

## 1 Einleitung und Zielstellung

O/W-Nanoemulsionen gewinnen als kolloidale Trägersysteme für zahlreiche therapeutische Applikationen zunehmend an Bedeutung. Sie wurden als intravenöse Freigabesysteme für schwer wasserlösliche Arzneistoffe etabliert [van Dardel et al. 1981, Deegan 1992, Japan pharmaceutical reference 1993, Mizushima 1996, Cleary 1996, Schmitt 1998]. Jedoch war die Entwicklung von Nanoemulsionen auch für nicht-parenterale Anwendung sehr interessant, da sie zahlreiche Vorteile wie verbesserte orale [Palin et al. 1986, Kimura et al. 1989, Ilan et al. 1996] oder okulare Bioverfügbarkeit bei verlängerter Wirkung und bei okularer Applikation eine verminderte systemische Resorption [Naveh et al. 1994, Klang et al. 1994, Cohen et al. 1996] mit sich brachten.

Viele kosmetisch verwendete Inhaltsstoffe oder in der Dermatologie applizierte Arzneistoffe zeigen eine geringe Hautpenetration, die meist zu einer geringen Wirksamkeit führt. Die Penetration und Permeation von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen konnte u.a. durch O/W-Nanoemulsionen erhöht werden [Duncan et al. 1990, Friedman et al. 1995, Schwarz et al. 1995, Piemi et al. 1999]. Dabei wurde gezeigt, dass oberflächenmodifizierte Nanoemulsionströpfchen einen signifikanten Einfluss auf die Permeation durch die Haut hatten, denn durch Stearylamin positiv geladene Nanoemulsionen transportierten den Wirkstoff effizienter in die Haut als negativ geladene. Deshalb stellen positiv geladene Nanoemulsionen in topischen Zubereitungen eine neue Klasse von Arzneistoffvehikeln für die kontrollierte Freigabe von Wirkstoffen und von Zubereitungen der hautpflegenden Kosmetik dar. Jedoch ist die Verwendung von dem nicht phylogisch vorkommenden Stearylamin, das auf Schleimhäute und Haut reizend wirkt [Sigma-Aldrich Chemie GmbH 2004], als bedenklich einzustufen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden O/W-Nanoemulsionen konzipiert, deren Lipidtröpfchen durch Einbeziehung des physiologisch vorkommenden Phytosphingosins an ihrer Oberfläche positive Ladungen aufweisen. Phytosphingosin (D-erythro-2-Amino-octadecan-1,3,4-triol) ist ein langkettiger Aminoalkohol, dessen Aminogruppe im physiologischen pH-Bereich der Haut in protonierter Form vorliegt ( $pK_B \approx 9$ ). Phytosphingosin kommt in großen Mengen im Stratum corneum der menschlichen Haut in Amidbindung mit Fettsäuren in Form der Ceramide 3 und 6 vor. Die topische Applikation von Phytosphingosin und seiner Derivate bewirkte eine

Erhöhung der Konzentration von Stratum-corneum-Ceramiden und damit eine Verbesserung der Hautbarrierefunktion [Rawlings 2003]. Darüber hinaus wirkt Phytosphingosin immunmodulierend und antiinflammatorisch [Wolf et al. 1997, Lambers und Streekstra 1998, Park et al. 2001a, 2002, Lersch und Schick, 2003]. Aus diesen Gründen ist die Verwendung von Phytosphingosin in topischen Arzneiformen vielversprechend.

Ein Grund für trockene Haut ist die Verringerung des Ceramidanteils innerhalb der interzellulären Lipidlamellen des Stratum corneums [Gaetani et al. 2003, Rawlings 2003]. Insbesondere der Mangel an Ceramiden mit der Aminoalkohol-Komponente Phytosphingosin (Ceramide 3 und 6) konnte als Ursache für eine Schädigung der Barrierefunktion und ein Austrocknen der Haut nachgewiesen werden [Motta et al. 1994, Di Nardo et al. 1998]. Daraus leiten sich Überlegungen ab, durch externe Applikation eine Ceramid-Substitution vorzunehmen. Für diesen Zweck ist es offensichtlich notwendig, dass die Ceramide durch das Stratum corneum bis in das Stratum granulosum penetrieren. Hier sollen sie in die Keratinozyten aufgenommen und anschließend beim Übergang vom Stratum granulosum zum Stratum corneum wieder für die Neubildung der Lipidlamellen exozytiert werden [Mao-Qiang et al. 1995].

Ein Problem bei der Entwicklung von ceramidhaltigen Hautpflegeprodukten ist aufgrund der Unlöslichkeit in Wasser die Realisierung einer geeigneten Formulierung, die eine ausreichende Penetration der Ceramide und ggf. deren Aufnahme in die Keratinozyten des Stratum granulosums ermöglicht. Mit dieser Problematik beschäftigt sich der erste Teil der Arbeit. Im Mittelpunkt steht dabei die Entwicklung einer durch Phytosphingosin positiv geladenen Nanoemulsion. Ein Schwerpunkt der Arbeit ist die Verbesserung der physikalischen Stabilität der Nanoemulsionen unter gleichzeitiger Erhöhung der Ceramidkonzentration. In drei in-vivo-Hautstudien wird die entwickelte Formulierung auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit überprüft, wobei unter anderem deren Abhängigkeit von den physikochemischen Eigenschaften der Nanoemulsionen untersucht wird.

In einem weiteren Teil der Arbeit wird die Eignung der durch Phytosphingosin positiv geladenen Nanoemulsion als Grundlage für die dermatologische Anwendung von Miconazolnitrat untersucht. In-vitro- und ex-vivo-Untersuchungen werden zur Charakterisierung der Arzneiform

hinsichtlich der Wirksamkeit, Verträglichkeit, Freisetzung, Penetration und Permeation herangezogen.

Darüber hinaus erfolgen mit Hilfe der Elektronenspinresonanz-Spektroskopie und –Tomografie unter Verwendung von Nitroxylradikalen als Reporter-moleküle Untersuchungen zur strukturellen und dynamischen Eigenschaften der Nanoemulsionen sowie zur Beeinflussung der Penetration von Spinsonden mit unterschiedlicher Polarität.