

# Colecalciferol

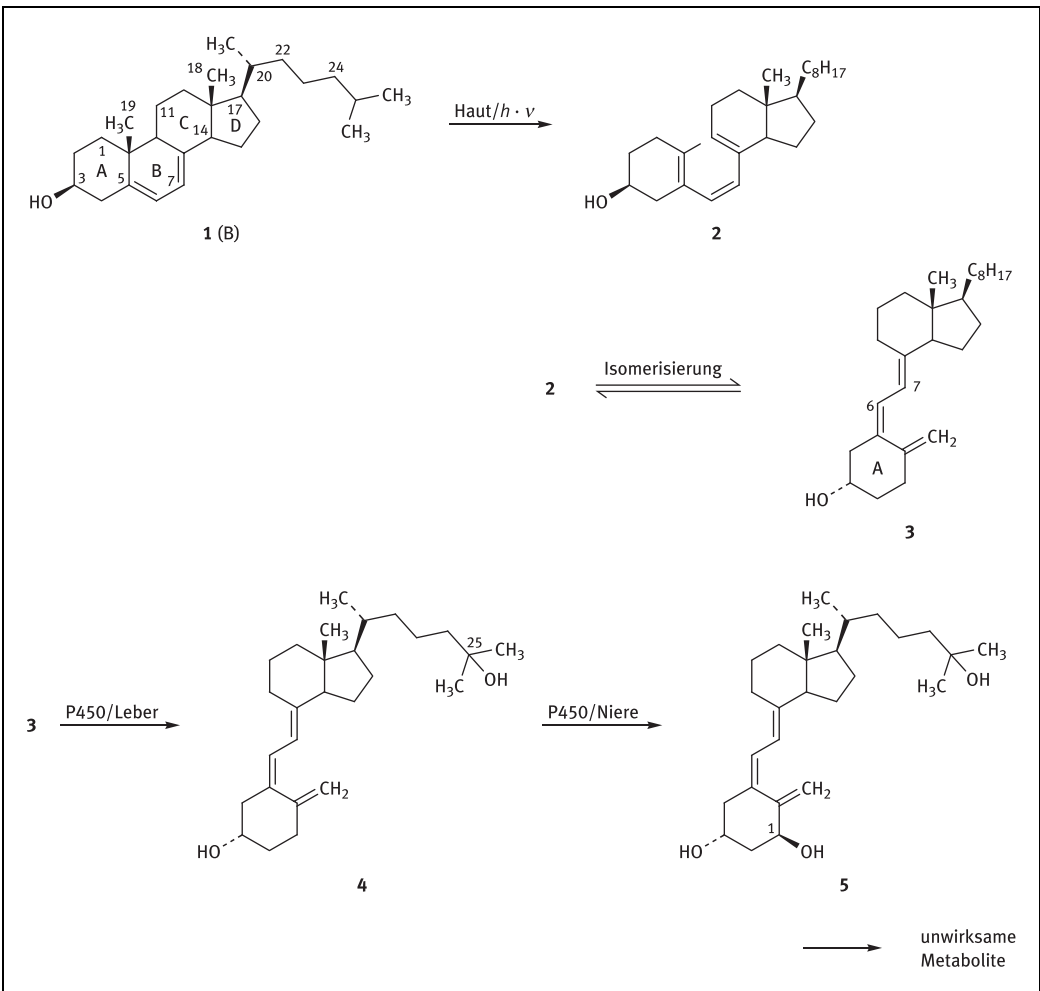
## Cholecalciferolum

### Allgemeine Angaben

Colecalciferol (**3**; Vitamin D<sub>3</sub>) ist das physiologische, aus Cholesterol gebildete D-Vitamin des Menschen. In Lösung unterliegt es einer reversiblen Isomerisierung zu Prä-Colecalciferol (**2**),

welches ebenfalls zur Wirkung beiträgt. Entsprechend ist bei der Gehaltsbestimmung mittels HPLC auch ein eventuell auftretender Peak von **2** mit einzuberechnen.

C



Als Vitamin D<sup>1-3</sup>) bezeichnet man eine Reihe nahe verwandter Verbindungen mit antirachitischer Wirksamkeit. Hierzu gehören v.a. Colecalciferol (**3**; Vitamin D<sub>3</sub>), das physiologische, aus Cholesterol gebildete D-Vitamin des Menschen, das in der Natur selten vorkommende Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>). Ergocalciferol und verwandte Verbindungen aus der D<sub>2</sub>-Reihe wie das halbsynthetische Dihydrotachysterol leiten sich vom v.a. in Pilzen vorkommenden Ergosterol ab und unterscheiden sich von **3** speziell in der Seitenkette an C-17 (C-22,23-Doppelbindung, Methylverzweigung an C-24; siehe unter „Prüfung auf Identität“). Neuerdings haben auch bestimmte Metaboliten des Colecalciferol wie 1 $\alpha$ -Hydroxycalciferol (siehe **Alfacalcidol**, Ph. Eur.), 25-Hydroxycalciferol (**4**; siehe **Calcifediol**, Ph. Eur.) und 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycalciferol (**5**; siehe **Calcitriol**, Ph. Eur.) pharmazeutische Verwendung und Eingang in die Arzneibücher gefunden.

Seit Anfang des 19. Jahrhunderts ist die heilsame Wirkung des Sonnenlichts bei Rachitis (der „Englischen Krankheit“) bekannt, die der Colecalciferolreichen Lebertrane entdeckte man aber erst Jahrzehnte später. Bereits 1919 wurde die Bestrahlung an Rachitis erkrankter Kinder mit UV-Licht empfohlen und 1924/25 fanden mehrere Forscher, dass bei Bestrahlung von Lebensmitteln darin enthaltene Sterine antirachitisch wirksam werden. Eines dieser Provitamine D wurde als das lange bekannte Ergosterin (Ergosterol) erkannt. Verschiedene Arbeitskreise, in Deutschland Windaus et al.<sup>4)</sup>, konnten daraus 1929 bis 1932 durch Bestrahlung kristallines Vitamin D<sub>2</sub>(Ergocalciferol) gewinnen.

Colecalciferol (**3**; Vitamin D<sub>3</sub>), welches sich vom 7,8-Didehydrocholesterol (Provitamin D<sub>3</sub>; **1**, **B**) ableitet, findet sich in größeren Mengen in Fischleberölen (Lebertran, Heilbuttleberöl) und Fettgeweben, in geringer Konzentration auch im Hühnerfleisch, in Milch, Butter und vollfettem Käse. Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>) kommt in kleinen Mengen in Fischleberölen und einigen Pilzen vor. Höhere Pflanzen enthalten in der Regel keine D-Vitamine. Colecalciferol und Ergocalciferol zeigen beim Säugetier etwa gleich starke antirachitische Wirksamkeit, beim Geflügel ist Colecalciferol jedoch etwa 10-mal wirksamer. Während früher in der Humantherapie vorwiegend das leichter handhabbare Ergocalciferol verwendet wurde, setzt man heute bevorzugt Colecalciferol und seine hydroxy-

lierten Analoga (siehe die obigen Ausführungen) ein.

Die Substanz ist mit abweichenden Gehaltsgrenzen auch in der USP (97,0 bis 103,0%), JAP (97,0 bis 103,0%) und INTERN (95,0 bis 105,0%) beschrieben (Ph. Eur.: 97,0 bis 102,0%), auch im 2. AB/DDR war sie aufgeführt. Die USP beschreibt auch einige Zubereitungen der Substanz (Kapseln, ölige Lösung, Tabletten).

In der Ph. Eur. 11.0 wurde lediglich die Herstellung der Referenzlösung b für die Reinheitsprüfung „Verwandte Substanzen“ überarbeitet.

Die Ph. Eur. beschreibt in separaten Monographien zwei der hauptsächlichsten Anwendungsformen der Substanz: **Ölige Lösungen von Colecalciferol** und **Colecalciferol-Trockenkonzentrat**; die Monographie „Wasserdispersierbares Colecalciferol-Konzentrat“ wurde im Nachtrag 10.5 gestrichen. Wegen ihrer Oxidationsempfindlichkeit ist die Reinsubstanz Colecalciferol zur direkten Anwendung wenig geeignet. Dagegen sind die ölige Lösung und das pulverförmige Trockenkonzentrat (normalerweise in einer Matrix aus Gelatine und Kohlenhydraten) stabil genug für pharmazeutische Darreichungsformen.

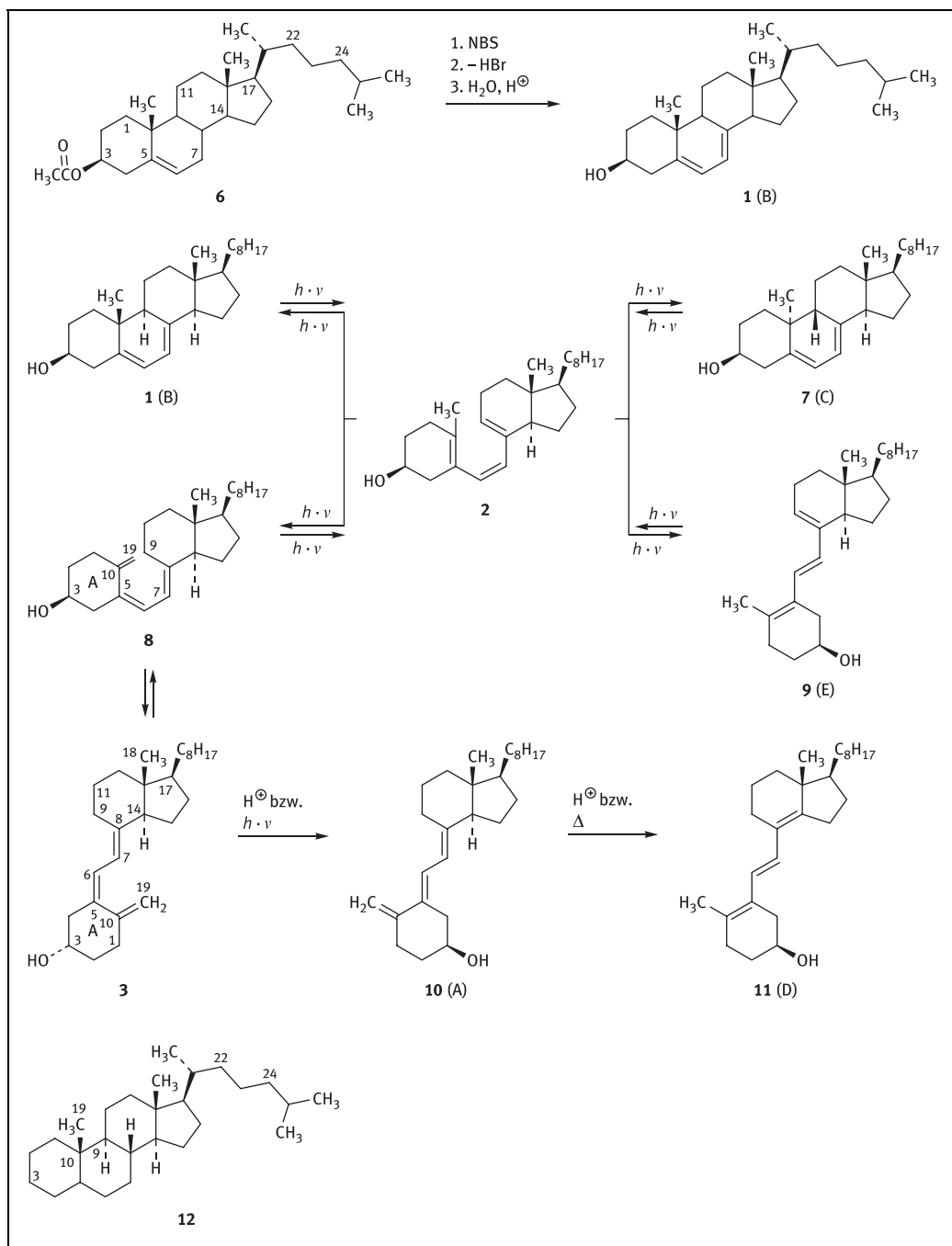
**CAS-Nr.:** 67–97–0

**PubChem-Nr.:** 5280795

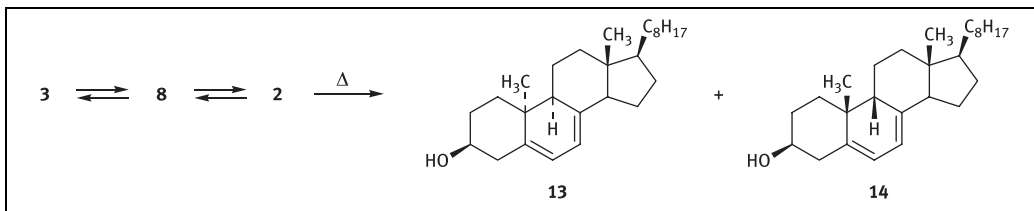
**DrugBank-Nr.:** DB00169

**Biosynthese:** Colecalciferol (**3**) wird aus dem Provitamin D<sub>3</sub> (**1**, Verunreinigung B; 7,8-Didehydrocholesterol), einem weit verbreiteten Begleiter des Cholesterols (direkte Biosynthesestufe im sog. „Kandutsch-Russel-Pathway“; im alternativen „Bloch-Pathway“ ist dies 24-Dehydrocholesterol<sup>5)</sup>), in den äußeren Hautschichten durch Sonneneinstrahlung (UV-Licht) gebildet. Dabei entsteht nach Öffnung des Cyclohexadienrings B zunächst Prävitamin D<sub>3</sub> (**2**; Präcalciferol<sub>3</sub>, Prä-Colecalciferol), das nichtenzymatisch zu Colecalciferol (**3**) isomerisiert.

Auch bei Ergosterol (Provitamin D<sub>2</sub>), das sich von 7,8-Didehydrocholesterol nur in der Seitenkette an C-17 unterscheidet (wie oben ausgeführt, eine zusätzliche Methylverzweigung an C-24 sowie eine zusätzliche Doppelbindung [ $\Delta$ 22]) wird durch UV-



C



Licht der Ring B geöffnet (Präcalciferol), aus dem sich durch Umlagerung Calciferol bildet.

**Darstellung**<sup>1-3, 6-10</sup>: Die technische Synthese von Colecalciferol (**3**) geht von Cholesterol aus, welches sich im technischen Maßstab aus Wollwachs gewinnen lässt<sup>11</sup>. Dieses wird nach einem klassischen Verfahren zu Cholesterol-3-acetat (**6**) (oder alternativ Cholesterol-3-benzoat) verestert, welches anschließend mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) oder *N*-Bromhydantoin regioselektiv am C-7 (Allylposition) bromiert wird. Mit Basen (z. B. 2,4,6-Trimethylpyridin) spaltet man in einer  $\beta$ -Eliminationsreaktion Bromwasserstoff ab unter Ausbildung eines konjugierten  $\Delta^{5,7}$ -Diens und verseift alkalisch zum 7,8-Didehydrocholesterol (**1**, B). Dieses wird als ca. 1%ige Diethylether-, Ethanol- oder Cyclohexan-Lösung in Durchlaufapparaturen unter Kühlung und Luftausschluss mit UV-Licht (photochemisch wirksam: 275 bis 310 nm; Optimum bei 282 nm, einem der Absorptionsmaxima von **1**, B) bestrahlt. Das UV-Licht liefern Quecksilberdampf lampen unter Verwendung entsprechender Filter, um unerwünschte Wellenbereiche auszuschließen. Durch die Bestrahlung werden komplexe photochemische Reaktionen ausgelöst, die im Detail erst in den 1950er Jahren mit Hilfe von Isotopenmarkierung, kinetischen Messungen und Bestimmung der Quantenausbeute aufgeklärt werden konnten<sup>12-14</sup>. Die erste Stufe der photochemischen Umwandlung führt von **1** (B) zum Präcalciferol<sub>3</sub> (**2**)<sup>\*</sup>.

Nach der Theorie über electrocyclische Reaktionen von Woodward und Hoffmann<sup>15, 16</sup> unterliegt **2** bei UV-Bestrahlung einem konrotatorischen Ringschluss, der sowohl zur Rückbildung von **1** (B) als auch zur Neubildung von Lumisterol<sub>3</sub> (**7**, C) führt. 6,7-*s-cis*-Colecalciferol (**8**) entsteht in ei-

\* Die Bestrahlungsprodukte werden mit dem gleichen Index versehen wie das entsprechende Vitamin, hier also mit dem Index „3“. Vom Ergosterol abgeleitete Produkte tragen den Index „2“.

ner Gleichgewichtsreaktion aus **2** durch eine thermische 1,7-H-Verschiebung von C-19 nach C-9. Das Produkt **8** geht anschließend in das thermodynamisch stabilere 6,7-*s-trans*-Isomer **3** über. Bei 60 °C liegen etwa 85% (**3** + **8**) neben 15% **2** im Gleichgewicht vor. Eine weitere reversible photochemische Nebenreaktion mit besonders hoher Quantenausbeute bei UV-Licht der Wellenlänge 254 nm führt unter *cis*  $\rightarrow$  *trans*-Isomerisierung der mittleren Doppelbindung von **2** zum Tachysterol<sub>3</sub> (**9**, E). Der Verlauf der Bestrahlung lässt sich spektralphotometrisch oder mittels HPLC kontrollieren.

Da alle beschriebenen Umwandlungen Gleichgewichtsreaktionen sind, hängt die Zusammensetzung des Bestrahlungsproduktes und die Ausbeute an Colecalciferol wesentlich von den experimentellen Bedingungen ab. Bei längerer Bestrahlungsdauer entstehen außerdem in irreversibler Reaktion biologisch unwirksame Überbestrahlungsprodukte (Suprasterole<sub>3</sub> I und II, Toxisterol<sub>3</sub>). Durch optimierte Reaktionsbedingungen<sup>17, 18</sup> lassen sich hohe Ausbeuten an Colecalciferol erzielen.

Zur Isolierung des Colecalciferol wird die bestrahlte Lösung im Vakuum eingengt. Dabei scheidet sich in der Regel bereits kristallines Colecalciferol ab; anderenfalls wird es durch Lösungsmittelzusätze ausgefällt. Das Rohprodukt überführt man in einen gut kristallisierenden Ester, z. B. in 3,5-Dinitrobenzoat, kristallisiert diesen um und erhält daraus durch alkalische Verseifung reines Colecalciferol.

Die bis Mitte der 1990er Jahre publizierten Synthesemethoden sind ausführlich in Lit.<sup>19</sup> beschrieben. Neuere Verfahren kommen auch ohne Schutzgruppen an 3-OH aus<sup>20, 21</sup>, nutzen alternative Methoden zur Einführung der  $\Delta^7$ -Doppelbindung<sup>11, 19</sup>, verwenden Sensitizer für die photochemische Reaktion<sup>20</sup> oder moderne Continuous-Flow-Techniken<sup>21, 22</sup>. Eine aktuelle Zusammensetzung vollsynthetischer Analoga von Colecalciferol findet sich in Lit.<sup>23</sup>, eine Übersicht zu neue-