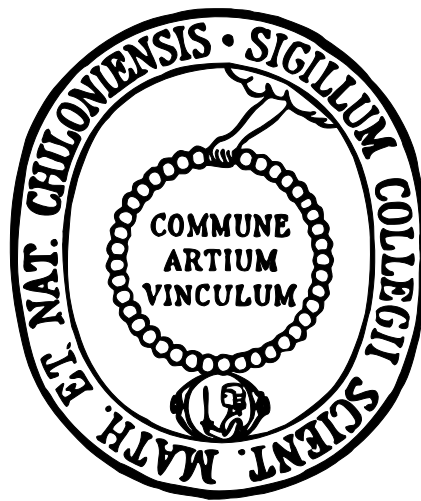


Physikochemische Kompatibilität und Emulsionsstabilität von Propofol in Kombination mit häufig applizierten Analgetika und Sedativa



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Franziska Gersonde

Kiel 2016

Erster Gutachter:

Prof. Dr. Thomas Kunze

Zweiter Gutachter:

Prof. Dr. Bernd Clement

Tag der mündlichen Prüfung:

14. Dezember 2016

Zum Druck genehmigt:

19. Dezember 2016

Prof. Dr. Natascha Oppelt

(Dekanin)

Vorbemerkung

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Thomas Kunze an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Pharmazeutisches Institut, Abteilung Klinische Pharmazie, im Zeitraum August 2012 bis Oktober 2016 angefertigt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

Tagungs- und Kongressbeiträge

Gersonde F, Haake N, Eisend S, Kunze T.

„Kompatibilitätsanalytik Propofol – Optimierung der Arzneimitteltherapiesicherheit“
Poster Präsentation: 38. Wissenschaftlicher Kongress des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), **2013**, Dresden.

Gersonde F, Haake N, Eisend S, Kunze T.

„Kompatibilitätsanalytik Propofol – Optimierung der Arzneimitteltherapiesicherheit“
Vortrag: 4. LAUD-Doktorandentagung (Doktoranden- und Forschungstagung in Klinischer Pharmazie), **2014**, Mainz.

Gersonde F, Haake N, Eisend S, Kunze T.

„Compatibility analysis of propofol – Optimization of the drug therapy safety“
Poster Presentation: 20th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP), **2015**, Hamburg.

Gersonde F, Haake N, Eisend S, Kunze T.

„Compatibility analysis of propofol – Optimization of the drug treatment safety“
Poster Presentation: DPhG Annual Meeting, **2015**, Düsseldorf.

Veröffentlichung

Gersonde F, Eisend S, Haake N, Kunze T.

“Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit.”

Eur J Hosp Pharm, Published Online First: 29 September **2016**, doi:10.1136/ejhpharm-2016-001038.

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VII
Kombinationsverzeichnis	XIII
1 Einleitung und Zielsetzung	1
1.1 Infusionstherapie auf der Intensivstation	1
1.2 Medikationsfehler in der parenteralen Therapie	6
1.3 Arzneimittelinkompatibilitäten	7
1.4 Parenterale Fettemulsionen	12
1.4.1 ClinOleic® als Beispiel für eine parenterale Fettemulsion in der klinischen Ernährung	15
1.4.2 Parenterale Fettemulsionen als Arzneistoffträger	17
1.4.3 Anforderungen der Arzneibücher	20
1.4.4 Physikalische Stabilität parenteraler Fettemulsionen	22
1.4.5 Klinische Bedeutung instabiler parenteraler Fettemulsionen	25
1.5 Propofol	27
1.5.1 Kompatibilität der Propofol-Emulsion mit anderen Arzneimitteln	29
1.5.2 Untersuchte Propofol-Emulsionsformulierungen	33
1.6 Analgetika und weitere Sedativa auf der Intensivstation	35
1.6.1 Wirkstoffe	35
1.6.1.1 Clonidin	35
1.6.1.2 Dexmedetomidin	36
1.6.1.3 γ -Hydroxybuttersäure	36
1.6.1.4 (S)-Ketamin	37
1.6.1.5 Lormetazepam	38
1.6.1.6 Midazolam	39
1.6.1.7 Piritramid	40
1.6.1.8 Remifentanil	41
1.6.1.9 Sufentanil	41
1.7 Zielsetzung	42

2	Geräte und Materialien	44
2.1	Geräte.....	44
2.2	Verbrauchsmaterialien.....	46
2.3	Chemikalien und Reagenzien	47
2.4	Fertigarzneimittel	48
3	Methoden	50
3.1	Medikationserfassung auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation (A1)	50
3.2	Kompatibilitätsdaten-Recherche	50
3.3	Probenvorbereitung	52
3.3.1	Arzneimittellösungen.....	52
3.3.2	Arzneimittelkombinationen	54
3.4	Untersuchungen der physikalischen Stabilität und Kompatibilität.....	56
3.4.1	Bestimmung des pH-Wertes.....	56
3.4.2	Untersuchung auf Partikelwachstum.....	57
3.4.3	Visuelle Analytik.....	58
3.4.4	Emulsionsstabilitätsuntersuchungen	58
3.4.4.1	Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung.....	58
3.4.4.1.1	Photonenkorrelationsspektroskopie	58
3.4.4.1.2	Laserdiffraktometrie	61
3.4.4.1.3	Mikroskopische Untersuchung.....	64
3.4.4.2	Turbiscan®-Technologie	65
3.4.4.3	Zetapotential.....	68
3.4.4.4	Bestimmung des isoelektrischen Punktes von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml.....	71
3.4.5	Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius.....	71
3.4.5.1	Ausgewählte Zweierkombinationen.....	71
3.4.5.2	Bestimmung des pH-Wertes	72
3.4.5.3	Photonenkorrelationsspektroskopie	72

3.4.5.4	Turbiscan®-Technologie	73
3.4.6	Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit ClinOleic® 20%.....	73
3.4.6.1	Ausgewählte Zweierkombinationen.....	73
3.4.6.2	Bestimmung des pH-Wertes	73
3.4.6.3	Photonenkorrelationspektroskopie	74
3.4.6.4	Turbiscan®-Technologie	74
3.5	Untersuchung der chemischen Stabilität und Kompatibilität	75
3.5.1	Propofol	75
3.5.1.1	HPLC-Analytik	75
3.5.1.1.1	Kalibrierung sowie Bestimmung der Präzision und Reproduzierbarkeit.....	77
3.5.1.1.2	Validierung des Probenzugverfahrens, Einfrierprozesses und Auftauprozesses	78
3.5.1.1.3	Bestimmung der Wiederfindungsrate von Propofol.....	79
3.5.2	Remifentanyl.....	80
3.5.2.1	HPLC-Analytik	80
3.5.2.2	LC/MS-Analytik.....	81
3.5.3	γ -Hydroxybuttersäure	83
3.5.3.1	HPLC-Analytik	83
3.5.3.2	LC-MS/MS-Analytik.....	83
3.5.4	Bestimmung der Sorption von Propofol	87
3.5.4.1	Vergleich zwischen Spritze und Glasbehälter.....	87
3.5.4.2	Identifizierung des für die Sorption verantwortlichen Spritzenteils.....	88
4	Ergebnisse	90
4.1	Auswahl klinisch relevanter Propofol-Arzneimittelkom- binationen	90
4.1.1	Zweierkombinationen.....	91
4.1.2	Mehrfachkombinationen	92
4.2	Kompatibilitätsdatenrecherche	93
4.3	Physikalische Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen	97
4.3.1	Bestimmung des pH-Wertes.....	97

4.3.2	Untersuchung auf Partikelwachstum.....	101
4.3.3	Visuelle Analytik.....	102
4.3.4	Emulsionsstabilitätsuntersuchungen	102
4.3.4.1	Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung.....	102
4.3.4.1.1	Photonenkorrelationsspektroskopie	102
4.3.4.1.2	Laserdiffraktometrie	112
4.3.4.1.3	Mikroskopische Untersuchung.....	120
4.3.4.2	Turbiscan®-Messergebnisse	122
4.3.4.3	Zetapotential.....	136
4.3.4.4	Isoelektrischer Punkt von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml.....	141
4.3.5	Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius.....	143
4.3.5.1	Ausgewählte Zweierkombinationen.....	143
4.3.5.2	Bestimmung des pH-Wertes	144
4.3.5.3	Photonenkorrelationsspektroskopie	148
4.3.5.4	Turbiscan®-Messergebnisse	155
4.3.6	Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit ClinOleic® 20%.....	165
4.3.6.1	Ausgewählte Zweierkombinationen.....	165
4.3.6.2	Bestimmung des pH-Wertes	166
4.3.6.3	Photonenkorrelationsspektroskopie	169
4.3.6.4	Turbiscan®-Messergebnisse	176
4.3.7	Ergebniszusammenfassung der physikalischen Untersuchungen	185
4.4	Chemische Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen	194
4.4.1	Propofol.....	194
4.4.1.1	HPLC-Analytik	194
4.4.1.1.1	Ergebnisse der Kalibrierung, Validierung und der Bestimmung der Wiederfindungsrate	195
4.4.1.1.2	Stabilität der Arzneistofflösungen.....	197
4.4.1.1.2.1	Zweierkombinationen	199
4.4.1.1.2.2	Mehrfachkombinationen	206
4.4.2	Remifentanyl.....	208
4.4.2.1	HPLC-Analytik	208
4.4.2.2	LC/MS-Analytik.....	213

4.4.3	γ -Hydroxybuttersäure	219
4.4.3.1	HPLC-Analytik	219
4.4.3.2	LC-MS/MS-Analytik.....	221
4.4.4	Sorption von Propofol.....	225
4.4.4.1	Konzentrationsverhältnisse in Glas und Perfusorspritze	225
4.4.4.2	Für die Sorption verantwortlicher Spritzenteil	228
4.4.5	Ergebniszusammenfassung der chemischen Untersuchungen	229
4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse der physikochemischen Kompatibilitätsstudien	233
5	Diskussion	236
<hr/>		
5.1	Beurteilung der Kompatibilität unter zeitlichen Gesichtspunkten	236
5.2	Konzentrationsverhältnisse der Mischungen.....	238
5.3	Festlegung der pH-Wert-Grenze.....	239
5.4	Emulsionsstabilität	240
5.4.1	Tröpfchengrößengrenze für parenterale Lipidemulsionen	240
5.4.2	Turbiscan®.....	242
5.4.3	Zetapotential.....	244
5.5	Vergleich von Propofol®Lipuro 20 mg/ml mit Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius	246
5.6	Vergleich von Propofol®Lipuro 20 mg/ml mit ClinOleic® 20% ...	248
5.7	Chemische Kompatibilität	249
5.8	Inkompatible Propofol-Zweierkombinationen.....	249
5.8.1	Propofol und γ -Hydroxybuttersäure.....	249
5.8.2	Propofol und Midazolam.....	253
5.8.3	Propofol und Piritramid.....	257
5.8.4	Propofol und Remifentanil.....	258
5.9	Mehrfachkombinationen	262
5.10	Sorption von Propofol	263
5.11	Allgemeingültigkeit der Kompatibilitätsdaten	266

6	Zusammenfassung	268
7	Literaturverzeichnis	273
Anhang		304
<hr/>		
	Erklärung nach § 8 Absatz 1 der Promotionsordnung	304
	Lebenslauf	305
	Kurzfassung	307
	Abstract	308

Abkürzungsverzeichnis

à	je
ad	<i>addere</i> (auf/aufgefüllt auf)
<i>Aqua bidest.</i>	<i>Aqua bidestillata</i> (zweifach destilliertes Wasser)
<i>Aqua dem.</i>	<i>Aqua demineralisata</i> (demineralisiertes/vollentsalztes Wasser)
Aufl.	Auflage
BC	Berlin-Chemie AG
BD	Becton, Dickinson and Company
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
BS	<i>Backscattering</i> (Rückstreuung)
Δ BS	Differenz der Rückstreuung
bzw.	beziehungsweise
c	chemisch
c. a.	<i>circa</i> (ungefähr)
CE	<i>Collision Energy</i> (Kollisionsenergie)
Ch.-B.	Chargenbezeichnung
CLO	Clonidin
CXP	<i>Cell Exit Potential</i> (Zellaustrittsspannung)
d	Tage
<i>D</i>	Diffusionskoeffizient
DAB	Deutsches Arzneibuch
DEX	Dexmedetomidin
d. h.	das heißt
Δ_{\max}	maximale pH-Wert-Änderung
DP	<i>Declustering Potential</i> (Fragmentierungsspannung)

EIC	<i>Extracted Ion Chromatogram</i> (extrahiertes Ionenchromatogramm)
EP	<i>Entrance Potential</i> (Eintrittsspannung)
Ergeb.	Ergebnis
ESI	<i>Electrospray Ionization</i> (Elektrosprayionisation)
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
<i>f</i>	Brennweite
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten)
GABA	γ -Aminobuttersäure
GC	Gaschromatographie
ggf.	gegebenenfalls
GHB	γ -Hydroxybuttersäure
HA	Herstellerangaben
-HCl	Hydrochlorid
HDL	<i>high density lipoprotein</i> (Lipoprotein hoher Dichte)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
IE	internationale Einheit
IK	Inkompatibilität
INN	<i>International Nonproprietary Name</i> (Internationaler Freiname)
inkl.	inklusive
IR	Infrarot
k. A.	keine Angabe
k_B	Boltzmann-Konstante
KET	(<i>S</i>)-Ketamin
KO	Kompatibilität

LC/MS	<i>Liquid Chromatography–Mass Spectrometry</i> (Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung)
LCT	<i>long chain triglyceride</i> (langkettige Fettsäure)
LCTs	<i>long chain triglycerides</i> (langkettige Fettsäuren)
LD	Laserdiffraktometrie
LOR	Lormetazepam
LOT	<i>Lot Number</i> (Chargennummer für Medizinprodukte)
M	Molar (mol/l)
MCT	<i>medium chain triglyceride</i> (mittelkettiges Triglycerid)
MCTs	<i>medium chain triglycerides</i> (mittelkettige Triglyceride)
MDS	<i>Mean Droplet Size</i> (mittlerer Tröpfchengrößendurchmesser)
mEq	Milliäquivalent (auch mVal)
MID	Midazolam
mosmol/l	Osmolarität (Anzahl osmotisch aktiver Teilchen pro Liter Lösung)
mS	Millisiemens
mV	Millivolt
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladungsverhältnis
N	Normalität (Äquivalentkonzentration c_{eq} in mol/l)
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i> (Nationales Zentrum für Biotechnologieinformation der Vereinigten Staaten)
NLM	<i>United States National Library of Medicine</i> (nationale medizinische Bibliothek der Vereinigten Staaten)
n. n.	nicht nachweisbar
O/W	Öl in Wasser (beschreibt Phasenlage eines Emulsionssystems, O/W-Emulsion)
p	physikalisch
PCA	<i>patient controlled analgesia</i> (patientengesteuerte Analgesie)

PCS	<i>Photon Correlation Spectroscopy</i> (Photonenkorrelations-spektroskopie)
PDI	<i>Polydispersity Index</i> (Polydispersitätsindex)
PFAT ₅	<i>percentage of fat residing in globules larger than 5 μm</i> (prozentualer Anteil an Fetttröpfchen > 5 μm)
Ph. Eur.	<i>Pharmacopoea Europaea</i> (Europäisches Arzneibuch)
PIR	Piritramid
PRIS	Propofol-Infusionssyndrom
PRO	Propofol
psi	<i>Pound Per Square Inch</i> (Pfund pro Quadratzoll, Maßeinheit des Drucks), 1 psi ≈ 6895 Pa
π	Kreiszahl Pi (3,1415926...)
PP	Polypropylen
PS	Polystyrol
PVC	Polyvinylchlorid
PZC	<i>point of zero charge</i> (Zustand, in dem Öltröpfchen nach außen hin ungeladen vorliegen)
Q1	erster Quadrupol, Isolation des <i>Precursor</i> -Ions
Q2	zweiter Quadrupol, Kollisionszelle
Q3	dritter Quadrupol, Selektion der Fragmente
<i>r</i>	Radius
Ref.	Referenz
REM	Remifentanyl
RES	Retikuloendotheliales System
ROS	<i>reactive oxygen species</i> (reaktive Sauerstoffspezies)
rpm	<i>revolutions per minute</i> (Umdrehungen pro Minute)
SD	Standardabweichung
SiC	Siliciumcarbid

s. o.	siehe oben
sog.	sogenannt
SUF	Sufentanil
<i>T</i>	Temperatur
T	Transmission
TSI	<i>Turbiscan Stability Index</i>
u. a.	unter anderem
UK	<i>United Kingdom</i> (Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland)
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
USA	<i>United States of America</i> (Vereinigte Staaten von Amerika)
USP	<i>United States Pharmacopoeia</i> (Arzneibuch der Vereinigten Staaten von Amerika)
u. v. a. m.	und viele andere mehr
η	Viskosität
V	Volt
v. a.	vor allem
VDL	<i>very low density lipoprotein</i> (Lipoprotein mit sehr geringer Dichte)
vfa	Verband Forschender Arzneimittelhersteller
v/v	Volumenverhältnis
λ	Wellenlänge
WDH	Wiederholung
WI	widersprüchlich
W/O	Wasser in Öl (beschreibt Phasenlage eines Emulsionssystems, W/O-Emulsion)
\bar{x}	Mittelwert

X _{10/16/50/84/90/99}	10/16/50/84/90/99% der Tröpfchen sind ≤ des angegebenen Wertes
z. A.	zur Analyse
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVK	zentraler Venenkatheter

Kombinationsverzeichnis

Zweierkombinationen mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml.

	Analgetikum/ Sedativum	Kombination		
		1:1	1:10	10:1
Propofol- ®Lipuro	Clonidin	A1	B1	C1
	Remifentanyl	A2	B2	C2
	Piritramid	A3	B3	C3
	Lormetazepam	A4	B4	C4
	Midazolam	A5	B5	C5
	(S)-Ketamin	A6	B6	C6
	Sufentanyl	A7	B7	C7
	Dexmedetomidin	A8	B8	C8
	NaCl 0,9%	A9	B9	C9
	GHB	A10	B10	C10

Mehrfachkombinationen mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml.

	Analgetikum	Sedativum	Kombination
Propofol- ®Lipuro	Sufentanyl	Midazolam	D1
	Sufentanyl	–[b]	D2
	Piritramid		
	Sufentanyl	Lormetazepam	D3
		Midazolam	
	Sufentanyl	Clonidin	D4
	Sufentanyl	Dexmedetomidin	D5
	Remifentanyl	Midazolam	D6
Piritramid	Midazolam	D7	

Zweierkombinationen mit Propofol 2% MCT Fresenius.

	Analgetikum/ Sedativum	Kombination		
		1:1	1:10	10:1
	GHB	PF1a	PF1b	PF1c
	Remifentanyl	PF2a	PF2b	PF2c
Propofol	Lormetazepam	PF3a	PF3b	PF3c
Fresenius	Midazolam	PF4a	PF4b	PF4c
	Piritramid	PF5a	PF5b	PF5c
	Clonidin	PF6a	PF6b	PF6c

Zweierkombinationen mit ClinOleic® 20%.

	Analgetikum/ Sedativum	Kombination		
		1:1	1:10	10:1
	GHB	PE1a	PE1b	PE1c
ClinOleic®	Remifentanyl	PE2a	PE2b	PE2c
	Piritramid	PE3a	PE3b	PE3c
	Lormetazepam	PE4a	PE4b	PE4c

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Infusionstherapie auf der Intensivstation

Für die Therapie kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation ist die parenterale Applikation von Arzneimitteln unverzichtbar.^[1] Die Patienten sind auf eine Vielzahl von Medikamenten angewiesen, die vorwiegend intravenös und größtenteils als Dauerinfusion verabreicht werden müssen.^[2,3] Die moderne Infusionstherapie ist somit ein integraler Bestandteil der Therapie intensivmedizinisch behandelter Patienten.^[4] Die Ziele einer sinnvollen Infusionstherapie sind die Regulierung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes, der Ausgleich möglicher Flüssigkeitsverluste, die Regulierung des Säure-Base-Gleichgewichtes, die gegebenenfalls erforderliche parenterale Ernährung und die Applikation der für die Behandlung des Patienten notwendigen Arzneimittel.^[4] Auf der Intensivstation erfolgt die parenterale Gabe der Medikamente gewöhnlich über zentrale Venenkatheter (ZVK), ohne die eine intensivmedizinische Therapie heutzutage nicht mehr denkbar wäre.^[5-7] Sie sind neben der peripheren Venenverweilkanüle unabdingbar in der intensivmedizinischen Versorgung von Patienten mit instabilem Kreislauf, schweren intensivmedizinischen Krankheitsbildern und zum Teil unzureichender oder gar völlig fehlender gastrointestinaler Resorption.^[5,6] Im Allgemeinen können die Infusion vasoaktiver Medikamente, die Applikation venenreizender Substanzen (Chemotherapeutika, Kaliumchlorid-Lösung etc.), Infusionslösungen mit Osmolaritäten > 800 mosmol/l, eine parenterale Ernährung, ein schlechter peripherer Venenstatus sowie das Überwachen der Hämodynamik Indikationen für einen ZVK sein.^[2,5,6,8] Auf Intensivstationen werden standardmäßig Katheter mit mindestens 3 Lumen verwendet. Es werden aber bereits Katheter mit bis zu 7 Lumen angeboten.^[5,6] Der Vorteil der Multilumenkatheter liegt in der simultanen und räumlich getrennt voneinander verlaufenden Infusion mehrerer Medikamente über die jeweiligen Katheterlumen sowie in der Möglichkeit, Arzneimittellösungen zu jeweils unterschiedlichen Infusionsgeschwindigkeiten applizieren zu können.^[5,6,8,9] Die Medikamente erfahren beim Austritt aus den Öffnungen des Katheterendes eine sofortige Verdünnung im Blutstrom, wodurch die Gefahr von physikochemischen Inkompatibilitäten erheblich vermindert wird.^[9] Der hohe Blutfluss gewährleistet eine schnelle Verteilung der infundierten Lösungen und ermöglicht es, im Notfall schnell große Mengen an Flüssigkeit verabreichen zu können.^[2,5,6,10] Gelegt wird ein ZVK hauptsächlich über eine Punktion der *Vena jugularis interna* und *Vena subclavia*, über die der Katheter, der meist aus Polyurethan oder Silikon besteht, bis zu einer der großen Hohlvenen des Körpers vorgeschoben wird. Seltener Zugänge erfolgen über die *Vena femoralis*, *Vena anonyma*, *Vena basilica* und *Vena jugularis externa*.^[5,6,8] In Abbildung 1.1 ist der Aufbau eines 5-lumigen Katheters exemplarisch dargestellt.

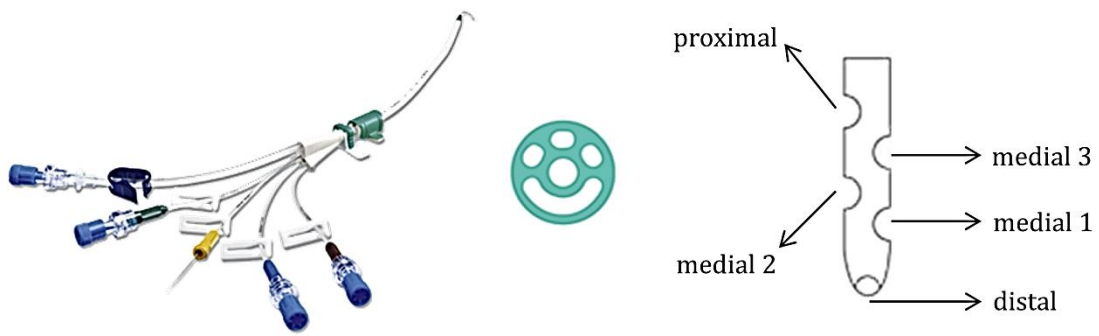


Abbildung 1.1: 5-lumiger ZVK (links) mit Darstellung des Katheterlumenquerschnittes (mittig) sowie des Seitenquerschnittes des Katheterendstückes mit Bezeichnung der einzelnen Lumen (rechts) (Quelle: B. Braun Melsungen AG,^[11] modifiziert).

Um dem Patienten eine Infusionslösung über einen ZVK applizieren zu können, finden eine Vielzahl von Infusionsmethoden und Infusionsmaterialien Anwendung. Die einfachste Form der intravenösen Infusion ist dabei die Schwerkraftinfusion, bei der mithilfe eines Schlauchsystems, das sog. Infusionsbesteck, eine sich in einem erhöhten Glas- bzw. Kunststoffbehälter befindliche Lösung mittels Schwerkraft appliziert wird.^[12]

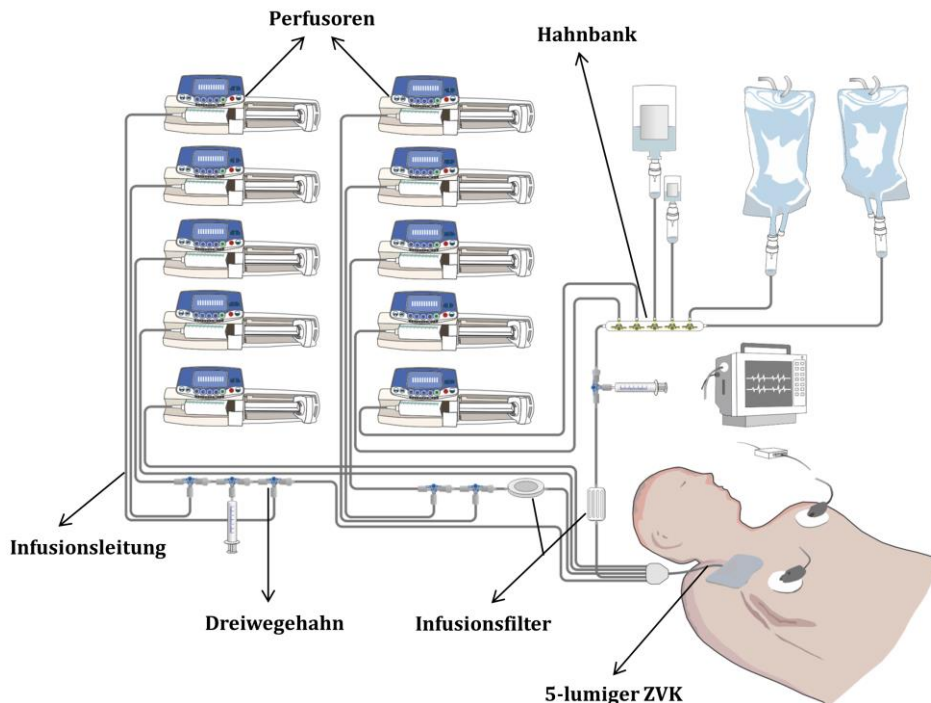


Abbildung 1.2: Exemplarische Darstellung eines Infusionssystems unter Angabe ausgewählter Infusionsmaterialien.

Zusätzlich werden pneumatische Druckinfusionen (v. a. in Notfallsituationen für eine massive Volumensubstitution) sowie elektrische Infusionspumpen (z. B. im Rahmen der parenteralen Ernährung) und Infusionsspritzenpumpen (sog. Perfusoren, siehe Abbildung 1.2) verwendet. Bei den elektrischen Infusionsspritzenpumpen handelt es sich um Kolbenpumpen, die den Inhalt von Infusionsspritzen mit einstellbarer Geschwindigkeit und mit nahezu konstantem Fluss in den venösen Zugang einbringen. Sie werden häufig für medikamentöse Dauerinfusionen in der Intensivmedizin verwendet, bei denen eine exakte Dosierung erforderlich ist.^[12] Als Verbindung zum venösen Zugang werden Infusionsleitungen verwendet (siehe Abbildung 1.2).^[8]

Intensivpatienten benötigen aufgrund ihrer kritischen Erkrankungen und der komplexen Therapiestandards häufig eine Vielzahl an Medikamenten.^[1-3,13-17] Es liegt aber meist nur eine begrenzte Anzahl an venösen Zugängen vor,^[2,7,13,14,18,19] weshalb in der Regel Mehrfachanschlüsse oder Mehrfachinfusionsverbinder wie Hahnbänke oder Dreiwegehähne verwendet werden (siehe Abbildung 1.2), um ein Zuspritzen weiterer Medikamente und den Anschluss mehrerer Infusionen an eine Infusionsleitung zu ermöglichen.^[7-9,15,20] Eine weitere Option für die Durchführung einer simultanen Infusion ist der Gebrauch von Y-Verbindungsstücken.^[8,19,20] Infusionslösungen, die vorher getrennt voneinander liefen, werden über diese Verbindungen zusammengeschlossen, was die Gefahr physikochemischer Inkompatibilitätsreaktionen birgt (siehe Kapitel 1.2).^[1,7,20,21] Eine andere wichtige Komponente der auf der Intensivstation verwendeten Infusionsmaterialien sind Filter (siehe Abbildung 1.2). Sie werden zur Filtration von Fremdpartikeln und Gasblasen, zum Aufzeigen von Medikamenteninkompatibilitäten, zum Schutz vor Mikroorganismen und Endotoxinen sowie zur Standzeitverlängerung des Infusionssystems genutzt.^[1,8] Die gebräuchlichsten Filter sind solche mit einer Porenweite von 0,2 µm für kristalline Lösungen sowie Filter mit einer Porenweite von 1,2 µm für lipidhaltige Lösungen.^[22]

Die am häufigsten mittels einer Dauerinfusion über einen ZVK verabreichten Arzneimittel sind Katecholamine und Medikamente, die Bestandteile der Analgosedierung sind.^[1] Sie werden in einer definierten Konzentration kontinuierlich in Form einer Perfusion appliziert, um die Arzneimittelwirkung dauerhaft aufrechtzuerhalten,^[1,15,23] so dass ein konstantes Sedierungsniveau mit besserer Kreislaufstabilität gewährleistet ist.^[24] Die Analgosedierung umfasst neben der Analgesie die sich in mancher Hinsicht überschneidenden Komponenten der Anxiolyse, Amnesie, Hypnose und der psychovegetativen Abschirmung. Die Analgosedierung, bei der Sedativa und Analgetika kombiniert werden, ist Voraussetzung für viele intensivmedizinische Maßnahmen.^[25,26] Im Allgemeinen sind intensivmedizinisch behandelte Patienten Reizen wie Schmerz, Stress sowie Angst ausgesetzt und leiden zudem häufig an Schlafstörungen und der Unfähigkeit ihre Probleme adäquat zu kommunizieren.^[26-30] Mithilfe der Analgosedierung sollen u. a. Schmerz- und Angstfreiheit, eine Sedierung, Hypnose bzw. Amnesie zur Stressreduktion, eine Toleranz gegenüber des künstlichen Atemweges sowie diagnostischer bzw. therapeutischer Interventionen, eine Senkung des Sympathikotonus und des

intrakraniellen Druckes sowie eine Steuerung der Entwöhnungsphase von der maschinellen Beatmung erzielt werden.^[24,25] Aufgrund dieser Tatsachen gehören die Analgetika und Sedativa zu den am häufigsten applizierten Medikamenten auf der Intensivstation.^[26] Die im Rahmen der Analgosedierung eingesetzten Arzneimittel sollten dabei möglichst gut steuerbar sein, eine von der Organfunktion unabhängige Elimination sowie möglichst geringe Interaktionsraten aufweisen, eine hohe therapeutische Breite ohne Beeinträchtigung vitaler Funktionen besitzen, nicht akkumulieren und möglichst nicht zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen.^[24,25] Keines der gegenwärtig gebräuchlichen Medikamente erfüllt alle aufgeführten Anforderungen, jedoch sollte durch eine Auswahl möglichst weniger Pharmaka ein ideales Analgosedierungskonzept erreicht werden.^[24,25] Eine Auswahl gebräuchlicher Analgetika und Sedativa sowie adjuvant eingesetzter Medikamente sind in Tabelle 1.1 aufgeführt.

Tabelle 1.1: Beispiele für gebräuchliche Medikamente in der Analgosedierung nach WAGNER und KLEINSCHMIDT.^[24,25]

Gruppe	Beispiele
Analgetika	– Opioide: Piritramid, Sufentanil, Remifentanil, Fentanyl, Morphin
Sedativa	– Benzodiazepine: Midazolam, Diazepam, Lorazepam, Lormetazepam – Propofol – Barbiturate: Thiopental, Methohexital – γ -Hydroxybuttersäure – (<i>S</i>)-Ketamin
Adjuvante Substanzen	– α_2 -Adrenozeptor-Agonisten: Clonidin, Dexmedetomidin

Für eine genaue Beschreibung der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Analgetika und Sedativa siehe Kapitel 1.5 und 1.6.

Im Allgemeinen werden Therapieziele in der Intensivmedizin häufig erst durch eine Kombination mehrerer Medikamente erreicht.^[20,24] Es existiert zwar kein Standard-Analgosedierungsschema, jedoch wird unter Einsatz möglichst weniger Substanzen aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa versucht, ein ideales Therapieschema zu erstellen und maximale klinische Effekte zu erzielen.^[31,32]

Opioide sind die Basissubstanzen für die Analgesie und die primäre Grundlage für eine intensivmedizinische Behandlung. Die gebräuchlichen Opioide sind allesamt reine μ -Rezeptoragonisten.^[24,25] Für die Auswahl der Substanzen ist die kontextsensitive Halbwertszeit die entscheidende pharmakokinetische Größe. Sie ist definiert als Zeit, die nötig ist, um einen 50%igen Abfall der Substanzkonzentration nach Beendigung der Infusion zu erreichen.^[24]

Die am häufigsten in Kombination mit den Opioiden verwendeten Sedativa sind Propofol und Benzodiazepine wie Midazolam.^[24,26,28,29,33,34] Ungefähr 80% der intensivmedizinisch behandelten Patienten erhalten diese Pharmaka.^[28] Aufgrund des fehlenden analgetischen Effektes des Propofols und der Benzodiazepine erfolgt stets eine gleichzeitige Applikation eines Opioids im Rahmen der Analgosedierung.^[23-26,28-30,35] Propofol als standardmäßig auf der Intensivstation eingesetztes Sedativum^[36-40] (siehe Kapitel 1.5) sollte nur über einen maximalen Zeitraum von 7 Tagen angewendet werden, so dass in der Praxis häufig zusätzliche Analgetika und weitere Sedativa, wie z. B. Midazolam, in Kombination verabreicht werden, um die Propofoldosis verringern zu können.^[24,41-43] Der Grund für die Vorgabe eines maximalen Anwendungszeitraumes liegt in der potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkung des Propofol-Infusionssyndroms (PRIS) (siehe hierzu auch Kapitel 1.5).^[24,35,41,42,44]

Die Substanz γ -Hydroxybuttersäure (GHB) findet vor allem Anwendung als Sedativum bei Patienten mit Leberfunktionsausfall und in Kombination mit Benzodiazepinen, Propofol oder Clonidin. (*S*)-Ketamin bietet sich zur Kreislaufstabilisierung und zerebralen Protektion sowie in kombinierter Gabe mit Midazolam, GHB oder Propofol an.^[24,25] Die adjuvant verwendeten α_2 -Adrenozeptor-Agonisten Clonidin und Dexmedetomidin bewirken aufgrund einer zentralen Sympathikolyse eine Wirkverstärkung der Sedierung und Analgesie, wodurch sie ein geeignetes Wirkprofil für die Analgosedierung aufweisen.^[25] Zudem werden die α_2 -Rezeptoragonisten als Alternative zu Benzodiazepinen angewendet.^[24-26,29,30] Die jeweilige Auswahl des Regims richtet sich dabei stets nach voraussichtlicher Sedierungsdauer sowie -tiefe, den Erkrankungen des Patienten und seiner klinischen Gesamtsituation.^[31]

Barbiturate besitzen aufgrund einer Kumulationsneigung, langen Aufwachzeiten, einer Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion sowie aufgrund der Induktion hepatischer mikrosomaler Enzymsysteme (Cytochrom P₄₅₀) ungünstige pharmakologische Eigenschaften und werden nur noch bei neurochirurgischen und neurotraumatologischen Patienten, z. B. zur Senkung des Hirndrucks bei schweren Schädel-Hirn-Traumata, eingesetzt.^[24,25]

Eine genaue Beschreibung der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Analgetika und Sedativa erfolgt in Kapitel 1.5 und 1.6.

1.2 Medikationsfehler in der parenteralen Therapie

Intensivmedizinisch behandelte Patienten sind auf eine Vielzahl an Medikamenten angewiesen.^[1-3,13-17] Im Schnitt werden ihnen ≥ 10 Medikamente appliziert,^[9,14,45-47] wobei die Streubreite von 1 bis 47 Arzneimitteln reicht.^[48] Die durchschnittliche Anzahl rein parenteral verabreichter Medikamente liegt bei $13,1 \pm 8,5$.^[49] Mit der Zahl der Pharmaka steigt auch die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Nimmt ein Patient weniger als 6 Medikamente zu sich, so beträgt die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen 5%, jedoch steigt sie auf über 40%, wenn mehr als 15 verschiedene Pharmaka eingenommen werden.^[46] Bezogen auf parenteral verabreichte Medikamente auf der Intensivstation geht man mit steigender Anzahl simultan verabreichter Arzneistoffe von einem exponentiellen Anstieg unerwünschter Interaktionen bzw. Inkompatibilitäten aus.^[2,9] Dabei ist eine gleichzeitige intravenöse Applikation mehrerer Arzneimittel über dasselbe Katheterlumen und denselben venösen Zugang häufig aufgrund einer im Vergleich zu der Vielzahl an Medikamenten zu geringen Anzahl an Zugängen unumgänglich.^[2,7,13,14,18,19]

Eine besondere Problematik stellen die Bereiche der Hahnbänke und Dreivegehähne in einem Infusionssystem dar, in denen Pharmaka aufeinandertreffen, die vorher getrennt voneinander liefen.^[1,2,7] Infolge des Zusammenführens der Arzneimittel kann in diesen Bereichen das Problem physikochemischer Inkompatibilitäten auftreten.^[1,7,20,21] Neben diesen Parallelinfusionen gibt es außerdem die Möglichkeit parenterale Arzneimittel über Mischinfusionen, d. h. über die Mischung mehrerer Infusionslösungen in einem Infusionsbehältnis vor der Applikation, über die Zugabe von Injektionen in Infusionsbehältnisse, über das Zuspritzen von Injektionslösungen in den Infusionsschlauch bei laufender Infusion oder über Mischspritzen, in denen mehrere Pharmaka vor Verabreichung gemischt werden, zu kombinieren.^[9,50] Eine Untersuchung auf chirurgischen und internistischen Intensivstationen in deutschen Krankenhäusern zeigte, dass bis zu 150 Zumischungen bzw. 300 Zuspritzungen pro Tag auf einer Station erfolgen, wobei davon nur etwa 55% als kompatibel betrachtet werden können.^[9,50] Eine weitere Studie gab eine durchschnittliche Anzahl von ungefähr 3 simultan durch dasselbe Katheterlumen applizierten Medikamenten auf einer Intensivstation an.^[13]

Eine prospektive Studie von TAXIS und BARBER in einem deutschen Krankenhaus zeigte eine 48%ige Fehlerrate bei der Arzneimittelzubereitung und -verabreichung.^[51] Bei 25% der Medikationsfehler handelte es sich um klinisch äußerst wichtige Inkompatibilitäten, die auch den Großteil der Fehler bei der Arzneimittelverabreichung ausmachten. Die meisten Fehler entstanden dabei durch die simultane Applikation potentiell inkompatibler Medikamente bzw. durch die parallele Infusion von Medikamenten, über die keine Kompatibilitätsdaten vorlagen wie z. B. die Mischung von Propofol mit Midazolam und Piritramid.^[51] TISSOT *et al.* geben an, dass 26,3% der Medikationsfehler auf einer Intensivstation aufgrund physikochemischer Inkompa-

tibilitäten als möglicherweise lebensgefährlich einzustufen sind.^[52] Der Anteil verabreichter inkompatibler Arzneimittelkombinationen wird je nach Studie unterschiedlich angegeben. Die Werte reichen von 3,4%^[53], 3,7%^[54] und 7,2%^[13] bis hin zu 18,6%^[52].

Der Anteil der Menschen, die durch Fehler in einem Krankenhaus zu Schaden kommen, wurde für das Jahr 2004 mit 6% angegeben.^[55] Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei bereits hospitalisierten Patienten mit schwerwiegenden Komplikationen wird in den USA mit 2,1% angegeben und die mit tödlichen Komplikationen mit 0,19%.^[56] Angesichts der komplexen Therapien und Erkrankungen auf den Intensivstationen muss hier von einem besonders hohen Fehlerpotential ausgegangen werden.^[57,58] Die Anzahl intensivmedizinisch behandelter Patienten, die infolge von Medikationsfehlern bei der parenteralen Arzneimittelapplikation bleibende Schäden erleiden oder sogar daran versterben, wird von VALENTIN *et al.* mit 0,9% angegeben. Die Zahlen zeigen, dass Fehler bei der parenteralen Gabe von Medikamenten ein häufiges und ernstes Sicherheitsproblem auf Intensivstationen darstellen.^[59]

1.3 Arzneimittelinkompatibilitäten

Unter Arzneimittelinkompatibilitäten versteht man Unverträglichkeitsreaktionen, die durch Wechselwirkungen von zwei oder mehreren Bestandteilen eines oder mehrerer Arzneimittel entstehen.^[60] Diese Wechselwirkungen können chemische, physikalische oder physikalisch-chemische Ursachen haben und nach Kombination eines Medikamentes mit einem anderen zu einer Zusammensetzung führen, die für die Anwendung am Patienten ungeeignet ist.^[9,61,62] Inkompatibilitäten führen in der Regel zu einer Veränderung der Wirkstoffe, bei der die Toxizität zunimmt bzw. ein Wirkungsverlust eintritt. Zusätzlich können Produkte aus physikochemischen Reaktionen entstehen, die sich schädigend auf den Organismus auswirken.^[60,61] In Abgrenzung zu Interaktionen, die auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen im Körper beruhen, bezeichnet man die Wechselwirkungen physikochemischer Natur als pharmazeutische Interaktionen.^[60,61] Da die pharmazeutischen Inkompatibilitäten bereits außerhalb des Körpers, also *in vitro*, stattfinden, spricht man auch von *In-vitro*-Arzneimittelinteraktionen.^[9,20] Sie finden auf der Intensivstation beispielsweise in Mischspritzen, Infusionsbeuteln, Infusionsflaschen oder in Infusionsleitungen beim Mischen von verschiedenen Infusionslösungen oder bei Zusatz von Injektionslösungen zu Infusionen statt.^[7,60] Besonders häufig kommen physikochemische Inkompatibilitäten jedoch an den Orten vor, wo Infusionen über Dreiwegehähne, Hahnbänke oder Y-Stücke zusammengeleitet werden.^[7,20,21] Pharmazeutische Interaktionen sind dabei nicht beschränkt auf reine Unverträglichkeiten zwischen einzelnen Arzneistoffen, sondern beziehen sich auch auf Interaktionen zwischen Arzneistoffen und Hilfsstoffen, Stabilisatoren, Puffersubstanzen oder Lösungsvermittlern sowie auf Inkompatibilitäten mit Materialien der verwendeten Behälter und Infusionssysteme, in deren Folge es zu einer

Absorption oder Adsorption einer Substanz in bzw. an das Material kommen kann.^[9,61,63,64] Hinzu kommt die Tatsache, dass mangels einer Deklarationspflicht nicht alle reaktionsfähigen Substanzen einer Infusionslösung, wie z. B. Hilfsstoffe, angegeben werden.^[9,61] Das Risiko einer physikochemischen Inkompatibilität wird im Allgemeinen dadurch verringert, dass die Kontaktzeit der Bestandteile der Infusionslösungen und die Länge des Infusionsweges kurz gehalten werden. Aus diesem Grund sollte das Zuspritzen zusätzlicher Medikamente und die Verwendung von Mehrfachinfusionsverbindern wie Hahnbänke, Dreiwegehähne oder Y-Stücken patientennah erfolgen.^[14] Andererseits wird durch die verringerte Kontaktzeit und die möglichst kurze gemeinsame Infusionsstrecke zweier Pharmaka zugleich das Erkennen von sichtbaren Inkompatibilitäten erschwert. Eine weitere Möglichkeit Inkompatibilitäten zu vermeiden, ist der Einsatz von Multilumenkathetern. Sie erlauben durch ihre getrennten Lumen eine parallele Infusion mehrerer Arzneimittel und sogar eine simultane Applikation inkompatibler Substanzen.^[1,9]

Der Begriff der Inkompatibilität umfasst ebenfalls den Begriff der Instabilität. Die Instabilität bezieht sich vor allem auf einen Substanzabbau im Kontext einer chemischen Reaktion.^[65-67] Eine Arzneimittelzubereitung gilt definitionsgemäß als stabil, wenn es innerhalb der deklarierten Haltbarkeitsfrist zu keinem Arzneistoffverlust > 10% kommt.^[65] Der Wirkstoffverlust ist meist durch eine chemische Inkompatibilität bedingt. Eine Mischung wird immer dann als kompatibel bezeichnet, wenn keine sichtbaren Veränderungen auftreten und die Stabilität der einzelnen Komponenten in der Infusionslösung über den Haltbarkeitszeitraum nachgewiesen werden konnte.^[65] In der Regel wird ein Zeitraum von 24 Stunden als Kriterium für die Kompatibilität herangezogen.^[3,68-76]

Grundsätzlich unterscheidet man bei den physikochemischen Arzneimittelinkompatibilitäten zwischen manifesten und larvierten Inkompatibilitäten. Eine manifeste Inkompatibilität führt zu unmittelbar sensorisch wahrnehmbaren Veränderungen wie Trübungen, Niederschlägen, Auskristallisationen, Verfärbungen, Aufrahmungen oder Phasenseparationen von Emulsionen oder zu einer Gasentwicklung.^[7,14,20,62] Das Ausmaß einer Fällung sagt aber nicht immer etwas über die Quantität des Substanzverlustes aus.^[14] Im Gegensatz dazu sind larvierte Inkompatibilitäten visuell nicht sichtbar und bedürfen zur Erkennung analytischer Maßnahmen.^[62] Zu den mit bloßem Auge nicht erkennbaren Wechselwirkungen zählen Adsorptions- und Absorptionsvorgänge, Zersetzungsreaktionen, Komplexbildungen, Auflösungsvorgänge und andere Umsetzungsreaktionen.^[9,14] Den manifesten Inkompatibilitäten werden in der Regel die physikalischen Inkompatibilitäten zugeordnet und den larvierten Inkompatibilitäten die chemischen Inkompatibilitäten. Jedoch gibt es auch larviert verlaufende physikalische Wechselwirkungen und chemische Interaktionen, die visuell sichtbar sind, so dass die Einteilung keine absolute Richtigkeit besitzt.^[65-67]

Es sind eine Reihe physikalischer und chemischer Reaktionen an der Entstehung von Inkompatibilitäten beteiligt.^[67] Man kann grob folgende Mechanismen für Inkompatibilitäten verantwortlich machen: Die Verminderung der Löslichkeit durch das Verdünnen eines Lösungsvermittlers, durch pH-Veränderungen, Esterspaltungen und durch Bildung schwerlöslicher Salze sowie die Verminderung der Wirksamkeit durch Komplexbildung, durch Esterspaltungen oder andere chemische Reaktionen.^[60]

Der Schwerpunkt von Arzneimittelinkompatibilitäten in Lösung liegt vor allem in den Säure-Base-Reaktionen. Über 90% der Arzneimittel, die als Injektionen oder Infusionen hergestellt werden, sind schwache organische Säuren oder Basen, die in Lösung als wasserlösliche Salze, also in ionischer Form, vorliegen.^[66] Sie werden seitens des Herstellers auf einen optimalen pH-Wert eingestellt und können leicht durch pH-Wert-Verschiebungen in ihrer Löslichkeit beeinflusst werden.^[9] Durch das Mischen von Infusionslösungen oder durch das Zuspritzen von Injektionslösungen zu Infusionen im Infusionssystem kann es zu einer Freisetzung der Säuren bzw. Basen aus ihren Salzen kommen. In ihrer nichtionischen Form als freie Säure und Base besitzen die meisten Arzneistoffe die geringste Löslichkeit, wodurch es zu einer Ausfällung im Infusionssystem kommen kann.^[9,65-67] Ein Beispiel für eine solche pH-abhängige Fällungsreaktion ist die schwache Base Midazolam, deren Stabilitätsoptimum bei pH 3 liegt und deren Löslichkeit ab einem pH-Wert von 4,5 deutlich vermindert wird. Bei einem Zuspritzen von Midazolam zu einer parenteralen Ernährungsinfusion mit pH 6-7 würde Midazolam als freie Base ausfallen.^[14] Da die Mehrheit der verwendeten Pharmaka schwache Basen sind, ist die pH-Wert-abhängige Senkung des Löslichkeitsproduktes einer der häufigsten Gründe für Inkompatibilitäten. Arzneimittel mit extremen pH-Wert-Unterschieden sollten deshalb nicht im Infusionssystem kombiniert werden.^[14,20] Das Verhältnis von ionischer zu nichtionischer Form hängt dabei von dem pH-Wert der Lösung und von dem pK_a -Wert der Substanz ab. Berechnet werden können die Anteile über die Henderson-Hasselbalch-Gleichung.^[66] Als Faustregel kann festgehalten werden, dass schwache Säuren bei einem pH-Wert von 2 Einheiten über ihren pK_a -Werten und schwache Basen bei einem pH-Wert ≥ 2 Einheiten unter ihren pK_a -Werten am besten löslich sind. Bei diesen pH-Werten liegen mindestens 99% der Substanzen in ionischer Form vor. Der resultierende pH-Wert einer Mischung ist aber nicht nur abhängig von der Menge der sauren und basischen Arzneimittellösungen, sondern auch vom Grad der Pufferung der Ausgangsformulierungen. Aus diesem Grund ist der pH-Wert einer Mischung oft schwer vorherzusagen.^[14,20,21,65] Das pH-Wert-Milieu der Mischung wird durch die Arzneistofflösung mit der höheren Pufferkapazität bestimmt, wodurch die gering oder nicht gepufferte Substanz ausfällt.^[14,20,21,65] Zahlreiche Pharmaka werden ausschließlich durch Zugabe von Säuren oder Basen auf einen optimalen pH-Wert eingestellt, so dass sie nur geringe bis keine Pufferkapazitäten aufweisen. Veränderte pH-Wert-Verhältnisse in dem Infusionssystem können in kurzer Zeit zu einer Ausfällung führen.^[21]

Schwerlösliche Arzneistoffe werden mithilfe von Lösungsvermittlern, wie z. B. Polyethylenglykol, Glycerol und Ethanol, in Lösung gehalten.^[9,14,66] Bei einer Verdünnung der Lösung werden neben dem Arzneistoff auch die Hilfsstoffe und damit folglich auch die Lösungsvermittler verdünnt, so dass die Konzentration des Lösungsvermittlers nicht mehr ausreicht, um den Arzneistoff in Lösung zu halten. Es kommt somit zu einer Ausfällung.^[9,14,67] Beispiele für solche schlecht wasserlöslichen Arzneistoffe sind Diazepam und Phenytoin.^[9,14,20,67] Phenytoin bedarf einer großen Menge an Polyethylenglykol, um in Lösung zu bleiben, so dass Phenytoin mit keiner anderen Lösung kombiniert bzw. simultan über dasselbe Katheterlumen appliziert werden darf, um ein sofortiges Ausfallen der Substanz zu verhindern.^[14]

Ein weiterer wichtiger Grund für Arzneimittelinkompatibilitäten ist die Bildung schwer löslicher Salze.^[20] Ausfällungen von Elektrolyten, die nach Mischen schwer lösliche Salze bilden, sind die am längsten bekannten visuell nachweisbaren Inkompatibilitäten.^[9,61] Wird das Löslichkeitsprodukt der gebildeten Salze überschritten, kommt es zu einer Ausfällung und zur Bildung eines Niederschlages.^[9] Ein hohes Risiko für die Entstehung solcher Verbindungen besteht, wenn mehrwertige Kationen wie Calcium, Magnesium, Zink, Eisen oder Kupfer mit mehrwertigen Anionen wie Carbonat, Phosphat oder Sulfat kombiniert werden.^[9,20,61] Salze polyvalenter Anionen und Kationen sind in der Regel weniger löslich als Salze aus monovalenten Anionen und Kationen.^[66] Ein Beispiel für die Bildung eines schwer löslichen Niederschlages ist das Zumischen von Natriumhydrogencarbonat zu calciumhaltigen Vollelektrolytlösungen, in dessen Folge Calciumcarbonat ausfällt.^[14] Eine weitere klinisch relevante Fällung ist die von Calciumhydrogenphosphat.^[66,77] Obwohl selten, treten auch Ausfällungen von organischen und anorganischen Anionen und Kationen auf. Ein Beispiel ist die Präzipitatbildung von Calcium, einem divalenten anorganischen Kation, mit Ceftriaxon, einem divalenten organischen Anion.^[66,78] Die meisten Calciumsalze divalenter organischer Säuren sind schlechter löslich als deren Natriumsalze.^[66]

Auch Öl-in-Wasser-(O/W-)Emulsionen wie parenterale Fettemulsionen zeigen eine Tendenz zur Instabilität, wodurch sie anfällig für Inkompatibilitätsreaktionen sind.^[9,79] Ihr quasi-stabiler Zustand wird dadurch erreicht, dass Stabilisatoren und Emulgatoren eingearbeitet werden, die Fettphase in möglichst kleinen Tröpfchen eng verteilt vorliegt und bestimmte pH-Werte sowie Elektrolytkonzentrationen eingehalten werden.^[9,61,79] Bereits die Zugabe geringer Elektrolytmengen oder die Änderung des pH-Wertes führen zu veränderten Ladungsverhältnissen innerhalb der Emulsion. Das Oberflächenpotential der Öltröpfchen wird erniedrigt und es kommt zu einer Koaleszenz der Tröpfchen, die mit bloßem Auge nicht sichtbar ist, bis hin zu einem Brechen der Emulsion, bei der sich eine Fettphase absetzt, die visuell leicht zu erkennen ist.^[9,20,61] Als Beispiel sei das Zusammentreffen einer calcium- und heparinhaltigen Lösung mit einer Fettemulsion genannt. Die Calciumionen lagern sich an die negativ geladene Oberfläche des Emulgatorfilmes, der die Öltröpfchen stabilisiert, an, wodurch es zu einer Erniedrigung der Oberflächenladung der Tröpfchen kommt. Die Folge ist eine Annäherung der

Öltröpfchen aufgrund einer verringerten elektrostatischen Abstoßung und eine Tendenz zur Koaleszenz. Heparin vernetzt die positiv geladenen Teilchen, was ebenfalls zu einer konzentrationsabhängigen Koaleszenz der Öltröpfchen und zu einer Phasenseparation führt.^[14] Die Gefahr der Infusion dieser instabilen Lipidemulsionen besteht u. a. in mikrovaskulären Embolien wie z. B. einer Lungenembolie und in einem Fettüberladungssyndrom (siehe auch Kapitel 1.4.5).^[80,81]

Eine weitere wichtige Inkompatibilität ist die Sorption von Arzneistoffen. Die Inkompatibilitäten von Substanzen aufgrund von Adsorption an oder Absorption in Infusionsbehälter, -systeme oder -spritzen aus Glas, Plastik oder Gummi werden auch als *Drug-Device-Interaktionen* bezeichnet.^[20,64] Die Bindung einer Substanz an medizinisches Plastik ist ein physikochemisches Phänomen. Man geht davon aus, dass der größte Anteil an Substanzaufnahme über eine Penetration und Diffusion in das Plastik stattfindet.^[64] Polyvinylchlorid (PVC) bindet dabei im Vergleich zu anderen Materialien im besonders hohem Maße Arzneimittel.^[9,82] Der Wirkverlust von Insulin kann bei Gebrauch von Infusionssystemen aus PVC bis zu 80% betragen. Mit einem fast ebenso starken Ausmaß werden u. a. auch Diazepam und Nitroglycerin an PVC gebunden.^[9,61] Bei Propofol beträgt die Substanzabnahme in einem PVC-haltigen Infusionsbesteck nach 2 Stunden ca. 32%.^[83] Der Wirkverlust kann durch den Gebrauch von Infusionsmaterialien aus anderen Substanzen verringert werden.^[82,84,85] Insulin wird jedoch an alle bekannten Materialien adsorbiert.^[9]

Eine Reihe weiterer physikochemischer Reaktionen wie Komplexbildungen, Ausfällungen, Decarboxylierungen, Photolyse, Substitutionsreaktionen, Polymerisationen u. v. a. m. können Ursache für Inkompatibilitätsreaktionen sein. An dieser Stelle sei zusätzlich die häufig vorkommende Hydrolyse von Amiden (z. B. Lokalanästhetika), Estern (z. B. Novaminsulfon und Remifentanyl) und Lactamen (z. B. Penicillin) genannt, bei der die entstehenden Hydrolyseprodukte toxisch sein oder aber mit einem Verlust des therapeutischen Effekts einhergehen können.^[20,67,86] Als weitere wichtige chemische Reaktion ist die Oxidation zu nennen, die zum Teil zu Farbveränderungen führen kann.^[20] Besonders häufig werden phenolische Substanzen oxidiert. Substituierte Phenole oder Katechole werden in Lösung zu Chinonen und anderen Produkten umgesetzt. Katalysiert wird die Reaktion durch Licht, Sauerstoff, einem alkalischen pH-Wert und Schwermetallionen.^[67] Ein Beispiel für eine Photooxidation ist die Umsetzung von Adrenalin zum Adrenochrom, die durch eine Verschiebung des pH-Wertes ins Alkalische beschleunigt wird. Das Oxidationsprodukt führt zu einer rötlichen Färbung.^[20,67] Auch die Farbänderung einer Mischung von Propofol mit Thiopental wird auf eine Oxidation der phenolischen Struktur von Propofol zurückgeführt.^[87]

Die physikochemischen Arzneimittelinteraktionen sind besonders wichtig für die Intensivmedizin, da das Therapieziel häufig nur in Kombination mehrerer Pharmaka erreicht werden kann, die Zufuhr vieler Pharmaka kontinuierlich erfolgen muss und eine sinnvolle parenterale Ernährung eine simultane Zufuhr verschiedener Kompo-

nenten verlangt.^[20] Die Folgen der möglicherweise auftretenden Inkompatibilitäten sind dabei vielfältig. Sie können zum einen zu einer veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bis hin zu einem kompletten Wirkverlust führen und sogar die Bildung toxischer Reaktionsprodukte begünstigen.^[9,14,20,21,60,61,88] Ein Beispiel hierfür sind die hoch allergenen Hydrolyseprodukte des β -Lactams Penicillin.^[9,20] Des Weiteren kann es zu Gewebereizungen durch starke pH-Wert-Verschiebungen oder hyperosmolare Lösungen kommen, die zum Teil lokale Gewebeschäden zur Folge haben.^[9,14,61,89,90] Darüber hinaus besteht durch eine erhöhte Partikelbelastung sowie durch eine erhöhte Zufuhr an Öltröpfchen $> 5 \mu\text{m}$ ein hohes Risiko für Partikelembolien, Gefäßverschlüsse und Multiorganversagen. Infusionsfilter, sog. Inline-Filter, sind eigentlich dazu konzipiert, die Partikelbelastung durch Infusionslösungen und Zusatzmedikationen gering zu halten, jedoch haben sie mittlerweile eine Indikatorfunktion für Medikamenteninkompatibilitäten erlangt.^[1,8] Würden keine Inline-Filter verwendet, wäre das Risiko für Katheterblockaden und für die bereits erwähnten Partikelembolien und Gefäßverschlüsse deutlich erhöht.^[9,14,21,22,80,88,91–93]

Eine für das Krankenhaus nicht unwesentliche Folge von Inkompatibilitätsreaktionen sind die gesteigerten Kosten infolge einer Verlängerung der Liegedauer sowie zusätzlicher medizinischer Behandlungen. GIANINO *et al.* und BERTOLINI *et al.* berechneten die zusätzlichen Kosten einer Therapie, die durch Arzneimittelinkompatibilitäten verursacht werden können. Die Kosten entstehen zum einen durch eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und zum anderen durch notwendige klinische Behandlungen der Patienten. Das Ergebnis war, dass durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit schweren Komplikationen wie dem Multiorganversagen Kosten von bis zu 56000 Euro pro Patient entstehen können. Mittelschwere Komplikationen wie ein lokaler Embolus oder eine systemische allergische Reaktion verursachen Kosten von bis zu 8000 Euro und eine Thrombose oder eine lokale allergische Reaktion führen zu zusätzlichen finanziellen Aufwendungen von bis zu 1000 Euro pro Einzelfall für das Krankenhaus.^[94,95]

1.4 Parenterale Fettemulsionen

Emulsionen sind disperse Systeme, die aus zwei nicht miteinander mischbaren Flüssigkeiten oder flüssigkristallinen Phasen bestehen.^[79,96] Eine der beiden Phasen ist die innere bzw. dispergierte Phase und liegt in Form fein verteilter diskreter Tröpfchen in der gesamten äußeren Phase, dem sog. Dispersionsmedium, vor.^[79,96] Die Bezeichnung Emulsion leitet sich aus dem lateinischen Wort *emulgere* (= ausmelken) ab und nimmt Bezug auf Milch als natürliche Emulsion. Aufgrund unterschiedlicher Lichtbrechungseigenschaften der einzelnen Komponenten sowie Tröpfchengrößen im Bereich von $0,1$ bis $50 \mu\text{m}$ erscheint sie milchig-undurchsichtig. In diesem Fall spricht man auch von sog. Makroemulsionen.^[96–99] Besitzen beide Phasen einer Emulsion

denselben Brechungsindex bzw. die dispergierten Tröpfchen eine Größe von $< 0,1 \mu\text{m}$, ist die Dispersion transparent. In diesem Zusammenhang spricht man auch von Nanoemulsionen mit Tröpfchengrößen in einem Bereich von 20 bis 100 nm oder von Mikroemulsionen, die Tröpfchen von 5 bis 50 nm Durchmesser aufweisen.^[97-102]

Konventionsgemäß werden Emulsionen in O/W- und Wasser-in-Öl-(W/O)Emulsionen eingeteilt, je nachdem ob die äußere Phase hydrophil oder lipophil ist.^[79,96,97,99,101] Der Buchstabe W steht dabei im Allgemeinen für hydrophile Phasen und der Buchstabe O für lipophile Phasen, selbst wenn die Phasen nicht aus Öl oder Wasser bestehen.^[97] Weil es sich bei Emulsionen um thermodynamisch instabile Systeme handelt, müssen sie mithilfe einer dritten Komponente, den Emulgatoren, stabilisiert werden. Grund hierfür ist der disperse Zustand, der mit einer sehr hohen Grenzflächenenergie verbunden ist. Für einen Zustand mit geringstmöglicher gemeinsamer Grenzfläche strebt das System zwei getrennt voneinander vorliegende Phasen an, so dass es bereits binnen kürzester Zeit zu einer Entmischung kommt.^[79,96,97] Emulgatoren stabilisieren als grenzflächenaktive Substanzen die disperse Phase. Sie senken die Grenzflächenspannung und verhindern das Zusammenfließen der Tröpfchen (Koaleszenz). Sie besitzen sowohl einen hydrophilen als auch einen lipophilen Teil, wodurch sie sich zwischen der Öl- und der Wasserphase anreichern können.^[79,96]

Pharmazeutische Emulsionen weisen in der Regel Tröpfchengrößen von $0,1$ bis $50 \mu\text{m}$ auf, die sich je nach Einsatzgebiet der dispersen Systeme unterscheiden.^[96] Die Anwendungsbereiche für pharmazeutische Emulsionen sind vielfältig. Traditionell wird der Begriff Emulsion aber nur für flüssige Emulsionen zur inneren Anwendung in Form einer peroralen oder parenteralen Applikation verwendet. Im Unterschied dazu werden Emulsionen für den äußeren Gebrauch im dermatologischen Bereich über ihre pharmazeutische Typenbezeichnung wie Liniment, Lotion und Creme beschrieben. Emulsionen zur äußeren Anwendung stellen den Großteil der zurzeit im Bereich der Pharmazie und Medizin verwendeten Emulsionen dar.^[96,97] Parenterale Emulsionen spielen als intravenöse Zubereitungen eine wichtige Rolle im Bereich der Intensivmedizin.^[97] Zur Infusion werden ausschließlich sterile parenterale O/W-Emulsionen, sog. Lipidemulsionen, verwendet,^[96,103,104] wohingegen im Rahmen von Injektionen auch W/O-Emulsionen zu finden sind. Diese sind jedoch nur für die intramuskuläre und subkutane Gabe vorgesehen.^[96]

Seit über 50 Jahren finden sterile parenterale O/W-Emulsionen zur intravenösen Zufuhr von Fetten, Kohlenhydraten, Vitaminen, Elektrolyten und Spurenelementen umfangreiche Anwendung in Form parenteraler Ernährungen.^[96,105-107] In den letzten Jahren gewannen parenterale Fettemulsionen als Vehikel für schlecht wasserlösliche Arzneistoffe immer mehr an Bedeutung (siehe Kapitel 1.4.2). Aufgrund der intravenösen Applikation werden besondere Anforderungen an parenterale Fettemulsionen gestellt (siehe Kapitel 1.4.3). Die verwendeten Inhaltsstoffe müssen toxikologisch unbedenklich sein und mögliche Nebenwirkungen bedingt durch eine Infusion instabiler Emulsions-

zubereitungen (siehe Kapitel 1.4.5) müssen ausgeschlossen sein.^[96,106] Parenterale Lipidemulsionen bestehen aus einer oder mehreren Ölkomponenten, stabilisierendem Eilecithin, sowie einer wässrigen Phase, die Glycerol zur Isotonisierung und in manchen Fällen weitere Stabilisatoren wie Natriumoleat sowie antioxidative Substanzen und antimikrobielle Stoffe enthält.^[105,106,108] Zugelassene Ölkomponenten sind zum einen langkettige Triglyceride (LCTs, *long chain triglycerides*) wie Sojaöl, Safloröl, Sesamöl, Rizinusöl, Olivenöl und diverse Fischöle und zum anderen mittelkettige Triglyceride (MCTs, *medium chain triglycerides*), wie z. B. fraktioniertes Kokosnuss- und Palmöl, Miglyol® 810 und 812, Neobee® M5 oder Captex® 300.^[106,107,109] MCTs werden allerdings immer in Kombination mit LCTs angewendet, da sie zum einen keine essentiellen Fettsäuren enthalten und zum anderen, weil eine Emulsion mit einer MCT/LCT-Mischung eine höhere Stabilität aufweist als eine Emulsion, die nur LCTs enthält.^[106,110] Am häufigsten werden Fettemulsionen auf Sojaölbasis verwendet.^[80,103,106] Die Ölkonzentrationen der zahlreichen sich auf dem Markt befindlichen parenteralen Fettemulsionen variieren zwischen 10, 20 und 30%.^[101,111] Um das thermodynamisch instabile System zu stabilisieren, wird vor allem das natürliche Eilecithin verwendet, da es sowohl biokompatibel und untoxisch ist, als auch demselben Metabolismus unterliegt wie das natürliche Fett.^[106] Eilecithin ist ein amphiphiler Emulgator, der ein Gemisch verschiedener Phospholipide darstellt. Der größte Anteil besteht aus den Phospholipiden Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin. Zu geringeren Anteilen sind Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerol und die Phosphatidsäure enthalten.^[100,112] Die veresterten Fettsäuren ragen als lipophile Seitenketten in die Ölphase und die hydrophilen Phosphorsäureester-Gruppen in die wässrige äußere Phase, in der sie bei pH 7 negativ geladen vorliegen.^[110] Die Phospholipide Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerol sowie die Phosphatidsäure tragen neben den freien Fettsäuren den größten Anteil zur negativen Oberflächenladung der Öltröpfchen bei.^[100,112] Über die negative Oberflächenladung erfahren die dispergierten Tröpfchen eine elektrostatische Abstoßung, so dass eine Koaleszenz der Tröpfchen verhindert wird (siehe Kapitel 1.4.4).^[110] Die ebenfalls im Eilecithin vorliegenden Verbindungen Lysophosphatidylcholin, Lysophosphatidylethanolamin, Sphingomyelin und Phosphatidylinositol sind für eine zusätzliche mechanische Stabilisierung des Emulgatorfilmes verantwortlich.^[100,113]

Des Weiteren müssen Lipidemulsionen, die als parenterale Formulierung Anwendung finden, sterilisiert werden. Dies geschieht entweder über eine Hitzesterilisation im Endbehältnis oder über eine Sterilfiltration. Für eine Sterilfiltration ist jedoch ein Öltröpfchendurchmesser von < 200 nm erforderlich, so dass diese Art der Sterilisierung nur für Nano- oder Mikroemulsionen anwendbar ist. Da bei der Hitzesterilisation freie Fettsäuren freigesetzt werden und der pH-Wert der Zubereitung folglich abnimmt, wird der wässrigen Phase vor der Sterilisation Natriumhydroxid zugesetzt, um einen leicht alkalischen pH-Wert von 8,0 einzustellen.^[106] Die Lagerstabilität der parenteralen Fettemulsionen wird im Allgemeinen mit 18 bis 24 Monaten angegeben.^[100,110]

Ein weiterer wichtiger Aspekt der intravenös angewendeten Fettemulsionen ist die Öltröpfchengröße. Die Tröpfchen sollten so klein sein, dass sie das kapilläre Gefäßsystem mit Kapillardurchmessern von 5 bis 20 μm ohne Probleme passieren können.^[100,114] Aus diesem Grund liegt die optimale Größe der Öltröpfchen in parenteralen Lipidemulsionen in einem Bereich von 0,1 bis 1 μm .^[96,97,100,115] Bei einem erhöhten Anteil an Tröpfchen $> 5 \mu\text{m}$ besteht die Gefahr unerwünschter Ereignisse wie Hypertriglyceridämie, akuter Pankreatitis, Cholestasis, Lungenembolie oder einem Fettüberladungssyndrom.^[80,81,96,105] Deshalb werden spezielle Anforderungen an parenterale Lipidemulsionen gestellt, auf die in Kapitel 1.4.3 näher eingegangen wird. Da der Öltröpfchengrößendurchmesser parenteraler Fettemulsionen in etwa der Größe der natürlichen Chylomikronen (0,075 bis 1 μm) entspricht, werden die Öltröpfchen auf demselben Weg wie die Chylomikronen metabolisiert.^[116] Unter optimalen physiologischen Bedingungen werden den Öltröpfchen innerhalb weniger Minuten nach intravenöser Applikation Apolipoproteine vom Typ C und E von dem *high density lipoprotein* (HDL) übertragen. Besonders wichtig ist hierbei das Apolipoprotein CII als Cofaktor für die Lipoproteinlipase, einem lipolytisch wirksamen Enzym. Einige Ölliproteine werden vom Körpergewebe aufgenommen und andere binden zusammen mit der Lipoproteinlipase am Gefäßendothel der Kapillaren oder an der Plasmamembran der extrahepatischen Gewebe, wo eine Hydrolyse der Triglyceride zu freien Fettsäuren und Glycerin stattfindet. Während die Fettsäuren zur weiteren Verstoffwechslung durch das extrahepatische Gewebe aufgenommen werden, wird das Glycerin in der Leber phosphoryliert und anschließend in den Stoffwechsel eingebracht.^[80,96,100,105,106,117]

Öltröpfchen mit einem Durchmesser $> 1 \mu\text{m}$ durchlaufen einen anderen Abbau. Sie werden von Makrophagen des Retikuloendothelialen Systems (RES) phagozytiert, die in verschiedenen Geweben (z. B. Lunge, Leber, Knochenmark, Milz) zu finden sind und dort zu einer Anreicherung der Fette führen können. Als Folge der ablaufenden Lipidperoxidation der Fette entstehen zudem reaktive Sauerstoffspezies (ROS, *reactive oxygen species*), die wiederum zu oxidativem Stress und Organschäden führen können (siehe Kapitel 1.4.5).^[100,105,118] Jedoch ist nicht allein die Größe von entscheidender Bedeutung für das metabolische Schicksal der Öltröpfchen, sondern auch die Ladung und die Zusammensetzung des Fettes und des Emulgators.^[96,105,119]

1.4.1 ClinOleic® als Beispiel für eine parenterale Fettemulsion in der klinischen Ernährung

Die Ernährungstherapie stellt einen wichtigen Bestandteil der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten dar. Die parenterale Ernährung dient dabei der intravenösen Applikation von Nährstoffen wie Kohlenhydraten, Fetten, Proteinen, Vitaminen und Spurenelementen bei einem funktionsuntüchtigen unteren Gastrointestinaltrakt. Fette

werden dabei in Form von Lipidemulsionen in Tagesdosen von 1,0-1,5 g/kg Körpergewicht appliziert.^[96,105-107,120]

Bei den verwendeten Ölkomponenten für parenterale Fettemulsionen im Bereich der klinischen Ernährung unterscheidet man MCTs und LCTs. Wurden früher lediglich LCTs, wie z. B. Sojaöl oder Safloröl, als disperse Phase verwendet, so ist man heutzutage dazu übergegangen eine Mischung aus LCTs und MCTs zu verabreichen, da MCTs eine im Vergleich zu den LCTs bessere Energiequelle darstellen und schneller abgebaut werden.^[96,107] Hinzu kommt, dass MCTs bessere Lösungseigenschaften besitzen, in einem geringeren Ausmaß im Fettgewebe und in der Leber akkumulieren und keiner Lipidperoxidation unterliegen.^[106] LCTs führen hingegen durch einen hohen Anteil an Omega-6-Fettsäuren wie der Linolsäure zu einer vermehrten Synthese von proinflammatorischen Mediatoren und in Folge zu einer Immunsuppression.^[106,107,120] Außerdem unterliegen die Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren der LCTs einer Lipidperoxidation, bei der ROS entstehen, die zu Zellschäden und sogar bis hin zum Zelltod führen können.^[80,106,120] Weil sich MCT/LCT-Emulsionen im klinischen Alltag bewährt haben, befinden sich heute eine Reihe parenteraler Fettemulsionen auf dem Markt, die eine Mischung aus MCTs und LCTs in der dispersen Phase aufweisen.^[106,107]

Mit dem Ziel durch einen höheren Anteil von Omega-3-Fettsäuren in parenteralen Ernährungen die inflammatorische Antwort, die Thrombozytenaggregation sowie die Vasodilatation zu reduzieren, werden der Fettphase immer häufiger Oliven- und Fischöl beigemischt.^[107] Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte parenterale Fettemulsion ClinOleic® 20 mg/ml der Firma Baxter Deutschland GmbH (Unterschleißheim) ist eine solche Fettemulsion, die neben den LCTs in Form von Sojaöl, Olivenöl anstelle der MCTs aufweist.^[106,107,121] Die Zusammensetzung von ClinOleic® sowie die Zusammensetzung einer Auswahl weiterer parenteraler Fettemulsionen ist in Tabelle 1.2 aufgeführt.

ClinOleic® besteht zu 80% aus raffiniertem Olivenöl und zu 20% aus raffiniertem Sojaöl.^[121] Der Einsatz von Olivenöl soll den Anteil von Omega-6-Fettsäuren reduzieren und in einem neutralen Immuneffekt resultieren. Besonders gut geeignet ist es für Patienten, die immunsupprimiert sind oder unter chronisch entzündlichen Erkrankungen leiden.^[107,120,122,123] Olivenöl enthält zu einem Großteil die einfach ungesättigte Omega-9-Fettsäure Ölsäure, die andere biologische Aktivitäten aufweist als die Omega-6-Fettsäuren. Im Allgemeinen besitzt Olivenöl einen Anteil von 65% einfach ungesättigten und 20% mehrfach ungesättigten Fettsäuren.^[123] Der Einsatz von Olivenöl/LCT-Mischungen zeigt im Vergleich zu MCT/LCT-Mischungen eine bessere Lebertoleranz.^[124] Jedoch sind noch größer angelegte klinische Studien mit einem verbesserten Studiendesign vonnöten, um eine absolute Aussage über den Vorteil von Olivenöl und einem erhöhten Anteil ungesättigter Fettsäuren treffen zu können.^[106,120]

Tabelle 1.2: Zusammensetzung von ClinOleic® 20 mg/ml sowie 3 weiteren parenteralen Fettemulsionen anhand der Angaben in der Roten Liste®.^[125,126]

Handelsname	Hersteller	Ölkomponente	Anteil Öl (%)	Emulgator	weitere Bestandteile
ClinOleic®	Baxter	Olivenöl/Sojaöl	80/20	Eilecithin	Glycerol, Natriumoleat, Natriumhydroxid, Wasser
Lipofundin®	B. Braun	Sojaöl	10 oder 20	Eilecithin	Glycerol, α-Tocopherol, Natriumoleat, Wasser
Lipovenös® MCT	Fresenius Kabi	Sojaöl/MCT	50/50	Phospholipide aus Ei (ca. 80% Phosphatidyl- cholin)	Glycerol, Natriumoleat, Natriumhydroxid, Wasser
SMOFlipid®	Fresenius Kabi	Sojaöl/MCT/ Olivenöl/Fischöl	30/30/ 25/15	Phosphatidyl- cholin aus Ei	Glycerol, α-Tocopherol, Natriumhydroxid, Natriumoleat, Wasser

1.4.2 Parenterale Fettemulsionen als Arzneistoffträger

Seit der Einführung parenteraler Fettemulsionen als Arzneistoffträgersysteme im Jahre 1974 besteht ein kontinuierliches und großes Interesse Lipidemulsionen als Vehikel für schlecht wasserlösliche Arzneistoffe einzusetzen.^[106,127,128] Ungefähr 40 bis 70% der neu entwickelten Arzneistoffe besitzen eine inadäquate Löslichkeit in Wasser und somit eine unzureichende Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt.^[127,129,130] Die Wasserlöslichkeit liegt zum Teil < 1 µg/ml, so dass eine herkömmliche Tablettenformulierung unangebracht wäre.^[129] Parenterale Fettemulsionen, in denen der Arzneistoff in der inneren Ölphase der O/W-Emulsion gelöst vorliegt, konnten sich deshalb als sehr gutes Transportsystem etablieren.^[130-132] Mittlerweile befindet sich eine Vielzahl arznei-

stoffhaltiger parenteraler Fettemulsionen auf dem deutschen Markt. Eine Auswahl ist in Tabelle 1.3 aufgeführt.

Tabelle 1.3: Auswahl arzneistoffhaltiger parenteraler Fettemulsionen auf dem deutschen Markt.^[126,133,134]

Handelsname	Arzneistoff	Hersteller
Diazepam-®Lipuro	Diazepam	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Disoprivan®	Propofol	AstraZeneca GmbH, Wedel
Etomidat-®Lipuro	Etomidat	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Lipotalon®	Dexamethasonpalmitat	Recordati Pharma GmbH, Ulm
Propofol-®Lipuro	Propofol	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Stesolid®	Diazepam	Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, München
Vitalipid®	Vitamin A, D ₂ , E, K ₁	Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim

Weltweit kommen eine Reihe weiterer arzneistoffhaltiger Lipidemulsionen hinzu, die sowohl Anästhetika, Sedativa, Analgetika, antiinflammatorische Substanzen, Prostaglandine als auch Antihypertensiva beinhalten.^[105,131] Parenterale Fettemulsionen, die die Wirkstoffe Amphotericin B, Paclitaxel, Docetaxel oder Ciclosporin enthalten, befinden sich derzeit in der Entwicklung oder bereits in klinischen Studien.^[106,131,135]

Die Gründe, parenterale Lipidemulsionen als Arzneistoffträger zu verwenden, sind vielfältig. Zum einen können schlecht wasserlösliche Arzneistoffe, wie z. B. das Sedativum Propofol, dessen Wasserlöslichkeit bei lediglich 150 µg/ml liegt,^[100] gelöst werden, was zu einer Steigerung der Bioverfügbarkeit führt.^[105,106,131,132,136] Zum anderen können

Schmerzen bei der Injektion, Irritationen nach der Applikation, das Risiko einer Thrombophlebitis, die Toxizität intravenös applizierter Arzneimittel, der Abbau hydrolyseempfindlicher Arzneistoffe sowie der Arzneistoffverlust durch Sorption in das Infusionsmaterial verringert werden. Ein weiterer Vorteil liegt in der einfachen industriellen Herstellung und der guten Verträglichkeit parenteraler Lipidemulsionen.^[105,106,131,132,136]

Die intravenöse Gabe einer wässrig-alkoholischen Lösung von Diazepam, das u. a. zum Durchbrechen des *Status epilepticus*, bei Angst-, Erregungs-, Spannungs- und Unruhezuständen sowie als prä- oder postoperative Medikation Anwendung findet, ist häufig mit Schmerzen, Gewebereizungen und einer Thrombophlebitis verbunden.^[106,132,137] Im Vergleich dazu erfuhren in einer Studie nur 0,4% der Patienten nach Applikation einer diazepamhaltigen Lipidemulsion Schmerz. Hinzu kam das Ausbleiben von Rötungen bzw. Gewebereizungen an der Injektionsstelle.^[106,132,138]

Die Verwendung einer parenteralen Fettemulsion mit Dexamethasonpalmitat hat eine bis zu fünfmal höhere antiinflammatorische Potenz als eine wässrige Dexamethasonphosphat-Lösung, da die Öltröpfchen, die den Arzneistoff enthalten, zu einem großen Anteil von den Makrophagen aufgenommen werden und zugleich die Makrophagenfunktion gehemmt wird.^[139] Die Lipidemulsion zeigte eine bessere Wirksamkeit und erniedrigte Nebenwirkungsraten, wodurch sie einen deutlichen Vorteil in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis aufweist.^[140]

Die Applikation einer parenteralen Fettemulsion mit Paclitaxel führte zu deutlich geringeren Toxizitäten im Vergleich zu den derzeit angewendeten Formulierungen.^[106] Paclitaxel ist zurzeit in einer Zubereitung aus Cremophor® EL und Ethanol zur intravenösen Gabe erhältlich (Taxol®, Bristol-Myers Squibb GmbH, München), jedoch ist das darin enthaltene Cremophor® EL mit Nebenwirkungen wie Bronchospasmus, Hypotension, Nephrotoxizität und dem Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion verbunden.^[141] Formuliert als parenterale Fettemulsion ist die Toxizität deutlich reduziert und die maximal tolerierte Dosis erhöht sich im Vergleich zu Taxol® um das 3,5-fache.^[106,142] Eine Reduktion der Toxizität wird ebenfalls für Emulsionsformulierungen mit Amphotericin B und Ciclosporin beschrieben.^[96,106,131,132]

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine große Anzahl an Arzneistoffen, wie z. B. Clarithromycin, Phenobarbital und All-trans-Retinsäure, über eine Formulierung in parenteralen Fettemulsionen vor Oxidation oder Hydrolyse geschützt werden konnte.^[96,106] Ein sehr moderner Ansatz besteht in der gezielten Ansteuerung von Organen über den Einsatz von rekombinanten Apolipoproteinen. Eine Studie zeigte, dass antivirale Nukleosid-Analoga, die in einer Lipidemulsionen formuliert vorlagen und zusätzlich das rekombinante Apolipoprotein ApoE enthielten, zu 70% von den Leberparenchymzellen aufgenommen wurden. Die gleichen Arzneistoffe in den gleichen Lipidemulsionen, nur ohne das rekombinante ApoE, wurden lediglich zu 30% aufgenommen. In diesem Fall erwiesen sich die parenteralen Fettemulsionen als potentiell geeignete Arzneistoffträger in der Hepatitis B Therapie.^[106,143]

Die ersten arzneistoffhaltigen parenteralen Fette­mulsionen entstanden durch das Lösen lipophiler Arzneistoffe in Intralipid® (Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz), einer O/W-Emulsion bestehend aus gereinigtem Sojaöl, Eilecithin, Glycerin, Natronlauge und Wasser, die zur parenteralen Ernährung entwickelt wurde.^[131,132,136,144] Ein Beispiel hierfür ist zum einen die Emulsion Diprivan® (AstraZeneca Pharmaceuticals, USA), die das Allgemein­anästhetikum Propofol enthält und zum anderen die Emulsion Vitalipid® (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim), die die fettlöslichen Vitamine A, D₂, E und K₁ beinhaltet oder die Lipidemulsion Limethason® (Green Cross Corp., Japan), in der Dexamethasonpalmitat gelöst vorliegt.^[131] Diese Art der Emulsionsherstellung kann grundsätzlich immer dann genutzt werden, wenn Arzneistoffe, wie z. B. Propofol, bei Raumtemperatur flüssig vorliegen und sich daher vorzugsweise in der Ölphase verteilen.^[105,106] Häufig werden die Arzneistoffe vor der Zugabe zu der Fette­mulsion zusätzlich in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylacetamid gelöst.^[131] Eine weitere Methode zur Herstellung arzneimittelhaltiger Fette­mulsionen ist die De-Novo-Herstellung. Die hydrophilen und lipophilen Bestandteile werden dazu in der wässrigen bzw. lipophilen Phase gelöst und der Emulgator in eine der beiden Phasen bei entsprechender Temperatur eingearbeitet. Im Anschluss werden beide Phasen mittels Mischern (z. B. einem Ultra-Turrax) vordispersiert und danach mithilfe von Hochdruckhomogenisatoren unter definiertem Druck, Temperatur und einer ausreichenden Anzahl an Homogenisationszyklen zu einem optimalen Tröpfchendurchmesser von 0,1 bis 1 µm fein dispersiert.^[96,97,100,106,115]

1.4.3 Anforderungen der Arzneibücher

Das Europäische Arzneibuch definiert Parenteralia als Zubereitungen, die dazu bestimmt sind, in den menschlichen oder tierischen Körper injiziert, infundiert oder implantiert zu werden.^[104] Emulsionen zur Injektion oder Infusion zählen ebenfalls zu den Darreichungsformen der Parenteralia.^[101,104] Neben den allgemeinen Anforderungen zur Pyrogen- und Keimfreiheit, Sterilität, Isotonie, Abwesenheit von partikulären Verunreinigungen, einem annähernd physiologischen pH-Wert, Lagerstabilität und Verträglichkeit mit dem Behältnismaterial, gilt für Emulsionszubereitungen zusätzlich die Anforderung, dass sie keine Anzeichen für eine Phasentrennung zeigen dürfen.^[104,115,145] Das Deutsche Arzneibuch (DAB) schreibt zusätzlich vor, den Teilchengrößendurchmesser der dispersierten Phase von Emulsionen zur Injektion oder Infusion der Anwendung entsprechend zu überprüfen, ohne jedoch näher auf Bestimmungsmethoden oder Begrenzungen der Teilchengröße einzugehen.^[146] Im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur., *Pharmacopoea Europaea*) aus dem Jahre 1978 wurde noch gefordert, dass der Durchmesser der Teilchen der dispersen Phase in Emulsionen zur intravenösen Anwendung höchstens 5 µm betragen darf.^[147] Mittlerweile existiert diese Teilchengrößen-Obergrenze für die innere Phase parenteralen Emulsionen im Ph. Eur. nicht mehr. Die einzigen Größenvorgaben, die bestehen,

beziehen sich auf Partikelkontaminationen. Das Ph. Eur. lässt je nach Nennvolumen der Injektions- und Infusionszubereitungen eine mittlere tolerierte Partikelzahl ≥ 10 und $\geq 25 \mu\text{m}$ zu.^[148] Die maximal zulässigen Partikelkonzentrationen sind in Tabelle 1.4 aufgeführt.

Tabelle 1.4: Maximal zulässige Partikelkonzentrationen in Infusions- und Injektionszubereitungen nach Ph. Eur. 8.0.^[148]

Nennvolumen	maximal tolerierte Partikelzahl	
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
> 100 ml	≤ 25 je ml	≤ 3 je ml
≤ 100 ml	≤ 6000 je Behältnis	≤ 600 je Behältnis

Im Kapitel 788 des Arzneibuches der Vereinigten Staaten von Amerika, der *United States Pharmacopoeia* (USP), werden dieselben Anforderungen zur Partikelkontamination an Injektionen gestellt.^[149] Laut Ph. Eur. sollen intravenöse Zubereitungen zudem nach visueller Überprüfung mit dem bloßen Auge praktisch frei von sichtbaren Teilchen ($> 50 \mu\text{m}$) sein.^[104,145,150] Das USP ist das einzige Arzneibuch, das seine Anforderungen an parenterale Lipidemulsionen präzisiert. Es wurde eine eigene Monographie erstellt und die Darreichungsform der parenteralen Lipidemulsion als eine Zubereitung definiert, die zur parenteralen Ernährung verwendet wird und einen Ölanteil von 10, 20 oder 30% enthält. Die wässrige Phase weist neben Phospholipiden aus Ei, Wasser für Injektionszwecke, eine osmotisch wirksame Substanz wie Glycerin und geeignete Stabilisatoren wie Fettsäuresalze auf. Das gebräuchlichste Öl ist dabei Sojaöl, das auch in Kombination mit Saflor-, Fisch-, Olivenöl und MCTs sowie anderen geeigneten Ölen vorliegen kann. Die parenteralen Fettemulsionen beinhalten keine antimikrobiellen Substanzen und sind terminal sterilisiert.^[103] Die besonderen Anforderungen, die dabei an die parenteralen Lipidemulsionen gestellt werden, betreffen zum einen den pH-Wert, den mittlerer Tröpfchengrößendurchmesser (MDS, *Mean Droplet Size*) der dispersen Phase, den prozentualen Anteil an Tröpfchen $> 5 \mu\text{m}$ (PFAT₅, *percentage of fat residing in globules larger than 5 μm*) und zum anderen den Anteil freier Fettsäuren.^[81,103,151] Die erforderlichen physikochemischen Merkmale parenteraler Fettemulsionen nach USP 39 sind in Tabelle 1.5 aufgeführt.

Tabelle 1.5: Anforderungen an parenterale Lipidemulsionen nach USP 39.^[81,103,151]

Physikochemische Merkmale	Grenzen nach USP
pH	6,0-9,0
MDS	< 500 nm
PFAT ₅	≤ 0,05%
Freie Fettsäuren	≤ 0,07 mEq/g

MDS: mittlerer Tröpfchengrößendurchmesser; PFAT₅: prozentualer Anteil an Fetttröpfchen > 5 µm.

Das USP ist somit das einzige Arzneibuch, das genaue Angaben zu erlaubten Tröpfchengrößendurchmessern macht, um die Stabilität parenteraler Fettemulsionen zu überprüfen. In Kapitel 729, das sich mit der Tröpfchengrößenverteilung in parenteralen Lipidemulsionen beschäftigt, wird auf die Gefahr von Öltröpfchen > 5 µm hingewiesen, da sich diese aufgrund mechanischer Filtration leicht in der Lunge festsetzen und eine Embolie verursachen können.^[81] Deshalb müssen sowohl der MDS als auch der Anteil an Tröpfchen > 5 µm überprüft werden. Hierfür wurden 2 Methoden entwickelt. In Methode I des Kapitels 729 des USP wird vorgegeben, wie mittels dynamischer Lichtstreuung der MDS bestimmt werden kann. Die Größe darf ungeachtet der Konzentration der dispersen Phase einen Wert von 500 nm nicht überschreiten. Methode II beschreibt, wie mittels Einzelpartikelzählern, die z. B. auf der Lichtextinktionsmethode beruhen, der PFAT₅ festgestellt werden kann. Am Ende sollte der PFAT₅ bezogen auf das Volumen der Zubereitung ≤ 0,05% betragen. Beide Methoden dienen der Beurteilung der Qualität parenteraler Fettemulsionen sowie der Sicherstellung der Infusionssicherheit.^[81]

1.4.4 Physikalische Stabilität parenteraler Fettemulsionen

Man bezeichnet Emulsionen als physikalisch stabil, wenn die disperse Phase über den vorgesehenen Zeitraum der Lagerung keine oder nur eine geringfügige Änderung in der Größenverteilung erfährt. Eine geringfügige Änderung bezieht sich dabei auf eine Zunahme der Tröpfchengröße innerhalb tolerierbarer Grenzen in Abhängigkeit des Einsatzgebietes.^[96,152] Die physikalische Stabilität einer Emulsion hängt von verschiedenen Mechanismen ab: der elektrostatischen Abstoßung, hervorgerufen durch ionische Emulgatoren, der Fließfähigkeit bzw. Starrheit des Emulgatorfilmes und der sterischen Abschirmung, herbeigeführt durch nichtionische Emulgatoren.^[97,118] Für die Stabilisierung parenteraler Fettemulsionen wird aus toxikologischen Gesichtspunkten meist ein Gemisch aus Phospholipiden, das sog. Eilecithin, verwendet.^[153] Aufgrund der im Eilecithin enthaltenen Phospholipide Phosphatidylserin und Phosphatidylglycerol sowie

der Phosphatidsäure und den freien Fettsäuren, die bei einem pH-Wert von 7 negativ ionisiert vorliegen, erfahren die dispergierten Öltröpfchen eine negative Oberflächenladung (siehe auch Kapitel 1.4).^[100,112,153] Die physikalische Stabilität parenteraler Fett-emulsionen ist daher vor allem von der elektrostatischen Stabilisierung abhängig.^[96,153,154] Die elektrostatische Abstoßung gleichsinnig geladener Emulsionströpfchen ist dabei die treibende Kraft für die physikalische Stabilität. Sie verhindert die Koaleszenz der Tröpfchen und das Entstehen vergrößerter Tröpfchen im Mikrometerbereich.^[154]

Das elektrische Potential an der Tröpfchenoberfläche wird auch als Nernst-Potential bezeichnet.^[79,152] Aufgrund der negativen Oberflächenladung der Öltröpfchen kommt es zunächst zu einer Adsorption positiv geladener Gegenionen aus der Wasserphase, die als fest fixierte Schicht das Tröpfchen umgeben. Die negative Partikelladung wird jedoch nur unvollständig kompensiert, da die positiven Gegenionen aufgrund ihrer Hydrathülle einen relativ großen Platzbedarf haben. Das an dieser Schicht, der sog. äußeren Helmholtz-Schicht, entstehende Potential wird auch als Sternpotential bezeichnet (siehe Abbildung 1.3).^[79,145,152,155]

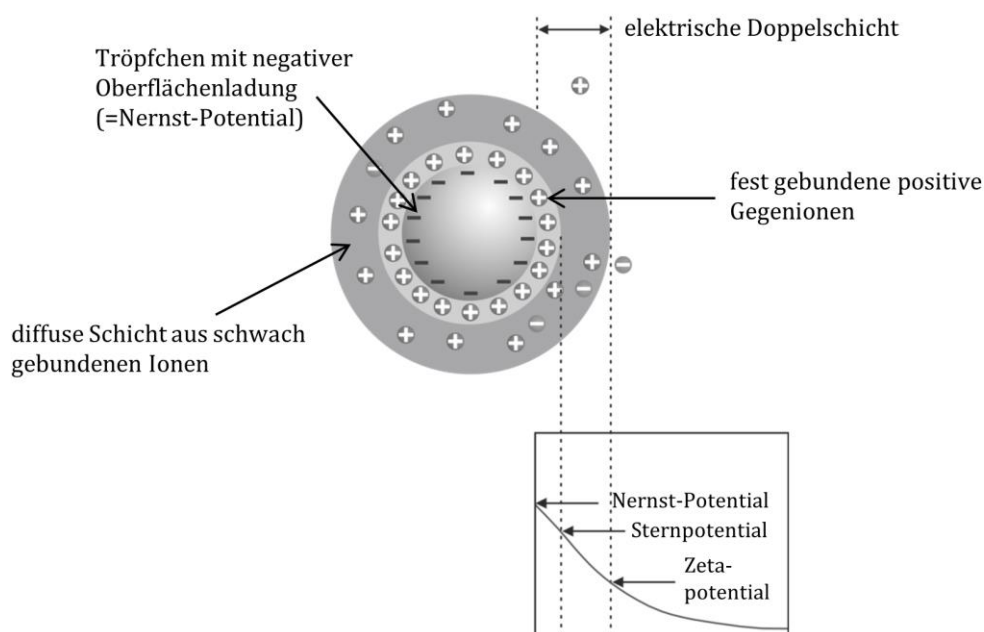


Abbildung 1.3: Ladungsverhältnisse eines dispergierten Öltröpfchens mit negativer Oberflächenladung (in Anlehnung an Malvern Instruments^[155]).

Zur restlichen Ladungskompensation wird das negativ geladene Tröpfchen von weiteren positiven Gegenionen in Form einer diffusen Wolke umgeben. Es entsteht eine elektrische Doppelschicht (siehe Abbildung 1.3).^[97,145,152,155] In dieser diffusen Schicht sind die Gegenionen nicht starr fixiert, sondern unterliegen einer ungeordneten Bewegung. Mit zunehmendem Abstand von der Tröpfchenoberfläche sind vermehrt

negative Ionen vorzufinden. Zudem findet ein Potentialabfall gegen Null am Ende der diffusen Schicht statt.^[152] Durch Diffusionsbewegungen des Tröpfchens kommt es aufgrund von Reibungskräften zu einem partiellen Abstreifen der diffusen Schicht, so dass das Öltröpfchen nach außen hin nicht mehr ungeladen vorliegt, da Gegenionen zum Ladungsausgleich fehlen. Das Potential an der Scherebene der diffusen Schicht wird als Zetapotential bezeichnet (siehe Abbildung 1.3).^[79,152,155] Das Zetapotential ist ein wichtiger Parameter in der Überwachung und Charakterisierung der physikalischen Stabilität parenteraler Emulsionen.^[153,156] Es ist einer der wichtigsten stabilitätsbestimmenden Faktoren.^[154] Allgemein gilt, dass die physikalische Stabilität einer Emulsion mit der Höhe des Zetapotentials zunimmt. Für eine ausreichende Langzeitstabilität werden in der Regel Zetapotentiale $> +30$ mV oder < -30 mV benötigt.^[152-154] Da das Zetapotential der Emulsionströpfchen eine Funktion der anwesenden Elektrolytkonzentration darstellt, kann der Zusatz von Elektrolyten zu einer elektrostatischen Destabilisierung führen.^[97,152,153] In Gegenwart hoher Elektrolytkonzentrationen nehmen die Dicke der diffusen Schicht und gleichzeitig auch das Zetapotential ab. Betrachtet wird dabei im Folgenden jeweils nur der Betrag der Potentialdifferenz. Ab einem gewissen Punkt überwiegen die Van-der-Waals-Anziehungskräfte die elektrostatischen Abstoßungskräfte, wodurch es zu einer Agglomeration, einer sog. Flockung, der Emulsionströpfchen kommt. Dieser Vorgang ist jedoch reversibel.^[152,153] Anders verhält es sich, wenn das Zetapotential aufgrund einer hohen Elektrolytkonzentration den Wert Null annimmt, wodurch das Tröpfchen nach außen hin ungeladen vorliegt. Die Flockungsrate ist an diesem Punkt, dem *point of zero charge* (PZC), am höchsten und es kommt zu einer Koaleszenz der Emulsionströpfchen.^[152,153] Im schlimmsten Fall resultiert eine vollständige komplette Phasenseparation und damit ein Emulsionsbruch.^[79,96,97] Der PZC kann auch als isoelektrischer Punkt bezeichnet werden, wenn die Adsorption von Anionen an die Tröpfchenoberfläche vernachlässigt wird.^[156]

Der pH-Wert ist ein weiterer wichtiger Faktor, der die Oberflächenladung der Öltröpfchen beeinflusst. Eine Abnahme des pH-Wertes ist gleichbedeutend mit einer Abnahme der Emulsionsstabilität.^[157] Der PZC bzw. der isoelektrische Punkt kann auch als der pH-Wert definiert werden, an dem die Emulsionströpfchen nach außen hin ungeladen vorliegen. Im Falle der mit Eilecithin stabilisierten O/W-Emulsionen bedeutet dies, dass die Phospholipide Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerol sowie die Phosphatidsäure und die freien Fettsäuren, die zu einem großen Teil für die negative Oberflächenladung der Öltröpfchen verantwortlich sind, sowie die weiteren enthaltenen Phospholipide (siehe auch Kapitel 1.4), in der Gesamtheit ungeladen vorliegen.^[152,153] Durch eine Abnahme des pH-Wertes werden die anionischen Gruppen der Phospholipide protoniert, bis sie sich in einem ungeladenen Zustand befinden und die Öltröpfchen bei einem pH-Wert von 3,2 ein Zetapotential von 0 mV aufweisen. An diesem Punkt besteht die größte Emulsionsinstabilität mit einer erhöhten Tendenz zur Koaleszenz. Durch eine weitere Abnahme des pH-Wertes wird unter zunehmender Protonierung der Aminofunktionen der Phospholipide sowie unter gleichzeitiger Abnahme der Deproto-

nierung der Carbonsäurefunktionen eine Ladungsumkehr und damit ein positives Zetapotential hervorgerufen.^[152,153] Dies führt in Folge zu einer erneuten Stabilisierung der Emulsion.^[158] Eine Verschiebung des pH-Wertes in ein alkalischeres Milieu führt zu einem gegenteiligen Effekt und zu einem ansteigenden negativen Zetapotential.^[152]

Weitere Faktoren, die das Zetapotential beeinflussen können, sind die ionische Stärke sowie der Typ und die Konzentration des verwendeten Emulgators.^[106,152]

1.4.5 Klinische Bedeutung instabiler parenteraler Fettemulsionen

Die Ladung und die Größe der Öltröpfchen spielen eine wichtige Rolle im metabolischen Schicksal und in der Verteilung der Emulsionströpfchen auf die Organe.^[118,119] Tröpfchen mit einer Größe von $> 1 \mu\text{m}$ werden nicht mehr auf demselben Weg wie natürliche Chylomikronen verstoffwechselt. Ihr Abbau erfolgt schneller als üblich über noch nicht näher bekannte Bindungsstellen.^[80,159] Es wird vermutet, dass sie über Phagozytose von den Makrophagen des RES aufgenommen werden. Das RES, das aus Makrophagen, die entlang der Sinusoide und der Mikrovaskulatur des Lungen-, Leber-, Knochenmark- und Milzgewebes zu finden sind, besteht, ist ein wichtiger Teil des Immunsystems.^[80] Diese Vermutung würde auch die Beobachtung von braunen Pigment-Lipoid-Komplexen in den Kupffer-Zellen der Leber nach Applikation einer Fettemulsion sowohl im Menschen als auch im Tier erklären.^[80,160,161] In einem Tierversuch mit Kaninchen wurde ebenfalls nachgewiesen, dass vergrößerte Öltröpfchen mit negativer Oberflächenladung aus instabilen geflockten parenteralen Fettemulsionen vermehrt von Leber und Milz sowie Lunge und Herz aufgenommen werden.^[162] Tröpfchen mit positiver Oberflächenladung zeigten dagegen eine größere Affinität zur Lunge als zur Leber.^[162]

In einer weiteren Tierstudie mit Ratten wurde der Effekt instabiler Fettemulsionen auf die Funktion des RES untersucht. Es stellte sich heraus, dass vor allem die Leber durch hohe Dosen vergrößerter Öltröpfchen beeinflusst wurde, aber auch die Lunge wies nach längerer Infusionsdauer instabiler Lipidemulsionen eine erhöhte Akkumulation von Fetten auf.^[163] Gleichzeitig konnten Anzeichen für oxidativen Stress und einer damit einhergehenden Gewebeschädigung nachgewiesen werden. Die Ursache für die Gewebeschädigung waren wahrscheinlich ROS, die bei der Lipidperoxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren in den Makrophagen entstanden waren.^[80,163] Bei einer beeinträchtigten Funktion des RES, z. B. durch eine Leberzirrhose, führt die Gabe parenteraler Fettemulsionen aufgrund der verminderten Phagozytoseaktivität der Makrophagen zu einer Zunahme bakterieller Infektionen und einer Abnahme der langfristigen und kurzzeitigen Überlebenszeit.^[164] Eine Beeinträchtigung des Metabolismus sowie der Ausscheidung der parenteralen Fettemulsionen in Abhängigkeit von dem Krankheitszustand der Patienten kann zudem zu Embolien der Kapillaren führen.^[80]

Generell werden Tröpfchengrößen $> 5 \mu\text{m}$ mit einem erhöhten Risiko für embolische Ereignisse verbunden.^[80,81,96,96,163,165,166] Eine intravenöse Applikation ^{141}Ce -markierter Polystyrol-Divinylbenzol-Mikrosphären im Größenbereich von 3 bis $12 \mu\text{m}$ in Hunden zeigte, dass sich Partikel von 3 bis $5 \mu\text{m}$ zunächst vorrangig in der Lunge ansammelten und danach einer schnellen Passage in Leber und Milz unterlagen. Die $7 \mu\text{m}$ großen Mikrosphären wurden vor allem in der Leber vorgefunden, während die $12 \mu\text{m}$ großen Mikrosphären nur in der Lunge akkumulierten. Sie waren dort noch bis zu 4 Wochen nachweisbar.^[167] Vor allem bei Neu- und Frühgeborenen besteht die Gefahr für Fett-Akkumulationen und daraus resultierende Fett-Embolien in der Lunge.^[168,169]

Eine durch instabile Fettemulsionen verursachte Toxizität ist dabei immer mit einer durch eine Sepsis oder einer akuten Erkrankung beeinträchtigten Elimination aus dem Plasma verbunden.^[80,170] Häufig einhergehend sind erhöhte Triglyceridspiegel und erhöhte Spiegel freier Fettsäuren im Serum, die insbesondere bei Neu- und Frühgeborenen zu einer gesteigerten Morbidität und Mortalität führen können.^[80] Aufgrund der gesteigerten Fett-Akkumulation instabiler Lipidemulsionen in den Organen des RES scheint vor allem die Leber von allen Organen am meisten geschädigt zu werden.^[80] Bei einer intravenösen Applikation instabiler Fettemulsionen besteht die Gefahr eines Fettüberladungssyndroms, das u. a. mit einer Fettembolie der Kapillaren, einer erhöhten Blutungsneigung, Fieber, Ikterus, einer Hyperlipidämie, Übelkeit und abdominalen Schmerzen verbunden ist.^[80,105] Derartige Reaktionen waren vor allem in den ersten Jahren nach Einführung parenteraler Lipidemulsionen zu beobachten. In den 1960er Jahren wurde von akuten unerwünschten Ereignissen wie anaphylaktischen Reaktionen sowie subakuten Ereignissen wie dem Fettüberladungssyndrom berichtet.^[80,160] Während die akuten Reaktionen durch verbesserte Herstellungstechniken im Laufe der Zeit abnahmen, besitzen die subakuten Reaktionen wie das Fettüberladungssyndrom noch heute klinische Relevanz.^[80,105,160] Die *Food and Drug Administration* (FDA) hat aus diesem Grund veranlasst, dass bei jeder parenteralen Fettemulsion eine Warnung im Beipackzettel deklariert ist, die vor einer intravenösen Fettüberladung bei Neu- und Frühgeborenen mit kritischen Erkrankungen warnt.^[80,170]

Instabile parenterale Fettemulsionen können klinisch relevante Schäden hervorrufen, jedoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um die pathophysiologischen Effekte zu bestätigen.^[80]

1.5 Propofol

Propofol ist eines der am häufigsten verwendeten intravenösen Allgemeinanästhetika.^[36–40] Es wird eingesetzt zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie, zur Sedierung beatmeter Patienten > 16 Jahre im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung und zur Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen.^[30,38,43,100] Nicht zugelassen ist es für die Sedierung intensivmedizinisch behandelter pädiatrischer Patienten ≤ 16 Jahren, da die Wirksamkeit und Sicherheit von Propofol für die Sedierung dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen ist und die Gefahr eines PRIS besteht. Angewendet werden darf es allerdings im Rahmen einer Allgemeinanästhesie bei Kindern > 3 Jahre.^[42,43]

Strukturell gesehen ist Propofol ein einfaches Phenol, das mit jeweils einer Isopropylgruppe in *ortho*-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe substituiert ist (2,6-Diisopropylphenol).^[37,100,171] Es weist keine chemische Ähnlichkeit zu anderen intravenösen Sedativa und Hypnotika auf.^[32,171,172] Die Strukturformel von Propofol ist in Abbildung 1.4 dargestellt.

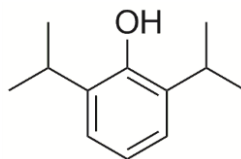


Abbildung 1.4: Strukturformel von Propofol.

Propofol ist eine sehr lipophile Verbindung und daher praktisch unlöslich in Wasser. Die Wasserlöslichkeit beträgt lediglich 150 µg/ml, da die phenolische Hydroxylgruppe einen pKa-Wert von 11 besitzt und eine Salzbildung unter physiologischen Bedingungen nicht möglich ist.^[32,37,40,100,171,173,174] Aufgrund dessen wird das bei Raumtemperatur als gelbliches Öl vorliegende Propofol seit den 1980er Jahren als parenterale O/W-Emulsion formuliert.^[32,40,100,171,174–176] Die ersten Zubereitungen (z. B. Diprivan® 1%) basierten auf der parenteralen Fettemulsion Intralipid®, die Sojaöl als Fettkomponente, Glycerol als Isotonisierungsmittel, Eilecithin als Emulgator und Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung enthält.^[100,131] In Kombination mit Propofol dient die O/W-Emulsion als Arzneistoffträger und das darin enthaltene Sojaöl als Lösungsmittel für die nahezu wasserunlösliche Substanz. Der Großteil des Arzneistoffes liegt gelöst in der dispersen Ölphase vor und nur ein geringer Anteil von Propofol ist in der wässrigen Phase vorzufinden.^[100,131,176] Der durchschnittliche Tröpfchengrößendurchmesser einer solchen Propofol-Emulsion liegt im Bereich von 150 bis 300 nm.^[100,131,176] Der pH-Wert sollte laut USP zwischen 4,5 bis 8,5 liegen.^[177] Die unter optimalen Lagerbedingungen angegebene Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.^[40,43,100]

Der wichtigste Mechanismus, über den Propofol seine hypnotische Wirkung entfaltet, ist die Bindung an die β_3 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors.^[36] Es kommt zu einer Öffnung des an den GABA_A-Rezeptor gekoppelten Chloridkanals und in Folge dessen zu einer Hyperpolarisation der Nervenzelle.^[36] Als weitere Wirkung bei höheren Konzentrationen wird außerdem eine Hemmung nikotinischer Acetylcholinrezeptoren in Muskelfasern beschrieben.^[178] Zudem werden unspezifische Wirkmechanismen an Lipidmembranen und Veränderungen an Natriumkanalproteinen diskutiert.^[179] Aufgrund seiner hohen Lipophilie überwindet Propofol die Blut-Hirn-Schranke sehr schnell und entfaltet seine Wirkung innerhalb kürzester Zeit.^[29,32,171] Je nach Injektionsgeschwindigkeit beträgt die Einleitungszeit zur Sedation 30 bis 40 Sekunden. Die Wirkdauer nach Bolusgabe beträgt lediglich 4 bis 6 Minuten, da eine schnelle Metabolisierung und Ausscheidung des Propofols erfolgt.^[30,32,43,171] Die Metabolisierung findet hauptsächlich in der Leber statt. Es werden Glukuronide und Sulfatkonjugate gebildet, die zu 88% über die Niere ausgeschieden werden.^[30,32,41-43,171,180] Aufgrund der guten Steuerbarkeit und der im Vergleich zu anderen Sedativa verkürzten Aufwach- und Erholungsphase wird Propofol sehr häufig auf Intensivstationen verwendet.^[24,25,32,34,36-41,171,181] In der Regel erfolgt hier eine kontinuierliche Applikation.^[25]

Die im Rahmen der Langzeitsedation von Propofol am meisten gefürchtete Nebenwirkung ist das PRIS.^[42,100] Das PRIS ist gekennzeichnet durch das Auftreten einer Laktazidose, schwerer bradykarder Herzrhythmusstörungen, Kreislaufversagen, Nierenversagen, lipämischen Plasma, Hepatomegalie, Oligurie, einem Anstieg von Kreatinin, Harnstoff und Kalium im Plasma, einer Rhabdomyolyse sowie Multiorganversagen und Tod.^[42,43,100] Das Syndrom wurde vor allem bei schwer kranken pädiatrischen Patienten unter Langzeitsedierung (> 2 Tage) mit hoch dosierten Propofolinfusionen (> 5 mg/kg/h) beobachtet.^[42,100] Insgesamt sind weltweit 29 pädiatrische und 14 erwachsene Fälle in der Literatur beschrieben worden.^[42] Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten vermutet man, dass Propofol eine Hemmung der Fettsäureoxidation induziert und die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien stört. Durch diese komplexe Störung des mitochondrialen Fettsäuremetabolismus mit einer Entkopplung der Atmungskette entsteht ein intrazelluläres Energiedefizit mit einer Laktazidose und einem voranschreitenden Zelluntergang.^[41,42,100] Als einzige bekannte Faktoren, die das Auftreten eines PRIS begünstigen, sind zum einen hochdosierte und lang andauernde Propofolinfusionen zu nennen und zum anderen vorliegende schwere Grunderkrankungen wie eine Sepsis, eine verminderte Sauerstoffzufuhr im Gewebe sowie hohe Dosen an Katecholaminen und Steroiden in Kombination mit einer Propofolinfusion.^[24,41-43] Propofol fungiert in diesen Fällen als Triggersubstanz für das PRIS.^[24] Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Sedierung mit Propofol nicht länger als 7 Tage in Dosierungen von ≤ 4 mg/kg/h andauern. Des Weiteren darf Propofol aufgrund der unzureichend belegten Sicherheit nicht im Rahmen einer intensivmedizinischen Sedierung von Patienten ≤ 16 Jahren und nur unter Vorsicht bei schwer kranken Patienten angewendet werden.^[41-43,182] Außerdem wird dazu geraten, Propofol in

Kombination mit anderen Sedativa wie z. B. Benzodiazepinen und zusätzlichen Analgetika wie den Opiaten zu verwenden, um die Propofoldosis reduzieren zu können.^[41,42] Im Rahmen der Analgosedierung auf der Intensivstation erfolgt ohnehin eine Kombination von Arzneimitteln aus dem Bereich der Analgetika und Sedativa (siehe Kapitel 1.1).^[24] Eine Beschreibung des durch die Kombination von Propofol mit anderen Arzneistoffen erhöhten Risikos physikochemischer Inkompatibilitätsreaktionen erfolgt in Kapitel 1.5.1.

Als weitere mögliche Nebenwirkungen einer Propofolinfusion werden Hypertriglyceridämien und Pankreatitis beschrieben, wobei ein kausaler Zusammenhang häufig nicht hergestellt werden kann und es sich in den meisten Fällen um Einzelfallberichte handelt.^[100,183-187] Im Allgemeinen wird jedoch empfohlen, die Lipidwerte im Blut bei Patienten zu überwachen, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine Fettüberladung besteht und die zusätzlich andere intravenöse Lipide erhalten.^[43] Um die Lipidzufuhr zu minimieren, eignet sich zur Langzeitsedation auf der Intensivstation die Applikation einer 2%igen Propofol-Emulsion.^[186,188]

Aufgrund der Formulierung als parenterale Fettemulsion bestehen bei den Propofol-Emulsionen grundsätzlich dieselben Instabilitätsprobleme und möglichen Risiken bei der Applikation instabiler Zubereitungen wie bei nichtarzneistoffhaltigen intravenösen Lipidemulsionen (siehe Kapitel 1.4.4 und 1.4.5).^[100,189]

1.5.1 Kompatibilität der Propofol-Emulsion mit anderen Arzneimitteln

Da Propofol im Rahmen der Analgosedierung, zur Vorbeugung eines PRIS und aufgrund einer Vielzahl weiterer notwendiger Medikamente im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung häufig in Kombination mit anderen Arzneimitteln appliziert wird, besteht das Risiko für physikochemische Inkompatibilitätsreaktionen.^[24,32,41,42,190-193] Angesichts der Formulierung als weiße, milchige O/W-Emulsion sind auftretende Inkompatibilitätsreaktionen durch die physikochemischen und optischen Eigenschaften der Propofol-Emulsion schwer zu erkennen.^[43,190,193,194] Aus diesem Grund sollte im Rahmen von physikochemischen Kompatibilitätsstudien stets eine zusätzliche Analyse der Emulsionsstabilität erfolgen.^[194] Es besteht die Gefahr, dass sich die Oberflächenladung der Öltröpfchen durch Zugabe von Elektrolyten und durch eine Veränderung des pH-Wertes verringert, was zu einer Abnahme der elektrostatischen Abstoßung führt, wodurch wiederum die Gefahr einer Koaleszenz der Öltröpfchen besteht.^[100,153,195] Mit der Anzahl von Öltröpfchen $> 5 \mu\text{m}$ steigt auch das Risiko für Kapillarembolien und andere unerwünschte Ereignisse,^[80,81,100,108,195] auf die bereits in Kapitel 1.4.5 näher eingegangen wurde.

Ein Arzneistoff, der in Kombination mit Propofol zu einer Emulsionsdestabilisierung führt, ist u. a. Lidocain.^[196-198] Lidocain wird Propofol-Emulsionen häufig beigemischt, um den Injektionsschmerz, der bei ungefähr 92% der Patienten auftritt, zu verringern.^[196-199] LILLEY *et al.* zeigten in ihrer Untersuchung, dass es innerhalb von 90 Minuten nach Zugabe von 20 mg Lidocain zu 20 ml einer 1%igen Propofol-Emulsion zu einer Tröpfchenvergrößerung kommt. Die Emulsionsmischungen wurden visuell mit bloßem Auge sowie mittels Lichtmikroskopie analysiert. Außerdem konnte durch Ermittlung des Zetapotentials die Abnahme der Oberflächenladung der Öltröpfchen von -38 mV auf 0 mV durch Zugabe von 35 mg Lidocain belegt werden. Lidocain-Mengen von 40 bis 50 mg führten nach 90 Minuten zu einer Phasenseparation.^[196] MASAKI *et al.* nutzten in ihrer Studie die Rasterelektronenmikroskopie, um die Tröpfchenvergrößerung durch beigemishtes Lidocain zu detektieren und kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass nicht mehr als 20 mg Lidocain zu einer Propofol-Emulsion gegeben werden sollten, da es ansonsten zu einer vermehrten Bildung von Öltröpfchen > 5 µm kommt.^[197] Die Applikation einer Propofol-Lidocain-Mischung sollte außerdem immer direkt im Anschluss an die Zubereitung stattfinden.^[197] In der Studie von PARK *et al.* wurde die Tröpfchengrößenzunahme innerhalb einer Propofol-Lidocain-Mischung zusätzlich mittels Laserdiffraktometrie (LD) bestimmt. Die Ergebnisse deckten sich dabei mit denen von LILLEY und MASAKI *et al.*^[198] Die beobachtete Emulsionsinstabilität ist wahrscheinlich auf die Zunahme der Azidität der Lösung durch Kombination mit Lidocain zurückzuführen sowie auf ionische Wechselwirkungen von Lidocain mit dem Emulgator.^[100]

Im Gegensatz dazu zeigt Thiopental, das ebenfalls häufig Anwendung in Kombination mit Propofol findet, keinen Einfluss auf die Öltröpfchengröße.^[87,200,201] Eine 2,5%ige Thiopental-Lösung soll in Kombination mit Propofol zum einen den Schmerz bei der Injektion minimieren und zum anderen synergistische hypnotische Effekte aufweisen.^[87,200-202] Aus diesem Grund wurden Propofol-Thiopental-Mischungen hinsichtlich physikochemischer Kompatibilitäten untersucht. PAW *et al.* zeigten in ihrer Studie, dass Thiopental keinen Einfluss auf das Zetapotential der Öltröpfchen einer 1%igen Propofol-Emulsion hatte. Außerdem veränderte sich der Öltröpfchendurchmesser über 2 Tage nicht. Die Propofol-Thiopental-Mischung wurde sowohl makroskopisch, mikroskopisch als auch mittels Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS, *Photon Correlation Spectroscopy*) und Zetapotentialbestimmung untersucht.^[200] Weitere Studien von CHERNIN, LAZAR und PRANKERD *et al.* dienten zusätzlich der Untersuchung der chemischen Stabilität der Mischung.^[87,201,203] Es konnte eine chemische Stabilität von mindestens 7 Tagen bei 4 und 23 °C festgestellt werden.^[203] Eine Zunahme des Öltröpfchendurchmessers der 1%igen Propofol-Emulsion konnte innerhalb von 24 Stunden nach dem Zusammenmischen von PRANKERD *et al.* ausgeschlossen werden. Es erfolgte sowohl eine mikroskopische als auch eine LD-Analyse.^[87]

LAMONTAGNE *et al.* berichteten von einer sofortigen Phasenseparation einer 1%igen Propofol-Emulsion bei simultaner Applikation mit Protaminsulfat über dieselbe

Infusionsleitung während einer Operation.^[194] Sie verwiesen im Rahmen ihrer Beobachtungen außerdem auf die Studie von MICHAELS *et al.*, in der 69 von 77 Arzneimitteln zu einer Emulsionsdestabilisierung von Propofol führten.^[190] Auch TRISSEL *et al.* untersuchten 112 Arzneimittel auf Kompatibilität mit einer 1%igen Propofol-Emulsion. In dieser Studie zeigten sich 98 der Arzneimittel unter den angewendeten Methoden als kompatibel.^[193]

Grundsätzlich besteht stets die Möglichkeit, dass Emulsionsdestabilisierungen durch das Mischen von Propofol mit weiteren Arzneimittel auftreten.^[204] Aufgrund von Formulierungsunterschieden der verschiedenen auf dem weltweiten Markt befindlichen Propofol-Fertigarzneimittel, kann eine Kompatibilitätswarnung eines Präparates nicht auf ein anderes übertragen werden.^[70] Dem Fertigarzneimittel Diprivan® wird zum Beispiel Natriumedetat als antimikrobielles Agens beigemischt.^[70,100,205] Andere generische Präparate enthalten Natriumdisulfit anstelle von Natriumedetat. Sulfithaltige Propofol-Emulsionen weisen einen deutlich niedrigeren pH-Wert auf (pH 4,5-6,4) als Emulsionen ohne Sulfit (pH 7,0-8,5).^[70,100,176,205] Eine Untersuchung zum Kompatibilitätsverhalten verschiedener Propofol-Emulsionen zeigte, dass sulfithaltige Emulsionen deutlich instabiler sind und in Folge dessen zu vermehrten Inkompatibilitäten führen.^[70,100,176,205]

In Tabelle 1.6 sind einige Arzneistoffe aufgeführt, die in Kombination mit Propofol zu einer Destabilisierung der Emulsion führen oder aber keinerlei Stabilitätsveränderungen hervorrufen.

Die Ergebnisse der Kompatibilitätsdatenrecherche des im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Propofol-Präparates Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit den in Kapitel 1.6 aufgeführten Analgetika und Sedativa werden in Kapitel 4.2 beschrieben.

Tabelle 1.6: Kompatibilität von Propofol 1% mit ausgewählten Arzneistoffen in einem 1:1-Verhältnis nach TRISSEL *et al.*[70,193]

Physikalisch kompatibel			Physikalisch inkompatibel		
Arzneistoff	Konzentration (mg/ml)/ (IE/ml) ^[a]	Anmerkung	Arzneistoff	Konzentration (mg/ml)	Anmerkung
Ampicillin-Natrium	20,0	über 1 h bei 23 °C, keine Partikelzunahme	Amphotericin B	0,6	sofortige Bildung eines gelartigen Niederschlages
Cyclophosphamid	10,0	s. o.	Ciprofloxacin	1,0	Emulsion bricht, Phasenseparation
Epinephrin-Hydrochlorid	0,1	s. o.	Diazepam	5,0	Emulsion bricht, Phasenseparation
Heparin-Natrium	100 ^[a]	s. o.	Gentamycin-Sulfat	5,0	sofortige Bildung eines weißen Präzipitats
Insulin	1 ^[a]	s. o.	Metoclopramid-Hydrochlorid	5,0	Emulsion bricht, Phasenseparation
Ofloxacin	4,0	s. o.	Phenytoin	50,0	sofortige Bildung nadelförmiger Kristalle
Propranolol-Hydrochlorid	1,0	s. o.	Verapamil-Hydrochlorid	2,5	Emulsion bricht, Phasenseparation

^[a]: Heparin und Insulin werden nach internationalen Einheiten (IE) pro ml dosiert.

1.5.2 Untersuchte Propofol-Emulsionsformulierungen

Bei den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Propofol-Emulsionen handelt es sich zum einen um Propofol-®Lipuro 20 mg/ml der Firma B. Braun Melsungen AG (Melsungen, Deutschland) und zum anderen um Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius der Firma Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Bad Homburg, Deutschland).

Propofol-®Lipuro 20 mg/ml war im Rahmen des Untersuchungszeitraumes dieser Arbeit die standardmäßig auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation A1 des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) verwendete Propofol-Emulsion. Propofol 2% MCT Fresenius hingegen kam nur für einen kurzen Zeitraum aufgrund eines Lieferengpasses von Propofol-®Lipuro zum Einsatz, so dass es für eine vergleichende Stabilitätsuntersuchung in die Kompatibilitätsanalytik einbezogen wurde (siehe Kapitel 3.4.5 und 4.3.5).

Die Zusammensetzung beider Präparate ist in Tabelle 1.7 und Tabelle 1.8 dargestellt.

Tabelle 1.7: Zusammensetzung von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml.^[43,100,103,131,177]

Propofol-®Lipuro 20 mg/ml	
Inhaltsstoff	Funktion
Propofol	Wirkstoff
raffiniertes Sojaöl MCTs	Ölkomponenten der O/W-Emulsion; disperse Phase; Lösungsmittel für Propofol, das den Großteil der Wirkstoffmenge enthält
Glycerol	Isotonisierungsmittel
Eilecithin	Emulgator
Natriumoleat	Stabilisator/Co-Emulgator
Wasser für Injektionszwecke	kontinuierliche Phase der O/W-Emulsion

MCTs: mittelkettige Triglyceride.

Tabelle 1.8: Zusammensetzung von Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius.^[100,103,131,177,206]

Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius	
Inhaltsstoff	Funktion
Propofol	Wirkstoff
raffiniertes Sojaöl MCTs	Ölkomponenten der O/W-Emulsion; disperse Phase; Lösungsmittel für Propofol, das den Großteil der Wirkstoffmenge enthält
Glycerol	Isotonisierungsmittel
Eilecithin	Emulgator
Ölsäure	Stabilisator/Co-Emulgator
Natriumhydroxid	pH-Wert-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke	kontinuierliche Phase der O/W-Emulsion

MCTs: mittelkettige Triglyceride.

Die Zusammensetzung beider Arzneimittel ist hinsichtlich der Bestandteile identisch. Der einzige Unterschied besteht in der Angabe der Bestandteile seitens der Hersteller. Die Firma Fresenius gibt Ölsäure und Natriumhydroxid getrennt voneinander an, während die Firma B. Braun stattdessen nur Natriumoleat anführt (siehe Tabelle 1.7. und Tabelle 1.8).

Die Mischung aus Sojaöl und MCT, die in beiden Propofol-Emulsionen die disperse Phase darstellt, soll zum einen den Injektionsschmerz bei der Propofol-Applikation mindern und zum anderen bessere Lösungseigenschaften für schwer wasserlösliche Arzneimittel aufweisen sowie einem schnelleren Fettmetabolismus unterliegen als reine LCTs.^[39,100,207,208] Folglich könnte durch den Einsatz einer MCT/LCT-Mischung auch das Risiko für eine Hypertriglyceridämie gesenkt werden.^[39] Propofol-®Lipuro 20 mg/ml war eines der ersten Präparate auf dem Markt, das eine solche MCT/LCT-Mischung enthielt.^[100]

1.6 Analgetika und weitere Sedativa auf der Intensivstation

1.6.1 Wirkstoffe

Im Folgenden findet eine Beschreibung der auf deutschen Intensivstationen gebräuchlichsten, in Kombination mit Propofol verwendeten, Analgetika und Sedativa statt. Sie wurden im Rahmen einer eigenen Untersuchung auf der Intensivstation A1 des UKSH ermittelt. Für eine genaue Beschreibung der durchgeführten Medikationserfassung siehe Kapitel 3.1 und für die aus der Untersuchung erhaltenen Ergebnisse siehe Kapitel 4.1. Alle aufgeführten Arzneistoffe wurden in Kombination mit Propofol auf Kompatibilität und Stabilität analysiert.

1.6.1.1 Clonidin

Clonidin gehört zur Substanzgruppe der zentralen α_2 -Agonisten und wird neben seiner ursprünglichen Indikation als Antihypertonikum im Rahmen der Analgosedierung auf der Intensivstation als adjuvante Substanz eingesetzt.^[25,30,105,209] Chemisch gesehen, ist Clonidin ein Imidazolderivat (siehe Abbildung 1.5), das je nach pH-Wert sowohl als freie Base als auch protoniert vorliegen kann.^[24]

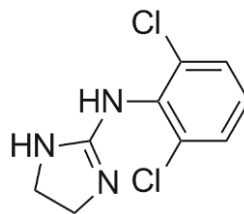


Abbildung 1.5: Strukturformel von Clonidin.

Clonidin ist ein lipophiler α_2 -Rezeptoragonist,^[24] der leicht die Blut-Hirn-Schranke überwindet und präsynaptische α_2 -Rezeptoren an noradrenalinfreisetzenden postganglionären sympathischen Neuronen stimuliert, wodurch eine verminderte Freisetzung des Neurotransmitters Noradrenalin stattfindet.^[24,30,209] Weitere Wirkorte sind das Rückenmark und extraneuronale Zellen.^[24,30] Der verminderte Einfluss des Sympathikus auf die Erfolgsorgane resultiert in einer analgetischen, sedierenden sowie anxiolytischen Wirkung.^[24,30,209] Da Clonidin keine atemdepressiven Effekte hervorruft, kann es neben beatmeten Patienten auch spontan atmenden Patienten appliziert werden.^[30] In der Intensivmedizin findet es neben der Therapie des Alkohol- oder Opioid-Entzugssyndroms als adjuvanter Arzneistoff in der Ergänzung einer mit Benzodiazepinen durchgeführten unzureichenden Sedierung sowie zur Vermeidung analgosedierungs-

bedingter Entzugssymptome Anwendung. Clonidin ist in der Lage das Kältezittern von Patienten zu unterdrücken und den Opioidverbrauch durch seine zusätzliche analgetische Wirkung zu reduzieren. In der Regel findet Clonidin bereits während der Analgosedierung Anwendung.^[24,25]

1.6.1.2 Dexmedetomidin

Dexmedetomidin ist ein selektiverer α_2 -Rezeptoragonisten als Clonidin.^[24,209,210] Sein α_2 -Affinitätsverhältnis ($\alpha_2:\alpha_1$) liegt bei 1600:1 im Gegensatz zu Clonidin, das ein Verhältnis von 200:1 aufweist.^[24,29] Dexmedetomidin ist wie Clonidin ein Imidazol-derivat (siehe Abbildung 1.6) und vermittelt seine Wirkung ebenfalls über eine gehemmte Noradrenalinfreisetzung im zentralen Nervensystem (ZNS).^[210]

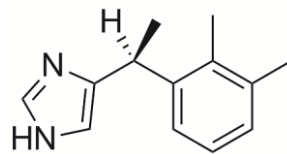


Abbildung 1.6: Strukturformel von Dexmedetomidin.

Nachdem es zunächst nur in den USA zur Sedierung von Intensivpatienten für eine Dauer von 24 Stunden zugelassen war, ist es seit Oktober 2011 als dexdor® zur Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten auch in Deutschland zugelassen.^[24,210,211] Im Gegensatz zu Clonidin bleiben Patienten unter Dexmedetomidin-gabe ansprechbar und kommunikativ, so dass sie ihre Bedürfnisse besser mitteilen können.^[24,26,210] Dexmedetomidin wird ausschließlich kontinuierlich als Infusion verabreicht. Die Wirkung setzt nach 5 Minuten ein und erreicht nach 15 Minuten das Wirkmaximum.^[210,211] Durch den Einsatz von Dexmedetomidin als adjuvante Substanz in der Analgosedierung auf der Intensivstation können zum einen Analgetika und Sedativa eingespart werden und zum anderen eine Verkürzung der mechanischen Beatmung erwirkt werden.^[24,26]

1.6.1.3 γ -Hydroxybuttersäure

GHB (siehe Abbildung 1.7) wurde im Jahre 1960 als Hypnotikum in der klinischen Anästhesie eingeführt. Jedoch verlor die Substanz aufgrund stark variierender Aufwachzeiten an Bedeutung und fand daher lange Zeit keine Anwendung als intravenöses Anästhetikum. Aufgrund seiner positiven Substanzeigenschaften wird GHB mittlerweile wieder vermehrt im Bereich der Intensivmedizin eingesetzt.^[24,212]

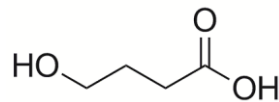


Abbildung 1.7: Strukturformel von GHB.

GHB ist ein Strukturanalogen des körpereigenen inhibitorischen Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA). Es wird vermutet, dass GHB als körpereigene Substanz eine wichtige Rolle in der Schlafeinleitung und -steuerung besitzt, so dass der Arzneistoff auch in der Therapie der Narkolepsie Anwendung findet.^[24,212] Seit einiger Zeit wird GHB außerdem illegal in Form von sog. K.-O.-Tropfen und *Liquid Ecstasy* missbraucht.^[212] Die Reinsubstanz unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz, während das Handelspräparat Somsanit[®] lediglich verschreibungspflichtig ist. Im Fertigarzneimittel Somsanit[®] liegt GHB als Natriumsalz in einer schwach alkalischen Lösung von pH 8,0 vor. Der Arzneistoff ist mit Lösungen im Bereich von pH 6 bis 10 kompatibel.^[24]

Seine Wirkung entfaltet die Substanz über GHB-Rezeptoren im ZNS. Der dabei hervorgerufene Effekt ähnelt dem der Benzodiazepine. Über eine Erhöhung der Chloridleitfähigkeit kommt es zu einer Hyperpolarisation der Membran. Gleichzeitig wird die Freisetzung von Dopamin, Serotonin und Acetylcholin beeinflusst. Die Wirkung setzt erst mehrere Minuten nach Applikation ein.^[24] Da GHB keine analgetische Wirksamkeit besitzt, erfolgt stets eine Kombination mit einem Opioid.^[212] Im Rahmen der Analgosedierung wird GHB als Basissedativum zusammen mit anderen Sedativa wie Propofol oder Benzodiazepinen angewendet, um über synergistische Effekte Dosisersparungen zu erzielen. Des Weiteren wird GHB bei kreislaufinstabilen Patienten in Kombination mit (*S*)-Ketamin eingesetzt sowie bei Patienten in der Entwöhnungsphase nach Langzeitsedation und zur Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus.^[24]

1.6.1.4 (*S*)-Ketamin

(*S*)-Ketamin (siehe Abbildung 1.8) ist das *S*(+)-Enantiomer des Racemats Ketamin. Es ist ein Cyclohexanonderivat mit einer sehr starken analgetischen Wirkung in niedriger Dosierung und einer hypnotischen Wirkung in höheren Dosierungen.^[25,35,210]

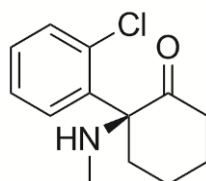


Abbildung 1.8: Strukturformel von (*S*)-Ketamin.

Die schwach ausgeprägte hypnotische Komponente des (*S*)-Ketamins führt zu einer dissoziativen Anästhesie, bei der der Patient eher geistig abwesend wirkt, als dass er schläft. Grund hierfür ist die Aktivierung des limbischen Systems und eine Hemmung thalamoneokortikaler Bahnen.^[210,212] Dieser Zustand ist in der Regel im Rahmen der Analgosedierung nicht erwünscht, da er für Patienten häufig mit Albträumen oder sogar Halluzinationen verbunden ist. Aus diesem Grund sollte immer eine kombinierte Gabe von (*S*)-Ketamin mit einem Sedativum wie Propofol oder einem Benzodiazepin erfolgen.^[24,25,35,210,212] Die hypnotischen, analgetischen, amnestischen sowie psychomimetischen Effekte von (*S*)-Ketamin werden über eine nichtkompetitive Blockade des NMDA-Rezeptors hervorgerufen. Eine agonistische Wirkung am GABA_A-Rezeptor unterstützt den hypnotischen Effekt des (*S*)-Ketamins und ein Agonismus an den Opioidrezeptoren trägt zur Analgesie bei.^[210,212] Des Weiteren kommt es zu einer Ketamin-vermittelten Wiederaufnahmehemmung von Katecholaminen, worüber die sympathomimetischen Eigenschaften des Arzneistoffes erklärt werden können.^[24,210] Ein Vorteil von (*S*)-Ketamin ist die geringe Beeinträchtigung der Spontanatmung und der Darmmotilität sowie seine kreislaufstabilisierende Wirkung. Auch die Schutzreflexe bleiben unter (*S*)-Ketamin-Gabe erhalten.^[24,25,212] Grundsätzlich hat das (*S*)-Enantiomer die gleiche Wirkung wie das Racemat, doch kommt es nach Applikation des (*S*)-Ketamins zu einer drei- bis viermal stärkeren Blockade des NMDA-Rezeptors mit einer deutlich potenteren analgetischen Wirksamkeit.^[212] Hinzu kommt eine höhere Clearance des *S*(+)-Enantiomers sowie verkürzte Aufwachzeiten mit weniger Albträumen.^[24,25]

Klinische Anwendung findet (*S*)-Ketamin als Handelspräparat Ketanest® S in der Narkoseeinleitung, in der Therapie traumatisch bedingter Schmerzen, bei Verbrennungen sowie in der Notfall- und Katastrophenmedizin.^[210,212] Außerdem wird es bei hämodynamisch instabilen Patienten, Patienten mit Darmmotilitätsstörungen und schweren obstruktiven Atembeschwerden eingesetzt.^[24]

1.6.1.5 Lormetazepam

Lormetazepam (siehe Abbildung 1.9) gehört zur Gruppe der 1,4-Benzodiazepin-Derivate und ist seit 2009 als intravenöse Zubereitung zur Sedierung und zur Behandlung akuter Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände zugelassen.^[213,214]

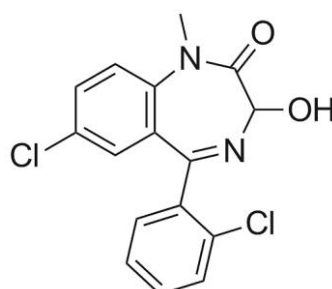


Abbildung 1.9: Strukturformel von Lormetazepam.

Lormetazepam wirkt wie alle anderen Benzodiazepine als allosterischer Agonist an verschiedenen α -Untereinheiten des GABA_A-Rezeptors und vermittelt dadurch eine erhöhte GABA-Bindungsfähigkeit verbunden mit einer verstärkten GABA-Hemmung auf die Aktivität nachgeschalteter Neurone.^[212,213] Lormetazepam hat den Vorteil, dass es Cytochrom P₄₅₀-unabhängig metabolisiert wird und seine Ausscheidung nicht durch eine eingeschränkte Leberfunktion beeinträchtigt wird. Des Weiteren entstehen während des Metabolismus kaum aktive Metabolite, so dass es bei eingeschränkter Nierenfunktion lediglich zu einer Kumulation des inaktiven Lormetazepam-Glukuronids kommt. Mit einer Eliminationshalbwertszeit von 8-15 Stunden gehört Lormetazepam zu den mittellang wirksamen Benzodiazepinen.^[213,214]

Zurzeit gibt es keine randomisiert-kontrollierte Studie zum Einsatz von Lormetazepam als Sedativum auf der Intensivstation. Jedoch unterliegen Benzodiazepine, wie das im europäischen Raum am häufigsten eingesetzte Midazolam, einer potentiellen Toleranz, so dass Lormetazepam in der Praxis schon heute häufig zusätzlich zum Midazolam verabreicht wird.^[35] Auf dem deutschen Markt ist Lormetazepam als Injektionslösung mit einer Konzentration von 2 mg/10 ml erhältlich (Sedalam®).^[213]

1.6.1.6 Midazolam

Midazolam (siehe Abbildung 1.10) gehört zur Gruppe der Imidazobenzodiazepine und wirkt wie alle Benzodiazepine über eine Benzodiazepinrezeptor vermittelte Wirkungsverstärkung von GABA.^[25,215] Es ist eines der am häufigsten eingesetzten Benzodiazepine im Rahmen der Analgosedierung auf der Intensivstation in Europa.^[25,26,28,35] Midazolam ist mit einer Eliminationshalbwertszeit von 1-3 Stunden das kurzwirksamste Benzodiazepin auf dem Markt. Aufgrund dieser Tatsache ist der Arzneistoff sehr gut steuerbar und wird daher bevorzugt eingesetzt. Er wirkt wie alle Vertreter aus der Substanzgruppe sedativ, anxiolytisch, antkonvulsiv, muskelrelaxierend sowie amnestisch. Die erwünschten Hauptwirkungen sind dabei jedoch die Sedierung sowie die retrograde Amnesie.^[24,215,216]

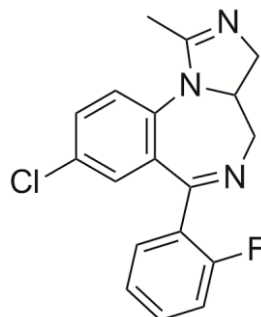


Abbildung 1.10: Strukturformel von Midazolam.

Im Allgemeinen wird Midazolam zur Mittel- und Langzeitsedierung eingesetzt. Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin gibt in ihrer Leitlinie zur Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin an, dass die Substanz vor allem bei einer Sedierungsdauer > 7 Tage angewendet werden kann.^[24,216] Da Midazolam keine analgetische Wirkung besitzt, erfolgt im Rahmen der Analgosedierung in der Regel eine Kombination mit einem Opioid. Der Arzneistoff wird kontinuierlich appliziert, was zu einem Kumulationsphänomen mit einer verlängerten kontextsensitiven Halbwertszeit führen kann. Es kann außerdem zu einer Toleranzentwicklung und Entzugssyndromen kommen.^[24]

1.6.1.7 Piritramid

Piritramid (siehe Abbildung 1.11) ist ein Opioid-Analgetikum aus der Gruppe der Diphenylpropylamin-Derivate, das eine etwas geringere analgetische Potenz besitzt als Morphin. Piritramid ist ein reiner μ -Opioid-Rezeptoragonist, dessen Wirkung nach intravenöser Gabe bereits nach 1-2 Minuten eintritt und über 5-8 Stunden andauert. Aufgrund dieser langen Wirkdauer wird der Arzneistoff vor allem in der Analgosedierung bei postoperativen Schmerzen in Form einer sog. *patient controlled analgesia* (PCA) bei wachen, kooperativen Patienten verwendet.^[24,31,217]

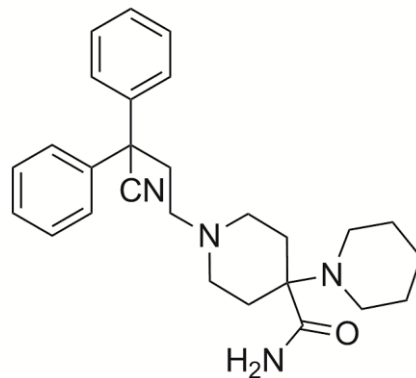


Abbildung 1.11: Strukturformel von Piritramid.

Des Weiteren findet Piritramid anstelle anderer Opioiden in der Entwöhnungs- und Aktivierungsphase zur Reduzierung des Analgetikabedarfs Anwendung. Darüber hinaus wird der Substanz eine stärkere Sedierung, ein geringeres Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, eine verminderte Atemdepression sowie eine bessere Herz- und Kreislauf-Verträglichkeit im Vergleich zu anderen Opioiden nachgesagt.^[24,31]

1.6.1.8 Remifentanyl

Remifentanyl (siehe Abbildung 1.12) ist ein Fentanyl-Derivat und gehört ebenfalls zur Gruppe der Opioid-Analgetika.^[218]

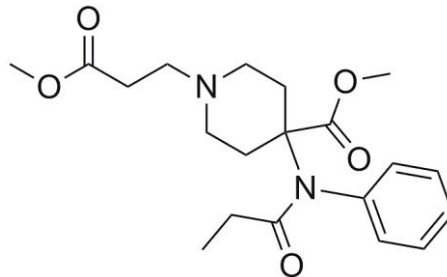


Abbildung 1.12: Strukturformel von Remifentanyl.

Opioide dieses Substanz-Typs werden in nahezu jedem Anästhesieverfahren während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose eingesetzt. Remifentanyl ist außerdem über einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen zur Analgesie künstlich beatmeter, intensivmedizinisch behandelter Patienten ≥ 18 Jahre zugelassen.^[24,216,218] Der Vorteil von Remifentanyl liegt in der im Vergleich zu den anderen Opioiden sehr kurzen Wirkdauer von ca. 5 Minuten. Nach bereits 30 Sekunden setzt die analgetische Wirksamkeit ein und erreicht nach 1-2 Minuten ihr Maximum. Die kontextsensitive Halbwertszeit von 3-4 Minuten ist unabhängig von der Infusionsdauer, so dass Remifentanyl die beste intraoperative Steuerbarkeit gegenüber anderen Opioiden aufweist.^[31,212,218] Die Metabolisierung des Remifentanyls erfolgt ausschließlich durch Hydrolyse mittels unspezifischer Gewebe- und Blutesterasen und somit völlig unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion. Der bei der Hydrolyse entstehende Monocarbonsäure-Metabolit besitzt nur noch eine analgetische Wirksamkeit von 1/4600 im Vergleich zum Remifentanyl und ist daher nicht mehr klinisch relevant. Da zudem auch keine Kumulation des Metaboliten stattfindet, ist ein Einsatz von Remifentanyl bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion unbedenklich.^[24,218] Die Applikation von Remifentanyl erfolgt im Allgemeinen als Infusion und häufig in Kombination mit Propofol oder Midazolam im Rahmen der Analgosedierung für eine verbesserte Sedierung, Anxiolyse und Analgesie.^[31]

1.6.1.9 Sufentanyl

Sufentanyl (siehe Abbildung 1.13) ist das am stärksten wirksame Opioid und das standardmäßig im Rahmen der Analgosedierung auf der Intensivstation verwendete Opioid-Analgetikum.^[24,25,212]

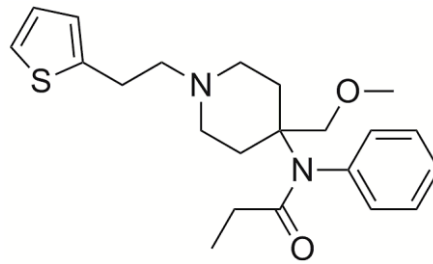


Abbildung 1.13: Strukturformeln von Sufentanil.

Es ist zugelassen zur Analgesie während der Einleitung und Aufrechterhaltung einer Anästhesie sowie als Anästhetikum bei großen operativen Eingriffen. Sufentanil kann neben der intravenösen Verabreichung auch peridural appliziert werden. Es hat eine im Vergleich zu Morphin 1000-mal höhere Wirksamkeit und eine sieben- bis zehnmal höhere Affinität zu den μ -Rezeptoren als Fentanyl oder Remifentanyl. Nach ca. 3 Minuten erreicht Sufentanil sein Wirkmaximum.^[24,212,219] Des Weiteren spricht man Sufentanil zusätzliche stark sedative Eigenschaften zu, wodurch der Bedarf an weiteren Sedativa und Hypnotika reduziert werden kann. Das Haupteinsatzgebiet von Sufentanil ist die Mittel- und Langzeitsedierung.^[24]

1.7 Zielsetzung

Die Infusionstherapie ist ein essentieller Bestandteil in der Therapie kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation.^[1-3] Da eine Vielzahl notwendiger Medikamente einer begrenzten Anzahl an intravenösen Zugängen gegenübersteht, erfolgt vielfach eine simultane Applikation verschiedener Arzneimittel über dasselbe Katheterlumen eines ZVK.^[1-3,7,9,13-21] Dies birgt wiederum das Risiko physikochemischer Inkompatibilitätsreaktionen, deren Ursachen und Folgen bereits ausführlich in Kapitel 1.3 beschrieben wurden. Die am häufigsten applizierten Medikamente auf der Intensivstation stellen die Analgetika und Sedativa dar, die im Rahmen einer Analgosedierung regelmäßig miteinander kombiniert werden.^[1,25,26,32] Der Arzneistoff Propofol ist dabei ein standardmäßig auf der Intensivstation verwendetes Sedativum, das aufgrund seiner hohen Lipophilie als weiße, undurchsichtige O/W-Emulsion formuliert vorliegt. Angesichts der daraus resultierenden physikochemischen und optischen Eigenschaften können eventuell auftretende Inkompatibilitäten nur schwer mit bloßem Auge erkannt werden.^[32,43,190-194] Insbesondere Emulsionsinstabilitäten, die sich u. a. in Form einer Tröpfchenvergrößerung der dispersen Phase widerspiegeln, bergen das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie mikrovaskuläre Embolien, Organschädigungen und das Fettüberladungssyndrom, sobald Öltröpfchengrößen von 5 μm überschritten werden.^[80,81,96,96,163,165,166]

Auf Grund dessen war das Hauptziel der vorliegenden Arbeit, klinisch relevante und häufig eingesetzte Zweier- und Mehrfachkombinationen von Propofol mit Analgetika und Sedativa auf der Intensivstation zu ermitteln und hinsichtlich physikochemischer Inkompatibilitäten zu analysieren. Die Testbedingungen entsprachen dabei in Hinblick auf den Lichteinfluss, die Temperatur und den Zeitraum der Untersuchungen annähernd den Verhältnissen auf der Intensivstation. Neben verschiedenen Untersuchungen zur physikalischen und chemischen Stabilität galt es vor allem eine umfassende Bestimmung der Emulsionsstabilität der Propofol-Arzneimittelmischungen durchzuführen. Hierfür sollten verschiedene charakteristische Kenngrößen für die Stabilität von Emulsionen zur Evaluierung der Emulsionsstabilität herangezogen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten potentielle Inkompatibilitäten bei simultaner Applikation von Propofol mit häufig verwendeten Substanzen aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa auf der Intensivstation deutlich reduziert werden. Zudem war die Verbesserung der Datenlage bezüglich chemischer und physikalischer Kompatibilitäten von Propofol ein weiteres wichtiges Ziel. Zusätzlich wäre anhand der erhobenen Daten eine Vermittlung von Sicherheit im Umgang mit Propofol möglich, so dass Medikationsfehler während der Arzneimittelapplikation verhindert werden könnten, wodurch sich sowohl die Arzneimitteltherapiesicherheit als auch die Patientensicherheit erhöhen ließen.

Ferner waren ein zusätzlicher Vergleich zwischen zwei verschiedenen Propofol-Emulsions-Präparaten sowie ein Vergleich zwischen einer Propofol-Emulsion und einer parenteralen Fettemulsion, die im Rahmen der klinischen Ernährung appliziert wird, in Hinblick auf die physikalische Stabilität interessant. Mithilfe dieser Untersuchungen sollten die Übertragbarkeit der Kompatibilitätsdaten auf andere Propofol-Präparate und andere Emulsionsformulierungen sowie der Wirkstoffeinfluss auf die Stabilität der Emulsion getestet werden.

2 Geräte und Materialien

2.1 Geräte

Dispersionsstabilitätsmessgerät	Turbiscan® Lab Expert inkl. Turbiscan® Lab Cooler Formulation, Frankreich
Eismaschine	ZIEGRA Eismaschinen GmbH, Isernhagen
HPLC	Waters Breeze Waters W1525, Binary HPLC Pump Waters W2487, Dual λ Absorbance Detector Waters W717 plus Autosampler Waters Corporation, USA
	Degasser Postnova PN 7505 Postnova Analytics GmbH, Landsberg
	Säulenofen TECHLAB GmbH, Braunschweig
Konduktometer	LF 537 WTW GmbH, Weilheim
Kühlschrank	Liebherr-International Deutschland GmbH, Biberach an der Riß
Laserdiffraktometer	HELOS Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld
LC/MS	Entry-Level-Ionenfalleninstrument amaZon SL Bruker Co., USA
	Agilent 1260 μ -Degasser G1379B Agilent 1260 Infinity: 12602 HiP ALS G1367E Autosampler TCC G1316A Säulenofen Agilent Technologies Inc., USA
LC-MS/MS	Triple-Quadrupol-Massenspektrometer QTRAP® 5500 Ionenquelle Turbo V® AB SCIEX, USA
	Shimadzu Nexera XR HPLC-System Systemcontroller CBM-20 A Entgaser DGU20A3R/DGU20A5R Pumpen LC-20ADXR (mit LPGEKIT) SIL20ACXR Autosampler Shimadzu Corp., Japan

	Säulenofen TECHLAB GmbH, Braunschweig
Leitfähigkeitsmesszelle	TetraCon® 96 WTW GmbH, Weilheim
Magnetrührer	MR-mini Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, Schwabach IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Staufen
Mikroskop	Keyence VHX-500, Digital Microscope Keyence Corporation, Japan Leitz Orthoplan, Durchlichtmikroskop Ernst Leitz GmbH, Wetzlar
Partikelgrößen- und Zetapotentialmessgerät	Zetasizer Nano ZS Malvern Instruments, UK
pH-Elektroden	HI-1053B (Emulsionen) HANNA Instruments, Italien HI-1131B (wässrige Systeme) HANNA Instruments, Italien InLab® Easy DIN (wässrige Systeme) Mettler-Toledo AG, Schweiz
pH-Meter	inoLab® pH Level 1 WTW GmbH, Weilheim HI2211 pH/ORP Meter HANNA Instruments, Italien
Pipetten (0,1-2500 µl)	Eppendorf Reference® Eppendorf AG, Hamburg
Refraktometer	Carl Zeiss AG, Oberkochen
Schüttler	Edmund Bühler GmbH, Hechingen IKA-Vibrax-VXR electronic IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Staufen
Tiefkühler (-80 °C)	Kryotec Hans-S. Schröder GmbH, Hamburg
Tischzentrifuge	Hettich Mikroliter Zentrifuge Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen
Ultraschallbad	SONOREX, SUPER RK 106 BANDELIN electronic GmbH & Co. KG, Berlin
Viskosimeter	Vibro Viscometer SV-10 A&D Company Ltd., Japan
Vortexer	Vortex Genie® 2 Scientific Industries Inc., USA Vortexer VF2 IKAWerke GmbH & Co. KG, Staufen

2.2 Verbrauchsmaterialien

Adapter (weiblich/weiblich)	Combifix® Adapter B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Einwegspritzen 3/5/10 ml	BD 3/5/10 ml Spritze Becton, Dickinson and Company, USA
Einwegspritzen 20/30 ml	BD Plastipak 20/30 ml Spritze Becton, Dickinson and Company, USA
Entnahmespikes	CODAN Spike CODAN Medizinische Geräte GmbH & Co. KG, Lensahn
Falcon Tubes 15/50 ml, PP	Sarstedt AG & Co., Numbrecht Greiner Bio One International GmbH, Österreich
Glassmesszelle (72,5 × 27,5 mm)	Messzellen Turbiscan Lab Formulation, Frankreich
HPLC-Säulen	HPLC-Analytik: Merck LiChroCART® LiChrospher® 100 RP-8 250 × 4 mm (5 µm) Merck KGaA, Darmstadt
	LC-MS-Analytik: Zorbax Eclipse C8, 150 × 4 mm (5 µm) Agilent Technologies Inc., USA
	LC-MS/MS-Analytik: Poroshell 120 EC-C18 (2,7 µm), 50 × 3 mm Agilent Technologies Inc., USA
	Merck LiChrospher 60 RP-select B (5 µm) Merck KGaA, Darmstadt
HPLC-Vorsäulen	Phenomenex SecurityGuard C18 Phenomenex Inc., USA
Kanülen	BD Microlance 3 (18 G × 1 ½) Becton, Dickinson and Company, USA
	BD Blunt Fill Needle (18 G × 1 ½) Becton, Dickinson and Company, USA
Kapillarmesszelle	Folded Capillary Cell (DTS1070) Malvern Instruments, UK
Kombi-Stopfen	Combination Cap Fresenius Kabi AG, Bad Homburg
Cryo-Röhrchen 4 ml	Cryo-Röhrchen, 4 ml, steril Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
Küvette, Glas, 6 ml	No. 138 Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld

Küvette, PS, 4 ml	4-fach optisch Sarstedt AG & Co., Numbrecht
Linsentücher 100 × 150 mm	Lens Cleaning Tissue GE Healthcare Life Sciences, UK
Membranfilter 0,2 µm	Isopore Membrane Filters, Polycarbonat Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
Membranfilter 0,45 µm	Whatman®, Polyamid GE Healthcare Life Sciences, UK
Objektträger 76 × 26 mm	Thermo Scientific Menzel-Gläser (76 × 26 mm) Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig
Perfusorspritzen 50 ml	Injektomat®-Spritze 50 ml mit Kanüle Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg LOT: 30LF03244
	BD Perfusion 50 ml Syringe Becton, Dickinson and Company, USA LOT: 1408273, 1511209P, 1505244, 1302290
Reaktionsgefäße 0,2/1,5/2,0 ml	Sarstedt AG & Co., Numbrecht
Rührspatel 120 mm, PS	Erich Eydam KG, Kiel

2.3 Chemikalien und Reagenzien

Nicht gelistete Chemikalien und Substanzen wurden von Carl Roth GmbH & Co. KG (Karlsruhe), Merck KGaA (Darmstadt) oder Sigma Aldrich (Steinheim) bezogen.

Acetonitril HPLC Grade	J.T. Baker, Niederlande
Chloroform z. A.	Merck KGaA, Darmstadt
Essigsäure 100% Suprapur®	Merck KGaA, Darmstadt
Kalibrierlösung pH-Meter	HANNA Instruments, Italien
Methanol	J.T. Baker, Niederlande
<i>ortho</i> -Phosphorsäure 85%	Merck KGaA, Darmstadt
Propofol-Standard, 1,0 mg/ml in Methanol	Sigma Aldrich, USA
Siliciumcarbid Teilchengrößenstandard	Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld
Silikonöl-Referenz (Transmissionsstandard)	Formulaction, Frankreich
Teflon-Referenz (Rückstreustandard)	Formulaction, Frankreich
Triethylamin GC Grade ≥ 99,5%	Sigma Aldrich, USA
Zetapotential Transferstandard	Malvern Instruments, UK

2.4 Fertigarzneimittel

Clonidin	<p>Clonidin-ratiopharm® Ampullen 0,15 mg/ml Injektionslösung, 1 ml Ampullen ratiopharm GmbH, Ulm Ch.-B.: M33741, 025322, M17651, N22041, R31246, R31039</p>
Dexmedetomidin	<p>Dexdor® 100 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 200 µg/2 ml, 2 ml Ampullen Orion Pharma GmbH, Hamburg Ch.-B.: 1418488, 1515175, 1636550</p>
Diazepam	<p>Diazepam-ratiopharm® 10 mg/2 ml Injektionslösung, 2 ml Ampullen ratiopharm GmbH, Ulm Ch.-B.: M29476, 002302, R31386, R 21654</p>
γ-Hydroxybuttersäure	<p>SOMSANIT® 2,423 g, Injektionslösung, 10 ml Ampullen Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim Ch.-B.: 1317151, 1332351, 1514651</p>
Isotonische Natriumchlorid-Lösung	<p>Isotone Natriumchlorid-Lösung 0,9% BC 9 g/l, Injektionslösung, 100 ml Durchstechflasche Berlin-Chemie AG, Berlin Ch.-B.: 133021, 133028</p> <hr/> <p>Isotonische Kochsalzlösung Fresenius Infusionslösung, 100 ml Durchstechflasche Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg Ch.-B.: 19FI07WF, 19HM18WA, 14GG21, 14HC27</p>
(S)-Ketamin	<p>Ketanest® S 25 mg/ml Injektionslösung, 10 ml Injektionsflaschen Pfizer Pharma GmbH, Berlin Ch.-B.: 70453A, 351055, 70454A, 450064</p>
Lormetazepam	<p>SEDALAM® 2,0 mg/10 ml, Injektionslösung, 10 ml Ampullen Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim Ch.-B.: 1201951, 1226951, 1426751, 1406551</p>
Midazolam	<p>Midazolam-hameln, 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung oder Rektallösung 15 mg in 3 ml Ampullen hameln pharma plus gmbh, Hameln Ch.-B.: 218064, 340083, 513067, 306056</p>

Phenytoin	Phenhydan® Injektionslösung 271,8 mg/5 ml, 5 ml Ampullen Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg Ch.-B.: 010893, 011872, 010893
Piritramid	Dipidolor®, 7,5 mg/ml Injektionslösung, 2ml Ampullen Janssen-Cilag GmbH, Neuss Ch.-B.: 2008, 2010, 5005
Propofol	Propofol-®Lipuro 20 mg/ml Emulsion zur Injektion oder Infusion 1000 mg/50 ml, 50 ml Durchstechflaschen B. Braun Melsungen AG, Melsungen Ch.-B.: 124448084, 130568083, 141538082, 151948085, 153828071, 152338073, 150568082, 152338073, 153828071
	Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius Emulsion zur Injektion oder Infusion 1000 mg/50 ml, 50 ml Durchstechflaschen Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg Ch.-B.: 16DH0019
Raffiniertes Olivenöl und raffiniertes Sojaöl	ClinOleic 20% Emulsion zur Infusion, 250 ml Infusionsbeutel Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim Ch.-B.: 15A23N30
Remifentanyl	Ultiva®, 2 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung 3 ml Durchstechflaschen GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München Ch.-B.: N393, P035, P373
	Ultiva®, 1 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung 3 ml Durchstechflaschen GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München Ch.-B.: U281
Sufentanyl	Sufenta®, 50 µg/ml Injektionslösung, 5 ml Ampullen Janssen-Cilag GmbH, Neuss Ch.-B.: 1002, 2002B, 5001

3 Methoden

3.1 Medikationserfassung auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation (A1)

Im Rahmen einer einmonatigen Hospitation auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation A1 des UKSH, Campus Kiel, wurden alle Arzneimittel, die den Patienten intravenös über einen ZVK verabreicht wurden, erfasst. Hierzu zählten neben Dauerinfusionen auch Kurzinfusionen, Bolusinjektionen und Medikationen, die über Schmerzpumpen appliziert wurden.

Dokumentiert wurden die Arzneimittel zum einen über eine direkte Erfassung der aktuell am Patienten angeschlossenen Infusionen und zum anderen mithilfe der Medikationspläne in der jeweiligen Patientenkurve am Krankenbett. Es wurde zudem aufgezeichnet, wie die Medikamente bei der Gabe über das Infusionssystem kombiniert wurden und anschließend als Infusionsschemata dargestellt. Am Ende wurde eine Liste mit den in dem Untersuchungszeitraum vorgekommenen Propofol-Arzneimittelkombinationen erstellt sowie eine Einordnung der simultan applizierten Arzneimittel nach Anwendungshäufigkeit vorgenommen. Mit einbezogen wurden hierbei alle Medikamente, die über denselben Schenkel eines zentralvenösen Katheters appliziert wurden.

Da schon im Vorfeld der Hospitation feststand, dass das auf der Station verwendete Propofol hinsichtlich physikalisch-chemischer Kompatibilitäten sowie Stabilitäten untersucht werden sollte, wurden die dokumentierten Propofol-Arzneimittelkombinationen im Folgenden auf klinisch relevante Mischungen eingegrenzt (Kapitel 4.1). Die Auswahl erfolgte auf Grundlage der in der Untersuchung am häufigsten erfassten Kombinationen sowie der klinischen Relevanz für den Stationsalltag. Des Weiteren wurde eine Eingrenzung auf die Gruppe der Analgetika und Sedativa vorgenommen. Es wurden dabei sowohl Zweier- als auch Mehrfachkombinationen bestimmt (siehe Kapitel 4.1).

3.2 Kompatibilitätsdaten-Recherche

Nach Festlegung der zu testenden Propofol-Arzneimittelkombinationen wurde eine Literaturrecherche über bereits veröffentlichte Daten zur Kompatibilität und Stabilität von Propofol mit den ausgewählten Arzneistoffen gesucht. Die verwendeten Literaturquellen sind in Tabelle 3.1 aufgeführt.

Tabelle 3.1: Datenbanken/Literaturquellen.

Online-Datenbanken	PubMed (www.pubmed.gov) ^[220]
	STABILIS 4.0 (www.stabilis.org) ^[221]
	Fachinfo-Service® (www.fachinfo.de) ^[134]
Printmedien	Trissel's Handbook on Injectable Drugs, 14. Auflage ^[70]
Software	KiK 4.5 (B. Braun Melsungen) ^[222]
sonstige	Herstellerangaben

Im ersten Schritt der Literaturrecherche wurden alle veröffentlichten Studien mit einbezogen, in denen Angaben über die physikalische und chemische Stabilität und Kompatibilität von Propofol sowie von parenteralen Fettemulsionen enthalten waren. Im nächsten Schritt wurde nach Studien gesucht, deren Untersuchung Propofol sowie zusätzlich mindestens einen der festgelegten Arzneistoffe umfasste.

Die englischsprachige Meta-Datenbank PubMed^[220] ermöglicht eine Recherche über den gesamten Bereich der Biomedizin der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten (NLM, *United States National Library of Medicine*) sowie mit inbegriffen eine Recherche in der Datenbank MEDLINE mit Zugang zu internationaler Fachliteratur aus allen Bereichen der Medizin des US-amerikanischen *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Es wurden bei der Literaturrecherche die Suchbegriffe: *propofol*, *propofol emulsion*, *propofol injectable emulsion*, *propofol lipid emulsion*, *lipid injectable emulsion*, *parenteral emulsion*, *parenteral lipid emulsion* mit den folgenden Suchbegriffen kombiniert: *drug compatibility*, *drug stability*, *drug incompatibility*, *stability*, *physical compatibility*, *chemical compatibility*. Des Weiteren wurden die Suchbegriffe um die jeweiligen Arzneistoffnamen aus den klinisch relevanten Propofol-Arzneimittelkombinationen ergänzt.

Die Internetseite Stabilis.org^[221] wird von der nichtkommerziellen französischen Vereinigung INFOTAB^[223] herausgegeben und bietet eine umfangreiche Sammlung an Daten über die Stabilität von parenteralen Arzneistoffen. Man findet Einträge über die Stabilität in Abhängigkeit von Primärpackmittel, Konzentration, Trägerlösung, Temperatur und Lagerbedingungen sowie in Mischung mit anderen Arzneistoffen. Es wurden über die Eingabe von Propofol ins Suchfeld neben Informationen zur Stabilität der Lösung und stabilitätsbeeinflussenden Faktoren Daten zur Gemengestabilität erhalten. Über das Literaturverzeichnis gelangte man zum entsprechenden Zeitschriftenartikel.

Der Fachinfo-Service® ist ein Fachinformationsverzeichnis für in Deutschland zugelassene Arzneimittel.^[134] Herausgeber ist die Rote Liste® Service GmbH, eine Tochter des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) und des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa). Über eine Suchfunktion können Fachinformationen anhand des Wirkstoffes, des Pharmaunternehmens oder des Namens der

Fachinformation gefunden werden. Für die Recherche nach Kompatibilitätsdaten wurde unter dem Punkt 6 „Pharmazeutische Angaben“ der jeweiligen Fachinformation des zu testenden Arzneimittels der Punkt 6.2 „Inkompatibilitäten“ herangezogen.

Außerdem wurde *Trissel's Handbook on Injectable Drugs* für die Literaturrecherche genutzt.^[70] Das Nachschlagewerk ist eine Sammlung von Informationen über 372 parenteral zu verabreichender Arzneistoffe aus 2623 Referenzen. Es finden sich Angaben zu Kompatibilitäten, Stabilitäten, Lagerung und Zubereitung der Arzneistoffe. Es gilt als führende Quelle und Literaturleitfaden im klinischen Alltag. Für den Arzneistoff Propofol sowie für die zu untersuchenden Arzneistoffe wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Die jeweiligen Referenzen wurden nach den bereits oben genannten Kriterien ausgewählt.

Die datenbankgestützte Software KiK 4.5 (Kompatibilität im Katheter), herausgegeben von der Firma B. Braun Melsungen, ist eine Planungssoftware, die speziell für den Einsatz auf der Intensivstation entwickelt wurde.^[222] Die Datenbank beinhaltet über 100.000 Einträge, die es dem Arzt oder der Pflegekraft ermöglicht, die gesamte intravenöse Medikation der Patienten zu planen und über spezielle Algorithmen auf mögliche Inkompatibilitäten prüfen zu lassen. Bei erkannter Inkompatibilität wird das Kompatibilitätsproblem mit der dazugehörigen Informationsquelle angezeigt. Es wurden alle ausgewählten Arzneimittelkombinationen (siehe Kapitel 3.3.2) mithilfe der KiK 4.5 Software auf mögliche Inkompatibilitäten getestet.

Als weitere Quelle dienten Herstellerangaben, die auf Anfrage bei den Herstellern über eine persönliche Mitteilung erhalten wurden.

3.3 Probenvorbereitung

3.3.1 Arzneimittellösungen

Die Arzneistofflösungen wurden nach den auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation geltenden Konzentrationsangaben des Perfusorstandards zubereitet. In diesem Standard sind die routinemäßig auf der Station verwendeten Arzneistoffe mit Wirkstoffbezeichnung, Dosis ad 50 ml, dem Verdünnungsmedium und ggf. mit Bemerkungen zum Arzneistoff aufgeführt.

Die Konzentrationen der verwendeten Wirkstoffe und den dazugehörigen Arzneimitteln sind in Tabelle 3.2 dargestellt. Zur Vereinfachung werden die Wirkstoffe, die als Salze formuliert sind, im Folgenden ohne die Endung -Hydrochlorid (-HCl) bzw. -Citrat genannt. Im Rahmen dieser Arbeit werden des Weiteren der Übersicht halber für die entsprechenden Arzneimittel die INN-Bezeichnungen verwendet.

Tabelle 3.2: Konzentrationen der verwendeten Arzneimittel.

Wirkstoff ^[a]	Arzneimittel ^[b]	Konzentration (mg/ml)	Verdünnungsmedium
Clonidin-HCl	Clonidin-ratiopharm®	0,015	NaCl 0,9%
Dexmedetomidin-HCl	dexdor®	0,004	NaCl 0,9%
γ-Hydroxybuttersäure	SOMSANIT®	200	unverdünnt
(S)-Ketamin-HCl	Ketanest® S	25	unverdünnt
Lormetazepam	SEDALAM®	0,04	NaCl 0,9%
Midazolam-HCl	Midazolam-hameln	3,6	NaCl 0,9%
Piritramid	Dipidolor®	1,0	NaCl 0,9%
Propofol	Propofol-®Lipuro	20,0	unverdünnt
	Propofol MCT Fresenius	20,0	unverdünnt
Remifentanil-HCl	Ultiva®	0,05	NaCl 0,9%
Sufentanil-Citrat	Sufenta®	0,01	NaCl 0,9%

^[a]: Wirkstoffe, die als Salze formuliert sind, werden im Folgenden ohne Endung -Hydrochlorid (-HCl) bzw. -Citrat genannt; ^[b]: Der Übersicht halber werden für die entsprechenden Arzneimittel im Rahmen dieser Arbeit die INN-Bezeichnungen verwendet.

Für die Herstellung der Arzneistofflösungen, bei denen eine Verdünnung erforderlich war, wurde zunächst die entsprechende Menge 0,9%iger NaCl-Lösung in einer 50 ml Perfusorspritze vorgelegt. Danach wurde das erforderliche Volumen an Wirkstofflösung in die Spritze aufgezogen. Bei Clonidin, Dexmedetomidin, Midazolam, Piritramid und Sufentanil wurde dafür der entsprechende Inhalt aus den jeweiligen Ampullen entnommen. GHB, (S)-Ketamin und Propofol wurden unverdünnt aufgezogen. Auch die für die vergleichende Untersuchung herangezogene parenterale Fettemulsion ClinOleic® 20% sowie das Propofol-Vergleichspräparat Propofol 2% MCT Fresenius wurden unverdünnt angewendet. Da Remifentanil als Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung vorlag, musste zunächst durch Zugabe von 2 ml 0,9%iger NaCl-Lösung in die Durchstechflasche ein Konzentrat hergestellt werden. Dieses Konzentrat wurde dann für die Zubereitung der Arzneistofflösung verwendet. Am Ende der Herstellung wurden die Perfusorspritzen mit einem Stopfen luftdicht verschlossen und über 7 Tage gelagert. Um den Umgebungsbedingungen auf der Intensivstation zu entsprechen, wurden die Proben bei Raumtemperatur und unter permanentem Lichteinfluss aufbewahrt.

Die Konzentrationen der Arzneistoffe Dexmedetomidin, Lormetazepam und Sufentanil wurden für eine bessere Detektierbarkeit in der HPLC-Analytik weniger stark verdünnt und in den in Tabelle 3.3 angegebenen Konzentrationen vermessen.

Tabelle 3.3: Arzneistoffe mit angepassten Konzentrationen für die HPLC-Analytik.

Wirkstoff	Arzneimittel	Konzentration (mg/ml)
Dexmedetomidin-HCl	dexdor®	0,02
Lormetazepam	SEDALAM®	0,12
Sufentanil-Citrat	Sufenta®	0,03

3.3.2 Arzneimittelkombinationen

Die Arzneistofflösungen wurden zunächst, wie unter Abschnitt 3.3.1 beschrieben, hergestellt. Die einzelnen Zubereitungen wurden dann für die physikalisch-chemischen Testungen in unterschiedlichen Konzentrationsverhältnissen kombiniert. Für die Herstellung der Zweierkombinationen wurde Propofol in einem Verhältnis von 1:1^[224] sowie 1:10^[225] und 10:1^[225] mit der jeweiligen Arzneistofflösung gemischt. Die verwendeten Volumina variierten je nach Untersuchung. Für die chemischen Testungen sowie für die Messung des pH-Wertes wurden Volumina von 30 ml pro Mischung (15 ml + 15 ml (1:1), 3 ml + 27 ml (1:10), 27 ml + 3 ml (10:1)) in eine 50 ml Perfusorspritze aufgezogen. Bei den weiteren Untersuchungen ergaben sich, je nach dem zu erwartenden Verbrauch für die Analytik, Volumina von insgesamt 10 (1 ml + 1 ml (1:1), 1 ml + 9 ml (1:10), 9 ml + 1 ml (10:1)), 20 (10 ml + 10 ml (1:1), 2 ml + 18 ml (1:10), 18 ml + 2 ml (10:1)) bzw. 30 ml (s. o.). Aufbewahrt wurden die Mischungen in 20, 30 bzw. 50 ml Perfusorspritzen.

Soweit nicht anders angegeben, sind sämtliche aufgeführten Verdünnungs- und Mischungsverhältnisse in dieser Arbeit immer Volumenverhältnisse (v/v).

Das Überführen der Lösungen erfolgte mit einem weiblich/weiblich Adapter, der beide Spritzen über ihre Luer-Lock-Anschlüsse verband. Das Mixen der Lösungen mit der Propofol-Emulsion fand durch einen viermaligen Transfer der Spritzeninhalte über den verbindenden Adapter statt. Anschließend wurde die Perfusorspritze noch einmal für ca. 3 Sekunden gevortext. Für die Kombinationen mit der parenteralen Fettemulsion Clinoleic® und Propofol 2% MCT Fresenius wurde in den vergleichenden Testungen analog verfahren (siehe Abschnitt 3.4.5 und 3.4.6). Alle 30 untersuchten Propofol-Zweierkombinationen sind in Tabelle 3.4 dargestellt.

Tabelle 3.4: Analyalisierte Zweierkombinationen mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml.

Arzneimittel	Kombination ^[a]			
	1:1	1:10	10:1	
Clonidin	A1	B1	C1	
Remifentanyl	A2	B2	C2	
Piritramid	A3	B3	C3	
Lormetazepam	A4	B4	C4	
Propofol- ®Lipuro	Midazolam	A5	B5	C5
	(S)-Ketamin	A6	B6	C6
	Sufentanyl	A7	B7	C7
	Dexmedetomidin	A8	B8	C8
	NaCl 0,9%	A9	B9	C9
	GHB	A10	B10	C10

^[a]: Bezeichnung der Mischungen.

Die Arzneistofflösungen für die Mehrfachkombinationen wurden in einem 1:1:1- bzw. 1:1:1:1-Verhältnis gemischt. Die einzelnen Zubereitungen wurden jeweils zu gleichen Anteilen kombiniert. Dies ergab bei den Dreifachmischungen Endvolumina von 15 oder 30 ml und bei der Vierfachmischung Volumina von 20 oder 40 ml. Die entsprechenden Mengen an Arzneistofflösungen wurden hierfür zu der in der Spritze vorgelegten Propofol-Emulsion gegeben. Der Transfer erfolgte auch hier über den Einsatz von Adaptern. Im Anschluss wurde die noch ungemischte Mehrfachzubereitung 5 Sekunden lang gevortext. Die insgesamt 7 verschiedenen Mehrfachkombinationen sind in Tabelle 3.5 aufgeführt.

Tabelle 3.5: Analyierte Mehrfachkombinationen mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml.

	Analgetikum	Sedativum	Kombination^[a]
	Arzneimittel	Arzneimittel	
Propofol- ®Lipuro	Sufentanil	Midazolam	D1
	Sufentanil	– ^[b]	D2
	Piritramid		
	Sufentanil	Lormetazepam	D3
		Midazolam	
	Sufentanil	Clonidin	D4
	Sufentanil	Dexmedetomidin	D5
	Remifentanil	Midazolam	D6
Piritramid	Midazolam	D7	

^[a]: Bezeichnung der Mischungen; ^[b]: kein Sedativum in der Kombination enthalten.

Die Probenentnahme erfolgte über den Zeitraum von 7 Tagen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Eine Schilderung der Probenentnahme wird in den jeweiligen Methodenbeschreibungen gegeben.

3.4 Untersuchungen der physikalischen Stabilität und Kompatibilität

3.4.1 Bestimmung des pH-Wertes

Der pH-Wert jeder Mischung wurde mit einer speziell für Fett enthaltende Proben, wie z. B. Cremes oder Emulsionen, entwickelten Elektrode (HI-1053B, HANNA Instruments, Italien) bestimmt. Zu folgenden Zeitpunkten wurden aus den Propofol-Arzneimittel-Kombinationen 3 ml Zubereitung entnommen und für die Bestimmung des pH-Wertes in ein 15 ml Falcon Tube gegeben:

[t ₀]	direkt nach dem Zusammenmischen
[t ₁]	0,25 h
[t ₂]	0,5 h
[t ₃]	1 h
[t ₄]	2 h
[t ₅]	4 h
[t ₆]	8 h
[t ₇]	24 h
[t ₈]	4 d
[t ₉]	7 d

Abgelesen wurde der pH-Wert nach einer Elektroden-Äquibrierungszeit von 3 Minuten. Vor jeder neuen Messreihe wurde das pH-Meter (HI2211 pH/ORP Meter, HANNA Instruments, Italien) mittels Standardpufferlösungen (pH 4,01 und pH 7,01) kalibriert.

3.4.2 Untersuchung auf Partikelwachstum

Um festzustellen, ob sich bei den Propofol-Emulsionsmischungen Kristalle bilden und es somit zu einer Partikelkontamination der Zubereitung kommt, wurden die Propofol-Mischungen zu folgenden Zeitpunkten auf Partikelwachstum untersucht:

[t ₀]	direkt nach dem Zusammenmischen
[t ₁]	7 d

Es wurden 8 ml der Probe durch einen schwarzen Polycarbonat-Membranfilter mit einer Porengröße von 0,22 µm und einem Durchmesser von 47 mm filtriert. Nach der Filtration wurden die Filter zunächst visuell und danach polarisationsmikroskopisch auf kristalline Partikel überprüft. Für die mikroskopische Analyse wurde mit 2 Mikroskopen bei einer 400-fachen Vergrößerung gearbeitet. Zum einen mit dem digitalen Video-Mikroskop Keyence VHX-500 (Keyence Corporation, Japan) und zum anderen mit dem Leitz Orthoplan Durchlichtmikroskop (Ernst Leitz GmbH, Wetzlar). Es wurde bei jeder Analyse ein Polarisationsfilter verwendet. Als Positivkontrolle wurde eine 1:1-Mischung von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit Phenytoin (Phenhydan®-Injektionslösung, 271,8 mg/5 ml) genutzt, die direkt nach dem Zusammenmischen nadelförmige Kristalle ausbildete.^[193]

3.4.3 Visuelle Analytik

Bei der visuellen Kontrolle der Mischungen wurde auf Farbveränderungen, vergrößerte und damit sichtbare Öltropfen und Phasenseparation geachtet. Durchgeführt wurde die Analyse mit bloßem Auge vor einem schwarzen Hintergrund bei normalem Laborlicht. Die visuelle Analytik erfolgte parallel zu allen physikalischen und chemischen Untersuchungen zu den dort angegebenen Probeentnahmezeitpunkten.

3.4.4 Emulsionsstabilitätsuntersuchungen

3.4.4.1 Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung

Zur Bestimmung des MDS und des Anteils der Fetttröpfchen mit einem Durchmesser $> 5 \mu\text{m}$ in injizierbaren Lipidemulsionen entwickelte die *United States Pharmacopeial Convention* 2 Methoden sowie Kriterien für das USP (Methode I und II im Kapitel 729 des USP).^[80,81] Siehe hierzu auch Kapitel 1.4.3.

Die in den Methoden des Kapitels 729 des USP enthaltenen Kriterien^[81] wurden im Rahmen dieser Arbeit für die Analyse der Tröpfchengrößenverteilung der Propofol-Emulsionsmischungen herangezogen.

3.4.4.1.1 Photonenkorrelationspektroskopie

Zur Bestimmung des MDS wurde die PCS als dynamisches Lichtstreuverfahren, wie im USP gefordert,^[81] angewendet.

Bei der PCS handelt es sich um ein optisches Messverfahren zur Bestimmung von Teilchengrößen kolloidaler Systeme.^[118,226–228] Die Methode macht sich der Brown'schen Molekularbewegung und der damit verbundenen unterschiedlichen Lichtstreuintensitäten verschieden großer Teilchen zunutze.^[155,229] Die Probe wird hierfür in einen Laserstrahl eingebracht und das rückgestreute Licht wird über einen Photomultiplier detektiert. Erfasst werden die zeitabhängigen periodischen Schwankungen des gestreuten Lichts, die durch Interferenz der Lichtwellen hervorgerufen werden (Doppler-Effekt). Die Intensitätsschwankungen des Streulichts großer Partikel über die Zeit sind dabei wesentlich kleiner als die von kleinen Partikeln (Abbildung 3.1).^[118,155,226,228,229]

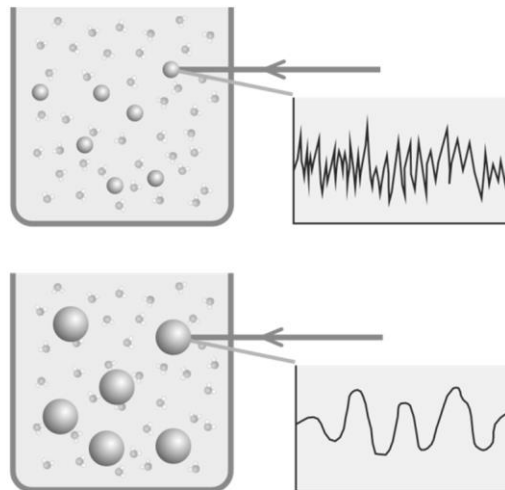


Abbildung 3.1: Intensitätsschwankungen des gestreuten Lichts in Abhängigkeit von der Größe der Teilchen (in Anlehnung an Quantachrome UK Ltd.^[230]).

Über den Abfall der Korrelationsfunktion kann die Partikelgröße berechnet werden. Die Partikel sind dabei umso kleiner, je steiler der Abfall und umso größer, je flacher der Abfall der Funktion ist (Abbildung 3.2).

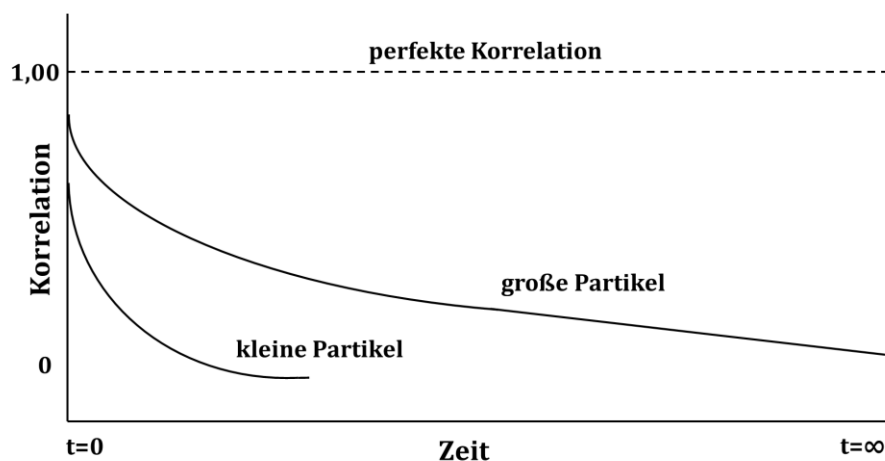


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Korrelationsfunktion für kleine und große Partikel (in Anlehnung an Malvern Instruments^[155]).

Der Berechnung der Partikelgröße liegt die Stokes-Einstein-Gleichung zugrunde (Formel 3.1), die die Diffusionskoeffizienten und damit auch die Geschwindigkeiten der unterschiedlich großen Partikel im umgebenden Medium in Abhängigkeit von der Temperatur, dem Radius der Teilchen und der Viskosität des Mediums wiedergibt. Bei bekanntem Diffusionskoeffizienten sowie nach Bestimmung der Viskosität und der Tem-

peratur, ist eine Berechnung des mittleren Partikelradius mit der Stokes-Einstein-Gleichung möglich.^[118,231]

Formel 3.1: Stokes-Einstein-Gleichung.

$$D = \frac{k_B \times T}{6\pi \times \eta \times r}$$

k_B	Boltzmann-Konstante
T	Temperatur
η	Viskosität
r	Radius
D	Diffusionskoeffizient

Die Tröpfchengrößenverteilung der Propofol-Emulsionsmischungen wurde mit dem Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, UK) bestimmt. Das rückgestreute Licht wird bei diesem Gerät in einem Winkel von 173° erfasst. Im Allgemeinen kann man mit der PCS Partikel im Größenbereich von 5 nm bis 3 µm bestimmen, am genauesten ist die Analyse aber unter 1 µm.^[118,232] Laut Herstellerangabe können mit dem Zetasizer Nano ZS Partikel in einem Bereich von 0,6 nm bis 6 µm erfasst werden.^[155]

Zu folgenden Zeitpunkten wurden die Proben für die Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung vermessen:

- [t₀] direkt nach dem Zusammenmischen
- [t₁] 1 h
- [t₂] 2 h
- [t₃] 4 h
- [t₄] 8 h
- [t₅] 24 h
- [t₆] 7 d

Zu Beginn jeder Messreihe wurde die für die Mischungen verwendete Propofol-®Lipuro Emulsion 1:20 mit partikelfreiem *Aqua bidestillata* (*Aqua bidest.*) verdünnt. Von dieser Verdünnung wurden mittels Vibroviskosimeter SV-10 (A&D Company Ltd., Japan) die Viskosität und die Temperatur ermittelt und in die mit der Zetasizer Software 7.03 (Malvern Instruments, UK) erstellten Messmethode übertragen. Das partikelfreie *Aqua bidest.* wurde zuvor durch dreifaches Filtrieren von *Aqua bidest.* durch einen 0,22 µm Filter erhalten. Zusätzlich wurde der Brechungsindex der Propofol-Verdünnung über ein Refraktometer (Carl Zeiss AG, Oberkochen) bestimmt und ebenfalls in die Zetasizer Software übertragen.

Alle zu vermessenden Proben wurden vor der Messung so verdünnt, dass das darin enthaltene Propofol in einer 1:20-Verdünnung vorlag. Aus den 1:1-Mischungen wurden

200 μl , aus den 1:10-Mischungen 1000 μl und aus den 10:1-Mischungen 200 μl entnommen und mit dem partikelfreien *Aqua bidest.* auf 2000 μl aufgefüllt. Anschließend wurden 1,3 ml dieser Proben in eine Polystyrol-Küvette überführt, die in die entsprechende Halterung des Zetasizers eingesetzt wurde. Vor jeder Messung wurde die Probe zunächst 2 Minuten lang equilibriert und auf eine zuvor definierte Temperatur von 24 °C gebracht, die über den gesamten Messvorgang konstant gehalten wurde. Die danach beginnende Messung bestand aus 3 Durchläufen, die sich aus jeweils 15 Einzelmessungen zusammensetzten. Die Auswertung der Daten erfolgte nach der Mie-Theorie.^[155,228] Als Ergebnis für jede der 3 Messungen wurde der Mittelwert aus den 15 Einzelwerten angegeben. Man erhielt zum einen den z-Average in Nanometer (nm) als Maß für den mittleren hydrodynamischen Durchmesser, der im Folgenden als Tröpfchengröße bezeichnet wird und den Polydispersitätsindex (PDI, *Polydispersity Index*) als Maß für die Breite der Tröpfchengrößenverteilung, der als dimensionslose Zahl angegeben wird.

3.4.4.1.2 Laserdiffraktometrie

Die Öltröpfchen mit einem Durchmesser von $> 5 \mu\text{m}$ wurden mittels LD bestimmt. Mit dieser Methode können Partikel im Größenbereich von 0,1 bis 8750 μm erfasst werden.^[233] Es handelt sich hierbei um ein Laserbeugungsverfahren, dessen Messprinzip auf den charakteristischen Beugungsspektren unterschiedlich großer Teilchen in einen Laserstrahl beruht. Eine Beschreibung dieser Messmethode erfolgte bereits 1817 durch Fraunhofer.^[234]

Von den Rändern eines kugelförmigen Partikels in einem Laserstrahl gehen 2 Lichtwellensysteme aus, die im Raum hinter dem Partikel interferieren und aufgrund der gleichen Wellenlänge und Schwingungsphase ein typisches Beugungsbild mit Beugungsringen ergeben.^[229] Große Partikel streuen das Licht in einem kleinen Winkel relativ zum Laserstrahl, was zu kleinen Beugungsringen mit hoher Intensität führt, während kleine Partikel das Licht stärker beugen, wodurch große Beugungsringe mit geringer Intensität entstehen (Abbildung 3.3).^[229] Die Partikelgrößenverteilung wird aus dem Beugungsbild des Teilchenkollektivs mithilfe einer Software über die Fraunhofer-Näherung berechnet.^[233]

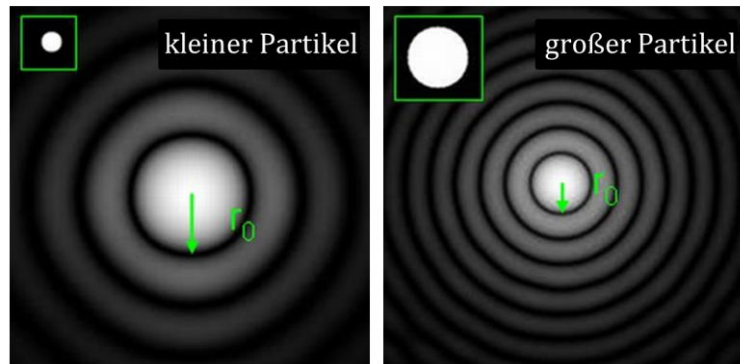


Abbildung 3.3: Beispielhafte Beugungsbilder von kugelförmigen Partikeln. Links: Lichtbeugung eines kleinen Partikels. Rechts: Lichtbeugung eines großen Partikels. r_0 : Abstand des ersten Intensitätsminimums zum Zentrum (abhängig von der Partikelgröße) (Quelle: Sympatec GmbH, System-Partikel-Technik,^[235] modifiziert).

Für die Analyse von Lipidtröpfchen in den Propofol-Arzneimittelmischungen, die größtenteils nicht mehr über die PCS erfasst werden konnten, wurde das Laserdiffraktometer HELOS (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld) verwendet. Die Untersuchung mittels Laserlichtbeugung diente vor allem dazu, eine qualitative Aussage über das Vorhandensein von Partikeln $> 5 \mu\text{m}$ zu machen und einen Hinweis auf den Anteil dieser Partikel zu erhalten.

Der Aufbau des Laserdiffraktometers ist in Abbildung 3.4 dargestellt. Der modulare Aufbau des Gerätes erlaubte eine Verwendung unterschiedlicher Aufgabensysteme sowie den Einsatz von Linsen unterschiedlicher Brennweite zur Abdeckung verschiedener Größenbereiche.

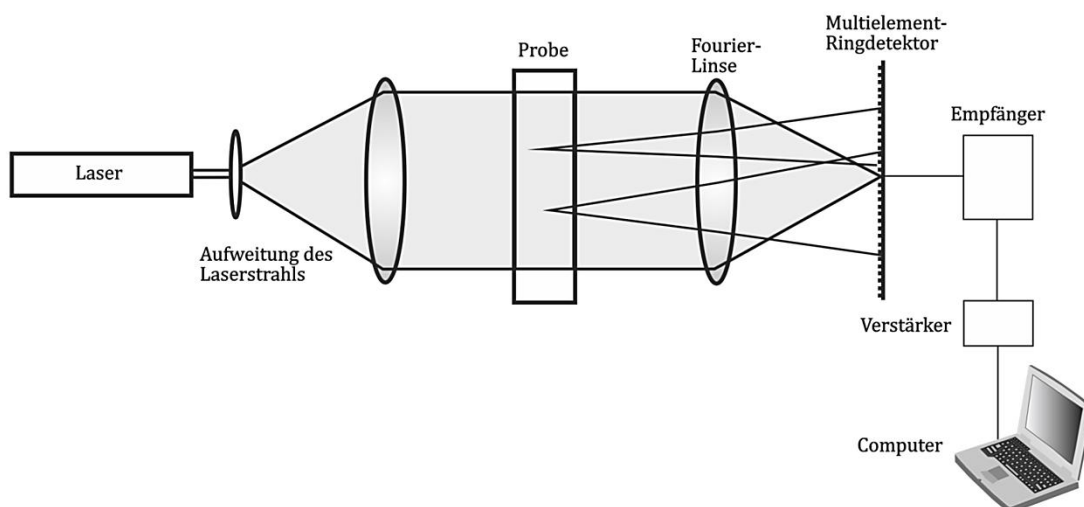


Abbildung 3.4: Aufbau des HELOS-Laserdiffraktometers.

Für die Vermessungen der Proben wurde das Modul CUVETTE genutzt, das einen Aufsatz mit einer Halterung für eine 6 ml Glasküvette beinhaltet. Durchgeführt wurden die Untersuchungen mit der Linse R2 (Brennweite: $f = 50$ mm, Messbereich: 0,25 bis 87,5 μm). Die Probenentnahme erfolgte zu folgenden Zeitpunkten:

[t₀] direkt nach dem Zusammenmischen

[t₁] 24 h

[t₂] 7 d

Eine 10 Sekunden lange Messung von partikelfreiem *Aqua bidest.* (Herstellung siehe Abschnitt 3.4.4.1.1) diente als Referenz vor jeder Mischungsanalyse. Da für eine optimale Analyse eine optische Konzentration von 15 bis 20% erforderlich war,^[236–238] mussten die Proben vor der Vermessung verdünnt werden. Hierfür wurden ca. 6 ml des partikelfreien Wassers in die Glasküvette gegeben und mit einer definierten Menge der Mischung versetzt. Von den 1:1-Mischungen wurden 35 bis 40 μl , von den 1:10-Mischungen 120 bis 140 μl und von den 10:1-Mischungen 40 bis 60 μl benötigt. Bei den Mehrfachkombinationen waren Volumina von 55 bis 60 μl (Dreierkombinationen) und 65 bis 70 μl (Viererkombination) notwendig. Eine vollständige Dispergierung der Zubereitungen im Wasser wurde durch mehrmaliges auf und ab bewegen eines Metall- oder Plastikspatels erreicht. Eine optische Kontrolle erfolgte gegen einen schwarzen Hintergrund unter Laborlicht. Im Anschluss an die Befüllung der Küvette wurde diese mit einem Linsentuch und unter Einsatz von Druckluft von anhaftenden Partikeln befreit. Anschließend wurde die Probe in die Halterung des Arbeitsmoduls platziert (Anordnung im Aufbau siehe Abbildung 3.4). Der Messvorgang startete erst nach Erreichen einer optischen Konzentration von 15%. Die daraufhin beginnende Messung bestand aus 4 Durchläufen. Es wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt. Zwischen allen Mischungsvermessungen wurde die Glasküvette mit Isopropanol 70% sowie partikelfreiem *Aqua bidest.* gespült, anschließend mit Druckluft getrocknet und zusätzlich mit einem Linsentuch gesäubert.

Als Ergebnis wurden sowohl Summen- als auch Dichteverteilungen erhalten. Neben dem vom System errechneten prozentualen Anteil von Partikeln $< 5 \mu\text{m}$, $< 10 \mu\text{m}$, $< 20 \mu\text{m}$ und $< 100 \mu\text{m}$, dienten als wichtige charakteristische Kennzeichen der Propofol-Arzneimittelmischungen die x_{50} - und x_{99} -Werte. Sie geben an, dass 50 bzw. 99% der Lipidtröpfchen in den Propofol-Emulsionsmischungen in Tröpfchen kleiner oder gleich diesem Wert vorliegen. Des Weiteren dient der x_{99} -Wert zur Beurteilung des maximalen Tröpfchengrößendurchmessers.

Um zu überprüfen, ob die Spezifikation, d. h. die Grenzwerte des Messsystems für die Partikelgrößenmessung mit der Linse R2, eingehalten werden, wurden Siliciumcarbid (SiC) Referenzprodukte (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld) nach Vorschrift mit dem HELOS vermessen.^[238,239] Bei den Referenzprodukten handelte es sich um hochstabile Pulver, die Partikel in definierten Größenbereichen enthalten. Für die Überprüfung der

Spezifikation wurde aus dem Pulver eine Paste hergestellt, die anschließend im partikelfreien Aqua bidest. in der Küvette dispergiert wurde. Es musste eine optische Konzentration zwischen 15 bis 25% eingestellt werden. Nach der Vermessung wurden die Partikelgrößen für die x_{10} -, x_{16} -, x_{50} -, x_{84} -, x_{90} -Werte eingetragen. Es erfolgte eine Dreifachbestimmung. Die erhaltenen Werte mussten in den vorgeschriebenen Grenzen der Spezifikation liegen.^[238]

3.4.4.1.3 Mikroskopische Untersuchung

Alle Mischungen, die bei der Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung (siehe Abschnitt 3.4.4.1.1 und 3.4.4.1.2) einen Anteil von Lipidtröpfchen $> 5 \mu\text{m}$ von $> 0,05\%$ aufwiesen, wurden zusätzlich mikroskopisch untersucht. Die mikroskopische Betrachtung der Proben diente zur weiteren Verifizierung der erhaltenen Ergebnisse aus den PCS- und LD-Untersuchungen und der Generierung einer Übersicht über die physikalische Stabilität der Zubereitungen, nicht jedoch zur quantitativen Bestimmung des Anteils großer Öltröpfchen. Außerdem sollte eine bildliche Darstellung die Bildung von Agglomeraten bzw. das Auftreten von Flockungen der Öltröpfchen sichtbar machen. Die Lichtmikroskopie hat den Vorteil, dass die Detektion von ein paar wenigen großen Partikeln deutlich sensitiver ist, als bei der PCS- und LD-Methode.^[118,119] Die einzige Einschränkung der mikroskopischen Untersuchung ist, dass Partikel $\leq 0,5 \mu\text{m}$ zwar beobachtet werden, sie aber nicht gemessen werden können, da ihre Größe das Auflösungsminimum des Mikroskops unterschreitet.^[229]

Untersucht wurden alle Propofol-Arzneimittelmischungen mit Hinweis auf Instabilität mit dem digitalen Video-Mikroskop Keyence VHX-500 (Keyence Corporation, Japan) bei einer 800-fachen Vergrößerung. Die Kombinationen wurden zu folgenden Zeitpunkten analysiert:

- [t₀] direkt nach dem Zusammenmischen
- [t₁] 2 h
- [t₂] 4 h
- [t₃] 8 h
- [t₄] 24 h

Es wurden zu den definierten Zeitpunkten 1 bis 2 Tropfen der jeweiligen Emulsionsmischung auf einen Objektträger gegeben und mit einem Deckglas versehen. Anschließend wurde der Objektträger unter dem Mikroskop platziert. Zusätzlich wurden die Belichtung und der Kontrast über Einstellungen am Mikroskop variiert. Die Bilder der Emulsionsmischungen waren auf dem am Mikroskop angeschlossenen Keyence Monitor sichtbar und konnten mit der VHX-500K Communications Software Version 1.1 (Keyence Corporation, Japan) bearbeitet werden. Es wurden mehrere

mikroskopische Fotografien von unterschiedlichen Bereichen der Probe angefertigt und am Ende mit einem 20 µm-Maßstab versehen.

3.4.4.2 Turbiscan®-Technologie

Zur Bestimmung der Emulsionsstabilität der Propofol-Arzneimittelmischungen wurde der Turbiscan Lab® (Formulation, Frankreich) als innovatives optisches Messgerät verwendet. Es dient der zeitabhängigen und orts aufgelösten Untersuchung originaler Dispersionen und Emulsionen mittels Transmission und Rückstreuung.^[240–242] Der Vorteil der Turbiscan®-Technologie ist hierbei die Möglichkeit der Analyse opaker und konzentrierter disperser Systeme, deren Instabilitäten exakter und schneller als mit dem bloßen Auge erfasst werden können.^[242,243] Eine Probenverdünnung und damit eine Probenzerstörung ist nicht notwendig.^[241] Mit dem Verfahren können Instabilitätsphänomene wie Flockung, Sedimentation, Aufrahmung und Koaleszenz detektiert werden.^[240,241,244]

Das Messprinzip der optischen Charakterisierung beruht auf der Erfassung der Lichtrückstreuung und der Transmission von Infrarot-(IR-)Licht ($\lambda = 850 \text{ nm}$) über 2 Detektoren, die im 135°-Winkel (rückgestreutes Licht) und im 0°-Winkel (durchgehendes Licht) zum einfallenden Strahl angebracht sind. Von dem in den IR-Lichtstrahlstrahl eingebrachten zylindrischen Probengefäß aus Glas, werden über die gesamte Länge (ca. 50 mm) alle 40 µm (ca. 1625 Rückstreu-Scans) die Transmissions- und Rückstreu-daten erfasst (siehe Abbildung 3.5).

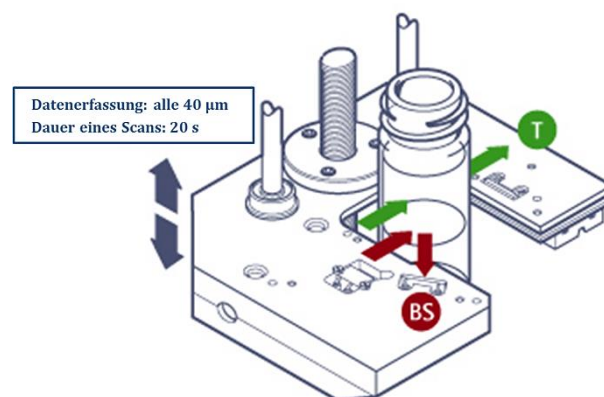


Abbildung 3.5: Prinzip der Turbiscan®-Messtechnik. T: Transmission, BS: *Backscattering* (Rückstreuung) (Quelle: Formulation,^[245] modifiziert).

Als Ergebnis erhält man orts- und zeitabhängige Rückstreu- und Transmissionskurven. Im Falle von opaken Zubereitungen wie den Propofol-Emulsionsmischungen wird nur die Rückstreuung betrachtet. Im Folgenden werden nur die Instabilitätsphänomene von lichtundurchlässigen Emulsionen, die über Veränderungen der IR-Rückstreuung erkannt werden können, erläutert. Eine Tröpfchenmigration (Aufrahmung) sowie eine

Veränderung der Tröpfchengröße (Koaleszenz und Flockung) führen zu einer Änderung der erhaltenen Signale aus der Turbiscan®-Messung (siehe Abbildung 3.6). Zusätzlich zu den Rückstreukurven ist auch eine Betrachtung der Differenzen der Rückstreuung (ΔBS) zwischen dem Zeitpunkt 0 Stunden und den weiteren Messzeitpunkten möglich.^[241]

Für die Analyse der Propofol-Mischungen wurden 20 ml der zu untersuchenden Zubereitung in ein zylindrisches Glasgefäß gegeben, mit einem schwarzen Plastikdeckel verschlossen und im Innern des Turbiscan Lab® in der dafür vorgesehenen Halterung platziert. Über die TurbiSoft®-Software 2.1.0.52 (Formulaction, Frankreich) wurden vorher Einstellungen über die Dauer der Analyse und die Anzahl durchzuführender Scans vorgenommen. Alle Kombinationen wurden über 24 Stunden kontinuierlich alle 15 Minuten mit dem IR-Licht abgescannt (insgesamt 96 Scans). Die Stabilität der Zweierkombinationen wurde an Tag 4 und 7 über einen zusätzlichen Scan erfasst. Des Weiteren wurde Propofol-®Lipuro als Positivkontrolle für eine stabile Emulsion und eine 1:1-Mischung von Propofol mit Diazepam (Diazepam-ratiopharm®, 10 mg/2 ml Injektionslösung, 2 ml Ampullen, ratiopharm GmbH, Ulm) als Negativkontrolle für eine instabile Emulsionsmischung über 7 Tage vermessen. Es handelt sich hierbei um eine in der Literatur beschriebene Inkompatibilität, die zu einer sofortigen Phasenseparation führt.^[190,193] Die Temperatur wurde über den gesamten Zeitraum vom am Turbiscan Lab® angeschlossenen Turbiscan Cooler® (Formulaction, Frankreich) konstant auf 25 °C gehalten. Zwischen den Untersuchungen lagerten die Proben in den Glasgefäßen außerhalb des Turbiscans® bei Raumtemperatur.

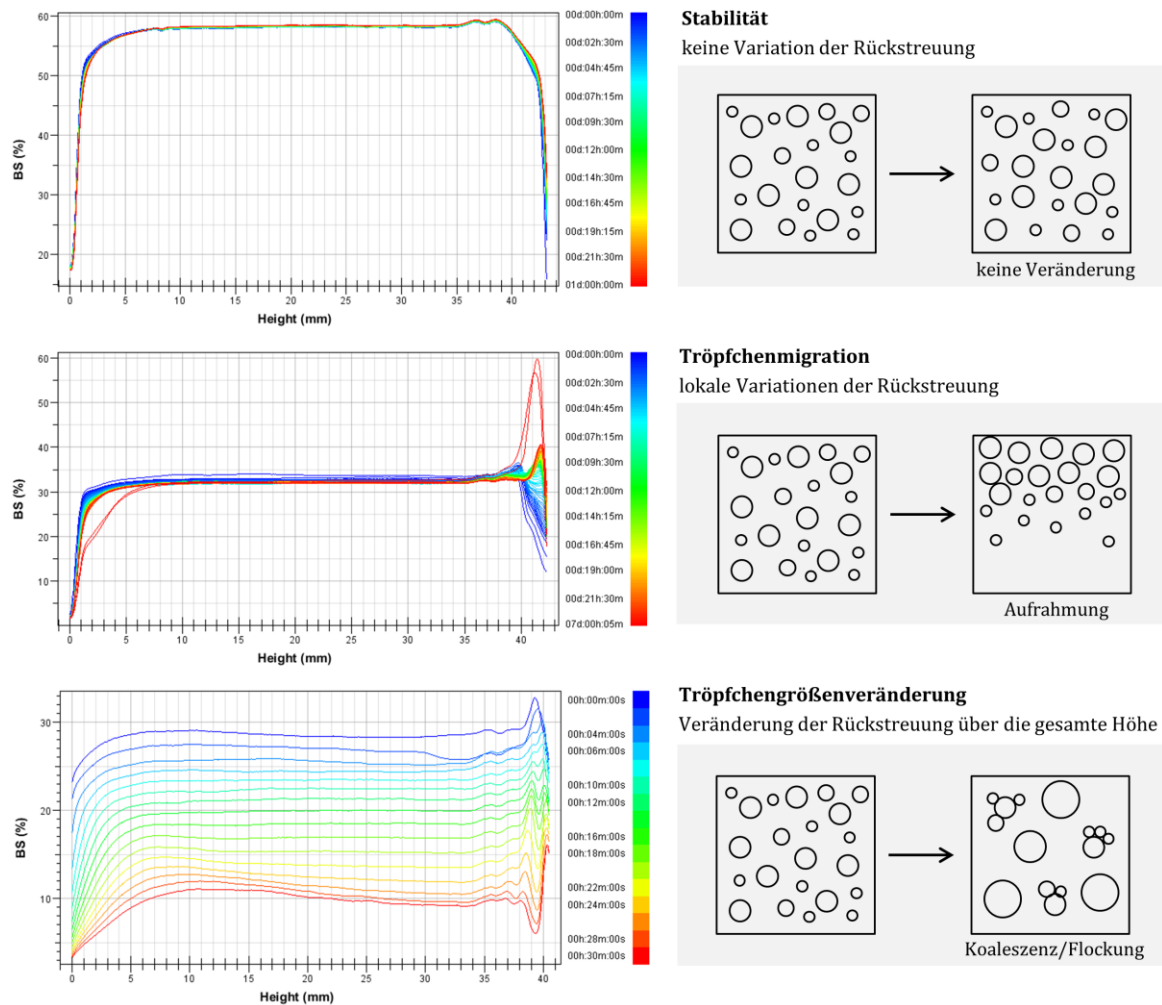


Abbildung 3.6: Beispielhafte Rückstreu-Messergebnisse der Turbiscan®-Analyse in Abhängigkeit von der Stabilität der Emulsion (modifiziert in Anlehnung an Formulation^[246]).

Der dimensionslose *Turbiscan Stability Index* (TSI) erlaubt einen internen Stabilitätsvergleich zwischen allen vermessenen Mischungen.^[247] Der Index gibt die aufsummierten Differenzen zwischen 2 aufeinanderfolgenden Scans bezogen auf die Höhe der Messzelle wieder.^[248,249] Eine Berechnung des TSI ist für die gesamte Zubereitung (global) sowie für die 3 Kompartimente *Top* (oberes Drittel), *Middle* (mittlerer Bereich) und *Bottom* (unteres Drittel) der Probe möglich. Die TSI-Berechnung erfolgt über die TurbiSoft®-Software durch Angabe des zu betrachtenden Bereiches der Messzelle und durch Eingabe definierter Zeitpunkte.

3.4.4.3 Zetapotential

Das Zetapotential ist ein wichtiger Parameter zur Charakterisierung und Kontrolle der physikalischen Stabilität von dispersen Systemen wie z. B. Emulsionen (siehe dazu Kapitel 1.4.4).^[152,156] Es dient zur Quantifizierung der elektrostatischen Abstoßung zwischen Partikeln^[156] und ist definiert als das unter Einwirken eines elektrischen Feldes messbare Potential an der Scherebene eines dispergierten Partikels bzw. wie in diesem Fall eines dispergierten Öltropfens (siehe Kapitel 1.4.4, Abbildung 1.3).^[152]

Die Zetapotentialmessungen wurden mit dem Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, UK) durchgeführt. Das angewendete Messprinzip ist die elektrophoretische Lichtstreuung,^[156] die auf der Laser-Doppler-Anemometrie von in einem elektrischen Feld wandernden Teilchen beruht (siehe Abbildung 3.7).^[152,155]

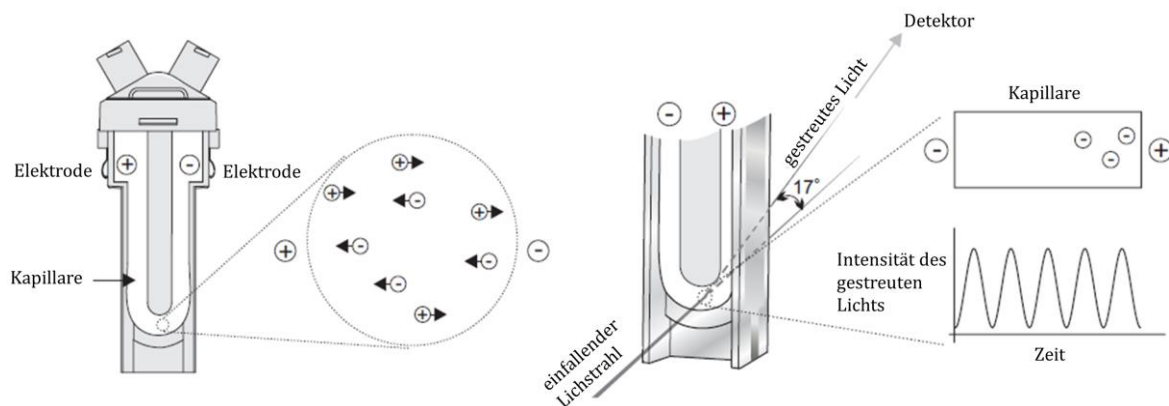


Abbildung 3.7: Messprinzip der elektrophoretischen Lichtstreuung. Links: Bewegung der geladenen Teilchen im elektrischen Feld (Elektrophorese). Rechts: Prinzip der Lichtstreuung an den bewegten geladenen Partikeln (Laser-Doppler-Anemometrie) (Quelle: Malvern Instruments,^[155] modifiziert).

Das an den Elektroden der verwendeten Messkapillaren des Typs DTS1070 (Malvern Instruments, UK) erzeugte elektrische Feld führt zu einer elektrophoretischen Mobilität der Teilchen, die sich in der resultierenden Feldstärke ausdrückt. Ein Laser erzeugt einen Lichtstrahl, der die Probe in der Mitte der Kapillare durchdringt. Die sich in diesem Bereich befindenden Partikel streuen das Licht in Abhängigkeit von ihrer Geschwindigkeit, die proportional zu den entstehenden Intensitätsschwankungen des gestreuten Lichts ist. Das gestreute Laserlicht hat aufgrund des Dopplereffektes eine andere Frequenz als der Ausgangsstrahl. Das Streulicht wird in einem festen Winkel von 17° zum einfallenden Lichtstrahl detektiert und mit diesem kombiniert.^[152,155] Über das resultierende Frequenzspektrum wird mithilfe der Zetasizer Software 7.03 (Malvern Instruments, UK) das Zetapotential berechnet. Grundlage hierfür ist die Henry-Gleichung (siehe Formel 3.2).^[152,155]

Formel 3.2: Henry-Gleichung zur Berechnung des Zetapotentials.

$$\zeta = \frac{EM \times (3 \times \eta)}{2 \times \varepsilon \times f_{ka}}$$

ζ	Zetapotential
EM	Elektrophoretische Mobilität
η	Viskosität
ε	Dielektrizitätskonstante
f_{ka}	Korrekturfaktor

Der Korrekturfaktor f_{ka} für die elektrophoretische Bremsung (Quotient aus Teilchenradius und Dicke der diffusen Schicht) beträgt hier nach der Smoluchowski-Näherung für wässrige Medien und kleine, kugelförmige Partikel: 1,5.^[152,155] Die elektrophoretische Mobilität setzt sich wie folgt zusammen:

Formel 3.3: Definition der elektrophoretischen Mobilität.

$$EM = \frac{v}{E}$$

v	Geschwindigkeit des Partikels
E	Feldstärke

Für die Bestimmung des Zetapotentials an der Scherebene der Öltröpfchen wurden die Proben so verdünnt, dass Propofol in einer 1:50-Verdünnung vorlag. Insgesamt wurden 30 ml der Verdünnung hergestellt. Von den 1:1-Mischungen wurden 1,2 ml, von den 1:10-Mischungen 6 ml und von den 10:1-Mischungen 0,67 ml entnommen und mit *Aqua bidest.* ad 30 ml in 50 ml Falcon Tubes aufgefüllt. Bei den Mehrfachkombinationen wurden aus den Dreifachmischungen 1,8 ml und aus den Vierfachmischungen 2,4 ml entnommen und mit *Aqua bidest.* ebenfalls ad 30 ml aufgefüllt. Von allen verdünnten Zubereitungen wurden 2,5 ml für parallele Messungen des pH-Wertes in 15 ml Falcon Tubes abgefüllt. Der pH-Wert wurde wie in Abschnitt 3.4.1 bestimmt. Da die Elektrolytkonzentration in der Probe einen hohen Einfluss auf das Zetapotential hat, wurde bei allen Propofol-Arzneimittelmischungen vor der Vermessung die Leitfähigkeit mit dem Konduktometer WTW Microprocessor Conductivity Meter LF 537 (WTW GmbH, Weilheim) und der Leitfähigkeitsmesszelle WTW Tetracon 96 (WTW GmbH, Weilheim) bestimmt. Hierfür wurden die Falcon Tubes mit den verdünnten Mischungen in einen Erlenmeyerkolben auf einen Magnetrührer gestellt und mit einem kleinen Magnetrührfisch versehen. Unter vorsichtigem Rühren wurde die Leitfähigkeit aller Proben ermittelt. Bei größeren Leitfähigkeitsunterschieden wurden alle Proben mit einer 0,1 M NaCl-Lösung auf die höchste gemessene Leitfähigkeit aller Proben eingestellt. Die Mischungen mit GHB sowie die Vierfachmischung D3 der Mehrfachkombinationen wurden aufgrund sehr hoher Leitfähigkeitsunterschiede getrennt betrachtet.

Im nächsten Schritt wurde das Zetapotential der verdünnten Proben mit dem Zetasizer Nano ZS (Formulacion, Frankreich) zu folgenden Zeitpunkten ermittelt:

[t₀] direkt nach dem Zusammenmischen

[t₁] 24 h

[t₂] 7 d

Die verwendeten Messkapillarzellen DTS1070 (Formulacion, Frankreich) wurden zunächst zweimal mit der zu vermessenden Probe gespült, bevor sie für die Messung befüllt wurden. Die Befüllung wurde mit einer 5 ml Spritze vorgenommen. Die Spritze wurde an einen der Zugänge angesetzt und so viel Probe in die Zelle gegeben, bis die vorgegebene Markierung an der Messzelle erreicht war (ca. 720 µl). Es musste dabei auf Luftblasenfreiheit geachtet werden. Auf einen der beiden Zugänge der Messzelle wurde ein dafür vorgesehener Stopfen aufgesetzt, damit die Messung nicht durch eventuell entstehendes Gas verfälscht werden konnte. Über die Zetasizer Software 7.03 (Malvern Instruments, UK) wurde eine Messmethode erstellt. Benötigt wurden dafür die Viskosität und der Brechungsindex der 1:50-Verdünnungen sowie die Dielektrizitätskonstante des Dispersionsmediums. Hierfür wurde die für die Zubereitungen verwendete Propofol-Emulsion 1:50 mit *Aqua bidest.* verdünnt. Für diese Mischung wurden exemplarisch die Viskosität und die Temperatur mit dem Vibroviskosimeter SV 10 (A&D Company Ltd., Japan) und der Brechungsindex mit dem Refraktometer (Carl Zeiss AG, Oberkochen) bestimmt. Die erhaltenen Werte wurden in die Messmethode der Zetasizer Software eingegeben und auf alle weiteren Mischungen übertragen. Als Dielektrizitätskonstante wurde die Konstante von Wasser angegeben, die bereits in der Liste der Dispersionsmedien in der Software und mit einem Wert von 78,5 hinterlegt war. Jeder Messvorgang bestand aus 3 Durchgängen à 15 Messungen und je 60 Sekunden Pause zwischen den Durchgängen. Die erhaltenen Ergebnisse waren die Mittelwerte der einzelnen Durchgänge in Millivolt (mV) mit Standardabweichung.

Die Messzellen wurden nach jeder Messreihe zweimal mit Isopropanol 70% gespült und anschließend mit Isopropanol 70% befüllt und für 3 Minuten stehen gelassen. Danach wurden die Messkapillaren 30 Minuten lang über eine spezielle Spülvorrichtung mit *Aqua demineralisata (Aqua dem.)* durchgespült. Anschließend wurde die Kapillare für ca. 30 Sekunden mit *Aqua bidest.* gespült. Danach konnte mit einer neuen Messreihe begonnen werden. Zwischen den einzelnen Messungen einer Messreihe wurde mit *Aqua bidest.* zwischengespült und im Anschluss, wie oben angegeben, mit der Probe gespült.

Zur Überprüfung der Zetapotential-Messgenauigkeit wurde der Zetapotential Transferstandards (Malvern Instruments, UK) vermessen. mit einem vorgegebenen Zetapotentialbereich von $(-42,0 \pm 4,2)$ mV und einem vorgegebenen Leitfähigkeitsbereich von 0,23 bis 0,40 mS/cm fünfzehnmal vermessen.

3.4.4.4 Bestimmung des isoelektrischen Punktes von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml

Der isoelektrische Punkt oder auch PZC ist der pH-Wert, an dem die Emulsionströpfchen nach außen hin ungeladen vorliegen (siehe Kapitel 1.4.4).^[152,153,156] Im Falle des Eilecithins, welches zur Stabilisierung der O/W-Emulsion Propofol-®Lipuro eingesetzt wird, bedeutet dies, dass sowohl die Phospholipide des Eilecithins als auch die freien Fettsäuren und der Co-Emulgator Natriumoleat in der Gesamtheit nach außen ungeladen vorliegen.^[152,153] Zur Bestimmung des isoelektrischen Punktes bzw. PZC von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml wurde die Zubereitung, wie im vorherigen Abschnitt 3.4.4.3 beschrieben, in einem 1:50-Verhältnis mit *Aqua bidest.* verdünnt und durch Zugabe von NaOH bzw. HCl auf unterschiedliche pH-Werte eingestellt. Insgesamt wurden 12 pH-Werte mit jeweils einer pH-Wert-Einheit Abstand gewählt. Es konnten so sämtliche funktionelle Gruppen auf der Oberfläche der Emulsionstropfen bei unterschiedlichen pH-Werten und damit unterschiedlichen Protonierungsgraden charakterisiert werden.^[152]

Für die Vermessung wurde insgesamt zwölfmal 40 µl Propofol mit 1960 µl *Aqua bidest.* in einem 15 ml Falcon Tube gemischt und, wie bereits angegeben, durch Zugabe einer NaOH- bzw. HCl-Lösung auf 12 pH-Werte im Bereich von 1 bis 12 eingestellt. Die hierfür verwendeten NaOH- bzw. HCl-Lösungen wurden durch Verdünnungen aus konzentrierter HCl (37%ig) und 3N NaOH hergestellt. Der pH-Wert wurde, wie in Abschnitt 3.4.1 beschrieben, mittels einer Glaselektrode gemessen. Anschließend wurde von allen 12 Lösungen das Zetapotential, wie unter Abschnitt 3.4.4.3 geschildert, bestimmt. Das Herstellen der Lösungen und das Vermessen der Zetapotentiale erfolgte für jede Probe insgesamt zweimal. Am Ende wurde das Zetapotential gegen die pH-Werte aufgetragen und der Schnittpunkt der resultierenden Kurve mit der x-Achse bestimmt. Der Schnittpunkt ist der pH-Wert, an dem das Zetapotential 0 mV beträgt.

3.4.5 Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius

3.4.5.1 Ausgewählte Zweierkombinationen

Für die Untersuchung der Stabilität von Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius wurden die in Tabelle 3.6 aufgeführten Kombinationen ausgewählt. Die Darstellung der Arzneimittellösungen und der Arzneimittelkombinationen mit Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius erfolgte, wie unter Abschnitt 3.3 beschrieben, analog zu denen mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml.

Tabelle 3.6: Analyalisierte Zweierkombinationen mit Propofol 2% MCT Fresenius.

Arzneimittel		Kombination ^[a]		
		1:1	1:10	10:1
Propofol Fresenius	GHB	PF1a	PF1b	PF1c
	Remifentanyl	PF2a	PF2b	PF2c
	Lormetazepam	PF3a	PF3b	PF3c
	Midazolam	PF4a	PF4b	PF4c
	Piritramid	PF5a	PF5b	PF5c
	Clonidin	PF6a	PF6b	PF6c

^[a]: Bezeichnung der Mischungen.

3.4.5.2 Bestimmung des pH-Wertes

Die pH-Werte der Propofol 2% MCT Fresenius-Mischungen wurden, wie unter Abschnitt 3.4.1 angegeben, bestimmt. Abweichend zur Bestimmung des pH-Wertes der Propofol-®Lipuro-Mischungen wurde der pH-Wert zu folgenden Zeitpunkten gemessen:

- [t₀] direkt nach dem Zusammenmischen
- [t₁] 0,25 h
- [t₂] 0,5 h
- [t₃] 1 h
- [t₄] 2 h
- [t₅] 4 h
- [t₆] 8 h
- [t₇] 24 h
- [t₈] 7 d

Für die Bestimmung des pH-Wertes der unverdünnten Propofol 2% MCT Fresenius-Emulsion wurden die unter Abschnitt 3.4.1 definierten Zeitpunkte verwendet.

3.4.5.3 Photonenkorrelationspektroskopie

Die Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung sowie des MDS der Propofol Fresenius-Arzneimittelkombinationen wurde in gleicher Weise wie für die Propofol-®Lipuro-Mischungen (Abschnitt 3.4.4.1.1) durchgeführt.

3.4.5.4 Turbiscan®-Technologie

Die Stabilität der Emulsionsmischungen wurde mithilfe der Turbiscan®-Technologie, wie unter Abschnitt 3.4.4.2 angegeben, bestimmt. Der einzige Unterschied zu der Analyse der Propofol-®Lipuro-Arzneimittelkombinationen bestand darin, dass keine zusätzliche Untersuchung an Tag 4 und 7 stattfand. Alle 18 Zweierkombinationen von PF1 bis PF6 (Tabelle 3.6) wurden über 24 Stunden alle 15 Minuten mittels IR-Licht unter Erfassung der Rückstreuung vermessen. Nur die unveränderte Propofol 2% MCT Fresenius-Emulsion wurde auch an Tag 4 und 7 untersucht.

3.4.6 Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit ClinOleic® 20%

3.4.6.1 Ausgewählte Zweierkombinationen

Die für die Testung der Stabilität der parenteralen Fettemulsion ClinOleic® 20% ausgewählten 12 Zweierkombinationen sind der Tabelle 3.7 zu entnehmen. Die Arzneimittel-lösungen und Arzneimittelkombinationen mit ClinOleic® 20% wurden, wie unter Abschnitt 3.3 für Propofol-®Lipuro 20 mg/ml beschrieben, hergestellt.

Tabelle 3.7: Analyierte Zweierkombinationen mit ClinOleic® 20%.

Arzneimittel	Kombination ^[a]			
	1:1	1:10	10:1	
ClinOleic®	GHB	PE1a	PE1b	PE1c
	Remifentanyl	PE2a	PE2b	PE2c
	Piritramid	PE3a	PE3b	PE3c
	Lormetazepam	PE4a	PE4b	PE4c

^[a]: Bezeichnung der Mischungen.

3.4.6.2 Bestimmung des pH-Wertes

Der pH-Wert der ClinOleic®-Mischungen wurde, wie in Kapitel 3.4.1 angegeben, bestimmt. Abweichend von den dort angegebenen Probeentnahmezeitpunkten für die Propofol-®Lipuro-Mischungen, wurden bei den Zubereitungen PE1 bis PE4 (Tabelle 3.7) zu folgenden Zeitpunkten die pH-Werte ermittelt:

[t ₀]	direkt nach dem Zusammenmischen
[t ₁]	0,25 h
[t ₂]	0,5 h
[t ₃]	1 h
[t ₄]	2 h
[t ₅]	4 h
[t ₆]	8 h
[t ₇]	24 h
[t ₈]	7 d

Für die Bestimmung des pH-Wertes der unverdünnten ClinOleic[®]-Emulsion wurden die unter Abschnitt 3.4.1 definierten Zeitpunkte verwendet.

3.4.6.3 Photonenkorrelationspektroskopie

Bei der Analyse der Tröpfchengrößenverteilung und des MDS der 12 Mischungen PE1 bis PE4 (Tabelle 3.7) wurde analog zu der in Kapitel 3.4.4.1.1 beschriebenen Untersuchung der Propofol-[®]Lipuro-Arzneimittelmischungen verfahren.

3.4.6.4 Turbiscan[®]-Technologie

Die Turbiscan[®]-Technologie diente als weitere Methode zur Analyse der Emulsionsstabilität der ClinOleic[®]-Zweierkombinationen sowie der unveränderten Fettemulsion. Es erfolgte, wie unter Abschnitt 3.4.4.2 beschrieben, ein Vermessen der Proben mit IR-Licht unter Detektion der Rückstreuung über 24 Stunden. Die in der Methode zusätzlich beschriebenen Analysen an Tag 4 und 7 wurden für die hier aufgeführten Proben nicht durchgeführt.

3.5 Untersuchung der chemischen Stabilität und Kompatibilität

3.5.1 Propofol

3.5.1.1 HPLC-Analytik

Eine auf dem Gebiet der Forensik etablierte HPLC-Methode wurde zur Untersuchung der chemischen Stabilität und Kompatibilität der 30 Zweierkombinationen und 7 Mehrfachkombinationen von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml modifiziert und optimiert.^[250] Mit dieser Methode war es möglich, die Konzentrationen aller zu untersuchender Arzneistoffe zu bestimmen. Die einzige Ausnahme war GHB (siehe Kapitel 3.5.3), die nicht mit dem im HPLC-System integrierten UV-Detektor erfasst werden konnte. Von den betreffenden Zweierkombinationen A10-C10 (Tabelle 3.4) wurde nur das darin enthaltene Propofol detektiert. Folgendes System wurde verwendet:

HPLC-Pumpe	Waters 1525 Binary HPLC Pump
Entgaser	Postnova PN 7505
Detektor	Waters W2487 Dual λ Absorbance Detector
Autosampler	Waters W717 plus
Säulenofen	TECHLAB GmbH
Stationäre Phase	Merck LiChroCART LiChrospher 100 RP-8 (5 μ m), 250 \times 4 mm Vorsäule: Merck LiChrospher 60 RP-select B (5 μ m) LiChroCART
Mobile Phase	Eluent A: Phosphatpuffer mit 1% Triethylamin, pH 3,2 Eluent B: 40% Phosphatpuffer/60% Acetonitril, pH 3,2
Detektion	UV: λ = 210 und 272 nm
Flussrate	1 ml/min
Injektionsvolumen	10 μ l
Laufzeit	75 min
Temperatur	25 °C

Der wässrige Anteil der mobilen Phase wurde vor dem Mischen mit Acetonitril durch einen 0,45 μ m Membranfilter filtriert. Vor dem Gebrauch der Eluenten wurden diese 5 Minuten in einem Ultraschallbad entgast.

Bei der angewendeten Gradientenelution wurde folgendes Gradientenprofil gefahren:

Gradientenprofil	Zeit (min)	A (%)	B (%)
	0	80	20
	10	80	20
	27	40	60
	37	40	60
	42	20	80
	55	20	80
	65	20	80
	75	80	20

Die Detektor-Wellenlänge wurde für die Arzneistoffe Clonidin, Dexmedetomidin, Lorazepam, Piritramid, Remifentanyl und Sufentanyl auf 210 nm eingestellt. Propofol wurde bei einer Wellenlänge von 272 nm detektiert.^[71,192,251,252] (S)-Ketamin und Midazolam wurden ebenfalls bei dieser Wellenlänge vermessen.

Die Probenvorbereitung erfolgte, wie in Kapitel 3.3 beschrieben. Es wurden zu folgenden Zeitpunkten Proben für die HPLC-Analytik gezogen:

[t₀] direkt nach dem Zusammenmischen

[t₁] 0,25 h

[t₂] 0,5 h

[t₃] 1 h

[t₄] 2 h

[t₅] 4 h

[t₆] 8 h

[t₇] 24 h

[t₈] 4 d

[t₉] 7 d

Aufgrund der 75 minütigen Laufzeit der HPLC-Methode wurden zu jedem der oben genannten Zeitpunkte 3 Proben à 200 µl in 0,2 ml Reaktionsgefäße überführt, die daraufhin in 4 ml Kryoröhrchen in flüssigem Stickstoff schockgefroren wurden. Die Lagerung der Proben bis zur Vermessung mittels HPLC erfolgte in einer –80 °C Tiefkühltruhe. Für die Messungen wurden die Reaktionsgefäße einzeln aufgetaut, für ca. 3 Sekunden gevortext und danach sofort vermessen. Für jeden Zeitpunkt wurden 3 schockgefrorene Proben vermessen, so dass eine Dreifachbestimmung erhalten werden konnte.

Die Arzneistoffkonzentrationen in den Mischungen wurden an folgenden der oben definierten Zeitpunkte bestimmt:

- [t₀] direkt nach dem Zusammenmischen
- [t₃] 1 h
- [t₅] 4 h
- [t₆] 8 h
- [t₇] 24 h
- [t₉] 7 d

Die dabei verbliebenen tiefgefrorenen Proben der Zeitpunkte t₁, t₂, t₄ und t₈ wurden weiter in der –80 °C Tiefkühltruhe aufbewahrt. Analysiert wurden diese nur, wenn eine signifikante Konzentrationsänderung der zu vermessenden Substanzen einer genaueren Untersuchung bedurfte.

Des Weiteren wurde Propofol-®Lipuro 20 mg/ml pur aufgezogen und in gleicher Weise, wie zuvor beschrieben, per HPLC vermessen. Es wurden hierfür die Proben aller Zeitpunkte (t₀-t₉) analysiert. Dabei sollte die Stabilität der unverdünnten und nicht gemischten Propofol-Emulsion bestimmt werden. Die Stabilität der für die Kombinationen verwendeten Arzneistoffe wurde bereits ermittelt.^[253]

3.5.1.1.1 Kalibrierung sowie Bestimmung der Präzision und Reproduzierbarkeit

Für Propofol und alle in Kombination eingesetzten Arzneistoffe (außer für GHB) wurde eine 6-Punkt-Kalibrierung mit der in Kapitel 3.5.1.1 genannten HPLC-Methode durchgeführt. Der zu erwartende Messkonzentrationsbereich der verwendeten Arzneistoffe wurde anhand der Mischungsverhältnisse (1:10, 1:1 und 10:1) berechnet und der Kalibrierbereich daraufhin festgelegt (Tabelle 3.8). Alle Proben wurden dreifach vermessen.

Tabelle 3.8: Messkonzentrations- und Kalibrierbereich der mittels HPLC-Analytik bestimmten Arzneistoffe (siehe Kapitel 3.5.1.1).

Arzneistoff	Messkonzentrationsbereich (mg/ml)	Kalibrierbereich (mg/ml)
Clonidin	0,00150-0,0135	0,00120-0,0225
Dexmedetomidin	0,0020-0,018 ^[a]	0,0015-0,020
(S)-Ketamin	2,50-22,5	2,50-25,0
Lormetazepam	0,0120-0,108 ^[a]	0,0100-0,120
Midazolam	0,360-3,24	0,200-4,00
Piritramid	0,10-0,90	0,030-1,2
Propofol	2,00-18,0	1,00-20,0
Remifentanyl	0,0050-0,045	0,0010-0,050
Sufentanyl	0,0030-0,027 ^[a]	0,0025-0,050

^[a]: Arzneistoffe mit angepassten Konzentrationen für die HPLC-Analytik (siehe auch Tabelle 3.3).

Die Ermittlung der Präzision und Reproduzierbarkeit der HPLC-Methode wurde über eine zehnmahlige Bestimmung der Propofol-Konzentration durchgeführt. Für die Präzision wurde zehnmahl aus demselben HPLC-Vial und für die Reproduzierbarkeit zehnmahl aus unterschiedlichen HPLC-Vials eine Probe gezogen und per HPLC vermessen.

3.5.1.1.2 Validierung des Probenzugverfahrens, Einfrierprozesses und Auftauprozesses

Um feststellen zu können, ob das Probenzugverfahren, der Einfrierprozess und der Auftauprozess einen Einfluss auf die gemessenen Arzneistoffkonzentrationen in der HPLC-Analytik haben, wurde dieses Verfahren validiert. Hierfür wurden die in Tabelle 3.4 aufgeführten Zweierkombinationen A1-A9 (Mischungsverhältnis 1:1) erneut hergestellt und zu folgenden Zeitpunkten je 3 Proben gezogen:

[t₀] direkt nach dem Zusammenmischen

[t₅] 4 h

[t₇] 24 h

Alle Proben wurden, wie in Abschnitt 3.5.1.1 beschrieben, behandelt. Parallel wurde für jede Mischungen eine zusätzliche Probe entnommen, die ohne vorheriges Schockgefrieren, sofort per HPLC vermessen wurde. Nach der Analyse aller Proben wurden die Konzentrationen der eingefrorenen und später wieder aufgetauten

Mischungen mit denen der nicht eingefrorenen verglichen. Dabei wurde eine maximale zulässige relative Abweichung von 3% festgelegt.

3.5.1.1.3 Bestimmung der Wiederfindungsrate von Propofol

Da es sich bei Propofol-®Lipuro 20 mg/ml um eine O/W-Emulsion handelt und der Wirkstoff Propofol in den fein dispergierten Öltröpfchen aus Sojaöl und mittelkettigen Triglyceriden gelöst vorliegt (siehe auch Kapitel 1.5),^[43,100,171,190,193,197] wurde eine Wiederfindungsrate bestimmt, um eine vollständige Detektion der Substanz gewährleisten zu können.^[254] Es sollte der Anteil Propofol bestimmt werden, den man mit der angewendeten HPLC-Methode (Abschnitt 3.5.1.1) aus der umgebenden Matrix aus Fetten, Ölen, Emulgator und Wasser wiederfindet. Für diesen Zweck wurde ein Propofol-Standard mit einer Konzentration von 1 mg/ml in Methanol (Sigma Aldrich, USA) für eine vergleichende Konzentrationsbestimmung herangezogen. Es wurden 3 verschiedene Lösungen wie folgt hergestellt:

Lösung 1: 75 µl Probenlösung + 75 µl Kalibrierlösung

Lösung 2: 75 µl Probenlösung + 75 µl Lösungsmittel

Lösung 3: 75 µl Lösungsmittel + 75 µl Kalibrierlösung

Probenlösung: Propofol-®Lipuro (1 mg/ml)

Kalibrierlösung: Propofol-Standard (1 mg/ml)

Lösungsmittel: Methanol

Alle 3 Lösungen hatten Endvolumina von 150 µl. Die Probenlösung mit einer Propofol-Konzentration von 1 mg/ml wurde durch Verdünnen von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit Methanol angefertigt. Die Lösungen wurden dann in einer Dreifachbestimmung per HPLC vermessen und die Flächen der integrierten Substanz-Peaks in folgende Gleichung zur Bestimmung der Wiederfindungsrate eingesetzt (Formel 3.4):^[255]

Formel 3.4: Berechnung der Wiederfindungsrate.

$$W = \frac{(S1 - S2)}{S3} \times 100$$

W	Wiederfindungsrate
$S1$	Fläche des Propofol-Peaks der Lösung 1
$S2$	Fläche des Propofol-Peaks der Lösung 2
$S3$	Fläche des Propofol-Peaks der Lösung 3

Das Ergebnis ist die Wiederfindungsrate in %.

3.5.2 Remifentanyl

3.5.2.1 HPLC-Analytik

Die 10:1-Mischung von Propofol und Remifentanyl wurde wie alle anderen Propofol-Arzneimittelkombinationen per HPLC vermessen (siehe Kapitel 3.5.1.1). Zusätzlich wurde zur Verifizierung der erhaltenen Ergebnisse (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1) sowohl eine Einfachbestimmung einer neu hergestellten Probe ohne die Schritte des Einfrierens und Auftauens als auch eine erneute HPLC-Analyse, wie in Abschnitt 3.5.1.1 angegeben, durchgeführt.

Für die Einfachbestimmung wurde die Mischung C2 aus Propofol und Remifentanyl (siehe Tabelle 3.4), wie in Kapitel 3.3 beschrieben, vorbereitet. Es erfolgte eine HPLC-Analyse ohne den Einfrier- und Auftauprozess zu folgenden Zeitpunkten:

- [t₀] direkt nach dem Zusammenmischen
- [t₁] 1 h
- [t₂] 2 h
- [t₃] 4 h
- [t₄] 8 h
- [t₅] 24 h

Zu den angegebenen Zeitpunkten wurde jeweils eine Probe gezogen und direkt per HPLC analysiert. Es erfolgte eine Einfachbestimmung. Zudem wurde die 10:1-Propofol-Remifentanyl-Mischung ein weiteres Mal hergestellt und wie die Mischungen in Kapitel 3.5.1.1 per HPLC in einer Dreifachbestimmung vermessen. Die Proben wurden zu folgenden Zeitpunkten gezogen:

- [t₀] direkt nach dem Zusammenmischen
- [t₁] 0,5 h
- [t₂] 1 h
- [t₃] 2 h
- [t₄] 4 h
- [t₅] 8 h
- [t₆] 24 h
- [t₇] 7 d

Danach wurden die Proben in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bis zur Vermessung bei -80 °C gelagert. Nach dem Auftauen wurden die Proben per HPLC analysiert. Die angewandte HPLC-Methode ist dem Kapitel 3.5.1.1 zu entnehmen.

3.5.2.2 LC/MS-Analytik

Für die Untersuchung der in der HPLC-Analytik detektierten Konzentrationsabnahme von Remifentanyl (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1 und 4.4.2.1) und den dabei entstehenden Zersetzungsprodukten in der 10:1-Mischung C2 aus Propofol und Remifentanyl (siehe Tabelle 3.4) wurde eine Kombination aus HPLC und Massenspektrometrie (LC/MS) verwendet. Die Massenspektren wurden mit dem Ionenfallenmassenspektrometer amaZon SL Nr. 00066 (Bruker Daltonik, Bremen) aufgenommen. Folgende Systeme wurden verwendet:

HPLC-System

Stationäre Phase	Zorbax Eclipse C8 (5 µm), 150 × 4 mm Phenomenex SecurityGuard C18 Vorsäule, 4 × 3 mm
Entgaser	Agilent 1260 µ-Degasser G1379B
UV-Detektor	Agilent 1260 Infinity DAD 64212B (wurde nicht verwendet)
Autosampler	Agilent 1260 Infinity: 12602 HiP ALS G1367E
Säulenofen	Agilent 1260 Infinity TCC G1316A
Software	Hystar 3.2 SR 2
Detektion	per Massenspektrometer
Mobile Phase	Eluent A: 0,1% Essigsäure Eluent B: Acetonitril
Temperatur	20 °C
Injektionsvolumen	1 µl und 10 µl
Flussrate:	1,3 ml/min mit Split

Methode A

Gradientenprofil

Zeit (min)	A (%)	B (%)
0	97	3
2,5	97	3
5,5	30	70
10,0	0	100

Methode B	Gradientenprofil		
	Zeit (min)	A (%)	B (%)
	0	90	10
	2,5	90	10
	12,5	20	80
	13,0	0	100

MS-System

Massenspektrometer	Ionenfallenmassenspektrometer amaZon SL
Art der Ionisierung	Elektrosprayionisierung (ESI), positiver Ionenmodus
Messsoftware	Bruker Trap Control 7.0
Datenauswertung	Bruker Data Analysis 4.0

Mit der Methode A wurden 3 Remifentanyl-Proben unterschiedlicher pH-Werte untersucht. Remifentanyl wurde nach den Angaben des Perfusorstandards der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation A1 (Abschnitt 3.3.1) aufgezogen und mit NaOH-Lösung auf folgende pH-Werte eingestellt:

[pH₁] 6,8

[pH₂] 8,0

Die Messung der pH-Werte erfolgte mit der pH-Elektrode InLab® Easy DIN (Mettler-Toledo AG, Schweiz) und dem pH-Meter inoLab® pH Level 1 (WTW GmbH, Weilheim). Die nach dem Perfusorstandard aufgezugene Remifentanyl-Lösung (pH 3,2) wurde zusätzlich zu den beiden Lösungen, die auf pH 6,8 und pH 8,0 eingestellt wurden, nach 24 Stunden mittels LC-MS vermessen. Nach 4 Wochen erfolgte eine weitere Untersuchung der Lösungen. Dieses Mal unter Verwendung der Methode B.

Des Weiteren wurde die 10:1-Propofol-Remifentanyl-Mischung, wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben, hergestellt und mittels Methode B direkt nach dem Zusammenmischen und nach 24 Stunden analysiert. Ausgewertet wurden die Massenspektren über extrahierte Ionenchromatogramme (EIC), mit deren Hilfe spezifische Zersetzungsprodukte identifiziert werden sollten (siehe hierzu Kapitel 4.4.2.2). Die Auswertung erfolgte über das Normalisierungsverfahren.

3.5.3 γ -Hydroxybuttersäure

3.5.3.1 HPLC-Analytik

Die 10:1-Mischung von Propofol und GHB (C10) wurde wie alle anderen Propofol-Arzneimittelkombinationen per HPLC vermessen (Kapitel 3.5.1.1). Zur Überprüfung der erhaltenen Ergebnisse (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1) wurde eine erneute HPLC-Analyse, wie in Abschnitt 3.5.1.1 angegeben, zur Bestimmung der Propofol-Konzentration in der Mischung C10 durchgeführt.

Die Probenvorbereitung erfolgte, wie in Kapitel 3.3 beschrieben. Es wurden zu folgenden Zeitpunkten Proben für die HPLC-Analytik gezogen:

- [t₀] direkt nach dem Zusammenmischen
- [t₁] 8 h
- [t₂] 24 h
- [t₃] 7 d

Propofol wurde bei einer Detektorwellenlänge von $\lambda = 272$ nm bestimmt (siehe HPLC-Methode Kapitel 3.5.1.1).

3.5.3.2 LC-MS/MS-Analytik

Da GHB nicht wie alle anderen zu untersuchenden Arzneistoffe mit der in Kapitel 3.5.1.1 beschriebenen HPLC-Analytik photometrisch bestimmt werden konnte, wurde eine LC-MS/MS-Analytik entwickelt. Folgendes System wurde verwendet:

HPLC-System

Verwendet wurde das Shimadzu Nexera XR HPLC-System (Shimadzu Corp., Japan) bestehend aus folgenden Komponenten:

Systemcontroller	CBM-20A <i>Communication Bus module</i>
Entgaser A	DGU20A3R
Entgaser B	DGU20A5R
Pumpe A	LC-20ADXR
Pumpe B (mit Schaltventil)	LC-20ADXR mit LPGEKIT
Autosampler	SIL20ACXR, thermostatisiert auf 4 °C
Säulenofen	Säulenofen der Firma TECHLAB GmbH (5-40 °C), Temperatur: 20 °C

Chromatographische Bedingungen

Stationäre Phase	Poroshell 120 EC-C18 (2,7 µm), 50 × 3 mm Phenomenex SecurityGuard C18 Vorsäule, 4 × 3 mm
Mobile Phase	Eluent A: 0,2% Essigsäure Eluent B: Methanol
Temperatur	20 °C
Injektionsvolumen	0,5-20 µl (Kalibrierung) 1 µl (Proben)

Methode	Gradientenprofil			
	Zeit (min)	A (%)	B (%)	Flussrate (ml/min)
	0	95	5	0,5
	2,0	95	5	0,5
	3,0	5	95	0,5
	5,0	0	100	1,0
	6,0	95	5	0,5
	10,0	95	5	0,5

HPLC-MS-Schaltung

Zeit (min)	Umschaltventil
0	Abfall
1,0	MS
1,6	Abfall

MS/MS-System

Massenspektrometer	Triple-Quadrupol-Massenspektrometer QTRAP® 5500
	Q1 erster Quadrupol, Isolation des <i>Precursor</i> -Ions
	Q2 zweiter Quadrupol, Kollisionszelle, Fragmentierung
	Q3 dritter Quadrupol, Selektion der Fragmente

MS-Parameter

Q1 (m/z)	Q3 (m/z)	Zeit (min)	DP (V)	EP (V)	CE (V)	CXP (V)
105,0	87,1	1,4	40	13	24	8
105,0	45,0	1,4	50	7	30	5

DP: *Declustering Potential*; EP: *Entrance Potential*; CE: *Collision Energy (Q2)*; CXP: *Cell Exit Potential*.

Ionenquelle Turbo V®, ESI im positiven Ionenmodus

Ionenquellen-Parameter

<i>Curtain Gas</i>	Stickstoff, 30 psi
Temperatur	500 °C
<i>Source Gas 1</i>	Stickstoff, 40 psi
<i>Source Gas 2</i>	Stickstoff, 50 psi
Kollisionsgas (Q2)	Stickstoff, Einstellung medium
Spannung	5000 V

Messsoftware Analyst 1.6.2

Datenauswertung Multiquant 3.0.1

Bei der Massenspektrometrie werden aus Substanzen Ionen erzeugt, die nach ihrem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis (m/z) getrennt und quantitativ sowie qualitativ erfasst werden können.^[256,257] Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Triple-Quadrupol-Massenspektrometer QTRAP® 5500 (AB SCIEX, USA) können Ionen nach Fragmentierung detektiert werden (siehe Abbildung 3.8).^[258,259] Im ersten Quadrupol (Q1) des Massenspektrometers wird das *Precursor*-Ion (Vorläufer-Ion) selektiert. Nur Ionen mit einem vorher definierten m/z -Wert gelangen in die Kollisionszelle (Q2), in der die Fragmentierung des *Precusor*-Ions durch kollisionsinduzierte Dissoziation in der Gasphase stattfindet. Der darauf folgende Quadrupol Q3 selektiert die Ionen, die zum Detektor gelangen und quantifiziert werden sollen.^[256,258,259]

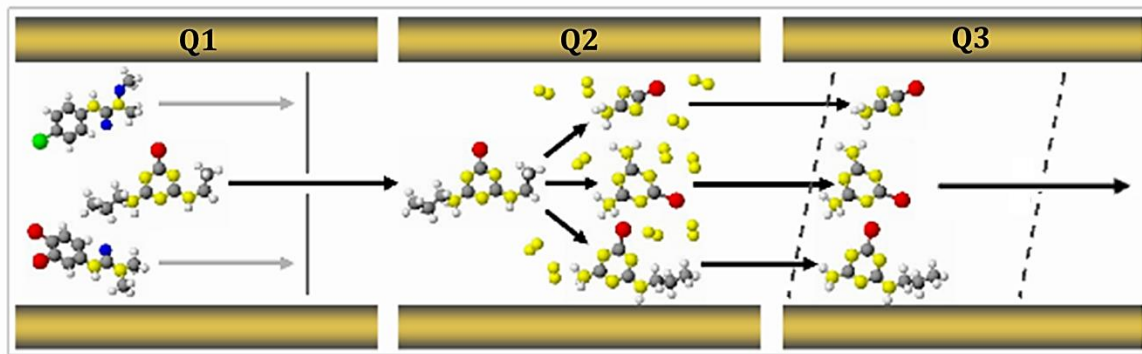


Abbildung 3.8: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips des Triple-Quadrupol-Massenspektrometers QTRAP® 5500. **Q1:** Erster Quadrupol, Isolation des *Precursor*-Ions nach eingestelltem m/z -Wert. **Q2:** Zweiter Quadrupol, Kollisionszelle, Fragmentierung in Stickstoff-Gasphase. **Q3:** Dritter Quadrupol, Selektion der Fragmente nach definiertem m/z -Wert (Quelle: AB SCIEX,^[260] modifiziert).

Für die Kalibrierung wurde aus der SOMSANIT® Injektionslösung mit einer GHB-Konzentration von 200 mg/ml eine Standardlösung mit 200 ng/ml hergestellt, die durch 2 1:1000-Verdünnungen unter Verwendung einer 5 mM Ammoniumcarbonat-Lösung erhalten wurde. Es wurde eine Kalibrierung für den Übergang m/z 105 zu 87 (*Quantifier*) und für den Übergang m/z 105 zu 45 (*Qualifier*) durchgeführt. Zusätzlich wurde jeweils eine Kalibrierung vor der Vermessung der Propofol-GHB-Mischungen und eine Kalibrierung nach erfolgter Analyse durchgeführt. Für die Kalibrierung vor der Probenuntersuchung wurden von der Standardlösung folgende Volumina injiziert: 0,5; 1; 3; 5; 8; 10; 15 und 20 μ l. Die Menge an GHB betrug dabei 0,1; 0,2; 0,6; 1,0; 1,6; 2,0; 3,0 und 4,0 ng. Es erfolgte eine dreifache Injektion der Kalibriervolumina. Nach der Probenvermessung wurden folgende Volumina der Standardlösung injiziert: 0,5; 1,0; 5,0; 10 und 20 μ l. Diese Kalibrierung diente zur Kontrolle einer möglichen Probenverschleppung im Laufe der Messung. Die Daten beider Kalibriervorgänge wurden am Ende für beide Übergänge zu einer Gesamtkalibriergeraden zusammengefasst.

Zur Überprüfung der chemischen Stabilität und Kompatibilität von GHB in Kombination mit Propofol wurden die 3 Propofol-GHB-Zweierkombinationen A10-C10 (siehe Kapitel 3.3.2, Tabelle 3.4) nach der unter Abschnitt 3.3 beschriebenen Methode zubereitet. Die GHB-Konzentrationen der 3 Mischungen beliefen sich auf: A10 = 100 mg/ml, B10 = 180 mg/ml und C10 = 20 mg/ml. Als Proben dienten Mischungen, die direkt vor der Vermessung hergestellt wurden sowie Mischungen, die über 24 Stunden bei Raumtemperatur und unter Laborlicht gelagert wurden.

Da von den Substanzen ausschließlich GHB mittels LC-MS/MS detektiert werden sollte, wurde eine Extraktion mit organischem Lösungsmittel vorgenommen. Pro zu analysierender Probe wurden je 250 μ l Chloroform, 1000 μ l 5 mM Ammoniumcarbonat-Lösung und 250 μ l der Probenlösung in ein 2 ml Reaktionsgefäß gegeben. Diese

Mischung wurde 10 Sekunden lang gevortext, danach für 5 Minuten bei konstant starker Bewegung in eine Schüttelapparatur gestellt und am Ende für 10 Minuten bei 15000 rpm zentrifugiert. Der wässrige Überstand wurde abpipettiert und in einen 10 ml Messkolben überführt. Dieser Vorgang wurde insgesamt dreimal für jede Probe durchgeführt. Danach wurden die in den Messkolben gesammelten Überstände ad 10 ml mit 5 mM Ammoniumcarbonat-Lösung aufgefüllt. Im Anschluss wurden diese Lösungen unter Verwendung der 5 mM Ammoniumcarbonat-Lösung wie folgt verdünnt: A10 = 1:1000, B10 = 1:2000, C10 = 1:200. Die GHB-Menge in den Mischungen betrug nach den Verdünnungen für A10 = 2,50 ng, B10 = 2,25 ng und für C10 = 2,50 ng pro μl . Für die Untersuchung wurde von jeder dieser Verdünnungen 1 μl in das LC-MS/MS-System injiziert. Es erfolgte eine Dreifachvermessung jeder Probe. Ausgewertet wurden die Peak-Flächen für das Ion m/z 87 in der entsprechenden Ionenspur. Über die Kalibriergerade wurden die Mengen GHB in den 9 untersuchten Probe berechnet und mit der theoretisch zu erwartenden Menge GHB verglichen. Außerdem wurden zur Beurteilung der Stabilität und Kompatibilität des GHB die Menge GHB in den Proben direkt nach dem Zusammenmischen und nach 24 Stunden verglichen.

3.5.4 Bestimmung der Sorption von Propofol

Da es bei der HPLC-Analyse der Propofol-Zweierkombinationen in allen Propofol-Arzneimittelkombinationen B1-B10 in einem Mischungsverhältnis von 1:10 (siehe Tabelle 3.4) zu einer Abnahme der Propofol-Konzentration unter 90% der Ausgangskonzentration kam (siehe Abschnitt 4.4.1.1.2.1), wurde eine Sorption von Propofol in das Spritzenmaterial in Betracht gezogen. Die in dieser Arbeit verwendeten 50 ml Perfusorspritzen waren von der Firma BD (Becton, Dickinson and Company, USA) und hatten folgende Lot-Nummern: 1408273, 1511209P, 1505244, 1302290 (siehe auch Abschnitt 2.2).

3.5.4.1 Vergleich zwischen Spritze und Glasbehälter

Um Aussagen bezüglich einer möglichen Aufnahme von Propofol in das Spritzenmaterial treffen zu können, wurde eine vergleichende Bestimmung durchgeführt. Für diese Untersuchung wurden 50 ml Perfusorspritzen der Firma BD mit der Lot-Nummer 1505244 verwendet. Mit diesen Spritzen wurden auch vorangegangene physikochemische Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen durchgeführt. Für den Versuch wurden 3 der 50 ml Perfusorspritzen mit einer 1:10-Propofol-Clonidin-Mischung (Kombination B1, Tabelle 3.4) und 3 weitere 50 ml Perfusorspritzen mit einer 1:10-Mischung aus Propofol und 0,9%iger NaCl-Lösung (Kombination B9, Tabelle 3.4) ad 30 ml befüllt. Für den Vergleich wurden dieselben Zubereitungen auch in je 3 zylindrische Glasbehälter (72,5 \times 27,5 mm) pro Kombination abgefüllt und mit einem Deckel luftdicht verschlossen. Der Deckel besaß eine innere Teflonbeschichtung. Hergestellt

wurden die Mischungen wie in Kapitel 3.3 angegeben. Die Perfusorspritzen sowie die Glasbehälter wurden über 7 Tage bei Raumtemperatur und unter Laborlicht aufbewahrt. Zu folgenden Zeitpunkten erfolgte eine HPLC-Analyse (Methode siehe Abschnitt 3.5.1.1) ohne den Einfrier- und Auftauvorgang der Proben:

- [t₀] direkt nach dem Zusammenmischen
- [t₁] 2 h
- [t₂] 4 h
- [t₃] 6 h
- [t₄] 8 h
- [t₅] 24 h
- [t₆] 7 d

Die Proben wurden nach der Entnahme aus der Perfusorspritze bzw. dem Glasbehälter direkt vermessen. Die Bestimmung erfolgte bei einer Detektor-Wellenlänge von 272 nm. Nach der erfolgten HPLC-Analyse wurde jede der verwendeten Perfusorspritzen zerkleinert und in ein 250 ml Gefäß überführt. Nach Zugabe von 100 ml Methanol wurden die 6 Gefäße über 7 Tage unter konstant starker Bewegung auf einer Schüttelapparatur geschüttelt. Nach Beendigung der 7 Tage wurde aus jedem Gefäß eine Probe für eine in Kapitel 3.5.1.1 beschriebenen HPLC-Analyse entnommen. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 272 nm. Es wurden die erhaltenen Propofol-Peak-Flächen in den HPLC-Chromatogrammen in Bezug zu den Peak-Flächen der jeweiligen zuvor vermessenen Propofol-Mischungen zum Zeitpunkt t₀ gesetzt. Es wurde der insgesamt wiedergefundenen Propofol-Anteil in % ermittelt.

3.5.4.2 Identifizierung des für die Sorption verantwortlichen Spritzenteils

Aufgrund der in dieser Arbeit festgestellten Absorption des Propofols in die verwendeten Perfusorspritzen (Kapitel 4.4.4) wurde in der folgenden Untersuchung der dafür ursächliche Spritzenteil bestimmt.

Es wurden 3 50 ml Perfusorspritzen der Firma BD (Lot. 1505244) mit der B9-Mischung aus Propofol und 0,9%iger NaCl-Lösung (Mischungsverhältnis 1:10, Tabelle 3.4) befüllt und über 7 Tage bei Raumtemperatur und unter Laborlicht aufbewahrt. Nach 7 Tagen wurden der Spritzenkörper mit Spritzenkolben und der Gummikolbenstopfen getrennt voneinander über 7 Tage in Methanol ausgeschüttelt. Zuvor wurden die Teile zweimal mit Ethanol 96%, zweimal mit Methanol und einmal mit *Aqua bidest.* gespült. Anschließend wurden der Spritzenkörper plus Spritzenkolben sowie der Gummikolbenstopfen mithilfe einer Schere zerkleinert. Die zerkleinerten Teile wurden separat in 250 ml Gefäße überführt und mit 100 ml Methanol aufgefüllt. Nach dem luftdichten Verschließen der insgesamt 6 Gefäße wurden diese über 7 Tage unter konstant starker

Bewegung auf einer Schüttelapparatur geschüttelt. Im Anschluss wurden aus allen Gefäßen je 2 Proben gezogen und mit der in Kapitel 3.5.1.1 beschriebenen HPLC-Methode vermessen. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 272 nm. Ausgewertet wurde der Anteil des wiedergefundenen Propofols im Gummikolbenstopfen und im restlichen Spritzenkörper bezogen auf den insgesamt wiedergefundenen Propofol-Anteil. Als Ergebnis wurde das wiedergefundene Propofol pro Spritzenteil in % erhalten.

4 Ergebnisse

4.1 Auswahl klinisch relevanter Propofol-Arzneimittelkombinationen

Die einmonatige Hospitation auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation A1 des UKSH, Campus Kiel, ergab, dass Propofol-®Lipuro 20 mg/ml in insgesamt 13 verschiedenen Arzneimittelkombinationen intravenös über dasselbe Lumen eines ZVK appliziert wurde. Die Anzahl der simultan verabreichten Arzneimittel reichte von 1 bis hin zu 5 unterschiedlichen Arzneimitteln. Aufgrund der Tatsache, dass es gängige Praxis auf der Intensivstation ist, Arzneimittel aus dem Bereich der Analgetika und Sedativa im Rahmen der Analgosedierung über dasselbe Lumen des ZVK zu applizieren,^[23,26,32,193] erfolgte in dieser Arbeit eine Eingrenzung der erfassten Propofol-Arzneimittelkombinationen auf diese beiden Arzneimittelgruppen. Bei der Ordnung der erfassten Arzneimittelkombinationen mit Propofol im Hospitationszeitraum nach Anwendungshäufigkeit ergaben sich sehr häufige Kombinationen von Propofol mit Sufentanil oder Remifentanil, häufige Kombinationen mit Midazolam und Lormetazepam sowie einige Kombinationen mit Clonidin und Piritramid. Eine Kombination von Propofol mit einem Opioid ist dabei neben einer Kombination eines Benzodiazepins mit einem Opioid ein standardmäßig auf Intensivstationen angewendetes Therapieschema zur Analgosedierung, da weder Propofol noch die Benzodiazepine eine analgetische Wirkung aufweisen.^[23-26,28-30,35] Auch eine Kombination mit einem weiteren Sedativum ist Teil eines idealen Analgosedierungskonzeptes (siehe auch Kapitel 1.1).^[24,32] Keine Anwendung fanden in dem Untersuchungszeitraum die Arzneistoffe GHB und (S)-Ketamin, die ebenfalls zu den analgetischen und sedativen Arzneistoffen zählen und im Perfusorstandard der routinemäßig auf der Station verwendeten Arzneistoffe gelistet sind.^[261] Aufgrund der Möglichkeit einer simultanen Applikation mit Propofol auf Station^[24,32] und zur Komplementierung der zu untersuchenden Gruppe der Analgetika und Sedativa wurden beide Arzneistoffe in die Kompatibilitätsanalytik eingeschlossen. Dexmedetomidin, ein selektiver α_2 -Rezeptoragonist,^[24,26,29,30] wurde zu dem Zeitpunkt der Medikationserfassung in Deutschland noch nicht routinemäßig verwendet und fand deshalb während der Hospitation auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation A1 keine Anwendung in Kombination mit Propofol. Angesichts einer von Seiten der Station prognostizierten vermehrten Anwendung der Substanz als Alternative zu Clonidin und Midazolam wurde auch Dexmedetomidin mit in die Kompatibilitätsanalytik einbezogen.^[26,29,30] Die wichtigsten Analgetika und Sedativa, die auf deutschen Intensivstationen appliziert werden, wurden somit im Rahmen dieser Arbeit erfasst. Eine Übersicht der während der Hospitation dokumentierten und in die Kompatibilitätsanalytik eingeschlossenen Arzneistoffe mit Angaben zu den Fertigarzneimitteln, den

verwendeten Konzentrationen und Verdünnungsmedien befindet sich in Tabelle 4.1. Im weiteren Verlauf der Festlegung von Propofol-Arzneimittelkombinationen erfolgte eine Eingrenzung auf klinisch relevante Zweier- und Mehrfachkombinationen, die im Folgenden näher erläutert werden. Für eine genaue Beschreibung der eingesetzten Wirkstoffe siehe Kapitel 1.5 und 1.6.

Tabelle 4.1: Übersicht der auf der Intensivstation A1 dokumentierten und in die Kompatibilitätsanalytik einbezogenen Arzneistoffe.

Wirkstoff ^[a]	Arzneimittel ^[b]	Konzentration (mg/ml)	Verdünnungsmedium
Clonidin	Clonidin-ratiopharm [®]	0,015	NaCl 0,9%
Dexmedetomidin	dexdor [®]	0,004	NaCl 0,9%
GHB	SOMSANIT [®]	200	unverdünnt
(S)-Ketamin	Ketanest [®] S	25	unverdünnt
Lormetazepam	SEDALAM [®]	0,04	NaCl 0,9%
Midazolam	Midazolam-hameln	3,6	NaCl 0,9%
Piritramid	Dipidolor [®]	1,0	NaCl 0,9%
Propofol	Propofol- [®] Lipuro	20,0	unverdünnt
Remifentanil	Ultiva [®]	0,05	NaCl 0,9%
Sufentanil	Sufenta [®]	0,01	NaCl 0,9%

^[a]: Wirkstoffe, die als Salze formuliert sind, sind ohne Endung -Hydrochlorid (-HCl) bzw. -Citrat genannt (siehe Kapitel 3.3.1, Tabelle 3.2). ^[b]: Der Übersicht halber werden für die entsprechenden Arzneimittel im Rahmen dieser Arbeit die INN-Bezeichnungen verwendet. Für weitere Informationen zur Probenvorbereitung und zur Herstellung der Arzneimittellösungen siehe Kapitel 3.3.

4.1.1 Zweierkombinationen

Propofol-[®]Lipuro 20 mg/ml fand während der Hospitation auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation vor allem Anwendung in Zweierkombination mit Sufentanil oder Remifentanil (siehe Kapitel 4.1). Da eine gleichzeitige Applikation von Propofol mit allen dokumentierten Analgetika und Sedativa möglich ist, wurden im Rahmen dieser Arbeit alle ausgewählten Arzneistoffe in Zweierkombination mit Propofol in unterschiedlichen Konzentrationsverhältnissen auf Kompatibilität und Stabilität getestet. Die hierfür gewählten Mischungsverhältnisse waren 1:1,^[224] 1:10^[225] und 10:1^[225]. Zusätzlich wurde die Mischung von Propofol mit 0,9%iger NaCl-Lösung in die Untersuchung mit einbezogen, da im Rahmen der vorliegenden Arbeit isotonische Kochsalzlösung für sämtliche Arzneistoffverdünnungen herangezogen wurde (siehe

Kapitel 3.3). In Tabelle 4.2 sind die in dieser Arbeit untersuchten Propofol-Zweierkombinationen, die verwendeten Mischungsverhältnisse sowie Bezeichnungen der Propofol-Arzneimittelkombinationen dargestellt.

Tabelle 4.2: Klinisch relevante Zweierkombinationen mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml.

	Arzneimittel	Kombination ^[a]		
		1:1	1:10	10:1
Propofol	Clonidin	A1	B1	C1
	Remifentanyl	A2	B2	C2
	Piritramid	A3	B3	C3
	Lormetazepam	A4	B4	C4
	Midazolam	A5	B5	C5
	(S)-Ketamin	A6	B6	C6
	Sufentanyl	A7	B7	C7
	Dexmedetomidin	A8	B8	C8
	NaCl 0,9%	A9	B9	C9
	GHB	A10	B10	C10

^[a]: Bezeichnung der Mischungen. Für Informationen zur Herstellung der Mischungen siehe Kapitel 3.3.

4.1.2 Mehrfachkombinationen

Da Propofol in der Praxis häufig mit weiteren Sedativa wie z. B. den Benzodiazepinen wie Midazolam und zusätzlich mit Analgetika und adjuvanten Substanzen kombiniert wird (siehe Kapitel 1.1 und 4.1) und aufgrund der Tatsache, dass das Therapieziel auf einer Intensivstation häufig nur durch die Kombination mehrerer Pharmaka erreicht werden kann,^[20,24] wurde Propofol im Rahmen dieser Arbeit in 7 Mehrfachkombinationen getestet. Für eine genaue Übersicht über die Analgosedierung auf Intensivstationen siehe Kapitel 1.1 und für eine Beschreibung der eingesetzten Wirkstoffe siehe Kapitel 1.5 und 1.6.

Die für die Kompatibilitätsanalytik ausgewählten Propofol-Mehrfachkombinationen sind in Tabelle 4.3 dargestellt. Die Mehrfachkombinationen D1-D4 wurden während der Hospitation auf der Intensivstation dokumentiert. Die gleichzeitige Applikation von Propofol, Sufentanyl, Midazolam und Lormetazepam (Mischung D4) wurde bei einem pädiatrischen Patienten mit angeborener Kardiomyopathie erfasst. D1-D3 wurden bei erwachsenen Patienten dokumentiert. D5 und D6 sind Kombinationen, die im Zeitraum der Medikationserfassung nicht aufgenommen wurden, die aber für die Intensivstation

klinisch relevant sind und in die Kompatibilitätsanalytik einbezogen wurden. Die simultane Applikation von Propofol mit Piritramid und Midazolam (Mischung D7) über dieselbe Leitung eines ZVK ist eine in der Literatur als potentiell inkompatibel angegebene Arzneimittelkombination, da für diese Kombination keine Kompatibilitätsdaten vorliegen.^[51] Zur Überprüfung dieser Annahme wurde die Mischung von Propofol mit Piritramid und Midazolam ebenfalls in die Kompatibilitätsanalytik eingeschlossen.

Tabelle 4.3: Klinisch relevante Mehrfachkombinationen mit Propofol®Lipuro 20 mg/ml.

	Analgetikum	Sedativum	Kombination^[a]
	Arzneimittel	Arzneimittel	
Propofol	Sufentanil	Midazolam	D1
	Sufentanil	– ^[b]	D2
	Piritramid		
	Sufentanil	Lormetazepam	D3
		Midazolam	
	Sufentanil	Clonidin	D4
	Sufentanil	Dexmedetomidin	D5
	Remifentanil	Midazolam	D6
Piritramid	Midazolam	D7	

^[a]: Bezeichnung der Mischungen; ^[b]: kein Sedativum in der Kombination enthalten. Das für die Mehrfachkombinationen verwendete Mischungsverhältnis war 1:1:1 bzw. 1:1:1:1. Für Informationen zur Herstellung der Mischungen siehe Kapitel 3.3.

4.2 Kompatibilitätsdatenrecherche

Die Recherche über bereits publizierte Daten zur Kompatibilität und Stabilität von Propofol mit den ausgewählten Analgetika und Sedativa (siehe Tabelle 4.1) ergab, dass nur wenige Informationen zu den untersuchten Propofol-Arzneimittelkombinationen existieren und die vorhandenen Ergebnisse unterschiedlicher Studien oft widersprüchlich sind. In diesen widersprüchlichen Fällen gibt es für dieselbe Arzneistoffmischung sowohl Daten, die für eine Kompatibilität als auch für eine Inkompatibilität sprechen. Des Weiteren beziehen sich die veröffentlichten Kompatibilitätsdaten im Falle des Propofols nur auf Zweierkombinationen. Zusätzlich wurde überwiegend lediglich die physikalische Stabilität analysiert. In Tabelle 4.4 sind die Ergebnisse der Kompatibilitätsdatenrecherche der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Zweierkombinationen aufgeführt.

Tabelle 4.4: Ergebnisse der Kompatibilitätsdatenrecherche der Propofol-Zweierkombinationen.

Arzneistoff- kombi- nation	Software	Printmedien	Online-Datenbanken	Sonstige	
	KiK 4.5 ^[222]	Trissel 14. Aufl. ^[70]	PubMed ^[220] STABILIS 4.0 ^[221]	Fachinfo- Service® ^[134]	HA
PRO + CLO	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
PRO + DEX	k. A.	KO (p) TRISSEL <i>et al.</i> ^[262]	k. A.	k. A.	k. A.
PRO + GHB	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
PRO + KET	k. A.	KO (p) TRISSEL <i>et al.</i> ^[193]	WI (p) MICHAELS <i>et al.</i> ^[190] TRISSEL <i>et al.</i> ^[193] DONNELLY <i>et al.</i> ^[263]	k. A.	k. A.
PRO + LOR	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
PRO + MID	WI (?) keine Literatur- angabe	WI (p) TRISSEL <i>et al.</i> ^[193] HADZIJA <i>et al.</i> ^[191]	WI (p) MICHAELS <i>et al.</i> ^[190] TRISSEL <i>et al.</i> ^[193] HADZIJA <i>et al.</i> ^[191]	k. A.	k. A.
PRO + PIR	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
PRO + REM	IK (?) keine Literatur- angabe	k. A.	IK (p/c) NEMEC <i>et al.</i> ^[264] STEWART <i>et al.</i> ^[86]	WI (?) Ultiva® ^[218]	k. A.
PRO + SUF	IK (p) MICHAELS <i>et al.</i> ^[190]	KO (p) TRISSEL <i>et al.</i> ^[193]	KO (p) MICHAELS <i>et al.</i> ^[190]	k. A.	k. A.

HA: Herstellerangaben; k. A.: keine Angabe; KO: kompatibel; IK: inkompatibel; WI: widersprüchlich; p: physikalisch; c: chemisch; ?: keine Angabe zur physikalischen oder chemischen Kompatibilität/Inkompatibilität. Für eine Beschreibung der verwendeten Literaturquellen siehe Kapitel 3.2.

CLO: Clonidin DEX: Dexmedetomidin GHB: γ -Hydroxybuttersäure KET: (S)-Ketamin
LOR: Lormetazepam MID: Midazolam PIR: Piritramid PRO: Propofol
REM: Remifentanil SUF: Sufentanil

Es fanden sich lediglich zu 5 der 9 Propofol-Arzneimittelkombinationen Kompatibilitätsdaten (siehe Tabelle 4.4). Die Kombination der 1%igen Propofol-Emulsion mit Dexmedetomidin war dabei die einzige in der Literatur als kompatibel beschriebene^[262] und die Kombination mit Remifentanyl die einzige als inkompatibel angegebene.^[86,218,264] Widersprüchliche Daten waren für die Mischungen von Propofol mit (*S*)-Ketamin, Midazolam und Sufentanyl zu finden.^[190,191,193,263] In diesen Fällen fanden sich sowohl Daten für Kompatibilität, als auch für Inkompatibilität.^[43] Die Angaben zur Kompatibilität von Remifentanyl mit Propofol sind ebenfalls widersprüchlich. In der Fachinformation des Remifentanyl-Präparates Ultiva® wird zum einen darauf hingewiesen, dass Remifentanyl vor der Verabreichung nicht mit Propofol im selben Infusionsbehältnis gemischt werden sollte und zum anderen wird angegeben, dass sich Remifentanyl bei Verabreichung in einen laufenden intravenösen Katheter als kompatibel mit Propofol erwiesen hat.^[218] Der Hersteller geht jedoch nicht näher darauf ein, ob es sich um eine physikalische, chemische oder physikochemische Kompatibilität handelt. Für die Kombination von Propofol mit Clonidin, GHB und Piritramid existierten bis zum Zeitpunkt der Literaturrecherche keine Daten zur physikalischen Kompatibilität oder Stabilität.

Die Ergebnisse der Kompatibilitätsdatenrecherche verdeutlichen außerdem, dass im Rahmen von Kompatibilitätsstudien nur sehr wenige chemische Testungen durchgeführt werden, die aber nötig wären, um larvierte Inkompatibilitäten aufdecken zu können, da die chemische Kompatibilität nicht aus Ergebnissen physikalischer Stabilitätsanalysen abgeleitet werden kann.^[3] Im Falle des Propofols existieren für die in Tabelle 4.4 aufgeführten Kombinationen lediglich 2 chemische Untersuchungen mit Remifentanyl und (*S*)-Ketamin. In der Studie von STEWART *et al.* wurden Mischungen von Propofol 1% (Diprivan® 1%, AstraZeneca Pharmaceuticals, USA) mit Remifentanyl (Ultiva®, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München) in Polypropylen-(PP-)Spritzen und in Polyvinylchloridbeuteln gelagert und per HPLC untersucht.^[86] Das Ergebnis war eine chemische Inkompatibilität aller Mischungen von Remifentanyl in einer Mischungskonzentration von 5 µg/ml mit Propofol 1%. Kompatibel war lediglich die Propofol-Mischung mit Remifentanyl in einer Mischungskonzentration von 50 µg/ml über 36 Stunden in Spritzen aus PP. DONNELLY *et al.* untersuchten Mischungen von Propofol 1% (Novopharm Ltd., Canada) mit einer 1%igen (*S*)-Ketamin-Lösung (Sandoz Inc., Canada) in einem 50:50 und 30:70 Verhältnis in PP-Spritzen mittels HPLC. Die über 3 Stunden andauernde Analyse zeigte eine chemische Stabilität beider Arzneistoffe.^[263] Neben der chemischen Untersuchung erfolgte auch eine physikalische Stabilitätsanalyse. Wie auch in diesen beiden Untersuchungen werden in Kompatibilitätsstudien häufig Arzneistoffe unterschiedlicher Hersteller verwendet. Der Arzneistoff ist derselbe, aber die Zusammensetzung kann sich z. B. in Hinblick auf die Hilfsstoffe, die verwendeten Salzformen, Konservierungsstoffe, Puffersysteme und damit auch pH-Werte unterscheiden, was zu abweichenden Ergebnissen in der Kompatibilitätsanalytik führen kann.^[61,265-268] Aus diesem Grund können die Kompatibilitätsaussagen in den Publi-

kationen für das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Propofol-®Lipuro 20 mg/ml der Firma Braun nicht pauschal übernommen werden. Die durch die Literaturrecherche erhaltenen Daten können in diesem Fall nur als Anhaltspunkte dienen. In keiner der Veröffentlichungen wurde Propofol-®Lipuro 20 mg/ml untersucht. Lediglich in der Studie von NEMEC *et al.* wurde 2%iges Propofol eines anderen Herstellers für physikalische Stabilitätsuntersuchungen verwendet.^[264] Am häufigsten wurde die Propofol-Emulsion Diprivan 1% der Firma AstraZeneca Pharmaceuticals (USA) in die Studien einbezogen. Diese Tatsache ist dem Umstand geschuldet, dass die meisten Studien zu Kompatibilitäten aus den Vereinigten Staaten stammen, wodurch sich ein anderes Arzneimittelbild ergibt als in Europa.^[14] Außerdem sind einige Arzneistoffe in den Vereinigten Staaten nicht in parenteraler Form erhältlich.^[61] Der im Rahmen dieser Arbeit verwendete Arzneistoff GHB ist ein Beispiel hierfür. Denn für diese Substanz wurden bislang keine Kompatibilitätsdaten in Kombination mit Propofol erhoben.

Auffällig war außerdem die Heterogenität der physikalischen Stabilitätsuntersuchungen der Propofol-Emulsion in den betrachteten Studien. Die Beurteilung der Stabilität bestand meistens darin, eine Phasenseparation oder die Bildung von Öltröpfchen visuell festzuhalten.^[3,190,191,193] MICHAELS *et al.* versetzten die Proben in der Untersuchung für eine bessere Visualisierung der Phasenseparation mit Methylenblau, ohne vorher einen potentiell destabilisierenden Effekt des Indikators auf die O/W-Emulsion abzuklären.^[3,190] 69 der 77 von MICHAELS *et al.* getesteten Arzneimittel stellten sich in Kombination mit Propofol als physikalisch inkompatibel heraus.^[190] Grundsätzlich sollte jede Propofol-Kompatibilitätsstudie neben einer chemischen Analyse auch immer eine physikalische Emulsionsstabilitätsuntersuchung beinhalten.^[202] Zusätzlich müssen auch Phänomene wie Tröpfchengrößenveränderungen untersucht werden, die nicht mit bloßem Auge erkennbar sind. NEMEC *et al.* bestimmten in ihrer Studie als einzige Stabilitätsveränderungen der Propofol-Lipidemulsion in Kombination mit anderen Arzneistoffen mithilfe der Mikroskopie.^[264] Sie zeigten, dass es unmittelbar nach dem Zusammenmischen von Propofol mit Remifentanil zu einer Öltröpfchenvergrößerung kam.^[264] Eine chemische Analyse erfolgte aber auch hier nicht. Hinzu kommt, dass in der Mehrheit der Studien lediglich Mischungen im 1:1-Verhältnis getestet wurden,^[86,190,191,193] so dass andere sich möglicherweise ergebende Mischungsverhältnisse und damit auch Konzentrationsverhältnisse außer Acht gelassen wurden. Die üblicherweise auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation A1 des UKSH angewandten Konzentrationen wurden außer in den Kompatibilitätsstudien von Propofol mit Dexmedetomidin bzw. Remifentanil nicht getestet.^[86,190,191,193,262,264]

Ferner fand sich bei der Recherche nach Kompatibilitätsdaten nur eine Publikation, die eine Propofol-Mehrfachkombination als potentiell inkompatibel einstufte, weil keine Informationen zu ihrer Kompatibilität zu finden war.^[51] Gleichermaßen waren zu keiner anderen Mehrfachkombination (siehe Tabelle 4.3) Angaben zu Stabilität und Kompatibilität zu finden. Zudem raten die Hersteller in den Fachinformationen im Allgemeinen davon ab, ihre Arzneimittel zusammen mit anderen Arzneimitteln intravenös zu

applizieren. In der Fachinformation von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml heißt es, dass Propofol nicht mit anderen Lösungen zur Injektion oder Infusion gemischt werden darf und dass es nur über ein Y-Stück nahe der Injektionsstelle zusammen mit 5%iger Glukoselösung, 0,9%iger NaCl-Lösung oder einer kombinierten 4%igen Glukose-/0,18%igen NaCl-Lösung appliziert werden darf. Eine weitere interessante Beobachtung bei der Kompatibilitätsdatenrecherche war die Heterogenität der Ergebnisse, die man aus den verschiedenen Quellen erhielt. Bei der Literaturrecherche sollten deshalb immer umfassende Quellen herangezogen werden, um ein möglichst vollständiges Bild zu erhalten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Datenlage zur Kompatibilität und Stabilität von Propofol mit gebräuchlichen Analgetika und Sedativa sehr lückenhaft und vor allem widersprüchlich ist. Die Kompatibilitätsdatenrecherche verdeutlicht damit die im Allgemeinen in der Literatur vorliegenden unzureichenden Angaben zu physikochemischen Arzneimittelkompatibilitäten und das Bestehen von oft widersprüchlichen Studienergebnissen.^[1,2,7,13,88,265,268] Außerdem wird deutlich, dass eine Einheitlichkeit in den Methoden zu der Bestimmung der physikalischen Stabilität und hier insbesondere der Emulsionsstabilität von Propofol-Arzneimittelmischungen fehlt. Da die verwendeten Präparate oft die unterschiedlicher Hersteller sind und in verschiedenen Konzentrationen angewendet werden, ist eine eigene Datenerhebung zur physikalischen und chemischen Kompatibilität und Stabilität sinnvoll. In den in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden Präparate und Konzentrationen verwendet, die für sämtliche Intensivstationen Deutschlands relevant sind. Stationsähnliche Umgebungsbedingungen wurden durch eine Lagerung der Propofol-Arzneimittelmischungen bei Raumtemperatur und unter permanentem Lichteinfluss erreicht.

4.3 Physikalische Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen

4.3.1 Bestimmung des pH-Wertes

Die Propofol-Arzneimittelmischungen wurden als kompatibel angesehen, wenn die Änderung des pH-Wertes über 24 Stunden nicht größer als 1 pH-Wert-Einheit des Ausgangs-pH-Wertes war.^[20,69] Änderungen > 1 pH-Wert-Einheit wurden als Zeichen einer möglichen Inkompatibilitätsreaktion gedeutet, da die meisten Inkompatibilitätsreaktionen auf Säure-Basen-Reaktionen beruhen, wodurch der pH-Wert als wichtiger Parameter zur Erklärung und Vorhersagbarkeit von Arzneimittelinkompatibilitäten dient.^[50,66]

Der pH-Wert-Verlauf von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml über 7 Tage ist in Tabelle 4.5 dargestellt und die pH-Werte der einzelnen verwendeten Arzneistofflösungen direkt nach Herstellung sind in Tabelle 4.6 aufgeführt. Der pH-Wert von Propofol-®Lipuro lag direkt nach der Entnahme aus der Durchstechflasche sowohl in dem vom Hersteller angegebenen Bereich von pH 6,0 bis 8,5^[269] sowie in den vom USP geforderten pH-Wert-Bereichen für *Lipid Injectable Emulsions* von pH 6 bis 9^[103] sowie für *Propofol Injectable Emulsions* von pH 4,5 bis 8,5^[177] und blieb es auch über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen.

Tabelle 4.5: pH-Wert-Änderungen von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml (pur) über 7 Tage und Darstellung des Mittelwertes der 10 Messungen mit Standardabweichung sowie der maximalen Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert.

Propofol-®Lipuro 20 mg/ml										\bar{x}	$\pm SD$	Δ_{\max}
pH-Wert												
0 h ^[a]	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	4 d	7 d			
7,69	7,71	7,64	7,59	7,80	7,74	7,65	7,81	7,79	7,66	7,71	0,08	+0,21

[a]: direkt nach der Entnahme aus der Durchstechflasche; \bar{x} : Mittelwert; SD: Standardabweichung; Δ_{\max} : maximale Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert.

Tabelle 4.6: pH-Werte der Arzneistofflösungen direkt nach der Zubereitung.

Wirkstoff	Arzneimittel	pH-Wert
Clonidin	Clonidin-ratiopharm®	4,56
Dexmedetomidin	dexdor®	4,65
GHB	SOMSANIT®	7,92
(S)-Ketamin	Ketanest® S	3,56
Lormetazepam	SEDALAM®	5,76
Midazolam	Midazolam-hameln	3,31
Piritramid	Dipidolor®	3,88
Remifentanyl	Ultiva®	3,26
Sufentanyl	Sufenta®	5,69

Für Informationen zur Herstellung der Arzneimittellösungen siehe Kapitel 3.3.1. Methode zur pH-Wert-Bestimmung siehe Kapitel 3.4.1.

In Tabelle 4.7 sind die pH-Wert-Verläufe aller Zweierkombinationen und in Tabelle 4.8 die pH-Wert-Verläufe aller Mehrfachkombinationen dargestellt.

Tabelle 4.7: pH-Wert-Verläufe der Propofol-Zweierkombinationen über 7 Tage zu 6 ausgewählten Zeitpunkten sowie Darstellung der Mittelwerte der insgesamt 10 pH-Wert-Messungen pro Mischung mit Standardabweichung sowie der maximalen pH-Wert-Änderung pro Mischung.

Kombi- nation ^[a]	pH-Wert						\bar{x}	$\pm SD$	Δ_{\max}
	0 h ^[b]	2 h	4 h	8 h	24 h	7 d			
1:1									
A1	7,21	7,25	7,22	7,22	7,27	7,32	7,25	0,04	+0,11
A2	5,01	5,09	5,12	5,19	5,42	5,68	5,22	0,24	+0,67
A3	4,29	4,28	4,28	4,28	4,30	4,43	4,31	0,05	+0,14
A4	7,28	7,27	7,24	7,28	7,31	7,27	7,27	0,02	-0,04
A5	3,41	3,41	3,40	3,40	3,41	3,48	3,42	0,03	+0,03
A6	4,66	4,67	4,67	4,67	4,69	4,92	4,71	0,08	+0,26
A7	7,18	7,16	7,19	7,23	7,23	7,21	7,20	0,02	-0,05
A8	7,21	7,27	7,18	7,21	7,26	7,23	7,22	0,05	+0,10
A9	6,75	6,82	6,82	6,82	6,89	6,88	6,82	0,05	+0,07
A10	7,73	7,78	7,75	7,76	7,78	7,84	7,76	0,03	+0,11
1:10									
B1	6,16	6,71	6,18	6,43	6,25	6,38	6,29	0,17	-0,55
B2	3,41	3,42	3,47	3,42	3,47	3,51	3,44	0,04	+0,10
B3	4,03	4,02	4,02	4,01	3,98	4,03	4,01	0,02	+0,05
B4	6,18	6,34	6,39	6,21	6,44	6,67	6,44	0,25	+0,25
B5	3,37	3,41	3,41	3,43	3,43	3,48	3,42	0,03	+0,11
B6	3,85	3,92	3,94	3,98	4,02	4,11	3,95	0,08	-0,26
B7	6,59	6,22	6,21	6,20	6,11	6,58	6,27	0,21	+0,56
B8	6,16	6,19	6,17	6,15	6,16	6,27	6,21	0,05	-0,14
B9	6,61	6,22	6,25	6,57	6,15	6,77	6,44	0,29	+0,50
B10	8,05	8,05	8,05	8,04	8,06	8,09	8,06	0,01	+0,04
10:1									
C1	7,46	7,43	7,42	7,33	7,40	7,34	7,39	0,04	+0,13
C2	6,83	6,83	6,78	6,71	6,77	6,83	6,81	0,05	+0,12
C3	6,23	6,21	6,20	6,24	6,25	6,38	6,24	0,06	-0,15
C4	7,38	7,38	7,45	7,33	7,39	7,43	7,40	0,06	-0,14
C5	4,19	4,05	4,04	4,04	4,05	4,21	4,09	0,10	+0,23
C6	5,16	5,13	5,12	5,14	5,20	5,20	5,16	0,03	+0,04
C7	7,41	7,32	7,32	7,39	7,13	7,30	7,36	0,10	+0,28
C8	7,35	7,39	7,40	7,38	7,35	7,34	7,36	0,03	-0,05
C9	7,38	7,32	7,34	7,38	7,11	7,35	7,36	0,11	+0,27
C10	7,54	7,54	7,51	7,53	7,52	7,58	7,53	0,02	-0,04

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen; \bar{x} : Mittelwert der 10 pH-Wert-Messungen pro Mischung; SD: Standardabweichung; Δ_{\max} : maximale Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert.

Tabelle 4.8: pH-Wert-Änderungen der Propofol-Mehrfachkombinationen über 7 Tage zu ausgewählten Zeitpunkten und Darstellung der Mittelwerte der insgesamt 10 pH-Wert-Messungen pro Mischung mit Standardabweichung sowie der maximalen pH-Wert-Änderung pro Mischung.

Kombi- nation ^[a]	pH-Wert						\bar{x}	SD	Δ_{\max}
	0 h ^[b]	2 h	4 h	8 h	24 h	7 d			
D1	3,47	3,40	3,39	3,41	3,42	3,55	3,44	0,05	+0,08
D2	4,15	4,15	4,14	4,15	4,19	4,33	4,18	0,07	-0,18
D3	3,55	3,49	3,49	3,51	3,55	4,01	3,59	0,18	-0,46
D4	6,87	7,05	6,96	6,94	7,03	7,20	7,03	0,15	-0,51
D5	7,00	7,07	7,04	7,04	7,14	7,21	7,09	0,07	-0,21
D6	3,36	3,34	3,33	3,34	3,36	3,47	3,37	0,05	-0,11
D7	3,53	3,47	3,46	3,49	3,51	3,56	3,49	0,03	-0,07

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.3); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen; \bar{x} : Mittelwert der 10 pH-Wert-Messungen pro Mischung; SD: Standardabweichung; Δ_{\max} : maximale Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert.

Zusätzlich zu den Mittelwerten aller 10 gemessenen pH-Werte sowie deren Standardabweichungen wird die größte Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert als Indikator für Inkompatibilitätsreaktionen aufgeführt.

Die Messung des pH-Wertes der Propofol-Emulsion Propofol-®Lipuro 20 mg/ml zeigt, dass über 24 Stunden und sogar über 7 Tage kaum eine Änderung des pH-Wertes der O/W-Emulsion zu verzeichnen ist (siehe Tabelle 4.5). Die maximal gemessene Abweichung liegt bei +0,21 pH-Wert-Einheiten nach 4 Stunden und die durchschnittliche Abweichung bei $\pm 0,08$ pH-Wert-Einheiten. Auch bei allen 37 Propofol-Arzneimittelmischungen mit den in Tabelle 4.6 aufgeführten Arzneistofflösungen traten innerhalb von 24 Stunden keine Abweichungen > 1 pH-Wert-Einheit vom Ausgangs-pH-Wert auf. Auch nach 7 Tagen war keine Änderung > 1 pH-Wert-Einheit zu verzeichnen (Tabelle 4.7 und Tabelle 4.8). Die Mischungen mit den höchsten pH-Wert-Abweichungen waren die Propofol-Zweierkombinationen A2, B1, B7, B9 (siehe Tabelle 4.2) und die Mehrfachkombination D4 (siehe Tabelle 4.3). Die Zubereitung A2 wies eine Abweichung von +0,67 Einheiten nach 7 Tagen auf, B1 eine Abweichung von -0,55 Einheiten nach 2 Stunden, B7 eine Abweichung von +0,56 Einheiten nach 15 Minuten, B9 eine Abweichung von +0,50 Einheiten nach 30 Minuten und die Mehrfachkombination D4 zeigte eine Abweichung von -0,51 Einheiten nach 4 Tagen. Zu den anderen Messzeitpunkten dieser Mischungen lagen alle Abweichungen vom Ausgangs-pH-Wert weit unter diesen Werten. Auf Grundlage der Ergebnisse gibt es weder in Zweier- noch in Mehrfachkombination ein Anzeichen für eine mögliche Inkompatibilität von Propofol mit den getesteten Arzneistofflösungen.

4.3.2 Untersuchung auf Partikelwachstum

Bei der polarisationsmikroskopischen Untersuchung nach vorangegangener Filtration durch einen schwarzen Polycarbonat Membranfilter mit einer Porengröße von $0,22\ \mu\text{m}$ wies keine der 37 untersuchten Propofol-Arzneimittelmischungen direkt nach dem Zusammenmischen sowie nach 7 Tagen Partikel bzw. Kristallbildung auf. Als Positivkontrolle diente eine 1:1-Mischung von Propofol (Propofol-®Lipuro 20 mg/ml) mit Phenytoin (Phenhydan®-Injektionslösung, 271,8 mg/5 ml), die direkt nach dem Zusammenmischen nadelförmige Kristalle ausbildet.^[193] Als Negativkontrolle diente pures Propofol-®Lipuro 20 mg/ml. Die polarisationsmikroskopischen Kontrollaufnahmen sind in Abbildung 4.1 dargestellt.

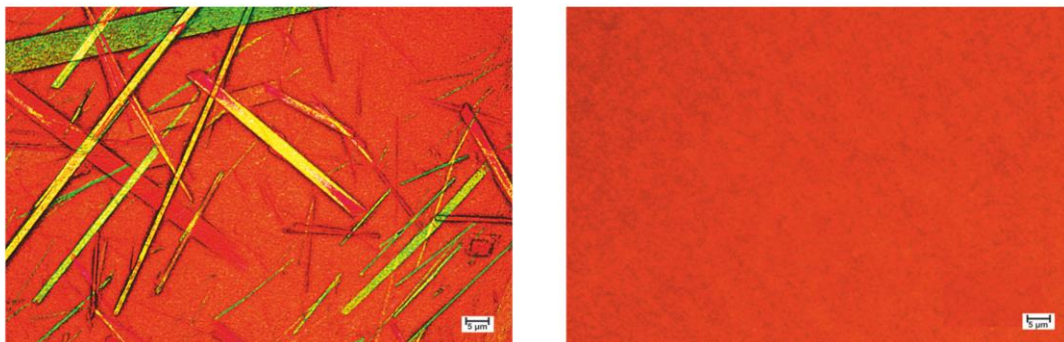


Abbildung 4.1: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen bei 400-facher Vergrößerung. **Links:** Nadelförmige Kristalle der 1:1-Mischung von Propofol (Propofol-®Lipuro 20 mg/ml) mit Phenytoin (Phenhydan®-Injektionslösung, 271,8 mg/5 ml) 5 Minuten nach dem Zusammenmischen (Positivkontrolle) und **rechts:** pures Propofol-®Lipuro 20 mg/ml ohne Kristallbildung (Negativkontrolle). Maßstab: $5\ \mu\text{m}$.

Die polarisationsmikroskopischen Aufnahmen aller Propofol-Emulsionsmischungen waren identisch mit der Aufnahme der Propofol-®Lipuro-Negativkontrolle und wiesen somit keinerlei Hinweise auf Kristallwachstum auf.

Es ist somit von keiner Inkompatibilität bei den Propofol-Zweierkombinationen A1-A10, B1-10, C1-C10 (Tabelle 4.2) und den Mehrfachkombinationen D1-D7 (Tabelle 4.3) aufgrund von Präzipitatbildung auszugehen.

4.3.3 Visuelle Analytik

Propofol-®Lipuro 20 mg/ml ist eine weiße opake O/W-Emulsion (siehe auch Kapitel 1.5),^[100,190,193] die gemischt mit den untersuchten Analgetika und Sedativa (Tabelle 4.1) in Zweier- und Mehrfachkombination (Tabelle 4.2 und Tabelle 4.3) die weiße Färbung beibehält. Die visuelle Untersuchung aller Propofol-Mischungen zeigte jedoch bei 5 Zubereitungen nach 24 Stunden eine gelbliche Färbung. Betroffen waren die Propofol-Arzneimittelmischungen im Verhältnis 10:1 mit Remifentanil (C2), GHB (C10), Midazolam (C5) und Piritramid (C3) sowie die 1:1-Mischung von Propofol mit Remifentanil (A2). In all diesen Propofol-Emulsions-Mischungen war eine Vergrößerung der Öltröpfchen mit bloßem Auge sichtbar. Die Öltröpfchen waren durch das transparente Material der Perfusorspritzen, in denen die Zubereitungen aufbewahrt wurden, gut erkennbar. Bei der Mischung C10 konnte nach 24 Stunden sogar eine Phasenseparation beobachtet werden, bei der es zu einer größeren Ablagerung einer Ölphase sowie zu einer Bildung großer Öltröpfchen kam. Die Anzahl der sichtbaren Tröpfchen in den Mischungen C2, C3, C5, A2 und C10 und die Größe der Fettphase in der Mischung C10 sowie die gelbliche Färbung der Zubereitungen nahmen im weiteren Verlauf der 7 Tage zu. Die Emulsionsstabilität war bei diesen Propofol-Arzneimittelkombinationen nicht mehr gegeben. Alle anderen Zubereitungen behielten ihre weiße Farbe über 7 Tage bei und zeigten keine Anzeichen für vergrößerte Öltröpfchen.

4.3.4 Emulsionsstabilitätsuntersuchungen

4.3.4.1 Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung

Zur Beurteilung der Tröpfchengrößenverteilung in den Propofol-Emulsionsmischungen wurde das Kapitel 729 „*Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions*“ im USP herangezogen (siehe Kapitel 1.4.3 und 3.4.4).^[81] Die Propofol-Arzneimittelmischungen wurden als stabil angesehen, wenn der MDS < 500 nm und der PFAT₅-Anteil ≤ 0,05% innerhalb von 24 Stunden lag. Für einen ausführlichen Überblick über die Anforderungen der Arzneibücher an parenterale Fettemulsionen siehe Kapitel 1.4.3.

4.3.4.1.1 Photonenkorrelationspektroskopie

Keine der analysierten Propofol-Arzneimittelmischungen wies über einen Zeitraum von 24 Stunden einen MDS ≥ 500 nm auf (siehe Tabelle 4.9 und Tabelle 4.10).

Tabelle 4.9: Tröpfchengrößenverteilung der Propofol-Zweierkombinationen über 7 Tage unter Angabe des MDS sowie des PDI.

Kombi- nation ^[a]	0 h ^[b]		1 h		2 h		4 h		8 h		24 h		7 d	
	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI
1:1														
A1	172,8 ± 0,6	0,12 ± 0,02	178,0 ± 0,6	0,11 ± 0,02	179,0 ± 1,6	0,11 ± 0,02	174,3 ± 1,1	0,08 ± 0,02	175,3 ± 1,0	0,11 ± 0,03	176,7 ± 0,4	0,09 ± 0,02	181,0 ± 2,2	0,14 ± 0,01
A2	175,1 ± 0,5	0,10 ± 0,01	177,8 ± 0,7	0,11 ± 0,01	180,0 ± 0,7	0,16 ± 0,02	183,1 ± 3,8	0,13 ± 0,02	182,5 ± 1,7	0,15 ± 0,01	190,8 ± 1,7	0,18 ± 0,01	183,8 ± 2,2	0,17 ± 0,01
A3	170,9 ± 0,6	0,09 ± 0,00	171,8 ± 0,8	0,08 ± 0,01	176,5 ± 1,7	0,09 ± 0,03	174,6 ± 0,8	0,08 ± 0,04	175,2 ± 0,6	0,10 ± 0,01	180,0 ± 2,6	0,13 ± 0,02	178,1 ± 0,6	0,12 ± 0,01
A4	177,3 ± 1,2	0,16 ± 0,01	172,9 ± 1,0	0,11 ± 0,02	172,4 ± 1,5	0,09 ± 0,03	181,7 ± 1,4	0,13 ± 0,01	173,2 ± 0,8	0,08 ± 0,00	178,1 ± 1,2	0,14 ± 0,01	169,2 ± 0,3	0,11 ± 0,02
A5	177,0 ± 2,9	0,09 ± 0,04	180,0 ± 0,9	0,14 ± 0,01	177,4 ± 0,9	0,12 ± 0,00	173,6 ± 1,4	0,08 ± 0,01	176,1 ± 0,3	0,13 ± 0,02	176,0 ± 0,9	0,13 ± 0,02	173,7 ± 0,7	0,10 ± 0,02
A6	177,2 ± 1,2	0,09 ± 0,00	182,6 ± 1,6	0,12 ± 0,01	176,3 ± 1,3	0,10 ± 0,01	178,8 ± 2,6	0,12 ± 0,03	176,3 ± 1,0	0,10 ± 0,02	175,4 ± 1,0	0,09 ± 0,03	182,9 ± 1,0	0,15 ± 0,01
A7	175,2 ± 1,0	0,09 ± 0,02	175,1 ± 1,4	0,11 ± 0,03	177,6 ± 1,2	0,11 ± 0,02	176,7 ± 1,0	0,11 ± 0,02	178,3 ± 0,4	0,13 ± 0,02	184,5 ± 1,1	0,16 ± 0,03	179,3 ± 0,9	0,12 ± 0,02
A8	179,3 ± 1,9	0,15 ± 0,01	175,5 ± 1,7	0,07 ± 0,02	175,7 ± 1,9	0,10 ± 0,02	175,0 ± 0,3	0,10 ± 0,02	175,4 ± 2,4	0,11 ± 0,03	174,6 ± 0,7	0,11 ± 0,02	178,1 ± 0,9	0,12 ± 0,01
A9	177,4 ± 1,1	0,12 ± 0,02	176,2 ± 0,3	0,11 ± 0,01	180,1 ± 1,5	0,13 ± 0,02	176,4 ± 0,5	0,09 ± 0,03	175,0 ± 0,6	0,08 ± 0,01	177,5 ± 2,3	0,12 ± 0,01	182,2 ± 1,2	0,14 ± 0,02
A10	183,5 ± 0,2	0,11 ± 0,03	191,3 ± 1,9	0,12 ± 0,01	202,8 ± 1,8	0,18 ± 0,01	198,2 ± 2,2	0,13 ± 0,01	216,3 ± 1,7	0,20 ± 0,02	263,4 ± 11,9	0,24 ± 0,03	313,7 ± 11,4	0,32 ± 0,05
1:10														
B1	176,5 ± 2,8	0,08 ± 0,01	177,2 ± 0,7	0,08 ± 0,02	176,4 ± 2,1	0,09 ± 0,02	177,7 ± 1,8	0,12 ± 0,02	175,4 ± 0,4	0,11 ± 0,01	178,1 ± 2,5	0,10 ± 0,02	188,1 ± 1,3	0,20 ± 0,02
B2	176,0 ± 0,6	0,11 ± 0,02	174,6 ± 0,9	0,11 ± 0,02	183,9 ± 11,0	0,16 ± 0,04	177,6 ± 0,4	0,11 ± 0,00	184,6 ± 5,1	0,15 ± 0,03	183,5 ± 1,3	0,15 ± 0,02	178,6 ± 3,5	0,15 ± 0,03
B3	176,2 ± 1,4	0,13 ± 0,01	173,5 ± 1,2	0,10 ± 0,01	173,4 ± 1,2	0,11 ± 0,01	175,6 ± 0,3	0,11 ± 0,00	178,4 ± 0,4	0,13 ± 0,01	174,1 ± 1,5	0,10 ± 0,01	176,2 ± 0,9	0,16 ± 0,00
B4	175,3 ± 0,2	0,12 ± 0,01	176,8 ± 0,9	0,15 ± 0,01	182,3 ± 0,9	0,16 ± 0,02	175,7 ± 1,3	0,10 ± 0,02	188,0 ± 1,5	0,17 ± 0,01	182,0 ± 1,1	0,14 ± 0,02	178,4 ± 1,1	0,13 ± 0,00
B5	175,7 ± 0,6	0,11 ± 0,01	177,4 ± 1,8	0,10 ± 0,02	176,2 ± 1,3	0,09 ± 0,02	176,9 ± 1,1	0,10 ± 0,02	175,6 ± 1,3	0,10 ± 0,02	177,0 ± 0,6	0,08 ± 0,01	175,2 ± 0,4	0,08 ± 0,02
B6	181,7 ± 1,2	0,08 ± 0,01	181,3 ± 2,3	0,09 ± 0,02	181,6 ± 0,3	0,13 ± 0,02	181,0 ± 1,1	0,10 ± 0,02	184,6 ± 0,3	0,11 ± 0,01	179,7 ± 1,0	0,11 ± 0,01	184,5 ± 0,5	0,13 ± 0,01

B7	176,2	0,10	175,2	0,10	176,1	0,08	174,7	0,09	174,3	0,08	177,3	0,09	185,8	0,16
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,2	0,01	2,3	0,01	0,7	0,01	0,9	0,01	1,1	0,01	0,4	0,02	0,9	0,03
B8	178,0	0,11	182,6	0,16	187,7	0,19	183,1	0,11	181,6	0,12	176,5	0,11	180,9	0,15
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,3	0,02	1,4	0,01	1,0	0,01	0,9	0,02	1,6	0,02	2,3	0,02	0,4	0,01
B9	177,6	0,12	176,2	0,11	176,0	0,09	174,9	0,09	177,6	0,12	176,3	0,10	175,6	0,08
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,1	0,01	1,8	0,01	1,1	0,03	1,2	0,01	0,5	0,01	1,7	0,02	0,4	0,00
B10	256,6	0,11	270,5	0,13	264,7	0,11	297,6	0,21	401,1	0,30	399,3	0,29	460,3	0,34
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	3,6	0,02	1,3	0,02	3,0	0,01	1,0	0,02	1,5	0,04	22,6	0,01	13,1	0,04
10:1														
C1	174,5	0,11	174,7	0,08	177,9	0,08	178,5	0,12	182,9	0,16	177,4	0,09	174,3	0,11
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,7	0,01	2,0	0,02	1,3	0,02	2,0	0,01	1,7	0,01	1,8	0,01	0,9	0,01
C2	175,2	0,12	176,4	0,10	174,5	0,09	173,7	0,10	177,3	0,13	177,8	0,13	173,9	0,10
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,8	0,01	0,9	0,02	1,0	0,01	0,6	0,02	1,2	0,01	1,4	0,01	1,2	0,01
C3	171,7	0,06	182,3	0,13	213,1	0,21	207,5	0,17	255,5	0,34	224,6	0,22	276,0	0,45
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,02	0,8	0,00	22,9	0,22	27,8	0,21	42,2	0,37	31,0	0,35	3,0	0,53
C4	176,0	0,08	176,9	0,10	174,5	0,10	175,2	0,07	185,5	0,18	182,3	0,13	175,0	0,06
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,01	0,7	0,01	1,0	0,03	0,6	0,00	1,9	0,02	1,4	0,01	0,9	0,02
C5	176,4	0,12	193,7	0,17	178,9	0,12	226,7	0,27	189,8	0,15	231,7	0,25	342,9	0,49
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,6	0,04	2,1	0,00	3,0	0,00	6,8	0,02	3,7	0,01	4,5	0,02	35,5	0,06
C6	180,2	0,14	176,0	0,11	184,5	0,15	175,2	0,12	185,4	0,15	179,7	0,11	177,2	0,10
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	3,9	0,02	0,4	0,00	1,0	0,03	1,7	0,03	9,9	0,05	4,8	0,02	2,5	0,03
C7	177,9	0,12	175,9	0,08	177,2	0,11	174,5	0,07	174,1	0,08	177,2	0,11	173,6	0,10
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,5	0,01	1,8	0,02	0,2	0,02	1,9	0,02	1,3	0,02	1,2	0,02	0,9	0,01
C8	174,7	0,10	176,5	0,11	175,2	0,09	175,0	0,10	175,5	0,10	176,6	0,08	175,3	0,10
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,6	0,01	2,1	0,01	0,8	0,00	0,4	0,01	1,1	0,02	1,4	0,02	1,6	0,01
C9	176,2	0,12	173,7	0,10	173,8	0,08	177,3	0,12	174,0	0,10	179,8	0,14	174,0	0,09
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,7	0,02	1,4	0,03	0,6	0,01	1,2	0,02	1,0	0,01	0,8	0,02	0,9	0,01
C10	177,4	0,08	184,3	0,13	190,2	0,18	194,6	0,19	194,2	0,18	207,1	0,25	238,2	0,33
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,02	1,6	0,01	2,2	0,02	0,9	0,01	0,7	0,01	1,2	0,00	3,8	0,01

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen; MDS: mittlerer Tröpfchengrößendurchmesser; PDI: Polydispersitätsindex. Methode siehe Kapitel 3.4.4.1.1.

Tabelle 4.10: Tröpfchengrößenverteilung der Propofol-Mehrfachkombinationen über 7 Tage unter Angabe des MDS sowie des PDI.

Kombi- nation ^[a]	0 h ^[b]		2 h		4 h		8 h		24 h		7 d	
	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI
D1	177,2	0,09	181,1	0,11	182,0	0,16	178,6	0,11	180,5	0,08	187,7	0,13
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,8	0,03	0,6	0,02	0,2	0,01	1,5	0,02	2,3	0,01	0,7	0,03
D2	176,9	0,11	176,2	0,11	183,5	0,12	176,3	0,11	179,2	0,09	184,9	0,08
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,6	0,02	1,0	0,01	0,3	0,01	2,1	0,00	1,8	0,01	0,5	0,02
D3	176,9	0,11	175,8	0,08	175,5	0,11	176,9	0,10	170,8	0,11	169,7	0,13
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,6	0,02	1,8	0,02	0,8	0,02	1,9	0,02	1,3	0,02	0,8	0,02
D4	177,4	0,08	176,4	0,08	177,1	0,11	180,3	0,14	183,5	0,12	197,8	0,17
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,3	0,02	0,5	0,01	0,6	0,01	1,8	0,02	1,6	0,02	4,4	0,00
D5	176,8	0,07	178,5	0,12	176,8	0,09	176,5	0,10	178,3	0,09	184,4	0,12
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,5	0,00	0,8	0,02	1,5	0,03	1,1	0,02	3,3	0,04	1,0	0,01
D6	181,4	0,12	189,1	0,18	175,9	0,09	178,7	0,10	178,4	0,09	182,5	0,07
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,7	0,03	0,4	0,01	0,7	0,02	1,5	0,01	0,8	0,02	1,1	0,02
D7	177,4	0,12	193,3	0,21	195,4	0,20	187,6	0,17	186,8	0,16	182,2	0,16
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,6	0,02	2,1	0,01	2,2	0,01	0,8	0,01	0,8	0,02	1,1	0,01

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.3); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen; MDS: mittlerer Tröpfchengrößendurchmesser; PDI: Polydispersitätsindex. Methode siehe Kapitel 3.4.4.1.1.

Auch nach 7 Tagen wurde ein MDS von 500 nm von keiner Mischung überschritten. Im Durchschnitt gab es somit weder in den Propofol-Zweierkombinationen noch in den Mehrfachkombinationen klinisch relevante Öltröpfchenvergrößerungen. Die mittels PCS erhaltenen Ergebnisse sind in der Tabelle 4.9 und Tabelle 4.10 aufgeführt. Zusätzlich zur Angabe des MDS wurde auch der dimensionslose PDI als Maß für die Breite der Tröpfchengrößenverteilung erfasst und zur Beurteilung der Ergebnisse herangezogen.^[118,227,270] Die Werte des PDI bewegen sich zwischen 0 und 0,5, wobei der Wert 0 für eine ideale monodisperse Verteilung und ein Wert > 0,5 für eine polydisperse Probe steht, der man keine Verteilung mehr zuordnen kann.^[118,227,270] Für eine Übersicht zur Charakterisierung von Größenverteilungen anhand des PDI siehe Tabelle 4.11.

Tabelle 4.11: Charakterisierung der Größenverteilungsbreite anhand des Polydispersitätsindex nach MÜLLER und SCHUHMANN.^[270]

Polydispersitätsindex	Größenverteilung
0	ideal monodispers
0,03-0,06	monodispers
0,10-0,25	enge Verteilung
0,25-0,50	breite Verteilung
> 0,50	polydispers

Die Fetttröpfchen der O/W-Emulsion Propofol-®Lipuro 20 mg/ml wiesen einen direkt nach der Entnahme aus der Durchstechflasche gemessenen MDS von $(175 \pm 0,6)$ nm auf und waren mit einem PDI von $0,10 \pm 0,01$ eng verteilt. Die Zubereitungen von Propofol mit 0,9%iger Kochsalzlösung in den Mischungsverhältnissen 1:1, 1:10 und 10:1 (A9, B9 und C9) wiesen nach 24 Stunden und auch nach 7 Tagen zum einen keine große Abweichung von den direkt nach dem Zusammenmischen erhaltenen MDS und zum anderen keine große Abweichung zu dem ursprünglich beim Propofol-®Lipuro 20 mg/ml gemessenen MDS auf (siehe Tabelle 4.9). In gleicher Weise verhielt es sich mit den meisten der analysierten Propofol-Zweier- und Mehrfachkombinationen (siehe Tabelle 4.9 und Tabelle 4.10). Sie zeigten alle ähnliche MDS wie die Mischung von Propofol mit 0,9%iger NaCl-Lösung und besaßen keinen MDS > 200 nm. Lediglich bei folgenden Propofol-Arzneimittelkombinationen war eine deutliche Zunahme des MDS über 24 Stunden und über 7 Tage zu verzeichnen: A10, B10, C3, C5 und C10. Siehe hierzu auch Tabelle 4.9. Die größte MDS-Zunahme wurde nach 8 Stunden bei der Mischung B10 erhalten. Der MDS betrug 401,1 nm und der PDI von 0,30 sprach für eine breite Größenverteilung der Öltröpfchen. Bereits direkt nach dem Zusammenmischen betrug der MDS der Zubereitung B10 256,6 nm, jedoch war die Größenverteilung mit einem PDI von 0,11 noch eng. Die Mischungen A10, C3, C5 und C10 wiesen alle zu unterschiedlichen Zeitpunkten einen MDS > 200 nm auf (A10 nach 8 Stunden, C3 nach 2 Stunden, C5 nach 4 Stunden und C10 nach 24 Stunden). Alle Mischungen wiesen direkt nach dem Zusammenmischen einen MDS von < 180 nm auf. Der PDI zeigte bei den Mischungen A10, B10, C3, C5 und C10 zu folgenden Zeitpunkten eine breite Größenverteilung der Lipidtröpfchen an: A10 nach 24 Stunden und 7 Tagen, B10 nach 8 und 24 Stunden und 7 Tagen, C3 nach 2, 8 und 24 Stunden und 7 Tagen, C5 nach 4 und 24 Stunden und 7 Tagen und C10 nach 24 Stunden und 7 Tagen. Der PDI der anderen Propofol-Arzneimittelkombinationen zeigte über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen eine enge Tröpfchengrößenverteilung an.

Aufgrund der Tatsache, dass für den MDS alle gemessenen Tröpfchengrößen gemittelt wurden, konnte man nur über die aufgezeichneten Intensitätsverteilungen der Tröpfchengrößendurchmesser zu den einzelnen Messzeitpunkten Rückschlüsse auf das Vorhandensein von Öltröpfchen > 5 μ m ziehen. Da das Verfahren nur Größen bis 6 μ m

präzise bestimmen konnte,^[118,155,232] dienten die erhaltenen Intensitätsverteilungen lediglich als Hinweis auf die Anwesenheit von Tröpfchen mit einem Durchmesser $> 5 \mu\text{m}$. Um Tröpfchengrößendurchmesser $> 5 \mu\text{m}$ exakt feststellen zu können, sind andere Verfahren, wie die LD (siehe Kapitel 4.3.4.1.2), besser geeignet.

Der Großteil der Propofol-Arzneimittelkombinationen zeigte über den Messzeitraum von 7 Tagen keine Veränderung hin zu einem vergrößerten Öltröpfchendurchmesser. Zwei solcher Zubereitungen und ihre Intensitätsverteilungen sind exemplarisch in der Abbildung 4.2 und Abbildung 4.3 dargestellt.

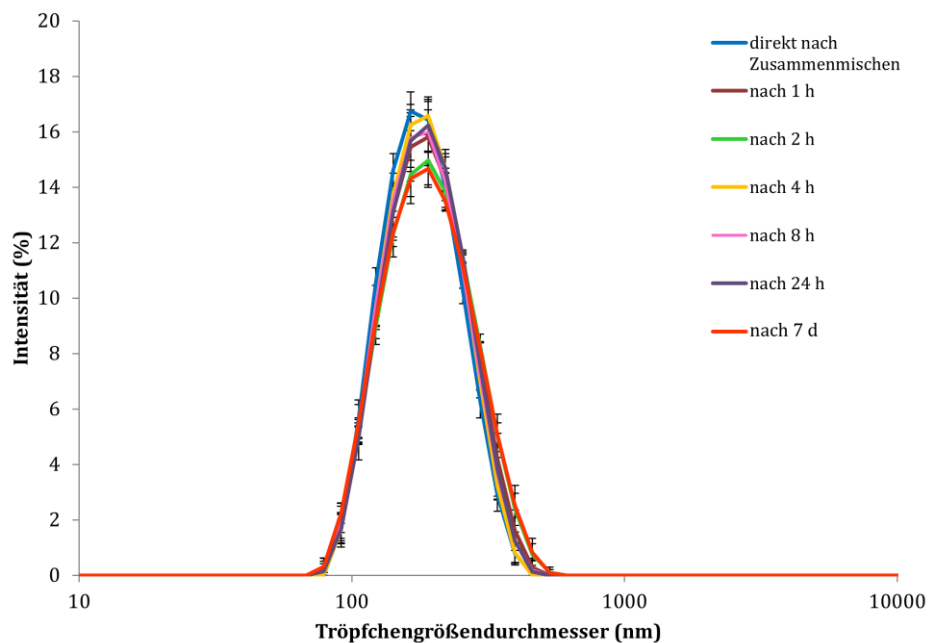


Abbildung 4.2: Intensitätsverteilung der Tröpfchengrößendurchmesser der 1:1-Mischung von Propofol mit Clonidin (A1) über einen Zeitraum von 7 Tagen (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

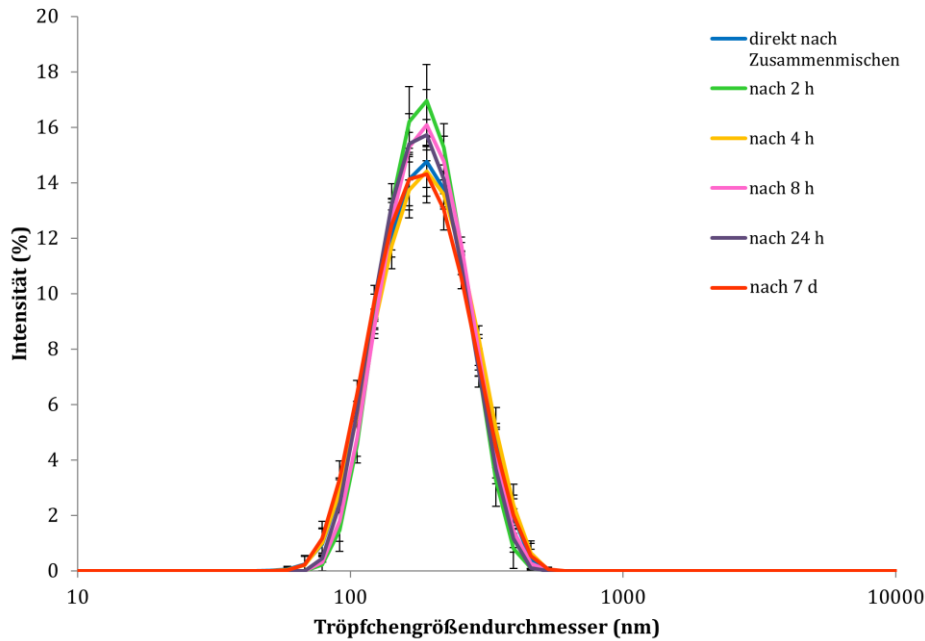


Abbildung 4.3: Intensitätsverteilung der Tröpfchengrößendurchmesser der Vierermischung von Propofol mit Sufentanil, Lormetazepam und Midazolam (D3) über einen Zeitraum von 7 Tagen (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

Bei den 3 Propofol-Emulsionsmischungen A2, B2 und D7 (siehe Tabelle 4.2 und Tabelle 4.3) waren in den Intensitätsverteilungen in geringem Ausmaß Öltröpfchen mit einer Größe $> 5 \mu\text{m}$ zu finden. Zu folgenden Zeitpunkten traten diese auf: nach 24 Stunden bei A2, nach 8 Stunden bei B2 und nach 4 Stunden bei D7. Die Intensitätsverteilungen der Tröpfchengröße der Propofol-Emulsionsmischungen A2 und D7 sind in der Abbildung 4.4 und Abbildung 4.5 zu sehen. Die 5 Propofol-Arzneimittelkombinationen A10, B10, C3, C5 und C10 (Kombinationen siehe Tabelle 4.2) wiesen sehr starke Vergrößerungen der Tröpfchengröße mit breiter Verteilung auf.

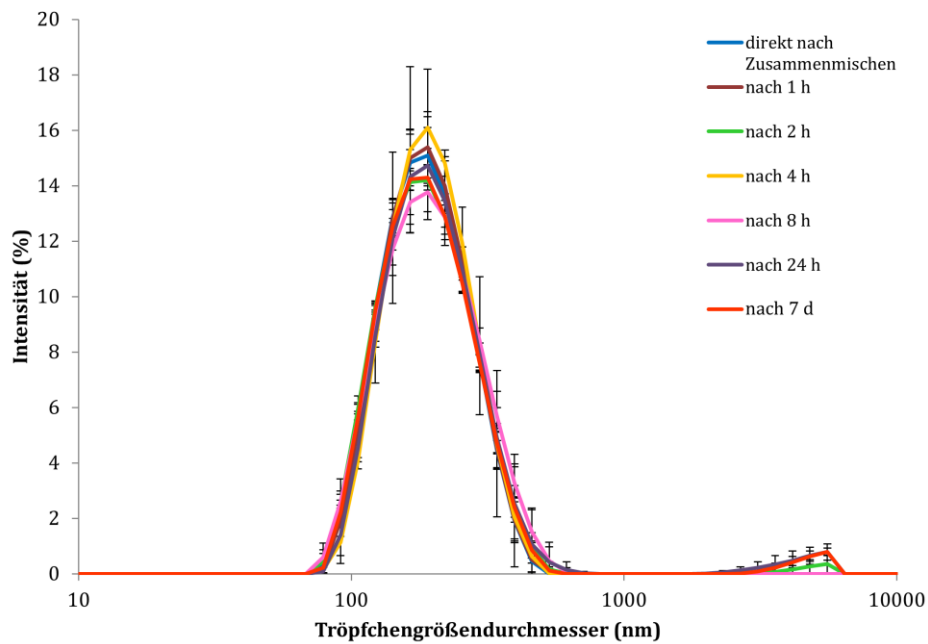


Abbildung 4.4: Intensitätsverteilung der Tröpfchengrößendurchmesser der 1:1-Mischung von Propofol mit Remifentanyl (A2) über einen Zeitraum von 7 Tagen (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

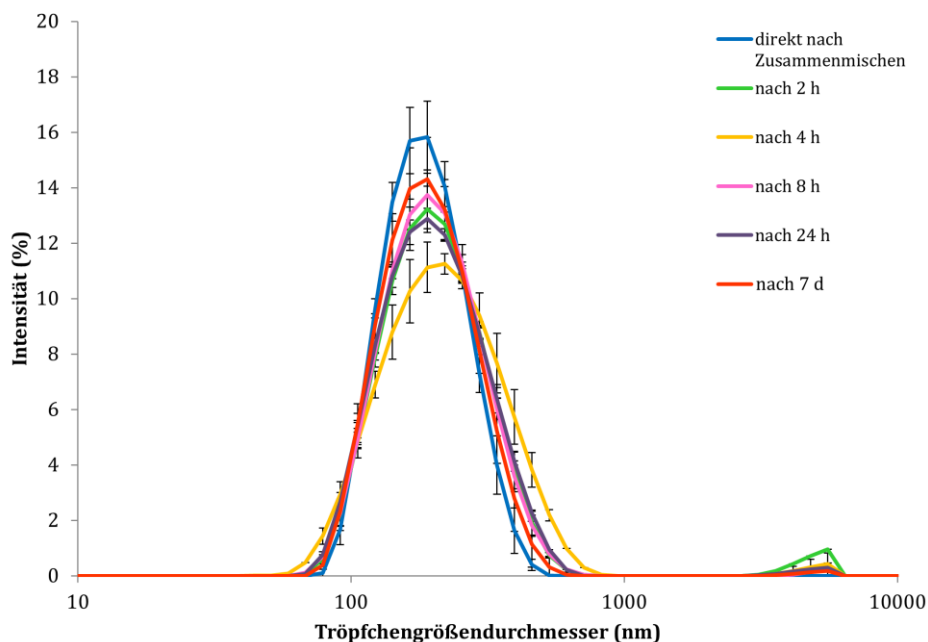


Abbildung 4.5: Intensitätsverteilung der Tröpfchengrößendurchmesser der Dreiermischung von Propofol mit Midazolam und Piritramid (D7) über einen Zeitraum von 7 Tagen (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

Es wurden Lipidtröpfchen $> 5 \mu\text{m}$ nach 2 Stunden bei den Mischungen A10, C10 und C3 detektiert, nach 1 Stunde bei der Mischung B10 und bereits direkt nach dem Zusammenmischen bei der Propofol-Arzneimittelkombination C5. Die Intensitätsverteilungen der Fettröpfchendurchmesser der Propofol-Emulsionsmischungen C3, C5 und C10 sind in der Abbildung 4.6 bis Abbildung 4.8 dargestellt.

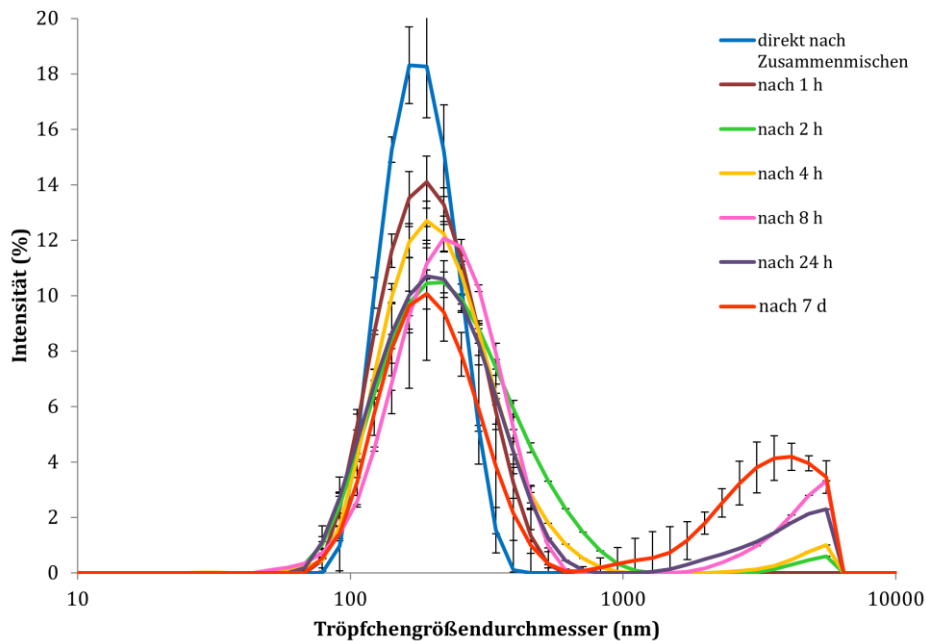


Abbildung 4.6: Intensitätsverteilung der Tröpfchengrößendurchmesser der 10:1-Mischung von Propofol mit Piracetam (C3) über einen Zeitraum von 7 Tagen (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

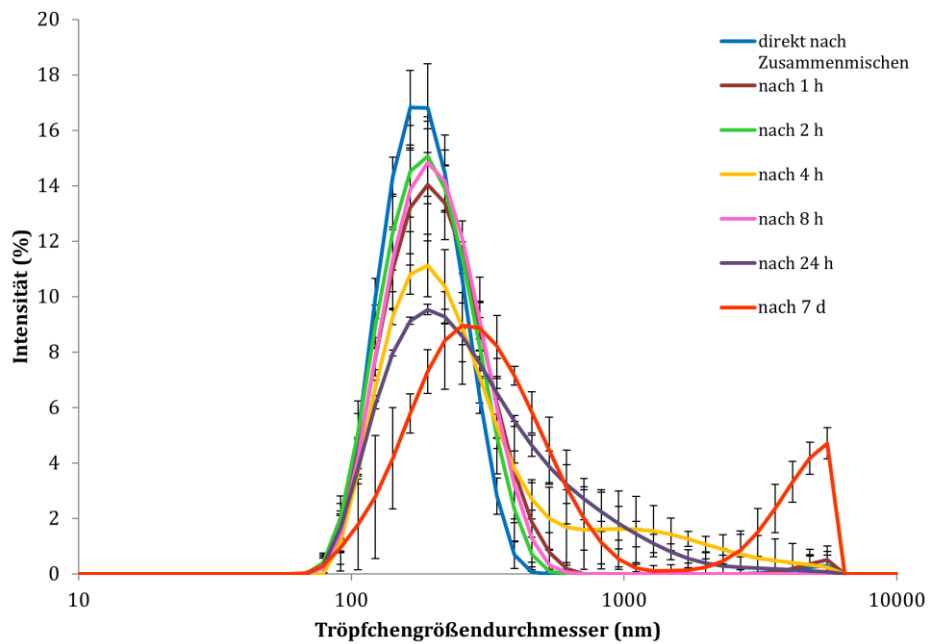


Abbildung 4.7: Intensitätsverteilung der Tröpfchengrößendurchmesser der 10:1-Mischung von Propofol mit Midazolam (C5) über einen Zeitraum von 7 Tagen (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

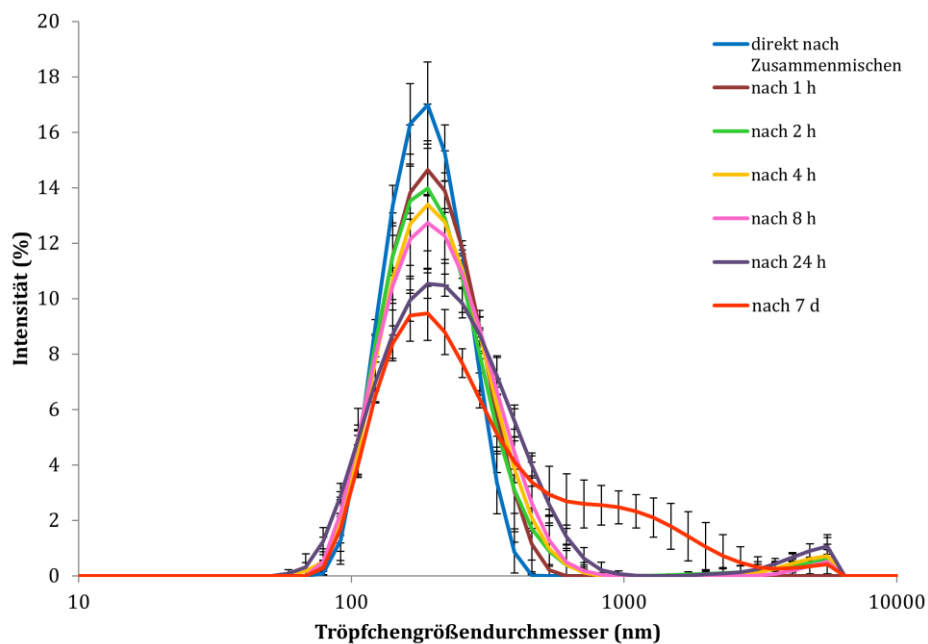


Abbildung 4.8: Intensitätsverteilung der Tröpfchengrößendurchmesser der 10:1-Mischung von Propofol mit GHB (C10) über einen Zeitraum von 7 Tagen (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

Insgesamt wurde jedoch weder von den Propofol-Zweierkombinationen noch von den Propofol-Mehrfachkombinationen ein MDS von 500 nm innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 7 Tagen überschritten. Eine Verifizierung der Bildung von Öltröpfchen $> 5 \mu\text{m}$ erfolgte im Weiteren mithilfe der LD. Eine Übersicht der Ergebnisse ist im nächsten Abschnitt zu finden.

4.3.4.1.2 Laserdiffraktometrie

Vor der Vermessung der Proben wurde überprüft, ob die Spezifikation, d.h. die Grenzwerte des Messsystems für die Partikelgrößenbestimmung mit der Linse R2, eingehalten wurde. Die Ergebnisse der Analyse der Partikelgrößenstandards sind in Tabelle 4.12 aufgeführt. Die erhaltenen Werte entsprachen dabei den Anforderungen der Spezifikation.^[238] Benötigt wurden die maximal und minimal bestimmten Partikelgrößen sowie der Mittelwert der Partikelgrößen aus der Dreifachbestimmung des Partikelgrößenstandards. Die resultierende durchschnittliche Größe musste innerhalb des angegebenen Minimal- und Maximalwerts des Referenzproduktes liegen. Für sämtliche x_{10} -, x_{16} -, x_{50} -, x_{84} - und x_{90} -Werte war dies der Fall.

Tabelle 4.12: Messergebnisse der Spezifikationsüberprüfung *TKS112-1DR*^[238] für das HELOS-Modul CUVETTE und die Linse R2.

Mess- bedin- gungen	Einheit	$x_{10} (\mu\text{m})$		$x_{16} (\mu\text{m})$		$x_{50} (\mu\text{m})$		$x_{84} (\mu\text{m})$		$x_{90} (\mu\text{m})$	
		Ref.	Ergeb.	Ref.	Ergeb.	Ref.	Ergeb.	Ref.	Ergeb.	Ref.	Ergeb.
Linse R2: $f = 50 \text{ mm}$	max.	2,26	2,19	2,75	2,75	4,85	4,97	7,73	7,71	8,78	8,76
	Mittelwert	2,13	2,14	2,67	2,70	4,74	4,86	7,44	7,58	8,45	8,61
Referenz: SiC- F1200'17*	min.	2,01	2,02	2,59	5,63	4,62	4,72	7,14	7,26	8,11	8,18
	Ergebnis (\emptyset)		2,12		2,70		4,85		7,52		8,52

f : Brennweite; *: Siliciumcarbid Referenzprodukt; Ref.: Referenzwerte des Partikelgrößenstandards; Ergeb.: Ergebnis. Für eine Beschreibung der Messdurchführung und der Referenzprodukte siehe Kapitel 3.4.4.1.2.

Nach der Analyse aller Propofol-Arzneimittelkombinationen zeigte sich bei 6 Mischungen nach 24 Stunden ein hoher Anteil an Fetttröpfchen $> 5 \mu\text{m}$. Es handelte sich dabei um die Mischungen A2, B2, B10, C3, C5 und C10 (Kombinationen siehe Tabelle 4.2). In Tabelle 4.13 sind die Anteile der Lipidtröpfchen mit einer Größe $> 5 \mu\text{m}$ in den betroffenen Zubereitungen aufgeführt.

Tabelle 4.13: Übersicht der Propofol-Arzneimittelmischungen mit einem Anteil von Öltröpfchen > 5 µm direkt nach dem Zusammenmischen, nach 24 Stunden und 7 Tagen.

Kombination ^[a]	Öltröpfchenanteil (%) direkt nach Zusammenmischen			
	> 5 µm	> 10 µm	> 20 µm	> 100 µm
A2	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
B2	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
B9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
B10	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
C3	1,82 ± 0,19	0,73 ± 0,16	0,01 ± 0,01	0,00 ± 0,00
C5	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
C10	0,54 ± 0,06	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Kombination ^[a]	Öltröpfchenanteil (%) nach 24 h			
	> 5 µm	> 10 µm	> 20 µm	> 100 µm
A2	5,87 ± 1,35	1,24 ± 0,96	0,16 ± 0,33	0,00 ± 0,00
B2	20,78 ± 1,55	9,40 ± 2,51	1,51 ± 1,22	0,00 ± 0,00
B9	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
B10	2,65 ± 3,59	2,33 ± 3,40	0,73 ± 1,29	0,00 ± 0,00
C3	60,11 ± 15,67	45,56 ± 19,94	19,10 ± 11,85	0,00 ± 0,00
C5	47,30 ± 13,29	38,59 ± 15,61	32,66 ± 17,35	0,00 ± 0,00
C10	12,95 ± 0,88	4,17 ± 0,51	2,68 ± 0,27	0,00 ± 0,00
Kombination ^[a]	Öltröpfchenanteil (%) nach 7 d			
	> 5 µm	> 10 µm	> 20 µm	> 100 µm
A2	59,69 ± 14,57	55,27 ± 16,32	51,76 ± 17,64	0,00 ± 0,00
B2	26,89 ± 5,53	19,56 ± 5,92	6,98 ± 6,46	0,00 ± 0,00
B9	2,02 ± 0,44	0,18 ± 0,18	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
B10	2,93 ± 3,64	2,73 ± 3,48	1,58 ± 2,39	0,00 ± 0,00
C3	75,08 ± 2,69	68,96 ± 3,41	61,83 ± 4,22	0,00 ± 0,00
C5	77,64 ± 3,64	70,03 ± 4,97	60,44 ± 6,83	0,00 ± 0,00
C10	54,32 ± 7,22	41,81 ± 9,43	28,59 ± 11,62	0,00 ± 0,00

Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2 und Tabelle 4.3).

Die 10:1-Mischung von Propofol mit Piritramid (C3) wies von allen Kombinationen mit 60,11% den höchsten PFAT₅-Anteil auf; 45,56% der Tröpfchen überschritten sogar einen Durchmesser von 10 µm und 19,10% waren > 20 µm (siehe Tabelle 4.13). Die 10:1-Mischung von Propofol mit Midazolam (C5) zeigte mit 47,30% nach 24 Stunden ebenfalls einen sehr hohen Anteil an Lipidtröpfchen > 5 µm, jedoch lag mit einem prozentualen Anteil von 32,66% im Vergleich zur Mischung C3 ein größerer Anteil an Tröpfchen > 20 µm vor. Danach folgten bezogen auf den PFAT₅-Anteil die 1:10-Mischung von Propofol mit Remifentanyl (B2) und die 10:1-Mischung von Propofol mit GHB (C10). Die Zubereitung B2 enthielt mit 20,78% einen hohen Anteil an Tröpfchen > 5 µm und wies 9,40% an Fetttröpfchen > 10 µm und 1,51% an Fetttröpfchen > 20 µm auf. Die Emulsionsmischung C10 zeigte mit einem Anteil von 2,68% eine etwas höhere Anzahl an Tröpfchen > 20 µm. Die 1:1-Mischung von Propofol mit Remifentanyl (A2) und die 1:10-Mischung von Propofol mit GHB (B10) besaßen ebenfalls einen geringeren Anteil an Öltröpfchen > 5 µm (siehe Tabelle 4.13) und erfüllten wie die anderen in Tabelle 4.13 aufgeführten Verbindungen nicht die Kriterien des USP zur Tröpfchengrößenverteilung in injizierbaren Lipidemulsionen.^[81] Der geforderte PFAT₅-Anteil von ≤ 0,05% wurde nach 24 Stunden von allen in der Tabelle 4.13 aufgeführten Mischungen, außer der 1:10-Kombination von Propofol mit 0,9%iger NaCl-Lösung (B9), übertroffen. Damit stellen diese Mischungen keine stabilen Lipidemulsionen dar. Die Mischungen C3 und C5 wiesen sogar bereits direkt nach dem Zusammenmischen einen erhöhten Anteil von Tröpfchen > 5 µm auf. Insgesamt nahm, wie in Tabelle 4.13 zu sehen, der Anteil an größeren Öltröpfchen innerhalb des Messzeitraumes von 7 Tagen noch weiter zu.

In den Zubereitungen A2 und C10 nahm der PFAT₅-Anteil im Vergleich zu den anderen Kombinationen nach 7 Tagen besonders stark zu. In der Mischung A2 wiesen nach 7 Tagen über 50% der Lipidtröpfchen einen Durchmesser > 20 µm auf und in den Zubereitungen C3 und C5 über 60% einen Durchmesser > 20 µm. Nach 7 Tagen war auch in der Kombination B9 ein PFAT₅-Anteil von 2,02% vorzufinden. Über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen waren jedoch in keiner dieser Mischungen (A2, B2, B9, B10, C3, C5 und C10) Tröpfchen > 100 µm enthalten. In den übrigen untersuchten 30 Propofol-Arzneimittelkombinationen (Zweier- sowie Mehrfachkombinationen) fanden sich zu keinem Zeitpunkt Tröpfchen mit einem Durchmesser > 5 µm.

In Tabelle 4.14 und Tabelle 4.15 sind die x_{50} - und x_{99} -Werte aller Propofol-Arzneimittelkombinationen dargestellt. Der x_{50} - bzw. x_{99} -Wert gibt an, dass 50 bzw. 99% der Lipidtröpfchen in den Propofol-Emulsionsmischungen in einer Tröpfchengröße kleiner oder gleich diesem Wert vorliegen. Der x_{99} -Wert kann außerdem als maximale Tröpfchengröße in der Mischung angesehen werden.

Tabelle 4.14: Charakterisierung der Öltröpfchengrößenverteilung der Propofol-Zweierkombinationen über 7 Tage anhand der x_{50} - und x_{99} -Werte.

Kombi- nation ^[a]	0 h ^[b]		24 h		7 d	
	x_{50} (μm)	x_{99} (μm)	x_{50} (μm)	x_{99} (μm)	x_{50} (μm)	x_{99} (μm)
1:1						
A1	0,48 ± 0,01	1,28 ± 0,00	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,47 ± 0,00	1,09 ± 0,00
A2	0,49 ± 0,00	1,30 ± 0,00	0,57 ± 0,01	11,22 ± 3,99	27,65 ± 23,69	77,81 ± 9,52
A3	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,28 ± 0,00	0,49 ± 0,00	1,28 ± 0,01
A4	0,48 ± 0,00	1,26 ± 0,01	0,49 ± 0,01	1,27 ± 0,01	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,01
A5	0,49 ± 0,00	1,32 ± 0,02	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,51 ± 0,01	3,21 ± 0,13
A6	0,51 ± 0,02	1,38 ± 0,09	0,50 ± 0,01	1,26 ± 0,11	0,49 ± 0,01	1,29 ± 0,02
A7	0,49 ± 0,00	1,28 ± 0,01	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,24 ± 0,01
A8	0,49 ± 0,00	1,30 ± 0,00	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,25 ± 0,01
A9	0,47 ± 0,00	1,14 ± 0,04	0,47 ± 0,01	1,13 ± 0,03	0,47 ± 0,00	1,09 ± 0,00
A10	0,49 ± 0,00	1,30 ± 0,00	0,50 ± 0,00	1,34 ± 0,01	0,54 ± 0,00	1,52 ± 0,00
1:10						
B1	0,48 ± 0,00	1,27 ± 0,01	0,48 ± 0,00	1,27 ± 0,00	0,47 ± 0,00	1,10 ± 0,00
B2	0,49 ± 0,00	1,34 ± 0,01	0,68 ± 0,02	20,96 ± 4,60	0,90 ± 0,38	30,09 ± 12,70
B3	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,49 ± 0,00	1,31 ± 0,01	0,48 ± 0,00	1,28 ± 0,01
B4	0,47 ± 0,00	1,10 ± 0,03	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,26 ± 0,01
B5	0,49 ± 0,00	1,33 ± 0,02	0,49 ± 0,00	1,31 ± 0,02	0,54 ± 0,01	3,19 ± 0,18
B6	0,50 ± 0,00	1,33 ± 0,05	0,48 ± 0,00	1,17 ± 0,01	0,48 ± 0,01	1,27 ± 0,01
B7	0,40 ± 0,01	0,81 ± 0,03	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,47 ± 0,00	1,14 ± 0,05
B8	0,47 ± 0,00	1,09 ± 0,01	0,47 ± 0,00	1,10 ± 0,02	0,48 ± 0,00	1,21 ± 0,02
B9	0,48 ± 0,01	1,12 ± 0,05	0,48 ± 0,01	1,10 ± 0,01	0,52 ± 0,01	6,59 ± 1,10
B10	0,50 ± 0,00	1,35 ± 0,01	0,51 ± 0,01	10,50 ± 10,53	0,52 ± 0,01	13,57 ± 13,03

10:1						
C1	0,48 ± 0,00	1,26 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,25 ± 0,01	0,48 ± 0,00	1,25 ± 0,01
C2	0,48 ± 0,00	1,27 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,25 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,28 ± 0,00
C3	1,39 ± 0,01	8,29 ± 1,08	9,89 ± 4,79	38,39 ± 12,03	47,53 ± 9,55	86,90 ± 0,11
C4	0,47 ± 0,00	1,12 ± 0,02	0,48 ± 0,00	1,23 ± 0,01	0,47 ± 0,00	1,09 ± 0,00
C5	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	10,69 ± 12,72	60,90 ± 15,73	35,57 ± 14,22	86,54 ± 0,46
C6	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,49 ± 0,00	1,32 ± 0,01	0,49 ± 0,00	1,28 ± 0,01
C7	0,48 ± 0,00	1,26 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,27 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,18 ± 0,01
C8	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,23 ± 0,01	0,48 ± 0,00	1,24 ± 0,01
C9	0,47 ± 0,00	1,10 ± 0,01	0,47 ± 0,01	1,16 ± 0,01	0,48 ± 0,00	1,19 ± 0,01
C10	0,51 ± 0,00	4,34 ± 0,05	0,87 ± 0,01	44,98 ± 0,88	7,87 ± 5,32	71,76 ± 17,45

Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen. Methode siehe Kapitel 3.4.4.1.2.

Tabelle 4.15: Charakterisierung der Öltröpfchengrößenverteilung der Propofol-Mehrfachkombinationen über 7 Tage anhand der x_{50} - und x_{99} -Werte.

Kombi- nation ^[a]	0 h ^[b]		24 h		7 d	
	x_{50} (µm)	x_{99} (µm)	x_{50} (µm)	x_{99} (µm)	x_{50} (µm)	x_{99} (µm)
D1	0,49 ± 0,01	1,28 ± 0,01	0,47 ± 0,00	1,11 ± 0,01	0,48 ± 0,00	1,23 ± 0,01
D2	0,49 ± 0,00	1,30 ± 0,00	0,49 ± 0,00	1,34 ± 0,06	0,49 ± 0,00	1,30 ± 0,00
D3	0,49 ± 0,00	1,28 ± 0,00	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,49 ± 0,00	1,30 ± 0,01
D4	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,21 ± 0,01	0,49 ± 0,00	1,31 ± 0,02
D5	0,49 ± 0,01	1,28 ± 0,00	0,48 ± 0,00	1,20 ± 0,01	0,49 ± 0,00	1,28 ± 0,01
D6	0,49 ± 0,00	1,28 ± 0,01	0,48 ± 0,00	1,26 ± 0,01	0,49 ± 0,00	1,29 ± 0,01
D7	0,51 ± 0,00	1,44 ± 0,08	0,50 ± 0,01	1,32 ± 0,04	0,54 ± 0,01	1,47 ± 0,06

Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.3); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen. Methode siehe Kapitel 3.4.4.1.2.

Die erhaltenen Werte unterstreichen die Zunahme der Öltröpfchengröße in den Mischungen A2, B2, B10, C3, C5 und C10 innerhalb von 24 Stunden, die Zunahme der Öltröpfchengröße in der Zubereitung B9 innerhalb von 7 Tagen und die Beständigkeit der Tröpfchengröße in den übrigen 30 Mischungen über den gesamten Messzeitraum. 30 der 37 Mischungen wiesen unabhängig vom Messzeitpunkt x_{50} -Werte von 0,40 bis 0,54 μm auf, wobei die Mehrheit der Mischungen x_{50} -Werte von 0,48 oder 0,49 μm besaßen (siehe Tabelle 4.14 und Tabelle 4.15). Auch die x_{99} -Werte blieben bei dem Großteil der Propofol-Zweier- und Mehrfachkombinationen über einen Zeitraum von 7 Tagen konstant. Sie reichten von 1,09 μm bis maximal 1,34 μm nach 24 Stunden und bis maximal 1,52 μm nach 7 Tagen. Die Mischung B7 fiel dabei durch den kleinsten x_{50} -Tröpfchengrößendurchmesser von 0,40 μm direkt nach dem Zusammenmischen auf. Die Kombinationen A5 und B5 zeigten erst nach 7 Tagen eine Zunahme der x_{99} -Werte auf 3,21 μm bzw. 3,19 μm . Die x_{50} - und x_{99} -Werte der Mischungen A2, B2, B10, C3, C5 und C10 (Kombinationen siehe Tabelle 4.2) belegten hingegen eine deutliche Zunahme des Öltröpfchendurchmessers innerhalb von 24 Stunden und im weiteren Verlauf über 7 Tage. Die Propofol-Emulsionsmischungen C3 und C10 zeigten bereits direkt nach dem Zusammenmischen von Propofol mit dem jeweiligen Arzneimittel erhöhte x_{50} - und x_{99} -Werte. Der x_{50} -Wert von C3 lag bei 1,39 μm und der x_{99} -Wert bei 8,29 μm . Innerhalb von 24 Stunden stiegen diese Werte weiter auf über 9 bzw. fast 40 μm und nach 7 Tagen auf fast 50 bzw. 90 μm an (siehe Tabelle 4.14). Der x_{50} -Wert von C10 wies direkt nach dem Zusammenmischen eine Größe von 0,51 μm und einen x_{99} -Wert von 4,34 μm auf. Auch in dieser Propofol-Arzneimittelkombination nahmen die x_{50} - und x_{99} -Werte im weiteren Messzeitraum zu. Nach 24 Stunden waren x_{50} - und x_{99} -Werte von 0,87 und 44,98 μm erreicht. Die Zubereitungen A2, B2, B20 und C5 fielen ebenfalls durch eine Vergrößerung der x_{50} - und x_{99} -Werte über den Untersuchungszeitraum von 7 Tagen auf. Zusammen mit den Mischungen C3 und C10 wiesen sie die größten maximalen Tröpfchengrößendurchmesser auf. Nach 24 Stunden waren in der Mischung A2 bereits 99% der Lipidtröpfchen $\leq 11,22 \mu\text{m}$, in der Kombination B2 $\leq 20,95 \mu\text{m}$, in der Zubereitung B10 $\leq 10,50 \mu\text{m}$ und in der Mischung C5 $\leq 60,90 \mu\text{m}$ (siehe Tabelle 4.14). Im Gegensatz dazu lagen bei der Mischung A7 nach 24 Stunden 99% der Öltröpfchen und damit auch der maximale Tröpfchengrößendurchmesser bei einer Größe von $\leq 1,29 \mu\text{m}$ und in der Mischung B6 in einer Größe von $\leq 1,17 \mu\text{m}$ vor. Die Propofol-Emulsionsmischung B9 wies erst nach 7 Tagen vergrößerte Tröpfchengrößendurchmesser auf. Lagen hier der x_{50} - und x_{99} -Wert nach 24 Stunden noch bei 0,48 bzw. 1,10 μm , so nahmen die Werte nach 7 Tagen auf bis zu 0,52 bzw. 6,59 μm zu. Die Ergebnisse unterstreichen die in Tabelle 4.13 dargestellten Resultate über den Anteil an Fettröpfchen $> 5 \mu\text{m}$ in den Propofol-Mischungen.

In Abbildung 4.9 bis Abbildung 4.12 sind die ermittelten Tröpfchengrößenverteilungsdichten der Propofol-Arzneimittelkombinationen A8, B2, C3 und C10 dargestellt.

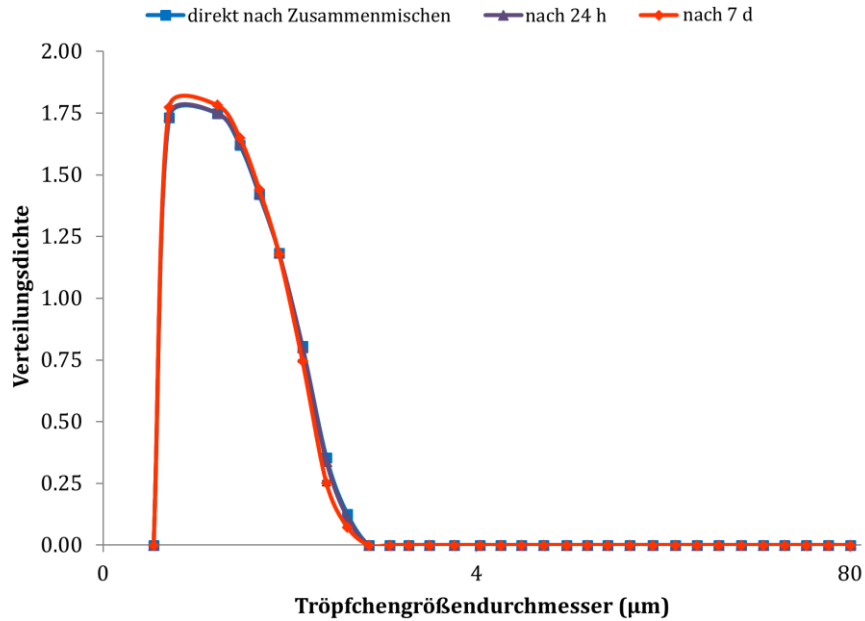


Abbildung 4.9: Verteilungsdichte der Tröpfchengrößendurchmesser der 1:1-Mischung von Propofol mit Dexmedetomidin (A8) über einen Zeitraum von 7 Tagen (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, Standardabweichung für alle Messzeitpunkte $\leq 0,01$, $n = 3$).

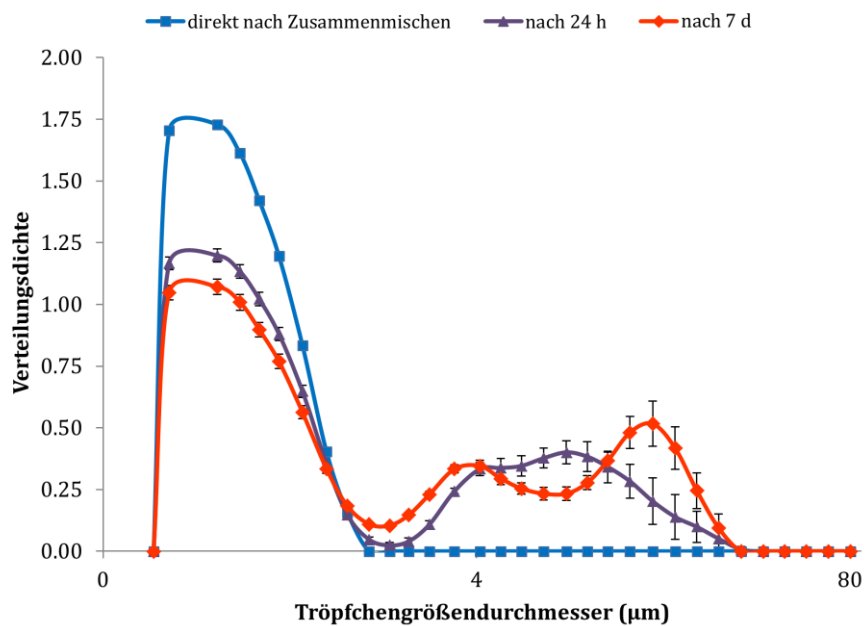


Abbildung 4.10: Verteilungsdichte der Tröpfchengrößendurchmesser der 1:10-Mischung von Propofol mit Remifentanyl (B2) über einen Zeitraum von 7 Tagen (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, Standardabweichung direkt nach dem Zusammenmischen $\leq 0,01$, $n = 3$).

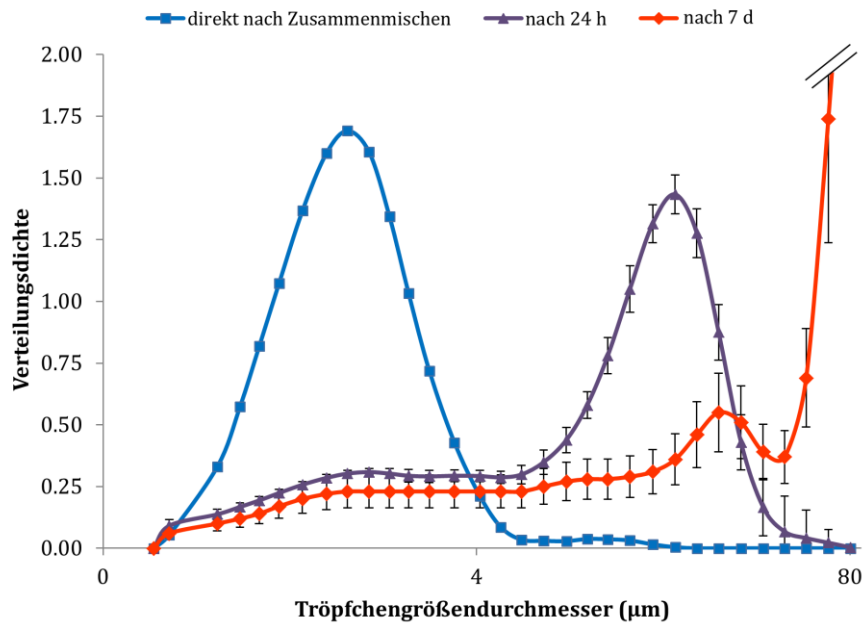


Abbildung 4.11: Verteilungsdichte der Tröpfchengrößendurchmesser der 10:1-Mischung von Propofol mit Piritramid (C3) über einen Zeitraum von 7 Tagen (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, Standardabweichung direkt nach dem Zusammenmischen $\leq 0,01$, $n = 3$).

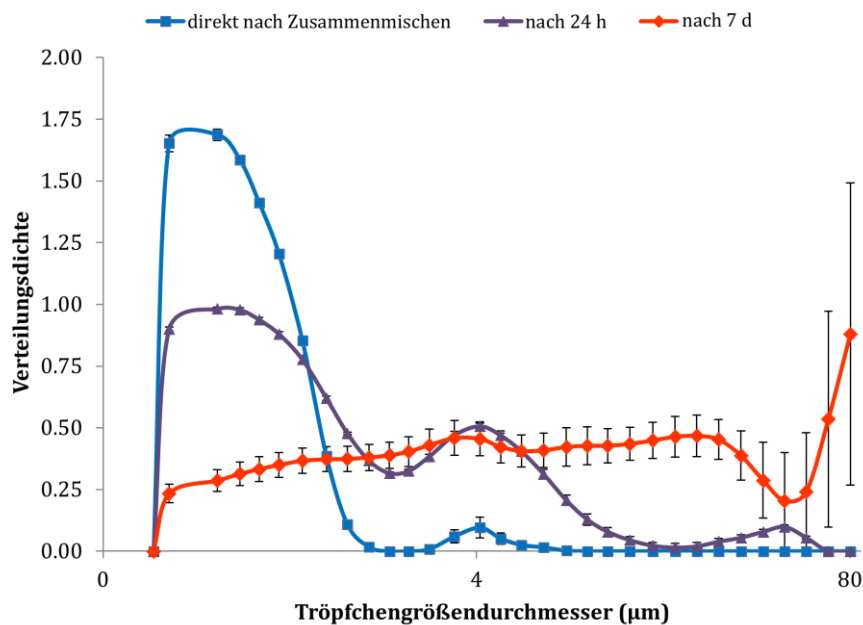


Abbildung 4.12: Verteilungsdichte der Tröpfchengrößendurchmesser der 10:1-Mischung von Propofol mit GHB (C10) über einen Zeitraum von 7 Tagen (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

In Abbildung 4.9 ist die Tröpfchengrößenverteilungsdichte der Mischung A8 exemplarisch für die 30 Mischungen mit einer gleichförmigen Tröpfchengrößenverteilung über 7 Tage aufgeführt (siehe Tabelle 4.14 und Tabelle 4.15). Abbildung 4.10 bis Abbildung 4.11 stellen die Tröpfchengrößenverteilungsdichten der Kombinationen B2, C3 und C10 dar, die die Zunahme der Tröpfchengrößendurchmesser nach 24 Stunden und über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen veranschaulichen. Die Gesamtheit der Tröpfchengrößen der Mischung B2 konnte über den Messzeitraum erfasst werden (siehe Abbildung 4.10). Die Größenverteilungen der Propofol-Arzneimittelmischungen C3 und C10 (siehe Abbildung 4.11 und Abbildung 4.12) zeigen hingegen, dass die Tröpfchengrößen im Untersuchungszeitraum von 7 Tagen soweit zunahm, dass die Gesamtheit der vergrößerten Tröpfchen nicht mehr im verwendeten Messbereich von 0,25 bis 87,5 µm erfasst werden konnte. Es lag eine Verschiebung der Partikelgrößen zu Größen > 87,5 µm vor.

Zusammenfassend zeigten die 6 Propofol-Zweierkombinationen A2, B2, B10, C3, C5 und C10 nach 24 Stunden einen PFAT₅-Anteil > 0,05%. Die restlichen 24 Zweierkombinationen und alle 7 Mehrfachkombinationen wiesen nach 24 Stunden PFAT₅-Anteile < 0,05% auf.

4.3.4.1.3 Mikroskopische Untersuchung

Die 6 Propofol-Arzneimittelkombinationen A2, B2, B10, C3, C5 und C10, die innerhalb von 24 Stunden einen PFAT₅-Anteil von > 0,05% aufwiesen (siehe Kapitel 4.3.4.1.2), wurden zusätzlich lichtmikroskopisch untersucht. In allen Mischungen zeigte sich zu den ausgewählten Messzeitpunkten über 24 Stunden eine Zunahme des Tröpfchendurchmessers. Im Vergleich dazu war bei der mikroskopischen Analyse des reinen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml keine Veränderung der Tröpfchengröße feststellbar. In Abbildung 4.13 sind die mikroskopischen Aufnahmen von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und den Zubereitungen A2, C3, C5 und C10 zu ausgewählten Zeitpunkten dargestellt. Die Ergebnisse unterstreichen und visualisieren die bereits in den Abschnitten 4.3.4.1.1 und 4.3.4.1.2 erhaltenen Resultate bezüglich der Zunahme des Öltröpfchendurchmessers und der damit verbundenen Emulsionsinstabilität der Propofol-Arzneimittelmischungen A2, B2, B10, C3, C5 und C10 (Kombinationen siehe Tabelle 4.2).

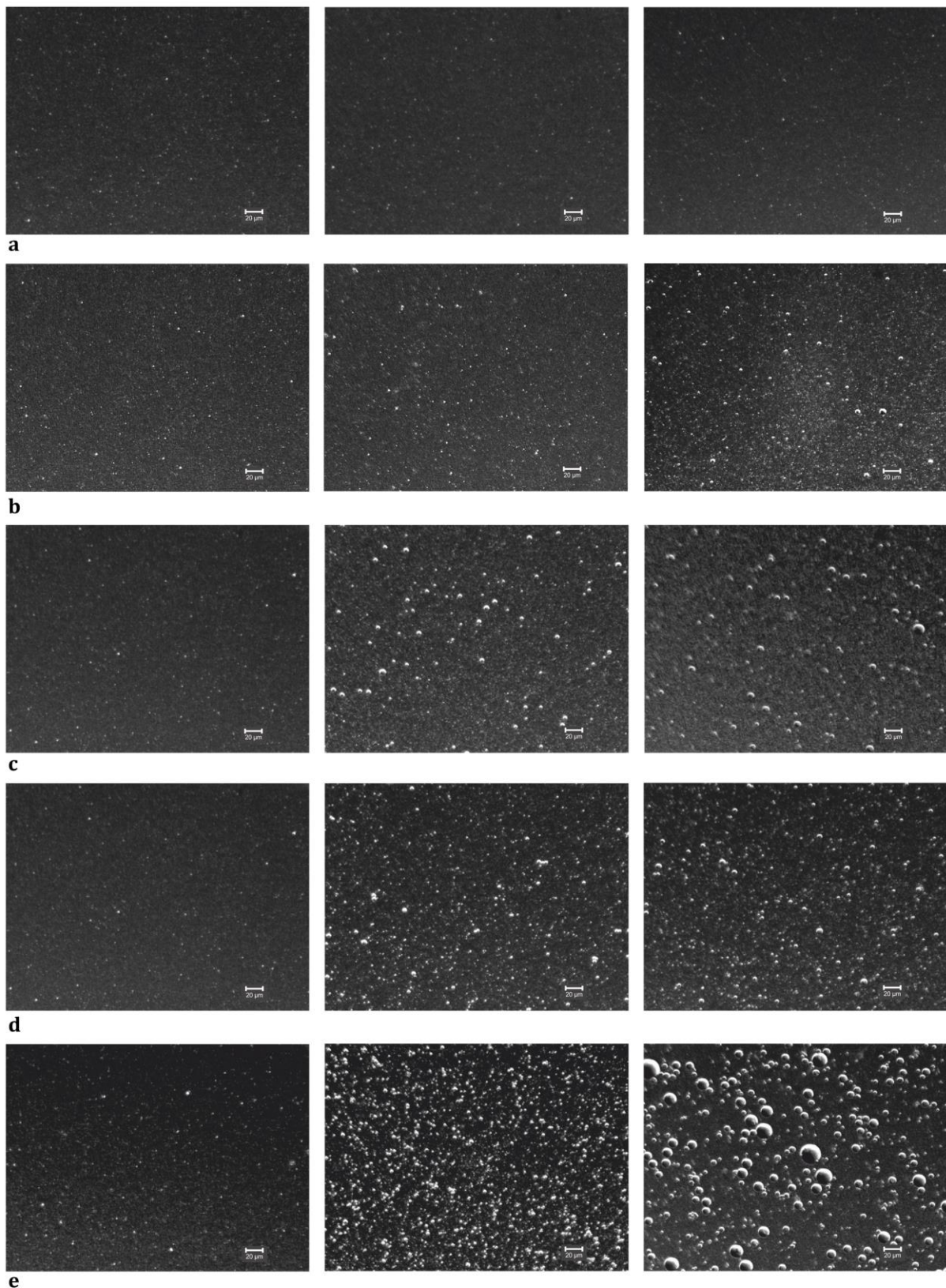


Abbildung 4.13: Zeitabhängige Tröpfchengrößenverteilung ausgewählter Propofol-Emulsionsmischungen. Die Abbildungen zeigen von links nach rechts die mikroskopischen Bilder von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml (a), der 10:1-Mischung von Propofol mit Midazolam (C5) (b), der 10:1-Mischung von Propofol mit Piritramid (C3) (c), der 1:1-Mischung von Propofol mit Remifentanyl (A2) (d) und von der 10:1-Mischung von Propofol mit GHB (C10) (e) zum Zeitpunkt direkt nach dem Zusammenmischen sowie nach 4 und 24 Stunden. 800-fache Vergrößerung, Maßstab: 20 µm.

Bei der Aufnahme der Mikroskopiebilder fiel die unterschiedlich stark ausgeprägte Tendenz der Öltröpfchen zur Koaleszenz der betrachteten Emulsionsmischungen auf. Propofol-®Lipuro diente dabei als eine stabile Vergleichs-Lipidemulsion, bei der über 24 Stunden keine Änderungen in der Tröpfchengröße zu verzeichnen waren. Direkt nach dem Zusammenmischen wies zunächst nur die 10:1-Mischung C10 von Propofol mit GHB einen geringen Anteil an leicht vergrößerten Öltröpfchen im Vergleich zu Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und den anderen Kombinationen auf (siehe Abbildung 4.13). Der Anteil der Öltröpfchen, der koaleszierte und zu einer sichtbaren Zunahme von größeren Tröpfchen führte, nahm im Verlauf des Untersuchungszeitraumes zu. Nach 4 Stunden zeigte die 10:1-Mischung von Propofol mit Midazolam (C5) eine leichte Zunahme an Öltröpfchen mit einem vergrößerten Durchmesser, wohingegen die 1:1-Kombination von Propofol mit Remifentanyl (A2) und die 10:1-Mischungen von Propofol mit Piritramid bzw. GHB (C3 bzw. C10) eine im Vergleich stärkere Koaleszenz der Lipidtröpfchen mit Durchmessern $> 5 \mu\text{m}$ aufwiesen. Im folgenden Untersuchungszeitraum nahm die Vergrößerung der Öltröpfchen weiter zu. Nach 24 Stunden waren Tröpfchen mit einer Größe $> 10 \mu\text{m}$ in den Mischungen A2 und C3 und sogar Tröpfchen mit weit $> 20 \mu\text{m}$ in der Mischung C10 zu sehen. In den mikroskopischen Bildern der Mischungen A2 und C10 waren zum Teil auch Zusammenlagerungen von einzelnen Öltröpfchen zu erkennen (siehe auch Abbildung 4.13; A2 nach 24 Stunden, C10 nach 4 und 24 Stunden). Die Koaleszenz der Lipidtröpfchen erklärt auch das bei der visuellen Analyse der betreffenden Propofol-Arzneimittelkombinationen festgestellte Auftreten von sich ablagernden Öltröpfchen in der Perfusorspritze (siehe hierzu Kapitel 4.3.3). Die nicht in der Abbildung dargestellte 1:10-Mischung von Propofol mit Remifentanyl (B2) zeigte bei der mikroskopischen Untersuchung eine ähnliche Tröpfchengrößenverteilung über 24 Stunden wie die Mischung A2 und die 1:10-Kombination von Propofol mit GHB (B10) eine ähnliche Tröpfchengrößenverteilung wie die Zubereitung C5. Die einzigen Tröpfchen, die nicht exakt gemessen werden konnten, waren Tröpfchen $\leq 0,5 \mu\text{m}$, da ihre Größe das Auflösungsminimum des Mikroskops unterschritt.^[229]

4.3.4.2 Turbiscan®-Messergebnisse

Die Überprüfung der Messgenauigkeit des Turbiscan® Lab Expert Analysengerätes wurde durch eine Vermessung eines Rückstreustandards (Weißes Teflon) und durch eine Vermessung eines Transmissionsstandards (Silikonöl) vorgenommen. Es wurden sowohl die Ergebnisse eigener Untersuchungen, als auch die der Vertriebsfirma Quantachrome GmbH & Co. KG^[271] mit in die Beurteilung einbezogen. Die vorgegebenen Werte für die IR-Transmission und -Rückstreuung sowie die ermittelten Messwerte sind in Tabelle 4.16 aufgeführt. Für das Silikonöl war eine Transmission von 100,2% und für das weiße Teflon eine Rückstreuung von 64,2% angegeben. Von Seiten des Hersteller war eine Messgenauigkeit von $\pm 1\%$ gefordert.^[271]

Tabelle 4.16: Überprüfung der Messgenauigkeit des Turbiscan® Lab Expert Analysengerätes.

Messbereich 15-40 mm	Vertriebsstandards			Kundenstandards		
	Soll BS (%)	Ist BS (%)	Abweichung (%)	Soll BS (%)	Ist BS (%)	Abweichung (%)
Transmissionsstandard (Silikonöl)	100,2	100,2	±0,0	100,1	100,2	+0,1
Rückstreustandard (Weißes Teflon)	64,2	64,3	+0,1	65,06	64,9	-0,16

BS: Backscattering (Rückstreuung).

Die geforderte maximal tolerierte Messgenauigkeit von $\pm 1\%$ wurde für sämtliche Messungen eingehalten.

Eine Propofol-Emulsionsmischung wurde als stabil angesehen, wenn der TSI nach 8 Stunden für die gesamte Zubereitung $\leq 1,0$ war.^[272] Ein Wert $> 1,0$ zeigte unter Einbezug des Geräteraushens eine beginnende Veränderung der Emulsionsstabilität an (z. B. Koaleszenz, Flockung oder Aufräumung).^[272]

Zunächst wurde Propofol-®Lipuro 20 mg/ml als stabile O/W-Emulsion (Positivprobe) und die 1:1-Mischung von Propofol mit Diazepam-ratiopharm® (10 mg/2 ml Injektionslösung, ratiopharm GmbH, Ulm) als instabile O/W-Emulsion (Negativprobe) vermessen. Die Instabilität der Negativprobe war bereits aus der Literatur bekannt.^[190,193] Die von TRISSEL und MICHAELS *et al.* beschriebene Inkompatibilität war ein sofortiges Brechen der Emulsion, das mit der Entstehung einer separaten Ölphase einherging.^[190,193] Die durchgeführten Turbiscan®-Analysen bestätigten diese Beobachtung. In Tabelle 4.17 sind die erhaltenen TSI der unvermischten Propofol-®Lipuro 20 mg/ml Lipidemulsion und der Propofol-Diazepam-Mischung (1:1) aufgeführt.

Tabelle 4.17: TSI von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und der 1:1-Mischung von Propofol mit Diazepam zu ausgewählten Zeitpunkten über 7 Tage.

Kombination	TSI							
	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	7 d
Propofol-®Lipuro 20 mg/ml	0,1	0,2	0,4	0,6	0,6	0,7	1,6	2,6
Propofol + Diazepam (1:1)	13,4	20,2	23,5	25,1	26,3	28,4	31,9	45,5

TSI: *Turbiscan Stability Index*.

Bei der Negativkontrolle konnte nach 1 Minute mit bloßem Auge eine beginnende Phasenseparation beobachtet werden und ein vollständiges Brechen der Emulsion wurde nach ca. 30 Minuten erreicht. Die Untersuchung zeigte, dass der TSI der Zubereitung mit 13,4 nach 15 Minuten schon 134-mal höher war als der TSI der Positivprobe (siehe Tabelle 4.17). Propofol-®Lipuro zeigte im Gegensatz dazu mit einem TSI von 1,6 erst nach 24 Stunden eine beginnende Emulsionsdestabilisierung. Auch nach 7 Tagen erhöhte sich der TSI nur auf 2,6. Nach 8 Stunden lag der TSI von Propofol-®Lipuro noch innerhalb des Stabilitätslimits von $\leq 1,0$. Die Propofol-Diazepam-Mischung hatte zum Zeitpunkt 8 Stunden nach dem Zusammenmischen mit einem TSI von 28,4 einen 40-fach höheren Wert als die Positivkontrolle. Nach ≥ 24 Stunden wies die Emulsionsmischung sogar einen TSI > 30 auf.

Grundsätzlich hat der TSI bei der ersten Messung direkt nach dem Zusammenmischen (0 h) immer den Wert 0, da zunächst die Ausgangsrückstreuung erfasst wird. Geht man davon aus, dass die 1:1-Mischung von Propofol mit Diazepam bereits nach 30 Minuten vollständig gebrochen war, so zeigt ein TSI von ca. 13 eine vollendete Phasenseparation an. In Abbildung 4.14 sind die orts- und zeitaufgelösten IR-Rückstreckkurven der Positiv- und Negativkontrolle über 24 Stunden aufgeführt.

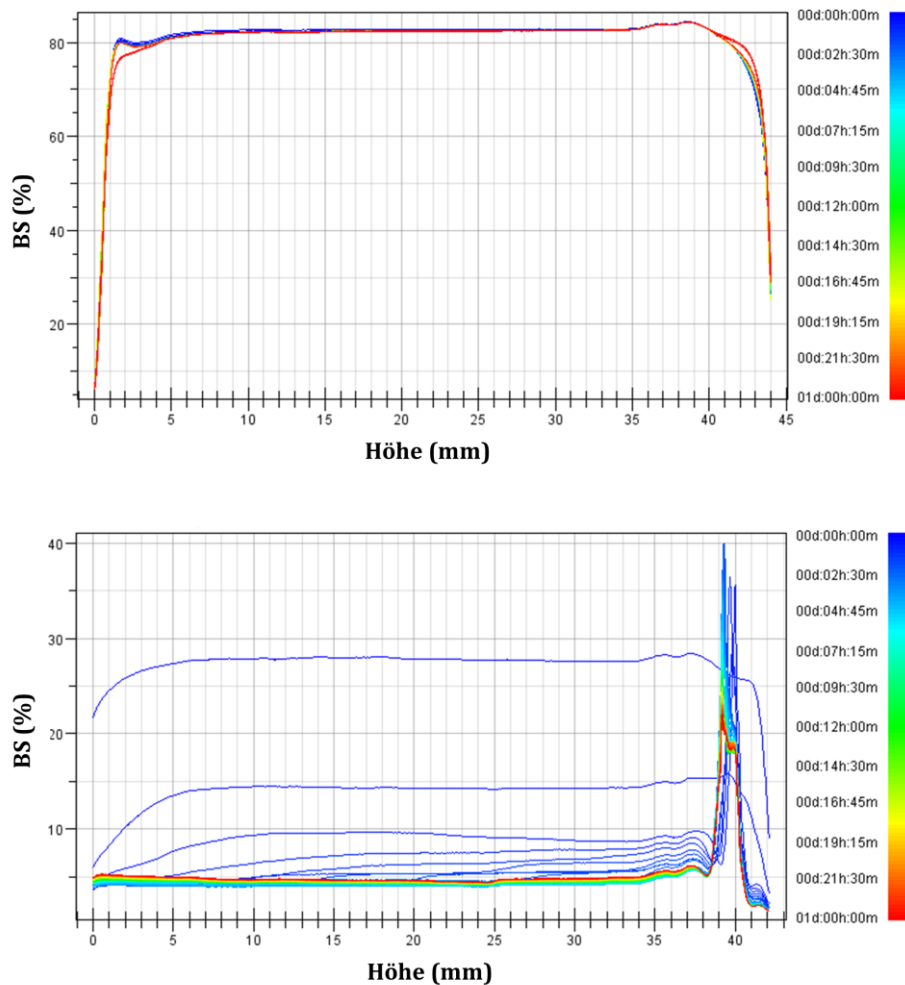


Abbildung 4.14: Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreukurven über 24 Stunden (n = 97). Oben: Pures Propofol-®Lipuro 20 mg/ml (stabile parenterale O/W-Emulsion, Positivkontrolle). Unten: 1:1-Mischung von Propofol mit Diazepam (instabile O/W-Emulsionsmischung, Phasenseparation, Negativkontrolle). BS: *Backscattering* (Rückstreuung).

Erkennbar ist zum einen ein höherer IR-Rückstreuteil bei Propofol-®Lipuro von ca. 80%, der bei der Propofol-Diazepam-Kombination anfangs nur bei 27% lag und zum anderen zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Änderung der Rückstreuung zwischen den beiden Zubereitungen. Die Rückstreukurven von Propofol-®Lipuro verliefen über 24 Stunden nahezu einheitlich, während die Rückstreuung der Propofol-Diazepam-Mischung schnell abnahm, sich nach kurzer Zeit auf einen Rückstreuteil von 10% einpendelte und sich im oberen Bereich der Messzelle auf bis zu 40% erhöhte. Dies spricht insgesamt für eine anfänglich hohe Koaleszenzrate der Fetttropfchen und einer daraufhin schnell folgenden Separation der Ölphase, die sich im oberen Bereich der Messzelle absetzte und damit zu einer Erhöhung der Rückstreuung führte.

Die Vermessung der 37 Propofol-Arzneimittelmischungen mit Hilfe der Turbiscan®-Technologie detektierte bei den 1:1-Mischungen nach 8 Stunden 3 Emulsionsmi-

schungen, die einen TSI von $> 1,0$ hatten und Anzeichen von Destabilisierung zeigten (siehe Abbildung 4.15 und Tabelle 4.18).

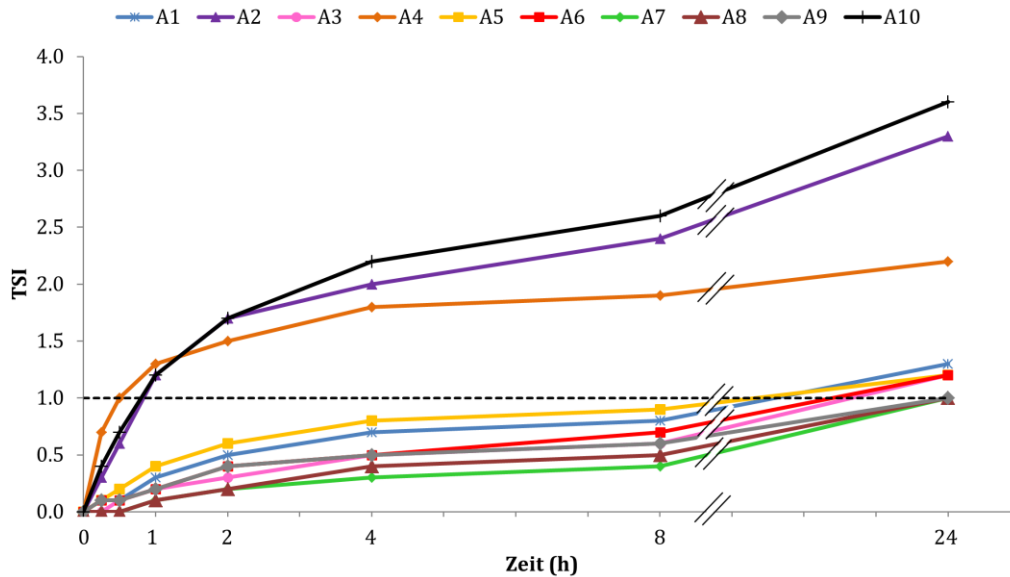


Abbildung 4.15: TSI-Verläufe der Propofol-Zweierkombinationen A1-A10 im Mischungsverhältnis 1:1 über 24 Stunden. TSI: Turbiscan Stability Index. Dargestellt sind die Werte einer Einfachbestimmung.

In Abbildung 4.15 erkennt man, dass es sich hierbei um die Mischungen A2, A4 und A10 handelt. Der TSI von A2 ergab nach 8 Stunden einen Wert von 2,4, von A4 einen Wert von 1,9 und von A10 einen Wert von 2,6. Alle anderen Mischungen wiesen einen TSI $< 1,0$ auf (siehe Tabelle 4.20). Erst nach 24 Stunden und im weiteren Verlauf nach 7 Tagen erhielt man einen TSI $> 1,0$. Bei den im Vergleich zu diesen Mischungen instabileren Zubereitungen A2, A4 und A10 belief sich der TSI bereits nach 1 Stunde auf Werte $> 1,0$. Nach 24 Stunden wurden Werte von 3,3 (A2); 2,2 (A4) und 3,6 (A10) erreicht, die nach 7 Tagen auf Werte von 8,1 (A2); 4,1 (A4) und 7,3 (A10) anstiegen und eine fortlaufende Destabilisierung der entsprechenden Mischungen anzeigten.

Tabelle 4.18: TSI der Propofol-Zweierkombinationen A1-A10 im Mischungsverhältnis 1:1 zu ausgewählten Zeitpunkten über 7 Tage.

Kombi- nation ^[a]	TSI							
	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	7 d
A1	0,1	0,1	0,3	0,5	0,7	0,8	1,3	3,6
A2	0,3	0,6	1,2	1,7	2,0	2,4	3,3	8,1
A3	0,0	0,1	0,2	0,3	0,5	0,6	1,2	2,7
A4	0,7	1,0	1,3	1,5	1,8	1,9	2,2	4,1
A5	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	0,9	1,2	2,7
A6	0,1	0,1	0,2	0,4	0,5	0,7	1,2	2,8
A7	0,0	0,0	0,2	0,2	0,3	0,4	1,0	4,0
A8	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,5	1,0	3,9
A9	0,1	0,1	0,2	0,4	0,5	0,6	1,0	2,3
A10	0,4	0,7	1,2	1,7	2,2	2,6	3,6	7,3

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2). TSI: *Turbiscan Stability Index*; TSI direkt nach dem Zusammenmischen (0 h) = 0. Für die Berechnung des TSI sowie die Methode der Turbiscan[®]-Analyse siehe Kapitel 3.4.4.2.

Ein ähnliches Verhalten wie die Mischungen A1 bis A10 zeigten die Propofol-Zweierkombinationen B1 bis B10 im Mischungsverhältnis 1:10 (siehe Abbildung 4.16 und Tabelle 4.19 im Vergleich zu Abbildung 4.15 und Tabelle 4.18).

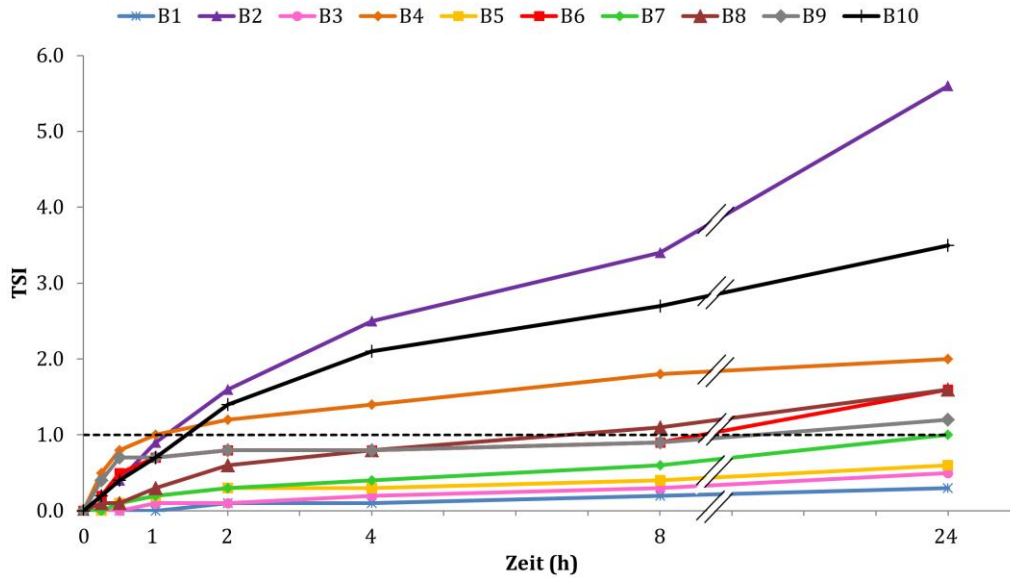


Abbildung 4.16: TSI-Verläufe der Propofol-Zweierkombinationen B1-B10 im Mischungsverhältnis 1:10 über 24 Stunden. TSI: *Turbiscan Stability Index*. Dargestellt sind die Werte einer Einfachbestimmung.

Tabelle 4.19: TSI der Propofol-Zweierkombinationen im Mischungsverhältnis 1:10 zu ausgewählten Zeitpunkten über 7 Tage.

Kombi-nation ^[a]	TSI							
	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	7 d
B1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	1,9
B2	0,2	0,4	0,9	1,6	2,5	3,4	5,6	15,7
B3	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,5	2,2
B4	0,5	0,8	1,0	1,2	1,4	1,8	2,0	3,2
B5	0,0	0,1	0,2	0,3	0,3	0,4	0,6	2,5
B6	0,2	0,5	0,7	0,8	0,8	0,9	1,6	3,0
B7	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,6	1,0	4,8
B8	0,1	0,1	0,3	0,6	0,8	1,1	1,6	3,8
B9	0,4	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	1,2	2,2
B10	0,2	0,4	0,7	1,4	2,1	2,7	3,5	6,1

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2). TSI: *Turbiscan Stability Index*; TSI direkt nach dem Zusammenmischen (0 h) = 0. Für die Berechnung des TSI sowie die Methode der Turbiscan[®]-Analyse siehe Kapitel 3.4.4.2.

Die Propofol-Emulsionsmischungen B2, B4 und B10 (Kombinationen siehe Tabelle 4.2) sind bei den 1:10-Mischungen gemäß den ermittelten TSI die instabilsten Zubereitungen im Vergleich zu den anderen 7 Kombinationen (siehe Abbildung 4.16 und Tabelle 4.19). Die Mischung B2 wies nach 8 Stunden den höchsten TSI mit einem Wert von 3,4 auf. Der TSI der Mischung B10 zeigte einen Wert von 2,7 und B4 einen Wert von 1,8. Die Kombination B8 überschritt nach 8 Stunden mit einem Wert von 1,1 die TSI-Grenze von 1,0 leicht. Die 1:10-Mischungen B2, B4 und B10 besaßen im Vergleich zu den entsprechenden 1:1-Mischungen A2, A4 und A10 erst nach 2 Stunden einen TSI > 1,0 (Abbildung 4.16 und Tabelle 4.19), wohingegen die Mischungen A2, A4 und A10 bereits nach 1 Stunde einen TSI > 1,0 aufwiesen (Abbildung 4.15 und Tabelle 4.18). Die Destabilisierung lief bei den 1:10-Mischungen somit etwas langsamer ab. Im Vergleich zu den Mischungen B4 und B8 sowie im Vergleich zu den anderen 6 1:10-Mischungen waren die beiden Kombinationen B2 und B10 die instabilsten Mischungen. Die Werte des TSI der Zubereitungen B2 und B10 beliefen sich nach 24 Stunden auf 5,6 bzw. 3,5 und nach 7 Tagen auf Werte von 15,7 bzw. 6,1, wobei B2 mit einem TSI von 15,7 nach 7 Tagen sogar Anzeichen für eine Phasenseparation zeigte. Die instabile 1:1-Mischung von Propofol mit Diazepam, die zu einer vollständigen Phasenseparation nach wenigen Minuten führte, besaß im Vergleich dazu nach 15 Minuten einen TSI von 13,4 (siehe Tabelle 4.17). Die Mischungen, die nach 8 Stunden immer noch einen TSI < 1,0 zeigten, wiesen erst nach 24 Stunden und teilweise erst nach 7 Tagen einen TSI > 1,0 auf (siehe Tabelle 4.19).

Im Gegensatz zu den 1:1- und 1:10-Mischungen ergab sich bei den 10:1-Mischungen C1-C10 (Kombinationen siehe Tabelle 4.2) eine deutlich höhere Anzahl an TSI mit Hinweisen auf mögliche Destabilisierungseffekte. Nach 8 Stunden überschritten 6 Emulsionsmischungen den TSI von 1,0 (siehe Abbildung 4.17 und Tabelle 4.20). Dabei handelte es sich um die 10:1-Mischungen C3 mit einem TSI von 1,4, C4 mit einem TSI von 1,7, C6 mit einem TSI von 1,5, C8 mit einem TSI von 1,6, C9 mit einem TSI von 1,5 und C10 mit dem im Vergleich höchsten TSI von 3,4. Die Zeit, nach der sich Werte > 1,0 für die Zubereitungen C3, C4, C6, C8, C9 und C10 ergaben, war für sämtliche Kombinationen unterschiedlich. Nach 30 Minuten überschritt der TSI von C9 und C10 bereits den Wert 1,0. Dies war für die Mischung C6 erst nach 1 Stunde zu beobachten und für die Mischungen C3, C4 und C8 erst nach 2 Stunden. Nach 24 Stunden zeigte sich für die Kombinationen C3, C4, C6, C8, C9 und C10 ein weiterer Anstieg des TSI, der bei der Mischung C10 mit einem Wert von 4,6 am höchsten ausfiel (siehe Tabelle 4.20). Innerhalb von 7 Tagen setzte sich der Trend des TSI-Anstiegs weiter fort. Auch bei den anderen 4 Propofol-Emulsionsmischungen C1, C2, C5 und C7 gab es einen Trend zur Destabilisierung, dieser erfolgte jedoch sehr langsam. Die Zubereitungen C1, C2 und C7 wiesen erst nach 7 Tagen einen TSI > 1,0 auf und die Mischung C5 erst nach 24 Stunden. Der TSI-Verlauf dieser Mischungen über 7 Tage ist mit dem des Propofol-®Lipuro vergleichbar (siehe Tabelle 4.17).

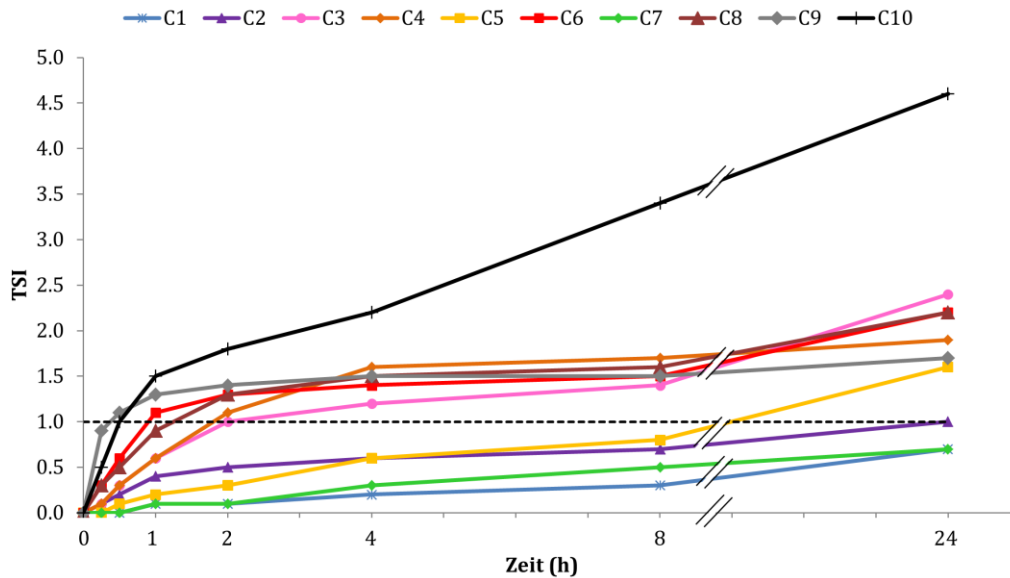


Abbildung 4.17: TSI-Verläufe der Propofol-Zweierkombinationen C1-C10 im Mischungsverhältnis 10:1 über 24 Stunden. TSI: *Turbiscan Stability Index*. Dargestellt sind die Werte einer Einfachbestimmung.

Tabelle 4.20: TSI der Propofol-Zweierkombinationen C1-C10 im Mischungsverhältnis 10:1 zu ausgewählten Zeitpunkten über 7 Tage.

Kombi- nation ^[a]	TSI							
	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	7 d
C1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,7	2,5
C2	0,1	0,2	0,4	0,5	0,6	0,7	1,0	2,8
C3	0,1	0,3	0,6	1,0	1,2	1,4	2,4	5,5
C4	0,1	0,3	0,6	1,1	1,6	1,7	1,9	3,2
C5	0,0	0,1	0,2	0,3	0,6	0,8	1,6	5,0
C6	0,3	0,6	1,1	1,3	1,4	1,5	2,2	4,0
C7	0,0	0,0	0,1	0,1	0,3	0,5	0,7	2,1
C8	0,3	0,5	0,9	1,3	1,5	1,6	2,2	3,2
C9	0,9	1,1	1,3	1,4	1,5	1,5	1,7	2,9
C10	0,5	1,0	1,5	1,8	2,2	3,4	4,6	7,5

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2). TSI: *Turbiscan Stability Index*; TSI direkt nach dem Zusammenmischen (0 h) = 0. Für die Berechnung des TSI sowie die Methode der Turbiscan[®]-Analyse siehe Kapitel 3.4.4.2.

Für die Propofol-Zweierkombinationen lässt sich zusammenfassen, dass der größte Teil der Mischungen A1 bis A10, B1 bis B10 und C1 bis C10 einen vergleichbaren TSI-Verlauf aufwiesen wie Propofol-®Lipuro. Siehe hierzu Tabelle 4.17 im Vergleich zu Tabelle 4.18 bis Tabelle 4.20. In Abbildung 4.18 sind die IR-Rückstreukurven der Mischung C7 über 7 Tage exemplarisch für die Mehrheit der Propofol-Emulsionsmischungen dargestellt.

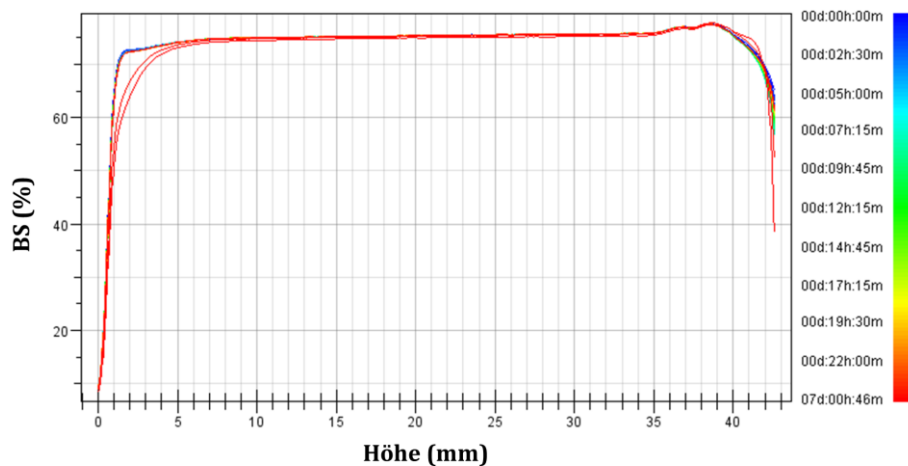


Abbildung 4.18: Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreukurven der Mischung C7 über 7 Tage ($n = 97$). BS: Backscattering (Rückstreuung).

Über den gesamten Messzeitraum ergab sich kaum eine Änderung der Rückstreuung, so dass sich auch der TSI, wie in Tabelle 4.20 aufgeführt, nur in einem begrenzten Rahmen änderte, was für eine stabile Zubereitung ohne Koaleszenz oder Aufrahmung spricht. Der Verlauf der Rückstreukurven gleicht dem des Propofol-®Lipuro (siehe Abbildung 4.14). Demgegenüber stehen die Emulsionsmischungen mit einem TSI $> 1,0$ nach 8 Stunden, die im Verlauf der Untersuchung zum Teil sehr hohe Werte annahmen. Die Propofol-Arzneimittelkombination mit der höchsten TSI-Änderung war die Mischung B2 (siehe Tabelle 4.19). Nach 8 Stunden war ein Wert von 3,4 erreicht, der nach 7 Tagen sogar auf einen Wert von 15,7 anstieg. Damit lag eine eindeutig instabile Emulsionsmischung vor. Bei der Propofol-Diazepam-Mischung (siehe Tabelle 4.17) war bei einem TSI von 13,4 die Emulsion bereits gebrochen. Der TSI der Zubereitung C10 belief sich wie bei B2 nach 8 Stunden auf einen Wert von 3,4. In Abbildung 4.19 sind die Rückstreukurven der Kombination B2 exemplarisch für die instabilen Mischungen mit einem TSI $> 1,0$ nach 8 Stunden dargestellt.

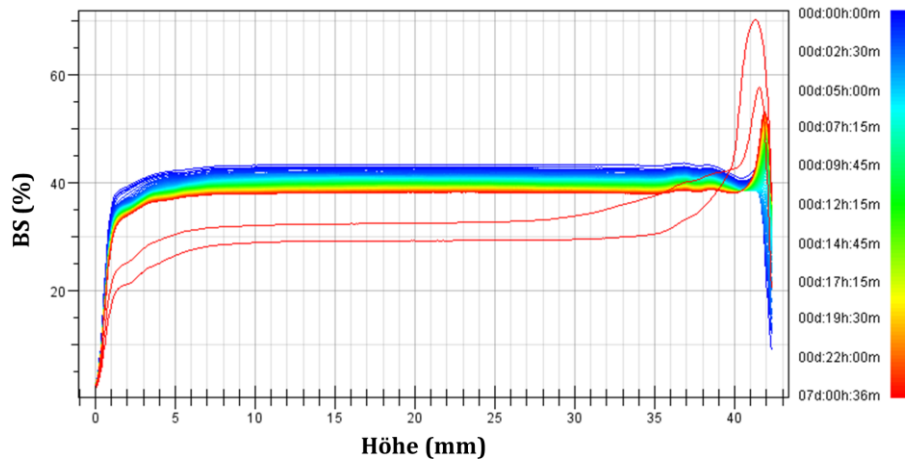


Abbildung 4.19: Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreukurven der Mischung B2 über 7 Tage ($n = 99$). BS: *Backscattering* (Rückstreuung).

Die gleichmäßige Abnahme der Rückstreuung der Mischung B2 über 24 Stunden (Abbildung 4.19) zeigte eine Koaleszenz der Öltröpfchen. Im unteren Bereich der Messzelle stand die abnehmende Rückstreuung für ein Aufklaren und eine Abwanderung der Öltröpfchen in den oberen Bereich der Messzelle, wo es im Laufe der Zeit zu einer Aufräumung kam, wodurch die Rückstreuung in diesem Bereich zunahm. Die zusätzlichen Messungen an den Tagen 4 und 7 zeigten ein Fortschreiten der Destabilisierung an.

Die 12 Mischungen A2, A4, A10, B4, B8, B10, C3, C4, C6, C8, C9 und C10 (Kombinationen siehe Tabelle 4.2) zeigten aufgrund ihres TSI ebenfalls Destabilisierungsphänomene. Sie wiesen zwar keine so deutliche TSI-Änderungen wie die Mischung B2 über 7 Tage auf, jedoch zeigten alle im Vergleich zu den anderen Mischungen durch ihre Veränderungen der Rückstreuung über den Messzeitraum von 7 Tagen und ihren dadurch erhöhten TSI deutliche Anzeichen für eine Emulsionsdestabilisierung.

Da es sich bei der Turbiscan®-Technologie vor allem um eine vergleichende Messmethode handelt, die herangezogen wird, um interne Vergleiche von mehreren Zubereitungen zu erstellen,^[242–244] ist es möglich, für alle untersuchten Propofol-Zweierkombinationen einen bewerteten Vergleich mithilfe ihrer TSI durchzuführen. Dadurch erhält man für die Mischungen A1 bis A10, B1 bis B10 und C1 bis C10 eine Einordnung der einzelnen Kombinationen nach ihrer Stabilität. In Abbildung 4.20 ist das Ranking der 1:1-, 1:10- und 10:1-Mischungen nach ihren Emulsionsstabilitäten über den gesamten Untersuchungszeitraum dargestellt.

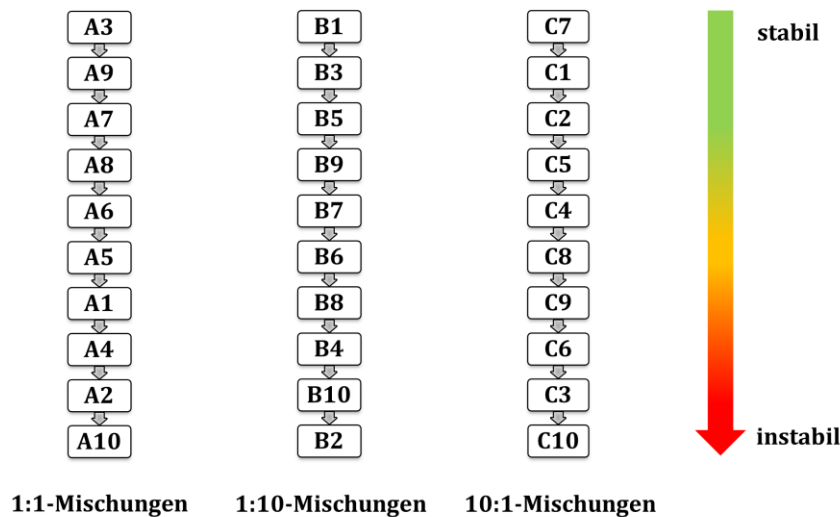


Abbildung 4.20: Emulsionsstabilitäts-Ranking der 1:1-, 1:10- und 10:1-Propofol-Zweierkombinationen.

Bei den Stabilitäts-Einordnungen wird deutlich, dass die 1:1- und 1:10-Mischung von Propofol mit Piritramid (A3 und B3) sowie die 1:10- und 10:1-Mischung von Propofol mit Clonidin (B1 und C1) im Vergleich zu den anderen Emulsionsmischungen am stabilsten sind. Bezogen auf alle 3 Mischungsverhältnisse zählt die Kombination von Propofol mit Sufentanil (A7, B7 und C7) ebenfalls zu den stabilsten Propofol-Arzneimittelkombinationen. Aufgrund ihres Rückstreuerverhaltens des IR-Lichts über 7 Tage ist die Emulsionsmischung von Propofol mit GHB (A10, B10 und C10) die instabilste Kombination. Gleichermäßen instabil sind die 1:1- und 1:10-Mischung von Propofol mit Lormetazepam (A4 und B4) und Remifentanil (A2 und B2) und die 10:1-Mischung von Propofol mit (*S*)-Ketamin (C6) bzw. Piritramid (C3). Zudem zeigt sich ein gegensätzliches Stabilitätsverhalten der Kombinationen von Propofol mit Remifentanil bzw. Piritramid je nach Mischungsverhältnis. Während die Kombinationen von Propofol mit Remifentanil in einem Mischungsverhältnis von 1:1 und 1:10 (A2 und B2) zu den instabilsten Emulsionsmischungen zählen, weist die 10:1-Mischung von Propofol mit Remifentanil (C2) eine hohe Stabilität auf. In gleicher Weise sind die 1:1- und 1:10-Mischung von Propofol mit Piritramid (A3 und B3) sehr stabil und die gleiche Kombination in einem Mischungsverhältnis von 10:1 (C3) hingegen instabil.

Die Propofol-Mehrfachkombinationen wiesen insgesamt stabile Emulsionsmischungen auf. Die Mischung D3 von Propofol mit Sufentanil, Midazolam und Lormetazepam war dabei die instabilste Zubereitung mit einem TSI von 2,2 nach 8 Stunden (siehe Abbildung 4.21 und Tabelle 4.21).

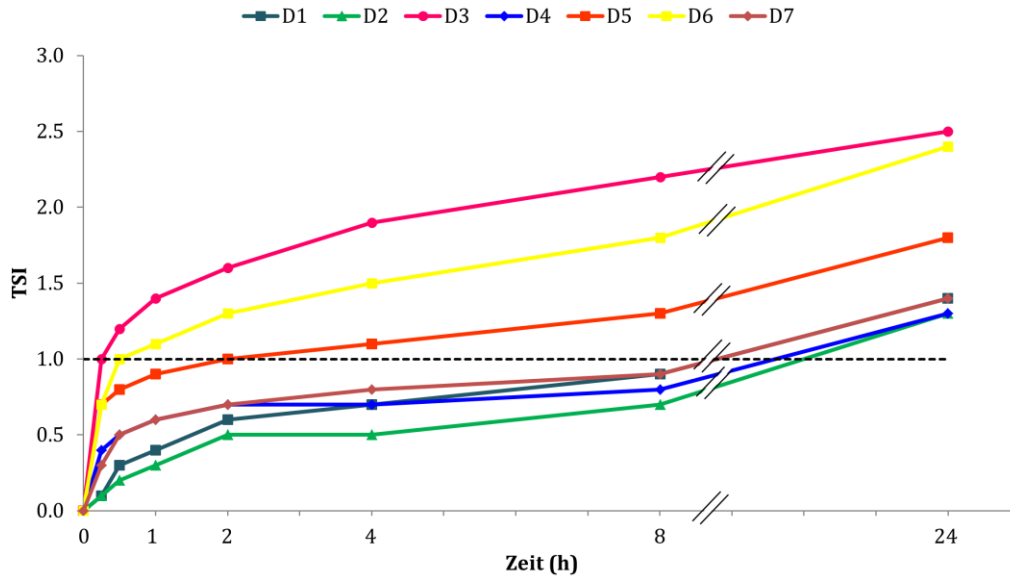


Abbildung 4.21: TSI-Verläufe der Propofol-Mehrfachkombinationen D1-D7 im Mischungsverhältnis 1:1:1 bzw. 1:1:1:1 über 24 Stunden. TSI: *Turbiscan Stability Index*. Dargestellt sind die Werte einer Einfachbestimmung.

Tabelle 4.21: TSI der Propofol-Mehrfachkombinationen D1-D7 im Mischungsverhältnis 1:1:1 bzw. 1:1:1:1 zu ausgewählten Zeitpunkten über 24 Stunden.

Kombi- nation ^[a]	TSI						
	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
D1	0,1	0,30	0,4	0,6	0,7	0,9	1,4
D2	0,1	0,2	0,3	0,5	0,5	0,7	1,3
D3	1,0	1,2	1,4	1,6	1,9	2,2	2,5
D4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	1,3
D5	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,3	1,8
D6	0,7	1,0	1,1	1,3	1,5	1,8	2,4
D7	0,3	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,4

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.3). TSI: *Turbiscan Stability Index*; TSI direkt nach dem Zusammenmischen (0 h) = 0. Für die Berechnung des TSI sowie die Methode der Turbiscan[®]-Analyse siehe Kapitel 3.4.4.2.

Bezüglich des rückgestreuten Anteils des IR-Lichts über 24 Stunden war die Mischung D3 die einzige, bei der eine geringfügige Abnahme der Rückstreuung über die Zeit zu erkennen war, was wiederum auf eine Vergrößerung der Öltröpfchen hinweist (Abbildung 4.22). Eine Aufrahmung war jedoch nicht detektierbar.

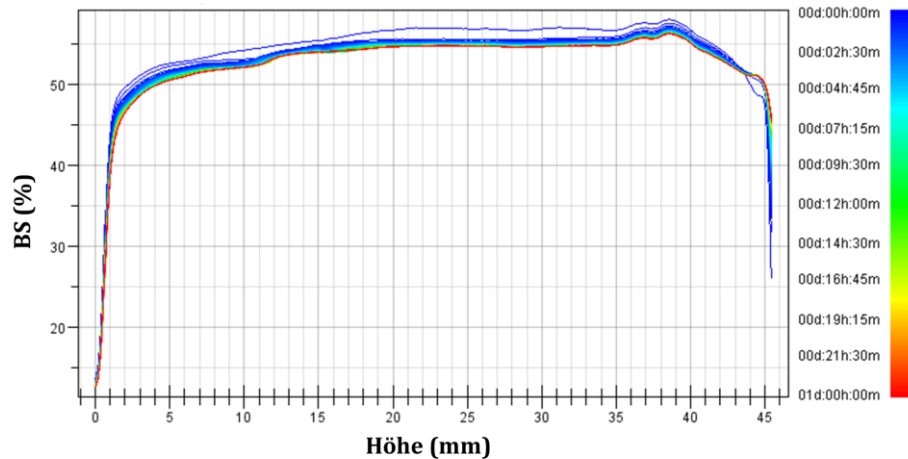


Abbildung 4.22: Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreukurven der Mischung D3 über 7 Tage (n = 97). BS: Backscattering (Rückstreuung).

Der TSI der Mehrfachkombinationen von Propofol mit Sufentanil und Dexmedetomidin (D5) und mit Remifentanil und Midazolam (D6) überschritt mit Werten von 1,3 bzw. 1,8 nach 8 Stunden ebenfalls den Wert von 1,0 geringfügig. D3 zeigte bereits nach 30 Minuten einen TSI > 1,0, während dies für D6 erst nach 1 Stunde zu beobachten war und für D5 erst nach 4 Stunden. Die Mischungen von Propofol mit Sufentanil und Midazolam (D1), mit Sufentanil und Piritramid (D2), mit Sufentanil und Clonidin (D4) und mit Piritramid und Midazolam (D7) wiesen nach 8 Stunden alle einen TSI < 1,0 auf und erst nach 24 Stunden einen TSI > 1,0. Bezogen auf ihr Rückstreuverhalten des IR-Lichts über den gesamten Untersuchungszeitraum von 24 Stunden sind die Mischungen D3, D5 und D6 im Gegensatz zu den Mischungen D1, D2, D4 und D7 die stabileren Propofol-Mehrfachkombinationen (Abbildung 4.23).

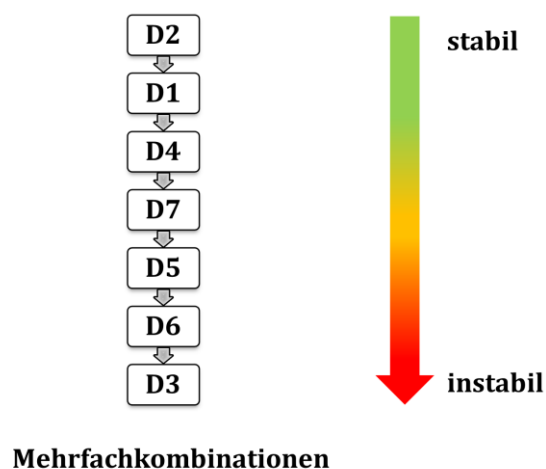


Abbildung 4.23: Emulsionsstabilitäts-Ranking der Propofol-Mehrfachkombinationen D1-D7.

4.3.4.3 Zetapotential

Für eine ausreichende physikalische Langzeitstabilität von O/W-Emulsionen werden basierend auf bisherigen Erfahrungswerten Zetapotentiale $> +30$ mV oder < -30 mV benötigt.^[152-154] Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte außerdem eine Bewertung der Emulsionsstabilitäten anhand einer Stabilitätseinteilung von Suspensionen in Abhängigkeit vom Zetapotential (siehe Tabelle 4.22). Es fand eine Übertragung aufgrund einer fehlenden Einteilung für Emulsionen statt. Des Weiteren wurden die direkt nach dem Zusammenmischen, nach 24 Stunden und 7 Tagen ermittelten Zetapotentiale der Propofol-Zweier- und Mehrfachkombinationen in Relation zum Ausgangszetapotential von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml bewertet.

Tabelle 4.22: Unterteilung der Stabilitäten von Dispersionen in Abhängigkeit vom Zetapotential nach RIDDICK.^[273]

Kennzeichen der Stabilität	Zetapotential (mV)
maximale Agglomeration und Sedimentation	(+)3,0 - (±)0,0
ausgeprägte Agglomeration und Sedimentation	(-)1,0 - (-)4,0
leichte Agglomeration und Sedimentation	(-)5,0 - (-)10,0
Schwelle zur Agglomeration	(-)11,0 - (-)20,0
geringe Agglomeration	(-)21,0 - (-)30,0
keine Agglomeration	(-)31,0 - (-)40,0
gute Stabilität	(-)41,0 - (-)50,0
sehr gute Stabilität	(-)51,0 - (-)60,0
ausgezeichnete Stabilität	(-)61,0 - (-)80,0
maximale Stabilität	(-)81,0 - (-)100,0

Das ermittelte Zetapotential des puren Propofol-®Lipuro 20 mg/ml belief sich direkt nach Entnahme aus der Durchstechflasche auf $(-38,1 \pm 0,2)$ mV. Das Zetapotential von Propofol-®Lipuro 10 mg/ml wird im Vergleich zum 2%igen Propofol-®Lipuro in der Literatur mit einem Wert von $(-36,0 \pm 0,6)$ mV angegeben.^[154] Beide Werte unterscheiden sich kaum und liegen in einem Zetapotentialbereich < -30 mV, der für eine gute physikalische Langzeitstabilität steht.^[152-154] Die Dauer der Haltbarkeit von

Propofol-®Lipuro 20 mg/ml wird in der Fachinformation mit 2 Jahren angegeben.^[43] In Suspensionen kommt es in einem Bereich von $-31,0$ bis $-40,0$ mV zu keiner Agglomeration (siehe Tabelle 4.22),^[273] so wie es übertragen auf Emulsionen im Umkehrschluss ebenfalls zu keiner Koaleszenz kommen würde.

Die Mehrheit der im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Zetapotentiale der Propofol-Arzneimittelmischungen C1 bis C10 im Mischungsverhältnis 10:1 lagen über den Messzeitraum von 7 Tagen in einem Bereich zwischen -31 bis -39 mV (siehe Tabelle 4.23).

Tabelle 4.23: Zetapotentiale der Propofol-Zweierkombinationen C1-C10 im Mischungsverhältnis 10:1 zu ausgewählten Zeitpunkten.

Kombination ^[a]	Zetapotential (mV)		
	0 h ^[b]	24 h	7 d
C1	$-34,2 \pm 0,5$	$-31,9 \pm 0,7$	$-32,5 \pm 1,1$
C2	$-35,2 \pm 1,6$	$-36,0 \pm 1,7$	$-34,8 \pm 0,7$
C3	$-23,6 \pm 0,2$	$-14,3 \pm 0,6$	$-9,8 \pm 1,1$
C4	$-35,8 \pm 2,0$	$-37,3 \pm 2,3$	$-37,0 \pm 0,2$
C5	$-22,6 \pm 0,5$	$-21,1 \pm 0,5$	$-16,4 \pm 0,6$
C6	$-17,1 \pm 0,7$	$-16,5 \pm 0,3$	$-16,1 \pm 1,0$
C7	$-38,7 \pm 2,5$	$-36,6 \pm 1,6$	$-37,7 \pm 2,6$
C8	$-36,9 \pm 1,5$	$-38,0 \pm 0,3$	$-38,9 \pm 1,2$
C9	$-37,0 \pm 0,2$	$-37,9 \pm 2,0$	$-37,1 \pm 0,7$
C10	$-25,5 \pm 0,1$	$-23,7 \pm 0,3$	$-22,9 \pm 0,7$

Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen. Methode siehe Kapitel 3.4.4.3.

Die Mischungen C1, C2, C4, C7, C8 und C9 (Kombinationen siehe Tabelle 4.2) wiesen Zetapotentiale auf, die in dem Stabilitätsbereich des reinen Propofol-®Lipuro lagen, woraus wiederum eine hohe physikalische Emulsionsstabilität abgeleitet werden konnte. Hinzu kommt, dass sich die Zetapotentiale innerhalb von 7 Tagen nur geringfügig änderten. Die Zetapotentiale der 10:1-Mischungen von Propofol mit Piritramid, Midazolam bzw. GHB (C3, C5 bzw. C10) beliefen sich direkt nach dem Zusammenmischen auf Werte zwischen -22 bis -26 mV, was gemäß der Einteilung von Dispersions-Stabilitäten nach RIDDICK^[273] eine gute physikalische Stabilität mit geringer Agglomerationsneigung anzeigte bzw. bezogen auf Emulsionen eine geringe Koaleszenz-

neigung (siehe Tabelle 4.22 und Tabelle 4.23). Jedoch wiesen diese Mischungen eine geringere Stabilität im Gegensatz zu den Emulsionsmischungen mit einem Zetapotential < -30 mV auf. Die Kombination C3 zeigte dabei innerhalb von 24 Stunden die höchste Abnahme des Zetapotentials um 9,3 mV von $-23,6$ auf $-14,3$ mV. Betrachtet wird dabei im Folgenden jeweils nur der Betrag der Potentialdifferenz. Durch diese Zetapotentialabnahme stieg das Risiko einer Koaleszenz. Innerhalb von 7 Tagen nahm die Stabilität durch eine Abnahme des Zetapotentials auf $-9,8$ mV weiter ab. Die Kombinationen C5 und C10 wiesen innerhalb von 7 Tagen wenig Änderung in ihren Zetapotentialen auf. Nur das für die Mischung C5 an Tag 7 ermittelte Zetapotential von $-9,8$ mV zeigte eine langsam verlaufende Stabilitätsabnahme an (siehe Tabelle 4.23). Die Propofol Emulsionsmischung C6 mit (*S*)-Ketamin war mit einem Potential von $-17,1$ mV die 10:1-Mischung mit dem geringsten Zetapotential direkt nach dem Zusammenmischen, dennoch blieb bei dieser Zubereitung das Zetapotential innerhalb von 7 Tagen konstant.

Die Zetapotentiale der 1:1-Mischungen A1 bis A10 beliefen sich größtenteils auf Werte zwischen -10 bis -15 mV, wobei die 3 Emulsionsmischungen A3, A5 und A6 positive Zetapotentiale aufwiesen (siehe Tabelle 4.24).

Tabelle 4.24: Zetapotentiale der Propofol-Zweierkombinationen A1-A10 im Mischungsverhältnis 1:1 zu ausgewählten Zeitpunkten.

Kombination ^[a]	Zetapotential (mV)		
	0 h ^[b]	24 h	7 d
A1	$-15,7 \pm 1,1$	$-14,2 \pm 0,6$	$-15,2 \pm 0,7$
A2	$-14,1 \pm 0,5$	$-13,7 \pm 0,2$	$-14,0 \pm 0,3$
A3	$+14,1 \pm 0,4$	$+14,8 \pm 0,8$	$+14,4 \pm 0,2$
A4	$-11,0 \pm 0,4$	$-11,6 \pm 0,4$	$-10,8 \pm 0,3$
A5	$+8,7 \pm 0,3$	$+8,7 \pm 0,4$	$+8,6 \pm 0,3$
A6	$+11,7 \pm 0,3$	$+12,1 \pm 0,5$	$+11,2 \pm 0,2$
A7	$-16,6 \pm 0,7$	$-14,8 \pm 0,3$	$-15,1 \pm 0,4$
A8	$-15,8 \pm 0,5$	$-15,3 \pm 0,6$	$-15,4 \pm 0,3$
A9	$-17,6 \pm 0,4$	$-14,6 \pm 0,4$	$-17,3 \pm 0,4$
A10	$-12,1 \pm 0,9$	$-10,2 \pm 2,0$	$-9,5 \pm 1,9$

Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen. Methode siehe Kapitel 3.4.4.3.

In den 1:1-Kombinationen von Propofol mit Piritramid, Midazolam bzw. (*S*)-Ketamin (A3, A5 bzw. A6) fand eine Ladungsumkehr der Öltröpfchenoberflächenladung statt. Die Mischung A5 zeigte jedoch mit einem ermittelten Zetapotential von +8,7 mV direkt nach dem Zusammenmischen im Vergleich zu den anderen 1:1-Mischungen eine geringere physikalische Stabilität. Das Potential deutete die Möglichkeit einer leichten Koaleszenz der Öltröpfchen an (siehe Tabelle 4.22 und Tabelle 4.24). Die Zetapotentiale aller 1:1-Propofol-Arzneimittelkombinationen zeigten eine hohe Konstanz über den betrachteten Zeitraum von 7 Tagen. Insgesamt gab es nur geringfügige Änderungen. Außerdem wiesen die 1:1-Mischungen mit Zetapotentialen > -30 mV sowie $< +30$ mV eine deutlich geringere Stabilität auf als pures Propofol-®Lipuro mit einem Zetapotential von $-38,1$ mV.

Die Vermessung der 1:10-Mischungen B1 bis B10 ergab eine inhomogene Verteilung der Zetapotentiale (siehe Tabelle 4.25). Die Mischung von Propofol mit (*S*)-Ketamin (B6) wies mit einem Potential von +37,5 mV direkt nach dem Zusammenmischen und Werten von +40,0 mV nach 24 Stunden neben einer Ladungsumkehr die höchste physikalische Stabilität innerhalb der 1:10-Kombinationen auf. Außerdem lagen die ermittelten Potentiale im Bereich des unvermischten Propofol-®Lipuro sowie der meisten 10:1-Mischungen (siehe Tabelle 4.23).

Tabelle 4.25: Zetapotentiale der Propofol-Zweierkombinationen B1-B10 im Mischungsverhältnis 1:10 zu ausgewählten Zeitpunkten.

Kombination ^[a]	Zetapotential (mV)		
	0 h ^[b]	24 h	7 d
B1	$-7,5 \pm 0,3$	$-8,7 \pm 0,4$	$-9,0 \pm 0,2$
B2	$-4,2 \pm 0,3$	$-4,4 \pm 0,2$	$-3,4 \pm 0,2$
B3	$+24,2 \pm 0,4$	$+29,5 \pm 1,4$	$+24,8 \pm 0,5$
B4	$-5,0 \pm 0,7$	$-6,6 \pm 0,3$	$-5,7 \pm 0,2$
B5	$+28,6 \pm 1,5$	$+25,8 \pm 0,9$	$+22,5 \pm 0,7$
B6	$+37,5 \pm 1,4$	$+40,0 \pm 0,9$	$+36,7 \pm 1,1$
B7	$-7,4 \pm 0,2$	$-8,2 \pm 0,2$	$-8,5 \pm 0,2$
B8	$-8,5 \pm 0,3$	$-9,1 \pm 0,1$	$-12,4 \pm 0,5$
B9	$-11,3 \pm 0,2$	$-8,0 \pm 0,1$	$-10,9 \pm 0,2$
B10	$+2,2 \pm 0,3$	$-0,5 \pm 0,5$	$-0,9 \pm 1,4$

Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen. Methode siehe Kapitel 3.4.4.3.

Die Zetapotentiale der Propofol-Emulsionsmischungen mit Piritramid (B3) und Midazolam (B5) zeigten innerhalb von 24 Stunden Werte zwischen +24 und +30 mV, so dass von einer guten physikalischen Stabilität mit einer geringen Destabilisierungseigung ausgegangen werden kann. Die Mischungen B1, B2, B4, B7 und B8 (Kombinationen siehe Tabelle 4.2) wiesen innerhalb von 24 Stunden Zetapotentiale zwischen -4 mV und -10 mV auf (siehe Tabelle 4.25), weshalb im Vergleich zu den 1:1- und 10:1-Mischungen (siehe Tabelle 4.23 und Tabelle 4.24) von einer geringeren physikalischen Stabilität ausgegangen werden muss. Die Emulsionsmischung mit dem geringsten Zetapotential war die Kombination B10 von Propofol mit GHB. Direkt nach dem Zusammenmischen wurde ein Zetapotential von +2,2 mV gemessen, das sich innerhalb von 24 Stunden auf ein Potential von -0,5 mV verringerte und danach innerhalb von 7 Tagen nur geringfügig auf ein Potential von -0,9 mV abnahm. Bei dieser Mischung besteht neben den beiden Mischungen B2 und B4 bezogen auf alle Zweierkombinationen die größte physikalische Instabilität, da sich die Öltröpfchen bei Zetapotentialen um 0 mV nicht mehr ausreichend abstoßen, um eine Koaleszenz und eine damit verbundene Tröpfchenvergrößerung zu verhindern.

Die meisten Zetapotentiale der 7 Propofol-Mehrfachkombinationen D1-D7 lagen im positiven Bereich (siehe Tabelle 4.26), d. h. es kam beim Zusammenmischen der einzelnen Komponenten zu einer Ladungsumkehr der Oberflächenladung der Öltröpfchen.

Tabelle 4.26: Zetapotential der Propofol-Mehrfachkombinationen D1-D7 im Mischungsverhältnis 1:10 zu ausgewählten Zeitpunkten.

Kombination ^[a]	Zetapotential (mV)		
	0 h ^[b]	24 h	7 d
D1	+5,8 ± 0,4	+4,5 ± 0,6	+5,9 ± 0,2
D2	+12,1 ± 0,5	+11,8 ± 0,2	+12,1 ± 0,0
D3	+3,2 ± 0,2	+2,6 ± 0,3	+3,6 ± 0,4
D4	-12,4 ± 0,3	-12,5 ± 0,5	-17,4 ± 0,5
D5	-12,4 ± 0,5	-12,4 ± 0,7	-16,7 ± 0,0
D6	+6,2 ± 0,5	+5,9 ± 0,6	+7,4 ± 0,2
D7	+15,5 ± 0,4	+16,4 ± 0,6	+15,8 ± 0,5

Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.3); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen. Methode siehe Kapitel 3.4.4.3.

Die Mischungen von Propofol mit Sufentanil und Midazolam (D1), mit Sufentanil, Midazolam und Lormetazepam (D3) sowie mit Remifentanil und Midazolam (D6) zeigten innerhalb von 24 Stunden mit Potentialen im Bereich zwischen +2 und +7 mV die geringsten physikalischen Stabilitäten (siehe Tabelle 4.26). Die Tendenz zur Koaleszenz und einer eventuellen Phasenseparation war hier im Gegensatz zu den anderen Mischungen erhöht. Ebenso kommt es in Suspensionen in diesem Potentialbereich zu einer leichten bis ausgeprägten Agglomeration und Sedimentation (siehe Tabelle 4.22). In der Einordnung der Zubereitungen nach Stabilitäten folgte die Kombination D2 mit einem Zetapotential von +12,1 mV direkt nach dem Zusammenmischen und einem Zetapotential von +11,8 mV nach 24 Stunden. Die Zetapotentiale der Mischungen D4 und D5 beliefen sich innerhalb von 24 Stunden auf ca. -12 mV. Nach 7 Tagen war sogar eine Zunahme des Zetapotentials auf ca. -17 mV und damit eine Zunahme der Stabilität in beiden Zubereitungen feststellbar (Tabelle 4.26, Kombinationen siehe Tabelle 4.2). Die stabilste Zubereitung war die Mischung von Propofol mit Piritramid und Midazolam (D7) mit Zetapotentialen um die +16 mV innerhalb des Messzeitraums von 7 Tagen. Trotz allem wies keine der Propofol-Mehrfachkombinationen Zetapotentiale $> +30$ mV oder < -30 mV auf oder zeigte Werte im Bereich des reinen Propofol-®Lipuro, so dass von keiner physikalische Langzeitstabilität ausgegangen werden kann.

Die Vermessung des Zetapotential-Transferstandards zur Überprüfung der Messgenauigkeit des Zetasizer Nano ZS ergab ein mittleres Zetapotential von $(-40,6 \pm 1,8)$ mV ($n = 15$). Die ermittelte Leitfähigkeit lag bei $(0,3 \pm 0,0)$ mS/cm. Das geforderte Zetapotential von $(-42,0 \pm 4,2)$ mV und der vorgegebene Leitfähigkeitsbereich von 0,23 bis 0,40 mS/cm wurde für alle durchgeführten 15 Messungen eingehalten.

4.3.4.4 Isoelektrischer Punkt von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml

Die Bestimmung des isoelektrischen Punktes von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml unter Ermittlung der Zetapotentiale bei pH-Werten von 1 bis 12 ergab einen PZC von pH 3 (siehe Abbildung 4.24).

An dem PZC liegen die Öltröpfchen der mit Eilecithin stabilisierten Emulsion nach außen hin ungeladen vor. Die Emulsionsstabilität ist demnach bei pH 3 am geringsten, da sich die Öltröpfchen an diesem Punkt nicht mehr gegenseitig abstoßen, so dass hier die größte Gefahr für eine Koaleszenz und Flockung der Tröpfchen besteht.^[152,153] Die Ladung der Öltröpfchen entsteht durch die Phospholipide des Eilecithins sowie durch den zusätzlich enthaltenen Emulgator Natriumoleat und die geringen Anteile an freien Fettsäuren.^[100,112] Das Gemisch der Phospholipide besteht zum Großteil aus Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamin, die bei einem physiologischen pH von 7,4 ungeladen vorliegen und wenig zur Oberflächenladung beitragen. Die in geringeren Anteilen enthaltenen Phospholipide Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerol und die Phosphatidsäure sind jedoch bei diesem pH-Wert negativ geladen und tragen neben den freien Fettsäuren zu einem großen Teil zu der Oberflächenladung der

Öltröpfchen bei.^[100,112] Die Verbindungen Lysophosphatidylcholin, Lysophosphatidylethanolamin, Sphingomyelin und Phosphatidylinositol sind vor allem für die mechanische Stabilisierung des Emulsionsfilmes verantwortlich.^[100]

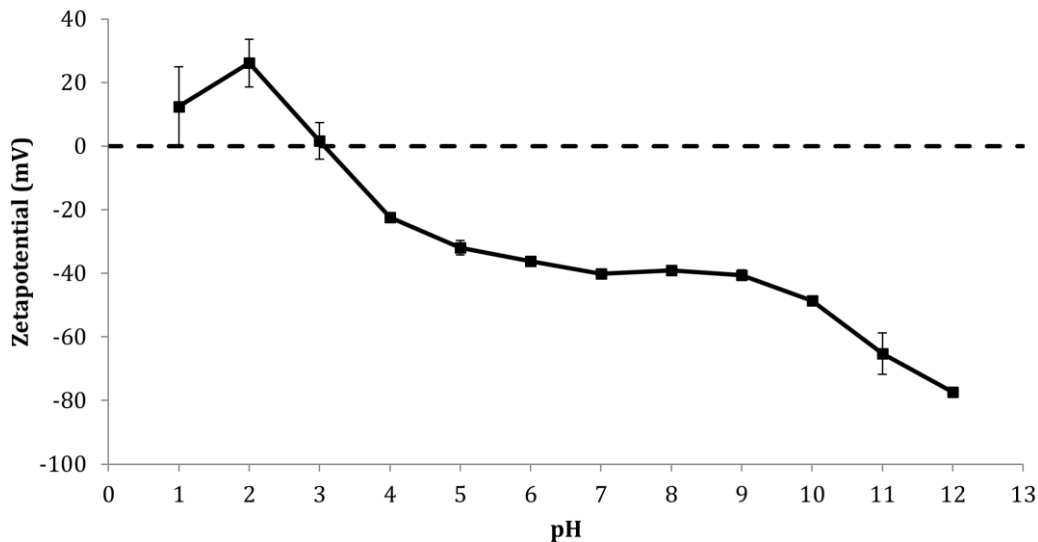


Abbildung 4.24: Zetapotential/pH-Wert-Profil der mit dem amphoteren Emulgator Eilecithin stabilisierten Emulsion Propofol-®Lipuro 20 mg/ml (Methode siehe Kapitel 3.4.4.4).

In dem in Abbildung 4.24 dargestellten Zetapotential/pH-Wert-Verlauf sind 2 Effekte erkennbar, die zum einen zu einem positiven Zetapotential bei einem pH-Wert < 3 führten und zum anderen in einem negativen Zetapotential bei einem pH-Wert > 3 resultierten. Ausgehend von dem ungeladenen Zustand der mit Eilecithin stabilisierten Emulsion erhöhte sich das Zetapotential im stark sauren Milieu. Durch eine zunehmende Protonierung der Aminofunktionen und unter gleichzeitiger Abnahme der Deprotonierung der Carbonsäurefunktionen wurde eine Ladungsumkehr des Zetapotentials hervorgerufen. Das resultierende Zetapotential war deshalb positiv.^[152,153] Bei pH-Werten > 3 führte dies zu einem umgekehrten Effekt und es wurde ein abnehmendes negatives Zetapotential ermittelt.^[152] Für eine Übersicht über die Ladungsverhältnisse und die physikalische Stabilisierung von Emulsionen siehe Kapitel 1.4 und 1.4.4.

4.3.5 Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius

4.3.5.1 Ausgewählte Zweierkombinationen

Für die vergleichende Untersuchung von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius wurden die in Tabelle 4.27 aufgeführten Wirkstoffe und die dazugehörigen Arzneimittel einbezogen.

Die Auswahl der in Kombination mit Propofol 2% MCT Fresenius verwendeten Arzneimittel richtete sich zum einen nach Propofol-®Lipuro-Mischungen, die in den physikalischen Stabilitätsuntersuchungen Instabilitäten zeigten und zum anderen nach Mischungen, die keine physikalischen Instabilitäten aufwiesen (Kapitel 4.3.1 bis 4.3.4.3). Die ausgewählten Propofol Fresenius-Zweierkombinationen sind in Tabelle 4.27 dargestellt.

Tabelle 4.27: In die vergleichende Untersuchung einbezogene Wirkstoffe mit dazugehörigen Arzneimitteln und verwendeten Konzentrationen sowie Verdünnungsmedien.

Wirkstoff ^[a]	Arzneimittel	Konzentration (mg/ml)	Verdünnungsmedium
Clonidin	Clonidin-ratiopharm®	0,015	NaCl 0,9%
GHB	SOMSANIT®	200	unverdünnt
Lormetazepam	SEDALAM®	0,04	NaCl 0,9%
Midazolam	Midazolam-hameln	3,6	NaCl 0,9%
Piritramid	Dipidolor®	1,0	NaCl 0,9%
Propofol	Propofol MCT Fresenius	20,0	unverdünnt
Remifentanyl	Ultiva®	0,05	NaCl 0,9%

[a]: Wirkstoffe, die als Salze formuliert sind, sind ohne Endung -Hydrochlorid (-HCl) bzw. -Citrat genannt (siehe Kapitel 3.3.1, Tabelle 3.2). Im Folgenden werden für die entsprechenden Arzneimittel der Übersicht halber die INN-Bezeichnungen verwendet. Für Informationen zur Probenvorbereitung und zur Herstellung der Arzneimittellösungen siehe Kapitel 3.3.

Tabelle 4.28: Ausgewählte Zweierkombinationen mit Propofol 2% MCT Fresenius.

	Arzneimittel	Kombination ^[a]		
		1:1	1:10	10:1
	GHB	PF1a	PF1b	PF1c
	Remifentanyl	PF2a	PF2b	PF2c
Propofol	Lormetazepam	PF3a	PF3b	PF3c
Fresenius	Midazolam	PF4a	PF4b	PF4c
	Piritramid	PF5a	PF5b	PF5c
	Clonidin	PF6a	PF6b	PF6c

^[a]: Bezeichnung der Mischungen. Die Herstellung der Arzneimittelkombinationen erfolgte analog zu Propofol-®Lipuro 20 mg/ml (siehe Kapitel 3.3.2).

Lormetazepam und Clonidin wurden ausgewählt, da beide Arzneistoffe in den Analyseverfahren zur physikalischen Stabilität (Kapitel 4.3.1 bis 4.3.4.3) zu dem Zeitpunkt, an dem die Auswahl getroffen wurde, sowohl im Mischungsverhältnis 1:1, 1:10 als auch im Verhältnis 10:1 mit Propofol-®Lipuro keine Instabilitäten aufwiesen. GHB, Remifentanyl, Midazolam und Piritramid hingegen sind Arzneistoffe, die Instabilitäten zeigten und daher auf ein vergleichbares Stabilitätsverhalten getestet werden sollten.

4.3.5.2 Bestimmung des pH-Wertes

Der Ausgangs-pH-Wert der parenteralen Propofol-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% MCT Fresenius lag direkt nach der Entnahme aus der Durchstechflasche bei einem Wert von pH 7,69 bzw. 7,58 (siehe Tabelle 4.29) und unterschieden sich damit kaum voneinander. Beide Werte entsprachen den geforderten pH-Wert-Bereichen für *Lipid Injectable Emulsions* von pH 6 bis 9^[103] sowie für *Propofol Injectable Emulsions* von pH 4,5 bis 8,5^[177] im USP. Beide O/W-Emulsionen wiesen über einen Messzeitraum von 7 Tagen einen mittleren pH-Wert von 7,7 auf.

Tabelle 4.29: pH-Wert-Vergleich zwischen den parenteralen O/W-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% MCT Fresenius.

Messzeitpunkt	pH-Wert	
	Propofol-®Lipuro 20 mg/ml	Propofol 2% MCT Fresenius
0 h^[a]	7,69	7,58
0,25 h	7,71	7,64
0,5 h	7,64	7,74
1 h	7,59	7,70
2 h	7,80	7,61
4 h	7,74	7,70
8 h	7,65	7,71
24 h	7,81	7,61
4 d	7,79	7,74
7 d	7,66	7,63
\bar{x}	7,71	7,67
$\pm SD$	0,05	0,06
Δ_{\max}	+0,21	-0,16

^[a]: direkt nach der Entnahme aus der Durchstechflasche; \bar{x} : Mittelwert; SD: Standardabweichung; Δ_{\max} : maximale Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert. Methode siehe Kapitel 3.4.5.2.

Bei der Bestimmung der pH-Werte der Zweierkombinationen PF1 bis PF6 mit Propofol MCT Fresenius zeigten sich im Vergleich zu den Zweierkombinationen A1 bis A5 und A10 mit Propofol-®Lipuro die größten Unterschiede bei den 1:1-Kombinationen mit Clonidin (A1 und PF6a), Lormetazepam (A4 und PF3a) und Remifentanyl (A2 und PF2a). Die pH-Werte der Mischungen sowie deren Mittelwerte mit Standardabweichung und die maximale pH-Wert-Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert als Indikator für Inkompatibilitätsreaktionen sind in Tabelle 4.30 aufgeführt.

Tabelle 4.30: pH-Wert-Verläufe der Propofol-®Lipuro- und Propofol MCT Fresenius-Zweierkombinationen über 7 Tage zu 6 ausgewählten Zeitpunkten sowie Darstellung der Mittelwerte der insgesamt 10 bzw. 7 pH-Wert-Messungen pro Mischung mit Standardabweichung und der maximalen pH-Wert-Änderung pro Mischung.

Kombination ^[a]	pH-Wert							\bar{x}	$\pm SD$	Δ_{\max}
	0 h ^[b]	2 h	4 h	8 h	24 h	7 d				
1:1										
PRO + CLO	A1	7,21	7,25	7,22	7,22	7,27	7,32	7,25	0,04	+0,11
	PF6a	6,60	6,59	6,69	6,77	6,60	6,75	6,65	0,08	+0,17
PRO + GHB	A10	7,73	7,78	7,75	7,76	7,78	7,84	7,76	0,03	+0,11
	PF1a	7,73	7,74	7,72	7,72	7,73	7,86	7,75	0,05	-0,13
PRO + LOR	A4	7,28	7,27	7,24	7,28	7,31	7,27	7,27	0,02	-0,04
	PF3a	6,53	6,61	6,68	6,65	6,52	6,58	6,59	0,06	+0,15
PRO + MID	A5	3,41	3,41	3,40	3,40	3,41	3,48	3,42	0,03	+0,03
	PF4a	3,32	3,31	3,29	3,30	3,32	3,37	3,32	0,03	+0,05
PRO + PIR	A3	4,29	4,28	4,28	4,28	4,30	4,43	4,31	0,05	+0,14
	PF5a	4,13	4,15	4,11	4,13	4,19	4,21	4,15	0,04	+0,08
PRO + REM	A2	5,01	5,09	5,12	5,19	5,42	5,68	5,22	0,24	+0,67
	PF2a	3,98	4,02	4,03	4,03	4,07	4,30	4,06	0,11	+0,23
1:10										
PRO + CLO	B1	6,16	6,71	6,18	6,43	6,25	6,38	6,29	0,17	-0,55
	PF6b	6,15	6,23	6,35	6,26	6,40	6,53	6,30	0,14	+0,38
PRO + GHB	B10	8,05	8,05	8,05	8,04	8,06	8,09	8,06	0,01	+0,04
	PF1b	8,00	8,04	8,02	8,01	8,03	8,11	8,04	0,04	-0,11
PRO + LOR	B4	6,18	6,34	6,39	6,21	6,44	6,67	6,44	0,25	+0,25
	PF3b	6,24	6,29	6,40	6,34	6,27	6,42	6,29	0,13	-0,20
PRO + MID	B5	3,37	3,41	3,41	3,43	3,43	3,48	3,42	0,03	+0,11
	PF4b	3,32	3,37	3,34	3,36	3,37	3,40	3,36	0,03	+0,08
PRO + PIR	B3	4,03	4,02	4,02	4,01	3,98	4,03	4,01	0,02	+0,05
	PF5b	3,97	3,97	3,94	3,96	3,99	4,21	4,00	0,09	+0,24
PRO + REM	B2	3,41	3,42	3,47	3,42	3,47	3,51	3,44	0,04	+0,10
	PF2b	3,38	3,36	3,36	3,37	3,36	3,44	3,38	0,03	-0,06
10:1										
PRO + CLO	C1	7,46	7,43	7,42	7,33	7,40	7,34	7,39	0,04	+0,13
	PF6c	7,05	7,19	7,16	7,09	7,18	7,06	7,11	0,06	+0,14
PRO + GHB	C10	7,54	7,54	7,51	7,53	7,52	7,58	7,53	0,02	-0,04
	PF1c	7,32	7,36	7,32	7,33	7,34	7,44	7,35	0,04	-0,12

PRO + LOR	C4	7,38	7,38	7,45	7,33	7,39	7,43	7,40	0,06	-0,14
	PF3c	7,12	7,10	7,15	7,13	7,12	7,10	7,11	0,03	-0,08
PRO + MID	C5	4,19	4,05	4,04	4,04	4,05	4,21	4,09	0,10	+0,23
	PF4c	4,49	4,40	4,36	4,39	4,49	5,11	4,52	0,26	+0,62
PRO + PIR	C3	6,23	6,21	6,20	6,24	6,25	6,38	6,24	0,06	-0,15
	PF6c	6,02	5,94	5,94	5,95	5,98	6,11	5,98	0,06	±0,09
PRO + REM	C2	6,83	6,83	6,78	6,71	6,77	6,83	6,81	0,05	+0,12
	PF2c	6,66	6,63	6,61	6,62	6,59	6,76	6,63	0,07	-0,10

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2 und Tabelle 4.28); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen; \bar{x} : Mittelwert der 10 pH-Wert-Messungen der Propofol-®Lipuro-Zweierkombinationen bzw. der 7 pH-Wert-Messungen der Propofol MCT Fresenius-Zweierkombinationen; SD: Standardabweichung; Δ_{\max} : maximale Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert. Methode zur Bestimmung des pH-Wertes siehe Kapitel 3.4.5.2.

CLO: Clonidin GHB: γ -Hydroxybuttersäure LOR: Lormetazepam MID: Midazolam
 PIR: Piritramid PRO: Propofol REM: Remifentanyl

Die Ausgangs-pH-Werte der 1:1-Mischungen A2 und PF2a wiesen mit einer Differenz von 1,03 pH-Wert-Einheiten die größte Abweichung auf. Die über 7 Tage gemittelten pH-Werte zeigten eine noch höhere Differenz von 1,16 pH-Wert-Einheiten. Der Unterschied der Ausgangs-pH-Werte der 1:1-Mischungen A1 und PF6a direkt nach dem Zusammenmischen belief sich auf 0,61 pH-Wert-Einheiten, während die Differenz bei den 1:1-Kombinationen A4 und PF3a 0,75 pH-Wert-Einheiten betrug. Die gemittelten pH-Werte über 7 Tage wiesen für die beiden Kombinationen Abweichungen in Höhe von 0,87 bzw. 0,68 pH-Wert-Einheiten auf. Für alle weiteren Propofol-Arzneimittelmischungen wurden im Vergleich geringere pH-Wert-Unterschiede festgestellt.

Die Propofol-®Lipuro-Arzneimittelmischungen wurden bei der Bestimmung des pH-Wertes als kompatibel angesehen, wenn die Änderung des pH-Wertes über 24 Stunden nicht größer als eine pH-Wert-Einheit vom Ausgangs-pH-Wertes war.^[20,69] Änderungen > 1 pH-Wert-Einheit wurden als Zeichen einer möglichen Inkompatibilitätsreaktion gedeutet (siehe Kapitel 4.3.1). Dieselben Anforderungen galten auch für die Propofol MCT Fresenius-Arzneimittelmischungen. Die in Tabelle 4.30 aufgeführten maximalen Abweichungen vom Ausgangs-pH-Wert zeigten, dass keine der Zubereitungen eine Änderung des pH-Wertes > 1 aufwies. Die höchste ermittelte Änderung betrug +0,62 pH-Wert-Einheiten nach 7 Tagen in der Mischung von Propofol MCT Fresenius mit Midazolam im Verhältnis 10:1 (PF4c). Die höchste pH-Wert-Änderung unter den Propofol-®Lipuro-Mischungen belief sich auf +0,67 pH-Wert-Einheiten ebenfalls nach 7 Tagen bei der 1:1-Kombination von Propofol mit Remifentanyl. Ausgehend von den pH-Wert-Änderungen gab es weder in den Propofol-®Lipuro- noch in den Propofol MCT Fresenius-Arzneimittelkombinationen ein Anzeichen für eine Inkompatibilitätsreaktion.

4.3.5.3 Photonenkorrelationspektroskopie

Die ermittelten Öltröpfchendurchmesser von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% MCT Fresenius unterschieden sich kaum (siehe Abbildung 4.25).

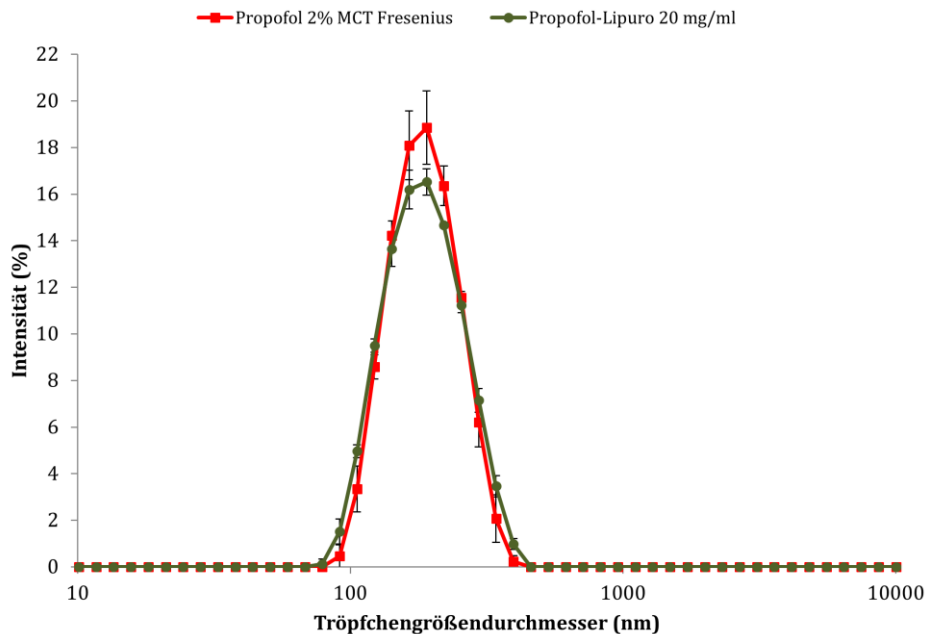


Abbildung 4.25: Tröpfchengrößenverteilung von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% MCT Fresenius direkt nach der Entnahme aus der Durchstechflasche (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

Propofol-®Lipuro wies nach Entnahme aus der Durchstechflasche einen MDS von $(175,4 \pm 0,6)$ nm auf und Propofol MCT Fresenius einen MDS von $(178,0 \pm 0,6)$ nm. Beide Propofol-Emulsionen zeigten mit einem PDI von $0,10 \pm 0,01$ (Propofol-®Lipuro) bzw. einem PDI von $0,06 \pm 0,01$ (Propofol MCT Fresenius) eine enge Tröpfchengrößenverteilung.

In Tabelle 4.31 sind die MDS der zu vergleichenden Propofol-®Lipuro- und Propofol MCT Fresenius-Arzneimittelkombinationen aufgeführt.

Tabelle 4.31: Tröpfchengrößenverteilung der Propofol-Zweierkombinationen von Propofol®Lipuro 20 mg/ml bzw. Propofol 2% MCT Fresenius über 7 Tage unter Angabe des MDS sowie des PDI.

Kombi- nation ^[a]	0 h ^[b]		1 h		2 h		4 h		8 h		24 h		7 d	
	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI
1:1														
A1	172,8	0,12	178,0	0,11	179,0	0,11	174,3	0,08	175,3	0,11	176,7	0,09	181,0	0,14
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,6	0,02	0,6	0,02	1,6	0,02	1,1	0,02	1,0	0,03	0,4	0,02	2,2	0,01
PF6a	173,3	0,06	176,6	0,08	173,6	0,06	174,1	0,09	174,5	0,06	174,0	0,05	172,2	0,07
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,1	0,04	1,4	0,03	0,4	0,02	1,8	0,04	0,7	0,03	2,2	0,02	1,0	0,01
A10	183,5	0,11	191,3	0,12	202,8	0,18	198,2	0,13	216,3	0,20	263,4	0,24	313,7	0,32
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,2	0,03	1,9	0,01	1,8	0,01	2,2	0,01	1,7	0,02	11,9	0,03	11,4	0,05
PF1a	180,7	0,07	195,3	0,12	224,8	0,09	220,0	0,15	243,9	0,17	294,2	0,15	391,7	0,11
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,6	0,01	2,2	0,02	7,0	0,02	3,5	0,03	4,4	0,01	1,2	0,02	3,6	0,01
A4	177,3	0,16	172,9	0,11	172,4	0,09	181,7	0,13	173,2	0,08	178,1	0,14	169,2	0,11
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,2	0,01	1,0	0,02	1,5	0,03	1,4	0,01	0,8	0,00	1,2	0,01	0,3	0,02
PF3a	170,4	0,09	173,7	0,06	174,4	0,07	174,7	0,10	180,0	0,12	174,8	0,08	171,7	0,10
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,3	0,01	0,9	0,01	1,4	0,00	0,7	0,01	0,4	0,02	0,2	0,01	1,1	0,02
A5	177,0	0,09	180,0	0,14	177,4	0,12	173,6	0,08	176,1	0,13	176,0	0,13	173,7	0,10
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,9	0,04	0,9	0,01	0,9	0,00	1,4	0,01	0,3	0,02	0,9	0,02	0,7	0,02
PF4a	179,5	0,10	176,5	0,07	175,7	0,09	175,8	0,09	175,2	0,08	180,4	0,11	180,4	0,06
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,2	0,02	1,8	0,00	1,0	0,02	1,2	0,01	1,5	0,00	0,6	0,01	1,6	0,01
A3	170,9	0,09	171,8	0,08	176,5	0,09	174,6	0,08	175,2	0,10	180,0	0,13	178,1	0,12
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,6	0,00	0,8	0,01	1,7	0,03	0,8	0,04	0,6	0,01	2,6	0,02	0,6	0,01
PF5a	176,1	0,09	174,0	0,06	173,3	0,06	174,5	0,07	174,2	0,08	173,8	0,07	178,2	0,06
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,02	1,6	0,02	1,5	0,02	0,4	0,02	0,4	0,01	1,1	0,01	0,6	0,03
A2	175,1	0,10	177,8	0,11	180,0	0,16	183,1	0,13	182,5	0,15	190,8	0,18	183,8	0,17
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,5	0,01	0,7	0,01	0,7	0,02	3,8	0,02	1,7	0,01	1,7	0,01	2,2	0,01
PF2a	175,3	0,10	176,4	0,10	176,2	0,08	179,4	0,09	187,8	0,09	210,9	0,15	255,8	0,19
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,01	1,5	0,01	1,8	0,01	1,0	0,01	1,6	0,04	2,7	0,01	2,0	0,03
1:10														
B1	176,5	0,08	177,2	0,08	176,4	0,09	177,7	0,12	175,4	0,11	178,1	0,10	188,1	0,20
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,8	0,01	0,7	0,02	2,1	0,02	1,8	0,02	0,4	0,01	2,5	0,02	1,3	0,02
PF6b	174,1	0,07	173,9	0,07	173,7	0,06	173,2	0,06	209,1	0,12	173,5	0,06	171,8	0,05
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,4	0,02	2,2	0,02	0,6	0,02	1,5	0,04	0,4	0,02	1,4	0,02	1,3	0,02
B10	256,6	0,11	270,5	0,13	264,7	0,11	297,6	0,21	401,1	0,30	399,3	0,29	460,3	0,34
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	3,6	0,02	1,3	0,02	3,0	0,01	1,0	0,02	1,5	0,04	22,6	0,01	13,1	0,04
PF1b	263,0	0,10	279,1	0,15	270,6	0,13	282,2	0,11	304,6	0,14	342,1	0,15	505,7	0,26
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	3,8	0,00	13,6	0,05	1,5	0,03	4,4	0,03	4,1	0,05	5,4	0,01	34,5	0,02

B4	175,3	0,12	176,8	0,15	182,3	0,16	175,7	0,10	188,0	0,17	182,0	0,14	178,4	0,13
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,2	0,01	0,9	0,01	0,9	0,02	1,3	0,02	1,5	0,01	1,1	0,02	1,1	0,00
PF3b	170,4	0,11	170,9	0,11	171,5	0,12	172,5	0,11	173,7	0,08	172,9	0,07	172,5	0,08
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,8	0,01	0,3	0,01	0,5	0,02	2,1	0,01	1,2	0,03	1,0	0,01	0,8	0,05
B5	175,7	0,11	177,4	0,10	176,2	0,09	176,9	0,10	175,6	0,10	177,0	0,08	175,2	0,08
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,6	0,01	1,8	0,02	1,3	0,02	1,1	0,02	1,3	0,02	0,6	0,01	0,4	0,02
PF4b	174,6	0,06	176,6	0,08	175,5	0,06	173,7	0,07	175,2	0,07	177,6	0,08	172,8	0,08
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,01	1,6	0,03	0,3	0,00	0,4	0,02	0,9	0,01	0,5	0,03	1,7	0,03
B3	176,2	0,13	173,5	0,10	173,4	0,11	175,6	0,11	178,4	0,13	174,1	0,10	176,2	0,16
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,4	0,01	1,2	0,01	1,2	0,01	0,3	0,00	0,4	0,01	1,5	0,01	0,9	0,00
PF5b	174,1	0,07	175,1	0,05	175,9	0,08	173,4	0,08	177,6	0,07	174,4	0,06	172,4	0,07
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,4	0,02	0,7	0,01	1,1	0,01	1,1	0,02	1,4	0,03	0,8	0,01	2,2	0,00
B2	176,0	0,11	174,6	0,11	183,9	0,16	177,6	0,11	184,6	0,15	183,5	0,15	178,6	0,15
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,6	0,02	0,9	0,02	11,0	0,04	0,4	0,00	5,1	0,03	1,3	0,02	3,5	0,03
PF2b	182,5	0,13	181,6	0,15	185,0	0,16	178,1	0,09	179,7	0,10	184,6	0,13	219,3	0,24
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,1	0,01	3,1	0,01	0,9	0,01	1,7	0,02	3,8	0,02	3,2	0,02	10,1	0,04
10:1														
C1	174,5	0,11	174,7	0,08	177,9	0,08	178,5	0,12	182,9	0,16	177,4	0,09	174,3	0,11
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,7	0,01	2,0	0,02	1,3	0,02	2,0	0,01	1,7	0,01	1,8	0,01	0,9	0,01
PF6c	174,1	0,07	174,2	0,08	175,3	0,06	173,9	0,04	174,5	0,06	175,4	0,03	178,7	0,10
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,4	0,02	2,0	0,02	2,0	0,01	0,3	0,01	0,8	0,00	1,3	0,01	0,2	0,01
C10	177,4	0,08	184,3	0,13	190,2	0,18	194,6	0,19	194,2	0,18	207,1	0,25	238,2	0,33
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,02	1,6	0,01	2,2	0,02	0,9	0,01	0,7	0,01	1,2	0,00	3,8	0,01
PF1c	176,2	0,07	187,6	0,13	199,5	0,14	221,9	0,20	268,3	0,25	343,3	0,28	471,6	0,24
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,02	1,4	0,02	2,9	0,02	0,4	0,01	3,9	0,03	1,8	0,02	6,9	0,02
C4	176,0	0,08	176,9	0,10	174,5	0,10	175,2	0,07	185,5	0,18	182,3	0,13	175,0	0,06
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,01	0,7	0,01	1,0	0,03	0,6	0,00	1,9	0,02	1,4	0,01	0,9	0,02
PF3c	175,0	0,06	176,7	0,08	176,5	0,09	174,3	0,07	173,8	0,06	174,0	0,06	174,7	0,07
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,7	0,01	1,5	0,02	1,5	0,03	0,6	0,03	0,4	0,01	1,7	0,03	0,1	0,02
C5	176,4	0,12	193,7	0,17	178,9	0,12	226,7	0,27	189,8	0,15	231,7	0,25	342,9	0,49
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,6	0,04	2,1	0,00	3,0	0,00	6,8	0,02	3,7	0,01	4,5	0,02	35,5	0,06
PF4c	175,4	0,06	211,3	0,21	227,3	0,22	278,9	0,28	329,8	0,31	410,0	0,35	405,1	0,24
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,01	1,3	0,01	1,5	0,01	4,7	0,00	3,8	0,05	9,6	0,04	3,3	0,03
C3	171,7	0,06	182,3	0,13	213,1	0,21	207,5	0,17	255,5	0,34	224,6	0,22	276,0	0,45
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,02	0,8	0,00	22,9	0,22	27,8	0,21	42,2	0,37	31,0	0,35	3,0	0,53
PF5c	175,3	0,09	175,4	0,08	174,7	0,06	172,9	0,07	172,6	0,07	174,1	0,06	173,5	0,06
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,5	0,02	0,7	0,01	1,2	0,04	1,3	0,03	1,2	0,01	0,7	0,02	1,3	0,01

C2	175,2	0,12	176,4	0,10	174,5	0,09	173,7	0,10	177,3	0,13	177,8	0,13	173,9	0,10
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,8	0,01	0,9	0,02	1,0	0,01	0,6	0,02	1,2	0,01	1,4	,01	1,2	0,01
PF2c	174,9	0,06	174,3	0,06	191,9	0,08	174,9	0,07	175,5	0,06	173,8	0,07	175,3	0,09
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,9	0,01	0,6	0,01	4,0	0,04	0,9	0,02	0,9	0,01	2,1	0,02	0,6	0,02

Gezeigt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2 und Tabelle 4.28); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen; MDS: mittlerer Tröpfchengrößendurchmesser; PDI: Polydispersitätsindex. Methode siehe Kapitel 3.4.4.1.1. und 3.4.5.3.

CLO: Clonidin GHB: γ -Hydroxybuttersäure LOR: Lormetazepam MID: Midazolam
 PIR: Piritramid PRO: Propofol REM: Remifentanyl

Auffällig ist, dass es nur wenige Unterschiede bei den über einen Messzeitraum von 7 Tagen ermittelten Werten gab. Sämtliche 1:1-Mischungen wiesen lediglich geringe Differenzen auf. Eine solche Mischung ist z. B. die 1:1-Mischung von Propofol mit Remifentanyl (A2 und PF2a). Erst an Tag 7 zeigte die Propofol Fresenius-Mischung PF2a mit 255,8 nm einen höheren MDS als die Propofol-[®]Lipuro-Mischung mit 183,8 nm. Bei einem Vergleich der Tröpfchengrößenverteilungen beider Mischungen über 7 Tage ließ sich kein großer Unterschied feststellen (siehe Abbildung 4.26).

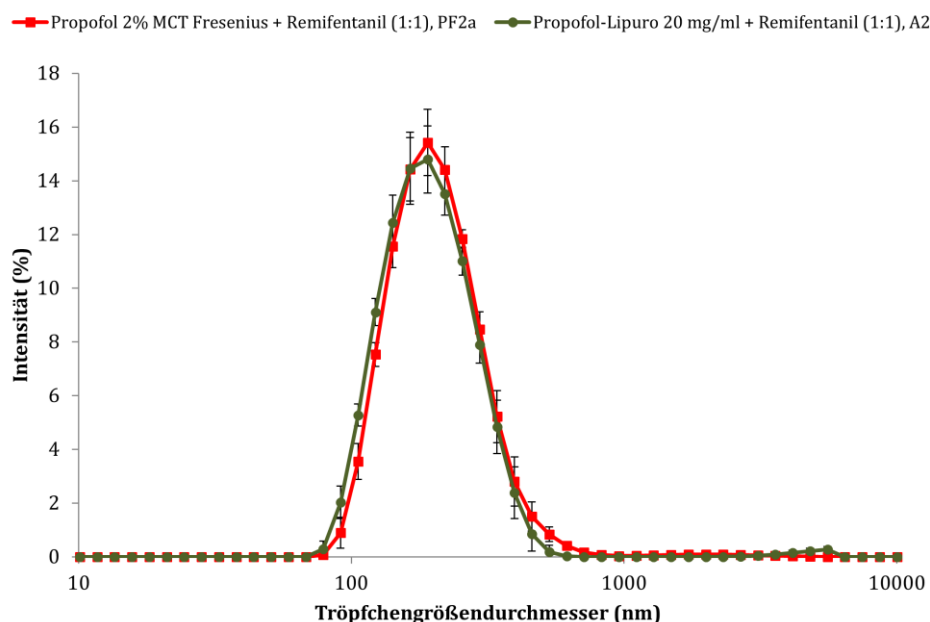


Abbildung 4.26: Gemittelte Tröpfchengrößenverteilung der 1:1-Mischungen von Propofol-[®]Lipuro bzw. Propofol MCT Fresenius mit Remifentanyl über 7 Tage (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

So verhielt es sich auch mit der Mehrzahl der 1:1-, 1:10- und 10:1-Mischungen (siehe Tabelle 4.31). Des Weiteren lagen die MDS der meisten Propofol-Arzneimittelkombinationen im Bereich der jeweiligen unverdünnten Propofol-Emulsion. Außerdem wies der Großteil der Mischungen mit einem PDI von $< 0,20$ eine enge Tröpfchengrößenverteilung auf. Unter den 1:1-Mischungen war nur die Zubereitung A10 von Propofol-®Lipuro mit GHB nach 7 Tagen mit einem PDI von 0,32 breit verteilt. Für eine Übersicht über die Charakterisierung der Größenverteilungsbreite anhand des PDI siehe Tabelle 4.11 in Kapitel 4.3.4.1.1.

Die Mischungen, bei denen die größten Unterschiede in den MDS und den PDI festgestellt wurden, waren die 1:10-Kombinationen von Propofol mit GHB (B10 und PF1b) und die 10:1-Mischungen von Propofol mit GHB (C10 und PF1c), mit Midazolam (C5 und PF4c) sowie mit Piritramid (C3 und PF5c) (siehe Tabelle 4.31). Die Mischungen B10 und PF1b zeigten eine deutliche Ungleichheit in der Größenverteilungsbreite der Öltröpfchen. Die Tröpfchengrößenverteilung der Propofol-®Lipuro-Mischung B10 war mit einem PDI von 0,30 bereits nach 8 Stunden breit gestreut, während die Tröpfchengrößen der Propofol Fresenius-Mischung PF1b erst nach 7 Tagen mit einem PDI von 0,26 breit verteilt vorlagen. Außerdem gab es nach 8 Stunden große Unterschiede in den MDS. Der bei der Propofol Fresenius-Zubereitung PF1b ermittelte MDS lag nach 8 Stunden bei 304,6 nm, während die Propofol-®Lipuro-Zubereitung einen MDS von 401,1 nm aufwies (siehe Tabelle 4.31). Diese Differenz nahm innerhalb von 7 Tagen weiter zu auf 460,3 bzw. 505,7 nm. Die 10:1-Mischungen C10 und PF1c wiesen ebenfalls größere Unterschiede in den MDS auf. Nach 4 Stunden nahm der Unterschied der MDS beider Mischungen zu, bis nach 24 Stunden ein MDS von 207,1 nm für C10 und ein MDS von 343,3 nm für PF1c erreicht wurde. Die Propofol Fresenius-Kombination PF1c zeigte nach 24 Stunden mit einem PDI von 0,28 eine breite Verteilung der Tröpfchengrößendurchmesser, während die Tröpfchengrößen der Propofol-®Lipuro-Zubereitung C10 mit einem PDI von 0,33 nm erst nach 7 Tagen breit verteilt waren (siehe Tabelle 4.31). Die Tröpfchengrößenverteilungen beider Mischungen über 7 Tage zeigten einen deutlichen Unterschied (siehe Abbildung 4.27).

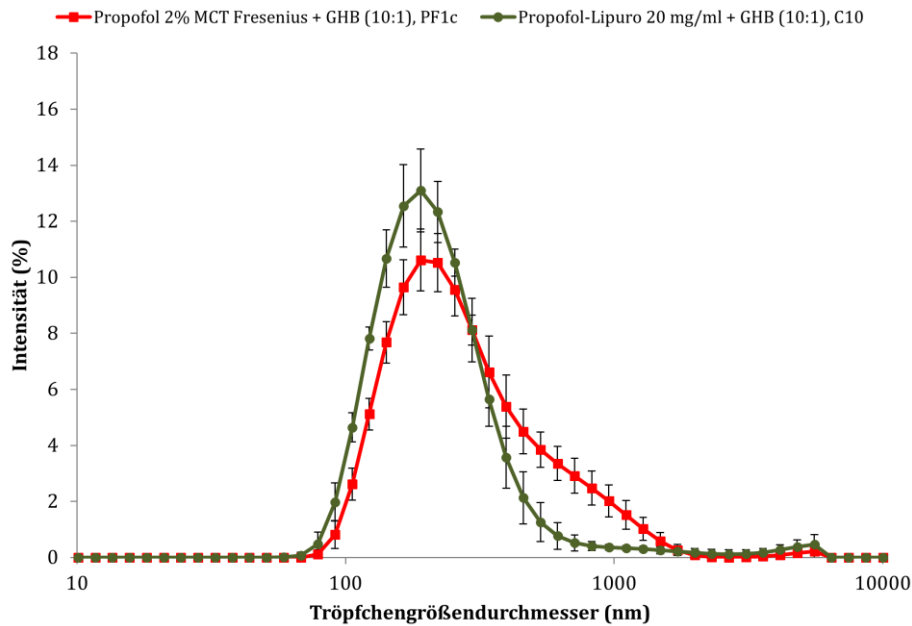


Abbildung 4.27: Gemittelte Tröpfchengrößenverteilung der 10:1-Mischungen von Propofol-®Lipuro bzw. Propofol MCT Fresenius mit GHB über 7 Tage (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

GHB wies in Kombination mit Propofol MCT Fresenius eine breitere Tröpfchengrößenverteilung auf als mit Propofol-®Lipuro. Die 10:1-Mischungen C5 und PF4c sowie C3 und PF5c zeigten schon nach 1 Stunde eine über den Messzeitraum von 7 Tagen voranschreitende Abweichung der MDS (siehe Tabelle 4.31). Nach 8 Stunden lag der ermittelte MDS der Kombination PF4c bei 329,8 nm und bei der Kombination C5 bei 189,8 nm. Diese Differenz von 140,0 nm stieg nach 24 Stunden weiter auf 178,3 nm an. Die Mischung mit Propofol MCT Fresenius wies im Allgemeinen größere Tröpfchengrößendurchmesser auf. Jedoch zeigten beide Mischungen nach 4 Stunden eine breite Tröpfchengrößenverteilung (siehe Tabelle 4.31). Die in Abbildung 4.28 dargestellten gemittelten Tröpfchengrößenverteilungen beider Zubereitungen über 7 Tage verdeutlichen die Größenunterschiede der Öltröpfchen in den Mischungen. Propofol MCT Fresenius zeigte auch in dieser Mischung die breitere Größenverteilung. Genau entgegengesetzt verhielt es sich mit den 10:1-Mischungen C3 und PF5c. Die gemeinsame Darstellung der gemittelten Tröpfchengrößenverteilungen über 7 Tage verdeutlicht die breitere Größenverteilung der Propofol-®Lipuro-Kombination C3 (siehe Abbildung 4.29). Der PDI der Mischung C3 belief sich nach 8 Stunden auf einen Wert von 0,34, während der PDI der Propofol-Fresenius-Mischung PF5c bei einem Wert von 0,07 lag. Dieser Trend setzte sich innerhalb von 7 Tagen weiter fort und unterstreicht die breitere Tröpfchengrößenverteilung der Kombination C3 hin zu größeren Tröpfchengrößendurchmessern im Vergleich zur Zubereitung PF5c (siehe Tabelle 4.31).

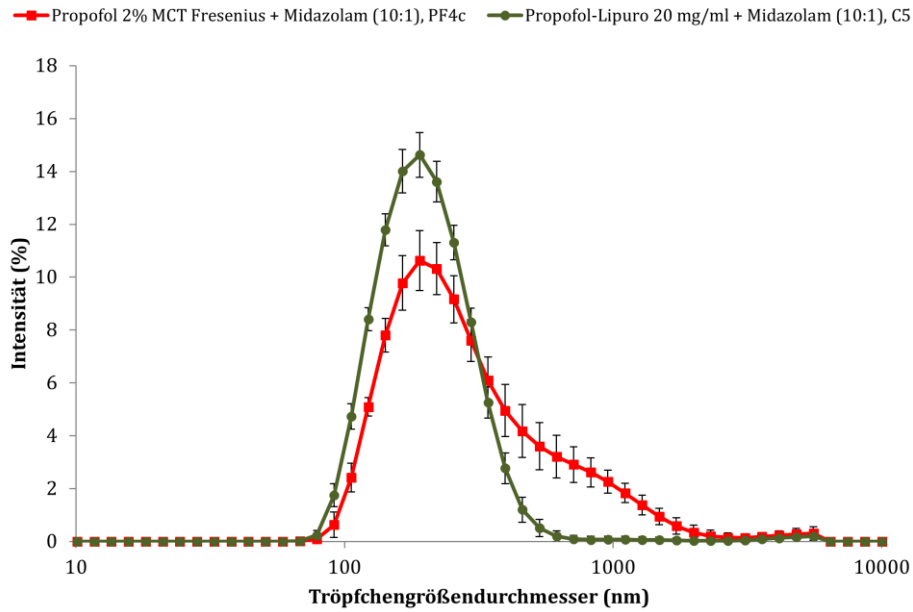


Abbildung 4.28: Gemittelte Tröpfchengrößenverteilung der 10:1-Mischungen von Propofol-®Lipuro bzw. Propofol MCT Fresenius mit Midazolam über 7 Tage (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

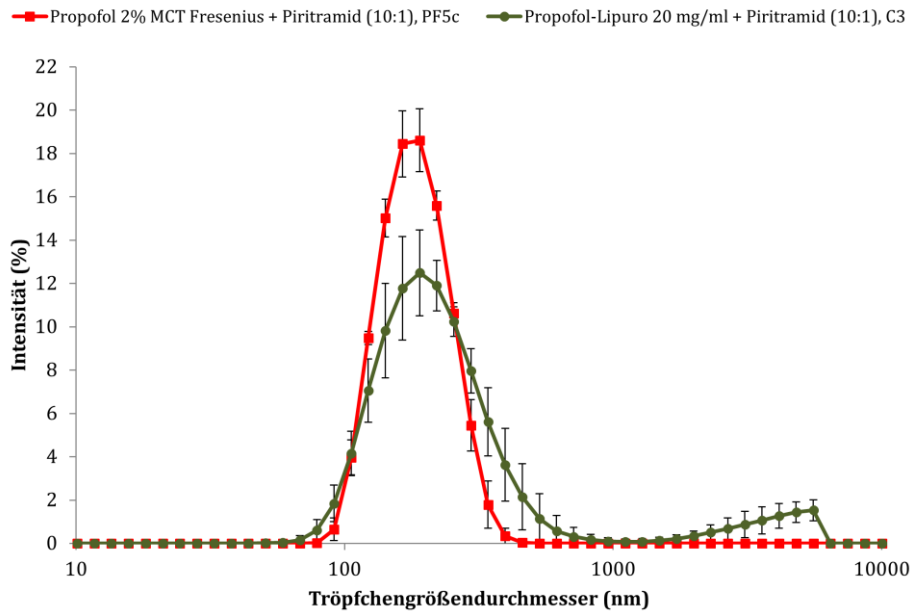


Abbildung 4.29: Gemittelte Tröpfchengrößenverteilung der 10:1-Mischungen von Propofol-®Lipuro bzw. Propofol MCT Fresenius mit Piritramid über 7 Tage. (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

Die Propofol-®Lipuro-Arzneimittelmischungen wurden bei der Bestimmung des MDS als stabil angesehen, wenn der MDS innerhalb von 24 Stunden die vom USP geforderte Größe von 500 nm nicht überschritt (siehe Kapitel 4.3.4.1).^[81] Gleiches galt auch für die Propofol MCT Fresenius-Zubereitungen. Keine der Propofol MCT Fresenius-Mischungen überschritt innerhalb von 24 Stunden diesen Wert (siehe Tabelle 4.31). Sie erwiesen sich somit nach MDS-Vorgaben des USP als stabil. Die 1:10-Mischung PF1b von Propofol mit GHB war die einzige aller vermessenen Propofol-Arzneimittelkombinationen, die an Tag 7 mit einem MDS von 505,7 nm den vom USP geforderten MDS von < 500 nm^[81] überstieg.

4.3.5.4 Turbiscan®-Messergebnisse

Die Turbiscan®-Analyse der beiden Propofol-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% MCT Fresenius ergab nahezu einheitliche TSI-Verläufe über 7 Tage (siehe Tabelle 4.32), wobei Propofol MCT Fresenius eine geringere TSI-Änderung über 7 Tage zeigte als Propofol-®Lipuro. Der nach 8 Stunden ermittelte TSI lag aber für beide O/W-Emulsionen bei 0,7. Als stabil wurde eine Emulsion oder Emulsionsmischung mit einem TSI $\leq 1,0$ nach 8 Stunden angesehen.^[272] Werte > 1,0 zeigten Veränderungen der Emulsionsstabilität an (siehe auch Kapitel 4.3.4.2). Somit handelt es sich bei beiden Propofol-Emulsionen mit einem TSI von 0,7 um stabile Dispersionszubereitungen. Propofol-®Lipuro zeigte im Gegensatz zu Propofol Fresenius mit einem TSI von 1,6 nach 24 Stunden erste Anzeichen für eine beginnende Destabilisierung, während Propofol Fresenius dies mit einem TSI von 2,0 erst nach 7 Tagen tat.

Tabelle 4.32: TSI von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% MCT Fresenius zu ausgewählten Zeitpunkten über 7 Tage.

Propofol- Emulsionen	TSI							
	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	7 d
Propofol- ®Lipuro 20 mg/ml	0,1	0,2	0,4	0,6	0,6	0,7	1,6	2,6
Propofol 2% MCT Fresenius	0,0	0,1	0,2	0,3	0,5	0,7	0,9	2,0

TSI: *Turbiscan Stability Index*.

Insgesamt zeigten beide Propofol-Emulsionen über den Untersuchungszeitraum keine Hinweise auf eine eindeutige Emulsionsdestabilisierung. Deutlich wurde die Stabilität und der kaum vorhandene Stabilitätsunterschied beider Zubereitungen durch die in

Abbildung 4.30 dargestellten IR-Rückstreuereigenschaften über 7 Tage. Der orts- und zeitaufgelöste Verlauf der Rückstreukurven beider Propofol-Emulsionen über 7 Tage war nahezu identisch. Die Rückstreuung lag über 7 Tage für Propofol-®Lipuro sowie für Propofol Fresenius zwischen 80 und 82%.

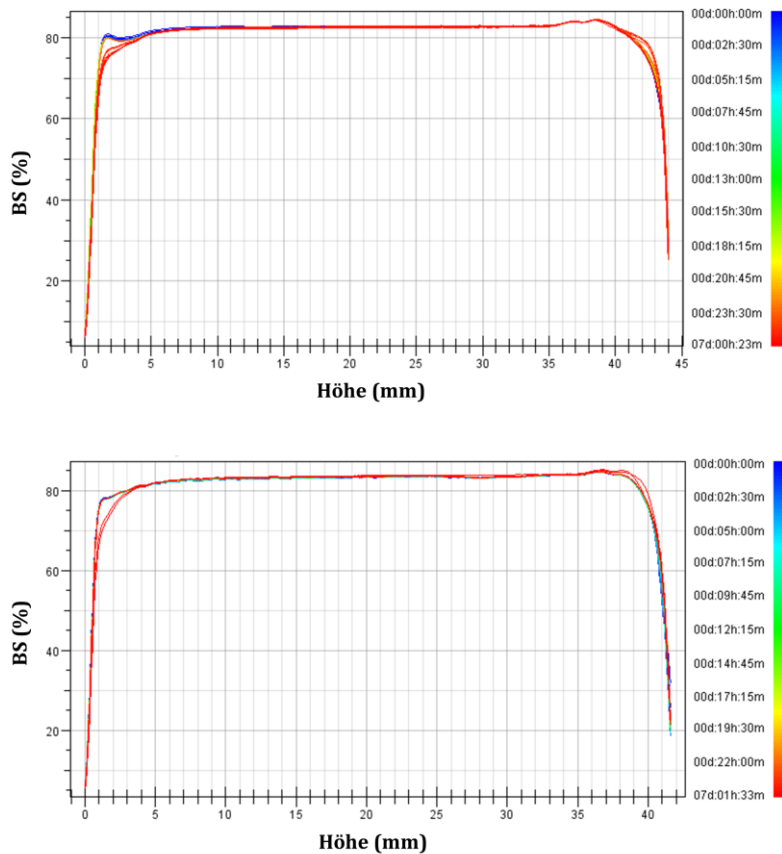


Abbildung 4.30: Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreukurven von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml (oben) und Propofol 2% MCT Fresenius (unten) über 7 Tage (n = 99). BS: *Backscattering* (Rückstreuung).

Die ermittelten TSI der 1:1-Mischungen von Propofol-®Lipuro und Propofol MCT Fresenius über 24 Stunden sind in Tabelle 4.33 aufgeführt.

Tabelle 4.33: TSI der Propofol- Zweierkombinationen von Propofol®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% MCT Fresenius im Mischungsverhältnis 1:1 über 24 Stunden.

Kombination ^[a]		TSI						
		0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
PRO + CLO	A1	0,1	0,1	0,3	0,5	0,7	0,8	1,3
	PF6a	0,7	0,8	0,9	1,0	1,0	1,2	1,7
PRO + GHB	A10	0,4	0,7	1,2	1,7	2,2	2,6	3,6
	PF1a	0,2	0,4	0,8	1,5	2,1	2,6	3,4
PRO + LOR	A4	0,7	1,0	1,3	1,5	1,8	1,9	2,2
	PF3a	0,3	0,6	1,2	2,2	2,6	2,8	3,2
PRO + MID	A5	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	0,9	1,2
	PF4a	0,0	0,1	0,1	0,3	0,4	0,6	1,2
PRO + PIR	A3	0,0	0,1	0,2	0,3	0,5	0,6	1,2
	PF5a	0,1	0,2	0,3	0,5	0,6	0,7	1,3
PRO + REM	A2	0,3	0,6	1,2	1,7	2,0	2,4	3,3
	PF2a	0,1	1,1	1,2	1,3	1,9	2,5	3,6

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2 und Tabelle 4.28); TSI: *Turbiscan Stability Index*; TSI direkt nach dem Zusammenmischen (0 h) = 0. Für die Berechnung des TSI sowie die Methode der Turbiscan®-Analyse siehe Kapitel 3.4.4.2 und 3.4.5.4.

CLO: Clonidin GHB: γ -Hydroxybuttersäure LOR: Lormetazepam MID: Midazolam
 PIR: Piritramid PRO: Propofol REM: Remifentanyl

Alle 1:1-Kombinationen beider Propofol-Emulsionen zeigten einen annähernd identischen TSI-Verlauf über 24 Stunden. Lediglich die Kombination PF4a von Propofol MCT Fresenius mit Lormetazepam wies in der Zeit zwischen 2 und 24 Stunden etwas höhere TSI als die gleiche Zubereitung mit Propofol®Lipuro auf. Die TSI der 1:1-Mischungen von Propofol mit GHB (A10 und PF1a), mit Lormetazepam (A4 und PF3a) und Remifentanyl (A2 und PF2a) beliefen sich nach 8 Stunden auf Werte > 1,0. Bei den beiden Mischungen von Propofol mit Clonidin (A1 und PF6a) überschritt lediglich der TSI der Propofol MCT Fresenius-Mischung mit einem Wert von 1,2 die TSI-Grenze von 1,0. Für die Kombinationen A10 und PF1a wurde nach 8 Stunden jeweils ein TSI von 2,6 ermittelt, der innerhalb von 24 Stunden weiter auf einen Wert von 3,6 (A10) bzw. 3,4 (PF1a) anstieg. Zusammen mit den beiden Zubereitungen A2 und PF2a und den beiden Mischungen A4 und PF3a zeigten diese Kombinationen im Vergleich zu den anderen 1:1-Mischungen eine Tendenz zur Emulsionsdestabilisierung. In Abbildung 4.31 ist ein Vergleich der IR-Rückstreukurvenverläufe der beiden Propofol-Emulsionsmischungen

mit Piritramid (A3 und PF5a) über 24 Stunden exemplarisch für die Mehrheit der 1:1-Mischungen dargestellt, die untereinander nahezu identische Stabilitätsverläufe zeigten.

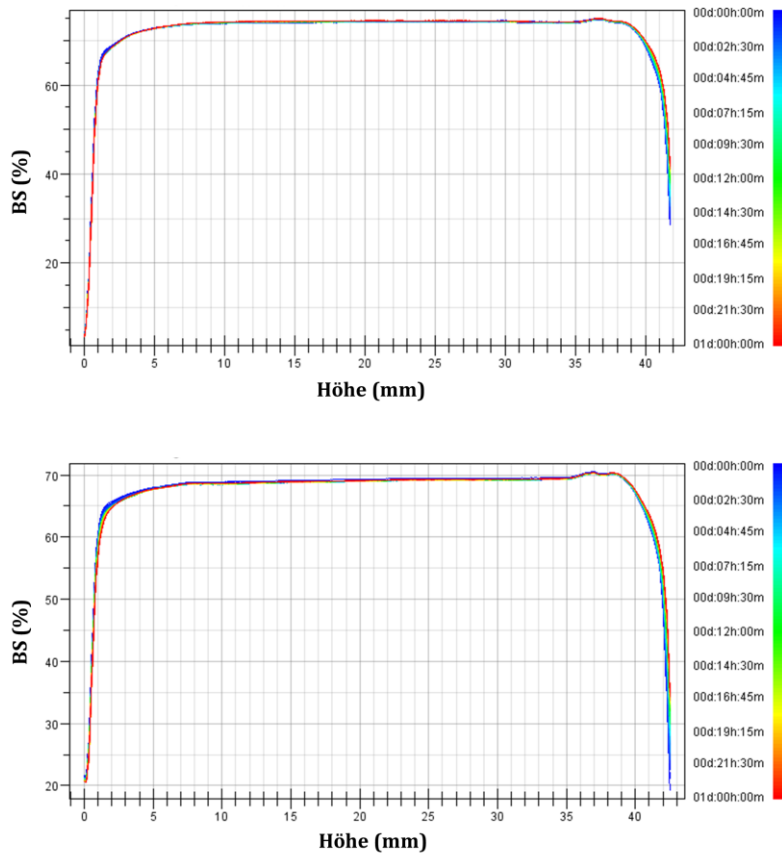


Abbildung 4.31: Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreukurven der 1:1-Mischungen A3 (oben) und PF5a (unten) der beiden Propofol-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml bzw. Propofol 2% MCT Fresenius mit Piritramid über 24 Stunden (n = 97). BS: Backscattering (Rückstreuung).

Beide Kurvenverläufe zeigten eine Rückstreuung, die über den gesamten Messzeitraum von 24 Stunden konstant im Bereich zwischen 65 und 70% blieb. Es ist somit in beiden Mischungen keine Stabilitätsveränderung feststellbar.

In Tabelle 4.34 sind die TSI der 1:10-Mischungen über 24 Stunden dargestellt. Die 1:10-Mischungen von Propofol-®Lipuro und Propofol MCT Fresenius zeigten in der Mehrheit auch in diesem Mischungsverhältnis einen nahezu einheitlichen TSI-Verlauf.

Tabelle 4.34: TSI der Propofol- Zweierkombinationen von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% MCT Fresenius im Mischungsverhältnis 1:10 über 24 Stunden.

Kombination ^[a]		TSI						
		0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
PRO + CLO	B1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3
	PF6b	0,2	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	1,0
PRO + GHB	B10	0,2	0,4	0,7	1,4	2,1	2,7	3,5
	PF1b	0,2	0,4	0,4	0,5	0,6	0,8	1,5
PRO + LOR	B4	0,5	0,8	1,0	1,2	1,4	1,8	2,0
	PF3b	1,8	2,0	2,2	2,4	2,5	2,6	2,8
PRO + MID	B5	0,0	0,1	0,2	0,3	0,3	0,4	0,6
	PF4b	0,1	0,2	0,4	0,5	0,7	0,8	1,2
PRO + PIR	B3	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,5
	PF5b	0,0	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,6
PRO + REM	B2	0,6	0,9	1,2	1,6	2,0	2,4	3,3
	PF2b	0,2	0,4	0,9	1,6	2,5	3,4	5,6

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2 und Tabelle 4.28); TSI: *Turbiscan Stability Index*; TSI direkt nach dem Zusammenmischen (0 h) = 0. Für die Berechnung des TSI sowie die Methode der *Turbiscan*®-Analyse siehe Kapitel 3.4.4.2 und 3.4.5.4.

CLO: Clonidin GHB: γ -Hydroxybuttersäure LOR: Lormetazepam MID: Midazolam
 PIR: Piritramid PRO: Propofol REM: Remifentanyl

Lediglich bei 3 Mischungen ergaben sich abhängig von der Herstellung entweder mit Propofol-®Lipuro oder mit Propofol MCT Fresenius unterschiedliche TSI-Verläufe. Die 1:10-Mischung B10 von Propofol-®Lipuro mit GHB war mit einem TSI von 1,4 nach 2 Stunden und einem TSI von 2,7 nach 8 Stunden instabiler als die 1:10-Mischung PF1b von Propofol MCT Fresenius mit GHB, die einen TSI von 0,5 nach 2 Stunden und einen TSI von 0,8 nach 8 Stunden aufwies. Verschiedene TSI-Verläufe wurden auch für die Propofol-Mischungen B4 und PF3b mit Lormetazepam festgestellt. Der TSI der Mischung B4 belief sich bereits 15 Minuten nach dem Zusammenmischen auf einen Wert von 1,8. Der TSI stieg nach 8 Stunden weiter auf einen Wert von 2,6 und nach 24 Stunden auf einen Wert von 2,8, wohingegen für die Propofol Fresenius-Zubereitung PF3b nach 15 Minuten ein TSI von 0,5, nach 8 Stunden ein TSI von 1,8 und nach 24 Stunden ein TSI von 1,8 ermittelt wurde. In diesem Fall war die Zubereitung, die Propofol MCT Fresenius enthielt, instabiler als die Propofol-®Lipuro-Mischung. Eine weitere Zubereitung, bei der Abweichungen im Bereich des TSI festgestellt wurden und bei der die Propofol MCT

Fresenius-Mischung im Vergleich instabiler war als die mit Propofol-®Lipuro, war die von Propofol mit Remifentanyl. Der Unterschied machte sich hier nach 8 Stunden bemerkbar. Zu diesem Zeitpunkt wies die 1:10-Mischung B2 von Propofol-®Lipuro mit Remifentanyl einen TSI von 2,4 auf und die gleiche Mischung PF2b mit Propofol MCT Fresenius einen TSI von 3,4. Beide TSI stiegen innerhalb von 24 Stunden weiter an und resultierten nach 24 Stunden in Werten von 3,3 bzw. 5,6. In Abbildung 4.32 sind die IR-Rückstreckurvenverläufe der beiden Mischungen B2 und PF2b dargestellt.

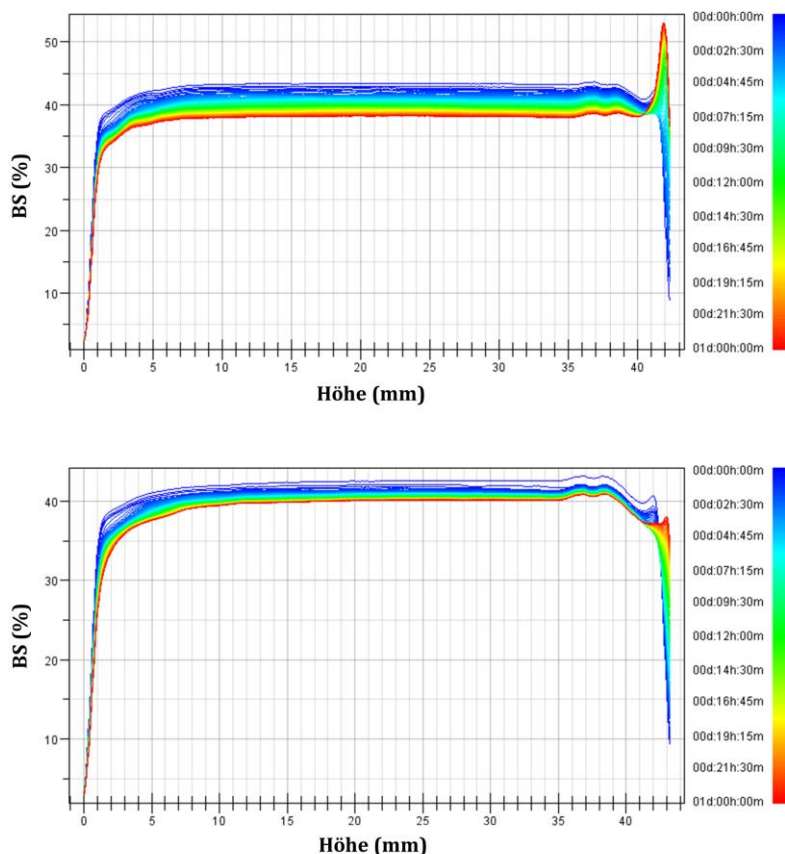


Abbildung 4.32: Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreckurven der 1:10-Mischungen B2 (oben) und PF2b (unten) der beiden Propofol-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml bzw. Propofol 2% MCT Fresenius mit Remifentanyl über 24 Stunden (n = 97). BS: *Backscattering* (Rückstreuung).

In beiden Zubereitungen nahm die Rückstreuung innerhalb von 24 Stunden über die Höhe der Messzelle ab, was für eine Zunahme der Öltröpfchengröße und damit einer Koaleszenz spricht. Die Ausgangsrückstreuung lag bei beiden Kombinationen im Bereich zwischen 40 und 45%. Nach 24 Stunden lag die Rückstreuung beider Mischungen im Bereich zwischen 35 und 40%. Bei der Kombination B2 konnte außerdem im oberen Bereich von 42 mm der Messzelle ein leichtes Aufrahmen unter Zunahme der Rückstreuung auf über 50% festgestellt werden. Ein Aufrahmen ergab sich bei der gleichen Mischung mit Propofol MCT Fresenius nicht. Beide Rückstreckurvenverläufe zeigten ein

ähnliches Emulsionsdestabilisierungsverhalten für die gleichen Mischungen der beiden Propofol-Emulsionen.

Bei den 10:1-Mischungen wurden ausschließlich für die Mischungen der beiden Propofol-Emulsionen mit Midazolam (C5 und PF4c) unterschiedliche TSI und damit unterschiedliche Stabilitätsverläufe festgestellt (siehe Tabelle 4.35).

Tabelle 4.35: TSI der Propofol- Zweierkombinationen von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% MCT Fresenius im Mischungsverhältnis 10:1 über 24 Stunden.

Kombination ^[a]		TSI						
		0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
PRO + CLO	C1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,7
	PF6c	0,2	0,4	0,6	0,8	0,9	1,1	1,5
PRO + GHB	C10	0,5	1,0	1,5	1,8	2,2	3,4	4,6
	PF1c	0,9	1,3	1,6	2,0	2,7	3,2	4,4
PRO + LOR	C4	0,1	0,3	0,6	1,1	1,6	1,7	1,9
	PF3c	0,4	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	1,1
PRO + MID	C5	0,0	0,1	0,2	0,3	0,6	0,8	1,6
	PF4c	0,5	0,9	1,2	1,4	2,2	3,1	4,5
PRO + PIR	C3	0,1	0,3	0,6	1,0	1,2	1,4	2,4
	PF5c	0,7	0,9	1,0	1,1	1,1	1,2	1,5
PRO + REM	C2	0,1	0,2	0,4	0,5	0,6	0,7	1,0
	PF2c	0,2	0,4	0,6	0,8	0,9	1,0	1,4

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2 und Tabelle 4.28); TSI: *Turbiscan Stability Index*; TSI direkt nach dem Zusammenmischen (0 h) = 0. Für die Berechnung des TSI sowie die Methode der Turbiscan®-Analyse siehe Kapitel 3.4.4.2 und 3.4.5.4.

CLO: Clonidin GHB: γ -Hydroxybuttersäure LOR: Lormetazepam MID: Midazolam
 PIR: Piritramid PRO: Propofol REM: Remifentanil

Der nach 1 Stunde ermittelte TSI der Mischung PF4c von Propofol MCT Fresenius mit Midazolam überschritt mit einem Wert von 1,2 die TSI-Grenze von 1,0 und weist damit auf eine beginnende Destabilisierung der Emulsion hin. Die gleiche Zubereitung mit Propofol-®Lipuro wies nach 1 Stunde einen TSI von 0,2 auf und überschritt erst nach 24 Stunden mit einem TSI von 1,6 den Grenzwert von 1,0, während der TSI für die Mischung PF4c nach 24 Stunden bereits bei 4,5 lag. Die Kombination PF4c ist folglich instabiler als C5. Bei allen Mischungen außer bei den Mischungen von Propofol-®Lipuro

mit Clonidin (C1), mit Midazolam (C5) und mit Remifentanyl (C2) sowie bei den Mischungen von Propofol MCT Fresenius mit Lormetazepam (PF3c) und Remifentanyl (PF2c) wurden nach 8 Stunden $TSI > 1,0$ ermittelt. Bei der Mehrzahl der 10:1-Mischungen gibt es demnach Hinweise auf Emulsionsinstabilitäten.

In Abbildung 4.33 sind die Rückstreukurvenverläufe der beiden Midazolam-Zubereitungen C5 und PF4c über 24 Stunden dargestellt.

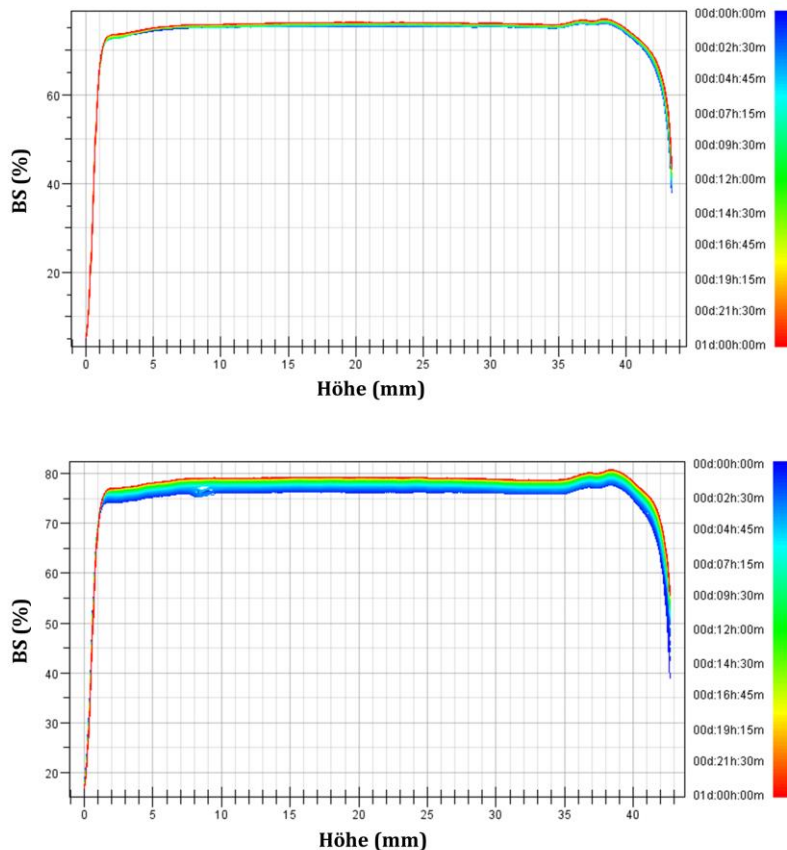


Abbildung 4.33: Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreukurven der 10:1-Mischungen C5 (oben) und PF4c (unten) der Propofol-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% MCT Fresenius mit Midazolam über 24 Stunden. BS: Backscattering (Rückstreuung).

Der Unterschied, der sich in den Rückstreukurvenverläufen in Abbildung 4.33 zeigte, wird auch in den Rückstreukurvenverläufen sichtbar. Die Rückstreuungskurven der Mischung C5 verliefen über den gesamten Messzeitraum von 24 Stunden konstant. Die Rückstreuung lag immer in einem Bereich zwischen 65 und 70%. Die Propofol-®Lipuro-Kombination C5 ist deutlich stabiler als die gleiche Mischung mit Propofol MCT Fresenius. Bei der Zubereitung PF4c zeigte sich im TSI-Verlauf über 24 Stunden eine schon nach 1 Stunde beginnende Emulsionsdestabilisierung (siehe Tabelle 4.35). Im Verlauf der aufgenommenen IR-Rückstreuung über 24 Stunden fiel jedoch statt einer

vermuteten Rückstreuabnahme eine Zunahme der Rückstreuung auf. Lag die anfänglich gemessene Rückstreuung noch bei ca. 75%, stieg sie nach 24 Stunden auf eine Rückstreuung von ungefähr 80% an. Eine Zunahme der Rückstreuung ist gleichbedeutend mit einer Abnahme der Tröpfchengröße. In diesem Fall deutete der zunehmende TSI der Mischung PF4c nicht auf eine Emulsionsdestabilisierung hin.

Die Gesamtheit der TSI der 1:1-, 1:10- und 10:1-Mischungen über den Messzeitraum von 24 Stunden zeigt, dass es keine Kombination gibt, die so instabil ist, wie die 1:1-Mischung von Propofol-®Lipuro mit Diazepam, bei der eine schnell ablaufende Phasenseparation mit einem TSI von 13,4 nach 15 Minuten und einem TSI von 28,4 nach 8 Stunden zu beobachten war (siehe Kapitel 4.3.4.2, Tabelle 4.17).

Führt man für alle untersuchten Propofol-®Lipuro- bzw. Propofol MCT Fresenius-Arzneimittelmischungen einen bewerteten Vergleich ihrer Stabilitäten auf Grundlage der TSI über den gesamten Messzeitraum von 24 Stunden durch, so erhält man für die 1:1-, 1:10- und 10:1-Mischungen ein Stabilitäts-Ranking. Eine Einordnung sowie eine Gegenüberstellung der Stabilitäten der 1:1-, 1:10- und 10:1-Mischungen von Propofol-®Lipuro- bzw. Propofol MCT Fresenius ist in Abbildung 4.34 dargestellt.

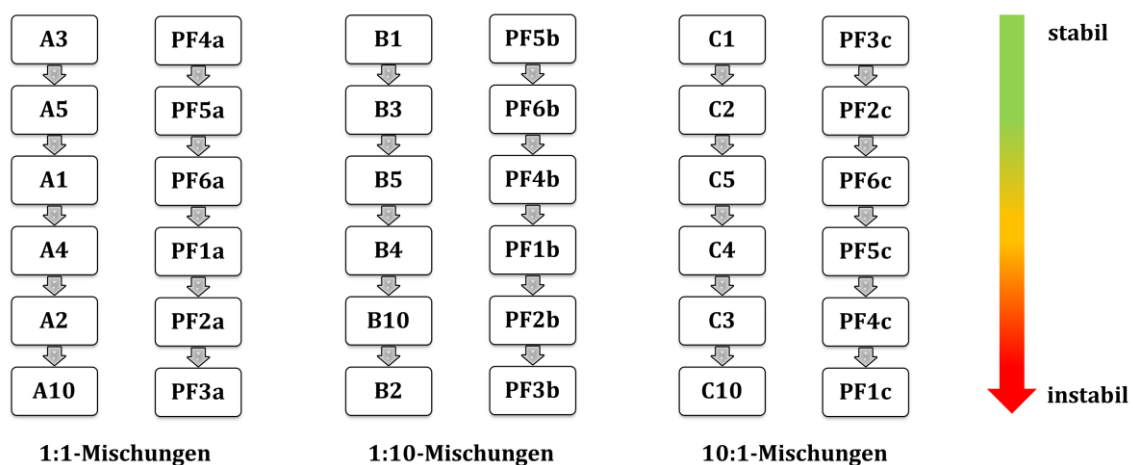


Abbildung 4.34: Emulsionsstabilitäts-Ranking sowie vergleichende Gegenüberstellung der 1:1-, 1:10- und 10:1-Zweierkombinationen von Propofol-®Lipuro- bzw. Propofol MCT Fresenius.

Bei den 1:1-Mischungen ist die Kombination von Propofol MCT Fresenius mit Lormetazepam (PF3a) deutlich instabiler als die mit Propofol-®Lipuro (A4). Die Zubereitung PF3a liegt im Ranking auf Position 6, während die gleiche Mischung A4 auf Position 4 liegt. Dafür ist die Mischung von Propofol MCT Fresenius mit GHB (PF1a, Position 4) stabiler als die Mischung von Propofol-®Lipuro mit GHB (A10). Diese Zubereitung ist auf der letzten Position des Emulsionsstabilitätsvergleiches. Die ersten 3 Plätze des Stabilitätsrankings unterscheiden sich kaum. Lediglich die Mischung von

Propofol MCT Fresenius mit Midazolam (PF4a) ist im Vergleich zur gleichen Mischung mit Propofol-®Lipuro (A5) etwas stabiler.

Die 1:10-Mischungen ergeben ein ähnliches Stabilitätsbild auf den ersten 3 Plätzen. Allerdings ist hier Piritramid in Kombination mit Propofol MCT Fresenius (PF5a, Position 1) etwas stabiler als die Zubereitung mit Propofol-®Lipuro (B3, Position 2). Die Mischung von Propofol MCT Fresenius mit Lormetazepam (PF3b, Position 6) ist auch bei den 1:10-Mischungen die instabilste. In Kombination mit Propofol-®Lipuro hingegen ist diese Emulsionsmischung stabiler (B4, Position 4). Die instabilste Propofol-®Lipuro-Mischung ist die Kombination mit Remifentanyl (B2, Position 6). Außerdem ist GHB in Mischung mit Propofol MCT Fresenius (PF1b, Position 4) stabiler als mit Propofol-®Lipuro (B10, Position 5).

Die 10:1-Mischungen zeigen eine sichtbar andere Stabilitätseinordnung. Während GHB in Kombination mit Propofol MCT Fresenius (PF1c) bzw. Propofol-®Lipuro (C10) in beiden Fällen die instabilste Emulsionsmischung darstellt, ist Lormetazepam in Kombination mit Propofol MCT Fresenius (PF3c) die stabilste Zubereitung. Die gleiche Mischung mit Propofol-®Lipuro (C4, Position 4) ist wesentlich instabiler. Die Remifentanyl-Mischungen beider Propofol-Emulsionen (PF2c und C2) weisen eine ähnlich hohe Stabilität auf. Die 10:1-Mischungen von Propofol-®Lipuro mit Clonidin (C1, Position 1) und Midazolam (C5, Position 3) hingegen sind im Vergleich zu den gleichen Mischungen mit Propofol MCT Fresenius (PF6c, Position 3 und PF4c, Position 5) stabiler.

4.3.6 Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit ClinOleic® 20%

4.3.6.1 Ausgewählte Zweierkombinationen

Für die vergleichende Untersuchung von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit der parenteralen Fettemulsion ClinOleic® 20% wurden die in

Tabelle 4.36 aufgeführten Wirkstoffe und die dazugehörigen Arzneimittel einbezogen.

Tabelle 4.36: In die vergleichende Untersuchung einbezogene Wirkstoffe mit dazugehörigen Arzneimitteln und verwendeten Konzentrationen sowie Verdünnungsmedium.

Wirkstoff ^[a]	Arzneimittel	Konzentration (mg/ml)	Verdünnungsmedium
GHB	SOMSANIT®	200	unverdünnt
Lormetazepam	SEDALAM®	0,04	NaCl 0,9%
Piritramid	Dipidolor®	1,0	NaCl 0,9%
Raffiniertes Olivenöl und Sojaöl	ClinOleic®	20,0	unverdünnt
Remifentanil	Ultiva®	0,05	NaCl 0,9%

^[a]: Wirkstoffe, die als Salze formuliert sind, sind ohne Endung -Hydrochlorid (-HCl) bzw. -Citrat genannt (siehe Kapitel 3.3.1, Tabelle 3.2). Im Folgenden werden für die entsprechenden Arzneimittel der Übersicht halber die INN-Bezeichnungen genannt. Für Informationen zur Probenvorbereitung und zur Herstellung der Arzneimittellösungen siehe Kapitel 3.3.

Die Auswahl der in Kombination mit ClinOleic® 20% verwendeten Arzneimittel richtete sich wie bei dem Vergleich von Propofol 2% MCT Fresenius mit Propofol-®Lipuro (siehe Kapitel 4.3.5.1) zum einen nach Propofol-®Lipuro-Mischungen, die in den physikalischen Stabilitätsuntersuchungen (Kapitel 4.3.1 bis 4.3.4.3) Instabilitäten zeigten und zum anderen nach Mischungen, die keine physikalischen Instabilitäten aufwiesen. Die ausgewählten Propofol Fresenius- Zweierkombinationen sind in Tabelle 4.37 dargestellt.

Tabelle 4.37: Ausgewählte Zweierkombinationen mit ClinOleic® 20%.

	Arzneimittel	Kombination ^[a]		
		1:1	1:10	10:1
ClinOleic®	GHB	PE1a	PE1b	PE1c
	Remifentanyl	PE2a	PE2b	PE2c
	Piritramid	PE3a	PE3b	PE3c
	Lormetazepam	PE4a	PE4b	PE4c

^[a]: Bezeichnung der Mischungen. Die Herstellung der Arzneimittelkombinationen erfolgte analog zu Propofol-®Lipuro 20 mg/ml (siehe Kapitel 3.3).

Lormetazepam wurde ausgewählt, da bei der Kombination des Arzneistoffs mit Propofol-®Lipuro in den Mischungsverhältnissen 1:1, 1:10 und 10:1 bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Auswahl getroffen wurde, keine Instabilitäten detektiert worden waren. GHB, Piritramid und Remifentanyl hingegen waren Arzneistoffe, die Instabilitäten zeigten und daher auf ein vergleichbares Stabilitätsverhalten in Kombination mit ClinOleic® getestet werden sollten.

4.3.6.2 Bestimmung des pH-Wertes

Der Ausgangs-pH-Wert der beiden parenteralen O/W-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und ClinOleic® 20% lag für ClinOleic® mit einem pH-Wert von 7,90 direkt nach der Entnahme aus dem Infusionsbeutel geringfügig im alkalischeren Bereich als für Propofol-®Lipuro mit einem pH-Wert von 7,69 (siehe Tabelle 4.38).

Tabelle 4.38: pH-Wert-Vergleich zwischen den parenteralen Fettemulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und ClinOleic® 20% über 7 Tage.

Messzeitpunkt	pH-Wert	
	Propofol-®Lipuro 20 mg/ml	ClinOleic® 20%
0 h ^[a]	7,69	7,90
0,25 h	7,71	8,04
0,5 h	7,64	8,03
1 h	7,59	8,18
2 h	7,80	8,13
4 h	7,74	8,11
8 h	7,65	8,20
24 h	7,81	7,98
7 d	7,66	8,03
\bar{x}	7,71 ^[b]	8,07
$\pm SD$	0,05	0,10
Δ_{\max}	+0,21	-0,30

^[a]: direkt nach der Entnahme aus der Durchstechflasche; ^[b]: Mittelwert aus insgesamt 10 pH-Wert-Messungen (siehe Kapitel 4.3.1, Tabelle 4.5); \bar{x} : Mittelwert; SD: Standardabweichung; Δ_{\max} : maximale Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert. Methode siehe Kapitel 3.4.6.2.

Beide Ausgangs-pH-Werte entsprachen den im USP geforderten pH-Wert-Bereichen für *Lipid Injectable Emulsions* von pH 6 bis 9.^[103,177] Des Weiteren entsprach der Ausgangs-pH-Wert von ClinOleic® dem in der Fachinformation vom Hersteller angegebenen pH-Wert-Bereich von pH 6 bis 8.^[121] Auch der pH-Wert von Propofol-®Lipuro lag direkt nach der Entnahme aus der Durchstechflasche in dem vom Hersteller angegebenen Bereich von pH 6,0 bis 8,5.^[269] Der pH-Wert von ClinOleic® lag über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen stets etwas höher als der pH-Wert von Propofol-®Lipuro. Dies zeigte sich auch in den gemittelten pH-Werten über 7 Tage. Es ergaben sich gemittelte pH-Werte von 7,71 für Propofol-®Lipuro und 8,07 für ClinOleic® (siehe Tabelle 4.38).

Die pH-Werte der Zweierkombinationen von ClinOleic® bzw. Propofol-®Lipuro sowie deren Mittelwerte mit Standardabweichung und die maximale pH-Wert-Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert als Indikator für Inkompatibilitätsreaktionen sind in Tabelle 4.39 dargestellt.

Die bei der vergleichenden Untersuchung der Zweierkombinationen PE1 bis PE4 mit ClinOleic® und A2 bis A4 sowie A10 mit Propofol-®Lipuro bestimmten pH-Werte zeigen, dass die pH-Wert-Verläufe der Mischungen untereinander nahezu identisch sind. Zwei Emulsionsmischungen wiesen sogar denselben pH-Wert direkt nach dem Zusammen-

mischen auf. Für die 1:1-Mischungen A3 und PE3a wurde ein Ausgangs-pH-Wert von 4,29 ermittelt und für die 1:10-Mischungen B3 und PE3b ein Ausgangs-pH-Wert von 4,03. Die größten Differenzen wurden in den 1:1-Mischungen A2 und PE2a und in den 10:1-Mischungen C3 und PE3c festgestellt (Kombinationen siehe Tabelle 4.2 und Tabelle 4.37). Der pH-Wert der Kombination PE2a wich um $-0,37$ pH-Wert-Einheiten von dem pH-Wert der Zubereitung A2 direkt nach dem Zusammenmischen ab (siehe Tabelle 4.39). Der pH-Wert-Unterschied nahm innerhalb von 24 Stunden weiter bis auf $-0,82$ Einheiten nach 24 Stunden zu. Bezogen auf die gemittelten pH-Werte von 5,22 (A2) bzw. 4,61 (PE2a) über 7 Tage war der pH-Wert der Mischung PE2a über den gesamten Messzeitraum etwas stärker in den sauren Bereich verschoben als der pH-Wert der Mischung A2.

Tabelle 4.39: pH-Wert-Verläufe der Propofol®-Lipuro- und ClinOleic®-Zweierkombinationen über 7 Tage zu 6 ausgewählten Zeitpunkten sowie Darstellung der Mittelwerte der insgesamt 10 bzw. 9 pH-Wert-Messungen pro Mischung mit Standardabweichung und der maximalen pH-Wert-Änderung pro Mischung.

Kombination ^[a]	pH-Wert							\bar{x}	$\pm SD$	Δ_{\max}
	0 h ^[b]	2 h	4 h	8 h	24 h	7 d				
1:1										
PRO + GHB	A10	7,73	7,78	7,75	7,76	7,78	7,84	7,76	0,03	+0,11
CO	PE1a	7,84	7,85	7,86	7,85	7,84	7,74	7,84	0,04	+0,10
PRO + LOR	A4	7,28	7,27	7,24	7,28	7,31	7,27	7,27	0,02	-0,04
CO	PE4a	6,97	7,10	7,14	7,05	7,14	7,08	7,08	0,06	-0,19
PRO + PIR	A3	4,29	4,28	4,28	4,28	4,30	4,43	4,31	0,05	+0,14
CO	PE3a	4,29	4,23	4,24	4,24	4,25	4,19	4,22	0,03	+0,11
PRO + REM	A2	5,01	5,09	5,12	5,19	5,42	5,68	5,22	0,24	+0,67
CO	PE2a	4,64	4,49	4,54	4,53	4,60	4,97	4,61	0,15	-0,33
1:10										
PRO + GHB	B10	8,05	8,05	8,05	8,04	8,06	8,09	8,06	0,01	+0,04
CO	PE1b	8,08	8,07	8,11	8,10	8,09	7,96	8,08	0,05	+0,12
PRO + LOR	B4	6,18	6,34	6,39	6,21	6,44	6,67	6,44	0,25	+0,25
CO	PE4b	6,40	6,49	6,41	6,37	6,41	6,59	6,45	0,07	-0,19
PRO + PIR	B3	4,03	4,02	4,02	4,01	3,98	4,03	4,01	0,02	+0,05
CO	PE3b	4,03	4,04	3,99	4,03	4,03	3,95	4,00	0,03	+0,08
PRO + REM	B2	3,41	3,42	3,47	3,42	3,47	3,51	3,44	0,04	+0,10
CO	PE2b	3,49	3,47	3,46	3,45	3,43	3,43	3,47	0,03	+0,06

10:1											
PRO	+ GHB	C10	7,54	7,54	7,51	7,53	7,52	7,58	7,53	0,02	-0,04
CO		PE1c	7,52	7,52	7,53	7,85	7,54	7,46	7,56	0,11	-0,33
PRO	+ LOR	C4	7,38	7,38	7,45	7,33	7,39	7,43	7,40	0,06	-0,14
CO		PE4c	7,61	7,62	7,57	7,58	7,58	7,54	7,59	0,04	+0,07
PRO	+ PIR	C3	6,23	6,21	6,20	6,24	6,25	6,38	6,24	0,06	-0,15
CO		PE3c	6,64	7,01	7,00	6,88	7,01	6,81	6,89	0,08	-0,37
PRO	+ REM	C2	6,83	6,83	6,78	6,71	6,77	6,83	6,81	0,05	+0,12
CO		PE2c	7,15	7,02	7,01	6,95	6,95	6,93	7,03	0,08	+0,22

[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2 und Tabelle 4.37); [b]: direkt nach dem Zusammenmischen; \bar{x} : Mittelwert aller 10 pH-Wert-Messungen der Propofol-®Lipuro-Mischungen und aller 9 pH-Wert-Messungen der ClinOleic-®-Mischungen; SD: Standardabweichung; Δ_{\max} : maximale Abweichung vom Ausgangs-pH-Wert. Methode zur Bestimmung des pH-Wertes siehe Kapitel 4.3.6.2.

CO: ClinOleic® GHB: γ -Hydroxybuttersäure LOR: Lormetazepam PIR: Piritramid
 PRO: Propofol REM: Remifentanyl

Die ermittelten pH-Werte der 10:1-Kombinationen von Propofol-®Lipuro bzw. ClinOleic-® mit Piritramid (C3 und PE3c) direkt nach dem Zusammenmischen betragen 6,23 bzw. 6,64. Die größten Unterschiede in den pH-Werten wurden nach 2 und 4 Stunden mit pH-Werten von 6,21 bzw. 7,01 und 6,20 bzw. 7,00 gemessen. Keine der anderen Mischungen zeigte untereinander größere Differenzen. Zudem wies keine der Zubereitungen eine Änderung > 1 pH-Wert-Einheit vom Ausgangs-pH-Wert auf. Änderungen > 1 pH-Wert-Einheit über 24 Stunden werden als Zeichen einer möglichen Inkompatibilitätsreaktion gedeutet (siehe Kapitel 4.3.1).^[20,69] Von den ClinOleic-®-Zweierkombinationen zeigten die 10:1-Kombination PE3c mit einer Differenz von -0,37 Einheiten nach 2 und 24 Stunden sowie die 1:1- und 10:1-Kombination mit Remifentanyl bzw. GHB (PE2a und PE1c) mit Differenzen von je -0,33 Einheiten nach 7 Tagen bzw. 8 Stunden die größten Abweichungen. Bei den Propofol-®Lipuro-Zweierkombinationen war es die 1:1-Kombination mit Remifentanyl (A2) mit einer Abweichung von +0,67 Einheiten nach 7 Tagen. Bei keiner der untersuchten Zweierkombinationen konnten Anzeichen für eine Inkompatibilitätsreaktion festgestellt werden.

4.3.6.3 Photonenkorrelationspektroskopie

Die ermittelten Öltröpfchendurchmesser von ClinOleic-® 20% zeigten direkt nach der Entnahme aus dem Infusionsbeutel im Vergleich zu Propofol-®Lipuro 20 mg/ml eine Verschiebung zu größeren Tröpfchengrößen (siehe Abbildung 4.35).

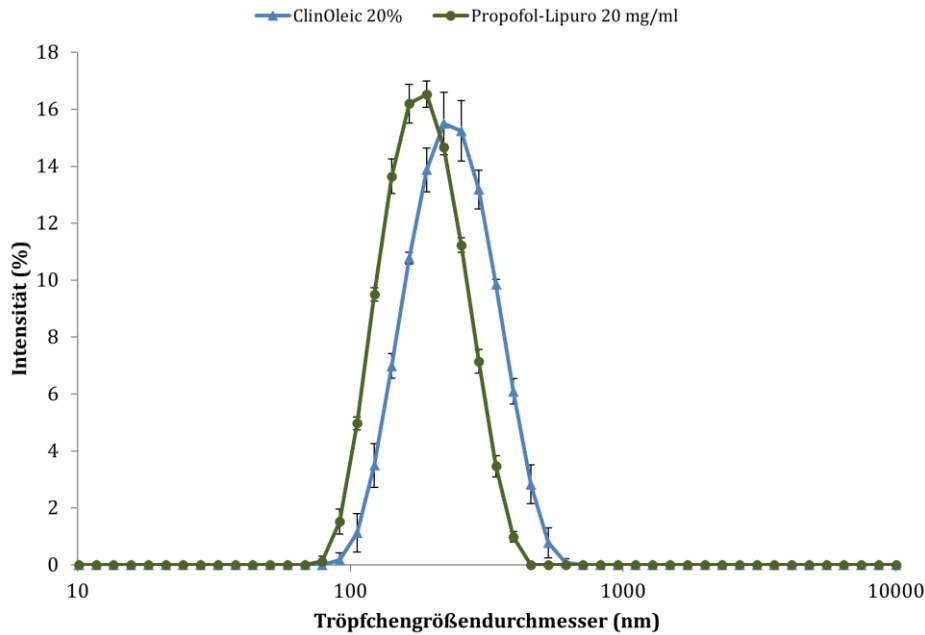


Abbildung 4.35: Tröpfchengrößenverteilung von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml bzw. ClinOleic® 20% direkt nach der Entnahme aus der Primärverpackung (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

Während Propofol-®Lipuro direkt nach Entnahme aus der Durchstechflasche einen MDS von $(175,4 \pm 0,6)$ nm aufwies, belief sich der MDS von ClinOleic® auf einen Wert von $(219,0 \pm 2,0)$ nm. Die Tröpfchengrößen beider O/W-Emulsionen waren mit einem PDI von $0,10 \pm 0,01$ eng verteilt.

In Tabelle 4.40 sind die Tröpfchengrößenverteilungen der zu vergleichenden Propofol-®Lipuro- und ClinOleic®-Arzneimittelkombinationen über 7 Tage unter Angabe des MDS aufgeführt.

Tabelle 4.40: Tröpfchengrößenverteilung der Zweierkombinationen von Propofol®Lipuro 20 mg/ml und ClinOleic® über 7 Tage unter Angabe des MDS sowie des PDI.

Kombi- nation ^[a]	0 h ^[b]		1 h		2 h		4 h		8 h		24 h		7 d	
	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI	MDS (nm)	PDI
1:1														
A10	183,5 ± 0,2	0,11 ± 0,03	191,3 ± 1,9	0,12 ± 0,01	202,8 ± 1,8	0,18 ± 0,01	198,2 ± 2,2	0,13 ± 0,01	216,3 ± 1,7	0,20 ± 0,02	263,4 ± 11,9	0,24 ± 0,03	313,7 ± 11,4	0,32 ± 0,05
PE1a	223,7 ± 2,1	0,10 ± 0,01	224,8 ± 0,8	0,12 ± 0,01	225,4 ± 1,3	0,13 ± 0,01	225,7 ± 2,1	0,10 ± 0,01	224,1 ± 0,7	0,12 ± 0,01	220,3 ± 0,8	0,09 ± 0,01	190,2 ± 0,7	0,07 ± 0,01
A4	177,3 ± 1,2	0,16 ± 0,01	172,9 ± 1,0	0,11 ± 0,02	172,4 ± 1,5	0,09 ± 0,03	181,7 ± 1,4	0,13 ± 0,01	173,2 ± 0,8	0,08 ± 0,00	178,1 ± 1,2	0,14 ± 0,01	169,2 ± 0,3	0,11 ± 0,02
PE4a	213,3 ± 1,3	0,13 ± 0,02	216,6 ± 1,4	0,10 ± 0,01	215,9 ± 1,2	0,11 ± 0,01	224,3 ± 1,5	0,15 ± 0,01	219,6 ± 0,3	0,13 ± 0,01	219,3 ± 0,6	0,12 ± 0,01	195,2 ± 3,1	0,07 ± 0,03
A3	170,9 ± 0,6	0,09 ± 0,00	171,8 ± 0,8	0,08 ± 0,01	176,5 ± 1,7	0,09 ± 0,03	174,6 ± 0,8	0,08 ± 0,04	175,2 ± 0,6	0,10 ± 0,01	180,0 ± 2,6	0,13 ± 0,02	178,1 ± 0,6	0,12 ± 0,01
PE3a	215,3 ± 1,7	0,10 ± 0,04	215,1 ± 2,7	0,10 ± 0,01	215,9 ± 1,2	0,12 ± 0,01	215,9 ± 0,2	0,09 ± 0,01	217,6 ± 1,8	0,09 ± 0,02	211,7 ± 0,9	0,09 ± 0,00	211,8 ± 0,8	0,16 ± 0,02
A2	175,1 ± 0,5	0,10 ± 0,01	177,8 ± 0,7	0,11 ± 0,01	180,0 ± 0,7	0,16 ± 0,02	183,1 ± 3,8	0,13 ± 0,02	182,5 ± 1,7	0,15 ± 0,01	190,8 ± 1,7	0,18 ± 0,01	183,8 ± 2,2	0,17 ± 0,01
PE2a	215,3 ± 1,9	0,12 ± 0,01	218,8 ± 0,9	0,12 ± 0,02	216,9 ± 1,6	0,10 ± 0,02	214,7 ± 0,7	0,12 ± 0,02	212,0 ± 1,2	0,08 ± 0,03	211,6 ± 1,3	0,10 ± 0,01	214,3 ± 1,1	0,12 ± 0,01
1:10														
B10	256,6 ± 3,6	0,11 ± 0,02	270,5 ± 1,3	0,13 ± 0,02	264,7 ± 3,0	0,11 ± 0,01	297,6 ± 1,0	0,21 ± 0,02	401,1 ± 1,5	0,30 ± 0,04	399,3 ± 22,6	0,29 ± 0,01	460,3 ± 13,1	0,34 ± 0,04
PE1b	337,4 ± 3,9	0,14 ± 0,02	347,4 ± 4,0	0,19 ± 0,02	333,6 ± 3,7	0,17 ± 0,01	318,5 ± 1,2	0,11 ± 0,01	335,1 ± 6,0	0,19 ± 0,01	349,6 ± 3,6	0,22 ± 0,01	310,6 ± 1,0	0,08 ± 0,01
B4	175,3 ± 0,2	0,12 ± 0,01	176,8 ± 0,9	0,15 ± 0,01	182,3 ± 0,9	0,16 ± 0,02	175,7 ± 1,3	0,10 ± 0,02	188,0 ± 1,5	0,17 ± 0,01	182,0 ± 1,1	0,14 ± 0,02	178,4 ± 1,1	0,13 ± 0,00
PE4b	214,8 ± 0,8	0,15 ± 0,00	223,5 ± 1,6	0,17 ± 0,02	221,6 ± 1,9	0,12 ± 0,01	226,6 ± 1,6	0,16 ± 0,01	220,7 ± 0,1	0,12 ± 0,00	227,1 ± 1,9	0,13 ± 0,02	212,8 ± 1,3	0,10 ± 0,02
B3	176,2 ± 1,4	0,13 ± 0,01	173,5 ± 1,2	0,10 ± 0,01	173,4 ± 1,2	0,11 ± 0,01	175,6 ± 0,3	0,11 ± 0,00	178,4 ± 0,4	0,13 ± 0,01	174,1 ± 1,5	0,10 ± 0,01	176,2 ± 0,9	0,16 ± 0,00
PE3b	218,1 ± 0,1	0,11 ± 0,03	216,7 ± 2,1	0,10 ± 0,02	217,3 ± 0,8	0,11 ± 0,02	216,7 ± 1,5	0,10 ± 0,01	217,3 ± 0,5	0,13 ± 0,02	221,0 ± 1,0	0,12 ± 0,02	216,6 ± 0,6	0,15 ± 0,01
B2	176,0 ± 0,6	0,11 ± 0,02	174,6 ± 0,9	0,11 ± 0,02	183,9 ± 11,0	0,16 ± 0,04	177,6 ± 0,4	0,11 ± 0,00	184,6 ± 5,1	0,15 ± 0,03	183,5 ± 1,3	0,15 ± 0,02	178,6 ± 3,5	0,15 ± 0,03
PE2b	220,3 ± 3,9	0,13 ± 0,03	241,6 ± 1,3	0,21 ± 0,02	242,7 ± 2,2	0,23 ± 0,01	211,5 ± 1,3	0,10 ± 0,02	238,2 ± 1,2	0,22 ± 0,01	217,8 ± 2,5	0,14 ± 0,03	217,3 ± 2,6	0,13 ± 0,04

10:1														
C10	177,4	0,08	184,3	0,13	190,2	0,18	194,6	0,19	194,2	0,18	207,1	0,25	238,2	0,33
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,02	1,6	0,01	2,2	0,02	0,9	0,01	0,7	0,01	1,2	0,00	3,8	0,01
PE1c	218,6	0,09	214,4	0,11	214,7	0,11	214,1	0,08	215,7	0,10	213,8	0,13	202,2	0,10
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,3	0,02	1,6	0,01	1,2	0,00	1,7	0,01	0,7	0,01	0,2	0,01	0,9	0,01
C4	176,0	0,08	176,9	0,10	174,5	0,10	175,2	0,07	185,5	0,18	182,3	0,13	175,0	0,06
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,01	0,7	0,01	1,0	0,03	0,6	0,00	1,9	0,02	1,4	0,01	0,9	0,02
PE4c	216,9	0,09	215,5	0,08	216,2	0,08	217,4	0,11	215,3	0,10	214,1	0,12	217,5	0,13
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,5	0,01	1,4	0,01	1,6	0,02	1,7	0,01	0,1	0,01	1,7	0,01	1,0	0,02
C3	171,7	0,06	182,3	0,13	213,1	0,21	207,5	0,17	255,5	0,34	224,6	0,22	276,0	0,45
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,0	0,02	0,8	0,00	22,9	0,22	27,8	0,21	42,2	0,37	31,0	0,35	3,0	0,53
PE3c	215,7	0,12	214,8	0,11	215,3	0,09	215,6	0,11	213,0	0,10	212,8	0,12	205,3	0,14
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,2	0,01	3,5	0,02	0,9	0,02	2,0	0,02	0,1	0,03	0,4	0,01	2,0	0,01
C2	175,2	0,12	176,4	0,10	174,5	0,09	173,7	0,10	177,3	0,13	177,8	0,13	173,9	0,10
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,8	0,01	0,9	0,02	1,0	0,01	0,6	0,02	1,2	0,01	1,4	0,01	1,2	0,01
PE2c	216,4	0,12	215,3	0,10	215,0	0,12	216,7	0,12	212,0	0,09	216,1	0,10	214,9	0,12
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,2	0,03	0,6	0,03	1,5	0,00	2,2	0,01	1,7	0,01	1,9	0,01	0,2	0,01

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2 und Tabelle 4.37); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen; MDS: mittlerer Tröpfchengrößendurchmesser; PDI: Polydispersitätsindex. Methode siehe Kapitel 3.4.4.1.1. und 4.3.6.3.

Sämtliche ClinOleic®-Arzneimittelkombinationen zeigten über den Messzeitraum von 7 Tagen eine konstante Tröpfchengrößenverteilung. Bei keiner Mischung war eine Zunahme des Tröpfchengrößendurchmessers feststellbar. Injizierbare Lipidemulsionen dürfen nach Vorgabe des USP einen geforderten MDS von 500 nm nicht überschreiten.^[81] Propofol®-Lipuro-Arzneimittelmischungen wurden als stabil angesehen, wenn der MDS innerhalb von 24 Stunden < 500 nm lag (siehe Kapitel 4.3.4.1). Dieselben Anforderungen wurden auch an die ClinOleic®-Mischungen gestellt. Keine der Zubereitungen überschritt einen MDS von 500 nm. Außerdem zeigten die PDI sämtlicher ClinOleic®-Zubereitungen enge Tröpfchengrößenverteilungen an (siehe Tabelle 4.40 und Tabelle 4.11 in Kapitel 4.3.4.1.1). Die Mischung, die den höchsten MDS zeigte, war die 1:10-Mischung von ClinOleic® mit GHB (PE1b). Der nach 24 Stunden ermittelte Wert betrug 349,6 nm. Die gleiche Mischung von Propofol®-Lipuro mit GHB (B10) wies nach 24 Stunden einen MDS von 399,3 nm auf, der innerhalb von 7 Tagen auf 460,3 nm anstieg, während der MDS der Kombination PE1b auf 310,6 nm abfiel. Alle ClinOleic®-Arzneimittelkombinationen hatten einen insgesamt höheren MDS als die Propofol®-Lipuro-Zubereitungen (siehe Tabelle 4.40). Diese Tatsache ist mit der im Allgemeinen zu größeren Durchmessern verschobenen Öltröpfchenverteilung von ClinOleic® zu erklären (siehe Abbildung 4.35). In Abbildung 4.36 ist eine vergleichende Tröpfchengrößenverteilung der 1:10-Mischungen von Propofol®-Lipuro bzw. ClinOleic®

mit Lormetazepam (B4 und PE4b) dargestellt, die die Verschiebung der Öltröpfchengröße von ClinOleic® auch in den Mischungen zu größeren Tröpfchengrößendurchmessern veranschaulicht.

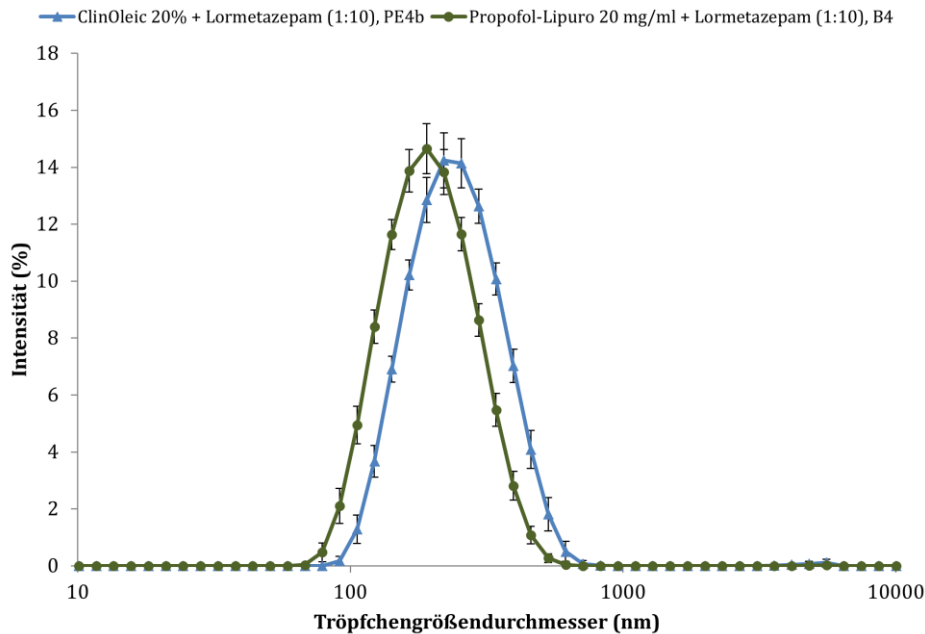


Abbildung 4.36: Gemittelte Tröpfchengrößenverteilung der 1:10-Mischungen von Propofol-®Lipuro bzw. Propofol MCT Fresenius mit Lormetazepam über 7 Tage (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

Es gab 5 Mischungen, bei denen ein Unterschied, sowohl in den MDS der Öltröpfchen, als auch in der Tröpfchengrößenverteilung, festgestellt wurde. Zum einen waren es die 1:1-Mischungen von Propofol-®Lipuro bzw. ClinOleic® mit GHB (A10 und PE1a) und zum anderen mit Remifentanyl (A2 und PE2a) (siehe Tabelle 4.40). Die Kombination A10 wies direkt nach dem Zusammenmischen einen MDS von 183,5 nm und nach 24 Stunden einen MDS von 263,4 nm auf, wohingegen der MDS der Zubereitung PE1a mit 223,7 nm direkt nach dem Zusammenmischen und 220,3 nm nach 24 Stunden fast unverändert blieb. Ähnlich verhielt es sich bei den Mischungen A2 und PE2a. Der MDS der Kombination A2 belief sich direkt nach dem Zusammenmischen auf 175,1 nm und nach 24 Stunden auf 190,8 nm. Der ermittelte MDS der Zubereitung PE2a lag hingegen bei der ersten Messung bei 215,3 nm und nach 24 Stunden bei 211,6 nm. Auch hier blieb der MDS der ClinOleic®-Mischung unverändert (siehe Tabelle 4.40). Noch deutlicher wird der Unterschied bei den 1:10-Mischungen von Propofol-®Lipuro bzw. ClinOleic® mit GHB (B10 und PE1b). In Abbildung 4.37 ist die Tröpfchengrößenverteilung der beiden Mischungen B10 und PE1b dargestellt. Während die Propofol-®Lipuro-Mischung über den Messzeitraum von 7 Tagen eine deutliche Zunahme der Tröpfchengrößendurch-

messer und eine sichtbar breitere Tröpfchengrößenverteilung mit einem PDI von 0,30 nach bereits 8 Stunden zeigte, waren die Öltröpfchen in der ClinOleic®-Mischung über 7 Tage mit einem PDI von 0,19 nach 8 Stunden im Vergleich eng verteilt. Zudem war über die ermittelten MDS keine Tröpfchengrößenzunahme feststellbar (siehe Tabelle 4.40). Die Tröpfchengrößenverteilung über 7 Tage in Abbildung 4.37 zeigte jedoch eine geringe Menge an vergrößerten Öltröpfchen.

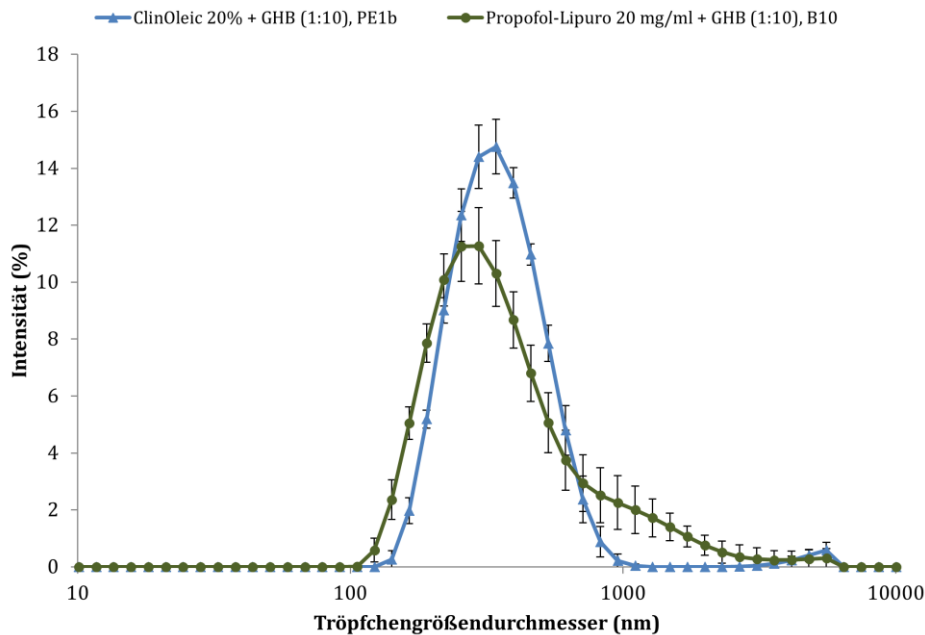


Abbildung 4.37: Gemittelte Tröpfchengrößenverteilung der 1:10-Mischungen von Propofol-®Lipuro bzw. ClinOleic® mit GHB über 7 Tage (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

In den Tröpfchengrößenverteilungen der 10:1-Mischungen von Propofol-®Lipuro bzw. ClinOleic® mit GHB (C10 und PE1c) und Piritramid (C3 und PE3c) zeigte sich, dass die Emulsionsinstabilitäten der Propofol-®Lipuro-Kombinationen nicht auf die ClinOleic®-Mischungen übertragbar waren (siehe Abbildung 4.38 und Abbildung 4.39). Der MDS der Mischung PE1c, der direkt nach dem Zusammenmischen ermittelt wurde, blieb über 7 Tage nahezu konstant bei 218 nm (siehe Tabelle 4.40). Der MDS der Kombination C10 hingegen stieg von 177,4 nm der ersten Messung auf 207,1 nm nach 24 Stunden und 238,2 nm nach 7 Tagen kontinuierlich an. Deutlich wird anhand Abbildung 4.38 auch die engere Tröpfchengrößenverteilung der ClinOleic®-Mischung PE1c. Die abweichenden MDS sowie Tröpfchengrößenverteilungen der Propofol-®Lipuro- bzw. ClinOleic®-Kombinationen mit Piritramid über 7 Tage verhielten sich analog (siehe Tabelle 4.40 und Abbildung 4.39). Die ClinOleic®-Mischung PE3c zeigte auch hier mit einem PDI von 0,10 nach 8 Stunden und einem PDI von 0,00 nach 7 Tagen eine deutlich engere Tröpfchen-

größenverteilung an als die Propofol-®Lipuro-Mischung C3, die bereits nach 8 Stunden mit einem PDI von 0,34 eine breite Größenverteilung aufwies. Die ClinOleic®-Mischung zeigte auch in diesem Fall gegenüber der Propofol-®Lipuro-Mischung eine sichtbar höhere Stabilität und Konstanz der Tröpfchengröße.

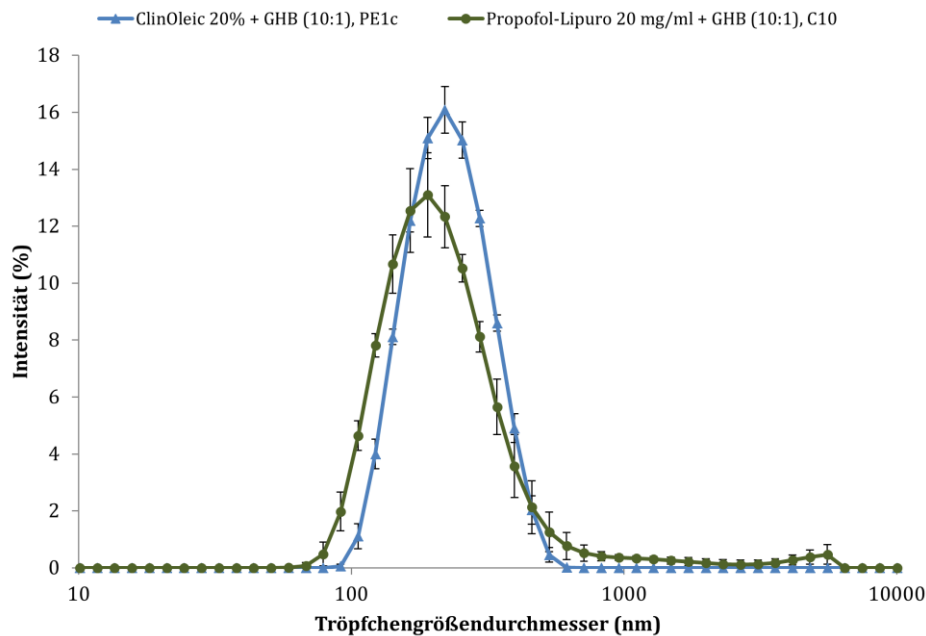


Abbildung 4.38: Gemittelte Tröpfchengrößenverteilung der 10:1-Mischungen von Propofol-®Lipuro bzw. ClinOleic® mit Lorazepam über 7 Tage (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

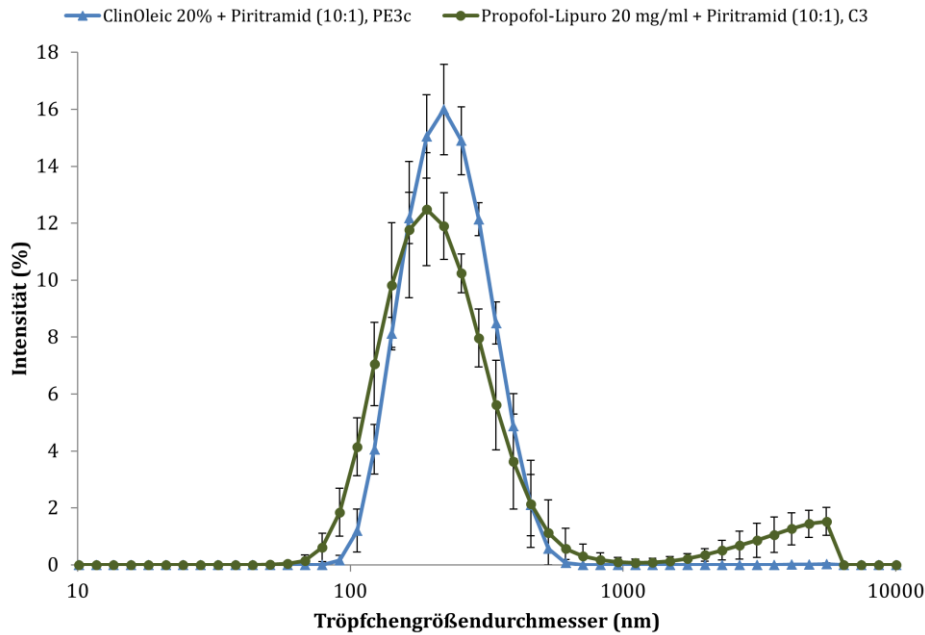


Abbildung 4.39: Gemittelte Tröpfchengrößenverteilung der 10:1-Mischungen von Propofol-®Lipuro bzw. ClinOleic-® mit Pir tramid über 7 Tage (dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung, $n = 3$).

4.3.6.4 Turbiscan®-Messergebnisse

Die Turbiscan®-Analyse der beiden parenteralen Fettemulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und ClinOleic-® ergab nahezu identische TSI-Verläufe über 7 Tage (siehe Tabelle 4.41). Lediglich nach 24 Stunden war ein geringfügig höherer TSI bei Propofol-®Lipuro messbar. Als stabil wurden die Emulsionen und Emulsionsmischung angesehen, wenn der TSI nach 8 Stunden $\leq 1,0$ war.^[272] Werte $> 1,0$ zeigten Veränderungen der Emulsionsstabilität an (siehe auch Kapitel 4.3.4.2). Keine der beiden reinen O/W-Emulsionen wies nach 8 Stunden einen TSI $> 1,0$ auf. Beide Arzneimittel sind demnach als stabil einzustufen.

Tabelle 4.41: TSI von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und ClinOleic® 20% zu ausgewählten Zeitpunkten über 24 Stunden.

O/W-Emulsionen	TSI						
	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
Propofol-®Lipuro 20 mg/ml	0,1	0,2	0,4	0,6	0,6	0,7	1,6
ClinOleic® 20%	0,1	0,2	0,4	0,4	0,4	0,6	1,1

TSI: *Turbiscan Stability Index*.

Die 1:1-Mischungen von ClinOleic® zeigten eine insgesamt höhere Emulsionsstabilität als die gleichen Kombinationen mit Propofol-®Lipuro (siehe Tabelle 4.42). Über den gesamten Messzeitraum von 24 Stunden wiesen die TSI der ClinOleic®-Mischungen mit GHB (PE1a), mit Lormetazepam (PE4a) und mit Remifentanyl (PE2a) niedrigere Werte auf als die gleichen Propofol-®Lipuro-Arzneimittelkombinationen (A10, A4, A2). Nach 8 Stunden lagen die TSI der 1:1-Mischungen PE1a und A10 bei 0,8 bzw. 2,6. Die Propofol-®Lipuro-Kombination überschritt dabei die TSI-Stabilitätsgrenze von 1,0, während die ClinOleic®-Zubereitung PE1a dies mit einem Wert von 1,2 erst nach 24 Stunden tat. Die Mischung PE1a ist demnach als stabiler einzustufen als die Mischung A10. Bei den Kombinationen A4 und PE4a überschritt der TSI der Propofol-®Lipuro-Kombination A4 mit einem Wert von 1,9 ebenfalls den Grenzwert von 1,0. Der TSI der Zubereitung PE4a lag hingegen genau bei 1,0, womit keine Instabilität vorliegt. Auch hier ist die Mischung mit ClinOleic® stabiler als die mit Propofol-®Lipuro. Dasselbe gilt auch für die Mischungen A2 und PE2a, jedoch zeigten beide nach 8 Stunden $TSI \geq 1,0$. Dennoch lag der TSI der ClinOleic®-Mischung PE2a mit einem Wert von 1,1 deutlich unter dem TSI von 2,4 der Propofol-®Lipuro-Kombination A2. Die einzige ClinOleic®-Zubereitung, die sich als instabiler herausstellte als eine Propofol-®Lipuro-Zubereitung, war die mit Piritramid (PE3a). Die Mischung PE3a überschritt bereits nach 4 Stunden mit einem TSI von 1,8 den Grenzwert von 1,0, wohingegen die Kombination A3 erst nach 24 Stunden einen TSI von 1,2 aufwies. In diesem Fall ist die 1:1-Mischung von Propofol-®Lipuro mit Piritramid (A3) stabiler als die gleiche Mischung mit ClinOleic® (PE3a).

Tabelle 4.42: TSI der O/W-Emulsionsmischungen von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und ClinOleic® 20% im Mischungsverhältnis 1:1 über 24 Stunden.

Kombination ^[a]		TSI							
		0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	
PRO	+ GHB	A10	0,4	0,7	1,2	1,7	2,2	2,6	3,6
CO		PE1a	0,1	0,2	0,4	0,6	0,6	0,8	1,2
PRO	+ LOR	A4	0,7	1,0	1,3	1,5	1,8	1,9	2,2
CO		PE4a	0,2	0,3	0,6	0,8	0,9	1,0	1,4
PRO	+ PIR	A3	0,0	0,1	0,2	0,3	0,5	0,6	1,2
CO		PE3a	0,1	0,3	0,5	1,0	1,8	2,0	2,3
PRO	+ REM	A2	0,3	0,6	1,2	1,7	2,0	2,4	3,3
CO		PE2a	0,1	0,2	0,4	0,6	0,9	1,1	1,5

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2 und Tabelle 4.37); TSI: *Turbiscan Stability Index*; TSI direkt nach dem Zusammenmischen (0 h) = 0. Für die Berechnung des TSI sowie die Methode der Turbiscan®-Analyse siehe Kapitel 3.4.4.2 und 3.4.6.4.

CO: ClinOleic® GHB: γ -Hydroxybuttersäure LOR: Lormetazepam PIR: Piritramid
 PRO: Propofol REM: Remifentanyl

In Abbildung 4.40 sind die IR-Rückstreukurven der 1:1-Mischungen PE4a und A4 über 24 Stunden dargestellt. Es ist eine deutlich höhere Stabilität der Mischung PE4a erkennbar. Während die Rückstreuung und damit auch die Tröpfchengröße der Kombination A4 über die gesamte Höhe der Messzelle abnahm, zeigte die gleiche Zubereitung mit ClinOleic® nur eine minimale Rückstreuabnahme.

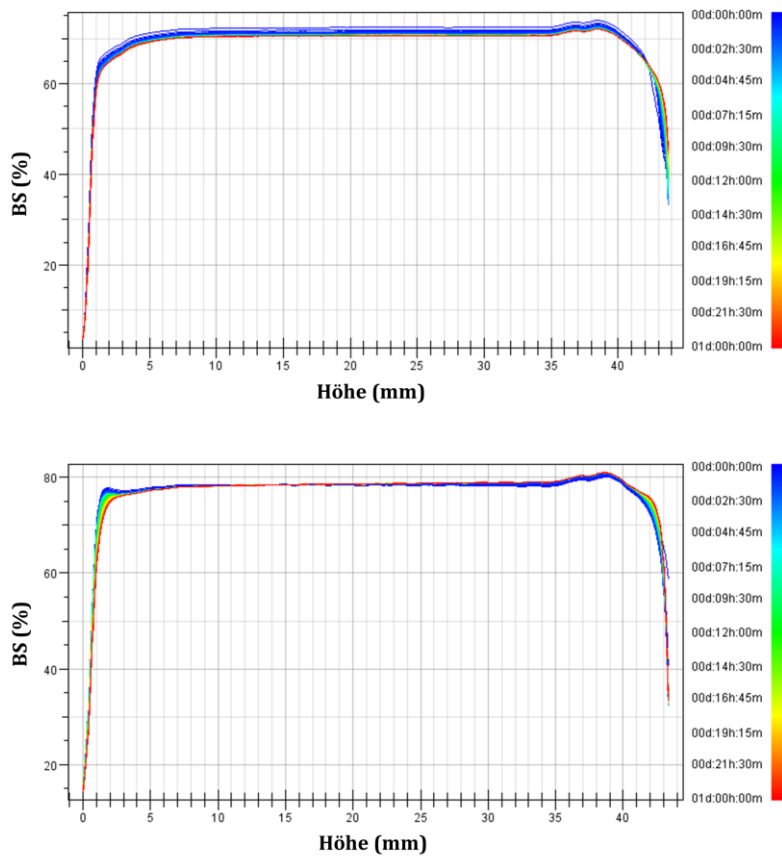


Abbildung 4.40: Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreukurven der 1:1-Mischungen A4 (oben) und PE4a (unten) der beiden O/W-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml bzw. ClinOleic® 20% mit Lormetazepam über 24 Stunden (n = 97). BS: Backscattering (Rückstreuung).

Trotz des gleichen Stabilitätsverhaltens der unvermischten O/W-Emulsionen und der höheren Stabilität der 1:1-Mischungen zeigten 3 der 1:10-Mischungen von ClinOleic® nach 8 Stunden höhere TSI als die gleichen Kombinationen mit Propofol-®Lipuro (siehe Tabelle 4.43).

Tabelle 4.43: TSI der O/W-Emulsionsmischungen von Propofol®Lipuro 20 mg/ml und ClinOleic® 20% im Mischungsverhältnis 1:10 über 24 Stunden.

Kombination ^[a]			TSI						
			0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
PRO	+ GHB	B10	0,2	0,4	0,7	1,4	2,1	2,7	3,5
CO		PE1b	0,6	0,7	0,9	1,0	1,2	1,6	3,1
PRO	+ LOR	B4	0,5	0,8	1,0	1,2	1,4	1,8	2,0
CO		PE4b	1,4	1,7	1,8	2,0	2,2	2,6	3,8
PRO	+ PIR	B3	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,5
CO		PE3b	0,3	0,5	0,8	1,2	1,6	3,7	4,3
PRO	+ REM	B2	0,6	0,9	1,2	1,6	2,0	2,4	3,3
CO		PE2b	1,8	2,5	2,9	3,7	4,3	4,4	5,5

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2 und Tabelle 4.37); TSI: *Turbiscan Stability Index*; TSI direkt nach dem Zusammenmischen (0 h) = 0. Für die Berechnung des TSI sowie die Methode der Turbiscan®-Analyse siehe Kapitel 3.4.4.2 und 3.4.6.4.

CO: ClinOleic® GHB: γ -Hydroxybuttersäure LOR: Lormetazepam PIR: Piritramid
 PRO: Propofol REM: Remifentanyl

Die 3 ClinOleic®-Mischungen, die höhere TSI aufwiesen als die Propofol®Lipuro-Mischungen, waren die mit Lormetazepam (PE4b), mit Piritramid (PE3b) und mit Remifentanyl (PE2b). Am deutlichsten war der Unterschied bei den Mischungen B3 und PE3b. Hier lag der TSI der 1:10-Kombination von Propofol®Lipuro mit Piritramid (B3) nach 8 Stunden bei 0,3 und der TSI der Zubereitung PE3b bei 3,7. Die Mischung B3 überschritt über den gesamten Messzeitraum von 24 Stunden den TSI von 1,0 nicht. Selbst nach 24 Stunden wurde lediglich ein Wert von 0,5 erreicht. Die Propofol®Lipuro-Mischung B3 ist somit deutlich stabiler als die ClinOleic®-Mischung. Bei den ClinOleic®-Zubereitungen PE4b und PE2b lag der TSI bereits direkt nach dem Zusammenmischen über dem Stabilitätsgrenzwert von 1,0. Die Kombination PE4b wies 15 Minuten nach dem Zusammenmischen einen Wert von 1,4 auf, während der TSI der gleichen Mischung mit Propofol®Lipuro (B4) bei 0,5 lag. Nach 8 Stunden wurden Werte von 1,8 bzw. 2,6 ermittelt. In Abbildung 4.41 sind die beiden IR-Rückstreuverläufe der Mischungen B4 und PE4b dargestellt.

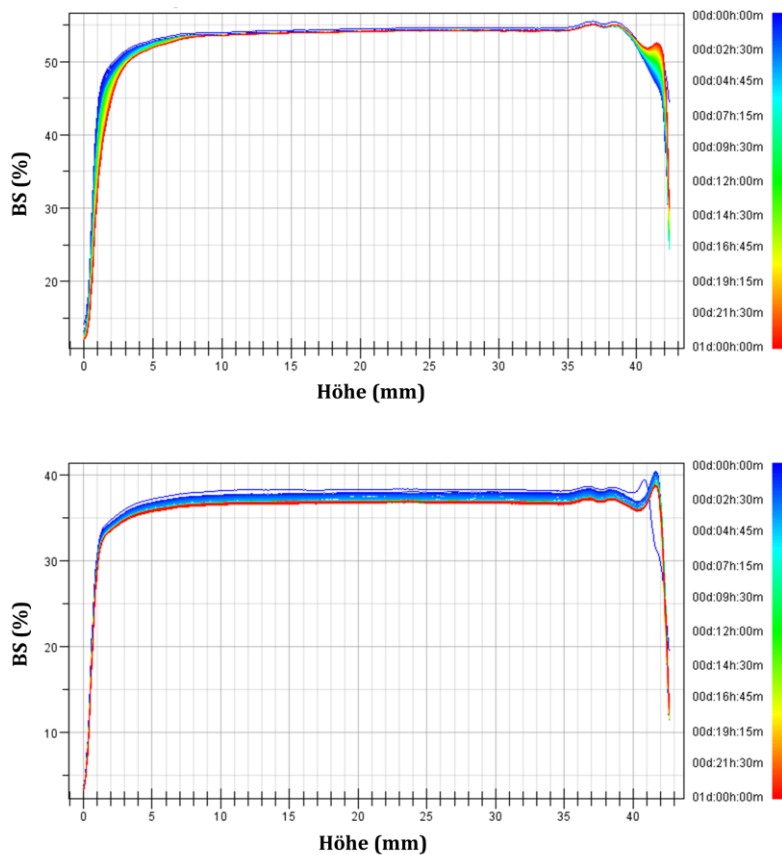


Abbildung 4.41: Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreukurven der 1:10-Mischungen B4 (oben) und PE4b (unten) der beiden O/W-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml bzw. ClinOleic® 20% mit Lormetazepam über 24 Stunden (n = 97). BS: Backscattering (Rückstreuung).

Die Propofol-®Lipuro-Mischung B4 zeigte dabei über den Messzeitraum von 24 Stunden über die gesamte Höhe der Messzelle einen höheren Stabilität mit einer minimalen Rückstreubrücknahme, wohingegen die ClinOleic®-Zubereitung PE4b eine sichtbar stärkere Rückstreubrücknahme über die gesamte Höhe der Messzelle und eine damit verbundene Öltröpfchenvergrößerung zeigte. In diesem Fall ist die Mischung mit ClinOleic® ebenfalls instabiler als die mit Propofol-®Lipuro. Ähnlich verhielt es sich auch bei den 1:10-Mischungen mit Remifentanyl (B2 und PE2b). Die einzige ClinOleic®-Kombination, die niedrigere TSI aufwies, war die mit GHB (PE1b). Die 1:10-Mischung von Propofol-®Lipuro mit GHB (B10) überschritt bereits nach 2 Stunden mit einem Wert von 1,4 den TSI von 1,0, der innerhalb von 8 Stunden weiter auf 2,7 und nach 24 Stunden auf 3,5 anstieg. Die gleiche Zubereitung mit ClinOleic® (PE1b) zeigte hingegen erst nach 4 Stunden einen TSI von 1,2, der nach 8 Stunden auf 1,6 und nach 24 Stunden auf 3,1 anstieg. In Abbildung 4.42 sind die IR-Rückstreukurvenverläufe der beiden Kombinationen B10 und PE1b dargestellt. Die Rückstreuung der Mischung B10 nahm über den Messzeitraum von 24 Stunden sichtbar ab. Hinzu kam eine Aufräumung im oberen Bereich der Messzelle, die durch eine Zunahme der Rückstreuung in einer Höhe von > 40 mm und in einer Abnahme der Rückstreuung am Boden der Messzelle (0 bis

3 mm) zu erkennen war, die für eine Aufklärung in diesem Bereich stand. In diesem Zusammenhang stellte sich die Mischung von ClinOleic® folglich als stabiler heraus als die mit Propofol-®Lipuro.

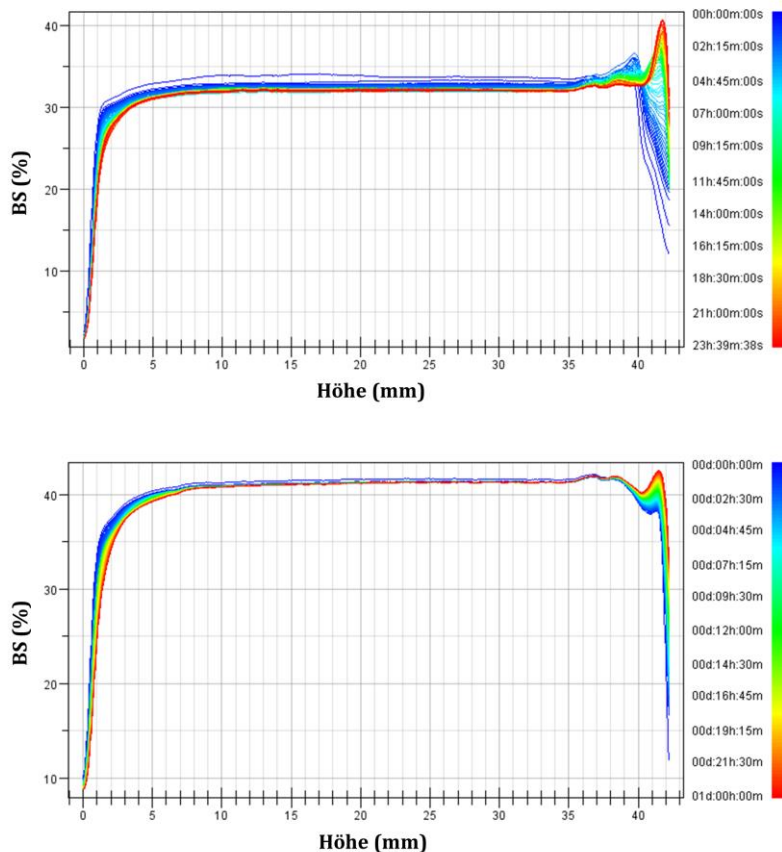


Abbildung 4.42: Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreukurven der 1:10-Mischungen B10 (oben) und PE1b (unten) der beiden O/W-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml bzw. ClinOleic® 20% mit GHB über 24 Stunden (n = 97). BS: Backscattering (Rückstreuung).

In Tabelle 4.44 sind die TSI der 10:1-Mischungen von ClinOleic® bzw. Propofol-®Lipuro aufgeführt. Für die 10:1-Kombinationen ergab sich ein inhomogeneres Stabilitätsbild als für die 1:1- und 1:10-Kombinationen. Im Falle der Mischungen mit GHB und Lormetazepam (C10 und PE1c sowie C4 und PE4c) wiesen die Kombinationen mit ClinOleic® niedrigere TSI auf als die mit Propofol-®Lipuro. Die TSI der 10:1-Mischung von ClinOleic® mit Piritramid (PE3c) beliefen sich hingegen über den gesamten Messzeitraum von 24 Stunden auf höhere Werte als bei der Mischung mit Propofol-®Lipuro (C3). Nach 8 Stunden lag der TSI der Zubereitung C3 bei 1,4 und der TSI der Kombination PE3c bei 3,0. Konstant verliefen die TSI über 24 Stunden jedoch bei den 10:1-Mischungen mit Remifentanyl (C2 und PE2c). Bis 4 Stunden nach dem Zusammenmi-

schen waren die TSI beider Mischungen identisch. Nach 8 und 24 Stunden lagen sie bei nahezu identischen Werten (siehe Tabelle 4.44). Die Emulsionsstabilität der beiden 10:1-Mischungen von ClinOleic® bzw. Propofol®-Lipuro mit Remifentanil kann somit als gleich angesehen werden. Die einzigen Mischungen, die nach 8 Stunden keinen TSI $\geq 1,0$ zeigten und damit als stabil anzusehen sind, waren die ClinOleic®-Zubereitung PE4c mit einem Wert von 0,9, die ClinOleic®-Kombination PE2c und die Propofol®-Lipuro-Mischung C2 mit Werten von 0,6 bzw. 0,7. Die TSI aller anderen Mischungen nach 8 Stunden deuten auf eine beginnende Emulsionsdestabilisierung hin.

Tabelle 4.44: TSI der O/W-Emulsionsmischungen von Propofol®-Lipuro 20 mg/ml und ClinOleic® 20% im Mischungsverhältnis 10:1 über 24 Stunden.

Kombination ^[a]			TSI						
			0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
PRO + GHB	C10	0,5	1,0	1,5	1,8	2,2	3,4	4,6	
	PE1c	0,4	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,7	
PRO + LOR	C4	0,1	0,3	0,6	1,1	1,6	1,7	1,9	
	PE4c	0,1	0,2	0,3	0,6	0,9	0,9	1,3	
PRO + PIR	C3	0,1	0,3	0,6	1,0	1,2	1,4	2,4	
	PE3c	0,2	0,5	0,9	1,3	2,6	3,0	3,3	
PRO + REM	C2	0,1	0,2	0,4	0,5	0,6	0,7	1,0	
	PE2c	0,1	0,2	0,4	0,5	0,6	0,6	1,2	

^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe auch Tabelle 4.2 und Tabelle 4.37); TSI: *Turbiscan Stability Index*; TSI direkt nach dem Zusammenmischen (0 h) = 0. Für die Berechnung des TSI sowie die Methode der Turbiscan®-Analyse siehe Kapitel 3.4.4.2 und 3.4.6.4.

CO: ClinOleic® GHB: γ -Hydroxybuttersäure LOR: Lormetazepam PIR: Piriramid
PRO: Propofol REM: Remifentanil

Eine Einordnung der 1:1-, 1:10- und 10:1-Mischungen von Propofol®-Lipuro bzw. ClinOleic® nach ihren Stabilitäten auf Grundlage des TSI über den gesamten Messzeitraum von 24 Stunden sowie eine vergleichende Gegenüberstellung ist in Abbildung 4.43 dargestellt.

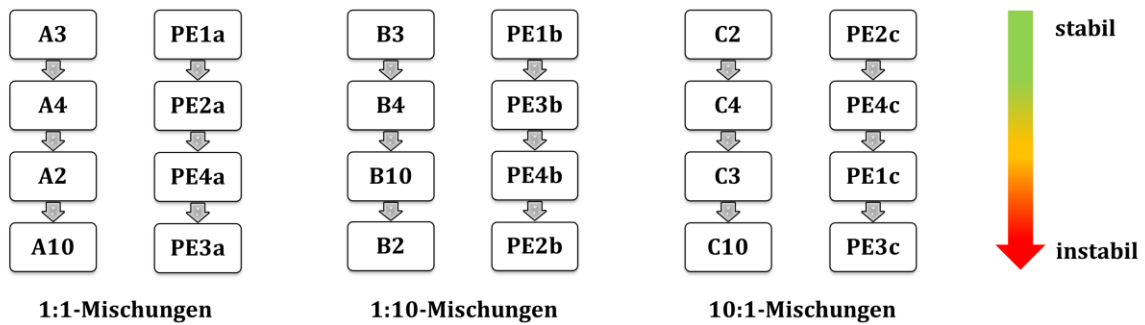


Abbildung 4.43: Emulsionsstabilitäts-Ranking sowie vergleichende Gegenüberstellung der 1:1-, 1:10- und 10:1-Zweierkombinationen von Propofol-®Lipuro- bzw. ClinOleic®.

Das Stabilitätsranking der 1:1-Mischungen zeigt eine entgegengesetzte Reihenfolge der Emulsionsstabilitäten für die ClinOleic®-Zweierkombinationen als für die Propofol-®Lipuro-Zweierkombinationen. Während die 1:1-Mischung von Propofol-®Lipuro mit Piritramid (A3) die stabilste unter den 4 Propofol-®Lipuro-Arzneimittelkombinationen ist, ist die gleiche Mischung mit ClinOleic® (PE3a) die instabilste. Die stabilste 1:1-Mischung von ClinOleic® ist die mit GHB (PE1a). Die gleiche Mischung von Propofol-®Lipuro mit GHB (A10) ist dagegen die instabilste der 1:1-Mischungen von Propofol-®Lipuro.

Die 1:10-Mischungen zeigen ein inhomogeneres Stabilitätsbild. Die 1:10-Mischungen von Propofol-®Lipuro bzw. ClinOleic® mit Remifentanyl (B2 und PE2b) sind in beiden Fällen die instabilsten Emulsionsmischungen und finden sich damit auf der letzten Position des Stabilitätsrankings. Im Vergleich zu der 1:10-Mischung von Propofol-®Lipuro mit GHB (B10, Position 3) ist die gleiche Mischung mit ClinOleic® (PE1b) wesentlich stabiler. Unter den anderen ClinOleic®-Zweierkombinationen stellt sie die stabilste Emulsionsmischung dar. Die 1:10-Mischungen von Propofol-®Lipuro mit Piritramid (B3) zeigt die höchste Stabilität unter den Propofol-®Lipuro-Zweierkombinationen. Zusammen mit der Mischung mit Lormetazepam (B4, Position 2) sind die beiden Mischungen im Vergleich stabiler als die gleichen Zubereitungen mit ClinOleic® (PE3b, Position 2 und PE4b, Position 3).

Bei den 10:1-Mischungen sind die Emulsionsstabilitäten von Propofol-®Lipuro bzw. ClinOleic® mit Remifentanyl (PE2c bzw. C2, Position 1) und mit Lormetazepam (PE4c bzw. C4, Position 2) identisch. Beide Kombinationen zeigten die höchsten Stabilitäten unter den Zweierkombinationen. Lediglich die Stabilitäten unter den Zubereitungen mit GHB (C10 bzw. PE1c) und Piritramid (B3 bzw. PE3c) verhalten sich genau umgekehrt. Die Mischung von Propofol-®Lipuro mit GHB (C10) ist die instabilste der Propofol-®Lipuro-Zweierkombinationen, während es bei den ClinOleic®-Zweierkombinationen die Zubereitung mit Piritramid (PE3c) ist.

4.3.7 Ergebniszusammenfassung der physikalischen Untersuchungen

Propofol-®Lipuro-Arzneimittelmischungen

Vor Beginn der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten physikalischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen lagen nur wenige Daten bezüglich der physikalischen Kompatibilität von Propofol mit den in die eigene Analytik eingeschlossenen Arzneistoffen aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa vor. Kompatibilitätsdaten fanden sich lediglich zu 5 der 9 Propofol-Arzneimittelkombinationen, wobei nur 1%ige Propofol-Emulsionen in die Studien einbezogen wurden.^[86,190,191,193] Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Kompatibilitätsdaten für die Propofol-Mehrfachkombinationen. Es gibt außer für eine Mehrfachkombination^[51] keine Angaben zur physikalischen und chemischen Stabilität.

Eine Übersicht über die vor Beginn der eigenen Untersuchungen vorgelegenen physikalischen Kompatibilitätsdaten der Propofol-Zweierkombinationen ist in Abbildung 4.44 dargestellt.

	Clonidin-HCl	Dexmedetomidin-HCl	γ -Hydroxybuttersäure	(S)-Ketamin-HCl	Lornetazepam	Midazolam-HCl	Piritramid	Remifentanyl-HCl	Sufentanil-Citrat
Propofol 1%	?	KO	?	WI	?	WI	?	WI	WI

KO : physikalisch kompatibel
WI : widersprüchliche Angaben
? : keine Daten vorhanden

Abbildung 4.44: Übersicht über vorhandene physikalische Kompatibilitätsdaten einer 1%igen Propofol-Emulsion^[86,190,191,193,218,264] mit ausgewählten Arzneistoffen aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa. Siehe hierzu auch Kapitel 4.2.

In keiner der Studien wurde das Fertigarzneimittel Propofol-®Lipuro 20 mg/ml verwendet und nur ein einziges Mal wurde zusätzlich 2%iges Propofol für eine physikalische Testung herangezogen.^[264] Bezogen auf die 2%ige Propofol-Emulsion

Propofol-®Lipuro 20 mg/ml ergab sich anhand der Daten aus den Literaturquellen die in Abbildung 4.45 dargestellte Kompatibilitätsübersicht.

	Clonidin-HCl (Clonidin-ratiopharm®)	Dexmedetomidin-HCl (dexdor®)	γ-Hydroxybuttersäure (Somsanit®)	(S)-Ketamin-HCl (Ketanest® S)	Lormetazepam (Sedalam®)	Midazolam-HCl (Midazolam-hamein)	Piritramid (Dipidolor®)	Remifentanil-HCl (Ultiva®)	Sufentanil-Citrat (Sufenta®)
Propofol 2% (Propofol-®Lipuro 20 mg/ml)	?	?	?	?	?	?	?	WI	?

? : keine Daten vorhanden

WI : widersprüchliche Angaben

Abbildung 4.45: Übersicht über vorhandene Daten zur physikalischen Kompatibilität der 2%igen Propofol-Emulsion Propofol-®Lipuro 20 mg/ml^[218,264] mit den in die Kompatibilitätsanalytik einbezogenen Arzneistoffen und den dazugehörigen Arzneimitteln aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa.

Bezüglich der Kompatibilität von Remifentanil und Propofol existieren seitens des Herstellers sowohl Angaben zur Kompatibilität als auch Inkompatibilität in der Fachinformation des Remifentanil-Präparates Ultiva®.^[218] Eine mit einer 2%igen Propofol-Emulsion durchgeführte Studie zur physikalischen Kompatibilität von Propofol mit Remifentanil zeigte eine unmittelbar nach dem Zusammenmischen auftretende Inkompatibilität.^[264]

Abbildung 4.46 zeigt die Ergebnisse aller analysierten Zweierkombinationen der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten physikalischen Kompatibilitäts- und Stabilitätsuntersuchungen.

	Clonidin-HCl (Clonidin-ratiopharm [®])	Dexmedetomidin-HCl (dexdor [®])	γ -Hydroxybuttersäure (Somsanit [®])	(S)-Ketamin-HCl (Ketanest [®] S)	Lormetazepam (Sedalam [®])	Midazolam-HCl (Midazolam-hameln)	Piritramid (Dipidor [®])	Remifentanyl-HCl (Ultiva [®])	Sufentanil-Citrat (Sufenta [®])
Propofol 2% (Propofol- [®] Lipuro 20 mg/ml)	KO	KO	IK	KO	KO	IK	IK	IK	KO

KO : physikalisch kompatibel

IK : physikalisch inkompatibel

Abbildung 4.46: Übersicht der Ergebnisse aus der physikalischen Kompatibilitäts- und Stabilitätsanalytik der untersuchten Zweierkombinationen von Propofol-[®]Lipuro 20 mg/ml.

In den eigenen Kompatibilitäts- und Stabilitätsuntersuchungen stellte sich die Zweierkombination von Propofol mit Remifentanyl als eindeutig physikalisch inkompatibel heraus. Außerdem wurde die Kombination von Propofol mit Midazolam, deren Kompatibilität zuvor ebenfalls als widersprüchlich angegeben wurde (siehe Abbildung 4.44),^[190,191,193] als inkompatibel befunden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei den Zweierkombinationen von Propofol mit GHB bzw. mit Piritramid zusätzliche Inkompatibilitäten vorliegen. Die ebenfalls widersprüchlichen Kompatibilitätsangaben zu den Kombinationen von Propofol mit (S)-Ketamin und Sufentanil (siehe Abbildung 4.44)^[190,193] konnten aufgeklärt werden, indem eigene Testungen sie als kompatibel befanden. Die bereits publizierte Kompatibilität der Mischung von Propofol mit Dexmedetomidin^[262] konnte bestätigt werden. Ebenfalls kompatibel war die Kombination von Propofol mit Clonidin. Als inkompatibel wurde eine Zweierkombination eingestuft, sobald sich eine der 3 getesteten Mischungsverhältnisse (1:1, 1:10 oder 10:1) als physikalisch inkompatibel erwies. Physikalisch inkompatibel waren dabei die 1:1- sowie 1:10-Mischung von Propofol mit Remifentanyl (A2 und B2), die 1:10- und 10:1-Mischung von Propofol mit GHB (B10 und C10) sowie die 10:1-Kombination von Propofol mit Piritramid bzw. mit Midazolam (C3 und C5). Insgesamt sind demnach 4 der 9 Zweierkombinationen als physikalisch inkompatibel und 5 als physikalisch kompatibel einzustufen (siehe Abbildung 4.46). Ebenfalls physikalisch kompatibel ist die Kombination von Propofol mit der 0,9%igen Kochsalzlösung, die für sämtliche Verdünnungen in der Probenvorbereitung verwendet wurde.

Zur Bestimmung der physikalischen Stabilität der Propofol-Arzneimittelmischungen wurden 8 verschiedene Analysemethoden herangezogen: die Bestimmung des pH-

Wertes, die Untersuchung auf Partikelwachstum und eine visuelle Analyse der Mischungen sowie eine PCS-, LD-, Turbiscan®- sowie Zetapotential-Analyse zur Untersuchung der Emulsionsstabilität. Die physikalisch inkompatiblen Zweierkombinationen zeigten in den Untersuchungen zur Emulsionsstabilität alle eine deutliche Öltröpfchenvergrößerung. Der mittels LD ermittelte Öltröpfchenanteil $> 5 \mu\text{m}$ überschritt bei allen physikalisch inkompatiblen Emulsionsmischungen innerhalb von 24 Stunden den vom USP geforderten maximalen PFAT₅-Anteil von $\leq 0,05\%$.^[81] Im USP werden diese vergrößerten Öltröpfchen ($> 5 \mu\text{m}$) als Gefahrenquelle für eine mechanische Filtration in der Lunge und einer damit möglicherweise resultierenden Lungenembolie angegeben (siehe auch Kapitel 1.4.5).^[81] Des Weiteren konnten sogar Öltröpfchengrößendurchmesser von > 10 und $> 20 \mu\text{m}$ festgestellt werden, die aber einen Wert von $100 \mu\text{m}$ nicht überschritten. Die mithilfe der LD analysierte Emulsionsinstabilität konnte auch mittels PCS beobachtet werden. Das USP gibt für injizierbare Lipidemulsionen einen mithilfe der PCS analysierten maximal erlaubten MDS von $< 500 \text{ nm}$ an,^[81] der zwar von keiner der Propofol-Emulsionsmischungen überschritten wurde, jedoch bei den physikalisch inkompatiblen Mischungen im Vergleich zu den kompatiblen Mischungen innerhalb weniger Stunden nach dem Zusammenmischen deutlich zunahm. Der ebenfalls ermittelte PDI zeigte bei diesen Mischungen eine zunehmend breitere Tröpfchengrößenverteilung an, die auch in den erhaltenen Intensitätsverteilungen der Tröpfchengrößendurchmesser sichtbar wurde. Die bei der Bestimmung der Tröpfchengrößenverteilung erhaltenen Ergebnisse spiegelten sich auch in der mikroskopischen und visuellen Untersuchung der Propofol-Arzneimittelkombinationen wieder. Mikroskopisch konnte bereits nach 4 Stunden eine Koaleszenz und eine damit verbundene Öltröpfchenvergrößerung für alle inkompatiblen Mischungen deutlich sichtbar festgestellt werden. Die 10:1-Mischung von Propofol mit GHB zeigte bereits direkt nach dem Zusammenmischen eine sichtbare Vergrößerung der Öltröpfchen im Vergleich zu purem Propofol-®Lipuro. Visuell konnten bei den inkompatiblen Propofol-Emulsionsmischungen innerhalb von 24 Stunden eine gelbliche Färbung sowie eine Vergrößerung der Öltröpfchen mit bloßem Auge festgestellt werden. Die Kombination C10 zeigte nach 24 Stunden sogar eine Phasenseparation mit einer Ablagerung einer größeren Ölphase in der Perfusorspritze. Der zur zusätzlichen Beurteilung der Emulsionsstabilität berechnete TSI nach 8 Stunden aus den aufgenommenen IR-Rückstreu Kurven der einzelnen Mischungen über 7 Tage wies bei den instabilen Kombinationen im Vergleich zu den stabileren Zubereitungen höhere Werte auf. Es fand dort demnach eine größere Rückstreuänderung innerhalb von 8 Stunden statt. Insgesamt zeigten die instabilen Zubereitungen über den gesamten Zeitraum von 7 Tagen einen TSI-Verlauf mit höheren Werten als die stabileren Zubereitungen. Allein auf Grundlage der zuvor definierten beginnenden Emulsionsdestabilisierung einer Mischung ab einem TSI $> 1,0$ ^[272] konnten keine präzisen Rückschlüsse auf die Stabilität der einzelnen Zweierkombinationen gezogen werden, da viele Zweierkombinationen nach 8 Stunden einen TSI $> 1,0$ aufwiesen, jedoch nicht alle in den weiteren Untersuchungen Anzeichen für eine Emulsionsdestabilisierung zeigten. Die ermittelten IR-Rückstreu Kurven über 7 Tage

verdeutlichten aber auftretende Emulsionsinstabilitäten, indem sowohl die Rückstreuung der entsprechenden Mischungen über den Messzeitraum abnahm, was für eine Koaleszenz der Lipidtröpfchen spricht, als auch Phänomene wie Aufrahmung und Aufklärung erkennbar waren. Die in Abbildung 4.47 dargestellte Zusammenstellung der ermittelten Tröpfchengrößenverteilungen der 1:10-Mischung B2 von Propofol mit Remifentanyl über 7 Tage aus der PCS und LD sowie die IR-Rückstreu曲ven verdeutlicht exemplarisch die physikalische Emulsionsinstabilität aller inkompatiblen Mischungen. Die zunächst mittels PCS ermittelten erhöhten MDS sowie die in der Tröpfchengrößenverteilung erkennbaren Tröpfchen mit größerem Durchmesser wurden mittels LD genauer bestimmt. Per LD wurde der Anteil von Lipidtropfen > 5 bzw. 10, 20 und 100 μm analysiert. In diesem Beispiel ist bereits nach 24 Stunden ein erhöhter Anteil von Tröpfchen mit einem großen Tröpfchengrößendurchmesser feststellbar. In der Turbiscan[®]-Analyse wurde die Koaleszenz der Öltröpfchen durch eine Abnahme der Rückstreuung über den Messzeitraum von 7 Tagen deutlich. Gleichzeitig kam es bei der Mischung B2 zu einer Aufrahmung im oberen Bereich der Messzelle.

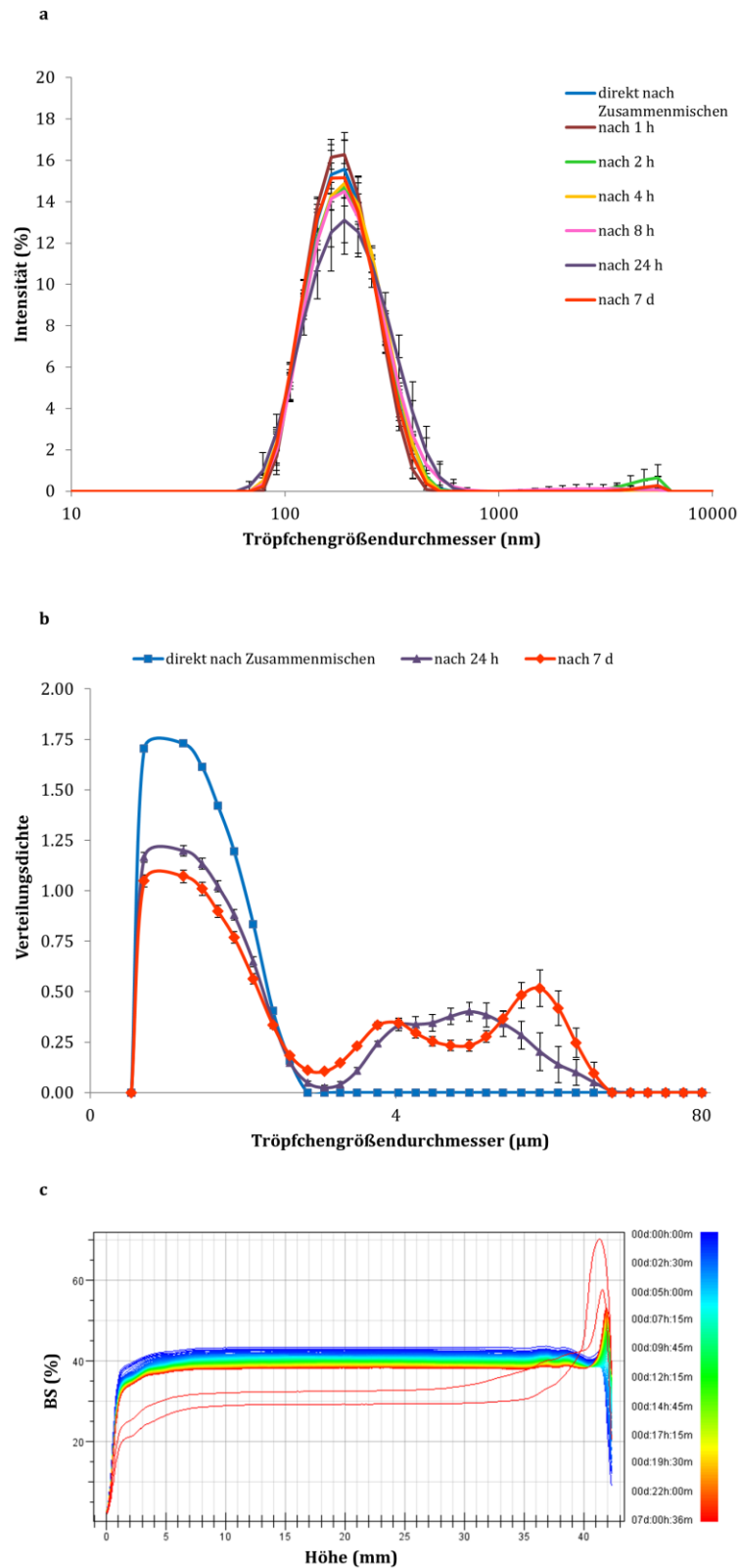


Abbildung 4.47: Übersicht über 3 ausgewählte Emulsionsstabilitätsuntersuchungen der 1:10-Mischung B2 von Propofol®-Lipuro 20 mg/ml mit Remifentanil über 7 Tage. **a:** Intensitätsverteilung der Tröpfchengrößendurchmesser aus der PCS-Analyse; **b:** Verteilungsdichte der Tröpfchengrößendurchmesser aus der LD-Analyse; **c:** Orts- und zeitaufgelöste IR-Rückstreukurven aus der Turbiscan®-Analyse.

Das Zetapotential diene als weitere Größe zur Beurteilung der Emulsionsstabilität der Propofol-Arzneimittelmischungen. Auf Grundlage der erhaltenen Zetapotentiale konnten keine aussagekräftigen Rückschlüsse auf die Stabilität der Emulsionsmischungen gezogen werden. Nach bisherigen Erfahrungswerten werden für stabile O/W-Emulsionen Zetapotentiale von $> +30$ mV oder < -30 mV benötigt.^[152-154] Lediglich die stark erniedrigten Beträge der Zetapotentiale der Mischungen B2 und B10 konnten die bereits festgestellten physikalischen Instabilitäten und die damit verbundene Koaleszenzneigung erklären. Generell ergab sich ein sehr inhomogenes Bild an ermittelten Zetapotentialen. Die Mehrheit der Zweierkombinationen wies keine Werte $> +30$ mV oder < -30 mV auf, so dass bei den meisten Mischungen von einer physikalischen Instabilität ausgegangen werden muss. Des Weiteren zeigte keine der analysierten Mischungen Änderungen im pH-Wert oder ein Kristallwachstum über den gesamten Untersuchungszeitraum von 7 Tagen, was Rückschlüsse auf eine Inkompatibilitätsreaktion zulassen würde.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei den 5 kompatiblen Propofol-Zweierkombinationen mit Clonidin, Dexmedetomidin, (*S*)-Ketamin, Lormetazepam bzw. Sufentanil weder bei der Bestimmung des pH-Wertes, noch bei der Untersuchung auf Kristallwachstum oder in der mikroskopischen, visuellen und PCS-, LD-, Turbiscan®- sowie Zetapotential-Analyse physikalische Instabilitäten festgestellt werden konnten. Gleiches gilt auch für die Kombination von Propofol mit der 0,9%igen Kochsalzlösung, die als Verdünnungsmedium in der Probenvorbereitung diene.

In gleicher Weise verhielt es sich mit den Mehrfachkombinationen. Es konnten weder in der Bestimmung des pH-Wertes, in der Untersuchung auf Partikelwachstum, in der visuellen Analyse, noch in einer der durchgeführten Untersuchungen zur Emulsionsstabilität physikalische Instabilitäten festgestellt werden oder Rückschlüsse auf diese gezogen werden. Die ermittelten Zetapotentiale waren auch in diesem Fall nicht aussagekräftig und die TSI ließen auch bei den Mehrfachkombinationen nur eine allgemeine vergleichende Aussage zur Stabilität zu. Alle 7 Propofol-Mehrfachkombinationen sind demnach als physikalisch stabil einzustufen. Die in der Literatur angegebene Inkompatibilität der Mischung von Propofol mit Midazolam und Piritramid konnte nicht bestätigt werden.^[51]

Physikalische Instabilitäten wurden hingegen nur bei den 4 inkompatiblen Propofol-Zweierkombinationen von Propofol mit GHB, Midazolam, Piritramid bzw. Remifentanil gefunden.

Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius

Für den Vergleich der beiden Propofol-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit Propofol 2% MCT Fresenius wurden 6 Propofol-Zweierkombinationen in 3 verschiedenen Mischungsverhältnissen (1:1, 1:10 und 10:1) untersucht. Bei den verglichenen Mischungen handelte es sich um die Zweierkombinationen beider Propofol-Emulsionen mit Clonidin, GHB, Lormetazepam, Midazolam, Piritramid bzw. Remifentanyl. Zur Ermittlung der physikalischen Stabilität wurden sowohl die Bestimmung des pH-Wertes als auch eine PCS- und Turbiscan®-Analyse herangezogen.

Die Untersuchung der reinen Propofol-Emulsionen ergab kaum Unterschiede bei der Bestimmung des pH-Wertes, der Ermittlung des MDS und der Tröpfchengrößenverteilung mittels PCS über 7 Tage sowie in der Turbiscan®-Analyse über 24 Stunden. Trotz ähnlicher pH-Werte, Ausgangströpfchengrößen und einem nahezu identischen IR-Rückstreuverlauf der reinen Propofol-Emulsionen zeigten sich geringe Unterschiede in den mittels PCS ermittelten MDS und Tröpfchengrößenverteilungen sowie den berechneten TSI der Turbiscan®-Analyse der untersuchten Mischungen. In den pH-Wert-Verläufen über 7 Tage waren nahezu keine Unterschiede feststellbar. Obwohl Unterschiede in den MDS und den Tröpfchengrößenverteilungen bestanden, waren auftretende Instabilitäten stets in den Zweierkombinationen beider Propofol-Emulsionen nachweisbar, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung. Ein Beispiel hierfür ist die 10:1-Mischung von Propofol MCT Fresenius mit GHB bzw. Midazolam, deren MDS deutlich stärker über den Untersuchungszeitraum von 7 Tagen zunahm als in den gleichen Mischungen mit Propofol-®Lipuro. Die 1:10-Mischung von Propofol MCT Fresenius mit GHB und die 10:1-Mischungen mit Piritramid wiesen hingegen niedrigere MDS auf als die gleichen Mischungen mit Propofol-®Lipuro. Die unterschiedlich stark ausgeprägten Veränderungen im Tröpfchengrößendurchmesser spiegelten sich auch in den jeweiligen Intensitätsverteilungen wieder. Für die Mehrheit der untersuchten Mischungen ergab sich ein nahezu identisches Stabilitätsverhalten.

Die TSI-Verläufe der Propofol MCT Fresenius-Mischungen und der Stabilitätsvergleich der Propofol-Emulsionsmischungen untereinander auf Grundlage der ermittelten TSI zeigten bei den je 6 verglichenen Kombinationen in den 3 untersuchten Mischungsverhältnissen ähnliche Stabilitätsverläufe. Der TSI nach 8 Stunden und die TSI-Verläufe innerhalb von 24 Stunden waren für beide Präparate-Mischungen nahezu identisch und nur in wenigen Fällen waren geringe Unterschiede feststellbar. Das vergleichende Emulsionsstabilitäts-Ranking zeigte sowohl Ähnlichkeiten als auch einige Unterschiede, deren Ursache in geringen TSI-Unterschieden zu finden war. Die 1:1-Mischungen beider Propofol-Emulsionen mit Remifentanyl, die 1:10-Mischungen mit Midazolam und die 10:1-Mischungen mit Remifentanyl bzw. GHB zeigten z. B. nahezu identische TSI und damit auch gleiche Stabilitäten innerhalb der einzelnen Mischungsverhältnisse auf.

Insgesamt lässt sich auf Grundlage der Ergebnisse der angewendeten Analysemethoden festhalten, dass die je 6 verglichenen Propofol-®Lipuro- und Propofol MCT Fresenius-Zweierkombinationen ein ähnliches physikalisches Stabilitätsverhalten zeigen.

Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit ClinOleic® 20%

Für den Vergleich der beiden O/W-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und ClinOleic® 20% wurden je 4 Zweierkombinationen beider Präparate mit GHB, Lormetazepam, Piritramid bzw. Remifentanyl in 3 Mischungsverhältnissen (1:1, 1:10 und 10:1) durch eine Bestimmung der pH-Werte und mittels einer PCS- und Turbiscan®-Analyse untersucht. Der Vergleich der beiden reinen O/W-Emulsionen ergab nur einen geringen Unterschied im Ausgangs-pH-Wert sowie im pH-Wert-Verlauf über 7 Tage. Beide Emulsionen wiesen ebenfalls einen identischen TSI-Verlauf über 24 Stunden auf. Unterschiede waren nur bei der Ausgangströpfchengröße feststellbar, die für ClinOleic® höher war als für Propofol-®Lipuro.

Bei der Bestimmung des pH-Wertes der ausgewählten Zweierkombinationen ergaben sich nahezu identische pH-Wert-Verläufe über 7 Tage. Bei der Bestimmung des MDS und der Tröpfchengrößenverteilung mittels PCS zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede. Die Instabilitäten, die sich zuvor bei den Propofol-®Lipuro-Mischungen mit GHB, Piritramid bzw. Remifentanyl zeigten, konnten bei den gleichen Kombinationen mit ClinOleic® nicht nachgewiesen werden. Die ClinOleic®-Mischungen waren insgesamt stabiler, zeigten im Vergleich aufgrund der größeren Ausgangströpfchengröße einen größeren MDS auf, der aber nie den Wert von 500 nm überschritt. Trotz des gleichen Stabilitätsverhaltens der reinen O/W-Emulsionen in der Turbiscan®-Analyse waren Unterschiede innerhalb der 1:1-, 1:10- und 10:1-Mischungen feststellbar. Während die analysierten 1:10-Mischungen von ClinOleic® insgesamt höhere TSI nach 8 Stunden aufwiesen und auch höhere TSI über den gesamten Untersuchungszeitraum von 24 Stunden, waren die TSI der 1:1- und 10:1-Mischungen von ClinOleic® im Vergleich zu den Propofol-®Lipuro-Zweierkombinationen im Allgemeinen niedriger und deuteten eine höhere Stabilität an. Im Emulsionsstabilitäts-Ranking geordnet nach den ermittelten TSI über 24 Stunden zeigten sich schon wie im Vergleich von Propofol-®Lipuro mit Propofol MCT Fresenius sowohl einige Ähnlichkeiten als auch einige Unterschiede in den ermittelten Stabilitäten. Die Stabilitäten der 10:1-Mischungen der beiden O/W-Emulsionen waren im TSI-Vergleich identisch, wohingegen die 1:1- und 10:1-Mischungen unterschiedliche Stabilitätsreihenfolgen aufwiesen. Grundsätzlich ist die physikalische Stabilität beider O/W-Emulsionen nicht zu vergleichen. Die 4 ClinOleic®-Zweierkombinationen mit GHB, Lormetazepam, Piritramid bzw. Remifentanyl zeigten vor allem in der Bestimmung des MDS und der Tröpfchengrößenverteilung andere physikalische Stabilitäten. Instabilitäten, die bei den gleichen Mischungen mit Propofol-®Lipuro beobachtet werden konnten, traten bei den entsprechenden ClinOleic®-Mischungen nicht auf.

Zusammenfassend konnte mittels PCS- und Turbiscan®-Analyse gezeigt werden, dass es sich bei den beiden O/W-Emulsionen ClinOleic® und Propofol-®Lipuro um Präparate mit einem unterschiedlichen physikalischen Verhalten in Kombination mit den Arzneistoffen GHB, Lormetazepam, Piritramid bzw. Remifentanil handelt.

4.4 Chemische Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen

4.4.1 Propofol

4.4.1.1 HPLC-Analytik

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte HPLC-Methode ergab für die untersuchten Arzneistoffe aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa die in Tabelle 4.45 aufgeführten Retentionszeiten.

Tabelle 4.45: Retentionszeiten der in der Kompatibilitätsanalytik verwendeten Arzneistoffe geordnet nach aufsteigenden Retentionszeiten.

Arzneistoff	Zeit (min)
Clonidin	6,1
(S)-Ketamin	11,0
Remifentanil	22,5
Dexmedetomidin	24,2
Piritramid	25,6
Midazolam	27,7
Sufentanil	33,0
Lormetazepam	40,0
Propofol	60,0

HPLC-Methode siehe Kapitel 3.5.1.1.

4.4.1.1.1 Ergebnisse der Kalibrierung, Validierung und der Bestimmung der Wiederfindungsrate

Die Ergebnisse der Kalibrierung sind in Tabelle 4.46 aufgeführt. Die aus der 6-Punkt-Kalibrierung ermittelten Korrelationskoeffizienten zeigten einen sehr hohen linearen Zusammenhang zwischen den vermessenen Arzneistoffkonzentrationen und den aus den Detektorsignalen der HPLC-Anlage ermittelten Peak-Flächen für die einzelnen Arzneistoffe.

Tabelle 4.46: Ergebnisse der Kalibrierungen der in der HPLC-Analytik verwendeten Arzneistoffe.

Arzneistoff	Messkonzentrationsbereich (mg/ml)	Kalibrierbereich (mg/ml)	Korrelationskoeffizient
Clonidin	0,00150-0,0135	0,00120-0,0225	> 0,99
Dexmedetomidin	0,0020-0,018 ^[a]	0,0015-0,020	> 0,99
(S)-Ketamin	2,50-22,5	2,50-25,0	> 0,99
Lormetazepam	0,0120-0,108 ^[a]	0,0100-0,120	> 0,99
Midazolam	0,360-3,24	0,200-4,00	> 0,99
Piritramid	0,10-0,90	0,030-1,2	> 0,99
Propofol	2,00-18,0	1,00-20,0	> 0,99
Remifentanil	0,0050-0,045	0,0010-0,050	> 0,99
Sufentanil	0,0030-0,027 ^[a]	0,0025-0,050	> 0,99

^[a]: Arzneistoffe mit angepassten Konzentrationen für die HPLC-Analytik (siehe auch Kapitel 3.3.1 Tabelle 3.3). Für die angewandte HPLC-Methode siehe Kapitel 3.5.1.1.1.

Bei der Bestimmung der Präzision und der Reproduzierbarkeit wurden Variationskoeffizienten mit Werten von 0,32 bzw. 0,49% erhalten. Die Präzision und die Reproduzierbarkeit waren demnach für die angewandte HPLC-Methode gegeben und die Methode wurde als geeignet für die durchzuführende Kompatibilitätsanalytik befunden.

Die Ergebnisse der Validierung des Probenzugverfahrens sowie des Einfrier- und Auftauprozesses sind in Tabelle 4.47 aufgeführt.

Für die Validierung des Probenzugverfahrens sowie des Einfrier- und Auftauprozesses wurde eine maximal zulässige relative Abweichung von 3% festgelegt. Die ermittelten Konzentrationsunterschiede der einzelnen Arzneistoffe der gefrorenen 1:1-Mischungen zu den ungefrorenen 1:1-Mischungen lagen < 3%. Das Probenzugverfahren sowie der Einfrier- und Auftauprozess wurden als geeignet für die HPLC-Analytik der Propofol-Emulsionsmischungen befunden.

Tabelle 4.47: Ergebnisse der Validierung des Probenzugverfahrens sowie des Einfrier- und Auftauprozesses. Dargestellt sind die Konzentrationsunterschiede der gefrorenen Proben zu den ungefrorenen Proben in %.

Kombination ^[a]		Konzentrationsunterschied (%)		
		0 h ^[b]	4 h	24 h
A1	CLO	-0,14 ± 0,40	-1,65 ± 1,51	+1,13 ± 0,23
	PRO	-2,01 ± 2,03	-1,10 ± 0,79	-0,60 ± 1,92
A2	REM	-1,20 ± 1,24	-0,95 ± 0,90	+0,15 ± 0,55
	PRO	-0,24 ± 0,30	-0,75 ± 0,36	-1,37 ± 0,53
A3	PIR	-0,74 ± 1,06	-0,12 ± 0,51	+0,33 ± 0,62
	PRO	-0,75 ± 0,72	-1,42 ± 0,09	-0,67 ± 0,68
A4	LOR	+0,33 ± 0,15	-0,24 ± 0,40	+0,13 ± 0,26
	PRO	+0,08 ± 0,09	-0,30 ± 0,10	-0,19 ± 0,15
A5	MID	+0,93 ± 0,40	+0,60 ± 0,16	+0,84 ± 0,83
	PRO	-0,63 ± 0,41	+0,44 ± 0,20	+0,04 ± 0,18
A6	ESK	-2,56 ± 0,95	-0,40 ± 1,11	+1,80 ± 0,24
	PRO	-2,05 ± 2,51	+1,00 ± 0,21	-1,25 ± 1,85
A7	SUF	+0,53 ± 1,42	-0,47 ± 0,50	-2,59 ± 1,62
	PRO	-0,91 ± 1,14	-0,13 ± 0,18	-1,59 ± 0,87
A8	DEX	+1,36 ± 2,91	-0,84 ± 0,75	-0,45 ± 0,23
	PRO	-0,21 ± 0,64	-0,24 ± 0,32	-0,74 ± 0,44
A9	NaCl	- ^[c]	-	-
	PRO	+0,48 ± 0,42	+0,17 ± 0,26	+0,12 ± 0,34
A10	GHB	-	-	-
	PRO	-2,03 ± 0,83	-0,69 ± 0,12	-0,60 ± 0,28

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe Kapitel 4.1.1, Tabelle 4.2); ^[b]: direkt nach dem Zusammenmischen; ^[c]: nicht per HPLC-Analytik bestimmbar. Für die angewandte Methode siehe Kapitel 3.5.1.1 und 3.5.1.1.2.

CLO: Clonidin
LOR: Lormetazepam
PRO: Propofol

GHB: γ -Hydroxybuttersäure
MID: Midazolam
REM: Remifentanyl

DEX: Dexmedetomidin
NaCl: 0,9%ige Kochsalzlösung
SUF: Sufentanyl

ESK: (S)-Ketamin
PIR: Piritramid

Die sich aus der Konzentrationsbestimmung von Propofol aus der umgebenden Matrix der O/W-Emulsion Propofol-®Lipuro 20 mg/ml im Vergleich zum Propofol-Standard ergebende Wiederfindungsrate lag bei $(99,0 \pm 0,9)\%$. Aufgrund des vernachlässigbaren Substanzverlustes von 1% wurde im Folgenden von einer Korrektur der berechneten Propofol-Konzentrationen abgesehen.

4.4.1.1.2 Stabilität der Arzneistofflösungen

Eine Arzneistofflösung oder Arzneistoffmischung wurde im Rahmen dieser Arbeit als chemisch stabil bzw. kompatibel angesehen, wenn die Konzentrationen der Arzneistoffe in den entsprechenden Zubereitungen innerhalb von 24 Stunden nicht unter 90% der Anfangskonzentration absanken.^[3,68-76] Die Anfangskonzentration war dabei die direkt nach dem Zusammenmischen bestimmte Arzneistoffkonzentration des jeweiligen Arzneistoffes, die gleich 100% gesetzt wurde.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die einzelnen Arzneistofflösungen über 24 Stunden stabil sind.^[253] Lediglich die Stabilität der reinen Propofol-Emulsion Propofol-®Lipuro 20 mg/ml wurde zusätzlich im Zusammenhang der chemischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen bestimmt. Die Konzentration von Propofol blieb über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen über 90% der Anfangskonzentration. Damit konnte gezeigt werden, dass es sich bei Propofol-®Lipuro um eine chemisch stabile Emulsion handelt. In Abbildung 4.48 ist der Konzentrations-Zeit-Verlauf von Propofol über 7 Tage dargestellt. In Tabelle 4.48 sind die entsprechenden Konzentrationen aufgeführt.

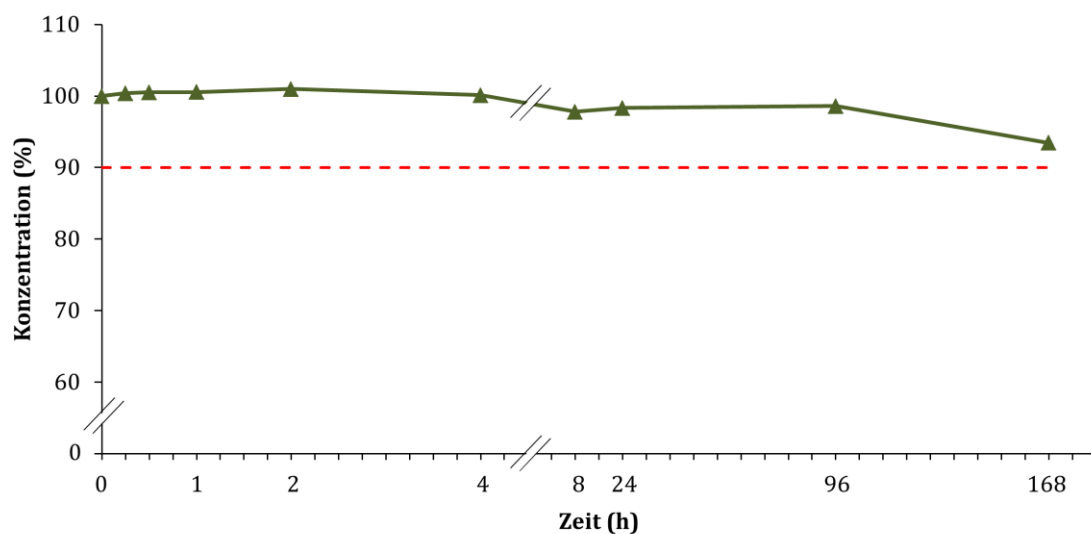


Abbildung 4.48: Konzentrations-Zeit-Verlauf von Propofol über 7 Tage. Dargestellt sind die Mittelwerte aus 3 Messungen. Die Standardabweichung war für alle Messzeitpunkte $\leq 1\%$, weshalb auf eine Darstellung verzichtet wurde.

Tabelle 4.48: Propofol-Konzentrationen über einen Messzeitraum von 7 Tagen.

	Arzneistoffkonzentration (%)									
	0 h ^[a]	0,25 h	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	4 d	7 d
Propofol-®Lipuro	100,0	100,4	100,5	100,6	101,0	100,1	97,8	98,3	98,6	93,4
20 mg/ml	± 0,5	± 0,5	± 0,4	± 0,3	± 0,6	± 0,7	± 0,8	± 0,4	± 1,0	± 0,5

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: direkt nach dem Zusammenmischen.

Bei der Vermessung von Midazolam gab es sowohl bei der HPLC-Analyse der Arzneistofflösung^[253] als auch bei der Untersuchung der Zweierkombinationen mit Propofol ein zusätzliches Signal (siehe Abbildung 4.49).

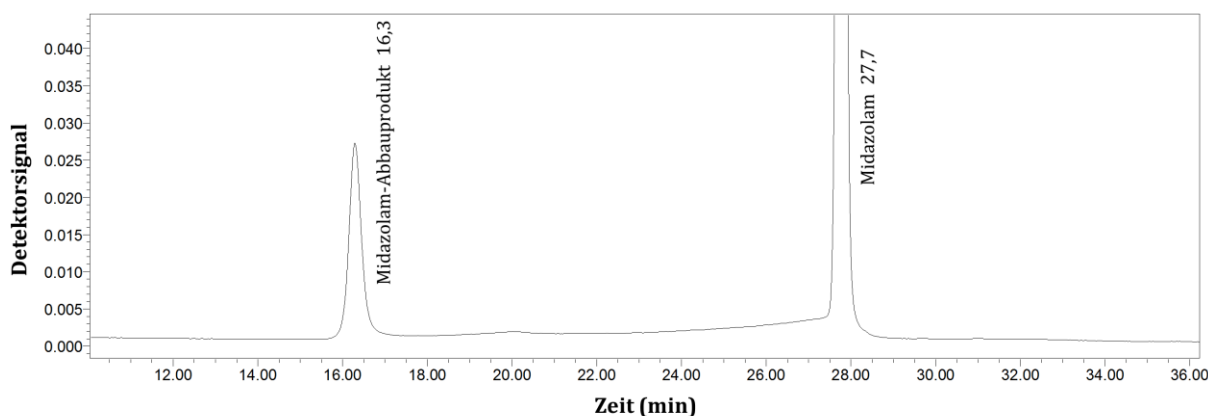


Abbildung 4.49: Repräsentatives Chromatogramm des Arzneistoffes Midazolam zusammen mit dem zusätzlichen Peak in der Zweierkombination C5 direkt nach dem Zusammenmischen bei einer Detektorwellenlänge von $\lambda = 210$ nm.

Der unbekannte Peak wies mit der im Rahmen dieser Arbeit angewandten HPLC-Methode eine Retentionszeit von 16,3 Minuten auf, wohingegen Midazolam nach 27,7 Minuten eluiert wurde. Die relative Retentionszeit der unbekanntes Verbindung betrug 0,6 Minuten. Im Europäischen Arzneibuch ist eine mögliche Verunreinigung E (*[(2RS)-7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-yl]methanamin*) mit einer relativen Retentionszeit von 0,5 angegeben.^[274] Wahrscheinlicher ist jedoch, dass es sich bei der unbekanntes Substanz um die ringoffene Form von Midazolam mit einer in der Literatur angegebenen relativen Retentionszeit von 0,6 handelt.^[275] Midazolam liegt bei einem pH-Wert < 4,0 in einem Gleichgewicht zwischen ringoffener und geschlossener Form vor.^[276] Da die pH-Werte der Mischungen von Propofol mit Midazolam alle einen Wert $\leq 4,0$ aufwiesen (siehe Kapitel 4.3.1, Tabelle 4.7) und auch der pH-Wert des Fließmittels für die HPLC-Analyse stets exakt auf einen Wert von 3,20

eingestellt wurde, ist davon auszugehen, dass die ringoffene Form ursächlich für den zusätzlichen Peak war. Die Integration des Midazolam-Peaks bei Minute 27,7 wurde durch das zweite Signal nicht beeinträchtigt.

4.4.1.1.2.1 Zweierkombinationen

Die Konzentrationen der Arzneistoffe aus den Propofol-Zweierkombinationen in den Mischungsverhältnissen 1:1, 1:10 und 10:1 sind in Tabelle 4.49 bis Tabelle 4.51 aufgeführt. Als chemisch inkompatibel wurde eine Propofol-Arzneimittelkombination definiert, sobald sich eines der 3 Mischungsverhältnisse als instabil erwies.

Tabelle 4.49: Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe innerhalb der Propofol-Zweierkombinationen im Mischungsverhältnis 1:1 über einen Messzeitraum von 7 Tagen zu 6 ausgewählten Zeitpunkten.

Kombination ^[a]		Arzneistoffkonzentrationen (%)					
		0 h ^[b]	1 h	4 h	8 h	24 h	7 d
A1	PRO	100,0 ± 0,3	99,6 ± 0,9	99,5 ± 0,5	99,7 ± 0,3	101,0 ± 0,2	96,1 ± 0,8
	CLO	100,0 ± 1,1	99,0 ± 0,7	98,9 ± 0,5	99,0 ± 0,6	98,4 ± 0,7	95,4 ± 0,8
A2	PRO	100,0 ± 1,7	100,8 ± 0,4	100,4 ± 0,8	98,9 ± 0,2	97,3 ± 0,3	69,6 ± 1,8
	REM	100,0 ± 0,3	100,2 ± 0,2	98,6 ± 0,0	98,2 ± 0,3	99,9 ± 0,7	101,0 ± 1,2
A3	PRO	100,0 ± 0,3	99,7 ± 0,1	99,5 ± 0,2	98,6 ± 0,2	98,4 ± 0,3	92,3 ± 1,1
	PIR	100,0 ± 0,6	99,7 ± 0,4	98,8 ± 0,5	99,0 ± 0,5	99,0 ± 0,5	97,7 ± 0,9
A4	PRO	100,0 ± 0,2	100,3 ± 0,4	99,9 ± 0,1	99,3 ± 0,8	99,3 ± 0,0	93,9 ± 0,3
	LOR	100,0 ± 0,4	101,6 ± 0,1	101,0 ± 0,3	100,6 ± 0,6	101,4 ± 0,1	99,5 ± 0,2
A5	PRO	100,0 ± 0,7	109,1 ± 0,5	107,8 ± 2,5	109,9 ± 1,1	109,6 ± 0,7	106,9 ± 3,0
	MID	100,0 ± 2,0	105,6 ± 0,6	105,8 ± 1,5	106,8 ± 1,0	107,4 ± 0,1	106,4 ± 1,1

A6	PRO	100,0 ± 1,9	99,3 ± 3,7	100,9 ± 0,5	101,0 ± 0,3	101,0 ± 0,5	96,9 ± 0,1
	ESK	100,0 ± 0,4	101,7 ± 1,0	101,5 ± 0,7	101,0 ± 0,2	101,0 ± 0,4	100,7 ± 0,5
A7	PRO	100,0 ± 0,3	99,5 ± 0,1	99,6 ± 0,3	99,3 ± 0,1	97,6 ± 0,2	94,4 ± 1,6
	SUF	100,0 ± 0,2	98,2 ± 0,4	97,8 ± 0,0	97,4 ± 0,3	95,9 ± 0,4	88,0 ± 1,0
A8	PRO	100,0 ± 0,3	99,9 ± 1,0	99,1 ± 0,7	98,6 ± 0,2	98,3 ± 0,2	92,4 ± 0,1
	DEX	100,0 ± 0,1	101,6 ± 5,9	102,3 ± 0,7	101,0 ± 0,7	99,4 ± 0,5	87,2 ± 1,2
A9	PRO	100,0 ± 0,3	98,8 ± 0,8	99,3 ± 0,1	99,3 ± 0,4	98,6 ± 0,2	90,2 ± 0,0
	NaCl	– ^[c]	–	–	–	–	–
A10	PRO	100,0 ± 0,0	99,7 ± 0,1	99,6 ± 0,3	99,5 ± 0,2	98,1 ± 0,4	92,5 ± 1,2
	GHB	–	–	–	–	–	–

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe Kapitel 4.1.1, Tabelle 4.2); ^[b]: Ausgangskonzentration direkt nach dem Zusammenmischen (= 100%); ^[c]: nicht per HPLC-Analytik bestimmbar. HPLC-Methode siehe Kapitel 3.5.1.1.

CLO: Clonidin

GHB: γ -Hydroxybuttersäure

DEX: Dexmedetomidin

ESK: (S)-Ketamin

LOR: Lormetazepam

MID: Midazolam

NaCl: 0,9%ige Kochsalzlösung

PIR: Piritramid

PRO: Propofol

REM: Remifentanyl

SUF: Sufentanyl

Tabelle 4.50: Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe innerhalb der Propofol-Zweierkombinationen im Mischungsverhältnis 1:10 über einen Messzeitraum von 7 Tagen zu 6 ausgewählten Zeitpunkten.

Kombination ^[a]		Arzneistoffkonzentrationen (%)					
		0 h ^[b]	1 h	4 h	8 h	24 h	7 d
B1	PRO	100,0 ± 4,2	93,3 ± 2,2	93,5 ± 1,7	89,1 ± 3,1	82,3 ± 5,7	74,9 ± 0,7
	CLO	100,0 ± 0,7	100,8 ± 1,4	101,4 ± 0,6	99,5 ± 0,6	99,7 ± 0,7	98,2 ± 1,2
B2	PRO	100,0 ± 0,2	99,0 ± 0,2	94,8 ± 0,7	94,1 ± 0,1	87,1 ± 1,1	76,0 ± 1,2
	REM	100,0 ± 0,7	99,5 ± 0,5	98,8 ± 0,1	98,9 ± 0,1	98,7 ± 0,1	99,1 ± 1,0
B3	PRO	100,0 ± 4,3	100,3 ± 2,7	101,3 ± 0,4	100,7 ± 0,1	96,8 ± 0,7	84,2 ± 0,5
	PIR	100,0 ± 0,6	99,9 ± 0,8	100,7 ± 0,3	100,5 ± 0,4	100,5 ± 0,1	100,7 ± 0,2
B4	PRO	110,0 ± 0,2	99,5 ± 0,1	98,6 ± 0,3	97,7 ± 0,2	95,5 ± 0,4	87,1 ± 0,3
	LOR	100,0 ± 0,3	100,0 ± 0,3	100,8 ± 1,2	99,9 ± 0,1	99,8 ± 0,3	99,1 ± 0,8
B5	PRO	100,0 ± 2,1	97,1 ± 0,5	95,1 ± 0,2	93,2 ± 0,5	71,9 ± 4,2	73,9 0,1
	MID	100,0 ± 0,1	100,0 ± 0,2	99,9 ± 0,0	99,9 ± 0,2	100,0 ± 0,3	99,7 ± 0,1
B6	PRO	100,0 ± 4,9	98,9 ± 3,3	98,8 ± 0,4	95,6 ± 0,9	77,9 ± 2,0	79,1 ± 0,3
	ESK	100,0 ± 0,6	99,9 ± 0,3	99,6 ± 0,3	99,4 ± 0,5	100,3 ± 0,2	100,4 ± 0,2
B7	PRO	100,0 ± 0,2	97,8 ± 0,3	96,6 ± 0,1	95,9 ± 0,2	94,1 ± 1,7	79,1 ± 0,2
	SUF	100,0 ± 1,0	95,9 ± 2,7	100,9 ± 3,2	95,0 ± 1,2	90,5 ± 2,1	76,6 ± 1,3
B8	PRO	100,0 ± 0,1	99,5 ± 0,4	98,9 ± 0,3	97,9 ± 1,0	95,3 ± 0,5	83,5 ± 1,6
	DEX	100,0 ± 0,2	100,0 ± 0,1	98,8 ± 0,7	98,7 ± 1,3	99,1 ± 2,1	79,6 ± 0,8

B9	PRO	100,0 ± 1,7	101,5 ± 0,2	101,4 ± 1,3	97,4 ± 3,3	96,6 ± 0,6	74,5 ± 1,1
	NaCl	– ^[c]	–	–	–	–	–
B10	PRO	100,0 ± 0,8	100,2 ± 0,1	100,2 ± 0,3	99,2 ± 0,2	96,1 ± 0,6	84,4 ± 0,4
	GHB	–	–	–	–	–	–

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe Kapitel 4.1.1, Tabelle 4.2); ^[b]: Ausgangskonzentration direkt nach dem Zusammenmischen (= 100%); ^[c]: nicht per HPLC-Analytik bestimmbar. HPLC-Methode siehe Kapitel 3.5.1.1.

CLO: Clonidin GHB: γ -Hydroxybuttersäure DEX: Dexmedetomidin ESK: (S)-Ketamin
 LOR: Lormetazepam MID: Midazolam NaCl: 0,9%ige Kochsalzlösung PIR: Piritramid
 PRO: Propofol REM: Remifentanyl SUF: Sufentanyl

Tabelle 4.51: Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe innerhalb der Propofol-Zweierkombinationen im Mischungsverhältnis 10:1 über einen Messzeitraum von 7 Tagen zu 6 ausgewählten Zeitpunkten.

Kombination^[a]		Arzneistoffkonzentrationen (%)					
		0 h^[b]	1 h	4 h	8 h	24 h	7 d
C1	PRO	100,0 ± 0,7	98,9 ± 1,3	105,2 ± 1,1	101,7 ± 1,6	101,6 ± 0,6	99,3 ± 1,9
	CLO	100,0 ± 0,5	92,8 ± 3,3	97,8 ± 1,3	95,1 ± 1,7	93,2 ± 2,4	94,6 ± 0,5
C2	PRO	100,0 ± 0,2	99,1 ± 0,9	98,7 ± 0,3	98,7 ± 0,4	97,8 ± 0,3	95,8 ± 1,8
	REM	100,0 ± 1,0	94,6 ± 1,8	74,4 ± 1,6	73,9 ± 1,1	30,4 ± 9,34	n. n.
C3	PRO	100,0 ± 4,2	105,0 ± 0,2	104,3 ± 0,4	103,5 ± 0,7	104,8 ± 0,5	104,4 ± 0,2
	PIR	100,0 ± 7,7	107,4 ± 0,2	104,7 ± 0,6	104,8 ± 0,7	105,9 ± 0,4	105,5 ± 1,2
C4	PRO	100,0 ± 0,5	100,8 ± 0,9	100,1 ± 0,3	99,3 ± 0,2	100,5 ± 0,1	97,4 ± 1,7
	LOR	100,0 ± 0,6	100,5 ± 1,0	99,3 ± 3,9	96,3 ± 0,1	99,6 ± 0,4	96,1 ± 2,4

C5	PRO	100,0 ± 0,9	98,1 ± 1,6	96,2 ± 0,4	96,9 ± 0,6	95,5 ± 1,8	94,0 ± 5,2
	MID	100,0 ± 0,7	103,7 ± 1,2	104,7 ± 0,2	104,6 ± 0,3	102,1 ± 1,29	99,5 ± 2,7
C6	PRO	100,0 ± 1,5	98,7 ± 1,3	93,5 ± 5,4	95,8 ± 0,7	93,0 ± 1,2	93,5 ± 1,9
	ESK	100,0 ± 1,1	97,7 ± 2,9	92,9 ± 5,2	95,0 ± 0,7	99,6 ± 0,1	92,2 ± 4,1
C7	PRO	100,0 ± 0,7	99,5 ± 0,7	98,9 ± 1,0	96,4 ± 0,9	94,2 ± 0,6	92,9 ± 0,4
	SUF	100,0 ± 1,3	99,1 ± 0,6	98,8 ± 0,7	97,1 ± 1,1	94,4 ± 1,4	94,0 ± 0,8
C8	PRO	100,0 ± 1,7	101,4 ± 1,5	102,8 ± 0,9	102,4 ± 0,2	101,3 ± 3,1	99,9 ± 0,5
	DEX	100,0 ± 0,4	100,4 ± 0,5	98,8 ± 1,5	96,5 ± 0,4	95,1 ± 1,76	81,4 ± 0,3
C9	PRO	100,0 ± 1,0	99,4 ± 2,1	100,8 ± 0,1	101,1 ± 0,1	101,2 ± 0,6	95,5 ± 0,6
	NaCl	– ^[c]	–	–	–	–	–
C10	PRO	100,0 ± 0,9	99,8 ± 0,3	98,7 ± 0,1	95,4 ± 1,2	77,1 ± 0,4	31,4 ± 2,4
	GHB	–	–	–	–	–	–

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe Kapitel 4.1.1, Tabelle 4.2); ^[b]: Ausgangskonzentration direkt nach dem Zusammenmischen (= 100%); ^[c]: nicht per HPLC-Analytik bestimmbar; n. n.: nicht nachweisbar. HPLC-Methode siehe Kapitel 3.5.1.1.

CLO: Clonidin GHB: γ -Hydroxybuttersäure DEX: Dexmedetomidin ESK: (S)-Ketamin
LOR: Lormetazepam MID: Midazolam NaCl: 0,9%ige Kochsalzlösung PIR: Piritramid
PRO: Propofol REM: Remifentanyl SUF: Sufentanyl

Aufgrund der deutlichen Unterschiede der Retentionszeiten von Propofol zu den anderen in Kombination verwendeten Arzneistoffen (siehe Tabelle 4.45) waren die jeweiligen Peaks in den HPLC-Chromatogrammen deutlich voneinander getrennt, so dass die Peak-Flächen entsprechend gut integriert und ausgewertet werden konnten.

Von den 10 1:1-Mischungen waren alle Kombinationen chemisch kompatibel. Die Konzentration keines Arzneistoffes sank innerhalb von 24 Stunden unter 90% der Ausgangskonzentration. In Abbildung 4.50 ist der Konzentrations-Zeit-Verlauf der 1:1-

Mischung A4 von Propofol mit Lormetazepam exemplarisch für alle chemisch kompatiblen Kombinationen dargestellt.

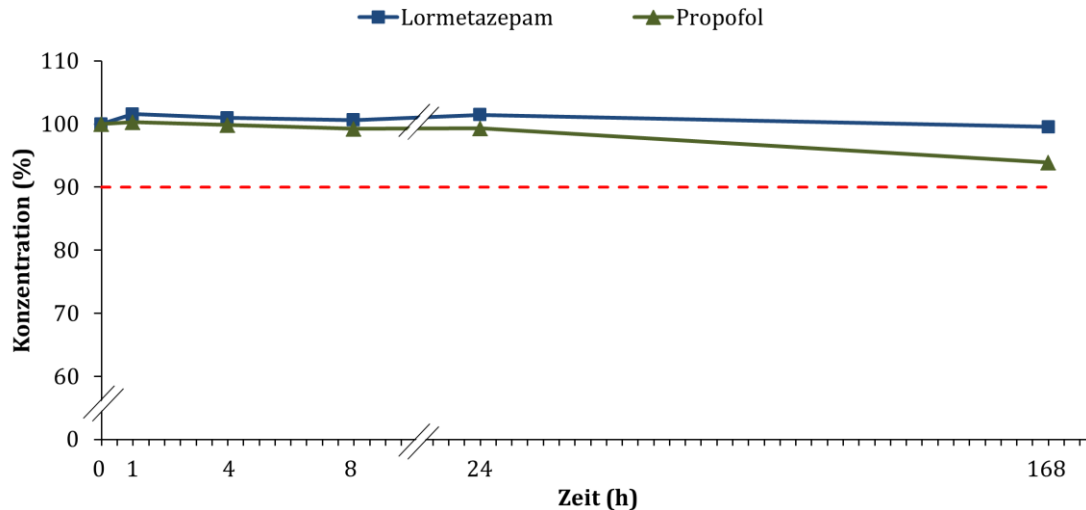


Abbildung 4.50: Konzentrations-Zeit-Verlauf der 1:1-Mischung A4 von Propofol mit Lormetazepam über 7 Tage. Dargestellt sind die Mittelwerte aus 3 Messungen. Die Standardabweichung war für alle Messzeitpunkte $\leq 1\%$, weshalb auf eine Darstellung verzichtet wurde.

Eine Konzentrationsabnahme auf unter 90% der Ausgangskonzentration war erst nach 7 Tagen für Propofol in der Mischung A2, für Dexmedetomidin in der Kombination A8 und für Sufentanil in der Zubereitung A7 feststellbar (siehe Tabelle 4.49).

Bei den 1:10-Mischungen sank die Konzentration keines in Kombination zum Propofol verwendeten Arzneistoffes innerhalb von 24 Stunden unter den Grenzwert von 90% (siehe Tabelle 4.50). Dafür fiel jedoch die Propofol-Konzentration in allen 1:10-Kombinationen zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf unter 90% ab. Nach 8 Stunden war in der Mischung B1 von Propofol mit Clonidin nur noch eine Propofol-Konzentration von 89,1% feststellbar. Nach 24 Stunden lagen die ermittelten Propofol-Konzentrationen der Mischungen B2, B5 und B6 bei 87,1%, 71,9% bzw. 77,9%. Die Konzentrations-Zeit-Verläufe von Propofol in den Mischungen B1, B2, B5 und B6 sind in Abbildung 4.51 graphisch dargestellt. Es gab keine Extrapeaks in den Chromatogrammen, die auf eine Abbaureaktion von Propofol schließen lassen.

Die Propofol-Konzentrationen der anderen 1:10-Kombinationen sanken erst nach 7 Tagen auf unter 90% ab (siehe Tabelle 4.50). Chemisch inkompatibel sind demnach die 1:10-Mischungen von Propofol mit Clonidin (B1), Remifentanil (B2), Midazolam (B5) und (*S*)-Ketamin (B6). Die Ursache für die in sämtlichen 1:10-Propofol-Arzneimittelkombinationen stattfindende Propofol-Konzentrationsabnahme wurde im Folgenden im Rahmen weiterer Untersuchungen ermittelt (siehe Kapitel 4.4.4).

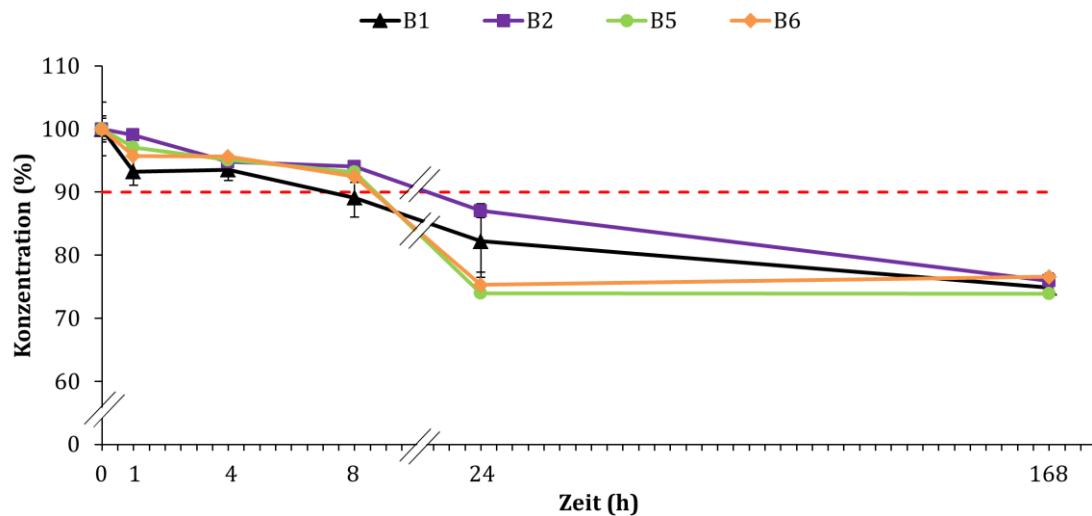


Abbildung 4.51: Konzentrations-Zeit-Verlauf von Propofol der 1:10-Mischungen B1, B2, B5 und B6 über 7 Tage. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Unter den 10:1-Kombinationen wurden 2 chemisch inkompatible Mischungen ermittelt. Die Remifentanyl-Konzentration in der Mischung C2 lag nach 1 Stunde bei 94,6% und fiel im weiteren Verlauf innerhalb von 4 Stunden auf eine Konzentration von 74,4% ab (siehe Tabelle 4.51). Der Konzentrations-Zeit-Verlauf der Kombination C2 ist graphisch in Abbildung 4.52 dargestellt.

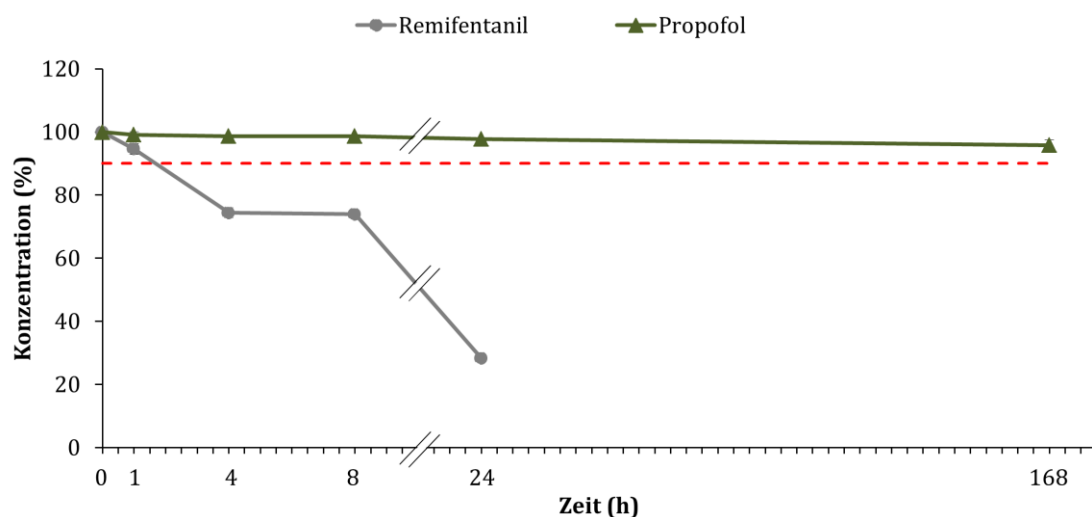


Abbildung 4.52: Konzentrations-Zeit-Verlauf der 10:1-Mischung C2 von Propofol mit Remifentanyl über 7 Tage. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Nach 24 Stunden wurde nur noch eine Remifentanyl-Konzentration von 30,4% ermittelt und nach 7 Tagen war Remifentanyl überhaupt nicht mehr in der Mischung nachweisbar. Die zweite chemisch inkompatible Mischung ist die 10:1-Kombination C10 von Propofol mit GHB. Da GHB nicht wie alle anderen Arzneistoffe mit der angewandten HPLC-Analytik photometrisch bestimmt werden konnte, wurde nur die Konzentration von Propofol bestimmt. Diese sank nach 24 Stunden auf einen Wert von 77,1% und damit unter den Grenzwert von 90% (siehe Tabelle 4.51). Nach 7 Tagen konnte nur noch eine Propofol-Konzentration von 31,4% festgestellt werden. Es konnten keine zusätzlich entstandenen Peaks bei der Auswertung der Chromatogramme festgestellt werden. Eine Bestimmung der GHB-Konzentration fand im Folgenden im Rahmen einer LC-MS/MS-Analyse statt (siehe Kapitel 4.4.3).

Insgesamt sind die 5 Zweierkombinationen von Propofol mit Clonidin, Remifentanyl, Midazolam, (*S*)-Ketamin bzw. GHB chemisch inkompatibel. Die anderen 5 Kombinationen von Propofol mit Piritramid, Lormetazepam, Sufentanyl, Dexmedetomidin bzw. mit 0,9%iger Kochsalzlösung sind dagegen chemisch kompatibel.

4.4.1.1.2.2 Mehrfachkombinationen

Die Konzentrationen der Arzneistoffe aus den Propofol-Mehrfachkombinationen sind in Tabelle 4.52 aufgeführt.

Tabelle 4.52: Konzentrationen der einzelnen Arzneistoffe innerhalb der Propofol-Mehrfachkombinationen über einen Messzeitraum von 7 Tagen.

Kombination ^[a]	Arzneistoffkonzentrationen (%)						
	0 h ^[b]	1 h	4 h	8 h	24 h	7 d	
D1	PRO	100,0 ± 3,0	96,1 ± 5,3	99,7 ± 0,5	96,5 ± 3,0	98,1 ± 0,6	90,4 ± 0,8
	SUF	100,0 ± 2,3	96,9 ± 0,8	95,9 ± 0,5	94,9 ± 2,4	96,9 ± 0,9	96,0 ± 0,3
	MID	100,0 ± 2,0	97,9 ± 2,0	98,2 ± 1,8	99,6 ± 0,4	100,0 ± 0,4	99,5 ± 0,4
D2	PRO	100,0 ± 1,3	100,6 ± 1,2	98,4 ± 0,7	97,8 ± 0,3	96,9 ± 0,7	90,2 ± 0,4
	SUF	100,0 ± 1,3	101,3 ± 1,8	98,4 ± 0,7	98,9 ± 0,4	99,5 ± 0,0	98,6 ± 0,1
	PIR	100,0 ± 1,1	101,6 ± 1,1	99,5 ± 0,4	100,2 ± 1,9	100,8 ± 1,4	99,2 ± 0,3

D3	PRO	100,0 ± 2,1	97,7 ± 0,8	98,2 ± 0,4	97,6 ± 0,5	94,1 ± 0,7	91,1 ± 0,0
	SUF	100,0 ± 3,1	101,7 ± 3,8	98,6 ± 1,0	99,1 ± 0,4	99,1 ± 0,3	98,4 ± 0,4
	LOR	100,0 ± 2,3	99,1 ± 1,0	98,7 ± 0,8	97,6 ± 0,4	96,9 ± 0,0	95,8 ± 0,1
	MID	100,0 ± 3,5	99,1 ± 0,3	99,6 ± 0,2	99,4 ± 0,2	99,1 ± 0,3	98,5 ± 0,1
D4	PRO	100,0 ± 0,3	98,9 ± 0,3	100,3 ± 0,1	100,0 ± 0,2	98,1 ± 0,1	90,2 ± 2,3
	SUF	100,0 ± 4,6	93,6 ± 0,7	92,8 ± 0,4	93,0 ± 0,7	91,4 ± 0,9	82,4 ± 2,8
	CLO	100,0 ± 5,5	95,9 ± 0,2	97,1 ± 0,4	103,4 ± 2,0	101,2 ± 2,3	96,8 ± 3,0
D5	PRO	100,0 ± 0,7	99,9 ± 0,4	100,5 ± 1,5	98,9 ± 0,3	98,3 ± 0,1	92,3 ± 0,9
	SUF	100,0 ± 3,1	100,8 ± 0,5	101,8 ± 1,3	98,6 ± 1,1	99,1 ± 0,8	90,7 ± 0,6
	DEX	100,0 ± 3,1	101,7 ± 0,7	101,7 ± 1,7	99,6 ± 0,8	97,8 ± 0,7	77,8 ± 1,4
D6	PRO	100,0 ± 0,2	100,2 ± 0,4	99,5 ± 0,5	98,5 ± 1,6	98,5 ± 0,1	91,7 ± 1,5
	REM	100,0 ± 0,6	100,9 ± 0,5	100,7 ± 0,4	100,5 ± 0,3	100,0 ± 0,5	99,4 ± 0,8
	MID	100,0 ± 0,1	100,3 ± 0,4	101,1 ± 0,6	101,2 ± 0,4	101,7 ± 0,0	102,0 ± 0,8
D7	PRO	100,0 ± 0,8	100,6 ± 0,7	100,4 ± 1,6	98,6 ± 0,5	97,2 ± 0,6	89,3 ± 0,7
	PIR	100,0 ± 0,2	101,2 ± 0,0	102,1 ± 1,4	101,2 ± 0,6	101,1 ± 0,5	101,0 ± 0,1
	MID	100,0 ± 1,0	103,0 ± 0,6	103,3 ± 1,1	102,7 ± 0,5	102,8 ± 0,6	101,4 ± 0,1

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe Kapitel 4.1.1, Tabelle 4.3); ^[b]: Ausgangskonzentration direkt nach dem Zusammenmischen (= 100%). HPLC-Methode siehe Kapitel 3.5.1.1.

CLO: Clonidin
MID: Midazolam
REM: Remifentanil

DEX: Dexmedetomidin
PIR: Piritramid
SUF: Sufentanil

LOR: Lormetazepam
PRO: Propofol

Alle 6 untersuchten Dreierkombinationen sowie die Viererkombination D3 sind chemisch kompatibel. In sämtlichen Mehrfachkombinationen blieben die Arzneistoffkonzentrationen innerhalb von 7 Tagen über 90% (siehe Tabelle 4.52). Allein in der Mischung D5 fiel die Dexmedetomidin-Konzentration nach 7 Tagen auf einen Wert von 77,8% und die Sufentanil-Konzentration in der Mischung D4 auf einen Wert von 82,4%. Abbildung 4.53 zeigt ein repräsentatives Chromatogramm der Mehrfachkombination D3 von Propofol mit Sufentanil, Midazolam und Lormetazepam.

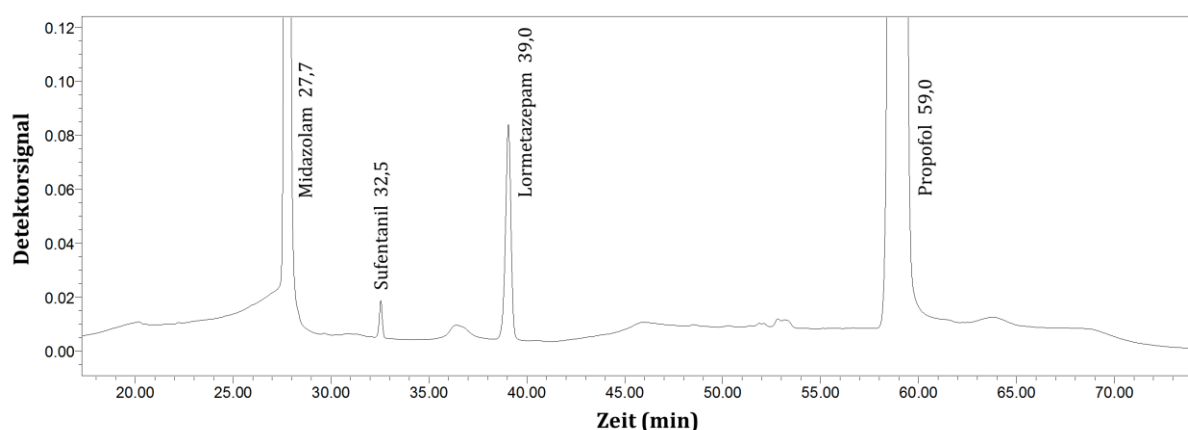


Abbildung 4.53: Repräsentatives Chromatogramm der Mehrfachkombination D3 (Mischungsverhältnis 1:1:1:1) direkt nach dem Zusammenmischen bei einer Detektorwellenlänge von $\lambda = 210$ nm.

Obwohl 3 bzw. 4 Arzneistoffe zusammen in den Mehrfachkombinationen in Mischung vorlagen, konnten diese so gut voneinander getrennt werden (siehe Abbildung 4.53), dass eine Integration der erhaltenen Peak-Flächen unproblematisch war. Zudem wurden die Substanzen zusätzlich bei jeweils unterschiedlichen Wellenlängen detektiert (siehe Kapitel 3.5.1.1).

4.4.2 Remifentanil

4.4.2.1 HPLC-Analytik

Bereits bei der ersten Vermessung der 10:1-Mischung C2 von Propofol mit Remifentanil zeigte sich nach 4 Stunden mit einem ermittelten Remifentanil-Gehalt von 74,4% eine deutliche Konzentrationsabnahme des Arzneistoffes auf unter 90% der Ausgangskonzentration (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1, Tabelle 4.51). Die Propofol-Konzentration blieb hingegen über den gesamten Messzeitraum stabil. Für eine genaue Analyse sowie Verifizierung der festgestellten Remifentanil-Konzentrationsabnahme wurde eine

erneute HPLC-Analyse mit zusätzlichen Messungen nach 30 Minuten sowie nach 2 Stunden durchgeführt. Des Weiteren wurde die Mischung C2 ohne vorherigen Einfrier- und Auftauprozess zu 6 ausgewählten Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden untersucht. Mithilfe dieser Untersuchung sollte ein möglicher Einfluss des Einfrierprozesses ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der Wiederholungs-Analyse (Messung 2) sowie der Einfachbestimmung (Messung 3) sind in Tabelle 4.53 und Abbildung 4.54 zusammen mit den bereits in der ersten Untersuchung der Mischung C2 (Messung 1) erhaltenen Ergebnissen dargestellt.

Tabelle 4.53: Konzentrationen von Propofol und Remifentanyl in der 10:1-Mischung C2 aus 3 HPLC-Analysen zu ausgewählten Zeitpunkten in einen Messzeitraum von 24 Stunden bzw. 7 Tagen.

Mes- sung	Kombi- nation ^[a]	Arzneistoffkonzentrationen (%)							
		0 h ^[b]	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	7 d
1	C2	100,0		99,1	–	98,7	98,7	97,8	95,8
		± 0,2	– ^[c]	± 0,9	–	± 0,3	± 0,4	± 0,3	± 1,8
		100,0	–	94,6	–	74,4	73,9	30,4	n. n.
		± 1,0		± 1,8		± 1,6	± 1,1	± 9,34	
2	C2 WDH	100,0	100,7	99,7	100,6	97,0	99,7	99,6	98,2
		± 0,8	± 0,7	± 0,9	± 2,0	± 1,0	± 0,4	± 0,1	± 0,2
		100,0	97,9	96,8	93,1	84,5	73,6	48,9	n. n.
		± 1,9	± 1,5	± 0,3	± 2,2	± 1,2	± 1,3	± 1,8	
3 ^[d]	C2 uneing.	100,0	–	99,8	99,6	99,8	99,7	98,5	–
		100,0	–	95,6	89,8	86,3	79,8	54,0	–

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: Bezeichnung der 10:1-Mischung (siehe Kapitel 4.1.1, Tabelle 4.2); ^[b]: Ausgangskonzentration direkt nach dem Zusammenmischen (= 100%); ^[c]: wurde in der jeweils durchgeführten HPLC-Methode nicht bestimmt (Methoden siehe Kapitel 3.5.1.1 und 3.5.2.1); ^[d]: Einfachbestimmung; n. n.: nicht nachweisbar; WDH: Wiederholung; uneing.: uneingefroren.

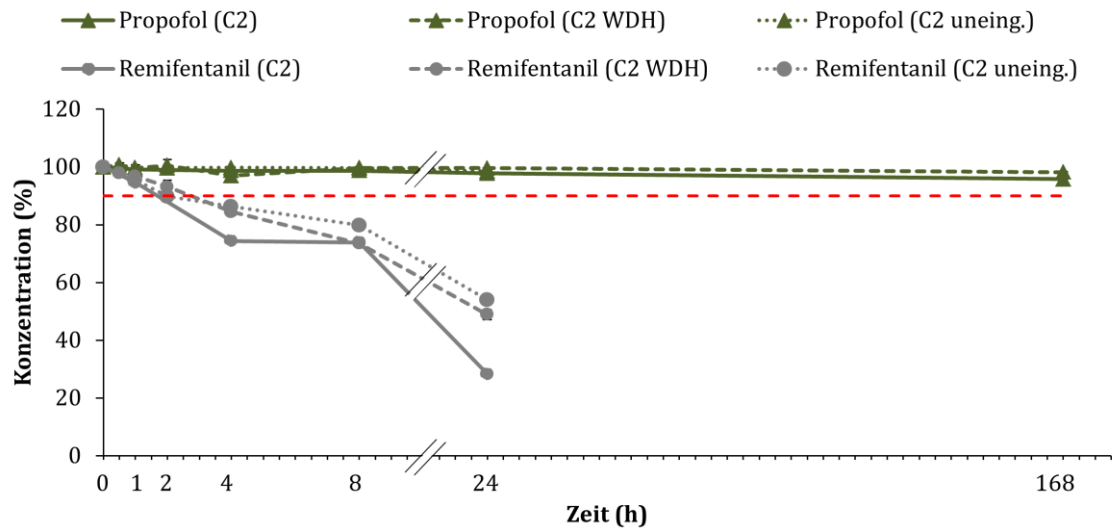


Abbildung 4.54: Zusammenfassende Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Propofol und Remifentanyl in der 10:1-Mischung C2 über 24 Stunden bzw. 7 Tage aus 3 verschiedenen HPLC-Analysen. Für die Messungen 1 und 2 über 7 Tage sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$) aufgeführt. WDH: Wiederholungsmessung; uneing.: uneingefroren, Einfachbestimmung der uneingefrorenen Proben der Messung 3. HPLC-Methoden siehe Kapitel 3.5.1.1 und 3.5.2.1.

In jeder der vermessenen C2-Kombinationen sank die Remifentanyl-Konzentration innerhalb von 4 Stunden auf einen Wert von unter 90% der Ausgangskonzentration. Sämtliche analysierten C2-Mischungen sind daher als chemisch inkompatibel anzusehen (siehe Tabelle 4.53 und Abbildung 4.54). Die Propofol-Konzentration blieb hingegen über den gesamten Messzeitraum von 7 Tagen stabil (Messung 1 und 2, Tabelle 4.53). Aufgrund der nahezu identisch verlaufenden Konzentrationsabnahme von Remifentanyl in den ungefrorenen Proben (Messung 3, Tabelle 4.53), kann eine Beeinflussung durch den Einfrierprozess ausgeschlossen werden. Dieses Ergebnis stützt die bereits in der Validierung des Probenzugverfahrens sowie des Einfrier- und Auftauprozesses ermittelten Ergebnisse (siehe Kapitel 4.4.1.1.1). Der einzige Unterschied zwischen den untersuchten C2-Kombinationen lag in dem Zeitpunkt der Unterschreitung des Grenzwertes von 90%. In der ersten Analyse wies Remifentanyl nach 1 Stunde eine Konzentration von 94,6% auf, die nach 4 Stunden auf 74,4% sank und nach 24 Stunden nur noch bei 30,4% lag (siehe Tabelle 4.53 und Abbildung 4.54). Die Wiederholungsmessung (Messung 2) zeigte einen ähnlichen Konzentrationsabfall von Remifentanyl. Nach 1 Stunde enthielt die C2-Mischung 96,8% Remifentanyl, nach 4 Stunden wies sie nur noch 84,5% der Ausgangskonzentration auf und nach 24 Stunden nahm die Konzentration auf 48,9% ab. Im Zeitraum zwischen 2 und 4 Stunden nach dem Zusammenmischen von Propofol und Remifentanyl kam es demnach zu einer Abnahme des Remifentanyl-Gehaltes von $> 10\%$ der Ausgangskonzentration (siehe Tabelle 4.53 und Abbildung 4.54), was wiederum eine chemische Inkompatibilität belegt. Bei der Analyse der ungefrorenen Proben (Messung 3) wurde bereits nach 2 Stunden der Grenzwert

von 90% unterschritten. Nach 1 Stunde lag die Remifentanyl-Konzentration bei 95,6% und nahm im Laufe des Untersuchungszeitraumes weiter ab. Nach 4 Stunden wies die uneingefrorene Mischung einen Remifentanyl-Gehalt von 86,3% auf, der nach 24 Stunden nur noch 54,0% betrug. In diesem Fall erfolgte im Zeitraum zwischen 1 und 2 Stunden nach dem Zusammenmischen von Propofol und Remifentanyl eine Abnahme der Remifentanyl-Konzentration von > 10% der Ausgangskonzentration (siehe Tabelle 4.53 und Abbildung 4.54). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die 10:1-Mischung C2 von Propofol mit Remifentanyl maximal über 1 Stunde chemisch stabil ist und daher nicht den zuvor definierten Anforderungen an eine chemisch kompatible Arzneistoffmischung entspricht (siehe Kapitel 4.4.1.1.2).

Die Konzentrationsabnahme von Remifentanyl konnte in der Abnahme der Fläche des Remifentanyl-Peaks (Retentionszeit = 22,5 Minuten) in den HPLC-Chromatogrammen beobachtet werden (siehe Abbildung 4.55). Parallel zur Remifentanyl-Substanzabnahme zeigte sich im Laufe des Messzeitraumes ein in der Fläche zunehmendes zusätzliches Signal bei einer Retentionszeit von 20,0 Minuten. Direkt nach dem Zusammenmischen sowie bis 1 Stunde nach dem Zusammenmischen von Propofol und Remifentanyl wurde kein zusätzlicher Substanz-Peak detektiert. Im Zuge der voranschreitenden Konzentrationsabnahme von Remifentanyl wurde nach 2 Stunden ein zweiter Peak mit einer relativen Retentionszeit von 0,9 Minuten sichtbar, der stetig an Fläche zunahm, während der Remifentanyl-Peak flächenmäßig immer weiter abnahm, bis nach 7 Tagen nur noch der zweite Peak detektiert wurde. Eine Zersetzung von Remifentanyl ist daher wahrscheinlich. In einer bereits veröffentlichten Studie zur chemischen Inkompatibilität von Propofol in Mischung mit Remifentanyl wurde die Vermutung geäußert, dass die Ursache der Instabilität in einer Zersetzung von Remifentanyl aufgrund einer Hydrolyse der Esterfunktion des Remifentanyl-Moleküls bei pH-Werten zwischen 7,2 und 7,6 liegt.^[86] Da diese Vermutung in dieser Studie nicht verifiziert wurde, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine LC/MS-Analyse durchgeführt, um die Identität des Abbauproduktes zu bestimmen (siehe Kapitel 4.4.2.2).

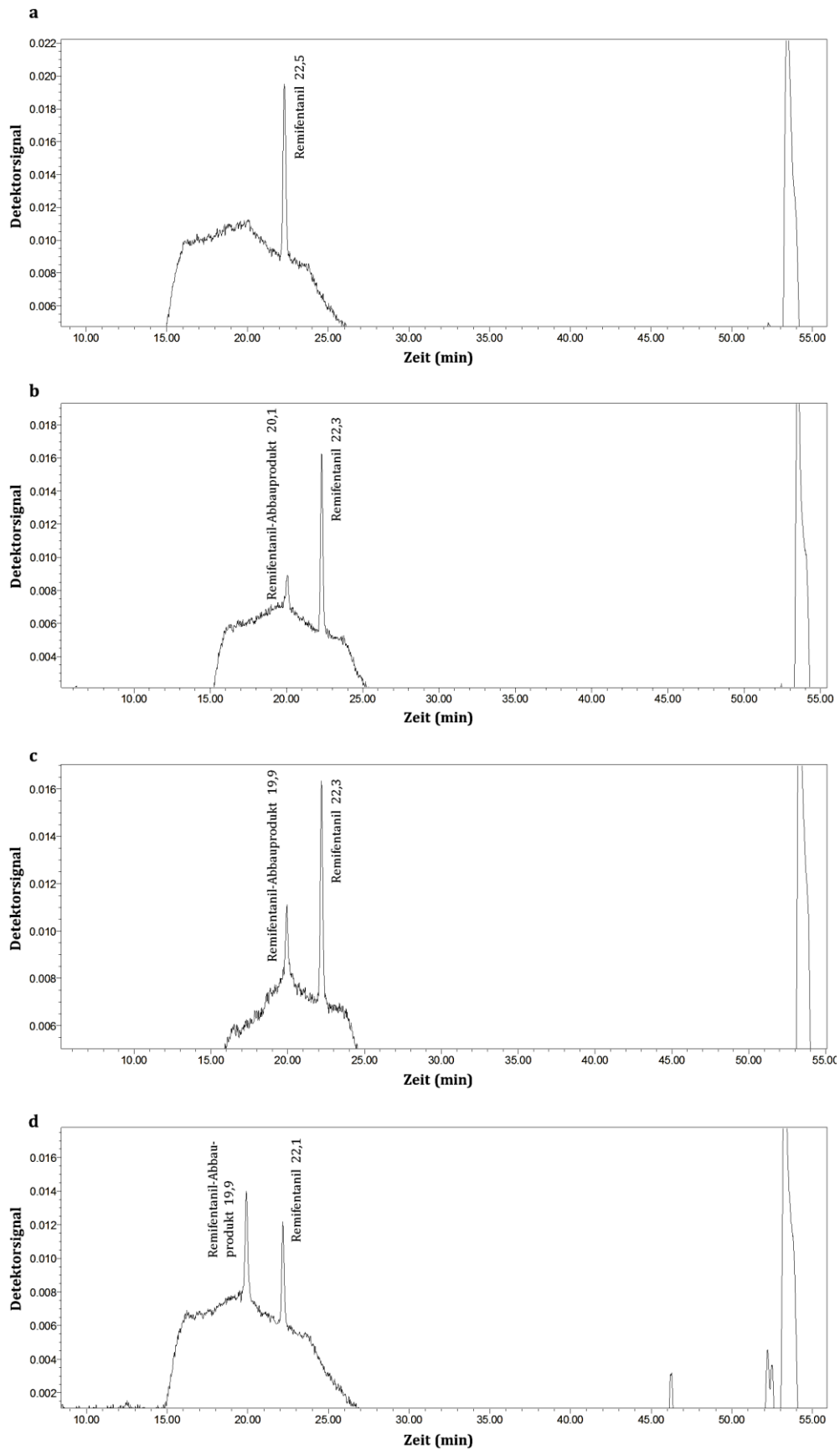


Abbildung 4.55: Zersetzung von Remifentanyl in der 10:1-Mischung C2 innerhalb von 24 Stunden. Dargestellt sind repräsentative HPLC-Chromatogramme zu den Zeitpunkten a: direkt nach dem Zusammenmischen, b: nach 4 Stunden, c: nach 8 Stunden und d: nach 24 Stunden bei einer Detektorwellenlänge von $\lambda = 210$ nm.

4.4.2.2 LC/MS-Analytik

Die LC/MS-Analyse der 10:1-Mischung C2 von Propofol mit Remifentanyl diente der Überprüfung der postulierten Spaltung der Esterfunktion des Remifentanyls bei pH 7,2 bis 7,6^[86] sowie der Identifizierung des im Laufe des Untersuchungszeitraumes entstehenden Zersetzungsproduktes (siehe Kapitel 4.4.2.1).

In der Literatur sind 2 Abbaureaktionen von Remifentanyl beschrieben.^[277,278] Die erste ist die pH-abhängige Hydrolyse von Remifentanyl in wässriger Lösung, die bereits bei physiologischem pH-Wert zu beobachten ist und bei steigendem alkalischen pH-Wert zunimmt.^[86,278–280] Die pH-abhängige Hydrolyse von Remifentanyl ist in Abbildung 4.56 dargestellt. Anstelle der chemischen Bezeichnungen der Substanzen werden im Folgenden der Übersicht halber Namen, basierend auf den INN-Bezeichnungen, verwendet. Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten sowie chemischen Bezeichnungen sind unter Abbildung 4.56 aufgeführt.

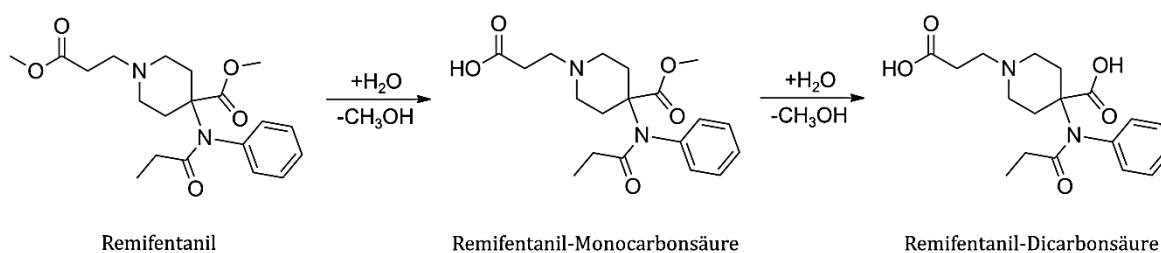


Abbildung 4.56: Hydrolytische Abbaureaktion von Remifentanyl.

<u>verwendete Bezeichnung</u>	<u>chemische Bezeichnung</u>
Remifentanyl	3-{4-Methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]-1-piperidin}propansäure-methylester
Remifentanyl-Monocarbonsäure	3-{4-Methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]-1-piperidin}propansäure
Remifentanyl-Dicarbonsäure	3-{4-Hydroxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]-1-piperidin}propansäure

Bei der Hydrolyse der Esterfunktionen von Remifentanyl wird zunächst die sterisch weniger gehinderte Esterfunktion unter Bildung der Remifentanyl-Monocarbonsäure gespalten. Die Monocarbonsäure ist dabei das Hauptprodukt der Hydrolyse.^[278–280] In einem weiteren Schritt wird die sterisch anspruchsvollere zweite Esterfunktion^[278] unter Bildung der Remifentanyl-Dicarbonsäure hydrolysiert. Diese hydrolytische Spaltung spielt jedoch aufgrund der sterischen Hinderung wahrscheinlich eine eher untergeordnete Rolle.

Auch *in vivo* wird die Spaltung der Esterfunktion des Remifentanils beobachtet. Sie findet durch Esterasen in Blut und Gewebe statt. Dieser Weg stellt den Hauptweg des Metabolismus von Remifentanil dar.^[278-280] 90% von Remifentanil werden als Monocarbonsäure-Derivat über den Urin ausgeschieden.^[279,280]

Der pH-Wert der untersuchten C2-Mischungen lag direkt nach dem Zusammenmischen bei 6,83 und im Durchschnitt über 7 Tage bei 6,81 (siehe Kapitel 4.3.1, Tabelle 4.7). Die bereits bei einem pH-Wert von 7,2 bis 7,6 postulierte Spaltung der Esterfunktion der Remifentanil-Struktur^[86] könnte demnach bei dem vorliegenden pH-Wert im schwach sauren Milieu von 6,8 der Mischung C2 stattfinden und bei zunehmend alkalischeren pH-Werten begünstigt ablaufen.

Eine weitere in der Literatur beschriebene Abbaureaktion von Remifentanil ist eine β -Eliminierungsreaktion im alkalischen Milieu. Der Reaktionsmechanismus ist in Abbildung 4.57 dargestellt. Die chemischen Bezeichnungen und die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Bezeichnungen sind unter Abbildung 4.57 aufgeführt.

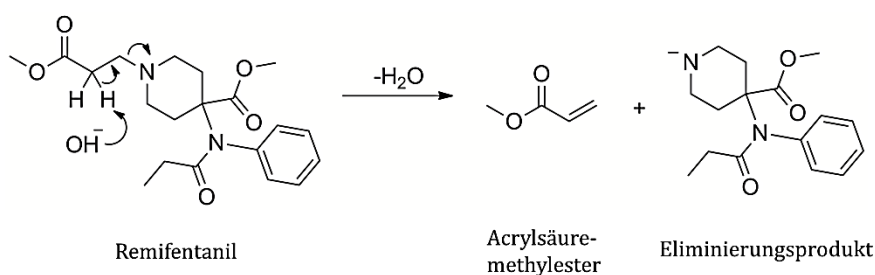


Abbildung 4.57: β -Eliminierungsreaktion von Remifentanil.

verwendete Bezeichnung

Remifentanil

Eliminierungsprodukt

chemische Bezeichnung

3-{4-Methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]-1-piperidin}propansäure-methylester

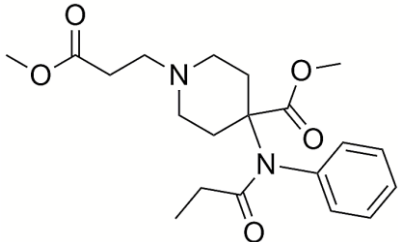
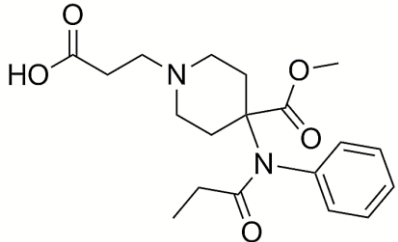
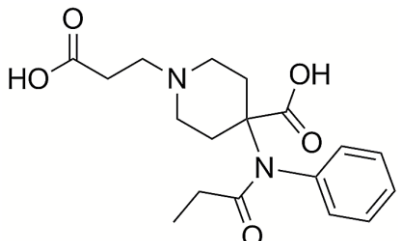
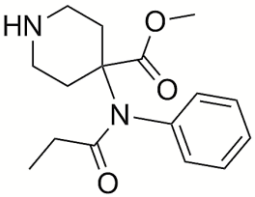
4-[(1-Oxopropyl)phenylamino]-1-piperidin-4-carbonsäure-methylester

Durch die Eliminierungsreaktion kommt es zu einer Zersetzung des Remifentanils, die im alkalischen Milieu begünstigt abläuft und in deren Verlauf eine *N*-Desalkylierung von Remifentanil unter Spaltung der C-N-Bindung unter Entstehung eines Acrylsäuremethylesters und eines Remifentanil-Eliminierungsproduktes stattfindet.^[277] Die Reaktion erfolgt bereits im schwach Alkalischen, doch steigt die Rate mit zunehmenden pH-Werten. So kann die Reaktionsrate durch einen pH-Wert-Sprung von 3 auf 7 um den Faktor 10000 gesteigert werden.^[277] Im Körper findet die Eliminierung spontan statt.

Der Anteil dieses Remifentanyl-Eliminierungsproduktes ist jedoch gering.^[277-280] Nur 1% der Remifentanyl-Dosis unterliegt solch einer Eliminierungsreaktion.^[277]

Um herauszufinden, welches Zersetzungsprodukt ursächlich für den zuvor in der HPLC-Analyse festgestellten Remifentanyl-Substanzverlust war (siehe Kapitel 4.4.2.1), wurden die aus den LC/MS-Spektren erhaltenen Chromatogramme auf die in Tabelle 4.54 aufgeführten *m/z*-Werte der dargestellten Moleküle untersucht. Die Verbindungen ergaben sich dabei aus den beiden möglichen Abbaureaktionen von Remifentanyl (siehe Abbildung 4.56 und Abbildung 4.57).

Tabelle 4.54: Remifentanyl und seine möglichen Abbauprodukte.

Verbindung	molare Masse (g/mol)	<i>m/z</i> ([M+H] ⁺)
	376	377
	362	363
	348	349
	290	291

In einem ersten Schritt wurden 3 Remifentanil-Lösungen ohne Zugabe von Propofol mit unterschiedlichen pH-Werten direkt nach 24 Stunden und nach 4 Wochen auf die Molekülionenpeaks der in Tabelle 4.54 aufgeführten Verbindungen untersucht. Auf diese Weise wurde die pH- und zeitabhängige Entstehung der Abbauprodukte ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.55 aufgeführt.

Tabelle 4.55: Substanzgehalt von Remifentanil und dessen Abbauprodukte in Remifentanil-Lösungen unterschiedlicher pH-Werte nach 24 Stunden und 4 Wochen.

Verbindung ^[a]		Substanzgehalt (%) nach 24 h			Substanzgehalt (%) nach 4 Wochen		
<i>m/z</i> ([M+H] ⁺)	Retentions- zeit (min)	pH 3,26	pH 6,80	pH 8,00	pH 3,20	pH 6,80	pH 8,00
377	5,9 ^[b]	98,5	40,1	18,9	98,5	0,2	– ^[d]
	6,9 ^[c]						
363	5,8 ^[b]	1,5	59,6	80,9	1,5	99,4	99,1
	6,7 ^[c]						
349	6,0 ^[c]	–	–	–	–	0,1	–
291	5,7 ^[b]	–	0,3	0,2	–	0,3	0,9
	6,4 ^[c]						

^[a]: siehe auch Tabelle 4.54; ^[b]: Retentionszeit nach LC/MS-Methode A für 24 Stunden Proben (siehe Kapitel 3.5.2.2); ^[c]: Retentionszeit nach Optimierung der LC/MS-Methode zur Verbesserung der Peak-Trennung für 4 Wochen Proben (Methode B siehe Kapitel 3.5.2.2); ^[d]: Substanz wurde nicht detektiert.

Die Remifentanil-Lösung mit einem pH-Wert von 3,26 entsprach einer nach den Angaben des Perfusorstandards der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation A1 hergestellten Remifentanil-Lösung (siehe Kapitel 3.3.1 und 4.3.1, Tabelle 4.6). Die Lösung mit einem pH-Wert von 6,80 wurde auf den gleichen pH-Wert wie von Kombination C2 eingestellt. Die Remifentanil-Lösung mit einem pH-Wert von 8,00 sollte zeigen, wie Remifentanil bei einer pH-Wert-Verschiebung in ein alkalischeres Milieu zersetzt wird.

Die Auswertung der Ionenspuren ergab, dass sich in der Remifentanyl-Lösung mit einem pH-Wert von 3,26 nur das nicht zersetzte Remifentanyl (m/z 377 ($[M+H]^+$)) und das Monocarbonsäure-Derivat (m/z 363 ($[M+H]^+$)) befanden. Des Weiteren änderte sich der Gehalt beider Substanzen über 4 Wochen nicht. Sowohl nach 24 Stunden als auch nach 4 Wochen lag der über die Peakfläche der Ionenspur ermittelte Remifentanyl-Gehalt bei 98,5% und der Gehalt der Remifentanyl-Monocarbonsäure bei 1,5%. Remifentanyl bleibt folglich bei einem pH-Wert von 3,26 bis zu 4 Wochen stabil. Die Arzneistofflösung mit einem pH-Wert von 6,80 wies nach 24 Stunden mit einem Gehalt von 59,6% einen deutlich höheren Anteil des Monocarbonsäure-Derivates auf. Remifentanyl wurde nur noch zu 40,1% detektiert. Hinzu kam bei diesem pH-Wert das β -Eliminierungsprodukt (m/z 291 ($[M+H]^+$)) mit einem Gehalt von 0,3%. Innerhalb von 24 Stunden kam es zu einer Remifentanyl-Konzentrationsabnahme von insgesamt 59,9%. Nach 4 Wochen waren nur noch 0,2% Remifentanyl in der Probe enthalten. Es lag zu 99,4% als Monocarbonsäure, zu 0,3% als Eliminierungsprodukt und zu 0,1% als Dicarbonsäurederivat vor. Remifentanyl ist aufgrund dessen bei einem pH-Wert von 6,80 über 24 Stunden als chemisch instabil anzusehen. Durch eine Verschiebung des pH-Wertes in ein alkalischeres Milieu (pH = 8,00) nahm die Hydrolyse von Remifentanyl zur Monocarbonsäure weiter zu. Nach 24 Stunden betrug der Remifentanyl-Gehalt nur noch 18,9% im Gegensatz zu einem Gehalt des Remifentanyl-Monocarbonsäure-Hydrolyseproduktes von 80,9%. Zusätzlich unterlag Remifentanyl innerhalb von 24 Stunden zu 0,2% einer Eliminierungsreaktion. Innerhalb von 4 Wochen schritt der Abbau von Remifentanyl weiter voran. Nach 4 Wochen war kein Remifentanyl mehr nachweisbar. Remifentanyl wurde zu 99,1% zur Monocarbonsäure hydrolysiert. Das Eliminierungsprodukt wurde zu 0,9% ermittelt. Demnach ist Remifentanyl auch bei einem pH-Wert von 8,00 chemisch instabil und wird deutlich stärker zersetzt als bei pH-Werten von 3,26 und 6,80. Insgesamt ist Remifentanyl bereits nach 24 Stunden im schwach sauren und schwach basischen Milieu chemisch instabil und nur in einem sauren Milieu bei einem pH-Wert von 3,26 über mehrere Wochen chemisch stabil. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Hydrolyse von Remifentanyl pH-Wert-abhängig ist und dass diese hydrolytische Spaltung der Esterfunktion bei einer Verschiebung des pH-Wertes von dem sauren Bereich in den alkalischen Bereich vermehrt abläuft.

Im nächsten Schritt wurde eine 10:1-Mischung von Propofol mit Remifentanyl mit einem pH-Wert von 6,80 mittels LC/MS-Kopplung analysiert. Es erfolgte eine Untersuchung direkt nach dem Zusammenmischen sowie nach 24 Stunden. Die Ergebnisse der Messungen sind in Tabelle 4.56 und Abbildung 4.58 dargestellt.

Tabelle 4.56: Substanzgehalt von Remifentanyl und dessen Abbauprodukte in der 10:1-Mischung C2 von Propofol mit Remifentanyl direkt nach dem Zusammenmischen sowie nach 24 Stunden.

Verbindung ^[a]		Substanzgehalt (%)	
<i>m/z</i> ([M+H] ⁺)	Retentionszeit (min)	0 h ^[b]	24 h
377	6,9	98,4	76,8
363	6,7	1,6	23,2
349	6,0	– ^[c]	–
291	6,4	–	–

^[a]: siehe auch Tabelle 4.54; ^[b]: Substanzgehalt direkt nach dem Zusammenmischen; ^[c]: Substanz wurde nicht detektiert. LC/MS-Methode siehe Kapitel 3.5.2.2.

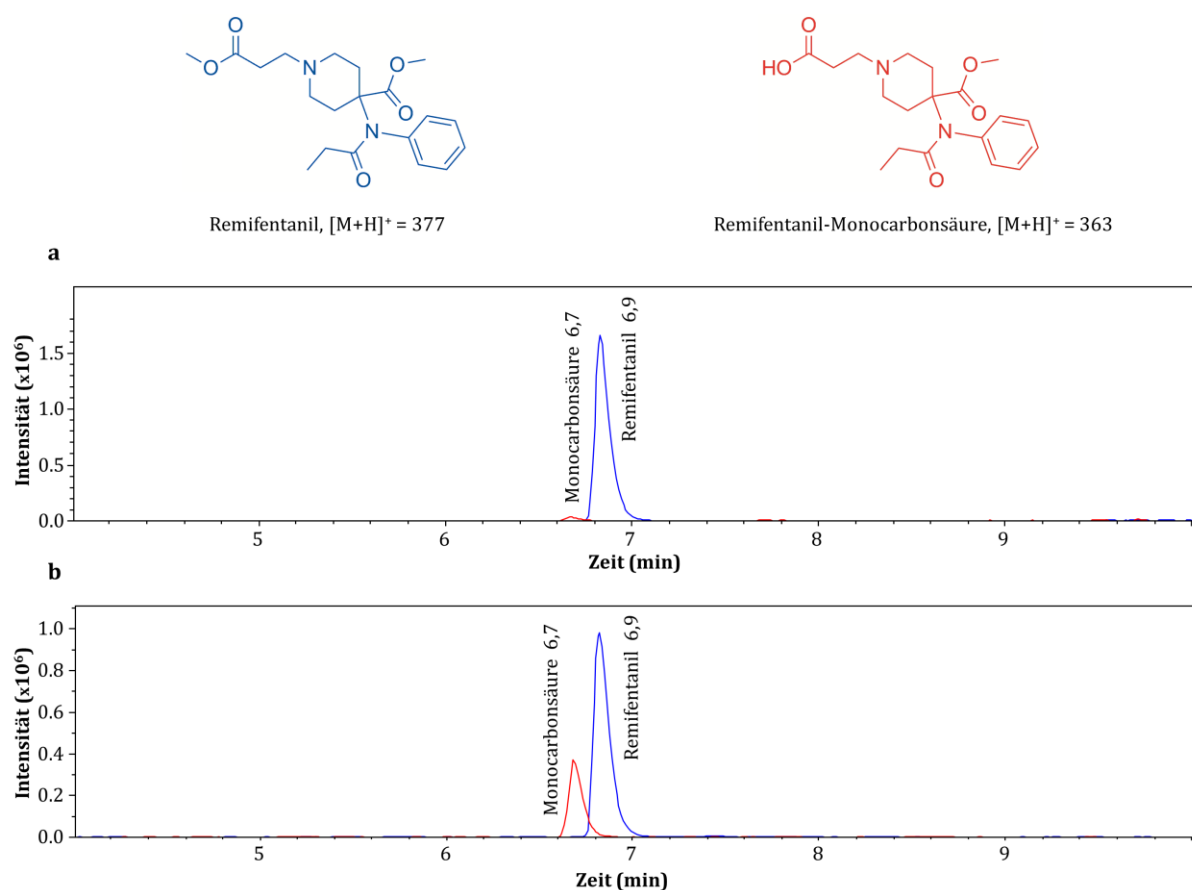


Abbildung 4.58: EIC von Remifentanyl mit einem *m/z*-Wert von 377 und von Remifentanyl-Monocarbonsäure mit einem *m/z*-Wert von 363 in der 10:1-Mischung C2 von Propofol mit Remifentanyl. **a**: direkt nach dem Zusammenmischen sowie **b**: nach 24 Stunden. **Rot**: Struktur sowie Substanz-Peak der Remifentanyl-Monocarbonsäure; **blau**: Struktur sowie Substanz-Peak von Remifentanyl.

Direkt nach dem Zusammenmischen von Propofol und Remifentanil im Verhältnis 10:1 und bei einem pH-Wert der Mischung von 6,80 zeigte sich ein Remifentanil-Gehalt von 98,4% und ein Remifentanil-Monocarbonsäure-Gehalt von 1,6% (siehe Tabelle 4.56). Remifentanil unterlag nur zu einem geringen Anteil einer hydrolytischen Spaltung. Im EIC wurde dies durch einen Remifentanil-Substanz-Peak mit sichtbar dominierender Intensität deutlich (siehe Abbildung 4.58). Außerdem waren die Anteile an Remifentanil und dem hydrolytischen Abbauprodukt nahezu identisch mit den Substanzgehalten in der Remifentanil-Lösung mit einem pH-Wert von 3,26 (siehe Tabelle 4.55 und Tabelle 4.56). Dies spricht dafür, dass Remifentanil stets zu einem geringen Anteil hydrolytisch gespalten vorliegt. Nach 24 Stunden wurde mit 23,2% ein erhöhter Anteil an Remifentanil-Monocarbonsäure ermittelt. Der Remifentanil-Gehalt nahm auf 76,8% ab und unterschritt damit innerhalb von 24 Stunden den Stabilitätsgrenzwert von 90%. Im EIC (siehe Abbildung 4.58) war eine deutliche Intensitätszunahme des Monocarbonsäure-Signals feststellbar. Die Substanzabnahme betrug innerhalb von 24 Stunden aufgrund der Hydrolyse der sterisch begünstigten Esterfunktion von Remifentanil 21,6%. Bei einer chemisch stabilen Mischung wären maximal 10% erlaubt. Die 10:1-Mischung von Propofol mit Remifentanil ist infolgedessen als chemisch inkompatibel einzustufen. Die Dicarbonsäure und das Eliminierungsprodukt wurden nicht detektiert. Die Hydrolyse zum Monocarbonsäure-Derivat ist demnach der vorherrschende Abbauweg des Remifentanils.

4.4.3 γ -Hydroxybuttersäure

4.4.3.1 HPLC-Analytik

Die Ergebnisse der ersten HPLC-Analyse der 10:1-Mischung C10 (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1, Tabelle 4.51) sowie die in der wiederholten Messung der Mischung ermittelten Propofol-Konzentrationen sind in Tabelle 4.57 aufgeführt. Die bereits in der ersten Untersuchung (Messung 1) festgestellte Abnahme der Propofol-Konzentration im Zeitraum zwischen 8 und 24 Stunden konnte in der Wiederholungsmessung bestätigt werden. Betrug die Propofol-Konzentration in der Kombination C10 nach 8 Stunden noch 95,4%, so nahm sie im weiteren Verlauf innerhalb von 24 Stunden auf 77,1% ab. Nach 7 Tagen konnten nur noch 31,4% der Ausgangskonzentration an Propofol ermittelt werden (siehe Tabelle 4.57). Die C10-Mischung der Wiederholungsmessung wies einen nahezu identischen Propofol-Konzentrationsverlauf auf. Nach 8 Stunden lag der Propofol-Gehalt bei 96,2% und sank innerhalb von 24 Stunden auf 77,9%. Nach 7 Tagen wurden nur noch 36,0% des anfänglichen Gehaltes an Propofol in der Mischung festgestellt. Die Abnahme der Propofol-Konzentration in beiden untersuchten Mischungen wird in Abbildung 4.59 deutlich sichtbar. Im Zeitraum zwischen 8 und 24 Stunden sank der Propofol-Gehalt in beiden Mischungen auf unter 90% der

Ausgangskonzentration. Die chemische Instabilität der 10:1-Mischung von Propofol mit GHB wurde durch die wiederholte HPLC-Analyse bestätigt.

Tabelle 4.57: Konzentration von Propofol in der 10:1-Mischung C10 mit GHB aus 2 HPLC-Analysen zu ausgewählten Zeitpunkten in einem Messzeitraum von 7 Tagen.

Mes- sung	Kombi- nation ^[a]	Arzneistoffkonzentrationen (%)							
		0 h ^[b]	0,5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	7 d
1	C10	100,0 ± 0,9	– ^[c]	99,8 ± 0,3	–	98,7 ± 0,1	95,4 ± 1,2	77,1 ± 0,4	31,4 ± 2,4
2	C10 WDH	100,0 ± 0,0	–	–	–	–	96,2 ± 1,5	77,9 ± 9,9	36,0 ± 2,4

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); WDH: Wiederholung; ^[a]: Bezeichnung der 10:1-Mischung (siehe Kapitel 4.1.1, Tabelle 4.2); ^[b]: Ausgangskonzentration direkt nach dem Zusammenmischen (= 100%); ^[c]: wurde in der HPLC-Methode nicht bestimmt (Methoden siehe Kapitel 3.5.1.1 und 3.5.3.1).

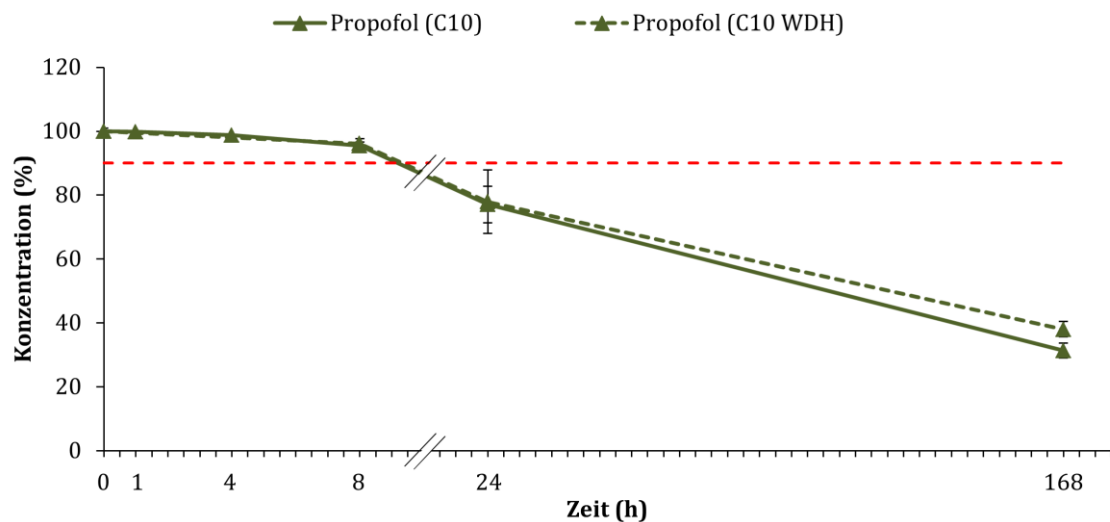


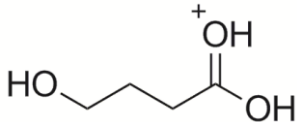
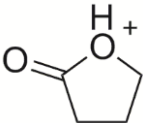
Abbildung 4.59: Zusammenfassende Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Propofol in der 10:1-Mischung C10 mit GHB über 7 Tage aus 2 verschiedenen HPLC-Analysen. Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3). WDH: Wiederholungsmessung. Methoden siehe Kapitel 3.5.1.1 und 3.5.3.1.

4.4.3.2 LC-MS/MS-Analytik

Da GHB nicht wie alle anderen zu untersuchenden Arzneistoffe mittels der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten HPLC-Analytik photometrisch bestimmt werden konnte, wurde der GHB-Gehalt unter Verwendung einer LC-MS/MS-Analytik ermittelt.

Bei der Vermessung der 1:1-, 1:10- und 10:1-Mischungen von Propofol mit GHB wurden die in Tabelle 4.58 aufgeführten 3 Ionen beobachtet und zur Analyse des GHB-Gehaltes herangezogen.

Tabelle 4.58: GHB-Molekülion und ausgewählte Fragmentionen.

Verbindungen	<i>m/z</i>
	105
	87
$\text{O}=\text{C}=\text{OH}^+$	45

LC-MS/MS-Methode siehe Kapitel 3.5.3.

Bei dem Ion mit *m/z* 105 handelt es sich um das protonierte GHB-Molekülion [GHB+H]⁺. Das Ion mit *m/z* 87 ist das Fragmention, welches unter Verlust von Wasser gebildet wird und in der zyklischen Struktur dargestellt ist.^[281] Bei dem Fragment mit *m/z* 45 handelt es sich um das entstehende Kohlenstoffdioxid-Fragment [CO₂+H]⁺.

Die für die Entstehung des Molekül- und des Fragments ursächliche Eliminierung bzw. Fragmentierung sind in Abbildung 4.60 und Abbildung 4.61 dargestellt.

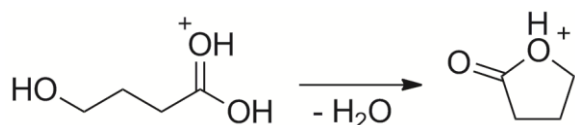


Abbildung 4.60: Fragmentierung von $[\text{GHB}+\text{H}]^+$ zu m/z 87 unter Eliminierung von H_2O .^[281]

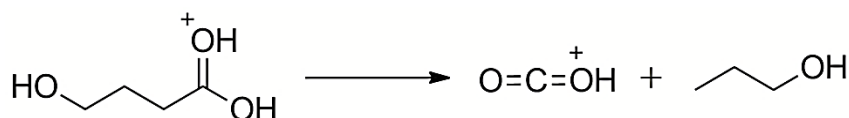


Abbildung 4.61: Fragmentierung von $[\text{GHB}+\text{H}]^+$ zu $[\text{CO}_2+\text{H}]^+$ und Propanol.

Abbildung 4.60 zeigt den Übergang des GHB-Molekülions $[\text{GHB}+\text{H}]^+$ zu m/z 87, während Abbildung 4.61 den Übergang des GHB-Molekülions $[\text{GHB}+\text{H}]^+$ zu dem Fragment $[\text{CO}_2+\text{H}]^+$ darstellt. Für die Kalibrierung wurden beide Übergänge herangezogen. Es erfolgte sowohl eine Kalibrierung vor der Probenanalyse, als auch danach. Die Daten der Kalibriervorgänge beider Übergänge wurden jeweils zu einer Gesamtkalibriergeraden zusammengefasst. In Abbildung 4.62 und Abbildung 4.63 sind die beiden Kalibriergeraden dargestellt.

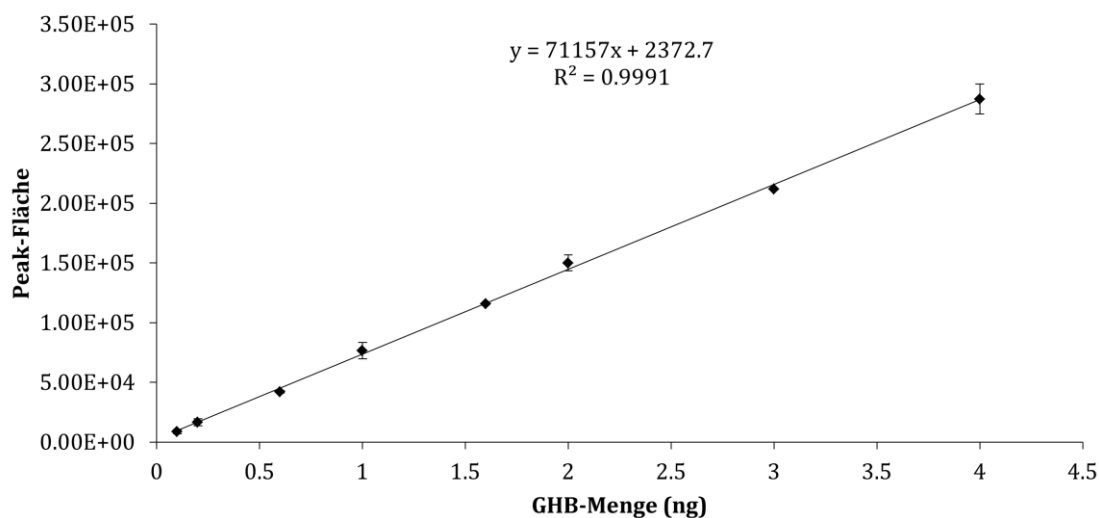


Abbildung 4.62: Kalibriergerade für den Übergang m/z 105 $[\text{GHB}+\text{H}]^+$ zu m/z 87.

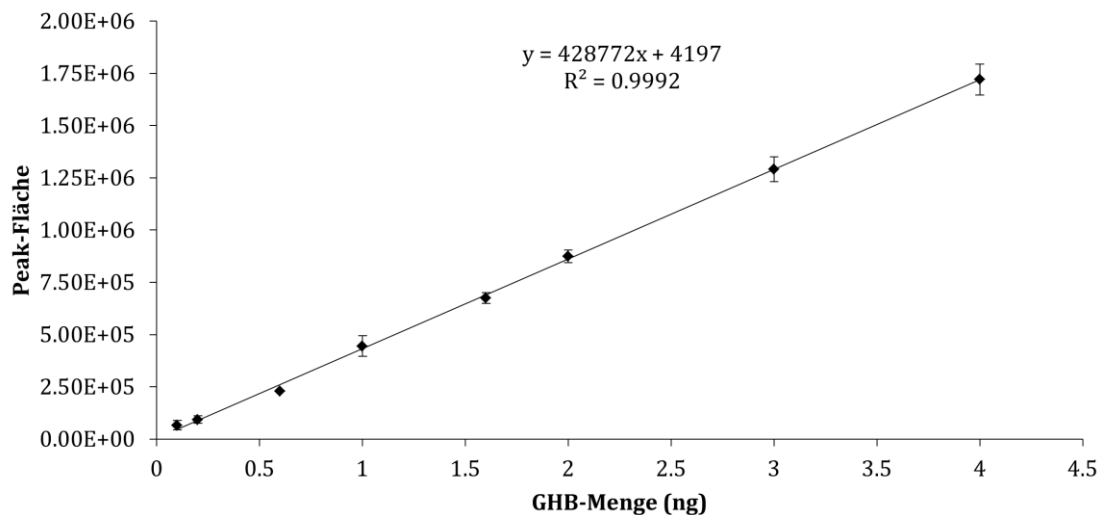


Abbildung 4.63: Kalibriergerade für den Übergang m/z 105 $[\text{GHB}+\text{H}]^+$ zu m/z 45.

Die Ergebnisse der Kalibrierungen zeigten eine hohe lineare Korrelation zwischen den injizierten GHB-Mengen und den ermittelten Peak-Flächen für die Fragmentionen mit m/z 87 und m/z 45 ($[\text{CO}_2+\text{H}]^+$) in den jeweiligen Ionenspuren.

Für die Quantifizierung der GHB-Menge wurde der Übergang des GHB-Moleküliions m/z 105 $[\text{GHB}+\text{H}]^+$ zum Fragmention m/z 87 herangezogen. Die in der Vermessung der 1:1-, 1:10- und 10:1-Mischungen von Propofol mit GHB direkt nach dem Zusammenmischen und nach 24 Stunden ermittelten GHB-Mengen sowie die festgestellte Wiederfindung von GHB sind in Tabelle 4.59 aufgeführt.

Tabelle 4.59: Ermittelte GHB-Wiederfindung in Mischung mit Propofol innerhalb eines Untersuchungszeitraumes von 24 Stunden.

Mischungsverhältnis von Propofol mit GHB (v/v)	GHB-Menge (ng) und analytischer Messfehler			Wiederfindung (%)	
	Soll ^[a]	0 h ^[b]	24 h	0 h ^[b]	24 h
1:1	2,50	2,37 ± 0,05	2,33 ± 0,06	94,8 ± 2,1	93,2 ± 2,6
1:10	2,25	2,16 ± 0,07	2,40 ± 0,00	96,0 ± 3,2	106,7 ± 0,0
10:1	2,50	2,72 ± 0,06	3,26 ± 0,12	108,8 ± 2,2	130,4 ± 3,7
Mittelwerte der Wiederfindung (%) ± SD				99,7 ± 7,8	110,1 ± 18,8
gemittelte Gesamtwiederfindung (%) ± SD				105,0 ± 14,0	

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung (n = 3); ^[a]: aus der Probenvorbereitung und dem Extraktionsvorgang theoretisch berechnete GHB-Menge (= 100%) (siehe Kapitel 3.5.3.2); ^[b]: GHB-Menge direkt nach dem Zusammenmischen. LC-MS/MS-Methode siehe Kapitel 3.5.3.2.

Der angegebene Soll-Wert dieser explorativen Untersuchung berechnete sich aus der sich nach erfolgter Probenvorbereitung der einzelnen Mischungen und dem durchgeführten Extraktionsvorgang sowie den notwendigen Verdünnungsschritten für die Vermessung mittels LC-MS/MS theoretisch ergebenden GHB-Menge. Bezogen auf diesen Wert, der gleich 100% gesetzt wurde, ergaben sich für die GHB-Wiederfindung aller 3 untersuchten Konzentrationsverhältnisse direkt nach dem Zusammenmischen und nach 24 Stunden gemittelte Werte von 99,7 bzw. 110,1% (siehe Tabelle 4.59). Die Signifikanz des Konzentrationsunterschiedes zwischen den beiden gemittelten Wiederfindungen wurde durch eines t-Tests ermittelt und ergab einen p-Wert von 0,433 (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Folglich liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den direkt nach dem Zusammenmischen und den nach 24 Stunden ermittelten GHB-Mengen vor. Bezogen auf den Sollwert von 100% ergab sich für die gemittelte Wiederfindung von 99,7% direkt nach dem Zusammenmischen im t-Test ein p-Wert von 0,979 und für die Wiederfindung von 110,1% nach 24 Stunden ein p-Wert von 0,451. Auch in diesem Fall ergab sich kein signifikanter Unterschied. Aufgrund des nicht signifikanten Unterschiedes konnten alle ermittelten GHB-Wiederfindungen der 3 untersuchten Konzentrationsverhältnisse zu einer Gesamtwiederfindung zusammengefasst werden. Es ergab sich eine prozentuale GHB-Konzentration von 105,0% (siehe Tabelle 4.59). Es konnte folglich keine Abnahme der GHB-Konzentration von > 10% festgestellt werden,

so dass auf Grundlage der ermittelten Resultate nicht von einer chemischen Instabilität von GHB in Mischung mit Propofol auszugehen ist. Weder die Lagerung in der Spritze, noch die Kombination mit Propofol in 3 unterschiedlichen Konzentrationsverhältnissen, führten zu einer Zersetzung von GHB.

4.4.4 Sorption von Propofol

4.4.4.1 Konzentrationsverhältnisse in Glas und Perfusorspritze

Da die Konzentration von Propofol in allen 10 1:10-Mischungen (B1-B10) zu verschiedenen Zeitpunkten über den Messzeitraum von 7 Tagen unter 90% der Ausgangskonzentration sank (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1), wurde eine Sorption von Propofol in das Spritzenmaterial der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Perfusorspritzen der Firma BD (Lot. 1408273, 1511209P, 1505244, 1302290 (siehe auch Abschnitt 2.2)) in Betracht gezogen. Zur Überprüfung der Vermutung wurden je 3 Mischungen der 1:10-Kombination von Propofol mit Clonidin (B1) bzw. mit 0,9%iger Kochsalzlösung (B9) über 7 Tage in jeweils einem Glasbehälter und einer Perfusorspritze gelagert und die Arzneistoffkonzentrationen über den gesamten Zeitraum von 7 Tagen zu 7 verschiedenen Zeitpunkten HPLC-analytisch bestimmt.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Abbildung 4.64 und Tabelle 4.60 dargestellt.

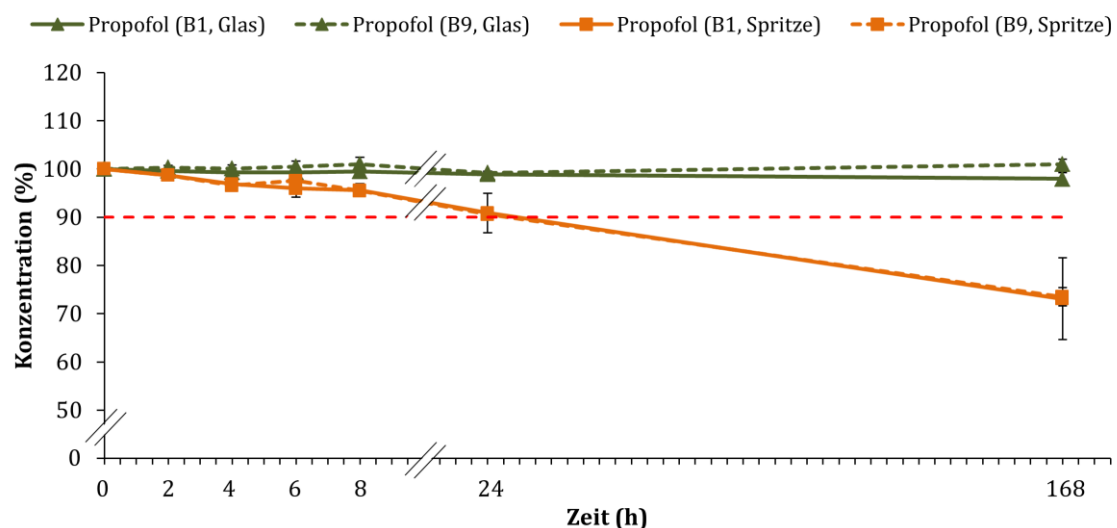


Abbildung 4.64: Konzentrations-Zeit-Verlauf von Propofol in den 1:10-Mischungen von Propofol mit Clonidin (B1) bzw. mit 0,9%iger Kochsalzlösung (B9) gelagert in jeweils einem Glasbehälter bzw. in einer Perfusorspritze über 7 Tage. Gezeigt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung von je 3 Mischungen.

Tabelle 4.60: Konzentrationen von Propofol und Clonidin in der 1:10-Mischung B1 sowie von Propofol in der 1:10-Mischung B9 mit 0,9%iger Kochsalzlösung in unterschiedlichen Behältnissen über einen Messzeitraum von 7 Tagen.

Kombination ^[a]	Behältnis	Arzneistoffkonzentrationen (%)							
		0 h ^[b]	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	7 d	
B1	PRO	Glas	100,0 ± 0,0	99,6 ± 0,2	99,3 ± 0,2	99,3 ± 0,5	99,5 ± 0,2	98,9 ± 0,4	98,0 ± 1,2
		Perfusor-spritze	100,0 ± 0,0	98,7 ± 0,5	96,9 ± 1,3	96,0 ± 1,8	95,6 ± 1,3	90,9 ± 4,1	73,1 ± 8,5
	CLO	Glas	100,0 ± 0,0	100,2 ± 0,0	99,5 ± 0,3	99,3 ± 0,7	99,8 ± 0,6	99,6 ± 0,6	99,1 ± 0,9
		Perfusor-spritze	100,0 ± 0,0	100,6 ± 0,3	99,1 ± 0,9	100,2 ± 0,3	99,5 ± 0,7	100,4 ± 0,5	99,1 ± 0,9
B9	PRO	Glas	100,0 ± 0,0	100,3 ± 0,4	100,1 ± 0,7	100,5 ± 1,1	101,0 ± 1,4	99,2 ± 0,3	101,0 ± 1,0
		Perfusor-spritze	100,0 ± 0,0	98,7 ± 0,4	96,6 ± 0,3	97,6 ± 0,0	95,5 ± 0,5	90,6 ± 1,2	73,5 ± 1,9
	NaCl	– ^[c]	–	–	–	–	–	–	–

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung von je 3 Mischungen; ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe Kapitel 4.1.1, Tabelle 4.2); ^[b]: Ausgangskonzentration direkt nach dem Zusammenmischen (= 100%). Methode siehe Kapitel 3.5.4.1.

In Abbildung 4.64 wird die Abnahme der Propofol-Konzentration im Zeitraum zwischen 24 Stunden und 7 Tagen in den 1:10-Mischungen B1 und B9, die in Perfusorspritzen lagerten, deutlich sichtbar. Die Propofol-Konzentrationen in den 1:10-Kombinationen B1 und B9 hingegen, die in Glasbehältern aufbewahrt wurden, blieben über den Messzeitraum von 7 Tagen nahezu konstant. Betrug die Propofol-Konzentration in der Mischung B1 in der Perfusorspritze nach 24 Stunden noch 90,9%, fiel sie im weiteren Verlauf nach 7 Tagen auf 73,1% ab (siehe Tabelle 4.60). Im Glasbehälter wies die Mischung B1 nach 24 Stunden einen Propofol-Gehalt von 98,9% auf und nach 7 Tagen eine Konzentration von 98,0%. In der Kombination B9 konnte eine nahezu identische Abnahme der Propofol-Konzentration beobachtet werden. Nach 24 Stunden lag der Propofol-Gehalt in der Mischung, die in einer Perfusorspritze aufbewahrt wurde, bei 90,6% und nach 7 Tagen bei 73,5%. Die gleiche Mischung, die in einem Glasbehälter gelagert wurde, wies nach 24 Stunden eine Propofol-Konzentration von 99,2% auf und nach 7 Tagen eine Konzentration von 101,0% (siehe Tabelle 4.60). Die ermittelten Propofol-Konzentrationen wiesen einen deutlichen Unterschied je nach verwendetem

Behältnis für die Lagerung der Mischungen über 7 Tage auf. Propofol wurde dabei durch das Material der Perfusorspritzen absorbiert, nicht aber durch die im Vergleich verwendeten Glasbehältnisse. Die Clonidin-Konzentration in der Mischung B1 hingegen blieb sowohl im Glasbehältnis als auch in der Perfusorspritze über 7 Tage konstant.

Um die Sorption von Propofol in das Spritzenmaterial weitergehend nachzuweisen, wurden die für die Lagerung der Mischungen B1 und B9 verwendeten Perfusorspritzen 7 Tage lang in Methanol ausgeschüttelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.61 aufgeführt. Es konnte in dem Material der 3 Perfusorspritzen, in denen die Mischung B1 gelagert wurde und in den 3 Perfusorspritzen, in denen die Mischung B9 aufbewahrt wurde, je 4,99 bzw. 4,12% Propofol nach dem Ausschütteln wiedergefunden werden.

Die Untersuchungen zeigten, dass Propofol in das Material der verwendeten Perfusorspritzen der Firma BD absorbiert wurde und ein Teil des durch die Sorption verloren gegangenen Propofols wiedergefunden werden konnte. Die in Kapitel 4.4.1.1.2.1 beschriebene Inkompatibilität der 1:10-Propofol-Arzneimittelmischungen beruht demnach nicht auf einer chemischen Inkompatibilität, sondern auf einer bestehenden Inkompatibilität von Propofol mit dem Spritzenmaterial.

Tabelle 4.61: Wiedergefundener Anteil von Propofol nach der Extraktion der für die Aufbewahrung der Mischungen B1 und B9 verwendeten Perfusorspritzen in Methanol über 7 Tage.

Kombination^[a]	wiedergefundener Anteil an Propofol (%)
B1	4,99 ± 0,74
B9	4,12 ± 0,06

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardabweichung von je 3 extrahierten Perfusorspritzen pro Mischung; ^[a]: Bezeichnung der Mischungen (siehe Kapitel 4.1.1, Tabelle 4.2).

4.4.4.2 Für die Sorption verantwortlicher Spritzenteil

Um den für die Sorption des Propofols ursächlichen Spritzenteil zu bestimmen, wurden 3 Perfusorspritzen der Firma BD (Lot. 1505244) mit der 1:10-Mischung B9 von Propofol mit 0,9%iger Kochsalzlösung befüllt und über 7 Tage gelagert. Nach Beendigung der Lagerdauer erfolgte eine kontinuierliche Extraktion der Spritzenkörper zusammen mit den Spritzenkolben getrennt von dem auf dem Kolben befindlichen Gummistopfen mit Methanol über 7 Tage. Im Anschluss wurde eine HPLC-Analyse zur Ermittlung der Propofol-Konzentration durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.62 aufgeführt. Die in den unterschiedlichen Teilen der Perfusorspritzen ermittelten Propofol-Anteile zeigten deutlich, dass Propofol im größten Umfang von dem Gummikolbenstopfen der verwendeten Spritzen absorbiert wurde. Insgesamt wurden hier 98,28% des absorbierten Propofols wiedergefunden. Lediglich 1,72% wurden in den Spritzenkörpern/-kolben detektiert. Der für die Sorption des Propofols verantwortliche Spritzenteil ist demnach der Gummikolbenstopfen aus nicht bekanntem Material der Firma BD. Fast das gesamte absorbierte Propofol wird dabei durch den Gummistopfen aufgenommen.

Tabelle 4.62: Anteile des wiedergefundenen Propofols in den unterschiedlichen Teilen der Perfusorspritzen in %.

Spritze	Propofol-Konzentration (%)	
	Spritzenkörper/-kolben	Gummistopfen
1	1,96	98,04
2	1,36	98,64
3	1,83	98,17
Mittelwert ± Standardabweichung	1,72 ± 0,22	98,28 ± 0,22

Methode siehe Kapitel 3.5.4.2.

4.4.5 Ergebniszusammenfassung der chemischen Untersuchungen

Vor der Durchführung der eigenen chemischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsanalytik lagen nur Daten zur chemischen Inkompatibilität von Propofol mit Remifentanyl vor,^[86] nicht jedoch zur chemischen Stabilität von Propofol mit den anderen im Rahmen dieser Arbeit in die Untersuchungen einbezogenen Arzneistoffen aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa (siehe Abbildung 4.65).

	Clonidin-HCl	Dexmedetomidin-HCl	γ -Hydroxybuttersäure	(S)-Ketamin-HCl	Lormetazepam	Midazolam-HCl	Piritramid	Remifentanyl-HCl	Sufentanil-Citrat
Propofol 1%	?	?	?	?	?	?	?	IK	?

?: keine Daten vorhanden

IK: chemisch inkompatibel

Abbildung 4.65: Übersicht über vorhandene chemische Kompatibilitätsdaten einer 1%igen Propofol-Emulsion^[86] mit ausgewählten Arzneistoffen aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa. Siehe hierzu auch Kapitel 4.2.

Die Studie von STEWART *et al.* befasste sich mit der Stabilität von Remifentanyl in Mischung mit einer 1%igen Propofol-Emulsion in Spritzen aus PP und in Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid.^[86] Es wurde keine 2%ige Propofol-Emulsion wie das im Rahmen dieser Arbeit einbezogene Propofol-®Lipuro 20 mg/ml getestet. Lediglich das in der Studie einbezogene Remifentanyl-Fertigarzneimittel Ultiva® sowie die verwendete Remifentanyl-Konzentration von 0,05 mg/ml^[86] sind die gleichen, die auch in der eigenen Analytik verwendet wurden (siehe Kapitel 4.1, Tabelle 4.1). Bezogen auf die 2%ige Propofol-Emulsion Propofol-®Lipuro 20 mg/ml ergab sich anhand der vorhandenen Daten aus den Literaturquellen die in Abbildung 4.66 dargestellte Kompatibilitätsübersicht.

	Clonidin-HCl (Clonidin-ratiopharm®)	Dexmedetomidin-HCl (dexdor®)	γ -Hydroxybuttersäure (Somsanit®)	(S)-Ketamin-HCl (Ketanest® S)	Lormetazepam (Sedalam®)	Midazolam-HCl (Midazolam-hameln)	Piritramid (Dipidolor®)	Remifentanil-HCl (Ultiva®)	Sufentanil-Citrat (Sufenta®)
Propofol 2% (Propofol®Lipuro 20 mg/ml)	?	?	?	?	?	?	?	WI	?

? : keine Daten vorhanden

WI : widersprüchliche Angaben

Abbildung 4.66: Übersicht über vorhandene Daten zur chemische Kompatibilität der 2%igen Propofol-Emulsion Propofol®Lipuro 20 mg/ml^[218] mit den in die Kompatibilitätsanalytik einbezogenen Arzneistoffen und den dazugehörigen Arzneimitteln aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa.

Bezüglich der Kompatibilität von Remifentanil und Propofol®Lipuro 20 mg/ml werden seitens des Herstellers sowohl Angaben zur Kompatibilität als auch Angaben zur Inkompatibilität in der Fachinformation des Remifentanil-Präparates Ultiva® gemacht.^[218] Es wird dabei aber nicht erwähnt, ob es sich bei den Hinweisen um getestete physikalische, chemische oder physikochemische Kompatibilitäten bzw. Inkompatibilitäten handelt.

Nach dem Abschluss der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten chemischen Kompatibilitätsanalytik ergaben sich für die 2%ige Propofol-Emulsion Propofol®Lipuro 20 mg/ml die in Abbildung 4.67 dargestellten Kompatibilitäten bzw. Inkompatibilitäten von Propofol mit den ausgewählten Analgetika und Sedativa.

	Clonidin-HCl (Clonidin-ratiopharm [®])	Dexmedetomidin-HCl (dexdor [®])	γ -Hydroxybuttersäure (Somsanit [®])	(S)-Ketamin-HCl (Ketanest [®] S)	Lormetazepam (Sedalam [®])	Midazolam-HCl (Midazolam-hameln [®])	Piritramid (Dipidor [®])	Remifentanil-HCl (Ultiva [®])	Sufentanil-Citrat (Sufenta [®])
Propofol 2% (Propofol [®] -Lipuro 20 mg/ml)	KO	KO	IK	KO	KO	KO	KO	IK	KO

KO : chemisch kompatibel

IK : chemisch inkompatibel

Abbildung 4.67: Übersicht der Ergebnisse aus der chemischen Kompatibilitätsanalytik der untersuchten Zweierkombinationen von Propofol[®]-Lipuro 20 mg/ml.

In den eigenen chemischen Untersuchungen konnte die Inkompatibilität von Propofol mit Remifentanil bestätigt werden. Die bereits von STEWART *et al.* vermutete Instabilität von Propofol mit Remifentanil aufgrund einer hydrolytischen Spaltung der Esterfunktion der Remifentanil-Struktur bei pH 7,2 bis 7,6^[86] wurde mittels LC/MS-Analyse nachgewiesen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Hydrolyse pH-Wert- und zeitabhängig verläuft. Die hydrolytische Spaltung von Remifentanil wurde bereits bei einem neutralen bis schwach sauren pH-Wert festgestellt. Sie nahm jedoch durch eine pH-Wert-Verschiebung ins alkalischere Milieu zu. Das Hauptprodukt der pH-Wert-abhängigen Hydrolyse war dabei die Remifentanil-Monocarbonsäure. Erst nach einer vierwöchigen Lagerung der Remifentanil-Lösung mit einem pH-Wert von 8,00 konnte die Remifentanil-Dicarbonsäure detektiert werden. Außerdem konnte die ebenfalls nur zu einem geringen Anteil stattfindende N-Desalkylierung des Remifentanils aufgrund einer β -Eliminierungsreaktion bewiesen werden. Grundsätzlich konnte eine Zunahme der Hydrolyse von Remifentanil zum Monocarbonsäure-Derivat mit steigendem pH-Wert und zunehmender Zeit festgestellt werden. Zudem wurde über die LC/MS-Analyse der 10:1-Mischung von Propofol mit Remifentanil die in der HPLC-Analytik ermittelte Remifentanil-Konzentrationsabnahme von > 20% der Remifentanil-Ausgangskonzentration innerhalb von 24 Stunden bestätigt. Als einziges Abbauprodukt wurde die Remifentanil-Monocarbonsäure detektiert. Eine Arzneistoffmischung wurde im Rahmen dieser Arbeit als chemisch inkompatibel angesehen, wenn bereits die Konzentration eines Arzneistoffes in den entsprechenden Zubereitungen innerhalb von 24 Stunden unter 90% der Anfangskonzentration absank.^[3,68-76] Die Remifentanil-Konzentration nahm in der HPLC-Analytik bereits nach 2 Stunden > 10% von der Ausgangskonzentration ab. Aufgrund dessen ist die 10:1-Mischung von Propofol mit Remifentanil

über maximal eine Stunde chemisch kompatibel. Da die chemische Kompatibilität aber mindestens 24 Stunden bestehen müsste, damit eine Mischung grundsätzlich als chemisch kompatibel bezeichnet werden könnte,^[3,68-76] ist die 10:1-Kombination von Propofol mit Remifentanil als chemisch inkompatibel einzustufen. Ein weiteres Ergebnis der LC/MS-Analyse war die chemische Stabilität der getesteten Remifentanil-Lösung mit einem pH-Wert von 3,26 und einem Remifentanil-Gehalt von 0,05 mg/ml über den gesamten Messzeitraum von 4 Wochen.

Die zweite inkompatible Mischung war die 10:1-Mischung von Propofol mit GHB. Durch eine wiederholte HPLC-Analyse konnte die Abnahme der Propofol-Konzentration auf < 90% der Ausgangskonzentration innerhalb von 24 Stunden bestätigt werden. Die Mischung war lediglich über 8 Stunden chemisch stabil und ist infolgedessen als chemisch inkompatibel einzustufen. Eine zusätzlich durchgeführte LC-MS/MS-Analyse zur Bestimmung des durch die im Rahmen der Arbeit durchgeführten HPLC-Analytik nicht bestimmbareren GHB-Gehaltes in den 1:1-, 1:10- und 10:1-Mischungen nach 24 Stunden zeigte, dass es zu keiner Abnahme von GHB innerhalb von 24 Stunden in den jeweiligen Kombinationen kam.

Die zunächst mittels HPLC-Analytik festgestellte chemische Inkompatibilität der 1:10-Mischungen von Propofol mit Clonidin, Remifentanil, Midazolam und (*S*)-Ketamin aufgrund einer Propofol-Konzentrationsabnahme von > 10% innerhalb von 24 Stunden wurde durch Untersuchungen zur Sorption von Propofol in das Spritzenmaterial der verwendeten Perfusorspritzen der Firma BD widerlegt. Die in allen 1:10-Propofol-Arzneimittelmischungen festgestellte Konzentrationsabnahme von Propofol auf < 90% der Ausgangskonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb des Messzeitraumes von 7 Tagen lag nicht an einer chemischen Inkompatibilität der Mischungen, sondern an einer Inkompatibilität von Propofol mit den sich in den Spritzen befindenden Gummikolbenstopfen. Über 98% des absorbierten Propofol-Anteils wurde in den Gummikolbenstopfen wiedergefunden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die 2 Propofol-Arzneimittelkombinationen von Propofol mit Remifentanil bzw. mit GHB chemisch inkompatibel sind und die 8 weiteren untersuchten Zweierkombinationen von Propofol mit Clonidin, Dexmedetomidin, (*S*)-Ketamin, Lormetazepam, Midazolam, Piritramid, Sufentanil und der im Rahmen dieser Arbeit als Verdünnungsmedium verwendeten 0,9%ige Kochsalzlösung chemisch kompatibel sind. Die 7 untersuchten Propofol-Mehrfachkombinationen sind ebenfalls chemisch kompatibel. Es wurde außerdem eine Materialinkompatibilität von Propofol mit den Gummikolbenstopfen der in den Untersuchungen verwendeten Perfusorspritzen der Firma BD festgestellt.

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der physikochemischen Kompatibilitätsstudien

Fasst man die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten physikalischen sowie chemischen Kompatibilitätsstudien zusammen (siehe Kapitel 4.3.7 und 4.4.5), so ergibt sich für die 27 untersuchten Propofol-Zweierkombinationen in den 3 Mischungsverhältnissen 1:1, 1:10 und 10:1 folgende in Abbildung 4.68 dargestellte physikochemische Kompatibilitätsübersicht.

		1:1	1:10	10:1	
Propofol (Propofol- [®] Lipuro 20 mg/ml)					Clonidin-HCl (Clonidin-ratiopharm [®])
					Dexmedetomidin-HCl (dexdor [®])
					γ -Hydroxybuttersäure (Somsanit [®])
					(S)-Ketamin-HCl (Ketanest [®] S)
					Lormetazepam (Sedalam [®])
					Midazolam-HCl (Midazolam-hameln [®])
					Piritramid (Dipidolor [®])
					Remifentanyl-HCl (Ultiva [®])
					Sufentanyl-Citrat (Sufenta [®])

	physikochemisch kompatibel
	physikalisch inkompatibel
	chemisch inkompatibel
	physikochemisch inkompatibel

Abbildung 4.68: Übersicht der Ergebnisse der physikochemischen Kompatibilitätsanalytik der Zweierkombinationen von Propofol mit den in die Kompatibilitätsanalytik einbezogenen Arzneimitteln sowie den dazugehörigen Arzneistoffen aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa.

Insgesamt 20 der 27 Zweierkombinationen erwiesen sich als chemisch und physikalisch kompatibel. Vollständig physikochemisch kompatibel waren die Kombinationen von Propofol mit Clonidin, Dexmedetomidin, (S)-Ketamin, Lormetazepam und Sufentanyl.

Diese 15 Mischungen zeigten in keinem der 3 Mischungsverhältnisse eine Inkompatibilität. Als rein physikalisch instabil erwiesen sich die 1:1-Mischung von Propofol mit Remifentanyl, die 1:10-Mischungen von Propofol mit GHB bzw. Remifentanyl sowie die 10:1-Mischungen von Propofol mit Midazolam bzw. Piritramid. Die 10:1-Kombination von Propofol mit GHB war neben einer chemischen Inkompatibilität ebenfalls physikalisch instabil. Diese 6 Zweierkombinationen zeigten sowohl in den Untersuchungen zur Öltröpfchenvergrößerung mittels PCS und LD als auch in der mikroskopischen sowie visuellen Analyse eine deutliche Zunahme der Öltröpfchengröße (siehe Kapitel 3.4.4). Der maximal erlaubte MDS von < 500 nm wurde nicht überschritten, jedoch der erlaubte PFAT₅-Anteil von $\leq 0,05\%$.^[81] Die Ergebnisse der zusätzlichen Emulsionsstabilitätsuntersuchung mittels der Turbiscan®-Technologie zeigten durch einen im Vergleich zu den anderen Emulsionsmischungen erhöhten TSI Emulsionsdestabilisierungsphänomene an. Zusätzlich zur physikalischen Inkompatibilität der 10:1-Mischung von Propofol mit GHB wurde eine chemische Inkompatibilität festgestellt (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1 und 4.4.3.1). Aufgrund einer innerhalb von 24 Stunden stattfindenden Propofol-Konzentrationsabnahme von $> 20\%$ ist diese Kombination als chemisch inkompatibel einzustufen. Die 10:1-Mischung von Propofol mit GHB ist außerdem die einzige Mischung, die sowohl chemisch als auch physikalisch inkompatibel ist.

In gleicher Weise chemisch inkompatibel ist auch die 10:1-Mischung von Propofol mit Remifentanyl aufgrund einer pH-Wert-abhängigen Hydrolyse der Esterfunktion des Remifentanils (siehe Kapitel 4.4.2). Die mithilfe der HPLC- und LC/MS-Analyse ermittelte Remifentanyl-Konzentration nahm innerhalb von 24 Stunden $> 10\%$ von der Ausgangskonzentration ab (Kapitel 4.4.2.1 und 4.4.2.2). Eine physikalische Inkompatibilität lag bei dieser Mischung nicht vor.

Außerdem wurden die 1:1-, 1:10- und 10:1-Mischung von Propofol mit 0,9%iger Kochsalzlösung in die physikochemische Kompatibilitätsanalytik eingeschlossen. Die 0,9%ige Kochsalzlösung wurde als Verdünnungsmedium in der Probenvorbereitung verwendet (siehe Kapitel 3.3). Alle 3 Mischungen wiesen keine Inkompatibilitäten auf und sind deshalb als physikochemisch kompatibel einzustufen.

Die 7 untersuchten Propofol-Mehrfachkombinationen wiesen ebenfalls weder physikalisch noch chemisch Inkompatibilitäten auf. Sie sind daher physikochemisch kompatibel.

Da eine Propofol-Arzneimittelkombination im Rahmen dieser Arbeit immer dann als inkompatibel eingestuft wurde, sobald sich bereits eines der 3 Mischungsverhältnisse als inkompatibel erwies, ergibt sich aus den Ergebnissen der physikochemischen Kompatibilitätsübersicht in Abbildung 4.68 die in Abbildung 4.69 dargestellte Gesamtübersicht.

	Clonidin-HCl (Clonidin-ratiopharm [®])	Dexmedetomidin-HCl (dexdor [®])	γ -Hydroxybuttersäure (Somsanit [®])	(S)-Ketamin-HCl (Ketanest [®] S)	Lormetazepam (Sedalam [®])	Midazolam-HCl (Midazolam-hameln [®])	Piritramid (Dipidor [®])	Remifentanil-HCl (Ultiva [®])	Sufentanil-Citrat (Sufenta [®])
Propofol 2% (Propofol- [®] Lipuro 20 mg/ml)									

: physikochemisch kompatibel
 : physikalisch inkompatibel
 : physikochemisch inkompatibel

Abbildung 4.69: Gesamtübersicht der Ergebnisse der physikochemischen Kompatibilitätsanalytik der Zweierkombinationen von Propofol mit den in die Kompatibilitätsanalytik einbezogenen Arzneimitteln sowie den dazugehörigen Arzneistoffen aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa.

Physikochemisch inkompatibel sind demnach die 2 Zweierkombinationen von Propofol mit GHB bzw. Remifentanil und physikalisch inkompatibel sind die 2 Zweierkombinationen von Propofol mit Piritramid und Midazolam. Neben den insgesamt 4 inkompatiblen Mischungen fanden sich 5 physikochemisch kompatible Zweierkombinationen von Propofol mit Clonidin, Dexmedetomidin, (S)-Ketamin, Lormetazepam und Sufentanil. Hinzu kommen außerdem die 7 ebenfalls physikochemisch kompatiblen Propofol-Mehrfachkombinationen.

5 Diskussion

5.1 Beurteilung der Kompatibilität unter zeitlichen Gesichtspunkten

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Zeitraum von 24 Stunden zur Beurteilung der Kompatibilität der Propofol-Arzneimittelmischungen herangezogen. Das Zeitintervall von 24 Stunden wurde gewählt, um möglichst alle auftretenden Inkompatibilitäten detektieren zu können.

Nach allgemeinen Vorgaben der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut sollte die Applikationsdauer für reine Lipidlösungen unter mikrobiologischen Aspekten maximal 12 Stunden betragen.^[282] Der Hersteller von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml gibt in der Fachinformation ebenfalls an, dass eine Infusionsdauer von 12 Stunden für die Propofol-Emulsion nicht überschritten werden darf.^[43] Auch der interne Infusionsstandard des UKSH führt eine Infusionsdauer von höchstens 8 bis 12 Stunden für Fettemulsionen an. Eine Infusionslaufzeit von 24 Stunden sollte generell nicht überschritten werden und Mischinfusionen aus mindesten 2 verschiedenen Arzneistoffen sollten niemals länger als 12 Stunden appliziert werden.^[283] Während der Hospitation auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation A1 des UKSH in Kiel konnten jedoch, je nach eingestellter Infusionsrate, Applikationszeiten von über 8 Stunden für die Propofol-Emulsion beobachtet werden, so dass längere Infusionszeiten in der Praxis grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden konnten. Da aber niemals ein Zeitraum von 24 Stunden überschritten wurde, wurde ein Zeitintervall von 24 Stunden, das somit einen zeitlichen Sicherheitsaufschlag enthielt, als klinisch relevante zeitliche Grenze für mögliche auftretende Inkompatibilitäten in den Propofol-Arzneimittelkombinationen festgelegt.

Die Problematik dieser Betrachtungsweise besteht jedoch darin, dass die Applikationsdauer nicht gleichzusetzen ist mit der Kontaktdauer von Lösungen in einem Infusionssystem. Die Kontaktzeit gibt die Zeit an, die kombinierte Lösungen zusammen über eine gemeinsame Flussstrecke im Infusionssystem zurücklegen.^[284] Dieser Zeitfaktor spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Inkompatibilitäten, da Arzneimittel im Laufe dieser gemeinsamen Wegstrecke miteinander reagieren können. Dabei steigt das Risiko für Inkompatibilitäten mit zunehmender Kontaktzeit und in Gegenwart hochkonzentrierter Arzneistofflösungen.^[14,50,284] Als sicher gilt eine Infusion dann, wenn die applizierten Arzneimittel für die Dauer des gemeinsamen Weges im Infusionssystem kompatibel sind.^[285]

Entscheidend für die Kontaktzeit ist die Art wie Arzneimittel miteinander gemischt werden.^[9] In Mischinfusionen oder Mischspritzen, in denen ein Gemisch aus mehreren

Arzneimittellösungen vorliegt, kann der Kontakt der Arzneimittel über einen sehr langen Zeitraum andauern, so dass physikalisch-chemische Inkompatibilitätsreaktionen in diesem Fall eine besondere Problematik darstellen. Aufgrund dessen sollte bei einer maximalen Infusionsdauer von 12 Stunden und unter Berücksichtigung eines zeitlichen Sicherheitspuffers für langsam verlaufende Reaktionen die Untersuchung auf physikochemische Inkompatibilitäten über einen Zeitraum von 24 Stunden erfolgen.^[3,50] Entstehen Mischungen jedoch durch eine simultane Applikation verschiedener Medikamente über dasselbe Katheterlumen unter Einsatz von Y-Stücken, Dreiwegehähnen oder Hahnbänken, so ist mit einer wesentlich kürzeren Kontaktdauer zu rechnen.^[53] In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Angaben. TRISSEL *et al.*, FUNG CHIU und SCHWARTZ sowie KANJI *et al.* geben an, dass die Kontaktzeit zweier Pharmaka, die über ein Y-Verbindungsstück verabreicht werden, lediglich wenige Minuten beträgt.^[3,16,193,204] KANJI *et al.* präzisieren diese Behauptung dadurch, dass selbst bei geringer Flussrate (1 ml/h) eine Kontaktdauer von 1 Stunde selten überschritten wird. Eine Erhöhung der Infusionsrate auf 10 ml/h würde dazu führen, dass die Kontaktzeit auf unter 10 Minuten abnimmt.^[3] TRISSEL *et al.* stützen diese Annahme und führen an, dass ab dem Punkt, an dem die beiden Arzneistofflösungen im Infusionssystem zusammenlaufen, bis zum Eintritt der Mischung in den Blutstrom des Patienten normalerweise nur 15 bis 30 Minuten vergehen und in Fällen geringer Flussrate eine maximale Dauer von 1 Stunde zu erwarten ist.^[204] In weiteren Studien wird jedoch eine kalkulierte Kontaktzeit von 2 bis 4 Stunden nach Verbindung zweier Infusionslösungen über eine Hahnbank oder ein Y-Verbindungsstück angegeben.^[285,286] Aufgrund dieser zeitlichen Verhältnisse erscheint ein Zeitraum von 24 Stunden zur Beurteilung von Kompatibilitäten von simultan applizierten Arzneimitteln klinisch irrelevant.^[3] Unter Einberechnung eines zeitlichen Sicherheitspuffers für langsam verlaufende Inkompatibilitätsreaktionen scheinen Untersuchungszeiträume von 2 bis maximal 6 Stunden vollkommen ausreichend.^[3,16,204,285,286] Dennoch können auch Arzneimittelmischungen, bei denen erst nach 6 Stunden Inkompatibilitäten auftreten, miteinander appliziert werden, solange das verwendete Verbindungsstück patientennah platziert wird. In diesem Fall wäre eine zeitabhängige Angabe für das Auftreten von Inkompatibilitäten sinnvoll. Durch die Verkürzung des Infusionsweges können sowohl die Kontaktzeit und damit auch die Reaktionsdauer als auch das Risiko für Inkompatibilitätsreaktionen reduziert werden.^[14,284]

Eine exakte Berechnung der Kontaktzeit verschiedener Pharmaka im Infusionssystem ist jedoch nicht möglich, da eine Reihe weiterer Parameter, wie der Aufbau des Infusionssystems, verwendete Infusionskonnectoren, der Durchmesser der Infusionsschläuche und der Katheter, die Länge der Infusionsleitungen und die Flussrate der einzelnen Medikamente ebenfalls eine Rolle spielen.^[15,23,287] Des Weiteren sind die Angaben möglicher Kontaktzeiten, die in der Literatur von wenigen Minuten bis hin zu mehreren Stunden angegeben werden, sehr uneinheitlich und es werden lediglich Mischungen zweier Arzneimittel in die Betrachtung einbezogen.^[3,16,53,193,204,285,286]

Außerdem muss immer darauf geachtet werden, dass ein ausreichender zeitlicher Sicherheitsaufschlag in die Untersuchungen einbezogen wird, da Infusionen teilweise nur sehr langsam aus dem Infusionssystem geklärt werden und es vorkommen kann, dass sie ganz abgestellt werden, so dass Infusionen für längere Zeit im System verbleiben. Ein zu gering angesetzter Zeitraum zur Beurteilung der Kompatibilität wäre deshalb nicht sinnvoll.^[14]

Der im Rahmen dieser Arbeit zur Beurteilung der Kompatibilität festgelegte Zeitraum von 24 Stunden bezieht all diese unterschiedlichen Einflussfaktoren mit ein und bietet zudem einen zeitlichen Sicherheitsaufschlag bezüglich der Kontaktzeit von Propofol mit den ausgewählten Arzneimitteln aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa.^[286] Die Sicherheit im Erkennen von Inkompatibilitäten wird erhöht, da man davon ausgehen kann, dass bei Mischungen, bei denen nach 24 Stunden keine Inkompatibilitäten festgestellt werden konnten, von einer generellen Kompatibilität auszugehen ist. Außerdem kann man nicht immer von einer idealen Situation im Stationsalltag ausgehen, in der Infusionen patientennah miteinander kombiniert werden sowie maximal 2 Arzneimittelösungen simultan appliziert werden. Darüber hinaus wurde durch die Wahl des 24-Stunden-Zeitraumes auch die klinische Signifikanz der Applikation einer instabilen Emulsionsmischung berücksichtigt (siehe Kapitel 1.4.5). Aus diesem Grund wurde für die Kompatibilitätsuntersuchungen dieser Arbeit eine Festlegung des Zeitraums von 24 Stunden zur Beurteilung der Kompatibilität, so wie er in nahezu allen Kompatibilitätsuntersuchungen zu Grunde gelegt wird,^[3,17,65,68-76,190,191] als sinnvoll erachtet. Die zusätzlichen Messungen nach 4 und 7 Tagen sollten lediglich *worst case* Bedingungen darstellen und zeigen, ob es überhaupt eine Tendenz zur Entstehung von Inkompatibilitäten gibt.

5.2 Konzentrationsverhältnisse der Mischungen

Für die Herstellung der Zweierkombinationen wurde Propofol mit den entsprechenden Arzneimittelösungen in Volumenverhältnissen von 1:1 sowie 1:10 und 10:1 gemischt (siehe Kapitel 3.3.2). Die 1:1-Mischung wurde für die Kompatibilitäts- und Stabilitätsuntersuchungen ausgewählt, da man davon ausgeht, dass sich 2 Arzneimittel in einem 1:1-Verhältnis mischen, sobald sie über ein Y-Verbindungsstück in einem Infusionssystem zusammenlaufen.^[224] In der Mehrzahl der Kompatibilitätsuntersuchungen wird dieses Volumenverhältnis zur Testung verschiedener Arzneimittelmischungen verwendet. Jedoch werden unter Anwendung dieses 1:1-Verhältnisses unterschiedliche Konzentrationsverhältnisse im Infusionssystem, die durch variierende Flussraten der Arzneimittelösungen entstehen, außer Acht gelassen. Auf der Intensivstation ist es gängige Praxis, die Flussraten von Infusionen dem gewünschten klinischen Effekt entsprechend anzupassen. Aus diesem Grund wurden die beiden weiteren Mischungsverhältnisse (1:10 und 10:1) in die Analysen mit einbezogen. KNUDSEN *et al.* wendeten

diese beiden Mischungsverhältnisse zusätzlich zu dem 1:1-Verhältnis in ihrer Kompatibilitätsanalytik verschiedener Analgetika- und Sedativa-Mischungen an, um eine mögliche Konzentrationsabhängigkeit von Inkompatibilitäten miteinzubeziehen.^[225] HUMBERT-DELALOYE *et al.* mischten in ihren Kompatibilitätsstudien die Arzneimittel, indem sie 1+4 ml, 1+1 ml und 4+1 ml der jeweiligen Lösungen zusammengaben,^[68,69] allerdings wurden die von KNUDSEN *et al.* gewählten Mischungsverhältnisse^[225] als klinisch relevanter für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen erachtet, da in diesen Verhältnissen auch große Konzentrationsunterschiede durch niedrige Infusionsflussraten bzw. größere Konzentrationsunterschiede bedacht wurden.

5.3 Festlegung der pH-Wert-Grenze

In den physikalischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen dieser Arbeit wurde eine pH-Wert-Abweichung > 1 pH-Wert-Einheit vom Ausgangs-pH-Wert, die innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden gemessen wurde, als Anzeichen für eine Inkompatibilität gedeutet (siehe Kapitel 4.3.1).

Da Säure-Base-Reaktionen die Hauptursache von Arzneimittelinkompatibilitäten sind (siehe Kapitel 1.3), kann eine pH-Wert-Messung im Rahmen physikalischer Kompatibilitätstestungen genutzt werden, um Inkompatibilitäten erklären oder sogar vorhersagen zu können.^[3,66] Jedoch gibt es in der Literatur keinen klar definierten und allgemein gültigen Grenzwert für eine pH-Wert-Änderung, der eine Inkompatibilität anzeigt. Die zur Beurteilung von Inkompatibilitäten herangezogenen Grenzwerte für pH-Wert-Änderungen ungepufferter Arzneimittellösungen reichen in der Literatur von 0,2 und 0,5 über 1,0 bis hin zu 2,0 pH-Wert-Einheiten.^[17,20,50,68,69,73,285,288] Gepufferte Lösungen dürfen hingegen keinerlei pH-Wert-Verschiebungen aufweisen.^[50] KANJI *et al.* zeigten in einer Übersichtsarbeit über die physikalische und chemische Kompatibilität gebräuchlicher Arzneimittel auf der Intensivstation, dass von den rund 86 betrachteten Studien zur physikalischen Stabilität 45% den pH-Wert zur Beurteilung von Inkompatibilitäten heranzogen, jedoch nur 2 Studien im Vorfeld der Untersuchungen einen Grenzwert für eine zulässige pH-Wert-Änderung festgelegt hatten.^[3] Des Weiteren wiesen KANJI *et al.* darauf hin, dass die Festlegung der Grenzwerte ohne jegliche Begründung erfolgte, so dass die klinische Bedeutung einer pH-Wert-Veränderung ungeklärt blieb. Darüber hinaus sollte eine pH-Wert-Änderung niemals isoliert als Indiz für eine chemische Reaktion betrachtet werden. Sie sollte immer durch eine zusätzliche chemische Analyse bestätigt werden.^[3]

Auch wenn es keine festgelegten Grenzwerte für pH-Wert-Verschiebungen gibt, sollten pH-Wert-Änderungen nicht als unbedeutend eingestuft werden. Nimmt der pH-Wert, also der negative dekadische Logarithmus der Protonenkonzentration, um z. B. 1 Einheit

ab, so ist dies gleichbedeutend mit einer 10-fachen Erhöhung der Protonenkonzentration in Lösung.^[73] Vor diesem Hintergrund und weil in dieser Arbeit ausschließlich ungepufferte Arzneimittellösungen verwendet wurden, bei denen pH-Wert-Änderungen bis zu einem gewissen Grad tolerierbar sind, wurde eine pH-Wert-Abweichung > 1 pH-Wert-Einheit vom Ausgangs-pH-Wert als angemessener Hinweis für eine mögliche Inkompatibilität angesehen. Außerdem erfolgten neben den physikalischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen zusätzlich chemische Analysen der Propofol-Arzneimittelmischungen, um eventuell auftretende pH-Wert-Änderungen über eine Detektion chemischer Reaktionen erklären zu können.

5.4 Emulsionsstabilität

5.4.1 Tröpfchengrößengrenze für parenterale Lipidemulsionen

Ein sehr wichtiges Thema, über das im Folgenden diskutiert werden sollte, ist die Stabilität parenteraler Lipidemulsionen sowie die damit einhergehende Tröpfchengrößengrenze der dispersen Ölphase. Die in dieser Arbeit verwendeten Kriterien zur Beurteilung der Emulsionsstabilität der Propofol-Arzneimittelmischungen beziehen sich auf die Angaben des Kapitels 729 „*Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions*“ im USP (siehe Kapitel 1.4.3).^[81] Eine Propofol-Arzneimittelmischung wurde als stabil angesehen, wenn sie einen MDS < 500 nm und einen PFAT₅-Anteil ≤ 0,05% innerhalb von 24 Stunden aufwies (siehe Kapitel 4.3.4.1). Die Verwendung eines Zeitraumes von 24 Stunden zur Beurteilung der Stabilität wurde bereits ausführlich in Kapitel 5.1 diskutiert.

In der Literatur existiert keine klare Abgrenzung des Begriffes der Stabilität von dem Begriff der Charakterisierung einer Emulsion. Es ist unklar, welche physikochemischen Eigenschaften eine parenterale Fettemulsion aufweisen muss, damit sie als instabil bezeichnet werden kann. Die Quantifizierung des MDS und PFAT₅ sind zwar wichtige Merkmale einer Emulsionsformulierung, jedoch wird ihre Bestimmung zur Vorhersage von Instabilitäten in der Literatur kontrovers diskutiert. Zum einen gibt es keine exakten Werte für den MDS und PFAT₅-Anteil, die eine instabile parenterale Lipidemulsion kennzeichnen und zum anderen sind keine präzisen Grenzwerte definiert, mit denen unerwünschte Ereignisse, die durch Infusion einer instabilen Fettemulsion entstehen können (siehe Kapitel 1.4.5), vorhersagbar wären.^[289,290] Einzig DRISCOLL *et al.* stellten in einer Studie zur physikochemischen Stabilität von Fettemulsionen zur parenteralen Ernährung unter Beimischung verschiedener Zusätze einen Zusammenhang zwischen dem PFAT₅-Anteil und der Emulsionsstabilität her. Sie stellten fest, dass Emulsionen mit einem PFAT₅-Anteil von > 0,4% Anzeichen von Instabilitäten zeigten.^[166] Jedoch erfolgte auch hier keine Definition, ab wann eine Emulsion als instabil gilt.

Im Allgemeinen werden Emulsionen als physikalisch stabil angesehen, wenn die disperse Phase über den vorgesehenen Zeitraum der Lagerung nur eine geringfügige Änderung in der Größenverteilung erfährt. Die geringfügige Änderung bezieht sich dabei auf eine Zunahme der Tröpfchengröße innerhalb akzeptabler Grenzen in Abhängigkeit von dem Einsatzgebiet.^[96,152,291] Es fehlen jedoch systematische Untersuchungen zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Öltröpfchengröße sowie dem prozentualen Anteil vergrößerter Öltröpfchen und der Vorhersage von Emulsionsstabilitäten.^[289] Das USP liefert zwar als einziges Arzneibuch Kriterien für die Öltröpfchengrößenverteilung in parenteralen Fettemulsionen (siehe Kapitel 1.4.3), jedoch beziehen sich diese nur auf pure parenterale Fettemulsionen und nicht auf Mischungen mit zusätzlichen Arzneimittellösungen.^[81,289]

Des Weiteren scheint der zur Beurteilung der Stabilität sowie zur Einschätzung möglicher unerwünschter Ereignisse, wie z. B. einer Lungenembolie, herangezogene Anteil von Öltröpfchen > 5 µm nicht auf physiologischen Umständen zu beruhen. Die kleinsten Kapillaren im menschlichen Körper haben lediglich einen Durchmesser von 5 µm, jedoch kann der Kapillardurchmesser auch bis zu 20 µm betragen.^[100,114,289] Die scheibenförmigen Erythrozyten, die einen mittleren Durchmesser von 8,4 µm besitzen, passieren unter zum Teil starken Verformungen selbst kleinste Kapillaren. Auch Öltröpfchen sind flexibel, so dass davon ausgegangen wird, dass sie z. B. die pulmonalen Gefäße mühelos passieren können und selbst im Falle einer Gefäßblockade innerhalb weniger Stunden vom Körper abgebaut werden.^[118,165,292] DAVIS und TAUBE untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen der Infusion fester, nicht abbaubarer Partikel in einem Größenbereich von 13,5 bis 90,7 µm und der akuten Lungentoxizität in Mäusen und Ratten. Sie stellten fest, dass die Körper eine relativ hohe Anzahl an Partikeln > 5 µm vertrugen, ohne dass physiologische Effekte hervorgerufen wurden.^[293] Weitere Studien auf diesem Gebiet bestätigen eine gewisse Toleranz größerer Partikel bzw. Fetttröpfchen in Emulsionen, jedoch wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass größere Mengen toxische Effekte hervorrufen können. Insbesondere Patienten, die aufgrund einer kritischen Erkrankung über eine verminderte Fähigkeit verfügen, parenterale Fettemulsionen sowie vergrößerte Fetttröpfchen adäquat abzubauen, besitzen ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse nach Infusion instabiler Fettemulsionen.^[80,100,118,118,294] Aus diesem Grund weist die FDA in einer *Black Box Warning* auf die Gefahren hin, die sich bei Neu- und Frühgeborenen aufgrund ihres eingeschränkten Abbaus parenteraler Fettemulsionen bei einer Infusion ergeben können.^[80,295] Die möglichen Folgen, die sich durch Infusion instabiler parenteraler Fettemulsionen ergeben können, wurden bereits ausführlich in Kapitel 1.4.5 beschrieben.

DRISCOLL, der auch an der Festlegung der Partikelgrößengrenzen für den MDS und des PFAT₅ beteiligt war, gibt an, dass die Auswahl der 5 µm technische, physiologische und physikalische Gründe hatte und sowohl der MDS von 500 nm als auch der PFAT₅-Anteil von 0,05% von den Herstellern parenteraler Fettemulsionen ohne Probleme eingehalten

werden können.^[295] Da in der Literatur jedoch keine eindeutigen Grenzwerte für die Öltröpfchengröße von Emulsionsmischungen zur Bestimmung der Stabilität existieren, wurden in dieser Arbeit die Kriterien des USP zur Beurteilung der Stabilität der Propofol-Arzneimittelmischungen herangezogen und deren Einsatz als sinnvoll erachtet, obwohl die Vorgaben des USP streng genommen nicht für Kombinationen parenteraler Fetteulsionen mit anderen Arzneimitteln gelten. Der MDS wurde wie im USP gefordert mittels PCS bestimmt (siehe Kapitel 3.4.4.1.1). Alle getesteten Emulsionsmischungen entsprachen den Anforderungen des USP und wiesen MDS < 500 nm auf (siehe Kapitel 4.3.4.1.1). Die Ermittlung von Öltröpfchen > 5 µm wurde nicht mithilfe der in Methode II angegebenen Laserlichtblockade durchgeführt, sondern unter Verwendung der LD (siehe Kapitel 3.4.4.1.2). Die Analyse mittels LD ist zwar weniger sensitiv,^[296] jedoch sollte im Rahmen der Emulsionsstabilitätsuntersuchungen in erster Linie eine qualitative Aussage über das Vorhandensein von Tröpfchen > 5 µm getroffen werden, um Hinweise auf den Anteil vergrößerter Öltröpfchen zu erhalten. Es konnte neben dem Anteil von Öltröpfchen > 5 µm ebenfalls der Anteil von Öltröpfchen > 10, 20 und 100 µm bestimmt werden, so dass die Stabilität der jeweiligen Emulsionsmischung sehr gut eingeschätzt werden konnte. Außerdem spielte die Grenze des PFAT₅-Anteils von 0,05% in der Beurteilung der Stabilität eine eher untergeordnete Rolle, da die PFAT₅-Anteile der instabilen Propofol-Arzneimittelmischungen diese Grenze bei weitem überschritten und sehr deutliche Destabilisierungen zeigten und die stabilen Emulsionsmischungen keine Tröpfchen > 5 µm aufwiesen (siehe Kapitel 4.3.4.1.2). Mithilfe beider Analyseverfahren konnten Instabilitäten, die ebenfalls mittels bloßem Auge, mikroskopischer Untersuchung, der Turbiscan®-Technologie und der Zetapotential-Messung detektiert wurden, verifiziert werden. Es erfolgte keine alleinige Bestimmung der Emulsionsstabilität auf Grundlage der vom USP vorgegebenen Tröpfchengrößengrenzen für parenterale Fetteulsionen, so dass die Tröpfchengrößengrenzen des MDS von 500 nm sowie der maximal erlaubte Anteil von Öltröpfchen > 5 µm von 0,05% mangels allgemein gültiger Tröpfchengrößengrenzen für Emulsionsmischungen als sinnvolle Anzeichen genutzt werden konnten, um Emulsionsinstabilitäten zu detektieren.

5.4.2 Turbiscan®

Der Turbiscan Lab® wurde in den physikalischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen dieser Arbeit zur Bestimmung der Emulsionsstabilität der Propofol-Arzneimittelmischungen im Originalzustand verwendet. Eine Emulsionsmischung wurde als stabil angesehen, wenn der TSI nach 8 Stunden für die gesamte Zubereitung ≤ 1,0 blieb (siehe Kapitel 4.3.4.2). Im Folgenden soll sowohl der Zeitraum von 8 Stunden zur Beurteilung der Stabilität als auch der TSI von > 1,0 als Indiz für eine Instabilität diskutiert werden.

Die Auswahl eines Zeitintervalls von 8 Stunden bei den Turbiscan®-Messungen zur Feststellung der Emulsionsstabilität sollte die klinische Relevanz der Destabilisierungsphänomene auf der Intensivstation verdeutlichen. Es war das Ziel, einen Bezug der Ergebnisse zu der Praxis auf der Intensivstation herzustellen, da man davon ausgeht, dass die einzelnen Arzneimittellösungen bei einer simultanen Applikation im Infusionssystem eine maximale Kontaktzeit von ungefähr 2 bis 6 Stunden haben.^[3,16,204,285,286] Bei der Festlegung eines 8-Stunden-Zeitraumes zur Beurteilung der Emulsionsstabilität ging es nicht, wie bei dem 24-Stunden-Zeitintervall zur Beurteilung der Kompatibilität, darum, die Sicherheit im Erkennen von Inkompatibilitäten zu erhöhen und den generellen Ausschluss von Instabilitäten zu beurteilen. Aufgrund dieser Tatsache wurde ein Zeitraum von 8 Stunden als sinnvoll zur Bestimmung klinisch relevanter Emulsionsdestabilisierungen erachtet.

Der als Hilfsmittel zur Quantifizierung der Destabilisierungsphänomene eingesetzte TSI zeigte bei Werten $> 1,0$ unter Einbezug des Geräterauschens eine beginnende Veränderung der Emulsionsstabilität an (z. B. Koaleszenz, Flockung oder Aufrahmung). Das Grundrauschen des Gerätes wird dabei von Seiten des Herstellers mit $\pm 0,2\%$ angegeben, weshalb ein $TSI > 1,0$ ein Indiz dafür ist, dass Veränderungen in den Emulsionsmischungen stattfinden.^[272] Der Stabilitätsindex gibt die aufsummierten Differenzen zwischen 2 aufeinanderfolgenden Scans bezogen auf die Höhe der Messzelle wieder. Je höher dieser Index ist, desto instabiler ist auch die Emulsion.^[248,249] Ein TSI von 1,0 ist laut Hersteller gleichbedeutend mit einer 1%igen Änderung der IR-Rückstreuwerte zwischen den einzelnen Messungen. Liegt der TSI einer Zubereitung $< 1,0$ über einen definierten Zeitraum, so ist diese als sehr stabil anzusehen.^[272] Es sollte jedoch festgehalten werden, dass die Auswahl des Grenzwertes von 1,0 zur Beurteilung der Stabilität lediglich auf Grundlage der technischen Aspekte des Turbiscan Lab® und der Herstellerinformationen erfolgte und nicht auf Grundlage eines allgemein gültigen Grenzwertes. Es gibt nur wenige Studien, die die Turbiscan®-Technologie in ihre Untersuchungen mit einbezogen und wenn, wurde diese meist dafür verwendet, verschiedene Zubereitungen in ihrer Stabilität zu vergleichen und ein Stabilitätsranking aufzustellen.^[241-243,297] Die Turbiscan®-Technologie dient vor allem als vergleichende Messmethode und zur Visualisierung von Destabilisierungsphänomenen disperser Systeme im Originalzustand.^[240,244] Aufgrund des Fehlens allgemeingültiger Grenzwerte wurde ein $TSI > 1,0$ nach 8 Stunden als geeignetes Indiz für eine beginnende Destabilisierung angesehen und sowohl eine Positiv- als auch eine Negativkontrolle zur Beurteilung der erhaltenen Ergebnisse herangezogen. Das pure Propofol-®Lipuro diente als Positivkontrolle für eine über 7 Tage stabile Emulsionsformulierung und eine 1:1-Mischung mit Diazepam als Negativkontrolle. Es handelt sich bei dieser Mischung um eine in der Literatur beschriebene instabile Kombination, bei der eine sofortige Phasenseparation erkennbar wird.^[193] Mithilfe der ermittelten TSI beider Kontrollen konnten die TSI der Propofol-Arzneimittelmischungen und damit das Ausmaß der Instabilitäten bewertet werden. Außerdem wurde nicht nur der TSI zum Zeitpunkt nach

8 Stunden ermittelt, sondern auch zu 7 weiteren Zeitpunkten, so dass ein umfassendes Bild über die Stabilitätsentwicklung der Mischungen erfasst werden konnte. Der Turbiscan® stellte sich im Rahmen der durchgeführten physikalischen Stabilitätsuntersuchungen als effektives Instrument zur Detektion und Visualisierung von Destabilisierungen der unverdünnten Propofol-Arzneimittelmischungen heraus.

5.4.3 Zetapotential

Das Zetapotential als wichtiger Kennparameter für die physikalische Stabilität von Emulsionen sowie für die Wechselwirkungen der dispergierten Öltröpfchen mit Substanzen in der äußeren Phase (siehe Kapitel 1.4.4) wurde in den physikalischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen dieser Arbeit zur Detektion möglicher Emulsionsinstabilitäten der Propofol-Arzneimittelkombinationen eingesetzt. Zur Sicherstellung der Stabilität der Emulsionsmischungen wurde ein Zetapotential von $> +30$ mV oder < -30 mV zugrunde gelegt (siehe Kapitel 4.3.4.3). Dieser Stabilitätsgrenzwert wurde auf Grundlage des in der Literatur allgemein anerkannten Potentials zur Langzeitstabilität von O/W-Emulsionen herangezogen.^[152-154]

Die Ergebnisse aus den Zetapotential-Messungen waren sehr inhomogen. Die Mehrheit der Zweier- und Mehrfachkombinationen wiesen keine Zetapotentiale $> +30$ mV oder < -30 mV und somit auch keine Langzeitstabilität auf (siehe Kapitel 4.3.4.3). Trotz dieses allgemein für stabile Emulsionsmischungen als notwendig erachteten Potentials zeigten Untersuchungen, dass Emulsionsformulierungen mit einer geringen Elektrolytkonzentration in der äußeren Phase und Zetapotentialen um die -20 mV noch über einige Wochen stabil sein können. O/W-Emulsionen, die hohe Elektrolytkonzentrationen aufweisen und dadurch lediglich Zetapotentiale von -6 mV zeigen, können dessen ungeachtet noch Stabilitäten über einige Tage aufweisen.^[119,154,158,298] Der Grund hierfür ist die Mikroviskosität bzw. Festigkeit des Emulgatorfilmes der Öltröpfchen. Neben der elektrostatischen Abstoßung aufgrund der von den Phospholipiden des Emulgatorfilmes hervorgerufenen negativen Oberflächenladung (siehe Kapitel 1.4.4) scheint die Stabilität des Emulgatorfilmes ebenso wichtig in der Verhinderung einer Koaleszenz zu sein. Die mechanische Stabilität gleicht die unzureichende elektrostatische Abstoßung in Emulsionen mit geringen Zetapotentialen aus, so dass eine ausreichende Emulsionsstabilität erreicht wird, obwohl die für eine Langzeitstabilität erforderlichen Werte unterschritten werden.^[97,118,119] Trotz allem können Änderungen der elektrostatischen Abstoßung durch Elektrolytzusätze und pH-Wert-Veränderungen sowie eine negative Beeinflussung der mechanischen Stabilität des Emulgatorfilmes durch amphiphile Substanzen zu einer Destabilisierung und Koaleszenz der Öltröpfchen führen. Polyvalente Kationen reduzieren die Stabilität von Emulsionen, die Eilecithin als Emulgator enthalten, in besonders hohem Maße. In Anwesenheit geringer Elektrolytkonzentrationen sind die Öltröpfchen von einer breiten diffusen Schicht

umgeben, in der ein langsamer Potentialabfall erfolgt und das Zetapotential kaum beeinflusst wird.^[97,118,152,153,158] Im Falle des Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit einem gemessenen Zetapotential von $-38,1$ mV bedeutet dies, dass sich die Zetapotentiale der 10:1-Mischungen nicht stark von diesem Ausgangspotential unterscheiden dürften, da nur ein geringer Anteil zusätzlicher Arzneimittellösung zur O/W-Emulsion hinzugegeben wurde. Dies ist auch bei der Mehrzahl der Mischungen über 24 Stunden und zum Teil sogar über 7 Tage der Fall (siehe Kapitel 4.3.4.3). Eine Erhöhung der Elektrolytkonzentration durch Mischen von Propofol-®Lipuro mit höheren Anteilen Arzneimittellösung in den 1:10- und 1:1-Mischungen sowie Mehrfachkombinationen führte hingegen zu einer Abnahme des Zetapotentials und sogar in einigen Fällen zur Ladungsumkehr. Zu erklären ist dies durch eine Komprimierung der diffusen Schicht, die die Öltröpfchen umgibt aufgrund einer vermehrten Anlagerung positiver Ionen an die Tröpfchenoberfläche, was zu einem starken Potentialabfall führt.^[152] Die erhöhte Elektrolytkonzentration kam zum einen durch die für die Verdünnungen der Arzneimittel verwendete isotonische Kochsalzlösung zustande (siehe Kapitel 3.3.1) und zum anderen durch die Bestandteile in den Arzneimitteln sowie durch die Arzneistoffe, wie Clonidin, Dexmedetomidin, (*S*)-Ketamin, Midazolam, Remifentanyl und Sufentanyl, die in Form ihrer wasserlöslichen Salze als positive Ionen vorliegen. Betrachtet man die in den Arzneimitteln enthaltenen sonstigen Bestandteile, so ist dies meist Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid sowie Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung.^[211,215,218,219,299,300] In dem Piritramid-Präparat Dipidorol® lag außerdem Weinsäure vor, im (*S*)-Ketamin-Präparat Ketanest® S zusätzlich Benzethoniumchlorid und im Lormetazepam-Fertigarzneimittel Sedalam® Macrogol-15-(12-hydroxystearat).^[213,217,301] Diese Zusätze tragen alle entweder zu einer pH-Wert-Änderung und somit zu einem veränderten Protonierungsgrad der Phospholipide des Emulgatorfilmes bei oder es kommt durch eine Erhöhung der Anzahl positiver Ionen zusätzlich zu einer Erniedrigung des Zetapotentials der Öltröpfchen. Im Falle des Macrogol-15-(12-hydroxystearat), das über Emulgatoreigenschaften verfügt, könnte eine Beeinflussung des Emulgatorfilmes stattfinden. Eine ähnliche Wirkung könnte auch Benzethoniumchlorid hervorrufen, das sowohl als Konservierungsmittel, Stabilisator und Dispergiermittel Verwendung findet.^[97,302,303] Natürlich ist auch eine mögliche Interaktion einzelner Arzneistoffe mit dem Emulgatorfilm denkbar.

In die Betrachtung der unterschiedlichen Zetapotentiale der einzelnen Mischungen sollte auch der pH-Wert mit einbezogen werden. Durch eine Abnahme des pH-Wertes auf 3,0 wird der isoelektrische Punkt der Emulsion Propofol-®Lipuro 20 mg/ml erreicht (siehe Kapitel 4.3.4.4). An diesem Punkt ist die elektrostatische Abstoßung der Öltröpfchen am geringsten, wodurch die O/W-Emulsion an diesem Punkt am instabilsten ist. Eine Koaleszenz der Tröpfchen ist die Folge. Unter weiterer Zunahme der Protonenkonzentration bzw. Abnahme des pH-Wertes kommt es zu einer Ladungsumkehr und in Folge zu einer elektrostatischen Abstoßung der Öltröpfchen aufgrund positiver Oberflächenladungen.^[152,153,156,158] Hervorgerufen werden diese Unterschiede

in den Zetapotentialen durch veränderte Ladungsverhältnisse der im Eilecithin enthaltenen Phospholipide.^[100,112] Eine Beschreibung der Ladungsverhältnisse phospholipidstabilisierter Emulsionen erfolgte bereits in Kapitel 1.4.4.

Es zeigte sich, dass die Zetapotentiale der Öltröpfchen in den Mischungen, deren pH-Werte im Bereich des isoelektrischen Punktes lagen, stark erniedrigt waren und/oder positive Potentiale aufwiesen. Die Veränderung des Zetapotentials ist also ein Zusammenspiel zweier Mechanismen: des geänderten Protonierungsgrades funktioneller Gruppen an der Oberfläche des Emulgatorfilmes der Öltröpfchen durch pH-Wert-Änderungen sowie der Adsorption von Ionen an die Tröpfchenoberfläche und einer damit einhergehenden Komprimierung der diffusen Schicht durch Elektrolytzusätze.^[153] Des Weiteren sind die für die einzelnen Propofol-Arzneimittelkombinationen bestimmten Zetapotentiale nur Anhaltspunkte für die wirkliche Oberflächenladung, da für die Vermessung der Proben sehr hohe Verdünnungen notwendig sind (siehe Kapitel 3.4.4.3).^[304] Letztendlich konnten die im Rahmen der Untersuchung ermittelten Zetapotentiale die aufgetretenen Emulsionsinstabilitäten nicht vollends erklären. Da das Zetapotential eine komplexe Größe mit vielen Einflussfaktoren ist und die Höhe des Zetapotentials ohne die Betrachtung der gesamten Zubereitung und deren Inhaltsstoffe allein wenig Aussagekraft hat, sollte sie nie als alleinige Entscheidungsgröße zur Beurteilung der Stabilität verschiedener Emulsionen und Emulsionsmischungen herangezogen werden. Es können zwar z. B. pH-Wert- und Elektrolyteffekte beobachtet werden, jedoch erweist sich eine Ableitung der Stabilität auf Grundlage verschiedener Zetapotentiale als schwierig.

5.5 Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius

Die beiden Propofol-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% (20 mg/ml) MCT Fresenius wurden im Rahmen der physikalischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen mittels pH-Wert-Bestimmung, PCS-Analyse und Turbiscan®-Messung hinsichtlich ihrer physikalischen Stabilität in Kombination mit ausgewählten Analgetika und Sedativa verglichen (siehe Kapitel 4.3.5). Ziel dieser Untersuchung war, die Übertragbarkeit der für das Propofol-®Lipuro ermittelten Kompatibilitätsdaten auf eine andere Propofol-Emulsion zu testen.

Beide Präparate weisen identische Inhaltsstoffe auf^[43,206] (siehe Kapitel 1.5.2) und zeigten nahezu übereinstimmende physikalische Stabilitäten. In Mischung mit den ausgewählten Analgetika und Sedativa zeigten die Zweierkombinationen beider Propofol-Emulsionen ein ähnliches physikalisches Stabilitätsverhalten mit nur geringen Unterschieden (siehe Kapitel 4.3.5). Generell konnten alle Instabilitäten, die in den Mischungen mit Propofol-®Lipuro auftraten, auch in den Propofol 2% MCT Fresenius-

Kombinationen detektiert werden, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung. Dies lässt darauf schließen, dass eine Übertragbarkeit der Kompatibilitätsdaten auf Propofol-Emulsionen mit identischen Bestandteilen möglich ist. Nicht möglich ist es jedoch, die Ergebnisse auf Propofol-Emulsionen zu übertragen, die eine andere Formulierung aufweisen. Aufgrund unterschiedlicher Inhaltsstoffe können unerwartete Inkompatibilitäten auftreten. Je nach eingesetztem Hilfsstoff ändern sich die physikalischen Eigenschaften der Emulsionen. Auf dem amerikanischen Markt sind z. B. Propofol-Fertigarzneimittel verfügbar, die Sulfite als antimikrobielle Agenzien enthalten und dadurch einen deutlich geringeren pH-Wert (pH 4,5-6,4) aufweisen als Emulsionen, die Natriumedetat als antimikrobielles Agens beinhalten (pH 7,0-8,5). Die sulfithaltigen Emulsionen zeigten in Untersuchungen eine deutlich geringere Stabilität und führten vermehrt zu Inkompatibilitäten.^[70,100,176,205] Auf dem deutschen Markt steht lediglich das Fertigarzneimittel Disoprivan[®], das Natriumedetat enthält, zur Verfügung. Alle anderen Präparate, wie z. B. Propofol-ratiopharm[®] MCT 20 mg/ml, beinhalten keine antimikrobiell wirksame Substanz und weisen zudem identische Bestandteile zu den Präparaten Propofol-[®]Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% (20 mg/ml) MCT Fresenius auf.^[126,134] Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Kompatibilitätsstudien können demnach nicht ohne Weiteres auf das Disoprivan[®] übertragen werden. Trotzdem sollte auch Disoprivan[®] nur unter besonderer Vorsicht in Kombination mit den für diese Arbeit ausgewählten Analgetika und Sedativa verwendet werden.

Geringe Stabilitätsunterschiede, wie sie auch zwischen Propofol-[®]Lipuro und Propofol 2% MCT Fresenius festgestellt werden konnten, sind meist eine Folge des Herstellungsprozesses. Je nachdem, welche Prozessparameter gewählt werden und welche anlagenspezifischen Gegebenheiten vorliegen, können die Stabilitäten und auch Tröpfchengrößen der Emulsionen variieren.^[96,289] Es konnte jedoch in dieser Arbeit gezeigt werden, dass das Ausmaß dieser Parameter als gering anzusehen ist und dass bei Propofol 2% (20 mg/ml) MCT Fresenius die gleichen Emulsionsinstabilitäten in Kombination mit den ausgewählten Analgetika und Sedativa auftreten wie bei Propofol-[®]Lipuro 20 mg/ml. Da in diesem Falle lediglich die physikalische Stabilität betrachtet wurde, könnte man zusätzlich die chemische Kompatibilität in die vergleichende Untersuchung mit einbeziehen. Jedoch ist anzunehmen, dass aufgrund der kaum vorhandenen physikalischen Unterschiede und der identischen Bestandteile und derselben Wirkstoffmenge auch hier ein sehr ähnliches Kompatibilitätsverhalten festzustellen wäre.

5.6 Vergleich von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit ClinOleic® 20%

Zusätzlich zum Vergleich der beiden Propofol-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% (20 mg/ml) MCT Fresenius wurde Propofol-®Lipuro mit der O/W-Emulsion ClinOleic® 20%, die im Rahmen der parenteralen Ernährung auf Intensivstationen Anwendung findet, verglichen. Es sollte das Stabilitätsverhalten unterschiedlicher Emulsionsformulierungen sowie ein möglicher Wirkstoffeinfluss des Propofols auf die Emulsionsstabilität analysiert werden. Die beiden parenteralen Fettemulsionen wurden im Rahmen der physikalischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen mittels pH-Wert-Bestimmung, PCS-Analyse und Turbiscan®-Messung hinsichtlich ihrer physikalischen Stabilität in Kombination mit ausgewählten Analgetika und Sedativa verglichen (siehe Kapitel 4.3.6).

Die Ergebnisse der physikalischen Stabilitätsuntersuchungen zeigten, dass ClinOleic® ein anderes physikalisches Stabilitätsverhalten aufweist als Propofol-®Lipuro. Die Instabilitäten, die zuvor bei Propofol-®Lipuro in Zweierkombination mit den ausgewählten Analgetika und Sedativa detektiert wurden, konnten für die ClinOleic®-Kombinationen nicht nachgewiesen werden (siehe Kapitel 4.3.6). Die Zusammensetzung beider Präparate unterscheidet sich lediglich in der Ölphase und darin, dass ClinOleic® keinen Arzneistoff enthält (siehe Kapitel 1.4.1 und 1.5.2). Es scheint, als ob das neben dem Sojaöl in der Ölphase enthaltene Olivenöl im ClinOleic®^[121] einen großen Einfluss auf das physikalische Stabilitätsverhalten besitzt. Außerdem wäre es aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Stabilitäten möglich, dass Propofol einen zusätzlichen Einfluss auf die Emulsionsstabilität hat. Diese Annahme müsste überprüft werden, indem man die wirkstofffreie Emulsionsformulierung des Propofol-®Lipuro 20 mg/ml für die vergleichende Stabilitätsuntersuchung heranzieht. Eine potentiell geeignete O/W-Emulsion wäre Intralipid 20%, da die ersten Propofol-Emulsionen auf dieser Fettemulsion beruhten (siehe Kapitel 1.4.2 und 1.5) und sie die gleiche Zusammensetzung besitzt, wie Propofol-®Lipuro 20 mg/ml nur ohne den Arzneistoff Propofol. Ein mit dieser parenteralen Fettemulsion durchgeführter Vergleich würde exaktere Daten zum Wirkstoffeinfluss des Propofols liefern. Nichtsdestotrotz konnte im Rahmen der vergleichenden Untersuchung von Propofol-®Lipuro mit ClinOleic® gezeigt werden, dass diese Stabilitätsdaten nicht auf O/W-Emulsionen unterschiedlicher Zusammensetzung und Hersteller übertragen werden können.^[205] Zudem konnte festgestellt werden, dass ClinOleic® mit allen in Zweierkombination getesteten Analgetika und Sedativa physikalisch kompatibel ist. Ob ebenfalls eine chemische Kompatibilität vorliegt, müsste mittels einer HPLC-Analyse bestätigt werden. Bisher sind noch keine Kompatibilitätsstudien mit ClinOleic® in Mischung mit Analgetika und Sedativa bekannt, so dass mit den physikalischen Stabilitätsuntersuchungen dieser Arbeit die Kompatibilitätsdatenlage deutlich verbessert werden konnte.

5.7 Chemische Kompatibilität

Propofol-Arzneimittelkombinationen wurden im Rahmen dieser Arbeit als chemisch kompatibel angesehen, wenn die Konzentrationen der Arzneistoffe in den entsprechenden Mischungen innerhalb von 24 Stunden nicht unter 90% der Anfangskonzentration absanken (siehe Kapitel 4.4.1.1.2). Die Anfangskonzentration war dabei die direkt nach dem Zusammenmischen bestimmte Arzneistoffkonzentration des jeweiligen Arzneistoffes, die als 100% gesetzt wurde. Der zur Beurteilung der Kompatibilität herangezogene Zeitraum von 24 Stunden wurde bereits ausführlich in Kapitel 5.1 diskutiert.

TRISSEL schreibt im *Handbook on Injectabel Drugs*, dass eine Arzneimittelmischung als stabil betrachtet werden kann, wenn die Arzneistoffkonzentrationen innerhalb von 24 Stunden nicht > 10% abnehmen.^[70] Grundsätzlich werden in internationalen Publikationen chemischer Kompatibilitätsstudien Substanzverluste > 10% mit einer chemischen Inkompatibilität gleichgesetzt.^[3,68–76] Da keine anderen Definitionen zur chemischen Kompatibilität von Arzneimittelmischungen in der Literatur vorhanden waren, fand im Rahmen dieser Arbeit die Beurteilung der chemischen Stabilität und Kompatibilität der Propofol-Arzneimittelkombinationen nach diesen Vorgaben statt. Die Wahl des maximal erlaubten Substanzverlustes von 10% erfolgte wahrscheinlich auf Grundlage der für Fertigarzneimittel erforderlichen chemischen Stabilität bis zum Ende der Laufzeit. Während dieser Zeit soll der Wirkstoffgehalt konventionsgemäß 90% des deklarierten Wertes nicht unterschreiten.^[76,305] Dennoch sollten abnehmende Arzneistoffkonzentrationen in chemisch inkompatiblen Arzneistoffmischungen grundsätzlich bewertet und nicht einfach akzeptiert werden. Die betreffenden Zubereitungen sollten immer auf mögliche Abbau- oder Zersetzungsprodukte untersucht werden.^[73] Aus diesem Grund wurden alle chemisch inkompatiblen Propofol-Arzneimittelkombinationen, die mittels HPLC-Analyse detektiert wurden, über weitere, spezifischere Analyseverfahren, wie LC/MS, auf Zersetzungs- bzw. Abbauprodukte hin untersucht oder auf eine mögliche Sorption überprüft. Eine Diskussion der jeweiligen Ergebnisse erfolgt in den entsprechenden Kapiteln.

5.8 Inkompatible Propofol-Zweierkombinationen

5.8.1 Propofol und γ -Hydroxybuttersäure

Die Kombination von Propofol mit GHB erwies sich während der Untersuchungen dieser Arbeit als physikochemisch inkompatibel. Der Anteil von Öltröpfchen > 5 μm überstieg in der 1:10- und 10:1-Mischung von Propofol mit GHB (B10 und C10) mit 3 bzw. 13% nach 24 Stunden deutlich die maximal erlaubten 0,05% (siehe Kapitel 4.3.4.1.2, Tabelle

4.13). Die detektierte Emulsionsinstabilität wurde außerdem anhand eines zunehmenden MDS in der 1:1-, 1:10- und 10:1-Kombination von Propofol mit GHB (A10, B10 und C10) sichtbar (siehe Kapitel 4.3.4.1.1, Tabelle 4.9). Die Intensitätsverteilung der Tröpfchengrößendurchmesser der Mischung C10, die mittels PCS-Analyse detektiert wurde, zeigte eine deutliche Zunahme vergrößerter Öltröpfchen an (siehe Kapitel 4.3.4.1.1, Abbildung 4.8). Des Weiteren konnte die Instabilität der Emulsionsmischungen im TSI-Verlauf über 8 Stunden nachvollzogen werden. Nach 8 Stunden wiesen die 3 Zweierkombinationen von Propofol mit GHB TSI von 2,6 (A10), 2,7 (B10) und 3,4 (C10) auf und zeigten im Vergleich zur stabilen Positivkontrolle Propofol-®Lipuro 20 mg/ml eine starke Tendenz zur Instabilität (siehe Kapitel 4.3.4.2, Tabelle 4.17 bis Tabelle 4.20). Das Zetapotential der Öltröpfchen in der Mischung B10 von 0 mV nach 24 Stunden lieferte einen zusätzlichen Hinweis auf die Koaleszenzneigung der Tröpfchen (siehe Kapitel 4.3.4.3, Tabelle 4.25). Aufgrund der fehlenden elektrostatischen Abstoßung der Öltröpfchen muss an diesem Punkt, dem PZC, mit der höchsten Instabilität gerechnet werden.^[152,153] Eine zusätzliche lichtmikroskopische Untersuchung zeigte in der Mischung B10 und C10 eine im Vergleich zum Propofol-®Lipuro 20 mg/ml deutliche Zunahme des Tröpfchengrößendurchmessers, wobei die 10:1-Mischung C10 die stärkste Vergrößerung der Tröpfchengrößendurchmesser aufwies (siehe Kapitel 4.3.4.1.3, Abbildung 4.13). Die Vergrößerung des Tröpfchengrößendurchmessers und die Emulsionsinstabilität waren in der Kombination C10 sogar mit bloßem Auge erkennbar. Nach 24 Stunden konnte sowohl die Bildung großer Fetttropfen als auch eine beginnende Phasenseparation beobachtet werden.

Die Gründe für die physikalische Instabilität liegen wahrscheinlich in der Erhöhung der Elektrolytkonzentration in der äußeren wässrigen Phase der Propofol-Emulsion. GHB liegt in Somsanit® in Form seines Natriumsalzes in einer wässrigen Lösung vor.^[299] Die Lösung weist einen Natriumsalz-Gehalt von ca. 4% auf, der deutlich über den 0,9% der isotonischen Kochsalzlösung liegt, die keine destabilisierenden Effekte auf die Propofol-Emulsion ausübt. Somsanit® wird unverdünnt mit Propofol-®Lipuro gemischt. In Folge kommt es zu einer Adsorption der positiven Natrium-Ionen an die negativ geladene Oberfläche der Öltröpfchen, wodurch ein starker Potentialabfall hervorgerufen wird. Dies würde die Emulsionsinstabilität der Mischung B2 und das stark erniedrigte Zetapotential sowie die Anzeichen der Instabilität der Emulsionsmischung A10 erklären, jedoch nicht die Destabilisierungsphänome in der Mischung C10. Obwohl im Verhältnis zu den anderen Kombinationen ein wesentlich geringerer Anteil der GHB-Lösung in Mischung mit Propofol vorliegt, erwies sich diese trotzdem als instabil. Da die pH-Werte der Mischungen A10-C10 über einem Wert von 7,0 lagen (siehe Kapitel 4.3.1, Tabelle 4.7), kann eine mögliche Beeinflussung der Emulsionsstabilität durch das γ -Butyrolacton, das sich in einer Zyklisierungsreaktion unter Abspaltung von Wasser im sauren Milieu bilden kann (siehe Kapitel 4.4.3.2, Abbildung 4.60) sowie der freien Säure ausgeschlossen werden, denn bei pH-Werten > 7,0 ist der Anteil beider Verbindungen vernachlässigbar gering.^[281] Es handelt sich also um einen Effekt, der in den

Mischungsverhältnissen 1:10 und 10:1 besonders stark ausgeprägt ist. Folglich immer dann, wenn eine sehr hohe oder sehr niedrige GHB-Menge im Verhältnis zur Propofol-Emulsion in Mischung vorliegt. Folgende Mechanismen könnten eine Rolle in der Emulsionsdestabilisierung spielen: Eine Veränderung des Emulgatorfilmes, so dass eine Annäherung und Interaktion der Öltröpfchen stattfindet, eine Reaktion des GHB mit spezifischen Oberflächenstrukturen des Emulgatorfilmes oder eine Einlagerung des GHB zwischen die Emulgatormoleküle, was jedoch aufgrund der Polarität der Substanz als unbedeutender Effekt einzustufen ist, sowie eine durch die Erhöhung der Elektrolytkonzentration hervorgerufene Absenkung des Oberflächenpotentials der Öltröpfchen. Es ist außerdem möglich, dass sich die Eigenschaften der Emulsion je nach Verdünnungsgrad verändern oder die im Folgenden noch diskutierten Propofol-Reaktionsprodukte eine Destabilisierung begünstigen. Fest steht, dass die konzentrationsabhängigen Emulsionsinstabilitäten nicht durch einfache physikochemische Effekte zu erklären sind. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um die genaue Ursache herauszufinden. Eine Möglichkeit wäre, sämtliche physikalische Methoden mit einer wirkstofffreien Propofol-Emulsion in Kombination mit einer wässrigen Lösung durchzuführen, die dieselbe Elektrolytkonzentration und denselben pH-Wert aufweist wie die GHB-Lösung. Auf diese Weise könnte der Wirkstoff-, der pH-Wert- und der Elektrolyteinfluss bestimmt werden.

In der HPLC-analytischen Untersuchung der Propofol-Arzneimittelkombinationen konnte eine chemische Inkompatibilität der Mischung C10 von Propofol mit GHB festgestellt werden. Die Konzentration des Propofols sank im Zeitraum zwischen 8 und 24 Stunden unter 90% der Ausgangskonzentration ab (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1, Tabelle 4.51), so dass sie nach den in dieser Arbeit festgelegten Kriterien als chemisch inkompatibel bewertet wurde. Des Weiteren konnte durch eine erneute HPLC-Analyse das Ergebnis unter Detektion eines nahezu identischen Propofol-Konzentrationsverlaufes reproduziert werden (siehe Kapitel 4.4.3.1, Tabelle 4.57 und Abbildung 4.59). Es konnten jedoch keine zusätzlichen Substanz-Peaks im Chromatogramm beobachtet werden, die auf die Entstehung eines Reaktions- bzw. Abbauproduktes schließen lassen. In keiner anderen 10:1-Mischung von Propofol mit den ausgewählten Analgetika und Sedativa konnte eine Konzentrationsabnahme des Propofols ermittelt werden. Die Propofol-Konzentration blieb in allen Mischungen über 7 Tage nahezu konstant. Da eine Sorption von Propofol in das Spritzenmaterial in diesem Ausmaß nur in den 1:10-Mischungen beobachtet werden konnte, kann eine Sorption des Propofols in das Spritzenmaterial in dieser hochkonzentrierten Emulsionsmischung nahezu ausgeschlossen werden. Andernfalls hätte ein ähnlicher Effekt in den anderen 10:1-Mischungen sichtbar werden müssen. Die detektierten Sorptionseffekte in den 1:10-Mischungen werden in Kapitel 5.10 ausführlich diskutiert. Es müssen demnach andere Mechanismen für die Propofol-Konzentrationsabnahme ursächlich sein.

Propofol, das eine strukturelle Ähnlichkeit zu phenolischen Antioxidanzien wie Butylhydroxytoluol aufweist, besitzt ebenfalls antioxidative Eigenschaften. Es reagiert mit

Luftsauerstoff oder ROS unter Bildung eines Phenoxy-Radikals.^[306–308] Eine Reaktion zweier Propofol-Radikale könnte zu einer Dimerisierung unter Bildung eines Diphenochinons führen oder aber es kommt durch weitere Oxidation zur Bildung eines Chinons als zusätzliches mögliches Abbauprodukt.^[309,310] Eine andere Möglichkeit ist die Bildung höhermolekularer Strukturen. Diese wären genauso wie die Dimerisierungsprodukte mittels HPLC-Analyse nicht mehr detektierbar, wodurch die Ergebnisse der chemischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchung erklärbar wären. Die Entstehung der Radikale könnte durch eine größere Menge Luftsauerstoff in der Spritze oder möglicherweise durch eine Reaktion des Propofols mit dem Spritzenmaterial, z. B. mit dem Gummistopfen auf dem Spritzenkolben, dessen Zusammensetzung unbekannt ist oder durch andere Inhaltsstoffe der Arzneimittel hervorgerufen worden sein. Es ist außerdem bekannt, dass Propofol in Gegenwart von Stickoxid und im Besonderen mit dessen Oxidationsprodukt Peroxynitrit zu den Hauptreaktionsprodukten 4-Nitro-Propofol, einem Chinon und Diphenochinon umgesetzt wird.^[310,311] Da Propofol anfällig für einen oxidativen Abbau ist, findet die Abfüllung der Propofol-Emulsion in seine Endbehältnisse nur unter Stickstoffatmosphäre statt.^[70,309] Eine Oxidation des Propofols ist wahrscheinlich auch die Ursache für die gelbliche Verfärbung einiger Propofol-Arzneimittelmischungen wie der Mischung C10. Ähnlich wie bei der Photooxidation von Adrenalin, bei der sich das rötliche Adrenochrom bildet.^[20,67] Die gelbliche Farbe konnte bereits in einer Mischung von Propofol mit Thiopental festgestellt werden.^[87] Es besteht demnach die Möglichkeit, dass Propofol oxidativ abgebaut wurde und dies der Grund für die Konzentrationsabnahme und die chemische Inkompatibilität ist. Da dies aber nur Vermutungen sind, müssten die entstehenden Reaktionsprodukte sowie die an der Reaktion beteiligten Substanzen mittels speziellerer analytischer Verfahren, wie z. B. einer massenspektrometrischen Untersuchung, identifiziert und bestimmt werden.

Da die Propofol-Konzentration in keiner weiteren 10:1-Mischung abnahm, ist davon auszugehen, dass auch GHB für die ablaufende Reaktion erforderlich ist. Eine direkte Beteiligung des GHB an der Reaktion, in der GHB in äquimolarer Menge mit Propofol reagieren würde, kann jedoch ausgeschlossen werden, da in dieser Arbeit mittels LC-MS/MS-Analyse nachgewiesen werden konnte, dass keine Abnahme der GHB-Konzentration > 10% innerhalb von 24 Stunden stattfand (siehe Kapitel 4.4.3.2, Tabelle 4.59). GHB erwies sich nach den in dieser Arbeit zugrunde gelegten Kriterien als chemisch stabil. Im Rahmen dieser explorativen Untersuchung zeigten sich zwischen dem gemittelten GHB-Gehalt der 3 Propofol-GHB-Mischungen direkt nach dem Zusammenmischen und nach 24 Stunden keine signifikanten Unterschiede. Eine bedeutende Konzentrationsabnahme war nicht feststellbar, jedoch nahm die GHB-Konzentration innerhalb von 24 Stunden im Mittel von 100% auf 110% leicht zu. Dieselbe Tendenz ist auch innerhalb der 1:10- und 10:1-Mischungen feststellbar. Die GHB-Menge in der 1:1-Mischung blieb im Gegensatz dazu nahezu konstant. Diese Konzentrationsunterschiede sind sehr wahrscheinlich auf Verdünnungsfehler im Rahmen der Extraktion und der Probenvorbereitung zurückzuführen. Alle Proben wurden nach dem

Extraktionsvorgang und nach der Herstellung einer Stammlösung in mindestens 3 Schritten verdünnt. Für die 1:10-Mischungen waren sogar Verdünnungen in einem 1:2000-Verhältnis für die Messung notwendig, um mit der erwarteten GHB-Menge im mittleren Bereich der Kalibrierung zu liegen (siehe Kapitel 3.5.3.2). Der Fehler der analytischen Messwerte sollte dadurch vergleichsweise gering gehalten werden. Jedoch sind durch eine Vielzahl an Verdünnungsschritten auch entsprechend viele Fehler möglich. Außerdem wurden die Proben für die untersuchten Zeitpunkte direkt nach dem Zusammenmischen und nach 24 Stunden getrennt voneinander hergestellt, so dass sich durch die Herstellung ebenfalls Konzentrationsunterschiede ergeben konnten. Das Herstellen der Emulsionsmischungen erfolgte wie auch bei allen anderen Proben für die Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen über das Aufziehen der entsprechenden Mengen der Arzneimittellösungen in Perfusorspritzen (siehe Kapitel 3.3.2). Diese Art der Herstellung birgt ein zusätzliches Risiko für Ungenauigkeiten in der GHB-Konzentration der einzelnen Mischungen, doch wurde dieses Verfahren gewählt, um die Bedingungen auf der Intensivstation möglichst genau abzubilden. Das Ziel dieser Untersuchung war es, festzustellen, ob GHB abgebaut wird. Dies konnte die explorative LC-MS/MS-Untersuchung zeigen, da keine GHB-Konzentrationsabnahme detektiert wurde und ein Substanzabbau somit ausgeschlossen werden kann. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Zersetzung des GHB oder auf eine Beeinflussung des Gehaltes bei längerer Lagerung.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass nicht alle Destabilisierungsmechanismen von GHB in Kombination mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml nachvollziehbar sind und auch die Propofol-Konzentrationsabnahme weiterer Aufklärung bedarf. Bewiesen ist anhand der vorliegenden Arbeit allerdings, dass Propofol-®Lipuro 20 mg/ml in Kombination mit GHB physikochemisch inkompatibel ist, weshalb von einer simultanen Applikation beider Arzneimittel über dasselbe Katheterlumen abgeraten wird.

5.8.2 Propofol und Midazolam

Die 10:1-Mischung C5 von Propofol mit Midazolam erwies sich im Rahmen der physikalischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen dieser Arbeit als physikalisch inkompatibel. Die Kombination wies nach 24 Stunden einen PFAT₅-Anteil von 47% auf (siehe Kapitel 4.3.4.1.2, Tabelle 4.13) und überschritt somit deutlich die maximal erlaubten 0,05%. Im Rahmen der PCS-Analyse zeigte die Mischung C5 eine leichte Zunahme des MDS innerhalb von 24 Stunden sowie Anzeichen für die Bildung vergrößerter Öltröpfchen in den ermittelten Intensitätsverteilungen der Tröpfchengrößendurchmesser (siehe Kapitel 4.3.4.1.1, Tabelle 4.9 und Abbildung 4.7). Die Ergebnisse der Turbiscan®-Analyse und der Zetapotential-Messung wiesen jedoch auf eine stabile Emulsionsmischung hin. Der TSI betrug nach 8 Stunden 0,8 und wies damit eine vergleichbare Stabilität wie das pure Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit einem TSI

von 0,7 auf (siehe Kapitel 4.3.4.2, Tabelle 4.17 und Tabelle 4.20). Das Zetapotential von -21 mV nach 24 Stunden deutete ebenfalls auf keine bedeutende Instabilität hin (siehe Kapitel 4.3.4.3, Tabelle 4.23). Jedoch konnte auch bei dieser Mischung nach 24 Stunden mit bloßem Auge eine gelbliche Verfärbung und eine Zunahme der Tröpfchengröße in der Perfusorspritze beobachtet werden.

Der Grund für die gelbliche Färbung könnten, wie im Falle der 10:1-Mischung von Propofol mit GHB, die in Folge einer Oxidation des Propofols entstehenden Reaktionsprodukte sein.^[87] Durch eine Reaktion des über antioxidative Eigenschaften verfügenden Propofols mit Luftsauerstoff, ROS oder bisher noch nicht identifizierten Verbindungen des Spritzenmaterials, entstehen als Hauptreaktionsprodukte Chinon- und Diphenochinon-Verbindungen (siehe auch Kapitel 5.8.1).^[306,309-311] Auch Midazolam ist anfällig für einen oxidativen Abbau. Unter Lichteinfluss entstehen durch eine Photooxidation hauptsächlich Phenylchinazolin- und Benzophenon-Derivate sowie Desalkylflurazepam, die zudem eine gelbliche Färbung der Midazolam-Lösung verursachen.^[275,312] Da die Mischungen in den Perfusorspritzen unter permanentem Lichteinfluss aufbewahrt wurden, könnte die gelbliche Färbung der Emulsionsmischung neben der Oxidation des Propofols auch durch die Photooxidation des Midazolams hervorgerufen worden sein. Jedoch kann dies in keinem hohen Ausmaß stattgefunden haben, da die Konzentration des Midazolams über 7 Tage nahezu konstant blieb und die Propofol-Konzentration ebenfalls kaum abnahm (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1, Tabelle 4.51). Eine weitere mögliche Ursache für die gelbliche Färbung der Emulsionsmischung könnten die mit bloßem Auge sichtbaren Öltröpfchen sein, da die aus Sojaöl und MCTs bestehende Ölphase eine gelbliche Farbe aufweist.

Da die physikalische Instabilität nur in der 10:1-Mischung auftritt, nicht jedoch in der 1:1- oder 1:10-Mischung, kann diese nicht vollständig über die physikochemischen Eigenschaften des Midazolams erklärt werden. Midazolam liegt in dem verwendeten Fertigarzneimittel Midazolam-hameln in Form seines wasserlöslichen Salzes Midazolam-Hydrochlorid vor. Die freie Base ist eine wasserunlösliche, lipophile Verbindung, die jedoch mit Säuren über den basischen Stickstoff an der Position 2 des Imidazobenzodiazepin-Ringes wasserlösliche Salze bilden kann.^[215] Im sauren Milieu sind die Benzodiazepine anfällig für Hydrolyse. Es kommt zu einer Spaltung der Azomethin-Bindung im Siebenring unter Bildung eines Benzophenons (siehe Abbildung 5.1).

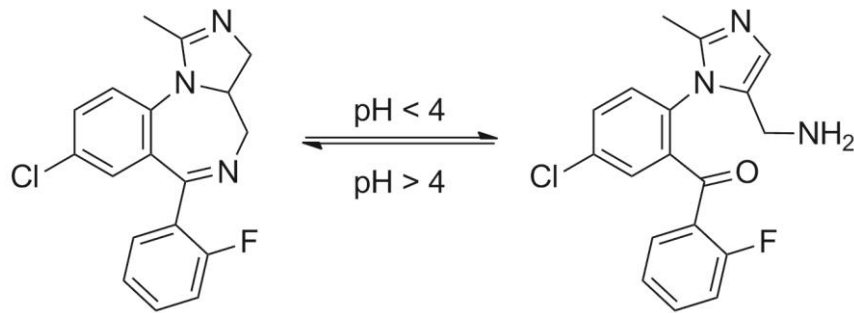


Abbildung 5.1: Die Struktur von Midazolam als ringgeschlossene Form (links) und als ringoffene Benzophenon-Verbindung (rechts).^[276]

Bei pH-Werten zwischen 2,3 und 4,0 besteht ein Gleichgewicht zwischen der ringoffenen und ringgeschlossenen Form. Bei pH 2,3 liegen ca. 70% des Midazolams in der ringoffenen Form vor, während zwischen pH 3,0 und 4,0 der Benzophenon-Gehalt deutlich abnimmt, bis bei neutralen und basischen pH-Werten nur noch die ringgeschlossene Form vorliegt.^[275,276] Alle 3 Mischungen von Propofol mit Midazolam wiesen pH-Werte zwischen 3,0 und 4,0 auf (siehe Kapitel 4.3.1, Tabelle 4.7), so dass ein Teil des Midazolams in der ringoffenen Form vorlag. Es besteht die Möglichkeit, dass sich Midazolam trotz seiner positiven Ladung in den Emulgatorfilm einlagert oder die Oberflächenladungsverhältnisse der Öltröpfchen so verändert, dass die Emulsionsstabilität negativ beeinflusst wird. Für den Arzneistoff Lidocain wird ein ähnlicher destabilisierender Effekt diskutiert. Trotz der positiven Ladung seiner wasserlöslichen Struktur wird angenommen, dass die Substanz mit dem Emulgator interagiert und dadurch dessen mechanische Stabilität herabsetzt. Des Weiteren kann Lidocain in seiner kationischen Form die negative Oberflächenladung der Öltröpfchen neutralisieren und Emulsionsinstabilitäten hervorrufen (siehe auch Kapitel 1.5.1).^[100] Wenn Ähnliches auch für Midazolam zuträfe, hätten die Emulsionsinstabilitäten ebenfalls in der 1:10- und 1:1-Mischung auftreten müssen, da der Anteil der Midazolam-Kationen hier besonders hoch ist. Eventuell ist der Anteil der ringgeschlossenen Midazolam-Form von Bedeutung. Die ringgeschlossene Form ist lipophiler (clogP 3,72, berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*) als die ringoffene Form (clogP 2,84, berechnet über *ChemDraw Ultra 12.0.3*), so dass es wahrscheinlich ist, dass sie sich vermehrt in die lipophilen Bereiche des Emulgatorfilmes einlagern kann. Der pH-Wert der Mischung C5 lag mit 4,19 direkt nach dem Zusammenmischen über den pH-Werten der Kombinationen A5 und B5 mit 3,41 bzw. 3,37. Dieser, wenn auch geringe, pH-Wert-Unterschied könnte bereits die Ursache für einen erhöhten Anteil der ringgeschlossenen Form sein. Es ist außerdem bekannt, dass Diazepam, ebenfalls ein Benzodiazepin, in Mischung mit Propofol zu einer sofortigen Phasenseparation führt.^[190,193] Dies könnte darauf hindeuten, dass die chemische Struktur der beiden Benzodiazepine einen entscheidenden Einfluss auf die Emulsionstabilität hat. Diazepam ist dabei ebenso anfällig für eine Hydrolyse der Azomethin-Bindung wie Midazolam.^[276,313] Des Weiteren stimmt die ermittelte physikalische Instabilität von Midazolam mit Propofol mit einer bereits in der

Literatur beschriebenen Inkompatibilität überein. MICHAELS *et al.* konnten 6 Stunden nach dem Mischen einer Propofol-Emulsion (10 mg/ml) mit einer Midazolam-Lösung (1 mg/ml) mit bloßem Auge die Bildung vergrößerter Öltröpfchen feststellen.^[190]

Eine weitere Ursache für die Emulsionsinstabilität könnten sowohl die Propofol- als auch Midazolam-Oxidationsprodukte sein, die in der Mischung C5 möglicherweise für eine gelbliche Färbung sorgten. Eine weitere Erklärung für den Einfluss des Midazolams auf die Emulsionsstabilität von Propofol-®Lipuro könnten die pH-Wert-Verhältnisse in den jeweiligen Mischungen liefern. Es konnte im Rahmen der Bestimmung des isoelektrischen Punktes bzw. des PZC der Emulsion Propofol-®Lipuro festgestellt werden, dass die Oberflächenladung der Öltröpfchen durch Annäherung des pH-Wertes an den isoelektrischen Punkt erniedrigt wird, am PZC von pH 3,0 den Nullpunkt von 0 mV durchläuft und danach eine Ladungsumkehr der Öltröpfchen stattfindet (siehe Kapitel 4.3.4.4, Abbildung 4.24). Die pH-Werte der Mischungen A5 und B5 von 3,41 bzw. 3,37 führten zu einer Ladungsumkehr der Öltröpfchen und zu Zetapotentialen von +8,7 bzw. +25,8 mV (siehe Kapitel 4.3.4.3, Tabelle 4.24 und Tabelle 4.25). Hinzu kommt außerdem die im Vergleich zur Mischung C5 größere Menge des Midazolam-Kations in den Mischungen A5 und B5, die ebenfalls zur Ladungsumkehr beiträgt, so dass sich durch die nun positive Oberflächenladung der Öltröpfchen veränderte Emulsionseigenschaften einstellten, was zu einem anderen Emulsionsstabilitätsverhalten führt. Theoretisch lagen die pH-Werte der 1:1- und 10:1-Kombination noch über dem ermittelten PZC von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass sich dieser je nach Emulsionsmischung leicht verschiebt.

Dass mittels Turbiscan®-Analyse keine deutlichen Destabilisierungsphänomene feststellbar waren, könnte ein Indiz dafür sein, dass das Behältnis ebenfalls wichtig für die Tröpfchengrößenverteilung ist. DRISCOLL *et al.* zeigten in einer Studie, dass der PFAT₅-Anteil in parenteralen Fettemulsionen, die in Behältnissen aus Plastik im Vergleich zu Glasbehältnissen aufbewahrt werden, deutlich höher liegt.^[314] Um diesen Einfluss zu überprüfen, müsste die Mischung C5 für die physikalischen Stabilitätsuntersuchungen in einem Glasgefäß gelagert werden und erneut untersucht werden. Ein anderer Grund könnte der für die meisten physikalischen Stabilitätsuntersuchungen nötige hohe Verdünnungsgrad für die Vermessung der Proben sein, durch den die Eigenschaften der Emulsion möglicherweise soweit verändert werden, dass sie nicht mehr den ursprünglichen Eigenschaften entsprechen und deshalb nur als Anhaltspunkt für Stabilitätsaussagen herangezogen werden können.

Aufgrund der physikalischen Inkompatibilität und einer daraus resultierenden Emulsionsinstabilität von Midazolam in Kombination mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml sollte keine gemeinsame Applikation über dieselbe Infusionsleitung erfolgen. Die konzentrationsabhängigen Destabilisierungseffekte bedürfen weiterer Untersuchungen, um eine finale Aussage über die Ursache der Inkompatibilität treffen zu können. Wie schon zuvor für die Mischung von GHB mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml diskutiert (siehe

Kapitel 5.8.1), könnte der erste Schritt sein, die Emulsionsstabilität einer wirkstofffreien Propofol-Emulsion in Kombination mit einer wässrigen Lösung zu analysieren, die dieselbe Elektrolytmenge und denselben pH-Wert aufweist wie die Midazolam-Lösung. Dadurch könnte der Wirkstoff-, pH-Wert- und Elektrolyteinfluss bestimmt werden.

5.8.3 Propofol und Piritramid

Die 10:1-Mischung C3 von Propofol mit Piritramid zeigte eine deutliche physikalische Instabilität. 24 Stunden nach dem Zusammenmischen von Piritramid mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml wies die Mischung einen PFAT₅-Anteil von 60% auf (siehe Kapitel 4.3.4.1.2, Tabelle 4.13). Der Grenzwert von 0,05% für Partikel > 5 µm wurde weit überschritten, weshalb die Kombination als physikalisch inkompatibel eingestuft wurde. Die mittels PCS-Analyse detektierte Intensitätsverteilung der Tröpfchengrößendurchmesser lieferte bereits erste Hinweise auf ein Vorhandensein vergrößerter Öltröpfchen (siehe Kapitel 4.3.4.1.1, Abbildung 4.6). Das Zetapotential nahm innerhalb von 24 Stunden im Gegensatz zu den anderen 10:1-Mischungen deutlich ab, was eine zusätzliche Erklärung für die zunehmende Koaleszenz sein könnte. Auch der TSI von 1,4 nach 8 Stunden deutete leichte Destabilisierungsphänomene an. Wie bereits für die Mischung von Propofol mit Midazolam bzw. GHB beschrieben (siehe Kapitel 5.8.1 und 5.8.2), veränderte sich die weiße Farbe der Emulsionsmischung C3 innerhalb von 24 Stunden ebenfalls ins Gelbliche. Die Erklärung könnte auch in diesem Fall die Entstehung von Propofol-Oxidationsprodukten sein. Jedoch zeigte sich in der HPLC-Analyse, dass die Propofol-Konzentration über 7 Tage nicht abnahm (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1, Tabelle 4.51), so dass die Oxidation als unwahrscheinlich einzustufen ist bzw. nur in einem sehr geringen Umfang abläuft. Eine weitere Möglichkeit ist, wie bereits für die 10:1-Mischung von Propofol mit Midazolam beschrieben (siehe Kapitel 5.8.2), dass die Emulsion aufgrund der sichtbar vergrößerten Öltröpfchen eine gelblichere Farbe annahm.

Auch bei dieser Mischung konnte die physikalische Instabilität nur in diesem einen Mischungsverhältnis festgestellt werden. Es zeigten sich ähnliche Oberflächenladungsverhältnisse der Öltröpfchen in der Zetapotential-Messung wie bei der Mischung mit Midazolam. Während für die 1:1- und 1:10-Mischung von Propofol mit Piritramid (A3 und B3) bereits direkt nach dem Zusammenmischen positive Zetapotentiale ermittelt wurden, wies die Mischung C3 ein Zetapotential von -24 mV auf, das innerhalb von 24 Stunden sogar noch weiter auf -14 mV abnahm. Das Zetapotential der Kombination A3 blieb hingegen konstant bei +14 mV und das Zetapotential der Mischung B3 nahm sogar innerhalb von 24 Stunden von +24 mV auf +29 mV zu. Diese Ergebnisse könnten, wie bereits bei der 10:1-Mischung von Propofol mit Midazolam vermutet, darauf hindeuten, dass die Mischungen aufgrund der Ladungsumkehr andere physikalische Eigenschaften als die Kombination C3, und damit auch eine andere Emulsionsstabilität,

aufweisen. Des Weiteren kann die höhere Verdünnung bzw. die Zunahme des Volumens der äußeren Phase in den Mischungen A3 und B3 zusätzlich zu einer Veränderung der Eigenschaften des Emulsionssystems führen.

Das für die Analysen verwendete Piritramid-Fertigarzneimittel Dipidolor® enthält neben dem Arzneistoff Piritramid Weinsäure und Wasser für Injektionszwecke. Der Hersteller gibt außerdem an, dass Piritramid bei pH-Werten $> 4,8$ ausfallen könnte.^[217] In Kombination mit Propofol-®Lipuro stellten sich in den 3 Mischungsverhältnissen direkt nach dem Zusammenmischen folgende pH-Werte ein: 4,29 (A3), 4,03 (B3) und 6,23 (C3). Die sauren pH-Werte erklären die Ladungsumkehr des Zetapotentials. Der alkalischere pH-Wert der Mischung C3 hätte theoretisch zu einem Ausfall des Piritramids führen müssen. Es könnte jedoch sein, dass sich Piritramid in einem neutralen bis leicht sauren Milieu vermehrt in der Ölphase oder in den lipophilen Bereichen des Emulgatorfilms anreichert, wodurch die Emulsionsstabilität beeinflusst wird. Eine Wechselwirkung des Piritramids mit dem Emulgator bzw. eine Einlagerung zwischen die Emulgatormoleküle, wie sie bereits für das Lidocain beschrieben wurden, könnten auch hier eine Ursache für die Emulsionsinstabilität sein.^[100]

Auch im Falle der Mischung C5, wie bei der 10:1-Mischung von Propofol mit Midazolam, waren keine deutlichen Destabilisierungsphänomene mittels Turbiscan®-Analyse feststellbar. Ein möglicher Einfluss kann von dem Aufbewahrungsbehältnis oder von der für sämtliche physikalische Untersuchungsmethoden erforderlichen Verdünnung ausgehen. Eine Diskussion dieser Thematik erfolgte bereits in Kapitel 5.8.2.

Die Destabilisierungsmechanismen dieser 10:1-Mischung sind ebenfalls noch nicht vollends verstanden. Es scheint ein Zusammenspiel vieler Effekte zu sein, so dass weitere Untersuchungen, wie sie bereits schon für die Mischungen von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit GHB und Midazolam beschrieben wurden (siehe Kapitel 5.8.1 und 5.8.2), zur Aufklärung nötig sind. Dennoch besteht eine offensichtliche physikalische Inkompatibilität von Piritramid in Mischung mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml, so dass von einer simultanen Applikation durch dasselbe Katheterlumen auf der Intensivstation abzuraten ist.

5.8.4 Propofol und Remifentanyl

Die Mischung von Propofol mit Remifentanyl stellte sich im Rahmen der Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen als physikochemisch inkompatibel heraus. Die 1:1- und 1:10-Mischungen (A2 und B2) wiesen deutliche Emulsionsinstabilitäten auf, während die 10:1-Mischung C2 chemisch inkompatibel war.

Die physikalische Instabilität äußerte sich in den Kombinationen A2 und B2 in einem erhöhten Anteil an Tröpfchen $> 5 \mu\text{m}$. Die PFAT₅-Anteile beider Mischungen lagen nach 24 Stunden bei 1 bzw. 9% (siehe Kapitel 4.3.4.1.2, Tabelle 4.13). Die MDS nahmen

innerhalb von 24 Stunden lediglich leicht zu. In den Intensitätsverteilungen der Tröpfchengrößendurchmesser zeigten sich jedoch Hinweise auf die Anwesenheit vergrößerter Öltröpfchen (siehe Kapitel 4.3.4.1.1, Tabelle 4.9, Abbildung 4.4). Außerdem wiesen die TSI der Kombinationen A2 und B2 nach 8 Stunden mit Werten von 2,4 und 3,4 auf eine Emulsionsdestabilisierung hin (siehe Kapitel 4.3.4.2, Tabelle 4.18 und Tabelle 4.19). Die zusätzlich ermittelten IR-Rückstreuukurven der Zubereitung B2 stellten über eine gleichmäßige Abnahme der Rückstreuung die fortschreitende Koaleszenz der Öltröpfchen dar (siehe Kapitel 4.3.4.2, Abbildung 4.19). Die Zetapotentiale blieben hingegen innerhalb von 24 Stunden konstant bei -14 mV (A2) bzw. -4 mV (B2) (siehe Kapitel 4.3.4.3, Tabelle 4.24 und Tabelle 4.25). Die Zetapotentiale deuteten auf instabilere Emulsionssysteme als die des Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit einem Zetapotential von -38 mV hin. Die sehr große Abnahme des Zetapotentials auf -4 mV erklärte auch die wesentlich höhere Emulsionsinstabilität der Mischung B2 gegenüber der Mischung A2. Der Grund hierfür war der deutlich niedrigere pH-Wert der Kombination B2 von 3,41 im Gegensatz zu einem pH-Wert von 5,01 der Mischung A2 direkt nach dem Zusammenmischen (siehe Kapitel 4.3.1, Tabelle 4.7). Der pH-Wert der Kombination B2 erreichte fast den PZC von pH 3 von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml, wodurch die Stabilität signifikant herabgesetzt war und eine Annäherung sowie eine Koaleszenz der Öltröpfchen begünstigt war. Die Kombination B2 wies einen nahezu identischen pH-Wert wie die Remifentanil-Arzneimittellösung, die nach den Vorgaben des Perfusorstandards der Intensivstation hergestellt wurde, auf (siehe Kapitel 4.3.1, Tabelle 4.6). Der pH-Wert der Mischung B2 kann durch den hohen Anteil an Remifentanil-Lösung erklärt werden. Der alkalischere pH-Wert der Mischung A2 war die Ursache für das im Vergleich zur Mischung B2 höhere Zetapotential und die dadurch bedingte stabilere Emulsionsmischung.

In dem verwendeten Remifentanil-Fertigarzneimittel Ultiva® befindet sich neben Remifentanil, das als Hydrochlorid vorliegt, Glycin als Isotonisierungsmittel und Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung. Bei Bedarf verwendet der Hersteller zusätzlich Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung.^[218] Neben dem bereits beschriebenen Destabilisierungseffekt durch einen erhöhten Protoneneintrag kommt ein weiterer destabilisierender Mechanismus durch das positiv geladene Remifentanil-Ion hinzu. Die zur Verdünnung der Remifentanil-Lösung verwendete 0,9%ige Kochsalzlösung verursachte in den Untersuchungen in Kombination mit der Propofol-Emulsion keine Instabilitäten. Jedoch ist anzunehmen, dass eine Erhöhung der Anzahl positiver Ionen durch das Remifentanil-Hydrochlorid dazu führt, dass vermehrt Kationen an die negativ geladene Tröpfchenoberfläche adsorbiert werden und die Oberflächenladung reduziert wird. Insgesamt kommt es zu einer Kompression der diffusen äußeren Schicht, die die Öltröpfchen umgibt und zu einem verstärkten Potentialabfall. Dieser Mechanismus wurde bereits für Lidocain beschrieben, das die Oberflächenladung von Öltröpfchen aufgrund seiner positiven Ladung seiner wasserlöslichen Struktur herabsetzt.^[100] Da für das Lidocain ebenfalls eine Beeinflussung des Emulgatorfilmes postuliert wurde (siehe

auch Kapitel 1.5.1), könnte dies auch im Falle des Remifentanils ein weiterer destabilisierender Effekt sein. Der im Vergleich zu Propofol-®Lipuro erhöhte Anteil der Remifentanil-Lösung in den Mischungen A2 und B2 erklärt zudem, warum nur in diesen Mischungsverhältnissen eine physikalische Inkompatibilität detektiert wurde. Die geringere Menge an positiver Ladung durch den geringen Anteil an Remifentanil-Lösung sowie der eher neutrale pH-Wert von 6,83 der Mischung C2 reichten nicht aus, um das Emulsionssystem zu destabilisieren. Es handelt sich demnach bei den detektierten Emulsionsinstabilitäten der Mischungen A2 und B2 um pH-Wert- und Elektrolyt-Effekte. Darüber hinaus stimmt die ermittelte Emulsionsinstabilität mit den Ergebnissen der Studie von NEMEC *et al.* überein. In dieser Studie wurde u. a. der Einfluss von Remifentanil (50 und 100 µg/ml) auf die Stabilität einer 1%igen und 2%igen Propofol-Emulsion untersucht. Es stellte sich heraus, dass nach dem Zusammenmischen der beiden Arzneimittel in einem 1:1-Verhältnis sowohl eine Vergrößerung der Öltröpfchen stattfand als auch eine vermehrte Zusammenlagerung der Öltröpfchen.^[264] Um jedoch einen Stoffeinfluss ausschließen zu können, müssten die physikalischen Stabilitätsuntersuchungen, wie bereits für die Kombination von Propofol mit GHB, Midazolam bzw. Pirritramid vorgeschlagen, mit einer wirkstofffreien O/W-Emulsion sowie einer wirkstofffreien Lösung durchgeführt werden (siehe Kapitel 5.8.1 bis 5.8.3).

Des Weiteren konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass der Grund für die chemische Inkompatibilität der Mischung C2 eine pH-Wert-abhängige Hydrolyse des Remifentanils war. Die HPLC-Analyse zeigte, dass die Propofol-Konzentration innerhalb von 1 bis 4 Stunden nach dem Zusammenmischen von Propofol-®Lipuro mit der Remifentanil-Lösung auf unter 90% der Ausgangskonzentration sank (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1, Tabelle 4.51). Eine weitere HPLC-Analyse bestätigte diese Ergebnisse und eine Vermessung uneingefrorener Proben zeigte, dass der Einfrier- und Auftauprozess der HPLC-Proben keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte (siehe Kapitel 4.4.2.1, Tabelle 4.53). Mittels LC/MS-Analyse konnte der hydrolytische Abbau des Remifentanils zu seinem Hauptreaktionsprodukt der Remifentanil-Monocarbonsäure nachgewiesen werden (siehe Kapitel 4.4.2.2). Die Hydrolyse stellt auch im menschlichen Körper den Hauptmetabolisierungsweg des Remifentanils dar. Das Monocarbonsäure-Derivat ist dabei der Hauptmetabolit der hydrolytischen Spaltung durch unspezifische Blut- und Gewebeesterasen. Über 90% des Remifentanils werden als Monocarbonsäure-Derivat über den Urin ausgeschieden. Der Metabolit hat keine klinisch relevante Wirksamkeit mehr. Er verfügt lediglich über 1/4600 der Aktivität des Remifentanils.^[218,278-280] Dies erklärt auch die sehr kurze Halbwertszeit von 3-4 Minuten und die sich daraus ergebende ausgezeichnete Steuerbarkeit des Remifentanils. Nach Beendigung einer Remifentanil-Infusion ist auch die analgetische Wirkung der Substanz innerhalb kürzester Zeit beendet.^[24,212] Remifentanil verfügt über 2 Esterfunktionen, von der die an der Seitenkette am Piperidin-Stickstoff befindliche Esterfunktion diejenige ist, die bevorzugt hydrolysiert wird. Die zweite Esterfunktion ist sterisch gehinderter und unterliegt nur zu einem vernachlässigbaren Ausmaß einer hydrolytischen Spal-

tung.^[218,278–280] Mittels LC/MS-Analyse konnte nachgewiesen werden, dass das Remifentanyl in der Mischung C2, die einen pH-Wert von 6,80 aufwies, nach 24 Stunden zu > 20% zum Monocarbonsäure-Derivat hydrolysiert wurde (siehe Kapitel 4.4.2.2, Tabelle 4.56). Es konnte anhand der Fragmentierungsmuster jedoch nicht festgestellt werden, welche Esterfunktion gespalten wurde. Aufgrund der strukturellen Gegebenheiten des Remifentanils und den Angaben in der Literatur war davon auszugehen, dass primär die sterische ungehinderte Esterfunktion gespalten wurde. Mittels einer zusätzlichen Analyse von 3 Remifentanyl-Lösungen mit pH-Werten von 3,26, 6,80 und 8,00 konnte festgestellt werden, dass die Remifentanyl-Dicarbonsäure erst nach 4 Wochen zu einem vernachlässigbar geringen Anteil bei einem pH-Wert von 6,80 nachweisbar war. Somit konnte belegt werden, dass die hydrolytische Spaltung beider Esterfunktionen nahezu überhaupt nicht abläuft und die sterisch ungehinderte Esterfunktion bevorzugt gespalten werden muss (siehe Kapitel 4.4.2.2, Tabelle 4.55). Zudem konnte gezeigt werden, dass mit steigendem pH-Wert auch die Menge an Remifentanyl-Monocarbonsäure zunahm und als nebensächliche Abbaureaktion eine β -Eliminierungsreaktion unter *N*-Desalkylierung des Remifentanils stattfand. In einem sauren Milieu (pH 3,26) erwies sich das Remifentanyl jedoch als chemisch stabil. Lediglich ein geringer Prozentsatz von 1,5% lag als Monocarbonsäure-Derivat vor.

STEWART *et al.* vermuteten in einer Studie über die chemische Kompatibilität von Propofol mit Remifentanyl, dass Remifentanyl bei pH-Werten von 7,2–7,6 hydrolytisch abgebaut würde.^[86] Im Rahmen der eigenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die hydrolytische Spaltung bereits bei pH 6,80 stattfindet. Das Propofol hatte jedoch als Substanz keinen Einfluss auf die Abbaureaktion des Remifentanils in der Mischung C2. Der entscheidende Faktor war der pH-Wert der Propofol-Arzneimittelmischung. Es konnte gezeigt werden, dass Remifentanyl bereits in einem neutralen bis schwach sauren Milieu einer Hydrolyse unterliegt, die in zunehmend alkalischerem Milieu vermehrt abläuft. Dieser Sachverhalt zeigt, dass die chemische Inkompatibilität der Mischung C2 auch auf andere Mischungen mit denselben pH-Wert-Verhältnissen übertragen werden kann. Aus diesem Grund sollte Remifentanyl nicht mit schwach sauren, neutralen oder alkalischen Arzneimittellösungen kombiniert werden. Mögliche Folgen wären eine Abschwächung der analgetischen Wirksamkeit des Remifentanils und ein Therapieversagen.

Die detektierte gelbliche Färbung der Mischungen A2 und C2 nach 24 Stunden lässt sich durch die Entstehung möglicher Propofol-Oxidationsprodukte oder durch die sichtbar vergrößerten Öltröpfchen erklären. Eine Diskussion über die gelbliche Färbung der Emulsionsmischungen erfolgte bereits in den Kapiteln 5.8.1 bis 5.8.3.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Remifentanyl nicht über dasselbe Katheterlumen im Rahmen einer simultanen Infusion mit Propofol kombiniert werden sollte, da es ansonsten sowohl zu einer physikalischen Emulsionsinstabilität als auch zu

einem pH-Wert-abhängigen hydrolytischen Abbau des Remifentanils kommt und einer damit einhergehenden Wirkungsabschwächung.

5.9 Mehrfachkombinationen

Im Vergleich zu den Propofol-Zweierkombinationen zeigten die Mehrfachkombinationen in den physikochemischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen deutlich abweichende Ergebnisse. Die Emulsionsinstabilitäten, die in den Mischungen von Propofol mit Midazolam, Piritramid bzw. Remifentanil festgestellt wurden sowie die chemische Inkompatibilität von Remifentanil in Kombination mit Propofol, konnten in den untersuchten Mehrfachkombinationen nicht detektiert werden.

Für die Herstellung der 6 Dreifachkombinationen und der Vierfachkombination wurden die entsprechenden Arzneimittellösungen in einem 1:1:1- bzw. 1:1:1:1-Verhältnis mit Propofol gemischt, wohingegen die Propofol-Zweierkombinationen in 3 Volumenverhältnissen (1:1, 1:10 und 10:1) gemischt wurden (siehe Kapitel 3.3.2). Diese unterschiedlichen Mischungsverhältnisse erlaubten es, größere Konzentrationsunterschiede zwischen den Arzneimitteln aufgrund verschiedener Infusionsraten auf der Intensivstation sowie eine mögliche Konzentrationsabhängigkeit von Inkompatibilitäten miteinzubeziehen (siehe Kapitel 5.2). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichen Inkompatibilitäten nicht auch in den Mehrfachkombinationen aufgetreten wären, wenn die Arzneimittel in anderen Konzentrationsverhältnissen vorgelegen hätten.

Die Analyse der chemischen Inkompatibilität von Remifentanil in Mischung mit Propofol ergab, dass Remifentanil einem pH-Wert-abhängigen hydrolytischen Abbau unterliegt (siehe Kapitel 4.4.2). Die betroffene 10:1-Mischung von Propofol mit Remifentanil wies einen pH-Wert von 6,80 auf. Die Dreifachkombination von Propofol mit Remifentanil und Midazolam (D6), die ebenfalls mittel HPLC analysiert wurde, zeigte bei einem pH-Wert von 3,50 jedoch keine Abnahme der Remifentanil-Konzentration. Im Rahmen der zusätzlich durchgeführten LC/MS-Analyse konnte gezeigt werden, dass Remifentanil im sauren Milieu nicht hydrolysiert und somit auch nicht inaktiviert wird. Aus diesem Grund war die Mehrfachkombination D6 in dem Mischungsverhältnis 1:1:1 und bei dem daraus resultierenden pH-Wert von 3,50 chemisch kompatibel. Feststeht allerdings, dass die chemische Inkompatibilität über eine Veränderung der Mischungsverhältnisse der einzelnen Arzneimittelkomponenten auch in der Mehrfachkombination stattfinden könnte. Dies wäre der Fall, wenn sich der pH-Wert der Mischung zu alkalischeren Werten verschieben würde. Um die mögliche Hydrolyse des Remifentanils in Mischung mit Propofol und Midazolam zu untersuchen, müsste, wie für die 10:1-Mischung von Propofol mit Remifentanil, eine chemische Analyse mittels HPLC und LC/MS in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen erfolgen. Da sowohl die Remifentanil- als auch die

Midazolam-Arzneimittellösungen einen sauren pH-Wert aufweisen und nur die Propofol-Emulsion Propofol-®Lipuro 20 mg/ml einen neutralen pH-Wert besitzt, wäre es von besonders großem Interesse, Mischungen mit einem erhöhten Propofol-Emulsions-Anteil und einem dadurch verbundenen alkalischeren pH-Wert zu untersuchen.

Bei den Dreifachkombinationen von Propofol mit Sufentanil und Midazolam (D1), von Propofol mit Sufentanil und Piritramid (D2), von Propofol mit Remifentanil und Midazolam (D6) sowie der Dreifachkombination von Propofol mit Piritramid und Midazolam (D7) und der Vierfachkombination von Propofol mit Sufentanil, Midazolam und Lormetazepam (D3) konnten zwar keine physikalischen Instabilitäten, wie z. B. ein erhöhter PFAT₅-Anteil, wie bei den Zweierkombinationen von Propofol mit Midazolam, Piritramid bzw. Remifentanil festgestellt werden, dennoch können auch für diese Mischungen Emulsionsinstabilitäten bzw. physikalischen Inkompatibilitäten in anderen Mischungsverhältnissen nicht völlig ausgeschlossen werden. Wie bereits für die inkompatiblen Zweierkombinationen in Kapitel 5.8 diskutiert, hängen Emulsionsinstabilitäten u. a. häufig von dem Mischungsverhältnis und den dadurch hervorgerufenen veränderten pH-Wert-Verhältnissen sowie Elektrolytkonzentrations-Einflüssen ab.

Da nur eines von vielen möglichen Mischungsverhältnissen in den physikochemischen Untersuchungen der Mehrfachkombinationen getestet wurde, wird eine simultane Applikation von Propofol in den Mehrfachkombinationen D1, D2, D3, D6 und D7 auf der Intensivstation nicht empfohlen.

5.10 Sorption von Propofol

Im Rahmen der chemischen Kompatibilitätsuntersuchungen zeigten alle Propofol-Arzneimittelkombinationen in einem 1:10-Verhältnis eine Propofol-Konzentrationsabnahme > 10% zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 7 Tagen (siehe Kapitel 4.4.1.1.2.1, Tabelle 4.50). In den 1:10-Mischungen von Propofol mit Clonidin, (*S*)-Ketamin, Midazolam bzw. Remifentanil sank die Propofol-Konzentration sogar bereits innerhalb von 24 Stunden < 90% der Ausgangskonzentration, weshalb sie nach den in dieser Arbeit zugrunde gelegten Kriterien, chemisch inkompatibel waren. Da die Konzentrationsabnahme aber in jeder der 1:10-Mischungen stattfand, nicht jedoch in jeder der 1:1- und 10:1-Mischungen und ebenfalls nicht in der reinen Propofol-Emulsion Propofol-®Lipuro 20 mg/ml, wurde eine Sorption von Propofol in das Spritzenmaterial in stark verdünnten Zubereitungen in Betracht gezogen. Der Begriff der Sorption umfasst dabei neben der Adsorption auch die Absorption von Substanzen in das Spritzenmaterial.^[64]

Substanzen, die lipophil sind und als nicht ionische Verbindungen vorliegen, unterliegen einem besonders hohen Risiko von Infusionsmaterialien sorbiert zu werden.^[315]

Propofol erfüllt diese Kriterien aufgrund seiner Stoffeigenschaften als einfaches Phenolderivat (siehe Kapitel 1.5), so dass eine Abwanderung der Substanz in das Plastik der verwendeten Perfusorspritzen der Firma BD denkbar wäre. Eine Reihe von Studien wiesen bereits die Sorption von Propofol in PVC-haltige Infusionsbestecke und Infusionsbehältnisse nach. PVC stellte sich dabei als ein Material heraus, das besonders anfällig für die Aufnahme von Arzneistoffen ist.^[82-85,315] Bei Infusionsmaterialien aus Plastik ist insbesondere die Penetration der Substanzen in die polymeren Strukturen der Materialien von Bedeutung. Die entscheidenden Faktoren, die über das Ausmaß der Abwanderung von Arzneistoffen in Infusionsmaterialien bestimmen, sind die chemischen Strukturen der Substanzen sowie der Polymere und die physikalische Beschaffenheit der Plastikmaterialien, da ein Arzneistoff nur die amorphen Regionen des Polymers durchdringen kann.^[64] Im Vergleich zu PVC-haltigen Materialien, besitzen Infusionsbestecke und Infusionsmaterialien aus PP oder Glas keine sorptiven Eigenschaften.^[84,85,316]

Die im Rahmen der physikochemischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen als Aufbewahrungsbehältnisse für die Propofol-Arzneimittelmischungen verwendeten Perfusorspritzen der Firma BD (BD Perfusion 50 ml Syringe, LOT: 1408273, 1511209P, 1505244, 1302290) bestanden aus PVC- und latexfreiem PP.^[317,318] Unter diesem Gesichtspunkt war eine Abwanderung des Propofols in das Spritzenmaterial als eher unwahrscheinlich einzustufen. Zur Verifizierung dieser Annahme wurde eine vergleichende HPLC-analytische Untersuchung zweier Propofol-Arzneimittelmischungen sowohl in Glasbehältnissen als auch in 50 ml Perfusorspritzen der Firma BD durchgeführt (siehe Kapitel 4.4.4.1). Nach Beendigung der HPLC-Analyse und Bestimmung der Propofol-Konzentrationen über einen Untersuchungszeitraum von 7 Tagen wurden die Spritzen zerkleinert und über 7 Tage mit Methanol extrahiert. Es konnte eine Propofol-Menge von bis zu 5% bezogen auf die Ausgangskonzentration des Propofols in den jeweiligen Perfusorspritzen detektiert werden. Es fand demnach eine Absorption des Propofols in das Spritzenmaterial statt.

Gegen Ende 2015 gaben die FDA sowie die Firma BD Meldungen heraus, in denen davor gewarnt wurde, BD Spritzen (3, 5, 20, 30 und 50 ml) nicht zur Aufbewahrung von Arzneimittellösungen zu verwenden, da es zu einer Konzentrationsabnahme der Arzneistoffe kommen könnte. Als Grund wurde der schwarze Gummikolbenstopfen genannt, der mit einer Vielzahl an Arzneistoffen interagiert (z. B. Fentanyl, Midazolam, Methadon, Remifentanyl oder Atropin). Es wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, die Spritzen nur für den sofortigen Gebrauch zu verwenden.^[319-322] Des Weiteren gab die Firma BD an, dass sie 2 unterschiedliche Materialien zur Produktion des Stopfens verwenden und stellte im Internet eine Möglichkeit bereit, zu überprüfen, ob der Gummikolbenstopfen in den eigenen Chargen aus dem Material mit dem hohen Interaktionspotential gefertigt wurde.^[320,323] Eine Recherche ergab, dass die Stopfen, der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Perfusorspritzen (Lot. 1408273, 1511209P, 1505244, 1302290), nicht betroffen waren. Die genaue Zusammensetzung des

Gummikolbenstopfens blieb unbekannt und die Firma teilte mit, dass sie dieses Material weiterhin in der Produktion verwenden würde.^[320]

Daraufhin wurde eine weitere Untersuchung zur Identifizierung des für die Sorption verantwortlichen Spritzenteils vorgenommen, in der die einzelnen Spritzenteile getrennt voneinander extrahiert wurden (siehe Kapitel 4.4.4.2). Es stellte sich dabei heraus, dass sich 98% des detektierten Propofols in den besagten Gummikolbenstopfen befanden, obwohl der Stopfen nicht aus dem interaktionsreichen Material hergestellt wurde. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass Propofol grundsätzlich eine hohe Sorptionsneigung besitzt. Um eine Bestimmung der genauen Zusammensetzung des Gummikolbenstopfens durchzuführen, müsste eine massenspektrometrische Analyse erfolgen. Eine zusätzliche vergleichende Analyse von 1:10 verdünnten Propofol-Mischungen in Perfusorspritzen verschiedener Hersteller könnte Aufschluss darüber geben, ob ausschließlich das Stopfenmaterial der Firma BD mit Propofol interagiert.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Sorption des Propofols in das Material der verwendeten Perfusorspritzen fand nur eine qualitative Bestimmung der Substanzabwanderung statt. Es war das Ziel dieser Analysen, herauszufinden, ob und wenn ja, von welchem Teil der Spritze Propofol aufgenommen wird. Für eine quantitative Analyse hätten die betreffenden Spritzen bzw. Spritzenteile, z. B. durch eine spezielle Kugelmühle, sehr stark zerkleinert werden müssen. Dies war jedoch mit den im Rahmen dieser Arbeit zur Verfügung stehenden Mitteln nicht möglich und auch kein übergeordnetes Ziel.

Der Grund, warum die Propofol-Konzentration nur in den 1:10-Mischungen abnahm, liegt in der Höhe der Verdünnung. PARSONS *et al.* fanden heraus, dass der Konzentrationsabfall nicht auf unverdünnte Zubereitungen übertragbar ist. In unverdünnten Propofol-Emulsionen konnte, wenn überhaupt, nur eine minimale Konzentrationsabnahme festgestellt werden.^[315] Diese Beobachtungen decken sich auch mit den HPLC-analytischen Ergebnissen dieser Arbeit. Es ist anzunehmen, dass eine Sorption von Propofol in das Spritzenmaterial in den hoch verdünnten Mischungen einen größeren Effekt auf die Gesamtkonzentration hat als in den unverdünnten Zubereitungen.

Die Gefahr eines sorptiven Verlustes von Arzneistoffen besteht darin, dass die Wirksamkeit der eingesetzten Arzneimittellösungen beeinträchtigt werden kann und in Folge dessen eine Dosisanpassung stattfinden muss, um mögliche unerwünschte Ereignisse zu vermeiden.^[319,320] Deshalb sollte das Personal auf der Intensivstation, wenn es mit einer verminderten Wirksamkeit von Propofol konfrontiert ist, stets eine Inkompatibilität des Propofols mit dem Spritzen- oder Infusionsmaterial in Betracht ziehen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es sich bei der Sorption von Propofol in den Gummikolbenstopfen der verwendeten 50 ml Spritzen um eine *Drug-Device-Interaktion* handelt,^[20,64] weshalb von einem Gebrauch der BD Perfusorspritzen für die kontinuierliche Infusion von Arzneimittellösungen auf der Intensivstation abzuraten ist.

Zudem sollten die Spritzen nicht im Rahmen chemischer Kompatibilitätstestungen verwendet werden, damit keine falsch negativen Ergebnisse erhalten werden.

5.11 Allgemeingültigkeit der Kompatibilitätsdaten

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelten Kompatibilitätsdaten von Propofol in Kombination mit den ausgewählten Analgetika und Sedativa gelten streng genommen nur für die verwendeten Arzneimittel und die zugrunde gelegten Testbedingungen.

Für die Interpretation von Ergebnissen aus Kompatibilitätsstudien ist es wichtig, alle Untersuchungsbedingungen genau zu betrachten, wie z. B. die gewählten Arzneistoffkonzentrationen, die Verdünnungsmittel, die Untersuchungszeiträume, die verwendeten Arzneimittel sowie deren Chargennummern.^[3,70,265,268] Insbesondere die Formulierung der Arzneimittel nimmt Einfluss auf die Studienergebnisse, da bereits eine geringfügige Änderung der Zusammensetzung zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann.^[265,268] Im Falle von Propofol-Emulsionen verschiedener Hersteller zeigte sich, dass unterschiedliche antimikrobielle Agenzien in den Zubereitungen zu verschiedenen pH-Werten führen, was abweichende Inkompatibilitäten zur Folge hat (siehe Kapitel 5.5).^[205] Vor allem vor dem Hintergrund, dass die Ursache für die Mehrheit aller Arzneimittelinkompatibilitäten in Säure-Base-Reaktionen liegt, ist die Kenntnis des pH-Wertes eines Arzneimittels von großer Bedeutung.^[66,70]

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte vergleichende Untersuchung der beiden Propofol-Fertigarzneimittel Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% (20 mg/ml) MCT Fresenius zeigte jedoch, dass man bei Emulsionsformulierungen, die eine ähnliche Zusammensetzung bzw. die gleichen Inhaltsstoffe aufweisen und ein ähnliches Stabilitätsverhalten zeigen, davon auszugehen ist, dass sie ebenfalls ein vergleichbares Kompatibilitätsverhalten aufweisen (siehe Kapitel 5.5). Überträgt man dieses Ergebnis auf die anderen im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Arzneimittel, so kann angenommen werden, dass bei Fertigarzneimitteln, die in ähnlicher Weise hinsichtlich der Wirk- und Hilfsstoffkonzentrationen formuliert vorliegen, mit den gleichen Inkompatibilitäten bzw. Kompatibilitäten in Kombination mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml zu rechnen ist. Da jeder Arzneistoff ein pH-Optimum besitzt und seitens der Hersteller stets eine Einstellung auf dieses Optimum erfolgt,^[9] ist damit zu rechnen, dass der pH-Wert-Einfluss bei Verwendung unterschiedlicher Präparate als eher gering einzustufen ist.

Für den Wirkstoff Clonidin befinden sich momentan neben der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Clonidin-ratiopharm® Injektionslösung 2 weitere Injektionslösungen auf dem deutschen Markt: Catapresan® und Paracefan®. Jedes der 3 Fertigarzneimittel enthält pro Ampulle 0,15 mg/ml Clonidinhydrochlorid sowie pH-eingestellte isotonische Kochsalzlösung. Zur Einstellung des pH-Wertes wurde jeweils Salzsäure

verwendet.^[134,300] Der für das Präparat Clonidin-ratiopharm® angegebene pH-Wert liegt bei 4,0-6,0.^[324] Es ist aufgrund des pH-Optimums für den Arzneistoff sehr wahrscheinlich, dass die anderen Fertigarzneimittel dieselben pH-Wert-Verhältnisse aufweisen.

Der Wirkstoff Piritramid ist zum einen als Dipidolor® und als Piritramid-hameln® Injektionslösung auf dem deutschen Markt erhältlich. In beiden Fertigarzneimitteln liegt Piritramid in einer Konzentration von 7,5 mg/ml neben den sonstigen Bestandteilen Wasser für Injektionszwecke und Weinsäure vor.^[134,217] Die beiden Injektionslösungen weisen mit pH-Werten von 3,6-4,3^[325] (Dipidolor®) bzw. 2,8-4,8^[326] (Piritramid-hameln®) sehr ähnliche pH-Wert-Verhältnisse auf. Auch die 5 verschiedenen Remifentanil-Präparate, die als Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung auf dem Markt erhältlich sind, einschließlich des im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten Fertigarzneimittels Ultiva®, weisen die gleichen Bestandteile auf: Remifentanilhydrochlorid, Glycin und Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung. Alle Produkte sind mit 1, 2 oder 5 mg Remifentanil erhältlich.^[134,218] Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Lormetazepam-, Midazolam-, und Sufentanil-Injektionslösungen. Für die Wirkstoffe Dexmedetomidin, GHB und (S)-Ketamin steht jeweils nur ein Fertigarzneimittel auf dem deutschen Markt zur Verfügung.^[134,211,299,301] Es ist davon auszugehen, dass sich unter Anwendung der unterschiedlichen Arzneimittel der für die Kompatibilitätsstudien ausgewählten Analgetika und Sedativa sowohl in Kombination mit Propofol-®Lipuro 20 mg/ml als auch in Mischung mit Propofol 2% (20 mg/ml) MCT Fresenius ähnliche Kompatibilitäten bzw. Inkompatibilitäten zeigen.

Die Ergebnisse der Stabilitäts- und Kompatibilitätsstudien dieser Arbeit sind somit auf alle deutschen Intensivstationen übertragbar, wenn eine Propofol-Emulsion mit der gleichen Formulierung wie Propofol-®Lipuro 20 mg/ml verwendet wird. Da die Konzentrationsabhängigkeit der Inkompatibilitäten durch die Wahl der 3 Mischungsverhältnisse (1:1, 1:10 und 10:1) mit einbezogen wurde, gelten die Kompatibilitätsdaten unabhängig von den standardmäßig auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation A1 des UKSH verwendeten Arzneistoffkonzentrationen. Nicht übertragbar sind die Ergebnisse lediglich auf Propofol-Präparate wie Disoprivan®, welches ebenfalls auf dem deutschen Markt erhältlich ist und zusätzlich Natriumedetat als antimikrobielles Agens enthält und dadurch unterschiedliche pH-Wert-Verhältnisse und ein anderes Kompatibilitätsverhalten zeigt. Jedoch ist unter dem allgemeinen Sicherheitsaspekt auch bei diesem Präparat von einer simultanen Applikation über dieselbe Infusionsleitung mit den in dieser Arbeit als inkompatibel getesteten Arzneimitteln abzuraten.

6 Zusammenfassung

Propofol ist eines der weltweit am häufigsten eingesetzten Sedativa auf Intensivstationen.^[36–40] Es wird im Rahmen des Therapiekonzeptes der Analgosedierung sowie aufgrund eines maximal zugelassenen Anwendungszeitraumes von 7 Tagen bei Langzeitsedationen standardmäßig mit Arzneimitteln aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa kombiniert.^[23–26,41–43] Die Arzneimittelapplikation erfolgt dabei intravenös über ZVK. Da nur eine begrenzte Anzahl an intravenösen Zugängen zur Verfügung steht, erfolgt meist eine simultane Applikation mehrerer Arzneimittel über dasselbe Katheterlumen.^[1–3,7,9,13–21] Propofol liegt als milchig weiße, undurchsichtige O/W-Emulsion vor, deren physikochemische und optische Eigenschaften eine besondere Problematik im Erkennen möglicher Inkompatibilitäten darstellt.^[32,43,190–194] Zudem können Emulsionsinstabilitäten mit einer erhöhten Anzahl an Öltröpfchen $> 5 \mu\text{m}$ auftreten, die zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie mikrovaskulären Embolien und Organschädigungen führen können.^[80,81,96,96,163,165,166]

Aus diesem Grund und da sich die Datenlage zur Kompatibilität von Propofol mit Arzneimitteln aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa als unzureichend herausstellte, war es Gegenstand der vorliegenden Arbeit klinisch relevante Propofol-Arzneimittelkombinationen, die auf der herz- und gefäßchirurgischen Intensivstation des UKSH, Campus Kiel, Anwendung finden, im Rahmen physikochemischer Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen zu untersuchen. Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei auf die Analyse der Emulsionsstabilität gelegt. Es war das Ziel, kompatible sowie inkompatible Kombinationen festzulegen, um die Arzneimitteltherapiesicherheit auf deutschen Intensivstationen verbessern zu können. Des Weiteren wurden vergleichende physikalische Untersuchungen zwischen zwei Propofol-Emulsions-Präparaten unterschiedlicher Hersteller sowie zwischen einem Propofol-Präparat und einer parenteralen Fettemulsion aus dem Bereich der klinischen Ernährung intensivmedizinisch behandelter Patienten durchgeführt. Hierbei sollte die Übertragbarkeit der Kompatibilitätsergebnisse auf andere Propofol-Emulsionen sowie auf parenterale Fettemulsionen unterschiedlicher Formulierungen getestet werden.

Die standardmäßig im Rahmen dieser Arbeit verwendete Propofol-Emulsion Propofol-®Lipuro 20 mg/ml wurde mit folgenden häufig in Kombination applizierten Arzneistoffen aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa auf physikochemische Kompatibilität untersucht: Clonidin, Dexmedetomidin, GHB, (S)-Ketamin, Lormetazepam, Midazolam, Piritramid, Remifentanyl und Sufentanyl. 0,9%ige isotonische Kochsalzlösung, die als Verdünnungsmittel zur Herstellung der Arzneimittellösungen diente, wurde zusätzlich in die Analyse einbezogen. Insgesamt wurden 10 Zweierkombinationen und 7 Mehrfachkombinationen getestet. Die Propofol-Zweierkombinationen wurden in je 3 verschiedenen Volumenverhältnissen untersucht (1:1, 1:10, 10:1),

während die 6 Dreifachkombinationen und die Vierfachkombination in einem 1:1:1- bzw. 1:1:1:1-Verhältnis getestet wurden.

Die Prüfung der physikalischen Kompatibilität erfolgte mikroskopisch, makroskopisch sowie mittels pH-Wert-Bestimmung, während die Untersuchung der Emulsionsstabilität im Speziellen über eine Öltröpfchengrößenbestimmung mittels PCS- und LD-Analyse sowie über eine Messung des Zetapotentials und über eine Charakterisierung der Emulsionsmischungen anhand eines optischen Abtastverfahrens mittels IR-Licht unter Erfassung der Laserlichtrückstreuung (Turbiscan®-Analyse) stattfand. Die Ermittlung der Öltröpfchengrößenverteilung erfolgte auf Grundlage der vom USP vorgeschriebenen Kriterien für parenterale Fettemulsionen ($MDS < 500 \text{ nm}$ und $PFAT_5 \leq 0,05\%$).^[81] Zur Erfassung der chemischen Kompatibilität wurde eine HPLC-Methode entwickelt, mit der es möglich war, Propofol sowie alle anderen Arzneistoffe simultan innerhalb der Mischungen zu detektieren. Zusätzlich wurden LC/MS- und LC-MS/MS-Analysen zur Aufklärung chemischer Inkompatibilitäten durchgeführt. Es wurde ein klinisch relevanter Zeitraum von 24 Stunden zur Beurteilung der Kompatibilitäten herangezogen.

Anhand der durchgeführten Untersuchungen konnten insgesamt 4 Propofol-Arzneimittelkombinationen als inkompatibel ermittelt werden. Die Kombinationen von Propofol mit Midazolam bzw. Piritramid waren physikalisch inkompatibel und die Kombinationen von Propofol mit GHB bzw. Remifentanyl erwiesen sich als physikochemisch inkompatibel. Die restlichen Zweier- und Mehrfachkombinationen wurden als physikochemisch kompatibel bewertet. Es wurden in keiner der Zweier- und Mehrfachkombinationen pH-Wert-Änderungen, Ausfällungen oder Kristallwachstum und $MDS \geq 500 \text{ nm}$ detektiert.

Die physikalischen Inkompatibilitäten äußerten sich in Form von Emulsionsinstabilitäten, die sich in einem erhöhten Anteil an Öltröpfchen $> 5 \mu\text{m}$ zeigten. Bestimmt wurde der erhöhte Anteil vergrößerter Öltröpfchen mithilfe der PCS- sowie LD-Analyse und visualisiert wurden die Ergebnisse mittels mikroskopischer Untersuchungen und der Turbiscan®-Technologie. Die zunehmende Koaleszenz der Öltröpfchen konnte ebenfalls mit bloßem Auge festgestellt werden. Der $PFAT_5$ -Anteil wurde von allen 4 genannten Zweierkombinationen deutlich überschritten, wodurch von einem klinisch signifikanten Risiko bei simultaner Applikation dieser Arzneimittel über dasselbe Katheterlumen ausgegangen werden muss. Die Turbiscan®-Technologie bot bei der Untersuchung der Emulsionsinstabilitäten neben einer Erfassung orts- und zeitaufgelösten IR-Rückstreukskurven zur Visualisierung der Destabilisierungsphänomene die Möglichkeit, über die Berechnung eines Stabilitätsindex die Stabilitäten aller Propofol-Arzneimittelmischungen untereinander zu vergleichen. Das Zetapotential als charakteristische Kenngröße der physikalischen Stabilität von Emulsionen^[153,156] zeigte über Potentialveränderungen Instabilitäten aufgrund von pH-Wert-, Elektrolyt- und Arzneistoff-Einflüssen an. Die Bestimmung des isoelektrischen Punktes der Propofol-Emulsion lieferte zusätzliche Hinweise auf mögliche Emulsionsinstabilitäten. Durch die in dieser

Arbeit angewendete Vielzahl analytischer Methoden konnte eine vollständige Ermittlung der physikalischen Stabilität der Propofol-Arzneimittelkombinationen erfolgen.

Die chemische Inkompatibilität äußerte sich in der Mischung von Propofol mit Remifentanyl in einer HPLC-analytisch bestimmten Remifentanyl-Konzentrationsabnahme > 10% innerhalb eines Zeitraumes von 1 bis 4 Stunden nach dem Zusammenmischen. Aufgrund eines über den Untersuchungszeitraum zunehmenden zusätzlichen Substanzpeaks in den HPLC-Chromatogrammen erfolgte mittels einer LC/MS-Analyse die Identifizierung des entstandenen Abbauproduktes. Dabei konnte der hydrolytische Abbau des Remifentanyls unter Spaltung einer seiner beiden Esterfunktionen zur Remifentanyl-Monocarbonsäure sowie die pH-Wert-Abhängigkeit der Hydrolyse nachgewiesen werden. Es wurde ermittelt, dass die Hydrolyse bereits im schwach sauren Milieu stattfindet und vermehrt bei zunehmend alkalischeren pH-Werten abläuft. Als Nebenprodukte des Remifentanyl-Abbaus konnten außerdem ein β -Eliminierungsprodukt, das aus einer *N*-Desalkylierung im Alkalischen hervorgeht,^[277] sowie die Remifentanyl-Dicarbonsäure identifiziert werden. Die Anteile beider Verbindungen waren jedoch sehr gering, während die Remifentanyl-Monocarbonsäure das Hauptprodukt des Abbaus darstellte.

Die chemische Inkompatibilität der Kombination von Propofol mit GHB zeigte sich HPLC-analytisch in einer Abnahme der Propofol-Konzentration von > 10% innerhalb eines Zeitraumes von 8 und 24 Stunden nach dem Zusammenmischen. Durch eine zusätzlich durchgeführte LC-MS/MS-Analyse der Mischung konnte nachgewiesen werden, dass die Konzentration an GHB, das nicht mittels der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten HPLC-Analytik photometrisch bestimmt werden konnte, in Mischung mit Propofol stabil bleibt.

Da die Propofol-Konzentration in allen Emulsionsmischungen, in denen Propofol hochverdünnt vorlag, zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des Untersuchungszeitraumes > 10% absank, wurde eine zusätzliche Analyse zur Sorption von Propofol in das Material der im Rahmen dieser Arbeit zur Aufbewahrung der Mischungen verwendeten Perfusorspritzen durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass Propofol von den schwarzen Gummikolbenstopfen der Spritzen sorptiv aufgenommen wurde. In diesem Fall handelte es sich um keine Arzneimittelinkompatibilität, sondern um eine Materialinkompatibilität.

Die vergleichenden physikalischen Untersuchungen der beiden Propofol-Emulsionen Propofol-®Lipuro 20 mg/ml und Propofol 2% (20 mg/ml) MCT Fresenius, die eine Emulsionsformulierung mit gleichen Bestandteilen besaßen, zeigten, dass die beiden Arzneimittel eine nahezu identische Stabilität aufwiesen. Mittels pH-Wert-Messung sowie einer PCS- und Turbiscan®-Analyse wurde die physikalische Stabilität beider Propofol-Emulsionen in Kombination mit den ausgewählten Analgetika und Sedativa (Clonidin, GHB, Lormetazepam, Midazolam, Piritramid und Remifentanyl) bestimmt. Es ergab sich ein ähnliches Kompatibilitätsverhalten, bei dem sämtliche Emulsionsinstabili-

täten in Mischungen mit den gleichen Arzneimitteln auftraten, wenn auch zum Teil in unterschiedlichem Ausmaß. Ein völlig anderes Bild ergab sich bei der vergleichenden Untersuchung von Propofol-®Lipuro 20 mg/ml mit der parenteralen Fettemulsion ClinOleic 20% zur klinischen Ernährung. Beide O/W-Emulsionen, die sich bezogen auf ihre Bestandteile lediglich in der Zusammensetzung ihrer Ölphase sowie in der An- bzw. Abwesenheit von Propofol unterschieden, zeigten ein unterschiedliches Stabilitätsverhalten sowie ein komplett anderes Kompatibilitätsverhalten in Kombination mit den ausgewählten Analgetika und Sedativa (GHB, Lormetazepam, Piritramid und Remifentanil). Es wurden ebenfalls pH-Wert-Messungen sowie PCS- und Turbiscan®-Analysen durchgeführt. Die parenterale Fettemulsion wies dabei im Gegensatz zur Propofol-Emulsion keinerlei Emulsionsinstabilitäten auf.

Als Fazit der physikochemischen Stabilitäts- und Kompatibilitätsuntersuchungen der vorliegenden Arbeit lässt sich Folgendes festhalten:

- Propofol sollte aufgrund der Gefahr einer erhöhten Zufuhr an Öltröpfchen $> 5\mu\text{m}$ und des damit einhergehenden Risikos toxischer Effekte nicht in Kombination mit GHB, Midazolam, Piritramid bzw. Remifentanil über dasselbe Katheterlumen appliziert werden.
- Aufgrund eines pH-Wert-abhängigen hydrolytischen Abbaus des Remifentanils wird davon abgeraten, den Arzneistoff simultan mit schwach sauren, neutralen oder alkalischen Arzneimittellösungen durch dieselbe Infusionsleitung zu verabreichen, da ansonsten die Gefahr einer ausbleibenden schmerzstillenden Wirksamkeit sowie einer Unterdosierung des Patienten besteht.
- Da Propofol in Kombination mit GHB eine Konzentrationsabnahme zeigte, sollten beide Arzneimittel aus chemischen Inkompatibilitätsgründen nicht miteinander kombiniert werden, um sowohl die Sedierung intensivmedizinisch behandelter Patienten nicht zu gefährden als auch ein außerplanmäßiges Erwachen zu vermeiden.
- Es wird davon abgeraten, Propofol simultan mit mehreren Arzneimitteln aus der Gruppe der untersuchten Analgetika und Sedativa zu applizieren, sofern sich eines dieser Arzneimittel in Zweierkombination mit Propofol als inkompatibel erwies. Es sollte deshalb unter den Gesichtspunkten der Arzneimitteltherapiesicherheit vermieden werden, Propofol in Mehrfachkombinationen zu applizieren, die GHB, Midazolam, Piritramid bzw. Remifentanil beinhalten, da bei den Mehrfachkombinationen nur eines von vielen möglichen Mischungsverhältnissen getestet wurde, bei den Zweierkombinationen jedoch ein breiter Konzentrationsbereich und damit auch unterschiedliche Infusionsraten der Arzneimittellösungen auf der Intensivstation abgedeckt wurden.

Des Weiteren zeigten die Untersuchungen dieser Arbeit, dass bei dem Auftreten von Substanzverlusten neben den Arzneimittelinkompatibilitäten auch stets Interaktionen

mit dem Infusionsbehältnis oder dem Infusionsbesteck in Betracht gezogen werden sollten. Zudem wurde festgestellt, dass die für eine Propofol-Emulsion ermittelten Kompatibilitätsdaten zwar auf andere Propofol-Emulsionen mit der gleichen Emulsionsformulierung übertragen werden können, jedoch ist eine Übertragung auf parenterale Fettemulsionen, die eine unterschiedliche Zusammensetzungen aufweisen, nicht möglich.

Mithilfe der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Kompatibilität von Propofol in Kombination mit häufig verabreichten Arzneimitteln aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa kann die Arzneimitteltherapiesicherheit auf Intensivstationen erhöht werden.

7 Literaturverzeichnis

1. SCHRÖDER F.
Kompatibilitätsprobleme in der Intensivmedizin.
Infusionsther Transfusionsmed **1994**;21:52–58.
2. KLETTKE A.
Aufbau eines Infusions- und Medikamenten-Applikationsregimes bei kritisch Kranken auf der Intensivstation.
intensiv **2009**;17:192–203.
3. KANJI S, LAM J, JOHANSON C, SINGH A, GODDARD R, FAIRBAIRN J, LLOYD T, MONSOUR D, KAKAL J.
Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units.
Crit Care Med **2010**;38:1890–1898.
4. SASSE M, JACK T.
Strategien zur Vermeidung von Infusionstherapie-assoziierten Komplikationen.
Healthcare Journal **2009**;3:12–19.
5. WILHELM W, LARSEN R, PARGGER H, MERTZLUFFT F, BACH F.
Hämodynamisches und respiratorisches Monitoring, intravasale Katheter.
In: BURCHARDI H, KUHLEN R, JAUCH KW, SCHÖLMERICH J, eds. Die Intensivmedizin. 10. Aufl., Heidelberg: *Springer Medizin Verlag*, **2008**:131–165.
6. RAGALLER M, VICENT O.
Katheter in der Intensivmedizin.
In: MARX G, MUHL E, ZACHAROWSKI K, ZEUZEM S, eds. Die Intensivmedizin. 12. Aufl., Heidelberg: *Springer Medizin Verlag*, **2015**:397–420.
7. LITTERST S, TRITTLER R, STREHL E.
Inkompatibilitäten parenteral verabreichter Arzneimittel.
Krankenhauspharmazie **2011**;32:345–351.
8. VON HINTZENSTERN U, SAEFKOW M, MÖRER O, BRÄUER A, WEYLAND W, OBERMAYER A, SCHIERHOLZ J.
Infusionsmaterial.
In: VON HINTZENSTERN U, ed. i.v. Infusion, Transfusion, Parenterale Ernährung. 3. Aufl., München: *Urban & Fischer*, **2004**:17–62.
9. KÄHNY-SIMONIUS J.
Arzneimittel-Inkompatibilitäten. Probleme bei der gleichzeitigen Verabreichung mehrerer Medikamente in Infusionslösungen.
Schweiz Rundschau Med **1993**;82:1320–1327.

10. cvc-partner 1: Guide for Central Venous Catheterization.
B. Braun Melsungen AG, 2002.
11. *B. Braun Melsungen AG: ProSet zentralvenöse Katheter, Certofix® Protect, 2015.*
www.proset-bbraun.de/cps/rde/xchg/hc-proset-de-int/hs.xsl/7498.html
(entnommen am 11.08.2016).
12. OBERMAYER A, VON HINTZENSTERN U.
Technische Grundlagen.
In: VON HINTZENSTERN U, ed. i.v. Infusion, Transfusion, Parenterale Ernährung.
3. Aufl., München: *Urban & Fischer, 2004*:1–16.
13. BERTSCHE T, MAYER Y, STAHL R, HOPPE-TICHY T, ENCKE J, HAEFELI WE.
Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit.
Am J Health Syst Pharm 2008;65:1834–1840.
14. PECAR A, DIRKS B.
Mischbarkeit von Infusionslösungen und Arzneimitteln.
Anaesthesist 1995;44:793–803.
15. MOSS DR, BARTELS K, PETERFREUND GL, LOVICH MA, SIMS NM, PETERFREUND RA.
An in vitro analysis of central venous drug delivery by continuous infusion: the effect of manifold design and port selection.
Anesth Analg 2009;109:1524–1529.
16. CHIU MF, SCHWARTZ ML.
Visual compatibility of injectable drugs used in the intensive care unit.
Am J Health Syst Pharm 1997;54:64–65.
17. YAMASHITA SK, WALKER SE, CHOUDHURY T, IAZZETTA J.
Compatibility of selected critical care drugs during simulated Y-site administration.
Am J Health Syst Pharm 1996;53:1048–1051.
18. FOINARD A, DECAUDIN B, BARTHELEMY C, DEBAENE B, ODOU P.
Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility.
Ann Intensive Care 2012;2:28.
19. SERRURIER C, CHENOT E-D, VIGNERON J, MAY I, DEMORÉ B.
Assesment of injectable drugs' administration in two intensive care units and determination of potential physico-chemical incompatibilities.
Eur J Hosp Pharm Sci 2006;12:96–99.
20. DIRKS B, SCHMITZ JE, KILIAN J.
In-vitro-Arzneimittelinteraktion und ihre Bedeutung für die anästhesiologische Praxis.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1991;26:315–320.

21. SCHRÖDER F.
Inkompatibilitäten in der Infusionstherapie.
In: VON HINTZENSTERN U, ed. i.v. Infusion, Transfusion, Parenterale Ernährung.
3. Aufl., München: *Urban & Fischer*, **2004**:113–244.
22. JACK T, BRENT BE, BOEHNE M, MULLER M, SEWALD K, BRAUN A, WESSEL A, SASSE M.
Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit.
Intensive Care Med **2010**;36:707–711.
23. DÉCAUDIN B, DEWULF S, LANNOY D, SIMON N, SECQ A, BARTHELEMY C, DEBAENE B, ODOU P.
Impact of multiaccess infusion devices on in vitro drug delivery during multi-infusion therapy.
Anesth Analg **2009**;109:1147–1155.
24. KLEINSCHMIDT S.
Analgesie, Sedierung, Relaxation und Therapie von Psychosyndromen.
In: BURCHARDI H, KUHLEN R, JAUCH KW, SCHÖLMERICH J, eds. Die Intensivmedizin.
10. Aufl., Heidelberg: *Springer Medizin Verlag*, **2008**:303–324.
25. WAGNER T.
Analgoesedierung auf der Intensivstation.
In: KRETZ F-J, TEUFEL F, eds. Anästhesie und Intensivmedizin. Heidelberg: *Springer Medizin Verlag*, **2006**:599–611.
26. READE MC, FINFER S.
Sedation and delirium in the intensive care unit.
N Engl J Med **2014**;370:444–454.
27. ORTLEPP JR, LUETHJE F, WALZ R.
Analgesia in intensive care medicine.
Med Klin Intensivmed Notfmed **2016**;111:6–13.
28. DEVABHAKTHUNI S, ARMAHIZER MJ, DASTA JF, KANE-GILL SL.
Analgoesedation: a paradigm shift in intensive care unit sedation practice.
Ann Pharmacother **2012**;46:530–540.
29. GOMMERS D, BAKKER J.
Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview.
Crit Care **2008**;12(Suppl. 3):S4.
30. ROWE K, FLETCHER S.
Sedation in the intensive care unit.
Contin Educ Anaesth Crit Care Pain **2008**;8:50–55.

31. MÜNTE S, ADAMS H-A.
Anästhesiologisches Stand-by.
In: KRETZ F-J, TEUFEL F, eds. *Anästhesie und Intensivmedizin*. Heidelberg: *Springer Medizin Verlag*, **2006**:465–470.
32. FULTON B, SORKIN EM.
Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation.
Drugs **1995**;50:636–657.
33. RHONEY DH, MURRY KR.
National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit.
J Intensive Care Med **2003**;18:139–145.
34. LONARDO NW, MONE MC, NIRULA R, KIMBALL EJ, LUDWIG K, ZHOU X, SAUER BC, NECHODOM K, TENG C, BARTON RG.
Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients.
Am J Respir Crit Care Med **2014**;189:1383–1394.
35. WEIß B, LÜTZ A, SPIES C.
Schmerz, Sedierung und Delir.
In: MARX G, MUHL E, ZACHAROWSKI K, ZEUZEM S, eds. *Die Intensivmedizin*. 12. Aufl., Heidelberg: *Springer Medizin Verlag*, **2015**:511–520.
36. YIP GMS, CHEN Z-W, EDGE CJ, SMITH EH, DICKINSON R, HOHENESTER E, TOWNSEND RR, FUCHS K, SIEGHART W, EVERS AS, FRANKS NP.
A propofol binding site on mammalian GABA_A receptors identified by photolabeling.
Nat Chem Biol **2013**;9:715–720.
37. WANG H, CORK R, RAO A.
Development of a new generation of propofol.
Curr Opin Anaesthesiol **2007**;20:311–315.
38. LEVITT DG, SCHNIDER TW.
Human physiologically based pharmacokinetic model for propofol.
BMC Anesthesiol **2005**;5:4.
39. THEILEN HJ, ADAM S, ALBRECHT MD, RAGALLER M.
Propofol in a medium- and long-chain triglyceride emulsion: pharmacological characteristics and potential beneficial effects.
Anesth Analg **2002**;95:923.

40. FECHNER J, IHMSEN H, JELEAZCOV C, SCHUTTLER J.
Fospropofol disodium, a water-soluble prodrug of the intravenous anesthetic propofol (2,6-diisopropylphenol).
Expert Opin Investig Drugs **2009**;18:1565–1571.
41. WAPPLER F.
Das Propofol-Infusionssyndrom. Klinik, Pathophysiologie und Therapie einer seltenen komplikation.
Dtsch Arztebl **2006**;103:705–710.
42. MOTSCH J, ROGGENBACH J.
Propofol infusion syndrome.
Anaesthesist **2004**;53:1009–1022.
43. Propofol-®Lipuro 20 mg/ml, Fachinformation.
B. Braun Melsungen AG, 2011.
44. KRAJCOVA A, WALDAUF P, ANDEL M, DUSKA F.
Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports.
Crit Care **2015**;19:398.
45. BUCHANAN N, CANE RD.
Drug utilization in a general intensive care unit.
Intensive Care Med **1978**;4:75–77.
46. WOOD M.
Pharmacokinetic drug interactions in anaesthetic practice.
Clin Pharmacokinet **1991**;21:285–307.
47. BOVILL JG.
Adverse drug interactions in anesthesia.
J Clin Anesth **1997**;9:3S-13S.
48. KENNEDY JM, VAN RIJ AM, SPEARS GF, PETTIGREW RA, TUCKER IG.
Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal.
Br J Clin Pharmacol **2000**;49:353–362.
49. SCHUSTER HP.
Gebrauch von Arzneimitteln auf Intensivstationen.
In: DENNHARDT R, ROOTS I, HEINEMEYER G, GRAMM HJ, eds. Aspekte der Arzneitherapie bei Intensivpatienten. Berlin, Heidelberg: *Springer-Verlag*, **1988**:80–86.
50. ILLGEN B, KÖCHEL D.
Zusatz von Injektionslösungen zu Infusionsmischungen. Leitfaden zur Überprüfung von Kompatibilität und therapeutischer Zweckmäßigkeit.
Krankenhauspharmazie **1988**;9:187–205.

51. TAXIS K, BARBER N.
Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital.
Eur J Clin Pharmacol **2004**;59:815–817.
52. TISSOT E, CORNETTE C, DEMOLY P, JACQUET M, BARALE F, CAPELLIER G.
Medication errors at the administration stage in an intensive care unit.
Intensive Care Med **1999**;25:353–359.
53. GIKIC M, DI PAOLO ER, PANNATIER A, COTTING J.
Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit.
Pharm World Sci **2000**;22:88–91.
54. SIMONIUS J.
Arzneimittel-Inkompatibilitäten.
Dissertation, Basel, **1991**.
55. SHELDON T.
Dutch study shows that 40% of adverse incidents in hospital are avoidable.
Br Med J **2007**;334:925.
56. LAZAROU J, POMERANZ BH, COREY PN.
Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies.
J Am Med Assoc **1998**;279:1200–1205.
57. DONCHIN Y, GOPHER D, OLIN M, BADIHI Y, BIESKY M, SPRUNG CL, PIZOV R, COTEV S.
A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit.
Crit Care Med **1995**;23:294–300.
58. ROTHSCHILD JM, LANDRIGAN CP, CRONIN JW, KAUSHAL R, LOCKLEY SW, BURDICK E, STONE PH, LILLY CM, KATZ JT, CZEISLER CA, BATES DW.
The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care.
Crit Care Med **2005**;33:1694–1700.
59. VALENTIN A, CAPUZZO M, GUIDET B, MORENO R, METNITZ B, BAUER P, METNITZ P.
Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study.
Br Med J **2009**;338:b814.
60. HÖGGER P, STREHL E.
Repetitorium Klinische Pharmazie, Arbeitsbuch für Prüfung und Praxis.
1. Aufl., Eschborn: *Govi-Verlag*, **2007**.
61. OLLENSCHLÄGER G.
Inkompatibilitäten in der Infusionstherapie - eine Übersicht.
Infusionsther Klin Ernähr **1983**;10:32–39.

62. Kompatibilität und Stabilität.
In: BAUER KH, FRÖMMING K-H, FÜHRER C, eds. Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie. Mit einer Einführung in die Biopharmazie.
8. Aufl., Stuttgart: *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH*, **2006**:444–459.
63. MILDE AS, MOTSCH J.
Medikamenteninteraktionen für den Anästhesisten.
Anaesthest **2003**;52:839–859.
64. YAHYA AM, McELNAY JC, D'ARCY PF.
Drug sorption to glass and plastics.
Drug Metabol Drug Interact **1988**;6:1–45.
65. HOPPE-TICHY T, SIMON K, HENTZE BW.
Inkompatibilitäten in der Praxis.
Ther Umsch **2000**;57:563–567.
66. NEWTON DW.
Drug incompatibility chemistry.
Am J Health Syst Pharm **2009**;66:348–357.
67. NEWTON DW.
Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures.
Am J Hosp Pharm **1978**;35:1213–1222.
68. HUMBERT-DELALOYE V, BERGER M, VOIROL P, PANNATIER A.
In vitro compatibility of remifentanil hydrochloride and sufentanil citrate with selected drugs.
Eur J Hosp Pharm **2012**;19:57–64.
69. HUMBERT-DELALOYE V, BERGER-GRYLLAKI M, VOIROL P, GATTLEN L, PANNATIER A.
In vitro compatibility of various cardioactive drugs during simulated Y-site administration.
Eur J Hosp Pharm **2013**;20:110–116.
70. TRISSEL L.
Handbook on injectable drugs.
14. Aufl., Bethesda, Maryland: *American Society of Health-System Pharmacists*, **2006**.
71. TRISSEL LA, TRUSLEY C, KUPIEC T, BEN M.
Compatibility and stability of palonosetron hydrochloride and propofol during simulated y-site administration.
Int J Pharm Compd **2009**;13:78–80.

72. O'DONNELL PB, BOKSER AD.
Stability of Pharmaceutical Products.
In: REMINGTON JP, ed. *The Science and Practice of Pharmacy*.
21. Aufl., Baltimore: *Lippincott Williams & Wilkins*, **2011**:1025–1036.
73. VIGNERON J.
Stability studies: ten pieces of advice.
Eur J Hosp Pharm Sci **2008**;14:2.
74. VIGNERON J.
Compatibilities of mixtures of medicines administered by the parenteral route:
how can we tackle the problem?
Eur J Hosp Pharm Pract **2005**;2:52–53.
75. FIEDLER HP.
Fiedler Eyclopedia of Exipients for Pharmaceutical, Cosmetics and Related Areas.
6. Aufl., Aulendorf: *Editio Cantor Verlag GmbH*, **2007**.
76. *Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*: Haltbarkeit und
Haltbarkeitsprüfung von Arzneimitteln, APV-Richtlinie.
Pharm Ind, **1985**;47:627–629.
77. NEWTON DW, DRISCOLL DF.
Calcium and phosphate compatibility: revisited again.
Am J Health Syst Pharm **2008**;65:73–80.
78. BURKIEWICZ JS.
Incompatibility of ceftriaxone sodium with lactated Ringer's injection.
Am J Health Syst Pharm **1999**;56:384.
79. Physikalisch-chemische Grundlagen für Arzneiformen.
In: BAUER KH, FRÖMMING K-H, FÜHRER C, eds. *Lehrbuch der Pharmazeutischen
Technologie*. Mit einer Einführung in die Biopharmazie.
8. Aufl., Stuttgart: *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH*, **2006**:37–103.
80. DRISCOLL DF.
Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues.
Pharm Res **2006**;23:1959–1969, und darin enthaltene Literatur.
81. Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions.
In: *The United States Pharmacopeial Convention*, ed. USP 39 - NF 34 The United
States Pharmacopeia and National Formulary 2016.
USP 39./NF 34. Aufl., Rockville, Maryland: *United States Pharmacopoeial
Convention*, **2016**:559–561.

82. LEE MG.
Sorption of four drugs to polyvinyl chloride and polybutadiene intravenous administration sets.
Am J Hosp Pharm **1986**;43:1945–1950.
83. BAILEY LC, TANG KT, ROGOZINSKI BA.
Effect of syringe filter and i.v. administration set on delivery of propofol emulsion.
Am J Hosp Pharm **1991**;48:2627–2630.
84. SAUTOU-MIRANDA V, LEVADOUX E, GROUEIX M-T, CHOPINEAU J.
Compatibility of propofol diluted in 5% glucose with glass and plastics (polypropylene, polyvinylchloride) containers.
Int J Pharm **1996**;130:251–255.
85. SALOMIES H, LAUTALA P, TOPPILA M.
High-performance thin-layer chromatographic method to determine sorption of propofol to infusion containers. 20th International Symposium on Chromatography.
J Chromatogr A **1995**;697:597–601.
86. STEWART JT, WARREN FW, MADDOX FC, VISWANATHAN K, FOX JL.
The stability of remifentanyl hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22°-24°C.
Anesth Analg **2000**;90:1450–1451.
87. PRANKERD RJ, JONES RD.
Physicochemical compatibility of propofol with thiopental sodium.
Am J Health Syst Pharm **1996**;53:2606–2610.
88. HÖPNER JH, SCHULTE A, THIESSEN J, KNUF M, HUTH RG.
Erstellung einer Kompatibilitätstabelle für die intravenöse Pharmakotherapie auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen.
Klin Pädiatr **2007**;219:37–43.
89. WERMELING DP, RAPP RP, DELUCA PP, PIECORO JJ JR.
Osmolality of small-volume intravenous admixtures.
Am J Health Syst Pharm **1985**;42:1739–1744.
90. ELFVING G, SAIKKU K.
Effect of pH on the incidence of infusion thrombophlebitis.
Lancet **1966**;1:953.
91. HASLINGER-MATZENAUER M, KARGER H, KIRCHDORFER K, PETCOLD L, ROSMANN VAN GOETHEM J, KERBL H, ZADRAVEC S.
Infusionsmischungen - Untersuchung der Praxis in Österreich.
Infusionstherapie **1991**;18:114–120.

92. JACK T, BOEHNE M, BRENT BE, HOY L, KODITZ H, WESSEL A, SASSE M.
In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial.
Intensive Care Med **2012**;38:1008–1016.
93. BOEHNE M, JACK T, KODITZ H, SEIDEMANN K, SCHMIDT F, ABURA M, BERTRAM H, SASSE M.
In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial.
BMC Pediatr **2013**;13:21.
94. GIANINO MM, VALLINO A, ANSELMO E, MINNITI D, ABBONA F, MINECCIA C, SILVAPLANA P, ZOTTI CM.
A method to determine hospital costs associated with nosocomial infections.
Ann Ig **2007**;19:381–392.
95. BERTOLINI G, CONFALONIERI M, ROSSI C, ROSSI G, SIMINI B, GORINI M, CORRADO A.
Costs of the COPD. Differences between intensive care unit and respiratory intermediate care unit.
Respir Med **2005**;99:894–900.
96. ECCLESTON GM.
Emulsions and Microemulsions.
In: SWARBRICK J, ed. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*.
3. Aufl., New York: *Informa Healthcare USA*, **2006**:1548–1565.
97. Emulsionen.
In: VOIGT R, ed. *Pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf*.
10. Aufl., Stuttgart: *Deutscher Apotheker Verlag*, **2006**:429–448.
98. MADAAN V, CHANANA A, KUMAR KATARIA M, BILANDI A.
Emulsion technology and recent trends in emulsion applications.
Int Res J Pharm **2014**;5:533–542, und darin enthaltene Literatur.
99. AMMON HPT.
Hunnius. *Pharmazeutisches Wörterbuch*.
10. Aufl., Berlin, New York: *Walter de Gruyter GmbH & Co. KG*, **2010**.
100. BAKER MT, NAGUIB M.
Propofol: the challenges of formulation.
Anesthesiology **2005**;103:860–876, und darin enthaltene Literatur.
101. *Pharmaceutical Dosage Forms*.
In: *The United States Pharmacopoeial Convention*, ed. USP 39 - NF 34 The United States Pharmacopeia and National Formulary 2016.
USP 39./NF 34. Aufl., Rockville, Maryland: *United States Pharmacopoeial Convention*, **2016**:1445–1468.

102. TADROS T.
Emulsion Formation and Stability.
1. Aufl., Weinheim: *WILEY-VCH Verlag*, **2013**.
103. Lipid Injectable Emulsion.
In: *The United States Pharmacopeial Convention*, ed. USP 39 - NF 34 The United States Pharmacopeia and National Formulary 2016.
USP 39./NF 34. Aufl., Rockville, Maryland: *United States Pharmacopoeial Convention*, **2016**:4578–4579.
104. Parenteralia.
In: *Europäische Arzneibuch-Kommission*, ed. Europäisches Arzneibuch. Amtliche deutsche Ausgabe.
8. Aufl., Stuttgart, Eschborn: *Deutscher Apotheker Verlag; Govi-Verlag; Pharmazeutischer Verlag*, **2014**:1196–1199.
105. MIRTALLO JM, DASTA JF, KLEINSCHMIDT KC, VARON J.
State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications.
Ann Pharmacother **2010**;44:688–700, und darin enthaltene Literatur.
106. HIPPALGAONKAR K, MAJUMDAR S, KANSARA V.
Injectable lipid emulsions-advancements, opportunities and challenges.
AAPS PharmSciTech **2010**;11:1526–1540, und darin enthaltene Literatur.
107. GOETERS C.
Parenterale Ernährung.
In: VON HINTZENSTERN U, ed. i.v. Infusion, Transfusion, Parenterale Ernährung.
3. Aufl., München: *Urban & Fischer*, **2004**:275–290.
108. GALLEGOS C, PARTAL P, FRANCO JM.
Droplet-size distribution and stability of lipid injectable emulsions.
Am J Health Syst Pharm **2009**;66:162–166.
109. RONG L.
Water-Insoluble Drug Formulation.
2. Aufl., New York: *Taylor & Francis*, **2008**.
110. DRISCOLL DF, PARIKH M, SILVESTRI AP, KLUTSCH K, BISTRIAN BR, NEHNE J.
Establishing a stability window for medium- and long-chain-triglyceride lipid-based total nutrient admixtures using USP standards.
Am J Health Syst Pharm **2006**;63:2135–2143.
111. DRISCOLL DF.
The pharmacopeial evolution of intralipid injectable emulsion in plastic containers: From a coarse to a fine dispersion.
Int J Pharm **2009**;368:193–198.

112. WASHINGTON C, CHAWLA A, CHRISTY N, DAVIS SS.
The electrokinetic properties of phospholipid-stabilized fat emulsions.
Int J Pharm **1989**;54:191–197.
113. DAVIS SS.
The stability of fat emulsions for intravenous administration.
In: JOHNSTON IDA, ed. *Advances in Clinical Nutrition: Proceedings of the 2nd International Symposium held in Bermuda, 16–20th May 1982.*, Dordrecht: *Springer Netherlands*, **1983**:213–239.
114. Pschyrembel. *Klinisches Wörterbuch*. Berlin: *Walter de Gruyter GmbH & Co. KG*, **2001**.
115. Parenteralia, einschließlich Blutzubereitungen, Sera und Impfstoffe.
In: BAUER KH, FRÖMMING K-H, FÜHRER C, eds. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie. Mit einer Einführung in die Biopharmazie*.
8. Aufl., Stuttgart: *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH*, **2006**:238–253.
116. MEHTA RC, HEAD LF, HAZRATI AM, PARR M, RAPP RP, DELUCA PP.
Fat emulsion particle-size distribution in total nutrient admixtures.
Am J Hosp Pharm **1992**;49:2749–2755.
117. LÖFFLER G, PETRIDES PE, HEINRICH PC.
Biochemie und Pathobiochemie.
8. Aufl., Heidelberg: *Springer Medizin Verlag*, **2007**.
118. MÜLLER RH, HEINEMANN S.
Fat emulsions for parenteral nutrition. I: Evaluation of microscopic and laser light scattering methods for the determination of the physical stability.
Clin Nutr **1992**;11:223–236.
119. MÜLLER RH, HEINEMANN S.
Fat emulsions for parenteral nutrition II: Characterisation and physical long-term stability of Lipofundin MCT LCT.
Clin Nutr **1993**;12:298–309.
120. HARTL WH, JAUCH KW.
Ernährungstherapie des Intensivpatienten.
In: BURCHARDI H, KUHLEN R, JAUCH KW, SCHÖLMERICH J, eds. *Die Intensivmedizin*.
10. Aufl., Heidelberg: *Springer Medizin Verlag*, **2008**:255–268.
121. ClinOleic® 20%, Fachinformation.
Baxter Deutschland GmbH, **2014**.
122. SALA-VILA A, BARBOSA VM, CALDER PC.
Olive oil in parenteral nutrition.
Curr Opin Clin Nutr Metab Care **2007**;10:165–174.

123. WANTEN GJA, CALDER PC.
Immune modulation by parenteral lipid emulsions.
Am J Clin Nutr **2007**;85:1171–1184.
124. GARCIA-DE-LORENZO A.
Monounsaturated fatty acid-based lipid emulsions in critically ill patients are associated with fewer complications.
Br J Nutr **2006**;95:1029.
125. Rote Liste® 2010, Frankfurt/Main: *Rote Liste Service GmbH*, **2010**.
126. Rote Liste® 2015, Frankfurt/Main: *Rote Liste Service GmbH*, **2015**.
127. RANE SS, ANDERSON BD.
What determines drug solubility in lipid vehicles: is it predictable?
Adv Drug Deliv Rev **2008**;60:638–656.
128. ATTWOOD D, CURRIE L, ELWORTHY P.
Studies of solubilized micellar solutions. I. Phase studies and particle size analysis of solutions formed with nonionic surfactants.
J Colloid Interface Sci **1974**;46:249–254.
129. FAHR A, LIU X.
Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs.
Expert Opin Drug Deliv **2007**;4:403–416.
130. GURSOY RN, BENITA S.
Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs.
Biomed Pharmacother **2004**;58:173–182.
131. KLANG SH, PARNAS M, BENITA S.
Emulsions as drug carriers - possibilities, limitations and future perspectives.
In: MÜLLER RH, BENITA S, BÖHM BHL, eds. *Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs*.
Stuttgart: *Medpharm Scientific Publishers*, **1998**:31–65.
132. SINGH M, RAVIN LJ.
Parenteral emulsions as drug carrier systems.
J Parenter Sci Technol **1986**;40:34–41.
133. *Medizinische Medien Informations GmbH*: Gelbe Liste Pharmindex.
www.gelbe-liste.de (entnommen am 22.08.2016).
134. *Rote Liste Service GmbH*: Fachinfo-Service® - Fachinformationsverzeichnis für Deutschland.
www.fachinfo.de (entnommen am 31.05.2016).

135. BUTTLE I.
O/W-Emulsionen für die intravenöse Applikation von Arzneistoffen.
Dissertation, Berlin, **2005**.
136. DAVIS SS, WASHINGTON C, WEST P, ILLUM L, LIVERSIDGE G, STERNSON L, KIRSH R.
Lipid emulsions as drug delivery systems.
Ann N Y Acad Sci **1987**;507:75–88.
137. Diazepam-®Lipuro 10 mg/2 ml, Fachinformation.
B. Braun Melsungen AG, 2014.
138. DARDEL O VON, MEBIUS C, MOSSBERG T, SVENSSON B.
Fat emulsion as a vehicle for diazepam. A study of 9492 patients.
Br J Anaesth **1983**;55:41–47.
139. YOKOYAMA K, OKAMOTO H, WATANABE M, SUYAMA T, MIZUSHIMA Y.
Development of a corticosteroid incorporated in lipid microspheres (liposteroid).
Drugs Exp Clin Res **1985**;11:611–620.
140. HOSHI K, MIZUSHIMA Y, SHIOKAWA Y, KAGEYAMA T, HONMA M, KASHIWAZAKI S, SHICHIKAWA K, TSUNEMATSU T, KANEKO K.
Double-blind study with liposteroid in rheumatoid arthritis.
Drugs Exp Clin Res **1985**;11:621–626.
141. Taxol®, Fachinformation.
Bristol-Myers Squibb GmbH, 2008.
142. CONSTANTINIDES PP, LAMBERT KJ, TUSTIAN AK, SCHNEIDER B, LALJI S, MA W, WENTZEL B, KESSLER D, WORAH D, QUAY SC.
Formulation development and antitumor activity of a filter-sterilizable emulsion of paclitaxel.
Pharm Res **2000**;17:175–182.
143. RENSEN PC, VAN DIJK MC, HAVENAAR EC, BIJSTERBOSCH MK, KRUIJT JK, VAN BERKEL TJ.
Selective liver targeting of antivirals by recombinant chylomicrons - a new therapeutic approach to hepatitis B.
Nat Med **1995**;1:221–225.
144. Intralipid® 20%, Fachinformation.
Fresenius Kabi Austria GmbH, 2013.
145. Injektions- und Infusionszubereitungen.
In: VOIGT R, ed. Pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf.
10. Aufl., Stuttgart: *Deutscher Apotheker Verlag*, **2006**:459–495.

146. *Deutsche Arzneibuch-Kommission.*
DAB 2010. Amtliche Ausgabe. Stuttgart: *Deutscher Apotheker Verlag*, **2010**.
147. *Europäische Arzneibuch-Kommission.*
Europäisches Arzneibuch. In der amtlichen deutschen Fassung. Stuttgart, Frankfurt: *Deutscher Apotheker Verlag; Govi-Verlag*, **1978**.
148. Partikelkontamination - Nicht sichtbare Partikel.
In: *Europäische Arzneibuch-Kommission*, ed. Europäisches Arzneibuch. Amtliche deutsche Ausgabe.
8. Aufl., Stuttgart, Eschborn: *Deutscher Apotheker Verlag; Govi-Verlag; Pharmazeutischer Verlag*, **2014**:438–441.
149. Particulate Matter in Injections.
In: *The United States Pharmacopeial Convention*, ed. USP 39 - NF 34 The United States Pharmacopeia and National Formulary 2016.
USP 39./NF 34. Aufl., Rockville, Maryland: *United States Pharmacopoeial Convention*, **2016**:608–611.
150. Partikelkontamination - Sichtbare Partikel.
In: *Europäische Arzneibuch-Kommission*, ed. Europäisches Arzneibuch. Amtliche deutsche Ausgabe.
8. Aufl., Stuttgart, Eschborn: *Deutscher Apotheker Verlag; Govi-Verlag; Pharmazeutischer Verlag*, **2014**:441.
151. pH.
In: *The United States Pharmacopeial Convention*, ed. USP 39 - NF 34 The United States Pharmacopeia and National Formulary 2016.
USP 39./NF 34. Aufl., Rockville, Maryland: *United States Pharmacopoeial Convention*, **2016**:614–615.
152. MÜLLER RH.
Zetapotential und Partikelladung in der Laborpraxis. Einführung in die Theorie, Praktische Meßdurchführung, Dateninterpretation.
Stuttgart: *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH*, **1996**.
153. CHIU LI L, TIAN Y.
Zeta Potential.
In: SWARBRICK J, ed. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*.
3. Aufl., New York: *Informa Healthcare USA*, **2006**:4117–4128.
154. MÜLLER RH, HARNISCH S.
Physicochemical characterization of propofol-loaded emulsions and interaction with plasma proteins.
Eur J Hosp Pharm **2000**;6:24–31.
155. Zetasizer Nano Series. User Manual.
Malvern Instruments, England, **2004**.

156. GU Y, LI D.
The zeta-Potential of Silicone Oil Droplets Dispersed in Aqueous Solutions.
J Colloid Interface Sci **1998**;206:346–349.
157. WASHINGTON C, ATHERSUCH A, KYNOCH DJ.
The electrokinetic properties of phospholipid stabilized fat emulsions. IV. The effect of glucose and of pH.
Int J Pharm **1990**;64:217–222.
158. MÜLLER RH, HEINEMANN S.
Fat emulsions for parenteral nutrition. IV. Lipofundin MCT/LCT regimens for total parenteral nutrition (TPN) with high electrolyte load.
Int J Pharm **1994**;107:121–132.
159. OLIVECRONA G, OLIVECRONA T.
Clearance of artificial triacylglycerol particles.
Curr Opin Clin Nutr Metab Care **1998**;1:143–151.
160. GEYER RP.
Parenteral nutrition.
Physiol Rev **1960**;40:150–186.
161. VAN HAELST UJ, SENGERS RC.
Effects of parenteral nutrition with lipids on the human liver. An electron-microscopic study.
Virchows Arch B Cell Pathol **1976**;22:323–332.
162. DAVIS SS, ILLUM L, WEST P, GALLOWAY M.
Studies on the fate of fat emulsions following intravenous administration to rabbits and the effect of added electrolyte.
Clin Nutr **1987**;6:13–19.
163. DRISCOLL DF, LING P-R, BISTRAN BR.
Pathological consequences to reticuloendothelial system organs following infusion of unstable all-in-one mixtures in rats.
Clin Nutr **2006**;25:842–850.
164. RIMOLA A, SOTO R, BORY F, ARROYO V, PIERA C, RODES J.
Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis.
Hepatology **1984**;4:53–58.
165. KOSTER VS, KUKS P, LANGE R, TALSMA H.
Particle size in parenteral fat emulsions, what are the true limitations?
Int J Pharm **1996**;134:235–238.

166. DRISCOLL DF, BHARGAVA HN, LI L, ZAIM RH, BABAYAN VK, BISTRAN BR.
Physicochemical stability of total nutrient admixtures.
Am J Health Syst Pharm **1995**;52:623–634.
167. KANKE M, SIMMONS GH, WEISS DL, BIVINS BA, DELUCA PP.
Clearance of ¹⁴¹Ce-labeled microspheres from blood and distribution in specific organs following intravenous and intraarterial administration in beagle dogs.
J Pharm Sci **1980**;69:755–762.
168. BARSON AJ, CHISTWICK ML, DOIG CM.
Fat embolism in infancy after intravenous fat infusions.
Arch Dis Child **1978**;53:218–223.
169. LEVENE MI, WIGGLESWORTH JS, DESAI R.
Pulmonary fat accumulation after intralipid infusion in the preterm infant.
Lancet **1980**;2:815–818.
170. MARTIN CR, DUMAS GJ, SHOAI C, ZHENG Z, MACKINNON B, AL-AWEEL I, BISTRAN BR, PURSLEY DM, DRISCOLL DF.
Incidence of hypertriglyceridemia in critically ill neonates receiving lipid injectable emulsions in glass versus plastic containers: a retrospective analysis.
J Pediatr **2008**;152:232–236.
171. MCKEAGE K, PERRY CM.
Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults.
CNS Drugs **2003**;17:235–272.
172. SEBEL PS, LOWDON JD.
Propofol: a new intravenous anesthetic.
Anesthesiology **1989**;71:260–277.
173. MOMOT KI, KUCHEL PW, CHAPMAN BE, DEO P, WHITTAKER D.
NMR Study of the Association of Propofol with Nonionic Surfactants.
Langmuir **2003**:2088–2095.
174. DUNDEE JW, CLARKE RS.
Propofol.
Eur J Anaesthesiol **1989**;6:5–22.
175. HEIN HRT, HEIN HAT, HEIN HKT.
Zur Geschichte eines bemerkenswerten Pharmakons. Dritte Mitteilung :
pharmazeutische Anwendungen.
Rev Hist Pharm **1995**;84:402–405.
176. HAN J, DAVIS SS, WASHINGTON C.
Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol.
Int J Pharm **2001**;215:207–220.

177. Propofol Injectable Emulsion.
In: *The United States Pharmacopeial Convention*, ed. USP 39 - NF 34 The United States Pharmacopeia and National Formulary 2016.
USP 39./NF 34. Aufl., Rockville, Maryland: *United States Pharmacopoeial Convention*, **2016**:5575–5577.
178. JAYAKAR SS, DAILEY WP, ECKENHOFF RG, COHEN JB.
Identification of propofol binding sites in a nicotinic acetylcholine receptor with a photoreactive propofol analog.
J Biol Chem **2013**;288:6178–6189.
179. KRETZ F-J, SCHÄFFER J, TERBOVEN T.
Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie.
6. Aufl., Berlin, Heidelberg: *Springer-Verlag*, **2016**.
180. BACH A, MOTSCH J.
Infectious risks associated with the use of propofol.
Acta Anaesthesiol Scand **1996**;40:1189–1196.
181. FRASER GL, DEVLIN JW, WORBY CP, ALHAZZANI W, BARR J, DASTA JF, KRESS JP, DAVIDSON JE, SPENCER FA.
Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.
Crit Care Med **2013**;41:8.
182. *Mitteilungen der Bundesärztekammer*.
Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung.
Dtsch Arztebl **2004**;101:A3447.
183. BIRD H, BRIM V.
Propofol and postoperative pancreatitis.
Anaesthesia **2000**;55:506–507.
184. LEISURE GS, O'FLAHERTY J, GREEN L, Jones.
Propofol and postoperative pancreatitis.
Anesthesiology **1996**;84:224–227.
185. DEVAUD JC, BERGER MM, PANNATIER A, MARQUES-VIDAL P, TAPPY L, RODONDI N, CHIOLERO R, VOIROL P.
Hypertriglyceridemia: a potential side effect of propofol sedation in critical illness.
Intensive Care Med **2012**;38:1990–1998.
186. MCLEOD G, DICK J, WALLIS C, PATTERSON A, COX C, COLVIN J.
Propofol 2% in critically ill patients: effect on lipids.
Crit Care Med **1997**;25:1976–1981.

187. DEVLIN JW, LAU AK, TANIOS MA.
Propofol-Associated Hypertriglyceridemia and Pancreatitis in the Intensive Care Unit: An Analysis of Frequency and Risk Factors.
Pharmacotherapy **2005**;25:1348–1352.
188. BARRIENTOS-VEGA R, SANCHEZ-SORIA MM, MORALES-GARCIA C, CUENA-BOY R, CASTELLANO-HERNANDEZ M.
Pharmacoeconomic assessment of propofol 2% used for prolonged sedation.
Crit Care Med **2001**;29:317–322.
189. CHONDROGIANNIS KD, SIONTIS GCM, KOULOURAS VP, LEKKA ME, NAKOS G.
Acute lung injury probably associated with infusion of propofol emulsion.
Anaesthesia **2007**;62:835–837.
190. MICHAELS MR, STAUFFER GL, HAAS DP.
Propofol compatibility with other intravenous drug products: two new methods of evaluating IV emulsion compatibility.
Ann Pharmacother **1996**;30:228–232.
191. HADZIJA BW, LUBARSKY DA.
Compatibility of etomidate, thiopental sodium, and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia.
Am J Health Syst Pharm **1995**;52:997–999.
192. BHATT-MEHTA V, PAGLIA RE, ROSEN DA.
Stability of propofol with parenteral nutrient solutions during simulated Y-site injection.
Am J Health Syst Pharm **1995**;52:192–196.
193. TRISSEL LA, GILBERT DL, MARTINEZ JF.
Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration.
Am J Health Syst Pharm **1997**;54:1287–1292.
194. LAMONTAGNE C, BROUILLETTE D, HARDY JF.
Incompatibility of propofol emulsion with anesthetic drugs.
Anesthesiology **1998**;89:1609.
195. DRISCOLL DF, DUNBAR JG, MARMAROU A.
Fat-globule size in a propofol emulsion containing sodium metabisulfite.
Am J Health Syst Pharm **2004**;61:1276–1280.
196. LILLEY EM, ISERT PR, CARASSO ML, KENNEDY RA.
The effect of the addition of lignocaine on propofol emulsion stability.
Anaesthesia **1996**;51:815–818.

197. MASAKI Y, TANAKA M, NISHIKAWA T.
Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture.
Anesth Analg **2003**;97:1646–1651.
198. PARK JW, PARK E-S, CHI S-C, KIL HY, LEE K-H.
The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions.
Anesth Analg **2003**;97:769–771.
199. KLEMENT W, ARNDT JO.
Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent.
Br J Anaesth **1991**;67:281–284.
200. PAW HG, GARROOD M, FILLERY-TRAVIS AJ, RICH GT.
Thiopentone and propofol: a compatible mixture?
Eur J Anaesthesiol **1998**;15:409–413.
201. CHERNIN EL, STEWART JT, SMILER B.
Stability of thiopental sodium and propofol in polypropylene syringes at 23 and 4 °C.
Am J Health Syst Pharm **1996**;53:1576–1579.
202. CHERNIN EL, SMILER B.
Any propofol compatibility study must include an emulsion stability analysis.
Anesth Analg **2000**;91:1307–1308.
203. LAZAR ER, JOLLY DT, TAM YK, HRAZDIL J, TAWFIK SR, CLANACHAN AS.
Propofol and thiopental in a 1:1 volume mixture is chemically stable.
Anesth Analg **1998**;86:422–426.
204. TRISSEL LA, GILBERT DL, MARTINEZ JF, BAKER MB, WALTER WV, MIRTALLO JM.
Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures.
J Parenter Enteral Nutr **1999**;23:67–74.
205. TRISSEL LA.
Drug compatibility differences with propofol injectable emulsion products.
Crit Care Med **2001**;29:466–468.
206. Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius Emulsion zur Injektion oder Infusion,
Fachinformation.
Fresenius Kabi Deutschland GmbH, 2011.
207. NAGAO N, UCHIDA T, NAKAZAWA K, MAKITA K.
Medium-/long-chain triglyceride emulsion reduced severity of pain during propofol injection.
Can J Anaesth **2005**;52:660–661.

208. BENITA S, LEVY MY.
Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: comprehensive physicochemical characterization.
J Pharm Sci **1993**;82:1069–1079.
209. MARX G, MUHL E, ZACHAROWSKI K, ZEUZEM S.
Die Intensivmedizin.
12. Aufl., Heidelberg: *Springer Medizin Verlag*, **2015**.
210. AKTORIES K, FÖRSTERMANN U, HOFMANN FB, STARKE K.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel.
11. Aufl., München: *Urban & Fischer*, **2013**.
211. Dexdor® 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Fachinformation.
Orion Pharma GmbH, **2013**.
212. MUTSCHLER E, GEISSLINGER G, KROEMER HK, MENZEL S, RUTH P.
Mutschler Arzneimittelwirkungen. Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie.
10. Aufl., Stuttgart: *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH*, **2012**.
213. SEDALAM® 2 mg/10 ml Injektionslösung, Fachinformation.
Dr. F. Köhler Chemie GmbH, **2014**.
214. LUETZ A, WEISS B, SPIES CD.
Intravenous Lormetazepam during Sedation Weaning in a 26-Year-Old Critically Ill Woman.
Case Rep Crit Care **2014**;2014:372740.
215. Midazolam-hameln®, Fachinformation.
hameln pharmaceuticals GmbH, **2014**.
216. *Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin: S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin*, **2015**.
217. Dipidolor®, Fachinformation.
Janssen-Cilag GmbH, **2010**.
218. Ultiva® 1/2/5 mg, Fachinformation.
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, **2012**.
219. Sufenta®, Fachinformation.
Janssen-Cilag GmbH, **2012**.
220. PubMed.gov. US National Library of Medicine - National Institutes of Health.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed (entnommen am 31.05.2016).

221. *Infostab*: Stabilis 4.0.
www.stabilis.org (entnommen am 31.05.2016).
222. *B. Braun Melsungen AG*: KiK 4.5 - Kompatibilität im Katheter.
www.kik-service.de/?Was_ist_KiK%3F (entnommen am 31.05.2016).
223. *Infostab*. Une association française à but non lucratif avec le but de l'association est la promotion de la bonne utilisation des médicaments injectables en milieu hospitalier.
www.infostab.fr (entnommen am 31.05.2016).
224. ALLEN LV, LEVINSON RS, PHISUTSINTHOP D.
Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets.
Am J Hosp Pharm **1977**;34:939–943.
225. KNUDSEN L, EISEND S, HAAKE N, KUNZE T.
Physicochemical compatibility of commonly used analgesics and sedatives in the intensive care medicine.
Eur J Hosp Pharm **2014**;21:161–166.
226. MÜLLER BW, MÜLLER RH.
Particle size analysis of latex suspensions and microemulsions by photon correlation spectroscopy.
J Pharm Sci **1984**;73:915–918.
227. MÜLLER RH, BÖHM BHL.
Nanosuspensions.
In: MÜLLER RH, BENITA S, BÖHM BHL, eds. *Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs*.
Stuttgart: *Medpharm Scientific Publishers*, **1998**:149–174.
228. *Malvern Instruments*: Dynamic Light Scattering. An Introduction in 30 Minutes.
www.malvern.com/de/pdf/secure/TN101104DynamicLightScatteringIntroduction.pdf (entnommen am 28.04.2016).
229. Physikalische und physikalisch-chemische Grundlagen der Arzneiformung.
In: VOIGT R, ed. *Pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf*.
10. Aufl., Stuttgart: *Deutscher Apotheker Verlag*, **2006**:29–106.
230. *Quantachrome UK Ltd.*: Dynamic Light Scattering.
www.quantachrome.co.uk/en/particle-size/dynamic-light-scattering.asp
(entnommen am 08.06.2016).
231. EINSTEIN A.
Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen.
Ann Phys **1905**;322:549–560.

232. VOIGT R.
Pharmazeutische Technologie, Für Studium und Beruf.
10. Aufl., Stuttgart: *Deutscher Apotheker Verlag*, **2006**.
233. *Sympatec GmbH, System-Partikel-Technik*: Instrumentenportfolio. HELOS, RODOS & Co.: Partikelgrößenanalyse, Laserbeugung, **2015**.
234. FRAUNHOFER J.
Bestimmung des Brechungs- und Farbzerstreuungsvermögens verschiedener Glasarten.
Gilberts Ann Phys **1817**;56:193–226.
235. *Sympatec GmbH, System-Partikel-Technik*: Laserbeugung. Partikelgrößenanalyse von 0.1 µm bis 8.75 mm.
www.sympatec.com/DE/LaserDiffraction/LaserDiffraction.html (entnommen am 7.6.2016).
236. *Sympatec GmbH, System-Partikel-Technik*: HELOS Benutzeranleitung, **1994**.
237. BOCK T.
Emulsionen als parenterale Arzneistoffträgersysteme, Herstellung, Charakterisierung und Optimierung.
Dissertation, Kiel, **1994**.
238. *Sympatec GmbH, System-Partikel-Technik*: HELOS Spezifikation TKS112-1DR für CUVETTE, **2013**.
239. *Sympatec GmbH, System-Partikel-Technik*: ISO Standards zur Partikelgrößenbestimmung, **2010**.
www.sympatec.com/DE/Quality/ISOStandards.html (entnommen am 08.06.2016).
240. PRIESTER T, KLANK D: Quantachrome Partikelwelt Spezial. Untersuchung der Bewertung der Stabilität disperser Systeme, **2005**.
www.quantachrome.de/mediadb/15348/15349 (entnommen am 08.06.2016).
241. LIU J, HUANG X-F, LU L-J, LI M-X, XU J-C, DENG H-P.
Turbiscan Lab® Expert analysis of the biological demulsification of a water-in-oil emulsion by two biodemulsifiers.
J Hazard Mater **2011**;190:214–221.
242. CELIA C, TRAPASSO E, COSCO D, PAOLINO D, FRESTA M.
Turbiscan Lab® Expert analysis of the stability of ethosomes® and ultradeformable liposomes containing a bilayer fluidizing agent.
Coll Surf B **2009**;72:155–160.
243. LEMARCHAND C, COUVREUR P, VAUTHIER C, COSTANTINI D, GREF R.
Study of emulsion stabilization by graft copolymers using the optical analyzer Turbiscan.
Int J Pharm **2003**;254:77–82.

244. MENGUAL O, MEUNIER G, CAYRE I, PUECH K, SNABRE P.
TURBISCAN MA 2000: multiple light scattering measurement for concentrated emulsion and suspension instability analysis.
Talanta **1999**;50:445–456.
245. *Formulation*: Application paper. Stability of suspensions for electronic applications, **2009**.
www.formulation.com/public_download/electronic.pdf (entnommen am 08.06.2016).
246. *Formulation*: Turbiscan. The Reference for Stability Analysis.
www.formulation.com/public_download/Doc%20technik.pdf (entnommen am 09.06.2016).
247. *Formulation*: Application note. Using the Turbiscan Stability Index to determine the Stability Diagram of a liquid dispersion, **2013**.
www.formulation.com/membre/download/Bibliotheque/new_notes/stability_diagram.pdf (entnommen am 09.06.2016).
248. *Formulation*: Turbiscan Stability Index (TSI). When shelf-life of your products is just about a unique number.
www.formulation.com/stability-turbiscan-stability-index.html (entnommen am 09.06.2016).
249. *Formulation*: Application note. Using the Turbiscan Stability Index (TSI) to determine surfactant efficiency on emulsions stabilisation, **2013**.
www.formulation.com/membre/download/Bibliotheque/new_notes/surfactant_efficiency.pdf (entnommen am 09.06.2016).
250. KOVES EM.
Use of high-performance liquid chromatography-diode array detection in forensic toxicology.
J Chrom A **1995**;692:103–119.
251. VREE TB, BAARS AM, GROOD PM.
High-performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine.
J Chromatogr **1987**;417:458–464.
252. BAILEY LC, TANG KT, ROGOZINSKI BA.
The determination of 2,6-diisopropylphenol (propofol) in an oil in water emulsion dosage form by high-performance liquid chromatography and by second derivative UV spectroscopy.
J Pharm Biomed Anal **1991**;9:501–506.

253. KNUDSEN L.
Optimierung der Arzneimitteltherapie intensivmedizinisch behandelter Patienten unter Berücksichtigung der parenteralen Kombinationstherapie, des Medikationsmanagements und pharmakoökonomischer Aspekte.
Dissertation, Kiel, **2014**.
254. Verification of Compendial Procedures.
In: *The United States Pharmacopeial Convention*, ed. USP 39 - NF 34 The United States Pharmacopeia and National Formulary 2016.
USP 39./NF 34. Aufl., Rockville, Maryland: *United States Pharmacopoeial Convention*, **2016**:1646–1647.
255. KROMIDAS S.
Validierung in der Analytik.
2. Aufl., Weinheim: *Wiley-VCH*, **2011**.
256. GROSS JH.
Massenspektrometrie. Ein Lehrbuch.
Berlin: *Springer Spektrum*, **2013**.
257. RÜCKER G, NEUGEBAUER M, WILLEMS GG.
Instrumentelle pharmazeutische Analytik. Lehrbuch zu spektroskopischen, chromatographischen, elektrochemischen und thermischen Analysemethoden.
4. Aufl., Stuttgart: *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH*, **2007**.
258. SKOOG DA, LEARY JJ.
Instrumentelle Analytik. Grundlagen, Geräte, Anwendungen.
Berlin: *Springer-Verlag*, **1996**.
259. AB SCIEX 5500 Series of Instruments. System User Guide.
AB SCIEX, **2013**.
260. AIELLO M: MRM3 Quantitation with the AB SCIEX 5500 Series of Instruments, Webinar.
www.absciex.com/media/1363-Aiello/index.html (entnommen am 29.06.2016).
261. Perfusorstandard der Stationen A1 A, B, C.
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, UKSH, Kiel, **2012**.
262. TRISSEL LA, SAENZ CA, INGRAM DS, WILLIAMS KY, RETZINGER JP.
Compatibility screening of precedex during simulated y-site administration with other drugs.
Int J Pharm Compd **2002**;6:230–233.
263. DONNELLY RF, WILLMAN E, ANDOLFATTO G.
Stability of Ketamine-Propofol Mixtures for Precedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department.
Can J Hosp Pharm **2008**;61:426–430.

264. NEMEC K, GERM E, SCHULZ-SIEGMUND M, ORTNER A.
The effect of nimodipine, fentanyl and remifentanil intravenous products on the stability of propofol emulsions.
Pharmazie **2009**;64:94–97.
265. KOHUT J, TRISSEL LA, LEISSING NC.
Don't ignore details of drug-compatibility reports.
Am J Health Syst Pharm **1996**;53:2339.
266. TRISSEL LA.
Avoiding common flaws in stability and compatibility studies of injectable drugs.
Am J Hosp Pharm **1983**;40:1159–1160.
267. VOGEL KAHMANN I, BURKI R, DENZLER U, HOFER A, SCHMID B, SPLISGARDT H.
Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple "colour code system".
Anaesthetist **2003**;52:409–412.
268. TRISSEL LA.
Everything in a compatibility study is important.
Am J Health Syst Pharm **1996**;53:2990.
269. MEHLBURGER L, B. Braun Melsungen AG: pH-Wert-Anfrage für Propofol-®Lipuro 20 mg/ml.
E-Mail, **01.10.2014**.
270. MÜLLER RH, SCHUHMAN R.
Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis.
Stuttgart: *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH*, **1996**.
271. Prüfzertifikat Nr. 5658.
Quantachrome GmbH & Co. KG, Odelzhausen, **2015**.
272. LESTI M, *Quantachrome GmbH & Co. KG*: TSI-Bestimmung und TSI-Grenzen.
Telefonat, **19.02.2014**.
273. RIDDICK TM.
Control of Colloid Stability Through Zeta Potential. With a Closing Chapter on Its Relationship to Cardiovascular Disease.
New York: *Zeta-Meter Inc.*, **1968**.
274. Midazolam.
In: *Europäische Arzneibuch-Kommission*, ed. Europäisches Arzneibuch. Amtliche deutsche Ausgabe.
8. Aufl., Stuttgart, Eschborn: *Deutscher Apotheker Verlag; Govi-Verlag; Pharmazeutischer Verlag*, **2014**:4125–4128.

275. ANDERSIN R, TAMMILEHTO S.
Photochemical decomposition of midazolam IV. Study of pH-dependent stability by high-performance liquid chromatography.
Int J Pharm **1995**;123:229–235.
276. ANDERSIN R.
Solubility and acid-base behaviour of midazolam in media of different pH, studied by ultraviolet spectrophotometry with multicomponent software.
J Pharm Biomed Anal **1991**;9:451–455.
277. ALSTON TA.
Atracurium-like decomposition of remifentanil.
J Clin Anesth **2010**;22:72–73.
278. GATLIN LA, HEIMAN SA, LEWIS JS: United States Patent: Stable Formulations of Remifentanil.
Glaxo Wellcome Inc., Research Triangle Park, N.C, Patent Number: 5866591, **1999**.
www.google.com/patents/US5866591 (entnommen am 06.04.2016).
279. BÜRKLE H, DUNBAR S, VAN AKEN H.
Remifentanil: A Novel, Short-Acting, μ -Opioid.
Anesth Analg **1996**;83:646–651.
280. EGAN TD.
The clinical pharmacology of remifentanil: a brief review.
J Anesth **1998**;12:195–204.
281. CHAPPELL JS, MEYN AW, NGIM KK.
The extraction and infrared identification of *gamma*-hydroxybutyric acid (GHB) from aqueous solutions.
J Forensic Sci **2004**;49:52–59.
282. *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI)*.
Prävention Gefäßkatheterassoziierter Infektionen.
Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz **2002**;45:907–924.
283. Umgang mit Parenteralia im Stationsalltag. Aktualisierter Auszug aus dem Infusionsstandard des UKSH.
OESINGHAUS, ULF; *Apotheke Campus Lübeck*, **2010**.
284. JAEHDE U, RADZIWILL R, KLOFT C.
Klinische Pharmazie, Grundlagen und Anwendungen.
3. Aufl., Stuttgart: *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH*, **2010**.

285. NEMEC K, KOPELANT-FRANK H, GREIF R.
Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility.
Am J Health Syst Pharm **2008**;65:1648–1654.
286. HORROW JC, DIGREGORIO GJ, BARBIERI EJ, RUPP E.
Intravenous infusions of nitroprusside, dobutamine, and nitroglycerin are compatible.
Crit Care Med **1990**;18:858–861.
287. LEISSING NC, STORY KO, ZASKE D.
Inline fluid dynamics in piggyback and manifold drug delivery systems.
Am J Hosp Pharm **1989**;46:89–97.
288. HINES S, PLEASANCE S.
Compatibility of an injectable high strength oxycodone formulation with typical diluents, syringes, tubings, infusion bags and drugs for potential co-administration.
Eur J Hosp Pharm Pract **2009**;5:32–38.
289. ZALOGA GP, DUNHAM AJ, GONYON TM, BEST LM, GROVES M.
Safety and Stability of Lipid Emulsions.
Nutr Clin Pract **2007**;22:367–369.
290. DRISCOLL D.
Safety and Stability of Lipid Emulsions-Response.
Nutr Clin Pract **2007**;22:370–372.
291. Stability Considerations In Dispensing Practice.
In: *The United States Pharmacopeial Convention*, ed. USP 39 - NF 34 The United States Pharmacopeia and National Formulary 2016.
USP 39./NF 34. Aufl., Rockville, Maryland: *United States Pharmacopoeial Convention*, **2016**:1557–1561.
292. BURNHAM WR, HANSRANI PK, KNOTT CE, COOK JA, DAVIS SS.
Stability of a fat emulsion based intravenous feeding mixture.
Int J Pharm **1982**;13:9–22.
293. DAVIS MA, TAUBE RA.
Pulmonary perfusion imaging: Acute toxicity and safety factors as a function of particle size.
J Nucl Med **1978**;19:1209–1213.
294. SCHROEDER HG, BIVINS BA, SHERMAN GP, DELUCA PP.
Physiological effects of subvisible microspheres administered intravenously to beagle dogs.
J Pharm Sci **1978**;67:508–513.

295. DRISCOLL DF.
Letter to the Editor.
J Parenter Enteral Nutr **2009**;33:451–452.
296. DRISCOLL DF, ETZLER F, BARBER TA, NEHNE J, NIEMANN W, BISTRAN BR.
Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction.
Int J Pharm **2001**;219:21–37.
297. WULFF-PÉREZ M, TORCELLO-GÓMEZ A, GÁLVEZ-RUÍZ MJ, MARTÍN-RODRÍGUEZ A.
Stability of emulsions for parenteral feeding: Preparation and characterization of o/w nanoemulsions with natural oils and Pluronic f68 as surfactant.
Food Hydrocolloids **2009**;23:1096–1102.
298. MÜLLER RH, HEINEMANN S.
Fat emulsions for parenteral nutrition. III: Lipofundin MCT/LCT regimens for total parenteral nutrition (TPN) with low electrolyte load.
Int J Pharm **1994**;101:175–189.
299. SOMSANIT®, Fachinformation.
Dr. F. Köhler Chemie GmbH, 2010.
300. Clonidin-ratiopharm®, Fachinformation.
ratiopharm GmbH, 2012.
301. Ketanest® S, Fachinformation.
Pfizer Pharma GmbH, 2014.
302. NEMA S, BRENDL RJ, WASHKUH R.
Excipients: Parenteral Dosage Forms and Their Role.
In: SWARBRICK J, ed. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*.
3. Aufl., New York: *Informa Healthcare USA*, **2006**:1622–1645.
303. Grund- und Hilfsstoffe in der Arzneiformung.
In: VOIGT R, ed. *Pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf*.
10. Aufl., Stuttgart: *Deutscher Apotheker Verlag*, **2006**:123–190.
304. WASHINGTON C.
The electrokinetic properties of phospholipid stabilized fat emulsions VI. Zeta potentials of Intralipid 20% in TPN mixtures.
Int J Pharm **1992**;87:167–174.
305. REMINGTON JP.
The Science and Practice of Pharmacy.
21. Aufl., Baltimore: *Lippincott Williams & Wilkins*, **2011**.
306. MURPHY PG, MYERS DS, DAVIES MJ, WEBSTER NR, JONES JG.
The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol).
Br J Anaesth **1992**;68:613–618.

307. GÜLCİN I, ALICI HA, CESUR M.
Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol.
Chem Pharm Bull **2005**;53:281–285.
308. GREEN TR, BENNETT SR, NELSON VM.
Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger.
Toxicol Appl Pharmacol **1994**;129:163–169.
309. FARINOTTI R.
Physicochemical interactions and mode of storage of Diprivan.
Ann Fr Anesth Reanim **1994**;13:453–456.
310. KOHNEN S, HALUSIAK E, MOUITHYS-MICKALAD A, DEBY-DUPONT G, DEBY C, HANS P, LAMY M, NOELS AF.
Catalytic activation of copper (II) salts on the reaction of peroxyxynitrite with propofol in alkaline medium.
Nitric Oxide **2005**;12:252–260.
311. CUDIC M, DUCROCQ C.
Transformations of 2,6-diisopropylphenol by NO-derived nitrogen oxides, particularly peroxyxynitrite.
Nitric Oxide **2000**;4:147–156.
312. SELKÄMAA R, TAMMILEHTO S.
Photochemical decomposition of midazolam. I. Isolation and identification of products.
Int J Pharm **1989**;49:83–89.
313. NAKANO M, INOTSUME N, KOHRI N, ARITA T.
Reversible ring-opening reaction of diazepam in acid media around body temperature.
Int J Pharm **1979**;3:195–204.
314. DRISCOLL DF, LING P-R, BISTRIAN BR.
Physical stability of 20% lipid injectable emulsions via simulated syringe infusion: effects of glass vs plastic product packaging.
J Parenter Enteral Nutr **2007**;31:148–153.
315. PARSONS TJ, UPTON RN, MARTINEZ AM, LUDBROOK GL.
No Loss of Undiluted Propofol by Sorption into Administration Systems.
Pharm Pharmacol Commun **1999**;5:377–381.
316. MARTENS HJ, DE GOEDE PN, VAN LOENEN AC.
Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers.
Am J Hosp Pharm **1990**;47:369–373.

317. *Becton Dickinson U.K. Ltd.*: Technical data sheet. BD Plastipak™ Syringe, **2015**.
<http://scdn.phabcart.co.uk/pdf/55334.pdf> (entnommen am 27.09.2016).
318. *Fresenius Kabi Deutschland GmbH*: Injectomat® Spritzen/BD Perfusion Spritzen, **2016**.
www.fresenius-kabi.de/injectomat_spritzen_bd_perfusion_spritzen.htm
(entnommen am 27.09.2016).
319. *U.S. Food and Drug Administration*: Compounded Drugs Stored in Becton-Dickinson (BD) 3 ml and 5 ml Syringes: FDA Warning - Do Not Use, **2015**.
www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm458955.htm (entnommen am 16.02.2016).
320. *Becton, Dickinson and Company*: Dringende Sicherheitsinformation MSS-15-637 FA. E-Mail, **29.09.2015**.
321. *U.S. Food and Drug Administration*: FDA expands warning on Becton-Dickinson (BD) syringes being used to store compounded or repackaged drugs, **2015**.
www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm458952.htm (entnommen am 16.02.2016).
322. *Becton, Dickinson and Company*: Use of BD general use syringes in the compounding of low-concentration pharmaceutical dosages, **2015**.
www1.bd.com/hypodermic/pdf/07-31-15-letter-technical-update.pdf
(entnommen am 16.02.2016).
323. *Becton, Dickinson and Company*: Alerts and Notices.
www1.bd.com/alerts-notice/ (entnommen am 27.09.2016).
324. *LIBRI S, ratiopharm GmbH*: pH-Wert-Anfrage für Clonidin-ratiopharm®. E-Mail, **16.08.2013**.
325. *PATTEN S, Janssen-Cilag GmbH*: pH-Wert-Anfrage für Dipidolor®. E-Mail, **18.11.2014**.
326. *Piritramid-hameln® 7,5 mg/ml Injektionslösung, Fachinformation. hameln pharmaceuticals GmbH*, **2015**.

Anhang

Erklärung nach § 8 Absatz 1 der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich gemäß § 8 Absatz 1 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbstständig und ohne fremde Hilfe nach Inhalt und Form verfasst habe. Ich habe keine anderen, als die angegebenen Quellen oder Hilfsmittel verwendet und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft entstanden und hat an keiner anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen.

Franziska Gersonde

Kiel, im Oktober 2016

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Franziska Gersonde
Geburtsdatum	08. September 1985
Geburtsort	Neumünster
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

August 1992 bis Juli 1996	Grundschule Hitzhusen-Weddelbrook, Hitzhusen
August 1996 bis Mai 2005	Jürgen-Fuhlendorf-Schule, Gymnasium, Bad Bramstedt
Mai 2005	allgemeine Hochschulreife

Studium

Oktober 2005 bis Dezember 2009	Studium der Pharmazie an der Christian- Albrechts-Universität zu Kiel
Januar 2010 bis Juni 2010	Pharmaziepraktikum in der Waldapotheke, Wahlstedt
Juli 2010 bis Dezember 2010	Pharmaziepraktikum in der Krankenhausapotheke des UKSH, Campus Kiel
Februar 2011	Erteilung der Approbation als Apothekerin

Berufstätigkeit und Promotion

März 2011 bis Juni 2015

Anstellung als Apothekerin in der
Krankenhausapotheke des UKSH,
Campus Kiel

seit August 2012

Anfertigung einer Dissertation unter
Leitung von Prof. Dr. Thomas Kunze am
Pharmazeutischen Institut der Christian-
Albrechts-Universität zu Kiel

seit Juli 2015

wissenschaftliche Mitarbeiterin am
Pharmazeutischen Institut der Christian-
Albrechts-Universität zu Kiel**Promotion und Weiterbildung**

seit März 2011

Weiterbildung zur Fachapothekerin für
Klinische Pharmazie

Kurzfassung

Propofol, ein häufig eingesetztes Sedativum auf Intensivstationen, stellt aufgrund seiner Formulierung als O/W-Emulsion eine besondere Herausforderung beim Erkennen von Inkompatibilitäten dar. Die oftmals simultane Applikation von Propofol mit Arzneimitteln aus der Gruppe der Analgetika und Sedativa birgt das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen infolge von Emulsionsinstabilitäten und Arzneimittelinkompatibilitäten. Eine ebenfalls begrenzte Kompatibilitätsdatenlage zeigte die Notwendigkeit der weiteren Forschung auf diesem Gebiet.

Aus diesem Grund wurde Propofol mit folgenden klinisch relevanten Analgetika und Sedativa kombiniert und auf physikalische sowie chemische Kompatibilität getestet: Clonidin-HCl, Dexmedetomidin-HCl, γ -Hydroxybuttersäure, (*S*)-Ketamin-HCl, Lormetazepam, Midazolam-HCl, Piritramid, Remifentanil-HCl und Sufentanil-Citrat. 0,9%ige Kochsalzlösung wurde ebenfalls in die Untersuchung eingeschlossen. Insgesamt wurden 10 Zweierkombinationen in je 3 Mischungsverhältnissen und 7 Mehrfachkombinationen makroskopisch, mikroskopisch, mittels pH-Wert-Messung, HPLC-, LC/MS- sowie LC-MS/MS-Analyse untersucht und zur Bestimmung der Emulsionsstabilität mittels Zetapotential-Messung, Turbiscan®-Analyse, Laserdiffraktometrie und Photonenkorrelationspektroskopie analysiert.

Anhand der Ergebnisse der Untersuchungen konnten 2 physikalisch inkompatible Kombinationen von Propofol mit Midazolam-HCl bzw. Piritramid ermittelt werden sowie 2 physikochemisch inkompatible Mischungen von Propofol mit γ -Hydroxybuttersäure bzw. Remifentanil-HCl. Die restlichen 6 Zweierkombinationen und 7 Mehrfachkombinationen erwiesen sich als physikochemisch kompatibel. Die physikalischen Inkompatibilitäten äußerten sich in Emulsionsinstabilitäten mit erhöhten Anteilen von Öltröpfchen $> 5 \mu\text{m}$. Die chemischen Inkompatibilitäten zeigten sich in Form eines pH-Wert-abhängigen hydrolytischen Abbaus des Remifentanils und in einer Propofol-Konzentrationsabnahme in Mischung mit γ -Hydroxybuttersäure. Aufgrund eines erhöhten Risikos für mikrovaskuläre Embolien oder Gewebeschädigungen durch eine erhöhte Anzahl vergrößerter Öltröpfchen sowie der Gefahr einer unzureichenden schmerzstillenden und sedierenden Wirksamkeit wird zu einer separaten Applikation der entsprechenden Arzneimittel geraten.

Eine vergleichende physikalische Untersuchung der Propofol-Emulsion mit einer weiteren Propofol-Emulsion sowie mit einer parenteralen O/W-Emulsion zeigte, dass das Kompatibilitätsverhalten auf identische Emulsionsformulierungen, nicht aber auf Systeme unterschiedlicher Zusammensetzung übertragen werden kann. Zusätzlich wurde eine Sorption von Propofol in das Material des Gummikolbenstopfens der verwendeten Perfusorspritzen als Ursache für die Propofol-Konzentrationsabnahme in den Mischungen mit geringem Propofol-Anteil ermittelt. Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit auf Intensivstationen bei.

Abstract

Propofol, a commonly used sedative in intensive care units, poses a special challenge in identifying incompatibilities due to its formulation as oil-in-water emulsion. Since propofol is frequently administered simultaneously with analgesic and sedative drugs, there is a significant risk of adverse drug reactions because of emulsion instabilities and drug incompatibilities. The limited availability of compatibility data also demonstrated the need for further research in this field.

For this reason, propofol was combined with the following clinically relevant analgesics and sedatives and analysed for physical and chemical compatibility: clonidine hydrochloride, dexmedetomidine hydrochloride, γ -hydroxybutyric acid, (*S*)-ketamine hydrochloride, lorazepam, midazolam hydrochloride, piritramide, remifentanyl hydrochloride and sufentanil citrate. 0.9% sodium chloride injection solution was also included in the investigation. In total, 10 two-drug combinations in 3 different mixing ratios and 7 multiple-drug combinations were tested macroscopically, microscopically, by determining pH values, using HPLC, LC/MS and LC-MS/MS technique and for the evaluation of the emulsion stability zeta potential measurement, Turbiscan® analysis, laser diffraction and photon correlation spectroscopy were applied.

Based on the results of the investigations 2 physically incompatible combinations of propofol with midazolam hydrochloride and piritramide and 2 physicochemically incompatible mixtures of propofol with γ -hydroxybutyric acid and remifentanyl hydrochloride could be determined. The remaining 6 two-drug combinations and 7 multiple-drug combinations proved to be physicochemically compatible. The physical incompatibilities resulted in emulsion instabilities with an increased amount of oil droplets $> 5 \mu\text{m}$. The chemical incompatibilities led to a pH dependent hydrolytical degradation of remifentanyl hydrochloride and to a decrease in the propofol concentration in mixture with γ -hydroxybutyric acid. Due to an increased risk of microvascular embolisms and tissue damage caused by a high amount of enlarged oil droplets and an insufficient analgesic and sedative effect the respective drugs should be administered separately.

A comparative physical study of the propofol emulsion with another propofol emulsion and a parenteral oil-in-water emulsion showed that the compatibility data can be conducted to identical emulsion formulations but not to emulsion systems with a differing composition. Additionally, the sorption of propofol into the rubber stopper material of the used perfusion syringes was found to have caused the decrease in propofol concentration in the mixtures containing low propofol content. The results of this work contribute to the improvement of the drug therapy safety in intensive care unit.

