

Diss. ETH Nr. 8021

Diss. ETH exA

**Beladung  
ultrafeiner Arzneiträger  
mit  
pharmazeutisch relevanten  
Wirkstoffen**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

GERD W. HUMMEL  
approbierter Apotheker  
geb. am 22. Oktober 1942  
Deutscher Staatsangehöriger

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. P. Speiser, Referent  
Prof. Dr. M. Soliva, Korreferent

1987



ETHICS ETH-HB

\*00100000081290\*



## ZUSAMMENFASSUNG

Beladung ultrafeiner Arzneiträger  
mit  
pharmazeutisch relevanten Wirkstoffen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Inkorporierung pharmazeutisch relevanter Wirkstoffe in ultrafeine Arzneiträger, bestehend aus Polymethylmethacrylat oder Polystyrol.

Verwendet wurden die Ovulationshemmer d-Norgestrel und Norethisteronacetat, das Pankreashormon Insulin, das Chemotherapeutikum Trimethoprim, die röntgenologischen Diagnostika Iopanoesäureethylester und Iopamidol sowie der Fluoreszenzindikator Pyrenbuttersäure.

Als Trägerstoffe werden monomere Verbindungen vom Acrylat-Typ (Acrylamid, Methylmethacrylat) und vom Styrol-Typ (Vinylbenzol) gewählt und mittels Gamma-  
bestrahlung einer Co <sup>60</sup>- Strahlungsquelle mit einer Dosis von 0.5 Mrad (5000 J/kg) bei einer Dosisleistung von ca. 2.5 krad/min (25 J/kg.min) bestrahlt.

Die Trägerstoffe werden zusammen mit obigen Arzneistoffmodellen und weiteren monomeren oder polymeren Hilfsstoffen (ungesättigte Fettsäuren, Lösungsverbesserer, physiologische Polymere, ungesättigte physiologische Polyester) einem Copolymerisationsprozess unterworfen.

Als Technik wurde die in der wiss. Literatur (HUMMEL und Speiser, 1980b; BIRRENBACH, 1973; BIRRENBACH und Speiser, 1976; KOPF, 1975; KOPF et al., 1976; COUVREUR et al., 1977; KREUTER, 1978; SPEISER, 1979) bekanntgewordene Mizellpolymerisation und Inversmizellpolymerisation (ausgehend von kolloidalen, mizellisierten, solubilisierten dispersen Systemen) angewandt.

Als Resultat wird erhalten, dass sich lipophile Arzneistoffe besser mit der O/W-Technologie, polare Substanzen hingegen sich besser mit der W/O-Technologie zu ultrafeinen Arzneiträgern verarbeiten lassen.

Das rasterelektronenoptische Bild ändert sich nur mit dem angewandten Verfahren, also mit der W/O- oder O/W-Technik. Der Einschluss des jeweiligen Arzneistoffes beeinflusst die Tektur u.a. nicht.

Die hergestellten Arzneiträger besitzen eine Partikelgrösse von ca. 50 - 500 nm, ihre spezifische Oberfläche beträgt ca. 10 - 50 m<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup> (bei Annahme kugelförmiger Partikel). Das Molekulargewicht für solche Polymerpartikel liegt nach Lit. (BENTELE, 1983) bei ca. 18000 - 20000, das der separat hergestellten physiologischen Polyester nach Lit. (KNAPP, 1983) bei ca. 2500.

In vitro zeigen die Freisetzungsversuche mit den vorliegenden ultrafeinen Arzneiträgern unterschiedliche Resultate. In physiologischen Medien wie phys. Kochsalzlösung, Phosphatpuffer, Humanserum und Plasmaproteinlösung resultieren für alle Arzneistoffe keine oder nur geringe Freigabemengen (max. 2%). In unphysiologischen Solventien wie Methanol und Chloroform werden etwa 25% freigesetzt. Für Pyrenbuttersäure wird eine Steigerung der O<sup>2</sup>- (hingegen nicht der CO<sub>2</sub>-) Empfindlichkeit erreicht.

In vivo ergeben die angewandten ultrafeinen Arzneiträger nur im Falle der Tierversuche mit Norethisteronacetat positive Resultate: nämlich eine anovulatorische Wirkung über 1 bis 6 Wochen am weiblichen Rhesusaffen ohne weitere Nebenreaktionen.

Die zuletzt beschriebenen Arzneiträger könnten analog der oralen "Minipille" als parenterale Arzneiform dienen.

## S U M M A R Y

Loading of ultrafine drug-carriers  
with pharmaceutical relevant substances

The intention of this thesis is to incorporate pharmaceutically relevant drugs into ultrafine resin drug carriers consisting of polymethylmethacrylate or polystyrene.

Employed as drugs were the ovulation inhibitors d-Norgestrel and Norethindrone acetate, the pancreatic hormone Insulin, the chemotherapeutic agent Trimethoprim, the radiography diagnostic agents Iopanoicacidethylester and Iopamidol, as well as the fluorescence indicator Pyrenbutyric acid.

Firstly the carriers, as monomeric compounds of acrylate type (Acrylamide, Methylmethacrylate) and of styrene type (Vinylbenzene), were used.

They were next copolymerised by  $\text{Co}^{60}$ - gamma irradiation with a dose of 0.5 Mrad (5000 J/kg) and a dose efficiency of circa 2.5 krad/min (25 J/kg.min) together with the aforementioned model drugs und further monomeric and polymeric auxiliary substances (such as unsaturated fatty acids, cosolvents, physiologically natural polymers and unsaturated physiological polyesters).

The technique found in the scientific literature, micelle polymerisation (BIRRENBACH and SPEISER, 1976; KOPF et al., 1976; COUVREUR, 1977; KREUTER, 1978) and inverse-micelle polymerisation (SPEISER, 1979; HUMMEL and SPEISER, 1980b), starting from colloidal, solubilised, dispersed micellar systems), was used.

The more lipophilic drugs were found to be processed better to ultrafine drug carriers with O/W-technologies of inversemicelle polymerisation, and the more polar hydrophilic substances were processed better with W/O-technologies of micellar polymerisation.

The scanning electron microscopic picture was dependent only on the method used with W/O- or O/W-technique, but was not dependent on the incorporation of the corresponding drugs.

The particle size distribution of the prepared drug carriers was approximately 50 to 500 nm, their specific surface area circa 10 to 50 m<sup>2</sup> / cm<sup>3</sup> (on the supposition of spherical particle shape), and their molecular weight circa 18000 to 20000 (to be found in the scientific literature ; (BENTELE et al., 1983) ).

In vitro the experiments of release of the described ultrafine drug carriers show different results: in physiological media without the presence of any enzymes (such as saline solution, phosphate buffer, human serum, plasma protein solution) there was only found a small amount of drug delivery (max. 2%), in nonphysiological media (such as methanol and chloroform), however, circa 25%.

As for Pyrenbutyric acid there was found an increase of O<sub>2</sub>- (and not of CO<sub>2</sub>-) total sensitivity.

In vivo the employed ultrafine drug carriers showed, in the case of Norethindrone acetate experiments with 2 animals, positive results: an anovulatory effect over 1 to 6 weeks for the female Rhesus monkey without further side effects.

The last described drug carriers could be useful for a parenteral long acting drug delivery system analogous to the oral 'minipill'.