

# **Grundlegende Untersuchungen zur Arzneistoffinkorporation, –freisetzung und Struktur von SLN und NLC**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
**Magdalene Radtke**  
Berlin 2003

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. R. H. Müller
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. A. Fahr

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.2003

Meinen lieben Eltern  
mit großem Dank gewidmet

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz läßt nicht den Schluß zu, daß über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>KOLLOIDALE LIPIDDISPERSIONEN .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b>Feste Lipidnanopartikel (SLN).....</b>	<b>8</b>
<b>2.2</b>	<b>Nanostrukturierte Lipidcarrier (NLC).....</b>	<b>11</b>
2.2.1	Grundlegendes Formulierungsprinzip .....	11
2.2.2	„Imperfect crystal type“ (Typ I).....	13
2.2.3	Amorphe NLC (Typ II).....	13
2.2.4	Multiple NLC (Typ III).....	13
<b>2.3</b>	<b>Lipid-Arzneistoff-Konjugat-Nanopartikel (LAK) .....</b>	<b>14</b>
<b>2.4</b>	<b>Vergleich und Abgrenzung der Systeme.....</b>	<b>15</b>
<b>2.5</b>	<b>SLN / NLC-haltige Topika .....</b>	<b>16</b>
2.5.1	Einteilung und Charakterisierung .....	16
2.5.2	Übersättigte Systeme und Arzneistoffpenetration.....	18
<b>3</b>	<b>MATERIALIEN UND METHODEN.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1</b>	<b>Materialien.....</b>	<b>20</b>
3.1.1	Feste Matrixlipide .....	20
3.1.2	Flüssige Matrixlipide .....	21
3.1.3	Tenside .....	22
3.1.4	Modellarzneistoff Cyclosporin A.....	25
3.1.5	Sonstige Rohstoffe und Reagenzien.....	27
<b>3.2</b>	<b>Herstellung kolloidaler Lipiddispersionen .....</b>	<b>28</b>
<b>3.3</b>	<b>Herstellung SLN / NLC-haltiger O/W-Cremes .....</b>	<b>29</b>
<b>3.4</b>	<b>Charakterisierung von Partikelgröße und -ladung.....</b>	<b>30</b>
3.4.1	Laserdiffraktometrie.....	31
3.4.2	Photonenkorrelationsspektroskopie .....	32
3.4.3	Zetapotential und Laser-Doppler-Anemometrie.....	33
<b>3.5</b>	<b>Charakterisierung der Kristallstruktur.....</b>	<b>34</b>
3.5.1	Polymorphie von Lipiden.....	35
3.5.2	Dynamische Differenzkalorimetrie.....	36
3.5.3	Röntgendiffraktometrie .....	38
<b>3.6</b>	<b>Trocknung der Lipiddispersionen.....</b>	<b>40</b>
<b>3.7</b>	<b>Lichtmikroskopie.....</b>	<b>40</b>
<b>3.8</b>	<b>HPLC-Analytik.....</b>	<b>40</b>
3.8.1	Probenaufbereitung .....	41
3.8.2	Trennsystem Cyclosporin A .....	42
<b>3.9</b>	<b>Freisetzungsuntersuchungen .....</b>	<b>43</b>

<b>4</b>	<b>FLÜSSIGE LIPIDDISPERSIONEN .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1</b>	<b>SLN-Dispersionen: Verwendung nur einer Lipidkomponente .....</b>	<b>45</b>
4.1.1	Charakterisierung reiner Imwitor 900 Dispersionen .....	46
4.1.2	Vergleich einer 10 und 20 %igen Dispersion .....	46
4.1.3	Inkorporation von Cyclosporin A .....	49
4.1.4	Einfluß von Art der Abfüllung und Lagerung auf die Langzeitstabilität.....	53
4.1.5	Untersuchung des Trocknungsverhaltens .....	66
4.1.6	Arzneistofffreisetzung .....	77
4.1.7	Vergleich mit einer reinen Compritol-SLN Formulierung .....	82
4.1.8	Zusammenfassende Diskussion .....	85
<b>4.2</b>	<b>NLC-Dispersionen: Zumischung einer flüssigen Lipidkomponente .....</b>	<b>88</b>
4.2.1	Verhalten der Bulkmischungen .....	90
4.2.2	Charakterisierung von fest-flüssigen Dispersionen .....	93
4.2.3	Charakterisierung nach Arzneistoffinkorporation .....	99
4.2.4	Untersuchung der Langzeitstabilität .....	101
4.2.5	Trocknungsverhalten .....	110
4.2.6	Arzneistofffreisetzung .....	114
4.2.7	Zusammenfassende Diskussion .....	118
<b>5</b>	<b>SLN / NLC-HALTIGE O/W-CREMES.....</b>	<b>121</b>
<b>5.1</b>	<b>Sättigung der Cremegrundlage mit Arzneistoff.....</b>	<b>122</b>
<b>5.2</b>	<b>Einarbeitung von arzneistofffreien und –beladenen SLN-Dispersionen.....</b>	<b>123</b>
5.2.1	Charakterisierung der Systeme.....	124
5.2.2	Physikalische Langzeitstabilität.....	127
5.2.3	Arzneistoffkristallisation .....	128
5.2.4	Untersuchung polymorpher Transformationen .....	130
5.2.5	Stabilitätsvergleich mit entsprechenden flüssigen SLN-Dispersionen .....	135
5.2.6	Trocknungsverhalten .....	136
<b>5.3</b>	<b>Einarbeitung von arzneistofffreien und –beladenen NLC-Dispersionen.....</b>	<b>139</b>
5.3.1	Charakterisierung der Systeme.....	139
5.3.2	Physikalische Langzeitstabilität und Untersuchung der Arzneistoffkristallisation .....	141
5.3.3	Untersuchung polymorpher Transformationen .....	142
5.3.4	Stabilitätsvergleich mit entsprechenden flüssigen NLC-Dispersionen .....	143
5.3.5	Trocknungsverhalten .....	144
<b>5.4</b>	<b>Arzneistofffreisetzung .....</b>	<b>145</b>
5.4.1	Vergleich mit analogen nanoemulsionshaltigen Systemen .....	145
5.4.2	Einfluß des Sättigungsgrades der Cremegrundlage auf die Arzneistofffreisetzung von NLC-Cremes .....	154
<b>5.5</b>	<b>Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>156</b>
<b>6</b>	<b>HALBFESTE LIPIDDISPERSIONEN.....</b>	<b>159</b>
<b>6.1</b>	<b>Halbfeste SLN-Dispersionen: Formulierungen mit einem Gehalt <math>\geq</math> 30% Imwitor oder Compritol .....</b>	<b>160</b>
6.1.1	Charakterisierung reiner Lipiddispersionen .....	160
6.1.2	Langzeitstabilität arzneistofffreier Systeme .....	167
6.1.3	Charakterisierung nach Arzneistoffinkorporation .....	169

---

6.1.4	Langzeitstabilität – Partikelgröße .....	172
6.1.5	Einfluß der Lagertemperatur auf Kristallstruktur und Arzneistoffausschluß .....	173
6.1.6	Trocknungsverhalten .....	175
<b>6.2</b>	<b>Halbfeste NLC-Dispersionen: Formulierungen aus flüssigen und festen Lipiden mit einem Gesamtgehalt von <math>\geq 30\%</math> Lipid.....</b>	<b>176</b>
6.2.1	Charakterisierung arzneistofffreier Systeme.....	177
6.2.2	Langzeitstabilität arzneistofffreier Systeme .....	179
6.2.3	Charakterisierung nach Cyclosporin A Inkorporation .....	182
6.2.4	Langzeitstabilität, polymorphe Umwandlungen und Arzneistoffausstoß .....	185
6.2.5	Einfluß der Ölbeladung von Compritol-NLC auf die Arzneistoffverdrängung .....	188
6.2.6	Trocknungsverhalten .....	189
<b>6.3</b>	<b>Arzneistofffreisetzung .....</b>	<b>190</b>
<b>6.4</b>	<b>Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>193</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT.....</b>	<b>195</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>200</b>
<b>9</b>	<b>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS .....</b>	<b>214</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>216</b>
<b>11</b>	<b>CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>217</b>