

# **Abschlußbericht**

**zum Vorhaben**

## **Einsatzmöglichkeiten der sog. Elektronischen Nase im Bereich der Inhaltsstoffanalytik von Arznei- und Gewürzpflanzen**

**Gefördert durch das Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft,  
Verkehr und Technologie - Innovationsberatungsstelle Südbayern  
Förderkennzeichen: 07 03/685 60/924/99/771/00**

**Zuwendungsempfänger:** Forschungsvereinigung der Arzneimittel-  
Hersteller e.V. (FAH)  
Kranzweiherweg 10  
53489 Sinzig

**Laufzeit des Vorhabens:** 1. August 1999 bis 31. August 2000

## **Inhaltsverzeichnis**

A SACHBERICHT	4
1 EINLEITUNG	4
1.1 Wissenschaftliche Fragestellungen	4
1.1.1 Chemosensoren als innovative Technik in der Arzneipflanzenanalytik	4
1.1.2 Bisherige Erfahrungen mit Chemosensoren bei pflanzlichen Rohstoffen	5
1.2 Bedeutung des Projektes für die bayerische Wirtschaft	5
2 ZIEL DES VORHABENS	7
2.1 Allgemeines	7
2.2 Auswahl der Beispielsysteme	8
2.3 Auswahl des Sensorsystems	8
3 ABLAUF DER ARBEITEN	9
3.1 Allgemeines	9
3.2 Gliederung der Aufgaben	9
3.3 Zeitliches Ablaufschema	10
4 DURCHGEFÜHRTE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE	11
4.1 Experimentelles	11
4.1.1 Messprinzip der Elektronischen Nase HS40XLS/QMB6	11
4.2 Untersuchungen an Rohdrogen	12
4.2.1 Allgemeines	12
4.2.2 Identitätsprüfung westlicher Arzneikräuter	13
4.2.3 Identitätsprüfung von pflanzlichen Rohstoffen der traditionellen chinesischen Medizin	14
4.2.4 Identifikation von Abweichungen von spezifizierten Standardqualitäten am Beispiel von Pfefferminzblättern	15
4.2.5 Unterscheidung von "Süßem" und "Bitterem" Fenchel	16
4.2.6 Unterscheidung von unterschiedlichen Qualitäten am Beispiel Thymian	17

4.3 Untersuchungen an Ätherischen Ölen	18
4.3.1 Allgemeines	19
4.3.2 Qualitätssicherung von Rohstoffen und Folgeprodukten	19
4.3.3 Identifikation von Verfälschungen am Beispiel Melissenöl	20
4.3.4 Abschätzung der Zusammensetzung Ätherischer Öle	21
4.4 Anmerkungen zur Bedienbarkeit des Gerätes	25
5 ZUSAMMENFASSUNG	26
6 AUSBLICK	27
7 PUBLIKATIONEN	27
8 LITERATUR	28
9 DANK	28
B ZAHLENMÄßIGER NACHWEIS	28

## **A Sachbericht**

### **1 Einleitung**

#### **1.1 Wissenschaftliche Fragestellungen**

##### **1.1.1 Chemosensoren als innovative Technik in der Arzneipflanzenanalytik**

An pflanzliche Arzneimittel werden die gleichen Anforderungen hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gestellt, wie an chemisch definierte Wirkstoffe. Da die innere Zusammensetzung der Arzneipflanzen jedoch biologischen Schwankungen unterliegt, stellt die Bereitstellung von Rohstoffen reproduzierbarer Qualität eine besondere Aufgabe im Rahmen der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel dar.

Komplexe Gasmischungen, wie sie z.B. im Headspace von Naturstoffen, von Aromen oder Duftstoffen vorliegen, können mit Hilfe von Sensoren in Verbindung mit chemometrischen Verfahren der Mustererkennung zur Signalauswertung identifiziert und charakterisiert werden [1]. Solche Systeme können sich somit zur schnellen und einfachen Erkennung von komponentenreichen Proben eignen und wesentlich aufwendigere Analysenverfahren wie z.B. chromatographische Methoden ersetzen.

Derartige sensorische Prüfungen, die mittels Chemosensoren die olfaktorischen Eigenschaften der Probe objektiv und reproduzierbar bewerten, finden zur qualitativen Beurteilung von Rohstoffen und Fertigprodukten vor allem in der Lebensmittelindustrie ihre Anwendung. Dies wird besonders durch einen Blick auf die Produktbeschreibungen der Hersteller von Elektronischen Nasen deutlich. Während aus der Lebensmittelbranche zunehmend über Applikationen für Chemosensoren berichtet wird, sind nur sehr wenige Anwendungen zur Qualitätskontrolle pflanzlicher Arzneimittel bekannt. Jedoch sollten gerade hier Chemosensoren die Möglichkeit bieten, die komplexen Gemische unterschiedlicher Komponenten anhand ihrer flüchtigen Inhaltsstoffe schnell und effizient zu identifizieren und somit ihren Einsatz finden.

Ziel unserer Untersuchungen war es daher, Applikationen für Elektronische Nasen im Bereich der Inhaltsstoffanalytik von Arznei- und Gewürzpflanzen zu entwickeln.

### **1.1.2 Bisherige Erfahrungen mit Chemosensoren bei pflanzlichen Rohstoffen**

Sensorsysteme wurden bereits mit Erfolg zur Qualitätsbeurteilung von pflanzlichem Material eingesetzt. Die Anwendungen stammen jedoch eher aus dem Lebens- und Genussmittelsektor.

Detaillierte Untersuchungen von Hopfen erlaubten sowohl Sortenbestimmungen wie auch die Kontrolle von Verarbeitungsprozessen [2]. Die Klassifizierung von Aromahopfen und von Bitterhopfen gelang bei den entsprechenden Versuchen zuverlässig. Für die Untersuchungen wurden Extrakte der amerikanischen Varietät Chinook und der beiden bayrischen Sorten Orion und Perle herangezogen. Aufgrund der charakteristischen Headspace-Zusammensetzung wurde nicht nur zwischen dem Bitterhopfen Chinook und den Aromasorten unterschieden, sondern eine feinere Differenzierung ließ außerdem die letzteren in getrennte Cluster einordnen. Die Unterschiede der Headspace-Zusammensetzung erwiesen sich bereits bei relativ niedrigen Temperaturen von 60°C als ausreichend, um eine solche Differenzierung vornehmen zu können.

Ebenfalls erfolgreich verliefen die Untersuchungen zur qualitativen Beurteilung des Darreprozesses. Überdarrter Hopfen kann, unabhängig von der Hopfensorte, eindeutig unterschieden werden von gut konditionierter Ware. Die vergleichenden Messungen wurden an sechs verschiedenen Hallertauer Hopfensorten durchgeführt. Paralleluntersuchungen mit Hilfe der Gaschromatographie zeigt bei einem zu lang oder bei zu hoher Temperatur geführten Trocknungsprozess Verluste insbesondere bei den Myrcen- und Methylheptenon-Gehalten sowie bei den Substanzen Methylbutenol und Methylpropionsäuremethylbutylester. Die Messergebnisse mit dem Sensorsystem stützen sich auf die gleichen Hauptkomponenten und folgen weitgehend der Peakauswertung der Gaschromatogramme.

Unterschiedliche Terpenoid-Zusammensetzung ist vermutlich die Grundlage zur Differenzierung der drei Karottensorten Cubic, Nanco und Troika [3]. Die Sensor-Messungen sortieren das zerkleinerte Material in drei getrennte Cluster von 95%-Vertrauensbereichen für die jeweilige Sorte. Neben diesem qualitativen Ergebnis ist bei den Arbeiten auch eine quantitative Beurteilung der Aromaintensität vorgenommen worden. Das quantitative Resultat ergibt sich aus der Auswertung des Durchschnitts-Intensitätssignals der Elemente des Sensorarrays.

## **1.2 Bedeutung des Projektes für die bayerische Wirtschaft**

Sowohl für das rohstoffproduzierende wie auch –verarbeitende Gewerbe ist es von entscheidender Bedeutung, die Qualität der produzierten oder eingekauften Rohstoffe zu bewerten, da sich hiernach die Einsatzmöglichkeiten und nicht zuletzt der Preis des Rohstoffes richtet.

Bayern stellt einen Schwerpunkt sowohl im deutschen Anbau von Arznei- und Gewürzpflanzen wie auch in deren Verarbeitung in Deutschland dar (s. Abb. 2.1). Dies kommt auch in der FAH-Mitgliederstruktur zum Ausdruck. Die FAH zählt derzeit 19 bayerische Mitglieder; die Landesgruppe Bayern ist damit nach Baden-Württemberg die zweitgrößte innerhalb der FAH. Hinzu kommen rd. 100 größere Anbaubetriebe von Arznei-

und Gewürzpflanzen in Bayern, die in der FAH-Arbeitsgruppe Arzneipflanzenanbau über die beratende Landesanstalt für Bodenkunde und Pflanzenbau (LBP) vertreten sind.

In der bayerischen Landesgruppe sind alle möglichen Nutzer moderner Techniken zur Analytik pflanzlicher Inhaltsstoffe vertreten. Zum einen sind es diejenigen Verarbeiter von Arznei- und Gewürzpflanzen, die selbst heimischen Anbau in Deutschland, überwiegend direkt in Bayern, betreiben. Zu nennen sind hier beispielhaft die mittelständischen Unternehmen Kneipp (Schweinfurt, Wörishofen), Bionorica (Neumarkt/Oberpfalz) und Salus-Haus (Bruckmühl/Oberbayern).

Darüber hinaus sind in der FAH auch die Händler von Arzneipflanzen vertreten, die aufgrund der hohen Zahl an zu untersuchenden Mustern naturgemäß ein großes Interesse an preiswerten und schnellen Methoden zur Qualitätsbestimmung pflanzlicher Rohstoffe haben. Die FAH zählt hier sowohl kleine Unternehmen wie Kräuter Mix (Abtswind) und Berghof Kräuter (Heilsbronn) als auch mit der Firma Martin Bauer (Vestenbergsreuth) eines der größten internationalen Handelshäuser für pflanzliche Rohstoffe (u.a. Handelsmarke Milford Tea) zu ihren Mitgliedern.

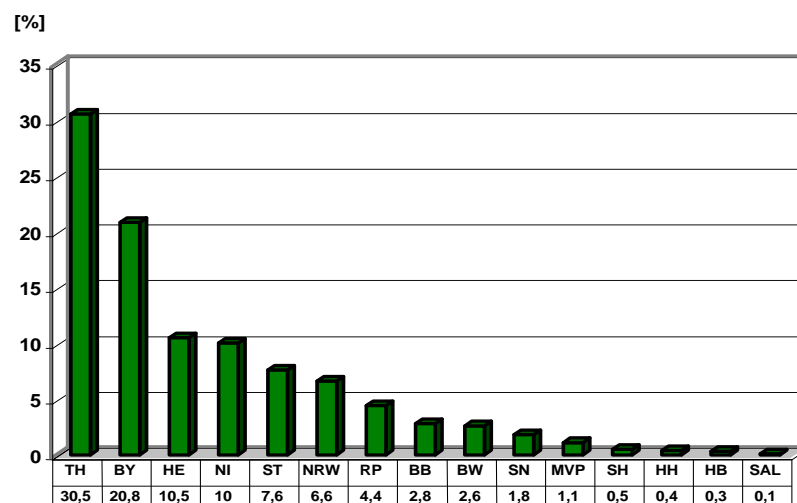


Abb. 2.1: Anteil der einzelnen Bundesländer an der Gesamtfläche des bundesdeutschen Arznei- und Gewürzpflanzenanbaus.

Wie bereits angedeutet, profitieren weiterhin die Anbauer von Arznei- und Gewürzpflanzen von preiswerten und schnellen Methoden zur Bestimmung qualitätsbestimmender Inhaltsstoffe. Die bisher verfügbaren Methoden (u.a. GC, HPLC, nasschemische Methoden wie Destillation) sind zeit- und kostenaufwendig und erfordern in jedem Fall Fachpersonal und geeignete Räumlichkeiten. Aus Kostengründen unterbleibt daher die exakte Bestimmung der Qualität auf Seiten der Anbauer, so dass auch nicht die gelieferte Qualität als Maßstab zur Preisgestaltung herangezogen werden kann.

Bayern gehört nach Thüringen zu den bedeutendsten Anbaugebieten von Arzneipflanzen (s. Abbildung 2.1) [4]. Daher wurde in der Auswahl der primär zu untersuchenden Arzneipflanzen (Baldrian, Pfefferminze, Melisse, Fenchel) bewusst auf solche Arten

fokussiert, die in Deutschland und insbesondere in Bayern kultiviert werden und größere Marktbedeutung aufweisen.

Das Forschungsprojekt wird von einem Hersteller Elektronischer Nasen, der bayerischen Firma HKR Sensorsystems (München), unterstützt und gefördert. Der erfolgreiche Projektverlauf kann mittel- und langfristig der HKR einen gewissen Wettbewerbsvorsprung erhalten und helfen, längerfristig Arbeitsplätze in Bayern zu sichern und ggf. neue Arbeitsplätze zu schaffen.

Durch die Kontakte, über die die FAH als Mitgliedsvereinigung der Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AiF) zu anderen AiF-Mitgliedsorganisationen verfügt, werden die Erkenntnisse dieses Projektes auch anderen Industriebereichen zur Verfügung gestellt. Insbesondere bestehen sowohl auf der Ebene der Mitgliedsvereinigungen als auch direkt bei den Mitgliedsunternehmen vielfältige Kontakte zum Kosmetik- und auch zum Ernährungsbereich. Vielfach werden gleiche Rohstoffe im Arzneimittel-, Kosmetik- und Ernährungsbereich eingesetzt (z.B. Kamille, Thymian, Fenchel, Melisse, Pfefferminze), so dass von den positiven Projektergebnissen alle Industriebereiche gleichermaßen profitieren können.

## **2 Ziel des Vorhabens**

### **2.1 Allgemeines**

Ziel des geplanten Projektes war es, eine schnelle, einfache und sichere Unterscheidung der Qualität ausgewählter Modellsysteme auf der Basis ihrer flüchtigen Bestandteile zu ermöglichen. Innerhalb der kurzen Projektlaufzeit sollten zunächst nur wenige ausgewählte Modellsysteme eingehend untersucht werden, um Aussagen über die grundsätzliche Eignung der Methode im Bereich der Arznei- und Gewürzpflanzen treffen zu können. Sofern die Methode diese grundsätzliche Eignung aufweist, sollten weitergehende Forschungsarbeiten geplant und durchgeführt werden.

Als Qualitätskriterium sollten die wechselnden Mengenanteile an bekannten charakteristischen Inhaltsstoffen mit Hilfe des Sensorsystems nachgewiesen werden. Durch vergleichende Untersuchungen mit chromatographischen Methoden, insbesondere Gaschromatographie, sollte eine Korrelation dieser analytisch wesentlich aufwendigeren Verfahren mit den Sensormessungen hergestellt werden. Die zu erarbeitenden Sensor-Meßmethoden sollten als Routinemethoden für die Qualitätsbeurteilung geeignet sein.

## **2.2 Auswahl der Beispielsysteme**

Als Beispielsysteme wurden zunächst Baldrian, Fenchel, Melisse, Pfefferminze und Thymian ausgewählt, da diese zum einen eine große wirtschaftliche Bedeutung im deutschen Arznei- und Gewürzpflanzenanbau aufweisen und zum anderen anhand ihrer Gaschromatogramme eine erfolgreiche Charakterisierung durch Elektronische Nasen möglich erschien.

## **2.3 Auswahl des Sensorsystems**

Bei den derzeit kommerziell verfügbaren Instrumentierungen werden verschiedene Sensortechnologien und Probenzuführungs-Techniken zu den Sensormesszellen verfolgt. Unter ihnen zeichnen sich massensensitive piezoelektrische Sensoren besonders durch geringes Alterungs- und Driftverhalten sowie durch gute Reproduzierbarkeit der Messergebnisse aus. Aufgrund ihres Arbeitsprinzips lässt sich ihr Signalmuster auch häufig mit chromatographischen Ergebnissen vergleichen. Darüber hinaus sind diese Sensoren relativ unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit, was vor allem bei der Untersuchung von pflanzlichem Material von Bedeutung ist.

Das von uns gewählte Sensorsystem der Firmen Perkin Elmer und HKR Sensorsysteme ist aus einem Schwingquarz-Array aufgebaut, dessen einzelne Sensoren mit gassensitiven Schichten unterschiedlicher, abgestufter Polarität belegt sind. Bei der Beschichtung handelt es sich um die gleichen Materialien, wie sie auch als stationäre Phasen aus der GC bekannt sind. Entsprechend analog sind die Wechselwirkungsmechanismen, auf der die chromatographische Trennung beruht bzw. die das Schwingverhalten des Sensorsystems beeinflussen.

Wechselnde Mengenanteile von Komponenten in der jeweils untersuchten Probe führen zu entsprechend charakteristischen Schwingungsmustern, aus der qualitative Unterschiede der Zusammensetzung abgeleitet werden können. Daneben ermöglicht das Sensorsignal auch eine quantitative Aussage über die gesamte Menge an detektierten Substanzen. Proben mit hohem Anteil an Ätherischen Ölen sind somit von solchen geringerer Konzentrationen zu unterscheiden. Diese beiden qualitativen und quantitativen Aspekte des Messergebnisses stellen das Maß für die Qualitätsbeurteilung des untersuchten Materials dar.

Bei Messungen mit der Elektronischen Nase wird das Untersuchungsmaterial je nach Aufgabenstellung möglichst direkt, d.h. unter Ausschluss möglichst aller verfälschenden Nebeneinflüsse, gemessen. Im Gegensatz dazu erfordern die derzeit häufig angewandten dünn-schichtchromatographischen Methoden Lösungsmittel zum Auftragen der Proben, die auch das Trennverhalten beeinflussen. Der Analysenablauf ist in der Regel nicht automatisiert, vielmehr geschieht das Auftragen auf die DC-Platte, das Einsprühen mit Reagenz-Lösungen und die Auswertung unter der UV-Lampe manuell. Die Interpretation chromatographischer Resultate ist erfahrungs- und personenabhängig und, wie schon an anderer Stelle erwähnt, ist der Aufwand im Fall von gaschromatographischen Untersuchungen besonders hoch.



Nach Einfüllen der repräsentativen Proben in die Probenflaschen verlaufen die Sensormessungen dagegen relativ schnell und vollkommen automatisch. Die Einzelmessung in der Sensormesszelle erfordert mitunter nur ca. 5 bis 6 Minuten, bis der Sensor für den nächsten Messzyklus wieder bereit ist. Nach Optimierung der Methodenparameter (Probenbehandlung, Geräteeinstellung und Datenauswertung) ist das Messergebnis ein objektives, erfahrungs-, personen- und interpretationsunabhängiges Resultat.

## **3 Ablauf der Arbeiten**

### **3.1 Allgemeines**

Ätherische Öle vieler bedeutenden Arzneipflanzen sind gaschromatographisch gut untersucht. Die Zusammensetzung der Proben ist bekannt und kann mit Hilfe der GC detailliert überprüft werden, auch die wirkungsrelevanten Hauptkomponenten lassen sich im Gaschromatogramm zuordnen. Aus diesen Gründen und wegen bestehender Analogien bei den messtechnischen Wechselwirkungsmechanismen wurde die GC als Referenz-Verfahren zur Bewertung der Sensor-Untersuchungen herangezogen.

### **3.2 Gliederung der Aufgaben**

Die Aufgaben innerhalb des Projektes lassen sich wie folgt gliedern:

- Beschaffung von geeignetem Probenmaterial von FAH-Mitgliedsunternehmen und weiteren Firmen. Hierbei kamen vor allem getrocknete Rohware, Ätherische Öle und Folgeprodukte in Frage.
- Erstellen einer Sensormethode mit dem HS40/QMB6, Optimierung der Methodenparameter, Eintrainieren und Erstellung von Klassifizierungs-Clustern von unterschiedlichen Spezifikationen.
- Erstellen von GC-Methoden (Referenz-Methoden) zur Untersuchung der Proben. Zuordnung und quantitative Erfassung einiger in den Proben enthaltenen pharmakologisch wirksamen Hauptkomponenten. Untersuchung unterschiedlicher Proben-Qualitäten und Einordnung in Qualitätsgruppen.
- Korrelieren der Sensor-Ergebnisse mit den GC-Resultaten (Interkalibrierung)
- Messen von unbekanntem Proben mittels beider Verfahren, Messergebnisse korrelieren und bewerten.
- Publikation der Ergebnisse.

Ziel des Projektes war es, die innovative Analysenmethode der Elektronischen Nase auf ihre Anwendbarkeit in der Qualitätsbewertung von Arznei- und Gewürzpflanzen zu prüfen und entsprechende Applikationen zu entwickeln. Nach Möglichkeit sollte eine Routineanforderungen erfüllende Sensor-Meßmethode zur Qualitätskontrolle von Arznei-/Gewürzpflanzen bzw. der Qualitätskontrolle von Atherischen Ölen entwickelt werden.

Weitergehende Aspekte, unter denen die Untersuchungen geführt wurden:

- Qualitätskontrolle allgemein,
- Herkunftsuntersuchungen,
- Nachweis von Artefakten (z.B. bei Wasserdampfdestillaten, Pentanextrakten),
- Alterung/Lagerungsverluste bei Blattmaterial,
- Verfälschung wertvoller Öle mit Ersatzölen,
- und andere mehr.

### 3.3 Zeitliches Ablaufschema

Die durchgeführten Hauptarbeiten verteilten sich wie folgt auf die Projektlaufzeit. (Das Projekt wurde kostenneutral um einen Monat auf 13 Monate verlängert):

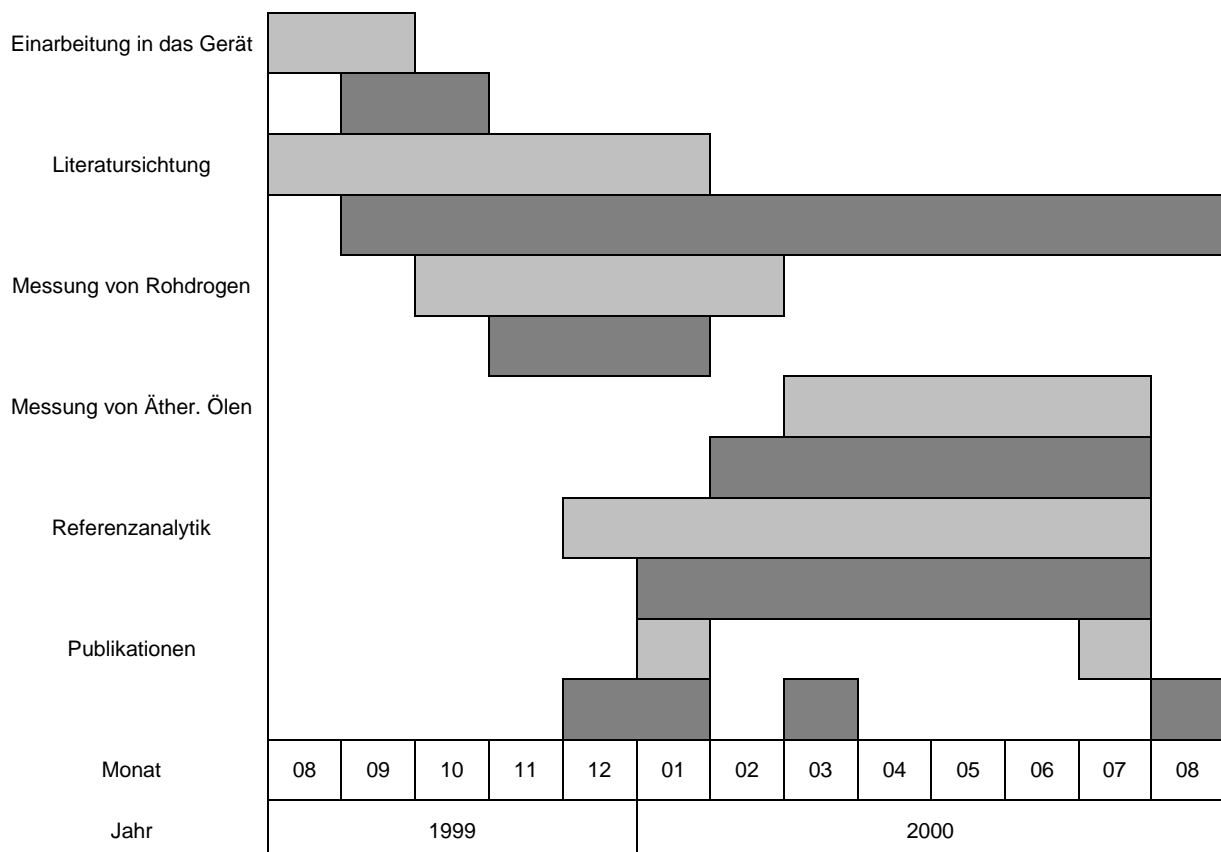


Abb. 3.1: Zeitliches Ablaufschema der Arbeiten - geplante (hellgrau) und tatsächliche (dunkelgrau) Zeiträume.

## 4 Durchgeführte Untersuchungen und Ergebnisse

### 4.1 Experimentelles

#### 4.1.1 Messprinzip der Elektronischen Nase HS40XLS/QMB6

Die Elektronische Nase HS40XLS/QMB6 der Firmen Perkin Elmer und HKR Sensorsysteme ist mit einem automatischen Probengeber für 40 Vials (ca. 20 ml Volumen), dem Sensormodul und einer Rechneinheit zur Steuerung des Gerätes und zur Auswertung der Messungen ausgestattet.

Die zu untersuchenden Proben werden in die Probenfläschchen gefüllt und mit einer Crimpzange luftdicht verschlossen. Es können sowohl feste als auch flüssige Proben eingefüllt werden. Nach einer Temperierphase, in der sich ein Gleichgewicht der verdampfbaren Komponenten der Probe zwischen Dampfraum (Headspace) und Probe einstellt, erfolgt eine Druckbeaufschlagung mit Stickstoff. Das Gasgemisch wird anschließend nach einer kurzen Einschwingzeit in das Sensormodul expandiert.

Der Sensor besteht aus einer Schwingquarzeinheit, deren sechs Sensoren mit unterschiedlich polaren Phasen belegt sind. Je nach Menge und molarer Masse der adsorbierten Moleküle des Dampfraumes der Probe ändert sich das Schwingverhalten der einzelnen Sensoren gegenüber der Grundschwingung. Da die einzelnen Komponenten der Probe unterschiedliche Affinitäten zu den einzelnen Sensoren aufweisen, erhält man für jede Zusammensetzung der Probe ein charakteristisches Fingerprintmuster der sechs Sensoren, das mit chemometrischen Methoden ausgewertet werden kann.

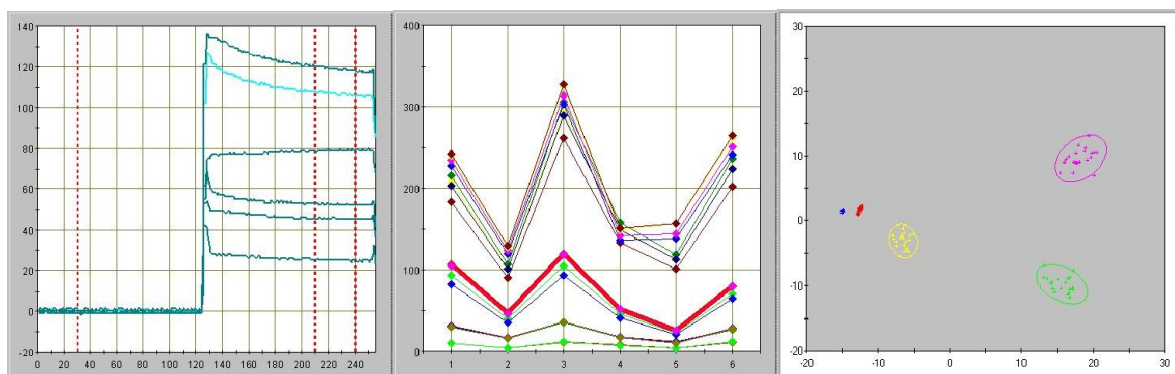


Abb. 4.1: Sensorverhalten während der Messung (links); Fingerprintmuster verschiedener Proben (mitte); Merkmalsraum der Proben nach chemometrischer Auswertung (rechts).

Nach jeder Messung wird der Sensor mit Stickstoff gespült und steht für den nächsten Zyklus wieder zur Verfügung. Insgesamt können 40 Probenfläschchen mit dem automatischen Probengeber in einem Zyklus gemessen werden.

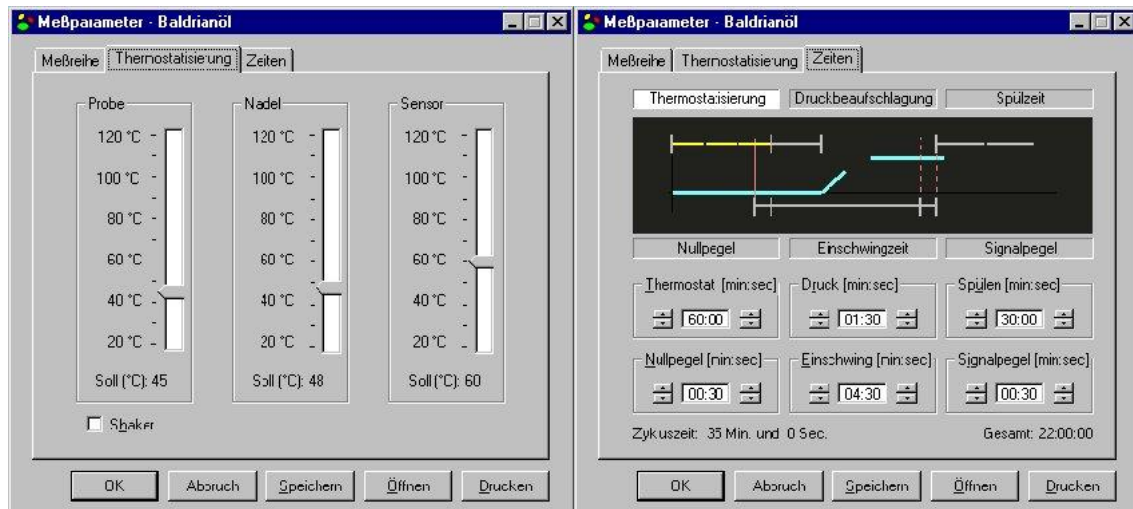


Abb. 4.2: Zur Methodenentwicklung können die Temperaturen der einzelnen Bauteile (links) und die Messzeiten (rechts) variiert werden.

Zur Methodenentwicklung können folgende Parameter variiert werden:

- Probenvorbereitung und Probenmenge
- Temperatur der Probe, der Injektionsnadel und des Sensormoduls
- Temperierzeit, Zeitpunkt und Dauer von Druckbeaufschlagung, Einschwingzeit und Spülzeit
- Zeitpunkt und Dauer der Frequenzmessung vor und nach Probenaufgabe

## 4.2 Untersuchungen an Rohdrogen

### 4.2.1 Allgemeines

Mit der Elektronischen Nase lassen sich nur die flüchtigen Bestandteile einer Probe nachweisen. Bei der Untersuchung von getrockneten Pflanzenteilen werden diese in der Regel die Ätherischen Öle sein. Es ist daher wichtig, die Öl enthaltenden Pflanzenteile zu öffnen, um das Ätherische Öl freizusetzen. Hierzu wurden die entsprechenden Pflanzenteile in einer Labormühle zerkleinert und, um eine möglichst homogene Probe zu erhalten, gesiebt (250 µm). Anschließend wurden 2,0 g der pulverisierten Probe direkt in die Probenfläschchen eingewogen und mit der Elektronischen Nase gemessen.

#### 4.2.2 Identitätsprüfung westlicher Arzneikräuter

Durch die Arzneibücher sind notwendige Prüfungen von Drogen und Rohstoffen auf Identität vorgegeben. Dabei umfasst die vollständige Prüfung in der Regel die optische Beurteilung der Probe, eine mikroskopische Untersuchung und eine chromatographische (GC oder HPLC) Prüfung. All diese Untersuchungen können nur durch entsprechend geschultes Personal durchgeführt werden.

Mit Hilfe der Elektronischen Nase sollte eine einfache Identitätsprüfung von Arzneipflanzen gelingen, da für die jeweiligen Inhaltsstoffe ein charakteristisches Fingerprintmuster zu erwarten ist. Nach dem Trainieren der Elektronische Nase wären somit Identitätsprüfungen auch von Laien durchführbar. Mit Hilfe von Chemosensoren erfolgt eine objektive und reproduzierbare Bewertung. Die chemometrische Auswertung einer unbekannten Probe liefert die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Cluster und damit die Identität der Probe.

Für unsere Untersuchungen zur Identitätsprüfung standen uns folgende Proben zur Verfügung: Baldrianwurzel, Fenchelfrüchte, Goldrutenkraut, Melissenkraut, Pfefferminzblätter und Thymiankraut.

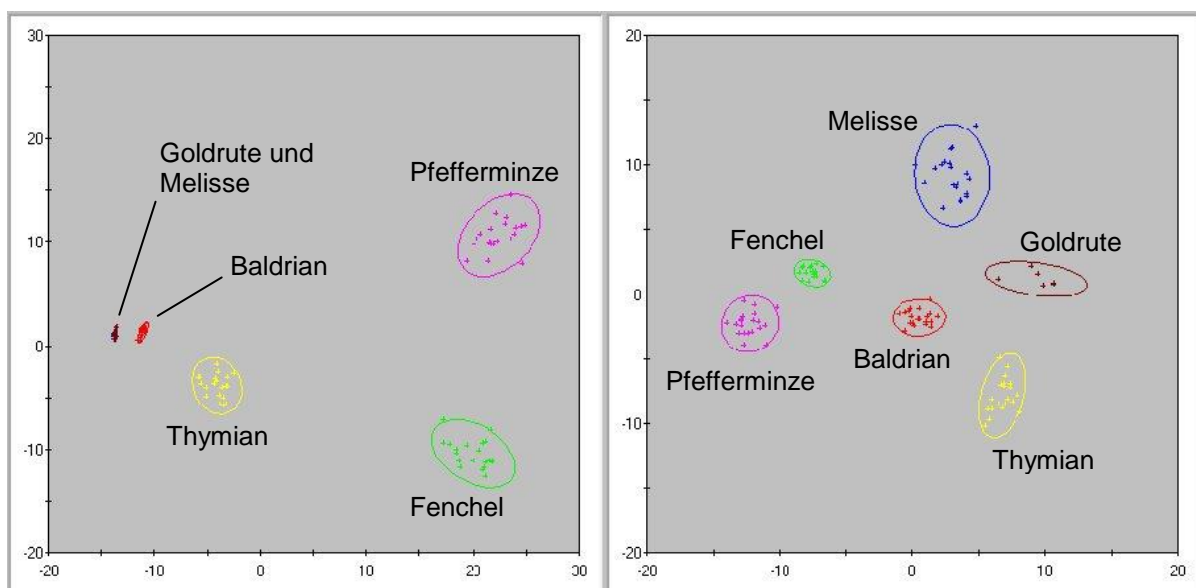


Abb. 4.3: Merkmalsraum der Untersuchungen zur Identitätsprüfung (links). Die Unterscheidung der Drogen mit geringem Ölgehalt gelingt nach Normierung (rechts).

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Abbildung 4.3 zusammengefasst. Man erkennt, dass die untersuchten Proben von der Elektronischen Nase gut diskriminiert werden. Ein Hauptunterscheidungskriterium ist hierbei jedoch auch der Gesamtgehalt an Ätherischem Öl. Während der Gehalt bei Pfefferminzblättern und Fenchelfrüchten naturgemäß sehr hoch ist, enthalten Baldrianwurzel, Goldrutenkraut und Melissenblätter nur sehr wenig Ätherisches Öl. Die Unterscheidung von Melisse und Goldrute gelingt daher auch nicht auf direktem Wege. Die Auswertesoftware der Elektronischen Nase erlaubt allerdings die Normierung der Messwerte. Auf diese Weise werden Konzentrationseffekte eliminiert und es gelingt eine deutlich bessere Unterscheidung von Goldrute und Melisse (Abb. 4.3 rechts).

### 4.2.3 Identitätsprüfung von pflanzlichen Rohstoffen der traditionellen chinesischen Medizin

Während die Nomenklatur westlicher Arzneikräuter in der Regel eindeutig ist, kann sie bei chinesischen Kräutern leicht zu Verwechslungen führen. In der traditionellen chinesischen Medizin richtet sich die Bezeichnung nach dem therapeutischen Einsatz und kann von der botanischen Nomenklatur abweichen bzw. ein arzneilich verwendeter Stoff kann aus mehreren botanischen Taxa zusammengesetzt sein. Zwar standen uns für unsere Untersuchungen keine Proben zur Verfügung, bei denen mit den o.g. Problemen zu rechnen war, allerdings gelang uns die Unterscheidung dreier Angelikawurzel-Spezies, die im chinesischen Arzneibuch monographiert sind. Orientierende Vorversuche haben außerdem gezeigt, dass auch weitere chinesische Kräuter gut unterschieden werden können.

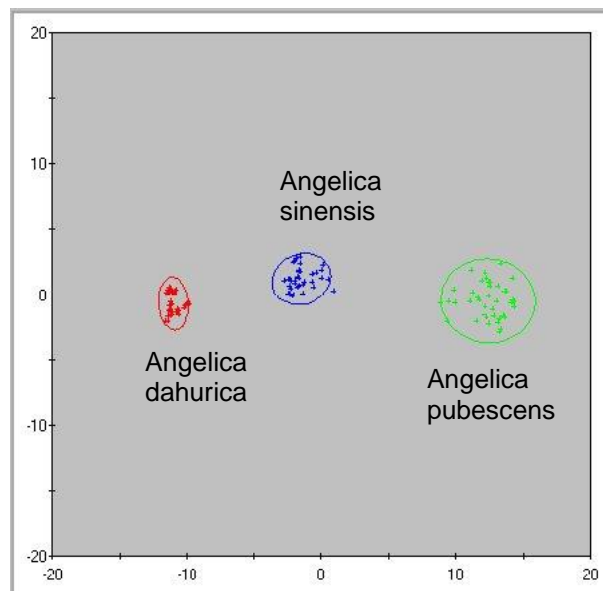


Abb. 4.4: Mit Hilfe der Elektronischen Nase gelingt die Unterscheidung dreier chinesischer Angelikawurzel-Spezies.

Unsere Untersuchungen zur Identitätsprüfung von westlichen und chinesischen Arzneidrogen zeigen eine potentielle Einsatzmöglichkeit von Elektronischen Nasen. Mit ihrer Hilfe gelingt eine einfache und reproduzierbare Erkennung. Gerade bei Groß- und Zwischenhändler oder Hersteller pflanzlicher Arzneimittel mit einer breiten Palette unterschiedlicher Drogen und Rohstoffen kann mit Hilfe der Elektronischen Nase die routinemäßige Prüfung auf Identität kosten- und personalsparend gestaltet werden.

#### 4.2.4 Identifikation von Abweichungen von spezifizierten Standardqualitäten am Beispiel von Pfefferminzblättern

Bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel hat die Bereitstellung von Rohstoffen spezifischer Qualität eine besondere Bedeutung. Die Beurteilung des pflanzlichen Rohstoffes erfolgt in der Regel anhand empirischer Daten. Während unseren Untersuchungen gaben fast alle Hersteller den Gesamtölgehalt als das wichtigste Qualitätskriterium an. Die inhaltliche Zusammensetzung hingegen war kaum ein Spezifikationskriterium. Andere qualitätsbestimmende Parameter waren im vorliegenden Beispiel nicht definiert oder die Qualität wurde über Anbaubedingungen definiert. Tatsächlich konnte durch Inkulturnahme vieler bedeutender Arzneipflanzen eine relativ gleichbleibende Qualität und Zusammensetzung der Inhaltsstoffe erreicht werden, jedoch ist auch hier mit biologischen Schwankungen zu rechnen. Weiterhin können z.B. Missernten den Hersteller pflanzlicher Arzneimittel dazu zwingen, Ware von Drittanbietern zuzukaufen. Es sollte überprüft werden, inwieweit mit der Elektronischen Nase Qualitätsspezifikationen schnell und reproduzierbar überprüft werden können und somit ein objektives Bewertungssystem zur Verfügung steht.

Für unsere Untersuchungen standen uns verschiedene Chargen von Pfefferminzblättern eines Anbieters in der spezifizierten Standardqualität und eine abgelehnten Charge zur Verfügung. Diese Charge wurde aufgrund des äußeren Erscheinungsbildes abgelehnt aus dem empirisch auf eine von der Spezifikation abweichende inhaltliche Zusammensetzung geschlossen wurde. Mit Hilfe der Elektronischen Nase konnte diese Charge von der spezifizierten Standardqualität unterschieden werden.

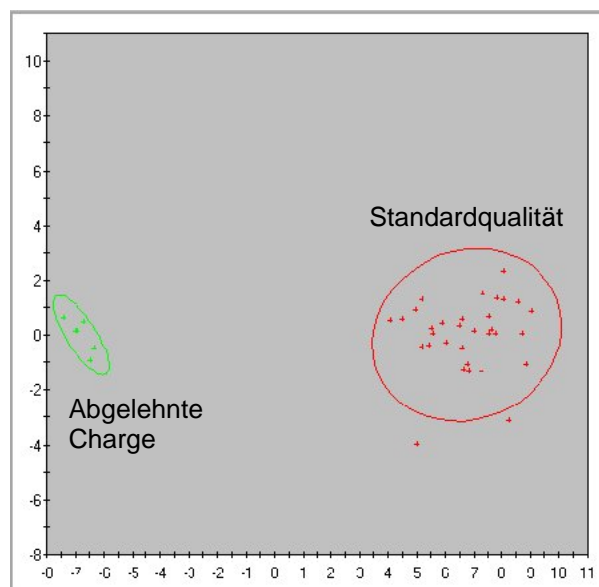


Abb. 4.5: Minderqualitative Rohdrogen konnten mit Hilfe der Elektronischen Nase von der Standardqualität unterschieden werden.

Die erhaltenen Daten deuten darauf hin, dass die Elektronische Nase zur Spezifikationsdiskriminierung gut einsetzbar ist und damit der analytische Aufwand reduziert werden kann. Eine Überprüfung der Eignung im Routineeinsatz steht allerdings noch aus.

#### 4.2.5 Unterscheidung von "Süßem" und "Bitterem" Fenchel

Im Europäische Arzneibuch gibt es getrennte Monographien für "Süße" und "Bittere" Fenchelfrüchte, die sich aufgrund der inhaltlichen Zusammensetzung unterscheiden. Dabei gibt das Arzneibuch für bestimmte Inhaltsstoffe Gehaltsgrenzen vor. Eine Unterscheidung aufgrund morphologisch-anatomischer Unterschiede ist recht schwierig. Erst eine Prüfung mit chromatographischen Methoden erlaubt die eindeutige Zuordnung zu den Subspezies. Auch bei anderen Arzneipflanzen gibt es in der Regel eng verwandte Sorten oder Chemotypen, die nicht den Anforderungen der Arzneibüchern entsprechen, jedoch aufgrund ähnlicher morphologisch-anatomischer Merkmale leicht mit den offizinellen Taxa verwechselt werden können.

Durch unsere Untersuchung wollten wir zeigen, dass sich Prüfungen mit der Elektronischen Nase und inhaltsstoffliche Untersuchungen korrelieren lassen. Hierzu haben wir "Süße" und "Bittere" Fenchelfrüchte sowohl mit der Elektronischen Nase gemessen als auch gaschromatographisch (als Ätherisches Öl) untersucht. Die Abbildung 4.7 zeigt, dass sich die beiden Fenchelsorten in ihrer Ätherischen Öl-Zusammensetzung deutlich unterscheiden. Daher sind sie auch mit der Elektronische Nase gut diskriminierbar (Abb. 4.6).

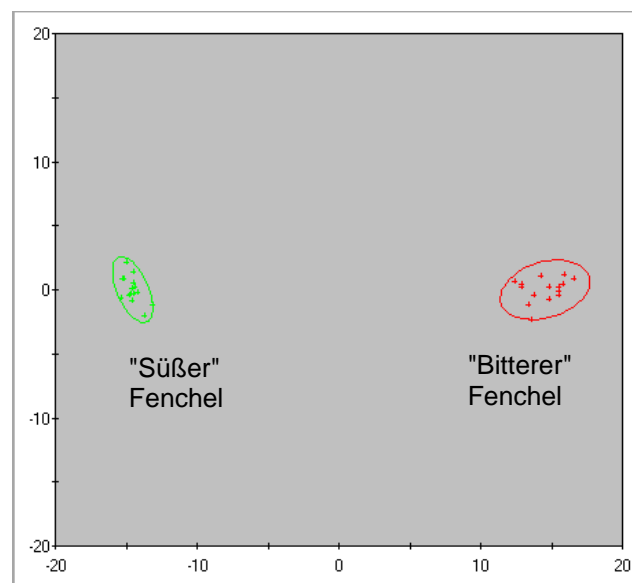


Abb. 4.6: Mit Hilfe der Elektronischen Nase können die beiden Fenchelvarietäten eindeutig unterschieden werden.



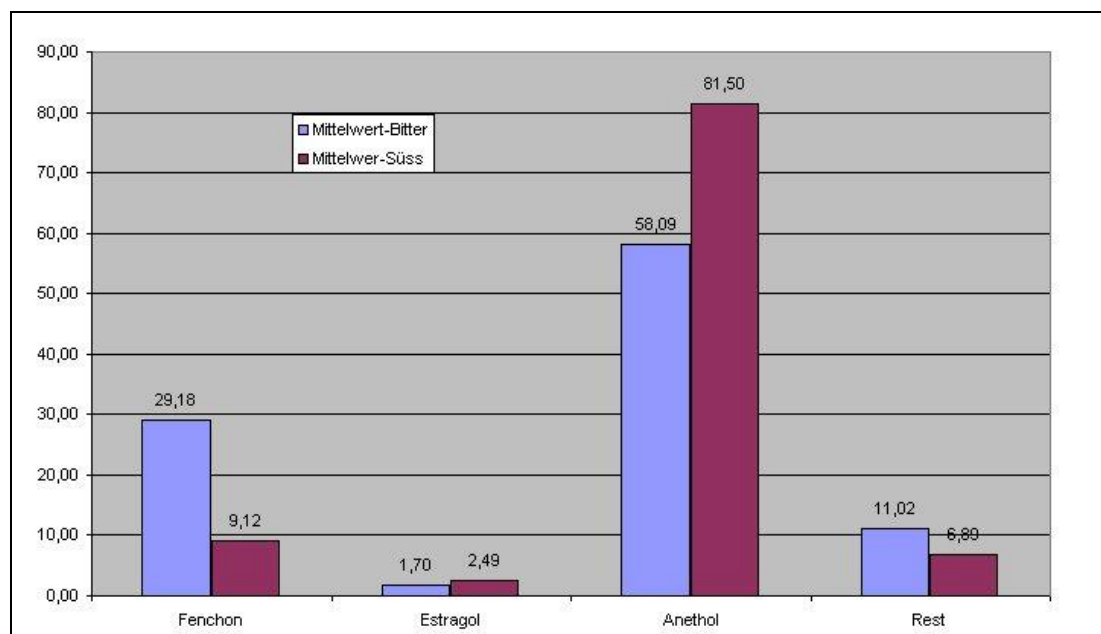


Abb. 4.7: Vergleich von "bitteren" und "süßen" Fenchelfrüchten: Die GC-Analyse entsprechender Fenchelöle belegt die signifikanten Unterschiede bei den drei Hauptbestandteilen Fenchon, Estragol und Anethol.

#### 4.2.6 Unterscheidung von unterschiedlichen Qualitäten am Beispiel Thymian

Um die weitergehende Anwendbarkeit der Elektronischen Nase bei der Beurteilung pflanzlicher Rohstoffe zu testen, haben wir zehn unterschiedliche Chargen von Thymian eines Herstellers untersucht. Wir wollten herausfinden, inwieweit durch die Sensormessung verschiedene, aufgrund biologischer Schwankungen entstandene Qualitäten unterscheidbar sind. Abbildung 4.8 zeigt verschiedene Merkmalsräume der zehn getesteten Thymianproben. Man erkennt, dass eine eindeutige Unterscheidung mit Hilfe der Elektronischen Nase nur teilweise gelingt. Da sowohl der Ölgehalt, als auch die spezifische Zusammensetzung einer Probe bei der Messung mit der Elektronischen Nase eine Rolle spielen, bedarf es hier einer eindeutigen Referenzanalytik, die klärt, ob evtl. eine Zusammenfassung mehrerer Proben zu einem Cluster zulässig ist. Hierdurch sollte eine bessere Unterscheidung erreichbar sein. Leider konnten hierüber seitens des Herstellers keine Angaben darüber gemacht werden, inwieweit qualitative und quantitative Kriterien zu wichten seien.

Da bei den durchgeführten Messung einige eng beieinander liegende Cluster gefunden wurden, haben wir an diesem Beispiel die Wiederfindungsrate des Sensorsystems geprüft. Hierzu wurden 40 Proben (jeweils vier Proben pro Charge) randomisiert und mit der Elektronischen Nase gemessen. Die Anzahl der richtig zugeordneten Proben ist in Abbildung 4.8 angegeben. Bei der Verwendung der reinen Messwerte findet man eine Wiederfindungsrate von 50%. Bei den falsch zugeordneten Messungen handelt es sich dabei zumeist um Proben eines überlappenden oder eng beieinander liegenden Clusters. Dies stützt die Vermutung, dass eventuell einige Cluster zusammengefasst werden sollten. Anscheinend handelt es sich hierbei um sehr ähnliche Proben, für deren Unterscheidung die Empfindlichkeit der Elektronischen Nase nicht ausreicht. Durch das (nur bedingt zulässige) Verrauschen der Messungen kann die Wiederfindungsrate bereits deutlich verbessert werden

(Abb. 4.8 Mitte). Dies bestätigt die Annahme, dass eine eindeutige Aussage mit Hilfe der Elektronischen Nase nur auf Basis großer Datensätze zulässig ist. Das Trainieren eines Neuronalen Netzes hingegen brachte keine eindeutige Verbesserung der Wiederfindungsrate, obwohl hierdurch eng beieinander liegende Cluster besser voneinander abgegrenzt werden sollten. Dies ist im vorliegenden Fall eventuell dadurch zu erklären, dass das Training des Neuronalen Netzes auf Basis der verrauschten Messwerte und nicht der geforderten großen Zahl echter Messungen erfolgte.

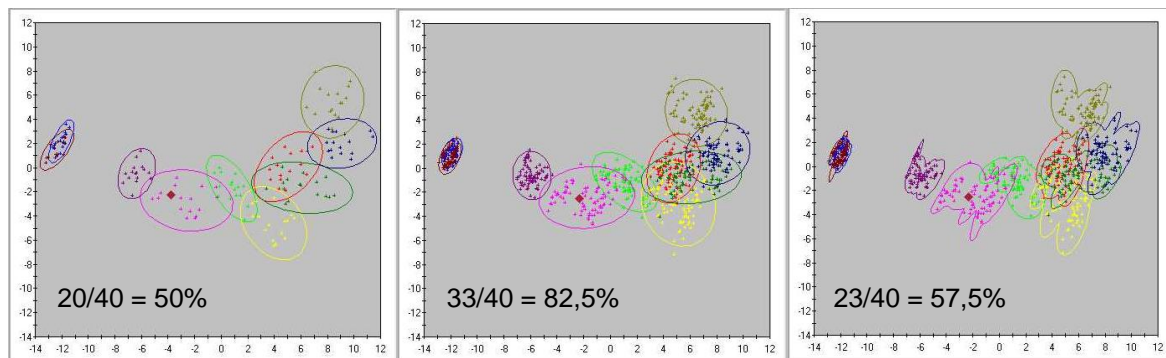


Abb. 4.8: Die Unterscheidung und Wiederfindung der zehn Thymianproben mit Hilfe der Elektronischen Nase gelingt nur teilweise: Reine Messwerte (links), "verrauschte" Messwerte (Mitte), Neuronales Netz (rechts).

Diese orientierenden Untersuchungen zeigen, dass die Elektronische Nase bei der Beurteilung von unterschiedlichen Chargen eingesetzt werden kann. Da wir nur eine sehr begrenzte Anzahl an Proben zur Verfügung hatten, sind die Ergebnisse hierbei jedoch nicht optimal. Es bleibt zu klären, ob die Empfindlichkeit des Gerätes hierbei an ihre Grenzen stößt, oder ob durch eine größere Datenmenge bessere Ergebnisse zu erzielen sind.

### 4.3 Untersuchungen an Ätherischen Ölen

Durch unsere Untersuchungen an Rohdrogen konnten wir einige neue Applikationen für die Elektronische Nase entwickeln. Es zeigte sich jedoch, dass neben der inhaltstofflichen Zusammensetzung der Probe der Gesamtölgehalt bzw. die Matrix des Pflanzenmaterials einen wesentlichen Einfluss auf die Messung hat. Entscheidend für die Aussagefähigkeit sind nicht nur die olfaktorischen Eigenschaften, sondern auch die Freisetzung der flüchtigen Inhaltsstoffe aus der Probe. Da erstere im wesentlichen durch die Zusammensetzung des Ätherischen Öls bestimmt werden, letztere jedoch durch den Gesamtölgehalt und die Leichtigkeit mit der die flüchtigen Verbindungen aus der Matrix des Pflanzenmaterials freigesetzt werden, haben wir unsere weiteren Untersuchungen an den selbst gewonnenen Ätherischen Ölen durchgeführt. Durch die Verwendung von Ätherischen Ölen als Probe lassen sich die Messgenauigkeiten durch schwankenden Gesamtölgehalt in der Pflanze und Matrixeffekte eliminieren.

### 4.3.1 Allgemeines

Die im Folgenden untersuchten Ätherischen Öle wurden durch Wasserdampfdestillation in einer Apparatur, wie sie im Europäischen Arzneibuch zur Bestimmung des Ölgehaltes vorgeschrieben ist, gewonnen. Auf Xylol oder n-Pentan als Vorlage wurde verzichtet, da unsere Untersuchungen zeigten, dass deren Verwendung (auch nach Abdampfen im Falle von n-Pentan) die Messungen sehr deutlich verfälschen. Die gewonnenen Öle wurden anschließend direkt mit Hilfe einer Hamilton-Spritze (25,0 µl) in die Probenials gefüllt und unverzüglich gemessen. Das genau eingefüllte Probenvolumen betrug je nach Messreihe zwischen 0,5 µl (kleinste Unterteilung der Spritze) und 2,0 µl. Durch die Verwendung von Ätherischen Ölen erreicht man bei der Messung mit der Elektronischen Nase ein wesentlich besseres Signal-Rausch-Verhältnis.

### 4.3.2 Qualitätssicherung von Rohstoffen und Folgeprodukten

Die bereits bei der Untersuchung der Pfefferminzblätter (Rohstoff) gefundene Unterscheidbarkeit einer spezifizierten Qualität von einer abgelehnten Charge konnte an den hieraus gewonnenen Ätherischen Ölen (Folgeprodukt) wiedergefunden werden. Dies zeigt, dass eine Qualitätskontrolle mit Hilfe der Elektronischen Nase bis zu einer gewissen Tiefe eines Fertigungsprozesses prinzipiell möglich ist.

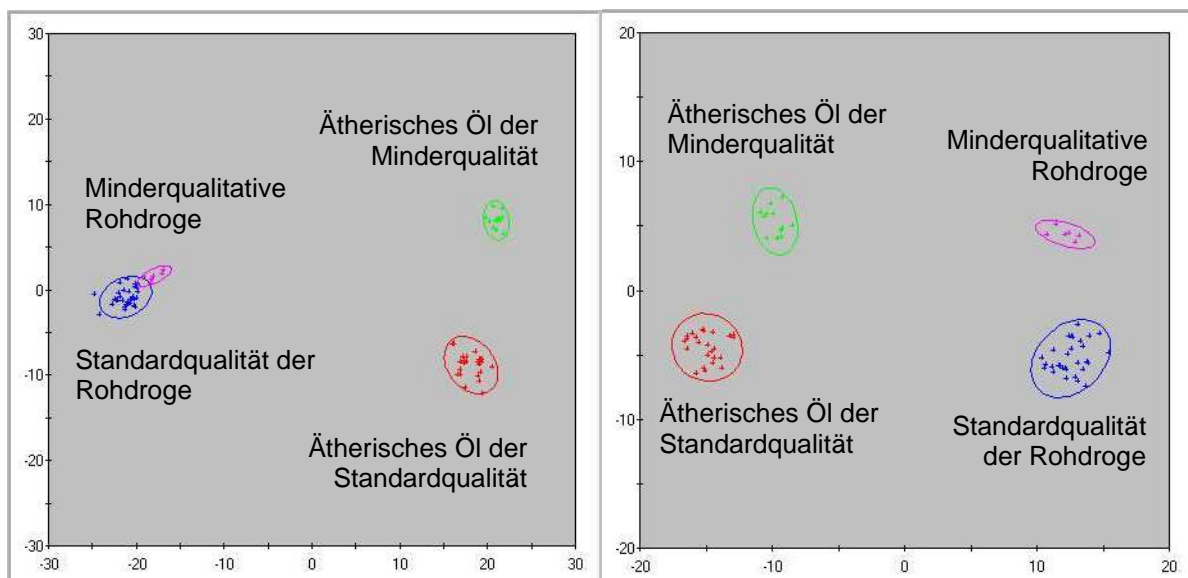


Abb. 4.9: Die Unterscheidung von Standardqualität und abgelehnter Charge gelingt am Beispiel von Pfefferminze sowohl beim Rohstoff, als auch bei dem Folgeprodukt (Ätherisches Öl). Vor (links) und nach Normierung (rechts).

### 4.3.3 Identifikation von Verfälschungen am Beispiel Melissenöl

Aufgrund des hohen Preises von offizinellem Melissenöl (ca. 15 TDM/kg) ist bei zugekaufter Ware oftmals mit Verfälschungen durch preiswertere, citralhaltige oder synthetische Ersatzöle zu rechnen. Diese Verfälschungen lassen sich mit gaschromatographischen Methoden oftmals nur sehr schwer nachweisen. Uns interessierte, ob derartige Verfälschungen mit Hilfe der Elektronischen Nase nachweisbar sind. Hierzu haben wir offizinelles Melissenöl mit den uns zur Verfügung stehenden, potentiellen Ersatzölen (*Nepeta cataria*, *Cymbopogon nardus* und *Eucalyptus citriadora*) in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen verfälscht. Es wurden Verfälschungen in Schritten von 10% gewählt. Jeweils acht Proben à 2,0 µl der reinen Öle und der einzelnen Mischungen wurden direkt mit der Elektronischen Nase gemessen.

Abbildung 4.10 zeigt den erhaltenen Merkmalsraum. Man erkennt, dass die vier reinen Öle (hellgrün) sehr gut unterschieden werden können. Darüber hinaus erkennt die Elektronische Nase auch die graduellen Verfälschungen (gleiche Farben entsprechen gleichem Mischungsverhältnis). Unsere Untersuchungen zeigen, dass mit Hilfe der Elektronischen Nase prinzipiell Verfälschungen wertvoller Ätherischer Öle mit preiswerten Ersatzölen qualitativ und quantitativ nachgewiesen werden können.

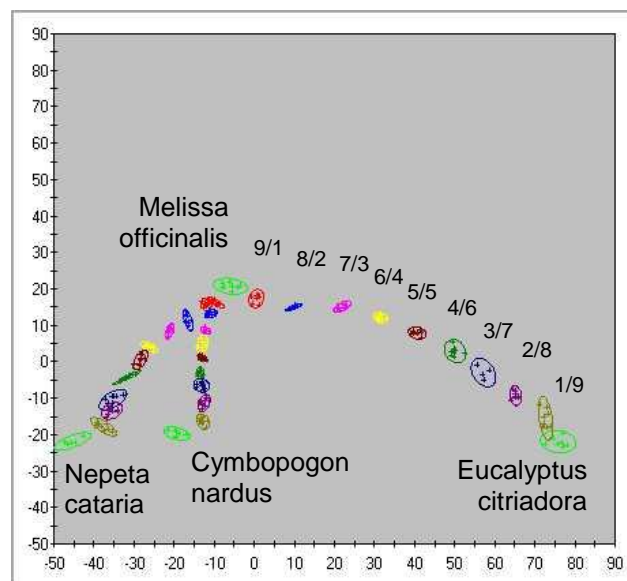


Abb. 4.10: Verfälschungen des offizinellen Melissenöls mit verschiedenen citralhaltigen Ersatzölen können mit Hilfe der Elektronischen Nase qualitativ und quantitativ nachgewiesen werden. Gleiche Farben entsprechen jeweils gleichen Mischungsverhältnissen.

#### 4.3.4 Abschätzung der Zusammensetzung Ätherischer Öle

Bei der Untersuchung einer Probe mit der Elektronischen Nase werden stets alle flüchtigen Inhaltsstoffe erfasst. Dabei haben jedoch Verbindungen, die nur in geringen Konzentrationen vorkommen, lediglich einen sehr untergeordneten Einfluss auf das Messergebnis. In der Regel bestimmen eine oder einige wenige Hauptkomponenten das Schwingverhalten der Sensoren. Abbildung 4.11 zeigt ein typisches Chromatogramm von Thymianöl. Das Öl weist mit *p*-Cymen und Thymol zwei Hauptinhaltsstoffe auf. Uns interessierte, ob eine Korrelation der Messungen mit der Elektronischen Nase mit den schwankenden Konzentrationen einzelner Inhaltsstoffe möglich ist. Da Regularien wie das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) die Schwankungsbreiten von einzelnen Inhaltsstoffen von Pflanzen oder daraus hergestellten Zubereitungen mit arzneilicher Verwendung spezifizieren, könnte bereits durch die Messung mit der Elektronischen Nase geprüft werden, ob eine Droge arzneilich verwendet werden darf. Zur Zeit können derartige Gehaltsbestimmungen nur mit aufwendigen chromatographischen Verfahren erfolgen.

Hierzu untersuchten wir zehn Thymianöle mit der Elektronischen Nase und mittels GC. Thymian wird zur Behandlung von akuten und chronischen Erkrankungen der Atemwege eingesetzt. Das Europäische Arzneibuch erlaubt für die pharmazeutische Verwendung von Thymianöl zwei Arten (*Thymus vulgaris* L. und *Thymus zygis* Loeffling ex L.) und gibt Grenzen für die Prozentgehalte von sieben Inhaltsstoffen vor [5]. *Thymus vulgaris* L. zeigt in Bezug auf die Ölzusammensetzung zudem eine gewisse Merkmalsvielfalt, d.h. es existieren mehrere Chemotypen mit deutlich unterschiedlicher Ölzusammensetzung [6]. Lediglich der sogenannte "Thymoltyp" liefert ein Öl, das den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches genügt.

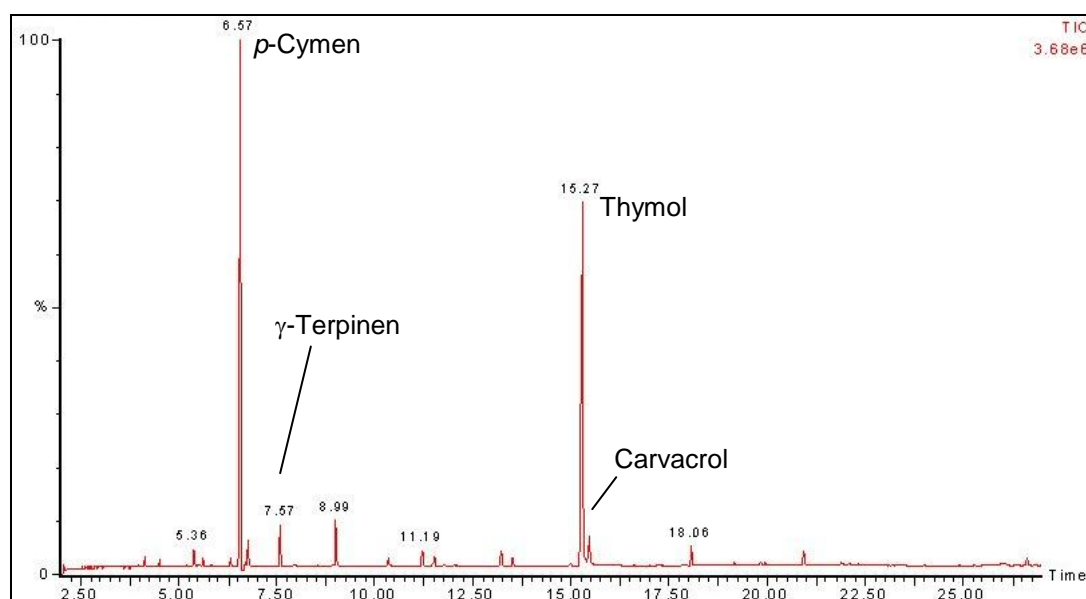


Abb. 4.11: Typisches Chromatogramm von Thymianöl. *p*-Cymen und Thymol sind die beiden Hauptkomponenten. Bei unseren Untersuchungen spielte ebenfalls  $\gamma$ -Terpinen eine Rolle.

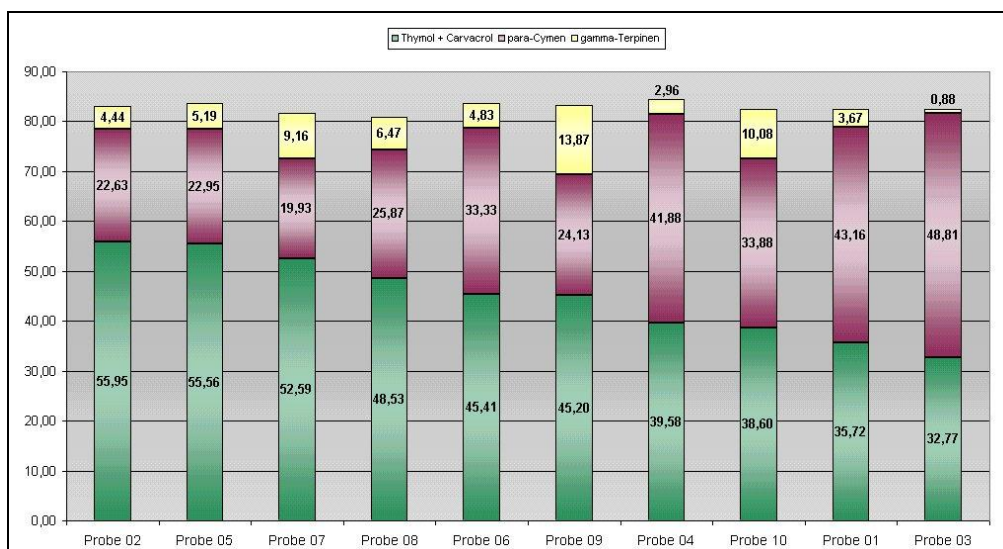


Abb. 4.12: Die GC-Analyse der zehn Thymianöle (sortiert nach abnehmendem Gehalt an terpenoiden Phenolen) zeigt die biologischen Schwankungen der Inhaltsstoffzusammensetzung.

Abbildung 4.13 zeigt den Merkmalsraum der zehn Thymianöle und die Korrelation mit den Daten der GC-Analyse. Ein Vergleich der Lage der einzelnen Cluster mit der quantitativen GC-Analyse der Öle ließ zwei Tendenzen erkennen. Entlang eines Vektors findet man eine Zunahme an  $\gamma$ -Terpinol. Ein anderer Vektor zeigt eine Abnahme an terpenoiden Phenolen. Da wir auch eine Probe eines Thymianöls vom Carvacrol-Typ untersucht haben, stellten wir fest, dass eine Unterscheidung der beiden Isomere Thymol und Carvacrol durch die Elektronische Nase in diesem Falle nicht gelingt. Überrascht hat uns die Tatsache, dass dem Gehalt an *p*-Cymen, obwohl es eine der beiden Hauptkomponenten des Öls ist, kein eindeutiger Merkmalsgradient zuzuordnen war.

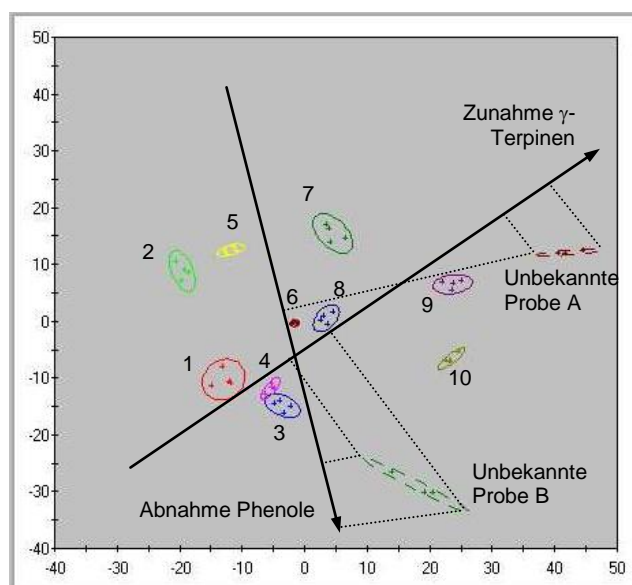


Abb. 4.13: Anhand der Korrelation der Messung mit Hilfe der Elektronischen Nase mit den Ergebnissen der GC-MS-Analyse lässt sich die Zusammensetzung unbekannter Proben abschätzen.

Einschränkend muss festgestellt werden, dass Abweichungen von den gefundenen Merkmalsgradienten bei jeweils kleinen Gehalten möglich sind. So lassen z.B. die Cluster von Probe **1** und **3** auf einen höheren Gehalt an Thymol/Carvacrol schließen, als mittels GC ermittelt werden konnte.

Die zehn Proben decken einen weiten Bereich der inhaltlichen Zusammensetzung ab. Daher sollte die Messung von Thymian-Ölen unbekannter Qualität mit der Elektronischen Nase eine Aussage über die ungefähre Zusammensetzung erlauben und so die Identifikation von Proben ermöglichen, die nicht den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches [5] oder firmeninternen Spezifikationen entsprechen.

Anhand der Lage der entsprechenden Cluster wurden die Werte für die beiden unbekannt Proben A und B abgeschätzt. In Tabelle 4.1 sind die von uns prognostizierten Werte den anschließend ermittelten GC-Daten und den geforderten Werten des Europäischen Arzneibuches gegenübergestellt. Probe **B** entspricht nicht der Spezifikation, da der Gehalt an Thymol/Carvacrol zu gering ist. Der  $\gamma$ -Terpinen-Gehalt von Probe **A** liegt deutlich über den Grenzen des Europäischen Arzneibuches. Beide Proben sind somit nicht arzneibuchkonform. Diese Aussage wird durch die GC-Analyse bestätigt, da die abgeschätzten Werte in guter Übereinstimmung mit den gemessenen Werten lagen.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass mitunter allein durch die Messung mit der Elektronischen Nase die Identifizierung von Proben, die aufgrund ihrer inhaltstofflichen Zusammensetzung nicht den gewünschten Spezifikationen entsprechen, nicht nur qualitativ durch einen Vergleich mit Standardqualitäten (s. 4.3.2), sondern auch quantitativ gelingen kann.

	Probe A		Probe B		Ph. Eur.
	Prognose	GC	Prognose	GC	
$\gamma$ -Terpinen	21-25 %	24.2 %	3-6 %	3.3 %	5-10 %
Thymol + Carvacrol	ca. 50 %	49.0 %	28-34 %	26.0 %	37-59 %

Tab. 4.1: Die mit der Elektronischen Nase abgeschätzten Werte für die Konzentrationen der entsprechenden Inhaltsstoffe zeigen eine zufriedenstellende Übereinstimmung mit den GC-Daten.

Wie in Abbildung 4.11 gezeigt, handelt es sich bei Thymianölen um Proben mit recht einfacher Zusammensetzung. Wir wollten daher untersuchen, ob vergleichbare Aussagen auch bei wesentlich komplizierteren Proben möglich sind. Hierzu haben wir zehn Baldrianöle mittels Elektronischer Nase und GC analysiert. Abbildung 4.14 zeigt den Merkmalsraum der gemessenen Baldrianproben.

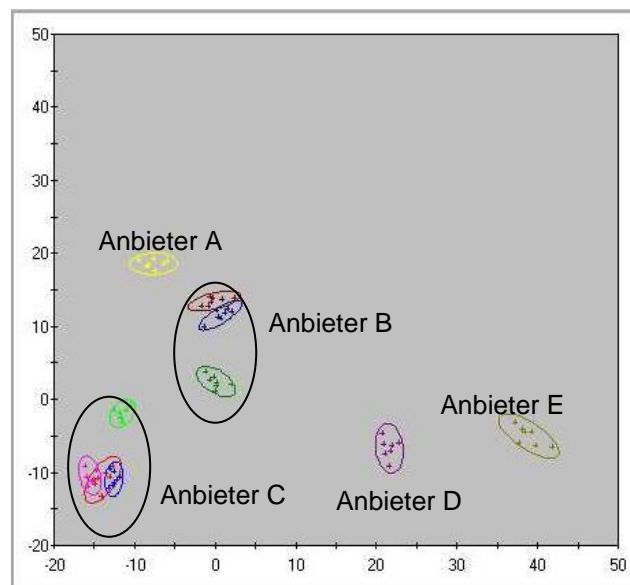


Abb. 4.14: Im Merkmalsraum der Baldrianproben sind keine eindeutigen Merkmalsgradienten in Bezug auf bestimmte Inhaltsstoffe erkennbar. Man findet jedoch eine Kumulation der Proben einzelner Anbieter.

Entgegen unserer Erwartung zeigen sich bei den Baldrianproben keine Merkmalsgradienten, die Unterschieden in der Zusammensetzung zugeordnet werden können. Vielmehr beobachtet man eine Kumulation der Proben von Anbieter **B** und **C**. Dies belegt die Bemühungen der Hersteller pflanzlicher Arzneimittel um eine gleichbleibende Qualität. Der Grund dafür, dass bei Baldrianöl keine Aussagen über die inhaltliche Zusammensetzung mit Hilfe der Elektronischen Nase möglich sind, ist möglicherweise in der komplexen Zusammensetzung zu suchen. Baldrianöl setzt sich aus ca. 100 verschiedenen, teilweise noch nicht eindeutig identifizierten Verbindungen zusammen, die zum Teil in recht ähnlichen Konzentrationen vorliegen. Abbildung 4.15 zeigt einen typischen Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm von Baldrianöl.

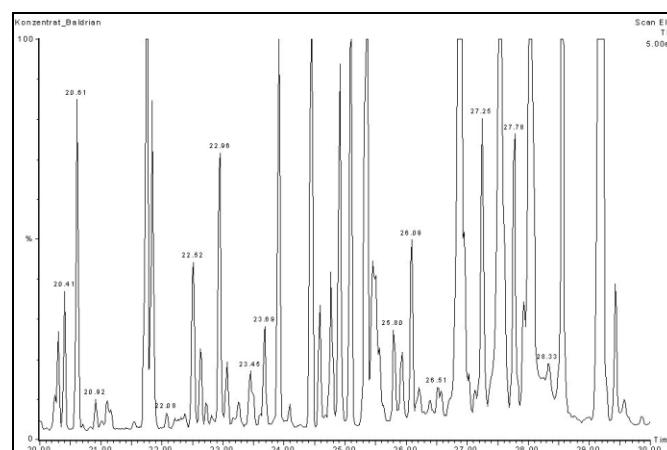


Abb. 4.15: Das Gaschromatogramm von Baldrianöl belegt die Komplexität der Mischung.



## **4.4 Anmerkungen zur Bedienbarkeit des Gerätes**

Bei unseren Untersuchungen mit der Elektronischen Nase HS40XLS/QMB6 der Firmen Perkin Elmer und HKR Sensorsysteme haben wir bewusst darauf geachtet, das Gerät in einer Art und Weise zu nutzen, wie es auch in der pharmazeutischen Routineanalytik üblich ist. Hierbei zeichnete sich das Gerät durch hohe Bedienungskomfort aus. Alle Schritte von der Bestückung des Gerätes bis zur Auswertung der Messungen lassen sich Dank der mitgelieferten Software sehr einfach und ohne besondere Kenntnisse durchführen. Verbesserungswürdig ist lediglich die Eingabe der Probenbezeichnung. Hier können für alle 40 möglichen Proben jeweils sechs einzelne Felder ausgefüllt werden. Es wäre wünschenswert, wenn dies in einem tabellarischen Feld (sog. Samplettable wie z.B. bei Turbomass oder Autosystem; beide ebenfalls Perkin Elmer) mit den üblichen komfortableren Funktionen wie "fill down" etc. möglich wäre. Bei unseren Untersuchungen haben wir auf das umständliche Ausfüllen der Probenfelder einfach verzichtet. Die Bezeichnung der Datenfiles enthält dann automatisch auch die Vialnummer.

Bei der Entwicklung einer Messmethode ist der Spülzeit eine sehr große Bedeutung beizumessen, da sich bei zu kurz gewählter Spülzeit einzelne Komponenten auf den Sensoren anreichern können. Bedauerlicherweise zeichnet das Programm selbst bei einer Einzelmessung nicht alle Daten eines Durchgangs auf. Das Abklingen der Signale kann nur am Bildschirm verfolgt und daraus die optimale Spülzeit ermittelt werden. Außerdem lassen sich bei der Messung mehrerer Proben die Messparameter nur für alle Proben gleich einstellen. Es wäre wünschenswert wenn in die Software ein Tool "Methodenentwicklung" implementiert werden könnte. Hierin sollte es möglich sein, für jede einzelne Probe andere Messparameter einzustellen. Weiterhin sollte das Gerät selbst die optimale Spülzeit aus einem Vergleich der "Nullwerte" und dem Abklingen der Schwingung ermitteln. Zusammen mit der vollständigen Aufzeichnung der Messungen während der Methodenentwicklung würde dies die Arbeit mit dem Gerät sehr erleichtern.

## 5 Zusammenfassung

Durch unsere Untersuchungen konnten neue Applikationen für die Elektronische Nase im Bereich der Inhaltsstoffanalytik pflanzlicher Arzneimittel entwickelt werden. Diese sind im Einzelnen:

- Identitätsprüfung westlicher und chinesischer Arzneidroge.
- Identifikation von Chargen, die nicht der gewünschten Spezifikation entsprechen. Diese Unterscheidung ist bei Rohstoffen und Folgeprodukten im Zuge der Qualitätssicherung möglich.
- Unterscheidung von "Süßem" und "Bitterem" Fenchel als Beispiel für die Unterscheidung von arzneibuchkonformen Sorten.
- Unterscheidung und Wiederfindung von unterschiedlichen Chargen am Beispiel Thymian.
- Identifikation von Verfälschungen am Beispiel von offizinellem Melissenöl.
- Abschätzung der Zusammensetzung Ätherischer Öle am Beispiel von Thymianöl.

Unsere Ergebnisse zeigen potentielle Anwendungsmöglichkeiten auf. Während einerseits die routinemäßige Wareneingangskontrolle durch die Elektronische Nase deutlich vereinfacht werden kann, können andererseits Abweichungen von vorgegebenen Spezifikationen auch während der Produktion objektiv und personenunabhängig identifiziert werden. Darüber hinaus sind mitunter sogar Aussagen über die inhaltsstoffliche Zusammensetzung einzelner Proben möglich. Wir gehen daher davon aus, dass die Elektronische Nase in vielen Bereichen der Qualitätssicherung bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel einsetzbar ist.

## 6 Ausblick

Bei unseren Untersuchungen haben wir versucht, möglichst allgemeine Anwendungsmöglichkeiten der Elektronischen Nase im Bereich der Qualitätskontrolle pflanzlicher Arzneimittel aufzuzeigen. Hierzu standen uns nur eine begrenzte Anzahl unterschiedlicher Proben zur Verfügung. Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich die Elektronische Nase im Routineeinsatz und bei hohem Probenaufkommen bewährt. Derartige Untersuchungen müssen nun in enger Zusammenarbeit mit Herstellern pflanzlicher Arzneimittel durchgeführt werden. Dabei können auch spezielle Untersuchungen vorgenommen werden. Nach Ende der Projektlaufzeit steht der FAH e.V. nun hierzu die apparative Ausstattung und das entsprechende Know-how zur Verfügung, um derartige weitergehenden Untersuchungen in enger Zusammenarbeit mit potentiellen Anwendern durchzuführen. Interessierte Firmen sind daher ausdrücklich aufgefordert, sich mit speziellen Fragestellungen an die FAH e.V. zu wenden. Die Durchführung der entsprechenden Arbeiten kann dann entweder innerhalb der FAH e.V. oder bei den interessierten Firmen durchgeführt werden.

## 7 Publikationen

- *Elektronische Nase in der Qualitätskontrolle von Phytopharmaka*, D. Udelhofen, M. Veit, *GIT Laborfachzeitschrift*, **2000**, 3, 232-234.
- *Einsatzmöglichkeiten von Elektronischen Nasen in der Qualitätskontrolle Pflanzlicher Arzneimittel*, D. Udelhofen, Posterbeitrag auf dem wissenschaftlichen Symposium anlässlich der offiziellen Institutseröffnung der ZA GmbH und der FAH e.V. am 12. Mai 2000 in Sinzig.
- *Einsatzmöglichkeiten von Elektronischen Nasen in der Qualitätskontrolle Pflanzlicher Arzneimittel*, D. Udelhofen, Posterbeitrag auf dem 4. Sensorik Symposium - Sensorik 2000 der arotop food creation am 17./18. Mai 2000 in Mainz.
- *Die Elektronische Nase als innovative Analysentechnik im Bereich pflanzlicher Arzneimittel*, D. Udelhofen, in Vorbereitung.

## 8 Literatur

- 1 W. Göpel, J. Hesse, J. N. Zemel (Ed.), *Sensors - A Comprehensive Survey*, Vol. 2/3 *Chemical and Biochemical Sensors*, VCH, Weinheim, **1992**.
- 2 Persönliche Mitteilung B. Dittmann, TU München, **1999**.
- 3 S. Broda, S. Zellner, A. Hanke, R. Schaller, R. Habegger, W. H. Schnitzler, *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*, **1998**, 94, 77-80.
- 4 Abschlussbericht zum FAH-Vorhaben *Chancen und Potential des deutschen Arzneipflanzenanbaus*, **2000**, in Vorbereitung.
- 5 Ph. Eur. - Nachtrag 1999, 1082 ff.
- 6 Hänsel, R.; Keller, K.; Rimpler, H.; Schneider, G. (Hrsg.): *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Band 6, 5. Auflage, Springer Verlag 1994, 966 ff.

## 9 Dank

Wir danken dem Bayerischen Staatsministerium für Wirtschaft, Verkehr und Technologie – Innovationsberatungsstelle Südbayern – und den Firmen Perkin Elmer und HKR Sensorsysteme für die finanzielle Unterstützung dieses Forschungsvorhabens. Weiterhin gilt unser Dank den Firmen, die uns durch das Überlassen geeigneter Proben unterstützt haben.

## B Zahlenmäßiger Nachweis

Liegt bereits vor.