

9.6/2.02.09.00

## 2.2.9

# Kapillarviskosimeter

Die für idealviskose, d.h. newtonsche Flüssigkeiten in der Ph. Eur. vorgesehene Bestimmungsverfahren beruht auf der Messung der Strömungsgeschwindigkeit von Flüssigkeiten in dünnen Röhren und Kapillaren. Der Volumenstrom einer homogenen Flüssigkeit wird durch die von Hagen und Poiseuille aufgestellte Beziehung (1) wiedergegeben.

$$\frac{V}{t} = \frac{\Delta p \cdot \pi \cdot r^4}{8 \eta \cdot l} \quad (1)$$

$V$  = Volumen ( $\text{m}^3$ ), das in der Zeit  $t$  durch die Kapillare strömt

$t$  = Zeit (s)

$\Delta p$  = Druckdifferenz (Pa)

$r$  = Radius (m) der Kapillare

$\eta$  = dynamische Viskosität ( $\text{Pa} \cdot \text{s}$ )

$l$  = Länge (m) der kapillaren Messstrecke

Das in der Zeiteinheit fließende Flüssigkeitsvolumen  $V/t$  ist proportional zur Druckdifferenz  $\Delta p$  zwischen Anfang und Ende der kapillaren Messstrecke und zur vierten Potenz des Innenradius  $r$  der Kapillare sowie umgekehrt proportional zur dynamischen Viskosität  $\eta$  und zur Länge der kapillaren Messstrecke  $l$ .

Nach Messung des Flüssigkeitsstroms pro Zeit wird die dynamische Viskosität  $\eta$  nach Gleichung (2) berechnet.

$$\eta = \frac{\Delta p \cdot \pi \cdot r^4 \cdot t}{8 V \cdot l} \quad (2)$$

Bei allen Kapillarviskosimetern ist das Flüssigkeitsvolumen  $V$ , das während einer Messung durch die Kapillare strömt, durch zwei Messmarken apparativ festgelegt, ebenso die Kapillarlänge  $l$  (vgl. Abb. 1 und 2). Arbeitet man mit der Schwerkraft als treibendem Moment der Messung (Arme des U-Rohres geöffnet), herrscht während des Absinkens des Meniskus von Messmarke c nach d im Mittel ein hydrostatischer Druck nach Gleichung (3). Hierdurch gehen die mittlere Flüssigkeitshöhe der Kapillarsäule  $\Delta h$ , die Fallbeschleunigung  $g$  und die Dichte der Flüssigkeit in die Messung ein.

$$\Delta p = \Delta h \cdot \rho \cdot g \quad (3)$$

$\Delta p$  = Druckdifferenz (Pa)

$\Delta h$  = mittlere Flüssigkeitshöhe (m)

$g$  = Erdbeschleunigung ( $9,81 \text{ m} \cdot \text{s}^{-2}$ )

$\rho$  = Dichte ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ )

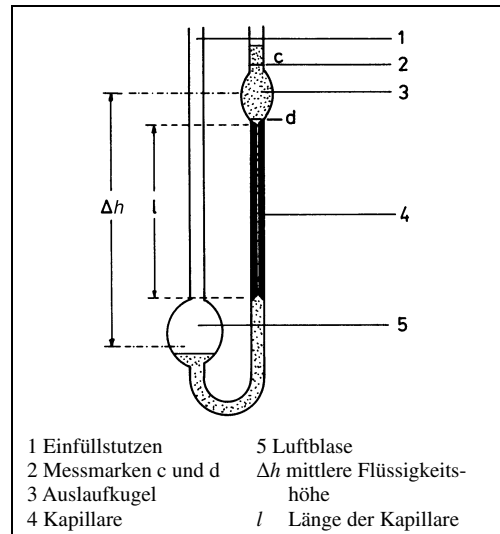


Abb. 1: Kapillar-Viskosimeter nach Ostwald

Der hydrostatische Druck ist an jedem Punkt unabhängig von der horizontalen Abmessung, sodass Gleichung (3) in (2) eingesetzt werden kann. Man erhält Gleichung (4), in der sich alle konstanten Größen zu einer Gerätekonstante  $k$  zusammenfassen lassen ([Gl. (5)]).

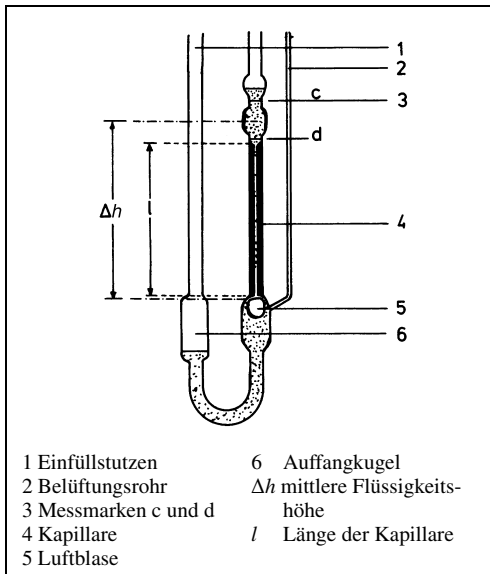
$$\eta = \frac{\Delta h \cdot g \cdot \pi \cdot r^4}{8 V \cdot l} \rho \cdot t \quad (4)$$

$$\eta = k \cdot \rho \cdot t \quad (5)$$

$k$  = Gerätekonstante

$t$  = Durchflusszeit

Bereits frühere Ausgaben der Ph. Eur. präferierten den Einsatz des dreiarmligen Ubbelohde-Kapillarviskosimeters, jedoch waren grundsätzlich auch einfachere Ausführungen zulässig wie etwa das am weitesten verbreitete Ostwald-Viskosimeter (Abb. 1), wenn damit die geforderte Messpräzision nachgewiesen werden konnte. Inzwischen ist jedoch ausnahmslos der Einsatz des präziseren Instruments nach Ubbelohde vorgegeben (Abb. 2)<sup>1)</sup>.



**Abb. 2: Kapillar-Viskosimeter mit hängendem Kugelniveau nach Ubbelohde**

Die Ausführungsformen nach Ostwald besitzt einige Nachteile; vor allen Dingen ändert sich die Höhendifferenz  $\Delta h$ , die den hydrostatischen Druck aufbaut, während der Messung infolge des Anstiegs des Flüssigkeitsniveaus in der Auffangkugel (Abb. 1, Ziffer 5). Das mit einem Belüftungsrohr zum Druckausgleich des Systems ausgestattete Viskosimeter nach Ubbelohde (Abb. 2, Ziffer 2) schließt die hieraus resultierende Messungenauigkeit aus. Während der Messung ist das Belüftungsrohr geöffnet, sodass die Erweiterung unterhalb der Kapillare belüftet wird und deshalb dort der gleiche konstante Atmosphärendruck wie oberhalb der Messkugel herrscht. So geht in die Messung nur die Druckabnahme durch das Sinken des Meniskus zwischen den beiden Messmarken c und d ein, nicht aber der steigende Flüssigkeitsspiegel im Vorratsgefäß des Einfüllstutzens (Abb. 2, Ziffer 6). Nachdem das eingefüllte Messgut bei geschlossenem Belüftungsrohr bis über die Messmarke aufgezogen ist, wird Letzteres bei leichtem Unterdruck geöffnet. Auf diese Weise wird eine Luftblase eingesaugt – deshalb erhält dieser Viskosimeter-Typ den Zusatz „mit hängendem Kugelniveau“ (Abb. 2, Ziffer 5).

Während der Messung, die sich sofort anschließt, sind alle drei Schenkel geöffnet. Die Flüssigkeit läuft in die Auffangkugel (Abb. 2, Ziffer 6), wobei

die Luftblase umströmt wird. Man misst die Zeit, die für den Durchgang des Meniskus durch die beiden Messmarken c und d benötigt wird, mit einer Stoppuhr und errechnet die Viskosität  $\eta$  nach Gl. (5) unter Berücksichtigung der Dichte der Flüssigkeit.

Ubbelohde-Viskosimeter sind in unterschiedlichen Größen (Typen) verfügbar. Die Auswahl erfolgt anhand der erwarteten Viskosität der Probe. Da der Messbereich der Gerätetypen häufig als kinematische Viskosität angegeben ist, muss in diesem Fall über die vorher bestimmte Probendichte eine Umrechnung in die dynamische Viskosität erfolgen, da diese in Gleichung (5) eingeht. Das für den jeweiligen Bereich vorgesehene Gerät weist einen Kapillarinnendurchmesser auf, der eine Auslaufzeit von mindestens 200 Sekunden gewährleistet, um den physiologischen Zeitnahmefehler hinreichend zu minimieren<sup>2)</sup>.

Die Gerätekonstante  $k$  kann den Herstellerunterlagen entnommen werden, jedoch fordert die Ph. Eur. im Rahmen eines Qualitätsmanagementsystems die regelmäßige Kalibrierung mit mindestens zwei zertifizierten Testflüssigkeiten, deren Viskosität in dem für den Viskosimeter-Typ zulässigen Bereich liegt. Da das hängende Kugelniveau die gleiche Wölbung hat wie der Meniskus in der Messkugel, sind die Oberflächenkräfte einander entgegengerichtet. Bei Flüssigkeiten unterschiedlicher Oberflächenspannung müssen daher auch bei sehr genauen Bestimmungen keine Steighöhenkorrekturen durchgeführt werden<sup>3)</sup>.

Zwischen der dynamischen Viskosität und der Temperatur besteht ein exponentieller Zusammenhang, wobei die Viskosität mit steigender Temperatur stark abnimmt. Temperaturfehler wirken sich daher im Allgemeinen am stärksten auf das Messergebnis aus. Bereits eine Abweichung von 1 °C führt zu einer Viskositätsänderung von 4 bis 6 %<sup>4)</sup>. Dementsprechend wird in der Monographie eine sehr enge Temperaturkontrolle von  $20,0 \pm 0,1$  °C für den Regelfall gefordert. Praktisch wird dies durch eine mindestens 30-minütige Inkubation in ein eng temperiertes Wasserbad erreicht. Substanzspezifisch können jedoch deutlich engere Grenzen für die zulässige Temperaturschwankung vorgegeben sein (siehe **Hyaluronidase**, Ph. Eur.).

Die Ausbildung des hängenden Kugelniveaus ist beim Ubbelohde-Viskosimeter unabhängig von der

Temperatur. Daher kann dieses Apparatur ohne zusätzlichen Messfehler bei unterschiedlichen Temperaturen eingesetzt werden. Dies ist relevant, da in einzelnen Substanz-Monographien auch andere Messtemperaturen definiert sein können, z.B.

25 °C (siehe **Hyaluronidase** und **Cellulosepulver**, beide Ph. Eur.).

R. Schorr/Lth

## Literatur

1) M. Dittgen, in: Hager, 5. Aufl., Bd. 2, S. 86; für weitere Informationen siehe die Unterlagen der Geräteherstel-

ler. 2) H. Umstätter, *Einführung in die Viskosimetrie und Rheometrie*, S. 128, Springer, Berlin 1952. 3) Lit. 2, S. 85. 4) Lit. 2, S. 127.

9.8/2.08.12.00

## 2.8.12

# Ätherische Öle in pflanzlichen Drogen

## Allgemeine Angaben

In der Ph. Eur. 9.8 wurde die Vorschrift neu strukturiert und neben Xylol wurden zwei weitere Lösungsmittel als Vorlage in der Destillationsapparatur eingeführt.

## Prinzip

Die Bestimmung des Gehalts an ätherischem Öl in pflanzlichen Drogen erfolgt volumetrisch, d.h. das Volumen des in der Droge enthaltenen ätherischen Öls wird bestimmt, und zwar mit Hilfe der Wasserdampfdestillation; die Angabe erfolgt in ml/kg Droge. Für diese Bestimmung ist eine eigens dafür konstruierte Destillationsapparatur vorgeschrieben, die nach dem Prinzip einer Rundlaufwasserdestillation funktioniert. „Rundlauf“ bedeutet, dass das bei der Destillation in die Dampfphase übergehende Wasser während der ganzen Destillationszeit wieder in den Destillationskolben zurückgeführt wird. Die Droge wird in Wasser in einem Rundkolben erhitzt, bei 100 °C kocht das Wasser und geht in die Dampfphase über. Komponenten ätherischer Öle und die Öle selbst siedeten zwar erst bei Temperaturen zwischen 155 und 235 °C, da sie jedoch einen relativ hohen Dampfdruck besitzen, befinden sich bei der Siedetemperatur des Wassers von 100 °C auch Anteile des Öls in der Dampfphase und werden vom Wasserdampf quasi „mitgeschleppt“. Im Kühler geht der Wasserdampf wieder in die flüssige Form über, ebenso das ätherische Öl, das jedoch emulsionsartig im Wasser verbleibt. Diese Wasser-Öl-Mischung durchläuft dann eine Lösungsmittel-Phase, wobei sich das ätherische Öl im Lösungsmittel löst, während das Wasser in den Destillationskolben zurückfließt; als Lösungsmittel kann Xylol, Trimethylpentan oder 1,2,4-Trimethylbenzol verwendet werden.

## Ausrüstung

Die hier vorgegebene Ätherisch-Öl-Bestimmung ist eine Konventionsmethode. Das bedeutet, um die geforderten Werte zu erhalten, sind die vorgegebenen Arbeitsbedingungen exakt einzuhalten. Das bezieht sich sowohl auf die zu verwendende Apparatur (siehe die Abb. 2.8.12-1 im Arzneibuch) als auch auf die in den einzelnen Monographien festgelegten Drogenvorbereitungs- und Destillationsbedingungen. Im Einzelnen sind dies Drogeneinwaage, Zerkleinerungsgrad, Wassermenge, Größe des Destillierkolbens, Destillationsgeschwindigkeit, Destillationsdauer sowie das Lösungsmittel und das davon vorzulegende Volumen. Die Heizquelle muss mit einer Feinregulierung versehen sein, damit die Destillationsgeschwindigkeit genau eingestellt werden kann (siehe unter „Verfahren, Bestimmung der Destillationsgeschwindigkeit“).

## Verfahren

Um das ätherische Öl vollständig aus der Droge zu destillieren und so in die Lösungsmittel-Phase zu überführen, muss lange genug destilliert werden. Die Destillationszeit richtet sich zum einen nach der Lokalisation der Ölstrukturen in der Droge (oberflächlich oder tief im Gewebe) und zum anderen nach der Chemie der Ölkomponenten (Dampfdruck, Hydrophilie). Meist sind im Arzneibuch 2 h Destillationszeit vorgeschrieben, manchmal 3 h (u.a. bei **Rosmarinblätter**, **Römische Kamille**, **Wermutkraut**, **Curcumawurzelstock**, **Zimtrinde**), selten 4 h (u.a. bei **Kamillenblüten**, **Ingwerwurzel**, **Baldrianwurzel**) oder nur 90 min (bei **Kümmel**, **Wacholderbeeren**, **Bitterorangenschale**). Ist eine höhere Destillationstemperatur notwendig, wird anstelle von Wasser eine Mischung von Wasser und Ethylenglycol (1+9) verwendet, die erst bei 150 °C siedet. Nur das Wasser geht über, Ethylenglycol ist nicht flüchtig und verbleibt im Kolben. Dies wird bei **Schafgarbenkraut** (Ph. Eur.) verwendet, um eine Umwandlung der in der Droge enthaltenen nichtflüchtigen Proazulene in flüchtige Azulene zu erzwingen, die dann während der 4-stündigen Destillationszeit übergehen; bei **Kamillenblüten** (Ph. Eur.) wird dieser Vorgang allein durch die 4-stündige Destillation erreicht. Bei **Eucalyptusblätter** (Ph. Eur.) wird zur Temperaturerhöhung dem Destillationswasser Glycerol zugegeben, bei **Ingwerwurzel**

(Ph. Eur.) Paraffin, das die Schaumbildung verhindern soll; Zitronenverbena-Blätter werden in einer 1%igen Natriumchlorid-Lösung destilliert, Zimtrinde in Salzsäure 0,01 %.

Die Lösungsmittel-Phase ist zum einen notwendig, um das Öl aus dem Wasser zu lösen, und zum anderen um das Volumen korrekt ablesen zu können. Bei der vorgegebenen Drogeneinwaage (je nach Ölgehalt zwischen 10 und 50 g) wäre das darin enthaltene Ölvolumen nämlich zu klein und deshalb im Messrohr der Apparatur nicht genau ablesbar. So führt man eine Differenzmessung durch und liest das Volumen der Lösungsmittel-Phase vor und nach der Destillation ab und bildet die Differenz. Bei Drogen, deren ätherisches Öl eine Dichte von größer als 1 aufweisen (z.B. **Zimtöl** und **Nelkenöl**, beide Ph. Eur.), erfüllt die Lö-

sungsmittel-Phase auch die Aufgabe, das Öl „auf dem Wasser“ zu halten, denn ohne diese würde es nach unten sinken und wieder in den Kolben zurückgespült werden. Im Vorversuch ohne Droge muss die Lösungsmittel-Phase Xylol und Trimethylpentan in einer halbstündigen Destillation mit Wasser gesättigt werden, bei der Verwendung von 1,2,4-Trimethylbenzol (z.B. bei **Kamillenblüten**, Ph. Eur.) ist dies nicht notwendig.

Sorgfältiges Reinigen der Apparatur in der angegebenen Weise ist zwingend notwendig, um verlässliche und reproduzierbare Werte zu erhalten, da sonst das überdestillierte Wasser nicht die ganze Glasfläche benetzt; dann bilden sich an den Glaswänden Tröpfchen, die Ölteile zurückhalten.

E. Stahl-Biskup

## Allgemeine Angaben

In der Ph. Eur. 9.8 wurde die Gehaltsbestimmung „Ätherisches Öl“ modifiziert, ebenso die GC-Methode bei der Gehaltsbestimmung „Gesamt-Apigenin-7-glucosid“.

Die Ph. Eur. beschreibt auch **Kamillenöl** und **Kamillenfluidextrakt**, siehe auch die zugehörigen Kommentare.

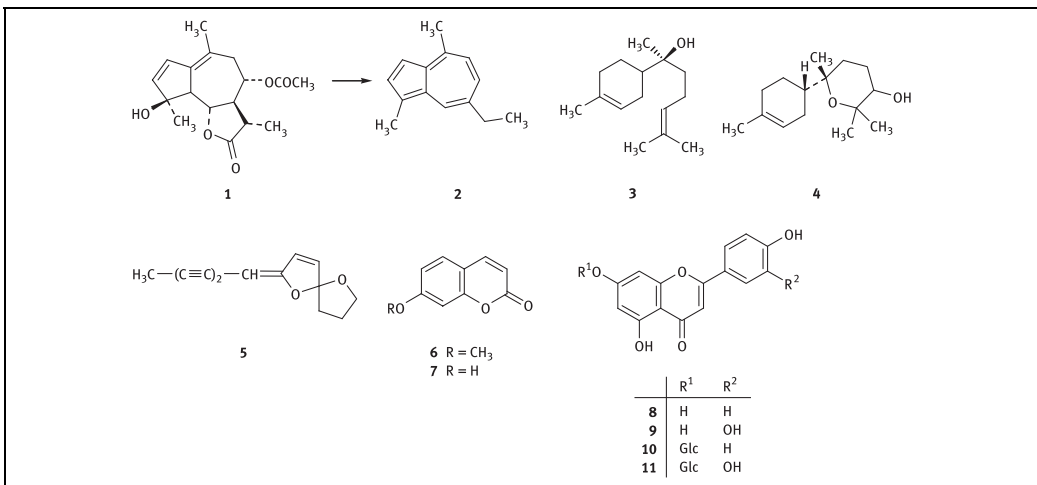
## Definition

**Stammpflanze:** Die Kamille hat wegen immer wieder neuer taxonomischer und systematischer Überlegungen und Erkenntnisse in den vergangenen Jahrzehnten häufig ihren botanischen Namen gewechselt. Durch die (gut begründete) Aufspaltung der Linnéschen Gattung *Matricaria* in die beiden Taxa *Matricaria* L. sensu stricto und *Chamomilla* A. Gray und der systematischen Nachuntersuchung von Rauschert<sup>1)</sup>, lautete ihr Name lange Zeit *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert. Nach einer Aktualisierung der Erkenntnisse, dokumentiert in Lit.<sup>2)</sup>, gilt dieser Name als Synonym zum

heute als korrekt geltenden Namen *Matricaria chamomilla* L.; der in der Ph. Eur. verwendete Namen *Matricaria recutita* L. ist nach Lit.<sup>2)</sup> ebenfalls ein Synonym. Die Kamille gehört zur Familie der Asteraceae.

Die Echte Kamille ist eine besonders auf Brachland und an Ackerrändern verbreitete einjährige, krautige Pflanze mit fein zerteilten Blättern. Die Körbchen enthalten weiße Zungen- und gelbe Röhrenblüten. Kamille wird, um eine qualitativ wertvollere Droge zu gewinnen, in großem Umfang kultiviert. Die Züchtungen zielen auf Blüten mit hohem Gehalt an ätherischem Öl und an Bisabolol. Die Einzelblüten sollen fest am Blütenboden haften, die Körbchen sollten möglichst auf gleicher Höhe wachsen.

**Droge<sup>3)</sup>:** Die Blütenköpfchen werden kurz vor der Vollblüte geerntet, wobei der genaue Erntezeitpunkt immer ein Kompromiss zwischen hohem Ölgehalt und hoher Blütenausbeute ist. Der optimale Pflücktermin kann mit Hilfe der Blütenindex-Formel ermittelt werden. Die Ernte erfolgt heutzutage ausschließlich durch Pflückmaschinen,



weshalb allerdings höhere Anteile an Stängeln in die Droge gelangen. Die Trocknung muss spätestens 2 h nach der Ernte beginnen, da sonst Fermentationsvorgänge das Inhaltsstoffspektrum verändern. Wegen des Gehalts an ätherischem Öl darf bei höchstens 45 °C getrocknet werden.

Herkunft der Droge ist Thüringen, Ägypten, Ungarn, Spanien, Argentinien, jeweils gekennzeichnet durch typische Inhaltsstoffmuster (Chemotypen!).

**Andere Drogennamen:** German chamomile flower (engl.); Fleur de camomille allemande (franz.); Camomilla commune (ital.); Manzanilla común (span.)

**Inhaltsstoffe<sup>4-7</sup>:** Die Droge enthält lipophile und hydrophile Inhaltsstoffe. Zur ersten Gruppe zählen das ätherische Öl, das zu 0,3 bis 1,5 % enthalten ist (Zuchtrassen mit bis zu 3 %), und die Proazulene, Cumarine, die methoxylierten Flavon-Aglyka und Phytosterole. Zu den hydrophilen Inhaltsstoffen zählen die nichtmethoxylierten Flavonoide, Phenolcarbonsäuren und Schleimstoffe.

Das ätherische Öl ist in den Drüsenschuppen auf den Blütenkronen beider Blütentypen (Zungen- und Röhrenblüten), auf den Hüllkelchblättern und auf den Fruchtknoten der Blüten lokalisiert. Die Ph. Eur. fordert für Kamillenblüten einen Mindestgehalt an ätherischem Öl von 0,4 % (ml/100 g). Es zeichnet sich durch seine blaue Farbe aus, die durch Chamazulen (**2**) verursacht wird. Dieses ist nicht genuin in der Droge enthalten, sondern entsteht erst während der Wasserdampfdestillation aus einem Proazulen, dem Sesquiterpenlacton Matricin (**1**), dessen absolute Konfiguration erst viele Jahre nach seiner Identifizierung ermittelt werden konnte<sup>8</sup>). Weitere Ölbestandteile sind die Sesquiterpene (-)- $\alpha$ -Bisabolol (**3**), die Bisabololoxide A (**4**), B und C, Bisabolonoxid, *trans*- $\beta$ -Farnesen, die Guajansesquiterpene Spathulenol und Chamaviolin sowie die *trans*-(*E*)-En-In-Dicycloether (**5**). In Bezug auf die Ölzusammensetzung kommen bei Kamille verschiedene Chemotypen (Chemodeme) vor, die in geographisch unterschiedlichen Gegenden wachsen und dort auch angebaut werden (siehe dazu unter „Gewinnung“ im Kommentar zu **Kamillenöl**, Ph. Eur.). An Cumarinen sind Herniarin (**6**) und Umbelliferon (**7**) im Verhältnis 5 : 1 enthalten.

An hydrophilen Inhaltsstoffen – und dieser Eigenschaft wegen immer Bestandteil von ethanolischen und wässrigen Kamillenextrakten (Kamillentees) – sind Flavonoide (1 bis 2,5 %) enthalten. Zwölf verschiedene Aglyka sind in Kamillenblüten nachgewiesen worden<sup>9</sup>), sowohl Flavone als auch Flavonole, z.T. methoxyliert; insgesamt wurden über 35 Verbindungen identifiziert. Sie kommen frei oder als Glykoside in der Droge vor. Mengenmäßig dominieren die Flavone Apigenin (**8**) und Luteolin (**9**). Die Droge enthält durchschnittlich ca. 0,5 % Apigenin-7-*O*-glucosid (**10**), die Zungenblüten allein führen bis zu 5 %. Die Ph. Eur. fordert für Kamillenblüten einen Mindestgehalt an Apigenin-7-glucosid von 0,25 %. Das freie Apigenin entsteht postmortal durch enzymatische Hydrolyse und ist in schonend gewonnenen Drogen und Kamillenextrakten nur in geringem Umfang enthalten. Weitere Glykoside sind Luteolin-7-*O*-glucosid (**11**) sowie mehrere im Zuckerteil acetylierte Apigeninderivate<sup>10</sup>) (siehe unter „Gehaltsbestimmung“) und Apigenin-7-*O*-rutinosid. An Phenolcarbonsäuren sind hauptsächlich *cis*- und *trans*-*p*-Methoxyzimtsäure (ca. 0,5 %) <sup>11</sup>), *cis*- und *trans*-2-Glucosyloxy-4-methoxyzimtsäure, außerdem Anissäure, Vanillinsäure, Chlorogensäure, Syringa- und Kaffeesäure enthalten.

Schleimstoffe (bis zu 10 %) sind in den „Schleimrippen“ der Fruchtknotenwand lokalisiert. Dabei handelt es sich um ein Polysaccharid, dessen Hauptkette aus  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-verknüpfter D-Galacturonsäure zusammengesetzt ist. Weitere Bestandteile sind Xylose (ca. 21 %), Arabinose (ca. 10 %), Galactose (ca. 15 %), Glucose (ca. 7 %) und Rhamnose (ca. 2 %). Außerdem wurde ein neutrales Fructan vom Inulin-Typ identifiziert.

## Prüfung auf Identität

- A. Wesentliche Merkmale sind der hohle Blütenstandsboden und das Fehlen von Spreublättern. Dies ist zur Unterscheidung von Blüten der Stinkenden Hundskamille (*Anthemis cotula* L.) wichtig.
- C. Als Untersuchungslösung wird das ätherische Öl verwendet, wie es bei der Gehaltsbestimmung anfällt. Die Trennung erfolgt mittels DC mit Kieselgel als stationärer Phase und einem schwach polaren Fließmittel, wie es für die Trennung ätherischer Öle gut geeignet ist und auch bei der Identitätsprüfung von Kamillenöl

Verwendung findet (siehe auch den Kommentar zu **Kamillenöl**, Ph. Eur.). Chamazulen (2), (–)- $\alpha$ -Bisabolol (3) und Bornylacetat werden als Referenzsubstanzen aufgetragen. Letzteres ist im Kamillenöl nicht enthalten und dient nur zur Lokalisierung der Zonen auf der DC-Platte. Bei Tageslicht kann man im oberen Viertel die blaue Farbe des Chamazulens erkennen, das während der Wasserdampfdestillation aus Matricin (1) entstanden ist (siehe unter „Inhaltsstoffe“). In jedem Fall lohnt es sich, Kieselgel F<sub>254</sub> (mit Fluoreszenzindikator) zu verwenden und die DC-Platte vor dem Besprühen unter dem UV-Licht bei 254 nm zu betrachten. Außer Chamazulen mindern *trans*- $\beta$ -Farnesen, das knapp darüber liegt, und die En-In-Dicycloether (5; *cis*- und *trans*-) unterhalb des Chamazulens die Fluoreszenz. Dass die Cumarine bei der Wasserdampfdestillation – zumindest teilweise – ins ätherische Öl übergehen, kann man im UV-Licht bei 365 nm erkennen. Ungefähr in der Mitte der Platte ist die hellblaue Fluoreszenz des Herniarins (6), deutlich tiefer die etwas dunklere des Umbelliferons (7) zu sehen. Erst nach Markieren der fluoreszenzmindernden Zonen sollte mit Anisaldehyd-Reagenz besprüht werden. Beim Erhitzen der DC-Platte bilden sich Zonen unterschiedlicher Farben aus (Triphenylmethanfarbstoffe). Das Chamazulen, die En-In-Dicycloether und das (–)- $\alpha$ -Bisabolol können im DC der Untersuchungslösung namentlich zugeordnet werden. Eine detaillierte Beschreibung des Chromatogramms ist dem Kommentar zu **Kamillenöl** (Ph. Eur.) zu entnehmen. Abbildungen in Lit.<sup>12,13</sup>.

## Prüfung auf Reinheit

**Drogenbruchstücke:** Kamillengrus gilt als minderwertig, weshalb in den meisten Arzneibüchern der Anteil an zerfallenen Blüten begrenzt ist. Da Kamillengrus hauptsächlich aus Röhrenblüten besteht, die einen hohen Anteil an Drüsenschuppen und damit an ätherischem Öl aufweisen, ist diese Forderung diesbezüglich nicht begründet. Da sich jedoch der Grus bei der Lagerung der Droge oder in Teemischungen unten im Gefäß absetzt, ist die Homogenität der Droge bzw. der Teemischung durch einen zu hohen Grusanteil gefährdet, weshalb die Begrenzung durchaus berechtigt ist.

## Gehaltsbestimmung

**Ätherisches Öl:** Die Ph. Eur. fordert für das ätherische Öl einen Mindestgehalt von 0,4 % (ml/100 g). Da sich das ätherische Öl in den für die Familie der Asteraceae typischen Drüsenschuppen befindet, die bei Kontakt mit kochendem Wasser aufplatzen, kann auf ein Zerkleinern der Droge verzichtet werden. Die Destillationszeit ist mit 4 Std. verhältnismäßig lang; dies ist notwendig, damit sich das in der Droge enthaltene Matricin (1) vollständig zu Chamazulen (2) umwandeln kann (siehe „Inhaltsstoffe“). Das ätherische Öl der Kamille ist sehr viskos, weshalb bei der Bestimmung ein erheblicher Teil im Kühler der Apparatur verbleibt. Deshalb muss durch Drosseln des Kühlwassers gegen Ende der Bestimmung das ätherische Öl vorsichtig in die olivenförmige Erweiterung getrieben werden, damit es sich im vorgelegten 1,2,4-Trimethylbenzol (früher Xylol) lösen kann. Zur Methode siehe den Kommentar zu **2.8.12 Ätherische Öle in pflanzlichen Drogen** (Ph. Eur.).

**Gesamt-Apigenin-7-glucosid:** Das Flavon Apigenin liegt in der Droge größtenteils glykosidisch gebunden vor und zwar hauptsächlich in Form von Apigenin-7-*O*- $\beta$ -glucosid (10). Außerdem kommen verschiedene in der Zuckerkomponente acetylierte Derivate des Apigeninglucosids vor, hauptsächlich Apigenin-7- $\beta$ -D-(6''*O*-acetyl)- und Apigenin-7-*O*- $\beta$ -D-(4''*O*-acetyl)glucosid sowie zwei weitere Monoacetylglucoside (2''*O*-Acetyl- und 3''*O*-Acetylglucosid) und drei Diacetylglucoside (2''*O*-, 3''*O*- und 4''*O*-Diacetylglucosid)<sup>10</sup>. Die Ph. Eur. fordert für Kamillenblüten einen Mindestgehalt an Apigenin-7-glucosid von 0,25 %. Die hier praktizierte quantitative Bestimmung des Gehalts an Gesamt-Apigenin-7-glucosid nach Lit.<sup>14</sup>) erfasst auch die in der Zuckerkomponente acetylierten Derivate. Die Acetylgruppen werden bei der Herstellung der Untersuchungslösung durch Erhitzen mit verdünnter Natronlauge abgespalten, neutralisiert wird mit Citronensäure.

Die Trennung erfolgt mittels HPLC auf einer durch Nachsilylierung stabiler gemachten RP-18-Phase (enthält keine freien Silanolgruppen mehr; 5  $\mu$ m); ein phosphorsaurer Wasser-Acetonitril-Gradient dient als Eluens. Apigenin-7-glucosid erscheint im HPLC-Chromatogramm der Untersuchungslösung als isolierter Peak und ist somit ei-



ner quantitativen Bestimmung gut zugänglich; Detektion: Absorption im UV-Licht bei 340 nm. Referenzlösung a enthält Apigenin-7-glucosid als externen Standard. Referenzlösung b mit Apigenin-7-glucosid und 5,7-Dihydroxy-4-methylcumarin dient zur Eignungsprüfung des verwendeten HPLC-Systems. Diesbezüglich wird eine Mindestauflösung von 1,8 zwischen den Peaks dieser beiden Substanzen gefordert (deutliche Basislinientrennung).

Die quantitative Auswertung und Berechnung erfolgt durch einen Vergleich der Peakflächen von Apigenin-7-glucosid im Chromatogramm der Referenzlösung a mit der entsprechenden Peakfläche im Chromatogramm der Untersuchungslösung. Die Berechnungsformel berücksichtigt, dass nur ein Fünfzigstel der Drogeneinwaage ( $m_1/50 = 100\%$ ) in die Untersuchungslösung und nur ein

Viertel der Einwaage der Referenzsubstanz (Apigenin-7-glucosid,  $m_2/4$ ) in die Referenzlösung gelangt. Korrigiert werden müssen auch die unterschiedlichen Volumina von Untersuchungslösung (10,0 ml) und Referenzlösung (200 ml). Außerdem wird noch der Prozentgehalt der Referenzsubstanz eingerechnet. Die Werte kürzen sich schließlich zu dem Zahlenwert 0,625 im Zähler.

**Andere Bestimmungsmethoden:** Zur quantitativen Bestimmung der Komponenten des ätherischen Öls wird die GC eingesetzt, siehe dazu die Monographie **Kamillenöl** (Ph. Eur.) und den zugehörigen Kommentar. Die phenolischen Drogeninhaltsstoffe (Flavonoide, Phenolcarbonsäuren, Cumarine) können auch mittels CE bestimmt werden<sup>15)</sup>.

E. Stahl-Biskup

## Pharmakologische Eigenschaften<sup>16)</sup>

**Pharmakodynamik:** Kamillen-Gesamtextrakt sowie mehrere seiner Einzelbestandteile (Chamazulen,  $\alpha$ -Bisabolol) wirken antiphlogistisch. Die Wirkung beruht u. a. auf einer antioxidativen Wirkung sowie einer Hemmung der Prostaglandin- sowie Leukotriensynthese (durch Apigenin, Luteolin, Quercetin, Bisabolol, Bisabololoxid A). Sie wurde in verschiedenen Tierversuchen bestätigt. Die antiphlogistische Wirkung von Apigenin entspricht der von Indometacin. Hinzu kommt eine Interferenz mit der Histaminfreisetzung durch Apigenin und Quercetin. Quercetin und Rutin fangen darüber hinaus Sauerstoffradikale ab. Im Kamillen-Gesamtextrakt enthaltene Flavonoidglykoside (besonders Patuletin-, Luteolin- und Apigeninglykosid) wirken muskulotrop-spasmolytisch. Die lindernde Wirkung bei Gastritis und Magen-Darm-Krämpfen wurde in verschiedenen kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen. Ausreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen werden jedoch wahrscheinlich eher im oberen Magen-Darm-Trakt erreicht. Lokal wirkt Kamillen-Gesamtextrakt ferner antiinfektiv, wundheilungsfördernd, antiluzerogen, antibakteriell und Bakterientoxin-hemmend. Auch für sedative, anxiolytische und muskelrelaxierende Wirkungen existieren gute Belege. Antibakterielle und fungistatische Effekte werden insbesondere auf  $\alpha$ -Bisabolol,

die En-In-Dicycloether und Chamazulen zurückgeführt.

Bei lokaler Anwendung an der Haut verstärkt  $\alpha$ -Bisabolol die Arzneistoffpenetration. Die antiphlogistischen, antiseptischen und spasmolytischen Effekte wurden in entsprechenden klinischen Studien nachgewiesen.

**Indikationen:** Kamillen-Gesamtextrakte werden bei Magen-Darm-Beschwerden, Reizungen der Mund- und Rachenschleimhaut sowie der oberen Atemwege eingesetzt. Salben oder Cremes dienen zur Erhaltungstherapie bei atopischem Ekzem. Bäder und Spülungen helfen bei Wunden sowie bei Haut- und Schleimhautrekrankungen, etwa im Anal- und Genitalbereich.

Das HMPC (Ausschuss der EMA) hat Kamillenblüten für die innerliche und äußerliche Anwendung als traditionelles pflanzliches Arzneimittel eingestuft (traditional use)<sup>17)</sup>. Die Anwendungsgebiete lauten: „innerlich bei gastrointestinalen Beschwerden wie Blähungen und leichte Bauchkrämpfe; Symptome einer banalen Erkältung; äußerlich bei Geschwüren und Entzündungen im Mund- und Rachenraum; unterstützend bei Entzündungen im Anal- und Genitalbereich, wenn ärztlicherseits eine ernsthafte Erkrankung ausgeschlossen wurde; leichte Hautentzündungen (Sonnenbrand), oberflächliche Wunden und kleine Furunkel“.

**Dosierung:** Zur Behandlung von Magen-Darm-Beschwerden wird ein Aufguss von 1 gehäuften Esslöffel (2 bis 3 g) Droge 3- bis 4-mal täglich getrunken. Bei Entzündungen im Mund- und Rachenraum dient ein Infus für Spülungen oder es wird mit 1 bis 2 Esslöffeln Droge ein Dampfbad bereitet. Für Sitzbäder verwendet man i. d. R. 50 g Droge auf 10 Liter Wasser. Topische Dermatika enthalten normalerweise 2 % Kamillen-Gesamtextrakt.

**Nebenwirkungen:** Die Nebenwirkungsrate ist – vor allem bei topischer Anwendung – sehr gering. Auch als Allergen ist die Echte Kamille weitgehend unbedeutend, da das verantwortliche Kontaktallergen Anthecotulid in der offizinellen Droge nicht vorhanden ist.

M. Neubeck/Mu

## Literatur

- 1) S. Rauschert, Fol. Geobot. Phytotax. 9, 249–260 (1974).
- 2) GRIN (U.S. National Plant Germplasm System), <https://npgsweb.ars-grin.gov/> (eingesehen 05/2020).
- 3) Marquard, E. Kroth, *Anbau und Qualitätsanforderungen ausgewählter Arzneipflanzen*, S. 142, AgriMedia, Bergen/Dumme 2001.
- 4) R. Carle, *Chamomilla*, in: Hager. 5) Wichtl, S. 405–408 (2016).
- 6) H. Schilcher, P. Imming, S. Goeters, in: R. Franke, H. Schilcher (Hrsg.), *Chamomile – Industrial Profiles*, CRC Press, London 2005.
- 7) T. Hitziger, P. Höll, M. Ramadan, Pharm. Ztg. 148, 372–380 (2003).
- 8) S. Goeters et al., Planta Med. 67, 292–294 (2001).
- 9) N. Mulinacci et al., Chromatographia 51, 301–307 (2000).
- 10) R. Carle et al., Pharmazie 48, 304–306 (1993).
- 11) M. Repčák et al., Plant Breeding 120, 188–190 (2001).
- 12) Rohdewald/Rücker/Glombitza, Bd. 2.
- 13) Pachaly, *Kamillenblüten*.
- 14) K. Tschiersch, J. Hölzl, Pharm. Ztg. Wiss. 137/5, 208–214 (1992).
- 15) F.N. Fonseca et al., J. Microcolumn Separations 13, 227–235 (2001).
- 16) H. Wagner, *Pharmazeutische Biologie*, 6. Aufl., S. 121, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1999.
- 17) Herbal Medicinal Product Committee: [www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema) (eingesehen 05/2020).

# Hydrocortisonacetat

## Hydrocortisoni acetas

### Allgemeine Angaben

Hydrocortisonacetat (**2**) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der schwach wirksamen Glucocorticoide, der aufgrund seiner entzündungshemmenden und antiallergischen Eigenschaften in der Selbstmedikation zur äußerlichen Behandlung leichter nicht infizierter und entzündlicher Hauterkrankungen eingesetzt wird.

Schon in der Ph. Eur. 8.7 waren die Grenzen für Verunreinigung A (**3**) auf 0,5 % (statt 0,4 %) und für alle Verunreinigungen zusammen auf 1,5 % (statt 1,0 %) festgesetzt worden. Im Nachtrag 9.8 wurden Änderungen bei der Reinheitsprüfung „Verwandte Substanzen“ vorgenommen.

Die Ph. Eur. enthält auch Monographien zu **Hydrocortison** und **Hydrocortisonhydrogensuccinat**. Die Substanz ist auch in der USP, JAP und INTERN 4 beschrieben.

**CAS-Nr.:** 50–03–3

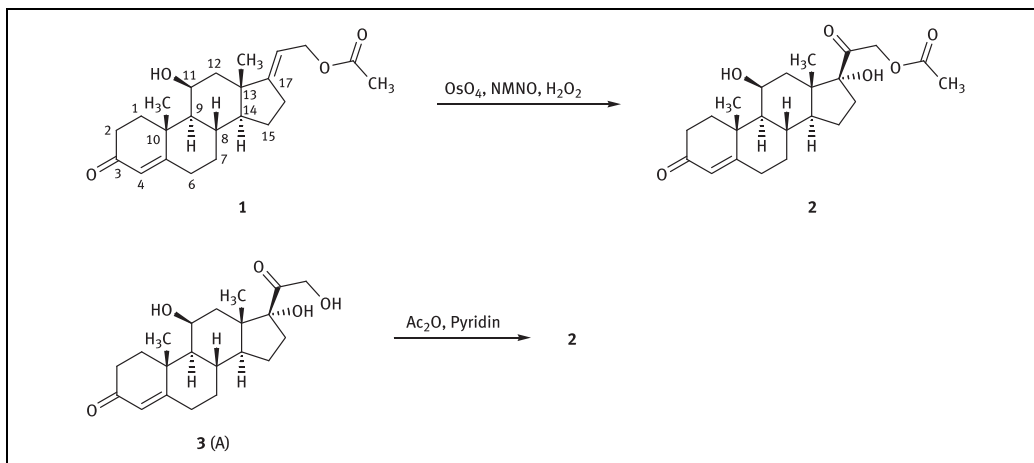
**PubChem-Nr.:** CID 5744

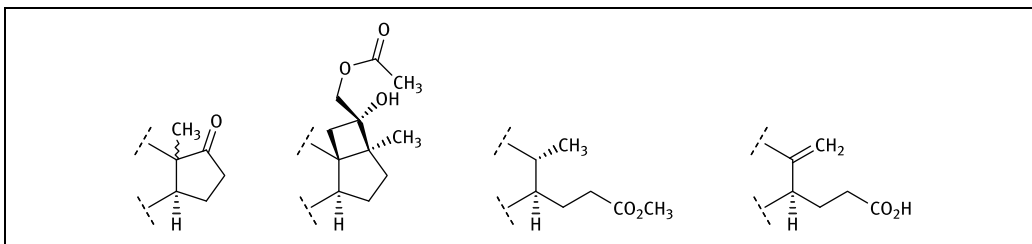
**DrugBank-Nr.:** DB00741 (Hydrocortison)

**Darstellung:** Als Edukt zur technischen Darstellung von Hydrocortisonacetat (**2**) dient 11 $\beta$ -Hydroxy-21-acetoxy-4,17(20)-pregnadien-3-on (**1**; herstellbar aus Progesteron; siehe die Kommentare zu **Progesteron** und **Cortisonacetat**, beide Ph. Eur.), das durch Reaktion mit Osmiumtetroxid und *N*-Methylmorpholininoxidperoxid (NMNO; dargestellt aus *N*-Methylmorpholinoxid und Wasserstoffperoxid)<sup>1)</sup> über das vicinale Diol zum Hydroxyketon **2** oxidiert wird.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung ist die partielle Veresterung von Hydrocortison (**3**, Verunreinigung A) zum 21-Monoacetat **2**. Diese Acetylierung wird auch zur Trennung von Hydrocortison und seinem Epimer 11 $\alpha$ -Cortisol genutzt (siehe den Kommentar zu **Cortisonacetat**, Ph. Eur.).

**Stabilität/Lagerung:** Die Substanz ist lichtempfindlich<sup>2)</sup>. Unter UVB-Bestrahlung der methanolischen Lösung bilden sich fünf Hauptabbauprodukte: Die Spaltung der C-17/C-20-Bindung und Oxidation von C-17 führt zu den an C-13 epimeren Androderivaten mit Cyclopentanonring; die C-18/C-20-Verknüpfung liefert ein Cyclobutanderi-





vat und die Ringöffnung des Cyclopentanrings eine Säure bzw. einen Ester.

Hydrocortisonacetat ist stabil in neutralen oder schwach sauren wässrigen Lösungen bei oder nahe der Raumtemperatur, instabil in Alkalien oder stark sauren Lösungen. Bei pH 9,1 erfolgt sofort Oxidation der Positionen C-11 und C-21 zu Keton bzw. Aldehyd zum 21-Dehydrocortison<sup>3)</sup>.

**Synonyme:** Acetylhydrocortisone, Dermacortine-F

**Arzneibuchnamen:** Hydrocortisone Acetate (JAP, USP, INTERN 4)

## Eigenschaften

Hydrocortisonacetat ist ein weißes bis fast weißes, kristallines Pulver.

Die Substanz löst sich in Ethanol (450 mg/100 ml), Methanol (390 mg/100 ml), Aceton (110 mg/100 ml) und Chloroform (500 mg/100 ml); schlechter in Diethylether (15 mg/100 ml) und in Wasser (1 mg/100 ml)<sup>4)</sup>.

## Prüfung auf Identität

Das Arzneibuch sieht zwei Reihen von Identitätsprüfungen vor, siehe hierzu den Kommentar zu 1.4 (Ph. Eur.).

A. Vgl. Abb. 1.

B. Die Identifizierung erfolgt anhand der HPLC-Retentionszeit (siehe die Reinheitsprüfung „Verwandte Substanzen“).

C. In dieser aufwändigeren DC-Prüfung wird außer dem üblichen Substanzvergleich (Untersuchungslösung a und Referenzlösung a) noch durch Erwärmung mit methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung zum Hydrocortison hydrolysiert (Untersuchungslösung b und Referenzlösung b), das einen kleineren  $R_F$ -Wert besitzt als

Hydrocortisonacetat. Die Detektion erfolgt sowohl bei 254 nm als auch nach Besprühen mit konzentrierter Schwefelsäure und Auswertung der Fluoreszenz bei 365 nm (siehe die Identitätsprüfung D).

D. Steroidhormone geben mit konzentrierter Schwefelsäure Farbreaktionen, die gewisse Rückschlüsse auf die Identität erlauben<sup>5)</sup>. Diese Reaktion ist nicht spezifisch, da zahlreiche Steroide mit konzentrierter Schwefelsäure Farb- und Fluoreszenzreaktionen zeigen. Dennoch ermöglicht sie eine rasche und sichere Unterscheidung von Hydrocortison, **Prednison** und **Prednisolon** (beide Ph. Eur.), siehe Tab. 1.

**Tab. 1: Färbungen und Fluoreszenzen verschiedener Glucocorticoide**

Substanz	Farbe	Fluoreszenz	nach Verdünn.
Hydrocortisonacetat	orange	gelbgrün	gelbgrün
Hydrocortison	rotorange	gelbgrün	gelbgrün
Prednisolon	rot	–	–
Prednison	rotorange	blaugrün	grün

Laut JAP zeigt die Lösung unmittelbar nach der Herstellung eine gelblich grüne Fluoreszenz; dann verändert sich die Farbe über Oranegelb nach Dunkelrot bei einer stark hellgrünen Fluoreszenz im UV-Licht.

E. Nachweis der Acetylgruppe in Position C-21

**Andere Identitätsprüfungen:** Die USP misst die Absorption in Methanol bei 242 nm; diese darf nicht mehr als 2,5% von der des Standards abweichen. Die JAP oxidiert die  $\alpha$ -Ketolgruppe mit Fehlingscher Lösung; außerdem wird die Acetylgruppe durch Umesterung mit Ethanol zu Ethylacetat nachgewiesen.

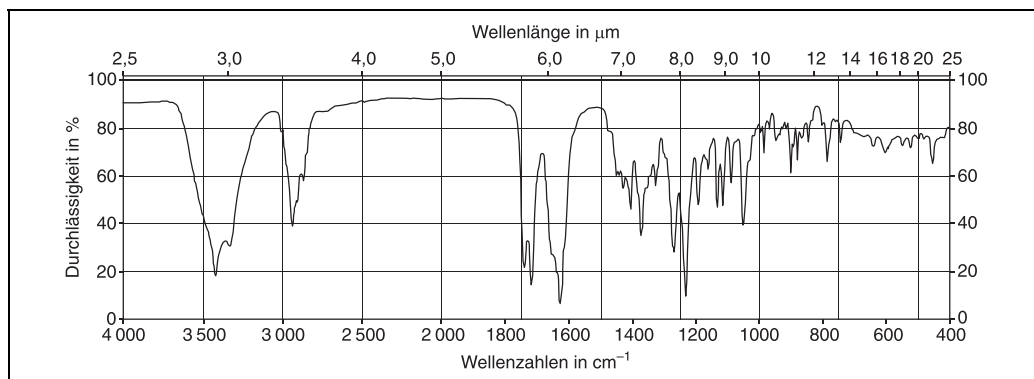


Abb. 1: IR-Spektrum von Hydrocortisonacetat in KBr (1,6 mg in 209 mg)

## Prüfung auf Reinheit

**Spezifische Drehung:** Die USP und JAP geben für eine 0,5%ige Lösung in Dioxan ein Intervall von + 158 bis + 165 an. Die INTERN 4 fordert einen Drehwert von + 157 bis + 168 in Dioxan ( $c = 1,0$ ).

**Verwandte Substanzen:** Das Arzneibuch prüft mittels HPLC unter Verwendung einer nachsilanisierten RP-18-Phase auf Hydrocortison (3, A), das Oxenol 4 (B), Prednisolonacetat (5, C), Cortisonacetat (6, D), das Dehydrierungsprodukt mit Doppelbindung 7 (E), und das Diacetat 8 (G) als spezifizierte Verunreinigungen sowie auf das 11 $\alpha$ -Epimer 9 (F) als weitere bestimmbare Verunreinigung. Die Verunreinigungen werden mittels Referenzlösungen, die die Verunreinigungen A, B, D, E und G bzw. C enthalten, identifiziert.

Untersuchungs- und Referenzlösungen sollten unmittelbar vor Verwendung hergestellt und vor Licht geschützt aufbewahrt werden, da die Acetylgruppe innerhalb von 8 h hydrolytisch abgespalten wird und die Substanz lichtempfindlich ist<sup>2)</sup>. Die Detektion erfolgt bei 254 nm ( $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketofunktion). Die Auflösung zwischen Hydrocortisonacetat und Prednisolonacetat (5, C) dient zur Prüfung der Systemeignung.

Prednisolonacetat (5, C) wird auf 0,6% begrenzt, Hydrocortison (3, A) auf 0,5%, das Oxenol 4 (B), Cortisonacetat (6, D) und das Dehydrierungsprodukt 7 (E) auf jeweils 0,3% und das Diacetat 8 (G) auf 0,15%. Weitere Verunreinigungen, darunter auch die *epi*-Verbindung 9 (F), dürfen jeweils 0,10% nicht überschreiten, in der Summe sind maximal 1,5% Verunreinigungen zulässig.

Die USP schreibt ebenfalls eine HPLC-Analytik vor. Dabei wird jedoch ein Gradientenverfahren angewendet. Die JAP prüft auf andere Steroide mittels DC und Detektion mit TTC-Reagenz zur Erfassung der Acyloin-Struktur.

**Trocknungsverlust:** Die USP, JAP und INTERN 4 fordern einen Trocknungsverlust von maximal 1% (Ph. Eur.: 0,5%).

**Andere Reinheitsprüfungen:** Die JAP begrenzt die Asche auf 0,1%, auch in der USP wird die Asche bestimmt.

## Gehaltsbestimmung

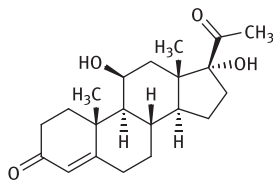
Die HPLC-Reinheitsprüfung auf verwandte Substanzen wird auch zur Gehaltsbestimmung genutzt.

**Andere Bestimmungsmethoden:** Die USP lässt den Gehalt ebenfalls mittels HPLC bestimmen. Als stationäre Phase wird Siliciumdioxid verwendet; die mobile Phase ist Butylchlorid, mit Wasser gesättigtes Butylchlorid, THF, Methanol und Eisessig. Die Bewertung erfolgt unter Verwendung eines Hydrocortisonacetat-Standards. Das Gehaltsintervall ist in der USP auf 97 bis 102% festgelegt.

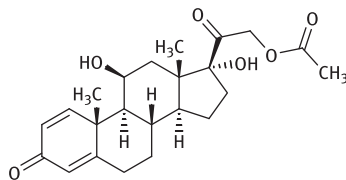
Die JAP schreibt zur HPLC-Gehaltsbestimmung RP-18-Kieselgel mit Acetonitril/Wasser als mobiler Phase und Benzyl-4-hydroxybenzoat als internem Standard vor.

In Lit.<sup>6)</sup> findet sich eine Methodvalidierung für eine Bestimmung von Hydrocortisonacetat neben Hydrocortison und 4-Hydroxybenzoaten als Kon-

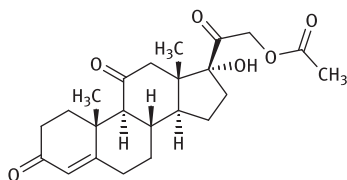
H



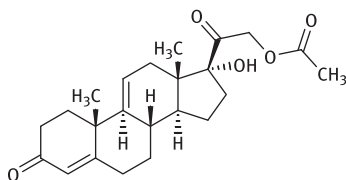
4 (B)



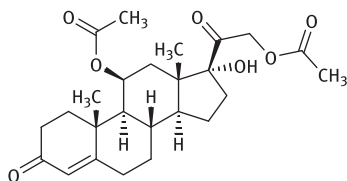
5 (C)



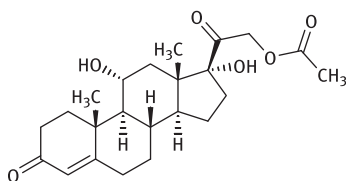
6 (D)



7 (E)



8 (G)



9 (F)

servierungsmittel in einer Emulsion mit einer isokratischen HPLC-Methode. Lit.<sup>7)</sup> beschreibt eine dünnschichtchromatographische HPTLC-Methode mit densitometrischer Quantifizierung von Hydrocortisonacetat im Gemisch mit Miconazol, Neomycin und Nystatin im Vergleich zu einer RP-HPLC-DAD-Methode.

Die INTERN 4 bestimmt den Gehalt photometrisch bei 242 nm gegen Hydrocortisonacetat CRS. In der Ph. Eur. 7.0 war der Gehalt ebenfalls UV-spektrometrisch unter Verwendung der spezifischen Absorption (395) bei 241,5 nm bestimmt worden.

Eine spektrophotometrische Bestimmung des Arzneistoffs aus einer pharmazeutischen Zubereitung nach Kondensation mit Isonicotinsäurehydrazid ist in Lit.<sup>8)</sup> beschrieben. Eine Bestimmung mittels HIEKC (hydrophobic interaction electrokinetic chromatography) ist in Lit.<sup>9)</sup> aufgeführt. Lit.<sup>10)</sup> führt eine RP-HPLC-Methode für die simultane Bestimmung von Hydrocortisonacetat und Lidocain aus Suppositorien auf. Eine MEEKC-Metho-

de (microemulsion elektrokinetic chromatography) zur Trennung von Cortison(acetat), Hydrocortison und Prednisolon(acetat) wird in Lit.<sup>11)</sup> beschrieben. Die simultane Bestimmung von Hydrocortisonacetat, seinen Abbauprodukten und Konservierungsstoffen in topischen Zubereitungen findet sich in Lit.<sup>12, 13)</sup>. Eine weitere spektrophotometrische Methode zur simultanen Bestimmung aus binären Mischungen wird in Lit.<sup>14)</sup> vorgestellt. Gehalt und Stabilität von Hydrocortisonacetat im Gemisch mit Konservierungsmitteln und Antioxidantien aus einer halbfesten Gelformulierung wurden unter verschiedenen Stressbedingungen mittels einer RP-HPLC-Methode untersucht<sup>15)</sup>. Eine weitere kapillarzonenelektrophoretische Methode (CZE) zur Quantifizierung aus topischen Zubereitungen im Gemisch mit Miconazolnitrat beschreibt Lit.<sup>16)</sup>. Lit.<sup>17)</sup> beschreibt eine HPLC-Bestimmung von Hydrocortison aus Controlled-release-Formulierungen an einer C-18-Phase mit isokratischem Fließmittel bestehend aus Methanol, Wasser und Essigsäure. Eine weitere einfache RP-HPLC-Methode für die simultane Bestimmung

von Hydrocortisonacetat im Komplex mit 2-Hydroxypropyl- $\gamma$ -cyclodextrin (HP CD) und den Abbauprodukten aus einer oralen flüssigen Formulierung verwendet eine C-18-Phase sowie Methanol, Acetonitril und Wasser als mobile Phase<sup>18)</sup>.

## Metabolisierung

Hydrocortisonacetat (**2**) wird durch First-pass-Metabolisierung schnell und komplett desacetyliert. Hydrocortison selbst wird anschließend durch die 11 $\beta$ -Hydrocortisondehydrogenase zu inaktivem Cortison oxidiert. Reduktion der Doppelbindung durch die 5 $\beta$ -Reduktase liefert 5 $\beta$ -

Dihydrocortisol und anschließende Reduktion der Ketofunktion durch die 3 $\alpha$ -Hydroxysteroiddehydrogenase liefert 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -tetrahydrocortisol (Urocortisol). Die C-21-Oxidation führt zum Aldehyd 21-Dehydrocortisol (3,20-Diketo-11 $\beta$ ,17-dihydroxypregn-4-en-21-al), der weiter durch Reduktion an Position 20 zu Isocortisol und seinem 20 $\beta$ -Epimer  $\beta$ -Isocortisol und zusätzlich an den Positionen 21 (zu den 11 $\beta$ ,17,20 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxyderivaten) und 3 (zu den Pentahydroxyderivaten, Cortolen) reduziert wird<sup>19)</sup>.

T. Schirmeister

## Pharmakologische Eigenschaften

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

## Literatur

**1)** W.P. Schneider, A.R. Hanze, US Pat. 2769823 (1956); C. A. 51, 8821c (1957). **2)** S. Caffieri et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 47, 771–777 (2008). **3)** Martindale 1982, S. 474. **4)** Merck Index 1989. **5)** W. Zimmermann, *Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten*, S. 51, Springer, Berlin 1955. **6)** V. Chauhan, B. Conway, Chromatographia 61, 555–559 (2005). **7)** I. Salama, M.S. Gomaa, Eur. J. Chem. 4, 29–34 (2013). **8)** M. Blanco et al., Analyst 124, 911–915 (1999). **9)** H. Okamoto et al., J. Chromatogr. 929, 133–141 (2001). **10)** B. Jancic-Stojanovic et

al., J. AOAC Int. 93, 102–107 (2010). **11)** R. Pomponio et al., J. Chromatogr. A 1081, 24–30 (2005). **12)** R. Hajkova et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 32, 921–927 (2003). **13)** L. Novakova et al., Talanta 68, 908–918 (2006). **14)** H. M. Lotfy et al., Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 136C, 1786–1796 (2014). **15)** M. Ascaso et al., J. AOAC Int. 98, 27–34 (2015). **16)** M.A. Korany et al., J. AOAC Int. 96, 1295–1301 (2013). **17)** O. Adi-Daku et al., J. Pharm., Vol. 2017, Article ID 9495732 (2017). **18)** R.M.S. Márcio et al., J. Anal. Pharm. Res. 6, 00180 (2017). **19)** H.L. Bradlow et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 805–810 (1973).