



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Semifluorierte Alkane als Trägerstoffe zur pulmonalen
Medikamentenapplikation und deren Auswirkungen auf
Gasaustausch und Lungenmechanik**

Autor: Markus Pukelsheim
Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktormutter: Prof. Dr. G. Beck

Pulmonale Medikamentenapplikationen rücken zunehmend in den Fokus der medizinischen Forschung. Sie helfen, Wirkstoffe bei lokalen Lungenerkrankungen direkt am Ort des Geschehens zu deponieren. Zudem können zur Behandlung von generalisierten Erkrankungen Arzneimittel sehr schnell in die systemische Zirkulation aufgenommen werden und ihre therapeutische Wirkung entfalten. Formulierungsschwierigkeiten zur Applikation von lipophilen und wasserunlöslichen Medikamenten stellen jedoch nach wie vor eine große Herausforderung dar.

Semifluorierte Alkane (SFA) besitzen die Fähigkeit, verschiedene lipophile und wasserunlösliche Medikamente direkt zu lösen. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche SFA als flüssige Medikamententrägerstoffe eingesetzt werden können und wie sich verschiedene physiko-chemische Eigenschaften und Dosierungen auf das pulmonale und kardiovaskuläre System auswirken. Es wurden vier verschiedene SFA: Perfluorbutylpentan (F4H5), Perfluorhexylhexan (F6H6), Perfluorhexyloctan (F6H8) und Perfluorhexyldodecan (F6H12) analysiert. Sie wurden auf ihr Potential als Medikamententrägerstoffe und ihre Vernebelungsfähigkeit sowie auf ihre in vivo Auswirkungen auf Gasaustausch und Lungenmechanik untersucht.

F6H6 und F6H12 wurden infolge der geringen Löslichkeit für lipophile Substanzen beziehungsweise der schlechten Vernebelungseigenschaften im Verlauf der Arbeit von weiteren in vivo Untersuchungen ausgeschlossen. Die Vernebelung von F4H5 und F6H8 ergab eine klare dosisabhängige Beeinflussung der Oxygenierung und Lungenmechanik. Die Vernebelung von high-dose SFA (1 ml/kg KG) zeigte vergleichbare Effekte wie die Vernebelung von high-dose NaCl. Beim Vergleich der low-dose Gruppen (0,1 ml/kg KG) erwies sich vernebeltes F4H5 eindeutig vorteilhaft gegenüber F6H8. Die Applikation von low-dose F6H8 minderte die Lungenfunktion, wohingegen low-dose vernebeltes F4H5 aufgrund seiner günstigeren physiko-chemischen Eigenschaften den Gasaustausch und die Lungenmechanik nicht beeinträchtigte.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass von den vier untersuchten SFA low-dose vernebeltes F4H5 sich am besten als Trägerstoff zur pulmonalen Medikamentenapplikation an der gesunden Kaninchenlunge eignet. Negative Auswirkungen auf Gasaustausch und Lungenmechanik treten dabei nicht auf. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kann für lipophile und wasserunlösliche Substanzen ein neuartiger flüssiger pulmonaler Medikamententrägerstoff auf Basis von low-dose vernebeltem F4H5 entwickelt werden.