

Diss. Nr. 5299

Einfluss von γ -Strahlen auf einige Arzneistoffe

ABHANDLUNG

zur Erlangung
des Titels eines Doktors der Naturwissenschaften
der
**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH**

vorgelegt von

HANSRUEDI ALTORFER
eidg. dipl. Apotheker
geboren am 21. Oktober 1941
von Rüti (Kt. Zürich)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. X. Perlia, Referent
Prof. Dr. J. Büchi, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich
1974

Seite Leer /
Blank leaf

ISBN 3 260 03739 X

Gewidmet

**meinen Eltern, die mir durch ihre
Arbeit das Studium ermöglicht haben,**

und

meiner lieben Frau

**Seite Leer /
Blank leaf**

Die vorliegende Arbeit entstand am Pharmazeutischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich unter der Leitung meines verehrten Lehrers,

Herrn Prof. Dr. X. Perlia,

dem ich für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse und Wohlwollen herzlich danke.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. J. Büchi

danke ich für seine stete Hilfsbereitschaft und seine wertvollen Ratschläge.

Mein Dank gilt auch Frau M. Asper, Laborantin an der ETH, die mir bei der Durchführung einiger Experimente eine grosse Hilfe war.

Herrn E. Wiesendanger, Verwalter am Pharmazeutischen Institut, danke ich für seine Hilfsbereitschaft.

**Seite Leer /
Blank leaf**

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	15
I Allgemeiner Teil	16
2. Grundlagen der Strahlenchemie	16
2.1 Geschichtliche Entwicklung	16
2.2 Strahlenarten und Strahlenquellen	18
2.2.1 Strahlenarten	18
2.2.1.1 γ -Strahlung	20
2.2.1.2 β -Strahlung	20
2.2.1.3 Elektronenstrahlung	21
2.2.1.4 Röntgenstrahlung	21
2.2.2 Strahlenquellen	22
2.2.2.1 γ -Strahlenquellen	22
2.2.2.2 β -Bestrahlungsanlagen	24
2.2.2.3 Elektronenbeschleuniger	26
2.2.2.4 Röntgenstrahlenquellen	26
2.3 Kenngrößen für Strahlenquellen, Dosisseinheiten und Ausbeute- masse	28
2.3.1 Aktivität	28
2.3.2 Strahlungsleistung	28
2.3.3 Dosisseinheiten	29
2.3.3.1 Bestrahlungsdosis oder Ionendosis	29
2.3.3.2 Absorbierte Dosis	29
2.3.3.3 Dosisleistung	30
2.3.4 Bestrahlungskapazität	30
2.3.5 Strahlenchemische Ausbeute	31
2.4 Dosismessung (Dosimetrie)	32
2.5 Veränderung der Strahlung bei der Wechselwirkung mit Materie	33
2.5.1 Reaktionen von γ - und Röntgenstrahlen	33
2.5.1.1 Photoeffekt	34
2.5.1.2 COMPTON-Effekt	35
2.5.1.3 Paarbildungseffekt	35
2.5.2 Reaktionen von β - und Elektronenstrahlen	38
2.6 Veränderung von Materie unter Einwirkung ionisierender Strahlung	39

	Seite
2.6.1 Ionisation	41
2.6.2 Anregung	42
2.6.3 Reaktionen der primär gebildeten Radiolyseprodukte	42
2.6.3.1 Elektroneneinfangprozess	42
2.6.3.2 Ion-Elektron-Rekombination	43
2.6.3.3 Reaktionen von Ionen mit Molekülen	43
2.6.3.4 Reaktionen von angeregten Molekülen	44
2.6.3.5 Energieübertragungsprozesse	44
2.6.4 Räumliche Verteilung der Primärprodukte	45
2.6.5 Zeitlicher Ablauf der strahlenchemischen Prozesse	46
2.6.6 Einfluss des Aggregatzustandes der Materie auf deren radiolytische Veränderung	47
2.7 Strahlenchemie des Wassers	48
2.8 Strahlenchemie von wässrigen Lösungen	51
3. Strahlensterilisation	53
3.1 Einleitung	53
3.2 Wirkung ionisierender Strahlung auf Mikroorganismen	54
3.3 Sterilisationsdosis	58
3.4 Strahlenbehandlung von Arzneistoffen	58
3.5 Uebersicht über einige grundlegende Arbeiten auf dem Gebiet der Strahlenbehandlung von Arzneimitteln	59
3.6 Untersuchungsmethoden von bestrahlten Pharmaka	62
II Spezieller Teil	64
4. Problemstellung und Arbeitsplan	64
4.1 Auswahl der Arzneistoffe	64
4.2 Aufbewahrung der Arzneistoffe und Lösungen	65
4.3 Herstellung der wässrigen Lösungen	65
4.4 Augentropfen	65
4.5 Bestrahlung der Arzneistoffe und Lösungen	65
4.6 Untersuchungsmethoden	66
4.6.1 Festsubstanzen	66
4.6.2 Wässrige Lösungen und Augentropfen	67
5. Bestrahlung und Untersuchung von destilliertem Wasser in Poly- äthylenbehältern (Lupolen H)	68
5.1 Ausführung	68

	Seite
5.2 Untersuchungsmethoden	68
5.3 Resultate	68
5.4 Diskussion	69
6. Pilocarpin HCl	70
6.1 Bisherige Strahlenexperimente	71
6.2 Bestrahlungsversuche	71
6.3 Untersuchungsmethoden	71
6.4 Resultate	71
6.4.1 Festsubstanz	71
6.4.1.1 Optische Beurteilung	71
6.4.1.2 Gewichtsverlust	72
6.4.1.3 Schmelzpunkt und Schmelzbereich	72
6.4.1.4 Differential Scanning Calorimetry	72
6.4.1.5 Optische Drehung	75
6.4.1.6 pH-Wert	75
6.4.1.7 Dünnschichtchromatographie	75
6.4.1.8 Gaschromatographie	76
6.4.1.9 UV-Spektren	76
6.4.1.10 IR-Spektren	77
6.4.1.11 NMR-Spektren	77
6.4.1.12 Chemische Prüfung	77
6.4.1.13 Gehaltsbestimmung	77
6.4.2 Wässrige Lösungen und Augentropfen	77
6.4.2.1 Optische Beurteilung	77
6.4.2.2 pH-Messung	78
6.4.2.3 Optische Drehung	78
6.4.2.4 Dünnschichtchromatographie	79
6.4.2.5 Gaschromatographie	81
6.4.2.6 UV-VIS-Spektren	82
6.4.2.7 IR-Spektren	84
6.4.2.8 NMR-Spektren	86
6.4.2.9 Zusammenfassung	89
7. Diphenhydramin HCl	91
7.1 Bisherige Bestrahlungsexperimente	91
7.2 Bestrahlungsversuche	91

	Seite	
8.4.1.5	pH-Wert	112
8.4.1.6	Dünnschichtchromatographie	112
8.4.1.7	UV-Spektren	114
8.4.1.8	IR-Spektren	114
8.4.1.9	NMR-Spektren	114
8.4.1.10	Chemische Prüfung	115
8.4.1.11	Gehaltsbestimmung	115
8.4.2	Wässrige Lösungen und Augentropfen	115
8.4.2.1	Optische Beurteilung	115
8.4.2.2	pH-Messung	116
8.4.2.3	Dünnschichtchromatographie	116
8.4.2.4	UV-VIS-Spektren	118
8.4.2.5	IR-Spektren	120
8.4.2.6	NMR-Spektren	122
8.4.2.7	Zusammenfassung	125
9.	Atropinsulfat	126
9.1	Bisherige Bestrahlungsexperimente	126
9.2	Bestrahlungsversuche	127
9.3	Untersuchungsmethoden	127
9.4	Resultate	128
9.4.1	Festschubstanz	128
9.4.1.1	Optische Beurteilung	128
9.4.1.2	Gewichtsverlust	128
9.4.1.3	Schmelzpunkt und Schmelzbereich	128
9.4.1.4	Optische Drehung	129
9.4.1.5	Dünnschichtchromatographie	129
9.4.1.6	Gaschromatographie	131
9.4.1.7	UV-Spektren	131
9.4.1.8	IR-Spektren	132
9.4.1.9	NMR-Spektren	132
9.4.1.10	Chemische Prüfung	133
9.4.1.11	Gehaltsbestimmung	133
9.4.2	Wässrige Lösungen und Augentropfen	133
9.4.2.1	Optische Beurteilung	133
9.4.2.2	pH-Messung	134
9.4.2.3	Optische Drehung	134

	Seite	
9.4.2.4	Dünnschichtchromatographie	134
9.4.2.5	Gaschromatographie	136
9.4.2.6	UV-Spektren	138
9.4.2.7	IR-Spektren	139
9.4.2.8	NMR-Spektren	139
9.4.2.9	Zusammenfassung	143
10.	Dexamethason-21-phosphat-2 Na	144
10.1	Bisherige Bestrahlungsexperimente	144
10.2	Bestrahlungsversuche	144
10.3	Untersuchungsmethoden	145
10.4	Resultate	145
10.4.1	Festsubstanzen	145
10.4.1.1	Optische Beurteilung	145
10.4.1.2	Gewichtsverlust	145
10.4.1.3	Schmelzpunkt und Schmelzbereich	145
10.4.1.4	Optische Drehung	147
10.4.1.5	pH-Messung	147
10.4.1.6	Dünnschichtchromatographie	147
10.4.1.7	Gaschromatographie	147
10.4.1.8	UV-Spektren	148
10.4.1.9	IR-Spektren	148
10.4.1.10	NMR-Spektren	148
10.4.1.11	Gehaltsbestimmung	148
10.4.2	Wässrige Lösungen und Augentropfen	149
10.4.2.1	Optische Beurteilung	149
10.4.2.2	pH-Messung	149
10.4.2.3	Optische Drehung	150
10.4.2.4	Dünnschichtchromatographie	150
10.4.2.5	Gaschromatographie	151
10.4.2.6	UV-Spektren	152
10.4.2.7	IR-Spektren	153
10.4.2.8	NMR-Spektren	155
10.4.2.9	Zusammenfassung	158
11.	Bestrahlung und Untersuchung von Chloramphenicol	159
11.1	Bisherige Bestrahlungsexperimente	159
11.2	Bestrahlungsversuche	160

	Seite
11.3 Untersuchungsmethoden	160
11.4 Resultate	160
11.4.1 Festsubstanz	160
11.4.1.1 Optische Beurteilung	160
11.4.1.2 Gewichtsverlust	161
11.4.1.3 Schmelzpunkt und Schmelzbereich	161
11.4.1.4 Differential Scanning Calorimetry	161
11.4.1.5 Optische Drehung	162
11.4.1.6 pH-Wert	164
11.4.1.7 Dünnschichtchromatographie	164
11.4.1.8 Gaschromatographie	165
11.4.1.9 UV-Spektren	166
11.4.1.10 IR-Spektren	166
11.4.1.11 NMR-Spektren (100 MHz)	166
11.4.1.12 Chemische Prüfung	170
11.4.1.13 Gehaltsbestimmung	170
11.4.2 Wässrige Lösungen und Augentropfen	170
11.4.2.1 Optische Beurteilung	170
11.4.2.2 pH-Messung	171
11.4.2.3 Optische Drehung	171
11.4.2.4 Dünnschichtchromatographie	172
11.4.2.5 Gaschromatographie	173
11.4.2.6 UV-VIS-Spektren	174
11.4.2.7 IR-Spektren	175
11.4.2.8 NMR-Spektren	177
11.4.2.9 Zusammenfassung	177
12. Schlussbetrachtung	180
Literaturverzeichnis	182

**Seite Leer /
Blank leaf**

1. EINLEITUNG

Die Anwendung ionisierender Strahlen für industrielle Verfahren und Produkte hat im letzten Jahrzehnt, insbesondere in den USA, eine stürmische Entwicklung zu verzeichnen. Auch auf dem Gebiet der Pharmazie wurden in der letzten Zeit erhebliche Anstrengungen unternommen, ionisierende Strahlung wirkungsvoll einzusetzen, dies vor allem auf dem Gebiet der Strahlensterilisation.

Im heutigen Zeitpunkt werden bereits in mehr als 10 Ländern medizinische Einwegbehälter (Einwegspritzen, Katheter u. a.) mit Hilfe ionisierender Strahlen erfolgreich sterilisiert. Es ist naheliegend, dass auch auf anderen pharmazeutischen Sektoren der Einsatz von Strahlung untersucht wurde, so z.B. Versuche zur Sterilisation von festen und flüssigen Arzneistoffen sowie Arzneizubereitungen mit Hilfe von energiereichen Strahlen. Die hieraus gewonnenen Erfahrungen zeigten, dass es bei der Strahlenbehandlung oft zu tiefgreifenden Veränderungen des bestrahlten Gutes kommt. Bei vielen bestrahlten Arzneistoffen konnten Veränderungen nach der Bestrahlung festgestellt werden, in den wenigsten Fällen jedoch gelang es, die Zersetzungsprodukte eindeutig zu identifizieren.

Noch schwieriger wird es, wenn bewiesen werden soll, dass der Arzneistoff die Bestrahlung ohne Schaden übersteht, um dann eventuell eine Sterilisation des Stoffes in industriellem Rahmen vornehmen zu können.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der physikalisch-chemischen Untersuchung einiger fester und gelöster Arzneistoffe, die ionisierender Strahlung ausgesetzt wurden. Dabei setzten wir uns nicht primär zum Ziele, die Radiolysenprodukte zu isolieren und zu identifizieren, sondern die Substanzen wurden lediglich mit verschiedensten modernen Methoden auf Radiolyseprodukte untersucht.

Da die Strahlenchemie noch nicht zu den verbreiteten Wissenschaften gehört und in weiten pharmazeutischen Kreisen noch nicht sehr bekannt sein dürfte, wurde der allgemeine Teil dieser Arbeit relativ ausführlich verfasst, um dem Leser einen kleinen Einblick in das Gebiet der Strahlenchemie zu vermitteln.

I ALLGEMEINER TEIL

2. GRUNDLAGEN DER STRAHLENCHEMIE

2.1 Geschichtliche Entwicklung

Die Strahlenchemie befasst sich mit den physikalisch-chemischen und chemischen Veränderungen, die durch Absorption ionisierender Strahlung in Materie hervorgerufen werden.

ROENTGEN wies bereits 1896 in seiner ersten Mitteilung [1] darauf hin, dass die von ihm entdeckten Strahlen, ähnlich wie das sichtbare Licht, imstande waren, das Silbersalz einer Photoplatte zu verändern.

P. und M. CURIE berichteten 1899 über die Verfärbung von Porzellan und Gläsern, wenn diese radioaktiver Strahlung ausgesetzt werden [2].

GIESEL, CURIE und DEBIERNE beobachteten ebenfalls um die Jahrhundertwende, dass Wasser durch Strahlung in seine Elemente zerlegt wird.

Eine andere sehr wichtige Beobachtung machte ferner ROENTGEN, dass energiereicher Strahlung ausgesetzte Luft elektrisch leitend wird.

Von grosser Bedeutung war die Entdeckung, dass auch lebende Materie durch energiereiche Strahlung verändert wird, als Menschen, die experimentell mit radioaktiven Stoffen arbeiteten, Schäden erlitten.

Die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen ionisierenden und chemischen Effekten energiereicher Strahlung ist erstmals von BRAGG 1907 aufgedeckt worden [3], als er ausrechnete, dass die Zahl der durch Radonstrahlung zersetzten Wassermoleküle fast genau mit der Anzahl Ionen übereinstimmt, die durch die gleiche Strahlungsmenge in Luft erzeugt werden.

1910 begann LIND eine Untersuchungsreihe über den Zusammenhang zwischen der Ionisation und der chemischen Wirkung in Gasen [4].

In der Zeit zwischen 1900 bis 1942 wurden verschiedene Hypothesen über die Wirkungsweise ionisierender Strahlung aufgestellt, die jedoch experimentell nur sehr beschränkt überprüft werden konnten.

1942 begann die eigentliche Forschung auf dem Gebiet der Strahlenchemie. Die rasche Entwicklung der Kerntechnik nach 1945 hat der Strahlenchemie erheblichen Auftrieb verliehen. Enorm starke Strahlenquellen standen nun in Form von Kernreaktoren, ^{60}Co -Quellen und Teilchenbeschleunigern zur Verfügung, so dass

auch der Anwendungsbereich der ionisierenden Strahlung stark erweitert wurde. Während strahlenchemische Prozesse zuvor nur von akademischem Interesse waren, traten nun mehr und mehr auch Fragen über grossindustrielle und kommerzielle Ausnützung der Strahlung in den Vordergrund.

Um das Jahr 1952 begann man mit der systematischen Ueberprüfung von hypothetischen Wirkungsmechanismen, die die Wechselwirkung der Strahlung mit Materie betrafen.

1962 konnten mit Hilfe der Pulsradiolyse einige absolute Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der chemischen Primärteilchen in Wasser bestimmt werden.

1967 wurde erstmals darangegangen, die Primärteilchen-Zeitintervalle zu messen.

Heute werden die modernsten analytischen Geräte eingesetzt, um die Mechanismen bei der Radiolyse von Stoffen zu erfassen. Dabei ist es gelungen, einige strahlenchemische Zersetzungsmechanismen bis ins Detail zu formulieren; bei vielen Reaktionen ist man sich noch nicht im klaren, wie sie genau verlaufen, es ist jedoch anzunehmen, dass diese mit den immer exakter arbeitenden Analysengeräten in den nächsten Jahren ebenfalls abgeklärt werden können.

2.2 Strahlenarten und Strahlenquellen

2.2.1 Strahlenarten

Unter den Begriff "energiereiche Strahlen" fallen diejenigen Strahlenarten mit einer Energie von über 100 eV, einer Energie also, die weit über der Ionisationsenergie von Atomen und Molekülen liegt. Da bei der Absorption solcher Strahlen, neben anderen Reaktionen, viele Ionen gebildet werden, nennt man sie auch ionisierende Strahlen. Zu den Strahlen mit solch hohen Energien gehören sowohl Quanten- als auch Korpuskularstrahlungen.

Aus dem Spektrum der elektromagnetischen Wellen (Abb. 1) fallen nur die Röntgen- und γ -Strahlen in den Energiebereich über 100 eV. Korpuskularstrahlen, die in diesen Energiebereich fallen, können in zwei Gruppen eingeteilt werden:

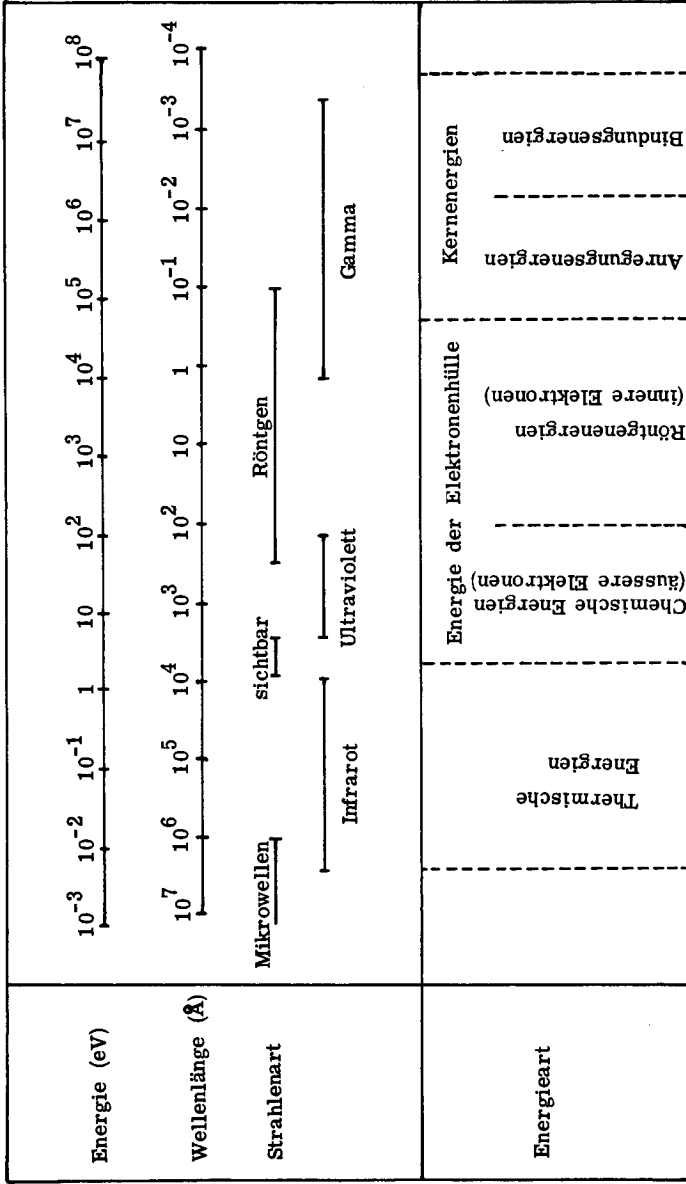
- Strahlen aus geladenen Teilchen bestehend
- Strahlen aus ungeladenen Teilchen bestehend

Tabelle 1 gibt eine Uebersicht über die wichtigsten Teilchenstrahlen und ihre Energien.

Tab. 1 Für die Strahlenchemie wichtige Korpuskularstrahlen

Teilchen	Massenzahl	Ladung	Energiebereich	Erzeugung
Elektronen	1/1820	-1	{ um 1 MeV eV - MeV	Beschleuniger Sekundärstrahlung bei β - oder γ -Absorption
β -Teilchen	1/1820	-1	18 keV - 2 MeV	β -strahlende Isotope
Protonen	1	+1	um 1 MeV	Bestrahlung H-haltiger Substanzen mit schnellen Neutronen
α -Teilchen	4	+2	{ 4 - 9 MeV 1,5 - 2 MeV	α -strahlende Isotope Bestrahlung B- oder Li- haltiger Substanzen mit thermischen Neutronen

Abb. 1 Spektrum elektromagnetischer Strahlung [5]



Die für die Strahlenchemie wichtigsten Strahlen sind die γ -, β -, schnelle Elektronen- und Röntgenstrahlen.

Es ist jedoch wichtig zu wissen, dass die primäre Strahlung, d.h. diejenige Strahlung, mit der man eine Substanz bestrahlt, nicht immer allein auch für die strahlenchemische Wirkung direkt verantwortlich ist. Beim Durchgang und bei der Wechselwirkung mit Materie treten oft Sekundärstrahlen auf, die dann ihrerseits strahlenchemische Reaktionen bewirken (Näheres siehe Kapitel 2.6).

2.2.1.1 γ -Strahlung

Als Begleiterscheinung sowohl des natürlichen als auch des induzierten radioaktiven Zerfalls eines Isotops tritt in den meisten Fällen eine kurzweilige elektromagnetische Strahlung auf, die γ -Strahlung genannt wird. Ihre Entstehung erklärt sich dadurch, dass der Atomkern nach Emission eines α - bzw. β -Teilchens in einem angeregten Zustand zurückbleibt und diese Anregungsenergie dann in Form eines oder mehrerer γ -Quanten emittiert. Der Uebergang eines angeregten Kerns in seinen stabilen Grundzustand erfolgt ausserordentlich schnell, in 10^{-15} bis 10^{-18} s. Da die Energie im Atomkern, und damit im allgemeinen auch ihre Unterschiede, wesentlich grösser sind als in der Elektronenhülle, weisen die γ -Quanten einen grösseren Energiegehalt auf als andere elektromagnetische Strahlungen. Die γ -Strahlung einer Atomart ist nicht monoenergetisch, sondern besitzt ein Energiespektrum, das zwischen 8 KeV und 25 MeV liegt. Auf Grund ihrer Eigenschaft als hochenergetische elektromagnetische Wellen haben γ -Strahlen ein sehr grosses Durchdringungsvermögen in Materie und eignen sich deshalb gut für die Bestrahlung von grösseren Volumina.

2.2.1.2 β -Strahlung

Als β -Strahlung bezeichnet man eine Elektronenstrahlung nuklearen Ursprungs. Elektronen gelten zwar nicht als primäre Bestandteile der Atomkerne, sie entstehen erst bei der Umwandlung eines Neutrons in ein Proton:



Diese Zerfallsart kommt einerseits in der Zerfallskette der natürlichen Radioaktivität abwechselnd mit α -Strahlen, andererseits bei vielen künstlichen radioaktiven Isotopen vor.

Die β -Energien der wichtigsten Isotope liegen im Bereich von 18 KeV bis 2 MeV, bei einigen sehr kurzlebigen Kernen treten Elektronen mit Spitzenenergien von ca. 15 MeV auf.

Die β -Strahlen ein und derselben Atomart haben ein kontinuierliches Energiespektrum, obwohl im Atomkern nur definierte Energiezustände bestehen können und eine monoenergetische Strahlung zu erwarten wäre. Die Diskontinuität des β -Spektrums eines Atoms ist auf ein weiteres Elementarteilchen zurückzuführen, das Neutrino, welches in der Lage ist, Energiebeträge von β -Strahlen zu absorbieren.

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, dass beim Zusammentreffen eines Elektrons mit einem Positron(β^+) γ -Strahlung entsteht, eine Reaktion, die das Gegenteil des Paarbildungseffektes darstellt. (Siehe Kap. 2.5.1.3.)

2.2.1.3 Elektronenstrahlung

Im Gegensatz zur β -Strahlung handelt es sich bei den Elektronenstrahlen nicht um Elektronen, die aus dem Kern emittiert werden, sondern um solche, die aus den Elektronenhüllen eines Atoms stammen.

Schalenelektronen werden aus geeignetem Material durch Zuführen von Energie herausgelöst und dann durch elektrische Felder auf die gewünschte Energie beschleunigt. Durch diese Art der Erzeugung sind Elektronenstrahlen annähernd monoenergetisch; ausserdem lässt sich ihre Energie und Intensität durch Variation der Beschleunigungsfelder leicht verändern, was für Versuchszwecke besonders geeignet ist.

Die für strahlenchemische Arbeiten gebräuchlichsten Energien liegen zwischen einigen eV und 10 MeV, es ist jedoch ohne weiteres möglich, Energien bis zu 25 MeV zu erreichen, wobei dann im bestrahlten Material induzierte Radioaktivität auftreten kann.

2.2.1.4 Röntgenstrahlung

Bei dieser Strahlenart handelt es sich, wie bei der γ -Strahlung, um elektromagnetische Wellen.

Röntgenstrahlung wird beim Auftreffen schneller Elektronen oder β -Strahlen auf Materie erzeugt.

Bei diesem Vorgang entstehen zwei Arten von Strahlung. Die eine ist die durch ein kontinuierliches Spektrum charakterisierte Röntgenbremsstrahlung. Sie entsteht bei der Bremsung der schnellen Elektronen im Coulombschen Feld der Atomkerne des beschossenen Materials.

Die andere Strahlenart zeichnet sich durch ein für das bestrahlte Material charakteristisches Linienspektrum aus. Durch die Bestrahlung werden Elektronen aus den inneren Schalen der Elektronenhülle des Absorbers herausgeschlagen, die so entstehenden Lücken werden spontan durch Elektronen der äusseren Schalen aufgefüllt, wobei die Differenz der beiden Energieniveaus als Röntgenquant emittiert wird. Die Energie von Röntgenstrahlen liegt im Bereich von einigen KeV bis zu einigen MeV.

2.2.2 Strahlenquellen

Als Quellen für energiereiche Strahlung verwendet man entweder radioaktive Isotope oder Beschleunigungsapparaturen, in welchen geladene Teilchen beschleunigt werden, etwas seltener werden Röntgenanlagen für strahlenchemische Zwecke eingesetzt.

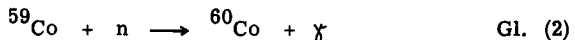
Im folgenden werden kurz diejenigen Strahlenquellen besprochen, die für die Bestrahlung von Stoffen von Bedeutung sind.

2.2.2.1 γ -Strahlenquellen

Als γ -Strahlenquellen können grundsätzlich alle künstlichen und natürlichen Radionukleide, die γ -Quanten emittieren, verwendet werden.

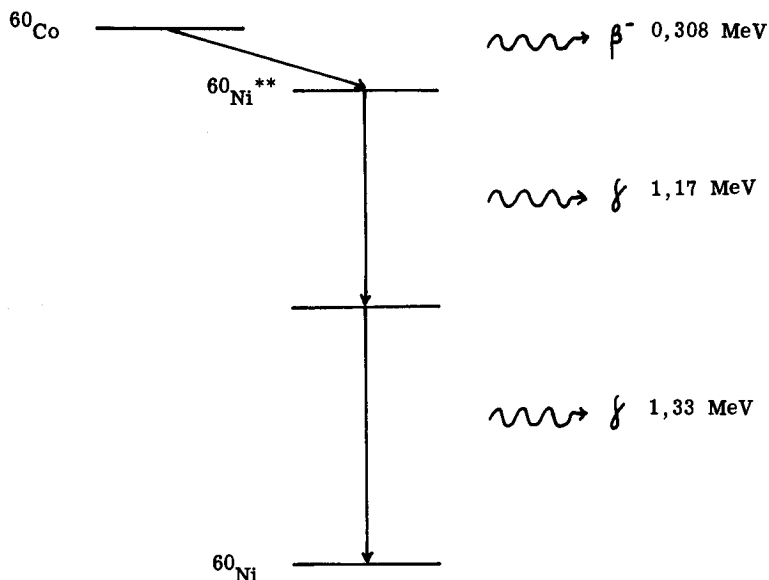
Die für industrielle - und Forschungsanlagen gebräuchlichsten Radioisotope sind Kobalt-60 und Caesium-137, beide werden künstlich in Kernreaktoren hergestellt. Kobalt-60-Quellen sind neben Elektronenbeschleunigern die am häufigsten verwendeten Bestrahlungsanlagen in der Strahlenchemie.

Kobalt wird beim Beschuss mit thermischen Neutronen ($E=0,025$ eV) im Kernreaktor aktiviert:



Das instabile ${}^{60}\text{Co}$ -Isotop hat das in Abb. 2 aufgezeichnete Zerfallsschema.

Abb. 2 Zerfallsschema von ^{60}Co



Das Kobalt-60 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 5,26 Jahren unter Aussendung eines weichen β^- -Teilchens in angeregtes Nickel-60. Dieses wiederum geht spontan unter Emission von zwei γ -Quanten mit Energien von 1,17 bzw. 1,33 MeV in den Grundzustand über.

Die für die Strahlenchemie wichtige Strahlung sind die pro Umwandlungsprozess entstehenden γ -Quanten.

Auf Grund der verwendeten Abschirmungsmaterialien unterscheidet man folgende Haupttypen von γ -Bestrahlungsanlagen: Bleipanzer-, Schacht-, Wassertank- und Betonzellentyp.

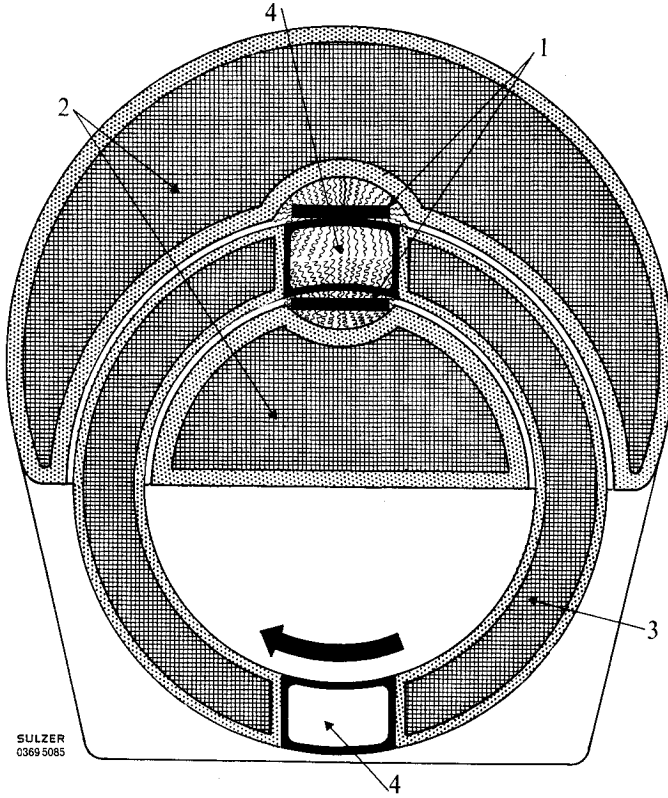
Bleiabgeschirmte Anlagen werden infolge ihrer geringen Abmessungen sehr häufig als Laboratoriumsquellen eingesetzt. Der Strahler hat die Form eines Stabes oder Hohlzylinders und kann bei Bedarf in den Bestrahlungsraum eingeführt werden. Auf eine Raumabschirmung kann bei den meisten heutigen Anlagen verzichtet werden, so dass diese Geräte mobil sind (Abb. 3).

Die andern Typen sind bereits für grössere Bestrahlungsvolumina ausgerichtet und infolge der grösseren Abmessungen ortsgebunden.

In industriellen γ -Bestrahlungsanlagen erfolgt der Durchsatz des Bestrahlungsgutes im allgemeinen kontinuierlich, um sowohl Bestrahlungszeit als auch

Bestrahlungsvolumina optimal ausnützen zu können. Die neusten Anlagen arbeiten nach der Bereitstellung des zu bestrahlenden Materials vollautomatisch (Abb. 4).

Abb. 3 Double Cell 10 000 Curie Co-60-Anlage der Firma Sulzer AG, Winterthur



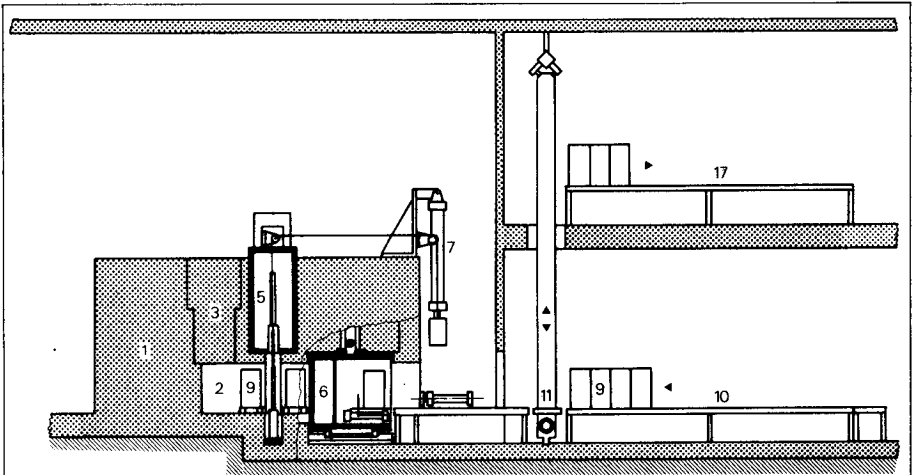
- | | |
|----------------------|----------------------|
| 1 Radioaktive Quelle | 3 Ringschieber |
| 2 Abschirmbehälter | 4 Bestrahlungskammer |

2.2.2.2 β -Bestrahlungsanlagen

Im Gegensatz zu den γ -Quellen sind die β -Bestrahlungsanlagen technologisch noch nicht soweit entwickelt. Ein Grund ist wohl darin zu sehen, dass die heutigen Elektronenbeschleuniger bedeutend billiger arbeiten. Erst mit der Möglichkeit, Isotope wesentlich billiger herzustellen, dürfte diese Bestrahlungseinrichtung an Bedeutung gewinnen. Wegen der geringen Reichweite von β -Strahlen könnten solche Anlagen vorwiegend zur Bestrahlung von Gasen oder für Oberflächenbestrahlungen eingesetzt werden.

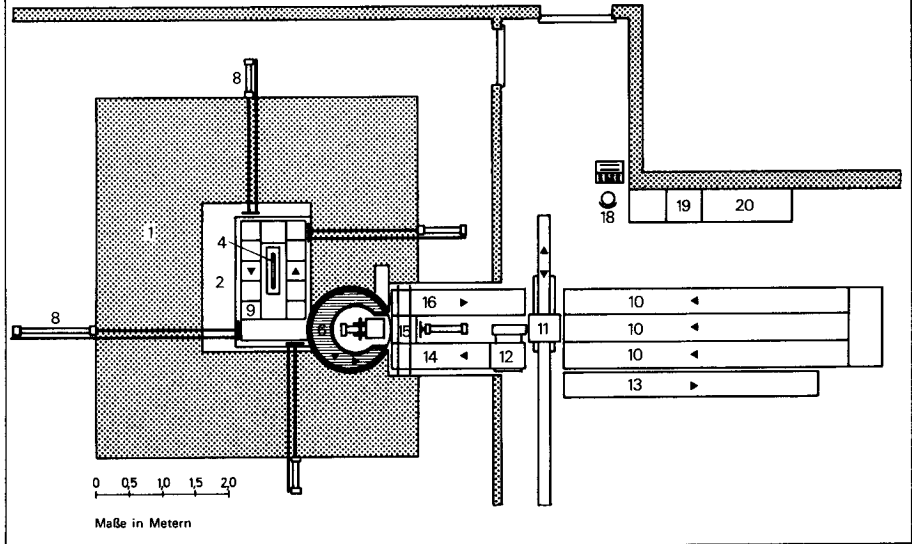
Als β -Strahler kommen ^{90}Sr , ^{90}Y und ^{85}Kr (als Einschlussverbindung) in Frage.

Abb. 4 Industrielle, vollautomatische γ -Bestrahlungsanlage, bis 200 000 Ci Co-60, der Firma Sulzer AG, Winterthur



Gamma-Bestrahlungsanlage "Kleines Unicell"
Quellenbehälter in der Decke

- | | |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1 Betonabschirmung | 11 Zuteilapparat |
| 2 Bestrahlungsraum | 12 Waage |
| 3 Einstiegsblock | 13 Ausschüßrollenbahn |
| 4 Quellenwand | 14 Zufuhrrollenbahn |
| 5 Quellentransportbehälter und Quellenlager | 15 Querförderer |
| 6 Drehschieber | 16 Wegführrollenbahn |
| 7 Quellenhubwerk | 17 Stapelstrecken für bestrahltes Material |
| 8 Pneumatische Stoßzylinder | 18 Datenerfassungsanlage |
| 9 Bestrahlungsboxen | 19 Steuerschrank der Bestrahlungsanlage |
| 10 Stapelstrecken für unbestrahltes Material | 20 Steuerschrank der Stapelanlage |



2.2.2.3 Elektronenbeschleuniger

In Elektronenbeschleunigern werden Elektronen durch ein elektrisches Feld beschleunigt. Die üblichen Beschleuniger arbeiten im Spannungsbereich von 300 kV bis 10 MV. Die heute verwendeten Geräte stellen ausgereifte und sehr zuverlässige Strahlungsquellen dar.

Auf die verschiedenen Beschleunigertypen kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden, da zur Zeit eine grosse Anzahl von Konstruktionen auf dem Markt ist, deren maximale Elektronenenergien von einigen MeV (Linearbeschleuniger für kommerzielle Bestrahlung) bis zu einigen GeV (Forschungslinear- und Kreisbeschleuniger) reichen [5, 6, 7].

Bei den industriell eingesetzten Elektronenbeschleunigern werden die zu bestrahlenden Produkte in der Regel auf einem Förderband unter dem Elektronenaustrittsfenster durchgefahren, ein Vorgang der vollautomatisch abläuft. Der grosse Vorteil eines Elektronenbeschleunigers liegt darin, dass die Anlage bei Nichtgebrauch ausser Betrieb gesetzt (im Gegensatz zu γ -Quellen) und dass die Elektronenenergie dem Bestrahlungsgut angepasst werden kann.

Gegenüber Kobalt-60-Anlagen haben Elektronenbeschleuniger den weiteren Vorteil, dass sie eine konstante Leistung abgeben.

Der Nachteil von Beschleunigungsanlagen liegt in der relativ aufwendigen Konstruktion und der dadurch bedingten Störungsanfälligkeit.

Für Oberflächenbehandlungen werden vorwiegend Elektronen mit Energien von einigen KeV gebraucht, für Sterilisationszwecke müssen Energien im MeV-Bereich verwendet werden, wobei wegen der geringen Reichweite von Elektronen in Materie nur begrenzte Schichtdicken durchdrungen werden können. Eine weitere Tatsache muss bei der Verwendung von Elektronenbeschleunigern mit sehr hohen Energien (über 10 MeV) beachtet werden: Im bestrahlten Material treten Bremsstrahlungen mit sehr hohen Energien auf, die Radioaktivität induzieren.

2.2.2.4 Röntgenstrahlenquellen

Von dieser Art Strahlungsquellen existieren ebenfalls die verschiedensten Konstruktionen auf dem Markt [5, 6]. Röntgenstrahlenquellen können grundsätzlich für zwei Zwecke eingesetzt werden:

- Herkömmliche Röntgenröhren mit relativ niedriger Beschleunigungsspannung sind für Oberflächenbehandlungen von Bestrahlungsgut geeignet.

- Hochleistungsanlagen im MeV-Bereich können für Bestrahlung grosser Schichtdicken eingesetzt werden.

Für kommerzielle Bestrahlung von Material, insbesondere der Strahlensterilisation, eignen sich Röntgenstrahlenquellen wegen ihres geringen Wirkungsgrades nicht, ihr Anwendungsbereich beschränkt sich vorwiegend auf die Medizin und die Forschung.

Es sei darauf hingewiesen, dass noch weitere Strahlenquellen wie Kernreaktoren, Protonenbeschleuniger sowie die verschiedensten Radionukleide verwendet werden. Diese sind aber vorwiegend für wissenschaftliche Untersuchungen in der Kernchemie und Kernphysik ausgerichtet, so dass hier nicht weiter darauf eingegangen wird.

Der Einsatz der verschiedenen Strahlenquellen bzw. -arten in der Strahlenchemie hängt im wesentlichen von der wissenschaftlichen Aufgabestellung, bei kommerzieller Bestrahlung von der Rentabilität ab. Im letzteren Fall werden deshalb weitaus am häufigsten γ -Strahlenquellen oder Elektronenbeschleuniger eingesetzt.

2.3 Kenngrößen für Strahlenquellen, Dosiseinheiten und Ausbeutemasse

2.3.1 Aktivität

Die Einheit der Aktivität A ist das Curie (Ci). Eine radioaktive Substanz, die $3,7 \cdot 10^{10}$ Zerfallsakte pro Sekunde aufweist, hat eine Aktivität von 1 Ci. Unter spezifischer Aktivität a versteht man die Aktivität in Curie pro Masse des betreffenden Elementes.

$$a = A/m \text{ [Ci/g]}$$

Die Angabe der Aktivität eines Strahlers ist jedoch erst sinnvoll, wenn sie mit dessen Zerfallsschema in Verbindung gebracht wird.

Bei Strahlung aus Beschleunigungsanlagen ergibt sich die Aktivität aus der Anzahl Strahlungsquanten pro Zeiteinheit, d. h. aus dem Quotienten Stromstärke/Ladung des Strahlungsteilchens.

2.3.2 Strahlungsleistung

Unter der Strahlungsleistung P versteht man die pro Zeiteinheit abgegebene Gesamtenergie einer Strahlenquelle. Für Radionuklide berechnet sich P als Produkt der Aktivität A und der pro Kernumwandlung ausgestrahlten Energie:

$$P = 5,92 \cdot 10^{-3} \cdot A \sum y_i \cdot E_i \quad \text{Gl. (3)}$$

P $\hat{=}$ Strahlenleistung [W]

A $\hat{=}$ Aktivität [Ci]

E_i $\hat{=}$ Energie [MeV]

y_i $\hat{=}$ Häufigkeit pro Zerfallsakt

Die Strahlungsleistung ist für die praktische Anwendung von Strahlenquellen sehr wichtig, wobei für die exakte Berechnung der Leistungsfähigkeit einer Anlage noch zwischen der insgesamt abgegebenen und der bei der Bestrahlung tatsächlich ausgenutzten Strahlungsleistung differenziert werden muss.

2.3.3 Dosiseinheiten

2.3.3.1 Bestrahlungsdosis oder Ionendosis

Die Einheit der Bestrahlungsdosis ist das Röntgen R. Das Röntgen ist jene Dosis (X) einer Röntgen- oder Gammastrahlung, bei der pro 0,001293 g Luft (1 cm³ bei Normalbedingungen) je eine elektrostatische Einheit (1 esE = 3,3356 · 10⁻¹⁰ As) eines Vorzeichens entsteht.

Diese Dosiseinheit lässt sich als Differentialquotient ausdrücken und kann unter bestimmten Voraussetzungen auch für Korpuskularstrahlung angewandt werden.

$$X = \frac{dQ}{dm_L} \quad \text{Gl. (4)}$$

X $\hat{=}$ Ionendosis

Q $\hat{=}$ Elektrische Ladung der Ionen eines Vorzeichens

m_L $\hat{=}$ Masse der Luft

Die Energie zur Erzeugung eines Ionenpaares in Luft beträgt 34 eV, dabei trägt jedes Ionenpaar die Elementarladung von e = 4,80273 · 10⁻¹⁰ esE.

Daraus ergeben sich die Energieäquivalente des Röntgen:

$$1 \text{ R} \hat{=} 1,61 \cdot 10^{12} \text{ Ionenpaare pro g Luft}$$

$$1 \text{ R} \hat{=} 87,7 \text{ erg pro g Luft}$$

2.3.3.2 Absorbierte Dosis

Die absorbierte Dosis D_E, auch Energiedosis genannt, ist der Quotient aus der Energie dE, die der Masse dm = ρ · dV zugeführt wird, und der Masse dm.

$$D_E = \frac{dE}{dm} = \frac{dE}{\rho \cdot dV} \quad [\text{erg/g bzw. J/kg}] \quad \text{Gl. (5)}$$

Die speziell für die absorbierte Dosis eingeführte Einheit heisst rad (radiation absorbed dose).

$$1 \text{ rad} \hat{=} 100 \text{ erg/g} \hat{=} 10^{-2} \text{ J/kg} \hat{=} 6,24 \cdot 10^{13} \text{ eV/g}$$

1 rad entspricht 100 erg/g absorbiertener Energie. Diese Einheit gilt für alle Strahlenarten, für alle Energien und für beliebige Stoffe, was bei den älteren Dosisseinheiten wie Röntgen, rem* und rep** nicht der Fall ist. Aus diesem Grund soll für die Angabe der absorbierten Dosis immer die Einheit "rad" benutzt werden unter Angabe des betreffenden absorbierenden Mediums.

2.3.3.3 Dosisleistung

Die Dosisleistung D_L ist die pro Zeiteinheit zugeführte bzw. absorbierte Dosis D.

$$D_L = \frac{dD}{dt} \quad \text{Gl. (6)}$$

Diese Grösse wird angegeben in:

rad/Zeiteinheit $\hat{=}$ Energiedosisleistung

Röntgen/Zeiteinheit $\hat{=}$ Ionendosisleistung

2.3.4 Bestrahlungskapazität

Bei industriellen Bestrahlungsanlagen ist die Energiedosisleistung allein kein hinreichendes Kriterium für die Leistungsfähigkeit und Wirtschaftlichkeit. Bei diesen Anlagen spielt die Bestrahlungskapazität L eine entscheidende Rolle:

$$L \hat{=} \text{Energiedosis} \cdot \text{bestrahlte Masse/Zeiteinheit} \quad \text{Gl. (7)}$$

Für die Berechnung von L in Mrad · kg/h aus der Strahlungsleistung P in Watt gilt die folgende Beziehung:

$$L = 0,36 \cdot P \quad \text{Gl. (8)}$$

Die Bestrahlungskapazität von Anlagen mit Radionuklidquellen wächst gemäss Gleichung (3) linear mit der Aktivität, d.h. die Investitionen steigen etwa linear mit der Bestrahlungskapazität.

*) roentgen equivalent men

**) roentgen equivalent physical

Bei Elektronenbeschleunigern ist der Investitionsaufwand ungefähr der Quadratwurzel aus der Bestrahlungskapazität proportional.

2.3.5 Strahlenchemische Ausbeute

In der Strahlenchemie ist man an quantitativen Aussagen über die strahlenchemischen Veränderungen eines Stoffes interessiert.

Es ist sinnvoll, den strahlenchemischen Umsatz bestrahlter Stoffe auf die gesamte absorbierte Energie zu beziehen. Zur Charakterisierung der strahlenchemischen Ausbeute wurde von BURTON [8] der sog. "G-Wert" eingeführt. Dieser Wert gibt die Zahl der pro 100 eV absorbierter Energie veränderten Moleküle an.

$$G (\pm M) = \frac{\text{Zahl der } \left\{ \begin{array}{l} \text{verbrauchten} \\ \text{gebildeten} \end{array} \right\} \text{ Moleküle}}{\text{absorbierte Strahlenenergie in eV}} \cdot 100 \quad \text{Gl. (9)}$$

Der G-Wert ermöglicht Vergleiche über die Strahlenbeständigkeit und das strahlenchemische Reaktionsvermögen von Stoffen.

2.4 Dosismessung (Dosimetrie)

Bei strahlenchemischen Prozessen spielt die möglichst genaue Bestimmung der absorbierten Strahlendosis eine wichtige Rolle. Nicht nur in der Forschung, sondern vor allem auch in der kommerziellen Strahlensterilisation ist man darauf angewiesen, die absorbierte Strahlendosis zu kennen. Es muss mit Sicherheit festgestellt werden können, dass das Bestrahlungsgut mit der erforderlichen Mindestenergiedosis homogen bestrahlt wurde, ferner muss eine Ueberdosierung noch erkannt werden.

Die Dosimetrie kennt zwei prinzipiell verschiedene Messmethoden:

- Absolute Messmethoden

Diese Methode basiert auf der direkten Messung der absorbierten Dosis. Für solche Bestimmungen werden heute vornehmlich kalorimetrische Methoden angewandt [9,10]. Diese haben den Vorteil, dass sie eine direkte Messung der absorbierten Energie gestatten, deshalb werden sie oft zur Eichung der relativen Messmethoden herangezogen.

- Relative Messmethoden (sekundäre Standards)

In den Bestrahlungsanlagen werden meistens sekundäre Standards zur Dosismessung verwendet, unter denen die chemischen Dosimeter für die Praxis eine wichtige Rolle spielen [11,12].

Die Grundlage für diese Art von Energiedosisbestimmung ist die Tatsache, dass ionisierende Strahlung an solchen Dosimetern messbare chemische Veränderungen hervorruft, auf Grund deren die absorbierte Dosis errechnet werden kann.

Neben den flüssigen chemischen Dosimetern haben sich für die Routinedosimetrie auch zahlreiche feste Stoffe [5,13] durchgesetzt. Die Verfärbung von Gläsern und Plasten bei Bestrahlung bildet heute eine sehr gute Möglichkeit, durch kalorimetrische Messungen die absorbierte Dosis zu bestimmen.

2.5 Veränderung der Strahlung bei der Wechselwirkung mit Materie

Treffen elektromagnetische Schwingungen oder Elementarteilchen auf Materie, so treten sie mit ihr in Wechselwirkung. Der Grad dieser gegenseitigen Beeinflussung hängt einerseits von der Art und der Energie der Strahlung, andererseits von den Eigenschaften des Absorbers ab. Bei der Wechselwirkung von energiereicher Strahlung mit Materie treten sowohl physikalisch-chemische und chemische Veränderungen im bestrahlten Stoff als auch physikalische Änderungen der einfallenden Strahlung auf.

Bei der Beeinflussung der Strahlung interessieren vor allem Aussagen über die quantitativen Veränderungen der Strahlungsintensitäten infolge Absorptionsprozessen, über die daraus resultierenden Eindringtiefen bzw. Reichweiten der Strahlung im bestrahlten Stoff sowie über qualitative Veränderungen der Natur der Strahlung.

2.5.1 Reaktionen von γ - und Röntgenstrahlen

Beim Durchgang eines parallelen Bündels von Quanten durch Materie wird jedes einzelne Quant durch einen einzigen Elementarakt aus dem Primärbündel entfernt, d. h. absorbiert. Die Wahrscheinlichkeit für ein solches Ereignis ist für jedes Quant an jeder Stelle der absorbierenden Materie gleich gross. Für das Absorptionsgesetz ist somit ein exponentieller Verlauf zu erwarten, der die Angabe einer maximalen Reichweite für Quanten in der Materie ausschliesst.

$$\varphi(x) = \varphi_0 \cdot e^{-\mu x} = \varphi_0 \cdot e^{-\left(\frac{\mu}{\rho}\right)d} \quad \text{Gl. (10)}$$

φ_0 $\hat{=}$ Photonenflussdichte der ungeschwächten Strahlung $[\text{cm}^{-2} \text{ s}^{-1}]$

$\varphi(x)$ $\hat{=}$ Photonenflussdichte der durch ein Material der Dicke x geschwächten Strahlung $[\text{cm}^{-2} \text{ s}^{-1}]$

x $\hat{=}$ Schichtdicke des Materials $[\text{cm}]$

μ $\hat{=}$ Linearer Absorptionskoeffizient $[\text{cm}^{-1}]$

ρ $\hat{=}$ Dichte des Materials $[\text{g cm}^{-3}]$

$\left(\frac{\mu}{\rho}\right)$ $\hat{=}$ Massenabsorptionskoeffizient $[\text{cm}^2 \text{ g}^{-1}]$

d $\hat{=}$ Flächenmasse $[\text{g cm}^{-2}]$

Die Schwächung von γ - und Röntgenstrahlen beruht auf drei verschiedenen Wechselwirkungsprozessen mit der Materie: Photoeffekt, COMPTON-Effekt und Paarbildung.

2.5.1.1 Photoeffekt

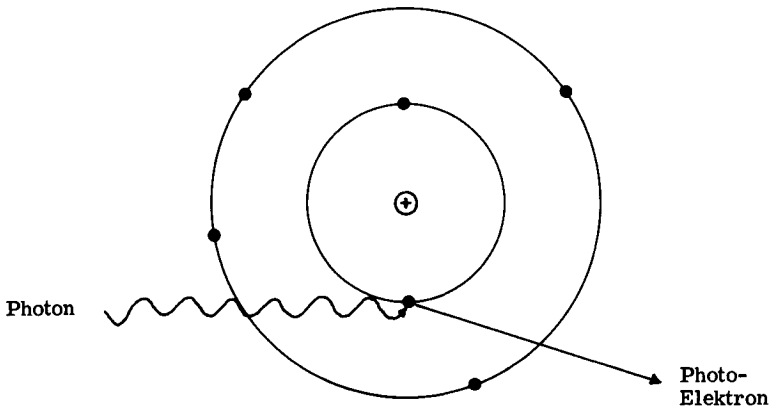
Beim Photoeffekt (Abb. 5) wird die Gesamtenergie eines Quants ($h\nu$) einem in der Hülle des Atoms gebundenen Elektron übertragen. Unter Berücksichtigung der Abtrennungsenergie (E_B) für das Elektron vom Atomkern ergibt sich für die kinetische Energie eines Photoelektrons:

$$E_{\text{kin}} = \frac{1}{2} m_e v^2 = h\nu - E_B \quad \text{Gl. (11)}$$

Der Stoss erfolgt nicht nur zwischen Photon und Elektron, sondern aus Gründen der Gesamtimpulserhaltung auch auf den betreffenden Atomkern, der die überschüssige Gesamtenergie aufnimmt.

Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen des Photoeffektes nimmt mit sinkenden γ -Energien und mit steigender Ordnungszahl des Absorbers zu.

Abb. 5 Photoeffekt



2.5.1.2 COMPTON-Effekt

Beim COMPTON-Effekt (Abb. 6) findet ein elastischer Zusammenstoß zwischen einem Photon und einem quasifreien Elektron statt. Ein Teil der Photonenenergie setzt sich dabei in Bewegungsenergie des Elektrons um, während das Quant selbst eine Streuung um den Winkel θ erleidet und eine durch die Energieabgabe an das Elektron verminderte Energie aufweist. Der Energieverlust bewirkt, dass die Frequenz der COMPTON-Strahlung kleiner ist als diejenige der ursprünglich eingestrahlenen Photonen. Die von einem Photon auf ein Elektron übertragene Energie und die Winkelverteilung der gestreuten γ -Quanten lassen sich mit Hilfe des Energie- und Impulssatzes berechnen.

Für E_C gilt

$$E_C = \frac{1}{2} m_e v^2 = h\nu - h\nu' \quad \text{Gl. (12)}$$

$E_C \hat{=}$ COMPTON-Energie des Elektrons

$m_e \hat{=}$ Masse des Elektrons

$v \hat{=}$ Geschwindigkeit des Elektrons

$\nu \hat{=}$ Frequenz der eingestrahlenen Photonen

$\nu' \hat{=}$ Frequenz der Comptonphotonen

$h \hat{=}$ Plancksches Wirkungsquantum

Für die Wellenlängenänderung $\Delta\lambda$ in Abhängigkeit vom Streuwinkel θ gilt

$$\Delta\lambda = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos \theta) \quad \text{Gl. (13)}$$

$c \hat{=}$ Lichtgeschwindigkeit

2.5.1.3 Paarbildungseffekt

Bei Quantenenergien oberhalb 1,02 MeV kann der Paarbildungseffekt (Abb. 7) auftreten. Bei diesem Prozess wird das Photon in der Nähe des Atomkernes (seltener in der Nähe eines Elektrons) in ein Elektron (e^-) und Positron (e^+) umgewandelt. Nach der Einsteinschen Beziehung zwischen Energie und Masse: $E = mc^2$ entspricht der Ruhemasse eines Elektrons die Energie von 0,51 MeV. Bei Photonenenergien von über $2 \cdot 0,51 \text{ MeV} = 1,02 \text{ MeV}$ kann die Materialisierung eines Quantes eintreten, die in Form kinetischer Energie eines Elektrons (E_{e^-}) und eines Positrons (E_{e^+}) auftritt.

Abb. 6 COMPTON-Effekt

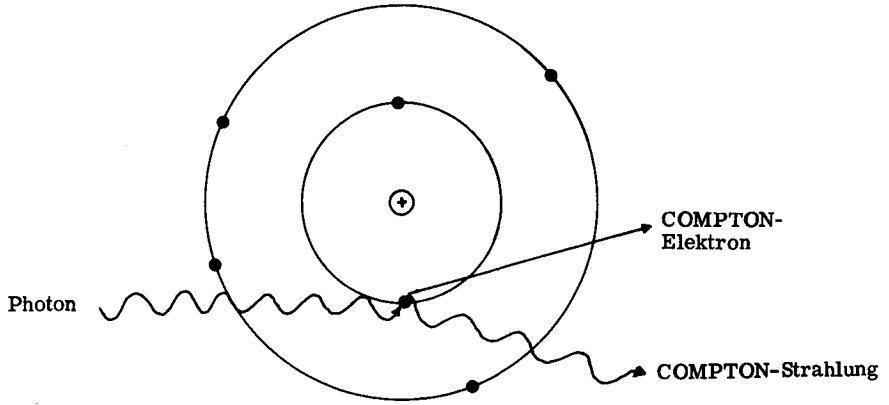
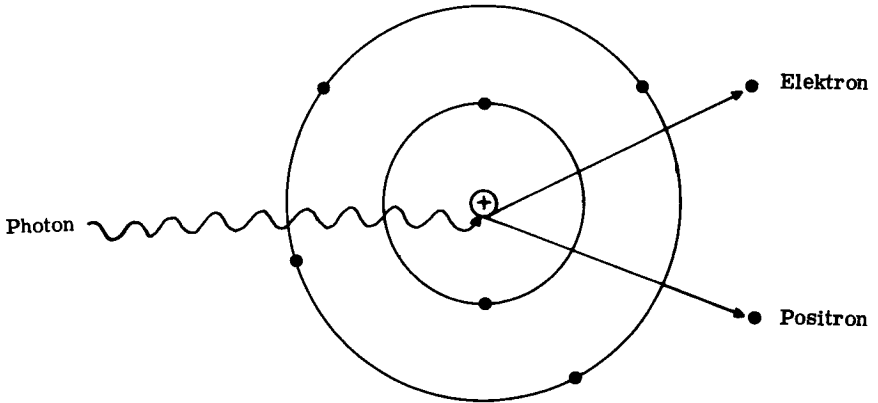


Abb. 7 Paarbildungseffekt



$$E_{e^-} + E_{e^+} = h\nu - 2 m_e c^2 \quad \text{Gl. (14)}$$

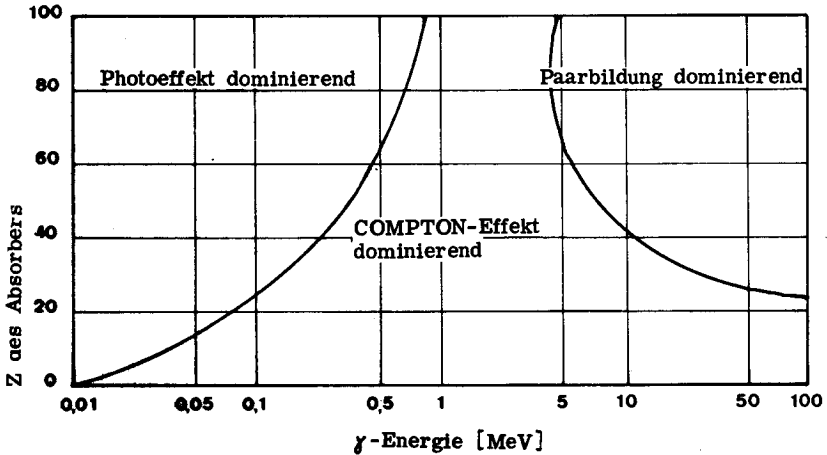
Der Paarbildungseffekt nimmt mit steigender Quantenenergie zu, im Gegensatz zum Photo- und COMPTON-Effekt.

Die Veränderung von γ - und Röntgenstrahlen infolge Wechselwirkung mit Materie beruht auf der Summe von Photoeffekt, COMPTON-Streuung und Paarbildungseffekt. Dabei überwiegt je nach der Energie der Strahlung und der Ordnungszahl Z des Absorbers der eine oder der andere Effekt (Tab. 2 und Abb. 8).

Tab. 2 Anteil verschiedener Wechselwirkungsprozesse als Funktion verschiedener γ -Energien

γ -Strahlung [MeV]	Photoeffekt [%]	COMPTON-Streuung [%]	Paarbildung [%]	Kern-Photoeffekt [%]
0,01	100	-	-	-
0,04	75	25	-	-
0,2	1	99	-	-
2,0	-	99	1	-
20,0	-	50	49	1

Abb. 8 Relativer Anteil der verschiedenen Wechselwirkungsprozesse für verschiedene γ -Energien und Ordnungszahlen des Absorbers



Aus diesen Darstellungen ist ersichtlich, dass in einem relativ grossen Energiebereich der COMPTON-Effekt vorherrscht; dies trifft auch bei der γ -Strahlensterilisation zu, wo mit Quantenenergien von 1,17 und 1,33 MeV gearbeitet wird.

2.5.2 Reaktionen von β - und Elektronenstrahlen

Energiereiche geladene Teilchen durchqueren die Materie, indem sie ihre Energie meist durch elastische, seltener durch unelastische Zusammenstösse mit Atomen des Absorbers allmählich verlieren und dementsprechend abgebremst werden. Schnelle Elektronen beschreiben zickzackförmige Bahnen, weil sie wegen ihrer kleinen Masse beim Zusammenstoss mit einem Atomkern oder einem gebundenen Elektron oft sehr stark abgelenkt werden (Abb. 9a). Im Gegensatz dazu stehen die schweren geladenen Teilchen wie α -Teilchen und Protonen, die mehr oder weniger auf geraden Bahnen in die Materie eindringen.

Der allmähliche Bremsvorgang eines schnellen Strahlenteilchens in Materie wird quantitativ durch den spezifischen Energieverlust $-dE/dx$ ausgedrückt, der die Abnahme der kinetischen Energie E des Teilchens pro Bahnelement dx angibt.

Nach Bethe [14] beträgt der spezifische Energieverlust durch Ionisation (I) und Anregung (A)

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right)_{I,A} = \frac{4\pi e^4}{m} \cdot \frac{z^2}{v^2} \cdot N \cdot Z \cdot \ln \left(\frac{2 m v^2}{I} \right) \quad \text{Gl. (15)}$$

$z \hat{=}$ Ladungszahl des ionisierenden Teilchens

$v \hat{=}$ Geschwindigkeit des ionisierenden Teilchens

$m \hat{=}$ Masse des ionisierenden Teilchens

$N \hat{=}$ Zahl der Atome in einem cm^3 des absorbierenden Materials

$Z \hat{=}$ Ordnungszahl des absorbierenden Materials

$I \hat{=}$ Mittleres Ionisationspotential des absorbierenden Materials

Nach dieser Gleichung ist der spezifische Energieverlust umso grösser, je höher die Ladung und je kleiner die Geschwindigkeit des ionisierenden Teilchens ist. Aus diesem Grunde unterscheiden sich hinsichtlich ihres Energieverlustes Elektronen von schweren geladenen Teilchen.

2.6 Veränderung von Materie unter Einwirkung ionisierender Strahlung

Bei der Absorption von energiereicher Strahlung durch Materie wird diese mehr oder weniger stark verändert. Diese Veränderungen werden durch drei grundsätzlich verschiedene Prozesse verursacht:

- Wechselwirkung der Strahlung mit Elektronen der Atomhülle (unelastischer Stossprozess, Ionisation und Anregung)
- Wechselwirkung der Strahlung mit Atomkernen (Kernreaktionen)
- Wechselwirkung der Strahlung mit Atomen (elastische Stossprozesse)

Diese Grundprozesse sind bei allen Strahlenarten gültig und bei allen Stoffen möglich, wobei die Strahlenart, die Strahlungsenergie und die Natur des bestrahlten Stoffes für das Vorherrschen eines der obigen Prozesse verantwortlich sind.

Für Elektronen-, β -, γ - und Röntgenstrahlen mittlerer bis hoher Energien (100 KeV-5 MeV), die uns im folgenden interessieren, ist die Wechselwirkung mit Elektronen der Atomhülle vorherrschend, die beiden andern Prozesse treten kaum oder gar nicht auf.

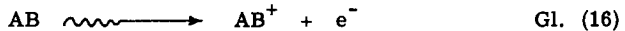
Beim Vergleich der Wechselwirkung zwischen Elektronen- und γ -Strahlen mit Materie zeigt sich, dass ein grosser Unterschied in der Eindringtiefe der Strahlungen in das bestrahlte Medium besteht, indem γ -Quanten ein sehr viel grösseres Durchdringungsvermögen haben. Was den Reaktionsmechanismus der Wechselwirkung anbetrifft, so ist die γ -Strahlung der Elektronenstrahlung gleichzusetzen. Es sind auch bei γ -Quanten schnelle Elektronen, die aus den Atomhüllen herausgeschlagen werden und dieselben Reaktionen wie Elektronenstrahlen in Materie bewirken (Abb. 9a und 9b).

Zu den folgenden Ausführungen ist zu bemerken, dass sie sehr allgemeiner Natur sind und nicht ohne Bedenken auf alle Stoffe übertragen werden können. Die radiolytische Veränderung von Materie ist ein sehr stoffspezifisches Phänomen und muss grundsätzlich an jedem einzelnen Stoff empirisch untersucht werden. Voraussagen über mögliche Veränderungen sind in einigen Fällen durchaus möglich und basieren auf realen Kenntnissen einiger Mechanismen, im normalen Fall jedoch haben Vorhersagen über radiolytische Zersetzungen nur spekulativen Charakter.

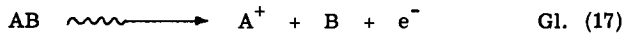
Der Grund für diese Unsicherheit mag wohl darin liegen, dass bis heute noch nicht alle Einflüsse ionisierender Strahlung auf Materie abgeklärt sind. Ein weiterer Punkt besteht unseres Erachtens darin, dass die Radiolyse sehr komplex verläuft und dass infolge minimalster Ungleichheiten im zu bestrahlenden Ausgangsmaterial oder bei den Bestrahlungsbedingungen keine reproduzierbaren Reaktionsabläufe erreicht werden können.

2.6.1 Ionisation

Ist die bei der Wechselwirkung eines energiereichen Elektrons mit Orbital-elektronen übertragene Energie grösser als die Bindungsenergie eines Elektrons, so wird dieses abgespalten und es entsteht ein positives Ion (primäre Ionisation)



oder



$B \hat{=}$ Freies Radikal

Oft hat das herausgeschlagene Elektron (δ -Elektron) noch genügend Energie, um seinerseits nochmals ein Molekül zu ionisieren (sekundäre Ionisation) oder wenigstens anzuregen (Abb. 9 und 11).

Das ursprünglich eingestrahelte Elektron verliert an Energie und ist je nach verbleibendem Energiegehalt in der Lage, weitere Moleküle zu ionisieren oder anzuregen.

2.6.2 Anregung

Wenn die im Primärakt an ein Orbital abgegebene Energie kleiner ist als dessen niedrigstes Ionisationspotential, erfolgt kein Loslösen aus dem Atomverband. Die Energie kann aber so gross sein, dass das Elektron aus seinem Grundzustand auf ein energetisch höheres Niveau gehoben wird. Das betreffende Molekül oder Atom befindet sich dann in einem angeregten Zustand.



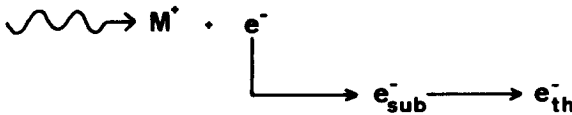
2.6.3 Reaktionen der primär gebildeten Radiolyseprodukte

In einem strahlenexponierten System existieren positive und negative Ionen, freie Elektronen, Radikale und angeregte Moleküle. Es sind dies höchst reaktionsfähige Teilchen, die ihrerseits wieder Folgereaktionen auslösen. Die Art der Reaktionen hängt von der Natur der gebildeten Reaktionsprodukte und deren räumlicher Verteilung ab.

2.6.3.1 Elektroneneinfangprozess

Durch die vielen Energieabgabeprozesse werden die freien Elektronen schliesslich auf so tiefe Energien abgebremst, dass sie keine Ionisationen oder Anregungen mehr auslösen können. Solche Elektronen bezeichnet man als subexited und thermalisiert ($E_{\text{sub}} < 10 \text{ eV}$; $E_{\text{th}} \approx 0,024 \text{ eV}$).

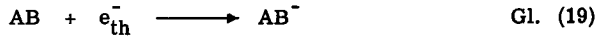
Abb. 10 Energieverlust eines Elektrons in Materie



Diese energiearmen Elektronen sind reaktiv und können mit Molekülen reagieren:

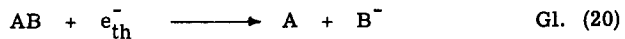
Elektroneneinfang

Das freie Elektron wird von einem neutralen Molekül eingefangen, dabei entsteht ein negatives Ion.

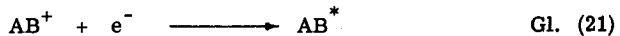


Dissoziativer Elektroneneinfang

Dieser Prozess findet statt, wenn der bestrahlte Stoff Atome enthält, deren Elektronenaffinität grösser ist als ihre Bindungsenergie. A ist ein Radikal und B^- ein Radikalion.



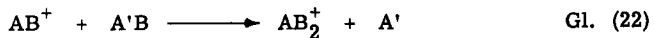
2.6.3.2 Ion-Elektron-Rekombination



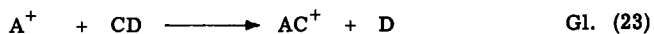
Bei diesem Prozess wird ein Elektron von einem positiven Ion eingefangen, dabei wird die Ionisationsenergie frei, und das Molekül befindet sich in einem hochangeregten Zustand. Infolge dieses energiereichen Zustandes ist die Wahrscheinlichkeit des Zerfalls in Radikale gross. Diese Rekombinationsreaktionen sind in Feststoffen und Flüssigkeiten sehr häufig, da das energiearme Elektron nicht aus den Ionisationsbezirken diffundieren kann.

2.6.3.3 Reaktionen von Ionen mit Molekülen

Findet keine Rekombination Ion-Elektron statt, so besteht die Möglichkeit, dass das gebildete Ion mit einem neutralen Molekül gemäss



oder

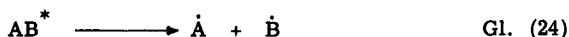


reagiert, wobei A' ein freies Radikal und D ein stabiles Molekül darstellt.

Dieser Reaktionstyp wird häufig in Gasen beobachtet, wo die Diffusion der einzelnen Teilchen relativ gross ist.

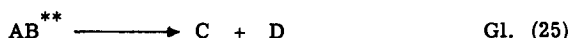
2.6.3.4 Reaktionen von angeregten Molekülen

Die angeregten Moleküle (Gl. 18 und 21) können, falls ihr Anregungsenergiebetrag dem Ionisationspotential einer Molekel (10 ÷ 15 eV) entspricht, spontan in Radikale von z.T. hoher kinetischer Energie zerfallen.



Dies ist ein sehr wichtiger Prozess in der Strahlenchemie, es handelt sich hier um den Vorgang, der die meisten Radikale liefert, die in ihren Folgereaktionen die chemischen Veränderungen eines Stoffes bewirken.

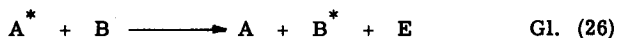
Eine weitere Möglichkeit des Zerfalls sehr hoch angeregter Moleküle besteht darin, dass diese direkt in stabile Moleküle zerfallen.



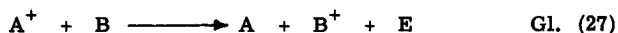
Diese Reaktion führt zur direkten chemischen Veränderung eines Stoffes, ohne über Radikalbildung zu verlaufen.

2.6.3.5 Energieübertragungsprozesse

Die Anregungsenergie eines Moleküls kann auf ein anderes übertragen werden.



Voraussetzung für solche Prozesse ist, dass B mindestens einen Anregungszustand besitzt, der niedriger ist als das Energieniveau von A^* . Der freiwerdende Energiebetrag E tritt als Fluoreszenzstrahlung oder als Wärmeenergie auf. Eine andere Art der Energieübertragung ist die Ladungsübertragung.



Voraussetzung für die Ladungsübertragung ist, dass das niedrigste Ionisationspotential der Molekel A grösser als dasjenige von B sein muss.

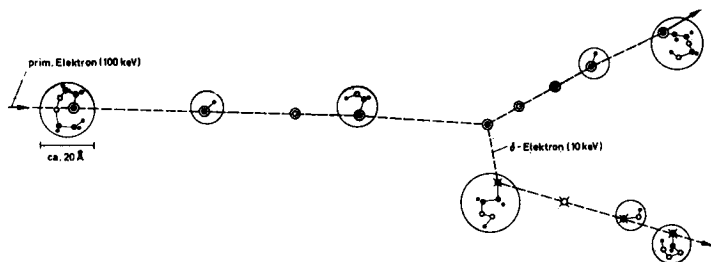
Wie man sieht, sind die Reaktionen in einem strahlenexponierten System sehr mannigfaltig, wobei in der vorangegangenen Zusammenstellung nur die wichtigsten Reaktionstypen aufgeführt wurden. In der Praxis laufen noch viele andere Reaktionen ab, deren Mechanismus jedoch nicht endgültig abgeklärt ist.

Auf eine Wiedergabe von Sekundärreaktionen, die zu stabilen Endprodukten führen, kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden, weil solche Reaktionen substanzspezifisch sind.

2.6.4 Räumliche Verteilung der Primärprodukte

Die bei Primärreaktionen freiwerdenden Sekundärteilchen haben oft eine Energie von ca. 100 eV, seltener sind die Energiebeträge im KeV-Bereich. Die Reichweite der Sekundärelektronen ist demzufolge sehr gering, so dass sich die Sekundärreaktionen der Elektronen in unmittelbarer Nähe des Primäraktes abspielen (10-20 Å bei $\rho \cong 1$). In diesen Reaktionszentren (Spurs) sind die vorher beschriebenen Primärprodukte in grosser Konzentration vorhanden. Die Spurs liegen normalerweise auf der Bahn des Primärelektrons, seltener, bei Sekundärelektronenenergien, im KeV-Bereich, ausserhalb der Primärbahn (Abb. 11).

Abb. 11 Spur-Modell nach Henglein [15]



- : angeregte Molekel aus primärem Anregungsakt.
- : positives Ion aus primärem Ionisationsakt.
- ⊗ : Ionen und angeregte Molekeln durch direkten Stoß des δ -Elektrons.
- ⊙ : Ionen und angeregte Molekeln durch Sekundärelektronen-Stöße.
- ⊘ : herausgeschlagene Substitutions-Elektronen.

In dieser vereinfachten Darstellung eines energiereichen Elektrons in Materie der Dichte 1 sind die Abstände zwischen den einzelnen Spurs auf der Primärbahn um den Faktor 20, in der Sekundärelektronenbahn um den Faktor 6 verkleinert.

2.6.5 Zeitlicher Ablauf der strahlenchemischen Prozesse

Tabelle 3 zeigt eine Zeitskala strahlenchemischer Vorgänge, der zu entnehmen ist, dass diese Prozesse mit ausserordentlich hoher Geschwindigkeit ablaufen. Die angegebenen Zeiten sind ungefähre Angaben und beziehen sich auf Flüssigkeiten.

In festen Stoffen können gewisse Reaktionen nicht vollständig ablaufen, so dass Zwischenprodukte über längere Zeit nachgewiesen werden können. So zum Beispiel gelingt der Nachweis von freien Radikalen in bestrahlten Feststoffen oft noch einige Stunden oder Tage nach der Strahlenexposition.

Tab. 3 Zeitlicher Verlauf strahlenchemischer Prozesse nach MOHLER [17] und HUGHES [18]

Zeit [s]	Ereignis
10^{-18}	Durchgang eines ionisierenden Teilchens durch ein Molekül
10^{-15}	Zeitintervall für ein Ionisations- bzw. Anregungsakt
10^{-14}	Zerfall eines direkt angeregten Moleküls Beginn der Ion-Molekülreaktionen
$10^{-13} \div 10^{-8}$	Abbremsung eines schnellen Elektrons auf thermische Energie
$10^{-12} \div 10^{-7}$	Beginn der Radikaldiffusion
10^{-11}	Früheste Existenz des solvatisierten Elektrons
10^{-10}	Auftreten der ersten diffusionsabhängigen Radiolyseprodukte
10^{-8}	Molekulare Radiolyseprodukte können nachgewiesen werden
1	Die meisten Radiolysereaktionen sind beendet

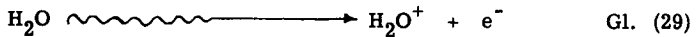
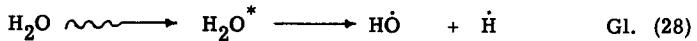
2.6.6 Einfluss des Aggregatzustandes der Materie auf deren radiolytische Veränderung

Der Aggregatzustand hat qualitativ keinen Einfluss auf die Primärstrahlungswirkung, Ionisationen und Anregungen finden in Gasen, Flüssigkeiten und Festkörpern statt. Ein wesentlicher Unterschied tritt jedoch bei den Folgereaktionen auf, indem die Dichte das Diffusionsvermögen der Primärprodukte beträchtlich beeinflusst. Mit zunehmender Dichte nimmt das Diffusionsvermögen für Primärteilchen ab, dadurch überwiegen die Rekombinationsreaktionen, was eine Reduktion der strahlenchemischen Ausbeute zur Folge hat.

2.7 Strahlenchemie des Wassers

Wasser ist das wichtigste Lösungsmittel in der Pharmazie und ist auch in allen biologischen Systemen vorhanden, so dass der Kenntnis über das strahlenchemische Verhalten von Wasser eine grundlegende Bedeutung zukommt. Die Radiolyse des Wassers ist seit Jahrzehnten Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten und Hypothesen. Trotz dieser Bemühungen konnten die exakten Radiolysemechanismen noch nicht völlig abgeklärt werden.

Grundsätzlich kann jedoch angenommen werden, dass in Wasser die strahlenchemischen Zersetzungsprozesse sowohl über Anregung als auch Ionisation der Wassermoleküle verlaufen:



Durch Anregung und Ionisation der Wassermoleküle werden freie Radikale, Ionen und Sekundärelektronen gebildet, die ihrerseits als sehr reaktionsfähige Partikel Folgereaktionen auslösen und so zu den heute bekannten Radiolyseprodukten des Wassers führen.

Tabelle 4 gibt eine Uebersicht über die Radiolyseprodukte des Wassers und deren Entstehungsgeschwindigkeit [5, 19, 20]. Die Aufstellung ist keineswegs vollständig, es sind nur die wichtigsten Mechanismen aufgeführt, wobei einige Reaktionen nur hypothetischen Charakter haben und keineswegs als gesichert gelten.

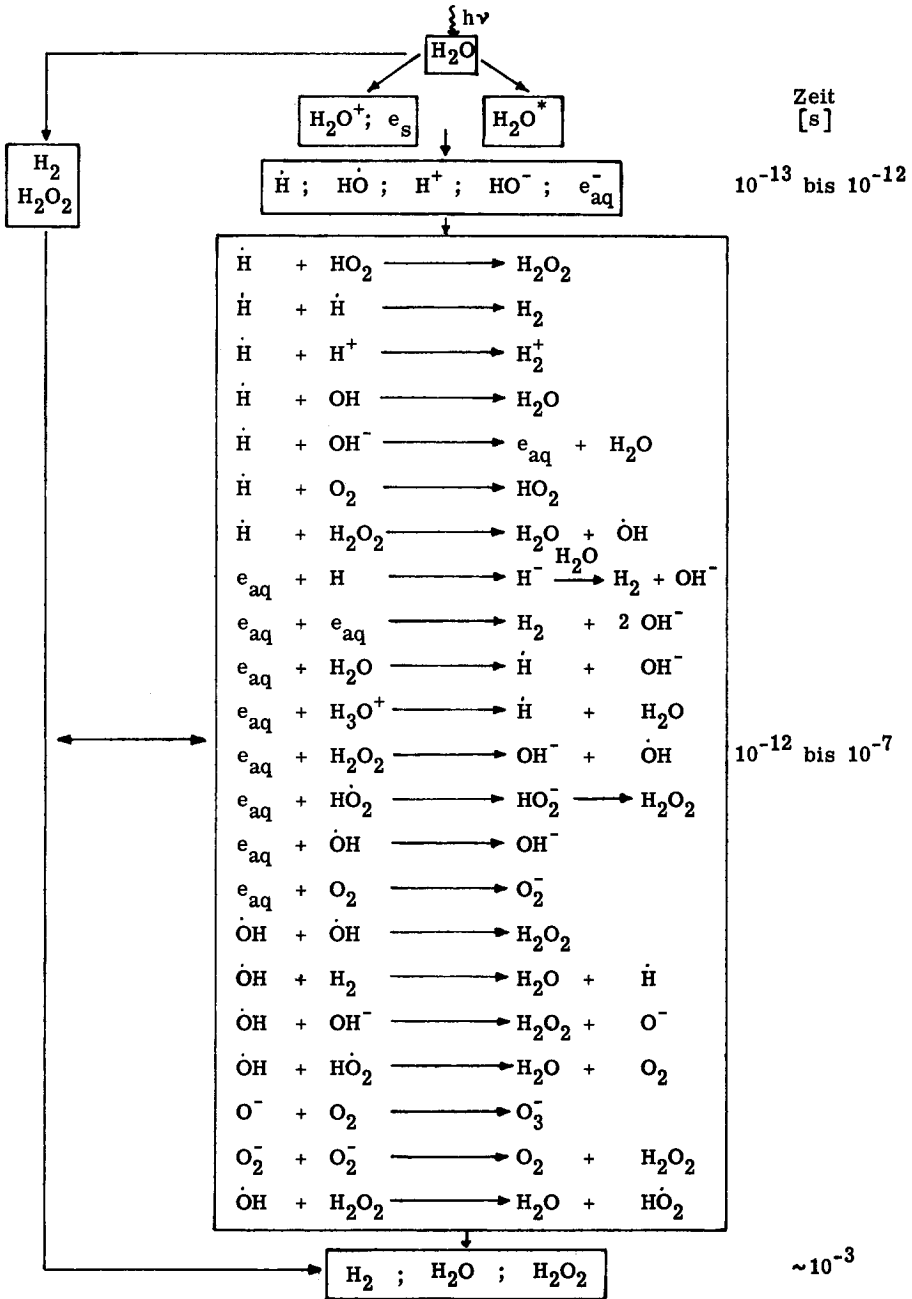
Es ist ersichtlich, dass eine Möglichkeit zu bestehen scheint, dass bei der Wasserradiolyse direkt Wasserstoff und Wasserstoffperoxid entstehen, ohne dass deren Bildung über den Radikalmechanismus verläuft.

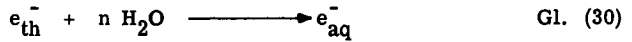
Ein wichtiges Teilchen, das an vielen Reaktionen beteiligt ist, ist das hydratisierte Elektron (e_{aq}) oder Polaron, es wurde erst 1962 experimentell in Wasser eindeutig nachgewiesen [21, 22].

Für den Entstehungsmechanismus des hydratisierten Elektrons nimmt man an, dass Sekundärelektronen aus dem Anziehungsfeld eines ionisierten Wassermoleküls entweichen und durch Zusammenstöße mit Wassermolekülen auf "thermische" Energie abgebremst werden.

Infolge der Dipolnatur des Wassers gehen die thermalisierten Elektronen in die sogenannt "gelöste" Form über (solvatisiert bzw. hydratisiert):

Abb. 12 Strahlenchemische Reaktionen des Wassers in Gegenwart von Sauerstoff





Die Lebensdauer eines hydratisierten Elektrons in neutralem Wasser wird mit ca. 600 μs angegeben [15].

Im Wasser laufen nicht immer alle in Abb. 12 angegebenen Reaktionen ab, sondern je nach Beschaffenheit des zu bestrahlenden Wassers (pH, Anwesenheit von Sauerstoff, Reinheitsgrad) kann eine Reaktionskette in den Vordergrund treten, während andere überhaupt nicht stattfinden.

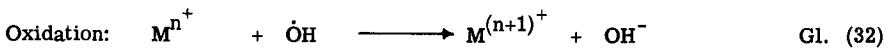
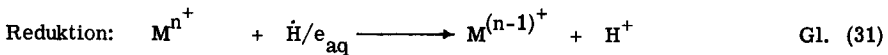
Die G-Werte (siehe 2.3.5) bei der Radiolyse von neutralem Wasser durch γ -Strahlen, harte Röntgenstrahlen oder schnelle Elektronen betragen nach FENDLER [23]:

$$\begin{aligned} G_{\dot{\text{H}}} &= 0,6 \pm 0,1 \\ G_{e_{\text{aq}}} &= 2,8 \pm 0,1 \\ G_{\dot{\text{O}}\text{H}} &= 2,4 \pm 0,4 \\ G_{\text{H}_2} &= 0,45 \\ G_{\text{H}_2\text{O}_2} &= 0,71 \end{aligned}$$

2.8 Strahlenchemie von wässrigen Lösungen

Wie aus dem vorhergehenden Kapitel zu ersehen ist, entstehen bei der Radiolyse von Wasser viele reaktionsfähige Zersetzungsprodukte, welche mit einem gelösten Stoff reagieren können. Da bereits bei der Abklärung der Wasserradiolyse erhebliche Schwierigkeiten auftreten, ist es verständlich, dass die Reaktionen von wässrigen Lösungen ebenfalls sehr komplex verlaufen und die Reaktionsmechanismen nicht einfach zu erfassen sind. In verdünnten wässrigen Lösungen ist die Energieabsorption des gelösten Stoffes bei der Strahlenexposition sehr klein, so dass eine direkte Strahlenwirkung auf den Stoff selbst praktisch ausgeschlossen werden kann. Die Radiolyseprodukte von in Wasser gelösten Stoffen sind also vornehmlich auf die Reaktionen des Stoffes mit Wasserradiolyseprodukten zurückzuführen (indirekte Strahlenwirkung).

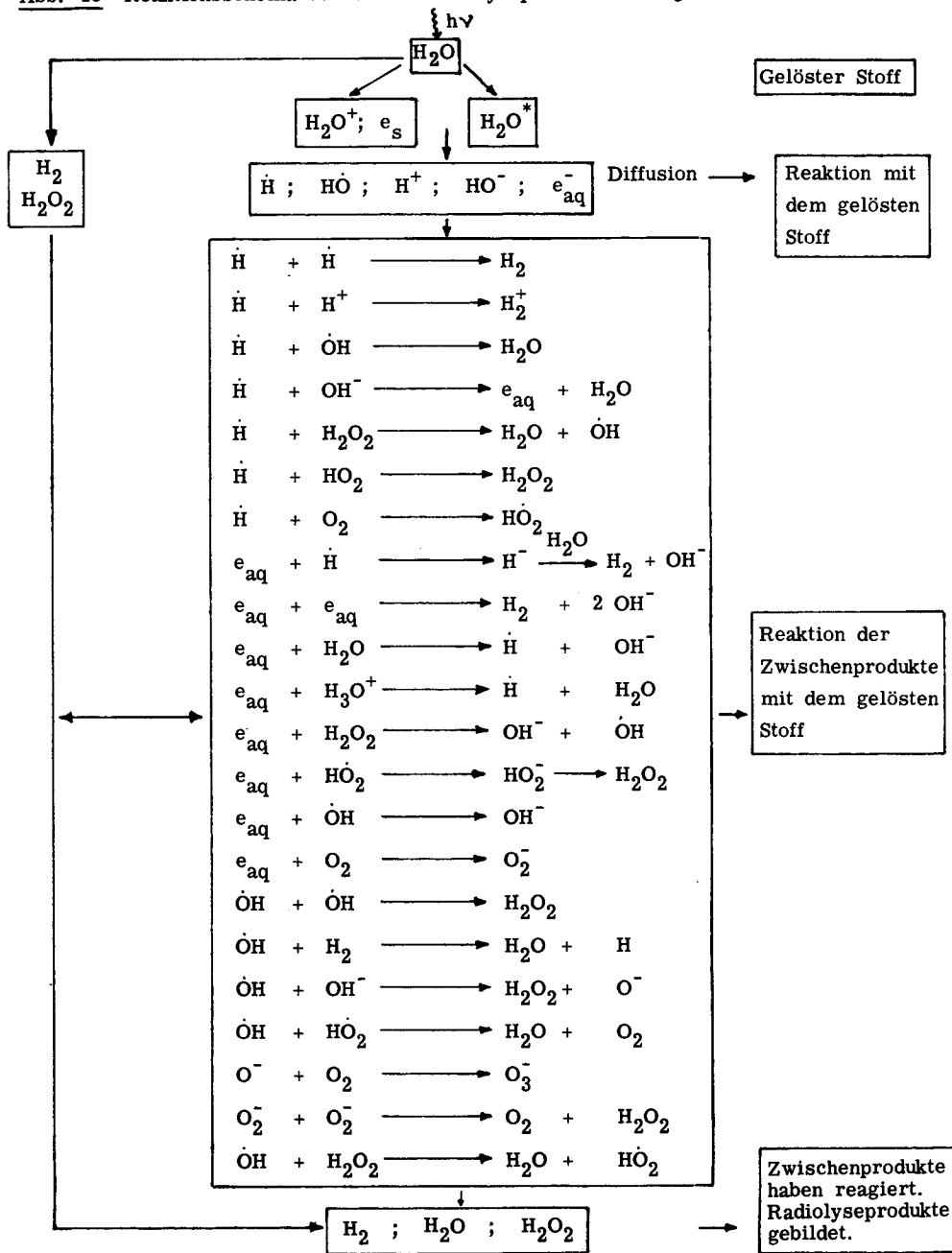
Bei der Radiolyse nimmt das Wasser ein Redoxpotential von +0,9 V an [5]. Generell kann gesagt werden, dass ein gelöster Stoff oxidiert wird, wenn sein Redoxpotential kleiner als +0,9 V ist bzw. reduziert wird, wenn es grösser als +0,9 V ist. Die reduzierenden Eigenschaften der H-Radikale bzw. der solvatisierten Elektronen und die Oxidationsfähigkeit der OH-Radikale können wie folgt schematisch dargestellt werden.



Diese Darstellung kann höchstens Anhaltspunkte für mögliche Reaktionen liefern, in der Praxis jedoch zeigt es sich, dass Radiolyseprodukte auftreten, deren Entstehungsweise nicht oder nur unzulänglich gedeutet werden kann. Zudem tritt die Schwierigkeit der Reproduzierbarkeit der strahlenchemischen Ausbeute auf, die meistens auf kleinste Unterschiede in den zu bestrahlenden Ausgangssystemen zurückgeführt werden muss.

Es ist somit nicht verwunderlich, dass von verschiedenen Autoren recht divergierende G-Werte für Radiolyseprodukte von angeblich gleichen Systemen angegeben werden. Abb. 13 gibt schematisch einige Reaktionsmöglichkeiten der Radiolyseprodukte des Wassers mit gelösten Stoffen wieder.

Abb. 13 Reaktionsschema von Wasserradiolyseprodukten mit gelösten Stoffen



3. STRAHLENSTERILISATION

3.1 Einleitung

Die Möglichkeit, mittels ionisierender Strahlen Mikroorganismen zu vernichten, wurde bereits im letzten Jahrhundert von MINCK [24] erkannt. Wegen der damals fehlenden leistungsfähigen Strahlenquellen setzte die intensive Forschung auf dem Gebiet der Strahlensterilisation erst vor etwa 20 Jahren richtig ein.

In den letzten Jahren ist die Entwicklung soweit fortgeschritten, dass in vielen Ländern die Strahlensterilisation von medizinischen Artikeln in grossem Rahmen durchgeführt wird. In den USA wurden schon 1965 80 % aller chirurgischen Nahtmaterialien strahlensterilisiert [25]. 1971 standen der westlichen Welt in acht Ländern etwa 20 kommerzielle Co-60-Quellen mit einer Kapazität von 75 kCi bis 1500 kCi für Sterilisationszwecke von medizinischen und z.T. auch pharmazeutischen Artikeln zur Verfügung [26].

Neben der Sterilisation von medizinischen Utensilien werden seit einigen Jahren umfangreiche Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Strahlensterilisation pharmazeutischer Produkte durchgeführt. Das Sterilisationsverfahren mittels ionisierender Strahlung soll dort zur Anwendung gelangen, wo die konventionellen Methoden versagen oder nur umständlich durchgeführt werden können. Nicht zuletzt sind es auch finanzielle Aspekte, die zur Anwendung dieses modernen Verfahrens Anlass geben.

Die Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Strahlenbehandlung von Arzneistoffen sind bedeutend aufwendiger als diejenigen, die hinsichtlich medizinischer Artikel notwendig sind, da neben den mikrobiologischen Problemen noch die chemische Wirkung der Strahlung auf die meist komplizierten pharmazeutischen Stoffe oder Arzneiformen äusserst sorgfältig untersucht werden muss. Bis zum heutigen Zeitpunkt sind schon einige Sterilisationsexperimente erfolgreich verlaufen, so dass anzunehmen ist, dass in den kommenden Jahren die Strahlensterilisation in der Pharmazeutischen Industrie die konventionellen Sterilisationsmethoden in sinnvoller Weise ergänzen wird.

3.2 Wirkung ionisierender Strahlung auf Mikroorganismen

Die Einwirkung ionisierender Strahlung auf Mikroorganismen ist mit einer Energieübertragung auf Bestandteile der lebenden Materie verbunden. Die Anregung und Ionisation von Molekülen in Mikroorganismen oder deren Umgebung kann tiefgreifende Veränderungen in lebenswichtigen Zentren hervorrufen, die schliesslich zum Absterben der betreffenden Keime führen.

Generell kann festgestellt werden, dass die Strahlensensibilität lebender Organismen zunimmt, je höher diese entwickelt sind. Als Beispiel sei hier der Vergleich zwischen Mensch und Mikroorganismus genannt: Beim Menschen liegt die letale Energiedosis zwischen 500 und 1000 rad, während sie bei Mikroorganismen beträchtlich höher, zwischen einigen krad und einigen Mrad, liegt.

Die Vorgänge, die zur Inaktivierung von Mikroorganismen führen, sind ausserordentlich komplex, und es gibt auf diesem Gebiet noch viele ungeklärte Fragen. Trotzdem kann angenommen werden, dass die letale Wirkung ionisierender Strahlen einerseits auf direkte, durch die Strahlenenergie ausgelöste Veränderungen in lebenswichtigen Strukturen (Treffereffekt) und/oder auf Sekundärreaktionen von Radiolyseprodukten des Mikrobienmilieus mit Biomolekülen zurückgeführt werden kann. Wegen des grossen Wassergehaltes der meisten Mikroorganismen spielen auch hier die Radiolyseprodukte des Wassers bei der Entkeimung eine entscheidende Rolle. Bei der Bestrahlung von Mikroorganismen in trockenem Zustand sind wohl die direkten Treffereffekte, in wässrigem Milieu die Reaktionen der Wasserradiolyseprodukte mit lebenswichtigen Substanzen für die mikrobizide Wirkung der Strahlung verantwortlich.

Die keimreduzierende Wirkung der ionisierenden Strahlung wird meist anhand des Ueberlebens von Mikroorganismen nach der Strahlenexposition untersucht und in Ueberlebenskurven dargestellt, die das Verhältnis N/N_0 der N überlebenden von insgesamt N_0 bestrahlten Keimen in Abhängigkeit der Energiedosis angeben (Abb. 14).

Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass Mikroorganismen eine sehr unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit aufweisen, die nicht nur mit der Art ändert, sondern auch innerhalb einer Species erheblich verschieden sein kann. Verantwortlich für diesen Umstand ist das Alter, die Anfangskonzentration und die Wachstumsphase eines Bakterienstammes.

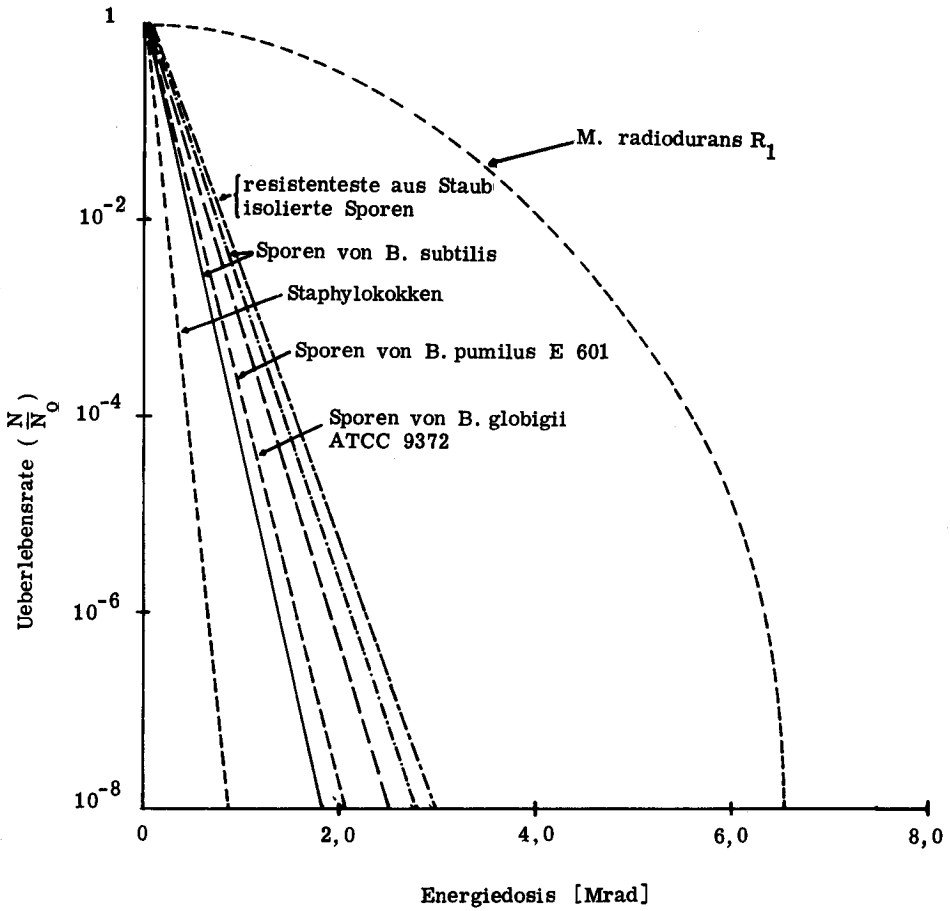


Abb. 14 Inaktivierungskurven einiger Mikroorganismen nach CHRISTENSEN [27]

Tab. 4 Strahlenresistenz verschiedener Mikroorganismen nach KUPRIANOFF und LANG [28]

Mikroorganismen	Keimgehalt Keime/ml	Kleinste Sterilisierdosis [Mrep]
Sporen		
<i>Clostridium tetani</i>	$0,5 \cdot 10^6$	1,4 - 2,1*
<i>Bacillus pumilus</i>	$0,5 \cdot 10^6$	2,1
<i>Bacillus mesentericus</i>	$0,5 \cdot 10^6$	1,8
<i>Clostridium sporogenes</i>	$0,5 \cdot 10^6$	1,4 - 1,7*
<i>Bacillus subtilis</i>	$0,5 \cdot 10^6$	1,2 - 1,6*
<i>Bacillus coagulans</i>	$0,5 \cdot 10^6$	1 - 1,2*
Hefen und Schimmelpilze		
<i>Candida paracrusei</i>	$10^8/\text{cm}^2$	2,0
	$10^5/\text{cm}^2$	1,4
	$10^3/\text{cm}^2$	1,0
<i>Candida tropicalis</i>	$10^8/\text{cm}^2$	1,2
	$10^5/\text{cm}^2$	0,9
<i>Torula histolytica</i>	-	1,0
<i>Penicillium notatum</i>	-	0,22
<i>Aspergillus niger</i> (Sporen)	-	0,32
<i>Aspergillus glaucus</i>	-	0,14
Grampositive Bakterien		
<i>Micrococcus pyogenes aureus</i>	10^8	0,05 - 0,15*
<i>Streptococcus pyogenes</i>	$9,2 \cdot 10^8$	0,3
Gramnegative Bakterien		
<i>Escherichia coli</i>	$2 \cdot 10^8$	0,075 - 0,15*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$2 \cdot 10^8$	0,25
<i>Aerobacter aerogenes</i>	$3,25 \cdot 10^8$	0,05

* Grenzen je nach Stamm

Schliesslich gibt es noch äussere Faktoren, die die Strahlenempfindlichkeit von Mikroorganismen beeinflussen:

- Wassergehalt

Die Anwesenheit von Wasser setzt die Strahlenempfindlichkeit bei den meisten Mikroorganismen deutlich herauf.

- Sauerstoffeffekt

Aus Abbildung 12 geht hervor, dass in Wasser gelöster Sauerstoff die Radikalausbeute erhöht, was zur Bildung zahlreicher Peroxidradikale und Wasserstoffperoxid führt. Diese Stoffe sind Zellgifte und begünstigen die mikrobizide Wirkung ionisierender Strahlung.

- Schutzeffekt

Durch die Anwesenheit von gewissen organischen Verbindungen wie Cystein, Cystin, Gluthathion, Alkohole, Glucose, Gelatine u. a. kann die Strahlenempfindlichkeit von Mikroorganismen merklich vermindert werden. Diese Stoffe üben einen Schutzeffekt aus, indem sie Wasser- bzw. Sauerstoffradikale abfangen können und so die Reaktion derselben mit Mikroorganismen hemmen. Denkbar ist auch, dass die Regenerationsfähigkeit eines bereits strahlengeschädigten Bakteriums durch die Anwesenheit eines Schutzstoffes begünstigt wird. Schutzstoffe könnten bei der praktischen Anwendung der Strahlensterilisation eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen, weil durch ihre Anwesenheit die Sterilisationsdosen erhöht werden müssen.

- Sensibilisierung

Im Gegensatz zu den Schutzstoffen sind auch Sensibilisierungssubstanzen bekannt wie Iodessigsäure, Iodessigsäureamid, Nisin und andere [29], welche die Mikroorganismen gegenüber ionisierender Strahlung empfindlicher machen. Sensibilisierungsstoffe begünstigen die Bildung von Wasserradikalen oder werden durch die Strahlung zersetzt, wobei ihre Radiolyseprodukte für Mikroorganismen toxische Wirkung haben.

- Temperatureinfluss

Temperaturen zwischen 0° und 40° sind praktisch ohne Einfluss auf die Radiosensibilität der Mikroorganismen. In gefrorenen Systemen nimmt die Strahlen-

empfindlichkeit deutlich ab, denn in festen Stoffen haben die freien Radikale einen sehr geringen Aktionsradius.

Ob eine Kombination Strahlensterilisation mit Hitzebehandlung sinnvoll ist, muss in jedem einzelnen Fall abgeklärt werden, vor allem auch mit Rücksicht auf die Stabilität des bestrahlten Arzneistoffes.

3.3 Sterilisationsdosis

Bei der Strahlensterilisation spielt die Energiedosis eine sehr wichtige Rolle, einmal sollte eine möglichst vollständige Vernichtung der Mikroorganismen erfolgen, auf der andern Seite ist zu beachten, dass die Energiedosis nicht beliebig hoch gewählt werden darf, weil dann der Arzneistoff zu stark geschädigt wird.

In zahlreichen Versuchen wurde festgestellt, dass eine Sterilisationsdosis von 2,5 Mrad genügt, um sterile Produkte zu erhalten. Selbstverständlich hängt die Sterilisationsdosis vom bestrahlten System und von der Art der Mikroorganismen ab. So ist es durchaus möglich, mit wesentlich geringeren Energiedosen als 2,5 Mrad Sterilität eines Systems zu erhalten. Auf der anderen Seite kann, bei extrem strahlenresistenten Bakterienstämmen in trockenem Zustand, die "normale" Energiedosis nicht zum gewünschten Resultat führen [27].

In allen Ländern, ausser in Dänemark, wird heute die Energiedosis von 2,5 Mrad als genügend angesehen, um bakteriologisch einwandfreie Produkte zu erhalten.

3.4 Strahlenbehandlung von Arzneistoffen

Die Möglichkeit, ionisierende Strahlung für Sterilisationszwecke zu verwenden, führte zu zahlreichen strahlenchemischen Experimenten mit pharmazeutischen Stoffen und Arzneiformen. Wegen der komplexen Wirkung der Strahlen auf Materie sind solche Untersuchungen unbedingt erforderlich, um dem Patienten nicht nur ein steriles, sondern auch ein chemisch und pharmakologisch einwandfreies Arzneimittel zur Verfügung stellen zu können.

Bei Arzneimitteln in festem und trockenem Zustand ist, wie bei den Mikroorganismen, mit einer geringeren Strahlenschädigung zu rechnen als bei wässrigen Systemen. Bei festen Arzneistoffen spielt neben dem eventuell vorhandenen

Kristallwasser auch die Reinheit eine entscheidende Rolle für die auftretenden Radiolyseprodukte und deren Konzentrationen. Aus diesen Gründen ist es sinnvoll, nicht nur auf die Untersuchung eines einzigen Musters eines Stoffes abzustellen, sondern es sollten Pharmaka verschiedener Herkunft bestrahlt und untersucht werden. Noch weit wichtiger als bei festen Arzneistoffen sind solche Untersuchungen bei flüssigen Arzneiformen, wo kleinste Aenderungen in der Zusammensetzung bzw. Verunreinigungen unter Umständen grosse Unterschiede im strahlenchemischen Verhalten bewirken. Die bis heute vorliegenden Resultate von Bestrahlungsversuchen bestätigen, dass wässrige Systeme im allgemeinen recht strahlenempfindlich sind, so dass kaum die Möglichkeit besteht, eine grosse Anzahl wässriger Arzneiformen dem Strahlensterilisationsverfahren zu unterwerfen. Anders verhält es sich bei festen Arzneistoffen, festen und halbfesten Arzneiformen, wo einige erfolgversprechende Resultate vorliegen (siehe anschliessende Literaturübersicht Kapitel 3.5). Auf Grund der obenerwähnten Tatsachen liegt es auf der Hand, die Möglichkeit einer getrennten Bestrahlung von festem Arzneistoff und dem entsprechenden Lösungsmittel zu untersuchen und die Lösung erst nach erfolgter Strahlenexposition herzustellen. Ein Idealfall wäre ein Behälter, in welchem die Wirkstoffe und das Lösungsmittel getrennt vorliegen und der so strahlensterilisiert wird. Die Lösung wird erst vor Gebrauch, ohne mikrobielle Kontamination von aussen, hergestellt.

3.5 Uebersicht über einige grundlegende Arbeiten auf dem Gebiet der Strahlenbehandlung von Arzneimitteln

Ueber das Gebiet der Strahlenbehandlung von Pharmaka sind einige umfangreiche Uebersichtsreferate erschienen, die einen guten Ueberblick über die bisher geleisteten Arbeiten vermitteln [34, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

Im folgenden sind, nach chemischen Stoffklassen zusammengestellt, einige wichtige Arbeiten über Bestrahlung von Pharmaka wiedergegeben.

Antibiotica [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 48]

Diese Stoffklasse gehört zur meist untersuchten, und es liegen über einige Antibiotica erfolgversprechende Resultate vor, so dass die Strahlenbeständigkeit einiger Substanzen, vor allem in trockenem Zustand, angenommen werden kann. In wässrigen Lösungen sind Antibiotica wesentlich instabiler gegenüber Strahlung, und es muss mit Zersetzungserscheinungen in grösserem Ausmass gerechnet

werden. Eine Ausnahme scheint das Penicillin und einige seiner Salze zu machen, die auch in gelöster Form keine Wirkungseinbussen oder Toxizitätserscheinungen nach Bestrahlung zeigten [30, 33].

Sulfonamide [31, 33, 38]

Diese Stoffklasse ist noch wenig untersucht worden. Es scheint jedoch, dass Sulfonamide nicht strahlenstabil sind, vor allem nicht in gelöstem Zustand; die Untersuchungen sind jedoch noch nicht so weit fortgeschritten, um dies mit Sicherheit bestätigen zu können.

Alkaloide [31, 33, 37, 38, 46, 47, 57, 62, 88]

In wässrigen Lösungen sind Alkaloide strahlenempfindlich, in trockenem Zustand scheint es jedoch möglich, dass einige die Bestrahlung ohne oder nur mit geringer Schädigung überstehen.

Lokalanästhetica [32, 33, 37, 38, 47, 49, 50, 51, 75, 88]

Die Stoffklasse der Lokalanästhetica ist noch nicht sehr intensiv untersucht worden, so dass Aussagen über die Strahlenbeständigkeit der untersuchten Stoffe mit einigen Unsicherheiten behaftet sind, zudem liegen widersprüchliche Untersuchungsergebnisse vor.

Die Resultate weisen jedoch mehrheitlich darauf hin, dass Lokalanästhetica in trockener Form ohne grössere Schädigung bestrahlt werden können, in gelöster Form jedoch Strahlenschäden in grösserem Umfang auftreten.

Hormone und Steroide [30, 31, 33, 39, 45, 49, 52, 53, 54, 58, 60]

Die von den verschiedenen Autoren gewonnenen Erkenntnisse betreffend die Strahlenempfindlichkeit von Hormonen und Steroiden sind recht unterschiedlich.

Im allgemeinen ist mit geringen Zersetzungerscheinungen sowohl bei Feststoffen als auch bei flüssigen Arzneiformen zu rechnen, obwohl einige erfolgreiche Bestrahlungsexperimente beschrieben wurden [54, 45].

Herzglykoside [49, 55]

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse sind Herzglykoside in Lösungen nicht mit ionisierenden Strahlen sterilisierbar, ohne dass dabei eine deutliche Zersetzung eintritt. Ob Festsubstanzen strahlenresistent sind, kann noch nicht mit Sicherheit angenommen werden.

Vitamine [30, 31, 32, 33, 34, 37, 56, 59, 61]

Die Wirkung ionisierender Strahlung auf Vitamine wurde relativ gut untersucht, da diese Stoffe auch im Hinblick auf die Lebensmittelkonservierung von Bedeutung sind. Generell kann gesagt werden, dass die Bestrahlung von Vitaminen in gelöstem Zustand Veränderungen hervorruft, die eine Sterilisation verunmöglichen. In festem, trockenem Zustand sind Vitamine strahlenbeständiger, und es besteht die Möglichkeit, einige dieser Stoffe zu sterilisieren, ohne dass merkliche Veränderungen auftreten.

Barbiturate [31, 33, 38]

Diese Stoffklasse wurde noch wenig untersucht, die vorliegenden Resultate lassen vermuten, dass sowohl in gelöstem Zustand als auch in fester Form Veränderungen durch ionisierende Strahlung auftreten, wobei die Zersetzungsprodukte in festen Substanzen in sehr kleinen Konzentrationen zu erwarten sind.

Kohlehydrate [31, 33, 36, 37, 43]

Bei Zuckern treten bei Bestrahlung ebenfalls Veränderungen in festem und gelöstem Zustand auf, die jedoch z.T. vernachlässigbar klein sind. Die Möglichkeit besteht also durchaus, diese Stoffe, zumindest in trockenem Zustand, dem Strahlensterilisationsverfahren zu unterwerfen.

Pharmazeutische Hilfsstoffe [33, 54, 63, 64, 65, 75]

Von diesen Stoffen wurden vor allem Salbenbestandteile wie Vaseline und Paraffinöle [64, 54, 33] eingehend untersucht. Die Untersuchungsergebnisse weisen auf minimale Veränderungen der technologischen Eigenschaften hin, die aber gering sind und kein Hindernis für eine Strahlensterilisation darstellen. Was die chemischen und toxikologischen Veränderungen anbetrifft, können noch keine sicheren Aussagen gemacht werden, da die Untersuchungen noch nicht genügend fortgeschritten sind.

Pharmazeutische Behälter und Packmaterialien [45, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74]

Die Untersuchung dieser Materialien ist für die Strahlensterilisation von grosser Bedeutung, da bei Strahlenexposition diese Stoffe ebenfalls verändert werden und nicht erwünschte Zersetzungsprodukte gebildet werden können. In der Lebensmittelbestrahlungstechnik hat man bezüglich des Verhaltens von Kunststoffen unter Einfluss ionisierender Strahlen schon einige Vorarbeit geleistet, die auch für die Pharmazie von grossem Nutzen ist.

Im pharmazeutischen Sektor wurden Glasbehälter [66, 68], Salbentuben [67] und diverse Kunststoffbehälter [45, 68] eingehend untersucht. Die Resultate dieser Experimente sind durchaus positiv, und es scheint einige geeignete Materialien zu geben, die bei der Strahlensterilisation als Behältermaterial für Pharmaka in Frage kommen.

3.6 Untersuchungsmethoden von bestrahlten Pharmaka

Neben der mikrobiologischen Reinheit, die mittels Sterilitätstesten geprüft werden muss, spielt die Untersuchung der bestrahlten Pharmaka auf Radiolyseprodukte eine wichtige Rolle. Da immer mit der Möglichkeit gerechnet werden muss, dass bei der Bestrahlung toxische Nebenprodukte in kleinsten Konzentrationen entstehen können, die mit herkömmlichen Analysemethoden nicht oder nur äusserst schwer erfassbar sind, erweisen sich Wirkungs- und Toxizitätstest immer noch als die zuverlässigsten Untersuchungsmethoden. Da solche Untersuchungen jedoch sehr aufwendig und kostspielig sind, ist kaum zu erwarten, dass sie im Routinebetrieb angewandt werden.

Der Nachweis, dass ein Arzneistoff bzw. eine Arzneiform die Bestrahlung ohne Schaden übersteht, stellt analytisch sehr grosse Probleme, da es oft an genügend empfindlichen Methoden fehlt, kleinste Konzentrationen von eventuell toxischen Radiolyseprodukten nachzuweisen.

In diesem Zusammenhang muss man sich im klaren sein, dass die heutigen Qualitätsnormen der Arzneimittelbücher nicht für bestrahlte Arzneistoffe zur Anwendung gelangen dürfen, es müssen in jedem Fall zusätzliche und strengere Normen sowie die entsprechend empfindlicheren Untersuchungsmethoden zur Anwendung kommen.

Zu den einfachen und relativ empfindlichen Untersuchungsmethoden gehören die Dünnschicht- und Papierchromatographie, wobei die Untersuchung der Substanz mit den verschiedensten Adsorbentien, Lauf- und Detektionsmitteln durchgeführt sowie die aufgetragene Konzentration möglichst hoch gewählt werden muss.

Die Gaschromatographie ist ebenfalls als empfindliche Methode zu gebrauchen, wobei auch hier verschiedene Säulenmaterialien zum Einsatz gelangen müssen.

Als sehr empfindliche Methode kann in gewissen Fällen die Polarographie zum Nachweis von Radiolyseprodukten führen.

Eine Möglichkeit für die qualitative und quantitative Untersuchung bietet das Gebiet der Spektroskopie, wobei vor allem die ESR-Spektroskopie zum Nach-

weis von Radikalen zu erwähnen ist. Die UV-, IR- und NMR-Spektroskopie können in gewissen Fällen zum Nachweis von Radiolyseprodukten führen, doch ist die Empfindlichkeit dieser Methoden oft nicht ausreichend, um bei unverändertem Spektrum die Abwesenheit von Radiolyseprodukten annehmen zu können. Weitere brauchbare Untersuchungsmethoden sind die Bestimmung des Schmelzbereiches, die Polarimetrie und die Differential Scanning Calorimetry (DSC).

Ein weites Gebiet bilden die chemischen Untersuchungsmethoden, deren Resultate aber oft mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind, da durch chemische Eingriffe in ein System Radiolyseprodukte verschwinden oder durch Zersetzung solche vorgetäuscht werden können.

Bei allen oben erwähnten Methoden ist es unbedingt erforderlich, die Resultate der Messungen auf das gleiche, unbestrahlte Referenzmuster zu beziehen.

Ist durch Anwendung möglichst vieler verschiedener Analyseverfahren kein Radiolyseprodukt in einer bestrahlten Substanz nachzuweisen, so kann mit einiger Sicherheit die Strahlenstabilität des betreffenden Stoffes angenommen, die Anwesenheit toxischer Zersetzungsprodukte in minimalsten, nichterfassten Konzentrationen kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Zum Schluss sei noch darauf hingewiesen, dass auch bei herkömmlichen Sterilisationsverfahren wie Hitzebehandlung und Begasung ähnliche analytische Probleme bezüglich der Zersetzung von Arzneistoffen bestehen, nur sind dort die Zersetzungsmöglichkeiten eines Stoffes meistens um einiges geringer und oft leichter überschaubar.

II SPEZIELLER TEIL

4. PROBLEMSTELLUNG UND ARBEITSPLAN

Wir stellten uns zur Aufgabe, sechs Arzneistoffe in fester Form, in wässriger Lösung und in Augentropfen zu bestrahlen. Die bestrahlten Stoffe wurden mittels moderner physikalisch-chemischer und chemischer Methoden auf Radiolyseprodukte untersucht. Es bestand nicht die Absicht, Zersetzungsprodukte zu isolieren und zu identifizieren, wir wollten lediglich feststellen, mit welchen Analysemethoden Radiolyseprodukte erfasst werden können. Daneben wurde noch eine getrennte Bestrahlung der Festsubstanz und des Wassers vorgenommen. Die Lösung wurde erst nach Strahlenexposition hergestellt und untersucht.

4.1 Auswahl der Arzneistoffe

Wir wählten sechs strukturell möglichst verschiedene Stoffe von handelsüblicher Qualität. Die Augentropfen waren aus dem Handel bezogene Fertigprodukte.

Unsere Wahl fiel auf die folgenden Stoffe:

Atropinsulfat
Chloramphenicol
Dexamethason-21-phosphat-2 Na
Diphenhydramin-hydrochlorid
Pilocarpin-hydrochlorid
Sulfacetamid natrium

Wir wählten bewusst zwei Substanzen (Chloramphenicol und Atropinsulfat), über die schon einige strahlenchemische Arbeiten vorliegen. Wir wollten einerseits feststellen, inwieweit die Resultate übereinstimmen und andererseits mit welchen Methoden die z. T. schon bekannten Radiolyseprodukte direkt in der bestrahlten Substanz nachgewiesen werden können.

4.2 Aufbewahrung der Arzneistoffe und Lösungen

Die bestrahlten und unbestrahlten Festsubstanzen wurden in Polyäthylenbehältern^{*)} unter Lichtschutz in einem Vakuumexsikkator bei 5 Torr über Silicagel aufbewahrt. Die Lösungen und Augentropfen wurden in den gleichen Behältern unter Lichtschutz bei 20^o-25^o gelagert.

4.3 Herstellung der wässrigen Lösungen

Alle wässrigen Lösungen wurden unmittelbar vor der Bestrahlung mit frisch destilliertem Wasser hergestellt. Die eine Hälfte des Ansatzes wurde bestrahlt, die andere unter Lichtschutz gelagert und als Referenzlösung verwendet.

4.4 Augentropfen

Bei den Augentropfen handelte es sich um Fertigprodukte mit folgenden Hilfsstoffen: Borsäure, Borax, Desogen bzw. Merfen^R und Methylcellulose.

4.5 Bestrahlung der Arzneistoffe und Lösungen

Energiedosen:

Festsubstanzen:	2,5 Mrad \pm 10 % und 5,0 Mrad \pm 10 %
Lösungen:	2,5 Mrad \pm 10 %
Wasser:	2,5 Mrad \pm 10 %

Sowohl die festen Stoffe als auch die Lösungen wurden in 10-ml-Polyäthylenbehältern^{*)} mit Schraubverschluss unter Luftatmosphäre bestrahlt. Die Temperatur während der Bestrahlung betrug 22^o \pm 3^o.

Die Bestrahlung wurde in einer Gammabestrahlungsanlage der INRESCOR AG, Schwerzenbach, durchgeführt^{**}).

^{*)} Lupolen H

^{**}) Herrn PD Dr. J. Hoigné und Herrn H. Ammann von der Inrescor AG sei an dieser Stelle für die grosszügige Hilfe bei den Bestrahlungsversuchen herzlich gedankt.

Daten der Bestrahlungsanlage:

Typ: GAMMACELL 220 (AECC)
Isotop: Kobalt-60
Aktivität: 12 kCi (1969)
Strahlungsintensität: $1,0 \cdot 10^6$ R/h (1969)
Bestrahlungsvolumen: 3,5 l (Zylinder ϕ : 15,0 cm; h: 20,0 cm)
Dosishomogenität: ± 20 % über das gesamte 3,5-l-Volumen

4.6 Untersuchungsmethoden

4.6.1 Festsubstanzen

- Optische Beurteilung
- Gewichtsverlust
- Schmelzpunkt und Schmelzbereich¹⁾
- Differential Scanning Calorimetry²⁾
- Optische Drehung³⁾
- pH einer wässrigen Lösung⁴⁾
- Dünnschichtchromatographie
- Gaschromatographie⁵⁾
- UV-Vis-Spektren⁶⁾

-
- 1) Schmelzpunktapparat Mettler FP 5, Heizofen FP 51
Kompensationsschreiber Philips PM 8100 für Registrierung der Schmelzkurven
 - 2) Differential Scanning Calorimeter DSC-1B, Perkin-Elmer
 - 3) Polarimeter 141, Perkin-Elmer
Präzisionsküvetten 10,001 cm, Füllvolumen 5 ml, Hella
 - 4) Digital-pH-Meter Modell E 500, Metrohm
Einstabmesskette CA 11-NS, Philips
 - 5) Gaschromatograph 900, Perkin-Elmer
Glassäulen 2 m, 4 mm Innendurchmesser
Säulenmaterial: JXR 3 % auf Gaschrom Q 100-120 mesh
SE-30 2,5 % auf Gaschrom G HP 100-120 mesh
Trägergas: N₂; 2-Säulenbetrieb mit 2 FID
 - 6) UV-Spektrophotometer DMR 21, Zeiss
1,000-cm-Quarzküvetten

- IR-Spektren⁷⁾
- NMR-Spektren⁸⁾
- Chemische Prüfungen
- Gehaltsbestimmung⁹⁾

4.6.2 Wässrige Lösungen und Augentropfen

- Optische Beurteilung
 - pH-Messung
 - Optische Drehung
 - Gaschromatographie
 - UV-Vis-Spektren
 - IR-Spektren
 - NMR-Spektren
- } nach Gefriertrocknung der wässrigen Lösung

Die Untersuchung der Festsubstanz erfolgte unmittelbar nach der Bestrahlung und nach zweijähriger Lagerungszeit (nur bei den mit 2,5 Mrad bestrahlten Substanzen).

Die Lösungen wurden ebenfalls unmittelbar nach der Bestrahlung untersucht, einige Untersuchungen wurden nach 10tägiger Lagerung wiederholt.

Alle Untersuchungsergebnisse wurden mit denjenigen einer gleichgelagerten, aber unbestrahlten Probe verglichen.

7) IR-Spektrometer 257, Perkin-Elmer

8) 60-MHz-NMR-Spektrometer A 60, Varian
100-MHz-NMR-Spektrometer 100A, Varian

9) Potentiograph E 436, Metrohm

5. BESTRAHLUNG UND UNTERSUCHUNG VON DESTILLIERTEM WASSER IN POLYAETHYLENBEHAELTERN (LUPOLEN H)

In diesem Vorversuch sollte abgeklärt werden, wie sich Wasser und Polyäthylen unter dem Einfluss ionisierender Strahlen verhalten.

5.1 Ausführung

9 ml frisch destilliertes Wasser wurden in 10-ml-Polyäthylenbehälter abgefüllt und mit einer Energiedosis von 2,5 Mrad bestrahlt. Die Untersuchung erfolgte sofort nach Strahlenexposition und nach 10tägiger Lagerung.

5.2 Untersuchungsmethoden

- UV-Spektrum, Kompensationslösung: Frisch destilliertes Wasser
- Gaschromatographie (Spezifikationen S. 66)
Trägergas: 30 ml N₂/min.
Temperaturprogramm: 80^o+270^o 16^o/min.
Einspritzblock- und Verteilerraumtemperatur: 100^o+280^o
Einspritzvolumen: 1 µl und 2 µl
- pH-Messung

5.3 Resultate

Weder im UV-Spektrum noch gaschromatographisch konnten Veränderungen des bestrahlten Wassers festgestellt werden.

pH-Werte:

Unbestrahltes Wasser:	5,16 - 5,25
Bestrahltes Wasser:	4,50 - 4,58

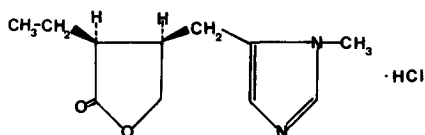
5.4 Diskussion

Der deutliche Abfall des pH-Wertes von bestrahltem Wasser kann die folgenden Ursachen haben:

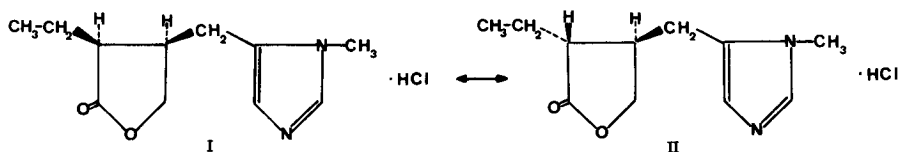
- Oxidationsprodukte von Polyäthylen bzw. Zusatzstoffen im Behältermaterial. Es handelt sich eventuell um Oxalsäure oder Glykolsäure, die in sehr geringen Mengen gebildet werden können und keine toxische Wirkung aufweisen sollen [68].
- Oxidationsprodukte kleinster organischer Verunreinigungen im Wasser.
- Reduktionsprodukte von CO_2 , z. B. Ameisensäure [83].

Grundsätzlich kann festgestellt werden, dass in destilliertem Wasser bei Bestrahlung in den uns zur Verfügung stehenden Polyäthylenbehältern, ausser dem pH-Abfall um ca. 0,7 pH-Einheiten, keine Radiolyseprodukte nachgewiesen werden konnten.

6. PILOCARPIN HCl



Von Pilocarpin existieren zwei isomere Formen, das Pilocarpin(I) und das Isopilocarpin(II), wobei letzteres praktisch keine myotische Wirkung zeigt.



In trockenem Zustand verschiebt sich unter Einfluss von Hitze das Gleichgewicht zwischen den beiden Isomeren auf die Seite des Isopilocarpins [76].

In alkalischer Lösung findet ebenfalls eine Isomerisierung des Pilocarpins zu Isopilocarpin statt [77].

Eine wichtige Zersetzungsreaktion in alkalischer bis neutraler Lösung ist die Hydrolyse des γ -Laktonringes unter Bildung von Pilocarpinsäure bzw. deren Anion. Durch Behandlung der alkalischen Lösung mit Säure findet eine Zyklisierung des offenen Laktonrings bis zu einem Gleichgewicht zwischen Pilocarpin und Pilocarpinsäure statt [78,79]. Für die ophthalmologische Anwendung werden, um einigermaßen stabile Produkte zu erhalten, saure Lösungen vom pH 4,5, [79], mit Pilocarpinsäure auf pH 6,1 gepufferte [80] und bei pH 6,9 mit Dinatriumhydrogenphosphat stabilisierte [81] Lösungen empfohlen. Letztere muss bei -5°C gelagert werden, um die Hydrolyse zu verlangsamen. Eine Hitzesterilisation von Pilocarpin kann nur in relativ stark sauren Lösungen erfolgen [82].

6.1 Bisherige Strahlenexperimente

Ueber strahlenchemische Experimente mit Pilocarpin HCl sind in der Literatur keine Angaben zu finden. Pilocarpinnitrat hingegen wurde in Phosphatpuffer bestrahlt [88]. Die Autoren stellten bei Energiedosen von 2,5 und 10 Mrad eine leichte Gelbfärbung der Lösungen und ein pH-Abfall von 0,1 bzw. 0,3 pH-Einheiten fest. Der Gehaltsverlust soll, kolorimetrisch bestimmt, 21 % bzw. 32 % betragen. Weitere Untersuchungen wurden nicht gemacht.

6.2 Bestrahlungsversuche

Es wurden folgende Experimente durchgeführt:

- Bestrahlung der Festsubstanz mit Energiedosen von 2,5 und 5,0 Mrad
- Bestrahlung einer 1 %igen wässrigen Lösung mit 2,5 Mrad
- Bestrahlung von Augentropfen 1 % mit 2,5 Mrad
- Getrennte Bestrahlung von Festsubstanz und Wasser mit je 2,5 Mrad. Herstellung einer 1 %igen Lösung nach der Bestrahlung.

6.3 Untersuchungsmethoden

Es wurden sämtliche unter 4.6 aufgeführten Untersuchungen ausgeführt.

6.4 Resultate

6.4.1 Festsubstanz

6.4.1.1 Optische Beurteilung

unbestrahlt	weiss
2,5 Mrad	schwach gelb-braun
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	schwach gelb-braun
5,0 Mrad	schwach gelb-braun mit Rotstich

Bei der Verfärbung handelt es sich um einen Oberflächeneffekt, die bestrahlten Substanzen nehmen beim Verreiben wieder die gleiche Farbe wie das unbestrahlte Muster an.

6.4.1.2 Gewichtsverlust

Bei allen bestrahlten Proben war kein signifikanter Gewichtsverlust festzustellen.

6.4.1.3 Schmelzpunkt und Schmelzbereich

Schmelzpunkte: Die angegebenen Schmelzpunkte sind Mittelwerte aus acht Bestimmungen (Aufheizgeschwindigkeit $2^{\circ}/\text{min.}$).

	[$^{\circ}\text{C}$]
unbestrahlt	202,5
2,5 Mrad	202,1
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	202,4
5,0 Mrad	201,9

Während die unbestrahlte Substanz eine weisse Schmelze zeigte, war diejenige der bestrahlten Substanzen schwach gelb-braun gefärbt.

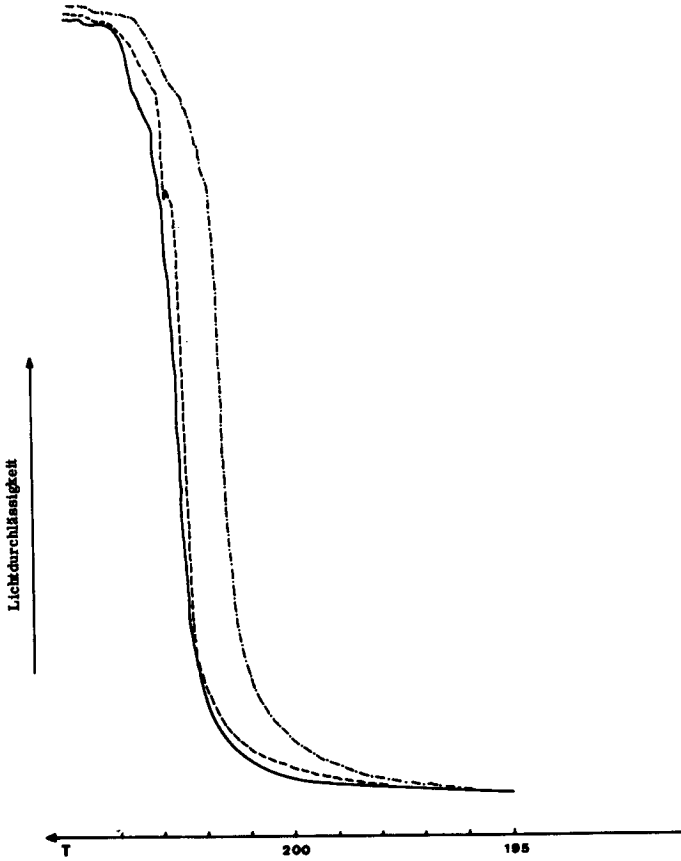
Die Schmelzkurven zeigen eine deutliche Depression des Schmelzbereiches der mit 5,0 Mrad bestrahlten Substanz.

6.4.1.4 Differential Scanning Calorimetry

Probenbehälter:	Flüssigkeitsbehälter mit Zwischenboden
Geräteeinstellung:	Range 4
	Scan Speed $1^{\circ}/\text{min}$
	Schreiber 100 mm/min

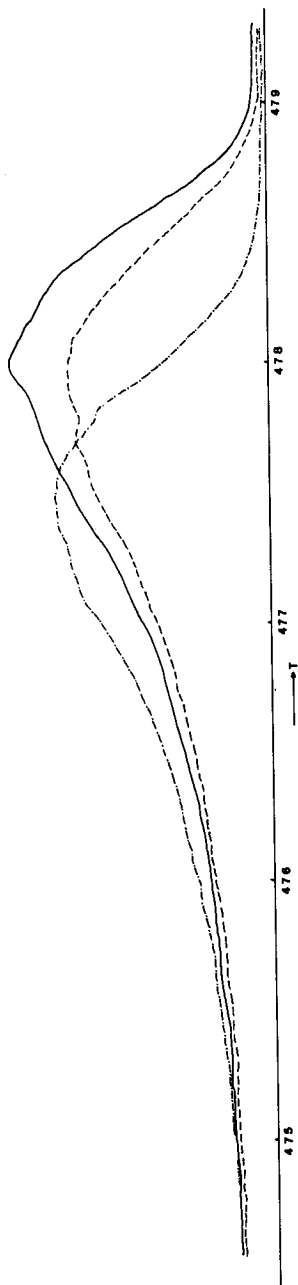
Die aus den DSC-Kurven abgelesenen, unkorrigierten Schmelzpunkte betragen:

Abb. 15 Schmelzkurven



—	Pilocarpin HCl unbestrahlt	$199,5^{\circ} + 204,5^{\circ}$
----	Pilocarpin HCl bestrahlt 2,5 Mrad	$198,0^{\circ} + 203,5^{\circ}$
-.-.-	Pilocarpin HCl bestrahlt 5,0 Mrad	$197,0^{\circ} + 203,0^{\circ}$

Abb. 16 DCS-Schmelzverlauf von bestrahltem und unbestrahltem Pilocarpin HCl



—	Pilocarpin HCl unbestrahlt	Einwaage: 5,15 mg
- - - - -	Pilocarpin HCl bestrahlt 2,5 Mrad	Einwaage: 4,88 mg
- · - · - ·	Pilocarpin HCl bestrahlt 5,0 Mrad	Einwaage: 5,20 mg

Pilocarpin HCl unbestrahlt:	205°
Pilocarpin HCl bestrahlt 2,5 Mrad:	205°
Pilocarpin HCl bestrahlt 5,0 Mrad:	204,5°

Auch hier tritt eine Schmelzpunktsdepression der mit 5,0 Mrad bestrahlten Substanz auf, ausserdem zeigt der deutlich flachere Kurvenverlauf eine Verunreinigung an, die aber deutlich unter 1 % liegen dürfte.

Auf eine rechnerische Auswertung der Kurven wurde verzichtet, da sich die Substanzen während des Schmelzens zersetzen, so dass mit verfälschten, nicht reproduzierbaren Reinheitsangaben gerechnet werden muss.

6.4.1.5 Optische Drehung

Die spezifische Drehung (nach Ph. Helv. VI bestimmt) lag bei allen Proben zwischen +91,2° und +91,4°, es konnte also kein Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen festgestellt werden.

6.4.1.6 pH-Wert

Die pH-Werte von 2,5 %igen wässrigen Lösungen betragen 4,15 + 4,20, es besteht also kein Unterschied zwischen bestrahlter und unbestrahlter Substanz.

6.4.1.7 Dünnschichtchromatographie

Die Substanzen wurden unter drei verschiedenen Bedingungen chromatographiert.

	A [84]	B [85]	C [86]
Adsorbens	Kieselgel GF ₂₅₄ ^{0,3}	Kieselgel GF ₂₅₄	Kieselgel GF ₂₅₄
Fliessmittel	Benzol 7 Methylacetat 2 Diäthylamin 1	Chloroform 5 Aceton 4 Diäthylamin 1	Ammoniak konz. 1,5 Methanol 100
Lösungsmittel	Methanol u. Wasser	Wasser	Essigsäure 2 N
Detektion	UV, Dragendorff, Jod- dämpfe, Jodplatinat, Kaliumpermanganat	wie A	wie A
Laufstrecke	15 cm	15 cm	15 cm

Die Lösungen wurden punktförmig aufgetragen. Die aufgetragenen Mengen betragen 100 µg und 200 µg.

Bei allen durchgeführten Dünnschichtchromatogrammen konnten ausser dem Fleck des Pilocarpins keine zusätzlichen Flecke beobachtet werden.

6.4.1.8 Gaschromatographie

Gerätespezifikationen und Säulenmaterial sind unter 4.6 aufgeführt.

Geräteinstellungen:

Säule	JXR	SE 30
Einspritzblocktemperatur	230 ⁰	270 ⁰
Verteilerraumtemperatur	240 ⁰	270 ⁰
Säulentemperatur	a) 220 ⁰ b) 220 ⁰ -270 ⁰	250 ⁰ -
Aufheizgeschwindigkeit	24 ⁰ /min	-
Trärgasfluss (N ₂)	40 ml/min	30 ml/min
Schreiber	10 mm/min	10 mm/min
Einspritzvolumen	1 µl einer 1 % Lsg.	1 µl einer 1 % Lsg.

Die Gaschromatogramme der bestrahlten Substanzen waren mit denjenigen der unbestrahlten Referenzsubstanz identisch.

6.4.1.9 UV-Spektren

Die UV-Spektren der wässrigen Lösungen von bestrahltem und unbestrahltem Pilocarpin HCl waren identisch. Auch im Differenzspektrum konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

6.4.1.10 IR-Spektren

Die IR-Spektren in KBr und Nujol zeigten keinen Unterschied zwischen bestrahltem und unbestrahltem Pilocarpin HCl.

6.4.1.11 NMR-Spektren

Die NMR-Spektren der bestrahlten Substanzen in DMSO und D₂O waren identisch mit denjenigen der unbestrahlten Substanz.

6.4.1.12 Chemische Prüfung

Die bestrahlten Substanzen wurden nach Ph.Helv. VI untersucht. Mit Ausnahme einer leichten Schmelzpunktsdepression der mit 5,0 Mrad bestrahlten Substanz konnten keine andern Abweichungen gegenüber der unbestrahlten Probe festgestellt werden. Alle Substanzen genügten den Anforderungen der Ph.Helv. VI.

6.4.1.13 Gehaltsbestimmung

Die Gehaltsbestimmung nach Ph.Helv. VI ergab bei allen Substanzen einen Gehalt von 99,5-100 %.

Nach der Ferrohydroxamat-Methode von GIBBS und TUCKERMANN [87] lagen die Werte der Gehaltsbestimmungen der bestrahlten Substanzen zwischen 99,2 und 101 %, als Standard wurde die unbestrahlte Substanz verwendet.

6.4.2 Wässrige Lösungen und Augentropfen

6.4.2.1 Optische Beurteilung

Wässrige Lösungen:

unbestrahlt	farblos, klar
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	farblos, klar
2,5 Mrad	hellgelb wie G4 Ph.Helv. VI, klar

Augentropfen:

unbestrahlt	farblos, klar
2,5 Mrad	hellgelb wie G3 Ph:Helv. VI, klar

Die mit Energiedosen von 2,5 Mrad bestrahlten Lösungen zeigten eine deutliche Gelbfärbung, dabei waren die Augentropfen stärker gefärbt als die wässrige Lösung.

Bei der Lösung, die aus den getrennt bestrahlten Bestandteilen hergestellt wurde, konnte kein Farbunterschied zur unbestrahlten Lösung festgestellt werden.

6.4.2.2 pH-Messung

Wässrige Lösungen:

	pH
unbestrahlt	4,30 ± 4,35
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	4,03 ± 4,10
2,5 Mrad	4,82 ± 4,90

Augentropfen:

	pH
unbestrahlt	6,60 ± 6,64
2,5 Mrad	6,60 ± 6,63

Die wässrige Pilocarpin HCl-Lösung zeigte nach Bestrahlung einen pH-Anstieg von 0,5+0,6 pH-Einheiten. Bei den gepufferten Augentropfen blieb das pH stabil.

Bei der Lösung aus den getrennt bestrahlten Bestandteilen war eine pH-Senkung um 0,2 pH-Einheiten feststellbar, die jedoch vom bestrahlten Wasser und nicht vom Pilocarpin HCl herrühren dürfte.

6.4.2.3 Optische Drehung

Wässrige Lösungen:

unbestrahlt	$[\alpha]_D^{20}$ +91,4°
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	+91,2°
2,5 Mrad	+78,3°

Augentropfen:

	$[\alpha]_D^{20}$
unbestrahlt	+38,2°
bestrahlt 2,5 Mrad	+32,7°

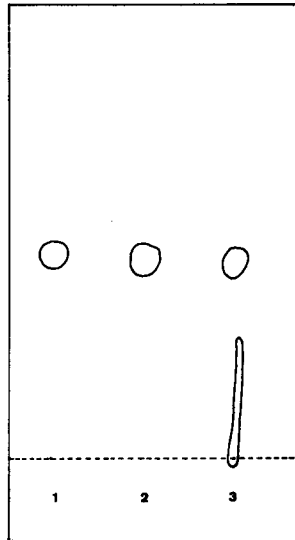
Während zwischen der unbestrahlten und der nach Bestrahlung hergestellten Lösung nur ein sehr geringer Unterschied in der spezifischen Drehung auftrat, konnte bei der bestrahlten Lösung eine deutliche Verminderung um 14,5 % festgestellt werden.

Bei den bestrahlten Augentropfen konnte ebenfalls eine Reduktion der spezifischen Drehung um 14,5 % nachgewiesen werden.

6.4.2.4 Dünnschicht chromatographie

Die Lösungen wurden nach Methode B (6.4.1.7) chromatographiert. Die aufgetragenen Mengen betragen jeweils 50 µg.

Abb. 17 DC der wässrigen Lösungen



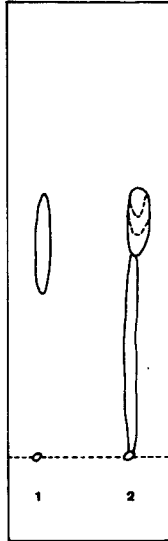
- 1 $\hat{=}$ Pilocarpin HCl 1 % unbestrahlt
- 2 $\hat{=}$ Pilocarpin HCl 1 % nach Bestrahlung hergestellt
- 3 $\hat{=}$ Pilocarpin HCl 1 % bestrahlt 2,5 Mrad

Abbildung 17 zeigt deutlich, dass in der bestrahlten Lösung neben dem Fleck des Pilocarpins (Rf 0,45) noch ein weiterer langgezogener Fleck (Rf 0,0-0,28), der mehrere Zersetzungsprodukte darstellen kann, auftritt. Der zusätzliche Fleck zeigt im UV 366 nm eine hellblaue Fluoreszenz.

Bei den andern Lösungen sind keine Zersetzungsprodukte nachweisbar.

Nach 10tägiger Lagerung unter Lichtschutz zeigten die Chromatogramme keine weiteren Veränderungen.

Abb. 18 DC der Augentropfen



1 $\hat{=}$ Pilocarpin HCl 1 % Augentropfen unbestrahlt

2 $\hat{=}$ Pilocarpin HCl 1 % Augentropfen bestrahlt 2,5 Mrad

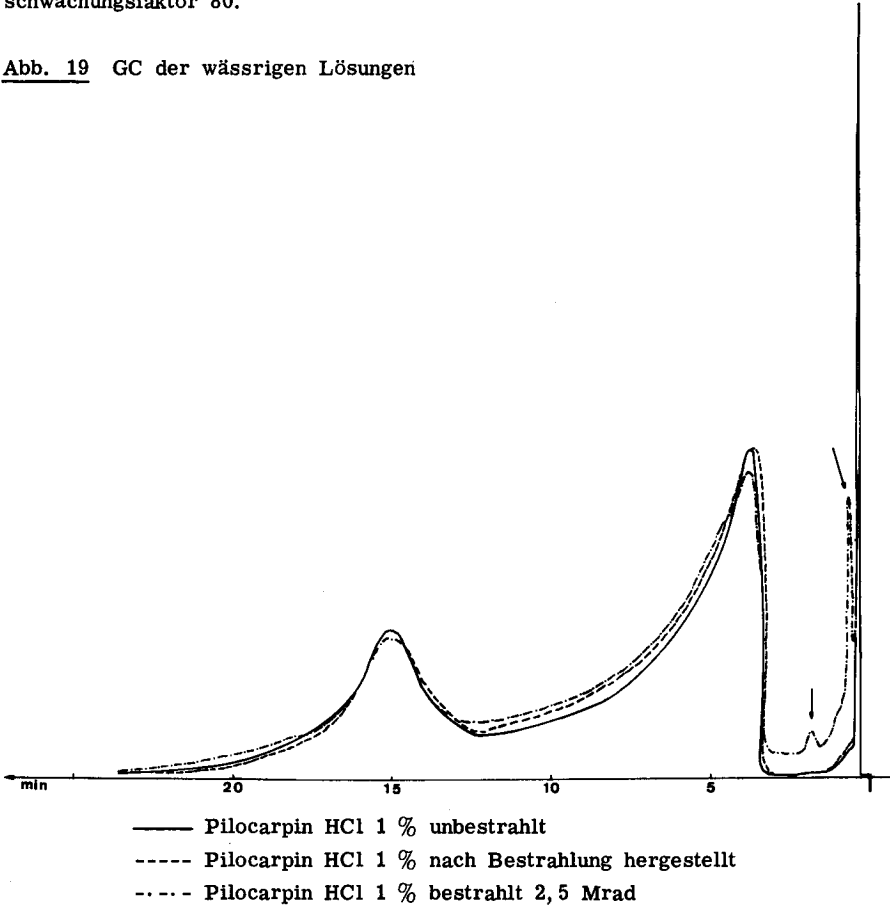
Bei den Augentropfen zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei den wässrigen Lösungen, bei der bestrahlten Lösung tritt ebenfalls ein zusätzlicher, langgezogener Fleck (Rf 0,0-0,43) auf, der dieselbe Fluoreszenz im UV 366 nm zeigt. Der dem Pilocarpin zugeordnete Fleck scheint aus mehreren Komponenten zu bestehen, die aber nicht getrennt werden konnten.

Infolge des Zusatzes von Methylcellulose sind die Flecke des Pilocarpins in die Länge gezogen, wobei dieses Phänomen bei den bestrahlten Lösungen weniger auftritt, da die Viskosität von Methylcellulose unter Einfluss ionisierender Strahlung abnimmt [65].

6.4.2.5 Gaschromatographie

Geräteinstellung siehe 6.4.1.8, Säule JXR, Temperaturprogramm a), Abschwächungsfaktor 80.

Abb. 19 GC der wässrigen Lösungen



Aus dem Gaschromatogramm ist ersichtlich, dass die bestrahlte Lösung mindestens zwei zusätzliche Peaks aufweist, wogegen die unbestrahlte und die nach der Bestrahlung hergestellte Lösung praktisch identische Chromatogramme ergeben.

Die Tatsache, dass bei der unbestrahlten Lösung zwei Peaks erscheinen, ist einer Zersetzung des Pilocarpin HCl im Einspritzblock bzw. auf der Säule zuzuschreiben.

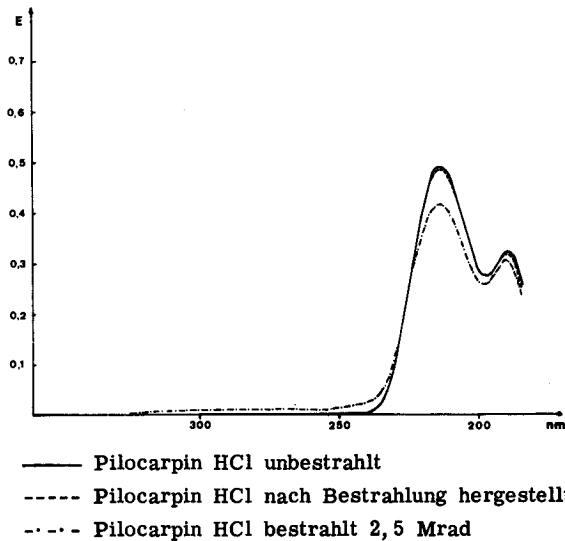
Die gaschromatographische Prüfung weist auf mindestens ein Radiolyseprodukt von Pilocarpin HCl hin (die zwei Peaks können eventuell von einem Radiolyseprodukt stammen, das sich während des Chromatographievorgangs zersetzt). Die Konzentration der gefundenen Zersetzungsprodukte ist nicht sehr gross, sie dürfte ca. 1-2 % betragen.

Auf die gaschromatographische Prüfung der Augentropfen wurde verzichtet, da die Hilfsstoffe die Trennleistung der verwendeten Säulen erheblich beeinträchtigen.

6.4.2.6 UV-VIS-Spektren

Da die bestrahlten Lösungen gefärbt waren, wurde neben dem UV-Spektrum auch noch ein Spektrum im sichtbaren Bereich aufgenommen.

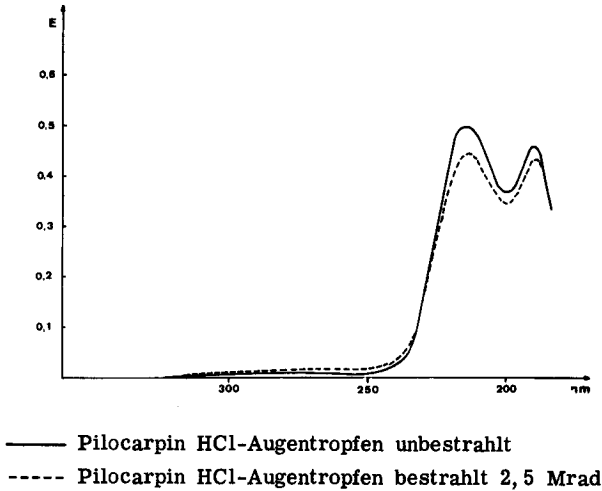
Abb. 20 UV-Spektrum der wässrigen Lösungen ($c = 0,02 \text{ mg/ml}$)



Während die Spektren der unbestrahlten Lösung und der nach der Bestrahlung hergestellten Lösung identisch sind, zeigt die bestrahlte Lösung eine deutliche Extinktionsverminderung im Maximum (214 nm) von 0,075 E-Einheiten. Ausserdem ist bei 325 nm eine Zunahme der Extinktion um 0,01 E-Einheiten zu beobachten. Diese Differenz bleibt bis 250 nm konstant und erreicht ein Maximum von 0,025 E-Einheiten bei 240 nm.

Die Extinktionsverminderung der bestrahlten Lösung bei 214 nm entspricht einer Gehaltsabnahme von 15,2 %, bezogen auf das unbestrahlte Referenzmuster.

Abb. 21 UV-Spektrum von Pilocarpin HCl - Augentropfen ($c=0,002$ mg/ml)

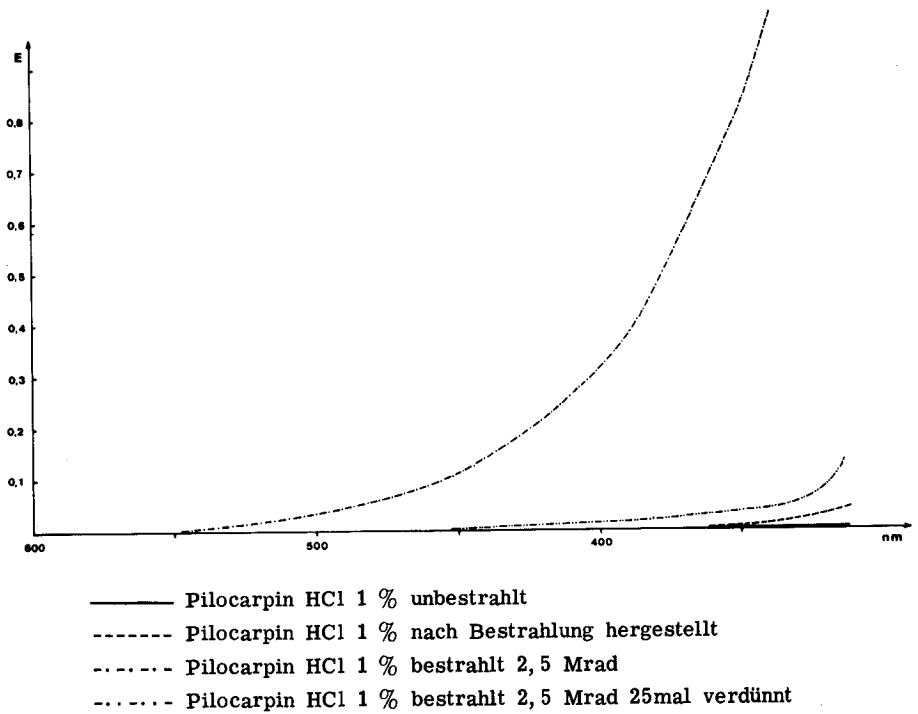


Die Spektren der Augentropfen zeigen prinzipiell den gleichen Verlauf wie diejenigen der wässrigen Lösungen. Die Extinktionsverminderung im Absorptionsmaximum (214 nm) beträgt bei den bestrahlten Augentropfen 0,055 E-Einheiten, entsprechend einem Gehaltsverlust von 10,1 %.

Die VIS-Spektren (Abb. 22) dokumentieren eindrücklich die Verfärbung der bestrahlten Lösung. Während bei der unbestrahlten Lösung keine Absorption vorhanden ist, beginnt diejenige aus den bestrahlten Einzelkomponenten hergestellte Lösung bei 360 nm schwach zu absorbieren, deren Extinktion jedoch bis 330 nm unter 0,02 bleibt. Die bestrahlte Lösung hingegen zeigt bereits bei 540 nm eine Absorption, die dann nach tieferen Wellenlängen beträchtlich zunimmt. Bei 400 nm ist die Extinktion der bestrahlten Lösung ca. 250mal grösser als diejenige der nach Bestrahlung hergestellten Lösung.

Die Spektren der Augentropfen zeigen den gleichen Verlauf.

Abb. 22 Spektren wässriger Lösungen im sichtbaren Bereich (c = 10 mg/ml)

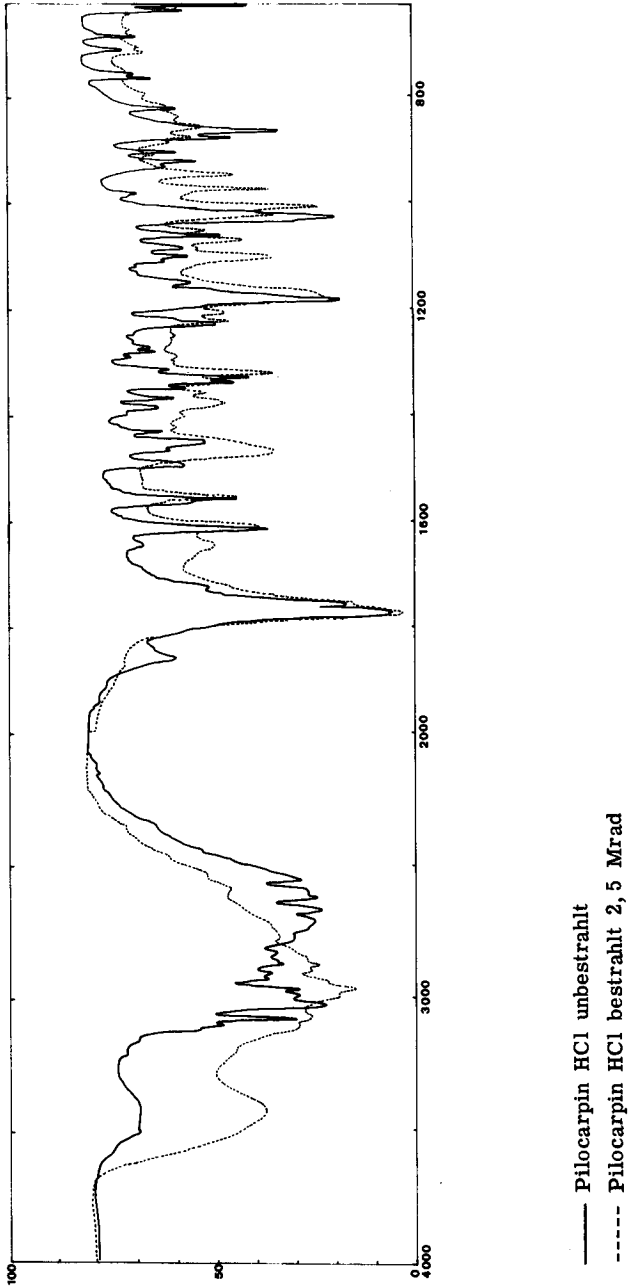


6.4.2.7 IR-Spektren

10 ml jeder Pilocarpin HCl-Lösung wurden während 48 h lyophilisiert (Leybold-Heraeus, Lyosystem I-GT 3). Aus dem Lyophilisat wurde ein IR-Spektrum in KBr aufgenommen.

Der Rückstand der unbestrahlten Lösung war pulverförmig und weiss, derjenige der nach Bestrahlung hergestellten Lösung ebenfalls pulverförmig und schwach hellgelb. Beim Rückstand der bestrahlten Lösung handelte es sich um eine harzige, hygroskopische gelbbraune Masse.

Abb. 23 IR-Spektren von lyophilisierten wässrigen Pilocarpin HCl-Lösungen (1 mg in 300 mg KBr)



Die IR-Spektren der beiden Rückstände sind nicht identisch. Die OH-Bande bei ca. 3450 cm^{-1} , die bei der bestrahlten Substanz auftritt, ist dem Wasser zuzuschreiben, das diese beim Verreiben mit KBr aufgenommen hat. Auf Grund der OH-Bande könnte auf eine Hydroxylierung des Pilocarpins geschlossen werden, dies wird jedoch durch das NMR-Spektrum praktisch ausgeschlossen.

Als gesichert kann angenommen werden, dass der Laktoring nicht in größerem Umfang angegriffen bzw. geöffnet wurde, da keine Verschiebung der Carbonylfrequenz auftritt. Weitere Unterschiede der beiden Spektren sind im Fingerprintgebiet zu finden; diese deuten darauf hin, dass es sich beim Rückstand der bestrahlten Lösung nicht mehr um reines Pilocarpin HCl handelt, sondern dass Radiolyseprodukte vorhanden sind. Aussagen über die Art der Radiolyseprodukte sind nicht möglich.

Das IR-Spektrum des Rückstandes der nach der Bestrahlung hergestellten Lösung ist mit demjenigen der unbestrahlten Lösung identisch.

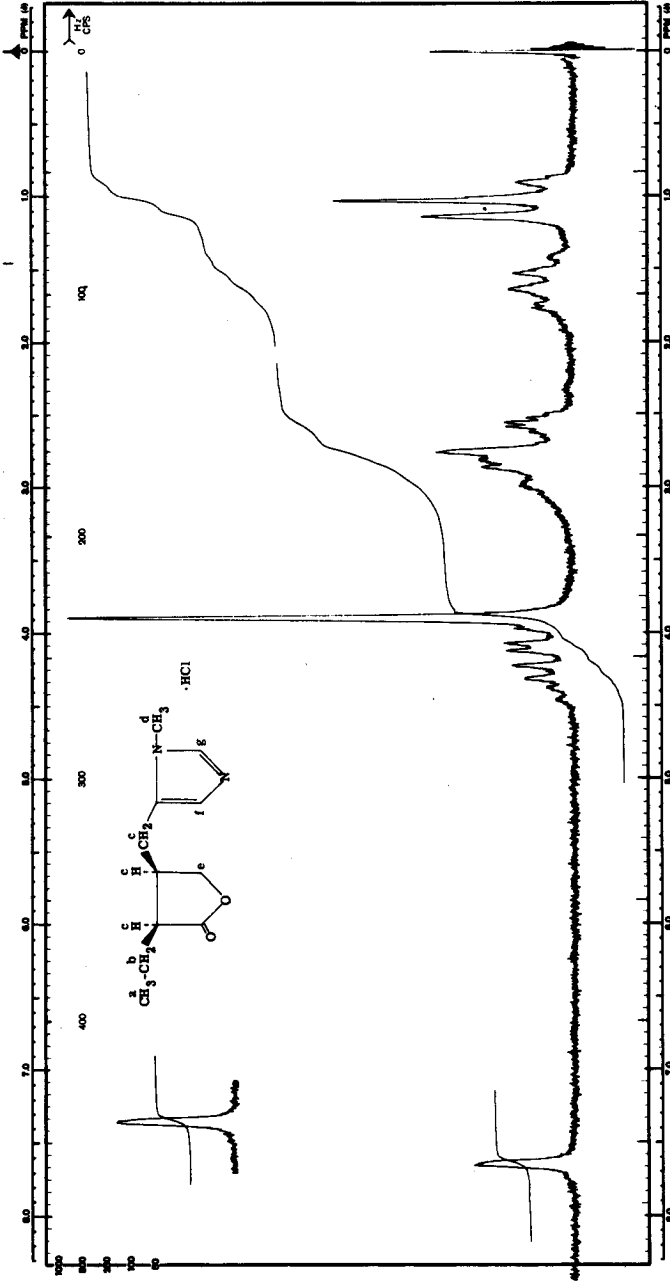
6.4.2.8 NMR-Spektren

Mit dem bei 6.4.2.7 beschriebenen Rückstand wurde ein 60-MHz-NMR-Spektrum in DMSO aufgenommen. In D_2O war es nicht möglich, ein Spektrum aufzunehmen, da sich der Rückstand der bestrahlten Lösung zu wenig löste.

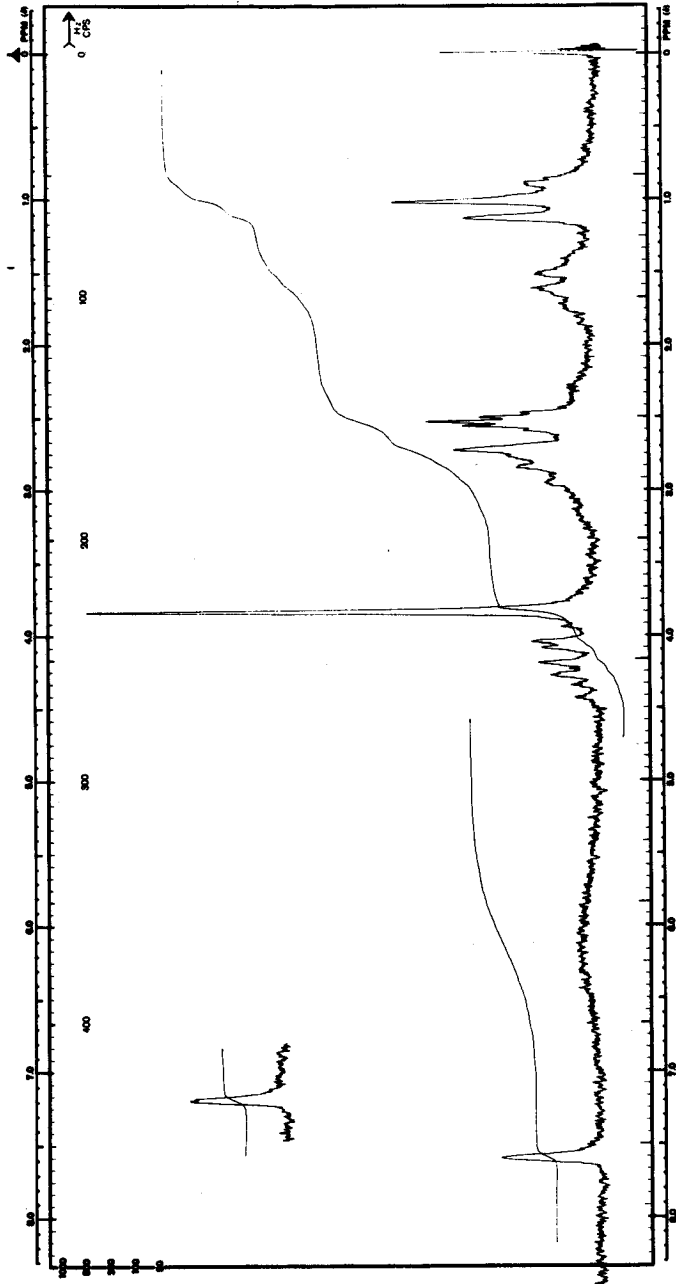
Zuordnung der Signale: Pilocarpin HCl unbestrahlt

Chemische Verschiebung [ppm]	Anzahl Protonen	Zuordnung
0,0		TMS
1,05	3(t)	a
1,6	2(m)	b
2,6	-	$\text{CHD}_2\text{SOCD}_3$ (Lösungsmittel)
2,7 + 3,3	4(m)	c
3,9	3(s)	d
4,0 - 4,5	2(m)	e
7,65	1(s)	f
9,35	1(s)	g

Abb. 24 NMR-Spektrum von lyophilisierten wässrigen Pilocarpin HCl-Lösungen, Sweep Offset 120 Hz
a) Pilocarpin HCl unbestrahlt



b) Pilocarpin HCl bestrahlt 2,5 Mrad



Es wurden die folgenden Abweichungen im Spektrum der bestrahlten Substanz festgestellt:

- a) Breites Signal zwischen 5,5 und 6,8 ppm, dessen Integral drei Protonen entspricht.
- b) Chemische Verschiebung der beiden Imidazolprotonen nach höherem Feld (0,13 bzw. 0,08 ppm).

Die Interpretation dieser Veränderungen kann nicht eindeutig erfolgen. Am wahrscheinlichsten scheint es, dass es sich beim Signal zwischen 5,5 + 6,8 ppm um das auch im IR-Spektrum sichtbare Wasser handelt, das durch schnellen Austausch mit dem salzbildenden Proton am Imidazolring nach tieferem Feld verschoben wird und das charakteristische breite Signal zeigt. Eine Hydroxylierung des Pilocarpin HCl müsste auf Grund des bei relativ tiefem Feld auftretenden -OH-Protons an einer Doppelbindung des Imidazolringes erfolgt sein, wobei aber das Integral eines der beiden Imidazolprotonen abnehmen müsste. Da dies nicht der Fall ist, kann eine Hydroxylierung in grösserem Ausmass ausgeschlossen werden. Die chemische Verschiebung der Imidazolprotonen nach höherem Feld ist wahrscheinlich auf das anwesende Wasser und auf Konzentrationsunterschiede zurückzuführen. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass ein kleiner Teil des Pilocarpins als freie Base vorliegt, was ebenfalls eine Verschiebung der Imidazolprotonen nach höherem Feld zur Folge hätte.

Die übrigen Signale unterscheiden sich weder in ihrer Form noch in ihrer Lage.

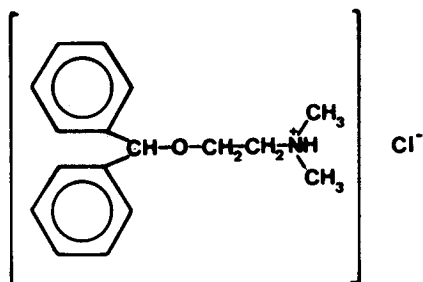
Auf Grund der vorliegenden NMR-Spektren muss angenommen werden, dass das bestrahlte Pilocarpin HCl strahlenchemisch zum grossen Teil nicht zersetzt wurde, bzw. Zersetzungsprodukte mit dieser Methode nicht nachgewiesen werden können.

6.4.2.9 Zusammenfassung

Die Untersuchung des Einflusses von γ -Strahlen auf Pilocarpin HCl als Trockensubstanz, in wässriger Lösung, in Augentropfen und in einer nach Bestrahlung der Einzelkomponenten hergestellten Lösung führte zu folgenden Erkenntnissen:

- Pilocarpin HCl als Trockensubstanz scheint strahlenstabil zu sein. Bei Energiedosen von 2,5 Mrad konnte ausser der schwachen Verfärbung keine Veränderung festgestellt werden, dies auch nicht nach zweijähriger Lagerung. Bei Energiedosen von 5,0 Mrad sind, ausser einer schwachen Verfärbung, einer leichten Schmelzpunktsdepression und einem flacheren Kurvenverlauf im DSC, keine Anhaltspunkte für die Anwesenheit von Radiolyseprodukten zu finden. Die Konzentration der eventuell vorhandenen Zersetzungsprodukte liegt mit Sicherheit unter 0,1 %.
- Pilocarpin HCl als 1 %ige wässrige Lösung wurde unter dem Einfluss von γ -Strahlung deutlich verändert. Die Anwesenheit von Zersetzungsprodukten konnte mit Hilfe der DC, GC, spezifischen Drehung, des UV- und IR-Spektrums eindeutig nachgewiesen werden.
Ueber das Ausmass der Zersetzung lässt sich keine sichere Aussage machen, da mit verschiedenen Methoden unterschiedliche Resultate erhalten wurden, der Gehaltsverlust dürfte ca. 10 % + 15 % betragen.
Die Art der Zersetzungsprodukte ist mit den von uns verwendeten Analysemethoden nicht festzustellen, dies müsste über eine Isolierung der Radiolyseprodukte führen. Dieses Verfahren wäre sehr aufwendig und gäbe auch keine Gewähr, dass es sich beim isolierten Stoff tatsächlich um das ursprünglich vorgelegene Radiolyseprodukt handelt.
- 1 %ige Pilocarpin HCl-Augentropfen werden bei γ -Bestrahlung ebenfalls zersetzt, das Ausmass und die Art der Radiolyseprodukte sind praktisch gleich wie in der wässrigen Lösung.
- Die aus den einzeln bestrahlten Bestandteilen hergestellte Lösung zeigte keinen wesentlichen Unterschied im Vergleich zur unbestrahlten Referenzlösung.

7. DIPHENHYDRAMIN HCl



Diphenhydramin HCl ist in trockenem Zustand und unter Lichtschutz stabil. In wässriger Lösung tritt beim Erhitzen Zersetzung infolge Hydrolyse der Aethergruppe auf. Die Aetherspaltung wird durch tiefe pH-Werte der Lösung begünstigt.

7.1 Bisherige Bestrahlungsexperimente

Ueber strahlenchemische Experimente mit Diphenhydramin HCl sind in der Literatur keine Angaben zu finden.

7.2 Bestrahlungsversuche

Es wurden folgende Experimente durchgeführt:

- Bestrahlung der Festsubstanz mit Energiedosen von 2,5 und 5,0 Mrad
- Bestrahlung einer 1 %igen wässrigen Lösung mit 2,5 Mrad
- Bestrahlung von Augentropfen 0,2 % mit 2,5 Mrad
- Getrennte Bestrahlung von Festsubstanzen und Wasser mit je 2,5 Mrad.
Herstellung einer 1 %igen Lösung nach der Strahlenexposition.

7.3 Untersuchungsmethoden

Es wurden sämtliche unter 4.5 angeführten Untersuchungen durchgeführt.

7.4 Resultate

7.4.1 Festsubstanz

7.4.1.1 Optische Beurteilung

unbestrahlt	weiss
2,5 Mrad	schwach hellgelb
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	schwach hellgelb
5,0 Mrad	schwach rosa

Bei der schwachen Verfärbung der bestrahlten Substanzen handelt es sich um einen Oberflächeneffekt, die Substanzen nehmen nach Verreiben wieder die gleiche Farbe wie das Referenzmuster an.

7.4.1.2 Gewichtsverlust

Bei allen bestrahlten Substanzen war kein Gewichtsverlust feststellbar.

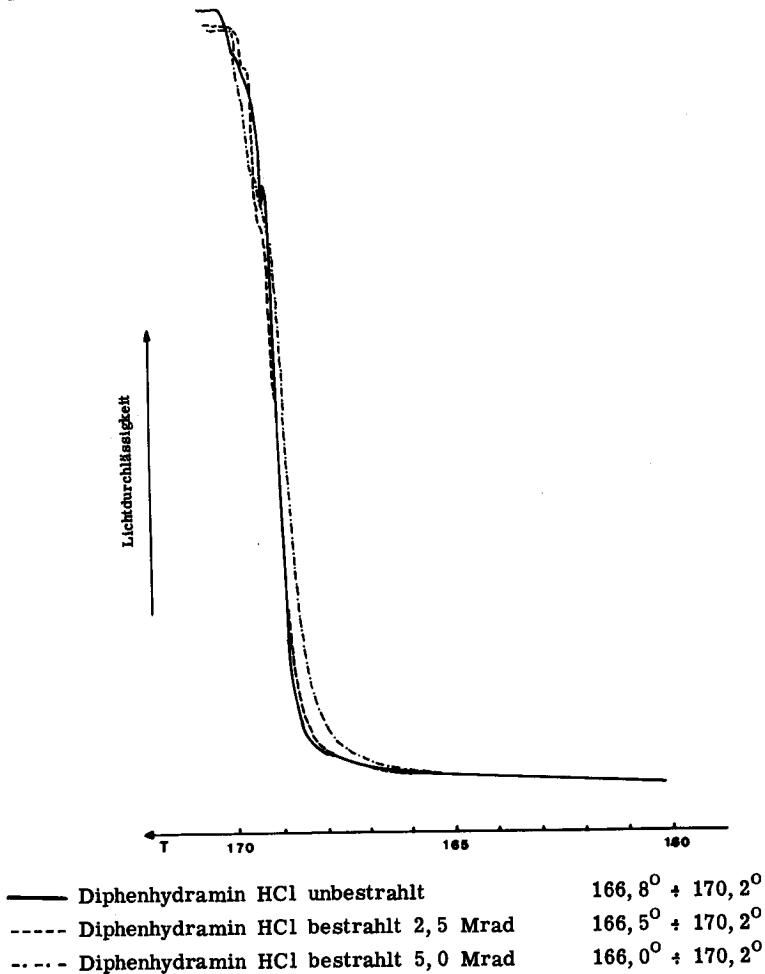
7.4.1.3 Schmelzpunkt und Schmelzbereich

Schmelzpunkte: Die angegebenen Schmelzpunkte sind Mittelwerte aus acht Bestimmungen (Aufheizgeschwindigkeit 2^o/min).

	[°C]
unbestrahlt	169,0
2,5 Mrad	169,0
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	169,0
5,0 Mrad	168,8

Die Schmelze der bestrahlten Substanzen war hellgelb gefärbt, diejenige der unbestrahlten Probe weiss. Die mit 2,5 Mrad bestrahlte Substanz zeigte einen unveränderten Schmelzpunkt, bei der mit 5,0 Mrad bestrahlten Probe trat eine Depression von $0,2^{\circ}$ auf.

Abb. 25 Schmelzkurven



Die Schmelzkurven sind bei der unbestrahlten - und der mit 2,5 Mrad bestrahlten Substanz praktisch identisch. Bei der mit 5,0 Mrad bestrahlten Probe ist eine Vergrößerung des Schmelzbereiches um ca. $0,8^{\circ}$ festzustellen.

7.4.1.4 Differential Scanning Calorimetrie

Probenbehälter: Flüssigkeitsbehälter mit Zwischenboden
 Geräteeinstellung: Range 4
 Scan Speed 1°/min
 Schreiber: 100 mm/min

Die aus den DSC-Kurven abgelesenen, unkorrigierten Schmelzpunkte betragen:

Diphenhydramin HCl unbestrahlt	171,0°
Diphenhydramin HCl bestrahlt 2,5 Mrad	170,8°
Diphenhydramin HCl bestrahlt 5,0 Mrad	170,7°

Ausser der minimalen Schmelzpunktsdepression bei beiden bestrahlten Substanzen ist kein merklicher Unterschied im Kurvenverlauf festzustellen. Es kann also mit Sicherheit angenommen werden, dass die Konzentration eventueller Zeretzungsprodukte unter 0,1 % liegt.

7.4.1.5 pH-Wert

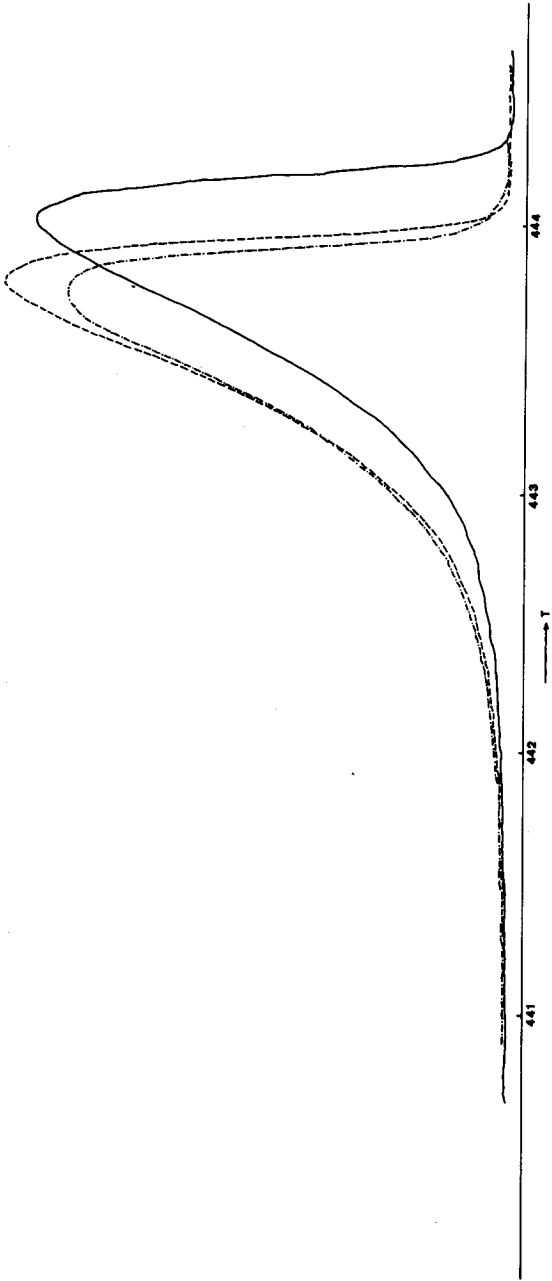
Die pH-Werte der 2 %igen Lösungen betragen 5,15 + 5,30, es konnte also kein Unterschied zwischen bestrahlter und unbestrahlter Substanz festgestellt werden.

7.4.1.6 Dünnschichtchromatographie

Die Substanzen wurden unter drei verschiedenen Bedingungen chromatographiert.

	A[89]	B[89]	C[89]
Adsorbens	Kieselgel GF ₂₅₄	wie A	wie A
Fließmittel	Ammoniak konz. 1,5 Methanol 100	Ammoniak konz. 5 Benzol 60 Dioxan 35	Methanol 15 Methylal 30 Chloroform 45
Lösungsmittel	2 N H ₂ SO ₄	Wasser	Wasser/Aethanol
Detektion	UV, Joddämpfe, Jodplatinat	wie A	wie A
Laufstrecke	15 cm	15 cm	15 cm

Abb. 26 DSC-Schmelzverlauf von bestrahltem und unbestrahltem Diphenhydramin HCl



- Diphenhydramin HCl unbestrahlt Einwaage: 4,69 mg
- - - - Diphenhydramin HCl bestrahlt 2,5 Mrad Einwaage: 4,64 mg
- . . . Diphenhydramin HCl bestrahlt 5,0 Mrad Einwaage: 4,90 mg

Die Lösungen wurden punktförmig aufgetragen. Die aufgetragenen Mengen betragen 100 µg und 200 µg.

Mit den Systemen B und C konnten ausser dem Fleck des Diphenhydramins keine weiteren Substanzen nachgewiesen werden. Mit dem System A war bei allen Substanzen noch ein kleiner zusätzlicher Fleck zu beobachten ($R_f = 0,25$), der als Benzhydrol identifiziert werden konnte, ein Zersetzungsprodukt von Diphenhydramin HCl, das sich in der schwefelsauren Lösung gebildet hatte.

7.4.1.7 Gaschromatographie

Gerätespezifikationen und Säulenmaterial sind unter 4.6 aufgeführt.

Geräteinstellungen:

Säule	JXR	SE 30
Einspritzblocktemperatur	220°	250°
Vertellerraumtemperatur	230°	250°
Säulentemperatur	a) 180° b) 180° + 250°	230° -
Aufheizgeschwindigkeit	16°/min	-
Trägergasfluss (N ₂)	40 ml/min	35 ml/min
Schreiber	20 mm/min	10 mm/min
Einspritzvolumen	1 µl einer 1 % wässrigen Lsg.	1 µl einer 1 % wässrigen Lsg.

Die Gaschromatogramme der bestrahlten Substanzen waren mit denjenigen der unbestrahlten Referenzsubstanz identisch.

7.4.1.8 UV-Spektren

Die UV-Spektren der wässrigen Lösungen von bestrahltem und unbestrahltem Diphenhydramin HCl waren identisch.

7.4.1.9 IR-Spektren

Die IR-Spektren in KBr und Nujol zeigten keinen Unterschied zwischen bestrahltem und unbestrahltem Diphenhydramin HCl.

7.4.1.10 NMR-Spektren

Die NMR-Spektren der bestrahlten Substanzen in CDCl_3 waren identisch mit demjenigen des unbestrahlten Diphenhydramin HCl.

7.4.1.11 Chemische Prüfung

Die bestrahlten Substanzen wurden nach Ph. Helv. VI untersucht. Alle Substanzen genügten den Anforderungen der Ph. Helv. VI.

7.4.1.12 Gehaltsbestimmung

Die Gehaltsbestimmung nach Ph. Helv. VI ergab bei allen Substanzen einen Gehalt von 99,4 + 99,8 %.

Die spektrophotometrische Gehaltsbestimmung ergab Gehalte von 99,0 + 100,2 %, als Standard wurde die unbestrahlte Substanz verwendet.

7.4.2 Wässrige Lösungen und Augentropfen

7.4.2.1 Optische Beurteilung

Wässrige Lösungen:

unbestrahlt	farblos, klar
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	farblos, klar
2,5 Mrad	milchig-weiss, weisser Niederschlag

Augentropfen:

unbestrahlt	farblos, klar
2,5 Mrad	milchig-weiss, weisser Niederschlag

Während sich die unbestrahlte Lösung und die nach der Bestrahlung hergestellte Lösung nicht unterschieden, traten bei der bestrahlten Lösung und Augentropfen deutliche Veränderungen auf.

7.4.2.2 pH-Messung

Wässrige Lösungen:

	pH
unbestrahlt	5,15 ± 5,20
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	4,15 ± 4,20
2,5 Mrad	3,75 ± 3,85

Augentropfen:

	pH
unbestrahlt	7,10 ± 7,18
2,5 Mrad	7,06 ± 7,15

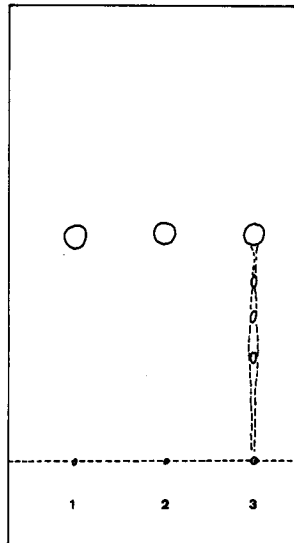
Bei der bestrahlten wässrigen Diphenhydramin HCl-Lösung war ein starker pH-Abfall eingetreten ($\Delta \text{pH} \cong 1,4$). Bei den Augentropfen blieb das pH infolge Pufferung stabil.

Bei der Lösung, die aus den getrennt bestrahlten Bestandteilen hergestellt wurde, ist die pH-Differenz auf die saure Reaktion des bestrahlten Wassers zurückzuführen.

7.4.2.3 Dünnschichtchromatographie

Die Lösungen wurden nach Methode A chromatographiert. Die aufgetragenen Mengen betragen jeweils 50 µg.

Abb. 27 DC der wässrigen Lösungen



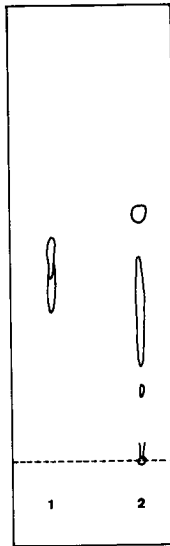
- 1 $\hat{=}$ Diphenhydramin HCl 1 % unbestrahlt
- 2 $\hat{=}$ Diphenhydramin HCl 1 % nach Bestrahlung hergestellt
- 3 $\hat{=}$ Diphenhydramin HCl 1 % bestrahlt 2,5 Mrad

Aus dem Dünnschichtchromatogramm ist ersichtlich, dass in der bestrahlten Lösung mindestens drei zusätzliche Flecke (Rf: 0,4; 0,33; 0,24) auftreten, die Radiolyseprodukten von Diphenhydramin HCl zugeschrieben werden müssen. Der Fleck bei Rf 0,24 entspricht dem Benzhydrol. Zwischen der unbestrahlten und der nach Bestrahlung hergestellten Lösung ist kein Unterschied feststellbar. Nach 10tägiger Lagerung wurden die gleichen Resultate erhalten.

Bei den bestrahlten Augentropfen sind ebenfalls Radiolyseprodukte zu erkennen, die Anzahl konnte jedoch nicht ermittelt werden, da die Anwesenheit der Methylcellulose eine saubere Auftrennung verunmöglichte.

Das unter 6.4.2.4 beschriebene Phänomen der Viskositätsverminderung bei den bestrahlten Augentropfen war auch bei diesen Versuchen zu beobachten.

Abb. 28 DC der Augentropfen



1 $\hat{=}$ Diphenhydramin HCl 0,2 % unbestrahlt

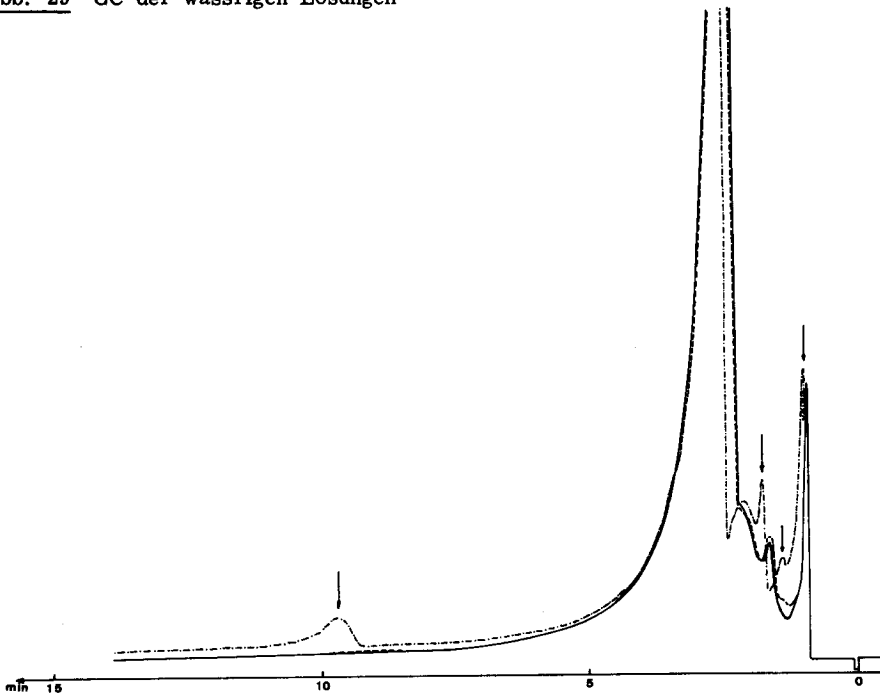
2 $\hat{=}$ Diphenhydramin HCl 0,2 % bestrahlt 2,5 Mrad

7.4.2.4 Gaschromatographie

Geräteeinstellung siehe 7.4.1.7, Säule JXR, Temperaturprogramm b),
Schreiber 20 mm/min, Abschwächungsfaktor 64.

Während die Chromatogramme der unbestrahlten Lösung und der nach Bestrahlung hergestellten Lösung praktisch identisch sind, treten bei der bestrahlten Lösung erhebliche Unterschiede auf. Die vier zusätzlich auftretenden Peaks im Gaschromatogramm lassen, eventuelle Zersetzungen auf der Säule nicht berücksichtigt, auf vier Radiolyseprodukte des Diphenhydramin HCl schliessen. Aussagen über die Konzentration der Zersetzungsprodukte sind aufgrund des vorliegenden Chromatogramms schwierig zu machen, sie dürfte jedoch nicht über 2 % liegen.

Abb. 29 GC der wässrigen Lösungen

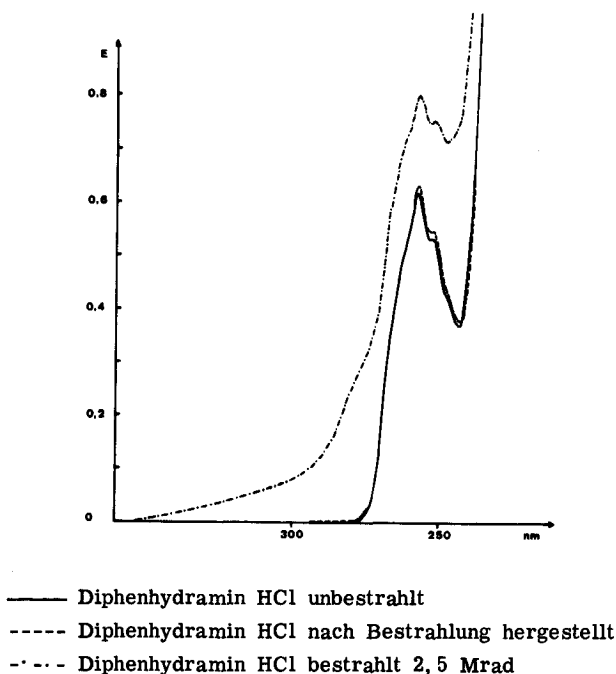


- Diphenhydramin HCl 1 % unbestrahlt
- Diphenhydramin HCl 1 % nach Bestrahlung hergestellt
- .-.-. Diphenhydramin HCl 1 % bestrahlt 2,5 Mrad

7.4.2.5 UV-Spektren

Da die bestrahlten Lösungen einen Niederschlag aufwiesen, wurden sie vor der Aufnahme der Spektren filtriert.

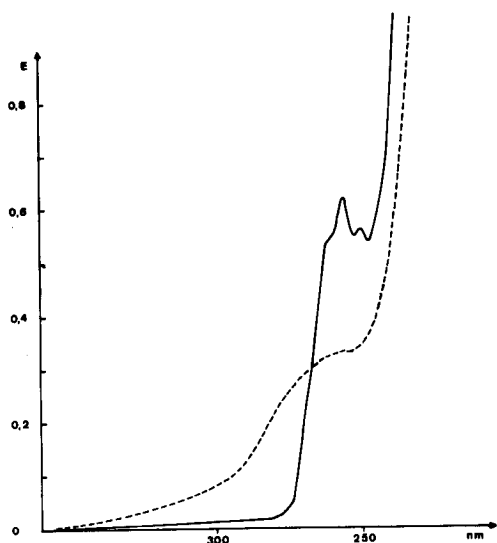
Abb. 30 UV-Spektrum der wässrigen Lösungen ($c = 0,4 \text{ mg/ml}$)



Die Spektren der unbestrahlten Lösung und der nach Bestrahlung hergestellten Lösung sind praktisch identisch. Die bestrahlte Lösung zeigt einen deutlich anderen Spektrumverlauf. Während die unbestrahlte Lösung erst bei 275 nm zu absorbieren beginnt, ist bei der bestrahlten Lösung bereits bei 350 nm eine deutliche Absorption zu beobachten, bei 275 nm beträgt die Extinktion bereits 0,3. Im Maximum bei 258 nm zeigt die bestrahlte Lösung eine um 0,18 Extinktionseinheiten erhöhte Absorption. Das Differenzspektrum zeigt einen flachen Verlauf und ein Maximum bei $275 \pm 278 \text{ nm}$. Das Auftreten dieser neuen Absorptionsbande deutet auf eine Hydroxylierung des Benzolgerüsts hin. Erhärtet wird diese Annahme durch die Tatsache, dass bei Alkalisieren der Lösung mit NaOH eine Verschiebung dieses Maximums nach etwa 290 nm und eine beträchtliche Zunahme der Extinktion auftritt.

Nach 10tägiger Lagerung wurden die gleichen Resultate erhalten.

Abb. 31 UV-Spektrum der Diphenhydramin HCl-Augentropfen ($c = 0,4 \text{ mg/ml}$)



— Diphenhydramin HCl unbestrahlt
----- Diphenhydramin HCl bestrahlt 2,5 Mrad 5mal verdünnt
($c = 0,08 \text{ mg/ml}$)

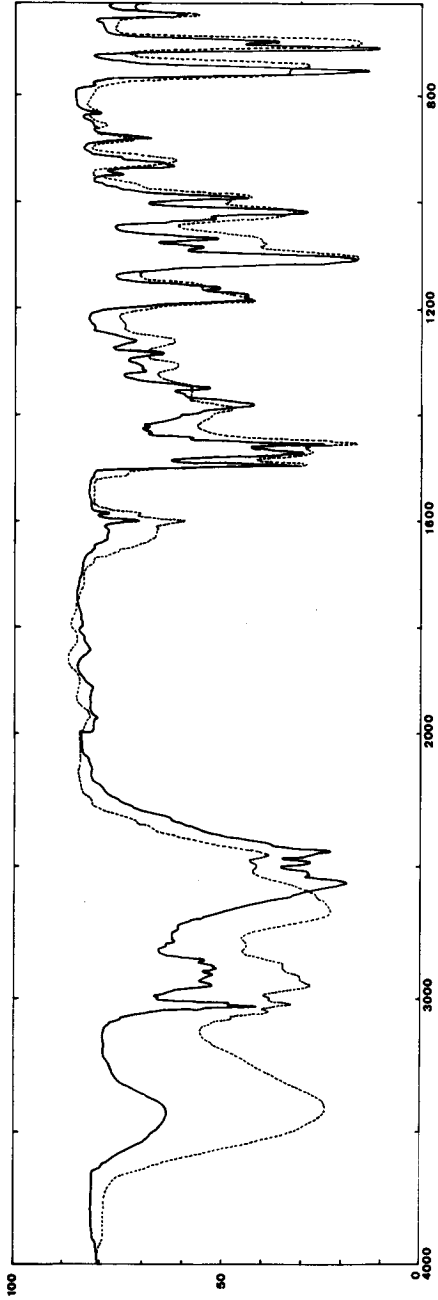
Die bestrahlten Augentropfen zeigen ebenfalls eine Zunahme der Extinktion im Maximum bei 258 nm und ein zusätzliches Maximum im Differenzspektrum bei ca. 275 nm. Die Zunahme der Absorption ist jedoch wesentlich grösser als bei der wässrigen Lösung. Die Erklärung dieser Tatsache ist darin zu finden, dass die radiolytische Zersetzung einer Substanz mit abnehmender Konzentration zunimmt. Da die Augentropfen nur eine Konzentration von 0,2 % Diphenhydramin HCl enthielten, ist mit einer höheren Zersetzungsrate als bei der 1%igen wässrigen Lösung zu rechnen.

7.4.2.6 IR-Spektren

10 ml jeder Diphenhydramin HCl-Lösung wurden, wie unter 6.4.2.7 beschrieben, gefriergetrocknet.

Die Rückstände der unbestrahlten und der nach Bestrahlung hergestellten Lösung waren pulverförmig und sehr schwach hellgelb. Das Lyophilisat der bestrahlten Lösung stellte eine gelbe, zähe Masse dar.

Abb. 32 IR-Spektrum von lyophilisierten wässrigen Diphenhydramin HCl-Lösungen (1 mg in 300 mg KBr)



- Diphenhydramin HCl unbestrahlt
- - - - Diphenhydramin HCl bestrahlt 2,5 Mrad

Die stark ausgeprägte OH-Bande bei $3600-3200\text{ cm}^{-1}$ lässt auf eine Hydroxylierung der bestrahlten Substanz schliessen. Die OH-Gruppe müsste auf Grund des UV-Spektrums am Benzolring stehen. In diesem Gebiet absorbiert auch die OH-Bande von Benzhydrol, dem weissen Niederschlag, der sich bei der Bestrahlung der Lösung gebildet hatte (siehe 7.4.2.8).

Weitere Informationen über mögliche Zersetzungsprodukte sind dem IR-Spektrum nicht zu entnehmen; als gesichert gilt jedoch, dass das Lyophilisat der bestrahlten Lösung mit demjenigen der unbestrahlten Lösung nicht identisch ist und dass das Diphenhydramin HCl in wässriger Lösung radiolytisch verändert wird.

7.4.2.7 NMR-Spektren

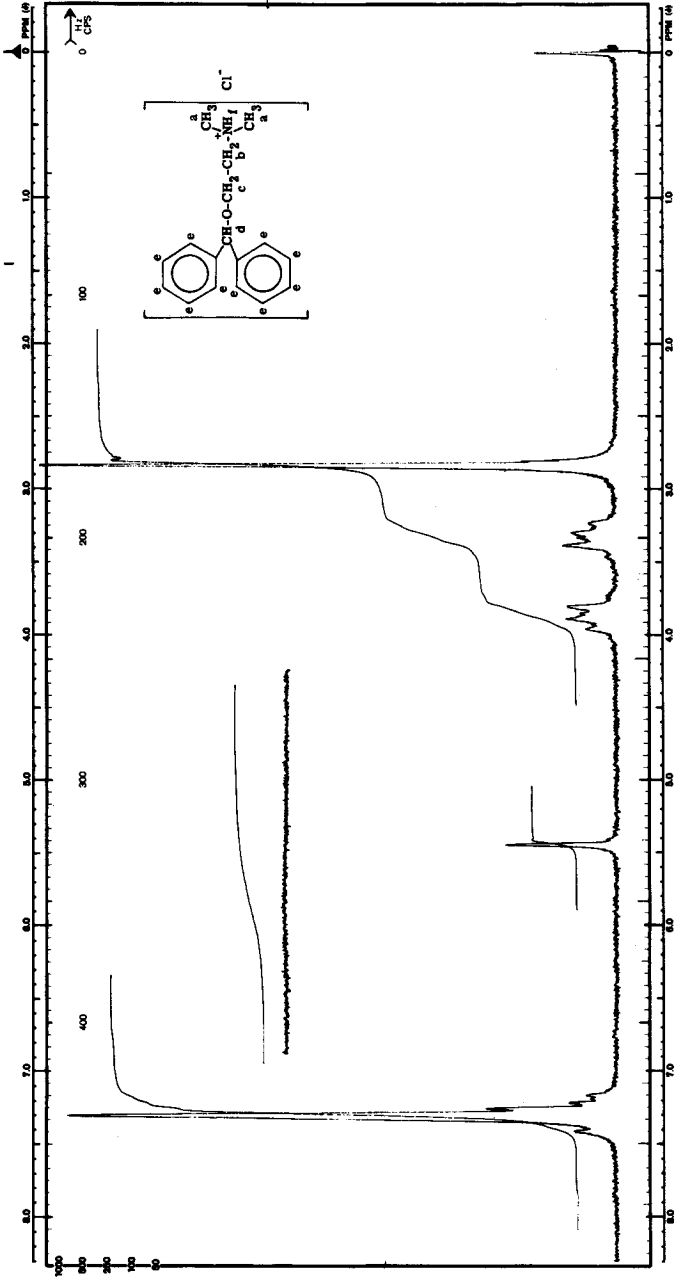
Mit dem unter 7.4.2.6 beschriebenen Rückstand wurde ein 60-MHz-NMR-Spektrum in CDCl_3 aufgenommen. Sweep Offset 360 Hz.

Zuordnung der Signale:

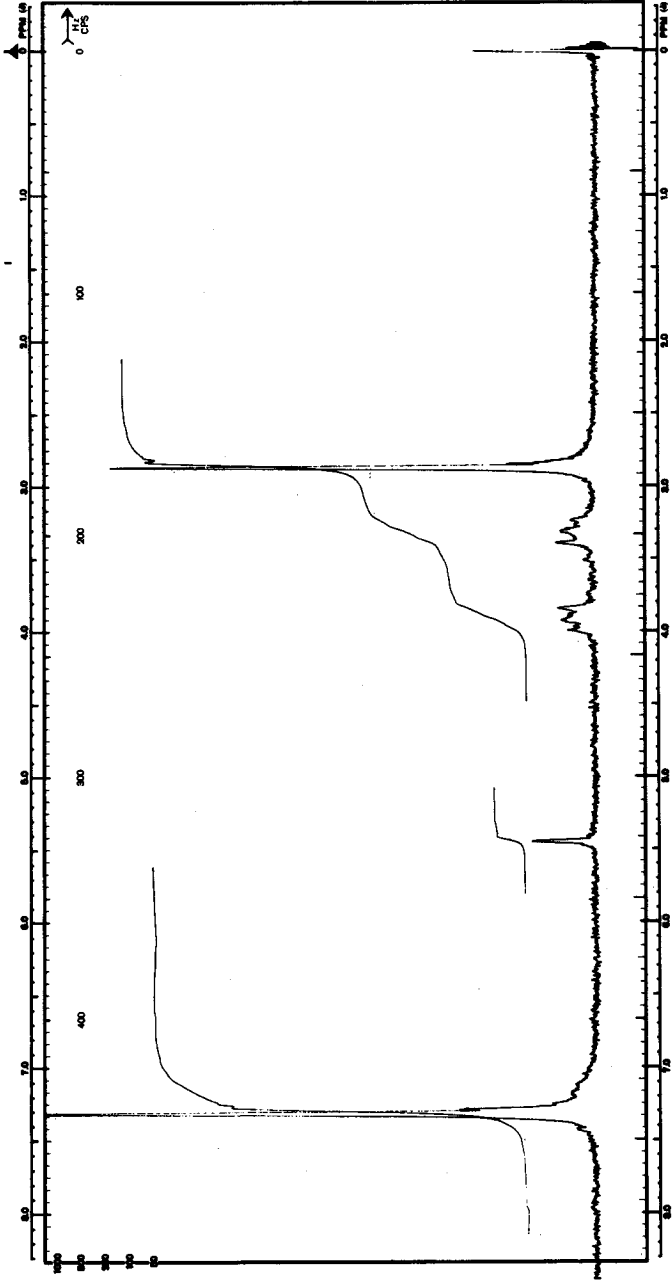
Chemische Verschiebung [ppm]	Anzahl Protonen	Zuordnung
0,0	-	TMS
2,84	6(s)	a
3,2 + 3,4	2(t)	b
3,8 + 4,0	2(t)	c
5,45	1(s)	d
7,3	10(m)	e
11 + 12	1(s)	f

Die beiden Spektren zeigen praktisch keine Unterschiede, d. h. die NMR-Spektroskopie ist im Falle des Diphenhydramin HCl keine geeignete Methode, Radiolyseprodukte zu erkennen.

Abb. 33 NMR-Spektrum von lyophilisierten wässrigen Diphenhydramin HCl-Lösungen
a) Diphenhydramin HCl unbestrahlt



b) Diphenhydramin HCl bestrahlt 2,5 Mrad



7.4.2.8 Untersuchung des bei der Bestrahlung entstandenen Niederschlages

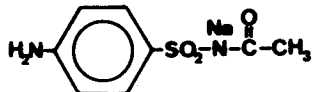
Der unter 7.4.2.1 beschriebene weisse Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet und anschliessend mittels DC und Infrarotspektroskopie untersucht. Es konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass es sich hierbei um Benzhydrol handelt.

7.4.2.9 Zusammenfassung

Die Untersuchung des Einflusses von γ -Strahlen auf Diphenhydramin HCl als Trockensubstanz, in wässriger Lösung, in Augentropfen und in einer nach der Bestrahlung der einzelnen Komponenten hergestellten Lösung führte zu den folgenden Erkenntnissen:

- Diphenhydramin HCl als Trockensubstanz kann, mit Energiedosen von 2,5 und 5,0 Mrad bestrahlt, als strahlenstabil angesehen werden. Ausser einer sehr schwachen Verfärbung und einer leichten Schmelzpunktdepression konnten keine Veränderungen der Substanz festgestellt werden.
- In wässriger Lösung (1 %) und in Augentropfen (0,2 %) wird Diphenhydramin HCl durch γ -Strahlen deutlich verändert. Radiolyseprodukte konnten mit Hilfe der DC, GC, UV- und IR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden. Es muss sich um mindestens 3-4 Radiolyseprodukte handeln, von denen eines mit Sicherheit als Benzhydrol identifiziert werden konnte.
- Die aus den einzeln bestrahlten Bestandteilen hergestellte Lösung zeigte keinen wesentlichen Unterschied im Vergleich zu der unbestrahlten Lösung.

8. SULFACETAMID-Na



Ueber die Stabilität von Sulfacetamid-Na in wässrigen Lösungen sind schon mehrere umfassende Arbeiten bezüglich Einfluss von Hitze, Licht und UV-Strahlung veröffentlicht worden [90 + 95]. Dabei wurde festgestellt, dass Sulfacetamid-Na-Lösungen sowohl hitze- als auch lichtempfindlich sind. Folgende Zersetzungsprodukte konnten identifiziert werden: Sulfanilamid, N₁,N₄-Diacetalsulfanilamid, N₄-Acetylsulfanilamid, Azobenzol-4,4'-disulfonamid und Azoxybenzol-4,4'-disulfonamid. Die Zersetzungsmechanismen sind sowohl auf Hydrolyse- als auch Oxidationsreaktionen zurückzuführen.

Eine Hitzesterilisation von Sulfacetamid-Na-Lösungen ist wegen der oben erwähnten Degradationserscheinungen problematisch, so dass die Keimfiltration angewendet werden muss.

8.1 Bisherige Bestrahlungsexperimente

Ueber Bestrahlungsversuche mit Sulfacetamid-Na sind uns keine Publikationen bekannt. Hingegen wurden Sulfapyridin, Sulfathiazol und deren Na-Verbindungen bestrahlt und untersucht [33]. Bei Energiedosen von 2,5 Mrad konnten ausser Verfärbung keine weiteren Veränderungen festgestellt werden. Mit Energiedosen von 25 Mrad bestrahlt, zeigten Sulfathiazol-Na, Sulfapyridin-Na und Sulfthiazol eine leichte Schmelzpunktdepression. Die UV-Absorption wurde bei Sulfathiazol-Na und Sulfapyridin-Na leicht vermindert.

Sulfanilamid, Sulfathioharnstoff, Sulfisomidin, Sulfathiazol und Sulfaguanidin zeigten bei Bestrahlung mit Energiedosen von 75 Mrad keine mit DC nachweisbaren Radiolyseprodukte [38].

In einer mit 6 Mrad bestrahlten 20 %igen Lösung von Sulfanilharnstoff konnten mittels DC keine Zersetzungserscheinungen festgestellt werden. Eine 5 %ige Lösung der gleichen Substanz mit Zusatz von 0,5 % Natriumpyrosulfit wurde bereits mit Energiedosen ab 2 Mrad zersetzt.

8.2 Bestrahlungsversuche

Es wurden folgende Experimente durchgeführt:

- Bestrahlung der Festsubstanz mit Energiedosen von 2,5 und 5,0 Mrad.
- Bestrahlung einer 1 %igen wässrigen Lösung mit 2,5 Mrad.
- Bestrahlung von Augentropfen 10 % mit 2,5 Mrad.
- Getrennte Bestrahlung von Festsubstanz und Wasser mit je 2,5 Mrad.
Herstellung einer 1%igen Lösung nach der Bestrahlung.

8.3 Untersuchungsmethoden

Mit Ausnahme der Gaschromatographie wurden alle unter 4.6 aufgeführten Untersuchungen ausgeführt.

8.4 Resultate

8.4.1 Festsubstanz

8.4.1.1 Optische Beurteilung

unbestrahlt	weiss
2,5 Mrad	gräulich
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	gräulich
5,0 Mrad	gräulich

Bei der Verfärbung handelt es sich um einen Oberflächeneffekt, die Substanzen werden beim Verreiben wieder weiss.

8.4.1.2 Gewichtsverlust

Bei den bestrahlten Substanzen war kein signifikanter Gewichtsverlust festzustellen.

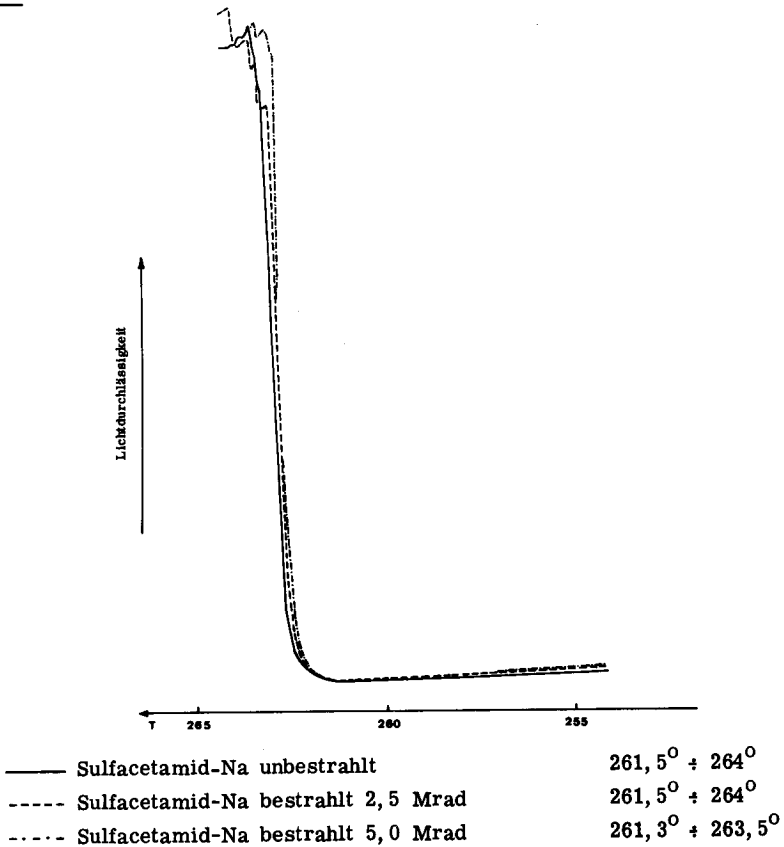
8.4.1.3 Schmelzpunkt und Schmelzbereich

Die angegebenen Schmelzpunkte bzw. Zersetzungspunkte sind Mittelwerte aus acht Bestimmungen (Aufheizgeschwindigkeit 2°/min).

	[°C]
unbestrahlt	263,3
2,5 Mrad	263,1
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	263,2
5,0 Mrad	263,1

Der Schmelzpunkt war bei allen Substanzen unverändert.

Abb. 34 Schmelzkurven



Die Schmelzkurven zeigen praktisch den gleichen Verlauf, es besteht also kein Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen.

8.4.1.4 Differential Scanning Calorimetrie

Probenbehälter: Flüssigkeitsbehälter mit Zwischenboden
Geräteeinstellung: Range 4
Scan Speed 2⁰/min
Schreiber: 100 mm/min

Die aus den DSC-Kurven abgelesenen, unkorrigierten Schmelzpunkte betragen:

Sulfacetamid-Na unbestrahlt:	267,5 ⁰
Sulfacetamid-Na bestrahlt 2,5 Mrad	267,5 ⁰
Sulfacetamid-Na bestrahlt 5,0 Mrad	267,2 ⁰

Ausser der geringen Schmelzpunktserniedrigung von 0,2⁰ bei der mit 5 Mrad bestrahlten Substanz kann kein Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen festgestellt werden.

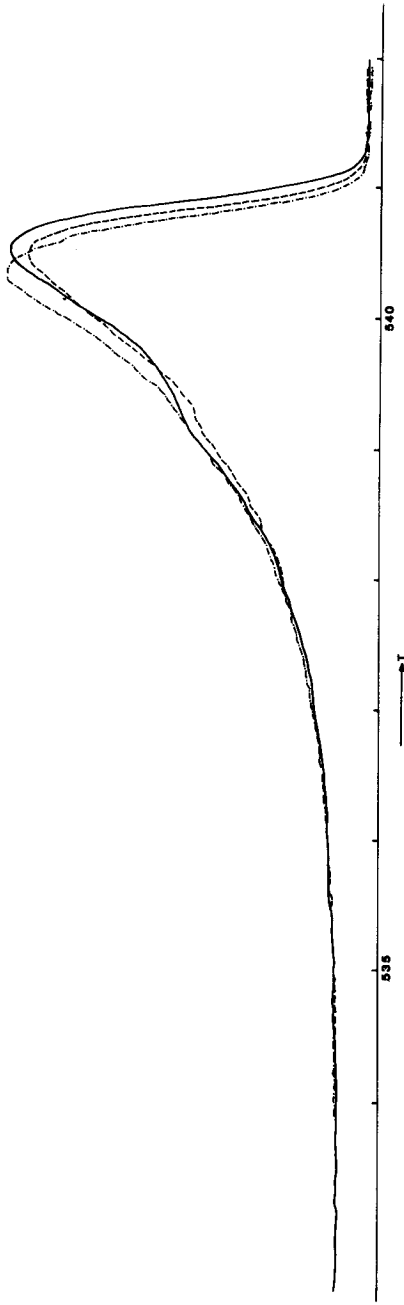
8.4.1.5 pH-Wert

Die pH-Werte von 1 %igen wässrigen Lösungen betragen 6,95 + 7,05, ein Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Mustern ist somit nicht vorhanden.

8.4.1.6 Dünnschichtchromatographie

Die Substanzen wurden unter drei verschiedenen Bedingungen chromatographiert.

Abb. 35 DSC-Schmelzverlauf von bestrahltem und unbestrahltem Sulfacetamid-Na



- Sulfacetamid-Na unbestrahlt
- - - Sulfacetamid-Na bestrahlt 2,5 Mrad
- . . - Sulfacetamid-Na bestrahlt 5,0 Mrad

	A[96]	B[97]	C[98]
Adsorbens	Kieselgel GF ₂₅₄	wie A	Kieselgel GF ₂₅₄ 0,1 N NaOH
Fließmittel	Aceton 90 Methanol 10 Diäthylamin 10	n-Butanol mit konz.NH ₄ OH und Wasser gesättigt	Chloroform 40 Methanol 10
Lösungsmittel	Wasser/Aethanol	wie A	wie A
Detektion	UV, Joddämpfe, Ehrlich-Reagens	wie A	wie A
Lösungsmittel	Wasser	wie A	wie A
Laufstrecke	15 cm	wie A	wie A

Die Lösungen wurden punktförmig aufgetragen. Die aufgetragenen Mengen betragen 100 µg und 200 µg.

Mit keinem der drei Systeme konnten in den bestrahlten Substanzen Radio-lyseprodukte nachgewiesen werden.

8.4.1.7 UV-Spektren

Die UV-Spektren der wässrigen Lösungen von bestrahltem und unbestrahltem Sulfacetamid-Na waren identisch.

8.4.1.8 IR-Spektren

Die IR-Spektren in KBr und in Nujol zeigten keinen Unterschied zwischen bestrahltem und unbestrahltem Sulfacetamid-Na.

8.4.1.9 NMR-Spektren

Die NMR-Spektren der unbestrahlten und bestrahlten Substanz in D₂O und DMSO waren identisch.

8.4.1.10 Chemische Prüfung

Die bestrahlten Substanzen wurden nach USP XVIII untersucht. Alle Substanzen genügten den diesbezüglichen Anforderungen.

8.4.1.11 Gehaltsbestimmung

Sulfacetamid-Na wurde nitritometrisch bestimmt [99]. Diese Gehaltsbestimmung ergab bei allen Substanzen einen Gehalt zwischen 99,6 % + 100,6 %.

Die Titration mit Perchlorsäure in wasserfreiem Milieu ergab keine Gehaltsunterschiede zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen, die Gehalte lagen zwischen 98,6 + 100,1 %.

8.4.2 Wässrige Lösungen und Augentropfen

8.4.2.1 Optische Beurteilung

Wässrige Lösungen:

unbestrahlt	farblos, klar
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	farblos, klar
2,5 Mrad	dunkelbraun, klar

Augentropfen:

unbestrahlt	farblos, klar
2,5 Mrad	dunkelbraun, klar

Während bei der unbestrahlten und der nach Bestrahlung hergestellten Lösung kein Farbunterschied festgestellt werden konnte, trat bei der bestrahlten Lösung eine starke Verfärbung auf.

8.4.2.2 pH-Messung

Wässrige Lösungen:

	pH
unbestrahlt	6,90 ± 7,05
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	6,95 ± 7,15
2,5 Mrad	6,90 ± 7,10

Augentropfen:

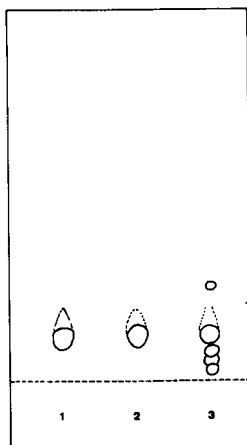
	pH
unbestrahlt	7,00 ± 7,10
2,5 Mrad	7,00 ± 7,10

Weder bei den wässrigen Lösungen noch bei den Augentropfen konnten merkliche Veränderungen des pH-Wertes festgestellt werden.

8.4.2.3 Dünnschichtchromatographie

Die Lösungen wurden nach Methode B chromatographiert. Die aufgetragenen Mengen betragen jeweils 50 µg.

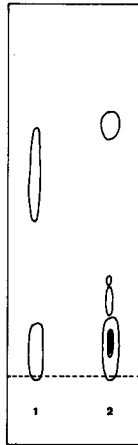
Abb. 36 DC der wässrigen Lösungen



- 1 ≙ Sulfacetamid-Na 1 % unbestrahlt
- 2 ≙ Sulfacetamid-Na 1 % nach Bestrahlung hergestellt
- 3 ≙ Sulfacetamid-Na 1 % bestrahlt 2,5 Mrad

Aus dem Dünnschichtchromatogramm ist ersichtlich, dass bei der bestrahlten Lösung vier zusätzliche Flecken auftreten, die Radiolyseprodukten zugeordnet werden müssen. Zwischen der unbestrahlten und der nach Bestrahlung hergestellten Lösung ist kein Unterschied ersichtlich. Ueber die Art der entstandenen Radiolyseprodukte kann keine Aussage gemacht werden, als gesichert gilt jedoch, dass es sich bei keiner der Substanzen um Sulfanilamid handelt, das unter den gleichen Bedingungen chromatographiert einen Rf-Wert von 0,8 aufweist.

Abb. 37 DC von Augentropfen



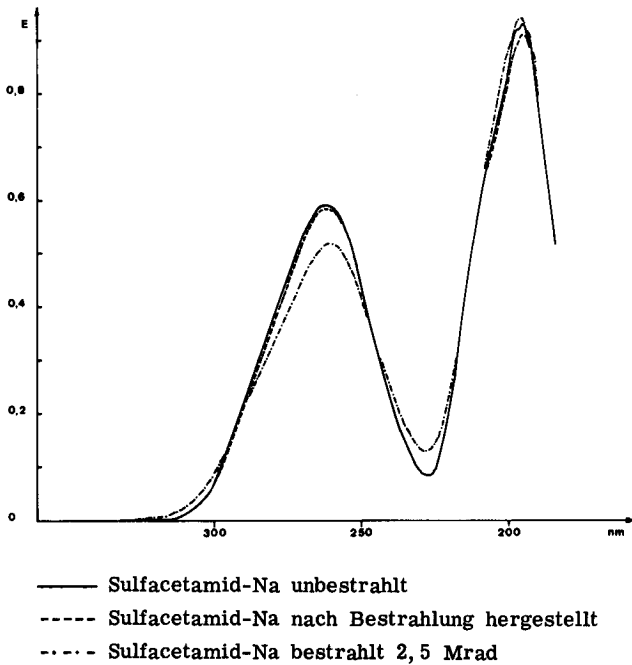
- 1 $\hat{=}$ Sulfacetamid-Na 10 % unbestrahlt
- 2 $\hat{=}$ Sulfacetamid-Na 10 % bestrahlt 2,5 Mrad

Die DC der Augentropfen zeigt ein anderes Aussehen als diejenige der wässrigen Lösungen. Es sind wohl auch vier Zersetzungsprodukte zu erkennen, die aber mit denjenigen der wässrigen Lösung nicht identisch sein können, da sie andere Rf-Werte, bezogen auf das Sulfacetamid-Na, aufweisen. Bei einem der Zersetzungsprodukte handelt es sich um Sulfanilamid (Rf 0,8), das aber sowohl in den bestrahlten - als auch in den unbestrahlten Augentropfen nachgewiesen werden konnte.

8.4.2.4 UV-VIS-Spektren

Da die bestrahlten Lösungen gefärbt waren, wurde neben dem UV-Spektrum noch ein Spektrum im sichtbaren Bereich aufgenommen.

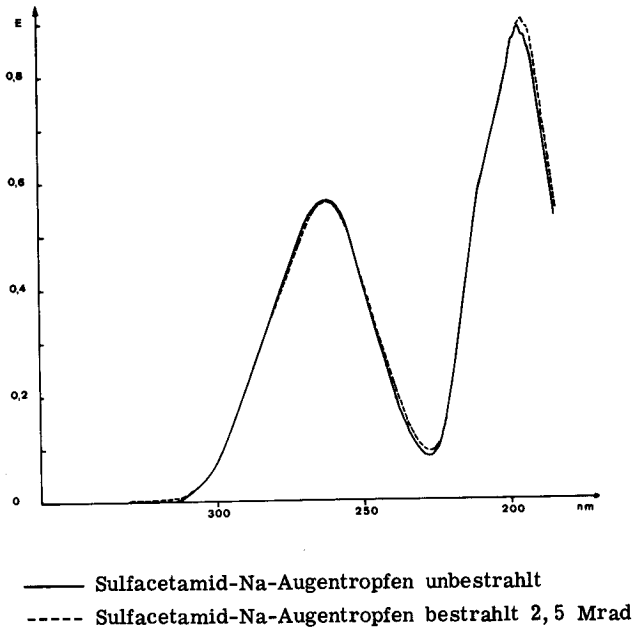
Abb. 38 UV-Spektren der wässrigen Lösung ($c = 0,01 \text{ mg/ml}$)



Das Spektrum der unbestrahlten Lösung ist praktisch gleich demjenigen der aus den getrennt bestrahlten Bestandteilen hergestellten Lösung.

Bei der bestrahlten Lösung tritt beim Maximum von 262 nm eine durchschnittliche Extinktionsverminderung um 0,08 auf, was einem Gehaltsverlust von 12,5 % entspricht. Ausserdem beginnt die bestrahlte Lösung bereits bei 325 nm zu absorbieren, während bei der unbestrahlten erst bei 315 nm eine Absorption zu beobachten ist.

Abb. 39 UV-Spektren der Augentropfen ($c = 0,01 \text{ mg/ml}$)

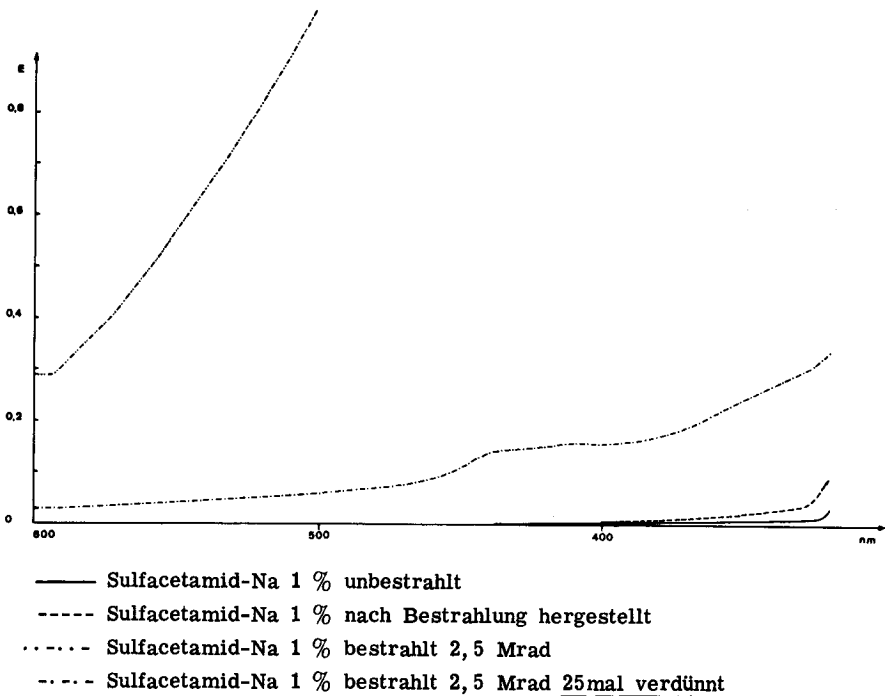


Die Spektren der beiden Lösungen sind praktisch identisch. Auch im Differenzspektrum sind keine Unterschiede festzustellen. Es scheint also, dass die höher konzentrierte Lösung wesentlich weniger zersetzt wird oder dass das Sulfacetamid-Na in den vorliegenden Augentropfen wesentlich strahlenstabiler ist.

Während im VIS-Spektrum (Abb. 40) zwischen der unbestrahlten und der nach Bestrahlung hergestellten Lösung nur geringe Unterschiede auftreten, zeigt die bestrahlte Lösung eine sehr starke Absorption über den ganzen Bereich von $600 \div 360 \text{ nm}$, die auch nach 25facher Verdünnung noch deutlich sichtbar ist.

Die Spektren der Augentropfen zeigen grundsätzlich den gleichen Verlauf, doch ist die Absorption ca. 10mal schwächer als bei der 1 %igen Lösung.

Abb. 40 Spektren wässriger Lösungen im sichtbaren Bereich ($c = 10 \text{ mg/ml}$)



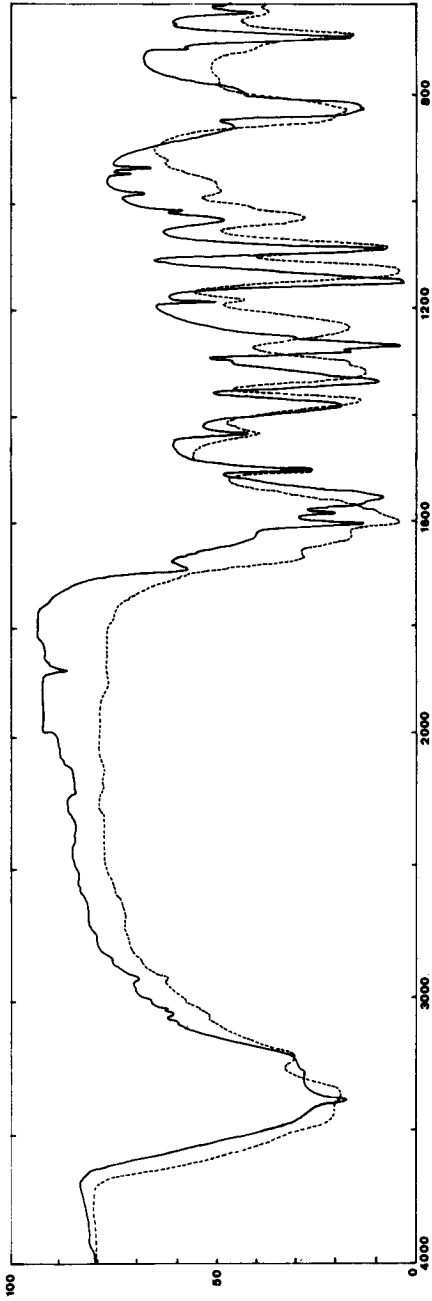
8.4.2.5 IR-Spektren

10 ml jeder Sulfacetamid-Na-Lösung wurden, wie unter 6.4.2.7 beschrieben, gefriergetrocknet.

Der Rückstand der unbestrahlten Lösung war pulverförmig und weiss, derjenige der Lösung aus den getrennt bestrahlten Bestandteilen pulverförmig und schwach gelb und derjenige der bestrahlten Lösung pulverförmig und dunkelbraun.

Das IR-Spektrum der bestrahlten Substanz gestattet keine Interpretation über die chemische Natur der Radiolyseprodukte von Sulfacetamid-Na. Mit Sicherheit kann jedoch gesagt werden, dass die beiden Substanzen nicht identisch sind, da im Fingerprintgebiet wesentliche Unterschiede bestehen.

Abb. 41 IR-Spektren von lyophilisierten wässrigen Sulfacetamid-Na-Lösungen (1 mg in 300 mg KBr)



— Sulfacetamid-Na unbestrahlt
----- Sulfacetamid-Na bestrahlt 2,5 Mrad

8.4.2.6 NMR-Spektren

Mit dem unter 8.4.2.5 beschriebenen Rückstand wurde ein 60-MHz-NMR-Spektrum in DMSO aufgenommen.

Zuordnung der Signale:

Chemische Verschiebung [ppm]	Anzahl Protonen	Zuordnung
0,0	-	TMS
1,8	3(s)	a
2,5	-	Lösungsmittel
3,45	2(s)	Wasser
5,4	2(s)	b
6,4 + 6,7	2(m)	c
7,3 + 7,6	2(m)	d

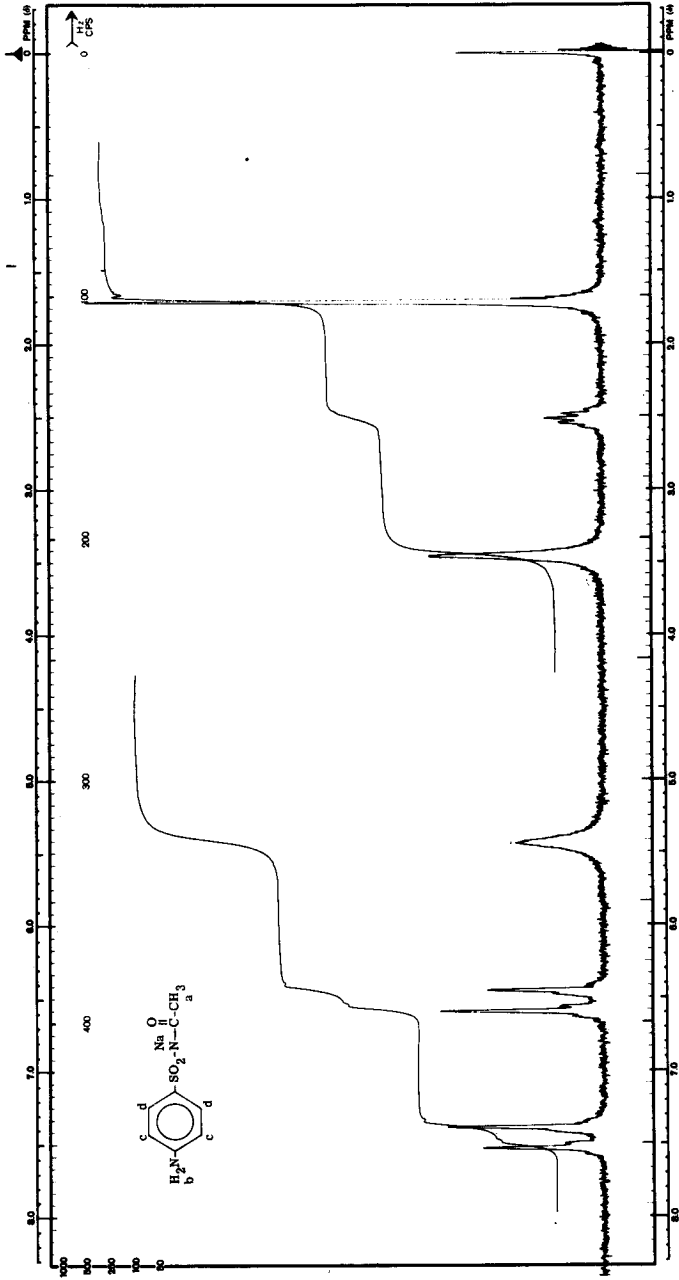
Im NMR-Spektrum vom Rückstand der bestrahlten Substanz treten die folgenden Unterschiede auf:

- Zusätzliches Signal bei 1,75 ppm, dessen Integral ca. einem Proton entspricht.
- Auftreten von kleinen Signalen im Bereich der Phenylprotonen.
- Das Integral der N-Protonen entspricht nicht mehr 2 H, sondern nur noch etwa 1,3.

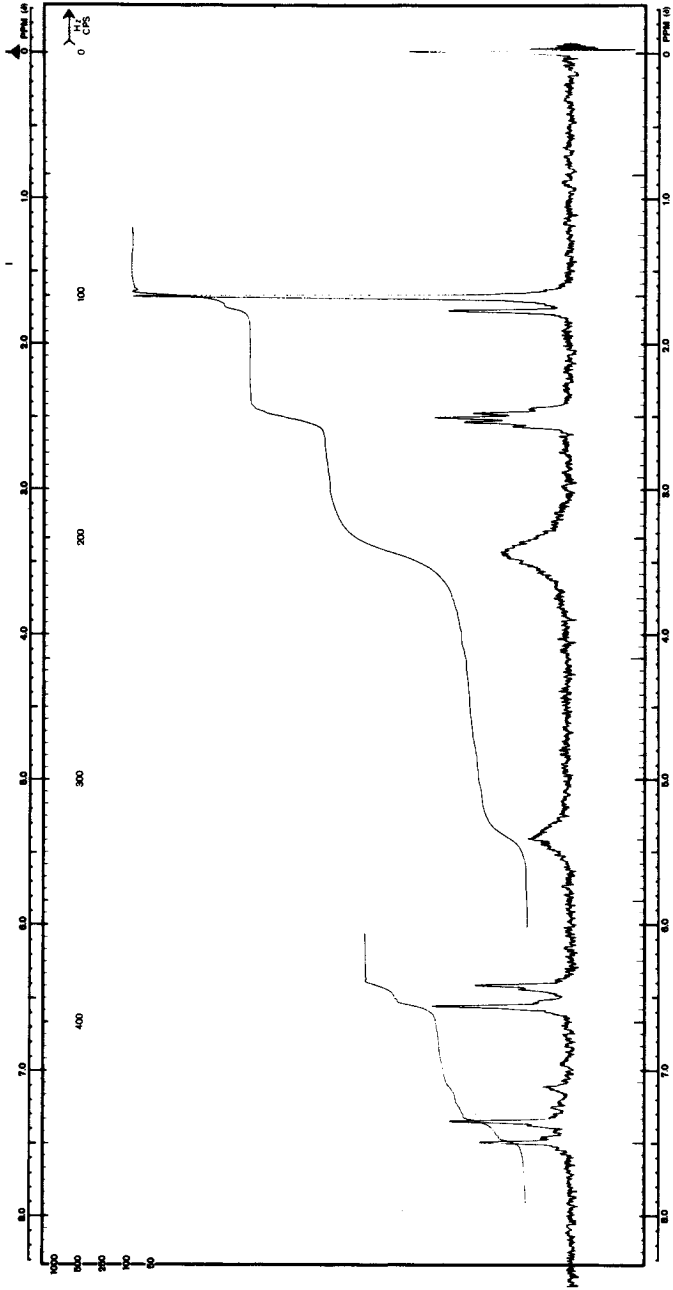
Diese Veränderungen sind gut zu erkennen, so dass auf Grund des NMR-Spektrums auf eine Zersetzung von Sulfacetamid-Na geschlossen werden kann. Eine Zuordnung der neuen Signale ist nicht möglich, somit sind auch Rückschlüsse auf die chemische Struktur der Radiolyseprodukte ausgeschlossen.

Aus der Tatsache, dass das Integral der Stickstoffprotonen nicht mehr zwei Protonen entspricht, kann angenommen werden, dass die strahlenchemischen Reaktionen bevorzugt an der aromatischen Aminogruppe stattfinden.

Abb. 42 NMR-Spektrum von lyophilisierten wässrigen Sulfacetamid-Na-Lösungen
a) Sulfacetamid-Na unbestrahlt



b) Sulfacetamid-Na bestrahlt 2,5 Mrad

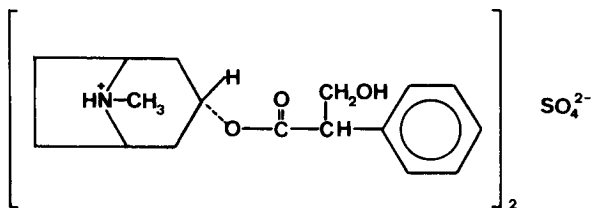


8.4.2.7 Zusammenfassung

Die Untersuchung des Einflusses von γ -Strahlen auf Sulfacetamid-Na als Festsubstanz, in wässriger Lösung, in Augentropfen und in einer nach der Bestrahlung der einzelnen Komponenten hergestellten Lösung führte zu den folgenden Erkenntnissen:

- Sulfacetamid-Na kann mit Energiedosen von 2,5 und 5,0 Mrad bestrahlt werden, ohne dass sich die Substanz in grösserem Umfang zersetzt. Ausser einer geringfügigen Farbveränderung konnten keine Veränderungen festgestellt werden.
- In wässriger Lösung (1 %) und in Augentropfen (10 %) wird Sulfacetamid-Na durch γ -Strahlen zersetzt. Radiolyseprodukte konnten mit Hilfe der DC, UV-, IR- und NMR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden. In wässriger Lösung konnten vier Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden. In den Augentropfen wurden ebenfalls vier zusätzliche Stoffe gefunden, die jedoch nicht mit denjenigen der wässrigen Lösung identisch sind. Mit den durchgeführten Untersuchungsmethoden ist die Identifizierung der Radiolyseprodukte nicht möglich.
- Die aus den einzeln bestrahlten Bestandteilen hergestellte Lösung zeigte keine Unterschiede im Vergleich mit dem unbestrahlten Referenzmuster.

9. ATROPINSULFAT



Ueber die Stabilität von Atropinsulfat in wässriger Lösung bei verschiedenen Temperaturen und verschiedenen pH-Werten sind einige grundlegende Arbeiten veröffentlicht worden [100, 101, 102]. Atropinsulfat wird je nach pH der Lösung sauer ($\text{pH} < 2$) oder basisch ($\text{pH} > 4$) verseift. Die Reaktionsprodukte sind Tropanol und Tropasäure. Neben der Hydrolyse tritt bei pH von 2 + 4 eine Dehydratation von Atropin zu Apoatropin ein. Die grösste Stabilität von Atropin-Lösungen ist im pH-Bereich von 3 + 4 zu erwarten. Bei erhöhter Temperatur werden die oben beschriebenen Reaktionen beschleunigt, die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten sind jedoch so klein, dass eine Sterilisation einer Atropinlösung bei 120° vorgenommen werden kann.

9.1 Bisherige Bestrahlungsexperimente

Mit Atropinsulfat (Festsubstanz und wässrige Lösung) wurden schon einige Bestrahlungsversuche unternommen [33, 38, 47, 103]. Bei allen Versuchen konnten sowohl bei der Festsubstanz als auch bei wässrigen Lösungen Zersetzungerscheinungen beobachtet werden.

Bei der Festsubstanz bewirkten γ -Strahlen bei Energiedosen von 2,5 und 25 Mrad eine schwache Verfärbung und eine Schmelzpunktdepression bis zu $3,5^\circ$. Eine 1 %ige wässrige Lösung wurde durch Energiedosen von 2,5 - und 25 Mrad vollständig inaktiviert [33]. Atropinsulfat, mit 6 Mrad bestrahlt, zeigte eine Gehaltsreduktion von $0 \pm 2\%$ (nach DC geschätzt) [38]. Bei einer mit der gleichen Dosis bestrahlten 5 %igen Lösung wurden mittels DC mehrere Radiolyseprodukte festgestellt, die Gehaltsverminderung betrug 37 %, unabhängig von der Dosisleistung. Durch den Zusatz von 0,5 % Natriumpyrosulfit konnte die Radiolyse nicht verhindert werden.

0,1 + 2 %ige Atropinsulfat-Lösungen zeigten nach Bestrahlung mit 2,5 Mrad einen pH-Abfall, sechs zusätzliche Flecke auf der PC und eine Gehaltsreduktion von 39,7 % (0,1 %) bzw. 3,2 % (2 %). Unter Stickstoffatmosphäre konnten die Zersetzungerscheinungen vermindert werden [47]. Durch den Zusatz von Kaliumbisulfid konnte die Zersetzungsrage der 0,1 %igen Lösung auf unter 4 % gesenkt werden. Das UV-Spektrum aller bestrahlten Lösungen war deutlich verändert.

Eine mit 50 krad bestrahlte 0,1 %ige Atropinsulfat-Lösung wurde zu 20 % zersetzt [103]. Mittels DC konnten drei Radiolyseprodukte nachgewiesen werden, wobei eines als Tropanol identifiziert wurde. Im UV-Spektrum wurde bei 310 nm ein neues Maximum festgestellt. Bei der polarographischen Untersuchung trat bei -2,06 V ein neues Halbstufenpotential auf.

9.2 Bestrahlungsversuche

Es wurden folgende Experimente durchgeführt:

- Bestrahlung der Festsubstanz mit Energiedosen von 2,5 und 5,0 Mrad
- Bestrahlung einer 1 %igen wässrigen Lösung mit 2,5 Mrad
- Bestrahlung von Augentropfen 1 % mit 2,5 Mrad
- Getrennte Bestrahlung von Festsubstanz und Wasser mit je 2,5 Mrad.
Herstellung einer 1%igen Lösung nach der Bestrahlung.

9.3 Untersuchungsmethoden

Ausser der DSC, die infolge Explosion der Probebehälter nicht durchgeführt werden konnte, wurden alle unter 4.6 aufgeführten Untersuchungen vorgenommen.

9.4 Resultate

9.4.1 Festsubstanz

9.4.1.1 Optische Beurteilung

unbestrahlt	weiss
2,5 Mrad	weiss
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	weiss
5,0 Mrad	schwach gelb

Ausser der sehr schwachen Gelbfärbung der mit 5,0 Mrad bestrahlten Substanz traten keine optischen Unterschiede auf.

9.4.1.2 Gewichtsverlust

Bei den bestrahlten Substanzen trat kein signifikanter Gewichtsverlust auf.

9.4.1.3 Schmelzpunkt und Schmelzbereich

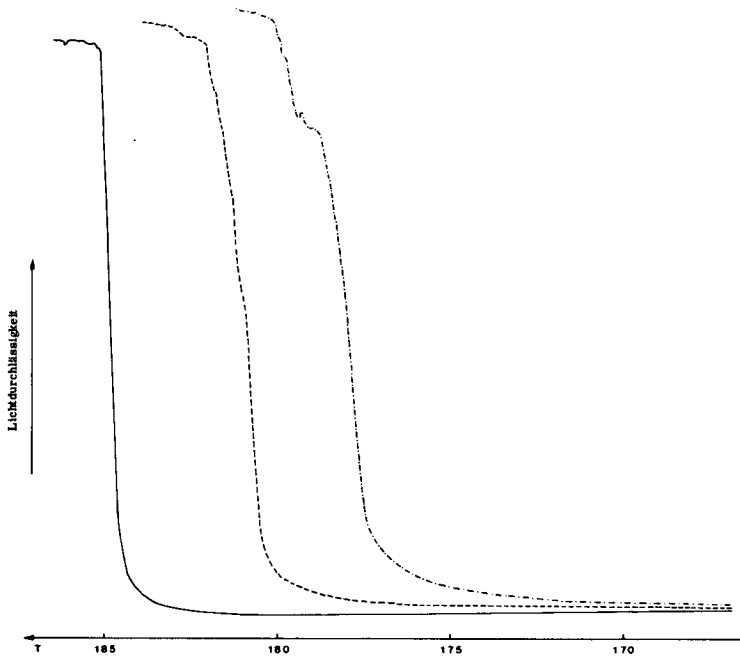
Die angegebenen Schmelzpunkte sind Mittelwerte aus 12 Bestimmungen (Aufheizgeschwindigkeit $2^{\circ}/\text{min}$).

	[$^{\circ}\text{C}$]
unbestrahlt	186,7
2,5 Mrad	181,1
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	181,2
5,0 Mrad	177,6

Der Schmelzpunkt zeigt deutliche Unterschiede zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen.

Neben der ausgeprägten Schmelzpunktsdepression tritt auch eine Vergrößerung des Schmelzbereiches auf.

Abb. 43 Schmelzkurven



—	Atropinsulfat unbestrahlt	$182^{\circ} \pm 185,5^{\circ}$
----	Atropinsulfat bestrahlt 2,5 Mrad	$177^{\circ} \pm 181,5^{\circ}$
-.-.-	Atropinsulfat bestrahlt 5,0 Mrad	$172^{\circ} \pm 178,5^{\circ}$

9.4.1.4 Optische Drehung

Die Bestimmung wurde nach Ph. Helv. VI ausgeführt. Die spezifische Drehung aller Substanzen lag um $+0,02^{\circ}$, es konnte also kein Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen festgestellt werden.

9.4.1.5 Dünnschichtchromatographie

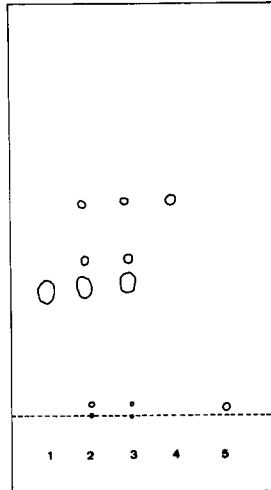
Die Substanzen wurden unter drei verschiedenen Bedingungen chromatographiert.

	A[104]	B[104]	C[104]
Adsorbens	Kieselgel GF ₂₅₄ , 0,3	wie A	wie A
Fließmittel	Aethylmethylnketon 60 Methanol 30 Ammoniak 7,5 % 10	Chloroform 90 Diäthylamin 10	Cyclohexan 60 Chloroform 20 Essigsäure 20
Detektion	UV, Joddämpfe, Dragen- dorff, Bromkresolgrün	wie A	wie A
Laufstrecke	15 cm	wie A	wie A

Die Lösungen wurden punktförmig aufgetragen. Die aufgetragenen Mengen betragen 100 µg und 200 µg.

Mit allen Systemen konnten bei den bestrahlten Substanzen zusätzliche Flecke festgestellt werden. Im System A und C waren zwei neue Flecke, im System B deren vier ersichtlich. Auf Grund der Rf-Werte und des Vergleiches mit Referenzsubstanzen konnten im System B nur zwei Flecke identifiziert werden, nämlich Apotropin (Rf 0,52) und Tropanol (Rf 0,03 - 0,04).

Abb. 44 DC von bestrahltem und unbestrahltem Atropinsulfat



- 1 $\hat{=}$ Atropinsulfat unbestrahlt
- 2 $\hat{=}$ Atropinsulfat bestrahlt 2,5 Mrad
- 3 $\hat{=}$ Atropinsulfat bestrahlt 5,0 Mrad
- 4 $\hat{=}$ Apotropin HCl
- 5 $\hat{=}$ Tropanol

9.4.1.6 Gaschromatographie

Gerätespezifikationen und Säulenmaterial sind unter 4.6 aufgeführt.

Geräteeinstellung:

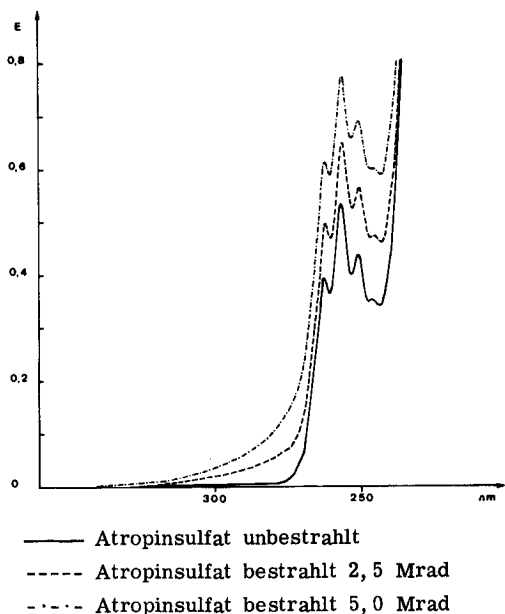
Säule	JXR
Einspritzblocktemperatur	250 ⁰
Verteilerraumtemperatur	250 ⁰
Säulentemperatur	200 ⁰ ± 280 ⁰
Aufheizgeschwindigkeit	24 ⁰ /min
Trärgasfluss (N ₂)	40 ml/min
Schreiber	60 mm/min
Einspritzvolumen	1 µl einer 1%igen wässrigen Lösung

Die Gaschromatogramme der bestrahlten Substanzen waren nicht identisch mit denjenigen der unbestrahlten Referenzsubstanz. Eine Zuordnung der Peaks erwies sich als sehr problematisch, da die Substanz bereits im Einspritzblock unreproduzierbar zersetzt wurde.

9.4.1.7 UV-Spektren

Die UV-Spektren der bestrahlten Substanzen unterscheiden sich deutlich von demjenigen des unbestrahlten Referenzmusters. Die Zunahme der Extinktion im Bereich von 310 nm ± 240 nm kann durch die Anwesenheit von Apotropin erklärt werden, das in diesem Bereich einen ca. 20mal höheren molaren Extinktionskoeffizienten als Atropin aufweist. Eine rechnerische Ermittlung des Apotropingehaltes ist aber in unserem Fall nicht sinnvoll, da die anderen anwesenden Radiolyseprodukte die Absorption ebenfalls beeinflussen können.

Abb. 45 UV-Spektren von bestrahltem und unbestrahltem Atropinsulfat in Wasser ($c = 1 \text{ mg/ml}$)



9.4.1.8 IR-Spektren

Mittels IR-Spektroskopie in KBr und Nujol konnten keine Unterschiede zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen festgestellt werden.

9.4.1.9 NMR-Spektren

Die NMR-Spektren von bestrahltem und unbestrahltem Atropinsulfat in D_2O und DMSO waren identisch. Mittels Kernresonanzspektroskopie konnte in einem Testgemisch noch 1 % Apoatropin in Atropinsulfat nachgewiesen werden. Bei den bestrahlten Substanzen gelang dieser Nachweis nicht, somit kann angenommen werden, dass die Konzentration von Apoatropin in den bestrahlten Substanzen unter 1 % liegt.

9.4.1.10 Chemische Prüfung

Die bestrahlten Substanzen wurden nach Ph.Helv. VI untersucht. Die Substanzen entsprachen in den folgenden Punkten nicht den Anforderungen:

	unbestrahlt	bestrahlt 2,5 Mrad	bestrahlt 5,0 Mrad
Pikrat Smb. °C	176,0 ± 178,1	172,4 ± 174,8	168,5 ± 172,3
Smb. °C	189,2 ± 192,4	183,0 ± 186,0	179,0 ± 182,0
pH	4,90 ± 5,00	4,15 ± 4,25	3,82 ± 3,85
Schwefelsäureprobe	farblos	schwach gelb G5	schwach gelb G5
Apoatropin	Violett färbung innerhalb 8+9 min verschwunden	Violett färbung innerhalb 5+6 min verschwunden	Violett färbung innerhalb 1 min verschwunden

9.4.1.11 Gehaltsbestimmung

Die Gehaltsbestimmung mittels Titration mit Perchlorsäure nach Ph.Helv. VI ergab Werte von 99,5-101,0 % für alle Substanzen. Da die chemische Natur der Radiolyseprodukte nicht vollständig geklärt ist, sind alle Methoden für die Bestimmung des Gehaltes an Atropinsulfat mit Unsicherheit behaftet, aus diesem Grund wurde auf die Anwendung weiterer Methoden verzichtet.

9.4.2 Wässrige Lösungen und Augentropfen

9.4.2.1 Optische Beurteilung

Wässrige Lösungen:

unbestrahlt	farblos, klar
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	farblos, klar
2,5 Mrad	schwach gelb, wie G4 (Ph.Helv. VI), klar

Augentropfen:

unbestrahlt	farblos, klar
2,5 Mrad	schwach gelb, wie G5 (Ph.Helv. VI), klar

Bei den bestrahlten Lösungen tritt eine schwache Gelbfärbung auf, die andern Lösungen waren farblos.

9.4.2.2 pH-Messung

Wässrige Lösungen:

	pH
unbestrahlt	4,85 ± 4,90
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	4,20 ± 4,25
2,5 Mrad	3,35 ± 3,40

Augentropfen:

	pH
unbestrahlt	6,05 ± 6,10
2,5 Mrad	4,35 ± 4,40

Durch die γ -Bestrahlung resultierte bei der wässrigen Lösung ein pH-Abfall von 1,5 pH-Einheiten, bei den Augentropfen ein solcher von 1,6 pH-Einheiten. Die Reduktion des pH-Wertes war mit 0,7 pH-Einheiten bei der nach Bestrahlung hergestellten Lösung wesentlich geringer.

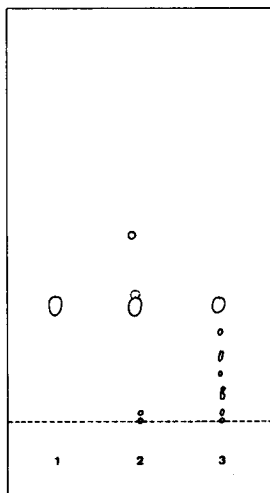
9.4.2.3 Optische Drehung

Alle untersuchten Lösungen waren optisch inaktiv.

9.4.2.4 Dünnschichtchromatographie

Die Lösungen wurden nach Methode B chromatographiert. Die aufgetragenen Mengen betragen jeweils 50 μ g.

Abb. 46 DC der wässrigen Lösung



1 $\hat{=}$ Atropinsulfat 1 % unbestrahlt

2 $\hat{=}$ Atropinsulfat 1 % nach Bestrahlung hergestellt

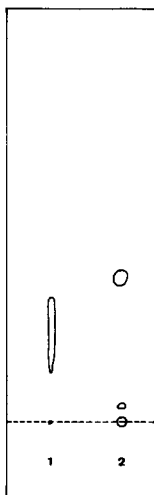
3 $\hat{=}$ Atropinsulfat 1 % bestrahlt 2,5 Mrad

Aus Abbildung 46 ist ersichtlich, dass bei der bestrahlten Atropinsulfat-Lösung sechs zusätzliche Flecke auftreten, die Radiolyseprodukten zugeschrieben werden müssen. Ein Fleck konnte dem Tropanol (R_f 0,03 \pm 0,04) zugeschrieben werden, die andern wurden nicht identifiziert.

Interessant ist, dass mit Ausnahme des Tropanols und des Startflecks nicht dieselben Radiolyseprodukte wie bei der Trockensubstanz entstanden sind.

Auf dem DC der Augentropfen ist nur ein Zersetzungsprodukt zu erkennen, es scheint, dass Atropinsulfat in den vorliegenden Augentropfen strahlenstabiler ist als in wässriger Lösung.

Abb. 47 DC der Augentropfen



1 $\hat{=}$ Atropinsulfat 1 % unbestrahlt

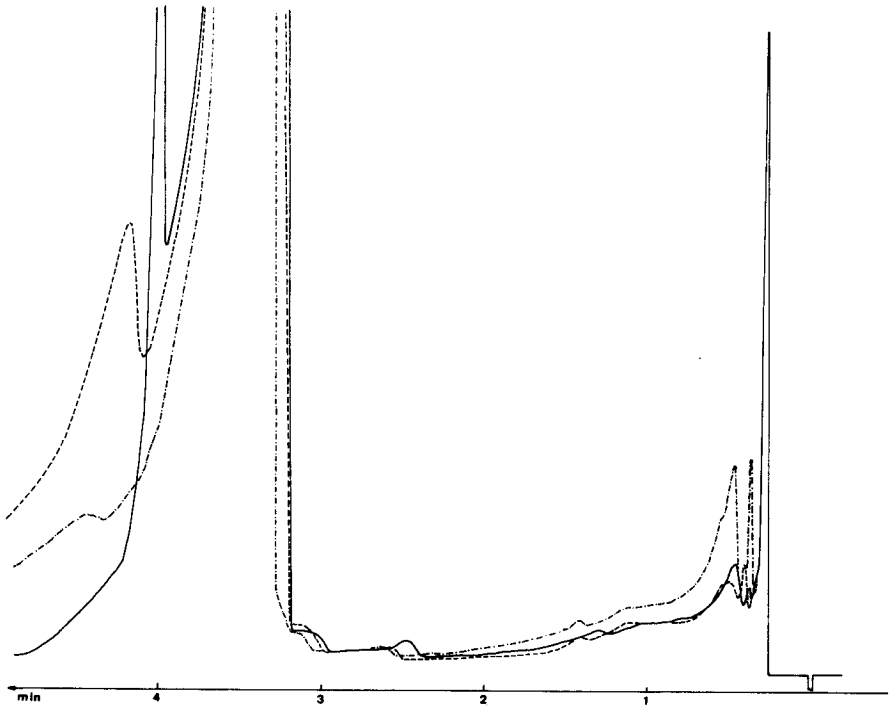
2 $\hat{=}$ Atropinsulfat 1 % bestrahlt 2,5 Mrad

9.4.2.5 Gaschromatographie

Gerätespezifikationen siehe 9.4.1.6, Abschwächungsfaktor 160.

Die Gaschromatogramme zeigen keine grossen Unterschiede zwischen bestrahlter und unbestrahlter Lösung, es besteht die Möglichkeit, dass es sich bei den am Anfang auftretenden Peaks (Retentionszeit $\approx 0,4$ min) um Radiolyseprodukte handelt.

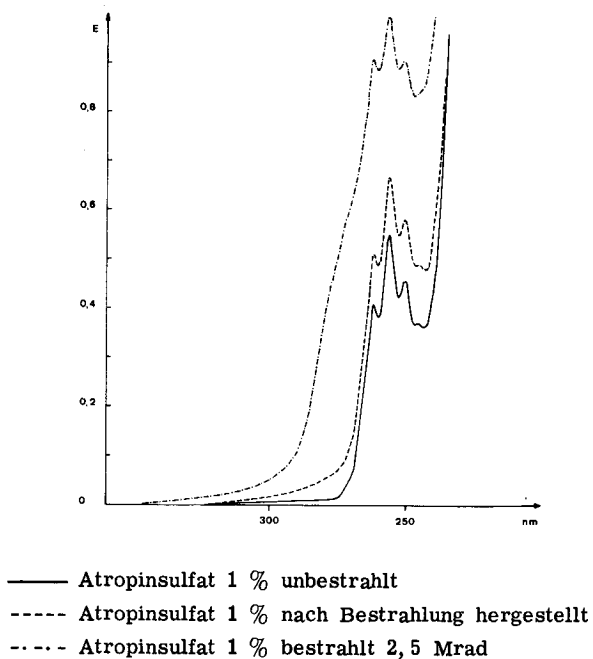
Abb. 48 GC der wässrigen Lösung



- Atropinsulfat 1 % unbestrahlt
- Atropinsulfat 1 % nach Bestrahlung hergestellt
- - - - Atropinsulfat 1 % bestrahlt 2,5 Mrad

9.4.2.6 UV-Spektren

Abb. 49 UV-Spektrum der wässrigen Lösungen ($c = 1 \text{ mg/ml}$)



Die bestrahlte Lösung zeigt über den gesamten aufgenommenen Bereich eine stark erhöhte Absorption. Im Differenzspektrum tritt bei 275 nm ein Maximum auf. Da die Absorption der bestrahlten Lösung wesentlich höher ist als diejenige der nach Bestrahlung hergestellten Lösung, kann es nicht nur das Apotropin sein, das für die Erhöhung verantwortlich ist. Auf Grund des DC-Befundes ist nämlich der Apotrotingehalt der bestrahlten Lösung geringer als in der bestrahlten Festsubstanz.

Die Spektren der Augentropfen zeigen ein ähnliches Bild, mit dem Unterschied, dass die Zunahme der Absorption wesentlich geringer ist.

9.4.2.7 IR-Spektren

10 ml jeder Lösung wurden, wie unter 6.4.2.7 beschrieben, lyophilisiert.

Alle Rückstände waren pulverförmig, derjenige der bestrahlten Lösung war schwach gelb gefärbt, die andern weiss.

Die IR-Spektren der Rückstände sind praktisch identisch, es lassen sich keine Rückschlüsse auf Radiolyseprodukte von Atropinsulfat ziehen.

9.4.2.8 NMR-Spektren

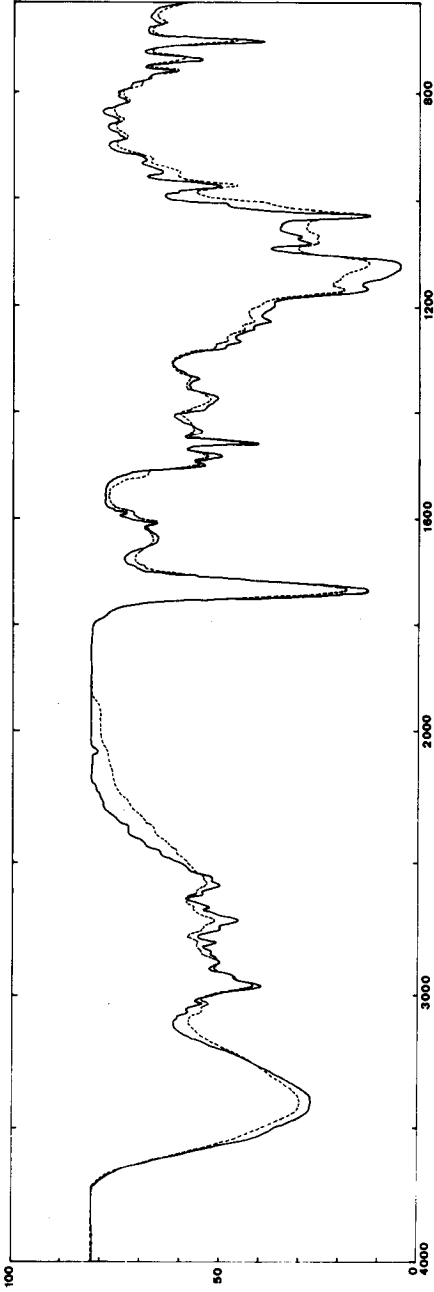
Mit dem unter 9.4.2.7 beschriebenen Rückstand wurde ein 60-MHz-NMR-Spektrum in D_2O und DMSO aufgenommen. In den Lösungen der bestrahlten Substanz entstand nach etwa 1 min ein Niederschlag, der die Aufnahme der Spektren verunmöglichte. Nach Filtration der Lösung gelang die Aufnahme von Spektren, die aber insofern nicht repräsentativ für das bestrahlte Atropinsulfat sind, als es sich beim abfiltrierten Niederschlag offensichtlich um Radiolyseprodukte handelte.

Zuordnung der Signale:

Chemische Verschiebung [ppm]	Anzahl Protonen	Zuordnung
0,0	-	TMS
1,40 + 3,0	8(m)	a
2,75	3(s)	b
3,55 + 4,30	5(m)	c+d
5,10	1(m)	e
7,40	5(s)	f
4,7	-	H_2O

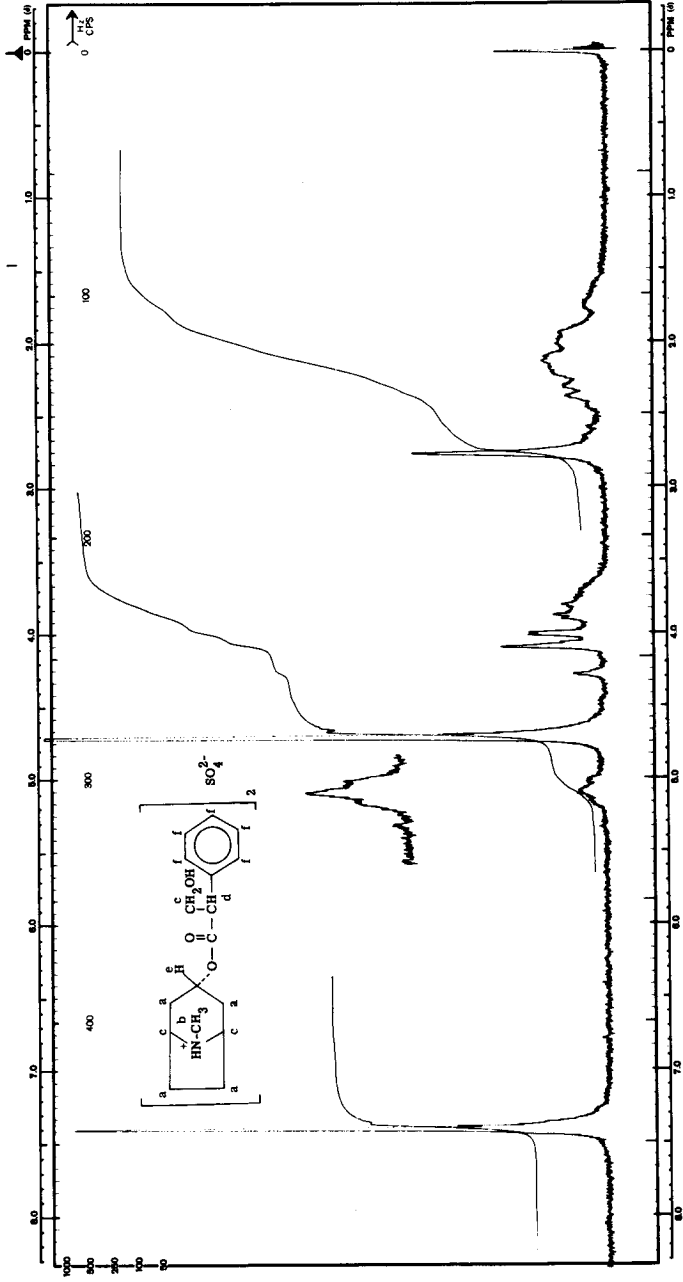
Das NMR-Spektrum der bestrahlten Substanz zeigt über den ganzen Bereich geringfügige Veränderungen. Eine sinnvolle Interpretation über die Ursache dieser Unterschiede ist nicht möglich.

Abb. 50 IR-Spektren von lyophilisierten wässrigen Atropinsulfat-Lösungen (1 mg in 300 mg KBr)

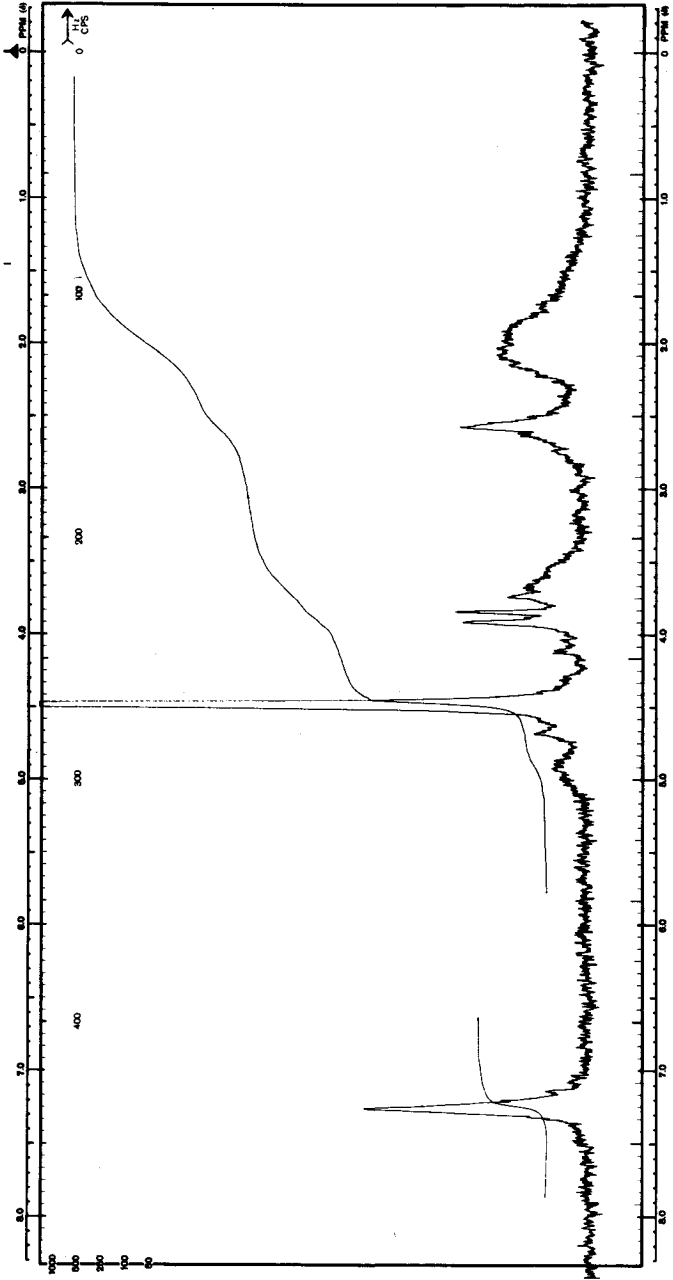


— Atropinsulfat unbestrahlt
- - - Atropinsulfat bestrahlt 2,5 Mrad

Abb. 51 NMR-Spektren von lyophilisierten wässrigen Atropinsulfat-Lösungen in D₂O
a) Atropinsulfat unbestrahlt



b) Atropinsulfat bestrahlt 2,5 Mrad



9.4.2.9 Zusammenfassung

Die Untersuchung des Einflusses von γ -Strahlung auf Atropinsulfat als Festsubstanz, in wässriger Lösung, in Augentropfen und in einer nach Bestrahlung hergestellten Lösung führte zu folgenden Resultaten:

- Atropinsulfat ist als Festsubstanz nicht strahlenstabil. Mit Energiedosen von 2,5 und 5,0 Mrad bestrahlt, konnten Radiolyseprodukte nachgewiesen werden. Neben einer starken Schmelzpunktsdepression und einer Vergrößerung des Schmelzbereiches konnten mittels DC Apotropon und Tropanol nachgewiesen werden, zwei andere Radiolyseprodukte wurden nicht identifiziert.

Das UV-Spektrum der bestrahlten Substanzen liess ebenfalls Zersetzung von Atropinsulfat erkennen.

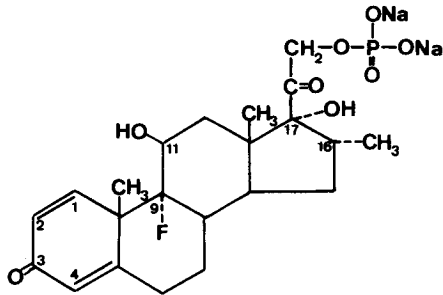
- In 1%iger wässriger Lösung und 1%igen Augentropfen wurden ebenfalls Radiolyseprodukte nachgewiesen. In der wässrigen Lösung wurden mittels DC sechs neue Flecke beobachtet, wovon einer als Tropanol identifiziert wurde.

Das UV-Spektrum, NMR-Spektrum und die Gaschromatogramme der bestrahlten Substanzen waren nicht identisch mit denjenigen des unbestrahlten Referenzmusters.

Atropinsulfat in Augentropfen wurde durch γ -Strahlen weniger zersetzt als in wässriger Lösung.

- In der nach Bestrahlung hergestellten Lösung konnten nur die schon bei der Festsubstanz auftretenden Veränderungen beobachtet werden.

10. DEXAMETHASON-21-PHOSPHAT-2 Na



Dexamethason-21-phosphat-2 Na wird in wässriger Lösung sowohl durch Hitze als auch durch Licht zersetzt [105, 106, 107]. Während die Hitzebehandlung die Verseifungsgeschwindigkeit des Esters erhöht, handelt es sich beim Lichteinfluss um verschiedene Photoreaktionen, die die Substanz verändern können [108].

10.1 Bisherige Bestrahlungsexperimente

Ueber Dexamethason-21-phosphat-2 Na sind uns keine strahlenchemischen Experimente bekannt. Andere Steroide wurden jedoch z. T. intensiv untersucht (siehe 3.5). Es wurden sowohl Oxidations- als auch Reduktionsreaktionen beobachtet. Die aus den Bestrahlungsversuchen gewonnenen Erkenntnisse sind z. T. sehr widersprüchlich, besonders was das Verhalten von Festsubstanzen betrifft. Steroide in Lösungen werden durch ionisierende Strahlen zersetzt.

10.2 Bestrahlungsversuche

Es wurden folgende Experimente durchgeführt:

- Bestrahlung der Festsubstanz mit Energiedosen von 2,5 und 5,0 Mrad
- Bestrahlung einer 1 %igen wässrigen Lösung mit 2,5 Mrad
- Bestrahlung von Augentropfen 0,1 % mit 2,5 Mrad
- Getrennte Bestrahlung von Festsubstanz und Wasser mit je 2,5 Mrad. Herstellung einer 1 %igen Lösung nach der Bestrahlung.

10.3 Untersuchungsmethoden

Ausser der DSC, mit welcher keine reproduzierbaren Resultate erhalten wurden, konnten sämtliche unter 4.6 aufgeführten Untersuchungen vorgenommen werden.

10.4 Resultate

10.4.1 Festsubstanzen

10.4.1.1 Optische Beurteilung

unbestrahlt	weiss
2,5 Mrad	weiss
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	weiss
5,0 Mrad	schwach gelb

Ausser der sehr schwachen Gelbfärbung der mit 5,0 Mrad bestrahlten Substanz traten keine optischen Unterschiede auf.

10.4.1.2 Gewichtsverlust

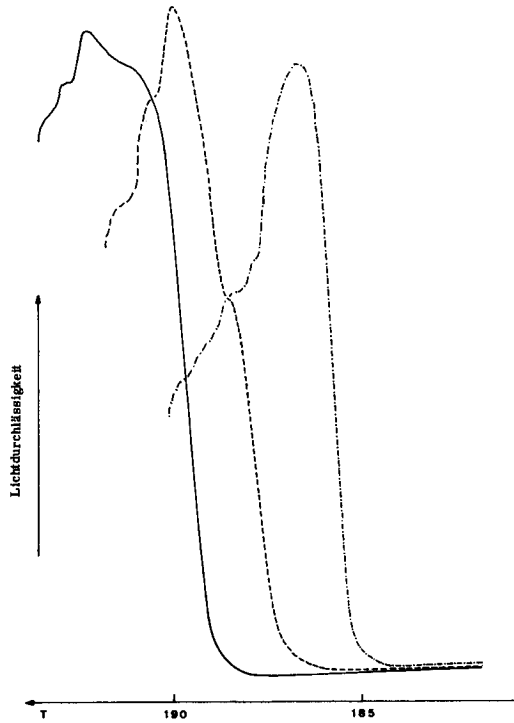
Bei den bestrahlten Substanzen konnte kein signifikanter Gewichtsverlust festgestellt werden.

10.4.1.3 Schmelzpunkt und Schmelzbereich

Die angegebenen Zahlenwerte sind nicht die Schmelzpunkte der Substanz, sondern zeigen den Anfang von Zersetzungerscheinungen. Obwohl solche Zersetzungerscheinungen normalerweise nicht als Reinheitskriterium Anwendung finden, zeigte sich beim Dexamethason-21-phosphat-2 Na eine erstaunlich gute Reproduzierbarkeit der Werte und ein deutlicher Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen. Die angegebenen Schmelzpunkte sind Mittelwerte von 12 Bestimmungen (Aufheizgeschwindigkeit $2^{\circ}/\text{min}$).

	[°C]
unbestrahlt	190,5
2,5 Mrad	187,6
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	187,5
5,0 Mrad	185,7

Abb. 52 Schmelz- bzw. Zersetzungskurven



- Dexamethason-21-phosphat-2 Na unbestrahlt
- Dexamethason-21-phosphat-2 Na bestrahlt 2,5 Mrad
- . - . Dexamethason-21-phosphat-2 Na bestrahlt 5,0 Mrad

Aus den vorliegenden Kurven ist ein deutlicher Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen zu erkennen.

10.4.1.4 Optische Drehung

Die spezifische Drehung wurde mit einer 1,0 %igen wässrigen Lösung durchgeführt. Die erhaltenen Werte lagen zwischen +70,05 bis +71,10°, es war kein Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen festzustellen.

10.4.1.5 pH-Messung

Die pH-Werte der 1 %igen Lösungen betragen 7,8 ÷ 7,9, es besteht kein Unterschied zwischen bestrahlter - und unbestrahlter Substanz.

10.4.1.6 Dünnschichtchromatographie

In Ermangelung geeigneter Laufmittelsysteme wurde Dexamethason-21-phosphat-2 Na nur mit einem Gemisch chromatographiert.

Adsorbens	Kieselgel GF ₂₅₄
Fließmittel	Methanol 50 Wasser 50
Detektion	UV, Joddämpfe
Lösungsmittel	konz. H ₂ SO ₄ Wasser
Laufstrecke	15 cm

Die Lösungen wurden punktförmig aufgetragen. Die aufgetragenen Mengen betragen 100 µg.

Ausser dem Fleck des Dexamethason-21-phosphat-2 Na konnten keine weiteren Flecke erkannt werden.

10.4.1.7 Gaschromatographie

Gerätespezifikationen und Säulenmaterial siehe unter 4.6.

Säule	JXR	SE 30
Einspritzblocktemperatur	260°	270°
Verteilerraumtemperatur	260°	270°
Säulentemperatur	220° + 260°	260°
Aufheizgeschwindigkeit	24°/min	-
Trägergasfluss (N ₂)	60 ml/min	70 ml/min
Schreiber	10 mm/min	5 mm/min
Einspritzvolumen	1 µl einer 1%igen wässrigen Lösung	1 µl einer 1%igen wässrigen Lösung

Die Gaschromatogramme der bestrahlten Substanz waren identisch mit denjenigen der unbestrahlten Probe.

10.4.1.8 UV-Spektren

Die UV-Spektren der wässrigen Lösungen von bestrahltem und unbestrahltem Dexamethason-21-phosphat-2 Na waren identisch. Auch im Differenzspektrum konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

10.4.1.9 IR-Spektren

Die IR-Spektren in KBr und Nujol zeigten keinen Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen.

10.4.1.10 NMR-Spektren

Die NMR-Spektren in DMSO zeigten ebenfalls keinen Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen.

10.4.1.11 Gehaltsbestimmung

Die bestrahlten Substanzen wurden mit der Isoniazidmethode untersucht, als Referenz diente das unbestrahlte Muster [109]. Bei den bestrahlten Substanzen war keine Veränderung des Gehaltes festzustellen.

10.4.2 Wässrige Lösungen und Augentropfen

10.4.2.1 Optische Beurteilung

Wässrige Lösungen:

unbestrahlt	farblos, klar
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	farblos, klar
2,5 Mrad	braun-gelb, wie BG2 (Ph. Helv. VI), klar

Augentropfen:

unbestrahlt	farblos, klar
2,5 Mrad	braun-gelb, wie BG4 (Ph. Helv. VI), klar

Bei den bestrahlten Lösungen ist ein deutlicher Farbunterschied festzustellen. Die Augentropfen sind wesentlich weniger stark gefärbt als die wässrige Lösung.

10.4.2.2 pH-Messung

Wässrige Lösungen:

	pH
unbestrahlt	7,80 ± 7,85
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	7,25 ± 7,30
2,5 Mrad	7,10 ± 7,15

Augentropfen:

	pH
unbestrahlt	7,50 ± 7,55
2,5 Mrad	7,10 ± 7,15

Die bestrahlten Lösungen zeigen einen deutlichen pH-Abfall gegenüber der unbestrahlten Referenzlösung.

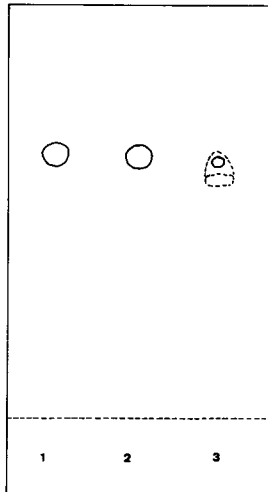
10.4.2.3 Optische Drehung

Weder bei den wässrigen Lösungen noch bei den Augentropfen konnte ein Unterschied in der spezifischen Drehung zwischen bestrahlten und unbestrahlten Lösungen festgestellt werden.

10.4.2.4 Dünnschichtchromatographie

Die Lösungen wurden nach den unter 10.4.1.7 aufgeführten Bedingungen chromatographiert. Die aufgetragenen Mengen betragen 50 µg.

Abb. 53 DC der wässrigen Lösungen



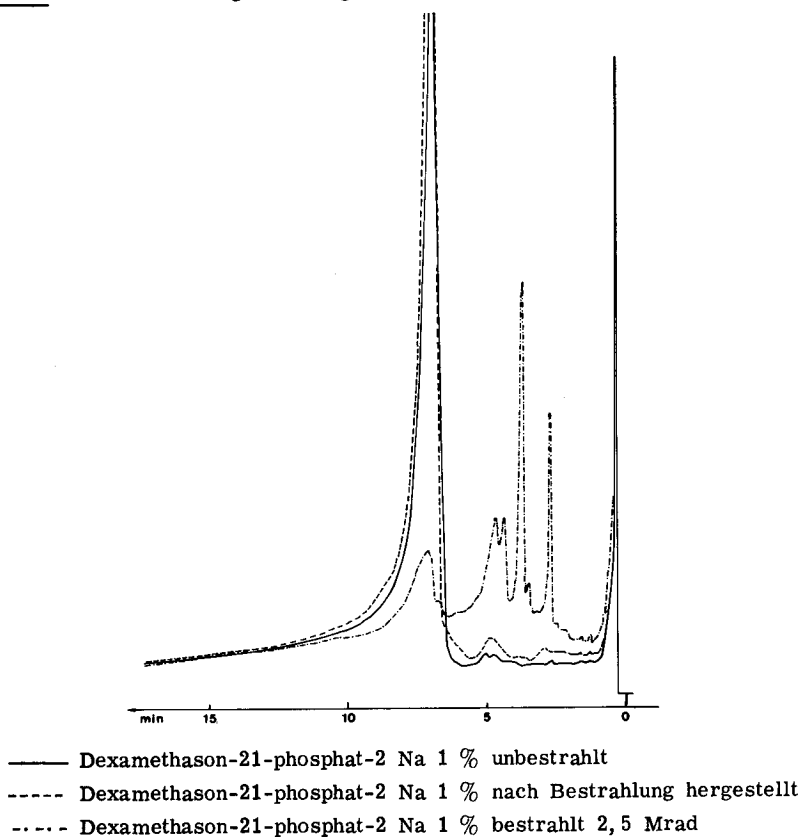
- 1 $\hat{=}$ Dexamethason-21-phosphat-2 Na 1 % unbestrahlt
- 2 $\hat{=}$ Dexamethason-21-phosphat-2 Na 1 % nach Bestrahlung hergestellt
- 3 $\hat{=}$ Dexamethason-21-phosphat-2 Na 1 % bestrahlt 2,5 Mrad

Der Fleck der bestrahlten Lösung scheint aus mehreren Komponenten zu bestehen, die jedoch nicht getrennt werden konnten. Zwischen der unbestrahlten und der aus den getrennt bestrahlten Bestandteilen hergestellten Lösung besteht kein Unterschied. Die DC der Augentropfen ergab dieselben Resultate wie bei den wässrigen Lösungen.

10.4.2.5 Gaschromatographie

Gerätespezifikationen siehe 10.4.1.7.

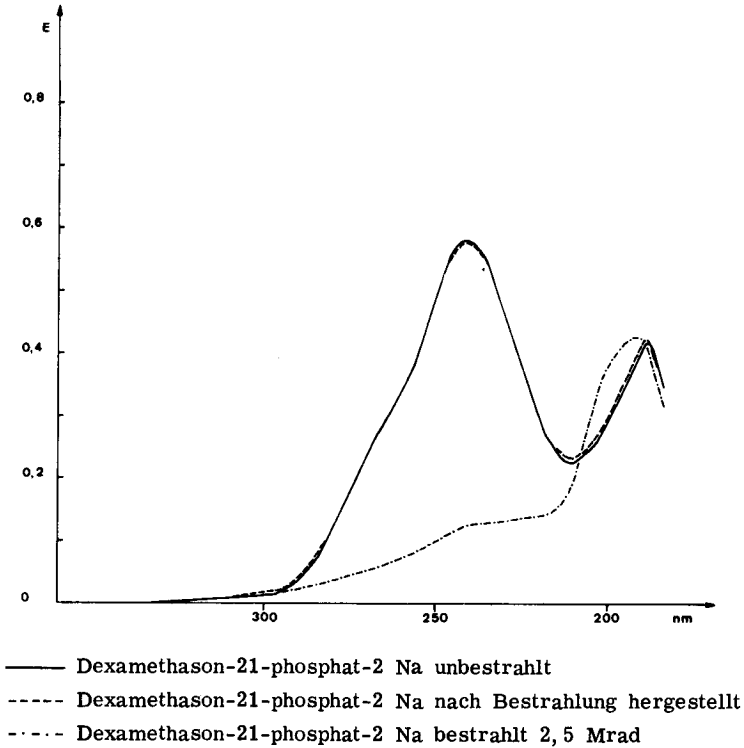
Abb. 54 GC der wässrigen Lösung



Mit der GC kann die radiolytische Zersetzung von Dexamethason-21-phosphat-2 Na in wässriger Lösung eindrücklich nachgewiesen werden. Die bestrahlte Lösung zeigt fünf zusätzliche Peaks, die bei der unbestrahlten und der nach Bestrahlung hergestellten Lösung nicht auftreten, der Hauptpeak (Dexamethason) ist fast vollständig verschwunden.

10.4.2.6 UV-Spektren

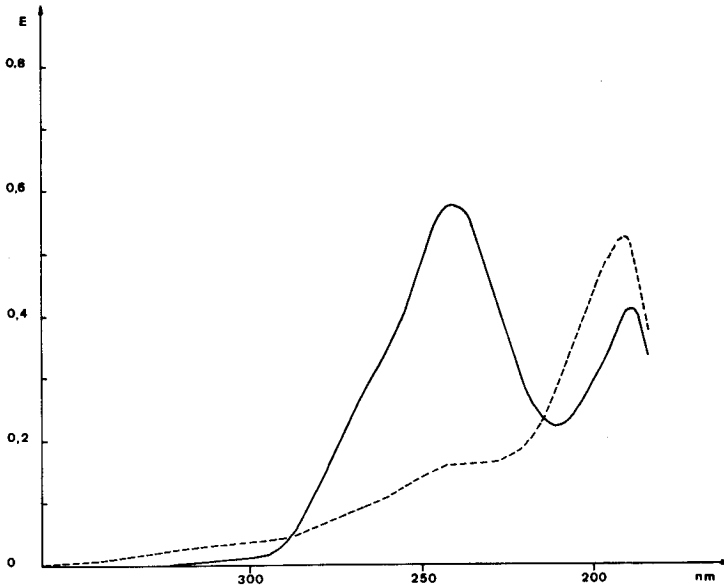
Abb. 55 UV-Spektrum der wässrigen Lösung ($c = 0,02 \text{ mg/ml}$)



Im Vergleich mit den anderen Lösungen, die praktisch identische Spektren zeigen, ist bei der bestrahlten Lösung eine starke Abnahme der Extinktion im Bereich von $290 \pm 215 \text{ nm}$ zu beobachten. Die Gehaltsabnahme, bestimmt im Maximum von 240 nm , beträgt 78% .

Auf Grund des UV-Spektrums der bestrahlten Substanz kann mit Sicherheit angenommen werden, dass Ring A von Dexamethason-21-phosphat-2 Na radiolytisch verändert wurde. Da bei ca. 215 nm eine verstärkte Absorption auftritt, kann auf Hydrierung von einer in diesem Ring vorhandenen Doppelbindung geschlossen werden.

Abb. 56 UV-Spektrum der Augentropfen (c = 0,02 mg/ml)



- Dexamethason-21-phosphat-2 Na Augentropfen 0,1 % unbestrahlt
- Dexamethason-21-phosphat-2 Na Augentropfen 0,1 % bestrahlt 2,5 Mrad

Die bestrahlten Augentropfen zeigen gegenüber den unbestrahlten eine verminderte Absorption im Bereich von 295 nm + 215 nm und eine erhöhte Absorption sowohl zwischen 360 nm + 290 nm als auch zwischen 215 + 185 nm.

Auch in den Augentropfen wird Ring A von Dexamethason-21-phosphat-2 Na radiolytisch verändert.

Der Gehaltsverlust, bestimmt im Maximum (240 nm), beträgt ca. 72 %.

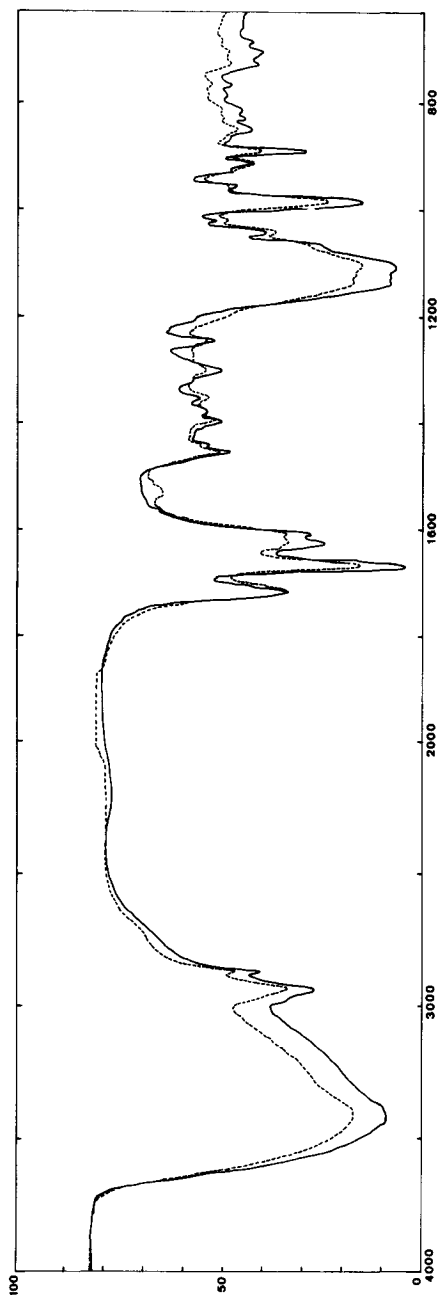
10.4.2.7 IR-Spektren

10 ml jeder Lösung wurden, wie unter 6.4.2.7 beschrieben, lyophilisiert.

Alle Rückstände waren pulverförmig, derjenige der bestrahlten Lösung war gelb-braun gefärbt, die anderen weiss.

Die IR-Spektren sind praktisch identisch, d.h. mit der IR-Spektroskopie lässt sich die Zersetzung der Substanz nicht nachweisen.

Abb. 57 IR-Spektren von lyophilisierten wässrigen Dexamethason-21-phosphat-2 Na-Lösungen (1 mg in 300 mg KBr)



- Dexamethason-21-phosphat-2 Na unbestrahlt
- Dexamethason-21-phosphat-2 Na bestrahlt 2,5 Mrad

10.4.2.8 NMR-Spektren

Mit dem unter 10.4.2.7 beschriebenen Rückstand wurde ein 100-MHz-NMR-Spektrum in D₂O aufgenommen.

Zuordnung der Signale:

Die Interpretation der vorliegenden Spektren bietet einige Schwierigkeiten; im Bereich von 1,0 ÷ 6,0 ppm ist eine exakte Zuordnung der Signale zu einzelnen Protonen nicht möglich. Es handelt sich um sämtliche Protonen der Ringe B, C und D und den entsprechenden Substituenten, bei 5,2 ppm erscheint das Wasser.

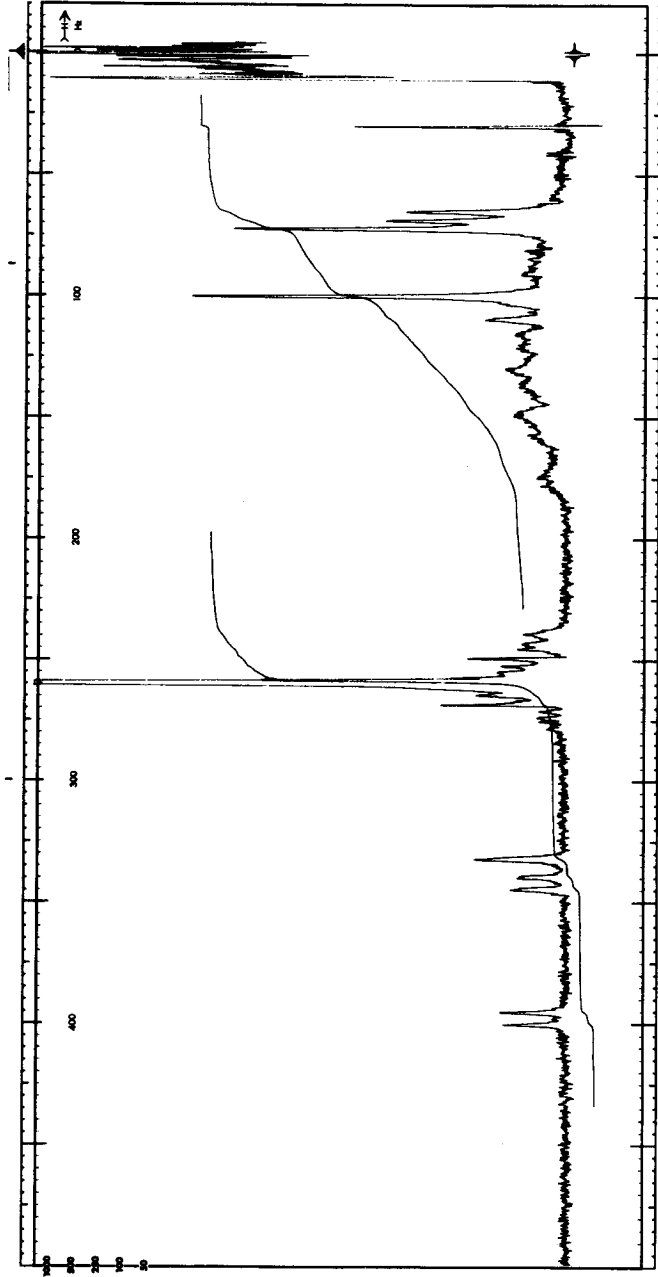
Chemische Verschiebung [ppm]	Anzahl Protonen	Zuordnung
6,6	1(s)	H am C-4
6,85	1(m)	H am C-2
7,95	1(d)	H am C-1

Der deutlichste Unterschied zwischen den Spektren der unbestrahlten und der bestrahlten Substanz zeigt sich in der Anzahl der Protonen im Bereich von 1,0 ÷ 4,0 ppm:

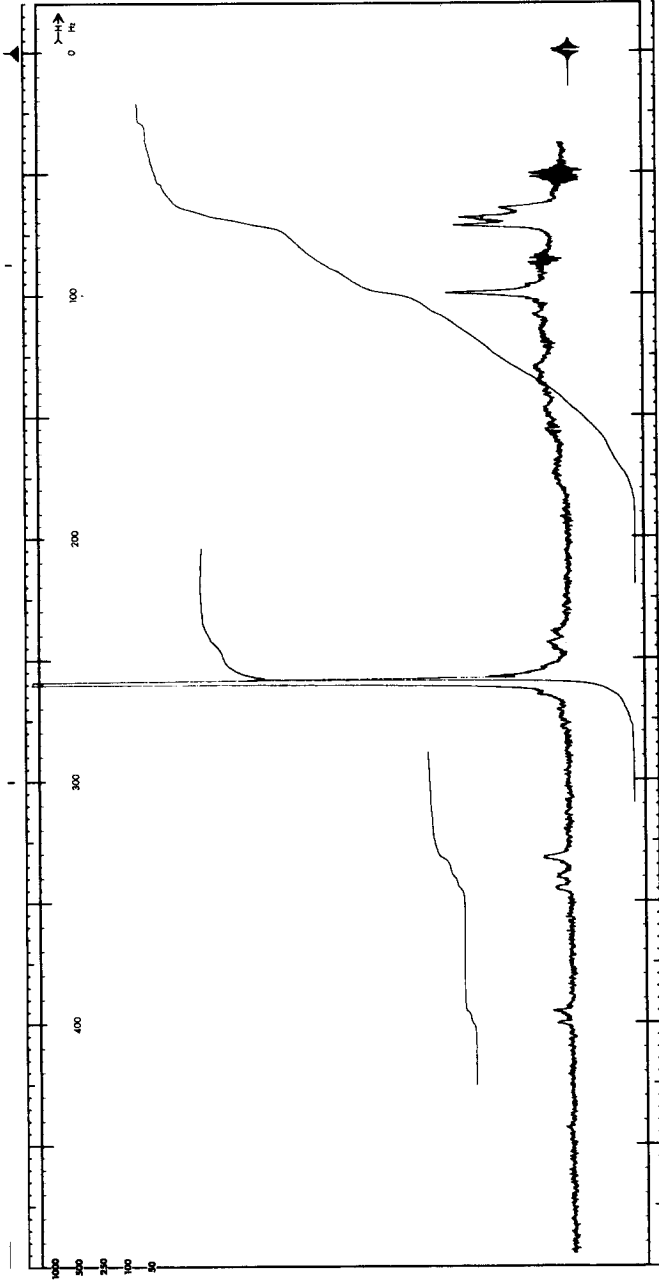
- Unbestrahlte Substanz	21 ÷ 22 H
- Bestrahlte Substanz	43 ÷ 44 H

Diese Verdoppelung der Protonenzahl kann durch Kondensationsreaktionen des Dexamethasons bei der Bestrahlung erklärt werden. Weitere Informationen über Radiolyseerscheinungen sind den Spektren nicht zu entnehmen.

Abb. 58 NMR-Spektrum von lyophilisierten wässrigen Dexamethason-21-phosphat-2 Na-Lösungen
a) Dexamethason-21-phosphat-2 Na unbestrahlt



b) Dexamethason-21-phosphat-2 Na bestrahlt 2,5 Mrad

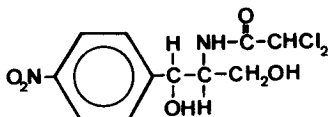


10.4.2.9 Zusammenfassung

Die Untersuchung des Einflusses von γ -Strahlen auf Dexamethason-21-phosphat-2 Na als Trockensubstanz, in wässriger Lösung, in Augentropfen und in einer nach Bestrahlung der Einzelkomponenten hergestellten Lösung führte zu folgenden Erkenntnissen:

- Dexamethason-21-phosphat-2 Na als Trockensubstanz zeigt nach Bestrahlung mit Energiedosen von 2,5 und 5,0 Mrad neben einer sehr schwachen Verfärbung eine Schmelzpunktsdepression. Mit den anderen Untersuchungsmethoden konnten keine Hinweise auf Zersetzung der Substanz erhalten werden. Es darf angenommen werden, dass die Substanz unter dem Einfluss von γ -Strahlen nur gering zersetzt wird.
- In wässriger Lösung (1 %) und in Augentropfen (0,1 %) wird Dexamethason-21-phosphat-2 Na durch γ -Strahlen deutlich zersetzt. Radiolyseprodukte konnten mit Hilfe der DC, GC, UV- und NMR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden. Bei einer der Radiolysereaktionen handelt es sich mit einiger Wahrscheinlichkeit um die Veränderung des A-Ringes im Molekül.
- Die aus den einzeln bestrahlten Bestandteilen hergestellte Lösung zeigte keinen wesentlichen Unterschied im Vergleich zum unbestrahlten Referenzmuster.

11. BESTRAHLUNG UND UNTERSUCHUNG VON CHLORAMPHENICOL



Chloramphenicol bildete schon öfters Gegenstand von Stabilitätsuntersuchungen [110 + 114].

In trockenem Zustand ist Chloramphenicol als stabil zu betrachten. In wässriger Lösung tritt Hydrolyse (sauer und basisch katalysiert) und Abspaltung von Chlorwasserstoff ein. Diese Reaktionen sind pH-abhängig und werden durch erhöhte Temperatur begünstigt. Andere, wichtige Zersetzungsprodukte von Chloramphenicol entstehen unter Einfluss von Licht. In wässriger Lösung laufen bei Belichtung Oxidations-, Reduktions- und Kondensationsreaktionen ab [115].

11.1 Bisherige Bestrahlungsexperimente

Chloramphenicol wurde schon einige Male auf seine Strahlenstabilität untersucht.

Bei mit 2,5 Mrad bestrahltem, kristallinem Chloramphenicol wurde ausser einer geringen Verfärbung keine Veränderung, die auf Radiolyseprodukte schliessen lässt, festgestellt. UV-Spektrum, Schmelzpunkt und Polarogramm waren unverändert [37].

Wässrige Chloramphenicol-Lösungen (0,1 und 0,05 %) zeigten nach Bestrahlung mit 2,5 Mrad tiefere pH-Werte, verändertes UV-Spektrum und Polarogramm. Die polarographisch bestimmte Gehaltsreduktion betrug 41,9 % (0,1 % Lösung) und 61,7 % (0,05 % Lösung).

Chloramphenicol in Augentropfen wird mit Energiedosen von 4,0 Mrad radiolytisch verändert [36]. Verfärbung, pH-Abfall und Gehaltsabnahme von 0,208 % auf 0,185 % konnten festgestellt werden. Kristallisiertes Chloramphenicol wird durch γ -Energiedosen von 6 Mrad zersetzt [38, 116]. Neben der Reduktion der spezifischen Drehung um 2° wurden mittels DC sechs Radiolyseprodukte nachgewiesen, vier davon wurden identifiziert.

Eine 0,25 %ige wässrige Lösung, mit einer Energiedosis von 8 Mrad bestrahlt, wurde zu 84 % zersetzt. Mittels DC konnten 15 Radiolyseprodukte nachgewiesen werden. Als wichtigste Radiolyseprodukte konnten p-Nitrobenzoesäure,

p-Aminobenzoesäure, 1-(p-Nitro-phenyl)-2-amino-1,3-propandiol und p,p'-Azoxybenzoesäure (Sediment) identifiziert werden. Es wurden drei Stellen im Chloramphenicolmolekül gefunden, die bevorzugt durch Strahlen angegriffen werden: Die C₁-C₂-Bindung im Propandiolrest, die aliphatische C-N-Bindung und die C-Cl-Bindung.

11.2 Bestrahlungsversuche

Es wurden folgende Experimente durchgeführt:

- Bestrahlung der Festsubstanz mit Energiedosen von 2,5 und 5,0 Mrad
- Bestrahlung einer 1%igen wässrigen Lösung mit 2,5 Mrad
- Bestrahlung von Augentropfen 0,5 % mit 2,5 Mrad
- Getrennte Bestrahlung von Festsubstanz und Wasser mit je 2,5 Mrad.
Herstellung einer 0,25 %igen Lösung nach der Bestrahlung.

11.3 Untersuchungsmethoden

Es wurden sämtliche unter 4.6 aufgeführten Untersuchungen ausgeführt.

11.4 Resultate

11.4.1 Festsubstanz

11.4.1.1 Optische Beurteilung

unbestrahlt	weiss
2,5 Mrad	schwach hellgelb
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	schwach hellgelb
5,0 Mrad	schwach hellgelb

Die bestrahlten Substanzen unterscheiden sich durch eine schwache Hellgelbfärbung vom unbestrahlten Muster. Es handelt sich um einen Oberflächeneffekt, die bestrahlten Substanzen nehmen beim Verreiben wieder die gleiche Farbe wie das unbestrahlte Muster an.

11.4.1.2 Gewichtsverlust

Bei allen bestrahlten Proben war kein signifikanter Gewichtsverlust festzustellen.

11.4.1.3 Schmelzpunkt und Schmelzbereich

Schmelzpunkte: Die angegebenen Resultate sind Mittelwerte aus 10 Bestimmungen (Aufheizgeschwindigkeit 2^o/min).

	[°C]
unbestrahlt	150,9
2,5 Mrad	149,2
2,5 Mrad 2 Jahre gelagert	148,9
5,0 Mrad	147,3

Die bestrahlten Substanzen zeigen eine merkliche Schmelzpunktsdepression, zudem war die Schmelze braun gefärbt.

Die Schmelzkurven zeigen deutliche Unterschiede zwischen bestrahlten und unbestrahlten Substanzen.

11.4.1.4 Differential Scanning Calorimetrie

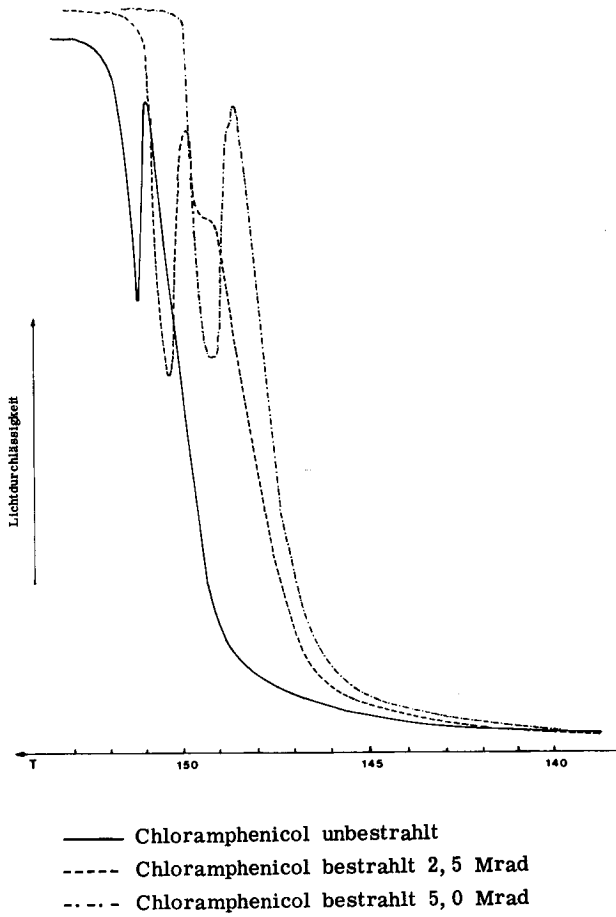
Probenbehälter:	Flüssigkeitsbehälter mit Zwischenboden
GeräteEinstellung:	Range 4
	Scan Speed 1 ^o /min
	Schreiber: 100 mm/min

Die aus den DSC-Kurven abgelesenen, unkorrigierten Schmelzpunkte betragen:

Chloramphenicol unbestrahlt:	151,4 ^o
Chloramphenicol bestrahlt 2,5 Mrad:	150,85 ^o
Chloramphenicol bestrahlt 5,0 Mrad:	149,95 ^o

Neben der Schmelzpunktsdepression zeigen die bestrahlten Substanzen einen deutlich flacheren Kurvenverlauf, was auf Zersetzungsprodukte hinweist. Die Konzentration der Radiolyseprodukte dürfte zwischen 1 + 2 % liegen.

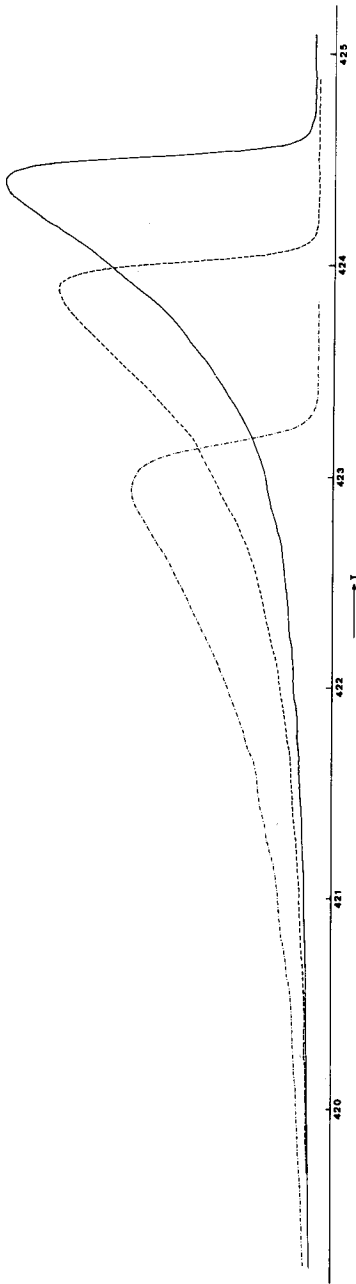
Abb. 59 Schmelzkurven



11.4.1.5 Optische Drehung

Die Bestimmung wurde nach Ph. Helv. VI ausgeführt. Die spezifische Drehung betrug bei allen Substanzen $+18,5^{\circ}$ + $+18,9^{\circ}$; es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Proben festgestellt werden.

Abb. 60 DSC-Schmelzverlauf von bestrahltem und unbestrahltem Chloramphenicol



- Chloramphenicol unbestrahlt
- - - - Chloramphenicol bestrahlt 2,5 Mrad
- . . - Chloramphenicol bestrahlt 5,0 Mrad

11.4.1.6 pH-Wert

Die pH-Werte der gesättigten Lösungen betragen 5,30 + 5,40, es bestand kein Unterschied zwischen bestrahlter und unbestrahlter Substanz.

11.4.1.7 Dünnschichtchromatographie

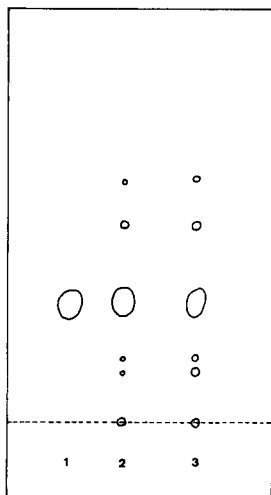
Die Substanzen wurden unter drei verschiedenen Bedingungen chromatographiert.

	A[117]	B[113]	C[117]
Adsorbens	Kieselgel GF ₂₅₄ 0,3	wie A	wie A
Fliessmittel	n-Butanol 4 Eisessig 1 Wasser 1	Methylenchlorid 9 Aether 1	Chloroform 9 Methanol 1
Lösungsmittel	Aethanol absol.	wie A	wie A
Detektion	UV, Joddämpfe, H ₂ SO ₄ konz.	wie A	wie A
Laufstrecke	15 cm	15 cm	15 cm

Die Lösungen wurden punktförmig aufgetragen. Die aufgetragenen Mengen betragen 50 µg und 100 µg. Mit Laufmittel C wurde die beste Trennung erhalten.

Beide bestrahlten Substanzen zeigen fünf zusätzliche Flecke, die Radiolyseprodukten zugeschrieben werden müssen. Diese wurden nicht identifiziert.

Abb. 61 DC von bestrahltem und unbestrahltem Chloramphenicol



- 1 $\hat{=}$ Chloramphenicol unbestrahlt
- 2 $\hat{=}$ Chloramphenicol bestrahlt 2,5 Mrad
- 3 $\hat{=}$ Chloramphenicol bestrahlt 5,0 Mrad

11.4.1.8 Gaschromatographie

Gerätespezifikationen und Säulenmaterial sind unter 4.6 aufgeführt.

Geräteeinstellungen:

Säule	JXR
Einspritzblocktemperatur	270 ^o
Verteilerraumtemperatur	270 ^o
Säulentemperatur	200 ^o + 270 ^o
Aufheizgeschwindigkeit	24 ^o /min
Trägergasfluss (N ₂)	45 ml/min
Schreiber	20 mm/min
Einspritzvolumen	1 μ l einer 1%igen äthano- lischen Lösung

Bei den Gaschromatogrammen der bestrahlten Substanzen traten im Vergleich zur unbestrahlten Substanz geringfügige Änderungen auf, die jedoch nicht reproduzierbar waren.

11.4.1.9 UV-Spektren

Die UV-Spektren der wässrigen Lösungen von bestrahltem und unbestrahltem Chloramphenicol waren identisch.

11.4.1.10 IR-Spektren

Die IR-Spektren in KBr und Nujol zeigten keinen Unterschied zwischen bestrahltem und unbestrahltem Chloramphenicol.

11.4.1.11 NMR-Spektren (100 MHz)

Die Aufnahme der Spektren erfolgte in DMSO.

Zuordnung der Signale:

Chemische Verschiebung [ppm]	Anzahl Protonen	Zuordnung
0,0	-	TMS
2,5	-	CHD ₂ SOCD ₃ (Lösungsmittel)
ca. 3,4	2(s)	H ₂ O
3,4 + 4,2	3(m)	a und b
4,9 + 5,15	2(m)	d und c
6,05	1(d)	e
6,5	1(s)	f
7,5 + 7,7	2(m)	g
8,05 + 8,25	2(m)	h
8,35	1(s)	i

Abb. 62 a) NMR-Spektrum Chloramphenicol unbestrahlt

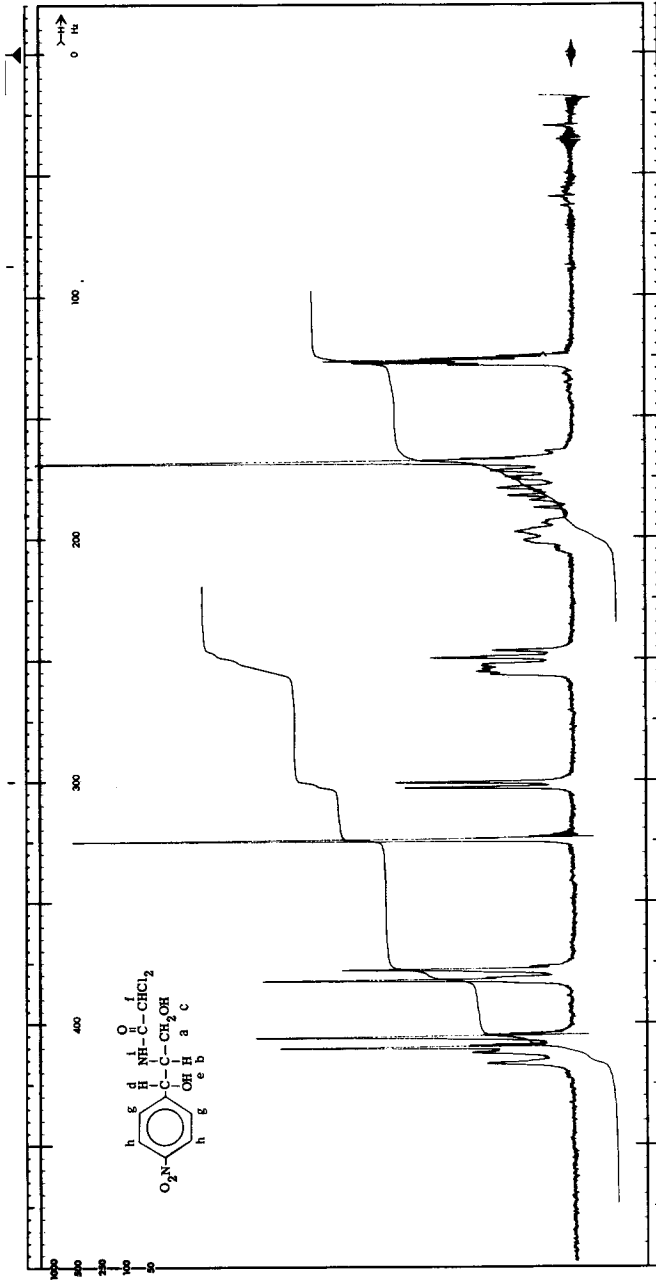
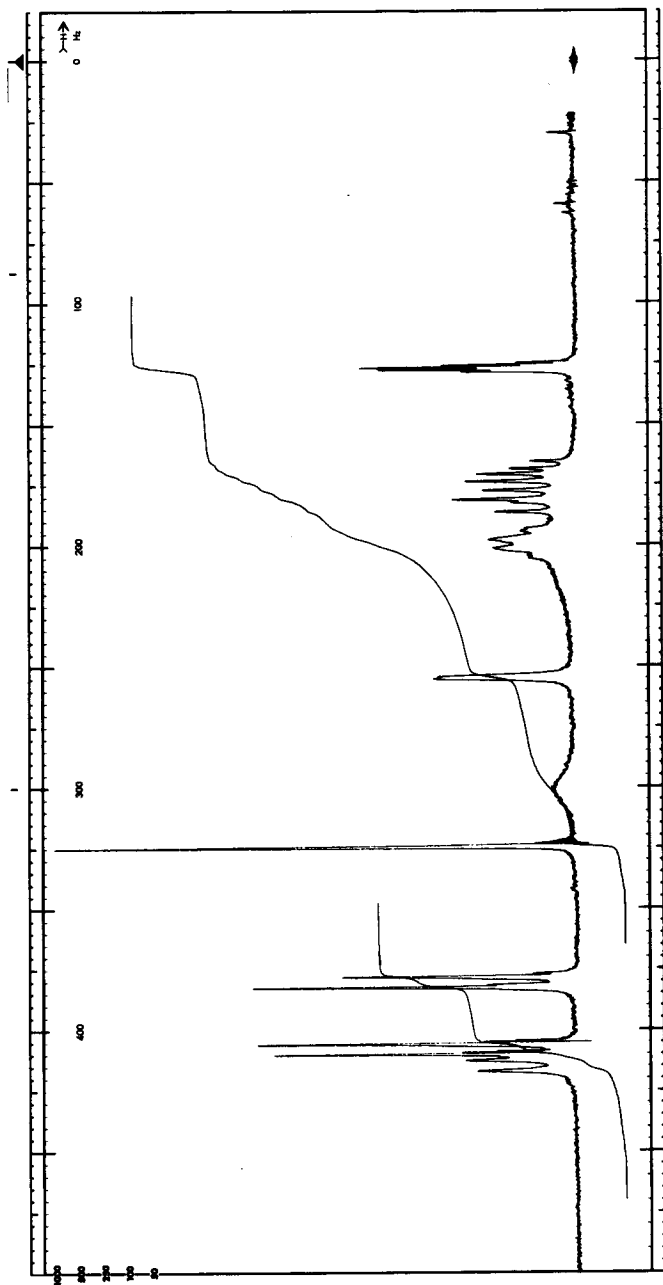


Abb. 62 b) NMR-Spektrum Chloramphenicol bestrahlt 2,5 Mrad



Abb. 62 c) NMR-Spektrum Chloramphenicol bestrahlt 5,0 Mrad



Der Vergleich der NMR-Spektren zeigt bei den Signalen der beiden OH-Protonen einen deutlichen Unterschied, die andern Signale unterscheiden sich weder in ihrer Lage noch in der Intensität. Während bei der unbestrahlten Substanz die Protonen der OH-Gruppen scharfe, gekoppelte Signale zeigen, treten bei den bestrahlten Substanzen deutlich breitere Peaks auf, und Kopplungen sind nicht mehr zu erkennen. Die Peakverbreiterung ist auf die Anwesenheit von geringen Mengen von radiolytisch gebildeten Säuren zurückzuführen, die die Austauschgeschwindigkeit der OH-Protonen erhöhen. Es ist also mit Hilfe des NMR-Spektrums möglich, zwischen bestrahltem und unbestrahltem Chloramphenicol zu unterscheiden, wobei in unserem Fall anhand der Peakverbreiterung der OH-Protonen auf die Energiedosis geschlossen werden kann.

11.4.1.12 Chemische Prüfung

Die bestrahlten Substanzen wurden nach Ph. Helv. VI untersucht.

Die mit 2,5 Mrad bestrahlte Substanz erfüllte alle geprüften Anforderungen. Bei der mit 5,0 Mrad bestrahlten Substanz wurde ein zu tiefer Schmelzbereich erhalten ($147,4^{\circ} \div 151,2^{\circ}$), die andern Anforderungen wurden erfüllt.

11.4.1.13 Gehaltsbestimmung

Die Gehaltsbestimmung nach Ph. Helv. VI ergab bei allen Substanzen übereinstimmende Werte, die zwischen 98,5 \pm 99,8 % lagen.

11.4.2 Wässrige Lösungen und Augentropfen

11.4.2.1 Optische Beurteilung

Wässrige Lösungen:

unbestrahlt	farblos, klar
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	schwach gelb, wie G6 (Ph. Helv. VI), klar
2,5 Mrad	dunkelbraun, trüb

Augentropfen:

unbestrahlt	farblos, klar
2,5 Mrad	dunkelbraun, trüb

Die bestrahlten Lösungen und Augentropfen zeigten eine sehr starke Dunkelbraunfärbung. Bei der nach Bestrahlung hergestellten Lösung konnte nur eine minimale Farbänderung festgestellt werden.

11.4.2.2 pH-Messung

Wässrige Lösungen:

	pH
unbestrahlt	5,30 ± 5,40
getrennt bestrahlt 2,5 Mrad	4,15 ± 4,25
2,5 Mrad	2,55 ± 2,65

Augentropfen:

	pH
unbestrahlt	7,30 ± 7,45
2,5 Mrad	6,30 ± 6,40

Die wässrige Chloramphenicol-Lösung zeigte nach Bestrahlung einen pH-Abfall von 2,80 pH-Einheiten. Bei den bestrahlten Augentropfen war ebenfalls eine pH-Abnahme festzustellen, doch war sie mit 1,1 pH-Einheiten wesentlich geringer als bei der wässrigen Lösung. Die pH-Verminderung der aus den getrennt bestrahlten Bestandteilen hergestellten Lösung dürfte vor allem auf die saure Reaktion des bestrahlten Wassers zurückzuführen sein.

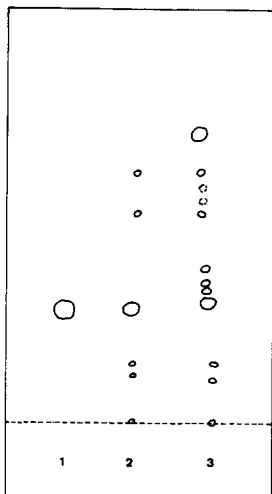
11.4.2.3 Optische Drehung

Die Messung der optischen Drehung gestaltete sich recht schwierig, da es sich um Chloramphenicol-Lösungen von niedriger Konzentration handelte, deren Drehungswinkel bei $+0,075 \pm 0,085^\circ$ lag. Zudem war die bestrahlte Lösung so stark gefärbt, dass keine reproduzierbaren Resultate erhalten wurden.

11.4.2.4 Dünnschichtchromatographie

Die Lösungen wurden nach Methode C chromatographiert. Die aufgetragenen Mengen betragen jeweils 50 µg.

Abb. 63 DC der wässrigen Lösungen



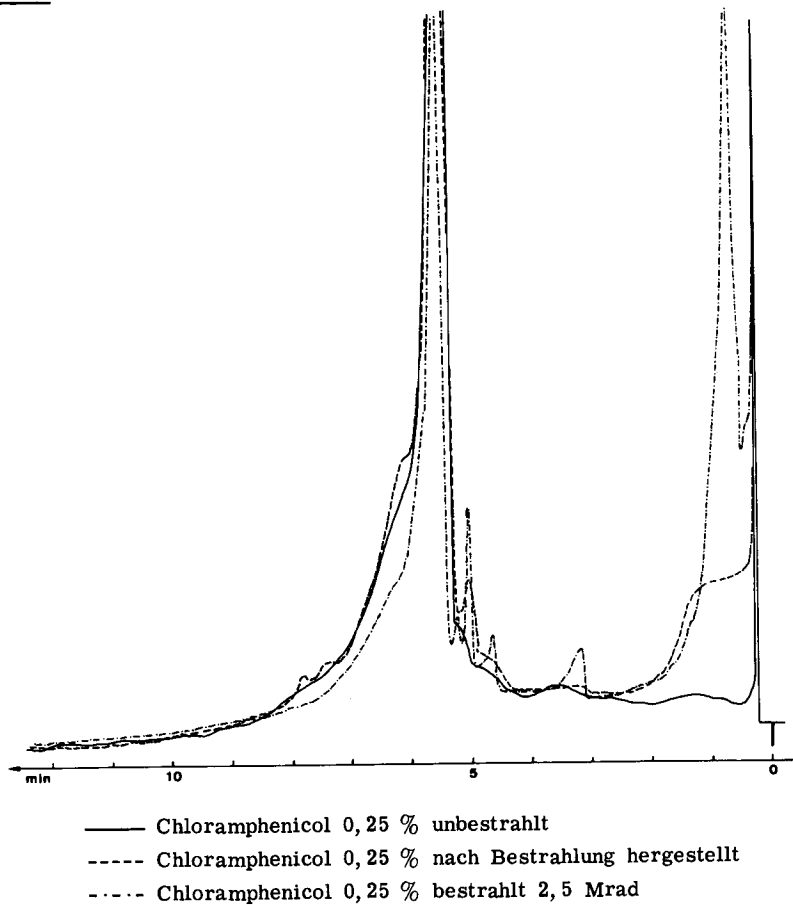
- 1 $\hat{=}$ Chloramphenicol 0,25 % unbestrahlt
- 2 $\hat{=}$ Chloramphenicol 0,25 % nach Bestrahlung hergestellt
- 3 $\hat{=}$ Chloramphenicol 0,25 % bestrahlt 2,5 Mrad

Die mit 2,5 Mrad bestrahlte Lösung zeigt 11 zusätzliche Flecke, vier davon sind auch bei der nach Bestrahlung hergestellten Lösung zu erkennen. Die Referenzlösung zeigt nur den Fleck des Chloramphenicols. Es zeigt sich hier ganz deutlich, dass Chloramphenicol in gelöster Form wesentlich stärker zersetzt wird. Die DC der Augentropfen zeigt ebenfalls Radiolyseprodukte, doch sind diese in Gegenwart der Hilfsstoffe schlecht zu trennen, so dass die genaue Anzahl nicht ermittelt werden konnte.

11.4.2.5 Gaschromatographie

Geräteeinstellung siehe 11.4.1.8, Abschwächungsfaktor 40. Einspritzmenge: 1 μ l.

Abb. 64 GC der wässrigen Lösungen

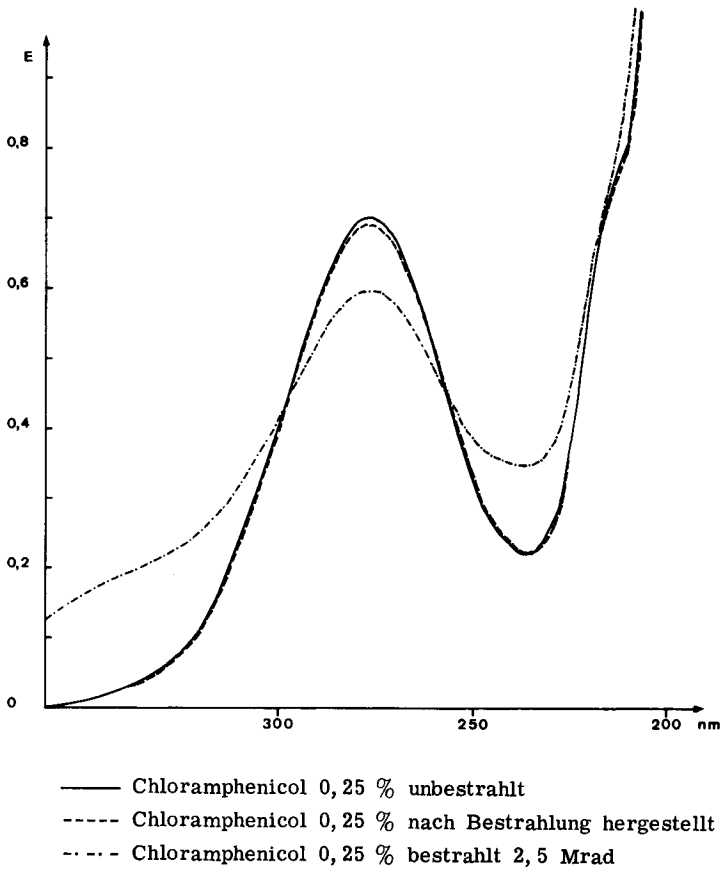


Die gaschromatographische Prüfung ergab einen deutlichen Unterschied zwischen bestrahlter und unbestrahlter Lösung. Auch die nach Bestrahlung hergestellte Lösung zeigt ein von der unbestrahlten Referenz differierendes Chromatogramm. Die Anzahl der Radiolyseprodukte ist nicht mit Sicherheit zu ermitteln.

11.4.2.6 UV-VIS-Spektren

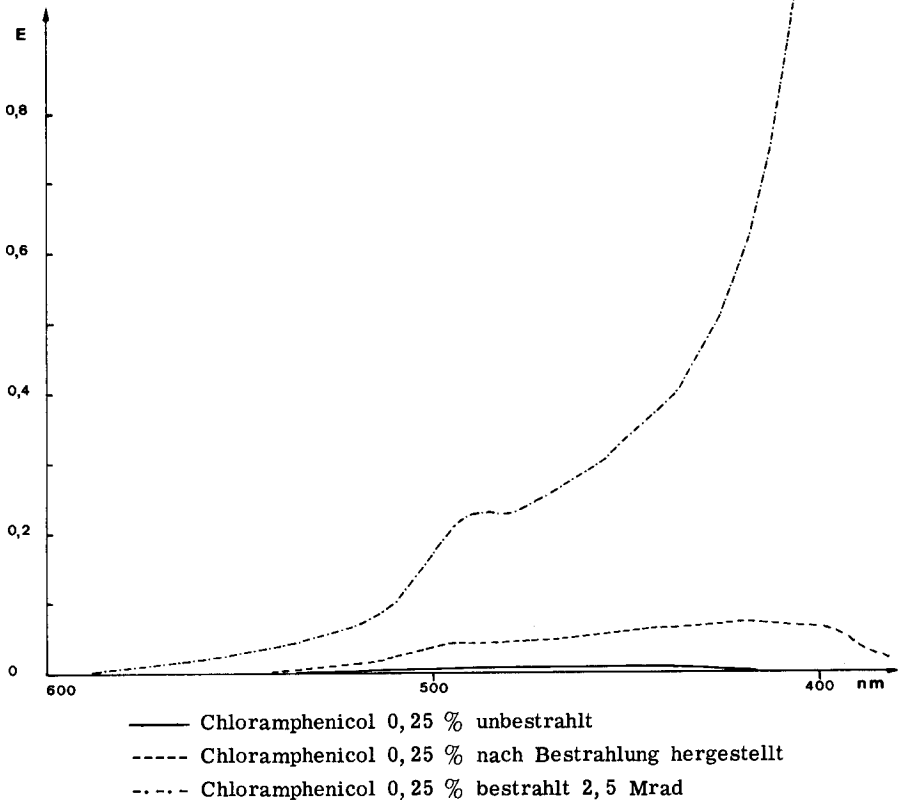
Da die bestrahlten Lösungen gefärbt waren, wurde neben dem UV-Spektrum auch noch ein Spektrum im sichtbaren Bereich aufgenommen.

Abb. 65 UV-Spektrum der wässrigen Lösung ($c = 0,025 \text{ mg/ml}$)



Im UV-Spektrum der Lösungen und der Augentropfen treten deutliche Unterschiede zwischen bestrahlter und unbestrahlter Lösung auf. Zwischen der unbestrahlten und der nach Bestrahlung hergestellten Lösung besteht kein Unterschied.

Abb. 66 VIS-Spektren der wässrigen Lösungen ($c = 2,5 \text{ mg/ml}$)



Diese Spektren dokumentieren eindrücklich die Verfärbung der bestrahlten Lösung. Auch bei der nach Bestrahlung hergestellten Lösung ist eine schwache Absorption bei $550 + 400 \text{ nm}$ zu erkennen.

Die Spektren der Augentropfen zeigen praktisch den gleichen Verlauf.

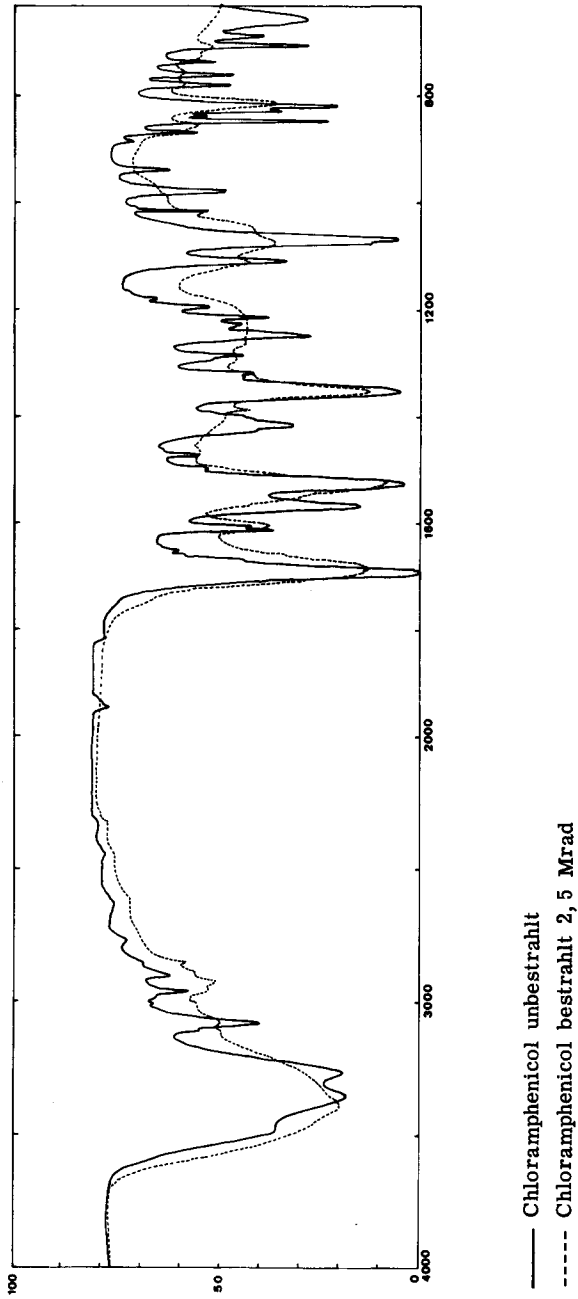
11.4.2.7 IR-Spektren

10 ml jeder Lösung wurden, wie unter 6.4.2.7 beschrieben, lyophilisiert. Alle Rückstände waren pulverförmig.

Farbe der Rückstände:

- | | |
|------------------------------------------------|---------------------|
| - Chloramphenicol unbestrahlt | <u>schwach gelb</u> |
| - Chloramphenicol nach Bestrahlung hergestellt | <u>gelb</u> |
| - Chloramphenicol bestrahlt 2,5 Mrad | <u>braun</u> |

Abb. 67 IR-Spektren von lyophilisierten wässrigen Chloramphenicol-Lösungen (1 mg in 300 mg KBr)



Das IR-Spektrum zeigt deutlich die Veränderungen der bestrahlten Lösung an, dies besonders im Fingerprintgebiet. Qualitative Aussagen über die Natur der Radiolyseprodukte sind nicht möglich.

Zwischen der nach Bestrahlung hergestellten und der unbestrahlten Lösung konnte kein Unterschied festgestellt werden.

11.4.2.8 NMR-Spektren

Mit dem unter 11.4.2.7 beschriebenen Rückstand wurde ein 60-MHz-NMR-Spektrum in DMSO aufgenommen.

Das Spektrum von der bestrahlten Lösung ist deutlich verändert. Zwischen der nach Bestrahlung hergestellten und der unbestrahlten Lösung konnte, mit Ausnahme der unter 11.4.1.11 besprochenen Veränderungen, kein Unterschied festgestellt werden.

Aussagen über die Natur der Radiolyseprodukte sind nicht möglich.

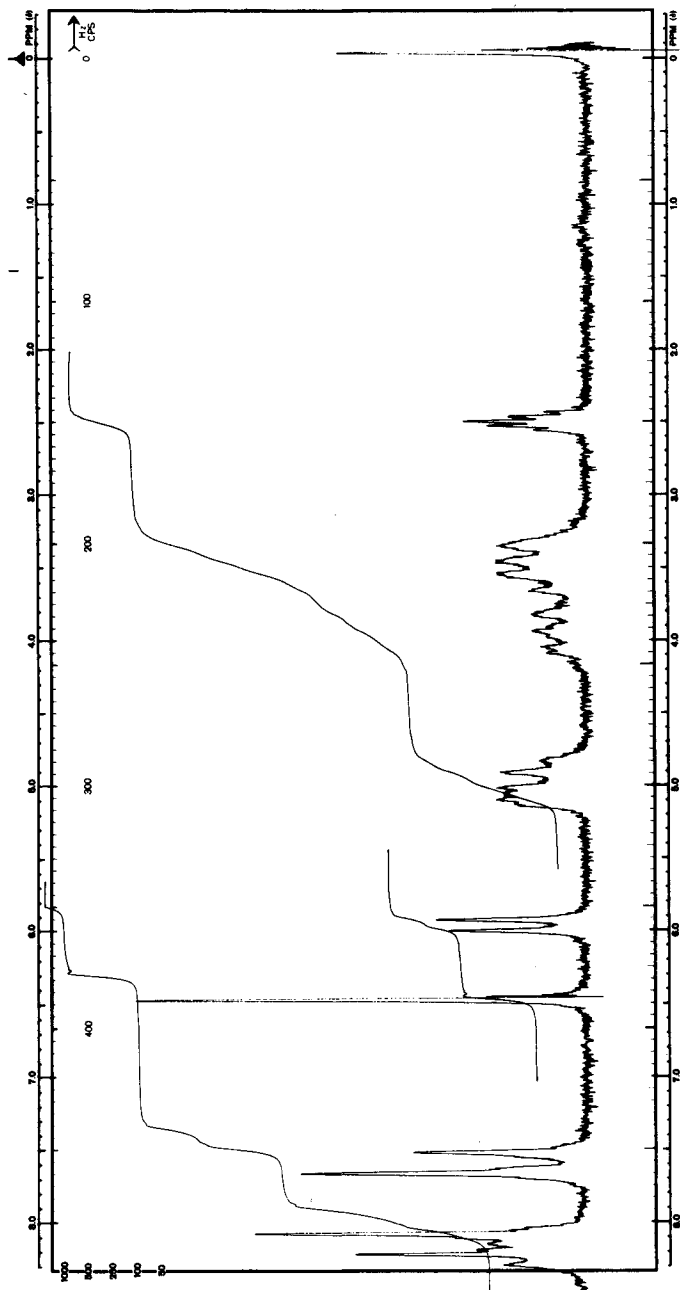
11.4.2.9 Zusammenfassung

Die Untersuchung des Einflusses von γ -Strahlen auf Chloramphenicol als Trockensubstanz, in wässriger Lösung, in Augentropfen und in einer nach der Bestrahlung der Einzelkomponenten hergestellten Lösung führte zu folgenden Erkenntnissen:

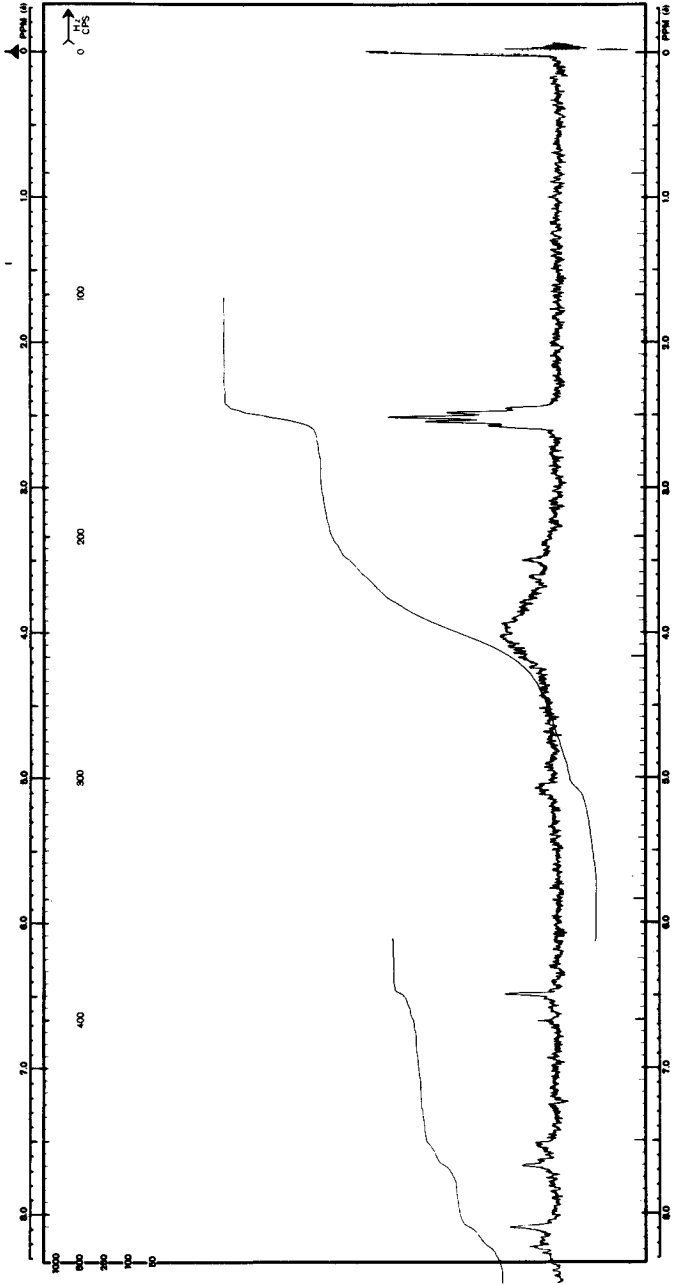
- Chloramphenicol als Trockensubstanz wird durch γ -Energiedosen von 2,5 und 5,0 Mrad deutlich zersetzt. Mittels Schmelzpunktsbestimmung, DC, DSC, GC und NMR-Spektroskopie konnten die radiolytischen Veränderungen nachgewiesen werden. Nach den Resultaten der DC zu schließen, handelt es sich um mindestens fünf Radiolyseprodukte, die durch Bestrahlung gebildet worden sind. Die Identität der Zersetzungsprodukte konnte mit unseren Methoden nicht ermittelt werden.
- Chloramphenicol in wässriger Lösung und in Augentropfen wird durch γ -Strahlen stark zersetzt. Die Veränderungen konnten mittels DC, GC, UV-, VIS-, IR- und NMR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden. Mittels DC konnten 11 neue Substanzen nachgewiesen werden. Eine Identifizierung der Substanzen wurde nicht vorgenommen.
- In der nach Bestrahlung der Einzelkomponenten hergestellten Lösung konnten ausser den bereits in der Festsubstanz vorhandenen Radiolyseprodukten keine neuen Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden.

Abb. 68 NMR-Spektren von lyophilisierten wässrigen Chloramphenicol-Lösungen

a) Chloramphenicol unbestrahlt



b) Chloramphenicol bestrahlt



12. SCHLUSSBETRACHTUNG

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Einfluss von γ -Strahlung auf sechs verschiedene Arzneistoffe in fester Form, in wässriger Lösung und in Augentropfen. Als weiteres wichtiges Experiment wurden der betreffende Arzneistoff und Wasser getrennt bestrahlt und die Lösung erst nach der Strahlenexposition hergestellt und untersucht. Auf Grund der erhaltenen Resultate können allgemeine und spezielle Erkenntnisse formuliert werden.

a) Allgemeine Erkenntnisse

- Arzneistoffe in fester, trockener Form sind strahlenstabiler als in wässrigen Lösungen.
- Die Zersetzungsraten der Feststoffe sind meistens klein, sie liegen im Bereich von einigen ‰ bis ca. 1 ± 2 %.
- In wässrigen Lösungen und Augentropfen ist mit Zersetzungsraten von einigen Prozenten bis 100 % zu rechnen.
- Die aus den getrennt bestrahlten Komponenten hergestellten Lösungen zeigen eine wesentlich geringere Zersetzung als die direkt bestrahlten Lösungen. Im allgemeinen sind nur die schon bei der Bestrahlung des Feststoffes gebildeten Radiolyseprodukte nachweisbar.
- Der Nachweis von Radiolyseprodukten ist z.T. sehr problematisch. Es sind nicht alle Methoden geeignet, die Zersetzungsprodukte zu erkennen. Als sicherste Methoden erwiesen sich die DC, GC, DSC, UV- und IR-Spektroskopie. In einigen Fällen konnten mittels NMR-Spektroskopie und Polarimetrie Veränderungen nachgewiesen werden, oft aber sind diese Methoden zu wenig empfindlich bzw. spezifisch.

b) Spezielle Erkenntnisse

- Von den untersuchten Arzneistoffen im festen Zustand erwiesen sich Pilocarpin HCl, Diphenhydramin HCl und Sulfacetamid Na als strahlenstabil, bei Chloramphenicol, Atropinsulfat und Dexamethason-21-phosphat-2 Na konnten radiolytische Veränderungen nachgewiesen werden. Die Zersetzungsraten sind jedoch so gering, dass nur eine pharmakologische Untersuchung über die medizinische Verwendbarkeit Aufschluss geben kann.

Es wäre zu prüfen, ob unter Stickstoffatmosphäre oder Vakuum die Zersetzung vermieden bzw. herabgesetzt werden kann.

- In wässriger Lösung und in Augentropfen wurden alle Substanzen durch γ -Strahlung mehr oder weniger stark zersetzt. In diesem Zusammenhang wäre abzuklären, inwieweit mit Schutzstoffen die Radiolyse der Arzneimittel vermindert werden kann. Es ist jedoch kaum anzunehmen, dass, auch in Gegenwart eines Schutzstoffes, eine der untersuchten Substanzen in wässrigem Milieu ohne Zersetzung mit γ -Strahlen sterilisiert werden kann.
- Die Versuche mit der getrennten Bestrahlung von Arzneistoff und Lösungsmittel mit anschließender Herstellung der Lösung zeigten eine sehr interessante Möglichkeit, die Radiolyse eines Arzneistoffes wesentlich zu vermindern. Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass in naher Zukunft die Möglichkeit der Strahlensterilisation von solch getrennten Systemen industriell verwirklicht wird, zumal durch die getrennte Aufbewahrung von Arzneistoff und Lösungsmittel einige Stabilitätsprobleme auf sehr elegante Art und Weise gelöst werden können.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Röntgen C. W. S.-B. Würzbg. physik.-med. Ges. 1896
- 2 Curie P. und M. C.R. Acad.Sci. 129, 823 (1899)
- 3 Bragg W.H. Philos. Mag. (6) 13, 333 (1907)
- 4 Lind S.C. Mitt. Inst. Radiumforschung, Wien 120, 1709 (1911)
- 5 Kaindl K. und Strahlenchemie, Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg,
Graul E.H. 1967, S. 159
- 6 Stolz W. Strahlensterilisation, Johann Ambrosius Barth,
Leipzig, 1972, S. 43
- 7 Mohler H. Chemische Reaktionen ionisierender Strahlen,
Sauerländer, Aarau, 1958, S. 76
- 8 Burton M. Discuss. Faraday Soc. 12, 317 (1952)
- 9 Jaeger R.G. Strahlentherapie 126, 321 (1965)
Nagel J. und
Sanielevici A.
- 10 Laughlin J.S. und Radiation dosimetry, Academic Press, New York,
Grenna S. 1956, S. 411
- 11 Harmer D.E. Nucleonics [New York] 17, (10) 72 (1959)
- 12 Van de Voorde M.H. Megarad dosimetry, Lectures given in the Acade-
mic Training Programm of CERN 1968-1969,
Geneva 1970
- 13 Frank M. und Festkörperdosimetrie ionisierender Strahlung,
Stolz W. Leipzig/Weinheim 1969
- 14 Bethe H.A. Handbuch der Physik, Springer-Verlag, Berlin,
1933, Bd. 24 (1), S. 491 und 519
- 15 Henglein A. Einführung in die Strahlenchemie, Verlag Chemie,
Weinheim, 1969, S. 63
- 16 Drawe H. Angewandte Strahlenchemie, Alfred Hüthig Verlag,
Heidelberg, 1973, S. 24
- 17 Mohler H. Chemische Reaktionen ionisierender Strahlen,
Sauerländer, Aarau, 1958, S. 208
- 18 Hughes G. Radiation chemistry, Clarendon Press, Oxford,
1973, S. 15
- 19 Anbar M. und in Stein G. Radiation chemistry of aqueous systems,
Meyerstein D. Weizmann Science Press of Israel, Jerusalem,
1968, S. 109

- 20 Hoigné J. Strahlenchemische Reaktionssysteme, Vorlesung
ETHZ (1969-1970)
- 21 Hart E. J. und Boag J. W. J. amer. chem. Soc. 84, 4090 (1962)
- 22 Keene J. P. Nature London 197, 47 (1963)
- 23 Fendler E. J. und Fendler J. H. Progr. Phys. Org. Chem. 7, 244 (1970)
- 24 Minck F. Münch. Med. Wsch. 43, 101 (1896)
- 25 Uhlig K. Isotopenpraxis 4, 117 (1971)
- 26 Uhlig K. Isotopenpraxis 5, 155 (1971)
- 27 Christensen E. A., Holm N. W. und Juul F. A. Radiosterilisation of medical devices and supplies, in Proc. IAEA-Symposium on Radiosterilisation of Medical Products, Budapest/Wien, 1967, S. 270
- 28 Kuprianoff J. und Lang K. Strahlenkonservierung und Kontamination von Lebensmitteln, Darmstadt, 1960, S. 82
- 29 Münzel F. Informationsdienst APV 4, 191 (1969)
- 30 Controulis J., Lawrence C. A. und Bronwell L. E. J. amer. pharm. Assoc. [sci. Ed.] 43, 65 (1954)
- 31 Laug E. P. J. amer. pharm. Assoc. [sci. Ed.] 46, 357 (1956)
- 32 Coloros G. C. und Churchill B. W. J. amer. pharm. Assoc. [sci. Ed.] 46, 580 (1957)
- 33 The use of Gamma Radiation sources for the sterilisation of Pharmaceutical Products. Report of a working party established by: The Association of British Pharmaceutical Industry in collaboration with the School of Pharmacy, University of London and the Isotope Division, Atomic Energy Research Establishment, Juni 1960, London W. C. 1, Taristock House, Taristock Square.
- 34 Horne T. Second United Nations International Conference on the Peaceful Uses of the Atomic Energy, Geneva, 1958, A/Conf. 15/P/276
- 35 Holland J., Antoni F., Galatzeanu I., Schulmann M. und Kozinets G. Proc. IAEA - Symposium on Radiosterilization of Medical Products, Budapest/Wien, 1967, S. 69

- 36 Seidel R. Pharmazie 24, 48 (1969)
Opletal Z.
Blazek J. und
Cerny P.
- 37 Pandula E. Pharmazie 25, 254 (1970)
Farkas E. und
Nagykaldi A.
- 38 Schulte K.E. und Arch. Pharm. 3, 182 (1973)
Henke G.
- 39 Grainer H.S. und J. Pharm. Pharmacol. 9, 343 (1957)
Hutchinson W.P.
- 40 Hemlep I. Die Pharmazie 15, 540 (1960)
- 41 Wills P.A. Austral. J. Pharm. 44, Suppl. 5, 50 (1963)
- 42 Bonét-Maury P. Ann. pharm. franç. 21, 151 (1963)
- 43 Büchi J. und Pharm. Acta Helv. 40, 257, 374, 421 (1965)
Iconomou N.
- 44 Schulte K.E. und Fortschritte der Arzneimittelforschung, Birkhäuser,
Mleinek I. Basel, 1964, Bd. 7, S. 123
- 45 Wallhäuser K.H. Pharm. Ind. 32, 247 (1970)
- 46 Bonét-Maury P. Ann. pharm. franç. 22, 405 (1964)
Lormand Ch. und
Guy J.
- 47 Pandula E.L. Proc. IAEA-Symposium on Radiosterilization of
Farkas E. und Medical Products, Budapest/Wien, 1967, S. 83
Rácz I.
- 48 Crippa P.R. Farmaco [Ed. prat.] 28, 226 (1973)
Tedeschi R. und
Vecli A.
- 49 Hortobágyi G. Proc. IAEA-Symposium on Radiosterilization of
Hangáy G. Medical Products, Budapest/Wien, 1967, S. 25
Lukáts B.
Murányi G. und
Zarándy A.
- 50 Marriott P.H. J. Pharm. Pharmacol. 15, 666 (1963)
- 51 Sidorkin V.I. Farmacija [Moskau] 17, 38 (1968)
- 52 Tarpley W.M. Ind. Engng. Chem. 46, 1458 (1954)
Yudis M.
Manowitz B.
Horrigan R.V. und
Weiss J.

- 72 Fischer H. Kunststoffe 58, 625 (1968)
Hellweg K.H. und
Langbein W.
- 73 Mehringer W. Fette-Seifen-Anstrichmittel 71, 516 (1969)
- 74 Van de Voorde M.H. Effects of Radiation on Materials and Components.
Lectures given in the Academic Training Programme
of CERN, 1968-1969, Geneva, 1970
- 75 Adams I. und J. Pharm. Pharmacol. 25, 640 (1973)
Davis St. S.
- 76 Hill R.K. und Tetrahedron [London] 22, 2889 (1966)
Barcza S.
- 77 Dopke W. und Tetrahedron Lett. 15, 1507 (1968)
d'Heureuse G.
- 78 Bäschlin K. und Pharm. Acta Helv. 44, 301 (1969)
Etter J. C.
- 79 Ping-Hong Chung J. pharm. Sci. 59 [Washington], 1300 (1970)
Ting-Fong Chin und
Lach J. C.
- 80 Bäschlin K. und Pharm. Acta Helv. 44, 348 (1969)
Etter J. C.
- 81 Larsen S.S. Dansk. T. Farm. 45, 317 (1971)
- 82 Fagerström R. J. Pharm. Pharmacol. 15, 479 (1963)
- 83 Getoff N. Z. Naturforsch. 176, 87 (1962)
- 84 Pharm. Helv. Ed. VI, Bd. II, S. 1177
- 85 Randerath V. Chromatographie sur couches minces, Gauthier
Villars, Paris, 1964
- 86 Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs, The Pharma-
ceutical Press, London, 1969, S. 500
- 87 Gibbs I.S. und J. pharm. Sci. [Washington] 59, 395 (1970)
Tuckerman M. M.
- 88 Hughs A. und Austral. J. Pharm. 44, Suppl. 9, 105 (1963)
Wills P.A.
- 89 Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs, The Pharma-
ceutical Press, London, 1969, S. 315
- 90 Schwarz R. Sci. pharm. 33, 145 (1965)
- 91 Schittenhelm D. und Dtsch. Apoth. Ztg. 110, 1441 (1970)
Herrmann K.

- 92 Pandula E. Pharmazie 24, 155 (1969)
Racz I. und
Pajor Z.
- 93 Davies D. J. G. J. Pharm. Pharmacol. 22, 43S (1970)
Meakin B. J. und
Moss S. H.
- 94 Meakin B. J. J. Pharm. Pharmacol. 23, 252 (1971)
Tansey I. P. und
Davies D. J. G.
- 95 Reisch J. und Arch. Pharm. 305, 135 (1972)
Niemeyer D. H.
- 96 Stahl E. Dünnschichtchromatographie, Springer Verlag,
2. Aufl., 1967, S. 518
- 97 Gruber M. P. und J. pharm. Sci. 57, 1213 (1968)
Klein R. E.
- 98 Clarke E. G. C. und J. Pharm. Pharmacol. 22, 845 (1970)
Humphreys D. J.
- 99 Friedrich W. Dtsch. Apoth. Ztg. 110, 1504 (1970)
Gehringer C. und
Mubarak K.
- 100 Zvirblis P. J. amer. pharm. Ass. [sci. Ed.] 45, 450 (1956)
Socholitsky I. und
Kondritzer A. A.
- 101 Kondritzer A. A. und J. amer. pharm. Ass. [sci. Ed.] 46, 531 (1957)
Zvirblis P.
- 102 Lund W. und Acta chem. scand. 22, 3085 (1968)
Waalder T.
- 103 Cospito M. Boll. chim. farm. 105, 109 (1966)
Contarini M. und
Gangemi G.
- 104 Stahl E. Dünnschichtchromatographie, Springer Verlag,
2. Aufl., 1967, S. 415
- 105 Wahba S. K. J. pharm. Sci. [Washington] 57, 1231 (1968)
Amin S. W. und
Rofael N.
- 106 Smith G. B. J. pharm. Sci. [Washington] 61, 709 (1972)
- 107 Hamlin W. E. J. amer. pharm. Ass. [sci. Ed.] 49, 253 (1960)
Chulski T.
Johnson R. H. und
Wagner J. G.

- 108 Roth H. J. Dtsch. Apoth. Ztg. 110, 435 (1970)
- 109 Graham R. E. J. pharm. Sci. [Washington] 59, 1152 (1970)
Williams P. A. und
Kenner Ch. T.
- 110 Shih I. K. J. pharm. Sci. [Washington] 60, 787 (1971)
- 111 Higuchi T. J. amer. pharm. Ass. [sci. Ed.] 42, 707 (1953)
Bias Ch. D. und
Marcus A. D.
- 112 Higuchi T. J. amer. pharm. Ass. [sci. Ed.] 18, 129 (1954)
Marcus A. D. und
Bias A. D.
- 113 Knabe J. und Arch. Pharm. 296, 190 (1963)
Kräuter R.
- 114 Sahli M. Pharm. Ztg. 110, 1542 (1965)
Ziegler H. und
Oesch M.
- 115 Shih I. K. J. pharm. Sci. [Washington] 60, 1889 (1971)
- 116 Weidmann K. G. und Ueber die Einwirkung energiereicher Strahlen auf
Reisch J. Chloramphenicol. Diss. Universität Münster, 1970
117 Ph. Helv. Ed. VI, Bd. II, S. 355 (1971)

LEBENS LAUF

Am 21.10.1941 wurde ich als jüngster von drei Söhnen des Ehepaares Heinrich und Elisabeth Altorfer-Fischbacher in Rüti/ZH geboren, wo ich auch meine Jugend- und Schulzeit verbrachte. In der Zeit von 1955 bis 1962 besuchte ich während 4 Jahren die Kantonsschule in Wetzikon und 3 Jahre die Schweizerische Alpine Mittelschule in Davos. Die Mittelschulzeit beendete ich mit der Matura Typus B.

1962 begann ich das Pharmaziestudium an der Eidgenössisch Technischen Hochschule in Zürich, welches ich im Herbst 1968 mit dem eidgenössischen Staatsexamen abschloss.

Seit Anfang 1969 bin ich als Assistent am pharmazeutischen Institut unter Herrn Prof.X.Perlia tätig und beschäftigte mich gleichzeitig mit der vorliegenden Arbeit.

