

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden Nanosuspensionen durch Hochdruckhomogenisation für verschiedene Applikationsformen hergestellt. Die Substanz Tarazepid wurde intravenös appliziert, Budesonid wurde als inhalativ anzuwendende Darreichungsform formuliert, und Buparvaquon wurde für die orale Applikation als mucoadhäsives System entwickelt.

Im Rahmen der Herstellung von Tarazepid konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, eine i.v. applizierbare Nanosuspension mit nur 4 Homogenisationszyklen herzustellen. Eine Erhöhung der Zyklenzahl brachte weder eine weitere Verkleinerung der Partikelgröße der Hauptpopulation, noch konnte eine wesentliche Minimierung des geringen Mikropartikelanteils erreicht werden. Dass dieses sehr substanzabhängig ist, zeigte die Bearbeitung von Buparvaquon, aber insbesondere die Homogenisation von Budesonid, wobei 20 Zyklen homogenisiert werden musste, um eine qualitativ gute Nanosuspension zu erhalten (Hauptpopulation im nm-Bereich, geringer Mikropartikelanteil).

Weil Tarazepid intravenös appliziert wurde, testete man sowohl die Sterilisationsfähigkeit der Nanosuspension mit gespanntem Wasserdampf als auch die γ -Strahlensterilisation. Beide Verfahren eigneten sich in diesem Falle nicht. Es wurde deshalb auf die aseptische Herstellungsweise zurückgegriffen. Dies war insofern erfolgreich, dass keiner der Nager vor Ende der Versuchszeit verstarb.

Die Formulierung von Tarazepid mit Poloxamer 188 und Tween[®]80 war für eine Langzeitstabilisierung geeignet, die Nanosuspension war über einen Zeitraum von 1,5 Jahren physikalisch stabil. Danach trat eine starke Aggregation des Bodensatzes ein, die per Hand nicht mehr redispergierbar war. Jedoch blieb nach wie vor die Partikelgrößenverteilung erhalten, Kristallwachstum aufgrund der OSTWALD-Reifung trat nicht ein.

Auch für die inhalative Applikation von Wirkstoffen ist es sehr vorteilhaft, eine kleine Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes zu haben. Das konnte mit Budesonid als Modellsubstanz erreicht werden. Bei den Untersuchungen zum Zerkleinerungsverhalten dieser Substanz wurde festgestellt, dass der Unterschied zu Tarazepid doch erheblich ist. Es mussten 20 Homogenisationszyklen mit 1500 bar oder mehr eingesetzt werden um eine Nanosuspension zu erhalten. Hier wirkte sich ein noch größerer Homogenisationsdruck als 1500 bar sehr günstig auf das Endergebnis aus. Es konnten keine Mikropartikel mehr detektiert werden, die gesamten Partikelgrößen lagen im Nanometerbereich. Die Untersuchungen der Kristallinität zeigten, dass Budesonid durch Hochdruckhomogenisation unabhängig vom applizierten Druck keine Veränderungen erfahren hat, die Substanz behielt ihre ursprüngliche Kristallinität.

Anhand von Budesonid wurde die Sättigungslöslichkeit in Abhängigkeit der Partikelgröße untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Sättigungslöslichkeit von Nanosuspensionen im Gegensatz zur unbearbeiteten Substanz deutlich erhöht ist. Ähnliches gilt für die Lösungsgeschwindigkeit; auch diese wurde in Abhängigkeit von der Partikelgröße untersucht. Auch hier lösten sich die Nanopartikel wesentlich schneller als die Ausgangssubstanz oder gar noch größere Partikel.

Es wurden verschiedene Arten der Stabilisierung für Budesonid gewählt und das Zetapotenzial der verschiedenen Formulierungen untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass für Budesonid sowohl eine kombinierte Stabilisierung als auch eine nur sterische oder nur elektrostatische Stabilisierung denkbar ist.

Mit der Substanz Buparvaquon wurden Nanosuspensionen mit verschiedenen Tensiden bzw. Tensidtypen hergestellt. Dabei wurde mit Hilfe des Zetapotenzials die stabilisierende Wirkung der Tenside untersucht. Nach gewisser Einlagerungszeit trat bei allen Nanosuspensionen der Caking-Effekt auf.

Für die Substanz Buparvaquon sollte ein neues Applikationskonzept in Form eines mucoadhäsiven Systems gefunden werden. Dazu wurde die Nanosuspension in mucoadhäsive Hydrogele inkorporiert. Damit konnte die Wirkung der Substanz auf den Erreger *Cryptosporidium parvum* erhöht werden. Die neuen mucoadhäsiven Hydrogel-Nanosuspension-Systeme wurde auf unterschiedlichste Arten hinsichtlich der in-vitro Mucoadhäsion untersucht. Hierbei erwiesen sich rheologische Untersuchungen als am geeignetsten.

Auf die physikalische Langzeitstabilität der Nanosuspension wirkten sich die neuen Systeme positiv aus. Durch die erhöhte Viskosität bei den Carbopol-Hydrogelen und aufgrund des erhöhten Zetapotenzials bei den Chitosanformulierungen konnte das Caking verhindert werden. Weiterhin wurde das Zusammenspiel von Nanosuspension und Hydrogel in Bezug auf die mucoadhäsiven Eigenschaften untersucht. Nanosuspensionen alleine besitzen schon ein weitaus größeres Haftvermögen als "Mikrosuspensionen". Das Vorhandensein der Nanosuspension in den Nanosuspension-Hydrogelsystemen wirkt sich jedoch nicht positiv auf die Mucoadhäsion, die mit der in-vitro Methode ermittelt wurde aus. Jedoch ist der mindernde Effekt als nur gering einzustufen, so dass man insgesamt sagen kann, die neuen Systeme sind weitaus mucoadhäsiver als Nanosuspensionen alleine. Die Ergebnisse dieser Versuche konnten zum Teil durch Studien an Nagern untermauert werden.

In dieser Arbeit hat sich der Einsatz von Lecithin als (Ko-) Stabilisator als empfehlenswert herausgestellt. Zum einen zeigte sich bei denen in dieser Arbeit untersuchten Substanzen, eine elektrostatische Stabilisierung der Nanosuspension als günstig in Bezug auf die Langzeitstabilität heraus. Zum anderen ist dieses Tensid zur Sterilisation mit gespanntem Wasserdampf geeignet.

Weiterhin ist festzustellen, dass je nach Arzneistoff unterschiedlich viele Homogenisationszyklen benötigt wurden um die Grenzdispersität zu erreichen. Auch die Grenzdispersität unterschied sich bei den unterschiedlichen Arzneistoffen. Es konnte aber in allen der drei sehr unterschiedlich Substanzen in jedem Fall eine Nanosuspension hergestellt werden, die mit jeweils individueller geeigneter Stabilisierung langzeitstabil ist.