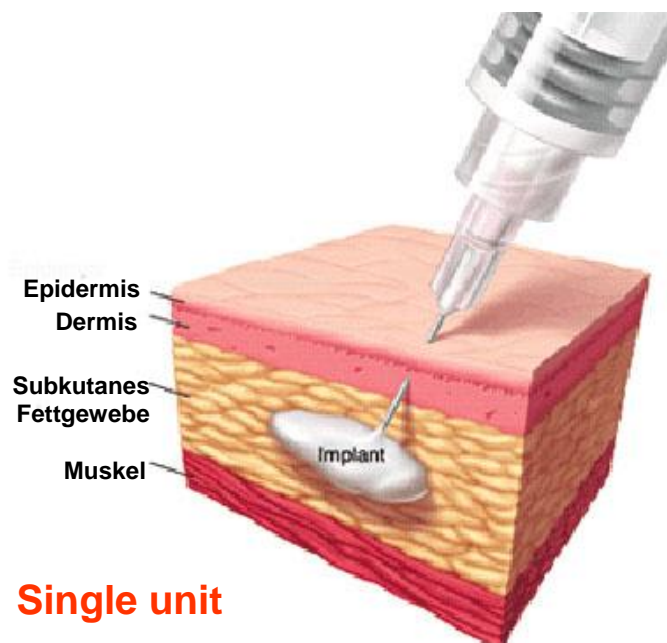


1. Einleitung

Konventionelle bioabbaubare Implantate (Profact[®] Depot, Zoladex[®]) sind meist durch Schmelzextrusion oder -verpressung hergestellte zylinderförmige Polymerstäbchen mit eingebettetem Wirkstoff. Erhöhte Prozesstemperaturen während der Extrusion können thermolabilen Arzneistoffen schaden. Bei niedrig dosierten Wirkstoffen kann es zu einer inhomogenen Verteilung und damit zu Schwankungen des Gehaltes der Arzneiform kommen. Ferner sind die zur Implantation notwendigen chirurgischen Eingriffe oder die Injektion durch große Hohladeln bei Patienten nicht beliebt.

Bioabbaubare Mikropartikel (Enantone[®] Depot, Decapeptyl[®] Depot) können dagegen leichter injiziert werden und sind daher von Patienten gegenüber Implantaten bevorzugt. Die zur Herstellung verwendeten Mikroverkapselungsmethoden sind allerdings meist komplexe, mehrstufige Verfahren, die schwierig vom Labor- auf den Produktionsmaßstab zu übertragen sind. Im Gegensatz zu den konventionellen bioabbaubaren Implantaten und Mikropartikeln, stellen in-situ Systeme flüssige Formulierungen dar, die aufgrund der Verfestigung eines geeigneten bioabbaubaren, meist polymeren Trägermaterials im Körper ein halbfestes oder festes Depot (*Single Unit*) bilden (Abb. 1). Während dieser Aushärtung kommt es zur Einbettung des gelösten oder dispergierten Arzneistoffs in die Polymermatrix, von der aus der Wirkstoff verzögert freigesetzt wird. Entsprechend dem in die Depotbildung involvierten Mechanismus zur Verfestigung, werden in-situ Implantate in sechs Kategorien unterschieden [1].



Single unit

Abb. 1: Schematische Darstellung der subkutanen Injektion eines in-situ Implantats

2. In-situ Implantate

2.1 Thermoplastische Pasten

Thermoplastische Pasten basieren auf Polymeren, welche, auf Temperaturen zwischen 37°C und 60°C erwärmt, ihre Viskosität durch das mit der Injektion verbundene Abkühlen auf Körpertemperatur stark erhöhen und so ein halbfestes-festes in-situ Implantat bilden.

Bei der Auswahl des Polymeren spielt die Erweichungstemperatur eine wichtige Rolle. Idealerweise ist diese nahe der Körpertemperatur um Schmerz oder das Risiko von Gewebeschädigung zu minimieren. Niedermolekulare Poly(orthoester) besitzen beispielsweise niedrige Erweichungstemperaturen von 35-45°C, wohingegen Polylaktid-co-glykolide auf Temperaturen von etwa 60°C erwärmt werden müssten, um eine ausreichend niedrige Viskosität aufzuweisen [2, 3]. Im Gegensatz zu den Polylaktid-co-glykoliden sind Polyorthoester allerdings nicht zur parenteralen Applikation zugelassen.

2.2 In-situ quervernetzte Implantate

Arzneistoffdepots können auch durch eine Quervernetzung des Polymeren in-situ gebildet werden. Die Quervernetzung kann durch kovalente Bindungen (z.B. durch radikalische Reaktion unter Initiation durch Hitze- oder UV-Anregung erzeugt werden) oder durch nicht-kovalent Interaktion (z.B. ionogen) erfolgen.

Die radikalische Polymernetzungen birgt allerdings ein erhöhtes Toxizitätsrisiko, da das umliegenden Gewebe durch die chemische Reaktion in Mitleidenschaft gezogen werden kann [4]. Die ionogene in-situ Quervernetzung (z.B. Alginate / Calcium oder Chitosan / Phosphat) scheitert meistens an unzureichenden physiologischen Konzentrationen der für die Gelierung verantwortlichen Gegenionen [5]. Eine andere Methode der physikalischen Polymerquervernetzung ist die Verwendung von Blockcopolymeren aus PLA oder PLGA und PEG. Diese bilden nach Kontakt mit Körperflüssigkeiten ein bioabbaubares Hydrogel. Trotz scheinbarer Biokompatibilität [6] sind diese Copolymere nicht für die parenterale Anwendungen zugelassen.

2.3 Thermogelierende Polymerlösungen

Polymere, die einen thermoreversiblen Sol/Gel-Übergang zeigen und bei Erwärmung die Viskosität erhöhen, können ebenfalls als Trägermaterial für die in-situ Implantatbildung verwendet werden. Blockcopolymere vom Typ Polyethylenoxid-Polypropylenoxid-Polyethylenoxid (Poloxamere) sind ein Beispiel. Ebenso bieten wässrige Lösungen von ABA-Triblockcopolymeren aus PLA oder PLGA (A) und PEG (B) thermogelierende Eigenschaften (ReGel[®], Protherics PLC, Großbritannien). Diese Formulierungen sind niedrigviskos unter 15°C und dadurch mittels einer kleinen Nadel injizierbar. Durch die Erwärmung auf Körpertemperatur tritt dann ein schneller Sol/Gel Übergang statt und führt zur Depotbildung (Abb. 2).

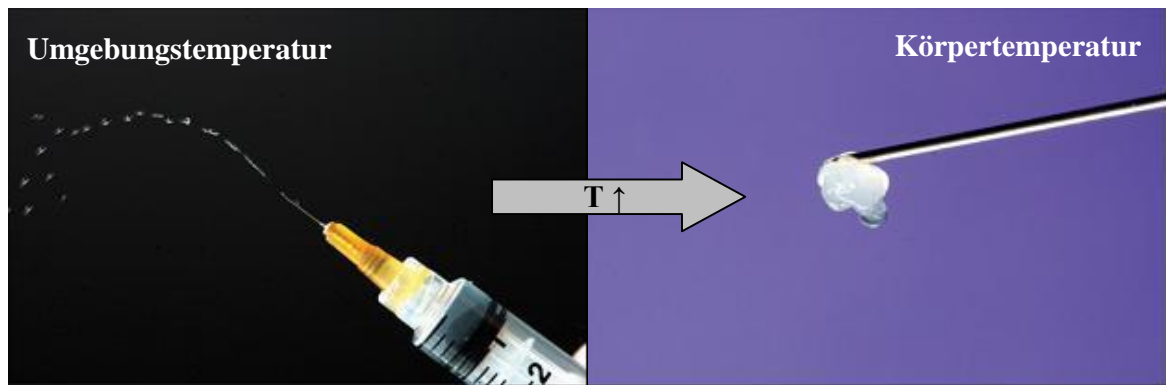


Abb. 2: Prinzip der Viskositätserhöhung durch Thermogelierung

2.4 pH-induzierte *in-situ* Implantatbildung

Ein Sol/Gel- Übergang einer wässrigen Polymerlösung kann auch durch die Änderung des pH hervorgerufen werden. Zum Beispiel Chitosan ein zähflüssiges Gel, wenn eine ursprünglich saure Lösung des Polymers durch Kontakt mit Körperflüssigkeiten neutralisiert wird.

2.5 *In-situ* kubische Phasen

Kubische Phasen sind flüssig-kristalline Phasen auf Basis amphiphiler Glyceride, wie z. B. Glycerolmonooleat oder Glycerolmonolinoleat, welche sich in Kontakt mit Wasser spontan bilden. Dabei entstehen individuelle Partikel (Kuben), die bikohärente Systeme aus Lipiddoppelschichten und Wasser darstellen und von zähflüssiger Konsistenz sind (Abb. 3). Arzneistoffe können nach der Bildung der kubischen Phasen sowohl in der wässrigen Phase, als auch in den Lipiddoppelschichten inkorporiert vorliegen.

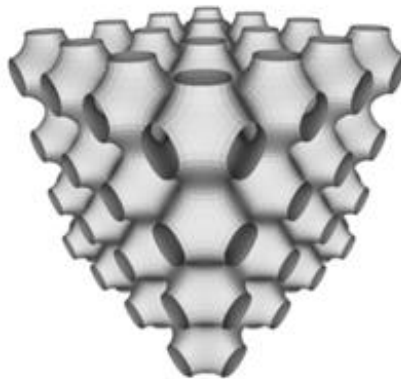


Abb. 3: Kubische Phase mit „primitiver“ Oberfläche (P-surface)

2.6 Lösemittelabhängige *in-situ* Implantatbildung

Die erfolgreichste Strategie zur *in-situ* Bildung von Arzneistoffdepots ist die Verfestigung oder Präzipitation von bioabbaubaren Trägern aufgrund des Kontakts zwischen organischen Lösungen des wasserunlöslichen Trägermaterials in biokompatiblen organischen Lösemitteln und wässrigen Körperflüssigkeiten. Ob es bei der *in-situ* Bildung des Depots lediglich zu einer Viskositätserhöhung infolge des Wegdiffundierens des viskositätserniedrigenden Lösemittels oder zur Präzipitation des Trägermaterials kommt hängt von der Art des Trägermaterials, sowie von den Affinitäten zwischen Träger, Lösemittel und Wasser ab.

Die in-situ Implantatbildung mit Lösungen von Sucrose-acetat-iso-butyrat in organischen Lösemitteln (SABER® Technologie) basiert auf einer reinen Viskositätserhöhung, da es sich bei dem Ester selbst um eine zähflüssige Substanz handelt. Dahingegen kommt es im Fall von wasserunlöslichen Polymeren wie PLA oder PLGA zu einer mehr oder weniger raschen Präzipitation nach Injektion. Die Geschwindigkeit der Präzipitation, die für die Morphologie des resultierenden Implantats von entscheidender Bedeutung ist, hängt dabei von der Wahl des Lösemittels ab. Die Präzipitation ist langsam, wenn das Polymerlösemittel nicht mit Wasser mischbar ist (Alzamer® Technologie), bzw. schnell, wenn wassermischbare Lösemittel (Atrigel® Technologie) verwendet werden. As Folge einer schnellen Polymerpräzipitation ist die Porosität der resultierenden Implantate erhöht, was in den meisten Fällen mit einer beschleunigten Freisetzungskinetik in Zusammenhang steht [7].

Die einzigen bislang als Arzneimittel zugelassenen in-situ Formulierungen basieren auf der Atrigel® Technologie, mit dem biokompatible wassermischbare N-methyl-2-pyrrolidon als Lösemittel. Mit Eligard® wird der GnRH-Superagonist Leuprorelinacetat nach subkutaner Injektion über 1-6 Monate verzögert freigesetzt. Atridox® ermöglicht es, kleine Doxycyclinhyclat Depots in Zahntaschen zu instillieren, um zum Beispiel bei starker Parodontitis eine lokale Antibiose vorzunehmen. Ein Problem mit in-situ Implantaten, die auf wassermischbaren Lösungsmitteln basieren, sind hohe initiale Freisetzungen nach Kontakt mit dem wässrigen Milieu, wodurch sich die Anwendbarkeit des Systems wahrscheinlich eher auf Arzneistoffe mit breiterem therapeutischem Fenster beschränkt bleiben wird.

Vorteile von in-situ Systemen gegenüber herkömmlichen Mikropartikeln:

- Verwendung biokompatibler Lösemittel
- Einfache und kostengünstigere Herstellung
- Einfache Fertigung erlaubt unkompliziertes Scale-Up vom Labor- in den Produktionsmaßstab
- Maximale Verkapselungseffizienzen und Produktausbeuten
- Endsterilisierung durch einfache Filtration im Gegensatz zu aufwendiger aseptische Herstellung oder Sterilisierung durch energiereiche Gammabestrahlung (Risiko für Abbaureaktionen)
- Einfache Applikation durch medizinisches Personal ohne zusätzlichen Rekonstitutionsschritt
- Weniger schmerzhaft Injektion durch kleinere Injektionsnadeln (Patientenakzeptanz)

Nachteile der in-situ Implantate:

- Keine Kontrolle über Implantatform nach der Injektion und damit geringere Reproduzierbarkeit der Freisetzungskinetik
- Schmerzvollere Injektion von hochviskosen Formulierungen durch größere Injektionsnadeln
- Unerwünschte, zu rasche Wirkstofffreigabe („Burst“) vor der Verfestigung der Trägermatrix
- Potentielle Gewebeschädigung durch hohe Temperaturen, reaktive Formulierungsbestandteile (Quervernetzung), extreme pH-Werte oder hohe Lösemittelkonzentrationen

3. In-situ Mikropartikel

Bioabbaubare in-situ Mikropartikel sind eine Weiterentwicklung der in-situ Implantate [8]. Die in-situ Mikropartikel bilden sich, ähnlich der lösemittelabhängigen in-situ Implantatbildung, durch Polymerpräzipitation aufgrund des Wegdiffundierens des Lösemittels und/oder dem Einstrom wässriger Gewebsflüssigkeiten nach subkutaner oder intramuskulärer Injektion (Abb. 4).

Emulsionströpfchen



Injektion



Mikropartikel

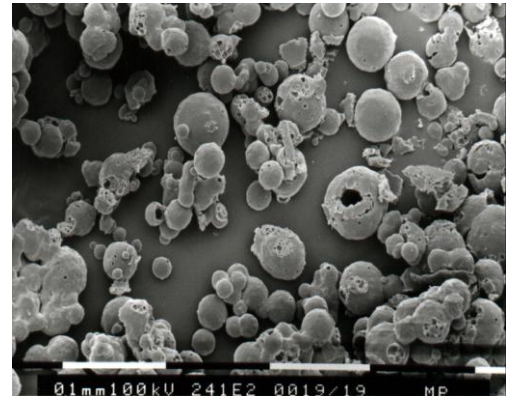
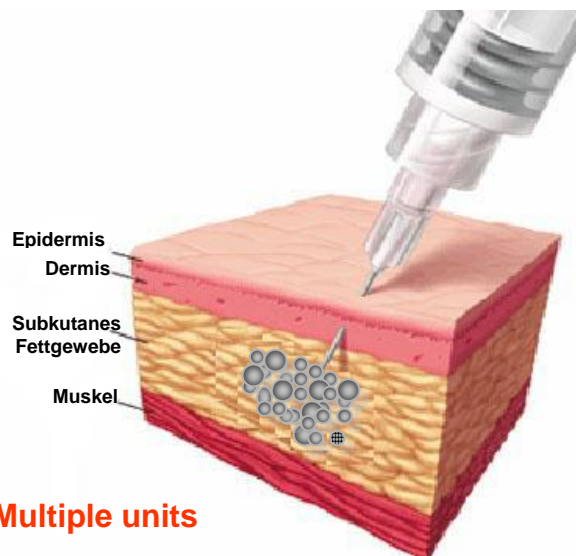


Abb. 4: Mikroskopische (links) und rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (rechts) einer in-situ Mikropartikelemulsion und der resultierenden Mikropartikel



Multiple units

Abb. 5: Schematische Darstellung der subkutanen Injektion einer in-situ Mikropartikelemulsion

Im Gegensatz zu den in-situ Implantaten, entsteht eine Vielzahl von kleineren Depoteinheiten (*Multiple Units*, Abb. 5), deren Freisetzungseigenschaften unabhängig von der Form ist, welche die Formulierung nach der Injektion annimmt. Die in-situ Mikropartikelemulsion besteht aus einer arzneistoffhaltigen Polymerlösung (innere Phase) und einer stabilisatorhaltigen, äußeren Phase auf Öl- oder Wasserbasis. Im Vergleich zu den hochviskosen in-situ Implantaten, kann die Injizierbarkeit des Systems durch eine niedrigere Viskosität der äußeren Phase verbessert werden, da die viskose Polymerlösung, als dispergierte Phase die Injektionsnadel ungehindert passieren kann. Des Weiteren kann durch die Wahl einer geeigneten äußeren Phase eine hohe initiale Freisetzung verhindert werden (z.B. ölige Phase und hydrophiler Arzneistoff).

5. Literatur

1. D. Chitkara et al., Biodegradable injectable in situ depot-forming drug delivery systems, *Macromol. Biosci.* 6(2006). pp. 977-990.
2. M. van de Weert et al., Semisolid, Self-catalyzed Poly(Ortho Ester)s as Controlled-Release Systemes: Protein Release and Protein Stability Issues, *J. Pharm. Sci.* 91(2002b). pp. 1065-1074.
3. A. Hatefi, B. Amsden, Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems, *J. Control. Release* 80(2002). pp. 9-28.
4. S.J. de Jong et al., Physically crosslinked dextran hydrogels by stereocomplex formation of lactic acid oligomers: degradation and protein release behavior, *J. Control. Release* 71(2001). pp. 261-275.
5. C.B. Packhaeuser et al., In situ forming parenteral drug delivery systems: an overview, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58(2004). pp. 445-455.
6. M. Luck et al., Plasma protein adsorption on biodegradable microspheres consisting of poly(D,L-lactide-co-glycolide), poly(L-lactide) or ABA triblock copolymers containing poly(oxyethylene). Influence of production method and polymer composition, *Journal of Controlled Release.* 55(2-3), (1998). pp. 107-20.
7. K.J. Brodbeck et al., Phase inversion dynamics of PLGA solutions related to drug delivery Part II. The role of solution thermodynamics and bath-side mass transfer, *J. Control. Release* 62(1999). pp. 333-344.
8. H. Kranz, R. Bodmeier, A novel in situ forming drug delivery system for controlled parenteral drug delivery, *Int. J. Pharm.* 332(2007). pp. 107-114.