

# Anhang

## Verzeichnis der Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
Aqua dem.	Aqua demineralisata
Aqua ad inj.	Aqua ad injectabilia
bzw.	beziehungsweise
bspw.	beispielsweise
Da	Dalton
DAB	Deutsches Arzneibuch
DPI	Dry powder inhaler
h	Stunden
Hz	Hertz
K	Kühlschrank
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kGy	kilo Grey
k. D.	keine Daten
LD	Laserdiffraktometrie
MDI	Metered Dose Inhaler
min.	Minuten

mm	Millimeter
m/m	Masse pro Masse
Pa	Pascal
PCS	Photonenkorrelationsspektroskopie
Ph.Eur.	Pharmacopoea Europea (Europäisches Arzneibuch)
rpm	rounds per minute (Umdrehungen pro Minute)
RT	Raumtemperatur
S.D.	Standard Deviation (Standard Abweichung)
USP	United States Pharmacopoe
UV	Ultra violett
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

## Tabellen zu den Abbildungen

Anmerkung: Es werden immer dann Mittelwert und Standardabweichungen angegeben, wenn 3 Chargen/Proben einer Formulierung untersucht wurden. Wurde nur eine einzige Formulierung untersucht, ist nur der mittlere Wert der Messung angegeben (S.D. = Standardabweichung).

**Tabelle 0-1: Tabelle zu Abbildung 4-1, LD-Partikeldurchmesser D 50 %, D 95 % und D 99 % von Tarazepid-Nanosuspension am Tag der Herstellung TZ01, TZ02 und TZ03 in [µm].**

TZ01				TZ02			
	D 50%	D 95%	D 99%		D 50%	D 95%	D 99%
<b>Ultra Turrax</b>	2,39	38,36	48,15	<b>Ultra Turrax</b>	3,26	42,58	66,12
<b>Zyklus 2</b>	0,80	2,33	2,83	<b>Zyklus 2</b>	2,83	8,56	10,32
<b>Zyklus 4</b>	0,64	2,11	2,48	<b>Zyklus 4</b>	15,18	32,87	37,62
<b>Zyklus 6</b>	0,62	2,13	2,50	<b>Zyklus 6</b>	38,51	60,26	64,02
<b>Zyklus 8</b>	0,61	2,09	2,50	<b>Zyklus 8</b>	41,21	67,61	75,58
<b>Zyklus 10</b>	0,63	2,14	2,51	<b>Zyklus 10</b>	37,54	62,74	68,33

TZ03			
	D 50%	D 95%	D 99%
<b>Ultra Turrax</b>	2,39	38,36	48,15
<b>Zyklus 2</b>	3,62	14,81	19,55
<b>Zyklus 4</b>	33,81	28,94	30,18
<b>Zyklus 6</b>	30,78	52,50	55,86
<b>Zyklus 8</b>	37,31	99,10	109,72
<b>Zyklus 10</b>	15,85	30,68	33,16

**Tabelle 0-2: Tabelle zu Abbildung 4-2, mittlere PCS-Durchmesser in nm und Polydispersitätsindex der Formulierungen TZ01, TZ02 und TZ03**

	TZ01		TZ02		TZ03	
	nm	PI	nm	PI	PCS	PI
<b>Zyklus 2</b>	438	0,306	593,9	0,262	643	0,394
<b>Zyklus 4</b>	369	0,197	551,9	0,325	737	0,22
<b>Zyklus 6</b>	338	0,314	572,7	0,275	793	0,239
<b>Zyklus 8</b>	338	0,207	725,7	0,115	525	0,233
<b>Zyklus 10</b>	334	0,284	1120,9	0,316	422	0,238

**Tabelle 0-3: Tabelle zu Abbildung 4-3, mittlere PCS-Durchmesser in nm und Polydispersitätsindex der Formulierungen TZ01, TZ02 und TZ03, Raumtemperatur (RT) und Kühlschrank (K)**

Tag der Messung	TZ01			
	RT nm	RT PI	K nm	K PI
<b>0</b>	334	0,284	334	0,284
<b>1</b>	345	0,260	348	0,177
<b>7</b>	349	0,232	358	0,278
<b>14</b>	363	0,298	349	0,251
<b>42</b>	379	0,310	388	0,427
TZ02				
<b>0</b>	1121	0,316	1121	0,316
<b>1</b>	707	0,269	708	0,221
<b>7</b>	1041	0,231	1666	0,358
<b>14</b>	658	0,236	746	0,248
<b>42</b>	815	0,248	835	0,269
TZ03				
<b>0</b>	334	0,284	334	0,284
<b>1</b>	387	0,185	396	0,207
<b>7</b>	289	0,238	510	0,227
<b>14</b>	299	0,211	258	0,148
<b>42</b>	273	0,225	293	0,211

**Tabelle 0-4: Tabelle zu Abbildung 4-4, PCS-Partikelgrößen in nm und Polydispersitätsindex, LD-Partikeldurchmesser D 50 %, D 95 % und D 99 % der Formulierung TZ04 (10 % Arzneistoffanteil, siehe Tabelle 4-1)**

Tag der Messung	PCS		LD		
	nm	PI	D 50 %	D 95 %	D 99 %
<b>1</b>	373	0,205	0,82	1,90	2,38
<b>7</b>	383	0,274	0,74	1,63	2,03
<b>14</b>	386	0,237	0,78	1,93	2,46
<b>42</b>	366	0,300	0,68	1,90	2,14

**Tabelle 0-5: Tabelle zu Abbildung 4-5, PCS-Durchmesser und Polydispersitätsindices der nicht sterilisierten und sterilisierten Proben, US: Ultra-Schallbehandlung (160 Watt; 3 min.), LD-Analyse der gleichen Proben.**

	PCS		LD		
	nm	PI	D 50%	D 95%	D 99%
unsteril	372,5	0,205	0,7435	1,629	1,994
sterilisiert	1051,7	0,239	0,9335	2,0445	2,495
sterilisiert und US*	744,5	0,407			

**Tabelle 0-6: Tabelle zu Abbildung 4-6, Lagerstabilität der Tarazepid-Nanosuspensionen TZ05 - TZ07, Partikelgrößen nach LD- und PCS-Analyse**

	Tag 1					
	LD [ $\mu\text{m}$ ]				PCS	
	50 %	90 %	99 %		nm	PI
TZ05	0,51	0,73	2,66		399	0,237
TZ06	0,53	0,76	2,49		447	0,165
TZ07	0,49	0,68	0,81		434	0,173
Tag 7						
TZ05	0,53	0,70	0,84		396	0,208
TZ06	0,52	0,69	0,83		364	0,214
TZ07	0,55	0,72	1,97		430	0,230
Tag 91						
TZ05	0,54	0,72	5,39		423	0,250
TZ06	0,52	0,70	0,84		514	0,218
TZ07	0,52	0,70	0,84		351	0,206
Tag 180						
TZ05	3,14	7,16	10,28		745	0,257
TZ06	0,50	0,69	0,82		342	0,142
TZ07	0,49	0,67	0,80		341	0,192
Tag 365						
TZ05	2,74	5,92	8,67		926	0,345
TZ06	0,54	0,83	2,28		380	0,206
TZ07	0,56	2,03	2,85		384	0,234
Tag 575						
TZ05	0,70	2,25	5,86		602	0,443
TZ06	0,56	0,87	2,32		342	0,193
TZ07	0,58	1,87	4,41		408	0,220

**Tabelle 0-7: Tabelle zu Abbildung 4-7, Ergebnis der LD- und PCS-Analyse der Tarazepid-Nanosuspension TZ05, TZ06 und TZ07 nach Ultraschallbehandlung.**

	D 50 % [ $\mu\text{m}$ ]	D 90 % [ $\mu\text{m}$ ]	D 99 % [ $\mu\text{m}$ ]		nm	PI
TZ05	0,51	0,77	2,67		432	0,198
TZ06	0,69	2,02	4,18		476	0,288
TZ07	0,57	1,53	2,56		430	0,251

**Tabelle 0-8: Tabelle zu Abbildung 5-3, LD-Partikeldurchmesser D 50 %, D 90 % und D 99 % der Rezepturen aus Tabelle 5-1 , nach 10 Homogenisationszyklen**

	BD1	BD2	BD3	BD4	BD5	BD6
D 50 % [µm]	13,18	4,89	1,04	0,84	1,15	2,04
D 90 % [µm]	22,48	10,24	2,05	1,77	2,66	48,16
D 99 % [µm]	29,28	12,25	3,68	2,42	4,85	120,70
nm	-	-	601	509	563	-
PI	-	-	0,308	0,467	0,383	-

**Tabelle 0-9: Tabelle zu Abbildung 5-4, LD-Durchmesser D 50 %, D 95 % und D 99 % der Rezeptur BD4 in Abhängigkeit von den Zyklenzahlen**

Zyklenzahl	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
D 50 % [µm]	1,95	1,44	1,35	1,21	1,05	0,91	0,90	0,83	0,83	0,82	0,80
D 90 % [µm]	7,30	4,06	3,63	3,11	2,71	2,24	2,18	2,00	1,95	1,83	1,81
D 99 % [µm]	10,10	5,41	4,70	3,95	4,91	2,75	2,39	2,27	2,20	2,08	2,06
nm	-	493	587	-	337	509	477	424	528	452	379
PI	-	0,407	0,429	-	0,263	0,422	0,339	0,341	0,379	0,277	0,431

**Tabelle 0-10: Tabelle zu Abbildung 5-5, Vergleich der LD-Durchmesser D 50 %, D 95 % und D 99 % und der PCS-Durchmesser von einer 1% igen und einer 10% igen Budesonid-Nanosuspension.**

	1%	10%
D 50% [µm]	0,73	0,75
D 95 % [µm]	1,99	1,77
D 99 % [µm]	2,20	2,07
PCS	500	435
PI	0,397	0,220

**Tabelle 0-11: Tabelle zu Abbildung 5-6, LD-Durchmesser 50 %, 95 % und 99 % und der PCS-Durchmesser der Budesonid-Nanosuspension, 40 ml und 300 ml (jeweils n=3) S.D. = Standardabweichung.**

	Mittelwert	S.D.	Mittelwert	S.D.
	40 ml	40 ml	300 ml	300 ml
D 50% [µm]	0,73	0,01	0,81	0,04
D 95% [µm]	1,86	0,20	1,92	0,14
D 99% [µm]	2,20	0,28	2,25	0,19
PCS	500	12	463	14
PI	0,397	0,044	0,377	0,013

**Tabelle 0-12:** Tabelle zu Abbildung 5-7, LD-Durchmesser D 50 %, D 95 % und D 99 % sowie die PCS-Durchmesser einer 1%igen Nanosuspension und einer 10%igen Suspension vor und nach Vernebelung und dazugehörige PI-Werte

	1%		1%	
	vor Vernebelung	S.D.	nach Vernebelung	S.D.
D 50% [ $\mu\text{m}$ ]	0,73	0,00	0,82	0,03
D 95% [ $\mu\text{m}$ ]	1,74	0,03	2,05	0,18
D 99% [ $\mu\text{m}$ ]	2,04	0,05	2,36	0,20
PCS	492	7	497	7
PI	0,348	0,077	0,286	0,052
	10%		10%	
	vor Vernebelung	S.D.	nach Vernebelung	S.D.
D 50% [ $\mu\text{m}$ ]	0,73	0,00	0,72	0,01
D 95% [ $\mu\text{m}$ ]	1,74	0,03	1,71	0,03
D 99% [ $\mu\text{m}$ ]	2,04	0,05	2,04	0,04
PCS	398	7	413	7
PI	0,287	0,010	0,283	0,035

**Tabelle 0-13:** Tabelle zu Abbildung 5-11, LD-Partikeldurchmesser D 50 %, D 95 % und D 99 % und PCS-Durchmesser der Budesonid-Nanosuspensionen BD4, als 40 ml und 300 ml-Chargen

	Tag der Herstellung			
	40 ml	S.D.	300 ml	S.D.
D 50% [ $\mu\text{m}$ ]	0,73	0,01	0,81	0,04
D 95% [ $\mu\text{m}$ ]	1,86	0,20	1,92	0,14
D 99% [ $\mu\text{m}$ ]	2,20	0,28	2,25	0,19
nm	500	12	463	14
PI	0,397	0,044	0,377	0,013
	0,5 Jahre			
	40 ml	S.D.	300 ml	S.D.
D 50% [ $\mu\text{m}$ ]	0,82	0,08	0,78	0,01
D 95% [ $\mu\text{m}$ ]	1,99	0,16	2,00	0,18
D 99% [ $\mu\text{m}$ ]	2,30	0,24	2,38	0,19
nm	467	82	505	22
PI	0,285	0,119	0,274	0,081
	1 Jahr			
	40 ml	S.D.	300 ml	S.D.
D 50% [ $\mu\text{m}$ ]	0,80	0,12	0,79	0,17
D 95% [ $\mu\text{m}$ ]	2,07	0,04	2,01	0,30
D 99% [ $\mu\text{m}$ ]	2,52	0,06	2,27	0,21
nm	438	52	462	25
PI	0,385	0,029	0,355	0,060

**Tabelle 0-14: Tabelle zu Abbildung 5-18, gelöste Menge von Budesonid in Aqua dem. bei 25°C und 37°C**

25°C				
[h]	Budesonide auskrist.	S.D.	Budesonide mikronisiert i	S.D.
	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]
4	2,16	0,03	2,49	0,00
6	2,35	0,02	2,60	0,03
10	2,53	0,03	2,72	0,05
27	2,89	0,06	3,00	0,02
51	2,98	0,03	3,02	0,12
75	2,94	0,08	3,05	0,05
99	3,00	0,02	3,02	0,04
171	3,16	0,03	3,30	0,04

37°C				
[h]	Budesonide auskrist. in Aqua bid- est. 250nm	S.D.	Budesonide mikronisiert in Aqua bid- est. 250 nm	S.D.
	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]
4	2,16	0,04	2,36	0,05
6	2,51	0,10	2,58	0,02
10	2,59	0,01	2,99	0,17
27	2,92	0,06	3,50	0,03
51	3,02	0,15	3,70	0,13
75	3,18	0,09	3,70	0,09
99	3,21	0,14	3,78	0,10
171	3,64	0,10	3,90	0,03

**Tabelle 0-15: Tabelle zur Abbildung 5-19, Sättigungslöslichkeit von Budesonid in 0,033 % Tween®80-Lösung im Vergleich, bei 25°C und bei 37°C**

25°C										
[h]	Budesonid, auskristallisiert	S.D.	Budesonid, mikronisiert	S.D.	Nano- suspension Tag 1	S.D.	Nano- suspension 2 Monate	S.D.	Nano- suspension 4 Monate	S.D.
	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]
4	1,63	0,23	2,93	0,13	3,97	0,17	4,72	0,17	4,68	0,11
7	1,94	0,21	2,94	0,20	4,09	0,18	5,32	0,18	4,71	0,10
10	2,20	0,12	2,95	0,11	4,22	0,14	5,41	0,14	4,80	0,10
27	2,65	0,20	3,10	0,20	4,56	0,13	5,46	0,13	5,32	0,16
51	3,59	0,10	3,73	0,11	5,00	0,18	5,51	0,18	5,75	0,20
75	3,64	0,27	3,63	0,32	5,00	0,12	5,67	0,12	5,69	0,09
99	3,69	0,20	3,65	0,22	4,91	0,17	5,93	0,17	5,56	0,10
171	3,66	0,19	3,77	0,18	4,87	0,16	5,45	0,17	5,57	0,10

37°C										
[h]	Budesonid auskristallisiert	S.D.	Budesonid mikronisiert	S.D.	Nano- suspension Tag 1	S.D.	Nano- suspension 2 Monate	S.D.	Nano- suspension 4 Monate	S.D.
	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]
4	2,63	0,30	2,57	0,27	4,60	0,21	4,85	0,12	4,34	0,20
6	2,72	0,17	2,81	0,13	4,64	0,13	5,00	0,11	4,59	0,21
10	2,76	0,14	3,05	0,18	4,64	0,13	5,05	0,21	4,51	0,36
27	2,94	0,15	3,50	0,10	4,64	0,17	5,65	0,23	4,43	0,26
51	3,10	0,11	3,70	0,16	4,75	0,17	5,26	0,11	4,52	0,18
75	3,36	0,16	4,24	0,18	5,06	0,15	5,54	0,13	5,02	0,20
99	3,33	0,15	4,35	0,20	5,23	0,18	5,53	0,13	5,02	0,25
171	3,38	0,13	4,20	0,22	5,18	0,20	5,51	0,20	5,03	0,27

Tabelle 0-16: Tabelle zur Abbildung 5-20, Sättigungslöslichkeit von Budesonid in 0,5%iger Tween® 80-Lösung bei 25°C und 37°C

25°C in 0,5% Tween 80						
[h]	Budesonid auskristal- lisiert	S.D.	Budesonid mikronisiert	S.D.	Nanosus- pension	S.D.
	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]
4	3,86	0,32	4,62	0,09	5,31	0,13
6	4,04	0,20	4,87	0,13	5,91	0,10
10	4,22	0,23	5,10	0,09	6,42	0,18
27	5,34	0,39	5,44	0,15	6,28	0,39
51	5,57	0,16	6,12	0,18	6,47	0,09
75	6,30	0,26	6,60	0,34	6,65	0,23
99	6,35	0,21	6,61	0,13	6,74	0,09
171	6,53	0,17	6,64	0,10	6,75	0,09
37°C in 0,5% Tween 80						
[h]	Budesonid auskristal- lisiert	S.D.	Budesonid mikronisiert	S.D.	Nanosus- pension	S.D.
	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]
4	2,46	0,20	4,12	0,19	5,20	0,18
6	3,27	0,16	4,45	0,27	5,99	0,27
10	3,36	0,16	4,69	0,34	6,05	0,24
27	3,91	0,21	4,77	0,18	6,14	0,34
51	4,13	0,33	5,15	0,30	6,07	0,19
75	5,78	0,25	5,91	0,24	6,13	0,25
99	5,87	0,31	6,07	0,26	6,24	0,18
171	5,97	0,35	6,15	0,18	6,31	0,26



**Tabelle 0-17: Tabelle zur Abbildung 5-22, Sättigungslöslichkeit von Budesonid in 0,033 % Tween®80-Lösung auf pH 4,6 eingestellt, bei 25°C und bei 37°C**

25°C, 0,033% Tween 80 pH 4,6								
[h]	Budesonid auskristallisiert		Budesonid mikronisiert		Nanosuspension Tag 1		Nanosuspension 4 Monate	
	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]
4	1,63	0,30	2,93	0,27	3,97	0,21	4,68	0,12
6	1,94	0,17	2,94	0,13	4,09	0,13	4,71	0,11
10	2,20	0,14	2,95	0,18	4,22	0,13	4,80	0,21
27	2,65	0,15	3,10	0,10	4,56	0,17	5,32	0,23
51	3,59	0,11	3,73	0,16	5,00	0,17	5,75	0,11
75	3,64	0,20	3,63	0,16	5,00	0,20	5,69	0,15
99	3,69	0,15	3,65	0,20	4,91	0,18	5,56	0,13
171	3,13	0,13	3,01	0,22	4,76	0,20	4,83	0,20
219	3,66	0,15	3,77	0,20	4,87	0,21	5,57	0,19
37°C, 0,033% Tween 80 pH 4,6								
[h]	Budesonid auskristallisiert		Budesonid mikronisiert		Nanosuspension Tag 1		Nanosuspension 4 Monate	
	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]	[mg/100ml]
4	2,43	0,10	3,00	0,10	4,07	0,10	5,03	0,10
6	2,59	0,10	3,17	0,10	4,38	0,10	5,00	0,10
10	2,73	0,10	3,02	0,10	4,25	0,10	5,27	0,10
27	2,82	0,10	3,29	0,10	4,50	0,10	5,35	0,10
51	3,01	0,10	3,95	0,10	5,06	0,10	5,88	0,10
75	3,32	0,10	4,07	0,10	5,16	0,10	6,03	0,10
99	3,70	0,10	4,19	0,97	5,45	0,10	6,27	0,10
171	3,40	0,10	3,77	0,10	4,84	0,10	5,88	0,10
219	3,70	0,10	4,02	0,10	5,51	0,10	6,09	0,10

**Tabelle 0-18: Tabelle zur Abbildung 5-23, Lösungsgeschwindigkeit von Budesonid in einer Nanosuspension und als Reinsubstanz, auskristallisiert oder mikronisiert in 25°C**

Zeit [min]	Budesonid-Nanosuspension 1 Tag nach Herstellung		Budesonid-Nanosuspension nach 4 Monaten Lagerung		Budesonid, mikronisiert		Budesonid, auskristallisiert	
	M.W.	S.D.	M.W.	S.D.	M.W.	S.D.	M.W.	S.D.
2					11,22	0,90	0,06	0,01
5	24,93	0,87	27,35	0,89	14,34	0,86	2,86	1,89
10	25,11	0,87	32,49	0,87	16,51	0,88	3,87	2,14
15	27,27	0,96	33,33	1,04	20,61	0,90	6,71	1,66
20	28,71	0,88	33,93	0,90	20,05	0,86	8,73	1,39
30	29,43	0,88	34,38	0,99	20,77	0,86	10,11	1,86
45	29,52	0,88	36,09	0,90	21,01	0,91	12,17	1,02
60	29,97	0,89	36,63	1,08	21,78	0,86	12,87	0,86
90	32,13	1,08	37,89	0,90	22,38	0,90	14,40	1,17
120	36,18	0,99	39,24	0,99	22,45	0,90	15,09	0,99

**Tabelle 0-19: Tabelle zur Abbildung 5-24, Lösungsgeschwindigkeit von Budesonid in einer Nanosuspension und als Reinsubstanz, auskristallisiert oder mikronisiert in 37°C**

Zeit [min]	Budesonid-Nanosuspension 1 Tag nach Herstellung		Budesonid-Nanosuspension nach 4 Monaten Lagerung		Budesonid, mikronisiert		Budesonid, auskristallisiert	
	M.W.	S.D.	M.W.	S.D.	M.W.	S.D.	M.W.	S.D.
2	0,00	0,90	32,64	0,89	16,38	0,89	0,06	0,87
5	24,62	0,86	32,75	0,89	19,98	0,88	9,67	0,86
10	24,99	0,87	34,65	0,87	20,52	0,89	11,61	0,88
15	25,23	0,92	35,48	0,88	21,96	0,86	13,56	0,87
20	26,10	0,87	35,79	0,91	21,87	0,87	14,79	0,87
30	26,12	0,89	36,59	0,87	23,22	0,86	16,02	0,98
45	26,24	0,88	36,24	0,92	23,49	0,87	17,30	0,87
60	26,75	0,87	37,66	0,92	25,81	0,88	17,55	0,88
90	29,04	0,87	39,57	0,93	26,28	0,88	18,09	0,87
120	33,03	0,88	40,38	0,90	27,61	0,87	18,18	0,87

**Tabelle 0-20: Tabelle zu Abbildung 5-25, Zerkleinerungsprofil einer Budesonid-Suspension mit dem Microfluidizer MF111, maximaler Homogenisierdruck: 700 bar.**

Zyklenzahl	0	5	10	15	20	25	75	100
D 50% [ $\mu\text{m}$ ]	1,98	1,66	1,68	1,72	1,69	1,57	1,41	1,33
D 95% [ $\mu\text{m}$ ]	7,56	4,77	5,25	5,70	5,62	5,37	3,90	3,74
D 99% [ $\mu\text{m}$ ]	10,53	5,61	6,27	6,90	6,83	6,69	4,70	4,60

**Tabelle 0-21: Tabelle zu Abbildung 5-26, Zerkleinerungsprofil einer Budesonid-Suspension mit dem LAB 40 (kontinuierlicher Modus), LD-Durchmesser D 50 %, D 95 % und D 99 % PCS-Durchmesser und Polydispersitätsindex, Homogenisationsdruck: 500 bar**

Zyklenzahl	0	10	15	20	25	30	35	40
D 50% [ $\mu\text{m}$ ]	2,15	1,63	1,569	1,51	1,42	1,40	1,37	1,30
D 95% [ $\mu\text{m}$ ]	7,95	4,17	3,879	3,57	3,36	3,59	3,40	2,97
D 99% [ $\mu\text{m}$ ]	10,79	5,39	4,990	4,53	4,19	5,04	4,96	3,91
nm	883	721	734	664	661	637	719	602
PI	0,433	0,371	0,415	0,400	0,325	0,397	0,322	0,399

**Tabelle 0-22: Tabelle zu Abbildung 5-27, Zerkleinerungsprofil einer Budesonid-Suspension hergestellt mit dem LAB 40 (kontinuierlicher Modus) LD-Partikeldurchmesser D 50 %, D 95 % und D 99 % und PCS-Durchmesser und Polydispersitätsindex, Homogenisationsdruck: 1500 bar**

Zyklenzahl	0	10	15	20	25	30	35	40
D 50% [ $\mu\text{m}$ ]	1,99	1,31	1,136	0,98	0,92	0,89	0,83	0,80
D 95% [ $\mu\text{m}$ ]	7,37	3,30	2,626	2,28	2,18	2,09	2,16	1,98
D 99% [ $\mu\text{m}$ ]	10,35	4,99	3,900	2,88	2,58	2,49	2,50	2,32
nm	710	635	637	664	568	533	515	491
PI	0,394	0,340	0,207	0,261	0,323	0,397	0,266	0,266

**Tabelle 0-23: Tabelle zu Abbildung 5-28, Zerkleinerungsprofil einer Budesonid-Suspension mit einem Stansted Homogeniser, nach Vorhomogenisation mit einem LAB 40.**

Zyklenzahl	Ausgangsgröße	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
<b>D 50% [µm]</b>	0,77	0,702	0,638	0,624	0,613	0,592	0,581	0,537	0,529	0,499	0,507
<b>D 95% [µm]</b>	1,91	1,091	0,878	0,836	0,818	0,788	0,771	0,709	0,704	0,673	0,683
<b>D 99% [µm]</b>	2,36	2,398	1,327	0,929	0,910	0,875	0,854	0,783	0,778	0,744	0,758
<b>PCS</b>	462	423	421	386	392	363	376	342	352	339	327
<b>PI</b>	0,370	0,256	0,253	0,322	0,269	0,229	0,271	0,252	0,271	0,230	0,256

**Tabelle 0-24: Tabelle zu Abbildung 6-1, LD-Partikeldurchmesser D 50 % und D 99 % der Ausgangssubstanz und der Rezepturen aus Tabelle 6-1 , nach 15 Homogenisationszyklen**

	D 50% [µm]	S.D.	D 99% [µm]	S.D.
<b>Zyklenzahl</b>				
<b>Ausgangsgröße</b>	85,61	1,24	503,50	9,62
<b>5</b>	1,32	0,50	5,02	1,50
<b>10</b>	1,02	0,30	3,36	1,30
<b>15</b>	0,78	0,25	2,23	1,25
<b>5</b>	1,37	0,57	5,03	1,57
<b>10</b>	1,10	0,13	3,60	1,13
<b>15</b>	0,87	0,23	2,69	1,23
<b>5</b>	1,11	0,30	4,23	1,30
<b>10</b>	0,90	0,07	2,80	1,75
<b>15</b>	0,79	0,09	2,39	1,09

**Tabelle 0-25: Tabelle zu Abbildung 6-2, PCS-Partikeldurchmesser und Polydispersitätsindices der Rezepturen BP1,2 und 3 aus Tabelle 6-1 am Tag 1 nach der Herstellung**

	nm	S.D.	PI	S.D.
	<b>BP1</b>			
<b>5</b>	821	45	0,458	0,018
<b>10</b>	621	37	0,317	0,117
<b>15</b>	558	18	0,347	0,018
	<b>BP2</b>			
<b>5</b>	629	11	0,384	0,026
<b>10</b>	586	3	0,382	0,019
<b>15</b>	589	30	0,280	0,064
	<b>BP3</b>			
<b>5</b>	811	35	0,364	0,019
<b>10</b>	726	26	0,357	0,160
<b>15</b>	663	22	0,240	0,090

**Tabelle 0-26: Tabelle zu Abbildung 6-3, pH-Werte der Formulierungen BP1-BP3**

	BP1	BP2	BP3
<b>Tag 0</b>	6,7	7,2	7,1
<b>1 Monat</b>	7	7,15	6,7
<b>6 Monate</b>	6,6	6,9	6,9
<b>12 Monate</b>	6,8	7,3	7,1

**Tabelle 0-27: Tabelle zu Abbildung 6-3 LD-Daten**

	BP1	BP2	BP3	
	LD 50% [ $\mu\text{m}$ ]	0,78	0,87	0,79
<b>Tag 1</b>	LD 90% [ $\mu\text{m}$ ]	1,79	1,99	1,66
	LD 99% [ $\mu\text{m}$ ]	2,23	2,69	2,39
	LD 50% [ $\mu\text{m}$ ]	0,88	0,91	0,87
<b>1 Monat</b>	LD 90% [ $\mu\text{m}$ ]	1,73	1,92	2,38
	LD 99% [ $\mu\text{m}$ ]	2,34	2,75	5,47
	LD 50% [ $\mu\text{m}$ ]	0,95	0,95	0,63
<b>6 Monate</b>	LD 90% [ $\mu\text{m}$ ]	3,60	2,41	1,53
	LD 99% [ $\mu\text{m}$ ]	8,54	3,22	3,98
	LD 50% [ $\mu\text{m}$ ]	5,15	0,93	n.v.
<b>1 Jahr</b>	LD 90% [ $\mu\text{m}$ ]	10,92	1,10	n.v.
	LD 99% [ $\mu\text{m}$ ]	32,67	2,94	n.v.

**Tabelle 0-28: Tabelle zu Abbildung 6-3 PCS-Daten**

	BP1		BP2		BP3	
	nm	PI	nm	PI	nm	PI
<b>Tag 1</b>	558	0,347	589	0,280	666	0,292
<b>Tag 28</b>	606	0,397	585	0,342	713	0,337
<b>6 Monate</b>	663	0,240	755	0,416	655	0,367
<b>1 Jahr</b>	1016	0,410	n. v.	n.v.	n.v.	n.v.

n.v. nicht vorhanden

**Tabelle 0-29: Tabelle zu Abbildung 6-4, Zetapotenziale der Formulierung BP1, BP2 und BP3, in verschiedenen Medien**

Zetapotenzial von Formulierung	Aqua dem., Leitfähigkeit 50 $\mu\text{S/cm}$	S.D.	Dispersionsmedium	S.D.	Dispersionsmedium, Leitfähigkeit 50 $\mu\text{S/cm}$	S.D.
	<b>BP1 [mV]</b>	-34,20	0,30	-34,1	1,00	-33,10
<b>BP2 [mV]</b>	-15,50	0,40	-0,90			0,20
<b>BP3 [mV]</b>	-32,70	0,50	-34,5	1,00	-29,70	0,70

**Tabelle 0-30:** Tabelle zu Abbildung 6-6, LD-Partikeldurchmesser D 50 %, D 90 % und D 99 % der Nanosuspension eingearbeitet in die verschiedenen Hydrogele

	Car- bopol 934	Car- bopol 971	Car- bopol 974	Car- bopol 980	Noveon	Chitosan chlorid	Chitosan	Nanosus /Aqua	Nano- suspension
D 50% [µm]	0,91	0,82	5,812	1,10	1,25	1,24	1,19	1,06	0,82
D 90% [µm]	5,05	2,23	35,820	17,65	15,58	2,59	2,52	2,25	1,74
D 99% [µm]	7,07	6,47	63,435	32,42	30,40	4,50	3,89	3,44	2,49

**Tabelle 0-31:** Tabelle zu Abbildung 6-11, LD-Partikeldurchmesser D 50 %, D 90 % und D 99 % einer Buparvaquon-Nanosuspension in Hydrogelen nach der Sterilisation. Als Referenz ist die Buparvaquon-Nanosuspension unsterilisiert angegeben

	Car- bopol 934	Car- bopol 971	Car- bopol 974	Car- bopol 980	Noveon	Chito- sanchlo- rid	Chito- san	Nano- susp/ Aqua	Nano- suspension	Nano- suspension unsteril
D 50% [µm]	1,14	1,15	1,41	1,22	1,16	1,23	1,21	1,21	1,28	1,02
D 90% [µm]	3,32	4,21	12,18	4,56	3,20	2,49	2,49	3,11	3,12	2,83
D 99% [µm]	10,75	11,30	30,94	12,89	11,59	3,73	3,72	10,49	5,60	7,77

**Tabelle 0-32:** Tabelle zu Abbildung 6-12, Zetapotenzial der Buparvaquon Nanopartikel nach Einarbeitung in die Hydrogele

	mV	S.D.
Carbopol 934	-39,6	0,4
Carbopol 971	-37,3	0,4
Carbopol 974	-38,7	1,8
Carbopol 980	-35,4	0,8
Noveon	-39,2	0,5
Chitosan- chlorid	31,2	0,4
Chitosan	45,3	0,5
Nano- suspension	-30,3	0,5

**Tabelle 0-33: Tabelle zu Abbildung 6-13, LD-Partikeldurchmesser in [ $\mu\text{m}$ ] der reinen Nanosuspensionen BP1, BP2 und BP3**

	D 50%	D 99%		D 50%	D 99%
	Tag 0	Tag 0		6 Monate	6 Monate
BP1	0,78	2,23		0,95	8,54
BP2	0,87	2,69		0,95	3,22
BP3	0,79	2,39		0,63	3,22
BP1 10 %ig	0,86 $\mu\text{m}$ 618nm	7,65 $\mu\text{m}$ PI 0,316	nach Ultra Schallbe- handlung	0,89 $\mu\text{m}$ 901 nm	2,75 $\mu\text{m}$ PI 0,228

**Tabelle 0-34: Tabelle zu Abbildung 6-15, LD-Partikeldurchmesser in [ $\mu\text{m}$ ] der untersuchten Nanosuspension-Hydrogelsysteme nach einem Tag einem Monat und einem halben Jahr Lagerung**

	Carbopol 934	Carbopol 971	Carbopol 974	Carbopol 980	Noveon AA-1	Chitosan- chlorid	Chitosan	Nanosus- pension
D 50 % Tag 1	0,91	0,82	1,47	1,10	1,25	1,24	1,19	0,82
D 99 % Tag 1	7,07	6,47	43,73	32,42	30,40	4,50	3,89	2,49
D 50 % 1 Monat	1,78	0,94	1,42	1,61	1,24	1,08	0,93	1,01
D 99 % 1 Monat	31,72	5,01	41,50	44,18	38,21	9,41	3,87	4,94
D 50 % 6 Monate	1,12	1,06	1,13	1,15	1,13	2,10	0,96	0,89
D 99 % 6 Monate	3,48	3,51	12,21	11,59	11,11	12,13	8,37	2,75