

# Bestimmung der Beladungsgeschwindigkeit einer Trimyristin-Nanoemulsion mittels dynamischer Differenzkalorimetrie

Katrin Göke, Heike Bunjes

Technische Universität Braunschweig, Institut für Pharmazeutische Technologie & Zentrum  
für Pharmaverfahrenstechnik, Mendelssohnstr. 1, 38106 Braunschweig

Schwierigkeiten aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit vieler neuer Arzneistoffe können durch die Auflösung der Wirkstoffe in Lipidnanopartikeln überwunden werden. Um aus der Vielzahl an verfügbaren Lipidpartikeln für einen gegebenen Arzneistoff schnell und materialsparend die richtige Zubereitung auszuwählen, wurde das Screeningverfahren mittels passiver Beladung entwickelt [1]: Verschiedene Nanopartikel werden mit Arzneistoff im Überschuss inkubiert, bevor nach einer ausreichend langen Beladungszeit ungelöster Arzneistoff abgetrennt wird. Abschließend wird die Menge Arzneistoff bestimmt, die sich während der Inkubation in den Nanopartikeln gelöst hat. Die Geschwindigkeit der passiven Beladung in verschiedenen Modellsystemen ist dabei sehr unterschiedlich und einige Arzneistoffe zeigen überhaupt keine passive Beladung, obwohl sie eine hohe Löslichkeit in den Lipidpartikeln aufweisen. Ziel ist es daher, die Einflussfaktoren auf die Geschwindigkeit der passiven Beladung zu ermitteln und den zu Grunde liegenden Mechanismus zu verstehen. Dazu muss zunächst eine effiziente und genaue Methode zur Bestimmung der Beladungsgeschwindigkeit entwickelt werden.

Konventionell wird zur Ermittlung der Beladungskinetik zu definierten Zeitpunkten eine Probe der Nanodispersion durch Filtration vom ungelösten Arzneistoff getrennt und der Arzneistoffgehalt in der filtrierten Nanodispersion z.B. photometrisch bestimmt. Nachteile dieser Methode sind das benötigte Probenvolumen (ca. 1 ml) und die aufwändige Probenpräparation. Als material- und zeitsparende Alternative für Nanopartikel aus dem Triglycerid Trimyristin (TM) wurde daher die Kinetikuntersuchung mittels dynamischer Differenzkalorimetrie entwickelt: TM zeigt im nanopartikulären Zustand eine so starke Unterkühlung, dass es bei Raumtemperatur flüssig vorliegt und erst unterhalb der Raumtemperatur auskristallisiert. Eine Beladung mit Arzneistoff senkt die Kristallisationstemperatur von Triglycerid-Nanopartikeln proportional zur Beladungsmenge [2]. Da nur der in den TM-partikeln gelöste Arzneistoff die Kristallisationstemperatur absenkt, ist das Abfiltrieren von ungelöstem Arzneistoff nicht nötig und 20 µL Probe reichen aus. Mit Hilfe dieser neuen Methode wurden verschiedene Einflussgrößen auf die Beladungskinetik getestet und die Arzneistoffoberfläche als ein entscheidender Parameter identifiziert.

[1] Rosenblatt K., Bunjes H., A screening approach to determine the solubilization capacity of lipid nanoparticles for poorly water soluble drugs, Poster, 6<sup>th</sup> PBP, Barcelona April 2008.

[2] Bunjes H., Drechsler M., Koch, M.H.J., Westesen, K., Incorporation of the model drug ubidecarenone into solid lipid nanoparticles, Pharm. Res. 18, 287-293 (2001).