
1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Die ganzheitliche Gesundheit ist ein Megatrend und inzwischen für viele Branchen und Unternehmen zu einem wirtschaftlichen Schlüsselfaktor geworden. Schoeller Textil AG [1] hat deshalb Forschungsthemen aufgegriffen, die sich mit der Verbesserung von Faktoren wie „Wohlbefinden“, „Prävention“ oder „Therapie“ im textilen Umfeld befassen. Eine Neuheit auf diesem Gebiet mit dem Markennamen iLoad[®] steht für die aus dieser Dissertation hervorgegangenen, wiederbeladbaren Drug-Delivery-Textilien (RDDT). Dabei handelt es sich um frei wählbare textile Trägermaterialien, die wiederholt individuell mit wohltuenden sowie therapeutisch wirkenden Substanzen beladen werden können.

Historisch betrachtet handelt es sich bei mit einer Wirkstofflösung getränkten Pflastern bereits um ein transdermales Drug-Delivery-System mit den gegenüber andern Wirkstoffapplikationsformen bekannten Vorteilen. Dieses Prinzip einer mitunter anwenderfreundlichen Darreichungsform von Wirksubstanzen wie Nikotin, Hormonen oder Schmerzmitteln wurde weiterentwickelt und befindet sich heute in Form verschiedener Pflastersystemtypen im Handel [2]. Naheliegenderweise übertrug die Textilindustrie auf der Suche nach Innovationen die Idee des transdermalen Pflasters auf textile Flächengebilde [3, 4].

Diese Forschung auf dem Gebiet von Drug-Delivery-Textilien begann in der zweiten Hälfte der 80er Jahre in Japan. Kanebo war einer der Pioniere in diesem für Textilien neuen Anwendungsbereich [5]. Das erste Patent in diesem Zusammenhang wurde Mitte der 90er Jahre angemeldet. Weitere Patente folgten [6-9]. Heute befinden sich einige Textilien mit einem solchen „release effect“ auf dem Markt [10], haben sich aber aufgrund mangelnder Performance nicht wirklich verankert bzw. setzen sich nur schwer durch (siehe Kapitel 1.3).

1.2 Einführung und Funktionsprinzip von iLoad[®]

Um die Wirkungsweise des iLoad[®]-Systems zu verstehen, ist es hilfreich, die Vorgänge auf dem beschichteten Textil zu beobachten. In Abbildung 1.1 ist zu sehen, dass jede einzelne Faser mit einer sogenannten Donorschicht (Bildmitte) ummantelt ist.

Diese Donorschicht (host) ist negativ, die eingesetzte Wirkstoffemulsion (guest) hingegen positiv geladen. Aufgrund elektrostatischer Anziehung werden die gewünschten, vorzugsweise phytotherapeutischen Wirksubstanzen während des Beladungsvorgangs von der Donor-

schicht angezogen und wie bei einem Schwamm eingelagert (Abbildung 1.1 oben). Dadurch vergrößert sich das Volumen des iLoad®-Systems, ohne dass der Tragekomfort beeinflusst wird.

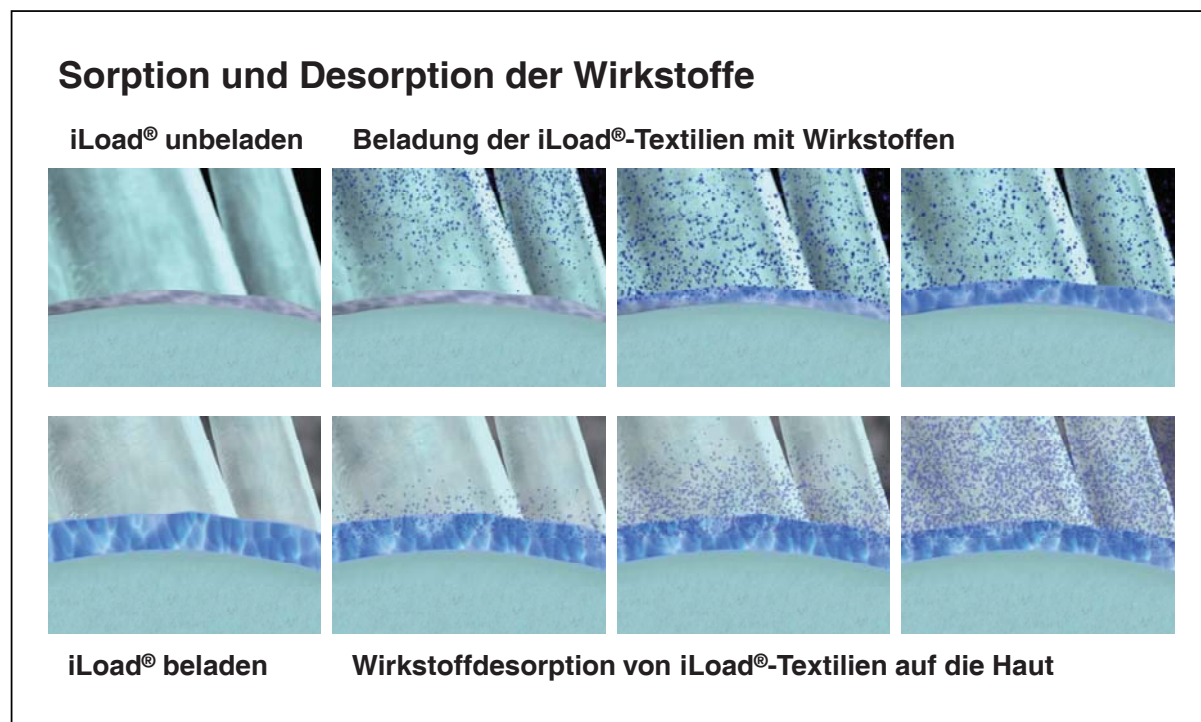


Abbildung 1.1 Be- und Entladung des iLoad®-Systems [Schoeller Textil AG, Sevelen, Schweiz]

Hellblau: Gewebefasern; Grau: Donorschicht; Blau: Wirkstoff

Wird das mit der Wirksubstanz beladene Textil direkt am Körper getragen (Abbildung 1.1 unten), lösen Wärme, Reibung, Feuchtigkeit und Schweiß den Entladevorgang aus. Das iLoad®-System gibt die gespeicherte Wirksubstanz kontinuierlich über einen längeren Zeitraum ab. Sie wird von der Haut aufgenommen und kann ihre spezifische Wirkung voll entfalten.

Der Vorgang des Be- und Entladens kann beliebig oft wiederholt werden. Die Beladung kann sowohl in der Waschmaschine als auch mittels Handwäsche oder Spray erfolgen. Die Wirkstoffapplikation mittels eines Sprays ist vor allem dann angezeigt, wenn Wirkstoffe nur lokal aufgetragen werden sollen (z.B. auf einen Ärmel eines Kleidungsstücks). Bei der Waschmaschinenbeladung oder der Beladung mittels Handwäsche werden die Textilien zuerst ganz normal gewaschen, um allfällige Restwirkstoffe einer vorgängigen Anwendung zu entfernen. Die dabei ausgewaschenen Wirkstoffe werden mit dem normalen Schmutzwasser den ortsüblichen Abwasserreinigungsanlagen zugeführt. Beim Waschen wird die auf den Textilien

befindliche Donorschicht gleichzeitig regeneriert. Nach den Wasch- und Spülgängen können die iLoad[®]-Textilien direkt mit Wirkstoffen beladen werden. Im Fall der Waschmaschinenapplikation geschieht dies zweckmässigerweise beim letzten Spülgang, welcher dem Weichspülgang entspricht. Anstelle von Weichspüler wird allerdings die Wirkstoffemulsion eingesetzt. Abbildung 1.2 stellt den Ablauf eines typischen Standard-Waschmaschinenprogramms dar.

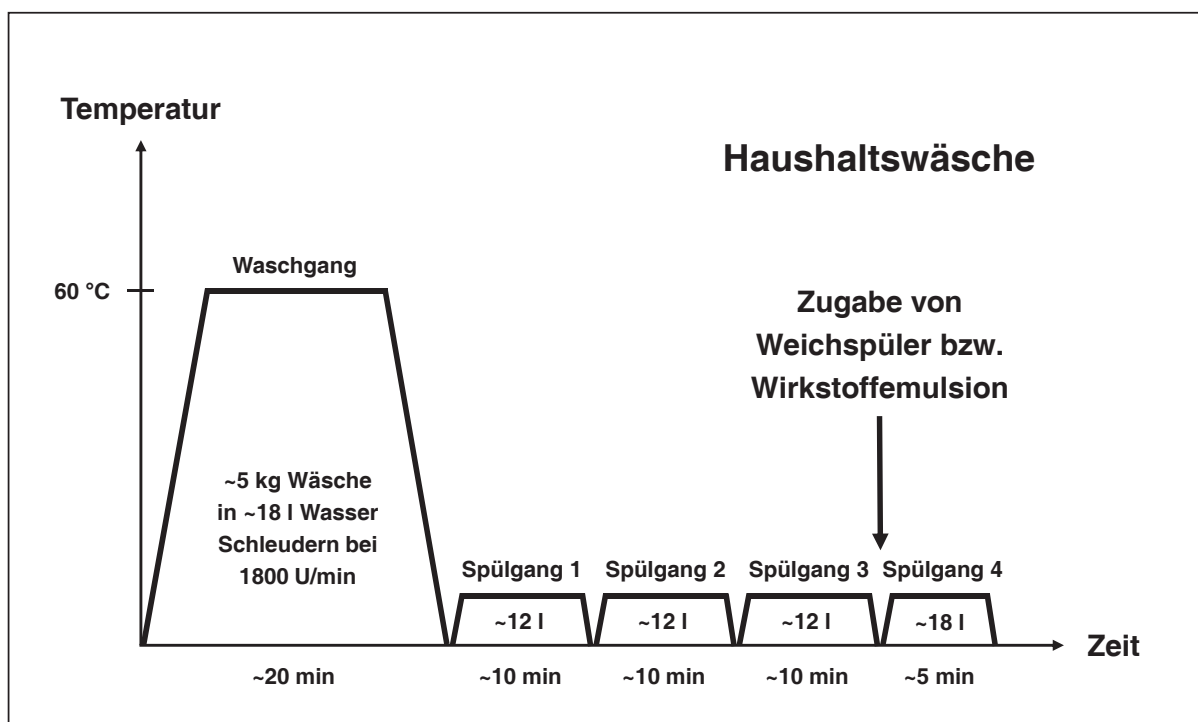


Abbildung 1.2 Standard-Waschmaschinenprogramm

Das iLoad[®]-System macht sich das Prinzip von Ionenaustauschern zunutze, damit ein rasches und möglichst vollständiges Ausziehen der Wirkstoffemulsion auf die Textilien gewährleistet werden kann, was insbesondere bei teuren Wirkstoffen (Vitamine, Nachtkerzenöl, usw.) sehr wichtig ist und zudem eine unnötige Abwasserbelastung durch die Waschflotte mit überschüssigen Wirkstoffen vermeidet. Dies ist vor allem beim Einsatz von wassertoxischen Substanzen wie z.B. bakteriostatischen Produkten relevant. Das iLoad[®]-System schenkt somit auch der Abwasserproblematik die erforderliche Beachtung.

Das Funktionsprinzip des iLoad[®]-Systems basiert folglich auf einer kationischen Wirkstoffemulsion, die auf die gereinigte, d.h. regenerierte, anionische Donorschicht des Textils auszieht. Dabei lagern sich die Wirkstoffe wie in einem Schwamm in die gequollene, polymere Donorschicht ein. Nach dem schonenden Trocknen der beladenen Textilien – diese sollten

nicht gebügelt werden, um die Wirksubstanzen nicht zu zerstören! – werden die Wirkstoffe durch Hautkontakt transdermal abgegeben. Abbildung 1.3 zeigt diesen Be- und Entladevorgang schematisch auf.

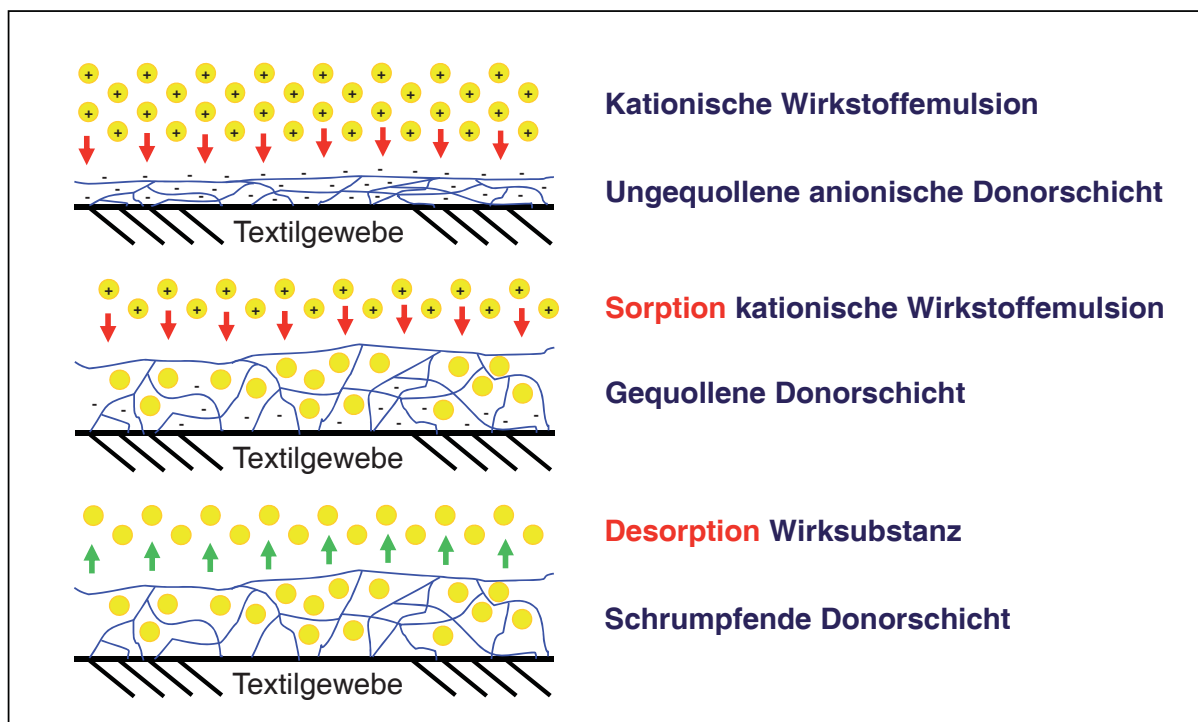


Abbildung 1.3 Funktionsprinzip des iLoad®-Systems

Es ist wohlgedacht, dass das iLoad®-System auf einer kationischen Wirkstoffemulsion und einer anionischen Donorschicht basiert und nicht umgekehrt auf einer anionischen Wirkstoffemulsion und einer kationischen Donorschicht. Da die meisten Waschmittel neben Zeolithen, nichtionischen Tensiden und weiteren Inhaltsstoffen vor allem anionische Tenside als waschaktive Substanzen enthalten, würden diese anionischen Tenside im umgekehrten Falle auf die kationische Donorschicht ausziehen. Dadurch könnten keine Wirkstoffe mehr mit einer anionischen Wirkstoffemulsion appliziert werden, denn die Donorschicht wäre ja bereits mit anionischen Tensiden belegt.

Der bestehende Lösungsansatz gewährleistet somit, dass iLoad®-Textilien nach deren Gebrauch mit gängigen Waschmitteln gewaschen werden können. Bei den anschließenden Spülgängen mit Frischwasser werden die restlichen anionischen Tenside aufgrund der abstossenden elektrostatischen Wechselwirkungen mit der ebenfalls negativ geladenen Donorschicht besonders gut ausgewaschen. Dies ist gerade bei der dermalen Anwendung von Drug-Delivery-Systemen wichtig, da Tenside Hautirritationen auslösen und zudem die transkutane

Wirkstoffpenetration beeinflussen können, indem sie ebenfalls als sogenannte „Penetration Enhancer“ (auch als Penetrationsverstärker, -beschleuniger oder -förderer bzw. Transportvermittler oder Schleppersubstanzen bezeichnet) fungieren können [11-13]. Dies könnte eine negative, vor allem aber eine unkontrollierte Desorptionsrate der Wirkstoffe durch die Haut verursachen. Denn bei einer zu tiefen Wirkstoffabgaberate kann die gewünschte Wirkung nicht ausreichend erzielt werden, umgekehrt kann es bei einer zu hohen Wirkstoffdesorption zu gefährlichen Überdosierungen kommen. Um das Risiko von gefährlichen Überdosierungen generell klein zu halten, sollten daher ausschliesslich relativ harmlose Substanzen angewendet werden, also insbesondere Wirkstoffe, die über einen relativ grossen Konzentrationsbereich unbedenklich eingesetzt werden können.

Als Trägeröl für die in den Wirkstoffemulsionen gelösten lipophilen Wirkstoffe wird in dieser Arbeit das Öl von *Oenothera biennis* – der Gemeinen Nachtkerze (Abbildung 1.4) verwendet, da dieses zusätzlich hautpflegend wirkt [14-16].



Abbildung 1.4 *Oenothera biennis* – Gemeine Nachtkerze [Bild: T. Gaupp]

Die reifen Samen des Nachtkerzenöls enthalten etwa 7-10% γ -Linolensäure, eine seltene, essentielle ω -6-Fettsäure (Abbildung 1.5). Aufgrund der hohen Konzentration von γ -Linolen-

säure kann als Alternative zum Nachtkerzenöl z.B. auch Borretschöl verwendet werden [14, 17, 18]. Sowohl das Nachtkerzenöl wie auch das Borretschöl bestehen allerdings aus Triglyceriden mit hohen Anteilen weiterer ungesättigter Fettsäuren, wodurch sie bei unsachgemäßer Lagerung an Licht bereits bei Raumtemperatur durch Autooxidation der Doppelbindungen mit Luftsauerstoff schnell ranzig werden können. Um dieses Problem beim grosstechnischen Einsatz zu vermeiden, kann Paraffinöl als Trägersubstanz verwendet werden.

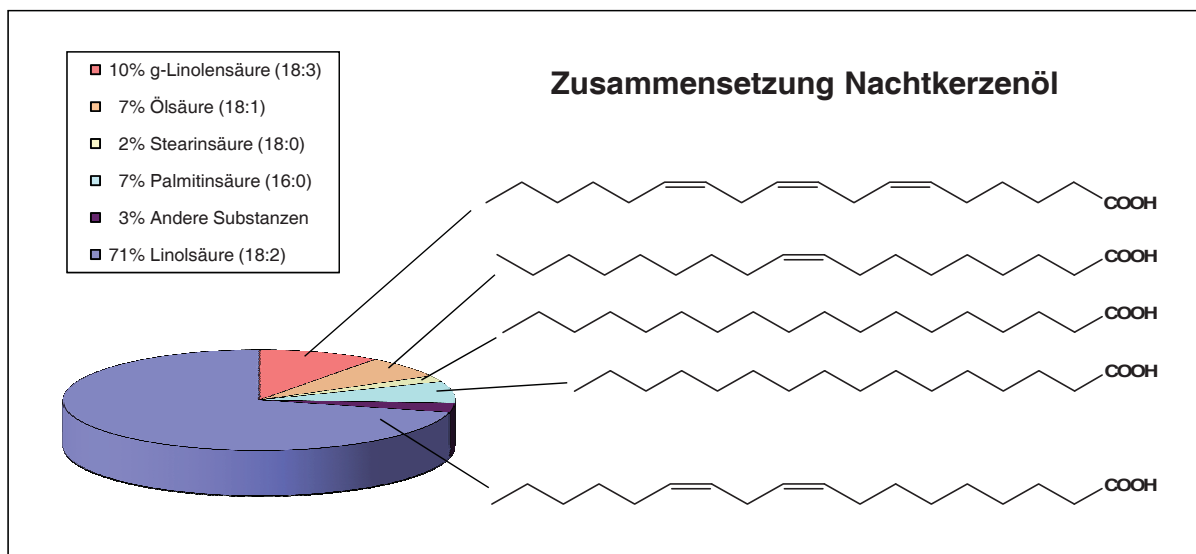


Abbildung 1.5 Fettsäure-Anteile von Nachtkerzenöl

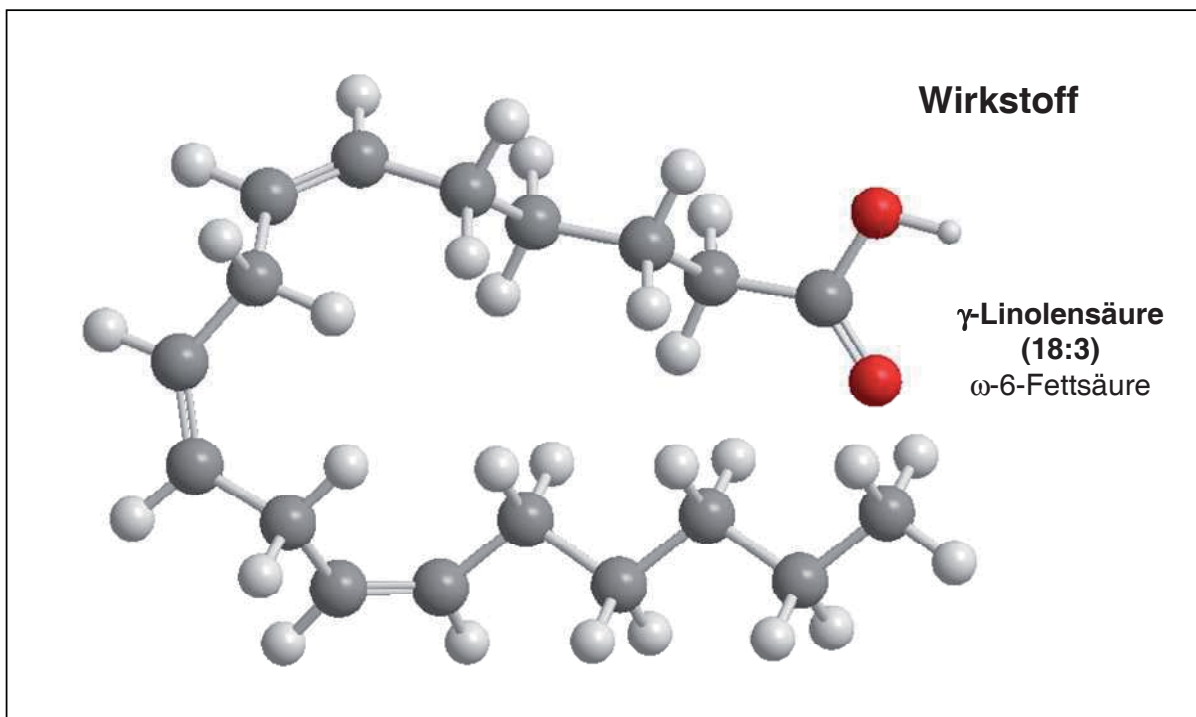


Abbildung 1.6 Kugel-Stab-Model von γ-Linolensäure

Da γ -Linolensäure als hautpflegender Wirkstoff (Abbildung 1.6) im menschlichen Körper eine wichtige Rolle spielt, wird sie bei Krankheiten wie Psoriasis (Schuppenflechte) oder Neurodermitis eingesetzt. Sie stärkt die epidermale Barrierefunktion der Haut [16-19], lindert aber z.B. auch durch das prämenstruelle Syndrom (PMS) verursachte Beschwerden.

Wie bereits ausgeführt, besteht die einzusetzende kationische Wirkstoffemulsion nicht nur aus Nachtkerzenöl als Trägeröl für lipophile Wirksubstanzen, sondern zur Stabilisierung dieser Öl-in-Wasser-Emulsion (O/W-Emulsion) sind auch Emulgatoren und andere Hilfsstoffe wie beispielsweise Antioxidantien notwendig. Als Emulgator dient Lecithin (Abbildung 1.7 oben), das seit Jahrzehnten in der Pharmazie, Kosmetik- und Lebensmittelindustrie als physiologisch unbedenklicher und hautfreundlicher Emulgator eingesetzt wird [20, 21].

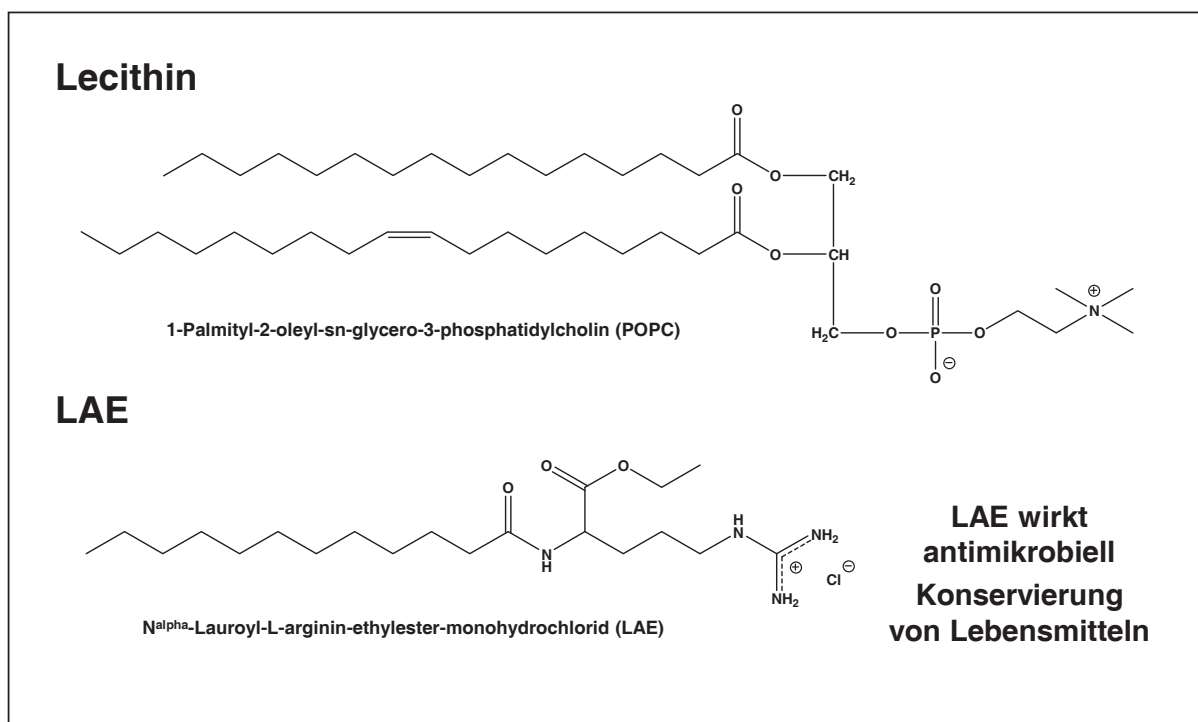


Abbildung 1.7 Emulgator und Coemulgator für iLoad[®]-Emulsion

Um eine positive Oberflächenladung der Emulsionstropfen zu gewährleisten, wird N α -Lauroyl-L-arginin-ethylester-monohydrochlorid (LAE) als kationischer Coemulgator verwendet (Abbildung 1.7 unten). Bei LAE handelt es sich um eine Verbindung von Laurinsäure, L-Arginin und Ethanol (EtOH) [22-24]. Seine bemerkenswerten antimikrobiellen Eigenschaften machen LAE zu einem Produkt für den Nahrungsmittel- und Kosmetik-konservierungsbereich. Aufgrund seiner oberflächenaktiven Eigenschaften in Verbindung mit der geringen Toxizität eignet es sich prädestiniert zur Herstellung von iLoad[®]-

Emulsionen. Darüber hinaus stabilisiert LAE die Emulsion gleichzeitig gegen mikrobiellen Abbau.

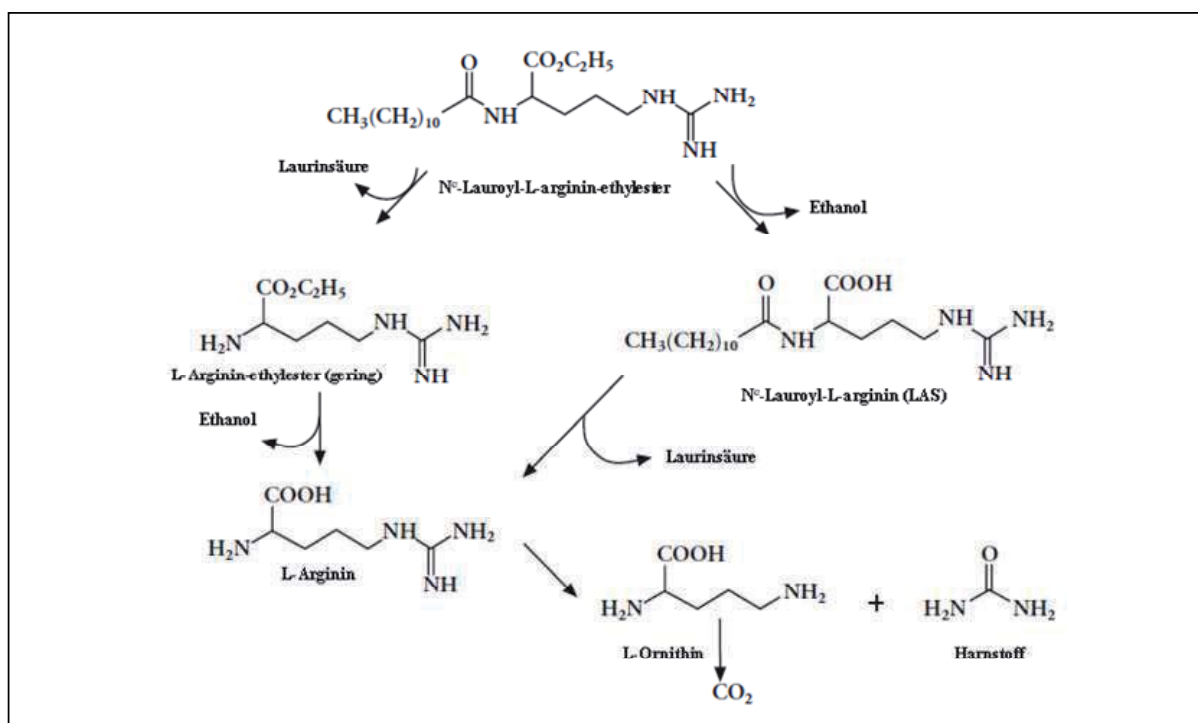


Abbildung 1.8 Biotransformationsweg von LAE [mit freundlicher Genehmigung von Vedeq SA, Barcelona, Spanien]

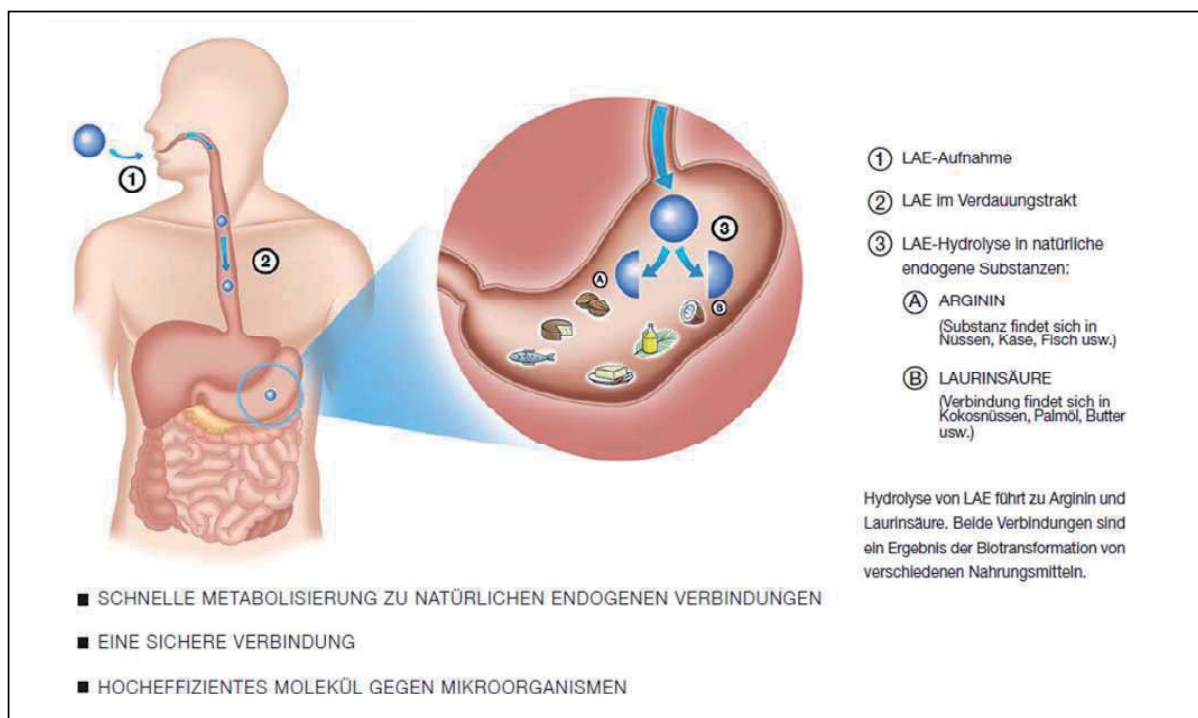


Abbildung 1.9 LAE-Metabolismus im menschlichen Körper [mit freundlicher Genehmigung von Vedeq SA, Barcelona, Spanien]

LAE wird im Körper schnell zu endogenen Verbindungen metabolisiert (Abbildung 1.8). Dabei wird das Molekül in natürliche Bestandteile der menschlichen Nahrung abgebaut, was dieser Verbindung einen aussergewöhnlichen Grad an Sicherheit verleiht (Abbildung 1.9).

Nach der Beladung der iLoad[®]-Textilien mit der Wirkstoffemulsion, wird an echten, humanen In-vitro-Hautmodellen die Wirkstoffdesorption untersucht. Dies geschieht durch den Einsatz von standardisierter, menschlicher In-vitro-Haut, um realistische und reproduzierbare Resultate zu ermöglichen. Die dreidimensionalen, rekonstruierten menschlichen Epidermis-Hautmodelle (RHE) werden von SkinEthic Laboratories (Nizza, Frankreich) hergestellt [25]. Sie bestehen aus normalen, menschlichen Keratinozyten, die während 17 Tagen auf inerten, 4 cm² grossen Polycarbonatmembranen an der Luft-Flüssigkeit-Grenzfläche kultiviert werden [26]. Die RHE-Hautmodelle werden dazu in einem chemisch definierten Wachstumsmedium kultiviert. Bis zum 17. Tag bilden sich stark differenzierte und schichtenweise aufgebaute Epidermis-Hautmodelle aus, die jeweils aus einem Stratum Basale, Stratum Spinosum, Stratum Granulosum und einem funktionsfähigen Stratum Corneum bestehen. Somit weisen diese Modelle eine mit menschlichem In-vivo-Hautgewebe vergleichbare histologische Morphologie und Funktionalität auf.



Abbildung 1.10 Skin-Kit mit rekonstruierter menschlicher Epidermis (RHE) [L'Oréal Recherche, mit freundlicher Genehmigung von SkinEthic Laboratories, Nizza, Frankreich]

Die SkinEthic®-Hautmodelle werden nach ISO 9001 hergestellt und als Skin-Kit ausgeliefert (Abbildung 1.10). Deren epidermalen Zellen stammen von gesunden, freiwilligen Spendern, die negativ auf Bakterien, Pilze, HIV, Hepatitis B, C und Syphilis getestet werden. Für Laborpersonal besteht dadurch kein Infektionsrisiko. Ebenso sind die SkinEthic®-Kulturmedien auf Sterilität getestet. Dank diesen Desorptionsuntersuchungen an rekonstruierter menschlicher Epidermis kann zudem auf Tier- und Probandenversuche verzichtet werden.

Neben den bekannten Vorteilen der transdermalen Wirkstoffapplizierung gegenüber andern Formen der Wirkstoffabgabe ermöglicht das iLoad®-System eine einfache und damit anwenderfreundliche Beladung mit aktiven Substanzen. Zudem ist es wiederverwendbar, da die beschichteten Textilien mit Wirksubstanzen so oft und so individuell wie gewünscht wiederbeladen werden können, wodurch sich der Anwendungsbereich gegenüber den bestehenden textilbasierten Drug-Delivery-Systemen zusätzlich enorm vergrößert.

Das iLoad®-System ist folglich vielseitig einsetzbar und eignet sich ideal für kosmetische, Wellness- und Anti-Aging-Anwendungen. Aber auch dem Einsatz zur transdermalen Gesundheitsversorgung in der Komplementär- oder klassischen Medizin steht nichts entgegen.

1.3 Stand der Forschung und Technik

Vorgängig zu dieser Doktorarbeit wurden zwei von der Schweizerischen Eidgenossenschaft durch die Kommission für Technologie und Innovation (KTI) [27-29] geförderte Projekte abgeschlossen. Im Rahmen dieser beiden KTI-Projekte wurde mitunter eine Machbarkeitsstudie [28] für sogenannte „Drug-Delivery-Schichten“ für textile Anwendungen angefertigt, wonach die technische Realisierbarkeit neuartiger Wellness-Schichten demonstriert wurde. Daraus ging nach Abschluss der Projekte ein Patent [30] hervor. Zu Beginn und am Ende der Machbarkeitsstudie wurden umfangreiche Literaturrecherchen durchgeführt:

- Onlinerecherchen am Informationszentrum Chemie- und Biowissenschaften der ETH Zürich in den relevanten Datenbanken von Chemie, Textilchemie und Textiltechnologie
- Am Institut für geistiges Eigentum (IGE) [31] in Bern wurde eine entsprechende Patentrecherche durchgeführt. Diese bezog sich auf die Herstellung funktionalisierter Schichten zur Beladung mit Wellness-Substanzen. Gefunden wurde nur ein Patent [32], welches die Herstellung nicht waschbeständiger und nicht regenerierbarer Coating-Massen beschreibt und somit die in dieser Arbeit verfolgten Ziele nicht tangiert.

Ein seit einigen Jahren sehr aktuelles Thema im Bereich textiler Hightech-Ausrüstungen sind mehrfach und individuell mit Wirksubstanzen be- und entladbare, d.h. wiederbeladbare, Ausrüstungsschichten auf hautnah getragenen Textilien.

Bereits länger bekannt sind textile Produkte, die den Einsatz von Cyclodextrinen vorsehen [33-37]. Dabei werden Textilien mit Cyclodextrinen als Wirkstoffträgern ausgerüstet und mit niedermolekularen Wirkstoffen beladen. Beim Tragen des textilen Produkts werden diese freigesetzt und können auf die Haut des Trägers migrieren, wo sie die gewünschte Wirkung entfalten. Auf diese Art können Substanzen, die z.B. Geruchsbildung vorbeugen, Insekten fernhalten, antibakteriell oder UV-absorbierend wirken, dermal appliziert werden. Obwohl die oberflächliche Anbindung der Cyclodextrine auf textilen Flächengebilden inzwischen gut funktioniert [7, 8] und die Cyclodextrin-Preise in den letzten Jahren ebenfalls gesunken sind, haben Cyclodextrine den Nachteil, dass die Grösse der zu beladenen Gastmoleküle durch die unterschiedlichen Innendurchmesser der α -, β - und γ -Cyclodextrine beschränkt ist. Diese Oligosaccharide aus 6 bis 8 Glucoseeinheiten mit einer Hohlkörper-Struktur besitzen eine hydrophobe Innenseite und polare Hydroxygruppen auf der Aussenseite. Aufgrund des beschränkten Hohlraums können viele natürliche Wirkstoffe nicht eingelagert werden.

Ähnlich eingesetzt wie die Cyclodextrine werden β -Glucane, welche bei der Hefeaufbereitung als Abfallprodukt entstehen. Nach der Reinigung der Glucane von Fett und Proteinsubstanzen können diese Polysaccharid-Strukturpolymere als Wirkstoffträger durch die Haut penetrieren [38].

Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung von Mikrokapseln [5, 10]. Diese können allerdings nur vom Kapselhersteller selber beladen werden, womit auf Mikrokapseln basierende Ausrüstungssysteme nicht regenerierbar sind. Mikrokapseln weisen zudem eine beschränkte Waschbeständigkeit auf. So können aufgrund ihrer mechanischen Empfindlichkeit bereits nach einer einmaligen Wäsche bis zu 50% der Kapseln zerstört sein, wodurch ein Grossteil der Wirksubstanzen verloren geht [10]. Die Wirkstoffe werden beim Tragen durch mechanische Einwirkung aus den Mikrokapseln freigesetzt. Wegen der zufälligen, schlagartigen Zerstörung der Kapseln kann daher keine kontrollierte Wirkstoffabgabe gewährleistet werden.

Inzwischen gibt es zur Nachbehandlung von Textilien Weichspülssysteme, die neben dem kationischen Weichspülmittel polymere Mikropartikel enthalten, die beim Tragen über eine längere Zeit kontrolliert vorgängig in die Partikel inkorporierte Substanzen wie beispielsweise

Duftstoffe abgeben können [39]. Andere Systeme nutzen die Glasübergangstemperatur T_g von Polymeren aus. Im Wäschetrockner (Tumbler) wird diese durch Warmluft überschritten, wodurch Duftstoffe freigesetzt werden können [40].

Des Weiteren ist bekannt, dass Cyclopropene wie z.B. 1-Methylcyclopropen, welches als Pflanzenwachstumsregulator fungiert, kontrolliert aus Cyclodextrinen/Superabsorber-Polymeren freigesetzt werden können. Die Wirkstoffabgabe wird dabei durch Wasser ausgelöst. Ebenso sehr kann die Wirkstoffverkapselung auch durch Zeolithe realisiert werden [41].

Andere Drug-Delivery-Systeme wiederum basieren auf der Sol-Gel-Technologie [4, 6, 9, 42-44], die zwar auch grössere Wirkstoffmoleküle beinhalten können, jedoch andere Nachteile aufweisen. So kann die Beladung der nach diesem Konzept hergestellten Ausrüstungsschichten z.B. nur durch den Gewebehersteller durchgeführt werden, wodurch ein hohes Verkaufsrisiko für den Textilveredler entsteht. Zudem sind diese Textilien nicht mit Wirkstoffen wiederbeladbar.

1.4 Motivation und Zielsetzung

Gegenstand dieser Arbeit ist es, das in Kapitel 1.2 beschriebene textile Drug-Delivery-System zu realisieren, welches die in Kapitel 1.3 erwähnten Nachteile der auf dem Textilmarkt erhältlichen Produkte nicht mehr aufweist.

Um dieses Ziel zu erreichen, sollen zunächst Polymere synthetisiert und damit in einem zweiten Schritt Textilien ausgerüstet werden. Inwiefern die Polymere als Drug-Delivery-Schichten fungieren können, kann unter anderem durch Bestimmung der Waschpermanenz mittels Ladungstitration verifiziert werden. Im Vordergrund steht dabei nicht die kinetisch-mechanistische, sondern die wissenschaftlich-phänomenologische Untersuchung der polymeren Ausrüstungsformulierungen. Diese Arbeiten sollen den Weg für weitere, mehr in die Tiefe gehende Untersuchungen ebnen.

Parallel erfolgt die Herstellung und Charakterisierung einer kationischen Wirkstoffemulsion mit den ebenfalls in Kapitel 1.2 erwähnten Ingredienzien.

Anschliessend sollen die modifizierten Textilien hinsichtlich des Be- und Entladeverhaltens von Wirksubstanzen in Abhängigkeit von Zeit und Kontaktdruck untersucht werden. Die Desorption kann dazu wie erwähnt an humanen In-vitro-Hautmodellen untersucht werden.

Das Sorptions- und Desorptionsvermögen von Nachtkerzenöl soll fettsäureanalytisch mit einer geeigneten GC/MS-Prüfmethode quantifiziert werden. Die Einflussfaktoren der Drug-

Delivery-Schicht sowie die der verwendeten Substanzen auf die Sorption und Desorption sind zu diskutieren.

Ebenso sind Verfahrensbedingungen bezüglich praxistauglicher Herstellung und Einsatz der Textilien zu erarbeiten. Denn das in dieser Arbeit hergestellte intelligente Gewebe muss in der Textilindustrie nach gängigen Verfahrensbedingungen produziert werden können sowie kommerzielle Aspekte wie z.B. genügend verfügbare Rohstoffe, preiswerte Herstellung der Textilien, anwenderfreundliches und damit praxistaugliches Beladungsverfahren, usw. erfüllen. Ferner müssen die Textilien höchsten, d.h. toxikologisch einwandfreien Ansprüchen entsprechen.

Die mit diesem Vorgehen verbundenen Fragestellungen werden in Kapitel 2.3 behandelt. Zudem ist in demselben Kapitel die Vorgehensweise als schematische Übersicht (Abbildung 2.1) wiedergegeben.