

## 1 Einleitung und Zielstellung

Ein bedeutender Teil von Erkrankungen der Haut steht pathogenetisch im Zusammenhang mit dem Immunsystem, vor allem das atopische Ekzem, die Psoriasis, die allergische Kontaktdermatitis, die Urticaria, sowie autoimmun bullöse Dermatosen. In der Ophthalmologie gehören die Abstoßungsreaktion nach Keratoplastiken, die autoimmunen Formen der Uveitis, die atopische Lidrandentzündung (Blepharitis) sowie die chronische und allergische Bindehautentzündung (Konjunktivitis) zu den wichtigsten immunologisch bedingten Indikationen. Zur Therapie werden bisher vor allem Glukokortikoide lokal eingesetzt. Allerdings ist die anhaltende Applikation der Glukokortikoide mit schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) assoziiert. Bei systemischer Resorption können Cushing Syndrom oder Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten. Bei lokaler Anwendung auf der Haut zeigen sich vor allem Atrophien, Hautdehnungstreifen (Striae) und Teleangiektasien. Die häufigsten UAWs am Auge sind erhöhter Augeninnendruck, weiterhin Katarakte und Einblutungen in den Glaskörper. Zur Verbesserung der unbefriedigenden Therapiemöglichkeiten ist daher die Einführung alternativer Immunmodulatoren mit anderen Wirkungsmechanismen dringend notwendig.

In Frage kommen dafür die Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus und Pimecrolimus), die Inhibitoren der Kinase mTOR (Sirolimus und Everolimus), die Nukleotidbiosyntheseinhibitoren (Mycophenolsäure, Leflunomid und FK 778) sowie der Sphingosin-1-phosphat Agonist Fingolimod (FTY 720). Die überwiegende Mehrheit der oben genannten Arzneistoffe hat allerdings Eigenschaften, die einer guten lokalen Bioverfügbarkeit im Wege stehen. Hierzu gehören niedrige Wasserlöslichkeiten ( $< 100 \mu\text{g/ml}$ ) bei extrem hohen Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten ( $K_{o/w} > 500$ ) und hohe relative Molmassen ( $M_r > 500$ ). Die unzureichende Penetration und Permeation führt meist zu fehlender Wirksamkeit. Die Entwicklung geeigneter topischer Darreichungsformen für diese Arzneistoffe erfordert daher einen erheblichen pharmazeutisch-technologischen Aufwand.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit sollen die zwei Arzneistoffe Ciclosporin (CsA) und Mycophenolat Mofetil (MMF), die bisher erfolgreich zur systemischen Therapie

chronisch entzündlicher Dermatosen eingesetzt werden (Mrowietz 2001, Geilen et al. 2000, Bornhövd et al. 2000), durch Inkorporierung in gut verträgliche Lipidvesikel für eine topische Anwendung auf der Haut etabliert werden.

Zur Solubilisierung schwerlöslicher Arzneistoffe und zur Steigerung niedriger Penetrationsraten in die Haut wurden Lipidvesikel bereits ausführlich als Trägersysteme für eine dermale Applikation untersucht (z. B. Mezei und Gulasekharam 1982, Lasch et al. 1991, Schreier and Bouwstra 1994, Niemiec et al. 1995, Betz et al. 2001, Verma und Fahr 2004). Dabei kristallisierten sich besonders vorteilhafte Vesikeleigenschaften heraus. Lipidvesikel mit Stratum corneum Lipiden haben eine hohe Affinität zu Korneozyten und können die Penetration von Problemarzneistoffen wie CsA und IFN  $\alpha$  ins Stratum corneum stärker steigern als konventionelle Liposomen (Egbaria et al. 1990b, Zolin et al. 2001). Außerdem beeinflussen ceramidhaltige Formulierungen den Heilungsprozess vorgeschädigter Haut positiv (Mao Qiang et al. 1993 und 1996, Chamlin et al. 2001, De Paepe et al. 2002). Lipidvesikel mit positiver Oberflächenladung haben einen signifikanten Einfluss auf die Wirkstoffpenetration und Permeation (Song und Kim 2006), weil die Anziehungskraft positiv geladener Vesikel zu den negativ geladenen Korneozyten erhöht ist. Einige Autoren schreiben der Mikroviskosität des Bilayers einen bedeutenden Einfluss auf den transdermalen Transport von Problemarzneistoffen zu (Cevc et al. 1997, Guo et al. 2000). Allerdings ist ein Arzneistofftransport in die Blutzirkulation bei der topischen Applikation von stark wirksamen Immunsuppressiva unerwünscht. In dieser Arbeit werden Lipidvesikel mit Ceramiden, Diacylglyceriden oder Phospholipiden als Hauptlipide konzipiert. Dabei sollen die folgenden Ziele erreicht werden:

- hohe Löslichkeiten an CsA und MMF
- Auffinden geeigneter hydrophiler Tenside zur Herstellung von Ceramidvesikeln mit Cholesterol und freien Fettsäuren als Wirkstoffträger
- Herstellung kationischer, anionischer und nichtionischer Vesikeltypen
- Reduktion der Teilchengrößen auf Werte von  $150 \pm 50$  nm
- ausreichende Lagerstabilität
- Prüfung von Phasenübergangstemperaturen, Phasenseparationen und Kristallisierungserscheinungen schwer dispergierbarer Lipide wie Ceramid IIIB, Phytosphingosin oder Cholesterol in den Membranen

- Etablierung eines quantitativen Verfahrens zur Erfassung der Mikroviskosität in Membranen, um einen Vergleich in unterschiedlichen Membransystemen zu ermöglichen
- Prüfung der Freisetzungsgeschwindigkeit der Wirkstoffe Ciclosporin und Mycophenolat Mofetil.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird die Entwicklung von Augentropfen für das extrem hydrophobe Makrolacton Sirolimus (Sir) sowie für sein etwas hydrophileres Derivat Everolimus (Evl) dargestellt. Zur Anwendung am Auge können schwerlösliche Arzneistoffe in Cyclodextrinlösungen, Liposomen, Poloxamergelen oder Mikroemulsionen solubilisiert werden. Darüber hinaus können Liposomen (Pleyer et al. 1993, Law et al. 2000), Poloxamergele (Miller et al. 1982) und Mikroemulsionen (Naveh et al. 1994, Hasse und Keipert 1997) aufgrund ihres Tensidgehaltes auch die cornealen Permeationsraten solubilisierter Arzneistoffe steigern. In der Parenteralherstellung werden hydrotrope Hilfsstoffe gemeinsam mit Kosolventien (Ethanol, Propylenglycol) zur Löslichkeitsverbesserung hydrophober Arzneistoffe genutzt (Simamora et al. 2001). In diesem Teil der Arbeit sollen die folgenden Ziele erreicht werden:

- Entwicklung einer gut verträglichen Darreichungsform mit einer Löslichkeit von mindestens 1 mg/ml (0,1 %) für Sirolimus und Everolimus
- leichte Applizierbarkeit der Zubereitung und Vermeidung von Sichtbehinderungen
- ausreichende Lagerstabilität
- Sicherung der mikrobiellen Qualität
- Prüfung der *in vitro* Permeation von Sirolimus durch frisch isolierte Schweinecornea
- Untersuchung der Wirksamkeit topisch applizierter mTOR Inhibitoren zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach penetrierender Keratoplastik am Rattenmodell.