
5. Zusammenfassung

Die systemische Arzneistoffgabe über die Nase hat viele Vorteile gegenüber konventionellen Applikationswegen, besonders für Peptid- und Proteinarzneistoffe. Obwohl in den letzten Jahren zahlreiche nasale Arzneiformen entwickelt wurden, hat außer den Lösungen noch keine weitere den Markt erreicht. Nasale Lösungen haben aber den Nachteil, dass sie nicht für die verzögerte Arzneistoffabgabe geeignet sind, die besonders für die Langzeittherapie erwünscht ist.

In situ gelierende nasale Inserte. Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Charakterisierung von in situ gelierenden nasalen Inserten: einer neuen, bioadhäsiven, festen Arzneiform zur verzögerten systemischen Arzneistoffgabe über die nasale Mukosa. Das Prinzip dieser Arzneiform ist die schnelle Aufnahme von nasaler Flüssigkeit nach der Applikation and Transformation in ein Gel, die das Fremdkörpergefühl vermeidet. Dieses Gel klebt aufgrund seiner bioadhäsiven Eigenschaften an der Nasenschleimhaut. Zusätzlich fungiert es als freisetzungskontrollierende Matrix und ermöglicht so eine verzögerte Arzneistoffabgabe. Das nasale Insert muss nach kompletter Arzneistoffabgabe nicht wieder mechanisch entfernt werden, sondern löst sich auf oder wird durch mukoziliären Transport zum Nasenrachenraum hin entfernt und anschließend verschluckt.

Die poröse, schwammartige Struktur der Inserte ist eine wichtige Voraussetzung für die schnelle Wasseraufnahme durch Kapillarkräfte und Gelierung auf der Mukosa. Dies führt zur Vermeidung des unerwünschten Fremdkörpergefühls. Daher wurden die in situ gelierenden nasalen Inserte durch Gefriertrocknung von wässrigen Lösungen aus Arzneistoff, Polymeren als Träger und weiteren Hilfsstoffen hergestellt. In anfänglichen Studien wurden Polymere identifiziert, die die gewünschten schwammartigen Strukturen bilden konnten. Des Weiteren wurden der Einfluss des Polymers auf die Inserteigenschaften, Methoden zur Kontrolle der Freisetzungsrates und der Effekt des Arzneistoffes und des Freisetzungsmediums auf die Arzneistofffreisetzung untersucht. Dafür wurden zuerst niedermolekulare Modellarzneistoffe

verwendet. Anschließend wurde der Anwendungsbereich der nasalen Inserte auf schlecht wasserlösliche Arzneistoffe und Proteinantigene zur nasalen Immunisierung ausgeweitet.

Einfluss des Polymers. In situ gelierende nasale Inserte können aus verschiedenen wasserlöslichen Polymeren hergestellt werden. Die gewünschte Schwammstruktur wird von amorphen, aber nicht von kristallinen Polymeren gebildet. Das gewählte Polymer bestimmte wichtige Inserteigenschaften wie das Wasseraufnahmeverhalten, die Bioadhäsion, die mechanischen Eigenschaften und die Arzneistofffreigabe. Die Bioadhäsion nasaler Inserte hing von der Wasseraufnahme und dem Zerfall des Gels sowie von der Fähigkeit der Polymere ab, mit der simulierten Mukosa (Agar / Muzin) zu interagieren. Hydratisierung von Inserten aus niederviskosen Polymeren führte zur Gelauflösung und schneller Arzneistofffreigabe (HPMC E5, Na-alginate, PVP 90). Dagegen erstreckte sich die Wasseraufnahme und die Freisetzung aus Inserten höherviskoser Polymere über mehr als 8 Stunden (Carrageenan, Carbopol[®], NaCMC, Xanthan Gummi, HPMC K15M). Dabei stellte sich die Freisetzung von Oxymetazolin HCl als komplexes Phänomen aus vielen Einzelprozessen dar, wie den Wechselwirkungen zwischen Polymer und Arzneistoff, Wasseraufnahme, Zerfall des Gels und der Viskosität des gelierenden Inserts. Die Härte von PVP-Inserten korrelierte direkt mit der Glasübergangstemperatur der Polymere. Die Elastizität dagegen hing eher von der Struktur, die sich im Gefriertrocknungsprozess gebildet hatte, ab. Unter den untersuchten Polymeren zeigten Carrageenan und Xanthan Gummi die viel versprechendsten Eigenschaften hinsichtlich Bioadhäsion, Wasseraufnahme, Arzneistoffabgabeprofil und mechanischer Eigenschaften der in situ gelierenden nasalen Inserte.

Kontrolle der Arzneistofffreisetzungsrates. Weitere Studien wurden durchgeführt, um die Freisetzungsrates aus in situ gelierenden nasalen Inserten kontrollieren zu können. Dabei war es wichtig, die anderen Inserteigenschaften zu erhalten. Besonderes Augenmerk wurde auf die schnelle Hydratisierung und Gelbildung, maximale Bioadhäsion für lange nasale Retentionszeiten und ausreichende mechanische Eigenschaften für die Handhabung durch den Patienten gelegt. Vier verschiedene Ansätze wurden verfolgt: Variation des Polymergehalts der Inserte, Zusatz sehr gut wasserlöslicher Hilfsstoffe, Änderung des Molekulargewichts des Polymers sowie der Einsatz von Polymergemischen.

Ein geringerer Polymergehalt im Insert beschleunigte die Arzneistofffreisetzung. Allerdings war die Reduktion des Polymergehalts sowohl durch die verschlechterten mechanischen

Eigenschaften, als auch durch die verschlechterte Bioadhäsion der Inserte limitiert. Die obere Grenze des Polymergehalts lag in der Prozessierbarkeit der Polymerlösung, z.B. während der Polymerauflösung und der Gefriertrocknung, die hauptsächlich von deren Viskosität abhing.

Der Zusatz sehr gut wasserlöslicher Hilfsstoffe (Mannitol, Sorbitol und Xylitol) förderte die Wasseraufnahme nasaler Inserte nicht. Auch die Freisetzung des Arzneistoffs wurde dadurch nicht beeinflusst. Die Zusatzstoffe wirkten sich aber je nach Hygroskopizität verschieden auf die mechanischen Eigenschaften der Inserte aus: Inserte mit nicht-hygroskopischem Mannitol waren spröde, Inserte mit hygroskopischem Sorbitol dagegen sehr weich. Dies limitierte den Zusatz an Hilfsstoffen. Der Zusatz sehr gut wasserlöslicher Hilfsstoffe war daher nicht zur Kontrolle der Arzneistoffabgabe aus in situ gelierenden nasalen Inserten geeignet.

Inserte aus Polymeren mit niedrigerem Molekulargewicht setzten die Arzneistoffe schneller frei, wie am Beispiel von Diprophyllin in Na-Alginat- und Carrageenaninserten gezeigt wurde. Allerdings müssen bei diesem Ansatz die Auflösung des gelierten Inserts und Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Polymer berücksichtigt werden. So war z.B. die Freisetzung von Oxymetazolin HCl aus Carrageenaninserten unabhängig vom Molekulargewicht des Polymers, da elektrostatische Wechselwirkungen die Freisetzung aus den sich nicht auflösenden Inserten bestimmten. Am Beispiel des Na-Alginats wurde gezeigt, dass eine Reduktion des Molekulargewichts des Polymers die Bioadhäsion und die mechanischen Eigenschaften der Inserte negativ beeinflusste. Daraus ergab sich, dass die Änderung des Molekulargewichts des Polymers geeignet ist, die Arzneistofffreisetzung aus nasalen Inserten zu kontrollieren, allerdings nur unter bestimmten Voraussetzungen und mit Abstrichen an den anderen elementaren Inserteeigenschaften.

Der Einsatz von Polymergemischen (Carrageenan und Na-Alginat) zur Herstellung nasaler Inserte ermöglichte die Kontrolle der Arzneistoffabgaberate über ein breites Spektrum. Dabei bestand die Möglichkeit, die Raten über die exakte Einstellung des Mischungsverhältnisses genau zu steuern. Das Mischungsverhältnis war auch entscheidend für den Einfluss auf die anderen Inserteeigenschaften, wie die Viskosität der Polymerlösung, die Wasseraufnahme und die mechanische Eigenschaften. Die Bioadhäsion der Inserte verschlechterte sich erst ab dem Mischungsverhältnis 1:19 und korrelierte mit dem Zerfall der Gelmatrix. Polymergemische mit Carrageenan hatten ein höheres Bioadhäsionspotenzial als Gemische mit Carbopol® oder Xanthan Gummi. Andererseits war Na-Alginat durch PVP 90 oder HPMC E5 ersetzbar. Akzeptable mechanische Eigenschaften der Inserte wurden mit allen Mischungsverhältnissen erreicht. Zusammenfassend erlaubt dies die Schlussfolgerung, dass der Einsatz von

Polymergemischen zur Kontrolle der Arzneistoffabgaberate aus in situ gelierenden nasalen Inserten bedeutend besser geeignet ist als die Variation des Polymergehalts, der Zusatz sehr gut wasserlöslicher Hilfsstoffe und die Veränderung des Polymermolekulargewichts.

Einfluss des Arzneistoffs. Um den zugrunde liegenden Mechanismus der Arzneistoffabgabe zu untersuchen, wurden Arzneistoffe mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften (Diprophyllin, Oxymetazolin HCl, Paracetamol) in in situ gelierende Inserte inkorporiert und das Freisetzungsverhalten verglichen. Elektrostatische Wechselwirkungen führten zu einer langsameren Freisetzung des Oxymetazolins aus Carrageenaninserten im Vergleich zu HPMC K15M. Die Oxymetazolinfreisetzung aus Carrageenaninserten nahm auch bei höherer Beladung ab, während HPMC K15M-Inserte keinen Dosiseffekt zeigten. Die Diprophyllindosis hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Freisetzung aus Carrageenan- oder HPMC K15M-Inserten. Paracetamol, ein Arzneistoff mit niedriger Löslichkeit, führte zu verringerten relativen Freisetzungsraten aus den wenig hydratisierenden HPMC K15M-Inserten mit höheren Beladungen. Ergebnisse visueller Studien an gegossenen Filmen, Differentialthermoanalyse und Elektronenrastermikroskopie wurden genutzt, um die Freisetzungsdaten zu erklären. Die Ergebnisse zeigten, dass die wichtigsten Arzneistoffeigenschaften im Freisetzungsprozess (i) die Löslichkeit bei lokaler Übersättigung, (ii) der physikalische Zustand des Arzneistoffs in der Polymermatrix und (iii) elektrostatische Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Polymer waren.

Einfluss des Freisetzungsmediums. Das in vivo Verhalten in situ gelierender nasaler Inserte kann auch durch eine Veränderung des Nasensekrets beeinflusst werden. Daher wurden die Wasseraufnahme und die Oxymetazolinfreisetzung nasaler Inserte in variierenden Freisetzungsmedien (bezüglich Osmolalität, Natriumionengehalt und pH) untersucht. Aufgrund der Neutralität von HPMC K15M und der Abwesenheit elektrostatischer Wechselwirkungen mit Oxymetazolin HCl waren Wasseraufnahme und Freisetzung von der Osmolalität, dem Natriumionengehalt und dem pH-Wert unabhängig. Wasseraufnahme und Freisetzung aus Carrageenaninserten wurden ebenfalls nicht von der Osmolalität beeinflusst. Effekte des Natriumionengehalts auf die Wasseraufnahme und Freisetzung aus Carrageenaninserten wurden auf das Quellverhalten des Polymers und Ionenaustauschphänomene zurückgeführt. Freisetzung und Wasseraufnahme aus Carrageenaninserten reagierten ebenfalls pH-abhängig. Das lag an der Neutralisation von Ladungen bei extremen pH-Werten und den

dadurch verringerten elektrostatischen Interaktionen. Diese Ergebnisse zeigten, dass die Wasseraufnahme und die Arzneistofffreisetzung von in situ gelierenden Inserten auch von den Eigenschaften des Freisetzungsmediums abhängig sein können. Auswirkungen auf das in vivo Verhalten der Inserte sind denkbar.

Nasale Inserte mit Estradiol. Der praktisch wasserunlösliche Arzneistoff Estradiol wurde für weitere Untersuchungen gewählt, um das Anwendungsgebiet in situ gelierender nasaler Inserte zu erweitern. Die Löslichkeit des Estradiols konnte durch Einschluss in den wasserlöslichen Hilfsstoff Methyl- β -Cyclodextrin (M β CD) stark gesteigert werden. Dies erlaubte die Inkorporation des wasserunlöslichen Arzneistoffs in in situ gelierende nasale Inserte. M β CD erhöhte die Viskosität von Carrageenanlösungen, reduzierte die Bioadhäsion von HPMC K15M-Inserten, steigerte die Hygroskopizität der Inserte und beeinflusste deren mechanische Eigenschaften. Die Estradiolfreisetzung war unabhängig von der Dosis, wurde aber vom Verhältnis Estradiol zu M β CD teilweise beeinflusst. In situ gelierende nasale Inserte wurden in in vivo Studien mit Mikropartikeln und einer kommerziell erhältlichen Lösung (Aerodiol[®]) verglichen. Maximale Estradiolserumspiegel nach nasaler Applikation von Aerodiol[®] und Mikropartikeln wurden sehr schnell erreicht und waren sehr hoch. Nasale Inserte führten zu niedrigeren, aber gleichmäßigeren Serumspiegeln. Gelierte Carrageenaninserte wurden auch nach 6 h noch in der Nasenhöhle gefunden. Daher zeigten die in vivo Studien das Potenzial nasaler Inserte, Estradiol über lange Zeit und ohne starke Serumspiegelfluktuationen bereitzustellen.

Nasale Inserte zur Influenzaimmunisierung. Influenza-Split-Impfstoff wurde erfolgreich ohne Verlust der Hämagglutinin-spezifischen Aktivität in nasale Inserte inkorporiert. Die in vitro Proteinfreisetzung aus Polymerlösungen und Inserten war unvollständig, wahrscheinlich aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen zwischen einzelnen Fraktionen der Proteine mit dem gelierten Polymer. Nasale Gabe von impfstoffhaltigen Polymerlösungen in Mäusen führten zu erhöhten Serum- und lokalen Antikörperkonzentrationen. Xanthan Gummi hatte einen verstärkenden Effekt auf die Immunantwort. Von den untersuchten Adjuvanzen zeigten DC-Cholesterin und Poly-L-Arginin das höchste Potential. Weitere in vivo Immunisierungsstudien demonstrierten ebenfalls eine gute humorale Immunantwort nach nasaler Gabe von impfstoffbeladenen in situ gelierenden Inserten. Diese Inserte sind daher für die nasale Immunisierung geeignet. Dabei sind aber weitere Untersuchungen zum Verhalten einzelner

Polymere und Adjuvanzien sowie weitere Optimierung der Zusammensetzung der Inserte notwendig.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in situ gelierende nasale Inserte eine viel versprechende Alternative zu den derzeitigen nasalen Arzneistoffabgabesystemen darstellen. Sie sind zur Gabe eines sehr weiten Spektrums von Arzneistoffen geeignet und ermöglichen je nach Bedarf der Therapie sowohl schnelle, als auch verzögerte Freisetzung.