

1 Einleitung

1.1 Nano- und mikropartikuläre Arzneistoffträgersysteme

Nano- und Mikropartikel haben als partikuläre Arzneistoffträgersysteme einen großen Stellenwert in der Forschung. Die Ziele der Entwicklung solcher Systeme sind die kontrollierte oder verzögerte Wirkstofffreisetzung, der Schutz des Arzneistoffes oder der Transport des Arzneistoffes zum Zielorgan, an dem dieser mit therapeutisch gewünschter Rate und Dosis gesteuert freigesetzt werden soll (engl. „drug targeting“) [Kreuter und Donbrow 1992].

In letzter Zeit wurden einige dieser Systeme aber nicht nur als Arzneistoffcarrier eingesetzt, sondern auch als Placebopartikel zu pharmazeutisch-biotechnologischen Zwecken erprobt. Zum Beispiel wurden kationische Chitosan-Nanopartikel erfolgreich als Transfektionsvektoren [Borchard 2001, Thanou et al. 2002] verwendet und Chitosan-Nano- und -Mikropartikel als Vakzinadjuvantien [van der Lubben et al. 2001] eingesetzt. Es wurde gezeigt, daß man mit kationischen Nanoemulsionen transfezieren kann [Lui et al. 1996] und andere Nanoemulsionszubereitungen eine adjuvante Wirkung haben [Ott et al. 1995]. Auch Liposomen wurden bisher nicht nur als Arzneistoffträger eingesetzt, sondern auch als Gentransfervektoren [Felgner et al. 1987] und als Vakzinadjuvantien [Fortin und Therien 1993]. Mikropartikel aus Poly-laktid-co-glykolid (PLGA) transfezierten dendritische Zellen [Denis-Mize et al. 2000] und wurden als Adjuvantien zur kontrollierten Freisetzung des Antigens verwendet [O'Hagan et al. 1997]. Allerdings muß man einräumen, daß es sich bei Transfektionsagenzien, sofern sie zur Gentherapie eingesetzt werden sollen, um Carrier für Arzneistoffe der besonderen Art (nämlich für DNA oder Oligonukleotide) handelt. Hierbei muß die DNA aber nicht nur zum gewünschten Organ transportiert, sondern auch in den Zellkern aufgenommen werden. Die derzeit eingesetzten Transfektionsagenzien dienen dazu, die Aufnahme der therapeutischen DNA in die Zelle und in den Zellkern zu vermitteln. Ein Impfstoffadjuvans soll die Immunantwort auf die Vakzine verstärken. Dies kann sowohl durch eine verzögerte Freisetzung und bessere Präsentation der Antigene als auch durch die Induktion der Produktion von immunmodulierenden Zytokinen vermittelt wer-

den. Die zuletzt genannte Wirkungsweise hat mit der Funktion eines Arzneistoffcarriers oder der Definition des „drug targeting“ nichts mehr gemein.

1.2 Feste Lipidnanopartikel

Feste Lipidnanosphären (engl. Solid Lipid Nanoparticles, SLN) bestehen aus einer (bei Raumtemperatur) festen inneren Lipidphase, die in einer wäßrigen äußeren Emulgatorphase dispergiert ist [Müller 1998]. Als Lipidmatrix werden meist physiologisch gut verträgliche Lipide verwendet, die den GRAS-Status (= generally recognized as safe) [Food Additive Database der FDA 1999] besitzen. Zur Stabilisierung können bereits zugelassene Emulgatoren, wie zum Beispiel Tween 80 oder Eilecithin eingesetzt werden. Die Partikelgröße beträgt je nach Herstellungsmethode und Zusammensetzung ca. 50-1000 nm. Die Herstellung mittels Hochdruckhomogenisation benötigt keine organischen Lösungsmittel und führt zu SLN mit einem minimalen Anteil an Mikropartikeln [Müller und Lucks 1996]. Für die Herstellung mittels Hochdruckhomogenisation ist bereits ein kostengünstiges Scaling-up bis zu 50 kg beschrieben worden [Müller et al. 2000b, Dingler und Gohla 2002]. Die Sterilisation ist mit etablierten Methoden möglich [Schwarz 1995a]. Alle SLN Zubereitungen lassen sich oberhalb der Schmelztemperatur des Fettes sterilfiltrieren. Manche Zubereitungen lassen sich sogar autoklavieren. Eine gute Verträglichkeit, die natürlich von den eingesetzten Fetten und Tensiden abhängt, konnte sowohl in vitro als auch in vivo gezeigt werden [Müller et al. 1996, Maaßen et al. 1993, Weyhers et al. 1995]. Schon seit dem Beginn der Neunziger Jahre richtet sich das Interesse verschiedener Forschungsgruppen auf das alternative kolloidale Carriersystem SLN [Siekmann und Westensen 1992, Müller et al. 1995, Boltri et al. 1995, Müller und Lucks 1996, Gasco 1997, Heiati et al. 1998]. Einen guten Überblick über die bisherige Entwicklung und die Einsatzmöglichkeiten von SLN liefern die Übersichtsartikel von Müller und Mehnert [Müller et al. 2000a, Mehnert und Mäder 2001].

1.3 Ziele der Dissertation

Alternativ zur Anwendung von SLN als Arzneistoffcarrier soll in dieser Arbeit der Einsatz von wirkstofffreien SLN zu pharmazeutisch-biotechnologischen Zwecken erforscht werden. Der erste Teil der Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung verschiedener SLN-Zubereitungen als Impfstoffadjuvantien. Der zweite Teil handelt von der Formulierungsentwicklung, -optimierung und Testung kationischer SLN als Transfektionsagenzien.