

3 Materialien

3.1 Arzneistoffe

3.1.1 Tarazepid

Bei Tarazepid handelt es sich um einen Cholecystokinin Subtyp A Rezeptorantagonist (CCK_A). CCK_A -Antagonisten werden bei der Indikation Motilitätsstörungen im Magen-Darm-Bereich eingesetzt. Obwohl diese Substanz in Wasser nahezu unlöslich ist (Löslichkeit in Wasser beträgt 0,0008 mg/ml), zeigt sie eine gute orale Aktivität, schnelle Anflutung und langanhaltende Wirkung. Die Substanz ist sehr gut löslich in Chloroform, Dichlormethan und Dimethylsulfoxid. Die Strukturformel ist in Abbildung 1-1 dargestellt.

Die Wirkung von Tarazepid wurde an verschiedenen in-vitro Testmodellen, sowie Mäusen, Ratten und Hunden getestet. Je nach Dosis konnte dabei unter anderem eine schnellere Magenentleerung nach hochkalorischen Mahlzeiten bei den Ratten erreicht werden, außerdem die Hemmung vom CCK_8 (Cholecystokinin Subtyp 8) Rezeptor, der z. B. die gastrische Motilität hemmt aber die pyloroduodenale Motilität verstärkt.

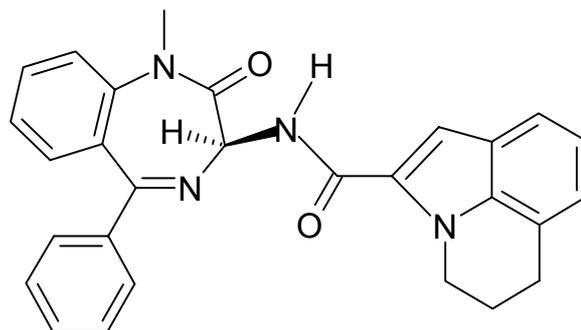


Abbildung 1-1: Strukturformel von Tarazepid (-(3S)-(-)-N-(2,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-3-yl)-4H-pyrrolo(3,2,1-ij),5,6,dihydrochinolin-2-carboxamid).

3.1.2 Budesonid

Budesonid (Handelsname Pulmicort®) gehört in die Klasse der inhalativ angewandten Glucokortikoide. Die Strukturformel ist in Abbildung 1-2 dargestellt. Diese Kortisol-Derivate hemmen Entzündungsreaktionen, die in den Atemwegswänden ablaufen, indem sie die Proliferation, Differenzierung, Migration und Aktivierung der Entzündungsquellen hemmen. Außerdem wird die Bildung von Prostaglandinen, Leukotrienen und PAF (plättchenaktivierender Faktor) vermindert, wodurch auch die bronchiale Hyperreaktivität verringert wird. Zusätzlich wird die Schleimbildung vermindert und die mucoziliäre Clearance verstärkt. Topisch inhalativ angewandte Glucokortikoide sind bei der Langzeittherapie des Asthma bronchiale wegen der günstigen Beeinflussung der bronchialen Hyperreaktivität das Mittel der Wahl.

Budesonid wird auch bei der Behandlung von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa eingesetzt. Hierbei handelt es sich um eine entzündliche Erkrankungen des Darms. Budesonid ist z. B. als magensaftresistente Kapsel (Budenofalk®) oder als Klysma (Entocort® rektal) im Handel. Die Halbwertszeit beträgt 2,8 h (inhalativ), 2,9 h (rektal) bzw. 4 h (oral). Substanz gilt als praktisch unlöslich in reinem Wasser (nach Ph. Eur. und USP)

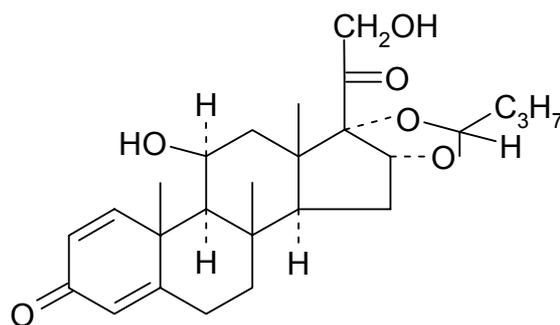


Abbildung 1-2: Strukturformel von Budesonid (16 α ,17-[(RS)-Butylidendioxy]-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion). Es ist als Mischung der beiden Epimeren 22R und 22S im Handel.

3.1.3 Buparvaquon

Buparvaquon ist ein Naphtochinon-Antibiotikum, strukturell verwandt mit Atovaquon (Handelspräparat Wellvone®). Auf dem Markt ist diese Substanz, deren Strukturformel in Abbildung 1-3 gezeigt ist, bereits unter dem Namen Butalex™ Injection. Es ist ein Antiprotozoenmittel zur Behandlung der tropischen Theileriose, hervorgerufen durch Theileria annulata, T. arzum, T. mutans, und T. orientalis, bei Rindern [McHardy, 1990; Sharma und Mishra, 1990].

Es wird als Lösung intramuskulär appliziert. Buparvaquon ist sowohl gegen die Schizonten als auch gegen die Piroplasmen wirksam, des Weiteren gegen die Erreger *Cryptosporidium parvum* und *Pneumocystis carinii*.

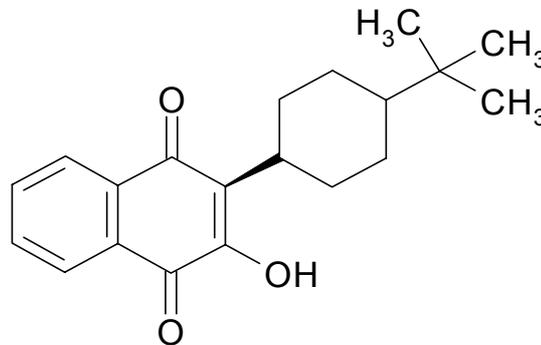


Abbildung 1-3: Strukturformel von Buparvaquon (2-[[4-(1,1-dimethylethyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthalendion).

Der Parasit *Cryptosporidium parvum* besiedelt den gesamten Gastrointestinaltrakt, während *Pneumocystis carinii* vorwiegend die Lunge befällt. Besondere Aufmerksamkeit wird derzeit wieder dem Erreger *Cryptosporidium parvum* gewidmet, seit bekannt wurde, dass er für die schweren Diarrhöen bei HIV- und AIDS- Patienten verantwortlich ist [Current und Garcia, 1991]. Gegen diesen Krankheitserreger gab es bislang keinen Wirkstoff. Bei nicht immundefizienten Patienten erfolgte meist eine Spontanheilung nach ca. 14 Tagen. Bei immundefizienten Patienten verläuft die Infektion vielfach über Monate mit schlechter Prognose [Pschyrembel, 1998]. Für Buparvaquon gibt es keine offiziellen Löslichkeitsangaben, nach eigenen Versuchen liegt sie < 1,0 mg/ 100 ml Wasser.

3.2 Hilfsstoffe

3.2.1 Tenside

3.2.1.1 Poloxamer 188

Der Handelsname von Poloxamer 188 heißt z. B. Lutrol F 68[®] oder Pluronic F 68[®]. Es handelt sich um Block-Copolymere, die durch Polykondensation von Ethylenoxid und Propylenoxid hergestellt werden [Fiedler, 1996]. Es handelt sich um ein O/W-Tensid (Öl in Wasser-Tensid). Die Stabilisierung erfolgt sterisch.

Poloxamere finden wegen ihrer fast nicht vorhandenen Toxizität breite Anwendung [Bauer, 1999; Vasko et al., 1972]. Die LD₅₀ für Ratte und Maus liegt bei i.v. Verabreichung über 15 g/kg Körpergewicht (BASF Firmenschrift, 1996).

3.2.1.2 Lecithin

Lecithin ist eine gelbliche wachsartige Substanz der Gruppe der Phospholipide. Es ist dispergier- und quellbar in Wasser und sehr gut löslich in Alkohol. Phospholipide sind in tierischen menschlichen und pflanzlichen Organismen weit verbreitet, insbesondere sind sie am Zellmembranaufbau maßgeblich beteiligt [Singer und Kramer, 1998]). Es gibt sowohl Soja- als auch Eilecithine. In dieser Arbeit wurden die beiden Lecithine Phospholipon 90 (Nattermann Phospholipid GmbH) und Lipoid S 75 (Lipoid KG) eingesetzt. Phospholipon 90 und Lipoid S 75 werden aus Soja gewonnen. Lecithin ist ein amphoterer Tensid, das heißt im Molekül ist sowohl eine anionische Gruppe als auch eine kationische Gruppe enthalten. Es kann sowohl O/W als auch W/O Emulsionen stabilisieren.

Lecithine sind für die parenterale Applikation zugelassen. Sie gelten als sehr sichere bzw. untoxische Komponenten, die LD₅₀ beträgt 10g/kg Körpergewicht am Mäusemodell.

3.2.1.3 Tween 80® (Polysorbat 80)

Bei Tween 80® handelt es sich um einen Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester (Polyoxyethylen (20)-Sorbitanmonooleat). Es ist ein nichtionogener O/W Emulgator aus einem Gemisch von Partialestern des Sorbitols und seiner Anhydride mit Ölsäure, die mit ca. 20 Mol Ethylenoxid pro Mol Sorbitol copolymerisiert sind. Der HLB-Wert* ist 15 [Bauer et al., 1999], somit handelt es sich um einen O/W-Tensid. Es findet breite Anwendung bei pharmazeutischen Formulierungen. Die orale LD₅₀ bei Ratten wird mit 38 g/kg angegeben.

3.2.1.4 Span 85® (Sorbitantriöleat)

Span 85® ist eine Mischung von Fettsäureestern des Sorbitans und der Anhydride mit Fettsäuren (Sorbitantriöleat). Es handelt sich um ein W/O-Tensid mit einem HLB-Wert* von 1,8.

3.2.1.5 Polyvinylalkohol

Polyvinylalkohol (PVA) ist ein wasserlösliches Polymer, gebräuchlich in den Molmassen 30.000 - 200.000, das als O/W-Tensid eingesetzt werden kann. Es ist ein nichtionogenes Tensid und stabilisiert damit sterisch. Häufig wird PVA auch als Lösungsvermittler, Schutzkolloid und Viskositätserhöher eingesetzt. Man könnte PVA auch in die Gruppe der mucoadhäsiven Polymere einordnen. Es hat sich laut Literatur allerdings weniger adhäsiv gezeigt als andere bereits untersuchte Polymere [Harding et al., 1999; BFGoodrich, 1992]. Beson-

deren Einsatz findet PVA als künstliche Tränenflüssigkeit, sowie im generellen Einsatz als Viskositätserhöher in Ophthalmika. Außerdem kann PVA intravenös appliziert werden. In dieser Arbeit wurde PVA mit einer Molmasse von 30.000 - 70.000 eingesetzt.

3.2.1.6 Tyloxapol

Tyloxapol ist ein nichtionogenes O/W Tensid des Alkylarylpolyetheralkoholtyps. Es ist eine klare, leicht gelbliche und dickflüssige Substanz, die sich zu 100 mg/ml in Wasser löst. Die Strukturformel von Tyloxapol ist in Abbildung 2-4 dargestellt.

Es ist als Hilfsmittel in Wick[®] Sinex und Exosurf[®] Neonatal enthalten. Außerdem gibt es die Produkte Tacholiquin[®] und SuperVent[™], in denen Tyloxapol als Wirkstoff gegen zystische Fibrose und chronischer Bronchitis eingesetzt wird. Es hat sich gezeigt, dass durch den Einsatz von Tyloxapol die Zähigkeit des Schleims verringert werden konnte [Schwartz et al., 1994]. .

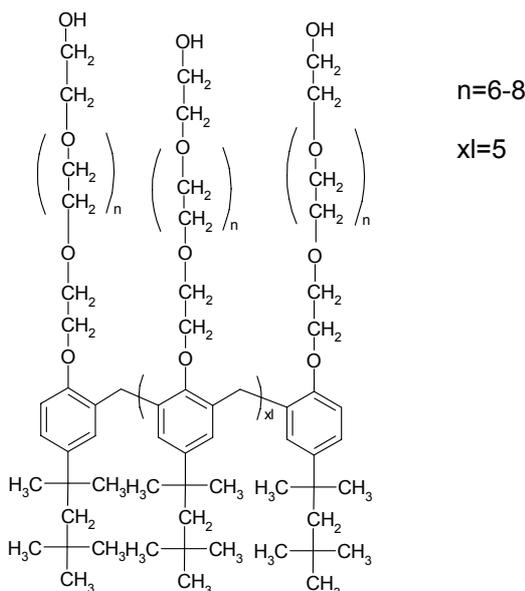


Abbildung 2-4: Struktur von Tyloxapol.

3.2.1.7 Natriumchololat

Natriumchololat ist das Salz der Cholsäure, das in der Galle vorkommt. Damit gehört es zu den physiologischen Tensiden, Typ anionogener O/W Emulgator. Es ist an der Fettabsorption im Körper beteiligt.

3.2.1.8 Cetylalkohol

Bei Cetylalkohol handelt es sich um einen Fettalkohol und ist ein O/W-Tensid.

* Der HLB bedeutet **H**ydrophilic **L**ipophilic **B**alance und gibt das Verhältnis von lipophilen und hydrophilen Gruppen im Tensid-Molekül an. Es gibt unterschiedliche Methoden diese Anteile zu ermitteln und mehrere HLB-Skalen, die aufgrund nicht einheitlicher Theorien und Modellen ermittelt worden sind. Die hier angegebenen HLB-Werte liegen der Skala von 0-20 zugrunde, die nur nichtionogene Tenside nach der Theorie nach Griffin berücksichtigt. Da die Theorien in den Lehrbüchern für pharmazeutische Technologie von List und Bauer näher erläutert werden, soll an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen werden.

3.2.2 Mucoadhäsive Polymere

Mucoadhäsive Polymere zeichnen sich dadurch aus, dass sie mit der Mucusschicht bzw. mit Glykoproteinen interagieren und daher an der Mucosa haften.

3.2.2.1 Chitosan

Bei Chitosan handelt es sich um eine lineares Polysaccharid mit β -1,4 verknüpften Monomeren von Glucosamin (GlcN) und N-Acetylglucosamin (GlcNAc). Obwohl Chitosan auch in bestimmten Arten von Pilzen und Hefen vorkommt, wird es hauptsächlich aus den Panzern von Schalentieren (Crustaceen) gewonnen und ist ein Nebenprodukt der Seafood-Industrie. Chitosan ist die partiell deacetylierte Form des Chitins. Chitosan kann sehr preisgünstig gewonnen werden. Nach der Extraktion des Chitins aus den Panzern wird es in verschiedenen deacetylierten Graden in den Handel gebracht. In den letzten Jahrzehnten stieg der Einsatz von Chitosan bei pharmazeutischen Produkten [Illum, 1998] wegen seiner Biokompa-

tibilität, Bioabbaubarkeit und geringer Toxizität. Daher ist Chitosan ein sehr interessantes Polymer für medizinische und pharmazeutische Zubereitungen [Illum, 1998; Paul und Sharma, 2000].

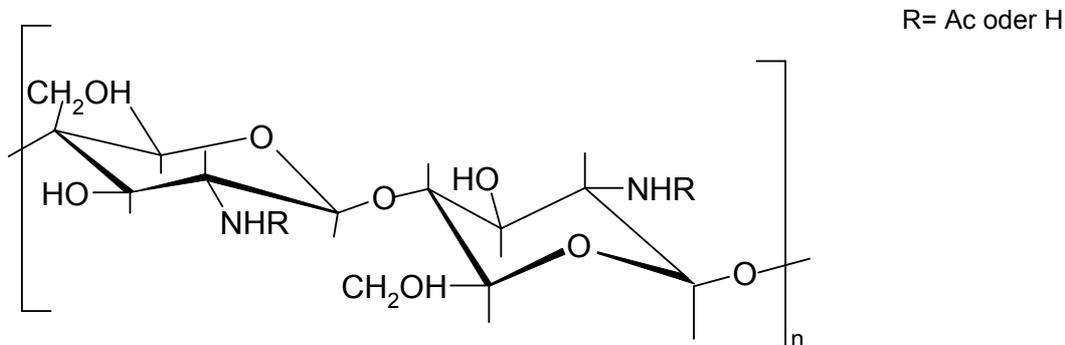


Abbildung 2-5: Struktur von Chitosan (Poly -N- acetyl β -D(1-4) glucosamin).

3.2.2.2 Chitosanchlorid

Chitosanchlorid ist das Salz des Chitosans. Der Handelsname ist SeaCure (Pronova, N-Oslo). Chitosanchlorid ist im Gegensatz zu Chitosan gut wasserlöslich; die Viskosität bei gleicher Konzentration jedoch erheblich geringer (vgl. Kapitel 7 Mucoadhäsion).

3.2.2.3 Carbopol 934 PNF/Carbopol 974 PNF

Hinter den Handelsnamen Carbopol 934 und 974 verbergen sich Polyacrylsäure-Typen, die pharmazeutisch häufig angewandt werden, z. B. für Ultraschallkontaktgele, Hydrogele zur dermatologischen Applikation, als Tabletten-Hilfsstoff etc., die Strukturformel ist in der Abbildung 2-6 dargestellt.

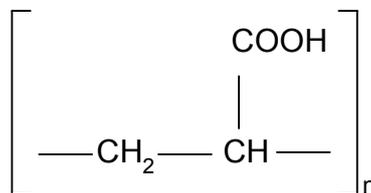


Abbildung 2-6: Formel von Polyacrylsäure.

Die beiden Typen 934 und 974 unterscheiden sich im Prinzip nur durch die Herstellung. Der Typ 974 enthält weniger als 100 ppm Benzol und ist damit die toxikologisch bevorzugte Qualität. Die Viskosität einer 0,5 %igen Lösung bei pH 7,5 ist laut Herstellerangabe zwischen 30.000 und 40.000 mPa*s (bei 20 °C).

Der Verdickungsprozess dieser Poymere tritt erst nach Neutralisation auf, erst dann erfolgt eine Abstoßung der Ketten und eine signifikante Verdickung tritt ein. Zuvor sind die Carbo-polketten verknäult und bilden kein Gelgerüst aus. Schematisch ist der Vorgang in Abbildung 2-7 dargestellt [Gallardo et al., 2000].

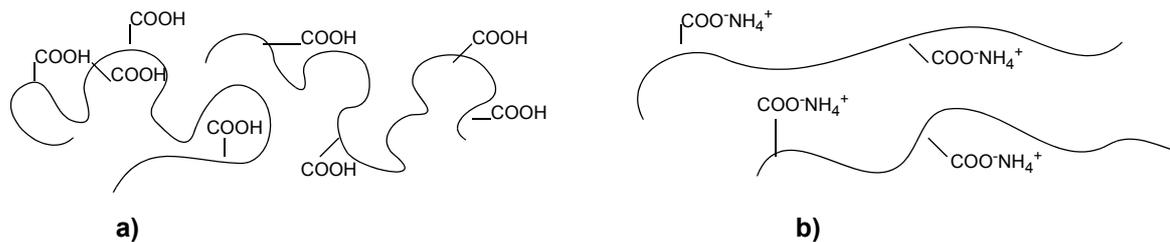


Abbildung 2-7: Schematische Darstellung der Struktur eines Carbopol Gels in a) saurem Medium b) neutralisiert.

3.2.2.4 Carbopol 971

Carbopol 971 ist ebenfalls ein Polyacrylsäure-Typ, dessen Viskosität jedoch um einiges geringer ist als die der oben genannten Typen. Laut Herstellerangabe liegt die Viskosität bei 4.000-11.000 mPa*s. Es wird unter anderem zur Herstellung von oralen mucoadhäsiven Produkten wie Buccal-Tabletten, Tabletten mit kontrollierter Freisetzung und Suspensionen zur oralen Anwendung eingesetzt.

3.2.2.5 Carbopol 980

Bei diesem Polyacrylsäure-Typ ist die Viskosität im Gegensatz zu den anderen erhöht (bei einer 0,5%igen Lösung liegt die Viskosität zwischen 40.000-60.000 mPa*s).

3.2.2.6 Noveon AA-1 USP

Bei Noveon handelt es sich um ein Polymer der Polyacrylsäure quervernetzt mit Allylsucrose. Noveon, auch Carbomer genannt, werden exzellente bioadhäsive Eigenschaften nachgesagt.

Die Polymere der Polyacrylsäurederivate sollen alle gute mucoadhäsive Eigenschaften aufweisen [Smart et al., 1984; Gu et al., 1988]. Sie unterscheiden sich durch Molekulargewicht, Art des cross-linking Reagenz, Grad der Verknüpfung und Molekülaufbau [B.F. Goodrich, 1991 und 1992].

Allen Acrylsäurederivaten ist gemeinsam, dass sie eine extrem niedrige Toxizität besitzen. Je nach Tierart und Testdesign wurden orale Toxizitäten von 2,5 g/kg bis 40 g/kg gefunden. Carbopol 934, 971 und 974 sind als unbedenklich eingestuft (nach GRAS Liste).

3.2.2.7 Mucin, aufgereinigt (Sigma)

Mucin gibt es als pulverförmiges Handelsprodukt von der Firma Sigma. Es ist in hochaufgereinigter, getrockneter Form erhältlich. Es unterscheidet sich im wesentlichen von frischem Mucus in der Viskosität, die geringer ist (z. B. Mucin mit 0,95 Pa*s gegen Mucus 2,00 Pa*s bei 25°C).

3.2.2.8 Mucus, frisch vom Schwein

Frischer Mucus wurde vom frischen Schweinedarm vorsichtig abgekratzt, um eine Gefäßbeschädigung zu vermeiden. Es wurde entweder frisch verwendet oder zum späteren Gebrauch bei -40°C eingefroren. Nach langsamen Auftauen (2-8°C) wurde es dann wie frischer Mucus eingesetzt.

3.2.3 Sonstige Materialien

3.2.3.1 Phosphat-Pufferlösung pH 6,8 R 1 (DAB 10)

552,0 g Natriummonohydrogenphosphat (Merck KGaA, D-Darmstadt) und 47,7 g Citronensäure (Merck KGaA, D-Darmstadt) wurden in 10 L Aqua dem. gelöst.

3.2.3.2 Xanthan Gum

Xanthan Gum wurde zum Eindicken der Nanosuspension für die Röntgenmessung eingesetzt. Es ist ein Polysaccharid, bestehend aus einer β -1,4 Glucan-Hauptkette, die Glucuronsäure enthält .