden Lösungsmittel<sup>1)</sup>. Wesentlich ist zudem, dass die Grenzviskosität bei linearen Polymeren mit deren Molekulargewicht, d.h. dem Polymerisationsgrad korreliert.

Die Ermittlung der Grenzviskosität erfolgt über die Messung der relativen Viskosität bei vier unterschiedlichen Konzentrationen (siehe **Natriumhyaluronat**, Ph. Eur.) über Kapillarviskosimetrie. Die Auswertung wird mit Hilfe der linearen Regression nach nichtlinearer Transformation über die Martin-Gleichung<sup>2)</sup> (11) durchgeführt. Aus dem extrapolierten Achsenabschnitt  $a$  errechnet sich die Grenzviskosität nach Gl. (12).

$$\ln\left(\frac{\eta_{\text{rel}} - 1}{c}\right) = \ln[\eta] + k[\eta]c \quad (11)$$

$$[\eta] = 10^a \quad (12)$$

Dieses Vorgehen ist zulässig, da sich bei sehr großen Verdünnungen Polymerlösungen annähernd wie Newton'sche Lösungen verhalten. In der Literatur sind zudem zahlreiche weitere Verfahren zur Linearisierung beschrieben, so etwa die bekannte Huggins-Gleichung<sup>2, 3)</sup> (siehe die Verwendung des Huggins-Koeffizienten in **Chondroitinsulfat-Natrium**, Ph. Eur.).

Die Viskosität kann bei hydrophilen Polymeren auch als *K*-Wert nach Fikentscher<sup>4, 5)</sup> ausgedrückt werden. Wird die relative Viskosität  $\eta_{\text{rel}}$  gegen die Konzentration aufgetragen, erhält man einen für das jeweilige Polymer charakteristischen nichtlinearen Kurvenanstieg. Zur Wiedergabe dieses Kurvenverlaufs wurde von Fikentscher eine rein empirische Gleichung gefunden (13), welche den substanzspezifischen Parameter *k* enthält.

$$\lg \eta_{\text{rel}} = \left( \frac{75 k^2}{1+1,5k \cdot c} + k \right) \cdot c \quad (13)$$

*c* = Konzentration [g/100 ml]

*k* = substanzspezifischer Parameter

Aufgrund sehr kleiner Zahlenwerte von *k* wird mit 1000 multipliziert und dadurch der eigentliche *K*-Wert erhalten, der auch als Konstante *K* oder Eigneviskosität bezeichnet wird. Die Berechnung des *K*-Werts aus der Konzentration und der gemessenen relativen Viskosität nach Auflösung der quadratischen Gleichung (13) liefert einen komplizierteren Ausdruck, der daher in den entsprechenden Monographien eigens angegeben ist (siehe **Povidon**, Ph. Eur.).

Dieser empirische Wert ist nach wie vor eine sehr häufig in der Kunststoffindustrie benutzte Kenngröße. Er wird daher auch von den Arzneibüchern zur Charakterisierung PVP-basierter Polymertypen herangezogen und macht u.a. aufgrund seines additiven Verhaltens eine Aussage zur mittleren molaren Masse des Polymers.

R. Schorr/Lth

## Literatur

- 1) T. Alfrey, J. Coll. Sci. 2, 99–114 (1947). 2) A.A. Abdel-Azim, Polymer 39, 6827–6833 (1998). 3) A. Martin, J. Swarbrick, A. Cammarata, *Physikalische*

*Pharmazie*, Hrsg. H. Stricker, S. 553, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1987. 4) H. Fikentscher, Cellul. Chem. 13, 58ff. (1932). 5) T. Schröder, *Rheologie der Kunststoffe: Theorie und Praxis*, S. 145, Hanser, München 2018.

# Griseofulvin

## Griseofulvinum

### Allgemeine Angaben

Griseofulvin (**1**) ist ein Benzofuran, das 1938 aus der Kulturlösung von *Penicillium griseofulvum* isoliert<sup>1)</sup> und später als Stoffwechselprodukt zahlreicher *Penicillium*-Arten wie *P. patulum* und *P. janczewskii* nachgewiesen wurde. Die Substanz besitzt ein enges Wirkspektrum und wird in der systemischen Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und Nägel durch Fadenpilze (Dermatophyten) eingesetzt. Griseofulvin bindet an Tubulin und verhindert dadurch die Zellteilung. Die Substanz ist ein CYP450-Induktor.

Zur Übersicht zur Bildung und Chemie von Griseofulvin siehe Lit.<sup>2)</sup>.

Die Substanz ist auch in der USP und INTERN beschrieben.

Mit der Ph. Eur. 9.7 sind laut Definition ausschließlich *Penicillium-griseofulvum*-Stämme zur Produktion der Substanz zugelassen. Die Oxidation mit Kaliumdichromat zur Identifizierung wurde aufgrund der Kanzerogenität von Chrom(VI)-Verbindungen gestrichen. Die Prüfung auf verwandte Substanzen erfolgt nun mit der HPLC, die

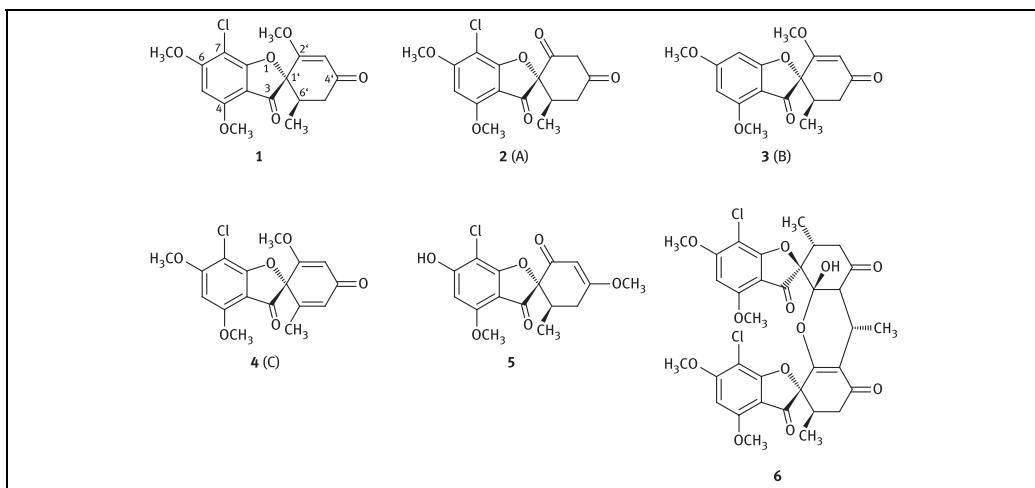
auch bei der Gehaltsbestimmung das photometrische Verfahren ersetzt. Außerdem sind nun in der Transparenzliste drei spezifizierte Verunreinigungen aufgeführt.

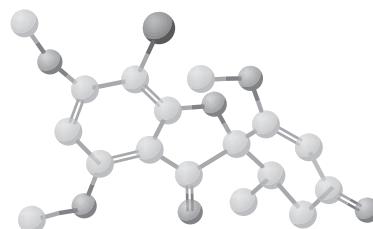
**CAS-Nr.:** 126-07-8

**PubChem-Nr.:** CID 441140

**DrugBank-Nr.:** DB00400

**Gewinnung:** Obwohl Synthesen von Griseofulvin (**1**) mit guten Ausbeuten bekannt sind<sup>2-7)</sup>, ist es wirtschaftlicher, die Substanz biosynthetisch mit Hilfe von *Penicillium-griesofulvum*-Stämmen zu gewinnen. *P.-patulum*-Stämme können zwar ebenso eingesetzt werden, doch schließt dies die Ph. Eur. aufgrund der Beschränkung auf *P.-griseofulvum*-Stämme in der Definition aus. Die Kulturdauer ist mit ca. 10 Tagen extrem lang gegenüber meist 6 Tagen bei anderen Antibiotika. Für Produktionsverfahren siehe Lit.<sup>8, 9)</sup>. Als Nebenprodukte entstehen bei der Fermentation u. a. Dechlortrisofulvin (**3**, B), Dehydrogriseofulvin (**4**, C), Griseofulvinsäure (**2**, A) und Isogriseofulvin (**5**)<sup>10,11)</sup>.





**Abb. 1:** Räumliche Struktur von Griseofulvin

**Stereochemie:** Konstitution und Konfiguration des Griseofulvin (**1**) wurden in den 1950er Jahren aufgeklärt<sup>3–5)</sup> und bereits 1960 durch die Totalsynthese bestätigt<sup>6, 7)</sup>. Die räumliche Struktur wurde durch NMR-<sup>12)</sup> und Röntgenkristallstrukturanalysen abgeleitet<sup>13–15)</sup>. Danach liegt der Cyclohexenring als Halbsessel vor (Abb. 1), die Konfiguration der stereogenen Zentren C1' und C6' ist 1'S, 6'R.

**Stabilität/Lagerung:** Bei Raumtemperatur, vor Licht und Feuchtigkeit geschützt, ist die Substanz stabil. Unter stark sauren Bedingungen wird Griseofulvinsäure (**2**, A) und das Dimer **6** gebildet<sup>16)</sup>.

**Arzneibuchnamen:** Griseofulvin (USP, INTERN)

## Eigenschaften

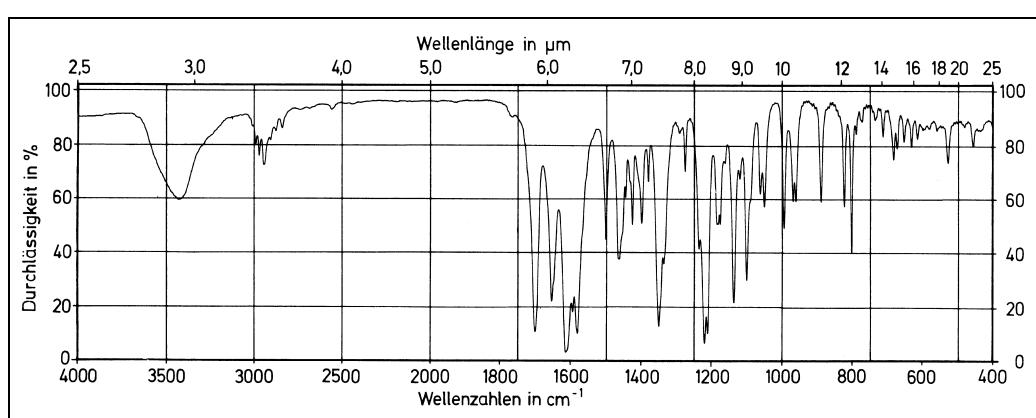
Griseofulvin (**1**) kristallisiert in Oktaedern oder Rhomben. Der Schmelzbereich wird mit 217 bis 224 °C angegeben (USP). Zur Kristallstruktur siehe Lit.<sup>13–15)</sup>. In der Literatur sind zahlreiche Poly-

morphe und Solvate beschrieben<sup>15, 17–22)</sup>. In Methanol werden folgende UV-Maxima beobachtet: 236 nm ( $\log \varepsilon = 4,33$ ), 291 nm ( $\log \varepsilon = 4,34$ ) und 324 nm ( $\log \varepsilon = 3,72$ )<sup>10, 11)</sup>. Für weitere Eigenchaften siehe auch Lit.<sup>10, 11)</sup>.

Bei 20 °C lösen sich in Wasser etwa 0,01 mg/ml, in Methanol 1 mg/ml, in DMF 120 mg/ml<sup>23)</sup>. Bei 25 °C beträgt die Löslichkeit in Wasser 0,2 mg/ml, in Aceton 30 mg/ml, in Diethylether 0,7 mg/ml und in Methanol 0,4 mg/ml<sup>10, 11)</sup>. Da Löslichkeit und Resorption von der Partikelgröße abhängen, werden häufig mikronisierte Pulver eingesetzt<sup>24)</sup>.

## Prüfung auf Identität

Vgl. Abb. 2. Aufgrund der Polymorphie von Griseofulvin müssen Untersuchungs- und Referenzsubstanz bei Nichtübereinstimmung der Spektren aus Aceton umgelöst werden und die Spektren erneut aufgenommen werden.



**Abb. 2:** IR-Spektrum von Griseofulvin in KBr (0,9 mg in 180 mg)

**Andere Identitätsprüfungen:** Die USP nutzt neben dem IR-Spektrum die HPLC-Retentionszeit. Die INTERN identifiziert die Substanz auch mittels DC und der Schmelztemperatur.

## Prüfung auf Reinheit

**Spezifische Drehung:** Für Reinsubstanz wurden folgende Werte in der Literatur beschrieben:  $[\alpha]_D^{17} = +370$  (gesättigte Chloroform-Lösung)<sup>25)</sup>,  $[\alpha]_D^{21} = +337$  ( $c=1$ ; in Aceton)<sup>26)</sup>,  $[\alpha]_D^{26} = +358$  (DMF)<sup>10, 11)</sup>. Die USP fordert  $[\alpha]_D^{25} = +348$  bis  $+364$  (10 mg/ml; in DMF).

**Verwandte Substanzen:** Das Arzneibuch prüft mit einer Gradienten-HPLC auf Griseofulvinsäure (**2**, A), Dechlorgriseofulvin (**3**, B) und Dehydrogriseofulvin (**4**, C) als spezifizierte Verunreinigungen. Lit.<sup>27)</sup> führt Isogriseofulvin (**5**), Dihydrogriseofulvin (**7**) und Tetrahydrogriseofulvin (**8**) als weitere potentielle Verunreinigungen auf. Die Systemeignung wird anhand des Peak-Tal-Verhältnisses zwischen den Peaks von Griseofulvin und **4** (C) überprüft. Der Gehalt von **3** (B) wird auf 3,0% begrenzt, von **2** (A) unter Verwendung eines Korrekturfaktors auf 2,0% und von **4** (C) auf 0,75%. Der Anteil weiterer Verunreinigungen darf jeweils 0,15% nicht überschreiten; in der Summe sind maximal 5,0% Nebenprodukte zulässig.

In Reinsubstanz wurden 0,23 bis 1,11% Griseofulvinsäure (**2**, A), 0,39 bis 2,60% Dechlorgriseofulvin (**3**, B) und 0,29 bis 0,66% Dehydrogriseofulvin (**4**, C) gefunden<sup>27)</sup>. Außerdem wurden geringe Konzentrationen von bis zu drei weiteren Verunreinigungen unbekannter Struktur mit dem HPLC-Verfahren nachgewiesen<sup>27)</sup>.

Die USP und INTERN führen keine Prüfung auf verwandte Substanzen durch.

**Trocknungsverlust:** Die USP lässt bei gleichem Grenzwert bei 60°C über 3 h im Vakuum trocknen.

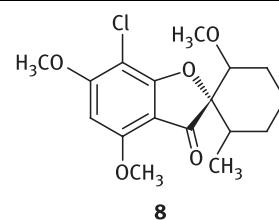
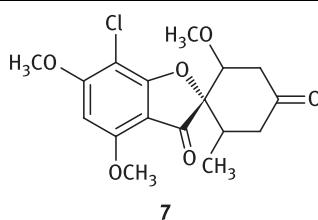
**Andere Reinheitsprüfungen:** Die USP schreibt den Schmelzbereich von 217 bis 224°C vor und lässt zur Kontrolle der Teilchengröße die spezifische Oberfläche bestimmen; diese muss 1,3 bis 1,7 m<sup>2</sup>/g betragen. Die INTERN prüft die Teilchengröße mikroskopisch. Außerdem lässt die INTERN auf in Petroäther lösliche Substanzen untersuchen; dabei werden bei der Gewinnung nicht vollständig extrahierte Lipide erfasst.

## Gehaltsbestimmung

Die Ph. Eur. nutzt das zur Analyse auf verwandte Substanzen eingesetzte HPLC-Verfahren auch zur Gehaltsbestimmung.

**Andere Bestimmungsmethoden:** Die USP lässt den Gehalt ebenfalls mittels HPLC bestimmen und fordert mindestens 900 µg/g. Die INTERN nutzt ein UV-photometrisches Verfahren (291 nm,  $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 686$ ) und fordert als Gehaltsgrenzen 97,0 bis 102,0%. Zur Bestimmung in Arzneiformen werden verschiedene kolorimetrische Methoden angegeben, z.B. nach Reaktion mit Thiosemicarbazid (gelbe Färbung in alkalischem Medium, Messung bei 340 nm)<sup>28)</sup> oder mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (weinrot in saurem Medium, Messung bei 480 nm)<sup>29)</sup>. Als Keton lässt sich Griseofulvin auch durch die Oximtitration quantitativ erfassen<sup>30)</sup>. In biologischem Material kann die Substanz mittels HPLC<sup>31, 32)</sup> bestimmt werden. Für eine Übersicht analytischer Verfahren siehe Lit.<sup>33)</sup>. In Plasma kann die Substanz mittels HPLC bestimmt werden<sup>34-36)</sup>.

G

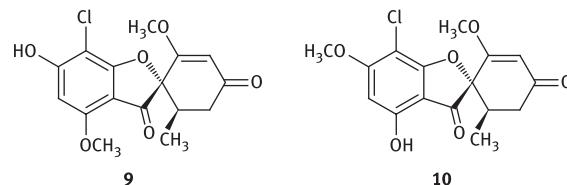


## Metabolisierung

Hauptmetabolit von Griseofulvin (**1**) beim Menschen ist 6-O-Demethylgriseofulvin (**9**)<sup>37)</sup>, das frei oder glucuronidiert im Urin ausgeschieden wird. Daneben wurde in Urin geringe Mengen Griseo-

fulvinsäure (**2**, A)<sup>38, 39)</sup> und 4-O-Demethylgriseofulvin (**10**) identifiziert<sup>39)</sup>.

Zur Synthese der Demethyl-Metaboliten siehe Lit.<sup>40)</sup>. Die Bestimmung von Griseofulvin und seinen Metaboliten in biologischen Proben kann mittels GC<sup>41)</sup> oder HPLC<sup>42)</sup> erfolgen.



G. Scriba

## Pharmakologische Eigenschaften

**Pharmakodynamik:** Griseofulvin wirkt gegen Dermatophyten (Trichophyton-, Microsporum- und Epidermophyton-Arten) fungistatisch<sup>43)</sup>. Gegen Hefen, Schimmelpilze und Bakterien ist es unwirksam. Als Spindelgift hemmt es bei empfindlichen Pilzen die Mitose und führt zur Bildung polynukleärer Zellen. Der Effekt beruht auf der Interaktion mit den Tubulindimeren im Zellkern und damit einer gestörten Funktion der Mikrotubuli. Durch Interferenz mit Mikrotubuli des Zytosplasmas wird auch die Zellwandsynthese beeinträchtigt<sup>44)</sup>. Zudem führt Griseofulvin nach Aufnahme in die RNA-Fraktion über Komplexbildungen mit Purinen zu Störungen der RNA- und damit der Proteinsynthese. Daraus resultieren Chitinbildungsstörungen in der Zellwand mit Schädigungen und Wachstumshemmung der Hyphen. Darüber hinaus bindet Griseofulvin an Keratin und vermindert so dessen Abbau durch Keratinasen. Infolgedessen sinkt das Nährstoffangebot für den Pilz, seine Wachstumsgeschwindigkeit nimmt ab<sup>44)</sup>.

Da Bakterien im Gegensatz zu Pilzen kein Tubulin enthalten, sind sie gegenüber Griseofulvin resistent. Die selektive Wirkung bei Pilzen soll auf einem speziellen Carriersystem der Dermatophyten beruhen, das Griseofulvin in die Pilzzelle transportiert<sup>44)</sup>. In vivo ist eine Resistenzentwicklung primär sensibler Keime nicht bekannt. Kreuzresistenz zu anderen Antibiotika besteht nicht.

**Pharmakokinetik:** Bei den ersten Griseofulvin-Zubereitungen war die Resorptionsquote sehr niedrig. Durch Mikronisierung konnte sie auf etwa 50 % verbessert werden<sup>45)</sup>. Eine weitere Steigerung der Resorption war durch den Einsatz fester Lösungen in Polyethylenglycol möglich<sup>46)</sup>. Am besten wird Griseofulvin resorbiert, wenn es zusammen mit einer fettrichen Nahrung eingenommen wird (Solubilisierung durch Gallensäuren)<sup>45)</sup>. Dann werden die maximalen Plasmaspiegel nach 4 h erreicht und betragen etwa 1 µg/ml nach Gabe von 500 mg mikronisiertem Griseofulvin. Bei wiederholter Gabe ist die Bioverfügbarkeit von Griseofulvin niedriger als bei der Einmalapplikation<sup>47)</sup>. Die Plasmaeiweißbindung liegt bei 84 %, das Verteilungsvolumen 1 bis 2 l/kg Körpergewicht. Griseofulvin wird neu gebildetes Keratin von Epidermis, Nagelmatrix und Haarwurzeln eingelagert und schützt dieses gegen Pilzbefall<sup>43)</sup>. Die Substanz ist bereits 1 h nach der Einnahme in der interstitiellen Flüssigkeit der Epidermis nachweisbar, die höchsten Konzentrationen werden nach etwa 6 h erreicht<sup>47)</sup>. Griseofulvin wird in der Leber biotransformiert und überwiegend als pharmakologisch aktives 6-Desmethylgriseofulvin sowie als dessen Glucuronid renal ausgeschieden; weniger als 2 % erscheinen in unveränderter Form im Harn. Geringe Mengen werden zu Griseofulvinsäure biotransformiert<sup>48)</sup>. Die terminale Halbwertszeit beträgt 9 bis 22 h.

**Indikationen:** Pilzinfektionen von Haut, Nägeln und Haaren mit Griseofulvin-sensiblen Keimen,

die auf eine lokale Therapie alleine nicht ansprechen.

### Dosierung

- Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren: Täglich 500 mg in mikronisierter Form, die Dosis kann bis zu 1000 mg erhöht werden. Die Applikation sollte auf 2 bis 4 Einnahmen verteilt werden. Bei Verwendung von Grisovufin als feste Lösung ist eine niedrigere Dosis ausreichend.
- Kinder 2 bis 14 Jahre: Täglich 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Bei über- oder untergewichtigen Patienten kann die empfohlene Tagesdosierung 7,5 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Berechnung der täglichen Dosis zugrunde gelegt werden.

Therapiedauer bei Pilzbefall

- der Epidermis: 4 bis 8 Wochen
- der Handteller und Fußsohlen: 5 bis 10 Wochen
- der Fingernägel und Haare: 3 bis 5 Monate
- der Zehennägel: mehr als 6 Monate

Eine mykologische Therapiekontrolle ist erforderlich. Der Therapieerfolg wird durch eine gleichzeitige keratolytische Behandlung, eine Nagelrezyektion bzw. das Entfernen pilzhaltiger Haare gesteigert.

**Intoxikation:** Es muss mit verstärkten Nebenwirkungen gerechnet werden. Die Behandlung erfolgt resorptionsverhindernd und symptomorientiert.

**Nebenwirkungen:** Häufig bis sehr häufig kommt es zu zentralnervösen Störungen wie Unruhe, depressiven Verstimmungen und Schlaflosigkeit, weiterhin zu Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, peripheren Neuritiden, Übelkeit, Erbrechen und Diarröh. Bei dyshidrosiformen Epidermophytien können frische Bläsenschübe sowie Parästhesien an Händen und Füßen auftreten. Diese Begleiterscheinungen verschwinden oft trotz unverändert weitergeführter Behandlung. Gelegentlich treten Geschmacksveränderungen, Hautreaktionen und Photosensibilität auf. Intensive Lichtbestrahlung sollte daher während der Griseofulvin-Therapie unterbleiben. Alkohol-Intoleranz wurde ebenfalls beschrieben (Disulfiram-Effekt). Schwere Nebenwirkung wie Lupus erythematoses, Steven-Johnson- und Lyell-Syndrome sowie ande-

re schwere Hautreaktionen, Blutbildstörungen und Lebertoxizität sind sehr selten<sup>49, 50)</sup>.

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Griseofulvin, schwere Leberfunktionsstörungen, Porphyrien, aktueller Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit

Bei Kollagenosen wie Lupus erythematoses und bei Neugeborenen ist der Einsatz von Griseofulvin zu vermeiden. Ebenso bei Penicillin-Überempfindlichkeit, da die Möglichkeit einer Kreuzallergie mit anaphylaktischen Reaktionen bestehen kann.

Bei Infektionen mit Hefen oder Schimmelpilzen ist Griseofulvin unwirksam.

**Interaktionen<sup>43)</sup>:** Durch Enzyminduktion schwächt Griseofulvin die Wirkung von CYP450-Substraten wie Vitamin-K-Antagonisten und oraler Kontrazeptiva ab. Phenobarbital vermindert die Resorptionsquote von Griseofulvin. Ein gleichzeitiger Alkoholkonsum sollte unterbleiben, da mit Steigerungen der Alkoholwirkung sowie Alkoholunverträglichkeitsreaktionen unter Griseofulvin gerechnet werden muss.

**Schwangerschaft und Stillzeit:** Griseofulvin kann durch Störung der Chromosomenverteilung während der Zellteilung Erbgut schädigend wirken. Daher ist es während der Schwangerschaft kontraindiziert. Darüber hinaus sollten Frauen unter der Behandlung und bis einen Monat danach eine Schwangerschaft verhindern und Männer während und bis 6 Monate nach einer Therapie keine Kinder zeugen. Da Griseofulvin die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva beeinträchtigt, müssen zusätzliche Verhütungsmaßnahmen ergriffen werden. Während der Behandlung mit Griseofulvin soll nicht gestillt werden.

**Besondere Hinweise:** Bei Patienten mit vorgeschädigter Leber sollten regelmäßig Leberfunktionskontrollen durchgeführt werden. Bei Patienten mit Knochenmarkschädigungen ist erhöhte Vorsicht geboten, da mit verstärkter Beeinflussung des hämatopoetischen Systems durch Griseofulvin gerechnet werden muss.

**Bewertung:** Das Fungistatikum Griseofulvin wird bei Infektionen mit den Dermatophyten

G

Trichophyton, Microsporon und Epidermophyton eingesetzt. Bei Pilzinfektionen der Haut zeigte es sich in klinischen Studie als ähnlich gut wirksam wie Fluconazol. Itraconazol ist Griseofulvin dagegen in den meisten Fällen überlegen. Bei Tinea capitis und Nagelpilz-Infektionen ist Itraconazol mindestens ebensogut wirksam wie Griseofulvin und dabei besser verträglich. Bei schweren Tinea-

Infektionen der Haut und der Nägel gilt Terbinafin als Behandlungsoption der ersten Wahl. Dieses Antimykotikum erreicht signifikant bessere Heilungsraten als Griseofulvin und es kommt deutlich seltener zu Rückfällen.

M. Neubeck/Mu

## Literatur

- 1) A. E. Oxford, H. Raistrick, P. Simonart, Biochem. J. 33, 240–248 (1939).
- 2) A. B. Petersen et al., Chem. Rev. 114, 12088–12107 (2014).
- 3) J. F. Grove et al., J. Chem. Soc., 1952, 3977–3987 (1952).
- 4) W. A. Brown, G. A. Sim, J. Chem. Soc., 1963, 1050–1059 (1963).
- 5) J. F. Grove, Quart. Rev. 17, 1–19 (1963).
- 6) A. Brossi et al., Helv. Chim. Acta 43, 2071–2082 (1960).
- 7) S. Danishefsky, F. J. Walker, J. Am. Chem. Soc. 101, 7018–7020 (1979).
- 8) D. J. D. Hockenhull, Brit. Pat. 868958 (1959); C. A. 56, 2770f (1962).
- 9) US Pat. 3069328 (1962); C. A. 58, 7336d (1963).
- 10) E. R. Townley, in: Florey, Bd. 8, S. 219–249 (1979).
- 11) M. A. Hassan, E. A. Aboutabl, in: Florey, Bd. 9, S. 583–606 (1980).
- 12) S. G. Levine, R. E. Hicks, Tetrahedron Lett. 1971, 311.
- 13) G. Malmros, A. Wagner, L. Maron, Cryst. Struct. Commun. 6, 463 (1977).
- 14) N. K. Puttaraja, D. S. Sakegowda, W. L. Duax, J. Chrystallogr. Spectrosc. Res. 12, 415–423 (1982).
- 15) Q. Pan et al., Chin. Sci. Bull. 57, 3867–3871 (2012).
- 16) B. Lesniewska et al., Nat. Prod. Commun. 7, 327–332 (2012).
- 17) D. Zhou et al., Mol. Pharm. 5, 927–936 (2008).
- 18) A. Mahieu et al., J. Pharm. Sci. 102, 462–468 (2013).
- 19) Y. Su et al., Chem. Commun. 54, 358–361 (2018).
- 20) T. Feng, S. Bates, M. T. Carvajal, Int. J. Pharm. 367, 16–19 (2009).
- 21) J.-F. Willart et al., J. Pharm. Sci. 101, 1570–1577 (2012).
- 22) S. Aitipamula, P.S. Chow, R.B. Tan, Acta Crystallogr. B 70, 54–62 (2014).
- 23) A. M. Walter, L. Heilmeyer, *Antibiotika Fibel*, 3. Aufl., S. 473, Thieme, Stuttgart 1969.
- 24) E. Reverchon et al., J. Pharm. Pharmacol. 56, 1379–1387 (2004).
- 25) Merck Index.
- 26) R. Reiner, *Antibiotica*, S. 155, Thieme, Stuttgart 1974.
- 27) G. Kahsay et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 80, 9–17 (2013).
- 28) R.G. Bhatkar, D.C. Madkaiker, Indian J. Pharm. Sci. 42, 139 (1980).
- 29) M. M. Amer, A. A. Habeeb, J. Drug Res. 7, 123 (1975).
- 30) R. M. Shafik, E. A. El-nenaey, Pharmazie 32, 126 (1977).
- 31) M. C. Meyer, G. Raghow, J. Pharm. Sci. 68, 1127–1130 (1979).
- 32) F. Kreuzig, J. Chromatogr. 163, 322–326 (1979).
- 33) V. V. Dasu, R. V. Muralidhar, T. Panda, Bioprocess Eng. 22, 201–204 (2000).
- 34) L.P. Hackett, L.J. Dusci, J. Chromatogr. 155, 206–208 (1978).
- 35) H.N. Mistri et al., J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 850, 318–326 (2007).
- 36) B. Wei, D. Liang, T.R. Bates, Anal. Chem. Insights 3, 103–109 (2008).
- 37) M. J. Barnes, B. Boothroyd, Biochem. J. 78, 41–43 (1981).
- 38) H. Zia et al., J. Pharm. Sci. 68, 1335–1336 (1979).
- 39) C. Lin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 187, 415–422 (1973).
- 40) M.H. Ronnest et al., Tetrahedron Lett. 51, 5881–5882 (2010).
- 41) H. Kamimura et al., J. Chromatogr. Biomed. Appl. 163, 271–279 (1979).
- 42) H. Zia et al., J. Chromatogr. 181, 77–84 (1980).
- 43) Simon/Stille.
- 44) D. Kerridge, Adv. Microb. Physiol. 27, 1 (1986).
- 45) C. Lin, S. Symchowicz, Drug Metab. Rev. 4, 75 (1975).
- 46) C. Lin et al., J. Int. Med. Res. 10, 274 (1982).
- 47) M. Schäfer-Korting, H. C. Korting, E. Mutschler, Eur. J. Clin. Pharmacol. 29, 351 (1985).
- 48) H. Zia et al., J. Chromatogr. 181, 77 (1980).
- 49) Drugdex®.
- 50) Martindale.

# Kreuzdornbeeren

## Rhamni cathartici fructus

### Definition

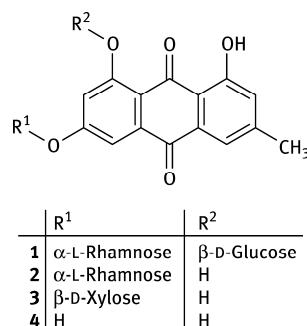
**Stammpflanze:** Der Echte Kreuzdorn, *Rhamnus catharticus* L., korrekter Name heute *R. cathartica* L.<sup>1)</sup> (Familie Rhamnaceae), ist ein bis 3 m hoher, vielgestaltiger Strauch, der in Auwäldern und Erlenbrüchen, besonders aber an sonnigen, steinigen Hängen in Europa, Nordafrika und Asien verbreitet vorkommt. Die meist sparrig abstehenden Zweige stehen gegenständig und laufen häufig in einen Dorn aus. Die Blätter, 3 bis 6 (bis 9) cm lang, 1 bis 3,5 (bis 5) breit, sind rundlich bis elliptisch mit vorgezogener Spitze, der Blattrand fein gesägt. Die Blüten sitzen in Büscheln, sind klein und unauffällig grünlich, dem Faulbaum (*Frangula alnus* Mill.) ähnlich, jedoch sind die Blüten des Kreuzdorns meist eingeschlechtig oder undeutlich zweigeschlechtig und vierzählig. Die Früchte sind erbsengroß und schwarz. Blütezeit ist Mai bis Juni.

**Droge:** Kreuzdornbeeren sind schwarze Steinfrüchte mit vier Steinkernen. Meist sind jedoch nur 2 oder 3 Samen entwickelt. Der Name der Droge leitet sich von den sich rechtwinklig kreuzenden Furchen auf dem Scheitel der Frucht ab, die allerdings nur bei der unreifen Frucht deutlich zu sehen sind.

Die reifen Beeren werden im Herbst gesammelt und getrocknet. Die Droge stammt aus Wildbeständen Osteuropas.

**Andere Drogennamen:** Buckthorn berry (engl.); Fruit de neprun purgatif (franz.); Frutto di spinervino (ital.); Fruto de espino cervical (span.)

**Inhaltsstoffe<sup>2, 3)</sup>:** Die Droge ist relativ wenig untersucht; Angaben über Inhaltsstoffe sind meist älteren Datums. Kreuzdornbeeren enthalten 4 bis 7 % Hydroxyanthracen-Derivate, darunter Glucofrangulin A (**1**), Diacetylglucofrangulin A (Acetylgruppen im Rhamnose-Teil), Frangulin A (**2**) und C (**3**) sowie Frangulaemodin (**4**; Emodin). Außerdem ist ein oxyprenyliertes Anthrachinon, das Madagascarin (3-Isopentenyloxyemodin) enthalten<sup>4)</sup>. Das DAB fordert einen Mindestgehalt an Hydroxyanthracen-Derivaten von 4,0 %, berechnet als Glucofrangulin A. Die Droge enthält außerdem ca. 1 % Flavonolglykoside, darunter Catharticin (Rhamnocitrin-3-*O*-β-rhamnosid), Kämpferol-3-*O*-β-rhamnosid, Xanthorhamnin und Quercetin-3-*O*-β-rhamnosid. Die Gerbstoffe der Kreuzdornbeeren (2 bis 4 %) gehören zur Gruppe der oligomeren Procyanidine. Außerdem sind Mono-, Di- und Trisaccharide, Pektine und etwas Ascorbinsäure enthalten.



K

## Prüfung auf Identität

C. Die DC-Untersuchung zielt auf die Anthranoide in der Droge, die sich durch die Kaliumhydroxid-Lösung rot anfärbten (Bornträger-Reaktion; siehe unter „Gehaltsbestimmung“); die Auswertung erfolgt im Tageslicht. Als Referenzsubstanz wird Aloin (10-Glycosylanthron) aufgetragen; es ist in der Droge nicht enthalten, sondern dient nur zur Lokalisation der Zonen auf der DC-Platte. Im DC der Untersuchungslösung werden Zonen von Frangulin A (**2**) und Frangulaemodin (**3**) namentlich zugeordnet, beide oberhalb der Aloin-Zone. Glucofrangulin A (**1**) im unteren Teil der DC-Platte ist in länger gelagerter Droge nicht gut detektierbar. Über die Natur der „gelbgrünen Zone“ im unteren Drittel und der darunter liegenden „dunkleren Zone“ liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor. Wahrscheinlich handelt es sich bei der Ersteren um die Flavonoide der Droge<sup>5)</sup>. Die Platte kann auch ohne Be-sprühen im UV-Licht bei 365 nm ausgewertet werden; siehe Abb. in Lit.<sup>5)</sup>. Wichtig ist die Einhaltung der Zeitangaben: Die Untersuchungslösung muss möglichst sofort nach der Herstellung verwendet werden, weil sich die Inhaltsstoffe (Anthranoide) rasch verändern.

## Prüfung auf Reinheit

**Fremde Bestandteile:** Verfälschungen und Verwechslungen mit Früchten des Faulbaums kommen vor. Faulbaumfrüchte sehen zwar äußerlich ähnlich aus wie Kreuzdornbeeren, enthalten jedoch im Mesokarp keine Exkretzellen, sondern großlumige, runde Exkretbehälter.

**Trocknungsverlust:** Eine Begrenzung des Feuchtigkeitsgehalts ist unbedingt notwendig, weil die Droge sonst rasch schimmelt.

## Pharmakologische Eigenschaften<sup>2,7)</sup>

**Pharmakodynamik:** Kreuzdornbeeren gehören zu den Anthraglykosid-Drogen. Die in vivo gebildeten Anthrone und Anthranole sind vorwiegend dickdarmwirksame Laxanzien (s.u.). Der laxie-

## Gehaltsbestimmung

Das Prinzip dieser spektralphotometrischen Bestimmung beruht auf einer bathochromen Verschiebung des Absorptionsmaximums der orangefarbenen Anthrachinone in den Rotbereich. Ursprünglich wurde für diese Verschiebung die Bornträger-Reaktion mit Natronlauge genutzt (Mesomerieverstärkung durch Phenolat-Bildung). Wesentlich lichtstabilier sind die rot gefärbten Chelate, die man mit Magnesiumacetat erhält (Mesomerieverstärkung durch Chelat-Bildung)<sup>6)</sup>. Es werden durch Verwendung einer methanolischen Magnesiumacetat-Lösung (anstelle von Natronlauge) farbstabile und klare Messlösungen erhalten. Erfasst werden dabei alle Hydroxyanthracen-Derivate der Droge (Anforderung der Ph. Eur.: mindestens 4,0%); die Formulierung „berechnet als Glucofrangulin“ erklärt sich durch die Tatsache, dass in die Berechnungsformel die spezifische Absorption von Glucofrangulin (als Mg-Chelat) eingesetzt wird. Die Anthranoide liegen in der Droge als komplexes Gemisch von Hydroxyanthracen-Derivaten verschiedener Oxidations- und Glykosidierungsstufen vor. Da jedoch nur die Glykoside erfasst werden sollen, müssen die Aglykone aus dem Methanol-Wasser-Extrakt mit Petrolether ausgeschüttelt und verworfen werden. Alle in der wässrigen Phase befindlichen glykosidierten Anthranoide werden mit Eisen(III)-chlorid bis zur Anthrachinonstufe oxidiert; durch Erhitzen mit Salzsäure werden die Glykoside gespalten. Die nunmehr freien Anthrachinone werden mit Diethylether ausgeschüttelt und mit Magnesiumacetat in die rot gefärbten Magnesiumchelate überführt.

E. Stahl-Biskup

rende Effekt beruht hauptsächlich auf einer Beeinflussung der Kolonmotilität: Nicht propulsive Kontraktionen werden gehemmt und propulsive Kontraktionen stimuliert, was zu einer beschleunigten Darmpassage führt. Aufgrund der verkürzten Kontaktzeit ist die Flüssigkeitsresorption durch die Darmschleimhaut verringert. Zusätzlich

hemmen Anthrone und Anthranole die Natrium-Kalium-ATPase des Darmepithels und verhindern dadurch die Resorption von Natrium-Ionen und Wasser. Gleichzeitig wird die Durchlässigkeit im Bereich der Kittleisten (tight junctions) erhöht, was zum Einstrom von Elektrolyten (u.a.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ ) und Wasser in das Darmlumen führt. Die Volumenzunahme verstärkt die Peristaltik zusätzlich.

**Pharmakokinetik:** Es gibt keine systematischen Untersuchungen zur Kinetik von Zubereitungen aus Kreuzdornbeeren. Die in der Droge enthaltenen Aglyka werden vermutlich bereits im oberen Teil des Dünndarms resorbiert. Die  $\beta$ -glykosidisch gebundenen Glykoside sind Prodrugs, die den oberen Teil des Magen-Darm-Traktes passieren und erst im Dickdarm durch bakterielle Enzyme zu den wirksamen Metaboliten, Anthronen und Anthranolen, gespalten bzw. reduziert werden („dickdarm-wirksame Laxanzien“). Die Wirkung setzt daher erst nach mehreren Stunden ein.

Anthrone und Anthranole werden hauptsächlich mit den Fäzes ausgeschieden, ein Teil wird resorbiert und in Form der Glucuronide und Sulfate renal eliminiert.

Aktive Metaboliten anderer Anthranoide wie Rhein, gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über.

**Indikationen:** Zur kurzfristigen Behandlung einer gelegentlich auftretenden Obstipation

**Dosierung:** Als Einzeldosis wird ein Tee aus 2 Teelöffeln (2 bis 5 g) der zerkleinerten Droge eingenommen (entsprechend 20 bis 200 mg Hydroxyanthracen-Derivaten, berechnet als Glucofrangulin A). Die Kreuzdornbeeren werden mit heißem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach 10 bis 15 Minuten durch ein Teesieb gegeben. Morgens und/oder abends vor dem Schlafengehen wird eine Tasse frisch bereiteter Tee getrunken.

## Literatur

- 1) GRIN (U.S. National Plant Germplasm System) [www.ars-grin.gov/npgs/index.html](http://www.ars-grin.gov/npgs/index.html) (eingesehen 01/2020).
- 2) Wichtl, 6. Aufl., S. 546-547.
- 3) K. Staesche, H. Schleinitz, J. Reichling, *Rhamnus*, in: Hager.

Anthranoïd-haltige Abführmittel dürfen nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 1 bis 2 Wochen) eingenommen werden.

**Nebenwirkungen:** In Einzelfällen können krampfartige Magen-Darm-Beschwerden auftreten, dann ist die Dosis zu verringern. Chronischer Gebrauch und Überdosierung führen zu Elektrolytverlusten, insbesondere von Kalium-Ionen. Als Folge können verstärkte Obstipation und Muskelschwäche auftreten (s.u.). Weiterhin wurden Albuminurie und Hämaturie beobachtet. Pigmenteinlagerungen in die Darmschleimhaut (Pseudomelanosis coli) sind harmlos und bilden sich in der Regel nach Absetzen der Droge zurück.

**Kontraindikationen:** Darmverschluss, akut-entzündliche Erkrankungen des Darms (z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis), abdominale Schmerzen unbekannter Ursache, Schwangerschaft und Stillzeit, Kinder unter 12 Jahren

**Interaktionen:** Bei Daueranwendung oder Missbrauch kann es infolge des auftretenden Kaliummangels zu einer Verstärkung der Herzglykosid-Wirkung sowie zu einer Beeinflussung der Wirkung von Antiarrhythmika kommen. Kaliumverluste können durch Kombination mit Thiazid-Diuretika, Nebennierenrindensteroiden und Süßholzwurzel verstärkt werden.

**Besondere Hinweise:** Ob Anthraglykoside bei längerer Einnahme hoher Dosen kanzerogene oder Tumor promovierende Eigenschaften aufweisen, ist derzeit noch umstritten. Die Anwendung ist daher ohne ärztlichen Rat auf einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen zu begrenzen. Bei über die kurzzeitige Anwendung hinausgehender Einnahme von stimulierenden Abführmitteln kann eine Darmträgheit verstärkt werden. Bei chronischer Obstipation ist eine ballaststoffreiche Ernährung oder die Einnahme von Quellstoffpräparaten vorzuziehen.

M. Neubeck/Mu

K

- 4) M. Locatelli et al., Nat. Prod. Commun. 6, 1275–1280 (2011).
- 5) Wagner, S. 64.
- 6) C. Galeffi, M. T. Ventura, M. A. Ciasca, Il Farmaco Ed. Pr. 25, 47–58 (1970).
- 7) Monographie der Kommission E, BANZ Nr. 221 vom 25.11.1993.