



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 8 March 2007
Doc. Ref. EMEA/HMPC/111736/2007

COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC)

DRAFT

LIST OF REFERENCES FOR ASSESSMENT OF:

Primulae radix
***Primula veris* L.; *Primula elatior* (L.) Hill**
(primula root)

The EMEA acknowledges that copies of the underlying works used to produce this monograph were provided for research only with exclusion of any commercial purpose.

Antonone, R., De Simone, F., Morsica, P., Ramando, E. Traditional phytotherapy in the Roccamonfina volcanic group, Campania, Southern Italy. *J. Ethnopharmacol.* **22**, 295-306. 1988

Bässler, D., Zieseniß, E. Behandlung akuter Erkältungskrankheiten bei Kindern – Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit einem Primel – Thymian – Präparat.. Kongressband Phytopharmaka Phytotherapie. S23. 2005

Boyd, EM. Expectorants and respiratory tract fluid. *J Pharm Pharmacol.* **6**, 521-42. 1954

Büechi, S. Antivirale Saponine. Pharmakologische und klinische Untersuchungen. *Dtsch Apoth Ztg;* **136**, 89-98. 1996

Calis, I., Yürüker, A. Triterpene saponins from *Primula veris* subsp. *macrocalyx* and *Primula elatior* subsp. *meyeri*. *J. Nat. Prod.* **55**, 1299-306, 1992

Chibanguza, G., Maerz, R., Sterner, W. Zur Wirksamkeit und Toxizität eines pflanzlichen Sekretolytikums und seiner Einzeldrogen. *Drug Res.* **34**, 32-6. 1984

Commission E monographs. The complete german commission E monographs. Translation by Blumenthal M et al, American Botanical Council. Austin 1998

Dingermann, Th., Loew, D. *Phytopharmakologie.* Wiss. VerlagsgesmbH, Stuttgart. 2003

Dorsch, W., Loew, D., Meyer, E. Schilcher, H. *Primulae radix.* In: Empfehlungen zu Kinderdosierungen von monographierten Arzneidrogen und ihren Zubereitungen. Bonn: Kooperation Phytopharmaka. **88**. 1993

Dorsch, W., Loew, D., Meyer-Buchtela, E., Schilcher, H. *Primulae radix.* Kinderdosierungen von Phytopharmaka. Bonn: Kooperation Phytopharmaka, 2002.

ESCOP Monograph. PRIMULAE RADIX (Primula Root). ESCOP Monographs Second edition. ESCOP 2003

Flamm, S., Kroeber, L., Seel, H. Pharmakodynamik deutscher Heilpflanzen. Hippokrates. Stuttgart. 1940

Fournier, P. Le Livre des Plantes médicinales et vénéneuses de France. Lechevalier. Paris, 1948

Garnier, G., Bezanger – Beauquesne, L., Debraux, G. Primulacees. In: Ressources Médicinales de la Flore Française, **Volume II**, 972 – 6. Paris: Vigot Frères. 1961

Grünwald, J., Graubaum, HJ., Busch, R. Efficacy and tolerability of a fixed combination of thyme and primrose root in patients with acute bronchitis. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **55**, 669-76. 2005

Grünwald, J., Graubaum, HJ., Busch, R. Evaluation of the non-inferiority of a fixed combination of thyme fluid – and primrose root extract in comparison to a fixed combination of thyme fluid extract and primrose root tincture in patients with acute bronchitis. *Arzneim.-Forsch./Drug Res;* **56**, 574-81. 2006

Joachimowitz, R. *Wien Med Wochenschrift* **18**, 606-8. 1920. Cited in Auster et al 1961

Häberlein, H., Prenner, L. Ein Meilenstein in der Efeu-Forschung: ein biophysikalischer und zellbiologischer Beitrag zum Wirkungsmechanismus. Kongressband Phytopharmaka Phytotherapie S9. 2005

Hänsel, R., Keller, K., Rimpler, H., Schneider, G., editors. Primula. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5th ed. Band 6, Drogen P-Z. 269-87. Berlin. Springer-Verlag, 1994

Hänsel, R., Sticher, O. *Pharmakognosie – Phytopharmazie*. Springer, Heidelberg, 2007

Hausen, BM. On the occurrence of the contact allergen Primin and other quinoid compounds in species of the family of Primulaceae. *Arch Derm Res.* **261**, 311-21. 1978

Hegnauer, R. *Chemotaxonomie der Pflanzen*. Birkhäuser, Basel, 1969

Herre, E. Die diuretische Wirkung der in Naturheilkunde und Volksmedizin angewandten harntreibenden Mittel. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **184**, 710-5. 1937

Hostettman, K., Marston, A. *Saponins*: Cambridge: Cambridge University Press. 1995

Lohmann, K., Reininger, E., Bauer, R. Screening of European anti-inflammatory herbal drugs for inhibition of cyclooxygenase -1 and -2 [Poster]. In: Abstracts of 3rd International Congress on Phytomedicine. Munich, Germany, 11 – 13 October 2000; 7 (Suppl 2): 99 (Poster P-91).

Madaus, R. *Lehrbuch der biologischen Heilmittel*, Thieme, Leipzig, 1938

Margineanu, C., Cucu, V., Grecu, L., Parvu, C. Die Anticandida Wirkung der Primula Saponine. *Planta Med.* **30**, 35-8, 1976

McGuffin, M., Hobs, Ch., Upton, R., Goldberg, A. *Botanical safety handbook*. CRC Press, Boca Raton, 1997

Nauert, Ch., Bentley, Ch., Fiebich, BL. In vitro Untersuchungen zur mukolytischen Wirkung einer fixen Kombination von Thymian und Primula. Kongressband Phytopharmaka Phytotherapie. S31. Berlin. 2005

Nauert, Ch., Grünwald, HJ. Wirksamkeit und Verträglichkeit flüssiger Darreichungsformen einer fixen Kombination von Thymian und Primula bei Kindern mit acuter Bronchitis. Kongressband Phytopharmaka Phytotherapie. Berlin S31, 2005

Oakenfull, D. Saponins in food – a review. Food Chemistry. **7**, 19-40. 1981

Oswiecimska, M., Sendra, J., Janeczko, Z. Antimitotic activity of saponin fractions and extracts from *rx primulae*, *rx saponariae* and *sem hippocastani*. Pol J Pharmacol Pharm. **27**, 349-54. 1975

Rao, GS., Sinsheimer, JE., Cochran, KW. Antiviral activity of triterpenoid saponins containing acylated β -amyrin aglycones. J Pharm Sci. **63**, 471-3. 1974

Steinegger, E., Hänsel, R. Primulasaponine und Primelwurzel. In: Pharmakognosie, 5th ed. Berlin: Springer Verlag. 210-1. 1992

Sufka, KJ., Roach, T., Chambliss, WG., Broom, SL., Feltenstein, MW., Wyandt, CM., Zeng, L. Anxiolytic properties of botanical extracts in the chick social separation-stress procedure. Psychopharmacology. **153**: 219-24, 2001

Thieme, H., Winkler, HJ. Über Vorkommen und Akkumulation von Phenolglykosiden in der Familie der Primulaceen Pharmazie **26**, 434-6. 1971

Tschesche, R., Wulff, G. Über die antimikrobielle Wirksamkeit von Saponinen. Z Naturforsch **20b**, 543-6. 1965

Tschesche, R., Wulff, G. Chemie und Biologie der Saponine. In: Herz W, Grisebach H, Kirby GW, editors. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, **Volume 30**, 461-606. Vienna-New York: Springer-Verlag, 1973

Tschesche, R., Ballhorn, L. Protoprimulagenin A als Aglykon des Hauptsaponins von *Primula elatior*. Phytochemistry **12**, 305-6, 1975

Tschesche, R., Wagner, R., Widera, W. Saponine aus den Wurzeln von *Primula elatior*. Konstitution eines Nebensaponins und Revision der Uckerkette des Hauptsaponins. Liebigs Ann Chem, 993-1000, 1983

Vogel, G. Zur Pharmakologie von Saponinen. Planta Med. **11**, 362-76. 1963

Walthelm, U., Ditrich, K., Gelbrich, G., Schöpke, Th. Effects of saponins on the water solubility of different model compounds. Planta Med **67**, 49-54. 2001

Weiß, RF. Lehrbuch der Phytotherapie 7th ed., Stuttgart Hippokrates 1991

Wichtl, M., Schäfer-Korting, M. Primelwurzel. In: Hartke K, Hartke H, Mutschler E, Rücker G, Wichtl M, editors: DAB10 – Kommentar. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1991:P92

Wichtl, M., Neubeck, M. Primelwurzel – *Primulae radix*. In: Hartke K, Hartke H, Mutschler F, Rücker G and Wichtl M, editors. Kommentar zum Europäischen Arzneibuch. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Eschborn: Govi – Verlag, 1999 (12. Lfg.): P 93

Wichtl, M. *Primulae radix*. In: Wichtl M, editor: Herbal drugs and Phytopharmaceuticals. Medpharm Scientific Publishers. 472-4. Stuttgart, 2004

Wichtl, M. Commentary to the Europ. Pharmacopoeia, Wiss. VerlagsgesmbH, Stuttgart, 2005

Wolters, B Die Verbreitung antibiotischer Eigenschaften bei Saponindrogen. Dtsch Apoth Ztg. **106**, 1729-33. 1966

Weyers, W. Phytotherapie in der Behandlung extraartikulärer Rheumaerkrankungen. *Therapiewoche Schweiz*;8. **11**, 832-8. 1992

Wiesner, J. Die Rohstoffe des Pflanzenreichs. Wilhelm Engelmann. Leipzig, 1928

Further references, which have been evaluated but not included into the assessment report

	comment
Ahmad, VU., Sultana, V., Arif, S., Saqib, QN. Saponins from <i>Primula denticulate</i> . <i>Phytochemistry</i> 27 , 304-6, 1988	no relevance
Badmaev, V., Nowakowski, M. Protection of epithelial cells against influenza A virus by plant derived biological response modifier Ledretan-96 <i>Phytother Res</i> 14(4) , 245-9, 2000	data not relevant, combination of 23 extracts
Budzianowski, J., Morozowska, M., Wesolowska, M. Lipophilic flavones of <i>Primula veris</i> from field cultivation and in vitro cultures. <i>Phytochemistry</i> 66 , 1033-9, 2005	only leaves, not relevant for underground organs
Cebo, B., Krupinska, J., Sobanski, H., Mazur, J., Czarnecki, R. Pharmacological properties of saponin fractions from Polish crude drugs: <i>Saponaria officinalis</i> , <i>Primula officinalis</i> , and <i>Aesculus hippocastanum</i> . <i>Herba Polon.</i> 22 , 154-62, 1976	Effects of direct application on isolated organs
Dinand, P. <i>Handbuch der Pflanzenkunde</i> , Schreiber, Esslingen. 1921	
Drozd, B. Schwankungen des Saponingehalts und der hämolytischen Aktivität bei <i>Saponaria officinalis</i> , <i>Primula officinalis</i> , <i>Polemonium coeruleum</i> und <i>Glycyrrhiza glabra</i> . <i>Pharmazie</i> 19 , 538-40, 1961	Saponon content during vegetation period
Fintelmann, V., Weiß, RF. <i>Lehrbuch der Phytotherapie</i> , Hippokrates, Stuttgart, 2002	no changes to Weiß RF 1991
Frigot, P., Goris, A. New studies on the composition of essences of the underground organs of various <i>Primula</i> species. <i>Ann Pharm Fr</i> 26 , 287-90, 1968	Analytical method out-of-date
Gilg, E., Brandt, W., Schürhoff, PN. <i>Lehrbuch der Pharmakognosie</i> , Springer, Berlin, 1927	no further information
Glasl, H., Ihrig, M. Quantitative Bestimmung von Triterpensaponinen in Drogen. <i>Pharm. Ztg</i> 129 , 2619-22. 1984	new TLC-method
Goris, A., Frigot, P. New analysis of various volatile oils of the roots of primrose. <i>Ann Pharm Fr</i> 26 , 123-9. 1968	Analytical method out-of-date
Goris, A., Frigot, P. Composition of the oil extracted from the underground organs of <i>Primula elatior</i> . <i>Ann Pharm Fr</i> 32 , 233-6. 1974	Analytical method out-of-date
Greco, L., Cucu, V. Saponine aus <i>Primula officinalis</i> und <i>P. elatior</i> . <i>Planta Med.</i> 27 , 247-53. 1975	Analytical method out-of-date
Hahn-Deinstrop. E., Koch, A., Müller, M. HPTLC measured values of primula saponins in extracts of <i>Primulae radix</i> : a comparison after derivatization between handspraying, dipping and autospraying. <i>Chromatographia</i> 51 (Suppl.), S302-S304. 2000	very specific analytical details
Harborne, JB. Comparative biochemistry of the flavonoids-VII: Correlations between flavonoid pigmentation and systematics in the family primulaceae. <i>Phytochemistry</i> 7 , 1215-30. 1968	aerial parts
Jentsch, K., Kubelka, W., Kvarda, B. Untersuchungen über den Saponingehalt von <i>Radix Primulae veris</i> im Verlauf mehrjähriger Kultur. <i>Sci Pharm</i> 41 , 162-5. 1973	Analytical method out-of-date; saponin content during cultivation
Kartnig, Th., Ri, CY. TLC studies on sugar components of saponins from the roots of <i>Primula veris</i> and <i>P. elatior</i> . <i>Planta Med</i> 23 , 379-80. 1973	Analytical method out-of-date
Kartnig, Th., Ri, CY., Wegschaidner, O. Untersuchungen über die Aufbereitung und die Stabilität von Saponindrogen. <i>Planta Med.</i> 22 , 127-35, 1972	correlation storage and saponin content

März, R., Chibanguza, G. Ein Beitrag zur Pharmakologie und Toxikologie einer Drogenkombination und ihrer Einzeldrogen <i>Planta Med</i> 45(3) ,11. 1982	Abstract of poster, publication see Chibanguza (1984)
Mazurek, I. Die Wertbestimmung der Saponine im DAB 7. <i>Pharmazie</i> 9 , 310-25. 1954	Investigations about the haemolytical index
Mestenhauser, A. The culture of <i>Primula veris</i> : correlations between the saponin and the starch content of the root. <i>Pharmazie</i> 16 , 45-9. 1961	Analytical method out-of-date
Morozowska, M. Vegetative development, flowering, fruiting and saponin content in cultivated cowslip (<i>Primula veris</i>) plants. <i>Herba Pol</i> 50(2) , 28-35. 2004	details on morphology, saponin content during vegetation period
Müller, A., Ganzera, M., Stuppner, H. Analysis of phenolic glycosides and saponins in <i>Primula elatior</i> and <i>Primula veris</i> by liquid chromatography, evaporative light scattering detection and mass spectrometry. <i>J. Chromatogr. A</i> 1112(-2) , 218-23. 2006	Simultaneous detection of saponins and phenolic glycosides
Pieroni, A., Dibra, B., Grishaj, G., Grishaj, I., Macai, SG. Traditional phytotherapy of the Albanians of Lepushe, Northern Albanian Alps. <i>Fitoterapia</i> 76 , 379-99. 2005	Not in EU. Flowers for stomach ache and flu.
Primorac, M., Sekulovic, D., Antonic, S. In vitro determination of the spermicidal activity of plant saponins <i>Pharmazie</i> 40(8) , 585. 1985	not relevant
Siems, K., Jaensch, M., Jakupovic, J. Structures of the two saponins isolated from commercially available root extract of <i>Primula</i> sp. <i>Planta Med</i> 64(3) , 272-4. 1998	Plant source not defined
Tschesche, R., Tjoa, BT., Wulff, G. Triterpenes XXI. Sapogenins from roots of <i>Primula veris</i> . <i>Liebigs Ann Chem</i> 696 , 160-71, 1966	Acid hydrolysis of saponins
Wagner, H., Reger, H. <i>Radix Primulae-Extrakte: HPLC-Analyse</i> . <i>Deutsch. Apoth. Ztg</i> 126 , 1489-93. 1986	First application of the 'new' HPLC for standardization of <i>Primula</i> root
Waller, GR., Yamasaki, K. <i>Saponins used in traditional and modern medicine</i> . Plenum Press New York. 1995	Summary of data, original data considered in AR
Warburg, O. <i>Die Pflanzenwelt</i> , Bibliographisches Institut, Leipzig., 1922	only botanical information
Zwaving, JH. The saponins of primrose and soapwort, well-known expectorants. <i>Pharm Weekbl</i> 106 , 629-48. 1971	review of the status in 1971