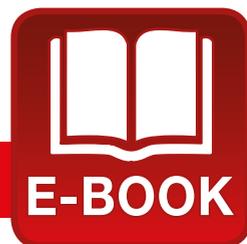
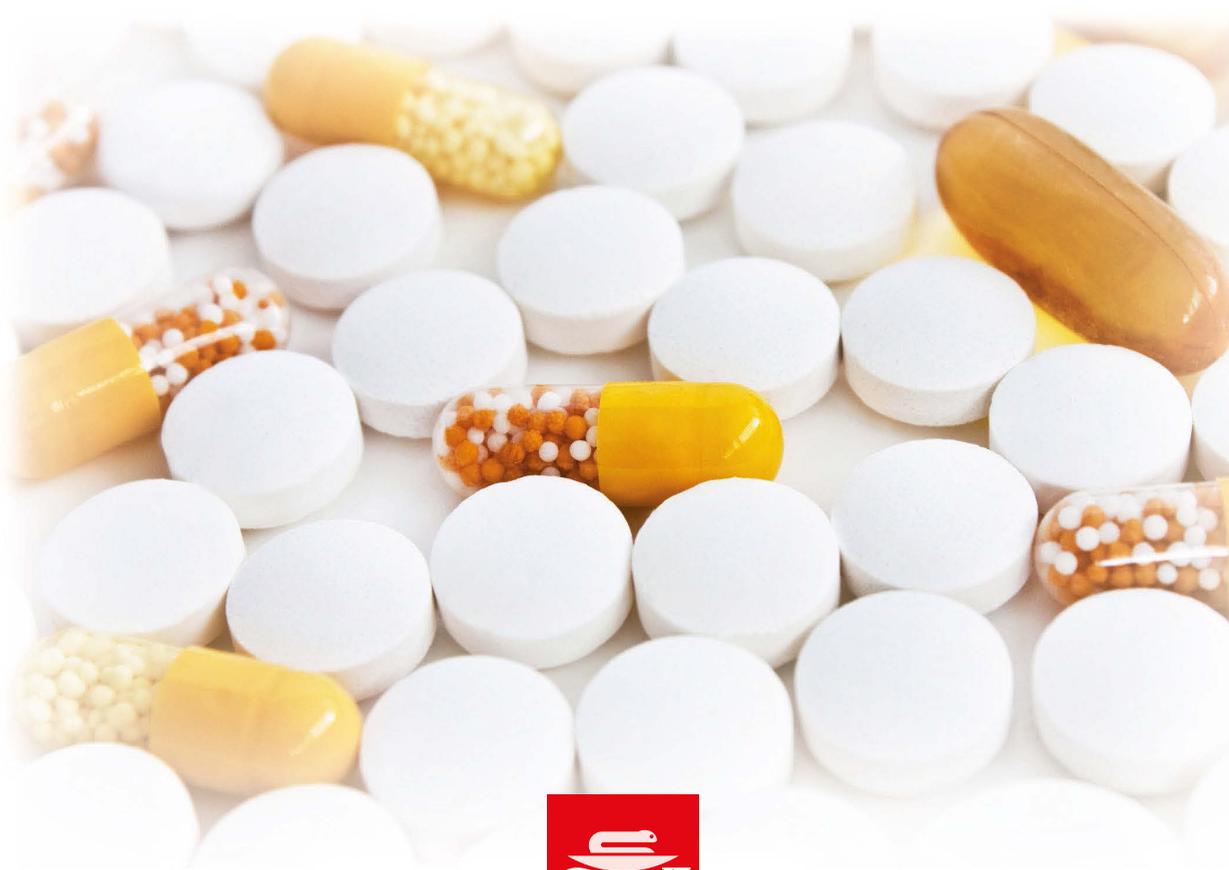


Peter C. Schmidt · Siegfried Lang



Pharmazeutische Hilfsstoffe

Eigenschaften, Anwendung und Handelsprodukte



Govi-Verlag

Peter C. Schmidt · Siegfried Lang
Pharmazeutische Hilfsstoffe

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über

<http://dnb.ddb.de>

abrufbar.

Die in diesem Nachschlagewerk genannten Produkte wurden beispielhaft ausgewählt und geben einen ungefähren und nicht notwendigerweise vollständigen Überblick über die Marktsituation zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung. Geschützte Handelsnamen (Warenzeichen) wurden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

ISBN 978-3-7741-1298-8

© 2013 Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn

www.govi-verlag.de

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Titelbild: © Creatix – Fotolia.com

Vorwort

„Pharmazeutische Hilfsstoffe“ dient der raschen Information über Eigenschaften, Anwendungen und Handelsprodukte sowie deren Hersteller und Lieferanten von Stoffen, die in der Arzneiformung eingesetzt werden. Das Buch orientiert sich bei der Auswahl der Stoffe primär am Europäischen Arzneibuch, ergänzt durch das Amerikanische Arzneibuch USP/NF und die Japanische Pharmacopoeia JP. Die einzelnen Stoffe sind entsprechend ihres Einsatzes in anwendungsorientierten Kapiteln, beginnend mit Antioxidantien und endend mit Zerfallhilfsmitteln, alphabetisch zusammengefasst. Die Beschreibung des Stoffes erfolgt jeweils in dem Kapitel, das die Hauptanwendung darstellt. Stoffe mit Nebenanwendungen sind in den jeweiligen Kapiteln mit Verweis auf diese Hauptanwendung aufgeführt. Der direkte Zugriff auf Handelspräparate, Synonyma und Einsatzgebiete wird durch das Stichwortverzeichnis am Ende des Buches abgedeckt. Der aktuelle Stand der Information basiert auf Datenerhebungen aus dem Jahr 2012. Dies ist insofern von Bedeutung, als in den zurückliegenden zwei Jahren erhebliche Veränderungen im Angebot von Hilfsstoffen durch Verkäufe von Produkten und Firmenübernahmen eingetreten sind.

Die Aufarbeitung der Informationsflut innerhalb einer 12-Monats-Frist war nur durch die Beschränkung auf wesentliche Hilfsstoffe und durch die Unterstützung der nachfolgend genannten Damen und Herren, denen wir für Ihre tatkräftige Hilfe danken möchten, möglich. An erster Stelle sind unsere beiden Ehefrauen zu nennen, die den Spleen ihrer Ehemänner, in höherem Alter noch einmal ein Buch zu schreiben, nicht nur toleriert, sondern tatkräftig durch Korrekturlesen und aufmunternde Worte in kritischen Zeiten unterstützt haben. Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. David Domeyer, Berlin, der selbst in der Phase seiner Apothekenübernahme im Sommer 2012 noch die Zeit fand, chemische Formeln zu erstellen und der uns in Fragen der Organisation und des Layouts entscheidende Impulse gegeben hat. Frau Dr. Barbara Wahl, Tübingen, danken wir für die Endkorrektur des Manuskripts, und ihrem Ehemann Prof. Dr. Martin A. Wahl für die jahrelange Unterstützung in allen Computerfragen und für das Lesen und die kritische Begleitung von Probekapiteln am Beginn unserer Arbeit. Und dann gibt es dank Word 2010 immer wieder Situationen, in denen nichts mehr geht. In diesen Fällen wird der Ruhestands-Apotheker und Computerfreak Helmut Werner, Unterlüß, aktiv. Er besitzt die seltene Gabe, ein Problem sofort richtig zu erfassen und innerhalb von wenigen Stunden zu lösen. Gerade in der Endphase der Entstehung eines Buches ist dies von Bedeutung.

Über pharmazeutische Hilfsstoffe gibt es große Standardwerke, heutzutage selbstverständlich in englischer Sprache. Der Preis dieser Bücher ist hoch, ihre elektronischen Versionen zeren ständig am Geldbeutel des Abonnenten. „Pharmazeutische Hilfsstoffe“ ist die preisgünstige Alternative in der Landessprache, die, so hoffen wir, Eingang finden wird in Industrie (auch bei Rohstoffherstellern), Universität, Krankenhaus und Offizin.

Nürnberg und Ludwigshafen, Dezember 2012

Peter C. Schmidt

Siegfried Lang

Autoren:

Prof. Dr. Peter C. Schmidt: Studium der Pharmazie in Erlangen-Nürnberg, Promotion im Fach Pharmazeutische Technologie bei Professor Dr. H. Sucker an der Universität Hamburg. Nach 12 Jahren Tätigkeit in der Pharmaindustrie in Deutschland und der Schweiz Berufung auf eine C3-Professur an die Universität Marburg. Im Jahre 1988 folgte er einem Ruf auf ein Ordinariat für Pharmazeutische Technologie an der Universität Tübingen, das er bis zu seiner Pensionierung im Jahre 2005 innehatte. Anschließend übernahm er im Jahre 2005/2006 eine C4-Vertretungsprofessur an der Universität Leipzig. Arbeitsschwerpunkte: feste Arzneiformen, pflanzliche Arzneimittel und Extraktion mit überkritischen Gasen.

Dr. Siegfried Lang: Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen-Nürnberg, Promotion im Fach Pharmazeutische Chemie bei Professor Dr. O. Dann. Nach seinem Militärdienst (Reserveoffizier) trat er in die Qualitätskontrolle der Firma Knoll AG, Ludwigshafen, ein und wechselte später zur BASF, wo er die Leitung der Abteilung Anwendungstechnik für Pharma-Chemikalien der BASF bis zum Jahre 2000 innehatte. Arbeitsschwerpunkte: Vitamine und Pharmahilfsstoffe, insbesondere Pharmapolymere wie Kollidon.

Inhaltsverzeichnis

1. Antioxidantien	1
1.1. Wässrige Systeme.....	2
1.2. Ölige Systeme	7
2. Antischaummittel	17
3. Bindemittel	21
3.1. Natürliche Polymere.....	22
3.2. Halbsynthetische Polymere.....	28
3.3. Synthetische Polymere.....	33
3.4. Polymere für verzögerte Wirkstofffreisetzung.....	35
3.5. Sonstige Bindemittel für verzögerte Wirkstofffreisetzung	36
4. Emulgatoren	37
4.1. Anionaktive Emulgatoren	38
4.2. Kationaktive Emulgatoren	41
4.3. Nichtionogene Emulgatoren.....	42
4.3.1. Nichtionogene Emulgatoren ohne Ethylenoxid	42
4.3.1.1. Fettalkohole.....	42
4.3.1.2. Glycerol-Derivate.....	47
4.3.1.3. Polyglycerol-Derivate	51
4.3.1.4. Propylenglycol-Derivate	52
4.3.1.5. Saccharose-Derivate.....	54
4.3.1.6. Sorbitan Derivate.....	56
4.3.1.7. Sonstige nichtionogene Emulgatoren	59
4.3.2. Nichtionogene Emulgatoren mit Ethylenoxid	63
4.3.2.1. EO/PO-Blockpolymerisate	64
4.3.2.2. Ether von Fettalkoholen	66
4.3.2.3. Ester von Fettsäuren	69
4.3.2.4. Glycerolderivate	72
4.3.2.5. Sorbitan-/Sorbitolderivate	78
4.4. Amphotere Emulgatoren	82
5. Farbstoffe	91
5.1. Monographien	92

6. Filmbildner	95
6.1. Wasserlösliche Filmbildner	96
6.2. Säurelösliche Filmbildner	103
6.3. Magensaftresistente Filmbildner	104
6.4. Filmbildner für modifizierte Wirkstofffreigabe	113
7. Füll- und Bindemittel für die Tablettierung	131
7.1. Anorganische Füll- und Bindemittel	132
7.2. Organische Füll- und Bindemittel	136
7.3. Co-Processed Materials	142
8. Gelbildner	145
8.1. Anorganische Gelbildner	146
8.2. Organische Gelbildner	149
9. Konservierungsmittel	159
9.1. Alkohole, Säuren und Ester	160
9.2. Phenolderivate und Organoquecksilberverbindungen	171
9.3. Quartäre Ammoniumverbindungen und Biguanide	180
10. Lösemittel	189
10.1. Hydrophile Lösemittel	190
10.2. Synthetische, hydrophobe Lösemittel	201
11. Öle	203
11.1. Natürliche Öle	204
11.2. Synthetische Öle	214
12. Pudergrundlagen	223
12.1. Monographien	224
13. Salbengrundstoffe	227
13.1. Ester	228
13.2. Fettalkohole	229
13.3. Fette und Wachse	230
13.4. Kohlenwasserstoffe	233
13.5. Wasserlösliche Grundlagen	239
13.6. Sonstige	239
14. Säuren und Salze	241
14.1. Säuren	242
14.2. Salze	248

15. Schmiermittel	257
15.1. Wasserunlösliche Schmiermittel	258
15.2. Wasserlösliche Schmiermittel.....	268
16. Suppositoriengrundlagen	271
16.1. Wasserunlösliche Suppositoriengrundlagen	272
16.2. Wasserlösliche Suppositoriengrundlagen	275
17. Suspensionsstabilisatoren	279
17.1. Anorganische Suspensionsstabilisatoren	281
17.2. Organische Suspensionsstabilisatoren	285
18. Süßungsmittel	293
18.1. Zucker	294
18.2. Zuckeraustauschstoffe	300
18.3. Süßstoffe	311
19. Treibgase	319
19.1. Permanentgase.....	321
19.2. Verflüssigbare Treibgase.....	322
20. Weichmacher	327
20.1. Citrate	328
20.2. Phthalate und Sebacate	330
20.3. Sonstige Weichmacher	333
21. Zerfallhilfsmittel	335
21.1. Natürliche Zerfallhilfsmittel	336
21.2. Halbsynthetische Zerfallhilfsmittel	337
21.3. Synthetische Zerfallhilfsmittel	342
Hersteller- und Lieferantenverzeichnis	345
Verwendete Standardliteratur	351
Stichwortverzeichnis	352

Abkürzungen und Einheiten

°C	Temperatur in Grad Celsius
ADI	Acceptable Daily Intake
AK	Anwendungskonzentration
BCS	Biopharmaceutical Classification System
BET	Spezifische Oberfläche nach Brunauer, Emmett und Teller (m^2/g)
Bloom	Bloomwert: Wert für die Gallertfestigkeit einer Gelatine, gemessen über die Eindringtiefe eines Stempels in ein Gelatinegel
BP	British Pharmacopoeia
BPC	British Pharmaceutical Codex
CAS	Chemical Abstracts Service Number
CI	Color Index (gefolgt von einer fünfstelligen Nummer)
CMC	Kritische Mizellkonzentration
cSt	Kinematische Viskosität (Centistokes, alte Einheit) in mm^2/s
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutscher Arzneimittel Codex
DMF	Drug Master File
DP	Durchschnittlicher Polymerisationsgrad
DS	Durchschnittlicher Substitutionsgrad
DSC	Differential Scanning Calorimetry
E	EU-Nummer für Lebensmittelzusatzstoffe
EC	European Commission Number (identisch mit EINECS-Nummer, wird angegeben, wenn keine EINECS-Nummer verfügbar ist)
EINECS	European Inventory of Existing Commercial Substances-Nummer
EP	Erstarrungspunkt (°C)
E-Wert	Natriumchlorid-Äquivalent für die Berechnung der Osmolarität
EZ	Esterzahl
FCC	Food Chemical Codex
g	Gramm
GMO	Genetically Modified Organism
GMP	Good Manufacturing Practice
GMS	Glycerolmonostearat
HLB-Wert	Hydrophilic/Lipophilic-Balance
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
IPEC	International Pharmaceutical Excipients Council
IZ	Iodzahl
JP/JPE	The Pharmacopoeia of Japan/ Japanese Pharmacopoeia Excipients
K	Temperatur in Kelvin
kcal	Kilokalorie (Energieeinheit); 1 kcal = 4,1868 kJ
kg	Kilogramm
kJ	kJoule (Energieeinheit); 1 kJ = 0,239 kcal

LM	Lösemittel
MFT	Mindestfilmbildetemperatur
M_n	mittleres Molekulargewicht, Zahlenmittel
mPa·s	Einheit der dynamischen Viskosität (mPascal Sekunde)
M_r	Relatives Molekulargewicht
M_v	mittleres Molekulargewicht (Viskositätsmessung)
M_w	mittleres Molekulargewicht (Gewichtsmittel)
MS	Molarer Substitutionsgrad
n_D^{20}	Brechungsindex bei 20 °C
NRF	Neues Rezeptformularium
OHZ	Hydroxylzahl
PEG	Polyethylenglycol
PhEur	Pharmacopoea Europaea/Europäisches Arzneibuch
PZ	Peroxidzahl
rF	Relative Fuchte (%)
SD	Schüttdichte (g/cm ³)
SEC	Size Exclusion Chromatography (zur Molgewichtsbestimmung von Polymeren)
SLN	Solid-Lipid-Nanoparticles
Sdp	Siedepunkt (K resp. °C)
Smp	Schmelzpunkt (K resp. °C)
SZ	Säurezahl
T_g	Glasübergangstemperatur
TG	Teilchengröße
TS	Trockensubstanzgehalt (%)
USP/NF	The United States Pharmacopeia/National Formulary
VZ	Verseifungszahl

Hinweise zum Gebrauch des Buches

Die Hilfsstoffmonographien sind nach einem einheitlichen Schema aufgebaut, zu dem nachfolgend einige Erläuterungen gegeben werden. Die Zuordnung der Stoffe erfolgt nach ihrem Hauptanwendungsgebiet. Hat ein Stoff mehrere Funktionen, so wird beim Nebenanwendungsgebiet auf die entsprechende Monographie verwiesen. Dabei gibt es Grenzfälle, deren markantester die Macrogole sind, die neben dem Einsatz in Suppositorien sowohl Bindemittel in der Schmelzgranulation als auch Bestandteil von Salben, Schmiermittel für Brausetabletten, Träger für feste Lösungen und Weichmacher sein können.

Arzneibücher

Wegen der weltweit überragenden Bedeutung werden die folgenden Arzneibücher berücksichtigt: Europäisches Arzneibuch 7.0 (2011), Deutsche Ausgabe, ergänzt durch die englischsprachige online-Version der PhEur 7th ed. 2012 (7.5); USP 35/NF 30 (2012, Print-Version) und JP 16th ed. 2011 (elektronische Version) in Verbindung mit JPE 2006 (Japanese Pharmaceutical Excipients), von dem allerdings nur die Titel der Monographien in englischer Sprache verfügbar waren. Die Angaben werden durch die INCI-Bezeichnungen, die für Kosmetika bindend sind, ergänzt. Die CAS-Nummern ermöglichen den direkten Substanzzugriff auf die Literatur. In Fällen, wo mehrere CAS-Nummern auf die im Arzneibuch beschriebene Substanz zutreffen, werden alle angegeben. Die EINECS-Nummern sind mit den EC-Nummern identisch.

Synonyma/Definitionen

Es werden nur die wichtigsten Synonyma aufgeführt, ergänzt durch die chemische Bezeichnung, die Summenformel, das Molekulargewicht und die Strukturformel.

Eigenschaften

Die Arzneibücher beschreiben Substanzen hinsichtlich ihrer Zusammensetzung sowie des Gehalts und der Verunreinigungen. Die technologisch relevanten Eigenschaften werden eher zurückhaltend behandelt. So fehlen häufig organoleptische Angaben, eine Beschreibung der Kristallform, Löslichkeits- und Dichteangaben, Angaben zur Polymorphie u. a. m. Es wurde deshalb besonderer Wert auf eine Stoffsammlung zu den Substanzeigenschaften gelegt.

Die Angaben zur **Löslichkeit von Stoffen** orientieren sich am Schema der PhEur und beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf eine Temperatur von 20 °C.

Abk.	Bezeichnung	Ungefähre Anzahl Volumenteile Lösungsmittel in ml/g Substanz
sll	sehr leicht löslich	weniger als 1Teil
ll	leicht löslich	von 1 Teil bis 10 Teile
l	löslich	von 10 Teilen bis 30 Teile
wl	wenig löslich	von 30 Teilen bis 100 Teile
sl	schwer löslich	von 100 Teilen bis 1 000 Teile
ssl	sehr schwer löslich	von 1 000 Teilen bis 10 000 Teilen
ul	praktisch unlöslich	mehr als 10 000 Teile

Stehen quantitative Angaben zur Verfügung, so werden diese in unveränderter Form aus der Literatur übernommen. Bei Löslichkeitsangaben für andere Temperaturen ist die jeweilige Temperatur in Klammern vermerkt.

Generell wird den Angaben der PhEur der Vorzug gegeben, gefolgt von USP/NF und JP. Alle nicht durch Literaturstellen einzeln belegten Angaben zu Eigenschaften stammen entweder aus den unter Standardliteratur angegebenen Werken oder (seltener) von Herstellern.

Stabilität, Inkompatibilitäten und Toxizität

Zu allen drei Punkten werden nur grundlegende Angaben aufgenommen.

Anwendung

Die Anwendung der Hilfsstoffe wird in der Reihenfolge ihrer Bedeutung für die einzelnen Arzneiformen beschrieben. Wenn möglich werden Spannen für die Anwendungskonzentrationen angegeben. Literaturzitate beschränken sich in der Regel auf Übersichtsarbeiten. Wo dies nicht möglich ist, wird für die einzelnen Anwendungen Spezialliteratur zitiert.

Handelsprodukte

Die Angabe von Handelsprodukten erfolgt in alphabetischer Reihenfolge der Herstellerfirmen. Es werden nur solche Firmen berücksichtigt, die konkrete Angaben zu den Produkten zur Verfügung stellten oder im Internet oder der Literatur allgemein zugänglich machten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Internetangaben einem häufigen Wechsel unterworfen sind, wobei davon auszugehen ist, dass sich nicht das Produkt ändert, sondern das Publikationsverhalten der Herstellerfirma. Die Angaben sind weiterhin dann einem Wechsel unterworfen, wenn Produkte transferiert oder Firmen verkauft werden. So hat beispielsweise der Verkauf von Cognis an BASF sowie von Uniqema an Croda zu erheblichen Umbenennungen bei Produkten geführt. Die Tabellen der Handelspräparate stellen den aktuellen Stand des Jahres 2012 dar und führen, wann immer möglich, die alten Bezeichnungen neben den neuen auf. Bei der Angabe von Eigenschaften wurde versucht, diejenigen Eigenschaften, die die einzelnen Produkte charakterisieren bzw. von den Angaben unter „Eigenschaften“ in allgemeinen Teil abweichen, aufzunehmen. Gleiches gilt für die Anwendungen, bei denen Substanzen, die zum Beispiel in Injektabilia eingesetzt werden, eine besondere Reinheit (Pyrogenfreiheit) aufweisen müssen, oder die aufgrund ihrer unterschiedlichen Teilchengrößen verschiedene Einsatzgebiete abdecken.

1. Antioxidantien

Antioxidantien sind leicht oxidierbare Verbindungen, die in sehr kleinen Konzentrationen in der Lage sind, oxidationsempfindliche Stoffe gegen Luftoxidation (Autoxidation) eine Zeit lang zu schützen (List 1985). Die Autoxidation ist ein durch Luftsauerstoff hervorgerufener Oxidationsprozess. Sie ist eine Kettenreaktion, die nach folgendem Schema abläuft:



Im ersten Schritt wird durch den Verlust eines H-Atoms ein freies Radikal gebildet, das im zweiten Schritt mit einem Molekül Sauerstoff reagiert, wobei ein Peroxid-Radikal gebildet wird. Die Kettenreaktion wird aufrechterhalten, indem das Peroxid-Radikal mit einem weiteren Ausgangsmolekül ein Hydroperoxid und ein freies Radikal bildet, das erneut in Schritt 2 der Kette eintreten kann. Die Kettenreaktion wird so lange fortgesetzt, bis die Ausgangskomponente vollständig verbraucht ist. Ungesättigte Fettsäuren und deren Ester sind die durch Lufteinfluss am meisten gefährdeten Substanzen.

Zur Abschätzung der Wirksamkeit eines Antioxidans dient das Standard-Oxidationspotential E^0 nach Nernst. Diese Potentiale sind für eine Reihe von Substanzen in Tab. 1 aufgeführt.

Tab. 1: Standard-Oxidationspotentiale für einige Substanzen (Akers 1982)

Substanz	pH-Wert	E^0 (V)	Temp. (°C)
Riboflavin	7,0	+0,208	30
Natriumthiosulfat	7,0	+0,050	30
Thioharnstoff	7,0	+0,029	30
Ascorbinsäure	7,0	+0,003	256
Ascorbinsäure	5,2	-0,115	30
Ascorbinsäure	4,58	-0,136	30
Methylenblau	7,0	-0,011	30
Natriummetabisulfit	7,0	-0,114	25
Natriumbisulfit	7,0	-0,117	25
Propylgallat	7,0	-0,199	25
Acetylcystein	7,0	-0,293	25
Vitamin K	-	-0,363	20
Ephedrin	7,0	-0,380	30
Hydrochinon	-	-0,673	-
Resorcin	-	-1,043	-
Phenol	-	-1,089	-

Die Regel für die Anwendung der Tabelle lautet: je weiter oben in der Tabelle eine Sub-

stanz steht, desto eher wird sie oxidiert und desto besser ist ihre Wirkung als Antioxidans. Riboflavin, das ganz oben steht, wird durch keine der darunter stehenden Substanzen geschützt, Vitamin K dagegen wird durch alle darüber stehenden Substanzen vor Oxidation geschützt, d. h., es kann sowohl mit Natriummetabisulfit als auch mit Ascorbinsäure als Antioxidans versetzt werden. Bemerkenswert ist, dass das Standard-Oxidationspotential vom pH-Wert abhängig ist, wie am Beispiel der Ascorbinsäure gezeigt ist. Das Antioxidans soll den Sauerstoff abfangen, bevor er mit der zu schützenden Komponente reagieren kann. Neben der oben dargestellten Möglichkeit über das Nernst'sche Potential kann dies auch dadurch geschehen, dass die Radikale einer Kettenreaktion abgefangen werden. Dies ist der Hauptwirkungsmechanismus der Gallate und von Butylhydroxyanisol sowie Butylhydroxytoluol. Die dritte Möglichkeit ist das Abfangen von Schwermetallspuren mit Ethylendiamintetraessigsäure, die als Promotoren der Kettenreaktion gelten.

Antioxidantien sollen physikalisch und chemisch indifferent sein und keine physiologischen Wirkungen entfalten. Man unterscheidet zwischen Antioxidantien für hydrophile Systeme und solchen für lipophile Zubereitungen. Zu den Ersteren zählen Ascorbinsäure, ihr Natrium- und Calciumsalz, Kaliummetabisulfit, Natriummetabisulfit und Natriumsulfit. Zur Gruppe der öligen Antioxidantien werden Ascorbylpalmitat (Palmitoylascorbinsäure), Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Dodecylgallat, Octylgallat, Propylgallat, *d*- α -Tocopherol und *d,l*- α -Tocopherol gerechnet.

Literatur

List PH (1985): Arzneiformenlehre, Wiss Verlagsges mbH, Stuttgart, 324-330. Akers M (1982): Antioxidants in pharmaceutical products, J Parent Sci Technol 36(5), 222-228.

1.1. Wässrige Systeme

Ascorbinsäure, Calciumascorbat, Natriumascorbat

Arzneibücher

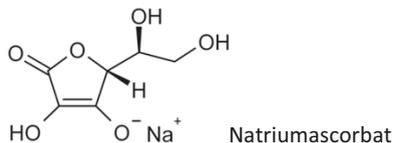
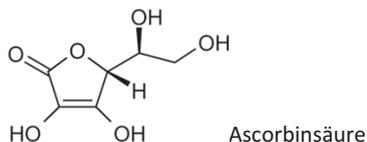
PhEur: Ascorbinsäure, Calciumascorbat, Natriumascorbat; USP/NF: Ascorbic Acid, Calcium Ascorbate, Sodium Ascorbate; JP/JPE: Ascorbic Acid, Sodium Ascorbate; INCI: Ascorbic Acid, Calcium Ascorbate, Sodium Ascorbate. CAS- und EINECS- Nummern siehe Tab. 1.

Tab. 1: Ascorbinsäure und ihre Salze

Bezeichnung PhEur	CAS-NR.	EINECS-Nr.	E-Nr.
Ascorbinsäure	50-81-7	200-066-2	E 300
Calciumascorbat	5743-27-1	227-261-5	E 301
Natriumascorbat	134-03-2	205-126-1	E 302

Synonyma/Definitionen

Acidum ascorbicum, (5R)-5-[(1S)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-on, Vitamin C, C₆H₈O₆, M_r 176,1, Calciumascorbat, C₁₂H₁₄CaO₁₂, M_r 426,3, Natriumascorbat, C₆H₇NaO₆, M_r 198,1.



Eigenschaften

Ascorbinsäure: Weißes bis schwach gelbliches, kristallines, nicht hygroskopisches, geruchloses, fruchtig-sauer schmeckendes Pulver oder Granulat. **Löslichkeit:** **II:** Wasser (1 g in 3,5 g); **I:** Ethanol 95 % (1 g in 25 g), Propylenglykol (1 g in 20 g); **I:** Methanol, **wI:** Aceton, Ethanol (1 in 50); **sl:** Glycerol; **ul:** Chloroform, Ether, Paraffinöl. Dichte 1,688 g/cm³, Schüttdichte 0,7-0,9 g/cm³ (kristalline Produkte) bzw. 0,5-0,7 g/cm³ (Pulver), Stampfdichte 1,0-1,2 g/cm³ (kristalline Produkte), 0,9-1,1 g/cm³ (Pulver). Wasser-

gehalt <0,1 %, spezifische Drehung +20,5 bis +21,5° (10%ig in Wasser). Dissoziationskonstanten pK_{a1}: 4,17, pK_{a2}: 11,57, pH der wässrigen Lösung 2,1-2,6 (5%ige wässrige Lösung), Smp 190 °C (Zersetzung). **Natriumascorbat:** weißes bis gelblich weißes, nicht hygroskopisches, geruchloses Pulver oder Kristalle von angenehmem salzartigem Geschmack. **Löslichkeit:** **slI:** Wasser (1 g in 1,6 g); **ssl:** Ethanol 95 %; **ul:** Chloroform, Ether und andere lipophile organische Lösungsmittel. Dichte 1,826 g/cm³, Schütt- und Stampfdichte siehe Ascorbinsäure. Wassergehalt <0,1 %, spezifische Drehung +104,4 (10%ig in Wasser), Smp 218 °C (Zersetzung). **Calciumascorbat:** weißes bis schwach gelbliches, kristallines, nicht hygroskopisches, geruchloses, salzig-säuerlich schmeckendes kristallines Pulver. **Löslichkeit:** **II:** Wasser (1 g in 2 g); **ul:** Ethanol 96 %. Smp 165 °C (Zersetzung), pH-Wert der Lösung 7,2-8,2 (5%ige wässrige Lösung).

Stabilität

A. und ihre Salze verfärben sich als Substanzen am Licht, an der Luft und in Gegenwart von Feuchtigkeit gelb bis braun. Wässrige Lösungen müssen vor Licht geschützt, unter Schutzgasung und in Gegenwart eines Antioxidans aufbewahrt werden. Erfolgt die Zersetzung der Lösung unter aeroben Bedingungen, wird A. oxidiert und die Endprodukte sind Kohlendioxid und Oxalsäure; das Stabilitätsoptimum der Lösung liegt in diesem Fall zwischen pH 2 und 3. Herrschen anaerobe Bedingungen vor, entstehen als Zersetzungsprodukte Kohlendioxid und Furfural, das braun gefärbte, harzartige Produkte bildet (Schmidt 1982). In diesem Fall liegt das Optimum der Stabilität bei pH 6,3 (Hajratwala 1985). Dieser pH-Wert kann bei Injektionslösungen, in denen durch die Kohlendioxid-Begasung anaerobe Bedingungen herrschen, zum Beispiel durch die Kombination von A. und Natriumascorbat eingestellt werden. Ein Zusatz von Ethylendiamintetraessigsäure stabilisiert die Lösungen gegen den Einfluss von Schwermetallionen. Die Haltbarkeit von A. ist in den Lösungsmitteln Glycerol und Propylenglycol und deren Mischungen besser als in Wasser. In Tabletten führt bereits eine 1%ige Zersetzung der A. zur Braunfärbung der Tablette.

Inkompatibilitäten

A. ist unverträglich mit Schwermetallen, insbesondere Eisen und Kupfer. In Gegenwart von Alkali und/oder Oxidationsmitteln erfolgt rasche Zersetzung. Weitere Unverträglichkeiten bestehen mit Hexamethylentetramin, Natriumnitrit, Natriumsalicylat, Phenylephrin-HCl und Theobrominsalicylat. Tablettier-Hilfsstoffe, die bei niedrigen Temperaturen Kristallwasser abgeben, wie Citronensäure-Monohydrat oder Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat sind ebenfalls mit A. unverträglich.

Anwendung

A. wird als Antioxidans in wässrigen Systemen in Konzentrationen von 0,02-0,5 % eingesetzt (Akers 1982). Ihre antioxidative Wirkung beruht auf der Oxidation von Ascorbinsäure zu Dehydro-Ascorbinsäure. Sie wird vornehmlich in flüssigen Arzneiformen wie Injektionen, Säften, Emulsionen und Tropfen eingesetzt. In Arzneiformen, in denen A. als Wirkstoff enthalten ist, muss sie selbst vor Oxidation geschützt werden. Dies kann zunächst durch die Einstellung eines optimalen pH-Wertes, durch den Zusatz von Chelatbildnern wie Ethylendiamintetraessigsäure, durch den Ausschluss von Sauerstoff und durch die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels erreicht werden. Als Lösungsmittel für **Peroralia** sind Zuckersirup, Sorbitol-Lösung und Fructose-Sirup geeignet, die durch Zusätze wie Ethylendiamintetraessigsäure (AK 1 %), Natriumsulfit (AK 1 %) oder Citronensäure (AK 10 %) zusätzlich stabilisiert werden können (Bühler 1988). Eine Verbesserung der Stabilität kann weiterhin durch Polymerzusätze, die ein hohes Wasserbindevermögen aufweisen, wie Agar oder Hydroxypropylmethylcellulose erreicht werden. Bei der Formulierung von **Injektabilia** ist auf die Komplexierung von Schwermetallen (Ethylendiamintetraessigsäure), den Sauerstoffausschluss (Kohlendioxid-Begasung) und die Einstellung des pH-Wertes (ca. pH 6,3) besonderer Wert zu legen. Für die **Herstellung fester Arzneiformen**, in denen Ascorbinsäure zum Teil in Mengen bis zu 1000 mg/Tablette enthalten ist, wurden spezielle, direkttablettierbare Zubereitungen in Form von Granulaten oder Pellets entwickelt (Abramovici 1987 und Podczek et al 2008).

Toxizität

A. ist Bestandteil von Nahrungsmitteln und zählt zu den essentiellen Vitaminen. Als Referenzwert für die Nährstoffzufuhr wird bei Vitamin C für Personen ab 13 Jahren eine tägliche Zufuhr von 100 mg empfohlen. Dieser Wert erhöht sich bei Schwangeren ab dem vierten Monat auf 110 und bei Stillenden auf 150 mg pro Tag (DGE 2012). Toxikologisch ist A. unbedenklich. Die WHO hat den ADI-Wert auf 15 mg/kg Körpergewicht festgesetzt. LD₅₀ 3,37 g/kg (Maus, oral), LD₅₀ 0,52 g/kg (Maus, i. v.), LD₅₀ 11,9 g/kg (Ratte, oral).

Literatur

Akers M (1982): Antioxidants in pharmaceutical products, J Parent Sci Technol **36**(5), 222-228.
 Abramovici C (1987): Comparative study of the compressibility of different grades of vitamin C, S.T.P. Pharma **1**(1), 16-22. Bühler V (1988): Vademecum for Vitamin formulations, Wiss Verlagsges mbH, Stuttgart, 2nd ed., 9-12. DGE (2012): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 1. Auflage, 4. Korrigierter Nachdruck 2012, www.dge.de. Hajratwala B (1985): Stability of ascorbic acid, S.T.P. Pharma **1**(4), 281-286. Podczek et al (2008): The evaluation of modified microcrystalline cellulose for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization, Int J Pharm **350**(1-2), 145-154. Schmidt PC (1982): Vitamine - Galenische Probleme bei pharmazeutischen Zubereitungen, Dtsch Apoth Ztg **122**, 103-113.

Handelsprodukte

Tab. 2: Ascorbinsäure

Hersteller	Produktname / Lieferform
DSM	Quali C, Pulver
Hebei Qiulin	Ascorbic acid , kristallines Pulver
Parchem	Ascorbic acid , kristallines Pulver, USP
Protameen	Ascorbic acid , kristallines Pulver
Spectrum Chemicals	Ascorbic acid crist., USP/ FCC, Pulver, Ascorbic acid granular, USP
TNN	Vitamin C fine powder, USP/EP, Pulver

Tab. 3: Ascorbinsäure – Vorstufen für die Direkttablettierung

Produkt/ Hersteller	Eigenschaften/ Charakteristika	Lieferformen
Ascorbic acid / Hebei Qiulin		
Ascorbic Acid DC90 Starch	10 % Stärke, TG >95 % <850 µm, <25 % <150 µm	Granulat
Ascorbic Acid 97% Granulation	3 % HPMC, TG >95 % <850 µm, <25 % < 150 µm	Granulat
Ethyl Cellulose Coated Ascorbic Acid 97%	TG <5 % >850 µm, 20 % >425 µm, 60 % >250 µm, 10 % <180 µm, 5 % <150 µm	Granulat

Produkt/ Hersteller	Eigenschaften/ Charakteristika	Liefer- formen
Ascorbic acid/ Parchem		
Ascorbic acid DC-97	3 % (Bindemittel beim Händler nicht angegeben)	Granulat

Tab. 4: Natrium- und Calciumascorbat

Hersteller	Produktname / Lieferform
EGC Reliant	Gehalt 98 % Calciumascorbate, Pulver, Gehalt 99 % Natriumascorbate, Pulver
Fagron	Natriumascorbat, PhEur, auf Basis nichttierischer Hilfsstoffe
Parchem	Calciumascorbate, kosher, Natriumascorbate, kosher, Pulver
Qingdao Fraken	Calcium ascorbate, Pulver
Silbermann	Natriumascorbat, Pulver

Edetinsäure

Arzneibücher

PhEur: Edetinsäure; USP/NF: Edetic acid; INCI: EDTA. CAS 60-00-4, EINECS 200-449-4.

Synonyma/Definitionen

Acidum edeticum, EDTA, Ethylendiamintetraessigsäure, (Ethylendinitrilo)tetraessigsäure. $C_{10}H_{16}N_2O_8$, M_r 292,2. Strukturformel siehe Natriumedetat.

Eigenschaften

Weißes bis fast weißes, kristallines, geruchloses Pulver oder farblose Kristalle von leicht saurem Geschmack. *Löslichkeit*: **I**: verdünntes Alkali; **sl**: Wasser (1 g in 500 g, bzw. 0,5 g/l bei 25 °C); **ul**: Ethanol 96 %. Smp 242-245 °C (Zersetzung). Dissoziationskonstanten pK_{a1} 2,00, pK_{a2} 2,67, pK_{a3} 6,16, pK_{a4} 10,26, pH der wässrigen Lösung 2,2 (0,2%ig in Wasser).

Stabilität

E. ist als Substanz stabil, decarboxyliert jedoch bei Temperaturen >150 °C. Das Dihydrat verliert ab ca. 110 °C sein Kristallwasser. Lösungen können autoklaviert werden und sollen in Behältnissen der Glasklasse I aufbewahrt werden.

Inkompatibilitäten

E. ist unverträglich mit starken Oxidationsmitteln und Schwermetallen, insbesondere Eisen, Kupfer und Nickel. E. kann durch Komplexbildung des Zinks Zink-Insulin inaktivieren. Beim Einsatz von Lösungen zur parenteralen Ernährung ist darauf zu achten, dass zugesetzte

Spurenelemente mit E. Komplexe bilden können.

Anwendung

A. wird als Antioxidans in wässrigen Systemen in Konzentrationen von 0,05-0,1 % eingesetzt. Zum Wirkungsmechanismus siehe Natriumedetat. E. besitzt antimikrobielle Eigenschaften gegen gramnegative Bakterien, einige Hefen und Schimmel; seine Aktivität reicht jedoch zur alleinigen antimikrobiellen Konservierung nicht aus (Whalley 1991). Wegen seiner synergistischen Wirkung wird es jedoch häufig in einer Konzentration von 0,05-0,15 % mit anderen antimikrobiellen Stoffen wie Benzalkoniumchlorid, Cetrimid, Parabenen und Phenolen kombiniert. In der Kosmetik werden E. und ihre Salze in Konzentrationen von 0,02-2 % eingesetzt. Die Hauptanwendungsgebiete sind Haarpflege- und Färbemittel, Shampoos und Hautpflegemittel (Lanigan 2002).

Hinweis: von E. sind neben Natriumedetat weitere Alkali- und Erdalkali-Salze gebräuchlich. Die wichtigsten sind Calciumdinitriumedetat (CAS 62-33-9, E 385), Dikaliumedetat (CAS 2001-94-7), Tetranatriumedetat (CAS 64-02-8) und Trinatriumedetat (CAS 150-38-9).

Toxizität

E. wird nach oraler Gabe teilweise resorbiert und über Nieren und Darm ausgeschieden. Nach Haut- und Schleimhautkontakt erfolgt keine oder nur schwache Reizung. E. war in mikrobiellen Testsystemen schwach mutagen. Der in Tierversuchen beobachtete teratogene Effekt konnte auf die komplexierende Wirkung von EDTA mit Zink zurückgeführt werden. Es wurde festgestellt, dass E. in den in der Kosmetik üblichen Konzentrationen von 0,2-2,0 % als sicher gilt (Lanigan 2002). LD_{50} 0,513 g/kg (Ratte, i. p.).

Literatur

Lanigan RS et al (2002): Final report on the safety assessment of EDTA, calcium disodium EDTA, diammonium EDTA, dipotassium EDTA, disodium EDTA, TEA-EDTA, tetrasodium EDTA, tripotassium EDTA, trisodium EDTA, HEDTA, and trisodium HEDTA, Int J Toxicol 21(Suppl. 2), 95-142. Whalley G (1991): Preservatives properties of EDTA, Manuf Chem 62(9), 22-23.

Produkt/ Hersteller	Eigenschaf- ten/Charakteristika	Liefer- formen
Natriumedetat/ <i>Silbermann</i>		
EDTA Na ₂ Dihydrat Pharma	Dichte 1,03 g/cm ³	weißes Pulver

Natriummetabisulfit, Natriumsulfit, Kaliummetabisulfit

Arzneibücher

PhEur: Natriummetabisulfit, wasserfreies Natriumsulfit und Natriumsulfit-Heptahydrat, Kaliummetabisulfit; USP/NF: Sodium Metabisulfite, Sodium Sulfite; Potassium Metabisulfite; INCI: Sodium Metabisulfite, Sodium Sulfite, CAS- und EINECS- Nummern siehe Tab. 1.

Tab. 1: Natriummetabisulfit, Natriumsulfit, Kaliummetabisulfit

Bezeichnung	CAS-NR.	EINECS-Nr.	E-Nr.
Natriummetabisulfit	7681-57-4	-	E 223
Natriumsulfit, wasserfrei	7757-83-7	234-172-5	E 221
Natriumsulfit-Heptahydrat	10102-15-5	-	E 221
Kaliummetabisulfit	16731-55-8	-	E 224

Synonyma/Definitionen

Natrii metabisulfis, Natrii disulfis, Natriummetadisulfit. *Natrii sulfis anhydricus* und Natrii sulfis *heptahydricus*. *Kalium metabisulfis*, Kaliumdisulfat, Kalium pyrosulfit, Kalium pyrosulfurosum. Summenformeln und Molekulargewichte siehe Tab. 2.

Tab. 2: Summenformeln und Molekulargewichte der Sulfite

Bezeichnung	Summenformel	Mol-gew.	Gehalt (%)
Natriummetabisulfit	Na ₂ S ₂ O ₅	190,1	95,0-100,5
Natriumsulfit, wasserfrei	Na ₂ SO ₃	126,0	95-100,5
Natriumsulfit-Heptahydrat	Na ₂ SO ₃ ·7H ₂ O	252,2	48,0-52,5
Kaliummetabisulfit	K ₂ S ₂ O ₅	222,3	95,0-101

Eigenschaften

Alle Substanzen sind weiße bis fast weiße kristalline, hygroskopische Pulver oder farblose Kristalle mit einem leichten Schwefel-Geruch und einem sauer-salzigen Geschmack. Natriumsulfit-Heptahydrat kommt vornehmlich als farblose Kristalle in den Handel. *Löslichkeit*: **sl**: Glycerol, Wasser; **sl**: Ethanol 95 %. Dichte ca. 2,63 g/cm³, Schüttdichte 1,1-1,3 g/cm³ (typabhängig), Stampfdichte 1,2-1,5 g/cm³ (typabhängig); pH der wässrigen Lösung 3,0-5,0 (5%ige wässrige Lösung).

Stabilität

Die Substanzen werden an der Luft und in Gegenwart von Feuchte zu den entsprechenden Sulfaten oxidiert. Oberhalb von 150 °C erfolgt Zersetzung.

Inkompatibilitäten

Die Substanzen sind unverträglich mit starken Säuren, Schwermetallen und Substanzen, die in der Lage sind, Sulfonsäuren zu bilden. Weitere Unverträglichkeiten bestehen mit Ephedrin und seinen Derivaten, Chloramphenicol, Cisplatin sowie Aminosäuren. In Augentropfen dürfen die Substanzen nicht mit Phenylquecksilbersalzen kombiniert werden.

Anwendung

Antioxidantien in wässrigen Systemen in Konzentrationen von 0,01-1,0 % (Akers 1982). Die antioxidative Wirkung beruht auf ihrer Oxidation zu Sulfat. Einsatzgebiete sind flüssige Arzneiformen wie Injektionen und Augentropfen. Obwohl die antioxidative Wirksamkeit weitgehend unabhängig vom pH-Wert ist, wird Natriummetabisulfit vornehmlich im sauren Bereich, Natriumsulfit dagegen für alkalische Zubereitungen verwendet. Neben der antioxidativen haben diese Substanzen eine antimikrobielle, konservierende Wirkung, die auf der Hemmung von Enzymsystemen mit SH-Gruppen beruht. Die Wirkung ist gegen Pilze besser als gegen Bakterien. Bei genügend langer Einwirkungszeit kann auch das bakterielle Spektrum beherrscht werden. Dabei ist zu beachten, dass nur die undissoziierte Säure wirksam ist, weshalb für diese Anwendung nur der pH-Bereich 3-5 infrage kommt (Kramer und Reichwagen 2008). In der Kosmetik werden die Substanzen als Antioxidantien in Konzentrationen von 0,01-0,7 %, in Haarfärbemitteln bis zu 3 % sowie in Präparaten für Dauer-

wellen mit bis zu 14 % eingesetzt (Andersen 2003).

Toxizität

Die Substanzen werden in Arzneimitteln, in der Kosmetik und in Lebensmitteln eingesetzt. Im Körper werden sie zu Sulfat oxidiert und im Urin ausgeschieden. Der ADI-Wert in Europa beträgt, berechnet als Schwefeldioxid, 3,5 mg/kg Körpergewicht. In Tierversuchen waren die Substanzen nicht teratogen, genotoxisch oder mutagen, in klinischen Versuchen nicht hautreizend oder sensibilisierend. Positive Reaktionen können bei Patienten mit Hauterkrankungen auftreten (Andersen 2003).

Literatur

Akers M (1982): Antioxidants in pharmaceutical products, *J Parent Sci Technol* **36**(5), 222-228. Andersen FA (2003): Final report on the safety assessment of sodium sulfite, potassium sulfite, ammonium sulfite, sodium bisulfite, ammonium bisulfite, sodium metabisulfite, and potassium metabisulfite, *Int J Toxicol* **22**(Suppl. 2), 63-88. Kramer A und Reichwagen S (2008): Anorganische Säuren, deren Salze und Anhydride, in Kramer und Assadian (Hrsg), *Wallhäußers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*, Thieme-Verlag, 687-688.

Handelsprodukte

Produkt/ Hersteller	Charakteristika	Liefer- formen
Natriummetabisulfit		
<i>Grillo</i>	Schüttdichte 1,1-1,2 g/cm ³ , Pharma- und Lebensmittelqualität	weißes, kristallines Pulver
<i>Hema</i>	Lebensmittelqualität	Pulver
Natriumsulfit, wasserfrei		
<i>BASF</i>	Lebensmittelqualität	Pulver
<i>Hema GmbH</i>		Pulver
<i>Henan Premtec</i>		Pulver
<i>Zhengzhou Qiongjin Science</i>	Gehalt 97 %	Kristalle oder Pulver
Natriumsulfit-Heptahydrat		
<i>Zhengzhou Qiongjin Science</i>		kristallines Pulver
Kaliummetabisulfit		
<i>BÜFA Chemikalien GmbH & Co KG</i>		Pulver
<i>Erbslöh</i>	Kadifit, zur Weinbehandlung	Pulver
<i>Carl Roth</i>	KALIUMMETABISULFIT Gehalt >95 %	Pulver
<i>STOCKMEIER CHEMIE</i>		Pulver

1.2. Ölige Systeme

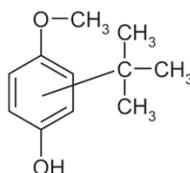
Butylhydroxyanisol

Arzneibücher

PhEur: Butylhydroxyanisol; USP/NF: Butylated Hydroxyanisole; INCI: BHA. CAS 25013-16-5, EINECS 246-563-8, E 320.

Synonyma/Definitionen

Butylhydroxyanisolum, tert-Butyl-4-methoxyphenol, 2-(1,1-Dimethylethyl)-4-methoxyphenol, das höchstens 10 % 3-(1,1-Dimethylethyl)-4-methoxyphenol enthält. C₁₁H₁₆O₂, M_r 180,25.



Eigenschaften

Weißes bis gelblich-weißes oder schwach rosarotes, kristallines Pulver oder gelblich-weiße wachsartige Substanz mit einem schwachen, charakteristischen, aromatischen Geruch. **Löslichkeit:** **sl:** Dichlormethan; **ll:** Baumwollsamensöl, Chloroform, Ethanol ≥50 %, Ether, Hexan, Erdnussöl, Glycerol Monooleat, Methanol, Schweineschmalz, Sojabohnenöl; **ul:** Wasser (0,0154 g pro 100 ml, 24 °C). Dichte 1,117 g/cm³, Smp 62-65 °C (kommerzielle Produkte können je nach Gehalt an 3-(1,1-Dimethylethyl)-4-methoxyphenol einen Schmelzbereich von 48-55 °C zeigen), Sdp 264-270 °C, Flammpunkt 130 °C.

Stabilität

B. ist in trockenem Zustand stabil, verfärbt sich jedoch in Gegenwart von Licht. Die Bulkware soll in dicht verschlossenem Behältnis unter Lichtabschluss gelagert werden.

Inkompatibilitäten

B. ist unverträglich mit Oxidationsmitteln, Eisensalzen und Spuren anderer Schwermetalle. Es tritt Verfärbung und Aktivitätsverlust ein.

Anwendung

B. wird als Antioxidans in öligen Systemen in Konzentrationen von 0,005-0,02 % allein oder in Kombination mit Butylhydroxytoluol einge-

setzt (Akers 1982). In der Lebensmittelindustrie wird es zur Konservierung von Fetten verwendet. In pharmazeutischen Zubereitungen ist es in ätherischen Ölen, öligen i. m.-Injektionen, Salben und Cremes, Weichgelatinekapseln, Badeölen, Tabletten und Filmtabletten enthalten (Rote Liste 2012). Die antioxidative Wirkung beruht auf der Radikalfänger-Funktion von B. In der Kosmetik wird P. in Fette und Öle enthaltenden Zubereitungen eingesetzt.

Toxizität

In Tierversuchen hat B. ein krebserzeugendes und tumormpromovierendes Potential, das jedoch an eine Dosierungsschwelle, die über der Anwendungskonzentration liegt, gebunden ist. Es gilt deshalb für den Menschen als nicht toxisch und nicht reizend (Kahl und Kappus 1993). Einzelheiten zum Metabolismus und zu Wirkungen siehe Verhagen et al (1991). Der ADI Wert beträgt 125 µg/kg Körpergewicht. Es ist als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen. LD₅₀ 0,65 g/kg (Maus, oral), LD₅₀ 0,89 g/kg (Ratte, oral), LD₅₀ 0,18 g/kg (Maus, i. v.), LD₅₀ 0,14 g/kg (Maus, i. p.).

Literatur

Akers M (1982): Antioxidants in pharmaceutical products, J Parent Sci Technol **36**(5), 222-228. Kahl R und Kappus H (1993): Toxicology of the synthetic antioxidants BHA and BHT in comparison with the natural antioxidant vitamin E, Zeitschr Lebensmittel-Unters Forsch **196**(4), 329-338. Rote Liste (2012): Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt, www.rote-liste.de. Verhagen H et al (1991): Butylated hydroxyanisole in perspective, Chemico-Biological Interact **80**(2), 109-34.

Handelsprodukte

Produkt/ Hersteller	Charakteristika	Liefer- formen
BHA/ AADHUNIK		
BHA	Dichte 1,0587 g/cm ³	wachsartig
BHA/ Camlin/ Dulcette		
BHA	Smp 48-63 °C, Gehalt >98,5 %, kosher, halal	wachsartig
Tenox/ Eastman		
BHA	Smp 48-63 °C, kosher	Schuppen
BHA/ LS Raw Materials		
BHA		wachsartig
BHA/ Merck Millipore		
BHA PhEur		wachsartig
BHA/ Moellhausen		
BHA	Smp 48-55 °C, Gehalt >98 %	Pulver

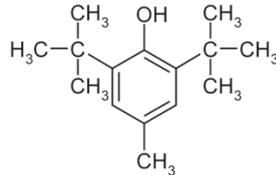
Butylhydroxytoluol

Arzneibücher

PhEur: Butylhydroxytoluol; USP/NF: Butylated Hydroxytoluene; INCI: BHT. CAS 128-37-0, EINECS 204-881-4, E 320.

Synonyma/Definitionen

Butylhydroxytoluenum, tert-Butyl-4-methoxyphenol, 2,6-Bis-(1,1-Dimethylethyl)-4-methylphenol. C₁₅H₂₄O, M_r 220,4.



Eigenschaften

Weißes bis gelblich-weißes, kristallines Pulver mit einem schwachen, charakteristischen, phenolischen Geruch. *Löslichkeit*: **II**: Aceton, Benzol, Ethanol 95 %, Ether, Fette und pflanzliche Öle (besser löslich als Butylhydroxyanisol), Methanol, Paraffinöl, Schweineschmalz, Toluol; **ul**: Glycerol, Propylenglykol, verdünntes Alkali, Wasser. Dichte 1,03-1,06 g/cm³, Schüttdichte 0,48-0,60 g/cm³ (typabhängig). Brechungsindex 1,4859 (75 °C), Smp 70-71 °C, Sdp 263-267 °C, Flammpunkt 127 °C. n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient 4,17-5,80.

Stabilität

Siehe Butylhydroxyanisol.

Inkompatibilitäten

Siehe Butylhydroxyanisol.

Anwendung

B. wird als Antioxidans in öligen Systemen in Konzentrationen von 0,01-0,05 % allein oder in Kombination mit Butylhydroxyanisol eingesetzt. In der Lebensmittelindustrie wird es vorzugsweise zur Konservierung von Fetten verwendet, da es besser löslich als Butylhydroxyanisol ist. In pharmazeutischen Zubereitungen ist es in ätherischen Ölen, öligen i. m.-Injektionen, Salben und Cremes, Weichgelatinekapseln, Badeölen, Tabletten und Filmtabletten enthalten (Rote Liste 2012). Die antioxidative Wirkung beruht auf der Radikalfänger-Funktion von B. In der Kosmetik wird B. in

Fette und Öle enthaltenden Zubereitungen eingesetzt.

Toxizität

In Tierversuchen hat B. wie Butylhydroxyanisol an Ratten ein krebserzeugendes und tumorpromovierendes Potential. Es ist jedoch beim Menschen nicht krebserregend (Williams et al. 1999). B. wird aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und nach Metabolisierung (nur 1 % der Substanz bleibt unverändert) im Urin ausgeschieden (El-Rashidy und Niazi 1983). Der ADI Wert beträgt 0,05 mg/kg Körpergewicht und Tag. Die Substanz ist als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen. LD₅₀ 0,65 g/kg (Maus, oral), LD₅₀ 0,89 g/kg (Ratte, oral), LD₅₀ 0,18 g/kg (Maus, i. v.), LD₅₀ 0,14 g/kg (Maus, i. p.).

Literatur

El-Rashidy R und Niazi S (1983): A new metabolite of butylated hydroxyanisole in man, *Biopharm Drug Dispos* **4**, 389-396. Williams GM et al (1999): Safety assessment of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene as antioxidant food additives, *Food Chem Toxicol* **37**(9/10), 1027-1038. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt, www.rote-liste.de.

Handelsprodukte

Produkt/ Hersteller	Charakteristika	Lieferformen
Nipanax/ AAKO/ Clariant		
BHT	EP 69-70 °C, Schüttdichte 0,65 g/cm ³ , kosher	Pulver
Tenox/ Eastman		
BHT	Kosher, Smp 69,5 °C	weißes, kristallines Pulver
BHT/ Ecochem		
BHT		
BHT/ LS Raw Materials		
BHT		
Butylhydroxytoluene/ Merck Millipore		
BHT, PhEur, JPE, NF	Smp 69-70 °C, Schüttdichte 0,45 g/cm ³	Pulver
BHT/ Moellhausen		
BHT	Gehalt >99 %	Pulver
BHT/ Nanjing Datang		
BHT	Gehalt >99 %	weiße Kristalle
BHT/ Shandong Reipu		
BHT	Smp 69,0-70,0 °C	weiße Kristalle

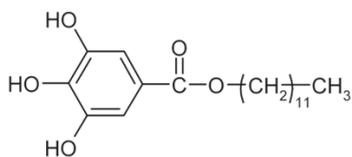
Dodecylgallat

Arzneibücher

PhEur: Dodecylgallat; INCI: Dodecyl Gallate. CAS 1166-52-5, EINECS 214-620-6, E 312.

Synonyma/Definitionen

Dodecylis gallas, Gallensäuredodecylester, n-Dodecyl(3,4,5-trihydroxybenzoat), Laurylgallat, 3,4,5-Trihydroxybenzoesäuredodecylester. C₁₉H₃₀O₅, M_r 338,4.



Eigenschaften

Weißes bis fast weißes, kristallines, geruchloses Pulver von leicht bitterem Geschmack. **Löslichkeit: ll:** Fette und Öle sowie etherische Öle; **ul:** Wasser 0,006 % (Wan und Hwang 1969). Dichte 1,112 g/cm³, Smp 94-96 °C, Flammpunkt 180 °C, Trocknungsverlust ≤0,5 % (André et al. 2010). HLB-Wert 7,4, kritische Mizellkonzentration 0,0041 mMol/l, Oberflächenspannung 64,1 mN/m bei einer Konzentration von 0,0041 mMol/l (Maldonado et al. 2011).

Stabilität

D. ist als Substanz stabil. Siehe auch Propylgallat.

Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

Anwendung

D. wird als Antioxidans in öligen Systemen, in mizellaren Lösungen und in Emulsionen in Konzentrationen von 0,01-0,05 % eingesetzt. Bei der Anwendung in mizellaren Lösungen verteilt sich D. zwischen der Wasserphase und den Mizellen, wobei das Gleichgewicht umso stärker in Richtung der Mizellen verschoben ist, je länger die hydrophobe Seitenkette des Gallats ist. D. lagert sich von allen Gallaten am stärksten in die Mizellen ein (Wan und Hwang 1969). Der Einsatz in rein wässrigen Lösungen ist wegen der schlechten Löslichkeit von D. kaum möglich. D. zeigt eine antibakterielle Aktivität gegen grampositive Bakterien, insbesondere Methicillin-resistente Stämme von *Staphylococcus aureus* (Kubo et al. 2003). Zur Grenzflächenaktivität von D. siehe Octylgallat.

Toxizität

Siehe Octylgallat und die Übersicht von Van der Heijden (1986). Die meisten Arbeiten zur Toxikologie von D. stammen aus den sechziger

Jahren des vergangenen Jahrhunderts, neuere Arbeiten existieren nicht. LD₅₀ 1,6 g/kg (Maus, oral), LD₅₀ 6,5 g/kg (Ratte, oral).

Literatur

André et al (2010): Analytical strategies to evaluate antioxidants in food: a review, Trends Food Sci Technol **21**(5), 229-246. Kubo I et al (2003): Non-antibiotic antibacterial activity of dodecyl gallate, Bioorgan Medicin Chem **11**(4), 573-580. Maldonado OS et al (2011): Synthesis and characterization of phenolic antioxidants with surfactant properties: glucosyl- and glucuronosyl alkyl gallates, Tetrahedron **67**(38), 7268-7279. Van der Heijden et al (1986): Toxicology of gallates: A review and evaluation, Fd Chem Toxic, **24**(10/11), 1067-1070. Wan LSC and Hwang CL (1969): Antioxidant solubility and efficiency, J Pharm Sci **58**, 889-891.

Handelsprodukte

Hersteller	Produkt/ Lieferform
Alfa Aesar	Dodecylgallate 98 %, Smp 95-98 °C, Pulver
Hangzhou Dayang	Dodecylgallate 98 %, Pulver
Merck Millipore	Dodecyl-3,4,5-trihydroxybenzoat, Smp 94-97 °C
Shanghai Dezhao	Dodecylgallate Gehalt ≥99 %, Pulver
Vosun Chem.	Dodecylgallate, Pulver

Octylgallat

Arzneibücher

PhEur: Octylgallat; CAS 1034-01-1, EINECS 213-853-0, E 311.

Synonyma/Definitionen

Octylis gallas, Gallensäureoctylester, n-Octyl(3,4,5-trihydroxybenzoat). C₁₅H₂₂O₅, M_r 282,3. Struktur siehe Dodecylgallat.

Eigenschaften

Weißes bis fast weißes, kristallines, geruchloses oder nahezu geruchloses Pulver. **Löslichkeit:** II: Ethanol 96 %, Ether, Propylenglycol; **ul:** Dichlormethan, Wasser (0,014 %), (Wan und Hwang 1969). Dichte 1,185 g/cm³, Smp 101-104 °C, Sdp 522 °C, Flammpunkt 177 °C (André 2010). Trocknungsverlust ≤0,5 %. Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient 4570, Oleyl-alcohol/Wasser-Verteilungskoeffizient 116 (Boyd und Beveridge 1979). HLB-Wert 8,9, kritische Mizellkonzentration 0,05 mMol/l, Oberflächenspannung 42,2 mN/m bei einer Konzentration von 0,05 mMol/l (Maldonado et al. 2011).

Stabilität

Die Hydrolyse der Seitenkette erfolgt gegenüber Propylgallat verlangsamt (Van der Heijden et al. 1986). Siehe auch Propylgallat.

Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

Anwendung

O. hat sowohl antioxidative als auch antimikrobielle Eigenschaften. Als Antioxidans wird es in Lebensmitteln und pharmazeutischen Zubereitungen in Konzentrationen von 0,01-0,04 % empfohlen (Van der Heijden et al. 1986). Die antimikrobielle Wirkung wurde gegen Keimisolate aus Lebensmitteln vom Typ Staphylococcus aureus nachgewiesen. O. hat dabei eine minimale Hemmkonzentration von 40,84 µg/ml und ist damit 10-12 mal so wirksam wie Carvacol und Thymol (Rua et al. 2011). O. besitzt grenzflächenaktive Eigenschaften; die kritische Mizellkonzentration beträgt 0,05 mMol/l und die Oberflächenspannung 42,2 mN/m. Diese Eigenschaften können durch eine Glucosylierung des Moleküls und damit eine höhere Wasserlöslichkeit wesentlich verbessert werden, wofür die Länge der Seitenkette eine entscheidende Rolle spielt. Glucosyloctylgallat stellt mit einem HLB-Wert von 12,9, einer kritischen Mizellkonzentration von 0,5 mMol/l und einer Oberflächenspannung von 31,0 mN/m das Optimum dar (Maldonado et al. 2011).

Toxizität

O. gilt in den angewendeten Konzentrationen als nicht toxisch und nicht reizend. Es ist als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen. Der ADI-Wert beträgt 0,5 mg/kg Körpergewicht und gilt bei kombinierter Anwendung für die Summe aller Gallate. Nach peroraler Aufnahme wird O. im Körper teilweise hydrolysiert und verstoffwechselt oder nach Methylierung und Konjugation über den Urin ausgeschieden. In Langzeitstudien wurden keine negativen Effekte beobachtet (Van der Heijden et al. 1986). LD₅₀ 1,96 g/kg (Maus, oral), LD₅₀ 4,7 g/kg (Ratte, oral).

Literatur

André et al (2010): Analytical strategies to evaluate antioxidants in food: a review, Trends Food Sci Technol **21**(5), 229-246. Boyd I und Beveridge EG (1979): Relationship between the antibacterial activity towards E. coli NCTC 5933 and the physico-chemical

properties of some esters of 3,4,5-trihydroxybenzoic acid (gallic acid), *Microbios* **24**(97-98), 173-184. Maldonado OS et al (2011): Synthesis and characterization of phenolic antioxidants with surfactant properties: glucosyl- and glucuronosyl alkyl gallates, *Tetrahedron* **67**(38), 7268-7279. Rua J et al (2011): Antibacterial activity against foodborne staphylococcus aureus and antioxidant capacity of various pure phenolic compounds, *Foodborne Pathogens Disease* **8**(1), 149-157. Van der Heijden CA et al (1986): Toxicology of gallates: A review and evaluation, *Fd Chem Toxic*, **24**(10/11), 1067-1070.

Handelsprodukte

Hersteller	Produkt/ Lieferform
Alfa Aesar	Octylgallate >98 %, Smp 96-102 °C, Pulver
Chromadex	Octylgallate, Pulver
Dudley Chem	Octylgallate, Pulver
Merck Millipore	Octylgallat, Smp 100-101 °C, Pulver
Sigma Aldrich	Octylgallate >98 %, Smp 101-103 °C

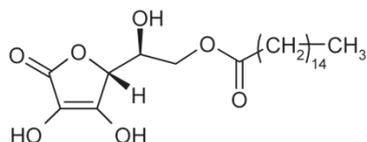
Palmitoylascorbinsäure

Arzneibücher

PhEur: Palmitoylascorbinsäure; USP/NF: Ascorbyl Palmitate; JP/JPE: Ascorbyl Palmitate; INCI: Ascorbyl Palmitate. CAS 137-66-6, EINECS 205-305-4, E 304.

Synonyma/Definitionen

Ascorbylis palmitas, Ascorbinsäurepalmitat, Ascorbyl-6-Palmitat. $C_{22}H_{38}O_7$, M_r 414,5.



Eigenschaften

Weißes bis gelblich-weißes Pulver, nahezu geruchlos oder schwacher citrusähnlicher Geruch. *Löslichkeit*: **II**: Ethanol (1 g in 8 g), Ethanol 95 % (1 in 9,3), Methanol (1 in 5,5); **I**: Aceton (1 in 15), i-Propanol (1 in 20); **sl**: Ether (1 in 132); **ssl**: pflanzliche Öle (1 in 3300); **ul**: Chloroform, Wasser (1 in >1000 ml), 1 in 100 bei 100 °C). Schüttdichte 0,15-0,25 g/cm³. Trocknungsverlust < 1,0 %, spezifische Drehung +21 bis +24 ° (10%ig in Methanol). Smp 107-117 °C, Sdp <250 °C.

Stabilität

P. ist in trockenem Zustand stabil, verfärbt sich jedoch in Gegenwart von Licht und Feuchtigkeit gelb bis braun. Die Haltbarkeitsfrist der Bulk-Ware beträgt ≥ 12 Monate bei Lagerung in dicht verschlossenem Behältnis bei 8-15 °C unter Lichtabschluss.

Inkompatibilitäten

P. ist unverträglich mit Schwermetallen, insbesondere Eisen und Kupfer. In Gegenwart von Alkali und/oder Oxidationsmitteln erfolgt Zersetzung.

Anwendung

P. wird als Antioxidans in öligen Systemen in Konzentrationen von 0,01-0,05 % allein oder in Kombination mit α -Tocopherol eingesetzt. Sein Haupteinsatzgebiet liegt in der Lebensmittelindustrie (Akers 1982). In pharmazeutischen Zubereitungen ist es in Badezusätzen, Augensalben, Salben, Cremes und Gelen sowie Kapselpräparaten mit leicht oxidierbaren Wirkstoffen enthalten (Rote Liste 2012). Die antioxidative Wirkung beruht auf der Oxidation von Ascorbinsäure zu Dehydroascorbinsäure. In der Kosmetik wird P. in Konzentrationen von 0,01-0,2 % vornehmlich in Lippenstiften, Lidschatten und Augen-Make-up-Präparaten eingesetzt (Lanigan 1999).

Toxizität

P. ist nicht reizend und nicht toxisch. Es ist als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen. Der ADI-Wert beträgt 1,25 mg/kg Körpergewicht. In klinischen Studien zeigt P. keine Hautreizung oder Sensibilisierung und minimale Augenreizung. $LD_{50} > 2$ g/kg (Maus, oral), $LD_{50} > 5$ g/kg (Ratte, oral).

Literatur

Akers M (1982): Antioxidants in pharmaceutical products, *J Parent Sci Technol* **36**(5), 222-228. Lanigan RS, Cosmet Ingrid Rev Expert Panel (1999): Final report on the safety assessment of ascorbyl palmitate, ascorbyl dipalmitate, ascorbyl stearate, erythorbic acid, and sodium erythorbate, *Int J Toxicol* **18**(Suppl. 3), 1-26. Rote Liste (2012): Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt, www.rote-liste.de.

Handelsprodukte

Produkt/ Hersteller	Charakteristika	Lieferformen
Ascorbylpalmitate/ Camlin/ Dulcette		
Ascorbylpalmitate	GMO-frei, BSE-frei, kosher, halal	Pulver

Produkt/ Hersteller	Charakteristika	Liefer- formen
Ascorbylpalmitat/ Chemos		
Ascorbylpalmitate		Pulver
Ascorbylpalmitat/ DSM		
Ascorbylpalmitate	Nahrungsmittelseinsatz	Pulver
Ascorbylpalmitat/ Merck Millipore		
L(+)-Ascorbylpalmitat Emprove	SD 0,25 g/cm ³ , Smp 107-117 °C	Pulver

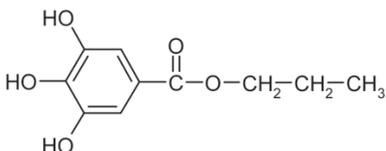
Propylgallat

Arzneibücher

PhEur: Propylgallat; USP/NF: Propyl Gallate; JP/JPE: Propyl Gallate; INCI: Propyl Gallate. CAS 121-79-9, EINECS 204-498-2, E 310.

Synonyma/Definitionen

Propylis gallas, Gallensäurepropylester, n-Propyl(3,4,5-trihydroxybenzoat). C₁₀H₁₂O₅, M_r 212,2.



Eigenschaften

Weißes bis fast weißes, kristallines, geruchloses oder nahezu geruchloses Pulver mit einem bitteren, adstringierenden Geschmack. **Löslichkeit:** II: Ethanol 95 % (1 g in 3 ml, 25 °C), Ether (1 in 3, 25 °C), Propylenglycol (1 in 2,5, 25 °C), Ricinusöl (1 in 4,5, 25 °C), wässrige Lösungen von Polyethylenglycol-Fettalkohol-ethern; I: Lanolin (1 in 16,7, 25 °C); **wl:** Baumwollsaatöl (1 g in 81 ml, 30 °C), Mandelöl (1 in 44), Schweineschmalz (1 in 88, 45 °C), Sojabohnenöl (1 in 100, 25 °C); **sl:** Paraffinöl (1 in 200), Wasser (0,34 g/100 ml); **ssl:** Erdnussöl (1 in 2000). Dichte 1,363 g/cm³, Smp 146-150 °C, Sdp 448 °C, Flammpunkt 181 °C, Trocknungsverlust ≤0,5 %. Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient 63, Oleylcohol/Wasser-Verteilungskoeffizient 18 (Boyd und Beveridge 1979), pH-Wert der 0,05-prozentigen wässrigen Lösung 6,3 (0,1 % pH 5,9, 0,2 % pH 5,7), pK_a 8,11 (Anonymus 2007).

Stabilität

P. ist als Substanz stabil. Selbst nach Lagerung über 14 Tage bei 140 °C blieb die Zersetzung unter 1 % (Patrunky und Wollmann 1982).

Inkompatibilitäten

P. ist unverträglich mit Oxidationsmitteln, Eisensalzen und anderen Metallsalzen, mit denen es gefärbte Komplexe bildet. Die Komplexbildung kann durch die Zugabe von Citronensäure verhindert werden.

Anwendung

P. wird als Antioxidans in öligen Systemen in Konzentrationen von 0,05-0,1 % eingesetzt (Akers 1982). In Mizellaren Systemen und in Emulsionen wird der oxidative Effekt durch die Verteilung von P. zwischen der wässrigen und der Mizellaren bzw. der Wasserphase und der Ölphase der Emulsion beeinflusst (Wan und Hwang 1969). In der Lebensmittelindustrie wird es zur Konservierung von Fetten verwendet. Mit BHA und BHT besteht eine synergistische Wirkung. In pharmazeutischen Zubereitungen ist es in Salben und Cremes, Weichgelatine-Kapseln, wässrig-ethanolischen Tropflösungen, Tabletten und Filmtabletten eingesetzt (Rote Liste 2012). Die antioxidative Wirkung beruht auf der Radikalfänger-Funktion von P. In der Kosmetik wird P. in Fette und Öle enthaltenden Zubereitungen in Konzentrationen bis zu 0,1 % eingesetzt. P. besitzt eine gewisse antimikrobielle Wirkung gegen gramnegative und grampositive Bakterien sowie Pilze, die minimalen Konzentrationen liegen jedoch im Bereich von mehreren 100 mg/ml.

Toxizität

P. gilt in den angewendeten Konzentrationen als nicht toxisch und nicht reizend. Es besitzt GRAS-Status. Nach peroraler Aufnahme wird es im Körper methyliert, konjugiert und über den Urin ausgeschieden. In Konzentrationen bis 0,1 % verursacht es keine Allergien. Es werden keine Reizungen am Auge bis zu einer Konzentration von 1 % in der Zubereitung beobachtet. P. ist nicht carcinogen, reproduktionstoxisch oder mutagen (Van der Heijden et al. 1986). Als Obergrenze für kosmetische Zubereitungen wird eine Konzentration von 0,1 % empfohlen (Anonymus 2007). LD₅₀ 1,7 g/kg (Maus, oral), LD₅₀ 2,1 g/kg (Ratte, oral), LD₅₀ 0,38 g/kg (Ratte, i. p.).

Literatur

Akers M (1982): Antioxidants in pharmaceutical products, *J Parent Sci Technol* **36**(5), 222-228. Anonymus (2007): Final report on the amended safety assessment of propyl gallate, *Int J Toxicol* **26** (Suppl 3), 89-118. Boyd I und Beveridge EG (1979): Relationship between the antibacterial activity towards *E. coli* NCTC 5933 and the physico-chemical properties of some esters of 3,4,5-trihydroxybenzoic acid (gallic acid), *Microbios* **24**(97-98), 173-184. Patrunky M und Wollmann H (1982): Stability testing of some drugs containing ester groups: benzyl benzoate, benzyl mandelate and propyl gallate. Part 11: Stability of drugs and preparations containing the drugs, *Zentralbl Pharm Pharmakotherap Laboratoriumsdiagn* **121**(9), 851-856. Rote Liste (2012): Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt, www.rote-liste.de. Van der Heijden CA et al (1986): Toxicology of gallates: A review and evaluation, *Fd Chem Toxic*, **24**(10/11), 1067-1070. Wan LSC und Hwang CL (1969): Antioxidant solubility and efficiency, *J Pharm Sci* **58**, 889-891.

Handelsprodukte

Produkt/ Hersteller	Charakteristika	Liefer- formen
Maranox/AAKO		
PG	PhEur/ USP, Smp 148-151 °C	weißes bis cremefarbenes Pulver
Tenox/Eastman		
PG	Smp 148-151 °C	weißes, kristallines Pulver
Propylgallate/ Hangzhou Toyond Biotech		
Propylgallate	PhEur, USP, FCC	Pulver
Propylgallate/ Sigma Aldrich		
Propylgallate	Smp 146-149 °C,	Pulver

Tocopherol

Arzneibücher

PhEur: *RRR- α -Tocopherol* (entspricht *d- α -Tocopherol*) und *all-rac- α -Tocopherol* (entspricht *d,l- α -Tocopherol*); **USP/NF:** **Vitamin E** (umfasst *d- α -Tocopherol*, *d,l- α -Tocopherol*, *d- α -Tocopherol acetat*, *d,l- α -Tocopherol acetat*, *d- α -Tocopherol succinat* und *d,l- α -Tocopherol succinat*) sowie **Tocopherols Excipient**, eine Lösung pflanzlicher Öle mit $\geq 50\%$ Gesamttocopherol; **JP/JPE:** **Tocopherol** (entspricht *d,l- α -Tocopherol*) und ***d- δ -Tocopherol***; **INCI:** **Tocopherol** (umfasst *α -Tocopherol* und *δ -Tocopherol*), Vitamin E. Tab. 1 gibt die CAS-, EINECS- und E-Nummern für die Tocopherole der PhEur an.

Tab. 1: CAS- und EINECS-Nummern der Toco-

pherole der PhEur

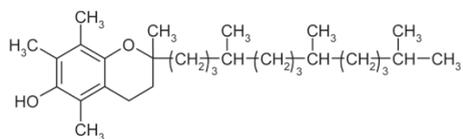
Bezeichnung	CAS-NR.	EINECS-Nr.	E-Nr.
<i>RRR-α-Tocopherol</i>	59-02-9	200-412-2	E 307
<i>all-rac-α-Tocopherol</i>	10191-41-0	233-466-0	E 307

Kommentar: das Arzneibuch-Chaos ist perfekt.

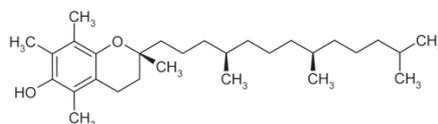
Es gibt zwar zwischen dem Europäischen Arzneibuch und der japanischen Pharmacopoe eine Übereinstimmung bei *d,l- α -Tocopherol*, aber *d- α -Tocopherol* wird nur von PhEur als eigenständige Monographie geführt. USP/NF fasst unter Vitamin E alles zusammen, was als *α -Tocopherol* und -Derivate vorkommt. INCI führt *α -Tocopherol* und *δ -Tocopherol* ohne nähere Kennzeichnung. Im Folgenden wird deshalb auf die beiden Monographien der PhEur fokussiert.

Synonyma/Definitionen

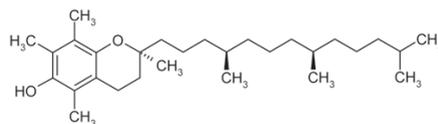
All-*rac- α -Tocopherol*, int-*rac- α -Tocopherolum*, *d,l- α -Tocopherol* synthetisches Tocopherol und *R,R,R- α -Tocopherol*, *R,R,R- α -Tocopherolum*, *d- α -Tocopherol*, *Tocopherol* natürlichen Ursprungs. $C_{29}H_{50}O_2$, M_r 430,7.



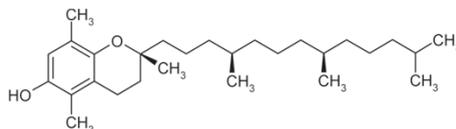
D, L- α -Tocopherol



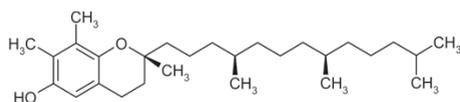
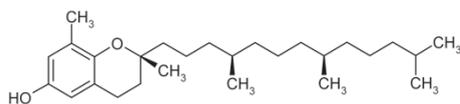
D- α -Tocopherol



L- α -Tocopherol



D- β -Tocopherol, M_r 416,7

D- γ -Tocopherol, M, 416,7D- δ -Tocopherol, M, 402,7

Tocopherole kommen vor allem in Weizenkeimöl (ca. 250 mg Gesamttocopherole pro 100 g Substanz), Roggenöl (ca. 250 mg pro 100 g), Gerstenöl (ca. 240 mg pro 100 g), Sojabohnenöl (ca. 120 mg pro 100 g) und Maisöl (ca. 100 mg pro 100 g) vor.

Eigenschaften

Klare, farblose bis gelblich braune, viskose, ölige Flüssigkeit. *Löslichkeit*: **ll**: Aceton, Chloroform, Ethanol 96 %, Ether, pflanzliche Öle; **ul**: Wasser. Dichte 0,935-0,950 g/cm³, Brechungsindex 1,503-1,507 (25 °C), Smp 2,5-3,5 °C, Sdp 200-220 °C (0,1 mm Hg), Flammpunkt ca. 260 °C, Zersetzung bei 350 °C (alle Werte für *d,l*- α -Tocopherol). Spezifische Drehung +24° (2 % in Isooctan, 25 °C), +65° (Ethanol), (Werte für *d*- α -Tocopherol); SZ \leq 1-2 (Angaben nach Fiume 2002).

Stabilität

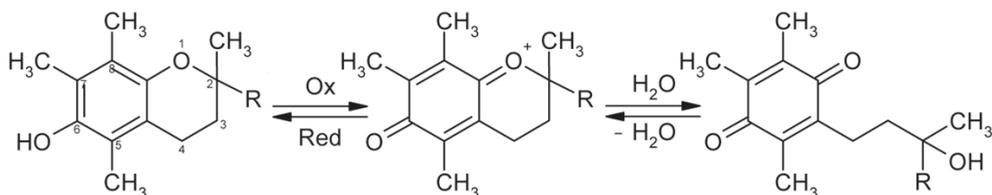
Alle T. sind empfindlich gegen Sauerstoff, insbesondere in Gegenwart von Schwermetallionen wie Eisen, Kupfer und Silber sowie gegenüber Alkali, wobei eine braune Verfärbung auftritt. Die Ester sind stabiler als das freie T.. Wegen seiner Oxidationsempfindlichkeit muss T. unter Stickstoff in dicht schließenden Behältnissen und unter Lichtausschluss aufbewahrt werden.

Inkompatibilitäten

Unverträglich mit Peroxiden und Metallionen. T. kann von Plastikmaterial absorbiert werden.

Anwendung

T. wird als Antioxidans in öligen Systemen in



Konzentrationen von 0,001-0,02 % allein oder in Kombination mit Estern der Gallussäure eingesetzt. Es wird in Lebensmitteln, Kosmetika und Pharmazeutika angewendet. In pharmazeutischen Zubereitungen ist es als Hilfsstoff in Salben, Cremes und Gelen sowie Weichgelatinekapselformen, Suppositorien, Tabletten, Kau- und Brausetabletten enthalten (Rote Liste 2012). Die antioxidative Wirkung beruht auf der Oxidation des T. zu Tocopheryl-pchinon nach dem unten aufgeführten Schema. Für die Wirksamkeit als Antioxidans ist aufgrund dieses Formelschemas die freie OH-Gruppe in Position C₆ am Chromanring essenziell, weshalb sowohl α - als auch β -, γ - und δ -Tocopherol antioxidativ wirksam sind. Ist diese Gruppe mit Essigsäure oder Bernsteinsäure verestert (Tocopherolacetat bzw. Tocopherolsuccinat), so muss zuerst eine Hydrolyse erfolgen, bevor die Substanz antioxidativ wirksam werden kann. Diese Konstellation bedingt gleichzeitig eine höhere Stabilität der Tocopherol-Ester. In der Kosmetik wird T. als Antioxidans und Hautkonditionierungsmittel in Konzentrationen von 0,01-0,8 % vornehmlich in Parfümzubereitungen, Haarpflegemitteln, Shampoos, Lippenstiften, Lidschatten und Badeölen eingesetzt (Fiume 2002).

Toxizität

T. ist Bestandteil von Nahrungsmitteln und Diätetika. Die DGE-Empfehlung für Erwachsene bis 25 Jahre lautet 15 mg-Äquivalente pro Tag (männliche Personen) bzw. 12 mg-Äquivalente pro Tag (weibliche Personen) und sinkt später auf Werte von 12 bzw. 11 mg-Äquivalente pro Tag (ab 65 Jahre). Therapeutisch wird T. vornehmlich als natürlich vorkommendes R,R,R- α -Tocopherol in Mengen bis zu 500 (1000) mg/Tag als protektives Antioxidans eingesetzt. Der ADI-Wert beträgt 0,15-2,0 mg/kg Körpergewicht. Die Substanz gilt toxikologisch als vollkommen unbedenklich und ist nicht reizend und nicht sensibilisierend (Fiume 2002). LD₅₀ >4 g/kg (Ratte, oral).

Literatur

DGE (2012): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 1. Auflage, 4. Korrigierter Nachdruck 2012. Fiume MZ (2002): Final report on the safety assessment of tocopherol, tocopheryl acetate, tocopheryl linoleate, tocopheryl linoleate/oleate, tocopheryl nicotinate, tocopheryl succinate, dioleoyl tocopheryl methylsilanol, potassium ascorbyl tocopheryl phosphate, and tocophersolan, Int J Toxicol **21**(Suppl. 3), 51-116. Rote Liste (2012): Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt, www.rote-liste.de.

Handelsprodukte

Hersteller	Produkt/ Charakteristika	Liefer- formen
RRR-α-Tocopherol		
ADM/ Parmentier	Novatol 1490, Gehalt 960 mg/g d- α -Tocopherol, USP/ FCC, kosher	bernsteinfarbenes Öl
Cognis/ BASF	Covitol F-1370, Gehalt >91.9 %, aus Sojaöl extrahiert	bernsteinfarbenes Öl
Parmentier	d-alpha-Tocopherol Typ 5-67, Gehalt \geq 67 %	Öl
all-rac-α-Tocopherol		
BASF	Gehalt >96 %, USP/ PhEur/ FCC	farbloses bis gelbes, viskoses Öl
Merck Millipore	all-rac-Tocopherol, Dampfdruck 13 hPa (155 °C)	Öl

