

Stabilität von Diphenylcyclopropenon

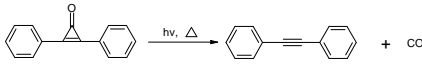
Einfluss von Lösungsmittel und Lagerbedingungen

V. Figueiredo, K. Eichelroth, A. Fenske, S. Müller, C. Surber
Spital-Pharmazie, Universitätsspital Basel, Schweiz

Einführung und Ziel

Diphenylcyclopropenon (DPCP) wird zur topischen Immuntherapie der Alopecia areata eingesetzt. Zur Anwendung kommen dabei Lösungen von DPCP in Aceton (0.001% bis 0.5%).

Über die Zersetzung von DPCP zu Diphenylacetylen (DPA) unter Einfluss von Licht und Wärme in verschiedenen Lösungsmitteln wurde von Wilkerson et al. [1] ausführlich berichtet.



Aceton wird als Lösungsmittel empfohlen, da aufgrund der Eigenabsorption im UV-Bereich ($\lambda_{max}=265\text{nm}$) ein gewisser Schutz vor photoinduzierter Zersetzung postuliert wird. Wilkerson et al. schlagen für acetonische Lösungen bei Lagerung unter Lichtschutz und Raumtemperatur eine Haltbarkeit von 4 Wochen vor.



Die wiederholte Herstellung (bis zu 30 Rezepturen bzw. Chargen pro Monat) verursacht einen hohen Stellenaufwand und stellt ein erhöhtes Sensibilisierungsrisiko für die Mitarbeiter dar.

Als Lösungsmittel weist Aceton trotz postulierter Vorteile auch gewichtige Nachteile auf:

- rasches Verdampfen bei der Verarbeitung und Lagerung
- schlechte Hautverträglichkeit

Vor diesem Hintergrund wurde die Stabilität von DPCP in Aceton und dem hautverträglicheren Ethanol unter verschiedenen Lagerbedingungen untersucht.

Ziel der Untersuchung war, Lösungsmittel und Lagerbedingung so zu wählen, dass für DPCP-Lösungen eine Haltbarkeit von mindestens 6 Monaten belegt werden kann.

Methoden

Vorstudie (Dauer 1 Monat)

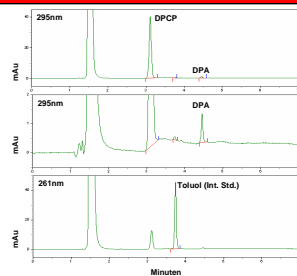
→ Untersuchung folgender Einflüsse auf die Zersetzung von DPCP

- Lichtschutz Weissglas und Braunglas
- Lagerbedingungen 5°C (KT), Raumtemperatur (RT) und 40°C
- Lösungsmittel Aceton und Ethanol abs.
- Konzentrationen 0.001%, 0.05% und 0.5%

Stabilitätsstudie (Dauer 6 Monate)

→ Untersuchung der Stabilität von DPCP unter folgenden Bedingungen

- Lichtschutz Braunglas
- Lagerbedingungen RT und 5°C
- Lösungsmittel Aceton und Ethanol abs.
- Konzentration 0.001%



Die Quantifizierung von DPCP und des Zersetzungsproduktes DPA erfolgte mittels HPLC-DAD

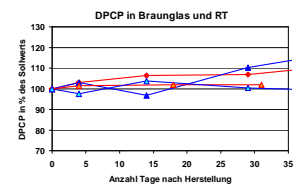
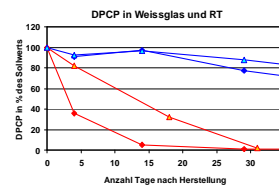
HPLC-Bedingungen:

- Gerät:** HPLC-System mit DAD LaChrom Elite, VWR
- Säule:** Zorbax Bonus-RP 5µm 4.6x150mm
- Detektion:** UV 295nm (DPCP, DPA)
UV 261nm (Toluol, Int. Standard)
- Injektionsvolumen:** 5µl
- Mobile Phase:** Wasser, Acetonitril (ACN), Gradient
- Flow:** 1.2ml/Min.

Resultate

Vorstudie (Dauer 1 Monat)

- Weissglas → starke Zersetzung innerhalb weniger Tage, abhängig von der Ausgangskonzentration
- Braunglas → unabhängig von Konzentration, Lagerbedingung und Lösungsmittel keine Zunahme von DPA
- Aceton → mehrmaliges Öffnen der Gebinde (Multiflaschen) führte bei Lagerung RT und 40°C zum Verdampfen des Lösungsmittels und somit zu DPCP-Gehaltszunahme



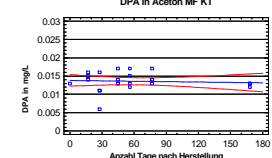
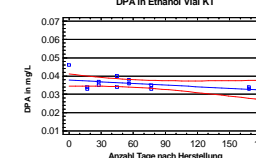
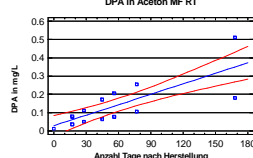
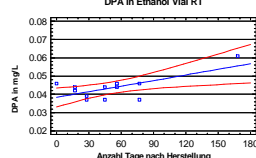
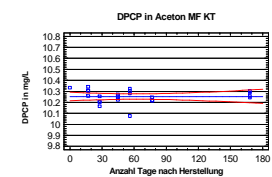
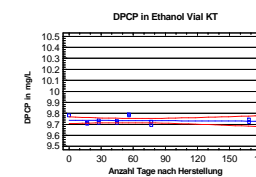
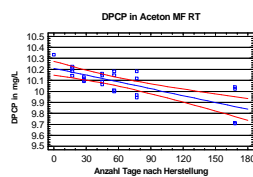
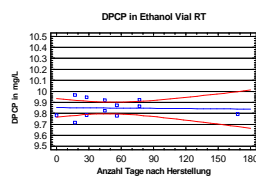
Stabilitätsstudie (Dauer 6 Monate, Braunglas)

Raumtemperatur (RT)

- Aceton und Ethanol abs. → Zunahme von DPA konnte beobachtet werden
- Aceton in Multiflaschen (MF) → maximale Zersetzung (ca. 5% nach 6 Monaten)
- Ethanol abs. in Vials → geringste Zersetzung (<1% nach 6 Monaten)

Bei 5°C (KT)

- Aceton und Ethanol abs. → keine Zunahme von DPA, DPA <1% nach 6 Monaten
- keine Veränderung des DPCP-Gehaltes
- 6 Monate stabil



Schlussfolgerungen

- ✓ Die bekannte Instabilität von DPCP gegenüber Licht und Wärme wurde bestätigt
- ✓ Die entwickelte HPLC-Methode erwies sich als geeignet, eine Zersetzung von weniger als 1% der DPCP-Konzentration in 0.001%-igen Lösungen nachzuweisen
- ✓ Unter der Lagerbedingung 5°C und Lichtschutz kann für acetonische wie auch ethanolische Lösungen eine Haltbarkeit von 6 Monaten garantiert werden
- ✓ Für beide Lösungsmittel empfiehlt sich eine Konfektionierung in möglichst kleinen Gebinden

Für eine sichere Arzneimittelherstellung und -anwendung ergeben sich für DPCP-Lösungen in Ethanol abs. folgende Vorteile:

- weniger Herstellaufwand durch verlängerte Haltbarkeit
- verminderte Mitarbeiterexposition
- geringere Verdampfungstendenz
- erhöhte Produktqualität unter Anwendungsbedingungen
- bessere Hautverträglichkeit

Referenzen

- [1] M.G. Wilkerson, J. Henkin, W.J. K., JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY 11 (1984) 802.
- [2] W. Legrum, T. Droste, KRANKENHAUSPHARMAZIE 21 (2000) 63.