Untersuchung der Photoinstabilität von kardiovaskulären Arzneistoffen und Photostabilisierung von Infusionslösungen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

Sabine Landerer
aus Aalen

München 2000

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 2 bzw. 3 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. K. Thoma betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

München, am 22. November 2000

Sabine Landerer

(Sabine Landerer)

Dissertation eingereicht am:	27. November 2000
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Thoma
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Reimann
Tag der mündlichen Prüfung:	21. Dezember 2000

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Institut für Pharmazie - Zentrum für Pharmaforschung der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater

Herrn Prof. Dr. K. Thoma

danke ich für die Auswahl des Themas, seine wissenschaftliche Anleitung sowie die wertvolle Förderung und stets wohlwollende Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. H. Spilgies und Herrn Ch. Taskis, Fa. SmithKline Beecham, danke ich für kritische fachliche Diskussionen.
Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. H. Spilgies für die Einarbeitung in die HPLC-Analytik und die Thematik der Photostabilitätsprüfung.
Den Kollegen am Institut, besonders Frau Dr. I. Neumayer, danke ich für die fachlichen Diskussionen und Anregungen sowie für die gute Zusammenarbeit.
Herrn Dr. M. Ansorge danke ich für die Diskussion chemischer Fragestellungen.
Frau I. Leitner gilt ein besonderer Dank für die sorgfältige Mitarbeit bei der Durchführung des Photoinstabilitätsscreenings.
Herrn I. Presser und Herrn M. Wiedmann danke ich für die gewissenhafte Durchsicht der Arbeit.

Meinen Eltern und Geschwistern
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet

Inhalt

A Einführung

I. Photoinstabilität und Photostabilitätsprüfung von Wirkstoffen und Arzneimitteln 1

II. Zielsetzung der Arbeit 3

B Ergebnisse der Untersuchungen

I. Qualifizierung des Belichtungsgerätes 5

1. Linearität und Richtigkeit der Bestrahlungsstärke 6
2. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse 9
3. Uniformität der Probenebene 10
4. Diskussion der Ergebnisse 12

II. Untersuchungen zum Einfluss von unterschiedlichen Licht-verhältnissen im Raum 13

1. Raumlicht 13
2. Photostabilität von Wirkstofflösungen im Raumlicht 15
3. Vergleich von Raumlicht und künstlicher Lichtquelle 17
4. Diskussion der Ergebnisse 18

III. Photostabilität des Gyrasehemmers SB-265805-S 20

1. Einführung 20
2. Photozersetzung des Gyrasehemmers SB-265805-S in Lösung 22
3. Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung 23
4. Photostabilität des Feststoffes 25
5. Vergleichende Untersuchung zur Photostabilität von Chinoloninfusionen 25
6. Diskussion der Ergebnisse 26

IV. Einfluss von Hilfsstoffen auf die Photostabilität von Infusionslösungen am Beispiel eines Gyrasehemmers 30
1. Einführung 30
2. Standardhilfsstoffe 30
2.1. Einfluss des pH-Wertes auf die Photostabilität 30
2.2. Einfluss von Art und Molarität des Puffers 32
2.3. Einfluss von Lösungsvermittlern 33
2.4. Einfluss von Hilfsstoffen zur Isotonisierung 35
3. Hilfsstoffe mit Stabilisierungsfunktion 36
3.1. Antioxidative Hilfsstoffe 36
3.2. Lichtabsorbierende Hilfsstoffe 38
4. Diskussion der Ergebnisse 40

V. Photostabilität von Lyophilisaten 43
1. Einführung 43
2. Auswahl der Gerüstbildner 43
3. Stabilität des Chinolons während des Gefriertrocknungsprozesses . . . 44
4. Photostabilität der Lyophilisate 44
5. Photostabilisierung der Lyophilisate und daraus rekonstituierten Infusionslösungen 49
6. Diskussion der Ergebnisse 51

VI. Photostabilisierung von Infusionslösungen mit transparenten Polymerfilmen 54
1. Einführung 54
2. Herstellung der Polymerfilme 55
3. Eigenschaften und Stabilität der Polymerfilme 58
4. Photostabilisierende Eigenschaften der Polymerfilme 60
5. Diskussion der Ergebnisse 73

VII. Photostabilitätsscreening für Wirkstoffe mit widersprüchlicher Lichtschutzbewertung der Arzneibücher 77

VIII. Untersuchungen zur Photostabilität von Alpha$_1$-Rezeptorenblockern . 83
1. Einführung 83
2. Untersuchungen der Wirkstoffe 84
2.1. Photostabilität von Alpha$_1$-Rezeptorenblockern in Lösung 85
2.2. Untersuchung der Photostabilität von Alpha$_1$-Rezeptorenblockern als Feststoff und in Fertigarzneimitteln 87
2.3. Nachweis von Zersetzungsprodukten 89
2.4. Massenspektrometrische Untersuchung der Zersetzungsprodukte . . . 94
3. Diskussion der Ergebnisse 98

IX. Untersuchungen zur Photostabilität von Vasodilatatoren 101
1. Direkte Vasodialatatoren 101
1.1. Photostabilität von Dipyridamol 101
1.2. Photostabilität von Minoxidil 111
1.3. Photostabilität von Budralazin 114
1.4. Photostabilität von Trapidil 117
2. Calciumantagonisten ohne Dihydropyridinstruktur 118
3. Photostabilität der Vasodilatatoren als Feststoffe 120
4. Diskussion der Ergebnisse 120

X. Untersuchungen zur Photostabilität von Antiarrhythmika 126
1. Einführung 126
2. Untersuchungen der Wirkstoffe 127
2.1. Photozersetzung der Antiarrhythmika in Lösung 128
2.2. Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung 129
2.3. Untersuchung der Photostabilität der Antiarrhythmika als Feststoff . . 130
2.4. Photostabilität von Fertigarzneimitteln 131
2.5. Nachweis von Zersetzungsprodukten 132
3. Diskussion der Ergebnisse 136

C Experimenteller Teil

I. Durchführung der Belichtungsversuche 140

1. Geräte und Materialien 140
2. Durchführung der Photostabilitätsprüfungen 143

II. Hochdruckfüssigkeitschromatographische Bestimmungen 145

1. Geräte und Materialien 145
2. Durchführung der Bestimmungen 146

III. Durchführung der HPLC-MS-Untersuchungen 151

1. Geräte und Materialien 151
2. Probenvorbereitung 152
3. HPLC-MS Analyse 152

IV. UV-VIS Spektroskopie 153

1. Geräte und Materialien 153
2. Messung der UV-VIS Spektren 154

V. Herstellung der UV-Schutzfilme 154

1. Geräte und Materialien 154
2. Herstellung 155

VI. Herstellung der Lyophilisate 156

1. Geräte und Materialien 156
2. Lyophilisationsprozess 156

VII. Durchführung weiterer Bestimmungen 157

1. Bestimmung der Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung . . . 157
2. Qualifizierung des Belichtungsgerätes 158
3. Lichtmikroskopische Bestimmungen 159
4. Bestimmung des Wassergehaltes 160

VIII. Anhang 161

D Zusammenfassung 165

E Literaturverzeichnis 171

A Einführung

I. Photoinstabilität und Photostabilitätsprüfung von Wirkstoffen und Arzneimitteln

Die Photoinstabilität von Wirkstoffen stellt ein nicht zu vernachlässigendes Stabilitätsproblem dar. So können neben reinen Wirkstoffverlusten und damit einer Qualitäts- und Wirkungsminderung auch phototoxische Abbauprodukte entstehen.

In der letzten Zeit werden verstärkt auftretende Nebenwirkungen mit der Photozersetzung der Wirkstoffe in Verbindung gebracht (1-3). Im Extremfall kann das wie 1989 für ein Molsidomintropfenpräparat zum Ruhen oder Widerruf der Zulassung des Fertigarzneimittels (4) beziehungsweise nicht auf den Markt kommen eines Präparates führen.

Grundsätzlich kann zwischen primärer und sekundärer Photozersetzung unterschieden werden (5).
Bei primären Photoreaktionen absorbiert das Wirkstoffmolekül selbst Energie in Form von Photonen. Vorraussetzung ist eine Überlappung des Wirkstoffabsorptionsspektrums mit den eingestrahlten Lichtwellenlängen. Das angeregte Molekül kann die aufgenommene Energie durch Fluoreszenz, Phosphoreszenz, Wärmestrahlung, Energieübertragung oder auch in Form von chemischer Energie durch eine chemische Reaktion abgeben.
Für das tatsächliche Eintreten einer photochemischen Reaktion müssen neben dem Absorptionsvermögen zusätzlich geeignete strukturelle Vorraussetzungen im Molekül vorliegen. So werden häufig Photodehalogenierungen von aromatischen Halogenverbindungen wie Furosemid, Chlorpromazin und Diclofenac beschrieben (6-8). Ebenso zeigten sich aromatische Nitroverbindungen wie Nifedipin und Nitrazepam (9, 10) beziehungsweise N-Oxidstrukturen wie bei Chlordiazepoxid (11) als besonders photoreaktiv.

Bei der sekundären oder photosenibilisierten Photozersetzung absorbieren dagegen Nicht-Wirkstoffmoleküle, zum Beispiel Hilfsstoffe oder Syntheseverunreinigungen, Energie und übertragen diese auf Arzneistoffmoleküle, die sich daraufhin zersetzen. So wird eine stark erhöhte Lichtempfindlichkeit von Folsäure in Anwesenheit von geringsten Mengen Riboflavin beschrieben (12).

Neben photochemischen in vitro Stabilitätsproblemen sind auch in vivo Prozesse zu berücksichtigen. Die Eindringtiefe von Licht in menschliche Haut liegt je nach Wellenlänge und Hautareal zwischen 0,2 und 4 mm (13). Da die gefäßfreie Hornschicht nur etwa 10-150 µm stark ist, können im Blut zirkulierende oder in der Haut befindliche Wirkstoffe Licht absorbieren. Im Körper stehen den angeregten Wirkstoffmolekülen zahlreiche Substrate für eine Energieübertragung oder Reaktion zur Verfügung. So wird für zahlreiche Stoffe nach Applikation das Auftreten von Photoallergien und phototoxischen Reaktionen beschrieben (1, 14).
Diese durch Lichtabsorption im Körper hervorgerufene Molekülanregung kann jedoch auch für medizinische Zwecke genutzt werden. Beispiele sind hier die PUVA-Therapie und neuere Ansätze im Drugtargeting mit lichtgesteuerter Wirkstoff-freisetzung aus Liposomen oder durch Licht spaltbare Prodrugs (15).

Das Problem der Lichtempfindlichkeit von Arzneistoffen ist seit langem bekannt. Bereits 1907 wurde im Britischen Pharmazeutischen Codex für Morphinacetat eine Lagerung in Braunglasflaschen gefordert (16). Dennoch trat erst im Januar 1998 eine Richtlinie der ICH (International Conference on Harmonisation) zur Durchführung von Photostabilitätsuntersuchungen in Kraft (17). In ihr wird eine Vereinheitlichung der Photostabilitätsprüfung angestrebt.
Dies ist dringend erforderlich, da eine Reihe von Faktoren wie Lichtquelle, Bestrahlungsdosis und Probenpräsentation das Ergebnis einer Photostabilitäts-untersuchung deutlich beeinflussen.
Für die Durchführung reproduzierbarer Tests sind natürliche Lichtquellen aufgrund der hohen Variabilität ungeeignet. Jedoch zeigen auch künstliche Lichtquellen ein sehr unterschiedliches Emissionsverhalten, was zu deutlichen Abweichungen der Photozersetzungskinetiken des gleichen Wirkstoffes führt (18-21). Die ICH-Richtlinie gibt hier zwei weitgefasste Optionen und Mindestdosen im UV- und im VIS-Bereich

an. Grundsätzlich soll das Lampenemissionsspektrum dem Sonnenlichtspektrum möglichst ähnlich sein.
Auch die Probe selbst beziehungsweise die Probenpräsentation hat einen Einfluss auf das Ergebnis. So wurden für die wasserfreie und die Monohydrat-Form eines Steroids unterschiedliche Abbauwege beobachtet (20). Feststoffe zeigten zudem höhere Lichtempfindlichkeit im amorphen im Vergleich zum kristallinen Zustand und auch eine Teilchengrößen- und Schichtdickenabhängigkeit wird beschrieben (22, 23). Die Probengefäße und die Gefäßausrichtung sind ebenfalls von Bedeutung.

Auf diese große Anzahl an Einflussfaktoren und die erst sehr spät in Kraft getretene ICH-Richtlinie zur Vereinheitlichung der Durchführung von Photostabilitätsuntersuchungen können die zum Teil beträchtlichen Unterschiede von Untersuchungsergebnissen in der Literatur zurückgeführt werden.
Doch auch in den offiziellen Pharmacopoen sind Diskrepanzen festzustellen. Bei einem Vergleich der Angaben zur Lichtschutzforderung für Arzneistoffe von fünf Pharmacopoen (Ph. Eur. 97, DAB 10, USP XXIII incl. NF 18, JPXIII und PH. Helvetica) wurden für 173 Wirkstoffe unterschiedliche Angaben darüber gefunden. Zudem beschränken sich die Angaben zumeist auf „vor Licht geschützt lagern“. Eine Ausnahme stellt das amerikanische Arzneibuch dar, das für einige Wirkstoffe auch zwischen den einzelnen Darreichungsformen unterscheidet. Beispielsweise wird für Methylprednisolon als Substanz und in Form von Cremes und Suspensionen Lichtschutz gefordert, nicht dagegen für Tabletten.

II. Zielsetzung der Arbeit

Als Vorraussetzung für die Durchführung der Photostabilitätsuntersuchungen sollte eine Qualifizierung des Belichtungsgerätes durchgeführt werden. Weiterhin waren selektive HPLC-Methoden zu entwickeln.

In Preformulierungsversuchen wurde für das neue Chinolonderivat SB-265805-S eine hohe Photosensibilität festgestellt. Eine Charakterisierung der Lichtempfindlichkeit als Feststoff und in Lösung sollte daher durchgeführt werden.
In weiteren Untersuchungen sollte der Einfluss parenteral einsetzbarer Hilfsstoffe auf die Photostabilität der Gyrasehemmerlösung ermittelt werden.

Gänzlich unbeschrieben sind bisher Untersuchungen zur Photostabilität von Lyophilisaten. Daher interessierte vor allem das Ausmaß der Lichtempfindlichkeit im Vergleich zum Feststoff sowie mögliche Einflussfaktoren.

Eine Photostabilisierung von Arzneistofflösungen ist durch Packmittel möglich. Für parenterale Darreichungsformen wird jedoch visuelle Kontrolle gefordert. Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit bestand daher in der Herstellung transparenter Lichtschutzfilme zur Anwendung als Sekundärpackmittel bei Infusionen. Herstellungsparameter und Anforderungen für ihre breite Einsetzbarkeit sollten ermittelt werden.

Über die Photoinstabilität kardiovaskulärer Arzneistoffe liegen bis auf einige Ausnahmen wie beispielsweise Dihydropyridinderivate nur wenige Veröffentlichungen vor. Unter Berücksichtigung der ICH-Richtlinie sollte daher eine Charakterisierung der Photostabilität kardiovaskulärer Wirkstoffgruppen und ihrer Fertigarzneimittel durchgeführt werden. Dies umfasste die Untersuchung der Zersetzungsgeschwindigkeit und Wellenlängenabhängigkeit der Photolysen, sowie LC-MS beziehungsweise Photodiodenarray unterstützte Detektion der Abbauprodukte. Durch einen Vergleich dieser Ergebnisse sollten gegebenenfalls Rückschlüsse auf strukturelle Einflüsse gezogen werden.

Aufgrund der festgestellten Diskrepanz der Lichtschutzforderung für bestimmte Wirkstoffe in den Pharmacopoen, sollte zudem ein Photostabilitätsscreening anhand einer Auswahl dieser Wirkstoffe durch Vergleich der spektralen Veränderungen durchgeführt werden.

B Ergebnisse der Untersuchungen

I Qualifizierung des Belichtungsgerätes

Vorraussetzung für eine Untersuchung von Licht und Lichtquellen ist die Möglichkeit der Lichtmessung. Grundsätzlich können zwei Messprinzipien unterschieden werden. Zum einen chemische Aktinometer (24, 25), die ihre Absorption proportional zur eingestrahlten Strahlungsdosis ändern, zum anderen Radiometer mit Empfindlichkeit gegenüber definierten Wellenlängenbereichen. Detaillierte spektrale Informationen liefern dagegen nur Spektroradiometer (26).

Da das Ergebnis einer Photostabilitätsuntersuchung neben der Bestrahlungsdosis unter anderem auch von der Intensität der Einzelwellenlängen abhängt, wurde im folgenden das für die Photostabilitätsuntersuchungen eingesetzte Belichtungsgerät mittels Radiometer und Spektroradiometer sowie einer Testlösung untersucht.

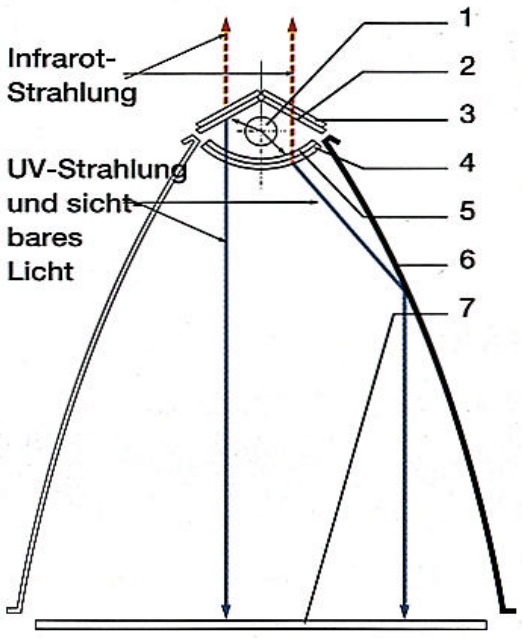


Abb. 1: Probenraum mit Belichtungssystem des Suntest CPS+

1 Xenonlampe
2 UV-Spiegel
3 Licht-Spiegel
4 Quarzglasschale mit selektiv reflektierender Schicht
5 Zusatzfilter aus UV-Spezialglas oder Fensterglas
6 Parabolreflektor
7 Probenebene

Für die Durchführung der Photostabilitätsuntersuchungen stand das Belichtungsgerät Suntest CPS+ zur Verfügung (Abbildung 1).

Als Lichtquelle dient eine Xenonlampe, deren Emissionsspektrum durch Zusatzfilter an natürliches Licht adaptiert werden kann. Durch UV-Spezialglas (UV-Kante 290 nm) gefiltertes Licht entspricht dabei Sonnenlicht im Freien, durch Fensterglas (UV-Kante 310 nm) gefiltertes Licht natürlichem Sonnenlicht hinter Fensterglas (27).

1. Linearität und Richtigkeit der Bestrahlungsstärke

Zur Überprüfung der emittierten Strahlungsintensität wurden verschiedene Bestrahlungsstärken am Gerät eingestellt und die tatsächliche Bestrahlungsstärke mit einem Radiometer auf der Probenebene gemessen. Zusätzlich wurde bei jeder Bestrahlungsstärke das Emissionsspektrum der Lampe mittels Spektroradiometer aufgenommen.

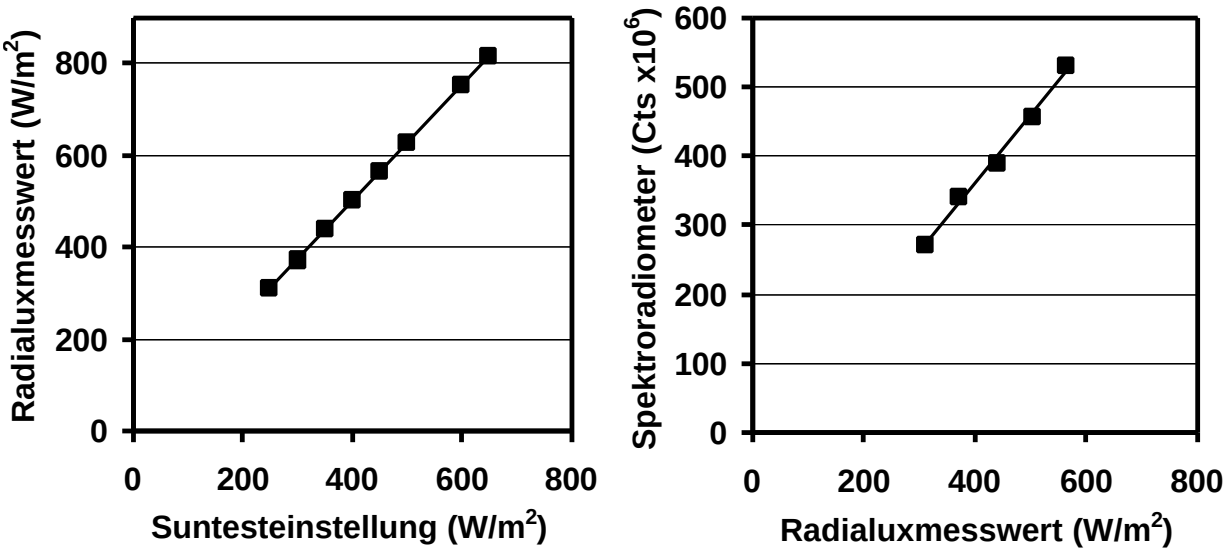


Abb.2: Untersuchung der Linearität und Richtigkeit der Bestrahlungsstärke

Die Untersuchungen ergaben eine lineare Beziehung von eingestellter und gemessener Bestrahlungsstärke (Abbildung 2), jedoch ist die emittierte Bestrahlungsstärke um den Faktor 1,26 höher als die am Gerät eingestellte.

Auch die Integrale der aufgenommenen Emissionsspektren verhalten sich proportional zur gemessenen Bestrahlungsstärke.

1.1. Linearität der Intensitätszunahme

Die mittels Radiometer gemessenen Bestrahlungsstärken sind Kumulativwerte eines bestimmten Spektralbereiches, der vom Messgerät abhängt, meist 300-800 nm. Diese Werte geben jedoch keine Information über Veränderungen im Emissionsspektrum im einzelnen.

Zur Untersuchung der Intensitätsänderung in Abhängigkeit von der Wellenlänge wurden daher die Integrale von 30 nm Wellenlängenbereichen der mittels Spektroradiometer aufgenommenen Emissionsspektren bei unterschiedlichen Bestrahlungsintensitäten berechnet .

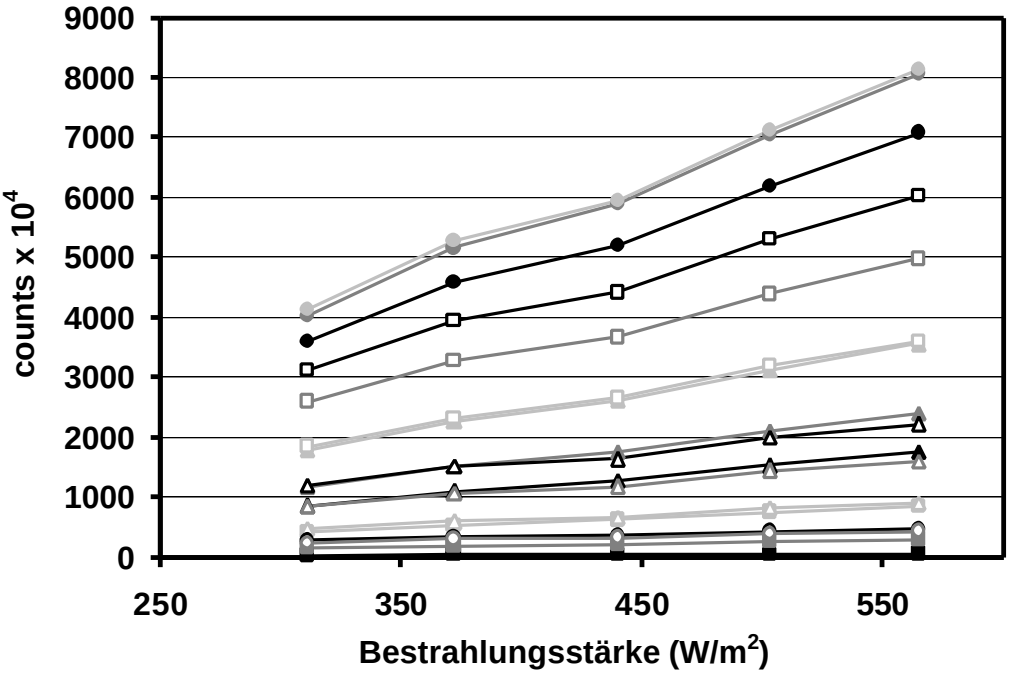


Abb.3: Intensitätszunahme in Abhängigkeit vom Wellenlängenbereich (Integrale von 30 nm Bereichen)

290-320 nm, 320-350 nm, 350-380 nm, 380-410 nm, 410-440 nm, 440-470 nm, 470-500 nm, 500-530 nm, 530-560 nm, 560-590 nm, 590-620 nm, 620-650 nm, 650-680 nm, 680-710 nm, 710-740 nm, 740-770 nm, 770-800 nm

Aus Abbildung 3 ist ersichtlich, dass die Intensität der integrierten 30 nm Bereiche mit der Bestrahlungsstärke stets linear zunimmt. Keine direkte Proportionalität ist dagegen für das Intensitätsverhältnis der einzelnen Wellenlängenbereiche untereinander bei Änderung der Bestrahlungsstärke festzustellen. Deutlich wird dies anhand der unterschiedlichen Steigungen der Geraden (Abbildung 4).

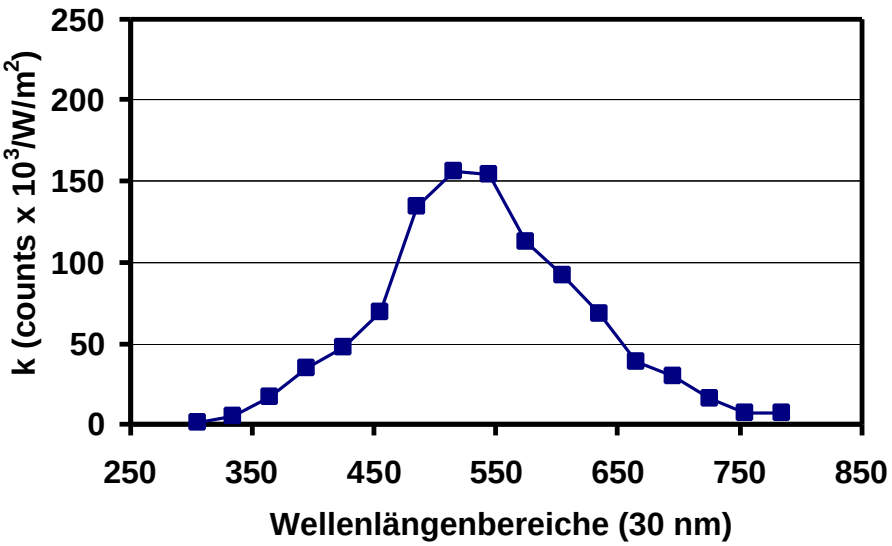


Abb.4: Intensitätszunahme in Abhängigkeit vom Wellenlängenbereich bei steigender Gesamtbestrahlungsstärke

Bereiche hoher Intensität, 500-620 nm, nehmen bei Erhöhung der Bestrahlungsstärke stärker zu als Bereiche niedrigerer Intensität von 300-450 nm bzw. 650-800 nm.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Wirkstoffe zeigten bis auf Riboflavinphosphat maximale Zersetzungswellenlängen bis etwa 450 nm. Zur Untersuchung eines möglichen Einflusses der festgestellten wellenlängenabhängigen Intensitätszunahme bei Änderung der Bestrahlungsstärke auf die Photolysegeschwindigkeit in den Proben wurden daher die Abbaukonstanten zweier Wirkstofflösungen (Zersetzungskinetik 1. Ordnung) bei unterschiedlichen Bestrahlungsstärken ermittelt. Die Substanzen wurden dabei so ausgewählt, dass eine nur gegenüber UV-Licht, die andere bis in den sichtbaren Bereich Photosensibilität aufwiesen.

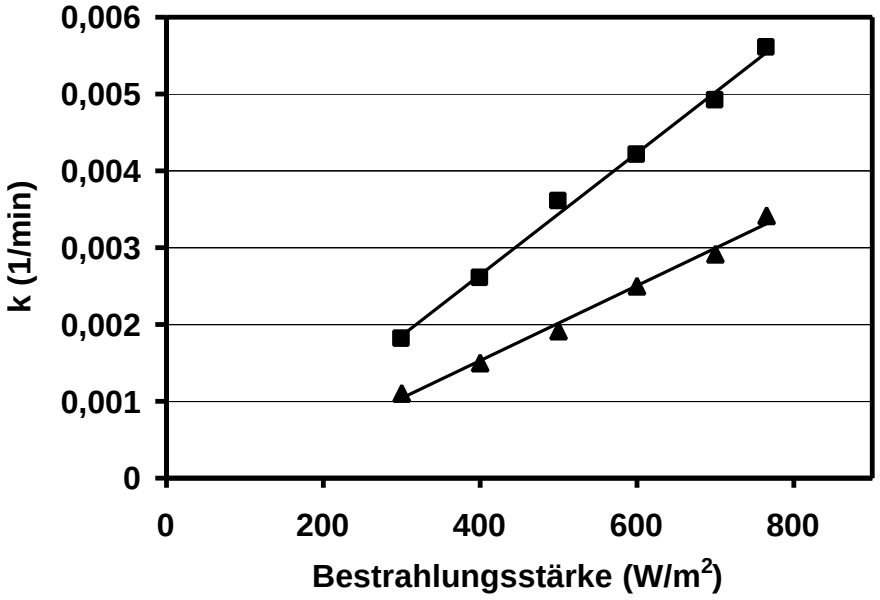


Abb.5: Einfluss der Bestrahlungsstärke auf die Photolysegeschwindigkeitskonstante (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, Fensterglasfilter)
Photodestruktive Wellenlängenbereiche:
■ bis 450 nm ▲ bis 375 nm

Für beide Testsubstanzen wird ein linearer Zusammenhang zwischen Bestrahlungsstärke und Photolysegeschwindigkeitskonstanten beobachtet (Abbildung 5). Ein Einfluss des photodestruktiven Wellenlängenbereiches der Testsubstanzen kann im untersuchten Bereich nicht festgestellt werden.

2. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde eine Wirkstofflösung (c = 0,2 mg/ml) mit Zersetzungskinetik 1. Ordnung in Quarzglasküvetten in fünf Versuchen getrennt belichtet. Die Quarzglasküvette wurde dabei stets an die selbe Stelle der Probenebene positioniert. Die anschließende Gehaltsbestimmung erfolgte mittels HPLC.
Die relative Standardabweichung des Restgehaltes bei fünf Versuchen liegt bei 1,53 % (Abbildung 6).

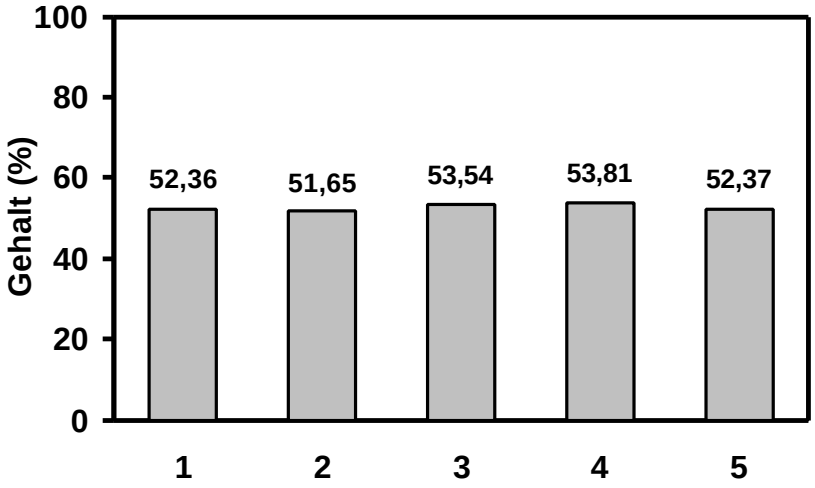
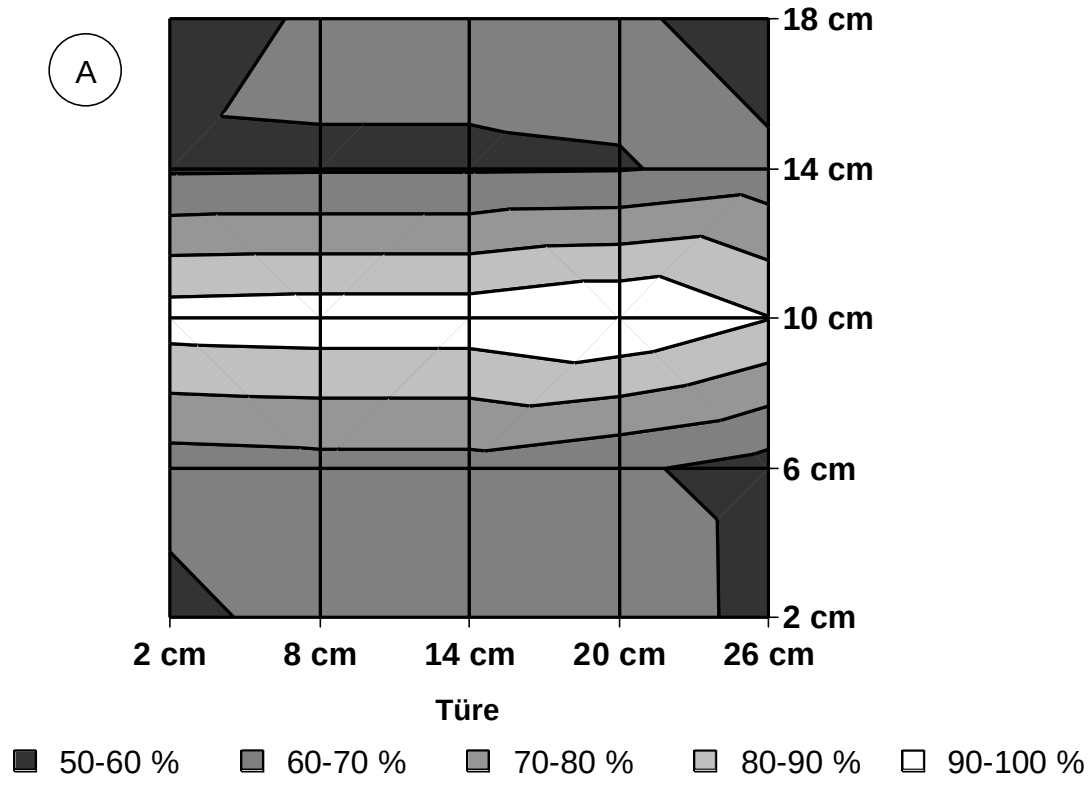


Abb.6: Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Suntest CPS+, 415 W/m^2, 15 min)

3. Uniformität der Probenebene

Die 20 x 28 cm große Probenebene des Suntest CPS+ wurde schachbrettartig eingeteilt und 25 Messpunkte gleichmäßig über die Fläche verteilt. In diesen Punkten wurden bei konstanter Bestrahlungsstärke Messungen mit dem Spektroradiometer durchgeführt (Abbildung 7 A).



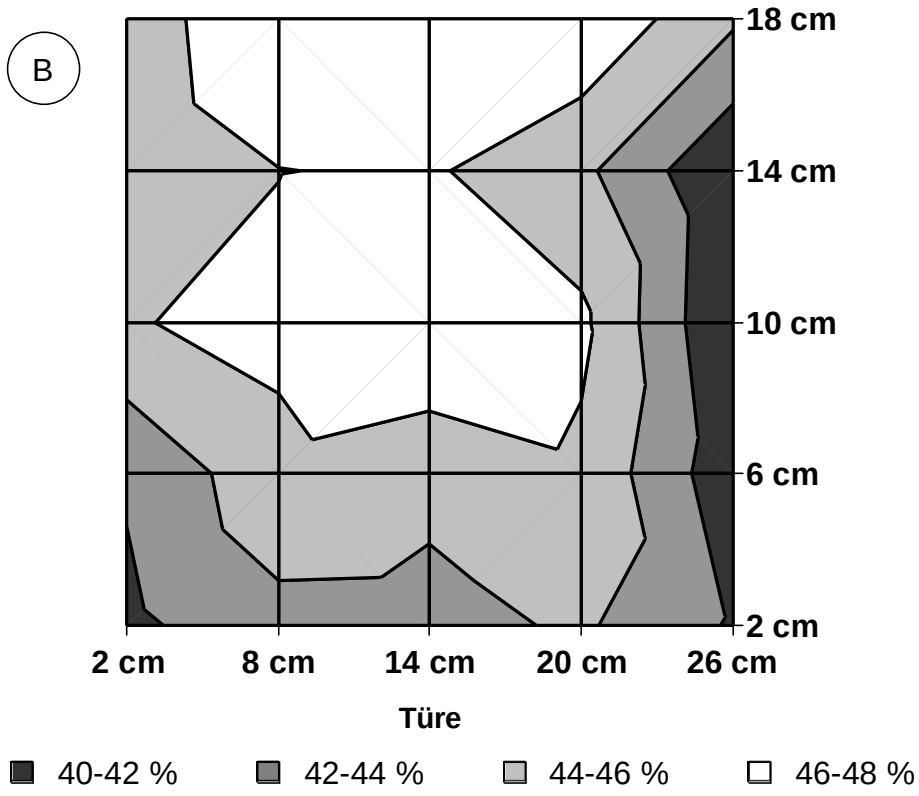


Abb.7: Mapping der Probenebene des Belichtungsgerätes

(A) Spektroradiometer, relative Integrale der Emissionsspektren (%)

(B) Gehaltsverluste der Wirkstofflösung (%)

In einem weiteren Versuch erfolgte in einer Doppelbestimmung die Belichtung einer Wirkstofflösung, wobei die Probengefäße wiederum an die zuvor festgelegten Messpunkte platziert wurden. Die Gehaltsbestimmung nach Belichtung erfolgte mittels HPLC (Abbildung 7 B).

Mit dem Spektroradiometer (Abbildung 7 A) werden Intensitätsunterschiede bis zu 50 % gemessen. Der Bereich der höchsten Intensität liegt dabei direkt unter der Lampe. Besonders geringe Werte werden in den Ecken der Probenebene beobachtet.

Im Gegensatz dazu ist bei der Wirkstofflösung ein relativ konstanter Gehaltsverlust festzustellen. Die maximale Differenz beträgt 8 %. Auch hier werden die niedrigsten Verluste an den Rändern der Probenebene beobachtet.

4. Diskussion der Ergebnisse

Für das zur Verfügung stehende Belichtungsgerät Suntest CPS+ ergaben die Befunde eine direkte Proportionalität von eingestellter und mittels Radiometer gemessener Bestrahlungsstärke. Jedoch wurden im Vergleich zu den eingestellten Bestrahlungsstärken um den Faktor 1,26 höhere Werte gemessen. Dieser Faktor wurde bei den weiteren Untersuchungen berücksichtigt.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die festgestellte Wellenlängenabhängigkeit der Intensitätszunahme bei Erhöhung der Bestrahlungsstärke keinen Einfluss auf die Photolysegeschwindigkeit von Wirkstofflösungen mit Photosensibilität im Bereich von 300-450 nm hat. Für beide Testlösungen ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen Geschwindigkeitskonstante und Bestrahlungsstärke. Bei gleicher Bestrahlungsdosis ist daher das Ergebnis von der Bestrahlungsstärke unabhängig und diese kann für die Untersuchungen geeignet gewählt werden.

Mit einer relativen Standardabweichung von 1,53 % ergab sich eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Aufgrund der Befunde zur Untersuchung der Uniformität der Probenebene mittels einer Testlösung, konnte ein Bereich vergleichbarer Bestrahlungsintensität (± 2 %) ermittelt werden. Die deutliche Abweichung der mittels Spektroradiometer ermittelten Intensitätsverteilung von diesen Befunden kann auf die sehr kleine Eintrittsöffnung für Licht zurückgeführt werden. Wird der Messkopf senkrecht unter der Lampe platziert, werden durch direkten Lichteinfall viel höhere Werte gemessen. Der Spektroradiometer ist daher für eine Überprüfung der Uniformität der Bestrahlungsstärke auf der Probenebene als wenig geeignet anzusehen.

II. Untersuchungen zum Einfluss von unterschiedlichen Lichtverhältnissen im Raum

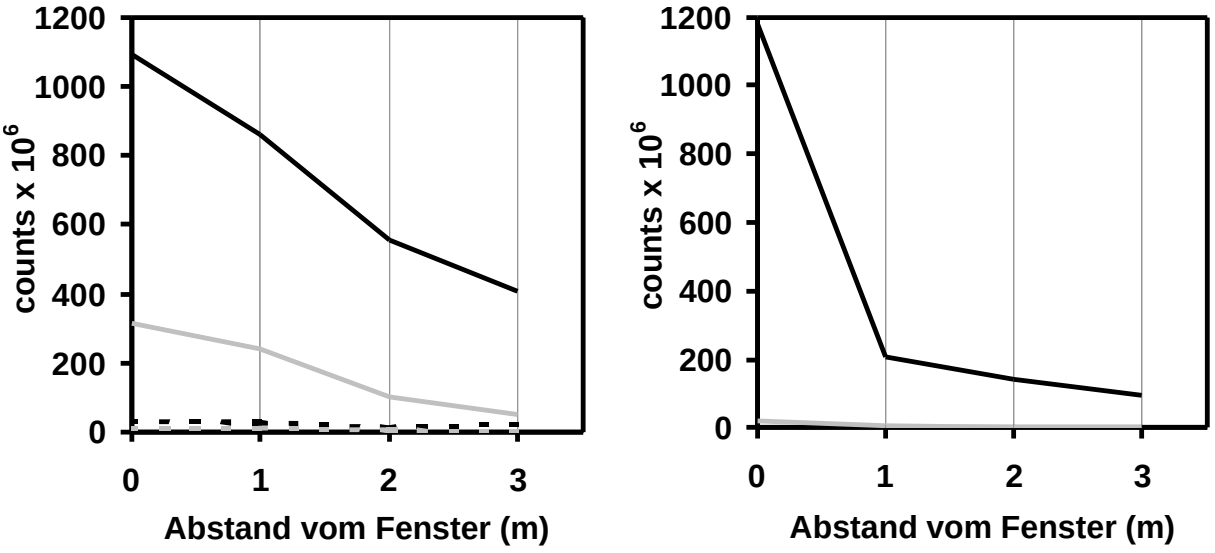
Die Intensität von Sonnenlicht auf der Erde ist je nach geographischer Lage, Wetterbedingung, Jahreszeit und Tageszeit stark schwankend (26, 28). Aufgrund der Lichtstreuung durch die Atmosphäre, wobei kürzere Wellenlängen stärker gestreut werden als längere, kommt es in Abhängigkeit von der Meereshöhe auch zu Verschiebungen in der spektralen Verteilung des Emissionsspektrums (26). Der Begriff „Tageslicht“ steht also synonym für eine Vielzahl von unterschiedlichen Lichtverhältnissen.

Als einheitliche Bezugsgröße zum Vergleich von künstlichen Lichtquellen und natürlichem Tageslicht wurde daher von der Commission Internationale de l`Eclairage (CIE) ein Standardsonnenlichtspektrum CIE No.85 1989 (Technical Report: Solar Spectral Irradiance) festgelegt (29). Genauere Angaben zu Lampenemissions-anforderungen mit prozentualen Intensitäten in definierten Wellenlängenbereichen sind in der ISO 4892 beschrieben (30).

Nach CIE No.85 entspricht Raumlicht durch Fensterglas gefiltertem Tageslicht. Jedoch ist nicht anzunehmen, dass die Lichtverhältnisse über einen ganzen Raum zu einem definierten Zeitpunkt konstant sind. Es schien daher von Interesse, die Lichtverhältnisse in Räumen und deren Auswirkung auf die Photolyse-geschwindigkeit von Wirkstofflösungen zu untersuchen. Dabei sollte auch ein Vergleich der Photolysegeschwindigkeit im Raumlicht und bei Belichtung im Suntest CPS+ durchgeführt werden.

1. Raumlicht

Für die Untersuchungen wurde ein nach Süden sowie ein nach Norden gerichteter Raum ausgewählt. In diesen Räumen wurden in unterschiedlicher Entfernung zum Fenster Messungen mittels Spektroradiometer durchgeführt. Die integrierten Flächen in Abhängigkeit von der Raumtiefe sind exemplarisch für zwei Messtage in Abbildung 8 dargestellt.



Messtag 1 Messtag 2

Abb.8: Lichtintensität im Raum in Abhängigkeit von der Entfernung zum Fenster (Integrale der Emissionsspektren, zwei unterschiedliche Tage, sonnig, Spektroradiometer)

- Süd 300-800 nm
- Nord 300-800 nm
- Süd 300-400 nm
- Nord 300-400 nm

Wie zu erwarten, variieren die Lichtintensitäten von Tag zu Tag und während eines Tages sehr. Im Nordraum ist die Lichtintensität nur etwa ein Drittel so hoch wie im Südraum. Übereinstimmend kann jedoch ein mehr oder weniger starker Gesamtintensitätsabfall mit zunehmendem Abstand zum Fenster beobachtet werden.

Zur Untersuchung von möglichen Veränderungen der spektralen Intensitätsverteilung mit zunehmender Raumtiefe, wurden relative prozentuale Anteile definierter Wellenlängenbereiche (50 nm) der Gesamtlichtintensität (300-800 nm) berechnet.

Aus Abbildung 9 geht hervor, dass die prozentualen Anteile der integrierten Bereiche mit zunehmender Entfernung vom Fenster relativ konstant sind. Nur für den Wellenlängenbereich kleiner 350 nm ist eine Abnahme der relativen Intensität festzustellen.

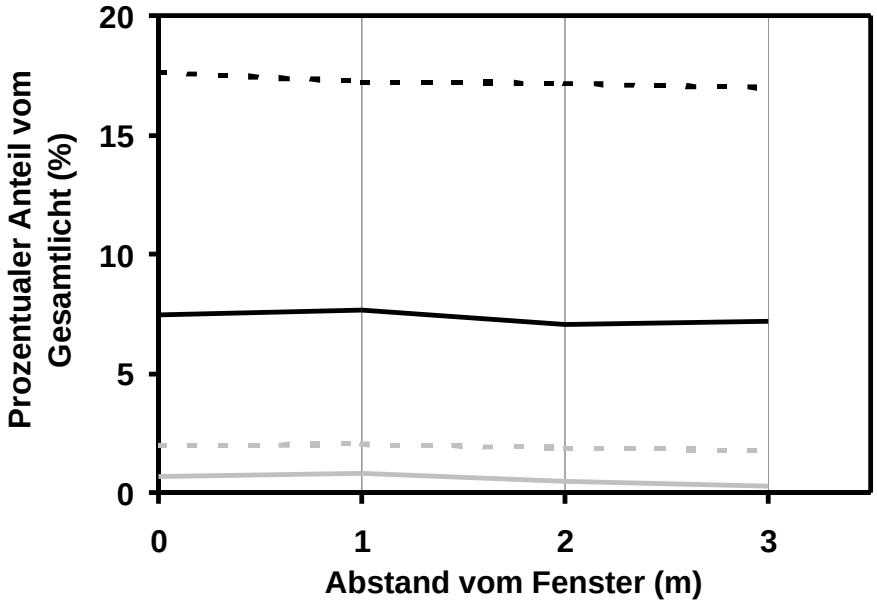


Abb.9: Änderung der prozentualen Anteile definierter Wellenlängenbereiche in Abhängigkeit von der Raumtiefe (Spektroradiometer, Südraum)

400-450 nm
450-500 nm
300-350 nm
350-400 nm

Diese Messungen stellen jedoch nur eine Momentaufnahme dar. Für einen Vergleich der Lichtverhältnisse innerhalb eines Raumes und zwischen verschiedenen Räumen über längere Zeit wurden daher Wirkstofflösungen mit unterschiedlichen destruktiven Wellenlängenbereichen gleichzeitig in unterschiedlichen Raumtiefen belichtet.

2. Photostabilität von Wirkstofflösungen im Raumlicht

Auswahlkriterium für die zu untersuchenden Wirkstoffe war neben ihrer parenteralen Verwendung zum einen eine Zersetzungskinetik 0. oder 1. Ordnung sowie Photosensibilität gegenüber unterschiedlichen Wellenlängenbereichen. Nifedipin und Riboflavinphosphat wurden als Beispiel für eine Empfindlichkeit bis in den sichtbaren Spektralbereich (bis etwa 500 nm) eingesetzt, Amiodaronhydrochlorid und der Gyrasehemmer SB-265805-S für den Bereich bis etwa 380 nm sowie Prednisolondihydrogenphosphat und Molsidomin für den Bereich bis etwa 355 nm. Für Nifedipin und Molsidomin wurde eine Konzentration von 0,1 mg/ml, für die anderen Wirkstoffe

eine der im Handel befindlichen Infusionslösungen entsprechende Konzentration (Riboflavinphosphat 0,1 mg/ml, Amiodaronhydrochlorid 1,5 mg/ml, Prednisolon-dihydrogenphosphat dinatrium 0,54 mg/ml und SB-265805-S 2,0 mg/ml) gewählt.
Die Wirkstofflösungen wurden in 20 ml Injektionsflaschen am Fenster, sowie in ein, zwei und drei Meter Raumtiefe im Nord- und Südraum aufgestellt und der Wirkstoffgehalt nach unterschiedlichen Zeiten mittels HPLC bestimmt. Wie in Krankenhäusern üblich, war die Deckenbeleuchtung während der Versuche eingeschaltet. Für jeden Probenplatz wurde anschließend die Photolysegeschwindigkeitskonstante und die resultierenden Beschleunigungsfaktoren im Vergleich zu einer Probe in drei Meter Raumtiefe sowie ein Süd/Nord-Faktor der am Fenster stehenden Proben berechnet (Tabelle 1 A und B).

Tab. 1: Errechnete Beschleunigungsfaktoren der Photolyse (sonniger Augusttag)

A: Südfenster

destruktiver Wellenlängen-bereich	Wirkstoff	Abstand zum Fenster			
		0 m	1 m	2 m	3 m
bis etwa 500 nm	Nifedipin	20,65	10,74	4,79	1,00
	Riboflavinphosphat	25,29	9,28	3,10	1,00
bis etwa 380 nm	SB-265805-S	9,12	6,40	2,94	1,00
	Amiodaron HCl	16,53	4,93	4,27	1,00
bis etwa 355 nm	Molsidomin	13,26	5,45	1,88	1,00
	Prednisolondihydr.	8,68	6,15	4,93	1,00

B: Nordfenster

Wirkstoff	Abstand zum Fenster			Beschleunig-ungsfaktor S/N
	0 m	1 m	3 m	
Nifedipin	5,02	1,89	1,00	7,70
Riboflavinphosphat	2,63	1,80	1,00	17,53
SB-265805-S	5,70	1,82	1,00	2,47
Amiodaron HCl	4,39	2,39	1,00	3,13
Molsidomin	4,17	1,33	1,00	6,48
Prednisolondihydr.	3,13	1,16	1,00	3,02

Unabhängig von der Ausrichtung des Raumes ist wie zu erwarten die schnellste Photolysegeschwindigkeit für alle Wirkstoffe am Fenster festzustellen.

Im nach Süden ausgerichteten Raum werden am Fenster im Vergleich zu drei Meter Raumtiefe bis um das 25 fache erhöhte Abbaugeschwindigkeiten beobachtet. Für den Nordraum liegen dagegen erwartungsgemäß die errechneten Beschleunigungsfaktoren mit maximal fünf deutlich niedriger.

Ferner zeigen am Fenster stehende Proben im Südraum im Vergleich zum Nordraum eine 3–17 fach schnellere Photolysegeschwindigkeit. Ein signifikanter Einfluss des photosensiblen Wellenlängenbereiches der Wirkstoffe kann nicht festgestellt werden.

3. Vergleich von Raumlicht und künstlicher Lichtquelle

Die im Raumlicht untersuchten Wirkstofflösungen wurden zum Vergleich auch im Belichtungsgerät Suntest CPS+ mit 415 W/m^2 belichtet.

Als Bewertungsgrundlage wurde jeweils die Zeit $t_{90\%}$, nach der noch 90 % des Wirkstoffgehaltes vorhanden sind, herangezogen. In Tabelle 2 sind den erforderlichen Belichtungszeiten im Suntest CPS+ die Verlängerungsfaktoren der Belichtungszeit in Abhängigkeit von der Raumtiefe gegenübergestellt.

Tab. 2: Vergleich der $t_{90\%}$ im Suntest CPS+ und Raumlicht

Wirkstoff	Suntest 415 W/m^2 $t_{90\%}$ (min)	Verlängerungsfaktoren der Belichtungszeit - Abstand zum Fenster						
		Süd				Nord		
		0 m	1 m	2 m	3 m	0 m	1 m	3 m
Nifedipin	0,2	0,6	1,1	2,4	11,4	4,3	11,3	21,4
Riboflavinphosphat	7	0,5	1,3	3,8	11,7	8,1	11,9	21,4
SB-265805-S	52	5,5	7,9	17,1	50,2	13,6	42,4	77,4
Amiodaron HCl	33	5,5	8,0	18,4	75,5	17,2	31,6	91,0
Molsidomin	2	5,2	12,6	36,5	68,4	33,4	104,7	139,3
Prednisolondihydr.	18	12,8	18,1	26,1	111,4	38,8	105,0	126,4

Für alle Wirkstofflösungen bis auf Nifedipin und Riboflavinphosphat direkt am Fenster (Südraum), wird eine langsamere Photolysegeschwindigkeit im Raumlicht im Vergleich zum Suntest CPS+ beobachtet. Auffällig ist dabei, dass Wirkstoffe mit ähnlichem spektralen Empfindlichkeitsbereich auch ähnliche Verlängerungsfaktoren aufweisen. So betragen die Verlängerungsfaktoren für Nifedipin 0,6, 1,1, 2,4 und 11,4, für Riboflavinphosphat in der gleichen Messplatzreihenfolge 0,5, 1,3, 3,8 und 11,7.

Gegenüber Wellenlängen des VIS-Bereiches sensible Wirkstoffe zeigen dabei deutlich geringere Verlängerungsfaktoren der Belichtungszeit als Wirkstoffe mit ausschließlicher UV-Empfindlichkeit. Auch nimmt für diese Stoffe im Südraum der Verlängerungsfaktor vom Fenster bis in drei Meter Raumtiefe um das etwa 20 fache zu, während für SB-265805-S, Amiodaronhydrochlorid, Molsidomin und Prednisolon-dihydrogenphosphat unter gleichen Bedingungen eine Zunahme um das 9-14 fache zu beobachten ist.

4. Diskussion der Ergebnisse

Wie zu erwarten, ist Raumlicht in Abhängigkeit von jahres- und tageszeitlichen, sowie witterungsbedingten Schwankungen sehr variabel. Jedoch auch die Ausrichtung des Raumes und die Entfernung zum Fenster haben einen entscheidenden Einfluss auf die Strahlungsintensität.

Die Befunde ergaben eine bis zu 25 fach erhöhte Photolysegeschwindigkeit von Proben in einem Südraum am Fenster im Vergleich zu Proben in drei Meter Raumtiefe. In einem nach Norden ausgerichteten Raum sind die Unterschiede deutlich geringer und betragen nur etwa das etwa 3-5 fache.

Bekanntlich ist aufgrund dieser Unterschiede der Einsatz von Belichtungsgeräten und definierten Bestrahlungsdosen für reproduzierbare und vergleichbare Photostabilitätsuntersuchungen unverzichtbar. In der ICH-Richtlinie zur Durchführung von Photostabilitätsuntersuchungen werden daher Mindestdosen für den UV- (200 Wh/m^2) und VIS-Bereich (1,2 Mlux h) angegeben.

Bei der Bewertung mittels Belichtungsgeräten erzielter Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich vor allem bei höheren Bestrahlungsstärken um

Stressbedingungen handelt und daher die Photolysegeschwindigkeiten nur eingeschränkt mit unter natürlichen Bedingungen erhaltenen vergleichbar sind. Die höchste Übereinstimmung wird mit am Fenster gelagerten Proben erreicht. Die Abnahme der Lichtintensität trotz normaler Raumbeleuchtung mit zunehmendem Abstand zum Fenster führt zu geringeren Bestrahlungsdosen im gleichen Zeitraum und damit zu einer langsameren Photolysegeschwindigkeit. In der Krankenhauspraxis sollte daher auch bei Raumbeleuchtung während längerer Infusionen auf ausreichenden Abstand des Infusionsbehälters zum Fenster geachtet werden.

III. Photostabilität des Gyrasehemmers SB-265805-S

1. Einführung

Der Wirkstoff SB-265805-S (Abbildung 10) gehört wie Norfloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Enoxacin und Ciprofloxacin zur Gruppe der neuen Gyrasehemmer mit einem Fluorsubstituenten in Position 6 des 1,8-Naphthyridinringes. Gegenüber den älteren, nicht fluorierten Vertretern zeichnen sie sich durch eine hohe antibakterielle Aktivität, ein stark erweitertes Wirkungsspektrum und eine günstigere Pharmakokinetik aus. Die noch nicht als Fertigarzneimittel zugelassene Substanz wurde für die Untersuchung der Photostabilität zur Verfügung gestellt (31).

Als Nebenwirkung werden bei allen Gyrasehemmern Photosensibilisierungen und Photodermatosen an lichtexponierten Hautstellen beobachtet (32). In Tierversuchen entwickelten sich nach Fluorochinolongabe und UV-A-Bestrahlung bei Mäusen Hauttumore (33, 34). Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind in den letzten Jahren verstärkt beforscht worden. Es wird angenommen, dass Chinolone durch lichtinduzierte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies photo-sensibilisierend wirken (35, 36). Nach neueste Untersuchungen erfolgt die oxidative DNA-Schädigung nach einem Typ I (radikalisch) und Typ II (Singulett-sauerstoff) Mechanismus (37).

Neben phototoxischen Nebenwirkungen weisen Lichtschutzforderungen in den Fachinformationen chinolonhaltiger Fertigarzneimittel auf die Problematik der in-vitro-Photoinstabilität der Darreichungsformen bei Lagerung und Applikation hin. Während feste Darreichungsformen als weitgehend photostabil beschrieben werden (38), sind Hinweise auf Photoinstabilitäten von Gyrasehemmerlösungen in der Literatur häufig zu finden (39-41).
Für den neuen Gyrasehemmer SB-265805-S wurde bei Preformulierungsversuchen eine hohe Lichtempfindlichkeit der Substanz besonders in Lösung festgestellt. Der diskutierte Abbauweg ist in Abbildung 8 dargestellt.

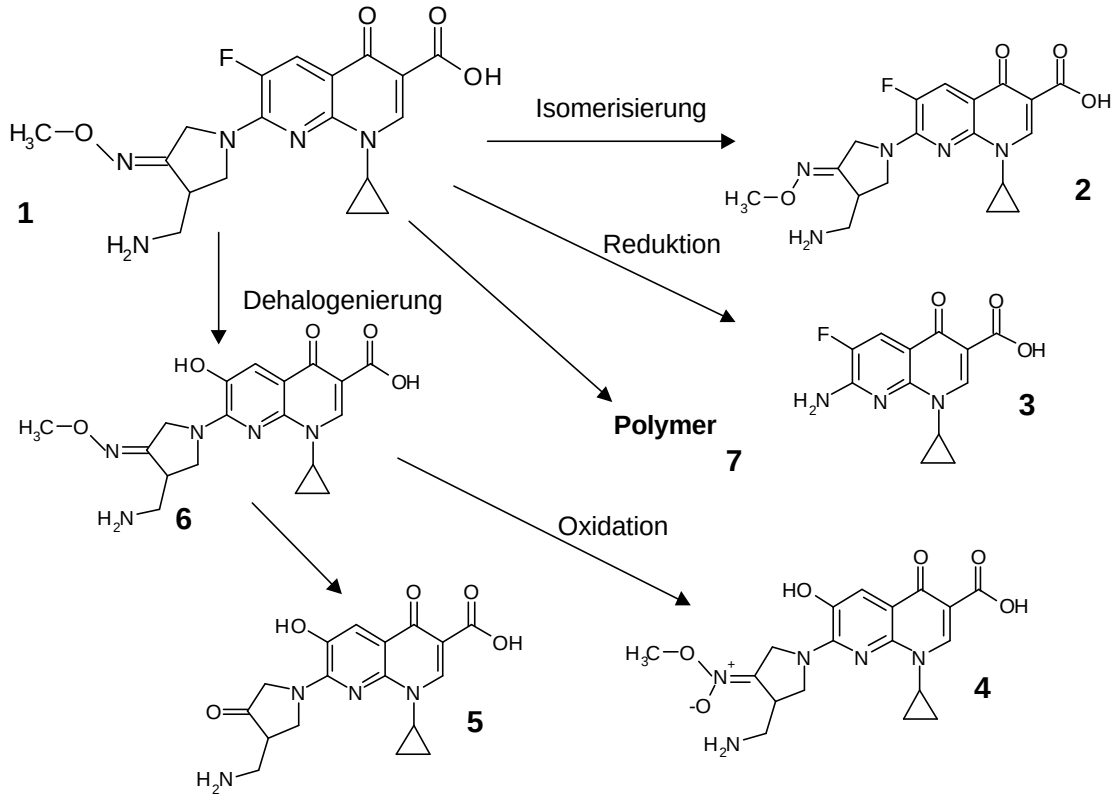


Abb.10: Lichtinduzierter Abbauweg von SB-265805-S (31)

Neben Photooxidationen 4 und -reduktionen 3 wurden Isomerisierungen 2 und Dehalogenierungen 6 als lichtinduzierte Abbaureaktionen nachgewiesen.

Aufgrund der beobachteten hohen Photoinstabilität des neuen Wirkstoffes sollte eine Charakterisierung der Lichtempfindlichkeit durchgeführt werden. Dabei waren neben kinetischen Aspekten der Einfluss der Wirkstoffkonzentration und der Wellenlänge des eingestrahlten Lichtes auf die Photolysegeschwindigkeit von Interesse.

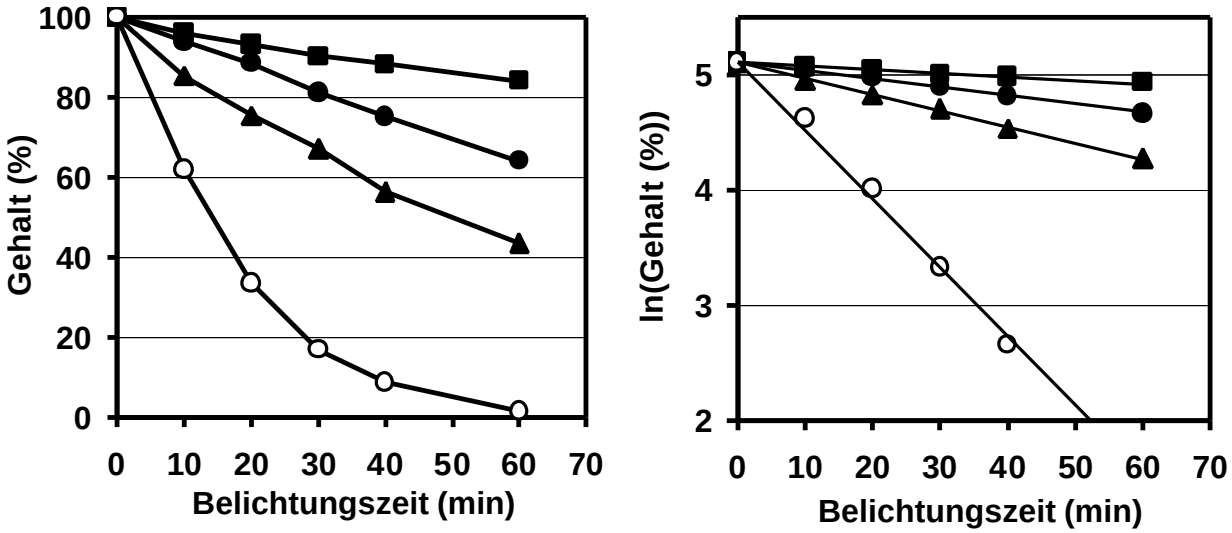
Da SB-265805-S neben einer peroralen Applikation auch parenteral als Infusion eingesetzt werden soll, wurde weiterhin eine vergleichende Untersuchung der Lichtempfindlichkeit mit im Handel befindlichen Chinoloninfusionslösungen durchgeführt.

Als Vorraussetzung für die Untersuchungen war die Entwicklung stabilitäts-spezifischer HPLC-Methoden erforderlich.

2. Photozersetzung des Gyrasehemmers SB-265805-S in Lösung

2.1. Reaktionskinetik der Photolyse

Zur Untersuchung der Reaktionskinetik der Photolyse von SB-265805 wurden auf pH 4 eingestellte wässrige Lösungen des Wirkstoffes belichtet. Die Probennahme erfolgte nach unterschiedlichen Belichtungszeiten und der Gehalt wurde mittels HPLC bestimmt.



A lineare Darstellung B halblogarith. Darstellung

Abb.11: Photozersetzung des Gyrasehemmers SB-265805-S in wässriger Lösung (pH 4, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglasfilter)

■ 5,0 mg/ml ● 2,0 mg/ml

▲ 1 mg/ml ○ 0,2 mg/ml

In Abbildung 11 ist die Photozersetzung in Abhängigkeit von der Belichtungszeit linear (A) und halblogarithmisch (B) dargestellt. Es ergibt sich eine Reaktionskinetik 1. Ordnung. Die Zeit $t_{90\%}$, bei der noch 90 % des Gehaltes vorhanden sind, nimmt mit steigender Konzentration zu. Während Lösungen mit einer Konzentration von 0,2 mg/ml eine $t_{90\%}$ von weniger als fünf Minuten besitzen, liegt sie für c = 2 mg/ml bereits bei 20 Minuten. Die Wirkstoffkonzentration hat im untersuchten Bereich keinen Einfluss auf die Reaktionsordnung.

2.2. Einfluss der Konzentration auf die Photolysegeschwindigkeit

Im Gegensatz zur Reaktionsordnung ist die Photolysegeschwindigkeit deutlich konzentrationsabhängig. Für SB-265805 Lösungen ergibt sich eine lineare Beziehung zwischen reziproker Geschwindigkeitskonstante und Konzentration (Abbildung 12).

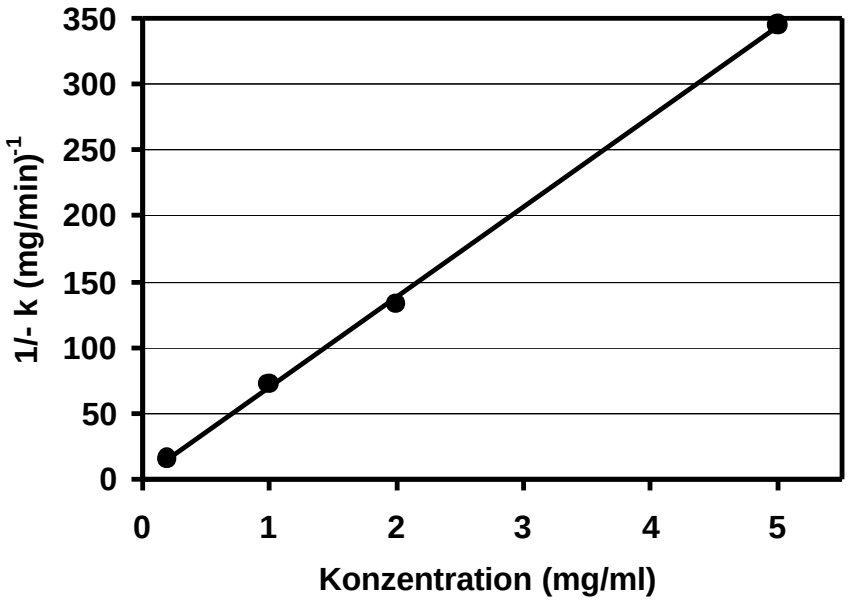


Abb.12: Abhängigkeit der Photolysegeschwindigkeit von der Wirkstoffkonzentration (SB-265805-S in wässriger Lösung, pH 4, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglasfilter)

3. Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung

Bei der Charakterisierung der Lichtempfindlichkeit eines Wirkstoffes ist neben der Zersetzungsgeschwindigkeit auch die Abhängigkeit der Instabilität von der Wellenlänge des eingestrahlten Lichtes von Interesse. Die Kenntnis des substanzspezifischen destruktiven Spektralbereiches liefert wichtige Informationen für die spätere Handhabung, Herstellung, Verpackung und Lagerung des Arzneistoffes bzw. des Fertigarzneimittels. So kann zum Beispiel die Produktion

unter Rotlicht erforderlich sein oder die Verpackung des Fertigarzneimittels in Lichtschutz gewährenden Behältnissen.

Neben der Verwendung von monochromatischen Lichtquellen, der Spektrographmethode bzw. Spektrofluorimetermethode (42, 43), kommen auch Kantenfilter zum Einsatz. Der Nachteil der Spektrofluorimetermethode liegt in der geringen Intensität der Lichtquelle, was zu langen Untersuchungszeiten führt. Allerdings werden mit dieser Methode präzise Wellenlängenabhängigkeiten erhalten.

Bei der Kantenfilter-Technik können Standardlichtquellen verwendet werden. Nach Ausschluss von immer größeren kurzwelligen spektralen Bereichen, wird die Photozersetzung in den resultierenden Wellenlängenbereichen bestimmt.
Die Kantenfilter zeichnen sich dabei durch scharfe Transmissionsabnahmen aus und werden mittels ihrer Halbtransmissionswellenlängen charakterisiert (44).

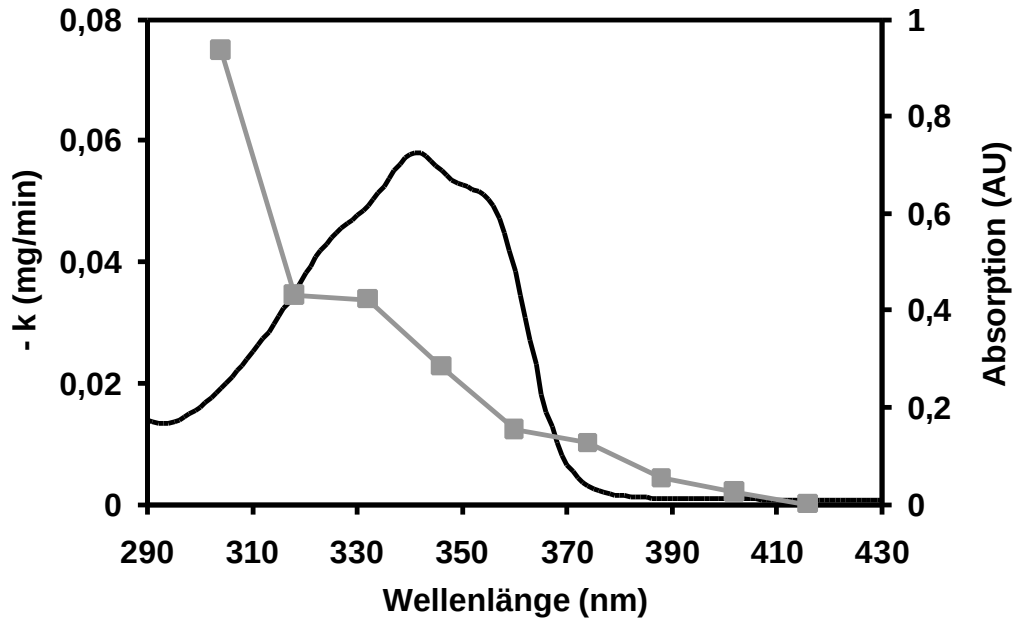


Abb.13: Wellenlängenabhängigkeit der Photostabilität von SB-265805-S
(c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Langkantenfilter)
Geschwindigkeitskonstante in Abhängigkeit vom eingesetzten Filter
Absorptionsspektrum SB-265805-S

Zur Untersuchung der destruktiven Spektralbereiche des Gyrasehemmers wurden daher Langkantenfilter mit verschiedenen Halbtransmissionswellenlängen eingesetzt. Dabei wurden die Photolysegeschwindigkeitskonstanten für die, durch die Filter unterschiedlich eingeschränkten, Wellenlängenbereiche bestimmt (Abbildung 13).

Die Photolysegeschwindigkeit sinkt mit steigender Halbtransmissionswellenlänge der Filter. Besonders hohe Lichtempfindlichkeit ist im UV-B-Bereich zu beobachten. Eine Verschiebung der Halbtransmissionskante von 305 nach 320 nm führt zu einer Halbierung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten. Ab einer Halbtransmissions-wellenlänge von etwa 400 nm ist keine Photozersetzung mehr festzustellen.

4. Photostabilität des Feststoffes

SB-265805-S wurde in einer ein Millimeter dicken Schicht auf dem dafür konstruierten Probentisch im Suntest CPS+ über sieben Stunden bei 765 W/m^2 belichtet und der Gehalt mittels HPLC bestimmt.

Nach Belichten tritt eine gelbbraune Verfärbung der Feststoffoberfläche auf. Der Gehaltsverlust liegt bei 4 %.

5. Vergleichende Untersuchung zur Photostabilität von Chinoloninfusionen

Zur vergleichenden Untersuchung der Lichtempfindlichkeit wurden die Handels-präparate und eine SB-265805-S Lösung in 50 ml Infusionsflaschen belichtet und nach 60 und 300 Minuten der Gehalt bestimmt.
Für die SB-265805-S Lösung wurde eine Konzentration von 2 mg/ml gewählt. Dies entspricht der angestrebten Anwendungskonzentration.

Alle untersuchten Chinolininfusionslösungen zeigen photolytische Zersetzung, jedoch ist das Ausmaß der Instabilität sehr unterschiedlich (Abbildung 14).
Ofloxacin- und Levofloxacinlösungen weisen mit Gehaltsverlusten von 4-5 % nach fünfstündiger Belichtung die geringste Photoinstabilität auf.

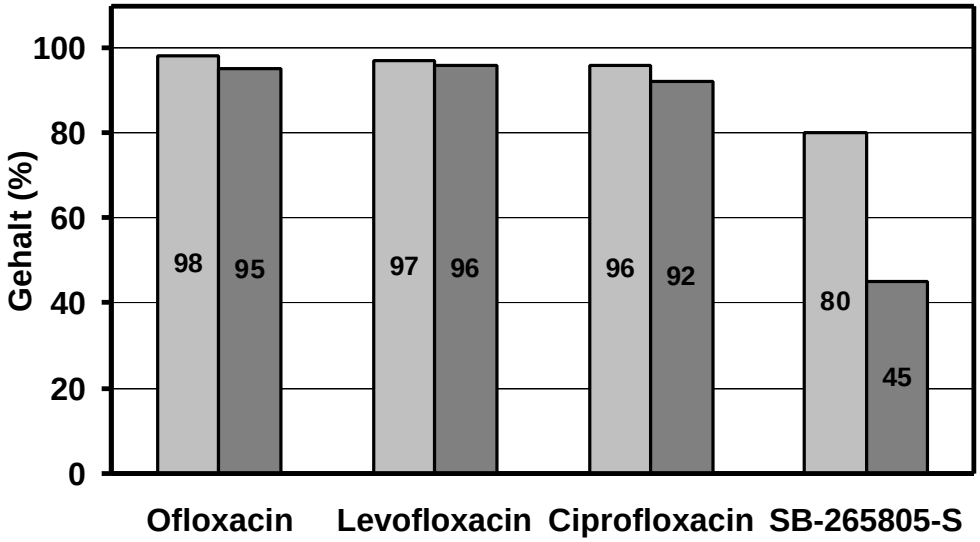


Abb.14: Vergleich der Lichtempfindlichkeit im Handel befindlicher Chinolon-infusionen und der SB-265805-S Lösung (c = 2,0 bzw. 2,5 mg/ml, 50 ml Infusionsflaschen, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglasfilter)

□ 60 min ■ 300 min

Im gleichen Zeitraum zersetzt sich eine Ciprofloxacininfusion zu 8 %. Mit Abstand die höchste Photolysegeschwindigkeit wird für SB-265805-S beobachtet. Hier sind nach 60 Minuten 20 %, nach 300 Minuten bereits 55 % des Wirkstoffes photolytisch abgebaut.

6. Diskussion der Ergebnisse

Die Untersuchungen zeigen, dass für Gyrasehemmer neben der oft beschriebenen Phototoxizität in-vivo, auch der qualitätsmindernde Einfluss von Licht auf chinolonhaltige Zubereitungen zu berücksichtigen ist.

Photozersetzung von SB-265805-S in Lösung und als Feststoff

Unter Lichteinfluss zersetzt sich die Wirkstofflösung wesentlich schneller als die Festsubstanz. Dies liegt in der sehr geringen Eindringtiefe des Lichtes in Feststoffe begründet (45).

In wässrigen Lösungen besteht direkte Proportionalität von reziproker Geschwindigkeitskonstante und Konzentration. Dadurch besteht die Möglichkeit, für gegebene Konzentrationen unter gleichbleibenden Versuchsbedingungen die Geschwindigkeitskonstanten, beziehungsweise die zu erwartenden Gehaltsverluste nach unterschiedlichen Belichtungszeiten, zu berechnen und Photostabilitäts-vorhersagen zu treffen.

Die bei Belichtung auftretende dunkle Trübung mit nachfolgendem dunkelbraunem bis schwarzem Niederschlag wird wahrscheinlich durch das als Abbauprodukt identifizierte Polymer verursacht (Abbildung 10, 7).

Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung

Für das Chinolon SB-265805-S konnte gezeigt werden, dass Licht mit einer Wellenlänge bis etwa 385 nm (entspricht Nulltransmission des Filters $T_{50\%}$ = 400 nm) für die Photozersetzung verantwortlich ist. Dies stimmt gut mit in der Literatur gemachten Angaben für Ciprofloxacin überein. Bei einer Untersuchung der mikrobiellen Aktivität dieses Chinolons in Abhängigkeit vom eingestrahlten Licht wurden im sichtbaren Wellenlängenbereich keine Wirkungsverluste mehr beobachtet (46).

Besonders hohe Abbauraten von SB-265805-S werden durch Wellenlängen des UV-B-Bereiches von 300-320 nm hervorgerufen. In diesem Bereich zeigt das UV-Spektrum des Wirkstoffes jedoch ein Absorptionsminimum.
Das Ausmaß der Lichtempfindlichkeit korreliert daher nicht mit den Absorptions-koeffizienten der entsprechenden Wellenlängen.

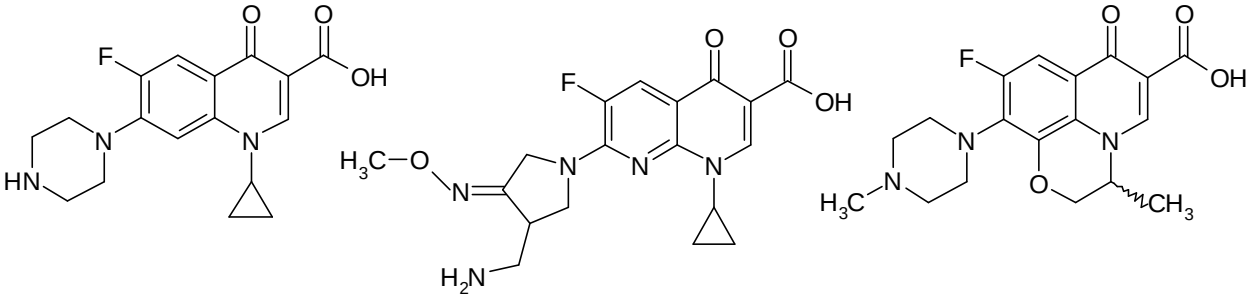
Beurteilung der Lichtempfindlichkeit

Die vergleichende Untersuchung der Lichtempfindlichkeit von Chinoloninfusionen bestätigt die Notwendigkeit der Lichtschutzforderung für chinolonhaltige Lösungen während der Lagerung. Für die im Handel befindlichen Infusionen garantiert der Hersteller die volle Wirksamkeit der unverdünnten Lösungen bei Raumlicht

beziehungsweise Tageslicht über 3 Tage (47, 48). Die eigenen Befunde mit Gehaltsverlusten von 4-5 % für Ofloxacin- und Levofloxacin- beziehungsweise 8 % für Ciprofloxacininfusionen nach einer fünfstündigen Belichtung mit 415 W/m^2 lassen diese Einschränkung der Lichtschutzbedürftigkeit gerechtfertigt erscheinen. Die Lagerung sollte jedoch, wie in der Gebrauchsinformation gefordert, im Umkarton erfolgen.

Abweichend von diesen Befunden ist die sehr hohe Lichtempfindlichkeit des Gyrasehemmers SB-265805-S. Im gleichen Zeitraum liegt der Gehaltsverlust mit 55 % um das zehnfache höher als bei den anderen parenteral eingesetzten Chinolonen (Abbildung 14).

Strukturell unterscheiden sich Ciprofloxacin und SB-265805-S im Substituenten in Position 7 des Chinolincarbonsäureringes sowie durch ein zusätzliches Stickstoffatom im aromatischen Ring (Abbildung 15). Das Racemat Ofloxacin und die S-konfigurierte Form Levofloxacin weisen zusätzlich eine Methylierung am Piperazinsubstituenten, sowie einen cyclischen Ether auf.



Ciprofloxacin SB-265805-S Ofloxacin (Racemat)
Levofloxacin (S-Konfig.)

Abb.15: Strukturformeln der untersuchten Gyrasehemmer

Als Photoreaktionen werden neben einer Decarboxylierung am Chinolinring und einer Dimerisierung, die Aufspaltung bzw. Abspaltung des Piperazinringes beschrieben (39-41). In vergleichenden Untersuchungen zur Photolysegeschwindigkeit zeigten sich Derivate mit Piperazinsubstituent am lichtempfindlichsten (41).

Bei SB-265805-S betreffen die meisten Photoreaktionen ebenfalls den Substituenten in Position 7 (Abbildung 10). Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Oximetherstruktur des Substituenten für die stark erhöhte Lichtempfindlichkeit verantwortlich ist.

Als Feststoff ist SB-265805-S deutlich photostabiler, jedoch ist zu berücksichtigen, dass auch geringe Mengen an Abbauprodukten Nebenwirkungen hervorrufen können. Auch die auftretende lichtinduzierte Gelbbraunverfärbung stellt eine Qualitätsminderung dar. Eine Lichtschutzlagerung unter Ausschluss von Wellenlängen kleiner 390 nm ist daher auch für den Feststoff notwendig. Für Tabletten sollten pigmentierte Überzüge zur Photoprotektion in Betracht gezogen werden (45).

Zwingend sind dagegen Lichtschutzmaßnahmen für flüssige Zubereitungen erforderlich. Aufgrund der hohen Photoinstabilität von SB-265805-S kann auch für den Applikationszeitraum der Infusionen keine Stabilität gewährleistet werden.

Im Hinblick auf eine Rezepturentwicklung für SB-265805-S Infusionslösungen sollten daher in weiteren Untersuchungen Einflüsse auf die Lichtempfindlichkeit von Lösungen abgeklärt und Photostabilisierungsmethoden entwickelt werden.

IV. Einfluss von Hilfsstoffen auf die Photostabilität von Infusionslösungen am Beispiel eines Gyrasehemmers

1. Einführung

Für parenterale Arzneiformen ist die Auswahl an Hilfsstoffen aus toxikologischen Gründen stark eingeschränkt. Zum Einsatz kommen überwiegend Puffersubstanzen, Antioxidantien, Lösungsvermittler sowie Konservierungs- und Isotonisierungsmittel (49).
Die Beeinflussungsmöglichkeit der chemischen Stabilität solcher Darreichungsformen durch Hilfsstoffe wird in der Literatur häufig beschrieben. In Bezug auf die Photostabilität von Parenteralia sind dagegen nur vereinzelt Hinweise auf Stabilitätsverbesserungen zu finden (50, 51).

In der vorliegenden Arbeit sollte daher die mögliche Auswirkung von parenteral eingesetzten Hilfsstoffen auf die Photostabilität von Infusionslösungen am Beispiel des hochinstabilen Gyrasehemmers SB-265805-S untersucht werden.

2. Standardhilfsstoffe

2.1. Einfluss des pH-Wertes auf die Photostabilität

Bei parenteralen Darreichungsformen wird ein angenähert physiologischer pH-Wert angestrebt. Häufig ist dies jedoch aufgrund von Löslichkeits- oder Stabilitätsproblemen nicht möglich. Der gewählte pH-Wert richtet sich dann nach dem Stabilitätsoptimum der Zubereitung.

Im vorliegenden Zusammenhang sollte ein möglicher Einfluss des pH-Wertes auf die Photostabilität von Infusionen am Beispiel des Chinolons untersucht werden.

Gyrasehemmer sind Derivate der Chinolincarbonsäure mit zwitterionischer Molekülstruktur, die sich durch geringe Löslichkeit an ihren isoelektrischen Punkten auszeichnen (52). In dieser vergleichenden Photostabilitätsstudie über einen breiten pH-Bereich wurde daher mit einer Konzentration unterhalb der niedrigsten Sättigungslöslichkeit gearbeitet.

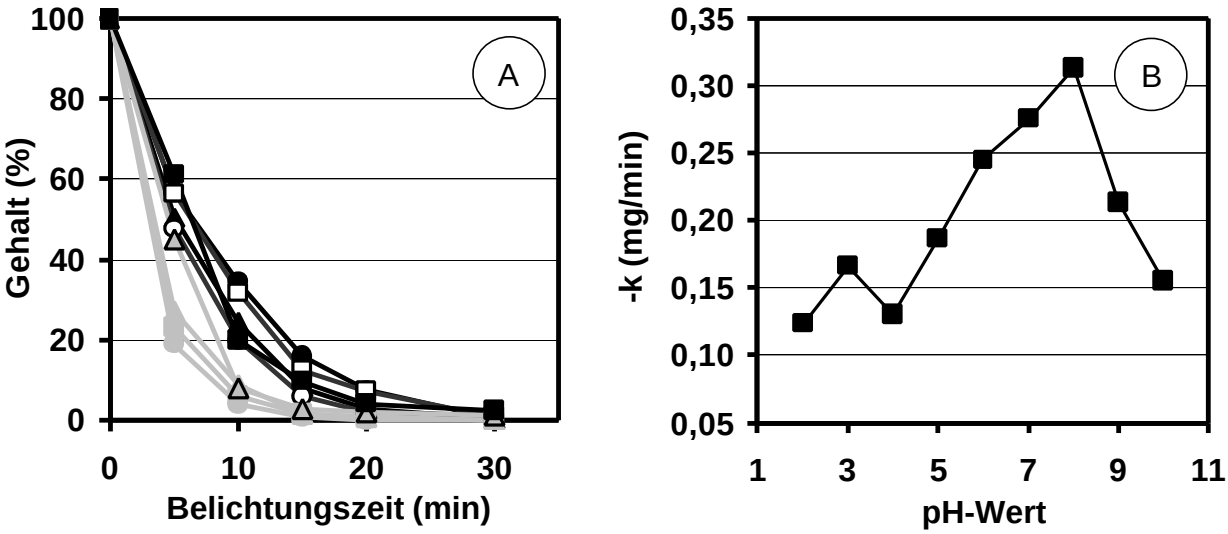


Abb.16: Einfluss des pH-Wertes auf die Photolysegeschwindigkeit von SB-265805-S Lösungen (c = 0,05 mg/ml, pH-Einstellung mit HCl, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglasfilter)

2,0 3,0 4,0
5,0 6,0 7,0
8,0 9,0 10,0

Aus Abbildung 16 A geht eine deutliche Abhängigkeit der Photostabilität vom pH-Wert der Lösungen hervor. Beeinflusst wird die Geschwindigkeit, nicht jedoch die Reaktionsordnung der Photolyse. Diese verläuft unabhängig von der Protonenkonzentration nach einer Reaktionskinetik 1. Ordnung.

Der Einfluss des pH-Wertes auf die Geschwindigkeitskonstante wird aus Abbildung 16 B deutlich. Die Lösung des Gyrasehemmers bei pH 8 zeigt eine 2,5 mal schnellere Zersetzungsgeschwindigkeit im Vergleich zu einer Lösung mit pH 4 gleicher Konzentration.

Das Stabilitätsoptimum für SB-265805-S Lösungen liegt in Bezug auf die Lichtempfindlichkeit im sauren Bereich bei pH 2. Die Photolysegeschwindigkeit bei pH 4 ist nur unwesentlich schneller. Daher wurde dieser pH-Wert aufgrund seiner geringeren Abweichung von physiologischen Bedingungen als optimal festgelegt und bei weiteren Untersuchungen verwendet.

2.2. Einfluss von Art und Molarität des Puffers

Auch Art und Molarität der puffernden Zusätze können die Lagerstabilität von Lösungen beeinflussen. Für einzelne Wirkstoffe sind in diesem Zusammenhang auch Änderungen der Lichtempfindlichkeit beschrieben worden (53).

Zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Photostabilität der Chinolonlösung wurde der Wirkstoff in verschiedenen Puffern (pH 4) mit unterschiedlichen Konzentrationen gelöst und belichtet. Zusätzlich erfolgte die pH-Einstellung in einer Probe nur mit der jeweiligen Puffersäure.
In höhermolaren Phosphat- und Citratpuffern erwies sich der Gyrasehemmer als unlöslich, so dass diese nicht in die Untersuchung einbezogen werden konnten.

Unabhängig von der Puffersubstanz ist eine Zunahme der Photoinstabilität mit höherer Molarität des Puffers festzustellen (Abbildung 17). Die belichteten gepufferten Lösungen zeigen alle, bis auf die ascorbathaltigen, deutliche Trübungen und gelbbraune bis dunkelgrüne Verfärbungen. Dagegen sind die mit Essigsäure, Milchsäure und Ascorbinsäure lediglich angesäuerten Lösungen klar und nur leicht gelblich.

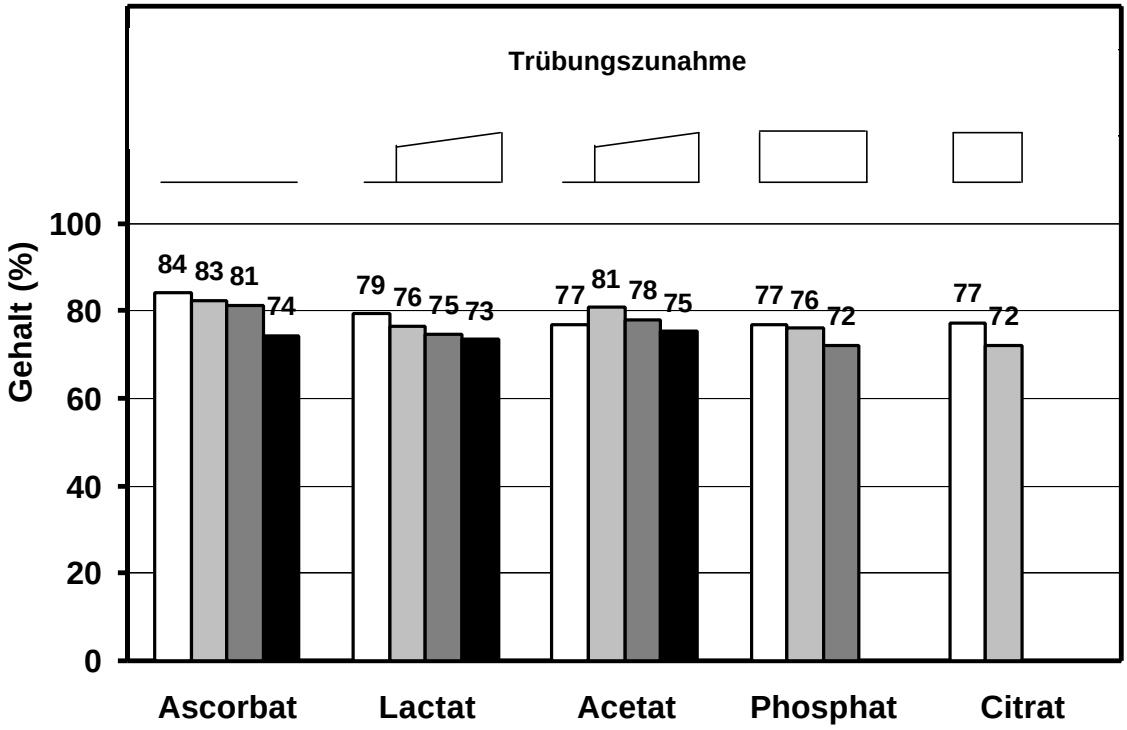


Abb.17: Einfluss von Art und Molarität des Puffers auf die Photostabilität von SB-265805-S Lösungen (c = 2 mg/ml, pH 4, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, 40 min)

□ Säure ▒ Puffer 0,05 M ▓ Puffer 0,1 M ■ Puffer 0, 5 M

Die geringsten Gehaltsverluste zeigen ebenfalls die ungepufferten Lösungen, bei denen eine pH-Einstellung nur durch Ansäuern erfolgte. Die höchste Photostabilität wird durch Zusatz von Ascorbinsäure erreicht.

2.3. Einfluss von Lösungsvermittlern

Für eine parenterale Anwendung kommen Propylenglykol, Macrogole, Glycerol, Emulgatoren und Ethanol als lösungsvermittelnde Zusätze bei unpolaren beziehungsweise unter physiologischen Bedingungen schwerlöslichen Wirkstoffen wie z.B. Chinolone zum Einsatz.

Zur Untersuchung der Photostabilitätsbeeinflussung wurden Wirkstofflösungen mit unterschiedlichen Lösungsvermittlergehalten belichtet und der Wirkstoffgehalt mittels

HPLC bestimmt. Der pH-Wert der Lösungen wurde dazu auf das Stabilitätsoptimum bei pH 4 eingestellt.

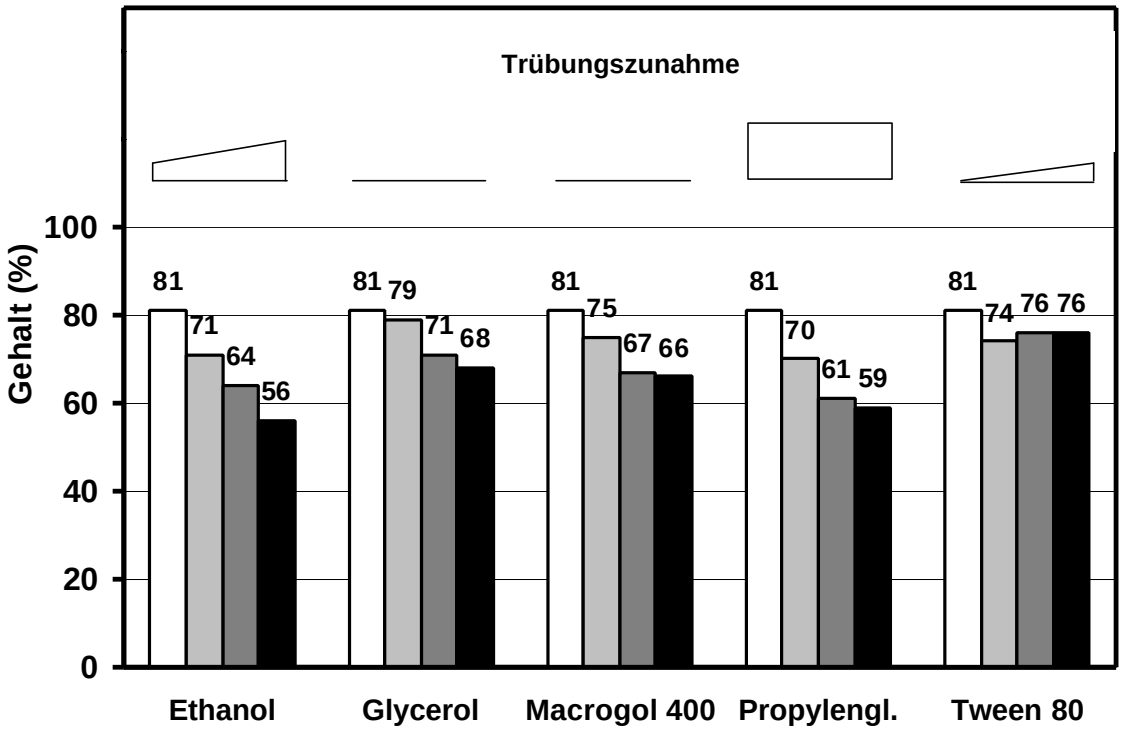


Abb.18: Einfluss von Lösungsvermittlern auf die Photostabilität von SB-265805-S Lösungen – Abhängigkeit von Art und Konzentration (c = 2 mg/ml, pH 4, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, 40 min)

□ 0 % ▒ 10 % ▓ 20 % ■ 30 %

Tween 80:

□ 0 % ▒ 0,03 % ▓ 0,3 % ■ 3,0 %

Alle untersuchten Lösungsvermittler führen zu einer Erhöhung der Lichtempfindlichkeit der Wirkstofflösungen. Neben Gehaltsverlusten sind auch organoleptische Veränderungen, wie generelle Gelbverfärbung und teilweise Trübungen zu beobachten (Abbildung 18).

Bei Propylenglykol und Ethanol tritt die Beschleunigung der Photolyse am deutlichsten auf. Eine Konzentrationserhöhung wirkt zusätzlich destabilisierend.

Der 30 % ige Zusatz dieser Hilfsstoffe führt zu einer Verdopplung des Gehaltsverlustes von 19 % auf 44 % beziehungsweise 41 % nach 40 minütiger Belichtung. Zusätzlich zeigen die belichteten Lösungen, unabhängig von der Hilfsstoffkonzentration, Trübungen.

Für Glycerol und Macrogol 400 ist ein geringerer Einfluss zu beobachten. Dennoch ist auch bei diesen Stoffen eine erhöhte Photozersetzung von SB-265805-S festzustellen, die ebenfalls mit steigender Hilfsstoffkonzentrationen zunimmt. Nach Belichtung treten Gelbverfärbungen auf, jedoch zeigen die Lösungen im Gegensatz zu den ethanol- oder propylenglykolhaltigen keine Trübungen.

Kein destabilisierender Effekt mit zunehmender Konzentration wird dagegen für Tween 80 haltige Lösungen beobachtet. Der Wirkstoffverlust ist im Vergleich zur rein wässrigen Lösung mit 24 zu 19 % ebenfalls leicht erhöht. Proben mit 0,03 und 0,3 % Emulgator sind nach Belichtung gelb verfärbt, jedoch klar.

2.4. Einfluss von Hilfsstoffen zur Isotonisierung

Für die Untersuchung eines möglichen Einflusses des Isotonisierungsmittels auf die Photostabilität von SB-265805-S Infusionslösungen (c = 2 mg/ml) wurden 0,9 % NaCl beziehungsweise 5 % Glucose enthaltende Wirkstofflösungen in 20 ml Injektionsflaschen belichtet und der Gehalt nach 40 Minuten bestimmt. Zum Vergleich wurde eine rein wässrige Arzneistofflösung unter den gleichen Bedingungen mituntersucht.

Nach 40 Minuten Belichtung sind bei alle Proben gelbliche Verfärbungen zu beobachten. Die Isotonisierungszusätze enthaltenden Lösungen zeigen zusätzlich Trübungen (Abbildung 19).

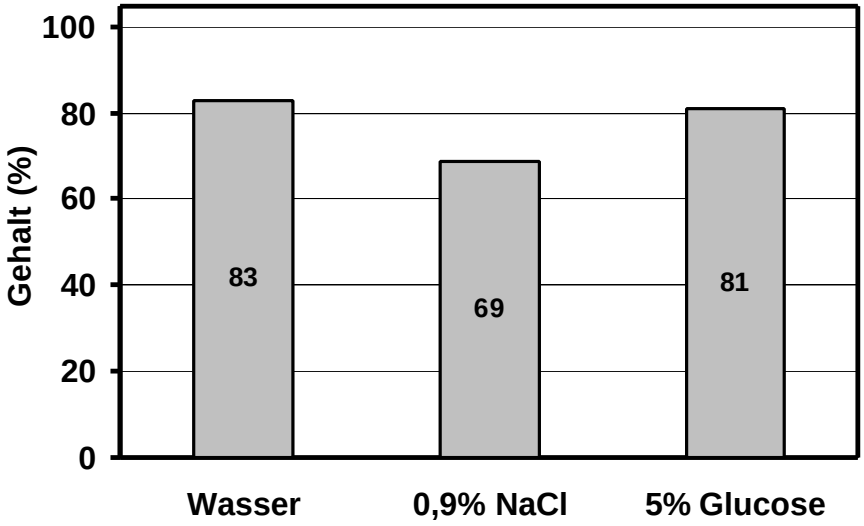


Abb.19: Einfluss von Isotonisierungszusätzen auf die Photostabilität von SB-265805-S Lösungen (c = 2 mg/ml, pH 4, Suntest CPS+, 765 W/m^2 Fensterglasfilter, 40 min)

Im Vergleich zu rein wässrigen Lösungen ist für Glucose- und NaCl-Zusätze ein stabilitätsmindernder Effekt festzustellen. Dies ist für Kochsalz mit 69 % gegenüber 83 % Restgehalt in der rein wässrigen Lösung, am deutlichsten ausgeprägt.

3. Hilfsstoffe mit Stabilisierungsfunktion

3.1. Antioxidative Hilfsstoffe

Antioxidantien, Redoxstabilisatoren und Komplexbildner wie Na-EDTA werden zur Stabilisierung von oxidationsgefährdeten Zubereitungen eingesetzt. Ihr Nutzen bei lichtinduzierten Oxidationen wird in der Literatur mit einer wesentlichen Verbesserungen der Photostabilität beschrieben (50, 51, 54).

Neben Ascorbinsäure wurden Cystein und Na-EDTA sowie ein Gemisch der beiden als mögliche Stabilisatoren in unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt. Nach

Einstellung auf pH 4 wurden die Lösungen über 40 Minuten im Suntest CPS+ belichtet und organoleptisch und quantitativ ausgewertet.

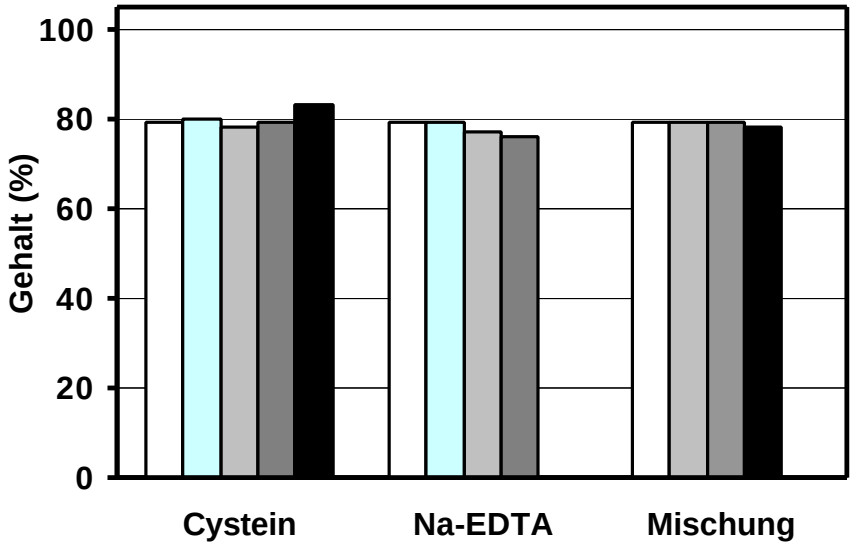


Abb.20: Einfluss von antioxidativen Hilfsstoffen auf die Photostabilität von SB-265805-S Lösungen (c = 2,0 mg/ml, pH 4, Suntest CPS+, 765 W/m^2 Fensterglasfilter, 40 min)

- 0 mg/ml
- 0,5 mg/ml
- 1,0 mg/ml
- 2,0 mg/ml
- 5,0 mg/ml

Mischung:

- 0,5 mg/ml Na-EDTA +1,0 mg/ml Cystein
- 0,5 mg/ml Na-EDTA +2,0 mg/ml Cystein
- 0,5 mg/ml Na-EDTA +5,0 mg/ml Cystein

Keine der Substanzen zeigt einen photostabilisierenden Effekt. Lediglich bei einem Zusatz von 5 mg/ml Cystein ist ein geringfügig erhöhter Restgehalt mit 83 % im Vergleich zu 79 % in der Kontrolllösung nachzuweisen. Auffällig ist eine intensivere und bräunlichere Verfärbung der cysteinhaltigen Lösungen. Bei Na-EDTA enthaltenden Lösungen tritt Trübung auf.

Der Effekt von Ascorbinsäure wurde bereits unter IV.1.1.2 erläutert.

3.2. Lichtabsorbierende Stoffe

Grundlage einer Photostabilisierung durch lichtabsorbierende Stoffe ist das Prinzip der spektralen Überlagerung (55). Der Hilfsstoff wirkt durch seine Eigenabsorption von Strahlung wie ein Schutzfilter für den den Wirkstoff zersetzenden spektralen Bereich. Die Auswahl geeigneter Hilfsstoffe kann durch Vergleich der UV-Absorptionsspektren von Hilfs- und Wirkstoff erfolgen. Im Wellenlängenbereich der höchsten Photosensibilität des Wirkstoffes sollte der Hilfsstoff besonders hohe Eigenabsorption aufweisen.

Nach Grotthus und Draper (Grundgesetz photochemischer Reaktionen, 1818) ist eine Absorption von elektromagnetischen Wellen die Vorraussetzung für photochemische Reaktionen. Der zu untersuchende Gyrasehemmer SB-265805-S absorbiert Licht bis zu einer Wellenlänge von etwa 380 nm (Abbildung 21). Auswahlkriterium für die zu testenden Hilfsstoffe war daher neben der parenteralen Einsetzbarkeit, eine hohe Absorption bis in den sichtbaren Wellenlängenbereich.

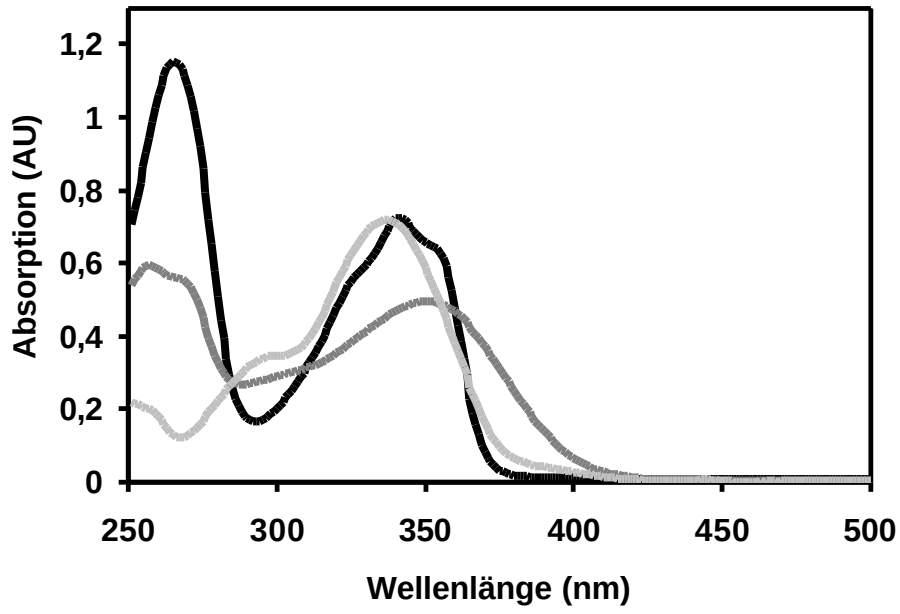


Abb.21: Vergleich der UV-Spektren von Hydroxethylrutosid, Aesculin und SB-265805-S (wässrige Lösungen, c = 0,02 mg/ml)

Hydroxyethylrutosid Aesculin SB-265805-S

Der Einsatz der untoxischen gelben Vitamine Riboflavinphosphat und Folsäure wurde aufgrund von hoher Photoinstabilität dieser Substanzen und der geringen Löslichkeit der Folsäure im sauren pH-Bereich nicht in Betracht gezogen.

Wasserlösliche Vertreter der Flavonoide, wie Hydroxyethylrutosid und andere Rutosidderivate, und Cumarine, wie Aesculin, zeigen UV-Absorption teilweise bis in den sichtbaren Spektralbereich (Abbildung 21). Die Stoffe werden als Venentherapeutika auch in Form von parenteralen Darreichungsformen eingesetzt und zeichnen sich durch eine hohe Verträglichkeit aus.

Zur Untersuchung der photostabilisierenden Eigenschaften wurden Chinolonlösungen mit steigenden Hydroxyethylrutosid- und Aesculinkonzentrationen belichtet.
In Abbildung 22 sind die Wirkstoffgehalte nach 30 minütiger Belichtung in Abhängigkeit von Art und Konzentration des lichtabsorbierenden Stoffes dargestellt.

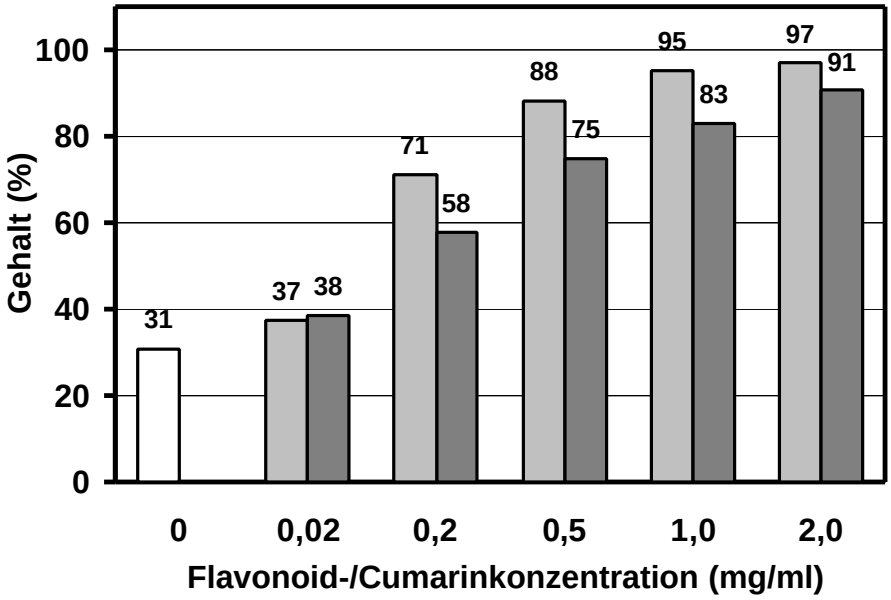


Abb.22: Einfluss von Hydroxyethylrutosid und Aesculin auf die Photostabilität von SB-265805-S Lösungen (c = 0,2 mg/ml, pH4, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglasfilter, 30 min)

□ ohne Zusatz ▒ Hydroxyethylrutosid ■ Aesculin

Beide Substanzen zeigen einen guten photostabilisierenden Effekt, der mit steigender Hilfsstoffkonzentration zunimmt. Für Hydroxyethylrutosid ist dabei eine deutlich bessere Schutzwirkung zu beobachten. Bei einem Zusatz von 1 mg/ml beträgt der Wirkstoffgehalt nach 30 Minuten noch 95 % mit Flavonoid bzw. 88 % mit Aesculin, im Vergleich zu 31 % in der reinen Wirkstofflösung.

4. Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen deutliche Einflüsse der Hilfsstoffe auf die Photostabilität einer SB-265805-S Lösung, die bei einer Arzneimittelentwicklung berücksichtigt werden sollten. Es ist dabei jedoch erforderlich, für jeden Wirkstoff mögliche Hilfsstoffeinflüsse experimentell zu ermitteln.

pH-Wert, Art und Molarität des Puffers

Die Untersuchungen ergaben einen großen Einfluss der Puffersubstanz und des pH-Wertes auf die Photostabilität von SB-265805-S Lösungen.
Während für eine Erhöhung der Ionenstärke des Puffers generell ein destabilisierender Effekt beobachtet wird, treten Trübungen und Dunkelverfärbungen nach Belichtung bevorzugt bei Phospat, Citrat, Acetat und Lactat auf. Die rein angesäuerten und ascorbathaltigen Lösungen zeigen keinen Niederschlag, jedoch eine Gelbverfärbung.
Die geringste Photoinstabilität kann durch pH-Einstellung ohne Pufferung mit Ascorbinsäure auf pH 4 erreicht werden.

Lösungsvermittler

Zusätze von Lösungsvermittlern führen stets zu einer erhöhten Lichtempfindlichkeit der SB-265805-S Lösungen. Die Photosensibilisierung nimmt dabei mit der Konzentration des Hilfsstoffes zu. Den geringsten destabilisierenden Effekt zeigt Polysorbat 80. Der Gehaltsverlust in der emulgatorhaltigen Lösung liegt um 5 %, in

den anderen lösungsvermittlerhaltigen Lösungen um 13-25 %, höher als in der Kontrolllösung.

Isotonisierungsmittel

Die Art des Isotonisierungsmittels hat ebenfalls eine Auswirkung auf die Photostabilität der Gyrasehemmerlösung. Während Kochsalzzusätze die Photolyse deutlich beschleunigen, ist für Glucose kein höherer Gehaltsverlust nachzuweisen. Bei allen Lösungen treten jedoch Trübungen unter Lichteinfluss auf.

Antioxidative Hilfsstoffe

Trotz bei Belichtung nachgewiesener Photooxidation von SB-265805-S (56) hat der Zusatz von Antioxidantien keinen photostabilisierenden Effekt auf die Gyrasehemmerlösung. Dies könnte in der Vielfältigkeit der Abbauwege begründet liegen. Neben Photooxidationen treten Isomerisierungen, Dehalogenierungen und Polymerisierungen auf, die durch antioxidative Hilfsstoffe nicht beeinflusst werden können.

Lichtabsorbierende Stoffe

Die Resultate dieser Untersuchung bestätigen die allgemeine Anwendbarkeit des Photostabilisierungsprinzips durch spektrale Überlagerung.
Wie gezeigt werden konnte, ist dabei die Abdeckung des gesamten Absorptionsspektrums und nicht nur des Absorptionsmaximums von Bedeutung.
Das Absorptionsverhalten von Aesculin und Wirkstoff zeigt im UV-Bereich von 300-400 nm eine relativ gute Übereinstimmung. Während jedoch der Absorptionsabfall des Cumarins bereits bei 350 nm beginnt, liegt er für den Wirkstoff bei 365 nm. Hydroxyethylrutosid zeigt dagegen eine langsam abfallende Absorption bis 410 nm. Das Flavonoid filtert auch die Wellenlängen 350-400 nm ausreichend aus und besitzt daher eine bessere Schutzwirkung im Vergleich zum Aesculin. Bei einem Zusatz von 1 mg/ml sind nach 30 Minuten Belichtung 95 % Restgehalt im Vergleich zu 31 % in der ungeschützten Lösung nachzuweisen.

Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Befunde, sollten im Hinblick auf möglichst hohe Photostabilität einer SB-265805-S Infusionslösung, folgende Punkte beachtet werden:

- Je höher die Konzentration, desto langsamer verläuft die Photolyse.
- Optimaler pH-Wert pH 4.
- Lichtempfindlichkeit nimmt mit Pufferkonzentration zu. Acetat, Phosphat, Citrat ungeeignet. Optimum: pH-Einstellung mit Ascorbinsäure.
- Lösungsvermittler wirken photosensibilisierend. Polysorbat 80 in Konzentrationen bis 0,3 mg/ml ist jedoch nicht destabilisierend.
- NaCl ist als Isotonisierungsmittel ungeeignet. Dagegen zeigt Glucose kaum destabilisierende Eigenschaften.
- Antioxidative Hilfsstoffe haben keine photoprotektive Wirkung.
- Hydroxyethylrutosid zeigt einen hohen photostabilisierenden Effekt und kann als Stabilisator in Betracht gezogen werden.

V. Photostabilität von Lyophilisaten

1. Einführung

Lyophilisate zeichnen sich durch eine schonende Herstellung, eine hohe Lagerstabilität sowie eine große Oberfläche und daraus resultierende ausgezeichnete Löslichkeit aus (57). Diese Eigenschaften werden insbesondere bei der Formulierung stabilitätsgefährdeter Parenteralia, sowie in Form von schnelllöslichen oralen Expidets genutzt.

Für den Gyrasehemmer SB-265805-S ergaben Preformulierungsversuche neben einer ausgeprägten Lichtempfindlichkeit, eine hohe Thermolabilität sowie Hydrolyseempfindlichkeit in Lösung (31). Ein vor der Anwendung zu rekonstituierendes Lyophilisat schien daher eine geeignete Darreichungsform zu sein.
Da in der Literatur keine Angaben zur Photostabilität von Lyophilisaten zu finden sind, sollten erstmals dazu Untersuchungen durchgeführt werden. Dabei schienen vor allem mögliche Einflüsse von Wirkstoffkonzentration, Art und Konzentration des Gerüstbildners sowie des Restwassergehaltes auf die Lichtempfindlichkeit von Interesse.

2. Auswahl der Gerüstbildner

Als Gerüstbildner für Gefriertrocknungsprodukte finden gut wasserlösliche Hilfsstoffe wie Zuckeralkohole, Dissacharide, Dextran, Harnstoff und PVP Anwendung (57).
Neben der Volumengebung und Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit besitzen sie teilweise auch Stabilisierungsfunktion (58, 59).

Zur Herstellung der Lyophilisate wurden aufgrund der breiten Verwendung in parenteralen Darreichungsformen die Disaccharide Lactose und Saccharose, das Monosaccharid Glucose sowie der Zuckeralkohol Mannitol ausgewählt. Ferner konnte in vorangegangenen Untersuchungen für Glucose kein destabilisierender

Effekt beobachtet werden. Die eingesetzten Konzentrationen lagen bei 1, 5 und 10 % Saccharid.

Das Monosaccharid Glucose bildete unter den gewählten Bedingungen keinen stabilen Kuchen aus, so dass dieser Gerüstbildner bei den weiteren Untersuchungen nicht berücksichtig wurde.

3. Stabilität des Gyrasehemmers während des Gefriertrocknungsprozesses

Um mögliche Gehaltsverluste durch Stabilitätsprobleme während des Gefriertrocknungsprozesses auszuschließen, wurden vergleichende Gehaltsbestimmungen des Wirkstoffes in Lösungen vor und in rekonstituierten Lösungen nach Lyophilisation durchgeführt.

Tab.3: Gehalt der rekonstituierten SB-265805-S Lösungen

Zucker/Zuckeralkohol	Gehalt der rekonstituierten Lösungen
Lactose	99,6 %
Mannitol	99,2 %
Saccharose	99,3 %

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, beträgt der maximale Gehaltsverlust 0,8 % und ist als tolerierbar einzustufen. Ein stabilitätsbeeinflussender Effekt kann für keinen der verwendeten Gerüstbildner beobachtet werden.

4. Photostabilität der Lyophilisate

Zur Untersuchung der Photostabilität von SB-265805-S in gefriergetrockneten Zubereitungen wurden Lösungen der ausgewählten Gerüstbildner in Konzentrationen von 1, 5 und 10 % hergestellt. Der Wirkstoffgehalt lag bei 2 mg/ml. Von jeder Lösung wurden 1 und 3 ml Proben in 10 ml Flaschen pipetiert, anschließend lyophilisiert und

der Restwassergehalt für jede Rezeptur mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt. Die Erfassung des Wirkstoffgehaltes erfolgte mittels HPLC.

Zur Photostabilitätsuntersuchung wurden die gefriergetrockneten Proben im Suntest CPS+ mit 765 W/m^2 über drei Stunden belichtet. Vergleichend wurden einfache Zucker-Wirkstoff-Mischungen ebenfalls mitbelichtet und analysiert.

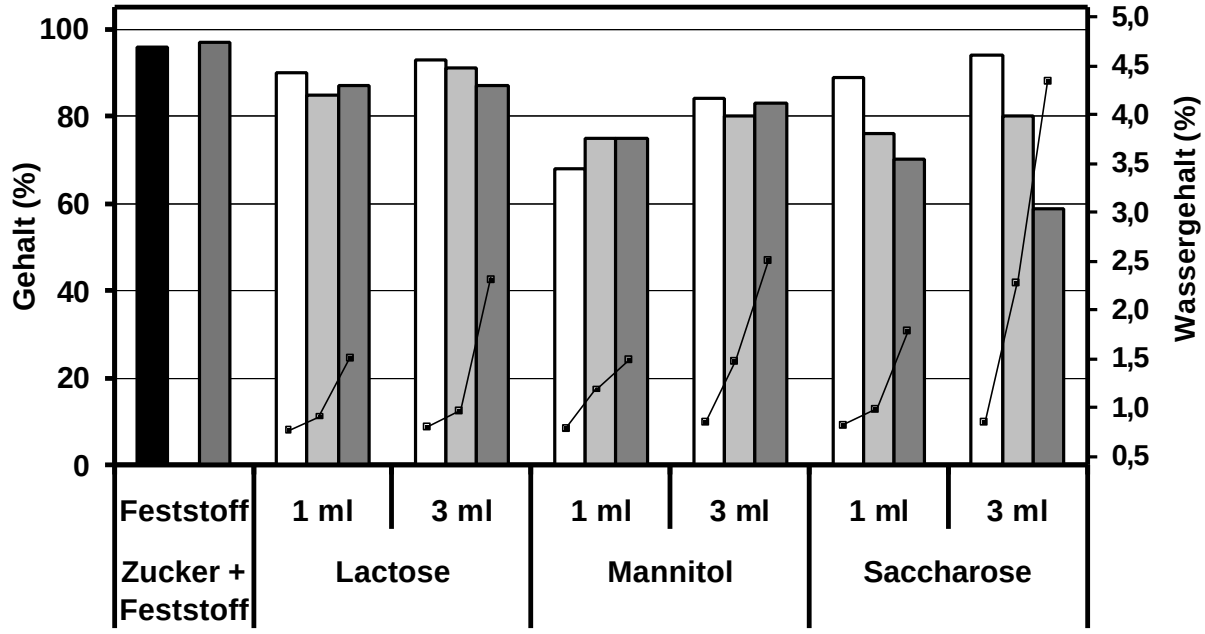


Abb.23: Photostabilität der den Gyrashemmer enthaltenden Lyophilisate (c = 2 mg/ml, 1 bzw. 3 ml Füllvolumen, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, 180 min)

■ Feststoff ■ Zucker-Wirkstoff-Mischungen (50 mg + 2 mg)

□ 1 % Zucker ■ 5 % Zucker ■ 10 % Zucker —■— Wassergehalt

Im Vergleich zum reinen Feststoff, ist für eine Zucker-Wirkstoff-Mischung keine erhöhte Lichtempfindlichkeit zu beobachten (Abbildung 23). Sie liegt unabhängig vom zugemischten Zucker bei etwa 3 %. Wie bei der Feststoffbelichtung tritt auch hier eine schwache gelbbraune Verfärbung des Wirkstoffes auf.

Im Gegensatz dazu, treten bei den Lyophilisaten wesentlich deutlichere organoleptisch erkennbare Veränderungen nach Belichtung auf. So verfärben sich

die Lyophilisate mit Saccharose von weiss nach gelborange, die mit Lactose oder Mannitol nach gelb.

Im Vergleich zur Zucker-Wirkstoff-Mischung zeigen alle Lyophilisate eine erhöhte photolytische Zersetzung. Dabei sind große Unterschiede zwischen den einzelnen Rezepturen zu erkennen. Vor allem bei Saccharose, aber auch bei Lactose, nimmt der Wirkstoffverlust mit der Zuckerkonzentration zu.
Bei gleicher Zuckerkonzentration ist die Wirkstoffzersetzung bei einem größeren Füllvolumen geringer.
Der ermittelte Wassergehalt der Lyophilisate ist ebenfalls nicht konstant. Die Werte steigen mit zunehmender Zuckerkonzentration. Dies ist bei einem größeren Füllvolumen deutlicher ausgeprägt.

4.1. Einfluss des Wassergehaltes auf die Photostabilität von Lyophilisaten mit SB-265805-S

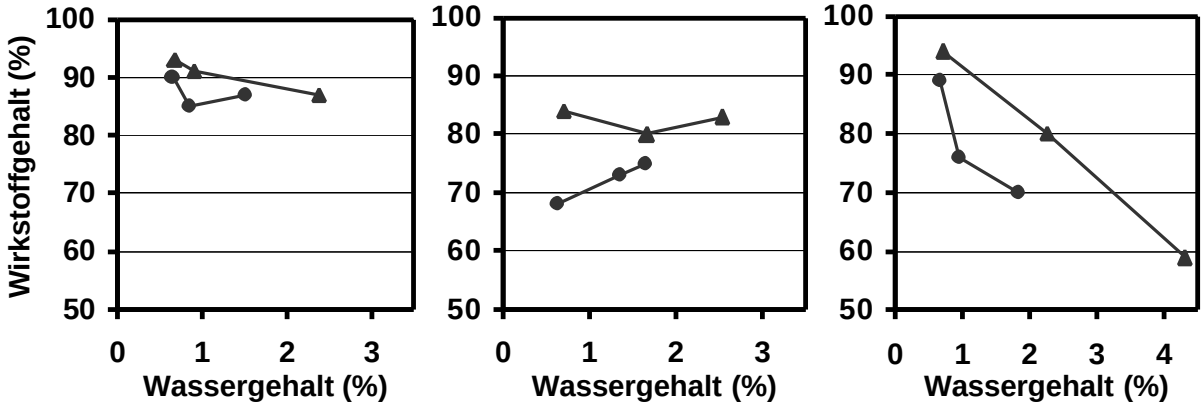


Abb.24: Einfluss des Wassergehaltes auf die Photostabilität von SB-265805-S Lyophilisaten (c = 2 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, 180 min)
● 1 ml Füllvolumen ▲ 3 ml Füllvolumen

Aus Abbildung 24 ist tendenziell zu erkennen, dass sich höhere Restwassergehalte bei lactose- und saccharosehaltigen Lyophilisaten negativ auf die Photostabilität auswirkt. Anders verhält es sich bei Mannitol enthaltenden Kuchen.

4.2. Einfluss des Gerüstbildners auf die Photostabilität von SB-265805-S

Neben den zuvor geschilderten organoleptischen Veränderungen der Lyophilisate nach Belichtung sind in Abbildung 23 auch quantitative Unterschiede in Abhängigkeit vom Gerüstbildner zu erkennen. Da jedoch der Wassergehalt der Kuchen einen Einfluss auf die Photozersetzung von SB-265805-S in Lyophilisaten besitzt, waren für Untersuchungen des Gerüstbildnereinflusses Kuchen mit vergleichbarem Restwassergehalt notwendig. Die 1 % Zucker oder Zuckeralkohol enthaltenden Lyophilisate erfüllten diese Anforderung und wurden daher für die Untersuchungen eingesetzt. Der Wassergehalt lag unabhängig vom Füllvolumen zwischen 0,63 % und 0,72 %.

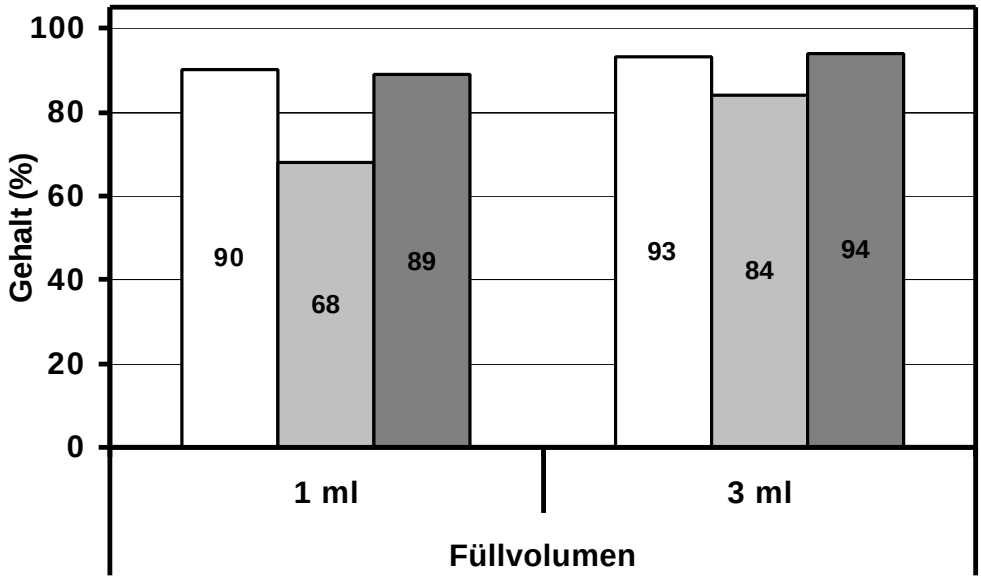


Abb.25: Einfluss des Gerüstbildners auf die Photostabilität von SB-265805-S Lyophilisaten (c = 2 mg/ml, 1 % Gerüstbildner, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, 180 min)

□ Lactose ▒ Mannitol ■ Saccharose

Nach dreistündiger Belichtung sind signifikante Unterschiede im verbleibenden Wirkstoffgehalt festzustellen (Abbildung 25). Während in Saccharose- und Lactosekuchen vergleichbare Gehaltsverluste von etwa 10 % bei 1 ml, beziehungsweise 6 % bei 3 ml Füllvolumen nachzuweisen sind, verläuft die Photolyse in Mannitollyophilisaten deutlich rascher. Unter gleichen Bedingungen zersetzt sich mit einem

Gehaltsverlust von 32 % beziehungsweise 16 % dreimal so viel Wirkstoff im Zuckeralkoholkuchen.

Allgemein wird bei einem größeren Füllvolumen ein geringere Lichtempfindlichkeit der Kuchen beobachtet

4.3. Eindringtiefe des Lichtes in Abhängigkeit vom Gerüstbildner

Bei Belichtung der Lyophilisate treten Verfärbungen auf. Wird angenommen, dass diese Verfärbungen nur durch direkte Einwirkung von Photonen zustande kommen, können die Durchmesser der gefärbten Schichten mit der Eindringtiefe des Lichtes gleichgesetzt werden.

Zur Untersuchung der Eindringtiefe wurden 1 % Gerüstbildner enthaltende Kuchen mit einem Wirkstoffgehalt von 2 mg/ml über sieben Stunden im Suntest CPS+ bei 765 W/m^2 belichtet. Die Flaschen wurden anschließend zerbrochen und Querschnitte der Lyophilisate mit einem Auflichtmikroskop mit Bildanalysesystem untersucht. Dabei wurden die Schichtdicken der Verfärbungen ausgemessen (Tabelle 4).

Tab.4: Schichtdicke der Verfärbung bei SB-265805-S Lyophilisaten nach siebenstündiger Belichtung (Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter)

Zucker/Zuckeralkohol	Schichtdicke der Verfärbung
Lactose	950 ± 100 µm
Mannitol	2000 ± 200 µm
Saccharose	1050 ± 100 µm

Von den untersuchten Gerüstbildnern wird für Mannitol die größte Schichtdicke der Verfärbung beobachtet. Sie ist mit etwa 2000 µm doppelt so hoch wie bei Lactose- und Saccharosekuchen mit etwa 1000 µm.

In Abbildung 26 ist exemplarisch ein Querschnitt eines Mannitolkuchens nach Belichtung dargestellt. Es sind die Gelbverfärbungen der Ränder zu erkennen.

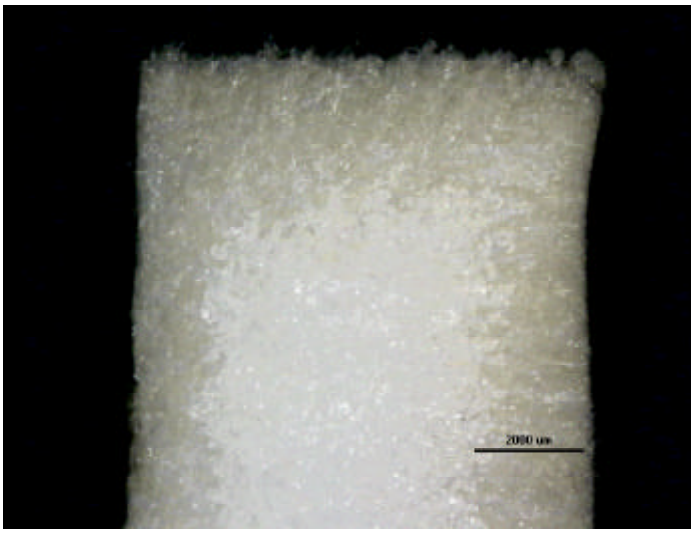


Abb.26: Querschnitt eines Mannitolkuchens nach Belichtung (c = 2 mg/ml, 1 % Gerüstbildner, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, 7 h)

5. Photostabilisierung der Lyophilisate und daraus rekonstituierten Infusionslösungen

Wie bereits erläutert wurde, eignen sich Hydroxyethylrutosidzusätze zur Photostabilisierung von SB-265805-S Lösungen. Es sollte daher untersucht werden, ob eine protektive Wirkung auch für den Wirkstoff in Lyophilisaten und daraus rekonstituierten Lösungen besteht.
Ferner war von Interesse, ob der bei den Lyophilisaten beobachtete Einfluss der Zuckerkomponente auch in den rekonstituierten Lösungen nachzuweisen ist und damit chemische Reaktionen mit den Zuckern als Ursache der unterschiedlichen Photostabilität nicht auszuschließen sind.

Die Wirkstoffkonzentration wurde so gewählt, dass nach Auflösen des Lyophilisates eine der Infusionslösung entsprechende Konzentration von 2 mg/ml vorlag. Den Lösungen wurden steigende Konzentrationen an Hydroxyethylrutosid zugesetzt und

in Proben zu einem Milliliter für die Trocknung in 10 ml Flaschen abgefüllt. Die Gerüstbildnerkonzentration lag bei 1 %.

Nach dreistündiger Belichtung der Lyophilisate und daraus rekonstituierten Lösungen erfolgte eine chromatographische Gehaltsbestimmung mittels HPLC. Zur Überprüfung eines möglichen Zuckereinflusses auf die Photostabilität der Lösungen wurden zuckerfreie Proben mit untersucht.

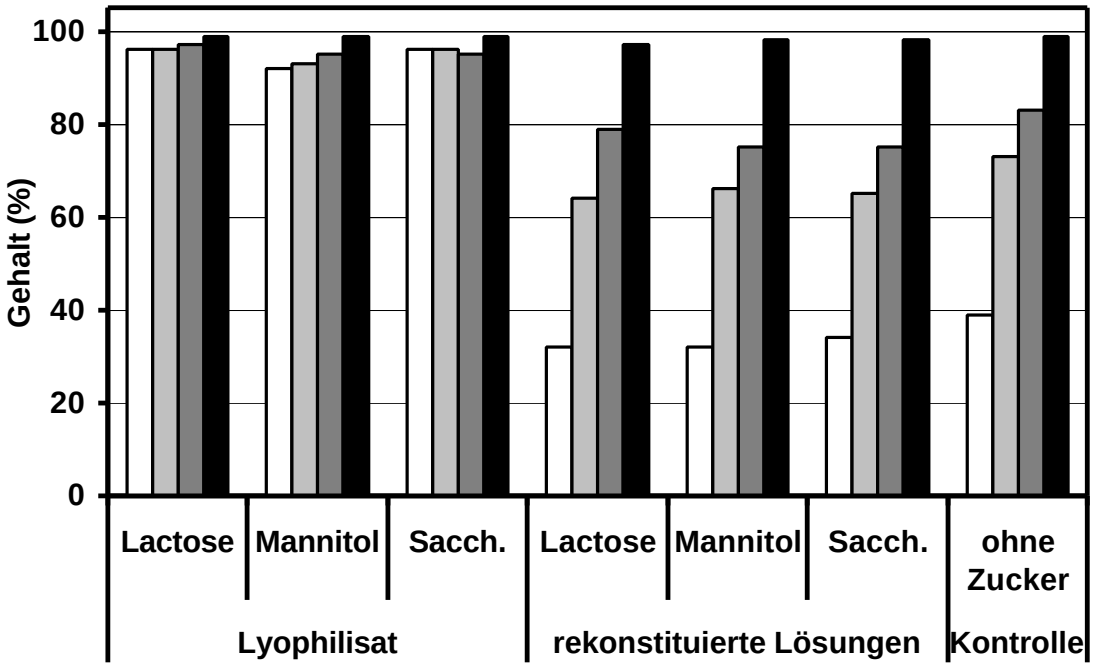


Abb.27: Einfluss von Hydroxyethylrutosid auf die Photostabilität von SB-265805-S - Vergleich der Lichtempfindlichkeit von Lyophilisat und rekonstituierter Lösung (c = 20 mg/ml, 1% Zucker, 1 ml Füllvolumen, rekonstituierte Lösung: c = 2 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, 180 min)
Hydroxyethylrutosidkonzentration: Lyophilisat / rekonstituierter Lösung
□ 0 mg/ml / 0 mg/ml ▒ 5 mg/ml / 0,5 mg/ml
▓ 10 mg/ml / 1,0 mg/ml ■ 40 mg/ml / 4 mg/ml

Wie nach den bisherigen Befunden zu erwarten, zeigen Mannitol als Gerüstbildner enthaltende Lyophilisate mit 8 % Gehaltsverlust die höchste Lichtempfindlichkeit (Abbildung 27). Dieser kann durch Zusatz von Hydroxyethylrutosid in einer Konzentration von 40 mg/ml für alle Gerüstbildner auf etwa 1 % gesenkt werden.

Für die rekonstituierten Lösungen ohne Rutosid können keine Unterschiede bezüglich der Photostabilität beobachtet werden. Unabhängig vom eingesetzten Zucker oder Zuckeralkohol liegt der Gehaltsverlust nach dreistündiger Belichtung bei 66-68 %. In der zuckerfreien Kontrolllösung werden 61 % des Chinolons zersetzt.

Ein Rutosidzusatz führt in allen Lösungen zu einer deutlichen Verlangsamung der Photolysegeschwindigkeit. Schon eine Konzentration von 0,5 mg/ml Rutosid resultiert in einer Verdopplung des Restwirkstoffgehaltes.
Wie bei den Lyophilisaten kann eine nahezu vollständige Stabilisierung mit einer Flavonoidkonzentration von 4 mg/ml erreicht werden.

6. Diskussion der Ergebnisse

In den vorliegenden Untersuchungen konnte erstmals gezeigt werden, dass auch Lyophilisate eine photoinstabilitätsgefährdete Darreichungsform darstellen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass gefriergetrocknete Produkte zur parenteralen Anwendung vor Applikation rekonstituiert werden und dann als Injektions- oder Infusionslösungen erhöhte Stabilitätsprobleme aufweisen können.

Einfluss des Wassergehaltes auf die Photostabilität von SB-265805-S Lyophilisaten

Die Untersuchungen ergaben, dass ein steigender Restwassergehalt in den Lyophilisaten zu einer zunehmenden Lichtempfindlichkeit führt.
Bei erhöhten Restfeuchten können sich gutlösliche Wirkstoffe anlösen und einen dünnen Film gesättigter Wirkstofflösung an der Produktoberfläche bilden (60). Da im allgemeinen die Photolyse von Wirkstoffen in Lösung im Vergleich zum Feststoff deutlich schneller abläuft , ist eine beschleunigte Photozersetzung in einem solchen Oberflächenfilm ebenfalls denkbar.

Einfluss des Gerüstbildners auf die Photostabilität von SB-265805-S Lyophilisaten

Neben den unterschiedlichen Verfärbungen der gefriergetrockneten Kuchen nach Belichtung konnten auch quantitative Photostabilitätsunterschiede in Abhängigkeit vom eingesetzten Gerüstbildner beobachtet werden. So wurde bei vergleichbarem Wassergehalt der Kuchen für Mannitol ein dreimal so hoher Gehaltsverlust als bei den Disacchariden Lactose und Saccharose nachgewiesen. Da sich in Lösungen der Zucker und Zuckeralkohole keine signifikanten Unterschiede für die Photolyse-geschwindigkeit des Chinolons ergaben, sollten zuckerstrukturspezifische chemische Reaktionen ausgeschlossen werden können.

Die mikroskopische Untersuchung der Kuchenquerschnitte nach Belichtung lieferte für Mannitol eine doppelt so hohe Schichtdicke der gelbverfärbten Bereiche (2 mm) wie bei den anderen Zuckern. Wird angenommen, dass diese Verfärbungen Photo-zersetzungsprodukte darstellen und nur durch direkte Einwirkung von Photonen entstehen, können diese Schichtdicken mit der Eindringtiefe des Lichtes gleichgesetzt werden. Es ist daher denkbar, dass die Ursache der unterschiedlichen Photostabilität in spezifischen Gerüststrukturen, die die Zucker und Zuckeralkohole beim Gefriertrocknen ausbilden, begründet liegt.

In der Literatur sind solche Strukturunterschiede ausführlich beschrieben. Für das Disaccharid Saccharose wird die Bildung von amorphen Kuchen mit netzwerkartiger Struktur angegeben (61, 62). Mannitol dagegen kristallisiert je nach Einfrierverfahren in unterschiedlichen Modifikationen aus (63). Bei mittlerer Einfriergeschwindigkeit ergeben sich für Mannitollösungen geringer Konzentration (2 %) kristalline Kuchen mit einer Hohlporenstruktur (64).

Die im Vergleich zu den bei Tabletten beobachteten Werten von etwa 360 µm (45) deutlich erhöhten Eindringtiefen sind daher aufgrund der hohen Porosität der Lyophilisate nicht überraschend.

Ferner ist bei amorphen Gerüststrukturen, wie sie für Saccharose beschrieben werden, ein Wirkstoffeinschluss und damit Photostabilisierung denkbar, während dies bei einem Gerüst aus Hilfsstoffkristallen, wie es bei Mannitol der Fall ist, nicht möglich erscheint.

Ein zusätzlicher Aspekt ist die physikalische Form, in der der Wirkstoff vorliegt. So zeigten sich amorphe Strukturen deutlich lichtempfindlicher als kristalline (22, 65). Zur weiteren Abklärung wären Röntgenbeugungsuntersuchungen sinnvoll.

Photostabilisierung von SB-265805-S Lyophilisaten und daraus rekonstituierten Infusionslösungen

Die Befunde ergaben, dass eine Konzentrationserhöhung des Chinolons, wie es bereits für Lösungen gezeigt wurde, auch in Lyophilisaten zu einer Verlangsamung der Photolysegeschwindigkeit führt.
Ferner konnte gezeigt werden, dass für eine ausreichende Photostabilisierung des Gyrasehemmers in Lyophilisaten und daraus rekonstituierten Lösungen (c = 2 mg/ml) ein Wirkstoff-Flavonoid-Verhältnis von 1 zu 2 notwendig ist.

VI. Photostabilisierung von Infusionslösungen mit transparenten Polymerfilmen

1. Einführung

Grundsätzlich sind zwei Möglichkeiten, photoinstabile Arzneimittel zu stabilisieren, denkbar. Zum einen durch Rezepturzusätze, wie zum Beispiel Farbstoffe Antioxidantien und Puffersubstanzen (54, 66, 67), zum anderen durch geeignete Packmittel.
Bei parenteralen Darreichungsformen ist aus toxikologischen Gründen ein Hilfsstoffzusatz stark eingeschränkt. Besonders hier ist daher die Variante des Lichtschutzes durch das Packmittel zu bevorzugen. Die verwendeten Packmittel sollten neben Gasundurchlässigkeit und Inertheit auch hohe Transparenz für die visuelle Kontrolle aufweisen. Infusionsflaschen und Injektionsampullen aus Braunglas sind deshalb nur in begründeten Ausnahmefällen einsetzbar.

Dennoch sind in der Literatur vor allem Untersuchungen zur Eignung von photoprotektiven Materialien wie gefärbte Gläser oder gefärbte und opake Polymere zu finden (68-73). So konnte gezeigt werden, dass der photostabilisierende Effekt von opaken Kunststoffumbeuteln, trotz visueller Intransparenz, deutlich von der Farbdichte beeinflusst wird, und dass schwarze Müllsäcke, die eine geringe Pigmentdichte aufweisen, nicht zur Photoprotektion von hoch lichtempfindlichen Wirkstofflösungen wie Vitamin K1 geeignet sind. Ebenfalls erwies sich eine weiß-opake Folie, trotz hoher Farbdichte, in diesem Fall als vollkommen ungeeignet (72). Eine Unfrage in Krankenhäusern ergab, dass neben Aluminiumfolie, Abfallsäcke, OP-Abdecktücher und Windeln als Lichtschutz eingesetzt werden (74).

Bezüglich farblos-transparenter Lichtschutzverpackungen, wie sie vor allem für Infusionslösungen wünschenswert sind, liegen dagegen nur vereinzelt Untersuchungen vor. So zeigten Photostabilisierungsversuche mit transparenten titandioxidhaltigen Folien für die Wirkstoffe Chlorpromazin, Carbidopa und Nifedipin recht unterschiedlichen Erfolg (75). Für Molsidomininfusionen konnte mit UV-Schutzhüllen eine Stabilisierung während des dreistündigen Applikationszeitraumes erzielt werden (76).

Unter den Patentanmeldungen sind Naphthalendicarboxylat enthaltende Polyester (T = 10 % im Bereich 320-360 nm) (77) und transparente Titan- und Zinkoxid enthaltende Filme (78) zu finden. Ferner liegen Anmeldungen bezüglich transparenter UV-absorbierender Laminatpackmaterialien vor (79-81).

Die im Handel befindlichen Lichtschutzfolien sind meist nicht transparent und gefärbt. Jedoch zeigen die meisten farblos oder schwachgelb gefärbten Wirkstoffe Lichtempfindlichkeit nur gegenüber Wellenlängen des UV-Bereiches bis etwa 400 nm.
Es sollten daher farblos-transparente Lichtschutzfolien entwickelt werden, die sich als Hülle oder aufgeschrumpfter beziehungsweise anliegender Film als Sekundärpackmittel zur Photostabilisierung von Infusionslösungen einsetzen lassen. Untersuchungsparameter waren das Polymermaterial, der UV-Absorber-Typ, die UV-Absorberkonzentration, die Folienstärke und Schrumpffähigkeit und deren Auswirkung auf den photoprotektiven Effekt der Filme. Ein Vergleich der photostabilisierenden Eigenschaften mit im Handel befindlichen Lichtschutzfolien sollte in die Untersuchungen miteinbezogen werden

2. Herstellung der Polymerfilme

Auswahl von Lichtschutzsubstanzen und Polymermaterial

Zur Herstellung hochtransparenter Polymerfilme mit optionalen Schrumpfeigenschaften eignen sich neben Polyvinylchlorid auch Polyolefine. Diese besitzen den Vorteil der leichten Verarbeitung, sowie der positiveren Umweltbilanz im Vergleich zu PVC. Da die Folien als Sekundärpackmittel verwendet werden sollen, stellt die erhöhte Gasdurchlässigkeit von Polyolefinen keinen Nachteil dar. Als Polymermaterial wurde daher Low-Density-Polyethylen (LDPE, Lupolen F) eingesetzt. Dieses ist auch für Lebensmittelverpackungen zugelassen.

Als Lichtschutzsubstanzen wurden UV-Breitbandabsorber ausgewählt, wobei eine möglichst vollständige Abdeckung des Wellenlängenbereiches von 290-400 nm erreicht werden sollte. Im Hinblick auf geforderte geringe Migration der Absorber wurden für Lebensmittel zugelassene Derivate gesucht, da für diese ebenfalls sehr geringe Migrationsgrenzwerte gelten und Studien darüber bereits vorliegen.

In Abbildung 28 ist das Absorptionsverhalten der beiden ausgewählten UV-Absorber dargestellt. Chimassorb®81 absorbiert stärker im UV-B-Bereich, Tinuvin®326 stärker im UV-A-Bereich.
In die nach Verfahren B hergestellten Filme wurde zusätzlich das Gelbpigment Cromophtal®Gelb eingearbeitet, um den potentiellen Lichtschutz möglicherweise bis in den VIS-Bereich ausweiten zu können.

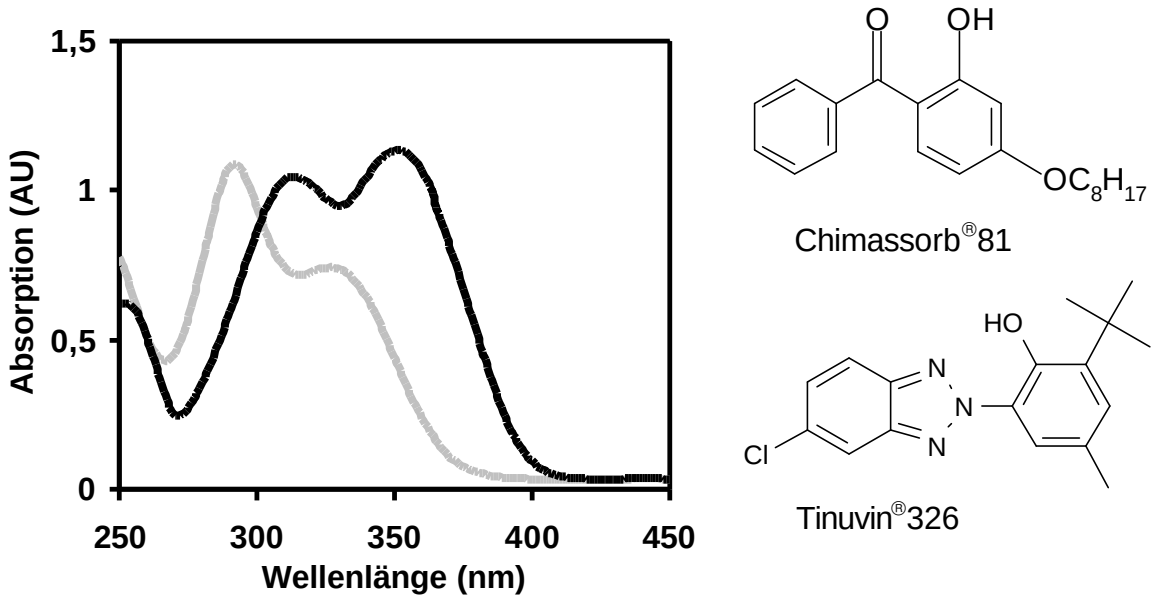


Abb.28: Absorptionsspektren und Strukturformeln der eingesetzten UV-Absorber
- Chimassorb®81 (Benzophenon-Derivat)
- Tinuvin®326 (Benzotriazol-Derivat)

Verfahren A: Schlauchfolien mit Schrumpfeigenschaften

Die Folienblasversuche wurden mittels dem Kompaktgerät Polydrive® (Abbildung 29) mit gekoppeltem Filmblasabzug bei der Firma Haake durchgeführt. Das Polymergranulat wurde im Vierzonenextruder stufenweise auf 210°C aufgeheizt und durch eine abschließende Filmblasdüse gedrückt. Nach Aufblasen des Filmes durch Pressluft wurde dieser über einen Folienabzug abgezogen und aufgerollt (82). Die Folienstärke konnte durch Extruderdrehzahl, Druckluftmenge und Abzugsgeschwindigkeit reguliert werden.
Die UV-Absorber wurden einzeln und in einer 1:1 Mischung in Konzentrationen von 0,25-1,5 % eingesetzt. Die 1,5 % haltigen Filme waren jedoch nicht mehr hoch-

transparent und wurden daher verworfen. Folien mit Stärken von 25, 50 und 100 µm sollten hergestellt werden.

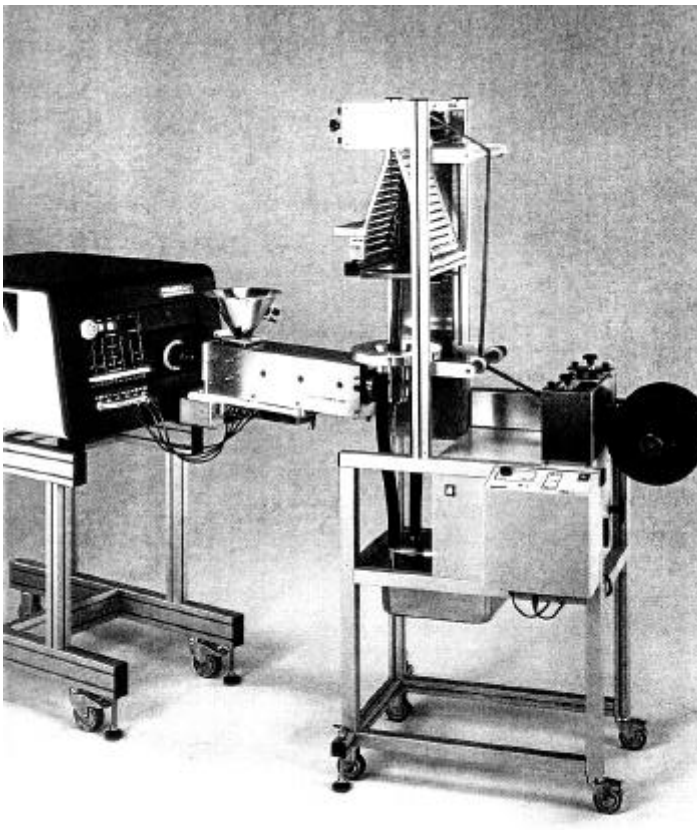


Abb.29: Kompaktgerät Polydrive® mit gekoppeltem Filmblasabzug der Firma Haake

Zur Untersuchung der photostabilisierenden Eigenschaften der Filme wurden diese zum einen als Lichtschutzbeutel, zum anderen in Form von aufgeschrumpften Filmen auf Weissglasflaschen eingesetzt. Das Aufschrumpfen erfolgte in einem Umluft-trockenschrank bei 200° C über drei Minuten.

Verfahren B: Tauchfilme

Bei diesem selbst entwickelten Verfahren wurde das Polymer im Lösungsmittel unter Erwärmen gelöst, die UV-Absorber und gegebenenfalls das Gelbpigment unter rühren zugegeben und die zuvor aufgeheizten Flaschen unter Rotation in die Polymerlösung getaucht. Anschließend wurden die Flaschen zur Filmbildung in einen Umluftofen gestellt (Abbildung 30).

Die Filmstärke war von der Viskosität der Polymerlösung abhängig, wobei sich als begrenzender Faktor der Einschluss von Luft beim Tauchvorgang herausstellte, da diese bei höheren Viskositäten nicht mehr entweichen konnte und in Form von Blasen im Film zurückblieb.

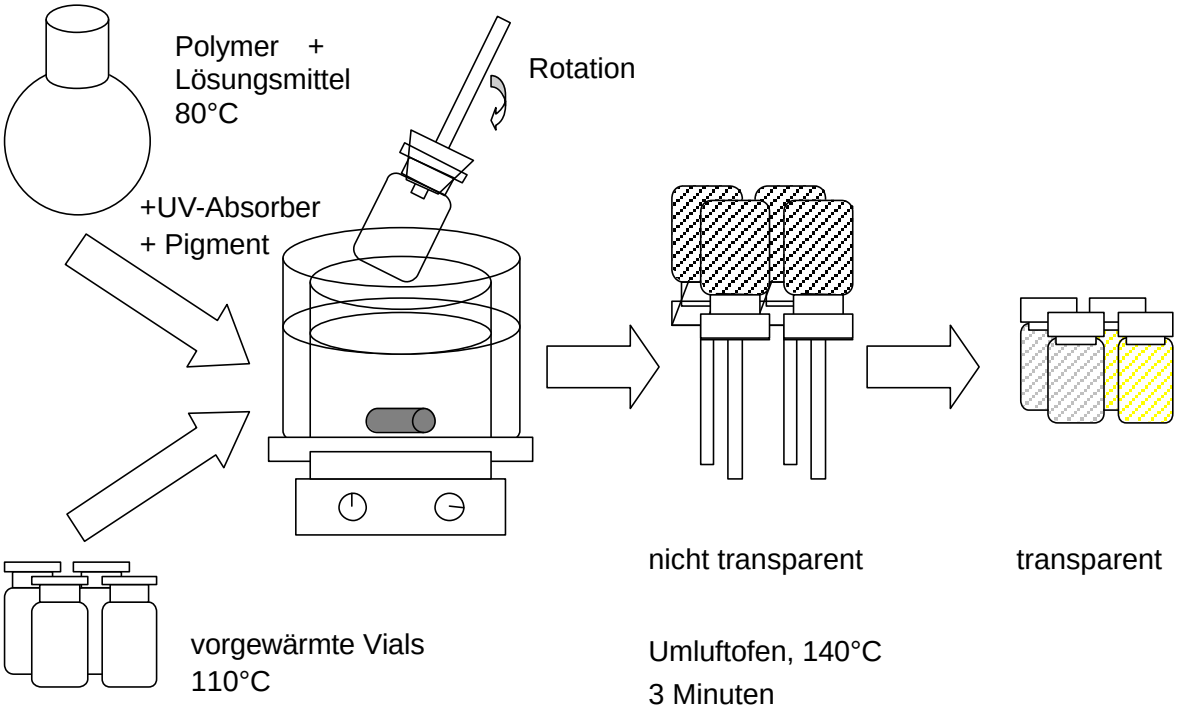


Abb.30: Herstellungsschema der tauchfilmüberzogenen Flaschen

Unter den Versuchsbedingungen konnten durch einmaliges Tauchen Filmstärken von 50-60 µm erreicht werden.
Die UV-Absorberkonzentrationen lagen bei 0,5-2 %. Der Gelbpigmentzusatz betrug 0,3-0,5 %.

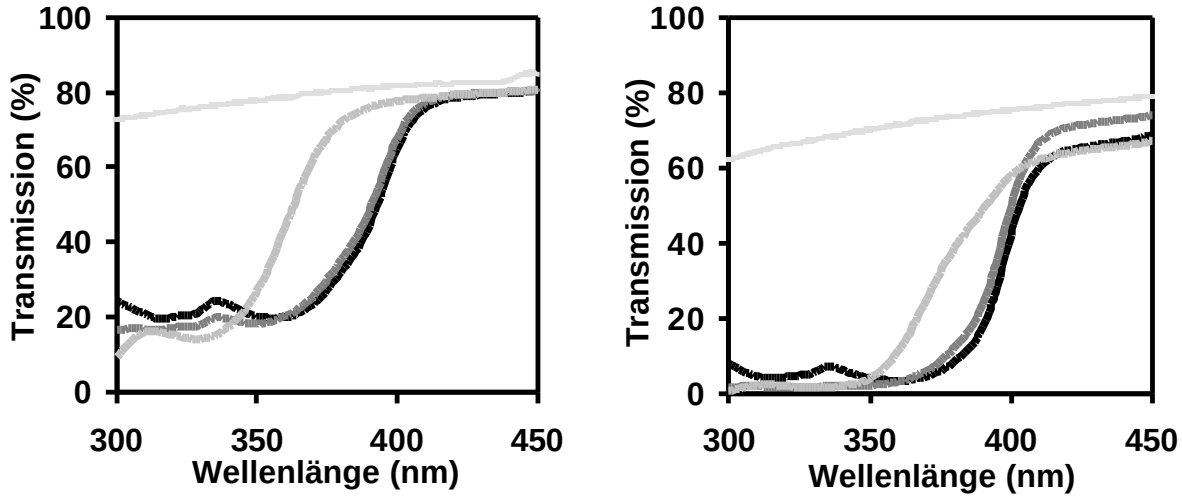
3. Eigenschaften und Stabilität der Polymerfilme

Zur Charakterisierung der Polymerfolien wurde die Folienhomogenität in Bezug auf Folienstärke und Absorption bestimmt (Tabelle 5). Die Abweichung der Folienstärke vom Mittelwert betrug maximal 3 µm, die relative Standardabweichung der Folienabsorption lag bei 5-12 %, wobei diese mit steigender Absorberkonzentration zunahm.

Tab.5: Folieneigenschaften

Untersuchungsparameter	Abweichungen
Folienstärke	max. Abweichung ± 3 µm
Folienabsorption (λ = 327 bzw. 350 nm)	relative Standardabw. 5 – 12 %

In Abbildung 31 ist exemplarisch das Transmissionverhalten der 1 % UV-Absorber enthaltenden Folien dargestellt. Chimassorb®81haltige Filme zeigen einen steilen Transmissionsanstieg ab einer Wellenlänge von etwa 345 nm. Für Tinuvin®326 beziehungsweise eine Mischung (1:1) enthaltende Folien liegt die Transmissionskante bei etwa 375 nm. In den Hauptabsorptionsbereichen zeigen 45 µm Folien eine Transmissionsreduktion auf etwa 20 %, die 100 µm Folien auf 3-8 %. Ferner sind bei den Folien mit UV-A-Breitbandfilter Transmissionsanstiege von etwa 5 % im Bereich von 330-340 nm zu beobachten.



45 µm Folienstärke 100 µm Folienstärke

Abb.31: Transmission der 1% UV-Absorber enthaltenden Folien

Leerfolie
1,0 % Chimassorb®81
1,0 % Tinuvin®326
0,5 + 0,5 % Chimassorb®81 + Tinuvin®326

Die Photostabilität der hergestellten Filme wurde durch Transmissionsmessung nach unterschiedlichen Belichtungszeiten im Suntest CPS+ bei 765 W/m^2 untersucht.

Der Transmissionsanstieg nach Belichtung ist bei allen Folien bis zu einer Bestrahlungsdosis von 330 kWh/m^2 sehr langsam und liegt unter 2 %. Bei weiterer Belichtung ist eine deutliche Beschleunigung der Zunahme der Lichtdurchlässigkeit festzustellen (Abbildung 32).

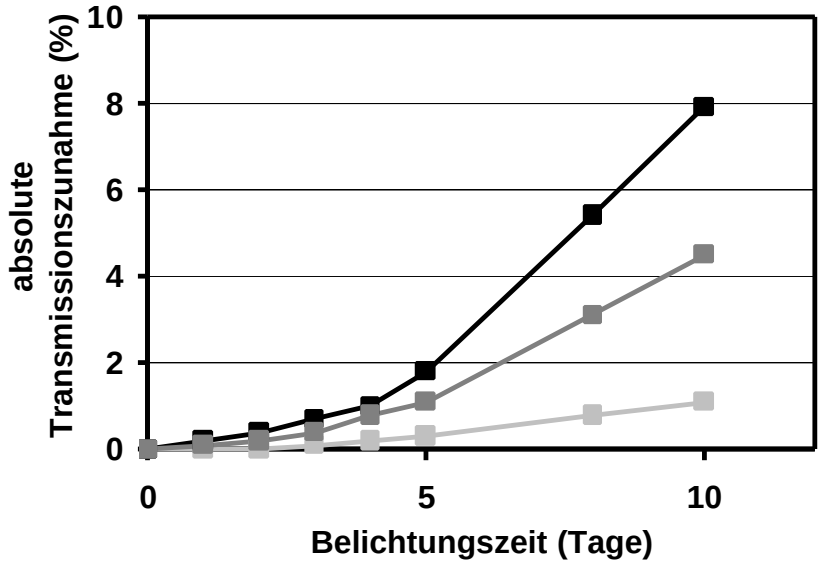


Abb.32: Absolute Transmissionszunahme der Folien nach Stressbelichtung (λ = 350 nm, 1 % UV-Absorber, 100 µm Folienstärke, Suntest CPS+, 765 W/m^2)

Tinuvin®326 Gemisch Chimassorb®81

Eine Verdopplung der Belichtungszeit auf 10 Tage führt bei Tinuvin®326 oder die Mischung enthaltenden Folien zu einer Vervierfachung der Transmissionszunahme. Filme mit Chimassorb®81 sind deutlich stabiler. Hier beträgt die Zunahme nach 660 kWh/m^2 (10 Tagen) 1,2 % im Vergleich zu 4,3 % bei der Mischung, beziehungsweise 8 % bei Tinuvin®326.

4. Photostabilisierende Eigenschaften der Polymerfilme

Zur Untersuchung der photoprotektiven Eigenschaften der hergestellten Folien wurden Infusionslösungen mit Wirkstoffen eingesetzt, deren Lichtempfindlichkeit in

unterschiedlichen spektralen Bereichen lag. Der spektrale Empfindlichkeitsbereich wurde dabei mittels der Filtermethode bestimmt.

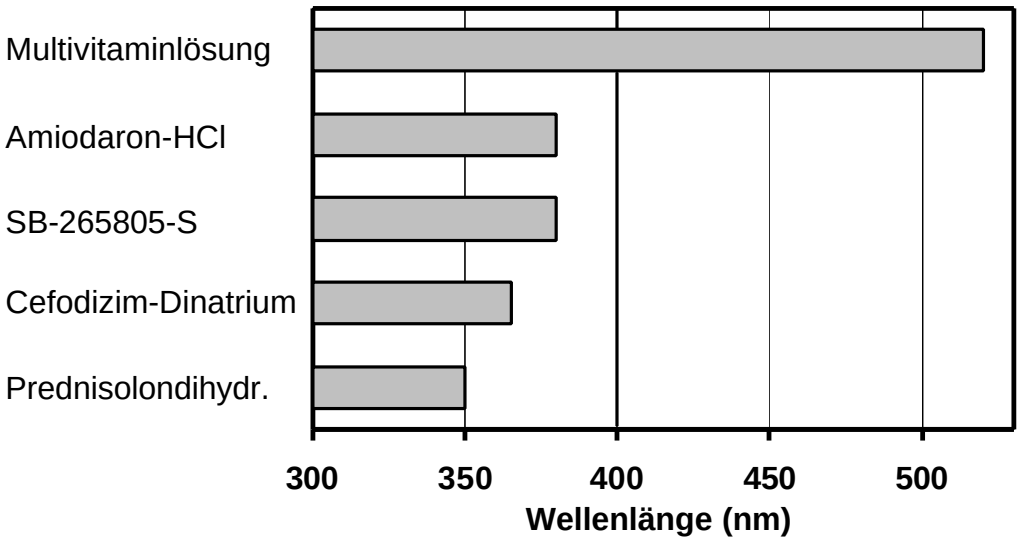


Abb.33: Photodestruktive Wellenlängenbereiche der ausgewählten Wirkstoffe (Suntest CPS+, Langkantenfilter)

Prednisolondihydrogenphosphat zeigt Lichtempfindlichkeit im UV-Bereich bis zu Wellenlängen von etwa 350 nm, das Cefalosporin Cefodizim-Dinatrium bis etwa 365 nm, der Gyrasehemmer SB-265805-S und Amiodaronhydrochlorid bis etwa 385 nm (Abbildung 33). Eine auf dem Markt befindliche Multivitamininfusion, bestehend aus Ascorbinsäure, Pyridoxinhydrochlorid, Thiaminhydrochlorid, Nicotinamid, Riboflavinphosphat, Tocopherolacetat und Retinolpalmitat, erweist sich dagegen bis in den sichtbaren Spektralbereich von etwa 520 nm als photoinstabil.

Diese Testlösungen wurden mit und ohne den zu untersuchenden Polymerfolien in 20 ml Injektionsflaschen im Suntest CPS+ belichtet und die Wirkstoffgehalte nach unterschiedlichen Zeiten mittels HPLC bestimmt.

4.1. Prednisolondihydrogenphosphat

Zur Herstellung der Infusionslösung wurde gemäß Fachinformation eine Injektionsampulle (c = 53,75 mg/ 5 ml) mit Kochsalzlösung 0,9 % zu 100 ml verdünnt.

Bei Belichtung der Infusionslösung in Weissglasflaschen ohne Sekundärpackmittel beziehungsweise mit Polymerfolie ohne UV-Absorber tritt eine vergleichbare rasche Photolyse ein (Abbildung 34). Nach 330 Minuten sind bereits 75 % des Wirkstoffes zersetzt.

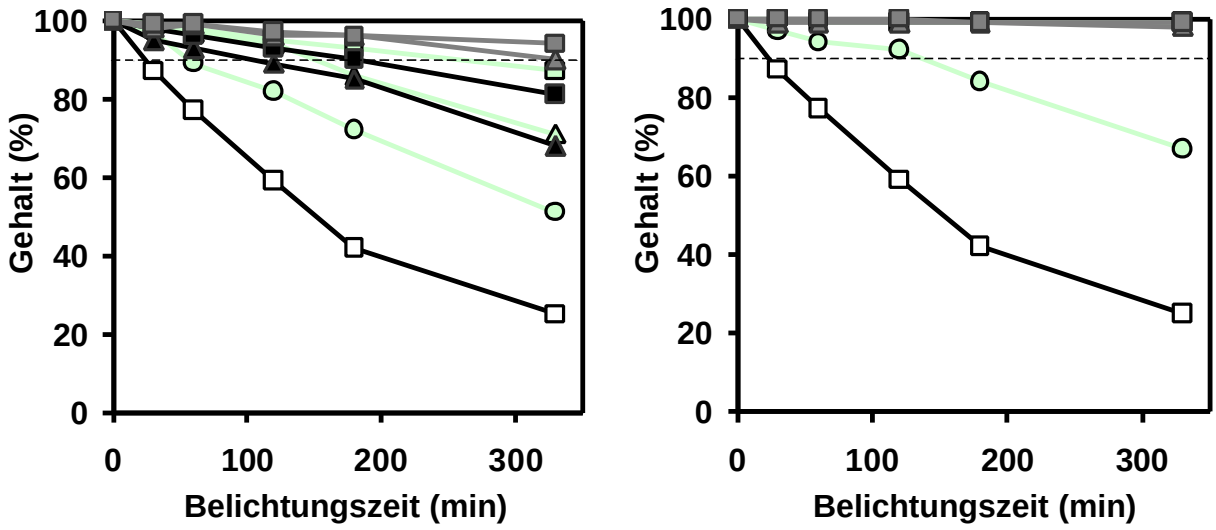


Abb.34: Photolysegeschwindigkeit von Prednisolondihydrogenphosphat in Abhängigkeit von der UV-Absorberkonzentration und Folienstärke (Infusionslösung, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglasfilter)

- ohne UV-Absorber
- 0,25 % Chimassorb®81
- 0,5 % Chimassorb®81
- 1,0 % Chimassorb®81
- 0,5 % Tinuvin®326
- 1,0 % Tinuvin®326
- 0,5 % Gemisch (1:1)
- 1,0 % Gemisch (1:1)

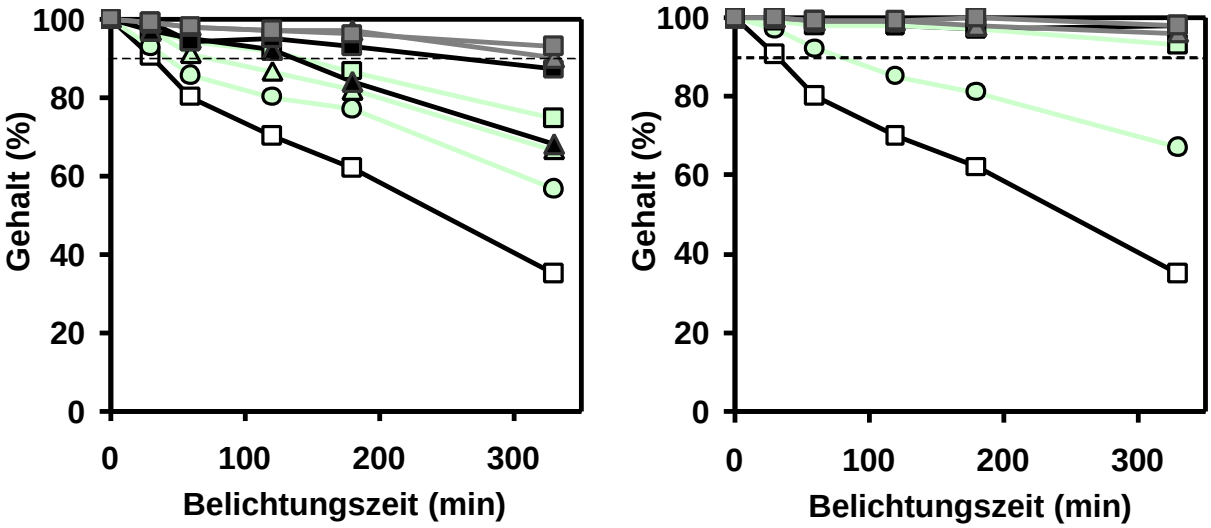
Die folienüberzogenen Flaschen mit UV-Absorber zeigen dagegen alle einen photostabilisierenden Effekt. Ein Einfluss vom UV-Absorberderivat und der eingesetzten Konzentration auf das Ausmaß der Stabilisierung ist festzustellen.

Der UV-B-Breitbandfilter Chimassorb®81 führt bei gleicher Konzentration zu einer besseren Stabilisierung als der UV-A-Breitbandfilter. Das beste Ergebnis liefert die Mischung beider Absorber. Nach 330 min beträgt der Wirkstoffgehalt noch 94 % bei einer Folienstärke von 45 µm.

Eine vollständige Photostabilisierung der Prednisoloninfusionslösung wird unter den Versuchsbedingungen unabhängig vom eingesetzten UV-Absorbertyp mit einer Konzentration von 1 % und 100 µm Folienstärke erreicht.

4.2. Cefodizim-Dinatrium

Für die Untersuchungen wurde eine verdünnte Wirkstofflösung (c = 0,1 mg/ml) eingesetzt. Die Stabilisierungsergebnisse für die 100 µm Folien wurden anhand einer gemäß Gebrauchsinformation hergestellten Infusionslösung (1 Vial (1g) + 40 ml Kochsalzlösung 0,9 %) bestätigt.



45 µm Folienstärke 100 µm Folienstärke

Abb.35: Photolysegeschwindigkeit von Cefodizim-Dinatrium in Abhängigkeit von der UV-Absorberkonzentration und Folienstärke (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglasfilter)

- ohne UV-Absorber
- 0,25 % Chimassorb®81
- 0,5 % Chimassorb®81
- 1,0 % Chimassorb®81
- 0,5 % Tinuvin®326
- 1,0 % Tinuvin®326
- 0,5 % Gemisch (1:1)
- 1,0 % Gemisch (1:1)

Bei gleicher Konzentration werden für Tinuvin®326 im Vergleich zu Chimassorb®81 bessere photoprotektive Effekte beobachtet (Abbildung 35). Das beste Stabilisierungsergebnis für die Cefalosporinlösung wird jedoch mit einer Mischung (1:1) der Absorber erhalten. Mit einer Folienstärke von 45 µm ist dadurch eine Reduzierung des Wirkstoffverlustes von 65 % ungeschützt auf 7 % mit Schutzfolie möglich. Eine

optimaler Lichtschutz wird jedoch erst mit einer Folienstärke von 100 µm der 1 % Tinuvin®326 oder die Mischung enthaltenden Filmen erreicht.

4.3. Amiodaronhydrochlorid

Zur Herstellung der Infusionslösung wurden zwei Ampullen mit Glucoselösung 5 % nach beiliegender Gebrauchsinformation zu 250 ml verdünnt.

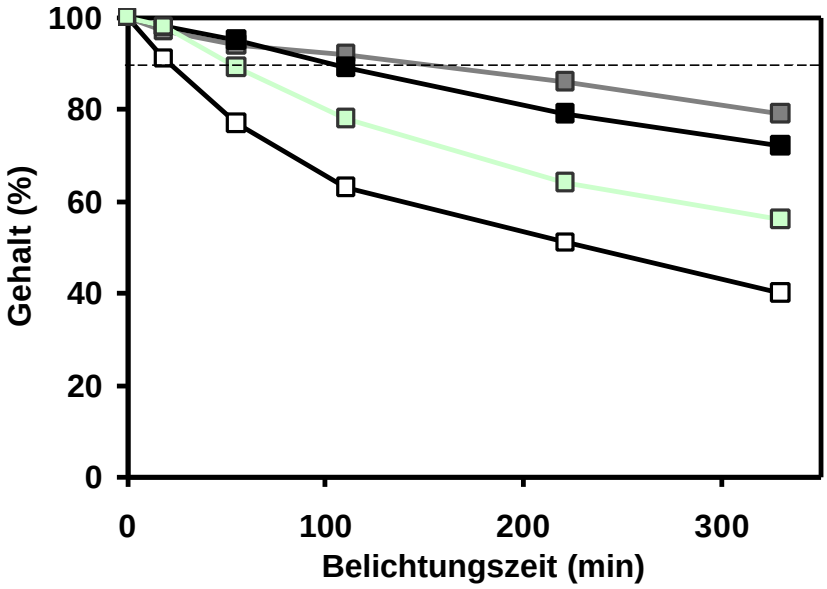


Abb.36: Photolysegeschwindigkeit von Amiodaronhydrochlorid in Abhängigkeit von der UV-Absorberkonzentration (Infusionslösung, 100 µm, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglasfilter)

- ohne UV Absorber
- 1,0 % Chimassorb®81
- 1,0 % Tinuvin®326
- 1,0 % Gemisch (1:1)

Nach fünfstündiger Belichtung ist in der ungeschützten Infusionslösung ein Gehaltsverlust von 60 % nachzuweisen (Abbildung 36). Durch die UV-Schutzhüllen mit 1 % Tinuvin®326 oder dem Absorbergemisch wird die $t_{90\%}$ von 15 auf 150 beziehungsweise 120 Minuten verlängert. Die chimassorbhaltige Folie führt dagegen nur zu einer geringfügigen Stabilisierung.

4.4. Multivitaminlösung

Analytikentwicklung

Da die zu untersuchende Multivitaminlösung lipophile und hydrophile Vitamine enthielt, stellte sich zunächst das Problem, eine geeignete Analytik zu entwickeln. Dabei sollte eine gleichzeitige Quantifizierung aller Vitamine möglich sein.

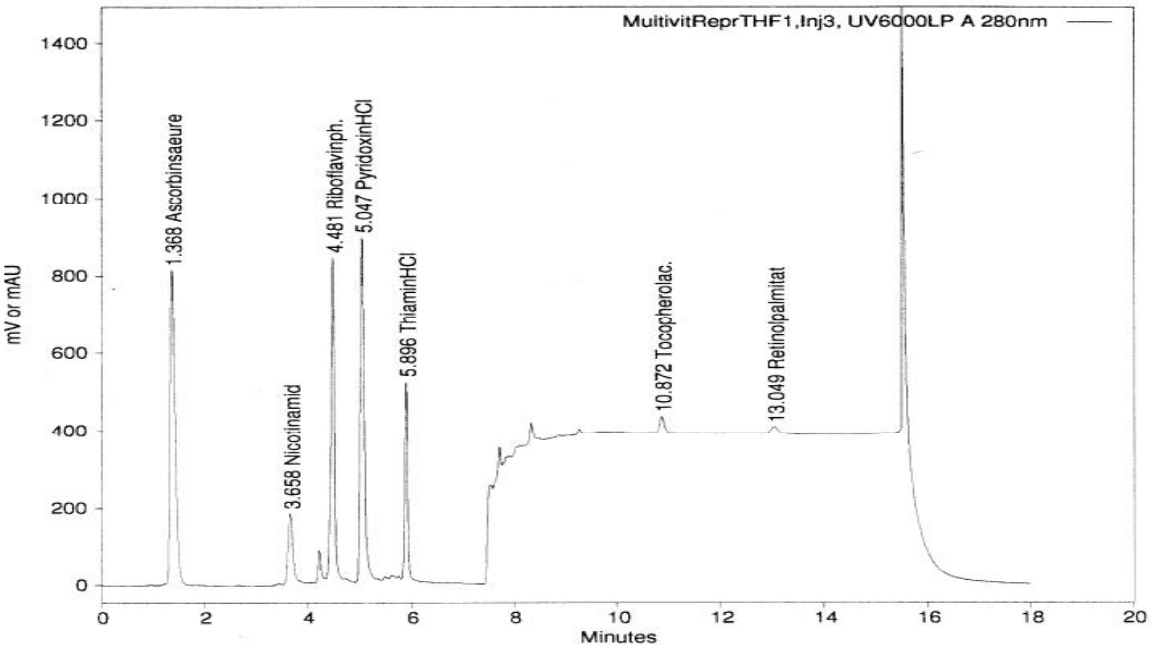


Abb.37: HPLC-Chromatographische Trennung der Multivitaminlösung

Durch Weiterentwicklung einer in der Literatur beschriebenen Analytik für wasserlösliche Vitamine (83) konnte, wie in Abbildung 37 dargestellt, eine Trennung der Vitamine erreicht werden.

Photostabilitätsuntersuchung

Eine Fertigarzneimittelampulle wurde zur Herstellung der Infusionslösung mit 250 ml isotoner Kochsalzlösung nach Vorschrift verdünnt. Die Lösung wurde anschließend in die 20 ml Testflaschen mit und ohne Lichtschutzfilm gefüllt und belichtet.

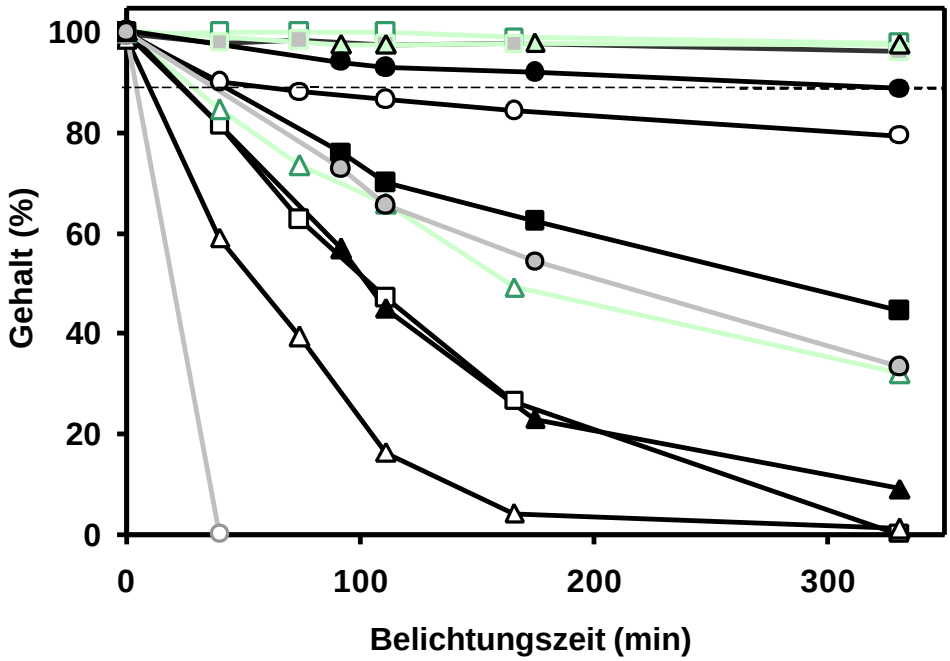


Abb.38: Photozersetzung unterschiedlicher Vitamine einer Infusionslösung – Vergleich mit und ohne UV-Schutzfolie (2 x 100 µm, 1 % UV-Absorber-gemisch (1:1) , Suntest CPS+, 415 W/m^2)

hydrophil

- Nicotinamid, ohne Folie
- Nicotinamid, mit Folie
- Riboflavinphosphat, ohne Folie
- Riboflavinphosphat, mit Folie
- Ascorbinsäure, ohne Folie
- Ascorbinsäure, mit Folie
- Pyridoxin HCl, ohne Folie
- Pyridoxin HCl, mit Folie
- Thiamin HCl, ohne Folie
- Thiamin HCl, mit Folie

lipophil

- Retinolpalmitat, ohne Folie
- Retinolpalmitat, mit Folie
- Tocopherolacetat, ohne Folie
- Tocopherolacetat, mit Folie

Die höchsten Photolysegeschwindigkeiten werden nach Belichtung für Retinol-palmitat, Riboflavinphosphat, Ascorbinsäure und Pyridoxinhydrochlorid beobachtet. Die $t_{90\%}$ für diese Vitamine liegt unter 30 Minuten. Thiaminhydrochlorid zeigt zwar zu Beginn mit einer $t_{90\%}$ von etwa 60 Minuten eine rasche Photozersetzung, nach fünfstündiger Belichtung sind jedoch noch 80 % des Vitamingehaltes nachweisbar.

Indifferent gegenüber Lichteinwirkung verhalten sich Tocopherolacetat und Nicotinamid. Für diese Vitamine konnte auch nach fünfstündiger Belichtung kein Gehaltsverlust nachgewiesen werden.

Eine deutliche Reduktion der Vitaminzersetzung ist für einen 1 % UV-Absorbergemisch enthaltenden Film (2 x 100 µm) zu beobachten (Abbildung 38). So verlängert sich die $t_{90\%}$ für Retinolpalmitat von 5 auf etwa 40 Minuten und für Pyridoxinhydrochlorid kann nahezu vollständige Stabilisierung erreicht werden. Der Gehaltsverlust für Ascorbinsäure, Retinolpalmitat, Thiaminhydrochlorid und Riboflavinphosphat ist jedoch nicht akzeptabel.

In Anbetracht des Absorptionsverhaltens der wasserlöslichen Vitamine, die bis auf Riboflavinphosphat keine Absorption oberhalb etwa 380 nm aufweisen, sollte eine stärkere Photoprotektion dieser Vitamine durch die Lichtschutzfilme möglich sein. Es wurde daher eine Lösung der wasserlöslichen Vitamine ohne Riboflavinphosphat hergestellt und unter den gleichen Bedingungen untersucht.

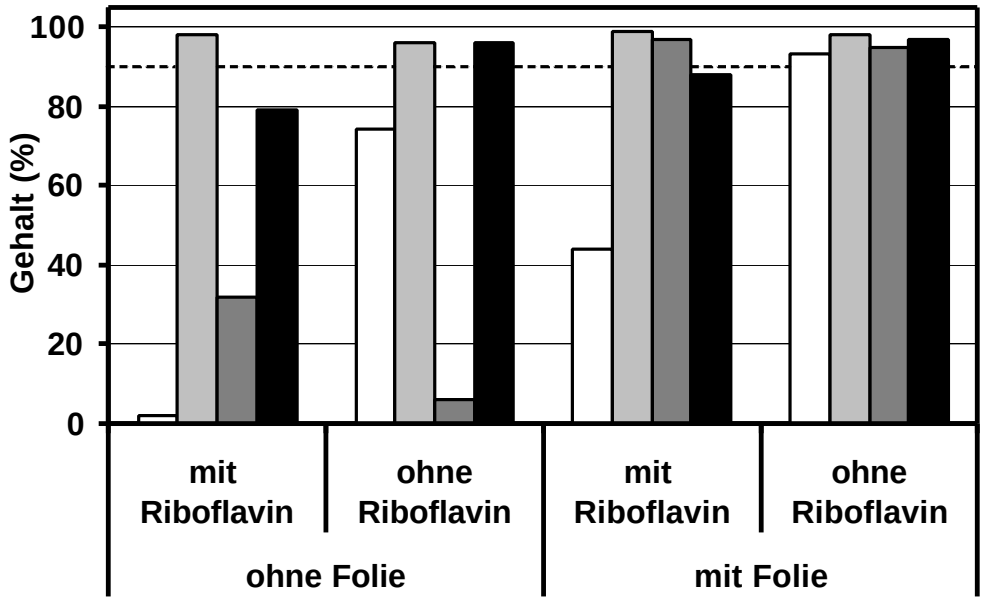


Abb.39: Einfluss von Riboflavin und UV-protektiver Folie auf die Photolysegeschwindigkeit wasserlöslicher Vitamine (Multivitaminlösung, 2 x 100 µm Folienstärke, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglasfilter, 330 min)
□ Ascorbinsäure ▒ Nicotinamid ▒ Pyridoxin-HCl ■ Thiamin-HCl

Wie aus Abbildung 39 hervorgeht, zeigen riboflavinphosphatfreie Multivitaminlösungen im Vergleich zu riboflavinhaltigen ein verändertes Photolyseverhalten. So ist die Stabilität von Ascorbinsäure und Thiaminhydrochlorid in Abwesenheit von Vitamin B_2 bei Belichtung deutlich erhöht, von Pyridoxinhydrochlorid und Nicotinamid dagegen erniedrigt.

Mit einer 1 % Absorbergemisch enthaltenden Folie (2 x 100 µm) können nach fünfstündiger Belichtung für alle Vitamine Restgehalte von über 90 % nachgewiesen werden.

4.5. Gyrasehemmer SB-265805-S

Es wurde eine Lösung des Chinolons mit einer Konzentration von 2 mg/ml hergestellt und auf pH 4 eingestellt. Aufgrund der hohen Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffes wurden zusätzlich mit doppelter Polymerfolie umhüllte Flaschen in die Untersuchungen mit einbezogen.

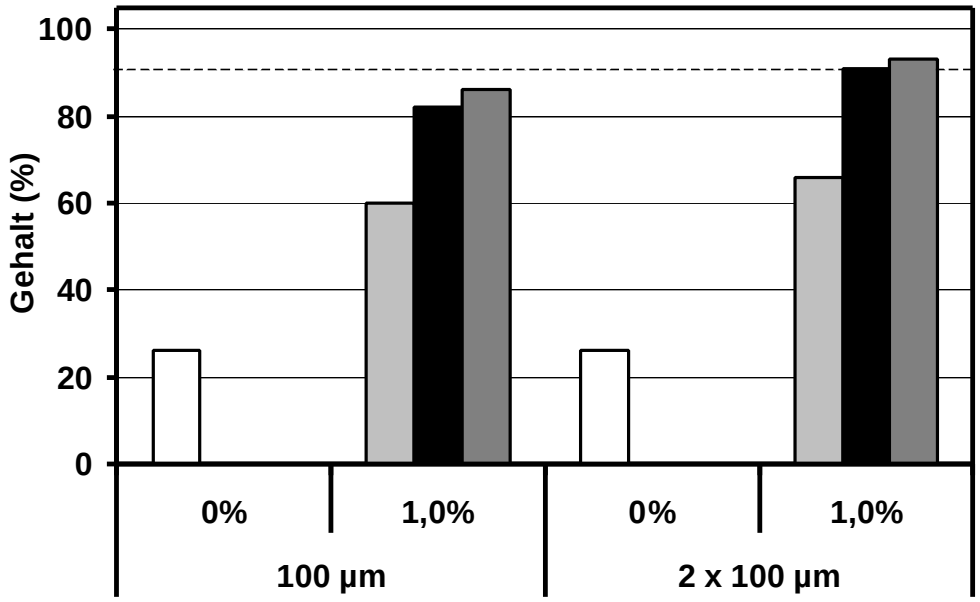


Abb.40: Photostabilisierender Effekt der UV-absorberhaltigen Polymerfolien auf SB-265805-S Infusionslösungen (1 % UV-Absorber, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglasfilter, 180 min)

□ ohne UV-Absorber ▒ Chimassorb®81 ■ Tinuvin®326

▓ 0,5 % + 0,5 % Chimassorb®81 + Tinuvin®326

In Weissglasflaschen ohne Schutzfolie zersetzt sich der Gyrasehemmer deutlich rascher unter Lichteinwirkung (Abbildung 40). Nach dreistündiger Belichtung sind bereits 75 % des Wirkstoffes abgebaut. Der geringste stabilisierende Effekt der 1 % UV-Absorber enthaltenden Folien wird für Chimassorb®81 beobachtet. Hier beträgt der Wirkstoffverlust 40 % im Vergleich zu 18 % für tinuvinhaltige und 14 % für die eine Mischung enthaltenden 100 µm Folien.
Eine doppelte Umhüllung der Flaschen resultiert, wie zu erwarten, in einer Erhöhung des photoprotektiven Effektes. Der Wirkstoffverlust kann auf 7 % nach dreistündiger Belichtung reduziert werden.

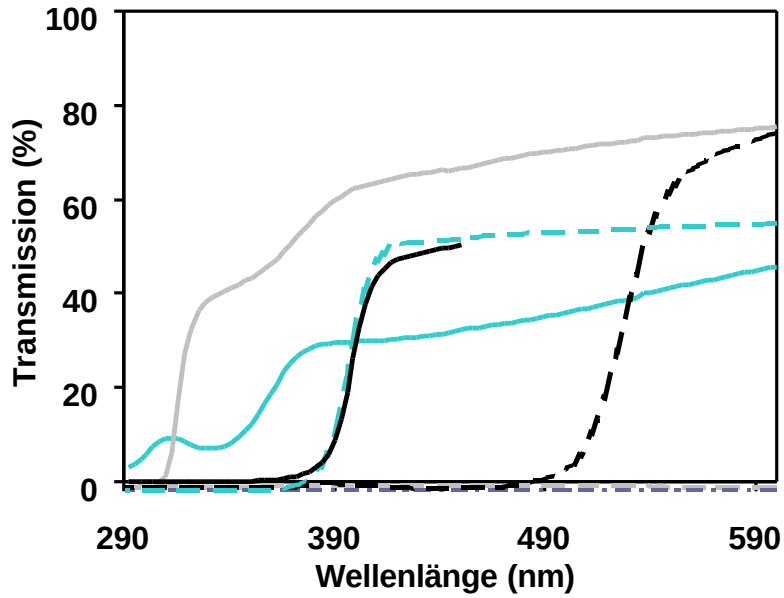
Photoprotektiver Effekt handelsüblicher Lichtschutzfolien

Vergleichend sollte der photoprotektive Effekt handelsüblicher Lichtschutzfolien auf SB-265805-S Lösungen untersucht werden.
Sechs unterschiedliche im Handel erhältliche Produktlichtschutzfolien standen zur Verfügung. Es handelte sich dabei um transparent-längsgemusterte 1, gelb-transparente 2, leicht weissopake 3 und graue, nicht transparente 6 Folien, sowie ein metallischglänzendes, nicht transparentes 5 und ein silbernes, nicht transparentes Laminat mit schmalem Sichtstreifen 4 (Abbildung 41 und 42).

In Abbildung 41 sind vergleichend die Transmissionsspektren der handelsüblichen Folien 1-6 und die 1 % UV-Absorbermischung enthaltende Folie als Doppelfilm dargestellt.
Die nicht transparente Folie 5 zeigt keinerlei Transmission im Messbereich von 290 bis 600 nm. Für Folie 6, die visuell ebenfalls nicht transparent erscheint, wird dagegen eine verbleibende Transmission von etwa 1 % über den gesamten Wellenlängenbereich beobachtet.
Unter den eingeschränkt visuelle Kontrolle bietenden Folien liegt bei Produkt 4 die Transmissionskante des Sichtstreifens bereits bei 310 nm. Die leichtopake Folie 3 zeigt im Vergleich zu den anderen Filmen die geringste Maximaltransmission, jedoch liegt die verbleibende Lichtdurchlässigkeit im UV-Bereich bis zur Transmissionskante bei 350 nm bei etwa 8 %.

Die farblose Folie 1 und die 1 % UV-Absorbermischung enthaltende Folie als Doppelfilm zeigen ein vergleichbares Absorptionsverhalten, wobei letztere eine etwas längerwellige Transmissionskante aufweist.

Mit etwa 500 nm besitzt die gelbtransparente Folie 2 die langwelligste Transmissionskante. Bis auf einen leichten Anstieg bis 2 % im Bereich von 365-410 nm zeigt diese Folie eine konstant niedrige Lichtdurchlässigkeit von etwa 0,6 % bis 490 nm.



Folie	Folienstärke
1	400-410 µm
2	350-370 µm
3	50 µm
4	150-160 µm
5	60-70 µm
6	60 µm

Abb.41: Transmissionsvergleich von handelsüblichen Lichtschutzfilmen und eines 1 % UV-Absorbermischung enthaltenden Doppelfilmes (2 x 100 µm)

1,0 % Gemisch 2 x 100 µm

1 2 3 4 5 6

Die Eignung dieser handelsüblichen Lichtschutzfilme zur Photostabilisierung von SB-265805-S sollte vergleichend zu den selbsthergestellten Filmen untersucht werden.

Die geringsten photoprotektiven Eigenschaften werden für die leicht weissopake Schutzfolie 3 beobachtet (Abbildung 42). Der Wirkstoffgehalt beträgt trotz Schutzfolie nach dreistündiger Belichtung nur noch 72 %.

Bei den transparenten Folien liefert der gelbe Lichtschutzbeutel 2 mit 5 % Gehaltsverlust das beste Ergebnis, gefolgt von den selbst hergestellten Filmen mit 7 % und der längsgemusterten Lichtschutzfolie 1 mit 12 %.

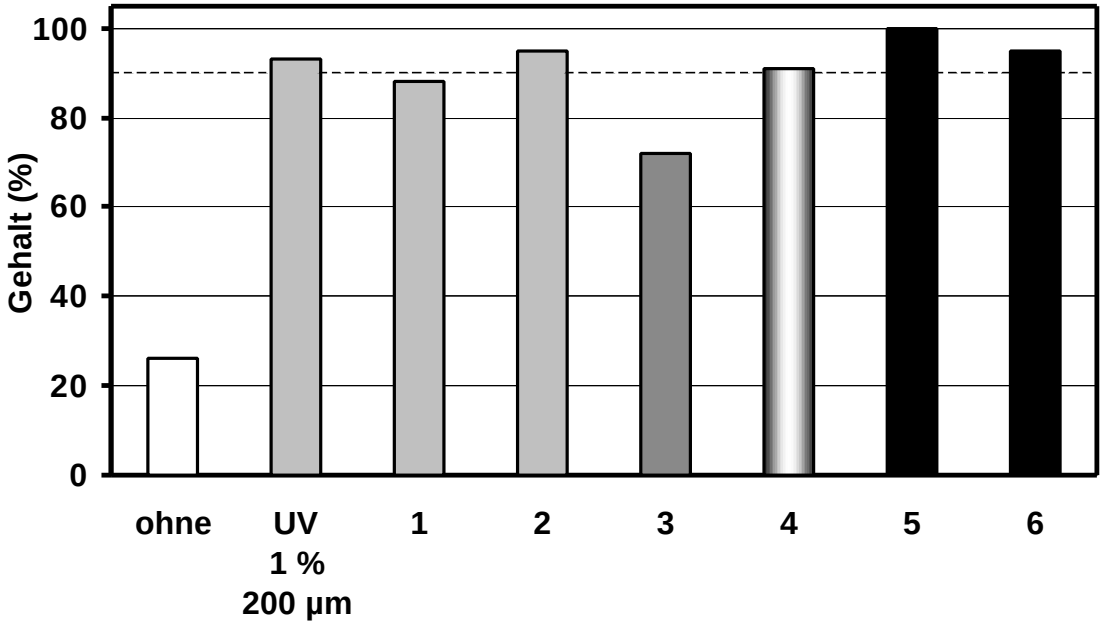


Abb.42: Vergleich des photoprotektiven Effektes von hergestellten Polymerfilmen mit im Handel befindlichen Lichtschutzfolien auf SB-265805-S Infusionslösungen (Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglasfilter, 180 min)

□ ohne Absorber ▢ transparent ▩ leicht weissopak

▥ opak mit Sichtstreifen ■ nicht transparent

Bei den nicht transparenten Vertretern ist für das Metalllaminat 5 wie zu erwarten keine Photozersetzung des Chinolons nachzuweisen, dagegen kommt es bei Verwendung der ebenfalls nicht transparenten silbergrauen Folie 6 zu einem überraschenden Wirkstoffverlust von 5 % nach dreistündiger Belichtung.

Bei Laminat 4 wird trotz geringer Breite des Sichtstreifens ein Gehaltsverlust von 9 % beobachtet. Während der Belichtung war der Sichtstreifen zur Lichtquelle ausgerichtet.

Untersuchung der Tauchfilme

Bei den nach Verfahren B hergestellten Tauchfilmen wurden neben den UV-Absorbern zusätzlich das Gelbpigment Cromophtal®Gelb in Konzentrationen von 0,3-0,5 % eingearbeitet.

Die Tauchfilme waren im Vergleich zu den Schlauchfolien leicht getrübt, was sich in einer geringeren Resttransmission oberhalb von 400 nm äussert (Abbildung 43). Der

Zusatz des Gelbpigmentes führt zu einer weiteren Transmissionsreduktion in diesem Wellenlängenbereich.

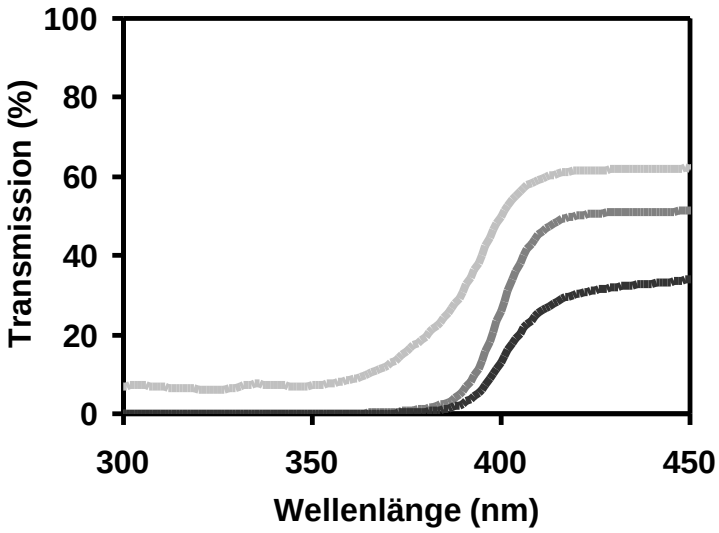


Abb.43: Transmissionsverhalten exemplarischer Tauchfilme (50 µm)
1 % Gemisch 2 % Gemisch 2 % Gemisch + 0,5 % Pigment

Die UV-absorberhaltigen Tauchfilme zeigen alle einen deutlichen photostabilisierenden Effekt bei Belichtung (Abbildung 44).

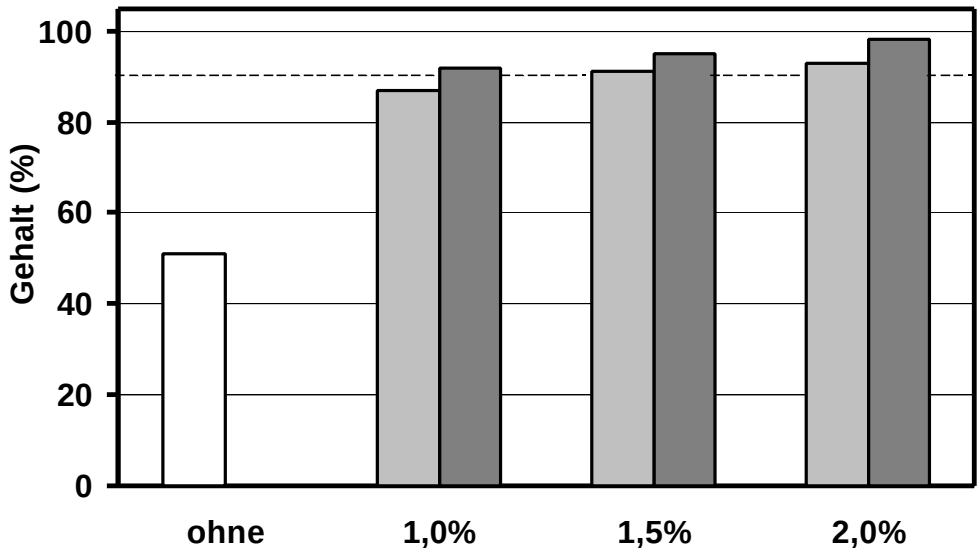


Abb.44: Photostabilisierender Effekt der Tauchfilme auf SB-265805-S Lösungen (etwa 50 µm Filmstärke, Suntest CPS+, 415 W/m^2, Fensterglas, 180 min)
ohne Absorber Gemisch (1:1)
Gemisch (1:1) + 0,5 % Gelbpigment

Im Vergleich zu einem reinen LDPE-Überzug erhöht sich der verbleibende Wirkstoffgehalt mit einem 1 % UV-Absorbergemisch enthaltenden Tauchfilm von 52 auf 87 % nach dreistündiger Belichtung (Abbildung 44). Eine Verdopplung der Konzentration, sowie ein 0,5 %iger Zusatz des Gelbpigmentes führen zu weiterer Photolyseeinschränkung. Mit 2 % Gemisch + 0,5 % Gelbpigment wird lediglich ein Wirkstoffverlust von 2 % beobachtet.

5. Diskussion der Ergebnisse

Grundsätzlich sind transparente UV-Absorber enthaltende Folien als Lichtschutz für Infusionslösungen geeignet, vorausgesetzt der Wirkstoff ist nur oder hauptsächlich gegenüber Wellenlängen des UV-Bereiches sensibel.

Folienherstellung und Folieneigenschaften

Die Herstellung von schrumpffähigen UV-Schutzfolien mittels Extrusion und anschließendem Folienabzug lieferte eine weitgehend reproduzierbare Folienqualität mit gleichmäßiger Folienstärke und UV-Absorberverteilung. Ein Aufschrumpfen der Folien auf Infusionsflaschen stellte sich nach Ermittlung der geeigneten Temperatur-Zeitbedingungen als unproblematisch heraus.

Unterschiedlich ist die Stabilität der Filme bei Lichteinwirkung. Während Chimassorb®81 enthaltende Folien nur eine geringe Transmissionszunahme zeigten, lag diese bei Tinuvin®326 haltigen nach 10 Tagen Stressbelichtung bei 8 %. Der UV-A-Absorber scheint daher photoinstabiler als der UV-B-Filter zu sein, jedoch ist hier auch der größere Absorptionsbereich und damit eine höhere absorbierte Dosis des UV-A-Absorbers im gleichen Zeitraum zu berücksichtigen.

Das entwickelte Tauchverfahren liefert ebenfalls recht homogene Filme. Jedoch war unter den Versuchsbedingungen bei einmaligem Tauchen aufgrund des verzögerten Entweichens von eingeschlossener Luft mit zunehmender Viskosität nur eine maximale Filmstärke von etwa 50 µm zu erreichen. Durch höhere Außen-

temperaturen könnte die zu schnelle Abkühlung und damit Verfestigung beim Herausziehen verlangsamt und dadurch eine bessere Entweichung der Luft auch bei höheren Viskositäten ermöglicht werden.

Photoprotektives Potential der Filme

Es konnte gezeigt werden, dass die photoprotektiven Effekte der Schutzfilme, wie zu erwarten, von der Stabilisatorkonzentration und der Folienstärke beeinflusst werden. Eine Konzentration von 0,05-0,5%, wie sie im allgemeinen zum Polymerschutz eingesetzt wird (84, 85), ist zur Photostabilisierung von hochlichtempfindlichen Infusionslösungen mit Folienstärken bis 100 µm nicht ausreichend.
Mit Konzentrationen von 1 % und einer Folienstärke von 100 µm liegen dagegen die Transmissionen im Wellenlängenbereich bis 365 nm, bei 200 µm bis 380 nm, unter 3 %.
Eine vollständige Photostabilisierung von Wirkstofflösungen mit einem photodestruktiven Wellenlängenbereich bis 365 nm, wie Prednisolon und das Cefalosporin Cefodizim-Dinatrium, konnte erreicht werden. Eine UV-Absorbermischung von Chimassorb®81 und Tinuvin®326 im Verhältnis 1:1 lieferte dabei bessere Ergebnisse, als ein Absorber alleine. Als Ursache ist die recht tiefe Transmissionskante von Chimassorb®81 bei etwa 345 nm, und der bei Tinuvin®326 im Bereich von 330-350 nm auftretende Transmissionsanstieg zu sehen. Dies kann durch Mischen der beiden Absorber vermindert werden.

Für Wirkstoffe mit einer Photosensibilität bis 380 nm, wie Amiodaronhydrochlorid oder das Chinolon SB-265805-S, konnte ebenfalls eine deutliche Stabilisierung, jedoch keine hundertprozentige Photoprotektion über den gesamten Belichtungszeitraum, erreicht werden, da die Absorptionskanten der Wirkstoffe die Transmissionskante des Mischfilmes überschneiden.

Ferner ergaben die Befunde, dass die nur geringe Photoprotektion auch der nicht im sichtbaren Spektralbereich absorbierenden Vitamine der Multivitaminlösung durch die Schutzfolien in der Anwesenheit von Riboflavinphosphat begründet liegt. Dieses Vitamin absorbiert bis weit in den sichtbaren Wellenlängenbereich und wird oxidativ

photolytisch zersetzt (51, 86). Da eine Mischung der wasserlöslichen Vitamine ohne Riboflavinphosphat durch einen UV-Schutzfilm stabilisierbar war, ist anzunehmen, dass Vitamin B_2, wie in der Literatur für Folsäure beschrieben (12), als Photosensitizer wirkt. Lichtabsorption führt dabei zur Photolyse des Vitamins, wobei durch die auftretenden Photozersetzungsprozesse die anderen Vitamine zum Teil mitabgebaut werden.

Mit den im Handel befindlichen Lichtschutzfolien konnte nur mit einem intransparenten Aluminiumlaminat hundertprozentiger Lichtschutz für eine SB-265805-S Lösung erreicht werden. Für eine weitere intransparente Folie gleicher Stärke ist dagegen eine fünfprozentige Zersetzung des Wirkstoffes nachzuweisen. Intransparenz kann daher nicht als Garantie für vollständige Photostabilisierung gewertet werden. Die Folienstärke und vor allem die Pigmentdichte sind auch hier für die photoprotektiven Eigenschaften entscheident.
Bei der Lichtschutzhaube mit Sichtstreifen wird trotz seiner geringen Breite ebenfalls Photolyse des Wirkstoffes beobachtet. Als Ursache kann die Verwendung des reinen Polymers mit einer Transmissionskante von 310 nm für den Sichtstreifen angesehen werden. Durch Einarbeiten der UV-Absorbermischung wären hier deutliche Verbesserungen der Lichtschutzwirkung zu erwarten.
Unter den transparenten Vertretern zeigt lediglich die gelbe Folie mit etwa doppelter Stärke eine mit den selbsthergestellten Filmen vergleichbare, leicht höhere Lichtschutzwirkung auf SB-265805-S Lösungen.

Einsatzmöglichkeiten der Filme

Als Sekundärpackmittel sind für die hergestellten UV-Schutzfilme keine Migrationsprobleme zu erwarten. Sie sind für UV-empfindliche Wirkstoffe in Form von Überbeuteln sowie als Schrumpffolien oder Tauchfilme einsetzbar. Die Beutel bieten dabei den Vorteil, dass sie für Infusionsflaschen und -beutel verwendet werden können und eine Wiederverwendung möglich ist, wohingegen die Schrumpffolien nur für Infusionsflaschen in Frage kommen. Da sich die Tauchfilme als nicht bei 121 °C stabilisierbar erwiesen, sind diese eher für den Einsatz bei nicht parenteralen Primärpackmitteln geeignet.

Aufgrund der farblosen Transparenz der Filme ist eine visuelle Kontrolle des Inhaltes stets möglich und auch Verfärbungen können erkannt werden.

Ein weiteres Anwendungsgebiet von UV-Schutzfolien ist bei transdermalen Pflastern zu sehen. In estradiolhaltigen Matrixpflastern wurde photolytische Zersetzung des Wirkstoffes nach Sonnenlichtexposition beobachtet (87). Es wird daher in der Fachinformation gefordert, das Pflaster nicht direkter Sonneneinwirkung auszusetzen (88). Hier bestünde die Möglichkeit, durch Verwendung eines UV-Schutzfilmes eine Stabilisierung zu erreichen und dennoch die Transparenz und damit verbundene Unauffälligkeit des Pflasters zu erhalten.

VII. Photostabilitätsscreening für Wirkstoffe mit widersprüchlicher Lichtschutzbewertung der Arzneibücher

Bei einem Vergleich der Lichtschutzforderungen für Arzneistoffe in fünf Pharmacopoen (Ph. Eur. 97, DAB 10, USP XXIII incl. NF 18, JP XIII und PH. Helvetica) wurden für 173 Wirkstoffe widersprüchliche Angaben gefunden. Bewertungsgrundlage war der Hinweis auf Lichtschutzlagerung der Wirkstoffe. So wird beispielsweise für Aminosäuren im Europäischen Arzneibuch generell Lichtschutz gefordert, nicht dagegen in der USP XXIII.

Ein Photostabilitätsscreening einiger dieser Wirkstoffe sollte daher durchgeführt werden.

Dazu wurden Wirkstofflösungen in Konzentrationen von 0,01 mg/ml, die eine unverdünnte Vermessung der Proben ermöglichte, in Quarzglasküvetten im Suntest CPS+ belichtet und auf spektrale Veränderungen untersucht. Die Aufzeichnung der UV-Spektren der Lösungen erfolgte vor und nach dreistündiger Belichtung im Suntest. Zusätzlich wurde eine Dunkelprobe vermessen, um hydrolytische Veränderungen zu erkennen.

Der Einfluss von Lösungsmittel und pH-Wert sollte bei der Untersuchung ebenfalls berücksichtigt werden. Als Lösungsmittel wurden daher Ethanol, Wasser sowie Phosphatpuffer pH 4 und pH 8 eingesetzt.

Die Bewertung der Untersuchungsergebnisse erfolgte zum einen durch Einstufung der spektralen Verschiebungen im Absorptionsspektrum (Tabelle 6), zum anderen durch Errechnung der prozentualen Absorption im langwelligsten Maximum. Als Vergleich diente das Absorptionsspektrum vor Belichtung.

Tab.6: Einstufung der spektralen Verschiebungen im Absorptionsspektrum

++	sehr starke Veränderungen im Spektrum mit Verschiebung der Maxima
+	Verschiebung der Maxima in Teilen des Spektrums
-	keine Verschiebung der Maxima

In Abbildung 45 ist das Vorgehen an Beispielen verdeutlicht.

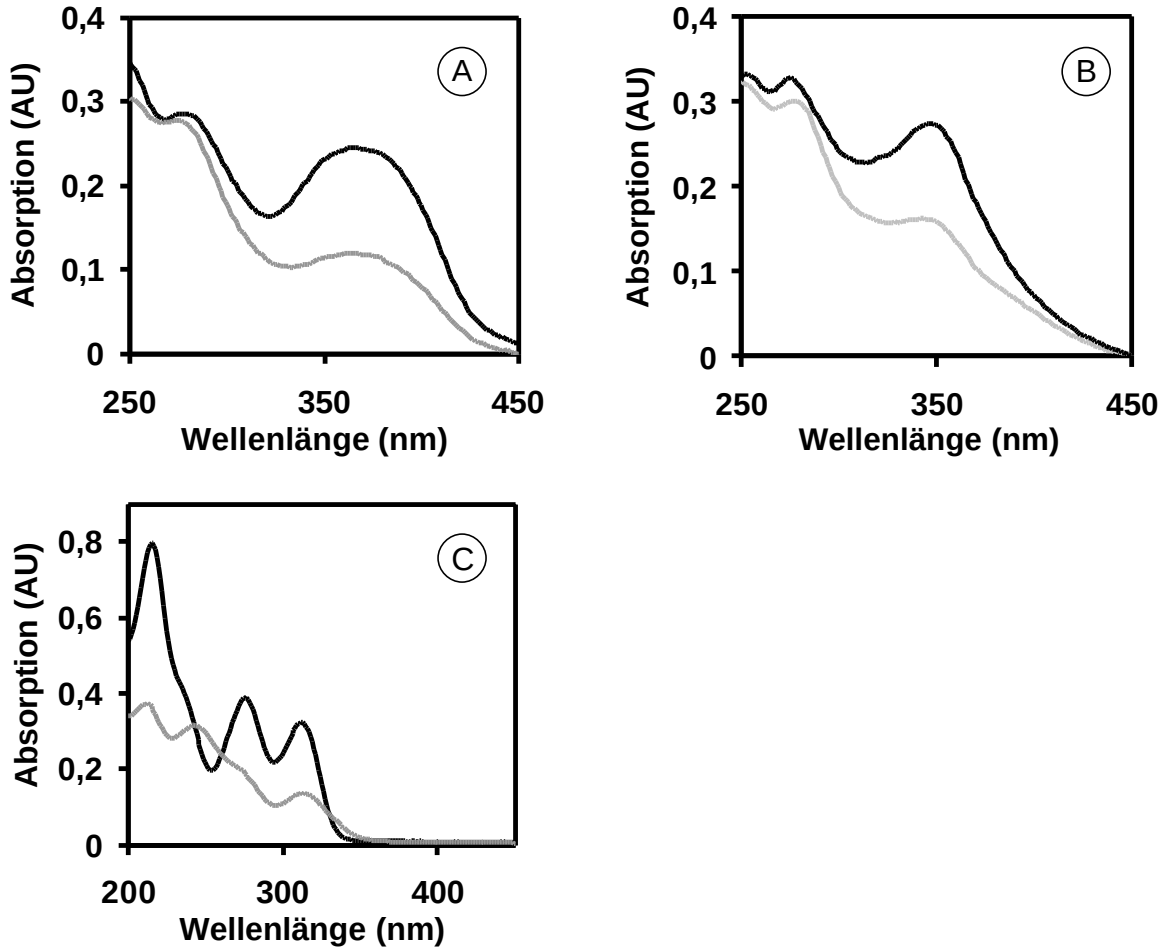


Abb.45: Unterschiedliche spektrale Verschiebungen und ihre Einstufung

- (A) Keine Verschiebung der Maxima (-) (Minocyclin/pH 8)
- (B) Verschiebung der Maxima in Teilen des Spektrums (+) (Minocyclin/Wasser)
- (C) Sehr starke Veränderungen im Spektrum mit Verschiebung der Maxima (++) (Amiloridhydrochlorid/Ethanol)

In Abbildung 45 A ist nur eine Abnahme der Absorption, jedoch keine Verschiebung der Maxima festzustellen. Eine bathochrome Verschiebung des kürzerwelligen Absorptionsmaximums nach Belichtung wird in Abbildung 45B beobachtet. Das längerwellige Maximum liegt dagegen unverändert bei 345 nm. Ein sehr starke Veränderung des Spektrums ist in Abbildung 45 C beispielhaft dargestellt.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tab.7: Spektrale Veränderungen der Wirkstofflösungen nach Belichtung (c = 0,01 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, 180 min)

	Lichtschutz-forderung		Lösungsmittel							
			EtOH	H_2O	pH4	pH8	EtOH	H_2O	pH4	pH8
Arzneistoffe	L.	k.L.	spektrale Verschiebung				max. Restgehalt nach 180 min			
Amidotrizoesäure	1	4	-				98			
Amiloridhydrochlorid	1	3	++				8			
Amitriptylinhydrochlorid	1,4	3	-	-			97	96		
Amphotericin B	3	4	++				33			
Beclometasondipropionat	1	3	-				92			
Cefotaxim Natrium	1	3,4	+	-	-	+	92	95	96	92
Cefradin	1	4	-	-	-	-	78	81	98	93
Ceftriaxon Dinatrium	1	3	+	-	-	-	78	94	86	90
Cefalexin	1	3	-	-	-	-	64	98	94	94
Chlorphenaminmaleat	1,4	3	-	-	-	-	99	96	96	97
Clemastinhydrogenfumarat	3	4,5	-	-	-	-	94	99	97	94
Clotrimazol	1,4	3	-				95			
Desipraminhydrochlorid	1	3	-	-	-		84	95	98	
Diclofenac Natrium	1	4	+	++		++	88	86		84
Dicloxacillin Natrium	1	3,4	-	-	-	-	98	99	99	99
Disopyramid	1,3	4	-	-	-	-	85	98	97	92
Doxycyclin	1,3	4	+	-	-	++	65	75	79	36
Fludrocortison	3	1	-				65			
Hydralazinhydrochlorid	1,3	4					91	93	98	78
Hydroxyzinhydrochlorid	1,3	4	-	-	-	-	93	93	95	86
Idoxuridin	3,4	1	+	-	+	+	81	96	94	92
Imipraminhydrochlorid	1,4	3	-	-	-	+	99	97	97	89
Iopamidol	1	3		-	-	-		96	98	98
Ketoconazol	1	3	+				25			
Ketoprofen	4	1	+		++	++	95		94	83

	Lichtschutz-forderung		Lösungsmittel							
			EtOH	H_2O	pH4	pH8	EtOH	H_2O	pH4	pH8
Arzneistoffe	L.	k.L.	spektrale Verschiebung				max. Restgehalt nach 180 min			
Lidocainhydrochlorid	1	3,4	-	-	-	-	99	99	100	98
Mefenaminsäure	3	NF18	-				93			
Methenaminhippurat	5	3	-	-	-	-	96	98	99	97
Metoclopramid	1,3	4	+	++	++	++	80	44	56	33
Mexiletinhydrochlorid	4	1,3	-	-	-	-	98	100	97	73
Minocyclin	1,3	4	+	+	+	-	74	64	68	55
Naldixinsäure	1	3	+				56			
Norethisteronacetat	1	4	-				65			
Norgestrel	1	3,4	-				87			
Oxprenolol	1,3	4	-	-	-	-	92	96	95	95
Paracetamol	1	3,4	-	-	-	-	97	98	99	99
Pentoxifyllin	1	4	-	-	-	-	97	96	98	98
Phenylbutazon	1	3,4	+				85			
Piperazin	1,3,5	4		-			93			
Prednison	1	3	++				7			
Procainhydrochlorid	1	3,4	-	-	-	-	96	97	99	95
Rifampicin	1,3	4	++	++	++	++	39	57	48	52
Rivanol	2,5	4	+	++	++	++	44	36	54	59
Salicylsäure	1	3	-	-			82	79		
Sorbinsäure	1	3	+	-			88	96		
Terbutalinsulfat	3,4	1	-	-	-	-	100	98	98	95
Tetracyclinhydrochlorid	1,3	4	+	-	+	++	44	79	71	23
Tolnaftat	1	3,4	-				73			

++ sehr starke Veränderungen im Spektrum durch Verschiebung der Maxima

\+ Verschiebung der Maxima in Teilen des Spektrums

\- keine Verschiebung der Maxima

leeres Feld: sehr schwer/nicht löslich

L. Lichtschutz in Monographie gefordert

k.L. Kein Lichtschutz in Monographie gefordert

1 Ph. Eur. 97

2 DAB 97

3 USP XXIII und NF 18

4 JP XIII

5 Ph. Helvetica

Diskussion der Ergebnisse

Als Ursache der zum Teil widersprüchlichen Bewertung der Lichtschutzbedürftigkeit von Wirkstoffen auch in den offiziellen Pharmacopoen kann die erst sehr spät (1998) eingeführte Richtlinie zur Durchführung von Photostabilitätsprüfungen angesehen werden. Noch 1991 zeigte eine Befragung von pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland und Großbritannien, dass sehr unterschiedliche Lichtquellen, von natürlichem Tageslicht bis zu Xenon- und Metallhalogenidlampen, sowie Leuchtstoffröhren, und Belichtungszeiten, die bis um den Faktor 100 differierten, verwendet wurden (89). Auch die Versuchsbedingungen sind sehr unterschiedlich. Die Ergebnisse der Untersuchungen, auch in Veröffentlichungen, sind daher nur bedingt vergleichbar.

In den Arzneibüchern selbst sind in den seltensten Fällen Literaturangaben zu Lichtschutzforderungen zu finden, jedoch sind Übernahmen von Befunden aus der Literatur für die meisten Wirkstoffe als wahrscheinlich anzusehen. Da die Literaturangaben jedoch, wie bereits erläutert, häufig Widersprüchlichkeiten aufweisen, sind Abweichungen in der Bewertung der Lichtschutzbedürftigkeit in den Pharmacopoen nicht überraschend. Hier ist daher eine Überprüfung und Vereinheitlichung der Lichtschutzforderungen zu fordern, zu der die vorliegende Untersuchung einen Anstoß geben möchte.

In diesem Zusammenhang stellt die UV-Spektrometrie eine relativ einfache und schnelle Methode zur Durchführung eines Photostabilitätsscreenings dar. Durch einen Vergleich der erhaltenen Spektren sind erste Einschätzungen zum Verhalten der Wirkstoffe unter Lichteinfluss möglich.

Wird ein Wirkstoff zersetzt, so sind drei Möglichkeiten der Veränderung im Absorptionsmaximum denkbar:

- Die Zersetzungsprodukte besitzen einen geringeren Absorptionskoeffizienten als der Wirkstoff, was zu einer Verminderung der Absorption führen würde,
- die Absorptionskoeffizienten sind gleich, was zu keiner Veränderung führen würde, oder
- die Absorptionskoeffizienten der Zersetzungsprodukte sind höher, was sich dann in einer Absorptionszunahme im Maximum auswirken würde.

Daraus folgt, dass ein im Maximum errechneter prozentualer Gehalt den maximal möglichen Wirkstoffgehalt darstellt. Für die in der Tabelle 5 angegebenen Maximalgehalte heißt das, dass der Wirkstoffverlust mindestens so groß wie angegeben ist, er kann jedoch auch deutlich größer sein.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse sind daher folgende Punkte zu beachten:

- Spektrale Änderungen weisen auf Photolyse hin, spiegeln jedoch nicht zwangsläufig das Ausmaß der Zersetzung wider.
- Veränderungen in der Lage der Absorptionsmaxima deuten auf eine Erweiterung oder Einschränkung des chromophoren Systems hin.

Die in der Tabelle aufgelisteten Daten geben daher Hinweise auf spektrale Verschiebungen sowie auf Mindestgehaltsverluste nach Belichtung.

Für eine quantitative Bestimmung des Wirkstoffgehaltes und eine Untersuchung der Abbauprodukte sind allerdings weitere chromatographische Untersuchungen notwendig.

VIII. Untersuchungen zur Photostabilität von Alpha$_1$-Rezeptorenblockern

1. Einführung

Mit der Synthese von Prazosin wurden Ende der 70er Jahre die Aminochinazoline als neue antihypertensive Wirkstoffklasse eingeführt (90). Als selektive Antagonisten postsynaptischer α_1-Rezeptoren erfolgt ihre Blutdrucksenkung durch Vasodilatation, ohne Barorezeptor vermittelte Tachykardie oder Steigerung der Reninfreisetzung (91).
Heute werden sie mit steigender Bedeutung in der Langzeit Mono- und Kombinationstherapie von arteriellem Bluthochdruck eingesetzt (92). Als günstige Zusatzwirkung wird eine Erleichterung der Blasenentleerung bei benigner Prostatahyperplasie genutzt.

Trotz der verbreiteten Anwendung der Alpha$_1$-Rezeptorenblocker ist über ihr Verhalten unter Lichteinfluss wenig bekannt.

Hinweise auf Lichtempfindlichkeit findet man in den Wirkstoff-Monographien der Arzneibücher für Prazosinhydrochlorid (Ph. Eur. 99, USP XXV, auch für Kapseln) und Bunazosinhydrochlorid (JP XIII).

Terazosinhydrochlorid wurde als Feststoff bei der Stabilitätsprüfung gegenüber Temperatur- und Lichtbelastung als relativ stabil beschrieben (93).

Weitere Informationen zur Photostabilität lagen nicht vor, so dass eine vergleichende Untersuchung und Charakterisierung der Lichtempfindlichkeit notwendig erschien.

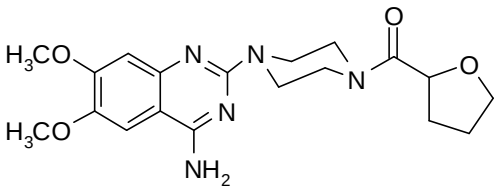
Zur Charakterisierung der Lichtempfindlichkeit wurde das Verhalten der Wirkstoffe in Lösung und als Feststoff untersucht. Dabei waren neben kinetischen Aspekten die

spektrale Empfindlichkeit sowie entstehende Photoprodukte von Interesse. Auf dem Markt befindliche Fertigarzneimittel wurden in die Untersuchungen mit einbezogen.

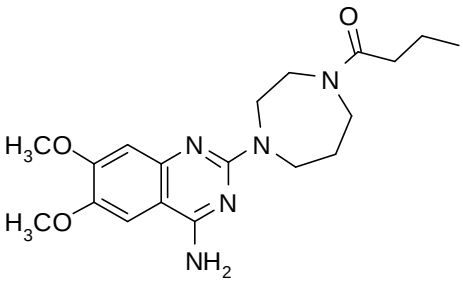
Eine weitere Aufgabe lag in der Entwicklung von photostabilitätsspezifischen HPLC-Methoden.
Bei den Untersuchungen wurden die Forderungen der ICH-Richtlinie zur Durchführung von Photostabilitätsprüfungen neuer Wirkstoffe und Zubereitungen berücksichtigt (17).

2. Untersuchungen der Wirkstoffe

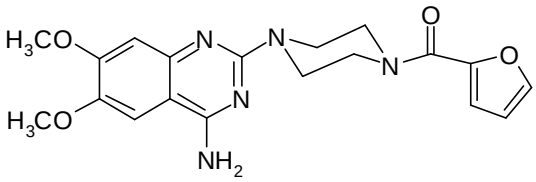
Zu der Gruppe der Alpha$_1$-Antagonisten zählen die Wirkstoffe Bunazosin, Doxazosin, Prazosin, Terazosin und Urapidil (Abbildung 46).



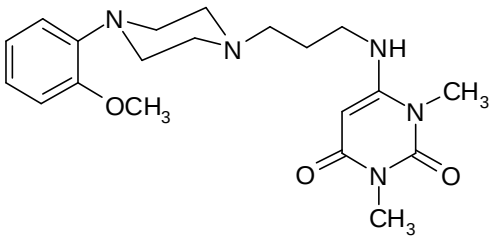
Terazosin HCl (M_r 423,8)



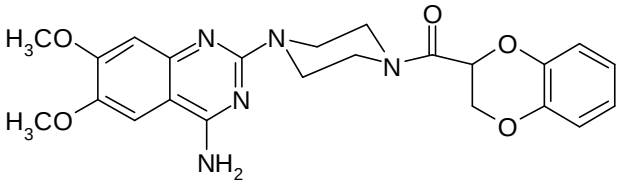
Bunazosin HCl (M_r 409,8)



Prazosin HCl (M_r 419,9)



Urapidil HCl (M_r 423,9)



Doxazosin CH_3HSO_3 (M_r. 547,5)

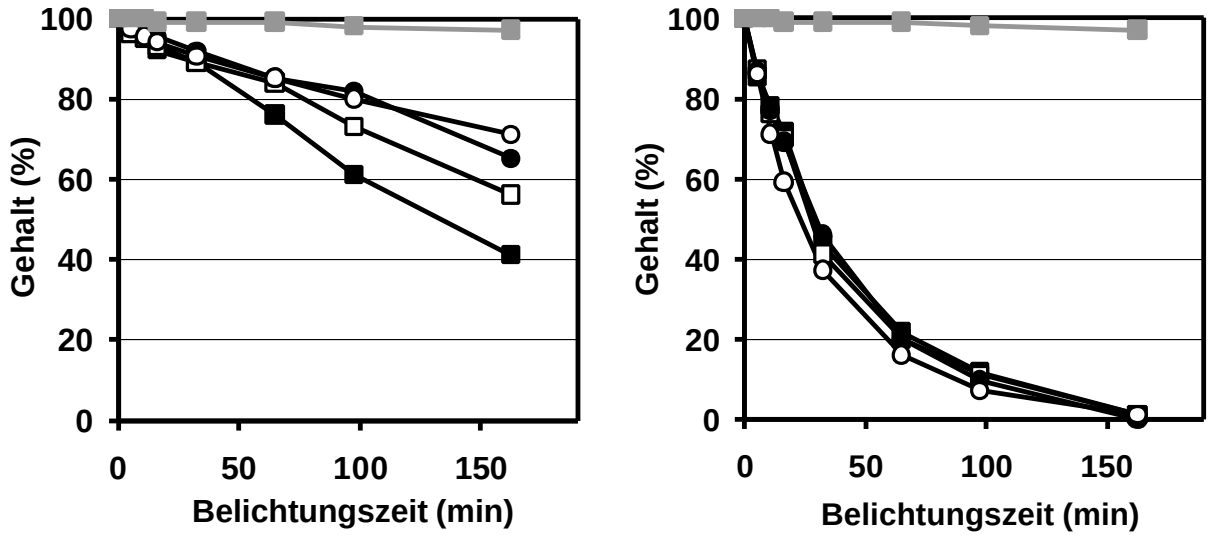
Abb.46: Strukturformeln der Alpha$_1$-Antagonisten

Strukturell handelt es sich bei Bunazosin, Doxazosin, Prazosin und Terazosin um 2,4-Diaminochinazoline. Sie unterscheiden sich durch ihre Substituenten in Position 2 des Chinazolinringes.

Das ebenfalls alpha$_1$-antagonistisch wirkende Urapidil weicht grundlegend von diesem Strukturmuster ab. Es zeichnet sich durch einen in Position 6 substituierten 1,3-Dimethyl-6-aminouracilring aus.

2.1. Photostabilität von Alpha$_1$-Rezeptorenblockern in Lösung

Für vergleichende Untersuchungen der Photostabilität wurden Lösungen der Arzneistoffe (10 mg/ 100 ml) im Suntest CPS+ belichtet. Um einen eventuell vorhandenen Lösungsmitteleinfluss zu erfassen, wurden wässrige und ethanolische Lösungen untersucht.



A Wasser B Ethanol

Abb.47: Vergleich der Photostabilität von Alpha$_1$-Antagonisten in Lösung (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter)

- Bunazosin HCl
- Doxazosin CH_3HSO_3
- Prazosin HCl
- Terazosin HCl
- Urapidil HCl

Die Belichtung der wässrigen Lösungen (Abbildung 47 A) ergibt ein sehr heterogenes Bild bezüglich der Lichtempfindlichkeit der Wirkstoffe. Während die Aminochinazoline alle ausgeprägte Photozersetzung zeigen, ist das Aminouracilderivat Urapidilhydrochlorid weitgehend photostabil. Nach 180 Minuten sind lediglich 2 % Gehaltsverlust nachweisbar. Daher wurde auf weitere Untersuchungen bezüglich der Photostabilität von Urapidilhydrochlorid verzichtet.

In der Gruppe der Aminochinazoline zeigen sich ebenfalls Photostabilitätsunterschiede (Abbildung 47 A). Die Lichtempfindlichkeit nimmt in der Reihenfolge Doxazosinmesilat, Bunazosinhydrochlorid, Terazosinhydrochlorid, Prazosinhydrochlorid zu. Nach 180 minütiger Belichtung ergibt sich für Doxazosinmesilat ein 30 % höherer Restgehalt im Vergleich zur prazosinhaltigen Lösung.

Bei Belichtung der ethanolischen Lösungen zeigen sich dagegen kaum zersetzungskinetische Unterschiede (Abbildung 47 B). Im Vergleich zu wässrigen Lösungen ist die Abbaugeschwindigkeit deutlich erhöht. Nach 30 minütiger Belichtung sind nur noch 40 % Restgehalt im Vergleich zu 90 % in wässriger Lösung nachweisbar.

2.1.1. Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung

Langkantenfilter mit verschiedenen Halbtransmissionswellenlängen wurden zur vergleichenden Untersuchung der destruktiven Spektralbereiche der Alpha$_1$-Antagonisten eingesetzt. Dabei wurden die Photolysegeschwindigkeiten für die, durch die Filter unterschiedlich eingeschränkten Wellenlängenbereiche bestimmt (Abbildung 48).

Mit Ausschluss der kurzwelligen spektralen Bereiche nimmt die Lichtempfindlichkeit aller Wirkstofflösungen ab. So wird der Gehaltsverlust bei Prazosinhydrochlorid durch Ausfiltern der Wellenlängen bis etwa 320 nm halbiert.

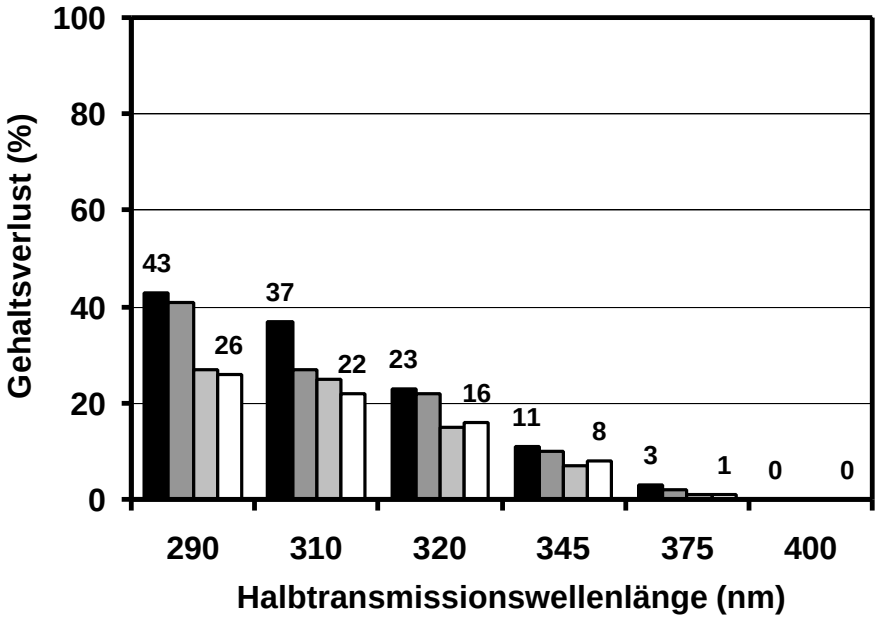


Abb.48: Wellenlängenabhängigkeit der Photostabilität der Alpha$_1$-Antagonisten (Wasser, c = 0,1mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Langkantenfilter)

■ Prazosin HCl ■ Terazosin HCl

□ Bunazosin HCl □ Doxazosin CH_3HSO_3

Die relative Abnahme des Gehaltsverlustes ist bei allen untersuchten Wirkstoffen vergleichbar. Gegenüber Licht mit längeren Wellenlängen als 360 nm (= Nulltransmission des Filters $T_{50\%}$ = 375 nm) sind die Wirkstoffe inert. Das heißt, durch Ausschluss von Wellenlängen bis 360 nm kann Photostabilität erreicht werden.

2.2. Untersuchung der Photostabilität von Alpha$_1$-Rezeptorenblockern als Feststoff und in Fertigarzneimitteln

Die Lichtempfindlichkeit von Wirkstofflösungen ist im Vergleich zur Festsubstanz meist deutlich erhöht. Daher ist es sinnvoll, die Festsubstanz in die Untersuchungen zur Charakterisierung der Photostabilität eines Arzneistoffes mit einzubeziehen, um eine realistische Beurteilung der Lichtempfindlichkeit bei der Herstellung, Lagerung und Anwendung des Feststoffes oder fester Darreichungsformen zu ermöglichen.

Wie aus Abbildung 49 ersichtlich, zeichnen sich die hier untersuchten Wirkstoffe durch hohe Photostabilität in fester Form aus. Dieser Befund ist konträr zu ihrer Stabilität in Lösung. Bei Bunazosinhydrochlorid und Prazosinhydrochlorid liegt der Wirkstoffverlust unter 1 %. Dennoch sind im HPLC-Chromatogramm Abbauprodukte erkennbar.

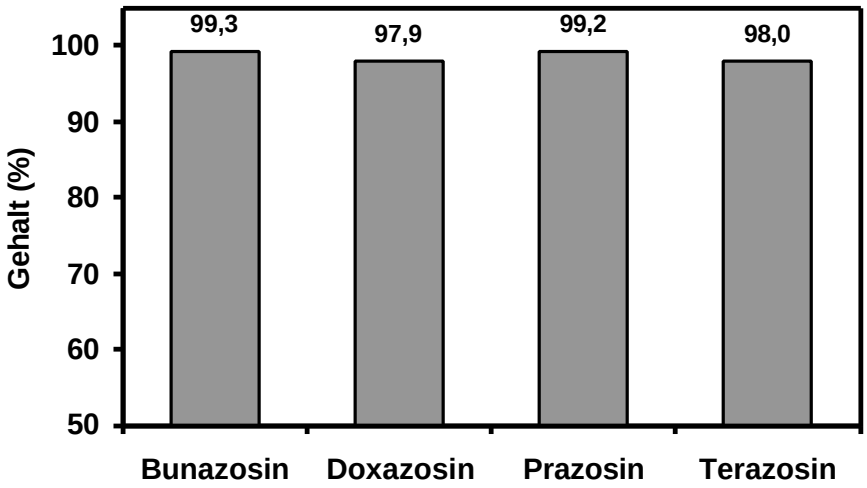


Abb.49: Photostabilität der Alpha$_1$-Rezeptorenblocker als Feststoff (1 mm Schichtdicke, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, 7 h)

Auffällig sind auftretende gelbliche Verfärbungen nach Belichtung bei Doxazosinmesilat und Terazosinhydrochlorid. Dies korreliert aber nicht mit einer stark erhöhten Wirkstoffzersetzung. Der Restgehalt beträgt nach 7 Stunden Belichtung noch 98 %.

Die Alpha$_1$-Antagonisten werden zur antihypertensiven Dauertherapie in Tablettenform eingesetzt. Es handelt sich um nichtüberzogene Tabletten, die in transparenten Blistern verpackt sind. Eine Ausnahme bildet Urapidilhydrochlorid, das als Injektions- und Infusionslösung bei hypertensiven Notfällen oder bei schweren Hypertonien Anwendung findet.

Da die Lichtempfindlichkeit von Fertigarzneimitteln durch Zusatz von Hilfsstoffen und durch die Verpackung beeinflusst wird, wurden auch einige handelsübliche Tablettenpräparate untersucht.

Bei Belichtung der verblisterten und nicht verblisterten Tabletten treten keine Farbveränderungen wie bei den Feststoffen auf. Ein lichtinduzierter Gehaltsverlust kann nicht festgestellt werden.

Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Injektions- und Infusionslösung von Urapidilhydrochlorid. Nach siebenstündiger Belichtung beträgt der Restgehalt noch 98,6 %. Allerdings sind im Chromatogramm Zersetzungsprodukte erkennbar.

2.3. Nachweis von Zersetzungsprodukten

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der Wirkstoffe und der damit verbundenen Säure- und Base-Eigenschaften konnte die einmal entwickelte HPLC-Analytik durch Anpassung des Anteils an organischem Lösungsmittel für den entsprechenden Wirkstoff optimiert werden.
Zur Quantifizierung der Wirkstoffe konnten isokratische Methoden verwendet werden. Dagegen erwies sich zur Untersuchung der Zersetzungsprodukte ein Lösungsmittelgradient als notwendig, um eine ausreichende Auftrennung der Photoabbauprodukte zu erreichen. Die Entwicklung der Gradienten war aufgrund der hohen Peakdichte schwierig, ein Mehrstufengradient für optimale Trennergebnisse erforderlich.

Der Nachweis der Zersetzungsprodukte erfolgte mittels Photodiodenarraydetektion. Diese Detektionsmethode erlaubt eine simultane Aufnahme eines ganzen Wellenlängenbereiches während der chromatographischen Trennung. Dadurch können erste Informationen über spektrale und strukturelle Eigenschaften der Zersetzungsprodukte erhalten werden.

Die jeweiligen HPLC-Chromatogramme mit UV-Spektren der einzelnen Photozersetzungsprodukte sind in den Abbildungen 50-53 dargestellt.
Nach Belichtung treten bei allen untersuchten 4-Aminochinazolinderivaten eine Vielzahl unterschiedlicher Zersetzungsprodukte auf. Besonders ausgeprägt ist das bei Prazosinhydrochlorid. Nach 180 minütiger Belichtung können für Prazosin-

hydrochlorid 17, für Terazosinhydrochlorid 10 und für Doxazosinmesilat 12 Hauptabbauprodukte nachgewiesen werden.

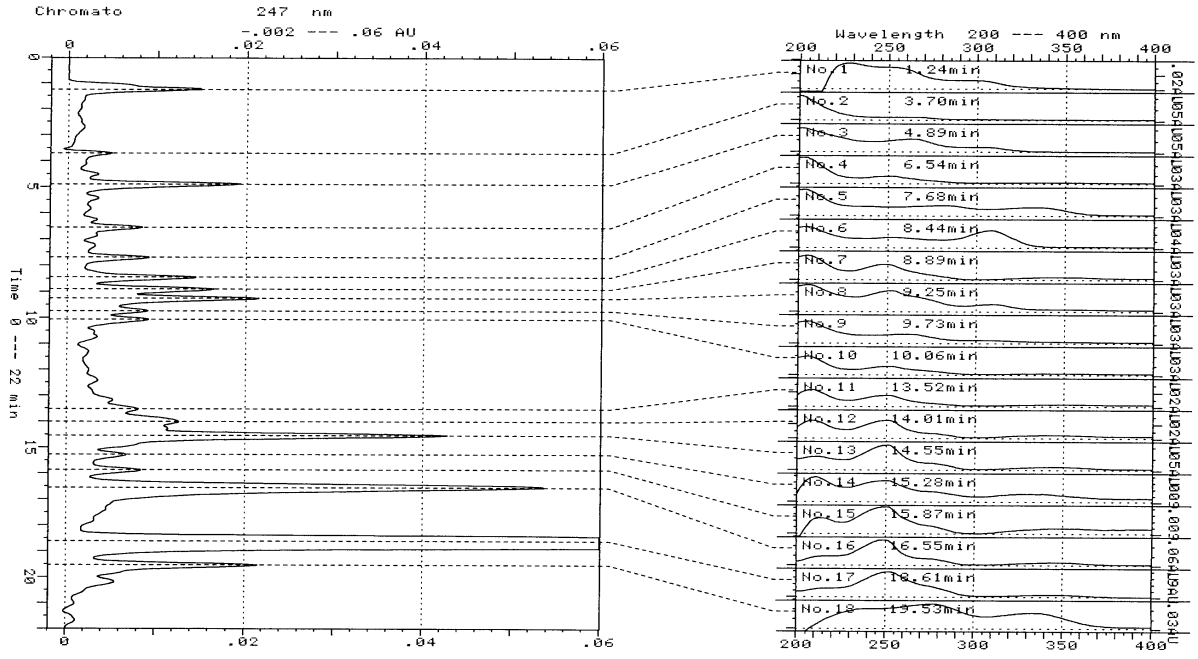


Abb.50: Nachweis der Zersetzungsprodukte von Prazosinhydrochlorid nach Belichtung in wässriger Lösung (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, Fensterglasfilter, 765 W/m^2, 180 min)
18,61 min: Prazosin

Bei Prazosinhydrochlorid zeigen die im Bereich von 13 bis 17 Minuten eluierten Substanzen im Absorptionsverhalten große Ähnlichkeit mit dem des Wirkstoffes (Abbildung 50). Der ursprüngliche Chromophor sollte daher bei der Photoreaktion erhalten bleiben.

Strukturell unterscheiden sich die Wirkstoffe nur durch den Substituenten am Piperazinring. Der ungesättigte Charakter dieses Substituenten, bei Prazosinhydrochlorid ein Furanring, scheint eine höhere Anzahl an Zersetzungsprodukten im Vergleich zum gesättigten Tetrahydrofuranring bei Terazosinhydrochlorid zu begünstigen (Abbildungen 52).

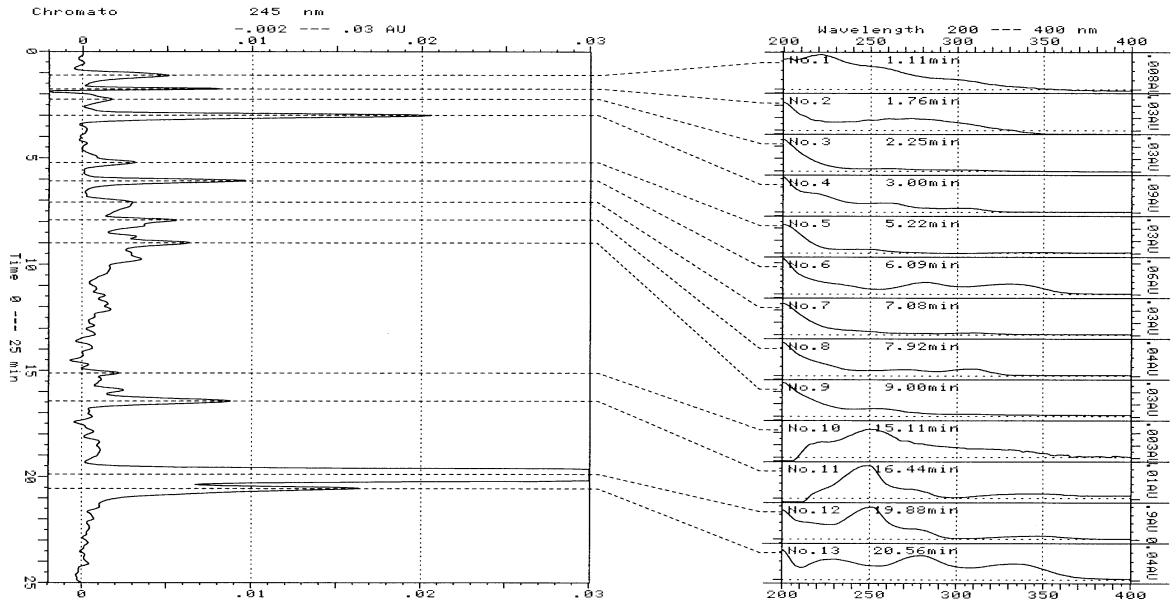


Abb.51: Nachweis der Zersetzungsprodukte von Doxazosinmesilat nach Belichtung in wässriger Lösung (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, Fensterglasfilter, 765 W/m^2, 180 min)

19,88 min: Doxazosin

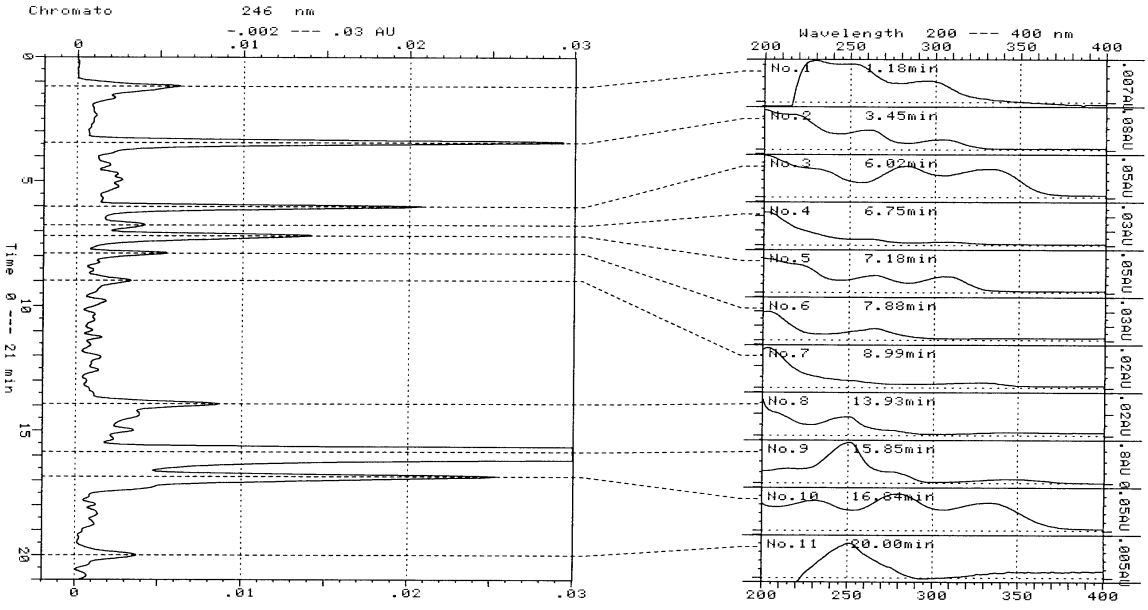


Abb.52: Nachweis der Zersetzungsprodukte von Terazosinhydrochlorid nach Belichtung in wässriger Lösung (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, Fensterglasfilter, 765 W/m^2, 180 min)

15,85 min: Terazosin

Bunazosinhydrochlorid besitzt dagegen einen gesättigten Heptacyclus als Substituent und zeigt mit sechs Peaks deutlich weniger unterschiedliche Zersetzungsprodukte (Abbildung 53).

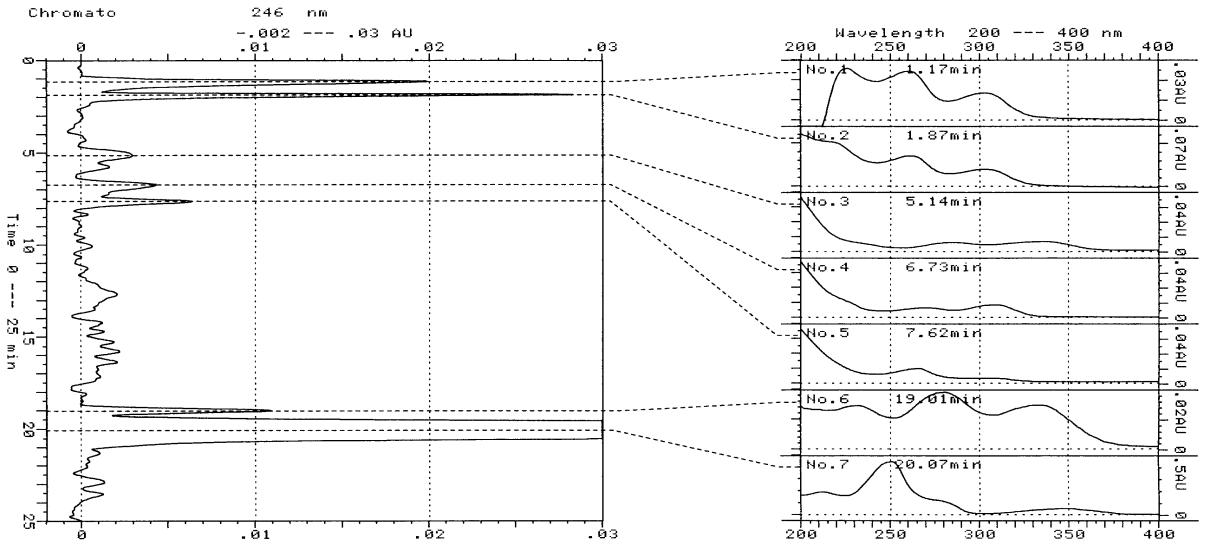


Abb.53: Nachweis der Zersetzungsprodukte von Bunazosinhydrochlorid nach Belichtung in wässriger Lösung (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, Fensterglasfilter, 765 W/m^2, 180 min)
20,07 min: Bunazosin

Trotz der variierenden Anzahl an Abbauprodukten zeigen die Chromatogramme ähnliche Peakmuster. Die meisten Photoprodukte werden vor dem Wirkstoff eluiert, was auf eine größere Hydrophilie schließen lässt.

Das Absorptionsverhalten der Zersetzungsprodukte der einzelnen Wirkstoffe weist ebenfalls Ähnlichkeiten auf. Die bei Doxazosinmesilat, Prazosinhydrochlorid und Terazosinhydrochlorid direkt nach, bei Bunazosinhydrochlorid direkt vor dem Wirkstoff eluierten Photoprodukte zeigen identische Absorptionscharakteristika mit einer bathochromen Verschiebung der Absorptionsmaxima. Einige weitere Abbauprodukte lassen ebenfalls Übereinstimmungen in den UV-Spektren erkennen.

Durch Wechsel des Lösungsmittels von Wasser nach Ethanol erhöht sich die Zersetzungsgeschwindigkeit um ein Vielfaches (siehe 2.1.). Neben der Änderung der

Abbaukinetik kann auch eine Variation in Art und Quantität der Photoprodukte beobachtet werden. Für alle Aminochinazolinderivate wurden ähnliche Veränderungen festgestellt.

In Abbildung 54 sind exemplarisch die Chromatogramme einer belichteten wässrigen und ethanolischen Doxazosinmesilatlösung dargestellt.

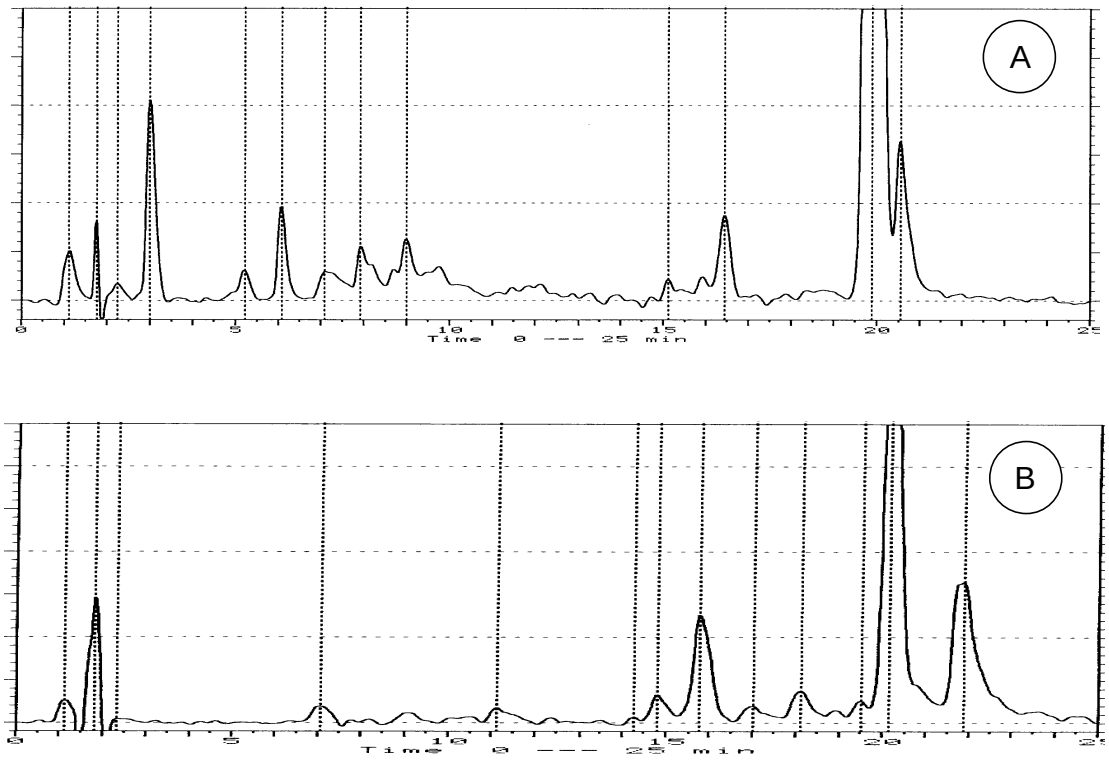


Abb.54: Einfluss des Lösungsmittels auf die entstehenden Zersetzungsprodukte (Doxazosinmesilat, c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, Fensterglasfilter)

(A) Wasser

(B) Ethanol

Die Veränderungen im Peakmuster sind deutlich zu erkennen. Während in wässriger Lösung einige hydrophile Photolyseprodukte mit Retentionszeiten im Bereich von 0–10 Minuten auftreten, sind diese in belichteter ethanolischer Lösung nicht nachzuweisen. Dagegen sind neue Abbauprodukte bei den Retentionszeiten 15,8 und 21,9 zu erkennen.

2.4. Massenspektrometrische Untersuchung der Zersetzungsprodukte

Bei der Belichtung von Arzneistoffen treten meist zahlreiche Zersetzungsprodukte in zum Teil recht geringen Mengen auf. Dennoch können auch kleinste Mengen an toxischen Abbauprodukten zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen (1). Es ist daher von Interesse, die Strukturen der Zersetzungsprodukte aufzuklären.

Aufgrund der geringen Konzentrationen, der hohen Anzahl und der möglichen Instabilität der Abbauprodukte ist eine Isolierung nur eingeschränkt möglich. Es eignen sich daher vor allem Onlinemethoden. Hier werden die hohen Trennleistungen der chromatographischen Methoden HPLC und GC in Verbindung mit hochauflösenden Detektoren genutzt. Möglichkeiten bestehen in der Kopplung von HPLC mit Photodiodenarraydetektoren (spektrale Information) und Massendetektoren. Der Einsatz der Gaschromatographie beschränkt sich auf thermostabile flüchtige Stoffe.

Die massenspektroskopische Untersuchung der Zersetzungsprodukte wurde exemplarisch für Prazosinhydrochlorid und Doxazosinmesilat durchgeführt. Als Kopplungsmethode von HPLC und Massenspektrometer wurde das Electrospray-Ionisations-Verfahren (ESI) eingesetzt. Versuche mit einem Particle Beam-Interface und EI- oder CI-Detektion führten nicht zum gewünschten Erfolg.

Die Anzahl der Zersetzungsprodukte nach Belichtung der Wirkstofflösungen ist mit 17 bzw. 12 Hauptabbauprodukten sehr hoch. Um eine ausreichende Auftrennung zu erreichen, wurde mit Gradientenelution gearbeitet. Die Verwendung von speziellen Säulen mit 2 mm Innendurchmesser und nur 5,5 cm Länge war erforderlich, um bei einem für die ESI notwendigen niedrigen Fluss von 0,1 ml/min noch ausreichende Trennergebnisse und akzeptable Trennzeiten zu erhalten.
Als problematisch stellte sich die geringe Konzentration der einzelnen Photoprodukte heraus. Um eine massenspektroskopische Detektion zu ermöglichen, mussten die Abbauprodukte zuvor aufkonzentriert werden. Hierbei war ihre selektive Anreicherung essentiell, da es sonst zur Überladung der HPLC-Säule und einer

damit verbundenen schlechteren Trennung kommt. Eine Aufkonzentrierung der Abbauprodukte konnte mittels einer speziell entwickelten Festphasenextraktion erreicht werden. Das Substanzgemisch einer belichteten Wirkstofflösung wird hierbei adsorptiv an die hochporöse feste Phase gebunden. Durch Nachwaschen mit geringen Mengen Lösungsmittel höherer Elutionskraft werden zunächst die angereicherten hydrophileren Abbauprodukte ausgewaschen. Ein Großteil des unzersetzten Wirkstoffes kann durch geeignete Lösungsmittelwahl adsorptiv zurückgehalten werden.

Im Totalionenchromatogramm in Abbildung 55 a und b sind die zahlreichen bereits im UV-Chromatogramm detektierten Zersetzungsprodukte des Prazosinhydrochlorids zu erkennen.

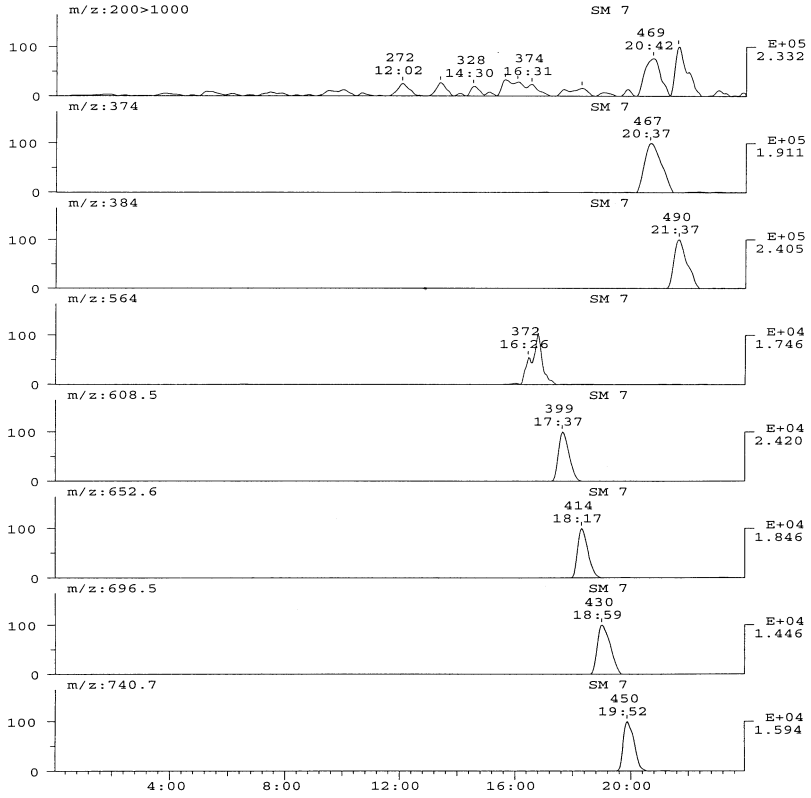


Abb.55a: Massenspektrometrischer Nachweis der Zersetzungsprodukte von Prazosinhydrochlorid nach 7 Stunden Belichtung in wässriger Lösung (10 mg/100ml, Suntest CPS+, UV-Spezialglasfilter)
Totalionenchromatogramm und Massenscans der belichteten Prazosinhydrochloridlösung (Teil 1)

Darunter sind die einzelnen Massenscans der Abbauprodukte und ihre Retentionszeit dargestellt. Der Prazosinpeak (m/z 384) wird nach 21,37 Minuten eluiert.

Die nach steigenden Massen pro Ladung geordneten Hauptabbauprodukte sind:

m/z 318, m/z 344, m/z 374, m/z 388, m/z 420, m/z 432, m/z 476, m/z 520, m/z 564, m/z 608,5, m/z652,6, m/z 696,5 und m/z 740,7.

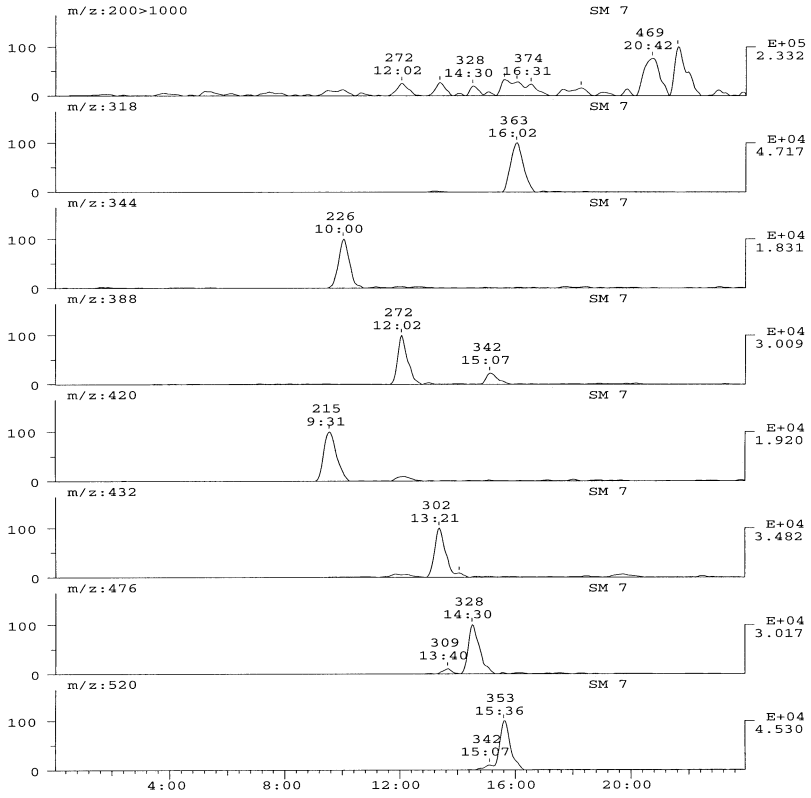


Abb.55b: Massenspektrometrischer Nachweis der Zersetzungsprodukte von Prazosinhydrochlorid nach 7 Stunden Belichtung in wässriger Lösung (10 mg/100ml, Suntest CPS+, UV-Spezialglasfilter)
Totalionenchromatogramm und Massenscans der belichteten Prazosin-hydrochloridlösung (Teil 2)

Auffällig hierbei ist eine Reihe von neun Zersetzungsprodukten, wobei die Massen/Ladung-Zunahme jeweils 44 beträgt. Die kleinste Masse/Ladung in dieser Reihe ist 344. Mit zunehmender Masse erhöhen sich auch die Retentionszeiten.

Nicht in diese Reihe einzuordnen sind die Abbauprodukte mit m/z 318, m/z 374 und m/z 420 sowie die Prazosinmolekülmasse m/z 384.

Im Totalionenchromatogramm der belichteten Doxazosinmesilatlösung sind ebenfalls zahlreiche, bereits im UV-Chromatogramm detektierte, Abbauprodukte zu erkennen (Abbildung 56).

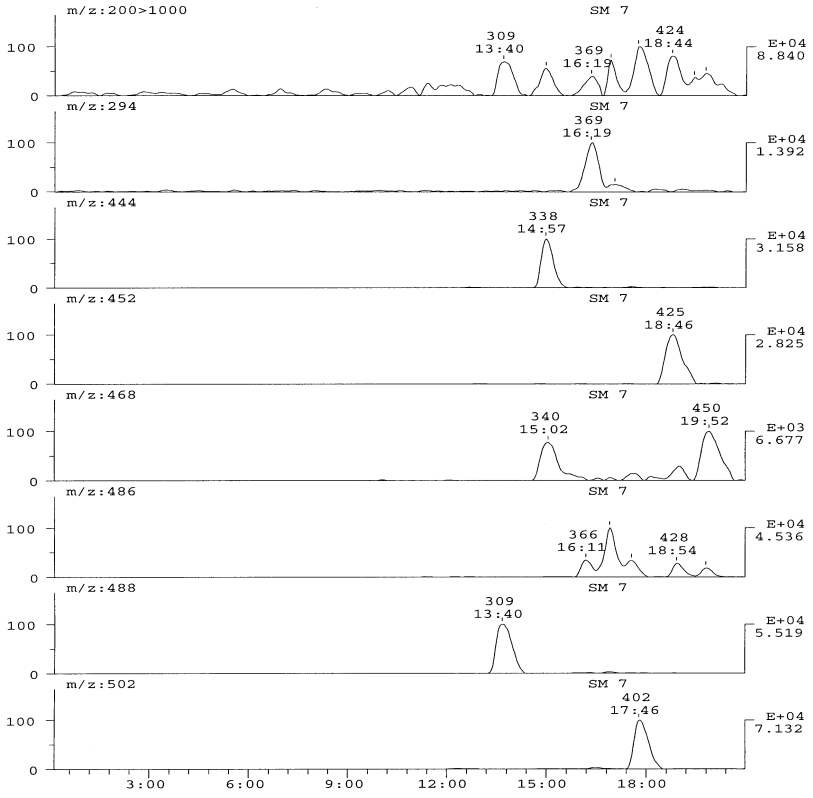


Abb.56: Massenspektrometrischer Nachweis der Zersetzungsprodukte von Doxazosinmesilat nach 7 Stunden Belichtung in wässriger Lösung (10 mg/100ml, Suntest CPS+, UV-Spezialglasfilter)
Totalionenchromatogramm und Massenscans der belichteten Doxazosinmesilatlösung

Die auftretenden Massen pro Landung der Zersetzungsprodukte sind 294, 444, 468, 486, 488, 502. Der Doxazosinpeak (m/z 452) wird nach 18,46 Minuten eluiert.

Eine wie bei Prazosinhydrochlorid beobachtete Reihe mit konstanter Massenzunahme der Abbauprodukte ist nicht festzustellen.

3. Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Untersuchungen erlauben erstmals einen Vergleich der Photoinstabilität der Alpha$_1$-Rezeptorenblocker. Trotz großer struktureller Übereinstimmungen ergaben sich beträchtliche Unterschiede bezüglich der Lichtinstabilität und der Anzahl an Photoabbauprodukten.

Photozersetzung der Alpha$_1$-Rezeptorenblocker

Die Alpha$_1$-Antagonisten lassen sich nach ihrer Lichtempfindlichkeit in zwei Gruppen einteilen.
Die Wirkstoffe der ersten Gruppe besitzen einen 2-Aminochinazolinring als Grundgerüst. Hierzu gehören Prazosinhydrochlorid, Terazosinhydrochlorid, Bunazosinhydrochlorid und Doxazosinmesilat. In Lösung zeigen sie deutliche Photoinstabilität mit Gehaltsverlusten von 60 % für Prazosinhydrochlorid nach 180 Minuten Belichtung. Die Lichtempfindlichkeit nimmt in der oben genannten Reihenfolge ab.
Strukturell unterscheiden sich die Wirkstoffe lediglich im Substituenten in Position 2. Da keiner dieser Substituenten das Chinazolinringsystem konjugativ erweitert, sollten die quantitativen Unterschiede in der unterschiedlichen Photosensibilität der Substituenten begründet liegen. Die Furancarbonsäurestruktur (Prazosinhydrochlorid), auch als gesättigte Tetrahydrofurancarbonsäure (Terazosinhydrochlorid), stellt sich hierbei als besonders instabil heraus.

Dieser zu diskutierende Einfluss der Substituentenstruktur auf die Photostabilität der Wirkstoffe wird bei einem Lösungsmittelwechsel von Wasser nach Ethanol nivelliert. Bei Belichtung der ethanolischen Lösungen zeigen sich kaum zersetzungskinetische Unterschiede. Im Vergleich zu wässrigen Lösungen ist jedoch die Abbaugeschwindigkeit deutlich erhöht.

Als Feststoffe sind die Aminochinazoline weitgehend photostabil. Der Gehaltsverlust liegt bei 2 % nach sieben Stunden Belichtung. Die dabei bei Doxazosinmesilat und

Terazosinhydrochlorid auftretenden Gelbfärbungen lassen keinen zu erwartenden Rückschluss auf stark erhöhte Photozersetzung zu.
Der Wirkstoff Urapidilhydrochlorid bildet mit seinem 1,3-Dimethyl-6-aminouracilring die zweite Gruppe der Alpha$_1$-Antagonisten. Der Uracilring zeigt eine deutlich geringere Photosensibilität im Vergleich zur Aminochinazolingruppe. Nach 180 Minuten sind lediglich 2 % Gehaltsverlust nachweisbar. Urapidilhydrochlorid kann in Lösungen daher als weitgehend photostabil betrachtet werden.

Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung

Trotz erheblicher Unterschiede in der Lichtempfindlichkeit der Wirkstofflösungen, ergaben sich übereinstimmende Befunde für die Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung. Der Ausschluss von Wellenlängen unterhalb von 375 nm führt bei allen 2-Aminochinazolinderivaten zu photostabilen Lösungen. Dies korreliert gut mit den UV-Spektren der Arzneistoffe.

Nachweis der Zersetzungsprodukte

Die vergleichenden Untersuchungen der Photozersetzungsprodukte der Aminochinazolingruppe ergaben besonders in Bezug auf die Anzahl der auftretenden Abbauprodukte ein sehr heterogenes Bild. Dennoch lassen ihre mittels Photodiodenarraydetektion erhaltenen Absorptionsspektren Übereinstimmungen erkennen. So treten bei allen Chromatogrammen Abbauprodukte auf, die sich durch drei fast gleich intensive Absorptionsmaxima bei 230, 280 und 335 nm auszeichnen. Dies lässt auf eine recht ähnliche Struktur zumindest des Chromophors schließen.
Die massenspektroskopischen Untersuchungen lieferten Informationen über die Molekülmassen der Abbauprodukte. Weitere Untersuchungen zu ihrer Strukturaufklärung wären besonders im Hinblick auf mögliche phototoxische oder photoallergisierende Eigenschaften wünschenswert. Diese könnten durch Einsatz von M^n-Massenspektrometern bezeihungsweise durch Isolierung und anschließender NMR-spektroskopischer Untersuchung erhalten werden. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen war dies gerätetechnisch und aufgrund der hohen Anzahl an

unterschiedlichen Zersetzungsprodukten in sehr geringen Konzentrationen nicht möglich.

Beurteilung der Lichtempfindlichkeit

Die auf dem Markt befindlichen Tabletten- und Kapselpräparate von Arzneistoffen der Aminochinazolingruppe sind als ausreichend photostabil anzusehen, so dass auch der Einsatz von transparenten Blistern kein Stabilitätsproblem aufwirft. Die Lichtschutzforderung der USP XXV auch für Prazosinhydrochloridkapseln kann daher nicht nachvollzogen werden. Zur Lagerung der Wirkstoffe sollten allerdings Braunglas oder andere Verpackungen mit Lichtschutz bis 360 nm verwendet werden, um lichtbedingte Gelbfärbungen sowie das Entstehen auch geringster Mengen qualitätsmindernder Photozersetzungsprodukte zu vermeiden.
In Lösung sind die Wirkstoffe sehr photoinstabil. Obwohl flüssige Zubereitungen zur Zeit nicht im Handel sind, sollte die weitere Aufklärung des Photolyseweges im Hinblick auf Nebenwirkungen fortgeführt werden.

Die sich im Handel befindlichen Urapidilampullen und daraus herzustellende Infusionslösungen zeigen nur sehr geringe Photozersetzung. Unter normalen Anwendungsbedingungen im Krankenhaus können sie als photostabil eingestuft werden. Dennoch sollte lange Lagerung außerhalb des Umkartons vermieden werden, da dann sehr geringe Mengen an Abbauprodukten nicht ausgeschlossen werden können.

IX. Untersuchungen zur Photostabilität von Vasodilatatoren

In der Gruppe der Vasodilatatoren sind Wirkstoffe zusammengefasst, die unabhängig von ihrem molekularen Angriffspunkt, den Blutdruck durch eine Dilatation der Arteriolen senken (94). Neben $Alpha_1$-Rezeptorantagonisten werden direkte Vasodilatatoren wie Dipyridamol, Minoxidil, Budralazin und Trapidil, und Calciumantagonisten wie Nifedipin, Diltiazem oder Verapamil dieser Gruppe zugeordnet. Daraus ergibt sich ein sehr heterogenes Bild an Molekülstrukturen.

Aufgrund dieser strukturellen Vielfalt sind auch Unterschiede hinsichtlich der Lichtempfindlichkeit zu erwarten. Sieht man von Nifedipin ab, dessen Photolyse besonders eingehend erforscht ist (95-97), so sind Angaben zur Photostabilität jedoch nur spärlich oder überhaupt nicht vorhanden.

Ziel der durchgeführten Untersuchungen war daher neben der Untersuchung der Photostabilität, insbesondere die Entwicklung von photostabilitätsspezifischen HPLC-Methoden zur Evaluierung möglicher Abbauprodukte. Der mögliche Einfluss von Hilfsstoffen zur topischen beziehungsweise parenteralen Applikation sollte ebenfalls berücksichtigt werden.

1. Direkte Vasodilatatoren

1.1. Photostabilität von Dipyridamol

Dipyridamol wird in Form von Tabletten, Kapseln und parenteralen Darreichungsformen wie Injektions- und daraus hergestellten Infusionslösungen angewendet.
Der Wirkstoff (Abbildung 57) erwies sich in Form einer oralen Zuckersirupformulierung unter Lichtschutz bei Raumtemperatur über 60 Tage (Restgehalt 93 %) als stabil (98).

In Form von Tabletten konnte nach fünfjähriger Lagerung unter Raumlicht keine Instabilität festgestellt werden (99). Dagegen ergaben Untersuchungen organischer Lösungen deutliche Lichtempfindlichkeit des gelösten Wirkstoffes. Als Hauptabbauprodukt wurde hierbei ein 2-Piperidinonderivat nachgewiesen (99).

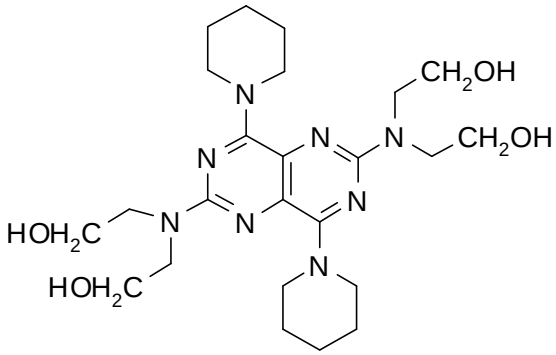


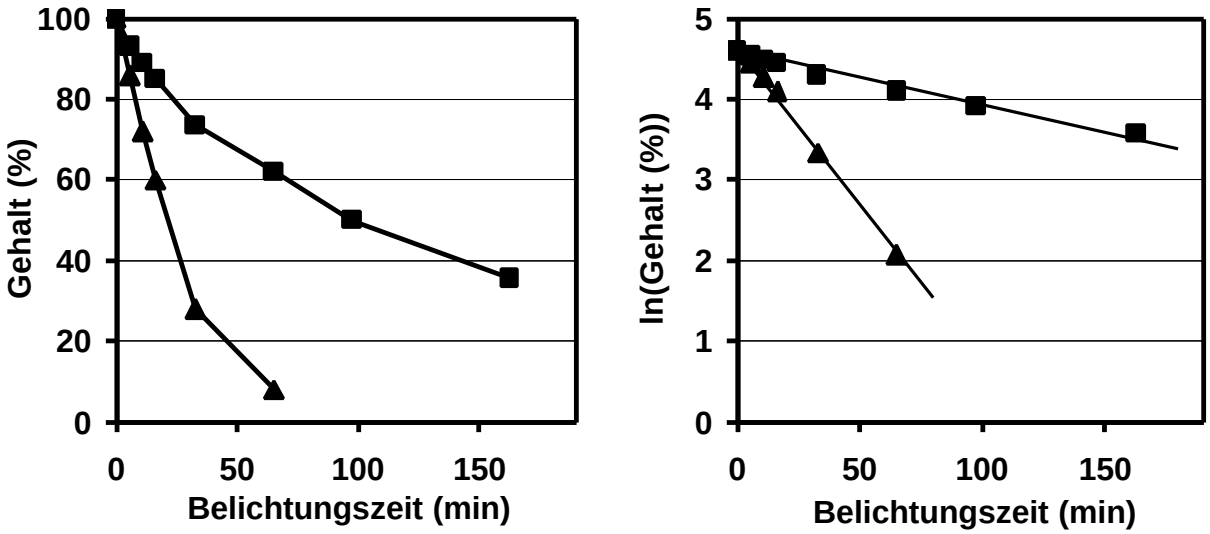
Abb.57: Strukturformel von Dipyridamol (M_r 504,6)

Angaben zur Lichtempfindlichkeit von wässrigen Dipyridamollösungen, die zur parenteralen Applikation eingesetzt werden, sowie des Feststoffes liegen nicht vor. Daher sollten vergleichende Untersuchungen durchgeführt werden.

1.1.1. Photozersetzung von Dipyridamol in Lösung

Dipyridamol ist als schwache Base in Wasser schlecht löslich, so dass die Untersuchungen in Ethanol beziehungsweise in wässrig-saurem Medium durchgeführt wurden.

Bei Belichtung der Dipyridamollösungen kommt es zur raschen photolytischen Zersetzung des Wirkstoffes (Abbildung 58). Unabhängig vom Lösungsmittel erfolgt der Abbau nach einer Reaktionskinetik 1. Ordnung (Abbildung 58 B). Jedoch verläuft die Photolyse in wässrig-saurer Lösung mit einer errechneten Geschwindigkeitskonstanten von k_{obs} = 0,0382 mg/min um den Faktor 6 schneller als in alkoholischer Lösung (k_{obs} = 0,0068 mg/min). Nach 30 Minuten sind in ethanolischer Lösung 25 % des Wirkstoffes zersetzt, in wässrigem Medium dagegen bereits 96 %.



A lineare Darstellung B halblogarith. Darstellung

Abb.58: Vergleich der Photostabilität von Dipyridamol in unterschiedlichen Lösungsmitteln (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter)

■ ethanolische Lösung ▲ wässrige Lösung pH 4

Auffällig ist eine Farbverblassung der ursprünglich intensiv gelben wässrigen Lösung nach Belichtung.

1.1.2. Photostabilität von parenteralen Handelspräparaten

Von den auf dem Markt befindlichen Präparaten mit Dipyridamol als Wirkstoff stellen die parenteralen Darreichungsformen die potentiell photolysegefährdetsten dar. Die in verdünnten Lösungen beobachtete, hohe Lichtempfindlichkeit wirft die Frage nach der Photostabilität von parenteralen Handelspräparaten während der Lagerung und Applikation auf.

In die Untersuchung wurden Injektionsampullen (c = 5 mg/ml) und, durch Verdünnen dieser mit Glucoselösung 5 % im Verhältnis 1:2 gemäß beiliegender Gebrauchsinformation, hergestellte Infusionslösungen (c = 1,67 mg/ml) einbezogen. Eine mit isotoner Kochsalzlösung hergestellte Infusion wurde vergleichend mituntersucht.

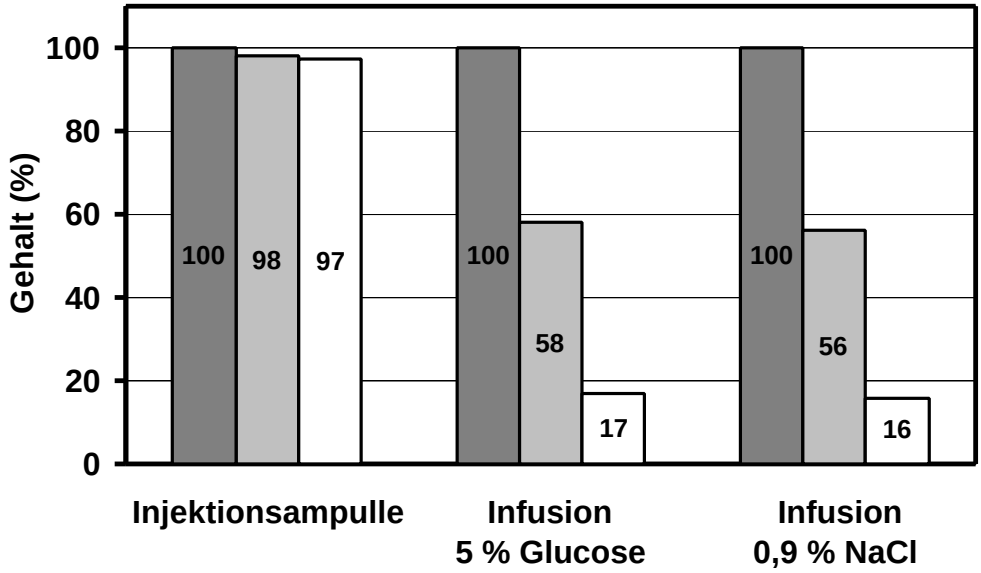


Abb.59: Vergleich der Photostabilität von Dipyridamolinjektions- und -infusionslösungen (Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter)

■ Dunkelkontrolle ▩ 180 Minuten □ 420 Minuten

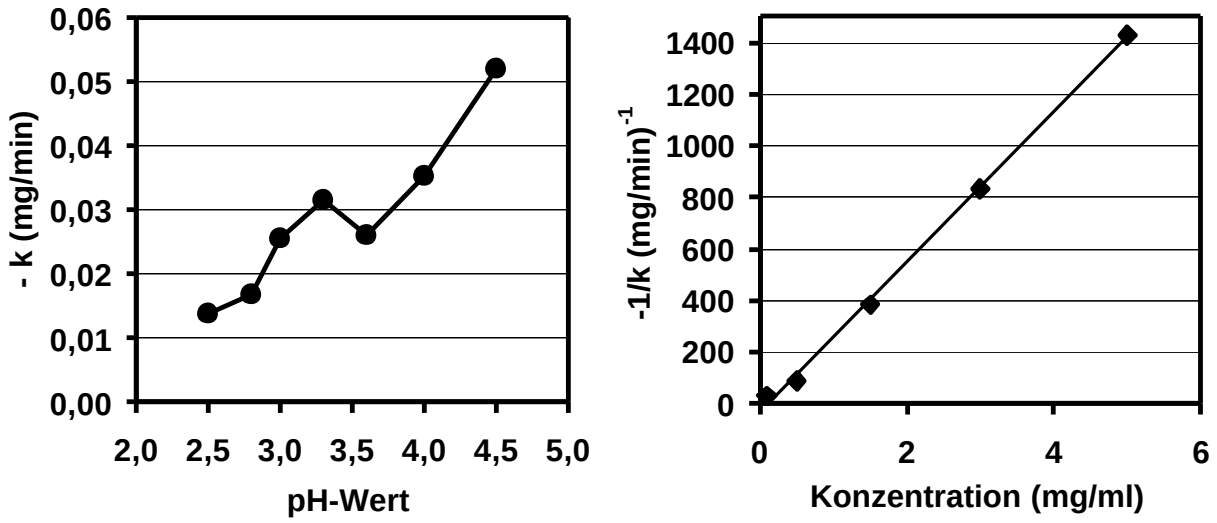
Während bei Belichtung der Injektionslösung in Weissglasampullen nur sehr geringe Photolyse beobachtet wird, zersetzten sich die hergestellten Infusionen rasch unter Lichteinfluss. Nach 180 Minuten liegt der Restgehalt der Ampullen noch bei 98 % im Vergleich zu 58 % in der Glucoselösung und 56 % in isotoner Kochsalzlösung. Ein signifikanter Einfluss der isotonen Trägerlösung kann nicht festgestellt werden.

1.1.3. Einfluss von pH-Wert und Wirkstoffkonzentration auf die Photostabilität

Der große Photostabilitätsunterschied von Injektions- und Infusionslösung gab Anstoß zu weiteren Untersuchungen.

Neben Wasser für Injektionszwecke sind im Handelspräparat Weinsäure und Macrogol als Hilfsstoffe enthalten. Der pH-Wert der Injektionslösung liegt bei 2,8.

Beim Verdünnen der Ampullen mit Glucoselösung 5 % zur Herstellung der Infusionslösung kommt es zu einer pH-Wertverschiebung nach pH 3,2. Der mögliche Einfluss einer pH-Wert- und Konzentrationsänderung auf die Photolysegeschwindigkeit sollte daher untersucht werden.



A pH-Abhängigkeit B Konzentrationsabhängigkeit

Abb.60: Einfluss von pH-Wert und Konzentration auf die Photostabilität wässriger Dipyridamollösungen (c = 0,1 mg/ml, pH-Einstellung mit Weinsäure)

Wässrige Dipyridamollösungen wurden mit Weinsäure auf unterschiedliche pH-Werte zwischen 2,5 und 4,5 eingestellt. Im Neutralen nimmt die Löslichkeit des Wirkstoffes stark ab, so dass dieser Bereich nicht berücksichtig wurde.

In einer weiteren Untersuchung erfolgte durch Bestimmung der Abbaugeschwindigkeitskonstanten bei unterschiedlichen Wirkstoffkonzentration eine Abschätzung dieser Einflussgröße.

Wie aus Abbildung 60 A ersichtlich, besteht eine deutliche Abhängigkeit der Photolysegeschwindigkeit von der Protonenkonzentration im Medium. Bei Werten um 2,5 ist die Wirkstofflösung am stabilsten. Die Abbaugeschwindigkeit beschleunigt sich mit zunehmendem pH, zeigt ein Minimum um pH 3,5 und steigt dann steil an.
Eine bei der Infusionsherstellung aus Ampullen beobachtete pH-Verschiebung von 2,8 auf 3,2 resultiert in verdünnten Lösungen in einer Verdoppelung der Photolysegeschwindigkeit.

Der Einfluss der Wirkstoffkonzentration ist in Abbildung 60 B dargestellt. Wird der negative reziproke Wert der Geschwindigkeitskonstanten gegen die Konzentration aufgetragen, so ergibt sich eine lineare Beziehung. Der errechnete Photolyse-

beschleunigungsfaktor für die Verdünnung der Ampulle zur Infusionsherstellung beträgt 2,99.

1.1.4. Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung

Aufgrund der ausgeprägten Lichtempfindlichkeit der Dipyridamolinfusionslösung sollte eine weitere Charakterisierung der Photozersetzung durch Untersuchung der Wellenlängenabhängigkeit durchgeführt werden. Dies schien besonders im Hinblick auf einen geeigneten Lichtschutz sinnvoll.

Zur Bestimmung der destruktiven Spektralbereiche wurde die bereits in einem anderen Kapitel beschriebene Kantenfiltermethode eingesetzt. Um Lösungsmitteleinflüsse zu erfassen, erfolgte ein Vergleich von ethanolischer und wässriger Lösung (pH 2,8).

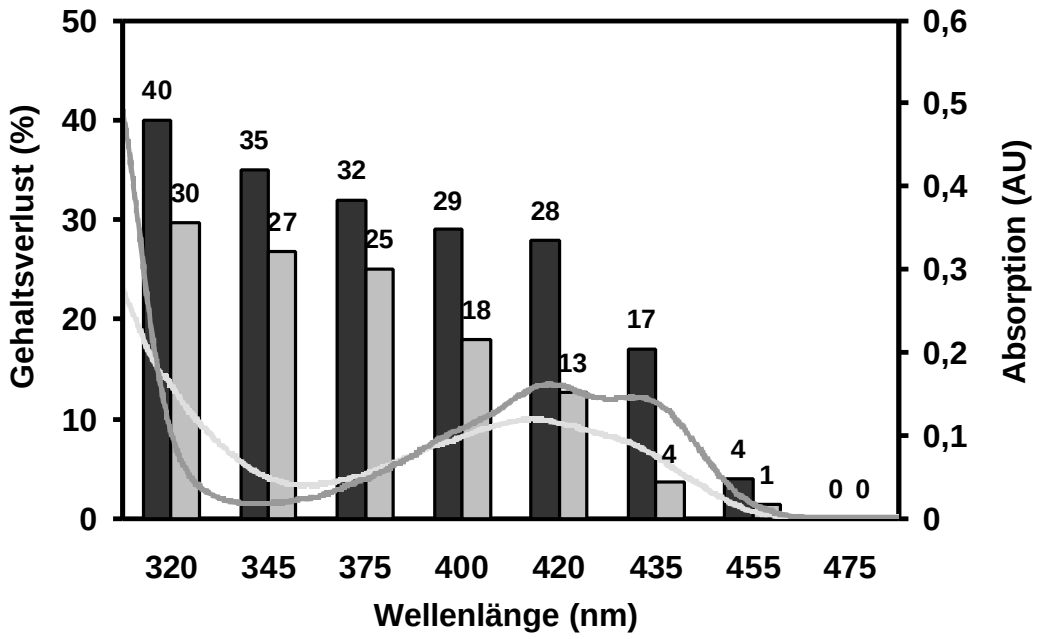


Abb.61: Wellenlängenabhängigkeit der Photostabilität von Dipyridamol - Einfluss des Lösungsmittels (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Langkantenfilter)

Ethanol (60 min) — wässrige Lösung pH 2,8 (20 min)

UV-Spektrum in Ethanol — UV-Spektrum in Wasser pH 2,8

Unabhängig vom Lösungsmittel kann Photozersetzung bis einschließlich einer Filterhalbtransmissionswellenlänge von 455 nm, das entspricht einer Nulltransmission (< 1 %) von 447 nm, beobachtet werden. Dies stimmt gut mit dem Absorptionsspektrum der Substanz überein (Abbildung 61).

Unterschiedlich dagegen ist die Abnahme des Gehaltsverlustes in Abhängigkeit vom spektralen Bereich des eingestrahlten Lichtes. Nach zunächst langsam sinkenden Gehaltsverlusten in wässriger Lösung, tritt eine deutliche Abnahme bei Ausschluss von Wellenlängen kürzer als 400 nm auf. Dieser Abfall ist in ethanolischer Lösung bathochrom verschoben und liegt bei etwa 420 nm.

1.1.5. Nachweis und Untersuchung von Zersetzungsprodukten

Im Gegensatz zur isokratisch durchführbaren Quantifizierung des Wirkstoffgehaltes, erwies sich zur optimalen Trennung der Photoprodukte eine Gradientenmethode als erforderlich. Der Nachweis der Zersetzungsprodukte und die Untersuchung der Peakreinheit erfolgte mittels Photodiodenarraydetektion.

In Abbildung 62 A und B sind die HPLC-Chromatogramme einer belichteten wässrig-sauren beziehungsweise ethanolischen Dipyridamollösung dargestellt. Die UV-Spektren der Photozersetzungsprodukte sind den entsprechenden Peaks zugeordnet.

Auffällig ist der Unterschied im Peakmuster der Abbauprodukte. In ethanolischer Lösung bildet sich vor allem ein polares Hauptzersetzungsprodukt (Rt_{E1} 4,70 min). Daneben sind noch zwei weitere in deutlich geringerer Konzentration mit Retentionszeiten von 8,17 und 9,49 Minuten (E2 und E3) nachzuweisen.
In wässrigem Medium (Abbildung 62 B) sind 6 Hauptphotolyseprodukte zu beobachten, wobei Photoprodukt W2 die größte Peakfläche besitzt.

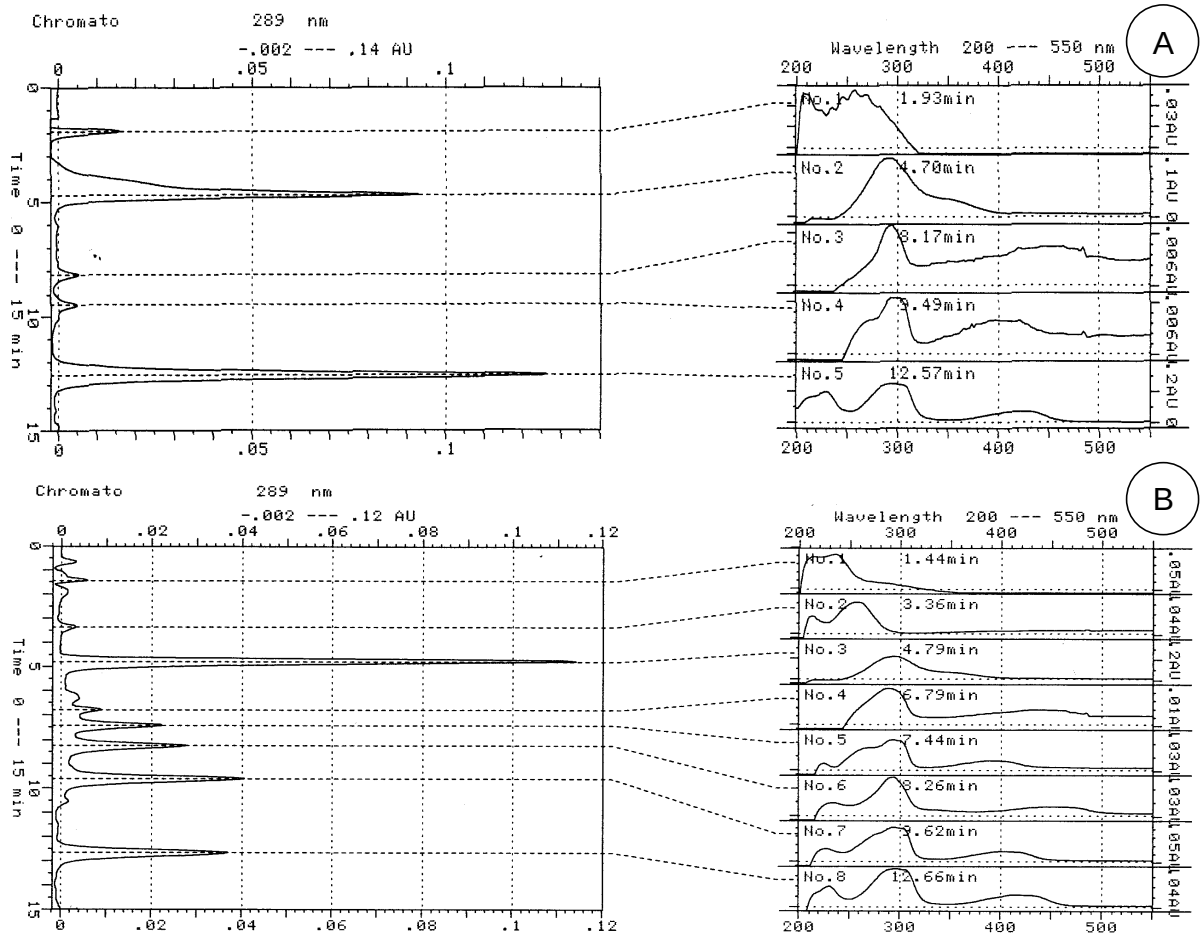


Abb.62: Nachweis der Zersetzungsprodukte von Dipyridamol nach Belichtung in Abhängigkeit vom Lösungsmittel (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter)

(A) Ethanol		(B) wässrig pH 4	
1,93 min	Einspritzpeak	1,93 min	Einspritzpeak
		3,36 min	Photoprodukt W1
4,70 min	Photoprodukt E1	4,79 min	Photoprodukt W2
		6,79 min	Photoprodukt W3
		7,44 min	Photoprodukt W4
8,17 min	Photoprodukt E2	8,26 min	Photoprodukt W5
9,49 min	Photoprodukt E3	9,62 min	Photoprodukt W6
12,57 min	Dipyridamol	12,66 min	Dipyridamol

Für die Peakpaare E1/W2, E2/W5 und E3/W6 sind die Retentionszeiten vergleichbar. Übereinstimmungen sind ebenfalls im Absorptionsverhalten zu sehen.

Die Absorptionsspektren der Photolyseprodukte zeigen dagegen deutliche Veränderungen im Vergleich zum Wirkstoffspektrum. Eine zusätzliche Absorptionsschulter bei 270 nm ist für die Photoprodukte E3/W6 und W4, beziehungsweise bei 350 nm für das Peakpaar E1/W2 zu beobachten. Bei den erstgenannten ist weiterhin das Absorptionsmaximum bei 430 nm in den langwelligen Bereich nach etwa 450 nm verschoben. Eine hypsochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums bei 300 nm zeigen die Photolyseprodukte E1/W2, E2/W5 und W3, bei 420 nm W4 sowie E3/W6.

1.1.6. Massenspektrometrische Untersuchungen der Zersetzungsprodukte

Aufgrund fehlender Information bezüglich des Auftretens und der Identität von Abbauprodukten der Infusionslösung in der Literatur, sollten neben der Trennung und dem Nachweis der Photoprodukte mittels HPLC-Photodiodenarraydetektion auch massenspektrometrische Untersuchungen durchgeführt werden.

Die Konzentration der einzelnen Photoprodukte ist sehr gering, so dass erst nach Aufkonzentrierung mittels Festphasenextraktion alle Hauptabbauprodukte detektierbar waren (Abbildung 63 A und B).
Beim Vergleich der Retentionszeiten der Chromatogramme mit Photodiodenarray- und Massendetektion (ESI) sind Verschiebungen aufgrund unterschiedlicher Flussgeschwindigkeiten zu berücksichtigen.

Abbildung 63 A zeigt das Totalionenchromatogramm mit Massenscans einer belichteten wässrig-sauren Dipyridamollösung (0,2 mg/ml, pH 2,8, 30 min). Neben dem Wirkstoffpeak (Rt 29,09 min, m/z 505) sind drei Photolyseprodukte mit den Retentionszeiten 16,33 (m/z 269), 23,08 (m/z 519) und 25,39 min (m/z 553) zu detektieren.

Nach Aufkonzentrierung können 4 weitere Photoprodukte mit m/z 551.8, m/z 567,8, m/z 583,8 und m/z 601,8 nachgewiesen werden (Abbildung 63 B).

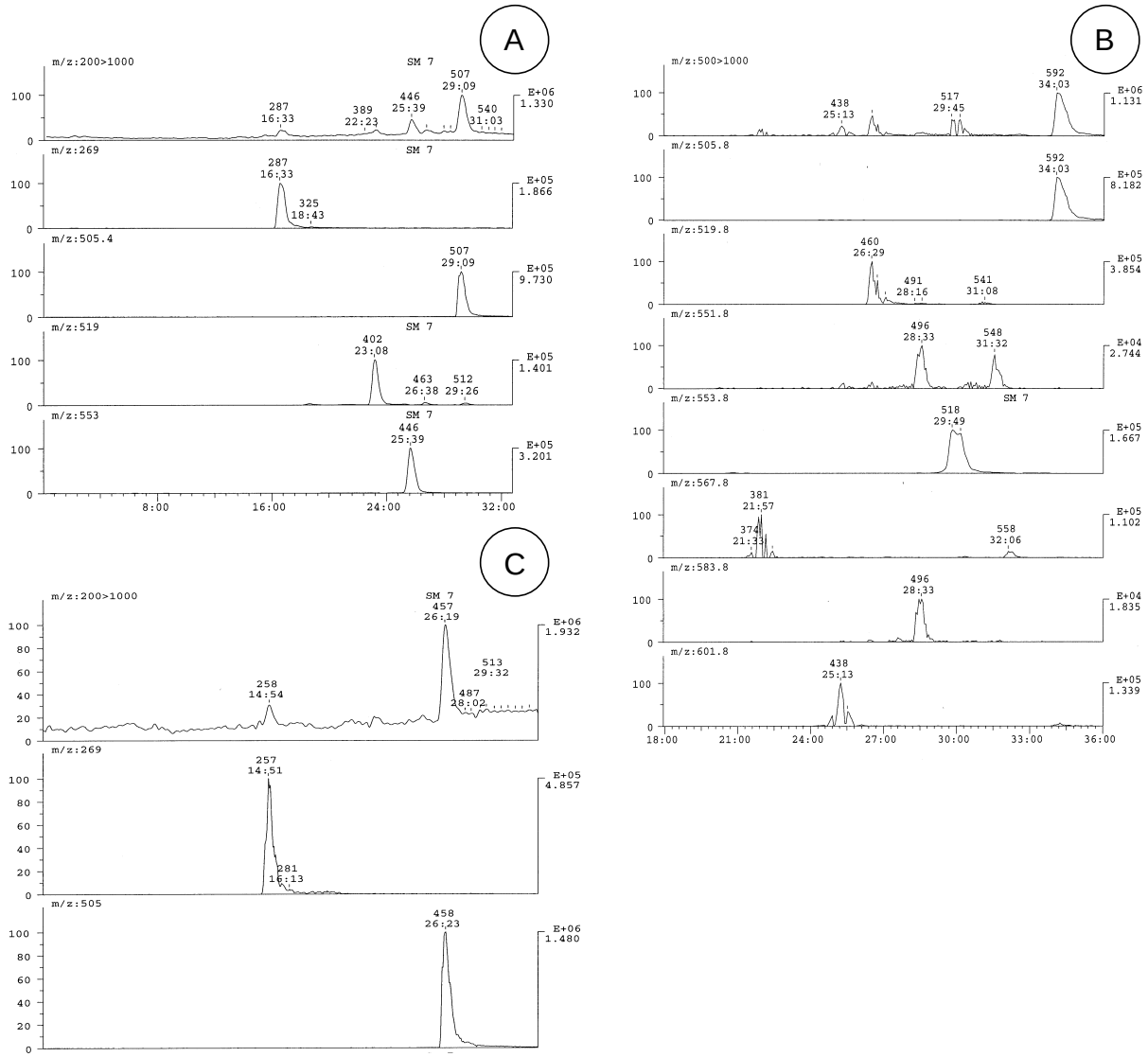


Abb.63: Massenspektrometrischer Nachweis der Zersetzungsprodukte von Dipyridamol nach Belichtung in Abhängigkeit vom Lösungsmittel – Totalionenchromatogramme und Massenscans

(A) wässrig pH 2,8, 0,2 mg/ml, m/z: 200>1000

(B) wässrig pH 2,8, m/z: 500>1000, aufkonzentriert

(C) ethanolisch, 0,2 mg/ml, m/z: 200>1000

In ethanolischer Lösung besitzt das Hauptzersetzungsprodukt eine Molekülmasse ($M+H^+$) von m/z 269. Dies entspricht der Molekülmasse des ersteluierten Photoproduktes in wässriger Lösung.

1.2. Photostabilität von Minoxidil

Minoxidil (Abbildung 64) wird systemisch zur Blutdrucksenkung in Form von Tabletten eingesetzt. Aufgrund der beobachteten haarwuchsstimulierenden Nebenwirkung, wird der Wirkstoff heute auch in Form von topischen Lösungen und Lotionen bei androgenem Haarausfall verwendet (100). In Deutschland ist ein solches Präparat im Herbst 2000 in den Handel gekommen.

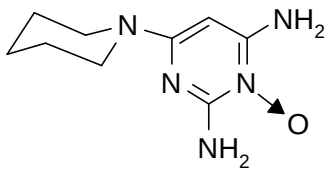


Abb.64: Strukturformel von Minoxidil (M_r 209,3)

Bei der topischen Anwendung wurden neben einer Blutdrucksenkung auch Lichtdermatosen beobachtet (101).
Untersuchungen zur Photostabilität von Minoxidil, mittels heute als wenig geeignet beurteilten Hg-Hochdruck- und Hg-Niederdruckbrennern, ergaben für wässrig-ethanolische Lösungen Gehaltsverluste von 75 % für 0,2 % ige Lösungen nach dreistündiger Belichtung. In kristalliner Form wurden lediglich 7,5 % Minoxidil in 48 Stunden unter sonst gleichen Bedingungen zersetzt (102).
Aufgrund der kritisch zu bewertenden Versuchsbedingungen der in der Literatur beschriebenen Untersuchungen, sollte eine Charakterisierung der Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffes durchgeführt werden.

1.2.1. Photozersetzung von Minoxidil in Lösung

Bei den topisch eingesetzten Präparaten handelt es sich um 2-5 % ige alkoholisch-wässrige Lösungen. Zusätzlich kann noch Propylenglykol als Hilfsstoff enthalten sein. Da sich die Lichtempfindlichkeit und die Abbauwege je nach Lösungsmittel stark unterscheiden können (103), wurden verschiedene Alkohol-Wasser-Mischungen, mit und ohne Zusatz von Propylenglykol, in die Untersuchungen miteinbezogen.

Applikationsort der Lösung ist die Kopfhaut. Bei Aufenthalt im Freien ist dies eine dem Sonnenlicht besonders exponierte Stelle. Um realistischere Außenlicht-bedingungen zu erhalten, wurde daher das Emissionsspektrum der Suntestgerätes mittels UV-Filter an Sonnenlicht im Freien adaptiert.

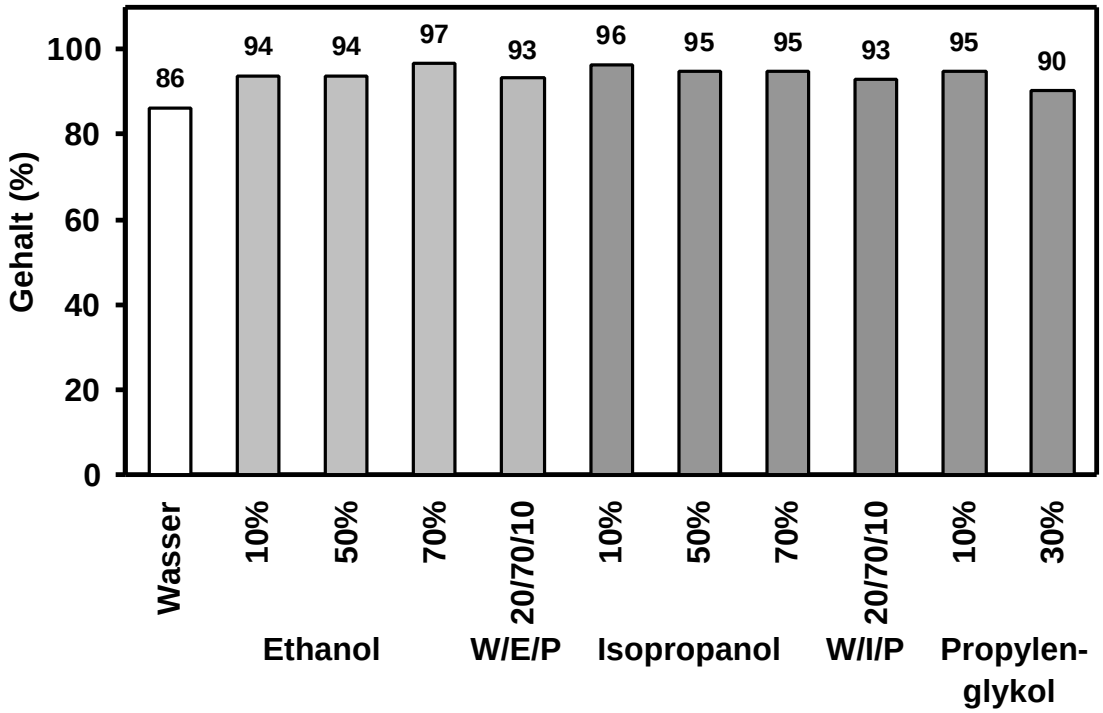


Abb.65: Einfluss des Lösungsmittels auf die Photostabilität von Minoxidil (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, UV-Spezialglasfilter, 180 min)

Nach 180 Minuten Belichtung sind nur geringe Unterschiede der Lichtempfindlichkeit der Lösungen zu erkennen (Abbildung 65). Der größte Gehaltsverlust tritt in Wasser auf. Zusätze von Ethanol und Isopropanol wirken dagegen stabilisierend.

Mit Zunahme der Propylenglykolkonzentration wird jedoch eine erhöhte Photozersetzung beobachtet. Bei Dreikomponentenmischungen hat der eingesetzte Alkoholtyp keinen Einfluss auf den lichtbedingten Abbau des Wirkstoffes, jedoch ist der Gehaltsverlust in diesen Systemen im Vergleich zu reinen Alkohol-Wasser-Mischungen (70 % ig) leicht erhöht.

1.2.2. Nachweis von Zersetzungsprodukten

Bei vergleichenden Untersuchungen der Photolyseprodukte in den unterschiedlichen Lösungsmitteln konnten keine größeren Unterschiede festgestellt werden.
Exemplarisch ist in Abbildung 66 das HPLC-Chromatogramm mit Photodiodenarraydetektion einer über drei Stunden belichteten wässrigen Minoxidillösung gezeigt.

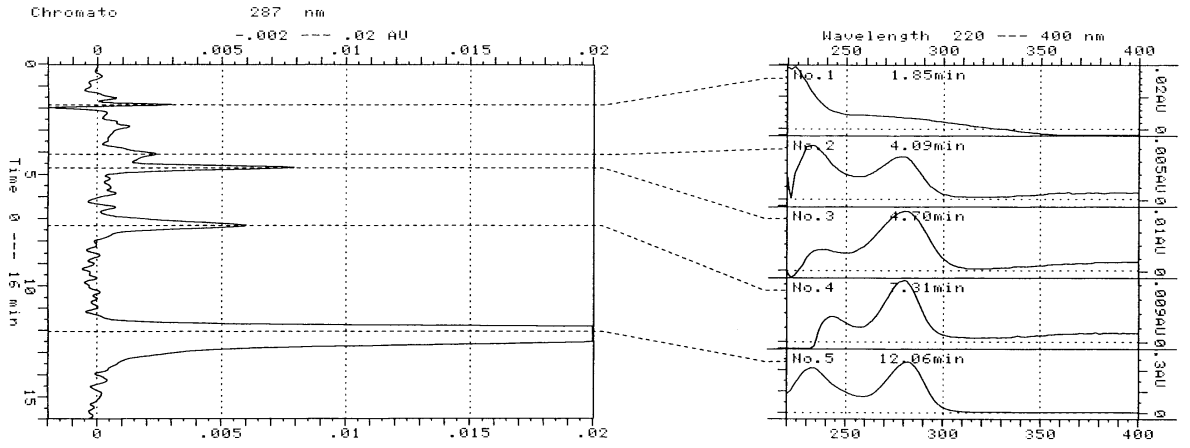


Abb.66: Nachweis der Zersetzungsprodukte von Minoxidil nach Belichtung in wässriger Lösung (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, 180 min)

1,85 min:	Einspritzpeak
4,09 min:	Photoprodukt 1
4,70 min:	Photoprodukt 2
7,31 min:	Photoprodukt 3
12,06 min:	Minoxidil

Es sind neben dem Einspritz- und Wirkstoffpeak (Rt 1,85 bzw. 12,06 min) drei weitere zu erkennen. Das UV-Spektrum von Photoprodukt 1 (Rt 4,09 min) weist große Übereinstimmung mit dem des Wirkstoffes auf. Dagegen ist bei Photoprodukt 3 (Rt 7,31 min) das kürzerwellige Absorptionsmaximum bathochrom verschoben.

1.3. Photostabilität von Budralazin

Der Wirkstoff Budralazin (Abbildung 67) wird vor allem in Asien als vasodilatierender Blutdrucksenker eingesetzt. Angaben zur Wirkstoffstabilität sind in der Literaratur nicht zu finden.

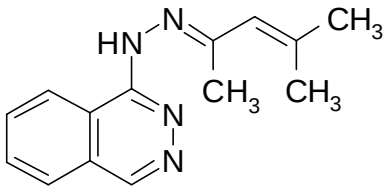
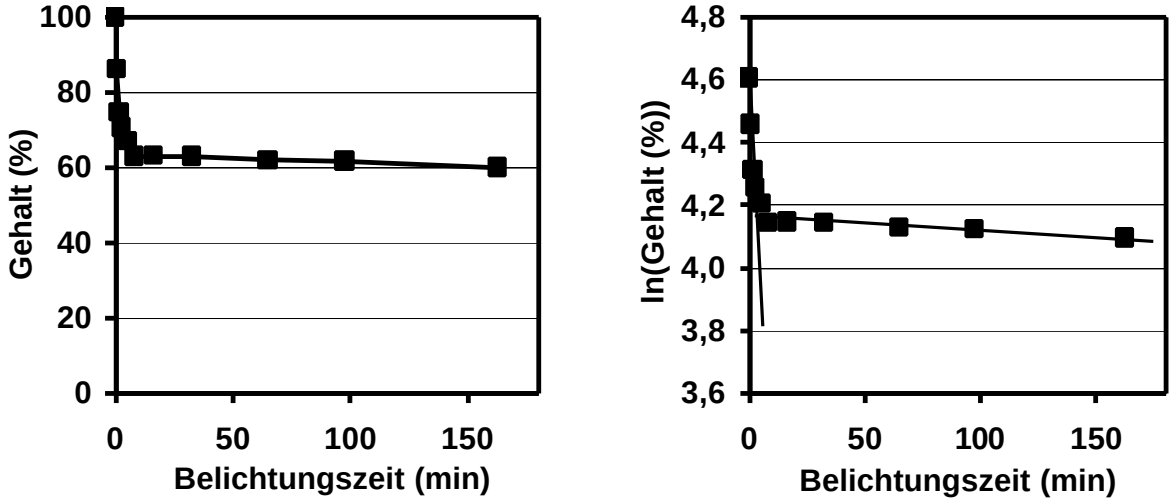


Abb.67: Strukturformel von Budralazin (M_r 240)

1.3.1. Photozersetzung von Budralazin in Lösung

Budralazin ist in Wasser sehr schwer löslich. Die Untersuchungen wurden daher in ethanolischer Lösung durchgeführt.

Bei Belichtung nimmt der Wirkstoffgehalt einer Budralazinlösung rasch innerhalb von fünf Minuten um 37 % ab (Abbildung 68 A). Eine Verlängerung der Belichtungszeit führt zu nur geringfügigen weiteren Gehaltsverlusten.



A lineare Darstellung B halblogarith. Darstellung

Abb.68: Photozersetzung einer ethanolischen Budralazinlösung bei Belichtung (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter)

Der Abbau verläuft zu Beginn nach einer Reaktionskinetik 1. Ordnung (k_{obs} = 0,1456 mg/min). Bei halblogarithmischer Darstellung sind jedoch zwei lineare Bereiche festzustellen, wobei die Photolysegeschwindigkeit im zweiten Bereich, nach zehnminütiger Belichtung, deutlich verlangsamt ist (k_{obs} = 0,005 mg/min). Die Photolyse verläuft in diesem Zeitraum um den Faktor 30 langsamer als zu Beginn der Belichtung.

1.3.2. Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung

Der mit der Kantenfiltermethode bestimmte photodestruktive Wellenlängenbereich für Budralazin wird in Abbildung 69 gezeigt.

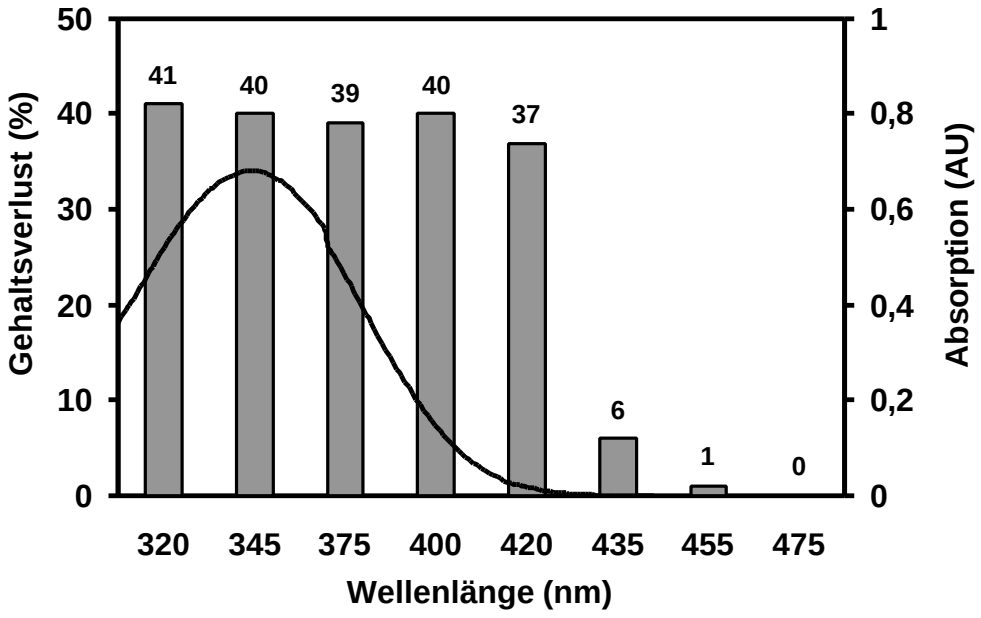


Abb.69: Wellenlängenabhängigkeit der Photostabilität von Budralazin (Ethanol, c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 Wm^2, Langkantenfilter, 30 min)

Nach Ausschluss von Licht bis 455 nm Wellenlänge ist keine Photolyse mehr festzustellen. Auffällig ist der Plateaubereich bis 420 nm, indem trotz fortschreitender Einschränkung der Wellenlänge des eingestrahlten Lichtes ein nahezu konstanter Gehaltsverlust beobachtet wird. Dieser Bereich erstreckt sich über das gesamten

Absorptionsspektrum von Budralazin. Die Plateaukante überschneidet sich dabei mit der Absorptionskante des Wirkstoffes und liegt bei etwa 420 nm.

1.3.3. Nachweis und Untersuchung von Zersetzungsprodukten

Im Chromatogramm einer belichteten Budralazinlösung ist neben dem Wirkstoffpeak nach 10,06 Minuten, nur ein Photoprodukt mit einer Retentionszeit von 4,08 Minuten nachzuweisen (Abbildung 70). Das UV-Spektrum des Abbauproduktes zeigt große Übereinstimmung mit dem des Wirkstoffes und lässt auf eine Photoreaktion ohne wesentliche Veränderung des Chromophores schließen.

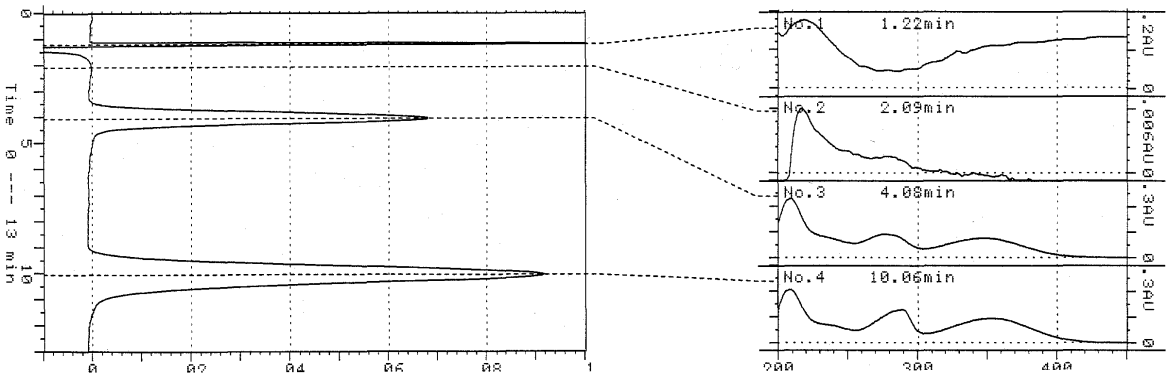


Abb.70: Nachweis der Zersetzungsprodukte von Budralazin nach Belichtung in wässriger Lösung (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, , 30 min)

1,22 ; 2,09 min: Einspritzpeak
4,08 min: Photoprodukt 1
10,06 min: Budralazin

1.3.4. Massenspektrometrische Untersuchung der Zersetzungsprodukte

Nach chromatographischer Trennung wurde eine massenspektrometrische Detektion mit EI-Ionisierung durchgeführt (Abbildung 71).

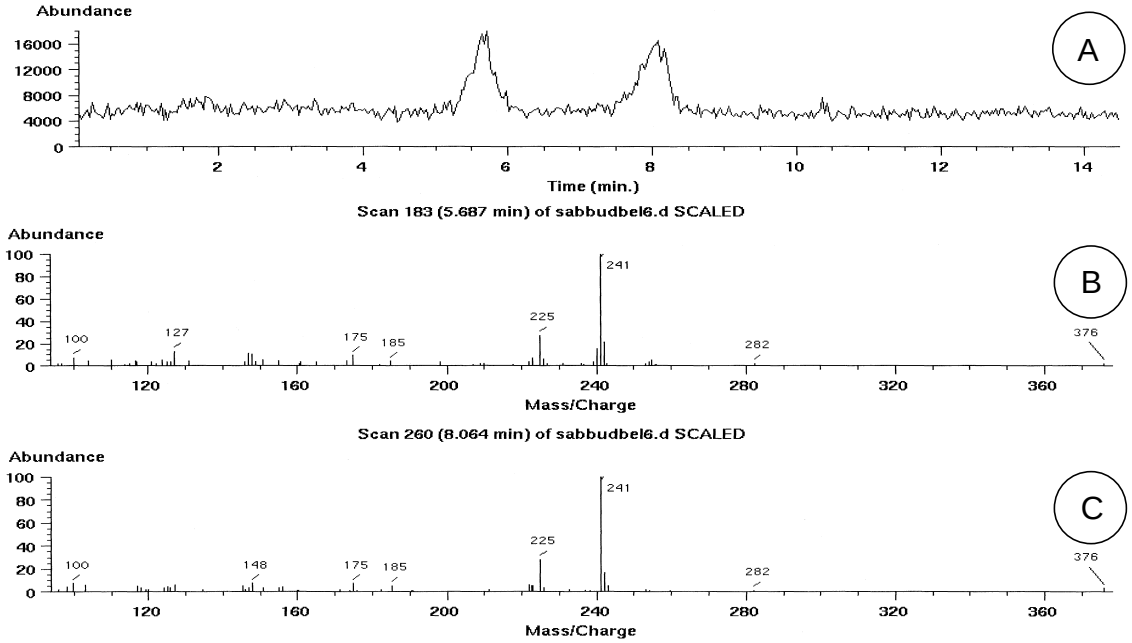


Abb.71: Massenspektrometrischer Nachweis der Zersetzungsprodukte von Budralazin nach 30 Minuten Belichtung in ethanolischer Lösung (20 mg/100 ml, Suntest CPS+, Fensterglasfilter)

(A) Totalionenchromatogramm

(B) Massenspektrum von Photoprodukt 1

(C) Massenspektrum von Budralazin

Auch im Totalionenchromatogramm (Abbildung 71 A) ist nur ein Photolyseprodukt nachweisbar, wobei dieses die gleiche Molekülmasse (m/z 241) wie der Wirkstoff aufweist. Auch das Fragmentierungsmuster der beiden Substanzen zeigt hohe Übereinstimmung (Abbildung 71 B und C).

1.4. Photostabilität von Trapidil

Der direkte Vasodilatator Trapidil (Abbildung 72) wird in Form von Kapseln und als Injektionslösung verwendet.

Die Substanz erwies sich, außer unter extrem alkalischen Bedingungen, als sehr stabil (104). Dennoch wird für die in Deutschland auf dem Markt befindliche Injektionslösung in der Fachinformation Lichtschutzlagerung gefordert.

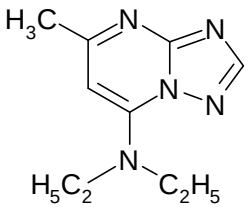


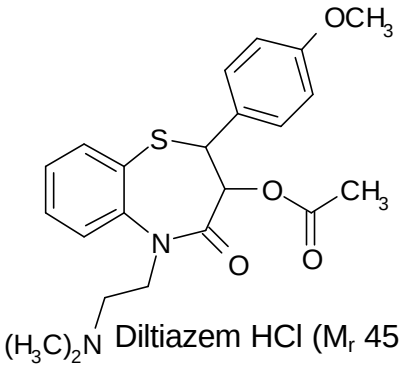
Abb.72: Strukturformel von Trapidil (M_r 205,3)

In der Literatur sind keine weiteren Angaben zum Verhalten von Trapidil unter Lichteinfluss zu finden.

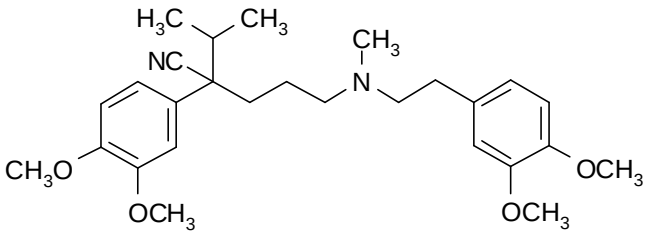
Bei den in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Stabilitätsuntersuchungen von verdünnten wässrigen Lösungen und Injektionsampullen wurden nach dreistündiger Belichtung (Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter) maximale Gehaltsverluste von lediglich 1,3 % beobachtet.
Trapidil zeichnet sich somit auch in gelöster Form durch eine verhältnismäßig hohe Photostabilität aus. Weitere Untersuchungen schienen daher nicht erforderlich.

2. Calciumantagonisten ohne Dihydropyridinstruktur

Die ausgeprägte Lichtempfindlichkeit der 4-(2`-Nitrophenyl)-dihydropyridine, z.B. Nifedipin, ist in der Literatur ausführlich beschrieben. Für die Calciumantagonisten ohne Dihydropyridinstruktur wie Verapamilhydrochlorid und Diltiazemhydrochlorid (Abbildung 73), sind dagegen nur wenige Informationen zu finden.



Diltiazem HCl (M_r 451,0)



Verapamil HCl (M_r 527,5)

Abb.73: Strukturformeln der Calciumantagonisten ohne Dihydropyridinstruktur

Diltiazemhydrochlorid erwies sich in Abhängigkeit vom pH-Wert und Zuckertyp als bedingt hydrolyseempfindlich, wobei das Deacetyldiltiazem als Haupthydrolyse-produkt identifiziert wurde (105, 106). Im Stabilitätsoptimum mit pH 5 lag $t_{90\%dunkel}$ bei 42 Tagen. Durch Sonnenlicht wurde die Abbaugeschwindigkeit erhöht. Als Feststoff war Diltiazem-hydrochlorid chemisch photostabil, nur eine leicht Gelbfärbung trat auf (106).

Der Calciumantagonist Verapamilhydrochlorid war als Feststoff sehr stabil. Dagegen wurde nach zweistündiger Belichtung einer methanolischen Lösung mit UV-Licht ein Gehaltsverlust von 52 % beobachtet (107). In einer anderen Veröffentlichung wird von einem 4 % igem Gehaltsverlust einer wässrigen Injektionslösung in 4 Wochen unter Raumlicht berichtet (108).

2.1. Photozersetzung von Diltiazem- und Verapamilhydrochlorid in Lösung

Für vergleichende Untersuchungen der Lichtempfindlichkeit der beiden Wirkstoffe wurden verdünnte Wirkstofflösungen zur Ermittlung möglicher Abbauprodukte sowie Fertigarzneimittelampullen belichtet.

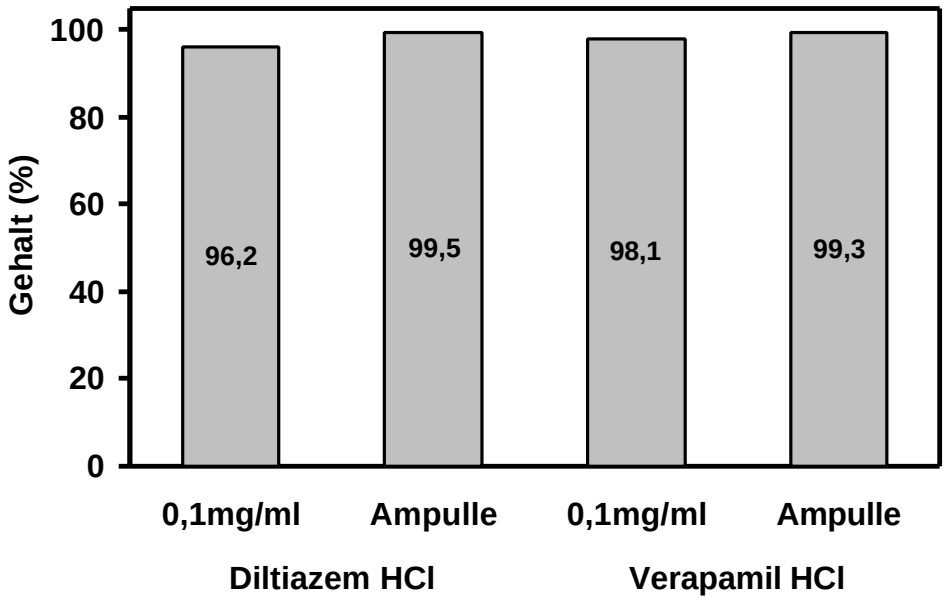


Abb.74: Vergleich der Photostabilität von Calciumantagonisten in Lösung (Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, 180min)

Beide Calciumantagonisten zeigen nur geringe Lichtempfindlichkeit. Nach der in der ICH-Richtlinie geforderten UV-Lichtdosis, sind in verdünnten Lösungen Gehaltsabnahmen von 3,8 % für Diltiazemhydrochlorid und 1,9 % für Verapamilhydrochlorid zu beobachten. In handelsüblichen Ampullen für Injektionszwecke ist kein signifikanter Gehaltsverlust nachzuweisen (Abbildung 74).

3. Photostabilität der Vasodilatatoren als Feststoffe

Die Untersuchung der Photostabilität der Wirkstoffe in fester Form wurde mittels eines dafür konstruierten Probentisches, der eine Pulverschichtdicke von 1 mm gewährleistete, durchgeführt.

Tab.8: Photostabilität der Vasodilatatoren als Feststoffe (1 mm Schichtdicke, 765 Wm^2, Fensterglasfilter, 7 Stunden)

Wirkstoff	Gehalt	Wirkstoff	Gehalt
Dipyridamol	97,4 %	Trapidil	99,9 %
Minoxidil	99,1 %	Diltiazem HCl	99,5 %
Budralazin	98,7 %	Verapamil HCl	99,6 %

Ein signifikanter Gehaltsverlust nach siebenstündiger Belichtung trat nur bei Dipyridamol mit 2,6 % auf (Tabelle 8). Die anderen Wirkstoffe sind in Form der Feststoffe als verhältnismäßig photostabil einzustufen.

4. Diskussion der Ergebnisse

Die Befunde der vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass die Photoinstabilität der Vasodilatatoren recht unterschiedlich zu bewerten ist. Übereinstimmend ist die hohe Photostabilität der Substanzen als Feststoff, wohingegen die Wirkstofflösungen sehr heterogene Photosensibilität aufweisen.

Photozersetzung in Lösung

Die größte Stabilität gegenüber Lichteinfluss besitzen Diltiazemhydrochlorid, Verapamilhydrochlorid und Trapidil, die nach dreistündiger Belichtung in Lösung noch einen Restgehalt von 96-99 % aufweisen.

Unter den gleichen Bedingungen wird Minoxidil in Abhängigkeit vom Lösungsmittel zu 5-16 % zersetzt. Eine Stabilitätszunahme im Vergleich zur rein wässrigen Lösung ist durch Zusatz von Alkoholen zu beobachten.

Als besonders instabil erwiesen sich Dipyridamol und Budralazin.

Dipyridamol zeigt eine Abbaukinetik 1. Ordnung. Es bestehen große Stabilitätsunterschiede je nach pH-Wert und verwendetem Lösungsmittel. In wässriger Lösung pH 4 zersetzt sich der Wirkstoff sechsmal schneller als in Ethanol. Eine durch Protonierung auftretende verstärkte Ladungsdepolarisation im Molekül kann als Ursache diskutiert werden. Unter Photostabilitätsgesichtspunkten liegt der optimale pH-Wert einer Dipyridamollösung im Bereich von 2,5-2,8.
Die durch Erniedrigung der Konzentration sowie pH-Verschiebung beobachtete Beschleunigung der Photolyse reicht jedoch nicht zur Erklärung der enormen (32 fach) Photosensibilitätszunahme bei Herstellung der Infusionslösung aus. Im Hinblick auf das in der Literatur beschriebene Photoprodukt (Abbildung 75) (99), ein Oxidationsprodukt, ist der Verlust einer Schutzgasatmosphere nach Öffnen und Verdünnen der Ampulle denkbar. Dieses lässt sich jedoch bei Herstellung der Infusionslösung nicht verhindern.

Der Gehalt einer Budralazinlösung nimmt unter vergleichbaren Bedingungen bereits innerhalb von fünf Minuten um 38 % ab. Längere Belichtung führt zu kaum steigenden Gehaltsverlusten. Unter Annahme der vorgeschlagenen Photoisomerisierung ist die zunächst rasche, dann fast stagnierende Gehaltsabnahme durch das Einstellen eines Gleichgewichtszustandes mit einem ungefähren Verhältnis der Isomere von 60:40 denkbar.

Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung

Die beiden gelben Wirkstoffe Dipyridamol und Budralazin zeigen Lichtempfindlichkeit bis in den sichtbaren Spektralbereich. Die Ausschlusswellenlänge von energiereicherem Licht für photostabile Lösungen liegt jeweils im Bereich von 455 nm. Unterschiedlich ist dagegen das Verhalten gegenüber Licht kürzerer Wellenlängen (300-455 nm).
Budralazin zeigt trotz der schrittweisen Einschränkung des Wellenlängenbereiches von > 300 nm auf > 420 nm einen konstanten Wirkstoffverlust von 40 %. Ein weitere Einengung des spektralen Bereiches auf Wellenlängen größer ca. 435 nm lässt die Gehaltsabnahme auf 6 % steil absinken. Dies weist auf eine besonders hohe Lichtempfindlichkeit von Budralazin gegenüber Licht mit Wellenlängen im Bereich von 420 nm hin.
In ethanolischer Lösung tritt bei Dipyridamol ebenfalls ein Stabilitätssprung im Bereich von 435 nm auf. Dieser ist in wässrig-saurer Lösung hypsochrom nach 400 nm verschoben.

Minoxidil ist nur bei Wellenlängen kürzer als 345 nm photoinstabil.

Bei keinem der Wirkstoffe kann durch Verwendung von Packmitteln aus Weissglas oder transparenten Kunststoffen, die eine Transmissionskante von 300-310 nm besitzen, Lichtschutz gewährleistet werden. Dies ist besonders für flüssige Darreichungsformen wie parenterale Lösungen von Bedeutung.

Nachweis und Untersuchung der Zersetzungsprodukte

Dipyridamol

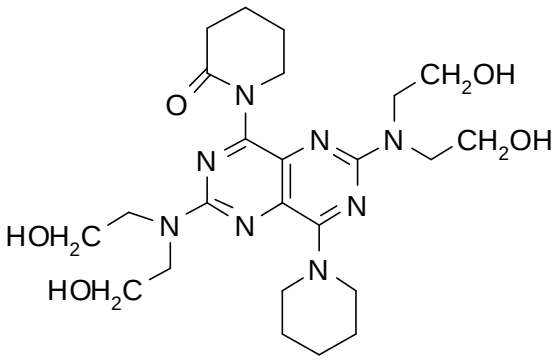
Die Photolyse von Dipyridamol wird durch das eingesetzte Lösungsmittel beeinflusst.
Neben der variierenden Reaktionsgeschwindigkeit zeigen sich Unterschiede in Anzahl und Quantität der Abbauprodukte. Die Photolyseprodukte E1/W2, E2/W5 und E3/W6 besitzen vergleichbare Retentionszeiten. Die hinzukommende Ähnlichkeit der UV-Spektren der Peakpaare legt die Vermutung nahe, dass trotz unterschiedlicher

Abbaukinetik, in den Lösungsmitteln teilweise übereinstimmende Photolyseprozesse mit gleichen Endprodukten ablaufen.

Für das Hauptzersetzungsprodukt E1 konnte diese Vermutung durch massenspektrometrische Untersuchung erhärtet werden. Es zeigt mit 269 m/z die gleiche Masse/Ladung wie das Abbauprodukt W2 der wässrigen Lösung

Auffällig ist, dass alle weiteren Photolyseprodukte eine höhere Masse/Ladung als das Wirkstoffmolekül besitzen. Es sind zwei Massenreihen ($M+H^+$) festzustellen. Reihe 1 errechnet sich aus Wirkstoffmasse (m/z 505,8) + ein Vielfaches von 16 (m/z 505,8, m/z 553,8, m/z 601,8), Reihe 2 aus Wirkstoffmasse + 14 + ein Vielfaches von 16 (m/z 505,8, m/z 519,8, m/z 551,8, m/z 567,8, m/z 583,8).

In der Literatur wird als Hauptabbauprodukt nach UV-Belichtung in methanolischer Lösung ein 2-Piperidinonderivat (99) (Abbildung 75) beschrieben. Diese Molekülstruktur hat eine Masse von 519,8 $m+H^+$ und stimmt daher nicht mit der in eigenen Untersuchungen ermittelten Molekülmasse von m/z 269 für das Hauptzersetzungsprodukt in ethanolischer Lösung überein. Jedoch konnte in wässriger Lösung ein Abbauprodukt mit dieser Molekülmasse nachgewiesen werden.



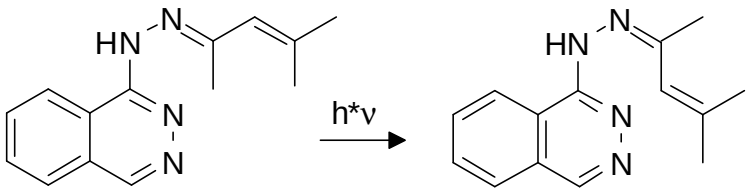
M_r 518,9

Abb.75: Diskutiertes Photolyseprodukte von Dipyridamol in methanolischer Lösung

Aufgrund der zunehmenden Massen der Abbauprodukte und dem Hinweis in der Literatur auf eine oxidative Photoreaktion, liegt die Vermutung nahe, dass auch die anderen Photolyseprodukte Oxidationsprodukte darstellen. Hierfür spricht auch eine Massenzunahme um ein Vielfaches von 16, die durch Oxidation der Stickstoffe unter N-Oxidbildung denkbar ist. Der Massenzunahme von 14 kann die Oxidation eines Kohlenstoffes, wie in der Literatur diskutiert, zugrunde liegen.

Budralazin

Nach Belichtung einer ethanolischen Budralazinlösung tritt nur ein Photolyseprodukt auf. Die nach chromatographischer Trennung mittels Photodiodenarraydetektion aufgenommenen UV-Spektren von Wirkstoff und Photoprodukt zeigen große Übereinstimmung. Die anschließende massenspektrometrische Untersuchung ergab gleiche Molekülmassen beider Substanzen mit identischen Massenspektren.
Da sich das Massen- und UV-Spektrum des Abbauproduktes nicht, beziehungsweise nur geringfügig, von denen des Wirkstoffes unterscheidet, die Retentionszeit aber deutlich differiert, liegt als mögliche Photoreaktion eine Isomerisierung nahe (Abbildung 76).



trans-Isomer cis-Isomer

Abb.76: Angenommene Photoreaktion für Budralazin

Minoxidil

Für Minoxidil konnten drei Photolyseprodukte detektiert werden. Ihre UV-Spektren unterscheiden sich nur geringfügig vom Absorptionsverhalten des Wirkstoffes. Dies lässt für zwei der Abbauprodukte auf eine Photoreaktion ohne Beeinflussung des chromophoren Systems schließen. Bei Zusatz von Alkoholen oder Propylenglykol sind keine Veränderungen im Zersetzungspeakmuster zu beobachten.

<u>Beurteilung der Lichtempfindlichkeit</u>

Es konnte gezeigt werden, dass Licht vor allem bei flüssigen Darreichungsformen der Vasodilatatoren eine qualitätsmindernde Einflussgröße darstellt.

Für die Injektionslösungen der Wirkstoffe in Weissglasampullen ergab sich eine geringe Lichtempfindlichkeit. Bei Trapidil, Verapamil- und Diltiazemhydrochlorid lag der Gehaltsverlust um 1 %, so dass sie als praktisch photostabil angesehen werden können. Die Lichtschutzforderung der Arzneibücher (Ph. Eur. 99, USP XXV) für Verapamil- und Diltiazemhydrochlorid, beziehungsweise der Gebrauchsinformation von Trapidil-Injektionslösungen, ist daher eher mit Einschränkungen zu betrachten.

Dipyridamol-Injektionsampullen zeigen mäßige Gehaltsverluste nach Belichtung. Dagegen ist die Infusionslösung als sehr photolabil einzustufen. Eine Lichtschutzverpackung während der bis zu 24 Stunden dauernden Infusion ist zu bedenken. Diese sollte für kurze Wellenlängen bis 435 nm undurchlässig sein.

Für minoxidilhaltige Fertigarzneimittellösungen in Braunglasflaschen oder weissopaken Kunststofflaschen, sind bei Lagerung keine Photostabilitätsprobleme zu erwarten. Im Hinblick auf die topische Anwendung und der dabei auftretenden Lichtdermatosen (101) ist eine Photostabilisierung der Lösung wünschenswert. In der Literatur wird ein Zusatz von Natriumthiosulfat oder Na-EDTA als stabilisierend beschrieben (53). Geeigneter erscheinen Zusätze von UV-Filtern, da diese zusätzlich einen Lichtschutz der Haut bewirken.

Aufgrund der geringen Lichtempfindlichkeit der Feststoffe, sind für feste Darreichungsformen keine Stabilitätsprobleme zu befürchten. Dagegen sollte bei Lagerung von Dipyridamol und Budralazin als Reinsubstanz auf geeigneten Lichtschutz geachtet werden, da selbst geringe Verunreinigungen durch Photolyseprodukte zur Qualitätsminderung beitragen.

Die zum Teil erhebliche Diskrepanz zwischen Stabilitätsangaben in der Literatur und den eigenen Untersuchungen macht erneut die Abhängigkeit der Ergebnisse von den Versuchsbedingungen deutlich. Wie schon gezeigt wurde, haben Lösungsmittel, pH-Wert und Lichtquelle einen entscheidenden Einfluss auf das Resultat der Untersuchung, so dass realitätsnahe Bedingungen, wie in Handelspräparaten verwendete Lösungsmittel und Lichtquellen gemäß ICH-Richtlinie mit Wellenlängenausschluss unterhalb von 290 nm, berücksichtigt werden sollten.

X. Untersuchungen zur Photostabilität von Antiarrhythmika

1. Einführung

Antiarrhythmika sind Substanzen, die zur Behandlung von bradykarden und tachykarden Rhythmusstörungen verwendet werden. Die bei Extrasystolen und Tachyarrhythmien eingesetzten Arzneistoffe werden nach ihren elektrophysiologischen Wirkungen in vier Klassen eingeteilt: membranstabilisierende Substanzen (Klasse I, z.B. Chinidin, Mexiletin), Betarezeptorenblocker (Klasse II, z.B. Sotalol, Arotinolol), repolarisationshemmende Substanzen (Klasse III, z.B. Amiodaron) und Caliumantagonisten (Klasse IV, z.B. Diltiazem, Verapamil) (94).

In der Literatur sind vermehrt Hinweise auf Photoreaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung der Antiarrhythmika Amiodaron und Chinidin zu finden (1, 109-111). Während Amiodaron neben Blau-Grau-Pigmentierung vor allem phototoxische Hautreaktionen hervorrufen soll (1), wurden bei Chinidin meist photoallergische Nebenwirkungen beobachtet (109, 111).

Die Feststoffstabilität von Amiodaronhydrochlorid wird in geschlossenen Behältern unter Lichtschutz über drei Jahre als gut beschrieben. In verdünnten wässrigen Lösungen wurde Hydrolyse beobachtet (14 % in 4 h), dagegen zeigten sich ethanolische Lösungen über längere Zeit stabil (112). Unter Lichteinfluss wurde in Lösung andererseits photolytische Zersetzung nachgewiesen (113-115).
Für Chinidinhydrogensulfat als Feststoff werden Verfärbungen an Licht und Luft beschrieben (116).

Trotz der Lichtschutzforderungen in den Arzneibüchern für Amiodaronhydrochlorid (Ph. Eur. 99), Arotinololhydrochlorid (JP XIII) und Chinidinhydrogensulfat (Ph. Eur. 99, USP XXV) und ihrer photosensibilisierenden Eigenschaften, ist das Verhalten der Wirkstoffe unter Lichteinfluss bisher nicht ausreichend charakterisiert. Für Mexiletinhydrochlorid sind darüber hinaus unterschiedliche Angaben zu finden. Im

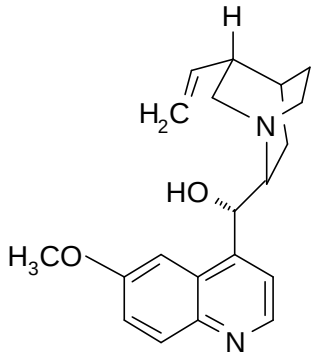
europäischen und amerikanischen Arzneibuch wird kein Lichtschutz gefordert, wohl aber in der japanischen Pharmacopoe.

In den vorliegenden Untersuchungen sollten daher vergleichend kinetische und spektrale Aspekte der Photolysen beleuchtet werden. Feste und flüssige Handelspräparate wurden einbezogen, um Lichtschutzbedürftigkeit bei Anwendung und Lagerung von Fertigarzneimitteln zu überprüfen.

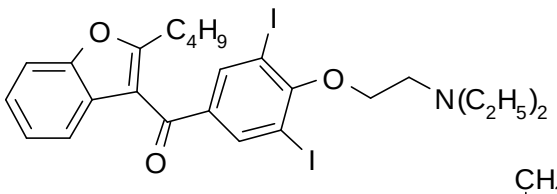
Für den Nachweis von auftretenden Photozersetzungsprodukten und als Grundlage der Photostabilitätsprüfungen war die Entwicklung von wirkstoffspezifischen HPLC-Methoden erforderlich.

2. Untersuchungen der Wirkstoffe

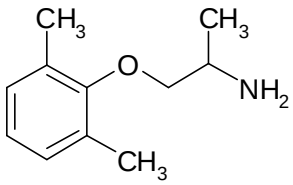
Aufgrund der unterschiedlichen Wirkprinzipien der Substanzen, ist die strukturelle Vielfältigkeit der Moleküle nicht überraschend (Abbildung 77).



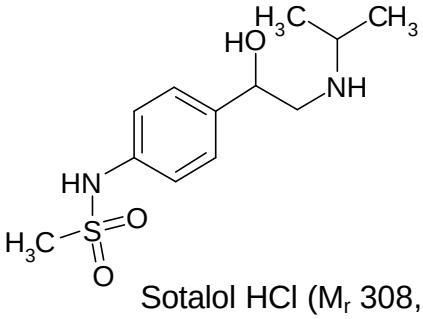
Chinidin H_2SO_4 (M_r 422,5)



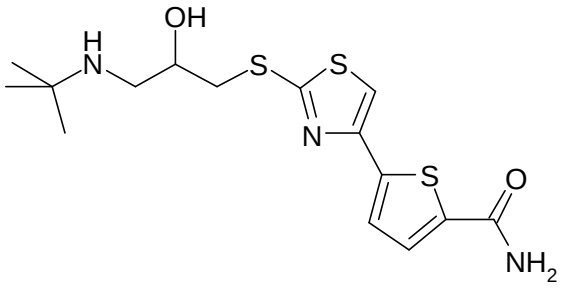
Amiodaron HCl (M_r 681,8)



Mexiletin HCl (M_r 215,7)



Sotalol HCl (M_r 308,8)



Arotinolol HCl (M_r 404,6)

Abb.77: Strukturformeln der untersuchten Antiarrhythmika

Übereinstimmend ist der basische Charakter der Wirkstoffe. Es handelt sich um primäre, sekundäre und tertiäre Amine, die in Form ihrer meist wasserlöslichen Salze eingesetzt werden.

2.1. Photozersetzung der Antiarrhythmika in Lösung

Zur vergleichenden Untersuchung der Lichtempfindlichkeit der Antiarrhythmika in flüssigen Zubereitungen wurden Lösungen der Wirkstoffe (c = 10 mg/ml, Wasser oder Ethanol) im Suntest CPS+ mit Fensterglasfilter belichtet.
Wie aus Abbildung 78 hervorgeht, sind alle untersuchten Antiarrhythmika photoinstabil, sie unterscheiden sich jedoch deutlich in ihren Photolysegeschwindigkeiten.

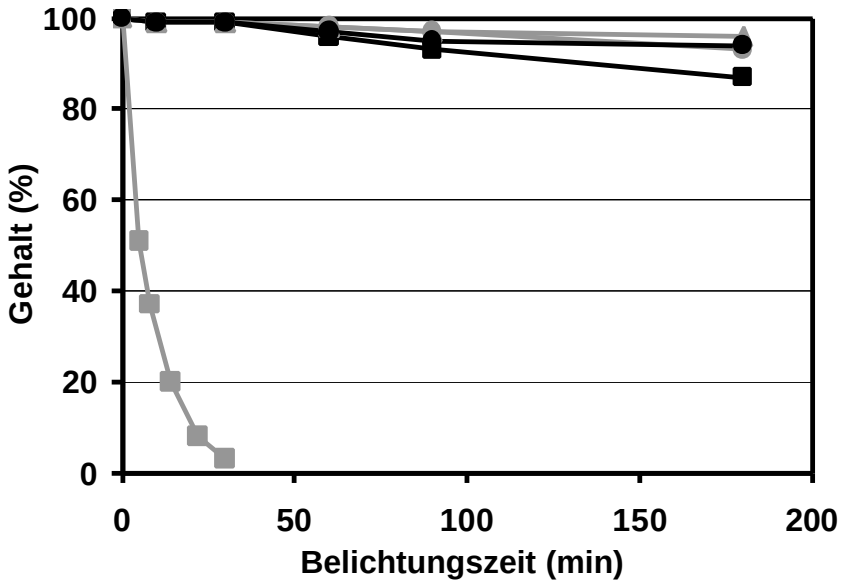


Abb.78: Vergleich der Photostabilität von Antiarrhythmika in Lösung (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter)

Amiodaron HCl — Arotinolol HCl — Soltalol HCl
Chinidin H_2SO_4 — Mexiletin HCl

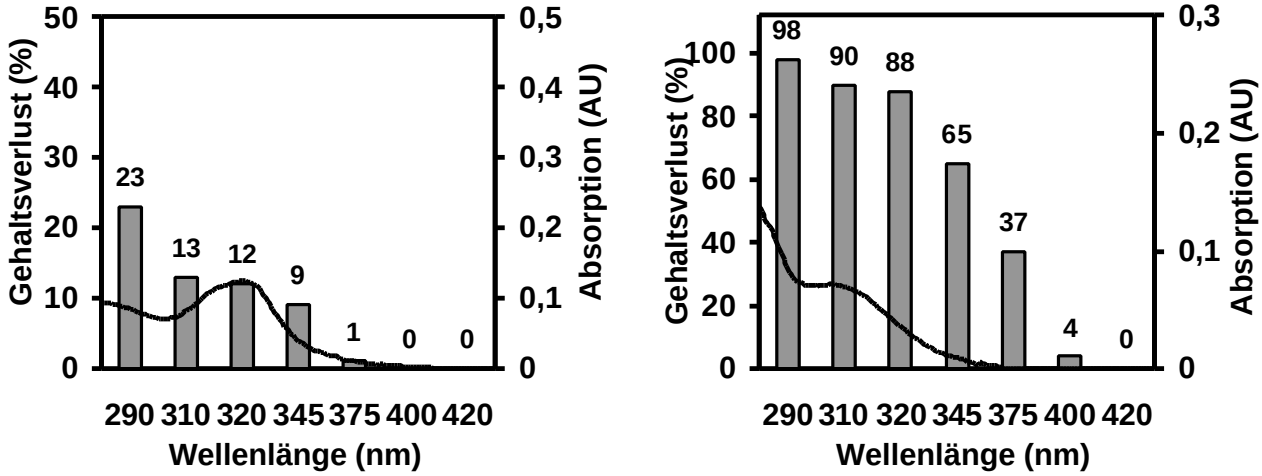
Die Betablocker Arotinololhydrochlorid und Soltalolhydrochlorid sowie das Klasse IB Antiarrhythmikum Mexiletinhydrochlorid zeigen mit einem Gehaltsverlust von 5-7 % nach 180 Minuten Belichtung vergleichbare Lichtempfindlichkeit. Sie ist deutlich geringer als bei den anderen untersuchten Antiarrhythmika.

Chinidinhydrogensulfat wird unter den gleichen Bedingungen zu 13 % zersetzt. Die Photolyse verläuft nach einer Reaktionskinetik erster Ordnung mit einer Geschwindigkeitskonstanten von k_{obs} = 0,00079 mg/min.

Die mit Abstand schnellste Photozersetzung zeigt Amiodaronhydrochlorid. Nach fünf Minuten liegt der Gehaltsverlust bereits bei 50 %, nach 30 Minuten ist die Substanz vollständig abgebaut. Es tritt eine gelbbraune Verfärbung der Lösung nach Belichten auf. Die berechnete Abbaugeschwindigkeit (k_{obs} = 0,1166 mg/min) liegt um den Faktor 140 höher als bei Chinidinhydrogensulfat.

2.2. Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung

Mit Hilfe der Kantenfiltermethode wurden die destruktiven spektralen Bereiche für Chinidinhydrogensulfat und Amiodaronhydrochlorid untersucht. Wegen der relativ geringen Lichtempfindlichkeit erschien das Einbeziehen der anderen Wirkstoffe als nicht sinnvoll.



A Chinidin H_2SO_4 (Wasser, 180 min) B Amiodaron HCl (Ethanol, 20 min)

Abb.80: Wellenlängenabhängigkeit der Photostabilität (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Langkantenfilter)

In Abbildung 80 sind die Gehaltsverluste nach Belichtung in Abhängigkeit von den eingesetzten Kantenfiltern dargestellt. Beide Wirkstoffe zeigen die höchste Licht-

empfindlichkeit im UV-B-Bereich bis 300 nm. Für photostabile Lösungen liegt die Wellenlängenausschlusskante für Chinidinhydrogensulfat bei 360 nm, für Amiodaronhydrochlorid bei 385 nm (entspricht den jeweiligen Nulltransmissionswellenlängen (T < 0,5 %) der Filter).

2.3. Untersuchung der Photostabilität der Antiarrhythmika als Feststoff

Zur Untersuchung der Photostabilität der Wirkstoffe in fester Form wurden diese in einer Schichtdicke von 1 mm auf dem dafür konstruierten Probentisch über einen Zeitraum von sieben Stunden bei 765 W/m^2 belichtet.

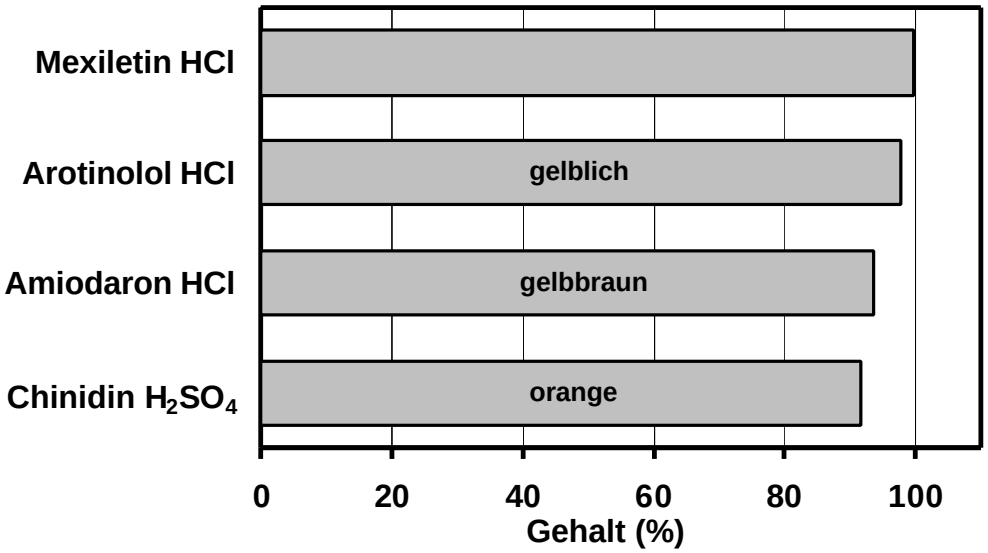


Abb.81: Vergleich der Feststoffphotostabilität und organoleptischen Veränderung von Antiarrhythmika (1 mm Schichtdicke, Suntest CPS+, 765 W/m^2, 7 h)

Die auftretenden Gehaltsverluste sind aus Abbildung 81 ersichtlich. Mexiletinhydrochlorid zeigt eine Gehaltsabnahme unter 1 % ohne Auftreten von organoleptischen Veränderungen. Deutliche Verfärbungen werden dagegen bei der Belichtung von Chinidinhydrogensulfat, weiss nach orange, Amiodaronhydrochlorid, weiss nach gelbbraun und Arotinololhydrochlorid, weiss nach gelb, beobachtet. Die Gehaltsverluste liegen nach siebenstündiger Belichtung bei 9,3 % für Chinidinhydrogensulfat, 7,1 % für Amiodaronhydrochlorid, beziehungsweise 2,1 % für Arotinololhydrochlorid.

2.4. Photostabilität von Handelspräparaten

Die Untersuchung der Handelspräparate wurde aufgrund der geringen Lichtempfindlichkeit der anderen Antiarrhythmika auf die Wirkstoffe Amiodaronhydrochlorid und Chinidinhydrogensulfat beschränkt.

Amiodaronhydrochlorid

Das Klasse III Antiarrhythmikum ist in Form von Tabletten und als Injektionslösung im Handel. In den Gebrauchsinformationen wird Lichtschutzlagerung für Tabletten und parenterale Lösungen gefordert.
Die Injektionslösung enthält neben dem Wirkstoff (c = 150 mg/3 ml) und Wasser für Injektionszwecke, Polysorbat 80 und Benzylalkohol. Zur Infusionsherstellung soll mit Glucoselösung 5 % verdünnt werden (c = 300 mg/250 ml).
Aufgrund der beobachteten Feststoffinstabilität wurden neben Injektions- und Infusionslösungen auch Tabletten in die Untersuchung einbezogen. Die Belichtung erfolgte mit und ohne Blister, um Einflüsse der Verpackung zu berücksichtigen.

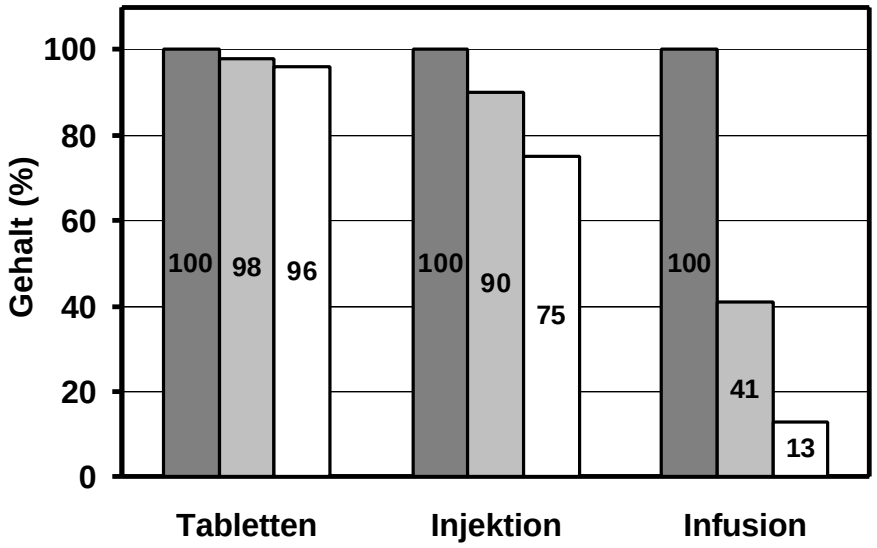


Abb.82: Vergleich der Photostabilität von Amiodaron-HCl-Tabletten, Injektions- und Infusionslösungen (Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter)

■ Dunkelkontrolle ■ 180 Minuten

□ 420 Minuten

Wie aus Abbildung 82 ersichtlich, sind sowohl flüssige als auch feste Amiodaronhydrochlorid enthaltende Darreichungsformen lichtempfindlich. Bei Tabletten sind nach drei Stunden 2 % und nach sieben Stunden 4 % des Wirkstoffgehaltes abgebaut. Der Blister hat dabei keinen Einfluss auf das Ergebnis. Die schon beim Feststoff beobachtete gelbbraune Verfärbung tritt an der Tablettenoberfläche ebenfalls auf.
Deutlich instabiler sind die flüssigen Präparate. Nach drei Stunden zeigen Weissglasampullen Gehaltsverluste von 10 %, nach 7 Stunden bereits von 25 %.
Die höchste Lichtempfindlichkeit wird für die durch Verdünnen hergestellten Infusionslösungen beobachtet. Unter den gleichen Bedingungen zersetzt sich der Wirkstoff bereits zu 59 beziehungsweise 87 %.

Chinidinhydrogensulfat

Der Wirkstoff Chinidinhydrogensulfat ist in Deutschland nur noch in Form von Tabletten auf dem Markt. Es handelt sich um überzogene Tabletten, deren Filme Pigmente oder Farbstoffe enthalten. Für die vorliegenden Untersuchungen wurden Filmtabletten mit titandioxidhaltigem Überzug verwendet.
Nach Belichtung tritt kein Gehaltsverlust außerhalb des Messfehlers auf. Jedoch ist nach Entfernen des Überzugsfilmes eine gelborange Verfärbung der Tablettenoberfläche erkennbar.

2.5. Nachweis von Zersetzungsprodukten

Amiodaronhydrochlorid

Der Nachweis von Zersetzungsprodukten erfolgte nach chromatographischer Trennung mittels Photodiodenarraydetektion. Für die Untersuchung wurden vergleichend ethanolische Lösungen sowie wässrige Infusionslösungen verwendet.

Abbildung 83 zeigt die HPLC-Chromatogramme in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Den Abbauprodukten sind die jeweiligen UV-Spektren zugeordnet.

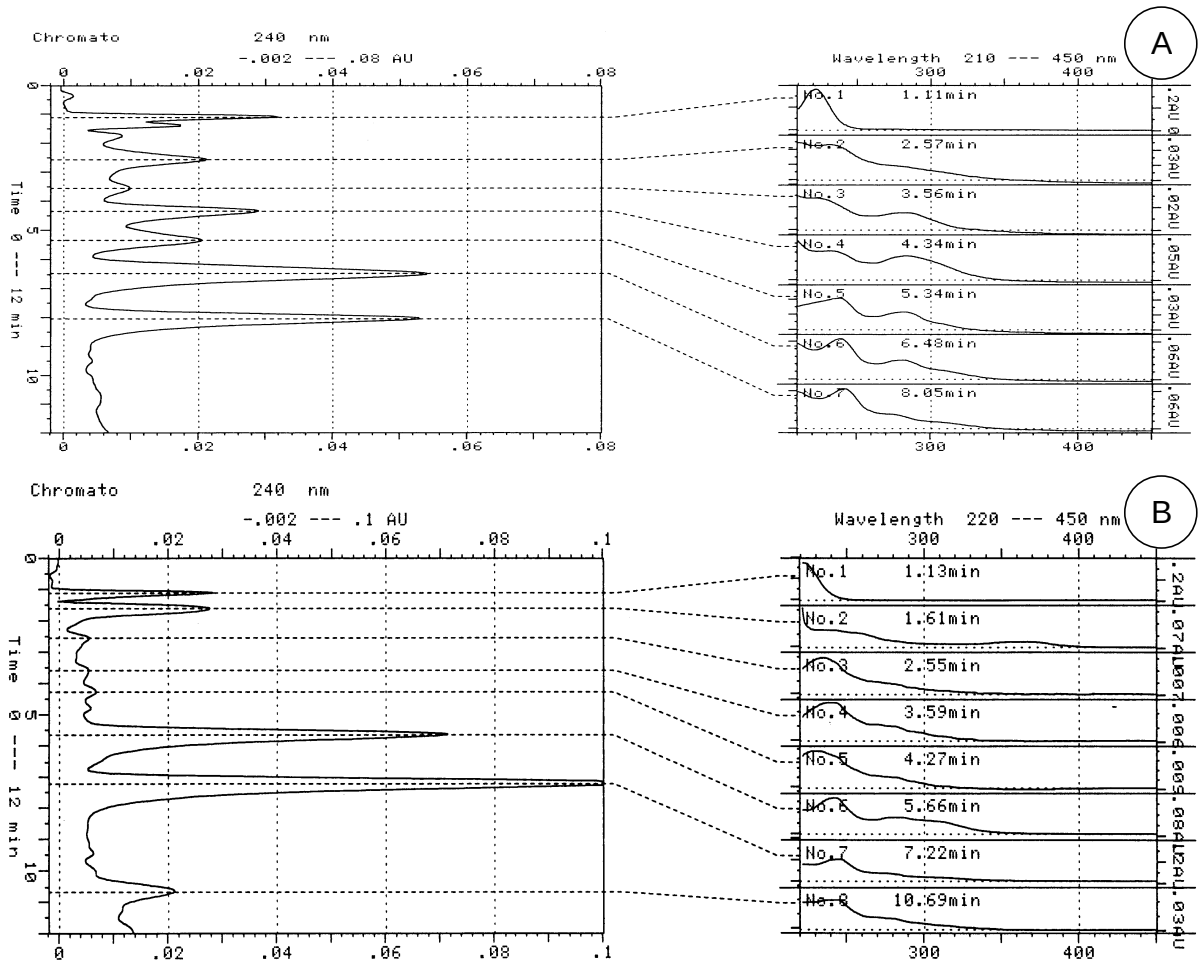


Abb.83: Nachweis der Zersetzungsprodukte von Amiodaronhydrochlorid in belichteten Lösungen (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, 20 min)

(A) ethanolische Lösung		(B) wässrige Lösung	
1,11 min:	Einspritzpeak	1,13 min:	Einspritzpeak
1,4;1,7 min:	Photoprod. E1/2 (o. Sp.)	1,61 min:	Photoprodukt W1
2,57 min:	Photoprodukt E3	2,55 min:	Photoprodukt W2
3,56 min:	Photoprodukt E4	3,59 min:	Photoprodukt W3
4,34 min:	Photoprodukt E5	4,27 min	Photoprodukt W4
5,34 min:	Photoprodukt E6	4,75 min:	Photoprod. W5 (o. Sp.)
6,48 min:	Photoprodukt E7	5,66 min:	Photoprodukt W6
8,05 min:	Amiodaron	7,22 min:	Amiodaron
		10,69 min:	Photoprodukt W7

Es sind deutliche Unterschiede in den Peakmustern festzustellen. In ethanolischer Lösung werden nach 20 minütiger Belichtung sieben Hauptabbauprodukte mit Retentionszeiten bis sechs Minuten detektiert (Abbildung 83 A).

Im wässrigen Medium (Abbildung 83 B) sind ebenfalls sieben Photoprodukte nachzuweisen, wobei die relative Intensität von Photoprodukt W2-W5 im Retentionsbereich von 2-5 Minuten im Vergleich zur ethanolischen Lösung sehr gering ist. Photolyseprodukt W7 wird nach dem Wirkstoff eluiert und tritt nur in wässriger Lösung auf.

Die Photoprodukte vergleichbarer Retentionszeiten weisen ein ähnliches Absorptionsverhalten auf. Hierbei ist die Verschiebung der Elutionszeiten in den Chromatogrammen zu berücksichtigen. Vom Wirkstoffspektrum unterscheiden sie sich zum Teil durch kürzerwellige Absorptionskanten beziehungsweise andere Intensitätsverteilungen in den Maxima. Ein Ausnahme stellt Abbauprodukt W1 dar, das ein zusätzliches langwelliges Maximum bei 370 nm aufweist.

Chinidinhydrogensulfat

Nach Belichtung einer wässrigen Chinidinhydrogensulfatlösung können mit Photodiodenarraydetektion zwei Photozersetzungsprodukte nachgewiesen werden.

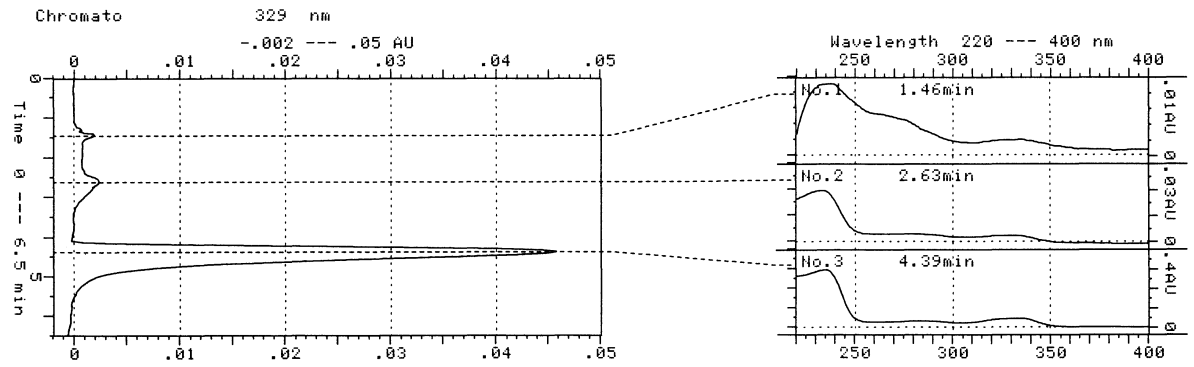


Abb.84: Nachweis der Zersetzungsprodukte von Chinidinhydrogensulfat nach Belichtung in wässriger Lösung (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, Fensterglasfilter, 765 W/m^2, 180 min)

1,30 min: Einspritzpeak

1,46 min: Photoprodukt 1

2,63 min: Photoprodukt 2

4,39 min: Chinidin

Die Maxima der UV-Spektren von Photoprodukt 2 und Chinidin stimmen weitgehend überein (Abbildung 84). Dagegen zeigt Photoprodukt 1 eine Schulter höherer Intensität bei 275 nm.

Arotinololhydrochlorid

Für Arotinololhydrochlorid können nach Belichtung zwei Photolyseprodukte im HPLC-Chromatogramm detektiert werden (Abbildung 85). Beide zeigen deutlich kürzere Retentionszeiten ($Rt_{Photoprodukt\ 1}$ = 1,51 min, $Rt_{Photoprodukt\ 2}$ = 2,67 min) als der Wirkstoff (Rt = 8,54 min).

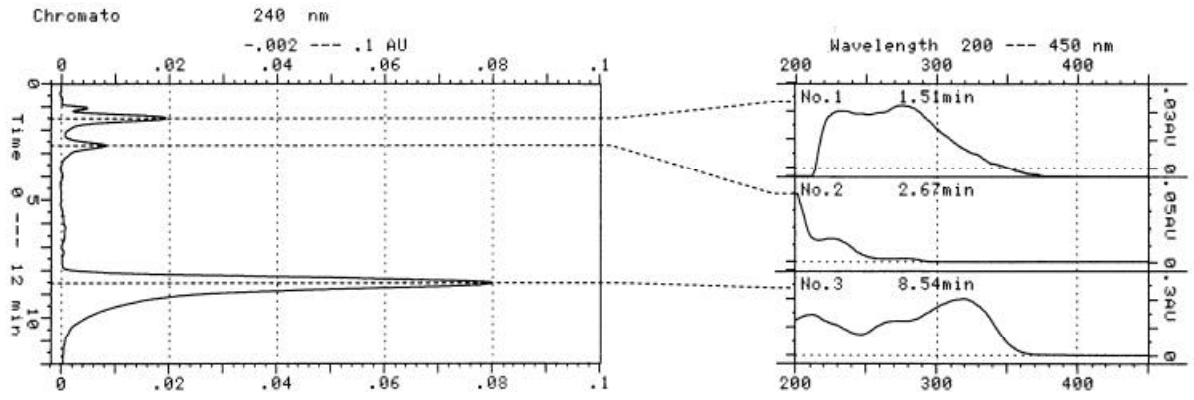


Abb.85: Nachweis der Zersetzungsprodukte von Arotinololhydrochlorid nach Belichtung in ethanolischer Lösung (c = 0,1 mg/ml, Suntest CPS+, 765 W/m^2, Fensterglasfilter, 180 min)

1,11 min: Einspritzpeak
1,51 min: Photoprodukt 1
2,67 min: Photoprodukt 2
8,54 min: Arotinolol

Große Unterschiede bestehen im Absorptionsverhalten der Abbauprodukte. Es sind keinerlei Übereinstimmungen in den UV-Spektren der Photolyseprodukte und des Wirkstoffes zu erkennen. Die Maxima sind deutlich hypsochrom verschoben.

3. Diskussion der Ergebnisse

Photozersetzung der Antiarrhythmika in Lösung und als Feststoff

Für alle untersuchten Antiarrhythmika ergaben sich in Lösung Gehaltsverluste durch Lichteinfluss. Die mit Abstand schnellste Photolysegeschwindigkeit wurde für Amiodaronhydrochlorid beobachtet. Sie lag mit k_{obs} = 0,1166 mg/min um den Faktor 140 höher als bei Chinidinhydrogensulfat (k_{obs} = 0,00079 mg/min). Wird zum Vergleich ein Restgehalt von 90 % ($t_{90\%}$) zu Grunde gelegt, so ergibt sich für Amiodaronhydrochlorid eine Belichtungszeit von 30 Sekunden, für Chinidinhydrogensulfat von 140 Minuten und für Arotinololhydrochlorid, Mexiletinhydrochlorid und Soltalolhydrochlorid von mehr als 300 Minuten. Dieser Stabilitätsunterschied spiegelt die in der Literatur beschriebene hohe Lichtempfindlichkeit von aromatischen Halogenverbindungen wider (6, 7).

Wie zu erwarten, ist die Photostabilität der Feststoffe deutlich höher. Nach siebenstündiger Belichtung liegt der maximale Gehaltsverlust bei 9,3 %. Auffällig sind auftretende Verfärbungen bei Chinidinhydrogensulfat, Arotinololhydrochlorid und Amiodaronhydrochlorid, die ebenfalls eine Qualitätsminderung darstellen. Im Zuge der HPLC-Diodenarrayuntersuchungen der belichteten Feststoffproben wurden keine zusätzlichen Abbauprodukte im Vergleich zu belichteten Lösungen detektiert, so dass als Ursache für die Verfärbungen bei Chinidinhydrogensulfat und Arotinololhydrochlorid physikalische Veränderungen naheliegen. Bei Amiodaronhydrochlorid, kann das bei Belichtung entstehende Jod für die auftretende gelbbraun Verfärbung des Feststoffes verantwortlich sein.

Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung

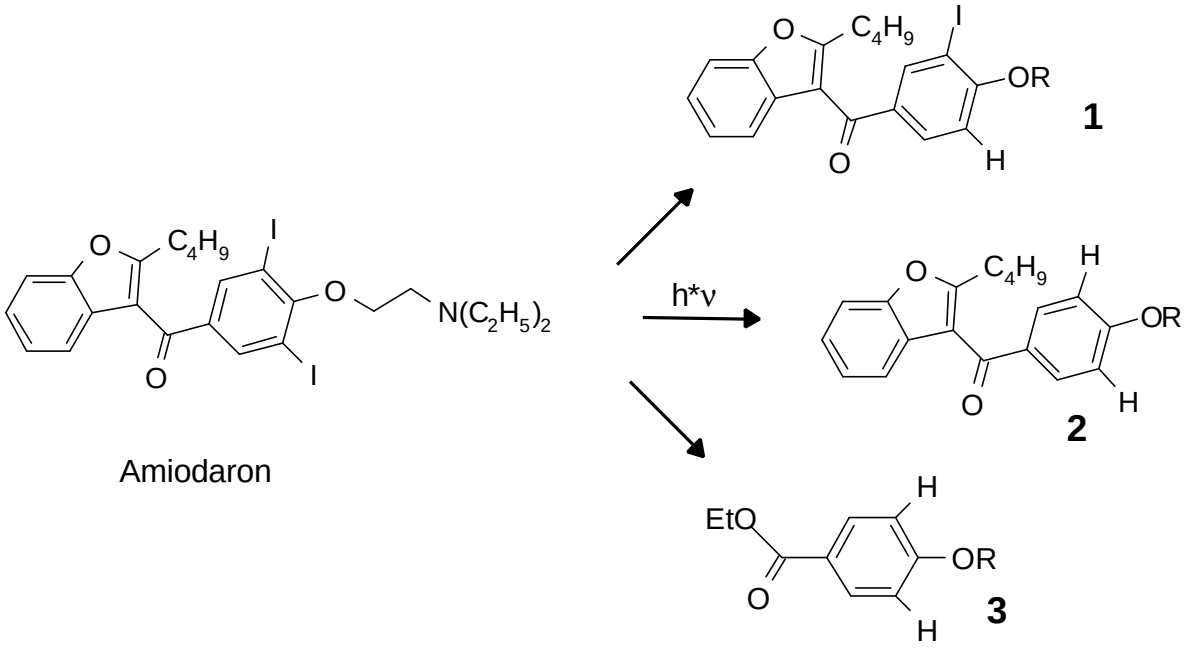
Chinidinhydrogensulfat und Amiodaronhydrochlorid zeigen beide hohe Photolyseempfindlichkeit gegenüber Wellenlängen des UV-B-Bereiches des Lichtes. Fensterglas ($T_{0\%}$ λ = 310 nm) führt zwar im Vergleich zu Außenlichtbedingungen zu einer Abnahme der Photolysegeschwindigkeiten, bietet jedoch keinen zufriedenstellenden Schutz. Eine ausreichende Photoprotektion kann durch Ausschluss von Wellen-

längen kleiner 360 nm für Chinidinhydrogensulfat und 385 nm für Amiodaronhydrochlorid erreicht werden. Gefäße aus Braunglas sind daher zur Lagerung geeignet.

Nachweis von Zersetzungsprodukten

Amiodaronhydrochlorid

Für die Photolyse von Amiodaron in ethanolischer Lösung wurden bisher 3 Abbauprodukte identifiziert (Abbildung 86). Es handelt sich dabei um das Mono- 1 und Didehalogenierungsprodukt 2, sowie das durch Molekülspaltung entstehende Ethyl-p-N-(diethylaminoethoxy)benzoat 3.



Amiodaron

Abb.86: Strukturformeln von Amiodaron und identifizierten Photoprodukten (115)

Untermauert werden diese Befunde der aromatischen Deiodierung bei Belichtung, durch die in eigenen Untersuchungen ebenfalls beobachtete Gelbbraunfärbung der Lösungen, hervorgerufen durch Iodmoleküle, die sich aus radikalisch abgespaltenen Iodatomen zusammenlagern (114).
Dies trat in wässrigen wie ethanolischen Lösungen auf, so dass in beiden Medien zum Teil ähnliche Abbauwege angenommen werden können.

Die hypsochrome Verschiebung der Absorptionskanten bei sonst geringen Veränderungen im UV-Spektrum der Photolyseprodukte unterstützt ebenfalls diese Annahme.

Chinidinhydrogensulfat und Arotinololhydrochlorid

Die Photoprodukte von Chinidinhydrogensulfat und Arotinololhydrochlorid besitzen kürzere Retentionszeiten als die Wirkstoff, so dass hydrophilere Strukturen wahrscheinlich sind.
Aufgrund der starken Veränderungen in den UV-Spektren der Arotinololphotolyse-produkte im Vergleich zum Wirkstoff, kann eine Photoreaktion unter Beeinflussung des Chromophors mit Einschränkung der Konjugation angenommen werden.
Dagegen weisen der Wirkstoff Chinidinhydrogensulfat und das bei Belichtung entstehende Photoprodukt 2 nahezu identische Absorptionsspektren auf. Eine in der Literatur diskutierte, durch Licht induzierte, intramolekulare Umlagerung ist denkbar (117).

Beurteilung der Lichtempfindlichkeit der Wirkstoffe und Handelspräparate

Für Arotinololhydrochlorid, Mexiletinhydrochlorid und Soltalolhydrochlorid sind aufgrund der geringen Lichtempfindlichkeit in verdünnten Lösungen keine Photoin-stabilitätsprobleme für parenterale Zubereitungen bei der Anwendung zu befürchten. Entsprechendes ist auch für feste Darreichungsformen zu erwarten. Auftretende lichtbedingte Verfärbungen der Wirkstoffe lassen jedoch eine Lichtschutzforderung der Arzneibücher für die Lagerung sinnvoll erscheinen.
Amiodaronhydrochlorid besitzt ausgeprägte Lichtempfindlichkeit in festen und flüssigen Darreichungsformen. Eigene Befunde zeigen, dass die Photolyse-geschwindigkeit von Amiodaronhydrochlorid in Infusionslösungen so hoch ist, dass auch während des 2-24 stündigen Applikationszeitraumes mit Photozersetzung zu rechnen ist. Dies konnte anhand von Untersuchungen der Stabilität der Infusions-lösung unter Raumlichtbedingungen (Kapitel II) bestätigt werden. In der beiliegenden Gebrauchsinformation wird jedoch nur auf Lichtschutz der Ampulle während der Lagerung hingewiesen (118).

Für im Handel befindliche, nicht überzogenen Amiodaronhydrochlorid-Tabletten, sind bei einer Aufbewahrung im Umkarton keine lichtbedingte Gehaltsverluste zu erwarten. Jedoch konnte gezeigt werden, dass bei Belichtung der verblisterten Tabletten ohne Sekundärverpackung, Photozersetzung unter Verfärbung der Tablettenoberfläche eintritt. Um die Photostabilität der Zubereitung auch außerhalb des Umkartons zu gewährleisten, wäre der Einsatz von Lichtschutzüberzügen zu bedenken (45).

C Experimenteller Teil

I Durchführung der Belichtungsversuche

1. Geräte und Materialien

1.1. Belichtungsgeräte

Suntest CPS+ Schnellbelichtungstischgerät (Fa. Atlas, Gelnhausen)

- Xenonstrahler 1800 W
- Bestrahlungsstärke zwischen 250 W/m² und 765 W/m² regulierbar
- Abstand Lichtquelle - Probenebene 26 cm
- Kühlaggregat VPC 075E WESTYone
- Schwarzstandardtemperatur auf Probenebene max. 40°C

Verwendete Lichtfilter (Fa. Atlas, Gelnhausen)

- UV-Spezialfilter (UV-Kante ca. 290 nm, entspricht Belichtung im Freien)
- Fensterglasfilter (UV-Kante ca. 310 nm, entspricht Belichtung hinter Fensterglas)

Kühlaggregat VPC 075E WESTYone (Fa. White Westinghouse, Mailand, Italien)

- Kühlleistung 1830 W
- max. Luftleistung 350 m³/h
- Herabsetzung der Schwarzstandardtemperatur um ca. 15°C

1.2. Strahlungsmessgeräte

Radialux Messgerät (Fa. Atlas, Gelnhausen) mit Globalsensor zur Messung des Strahlungsbereiches von 300 nm - 800 nm.[1]

Ocean Optics S2000 Fiber Optic Spectrometer (Fa. Ocean Optics, Dunedin, Irland)[2]

1 Herrn Dr. J. Spilgies danke ich für die Programmierung der Auslesesoftware.

2 Der Firma SmithKline Beecham danke ich für die freundliche Bereitstellung des Gerätes.

1.3. Weitere bei den Belichtungsversuchen verwendete Geräte

- Quarzglas-Küvetten SUPRASIL I, Schichtdicke 10 mm (Fa. Hellma, Mühlheim)
- Injektionsflaschen 20 und 50 ml, (Fa. Wepa, Apothekenbedarf, Hallbergmoos)
- Probentisch, Eigenkonstruktion für Feststoffbelichtung in 1 mm Schichtdicke
- Glasbox zum Einsatz des Probentisches, 11,8 cm x 3,5 cm (Stärke 0,3 cm), Deckel aus Quarzglas (Stärke 3,5 mm) (Fa. Vogelsberger Quarzglastechnik K. D. KINDL GmbH)

1.4. Arzneistoffe und Hilfsstoffe[3]

Für die Photostabilitätsprüfungen wurden folgende Substanzen eingesetzt:
Arotinolol-HCl (Fa. Sumitomo Pharmaceuticals Co., Osaka, Japan), Budralazin (Fa. Daiichi Seiyaku Co., Tokyo, Japan), Terazosin-HCl (Fa. Abbott GmbH, Wiesbaden), Bunazosin-HCl und Mexiletin-HCl (Fa. Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim), Chinidinhydrogensulfat (Fa. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim), Dipyridamol (Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach), Trapidil (Fa. Dr. Rentschler Arzneimittel GmbH & Co., Laupheim), Prazosin-HCl (Fa. Pfizer GmbH, Karlsruhe), Diltiazem-HCl, Mefenaminsäure, Phenylbutazon (Fa. Gödecke AG, Berlin), Verapamil-HCl (Fa. Knoll Deutschland GmbH, Ludwigshafen), Doxazosinmesilat (Fa. Heinrich Mack Nachf., Illertissen), Amiodaron-HCl, Naldixinsäure (Fa. Sanofi Winthrop GmbH, München), Minoxidil (Fa. Upjohn GmbH, Heppenheim), Riboflavin-5`-monophosphat-Natrium, Pyridoxinhydrochlorid, Ascorbinsäure, Thiaminhydrochlorid, Nicotinamid (Fa. Fluka, CH-Buchs), Tocopherolacetat (Fa. BASF GmbH, Ludwigshafen), SB-265805-S (Fa. SmithKline Beecham, Harlow, U.K.), Amidotrizoesäure, Norethisteronacetat, Norgestel (Fa. Schering, Berlin), Amilorid-HCl, Fludrocortison, Prednison (Fa. Merck KGaA, Darmstadt), Oxprenolol, Desipramin-HCl, Imipramin-HCl, Clemastinhydrogen-fumarat (Fa. Novartis Pharma GmbH, Wehr), Hydroxyzin-HCl (Fa. Rodleben Pharma GmbH, Rodleben), Clotrimazol, Diclofenac-Na, Doxycyclin, Lidocain-HCl, Paracetamol, Pentoxifyllin, Terbutalinsulfat, Amitriptylin-HCl (Fa. Hexal AG,

3 Den Herstellern danke ich für die freundliche Überlassung der Arznei- und Hilfsstoffe sowie der Fertigarzneimittelmuster.

Holzkirchen), Disopyramid-HCl, Metoclopramid (Fa. Heumann Pharma GmbH, Nürnberg), Cefotaxim-Na, Cefalexin, Procain-HCl (Fa. Hoechst Marion Roussel, Frankfurt), Rifampicin, Tetracyclin-HCl (Fa. Grünenthal GmbH, Aachen), Hydralazin-HCl (Fa. Astra GmbH, Wedel), Sorbinsäure, Idoxuridin (Fa. Hermal GmbH & Co, Reinbek), Ipamidol (Fa. Byk Gulden, Konstanz), Ketoconazol (Fa. Jansen-Cilag), Ketoprofen (Fa. Ratiopharm GmbH, Ulm), Amphotericin B, Cefradin (Fa. Bristol-Myers-Squibb, Regensburg), Beclometasondipropionat, Methenaminhippurat (Fa. Klinge Pharma GmbH, München), Chlorphenaminmaleat (Fa. Stada R & D GmbH, Bad Vilbel), Ceftriaxondinatrium (Fa. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz), Dicloxacillin (Fa. Bayer Vital, Leverkusen), Minocyclin (Fa. Lederle, Wolfratshausen), Piperazin (Fa. Pflüger GmbH, Rheda-Wiedenbrück), Salicylsäure (Fa. Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg), Tolnaftat (Fa. Essex, München)

Für die Photostabilitätsprüfung von Handelspräparaten wurden folgende Fertigarzneimittel untersucht:
Lonolox® 2,5 Tabletten (Fa. Pharmacia & Upjohn GmbH, Erlangen), Eurex® 2 mg Tabletten (Fa. Sanofi Winthrop GmbH, München), Chinidin-Duriles® Tabletten (Fa. Astra GmbH, Wedel), Doxazomerck® 1 mg Tabletten (Fa. Merck dura GmbH, Darmstadt), Ebrantil® i.v. 25 (Fa. Byk Gulden, Konstanz), Persantin® 10 mg/2 ml Ampullen (Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach), Rocornal® Ampullen (Fa. Dr. Rentschler Arzneimittel GmbH & Co., Laupheim), Hefasolon® i.v. Ampullen (Fa. Hefa Pharma, Werne), Verapamil-ratiopharm® 5 i.v. Ampullen (Fa. Ratiopharm GmbH, Ulm), Cordarex® Injektionslösung (Fa. Sanofi Winthrop GmbH, München), Multibionta® N zur Infusion (Fa. E. Merck, Darmstadt), Sotalex® i.v. 40 mg (Fa. Bristol-Myers-Squibb, München), Ciprobay® 100 i.v. (Fa. Bayer Vital, Leverkusen), Tarivid® 200 i.v. (Fa. Hoechst AG, Frankfurt), Tavanic® 250 mg i.v. (Fa. Hoechst Marion Roussel, Frankfurt)

Als stabilisierende Zusätze wurden folgende Substanzen eingesetzt:
Aesculin (Fa. Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt), O-(ß-Hxdroxyethyl)-Rutosid (Fa. Zyma GmbH, München), Ascorbinsäure, Na-EDTA, L-Cystein (Fa. E. Merck, Darmstadt)

Puffersubstanzen und isotonisierende Zusätze:
Citronensäure, Natriumacetat, Natriumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Glucose (Fa. E. Merck, Darmstadt)

Die Arzneistoffe entsprachen, soweit dort monographiert, den Anforderungen der Ph. Eur. Die verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden in p.a. Qualität eingesetzt. Destilliertes Wasser wurde mit einem Muldestor (Fa. Wagner und Munz, München) hergestellt.

2. Durchführung der Photostabilitätsprüfungen

Soweit nicht anders angegeben, wurden für die Photostabilitätsuntersuchungen folgende Prüfbedingungen gewählt:

- Für Feststoffuntersuchungen, Lyophilisate und Untersuchungen kardiovaskulärer Wirkstoffe Suntest CPS+ mit Fensterglasfilter, Bestrahlungsstärke 765 W/m².
- Für Infusionslösungen Suntest CPS+ mit Fensterglasfilter, Bestrahlungsstärke 415 W/m².

Durch Luftkühlung mit dem Kühlaggregat wurde die Probenraumtemperatur unter 25°C gehalten.
In Aluminiumfolie gehüllte Blindproben wurden zu den Proben in den Belichtungsschrank gelegt, um thermische Einflüsse ausschließen zu können.

2.1. Belichtung von Arzneistoffen in Lösung

Die Wirkstoffe wurden soweit nicht anders angegeben in Wasser, wasserunlösliche Wirkstoffe in unvergälltem Ethanol gelöst.
Die Arzneistofflösungen wurden in Quarzglasküvetten mit 10 mm Schichtdicke belichtet. Die Belichtung der Infusionslösungen erfolgte in 20 beziehungsweise 50 ml Injektionsflaschen.

2.2. Belichtung von Feststoffen

Die Arzneistoffe wurden ohne Zusatz von Hilfsstoffen in den von den Herstellern gelieferten Teilchengrößen untersucht. Die Belichtung erfolgte auf einem konstruierten Probentisch aus Objektträgern, wobei die Probenkammernhöhe 1 mm betrug. Es wurden jeweils etwa 100 mg Wirkstoff analytisch genau eingewogen, in der Probenkammer mit 1 mm Schichtdicke verteilt und belichtet. Nach Lösen wurde der Wirkstoffgehalt mittels HPLC bestimmt. Für die Belichtung wurde der Probentisch in eine Glasbox mit Deckel aus Quarzglas gesetzt, um ein Aufwirbeln des Feststoffes durch die Kühlluft zu verhindern.

2.3. Belichtung von Tabletten

Die Tabletten wurden in Petrischalen aus Glas belichtet. Im Blister wurden die Tabletten nach Festkleben der Blister auf der Probenebene belichtet.

2.4. Belichtung der Lyophilisate

Die Lyophilisate wurden in 10 ml Injektionsflaschen zur Belichtung auf die Probenebene geklebt.

2.5. Untersuchung der photostabilisierenden Eigenschaften von PE-Filmen und Handelsprodukten

Die Untersuchungen wurden in 20 ml Injektionsflaschen durchgeführt. Die unterschiedlichen Folien wurden auf leere Flaschen aufgeschrumpft oder ein Film durch Tauchen aufgebracht beziehungsweise Folien als Schutzbeutel benutzt. Die Proben wurden im Suntest belichtet, wobei jeweils ungeschützte und aluminium-umhüllte Kontrollflaschen mituntersucht wurden.

2.6. Bestimmung der Abbaugeschwindigkeitskonstanten

Die Photolyse folgt einer Reaktionskinetik 1. Ordnung, falls der Logarithmus des Restgehaltes aufgetragen gegen die Belichtungszeit eine Gerade ergibt. Die Abbaugeschwindigkeitskonstante entspricht dabei der negativen Steigung der Regressionsgrade. Die Berechnung der Regressionsparameter erfolgte über die RGP-Funktion der Computerprogrammes MS-Excel 2000.

II. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Bestimmungen

1. Geräte und Materialien

HPLC-Analysensysteme

Isokratische Systeme

Isokratische HPLC-Pumpe ConstaMetric, Autosampler SpectraSeries AS 100, UV-VIS-Detektor SpectraSystem UV 6000 LP mit PC-Auswertungssoftware PC 1000, Version 3.5 (Fa. Thermoquest, Darmstadt)

Hochdruckpumpen M 6000 A, Autosampler WISP 712, Integrator Data Module M 740, Photodiodenarray-Detektor M 990 mit PC-Auswerteeinheit (Fa. Millipore-Waters, Eschborn)

Gradientensystem

Degasser S/N105786, HPLC Gradientenpumpe Spectraseries P 4000 (Fa. Thermoquest, Darmstadt), Autosampler WISP 712 (Fa. Millipore-Waters, Eschborn), UV-VIS-Detektor SpectraSystem UV 6000 LP mit PC-Auswertungssoftware PC 1000, Version 3.5 (Fa. Thermoquest, Darmstadt)

Trennsäulen

Stationäre Phasen (125-4):LiChrospher® 100 RP-8 (5 µm), LiChrospher® 100 RP-18 (5 µm), LiChrospher® 60 RP-select B (5 µm), Aluspher® 100 RP-select B (5 µm)
Vorsäule: LiChrospher® 100 RP-18 endcapped (5 µm), Aluspher® RP-select B (5 µm) (alle Fa. Merck, Darmstadt)

Mobile Phasen

Methanol LiChrosolv® für die Chromatographie und Acetonitril LiChrosolv® für die Chromatographie, Tetrahydrofuran LiChrosolv® für die Chromatographie (Fa. Merck, Darmstadt)

Destilliertes Wasser wurde mit dem Muldestor (Fa. Wagner und Munz, München) hergestellt. Ammoniumformiat reinst, Ammoniak 25 % reinst, *di*-Natriumhydrogenphosphat p.a., ortho-Phosphorsäure 85 % p.a. (Fa. Merck, Darmstadt), Natrium-1-hexansulfonat p.a., Essigsäure 100 % p.a., Triethylamin p.a. (Fa. Fluka, Buchs, Schweiz)

Eluentvorbereitung

Membranfilter 0,22 µm aus Celluloseacetat (Fa. Sartorius, Göttingen) für die Filtration des Eluenten, Ultraschallbad Sonorex AK 510 (Fa. Bandelin, Berlin)

Probenvorbereitung

Keine reinen Lösungsproben: Filterhalter mit PTFE-Membran 0,22 µm (Fa. Schleicher & Schuell, Dassel) zur Probenfiltration

2. Durchführung der Bestimmungen

2.1. Herstellung der mobilen Phasen

Zur Herstellung der mobilen Phasen wurde die wässrige Phase durch Celluloseacetat-Membranfilter 0,2 µm filtriert und mit der organischen Phase gemischt.
Anschließend wurden die Fließmittel im Ultraschallbad entgast.

2.2. Probenaufbereitung

Tabletten

Die Tabletten wurden entsprechend ihrem Arzneistoffgehalt in 100 ml bzw. 250 ml Messkolben mit ca. 80 ml bzw. 200 ml des jeweiligen Lösungsmittels versetzt. Nach 10 Minuten Beschallung im Ultraschallbad und Abkühlen auf Raumtemperatur wurde bis zum Nennvolumen aufgefüllt und gegebenenfalls verdünnt. Die Probenlösungen

wurden direkt durch 0,2 mm PTFE-Membranfilter in HPLC-Vials filtriert und eingespritzt.

Lösungen

Nach der Belichtung von Arzneistoffen in Lösung wurde der Inhalt der Küvetten bzw. Ampullen entsprechend ihrer Konzentration verdünnt und in HPLC-Vials überführt.

2.3. Quantitative Auswertung der Chromatogramme

Die quantitative Bestimmung der Substanzen erfolgte nach der Methode des externen Standards. Die Auswertung wurde über eine Peakflächenbestimmung mit dem Integrator beziehungsweise der PC-1000 Software durchgeführt. Proben wurden jeweils durch Zweifachbestimmung, die Standards durch eine Dreifachbestimmung quantifiziert. Für die Eichgerade wurden fünf Standardlösungen analysiert, die aus getrennten Einwaagen hergestellt wurden.

2.4. HPLC-Analytik der untersuchten Wirkstoffe

Flussrate lag für alle Untersuchungen bei 1 ml/min

Gradientenmethoden

Multivitaminlösung

Säule: LiChrospher® 100 RP-18 (5 µm), 125-4 mm

Mobile Phase: A: 1% Essigsäure pH 3,2 mit Triethylamin + 4 mM Na-Hexansulfonat
B: A + 22 % ACN
C: Acetonitril/THF 70/30

Gradient: 0-0,1 min 100 % A
1-3 min 100 % B
3-5 min 100 % B
5-5,1 min 100 % C

5,1-13 min100 % C

13-18 min mit 100% A äquilibrieren

Detektion: 260 nm und 280 nm

Isokratische Methoden

In Tabelle 9 sind die HPLC-Versuchsbedingungen tabellarisch dargestellt.

Mobile Phasen:

A	Acetonitril
B	Methanol
C	Methanol (10% Acetonitril)
D	Ammoniumformiatpuffer 10 mMol/l pH 7,3
E	Ammoniumformiatpuffer 10 mMol/l pH 3,0
F	Trispuffer 10 mMol/l pH 9,5
G	Wasser (1% Trifluoressigsäure)

Stationäre Phasen (125-4):

Aluspher	Aluspher® 100 RP-select B (5 µm)
RP-8	LiChrospher® 100 RP-8 (5 µm)
RP-18	LiChrospher® 100 RP-18 (5 µm)
Select B	LiChrospher® 60 RP-select B (5 µm)

Tab.9: Versuchsbedingungen bei der HPLC-Analytik der untersuchten Wirkstoffe

	Säule	Detektion (λ in nm)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	E (%)	F (%)	F (%)
Amiodaron HCl	Aluspher	241			78			22	
Arotinolol HCl	Aluspher	274	40					60	
Budralazin	select B	360	36			64			
Bunazosin HCl	select B	245	24			76			
Cefodizim Dinatrium	select B	260		16		84			
Chinidindihydrogensulfat	select B	329		68		32			
Ciprofloxacin	select B	275		30					70
Diltiazem HCL	Aluspher	234		48				52	
Dipyridamol	RP-8	289			60	40			
Doxazosinmesilat	select B	246	33			76			
Levofloxacin	select B	295		25					75
Mexiletin HCl	select B	260		35		65			
Minoxidil	select B	287	15				85		
Ofloxacin	select B	295		25					75
Prazosin HCl	select B	247	23			77			
Prednisolondihydrogen-phosphat	select B	240		35		65			
SB-265805-S	select B	272		35					65
Sotalol HCl	select B	250		23		77			
Terazosin HCl	select B	246	20			80			
Trapidil	select B	305	28			72			
Urapidil	select B	265	27			73			
Verapamil HCl	select B	276		60		40			

2.5. Validierung der HPLC-Verfahren

Tab.10: Versuchsbedingungen bei der HPLC-Analytik der untersuchten Wirkstoffe

	Linearität (Korr.) 10-150 µg/ml	Präzision (s_{rel}) n = 6	Nachweisgrenze (Signal/Rausch-verhältnis 3:1)	Bestimmungsgrenze (Signal/Rausch-Verhältnis 10:1)
Amiodaron HCl	0,9991	0,81 %		
Arotinolol HCl	0,9992	0,81 %		
Budralazin	0,9999	0,18 %	0,009 µg/ml	0,03 µg/ml
Bunazosin HCl	0,9994	0,26 %	0,013 µg/ml	0,04 µg/ml
Cefodizim Na	0,9999	0,10 %	0,002 µg/ml	0,007 µg/ml
Chinidin-dihydrogensulfat	0,9991	0,54 %	0,021 µg/ml	0,070 µg/ml
Ciprofloxacin	0,9993	0,73 %	0,004 µg/ml	0,013 µg/ml
Diltiazem HCL	0,9994	0,17 %		
Dipyridamol	0,9995	0,75 %		
Doxazosinmesilat	0,9994	0,26 %		
Levofloxacin	0,9998	0,67 %		
Mexiletin HCl	0,9996	0,56 %		
Minoxidil	0,9999	0,04 %		
Ofloxacin	0,9997	0,32 %		
Prazosin HCl	0,9998	0,59 %	0,008 µg/ml	0,025 µg/ml
Prednisolon-dihydrogenph.	0,9997	0,42 %	0,014 µg/ml	0,048 µg/ml
SB-265805-S	0,9998	0,99 %	0,002 µg/ml	0,005 µg/ml
Sotalol HCl	0,9991	0,57 %	0,06 µg/ml	0,20 µg/ml
Terazosin HCl	0,9996	0,47 %	0,007 µg/ml	0,024 µg/ml
Trapidil	0,9997	0,17 %		
Urapidil	0,9992	0,63 %	0,016 µg/ml	0,052 µg/ml
Verapamil HCl	0,9998	0,26 %		

Multivitaminlösung

	Linearität (Korr.) 10-120 µg/ml	Präzision (s_{rel}) n = 6	Nachweisgrenze (Signal/Rausch-verhältnis 3:1)	Bestimmungsgrenze (Signal/Rausch-Verhältnis 10:1)
Ascorbinsäure	0,9987	1,52 %	0,13 µg/ml	0,4 µg/ml
Pyridoxin HCl	0,9989	0,67 %	0,02 µg/ml	0,06 µg/ml
Riboflavinph.	0,9999	0,53 %	0,001 µg/ml	0,004 µg/ml
Thiamin HCl	0,9998	0,68 %	0,02 µg/ml	0,06 µg/ml
Nicotinamid	0,9997	0,69 %	0,007 µg/ml	0,024 µg/ml
Tocopherolacetat	0,9976	0,98 %	0,06 µg/ml	0,22 µg/ml
Retinolpalmitat	0,9939	0,81 %	0,05 µg/ml	0,20 µg/ml

III. Durchführung der HPLC-MS-Untersuchungen

1. Geräte und Materialien

CI/EI

Quartäres Niederdruck-Gradientensystem HP1050, UV-Vis-Detektor HP 1050 V, Integrator HP 3396, Massenspektrometer HP 5989A MS Engine mit Paricle Beam Interface (alle Fa. Hewlett-Packard, Waldbronn)

ESI[4]

Probenvorbereitung:

Extractionssäulen LiChrolut® EN (200 mg), Methanol p.a., Ammoniumformiat reinst, Ammoniak 25 % reinst (Fa. Merck, Darmstadt)

4 Herrn Dr. W. Spahl, Institut für Chemie, LMU München, danke ich für die Durchführung der Messungen.

HPLC-Säulen:
LiChrospher® 60 RP-select B (125-3), Purospher® STAR RP-18e (55-2) (Fa. E. Merck, Darmstadt)

Mobile Phasen:
Methanol LiChrosolv®, Acetonitril LiChrosolv® (Fa. Merck, Darmstadt)
Destilliertes Wasser wurde mit dem Muldestor (Fa. Wagner und Munz, München) hergestellt. Ammoniumformiat reinst, Ammoniak 25 % reinst (Fa. Merck, Darmstadt)

2. Probenvorbereitung

Aufgrund der zum Teil sehr geringen Konzentrationen der Abbauprodukte war eine Anreicherung vor der MS-Analyse notwendig.
Dipyridamol:
6 ml wässrige Lösung (0,1 mg/ml) wurden durch eine Extraktionssäule gesaugt und mit 1,5 ml in 3 Teilen ausgewaschen.
Prazosin und Doxazosin:
3 ml wässrige Lösung (0,2 mg/ml) wurden mit 1 ml Ammoniumformiatpuffer pH 7,3 versetzt und durch eine Extraktionssäule gesaugt, anschließend mit 4 ml Methanol : Ammoniumformiatpuffer pH 7,3 im Verhältnis 3 : 2 in 4 Teilen ausgewaschen und einrotiert.

3. HPLC-MS Analyse

HP 5989A MS Engine
Injektionsvolumen: 20µl
Interface: Zerstäubung mit Heliumgas
Massenspektrometrie: EI-Ionisierung bei 70 eV, Repellerspannung 7 V, X-ray-Spannung 60 V, Emissionsstrom 300 µA, Temperatur an der Ionenquelle 250°C und am Quadrupol 100 °C. Multiplierspannung, Heliumdruck, Ionenfokusierung, die Linseneinstellungen und die Achsenjustierung wurden vor dem Einsatz optimiert.

HPLC-Methoden

1. Budralazin

Säule: LiChrospher® 60 RP-select B (125-3)

Mobile Phase: Acetonitril : Ammoniumformiatpuffer pH 7,3 (20 % Acetonitril) 68 : 32

Fluss: 0,5 ml/min

2. Gradienten:

Dipyridamol 0 min A : B = 20 : 80; 25 min A : B = 85 : 15

Prazosin HCl 0 min A : B = 10 : 90; 25 min A : B = 65 : 35

Doxazosin HCl 0 min A : B = 20 : 80; 20 min A : B = 80 : 20

Konstante Parameter:

Säule: Purospher® STAR RP-18e (55-2)

Fluss: 0,1 ml/min

Mobile Phase: A: Methanol B: Ammoniumformiatpuffer pH 7,3

IV. UV-VIS Spektroskopie

1. Geräte und Materialien

Uvikon 810 Spektralphotometer, Anacomp 220 Analyseninstrument (Fa. Kontron, Eching), UV-VIS Spektralphotometer UV 1202 (Fa. SHIMADZU EuropaGmbH, Duisburg), Quarzküvetten Suprasil, 10 mm (Fa. Hellma, Müllheim)

Destilliertes Wasser wurde mit dem Muldestor (Fa. Wagner und Munz, München) hergestellt. Methanol p.a., Ethanol p.a. (Fa. E. Merck, Darmstadt)

2. Messung der UV-VIS Spektren[5]

2.1. Vergleichende Photostabilitätsuntersuchungen

Wirkstofflösungen (c = 10 µg/ml) wurden in Küvetten gefüllt. Die Absorptionsspektren der Wirkstofflösung und einer mit Aluminiumfolie umwickelten Dunkelkontrolle wurden vor und nach Belichtung mit dem Uvikon 810 aufgenommen. Die Spektralen Veränderungen wurden wie in Kapitel VII beschrieben charakterisiert.

2.2. Messung der Folienabsorption und -transmission

Aus den Folien wurden 1,5 x 4,0 cm große Stücke ausgeschnitten und planar auf einen Küvettenschlitten geklebt. Die Transmission- und Absorptionsspektren wurden mit dem UV 1202 aufgenommen.

V. Herstellung der UV-Schutzfilme

1. Geräte und Materialien

Lupolen 3020 F (Fa. BASF, Ludwigshafen[6]), Chimassorb 81®, Tinuvin 326®, Chromophtal Gelb (Fa. Ciba Specialty Chemicals, Basel, Schweiz[4]), Toluol p.a. (Fa. E. Merck, Darmstadt)

Kompaktgerät Polydrive® mit Folienabzug (Fa. Haake, Karlsruhe), Memmert Trockenschrank (Fa. Memmert, Schwabach), Rotationsverdampfer Rotavapor R (Fa. Büchi, Flawil, Schweiz), Wasserbad Thermomix (Fa. B. Braun, Melsungen), Magnetrührer Ikamag RCT (Fa. IKA-Werke GmbH & Co.KG, Staufen), Rührmotor RZR-2000 Digital, (Fa. Heidolph, Kehlheim), Mitutoyo Mikrometerschraube (Fa. Hoffmann)

---

5 Frau I. Leitner danke ich für die sorgfältige Mitarbeit.

6 Den Firmen danke ich für die freundliche Überlassung der Materialien.

2. Herstellung

2.1. Verfahren A: schrumpffähige Schlauchfolien[7]

UV-Absorberkonzentrationen einzeln: 0,25 %, 0,5 %, 1,0 %, 1,5 %
UV-Absorberkonzentrationen als 1:1 Mischung: 0,5 %, 1,0 %
Folienstärken: 25, 50, 100 µm
Extrudertemperaturen:

Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
160°C	180°C	200°C	210°C

Extruderdrehzahl: 46 – 76 U/min
Abzugsgeschwindigkeit: 2 - 6,6 m/min

Es wurden jeweils Vormischungen von UV-Absorber und Polymergranulat hergestellt und in den Extruder gegeben. Die Folienstärke wurde durch Aufblasvolumen, Extruderdrehzahl und Abzugsgeschwindigkeit gesteuert. Die Folienstärkenkontrolle erfolgte mit einer Mikrometerschraube.
Aufschrumpfen der Folien erfolgte in einem Umlufttrockenschrank bei 200°C, 3 Minuten.

2.2. Verfahren B: Tauchfilme

50 µm Filmstärke nach 1 mal Tauchen:
50 g Polymer wurde im Rundkolben unter rotieren bei 80°C in Toluol gelöst und die UV-Absorber beziehungsweise das Gelbpigment zugesetzt. Die Mischung wurde in ein Becherglas überführt und unter rühren im Wasserbad auf etwa 80°C gehalten. Zuvor im Trockenschrank auf 110°C aufgeheizte 10 ml Injektionsflaschen wurden auf mit einem Glasstab durchbohrten Stopfen aufgesetzt und unter Rotation leicht schräg

7 Der Firma Haake danke ich für die freundliche Bereitstellung der Geräte.
Herrn Jährling danke ich für die Einarbeitung und tatkräftige Unterstützung bei der Herstellung der Filme.

langsam in die Polymerlösung eingetaucht und wieder herausgezogen. Direkt anschließend wurden die getauchten Flaschen kopfüber für 3 Minuten in einen Umlufttrockenschrank bei 140° gestellt (Abbildung 30).

VI. Herstellung der Lyophilisate

1. Geräte und Materialien

Gefriertrocknungsanlage Epsilon 2-12D (Fa. Christ, Osterode)
Eppendorfpipetten (Fa. Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg), Lactose, Saccharose, Glucose, Mannitol (Fa. E. Merck, Darmstadt), O-(ß-Hxdroxyethyl)-Rutosid (Fa. Zyma GmbH, München)
SB-265805-S (Fa. SmithKline Beecham, Harlow, U.K.)

2. Lyophilisationsprozess

Zuckerkonzentrationen: 1 %, 5 %, 10 %
Füllvolumen: 1 und 3 ml
Wirkstoffkonzentrationen: 2 und 20 mg/ml
Stabilisatorkonzentrationen: 5, 10, 40 mg/ml

1. Startpunkt
2. Einfrieren: 2°C/min von +20°C auf -40°C, dann 2:30 h bei -40°C, 1013 mbar
3. Vakuum ziehen: 1013 mbar in 1 min auf 0,01 mbar
4. Haupttrocknung: 30 h, -40°C, 0,01 mbar
5. Nachtrocknung: 2°C/min von -40°C auf -30°C, dann 4:55 h bei -30°C, 0,001 mbar
6. Nachtrocknung: 2°C/min von -30°C auf -16°C, dann 4:53 h bei -16°C, 0,001 mbar
7. Nachtrocknung: 2°C/min von -16°C auf 20°C, dann 28:42 h bei 20°C, 0,001 mbar

VII. Durchführung weiterer Bestimmungen

1. Bestimmung der Wellenlängenabhängigkeit der Photozersetzung

1.1. Geräte und Materialien

Kantenfilter (Fa. Schott, Mainz), Größe 50,0 ± 0,15 mm x 50,0 ± 0,15 mm, Dicke 3,0 ± 0,2 mm, beidseitig poliert, Poliergüte 2 bis 3 Rauten nach DIN 3140
Filtertypen WG 320, WG 345, GG 375, GG 400, GG 420, GG 435, GG 455, GG 475, GG 495, OG 515, OG 550
UV-VIS-Spektralphotometer UV 1202 (Fa. Shimadzu, Duisburg), Quarzglasküvetten Suprasil, 10 mm (Fa. Hellma, Müllheim), Filterhalter aus PTFE (Sonderanfertigung[8])
Destilliertes Wasser wurde mit dem Muldestor (Fa. Wagner und Munz, München) hergestellt. Ethanol p.a. (Fa. E. Merck, Darmstadt), zu testende Wirkstoffe

Kantenfilter zeichnen sich durch einen steilen Transmissionsanstieg aus und werden durch ihre Halbtransmissionswellenlänge charakterisiert.

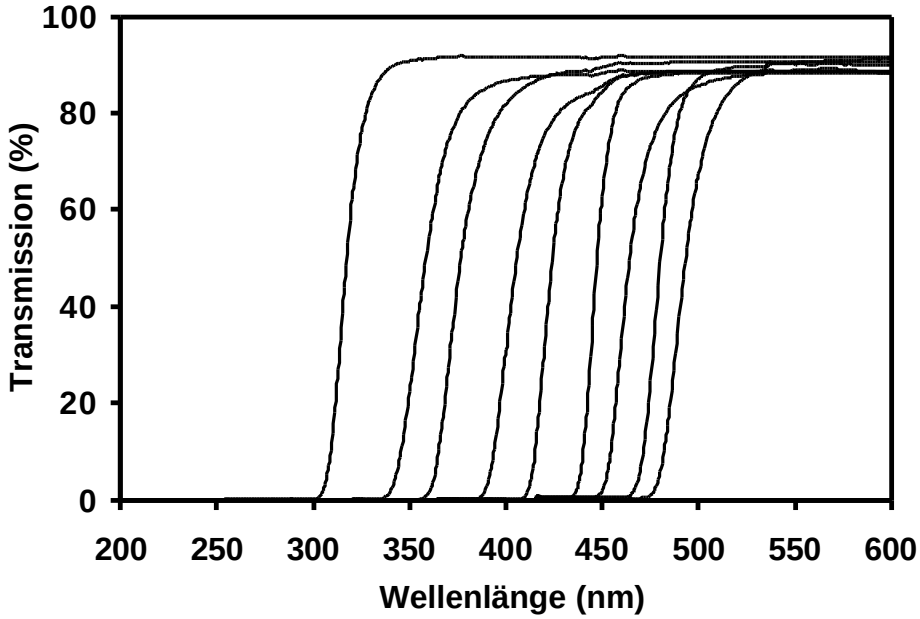


Abb.87: Transmissionsspektren der Kantenfilter

8 Herrn John, Institut für Pharmazie - Zentrum für Pharmaforschung, LMU München, danke ich für die Sonderanfertigung der Filterhalter.

Tab.11: Halb- und Nulltransmissionswellenlängen der Langkantenfilter

Filter	λ bei T = 50 %	λ bei T < 0,5 %	Filter	λ bei T = 50 %	λ bei T < 0,5 %
WG 320	317 nm	302 nm	GG 435	444 nm	426 nm
WG 345	356 nm	337 nm	GG 455	462 nm	445 nm
GG 375	377 nm	357 nm	GG 475	480 nm	461 nm
GG 400	405 nm	386 nm	GG 495	493 nm	472 nm
GG 420	424 nm	409 nm	OG 515	524 nm	501 nm

1.2. Durchführung der Bestimmungen (Filtermethode)

Die Wirkstofflösungen (c = 0,1 mg/ml) wurden in Quarzküvetten gefüllt. Drei Küvetten wurden in den Filterhalter eingesetzt, der jeweilige Filter darüber gelegt und belichtet. Der Restgehalt nach unterschiedlichen Belichtungszeiten wurde mittels HPLC-Analyse bestimmt.
Das Transmissionsverhalten der Filter und die Absorptionen der Arzneistoffe wurden mit dem Spektralphotometer aufgezeichnet.

2. Qualifizierung des Belichtungsgerätes

2.1. Geräte und Materialien

Suntest CPS+ Schnellbelichtungstischgerät, UV-Spezialfilter (Fa. Atlas, Gelnhausen)
Radialux Messgerät (Fa. Atlas, Gelnhausen) mit Globalsensor zur Messung des Strahlungsbereiches von 300 nm - 800 nm.
Ocean Optics S2000 Fiber Optic Spectrometer (Fa. Ocean Optics, Dunedin, Irland)
SB-265805-S (Fa. SmithKline Beecham, Harlow, U.K.), Dipyridamol, Prazosin-HCl
Quarzglasküvetten Suprasil, 10 mm (Fa. Hellma, Müllheim)

2.2. Durchführung der Bestimmungen

Richtigkeit und Linearität

Radialux Globalsensor und Ocean Optics Messkopf wurden im Suntest senkrecht unter der Xenonlampe auf der Probenebene justiert. Am Suntest CPS+ wurden unterschiedliche Bestrahlungsstärken eingestellt und die entsprechenden Messwerte der beiden Radiometer aufgezeichnet.

Mapping

Spektroradiometer

Der Ocean Optics Messkopf wurde an 25 Stellen auf der Probenebene nacheinander aufgestellt und jeweils ein Lampenemissionsspektrum aufgenommen. Die am Suntest eingestellte Bestrahlungsstärke betrug stets 700 W/m^2.

Wirkstofflösung

Eine SB-265805-S Lösung (c = 0,2 mg/ml) wurde in 5 ml Gläser gefüllt und diese kopfüber an die gleichen 25 Messpunkte geklebt. Die Proben wurden bei 415 W/m^2 über 20 Minuten belichtet und anschließend der Gehalt mittels HPLC-Analyse bestimmt.

Reproduzierbarkeit

Eine SB-265805-S Lösung (c = 0,2 mg/ml) wurde in Quarzglasküvetten gefüllt und in fünf unterschiedlichen Versuchen belichtet. Die Küvette wurde dabei immer an sie selbe Stelle auf der Probenebene geklebt. Der Wirkstoffgehalt wurde mittels HPLC bestimmt.

3. Lichtmikroskopische Bestimmungen

3.1. Geräte und Materialien

Auflichtmikroskop SMZ-2T (Fa. Nikon, Düsseldorf), Videokamera HV-C20 (Fa. Hitachi, Japan), Bildanalysesoftware Lucia G (Fa. Nikon, Düsseldorf)

3.2. Durchführung der Bestimmungen

Die Flaschen mit den Lyophilisaten wurden zerschlagen und der Kuchen quer geschnitten und auf den Probentisch gelegt. Die Querschnittsaufnahmen wurden vom Auflichtmikroskop auf den PC übertragen. Die Abmessung der sichtbaren Veränderungen erfolgte nach Eichung des Mikroskops mit Hilfe der Bildanalysesoftware.

4. Bestimmung des Wassergehaltes

4.1. Geräte und Materialien

Karl-Fischer-Titration: 737 KF Coulometer (Fa. Metrohm AG, Herisau, Schweiz)
Hydranal®-Titrant, Hydranal®-Solvent (Fa. Riedel-de Haën, Seelze)
Methanol, wasserfrei (Fa. Riedel-de Haën, Seelze)
Christ Zentrifuge (Fa. Hereaus Christ, Osterode)

4.2. Durchführung der Bestimmungen

Die Probenflaschen mit Lyophilisat wurden gewogen und mit etwa 5 ml wasserfreiem Methanol versetzt und wieder gewogen. Die Proben wurden anschließend 10 Minuten ins Ultraschallbad gestellt und anschließend zentrifugiert. Etwa 150 µl wurden mit einer Mikroliterspritze aufgezogen, diese gewogen, der Inhalt in das Titriergefäß eingespritzt und die Spritze erneut gewogen. Der Wassergehalt wurde am Gerät abgelesen und rechnerisch, unter Berücksichtigung des Lösungsmittelwassergehaltes und dem Lyophilisattrockengewicht, der relative Wassergehalt des Lyophilisates ermittelt. Durch fünfmaliges einspritzen eine Wasserstandards wurde die Reproduzierbarkeit geprüft. Der Wasserwert des Lösungsmittels und der Proben wurden ebenfalls aus dem Mittelwert von fünf Einspritzungen bestimmt. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

VIII. Anhang

Tab.12: Wirkstoffe mit widersprüchlichen Lichtschutzforderungen in den Arzneibüchern

Arzneistoffe	Lichtschutz-forderung		Arzneistoffe	Lichtschutz-forderung	
	L.	k.L.		L.	k.L.
Acebutololhydrochlorid	1	4	Carbenicillin-Dinatrium	1	3,4
Acetylcholinchlorid	5	3,4	Carbocistein	1	4
Acetylcystein	1	3	Cefalexin	1	3
Alanin	1	3	Cefalotin-Natrium	1	3
Alprazolam	3	1	Cefotaxim Natrium	1	3,4
Alprenololhydrochlorid	1	4	Cefoxitin-Natrium	1	3,4
Alprostadil Alfadex	3	4	Cefradin	1	4
Amidotrizoesäure	1	4	Ceftriaxon Dinatrium	1	3
Amiloridhydrochlorid	1	3	Chloralhydrat	1	3,4
Aminobenzoesäure	5	3	Chloramphenicol	1,3	4
Aminocapronsäure	1	3	Chlorphenaminmaleat	1,4	3
Amitriptylinhydrochlorid	1,4	3	Chlorpropamid	1	3,4
Amobarbital-Natrium	1	3,4	Cholinchlorid	1	3
Amphotericin B	3	4	Choriongonadotropin	1,4	3
Antithrombin(III)-Konzentrat	1	3	Chymotrypsin	1	3
Argininhydrochlorid	1	3,4	Clemastinhydrogenfumarat	3	4,5
Beclometasondipropionat	1	3	Clofibrat	3,4	1
Betaxololhydrochlorid	1	3	Clotrimazol	1,4	3
Biotin	1	3	Cloxacillin-Natrium	1	3,4
Biperidenhydrochlorid	3,4	1	Cocainhydrochlorid	1,3	4
Bisacodyl	1	3,4	Colistinsultat	1	3,4
Bupivacainhydrochlorid	1	3	Corticotropin	1	3
Busulfan	1,4	3	Cortisonacetat	1,4	3
Calciumlävulinat	5	3	Cresol	4	3
Carbachol	5	3	Cyproheptadinhydrochlorid	1	3,4

Arzneistoffe	Lichtschutz-forderung		Arzneistoffe	Lichtschutz-forderung	
	L.	k.L.		L.	k.L.
Cysteinhydrochlorid	1	3	Etoposid	3	1
Cytarabin	1,3	4	Fludrocortison	3	1
Deferoxaminmesilat	1	3,4	Fluorescein-Natrium	5	3,4
Desipraminhydrochlorid	1	3	Fluorouracil	1,3	4
Dextromethorphanhydrobr.	1,3	4	Glutaminsäure	1	3
Diazoxid	3	1	Gluthethimid	1	3
Dibucain	3	4	Heparin-Natrium	4	3
Diclofenac Natrium	1	4	Histidinhydrochlorid	1	3
Dicloxacillin Natrium	1	3,4	Hydralazinhydrochlorid	1,3	4
Dienestrol	1	3	Hydroxyzinhydrochlorid	1,3	4
Diethylstilbestrol	1,3	4	Idoxuridin	3,4	1
Diflunisal	1	3	Imipraminhydrochlorid	1,4	3
Digoxin	1,4	3	Indapamid	1	3
Dihydrocodein	1,2,4	3	IodineGlycerin	4	3
Dihydrostreptomycinsulfat	1	3	Ipratropiumbromid	1	4
Dimercaprol	1,5	3	Isosorbiddinitrat	4	1,3
Disopyramid	1,3	4	Ketaminhydrochlorid	1,3	4
Disulfiram	1,3	4	Ketoconazol	1	3
Dopaminhydrochlorid	1,4	3	Ketoprofen	4	1
Doxorubicin	3	1,4	Labetalol	3	1
Doxycyclin	1,3	4	Leucin	1	3,4
Droperidol	1,3	4	Lidocainhydrochlorid	1	3,4
Ecothiopatiodid	4	3	Lindan	1	3
Edrophoniumchlorid	4	3	Liothyronin	1,4	3
Enfluran	3	4	Lysinhydrochlorid	1	3,4
Erythromycin	1	3	Mefenaminsäure	3	NF18
Ethionamid	4	1,3	Megluminamidotriazoat	4	3
Ethosuximid	1	3,4	Mercaptopurin	1	3,4

Arzneistoffe	Lichtschutz-forderung		Arzneistoffe	Lichtschutz-forderung	
	L.	k.L.		L.	k.L.
Methadonhydrochlorid	3,5	1	Phenylpropanolamin	3	1
Methenaminhippurat	5	3	Phenytoin	5	3,4
Methylphenidathydrochlorid	5	3	Piperazin	1,3,5	4
Metoclopramid	1,3	4	Polymyxin-B-sulfat	1,3	4
Mexiletinhydrochlorid	4	1,3	Prazepam	3	4
Minocyclin	1,3	4	Praziquantel	1	3
Mitomycin	3	4	Prednison	1	3
Naldixinsäure	1	3	Primidon	3	1,4
Natrium[123]iodhippurat	1	4	Procainamidhydrochlorid	1	3,4
Nicethamid	5	1,3	Procainhydrochlorid	1	3,4
Nicotinsäure/Benzylnicotinat	1	3	Procarbazin	3	4
Noradrenalin	5	1,4	Prolin	1	3
Norethisteronacetat	1	4	Protirelin	1	4
Norgestrel	1	3,4	Pyranthelpamoat	3	4
Noscapinhydrochlorid	1,4	3	Rifampicin	1,3	4
Oxazepam	1	3	Rivanol	2,5	4
Oxprenolol	1,3	4	Salbutamolsulfat	1	4
Oxytetracyclin	1,3	4	Salicylsäure	1,4	3
Paracetamol	1	3,4	Serin	1	3
Pentoxifyllin	1	4	Sorbinsäure	1	3
Pepsin	1	3	Sulfinpyrazon	1	3,4
Phenazon	1	4	Sulfisoxazol/Sulfafurazol	1,3	4
Phenobarbital	3	1	Sulindac	1	3
Phentolamin	3	1	Tamoxifen	3	1
Phenylalanin	1	3	Temazepam	1	3
Phenylbutazon	1	3,4	Terbutalinsulfat	3,4	1
Phenylmercurinitrat	1	3	Tetracyclinhydrochlorid	1,3	4

Arzneistoffe	Lichtschutz-forderung		Arzneistoff	Lichtschutz-forderung	
	L.	k.L.		L.	k.L.
Theophyllin-Ethylendiamin	1,5	3	Tryptophan	2	3
Thiopental-Natrium	1,4	3	Tubocurarinhydrochlorid	4	1,3
Threonin	1	3	Urokinase	1	4
Tolnaftat	1	3,4	Valin	1	3,4
Trimethadion	1	3	Vancomycinhydrochlorid	1	3,4
Trimethoprim	3	1	Wasserstoffperoxid	3	1
Trypsin	1	3			

L. Lichtschutz in Monographie gefordert

k.L. Kein Lichtschutz in Monographie gefordert

1 Ph. Eur. 97

2 DAB 97

3 USP XXIII und NF 18

4 JP XIII

5 Ph. Helvetica

D Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Charakterisierung der Photoinstabilität von Arzneistoffen und verschiedenen Darreichungsformen sowie der Photostabilisierung von Infusionslösungen mit transparenten Kunststofffolien.

Die Qualifizierung des eingesetzten Belichtungsgerätes wurde anhand von Radio- und Spektroradiometeruntersuchungen sowie speziellen Testlösungen durchgeführt.

Für das hochphotoinstabile Chinolonderivat SB-265805-S wurde eine Charakterisierung der Photoinstabilität als Feststoff und in Lösung unter Berücksichtigung kinetischer Aspekte und der Wellenlängenabhängigkeit der Photolyse durchgeführt.
Zudem wurde der Einfluss von parenteral einsetzbaren Hilfsstoffen auf die Photostabilität von SB-265805-S Lösungen im Hinblick auf eine geeignete Formulierung untersucht.

Die bisher unbekannte Lichtempfindlichkeit von Wirkstoffen in Lyophilisaten wurde anhand des Gyrasehemmers untersucht. Dabei wurden auch Einflüsse von unterschiedlichen Hilfsstoffen und ihren Eigenschaften berücksichtigt.

Zur Photostabilisierung von Infusionslösungen wurden transparente Polymerfilme in Form von unterschiedlichen sekundären Packmitteln hergestellt und die photoprotektiven Eigenschaften anhand verschiedener Infusionslösungen ermittelt. Unter Berücksichtigung der Befunde wurden Anforderungen an UV-Schutzfilme abgeleitet.

Fragen der Photoinstabilität von Arzneistoffen wurden bei den bisher wenig untersuchten Gruppen der Vasodilatatoren und Antiarrhythmika bearbeitet. Neben der Zersetzungsgeschwindigkeit und der Ermittlung des photodestruktiven Wellenlängenbereiches waren auch Hilfsstoffeinflüsse und entstehende Photolyseprodukte von Interesse. Dabei kamen chromatographische und spektroskopische Verfahren zur Untersuchung der Abbauprodukte zum Einsatz. Besonders

photostabilitätsgefährdete Handelspräparate, wie parenterale und topische Lösungen, wurden einbezogen, um auch die praktische Auswirkung der Photoinstabilität zu erfassen.

Im wesentlichen ergaben sich folgende Befunde:

1. Für die Durchführung von reproduzierbaren Photostabilitätsprüfungen spielt die Qualifizierung des Belichtungsgerätes eine entscheidende Rolle. Die Untersuchung des zur Verfügung stehenden Gerätes zeigt, das eine Kombination aus Radiometer, zur Ermittlung der Gesamtbestrahlungsdosis, Spektroradiometer, zur Untersuchung von spektralen Veränderungen und Testlösungen, zur Untersuchung der praktischen Relevanz von gemessenen Abweichungen, sowie Mapping der Probenebene, geeignet ist.

2. Eine Verkürzung der Belichtungszeit durch Erhöhung der Bestrahlungsstärke zum Erreichen der in der ICH-Richtlinie geforderten Bestrahlungsdosis ist bei Lösungen aufgrund direkter Proportionalität von Bestrahlungsdosis und Grad der Zersetzung anwendbar.

3. Die bei höheren Bestrahlungsstärken im Suntest CPS + ermittelten Photolysegeschwindigkeiten sind nur eingeschränkt mit unter natürlichen Bedingungen (Raumlicht) ermittelten vergleichbar. Mit zunehmender Entfernung zum Fenster sinkt die Lichtintensität und damit die Photolysegeschwindigkeit stark ab.

4. Der Wirkstoff SB-265805-S stellt ein hochlichtempfindliches Chinolonderivat dar. Als Ursache der vergleichsweise außerordentlichen Photoinstabilität wurde die Oximetherstruktur des Substituenten in Position 7 des Chinolincarbonsäureringes in Betracht gezogen.
   Die Photozersetzung des Gyrasehemmers wird durch Licht mit Wellenlängen bis 385 nm hervorgerufen. Mit steigender Wirkstoffkonzentration sinkt die Photolysegeschwindigkeit in Wirkstofflösungen.

5. Bei der Formulierung von photoinstabilen Wirkstofflösungen muss mit Einflüssen von eingesetzten Hilfsstoffen wie Puffersubstanzen und Lösungsvermittler gerechnet werden. Bei basischen oder sauren beziehungsweise zwitterionischen Substanzen wie dem Chinolon SB-265805-S spielt der pH-Wert der Lösung eine besonders große Rolle.
   Antioxidantien führen auch bei Photooxidationen nicht immer zu einer Photostabilisierung. Bei komplexen Abbauwegen kann ihr Effekt nivelliert werden.

6. Lyophilisate zeigen als hochporöse feste Darreichungsformen eine deutlich erhöhte Lichtempfindlichkeit im Vergleich zum Feststoff. Ein hoher Restwassergehalt ist für wasserlösliche Wirkstoffe wie SB-265805-S zu vermeiden, da dieser die Photostabilität des Lyophilisates herabsetzt.

7. Bei der Auswahl des Gerüstbildners ist bei lichtempfindlichen Wirkstoffen mit Beeinflussung der Photostabilität zu rechnen. Das Chinolon zeigte sich in Saccharose- und Lactosekuchen deutlich stabiler als in Mannitol enthaltenden Lyophilisaten. Ein Einfluss der Kuchenstruktur, amorph oder kristallin, wurde diskutiert.

8. Die Eindringtiefe von Licht erwies sich in Lyophilisatkuchen deutlich höher als in Tabletten. Wie anhand von Chinolonlyophilisaten gezeigt werden konnte, besteht ein Zusammenhang von Art und Konzentration des Gerüstbildners und der Eindringtiefe von Licht, und damit dem Ausmaß der zersetzten Wirkstoffmenge.

9. Farblos-transparente Polyethylenfolien sind als Sekundärpackmittel zur Photostabilisierung von UV-sensiblen Infusionslösungen einsetzbar. Das Aufschrumpfen der Folien hat keinen nachteiligen Einfluss auf die Transmission und den stabilisierenden Effekt.

10. Mit 1 % UV-Absorber und 100 µm Folienstärke wird eine zur Photostabilisierung ausreichende Transmissionsreduktion im Wellenlängenbereich

bis 380 nm erreicht. Eine Mischung (1:1) der eingesetzten Absorber führt dabei zu einer kontinuierlich niedrigen Transmission in diesem Bereich. Diese Filme zeigten daher auch den besten stabilisierenden Effekt und breite Einsetzbarkeit.

Mit Tauchfilmen überzogene Flaschen sind ebenfalls als Lichtschutzverpackungen einsetzbar.

11. Intransparenz von Kunststofffolien ist keine Garantie für ausreichenden Lichtschutz. Pigmentdichte und Folienstärke sind für eine optimale Photoprotektion entscheidend.

12. Quartäre HPLC-Pumpen erwiesen sich zur Auftrennung besonders komplexer Gemische als vorteilhaft. Zur Untersuchung und Detektion der Photozersetzungsprodukte sind On-line-Verfahren wie Diodenarray- und Massenkopplung besonders geeignet.

13. $Alpha_1$-Rezeptorantagonisten lassen sich strukturell in zwei Gruppen einteilen, die sich auch deutlich in ihrer Photoinstabilität unterscheiden. Die einen 2-Aminochinazolinring enthaltenden Wirkstoffe Prazosinhydrochlorid, Terazosinhydrochlorid, Bunazosinhydrochlorid und Doxazosinmesilat zeigten eine, in obiger Reihenfolge abnehmende, jedoch deutlich höhere Lichtempfindlichkeit als das 6-Aminouracilderivat Urapidilhydrochlorid. Für die erstgenannte Gruppe konnten zahlreiche Photolyseprodukte nachgewiesen werden. Eine erhöhte Photoinstabilität der Furancarbonsäure- beziehungsweise Tetrahydrofurancarbonsäurestruktur des Substituenten in Position 2 wurde diskutiert.

14. Die Photozersetzung der $Alpha_1$-Rezeptorantagonisten verläuft stark lösungsmittelabhängig. Neben Unterschieden in der Zersetzungsgeschwindigkeit konnte das Auftreten abweichender Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden. Die Wirkstoffe werden durch Licht mit Wellenlängen bis etwa 355 nm zersetzt. In festen Darreichungsformen können $Alpha_1$-Blocker als photostabil angesehen werden.

15. In der Gruppe der Vasodilatatoren sind Dipyridamol und Budralazin besonders photoinstabil. Die Feststoffe sind deutlich photostabiler als die Wirkstofflösungen. Beide Wirkstoffe zeigen Lichtempfindlichkeit bis zu einer Wellenlänge von etwa 445 nm.

    Dipyridamol zersetzt sich in wässrig-saurer Lösung um den Faktor 6 schneller als in ethanolischer Lösung und zusätzliche Zersetzungsprodukte konnten nachgewiesen werden. Eine mehrfache Oxidation unter Lichteinfluss wurde diskutiert. Lichtschutz für die Infusionslösung während der Applikation ist zu fordern.

    Budralazin zeigt eine auffällige Zersetzungskinetik. Für das einzige Photozersetzungsprodukt wurde das Cis-Isomer vorgeschlagen.

    Minoxidil ist in Wasser-Ethanol-Propylenglykol-Mischungen zur topischen Anwendung photostabiler als in rein wässrigen Lösungen. Der Feststoff zeigt keine Photozersetzung.

    Trapidil-, Diltiazem-, und Verapamilhydrochlorid sind trotz der Lichtschutzforderungen in den Arzneibüchern oder Gebrauchsanweisungen auch in Lösung als weitgehend photostabil einzustufen.

16. Antiarrhythmika sind strukturell sowie bezüglich ihrer Lichtempfindlichkeit eine sehr heterogene Gruppe. Unter den gleichen Bedingungen liegt für Amiodaronhydrochlorid die $t_{90\%}$ bei 30 Sekunden, für Chinidinhydrogensulfat bei 140 Minuten und für Arotinolol-, Mexiletin- und Soltalolhydrochlorid bei etwa 300 Minuten. Amiodaronhydrochlorid bildet in Wasser und Ethanol zahlreiche Abbauprodukte. Die bei Belichtung generell auftretende gelbbraune Verfärbung weist auf durch Photodeiodierung entstehendes Iod hin. Der Feststoff, Tabletten, Injektions- und Infusionslösungen zersetzen sich durch Lichteinwirkung und sind schutzbedürftig.

    Deutliche organoleptische Veränderungen treten auch bei der Feststoffbelichtung von Arotinololhydrochlorid und Chinidinhydrogensulfat auf.

17. Die Bewertung der Lichtschutzbedürftigkeit von Wirkstoffen ist in offiziellen Pharmacopoen zum Teil widersprüchlich. Hier ist daher eine Überprüfung und Vereinheitlichung der Lichtschutzangaben zu fordern.

Aufgrund der beträchtlichen Unterschiede der Lichtempfindlichkeit von Wikstoffen in Lösung und als Fesstoff ist in diesem Zusammenhang auch eine Präzisierung der Lichtschutzforderung, wie es in der USP für unterschiedliche Darreichungsformen teilweise der Fall ist, wünschenswert.

E Literaturverzeichnis

1. Schauder, S.
Phototoxische und photoallergische Reaktionen auf Arzneimittel
Therapiewoche 42 [4], 152-158, 1992

2. Ophaswongse, S. und H. Maibach
Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs: allergic and photoallergic contact dermatitis and phototoxicity
Contact Dermatitis 29, 57-64, 1993

3. Selvaag, E.
Clinical drug photosensitivity
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 13 [1-2], 21-23, 1997

4. Schulz, M., Dinnendahl, V. und R. Braun
Ruhen der Zulassung von Corvaton-Tropfen - Hintergrundinformationen
PZ 50, 6-7, 1989

5. Lin, S. und L. Lachman
Photochemical considerations of parenteral products
Bull. Parenter. Drug Assoc. 28 [4], 149-165, 1969

6. Moore, D. E. und S. R. Tamat
Photosensitization by drugs: photolysis of some chlorine containing drugs
J. Pharm. Pharmacol. 32, 172-177, 1980

7. Moore, D. E., Roberts-Thompson, S., Zhen, D. und C. C. Duke
Photochemical studies on the anti-inflammatory drug diclofenac
Photochem. Photobiol. 52, 685-690, 1990

8. Huang, C. L. und F. L. Sands
The effect of UV irradiation on chlorpromazine
J. Chromatogr. 13, 246-249, 1964

9. Pietta, P., Rava, A. und P. Bondi
HPLC of nifedipine, its metabolites and photochemical degradation products
J. Chromatogr. 210, 516-521, 1981

10. Roth, H. J. und M. Adomeit
Photochemie des Nitrazepams
Arch. Pharm. 306, 889-897, 1973

11. Bakri, A., Beijersbergen van Henegouwen, G. M. J. und J. L. Chanal
Involvement of the N-4 oxide group in the phototoxicity of chlordiazepoxide in the rat
Photodermatology 2, 205-212, 1985

12. Stewart, P. J. und I. G. Tucker
Prediction of drug stability, Part 3: Oxidation and photolytic degradation
Aust. J. Hosp. Pharm. 15 [2], 111-117, 1985

13. Moan, J.
Benefits and adverse effects from the combination of drug and light
Tonnesen, H. H. , (Ed), Photostability of drugs and drug formulations,
Taylor & Francis Ltd, London, Bristol, 173-188 , 1996

14. Wagai, N., Yamaguchi, F., Sekiguchi, M. und K. Tawara
Phototoxic potential of quinolone antibacterial agents in Balb/c mice
Toxicol. Lett. 54, 299-308, 1990

15. Karlsen, J.
Light-activated drugs and drug formulations in drug targeting
Tonnesen, H. H. , (Ed), Photostability of drugs and drug formulations,
Taylor & Francis Ltd, London, Bristol, 155-172 , 1996

16. Sugden, J. K.
Photochemical processes of drugs and dyes
Reviews on Environmental Health 2 [2], 169-198, 1985

17. ICH Guideline Q 1B. Photostability Testing of New Active Substances and Mecicinal Products
In: Feiden, K. Arzneimittelprüfrichtlinien, (2. 227), 1-9 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1998

18. Zhan, X., Deng, Z., Yin, G. und B. Ma
Cumulative illuminometer and shelf life of drugs in daylight indoors
Int. J. Pharm. 167, 7-11, 1998

19. Zhan, X., Yin, G. und S. Liu
Kinetic study on the photostability of solid vesnarinone and the equivalent relationship between daylight and lamplight
J. Pharm. Sci. 84 [5], 624-626, 1995

20. Thoma, K., Kerker, R. und Ch. Weissbach
Untersuchung des Einflusses von Bestrahlungsmethoden auf die Photostabilität von Betamethason
Pharm. Ind. 49 [9], 961-963, 1987

21. Thoma, K. und R. Kerker
Photostabilität von Arzneimitteln 1. Mitteilung über das Verhalten von nur im UV-Bereich absorbierenden Substanzen bei Tageslichtsimulation
Pharm. Ind. 54 [2], 169-177, 1992

22. Thoma, K.
Photodecomposition and stabilization of compounds in dosage forms
Tonnesen, H. H. , (Ed), Photostability of drugs and drug formulations, Taylor & Francis Ltd, London, Bristol, 111-140 , 111-140, 1996

23. Baertschi, St. W.
Pharmaceutical photostability testing: Sample presentation
3 rd International Meeting on the Photostability of Drugs and Drug Products, Washigton, July 10-14, 1999

24. Hiroo, S., Yuichiro, O. und T. Nakagawa
Usefullness of pyridoxine hydrochloride for actinometry
Drug Stab. 1 [3], 135-140, 1996

25. Baertschi, S. W.
Commentary on the quinine actinometry system described in the ICH draft guideline on photostability testing of new drug substances and products
Drug Stab. 1 [4], 193-195, 1997

26. Boxhammer, J.
Technical requirements and equipment for photostability testing
Tonnesen, H. H. , (Ed), Photostability of drugs and drug formulations,
Taylor & Francis Ltd, London, Bristol, 39-62 , 1996

27. Gebrauchsinformation Suntest CPS+
Heraeus Industrietechnik GmbH

28. Brennan, P. und C. Fedor
Sunlight, UV, and Accelerated Weathering
Paint & Resin 58 [1], 17-25, 1988

29. Commision Internationale de l´Eclairage
Publication CIE No. 85 (1989), Wien

30. ISO 4892
Plastics - Methods of exposure to laboratory light sources
International Standardization Organization , 1994

31. Persönliche Mitteilung
SmithKline Beecham, Juni, 1999

32. Ferguson, J.
Fluoroquinolone photosensitization: a review of clinical and laboratory studies
Photochem. Photobiol. 62, 954-958, 1995

33. Klecak, G., Urbach, F. und H. Urwyler
Fluoroquinolone antibacterials enhance UVA-induced skin tumores
J. Photochem. Photobiol. B 37, 174-181, 1997

34. Mäkinen, M., Forbes, P. D. und F. Stenbäck
Quinolone antibacterials: a new class of photochemical carcinogenes
J. Photochem. Photobiol. B 37, 182-187, 1997

35. Robertson, D. G., Epling, G. A., Kiely, J.S., Bailey, D. L. und B. Song
Mechanistic studies on the phototoxic potential of PD 117596, a quinolone antibacterial compound
Toxicol. Appl. Pharmacol. 111, 221-232, 1991

36. Wagai, N. und K. Tawara
Possible direct role of reactive oxygen species in the cause of cutaneous phototoxicity induced by five quinolones in mice
Arch. Toxicol. 66, 392-397, 1992

37. Spratt, T. E., Schultz, S. S., Levy, D. E., Chen, D., Schulter, G. und G. M. Williams
Different mechanisms for the photoinduced production of oxidative DNA damage by fluoroquinolones differing in photostability
Chem. Res. Toxicol. 12 [9], 809-815, 1999

38. Al-Deeb, O. A., Abdel-Moety, E. M., Abounassif, M. A. und S. R. Azzaben
Photochemical stability of norfloxacin in solutions, bulk form and tablets
Boll. Chim. Framaceutico 135, 397-400, 1996

39. Bornstein, M., Kao, S.-H., Mercorelli, M. und S. Verma
Stability of an ofloxacin injection in various infusion fluids
Am. J. Hosp. Pharm. 49, 2756-2760, 1992

40. Takahashi, Y., Tamura, H., Hirako, I., Shioyama, C., Funaba, T. und H. Hiller
Physicochemical properties and stability of ciprofloxacin hydrochloride
Iyakuhin Kenyu 17 [4], 726-735, 1986

41. Hidalog, M. E., Pessoa, C., Fernandez, E. und A. M. Cardenas
Comparative determination of photodegradation kinetics of quinolones
J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 73, 135-138, 1993

42. Denton, R.-K.
The use of a spectrofluorimeter as a tool to characterise light sensitive compounds Project for the fulfilment of requirements for the degree of Bsc Honours (Pharmacy)
University of Brighton, Department of Pharmacy , 1995

43. Andrady, A. L., Searle, N. D. und L. F. E. Crewdson
Wavelenth sensitivity of unstabilized and UV stabilized polycarbonate to solar simulate radiation
Polymer Degradation and Stability 35, 235-247, 1992

44. Optische Glasfilter, Katalog Nr. 3555
Schott Glaswerke, Mainz , 2000

45. Thoma, K. und W. Aman
Publikation in Vorbereitung

46. Phillips, G., Johnson, B. E. und J. Ferguson
The loss of antibiotic activity of ciprofloxacin by photodegradation
J. Antimicrob. Chemother. 26, 783-789, 1990

47. Tavanic® i.v. Infusionslösung
Gebrauchsinformation Fa. Hoechst Marion Roussel, Frankfurt , 1999

48. Ciprobay® Infusionslösung
Gebrauchsinformation Fa. Bayer, Leverkusen , 1996

49. Rote Liste 1999
Arzneimittelverzeichnis des BPI, Editio Cantor, Aulendorf , 2000

50. Islam, M. S. und A. F. Asker
Photoprotection of daunorubicin hydrochloride with sodium sulfite
J. Pharm. Sci. 49 [3], 122-126, 1995

51. Asker, A. F. und M. J. Habib
Influence of certain stabilizers on photobleaching of riboflavin solutions
Drug Dev. Ind. Pharm. 16 [1], 149-156, 1990

52. Ross, D. und Ch. Riley
Aqueous solubilities of some variously substituted quinolone antimicrobials
Int. J. Pharm. 63, 237-250, 1990

53. Chinnian, D. und A. F. Asker
Photostability profiles of minoxidil solutions
PDA - J. Pharm. Sci. Technol. 50 [2], 94-98, 1996

54. Asker, A. F. und C. W. Harris
Influence of certain additives on the photostability of physiostigmine sulfate solutions
Drug Dev. Ind. Pharm. 14 [5], 733-746, 1988

55. Thoma, K. und R. Klimek
Photostabilization of drug in dosage forms without protection form packaging materials
Int. J. Pharm. 67, 169-175, 1991

56. Persönliche Mitteilung
SmithKline Beecham, Januar , 2000

57. Essig, D. und R. Oschmann
Lyophilisation
Reihe Paperback APV Band 35, 1993

58. Lee, G. und M. Mattern
Stabilisierung von Peptidarzneistoffen durch Gefriertrocknung
PZ Prisma 2, 105-116, 1996

59. Tanaka, K., Takeda, T., Fujii, K. und K. Miyajima
Cryoprotective mechanism of saccharides on freeze-drying of liposome
Chem. Pharm. Bull. 40 [1], 1-5, 1992

60. Kruss, B.
Prozeß-Parameter und ihre Auswirkungen auf die Produktqualität
Reihe Paperback APV Band 35, Lyophilisation , 85-100, 2000

61. Saleki-Gerhardt, A. und G. Zografi
Non-isothermal and isothermal cystallization of sucrose from the amorphous state
Pharm. Res. 11 [8], 1994

62. Nail, St. L. und L. A. Gatlin
Freeze Drying: Principles and Practice
Avis, K. , Lieberman, H. , Lachman, L. , (Eds), Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 2, Marcel Dekker Inc. , New York , 163-234, 1993

63. Hetz, S., Burger, A. und A. Weissnicht
On the polymorphism of mannitol
Eur. J. Pharm. Biopharm. March, Special Issue, 21, 1994

64. Kramer, M.
Innovatives Einfrierverfahren zur Minimierung der Prozeßzeit von Gefriertrocknungszyklen
Dissertation, Erlangen , 1999

65. Thoma, K. und H. Spilgies
Publikation in Vorbereitung

66. Thoma, K. und R. Klimek
Photostabilization of drug in dosage forms without protection form packaging materials
Int. J. Pharm. 67, 169-175, 1991

67. Thoma, K. und R. Klimek
Photoinstabilität und Stabilisierung von Arzneistoffen. Möglichkeiten eines allgemein anwendbaren Stabilisierungsprinzips
Pharm. Ind. 53 [5], 504-507, 1991

68. Grünert, R. und H. Wollmann
Prüfung der Lichtschutzwirkung von Plastbehältnissen
Wissenschaftliche Zeitschrift der Ernat-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Reihe 2, 63-64, 1981

69. Surowiecki, J. und L. Krowczynski
Studies on protection of medicinal substances by amber glass against catalytic effects of light II. Effect of the glass color on stability of chloropromazine hydrochloride and riboflavine phosphate
Acta Polon. Pharm. 29 [4], 405-414, 1972

70. Waltersson, J.-O. und P. Lundgren
Studies on light protection of packaging materials - a kinetic approach
Acta Pharm. Suec. 21, 125-134, 1984

71. Surowiecki, J. und L. Krowczynski
Studies on protection of medicinal substances by orange glass against effects of light
Acta Polon. Pharm. 3, 295-301, 1972

72. Matinelli, E. und S. Mühlebach
Kunststoffumbeutel als Lichtschutz für Infusionen - Ergebnisse einer praxisnahen Untersuchung mit Vitamin K_1 als Testsubstanz
Krankenhauspharmazie 16 [7], 286-289, 1995

73. Beyrich, Th., Zywica, W., Kottke, D., Kemna, B. und W. Thielen
Beiträge zur Problematik des Einsatzes von Kunststoffbehältern für flüssige Arzneizubereitungen
9. Mitt.: Untersuchung über den Zusammenhang zwischen der Zersetzungsgeschwindigkeit von Promethazinlösungen und der Sauerstoffpermeabilität von Polyethylenbehältnissen
Pharmazie 29, 517-520, 1974

74. Krämer, I. und P. Frank
Lichtschutzbedürftigkeit photoinstabiler Arzneimittel zur Infusion
Krankenhauspharmazie 8 [5], 137-143, 1987

75. Tury, G., Szabo, G. T., Vabrik, R., Nyitrai, Z. und A. Vig
Deceleration of light-induced charges of selected pharmacons by means of light screening films
J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 111, 171-179, 1997

76. Vandenbossche, G. M. R., De Muynck, C., Colardyn, F. und J. P. Remon
Light stability of molsidomine in infusion fluids
J. Pharm. Pharmacol. 45, 486-488, 1993

77. Tindale, N.
Polyesters
GB 8905337.5 [GB 2 228 940 A], 1989

78. Kawabata T.
Transparent Ultraviolet Absorbing Protective Film
JP 930116454930420 [JP 6297630], 1994

79. Baker, B. O.
An ultraviolet absorbing and optically transparent packaging material
EP 95302431.2 [EP 0 679 506 A1], 1995

80. Ikeda, N., Hayashi, H. und T. Kurihara
Packaging material insulating ultraviolet ray
JP 142539 [JP 950295082 951114], 1997

81. Seki, T., Iwao, T., Fujiwara, F., Ueda, Y. und T. Inoue
Packaging bag for liquid medicine
JP 950108488 950502 [JP8301363], 1996

82. Polylab®/Polydrive® Betriebsanleitung
Haake Mess-Technik GmbH und Co. , Karlsruhe

83. Macherey-Nagel, LC department
Separation of water-soluble vitamins
LC applications, Macherey-Nagel , 254, 2000

84. Produktinformation Chimassorb® 81
Ciba Specialty Chemicals, Basel, Switzerland , 1997

85. Produktinformation Tinuvin® 326
Ciba Specialty Chemicals, Basel, Switzerland , 1997

86. Kostenbauder, H. B., De Luca, P. P. und C. R. Kowarski
Photobinding and photoreactivity of riboflavin in the presence of macromolecules
J. Pharm. Sci. 54 [9], 1243-1251, 1965

87. Persönliche Mitteilung
Novartis Pharma , 2000

88. Fachinformation Estraderm® MX
Novartis Pharma, Nürnberg , 1998

89. Kerker, R.
Dissertation München 1991

90. Kostek, L.
Prazosin Hydrochloride
Anal. Prof. Drug Subst. 18, 351-381, 1989

91. Graham, R. M., Koch-Weser, J. und W. A. Pettinger
Prazosin
New Engl. J. Med. 300 [5], 232-236, 1979

92. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks (1997)
Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Praxis und zur Behandlung hypertensiver Notfälle
Auflage 13, 1997

93. Chang, Zui L. und J. F. Bauer
Terazosin
Anal. Prof. Drug Subst. 20, 693-727, 1991

94. Schwabe, U. und D. Paffrath
Arzneiverordnungsreport 1998
Springer-Verlag , 1999

95. Thoma, K. und R. Klimek
Untersuchungen zur Photostabilität von Nifedipin, 1. Mitt.: Zersetzungskinetik und Reaktionsmechanismus
Pharm. Ind. 47 [2], 207-215, 1985

96. Ogawa, S., Itagaki, Y.-I., Hayase, N., Takemoto, I., Kasahara, N., Akutsu, S. und S.-I. Inagaki
Photostability of Nifedipine in Powder, obtained by crushing Tablet, Granule or Fine-Granule
Jpn. J. Hosp. Pharm. 16 [3], 189-197, 1990

97. Hayase, N., Itagaki, Y.-I., Ogawa, S., Akutsu, S., Inagaki, S.-I. und Y. Abiko
Newly discovered Photodegradation Products of Nifedipine in Hospital Prescriptions
J. Pharm. Sci. 83 [4], 532-538, 1994

98. Allen, Loyd V. Jr. und A. Erickson
Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids
Am. J. Health-Syst. Pharm 53, 2179-2183, 1996

99. Kigasawa, K., Shimizu, H., Hayashida, S. und K. Ohkubo
Decomposition and stabilization of drugs
XX: Photodecomposition and stabilization of Dipyridamol
Yakugaku Zasshi 104 [11], 1191-1197, 1984

100. Olsen, E. A., Weiner, M. S., Delong, E. R. und S. R. Pinnell
Five-year follow-up of men with androgenetic alopecia treated with topical minoxidil
J. Am. Acad. Dermatol. 22, 643-646, 1990

101. De Groot, A. C., Nater, J. P. und A. Herxheimer
Lancet 1, 1019, 1987

102. Ekiz-Gücer, N. und J. Reisch
Photostabilität von Minoxidil in flüssigem und festem Zustand
Acta Pharm. Turc. 32, 100-104, 1990

103. Thoma, K. und N. Kübler
Einfluss von Hilfsstoffen auf die Photozersetzung von Arzneistoffen
Pharmazie 52, 122-129, 1997

104. Hagers Handbuch Band 9
5. Auflage Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1011, 1993

105. Suleiman, M. S., Najib, N. M. und M. E. Abdulhameed
Stability of Diltiazem hydrochloride in aqueous sugar solutions
J. Liq. Chrom. & Rel. Technol 13 [6], 417-422, 1988

106. Suleiman, M. S., Abdulhameed, M. E., Najib, N. M. und H. Y. Muti
Effect of ultraviolet radiation on the stability of diltiazem
Int. J. Pharm. 50, 71-73, 1989

107. Chang, Zui L.
Analytical Profile - Verapamil
Anal. Prof. Drug Subst. 17, 643-674, 1985

108. Neef, C. und L. Lie-A-Huen
Formulation and stability of an injection of verapamil hydrochloride
Ziekenhuisfarmacie 2, 119-122, 1986

109. Schürer, N. Y., Lehmann, P. und G. Plewig
Chinidininduzierte Photoallergie
Der Hautarzt 42, 158-161, 1991

110. Heger, J. J., Prystowsky, E. N. und W. M. Jackmann
Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation
New Engl. J. Med. 305 [10], 539-545, 1981

111. Mahler, R., Sissons, W. und K .Watters
Pigmentation induced by quinidine therapy
Arch. Dermatol. 122, 1062-1064, 1986

112. Plomp, T. A.
Analytical Profile of Amiodarone
Anal. Prof. Drug Subst. 20, 1-120, 1991

113. Vuagnat, A., Goedel-Meinen, L., Gries, E., Hofmann, M., Presch,A. und H. Blömer
Stability of Amiodarone in Serum Samples under Various Storage Conditions
Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 43 [1], 327-330, 1993

114. Li, A. S. W. und C. F. Chignell
Spectroscopic studies of cutaneous photosensitizing agents IX. A spin trapping study of the photolysis of amiodarone and desethylamiodarone
Photochem. Photobiol. 45 [2], 191-197, 1986

115. Paillous, N. und M. Verrier
Photolysis of Amiodarone, an antiarrhythmic drug
Photochem. Photobiol. 47 [3], 337-343, 1988

116. Monographie Chinidinsulfat
Ph. Eur. 97 Deutscher Apotherverlag, Stuttgart [Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn], 1997

117. Roth, H. J., Eger, K. und Troschütz
Arzneistoffanalyse
Thieme-Verlag, Stuttgart , 636, 1990

118. Cordarex® Injektionslösung
Gebrauchsinformation Fa. Sanofi Winthrop, München , 1998

Lebenslauf

Name:	**Sabine Landerer**
Geburtsdatum:	27. Februar 1971
Geburtsort:	Aalen
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulausbildung:

1977 - 1981	Schillerschule, Lampertheim
1981 - 1990	Starkenburg-Gymnasium, Heppenheim
Juni 1990	Abitur

Hochschulausbildung:

Nov. 1990 - Apr. 1995	Studium der Pharmazie an der Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Pharmazeutische Prüfungen:

Mär. 1993	Erster Prüfungsabschnitt
Apr. 1995	Zweiter Prüfungsabschnitt
Juli 1996	Dritter Prüfungsabschnitt Erteilung der Approbation als Apotheker

Wissenschaftliche Tätigkeiten:

Okt. 1996 - Dez. 2000	Dissertation unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Berufliche Tätigkeit:

Okt. 1996 - Feb. 2001	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität, München