

- 3 P. Bigot, G. Saint-Ruf und N. P. Buu-Hoi, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1972, 2573; D. Pelaprat, R. Oberlin, I. Le Guen, B. P. Roques und J. B. LePecq, J. Med. Chem. 23, 1330 (1980).
- 4 H. M. Grotta, C. J. Riggle und A. E. Bearn, J. Org. Chem. 26, 1509 (1961).
- 5 J. Bergman, Tetrahedron 26, 3352 (1970).
- 6 K. Dittmann und U. Pindur, Heterocycles 24, 1079 (1986) und dort zit. Literatur.
- 7 Vgl. Disproportionierungsreaktionen an Aralkylethern: H. Burton und G. W. H. Cheeseman, J. Chem. Soc. 1953, 986; G. Baddeley und P. G. Nield, J. Chem. Soc. 1954, 4684.

[KPh 419]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 282–284 (1987)

## Zur Stabilität von Allopurinol und lyophilisiertem Allopurinol-Natrium

The Stability of Allopurinol and of Lyophilized Sodium Allopurinolate

Katharina Matzkó-Hollenbach<sup>1\*)</sup>, Thomas Jira<sup>2)</sup> und Géza Mezey<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Universitätsapotheke der Medizinischen Universität Szeged, Dóm tér 11, H-6720 Szeged

<sup>2)</sup> Sektion Pharmazie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, F.-L.-Jahn-Str. 17, DDR-2200 Greifswald

Eingegangen am 24. Oktober 1986

Allopurinol (4-Hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin), ein Hypoxanthinomer, gilt als Mittel der Wahl bei hyperurikämischen Zuständen verschiedener Genese, besonders bei der Langzeitbehandlung der Gicht. Ein Lyophilisat des Allopurinolnatriums<sup>1)</sup> wird i. v. bei Schockzuständen und schweren Stoffwechselstörungen bei Kindern eingesetzt<sup>2)</sup>.

Ziel unserer Arbeit war es, die Stabilität des Allopurinols sowie des lyophilisierten Produkts zu untersuchen.

Obwohl es viele Verfahren gibt, sind nach unseren Erfahrungen die beschriebenen UV-, IR-, und MS-Methoden, sowie die DC zur Stabilitätskontrolle von Allopurinolzubereitungen nicht geeignet<sup>++</sup>). Die HPLC bietet sich als brauchbare Alternative an<sup>+++</sup>).

Zum Zersetzungsmechanismus des Allopurinols (Stabilitätsmaximum bei pH 3.1–3.4) ist bekannt, daß als wichtigstes Degradationsprodukt im sauren bzw. alkalischen Milieu 3-Aminopyrazol-4-carboxamid entsteht. Unter OH<sup>-</sup>-Einfluß sollen sich 3-Aminopyrazol-4-carbonsäure und 3-Aminopyrazol bilden<sup>3)</sup>.

++ Näheres kann bei K. Matzkó-Hollenbach erfragt werden.

+++ Literatur kann bei den Verfassern angefordert werden.

Wir setzen Allopurinollösungen bzw. die Lösungen der Lyophilisate thermischen Belastungen bei verschiedenen pH-Werten aus (vgl. Exp. Teil). Die HPLC bestätigte dabei die dc erhaltenen Resultate, wonach keine Unterschiede im Retentionsverhalten des Allopurinols und der Lyophilisate bestehen. Die Verbindung ist auch über 4 Wochen bei 40–90° in farblosen Glasampullen bzw. Maßkolben stabil. Bei 5 h Kochen unter Rückfluß in 0.1 N HCl, 0.1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und vor allem in 0.1 N NaOH traten qualitativ identische Zersetzungsprodukte auf.

Die HPLC-Analyse des Allopurinols ist sowohl an Normalphasenkieselgel, an Umkehrphasen sowie bei Zusatz von Ionenpaarreagenzien zur gepufferten mobilen Phase möglich.

Die chromatographischen Parameter für zwei ausgewählte Systeme wurden ermittelt (Tab.). Das Zersetzungsprodukt, welches nach 5 h Kochen im sauren bzw. im alkalischen Milieu entsteht, wird in allen Systemen deutlich vom Allopurinol getrennt. Im salzsauren Milieu wird im Gegensatz zu Lit.<sup>3)</sup> ein zusätzlicher Peak bei  $t_R = 2.88$  min (vgl. Tab., System I) gefunden. Die quantitative Auswertung der Peaks gab beim alkalischen Kochen nach 5 h noch 58.7 % Allopurinol. Das Peakflächenverhältnis des Zersetzungsproduktes im alkalischen und sauren Milieu beträgt 5:1.

Nach einjähriger Lagerung einer alkalischen 0.5%igen Allopurinollösung (pH 10.3) sind noch 4.8 % Wirkstoff nachweisbar.

Tab.: HPLC-Parameter

Substanz	System I				System II			
	$t_R$	$t_{R'}$	$k'$	$\alpha$	$t_R$	$t_{R'}$	$k'$	$\alpha$
Allopurinol	1.97	0.42	0.27	—	4.85	3.54	2.70	—
Lyophilisat 1	1.97	0.42	0.27	1.00	4.89	3.58	2.73	1.01
Lyophilisat 2	1.97	0.42	0.27	1.00	4.87	3.56	2.72	1.01
N.N. 1	2.88	1.33	0.86	3.19	—	—	—	—
3-APC	3.26	1.71	1.10	4.07	4.05	2.74	2.09	1.29
N.N. 2	—	—	—	—	7.38	6.07	4.63	1.71

System I: Edelstahlsäule 200 × 4.6 mm I.D., Si-100 Li Chrosorb (10 µm; H<sub>2</sub>O/NeCN (5/95, v/v), Flow 2 ml/min,  $t_0$  (Thioharnstoff); 1.55 min; Inj. volumen: 5 µl

System II: Edelstahlsäule 200 × 4.6 mm I.D., Nucleosil RP 18–10 µm; mobile Phase: Lösg. A: n/15 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.0027 mol/l Cetyltrimethylammoniumbromid, pH 5.35 Lösg. B: MeOH, %B: 35, Flow 2 ml/min,  $t_0$  (Thioharnstoff): 1.31 min; Inj. volumen: 5 µl

Lyophilisat 1: Szeged

Lyophilisat 2: Greifswald

3-APC : 3-Amino-1H-pyrazol-4-carboxamid

N.N. 1: unbekanntes Zersetzungsprodukt des Allopurinol nach 5 h Kochen am Rückfluß mit n/10 HCl

N.N. 2: nicht identifizierte Verbindung aus dem alkalischen Extrakt des Allopurinols

Bei Zugabe von Cetyltrimethylammoniumbromid als „Maskierungsreagens“ zur phosphatgepufferten mobilen Phase (pH 5.35) verändert sich das Retentionsverhalten: das Zersetzungsprodukt wird vor Allopurinol eluiert. Unter diesen Bedingungen zeigt eines der Eluate des alkalischen Extraktes einen bisher nicht beobachteten Peak bei  $t_R = 7.38$  min (vgl. Tab., System II).

Die HPLC der thermisch belasteten Lösungen beweist die hohe Stabilität des Allopurinols bzw. seines Lyophilisats. Auch nach 4 Wochen konnten in keinem Fall Zersetzungserscheinungen beobachtet werden.

Eine UV-Bestrahlung der Festsubstanz bzw. der Allopurinollösungen hat keinen Einfluß auf die Haltbarkeit des Allopurinols.

Beim Lyophilisieren ist besonders darauf zu achten, daß tatsächlich ein trockenes Produkt erhalten wird. Anderenfalls tritt bereits bei geringem Wasseranteil Zersetzung ein (HPLC).

### Experimenteller Teil

HPLC: LC 1084 B Hewlett-Packardt/USA. Stat. und mob. Phasen s. Tab., UV-Detektor 254; 430 nm, 5 µl Injektionsvolumen.

Belastungsbedingungen:

- Lagerung der Lösungen in Klimaschränken bei 40; 50; 60; 70; 80 und 90° über 4 Wochen in farblosen Glasampullen.
- Kochen von Allopurinollösungen 5 h unter Rückfluß mit 0.1 N NaOH bzw. HCl und H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.
- UV-Bestrahlung der Festsubstanz bzw. der Lösungen mit einer Quarzlampe Solimed (Höpfel KG Marktleeburg) bei 254 nm über 10 h in offenen Glasschalen.

### Literatur

- 1 K. Matzkó-Hollenbach, G. Träser-Jánosi und G. Mezey, *Acta Pharm. Hung.* 54, 187 (1984); C. A. 101, 177407z (1984).
- 2 D. Boda und I. Németh, *Orv. Hetil.* 122, 2581 (1981).
- 3 St. A. Benezra und T. R. Bennett, *Analytical Profiles of Drug Substances*, Vol. 7, S. 1, Academic Press, New York-San Francisco-London 1978.

[KPh 420]