

7 Zusammenfassung der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wurden SLN und NLC mit und ohne Cyclosporin A-Beladung als kolloidale Lipidpartikel unterschiedlicher Matrixbeschaffenheit vergleichend untersucht.

Der erste Teilbereich war den flüssigen Formulierungen mit 10-20 % Lipidanteil gewidmet. In einer großangelegten Studie wurde dabei zunächst untersucht, ob die bei Imwitor-SLN auftretenden Instabilitäten durch Optimierung der Abfüll- und Lagerbedingungen verringert werden können. Es wurde gezeigt, daß eine Verzögerung von Aggregation, polymorphen Transformationen und Kristallausstoß zwar möglich ist, diese Phänomene aber langfristig nicht unterbunden werden können. Als generelle Empfehlung für die SLN-Herstellung resultierte jedoch eine heiße Abfüllung der Chargen mit sofortigem Verschuß der vollständig gefüllten Vials. Bei Auswahl der geeigneten Lagertemperatur war zwischen wirkstoffhaltigen und -freien Proben zu differenzieren. Während durch Kühlung Veränderungen der Lipidmatrix und Arzneistoffkristallisationen verzögert wurden, trat hier bei einigen Formulierungen Aggregation und Gelierung der Systeme auf. Es ließ sich also schließen, daß die Auswahl der geeigneten Tenside auch berücksichtigen sollte, bei welcher Temperatur der Arzneistoff die geringsten Kristallisationserscheinungen zeigt. Während zum Beispiel der Emulgator Tagat S bei höheren Lagertemperaturen eine bessere Stabilisierung der Partikel gewährleistet, ist hier die Kristallisationsneigung von Cyclosporin A besonders ausgeprägt und unabhängig von Veränderungen der Lipidmatrix zu beobachten. Es konnte auch gezeigt werden, daß die Entstehung von hochkristallinen Lipidmodifikationen zwar in der Regel zu einem Arzneistoffausstoß führt, jedoch für deren Entstehen keine notwendige Bedingung darstellt. Wirkstoffkristalle traten trotz Vorliegen und Erhalt des ungeordneteren α - oder β' -Polymorphs auf.

Langfristige Lagerung einiger SLN-Formulierungen auf Imwitorbasis führte bei erhöhter Temperatur zur Entstehung lamellarer Strukturen von flüssigkristallinem Charakter, die anhand ihrer Röntgendiffraktogramme näher charakterisiert wurden.

Der Einfluß einer zusätzlichen Ölkomponente auf die Kristallstruktur und die Beladungskapazität der Partikel sowie auf die Freisetzung von Cyclosporin A wurde im Detail untersucht. Analog Jennings konnte durch den Übergang von SLN zu NLC eine Erhöhung der Arzneistoffbeladung erreicht werden. Der verzweigt-kettige Alkohol Octyldodecanol erwies sich bei einem Zusatz von 33 % zu einer festen Compritolmatrix als am besten geeignet für die Erhöhung der Beladungskapazität.

Bei Einsatz der geeigneten Tensidkombination (Poloxamer 188 2,5 % mit Natriumcholat 0,125 %) resultierte eine langzeitstabile 15 %ige NLC-Dispersion mit einer Cyclosporin A-Beladung des Lipidgemisches von 6,7 % (1 % bezogen auf die Gesamtformulierung).

Wie bereits für SLN beschrieben [63, 70], war ein deutlicher Einfluß der eingesetzten Tenside auf den Aufbau und die Kristallstruktur von NLC-Partikeln zu verzeichnen. Dies konnte u. a. darauf zurückgeführt werden, daß es in der Grenzfläche zu unterschiedlich starken Interaktionen zwischen Tensid- und Lipidmolekülen kommt. Während der Lagerung wurden Phasentrennungen im Partikel auf diese Weise beschleunigt oder verzögert. Die geringste Entmischungstendenz zeigten NLC-Partikel, die mit dem sterischen Stabilisator Poloxamer 188 und einer geringen Menge Natriumcholat stabilisiert wurden.

Erstmalig wurde das Trocknungsverhalten von SLN und NLC standardmäßig kristallographisch untersucht, um den von Jenning postulierten Einfluß von polymorphen Transformationen der Lipidmatrix auf das Freisetzungsprofil des inkorporierten Arzneistoffes zu erfassen. Während die einzelnen Formulierungen jedoch starke Unterschiede hinsichtlich ihrer Trocknungscharakteristik aufwiesen, war eine direkte Kopplung mit dem in Franz-Zellen bestimmten Freisetzungsprofil häufig nicht möglich. Eine stärkere Zunahme der Kristallordnung hatte keine entsprechend gestiegene Arzneistofffreisetzung zur Folge. Auch trat die von Jenning beschriebene, allmähliche Zunahme des Wirkstoffflux bei keiner der Cyclosporin A-Formulierungen auf. Stattdessen wiesen sowohl SLN als auch NLC einen initialen „Burst-Release“ auf, dessen Ausmaß mit dem Grad der Arzneistoffsättigung der einzelnen Lipidphasen korreliert werden konnte.

Aus den beobachteten Freisetzungs- und Trocknungsprofilen konnte die jeweilige Partikelstruktur modellhaft abgeleitet werden. Gemeinsam war SLN und NLC eine Lokalisation der Fremdmoleküle (Arzneistoff und / oder Öl) in den äußeren, monoglyceridreichen Partikelarealen. Veränderungen der Kristallordnung im Partikelkern wirkten sich somit nur geringfügig auf die Freisetzung aus. Bezüglich der NLC war darüber hinaus festzustellen, daß der Arzneistoff hauptsächlich in der Ölphase gelöst vorlag. Die Fluxrate in den ersten Stunden der Freisetzung glich hier derjenigen einer identisch gesättigten Nanoemulsion. Der von Jenning beschriebene Aufbau der NLC Typ III mit Ölclustern primär innerhalb der Partikelmatrix wird für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Systeme folglich nicht in Betracht gezogen. Eine hochgesättigte Ölphase konnte jedoch nur in Form von NLC langfristig stabilisiert werden, die entsprechenden Nanoemulsionen wiesen nach kurzer Zeit Arzneistoffkristallisation auf. Eine komplette Phasentrennung der NLC-Partikel wurde aufgrund der Datenlage ausgeschlossen.

Dies konnte im zweiten Teil der Arbeit durch Einschluß der Formulierungen in kommerzielle O/W-Cremes bestätigt werden. Wurden durch zusätzliche Absättigung der Grundlage hochbeladene Systeme hergestellt, war eine langfristige Stabilisation bei Verwendung gesättigter Nanoemulsionen nicht möglich.

Es gelang dagegen, langzeitstabile SLN- und NLC-Cremes herzustellen, die sich hinsichtlich der Arzneistofffreisetzung jedoch beträchtlich unterschieden.

Nur bei Vorhandensein einer gesättigten, flüssigen Lipidphase in den Partikeln kam es zu einer überproportionalen Steigerung des Arzneistoffflux innerhalb der ersten Stunden. Vergleichende Trocknungsstudien ergaben, daß der in SLN enthaltene Wirkstoff eher die Tendenz zeigt auszukristallisieren als in die Cremegrundlage überzutreten und dort über Anhebung des Sättigungsgrades zu einer erhöhten Permeation des Arzneistoffes durch die Membran zu führen. So zeigten Compritol-SLN in Form der flüssigen Dispersion aufgrund der geringsten Löslichkeit des Arzneistoffes in diesem Lipid die stärkste, initiale Freisetzung. Nach Einarbeitung in die Creme kam es jedoch zu einer rapiden Arzneistoffkristallisation und einem im Vergleich zu NLC-Cremes wesentlich geringeren Flux.

Auch wenn es aufgrund des äußerst komplexen, sich während der Freisetzung ständig verändernden Cremesystems nicht möglich war zu bestimmen, ob eine Übersättigung auftrat und welchem Grad der Übersättigung sie entsprach, ist anhand der Datenlage davon auszugehen, daß im Verlauf des Freisetzungsexperimentes ein solcher Zustand ausgebildet wurde und daher die thermodynamische Aktivität des Arzneistoffes entsprechend anstieg.

Das eingangs erläuterte Modell der „getriggerten Arzneistofffreisetzung“ konnte anhand der gewonnenen Erkenntnisse bezüglich Partikelbau und Trocknungsverhalten der Cyclosporin-Formulierungen erweitert werden: Bei Lokalisation der Ölphase in den Randbereichen der NLC-Partikel kann eine durch Applikation erfolgende Destabilisierung der Partikelgrenzfläche (Veränderung der Partikelform / Aggregation / Filmbildung) zu einer weiteren bis vollständigen Phasentrennung der Lipidfraktionen führen. Die Bedeutung polymorpher Transformationen liegt in diesem Fall folglich nicht in der Verdrängung von Arzneistoff aus dem Inneren der Matrix, sondern in den dadurch hervorgerufenen morphologischen Veränderungen der Partikel von sphärischer zu Plättchenform. Die Freisetzung des primär in der Ölfraktion lokalisierten Arzneistoffes erfolgt im Anschluß an die Umlagerungen analog derjenigen einer entsprechend gesättigten Nanoemulsion.

Der Vorteil von NLC als Arzneistoffträger liegt demnach hauptsächlich in der Stabilisierung einer hochgesättigten Ölphase durch Komponenten der festen Lipidfraktion während der Lagerung.

Es konnte diesbezüglich ebenfalls festgestellt werden, daß Umwandlungen der Lipidstruktur und darauf beruhende morphologische Veränderungen und Arzneistoffkristallisationen durch die Cremegrundlage verzögert wurden. So konnten bei gekühlter Lagerung auch wirkstoffhaltige Imwitor-SLN bis zu einem Jahr stabilisiert werden. Bei Erhöhung der Lagertemperatur auf 40 °C lösten sich die Imwitor-Partikel langsam in der Grundlage, die Kristallinität von Compritol-Partikeln nahm dagegen stetig zu.

Im letzten Teilbereich der Arbeit konnten erstmalig halb feste SLN und NLC-Systeme auf Basis heterogener Triglyceridgemische mit einem Lipidgehalt von $\geq 30\%$ beschrieben werden. Die Individualität der Partikel blieb erhalten. In Abhängigkeit der eingesetzten Komponenten kam es jedoch zu Problemen der Redispergierbarkeit, die eine exakte Partikelgrößenanalytik erschwerten. Dieses Problem konnte in vielen Fällen durch eine geeignete Vordispersierung verbunden mit mikroskopischer Kontrolle behoben werden.

Auch Cyclosporin A-haltige Systeme wurden in entsprechender Konzentration hergestellt, wobei durch Übergang von SLN zu NLC erneut die Beladungskapazität gesteigert werden konnte.

Während durch Aufkonzentrierung der Lipidphase und die resultierende Fixierung der Partikel in einem kohärenten Netzwerk Modifikationsumwandlungen und Arzneistoffkristallisationen im Vergleich zu flüssigen Dispersionen verzögert werden konnten, trat das Problem der Partikelaggregation entgegen den eingangs geäußerten Erwartungen nach ähnlichen Zeiträumen auf. Es mußte also geschlossen werden, daß Partikel aus stark heterogenen Lipiden mit hohem Monoglyceridgehalt (z. B. Imwitor 900), die generell zu Instabilitäten neigen, durch alleinige Immobilisierung nicht ausreichend gegen Aggregation und Fusion geschützt werden können.

Durch Untersuchung des Trocknungsverhaltens von Compritol-Formulierungen konnte ein starker Einfluß der Lipidkonzentration auf die sich bei Applikation ausbildende Kristallmodifikation ermittelt werden. Während 15 %ige Compritol-SLN innerhalb kurzer Trocknungszeit einen Übergang zur hochkristallinen β_i / β -Modifikation aufwiesen, kam es beim Übergang in den halbfesten Zustand ($\geq 30\%$ Lipid) zu einer Abnahme des Ordnungsgrades im Verlauf des Experimentes. Es konnte hier erstmals eine α -Modifikation für das Glycerolbehenat-Gemisch nachgewiesen werden, die nicht direkt aus einer Schmelze resultierte. Erklärt wurde dieses Phänomen durch einen sich ausbildenden Lipidfilm an der Oberfläche der trocknenden Schicht, der eine weitere Wasserverdunstung aus dem System behinderte und dadurch die Ausbildung der energiereichen Modifikation mit hoher Beweglichkeit der Fettsäureketten herbeiführte. Dieser Effekt wurde bei hochkonzentrierten NLC-Formulierungen durch steigenden Ölanteil abgemildert.

Bezüglich ihrer Arzneistofffreisetzung ähnelten die halbfesten Systeme den entsprechenden flüssigen Formulierungen. Dem initialen Burst stand eine konstante Abnahme des Arzneistoff-Flux gegenüber. Das Ausmaß der Freisetzung war jedoch durch den höheren Feststoffanteil reduziert, der eine zunehmende Diffusionsbarriere für den Arzneistoff darstellte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß NLC-Partikel dem an sie gestellten Anspruch einer gegenüber SLN erhöhten Beladungskapazität auch bezüglich Cyclosporin A gerecht wurden. Eine Steigerung der Langzeitstabilität war unter dem Gesichtspunkt der Arzneistoffinkorporation ebenfalls gegeben, hinsichtlich Partikelaggregation oder polymorphen Transformationen der Lipidmatrix war dagegen durch die zusätzliche Ölfraktion kein genereller Vorteil erkennbar.

Durch Einarbeitung von NLC in gesättigte O/W-Cremes konnten erstmalig lagerstabile Formulierungen mit einer Freisetzungsrates erzeugt werden, die auf eine hohe thermodynamische Aktivität des Wirkstoffes schließen läßt. Weiterführende Haupenetrationsstudien erscheinen vielversprechend.

Es konnten außerdem hochkonzentrierte, halbfeste SLN- und NLC-Systeme auf Basis heterogener Triglyceridgemische hergestellt und charakterisiert werden. Eine langfristige Inkorporation des Modellarzneistoffes war möglich, dessen Freisetzung erfolgte gegenüber entsprechenden Nanoemulsionen verzögert. Diese entwickelten Formulierungen stellen folglich einen geeigneten Carrier für solche Arzneistoffe dar, die eine Depotwirkung auf der Hautoberfläche oder in den oberen Hautschichten entfalten sollen.