

## 6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Eine lokale Wirkstoffapplikation hat in der Regel den Vorteil, dass die systemische Belastung des Organismus mit dem Wirkstoff gering bleibt. Das ist vor allem dann wichtig, wenn hohe Plasmaspiegel eines giftigen Wirkstoffes zu erheblichen Nebenwirkungen führen würden. Ein Beispiel dafür ist die Restenosehemmung mit antiproliferativ wirksamen Arzneistoffen nach Ballondilatation der Koronararterien. Um das Zytostatikum Paclitaxel selektiv in die Zellwände der Koronargefäße zu bringen, wurde nach Alternativen zu den im Handel befindlichen, mit Wirkstoff beschichteten Stents gesucht, weil diese nicht immer eingesetzt werden können und deren Einheilung, bedingt durch die hohe, die Zellvermehrung hemmende Wirkstoffkonzentration in der Nähe der Stentstreben, verzögert ist. Verzögerte Einheilung bedeutet ein erhöhtes Risiko eines plötzlichen thrombotischen Gefäßverschlusses, der zum Infarkt und plötzlichen Herztod führen kann.

Die für die Gefäßdilatation benötigten Ballone ließen sich durch Tauchen in eine Lösung des Wirkstoffes in einem leicht flüchtigen organischen Lösemittel am besten im gefalteten Zustand beschichten: Es wurden Dosierungen von bis zu mehreren  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  Ballonoberfläche erzielt, die Dosis auf den Ballonen ließ sich durch mehrfaches Tauchen nach Trocknen steigern, war aber etwas ungleichmäßig auf den Ballonen verteilt und wies eine recht hohe Streuung zwischen gleich behandelten Ballonen auf. Der Wirkstoff haftete gut an den Ballonen. Die Beschichtung von bereits gefalteten Ballonen hat den Vorteil, dass die aufgetragene Schicht nicht durch nachträgliches Falten beschädigt wird. Der Versuch, eine zerstörungsfreie Prüfung der aufgetragenen Dosis durch Messung eines der Beschichtung zugesetzten Fluoreszenzfarbstoffs durchzuführen, gelang nicht.

Paclitaxel ist für die lokale Verabreichung in Arterien viel zu wenig wasserlöslich (ca.  $10 \mu\text{M}$ ). Die Löslichkeit in den für die röntgenologische Darstellung der Arterien ohnehin erforderlichen Kontrastmitteln ist deutlich besser (ca.  $50 \mu\text{M}$ ), noch höhere Konzentrationen sind jedoch wünschenswert, da die Kontaktzeit zwischen Kontrastmittel und Gefäßwand nur sehr kurz ist. Durch Mischen der Röntgenkontrastmittel mit einem geringen Anteil konzentrierter Paclitaxel-Lösung in Ethanol ließen sich  $200 \mu\text{molare}$ , übersättigte Wirkstoff-Kontrastmittel-Gemische

herstellen, die für mindestens 24 h stabil blieben und während der Intervention am Herzen appliziert werden konnten. Die als Zusatz zum Kontrastmittel vorgesehene, konzentrierte ethanolische Wirkstofflösung wurde zu 1 mL in Fertigspritzen portioniert. Eine wasserfreie, leicht saure Lösung erwies sich als ausreichend stabil. Sie wird unmittelbar vor Gebrauch sicher und bequem aus der Fertigspritze direkt in die mit einem Gummistopfen verschlossene Kontrastmittelflasche injiziert und in der geschlossenen Flasche gemischt. Gemeinsam mit seinem Träger wird der Wirkstoff über spezielle Katheter selektiv in das zu behandelnde Gefäß injiziert und gelangt aufgrund seiner ausgeprägten Lipophilie schnell in die Gefäßwand. Mittels Photonenkorrelationsspektroskopie konnten keine Mizellen in der Kontrastmittel-Paclitaxel-Lösung gefunden werden. Vermutlich bedingen Wechselwirkungen zwischen den lipophilen Wirkstoff- und Kontrastmittelmolekülen den lösungsvermittelnden Effekt.

Kolloidale Eisenoxid-Lösungen, wie sie als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie genutzt werden, reichern sich in arteriosklerotischen Plaques an. Ihre Beladung mit Paclitaxel gelang allerdings durch einfache Adsorption nicht in ausreichendem Maße, um sie als Wirkstoffträger mit therapeutischer Relevanz nutzen zu können. Weitere Versuche den Wirkstoff auf anderem Weg an die Magnetite zu binden, sind daher wünschenswert.

Die lokale Wirkstoffapplikation zur Restenoseprävention nach Ballondilatation oder Stentimplantation ist möglich und sinnvoll, da dadurch systemische Wirkungen und Nebenwirkungen vermieden werden können. Als alternative Verfahren zu den sich im Handel befindlichen wirkstoffbeschichteten Stents bieten sich gegenwärtig die Verabreichung des Paclitaxels mittels beschichteter Ballonkatheter oder als übersättigte Lösung im ohnehin verwendeten Kontrastmittel an. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass sich voraussichtlich für die beiden sehr unterschiedlichen und ungewöhnlichen Applikationsformen pharmazeutisch akzeptable Zubereitungen finden lassen. Die eventuelle Einsetzbarkeit von Magnetit-Kolloiden bedarf noch weiterer Untersuchungen, um eine ausreichende Wirkstoffbeladung zu erreichen.