



KOMMENTAR

zum EUROPÄISCHEN ARZNEIBUCH

Begründet von

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Horst Böhme †, Universität Marburg

Fortgeführt von

Prof. Dr. Klaus Hartke †, Universität Marburg

Dr. Helga Hartke, Marburg

Prof. Dr. Gerhard Rücker †, Universität Bonn

Prof. Dr. Max Wichtl †, Universität Marburg

Herausgegeben von

Prof. Dr. Franz Bracher, Universität München

Prof. Dr. Peter Heisig, Universität Hamburg

Prof. Dr. Peter Langguth, Universität Mainz

Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Universität Frankfurt a.M.

Prof. Dr. Tanja Schirmeister, Universität Mainz

Prof. Dr. Gerhard Scriba, Universität Jena

Prof. Dr. Elisabeth Stahl-Biskup, Universität Hamburg

Prof. Dr. Reinhard Troschütz, Universität Erlangen

Gesamtwerk mit 72. Aktualisierungslieferung 2023

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Govi – ein Imprint der Avoxa Mediengruppe

10.6/2.08.26.00

2.8.26

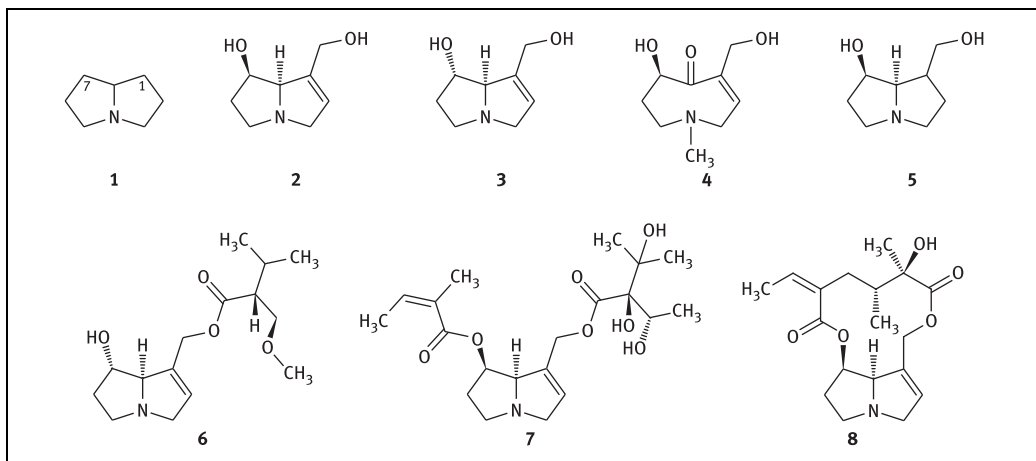
Pyrrolizidinalkaloide als Verunreinigungen

Die Chemie und Biosynthese von Pyrrolizidinalkaloiden (PA) sind in Lit.^{1,2)} detailliert beschrieben. PA sind heterozyklische Esteralkaloide mit Pyrrolizidin (1; Hexahydro-1*H*-pyrrolizin) als Grundkörper. An C-1 steht eine Hydroxymethylgruppe, an C-7 eine Hydroxygruppe; man bezeichnet diese Grundstruktur als „Necinbasen“. Aufgrund struktureller Unterschiede am Pyrrolizidin unterscheidet man PA vom Retronecin- (2), Heliotridin- (3), Otonecin- (4) und vom Platynecin-Typ (5). Die Necinbasen sind mit verzweigten aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren – Necinsäuren genannt – verestert. Als solche sind z.B. die aus L-Isoleucin entstehenden Isomere Tiglinsäure/Angelicasäure zu finden; auch L-Threonin und Valin sind biosynthetische Vorläufer für weitere Necinsäuren. Dabei kann entweder nur die 7-Hydroxymethylgruppe verestert sein (Mono-Ester; Beispiel Heliotrin 6) oder zusätzlich die 1-Hydroxygruppe (offenkettiger Di-Ester; Beispiel Echimidin 7). Sind beide OH-Gruppen mit Necinsäuren verestert, können diese auch cyclisieren und bilden dann einen 11- bis 14-gliedrigen Ring (zyklischer Di-Ester; Beispiel Senecionin 8). Oft liegen die Pyrrolizidinalkaloide auch als *N*-Oxide vor, wobei sie als solche auch genuin in der Pflanze vorliegen.

PA schmecken sehr bitter und werden deshalb von Raupen einiger Schmetterlingsarten zur Abwehr von Fressfeinden gespeichert.

In der Natur sind Pyrrolizidinalkaloide weit verbreitet, in etwa 300 Pflanzenarten aus 13 Familien wurden bisher etwa 370 PA nachgewiesen (einschließlich der *N*-Oxide etwa 660)^{1,2)}. Ihr Verbreitungsschwerpunkt liegt bei den Asteraceae, und zwar in den Triben Senecioneae und Eupatorieae; auch in Boraginaceae (in allen Gattungen) und in der Gattung *Crotolaria* (Fabaceae) und in Orchidaceae kommen sie vor³⁾. Als Beispiele seien hier einige Pflanzen genannt, die als Nahrungsmittel oder als Arzneipflanzen genutzt werden bzw. wurden²⁾: Greiskraut (*Senecio*), Huflattich (*Tussilago*), Pestwurz (*Petasites*), Alkanna (*Alkanna*), Ochsenzunge (*Anchusa*), Beinwell (*Symphytum*), Borretsch (*Borago*), Hundszunge (*Cynoglossum*) und Steinsam (*Lithospermum*). Auch in zahlreichen TCM-Drogen ist mit dem Vorkommen von PA zu rechnen²⁾. Eine Tabelle in Lit.⁴⁾ listet das Vorkommen von PA in Salaten, Küchenkräutern, Gewürzen, in Tees, pflanzlichen Zusatzstoffen, in Pollen, Honig und Milch auf.

Viele Pyrrolizidinalkaloide sind hepatotoxisch, wobei folgende Strukturvoraussetzungen gegeben sein müssen^{1,2)}: 1) eine Doppelbindung in der 1,2-Position des Pyrrolizidinrings; 2) eine 1-Hydroxymethylgruppe am Pyrrolizidinring; 3) Veresterung der C-1-Hydroxymethylgruppe mit einer mindestens fünf C-Atome besitzenden, verzweigten Mono- oder Dicarbonsäure. Die höchste



Toxizität besitzen die zyklischen Di-Ester. Nach peroraler Zufuhr werden die PA resorbiert und zur Leber transportiert. Dort tritt eine Giftungsreaktion ein, indem sie über Zwischenstufen in mono- und bifunktionelle, hochaktive Alkylanzien mit Pyrrolidino-pyrrol-Grundkörper umgewandelt werden^{1,2)}. Als solche können sie mit nukleophilen Gruppen (OH-, SH-, NH₂-Gruppen) von Nukleinsäuren oder Proteinen Substitutionsreaktionen eingehen und dadurch u.a. DNA-Doppelstränge irreversibel vernetzen. Dies unterdrückt die Mitose und führt letztlich zum Untergang von Endothel und Leberparenchymzellen, was starke Leberschäden zur Folge hat. Betroffen sind die zentralen Läppchenzellen, die in großer Zahl zugrunde gehen, aber auch an den kleinen Ästen der Leberinnenvenen macht sich der toxische Effekt bemerkbar. Neue Erkenntnisse zur Toxizität der Pyrrolizidinalkaloide und deren Auswirkung auf die Risikoeinschätzung wird in einer Publikation detailliert beleuchtet, in der die Ergebnisse eines Pyrrolizidinalkaloid-Workshops zusammengefasst sind⁴⁾.

PA-haltige Drogen werden heute nicht mehr therapeutisch genutzt. Früher wurden die Schleimdrogen Huflattichblätter (*Tussilago farfara* L.; Asteraceae) und Pestwurzblätter (*Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn. B. Mey et Scherb.; Asteraceae) zur Behandlung akuter Katarrhe der Luftwege eingesetzt. Auf dem Markt sind diese beiden Drogen noch zu finden, wobei PA-freie Züchtungen im Einsatz sind. Beinwellwurzel (*Symphytum officinale* L.; Boraginaceae) wird heute nur noch äußerlich zur Behandlung von Prellungen, Zerrungen und Verstauchungen angewandt, allerdings werden auch dafür nur PA-arme Sorten verwendet oder zur Herstellung der Zubereitungen spezielle Abreicherungungsverfahren eingesetzt.

Als Folge der heutigen Erkenntnislage zur Toxikologie der Pyrrolizidinalkaloide⁵⁾ hat das *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) der *European Medicinal Agency* (EMA) im Juli 2021 ein aktualisiertes Statement⁶⁾ veröffentlicht, das Vorgaben und Empfehlungen enthält, was bei pflanzlichen Arzneizubereitungen mit toxischen Pyrrolizidinalkaloiden zu beachten ist; der Weg dorthin und die Inhalte werden in Lit.^{7,8)} ausführlich erklärt und kommentiert. Im Statement⁶⁾ wird für Erwachsene 1,0 µg PA pro Tag (p.o.) als Obergrenze festgelegt. Für die Anwendung bei Kindern

muss das Körpergewicht berücksichtigt werden: z. B. kann bei einem Körpergewicht von 20 kg eine perorale Aufnahme von 0,5 µg toxischer ungesättigter PA akzeptiert werden.

Obwohl Pyrrolizidinalkaloide eine niedrige Hautpenetration aufweisen⁹⁾, muss auch für die äußerliche Anwendung sichergestellt sein, dass die tägliche Aufnahme an toxischen, ungesättigten PA für Erwachsene unter 1,0 µg liegt. Höhere Gehalte in den Produkten werden akzeptiert, wenn durch Tierversuche oder durch Experimente an menschlichen Haut-Präparationen niedrige Absorptionsraten nachgewiesen werden konnten; dies gilt auch für die Anwendung bei Kindern (< 0,5 µg PA/Tag). PA-haltige Zubereitungen dürfen nur auf intakte Haut aufgetragen werden.

In seinem Statement⁶⁾ fordert das HMPC, dass das Arzneibuch eine Vorschrift publiziert, die eine angemessene Validierung von analytischen Methoden zur Quantifizierung von PA in pflanzlichen Arzneizubereitungen beinhaltet, was mit der vorliegenden Monographie in der Ph. Eur. 10.6 umgesetzt wurde. Dieses Allgemeine Kapitel beschreibt eine Spurenanalyse gezielter PA – 28 sind namentlich aufgeführt – in pflanzlichen Drogen, Drogenzubereitungen und pflanzlichen Arzneizubereitungen. Dabei geht es – wie vom HMPC gefordert – nicht um die Quantifizierung der PA in PA-haltigen Drogen, sondern um die Aufdeckung von PA-Verunreinigungen in Drogen. Diese Forderung basiert auf der Erkenntnis, dass es sich nicht vermeiden lässt, dass beim Erntevorgang der Arzneipflanzen PA-haltige Beikräuter wie das Gemeine Kreuzkraut (*Senecio vulgaris*; Asteraceae), die Sonnenwende (*Heliotropium europaeum*; Boraginaceae) oder das Acker-Vergissmeinnicht (*Myosotis arvensis*; Boraginaceae)³⁾ ins Erntegut gelangen. Dies ist sowohl bei der maschinellen Ernte zu beobachten als auch bei der Wildsammlung. Diese PA-haltigen Beikräuter enthalten bis 2% oder mehr PA³⁾; sie verbleiben im Erntegut, sodass sowohl in der Droge als auch in den entsprechenden Drogenzubereitungen und in den daraus hergestellten pflanzlichen Arzneimitteln mit PA-Gehalten gerechnet werden muss. Die PA-Konzentrationen sind in diesen Produkten zwar sehr gering, stellt jedoch gerade für die Analytik der quantitativen Bestimmung eine große Herausforderung dar.

In der Ph.-Eur.-Monographie wird für die Quantifizierung der Pyrrolizidinalkaloide eine validierte

HPLC-MS/MS Methode vorgegeben, wobei jeder Anwender diese Methode für sein Labor erneut validieren muss. Andere entsprechend empfindliche Analysenmethoden können eingesetzt werden, Voraussetzung ist ihre Validierung. Bei der vorgegebenen Methode handelt es sich um eine HPLC, gekoppelt mit einem Analysator aus drei hintereinander geschalteten Quadrupolen (Triple-Quadrupol-Massenspektrometer). Im ersten Quadrupol werden die Ionen nach ihrem m/z -Verhältnis getrennt, der zweite Quadrupol leitet die Ionen durch eine mit Inertgas gefüllte Kollisionszelle, wo sie durch Kollision mit den Gasmolekülen fragmentie-

ren; die Tochter-Ionen werden dann im dritten Quadrupol analysiert. Die Signalerfassung erfolgt durch SRM (selected reaction monitoring), womit der für die Untersuchungssubstanz charakteristische Zerfall eines Ions registriert wird; Details dazu siehe Lit.¹⁰⁾. Im Statement des HMPC⁶⁾ sind 28 toxische, ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide tabellarisch aufgeführt, die auch in die Prüfvorschrift der Ph. Eur. übernommen wurden und somit mit der vorgegebenen oder anderen validierten Methoden quantifiziert werden müssen.

E. Stahl-Biskup

Literatur

- 1) Hänsel/Sticher, 10. Aufl., S. 919–924 (2015).
- 2) E. Teuscher, U. Lindequist, M.F. Melzig, *Biogene Arzneimittel*, 8. Aufl., S. 542–545, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 2020.
- 3) H. Sievers, *Pharmakon* 9, 313–321 (2021).
- 4) D. Schrenk et al., *Planta Med.* 88, 98–117 (2022).
- 5) J. Wiesner, *Planta Med.* 88, 118–124 (2022).

- 6) www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids_en-0.pdf
- 7) B. Steinhoff, *Planta Med.* 88, 125–129 (2022).
- 8) B. Steinhoff, *Z. Phytother.* 41, S. 79–86 (2020).
- 9) A. Plaza et al., *Planta Med.* 88, 144–151 (2022).
- 10) Rücker/Neugebauer/Willems, S. 384–389 (2013).

Dexpanthenol

Dexpanthenolum

Allgemeine Angaben

Dexpanthenol (**1**; D-Panthenol) ist das Alkohol-Analogon der Pantothersäure (**2**), die Bestandteil von Coenzym A ist. Dexpanthenol wird auch zu den B-Vitaminen gerechnet; es ist ein Prodrug (Provitamin B5), das in vivo rasch zur Pantothersäure (Vitamin B5) oxidiert wird.

Dexpanthenol wird topisch u. a. zur Vorbeugung und Behandlung von Hauterkrankungen und zur Unterstützung der Wundheilung eingesetzt. Zur Prophylaxe und Therapie einer postoperativen Darmatonie wird die Substanz i. v. appliziert.

Die Substanz ist auch in der USP aufgeführt. Die Ph. Eur. beschreibt weiterhin das Calciumsalz der Pantothersäure, **Calciumpantothenat**.

In der Ph. Eur. 11.1 wurde die Herstellung der Referenzlösungen (b) und c) verändert und eine weitere Referenzlösung (d) zur Prüfung der Systemeignung eingeführt.

CAS-Nr.: 81–13–0

PubChem-Nr.: CID 131204

DrugBank-Nr.: DB095357

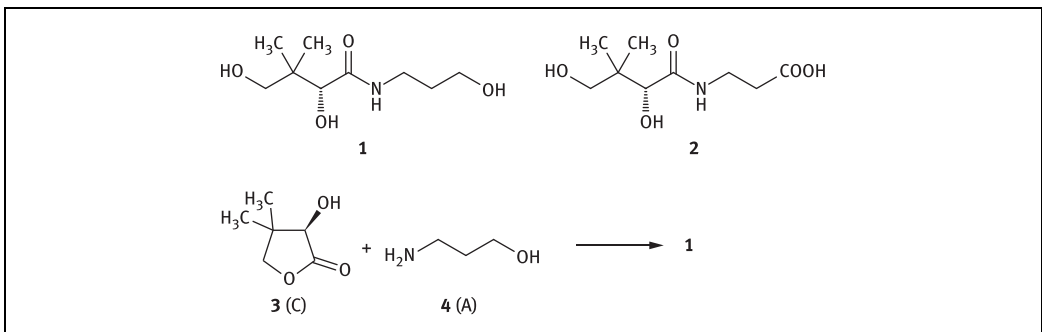
Darstellung: Dexpanthenol (**1**) lässt sich durch Erhitzen von (*R*)-Pantolacton [**3**, C; (*R*)- α -Hydroxy- β,β -dimethyl- γ -butyrolacton] mit 3-Aminopropanol (**4**, A) in Methanol herstellen¹⁾. Zur Synthese von **3** (C) siehe den Kommentar zu **Calciumpantothenat** (Ph. Eur.).

Stereochemie: Dexpanthenol (**1**) ist (*R*)-konfiguriert, in der Fischer-Projektion wird die Substanz der D-Reihe zugeordnet. Dexpanthenol dreht linear polarisiertes Licht im Uhrzeigersinn (rechtsdrehend). Das (*S*)-Enantiomer ist inaktiv, nur Dexpanthenol besitzt biologische Aktivität²⁾.

Stabilität/Lagerung: Im pH-Bereich von 3 bis 4 besitzen Dexpanthenol-Lösungen eine für normale Sterilisationszeiten und -temperaturen ausreichende Stabilität. Generell gilt, dass im pH-Bereich von 3 bis 5 Dexpanthenol-Lösungen deutlich stabiler sind als die Lösungen von Pantothersäure und ihren Salzen³⁾. Starke Säuren und Laugen führen zur hydrolytischen Spaltung³⁾. Die Substanz zersetzt sich bei Destillation³⁾.

Synonyme: D-Panthenol, D-(+)-Panthenol, Dextro-Panthenylalcohol, Provitamin B5

Arzneibuchnamen: Dexpanthenol (USP)



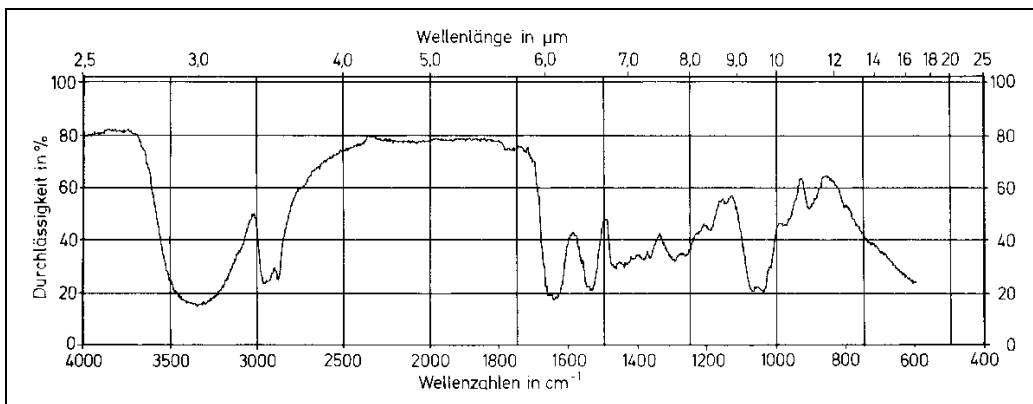


Abb. 1: IR-Spektrum von Dexpanthenol (Film)

Eigenschaften

In Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren fällt Dexpanthenol (**1**) als farblose bis schwach gelbliche, viskose Flüssigkeit oder als weißes, kristallines Pulver an⁴⁾. Der Schmelzbereich wird mit 34 bis 46 °C angegeben⁴⁾. Die Dichte d_{20}^{20} beträgt etwa 1,2⁴⁾, der Brechungsindex $n_D^{20} = 1,4935$ ⁴⁾.

Dexpanthenol ist leicht löslich in Wasser, Ethanol und Methanol, schwer löslich in Dichlormethan und Diethylether³⁾.

Prüfung auf Identität

- Die Prüfung dient zur Unterscheidung vom Racemat und dem linksdrehenden (*S*)-Enantiomer. Aussagekräftiger wäre eine stereoselektive chromatographische Bestimmung, siehe auch die Reinheitsprüfung „Spezifische Drehung“.
- Vgl. Abb. 1. Die Substanz kann entweder direkt mittels ATR-Technik vermessen oder zur Messung im Transmissionsmodus als ethanolische Lösung auf einen KBr-Pressling aufgetragen werden. Das IR-Spektrum zeigt nur relativ breite Banden.
- Die Detektion auf der DC-Platte erfolgt mit Hilfe der für Aminosäuren verwendeten Ninhydrin-Reaktion, die auch mit anderen primären Aminen in analoger Weise positiv ausfällt⁵⁾.

Andere Identitätsprüfungen: Durch saure Hydrolyse entsteht Pantolacton (**3**, C), das in alkalischer Lösung mit Hydroxylamin zur Hydroxamsäure kondensiert wird, die in saurer Lösung mit

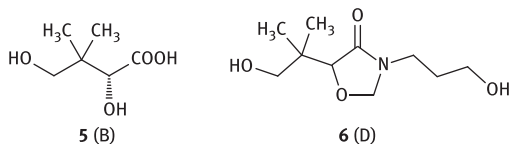
Eisen(III)-Ionen die typische purpurrote Färbung zeigt (USP). Dexpanthenol bildet wie Pantothen-säure in alkalischer Lösung mit Kupfer(II)-Ionen einen blauen Komplex (USP). Zum ¹H-NMR-Spektrum siehe Lit.⁴⁾.

Prüfung auf Reinheit

pH-Wert: Der pH-Wert der wässrigen Lösung der Substanz ist stark vom Grad der Kontamination mit 3-Aminopropanol (**4**, A) abhängig. Eine wässrige Lösung von reinem Dexpanthenol hat einen pH-Wert von etwa 5.

Spezifische Drehung: Die USP fordert eine spezifische Drehung von +29 bis +31,5 ($c = 50$ mg/ml; in Wasser). Zur Trennung der Panthenol-Enantiomere sowie zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit sind GC^{-6,7)}, HPLC^{-8,9)} und SFC-Verfahren¹⁰⁾ beschrieben.

Verunreinigung A und andere Aminobestandteile: 3-Aminopropanol (**4**, A) und weitere Amine werden durch Titration im nichtwässrigen Medium mit 0,1 M-Perchlorsäure unter potentiometrischer Endpunktanzeige erfasst. Bezogen auf 3-Aminopropanol (**4**, A) dürfen maximal 1,0% Amine vorhanden sein. Die USP lässt in wässriger Lösung mit 0,05 M-Schwefelsäure gegen Bomthymolblau titrieren. Der Grenzwert beträgt ebenfalls 1,0%. Für ein spektralphotometrisches Verfahren zur Bestimmung von 3-Aminopropanol (**4**, A) in Dexpanthenol nach Reaktion mit Ninhydrin siehe Lit.¹¹⁾



Verwandte Substanzen: Die Ph. Eur. prüft mit einem Gradienten-HPLC-Verfahren auf Pantolacton (3, C) und Pantonsäure (5, B; Pantonsäure) als spezifizierte Verunreinigungen und führt in der Transparenzliste das Oxazolidinon 6 (D) als weitere bestimmbare Verunreinigung auf. Die Systemeignung wird anhand der Auflösung zwischen den Peaks der beiden Verunreinigungen 5 (B) und 3 (C) sowie der Auflösung zwischen den Peaks des Pantolacton (3, C) und des Dexpanthenol (1) sowie anhand des Signal-Rausch-Verhältnisses einer verdünnten Lösung der Verunreinigungen 3 (C) und 5 (B) überprüft. Der Anteil an Pantolacton (3, C) darf maximal 1,0% betragen, der Anteil der Pantonsäure (5, B) maximal 0,5%. Weitere Verunreinigungen werden auf jeweils 0,10% begrenzt, in der Summe sind maximal 2,0% Nebenprodukte zulässig. Die USP führt keine Prüfung auf verwandte Substanzen auf.

Andere Reinheitsprüfungen: Die USP fordert einen Brechungsindex im Bereich von 1,495 bis 1,502 bei 20°C.

Gehaltsbestimmung

Die Bestimmung erfolgt durch Titration unter potentiometrischer Endpunktanzeige. Dabei wird Dexpanthenol (1) durch Erhitzen mit überschüssiger 0,1 M-Perchlorsäure zu Pantolacton (3, B) und 3-Aminopropanol (4, A) hydrolysiert und Letzteres protoniert. Anschließend wird eine ca. 0,11 M-Natriumacetat-Lösung in Essigsäure zugegeben. Die verbleibende Perchlorsäure protoniert Acetat-Anionen zu Essigsäure und der Überschuss an Acetat-Ionen wird abschließend mit 0,1 M-Perchlorsäure zurücktitriert. Im Blindversuch dient der Großteil der initial verwendeten Perchlorsäure zur Protonierung von Acetat zu Essigsäure, wo-

durch nur ein kleiner Überschuss an Acetat verbleibt, der in der anschließenden Titration mit Perchlorsäure erfasst wird. Der Mehrverbrauch bei der Titration der Probelösung ist dadurch verursacht, dass ein Teil der anfangs zugesetzten Perchlorsäure durch 3-Aminopropanol (4, A) neutralisiert wird und somit nicht mehr zur Acetat-Protonierung zur Verfügung steht. Die Differenz des Verbrauchs an 0,1 M-Perchlorsäure bei der Titration der Probelösung und des Verbrauchs bei der Titration des Blindversuchs ($\text{ml}_{\text{Probe}} - \text{ml}_{\text{Blindversuch}}$) entspricht der Menge des durch saure Hydrolyse im ersten Schritt gebildeten 3-Aminopropanol (4, A) und somit der Menge Dexpanthenol.

Andere Bestimmungsmethoden: Die USP hydrolysiert Dexpanthenol durch 5-stündiges Erhitzen am Rückfluss mit überschüssiger 0,1 M-Perchlorsäure und lässt den Überschuss mit 0,1 M-Kaliumhydrogenphthalat-Maßlösung gegen Kristallviolett zurücktitrieren. Die USP fordert die Gehaltsgrenzen 98,0 bis 102,0%.

Zur Bestimmung von Dexpanthenol in Reinsubstanz und pharmazeutischen oder kosmetischen Produkten sind nach Derivatisierung photometrische^{12–14)} und fluorimetrische Methoden^{14–16)} sowie Verfahren mittels GC^{17–19)}, HPLC^{20–27)} und CE²⁸⁾ beschrieben. Ein HPLC-Verfahren zur Bestimmung der In-vitro-Freisetzung der Substanz aus Wundverbänden findet sich in Lit.²⁹⁾

Metabolisierung

Dexpanthenol (1) wird enzymatisch zu Pantothen-säure (2) oxidiert²⁾, die weiter zu Coenzym A umgesetzt wird.

G. Scriba

Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakodynamik: Dexpanthenol wird im Körper zur Pantothersäure oxidiert. Diese ist Bestandteil des Coenzyms A, welches Essigsäure und Fettsäuren aktiviert und dadurch eine zentrale Bedeutung für den gesamten Stoffwechsel besitzt. Coenzym A ist sowohl am Abbau von Fetten, Kohlenhydraten und einer Reihe von Aminosäuren beteiligt als auch in die Biosynthese von Fettsäuren, Phosphatiden und Steroiden durch Bereitstellung aktivierter Essigsäurereste eingebunden. Der Tagesbedarf an Pantothersäure wird auf 4 bis 7 mg geschätzt, Mangelerscheinungen sind nicht bekannt.

Pharmakokinetik: Panthenol ist als Alkohol deutlich besser resorbierbar als Pantothersäure (siehe Formel 2), was besonders bei topischer Applikation von Bedeutung ist. Der überwiegende Teil der resorbierten Menge wird unverändert mit dem Urin und ein kleiner Teil mit den Faeces ausgeschieden.

Indikationen: Lokal zur Förderung der Epithelisierung und Beschleunigung der Wundheilung bei Brand- und Schürfwunden, Ulzera, bei Entzündungen der Mund-, Nasen- und Rachenschleimhaut und der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes; zur symptomatischen Behandlung von Austrock-

nungserscheinungen der Horn- und Bindehaut des Auges, der Nasenschleimhaut sowie bei Vaginalulzera

Parenteral zur Prophylaxe und Therapie der postoperativen Darmatonie und zur Behandlung eines paralytischen Ileus, wobei die Wirksamkeit jedoch umstritten ist

Dosierung: Als Salbe oder Lösung 5%ig zur lokalen, mehrmals täglichen Anwendung auf Haut, Schleimhaut und zur Wundspülung; an Auge und Nasenschleimhaut als 5%ige Salbe, Nasenspray oder Augentropfen; Inhalation 2,5%ig; vaginal 150 mg; oral 2- bis 4-mal 100 mg/Tag; bei Darmatonie 1000 mg i. v. oder i. m.

Intoxikation: Untoxisch, gute Verträglichkeit auch in hohen Dosen; für Pantothersäure ist keine Hypervitaminose bekannt.

Nebenwirkungen: Sehr selten sind allergische Reaktionen möglich.

Schwangerschaft und Stillzeit: Hinsichtlich einer lokalen oder systemischen Anwendung von Dexpanthenol bei schwangeren oder stillenden Frauen bestehen keine Bedenken.

M. Neubeck/Mu

Literatur

- 1) Kleemann/Engel/Kutscher/Reichert. 2) W. Friedrich, *Handbuch der Vitamine*, S. 535, Urban und Schwarzenberg, München 1987. 3) Merck Index. 4) Hager. 5) P. J. Cashman, J. D. Beede, J. I. Thornton, J. Forens. Sci. Soc. 19, 137–141 (1979). 6) W. A. König, U. Sturm, J. Chromatogr. 328, 357–361 (1985). 7) I. Abe K. Terada, T. Nakahara, Biomed. Chromatogr. 14, 125–129 (2000). 8) A. Lemenova, K. Hrobonova, T. Solonoyova, Acta Chim. Slov. 11, 114–119 (2018). 9) Y. M. Xie et al., Chromatographia 69, 1025–1029 (2009). 10) S. Khater, C. West, J. Pharm. Biomed. Anal. 102, 321–325 (2015). 11) E. Illner, Pharmazie 32, 801 (1977). 12) P. Haefelfinger, U. Bader-Beerli, Fresenius Z. Anal. Chem. 262, 189–192 (1972). 13) B. Guha, J. Inst. Chem. 72, 165–166 (2000). 14) M. A. M. Shehata, S. M. Tawakkol, L. E. Abdel Fattah, J. Pharm. Biomed. Anal. 27, 729–735 (2002). 15) M. A. M. Shehata et al., Saudi Pharm. J. 12, 29–34 (2004). 16) W. Kasprzyk, T. Swiergosz, F. Koper, Int. J. Mol. Sci. 21, 8386 (2020). 17) P. Tarli, S. Benocci, P. Neri, Anal. Biochem. 42, 8–13 (1971). 18) A. R. Prosser, A. J. Sheppard, J. Pharm. Sci. 60, 909–912 (1971). 19) H.-J. Jeong et al., Int. J. Cosmet. Sci. 21, 41–50 (1990). 20) H. Umagat, R. Tscherne, Anal. Chem. 52, 1368–1370 (1980). 21) R. K. Gharehbagh, S. Ebel, Pharmazie 50, 39–40 (1995). 22) S. S. Nag, S. K. Das, J. AOAC Int. 75, 898–901 (1992). 23) S. Vidovic et al., J. Chromatogr. A 1202, 155–162 (2008). 24) G. Nagamallika, D. M. Aruna, Int. J. Res. Pharm. Chem. 3, 23–34 (2013). 25) S. Harmita, S. A. Herwan, D. Damayanti, Curr. Pharm. Anal. 14, 23–34 (2018). 26) A. U. Kulikov, A. A. Zinchenko, J. Pharm. Biomed. Anal. 43, 983–988 (2007). 27) A. Doganay et al., J. Chromatogr. Sci. 56, 903–911 (2018). 28) B. AsmakciAkyil et al., Turkish J. Chem. 38, 756–764 (2014). 29) Q. K. Anjani et al., Molecules 27, 1759 (2022).