



Doctoral Thesis

Nanopartikel als Trägersystem für Augenarzneien

Author(s):

Harmia, Tuulikki A.K.

Publication Date:

1984

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000342589> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

NANOPARTIKEL
ALS TRÄGERSYSTEM FÜR
AUGENARZNEIEN

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels
eines Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZUERICH

vorgelegt von
TUULIKKI A.K. HARMIA
dipl. Apothekerin
geb. am 15. November 1956
von
Finnland

angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. P.P. Speiser, Referent
PD. Dr. J. Kreuter, Korreferent

1984



V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden Nanopartikel aus Polyalkylcyanoacrylat als Arzneistoffträger für Augentropfen vorgestellt. Die biologische Verfügbarkeit der konventionellen Augenarzneiformen ist bekanntlich sehr schlecht. Als Resultat verschiedener am Auge wirkenden physiologischen Prozesse, wie z.B. die durch Reizung induzierte Bildung von Tränenflüssigkeit, gelangen meistens nur 0.5 - 2 % der applizierten Dosis in die vordere Augenkammer. Um diese Probleme zu beseitigen, wurde versucht, mit Nanopartikeln eine gesteuerte, kontinuierlich erfolgende Freisetzung von Pilocarpin zu erzielen.

Pilocarpin stellt bei der Glaukom-Behandlung das Mittel der Wahl dar, aber wegen der kurzen Halbwertszeit von ihm sind Applikationsintervalle von 3 - 4 Stunden erforderlich. Wegen ihrer kleinen Partikelgröße (10-1000 nm) und grossen spezifischen Oberfläche sollten Nanopartikel als Augenarzneistoffträger gut geeignet sein und eine neue, interessante Arzneiform für Ophthalmica darstellen.

Nanopartikel mit Pilocarpin wurden nach zwei verschiedenen Methoden hergestellt:

1) Pilocarpin-Salzlösungen wurden an Polymethylmethacrylat-(PMMA), -butylcyanoacrylat-(PBCA) und -hexylcyanoacrylat-(PHCA)-Nanopartikel adsorbiert. Mit Hilfe von Elektrolyten und nichtionogenen Tensiden in Konzentrationen unterhalb der CMC wurden hohe Adsorptionsraten vor allem an PBCA-Nanopartikeln erreicht. Von den Elektrolyten - NaCl, NaNO₃ und Na₂SO₄ - zeichnete sich Natriumsulfat wegen seiner Ionenstärke und -größe und elektrostatischen Eigenschaften als Adsorptionsverbesserer aus. Die Wirkung der Tenside war der Länge der hydrophoben Kohlenstoffkette des Moleküls proportional.

Je nach Behandlung der Nanopartikel (Waschen, Lyophilisieren) resultierten verschiedene Adsorptionsisothermen (Freundlich/Langmuir).

2) Pilocarpinnitrat wurde in Butylcyanoacrylat-Nanopartikeln eingebaut, wobei die Herstellungstemperatur und die verwendeten Stabilisatoren einen beachtlichen Einfluss auf die Einschussrate hatten. Die besten Resultate wurden bei niedrigen Temperaturen mittels Emulsionspolymerisation erreicht, wobei bis 60 % von Pilocarpinnitrat in den Nanopartikeln eingeschlossen wurde. Wegen der Hydrophilität des Arzneistoffes war es nicht möglich, höhere Mengen von Pilocarpin in diesen Arzneistoffträgern zu inkorporieren.

Die hergestellten Adsorbate und Einschussnanopartikel wurden auf ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften, wie z.B. Partikelgrösse und -gestalt sowie Freigabegeschwindigkeit - in vitro und in vivo - geprüft.

Die in vitro-Freigabegeschwindigkeit von Pilocarpin aus den Nanopartikeln wurde mittels Diffusionszellen untersucht. Die Adsorbate zeigten gegenüber wässrigen Augentropfen und Einschussnanopartikeln langsamere Freisetzung des Arzneistoffes. Mittels des Quadratwurzel-Gesetzes liess sich die Freigabe aus Adsorbaten und mittels des Kubikwurzel-Gesetzes die Freigabe aus Einschusspartikeln linearisieren.

Mit den Adsorbaten wurde auch in vivo (Albino-Kaninchen) eine verlängerte Wirkung (ca. 6 Stunden) und eine verbesserte biologische Verfügbarkeit erzielt.

VI. SUMMARY

One of the main goals in the development of controlled release systems for the eye is to minimize the amount of the applied drugs and essentially, to improve the biological availability of the corresponding drug thereby minimizing systemic effects. Sustained release of pilocarpin for the treatment of glaucoma is of therapeutic interest because of the poor bioavailability of this drug by conventional ocular dose forms.

Due to their ultrafine solid nature, nanoparticles may be used successfully as drug carriers in ophthalmology. They are colloidal amorphous particles ranging in size from 10 nm to 1000 nm. Rapidly biodegradable particles can be produced using alkylcyanoacrylates.

The present study was undertaken in order to encapsulate pilocarpin into nanoparticles. Two different methods for manufacturing these particles were investigated:

- Pilocarpin was present during the polymerization, resulting in an incorporation into the nanoparticles
- Pilocarpin was later added to the polymerized nanoparticles, resulting in sorption onto the particles

The amount of pilocarpin that could be incorporated into the nanoparticles was found to be largely influenced by the temperature at which the nanoparticles were produced and by the stabilizers used. With low temperatures, up to 60 % of pilocarpin nitrate could be encapsulated into butylcyanoacrylate nanoparticles using emulsion polymerization techniques. Higher amounts of pilocarpin could not be incorporated because of the hydrophilicity of the salts of this drug.

Physico-chemical characteristics of the nanoparticles are reported: the particle size and morphology were determined by scanning and transmission electron microscopy and photon correlation spectrometry. The average particle size was about 100 nm. The results obtained in this study show that photon correlation spectrometry is a very suitable method for the sizing of nanoparticles.

The sorption behaviour of pilocarpin salts, as nitrate and hydrochlorid, onto poly(methylmethacrylate), PMMA, -(butylcyanoacrylate), PBCA and -(hexylcyanoacrylate), PHCA nanoparticles was also studied. Pilocarpin nitrate was more suitable for adsorption, caused by the lower water solubility. The PBCA nanoparticles showed the best adsorption properties of the three above polymer materials. With electrolytes i.e. sodium salts such as nitrate, chlorid and sulfate, the amount of pilocarpin nitrate adsorbed onto the PBCA-particles could be increased significantly. Sodium sulfate had the highest sorption enhancing effect caused by its ionic strength and system stabilizing effect.

Furthermore, nonionic surfactants below the CMC considerably improved the adsorption behaviour of pilocarpin. The surfactants with the longest hydrocarbon chain length showed the best adsorption increasing effect.

Different types of adsorption isothermes resulted (Freundlich/ Langmuir) depending on the treatment of the nanoparticles (washing, lyophilization).

The in-vitro release of pilocarpin from the adsorbates and nanoparticles with incorporated drug was studied using a two chamber diffusion cell method. A slower release-rate was observed after adsorption than after incorporation of pilocarpin into the nanoparticles.

The in-vivo experiments were carried with albino rabbits.

Both the in-vitro and in-vivo release of pilocarpin were affected by the large specific surface area of the nanoparticles. A sustained release was obtained with the adsorbates compared to aqueous eye drops and to nanoparticles with incorporated drug. In-vivo absorption rate and in-vitro dissolution rate were shown to be in relative good agreement.