

9.5/2.02.07.00

## 2.2.7

# Optische Drehung

Die Polarimetrie als Verfahren zur Bestimmung der optischen Drehung gehört zu den chiroptischen Verfahren, die auf der Wechselwirkung zwischen polarisierter elektromagnetischer Strahlung und chiralen Substanzen beruhen und zur Charakterisierung der Stereochemie von Verbindungen dienen. Die Polarimetrie ist die Messung der Drehung der Ebene von linear polarisiertem Licht. In der Regel werden Lösungen vermessen, das Phänomen wird aber auch z. B. bei Kristallen beobachtet. Siehe auch Lit.<sup>1)</sup>.

## Allgemeine Grundlagen

Die Fähigkeit von Substanzen, die Polarisations-ebene von eingestrahlt linear polarisiertem Licht zu drehen, wird als optische Aktivität bezeichnet. Wird die Ebene des auf den Betrachter zukommenden Lichtstrahls im Uhrzeigersinn gedreht, spricht man von rechtsdrehend und verwendet in der Nomenklatur das Präfix (+), während bei Drehung entgegen dem Uhrzeigersinn von linksdrehend gesprochen und das Präfix (–) verwendet wird.

Optische Aktivität wird bei chiralen Verbindungen beobachtet, d. h. bei Verbindungen mit stereogenen Elementen wie Chiralitätszentren, Chiralitätsachsen oder Chiralitätsebenen. Enantiomere drehen die Ebene des polarisierten Lichts um den gleichen Betrag entweder nach links oder nach rechts. Diastereomere weisen unterschiedliche Drehwerte und Drehrichtungen auf. Optisch inaktive Substanzen führen wie Racemate zu keiner Drehung der Polarisations-ebene des Lichts.

Die optische Drehung ist der Winkel  $\alpha$  in Grad ( $^\circ$ ), um den die Schwingungsebene linear polarisierten Lichts beim Durchgang durch die Lösung einer Substanz gedreht wird. Der Wert ist abhängig von der Wellenlänge des linear polarisierten Lichts, der Temperatur, der Schichtdicke der durchstrahlten Probe und im Falle von Lösungen von der Konzentration sowie dem Lösungsmittel (genau genommen dem Brechungsindex des Lösungsmittels) und bei wässrigen Lösungen auch dem pH-Wert.

Die spezifische Drehung ist eine Stoffkonstante und ist der Wert, der unter definierten Bedingungen erhalten wird. Im SI-System ist die spezifische Drehung  $[\alpha]_D^T$  definiert als der Drehwinkel, angegeben in Radiant (rad), einer Lösung von 1 kg Substanz in 1 m<sup>3</sup> Lösung, gemessen bei einer Schichtdicke von 1 m bei der Temperatur  $T$  und der Wellenlänge  $\lambda$ .

Das Arzneibuch verwendet die sog. konventionelle Definition, die die spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{20}$  bei einer Temperatur von 20°C und der Wellenlänge 589,3 nm (D-Linie des Natriumlichts) bestimmt. Diese ergibt sich nach:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{c \cdot l} \quad (\text{Gl. 1})$$

$\alpha$  = Drehwinkel gemessen in Grad ( $^\circ$ ) bei 20°C bei 289,3 nm

$c$  = Konzentration der Substanz von 1 g/ml

$l$  = Schichtdicke der Küvette 1,00 dm

Einheit ist ( $^\circ$ )  $\cdot \text{ml} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ . Da diese Einheit unhandlich ist, gibt das Arzneibuch nur den Zahlenwert ohne Einheit für die spezifische Drehung an. Die in der Literatur häufig anzutreffende Angabe mit der Einheit Grad ( $^\circ$ ) ist falsch.

Da sich nur wenige Substanzen in Konzentrationen von 1 g/ml lösen, wird üblicherweise die Konzentration auf Volumina von 100 oder 1000 ml bezogen. Wird die Konzentration in g pro 1000 ml angegeben, muss mit dem Faktor 1000 multipliziert werden:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{1000 \cdot \alpha}{c \cdot l} \quad (\text{Gl. 2})$$

Bei einer Konzentration in g pro 100 ml muss in Gleichung 2 der Faktor 100 statt 1000 eingesetzt werden. Für die Angabe der spezifischen Drehung ist immer das Lösungsmittel mitanzugeben, da die spezifische Drehung vom verwendeten Lösungsmittel abhängt.

Die spezifische Drehung unverdünnter Flüssigkeiten ergibt sich nach:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{\rho_{20} \cdot l} = \frac{\alpha}{d_{20}^{20} \cdot l} \quad (\text{Gl. 3})$$

$\alpha$  = Drehwinkel gemessen in Grad ( $^\circ$ )

$\rho_{20}$  = Dichte der Flüssigkeit in g  $\cdot$  cm<sup>3</sup>

$d_{20}^{20}$  = relative Dichte der Flüssigkeit

$l$  = Schichtdicke der Küvette (1,00 dm)

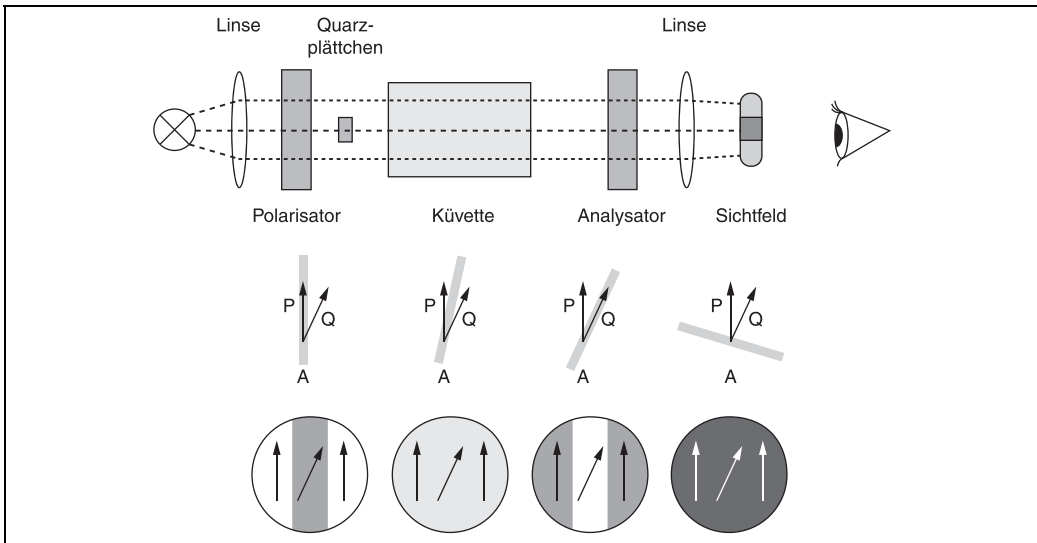
Die Messung kann auch bei anderen Wellenlängen oder Temperaturen sowie Küvettenmaßen erfolgen. Abweichende Temperatur und Wellenlänge werden bei der spezifischen Drehung entsprechend angegeben, z.B.  $[\alpha]_{580}^{25}$  für die Messung bei 25 °C und der Wellenlänge von 580 nm.

## Apparatur

Die Messung der optischen Drehung erfolgt im Prinzip mit zwei Polarisatoren, wobei der erste zur Erzeugung des linear polarisierten Lichts und der zweite als Analysator dient. Polarisiertes Licht kann aus polychromatischem Licht mit Hilfe von Prismen, die aus optisch anisotropen Medien aufgebaut sind, z.B. dem Nicolschen Prisma oder dem Glan-Thomson-Prisma, sowie mit Polarisationsfiltern oder Polarisationsfolien erhalten werden. Als Lichtquelle dient eine Natriumdampflampe, in kommerziellen Geräten häufig auch eine LED-Leuchte unter Verwendung eines Filters zur Erzeugung des monochromatischen Lichts von 589 nm. Meist liegen Polarisator und Analysator in gekreuzter Stellung (um 90°), in diesem Fall gelangt kein Licht zum Betrachter. Bringt man eine optisch aktive Substanz zwischen den Polarisatoren ein, so fällt Licht durch den gekreuzten Analysator, sodass dieser um einen anderen Winkel als 90° bzw. 270° gedreht werden muss, um den einfallenden Lichtstrahl auszublenken. Die Differenz des Winkels zur ursprünglichen gekreuzten Stellung des Analysators entspricht der optischen Drehung der Probe. Alternativ kann auch mit parallel ausgerichteter Polarisator und Analysator gearbeitet und die maximale Helligkeit zur Auswertung herangezogen werden.

Bei den einfachen, manuellen Halbschattenpolarimetern wird die optische Drehung mit Hilfe der

Helligkeit auf Teilflächen des Sichtbereichs ermittelt. Da das menschliche Auge maximale Dunkelheit nur schwer einschätzen kann, arbeitet man mit der sog. Halbschattenmethode, bei der der Sichtbereich im Okular in Bereiche unterteilt ist, die auf gleiche Helligkeit eingestellt werden. Dabei wird ein zusätzliches Element in den Strahlengang eingebracht, das die Ebene des im Polarisator erzeugten Lichts um einen bestimmten Winkel dreht, sodass dieser bei paralleler Stellung von Polarisator und Analysator dunkler oder heller erscheint. Beim Halbschattenpolarimeter nach Laurent, das Grundlage vieler kommerzieller Geräte ist, wird eine dünne Quarzplatte (Laurent-Platte,  $\lambda/2$ -Quarzplatte) meist in der Mitte des Strahlengangs zwischen Polarisator und Probenküvette platziert, sodass im mittleren Bereich des Sichtfensters die Polarisationsebene des Lichts um einen zusätzlichen Winkel verdreht ist und eine Dreiteilung mit heller oder dunkler Mitte beobachtet wird (Abb. 1). Dreht man den Analysator so, dass der hellere Teil des Sichtbereichs dunkler wird, hellt sich der zuvor dunklere Teil auf; bei Drehung des Analysators um 360° erscheinen dann die Bereiche des Sichtfelds in zwei Stellungen gleich hell und in zwei Stellungen gleich dunkel. Die dunklere Halbschattenstellung wird vom menschlichen Auge am besten wahrgenommen und daher zum Nullabgleich herangezogen. Wird eine optisch aktive Substanz in die Probenküvette eingebracht, so hellen sich Bereiche des Sichtfelds in Abhängigkeit des Drehwinkels auf, die durch eine erneute Drehung des Analysators kompensiert werden. Die Differenz der Winkel des Analysators zum Nullabgleich entspricht der optischen Drehung der Probe. Die Ablesegenauigkeit von Halbschattenpolarimetern liegt bei 0,1 bis 0,05°.



**Abb. 1: Schematischer Aufbau und Funktionsweise eines Halbschattenpolarimeters nach Laurent;** bei paralleler Stellung des Analysators A zum Polarisator P bzw. zum Bereich des Laurent-Plättchens Q erscheint der jeweils andere Sichtfeldbereich dunkler. Nur wenn der Winkel des Analysators zur Schwingungsebene des Lichts von Polarisator und Laurent-Plättchen gleich ist, erscheinen alle Sichtfeldbereiche gleich dunkel. Zur Auswertung wird meist die Stellung des Analysators genutzt, bei der beide Strahlen maximal gesperrt werden und das Sichtfeld somit maximal dunkel erscheint (untere Reihe ganz rechts).

Bei lichtelektrischen, automatischen Polarimetern werden ein Polarisator und ein gekreuzter Analysator eingesetzt. Die Helligkeit des Lichtstrahls nach Durchgang durch die Probe wird mit Hilfe einer Fotозelle gemessen und ein Elektromotor dreht den Analysator, bis wieder maximale Dunkelheit erreicht ist. Die Anzeige des Drehwinkels erfolgt in der Regel digital. Moderne Polarimeter verwenden einen zwischen Probenküvette und (fixiertem) Analysator platzierten Faraday-Modulator, um die durch eine optisch aktive Substanz verursachte Drehung der Polarisationssebene des Lichts zu kompensieren. Der Modulator besteht aus einem von einer Magnetspule umgebenen Glasstab. Beim Anlegen einer Spannung wird die Ebene des durch den Stab geleiteten Lichtstrahls in Abhängigkeit von der Höhe und Polarität der Spannung gedreht. Die Regulation wird über die Lichtintensität gesteuert, die auf eine Fотозelle fällt, sodass die mechanische Steuerung des Analysators nicht erforderlich ist. In modernen Geräten mit Faraday-Modulator kann eine Messunsicherheit von  $\leq 0,001^\circ$  erreicht werden.

Das Arzneibuch fordert zur Messung der optischen Drehung Polarimeter mit einer geeigneten Licht-

quelle, welche die erforderliche Wellenlänge von 589 nm oder eine andere in der Monographie vorgeschriebene Wellenlänge liefert. Bei polychromatischen Lichtquellen kann Licht der erforderlichen Wellenlänge mit Hilfe von Prismen oder Filtern erzeugt werden. Obwohl die Wellenlänge der Natriumlinie 589,3 nm beträgt, schreibt das Arzneibuch 589 nm vor, da Licht dieser Wellenlänge bei Geräten erhalten wird, die keine Natriumdampfampe verwenden, was in kommerziellen Geräten meist der Fall ist. In der Regel wird mit einer 1,00-dm-Küvette gearbeitet. Das Detektionssystem muss eine Ablesegenauigkeit von mindestens  $0,01^\circ$  zulassen (sofern in der Monographie nichts anderes vorgeschrieben ist). Diese wird in der Regel nur von lichtelektrischen Polarimetern erreicht. Das zur Temperierung verwendete System muss eine Ablesegenauigkeit der Temperatur von  $0,1^\circ\text{C}$  erlauben und die Küvette auf  $\pm 0,5^\circ\text{C}$  der anfordernten Temperatur (meist  $20^\circ\text{C}$ ) temperieren. Das Element kann im Gerät verbaut sein (z.B. ein Peltier-Element) oder die Temperierung kann mit Hilfe eines Umlaufkryostaten erfolgen.

## Leistungsfähigkeit der Apparatur

Die Kontrolle der Skala des Polarimeters kann mit dünnen, achsensenkrecht und planparallel geschliffenen (zertifizierten) Quarzplättchen erfolgen. Die optische Drehung dieser Plättchen wird durch deren Dicke bestimmt. Andere zertifizierte Referenzmaterialien wie Saccharose-Lösungen sind zulässig. Saccharose-Lösungen eignen sich auch zur Prüfung des linearen Bereichs des Geräts, der für quantitative polarimetrische Bestimmungen unabdingbar ist. Derartige Messungen können z. B. zur Gehaltsbestimmung von stereoisomerenreinen Verbindungen herangezogen werden (dies wird im Arzneibuch nicht eingesetzt) oder zur Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung einer nicht-racemischen Mischung. Siehe Tab. 1 zur Korrelation zwischen Konzentration, Temperatur und Drehwinkel von Saccharose-Lösungen.

**Tab. 1: Drehwinkel von Saccharose-Lösungen**  
(Schichtdicke 2,00 dm)

Konzentration (g/100 ml)	Drehwinkel $\alpha$			
	15,0 °C	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C
10,0	13,35	13,34	13,33	13,31
20,0	26,67	26,64	26,61	26,58
30,0	39,94	39,90	39,86	39,82
40,0	53,18	53,12	53,06	53,01
50,0	66,37	66,30	66,23	66,16

## Verfahren

Die Messungen erfolgen, falls in der Monographie nicht anders vorgeschrieben, bei 589 nm und einer Temperatur von  $20 \pm 0,5$  °C. Zunächst wird der Nullpunkt des Geräts bestimmt. Dazu wird die Küvette mit dem Lösungsmittel gefüllt, in dem auch die Probe gelöst ist. Die Bestimmung erfolgt selbstverständlich mit geschlossener Probenkammer und bei der gleichen Messwellenlänge und Temperatur wie für die Bestimmung der Substanz

vorgeschrieben ist. Bei der Messung von reinen Flüssigkeiten wird der Nullpunkt gegen die leere Küvette bestimmt. Anschließend wird die Probe in die Küvette gefüllt und der Drehwinkel gemessen. Die Berechnung der spezifischen Drehung erfolgt für Lösungen bzw. reine Flüssigkeiten nach Gleichung (2) bzw. (3). Das Arzneibuch macht keine Aussage über die Anzahl der Wiederholungsmessungen, nach allgemeinen analytischen Regeln sollten aber 5 bis 6 Messungen durchgeführt werden. Zeigen Stoffe Mutarotation, d.h. ändert sich die optische Drehung mit der Zeit bis zur Einstellung eines Gleichgewichts (z.B. bei Glucose), muss die Einstellung des Gleichgewichts bis zum Ablesen des Messwerts abgewartet werden.

Optische Drehung und spezifische Drehung werden im Arzneibuch zur Identifizierung und bei Reinheitsprüfungen von Arznei- und Hilfsstoffen sowie bei einigen Peptiden und ätherischen Ölen herangezogen.

Die spezifische Drehung wird häufig für stereoisomerenreine Substanzen vorgeschrieben, z.B. bei der

- Prüfung auf Identität als stoffspezifische Größe und ggf. zur Unterscheidung von racemischer Substanz
- Prüfung auf Reinheit zur Begrenzung des anderen Enantiomers. Bei geringer spezifischer Drehung ist die Aussagekraft der Prüfung begrenzt, da erst ein relativ hoher Anteil des anderen Enantiomers zur Abweichung vom erlaubten Grenzwert führt.

Die optische Drehung wird bestimmt bei der

- Prüfung auf Identität racemischer Verbindungen, wenn auch ein reines Enantiomer des Arzneistoffs gehandelt wird. Hierbei wird im Prinzip auf die Abwesenheit einer optischen Drehung geprüft.
- Prüfung auf Reinheit racemischer Verbindungen zum Ausschluss oder zur Begrenzung eines Enantiomerenüberschusses.

G. Scriba

## Literatur

1) Rücker/Neugebauer/Willems.

# Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle

## Praeparationes buccales

### Allgemeine Angaben

Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle haben in den vergangenen Jahren an Bedeutung gewonnen, wenn auch die meisten Arzneimittel nach wie vor peroral verabreicht werden. Sie werden zur lokalen Therapie von Erkrankungen der Mundhöhle oder des Rachenraums eingesetzt; außerdem eignet sich der Mund-Rachen-Raum – insbesondere bei buccaler oder sublingualer Applikation – zur Erzielung einer systemischen Wirkung ohne Beeinflussung durch Magen-Darm-Trakt und First-pass-Effekt in der Leber.

Die in dieser Monographie beschriebenen Schmelzfilme gehören zu den orodispersiblen Arzneiformen. Einer der wichtigsten Anwendungsvorteile dieser Darreichungsformen ist, dass sie in der Mundhöhle innerhalb von Sekunden zerfallen, also nicht als Ganzes geschluckt werden müssen und ohne Wasser eingenommen werden können. Damit sind sie eine ideale Arzneiform insbesondere für unterwegs, für Kinder, Ältere und Patienten mit Schluckbeschwerden.

Zur Anatomie und Physiologie der Mundhöhle siehe Lit.<sup>1–3</sup>). Die die Mundhöhle auskleidende Schleimhaut besteht aus mehreren unterschiedlich aufgebauten Gewebeschichten (mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel). Die oberste Schicht ist eine aus mehreren Zellschichten bestehende, etwa 0,2 bis 0,6 mm dicke Deckschicht. Die Zellen ihrer untersten Zellschicht (Basalschicht) befinden sich ständig in Teilung. Sie wandern zur Oberfläche und verändern sich dabei. Nach ein bis zwei Wochen sind die Epithelzellen an der Oberfläche abgeschilfert und werden von Zellen aus der Basalschicht ersetzt. Auf diese Weise erneuert sich die Schleimhaut kontinuierlich. Unter der Basalschicht folgt die Lamina propria aus relativ lockerem Bindegewebe mit Blutgefäßen, Nerven und Zellen des Immunsystems; außerdem sind hier die Endstücke der Speicheldrüsen lokalisiert.

Die einzelnen Bereiche der Mundhöhle charakterisieren erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Resorptionsvermögens. Dieses ist abhängig von der Dicke und Keratinisierung der Schleimhaut und dem Grad ihrer Durchblutung. Die sublinguale Region hat die größte Durchlässigkeit für Arzneistoffe, eine etwas geringere hat die buccale. Der Gaumen ist am wenigsten durchlässig.

Die Applikation von Wirkstoffen in der Mundhöhle kann in drei Kategorien<sup>1, 2)</sup>, durch die Aufnahmen von Schmelzfilmen in vier Kategorien unterteilt werden:

- Lokale Applikation: Der Wirkstoff soll in der Mundhöhle oder im Rachenraum freigesetzt werden, er kann seine Wirkung lokal in der Mundhöhle und im Rachenraum entfalten, oder er wird in der Mundhöhle resorbiert.
- Sublinguale Applikation: Der Wirkstoff gelangt über die Schleimhaut des Zungenuntergrundes zur Resorption und entfaltet eine systemische Wirkung. Die relativ permeable und gut durchblutete Schleimhaut unter der Zunge ist ein günstiger Applikationsort für Arzneistoffe, die schnell resorbierbar sind und rasch wirken sollen. Für Applikationssysteme mit verlängerter Wirkstofffreisetzung ist die sublinguale Applikation nicht geeignet, da durch den ständigen Speichelfluss keine immobile Mucusschicht zur Fixierung einer Arzneiform vorhanden ist.
- Buccale Applikation: Durch transmukosale Resorption aus der Backentasche soll eine systemische Wirkung erzielt werden. Die buccale Schleimhaut ist zwar weniger durchlässig als die sublinguale, sie ist aber von einer relativ immobilisierten Mucusschicht bedeckt und der Speichelfluss ist in dieser Region geringer. Das macht die buccale Applikation für Arzneiformen, die ein Haften am Freigabeort erfordern, geeigneter.
- Als alternative perorale Darreichungsform, durch die die Einnahme und das Schlucken von großen Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln vermieden werden kann.

Für viele Zubereitungen, die im Mund angewendet werden, gilt jedoch, dass bestimmte Anteile des Wirkstoffs verschluckt und über den Magen-Darm-Trakt resorbiert werden.

## Definition

In der Mundhöhle werden flüssige, halbfeste und feste Arzneiformen angewendet. Die Ph. Eur. führt Gurgellösungen, Mundwässer, Lösungen zur Anwendung am Zahnfleisch, Lösungen und Suspensionen zur Anwendung in der Mundhöhle, halbfeste Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle, Tropfen zur Anwendung in der Mundhöhle, Sprays zur Anwendung in der Mundhöhle, Sublingualsprays, Lutschtabletten und Lutschpastillen, gepresste Lutschtabletten, Sublingualtabletten und Buccaltabletten, Kapseln zur Anwendung in der Mundhöhle, mucoadhäsive Zubereitungen und Schmelzfilme auf.

Die Unterteilung des Arzneibuchs ist nicht immer einleuchtend und entspricht auch nicht der Einteilung anderer Monographien. So fragt man sich beispielsweise, warum Gurgellösungen und Mundwässer getrennt behandelt werden oder warum Lösungen, Emulsionen und Suspensionen nicht als flüssige orale Arzneiformen mit ihren unterschiedlichen Möglichkeiten zur Dosierung und Applikation (Tropfen, Sprays, Applikatoren) zusammengefasst werden. Denn eine Flüssigkeit kann zwar als „Tropfen“ bezeichnet werden, aber in Form einer Lösung, Emulsion oder Suspension vorliegen. Auch Lösungen und Gele zur Anwendung am Zahnfleisch könnten zusammengefasst werden.

Insbesondere bei den Arzneiformen zum raschen Zerfall in der Mundhöhle haben die Arzneibücher mit der rasanten Entwicklung neuer Formen nicht Schritt gehalten, sodass nicht nur in der Nomenklatur [z.B. fast dissolving drug formulations (FDDF), rapidly dissolving dosage forms (RDDF), Schmelztablette, orally disintegrating tablets (ODTs)] Verwirrung entstanden ist<sup>4)</sup>, man vermisst in der vorliegenden Monographie auch die Aufnahme orodispersibler Tabletten wie beispielsweise Zofran Zydis®, Tavor expidet® oder Imodium akut lingual®, die in der Monographie **Tabletten** (Ph. Eur.) als „Schmelztabletten“ bzw. „Lyophilisate“ aufgeführt sind.

## Herstellung

Die Hilfsstoffe bei der Herstellung von Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle entsprechen weitgehend denen, die für die Formulierung der jeweiligen Arzneiform benötigt werden. Bei ihrer Wahl ist jedoch zu berücksichtigen, dass sie auf der Schleimhaut lokal verträglich sein und einen akzeptablen Geschmack aufweisen müssen.

Auch bei der Anwendung in der Mundhöhle sind mikrobiologisch anfällige Zubereitungen zu konservieren. Konservierungsstoffe<sup>5)</sup> sollen in gelöster Form vorliegen. Für Oralien wichtige Konservierungsstoffe (typische Konzentrationen in Klammern) sind Sorbinsäure (0,1 %) oder Kaliumsorbat (0,14 %), Benzoesäure (0,1 %) oder Natriumbenzoat (0,15 %), Methyl- und Propyl-4-hydroxybenzoat (0,1 %) oder deren Natriumsalze (0,12 %) und eventuell Alkohole (etwa 20 %). Bei der Auswahl eines Konservierungsstoffes sind der pH-Wert der Zubereitung und die Wirksamkeit des Konservierungsmittels aufeinander abzustimmen<sup>5, 6)</sup>.

## Prüfungen

Die international harmonisierte Prüfung **2.9.40** (Ph. Eur.) ist seit der Ph. Eur. 5.4 gültig. Sie ersetzt die Prüfungen **2.9.5** und **2.9.6** (beide Ph. Eur.), die nur noch in begründeten und zugelassenen Fällen anstelle der Prüfung **2.9.40** durchgeführt werden dürfen (siehe auch die zugehörigen Kommentare).

Die Ph. Eur. führt die Prüfung auf Wirkstofffreisetzung nicht allgemein auf. Sie wird seit der Ph. Eur. 9.3 für „Gepresste Lutschtabletten“, „Sublingual- und Buccaltabletten“, „Mucoadhäsive Zubereitungen“ und „Schmelzfilme“ gefordert. Diese Prüfung spielt bei der Entwicklung und Qualitätskontrolle von festen und halbfesten Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle eine wesentliche Rolle. Da sie sich in ihrer Zusammensetzung, Herstellung und in ihren Eigenschaften stark unterscheiden, sind verschiedenartige Testsysteme erforderlich. Lit.<sup>7-9)</sup> sowie die Literaturangaben zu den Prüfungen bei den mucoadhäsiven Zubereitungen und Schmelzfilmen zeigen den Stand der Diskussion und potentielle Prüfmethode zu Zerfall und Wirkstofffreisetzung auf.

## Beschriftung

Zugesetzte Konservierungsmittel müssen angegeben werden. Konservierungsmittel werden nur für

mikrobiell anfällige Zubereitungen benötigt. Werden sie eingesetzt, müssen neben der Kompatibilität mit allen weiteren Bestandteilen auch die pH-Optima sowie der Geschmack der verwendeten Substanzen beachtet werden.

## Gurgellösungen

Gurgellösungen wirken in der Regel an anderen Zielorten als Mundwässer, teilen jedoch mit diesen viele Gemeinsamkeiten; einige Handelspräparate sind daher auch als Gurgel- und Mundwässer deklariert. Gurgellösungen dienen zur Prophylaxe oder Behandlung von Entzündungen des Rachenraums während Mundwässer bei ihrer Anwendung in Kontakt mit der Mundschleimhaut und den Zahnoberflächen treten.

## Mundwässer

Der Begriff „Mundwässer“<sup>(10, 11)</sup> wird meist für Produkte verwendet, die im Rahmen der Mundhygiene sowohl kosmetische als auch therapeutische Funktionen erfüllen. Aromatisierte Mundwässer waren in der Vergangenheit lediglich zur Erfrischung des Mund- und Rachenraums und zur Verbesserung des Mundgeruchs konzipiert; heute werden auch Formulierungen angeboten, die Teilaufgaben der Zahnpflege übernehmen.

Mundwässer im engeren Sinne sind konzentrierte Ethanol-, 2-Propanol- und/oder 1,2-Propandiolhaltige Lösungen, die in der Regel vor der Anwendung mit Wasser verdünnt werden. Mundwässer in ihrer einfachsten Form enthalten hauptsächlich ätherische Öle und Aromastoffe zur Erfrischung des Mund- und Rachenraums und zur Bekämpfung von Mundgeruch. Aromaöle werden in Konzentrationen bis ca. 5 % in Mundwasserkonzentraten und bis zu 0,5 % in gebrauchsfertigen Mundwässern eingesetzt. Für die häufig verwendeten Pfefferminzöle aus *Mentha piperita* oder *M. arvensis* ist der hohe Mentholgehalt typisch, der eine kühlende Frische vermittelt<sup>(11)</sup>. Gebrauchsfertige Lösungen werden ebenfalls gelegentlich Mundwässer genannt, aber meist zur Differenzierung als Mundspüllösungen bezeichnet.

Die Ph. Eur. macht allerdings von dieser Unterscheidung keinen Gebrauch. Das NRF spricht von Mundspülungen<sup>(12)</sup>. Als Mundspüllösungen<sup>(10)</sup> wer-

den Produkte mit hauptsächlich therapeutischen, daneben auch kosmetischen Funktionen bezeichnet. Sie dienen vorwiegend der Prophylaxe von Zahn- und Zahnfleischerkrankungen wie Karies, Gingivitis und Parodontitis und der Beseitigung oder Überdeckung von Mundgeruch. Darüber hinaus werden sie auch zur Therapie von Erkrankungen der Mundschleimhaut eingesetzt, beispielsweise bei Mukositis (Stomatitis) nach Chemotherapie und Bestrahlung<sup>(13)</sup>.

Im DAC werden unter „Mundspülungen“ mehrere Mukositis-Zubereitungen beschrieben und diskutiert<sup>(12)</sup>.

Neuere Mundwässer und Mundspüllösungen enthalten als antiseptische Wirkstoffe gegen Plaque-Bakterien z.B. Cetylpyridiniumchlorid, Chlorhexidin, Hexetidine, als Wirkstoffe gegen Zahnsteinbildung spezielle Zinkverbindungen und als Wirkstoffe zur Remineralisierung des Zahnes Fluoride und Fluorid-absplattende Verbindungen<sup>(10, 11)</sup>.

Darüber hinaus können Harze, Adstringenzen (z.B. Aluminiumlactat oder Zinksalze) sowie Zahnfleisch und Mundschleimhaut pflegende Substanzen ( $\alpha$ -Bisabolol, Vitamin A, Salbei u.a.) enthalten sein<sup>(11)</sup>.

Die heute verwendeten Mundwässer<sup>(10, 11)</sup> sind gebrauchsfertige, wässrige, oft eingefärbte, meist auch Ethanol- und/oder 2-Propanol-haltige Lösungen. Zusätzlich zu den Wirkstoffen enthalten sie Hilfsstoffe, die für die Formulierung und den Erhalt der Wirkstoffaktivität im Vehikel erforderlich sind. Feuchthaltemittel (z.B. Glycerol, Sorbitol, Xylitol) verhindern ein Austrocknen der Mundspüllösungen, besonders am Flaschenverschluss während der Lagerung, und geben ihnen „Körper“. Schaummittel oder Tenside werden bis ca. 1 % zur Solubilisierung der Aroma- und Wirkstoffe verwendet. Da die Tenside in der Mundhöhle auch verschluckt werden können, müssen sie schleimhautverträglich, toxikologisch unbedenklich und geschmacksneutral sein. Toxikologisch und klinisch geprüft und als unbedenklich eingestuft ist das in Zahnpflegemitteln weltweit verwendete Natriumlaurylsulfat. Daneben werden nichtionische Tenside wie Polysorbate [z.B. Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat], Polyethylenglycol-Derivate von hydriertem Rizinusöl (z.B. PEG-40 Hydrogenated Castor Oil) oder Poly(oxypropylen)-poly(oxyethylen)-Blockpolymere (Pluro-

nics®) eingesetzt. Der Zusatz von Konservierungsmitteln und antimikrobiell wirksamen Stoffen sollte zum Schutz des Verbrauchers auf ein Minimum beschränkt werden. Am häufigsten werden die Ester der *p*-Hydroxybenzoesäure, Sorbinsäure oder Benzoesäure und ihre Salze eingesetzt. Ein gebräuchliches Süßungsmittel für Zahn- und Mundpflegemittel ist das Natriumsalz des Saccharins, es ist im Gegensatz zu Zucker nicht kariogen. Zum Färben von Mundspüllösungen kommen nur wasserlösliche organische Farbstoffe wie Patentblau V, Chinolingelb und Cochenillerot zum Einsatz<sup>10)</sup>.

## Lösungen zur Anwendung am Zahnfleisch

Die Mundhöhle ist natürlicherweise von Mikroorganismen bevölkert. Bakterien können sich aber an Oberflächen von Zähnen anheften, wodurch der Plaquebildung Vorschub geleistet wird. Plaque ist die Hauptursache von Zahnfleischreizungen und Entzündungen. Plaque-Bakterien geben neben Säuren, die den Zahnschmelz angreifen und Karies verursachen, auch Stoffwechselprodukte ab, die in den Zahnfleischsaum eindringen und zu Irritationen führen. Diese äußern sich in Schwellungen, Rötungen bis hin zu Blutungen des Zahnfleisches und schließlich im enzymatischen Abbau des Bindegewebes zwischen Zähnen und Zahnfleisch. Eine ungezielte Behandlung der gesamten Mundhöhle mit Antibiotika würde das „Biotop Mundhöhle“ negativ beeinflussen, da neben pathogenen Keimen auch die physiologische Mundflora zerstört werden könnte. Mit Applikatoren können Lösungen oder halb feste Zubereitungen gezielt auf begrenzte Bereiche des Zahnfleisches appliziert werden, wodurch lokal eine höhere Wirkstoffkonzentration, insbesondere in Zahnfleischtaschen, erreicht werden kann. Untersuchungen zur Senkung der Postextraktions-Bakteriämie zeigten, dass Mundspülungen die subgingivale Plaque nur unzureichend erreichen, während dies bei gezieltem Aufsprühen möglich war<sup>14)</sup>. Durch den Einsatz von Gelen und Pasten kann die Haftfähigkeit der Zubereitung und dadurch ihre Verweil- und Einwirkungsdauer erhöht werden. Ergänzend zu der sorgfältigen Reinigung als bestem Zahnfleischschutz können entzündungshemmende Stoffe eingesetzt werden. Es sind dies u. a. Wirkstoffe der Kamille wie Bisabolol und Chamazulen, außerdem

Eugenol, Vitamin A und Pflanzenextrakte aus Aloe, Arnika, *Calendula*, *Hamamelis*, Myrrhe, Rosmarin und Salbei. Gerbstoffe in den Pflanzenextrakten oder auch adstringierende Stoffe wie Aluminiumlactat sind ebenfalls an der entzündungshemmenden Wirkung beteiligt<sup>11)</sup>.

## Lösungen und Suspensionen zur Anwendung in der Mundhöhle

Den oralen Wirkstofflösungen oder Suspensionen wird eine Reihe von Hilfsstoffen zugesetzt, welche die Löslichkeit, den Geschmack und die Applikation verbessern sowie die Haltbarkeit gewährleisten.

Die meist wasserhaltigen, flüssigen, oralen Arzneiformen sind anfällig für mikrobielle Kontamination. Um die Präparate während Lagerung und Verbrauch vor dem Verderb zu schützen, müssen sie konserviert werden. Dabei können einzelne Aromastoffe mit antibakteriellen Eigenschaften unterstützend wirken<sup>6)</sup>. Einschlussverbindungen mit Cyclodextrinen zur Löslichkeitsverbesserung, Geschmacksüberdeckung und Stabilisierung sind beschrieben.

Gewisse Bedeutung hat auch die Solubilisierung mittels Tensiden.

Liegt der optimale Wirkungsbereich einer Substanz in einem bestimmten pH-Bereich, bei Nystatin-Suspensionen beispielsweise bei pH 4 bis 6, sollte dieser, wenn mit Stabilität und Verträglichkeit vereinbar, durch Pufferung eingestellt werden. Lokal anzuwendende Nystatin- oder Amphotericin-B-haltige Suspensionen spielen bei der Behandlung von Mundsoor (z. B. Nystatin Lederle®, Ampho-Moronal®) eine Rolle. Die betroffenen Partien sollten dabei möglichst lange mit dem Wirkstoff in Berührung kommen. Neben Suspensionen sind Lutschtabletten geeignet, die im Mund zergehen und so lange auf die befallenen Stellen einwirken können<sup>3)</sup>.

## Halbfeste Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle

Halbfeste Zubereitungen werden hauptsächlich in Form von hydrophilen Gelen und Pasten als Pro-



# Lavendelöl

## Lavandulae aetheroleum

### Allgemeine Angaben

In der Ph. Eur. 9.5 wurden die Identitätsprüfungen A (DC) und B (GC) sowie die Reinheitsprüfung „Chromatographisches Profil“ modifiziert.

Die Ph. Eur. beschreibt auch **Lavendelblüten** und **Speiköl** (*Lavandula latifolia*); siehe auch die zugehörigen Kommentare.

### Definition

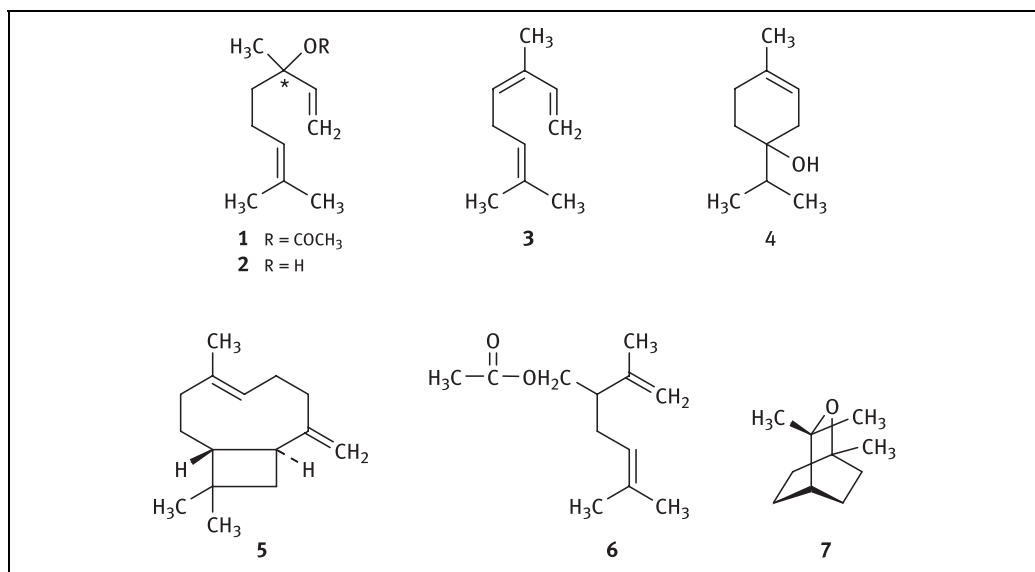
**Stammpflanze:** Siehe den Kommentar zu **Lavendelblüten** (Ph. Eur.).

**Gewinnung:** Zur Gewinnung des Öls werden die Blüten und die oberen Stängelteile zur Blütezeit geerntet, möglichst bei Sonnenschein, um trockene Ware zu erhalten. Das Pflanzenmaterial wird unmittelbar danach einer Wasserdampfdestillation mit separat erzeugtem Wasserdampf unterworfen,

um durch rasche und schonende Destillation zu einer guten Qualität zu kommen.

Heutzutage werden im Wesentlichen zwei Qualitäten gehandelt, Lavendelöl 40/42 (Mont Blanc, bas titrage) und das teurere Lavendelöl 50/52 (Bareme, haut titrage); die Zahlen bezeichnen den Estergehalt.

Produktionsstätten liegen in Südfrankreich, auch in Norditalien, auf der Iberischen Halbinsel, dem Balkan und in Osteuropa. Echte Lavendelöle sind teuer und werden häufig verfälscht<sup>1)</sup>, vorzugsweise mit dem wesentlich billigeren Lavandinöl (aus *L. x intermedia* Emeric ex Loisel., siehe unter „Inhaltsstoffe“ und den Kommentar zu **Lavendelblüten**, Ph. Eur.) oder mit acetyliertem Lavandinöl. Auch werden andere natürliche Öle mit hohem Linalylacetat- oder Linaloolgehalt zugemischt (z. B. das Japanische Shiuöl und Petitgrainöl) oder auch synthetisches oder semisynthetisches Linalool und Linalylacetat.



**Andere Drogennamen:** Lavender oil (engl.); Essence de lavande, Huile essentielle de lavande (franz.); Lavanda essenza (ital.); Aceite esencial de lavanda (span.)

**Inhaltsstoffe<sup>2, 3)</sup>:** Da Lavendelöl von verschiedenen Varietäten von *Lavandula angustifolia* gewonnen wird, variiert seine Zusammensetzung innerhalb breiter Grenzen. Hauptbestandteil ist jedoch stets Linalylacetat (**1**; 30 bis 50 %), und zwar im natürlichen Öl das *R*-(–)-Enantiomer in hoher Enantiomerenreinheit (> 98 %)<sup>1, 4, 5)</sup>; je höher der Gehalt an Linalylacetat, desto wertvoller ist das Öl. In bedeutender Menge enthält Lavendelöl auch Linalool [**2**; hauptsächlich (*R*)-(–)-Linalool], dessen Anteil im Öl zwischen 20 und 45 % liegt. Die Angaben zum Konzentrationsverhältnis von Linalylacetat und Linalool in der Literatur variieren stark. Es wird durch die Art der Destillation beeinflusst, da sich Linalylacetat während der Destillation in Abhängigkeit von den Destillationsbedingungen und vom pH-Wert des Destillationswassers zu Linalool hydrolysiert oder durch Umlagerung weitere Terpene entstehen, z.B. Geraniol, Nerol und  $\alpha$ -Terpineol und deren Acetate<sup>6)</sup> oder auch Monoterpen-Kohlenwasserstoffe (u.a. Limonen, Myrcen und Ocimen).

Weitere Bestandteile des Lavendelöls sind (*Z*)- $\beta$ -Ocimen (**3**; ca. 3 bis 7 %), Terpinen-4-ol (**4**; 3 bis 5 %),  $\beta$ -Caryophyllen (**5**; 3 bis 5 %), Lavandulylacetat (**6**; 2 bis 3 %) und 1,8-Cineol (**7**; 1 bis 2,5 %). In Konzentrationen um 1 % sind Limonen, Geraniol, Lavandulol und  $\alpha$ -Pinen enthalten. Erwähnenswert ist noch Camphen (0,1 bis 0,5 %). Daneben kommen weitere Terpene in Spuren vor. An nicht-terpenoiden Inhaltsstoffen sind 3-Octanon (bis zu 5 %) und 1-Octen-3-ol (0,5 bis 1 %) zu nennen.

Lavandinöl (aus *L. x intermedia*) unterscheidet sich nur wenig vom Lavendelöl, enthält ähnliche Konzentrationen an Linalylacetat (30 bis 50 %) und Linalool (25 bis 40 %), jedoch höhere Konzentrationen an Campher (5 bis 10 %) und 1,8-Cineol (3 bis 8 %).

Speiköl, aus den Blüten des Großen Speiks (auch Spiklavendel oder Gewürzlavendel; *Lavandula latifolia* Medik.) gewonnen, enthält als Hauptkomponente Linalool (30 bis 50 %), kaum Linalylacetat und wesentlich höhere Konzentrationen an 1,8-Cineol (15 bis 40 %) und Campher (5 bis 25 %) (siehe den Kommentar zu **Speiköl**, Ph. Eur.).

## Prüfung auf Identität

- A. Die DC, wie sie hier zur Untersuchung des Lavendelöls eingesetzt wird, ist eine für ätherische Öle routinemäßig angewandte und gut geeignete Adsorptionschromatographie an Kieselgel. Dafür kann sowohl eine konventionelle Kieselgelschicht (Korngröße 5 bis 40  $\mu\text{m}$ ) als auch eine Hochleistungs-DC-Platte (HPTLC, Korngröße 2 bis 10  $\mu\text{m}$ ) verwendet werden. Als Referenzsubstanzen dienen Linalylacetat (**1**), Linalool (**2**) und 1,8-Cineol (**7**). Entwickelt wird mit dem für ätherische Öle üblichen Fließmittel Ethylacetat + Toluol (95 + 5). Die DC-Platte wird mit dem Universal-Reagenz Anisaldehyd-Reagenz besprüht und anschließend erhitzt, womit eine farbliche Differenzierung der getrennten Substanzen erreicht wird (Bildung von u.a. Triphenylmethanfarbstoffen). Der Farbton ist jedoch nicht gut reproduzierbar, sodass die Farbangaben im Arzneibuch nur als Anhaltspunkte zu verstehen sind. Linalylacetat, Linalool und 1,8-Cineol können im DC der Untersuchungslösung namentlich zugeordnet werden; Abbildungen siehe Lit.<sup>7-9)</sup>. Im Prinzip stellt die DC auch eine Reinheitsprüfung dar, weil sich die Mengenverhältnisse an Linalylacetat und Linalool im Chromatogramm gut abschätzen lassen und man über die Zone des 1,8-Cineols (**7**), die nur sehr schwach ausgeprägt sein darf, auf Verwechslungen/Verfälschungen mit Lavandinöl oder Speiköl aufmerksam werden kann (siehe unter „Inhaltsstoffe“).
- B. Besser noch als die DC eignet sich die GC für die Identitätsprüfung. Dafür wird das Gaschromatogramm der Reinheitsprüfung „Chromatographisches Profil“ ausgewertet. Ausnahmsweise müssen bei der Identitätsprüfung des Lavendelöls auch die prozentuellen Gehalte der wichtigsten Komponenten ausgewertet werden. Diesbezüglich wird gefordert, dass die im „Chromatographischen Profil“ vorgegeben Gehaltsgrenzen von 10 Ölkomponenten auch bei der Identitätsprüfung eingehalten werden. Damit können Verwechslungen mit Lavandinöl und Speiklavendelöl erkannt werden (siehe unter „Inhaltsstoffe“). Bei den zu betrachtenden Ölkomponenten handelt es sich um Limonen, 1,8-Cineol, 3-Octanon, Campher, Linalool Linalylacetat, Terpinen-4-ol, Lavandulylacetat,

Lavandulol und  $\alpha$ -Terpineol (steigende Retentionszeit). Bei anderen ätherischen Ölen werden im Rahmen der Identitätsprüfung keine quantitativen Forderungen gestellt, sondern nur die Identifizierung der charakteristischen Peaks vorgenommen.

## Prüfung auf Reinheit

**Optische Drehung:** Obwohl Linalylacetat (**1**) und Linalool (**2**) im Lavendelöl jeweils in hoher Konzentration und in hoher Enantiomerenreinheit vorkommen [(*R*)-Linalylacetat > 98 %; (*R*)-(-)-Linalool > 94 %<sup>4,5</sup>], ist der Drehwert des Öls mit  $-12,5$  bis  $-7^\circ$  eher niedrig. Dies hängt damit zusammen, dass das optische Drehvermögen der beiden Enantiomere gering ist im Vergleich etwa zu dem anderer Terpene, z. B. den Enantiomeren von Carvon und Limonen. Damit kommt dieser Prüfung auch keine sehr große Bedeutung für die Erkennung von Verschnitten zu. Etwaige Zumischungen von racemischen Gemischen oder von reinen (*S*)-(+)-Enantiomeren von Linalylacetat oder Linalool wirken sich deshalb nur gering auf den Drehwert des Öls aus.

**Säurezahl:** Die Bestimmung der Säurezahl wird in den Arzneibüchern nur bei wenigen ätherischen Ölen gefordert. Sie muss normalerweise unter 1,0 liegen. Bei esterhaltigen Ölen (also auch bei Lavendelöl) könnten durch unsachgemäße Behandlung die Ester hydrolysieren und die dabei frei werdende Säure die Säurezahl des Öls erhöhen, was der Ölqualität abträglich wäre. Früher war für Lavendelöl ein höherer Wert von höchstens 2,0 zugelassen, mittlerweile wurde er wie bei den anderen ätherischen Ölen auf höchstens 1,0 abgesenkt. Dies entspricht, umgerechnet auf Essigsäure, einem Säuregehalt von 0,1 %<sup>10</sup>.

**Chromatographisches Profil:** Eine Kapillarsäule von 60 m Länge erfüllt alle Anforderungen an die Trennung kritischer Komponentenpaare. Dies sind im Lavendelöl Linalool (**2**) und Linalylacetat (**1**) sowie  $\alpha$ -Terpineol und Lavandulol sowie Terpinen-4-ol und Lavandulylacetat. Letztere dienen zur Überprüfung des Trennsystems, sie müssen mit einer Auflösung von 1,4 fast bis zur Basislinie getrennt sein (Basislinientrennung 1,5). Da bei der Abgrenzung von Lavendelöl gegenüber dem billigeren Lavandinöl der Gehalt an 1,8-Cineol (**7**) eine

wichtige Rolle spielt (siehe unter „Inhaltsstoffe“), wäre es sinnvoll, zusätzlich zu prüfen, ob sich dem Cineol-Peak nicht auch ein  $\beta$ -Phellandren-Peak überlagert, was häufig vorkommt;  $\beta$ -Phellandren ist in fast allen ätherischen Ölen enthalten.

Der große Vorteil der GC ist, dass sie auch eine simultane quantitative Bestimmung aller Ölkomponten erlaubt. Sie erfolgt durch Peakflächenermittlung und Normalisierung der Peakflächen (100-%-Methode). Die Peak-Identifizierung wird durch das mitgelieferte Chromatogramm des Referenzöls (Lavendelöl HRS) vorgenommen.

Die Auswahl der quantitativ zu bestimmenden Ölkomponten ist sinnvoll; die meisten sind im Öl mit über 1 % enthalten. Die Zuordnung von Lavandulylacetat und Lavandulol (mindestens 0,2 % bzw. 0,1 %) ist etwas problematisch, da es sich um sehr kleine Peaks handelt, an deren Stelle im Chromatogramm auch andere Spurenkomponenten des Öls einen Peak erzeugen könnten. Dies müsste eigentlich mittels Massenspektrometrie (GC/MS-Kopplung) jeweils zuverlässig abgeklärt werden. Die beiden Substanzen sind aber für das Echte Lavendelöl charakteristisch und wurden deshalb mit aufgenommen.

**Chirale Reinheit:** Diese Reinheitsprüfung für Linalylacetat (**1**) und Linalool (**2**) ist eine Qualitätsprüfung, bei der die enantioselektive GC eingesetzt wird; sie ist bei Lavendelöl besonders wichtig, da es als teures Öl häufig verfälscht wird (siehe unter „Gewinnung“). Untersuchungen an Labordestillierten Ölen und Handelsölen mit multidimensionaler GC haben gezeigt, dass an der Enantiomerenreinheit von Linalylacetat und Linalool mögliche Verfälschungen erkannt werden können<sup>1, 11</sup>. Ein Beurteilungsschema auf Basis der Enantiomerenreinheit wird wie folgt vorgeschlagen<sup>11</sup>:

- authentisch: (*R*)-(-)-Linalylacetat (–LA) > 98 %, (*R*)-(-)-Linalool (–L) > 94 %
- verdächtig: –LA 98 bis 95 % und –L 94 bis 85 %
- verfälscht: –LA < 95 % und –L < 85 %

Gemessen an diesen Vorgaben ist die Anforderung des Arzneibuchs in Bezug auf die chirale Reinheit des Linalylacetats sehr hoch, in Bezug auf Linalool etwas geringer. Die stationäre Phase für diese Prüfung ist nicht genau vorgegeben, gefordert wird nur eine modifizierte  $\beta$ -Cyclodextrin-Phase. Sie muss in jedem Fall die Enantiomere des Linalylacetats und des Linalools – beide werden in der

Referenzlösung als Isomerengemisch eingesetzt – trennen können und eine Abtrennung von Borneol möglich machen, weswegen der Referenzlösung auch Borneol zugesetzt wird. So kommt z. B. die Säule aus Lit.<sup>1)</sup> in Betracht, die unter der Bezeich-

nung „BGB-174“ vertrieben wird, oder die modifizierte  $\beta$ -Cyclodextrin-Phase der Lit.<sup>11)</sup>.

E. Stahl-Biskup

## Pharmakologische Eigenschaften

**Pharmakodynamik**<sup>2, 12, 13)</sup>: Das ätherische Öl besitzt antimikrobielle Eigenschaften, die v. a. auf den Gehalt an Linalool zurückzuführen sind. So konnte im Diffusionstest eine Hemmwirkung gegen zahlreiche Mikroorganismen, z. B. *Escherichia coli*, *Candida albicans* und *Staphylococcus aureus*, nachgewiesen werden, dagegen nicht gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Lavendelöl wirkt konservierend; im Vergleich mit Thymol-haltigen Ölen erwies es sich als schwächer antimikrobiell wirksam.

Antikonvulsive, spasmolytische und neurodepressive Wirkungen wurden in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen nach intraperitonealer Applikation gezeigt, zentral dämpfende Wirkungen auch nach Inhalation des Öls. Diese Effekte werden auf die Interaktion lipophiler Monoterpene mit Biomembranen, Ionenkanälen, Transportern und Rezeptoren zurückgeführt. Unter anderem wird eine Blockade präsynaptischer spannungsabhängiger Calciumkanäle, ähnlich der Wirkung von Pregabalin, postuliert.

**Indikationen:** Das HMPC (Ausschuss der EMA) hat Lavendelöl für das Anwendungsgebiet „zur Linderung leichter Stress- und Erschöpfungssymptome sowie als Schlafhilfe“ als traditionelles pflanzliches Arzneimittel eingestuft<sup>14)</sup>.

**Verwendung:** Lavendelöl wird innerlich (1 bis 4 Tropfen auf Zucker oder in Honig) aufgrund seiner beruhigenden und entblähenden Eigenschaften als mildes Sedativum bei Unruhezuständen, Einschlafstörungen und funktionellen Oberbauchbeschwerden eingesetzt. Auch ist es Bestandteil zahlreicher Badezusätze und Einreibungen. So wirkt es als mildes Antiseptikum und Stimulans bei Wunden, Sonnenbrand und Muskelschmerzen. Lavendelöl ist zudem eine wichtige Duftkomponente in der Aromatherapie sowie bei der Parfüm- und Seifenherstellung. In der pharmazeutischen Technologie dient es als Geruchskorrigens für Externa. Auch wird es als Insektenrepellent angewandt.

**Nebenwirkungen und Kontraindikationen** sind nicht bekannt. Kombinationen mit anderen beruhigend oder karminativ wirksamen Drogen können sinnvoll sein.

M. Neubeck/Mu

## Literatur

1) M. Braun, G. Franz, Pharm. Ztg. 146, 2493–2499 (2001). 2) E. Stahl-Biskup, U. Wissinger-Gräfenhahn V. Schulz, *Lavandula*, in: Hager. 3) B. M. Lawrence, Perfum. Flavor. 25 (4), 70–91 (2004). 4) V. Schubert, A. Mosandl, Phytochem. Anal. 2, 171–174 (1991). 5) B. Weinreich, S. Nitz, Chem. Mikrobiol. Technol. Lebensmitt. 14, 117–124 (1992). 6) Ph. Morin, H. Richard, in: *Progress in Flavour Research*, Hrsg. S. J. Adda, S. 563–576, Elsevier, Amsterdam 1984.

7) Pachaly, *Lavendelöl*. 8) Wagner, S. 180. 9) E. Reich, A. Schibli, *HPTLC for the Analysis of Medicinal Plants*, S. 76–78, Thieme, Stuttgart 2007. 10) E. Stahl-Biskup, E. Wilhelm, Dtsch. Apoth. Ztg. 136, 3019–3032 (1996). 11) P. Kreis et al., PZ Wiss. 6, 149–155 (1993). 12) Wichtl, 6. Aufl., S. 367–369. 13) B. Van Wyk, C. Wink, M. Wink, *Handbuch der Arzneipflanzen*, 3. Aufl., Wiss. Verlagsges., Stuttgart 2015. 14) Herbal Medicinal Product Committee: [www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema) (eingesehen 5/2019).

# Crocus für homöopathische Zubereitungen

## Croci sativi stigma ad praeparationes homoeopathicas

### Definition

**Stammpflanze:** Der Echte Krokus, *Crocus sativus* (Iridaceae), ist ein stengelloser, steriler Kryptophyt (Geophyt) mit unterirdischen Achsenorganen; er vermehrt sich durch ausdauernde Sprossknollen. Die grundständigen Blätter sind lang-linealisch. Die Blüte besteht aus sechs blassblauen Perigonblättern, die sich nach unten in eine lange Kronröhre fortsetzen. Der Fruchtknoten sitzt sehr tief in der Blüte knapp oberhalb der Knolle. Er schiebt über das Perigon hinausreichend einen ca. 10 cm langen Griffel, der am Ende gebogen ist und in drei orangerote Narbenschenkel ausläuft. Im Gegensatz zu den früh blühenden Zierpflanzen der Gattung *Crocus* ist *C. sativus* ein Herbstblüher. Die Verbreitung reicht vom Mittelmeergebiet bis nach Indien.

**Droge<sup>1)</sup>:** Als Droge wird der Teil des Griffels benutzt, genau genommen die drei Narbenschenkel, die durch ein kurzes Griffelstück zusammengehalten werden. Geerntet wird die Droge im September und Oktober. Täglich werden morgens die sich öffnenden Blüten gepflückt und die Griffel einschließlich der Narbenschenkel herausgetrennt. Beim anschließenden Trocknen auf Haarsieben über glühender Holzkohle oder heißer Asche bildet sich die typische orangerote bis braunrote Farbe und der charakteristische Geruch. Außer der arzneilichen Verwendung ist die Droge ein wertvolles Gewürz, das als „Safran“ weltweit gehandelt wird. Um 1 g Droge zu gewinnen, benötigt man 150 bis 160 Blüten. Hauptanbaugebiet des *C. sativus* ist Süds Spanien, kleinere Mengen des Safrans werden aus Kleinasien eingeführt.

Da Safran sehr wertvoll ist, muss immer mit einer Verfälschung der Droge gerechnet werden, vor allem, wenn sie pulverisiert gehandelt wird. Eine ausführliche Beschreibung bekannter Verfälschungen wird in Lit.<sup>1)</sup> beschrieben.

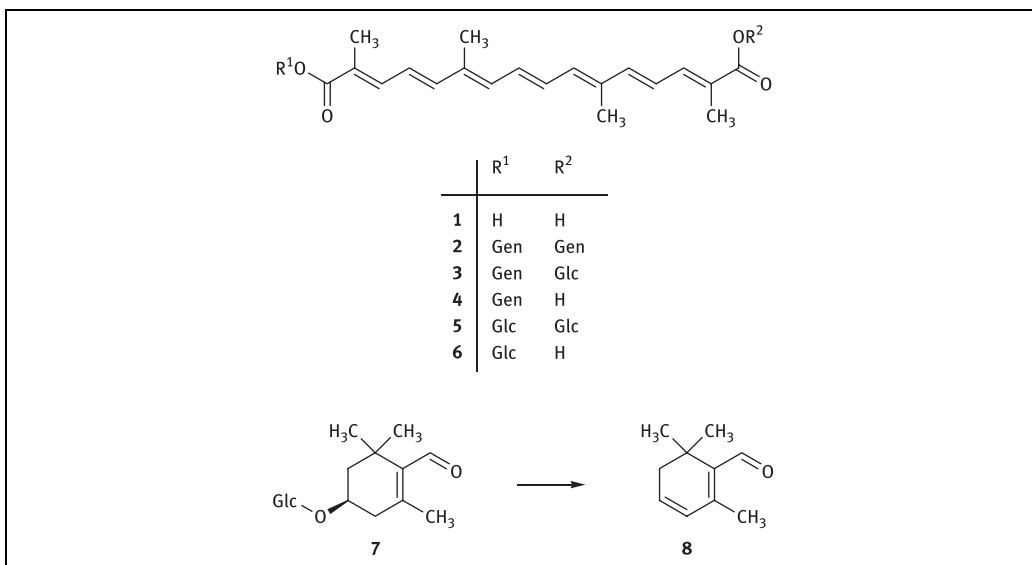
**Andere Drogennamen:** Saffron (engl.); Safran (franz.); Zafferano (ital.); Azafrán (span.)

**Inhaltsstoffe<sup>1)</sup>:** Die gelbe Farbe des Safrans ist auf die Crocine (A- bis E-Crocin; **2 bis 6**) zurückzuführen (ca. 2%)<sup>2)</sup>, die wasserlöslichen Mono- und Diglycosylester der Polyendicarbonsäure Crocetin (**1**). Dieses Carotinoid ohne die Zuckerkomponenten ist wasserunlöslich.  $\beta$ -D-Glucose (Glc) und/oder das Disaccharid  $\beta$ -D-Gentiobiose (Gen) sind die Esterkomponenten. Ursprünglich hatte man den gelben Farbstoff des Safrans als Crocin bezeichnet. Später stellte man fest, dass er chemisch nicht einheitlich ist<sup>3)</sup>, die daraufhin isolierten Ester nannte man Crocine A bis E. Den Hauptanteil macht der Digentianosylester aus (**2**; A-Crocin). Bezüglich der Konfiguration unterscheidet man Crocine mit *all-trans*- und mit 13-*cis*-Konfiguration<sup>2)</sup>. Neben den Crocinen sind noch geringe Mengen „normaler“ Carotinoide wie  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Carotin, Lycopin und Zeaxanthin enthalten.

Die Droge enthält außerdem ca. 7% fettes Öl und 0,4 bis 1,3% flüchtige Komponenten mit der Hauptkomponente Safranal (**8**). Dieses entsteht beim Trocknen aus dem bitter schmeckenden Terpenglucosid Picrocrocin (**7**) durch Abspaltung von Glucose und Wasser<sup>1)</sup>. In frischem Safran kann der Picrocrocingehalt bis 4% ausmachen. Weitere flüchtige Komponenten sind Hydroxysafranal, 2-Phenylethanol, Naphthalin, Sesquiterpene und verschiedene Isophorone (3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexenone).

### Prüfung auf Identität

- C. Es ist nicht bekannt, welche Reaktion hier stattfindet, vermutlich bilden sich die blauen Mischoxide des Molybdäns.
- D. Die DC-Prüfung zielt auf die gelb gefärbten Crocine (**2 bis 6**) und das Picrocrocin (**7**). Die Droge wird mit Methanol nach kurzem An-



lösen mit Wasser extrahiert, der Extrakt auf Kieselgel getrennt. Naphtholgelb (Martiusgelb, nicht Naphtholgelb S!) und Sudanrot werden als Referenzsubstanzen aufgetragen; sie sind nicht in der Droge enthalten, sondern dienen nur zur Lokalisation der Zonen auf der DC-Platte. Da die Crocine leuchtend gelbe Zonen bilden, wird die DC-Platte zunächst im Tageslicht ausgewertet. Unterhalb der Naphtholgelb-Zone sind drei Crocine sehr deutlich zu erkennen ( $R_F$  0,08; 0,25; 0,42). Die tabellarische Abbildung in der Ph. Eur. benennt nur die unterste und zugleich stärkste Zone als Crocin. Dabei handelt es sich um A-Crocin (**2**), das aufgrund der beiden Disaccharidreste das polarste Crocin ist. Auch oberhalb der Naphtholgelb-Zone können noch zwei gelbe Crocine ( $R_F$  0,55; 0,70) zu erkennen sein, die in der Abbildung der Ph. Eur. nicht eingezeichnet sind. Crocetin (**1**), die freie Säure, liegt mit seiner gelben Zone ungefähr auf der Höhe der Sudanrot-Zone, ist aber kaum zu erkennen.

Danach wird die DC-Platte unter UV-Licht bei 254 nm betrachtet. Damit lassen sich auf der Höhe der Zonen von Naphtholgelb und Sudanrot deutlich fluoreszenzmindernde Zonen erkennen. Erstere ( $R_F$  0,53) wird in Lit.<sup>4)</sup> dem Picrocrocin (**7**) zugeordnet; die obere Zone dem Safranal (**8**;  $R_F$  0,88). Die gelben Zonen der Crocine sind zwar zu erkennen, sie min-

dern die Fluoreszenz jedoch nicht. Zuletzt wird die DC mit Anisaldehyd-Reagenz, einem Universalreagenz, besprüht. Nach dem Erhitzen der DC-Platte erkennt man die ursprünglich gelben Zonen der Crocine als blaugüne bis violettblaue Zonen (Bildung von Triphenylmethanfarbstoffen; die Farben können variieren). Die unter dem UV-Licht fluoreszenzmindernde Zone des Picrocrocins färbt sich deutlich rot- bis rotviolett, wechselt jedoch nach einiger Zeit die Farbe nach blau. Safranal lässt sich nur schwach blau anfärben. Weitere blaue Zonen sind zu erkennen, vor allem nahe der Front. Farbige Abbildungen finden sich in Lit.<sup>5)</sup>.

- E. Es ist nicht bekannt, welche Substanzen mit Diphenylboryloxyethylamin („Naturstoffreagenz“) erfasst werden. Auf dem Filterpapier ist die Probe nicht immer eindeutig. Besprüht man eine mit der Methode C hergestellte DC-Platte mit Naturstoffreagenz, erhält man eine fluoreszierende Zone ungefähr in der Mitte der Platte ( $R_F$  0,45).

**Andere Identitätsprüfungen:** Die Crocine (**2** bis **6**), Crocetin, Picrocrocin und die *cis*-Crocine (Umlagerungsprodukte der Crocine) lassen sich mittels HPLC nachweisen und quantitativ bestimmen; dafür kann entweder eine RP-18-Phase (2,5  $\mu$ m) oder eine monolithische RP-18-Phase verwendet wer-

den<sup>6)</sup>. Eine GC-MS-Methode ermöglicht den Nachweis und die Quantifizierung der flüchtigen Komponenten<sup>6)</sup>.

## Prüfung auf Reinheit

**Färbevermögen:** Mit Wasser werden die wasserlöslichen Crocine aus der Droge extrahiert und die Farbintensität der Lösung spektralphotometrisch

im sichtbaren Bereich bei einer Wellenlänge von 440 nm vermessen. Wird der geforderte Grenzwert nicht erreicht, könnten Narbensenkel anderer *Crocus*-Arten zugemischt sein, die kaum Farbstoffe enthalten, z.B. die von *C. albiflorum*, *C. speciosus* oder von *C. variegatus*. Makroskopisch und mikroskopisch lässt sich dies nur schwer erkennen.

E. Stahl-Biskup

## Literatur

1) A. Hensel, M. Rösing, *Crocus*, in: Hager. 2) P. A. Tarantilis, M. Polissiou, M. Manfait, J. Chromatogr. A 664, 55–61 (1994). 3) H. Pfänder, F. Wittwer, Helv. Chim.

Acta 58, 1608–1620 (1975). 4) E. Stahl, W. Schild, in: *Pharmazeutische Biologie*, Bd. 4 *Drogenanalyse II*, S. 202, Gustav Fischer, Stuttgart 1981. 5) Wagner, S. 289. 6) M. Lechtenberg et al., *Planta Med.* 74, 764–772 (2008).





# Codein-Monohydrat

## Codeinum monohydricum

### Allgemeine Angaben

Codein (1) ist ein Opiumalkaloid mit analgetischer und antitussiver Wirkung. Die Substanz wird als Hustenstiller bei Reizhusten und in Kombination mit anderen Analgetika in der Schmerztherapie eingesetzt.

Die Substanz ist auch in der USP und INTERN beschrieben.

Die Ph. Eur. führt auch das Hydrochlorid und – ebenso wie die USP, JAP und INTERN – das Codeinphosphat-Hemihydrat auf. Die USP beschreibt außerdem das Sulfat.

In der Ph. Eur. 9.5 wurde der Titel der Monographie geändert, um den Hydratationsgrad anzugeben, sowie die HPLC-Methode der Prüfung auf verwandte Substanzen durch ein UHPLC-Verfahren ersetzt, das weitere, neu in die Transparenzliste aufgenommene Verunreinigungen erfasst. Die Prüfung des Trocknungsverlusts ist nun Teil der Identifikation der Substanz. Außerdem wurde die Farbindikator-

reaktion der Gehaltsbestimmung durch eine potentiometrische Endpunktbestimmung ersetzt.

**CAS-Nr.:** 6059–47–8

76–57–3 (wasserfreie Substanz)

**PubChem-Nr.:** CID 5284371 (wasserfrei)

**DrugBank-Nr.:** DB00318

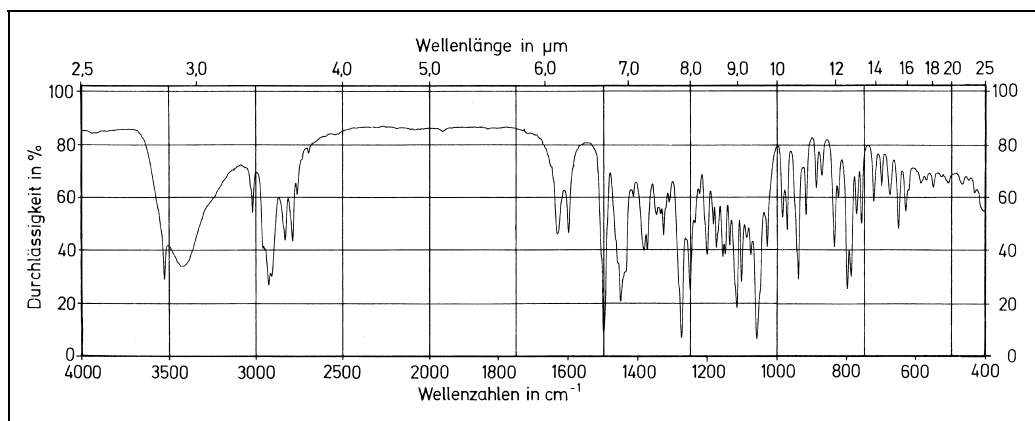
**Darstellung:** Siehe den Kommentar zu **Codeinphosphat-Hemihydrat** (Ph. Eur.).

**Stabilität/Lagerung:** Siehe den Kommentar zu **Codeinphosphat-Hemihydrat** (Ph. Eur.).

**Unverträglichkeiten:** Bromid, Iodid

**Synonyme:** 3-Methylmorphin, Morphin-3-methylether

**Arzneibuchnamen:** Codeine (USP), Codeine Monohydrate (INTERN)



**Abb. 1:** IR-Spektrum von Codein-Monohydrat in KBr (1,16 mg in 212 mg; Substanz ca. 15 h bei 105 °C getrocknet)

## Eigenschaften

Codein-Monohydrat kristallisiert in orthorhombischen Nadeln oder oktaedrischen Plättchen (aus Wasser oder verdünntem Ethanol) und neigt zum Verwittern<sup>1)</sup>. Nach Trocknen bei 80 °C schmilzt die Substanz bei 154 bis 156 °C; sie sublimiert bei 140 bis 145 °C unter einem Druck von 200 Pa. Eine gesättigte wässrige Lösung zeigt pH 9,8.

1 g Substanz löst sich in 120 ml Wasser, 60 ml Wasser bei 80 °C, 2 ml Ethanol, 18 ml Diethylether oder 0,5 ml Chloroform. Codein ist leicht löslich in Methanol, Amylalkohol (1-Pentanol) und verdünnten Säuren, aber praktisch unlöslich in wässrigen Alkalihydroxiden.

## Prüfung auf Identität

Siehe auch den Kommentar zu **Codeinphosphat-Hemihydrat** (Ph. Eur.).

- A. Die USP gibt den Schmelzbereich 154 bis 158 °C an (Ph. Eur.: 155 bis 159 °C), siehe auch unter „Eigenschaften“.
- B. Die Prüflösung wird unter Zusatz von Natronlauge hergestellt, um die gleichen Messbedingungen wie bei Codeinphosphat einzuhalten (vgl. Abb. 1 im Kommentar zu **Codeinphosphat-Hemihydrat**, Ph. Eur.). Die USP lässt das UV-Spektrum in 0,05 M-Schwefelsäure aufnehmen.
- C. Vgl. Abb. 1.

**Andere Identitätsprüfungen:** Die USP identifiziert die Substanz anhand der Absorption bei 284 nm gegen Codeinsulfat als Referenzsubstanz.

## Prüfung auf Reinheit

Siehe auch den Kommentar zu **Codeinphosphat-Hemihydrat** (Ph. Eur.).

**Verwandte Substanzen:** Das Arzneibuch prüft mit der UHPLC unter Gradientenelution auf Opium-Begleitalkaloide, Oxidationsprodukte sowie Nebenprodukte aus der Synthese. Die Begleitalkaloide Morphin (2, B) und Thebain (3, G) werden auch als Syntheseausgangsubstanzen eingesetzt (siehe hierzu den Kommentar zu **Morphinhydrochlorid**, Ph. Eur.). Codein-*N*-oxid (4, J), Norcodein (5, H), Codeinon (6, I), 10-Hydroxycodein

(7, E), 14-Hydroxycodein (8, F), 14-Hydroxycodeinon (9, K) und das Codein-Dimer (10, C) sind Oxidationsprodukte, Methylcodein (11, A), das dimere 3-*O*-(Codein-2-yl)morphin (12, D) und das 7,7'-Oxybis(6-*O*-demethylthebain) (13, M) sind Synthesenebenprodukte und Oripavin (14, L) ist ein Begleitalkaloid. Zusätzlich ist das aus einer Spaltung des Piperidinrings resultierende Codeinmethin (15) als mögliche Verunreinigung beschrieben<sup>2)</sup>.

Die Systemeignung wird anhand der Auflösung zwischen 14-Hydroxycodein (8, F) und Norcodein (5, H) sowie zwischen 3-*O*-(Codein-2-yl)morphin (12, D) und Methylcodein (11, A) überprüft. Methylcodein (11, A) wird auf 1,0 % begrenzt, Norcodein (5, H) auf 0,25 %, das Codein-Dimer (10, C), 3-*O*-(Codein-2-yl)morphin (12, D) und 10-Hydroxycodein (7, E) auf jeweils 0,2 % und Morphin (2, B), Thebain (3, G), Codeinon (6, I) und 14-Hydroxycodein (8, F) auf jeweils 0,15 %. Weitere Substanzen dürfen einen Anteil von je 0,10 % nicht überschreiten, in der Summe sind maximal 1,5 % Nebenprodukte zulässig.

**Trocknungsverlust:** Das Kristallwasser entspricht einem theoretischen Gehalt von 5,67 %. Da die Substanz bei Lagerung Wasser verlieren kann, wurde die untere Grenze auf 4,0 % festgelegt. Die USP gibt nur ein oberes Limit von 6,0 % an (4-stündige Trocknung bei 80 °C).

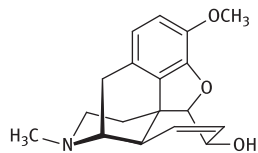
## Gehaltsbestimmung

Bei der Titration mit 0,1-M Perchlorsäure unter potentiometrischer Endpunktanzeige wird der Stickstoff protoniert.

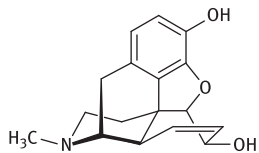
**Andere Bestimmungsmethoden:** Siehe den Kommentar zu **Codeinphosphat-Hemihydrat** (Ph. Eur.). Die USP schreibt die Bestimmung in wässriger Lösung vor. Codein wird in überschüssiger 0,05 M-Schwefelsäure gelöst und der Überschuss mit 0,1 M-Natronlauge gegen Methylrot zurücktitriert.

## Metabolisierung

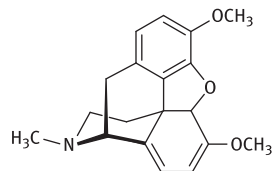
Siehe den Kommentar zu **Codeinphosphat-Hemihydrat** (Ph. Eur.).



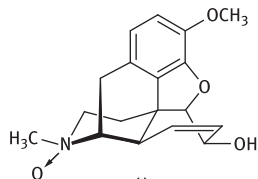
1



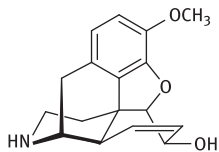
2 (B)



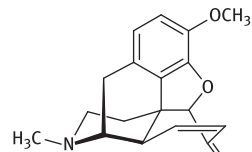
3 (G)



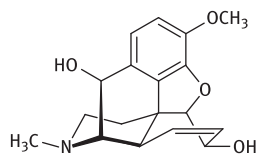
4 (I)



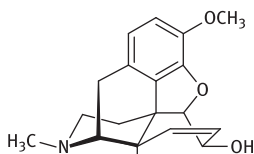
5 (H)



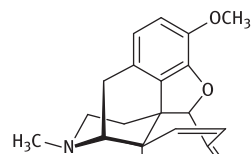
6 (J)



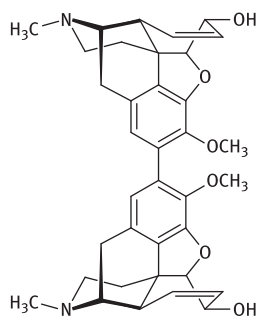
7 (E)



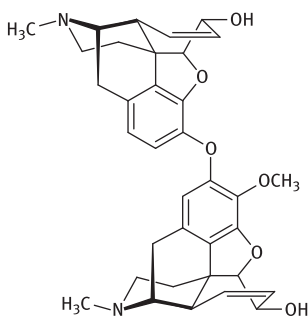
8 (F)



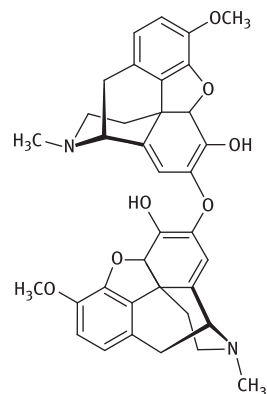
9 (K)



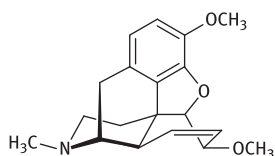
10 (C)



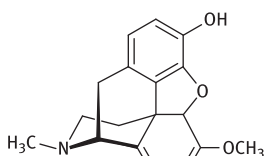
12 (D)



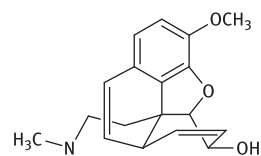
13 (M)



11 (A)



14 (L)



15

C

G. Scriba

---

## Pharmakologische Eigenschaften

Siehe den Kommentar zu **Codeinphosphat-Hemihydrat** (Ph. Eur.).

---

## Literatur

1) B. van Bockstael et al., Ann. Pharm. Franc. 49, 272–277 (1991). 2) N.R. Ayyangar, S.R. Bhide, U.R. Kalkote, J. Chromatogr. 519, 250–255 (1990).

# Pimobendan für Tiere

## Pimobendanum ad usum veterinarium

### Allgemeine Angaben

Pimobendan (**6**) ist ein für Hunde zugelassener Arzneistoff zur Therapie der dilatativen Kardiomyopathie. Die Substanz wirkt durch Hemmung der Phosphodiesterase III positiv inotrop und zusätzlich vasodilatierend. Derartige Substanzen werden auch als Inodilatoren bezeichnet.

Pimobendan ist chiral, das linksdrehende Enantiomer (L-Isomer) ist pharmakologisch aktiver als das rechtsdrehende Enantiomer<sup>1,2)</sup>. Das Arzneibuch beschreibt das Racemat.

Aufgrund der ausschließlichen Anwendung am Tier wurde mit der Ph. Eur. 9.5 der Titel der Monographie geändert und die Grenzwerte der verwandten Substanzen angepasst.

**CAS-Nr.:** 74150–27–9 (Racemat)  
118428–37–8 [(-)-Pimobendan]  
118428–27–9 [(+)-Pimobendan]

**PubChem-Nr.:** CID 4823

**Darstellung:** **1** wird mit 4-Methoxybenzoesäurechlorid (**2**) zum Benzamid **3** N-acyliert. Der Ringschluss zum 3,4-Dihydro-3(2*H*)-pyridazinon-Derivat **4** erfolgt durch Umsetzung mit Hydrazin. Katalytische Reduktion der Nitrogruppe von **4** ergibt das Amin **5** (Verunreinigung B), das beim Erhitzen in Eisessig zu Pimobendan (**6**) cyclisiert<sup>3)</sup>. Das pharmakologisch aktivere linksdrehende Enantiomer kann durch Racematspaltung mit (+)-*O,O*-Dibenzoylweinsäure gewonnen werden<sup>4)</sup>.

**Synonyme:** UD-CG 115 BS

### Eigenschaften

Pimobendan (**6**) ist ein weißes bis schwach gelbliches Pulver. Die Substanz schmilzt unter Zersetzung bei 239 bis 244 °C. Pimobendanhydrochlorid schmilzt bei 311 bis 314 °C unter Zersetzung<sup>3)</sup>.

Die Dissoziationskonstanten betragen  $pK_{a1} = 4,9$  und  $pK_{a2} = 11,4^{5)}$ . In Analogie zu anderen Benzimidazolderivaten beschreibt  $pK_{a1}$  vermutlich das Dissoziationsgleichgewicht des protonierten Imidazol-Stickstoffs in Position 3 und  $pK_{a2}$  das Dissoziationsgleichgewicht der Deprotonierung des Imidazol-Stickstoffs in Position 1. Der *n*-Octanol/ Wasser-Verteilungskoeffizient bei pH 7,4 wurde mit  $\log P = 2,39$  bestimmt<sup>6)</sup>. In Methanol liegen die UV-Absorptionsmaxima bei 221, 267 und 328 nm ( $A_{1\text{ cm}}^{1\%} = \text{etwa } 1170 \text{ bis } 1290^{5)}$ . (–)-Pimobendan schmilzt bei etwa 162 °C unter Zersetzung, der Drehwert beträgt  $[\alpha]_D^{25} = -324,6^\circ$  ( $c = 1$ ; Methanol)<sup>4)</sup>

1 g Pimobendan löst sich in etwa 5 ml Dimethylformamid, 400 ml Methanol, 700 ml Aceton und 4000 ml Chloroform<sup>5)</sup>. Die Substanz ist praktisch unlöslich in Wasser.

### Prüfung auf Identität

Vgl. Abb. 1.

### Prüfung auf Reinheit

**Verwandte Substanzen:** Das Arzneibuch prüft mit Gradienten-HPLC besonders auf das Synthesenebenprodukt **5** (B) sowie die durch Hydrolyse des Dihydropyrazinonrings resultierende Carbonsäure **7** (A). Die Systemeignung wird anhand der Auflösung zwischen den beiden Verunreinigungen überprüft. Die Nebenprodukte **5** (B) und **7** (A) sowie jede weitere Verunreinigung werden auf jeweils 0,20 % begrenzt, in der Summe dürfen Nebenprodukte 0,2 % nicht überschreiten.

### Gehaltsbestimmung

Bei der Titration im wasserfreien Milieu mit Perchlorsäure unter potentiometrischer Endpunktanzeige wird vermutlich der Imidazol-Stickstoff in Position 3 protoniert.

P

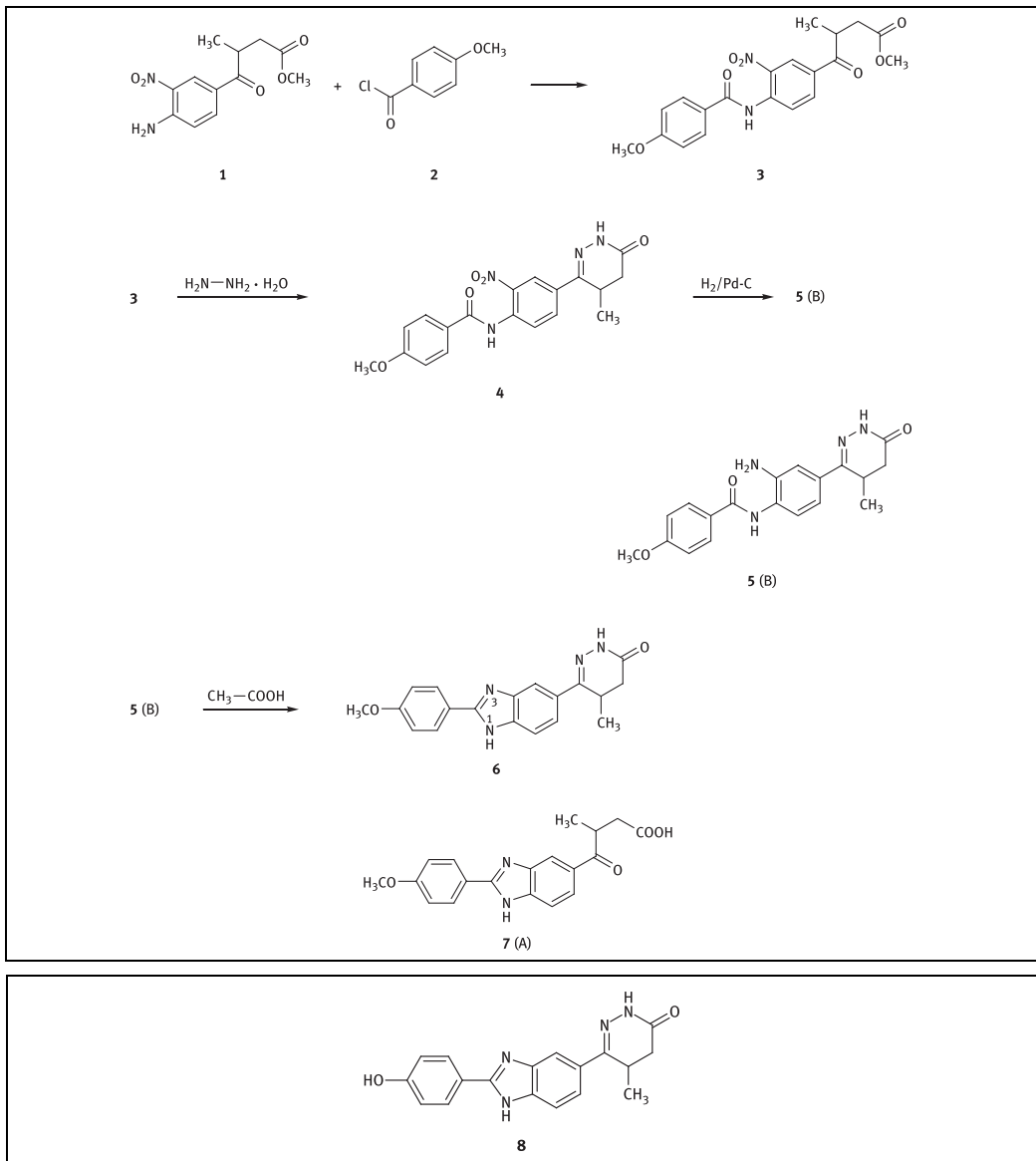
**Andere Bestimmungsmethoden:** In pharmazeutischen Zubereitungen kann die Substanz photometrisch oder chromatographisch bestimmt werden<sup>7,8)</sup>.

## Metabolisierung

Hauptmetabolit ist *O*-Demethyl-Pimobendan (**8**). Die *O*-Demethylierung wird bei niedrigen Konzentrationen von CYP1A2 katalysiert und bei ho-

hen Konzentrationen zusätzlich von CYP3A4<sup>9)</sup>. Die Bestimmung von Pimobendan und des *O*-Demethylmetaboliten in biologischem Material kann mit der HPLC erfolgen<sup>10–12)</sup>. Durch Verwendung chiraler stationärer Phasen ist auch eine enantioselektive Bestimmung möglich<sup>13, 14)</sup>.

G. Scriba



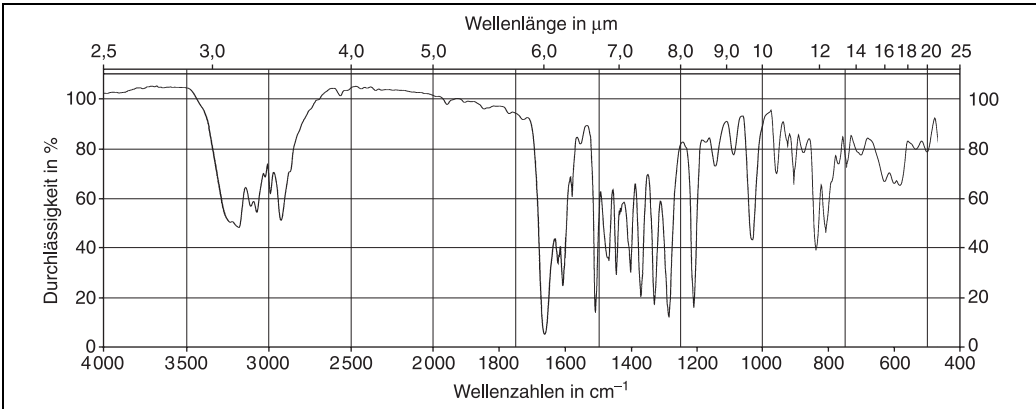


Abb. 1: IR-Spektrum von Pimobendan in KBr (0,875 mg in 200 mg)

## Pharmakologische Eigenschaften<sup>15-17)</sup>

**Pharmakodynamik:** Pimobendan ist ein positiv inotrop und vasodilatierend wirkender Stoff. Wirkmechanismus ist zum einen eine partielle Hemmung der Typ-III-Phosphodiesterase, daraus resultiert eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Spiegel. Zum anderen wurde eine Erhöhung der Calcium-Empfindlichkeit bei den kardialen Myofilamenten durch Steigerung der Calciumaffinität an Troponin C festgestellt. Dies führt zu einer Verbesserung der Actin-Myosin-Interaktionen. Pimobendan bewirkt somit eine verbesserte Auswurfleistung des Herzens, ein erhöhtes Schlagvolumen und einen reduzierten systemischen Gefäßwiderstand. Innerhalb von 30 bis 60 min nach peroraler Gabe tritt ein Effekt auf, der bis zu 24 h anhält. Der Maximaleffekt wird zwischen 3 und 5 h nach der Einnahme beobachtet, unabhängig von den zugehörigen Plasmakonzentrationen. Pimobendan liegt als Racemat vor, wobei die pharmakologische Wirkstärke des L-Isomers nahezu doppelt so hoch ist wie die des D-Isomers. Der aktive Metabolit von Pimobendan, das O-Demethylderivat, besitzt im Vergleich zur Muttersubstanz stärkere positiv inotrope und etwa gleich starke vasodilatierende Eigenschaften. Pimobendan ist zudem ein Immunmodulator und wirkt entzündungshemmend. Die Wirkung wird teilweise durch die Hemmung von proinflammatorischen Cytokinen und einer Hemmung der Stickstoffmonoxid-Synthese (NO-

Synthese) vermittelt. Außerdem hemmt der Wirkstoff die Aktivität des Transkriptionsfaktors NF-κB und damit die Produktion der Entzündungsmediatoren IL-1B, IL-6 und TNF-α.

**Pharmakokinetik:** 1 bis 4 h nach peroraler Verabreichung treten maximale Plasmaspiegel auf. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 65 %. Pimobendan unterliegt einem starken Leber-first-pass-Metabolismus. Hierbei entsteht der aktive Metabolit O-Demethyl-Pimobendan. Die Plasmaproteinbindung von Pimobendan wird mit 97 bis 99 % angegeben. Auch die Gewebefindung von Pimobendan ist offenbar relativ stark, das Verteilungsvolumen beträgt 2,6 l/kg Körpergewicht. Ebenso erreicht die Substanz in den Erythrozyten Konzentrationen, die dem 6- bis 8fachen der korrespondierenden Plasmakonzentrationen entsprechen. 95 % der eingenommenen Menge findet man in den Fäzes wieder, überwiegend als Glucuronsäure- und Schwefelsäurekonjugate von Pimobendan selbst und seinem aktiven Metaboliten. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 30 bis 60 min.

**Indikationen:** Unterstützende Behandlung mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz bei Hunden, Katzen und Vögeln

**Dosierung:** 0,5 mg/kg peroral täglich, verteilt auf zwei Einzeldosen; bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisreduktion erforderlich, jedoch möglicherweise bei Leberinsuffizienz. Dies wird kontrovers diskutiert.

**Nebenwirkungen:** Kopfschmerzen, Schwindel, Depressionen, Erbrechen, Gewichtszunahme, Hautreaktionen oder ventrikuläre Arrhythmien

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Pimobendan, Herzklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie, Aorten- und Pulmonalstenosen, schwere Leberinsuffizienz

Bei Angina pectoris, Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinfarkt sowie innerhalb von 3 Monaten nach einer Operation am Herzen ist besondere Vorsicht geboten.

**Interaktionen:**  $\beta$ -Adrenozeptorblocker wie Propranolol und Calciumantagonisten wie Verapamil und Diltiazem schwächen die positiv inotrope Wirkung von Pimobendan ab.

**Trächtigkeit und Laktation:** Eine Applikation an tragende oder säugende Tiere sollte allenfalls nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

**Besondere Hinweise:** Bei Langzeittherapie müssen Blutbild, Leber- und Nierenfunktionen, Blutdruck, Herzfrequenz und EKG regelmäßig überwacht werden.

M. Neubeck/Mu

## Literatur

1) R. Jonas et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4, 2585–2588 (1994). 2) R. J. Solaro, K. Fujino, N. Sperelakis, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14, S7–S12 (1989). 3) V. Austel et al. (Thomae), DE 2837161 (1980); C. A. 93, 114525 (1980). 4) V. Austel et al. (Thomae), DE 3728244 (1989); C. A. 111, 97263 (1989). 5) Information der Fa. Boehringer-Ingelheim. 6) K. Belsner, M. Pfeifer, B. Wilffert, *J. Chromatogr.* 629, 123–134 (1993). 7) T. D. Dobariya, P. J. Multani, *Int. J. Chemtech Res.* 5, 2154–2164 (2013). 8) S. S. Chitlange, M. P.

Chaudhary, S. P. Gandhi, *Indo Am. J. Pharm. Res.* 6, 5863–5871 (2016). 9) S.-I. Kyriya et al., *Drug Metab. Dispos.* 28, 73–78 (2000). 10) P. D. Verdouw et al., *Eur. J. Pharmacol.* 126, 21–30 (1986). 11) S. Kuriya et al., *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 744, 189–193 (2000). 12) E. T. Bell et al., *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 39, 54–61 (2016). 13) K. M. Chu et al., *J. Chromatogr. Sci.* 30, 171–176 (1992). 14) M. Asakura et al., *J. Chromatogr.* 614, 135–141 (1993). 15) Martindale. 16) Drugdex®. 17) CliniPharm-Wirkstoffdaten unter: [www.vetpharm.unizh.ch](http://www.vetpharm.unizh.ch), Stichwort „Pimobendan“.