

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Zielsetzung	5
2	Theoretischer Hintergrund	7
2.1	Begriffsbestimmung ‚NanoCompounds‘ (‚NCs‘)	7
2.2	Eigenschaften nanopartikulärer Substanzen	8
2.2.1	Erhöhung der apparenten Löslichkeit	8
2.2.1.1	<i>Definition: Löslichkeit/ Sättigungslöslichkeit</i>	8
2.2.1.2	<i>Abhängigkeit der Löslichkeit von der Partikelgröße und der Grenzflächenenergie</i>	9
2.2.2	Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit	11
2.2.2.1	<i>Definition: Lösungsgeschwindigkeit</i>	11
2.2.2.2	<i>Abhängigkeit der Lösungsgeschwindigkeit von der Partikelgröße und der Partikelform</i>	13
2.2.3	Adhäsion auf mukosalen Oberflächen	14
2.3	Stabilisierung hochdispenser Substanzen	15
2.3.1	Ostwaldreifung	15
2.3.2	Tenside	15
2.3.2.1	<i>Tenside zur elektrostatischen Stabilisierung</i>	16
2.3.2.2	<i>Polymere zur sterischen Stabilisierung</i>	17
2.3.2.2.1	<i>Poloxamere</i>	18

2.4 Anwendungsgebiete nanopartikulärer Arzneistoffe	19
2.4.1 Orale Anwendung	19
2.4.2 Parenterale Anwendung	20
2.5 Steroide	21
2.5.1 Cholesterin	22
2.5.2 Sexualhormone (Steroidhormone)	23
2.5.2.1 Androgene (<i>C</i> ₁₉ -Steroide).....	23
2.5.2.2 Östrogene (<i>C</i> ₁₈ -Steroide) und Gestagene (<i>C</i> ₂₁ -Steroide).....	25

3 Methoden	27
-------------------------	-----------

3.1 Präparative Methoden	27
3.1.1 ‚Bottom-Up-Verfahren‘	27
3.1.1.1 Präzipitationsverfahren.....	27
3.1.1.2 Mikroverfahrenstechnik/Mikromischer.....	32
3.1.1.2.1 Aufbau des Mikromischers	33
3.1.1.2.2 Funktionsweise des Mikromischers.....	35
3.1.1.3 Herstellung der ‚NanoCompounds‘	38
3.1.2 Gefriertrocknung	38
3.1.3 Ultrafiltration.....	40
3.1.4 Diafiltration	40
3.1.5 Herstellung der ‚NanoTapes‘	41
3.2 Analytische Methoden	42
3.2.1 Teilchengrößenanalyse.....	42
3.2.1.1 Dynamische Lichtstreuung (‚DLS‘)	42
3.2.1.2 Laserdiffraktometrie (‚LD‘)	44
3.2.1.3 Neuartiges Größenmessverfahren: Asymmetrische Fluss-Feld-Fluss-Fraktionierung (‚A4F‘)	45
3.2.2 Partikelform.....	49
3.2.2.1 Elektronenmikroskopie.....	49

3.2.3	Kristallinität.....	50
3.2.3.1	<i>Röntgenstreuung</i>	50
3.2.4	Bestimmung des Löslichkeitsverhaltens	51
3.2.4.1	<i>Sättigungslöslichkeit bzw. apparente Löslichkeit</i>	51
3.2.4.2	<i>Lösungsgeschwindigkeit</i>	51
3.2.5	Rheologische Untersuchungsmethoden	53
3.2.5.1	<i>Kugelfallviskosimeter</i>	53
3.2.5.2	<i>Oszillationsrheometer</i>	53
3.2.6	HPLC-Methoden zur Gehaltsbestimmung der Steroide.....	54
3.2.7	Bestimmung der Osmolalität.....	55
3.2.8	Bestimmung der Restfeuchte von Lyophilisaten	55

4	„NanoCompounds“ der Modells substanz Cholesterol.....	56
----------	--	-----------

4.1	Einleitung	56
4.2	Beeinflussung des Dispersitätgrades durch Prozessparameter	56
4.2.1	Physiko-chemische Prozessparameter.....	58
4.2.1.1	<i>Poloxamer-Screening</i>	58
4.2.1.2	<i>Cholesterolkonzentration und Tensidart</i>	60
4.2.1.3	<i>Tensidkonzentration und Tensidart</i>	63
4.2.1.4	<i>Lösungsmittel</i>	66
4.2.2	Mechanische Prozessparameter.....	69
4.2.2.1	<i>Breite der Mikromischerkanäle</i>	69
4.2.2.2	<i>Flussratenverhältnis der Teilströme A und B</i>	70
4.2.2.3	<i>Gesamtflussrate</i>	73
4.2.2.4	<i>Breite des Auslassspaltes</i>	74
4.2.2.5	<i>Reproduzierbarkeit</i>	75
4.3	Charakterisierung der Cholesterol-,NanoCompounds‘	77
4.3.1	Teilchengrößenanalyse.....	77
4.3.2	Partikelform.....	83
4.3.3	Kristallinität.....	85

4.4 Zusammenfassung	87
----------------------------------	-----------

5 Steroidhormone als ‚NanoCompounds‘	89
---	-----------

5.1 Einleitung	89
-----------------------------	-----------

5.2 Herstellung von Steroidhormonen als ‚NanoCompounds‘	89
--	-----------

5.2.1 Testosteronundecanoat (TUD) als ‚NanoCompound‘	96
--	----

5.2.2 Testosteronenanthat (TEN) als ‚NanoCompound‘	97
--	----

5.3 Charakterisierung der TUD- und TEN-,NanoCompounds‘	98
---	-----------

5.3.1 Teilchengrößenanalyse.....	98
----------------------------------	----

5.3.1.1 <i>TUD-,NanoCompounds‘</i>	98
--	----

5.3.1.2 <i>TEN-,NanoCompounds‘</i>	101
--	-----

5.3.2 Bestimmung des Löslichkeitsverhaltens	103
---	-----

5.3.2.1 <i>Bestimmung der apparenten Löslichkeit</i>	103
--	-----

5.3.2.2 <i>Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit</i>	107
--	-----

5.4 Erhöhung der Steroidkonzentration	113
--	------------

5.4.1 Ultrafiltration.....	113
----------------------------	-----

5.4.2 Gefriertrocknung	116
------------------------------	-----

5.5 Anwendungsmöglichkeiten steroidaler ‚NanoCompounds‘	117
--	------------

5.5.1 Steroidale ‚NanoTapes‘	120
------------------------------------	-----

5.6 Zusammenfassung	123
----------------------------------	------------

6 ‚Ähnlichkeitsprinzip‘	125
--------------------------------------	------------

6.1 Einleitung	125
-----------------------------	------------

6.2 Herstellung und Charakterisierung von Cholesterol-,NanoCompounds'	126
6.2.1 Abhängigkeit der Partikelgrößenverteilung von der Cholesterolkonzentration und der PEG-Kettenlänge	126
6.2.1.1 <i>Vergleich der Partikelgrößen von Cholesterol-,NanoCompounds', stabilisiert mit CTAC, SDS, Pluronic® F68 oder Sunbright® CS10</i>	134
6.2.2 Abhängigkeit der Partikelgrößenverteilung von der Tensidkonzentration	136
6.2.3 Partikelform.....	142
6.2.4 Kristallinität.....	143
6.3 Erhöhung der Cholesterolkonzentration mittels Ultrafiltration	145
6.3.1 Reinigung der Kolloide	147
6.3.2 Rheologische Untersuchungen.....	150
6.3.3 Röntgenkleinwinkelstreuung.....	154
6.4 Herstellung von TUD- und TEN-,NanoCompounds'	157
6.5 Elektrolyteinfluss	157
6.6 Zusammenfassung	158

7 Physikalische Stabilität der steroidalen ,NanoCompounds'	160
---	------------

7.1 Einleitung	160
7.2 Lagerung als wässrige Dispersionen	161
7.2.1 Cholesterol-,NanoCompounds'	161
7.2.2 TUD-,NanoCompounds' und TEN-,NanoCompounds'	166
7.3 Lagerung als Lyophilisate	167
7.3.1 Cholesterol-,NanoCompounds'	167
7.3.1.1 <i>Lyophilisierung der Cholesterol-,NanoCompounds'</i>	167
7.3.1.2 <i>Lagerung der Cholesterol-,NanoCompounds'</i>	174

7.3.2 Testosteronundecanoat-,NanoCompounds'	175
7.3.2.1 Lyophilisation der TUD-,NanoCompounds'	175
7.3.2.2 Lagerung der TUD-,NanoCompounds'	177
7.4 Zusammenfassung	178
<hr/>	
Zusammenfassung und Ausblick.....	179
<hr/>	
Abstract (English Version)	185
<hr/>	
Anhang	190
<hr/>	
A.1 Berechnung der Partikelgrößenverteilung von ,NanoCompounds' anhand einer REM-Abbildung	190
A.2 Liste der verwendeten Abkürzungen und Symbole	191
A.3 Übersicht der verwendeten Materialien	196
A.4 Publikationen	197
<hr/>	
Literaturverzeichnis.....	199