

DISS. ETH Nr. 7384

EINFLUSS VON γ -STRAHLEN AUF EINIGE
NEUROLEPTIKA DER BUTYROPHENONREIHE

ABHANDLUNG

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

vorgelegt von

ALAA-ELDIN M. BARGHASH
dipl. Apotheker ETH Zürich
geboren am 25. September 1942
ägyptischer Staatsangehöriger

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. X. Perlia, Referent
Prof. Dr. P. P. Speiser, Korreferent

4. ZUSAMMENFASSUNG

=====

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von γ -Strahlen auf einige therapeutisch verwendete Neuroleptika der Butyrophenon-Reihe (Haloperidol, Droperidol, Moperon, Moperonhydrochlorid, Trifluoperidol und Trifluoperidolhydrochlorid) untersucht.

Im festen Zustand scheinen alle Verbindungen mit Ausnahme von Droperidol, das sich im Gegensatz zu den übrigen Verbindungen von 1,2,3,6-Tetrahydropyridin ableitet und vielleicht deshalb zu strahlenlabilen Verbindungen gerechnet werden kann, mit der zur antimikrobiellen Behandlung gewöhnlich angewendeten Bestrahlungsdosis von 25 kGy (die Hydrochloride sogar mit 50 kGy) bestrahlt werden zu können, ohne dass es zu nennenswerten Zersetzungen kommt. Die dabei eventuell festgestellten Zersetzungen können als sehr schwach bezeichnet werden. Die Hydrochloride von Moperon und Trifluoperidol scheinen im allgemeinen gegenüber γ -Strahlen vergleichsweise stabiler als die entsprechenden Basen zu sein.

Durch Erhöhung der Bestrahlungsdosis bis zu 500 kGy wurde bei den meisten Substanzen eine Verfärbung beobachtet. Mit Hilfe von thermoanalytischen (Schmelzpunkt, DSC) und chromatographischen Verfahren (DC, GC, LC) konnten bei allen Proben Zersetzungen nachgewiesen und einige der Radiolyseprodukte chromatographisch identifiziert werden. Mittels der spektroskopischen Methoden (UV, IR, NMR, MS) liess sich meistens keine radiolytische Veränderung der Festsubstanz nachweisen.

Als gemeinsame Radiolyseprodukte konnten bei allen Verbindungen 4-Fluoracetophenon und 3-(4-Fluorbenzyl)propionsäure nachgewiesen werden. 4-Fluoracetophenon wird durch die Norrish-Typ-II-Spaltung der 4-Fluorbutyrophenone gebildet, wobei das bei dieser Spaltung notwendigerweise gebildete Enamin wahrscheinlich weiter zersetzt wird unter möglicher Bildung des jeweiligen sekundärenamins, welches ebenfalls durch einen direkten Eliminierungsprozess aus dem gesamten Molekül ent-

stehen könnte. Bei den untersuchten Butyrophenonen konnten tatsächlich die entsprechenden Amine nachgewiesen werden. 3-(4-Fluorbenzoyl)propionsäure konnte nur bei den Festsubstanzen und bei den wässrigen Lösungen nachgewiesen werden, hingegen in keinem Fall bei den methanolischen Lösungen, was auf die Bedeutung des Lösungsmittels und/oder dessen Radiolyseprodukte bei der Bestrahlung hinweist.

Ein weiteres, allen Verbindungen gemeinsames mittels Dünnschichtchromatographie festgestelltes Radiolyseprodukt konnte nicht identifiziert werden. Es scheint in grösserem Ausmass bei den Basen als bei den Salzen und bei der Festsubstanz als in Lösung aufzutreten.

In wässrigen und methanolischen Lösungen sind alle Verbindungen gegenüber Bestrahlungsdosen von 25 kGy recht instabil, wobei die Radiolyse, neben anderen Verfahren, in einzelnen Fällen auch mit Hilfe der spektroskopischen Methoden nachgewiesen werden konnte.

Summary

The effect of γ -radiation on some neuroleptics of the butyrophenone series (haloperidol, droperidol, moperone, moperone hydrochloride, trifluoperidol und trifluoperidol hydrochloride) was studied.

In the solid state all compounds with the exception of droperidol could probably be subjected to the usually applied sterilising dose of 25 kGy, the hydrochlorides even to a dose of 50 kGy, without an appreciable decomposition. Droperidol, a 1,2,3,6-tetrahydropyridine derivative, is as such a more radiation-labile compound. The hydrochlorides of moperone and trifluoperidol are in general more stable than the corresponding bases.

By increasing the irradiation dose up to 500 kGy a colour change of most of the substances was observed. With thermoanalytical (melting point, differential scanning calorimetry) and chromatographic procedures (TLC, GC, LC) degradation in the irradiated samples was observed and some of the radiolysis products were identified by chromatographic methods. On the other hand it was mostly not possible to detect radiolytic alterations of the substances in solid state by spectroscopic methods (UV, IR, NMR, MS).

4-Fluoroacetophenone and 3-(4-fluorobenzoyl)propionic acid have been identified as common radiolysis products in all compounds. 4-Fluoroacetophenone is formed through a Norrish type II cleavage of the 4-fluorobutyrophenones, whereby the enamine which is necessarily accompanying it probably further decomposes with the possible formation of the corresponding secondary amine. The latter may be formed also by a direct elimination from the whole molecule. The corresponding amines have been actually detected in the butyrophenones under study. 3-(4-Fluorobenzoyl)propionic acid was detected only in the solid forms and in the aqueous solutions, but not in the methanolic solution, a fact which indicates the importance of the solvent

and/or its radiolysis products.

Another radiolysis product, common to all compounds, detected by thin-layer chromatography could not be identified. It seems to be formed in larger amounts in the bases than in the salts, and in the solid state than in solution.

In aqueous and methanolic solutions all compounds are very unstable towards an irradiation dose of 25 kGy, so that a radiolysis was detectable in some cases, beside other methods, by spectroscopic methods.