

## **6 Einarbeitung von Omeprazol in parenterale Fettemulsionen**

Mit der SolEmuls<sup>®</sup>-Technologie sollte mit dem dritten Modellarzneistoff Omeprazol untersucht werden, ob sich diese Technologie auf einen weiteren gering löslichen Arzneistoff übertragen lässt: die Herstellung von Emulsionen mit einer Arzneistoffbeladung, die über der Gesamtlöslichkeit des Wirkstoffes in der Wasserphase und Ölphase einer klassischen Emulsion liegt. Bei einer entsprechenden Einlagerung in die Lecithinschicht könnte eine chemische Stabilisierung von Omeprazol erfolgen. Beide Faktoren - Arzneistoffbeladung und potentielle Stabilisierung - sollten anhand von Modellemulsionen mit dem extrem labilen Arzneistoff (Omeprazol) untersucht werden.

### **6.1 Löslichkeiten und chemische Stabilität in Ölen**

Für eine wässrige Infusionslösung, die bei Raumtemperatur für 3 Jahre haltbar sein sollte, ist die chemische Stabilität von Omeprazol viel zu gering. In Emulsionen mit einer Ölkomponente muss das Omeprazol daher etwas von der wässrigen Umgebung abgeschirmt werden. Auch das Autoklavieren erweist sich als schwierig, da Omeprazol bei dieser starken Temperaturbelastung zerstört wird. Die Löslichkeit in der Ölphase ist nicht so groß, dass ein Austausch mit der wässrigen Phase verhindert würde. Eine Zersetzung von Omeprazol äußert sich in Verfärbung des Produktes von orange über rosa und violett bis hin zu schwarz. Durch eine abgestufte Zugabe von Omeprazol in den Mengen 1 mg/mL, 5 mg/mL und 10 mg/mL (Inkubations-Schüttelschrank, 7 Tage, Lichtausschluss) sollte die Löslichkeit in MCT und LCT abgeschätzt werden. Hierbei ergab sich eine Löslichkeit von etwa 1 mg/mL in MCT und fast 10 mg/mL im Sojaöl (LCT).

Weiterhin wurde ermittelt, dass unter den gewählten Versuchsbedingungen aufgrund der aufgetretenen Verfärbung (über rosa bis schwarz) Omeprazol potentiell eine höhere Stabilität im LCT im Vergleich zum MCT aufweisen kann. Allerdings wurde dies rein makroskopisch aufgrund der deutlich sichtbaren Verfärbung und nicht mittels HPLC untersucht. Zusätzlich wurde festgestellt, dass offensichtlich unter Anwesenheit von Licht die höhere Stabilität im LCT nicht mehr gegeben war. Dementsprechend empfiehlt sich eine lichtgeschützte Lagerung zur Ausnutzung des potentiellen Stabilitätseffektes in LCT.

## 6.2 Rezepturen

Omeprazol sollte in die Emulsionen Lipovenös<sup>®</sup> MCT 20% eingearbeitet werden. Dies ist eine parenterale Fettemulsion, bestehend aus einer 20%igen LCT-MCT-Mischung (1:1), 1,2% Ei-Phospholipiden, 2,5% Glycerol und Wasser; zusätzlich ohne Mengenangabe sind Natriumoleat und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung zugesetzt. Aufgrund der beobachteten unterschiedlichen Stabilität in LCT und MCT wurde es für sinnvoll erachtet, auch eine reine LCT-Emulsion in die Untersuchung mit einzubeziehen. In diesem Fall handelte es sich um Lipofundin<sup>®</sup> 20% N (20% LCT, 1,2% Phospholipiden aus Ei, 2,5% Glycerol und Wasser, zusätzlich ohne Mengenangabe Natriumoleat und  $\alpha$ -Tocopherol).

Omeprazol besitzt in unterschiedlichen wässrigen Lösungen eine unterschiedliche Stabilität. In einer wässrigen Lösung mit NaHCO<sub>3</sub> und einem pH-Wert von 8,4 betrug der Gehalt nach 30 Tagen bei 24 °C nur noch 86% des Ausgangswertes (Quercia et al., 1997). Möschwitzer et al. (Möschwitzer et al., 2004) konnten den Arzneistoff in einer Nanosuspension durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat zur Wasserphase vor einem chemischen Abbau schützen. In den Vorversuchen betrug dieser Zusatz 8,4 %, was jedoch für das Zetapotential der Emulsionen sehr kritisch ist (Müller, 1996a). Aufgrund weiterer Stabilitätsuntersuchungen in wässrigen Lösungen wurde dann – analog zu den Nanosuspensionen – der wässrigen Phase eine Konzentration von 0,001 N NaHCO<sub>3</sub> zugesetzt.

Für die Versuche wurden 1 mg/mL, 2 mg/mL und 3 mg/mL als Arzneistoffkonzentration gewählt. Bei den Emulsionen mit 1 mg/mL müsste sich theoretisch noch die gesamte Arzneistoffmenge im Öl lösen. Mit 3 mg/mL sollte man jedoch deutlich oberhalb der Löslichkeit in den Emulsionen sein. Eine entsprechende Menge Wirkstoff müsste mittels Hochdruckhomogenisation in der Lecithinschicht der Emulsion eingeschlossen sein, falls sich Omeprazol in diese einarbeiten lässt. Zumindest sollte die Löslichkeit durch Zerkleinerung der Partikel bei der Einarbeitung als Nanosuspension in die Emulsion deutlich erhöht werden. Bei einer Einlagerung in die Lecithinschicht müsste dementsprechend mit zunehmender Konzentration an Wirkstoff eine höhere Stabilitäten von Omeprazol gefunden werden, wenn auch dieser Wirkstoff, wie einige andere Substanzen, durch Einlagerung in die Lecithinschicht chemisch stabilisiert wird.

Als weiterer Stabilisierungsansatz wurden zusätzlich Emulsionen mit einem Zusatz von 1,2% Tween<sup>®</sup> 80 hergestellt. Ein Zusatz von Tween<sup>®</sup> 80 zu mit 1,2% Eilecithin stabilisierten Ketokonazol-Emulsionen verlängerte die physikalische Stabilität der Emulsionen von 3 Tage auf 6 Monate (Akkar et al., 2004).

### 6.3 Herstellung

Die Rezepturen wurden so hergestellt, dass der Arzneistoff in Form einer 5%igen Nanosuspension (Möschwitzer et al., 2004) den Handelspräparaten zugemischt, mit einem Ultra-Turrax gemischt und anschließend hochdruckhomogenisiert wurde (s. Kap. 3.1.4.2). Es lag dann eine Mischung mit dem jeweils angegebenen Arzneistoffgehalt (1-3 mg/mL) vor, wobei durch Zumischung der wässrigen Nanosuspension die Konzentration der Lipidphase und der Lecithingehalt geringfügig verringert wurden. Zur Herstellung der Tween<sup>®</sup>-haltigen Emulsionen wurde dieser Mischung dann noch einmal 1,2 % Tween<sup>®</sup> 80, berechnet auf 40,0 g, vor der Homogenisation zugesetzt, d. h. 0,48 g. Dies führte dann zu einer geringeren Konzentration als 1,2 % Tween<sup>®</sup>. Aus Vereinfachungsgründen wurde diese Verdünnung in Kauf genommen. Natriumhydrogencarbonat wurde abzüglich der eingebrachten Menge durch die Nanosuspension mittels einer Pipette in Form einer Stammzubereitung hinzugefügt.

In einer potentiellen späteren Produktion im Großmaßstab wird normaler Weise der Druck auf 600 bar verringert und die Zahl der Zyklen auf nur 10 Homogenisationszyklen beschränkt. Im Labormaßstab wurden jedoch die Bedingungen von 1500 bar, 40 Zyklen bei 0 °C gewählt, um eine vollständige Einarbeitung des Omeprazols sicherzustellen.

Die Emulsionen wurden sowohl bei Raumtemperatur als auch im Kühlschrank bei 4-8 °C unter Lichtausschluss gelagert.

Die folgende Tabelle 6-1 gibt einen Überblick über die insgesamt 12 hergestellten Emulsionsrezepturen.

**Tab. 6-1: Aufschlüsselung der Emulsionsrezepturen; die mit + gekennzeichneten Stoffe wurden zugesetzt, die mit – gekennzeichneten Stoffe nicht.**

Formulierung	Lipovenös® MCT 20%	Lipofundin® N 20%	Eilecithin 1,2%	Tween® 80 1,2%	Zugabe x g Omeprazol- NS zu 40,0 g Emulsion	mg/mL
MCT-1	+	-	+	-	0,8	1
MCT-2	+	-	+	-	1,6	2
MCT-3	+	-	+	-	2,4	3
LCT-1	-	+	+	-	0,8	1
LCT-2	-	+	+	-	1,6	2
LCT-3	-	+	+	-	2,4	3
MCT-Tw1	+	-	+	+	0,8	1
MCT-Tw2	+	-	+	+	1,6	2
MCT-Tw3	+	-	+	+	2,4	3
LCT-Tw1	-	+	+	+	0,8	1
LCT-Tw2	-	+	+	+	1,6	2
LCT-Tw3	-	+	+	+	2,4	3

## 6.4 Physikalische Stabilität

Die Partikelgrößenanalytik erfolgte mit Photonenkorrelationsspektroskopie sowie mit Laserdiffraktometrie. Zusätzlich wurden lichtmikroskopische Untersuchungen durchgeführt, um eventuell vorhandene Restkristalle des Wirkstoffes Omeprazol zu detektieren.

Sämtliche hergestellten Emulsionen hatten durch den zusätzlichen Homogenisationsprozess eine geringere Partikelgröße als die Ausgangsemulsion. Die Partikelgrößen von Lipovenös® MCT 20% und Lipofundin® 20% N sind in Tabelle 6-2 wiedergegeben.

**Tab. 6-2: Daten der PCS- und Laserdiffraktometrie-Analytik der beiden zur Herstellung der Omeprazol-Emulsionen benutzten Handelsprodukte Lipovenös® MCT 20 % und Lipofundin® 20% N**

Emulsion	PCS		LD [µm]		
	nm	PI	d50%	d95%	d99%
Lipovenös® MCT 20%	282,4	0,056	0,323	0,451	0,508
Lipofundin® 20% N	295,3	0,126	0,376	0,542	0,614

In Tabelle 6-3a sind die Partikelgrößen für alle Lipovenös® (MCT)-Emulsionen aufgeführt, die entweder nur mit der Emulsion hergestellt worden sind (z.B. MCT-1) oder durch zusätzliche Zumischung von 1,2 % Tween® 80 hergestellt (z.B. MCT-Tw1 ) und bei Raumtemperatur gelagert wurden. Die Tabelle 6-3b zeigt die Ergebnisse der bei 4-8 °C gelagerten Emulsionen.

**Tab. 6-3: Partikelgrößen der MCT-Emulsionen**

**Tab. 6-3a: Lagerung bei Raumtemperatur**

Formulierung	Tag	PCS		LD [ $\mu\text{m}$ ]		
		nm	PI	50%	95%	99%
MCT-1	0	237	0,104	0,264	0,457	0,530
	1	243	0,109	0,224	0,426	0,495
	3	250	0,073	0,266	0,464	0,536
	7	246	0,088	0,278	0,461	0,531
	14	240	0,102	0,273	0,454	0,527
MCT-2	0	238	0,077	0,252	0,435	0,498
	1	241	0,140	0,255	0,438	0,504
	3	244	0,090	0,252	0,439	0,507
	7	240	0,118	0,271	0,446	0,516
	14	243	0,084	0,242	0,420	0,485
MCT-3	0	232	0,103	0,227	0,421	0,489
	1	242	0,087	0,224	0,426	0,495
	3	240	0,079	0,227	0,424	0,493
	7	237	0,060	0,247	0,425	0,488
	14	243	0,107	0,242	0,420	0,485
MCT-T1	0	169	0,108	0,106	0,219	0,271
	1	169	0,110	0,103	0,219	0,273
	3	173	0,072	0,106	0,218	0,270
	7	172	0,093	0,107	0,221	0,275
	14	172	0,070	0,106	0,219	0,272
MCT-T2	0	164	0,064	0,102	0,207	0,253
	1	163	0,097	0,101	0,210	0,263
	3	166	0,091	0,104	0,207	0,252
	7	166	0,094	0,103	0,207	0,255
	14	167	0,088	0,105	0,210	0,262
MCT-T3	0	162	0,100	0,100	0,209	0,263
	1	163	0,108	0,100	0,211	0,268
	3	164	0,097	0,101	0,209	0,262
	7	164	0,094	0,101	0,208	0,263
	14	166	0,106	0,103	0,210	0,265

Tab. 6-3b: Lagerung im Kühlschrank (4-8 °C)

Formulierung	Tag	PCS		LD [ $\mu\text{m}$ ]		
		nm	PI	d50%	d95%	d99%
	0	214	0,115	0,264	0,457	0,530
	1	240	0,11	0,261	0,447	0,513
MCT-1	3	244	0,131	0,266	0,466	0,539
	7	248	0,105	0,274	0,459	0,531
	14	254	0,063	0,272	0,456	0,528
	0	238	0,077	0,252	0,435	0,498
	1	241	0,092	0,230	0,414	0,479
MCT-2	3	244	0,094	0,262	0,444	0,515
	7	248	0,095	0,263	0,444	0,513
	14	247	0,085	0,258	0,438	0,503
	0	232	0,103	0,227	0,421	0,489
	1	236	0,077	0,155	0,292	0,336
MCT-3	3	238	0,110	0,243	0,424	0,488
	7	237	0,127	0,239	0,419	0,484
	14	240	0,109	0,238	0,418	0,483
	0	168	0,108	0,106	0,219	0,271
	1	170	0,089	0,105	0,217	0,270
MCT-Tw1	3	174	0,100	0,106	0,217	0,270
	7	174	0,087	0,106	0,222	0,284
	14	175	0,094	0,106	0,217	0,271
	0	164	0,064	0,102	0,207	0,253
	1	160	0,125	0,101	0,209	0,258
MCT-Tw2	3	163	0,098	0,105	0,208	0,257
	7	166	0,085	0,104	0,213	0,276
	14	165	0,126	0,102	0,209	0,260
	0	162	0,100	0,100	0,209	0,263
	1	161	0,100	0,109	0,233	0,284
MCT-Tw3	3	166	0,099	0,101	0,209	0,263
	7	164	0,127	0,101	0,211	0,412
	14	166	0,137	0,102	0,213	0,278

Die Tabelle 6-4a gibt die analogen Werte für die LCT-Emulsionen, Lagerung bei Raumtemperatur und die Tabelle 6-4b entsprechend die Lagerung bei 4-8 °C.

**Tab. 6-4: Partikelgrößen der LCT-Emulsionen**

**Tab. 6-4a: Lagerung bei Raumtemperatur, Lichtausschluss**

Formulierung	Tag	PCS		LD [ $\mu\text{m}$ ]		
		nm	PI	d50%	d95%	d99%
	0	212	0,121	0,148	0,397	0,479
	1	218	0,108	0,203	0,503	0,700
LCT-1	3	221	0,132	0,190	0,431	0,503
	7	226	0,096	0,220	0,442	0,520
	14	233,4	0,132	0,309	3,630	5,231
	0	208	0,146	0,143	0,343	0,456
	1	215	0,11	0,144	0,351	0,453
LCT-2	3	217	0,085	0,150	0,383	0,483
	7	220	0,113	0,155	0,381	0,464
	14	227	0,129	0,200	0,406	0,474
	0	214	0,115	0,143	0,341	0,465
	1	220	0,108	0,136	0,288	0,342
LCT-3	3	218	0,107	0,146	0,377	0,484
	7	215	0,113	0,201	0,417	0,487
	14	219	0,118	0,165	0,392	0,466
	0	181	0,088	0,113	0,234	0,281
	1	182	0,119	0,108	0,239	0,333
LCT-Tw1	3	182	0,114	0,112	0,235	0,289
	7	183	0,114	0,113	0,233	0,283
	14	188	0,125	0,113	0,236	0,290
	0	180	0,121	0,109	0,233	0,285
	1	182	0,093	0,109	0,233	0,284
LCT-Tw2	3	183	0,083	0,110	0,233	0,287
	7	180	0,111	0,110	0,233	0,286
	14	181	0,090	0,110	0,233	0,284
	0	177	0,096	0,115	0,234	0,285
	1	181	0,105	0,109	0,235	0,288
LCT-Tw3	3	182	0,116	0,110	0,233	0,286
	7	183	0,100	0,109	0,233	0,285
	14	182	0,125	0,111	0,232	0,281

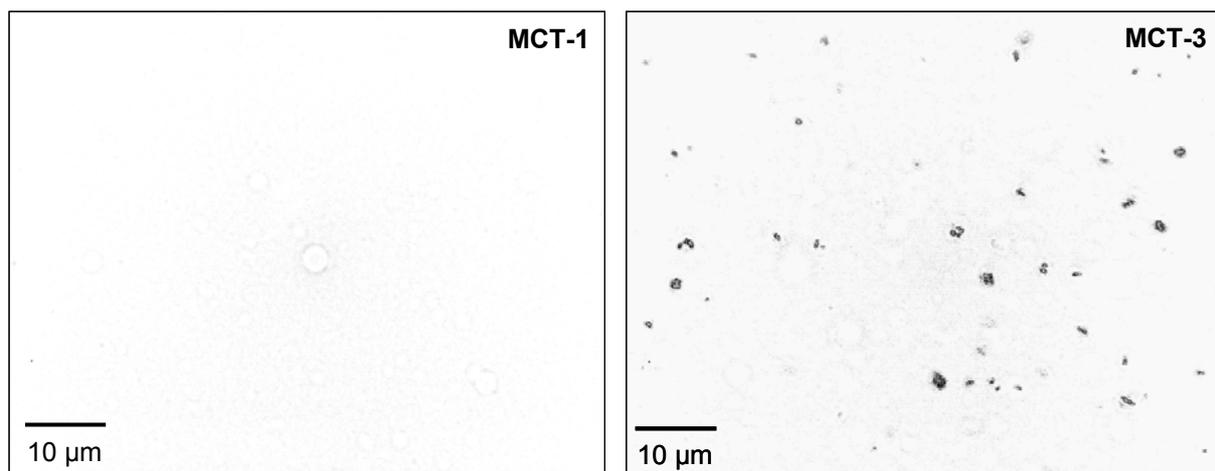
Tab. 6-4b: Lagerung im Kühlschrank (4-8 °C)

Formulierung	Tag	PCS		LD [ $\mu\text{m}$ ]		
		nm	PI	50%	95%	99%
	0	212	0,121	0,148	0,397	0,479
	1	220	0,108	0,162	0,408	0,484
LCT-1	3	219	0,121	0,217	0,423	0,486
	7	218	0,116	0,189	0,421	0,490
	14	227	0,112	0,206	0,426	0,494
	0	208	0,146	0,143	0,343	0,456
	1	216	0,089	0,142	0,335	0,441
LCT-2	3	214	0,148	0,149	0,367	0,466
	7	216	0,115	0,154	0,382	0,466
	14	219	0,102	0,148	0,359	0,451
	0	214	0,115	0,143	0,341	0,465
	1	215	0,100	0,209	0,455	0,561
LCT-3	3	217	0,112	0,149	0,368	0,472
	7	217	0,118	0,156	0,379	0,448
	14	222	0,105	0,151	0,376	0,466
	0	181	0,088	0,113	0,234	0,281
	1	177	0,154	0,110	0,238	0,291
LCT-Tw1	3	182	0,120	0,111	0,236	0,294
	7	182	0,089	0,113	0,237	0,294
	14	184	0,101	0,117	41	0,298
	0	180	0,121	0,109	0,233	0,285
	1	180	0,131	0,109	0,231	0,282
LCT-Tw2	3	182	0,080	0,111	0,231	0,281
	7	183	0,103	0,111	0,234	0,293
	14	180	0,119	0,110	0,238	0,300
	0	177	0,096	0,115	0,234	0,285
	1	179	0,110	0,109	0,233	0,284
LCT-Tw3	3	180	0,078	0,110	0,235	0,292
	7	182	0,149	0,112	0,234	0,288
	14	184	0,118	0,111	0,233	0,282

Die Emulsionen, sowohl bei Raumtemperatur als auch im Kühlschrank gelagert, zeigten eine physikalische Stabilität über den Untersuchungszeitraum von 14 Tagen. Die Emulsionen mit Tween<sup>®</sup> 80 ergaben kleinere Partikel als die Emulsionen, die ohne zusätzlichen Emulgator hergestellt wurden. Sie bestätigten damit die Erfahrung, dass Tween<sup>®</sup>-Zusatz eine Verkleinerung der Partikel fördert.

## 6.5 Mikroskopische Analyse

Mit dem Mikroskop wurden unverdünnte Emulsionen auf Restkristalle untersucht. Die Analyse erfolgte mit 1000facher Vergrößerung und Ölimmersion. Optisch (Omeprazol-Sediment) wie auch mikroskopisch (Omeprazol-Kristalle) zeigte sich, dass die mit 3 mg/mL Omeprazol hergestellten Emulsionen überladen waren. Die mit 2 mg/mL Omeprazol beladenen Proben sahen hingegen besser aus, waren jedoch noch optimierungsbedürftig. Die Abbildung 6-1 zeigt beispielhaft ein Bild der MCT-1 Formulierung und der MCT-3 Formulierung (Lagerung bei 4-8 °C) mit einem Arzneistoffgehalt von 1 bzw. 3 mg/mL unter polarisiertem Licht bei 1000facher Vergrößerung. Die Kristalle sind bei der mit 3 mg/mL überladenen Formulierung deutlich zu erkennen (rechtes Bild), die 1mg/mL Formulierung hingegen zeigte keine Kristalle (linkes Bild), da die Löslichkeit des Arzneistoffs wie vermutet noch nicht überschritten war.



**Abb. 6-1: Mikroskopische Aufnahme der MCT-1 Formulierung (1 mg/mL, links) und der MCT-3 Formulierung (3 mg/mL, rechts) unter polarisiertem Licht bei 1000facher Vergrößerung, Lagerung bei 4-8 °C (Tag 14)**

## 6.6 Bestimmung des Wirkstoffgehalts

Eine Bestimmung des Wirkstoffgehaltes bzw. der Stabilität war zunächst nicht vorgesehen; die entsprechende Analytik sollte extern erfolgen. Orientierend wurde jedoch eine HPLC-Analytik zur Gehaltsbestimmung der Nanosuspensionen entwickelt (Möschwitzer et al., 2004). Der Wirkstoffgehalt der hergestellten Emulsionen wurde zusätzlich orientierend untersucht, um einen potentiellen Verlust durch Wärmeeffekte bei der Homogenisation zu quantifizieren. Die Emulsionen wurden dabei in 2-Propanol gelöst und der Gehalt mit HPLC untersucht (vgl. Kap. 3.4.3).

Nach der Gehaltsbestimmung der Nanosuspension wurde der theoretische Gehalt der Proben berechnet. Bei den beispielhaft gezogenen Proben wurden dann bei einem Sollgehalt von theoretisch 100 % nach einem Tag Lagerung Werte abhängig von den Lagerbedingungen zwischen 78 und 97 % wieder gefunden. Während des Herstellungsprozesses und der Lagerung über einen Tag musste somit eine Abnahme der Konzentration festgestellt werden. Weiterhin wurde der Gehalt über zwei Wochen verfolgt.

**Tab. 6-5: Wiederfindung des Omeprazolgehalts in den beispielhaft gezogenen Proben an Tag 1**

Formulierung	Soll-Gehalt nach Analytik der Nanosuspension [mg/mL]	Wiederfindung [%]
LCT-1 RT	0,930	81,4
MCT-1 RT	0,930	89,1
LCT-3 RT	2,791	78,1
MCT-3 RT	2,791	95,1
MCT-1 4°C	0,930	96,7
LCT-3 4°C	2,791	84,5

**Tab. 6-6: Chemische Stabilität des Omeprazols in einigen Formulierungen in Abhängigkeit der Zeit und Lagerungstemperatur, (Konzentration Tag 1 = 100 %)**

Formulierung	Tag	Wiederfindung [%]	Formulierung	Tag	Wiederfindung [%]
	1	100,0			
LCT-1	3	65,2			
RT	7	17,9			
	14	0,0			
	1	100,0		1	100,0
MCT-1	3	84,3	MCT-1	3	88,9
RT	7	18,0	4°C	7	79,2
	14	0,0		14	51,0
	1	100,0		1	100,0
LCT-3	3	74,0	LCT-3	3	81,8
RT	7	35,3	4°C	7	76,3
	14	2,0		14	44,4
	1	100,0			
MCT-3	3	88,2			
RT	7	71,2			
	14	35,9			

Ab Tag 3 wurde auch die Formulierung MCT-Tw3 untersucht. Sie zeigte in etwa dieselbe Stabilität wie die Formulierung MCT-3. Mit der Zeit verfärbten sich alle Emulsionen, allerdings unterschiedlich stark. Die Verfärbung im Kühlschrank vollzog sich langsamer und war nicht so ausgeprägt. Eine Konzentration von 1 mg/mL wurde in keinem System dauerhaft stabilisiert. Der Arzneistoff wird nicht von der wässrigen Umgebung abgeschirmt. Ein Austausch mit der wässrigen Phase konnte nicht verhindert werden. Omeprazol ist zwar deutlich besser in LCT löslich, trotzdem zeigte sich hier keine bessere chemische Stabilität. Im Gegensatz zu den anfänglichen Vermutungen war die Stabilität in MCT sogar etwas besser. Eine Lagerung im Kühlschrank konnte die Zersetzung des Arzneistoffs zwar verlangsamen, jedoch nicht verhindern. Auch hier zeigte sich ein günstigeres Verhalten bei MCT. Die 1 mg/mL Omeprazol-beladene MCT-Emulsion hatte nach 14 Tagen noch einen Gehalt von 50%. Die 3 mg/mL Omeprazol-enthaltende LCT-Emulsion wies noch knapp 45% auf, während in den bei Raumtemperatur gelagerten Emulsionen kaum noch Omeprazol nachweisbar war.

## 6.7 Zusammenfassung

Durch die Hochdruckhomogenisation konnten Emulsionen hergestellt werden, die mit einer Arzneistoffkonzentration von 2 mg/mL um bis zu einem Faktor 2 über der maximalen Löslichkeit von Omeprazol in der eigentlichen Emulsion lagen (z. B. Lipofundin® 20% N beladen mit 2 mg/mL).

Emulsionen mit 3 mg/mL Arzneistoff zeigten optisch wie auch mikroskopisch, dass sie überladen waren. Diese Hybrid-Dispersionen zeigten eine etwas bessere chemische Stabilität. Das anfänglich zersetzte Omeprazol könnte ähnlich dem Amphotericin B eine Schutzschicht um den restlichen Arzneistoff gebildet haben, die den Umverteilungsvorgang und den weiteren Abbau zeitlich verzögert, allerdings nicht verhindert hat. Der Anteil des im Öl gelösten Omeprazols zersetzte sich.

Die Emulsionen mit einer Konzentration von 2 mg/mL waren infolge der Beladung optisch und mikroskopisch zwar besser, erfordern jedoch hinsichtlich der Inkorporation weitere Optimierungsschritte. Ein ausführliches Rezepturscreening für eine optimale chemische Zusammensetzung der Stabilisatorschicht wäre sinnvoll.

Eine Verbesserung durch zusätzliche Stabilisierung mit Tween® 80 wurde nicht beobachtet.

Die physikalische Stabilität für eine chemische Untersuchung des Systems über 14 Tage war ausreichend. Aufgrund der erhaltenen Daten empfiehlt sich die Lagerung der Emulsionen im Kühlschrank.

Eine Zersetzung könnte auch dadurch minimiert werden, dass Homogenisatoren mit besserer Temperaturkontrolle verwendet werden. Diese verhindern die Aufheizung durch direkte Kühlung der Homogenisationskammer über entsprechende Bohrungen mit durchlaufendem Kühlmittel während eines Homogenisationszyklusses.

Zusammenfassend konnte eine Erhöhung der Beladungskapazität erzielt, das Problem der chemischen Instabilität von Omeprazol jedoch nicht gelöst werden. Eine Formulierung mit einem im Verhältnis zur Gesamtkonzentration deutlich geringeren Anteil gelösten Stoffes, z.B. als Nanosuspension mit Natriumhydrogencarbonat (Möschwitzer et al., 2004), könnte einen möglichen Lösungsweg für eine parenterale Applikationsroute darstellen.