

Arzneistoff- und Polymernanopartikel: Herstellung, Charakterisierung und Formulierung als Compounds

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Karsten Krause
aus Berlin

Dezember 2005

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Rainer H. Müller
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Oliver Kayser

Disputation am 10.02.2006

Meinen Eltern
und meiner Frau
mit großem Dank gewidmet

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

1	EINLEITUNG	1
1.1	Zielsetzung der Arbeit.....	1
1.2	Nanosuspensionen	3
1.2.1	Problematik schwerlöslicher Arzneistoffe	3
1.2.2	Sättigungslöslichkeit.....	4
1.2.3	Lösungsgeschwindigkeit	4
1.2.4	Bioverfügbarkeit	5
1.2.5	Nanosuspensionen – ein Überblick	5
1.3	Solid Polymer Nanopartikel (SPN)	8
1.3.1	Polymere als Filmbildner – ein Überblick.....	8
1.3.2	SPN als wäßriges Alternativsystem	11
1.3.3	Weitere Einsatzmöglichkeiten der SPN-Technologie	13
1.4	Compounds	13
1.4.1	Charakterisierung und Abgrenzung von verwandten Systemen.....	13
2	MATERIALIEN UND METHODEN.....	17
2.1	Herstellung von Nanodispersionen	17
2.1.1	Grundlagen der Hochdruckhomogenisation	17
2.1.2	Herstellung von Nanosuspensionen mittels Hochdruckhomogenisation	18
2.1.3	Herstellung von Solid Polymer Particles (SPN) mittels Hochdruckhomogenisation.....	20
2.1.4	Produktkontamination durch Schwermetallabrieb während der Herstellung.....	21
2.2	Charakterisierung von Nanodispersionen	26
2.2.1	Laserdiffraktometrie	26
2.2.2	Photonenkorrelationsspektroskopie	26
2.2.3	Zetapotential	28
2.2.4	Elektronenspinresonanzspektroskopie (ESR)	30
2.3	Herstellung von Polymercompounds	31
2.3.1	Sprühtrocknung.....	31
2.3.2	Herstellung von Polymercompounds mittels Sprühtrocknung	32
2.4	Materialien	33
2.4.1	Tenside.....	33
2.4.2	Polymere	37
2.4.3	Weichmacher	42
2.4.4	Tablettierhilfsstoffe	43
2.4.5	Modellarzneistoffe	44
3	NANOSUSPENSIONEN MIT DEM ARZNEISTOFF NIFEDIPIIN	49
3.1	Rezepturscreening	49
3.1.1	Herstellung	49
3.1.2	Rezepturen.....	50
3.1.3	Partikelgrößen.....	50
3.1.4	Zusammenfassung der Rezepturentwicklung für Nifedipin	55

3.2	Physikalische Langzeitstabilität einer 10 %igen Nanosuspension.....	55
3.2.1	Nifedipin-Nanosuspension	56
3.3	Sprühtrocknung einer 10 %igen Nifedipin-Nanosuspension	61
3.3.1	Geräteparameter	62
3.3.2	Redispergierung.....	62
3.3.3	Partikelgrößen vor und nach der Sprühtrocknung	62
3.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sprühtrocknung einer Nifedipin-Nanosuspension	63
3.4	Herstellung hochkonzentrierter Nanosuspensionen.....	63
3.4.1	Rezepturen mit Nifedipin.....	64
3.4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse für Nifedipin.....	71
3.4.3	Rezepturen mit Azodicarbonamid.....	71
3.4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse für Azodicarbonamid	75
3.5	Effektivität der Homogenisation bei geringeren Drücken.....	76
3.5.1	Herstellung	76
3.5.2	Partikelgrößen	77
3.5.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der Homogenisation bei geringeren Drücken	81
4	NANOSUSPENSIONEN MIT MEDIZINISCHER KOHLE ZUR DIAGNOSTIK.....	82
4.1	Rezepturscreening	82
4.1.1	Herstellung	82
4.1.2	Rezepturen.....	83
4.1.3	Partikelgrößen.....	83
4.2	Einfluß des Sauerstoffpartialdrucks auf das ESR-Signal	86
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	90
5	FESTE POLYMERNANOPARTIKEL MIT ETHYLCELLULOSE.....	91
5.1	Rezepturscreening	91
5.1.1	Herstellung	91
5.1.2	Rezepturen.....	92
5.1.3	Partikelgrößen.....	93
5.1.4	Zetapotential	94
5.1.5	Stabilität.....	96
5.2	Einfluß der Produktionstemperatur auf die Partikelgröße.....	98
5.2.1	Partikelgrößen.....	98
5.2.2	Kaliumoleat	100
5.2.3	Erhöhung der Zyklenzahl	102
5.3	Hochkonzentrierte SPN-Dispersionen	104
5.3.1	Herstellung	104
5.3.2	Partikelgrößen.....	105
5.3.3	Stabilität.....	106
5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der Herstellung fester Polymernanopartikel mit Ethylcellulose	107
6	FESTE POLYMERNANOPARTIKEL MIT SCHELLACK.....	108
6.1	Herstellung.....	108

6.1.1	Herstellung einer Großcharge.....	112
6.1.2	Zetapotential	114
6.2	Optimierung der Herstellungsparameter	117
6.2.1	Auflösungsvorgang	117
6.2.2	Ausfällungsprozeß	118
6.2.3	Partikelgrößen	118
6.2.4	Reproduzierbarkeit.....	119
6.3	Physikalische Stabilität einer Schellack-Nanosuspension.....	122
6.3.1	Rezepturen.....	122
6.3.2	Zetapotential	123
6.3.3	Partikelgrößen.....	123
6.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der Herstellung fester Polymernanopartikel mit Schellack	126
7	HERSTELLUNG VON ARZNEISTOFFFREIEN POLYMERCOMPOUNDS MITTELS SPRÜHTROCKNUNG.....	128
7.1	Herstellung mit verschiedenen Polymeren	128
7.1.1	Eudragit L30D	128
7.1.2	Aquacoat EC D30	131
7.1.3	Elektronenmikroskopische Untersuchung der Compounds.....	134
7.2	Fließeigenschaften von Compounds	138
7.2.1	Bestimmung des Fließwinkels	139
7.2.2	Fließregulierungsmittel.....	142
7.3	Herstellung von Compounds mit Ethylcellulose-SPN.....	143
7.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	146
8	HERSTELLUNG VON ARZNEISTOFFHALTIGEN POLYMERCOMPOUNDS MITTELS SPRÜHTROCKNUNG.....	147
8.1	Herstellung mit Nanosuspensionen	147
8.2	Redispergierung	151
8.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	155
9	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	156
10	SUMMARY	161
11	LITERATURVERZEICHNIS	165
12	PUBLIKATIONEN	176
13	DANKSAGUNG.....	178
14	CURRICULUM VITAE.....	179

13 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin unter der Anleitung von Prof. Dr. R. H. Müller angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bedanken bei

Herrn Prof. Müller für die Überlassung des herausfordernden Themas, die Freiheiten, die er mir bei der Bearbeitung der verschiedensten Probleme gelassen hat und seine schier unerschöpfliche Geduld, was die Fertigstellung dieser Arbeit betraf.

Herrn Prof. Dr. Karsten Mäder und Herrn Prof. Dr. Oliver Kayser für ihre Anregungen zur Erweiterung meines Forschungshorizontes.

Herrn Dr. Rogaschewski vom Institut für Physik der Humboldt Universität Berlin für die unkomplizierte Hilfe bei der Erstellung der SEM-Aufnahmen.

den technischen Assistentinnen Frau Corinna Schmidt, die am LD oder der PCS immer noch ein paar Proben „dazwischenschieben“ konnte und Frau Inge Voltz, die bestimmt noch heute Alpträume hat, wenn sie an Ethylcellulose und den LAB 60 denkt.

Herrn Dr. Schwabe und Herrn Protz, die stets alles möglich gemacht haben, um uns Assistenten während des Praktikums zu unterstützen.

Herrn Dr. Mehnert für seine große Hilfsbereitschaft sowohl bei Doktoranden- als auch bei Assistentenproblemen, die ich viel zu selten in Anspruch genommen habe.

Frau Gabriela Karsubke, die in unnachahmlicher Weise stets für eine reibungsarme Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Managementebenen gesorgt hat.

allen Mitgliedern des Arbeitskreises für das kollegiale Arbeitsklima, die interessanten Diskussionen beim Mittagessen sowohl in der Mensa als auch bei „Wigett“ und die wilden Kickerpartien (Boris, Stephan und Sven, Ihr ward würdige Gegner). Dies alles hat dazu beigetragen, daß ich mich immer gern an die Zeit in der Kelchstraße erinnern werde.

meinem Freund Hanns-Martin Oprotkowitz für das Korrekturlesen dieser Arbeit und die erfrischenden, unpharmazeutischen Anmerkungen.

meinen Mitarbeitern in der Prisma-Apotheke, ohne deren Einsatz ich wohl nie die Zeit gefunden hätte, diese Arbeit zu vollenden.

meinem besten Freund Lars Andresen, der einer der wenigen war, die während der ganzen Jahre immer an mich geglaubt haben.

meinen Eltern, daß sie mir während meiner gesamten Ausbildung stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben und auch in der schwierigen Endphase nicht aufgegeben haben.

meiner Frau, Magdalene Krause, die wohl das Beste ist, was mir während der Promotion passiert ist, für ihren ewig mahnenden Finger, das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren und ihre endlose Geduld, wenn ich „heute mal wieder gar nichts geschafft habe.“ Ohne ihre Unterstützung und ihre liebevollen Aufmunterungen wäre diese Arbeit sicher noch lange nicht fertig.

14 Curriculum Vitae

Name	Karsten Krause
Geburtsdatum	09.10.1971
Geburtsort	Berlin

Schulbildung:

1977 - 1983	Humboldthain Grundschule, Berlin
1983 - 1990	Diesterweg-Gymnasium, Berlin

Ausbildungsgang:

April 1991 - Oktober 1995	Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin
Dezember 1995 - Mai 1996	Praktikum im Bereich der Produktion fester Arzneiformen bei der Schering AG, Berlin
Juni 1996 - November 1996	Praktikum in der Hof Apotheke, Berlin
05.02.1997	Erteilung der Approbation als Apotheker

Wehrdienst:

Mai 1997 – Februar 1998	Stabsapotheker des 5. gemischten Lazarettregiments 12, Sigmaringen
-------------------------	--

Praktische und berufliche Tätigkeiten:

Februar 1997 - April 1997	Apotheker in der Arminius-Apotheke, Berlin
seit April 1998	Promotion im Bereich Pharmazeutische Technologie bei Prof. Dr. Rainer H. Müller, Freie Universität Berlin
Mai 1998 - September 2001	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der FU Berlin mit Betreuung der Praktika Arzneiformenlehre I und II
seit Juli 2002	Leiter der Prisma-Apotheke, Berlin