

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Herstellung von Festen Lipid-Nanopartikeln**

Für die Anwendbarkeit eines Arzneimittels ist eine ausreichende chemische und physikalische Stabilität des Arzneistoffs und der Zubereitung als Ganze von entscheidender Bedeutung. Bei kolloidalen Trägersystemen ist insbesondere die physikalische Stabilität eine kritische Eigenschaft. So kann während der Lagerung ein Partikelwachstum einsetzen, der Wirkstoff kann aus der Lipidmatrix verdrängt werden und auskristallisieren. Zusätzlich können Lipid-Nanodispersionen gelieren, häufig als Folge der Veränderung der Partikelgröße und Partikelform, die durch eine Modifikationsumwandlung hervorgerufen werden kann.

#### **4.1.1 Rezepturentwicklung**

Ziel dieser Untersuchungen war die Herstellung von SLN mit ausreichender Beladungskapazität für den Wirkstoff und physikalischer Stabilität. Hierzu war es erforderlich, für den Wirkstoff BMV die geeignete Lipidmatrix zu finden. BMV muss eine ausreichende Löslichkeit in dem ausgewählten Lipid aufweisen, da diese eine wesentliche Voraussetzung für die Inkorporation in die Lipidmatrix darstellt. Hierzu wurden strukturell unterschiedliche Lipide hinsichtlich ihres Lösungsvermögens für BMV untersucht. Die ausgewählten Lipide unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung (Fettsäuren, Mono-, Di- und Triglyceridgehalt) und damit in ihren Schmelzbereichen (Tab. 4.1). Die Löslichkeit wurde sowohl im geschmolzenen Zustand als auch nach Rekristallisation des Lipids durch makroskopisches und mikroskopisches Betrachten bestimmt. Von ausgewählten Lipiden wurden vergleichend zu dem BMV-SLN auch solche mit PC hergestellt und auf Stabilität geprüft.

Die Löslichkeit von BMV in den reinen Triglyceriden (Trilaurat, Trimyristat, Tripalmitat und Tristearat) war erwartungsgemäß nicht ausreichend. Da zudem bereits gezeigt wurde, dass diese Lipide für Hautzellen weniger verträglich sind als z.B. Compritol® 888 und Precirol® ATO 5 (Santos Maia, 2002), wurden reine Triglyceride bei den weiteren Untersuchungen nicht mehr berücksichtigt. Auch Hartfett erwies sich auf Grund des schlechten Lösungsverhaltens für BMV als ungeeignet, während in Imwitor® 900, Monosteol® und Softisan® 601 BMV sich innerhalb von 10 Minuten vollständig auflöste.

Zur Herstellung von Lipidnanodispersionen wurden deshalb folgende Lipide eingesetzt: Compritol® 888 ATO, Geleol®, Imwitor® 900, Monosteol®, Precirol® ATO 5 und Softisan® 601. Als Vergleichszubereitung für Penetrationsuntersuchungen wurde eine NE mit Miglyol® 812 hergestellt. Die Dispersionen sollten über einen Zeitraum von 6 Monaten hinsichtlich Partikelgröße und Konsistenz (Fluidität) stabil sein.

**Tab. 4.1**

*Löslichkeit von BMV. Die Lipide wurden auf Temperaturen zwischen 15 und 20 °C oberhalb des Schmelzbereichs erwärmt, 0,2 % BMV (bezogen auf das Lipid) wurde in dem Lipid gelöst; Löslichkeit: +++++ sehr gut, +++ gut, ++ ausreichend.*

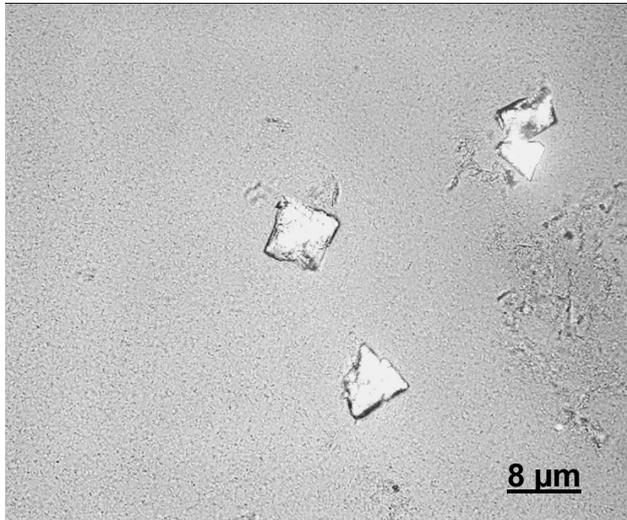
	Lipid	Zusammensetzung	Schmelzbereich (°C)	Löslichkeit von BMV
1	Compritol® 888 ATO	Mono-, Di- und Triglyceride der Behensäure (C22)	69-74	++
2	Dynasan® 112	Triglyceride der Laurinsäure (C12)	43-47	schlecht
3	Dynasan® 114	Triglyceride der Myristinsäure (C14)	55-58	schlecht
4	Dynasan® 116	Triglyceride der Palmitinsäure (C16)	61-65	schlecht
5	Dynasan® 118	Triglyceride der Stearinsäure (C18)	70-73	schlecht
6	Geleol®	~Glycerolmonopalmitostearat (~90% Monoglyceride)	55-59	+++
7	Imwitor® 900	Glycerolpalmitat, -stearat (~40% Monoglyceride)	56-61	++++
8	Monosteol®	Propylenglycolpalmitostearat	33-36	++++ bei 70°C
9	Precirol® ATO 5	Glycerolpalmitat, -stearat (~40% Monoglyceride)	53-57	+++
10	Softisan® 601	Glyceride der Palmitin-u. Stearinsäure	40-44	++++
11	Witepsol® E 86	Hartfett	43-45	schlecht
12	Miglyol® 812	Triglyceride	flüssig bei RT	++++

Zur Stabilisierung von Nanodispersionen ist der Zusatz eines Tensides unverzichtbar. Deshalb wurde der Einfluss unterschiedlicher Tenside und Tensidmischungen untersucht (Poloxamer 188, Polysorbat 80, Lipoid S75 / Poloxamer 188 und Natriumcholat / Poloxamer 188) untersucht. Zusätzlich wurden unterschiedliche Anteile der Lipidphase (5, 10, 12,5, 15 und 30%) zur Herstellung von SLN eingesetzt. Die Zusammensetzung der hergestellten Lipiddispersionen ist in Tab. 4.2 aufgeführt. Die SLN-Formulierungen wurden bei 8°C gelagert, der Zustand der Dispersionen wurde über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. Die Löslichkeit von BMV in den Lipiden wurde sowohl im geschmolzenen Zustand als auch nach Rekristallisation der Lipidpartikel durch makroskopisches und mikroskopisches Betrachten beurteilt. Kriterien zur Beurteilung der physikalischen Stabilität sind Veränderung der Partikelgrößen, Gelierung der Dispersionen und Rekristallisation des Wirkstoffs.

#### **- Compritol® 888 ATO (1) und Precirol® 5 ATO (9)**

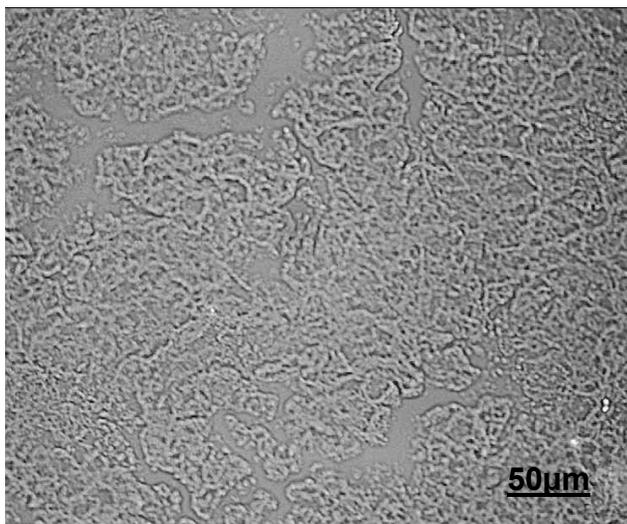
Compritol und Precirol zeigten eine ausreichende bzw. gute Löslichkeit für BMV (Tab. 4.1). Allerdings war mittels Lichtmikroskopie bei einer Konzentration von 0,25% BMV und bei einer niedrigen Lipidkonzentration (5% und 10%) eine Rekristallisation des Wirkstoffs zu erkennen (Abb. 4.1). Je niedriger die Lipidkonzentration ist, desto schneller rekristallisiert der Wirkstoff. Deshalb wurden für Compritol, Precirol und Monosteol die Lipidanteile bis auf 30% erhöht. Bei dem erhöhten Anteil der Lipidphase in der Dispersion steigt die Anzahl von Lipidpartikeln zur Inkorporation von BMV, gleichzeitig verringert sich aber der Abstand der Partikel zueinander in der Dispersion. Besonders bei der Compritol-Zubereitung stieg die Gefahr der Aggregation mit zunehmender Lipidkonzentration. Eine Erhöhung der Menge der inneren Phase führte zu einem Anstieg der benötigten Dispergierungsenergie und somit zu einem insgesamt schlechteren Homogenisationsergebnis bei unveränderten Herstellungsbedingungen (500bar, 3 Zyklen). Da der Emulgatorfilm die Partikel nicht ausreichend stabilisieren kann, gehen die Lipidpartikel nach kürzester Zeit in den festen Aggregatzustand über. Mit Hilfe der Lichtmikroskopie konnten diese Aggregate im Mikrometerbereich erfasst werden (Abb. 4.2). Bei Precirol wurde Polysorbat 80 als Tensid eingesetzt. Die mit Poloxamer 188 (2,5%, 3%) stabilisierten Precirol-SLN aggregierten sofort nach der Herstellung. Bei Verwendung von Polysorbat 80 als Stabilisator war diese Aggregation hingegen deutlich verzögert.

Diese Precirol-SLN zeichneten sich durch physikalische Stabilität aus, d.h. die Dispersion zeigte eine gute Fluidität und eine gute Widerstandsfähigkeit gegen physikalische Belastung. Auch nach 18 Monaten Lagerung lag bei Precirol-SLN noch homogene Dispersion vor.



**Abb. 4.1**  
*Auskristallisierung von BMV.  
 Lichtmikroskopische Aufnahme  
 von Precirol-SLN*

*Precirol 5%  
 Polysorbat 80 2,5%  
 BMV 2,5%  
 Aqua bidest ad 100%*



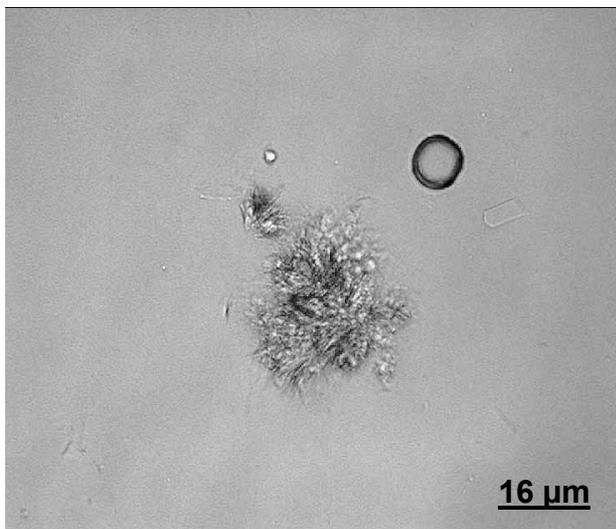
**Abb. 4.2**  
*Aggregate von SLN-Dispersionen.  
 Lichtmikroskopische Aufnahme von  
 Compritol-SLN*

*Compritol 15%  
 Poloxamer 188 5%  
 BMV 0,1%  
 Aqua bidest ad 100%*

#### **- Geleol® (6) und Imwitor® 900 (7)**

Geleol und Imwitor zeigten beim Lipidscreeningtest für BMV ein besseres Lösungsvermögen als Compritol und Precirol. Die Partikelgröße lag allerdings im Mikrometerbereich, nach 3 Wochen wurde folgende Werte gemessen: Geleol (LD 95%: 106,5µm, PCS: 493,4nm) und Imwitor 900 (LD 95%: 91,98µm, PCS: 707,2nm). Bei beiden Formulierungen konnten im Lichtmikroskop bereits am ersten Tag nach der Herstellung viele gezackte Lipidkristallformen, die wie Schneeflocken aussehen, beobachtet werden (Abb. 4.3). Geleol-SLN und Imwitor-SLN waren meistens

innerhalb weniger Tage nach der Herstellung in zwei unterschiedliche Phasen zerfallen und innerhalb eines Monats vollständig geliert. Diese Gelierung kann durch binäre oder tertiäre Tensidgemische vermieden werden. Es wurde deshalb versucht, das Imwitor-System durch Tensidgemische zu stabilisieren, um die Gelierung zu vermeiden. Nach Zusatz von Lipoid S75 und Poloxamer 188 zeigte die Formulierung jedoch bereits unmittelbar nach Herstellung während der Abkühlung eine ausgeprägte Gelierung. Die Rezeptur mit den Tensiden Natriumcholat und Poloxamer 188 aggregierte am Tag nach der Herstellung. Somit konnte durch Tensidgemische die Imwitor-SLN-Dispersion nicht stabilisiert werden.



**Abb. 4.3**  
*Lipid-Kristallform von SLN-Dispersionen. Lichtmikroskopische Aufnahme von Imwitor-SLN*

*Imwitor 10%  
Poloxamer 188 2,5%  
BMV 0,1%,  
Aqua bidest ad 100%*

#### **- Monosteol® (8) und Softisan® 601 (10): Präparationen mit BMV und PC**

BMV zeigte in einer Monosteol-Schmelze bei 70°C eine sehr gute Löslichkeit. Im Lichtmikroskop fanden sich innerhalb von einem Tag nach der Herstellung mehrere regelmäßige geometrische Kristallformen verschiedener Größe, die nicht dem Wirkstoff zugeordnet werden können. Die Einarbeitung des Wirkstoffs beeinflusste die physikalische Stabilität, d.h. eine zunehmende Wirkstoffkonzentration führte zur Instabilisierung. 0,25%ige BMV-Monosteol- bzw. PC-Monosteol-SLN gelierten innerhalb einer Woche, wobei BMV-Monosteol-SLN eine schlechtere Stabilität als PC-Monosteol-SLN zeigten. BMV war in Softisan ebenfalls sehr gut löslich, die physikalische Stabilität der Dispersionen war über einen längeren Zeitraum gut. Allerdings zeigten DSC-Untersuchungen der Dispersionen keinen Schmelzpeak (s. 4.1.3). Dies kann damit erklärt werden, dass Softisan-Nanodispersionen nicht

rekristallisierten, sondern unterkühlte Schmelzen bildeten. Damit ist dieses Lipid zur Herstellung fester Lipid-Nanopartikel ungeeignet.

#### **- Miglyol® 812 (12)**

Als Referenz wurde eine Lipid-Nanoemulsion unter gleichen Homogenisationsbedingungen wie die SLN-Systeme hergestellt. Als flüssiges Lipid diente Miglyol, in dem BMV gut löslich war. Im Vergleich zu den SLN-Dispersionen waren die Miglyol-NE über 6 Monate stabil.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurden Compritol und Precirol als Lipidmatrix für die Herstellung von SLN ausgewählt. Sie sind gut hautverträglich und zeigten für BMV ein ausreichendes Löslichkeitspotential und eine hinreichende Stabilität. Die ausgewählten Zubereitungen hatten folgende Zusammensetzungen: Compritol 12,5%, Poloxamer 188 3%, BMV 0,1% bzw. Precirol 12,5%, Polysorbat 80 3%, BMV 0,1%. Lichtmikroskopisch konnte keine BMV-Kristallisation gefunden werden; die Dispersionen waren sehr homogen (Abb. 4.4 und Abb. 4.5). Als Referenz wurde eine NE mit folgender Zusammensetzung eingesetzt: Miglyol 12,5%, Poloxamer 188 3%, BMV 0,1% (Abb. 4.6).

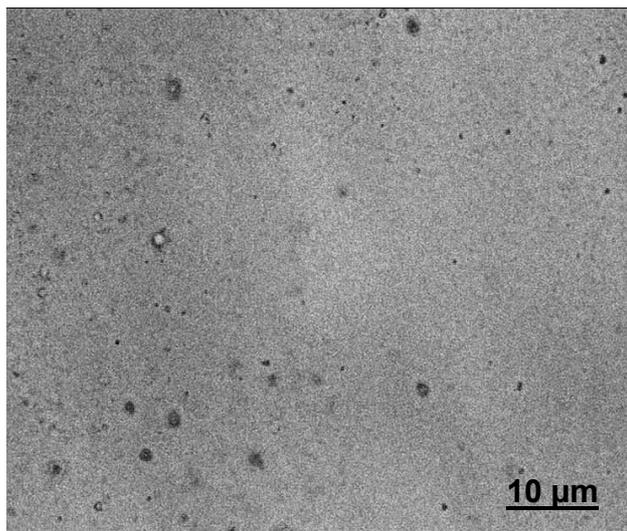
Lipid (%) Tensid (%)	Compritol			Geleol	Imwitor	Monosteol			Precirol			Softisan		Miglyol					
	5	10	12,5	15	30	10	15	10	12,5	30	5	10	12,5	15	30	10	12,5	15	
Poloxamer 2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poloxamer 3,0																			+ <sup>3</sup>
Poloxamer 5,0	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polysorbat 2,5						-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polysorbat 3,0																			+ <sup>2</sup>
Polysorbat 5,0						-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poloxamer 2,5 Lipoid S75 1,0																			
Poloxamer 2,5 Na-Cholat 0,5																			

**Tab. 4.2**

Stabilität von SLN über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Herstellung. Alle mit unterschiedlichen Lipiden und Tensiden sowie unter

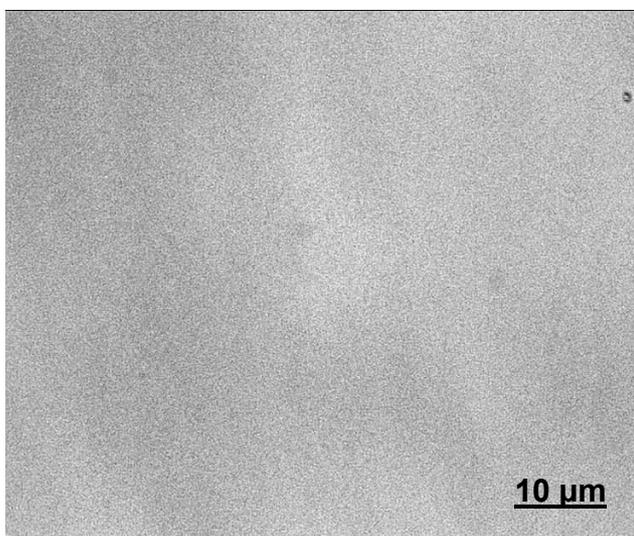
Variation deren Anteile hergestellte Zubereitungen enthielten 0,1% BMV, — : instabil, + : stabil

Präparationen 1, 2 und 3 wurden als optimale Zusammensetzung für BMV-SLN (1,2) bzw. BMV-NE (3) ausgewählt.



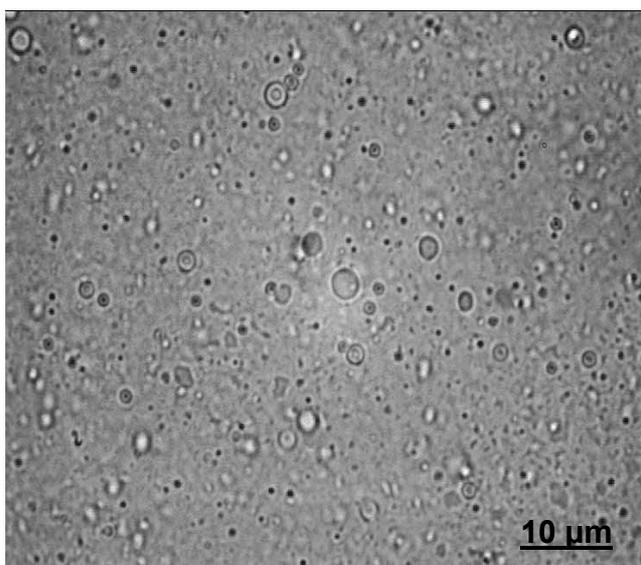
**Abb. 4.4**  
*Lichtmikroskopische Aufnahme  
der Compritol-SLN*

*Compritol 12,5%  
Poloxamer 188 3%  
BMV 0,1%  
Aqua bidest ad 100%*



**Abb. 4.5**  
*Lichtmikroskopische Aufnahme  
der Precirol-SLN*

*Precirol 12,5%  
Polysorbat 80 3%  
BMV 0,1%  
Aqua bidest ad 100%*



**Abb. 4.6**  
*Lichtmikroskopische Aufnahme  
der NE (Referenz)*

*Miglyol 12,5%  
Poloxamer 188 3%  
BMV 0,1%  
Aqua bidest ad 100%*

#### 4.1.2 Partikelgrößenbestimmung

Die physikalische Stabilität der SLN-Formulierungen wurde über die Veränderung der Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung während der Lagerung beurteilt. Hierzu wurden die PCS und die LD eingesetzt. Nach der Rezepturoptimierung wurden die in Tab. 4.3 aufgeführten Formulierungen untersucht. Die SLN-Dispersionen wurden mit 0, 0,01, 0,025, 0,05, 0,1 und 0,25% Wirkstoff, bezogen auf die Gesamt Rezeptur, beladen. Die Partikelgrößenbestimmung erfolgte einen Tag nach der Herstellung sowie nach 1 Woche, 1 Monat, 3 Monaten und 6 Monaten bei einer Lagerung der Proben bei 8°C.

**Tab. 4.3**

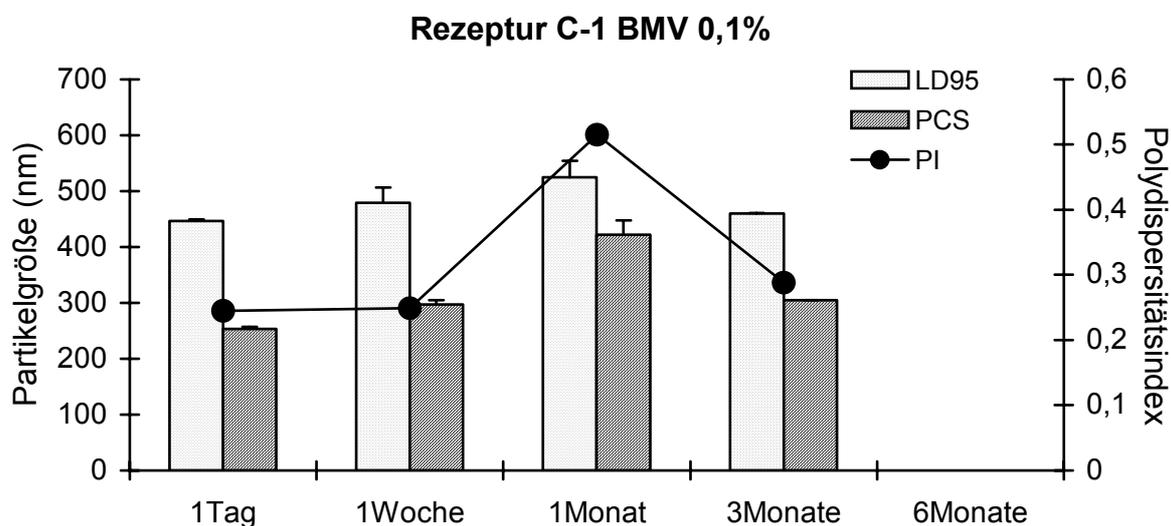
*Zusammensetzung der SLN-Dispersionen bzw. NE und die eingesetzte Wirkstoffkonzentration von BMV.*

*\*: neben BMV wurde Prednicarbat (PC) in angegebenen Konzentrationen eingearbeitet*

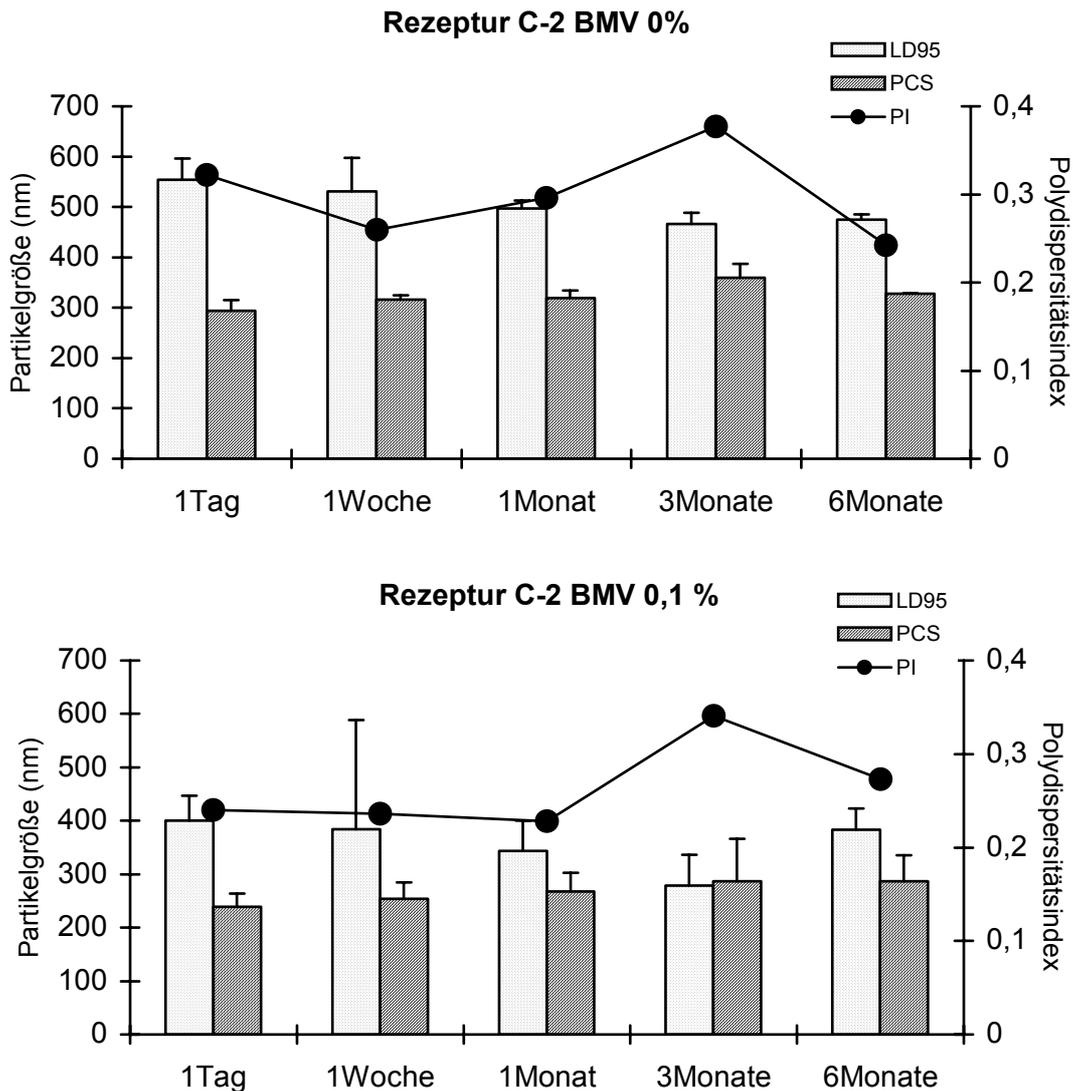
Rezeptur		BMV Konzentration (%)
<b>C-1</b>	Compritol 12,5% Poloxamer 3,0%	0 0,01 0,025 0,05 0,1
<b>C-2</b>	Compritol 15,0% Poloxamer 5,0%	0 0,1
<b>P-1</b>	Precirol 12,5% Polysorbat 3,0%	0 0,01 0,025 0,05 0,1
<b>P-2</b>	Precirol 15,0% Polysorbat 5,0%	0 0,1
<b>M-1*</b>	Monosteol 12,5% Polysorbat 2,5%	0 0,01 0,025 0,05 0,1 0,25
<b>NE-1</b>	Miglyol 12,5% Poloxamer 3,0%	0 0,1
<b>NE-2</b>	Miglyol 15,0% Poloxamer 5,0%	0, 0,1

**-Compritrol-SLN: C-1 und C-2**

Mit BMV (0,1%) beladene Compritol-SLN (Rezeptur C-1: LD 95% 450 – 500nm / PCS 250 – 400nm / PI 0,25 – 0,5) wiesen die größten Partikel auf (Abb. 4.7). Rezeptur C-1 zeigte eine hohe Aggregationstendenz, so dass nach 6 Monaten Lagerung die Partikelgrößen im Mikrometerbereich lagen. Diese ausgeprägte Aggregation konnte weder mit LD oder PCS bestimmten Größen noch durch einen erhöhten PI erkannt werden. Rezeptur C-2 zeigte ähnliche Ergebnisse wie bei C-1 (Abb. 4.8). Die Partikelgröße und -verteilung (LD 95%, PCS und PI) waren über 6 Monate nahezu konstant. Die teilweise zu beobachtende Erhöhung und die dann nach längerer Lagerungszeit erfolgende Abnahme des PI kann auf eine inhomogene Probenziehung zurückgeführt werden. Um kleinere Partikel zu erhalten, wurde der Druck bis auf 1500bar und die Zyklenzahl auf 5 erhöht. Diese Formulierungen aggregierten allerdings unmittelbar nach Herstellung und wurden fest. Bei einem bestimmten Energieeintrag wird häufig eine Grenzdispersität erreicht. Eine weitere Energieerhöhung führt dann zu keiner Verbesserung, sondern zu einer Verschlechterung der Partikelgröße. Diese Grenzdispersität ist bei dieser Rezeptur bei 500bar und 3 Zyklen bereits erreicht.

**Abb. 4.7**

Partikelgrößen von BMV 0,1%igen Compritol-SLN; dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezeptur C-1, Lagerung über 3 Monate bei 8°C.

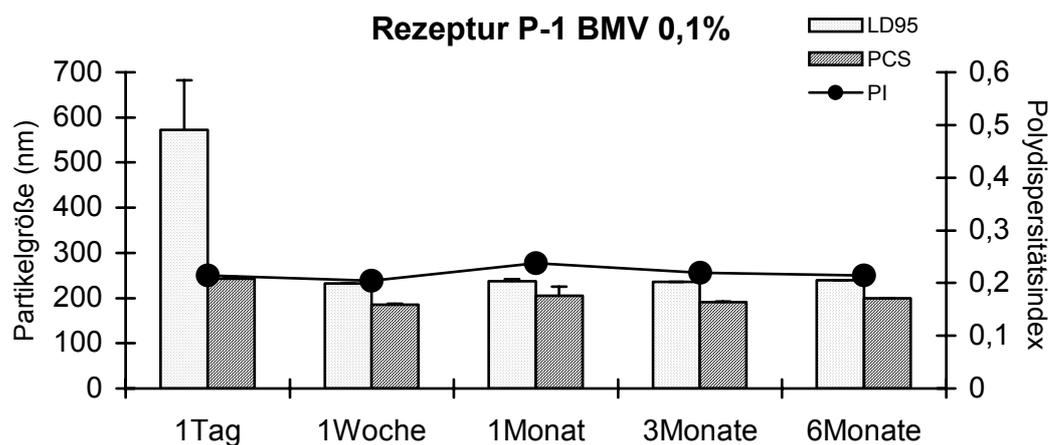
**Abb. 4.8**

Partikelgrößen von BMV freien (oben) und BMV 0,1%igen (unten) Compritrol-SLN; dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezeptur C-2, Lagerung über 6 Monate bei 8°C.

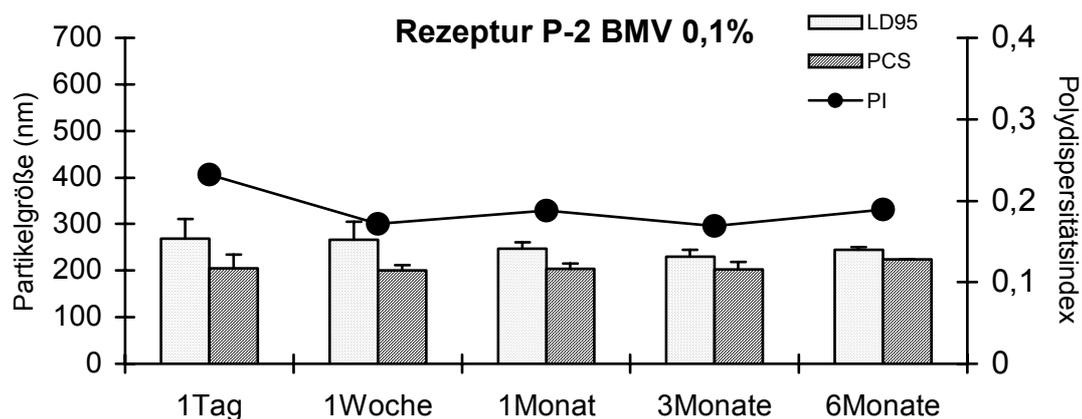
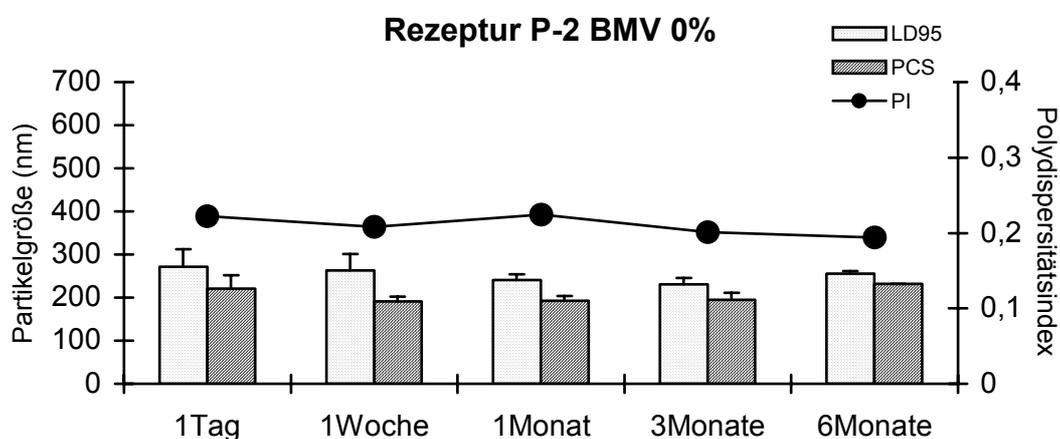
#### - Precirol-SLN: P-1 und P-2

Precirol-SLN-Dispersionen zeigten im Vergleich zu Compritrol-SLN insgesamt eine bessere physikalische Stabilität. Die Lipidkonzentration beeinflusste die Partikelgröße nicht (Rezeptur P-1 bzw. P-2: LD 95% 250nm / PCS 200nm / PI 0,2) (Abb. 4.9, Abb. 4.10). Mit Precirol können, gemessen am LD 95%, die kleinsten Lipidpartikel hergestellt werden (ca. 250nm). Wirkstoffbeladene Precirol-SLN zeigten über 6 Monate nahezu unveränderte PI-Werte (Abb. 4.9).

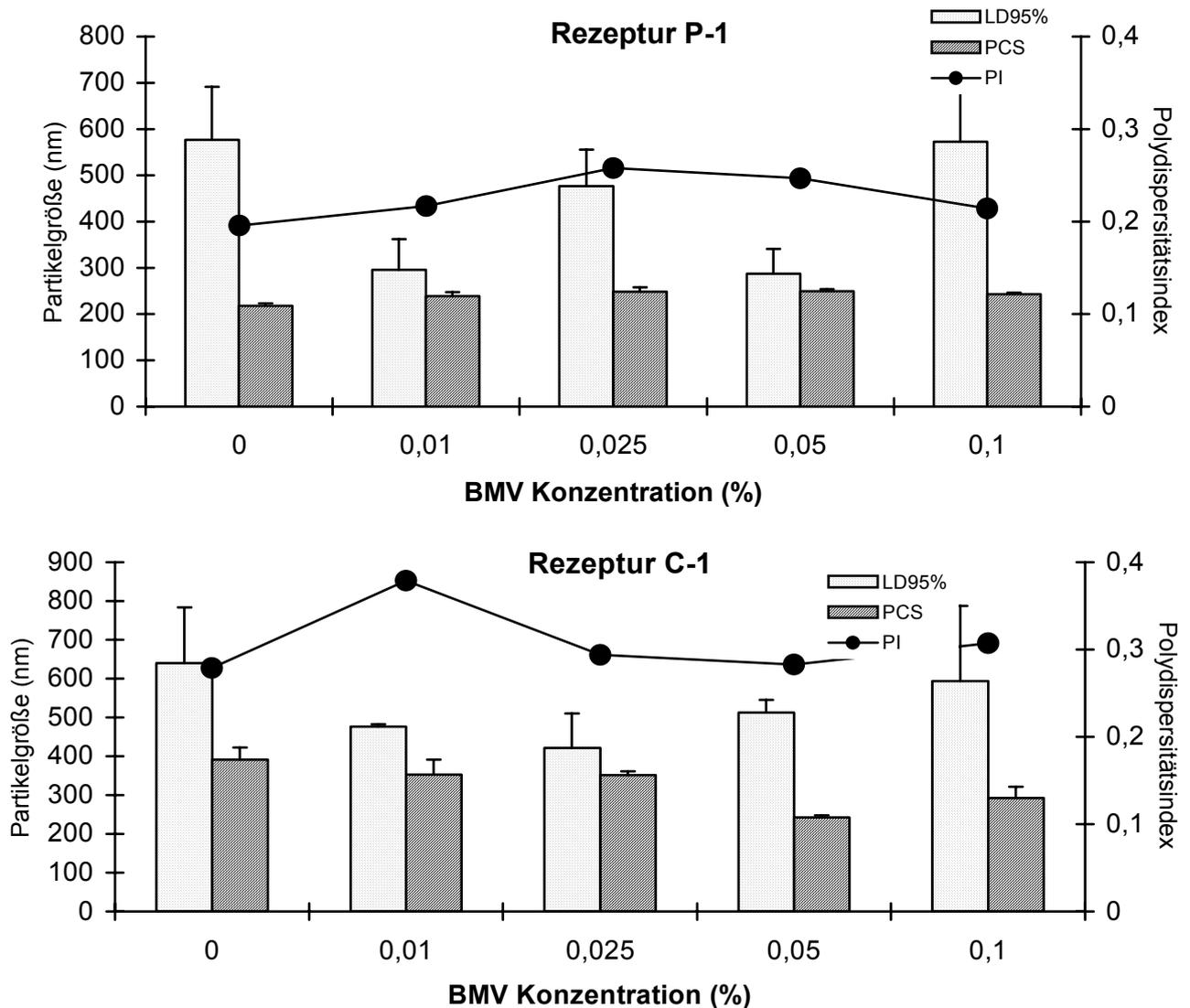
Die Einarbeitung des Wirkstoffs übte sowohl bei Compritrol- als auch Precirol-SLN nur einen geringen Einfluss auf die Partikelgröße aus (Abb. 4.11).

**Abb. 4.9**

Partikelgrößen von BMV 0,1%igen Precirol-SLN; dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezeptur P-1, Lagerung über 6 Monate bei 8°C.

**Abb. 4.10**

Partikelgrößen von BMV freien (oben) und BMV 0,1%igen (unten) Precirol-SLN; dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezepturen P-2, Lagerung über 6 Monate bei 8°C.



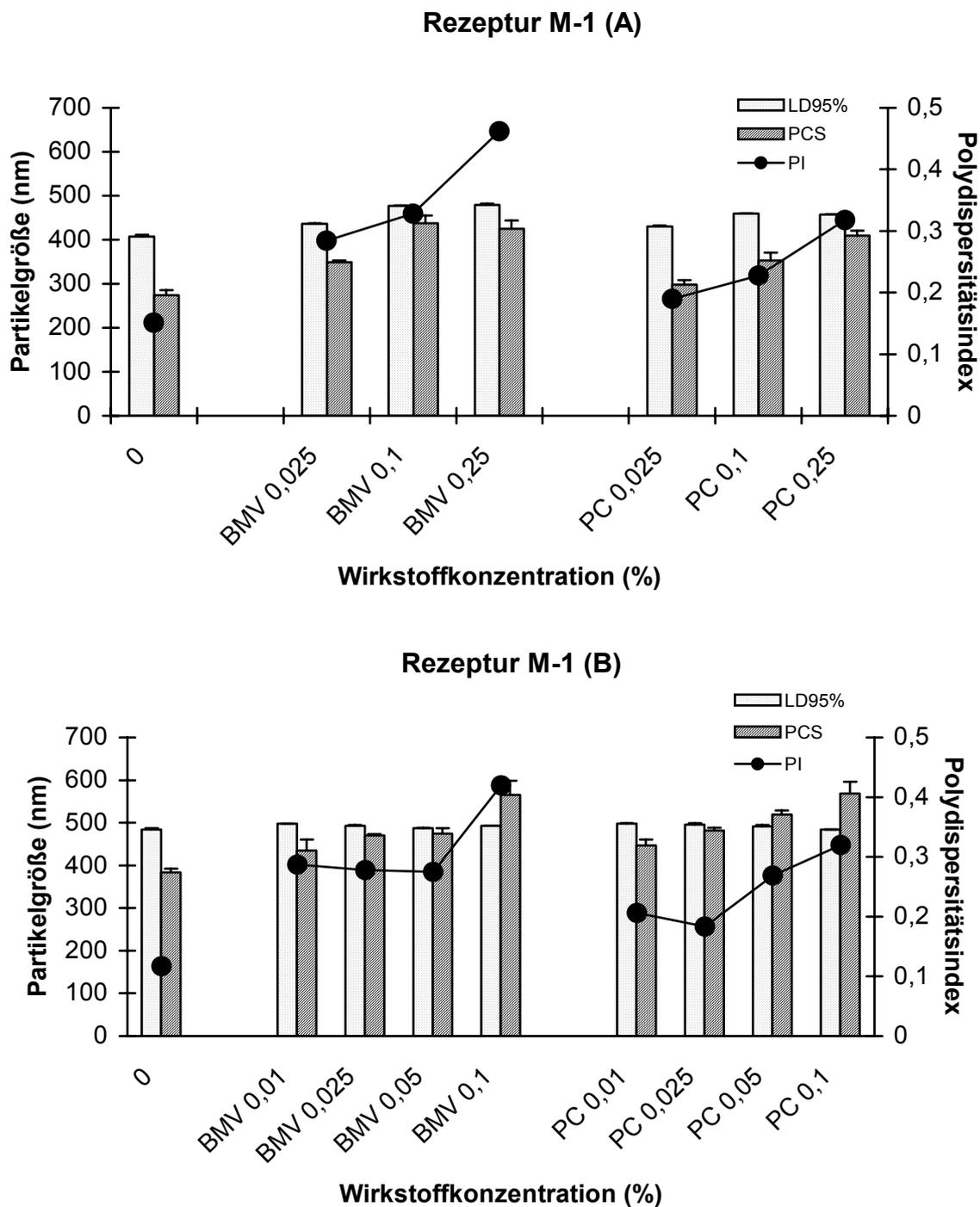
**Abb. 4.11**

*Einfluß der Einarbeitung von BMV auf die Partikelgrößen. Partikelgrößen von Precirol-SLN (oben) und Compritol-SLN (unten); dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezepturen P-1 und C-1, 3 Tage nach der Herstellung, Lagerung bei 8°C.*

**- Monosteol-SLN: M-1**

Monosteol-SLN wurden sowohl mit BMV als auch mit PC in einer Konzentration von je 0,01, 0,025, 0,05, 0,1 und 0,25% (Gewichtsprozent) beladen. 3 Tage und 1 Monat nach der Herstellung wurden die Partikeldurchmesser bestimmt. Der Partikeldurchmesser stieg innerhalb eines Monats nur geringfügig an. Deutlich zu beobachten ist die Abhängigkeit des PI von der Wirkstoffkonzentration. So steigt der PI mit zunehmender Wirkstoffmenge, zum Beispiel bei BMV von 0,29 bei einer Konzentration von 0,01 auf 0,44 bei 0,1% BMV und analog bei PC von 0,18 auf 0,32 (Abb. 4.12). Die mittlere Partikelgröße von BMV-beladenen bzw. PC-beladenen SLN

war ähnlich. SLN mit 0,25% BMV bzw. 0,25% PC gelierten innerhalb eines Monats, eine Partikelgrößenbestimmung nach Lagerung war deshalb nicht möglich.

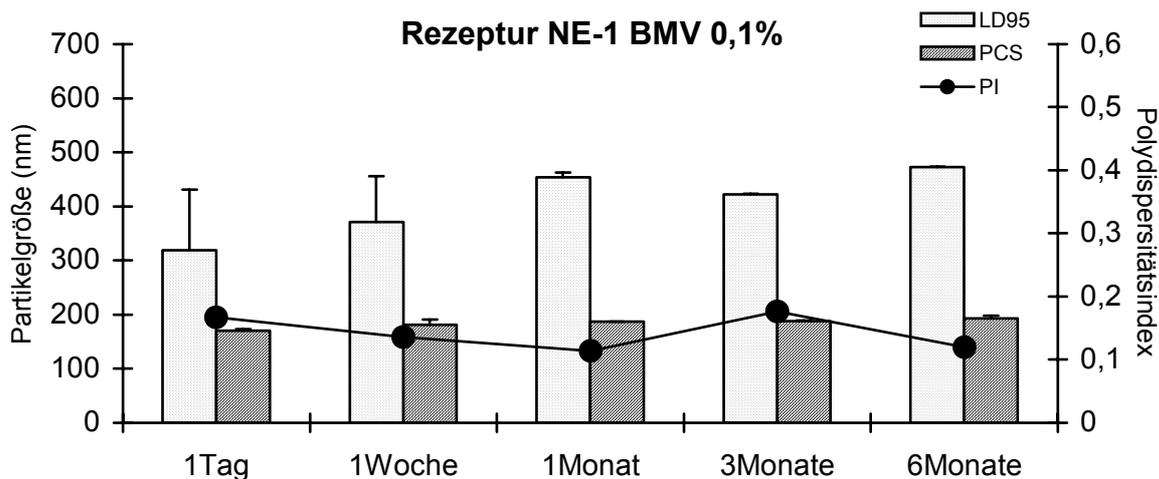


**Abb. 4.12**

Partikelgrößen von BMV- bzw. PC-Monosteol-SLN; dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezeptur M-1, 3 Tage (A) bzw. 1 Monat (B) nach der Herstellung, Lagerung bei 8°C.

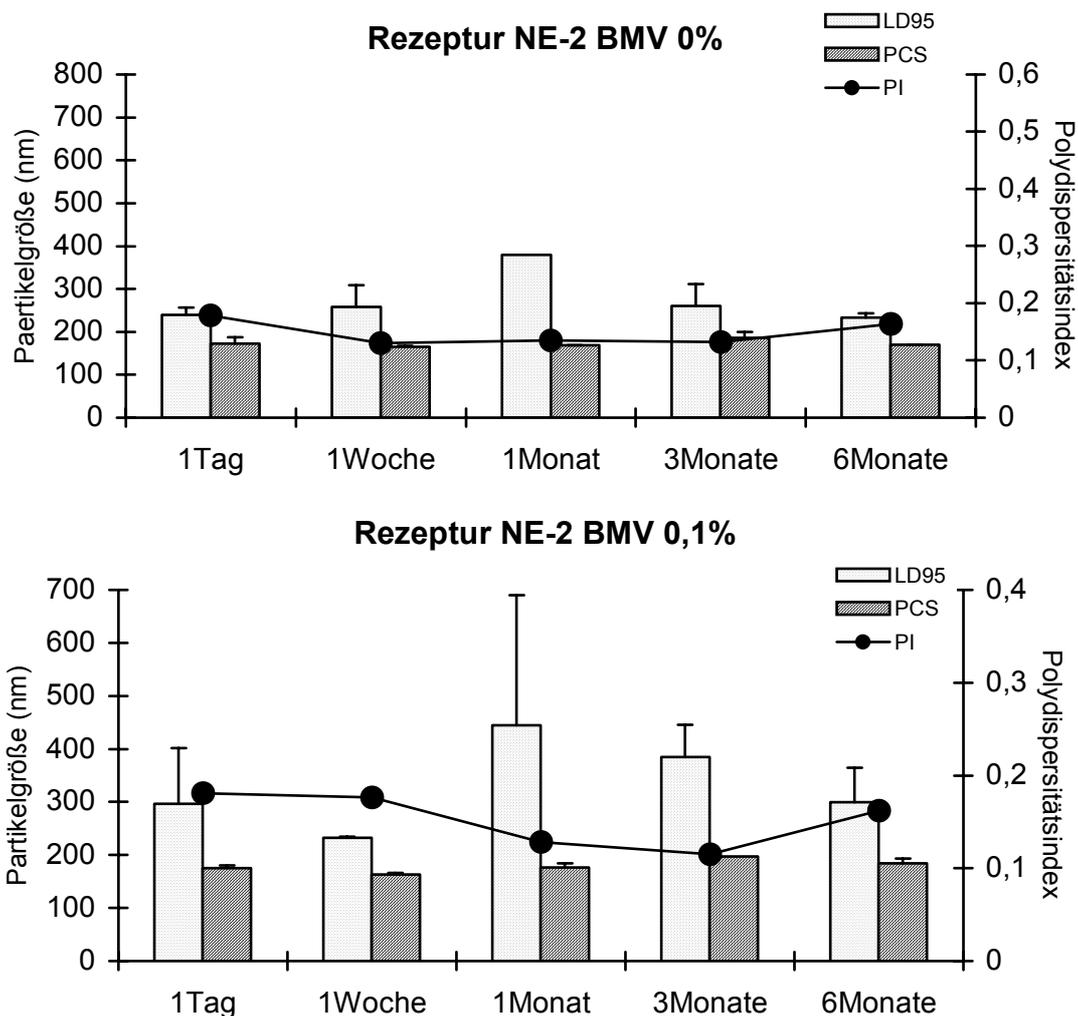
**- Miglyol-NE: NE-1 und NE-2**

BMV-NE mit Miglyol waren über 6 Monate physikalisch stabil. So traten keine wesentlichen Änderungen in Partikeldurchmesser und PI auf (Rezeptur NE-1 bzw. NE-2: LD 95% 350 – 400nm / PCS 180nm / PI 0,15) (Abb. 4.13 und Abb. 4.14). Im Vergleich zu Compritol-SLN waren die Partikelgrößen und -verteilung bei den NE deutlich kleiner, der Unterschied zu den Precirol-SLN war geringer.



**Abb. 4.13**

*Partikelgrößen von BMV 0,1%igen NE; dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezeptur NE-1, Lagerung über 6 Monate bei 8°C.*

**Abb. 4.14**

Partikelgrößen von BMV freien (oben) und BMV 0,1%igen (unten) NE; dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezepturen NE-2, Lagerung über 6 Monate bei 8°C.

#### **4.1.3 Untersuchung des Rekristallisationsgrades**

Eine Voraussetzung für Bildung von SLN ist, dass die während der Hochdruckhomogenisation gebildeten Lipidtröpfchen sich bei Abkühlen der Schmelze auf Raumtemperatur durch Auskristallisation des Lipids verfestigen. Der feste Zustand der Partikel kann mit Hilfe der DSC nachgewiesen werden. Deshalb wurden an ausgewählten Rezepturen (Compritol, Precirol, Monosteol und Softisan) diese thermoanalytischen Untersuchungen durchgeführt, um zu prüfen, ob durch Rekristallisation der Lipide tatsächlich SLN entstanden sind. Die erhaltenen Schmelzpunkte, Enthalpien und der daraus berechnete Kristallisationsgrad sind in Tab. 4.4 aufgeführt. Compritol-SLN und Precirol-SLN zeigten einen sehr hohen Rekristallisationsgrad (> 95%). Monosteol-SLN weisen mit 70 bis 76% einen deutlich geringeren Kristallinitätsindex auf. Die Schmelztemperaturen der SLN sind im Vergleich zu den Bulklipiden unverändert (Compritol, Precirol) oder geringfügig erniedrigt. Der Schmelzpunkt sowohl von wirkstofffreien als auch von wirkstoffbeladenen Monosteol-SLN ist im Vergleich zum Bulklipid um etwa 3°C erniedrigt. Im Gegensatz zu den anderen untersuchten Lipiden konnten mit Softisan keine festen Lipidpartikel gebildet werden. Mit diesen Dispersionen konnte kein Schmelzpeak detektiert werden, d.h. das Lipid liegt als flüssige Tröpfchen in der Dispersion vor. Geleol-SLN und Imwitor-SLN wurden auf Grund ihrer physikalischen Instabilität (s. 4.1.1) nicht thermoanalytisch untersucht.

**Tab. 4.4**

DSC-Untersuchung: Schmelzpeak und Enthalpie von Bulkmaterial und Lipid-Dispersionen. Die Enthalpie von Bulkmaterial diente als Referenz (100%) für die Bestimmung des Kristallisationsgrades der SLN-Dispersion. Proben wurden innerhalb von einem Monat nach der Herstellung gemessen.

1: Compritol 10% Poloxamer188 2,5%

2: Precirol 10% Polysorbat 80 2,5%

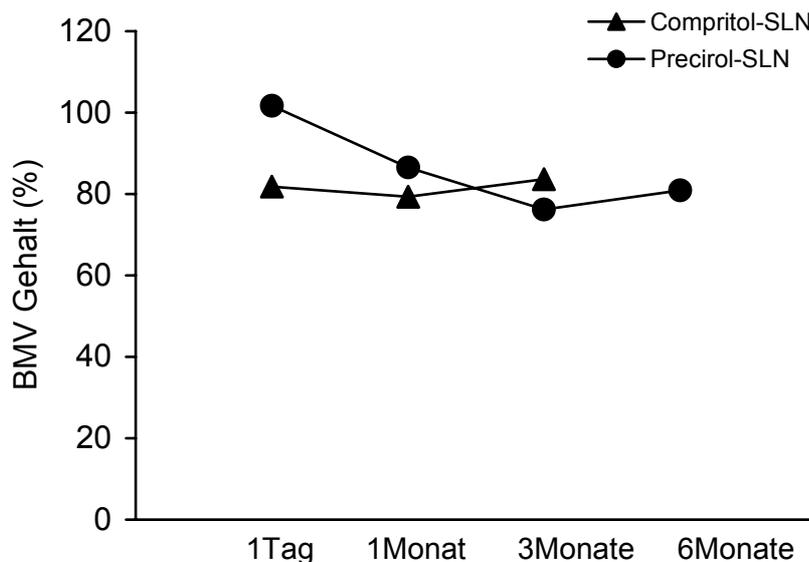
3: Monosteol 10% Polysorbat 80 5%

4: Softisan 10% Polysorbat 80 5%

	Schmelzpeak (°C)	Enthalpie (J/g)	Kristallisationsgrad (%)
Compritol Bulk	72,9	127,3	
Compritol-SLN <sup>1</sup> BMV 0,1%	71,2	13,6	106
Precirol Bulk	54,1	142,5	
Precirol-SLN <sup>2</sup> BMV 0,1%	54,5	13,9	97,5
Monosteol Bulk	40,3	139,3	
Monosteol-SLN <sup>3</sup> BMV 0%	37,3	10,6	76
Monosteol-SLN <sup>3</sup> BMV 0,1%	37,2	9,8	70
Monosteol-SLN <sup>3</sup> BMV 0,25%	37,3	10,6	70
Softisan-Partikel <sup>4</sup> BMV 0%	Kein Peak		0
Softisan-Partikel <sup>4</sup> BMV 0,1%	Kein Peak		0

#### 4.1.4 Chemische Stabilität von BMV in der SLN-Dispersion

Die chemische Stabilität eines Wirkstoffs in einem dermatologischen Präparat muss gewährleistet sein, um eine effiziente Therapie über die gesamte Haltbarkeitsdauer eines Produktes durchführen zu können. Die Herstellung der Dispersionen erfolgte mittels Heißhomogenisation bei 85°C, 500bar und mit drei Homogenisationszyklen. Die Lagerung aller Formulierungen erfolgte unter Lichtausschluss bei 8°C. Der Gehalt an BMV in der SLN-Dispersion wurde mittels HPLC untersucht. In Abb. 4.15 ist die chemische Stabilität von BMV in der SLN-Dispersion über einen Zeitraum von 6 Monaten dargestellt. Während der BMV-Gehalt einen Tag nach Herstellung in den Compritol-SLN nur 81,8% des erwarteten Gehalts betrug, lag der Gehalt in den Precirol-SLN bei 101,7%. Nach 3 Monaten konnte in den Compritol-SLN mit 83,6% BMV kein Zersetzen festgestellt werden, dagegen wurde in Precirol-SLN nur noch 76,2% des theoretisch vorhandenen BMV festgestellt. Schon nach 6 Monaten Lagerung trat bei Compritol-SLN eine starke Gelierung auf, so dass der Gehalt an BMV in der SLN-Dispersion nach 6 Monaten nicht ermittelt werden konnte. Der prozentuale Wirkstoffgehalt nach Extraktion im Vergleich zum theoretischen Gehalt schwankte in einem Zeitraum von 6 Monaten zwischen  $79,4 \pm 5,2$  und  $83,6 \pm 4,8\%$  bei Compritol-SLN bzw.  $76,2 \pm 6,5$  und  $101,7 \pm 14,6\%$  bei Precirol-SLN (Abb. 4.15). Die Verluste betragen somit bis zu 20,6 bzw. 23,8%. Analoge Untersuchungen mit PC zeigten, dass unter gleichen Versuchsbedingungen nach einem Monat über 95% der Substanz wiedergefunden wurde (Santos Maia, 2002). Der Wirkstoff-Verlust bei BMV ist wahrscheinlich ein Artefakt und auf unvollständige Extraktion auf Grund des höheren Lipidanteils bei BMV-SLN zurückzuführen. In den PC-SLN beträgt der Lipidanteil nämlich lediglich 5%, in den BMV-SLN dagegen 12,5%. Der Herstellungsprozeß und die Lagerung sollte daher die chemische Stabilität von BMV in den Lipidnanodispersionen nicht beeinflussen.



#### Abb. 4.15

Chemische Stabilität von BMV in der SLN-Dispersion, Lagerung bei 8°C über einen Zeitraum von 6 Monaten. Mittelwerte,  $n=2$

Compritol-SLN: Compritol 12,5%, Poloxamer 188 3%, BMV 0,1%

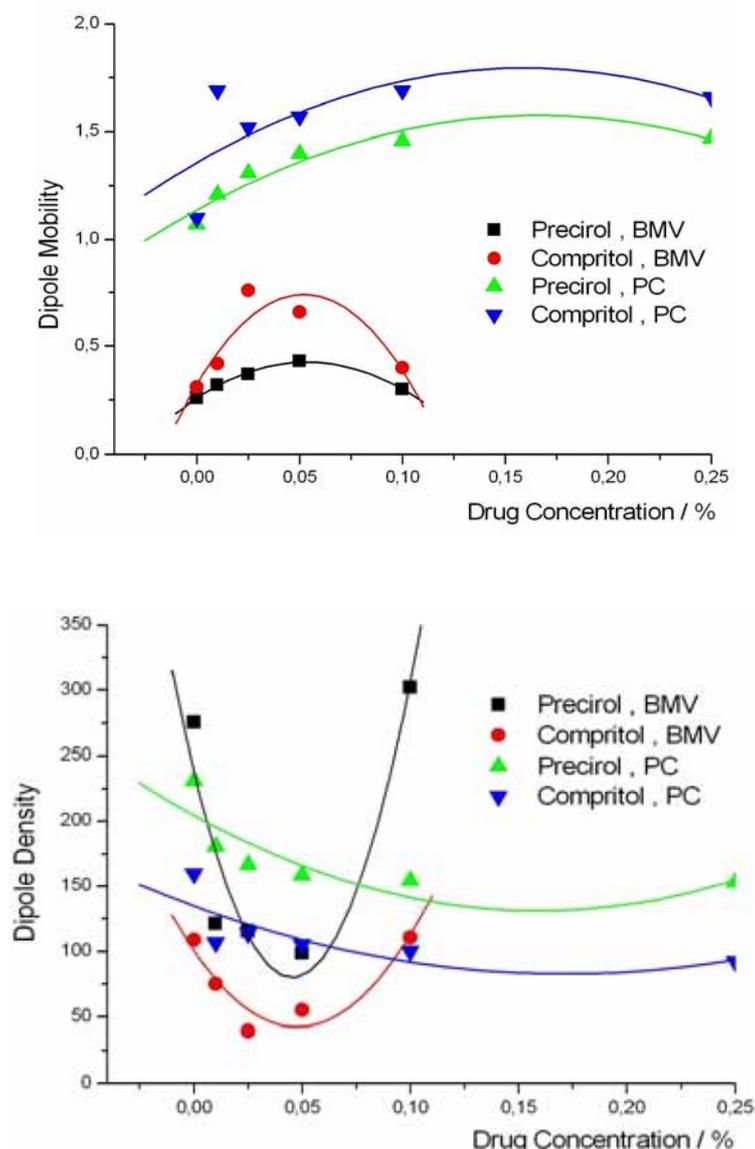
Precirol-SLN: Precirol 12,5%, Polysorbat 80 3%, BMV 0,1%

#### 4.1.5 Parelektrische Spektroskopie

Die zwei verschiedene SLN (Compritol-SLN und Precirol-SLN) enthaltenden Dispersionen wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen ( $c$ ) der beiden getesteten Wirkstoffe hergestellt und zwar im Falle von BMV als Wirkstoff mit den Werten  $c = 0,00, 0,01, 0,025, 0,05$  und  $0,10\%$ , im Falle von PC als Wirkstoff mit den Werten  $c = 0,00, 0,01, 0,025, 0,05, 0,10$  und  $0,25\%$ . Mit Einsatz der PS wurden für alle vier Kombinationen die Dichte  $\Delta\epsilon(c)$  und die Beweglichkeit  $f_0(c)$  der permanenten Dipolmomente bestimmt.

Die Ergebnisse geben einen deutlichen Hinweis darauf, dass beide Wirkstoffe nach der Herstellung von BMV- bzw. PC-SLN in der Lipidmatrix nicht inkorporiert, sondern assoziiert an den Partikeloberflächen vorliegen. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse sowohl der Abhängigkeiten  $\Delta\epsilon(c)$  als nach unten durchhängender Parabel als auch  $f_0(c)$  als nach unten geöffnete Parabel gestützt (Abb. 4.16). Beim Wirkstoff BMV koinzidiert ein Maximalwert der Beweglichkeit  $f_0(c)$  mit einem Minimalwert der Dichte  $\Delta\epsilon(c)$  der permanenten Dipole bei der Konzentration  $c = 0,05\%$ . Im Gegensatz hierzu streben beide Größen beim Wirkstoff PC einem

Sättigungswert zu und zwar strebt die Dichte  $\Delta\epsilon(c)$  der permanenten Dipole zu einem Minimalwert und – in Analogie zum Verhalten bei BMV die Beweglichkeit  $f_0(c)$  zu einem Maximalwert. Beide Grenzfälle werden bei  $c \approx 0,25\%$  erreicht. Diese Unterschiede legen den Schluss nahe, dass die Assoziationskapazität der SLN bei BMV wesentlich niedriger ist als bei PC. Bei BMV ist bereits bei einer Konzentration von 0,05% die maximale Assoziationskapazität sowohl bei Compritol auch bei Precirol als Lipidmatrix erreicht.



**Abb. 4.16**

Bestimmung des Einflusses der BMV- und PC-Inkorporation auf die Dipolbeweglichkeit (oben) und Dipoldichte (unten) in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration mit Hilfe der PS (Freq: 0,1-100 MHz, Temperatur: 305K).

Precirol, BMV: Precirol 12,5%, Polysorbat 80 3%  
 Compritol, BMV: Compritol 12,5%, Poloxamer 188 3%  
 Precirol, PC: Precirol 2,5%, Poloxamer 188 5%  
 Compritol, PC: Compritol 5%, Poloxamer 188 2,5%

## 4.2 SLN mit Zusatz von Ceramiden und Cholesterol

In den letzten Jahren konnten vermehrt Erkenntnisse über die Zusammensetzung der Haut und die physiologischen Aufgaben der Bestandteile gewonnen werden (Suhonen et al., 1999, Bouwstra et al., 2003). Die interzelluläre Lipidsubstanz des SC besteht aus ungesättigten Fettsäuren, gesättigten Fettsäuren, Cholesterol und Ceramiden (Wertz et al., 1989). Cholesterol und Ceramide sind die wesentlichen Bestandteile dieser Schicht, die lamellenartig in das SC eingelagert ist. Beide Lipide sind von großer funktioneller Bedeutung, da sie zur Integrität der Hornschichtlipidlamellen beitragen (Bouwstra et al., 2001). Durch den Zusatz von Ceramiden und Cholesterol zu Lipid-Nanopartikeln sollte untersucht werden, ob dies die Interaktion der Partikel mit der Haut erleichtert, und so zu einer erhöhten Anreicherung des Wirkstoffs in der Epidermis führen kann.

### 4.2.1 Rezepturentwicklung

Die Zusammensetzung der Lipidnanodispersionen und die physikalische Stabilität sind in Tab. 4.5 dargestellt. Die Konzentration des Ceramids wurde zwischen 0,05 und 0,25% (Gewichtsprozent) variiert, der Hersteller empfiehlt eine Konzentration zwischen 0,05 – 0,5% (Gewichtsprozent). Der Anteil an Gesamtlipiden betrug stets 12,5% der SLN-Dispersion. Nach Einarbeitung des Wirkstoffs gelierten die Compritol-Dispersionen zum großen Teil innerhalb von zwei Wochen, ohne Wirkstoff fand dahingegen fast kein Gelierprozess statt. Mit Miglyol und Precirol konnten wesentlich stabilere wirkstoffhaltige Dispersionen hergestellt werden, deren physikalische Eigenschaften auch über einen Zeitraum von einem Monat unverändert blieben. Die Einarbeitung von Cholesterol in wirkstofffreie Compritol-Partikel auch unter Beigabe von Ceramid führte in allen untersuchten Konzentrationen zur Gelierung der Dispersionen. Deshalb wurde die Versuchsreihe mit Cholesterol nicht weitergeführt.

**Tab. 4.5**

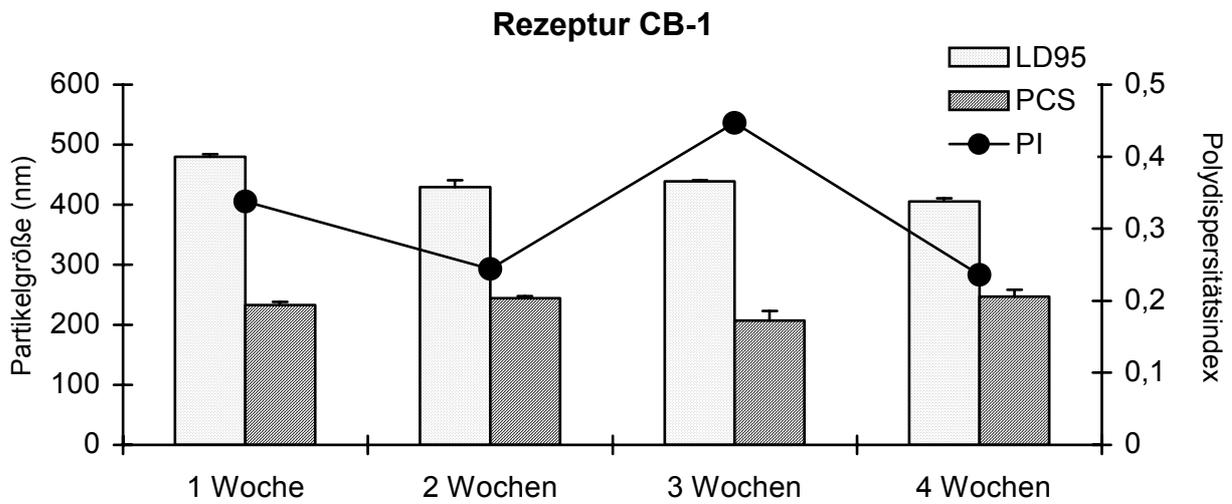
Zusammensetzung und physikalische Stabilität von SLN-Dispersionen mit Zusatz von Ceramiden bzw. Cholesterol. Alle Präparationen wurden mit Poloxamer 188 3% stabilisiert und in 3 Zyklen bei 500bar homogenisiert. Die Proben wurden bei 8°C bzw. Raumtemperatur gelagert.

\* : eine Charge von 4 Chargen blieb stabil.

SLN / NE mit dem Zusatz von <b>Ceramiden</b> ohne BMV				SLN mit dem Zusatz von <b>Cholesterol</b> ohne BMV			
CE-1	Compritol	12,25 %		CH-1	Compritol	12,0 %	
	Ceramid III	0,25 %	instabil		Cholesterol	0,5 %	instabil
CE-2	Compritol	12,4 %		CH-2	Compritol	12,25 %	
	Ceramid III	0,1 %	stabil		Cholesterol	0,25 %	instabil
CE-3	Compritol	12,45 %		CH-3	Compritol	12,4 %	
	Ceramid III	0,05 %	stabil		Cholesterol	0,1 %	instabil
ME-1	Miglyol	12,4 %		CH-4	Compritol	12,45 %	
	Ceramid III	0,1 %	stabil		Cholesterol	0,05 %	instabil
SLN / NE mit dem Zusatz von <b>Ceramiden</b> mit BMV				SLN mit dem Zusatz von <b>Ceramiden und Cholesterol</b> ohne BMV			
MB-1	Miglyol	12,4 %		CEH-1	Compritol	12,0 %	
	Ceramid III	0,1 %	stabil		Ceramid III	0,25 %	instabil
	BMV	0,1 %			Cholesterol	0,25 %	
MB-2	Miglyol	12,25 %		CEH-2	Compritol	12,3 %	
	Ceramid III	0,25 %	stabil		Ceramid III	0,1 %	instabil
	BMV	0,1 %			Cholesterol	0,1 %	
CB-1*	Compritol	12,25 %		CEH-3	Compritol	12,4 %	
	Ceramid III	0,25 %	instabil*		Ceramid III	0,05 %	instabil
	BMV	0,1 %			Cholesterol	0,05 %	
CB-2	Compritol	12,4 %					
	Ceramid III	0,1 %	instabil				
	BMV	0,1 %					
CB-3	Compritol	12,25 %					
	Ceramid III	0,05 %	instabil				
	BMV	0,1 %					
PB-1	Precirol	12,4 %					
	Ceramid III	0,1 %	stabil				
	BMV	0,1 %					
PB-2	Precirol	12,25 %					
	Ceramid III	0,25 %	stabil				
	BMV	0,1 %					

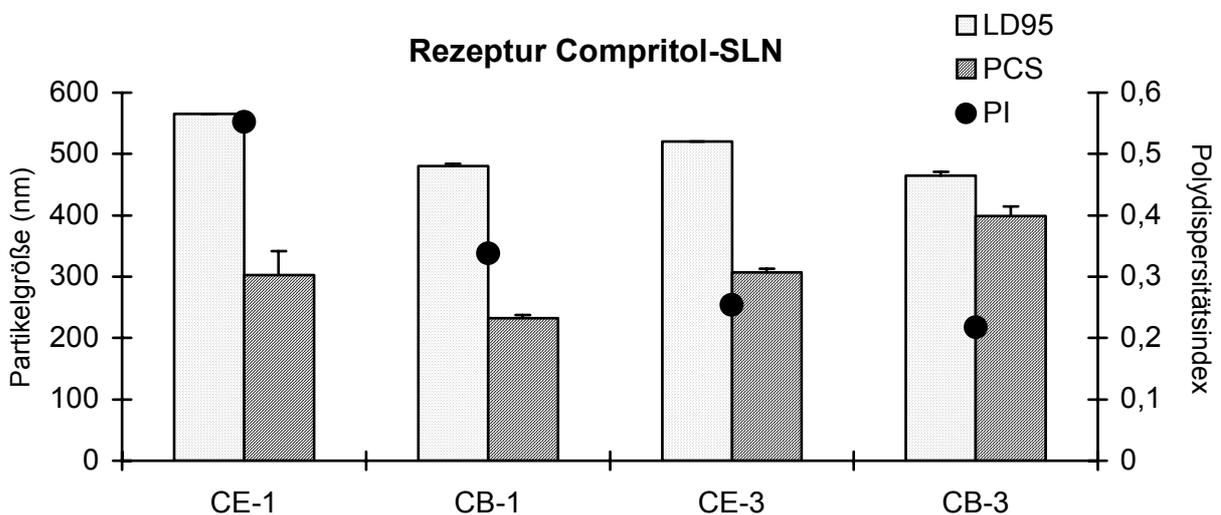
#### 4.2.2 Partikelgrößenbestimmung

Die Partikelgröße wurde über einen Zeitraum von 1 Monat mittels LD und PCS beobachtet. Eine Charge von vier Chargen blieb flüssig, so dass bei der Rezeptur CB-1 über einen Zeitraum von 4 Wochen die Partikelgrößenmessung durchgeführt werden konnte (Abb. 4.17), während die anderen Chargen mit Compritol innerhalb von einer Woche nach der Herstellung aggregierten. Dispersionen mit Compritol wiesen insgesamt größere Partikel als Precirol auf (Compritol-SLN (CB-1); LD 95% 450nm PCS 250nm, Precirol-SLN (PB-1); LD 95% 280nm PCS 250nm). Im Allgemeinen wurde die Partikelgröße bei allen Formulierungen durch den Zusatz von Ceramiden nicht wesentlich verändert (Vergleich der Partikelgröße ceramidfreier Zubereitungen s. 4.1.2). Auch BMV hatte keinen bedeutenden Einfluß auf die Partikelgröße (Abb. 4.18), wobei der PI bei niedriger Ceramidkonzentration sinkt. Die Formulierungen wurden sowohl bei 8°C als auch bei Raumtemperatur (RT) gelagert. Interessanterweise zeigten sich bei Miglyol (MB-2) bei 8°C größere Partikel als bei RT (Abb. 4.19). Dieser Effekt trat bei Compritol-SLN bzw. Precirol-SLN nicht auf. Der PI wurde nur bei den Compritol-haltigen Dispersionen beeinflusst, mit sinkender Ceramidkonzentration nahm der PI ab (Abb. 4.20). Diese Veränderung des PI in Abhängigkeit von der Ceramidkonzentration war bei Precirol und der NE nicht zu erkennen.



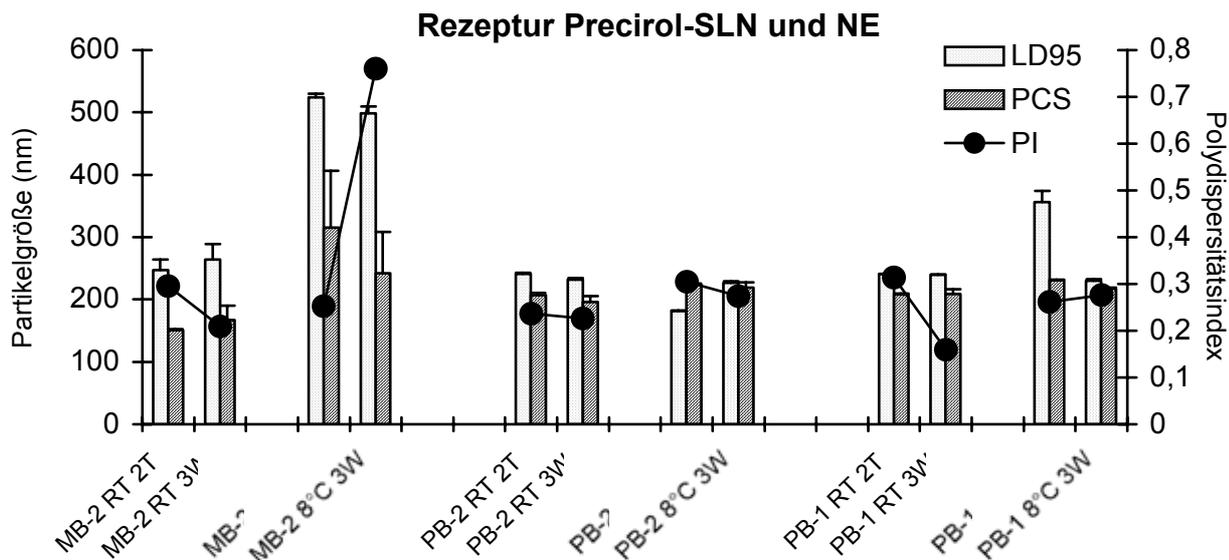
**Abb. 4.17**

Partikelgrößen von ceramidhaltigen BMV-Compritol-SLN; dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezeptur CB-1 in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer über 4 Wochen bei 8°C.

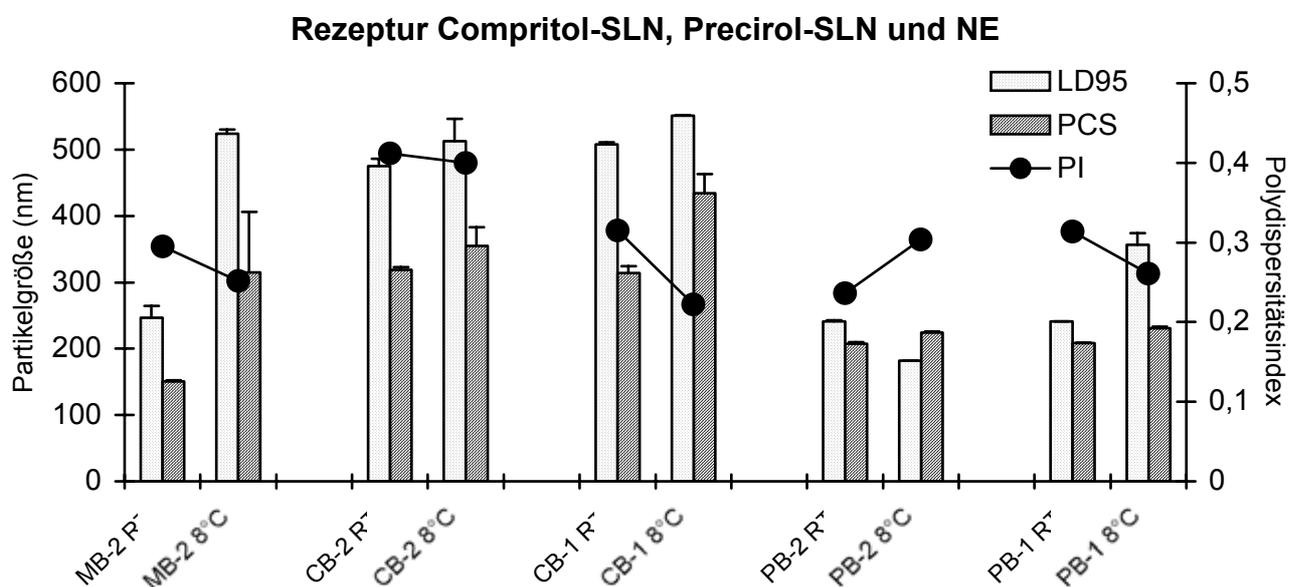


**Abb. 4.18**

Partikelgrößen von BMV freien (CE-1, CE-3) und BMV haltigen (CB-1, CB-3) Compritol-SLN; dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezepturen CE-1, CB-1, CE-3 und CB-3 nach einer Woche Lagerung bei 8°C.

**Abb. 4.19**

Partikelgrößen von ceramidhaltigen BMV-NE (MB-2) und BMV-Precirol-SLN (PB-1, PB-2); dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezepturen MB-2, PB-2 und PB-1 nach Lagerung über 2 Tage (2T) und 3 Wochen (3W) bei RT bzw. 8°C.

**Abb. 4.20**

Partikelgrößen von ceramidhaltigen BMV-NE (MB-2) und ceramidhaltigen BMV-Compritol- und -Precirol-SLN; dargestellt sind der mittlere Partikeldurchmesser (PCS), PI, LD 95% der Rezepturen MB-2, CB-2, CB-1, PB-2 und PB-1 nach Lagerung über 1 Woche bei RT bzw. 8°C.

### 4.3 Penetrationsstudie an intakter Haut

Um Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit von topisch applizierten Wirkstoffen sinnvoll durchführen zu können, sollten zunächst Kenntnisse über die in die Haut eingedrungenen Wirkstoffanteile (Penetration) gewonnen werden. In der vorliegenden Arbeit dienten Humanhaut und Schweinehaut als Testgewebe, um mit einem vertretbaren Aufwand die Entwicklung von Wirkstoffcarriern, die ein gezieltes Hauttargeting bewirken sollen, zu bewerten. Mittels der Franzzell-Technik sollte geprüft werden, ob durch Applikation von Lipid-Nanodispersionen von BMV, im Vergleich zu einer handelsüblichen Creme, die Penetration in die Epidermis erhöht werden kann. Für diese Versuche wurden Compritol- und Precirol-SLN mit BMV ausgewählt (Tab. 4.6), da diese eine ausreichende physikalische und chemische Stabilität aufweisen.

**Tab. 4.6**

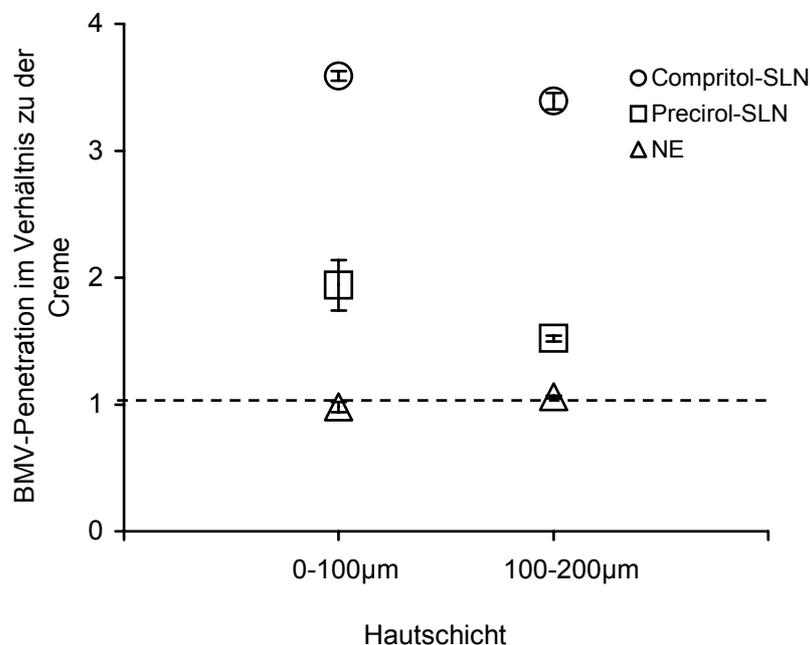
*Zusammensetzungen der SLN-Dispersionen und NE für Penetrationsuntersuchungen*

<b>Zusammensetzung</b>	
<b>1</b>	<b>Compritol 12,5%</b> <b>Poloxamer 188 3%</b> <b>BMV 0,1%</b>
<b>2</b>	<b>Precirol 12,5%</b> <b>Polysorbat 80 3%</b> <b>BMV 0,1%</b>
<b>3</b>	<b>Miglyol 12,5%</b> <b>Poloxamer 188 3%</b> <b>BMV 0,1%</b>

#### 4.3.1 Untersuchungen mit exzidiierter Humanhaut

Um der Situation am Menschen möglichst nahe zu kommen, wurden Penetrationsstudien an Humanhaut durchgeführt. Da im Hinblick auf die Penetration exzidierte Haut die gleichen Eigenschaften wie lebende Haut besitzt, ist exzidierte Humanhaut das bevorzugte Material für in vitro Untersuchungen zur Erhebung von dermatopharmakokinetischen Parametern. Allerdings führt die natürliche Variabilität

der Humanhaut verschiedener Spender zu erheblichen Streuungen der Wirkstoffmenge in den einzelnen Hautschichten und der kutanen Gesamtaufnahme. Um diese Variabilitäten zu minimieren, wurde die Wirkstoffmenge bei Applikation von SLN ins Verhältnis gesetzt zu der Wirkstoffmenge, die bei Applikation einer handelsüblichen BMV-Creme auf die Haut desselben Spenders erhalten wurde. Auffallend war die deutlich stärkere Aufnahme von BMV in den oberen 100µm der Haut, wenn BMV in Compritol-SLN eingearbeitet wurde. Die oberste Schicht, die im wesentlichen das SC und die Epidermis und nur geringe Anteile an Dermis umfasst, enthielt eine etwas 3,5-fach höhere Menge an BMV im Vergleich zur Creme (Abb. 4.21). Dieser Unterschied zwischen SLN einerseits und Creme andererseits setzte sich allerdings auch in der zweiten Schicht fort (100 - 200µm). Der deutliche Anstieg der BMV-Menge zeigt, dass mit Compritol-SLN eine insgesamt höhere Aufnahme von BMV möglich ist. Compritol-SLN fördern demnach die kutane Resorption, eignen sich jedoch nicht für ein BMV-Targeting zur Epidermis. Eine Penetrationsförderung wurde bei Precirol-SLN nur in einem deutlich geringeren Umfang (1,7-fach) festgestellt (Abb. 4.21). Bei BMV-NE unterschied sich die kutane Penetration des Wirkstoffs nicht von der bei Applikation der Creme.

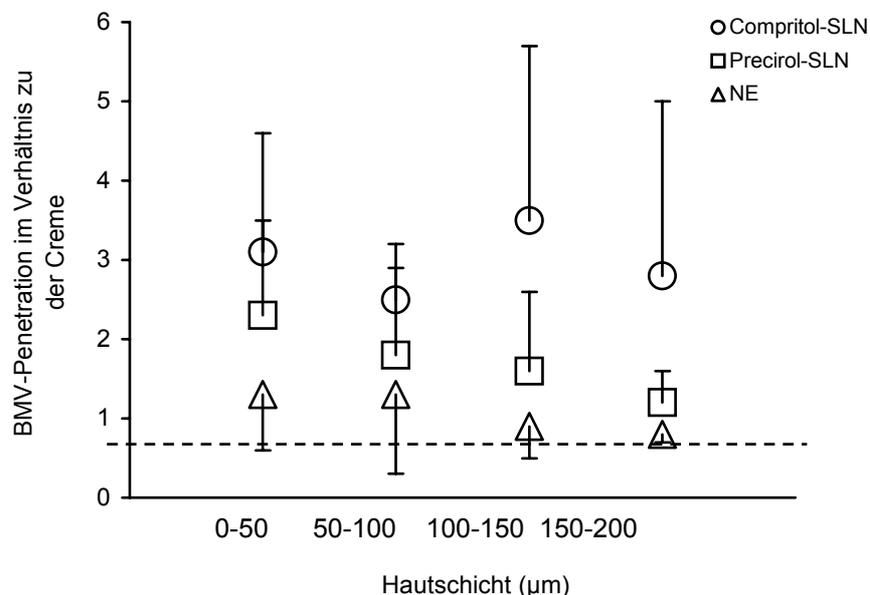


**Abb. 4.21**

*BMV Penetration in frische humane Vollhaut. Verhältnis der BMV-Menge von der Creme (Betnesol® V 0,1%) in der ersten und zweiten 100µm Schicht bei 6-stündiger Applikation von 100µl SLN Dispersionen (1,2) und NE (3), n=6 (6 Spender, je 3 Chargen; Haut nicht gestrippt)*

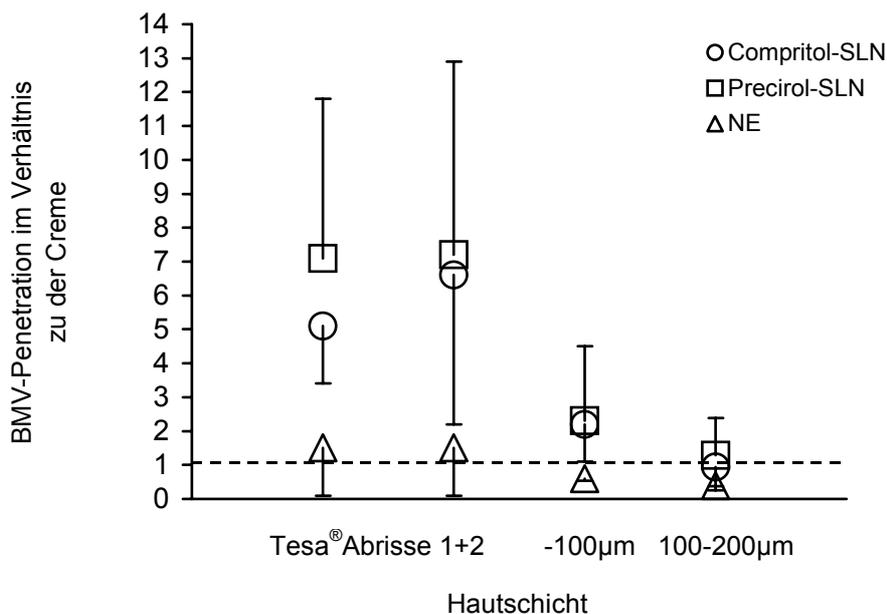
In den folgenden Versuchen wurde die Penetration von BMV aus den drei Formulierungen in die oberen Hautschichten genauer untersucht. Hierzu wurden von der Haut Horizontalschnitte von je  $10\mu\text{m}$  angefertigt. Auf grund der Detektionsgrenzen der HPLC-Methoden konnten Hautstücke unter einer Dicke von  $50\mu\text{m}$  nicht untersucht werden, so dass jeweils  $5 \times 10\mu\text{m}$  - Schnitte gemeinsam extrahiert wurden. Es bedarf allerdings einer sehr exakten Arbeitstechnik, um die Haut mit einem Gefriermikrotom in Horizontalschnitte so geringer Dicke zu schneiden. Die Ergebnisse weisen deshalb große Streuungen auf. Die Ergebnisse insgesamt bestätigen die bessere Gesamtpenetration bei fehlendem Targeting des Wirkstoffs in den oberen Schichten (Abb. 4.22).

Es wurde auch die BMV-Menge in den oberen Lagen von Hornzellen näher untersucht. Zu diesem Zweck wurden das unter 3.5.3 beschriebene Tesa<sup>®</sup> Film-Stripping-Verfahren angewendet. In den zwei Abrissen besteht ein deutlicher Unterschied im Gehalt an BMV im Vergleich zu NE und Creme (Abb. 4.23). Es konnte eine ausgeprägte Aufnahme von BMV in den Hornzellen bei Applikation von SLN nachgewiesen werden. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass SLN ein hohes Potential besitzen, den Wirkstoff in die oberen Hautschichten zu transportieren.



**Abb. 4.22**

*BMV-Penetration in die einzelnen Hautschichten bei Applikation von partikulären Systemen im Verhältnis zur BMV-Penetration aus handelsüblicher BMV-Creme (Betnesol<sup>®</sup> V 0,1%). Die Experimente erfolgten an exzidiierter frischer humaner Vollhaut. 6-stündige Applikation von  $100\mu\text{l}$  SLN (1, 2), NE (3) Mittelwerte  $\pm$  SD,  $n=6$ ; Haut nicht gestrippt*

**Abb. 4.23**

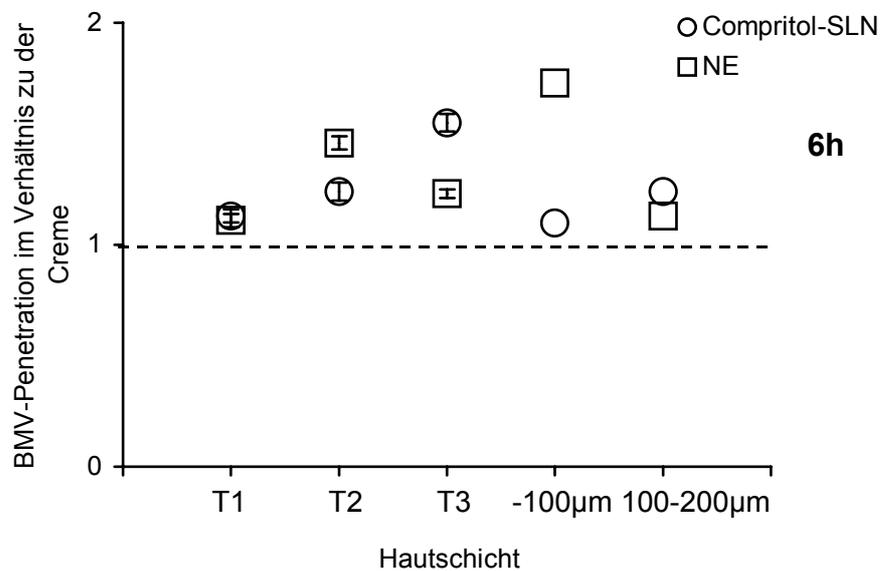
*BMV-Penetration in die obere Hornschicht (Tesa® Strips) und in die oberen Hautschichten bei Applikation partikulären Systemen im Verhältnis zur BMV-Penetration aus handelsüblicher Creme (Betnesol® V 0,1%). Die Experimente erfolgten an exzidiert frischer humaner Vollhaut bei 6-stündiger Applikation von 100µl SLN (1, 2) und NE (3) Mittelwerte  $\pm$  SD, n=3.*

**4.3.2 Untersuchungen mit der Schweinehaut**

Die Penetration von BMV aus SLN wurde im Vergleich zu BMV-Creme und –NE auch an der Schweinehaut getestet. Die zu untersuchenden BMV-Zubereitungen wurden für 6 oder 24 Stunden auf die Oberfläche von Schweinevollhaut nicht okklusiv appliziert. Die Ergebnisse in den Abb. 4.24 und Abb. 4.25 zusammenfassend dargestellt. Auch in diesen Experimenten wurden die Wirkstoffmengen aus SLN-Dispersionen bzw. NE ins Verhältnis zu der aus Creme freigesetzten BMV-Menge gesetzt. Um die Wirkstoffmenge im SC zu bestimmen, wurden die Häute unmittelbar nach den Franz-Zell-Experimenten 15 mal mit Tesa® Film gestrippt. Nach 6-stündiger Applikation war die kutane Resorption bei allen Präparaten (BMV-SLN, BMV-NE und BMV-Creme) ähnlich (Abb. 4.24). Nach 24-stündiger Applikation zeigten sich jedoch die bereits bei Humanhaut beobachtete bessere Aufnahme aus SLN (Abb. 4.25). Eine erhöhte Aufnahme des Wirkstoffs in der ersten Schicht (0 - 100µm) war zu erkennen. Hingegen konnten in den folgenden Schichten keine bedeutenden Unterschiede beobachtet werden. Auch mit

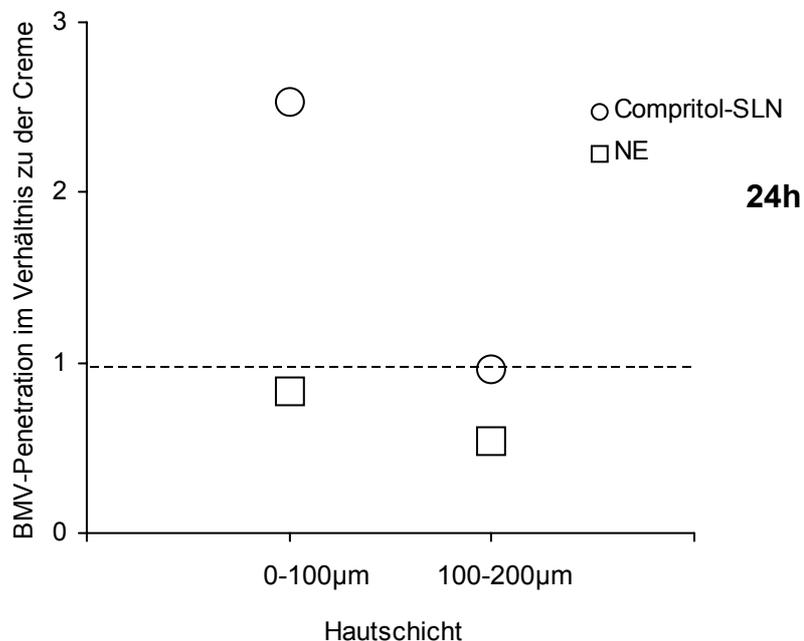
## Ergebnisse

Schweinehaut konnte gezeigt werden, dass Compritol-SLN in der Lage waren, BMV vermehrt in die Haut zu transportieren.



**Abb. 4.24**

Verhältnis der BMV-Penetration aus Compritol-SLN und NE zur BMV-Penetration aus handelsüblicher BMV-Creme (Betnesol<sup>®</sup>V 0,1%) nach 6-stündiger Applikation auf Schweinehaut (Mittelwerte  $\pm$  SD, n=5), T1: Tesa<sup>®</sup> Abrisse 1-5, T2: Tesa<sup>®</sup> Abrisse 5-10, T3: Tesa<sup>®</sup> Abrisse 10-15

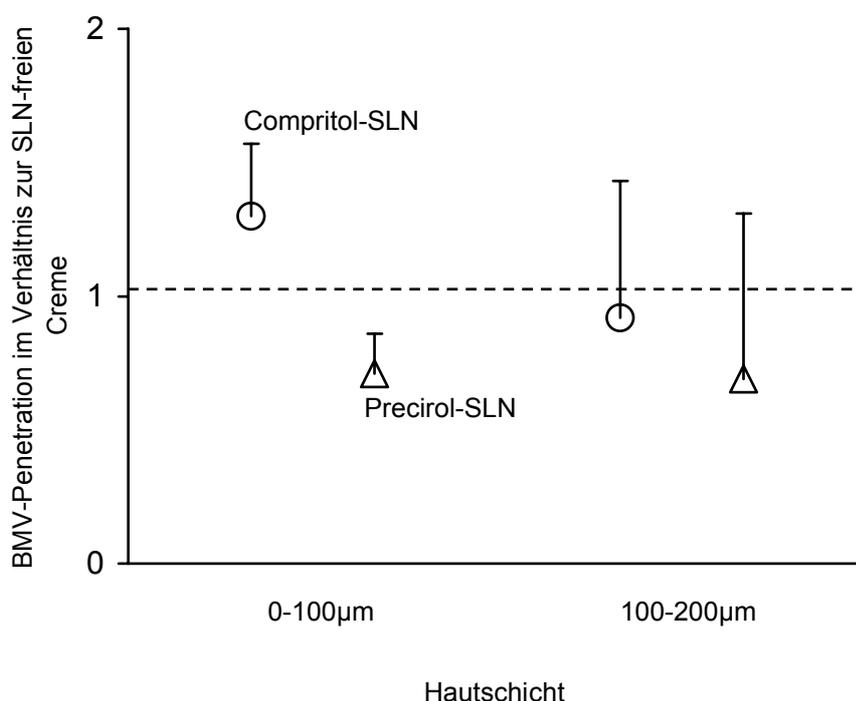


**Abb. 4.25**

Verhältnis der BMV-Penetration aus Compritol-SLN und NE zur BMV-Penetration aus handelsüblicher BMV-Creme (Betnesol<sup>®</sup>V 0,1%) nach 24-stündiger Applikation auf Schweinehaut (Mittelwerte, n=2; Haut nicht gestrippt)

### 4.3.3 Einfluss von wirkstofffreien SLN auf die BMV-Penetration

Die kutanen Resorptionsstudien an frischer humaner Vollhaut zeigten eine erhöhte Aufnahme von BMV aus Compritol-SLN. Daher wurde untersucht, ob dieser Effekt auch in Gegenwart der wirkstofffreien Lipidnanopartikel auftritt. Um diese Frage zu beantworten, wurden wirkstofffreie SLN in eine BMV-haltige Creme (Betnesol<sup>®</sup> V-Creme 0,1%) im Verhältnis 1 : 9 eingearbeitet, auf exzidierte Haut appliziert und die Penetration untersucht. Um eine Wechselwirkung mit der Basiscreme zu vermeiden, wurde die Betnesol<sup>®</sup> V-Creme als Referenz ohne Verdünnung angewendet. Das Ergebnis zeigte keinen signifikanten Einfluss wirkstofffreier SLN auf die BMV-Penetration (Abb. 4.26). Damit konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Penetration des Wirkstoffs nicht auf die alleinige Anwesenheit von Lipidnanopartikeln zu erklären ist. Obgleich den Ergebnissen der Parelektrischen Spektroskopie zufolge ein BMV-Gehalt von 0,1% bereits zu einem übersättigten System führt, ist doch offenbar der assoziierte Wirkstoff für die bessere Penetration entscheidend.

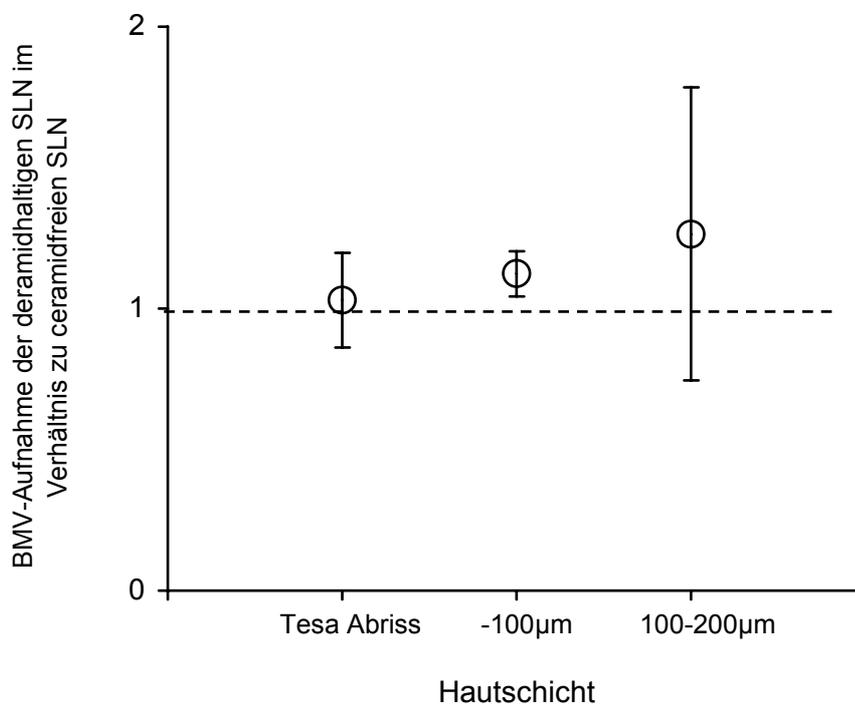


**Abb. 4.26**

*Einfluss von wirkstofffreien SLN auf die BMV-Penetration in die frische humane Vollhaut nach 6-stündiger Applikation von 100µl einer Zubereitung aus wirkstofffreien Compritol-SLN (o) bzw. Precirol-SLN (Δ) in der Creme (Betnesol<sup>®</sup> V-Creme), Mittelwerte ± SD, n=3*

#### 4.3.4 Einfluss von Ceramiden auf die BMV-Penetration

Ziel der Einarbeitung von Ceramiden in die Lipidmatrix war es, die Affinität zum SC zu erhöhen. Es wurden deshalb Untersuchungen mit Humanhaut zur BMV-Penetration aus ceramidhaltigen Compritol-SLN (CB-1) durchgeführt. In Abb. 4.27 ist das Verhältnis der aus ceramidhaltigen SLN penetrierten BMV-Menge im Vergleich zu ceramidfreien dargestellt. Die Ergebnisse zeigen weder eine erhöhte noch verringerte Aufnahme in die Epidermis aus ceramidhaltiger SLN-Dispersion (Abb. 4.27).



**Abb. 4.27**

Verhältnis der BMV-Menge in Tesa® Abrissen bzw. in den Hautschichten der frischen Humanhaut nach 6-stündiger Applikation von 100µl ceramidhaltigen SLN (CB-1) zu der ceramidfreien SLN (CE-1). Mittelwerte  $\pm$  SD, n=4