

Neue Nanosuspensionsformulierungen für verschiedene Applikationsformen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Claudia Jacobs

aus Hamburg

2003

1. Referent: Univ.-Prof. Dr. R.H. Müller, Berlin

2. Referent: Priv.-Doz. Dr. R. Lipp

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2003

**Meiner Familie
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 und Zielsetzung	1
1.1	Problemstellung	1
1.2	Ansätze zur Problemlösung	1
1.3	Außergewöhnliche Eigenschaften der Nanosuspensionen	3
1.3.1	Sättigungslöslichkeit	3
1.3.1.1	<i>Einfluss der Partikelgröße auf die Sättigungslöslichkeit</i>	4
1.3.2	Lösungsgeschwindigkeit	5
1.4	Nanosuspensionen	7
1.5	Zielsetzung	7
1.5.1	Stabilisierung der Nanosuspensionen	8
1.5.1.1	<i>Elektrostatistische Stabilisierung</i>	8
1.5.1.2	<i>Sterische Stabilisierung</i>	8
1.5.1.3	<i>Kombination aus sterischer und elektrostatischer Stabilisierung</i> ...	8
1.5.2	<i>Neue Formulierungen für Nanosuspensionen</i>	9
2	Methoden	10
2.1	Allgemeine Herstellungsmethoden für Nanosuspensionen	10
2.1.1	Hochdruckhomogenisation	10
2.1.2	Herstellung von Nanosuspensionen	12
2.1.3	Herstellung der Nanosuspensions-Hydrogel-Systeme	12
2.2	Charakterisierung von Nanosuspensionen	12
2.2.1	Laserdiffraktometrie (LD)	12
2.2.2	Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS)	14
2.2.3	Laser-Doppler-Anemometrie zur Bestimmung des Zetapotenzials ...	17
2.2.4	Röntgendiffraktometrie	20
2.2.5	Rheologische Untersuchung	21
2.2.6	Sterilisationsmethoden	25
2.2.6.1	<i>Sterilisation mit gespanntem Wasserdampf</i>	25
2.2.6.2	<i>g-Strahlensterilisation</i>	25
2.2.7	Photometrische Bestimmungen	25

2.2.8 Bestimmung der Leitfähigkeit	26
2.2.9 Bestimmung von pH-Werten	26
2.2.10 Bestimmung der Sättigungslöslichkeit und der Lösungsgeschwindigkeit	26
2.2.10.1 Sättigungslöslichkeit	26
2.2.10.2 Lösungsgeschwindigkeit	26
2.2.11 Probenvorbereitung für rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen	27
2.2.12 Vernebelung der Nanosuspension	27
3 Materialien	28
3.1 Arzneistoffe	28
3.1.1 Tarazepid	28
3.1.2 Budesonid	29
3.1.3 Buparvaquon	29
3.2 Hilfsstoffe	30
3.2.1 Tenside	30
3.2.1.1 Poloxamer 188	30
3.2.1.2 Lecithin	31
3.2.1.3 Tween 80® (Polysorbat 80)	31
3.2.1.4 Span 85® (Sorbitantrioleat)	31
3.2.1.5 Polyvinylalkohol	31
3.2.1.6 Tyloxapol	32
3.2.1.7 Natriumcholat	32
3.2.1.8 Cetylalkohol	33
3.2.2 Mucoadhäsive Polymere	33
3.2.2.1 Chitosan	33
3.2.2.2 Chitosanchlorid	34
3.2.2.3 Carbopol 934 PNF/Carbopol 974 PNF	34
3.2.2.4 Carbopol 971	35
3.2.2.5 Carbopol 980	35
3.2.2.6 Noveon AA-1 USP	35
3.2.2.7 Mucin, aufgereinigt (Sigma)	36
3.2.2.8 Mucus, frisch vom Schwein	36
3.2.3 Sonstige Materialien	36
3.2.3.1 Phosphat-Pufferlösung pH 6,8 R 1 (DAB 10)	36
3.2.3.2 Xanthan Gum	36

4 Tarazepid	37
4.1 Herstellung von Tarazepid-Nanosuspensionen zur intravenösen Applikation	37
4.1.1 Anforderungen an Arzneiformen zur intravenösen Applikation	37
4.1.2 Rezepturen	38
4.1.3 Einfluss der Homogenisationszyklen auf die Partikelgröße	39
4.1.4 Physikalische Stabilität von sechs Wochen	42
4.1.5 Sterilisation von Nanosuspensionen	45
4.1.5.1 Sterilisation mit gespanntem Wasserdampf	46
4.1.5.2 g-Strahlensterilisation	46
4.1.6 Langzeitstabilität	48
4.2 Zusammenfassung	52
5 Budesonid	53
5.1 Anwendung von Budesonid	53
5.2 Anatomie und Physiologie der Lunge	53
5.2.1 Vorteile von Budesonid-Nanosuspensionen zur inhalativen Applikation	55
5.3 Herstellung und Charakterisierung von Budesonid-Nanosuspensionen	57
5.3.1 Rezepturscreening	57
5.3.2 Erhöhung der Konzentration	59
5.3.3 Zetapotenzial	60
5.3.4 Scale up	61
5.3.5 Vernebelung der Budesonid-Nanosuspension	62
5.3.5.1 Gleichförmigkeit des Gehaltes und der Masse nach Vernebelung	64
5.3.6 Langzeitstabilität	66
5.3.7 Untersuchungen zur Kristallinität	68
5.4 Bestimmung des Lösungsverhaltens	73
5.4.1 Bestimmung der Sättigungslöslichkeit	73
5.4.2 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit	81

5.5	Unterschiedliche Herstellungsbedingungen von Budesonid-Nanosuspensionen	84
5.5.1	Einfluss des Homogenisierdruckes auf die Partikelgröße	85
5.6	Form der Nanopartikel	89
5.6.1	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen	90
5.7	Zusammenfassung	92
6	Buparvaquon	94
6.1	Anwendungsgebiet von Buparvaquon	94
6.1.1	Behandlung von <i>Cryptosporidium parvum</i> mit Buparvaquon	94
6.1.1.1	<i>Einfluss von physikochemischen Parametern auf die Löslichkeit von Wirkstoffen im Gastrointestinaltrakt (GIT)</i>	95
6.2	Rezepturscreening für Buparvaquon-Nanosuspension	95
6.2.1	pH-Wert der Nanosuspension	98
6.2.2	Zetapotenzial-Untersuchungen	98
6.2.3	Optimierung der oralen Darreichungsform von Buparvaquon	101
6.2.4	Produktion von Buparvaquon als mucoadhäsive Nanosuspension ..	102
6.3	Charakterisierung der neuen Systeme	102
6.3.1	Partikelgrößenanalyse der Nanosuspension-Hydrogelsysteme	102
6.3.2	Lichtmikroskopische Aufnahmen	103
6.3.3	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen	105
6.3.4	Sterilisierbarkeit von Nanosuspension und Gelformulierung	108
6.3.5	Untersuchungen des Zetapotenzials der Nanosuspension-Hydrogelsysteme	109
6.3.6	Langzeitstabilität von Buparvaquon Nanosuspension und Gelformulierung	110
6.3.7	Lyophilisation der Formulierung BP2	114
6.3.8	Röntgenuntersuchung der Buparvaquon-Nanosuspension	117
6.4	Zusammenfassung	119
7	Mucoadhäsion	120
7.1	Definition und Erläuterung zur Mucoadhäsion	120
7.1.1	Physiologie des Darmtraktes und Faktoren, die die Aufnahme von Arzneistoffen beeinflussen.	121
7.1.2	Aufbau der Mucosa im Gastrointestinaltrakt	123

7.1.3	Mechanismen der Mucoadhäsion	124
7.1.3.1	<i>Kettendurchdringung</i>	125
7.1.3.2	<i>Wasserstoffbrückenbindung</i>	125
7.1.3.3	<i>Wasseraufnahmeerhöhen (Quellverhalten) des Polymers auf Mucosagewebe</i>	127
7.1.4	Nanopartikel und Mucoadhäsion	127
7.1.5	Applikation von Buparvaquon	128
7.2	Messung von Mucoadhäsion	128
7.2.1	Anhaftungstest	128
7.2.2	Abwaschtest	130
7.2.3	Rheologische Untersuchungen	132
7.2.3.1	<i>Untersuchungen anhand von Fließkurven zur Charakterisierung von Polymer/Nanosuspension und zum mucoadhäsivem Verhalten der Systeme</i>	133
7.2.3.2	<i>Untersuchungen der viskoelastischen Eigenschaften der Nanosuspension-Hydrogelsysteme</i>	137
7.2.4	In-vivo Testung Buparvaquons gegen <i>Cryptosporidium parvum</i>	144
7.3	Zusammenfassung	148
	Zusammenfassung	149
	Literaturverzeichnis	151
	Anhang	167
	Verzeichnis der Abkürzungen	167
	Tabellen zu den Abbildungen	168
	Publikationsliste	181
	Zeitschriften	181
	Buchkapitel	182
	Proceedings	182
	Vorträge	183
	Lebenslauf	184

Lebenslauf

Claudia Jacobs

Geboren am 07.05.1972 in Hamburg

Ausbildung

08/1982-06/1991	Gymnasium Hohenzollernring, Hamburg-Altona, Abitur 1991
10/1991-07/1992	Studium der Chemie an der Universität Hamburg
10/1992-04/1996	Studium der Pharmazie an der Universität Hamburg
05/1996-10/1996	Praktikum in der Bahnhofapotheke Altona, Hamburg
11/1996-04/1997	Praktikum bei der Asche AG, Hamburg
05/1997	Approbation als Apothekerin

Berufliche Tätigkeiten

01/1998-07/1998	Tätigkeit als Apothekerin in der Bahnhofapotheke Altona
08/1998-09/2001	Promotion bei Prof. Dr. R.H. Müller und wissenschaftliche Mitarbeiterin an der FU-Berlin am Institut für Pharmazeutische Technologie
04/1999-04/2001	Nebentätigkeit als Apothekerin in der Witzleben Apotheke, Berlin
10/2001-10/2002	GMP-Coordinatorin bei der Lilly Forschung GmbH, Hamburg
10/2002 - heute	Associate Senior Quality Scientist

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die hiermit vorgelegte Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Hamburg, 08.12.2004

Claudia Jacobs