

Lipidmikropartikel als Depotarzneiform und Träger für Problem- arzneistoffe

Laufzeit 01.12.2000 - 30.11.2002

Forschungsstelle Universität Regensburg
Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie
Universitätsstraße 31
93040 Regensburg

Projektleitung Prof. Dr. Achim Göpferich

Förderung Das IGF-Vorhaben 12711 N der Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH), Bürgerstraße 12, 53173 Bonn wurde über die AiF im Rahmen des Programms zur Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung und -entwicklung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert.



Problemstellung/Zielsetzung

Ziel des Projektes war es, die Herstellung von Lipidmikropartikeln für die kontrollierte Freisetzung von Proteinen durch Sprüherstarrung zu optimieren, die Freisetzung von Arzneistoffen aus Lipidmikropartikeln zu untersuchen und die Biokompatibilität der Trägermaterialien zu testen. Hierfür wurde durchgeführt:

- Entwicklung analytischer Methoden
- Herstellung von Lipidmikropartikeln für Problem-
arzneistoffe
- Charakterisierung der Lipidmikropartikel bezüglich Morphologie, Partikelgrößenverteilung und *in vitro*-Freisetzungverhalten
- Biokompatibilitätsstudien für Lipide als Trägersubstanz.

Ergebnisse

Die Eignung von Lipiden als Matrixmaterial für die kontrollierte retardierte Freisetzung der Modellsubstanzen Insulin und Somatostatin wurde anhand von Mikrozyklindern über einen Zeitraum von 2 Monaten untersucht. Dabei wurden kontinuierlich bis zu 41% Insulin aus 1%-igen Lipidmatrices und 92,03% Somatostatin aus 1%-igen Somatostatin-Lipidmatrices freigesetzt.

Zur Herstellung von Lipidmikropartikeln durch Sprüherstarrung wurde eine Apparatur entwickelt und optimiert. Damit wurde die Voraussetzung geschaffen, Partikel mit einer Ausbeute von

70% bis 90% herzustellen. Ein „Upscaling“ von 4 g auf 20 g war durch Einsatz beheizbarer Düsen möglich. Lipidmikropartikel mit unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen konnten durch den variablen Aufbau der Apparatur und den Einsatz von verschiedenen Düsen produziert werden. Für die parenterale Applikation ist es wünschenswert, Partikel kleiner 150 µm einzusetzen, um eine schmerzfreie Applikation zu gewährleisten. Der Einsatz einer Zweistoffdüse bietet die Möglichkeit, 94% Partikel kleiner 150 µm zu produzieren. Der Einfluß unterschiedlicher Parameter (Druck, Temperatur, Sprühdüsentyp und Sprühdüsenöffnung) auf die Partikelgrößenverteilungen wurde untersucht. Proteinbeladene Lipidmikropartikel wurden mit einer Einstoffdüse unter den optimalen Sprühbedingungen hergestellt und charakterisiert. 70-80% der Partikel waren kleiner 250 µm. Es wurden hohe Verkapselungseffizienzen von 74-110% erzielt.

Die Freisetzungsprofile der wirkstoffbeladenen Mikropartikel wurden anschließend untersucht. Somatostatin-Lipidmikropartikel wiesen innerhalb der ersten 4 Tage eine schnelle Freisetzung auf, die von einer langsamen Freisetzungsphase bis Tag 14 gefolgt wurde. Innerhalb von 2 Wochen wurden 86,9% Somatostatin aus 0,55 bzw. 1%ig beladenen Lipidmikropartikeln freigesetzt. Im Gegensatz dazu wurde Insulin langsamer freigesetzt. Nach 7 Tagen waren 20-28% Insulin freigesetzt. Innerhalb der Lipidmatrix konnten keine Abbauprodukte der Proteine detektiert werden.

Zur Untersuchung der Verträglichkeit der Lipidmatrix und Bioaktivität von Insulin wurde ein insulinsensitives dreidimensionales bovines Chondrozyten-Zellkulturmodell für die Testung von Insulinlipidmatrizes etabliert und auch für die Charakterisierung von Insulinlipidmikropartikeln eingesetzt.

Biokompatibilitätsstudien für Triglyceride als Matrixmaterial inklusive Substanzen (Gelatine), die sich zur Steuerung des Freisetzungsverhaltens und der Abbaubarkeit einsetzen lassen, wurden durchgeführt, um eine Aussage über Stabilität und Abbaubarkeit der eingesetzten Stoffe *in vivo* und einen Vergleich zu bioabbaubaren Polymeren zu ermöglichen. Diese Untersuchungen wurden mit Implantaten durchgeführt, um die Wiederfindung und Explantation zu erleichtern.

Die Implantate waren über den gesamten Zeitraum von 60 Tagen stabil. Eine Inkorporierung von Gelatine bewirkte keine wesentliche Veränderung der Degradation. Abgesehen von einer Einkapselung in Bindegewebe konnte weder im subkutanen Gewebe angrenzend an die Implantationsstelle, noch an anderen Stellen in Mäusen eine weitere Reaktion des Organismus auf die Implantate festgestellt werden. Bei keinem der untersuchten Materialien kam es zu einer Unverträglichkeitsreaktion. Das verwendete Triglycerid erwies sich als biokompatibles Material.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Lipidmikropartikel für die kontrollierte retardierte Freisetzung von Proteinen eine Alternative zu Arzneiformen auf Basis bioabbaubarer Polymere darstellen. Der Einsatz von Lipiden als Matrixmaterial gewährleistet eine kontrollierte retardierte Freisetzung und Stabilität der Proteine über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen (Lipidmikropartikel) bis zu 2 Monaten (Lipidmatrices). Aufgrund der guten Biokompatibilität sind Depotarzneiformen auf Lipidbasis für die parenterale Anwendung geeignet. Desweiteren können Lipidmikropartikel durch Sprüherstarrung mit dem entwickelten Verfahren hergestellt werden. Dieses Verfahren ist upscalebar und für die industrielle Produktion geeignet.

Projektbezogene Veröffentlichungen

Maschke, A.; Lucke, A.; Vogelhuber, W.; Fischbach, C.; Appel, B.; Blunk, T.; Göpferich, A.
Lipids: An alternative material for protein and peptide release in carrier based drug delivery
ACS Symposium Series (2004), Band 879 (Carrier-Based Drug Delivery), S. 176-196

Maschke, A.; Guse, C.; Herrmann, J.; Göpferich, A.
Triglyceride matrices for controlled release of peptides and proteins
Poster auf dem 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics, and Pharmaceutical
Technology 2002, S. 891-892, Florenz 2002

Maschke, A.; Herrmann, J.; Schulz, M.B.; Blunk, T.; Göpferich, A.
Optimization of spray congealing process for pure and protein loaded lipid microparticles
Poster auf der DPhG Jahrestagung 2002, Berlin, Archiv der Pharmazie 335, (Suppl. 1), S. 166
(2002)

Guse, C.; Schreiner, S.; Spruß, T.; Blunk, T.; Göpferich, A.
Phospholipids as a release modifier for triglyceride matrices
Poster auf der DPhG Jahrestagung 2002, Berlin, Archiv der Pharmazie 335, (Suppl. 1), S.
121 (2002)