

1 Einleitung und Zielstellung

Die photochemische Stabilitätsprüfung von Arzneistoffen ist ein äußerst wichtiges Kriterium in der Entwicklung von Arzneistoffen. Durch photochemische Umwandlung von Arzneistoffen kann die Wirksamkeit der Arzneistoffe vermindert werden oder es kann zur Entstehung von toxischen Produkten kommen.

Zusätzlich zur Umwandlung der Arzneistoffe selbst, können deren reaktive Photoprodukte durch Reaktionen mit Biomolekülen zu unerwünschten phototoxischen und photoallergischen Reaktionen führen.

Schon im Jahre 1945 wurden in Afrika und Italien bei der Einnahme von Sulfonamiden bei 361 von 500 Patienten schwere Sonnenbrände mit Blasenbildung und Beeinträchtigung des Herz-Kreislaufsystems beobachtet (Peterkin, 1945).

Bei einem Molsidominpräparat wurde unter Lichteinwirkung das Entstehen von Morpholin beobachtet. Nach dieser Feststellung kam es zum Ruhen der Zulassung (Schulz et al., 1989). Nachdem in der Vergangenheit häufiger Probleme mit Photostabilitäten beobachtet wurden, trat im Jahre 1998 die Richtlinie „Photostability Testing of new Active Substances and Medicinal Products“ der ICH in Kraft.

Erst im Jahr 2002 wurde die Leitlinie „Note for Guidance on Photosafety Testing“ von der EMEA veröffentlicht. In dieser Leitlinie werden Methoden zur Testung von phototoxischen, photogenotoxischen und photoallergenen Reaktionen von Arzneistoffen beschrieben.

Auf der anderen Seite werden die phototoxischen Reaktionen der Photosensibilisatoren gezielt in der Medizin zur photodynamischen Therapie bestimmter Krankheitsbilder eingesetzt.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer Methode zur *in vitro* Testung von Arzneistoffen auf Phototoxizität, wobei die Bestrahlung im rein wässrigen Milieu erfolgen soll und eine hohe Variabilität in den Parametern wie pH-Wert, Lichtquelle und Expositionszeit ermöglicht sein soll.

Die Realisierung soll durch Kopplung eines geeigneten Photoreaktors mit der HPLC angegangen werden. Hierdurch soll auch die Erkennung kurzlebiger und reaktiver Photoprodukte möglich werden. Um neben der Photoreaktivität der untersuchten Arzneistoffe selbst auch Aussagen zur Phototoxizität zu erhalten, sollen sie in Gegenwart von DNA-Basen, DNA-Einzelsträngen und Peptiden bestrahlt werden. Dabei entstehende neue Photoprodukte können ein Indiz für Phototoxizität, Photogenotoxizität und Photoallergenität sein. Die

entwickelte Methode soll an verschiedenen Arzneistoffen auf ihre Eignung hin untersucht bzw. bestätigt werden.