

FACHINFORMATION
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Retterspitz Bronchial

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 g Creme enthalten:

5,0 g Racemischer Campher

2,0 g Levomenthol

1,0 g Thymol

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ethanol, Cetylstearylalkohol, Cineol, Limonen, Citronellol, Linalool und Eucalyptusöl.

Dieses Arzneimittel enthält 45 mg Alkohol (Ethanol) pro 1 g Creme.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Zur äußeren Anwendung bei Erkältungskrankheiten der Luftwege (wie Schnupfen, Heiserkeit und unkomplizierter Bronchialkatarrh).

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet dreimal täglich einen etwa 5 cm langen Strang der Creme auf die Haut von Brust, Rücken und Flanken auftragen und mit den Händen einreiben, bis die Creme restlos von der Haut aufgenommen ist. Nach der Anwendung sind die Hände gründlich zu reinigen.

Kinder

Kindern unter 5 Jahren nur den Rücken einreiben.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe, Cineol, Limonen, Citronellol, Linalool oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Wegen des Gehalts an Campher, Menthol und Cineol (im Eucalyptusöl) nicht bei Säuglingen und Kindern bis zu 2 Jahren.
- Bei Asthma bronchiale und Keuchhusten, sowie Pseudokrupp und anderen Atemwegserkrankungen, die mit einer Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen, kann das Einatmen zur Verkrampfung der Bronchialmuskulatur führen.
- Bei Haut- und Kinderkrankheiten mit Exanthem sowie auf geschädigter Haut, z.B. bei Verbrennungen.
- Nicht in unmittelbarer zeitlicher Abfolge nach hautreizenden Pflastern anwenden.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung

Nicht in die Augen bringen. Nicht in der Nähe von Schleimhäuten anwenden.

Nach der Anwendung Hände waschen.

Kindern unter 5 Jahren nur den Rücken einreiben.

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält Duftstoffe mit Limonen, Citronellol und Linalool. Diese können allergische Reaktionen hervorrufen.

Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen, aufgrund des Ethanolgehalts in der Creme.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionen sind keine bekannt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkung auf Schwangerschaft und embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Die Reproduktionstoxizität der einzelnen Wirkstoffe von *Retterspitz Bronchial* ist ebenfalls nicht ausreichend geklärt. *Retterspitz Bronchial* sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Die Sicherheit einer Anwendung von *Retterspitz Bronchial* während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Es liegen aber keine konkreten Hinweise dafür vor, dass durch die Anwendung von *Retterspitz Bronchial* der normale Verlauf der Schwangerschaft gestört wird, oder dass ein Schaden für das ungeborene Kind entstehen könnte.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Wirkstoffe aus *Retterspitz Bronchial* in die Muttermilch übergehen und zu unerwünschten Wirkungen beim gestillten Kind führen. Daher sollte *Retterspitz Bronchial* nicht in der Stillzeit angewendet werden.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Retterspitz Bronchial hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Bei Inhalation (auch nach äußerer Einreibung) sind Reizerscheinungen an Haut und Schleimhäuten, Hustenreiz und Verstärkung eines Bronchospasmus möglich.

Die Inhalation (auch Einatmung der Dämpfe nach äußerer Einreibung) kann selber Symptome wie Stridor, Dyspnoe und obstruktive Atembeschwerden auslösen.

Es kann reflektorisch über einen Bronchospasmus zu asthmaähnlichen Zuständen bis hin zum Atemstillstand kommen.

Halluzinationen sind in Einzelfällen berichtet worden. Kontaktekzeme und andere Überempfindlichkeiten der Haut sind möglich.

Bei äußerer, großflächiger Anwendung kann es zu Vergiftungserscheinungen kommen, wie z.B. Nierenschäden und Schäden des zentralen Nervensystems (ZNS), z.B. bei Campher.

Versehentlicher Schleimhautkontakt führt zu temporären Reizerscheinungen.

Limonen, Citronellol und Linalool können allergische Reaktionen hervorrufen.

Kinder

Campherhaltige Salben sollen bei Kindern mit erhöhtem Risiko des Auftretens von Krampfanfällen nicht angewendet werden.

Campher, Menthol und Cineol können bei Säuglingen und Kindern bis zu 2 Jahren einen Laryngospasmus hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung zur äußeren Anwendung bzw. zur Inhalation ist mit Überdosierungserscheinungen nicht zu rechnen.

Bei versehentlicher Einnahme (Verschlucken) treten infolge der schleimhautreizenden Eigenschaften in der Regel Übelkeit und Erbrechen, gegebenenfalls auch Durchfall auf.

Bei externer Anwendung und Überdosierung sind Symptome wie Herzjagen, Hitzegefühl, Schwäche, Mundtrockenheit, Durchfall und Fieber in seltenen Fällen aufgetreten.

Bei äußerer, nicht bestimmungsgemäßer, großflächiger Anwendung können Vergiftungserscheinungen auftreten, z.B. Nierenschäden und Schäden des Zentralen Nervensystems (ZNS).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Husten- und Erkältungsmittel

ATC-Code: R05

Aufgrund seiner bronchosekretolytischen und bronchospasmolytischen Eigenschaften ist Campher bei katarrhalischen Erkrankungen der Atemwege indiziert [1]. Schäfer et al. [2] applizierten eine Salbe mit Campher als Hauptwirkstoff im Tierexperiment per Okklusivverband bzw. per intratrachealer Insufflation und bestimmten nach 1, 2 und 3h die Menge an Bronchialsekret. Resultate: Jeweils signifikante Sekretzunahme mit Maximum zum Messzeitpunkt t = 2 h.

Menthol dient der adjuvanten Therapie von Katarrhen der oberen Luftwege, wobei nur für die topische Applikation ausreichendes Erkenntnismaterial vorliegt. Die Anwendung von Menthol vermittelt das angenehm empfundene Gefühl einer erleichterten Durchatmung, was auf die Erregung von Kälterezeptoren der Schleimhäute zurückgeführt wird [3]. An Atemwegsepithelzellkulturen zeigten Chiyotani et al. [4], dass Menthol – nicht jedoch dessen Struktur-analogon Menthon bzw. Cyclohexanol – elektrophysiologische Reize setzt. Dies könnte sich (via Chlorid-Efflux) positiv auf den mukoziliären Transport auswirken, folgerten die Autoren. Dass Menthol auch eine direkte antitussive Wirkung hat, demonstrierten Laude et al. [5] am Meerschweinchen und Morice et al. [6] am Menschen. Dabei fungierten Luft sowie je ein aromatisch riechendes, aber unwirksames Inhalat (Cineol bzw. ätherisches Kiefernöl) als Placebokontrolle. Resultat aus [5]: Bereits in der geringen Konzentration von 10 µg pro Liter Luft reduzierte Menthol die experimentelle Hustenhäufigkeit um 30 %.

Der BGA-Monographie „Thymi herba“ [7] zufolge sind Thymian-Zubereitungen indiziert bei Bronchitis, Keuchhusten sowie bei Katarrhen der oberen Luftwege. Die Monographie fordert einen Mindestgehalt an ätherischem Öl bzw. an den Phenolderivaten Thymol und Carvacrol. Nach dem Arzneibuch-Kommentar [8] ist das ätherische Öl – mit der Hauptkomponente Thymol beim Arzneibuch-Chemotyp – der bronchotrop wirksame Bestandteil des Thymiankrautes. Zur Pharmakodynamik dieses Phenolderivats gibt es folgende Erkenntnisse: Thymol zählt zu den am stärksten antibakteriell wirkenden Komponenten ätherischer Öle [9]. Es hemmt nachweislich pathogene mikrobielle Invasoren der oberen Atemwege [10], stimuliert

die Aktivität des Flimmerepithels [11] und zeigt in vitro antispasmodische Effekte [12]. Bereits im mikromolaren Konzentrationsbereich inhibiert Thymol das Schlüsselenzym des Entzündungsstoffwechsels, die Cyclooxygenase, nahezu quantitativ [13].

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Bereits 1940 gelang Strähli [14] der Nachweis, dass topisch applizierte ätherische Öle percutan resorbiert werden. Alle neun von ihm getesteten ätherischen Öle waren nach Ablauf einer spezifischen Latenzzeit ($\frac{1}{2}$ bis 2 h) in der Expirationsluft detektierbar. Nachstehend eine Auswahl jüngerer Kinetikstudien: Gallicano et al. [15] applizierten 6 g einer 20 %igen Campher-in-Öl-Zubereitung bei Pferden epicutan. 20 min später erschien der Campher im Plasma und blieb 12 h detektierbar. Yano et al. [16] verabreichten haarlosen Mäusen radioaktiv markiertes Menthol per Okklusivverband. Nach 2 h war die maximale Menthol-Konzentration im Plasma und den meisten Geweben erreicht. Binnen 48 h wurden von der applizierten Menge 56 % renal und 3 % fäkal eliminiert. Austgulen et al. [17] studierten Thymol an der Ratte. Sie fanden eine nahezu quantitative Ausscheidung der oral verabreichten Dosis im 24-Stunden-Urin.

Die Metabolisierung von Thymol, Menthol und Campher umfaßt die Oxidation von Methylresten ($R-CH_3 \rightarrow R-CH_2OH \rightarrow R-COOH$) und anderer bevorzugter C-Atome sowie die Glucuronidierung bzw. Sulfatierung einer (nativ vorhandenen oder neu entstandenen) Hydroxylgruppe. Der Grad der Metabolisierung variiert allerdings je nach Substanz [17 – 20].

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Campher, Menthol bzw. Thymol ist für Erwachsene relativ gering. Nach mißbräuchlicher Einnahme von 6 bis 10 g Campher traten Halluzinationen und psychomotorische Erregung auf [20]. Orale Megadosen von Menthol (6 bis 9 g) verursachten Übelkeit und Kälteempfinden [3]. Thymol-Dosen über 4 g können Nausea und gastrointestinale Beschwerden induzieren [21]. Zum Vergleich: Phenol – welches sich vom Thymol durch das Fehlen der Ringsubstituenten (Methylrest bzw. Isopropylrest) unterscheidet – ist bereits in 1-g-Dosen für Erwachsene giftig [8]. Auch Mutschler [22] betont den positiven toxikologischen Aspekt, dass Thymol 4-fach sicherer ist als das unsubstituierte Derivat.

Cave Kinder: Hier kann die Ingestion von 1 g Campher oder 2 g Menthol im Extremfall fatale Folgen haben [8]. Bei Kleinkindern und Säuglingen können Laryngospasmen auftreten, wenn Menthol konzentriert eingeatmet wird, z.B. bei nasaler Applikation [3]. Czygan et Hänsel [23] erwähnen Laryngospasmen auch in Zusammenhang mit der Anwendung von Thymianöl im Nasenbereich von Säuglingen und Kleinkindern. Sie weisen allerdings darauf hin, dass derartige „Reflexgeschehen“ auch von zahlreichen anderen ätherischen Ölen ausgelöst werden.

Sonstige Erkenntnisse zur Toxikologie der Wirkstoffe

Buchbauer et al. [24] zufolge ist Campher weder kanzerogen noch sensibilisierend. Untersuchungen zur Embryotoxizität des Camphers wurden von Navarro et al. [25, 26] durchgeführt. Resultate: Campher wirkt nicht embryotoxisch im gesamten Prüfdosisbereich (Kaninchen: 50 und 400 mg/kg; Ratte: 100 und 800 mg/kg).

Im Lymphozytentest verursacht Menthol keine Erhöhung der Schwesterchromatid-Austauschrate [27]. Geringgradige Leberveränderungen beobachteten Thorup et al. [28] bei Ratten, die Menthol-Tagesdosen zwischen 200 und 800 mg/kg über 4 Wochen erhalten hatten. Man sollte jedoch die Relation bedenken: Einem 75 kg schweren Menschen wären bei entsprechender Medikation täglich 15 bis 60 Gramm Menthol verabreicht worden!

Bei oraler Applikation von Eucalyptusöl traten bei Ratten Depressionen der vitalen Funktionen und Koma auf. Bei Toxizitätsstudien an Ratten und Mäusen wurden bei oral verabreichten Dosen bis zu 1200 mg Cineol/kg pro Tag keine spezifische kumulative Organtoxizität festgestellt. Bei Menschen äußern sich akute Vergiftungen mit Eucalyptusöl in zentralnervösen Störungen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Material

Bisherige In-vitro-Untersuchungen ergaben keine relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potential von Campher und Menthol. Bisherige Untersuchungen zur genetischen Toxikologie von Eucalyptusöl verliefen negativ. Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität von Campher, Menthol und Eucalyptusöl liegen nicht vor. Bisherige In-vitro- und In-vivo-Tests zur genetischen Toxikologie ergaben für Thymol bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potential.

Reproduktionstoxikologie

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität von *Retterspitz Bronchial* liegen nicht vor. Campher und Menthol zeigen keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen: Eucalyptusöl war in einer Studie an der Maus nicht embryotoxisch. Fertilitätsstudien oder Peri/Postnatalstudien wurden für Campher oder Menthol nicht durchgeführt. Thymol wurde tierexperimentell nicht auf Reproduktionstoxizität untersucht. Thymol wirkte – im Gegensatz zum Phenolderivat Hydroxytyrosol – weder mutagen auf *Salmonella typhimurium* („Ames-Test“) [29] noch schädigend auf DNA unter prooxidativen Systembedingungen [30].

Erkenntnisse zur Unbedenklichkeit des Fertigarzneimittels

Während der seit 1958 stattfindenden „Post-Marketing-Surveillance“ (=Vertriebsüberwachung) des Vorläuferpräparates RETTERSPIZ QUICK wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang registriert. Die Ergebnisse der „RE-BRONCH-Studie“ (s.o.) lassen auf eine mindestens ebenso große Verträglichkeit des Nachfolgepräparates schließen. In Bezug auf Lokalverträglichkeit ist *Retterspitz Bronchial* sogar noch günstiger zu bewerten, da der Wirkstoff Arnikatinktur nicht mehr enthalten ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Phenoxyethanol, Citronensäure-Monohydrat, Ethanol, Cetylstearylalkohol, Isopropylpalmitat, Oleyloleat, Dickflüssiges Paraffin, Octadecylheptanoat-Octadecyloctanoat (7:3), Macrogolcetylstearylether, Natriumhydroxid, Glycerol (mono/di/tri)(adipat/ alkanooat/ isostearat), Eucalyptusöl, Fichtennadelöl, Latschenkiefernöl, Gereinigtes Wasser, Weiße Vaseline.

6.2. Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind nicht bekannt

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tube nicht über 25 °C lagern und geschützt vor direkter Sonneneinstrahlung aufbewahren. Nach jeder Entnahme von Creme sofort wieder fest verschließen. Nach Anbruch der Tube soll der Inhalt binnen 6 Wochen aufgebraucht werden.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Creme in Tuben zu 40 g.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Leere oder angebrochene Tuben nicht in den Hausmüll geben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Retterspitz GmbH & Co. KG
Laufer Str. 17 – 19
D-90571 Schwaig
www.retterspitz.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6283239.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Apothekenpflichtig

LITERATUR

- [1] Monographie: Camphora (Campher). Bundesanzeiger Nr. 228 vom 05.12.1984.
- [2] Schäfer D., Schäfer W., Pharmakologische Untersuchungen zur broncholytischen und sekretolytisch-expektorierenden Wirksamkeit einer Salbe auf Basis von Menthol, Campher und ätherischen Ölen. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 31/1 (1981) 82-86.
- [3] Monographie: Menthol. Bundesanzeiger Nr. 161 vom 26.08.1994.
- [4] Chiyotani A., Tamaoki J., Takeuchi S., Kondo M., Isono K., Konno K., Stimulation by menthol of Cl⁻ secretion via a Ca²⁺-dependent mechanism in canine airway epithelium. *Br. J. Pharmacol.* 112/2 (1994) 571-575.
- [5] Laude E.A., Morice A.H., Grattan T.J., The antitussive effects of menthol, campher and cineole in conscious guinea pigs. *Pulm. Pharmacol.* 7/3 (1994) 179-184.
- [6] Morice A.H., Marshall A.E., Higgins K.S., Grattan T.J., Effect of inhaled menthol on citric acid induced cough in normal subjects. *Thorax* 49/10 (1994) 1024-1026.
- [7] Monographie: Thymi herba (Thymiankraut). Bundesanzeiger Nr. 228 vom 05.12.1984.
- [8] Hartke K., Hartke H., Mutschler E., Rücker G., Wichtl. M. *Arzneibuch-Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Deutschen / Europäischen Arzneibuch 1997.* Wiss. Verlagsges.mbH Stuttgart, Govi Verlag Frankfurt 1998.
- [9] Valet J., Zur antibakteriellen Wirksamkeit ätherischer Ölkomponenten: Wirkung auf das Wachstum und die Sauer-stoffaufnahme von *Micrococcus luteus*. Diplomarbeit Erlangen 1990.
- [10] Didry N., Dubreuil L., Pinkas M., Antimicrobial activity of thymol, carvacrol and cinnamaldehyde alone or in combination. *Pharmazie* 48/4 (1993) 301-304.
- [11] Schilcher H., Ätherische Öle – Wirkungen und Nebenwirkungen. *Deutsche Apotheker Zeitung* Nr. 29, 1984.
- [12] VanDen Broucke C.O., Lemli J.A., Antispasmodic activity of *Origanum compactum*. Part 2. Antagonistic effect of thymol and carvacrol. *Planta Med.* 45 (7/1982) 188-190.
- [13] Wagner H., Wierer M., Bauer B., In-vitro-Hemmung der Prostaglandinbiosynthese durch etherische Öle und phenolische Verbindungen. *Planta Medica* 1986, 184-187.
- [14] Strähli W., Inaugural-Dissertation Bern 1940.
- [15] Gallicano K.D., Park H.C., Young L.M., A sensitive liquid chromatographic procedure for the analysis of camphor in equine urine and plasma. *J. Anal. Toxicol.* 9/1 (1985) 24-30
- [16] Yano T., Wada M., Higo N., Saita M., Percutaneous absorption of l-menthol in hairless mice. *Iyakuhin Kenkyu* 22/2 (1991) 220-224
- [17] Austgulen L.T., Solheim E., Scheline R.R., Metabolism in rats of p-cymene derivatives: carvacrol and thymol. *Pharmacol. Toxicol.* 61/2 (1987) 98-102.
- [18] Madyastha K.M., Srivatsan V., Studies on the metabolism of l-menthol in rats. *Drug Metab. Dispos.* 16/5 (1988) 765-772.

- [19] Yamaguchi T., Caldwell J., Farmer P.B., Metabolic fate of 3H-l-menthol in the rat. *Drug Metab. Dispos.* 22/4 (1994) 616-624.
- [20] Köppel C., Tenczer J., Schirop T., Ibe K., Camphor poisoning. Abuse of camphor as a stimulant. *Arch. Toxicol.* 51/1 (1982) 101-106.
- [21] Steinegger E., Hänsel R., *Pharmakognosie*, Springer Verl. Berlin, 5. Aufl. 1992.
- [22] Mutschler E., *Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 7. Aufl. 1996.
- [23] Czygan F.C., Hänsel R., Thymian und Quendel, *Arznei- und Gewürzpflanzen*. *Z. Phytotherapie* 14 (1993) 104-110.
- [24] Buchbauer G., Spreitzer H., Frei H., Norbornanverbindungen in der pharmazeutischen Forschung. *Die Pharmazie* 3 (1991) 161-170.
- [25] Navarro H.A., Price C.J., Marr M.C., Myers C.B., Heindel J.J., Final report on the developmental toxicity of d-camphor (CAS-Nr. 464-49-3) in the New Zealand White (NZW (trade name)) rabbits. Govt. Rep. Announcement & Index 05/1993.
- [26] Navarro H.A., Price C.J., Marr M.C., Myers C.B., Heindel J.J., Developmental toxicity evaluation of d-camphor (CAS-Nr. 464-49-3) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD (trade name)) rats on gestational day 6 through 15. Final study report and appendix. Govt. Rep. Announcement & Index 14/1992.
- [27] Murthy P.B.K., Ahmed M.M., Regu K., Lack of genotoxicity of menthol in chromosome aberration and sister chromatid exchange assays using human lymphocytes in vitro. *Toxicol. in vitro* 5/4 (1991) 337-340.
- [28] Thorup I., Wuertzen G., Carstensen J., Olsen P., Short term toxicity study in rats dosed with pulegone and menthol. *Toxicol. Lett.* 19/3 (1983) 207-210.
- [29] Aeschbach R., Loliger J., Scott B.C., Murcia A., Butler J., Halliwell B., Aruoma O.I., Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol. *Food Chem. Toxicol.* 32/1 (1994) 31-36.
- [30] Azizan A., Blevins R.D., Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemicals associated with the pungent properties of specific spices as revealed by the Ames Salmonella/microsomal assay. *Arch. Envir. Contam. Toxicol.* 28/2 (1995) 248-258.