

# Untersuchung des Wirkstofftransfers in Lipidnanopartikeln – Entwicklung einer neuen Methode mittels dynamischer Differenzkalorimetrie

Elin Roese, Heike Bunjes

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

Lipidnanopartikel werden schon länger als kolloidale *drug delivery*-Systeme eingesetzt, um neue, meist schwer wasserlösliche Wirkstoffe zu formulieren. Auf Grund ihrer geringen Größe können diese Partikel auch in die Blutbahn appliziert werden. Um die Eignung eines solchen Systems einschätzen zu können, sind Untersuchungen zum Wirkstofffreisetzungverhalten wichtig. Aufgrund der geringen Teilchengrößen kann die Durchführung solcher Freisetzungsforschungen bei kolloidalen Partikeln jedoch schwierig sein, da eine Abtrennung der entsprechenden Partikel erschwert ist. Als vielversprechende Methode hat sich die dynamische Differenzkalorimetrie erwiesen: Nanopartikel aus dem Triglycerid Trimyristin (TM) zeigen im nanopartikelären Zustand eine starke Unterkühlung, wodurch die Partikel nach der Herstellung flüssig vorliegen und erst unterhalb der Raumtemperatur auskristallisieren. In wirkstoffhaltigen Triglycerid-Partikeln verhält sich die Kristallisationstemperatur proportional zur enthaltenen Wirkstoffmenge: mit steigendem Wirkstoffgehalt sinkt die Kristallisationstemperatur [2]. Auf dieser Grundlage wurde eine neue Methode für Wirkstofftransferuntersuchungen mittels dynamischer Differenzkalorimetrie entwickelt. Dabei wurde davon ausgegangen, dass es bei einer Freisetzung des Wirkstoffes zu einem Anstieg der Kristallisationstemperatur kommen müsste. Für entsprechende Untersuchungen wurden TM-Nanopartikel hergestellt, mit einem schwer wasserlöslichen Arzneistoff passiv beladen und anschließend mit einem Freisetzungsmittel gemischt. Als Freisetzungsmittel wurde kein rein wässriges System eingesetzt, um die Bedingungen möglichst realitätsnah zu gestalten. Stattdessen wurde eine Rapsölemulsion verwendet, deren Tropfen als Akzeptor für den freigesetzten Wirkstoff fungieren sollen, ähnlich wie Lipoproteine oder zelluläre Bestandteile im Blut. Rapsöl kristallisiert unter den gewählten Messbedingungen nicht aus, so dass es die Auswertung der Kristallisation der TM-Partikel nicht beeinflusst. Durch die Betrachtung der Kristallisationstemperatur der TM-Partikel über die Zeit konnte ein schlagartiger Transfer von Fenofibrat aus den Trimyristin-Partikeln hin zu den Rapsölparkeln gezeigt werden, ohne vorherige Trennung der beiden Partikeltypen.

[1] Bunjes H. Lipid nanoparticles for the delivery of poorly water-soluble drugs, *J. Pharm. Pharmacol.* 62, 1637-1645 (2010).

[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).