

9.1/2.02.14.00

2.2.14

Schmelztemperatur – Kapillarmethode

Im Nachtrag 9.1 wurde diese Methode mit der bisherigen Methode „2.2.60 Schmelztemperatur - Instrumentelle Methode“ zu einem Text zusammengefasst. Als weitere verwandte Methoden führt die Ph. Eur. unverändert **2.2.15 Offene Kapillarmethode (Steigschmelzpunkt)** und **2.2.16 Sofortschmelzmethode** auf.

In der USP werden unter „Melting range or temperature“ alle einschlägigen Methoden beschrieben und acht konkrete Varianten aufgeführt.

Selbst reine Substanzen schmelzen häufig nicht bei einem definierten Schmelzpunkt, sie weisen vielmehr Schmelzbereiche auf, die je nach Methode unterschiedlich groß sein können. Daher ist die Titelbezeichnung „Schmelztemperatur“ der deutschen Ausgabe der Monographie korrekt (analog „melting range or temperature“ in der USP), die englische Ausgabe der Ph. Eur. trägt dagegen den nicht korrekten Titel „melting point“.

Als Schmelztemperatur bezeichnet man die Temperatur, bei der ein Stoff vom festen in den flüssigen Aggregatzustand übergeht. Beide Phasen besitzen bei dieser Temperatur den gleichen Dampfdruck. Das Gleichgewicht zwischen fester, flüssiger und gasförmiger Phase einer Substanz liegt im Schnittpunkt von Sublimations-, Schmelz- und Verdampfungskurve, dem Tripelpunkt (Abb. 1)¹⁻⁵⁾.

Der Tripelpunkt ist experimentell schwierig zu bestimmen⁶⁾.

Infolge der geringen Druckabhängigkeit der Phasenumwandlungstemperatur fest-flüssig (Kurve B) ist jedoch der Unterschied zwischen dem Tripelpunkt und dem bei Norm-Druck unter Luft gemessenen Schmelzpunkt x geringfügig. Wasser hat beispielsweise den Schmelzpunkt $0,000^\circ\text{C}$ (definitionsgemäß Fixpunkt der Celsius-Temperaturskala) und den Tripelpunkt $0,010^\circ\text{C}$.

Die Schmelztemperatur ist eine Stoffkonstante und kann wie u.a. die Siedetemperatur, Dichte, Brechungsindex zur Identifizierung herangezogen

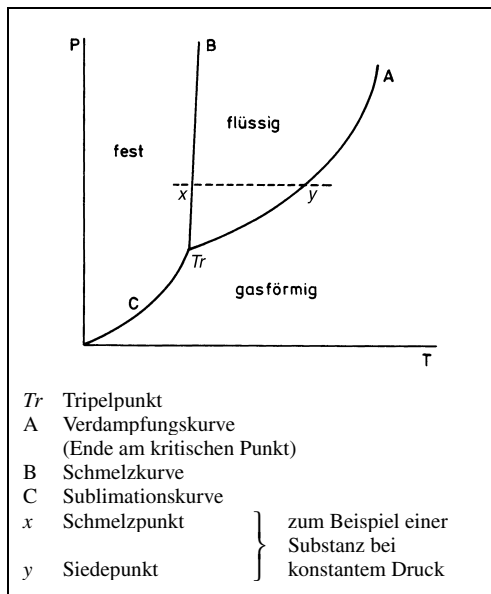


Abb. 1: Druck-Temperatur-Diagramm eines Einkomponentensystems

werden. Da die Schmelztemperatur durch vorhandene Fremdstoffe verändert werden kann¹⁻⁵⁾ (Schmelzpunktdpression), gestattet diese in vielen Fällen auch Aussagen über die Reinheit des Arzneistoffes. Andererseits sind Identitätsprüfungen mit Hilfe der Schmelztemperatur nur mit Reinsubstanzen möglich.

Da zur genauen Messung des theoretischen Schmelzpunktes aufwändige Methoden benötigt werden⁷⁾, geben alle Pharmakopöen praktische Definitionen von Schmelztemperaturen, die sich auf bestimmte, oft unterschiedliche Messmethoden¹⁾ beziehen. Die Bestimmung der Schmelztemperatur ist eine Konventionsmethode, die verschiedenen Arzneibüchern nannten und nennen die unterschiedlichsten Bestimmungsmethoden.

In jedem Fall muss die Substanz fein gepulvert sein, da man andernfalls wegen des schlechten Wärmetransports keine reproduzierbaren Werte erhält. Sie muss außerdem sorgfältig getrocknet sein, weil schon geringe Mengen absorbiert Feuchtigkeit eine Schmelzpunktdpression bewirken können. Schmelzpunkte sind nur miteinander vergleichbar, wenn sie mit der gleichen Methode unter exakt den gleichen Bedingungen (gleiches Gerät, gleiche Heizrate, gleiche Glaskapillaren

etc.) ermittelt worden sind. Dies gilt insbesondere für die „Kalibrierung“ der Geräte mit Referenzsubstanzen.

Bestimmungsmethoden: In der neu gefassten Methode (Ph. Eur. 9.1) finden sich nur sehr rudimentäre Angaben zu den zu verwendenden Geräten, wobei der genannte Metallblock die Geräte abdeckt, die in der bisherigen Methode 2.2.60 beschrieben waren, und das Heizbad die der vorherigen Version der Methode 2.2.14. Für beide Techniken gilt jetzt die Forderung, dass das Thermometer bzw. Messelement in der Lage sein muss, Temperaturen auf $\pm 0,1^\circ\text{C}$ genau zu bestimmen. Da es sich um eine Konventionsmethode handelt, macht das Arzneibuch auch enge Vorgaben für die Maße der zu verwendenden Kapillaren (äußerer Durchmesser 1,3 bis 1,5 mm, Wandstärke 0,1 bis 0,3 mm). Die mit der Substanz gefüllte Kapillare wird bei beiden Methoden erst 5°C unterhalb des zu erwartenden Schmelzpunktes in die Apparatur gebracht. Damit wird ein überflüssiges längeres Erhitzen der Substanz vermieden, das zu partieller Zersetzung und damit zu einer Schmelzpunktdepression führen könnte. Außerdem wird der Zeitaufwand bei Serienbestimmungen herabgesetzt.

Methode mit Heizbad: Beim Schmelzen in der Kapillare beobachtet man meist, dass auch reine Substanzen zunächst ein Schwinden von der Wandung zeigen, sich zusammenziehen und erweichen, so dann sintern, Tröpfchen bilden und schließlich zusammenfließen. Erst dann tritt unter Meniskusbildung völliges Schmelzen ein, wobei zunächst noch feste Teilchen neben der Flüssigkeit vorhanden sind. Definitionsgemäß gilt nach der Ph. Eur. diejenige Temperatur als Schmelztemperatur, bei der eine klare Schmelze vorliegt (Klarschmelzpunkt).

Es wird keine Abbildung einer Apparatur zur Bestimmung der Schmelztemperatur mit den genauen Abmessungen präsentiert; die Ph. Eur. fordert lediglich, ein geeignetes Glasgefäß mit einer Rührvorrichtung und einem geeigneten Temperatursensor bzw. einem Thermometer zu verwenden. Ein solches Vorgehen ist für eine Konventionsmethode nur dann vertretbar, wenn die Apparatur bei Inbetriebnahme sorgfältig durch geeignete Referenzsubstanzen mit genau bekannten Schmelzpunkten kalibriert wird. Diese Kalibrierung muss später von Zeit zu Zeit überprüft werden. Dabei empfiehlt sich die Erstellung einer Kalibrierkurve, wo-

bei auf gleichbleibende Messbedingungen zu achten ist. Eine Fadenkorrektur und die Skalenkorrektur des Thermometers sind dann überflüssig.

Als Beispiele für Badflüssigkeiten für die Apparatur nennt die Ph. Eur. Wasser, flüssiges Paraffin und Siliconöl. Mit Siliconöl kann man je nach der gewählten Sorte Temperaturen bis über 350°C erreichen. Vorteilhaft ist, dass sich Siliconöl auch bei häufigerem Erhitzen auf höhere Temperaturen nur langsam braun färbt. Auch flüssiges Paraffin und Dibutylphthalat, das bei niedrigen Temperaturen allerdings eine recht hohe Viskosität aufweist, sollten bis etwa 300°C brauchbar sein. Die früher häufig verwendete Schwefelsäure ist aus Sicherheitsgründen abzulehnen.

Von besonderer Wichtigkeit sind die langsame Aufheizgeschwindigkeit und das kontinuierliche Rühren, die garantieren sollen, dass die Probe stets annähernd die Temperatur des Heizbades erreicht. Eine gleichbleibende Aufheizgeschwindigkeit lässt sich mit einer fein regulierbaren Wärmezufuhr erzielen⁸⁾. Unvermeidlich ist jedoch meist eine Differenz von ca. 1°C zwischen der Temperatur von Probe und Bad. Trotz sorgfältiger Messung bleibt auch die Streuung der erhaltenen Werte beachtlich, selbst bei gleicher Apparatur und gleicher Person¹⁾.

Methode mit Metallheizblock: Diese Methode wurde bisher als „Instrumentelle Methode“ bezeichnet. Im Gegensatz zu der im Nachtrag 9.1 gestrichenen Methode 2.2.60 wird hier keine detaillierte Skizze zum Aufbau des Geräts (2 Varianten) mehr beschrieben. Es wird lediglich gefordert, einen Heizblock aus Metall zu verwenden, in den man eine oder mehrere Glaskapillaren einbringen kann und der mit einem geeigneten Temperatursensor bzw. einem Thermometer ausgestattet ist. Somit gibt es keine weiteren Vorgaben mehr für den technischen Aufbau kommerziell verfügbarer Geräte.

Etabliert sind zwei Verfahren, die Messung in Transmission (A) und in Remission (B). Beide wurden in 2.2.60 noch ausführlich beschrieben:

A – Messung in Transmission: Siehe Abb. 2. Es wird ein heizbarer Metallblock (E) verwendet, in dem sich zwei Bohrungen befinden: Eine vertikale Bohrung nimmt die Kapillare (A) auf, die Temperatur des Heizblocks wird über ein Thermosensor (D) überwacht. Eine horizontale Bohrung wird für

die Messung verwendet und enthält an einem Ende die Lichtquelle (F) und am anderen Ende einen Photomultiplier oder eine Photodiode als Sensor (C). Diese Bohrung muss im unteren Bereich der Kapillare liegen und die eingefüllte Substanz erfassen. Das von der Kapillare reflektierte Licht muss über eine Korrektur der Basislinie eliminiert werden.

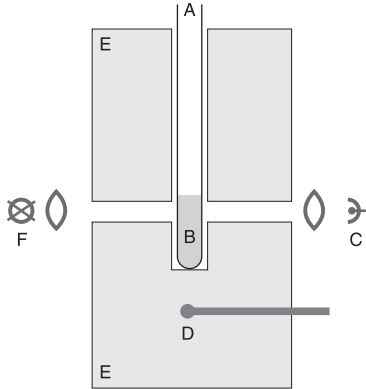


Abb. 2: Apparatur zur Verfolgung des Schmelzverhaltens, Messung in Transmission; Erläuterungen, siehe Text.

B – Messung in Remission: Siehe Abb. 3. Die in der Ph. Eur. (Stand 9.0) verwendete Bezeichnung „Lichtreflexion“ war nicht korrekt, da die Substanz nicht reflektieren, sondern nur diffus streuen kann. Es liegt folglich eine Remission vor. Es wird ein heizbarer Metallblock (E) verwendet, dessen Temperatur über einen Thermosensor (D) überwacht wird. In diesem Heizblock befindet sich eine vertikale Bohrung für die aufzunehmende Kapillare (A). Abgeschlossen wird die Apparatur an der Stelle, an der sich die Substanz befindet, durch eine transparente Platte (G). Über eine Lichtquelle (F) wird das untere Ende der Kapillare bestrahlt und das remittierte Licht von dem Sensor (C) in ein elektrisches Signal gewandelt, das vom Gerät ausgewertet wird. Das von der Kapillare reflektierte Licht muss über eine Korrektur der Basislinie eliminiert werden.

Auswertung (für die Methoden A und B): Betrachtet man einen – zugegebenermaßen sehr komplexen – Verlauf der Messung, bei der auch noch eine Phasenumwandlung stattfindet, dann ergibt sich z.B. die in Abb. 4 dargestellte Messkurve, in die die Auswertung (Ph. Eur. 9.0) eingezeichnet ist.

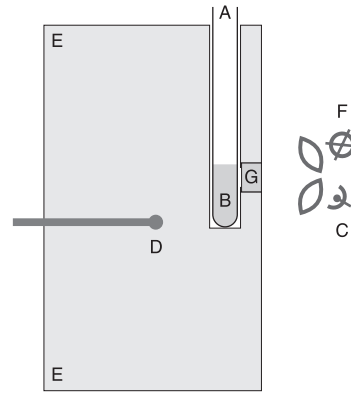


Abb. 3: Apparatur zur Verfolgung des Schmelzverhaltens, Messung in Remission; Erläuterungen, siehe Text.

Die Temperaturdifferenz ΔT ist bei den Messgeräten meistens einstellbar. Man erkennt, dass der Beginn des Schmelzens etwas zu hoch und das Ende des Schmelzens etwas zu tief angezeigt werden. Der systematische Fehler wird umso größer, je höher die Differenz ΔT gewählt wird.

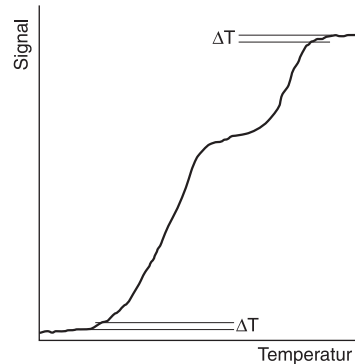


Abb. 4: Signal der Transmission oder Remission bei einer Substanz mit komplexem Schmelzverhalten bei einer Auswertung gemäß der Ph. Eur. 9.0

Die Ph. Eur. 9.0 bezeichnete den Punkt, an dem das Signal den Anfangswert überschreitet, als Beginn des Schmelzens und definiert den Punkt, an dem die Messkurve den endgültigen Wert erreicht, als Schmelzpunkt. Diese Bestimmung der Schmelztemperatur erscheint auf den ersten Blick validierbar, aber das Problem liegt in der verwendeten Software.

Eine andere Methode der Auswertung der Messkurve verwendet den Anfangswert und den End-

wert der Messkurve und wertet über die Tangenten im unteren und oberen Bereich der Messkurve aus (Abb. 5). Der systematische Fehler wird umso größer, je höher die Steigung der Tangente (slope sensitivity) gewählt wird.

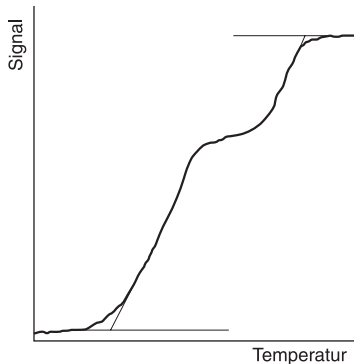


Abb. 5: Signal der Transmission oder Remission bei einer Substanz mit komplexem Schmelzverhalten und Auswertung über die Tangenten

Damit wird deutlich, dass auch die instrumentelle Methode zur Bestimmung der Schmelztemperatur eine Konventionsmethode ist und außer der Automatisierbarkeit keine Vorteile gegenüber den herkömmlichen Methoden bietet.

Systemeignung: Dieser Test ist nur eine Vereinfachung der sog. Kalibrierung (s.u.) und ist noch weniger aussagekräftig. Es wird die Bestimmung der Schmelztemperatur mit einer zertifizierten Referenzsubstanz vorgeschrieben (in der Ph. Eur. 9.0 war wenigstens noch eine Dreifachbestimmung gefordert). Es werden aber auch hier keinerlei Angaben zur Reproduzierbarkeit oder Richtigkeit gemacht. Es handelt sich also hier nur um eine Maßnahme zur Arbeitsbeschaffung, da keinerlei Grenzen definiert werden.

Qualifizierung/Kalibrierung des Geräts: Für die in regelmäßigen Abständen (ohne konkrete Angabe, was darunter zu verstehen ist) vorzunehmende Kalibrierung schreibt die Ph. Eur. die Bestimmung der Schmelztemperatur mit wenigstens zwei zertifizierten Referenzsubstanzen vor (in der Ph. Eur. 9.0 noch als Dreifachbestimmung). Die Auswahl der Referenzsubstanzen muss sich an dem Temperaturbereich orientieren, in dem mit der Apparatur gearbeitet werden soll. Nähere Angaben fehlen, es

wird lediglich darauf verwiesen, die Kalibrierung nach den Vorgaben des Geräteherstellers erfolgen soll. Zur Auswertung wird auf die European References Materials (ERM) Website verwiesen. Somit handelt es sich hier nicht um eine echte Kalibrierung, denn es wird keine Kalibrierfunktion ermittelt, vielmehr ausschließlich um Messungen und Berechnung der Mittelwerte. Es werden keinerlei Angaben zur Reproduzierbarkeit oder Richtigkeit gemacht. Es handelt sich also auch hier eher um eine Maßnahme zur Arbeitsbeschaffung, da keinerlei Grenzen definiert werden.

Es wird keine konkrete Vorgabe gemacht, welche Referenzsubstanzen zu verwenden sind. In der Ph. Eur. 9.0 fand sich noch ein unverbindlicher Hinweis auf die WHO-Referenzsubstanzen (vgl. Tab. 1). Verschiedene WHO-Referenzsubstanzen sind jedoch wegen mangelhafter Eigenschaften (Sublimation, Zersetzung beim Schmelzen etc.) kritisiert worden¹⁾. Da ihre Schmelzpunkte außerdem nur in einem Ringversuch ermittelt wurden, ist die erzielte Genauigkeit nicht besonders hoch. Daher sollte man zur Kalibrierung die in Tab. 2 aufgeführten Substanzen verwenden, deren Tripelpunkte physikalisch exakt bestimmt wurden. Der Tripelpunkt entspricht im Rahmen der Messgenauigkeit dem Schmelzpunkt bei Norm-Luftdruck.

Tab. 1: Klarschmelzpunkte von Referenzsubstanzen der WHO

	Klarschmelzpunkt in °C
Azobenzol	69
Vanillin	83
Benzil	96
Acetanilid	116
Phenacetin	136
Benzanilid	165
Sulfanilamid	166
Salophen	192
Sulfapyridin	193
Dicyandiamid	210
Saccharin	229
Coffein	237
Phenolphthalein	263

Tab. 2: Tripelpunkte von Referenzsubstanzen

	Tripelpunkt in °C
4-Nitrotoluol	51,54
Naphthalin	80,27
Phenanthren	99,90
Benzoesäure	122,35
Adipinsäure	151,42
Anissäure	182,98
2-Chloranthrachinon	209,03
Carbazol	245,34
Anthrachinon	284,59

Im Handel werden von diversen Geräteherstellern und Chemikalienlieferanten (WEPA, Sigma-Aldrich, LCG Standards) zertifizierte Schmelzpunkt-Referenzsubstanzen angeboten.

Sonstiges: Eine Mustervorlage für Kalibrieranweisung/Kalibrierprotokoll kann man kostenlos von der ZL-Homepage (www.zentrallabor.com) herunterladen. Ein einstündiges, kostenloses Webinar „Gute Schmelzpunktpraxis“ bietet die Firma Mettler Toledo auf ihrer Website an⁹⁾.

F. Bracher, S. Ebel/Br

2.2 Methoden
der Physik

Literatur

1) J. Büchi, C. Hasler. Pharm. Acta Helv. 48, 639 (1973).
2) J. Büchi, C. Hasler. Pharm. Acta Helv. 49, 47 (1974).
3) J. Büchi, C. Hasler. Pharm. Acta Helv. 49, 57 (1974).
4) J. Büchi, C. Hasler. Pharm. Acta Helv. 49, 102 (1974).
5) S. Ebel, in: *Offizinpharmazie*, Hrsg. H. Morck, H. Liekfeld, L. Schneider, Bd. 2, S. 16, Thieme, Stuttgart

1980. 6) V. G. Colarusso, M. A. Semon, Anal. Chem. 40, 1521 (1968). 7) L. Crovini, P. Marcarino, G. Milazzo, Anal. Chem. 53, 681 (1981). 8) H. Hilbck, Chem. Labor Betr. 30, 235 (1979). 9) <https://www.mt.com/de/de/home/library/on-demand-webinars/lab-analytical-instruments/good-melting-point-practice.html> (Download 9.1.2018).

Angelica-dahurica-Wurzel

Angelicae dahuricae radix

Allgemeine Angaben

In der Ph. Eur. 9.3 wurde die makroskopische und mikroskopische Identitätsprüfung textlich überarbeitet und die mikroskopische Identitätsprüfung B um eine Abbildung ergänzt.

Es handelt sich um eine Droge der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM-Droge); siehe die Liste 5.22 der Ph. Eur.

Die Ph. Eur. beschreibt auch die TCM-Drogen **Angelica-pubescens-Wurzel** und **Angelica-sinensis-Wurzel**; siehe auch die zugehörigen Kommentare.

Definition

Stammpflanze^{1,2}: Nach der Ph. Eur. ist nur *Angelica dahurica* (Hoffm.) Benth. et Hook.f. ex Franch. et Sav. (Familie Apiaceae) als Stammpflanze zugelassen. Im Chinesischen Arzneibuch³ wird als Stammpflanze zusätzlich die Varietät *A. dahurica* var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan geführt.

Der Sibirische Engelwurz, *Angelica dahurica*, ist ein 1 bis 2,5 m hoher Doldenblütler mit 2 bis 8 cm dicken, gerippten, oben fein behaarten Stängeln. Die basalen Fiederblätter sind 30 bis 50 × 25 bis 40 cm groß und lang gestielt mit länglich aufgeblasener Blattscheide. Die einzelnen, sitzenden Fiederblättchen sind länglich-elliptisch bis lanzettlich. Die oberen Blätter sind reduziert und weisen sackförmig aufgeblasene Scheiden auf. Die im Durchmesser 10 bis 30 cm großen Doppeldolden sind weißblütig und tragen im August/September kleine, rundliche Früchte. Blütezeit ist Juli/August. Die Fruchtknoten und Früchte von *A. dahurica* sind kahl, demgegenüber weisen diese Organe bei der Varietät *formosana*, die im Chinesischen Arzneibuch³ als weitere Stammpflanze zugelassen ist, eine feine Behaarung auf. *A. dahurica* wächst an Waldrändern, in Tälern und an Bachläufen (500 bis

1000 m) in den chinesischen Provinzen Hebei, Heilongjiang, Jilin, Liaoning, Shaanxi sowie in Japan, Korea und Russland (Sibirien), die var. *formosana* kommt in Taiwan vor.

Droge¹⁻³: Die „Flora of China“ beschreibt die Wurzel von *A. dahurica* als zylindrisch, konisch zulaufend, braun, und 3 bis 5 cm dick. Laut Ph. Eur. darf bei der Droge der Wurzeldurchmesser jedoch nur 1,2 bis 3,1 cm betragen. Sie werden nach dem Sommer, wenn die Blätter gelb geworden sind, geerntet, von anhängender Erde befreit, kurz eingeweicht, geschnitten und unter milden Bedingungen getrocknet.

Der Geruch der Droge ist stark aromatisch, der Geschmack scharf und schwach bitter.

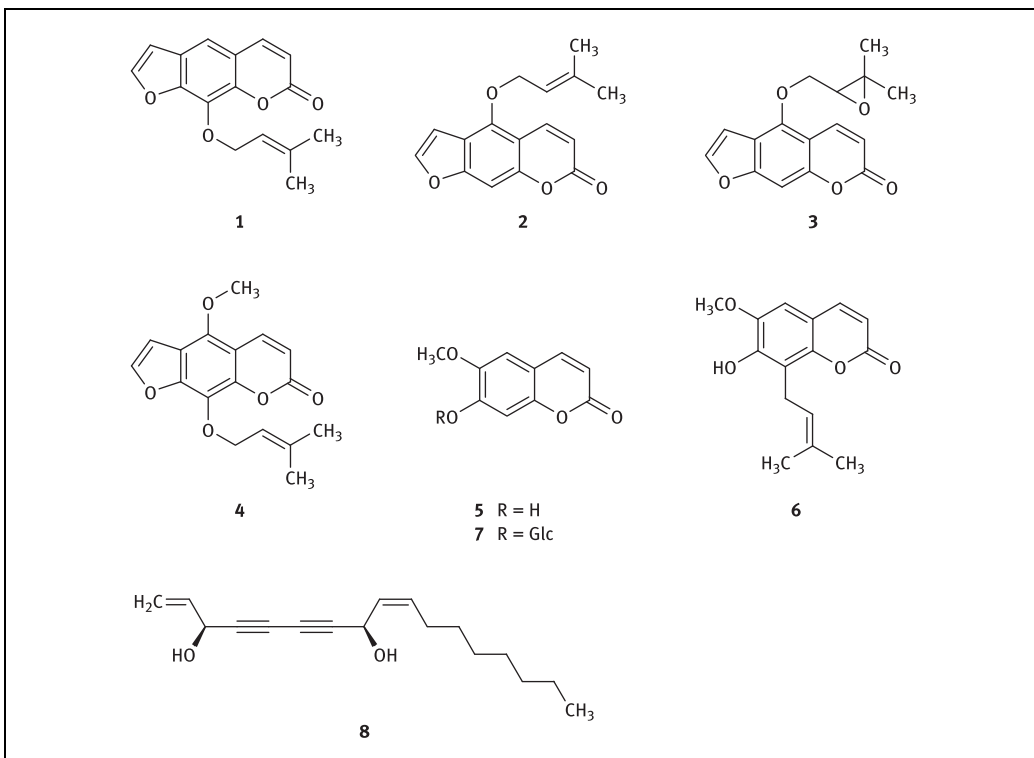
Andere Drogennamen: *Angelica dahurica* root (engl.), Baizhi (chin.)

Inhaltsstoffe^{2,4}: Die dominierenden Inhaltsstoffe der Wurzel gehören zur Gruppe der linearen Furocumarine, hauptsächlich Imperatorin (1), Isoimperatorin (2), Oxypeucedanin (3) und Phellopterin (4), die sich alle vom Psoralen ableiten. Weitere, in der Droge in geringerer Menge enthaltene Furocumarine sind Alloimperatorin, Oxypeucedaninhydrat, Xanthotoxin, Xanthotoxol, Byakangelicol, Bergapten, Cnidilin und auch solche mit hydrophoben Seitenketten, die sog. Andafocumarine⁵. Auch kommen Furocumarinykoside vor, z. B. Nodakenin, daneben das dimere Furocumarin Dahuribiscoumarin⁶ und das Pyranocoumarin Hydroxydecursinol⁶. Außerdem sind „einfache“ Cumarine nachgewiesen worden, u. a. Cumarin, Scopoletin (5), Cedrelopsin (6) sowie einige Cumarinykoside, u. a. Scopolin (7) und Skimmin. Eine koreanische Arbeitsgruppe (englische Zusammenfassung, hier nicht zitiert) konnte zeigen, dass der Gehalt an Imperatorin in Seitenwurzeln höher ist als in der Hauptwurzel. Beim Vergleich von

Wurzelrinde und Zentralzylinder wurde ein höherer Imperatoringehalt in der Wurzelrinde nachgewiesen.

Die Droge enthält außerdem Polyacetylene (Polyine), insbesondere das Falcarindiol (**8**), verschiedene Lactone, ungesättigte Fettsäuren sowie die Sterole Stigmasterol und Sitosterol²⁾. In einer neueren chinesischsprachigen Publikation (englische

Zusammenfassung, hier nicht zitiert) wird zusätzlich Daucosterol aufgeführt. Weiterhin wurden verschiedene Polysaccharidfraktionen isoliert, die hauptsächlich aus den Neutralzuckern Arabinose, Galactose und Glucose bestehen⁷⁾. Auch ätherisches Öl mit der Hauptkomponente α -Pinen wurde aus der Droge gewonnen⁸⁾.



Prüfung auf Identität

C. Für die Identität der Droge werden die DC-Platten der Reinheitsprüfung „Andere offizielle Arten der Gattungen *Angelica*, *Levisticum* und *Ligusticum*“ ausgewertet. Die lipophilen Inhaltsstoffe der Droge werden mit Heptan extrahiert und auf einer Hochleistungs-Kieselgelplatte (HPTLC, Korngröße 2 bis 10 μm , mit Fluoreszenzindikator) mit einem relativ lipophilen Fließmittel getrennt. Als Referenzsubstanzen werden Imperatorin (**1**), Z-Ligustilid und Osthol aufgetragen, wobei Imperatorin als mengenmäßig stärkstes Furocumarin in der

Wurzel von *A. dahurica* zur Identifizierung der Droge herangezogen wird. Z-Ligustilid und Osthol sind nur für die Reinheitsprüfung wichtig (siehe unter „Prüfung auf Reinheit“).

Die DC-Platte wird nacheinander unter dem UV-Licht von 365 nm (Nachweis A) und 254 nm (Nachweis B) betrachtet, danach mit 10%iger Schwefelsäure besprüht, erhitzt und im Tageslicht ausgewertet (Nachweis C). Bei allen drei Nachweisen wird der DC-Fingerprint der Droge beurteilt, der in getrennten tabellarischen Abbildungen dargestellt ist. Zugeordnet wird jeweils Imperatorin (**1**). Unter dem UV-Licht von 365 nm erkennt man die Fluoreszenz

der Cumarine und der Furocumarine, unter dem UV-Licht von 254 nm deren fluoreszenzmindernde Eigenschaft. Der Nachweis C stellt eine unspezifische Farbreaktion mit Schwefelsäure dar, die sich formelmäßig nicht fassen lässt. Damit werden andere lipophile Inhaltsstoffe der Droge detektiert, die sich ebenfalls im Heptanextrakt befinden. Es wird dadurch deutlich, dass die Imperatorin-Zone in der Untersuchungslösung noch von anderen Inhaltsstoffen der Droge überlagert wird, die mit der Schwefelsäure empfindlicher reagieren und eine gelbe und zwei violette Zonen bilden. Imperatorin färbt sich mit Schwefelsäure grau an. Es wird bei allen drei Nachweisen darauf hingewiesen, dass weitere Zonen im Chromatogramm der Untersuchungslösung vorhanden sein können.

Andere Identitätsprüfungen: In Lit.²⁾ ist eine sehr ähnliche DC-Methode zur Erstellung eines DC-Fingerprints beschrieben (mit Abbildungen). Die Extraktion erfolgt hier mit *n*-Hexan, das Fließmittel ist identisch. Als Referenzsubstanzen werden Isoimperatorin, Imperatorin, Linolsäure und Falcarindiol eingesetzt; die Detektion erfolgt ebenfalls im UV-Licht bei 254 und 365 nm, besprüht wird in Abweichung vom Arzneibuch mit Anisaldehyd-Reagenz (Anisaldehyd-Schwefelsäure). Dies ist ein Universalreagenz, das zum Nachweis von Terpenen dient (z.B. ätherische Öle, Saponine), mit dem aber auch andere organische Substanzen reagieren. Die Farbbildung ist deutlich stärker ausgeprägt (Triphenylmethanfarbstoffe) als beim Besprühen mit Schwefelsäure wie in der Ph. Eur. vorgeschrieben. Damit kann Falcarindiol im DC der Droge sichtbar gemacht werden. Nach Lit.³⁾ wird der Extrakt mit Diethylether hergestellt.

Der Hexanextrakt kann auch für eine HPLC-Fingerprint-Analyse verwendet werden²⁾ (RP-18-Säule, Gradientensystem Acetonitril/Wasser; Detektion bei 210 nm). Hiermit erscheinen 11 Peaks, wobei Imperatorin (1), Isoimperatorin (2), Phellopterin (4) und Falcarindiol (8) als Hauptpeaks identifiziert werden können.

Prüfung auf Reinheit

Andere offizinelle Arten der Gattungen *Angelica*, *Levisticum* und *Ligusticum*: Diese DC-Prüfung wird durchgeführt, um andere offizinelle An-

gelica-Arten (*A. pubescens*, *A. sinensis*, *A. archangelica*) sowie Liebstöckel (*Levisticum*) und Mutterwurz (*Ligusticum*), alle zur Familie der Apiaceae gehörig und mit ähnlichen Wurzeln ausgestattet. Dies kann zu Verwechslungen führen, auch Verfälschungen können nicht ausgeschlossen werden. Z-Ligustilid dient als Markersubstanz für die Wurzeln der Gattungen *Levisticum* und *Ligusticum*^{9, 10)}. Auch die Wurzel von *Angelica sinensis*, einer weiteren im Chinesischen Arzneibuch³⁾ offizinellen Droge (chinesisch: Danggui), enthält Ligustilid¹¹⁾. Osthol ist Hauptinhaltsstoff der Wurzel droge von *A. pubescens*¹²⁾ (chinesisch Duhuo) und kommt in der Wurzel von *A. dahurica* nur in geringer Konzentration vor¹³⁾; siehe auch die Kommentare zu **Liebstöckelwurzel**, **Angelica-pubescens-Wurzel** und **Angelica-sinensis-Wurzel** (alle Ph. Eur.).

Bei der Detektion im UV-Licht bei 365 nm (Nachweis A) erscheinen die drei Referenzsubstanzen als fluoreszierende Zonen, Ligustilid darf im DC der Untersuchungslösung nicht nachweisbar sein (s.o.). Die Auswertung der DC-Platte unter UV-Licht von 254 nm (Nachweis B) soll einerseits die Abwesenheit von Ligustilid bestätigen (keine Fluoreszenzminderung) und andererseits nachweisen, dass Osthol nur in geringer Konzentration in der Droge enthalten ist. Im DC der Untersuchungslösung darf deshalb auf der Höhe von Osthol keine fluoreszenzmindernde Zonen zu erkennen sein, der Gehalt an Osthol in der Droge muss unter der Nachweisgrenze liegen, was durch den Nachweis C (Schwefelsäure) nochmals bestätigt werden muss; auch hier darf keine gefärbte Zone auf der Höhe des Osthols zu erkennen sein. Die in Lit.²⁾ beschriebene DC (mit Abbildung) lässt sich auch für die Unterscheidung zwischen der Wurzel droge von *A. dahurica* und denen der anderen in der Ph. Eur. offizinellen Wurzel drogen der Gattung *Angelica* (*A. pubescens* und *A. sinensis*) heranziehen.

Gehaltsbestimmung

Die quantitative Bestimmung zielt auf den Gehalt an Imperatorin (1), das mengenmäßig stärkste Furocumarin in der Droge. Die Ph. Eur. fordert ebenso wie das Chinesische Arzneibuch³⁾ einen Mindestgehalt an Imperatorin von 0,08 %, bezogen auf die getrocknete Droge. Der methanolische Extrakt

wird auf einer RP-18-Säule mit einem Wasser-Acetonitril-Gradienten getrennt und im UV-Licht bei 210 nm (Endabsorption, unspezifisch) detektiert. Es werden zwei Referenzlösungen verwendet: Referenzlösung a mit Imperatorin und Referenzlösung b mit einem Extrakt der Original-Vergleichsdroge „*Angelica-dahurica*-Wurzel HRS“. Imperatorin, das quantifiziert werden soll, wird im Chromatogramm mit Hilfe der Referenzlösung a identifiziert. Die Referenzlösung b dient zur Identifizierung von Phellopterin, dessen Identität gebraucht wird, um die Auflösung zwischen Imperatorin und Phellopterin zu berechnen und damit die Trennfähigkeit der Säule zu überprüfen (Auflösung 1,5; entspricht Basislinientrennung).

Die Berechnung des Gehalts an Imperatorin erfolgt durch Peakflächenvergleich; der Faktor 10 im Nenner ergibt sich aus der Tatsache, dass die Referenzlösung a im Vergleich zur Untersuchungslösung um das 10fache stärker verdünnt ist.

Andere Bestimmungsmethoden: Wie unter „Andere Identitätsprüfungen“ bereits erwähnt, wird in Lit.²⁾ eine sehr ähnliche HPLC durchgeführt, die eine gute Trennung von Imperatorin und Phellopterin ermöglicht und die bei zusätzlicher Verwendung entsprechender Referenzlösungen auch quantitativ ausgewertet werden könnte. Das Chinesi-

sche Arzneibuch³⁾ lässt die Droge mit Methanol/Wasser (55:45) eluieren und detektiert im langwelligen UV-Licht bei 300 nm.

In der Chinesisch- und Koreanisch-sprachigen Literatur sind zur Bestimmung verschiedener Cumarine mehrere Publikationen zu finden. Da diese nicht zugänglich sind, werden hier nur englischsprachige Publikationen zitiert. In Lit.¹³⁾ werden 11 verschiedene Cumarine der Droge simultan mittels einer HPLC-Electrospray-Ionisierungs-Massenspektrometrie (HPLC/ESI-MS) quantifiziert. Die Trennung erfolgt isokratisch auf einer RP18-Phase mit einem Elutionsmittel aus Methanol und 0,1 % Ameisensäure (75+25). Bei Anwendung dieser Methode weisen jedoch 6 der 12 untersuchten Proben von *Angelica-dahurica*-Wurzel einen Imperatoringehalt zwischen 0,04 und 0,06 % auf, der unter dem im Ph. Eur. geforderten Mindestgehalt von 0,08 % liegt.

Mittels HPLC/ESI-MS ist eine Quantifizierung zahlreicher Cumarine auch in Rattenplasma¹⁴, -urin und -galle möglich¹⁵⁾. Weitere Möglichkeiten zur Quantifizierung verschiedener Cumarine bieten verschiedene Varianten der CE^{16, 17)} oder die superkritische Flüssigchromatographie (SFC)¹⁸⁾.

B. Classen/St-B

Pharmakologische Eigenschaften¹⁹⁻²¹⁾

Verwendung: *Angelica-dahurica*-Wurzel ist eine Droge der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM), die neben ätherischem Öl Cumarine und Furanocumarine wie Imperatorin und Phellopterin enthält. Der Wurzel werden antipyretische, analgetische, antibakterielle, karminative, diaphoretische und allgemein stimulierende Wirkungen zugeschrieben. Die TCM setzt *Angelica-dahurica*-Wurzel u.a. bei Anämie, Darmträgheit, Kopfschmerzen, Sinusitis und Menstruationsbeschwerden ein. Die Anwendung in der Volksmedizin erfolgt bei Kopf- und Zahnschmerzen, Entzündungen, Rhinitis, Obstipation, Hautausschlägen und Unruhezuständen. Das in der Droge enthaltene Byakangelikol soll weiterhin Koronargefäßerweiternde Wirkungen besitzen. Angelicotoxin wirkt zentral stimulierend und erregt das Vasomo-

torenzentrum. Es erhöht die Atemfrequenz und den Blutdruck, senkt den Puls, verstärkt die Speichelsekretion und induziert Schwitzen und Erbrechen. In hohen Dosierungen kann es Krämpfe und Lähmungen hervorrufen. Furanocumarine sind phototoxisch und bilden DNA-Addukte.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit von *Angelica-dahurica*-Wurzel liegen bislang nicht vor.

Dosierung: Die Tagesdosis liegt bei 4,5 g getrockneter Wurzel Droge.

Kontraindikationen: *Angelica-dahurica*-Wurzel sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

M. Neubeck/Mu

Literatur

- 1) Flora of China, Vol. 14, S. 169; *Angelica dahurica* (www.efloras.org).
- 2) Wagner/Bauer, Bd. 1, S. 381–390.
- 3) Stöger, Bd. 1 (2016).
- 4) Tang/Eisenbrand, Bd. 1, S. 127–138.
- 5) Wei Wei et al., *Phytochemistry* 123, 58–68 (2016).
- 6) Gai-Gai Deng et al., *Fitoterapia* 101, 194–200 (2015).
- 7) Shi-Fang Xu et al., *Chem. Biodiversity* 8, 1121 (2011).
- 8) N. Tabanca et al., *J. Agric. Food Chem.* 62, 8848–8857 (2014).
- 9) A. Léon et al., *Nat. Prod. Res.* 25, 1234–1242 (2011).
- 10) S. Segebrecht, H. Schilcher, *Planta Med.* 55, 572–573 (1989).
- 11) S. C. Lao et al., *Anal. Chim. Acta* 526, 131–137 (2004).
- 12) Tang/Eisenbrand Bd. 1, S. 139–152.
- 13) X. Zheng et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.* 51, 599–605 (2010).
- 14) Ai-Hong Zhao et al., *Phytomedicine* 23, 1029–1036 (2016).
- 15) H. L. Huo et al., *Acta Chromatogr.* 25, 201–219 (2013).
- 16) Y. Chen et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.* 41, 105–116 (2006).
- 17) H. Zhu et al., *Asian J. Chem.* 23, 3893–3897 (2011).
- 18) I. Pfeifer et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.* 129, 246–251 (2016).
- 19) B. Van Wyk, C. Wink, M. Wink, *Handbuch der Arzneipflanzen*, 3. Aufl., S. 55 u. 438, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 2015.
- 20) H. Wagner, *Arzneidrogen und ihre Inhaltsstoffe*, 6. Aufl., Bd. 2, S. 427, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1999.
- 21) A. Köfers, Y. Sun, *Traditionelle Chinesische Medizin*, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 2009.

Aceclofenac

Aceclofenacum

A

Allgemeine Angaben

Aceclofenac (**4**) ist auch in der BP, nicht aber in der USP aufgeführt.

Im Nachtrag 9.3 wurden Änderungen bei der Reinheitsprüfung auf verwandte Substanzen vorgenommen.

CAS-Nr.: 89796–99–6

PubChem-Nr.: CID 71771

Darstellung: Das substituierte Diphenylamin Diclofenac (**1**, Verunreinigung A), dessen Synthesen in mehreren Patenten niedergelegt sind^{1–3)} (siehe auch den Kommentar zu **Diclofenac-Natrium**, Ph. Eur.), wird mit Bromessigsäurebenzylester (**2**) in Gegenwart von Kaliumcarbonat in *N,N*-Dimethylformamid zu dem zweifachen Ester **3** (F) umgesetzt, dessen Benzylgruppe hydrogenolytisch über Palladium zu Aceclofenac (**4**) abgespalten wird^{4, 5)}.

Stabilität/Lagerung: In fester Form und bei sachgemäßer Lagerung (trocken, luftdicht verschlossen

und lichtgeschützt bei einer Temperatur von nicht über 8 °C) ist Aceclofenac (**4**) über Jahre stabil. Untersuchungen über die Photolyse und In-vitro-Phototoxizität⁶⁾ sowie photometrische und densitometrische Methoden zur Stabilitätsbestimmung^{7, 8)} sind beschrieben.

Die Ph. Eur. schreibt Lagerung unter Lichtschutz vor. In wässriger Lösung findet bei einem pH über 4 Hydrolyse statt.

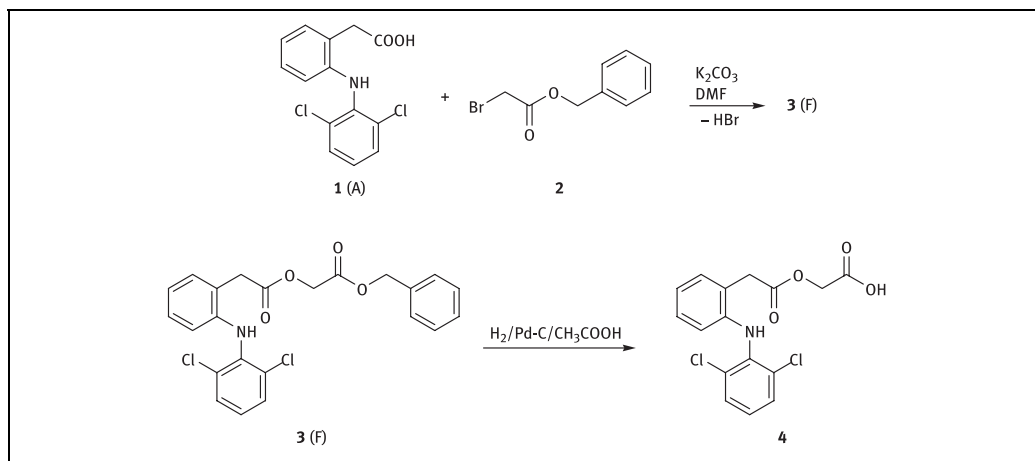
Eigenschaften

Aceclofenac (**4**) bildet ein fast weißes, kristallines und geruchloses Pulver mit einer Schmelztemperatur von 149 bis 150 °C (Kristalle aus Cyclohexan).

Aceclofenac ist praktisch unlöslich in Wasser, leicht löslich in Aceton und DMF, löslich in Ethanol und Methanol.

Prüfung auf Identität

A. Vgl. Abb. 1. Bei einer Einwaage von 50,0 mg muss die spezifische Absorption im Maximum bei 275 nm zwischen 320 und 350 liegen.



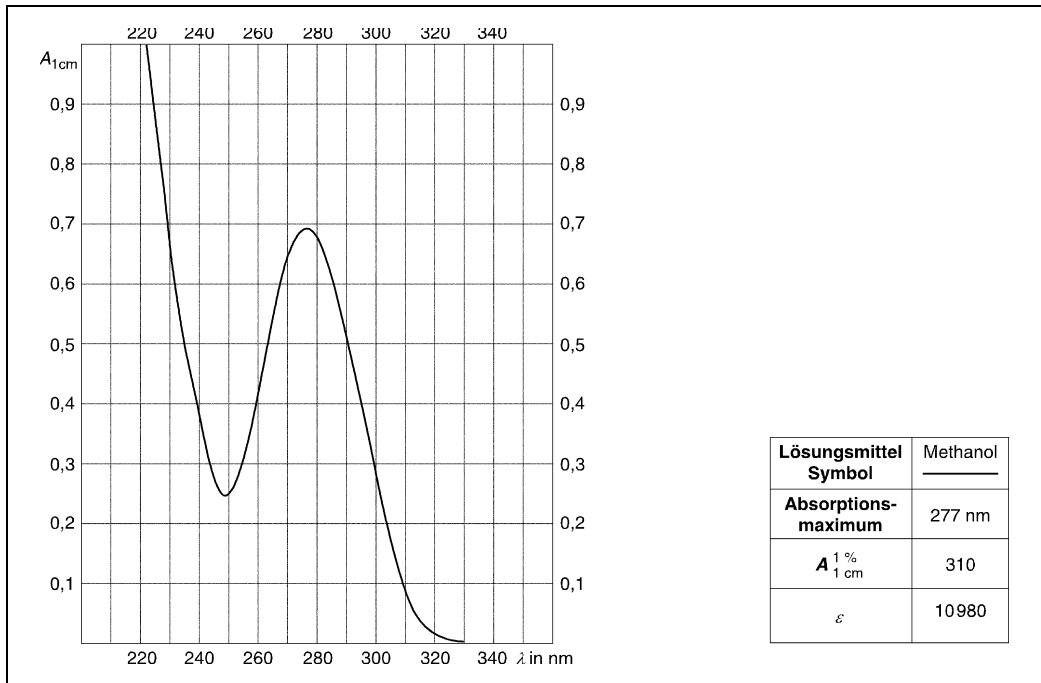


Abb. 1: UV-Spektrum von Aceclofenac ($c = 2,24 \text{ mg/100 ml}$)

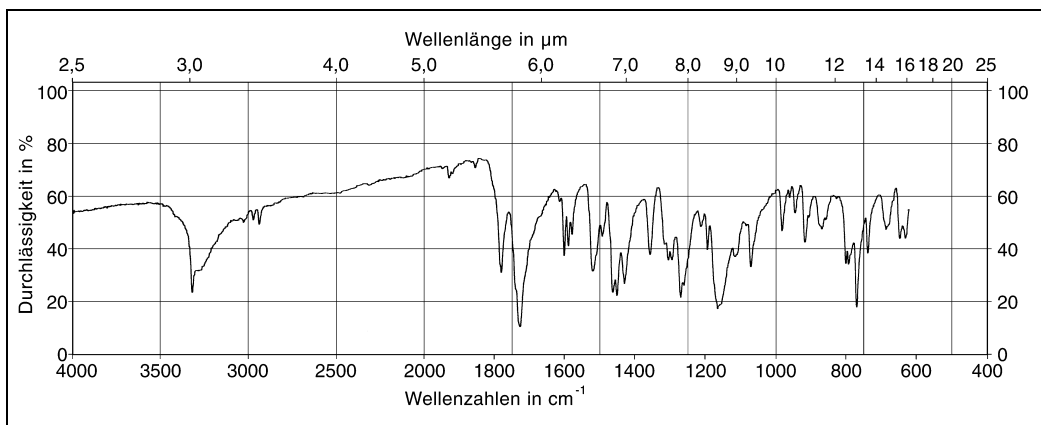
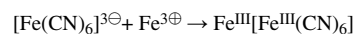


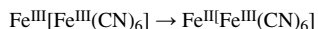
Abb. 2: IR-Spektrum von Aceclofenac in KBr (1,8 mg in 190 mg)

B. Vgl. Abb. 2. Die Ph. Eur. schreibt einen Vergleich mit dem Aceclofenac-Referenzspektrum der Ph. Eur. vor. Grundsätzlich ist die gleiche Aufnahmetechnik wie beim Referenzspektrum anzuwenden.

C. Methode nach M. Pesez und J. Bartos⁹⁾; Kaliumhexacyanoferrat(III) gibt mit Eisen(III)-Ionen eine braune Lösung, die zum Nachweis von Reduktionsmitteln verwendet wird:



Säuert man die Lösung in Gegenwart eines durch Eisen(III) oxidierbaren Stoffes an, so kommt es zur Bildung von Eisen(II)-Ionen und damit zur Bildung von Berliner Blau¹⁰⁾:



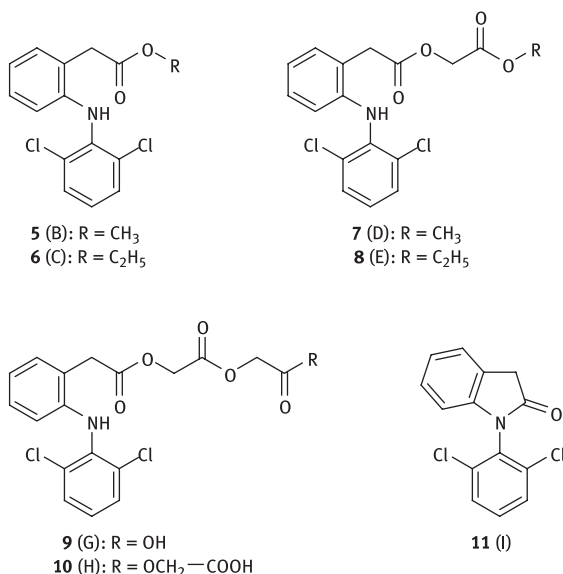
Aceclofenac könnte hierbei zu einem farblosen Biphenylderivat oxidiert werden.

Prüfung auf Reinheit

Verwandte Substanzen: Die Untersuchung wird durch HPLC in Form einer Gradientenelution an octadecylsilyliertem, nachsilanisiertem Kieselgel durchgeführt (Reagenz 1 115 400). Die Systemeignung wird anhand der Referenzlösung c überprüft. Dabei muss die Auflösung zwischen Diclofenac (**1**, A) und Aceclofenac (**4**) mindestens 5,0 betragen. Die Transparenzliste führt neun spezifizierte Verunreinigungen A (**1**) bis I (**11**). Andere mögliche Verunreinigungen, die als Zwischen- oder Nebenprodukte der Synthese oder als Abbauprodukte aus Diclofenac entstehen könnten, werden nicht genannt. Diclofenac (**1**, A) ist ein Edukt der Synthese, Aceclofenac-Benzylester (**3**, F) ein Synthesezwischenprodukt und das Indolderivat **11** (I) ein Zwischenprodukt bei einer Synthese von Diclo-

fenac, Letztere ist identisch mit der Verunreinigung A bei **Diclofenac-Natrium** (Ph. Eur.; siehe den zugehörigen Kommentar) und wird in der Referenzlösung g eingesetzt. Die Ph. Eur. 9.3 lässt zur Identifizierung der Verunreinigungen B (**5**), C (**6**), D (**7**), E (**8**) und G (**9**) die neue Referenzlösung h, für F (**3**) Referenzlösung d und für H (**10**) Referenzlösung e verwenden. Für alle Verunreinigungen ist die relative Retentionszeit, bezogen auf Aceclofenac, angegeben. Die Verunreinigungen A bis G sind auf jeweils 0,2 % begrenzt, die Verunreinigungen H und I jeweils auf 0,15 %, alle weiteren, nicht näher bezeichneten Verunreinigungen auf jeweils 0,10 %. Die Summe aller Verunreinigungen darf nicht mehr als 0,7 % betragen. Verunreinigungen von weniger als 0,05 % werden nicht berücksichtigt. Zur Festlegung dieser Begrenzungen werden Chromatogramme der Referenzlösung f herangezogen, für Verunreinigung I (**11**) Referenzlösung g.

Trocknungsverlust: Obwohl die Substanz keine Sublimation zeigt, sollten die Trocknungsbedingungen (103 bis 107 °C) eingehalten werden. Erfasst wird eventuell enthaltenes Wasser oder Restlösungsmittel.



Gehaltsbestimmung

Die Säure wird in methanolischer Lösung mit 0,1 M-Natronlauge titriert und der Endpunkt potentiometrisch bestimmt. Die Methode ist gut reproduzierbar, der Variationskoeffizient beträgt etwa 0,3 %.

Andere Bestimmungsmethoden: Über eine voltametrische Bestimmung von Aceclofenac (**4**) in Tabletten¹¹⁾ sowie eine kolorimetrische und zwei HPLC-Bestimmungen in Arzneiformen wird berichtet¹²⁾. Eine HPLC-Bestimmung neben Diclofenac¹³⁾ und drei Metaboliten^{14, 15)} in Plasma ist beschrieben. Die Substanz ist neben Etodolac spektrophotometrisch und fluorimetrisch bestimmt

worden¹⁶⁾. Das polarographische Verhalten von Aceclofenac, Tenoxicam und Droxicam in einer Methanol-Wasser-Mischung¹⁷⁾ sowie die Trennung der Substanz von Diclofenac in Plasma mittels CE¹⁸⁾ ist untersucht worden.

Metabolisierung

Siehe auch unter „Pharmakologische Eigenschaften, Pharmakokinetik“. Als Hauptmetabolit entsteht 4'-Hydroxy-Aceclofenac²²⁾. In geringen Mengen (< 5%) werden Diclofenac und 4'-Hydroxy-Diclofenac gebildet²²⁾.

D. Heber/Schi

Pharmakologische Eigenschaften^{23, 24)}

Pharmakodynamik²⁰⁾: Aceclofenac ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAID) mit anti-phlogistischer und analgetischer Wirkung. Bei dem Phenylessigsäurederivat handelt es sich um einen Essigsäureester von Diclofenac. Aceclofenac ist aber kein typisches Prodrug. Die Wirkung von Aceclofenac soll hauptsächlich durch eine Verminderung proinflammatorischer Prostaglandine über eine Hemmung der Synthese von Interleukin-1 β zustande kommen. In therapeutischen Dosen ist der Arzneistoff nur ein schwacher Cyclooxygenase-Inhibitor. Im Vergleich zu anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika soll Aceclofenac besser verträglich sein^{20, 21)}.

Pharmakokinetik²¹⁾: Aceclofenac wird rasch und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 1 bis 3 h erreicht. Die Substanz bindet zu über 99,7 % an Plasmaproteine. In der Synovialflüssigkeit werden etwa 60 % der Konzentration im Plasma erreicht²²⁾. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,45 l/kg Körpergewicht. Beim Abbau über das Cytochrom-P450-System (CYP2C9) entsteht als Hauptmetabolit das pharmakologisch nur wenig aktive 4-Hydroxy-Aceclofenac. Andere Metaboliten, zu denen auch Diclofenac gehört, machen weniger als 5 % der verabreichten Dosis aus²⁰⁾. Zwei Drittel der Dosis werden im Urin ausgeschieden, hauptsächlich als Hydroxy-Metaboliten. Die Eli-

minationshalbwertszeit beträgt im Durchschnitt 4 h.

Zur Pharmakokinetik von Aceclofenac in Ratten siehe Lit.¹⁹⁾.

Indikationen: Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei aktivierter Arthrose, rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthrititis), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)

Dosierung: 2-mal täglich 100 mg; bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörungen sollte die Dosis auf 2-mal täglich 50 mg vermindert werden. Bei leichter Niereninsuffizienz ist eine Anpassung der Dosis nicht erforderlich, eine ärztliche Überwachung sollte jedoch erfolgen.

Intoxikation: Nach einer Überdosierung können Symptome wie gastrointestinale Reizungen, Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Hypotonie, Nierenversagen, Krämpfe und Atemdepression auftreten.

Therapie: Neben resorptionsverhindernden Maßnahmen sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen, z.B. durch die Gabe von Antazida. Forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind wegen der starken Proteinbindung von Aceclofenac wenig erfolgversprechend.

Nebenwirkungen: Übliche unerwünschte Wirkungen wie bei anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika, jedoch bessere gastrointestinale Verträglichkeit in klinischen Studien

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen Aceclofenac, Unverträglichkeit von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika, die sich in Form von Asthmaanfällen, Urtikaria oder akuter Rhinitis geäußert hat; Ulcera ventriculi oder duodeni, erhöhte Blutungsneigung, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie schwere Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Hypertonie oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist erhöhte Vorsicht geboten.

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

Interaktionen^{22, 25)}: Da Aceclofenac über CYP2C9 metabolisiert wird, sind Wechselwirkungen mit Phenytoin, Digoxin, Cimetidin, Tolbutamid, Phenylbutazon, Amiodaron, Miconazol und Sulfaphenazol möglich. Daneben besteht wie bei anderen nichtsteroidalen Antirheumatika das Risiko von Interaktionen mit Arzneistoffen, die aktiv renal eliminiert werden, z.B. Methotrexat und Lithium. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Aceclofenac kann es zu Wechselwirkungen mit anderen Substanzen mit ebenfalls hoher Bindung kommen. Außerdem ist die Nephrotoxizität von Ciclosporin und Tacrolimus erhöht. Wie bei anderen nichtsteroidalen Antirheumatika ist die Kombination mit oralen Antikoagulanzen aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr zu vermeiden. Bei Kombination mit Glucocorticoiden besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Ulzera. Die diuretische Wirkung von Furosemid und Bumetanid sowie von Thiazid-Diuretika kann abgeschwächt sein. NSAIDs wie Aceclofenac können die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln herabsetzen. Die Gefahr einer akuten Niereninsuffizienz, die gewöhnlich reversibel ist, kann bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sein, wenn ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit Aceclofenac kombiniert werden. Infolge der Wirkung auf den Blutzucker kann eine Anpassung der diabetischen Medikation notwendig werden. Bei Kombination mit Kalium-sparenden Diuretika sollte eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels erfolgen. Das Risiko einer hämatologischen Toxizität ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Aceclofenac mit Zidovudin erhöht.

Schwangerschaft und Stillzeit: Daten zur Anwendung von Aceclofenac während der Schwangerschaft liegen nicht vor. Wie bei anderen Antiphlogistika ist die Anwendung im dritten Trimenon der Schwangerschaft aufgrund negativer Auswirkungen auf den Fetus sowie der Hemmung der Wehentätigkeit und Verzögerung des Geburtsvorgangs zu vermeiden. Im ersten und zweiten Trimenon ist die Anwendung nach strenger Indikationsstellung vertretbar.

Es ist nicht bekannt, ob Aceclofenac in die Muttermilch übergeht. Eine allenfalls kurzfristige Anwendung während der Stillzeit sollte nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Besondere Hinweise: Patienten mit Magen-Darm-Erkrankungen, leichten bis mittelschweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz sowie ältere Patienten und Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf zerebrovaskuläre Blutungen, systemischen Lupus erythematodes, Porphyrie, Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen sollten mit Vorsicht und unter strenger ärztlicher Kontrolle behandelt werden. Bei Langzeitbehandlung sollten vorsorglich regelmäßig das Blutbild sowie die Leber- und Nierenfunktion kontrolliert werden.

Bewertung: Aceclofenac ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAID) mit antiphlogistischer und analgetischer Wirkung. Bei dem Phenylessigsäurederivat handelt es sich um einen Essigsäureester von Diclofenac. Im Gegensatz zu diesem ist Aceclofenac in therapeutischen Dosen jedoch nur ein schwacher Cyclooxygenase-Inhibitor. Die antiphlogistische Wirkung von Aceclofenac ist vergleichbar mit der anderer nichtsteroidaler Antirheumatika. Gegenüber Substanzen aus dieser Wirkstoffgruppe wie Indometacin und Diclofenac sowie Acetylsalicylsäure sind gastrointestinale Nebenwirkungen bei Aceclofenac seltener. Die Therapie mit Aceclofenac ist jedoch mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert, vergleichbar mit dem von selektiven COX-2-Hemmern.

M. Neubeck/Mu

Literatur

- 1) Kleemann/Engel/Kutscher/Reichert. 2) Hager.
3) Y. Tamura et al., Chem. Pharm. Bull. 32, 1995 (1984).
4) Merck Index. 5) A. V. Casas, Span. Pat. 8, 404, 783 (1984); US Pat. 4, 548, 952 (1985). 6) F. Vargas et al., Pharmazie 62, 337–341 (2007). 7) N. Y. Hasan et al., Farmaco 58, 91–99 (2003). 8) Y. S. El-Saharty, M. Refaat, S. Z. El-Khateeb, Drug Dev. Ind. Pharm. 28, 571–582 (2002). 9) M. Pesez, J. Bartos, Ann. Farm. Franc. 23, 281 (1965). 10) Vejdělek/Kakáč, Bd. II, S. 257. 11) J. R. Posac, Talanta 42, 293 (1995). 12) N. H. Zawilla et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 27, 243–251 (2002). 13) H. S. Lee et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 23, 775–781 (2000). 14) W. Kang, E. Y. Kim, J. Pharm. Biomed. Anal. 46, 587–591 (2008). 15) B. Hinz et al., Biomed. Chromatogr. 17, 268–276 (2003). 16) N. M. El-Kousy, J. Pharm. Biomed. Anal. 20, 185–194 (1999). 17) J. A. Acuna et al., J. Pharm. Biomed. Anal. 36, 157–162 (2004). 18) A. Zinellu et al., Eur. J. Pharm. Sci. 24, 375–380 (2005). 19) P. Musmade, G. Subramanian, K. K. Srinivasan, Anal. Chim. Acta 585, 103–109 (2007). 20) Drugs 52, 113–124 (1996). 21) Rheumatol. Int. 15, 111–116 (1995). 22) Mutschler. 23) Neue Arzneimittel, Dtsch. Apoth. Ztg. 12, 578, 2922 (1997). 24) Fachinformation Beofenac[®], UCB, 10/1999. 25) Martindale.