

# Eingestellter Rosskastaniensamen-trockenextrakt

## Hippocastani seminis extractum siccum normatum

### Allgemeine Angaben

Die Droge wurde aus dem DAB in die Ph. Eur. 9.0 übernommen. Dabei wurde eine neue Gehaltsanforderung formuliert und die Identitätsprüfung C sowie die Gehaltsbestimmung (jetzt HPLC) neu konzipiert.

Die Ph. Eur. beschreibt auch **Rosskastaniensamen**; siehe auch den dazugehörigen Kommentar.

### Definition

Nach Definition der Ph. Eur. handelt es sich um einen „standardisierten Extrakt“, der auf einen bestimmten Gehalt an Wirkstoffen eingestellt wird (siehe den Kommentar zu **Extrakte aus pflanzlichen Drogen**, Ph. Eur., unter „Monographiegruppen, Allgemeine Monographien“). Der Wirkstoff, die Gesamtheit der Aescine, ist beim Trockenextrakt gegenüber den **Rosskastaniensamen** (Ph. Eur.: mind. 1,5% Gesamt-Triterpenglykoside, berechnet als Protoaescigenin) um das 4- bis 6,5-fache angereichert. Der geforderte Gehalt an Gesamt-Triterpenglykosiden (berechnet als Protoaescigenin) beträgt beim Trockenextrakt 6,5 bis 10,0%. Er wird nur dann erreicht, wenn Ethanol oder Methanol 40 bis 60% zur Extraktion eingesetzt wird. Höherprozentige Alkohole liefern (Spezial-)Extrakte mit weit höheren Saponingehalten (bis über 50%).

**Stammpflanze:** Siehe den Kommentar zu **Rosskastaniensamen** (Ph. Eur.).

**Andere Drogennamen:** Standardised horse-chestnut dry extract (engl.)

**Inhaltsstoffe:** Siehe den Kommentar zu **Rosskastaniensamen** (Ph. Eur.).

### Herstellung

Vorgeschrieben wird lediglich das Extraktionsmittel, das eine Extraktionskraft haben muss, das dem von Ethanol in einer Konzentration von 40 bis 80% vergleichbar ist. Die Extraktionsmethode ist freigestellt. Siehe den Kommentar zu **Extrakte aus pflanzlichen Drogen** (Ph. Eur., unter „Monographiegruppen, Allgemeine Monographien“).

### Prüfung auf Identität

Siehe den Kommentar zu **Rosskastaniensamen** (Ph. Eur.).

### Gehaltsbestimmung

Gefordert wird für den Trockenextrakt ein Gehalt an Gesamt-Triterpenglykosiden von 6,5 bis 10,0%, berechnet als Protoaescigenin. Zur Methode siehe den Kommentar zu **Rosskastaniensamen** (Ph. Eur.). In der Berechnungsformel wird beim Trockenextrakt kein weiterer Faktor im Zähler benötigt, da die Einwaage ( $m_1$ ) der Droge für die Untersuchungslösung und die Einwaage des Aescinstandards *HRS* ( $m_2$ ) auf dasselbe Volumen von 10 mL verdünnt wird.

E. Stahl-Biskup

## Pharmakologische Eigenschaften<sup>1, 2)</sup>

Durch den Einsatz des eingestellten Trockenextrakts ist eine reproduzierbare Wirkung erzielbar.  
Zu **Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Indi-**

**kationen, Dosierung, Interaktionen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen** siehe den Kommentar zu **Rosskastaniensamen** (Ph. Eur.).

M. Neubeck/Mu

## Literatur

- 1) B. Van Wyk, C. Wink, M. Wink, *Handbuch der Arzneipflanzen*, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 2015.
- 2) Wichtl, S. 337.

# Sitagliptin-Tabletten

## Sitagliptini compressi

### Allgemeine Angaben

Für allgemeine Angaben zum Arzneistoff Sitagliptin siehe den Kommentar zu **Sitagliptinphosphat-Monohydrat** (Ph. Eur.). Die Ph. Eur. toleriert mit 95,0 bis 105,0 % für die Arzneiform Sitagliptin-Tabletten eine größere Gehaltsspanne als für die Reinsubstanz (98,0 bis 102,0 %).

Die Monographie war neu in die Ph. Eur. 8.7 aufgenommen worden.

Sitagliptin-Tabletten sind auch in der USP beschrieben.

**CAS-Nr.:** 486460-32-6 (Sitagliptin)  
654671-77-9 (Sitagliptinphosphat  
Monohydrat)

**PubChem-Nr.:** 4369359 (Sitagliptin)

**DrugBank-Nr.:** DB01261 (Sitagliptin)

Zu „Darstellung, Stereochemie und Stabilität/Lagerung“ siehe den Kommentar zu **Sitagliptinphosphat-Monohydrat** (Ph. Eur.).

### Eigenschaften

Siehe den Kommentar zu **Sitagliptinphosphat-Monohydrat** (Ph. Eur.).

### Prüfung auf Identität

Siehe auch den Kommentar zu **Sitagliptinphosphat-Monohydrat** (Ph. Eur.). Im Gegensatz zur Reinsubstanz lässt das Arzneibuch die Identität der Substanz in Sitagliptin-Tabletten nicht über die Bestimmung der Enantiomerenreinheit prüfen.

A. Bestimmt wird der Hauptpeak im UV-Spektrum mittels eines Diiodenarraydetektors (PDA) ohne Angabe einer Detektionswellen-

länge im Vergleich zu einer Referenzlösung von Sitagliptinphosphat-Monohydrat CRS. Laut Lit.<sup>1)</sup> liegt das Absorptionsmaximum bei 268 nm (für die Reinsubstanz). Die Verwendung des PDA-Detektors hat den Vorteil, dass über einen großen Wellenlängenbereich weitere eventuell vorhandene Verunreinigungen direkt erfasst und das UV-Maximum exakt definiert werden können.

C. Zusätzlich wird die Identität – wie bei der Reinsubstanz – über das IR-Spektrum überprüft. Anders als dort gibt das Arzneibuch bei „Sitagliptin-Tabletten“ die Wellenzahlen explizit an, Abweichungen im IR-Spektrum im Vergleich zur Reinsubstanz werden toleriert. Die Anwesenheit verschobener oder anderer Schwingungsbanden wird durch Wechselwirkungen des Wirkstoffs mit in den Tabletten vorhandenen Hilfsstoffen erklärt<sup>2)</sup>.

S

### Prüfung auf Reinheit

Siehe auch den Kommentar zu **Sitagliptinphosphat-Monohydrat** (Ph. Eur.). Ebenso wie bei der Prüfung auf Identität wird auch bei der Prüfung auf Reinheit auf die Bestimmung der Enantiomerenreinheit verzichtet.

**Verwandte Substanzen:** Im Unterschied zur Monographie von Sitagliptinphosphat-Monohydrat bezieht sich diese Prüfung lediglich auf die Detektion der Sitagliptinfumarataddukts FP-A und nicht auf die Identifizierung weiterer eventuell vorhandener Furmarataddukte. Erwartungsgemäß zeigt FP-A eine kürzere Halbwertzeit als Sitagliptin. Das Auftreten der in diese Monographie aufgenommenen Verunreinigungen FP-C, FP-D und FP-E ist durch Abbauprozesse zu erklären, die aus der Herstellung der Referenzlösung c) des Fumarataddukt des FP-A (80 °C, 30 h) stammen. Diese Produkte entsprechen den im Kommentar zu Si-

**Tagliptinphosphat-Monohydrat** (Ph. Eur.) unter „Stabilität/Lagerung“ beschriebenen Degradierungsprodukten DP-III, DP-IV und DP-V.

Die Verunreinigung FP-B wird explizit in der Monographie „Sitagliptin-Tabletten“ aufgeführt. Da Natriumstearylfumarat als Hilfsstoff bei der Tablettenherstellung verwendet wird und bekannt dafür ist, mit Arzneistoffen mit freier primärer Aminfunktion Michael-Additionen einzugehen, besteht

die Möglichkeit, dass während des Tablettievorgangs diese Verunreinigung anfällt<sup>3-5)</sup>.

## Gehaltsbestimmung

Siehe den Kommentar zu **Sitagliptinphosphat-Monohydrat** (Ph. Eur.).

W. Kiefer/Schi

---

## Pharmakologische Eigenschaften

Siehe den Kommentar zu **Sitagliptinphosphat-Monohydrat** (Ph. Eur.).

---

## Literatur

- 1) A.B. Loni et al., *Der Pharma Chemica* 4, 854–859 (2012). 2) R. Kumar et al., *Asian J. Res. Pharm. Sci.* 6, 1–14 (2016). 3) J. Li, Y. Wu, *Lubricants* 2, 21–43

- (2014). 4) A. Katdare, M. V. Chaubal (eds.), *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery Systems*, CRC Press, New York 2006. 5) J. Hautala et al., *J. Excip. Food Chem.* 5, 81–99 (2014).

# Hydroxychloroquinsulfat

## Hydroxychloroquini sulfas

### Allgemeine Angaben

Hydroxychloroquin (**1**) ist ein Derivat des Aminochinolins Chloroquin, das zur Therapie der rheumatischen Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, des systemischen Lupus erythematoses sowie zur Malaria prophylaxe eingesetzt wird.

Die Monographie wurde in die Ph. Eur. 9.0 neu aufgenommen. Die Substanz wird auch in der USP beschrieben.

**CAS-Nr.:** 747–36–4 (Hydroxychloroquin)  
118–42–3

**DrugBank-Nr.:** DB01611 (Hydroxychloroquin)

**PubChem-Nr.:** CID 12947  
CID 3652 (Hydroxychloroquin)

**Darstellung:** 2-Chlorpentan-2-on (**2**) wird mit 2-Ethylaminoethanol (**3**) zum tertiären Amin **4** umgesetzt. Reduktive Aminierung der Ketogruppe in **4** führt zum Diamin **5**, das mit 4,7-Dichlorchinolin (**6**, Verunreinigung G) zu Hydroxychloroquin (**1**) reagiert<sup>1, 2</sup>.

**Stabilität/Lagerung:** Unter Lichteinfluss zerersetzt sich Hydroxychloroquin (**1**). Nach Bestrahlung (240 bis 600 nm) einer Lösung der Substanz in Wasser oder 2-Propanol wurden die *N*-Desethyl-Verbindung **7** (C), die *N*-Deshydroxyethyl-Verbindung **8** (D), das Aminochinolin **9** sowie das dimere Aminochinolin **10** als Abbauprodukte identifiziert<sup>3</sup>. Bei Studien unter forcierten Bedingungen in alkalischer Lösung bei 85 °C wurden zusätzlich Hydroxychloroquin-*N*-oxid (**11**, A), das 7-Hydroxychinolin **12**, die Deschlor-Verbindung **13** und 4-Amino-7-chlorchinolin (**14**) als Zersetzungspprodukte gefunden<sup>4</sup>. Bei Bestrahlung von Festsubstanz mit Licht (240 bis 600 nm) sank der Gehalt nach 7 Tagen auf 92 ± 0,5% und nach 35 Tagen auf 80 ± 0,4% ab<sup>5</sup>. In bei 4 °C gelagerten Lösungen des Arzneistoffs in physiologischer Kochsalzlösung oder 5% Dextrose sank der Gehalt in 3 Wochen auf ca. 88% ab, bei Lagerung bei 30 °C auf etwa 75 bis 70%<sup>5</sup>.

lösungen oder 5% Dextrose sank der Gehalt in 3 Wochen auf ca. 88% ab, bei Lagerung bei 30 °C auf etwa 75 bis 70%<sup>5</sup>.

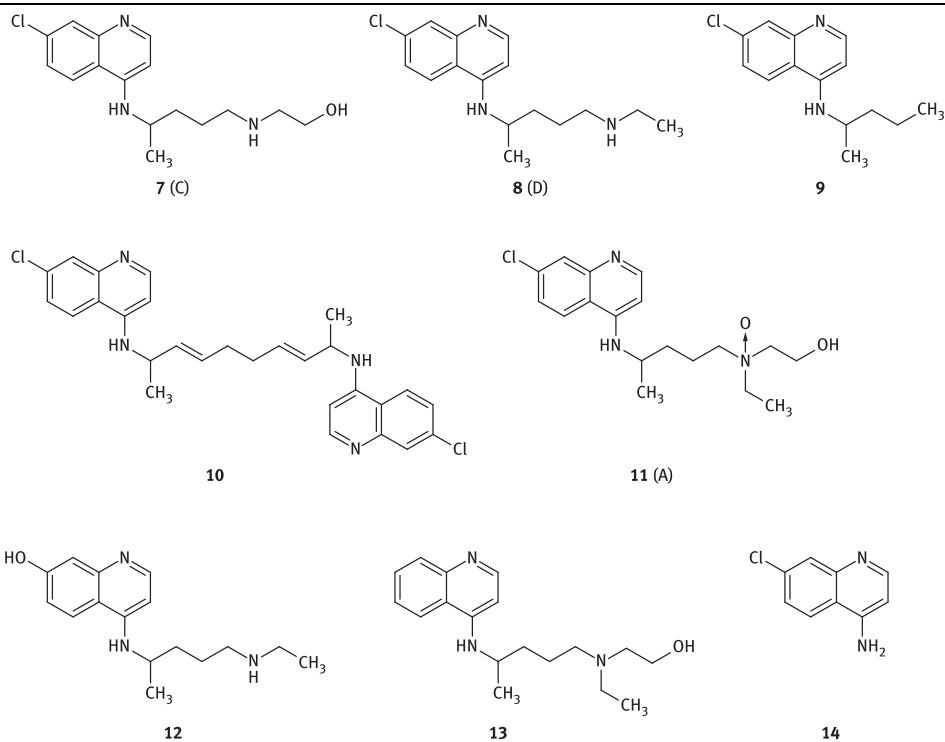
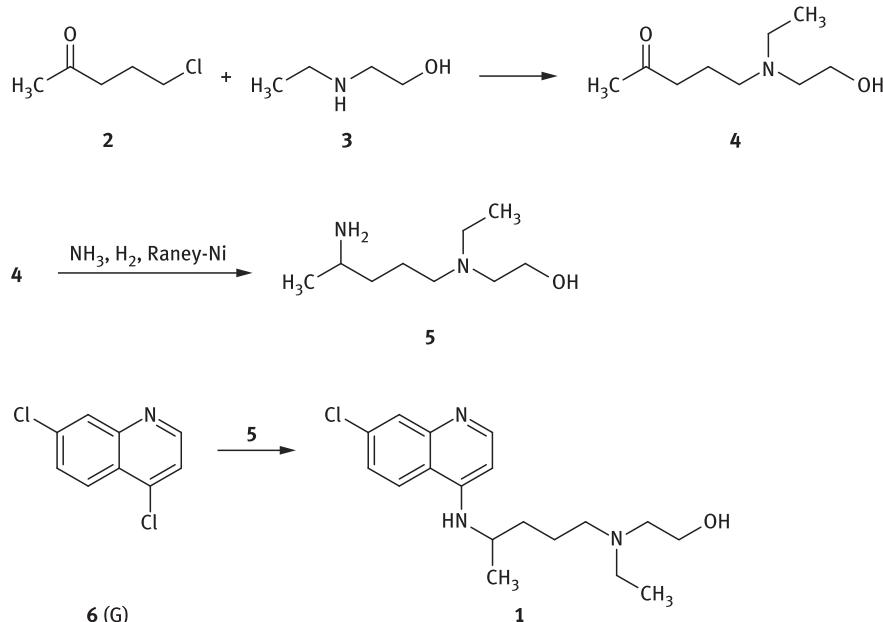
**Synonyme:** Oxychloroquin, WIN 1258

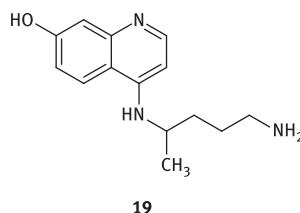
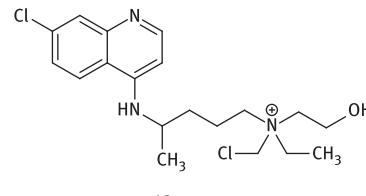
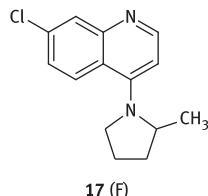
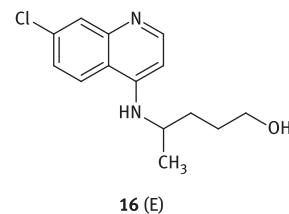
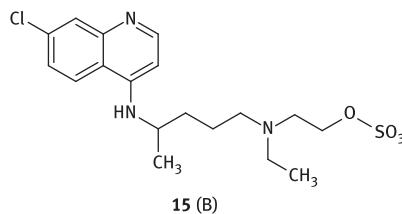
**Arzneibuchnamen:** Hydroxychloroquine Sulfate (USP)

### Eigenschaften

Hydroxychloroquinsulfat ist ein weißes bis fast weißes, kristallines Pulver. Die Substanz existiert in zwei – bislang allerdings nicht näher charakterisierten – Formen mit den Schmelztemperaturen von ca. 240 °C und ca. 198 °C<sup>6</sup>; handelsüblich ist die bei 240 °C schmelzende Form. Die Base schmilzt bei 89 bis 91 °C<sup>6</sup>. Die pK<sub>a</sub>-Werte liegen bei 9,4 (Protonierungsgleichgewicht des N-4 der Seitenkette) und 8,3 (Protonierungsgleichgewicht des Chinolin-Stickstoffs)<sup>7</sup>, siehe auch den Kommentar zu **Chloroquinphosphat** (Ph. Eur.). In Methanol werden UV-Maxima bei 257 nm ( $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 401$ ), 331 nm ( $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 380$ ) und 343,5 nm beobachtet, in Wasser bei 257 nm ( $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 325$ ), 329,5 und 342,5 nm ( $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 396$ ) und in 0,1 M-Salzsäure bei 257 nm ( $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 396$ ), 329,5 und 343 nm ( $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 470$ )<sup>8</sup>. In Diethylether/Isopentan/Ethanol (5:5:2 V/V/V) zeigt die Substanz nach Anregung bei 328 nm ein Fluoreszenzmaximum bei 480 nm<sup>9</sup>. Auf Zusatz von 0,5 % 1 M-Salzsäure zu dieser Lösung verschiebt sich das Maximum der Anregungswellenlänge auf 346 nm bei einem Fluoreszenzmaximum bei 455 nm<sup>9</sup>. In gepufferter Lösung mit pH 5,0 zeigt die Substanz nach Anregung bei 330 nm ein Fluoreszenzmaximum bei 368 nm, das oberhalb pH 7 zu längeren Wellenlängen (ca. 390 nm) verschoben wird (Rot-Shift)<sup>9</sup>. Nach Anregung bei 320 nm zeigt die Substanz im HPLC-Fließmittel Hexan/Methylbutylether/Methanol (1:1:1 V/V/V) mit 0,5 % *N*-Butylamin ein Fluoreszenzmaximum bei 380 nm<sup>10</sup>.

H





Hydroxychloroquinsulfat ist leicht löslich in Wasser und praktisch unlöslich in Ethanol und Diethylether<sup>6)</sup>. Zur Löslichkeit in weiteren Lösungsmitteln siehe Lit.<sup>5)</sup>.

## Prüfung auf Identität

A. Vgl. Abb. 1. Charakteristische Banden finden sich nach Lit.<sup>11)</sup> bei 1608 cm<sup>-1</sup>, 1530, 1150, 1050 und 810 cm<sup>-1</sup>.

**Andere Identitätsprüfungen:** Die USP identifiziert Hydroxychloroquinsulfat als Reinsubstanz zusätzlich anhand des UV-Spektrums in 1%iger Salzsäure und anhand der HPLC-Retentionszeit in Tabletten. Für DC-Systeme siehe Lit.<sup>12)</sup>. In der forensischen Analytik wird die Substanz mittels HPLC-MS nachgewiesen<sup>13, 14)</sup>.

## Prüfung auf Reinheit

**Verwandte Substanzen:** Das Arzneibuch prüft mittels HPLC unter Verwendung eines Gradienten auf den Hydroxychloroquin-Schwefelsäureester

(**15**, B) und die Desethyl-Verbindung (**7** (C)) als spezifizierte Verunreinigungen und führt das Hydroxychloroquin-N-oxid (**11**, A), die Dehydroxyethyl-Verbindung (**8** (D)), den Alkohol (**16** (E)), das Pyrrolidin (**17** (F)) und 4,7-Dichlorchonolin (**6**, G) als bestimmbare Verbindungen in der Transparenzliste auf. Der Schwefelsäureester (**15** (B)) kann bei der Ausfällung des Sulfats bei Zugabe von Schwefelsäure zu einer Lösung der Hydroxychloroquin-Base entstehen. Lit.<sup>15)</sup> beschreibt als weitere Verunreinigung aus dem Herstellungsprozess das quartäre Amin (**18**). Zusätzlich können photolytische Zersetzungprodukte vorhanden sein<sup>3, 4)</sup> (siehe unter „Lagerung/Stabilität“). Die Systemeignung wird anhand der Auflösung zwischen (**7** (C)) und Hydroxychloroquin (**1**) sowie zwischen (**7** (C)) und (**15** (B)) überprüft. (**7** (C)) darf einen Anteil von 0,4 % nicht überschreiten, der Schwefelsäureester (**15** (B)) wird unter Verwendung eines Korrekturfaktors auf 0,15 % begrenzt. Weitere Substanzen werden auf jeweils 0,10 % limitiert, in der Summe sind maximal 0,6 % Verunreinigungen zugelassen.

H

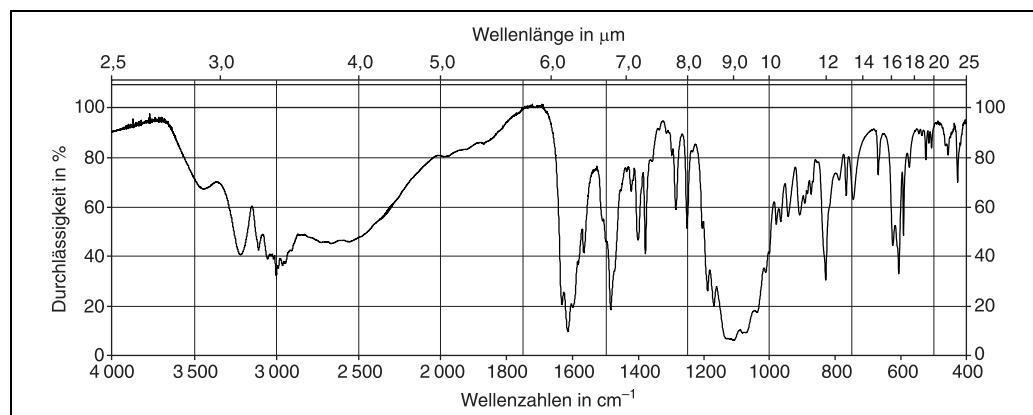


Abb. 1: IR-Spektrum von Hydroxychloroquinsulfat

Für weitere HPLC-Verfahren siehe Lit.<sup>4, 15)</sup>. Ein Verfahren, das auch zur Analytik von Tabletten eingesetzt wurde, beschreibt Lit.<sup>16)</sup>. Die USP prüft derzeit nur mit der DC auf organische Verunreinigungen, ohne diese näher zu spezifizieren. In der Summe lässt die USP maximal 2,0% organische Verunreinigungen zu.

**Wasser:** Die USP lässt einen Trocknungsverlust (105 °C, 2 h) von maximal 2,0 % zu.

## Gehaltsbestimmung

Die Substanz wird mittels HPLC unter Verwendung von Referenzsubstanz bestimmt.

**Andere Bestimmungsmethoden:** Die USP lässt die Substanz photometrisch bei 343 nm gegen Referenzsubstanz bestimmen. Zur photometrischen Bestimmung siehe auch Lit.<sup>8, 17, 18)</sup>. Die Substanz kann voltammetrisch analysiert werden<sup>19, 20)</sup>.

## Metabolisierung

Hydroxychloroquin (**1**) wird *N*-desalkyliert wodurch die Desethyl-Verbindung **7** (**C**), die Deshydroxyethyl-Verbindung **8** (**D**) und das primäre Amin **19** resultieren. In Analogie zu Chloroquin werden diese Reaktionen durch CYP-Enzyme vermittelt<sup>21, 22)</sup>. Ein Einfluss des CYP2D6-Polymerismus auf das Verhältnis von *N*-Desethyl-hydroxychloroquin (**7**, **C**) und Hydroxychloroquin im Plasma von Probanden wurde beschrieben<sup>23)</sup>.

Die Bestimmung von Hydroxychloroquin und seiner Desalkyl-Metaboliten in Körperflüssigkeiten kann mittels HPLC erfolgen<sup>10, 24, 25)</sup>. Zur stereoselektiven Analytik der Substanz und ihrer Metaboliten in biologischem Material sind Verfahren mittels HPLC<sup>26–28)</sup> oder CE<sup>29, 30)</sup> publiziert.

B. Scriba/Scr

## Pharmakologische Eigenschaften<sup>31–33)</sup>

**Pharmakodynamik:** Das 4-Aminochinolin Hydroxychloroquin kann bei längerfristigem Einsatz den Krankheitsverlauf der rheumatischen Arthritis bis zu einer Remission modifizieren. Als Wirkmechanismus wird eine Immunsuppression durch Hemmung von Komplement- und Antigen-Antikörper-Reaktionen angenommen. Die Wirk-

samkeit beim systemischen Lupus erythematoses ist ebenfalls belegt. Aufgrund des langsamen Anflutens ist allerdings erst nach einigen Wochen mit einer ausreichenden immunsuppressiven Wirkung zu rechnen.

Hydroxychloroquin kann zudem zur Malariaprophylaxe und -behandlung eingesetzt werden. Die Antimalariawirkung wird u.a. über eine Bindung des Wirkstoffs an Porphyrin erklärt, die zur Zerstörung oder Hemmung von asexuellen Formen

(Schizonten) nicht resistenter Plasmodien in den Erythrozyten führt. Weiterhin wird die Entwicklung von Geschlechtsformen (Gametozyten) bei *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* und unreifen Formen von *Plasmodium falciparum* gestört. Hydroxychloroquin wirkt jedoch nicht gegen chloroquinresistente Stämme von *Plasmodium falciparum*. Auch ist es unwirksam bei Formen von *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae* außerhalb von Erythrozyten. Deshalb verhüttet es bei prophylaktischer Anwendung keine Infektionen durch diese Organismen und verhindert auch keinen Rückfall. Beim Einsatz ist auf geografisch unterschiedliche Resistenzhäufigkeiten zu achten. In bestimmten Regionen kann eine Kombination mit weiteren Malariamitteln erforderlich sein.

**Pharmakokinetik:** Nach peroraler Applikation wird Hydroxychloroquin rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 2 bis 4 h gemessen. Die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 75 %. Die Substanz verteilt sich sehr gut in die Gewebe und kumuliert in Blutzellen und anderen Organen. In Herz, Lunge, Nieren und Leber wird mehr als das 10fache, in parenchymatösen Zellen das 100- bis 500fache, in pigmentierten Zellen bis zum 1000fachen der jeweiligen Plasmakonzentration gefunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 50 %. Hydroxychloroquin unterliegt einer ausgeprägten hepatischen Biotransformation. Im Wesentlichen entstehen die pharmakologisch aktiven Metaboliten Bisdesethylhydroxychloroquin, Desethylchloroquin und Desethylhydroxychloroquin. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit den Fäzes. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 30 und 60 Tagen.

**Indikationen:** Rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis (als Kombinationsbehandlung), systemischer Lupus erythematoses, Malaria prophylaxe und -therapie aller vier humanpathogener Malariaerreger außer Chloroquin-resistenter Plasmodienstämme

**Dosierung:** Die Applikation erfolgt jeweils peroral, möglichst zusammen mit einer Mahlzeit.

*Rheumatoide Arthritis und systemischer Lupus erythematoses*

Erwachsene: Initial 2- bis 3-mal täglich 200 mg, Erhaltungsdosis 1- bis 2-mal 200 mg täglich

Kinder ab 6 Jahren ( $\geq 35$  kg Körpergewicht): 5 bis 6,5 mg/kg KG

*Malaria prophylaxe (ab zwei Wochen vor Reiseantritt)*

Erwachsene: 1-mal wöchentlich 400 mg jeweils am gleichen Wochentag

Kinder ab 6 Jahren ( $\geq 35$  kg KG): 1-mal wöchentlich 6,5 mg/kg KG jeweils am gleichen Wochentag

Alternativ kann die Wochendosis auch unmittelbar bei Reiseantritt jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Danach erfolgt ein Übergang auf die wöchentliche Dosierung. Die vorbeugende Behandlung muss während der Reise und bis zu 8 Wochen nach Verlassen des Malariagebietes fortgesetzt werden.

*Malariatherapie*

Erwachsene: Gesamtdosis von 2000 bis 2400 mg (entsprechend 33,3 bis 40 mg/kg KG) verteilt über 3 bis 4 Tage

Kinder ab 6 Jahre ( $\geq 35$  kg KG): Gesamtdosis von 32 mg/kg KG verteilt über 3 Tage

Kinder ab 6 Jahren sollten nicht länger als 6 Monate mit Hydroxychloroquin behandelt werden. Wegen der Gefahr einer Retinopathie darf die Maximaldosis von 6,5 mg/kg nicht überschritten werden. Bei übergewichtigen Erwachsenen sollte zur Sicherheit das jeweilige Idealgewicht zur Dosisberechnung herangezogen werden.

**Intoxikation:** Es kann zu Kopfschmerzen, Sehstörungen, Krämpfen, Hypokaliämie, Blutdruckabfällen, Schock, Bewusstlosigkeit, Herz-Kreislauf-Versagen, Arrhythmien und Erregungsseitungsstörungen des Herzens einschließlich QT-Verlängerungen, Torsades de pointes, ventrikulärer Tachykardie und Kammerflimmern sowie zu Atem- und Herzstillstand kommen. Todesfälle treten häufig bereits innerhalb von 1 bis 3 h nach Applikation auf. Bei Kindern können schon 1 bis 2 g Hydroxychloroquin tödlich sein.

**Therapie:** Die Behandlung erfolgt resorptionsverhindernd, symptomorientiert und unter strenger Überwachung. Neben einer Unterstützung von Atmung und Kreislauf kann die Gabe von Benzodiazepinen erforderlich sein. Eine Hämodialyse ist wenig erfolgversprechend. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

H

**Nebenwirkungen:** Häufig und sehr häufig kommt es durch Hydroxychloroquin zu gastrointestinalen Beschwerden, vermindertem Appetit, Affektlabilität, Kopfschmerzen, Verschwommensehen, Hautausschlägen und Juckreiz. Mögliche schwere Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepressionen, Methämoglobinämie, Eosinophilie, Angioödeme, Bronchospasmen, Exazerbation einer Porphyrie, Hepatotoxizität, fulminantes Leberversagen, Psychosen, suizidales Verhalten, epileptische Anfälle, extrapyramidal Störungen, korneale Veränderungen, teilweise irreversible Retinopathien, Gesichtsfeldausfälle, Makuladegenerationen, Taubheit, Blutdruckabfälle, schwere EKG-Veränderungen, Kardiomyopathien, die zu Herzinsuffizienz führen können, progressive (Neuro-)Myopathien sowie schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und exfoliative Dermatitis.

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Hydroxychloroquin oder andere 4-Aminochinoline, vorbestehende Retinopathie oder Makulopathie, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Erkrankungen des blutbildenden Systems, Myasthenia gravis, Schwangerschaft (für die Indikationen rheumatoide Arthritis und Lupus erythematoses), Stillzeit, Kinder unter 6 Jahren (< 35 kg KG).

Hydroxychloroquin sollte bei gastrointestinalen, neurologischen oder hämatologischen Vorerkrankungen, Überempfindlichkeit gegen Chinin, vorbestehender Psoriasis, Porphyrien, Epilepsie, Nieren- und Lebererkrankungen sowie bei gleichzeitiger Anwendung potenziell nephro- oder hepatotoxischer Arzneimittel nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

**Interaktionen:** Substanzen, die wie Amiodaron, Halofantrin oder Moxifloxacin ebenfalls Arrhythmien auslösen, sollten nicht zusammen mit Hydroxychloroquin eingesetzt werden. Hydroxychloroquin führt zur Herabsetzung der Krampfschwelle. Als Folge wird die Wirkung von Antiepileptika reduziert und die von krampfauslösenden Substanzen wie z.B. Bupropion verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Hydroxychloroquin zusammen mit Phenylbutazon steigt das Risiko für eine exfoliative Dermatitis. Die kombinierte Applikation mit hepatotoxischen Substanzen oder

MAO-Hemmern ist zu vermeiden. Zusammen mit Probenecid oder Indometacin besteht ein erhöhtes Risiko der Sensibilisierung und der Retinopathie. Gleichzeitig applizierte Corticosteroide begünstigen die Entstehung von (Kardio-)Myopathien. Eine Kombination mit Aminoglykosiden kann zu einer verstärkten neuromuskulären Blockade führen. Bei kombiniertem Einsatz von Hydroxychloroquin mit Ciclosporin oder Digoxin können deren Plasmakonzentrationen erhöht sein. Die Wirkungen von Methotrexat und von Antidiabetika wie Insulin oder Glibenclamid werden durch Hydroxychloroquin verstärkt, die Wirkung von Pyridostigmin wird reduziert. Antazida führen zu einer Einschränkung der gastrointestinalen Resorption von Hydroxychloroquin, weshalb ein mindestens vierstündiger Einnahmeabstand empfohlen wird.

**Schwangerschaft und Stillzeit:** Hydroxychloroquin überwindet die Plazentaschranke und kann beim Feten zu Organschäden führen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung einen effektiven Kontrazeptionsschutz anwenden. Vor Beginn der Therapie einer rheumatoiden Arthritis oder eines systemischen Lupus erythematoses ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Die Anwendung zur Prophylaxe und Behandlung der Malaria ist in allen Stadien der Schwangerschaft vertretbar, da eine unbehandelte Malariainfektion selbst Schäden beim Feten verursacht.

Hydroxychloroquin geht zu etwa 2 bis 4 % in die Muttermilch über. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit muss zudem beim gestillten Säugling mit einer Kumulation der Substanz gerechnet werden. Obwohl bislang keine Schädigungen bekannt geworden sind, muss die Anwendung der Substanz während der Stillzeit zur Sicherheit unterbleiben. Zudem ist zu beachten, dass die Mengen, die ein gestilltes Kind über die Muttermilch aufnimmt, nicht ausreichen, um einen effektiven Schutz gegen Malaria zu gewähren.

**Besondere Hinweise:** Wegen möglicher Einschränkungen von Reaktionsvermögen und Sehleistung kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen durch Hydroxychloroquin beeinträchtigt sein. Unter einer längerfristigen Anwendung sind

regelmäßige augenärztliche Kontrollen angeraten. Bei ersten Anzeichen einer Retinopathie (Mindern der Sehschärfe, Ausfall des Rotsehens) ist die Behandlung sofort abzubrechen. Bei Überschreitung der empfohlenen Tagesdosis erhöht sich das Risiko von Netzhautschädigungen deutlich. Auch die Überwachung der Herzfunktion, der Skelettmuskulatur und des Blutbilds wird unter einer Therapie mit Hydroxychloroquin empfohlen. Ggf. muss die Behandlung abgebrochen werden. Die Substanz kann ferner schwere Hypoglykämien einschließlich Bewusstseinsverlust verursachen, die lebensbedrohlich verlaufen können.

**Bewertung:** Hydroxychloroquin wird zur Prophylaxe und Behandlung von Malaria sowie bei rheumatoider Arthritis und Lupus erythematoses eingesetzt. Die Substanz ist wegen der großen Latenzzeit bis zum Wirkbeginn, genau wie Chlороquin, jedoch nur bei rheumatoider Arthritis mit geringer Progredienz indiziert. Hydroxychloroquin wirkt grundsätzlich bei allen vier menschenpatho-

genen Malariaerreger mit Ausnahme bereits resisterter Stämme. Zur Behandlung des gegen (Hydroxy-)Chloroquin resistenten Plasmodium falciparum sollte vorzugsweise der Arylaminoalkohol Mefloquin eingesetzt werden. Ähnlich wie die weiteren Blutschizontozide Piperaquin, Mefloquin oder Lumefantrin beruht die Wirkung von Hydroxychloroquin auf einer Hemmung der Hämoglobinverwertung. Anders als das Malariamittel Primaquin, ein Hemmstoff der Atmungskette, ist Hydroxychloroquin nicht gegen Hypnozoiten wirksam. Bei der Behandlung der *Malaria tropica* ist Atovaquon, insbesondere in Kombination mit Proguanil, besser als Hydroxychloroquin wirksam. Atovaquon ist zudem besser gastrointestinal verträglich. Hydroxychloroquin wird im Körper nur sehr langsam aus den Gewerbedepots freigesetzt und besitzt daher eine sehr lang andauernde Wirkung.

M. Neubeck/Mu

## Literatur

- 1) A. R. Surrey, H. F. Hammer, J. Am. Chem. Soc. 72, 1814–1815 (1050).
- 2) Kleemann/Engel/Kutscher/Reichert.
- 3) H. H. Tønnesen et al., Int. J. Pharm. 43, 215–219 (1988).
- 4) B. Saini, G. Bansal, J. Pharm. Biomed. Anal. 84, 224–231 (2013).
- 5) J. Agnihotri, S. Singh, P. Bigonia, J. Pharm. Res. 6, 117–122 (2013).
- 6) Merck Index.
- 7) A. D. Kamble et al., J. Pharm. Res. 4, 3794–3797 (2011).
- 8) J. Kracmar, M. Alvarez Sotolongo, J. Kracmarova, Pharmazie 29, 773–776 (1974).
- 9) K. Nord, K. Karlsen, H. H. Tønnesen, Phytochem. Phytoprotiol. 60, 427–431 (1994).
- 10) S. B. Williams, L. C. Patchen, F. C. Churchill, J. Chromatogr. Biomed. Appl. 433, 197–206 (1988).
- 11) Hager.
- 12) I. Onjaperä et al., J. Liq. Chromatogr. 14, 1435–1446 (1991).
- 13) C. A. Müller et al., Rapid Commun. Mass Spectrom. 19, 1332–1338 (2005).
- 14) A. Pelander et al., Anal. Chem. 75, 5710–5718 (2003).
- 15) V. G. Dongre et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 49, 873–879 (2009).
- 16) S. P. Karuppiah, K. A. Basha, World J. Pharm. Pharm. Sci. 7, 1556–1567 (2014).
- 17) L. R. Ferraz et al., Int. J. Pharm. Sci. Res. 5, 4666–4676 (2014).
- 18) S. S. Mehta, M. B. Patel, Pharma Sci. Monit. 3, 2959–2967 (2012).
- 19) M. L. Arguelho, J. F. Andrade, N. R. Stradiotto, J. Pharm. Biomed. Anal. 32, 269–275 (2003).
- 20) S. M. Ghoreishi et al., Anal. Methods 5, 6727–6733 (2013).
- 21) K. A. Kim et al., Arch. Pharm. Res. 26, 631–637 (2003).
- 22) D. Projean et al., Drug Metab. Dispos. 31, 748–754 (2003).
- 23) J. Y. Lee et al., Athr. Rheumatol. 68, 184–190 (2016).
- 24) M. Soichot et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 100, 131–137 (2014).
- 25) R. R. Brown, R. M. Stroshane, D. P. Benziger, J. Chromatogr. Biomed. Appl. 377, 454–459 (1986).
- 26) C. D. Cardoso, P. S. Bonato, J. Pharm. Biomed. Anal. 37, 703–708 (2005).
- 27) H. Fieger, J. Iredale, J. W. Wainer, Chirality 5, 65–70 (1993).
- 28) A. J. McLachlan, S. E. Tett, D. J. Cutler, J. Chromatogr. Biomed. Appl. 570, 119–127 (1991).
- 29) A. R. Moraes de Oliveira et al., Electrophoresis 28, 1081–1091 (2007).
- 30) C. D. Cardoso, V. A. Jabor, P. S. Bonato, Electrophoresis 27, 1248–1254 (2006).
- 31) Martindale.
- 32) Drugdex®.
- 33) C. Schaefer, H. Spielmann, *Arzneiverordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit*, 8. Aufl., Urban & Fischer/Elsevier, München 2012.

H

