

## **5. Zusammenfassung**

## **Mikropartikel, welche durch die Lösungsmittel-Evaporations-Methode mittels Kosolventien hergestellt wurden**

### *Initiale Freisetzung, Verkapselungseffizienz und Scale up*

Die Einstellungen verschiedener Parameter, die die PLGA-Ausfällung beeinflussten, erwiesen sich als effiziente Werkzeuge, um die Verkapselungseffizienz und die Kontrolle der initialen Freisetzung zu verbessern. Die Zugabe von niedrigen NaCl-Konzentrationen (0.05M) zur externen wässrigen Phase erhöhte die Verkapselungseffizienz und die initiale Freisetzung, wohingegen eine hohe NaCl-Konzentration (0.5M) die Polymer-Ausfällung verlangsamte und zu Mikropartikeln geringer Porosität führte, die eine langsame initiale Freisetzung zeigten. Die Anwesenheit von Ethanol in der äußeren Phase führte zu porösen Mikropartikeln mit verbesserter initialer Freisetzung, allerdings verringerter Verkapselungseffizienz. Die initiale Freisetzung nahm auch bei einer Verringerung des Volumens der äußeren Phase und der Homogenisationsgeschwindigkeit ab, ebenso bei Abdeckung der Herstellungsapparatur. Diese Modifikationen wirkten sich nicht signifikant auf die Verkapselungseffizienz aus. Die Verfünfachung der Ansatzgröße zeigte keinen Einfluss auf die Verkapselungseffizienz und die initiale Freisetzung, wurde der Ansatz um Faktor 25 vergrößert nahm die initiale Freisetzung leicht ab, da sich größere Partikel bildeten.

### *Dreiphasiges Freisetzungsprofil*

Veränderung der Formulierungs- und Herstellungsparameter (z.B. Wirkstoffgehalt, Volumen der äußeren Phase, PLGA geringen Molekulargewichts, Trocknungsmethoden für Mikropartikel) beeinflussten zwar die initiale Freisetzung (Burst), jedoch nicht die nachfolgende. Die Zugabe des hydrophilen Polymers Polyvinylpyrrolidon (PVP) führte zu poröseren Mikropartikeln. Dies beeinflusste die initiale Freisetzung, änderte aber nicht an dem dreiphasigen Freisetzungsprofil. Mittelkettige Triglyzeride (MCT) konnten erfolgreich eingesetzt werden, um eine kontinuierliche Freisetzung zu erhalten. MCT beschleunigten die Leuprolid Freisetzung in der zweiten, langsamen Phase und verlangsamten sie in der dritten, schnellen Phase. Sie führten zur Bildung von Mikropartikeln mit ungleichmäßiger Oberfläche und einer hochporösen inneren Struktur. Mit der Differential-Wärmestrom-Analyse (DSC) konnte der Einschluss von MCT bei gleichbleibender Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) von PLGA beobachtet werden.

## **In situ Mikropartikel Systeme**

### *Emulsions-Bildung und Morphologie der resultierenden Mikropartikel*

Während des Emulgierprozesses von ISM Systemen diffundiert das Lösungsmittel in die äußere kontinuierliche Phase, was zu einem Anstieg der Viskosität der Polymerlösung führt. Deshalb begünstigten sowohl die ursprünglich niedrige Viskosität der Polymerlösung als auch die langsame Lösungsmittel-Diffusion in die äußere kontinuierliche Phase die Emulsions-Bildung.

Die Mikrostruktur der resultierenden Partikel stand in Beziehung mit der Wasser-Mischbarkeit des Polymer-Lösungsmittels. Mikropartikel, welche mit einem komplett mit Wasser mischbaren Lösungsmittel hergestellt wurden, zeigten eine hochporöse innere Struktur; im Gegensatz dazu besaßen Mikropartikel, zu deren Herstellung ein nur teilweise mit Wasser mischbares Lösungsmittel verwendet wurde, eine dichte innere Struktur.

### *Formulierungs- und Herstellungs-Parameter*

ISM-Systeme bestehend aus RG 503H zeigten eine hohe initiale Freisetzung (~ 40%), welche wahrscheinlich auf die hohe Porosität der Mikropartikel zurückzuführen ist. Die initiale Freisetzung konnte durch Erhöhung der Polymer-Konzentration, der Menge und der Viskosität der Öl-Phase und durch Senkung der Arzneistoffbeladung reduziert werden. Der Einfluss dieser Parameter auf die zweite Phase der Freisetzung (nach der initialen Freisetzung) war marginal.

Verglichen mit Systemen aus RG 503H zeigten ISM, für die RG 202H als Polymer verwendet wurde, eine deutlich niedrigere initiale Freisetzung, welche von einer Phase langsamer und kontinuierlicher Arzneistoff-Freigabe gefolgt wurde. Auch hier konnte die initiale Freisetzung durch eine Erhöhung der Konzentration der Polymerlösung weiter reduziert werden.

Im Vergleich zu konventionellen Mikropartikeln, welche durch eine Lösungsmittel-Evaporations-Methode hergestellt wurden, zeigten die ISM Systeme eine niedrigere initiale Freisetzung und eine linearere und kontinuierlichere Arzneistoff-Freigabe.

### *Kosolventien-Zugabe*

Die Einführung eines teilweise mit Wasser mischbaren Kosolvenz reduzierte die initiale Freisetzung von ISM. Dieses könnte auf die in situ Bildung weniger poröser Mikropartikel zurückzuführen sein. Generell wurde die initiale Freisetzung mit ansteigender Konzentration und sinkender Wasser-Mischbarkeit des Kosolvenz kleiner; jedoch beeinflusste auch die Diffusionsgeschwindigkeit des Kosolvenz in die kontinuierliche Öl-Phase die initiale Freisetzung.

In vivo Untersuchungen in Hasen zeigten eine Verringerung der Testosteron-Plasmakonzentration bis zum 29. Tag nach einer einmaligen Verabreichung von ISM, die mit einem Lösungsmittelgemisch aus 80% w/v NMP und 20% w/v Triacetin hergestellt wurden.

### *Polymertype*

Im Gegensatz zu Mikropartikeln, die durch die klassische Lösungsmittel-Evaporations-Methode hergestellt wurden, resultierte die Verwendung von PLGA mit niedrigem Molekulargewicht in ISM mit einer niedrigeren initialen Freisetzung als ISM, welche mit PLGA höheren Molekulargewichts formuliert wurden. Aus PLGA-Kombinationen hergestellte ISM zeigten eine abnehmende initiale Freisetzung mit ansteigendem Gehalt an PLGA niedrigen Molekulargewichts. Diese niedrigere initiale Freisetzung lässt sich durch die langsamere Diffusion des Lösungsmittels von den niedriger molekulargewichtigen PLGA-Lösungstropfen in das FreisetzungsmEDIUM erklären, was zu einer weniger porösen Struktur der resultierenden Mikropartikel führte. PLGA mit freien Carboxylsäure-Endgruppen zeigte eine langsamere Arzneistoff-Freigabe im Vergleich zu PLGA mit veresterten Endgruppen. Ein ISM System, welches Leuprolid über 6 Monate kontrolliert freisetzte, konnte durch das Mischen von Polylaktiden (PLA) mit unterschiedlichen Molekulargewichten erhalten werden.