

10.3/2.09.19.00

2.9.19

Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikeln

Die Methode ist zwischen der Ph. Eur., der USP und der JAP harmonisiert. Die beiden letztgenannten Pharmakopöen enthalten zusätzlich noch eine eigene Monographie für Protein-Formulierungen. Da bei solchen Produkten häufig nur geringe Volumina appliziert werden, etwa zur subkutanen Injektion, wurde eine angepasste Vorgehensweise etabliert, welche die Bestimmung nicht sichtbarer Partikeln auch aus kleinen Probenmengen ermöglicht; die Probe wird dabei durch bestimmungsgemäßen Gebrauch des Device erhalten (In-use-Bedingungen). Die Ph. Eur. fügt diese Variante neu und als alternative Methode in 2.9.19 ein; ihre Anwendbarkeit ist damit nicht auf biotechnologische Präparate beschränkt. Die Kriterien zur Bewertung sind in allen drei Pharmakopöen gleich, daher kann auch diese Prüfung, trotz unterschiedlicher Einordnung in den Arzneibüchern, als vergleichbar angesehen werden.

Im Folgenden wird der Oberbegriff „Partikelkontamination“ im Hinblick auf nicht sichtbare Partikeln kommentiert, anschließend die beiden Testmethoden und Spezifikationen für „Nicht sichtbare Partikeln“.

Partikelkontamination: Selbst bei größter Sorgfalt während der Herstellung enthalten Parenteralia einen unvermeidbaren Anteil an Partikeln exogenen oder auch endogenen Ursprungs. Dabei kann es sich um Feststoffe oder Flüssigkeitströpfchen handeln. Kontaminationsquellen für exogene Partikeln sind Arznei- und Hilfsstoffe, Behältnisse, Gummistopfen, Glasbehälter und deren Beschichtung (Silikon), der Herstellungsprozess, die Vorbereitung zur Verabreichung und das Applikationssystem. Als Beispiel für endogene Partikeln sind Proteinaggregate zu nennen, die grundsätzlich mit dem Risiko immunologischer Reaktionen einhergehen können. Insbesondere die Bildung neutralisierender Antikörper gegenüber körpereigenen Mediatoren

ist ein ernstes Problem. Die Kritikalität von Partikeln selbst im unteren Mikrometerbereich ist in erster Linie durch das geringe Lumen der kapillaren Endstrombahn von 6 bis 8 µm gegeben. Dabei spielt nicht nur der Verschluss der Gefäße eine Rolle. Unklar ist auch, in welchem Umfang das retikuloendotheliale System diese Partikeln beseitigen kann. Für das potentielle Risiko ist nicht nur die Anzahl der aufgenommenen Partikeln, sondern auch deren Größe, Form und Applikationsort entscheidend. Eine aktuellere Zusammenfassung dieser Problematik mit relevanten Literaturverweisen ist in Lit.¹⁾ zu finden. Dennoch sind bezüglich der klinischen Relevanz von Partikeln und Schwebstoffen noch viele Fragen offen; es ist kaum möglich, wissenschaftlich begründete Grenzwerte für die zulässige Partikelkontamination festzulegen. Besonders betroffen dürften Neonaten und allgemein intensiv behandelte Patienten sein. Es besteht heute breiter Konsens, eine Minimierung der Fremdteilchen anzustreben. Hierzu muss in der Produktion ein effektives Risikomanagement zur Kontrolle von Partikeln implementiert sein, wie es beispielsweise in Lit.^{2,3)} beschrieben ist. Eine ausführliche Liste von Publikationen, die sich mit den gesundheitsschädlichen Effekten von Fremdpartikeln in Parenteralia beschäftigen, ist in Lit.^{4,5)} sowie im Quellenverzeichnis von Lit.¹⁾ zu finden.

Die Kontrolle parenteraler Zubereitungen hinsichtlich ihrer Partikelkontamination umfasst Prüfungen auf sichtbare Partikeln, beschrieben in **2.9.20 Partikelkontamination – Sichtbare Partikeln** (Ph. Eur.), auf nicht sichtbare Partikeln und ggf. eine Charakterisierung und Identifizierung der gefundenen Teilchen mittels Mikroskopie. Letzteres ist insbesondere für eine Erkennung der Kontaminationsquelle von Interesse.

Mit bloßem Auge sind Teilchen ab einer Größe von ca. 50 µm, mit einer Lupe Teilchen ab etwa 30 µm erkennbar. Die Ph. Eur. fordert in der Monographie **Parenteralia** (unter „Monographiegruppen, Monographien zu Darreichungsformen“), dass Injektions- und Infusionslösungen – unter geeigneten visuellen Bedingungen geprüft – klar und praktisch frei von Teilchen sein müssen. Anders als bei der Prüfung auf sichtbare Partikeln, die nur durch eine Prüfung jedes einzelnen Behältnisses zu gewährleisten ist, beruht die Prüfung auf nicht sichtbare Partikeln auf einer Stichprobe. Da Partikeln nicht notwendigerweise homogen verteilt

sind, kommt der statistischen Rationale für die Musterziehung bei der Qualitätsbeurteilung der Charge eine große Bedeutung zu. Die Erfordernis einer Prüfung auf nicht sichtbare Partikeln bei einzelnen Präparategruppen wird durch die Monographie **Parenteralia** definiert, in der Regel müssen alle Präparate zur Injektionen und Infusion für die Anwendung beim Menschen den Anforderungen entsprechen. Höhere Grenzwerte können bei Präparaten zur subkutanen und intramuskulären Applikation gerechtfertigt sein. Anpassungen in der Ausführungsvorschrift gibt es bei **Lösungen zur Aufbewahrung von Organen** (Ph. Eur.).

Die Anforderungen gelten nicht bei Zubereitungen, die in Verbindung mit einem Endfilter verabreicht werden, sofern das Filtrat entspricht, sowie bei radioaktiven Arzneimitteln und bestimmten Tierarzneimitteln. Auch bei **Immunsera von Tieren zur Anwendung am Menschen, Immunsera für Tiere, Impfstoffe für Menschen, Impfstoffe für Tiere und Monoklonale Antikörper für Menschen** (alle Ph. Eur., unter „Monographiegruppen, Allgemeine Monographien“) wird keine Prüfung auf nicht sichtbare Partikeln verlangt.

Infolge des internationalen Harmonisierungsprozesses sind nun in der Ph. Eur., USP und JAP Zubereitungen ≤ 100 ml als kleinvolumige Parenteralia (Small-Volume Parenterals/SVP) festgelegt, Zubereitung mit > 100 ml Inhalt gelten als großvolumige Parenteralia (Large-Volume Parenterals/LVP).

Da objektive Grenzwerte für eine zulässige Partikelkontamination nicht zur Verfügung stehen, richten sich die Anforderungen an Partikelfreiheit danach, was beim Stand der Technik mit vertretbarem Aufwand erreichbar ist. In diesem Zusammenhang ist weiterhin auch die Bekanntmachung des Bundesgesundheitsamtes (jetzt Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) zur Verhinderung der Kontamination von Parenteralia durch Asbest⁶⁾ zu beachten. Diese verlangt, dass in parenteralen Arzneimitteln Asbestfasern mit einer Länge zwischen 1 und $2,5\ \mu\text{m}$ nur in geringer Zahl, solche mit einer Länge $> 2,5\ \mu\text{m}$ praktisch nicht vorhanden sind. Der Nachweis wird in der Regel durch eine transmissionselektronenmikroskopische Methode⁷⁾ im Rahmen der Prozessvalidierung oder Filterqualifizierung erbracht. Zur Beurteilung von Asbestfasern in Parenteralia siehe Lit.⁸⁾.

Zur Prüfung auf nicht sichtbare Partikeln werden im Arzneibuch zwei Methoden beschrieben. Diese sollen in Form einer Zweistufenprüfung angewandt werden. Für die beiden Methoden gelten unterschiedliche Akzeptanzkriterien (siehe Tab. 1). In Stufe 1 wird die Zubereitung zunächst mit der Methode 1 (via Lichtblockade) geprüft. Wenn sie den Anforderungen entspricht, ist keine weitere Prüfung nach Stufe 2 erforderlich; falls nicht, muss sie in der zweiten Stufe nach Methode 2 (mikroskopisch) geprüft werden und deren Anforderungen entsprechen. Im Allgemeinen erfüllen die meisten Parenteralia die Anforderungen bereits in Stufe 1. Bei einigen wird es jedoch erforderlich sein, sie auch nach Methode 2 zu prüfen, bevor beurteilt werden kann, ob sie die Akzeptanzkriterien erfüllen.

Bei Zubereitungen, für die aus technischen Gründen die Methode 1 ungeeignet ist oder zu falschen Messwerten führt, kann die erste Stufe der Prüfung entfallen.

Methode 1: Partikelzählung durch Lichtblockade

Für die Prüfung wird ein Gerät, das nach dem Prinzip der Lichtblockade arbeitet, vorgeschrieben, z.B. HIAC (CCS Messgeräte Vertriebs-GmbH, Wildberg-Sulz). Grundlage der Messung ist die durch Partikeln hervorgerufene Abschwächung eines Lichtstrahls, der durch eine Durchflussküvette auf eine Photozelle fällt. Die Lichtblockade führt zu einem Spannungsabfall am Ausgang der Photozelle, wobei die Spannungsabnahme proportional der Fläche des projizierten Partikelschattens ist. Während ideal kugelförmige Partikeln bei wiederholter Messung die gleiche Schattenfläche hervorrufen, variiert sie bei irregulär geformten Teilchen mit ihrer Position zum Lichtstrahl. Die Präzision der Methode ist also bei Letzteren geringer. Mit Hilfe einer elektronischen Auswerteeinheit wird die Partikelzahl über die Impulszahl, die Partikelgröße über die Spannungsabnahme (Impulshöhe) registriert. Einige parenterale Zubereitungsformen wie Emulsionen, kolloidale Lösungen oder Liposomenpräparate können mit dieser Methode nicht geprüft werden.

Die Kalibrierung des Geräts wird nach der Ph. Eur. mit zertifizierten Referenzsubstanzen, die aus Dispersionen sphärischer Partikeln bekannter Größe

zwischen 10 und 25 µm bestehen, durchgeführt (die früher verwendete „Sphärische Partikeln CRS“ wurde schon in der Ph. Eur. 4.03 gestrichen). Dazu sind nach dem Stand der Technik mindestens zwei unterschiedliche Größen notwendig. Die USP fordert eine Kalibrierung mit mindestens drei

diskreten Partikelgrößen. Zur Kalibrierung mit Latexpartikeln siehe Lit.⁹⁾.

Bestimmt wird die Anzahl der Partikeln ≥ 10 µm und die Anzahl der Partikeln ≥ 25 µm (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Höchstzulässige Zahl nicht sichtbarer Partikeln für Parenteralia (unter Anwendung der Methoden 1 und 2 der Ph. Eur.)

| Behältnis (Nennvolumen) | Methode | höchste mittlere Partikelzahl ≥ 10 µm | höchste mittlere Partikelzahl ≥ 25 µm |
|----------------------------|---------|--|--|
| > 100 ml | 1. A | 25 je ml | 3 je ml |
| | 2. A | 12 je ml | 2 je ml |
| ≤ 100 ml | 1. B | 6000 je Behältnis | 600 je Behältnis |
| | 2. B | 3000 je Behältnis | 300 je Behältnis |

Methode 2: Partikelzählung unter dem Mikroskop

Für die Prüfung wird eine Teilchenzählung nach Membranfiltration mit Hilfe eines Auflichtmikroskops durchgeführt.

Im Allgemeinen ist die Größe von kugelförmigen Partikeln durch ihren Durchmesser definiert. Bei unregelmäßig geformten Teilchen sind jedoch weitere Angaben erforderlich¹⁰⁾. Für die mikroskopische Partikelzählung bei Parenteralia ist der äquivalente Kreisdurchmesser (projected area diameter) maßgeblich. Zur Größenklassifizierung der Teilchen wird ein spezielles Okularmikrometer verwendet. Es enthält ein kreisförmiges Fadenkreuz-Zählfeld, eine lineare Skala mit 10-µm-Einteilung sowie schwarze und weiße Referenzkreise mit einem Durchmesser von 10 und 25 µm. Zur Einordnung in die Klassen ordnet man den Partikelflächen im Mikroskopbild virtuell einen äquivalenten Kreisdurchmesser zu, d.h. den Durchmesser der Kreisfläche, welcher der projizierten Fläche der zu messenden Teilchen entspricht. Je nach Kontrast des Bildes zieht man die schwarzen oder weißen Referenzkreise zum Vergleich heran. Bei Partikeln unklarer Konsistenz kann es sich um Artefakte handeln, sodass sie ggf. bei der Zählung nicht berücksichtigt werden. Dies sollte z.B. mit Hilfe der Methode 1 überprüft werden.

Zu den Grenzwerten siehe Tab. 1.

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Gefahr der Verfälschung des Ergebnisses durch Fremdkontamination während der Probenvorbereitung und Messung ist beträchtlich. Die Arbeiten müssen in speziellen Arbeitsbereichen (z.B. Reine Werkbank) von geschultem und erfahrenem Personal in geeigneter Arbeitskleidung durchgeführt werden. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Reinigung der Filtrations- und Glasgeräte sowie der äußeren Oberfläche der Ampullen oder Injektions- und Infusionsflaschen vor der Probenentnahme. Die Ph. Eur. schreibt zur Dekontamination eine warme Tensidlösung und nachfolgend partikelfreies Wasser R vor. Die erste von vier Probenfraktionen dient zum Spülen des Messgerätes: Ihr Befund wird nicht berücksichtigt.

Auswertung

Hier sind die Kriterien für Zubereitungen in Abhängigkeit vom Nennvolumen des Behältnisses und der eingesetzten Methode festgelegt (Tab. 1). Diese müssen, wie bei den entsprechenden Darreichungsformen beschrieben, angewendet werden.

Andere Methoden

Für die Prüfung auf Fremtteilchen in Parenteralia werden auch folgende zerstörende Prüfmethode angewandt:

2.9 Methoden der Technologie

- Auswertung der mikroskopischen Teilchenzählung nach Membranfiltration mit Hilfe eines Bildanalysengerätes
- Partikelanalyse mit einem Leitfähigkeitsmessgerät (BP 1993)

Messprinzip und Funktion dieser Methoden sind in Lit.¹¹⁾ beschrieben. Weiterhin befinden sich in der Pharmazeutischen Industrie vollautomatische Inspektionsmaschinen im Einsatz, die eine nicht zerstörende Prüfung erlauben und daher für eine

100%-Prüfung von Chargen als In-Prozess-Kontrolle Verwendung finden. Dabei werden die Behältnisse in Rotation versetzt und plötzlich abgebremst, sodass Fremdpartikeln in Bewegung geraten. Als Messprinzip dient Lichtblockade oder das Aufleuchten von Partikeln im polarisierten Licht¹²⁾. Sie erfassen sichtbare und nicht sichtbare Partikeln.

R. Schorr/Lth

Literatur

1) S.E. Langille, PDA J. Pharm. Sci. Tech. 67, 186–200 (2013). 2) W. Daub et al., Pharm. Ind. 81, 1116–1128 (2019). 3) W. Daub et al., Pharm. Ind. 81, 1236–1246 (2019). 4) Pharmacopeial Forum 30, 2272–2279 (2004). 5) Pharmacopeial Forum 35, 1383–1387 (2009). 6) Bundesgesundheitsamt Berlin: *Bekanntmachung zu Maßnahmen zur Verhinderung der Kontamina-*

tion von parenteralen Arzneimitteln durch Asbest vom 19.11.1993, G-7010-06-78/93, BAnz. Nr. 243, S. 11067 (1993). 7) Ch.-P. Christiansen, L. Gail, Eur. J. Parenter. Sci. 1, 49 (1996). 8) J. Addison et al., Regul. Toxicol. Pharmacol. 18, 371 (1993). 9) ASTM standards F322-80 und F658-87 (USA). 10) Pharmeuropa 14, 399–402 (2002). 11) W. Gerner, J. Lignau, in: Feltkamp/Fuchs/Sucker, S. 745. 12) R. Dolder, P. Luft, in: Sucker/Fuchs/Speiser, S. 550.

Definition

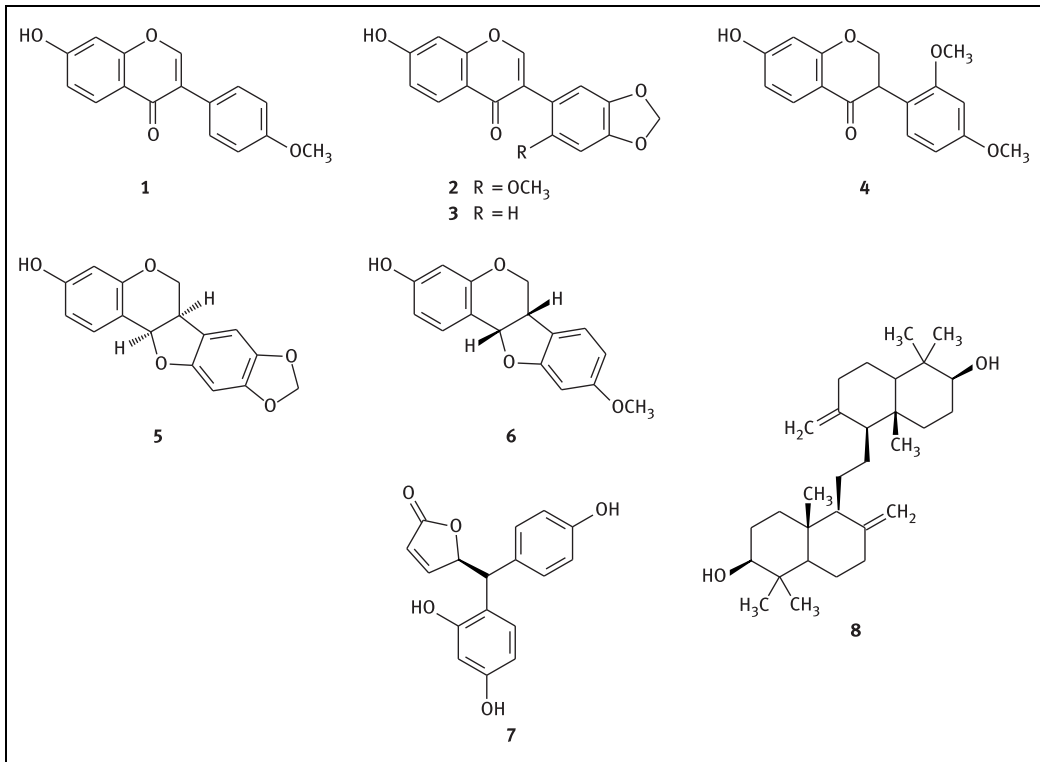
Stammpflanze: Der Dornige Hauhechel, *Ononis spinosa* L. (Fabaceae), ist ein bis 60 cm hoher, verzweigter und stark bedornter Halbstrauch mit einer bis 50 cm langen Pfahlwurzel. Er ist in Europa, Westasien und Nordafrika beheimatet und wächst bevorzugt auf trockenen Wiesen und an Wegrändern. Die Blätter sind meist kurz gestielt und sitzend, die unteren dreizählig geteilt, die Blätter in der Blütenregion ungeteilt. Die Nebenblätter sind groß und eiförmig. Die rosaroten Blüten haben eine große Fahne und sitzen zu 1 bis 3 an oft verdornenden Kurztrieben in den Blattachseln, oft lockere Gesamtblütenstände bildend. Die Hülsen sind eiförmig und wenig abgeflacht mit 1 bis 3 rundlichen Samen.

Droge: Die Wurzeln werden im Herbst ausgegraben, gereinigt und an der Luft getrocknet. Die Droge des Handels stammt aus Wildbeständen in Südosteuropa.

Andere Drogennamen: Restharrow root (engl.); Racine de bugrane (franz.); Ononide radice (ital.); Raíz de gatuña (span.)

Inhaltsstoffe: Hauhechelwurzel enthält Isoflavonoide und Pterocarpane (= Isoflavonoidderivate), die vorwiegend glykosidiert – in Form von Glucosiden und deren 6''-Malonylester – vorliegen^{1,2)}. Als Aglykone wurden die Isoflavone Formononetin (1), Onogenin (2) und Pseudobaptigenin (3), das Isoflavanon Sativanon (4) und die Pterocarpane

Maackiain (5) und Medicarpin (6) identifiziert. Die Isoflavanoide der Droge waren auch Gegenstand der Analyse eines wässrigen Wurzelextrakts und wurden auch darin nachgewiesen³⁾. Außerdem konnten dort die Glucoside des Isoflavanons Violanon und des Isoflavons Calycosin D sowie des Puerol A (7) identifiziert werden. Eine andere Arbeit zeigt, dass die Glucose der Isoflavonoidglucoside auch mit Homopiecolinsäure verestert sein kann⁴⁾. Im wässrigen Extrakt sind weiterhin Licoagrosid B (ein Pyronderivat), Puerol A-2'-O-glucosid (ein Furan-5-on) sowie Phenylalanin, Tryptophan und mehrere Weinsäurederivate (u.a. Cichoriensäure, Dicumaroylweinsäure) sowie mehrere, nicht näher beschriebene Saponine³⁾ enthalten. Auch wurde ein Norneolignan, das Clitorienolacton B, identifiziert⁵⁾. Als analytische Leitsubstanz wird von der Ph. Eur. das in der Droge enthaltene Triterpen Onocol (8; α -Onocerin, Onocerol, Oconeradienol) geführt⁶⁾, das zu ca. 0,4 % neben Cycloartenol und 24-Methylen-cycloartenol enthalten ist. Weitere Inhaltsstoffe sind das Triterpen β -Amyrin sowie die Sterole β -Sitosterol (je nach Extraktform bis 9,2 %), Campesterol, Stigmasterol und Stigmastan-3,5-diensterol⁷⁾. Außerdem sind zahlreiche Phenolcarbonsäuren enthalten⁸⁾. Durch Affinitätschromatographie wurde ein Lektin in einer Ausbeute von 45 mg/kg isoliert, das in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften denen der meisten Lektine aus Leguminosen (Fabaceae)-Samen ähnlich ist⁸⁾. Auch flüchtige Komponenten werden beschrieben (0,02 %)⁸⁾.



Prüfung auf Identität

C. Die DC-Prüfung dient dem Nachweis von Onocol (8). Die Droge wird mit Methanol extrahiert, der Extrakt wird auf einer konventionellen Kieselgelschicht (Korngröße 5 bis 40 µm) getrennt. Resorcin und Vanillin dienen als Referenzsubstanzen; sie sind nicht in der Droge enthalten, sondern dienen nur zur Lokalisierung der Zone des Onocols im DC der Untersuchungslösung. Im UV-Licht bei 254 nm bilden die Referenzsubstanzen fluoreszenzmindernde Zonen. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung liegt auf der Höhe der Resorcin-Zone eine im UV-Licht bei 365 nm intensiv blau fluoreszierende Zone, die möglicherweise von Phenolcarbonsäuren herrührt; eine farbige Abb. ist in Lit.⁹⁾ zu finden. Nach Besprühen mit Anisaldehyd-Reagenz und Erhitzen der Platte erscheint oberhalb der Resorcin-Zone die violette Zone des Onocols. Abbildungen in Lit.^{10, 11)}.

Prüfung auf Reinheit

Extrahierbare Bestandteile: Die Bestimmung der extrahierbaren Bestandteile einer Droge kommt praktisch einer Gehaltsbestimmung gleich. Sie wird sinnvollerweise dann eingesetzt, wenn die wirksamkeitsbestimmenden bzw. -mitbestimmenden Inhaltsstoffe einer Droge unbekannt sind und die Komplexität des Inhaltsstoffspektrums keine praktikable Festlegung auf eine analytische Leitsubstanz zulässt. Die Anforderung an den Mindestgehalt einer Leitsubstanz (normalerweise im Abschnitt „Definition“ aufgeführt) wäre bei Hauhechelwurzel nicht sachgerecht und angemessen und würde den Handel mit dieser Droge erschweren. In diesem Falle macht der Extraktgehalt eine Aussage über die in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser (3:2) löslichen, nicht flüchtigen Anteile der Droge. Die Extraktion erfolgt bei Raumtemperatur über 2 h. Die Ph. Eur. fordert einen Mindestgehalt an extrahierbaren Bestandteilen von 15,0%.

Gehaltsbestimmung

Es ist keine inhaltsstoffbezogene Gehaltsbestimmung vorgeschrieben. Eine gaschromatographi-

sche Methode zur Quantifizierung der Sterole und Triterpene beschreibt Lit.⁶⁾.

E. Stahl-Biskup

Pharmakologische Eigenschaften^{12–15)}

Pharmakodynamik: Zubereitungen aus Hauhechelwurzel gelten als milde Diuretika. Neben der Hauptanwendungsart Tee finden sich Trockenextrakte aus Hauhechelwurzel als Bestandteil in verschiedenen Fertigarzneimitteln. Als diuretisch wirksame Komponenten werden die in der Droge enthaltenen Isoflavone und das Triterpen α -Onocerin angesehen, darunter insbesondere Genistein. Die harntreibende Wirkung wurde bislang jedoch lediglich im Tierexperiment nachgewiesen. Schwach antibakteriell wirkt ferner Medicarpin und entzündungshemmend Spinonin, ein selektiver 5-Lipoxygenase-Inhibitor. Die Isoflavone zeigen zudem estrogenere Effekte.

Indikationen: Durchspülung bei entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege und zur Vorbeugung und Behandlung von Nierengrieff

Die volksmedizinische Anwendung bei Gicht und Rheuma ist nicht belegt.

Das HMPC (Ausschuss der EMA) hat Hauhechelwurzel für die Anwendungsgebiete „zur Erhöhung der Harnmenge und damit zur Durchspülung der Harnwege unterstützend bei leichten Harn-

wegsbeschwerden“ als traditionelles pflanzliches Arzneimittel (traditional use) eingestuft¹⁶⁾.

Dosierung: Empfohlen werden 6 bis 12 g Droge pro Tag. Zur Bereitung eines Aufgusses werden zwei Teelöffel (3 bis 4 g) der gut zerkleinerten Droge mit 150 ml kochendem Wasser übergossen, warm gehalten und nach 30 min durch ein Teesieb gegeben. Ein solcher Aufguss wird 3-mal täglich zwischen den Mahlzeiten getrunken. Alternativ kann die Droge auch kalt angesetzt und anschließend zum Sieden erhitzt werden. Die Anwendung sollte nur wenige Tage erfolgen, da der Tee dann seine Wirkung verliert. Nach einer mehrtägigen Pause kann die Therapie fortgeführt werden. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr während der Anwendung ist zu achten.

Nebenwirkungen: Keine bekannt

Kontraindikationen: Bei Ödemen in Folge eingeschränkter Herz- und Nierentätigkeit darf keine Durchspülungstherapie erfolgen.

Interaktionen: Wechselwirkungen mit anderen (Phyto-)Pharmaka sind nicht bekannt.

M. Neubeck/Mu

Literatur

- 1) N. Gampe et al., *Phytochem. Anal.* 32, 474–481 (2021).
- 2) N. Gampe et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.* 123, 74–81 (2016).
- 3) M. Deipenbrock, J. Sendker, A. Hensel, *Planta Med.* 86, 247–254 (2020).
- 4) N. Gampe et al., *J. Chromatogr. B* 109, 121–128 (2018).
- 5) J. N. Addotey et al., *Fitoterapia* 130, 169–174 (2018).
- 6) G. Pauli, *Planta Med.* 66, 299–302 (2000).
- 7) A. Daruhazi et al., *Chromatographia*, 68 (Suppl.), S71–S76 (2008).
- 8) T. Kartnig, J. Reichling, *Ononis*, in: Hager.
- 9) DAC,

- Bd. 4 und 5.
- 10) Rohdewald/Rücker/Glombitza, Bd. 2.
- 11) Pachaly, *Hauhechel*, Bd. 2.
- 12) Wichtl, 6. Aufl. S. 460–462 (2016).
- 13) T. Dinger mann, D. Loew, *Phytopharmakologie*, S. 256, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 2003.
- 14) B. van Wyk, C. Wink, M. Wink, *Handbuch der Arzneipflanzen*, 3. Aufl., S. 227, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 2015.
- 15) http://www.heilpflanzen-suchmaschine.de/hauhechel/hauhechel_anwendung.shtml.
- 16) Herbal Medicinal Product Committee: www.ema.europa.eu/en/medicines (eingesehen 02/2022).

Allgemeine Angaben

Schon in der Ph.Eur. 7.0 war eine Tabelle (Tab.1038-1) ergänzt worden, in der bestimmten Herstellungsvorschriften spezielle Darreichungsformen zugeordnet werden¹⁾. Die Vorschriften beziehen sich auf die Monographie **Vorschriften zur Herstellung homöopathischer konzentrierter Zubereitungen und zur Potenzierung** (Ph. Eur.). Dies bedeutet, dass jedes neue Herstellungsverfahren, das in die besagte Monographie aufgenommen wird und sich auf spezielle Darreichungsformen bezieht (z.B. Parenteralia, Augentropfen), auch in die Tab. 1038-1 aufgenommen werden muss. Die besonders zu berücksichtigenden Darreichungsformen sind: Injektionslösungen, Augentropfen, Zubereitungen zur nasalen Anwendung, Salben, Cremes, Gele, Pulver zum Einnehmen (Verreibungen), Zäpfchen und umhüllte homöopathische Kügelchen. Typische Verfahren der „klassischen“ Homöopathie, welche die Herstellung von oral einzunehmenden Dilutionen und Streukügelchen („Globuli“) beschreiben, sind in dieser Tabelle nicht aufgenommen.

Ausgehend von der Direktive 92/73 EEC²⁾ der Europäischen Arzneibuch-Kommission wurden schon in der Ph. Eur. NT 1999 wichtige Grundbegriffe homöopathischer Zubereitungen definiert. Die Monographie „Homöopathische Zubereitungen“ der Ph. Eur. war ein erster Schritt zu europaweit vergleichbaren homöopathischen Arzneimitteln. Es besteht aber noch Diskussions- und Harmonisierungsbedarf, bis überall annähernd gleiche Zubereitungen produziert werden oder erhältlich sind. Ein Vergleich der in Frankreich und Deutschland hergestellten Zubereitungen hatte neben Übereinstimmungen z.T. erhebliche Differenzen bei der Definition der Ausgangsmaterialien und bei den Herstellungsvorschriften gezeigt³⁾, die inzwischen z.T. durch ein zugelassenes Nebeneinander der deutschen und französischen Herstellungsmethoden ausgeglichen werden: **Vorschriften zur**

Herstellung homöopathischer konzentrierter Zubereitungen und zur Potenzierung (Ph. Eur.).

Definition

Wie im HAB beschrieben, wird eine Substanz, ein Stoff oder eine konzentrierte Zubereitung („Urtinktur“) zum homöopathischen Arzneimittel, wenn es nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik verarbeitet wurde³⁾. Eine homöopathische Zubereitung wird in der Regel mit der lateinischen Bezeichnung der zugrunde liegenden Urtinktur sowie der zugrunde liegenden Potenzierungsstufe (D, C, LM) gekennzeichnet.

Ausgangsstoffe

Ausgangsstoffe können natürlichen (Pflanzen, Tiere, Mineralien) oder synthetischen (chemische Stoffe) Ursprungs sein.

Entsprechend der Tradition werden pflanzliche Ausgangsstoffe frisch, ggf. auch getrocknet verarbeitet. Falls eine Verarbeitung von Frischpflanzen nicht möglich ist, können sie auch in Ethanol, typischerweise in einer Konzentration von 96 % (V/V) als so genannte „Ethanolkonserve“, oder in tiefgefrorenem Zustand aufbewahrt werden.

Wie oben erwähnt können die Ausgangsstoffe auch menschlichen oder tierischen Ursprungs sein. Dem Hersteller wird nicht mehr wie früher der Nachweis der Abwesenheit jeglicher pathogener Agenzien abverlangt, sondern nur noch, Maßnahmen getroffen zu haben, die das Risiko durch infektiöse Agenzien minimieren und die Ausgangsstoffe entsprechenden Vorschriften (z.B. Nachweis der Abwesenheit von Prionen; „BSE-Erregern“) genügen. Die erforderlichen Maßnahmen umfassen eine geeignete Auswahl des Ausgangsmaterials (beispielsweise nur Verwendung von Gewebe aus gesunden Tieren, die den lebensmittelrechtlichen

Anforderungen entsprechen) sowie Herstellungsverfahren, welche Schritte einschließen, infektiöse Agenzien zu eliminieren (z.B. durch Ultrafiltration) oder zu inaktivieren (z.B. durch Autoklavieren).

Es wird auf die Prüfvorschrift **5.1.7 Virussicherheit** (Ph. Eur.) zur Minimierung der Gefahr durch Infektionserreger einschließlich der Viren hingewiesen (siehe den zugehörigen Kommentar⁴⁾).

Arzneiträger

Arzneiträger sind fester Bestandteil einer homöopathischen Zubereitung; gelegentlich findet man auch die Bezeichnung „Vehikel“. Die dafür in Frage kommenden Stoffe – üblicherweise Ethanol in unterschiedlichen Konzentrationen, gereinigtes Wasser, Glycerol und Lactose – müssen der zugehörigen Stoffmonographie der Ph. Eur. entsprechen.

Arzneiträger sind nicht mit Hilfsstoffen zu wechseln. Arzneiträger als wesentlicher Bestandteil einer homöopathischen Zubereitung stellen in Form der potenzierten Urtinkturen den eigentlichen „Wirkstoff“ im homöopathischen Sinn dar. Arzneiträger sind also im Gegensatz zu Hilfsstoffen nicht inaktive Bestandteile einer pharmazeutischen Zubereitung, sondern integrativer Bestandteil des Wirkstoffes. Diese Betrachtungsweise basiert auf dem traditionellen Verständnis der Homöopathie. Dieses resultiert auch darin, dass homöopathische Herstellungsverfahren, wie in der Monographie **Vorschriften zur Herstellung homöopathischer konzentrierter Zubereitungen und zur Potenzierung** (Ph. Eur.) definiert, nicht mit anderen pharmazeutischen Herstellungsverfahren kombiniert werden dürfen, sofern dieses nicht ausdrücklich erlaubt ist; andernfalls würde es sich nicht mehr um ein homöopathisches Arzneimittel handeln.

Konzentrierte Zubereitungen

Als „Konzentrierte Zubereitungen“ gelten Urtinkturen und Glycerolmazerate oder bei Stoffen chemischen/mineralischen Ursprunges die Substanz selbst. Urtinkturen werden in einer eigenständigen Monographie behandelt, siehe **Urtinkturen für homöopathische Zubereitungen** (Ph. Eur.). Die Herstellung und Prüfung der Ur-

tinkturen muss den Anforderungen der entsprechenden Stoffmonographie genügen. Zusätzlich sind bei den verwendeten Ausgangsstoffen, soweit nicht bereits durch bestehende, nicht homöopathische Stoffmonographien (Einzelmonographien) der Ph. Eur. definiert, jeweils Vorschriften für deren Herstellung sowie die Prüfungen auf Identität und Reinheit anzugeben.

Potenzierung

In manchen Ländern gelten Urtinkturen (Symbol: Ø) nicht als homöopathische Zubereitungen, sondern erst die daraus hergestellten Verdünnungen. Für die Herstellung der Potenzierungsstufen gibt es feste Regeln; der dadurch erzielte Verdünnungsgrad ist wie nachfolgend anzugeben:

Die Ph. Eur. kennt Dezimalverdünnungen (1 Teil konzentrierte Zubereitung und 9 Teile Arzneiträger) und Centesimalverdünnungen (1 + 99). Dezimalverdünnungen werden mit den Buchstaben D, DH oder X (z.B. D3, 3DH, 3X) gekennzeichnet; Centesimalverdünnungen mit C, CH (z.B. C3, 3C, 3CH). Die Ph. Eur. beschreibt seit der Ausgabe 9.2 auch die Herstellung von LM- (oder Q-)Potenzen. Hierbei werden nach einer spezifischen Verfahrenstechnik mit einem Verdünnungsfaktor von jeweils 50000 durch aufeinanderfolgende, abwechselnde Verdünnungsschritte von flüssigen Verdünnungen und Imprägnieren von Streukügelchen hergestellt. Der Verdünnungsgrad wird, abweichend von den oben erörterten Regeln, durch römische Ziffern angegeben (z.B. LM III für drei aufeinanderfolgende LM-Potenzierungen).

Inzwischen wurden auch Herstellungsvorschriften für die wärmebehandelten Urtinkturen (HAB, HV 18 bis 20, 24) in die Ph. Eur. aufgenommen. Vorschriften für die Rh-Tinkturen (HAB, HV 21 bis 22) werden zukünftig in die Ph. Eur. übernommen, die spagyrischen Urtinkturen (HAB, HV 25 bis 30) sowie andere werden voraussichtlich nicht in Ph. Eur. überführt. Auf der anderen Seite haben 2020 vorbereitende Arbeiten zur Aufnahme der so genannten „Korsakoff-Verdünnungen“ in die Ph. Eur. begonnen (Kennzeichnung mit K, z.B. K3, 3K, 200K); diese sind nicht im HAB enthalten. So entspricht die Verdünnungsstufe K6-K7 etwa einer D23, ab der die zur Potenzierung verwendete Urtinktur vollständig durch den Arznei-

träger ersetzt sein sollte (eine D23 repräsentiert die „Loschmidt-Konstante“).

Darreichungsformen

Homöopathische Darreichungsformen gehen entweder von Verdünnungen (Dilutionen) oder Verreibungen (Triturationen) aus; für die Dilutionen werden konzentrierte homöopathische Zubereitungen (Urtinktur oder Glycerolmazerat) verwendet. Diese können dann in angemessener Weise zu flüssigen, halbfesten oder festen Arzneiformen weiterverarbeitet werden; hier ist die verwendete Urtinktur, Dilution oder Trituration der Wirkstoff, wobei mehrere Wirkstoffe miteinander kombiniert werden können. Im homöopathischen Sinne ist der Wirkstoffbegriff also nicht auf das Ausgangsmaterial reduziert, welches beispielsweise für die Herstellung einer Urtinktur verwendet wurde.

Eine typische homöopathische Darreichungsform sind die Streukügelchen (Globuli), die entweder durch Imprägnierung oder durch Umhüllung wirkstofffreier Kügelchen hergestellt werden. Als Ausgangsmaterial für die Kügelchen ist neben Lactose (entsprechend HAB) auch Saccharose zugelassen. Imprägnierte Kügelchen werden entsprechend der Ph.-Eur.-Monographie **Imprägnierte homöopathische Kügelchen (Streukügelchen/Globuli)** hergestellt, umhüllte Kügelchen entsprechend der Monographie **Umhüllte homöopathische Kügelchen (Globuli velati)**.

Hinsichtlich weiterer Darreichungsformen bestehen noch weitere Unterschiede zwischen den Vorschriften des HAB und der Ph. Eur. Nach der Ph. Eur. entsprechen die homöopathischen Darreichungsformen den diesbezüglichen Monographien der Ph. Eur. Zur Herstellung der homöopathischen Tabletten gelten die Regeln für „nicht überzogene Tabletten“ (siehe **Tabletten**, Ph. Eur., unter „Monographiegruppen, Monographien zu Darreichungsformen“). Für Tabletten werden in der Ph. Eur. neben Lactose und Saccharose bedarfsweise Füll-, Binde-, Spreng-, Gleit-, Schmier- und Farbmittel sowie Geschmackskorrigenzien zugelassen, während das HAB als Grundstoff Lactose fordert, darüber hinaus nur Stärke (max. 10%) und Calciumbehenat oder Magnesiumstearat (max. 2%) sowie Cellulosearten (max. 7,5%) und hochdisperses Siliciumdioxid (max. 3%) zulässt. Als Granulierhilfsmittel lässt das HAB außerdem Lactose-

Monohydrat-Lösung, Stärkekleister oder Ethanol zu. Im Gegensatz zum HAB ist es nach der Ph. Eur. gestattet, vorgeformte Tabletten mit der homöopathischen Verdünnung zu imprägnieren. Letztlich legt im Einzelfall das nationale Arzneibuch (z.B. HAB) oder die zuständige Behörde fest, was zulässig ist.

Seit Ph. Eur. NT 1999 wird darauf hingewiesen, dass die Vorschrift „Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen“ (**2.9.6**, Ph. Eur.) im Regelfall nicht anzuwenden ist. Es sei denn, es wird ausdrücklich vorgeschrieben. Seit der Ph. Eur. 6.7 wird auch auf die Nichtanwendbarkeit von „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ (**2.9.40**, Ph. Eur.) hingewiesen. Die Prüfungen können aber in bestimmten Fällen von der zuständigen Behörde ausdrücklich verlangt werden. Zur Regelung der qualitativen Grundvoraussetzungen sind jedoch Gleichförmigkeitskriterien in der Monographie zu umhüllten Streukügelchen (**Umhüllte homöopathische Kügelchen (Globuli velati)**, Ph. Eur.) angeben, jedoch nicht in der zu imprägnierten Streukügelchen (**Imprägnierte homöopathische Kügelchen (Streukügelchen/Globuli)**, Ph. Eur.).

Ein besonderes Augenmerk muss jedoch den mikrobiellen Verunreinigungen gelten (**2.6.12** und **2.6.13**, beide Ph. Eur.). Da Streukügelchen auch sublingual appliziert werden können, gelten hier höhere Anforderung als für rein orale Darreichungsformen.

Da es in der Ph. Eur. bis jetzt keine eigenständige Monographie „Salben für homöopathische Zubereitungen“ gibt, gilt die allgemeine Feststellung unter „Darreichungsformen“, dass diese den diesbezüglich in der jeweiligen Monographie zu „Darreichungsformen“ enthaltenen Anforderungen entsprechen. Für die Herstellung von Salben schließt die HV 13 des HAB die Verwendung von Antioxidanzien und Stabilisatoren (mit Ausnahme bei Hydrogelen und Lipoid-in-Wasser-Emulsionen) ausdrücklich aus, während die Ph. Eur. unter **Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung** (unter „Monographiegruppen, Monographien zu Darreichungsformen“) diese Zusatzstoffe zulässt.

In der Ph. Eur. 10.3 wurde der Alkoholgehalt von flüssigen Darreichungsformen zur peroralen Anwendung um den Vermerkt ergänzt, dass gegebenenfalls der Ethanolgehalt im letzten Verdün-

nungsschritt mit gereinigtem Wasser reduziert werden kann. Diese Ergänzung ist relativ wichtig für niedrige Verdünnungsstufen (z.B. D1 bis D3), bei denen die verwendete Urtinktur einen deutlich höheren Ethanolgehalt hatte. Durch den Zusatz wird es nun möglich, auch solche Verdünnungsstufen auf einen exakten Alkoholgehalt einzustellen.

Nach Ph. Eur. sind ebenfalls Zubereitungen zur parenteralen Anwendung, zur nasalen Anwendung

und Augentropfen erlaubt; die möglichen Herstellungsverfahren sind in Tab. 1038-1 zusammengefasst. Wichtig ist, dass durch die Verdünnungsschritte (Potenzierung) der Ethanolgehalt soweit wie möglich reduziert wird. Dabei darf der Restgehalt an Ethanol laut Prüfvorschrift **2.9.10** (Ph. Eur.) üblicherweise nicht größer sein als 1 % (V/V).

M. Keusgen/Lth

Literatur

2) Richtlinie 92/73/EWG des Rates vom 22. September 1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereiches der Richtlinie 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über

Arzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Arzneimittel. ABl. Nr. L 297 vom 13.10.1992 S. 8. 3) Pharmeuropa 10, 226–27 (1998). 4) Pharmeuropa 19, 14 (2007). 5) Pharmeuropa 22, 383–391 (2010).

Betamethasonacetat

Betamethasoni acetat

Allgemeine Angaben

Betamethasonacetat ist ein synthetisches Glucocorticoid mit antiinflammatorischer Wirkung. Es wird überwiegend parenteral eingesetzt, z. B. intraartikulär bei Entzündungen oder auch intramuskulär zur antenatalen Induktion der Lungenreifung.

In der Ph. Eur. 10.3 wurden die Nachweisreaktionen auf Fluorid und die Acetylgruppe sowie die nach Hydrolyse zu Betamethason durchgeführte Porter-Silver-Reaktion (Ring-D-Analytik) gestrichen.

Betamethasonacetat ist auch in der USP beschrieben; dort gibt es weitere Monographien zu Betamethason, dem Benzoat, dem Dipropionat, dem Natriumphosphat und dem Valerat sowie Zubereitungen derselben. In der JAP sind Monographien zu Betamethason und Betamethason-Tabletten aufgeführt.

CAS-Nr.: 987–24–6

PubChem-Nr.: CID-443967

Darstellung: Siehe den Kommentar zu **Betamethason** (Ph. Eur.). Die Acetylgruppe an C-21 dient bei der Betamethasonsynthese als Schutzgruppe (siehe Verbindung **14a** im Kommentar zu **Betamethason**, Ph. Eur.).

Stabilität/Lagerung: Siehe den Kommentar zu **Betamethason** (Ph. Eur.).

Eigenschaften

Die Substanz ist geruchlos und schmeckt bitter. Sie schmilzt nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Aceton und Diethylether zwischen 205 bis 208 °C. Nach Lit.¹⁾ beträgt die Schmelztemperatur 196 bis 201 °C. Es werden zwei polymorphe Formen beschrieben²⁾, Form I mit einem Schmelzpunkt von 220 °C und Form II von 210 °C. 1 Teil Substanz löst sich in 2000 Teilen Wasser, 9 Teilen Ethanol und 16 Teilen Chloroform³⁾. Sie ist löslich in Dichlormethan, Aceton und Ethanol.

Prüfung auf Identität

- A. Vgl. Abb. 1. Bei Vorliegen unterschiedlicher kristalliner Modifikationen in Probe und Referenzsubstanz ist eine Umkristallisation beider Substanzen aus Methanol erforderlich, um vergleichbare Modifikationen zu erhalten (siehe unter „Eigenschaften“).
- B. Dieser dünnschichtchromatographische Nachweis detektiert Betamethasonacetat nach einer Farbreaktion bei Tages- und unter UV-Licht (365 nm). Diese Prüfung ist ebenfalls als Identitätsprüfung für das Epimer **Dexamethasonacetat** sowie für **Betamethason** und **Dexamethason** (alle Ph. Eur., siehe auch die zugehörigen Kommentare) aufgeführt. Die Glucocorticoide, unterscheiden sich bezüglich ihrer Laufstrecke und ihrer Färbung. Der sonst in DC-Sprühreagenzien gebräuchliche Anisaldehyd wurde hier durch 2,4-Dihydroxybenzaldehyd ersetzt.
- C. Mit Hilfe dieser Farbreaktion lässt sich Betamethasonacetat von Dexamethasonacetat unterscheiden: Betamethasonacetat liefert eine rotbraune bis weinrote Färbung, während Dexamethasonacetat nur eine schwach gelblich rote Färbung ergibt.

Andere Identitätsprüfungen: Porter-Silver-Reaktion, siehe die Kommentare zu **Dexamethason** und **Betamethason** (beide Ph. Eur.). Die USP lässt die Substanz durch das IR-Spektrum und durch DC-Vergleich mit Referenzsubstanz identifizieren. Es ist unverständlich, dass die in der Ph. Eur. zur Reinheitsprüfung „Verwandte Substanzen“ vorgeschriebene HPLC nicht auch zur Identitätsprüfung herangezogen wird, wie es bereits für das **Dexamethasonacetat** (Ph. Eur.) beschrieben ist. Zur Identitätsprüfung im Apothekenlabor durch Farbreaktionen und DC-Prüfungen siehe Lit.⁴⁾.

B

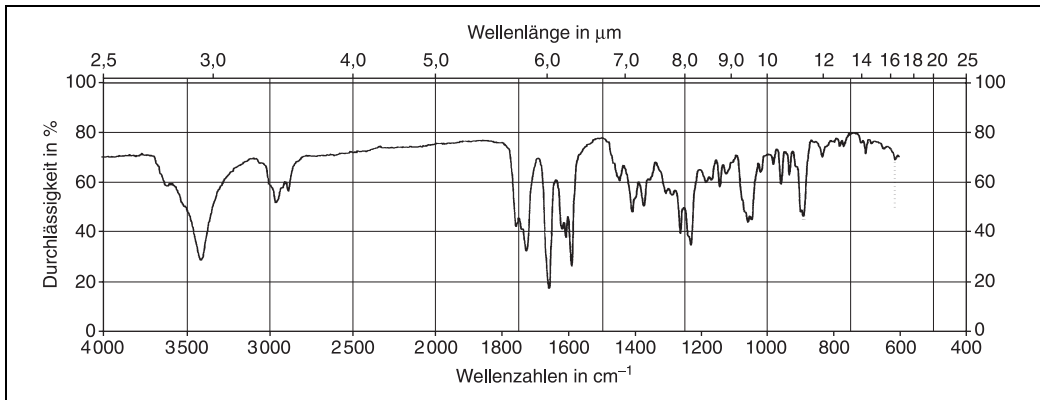
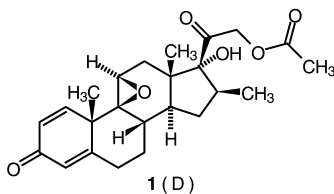


Abb. 1: IR-Spektrum von Betamethasonacetat in KBr (1,4 mg in 100 mg)

Prüfung auf Reinheit

Spezifische Drehung: Lit.¹⁾ gibt +140 an. Die Ph. Eur. gibt ebenso wie die USP und die BP 1998 eine spezifische Drehung von +120 bis +128 in Dioxan an.

Verwandte Substanzen: Die in der Ph. Eur. vorgeschriebene HPLC-Prüfung wird an RP-18-Kieselgel mit der mobilen Phase Acetonitril-Wasser durchgeführt. Nach Überprüfung des Trennvermögens mit einer Mischung aus Betamethasonacetat und Dexamethasonacetat wird jede der in der Transparenzliste aufgeführten spezifizierten Verunreinigungen auf 0,5 % begrenzt, die Summe der verwandten Substanzen auf 1,25 %. Verunreinigungen unter 0,05 % werden nicht berücksichtigt. Die Ph. Eur. prüft auf Betamethason (Verunreinigung A), Dexamethason-21-acetat (Verunreinigung B) und Betamethason-11,21-diacetat (Verunreinigung C) und zusätzlich auf eine Vorstufe bei der Synthese der 9-Fluorocorticoide, das Epoxid **1** (D).



Das sind im Vergleich zu nahe verwandten Glucocorticoiden relativ wenige spezifizierte Verunreinigungen, denn für Betamethason werden zehn mög-

liche Verunreinigungen beschrieben, für Dexamethason elf und für Dexamethasonacetat neun.

Wasser: Höchstens 4,0 %, entsprechend dem Monohydrat

Andere Reinheitsprüfungen: Die USP lässt per DC auf Verunreinigungen prüfen. Der Glührückstand darf nach der USP nicht mehr als 0,2 % sein.

Gehaltsbestimmung

Der einfachen photometrischen Bestimmung wird hier der Vorzug gegeben. Da zur Reinheitsprüfung „Verwandte Substanzen“ eine HPLC vorgeschrieben ist, könnte die Gehaltsbestimmung auch durch Auswertung des HPLC-Chromatogramms nach Zusatz eines inneren Standards analog der USP erfolgen.

Metabolisierung

Betamethason-21-acetat ist ein Prodrug, das nach (langsamer) Auflösung der Muttersubstanz durch unspezifische Gewebeesterasen rasch zur bioaktiven Wirkform Betamethason hydrolysiert wird. Betamethason unterliegt vielfältigen metabolischen Reaktionen (siehe den Kommentar **Betamethason**, Ph. Eur.). Als typische Metabolite wurden zum Beispiel 6β- neben 6α-Hydroxy-Betamethason, 11-Oxo-Betamethason, die Isomere 20α/20β-Dihydro-Betamethason, 17-Oxo-Betamethason und das Produkt einer Δ⁴-3-on-Reduktion mittels LC-MS/MS identifiziert^{5,6)}.

P. Högger/Schi

Pharmakologische Eigenschaften

Indikationen⁷⁾: Betamethasonacetat wird in erster Linie zur lokalen Glucocorticoid-Therapie in der Rheumatologie eingesetzt. In Form von Kristallsuspensionen ist es in Depotpräparaten zur intramuskulären oder intraartikulären Injektion enthalten. Weitere Anwendungsgebiete sind pulmologische Indikationen, z.B. bei aktem schwerem Asthmaanfall, die Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche sowie schwere akute dermatologische Erkrankungen. In leichteren Fällen kann Betamethasonacetat hier auch topisch eingesetzt werden.

Pharmakokinetik: Betamethasonacetat ist ein schwer wasserlösliches, inaktives Prodrug; der Ester muss nach Resorption zu Betamethason hydrolysiert werden, um seine Wirkung zu entfalten. Siehe den Kommentar zu **Betamethason** (Ph. Eur.).

Aufgrund der langsameren Resorption gegenüber Betamethason und seinen wasserlöslichen Derivaten ist die Wirkdauer verlängert.

Allgemeine Informationen zu Glucocorticoiden siehe den Kommentar zu **Hydrocortison** (Ph. Eur.).

M. Neubeck/Mu

B

Literatur

1) Merck Index. 2) L. Borka, *Pharmeuropa* 7, 586 (1995). 3) Martindale. 4) P. Rohdewald, H. D. Müller, *Pharm. Ztg. Wiss.* 2, 199–205 (1989). 5) X. Matabosch

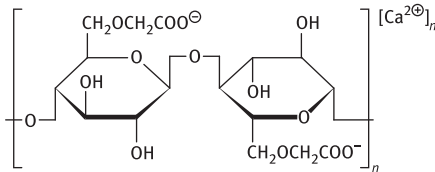
et al., *Drug Test Anal.* 7, 663 (2015). 6) S. Coll et al., *Drug Test Anal.*, doi: 10.1002/dta.2928 (2020). 7) H. Kaiser, H. Kley, *Cortisontherapie, Corticoide in Klinik und Praxis*, 9. Aufl., Thieme, Stuttgart 1992.

Carmellose-Calcium

Carmellosum calcicum

Allgemeine Angaben

Carmellose ist das Calcium- oder Natriumsalz einer partiell *O*-carboxymethylierten Cellulose (das Formelschema unten zeigt die Struktur mit einem Substitutionsgrad $DS = 1,0$)¹⁾. Monographien für Carmellose-Calcium (= Carboxymethylcellulose-Calcium) finden sich auch in der USP-NF, der BP und in der JAP.



Carmellose ist die internationale Bezeichnung für Carboxymethylcellulose²⁾ (Abk.: CMC-Ca). Zu weiteren Informationen einschließlich der Strukturformel siehe den Kommentar zu **Carmellose-Natrium** (Ph. Eur.). Bemerkenswert ist der unterschiedliche Aufbau der Monographien für CMC-Ca und CMC-Na bezüglich Identitäts- und Reinheitsprüfungen.

CAS-Nr.: 9050–04–8

Darstellung: Sie erfolgt nach verschiedenen Methoden aus Carboxymethylcellulose-Natrium, siehe den Kommentar zu **Carmellose-Natrium** (Ph. Eur.). Im Herstellungsprozess sind viele Reinigungsschritte eingeschlossen, sodass der Gehalt an Glycolat unter 0,001 % liegt.

Besondere Hinweise: Die Substanz ist toxisch: LD₅₀ an der Ratte bei peroraler Gabe: 4400 mg/kg KG; bei Inhalation (Ratte): Letale Konzentration 7300 mg/m³.

Verwendung: Carmellose-Calcium ist ein Hilfsstoff zur Verbesserung der Zerfallszeit von festen

Arzneizubereitungen (Tabletten und Kapseln)³⁾. Die Substanz befindet sich in Gelen, Salben, Cremes, Pflastern, Klysmen, Rektalkapseln, Rektaltabletten und Haarwässern.

Obwohl Carmellose-Calcium in Wasser unlöslich ist, fungiert es als effektives Tablettensprengmittel, weil es nach Kontakt mit Wasser auf das Mehrfache des ursprünglichen Volumens aufquellt. Konzentrationen bis zu 15 % w/w können in Tablettenformulierungen verwendet werden, höhere Werte führen zu einer verminderten Tablettenhärte. Carmellose-Calcium wird ähnlich wie Carmellose-Natrium auch als viskositätserhöhendes Agens in oralen und topischen pharmazeutischen Formulierungen eingesetzt (z.B. Mundspray). Carmellose-Calcium wird als nichttoxischer und nichtreizender Stoff angesehen. Ähnlich wie bei anderen Cellulosederivaten können größere Mengen bei peroraler Anwendung einen laxierenden Effekt besitzen¹⁾.

Synonyme: Cellulose carboxymethyl ether calcium salt, Calciumsalz eines Polycarboxymethylethers der Cellulose

Arzneibuchnamen: Carboxymethylcellulose Calcium (USP), Carmellose-Calcium (JAP)

Eigenschaften

Das weiße, bis gelblich weiße, nach Trocknung hygroskopische Pulver ist im Gegensatz zu CMC-Na in Wasser unlöslich. Pharmazeutisch wichtig ist das Quellvermögen in Wasser. In Aceton, Ethanol, Ether und Toluol ist Carmellose-Calcium ebenfalls praktisch unlöslich. Der durchschnittliche Substitutionsgrad liegt bei 0,6 bis 0,9.

Prüfung auf Identität

A. Unter den Prüfbedingungen wird aus Celluloseglycolsäure entstehender Formaldehyd mit

C

Chromotropsäure nachgewiesen. Zum Reaktionsverlauf siehe den Kommentar zu **Formaldehyd-Lösung 35 %** (Ph. Eur.). Durch diese Prüfung erfolgt die Abgrenzung zu **Methylcellulose** (Ph. Eur.).

- B. Das in Lösung befindliche Natriumsalz der CMC ist in Aceton unlöslich (siehe den Kommentar zu **Carmellose-Natrium**, Ph. Eur.).
- C. Durch Umsetzung der Lösung in Natronlauge mit Eisen(III)-chlorid entsteht ein brauner, flockiger Niederschlag. Die USP führt die gleiche Reaktion durch.
- D. Im Glührückstand wird Calcium nachgewiesen.

Prüfung auf Reinheit

Alkalisch reagierende Substanzen: Eine Suspension von Carmellose-Calcium in kohlendioxidfreiem Wasser darf mit Phenolphthalein keine Rotfärbung geben. Diese auch in der USP vorgeschriebene Reaktion ersetzt die noch in der Ph. Eur. 1997 vorgesehene Messung des pH-Wertes mit einem tolerierten Bereich von 4,5 bis 6,0 (**Carmellose-Natrium**, Ph. Eur.: 6 bis 8).

Chlorid: Wie in der USP und JAP beträgt der zulässige Gehalt 0,36 %.

Sulfatasche: Das zulässige Intervall für die Sulfatasche beträgt 10,0 bis 20,0 %. Die frühere Gehaltsforderung von mindestens 6,0 % Calcium würde zu einem Mindestwert von 20,4 % Sulfatasche führen. Dieser Fehler wurde bereits in der Ph. Eur. NT 2000 durch Streichung der Forderung nach 6,0 % Calcium beseitigt.

Die Prüfungen „Sulfat“ (max. 1 %), „Trocknungsverlust“ (max. 10,0 %) und „Sulfatasche“ (10,0 bis 20,0 %) entsprechen denen in der USP und JAP.

Andere Reinheitsprüfungen: Die USP lässt mit Iod-Lösung auf Abwesenheit von Stärke prüfen sowie auf Silicat und organische, flüchtige Verunreinigungen untersuchen.

W. Kiefer/Schi

Literatur

- 1) R. Ishino et al., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 40, 3036 (1992).
- 2) Hager, 5. Aufl., Bd. 7, S. 699 (1993).
- 3) www.phexcom.com.

Erythromycin

Erythromycinum

Allgemeine Angaben

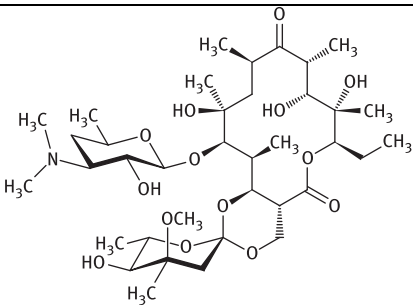
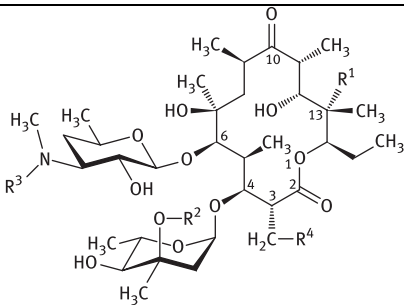
Erythromycin ist ein Gemisch von Makrolid-Antibiotika¹⁾, das von Stämmen von *Saccharopolyspora erythraea* (Synonym: *Streptomyces erythraeus*) gebildet wird. Strukturmerkmal der Makrolid-Antibiotika ist ein vielgliedriger Lactonring, an den Amino- und neutrale Zucker glykosidisch gebunden sind. Erythromycin wirkt wie andere Vertreter der Gruppe, z.B. Clarithromycin, Azithromycin, Josamycin, Roxithromycin und Spiramycin, besonders gegen grampositive Erreger. Die Substanz steht auf der Liste der unverzichtbaren Arzneimittel (List of Essential Medicines) der WHO.

Erythromycin enthält neben der Hauptkomponente Erythromycin A (1) jeweils bis 5,0 % Erythromycin B (2) und Erythromycin C (3) sowie geringe Men-

gen anderer Erythromycinderivate. Die mikrobiologische Aktivität von Erythromycin A und B ist etwa gleich, während Erythromycin C eine geringere mikrobiologische Aktivität aufweist (siehe auch die Reinheitsprüfung „Verwandte Substanzen“).

Außer Erythromycin beschreibt die Ph. Eur. die Salze bzw. Derivate **Erythromycinestolat**, **Erythromycinethylsuccinat**, **Erythromycinlactobionat** und **Erythromycinstearat**. Die Base findet vor allem in dermatologischen Zubereitungen Verwendung, während die Salze und Ester bevorzugt für perorale (bessere Resorbierbarkeit) und parenterale Arzneimittel eingesetzt werden. Außer den genannten Derivaten ist in anderen Arzneibüchern noch das Glucoheptonat – vornehmlich zur intravenösen Applikation – aufgeführt.

E



Erythromycin E

5 (C)

| | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ |
|---|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Erythromycin A 1 | OH | CH ₃ | CH ₃ | H |
| Erythromycin B 2 | H | CH ₃ | CH ₃ | H |
| Erythromycin C 3 | OH | H | CH ₃ | H |
| Erythromycin D 4 (K) | H | H | CH ₃ | H |
| Erythromycin F 6 (A) | OH | CH ₃ | CH ₃ | OH |
| Erythromycin G 7 (M) | H | CH ₃ | CH ₃ | H |
| N-Demethylerythromycin A 8 (B) | OH | CH ₃ | H | H |
| 3'''-N-Demethyl-3'''-N-formyl erythromycin A 14 (L) | OH | CH ₃ | CHO | H |

Die Substanz ist auch in der USP, JAP und INTERN aufgeführt.

In der Ph. Eur. 10.4 wurden Angaben bei der Prüfung auf verwandte Substanzen präzisiert und der Grenzwert für Erythromycin G (7, Verunreinigung M) aktuellen Batchdaten angepasst, wodurch diese nun nicht mehr als spezifizierte Verunreinigung aufgeführt wird.

CAS-Nr.: 114-07-8 (Erythromycin A)
527-75-3 (Erythromycin B)
1675-02-1 (Erythromycin C)

PubChem-Nr.: CID 3255

DrugBank-Nr.: DB00199

Gewinnung: Die Kulturlösung von *Streptomyces erythreus* wird bei alkalischem pH mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert. Hieraus lässt sich das Antibiotikum sauer ausschütteln und in weiteren Schritten reinigen²⁾, die als Zwischenstufe auch die Reinigung über ein Thiocyanatsalz beinhalten können.

Struktur: Im Erythromycin A (1) liegt als Aglykon ein 14-gliedriger Lactonring (Erythronolid) vor, der in Position 6 mit einem Dimethylaminozucker (Desosamin) und in Position 4 mit einem Neutralzucker (Cladinose) verknüpft ist. Der Strukturnachweis wurde durch Abbaureaktionen geführt³⁻⁶⁾ und durch eine Röntgenstrukturanalyse des Hydroiodids bestätigt^{7, 8)}. Nach NMR-Untersuchungen zeigt Erythromycin in Lösung ein Gleichgewicht zwischen einem Hauptisomer, das der Röntgenstrukturanalyse entspricht, und zwei Nebenisomeren, die als cyclische 7,10- bzw. 10,13-Hemiketale vorliegen⁹⁻¹²⁾. Die Totalsynthese gelang verschiedenen Arbeitskreisen¹³⁻¹⁶⁾. Erythromycin B (2) unterscheidet sich von Erythromycin A (1) dadurch, dass es in Position 13 des Erythronolidrings keine Hydroxygruppe besitzt. Im Erythromycin C (3) fehlt im Vergleich zu Erythromycin A (1) die Methylgruppe der Methoxyfunktion der Cladinose. Weitere Strukturanaloga sind Erythromycin D (4, K), Erythromycin E (5, C), Erythromycin F (6, A), Erythromycin G (7, M) und *N*-Demethylerythromycin (8, B).

Stabilität/Lagerung: Unter geeigneten Bedingungen ist die Trockensubstanz längere Zeit haltbar. Die

Stabilität der wässrigen Lösungen ist stark vom pH-Wert und der Temperatur abhängig: Bei 4 °C halten sie sich ca. 8 Wochen, bei 37 °C dagegen nur 4 Tage. Das pH-Optimum liegt bei 8,5. Bei pH 7,4 und 37 °C hält sich eine Lösung ca. 24 h, während bei pH 7 und 25 °C schon nach 24 h ein Aktivitätsverlust von ca. 14 % zu beobachten ist. Im schwach sauren Bereich (pH < 6,0) erfolgt innerhalb von 1 bis 3 h eine rasche Inaktivierung^{17, 18)}. Dabei bildet sich unter Wasserabspaltung in einer Gleichgewichtsreaktion das Anhydro-7,10-hemiketal Erythromycin-A-enol-ether (9, E) und in einer irreversiblen Reaktion das Anhydroketal Anhydroerythromycin A (10, D). In neutraler bis alkalischer Lösung entsteht der Pseudoerythromycin-A-enol-ether (11, F) und das Pseudoerythromycin-A-hemiketal (12, J)¹⁹⁻²¹⁾. Zur Kinetik der Abbaureaktionen siehe Lit.²²⁾. In einem topischen Gel, das neben Erythromycin auch Benzoylperoxid enthält, wurden zahlreiche Oxidationsprodukte wie *N*-Oxide und Epoxide sowie Benzoylderivate nachgewiesen²³⁾.

Arzneibuchnamen: Erythromycin (USP, JAP, INTERN)

Eigenschaften

Die Erythromycin-Base besitzt einen pK_a -Wert von 8,16²⁴⁾. Sie kristallisiert leicht aus Aceton, Chloroform oder wässrigem Ethanol. Aus Wasser erhaltene Kristalle sind hydratisiert, sie verlieren das Wasser durch Erhitzen im Vakuum bei 60 °C. Getrocknete Kristalle sind schwach hygroskopisch und schmelzen bei 135 bis 140 °C²⁵⁾. Bei weiterem langsamem Erhitzen erstarrt die Schmelze und zeigt eine zweite Schmelztemperatur bei 190 bis 193 °C²⁶⁾.

Zur Untersuchung der physikalischen Eigenschaften von Erythromycin-Dihydrat sowie wasserfreier und amorpher Substanz siehe Lit.^{27, 28)}. Zur kristallographischen Charakterisierung verschiedener Erythromycin-A-Solvate siehe Lit.²⁹⁾. Die Substanz besitzt ein UV-Maximum bei 288 nm in Methanol^{17, 18)}. Der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient beträgt $\log P = 2,48$ ²⁴⁾. Der spezifische Drehwert beträgt in Methanol $[\alpha]_D^{20} = -73,7$ ^{27, 28)} und in Ethanol $[\alpha]_D^{20} = -78$ ($c = 1,99$)²⁶⁾. Für weitere Eigenschaften siehe Lit.²⁵⁾.

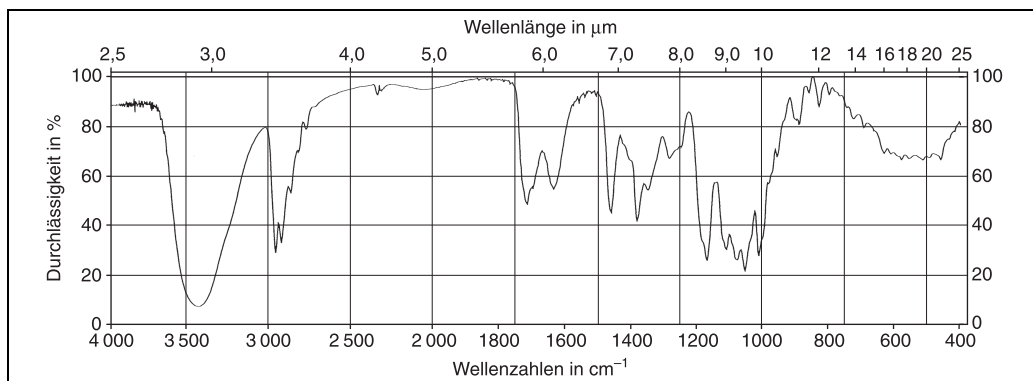


Abb. 1: IR-Spektrum von Erythromycin in KBr (1,3 mg in 430 mg)

Bei 28 °C lösen sich in Wasser etwa 2 mg/ml²⁶⁾. Die Substanz ist leicht löslich in Ethanol und löslich in Methanol.

Prüfung auf Identität

- A. Vgl. Abb. 1. Banden im Bereich von 1980 bis 2050 cm^{-1} sollen bei der Identifizierung nicht berücksichtigt werden, sie können auf Thiocyanat hinweisen (Thiocyanat-Bande bei ca. 2040 cm^{-1}). Das Verfahren entspricht dem der USP.
- B. Die dünnschichtchromatographische Differenzierung zwischen Erythromycin und Spiramycin wird durch die unterschiedliche Färbung mit Anisaldehyd/Schwefelsäure erleichtert: Erythromycin färbt sich grüngrau bis braun, Spiramycin blaugrau-violett^{30, 31)}. Die JAP setzt Methanol-Ammoniak (50:1 V/V) als Fließmittel ein. Die Auftrennung zwischen Erythromycin und anderen Antibiotika soll in dem angegebenen System am besten gelingen³⁰⁻³³⁾.

Andere Identitätsprüfungen: Die INTERN führt chemische Reaktionen zur Identifizierung auf: Bei der Reaktion auf Desoxyzucker nach Pesce³⁴⁻³⁶⁾ entsteht beim Erhitzen einer Lösung von Erythromycin und Xanthydrol in Essigsäure eine Rotfärbung. Mit Salzsäure färbt sich Erythromycin gelb, mit Schwefelsäure rotbraun. Bei der sauren Hydrolyse entstehen charakteristisch farbene Spaltprodukte unbekannter Struktur. Auf Zugabe von Salzsäure zu einer Lösung von Erythromycin in Aceton entsteht eine Gelbfärbung, die sich beim Stehen über Rot in Violetrot verändert und sich mit violetter Farbe in Chloroform ausschütteln lässt.

Prüfung auf Reinheit

Verwandte Substanzen: Die Ph. Eur. prüft mit einem Gradienten-HPLC-Verfahren unter Verwendung einer Polar-embedded-Octadecyl-Phase auf die spezifizierten Verunreinigungen Erythromycin E (5, C), Erythromycin F (6, A), 3'-N-Demethylerythromycin A (8, B), Erythromycin-A-enolether (9, E), Anhydroerythromycin A (10, D), Pseudoerythromycin-A-enolether (11, F), Erythromycin-N-oxid (13, H) und 3''-N-Demethyl-3''-N-formylerythromycin A (14, L) und führt Erythromycin D (4, K), Erythromycin G (7, M), Pseudoerythromycin-A-hemiketal (12, J), Erythralosamin (15, I) und Erythronolid B (16, N) als weitere bestimmbare Verunreinigungen auf. In der Literatur werden zusätzlich Anhydroerythromycin C (17), Anhydro-N-demethylerythromycin A (18) und Pseudoerythromycin-E-enolether (19)³⁷⁾ bzw. die ringoffenen Derivate Erythromycin-A-hemiketal-carbonsäure (20) und Erythromycin-A-enolether-carbonsäure (21)³⁸⁾ beschrieben.

Die Systemeignung wird anhand der Auflösung zwischen N-Demethylerythromycin A (8, B) und Erythromycin C (3) sowie dem Peak-Tal-Verhältnis zwischen Pseudoerythromycin-A-enolether (11, F) und Erythromycin B (2) und zwischen Erythromycin E (5, C) und Erythromycin A (1) überprüft. Zur Berechnung des Gehalts von 9 (E), 10 (D), 11 (F) und 14 (L) werden Korrekturfaktoren verwendet. Der Anteil an Erythromycin E (5, C) darf 3,0 % nicht übersteigen, für Erythromycin F (6, A) und 3'-N-Demethylerythromycin A (8, B) sind jeweils maximal 2,0 %, für Erythromycin-A-enolether (9, E), Anhydroerythromycin A (10, D),

Pseudoerythromycin-A-enolether (**11**, F) und Erythromycin-*N*-oxid (**13**, H) jeweils 1,0% und für 3''-*N*-Demethyl-3''-*N*-formylerythromycin A (**14**, L) maximal 0,4% zulässig. Weitere Verunreinigungen dürfen einen Gehalt von jeweils 0,4% nicht überschreiten, in der Summe werden maximal 7,0% Nebenprodukte toleriert.

Die USP schreibt ein isokratisches HPLC-Verfahren vor und begrenzt Erythromycin-A-enolether (**9**) auf 3,0% sowie den Anteil an Erythromycin B (**2**) auf 12,0% und den Anteil von Erythromycin C (**3**) auf 5,0%. Die JAP begrenzt verwandte Substanzen auf jeweils 3,2%.

Für eine Übersicht älterer chromatographischer Methoden zur Bestimmung der Nebenprodukte siehe Lit.³⁹. Weitere HPLC-Verfahren unter Verwendung von RP-18- oder Polymerphasen finden sich in Lit.⁴⁰⁻⁴². Mittels HPLC-MS können zusätzliche Verunreinigungen detektiert werden^{37, 43, 44}. Beispielsweise wurden in einer Studie 25 bekannte und 14 zuvor nicht beschriebene Nebenprodukte nachgewiesen⁴⁴. Für einen Vergleich eines HPLC-Verfahrens zwischen unterschiedlichen analytischen Labors siehe Lit.^{45, 46}. Die Bestimmung der Nebenprodukte kann auch mit der CE erfolgen⁴⁷.

Thiocyanat: Die Bestimmung erfolgt spektralphotometrisch als Eisen(III)-thiocyanat. Die USP lässt analog prüfen.

Wasser: Die Substanz ist leicht hygroskopisch; die Kristalle können hydratisiert vorliegen (siehe unter „Eigenschaften“). Imidazol wird als Hilfsbase bei der Titration verwendet. Man erzielt damit eine gute Pufferkapazität und eine schnelle

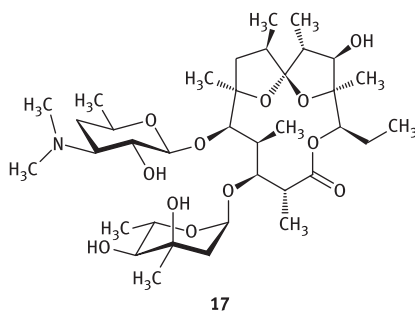
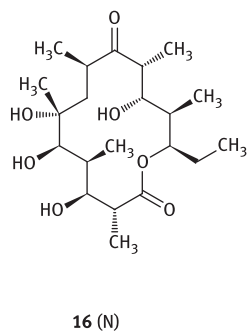
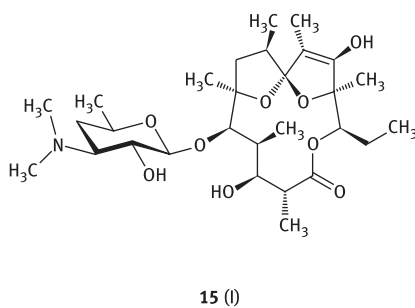
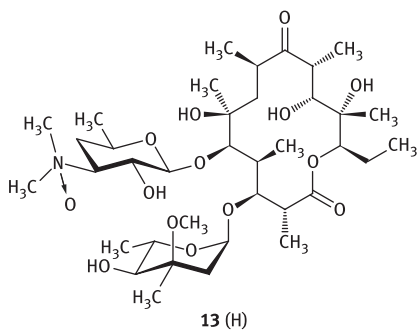
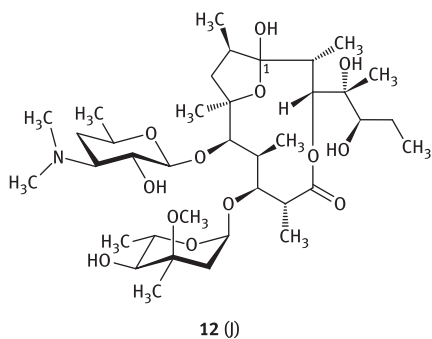
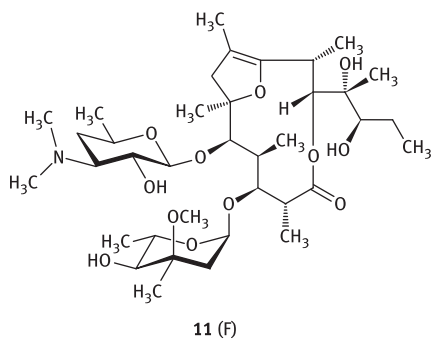
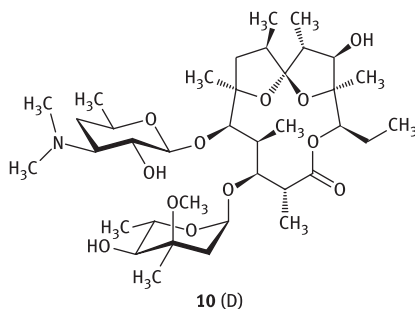
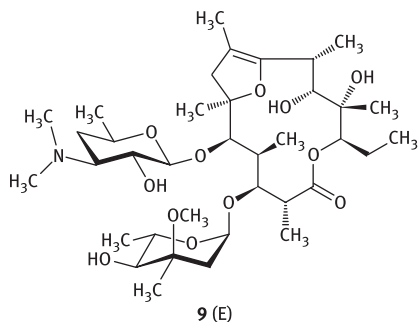
Gleichgewichtseinstellung⁴⁸. Siehe auch **2.5.12** (Ph. Eur.) und den dazugehörigen Kommentar. Die USP, JAP und INTERN begrenzen den Wassergehalt mittels Karl-Fischer-Titration auf 10,0%.

Andere Reinheitsprüfungen: Die USP, JAP und INTERN fordern in Ethanol eine spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20}$ von – 71 bis – 78. Nach der INTERN liegt der pH-Wert einer wässrig-methanolischen Lösung der Substanz (0,1 mg in 50 ml Wasser/Methanol 19:1 V/V) zwischen 8,0 und 10,5.

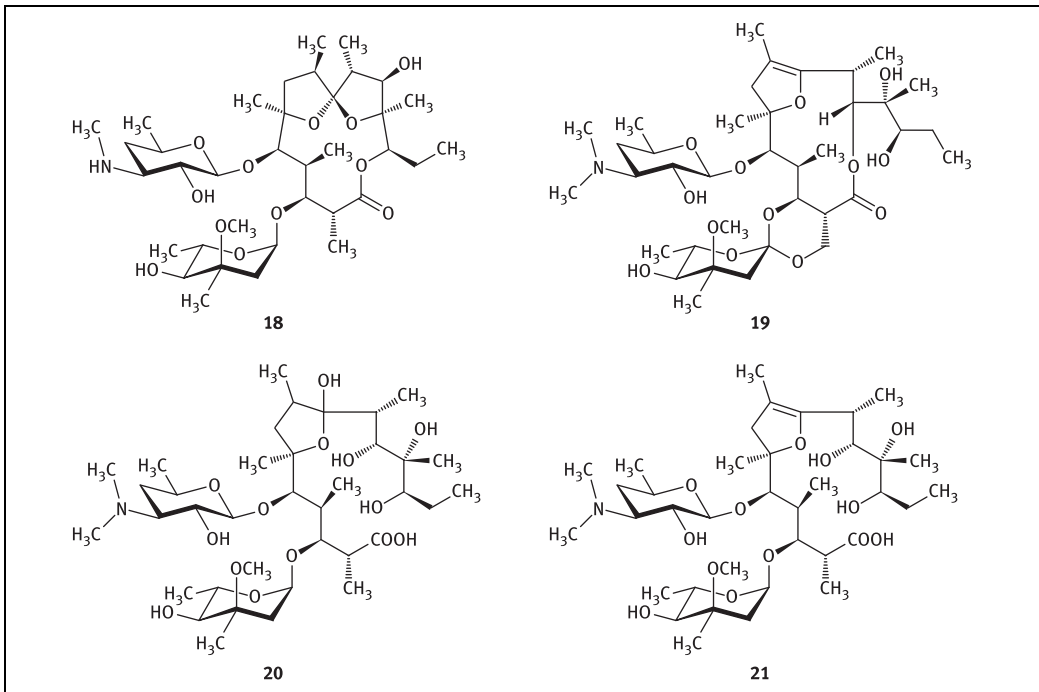
Gehaltsbestimmung

Die Ph. Eur. bestimmt den Gehalt an Erythromycin A (**1**), B (**2**) und C (**3**) wie die USP mittels HPLC.

Andere Bestimmungsmethoden: Die JAP und INTERN lassen eine mikrobiologische Wertbestimmung durchführen. Spektrophotometrisch kann Erythromycin z.B. nach Kuzel⁴⁹) bestimmt werden: Auf Zusatz von Na_3PO_4 entsteht aus Erythromycin ein α,β -ungesättigtes Keton, dessen Maximum bei 236 nm vermessen wird. Empfindlich, aber wenig spezifisch sind Ionenpaar-Extraktionen farbiger Salze z.B. mit Bromcresolpurpur¹³) oder Bromphenolblau⁵⁰). Für die in biologischem Material bevorzugten HPLC-Bestimmungen siehe Lit.^{25, 51–53}). Die Bestimmung in topischen Zubereitungen kann ebenfalls mit der HPLC erfolgen^{54, 55}). Die HPLC-MS eignet sich zur Analytik der Substanz in Umweltproben.^{56, 57}) Für eine Zusammenfassung chromatographischer Verfahren zur Analytik von Erythromycin siehe Lit.³⁹).



E



Metabolisierung

Erythromycin unterliegt einer ausgeprägten hepatischen Metabolisierung. *N*-Demethylierung wird durch CYP3A4 vermittelt und die Demethylierung von [^{14}C -*N*-Methyl]erythromycin im sog. Erythromycin-Atemtest wird als Maß der CYP3A4-Aktivität angesehen. Bei diesem Atemtest wird 20 min nach der intravenösen Applikation von

[^{14}C -*N*-Methyl]erythromycin das gebildete $^{14}\text{CO}_2$ gemessen⁵⁸⁾. Erythromycin ist gleichzeitig auch ein Inhibitor des CYP3A4, wobei der Mechanismus der Hemmung vermutlich auf der Bildung eines Komplexes zwischen dem Erythromycin-Metaboliten und der reduzierten Form des CYP-Enzyms beruht^{59, 60)}.

G. Scriba

Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakodynamik: Erythromycin ist ein Schmalspektrum-Antibiotikum; sein Wirkungsspektrum entspricht im Wesentlichen dem von Benzylpenicillin (siehe den Kommentar zu **Benzylpenicillin-Natrium**, Ph. Eur.), umfasst aber zusätzlich *Bordetella pertussis*, Legionellen, *Mycoplasma pneumoniae*, Propioni-Bakterien sowie einige Rickettsien und Chlamydien (MHK 0,1 bis 2 $\mu\text{g/ml}$)⁶¹⁾. Anders als in gramnegativen Bakterien werden in grampositiven Keimen hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht. Erythromycin wirkt in erster Linie

bakteriostatisch auf aerobe und anaerobe grampositive Bakterien.

Die Wirkung ist auf eine Hemmung der Proteinbiosynthese von Bakterien zurückzuführen. Das Antibiotikum bindet an den 23S-rRNA-Baustein der 50S-Untereinheit bakterieller Ribosomen und inhibiert somit die Proteinbiosynthese in der Elongationsphase. Es kommt zu einer Blockade des ribosomalen Kanals, sodass das Peptid beim Translationsprozess nicht durchtreten kann. Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während welcher der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des betreffenden Erregers liegt.

Eine Resistenz gegen Erythromycin kann durch eine Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden. Durch Methylierung der 23S-rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz auch gegenüber anderen Makroliden, Lincosamiden und Streptograminen der Gruppe B kommt. Eine Resistenzsteigerung tritt rasch ein, ist jedoch bei der üblichen kurzen Behandlungsdauer klinisch wenig relevant⁽⁶³⁾. Zwischen Erythromycin und anderen Makroliden sowie Lincosamiden besteht Kreuzresistenz.

Pharmakokinetik^(61, 62): Erythromycin ist säureempfindlich und muss daher in magensaftresistenten Zubereitungen oder in Form seiner Ester verabreicht werden. Die Resorption ist unvollständig (25 bis 50 %); sie unterliegt starker interindividueller Streuung und wird durch Nahrungsaufnahme sowie die galenische Zubereitung beeinflusst. Eine optimale Resorption wird bei Einnahme vor den Mahlzeiten erreicht. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1 bis 5 h gemessen. Nach topischer Applikation wird Erythromycin nicht in nennenswertem Ausmaß resorbiert.

Erythromycin liegt im Plasma zu 60 bis 70 % an Eiweiß gebunden vor, vorzugsweise bindet das Antibiotikum an das α_1 -saure Glykoprotein, in geringerem Umfang auch an Albumin. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,6 bis 1 l/kg Körpergewicht. Die Gewebepenetration ist gut, im Kammerwasser des Auges und in der Synovialflüssigkeit werden bakteriestatische Konzentrationen erreicht. Hohe Konzentrationen liegen auch in der Galle vor. Eine ausreichende Penetration in den Liquor findet dagegen nur bei entzündeten Meningen statt (10 bis 20 % der Plasmaspiegel)⁽⁶³⁾. Erythromycin wird hepatisch, vor allem durch CYP3A4 biotransformiert. Der zu etwa 50 % entstehende Hauptmetabolit N-Desmethyl-Erythromycin besitzt weniger als 20 % der antimikrobiellen Wirkung der Muttersubstanz

3 bis 5 % der Dosis werden nach peroraler Gabe in aktiver Form mit dem Harm ausgeschieden. Der überwiegende Anteil geht allerdings nach Anreicherung in Leber und Galle in die Fäzes über. Bei Patienten mit obstruktiven Gallenwegserkrankungen kann dieser Exkretionsweg vermindert sein. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1 bis 1,5 h. Bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz ist dieser

Wert verlängert. Nieren- oder Leberfunktionsstörungen beeinträchtigen die Elimination nicht wesentlich, Hämodialyse beschleunigt sie kaum.

Bei der Gabe an Schwangere beträgt der Erythromycin-Plasmaspiegel im fetalen Blut bis zu 20 % der mütterlichen Konzentration. Der Arzneistoff tritt auch in die Muttermilch über.

Indikationen: Erythromycin ist ein Antibiotikum der 1. Wahl bei *Mycoplasma*- und *Legionella*-Pneumonien. Bei Chlamydien-Infektionen stellt es eine Alternative zu Tetracyclinen dar. Bei Penicillin-Allergie ist Erythromycin bei Scharlach, Erysipel, Syphilis, Gonorrhö, Urethritis und Diphtherie sowie zur Endokarditis-Prophylaxe (siehe den Kommentar zu **Phenoxymethylpenicillin-Kalium**, Ph. Eur.) indiziert. Weitere Indikationen sind Mittelohrentzündung, *Campylobacter*-Enteritis und Keuchhusten (Prophylaxe), bakterielle Konjunktivitis sowie Acne vulgaris.

Eine okuläre Therapie von Infektionen durch Erythromycin-empfindliche Krankheitserreger ist bei Hornhautgeschwüren, akuter und chronischer Bindehautentzündung, bei Gerstenkörnern sowie bei Tränensack- und Lidentzündungen möglich.

Dosierung⁽⁶³⁾:

Erwachsene: 1,5 bis 4 g

Kinder: 30 bis 50 mg/kg Körpergewicht

Die maximale Dosis bei Jugendlichen über 14 Jahren und Erwachsenen beträgt 4 g. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Tagesdosis von 2 g nicht überschritten werden.

Die angegebene Tagesdosis wird auf 2 bis 4 Einzeldosen verteilt. Erythromycin sollte mindestens 30 min vor der Mahlzeit eingenommen werden. Bei schweren Infektionen kann Erythromycin-Lactobionat als Kurz- oder Dauertropfinfusion gegeben werden.

Akute Gonorrhö: 3-mal 1000 g täglich über 7 Tage
Syphilis (Lues) im primären Stadium: 3–4-mal 1000 g pro Tag über 15 Tage

Urethritis, verursacht durch Chlamydia trachomatis oder Ureaplasma urealyticum: 3-mal 800 bis 1000 mg täglich über 7 Tage

Endokarditis-Prophylaxe⁽⁶¹⁾: Erwachsene erhalten 1 g 1 h vor und 0,5 g 6 h nach dem Eingriff, Kinder entsprechend 20 und 10 mg/kg.

Zur topischen Behandlung der Acne vulgaris dienen 1 bis 4 %-ige Zubereitungen.

Okuläre Zubereitungen enthalten üblicherweise 0,5 % Erythromycin. Sie werden mehrmals täglich in den Bindehautsack eingebracht.

Intoxikation: Erythromycin ist nur wenig toxisch. Nach Überdosierung sind gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, weiche Stühle oder Diarrhö möglich. Fälle von Ototoxizität treten nur sehr selten auf.

Therapie: Neben resorptionsverhindernden Maßnahmen ist eine symptomorientierte, unterstützende Behandlung angeraten. Erythromycin ist nicht durch Hämo- oder Peritonealdialyse entfernbar. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Nebenwirkungen⁶¹⁾: Abgesehen von leichten, bei Kindern auch stärkeren⁶⁴⁾ gastrointestinalen Beschwerden, die relativ häufig auftreten, wird Erythromycin gut vertragen. Einzelfälle von pseudomembranöser Enterokolitis (sofort behandlungsbedürftig), anaphylaktischen Reaktionen, Quincke-Ödemen, Arrhythmien, Pankreatitis sowie Lebertoxizität sind beschrieben. Hohe Dosen können – insbesondere bei Patienten mit Funktionsstörungen der Eliminationsorgane – vorübergehend das Hörvermögen schädigen. Die Anwendung Erythromycin-haltiger Externa kann Hautreizungen hervorrufen und zur Sensibilisierung führen. Nach intravenöser Applikation kommt es mitunter zu Verwirrheitszuständen, Krampfanfällen, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Diplopie, verschwommenem Sehen, verlängertem QT-Intervall, Dyspnoe und Arzneimittelfieber.

Kontraindikationen: *Perorale Applikation:* Überempfindlichkeit gegen Erythromycin oder andere Makrolid-Antibiotika, gleichzeitige Anwendung mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid oder Pimozid, gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die wie Erythromycin zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III, bestimmte Antidepressiva, Störungen des Elektrolythaushalts wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, klinisch relevante Bradykardie und Arrhythmien, schwere Herzinsuffizienz

Topische Applikation: Überempfindlichkeit gegen Erythromycin

Interaktionen: Da Erythromycin u.U. zu EKG-Veränderungen mit Verlängerung des QT-Intervalls führt, darf es nicht mit Arzneistoffen kombiniert werden, die diesen Effekt verstärken (bestimmte Antiarrhythmika oder Antihistaminika, Cisaprid, Pimozid u.a.). Infolge einer Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus erhöht Erythromycin die Plasmakonzentrationen bzw. verzögert die Elimination folgender Arzneistoffe: Theophyllin, Digoxin, Carbamazepin, Clozapin, Phenytoin, Valproinsäure, Ciclosporin, Warfarin, Methylprednisolon, Alfentanil, Chinidin, Disopyramid, Felodipin, Midazolam, Zopiclon u.a. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol steigert die Bioverfügbarkeit, die von Cimetidin erhöht die Erythromycin-Plasmaspiegel. Die Empfängnis verhütende Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva ist nicht mehr sicher gewährleistet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin mit Vitamin-K-Antagonisten kann es zu einer verstärkten Blutungsneigung kommen. Erythromycin verstärkt insbesondere bei bestehender Niereninsuffizienz die nephrotoxischen Wirkungen von Ciclosporin. Selten ist bei kombinierter Einnahme von Erythromycin und Digoxin aufgrund einer veränderten gastrointestinalen Verstoffwechslung eine Erhöhung der Digoxin-Konzentrationen mit entsprechender Toxizität möglich. Bei gleichzeitiger Einnahme von Erythromycin und Statinen besteht die Gefahr einer Rhabdomyolyse.

Wegen möglicher antagonistischer Effekte sollte Erythromycin nicht mit folgenden Antibiotika kombiniert werden: Chloramphenicol, Clindamycin, Lincomycin, Streptomycin, Tetracyclinen sowie Colistin.

Schwangerschaft und Stillzeit: Erythromycin kann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung während der Schwangerschaft auch systemisch eingesetzt werden. Die Substanz überwindet die Plazentaschranke und erreicht im Nabelschnurblut bis zu 20 % der mütterlichen Plasmakonzentrationen. Tierexperimentelle Studien und Beobachtungen am Menschen haben jedoch bisher keine Hinweise auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben. Im 3. Trimenon ist die gastrointestinale Resorption von Erythromycin möglicherweise reduziert, es

besteht somit das Risiko einer nicht ausreichenden antibiotischen Wirkung.

Erythromycin geht zu etwa 50 % in die Muttermilch über. Dennoch zählt die Substanz während der Stillzeit zu den Antibiotika der Wahl und kann nach entsprechender Indikationsstellung eingesetzt werden. Beim Säugling besteht allerdings die Gefahr von Magen-Darm-Störungen und in seltenen Fällen zur Ausbildung einer Pylorusstenose. Weiterhin sind Sensibilisierungen, Durchfälle oder Sprosspilzbesiedlungen möglich.

Besondere Hinweise: Bei einer Therapiedauer von mehr als 3 Wochen wird eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes und der Leber- bzw. Nierenfunktionswerte empfohlen. Nach Verabreichung hoher Erythromycin-Dosen besteht die Gefahr von Tinnitus und vorübergehendem Hörverlust bzw. Taubheit. Bei Patienten mit Myasthenia gravis kann Erythromycin zur Exazerbation der Erkrankung führen. Beim Auftreten schwerer, anhaltender Durchfälle während oder in den ersten Wochen nach Behandlung mit Erythromycin sollte die Möglichkeit einer pseudomembranösen Kolitis bedacht werden. Während der Behandlung mit Erythromycin können schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. In diesen Fäl-

len muss die Therapie sofort abgebrochen werden.

Bewertung: Erythromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum zur Behandlung bakterieller Infektionen mit sensiblen Keimen. Es ist Mittel der Wahl bei Infektionen durch Legionellen, *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia trachomatis*. Anders als die neueren Makrolide Clarithromycin oder Roxithromycin wirkt Erythromycin nur bakteriostatisch und nicht bakterizid. Ebenfalls im Gegensatz zu den neueren Makroliden wird Erythromycin im sauren Magenmilieu inaktiviert und ist daher weniger gut bioverfügbar. Auch wird Erythromycin schneller eliminiert als die genannten Analogpräparate und muss daher häufiger verabreicht werden. Im Vergleich zu anderen Antibiotika sind Makrolide wie Erythromycin gut gewebeängig und werden in Makrophagen angereichert. Als weitere, nicht gegen Bakterien gerichtete Wirkung stimuliert Erythromycin Motilin-Rezeptoren und ruft bereits in subantibiotischen Dosen starke Kontraktionen von Antrum und Duodenum hervor. Daher treten häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auf als bei neueren Makroliden.

M. Neubeck/Mu

Literatur

- 1) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* 89, 602 (1977).
- 2) US Pat. 2823203 und 2833696 (Abbott, 1958); C. A. 52, 7623 h und 14096 b (1958).
- 3) K. Gerzon et al., *J. Am. Chem. Soc.* 78, 6396 (1956).
- 4) P. F. Wiley et al., *J. Am. Chem. Soc.* 79, 6062–6070 (1957).
- 5) P. F. Wiley et al., *J. Am. Chem. Soc.* 79, 6070–6074 (1957).
- 6) P. F. Wiley et al., *J. Am. Chem. Soc.* 79, 6074–6077 (1957).
- 7) D. R. Harris, S. G. McGeachin, H. H. Mills, *Tetrahedron Lett.* 1965, 679.
- 8) J. R. Everett, J. W. Tyler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1985, 2599.
- 9) J. R. Everett, J. W. Tyler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 815.
- 10) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1987, 1659–1667.
- 11) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1988, 325–337.
- 12) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1991, 1481–1487.
- 13) R. B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* 103, 3215 (1981).
- 14) E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* 100, 4618–4620 (1978).
- 15) E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* 100, 4620–4622 (1978).
- 16) E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* 100, 7131–7134 (1979).
- 17) A. M. Walter, L. Heilmeyer, *Antibiotika Fibel*, 3. Aufl., S. 329, Thieme, Stuttgart 1969.
- 18) E. F. Fieser, S. H. Steffen, *J. Antimicrob. Chemother.* 25 (Suppl. A), 39 (1990).
- 19) P. J. Atkins, T. O. Herbert, N. B. Jones, *Int. J. Pharm.* 30, 199 (1986).
- 20) C. Vinckier et al., *Int. J. Pharm.* 55, 67 (1989).
- 21) T. Cachet et al., *Int. J. Pharm.* 55, 59–65 (1989).
- 22) Y.-H. Kim et al., *Int. J. Pharm.* 271, 63–76 (2004).
- 23) E. Haghedooren et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.* 41, 165–175 (2006).
- 24) K. R. Przybylak, M. T. Cronin, *Mon. Inf.* 30, 415–429 (2011).
- 25) W. L. Koch, in: Florey, Bd. 8, S. 159 (1979).
- 26) Merck Index.
- 27) Y. Fukumori et al., *Chem. Pharm. Bull.* 31, 4029 (1983).
- 28) K. S. Murthy et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12, 665 (1986).
- 29) R. Henry, G. G. Zhang, *J. Pharm. Sci.* 96, 1251–1257 (2007).
- 30) H. Vanderhaeghe, L. Kerremans, *J. Chromatogr.* 193, 119 (1980).
- 31) T. Cachet et al., *J. Chromatogr.* 403, 343 (1987).
- 32) A. Vilim et al., *J. Chromatogr.* 133, 239 (1977).
- 33) I. O. Kibwage, E. Roets, J. Hoogmartens, *J. Chromatogr.* 256, 164 (1983).
- 34) M. Pesez, *Ann. Pharm. Franc.* 10, 104 (1952).
- 35) H. Wachsmuth, L. van Koekhoven, *J. Pharm. Belg.* 19, 581 (1964).
- 36) Kakač/Vejdšek, *Photometrie*, Bd. 2, S. 957.
- 37) S. K. Chitneni et al., *J. Chromatogr. A* 1056, 111–120 (2004).
- 38) M. Pendala et al., *Anal. Bioanal. Chem.* 402, 781–790 (2012).
- 39) I. Kanfer, M. F. Skinner, R. B. Walker,

- J. Chromatogr. A 812, 255–286 (1998). **40)** J. Wandrop et al., J. Pharm. Sci. 89, 1097–1105 (2000). **41)** H. K. Chepkwony et al., Chromatographia 53, 159–165 (2001). **42)** P. Dehouck, E. Roets, J. Hoogmartens, Chromatographia 57, 671–675 (2003). **43)** A. Deubel et al., J. Chromatogr. A 1136, 39–47 (2006). **44)** M. Pendela et al., J. Chromatogr. A 1180, 108–121 (2008). **45)** L. Van den Bossche et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 53, 109–112 (2010). **46)** P. Dehouck et al., J. Chromatogr. A 1010, 63–74 (2003). **47)** A. K. Lalloo, I. Kanfer, J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl. 704, 343–350 (1997). **48)** T. Cachet, J. Hoogmartens, J. Pharm. Biomed. Anal. 6, 461 (1988); **49)** N. R. Kuzel et al., Antibiot. Chemother. 6, 1234 (1954). **50)** A. Regosz et al., Sci. Pharm. 50, 17 (1982). **51)** T. Gara, W. H. Hong, R. E. Daly, J. Chromatogr. 396, 191 (1987). **52)** D. Croteau et al., J. Chromatogr. 419, 205 (1987). **53)** T. Cachet et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 9, 547 (1991). **54)** P. Dehouck et al., J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 974, 293–302 (2003). **55)** A. Mahmoudi, M. S. Boukhechem, Sep. Sci. Plus 3, 86–93 (2020). **56)** A. S. Ajibola, S. Tisler, C. Zwiener, Anal. Methods 12, 576–586 (2020). **57)** J. Rice, A. Lubben, B. Kasprzyk-Hordern, Anal. Bioanal. Chem. 412, 5563–5581 (2020). **58)** P. B. Watkins, Pharmacogenetics 4, 171–184 (1994). **59)** X. Zhang et al., Drug Metab. Dispos. 38, 61–72 (2010). **60)** G. Danan, V. Descatoire, D. Pessayre, J. Pharmacol. Exp. Ther. 218, 509–514 (1981). **61)** Drugdex®. **62)** R. Janknegt, Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 12, 121 (1990). **63)** Simon/Stille. **64)** C. F. Seifert, R. J. Swaney, R. A. Bellanger-McCleery, Drug Intell. Clin. Pharm. 23, 40 (1989).