

# 1 Einleitung und Problemstellung

Lipidnanopartikel bilden seit etwa 10 Jahren eine Alternative zu traditionellen, kolloidalen Arzneistoffträgern wie O/W-Nanoemulsionen, Liposomen und Nanopartikeln aus synthetischen oder natürlichen Polymeren. Sie bestehen aus physiologisch gut verträglichen Materialien [1] und können großtechnisch über Hochdruckhomogenisation hergestellt werden [2]. Sie besitzen eine feste Matrix, können somit inkorporierte Wirkstoffe gegen Zersetzung schützen [3] und erlauben eine Modulation des Freisetzungsprofils [4]. Zunächst wurden ausschließlich feste Lipide und Lipide für die Herstellung verwendet. Die resultierenden solid lipid nanoparticles (=SLN) weisen jedoch einige Nachteile auf, die hauptsächlich in der Kristallstruktur und Polymorphie der Lipide begründet sind. Bei direkter Entstehung hochgeordneter Matrices resultiert eine geringe primäre Beladungskapazität mit Fremdmolekülen, spätere polymorphe Transformationen bewirken deren Ausschluß während der Lagerung [5]. Auch physikalische Instabilitäten (Aggregation, Gelbildung) werden mit Modifikationsumwandlungen in Zusammenhang gebracht [6, 7].

Durch gezielte Störung des Kristallgitters könnten die genannten Probleme folglich größtenteils unterbunden werden. Dieses Konzept wurde von Müller et al. bei der Entwicklung nanostrukturierter Lipidcarrier (=NLC) durch Zumischen von flüssigen Lipidkomponenten verfolgt [8, 9]. Die in der heterogenen Lipidmatrix entstehenden Gitterfehlstellen (geringer Ölzusatz) oder Öl-Nanokompartimente (hoher Ölzusatz) sollen eine dauerhafte Wirkstoffinkorporation gewährleisten. Auch feste aber vollständig amorphe Systeme werden beschrieben [10]. Erste Untersuchungen wurden von Jennings unter Verwendung des Wirkstoffes Retinol durchgeführt [11]. Es gelang, die metastabilen, weniger geordneten Lipidmodifikationen der Partikel während der Lagerung zu konservieren, die Beladungskapazität dadurch beträchtlich zu erhöhen und darüber hinaus das Freisetzungsprofil der Formulierungen zu modulieren [12]. Die im Verlauf der Freisetzung beobachtete Zunahme des Arzneistoffpermeation basierte laut Jennings vor allem auf einer induzierten Modifikationsumwandlung der Lipide bei dermalen Applikation des Systems, die einen forcierten Arzneistoffausstoß zur Folge hatte [13]. Diese Induktion soll auf die Verdunstung von Wasser verbunden mit der leichten Temperaturerhöhung auf  $>30\text{ }^{\circ}\text{C}$  zurückzuführen sein. Es wird in diesem Zusammenhang auch von einer getriggerten Freisetzung gesprochen [14].

Die Einsatzmöglichkeiten von SLN und NLC erstrecken sich prinzipiell auf nahezu alle Applikationswege, der dermalen Anwendung wurde jedoch in den letzten Jahren besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Die Entwicklung SLN-haltiger Cremes wurde von de Vringer erstmalig beschrieben [15].

Lippacher konnte durch einfache Konzentrationserhöhung der inneren Lipidphase auf  $\geq 30\%$  halb feste SLN-/NLC-Dispersionen mit geeigneten viscoelastischen Eigenschaften für die topische Applikation im Großmaßstab erzeugen [16-20]. Als Vorteile nanopartikelhaltiger Topika sind u. a. der Schutz instabiler Arzneistoffe [21, 22], eine Erhöhung der Okklusivität und der Hautfeuchtigkeit in vitro und in vivo [23], eine Anreicherung des Wirkstoffs in einzelnen Hautschichten [24, 25] sowie die potentielle Erhöhung der Wirkstoffpenetration [26] zu nennen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war ein kritischer Vergleich der beschriebenen Lipidpartikel SLN und NLC. Untersucht wurden sowohl arzneistofffreie als auch -beladene Formulierungen in Form der flüssigen Dispersionen (Kapitel 4), der nach deren Einarbeitung erhaltenen O/W-Cremes (Kapitel 5) und schließlich der durch Aufkonzentrierung der Lipidphase gewonnenen halbfesten Systeme (Kapitel 6). Besondere Beachtung wurde grundlegenden, systematischen Untersuchungen des Einflusses der Kristallstruktur auf die Parameter Stabilität, Arzneistoffinkorporation und -freisetzung geschenkt.

Als Modellarzneistoff wurde das Immunsuppressivum Cyclosporin A eingesetzt. Runge konnte bereits eine cyclosporinhaltige SLN-Rezeptur mit 20 %iger Beladung der Lipidphase zur oralen Applikation entwickeln, die ein gegenüber der im Handel befindlichen Mikroemulsion Sandimmun optoral<sup>®</sup> (Novartis Pharma AG) optimiertes Freisetzungsprofil in vivo aufwies [27]. Problematisch war jedoch auch hier die während der Lagerung beobachtete Arzneistoffverdrängung aus der Lipidmatrix der Nanopartikel.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher zunächst untersucht, ob das Auftreten von Arzneistoffkristallen tatsächlich mit Modifikationsumwandlungen der Lipidmatrix verknüpft ist und ob es durch optimierte Abfüll- und Lagerbedingungen verzögert oder unterbunden werden kann. Cyclosporin A-haltige NLC-Rezepturen wurden mit dem Ziel entwickelt, die oben genannten Hypothesen in Bezug auf gesteigerte Stabilität und Wirkstoffinkorporation zu bestätigen oder für dieses System zu verwerfen.

Detaillierte Untersuchungen der topischen Cremeformulierungen sollten zunächst Aufschluß darüber geben, ob durch den Einschluß der Partikel in eine Cremegrundlage eine Erhöhung der Langzeitstabilität erreicht werden kann und polymorphe Transformationen der Lipidmatrix verzögert werden. Erste Hinweise darauf liefern die Arbeiten von Jennings [12].

Während Runge die Arzneistofffreisetzung der flüssigen SLN-Dispersionen für die orale Applikation in vitro mittels Paddle-Methode nach USP untersuchte, sollten in der vorliegenden Arbeit Franz-Zellen als geeigneteres Modell zur Bestimmung der topischen Freisetzungseigenschaften herangezogen werden. Durch zusätzliche Trocknungsexperimente sollte Jennings Annahme überprüft werden, daß die beobachtete Zunahme der Freisetzungsrates auf eine induzierte Modifikationsumwandlung zurückzuführen ist.

Darauf aufbauend stellte sich die Frage, ob ein derartig „getriggertes“ Ausstoß des Arzneistoffes auch nach Einarbeitung in topische Systeme erfolgt und dadurch übersättigte Formulierungen mit erhöhter Arzneistoffpermeation erzeugt werden können. Aufgrund der guten oralen Wirksamkeit von Cyclosporin A bei Psoriasis und weiteren dermalen Autoimmunerkrankungen und der für eine topische Applikation bislang unzureichenden Hautpenetration [28], wurde dieser Arzneistoff als Modellsubstanz eingesetzt. Eine Erhöhung der Hautpenetration von Cyclosporin A in den therapeutisch-wirksamen Bereich durch Bildung übersättigter Systeme wäre von erheblichem Nutzen für die betroffenen Patienten, da bei oraler Gabe schwerwiegende Nebenwirkungen - insbesondere Nierenschäden – auftreten. Bislang ist eine Anwendung der Substanz für dieses Indikationsgebiet daher nur in schwersten Fällen zu verantworten.

Hochkonzentrierte, halbfeste Lipidnanopartikel-Dispersionen wurde bislang lediglich auf Basis von festen und flüssigen Wachsen hergestellt, die erfahrungsgemäß auch in niedriger Konzentration zu lagerstabilen Systemen führen [29]. Die postulierte Erhöhung der Langzeitstabilität durch Fixierung der Partikel in einem kohärenten Netzwerk beim Übergang in den halbfesten Zustand ist folglich mit diesen Lipiden nur schwer zu belegen [14]. Im abschließenden Teil der vorliegenden Arbeit sollte daher die Frage geklärt werden, ob auch bei Verwendung komplexer Glyceridmischungen hochkonzentrierte SLN- und NLC-Formulierungen mit individuellen Partikeln im Nanometerbereich resultieren, die eine gegenüber den flüssigen Dispersionen erhöhte physikalische Stabilität aufweisen und einen potentiellen Carrier für den Modellarzneistoff Cyclosporin A darstellen. Untersuchte Parameter waren auch hier die Langzeitstabilität, Kristallstruktur, Wirkstoffinkorporation sowie das Freisetzungsprofil im Vergleich der beiden Systeme SLN und NLC.

Das folgende Kapitel widmet sich zunächst einer detaillierteren Beschreibung, Charakterisierung und Einteilung der genannten kolloidalen Lipidcarrier und der auf diesen basierenden topischen Formulierungen.