

## 2 Kolloidale Lipiddispersionen

In den letzten Jahrzehnten konzentrierte sich die galenische Forschung unzähliger Arbeitsgruppen primär auf die Entwicklung nano- und mikropartikulärer Arzneistoffträger. Unterschiedliche Ziele motivierten diese Forschungstätigkeit so zum Beispiel der Schutz instabiler Wirkstoffe, eine Lösungsvermittlung für schwerlösliche Arzneistoffe, die kontrollierte Freisetzung über definierte Zeiträume sowie ein „drug targeting“ auf spezielle Gewebe oder Organe. Für die dermale Applikation werden außerdem eine erhöhte Arzneistoffpenetration, Okklusion oder Lokalisation des Arzneistoffes in bestimmten Hautschichten angestrebt. Die Vielfalt der entwickelten Träger ist groß. Neben Mikropartikeln wie Mikrokapseln, Mikrosphären und den „Microsponge delivery systems“ [30, 31] finden sich vor allem Liposomen [32, 33] sowie die strukturell mit diesen verwandten Niosomen [34] und Sphingosomen [35]. Nanopartikel werden sowohl unter Verwendung synthetischer [36] als auch natürlicher Polymere [37] sowie als reine Arzneistoff-Nanokristalle [38] hergestellt.

Die Verwendung fester Lipide als Matrixmaterial kolloidaler Arzneistoffträger geht zurück auf Speiser [39], wurde jedoch bald von anderen Arbeitsgruppen aufgenommen. Vorteilhaft gegenüber vielen der zuvor genannten Systeme sind hier vor allem die ausgezeichnete Verträglichkeit der eingesetzten Ausgangsstoffe, der mögliche Verzicht auf organische Lösungsmittel sowie die einfache großtechnische Herstellung. Im Folgenden soll eine kurze Charakterisierung und Einteilung der bislang entwickelten Lipidnanopartikel-Systeme vorgenommen werden.

### 2.1 Feste Lipidnanopartikel (SLN)

Die zunächst durch Sprühtrocknung oder hochtouriges Rühren erzeugten Lipidpartikel wiesen häufig einen hohen Gehalt an Mikropartikeln auf [39-41]. Anfang der 90er Jahre wurden daher neue Herstellungsverfahren wie die Hochdruckhomogenisation [5, 42], die Herstellung aus Mikroemulsionen [43] oder die Präzipitation [44] etabliert. Das neue Carrier-System erhielt den Namen solid lipid nanoparticles (SLN). Die mittlere Teilchengröße liegt bei diesem meist im Bereich zwischen 50 und 1000 nm. Besonders die Hochdruckhomogenisation bietet den Vorteil des einfachen Upscalings und des Verzichts auf organische Lösungsmittel, das entsprechende Patent ist zur Zeit im Besitz der Firma SkyePharma PLC, London.

Die Konzentration der dispergierten Phase ist hier auf 0,1 - 30 % begrenzt, es können feste Lipide oder Lipoide sowie deren Mischungen eingesetzt werden. Auch ein W/O/W-System, in dem eine arzneistoffhaltige, wäßrige Phase von einer festen Lipidphase umschlossen ist, wird beschrieben. Zur Herstellung kommen die Homogenisation in heißem, d. h. geschmolzenen Zustand, sowie eine Kalthomogenisation nach Einarbeitung thermolabiler oder hydrophiler Wirkstoffe in Frage.

Das Einsatzgebiet von SLN erstreckt sich auf nahezu alle Applikationswege. Mikropartikelfreie Systeme ermöglichen eine problemlose parenterale Applikation, Sterilität kann hier unter Erhalt der Partikelgröße durch Autoklavierung gewährleistet werden [45]. Durch Oberflächenmodifikation der Partikel konnten die Plasmaspiegel verschiedener Wirkstoffe moduliert werden [46-48], auch eine gezielte Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch Zytostatika wird beschrieben [49].

Perorale Arzneiformen können z. B. durch Weiterverarbeitung in Form von lyophilisierten oder sprühgetrockneten Pulvern [50-52], Granulaten oder Pellets [3] gewonnen werden. Die Verneblung von SLN zwecks pulmonaler Applikation [16] wird ebenso beschrieben wie der Einsatz als Wirkstoffcarrier für die Anwendung am Auge [53, 54].

Für den Einsatz in Dermatika können flüssige SLN-Dispersionen sowohl in etablierte Systeme wie Cremes oder Gele eingearbeitet, oder aber durch Erhöhung der Lipidkonzentration direkt in halbfester Form erhalten werden [18, 29, 55]. In Kapitel 2.5 wird auf topische SLN-Systeme näher eingegangen. Es sei an dieser Stelle auch auf die zahlreichen Veröffentlichungen, vor allem die entsprechenden Übersichtsartikel, verwiesen [14, 56-60].

Bezüglich der Wirkstoffinkorporation in SLN werden in der Literatur drei Modelle unterschieden [61]. Man unterscheidet:

1. Modell der homogenen Matrix: der Wirkstoff ist molekulardispers oder in Form amorpher Cluster in der Lipidmatrix verteilt. Postuliert wird dieses Modell zum einen für sehr lipophile Arzneistoffe wie Prednisolon [62], die bei Abkühlen und Kristallisation im Rahmen der Heißhomogenisierung keine Phasenseparation zwischen Lipid und Arzneistoff aufweisen, oder zum anderen bei Anwendung der Kalthomogenisationsmethode. Die beschriebene Arzneistoffverteilung hat dessen retardierte Freisetzung zur Folge.

2. „Drug enriched shell“-Modell: Ausgehend von einer Heißhomogenisation kommt es bei Abkühlung der geschmolzenen Lipidtropfen mit darin gelöstem Wirkstoff zur Phasenseparation, wobei das Lipid zuerst auskristallisiert und einen festen Kern bildet. Es schließt sich die Kristallisation einer mit Arzneistoff angereicherten äußeren Lipidphase an, eine schnelle Freisetzung („Burst Release“) ist die Folge. Dieses Modell wird für diverse Arzneistoffe angenommen, so z. B. für Coenzym Q10 [29, 63], Etomidat und Tetracain [64].
  
3. „Drug enriched core“-Modell: Ist die Lipidschmelze während der Herstellung mit Arzneistoff gesättigt, kann es bei Abkühlung zu einer Übersättigung des Systems und einer damit verbundenen primären Arzneistoffpräzipitation kommen. Um den so gebildeten Arzneistoffkern kristallisiert in Folge eine Lipidhülle mit deutlich verringerter Arzneistoffkonzentration aus, die als Membran die Freisetzung nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz steuert. Dieses Konzept wurde u. a. bei der Herstellung von SLN mit dem Lichtschutzfilter Oxybenzon verwirklicht [65].

Überschneidungen dieser drei idealisierten Modellvorstellungen sind jederzeit möglich. Beeinflusst wird die Ausbildung der verschiedenen Partikelstrukturen vor allem durch die Herstellungsbedingungen und die Eigenschaften der gewählten Formulierungskomponenten (Tenside, Lipid, Wirkstoff). Detaillierte Untersuchungen ergaben zum Beispiel einen deutlichen Einfluß der Herstellungstemperatur auf das Freisetzungsprofil [4, 61, 62, 66-68]. Je höher diese gewählt wurde desto schneller war die Freisetzung. Auch war das Freisetzungsprofil in ausgeprägtem Maß als Funktion der Tensidkonzentration zu betrachten: Je mehr Tensid zum Einsatz kam, desto schneller wurden die Wirkstoffe abgegeben [66]. Die Betrachtung beider Parameter gemeinsam führte zu der Schlußfolgerung, daß eine hohe Löslichkeit des Arzneistoffes in der Wasserphase während der Herstellung (hohe Temperatur und Tensidkonzentration) die primäre Ausbildung eines reinen Lipidkerns und eine anschließende Anreicherung des Wirkstoffs in der äußeren Lipidhülle fördert (Modell 2). Durch eine geeignete Wahl der diskutierten Parameter kann demnach das gewünschte Freisetzungsprofil in Grenzen eingestellt werden.

Unter Berücksichtigung der genannten Vorteile und vielfältigen Einsatzbereiche von SLN mag es erstaunen, daß bislang lediglich ein Handelsprodukt - eine kosmetische Hautfeuchtigkeitscreme mit enthaltenen wirkstofffreien SLN auf Hartparaffinbasis - Marktreife erlangt hat. In Polen ist sie unter dem Namen Nanobase<sup>TM</sup> (Yamanouchi) im Handel. Dies ist jedoch hauptsächlich in der kristallinen und häufig auch polymorphen Struktur der festen Lipide begründet, die eine langfristige Inkorporation größerer Arzneistoffmengen erschwert.

Wie intensive thermoanalytische und röntgendiffraktometrische Studien zeigen konnten, kristallisieren die in geschmolzenem Zustand dispergierten Lipide zunächst in Modifikationen geringeren Ordnungsgrades aus. Das Kristallgitter enthält zu diesem Zeitpunkt häufig noch eine größere Anzahl Fehlstellen, Arzneistoffmoleküle können in diese eingebaut werden. Der Grad dieser „Unordnung“ sowie der Zeitraum, den die Transformation in eine thermodynamisch stabilere Modifikation in Anspruch nimmt, hängt stark von der Zusammensetzung des Lipids sowie den Lagerungsbedingungen ab [5, 63]. Monoacide Triglyceride bilden innerhalb weniger Minuten bis Stunden eine hochkristalline  $\beta$ -Modifikation aus, bei heterogenen Glyceridgemischen kann dieser Prozeß über mehrere Monate bis Jahre erfolgen [69].

Verbunden mit der Ausbildung hochkristalliner Matrices treten in der Regel morphologische Veränderungen der Partikel von rund zu polyedrisch auf [6, 70, 71], die zur physikalischen Destabilisierung des Systems (Aggregation, Gelbildung) beitragen können. Zusätzlich kommt es zu einem Ausschluß des zuvor inkorporierten Arzneistoffes, da die Anzahl der Gitterfehlstellen reduziert wird [57, 72]. Die Gesamtbeladungskapazität sowie die Langzeitstabilität wirkstoffhaltiger SLN ist daher in einer Reihe von Fällen entsprechend limitiert.

Die SLN-Forschung der letzten Jahre konzentrierte sich daher auf die Entwicklung von Konzepten, die beschriebenen Phänomene (geringe Arzneistoffbeladung, lagerungsbedingte Arzneistoffkristallisation) zu umgehen. Ein möglicher Lösungsansatz ist in Form der von Jennings erstmals in ihrem Aufbau beschriebenen nanostrukturierten Lipidcarrier (NLC) verwirklicht [11].

## **2.2 Nanostrukturierte Lipidcarrier (NLC)**

### **2.2.1 Grundlegendes Formulierungsprinzip**

Nanostrukturierte Lipidcarrier (NLC) stellen eine Weiterentwicklung von SLN dar und sind vor allem durch ein partielles oder vollständiges Fehlen von Lipidkristallinität bei grundsätzlich fester Partikelstruktur gekennzeichnet. Dieses Ziel kann auf mehreren, im Folgenden erläuterten Wegen erreicht werden [9]. Arzneistoffmoleküle sollen nun in den nicht-kristallinen Anteilen der Lipidmatrix dauerhaft inkorporiert werden können. Eine dadurch bedingte Erhöhung der Beladungskapazität von 1 % (SLN) auf 5 % (NLC) bezogen auf die Lipidfraktion konnte für den Arzneistoff Retinol bereits erreicht werden [12]. Die heterogene Matrixstruktur nahm darüber hinaus Einfluß auf das Freisetzungsprofil des inkorporierten Arzneistoffs.

Jenning beobachtete eine gegenüber der entsprechenden Nanoemulsion zunächst retardierte Freisetzung, die er auf die in der festen Matrix verlangsamte Diffusion zurückführte. Anschließend wurde jedoch eine kontinuierliche Zunahme des Arzneistoff-Flux verzeichnet. Er begründet dies mit den bei Applikation der Formulierung eintretenden polymorphen Veränderungen der Lipidmatrix, die er durch Röntgendiffraktometrie und Thermoanalyse nachwies. Durch Wasserverdunstung, Temperaturerhöhung oder Elektrolytzusatz kann demnach der Ordnungszustand der zuvor mit Fehlstellen behafteten Matrix so stark erhöht werden, daß es zu einem getriggerten Arzneistoffausstoß kommt. Einer dauerhaften, hohen Wirkstoffinkorporation steht demnach eine forcierte Freisetzung bei Applikation gegenüber. Während Jenning das von ihm entwickelte System noch als SLN bezeichnet, muß es nach der erst später erfolgten Einteilung von Lipidnanopartikeln und anhand der existierenden Patentlage zu den NLC Typ III gerechnet werden.

Der Anteil der dispersen Lipidphase von NLC wird mit maximal 95 % angegeben, es resultieren halb feste oder feste Systeme mit definierten Partikeln, die bei Verdünnung laut Patent fließfähige Partikeldispersionen ergeben [9].

Es können drei Typen von NLC unterschieden werden [8, 14], deren Aufbau in Abbildung 2-1 schematisch dargestellt ist. Allen liegt das Prinzip der Mischung fester und flüssiger Lipidkomponenten zugrunde.

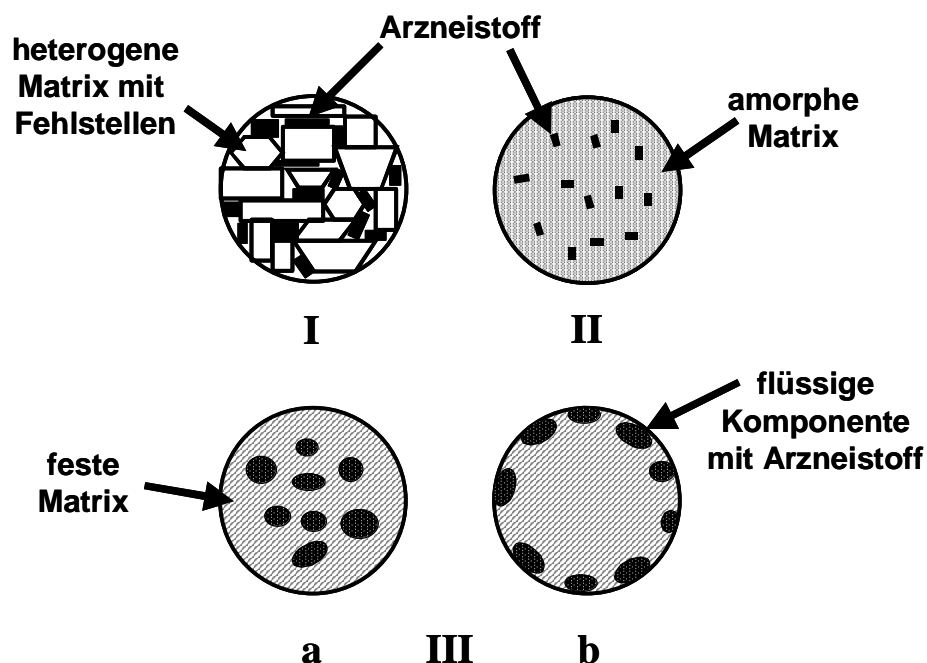


Abbildung 2-1: Schematischer Aufbau der verschiedenen NLC-Typen: Typ I = „Imperfect crystal type“, Typ II = amorpher Typ, Typ III = Multipler Typ mit Ölclustern im Innern der Matrix (a) oder in den Randbereichen (b) (Erklärung s. Text)

## 2.2.2 „Imperfect crystal type“ (Typ I)

Eine Einschränkung der Kristallinität wird hier durch die Kombination verschiedenartiger Lipide erreicht. Festen Glyceriden wird eine flüssige Lipidkomponente in niedriger Konzentration zugesetzt. Diese kann bei chemischer Ähnlichkeit molekulardispers in der Matrix verteilt (=gelöst) werden [12]. Auch bei der festen Lipidfraktion handelt es sich vorzugsweise um komplex zusammengesetzte, polyacide Mischglyceride wie Hartfette, Compritol oder Imwitor. Die in der heterogenen Matrix erzeugten Fehlstellen des Kristallgitters sollen nun Raum für weitere Fremdmoleküle bieten (Abbildung 2-1, oben links).

## 2.2.3 Amorphe NLC (Typ II)

Hierbei handelt es sich um Nanopartikel mit fester aber amorpher Lipidmatrix (Abbildung 2-1, oben rechts). Durch das vollständige Fehlen von Kristallisationsprozessen soll das Problem der Arzneistoffverdrängung ausgeschlossen werden. Amorphe NLC können ebenfalls durch Mischung geeigneter fester und flüssiger Lipidkomponenten gewonnen werden, genannt werden hier zum Beispiel Hydroxyoctacosanylhydroxystearat und Isopropylmyristat [10].

## 2.2.4 Multiple NLC (Typ III)

Erhöht man in System I den Anteil der Ölkomponente, kommt es bei Kristallisation der geschmolzenen dispersen Phase nach der Heißhomogenisation zu einer Übersättigung der festen Lipidkomponente mit der flüssigen Phase und einer dadurch bedingten Phasenseparation. Voraussetzung ist eine bei Herstellungstemperaturen vollständige Mischbarkeit der geschmolzenen festen und der flüssigen Lipidphase. Eine Erhöhung der Arzneistoffbeladung wird hier in erster Linie dadurch erzeugt, daß dieser in der flüssigen Lipidkomponente eine gesteigerte Löslichkeit aufweist und sich dort anreichern kann. In welcher Form sich die flüssige Komponente abscheidet wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Von Jenning wird ein Vorliegen von öligen Nanokompartimenten bzw. Ölclustern (Miglyol 812) im Inneren der festen Lipidmatrix (Compritol 888 ATO) beschrieben, so daß die resultierende NLC-Dispersion mit dem Aufbau einer multiplen W/O/W-Emulsion vergleichbar ist (Abbildung 2-1, unten links). Er begründet die postulierte Struktur durch NMR-Messungen und den im Vergleich zu einer Nanoemulsion verzögerten Abbau des instabilen Arzneistoffes Retinol [11, 12, 73]. Auch die Freisetzung des Wirkstoffes erfolgte im Vergleich zu einer vergleichbaren Nanoemulsion retardiert, was er auf die durch das feste Lipid erzeugte Diffusionsbarriere zurückführt.

Daß die Ausbildung einer gemeinsamen Phase von Fremdmolekülen und Lipid prinzipiell möglich ist, belegen auch neuere Festkörper-NMR-Messungen an Q10-beladenen Cetylpalmitat-Formulierungen [74].

Die Arbeiten von Zimmermann (Imwitor / Miglyol) [3] und Jores (Compritol / Miglyol) [75] weisen jedoch eher auf eine Lokalisation der Miglyolfraktion in der Grenzfläche der durchgehend festen Lipidphase zum Dispersionsmedium Wasser hin. ESR-Messungen ergaben hier keinen erhöhten Schutz der in der Ölphase enthaltenen Spinsonde vor Reduktion. Der von Zimmermann postulierte Aufbau ist in Abbildung 2-1 (unten rechts) dargestellt.

In Analogie zu den zuvor diskutierten SLN-Modellen könnte auch hier ein Einfluß der gewählten Stabilisatoren und deren Konzentration, der Herstellungsparameter sowie der Arzneistoffcharakteristik auf die ausgebildete Struktur zur Erklärung der genannten Differenzen herangezogen werden.

### **2.3 Lipid-Arzneistoff-Konjugat-Nanopartikel (LAK)**

Sowohl SLN als auch NLC sind in erster Linie für die Verkapselung lipophiler Arzneistoffe geeignet. Das von Olbrich und Müller entwickelte Konzept der LAK-Partikel - im Englischen auch als LDC (= lipid drug conjugates) bezeichnet - ermöglicht dagegen die hochprozentige Beladung von kolloidalen Lipidträgern mit hydrophilen Wirkstoffen, wobei diese entweder durch ionische Wechselwirkungen oder auf kovalente Weise mit geeigneten Lipidmolekülen verbunden werden [76] und somit lipophile Eigenschaften erhalten. Beschrieben wird u. a. die Formulierung des hydrophilen Arzneistoffes Diminacen als Diminacen-Stearinsäure-Komplex durch Salzbildung mit einer Beladungskapazität von 33 % [77]. Diminacen zeigt eine gute Wirksamkeit gegen Trypanosomen, die Erreger der Schlafkrankheit, kann jedoch die Blut-Hirn-Schranke aufgrund seiner Hydrophilie nicht überwinden. Für die aus dem Diminacen-Fettsäure-Komplex gebildeten LAK-Nanopartikel konnte dagegen zumindest eine Adhärenz an die Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke gezeigt werden [76]. Sie stellen somit einen vielversprechenden Ansatz für die Erzielung eines Gehirntargetings dar. Eine kovalente Verbindung kann zum Beispiel durch Veresterung von Fettsäuren mit Wirkstoffen, die eine alkoholische OH-Gruppe enthalten, oder von Wirkstoffsäuren mit Fettalkoholen erreicht werden. Realisiert wurde dieser Ansatz in Form von Behenylbutyrat-Nanopartikeln mit einem Gehalt von 22 % Buttersäure [76]. Diese entfaltet im Rahmen der Krebstherapie und Prophylaxe ihre Wirkung, besitzt in reiner Form jedoch eine sehr kurze Halbwertszeit.

## 2.4 Vergleich und Abgrenzung der Systeme

Zusammenfassend läßt sich für die beschriebenen Lipidnanopartikel festhalten, daß der Hauptunterschied zwischen SLN und NLC in der Kristallinität ihrer Lipidmatrix begründet ist. Durch Addition eines flüssigen Lipids zu der bei Raumtemperatur festen Komponente wird die kristalline Ordnung in NLC teilweise oder vollständig aufgehoben. Eine Steigerung der Beladungskapazität und die langfristige Inkorporation von Wirkstoffen sollen dadurch ermöglicht werden, das Freisetzungsprofil wird durch die induzierte Erhöhung der Kristallordnung gezielt und maßgeblich beeinflusst. Bisher wurde dieses Konzept nur für Retinol verwirklicht. Sollte es jedoch problemlos auf andere Systeme übertragbar sein, wären NLC als potentielle Arzneistoffträger den SLN deutlich vorzuziehen.

Davon abzugrenzen sind jedoch solche Indikationen, in denen Lipidnanopartikel aufgrund ihrer kristallinen Struktur in wirkstofffreier Form zum Einsatz kommen. Dazu zählen zum Beispiel die von Wissing für den dermalen Bereich beschriebenen Wirkungen der Partikel als physikalischer Lichtschutzfilter oder okklusionssteigernder Zusatz zu topischen Formulierungen [23, 78, 79], ihr Einsatz als Adjuvans [76, 80, 81] oder auch als transfizierender DNA-Träger [82, 83]. Erwünscht ist hier ein eindeutig in seiner Zusammensetzung und Struktur definierter Träger, der nach Applikation keine oder nur geringe Veränderungen aufweist. Eine komplexe Mischung heterogener, flüssiger und fester Lipide wie sie in NLC verwendet werden, kann sich hier als nachteilig erweisen. SLN auf Basis von hochkristallinen Triglyceriden oder Wachsen ist daher in diesen Fällen der Vorzug zu geben.

Die von Olbrich etablierten LAK-Partikel werden vor allem zur Inkorporation hydrophiler Wirkstoffe eingesetzt. Aufgrund der komplexeren Herstellung eignen sie sich vor allem für Arzneistoffe mit großer therapeutischer Bedeutung, deren Bioverfügbarkeit durch die Inkorporation in Nanopartikel gravierend verbessert wird. Die Beladungskapazität der Systeme ist aufgrund des Konzepts der ionischen oder kovalenten Verbindung von Arzneistoff und Lipidmolekülen ausgesprochen hoch. Bis zu 33 % Beladung wurden bisher beschrieben [76]. Auch das Problem der Arzneistoffverdrängung wird dadurch umgangen.

Die bisher diskutierten Eigenschaften der Partikel bezüglich Stabilität und Wirkstoffinkorporation/-freisetzung gelten primär für die reinen, wäßrigen Dispersionen. Werden diese jedoch, wie auch in der vorliegenden Arbeit, in halbfeste, topische Systeme eingearbeitet oder direkt als solche hergestellt, müssen weitere Parameter berücksichtigt werden, die im Folgenden aufgeführt werden.



## 2.5 SLN / NLC-haltige Topika

Der Einsatz von Lipidnanopartikeln in topischen Systemen kann mit unterschiedlicher Zielsetzung erfolgen. Während wirkstofffreie Partikel vor allem zur Erhöhung der Okklusivität, der Hautfeuchtigkeit und der Hautelastizität sowie als physikalischer UV-Schutz verwendet werden [55], können empfindliche Arzneistoffe durch Inkorporation in Lipidpartikel vor chemischer Zersetzung geschützt werden [12, 29]. Durch Einarbeitung von Retinol-NLC in Cremes konnte außerdem eine Anreicherung des Wirkstoffs in den oberen Hautschichten erzielt werden [24]. Eine Erhöhung der Wirkstoffpenetration durch einen SLN-Zusatz wird von de Vringer beschrieben [15].

### 2.5.1 Einteilung und Charakterisierung

Die Herstellung halbfester, topischer SLN- oder NLC-Systeme kann prinzipiell auf drei Wegen erfolgen:

1. Andicken der flüssigen Lipiddispersionen im Anschluß an die Herstellung z. B. mittels Polyacrylaten oder anderen geeigneten Gelbildnern [12].
2. Einarbeitung der flüssigen Lipiddispersionen in O/W oder W/O-Cremes als Bestandteil der wäßrigen Phase [22, 84] (s. auch Kapitel 5).
3. Erhöhung der Lipidkonzentration von wäßrigen Dispersionen zur direkten Erzeugung halbfester Formulierungen im Rahmen der Heißhomogenisation [18] (s. auch Kapitel 6).

Die Wahl der zur Hydrogelbildung eingesetzten Hilfsstoffe ist von ausschlaggebender Bedeutung für die Partikelstabilität. In Abhängigkeit von ihrer Struktur und vor allem ihrer Ladung (Senkung des Zetapotentials!), konnte in einigen Fällen eine rasche Aggregation beobachtet werden [12]. Dagegen führte die Einarbeitung der Dispersionen in O/W-Cremes zu einer Stabilisierung der Kristallmodifikation von Lipidpartikeln. Dies wurde auf die Anwesenheit des komplexen Systems aus Ölphase, Tensiden, Verdicker und Feuchthaltemittel zurückgeführt. Selbst die metastabilen Formen der Matrix Inwitor wurden in den Cremes über einen Zeitraum von mind. 6 Monaten konserviert, während die flüssige Dispersion bereits nach wenigen Tagen die ersten polymorphen Transformationen aufwies. Eine langfristige Inkorporation von Wirkstoffen in NLC und SLN kann folglich bei Einarbeitung in topische Systeme einfacher realisiert werden.

Hochkonzentrierte Lipiddispersionen wurden zuerst von Lippacher beschrieben [17]. In Abhängigkeit von der eingesetzten Lipidkonzentration entstehen nach Abkühlung halb feste bis feste Systeme, in denen die Partikel ein zusammenhängendes Netzwerk ausbilden.

Es wurden sowohl halb feste SLN- als auch NLC-Systeme auf Wachs basis (Lipidgehalt 30 % - 40 %) hergestellt und deren Rheologie ausgiebig charakterisiert [18, 19]. Die viskoelastischen Eigenschaften der cremear tigen Formulierungen entsprachen in etwa denen der DAB-Standardgrundlage „wasserhaltige hydrophile Salbe“.

Ein Upscaling in den großtechnischen Bereich war problemlos möglich.

Durch die Fixierung der individuellen Partikel in einem perlartigen Netzwerk wird ein Schutz vor Aggregation postuliert [8]. Da die verwendeten Wachsmatrices auch in flüssiger Dispersion kaum polymorphe Veränderungen aufweisen und hauptsächlich wirkstofffreie Formulierungen untersucht wurden, konnten jedoch bislang keine Aussagen zu einer eventuellen Stabilisierung der Kristallmodifikation oder Wirkstoffinkorporation durch Aufkonzentrierung der Lipidphase getroffen werden.

Die Herstellung erfolgt ab einem Gehalt von > 50 % mittels eines Zweistufenprozesses. In eine auf üblichem Wege durch Heißhomogenisation hergestellte Grunddispersion (40 % - 50 % Lipidgehalt) wird im direkten Anschluß zusätzlich geschmolzenes Lipid schrittweise mittels Ultraturrax eindispersiert. Die nach Abkühlung erhaltenen Formulierungen sind in der Regel von festem Aggregatzustand.

## 2.5.2 Übersättigte Systeme und Arzneistoffpenetration

Eine Vielzahl von Arzneistoffen weist aufgrund der ausgeprägten Barrierefunktion des Stratum corneum bei topischer Applikation eine mangelnde Bioverfügbarkeit auf. Ein Beispiel ist das im Rahmen dieser Arbeit als Modellarzneistoff eingesetzte Cyclosporin A. Seiner ausgezeichneten Wirksamkeit bei Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis oder atopischer Dermatitis steht eine unzureichende Hautpenetration gegenüber, so daß in schweren Erkrankungsfällen die gravierenden Nebenwirkungen bei peroraler Anwendung in Kauf genommen werden müssen [28]. Eine Penetrationssteigerung, die solche Problemstoffe einer lokalen Therapie erschließen könnte, wäre somit von außerordentlicher Bedeutung. Zur passiven Erhöhung der Wirkstoffpenetration werden in der Literatur mehrere Ansätze diskutiert [85-87]:

### 1. Einsatz von Penetrationsvermittlern:

Die Wirkung beruht hier einerseits auf einer Erhöhung des Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffes (Zerstörung der Lipidordnung im Stratum corneum (Ölsäure, DMSO, Azone)) und andererseits auf einer gesteigerten Löslichkeit des Arzneistoffes in der Haut (Ethanol, Propylenglykol, Glycerol, Transcutol).

### 2. Erhöhung des Sättigungsgrades eines Arzneistoffes in den Bereich der Übersättigung:

Die Penetration eines Wirkstoffes ist in erster Linie von seiner thermodynamischen Aktivität im Vehikel bestimmt und nicht von seiner absoluten Konzentration. Ein hoher (Über-)Sättigungsgrad bedingt eine hohe thermodynamische Aktivität und kann einerseits durch Erhöhung der Arzneistoffkonzentration im Vehikel und andererseits durch Absenkung seiner Löslichkeit erzielt werden.

Übersättigte Systeme sind in der Regel metastabil und gehen während der Lagerung durch Kristallisation des Arzneistoffes in einen stabilen Zustand über. Wird jedoch die Übersättigung erst kurz vor oder während der Applikation ausgebildet, kann dies zu einer verstärkten Penetration des thermodynamisch hochaktiven Arzneistoffes führen, da dieser nur auf diesem Weg das System verlassen kann.

Kurz vor der Anwendung kann die Übersättigung durch Zugabe eines Nichtlösungsmittels zu einer gesättigten Arzneistofflösung herbeigeführt werden. Eine lineare Zunahme des Flux mit steigendem Sättigungsgrad wurde auf diese Weise für eine Vielzahl von Arzneistoffen bei Verwendung künstlicher Membranen und / oder Haut gezeigt [88-95].

Die Erzeugung übersättigter Zustände bei Applikation konnte bislang durch die Aufnahme von Hautfeuchtigkeit (=Wasser) in ein Mikroemulsionssystem [96, 97] oder durch Verdunstung einer flüchtigen Formulierungskomponente [98-100] realisiert werden.

Auf dem Markt befindet sich u. a. das Mikroemulsionsprodukt Capsoft<sup>®</sup>, welches als Wirkstoff 0,2 % Zinkpyrion enthält. Dieses soll aufgrund der verstärkten Penetration durch die sich einstellende Übersättigung den Heilungsprozeß einer durch Psoriasis oder Neurodermitis geschädigten Haut positiv beeinflussen [97]. Als nachteilig erweist sich jedoch hier der hohe Gehalt an Isopropylalkohol der zur Verdünnung des Mikroemulsionskonzentrates eingesetzt wird und bei stark geschädigtem Stratum corneum Schmerzen hervorruft.

Wie in Kapitel 2.2.1 bereits erläutert, besteht laut Jennings prinzipiell die Möglichkeit, die Arzneistoffverdrängung aus Nanopartikeln durch entsprechende Lipidkombination während der Lagerung zu vermeiden und ihn erst durch polymorphe Veränderungen der Matrix ( $\alpha$  oder  $\beta'$  gehen über in  $\beta_i$  oder  $\beta$ ) bei Applikation zu induzieren. Auch bei Einschluß der NLC in O/W-Cremes bleibt dieser Effekt im Grundsatz erhalten [13]. Der ausgeschiedene Arzneistoff diffundiert hier zunächst in die lipophile Phase der Cremegrundlage, welche im Fall von Jennings Retinol-Formulierungen keinen zusätzlichen Wirkstoff enthielt. Wäre diese lipophile Phase jedoch bereits vor Aufnahme des aus den Partikeln tretenden Arzneistoffes gesättigt, müßte diese zusätzliche Arzneistofffraktion zu einer Übersättigung der Cremegrundlage führen. Dieser Mechanismus würde folglich eine innovative Möglichkeit bieten, übersättigte Systeme mit erhöhter Freisetzungs- und Penetrationsrate zu erzeugen, ohne dafür hautreizende Lösungsmittel wie z. B. Isopropylalkohol zu benötigen.

Erste Permeationsstudien, die mit derartig zusammengesetzten, Cyclosporin A-haltigen Cremes an synthetischen Membranen durchgeführt wurden, sind in Kapitel 5.4 beschrieben.