



# One size for all – ein Arzneimittel für ALLE Generationen?

M. Löprrich, V. Niggemeier, J. Roelcke, C. Schröder, L. Wulfhorst, M. Zyk;

Hochschule OWL, Fachbereich Life Science Technologies, Georg-Weerth-Str. 20, 32756 Detmold, Tel: +49 5231 45 800 27, e-mail: [julius.roelcke@hs-owl.de](mailto:julius.roelcke@hs-owl.de);  
Projektwoche 2015 des Fachbereichs Life Science Technologies an der Hochschule Ostwestfalen-Lippe

## 1. Einleitung & Problemstellung

Das Ziel des Projektes „One size for all – Ein Arzneimittel für alle Generationen“ ist es, ein Produkt zu entwickeln, welches für jede Altersgruppe gut verträglich ist. Hierbei ist es wichtig ein Krankheitsbild zu behandeln, das alle Generationen gleichermaßen betrifft. Da Erkältungen weit verbreitet sind, ist die Entwicklung eines Hustenbalsams naheliegend. Auffällig ist, dass handelsübliche Hustenbalsame aufgrund ihrer Inhaltsstoffe, wie Menthol, erst für Kinder ab 3 Jahren geeignet sind. Dementsprechend wurde in diesem Projekt ein Hustenbalsam auf Basis von Fenchelöl entwickelt.

## 2. Allgemeine Informationen über Fenchel

Fenchel (*Foeniculum vulgare*), insbesondere der bittere Fenchel, der der Familie der Doldenblütler (Apiaceae) wird traditionell als Expektorans (Hustenlöser) verwendet [1]. Das enthaltene ätherische Öl, vor allem das Anethol und Fenchon, wirken sekretolytisch und sekretomotorisch, d.h. sie wirken schleimlösend, indem sie die Bildung von dünnflüssigem Bronchialschleim fördern und damit einen Abtransport dieses Schleims fördern [2]. Auch der süße Fenchel enthält diese Öle, jedoch einen deutlich höheren Anteil an Anethol und kaum Fenchon [3]. Im Gegensatz zu Menthol wurde die Zulassung fenchelhaltiger Hustenmittel für Kleinkinder nicht wegen einer Atemdepression versagt, sondern wegen von geringer Datenlage beim Inhaltsstoff Estragol ausgesetzt [4]. Für die Anwendung als Hustenbalsam eignet sich sowohl eine Formulierung als Lipogel, als auch eine Öl-in-Wasser-Emulsion, weshalb während der Arbeit an diesem Projekt beide Varianten hergestellt wurden.

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Materialien

Europäisches Arzneibuch in der gültigen Fassung [3]  
Mikroskop: Olympus BX 41 mit  $\lambda/4$ -Verzögerungsplatte  
Waage Kern PCB 1000-2  
Wasserbad GFL und Julabo Vc  
Heizrührer Heidolph MR 80  
2 Thermometer 0-100°C  
pH-Meter InoLab  
3-Walzenstuhl Erweka, Typ SMP, Nummer 10242  
Gaschromatograph Perkin Elmer, Seriennummer 610 N 3102206  
Ultraschallbad Sonorex Super RK 1028 BH  
Destillatort: präparativ (Kooperation Phytopharmaka), analytisch ([3])

### 3.2 Methoden

#### 3.2.1 Gaschromatographie

Zur Auswertung wurde der GC genutzt, dieses ermöglicht eine physikalisch-chemische Trennung der wirksamen Komponenten, deren Effekt auf der unterschiedlichen Verteilung von Substanzen zwischen zwei nichtmischbaren Phasen beruht. Die Proben wurden gemäß [3] geprüft.

#### 3.2.2 Dünnschichtchromatographie

Die Dünnschichtchromatographie [3] wurde angewendet, um die Identität des durch Wasserdampfdestillation gewonnenen ätherischen Öles durch den Vergleich mit einer Referenzlösung zu überprüfen. Hierzu wurden beide Substanzen auf die Kieselgelplatte aufgetragen und mit dem Lösungsmittel aus Ethylacetat und Toluol in vertikaler Richtung entwickelt. Die Detektion erfolgt mit einer Lösung von Molybdätdiäthylphosphorsäure in Ethanol.

#### 3.2.3 Wasserdampfdestillation

##### 3.2.3.1 Wasserdampfdestillation der Fenchelsamen



Abbildung 1: Aufbau der Wasserdampfdestillation der Fenchelsamen

##### 3.2.3.2 Analytische Wasserdampfdestillation der Produkte



Abbildung 2: Aufbau der Wasserdampfdestillation für die Produkte



Abbildung 3: Drei-Walzenstuhl zum Homogenisieren der Produkte, hier der O/W-Emulsion

## 4. Herstellung der Produkte

Tabelle 1: Fenchelsalbe als Lipogel

Reagenzien	Gewicht in g
Fenchelöl	40,0
Hartparaffin	15,0
Vaseline	45,0

Tabelle 2: Fenchelcreme als O/W-Emulsion

Rezeptur wie [5], aber fettes Öl wurde durch ätherisches Öl ersetzt:

Reagenzien	Gewicht in g
Wasser	53,8
Zitronensaft	6,0
Natriumbenzoat	0,2
Lecithin E322 aus Soja	9,0
Fenchelöl	19,0
Glycerolmonostearat	7,0
Cetylstearylalkohol	5,0

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Gaschromatographie

#### 5.1.1 Gaschromatographie des Bitterfenchelöls

Im Folgenden werden die Chromatogramme der Referenzlösung (Abbildung 4) mit dem selbstdestillierten Bitterfenchelöl (Abbildung 5) verglichen.

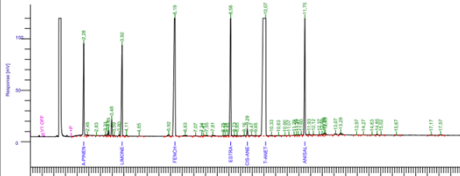


Abbildung 4: Chromatogramm der Referenzlösung des Bitterfenchelöls

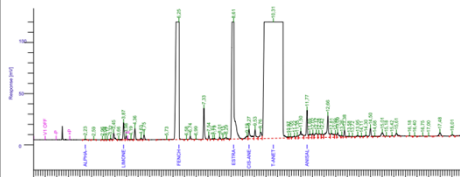


Abbildung 5: Chromatogramm des selbstdestillierten Bitterfenchelöls

Im Vergleich der beiden Chromatogramme ist zu erkennen, dass die selben Ölbestandteile enthalten sind, diese jedoch in unterschiedlichen Konzentrationen vorliegen.

#### 5.1.2 Gaschromatographie des Süßfenchelöls

Im Folgenden werden die Chromatogramme der Referenzlösung (Abbildung 6) mit dem selbstdestillierten Süßfenchelöl aus dem Lipogel (Abbildung 7) und der O/W-Emulsion (Abbildung 8).

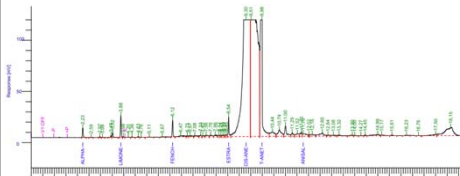


Abbildung 6: Chromatogramm des reinen Süßfenchelöls

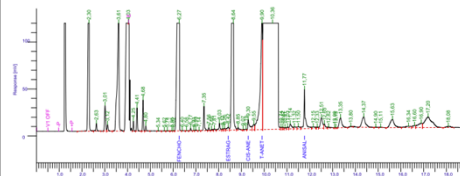


Abbildung 7: Chromatogramm des selbstdestillierten Süßfenchelöls des Lipogels

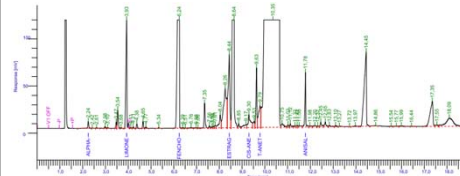


Abbildung 8: Chromatogramm des selbstdestillierten Süßfenchelöls der O/W-Emulsion

Beim Vergleich der Chromatogramme fällt auf, dass in den selbstdestillierten Ölen erheblich mehr trans-Anethol als cis-Anethol im Gegensatz zu dem reinen Süßfenchelöl enthalten ist.

## 5.2 Dünnschichtchromatographie

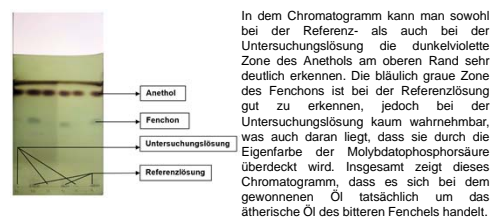


Abbildung 9: Dünnschichtchromatogramm des gewonnenen Bitterfenchelöls im Vergleich mit der Referenzlösung

## 5.3 pH-Messung

Tabelle 3: Ergebnisse der pH-Wert Messung des Lipogels und der O/W-Emulsion

Produkt	pH-Wert
Lipogel	5,6
O/W-Emulsion	5,5

## 5.4 Bestimmung der Brechungsindices

Tabelle 4: Ergebnisse der Brechungsindex Messung der Bitter- und Süßfenchelprobe

Probe	Brechungsindex
Bitterfenchelöl	1,553
Süßfenchelöl	1,543

## 5.5 Mikroskopie der O/W-Emulsion

Das Präparat wurde in 100-facher Vergrößerung in polarisiertem Licht betrachtet. Gangunterschiede sind deutlich erkennbar. Eine plausible Erklärung ist eine nicht ausschließliche Ausbildung von Lecithin-Doppel- oder Mehrfachschichten, die zu Interferenzen führen kann und von [6] vorgeschlagen wurde.

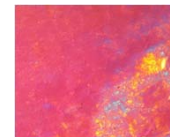


Abbildung 10: Mikroskopie der im Drei-Walzenstuhl homogenisierten Creme

## 6. Diskussion

Wie bereits in den Ergebnissen aus der Gaschromatographie beschrieben, stimmten die Retentionszeiten des cis- und trans-Anethols von der Referenzlösung und der Probe nicht überein. Dies kann durch unterschiedliche manuelle Startsignale begründet werden. Desweiteren lassen sich die Peaks des cis- und trans-Anethols nicht sauber trennen. Ein Grund hierfür ist die Länge der Kapillare der Trennsäule im Gaschromatographen, die 25 m beträgt. Die Trenngenauigkeit kann durch Verwendung von einer längeren Kapillartrennsäule verbessert werden. Auch die Sensorik ist bei der Beurteilung der Produkte relevant. So lässt sich das Lipogel besser auf der Haut verteilen, was mit der geringeren Viskosität des Lipogels zu erklären ist. Die Textur der O/W-Emulsion ist etwas fester. Allerdings zieht die Creme schneller ein, als das Lipogel, da hier eine Wasserphase vorhanden ist. Da die Rohstoffe für die Herstellung des Lipogels im industriellen Maßstab kostengünstiger sind und die Produktion weniger aufwendig wäre, würde sich das Lipogel besser vermarkten lassen.

Teilweise wird die Anwendung von Fenchelöl im Säuglingsalter empfohlen, allerdings mit der Einschränkung, dass auf die passende Dosierung geachtet werden sollte. [7] verwendet ca. 5 – 12 mg/kg Körpergewicht des Säuglings. [4] empfehlen im Säuglingsalter nur Fencheltee und keine Zubereitungen aus dem ätherischen Öl. Die Begründung hierfür ist, dass es für beim Inhalatstoff Estragol zu einer fehlenden Karzinogenese noch keine hinreichenden klinischen Daten vorliegen.

## 7. Fazit

Das Ziel des Projektes „One size for all – Ein Arzneimittel für alle Generationen“ war es, ein Produkt zu entwickeln, welches für jede Altersgruppe gut verträglich ist. Diese Arzneiform wurde von unserer Gruppe hergestellt und gemäß Arzneibuch geprüft. Eine Aussage über die Verträglichkeit dieser Arznei für alle Generationen steht wegen des ungeprüften Estragols aus. Es müssen klinische Daten für den Inhalatstoff Estragol abgewartet werden, um eine gesicherte Aussage über die Verträglichkeit von ätherischem Fenchelöl für Säuglinge zu treffen.

## 8. Danksagung

Wir danken Herrn Miels und Frau Kamp für die praktische Hilfe, Vorbereitungen und Unterstützung bei unseren Versuchen sowie Frau Schwöppe, Kooperation Phytopharmaka Bonn, insbes. für die Apparatur zur Wasserdampfdestillation.

## Quellen

- [1] Rahnfeld, Bettina – Mikroskopischer Farbatlas pharmazeutischer Drogen, 2. Auflage, S. 180.
- [2] Sämler, Siegfried (2013): Heilpflanzenpraxis heute. Band 2 Rezepturen und Anwendung, 2. Aufl. Philadelphia: Elsevier Health Sciences (2).
- [3] Anonymous Autorenkollektive in European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, Strasbourg (EDQM, Hrsg.), Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe einschli. 4. Ergänzung, Gov. Eschborn, 2014.
- [4] Silano, V. et al. in European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products (Hrsg.), Assessment Report on *Foeniculum vulgare* Miller, Doc-Ref: EMA/HMP/137426/2006; London, 2008.
- [5] Roelcke, J. et al., Phytochemie – ALLES "phyto"?, Poster, Projektwoche Fachbereich LST, Hochschule OWL, 2013.
- [6] Eccleston, G. M., Multiple-phase oil-in-water emulsions; J. Soc. Cosmet. Chem., 41 (1), 1-22 (1990); b) R. van Venete u. A.J. Verkleij, Analysis of the hexagonal II Phase And Its Relations to Lipid Particles And the lamellar Phase; Biochimica et Biophysica Acta, 845, 252-269 (1995).
- [7] Shushunov, Sergei (2002): composition and method useful for treating. Veröffentlichungsnr.: US06346250B2.