

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abstract.....	1
Zusammenfassung.....	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Verteilungsvolumen.....	5
1.2 Eliminationskonstante, Halbwertszeit.....	7
1.3 Clearance.....	8
1.4 Kinetik der Konzentrationsänderung.....	8
1.5 Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz.....	9
1.6 Aktueller Forschungsstand.....	11
2 Theoretischer Hintergrund.....	16
2.1 Gastrointestinale Fettverdauung und Einflussfaktoren auf die Bioverfügbarkeit von lipophilen Substanzen.....	16
2.1.1 Vorgänge im Mund - und Magen.....	16
2.1.2 Vorgänge im Dünndarm.....	17
2.1.3 Mizellen – Bildung, Aufbau & Einflüsse auf die Bioverfügbarkeit.....	19
2.1.4 Absorption.....	20
2.1.5 Bildung von Chylomikronen & Lipoproteinpartikel.....	24
2.2 Einführung in die Malnutrition, Maldigestion und Malabsorption.....	26
2.2.1 Ursachen einer Fett-Malabsorption.....	27
2.2.2 Folgen der Fett-Malabsorption.....	29
2.3 Einführung in die Nanoträger.....	30
2.3.1 Herstellung der Nanoträger.....	31
2.3.1 Aufnahme und Erhöhung der Bioverfügbarkeit.....	32
2.3.4 Lipidbasierte Nanoträgersysteme.....	35
2.3.5 Liposome.....	37

2.3.6 Nanoemulsion und Mikroemulsion.....	39
2.3.7 SEEDS.....	41
3 Methode.....	43
3.1 Literaturrecherche	43
3.1.1 Selektion.....	44
3.2 Qualitätsbewertung.....	45
3.2.1 Qualitätsbewertung der Tierversuchsinterventionsstudien.....	46
3.2.2 Qualitätsbewertung der randomisierten kontrollierten Studien.....	50
3.3 Vorstellung der Tierstudien	51
3.3.1 Datenerhebung und Auswertung	52
4 Ergebnisse der Studien	55
4.1 Valsartan-Studie von Huang, Chen, Lin, Chen, und Fang (2023).....	55
4.2 Silymarin-Studie von Chen et al. (2015).....	56
4.3 Vorstellung der randomisierten kontrollierten Studien.....	58
4.3.1 Datenerhebung und Auswertung	58
4.4 Ergebnisse der Untersuchungen am Menschen.....	62
4.4.1 Cross-over-Studie von Satia et al. (2015).....	62
4.4.2 Randomisierte, kontrollierte Multizenterstudie von Nowak et al. (2021).....	65
4.4.3 Randomisierte, kontrollierte, offenen Multizenterstudie von Nowak et al., 2022	70
5 Diskussion.....	73
5.1 Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse.....	73
5.2 Limitation.....	78
6 Fazit und Ausblick.....	80
Literaturverzeichnis.....	81
Anhang.....	89
Eigenständigkeitserklärung	94

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Berechnung der Eliminationskonstante	7
Abbildung 2: Kinetik der Konzentrationsänderung (Bateman-Funktion, C _{max} , t _{max} , AUC)	9
Abbildung 3: Verdauung von Lipiden	17
Abbildung 4: Mizellenbildung und Aufnahme.....	20
Abbildung 5: Lipidaufnahme in die Enterozyten	21
Abbildung 6: Aufbau eines Chylomikrons	24
Abbildung 7: Größe und Zusammensetzung von Lipoproteinen	25
Abbildung 8: Aufbau der Plasmalipoproteine, einschließlich Chylomikronen	26
Abbildung 9: Herstellung von Nanopartikeln	32
Abbildung 10: Verwendung von Lipid-Nanoträgern zur Verbesserung der oralen Verabreichung ..	33
Abbildung 11: Aufnahme der lipidbasierten Nanoträger	34
Abbildung 12: Strukturen von nanostrukturierten Lipidträgern und von festen Lipid-Nanopartikeln	35
Abbildung 13: Struktur eines Liposoms	38
Abbildung 14: Struktur einer Nanoemulsion und Struktur einer Mikroemulsion	40
Abbildung 15: Struktur der selbstemulgierenden Arzneimittelabgabesysteme (SEDDS)	41
Abbildung 16: PRISMA-Flussdiagramm der Literaturrecherche.....	45
Abbildung 17: Vergleichswerte des 25(OH)D- Spiegels	63
Abbildung 18: Ergebnisse der Konzentrationsänderungen	66
Abbildung 19: Veränderungen der Konzentrationen von all-trans-Retinol und 25-Hydroxyvitamin D und untercarboxyliertem Osteocalcin (ucOC%) im Vergleich	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICOS-Schema.....	44
Tabelle 2: Qualitätsbewertung durch Ableitung aus den ARRIVE Richtlinien.....	46
Tabelle 3: Qualitätsbewertung durch Nutzung der JBI critical appraisal checklist for RCT.....	50
Tabelle 4: Intervention von Silymarin.....	53
Tabelle 5: Intervention Valsartan.....	53
Tabelle 6: Interventionen: Nanoemulsion (Mundspray) & Softgelantine-Kapsel.....	59
Tabelle 7: Interventionen: Liposomale Formulierung und Standard.....	59
Tabelle 8: Interventionen: Liposomale Formulierung, Cyclodextrine & MCT-mittelkettige Triglyceride	60
Tabelle 9: Definition von Vitamin-Insuffizienz & angemessene Vitaminspiegel	61
Tabelle 10: Serum 25(OH)D-Konzentration der Patienten vor der Studie (In Anlehnung an Satia et al., 2015).....	65
Tabelle 11: Serum 25(OH)D-Konzentration der Patienten nach der Studie (In Anlehnung an Satia et al., 2015).....	65
Tabelle 12: Änderungen (Zunahme/Abnahme) der Konzentrationen und des prozentualen Anteils an unter-carboxyliertem Osteocalcin in den Gruppen Liposome, Cyclodextrine und MCT.	67
Tabelle 13: Der Vitamin Status in den in den Gruppen Liposome, Cyclodextrine und MCT vor und nach der Supplementierung	69
Tabelle 14: Der Vitamin Status in den Gruppen Liposome & Standard-Vitamine vor und nach der Supplementierung	70
Tabelle 15: Änderungen (Zunahme/Abnahme) der Konzentrationen und des prozentualen Anteils an untercarboxyliertem Osteocalcin in den Gruppen Liposome & Standard-Vitamine.....	71

Abstract

Chronic diseases can lead to impaired digestion and/or absorption of essential nutrients. In particular, fat malabsorption can lead to impaired fat digestion and consequently to deficiencies of fat-soluble vitamins (Thompson, 1989). In order to improve absorption and the associated bioavailability, new methods to increase efficiency have been developed. Nanocarriers as delivery systems can influence several factors to improve bioavailability (Dima, Assadpour, Dima, & Jafari, 2020).

The aim of this study is to summarize research results that have investigated the bioavailability of lipophilic substances in patients with malabsorption using lipid-based nanocarriers and to answer the research question based on these results. The central research objective is to investigate to what extent the use of lipid-based nanocarriers is a more effective method for improving the vitamin status of fat-soluble vitamins in patients with malabsorption compared to conventional products without nanocarriers.

Five studies were reviewed, including two preclinical animal studies and three randomized controlled trials in humans. The results showed that an improvement in the vitamin status of fat-soluble vitamins is possible through the use of lipid-based nanocarriers. Both liposomes and nanoemulsions showed positive effects on the change and final status of serum levels of certain vitamins, particularly vitamins A, D3 and E, and on improving the prevalence of vitamin K deficiency. In the case of self-emulsifying nanoparticulate drug delivery systems (SNEEDS), higher C_{max} and AUC values were observed in RYGB rats compared to other treatment methods.

Zusammenfassung

Chronische Erkrankungen können zu einer gestörten Verdauung und/oder Resorption essentieller Nährstoffe führen. Insbesondere die Fettmalabsorption kann zu einer gestörten Fettverdauung und damit zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen führen (Thompson, 1989). Um die Resorption und die damit verbundene Bioverfügbarkeit zu verbessern, wurden neue Methoden zur Effizienzsteigerung entwickelt. Nanoträger als Transportsysteme können verschiedene Faktoren beeinflussen, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen (Dima, Assadpour, Dima, & Jafari, 2020).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche Studienergebnisse, die die Bioverfügbarkeit von lipophilen Substanzen bei Patienten mit Malabsorption unter Verwendung von lipidbasierten Nanoträgern untersucht haben, zusammenzufassen und auf Basis der Ergebnisse die Forschungsfrage zu beantworten. Das zentrale Forschungsziel ist die Untersuchung der Forschungsfrage, inwieweit der Einsatz von lipidbasierten Nanoträgern im Vergleich zu konventionellen Produkten ohne Nanoträger eine effektivere Methode zur Verbesserung des Vitaminstatus von fettlöslichen Vitaminen bei Patienten mit Malabsorption darstellt.

Hierzu wurden fünf Studien analysiert, darunter zwei präklinische tierexperimentelle Studien und drei randomisierte kontrollierte Studien am Menschen. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Verbesserung des Vitaminstatus fettlöslicher Vitamine durch den Einsatz lipidbasierter Nanocarrier möglich ist. Sowohl Liposomen als auch Nanoemulsionen zeigen positive Effekte auf die Veränderung und den Endstatus der Serumspiegel bestimmter Vitamine, insbesondere der Vitamine A, D3 und E, sowie auf die Verbesserung der Prävalenz eines Vitamin-K-Mangels. Für selbstemulgierende nanopartikelartige Drug Delivery Systeme (SNEEDS) wurden bei RYGB-Ratten im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden höhere C_{max}- und AUC-Werte beobachtet.

1 Einleitung

Eine ausgewogene Ernährung zeichnet sich durch die Zufuhr diverser Nährstoffe aus, welche den individuellen Bedarf des menschlichen Organismus decken. Die Nährstoffe erfüllen im menschlichen Organismus eine Vielzahl von Funktionen, die maßgeblich zur Aufrechterhaltung von Gesundheit und Wohlbefinden beitragen. Eine bedarfsgerechte Zufuhr essenzieller Nährstoffe ist für den Erhalt der Gesundheit unerlässlich. Unter Berücksichtigung spezifischer Einflussfaktoren und Bedingungen kann der Nährstoffbedarf jedoch variieren (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, 2023). Unter den verschiedenen Nährstoffen nehmen die Vitamine aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Funktionen eine besondere Stellung ein. Vitamine werden als organische Verbindungen beschrieben und aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Funktionen als notwendig für den menschlichen Organismus eingestuft, sofern dieser nicht in der Lage ist, sie in ausreichenden Mengen selbst zu produzieren (Bewertung von Vitaminen und Mineralstoffen in Lebensmitteln – BfR, o. D.).

Eine dauerhaft unzureichende Zufuhr an Vitaminen kann durch verschiedene Faktoren bedingt sein. Dazu zählen eine einseitige Ernährungsweise, der Konsum von Lebensmitteln mit geringer Nährstoffdichte sowie erhöhte Verluste und notwendige Bedarfszufuhren. Eine unzureichende Vitaminzufuhr stellt somit einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Vitaminmangels dar. Obgleich klinisch manifeste Vitaminmangelkrankheiten bei gesunden Erwachsenen in Deutschland nur selten festgestellt werden, können Beeinträchtigungen der intestinalen Absorption zu einem Mangel beitragen (Bechthold, Albrecht, Leschik-Bonnet, Hesecker, & Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2012).

Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass bestimmte Personengruppen einem höheren Risiko für einen Vitaminmangel ausgesetzt sind als andere. Ein Beispiel hierfür sind Säuglinge, bei denen sich leicht ein Mangel an Vitamin K entwickeln kann. Diesbezüglich sind Faktoren wie der unzureichende Transport über die Plazenta sowie der niedrige Vitamin-K-Gehalt in der Muttermilch als Ursachen für einen Vitamin-K-Mangel zu nennen. Eine weitere Ursache für einen Vitamin-K-Mangel kann eine unzureichende Resorption im Darm sein, die durch eine unreife Darmflora bedingt ist. In der Folge können Vitamin-K-Mangel-Blutungen auftreten (Araki & Shirahata, 2020). Dabei wird zwischen zwei Formen differenziert: Die primäre Form der Vitamin-K-Mangelblutung manifestiert sich ausschließlich beim Stillen. Im Gegensatz dazu umfasst die sekundäre Form zusätzliche Risikofaktoren wie eine unzureichende Vitamin-K-Aufnahme, eine Malabsorption infolge von Leber- und Darmerkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten (AL-Zuhairy, 2020).

Aufgrund der Vermeidung direkter Sonnenstrahlung gehören Säuglinge im ersten Lebensjahr ebenfalls zu den Risikogruppen für eine Vitamin-D-Unterversorgung. Die Hauptversorgung mit Vitamin D erfolgt über die Haut, wobei das Vitamin durch Sonneneinstrahlung endogen gebildet wird. Daher wird die Einnahme eines Vitamin-D-Präparats für Säuglinge während des ersten Lebensjahres empfohlen (BfR, DGE & MRI, 2012).

Neben Säuglingen gehören auch ältere Menschen zu den Risikogruppen für einen Vitamin-D-Mangel. Mit zunehmendem Alter ist eine Verringerung der Fähigkeit des Körpers zu beobachten, Vitamin D über die Haut zu synthetisieren. Als Ursache hierfür wird eine Abnahme der Hautdicke diskutiert. Weiter ist zu beobachten, dass die Fähigkeit der Leber und der Nieren, Vitamin D zu metabolisieren, mit steigendem Alter weiter abnimmt. Faktoren wie eingeschränkte Mobilität, chronische Erkrankungen und Pflegebedürftigkeit erhöhen das Risiko eines Vitamin-D-Mangels, insbesondere bei Menschen, die in Pflegeheimen leben (Robert Koch-Institut, 2019). Aufgrund der nur geringen Möglichkeit einer Versorgung mit Vitamin D über die Ernährung wird älteren Menschen häufig die Einnahme eines Vitamin-D-Präparats empfohlen, um den Bedarf zu decken, sofern die körpereigene Produktion nicht mehr ausreicht (BfR, DGE & MRI, 2012).

Folglich besteht für bestimmte Personengruppen auch ohne Anzeichen chronischer Krankheiten ein Bedarf an einer Vitamin-Supplementation. Chronische Erkrankungen können jedoch zu einer weiteren Einschränkung der Aufnahme essenzieller Nährstoffe führen. Eine fehlerhafte Verdauung und/oder Absorption kann zu einer gestörten Nährstoffaufnahme führen, die als Malabsorption bezeichnet wird (Zuvarox & Belletieri, 2023). Eine sogenannte Fettmalabsorption kann unter anderem zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen führen (Thompson, 1989).

Vitamine lassen sich in zwei Kategorien einteilen, wobei wasserlösliche Vitamine ohne die Mitwirkung von Lipiden resorbiert werden, während die Resorption fettlöslicher Vitamine von der Lipidaufnahme abhängig ist (Brigelius-Flohé, 2014). Der Verdauungsprozess von Lipiden ist ein komplexes Zusammenspiel aus physikalischen, chemischen und biochemischen Mechanismen, welche die Eigenschaften der Lipide verändern und somit die Bioverfügbarkeit der darin enthaltenen Vitamine beeinflussen können (McClements, Decker, Park & Weiss, 2008). Der Begriff der Bioverfügbarkeit bezeichnet den Anteil eines Nährstoffs, der nach der Aufnahme für Stoffwechselprozesse im Körper genutzt oder gespeichert wird. Die Bioverfügbarkeit umfasst die Schritte der Verdauung, Absorption und metabolischen Verwertung und wird sowohl durch diätetische als auch individuelle Faktoren beeinflusst (Briviba, 2013). Insgesamt lassen sich drei Hauptkategorien identifizieren, die die Bioverfügbarkeit bestimmen: die Biozugänglichkeit, welche die Freisetzung und Löslichkeit des Nährstoffs einschließt, die Transformation, die chemische Veränderungen während der Verdauung beschreibt, sowie die Absorption, die den Transport und die Aufnahme des Nährstoffs in den Körper umfasst (McClements, Li & Xiao, 2015).

Aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften sowie weiterer Einflussfaktoren weisen bestimmte Nährstoffe, wie beispielsweise Carotinoide, eine sehr geringe Bioverfügbarkeit auf, die in der Regel unter fünf Prozent liegt.

Mit dem Ziel, die ernährungsphysiologischen und gesundheitlichen Vorteile funktionaler Lebensmittel besser auszuschöpfen, fokussiert sich die Forschung zunehmend auf innovative Methoden zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit. Eine vielversprechende Strategie ist der Einsatz von Nanoträgersystemen, welche verschiedene Mechanismen nutzen, um die Bioverfügbarkeit von Nährstoffen gezielt zu erhöhen (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

Nanoträgersysteme fungieren als Schutzbarriere für die Nährstoffe, um sie vor potenziell schädlichen Einflüssen im Magen-Darm-Trakt zu bewahren. Zu den Einflussfaktoren, welche die Bioverfügbarkeit von Nährstoffen beeinträchtigen, zählen beispielsweise extreme pH-Werte sowie die Wirkung von Verdauungsenzymen. Des Weiteren bieten derartige Systeme Schutz vor äußeren Einflüssen wie Feuchtigkeit, Licht, Sauerstoff und Temperatur. Außerdem optimieren diese Systeme die Wasserlöslichkeit der Nährstoffe und beeinflussen die Verweildauer sowie die Permeation im Darm. Diese Systeme ermöglichen zudem eine kontrollierte Freisetzung sowie eine Förderung des transzellulären Transports der Nährstoffe (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

Die Untersuchung der Bioverfügbarkeit erfolgt in zahlreichen Studien unter Einsatz von In-vitro-Modellen, welche die Bedingungen des menschlichen Verdauungstrakts nachbilden. Auch In-vivo-Methoden finden Anwendung bei der Analyse der zellulären Aufnahme und des intrazellulären Transports von Nährstoffen, die in Nanoträgern eingeschlossen sind (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

Die Pharmakokinetik, welche sich mit der Aufnahme, Verteilung, dem Stoffwechsel und der Ausscheidung von Substanzen befasst, ist ebenfalls von Relevanz für das Verständnis dieser Prozesse (Freissmuth, 2020). Im Folgenden erfolgt eine Behandlung zentraler Begriffe aus dem Bereich der Pharmakokinetik.

1.1 Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen stellt einen wesentlichen Parameter zur Beurteilung der Verteilung eines Medikaments im menschlichen Körper dar. Das Verteilungsvolumen erlaubt die Abschätzung der Gesamtmenge eines Arzneimittels im Körper, wobei die aktuelle Messung der Plasmakonzentration als Basis dient. Es handelt sich hierbei um das Verhältnis zwischen der Gesamtmenge eines Arzneimittels im Körper und der Plasmakonzentration. Unter Berücksichtigung der Plasmakonzentration wurden verschiedene Verteilungsvolumina unter unterschiedlichen Bedingungen definiert. Die beiden wichtigsten Volumina sind das Verteilungsvolumen im Gleichgewicht bzw. das Verteilungsvolumen im stationären Zustand (V_{ss}) und das Verteilungsvolumen während des Pseudo-Gleichgewichts (Varea), welches durch die Flächenmethode berechnet wird (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004).

Unter Bedingungen des Pseudo-Gleichgewichts ist eine Abnahme der Plasmakonzentration des verabreichten Mittels zu verzeichnen, während sie unter Gleichgewichtsbedingungen konstant bleibt.

Unter Pseudo-Gleichgewichtsbedingungen erfolgt die Elimination des verabreichten Arzneimittels mit einer Rate, die proportional zur Plasmaclearance ist, während unter Gleichgewichtsbedingungen die Ausscheidungsrate des Arzneimittels durch die Rate der Zufuhr in den Körper ausgeglichen wird (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004).

Die Verteilungsvolumina werden anhand des Verhältnisses zwischen der Menge (A) des Arzneimittels im Körper zu einem bestimmten Zeitpunkt (At) und der Plasma- oder Blutkonzentration (Cplasma) zu diesem Zeitpunkt definiert und können mit folgenden Formeln berechnet werden (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004):

$$V = \frac{\text{Menge des Arzneimittels im Körper zum Zeitpunkt } t (A_t)}{\text{Cplasma zum Zeitpunkt } t} \quad (1)$$

Varea:

$$V = \frac{\text{Menge des Arzneimittels im Körper während der terminalen Phase}}{\text{Plasmakonzentration während der terminalen Phase}} \quad (2)$$

Vss:

$$V = \frac{\text{Menge des Arzneimittels im Körper unter Gleichgewichtsbedingungen}}{\text{Plasmakonzentration im stationären Zustand}} \quad (3)$$

Formelblock 1: Darstellung der Berechnung der Verteilungsvolumina

Quelle: Toutain & Bousquet-Mélou, 2004

Die Ermittlung der Initialdosis sowie der im Körper verbleibenden Arzneimittelmenge kann ebenfalls auf Basis der Plasmakonzentrationen unter Zuhilfenahme von Verteilungsvolumina erfolgen. Auch die Bindung des Arzneimittels an Plasma und Gewebe bzw. die Frage, ob das Arzneimittel eher im Blut oder in den Geweben verbleibt, kann durch die Verteilungsvolumina erfasst werden (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004).

Die Angabe eines sogenannten fiktiven Verteilungsvolumens (Vd) ist zudem für jede Substanz möglich, welches durch folgende Formel errechnet werden kann. In diesem Fall ist die verabreichte Dosis bekannt und die Konzentration im Plasma wurde bereits gemessen (Singer, 2008):

$$\text{Fiktives Verteilungsvolumen (Vd)} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Konzentration}} \quad (4)$$

Formelblock 2: Darstellung der Berechnung des fiktiven Verteilungsvolumen (Vd)

Quelle: Singer, 2008

In diesem Ansatz wird der menschliche Körper als ein einheitliches Verteilungsvolumen betrachtet, welches als Kompartiment-Modell bezeichnet wird. In einigen Fällen entspricht das fiktive Verteilungsvolumen dem tatsächlichen Verteilungsvolumen, wobei es auch größer als das theoretische Maximum sein kann (Singer, 2008).

1.2 Eliminationskonstante, Halbwertszeit

Im Rahmen der Betrachtung der Elimination wird der menschliche Körper als ein Verteilungsraum betrachtet, wobei angenommen wird, dass eine intravenöse Verabreichung einer Substanz eine gleichmäßige Konzentration dieser Substanz in dem jeweiligen Kompartiment erzeugt. Bei der Elimination wird zwischen der Kinetik erster Ordnung und nullter Ordnung unterschieden. Für die Mehrheit der Pharmaka lässt sich eine Elimination nach der Kinetik erster Ordnung beobachten. Diese Kinetik beschreibt die periodische Ausscheidung eines konstanten Anteils des Wirkstoffs (Singer, 2008).

Allerdings lässt sich der Zeitpunkt der vollständigen Elimination nicht bestimmen, sofern die Elimination nach der Kinetik erster Ordnung erfolgt (Singer, 2008). Die Eliminationsgeschwindigkeit wird in der Regel durch die Halbwertszeit ($t_{1/2}$; HWZ) beschrieben, welche angibt, wie lange es dauert, bis die Hälfte der ursprünglichen Konzentration erreicht ist. In diesem Kontext wird zwischen der Plasma-Halbwertszeit und der biologischen Halbwertszeit unterschieden. Dabei bezieht sich die eine auf die Elimination aus dem Plasma und die andere auf die Elimination aus dem Gesamtsystem (Singer, 2008).

Die Elimination nullter Ordnung ist durch eine Sättigung der Eliminationskapazität gekennzeichnet, sodass periodisch die gleiche Menge eines Wirkstoffs ausgeschieden wird, was zu einem linearen Konzentrationsabfall führt (Freissmuth, 2020; Singer, 2008). Eine Sättigung von Enzymen oder Transportern kann bei einer hohen Dosierung von Pharmaka beobachtet werden. Bei bestimmten Pharmaka erfolgt bei hoher Dosierung eine Sättigung der Eliminationskapazität, was zu einem Wechsel von der Kinetik erster Ordnung in die nullte Ordnung führt (Freissmuth, 2020; Singer, 2008). In der Konsequenz resultiert dies in einer dosisabhängigen Halbwertszeit. Die Halbwertszeit und die Eliminationskonstante (k_{el}) beschreiben denselben Sachverhalt, wobei der Zusammenhang durch folgende Gleichungen in Abbildung 1 dargestellt wird (Singer, 2008):

$t/2 = \frac{\ln 2}{k_{el}} = 0,693/k_{el}$	
$c_t = c_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$ $c_t = \frac{c_0}{2} = c_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t/2} \rightarrow \frac{1}{2} = e^{-k_{el} \cdot t/2}$ <p>Durch Logarithmieren wird</p> $-\ln 2 = -k_{el} \cdot t/2 \text{ erhalten}$	<p>Es gilt:</p> <p>$c_0 =$ Ausgangskonzentration zum Zeitpunkt $t=0$</p> <p>$k_{el} =$ Eliminationskonstante (Abfall der Konzentration)</p>

Abbildung 1: Berechnung der Eliminationskonstante (Eigene Darstellung)

Quelle: Freissmuth, 2020; Singer, 2008

1.3 Clearance

Die Clearance (Cl) bezeichnet die Fähigkeit des Organismus, eine Substanz auszuschcheiden, und gibt das Plasmavolumen an, das pro Zeiteinheit von dieser Substanz befreit wird. In diesem Zusammenhang ist zwischen der Organclearance, welche sich auf die Ausscheidung durch ein einzelnes Organ bezieht, und der totalen Clearance (Cl_t), welche alle Ausscheidungsleistungen des Körpers umfasst, zu differenzieren. Die extrarenale bzw. metabolische Clearance wird durch die Differenz zwischen der totalen Clearance und der Organclearance berechnet. Die Verbindung zwischen dem fiktiven Verteilungsvolumen (V_d), dem Eliminationskoeffizienten bzw. der Halbwertszeit und der Clearance wird durch die folgende Formel dargestellt (Singer, 2008):

$$Cl_t = V_d \times k_{el} = V_d \times t_{1/2} = V_d \times \frac{0,693}{Cl_t} \quad (5)$$

Formelblock 3: Darstellung der Berechnung des fiktiven Verteilungsvolumen V_d, dem Eliminationskoeffizienten bzw. der Halbwertszeit und der Clearance

Quelle: Singer, 2008

Die Halbwertszeit steht in direktem Zusammenhang mit dem Verteilungsvolumen und zeigt eine umgekehrte Proportionalität zur Clearance (Singer, 2008). In anderen Worten bezeichnet das Verteilungsvolumen den Faktor, der die Proportionalität zwischen der Eliminationskonstante (k_e) und der Clearance (Freissmuth, 2020) bestimmt.

1.4 Kinetik der Konzentrationsänderung

Die Bateman-Funktion erlaubt die Beschreibung des Verlaufs des Blutspiegels einer zuvor resorbierten Substanz, welche entweder über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen oder intramuskulär injiziert wurde. Diese Funktion basiert auf den Prozessen der Invasion (Absorption) und Elimination der betreffenden Substanz. Die beiden beschriebenen Vorgänge folgen der Kinetik erster Ordnung, wobei eine Überlagerung beider Vorgänge eine Kurve erzeugt, welche durch die Bateman-Funktion beschrieben werden kann. Die Kenngrößen dieser Kurve umfassen unter anderem die Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC), welche proportional zur ins Blut gelangten Menge des Pharmakons ist. Obgleich die AUC unabhängig von der Resorptionsgeschwindigkeit ist, manifestiert sich das Konzentrationsmaximum (C_{max}) zu einem späteren Zeitpunkt und die Kurve verläuft flacher, je langsamer die Resorption erfolgt. Weitere wesentliche Kenngrößen der Kurve sind die höchste erreichte Konzentration (C_{max}) und der Zeitpunkt des Blutspiegelmaximums (t_{max}) (Singer, 2008).

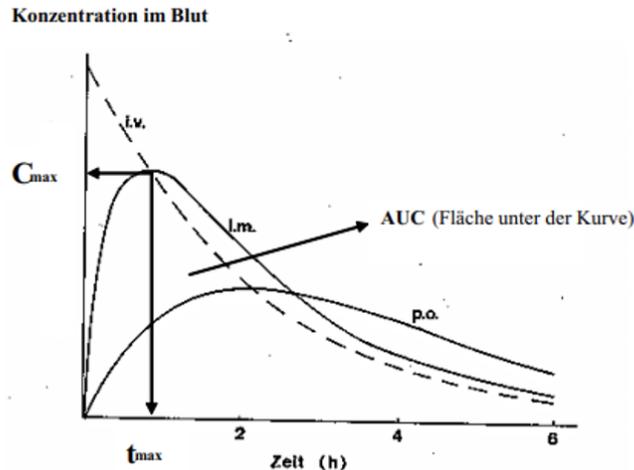


Abbildung 2: Kinetik der Konzentrationsänderung (Bateman-Funktion, C_{max} , t_{max} , AUC)

Anmerkung. Darlegung der Überlagerung von Einnahme (Invasion) und Abbau (Elimination) bei oraler (p.o.) oder intramuskulärer (i.m.) Verabreichung. Die gestrichelte Linie dient als Referenz und repräsentiert die reine Elimination durch intravenöse (i.v.) Verabreichung. " C_{max} : Höchste erreichte Konzentration; t_{max} : Zeitpunkt des maximalen Blutspiegels.

Quelle: Singer, 2008, S.24

1.5 Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz

Das Ausmaß der Resorption sowie ein möglicher First-Pass-Effekt bestimmen die Bioverfügbarkeit, welche den Anteil der verabreichten Dosis angibt, der für eine systemische Wirkung zur Verfügung steht (Singer, 2008). Im Falle eines First-Pass-Effekts erfolgt die Metabolisierung des Medikaments an einem spezifischen Ort im menschlichen Körper, was zu einer Verringerung der Konzentration des Wirkstoffs und somit zu einer Reduktion seiner systemischen Verfügbarkeit führt (Herman & Santos, 2023). In der Literatur findet sich eine Differenzierung zwischen absoluter und relativer Bioverfügbarkeit. Zur Ermittlung der absoluten Bioverfügbarkeit erfolgt ein Vergleich der AUC (Area Under the Curve) nach intravenöser und oraler Verabreichung. In der Regel ist die AUC nach oraler Gabe kleiner als nach intravenöser Verabreichung (Singer, 2008). Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei einer intravenösen Verabreichung die gesamte Menge des Wirkstoffs unmittelbar in den systemischen Kreislauf gelangt, während bei anderen Verabreichungsformen nicht immer die gesamte Menge resorbiert wird (Freissmuth, 2020). Das Verhältnis der beiden AUC-Flächen dient der Bestimmung der absoluten Bioverfügbarkeit (Freissmuth, 2020).

Verhältnis:

$$F = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC intravenöse Verabreichung}} \quad (6)$$

Prozentueller Darstellung:

$$F (\%) = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC intravenöse Verabreichung}} \times 100 \quad (7)$$

Formelblock 4: Darstellung der Bestimmung der absoluten Bioverfügbarkeit

Quelle: Freissmuth, 2020

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass der Wert der AUC mit steigender systemisch verfügbarer Menge des Pharmakons (M) zunimmt, während er mit steigender Clearance (CL) abnimmt. Im Falle einer intravenösen Verabreichung ist die systemisch verfügbare Menge (M) gleich der verabreichten Dosis (D). Für alle anderen Formen der Applikation trifft diese Gleichsetzung jedoch nicht zu. Daher gilt gemäß Freissmuth (2020):

Intravenöse Verabreichung:

$$\text{AUC} = \frac{D}{\text{CL}}$$

Andere Verabreichungen:

$$\text{AUC} = \frac{MD}{\text{CL}}$$

Formelblock 5: Darstellung der Bestimmung der AUC

Quelle: Freissmuth, 2020

Im Rahmen der relativen Bioverfügbarkeit findet die folgende Formel Anwendung, um zwei unterschiedliche Mittel, wie ein Testpräparat und ein Standardpräparat, zu vergleichen (Singer, 2008):

$$F = \frac{\text{AUC}_{\text{Testpräparat}}}{\text{AUC}_{\text{Referenzpräparat}}}$$

Formelblock 5: Darstellung der Bestimmung der Bioverfügbarkeit

Quelle: Singer, 2008

Die statistische Ununterscheidbarkeit der kinetischen Kenngrößen, wie C(max) und AUC, sowie die ähnlichen Verläufe der Blutspiegelkurven innerhalb festgelegter Toleranzgrenzen nach der Einnahme werden als Bioäquivalenz bezeichnet (Singer, 2008).

1.6 Aktueller Forschungsstand

Der vorliegende Text präsentiert den aktuellen Forschungsstand zum Thema und basiert auf einer umfassenden Auswertung verschiedener Studien. Einige dieser Studien werden in der Übersichtsarbeit „Use of Lipid Nanocarriers to Improve Oral Delivery of Vitamins“ (Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin & Fang, 2019) zitiert.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erfolgte eine sorgfältige Analyse jedes lipidbasierten Nanoträgersystems. In diesem Zusammenhang wurde mindestens eine repräsentative Studie pro System besonders hervorgehoben. Im Folgenden wird eine detaillierte Erörterung der Studien vorgenommen.

Im Rahmen einer Studie von Taha, Al-Suwayeh und Anwer (2009) wurden selbstemulgierende Drug-Delivery-Systeme (SEDDS) mit Vitamin A entwickelt, um deren Bioverfügbarkeit zu analysieren. Die SEDDS wurden zur Herstellung fester Pulver mit mikrokristalliner Cellulose vermischt und anschließend zu Tabletten gepresst. Im Rahmen der Studie wurde die Bioverfügbarkeit von Vitamin A in zwei unterschiedlichen Darreichungsformen untersucht. Zum einen wurde die Aufnahme des Vitamins in Form von selbstemulgierenden Drug-Delivery-Systemen (SEDDS) analysiert, zum anderen in Form von festen, öligen Tabletten. Die Untersuchungen wurden an Ratten durchgeführt. Die Dosis betrug 7,5 mg/kg Vitamin A. Die Ergebnisse der Studie belegen, dass die SEDDS im Vergleich zu den festen öligen Tabletten eine optimierte Bioverfügbarkeit aufweisen. Die relative Bioverfügbarkeit der Vitamin-A-SEDDS wurde mit 143,68 % ermittelt (Taha, Al-Suwayeh & Anwer, 2009).

Die Ergebnisse einer Einzeldosis-Studie mit einer Dosis von 400 IE α -Tocopherol bei acht männlichen Probanden legten nahe, dass die Bioverfügbarkeit einer Vitamin-E-SEEDS-Formulierung im Vergleich zu einem kommerziellen Produkt effizienter ist. Die SEEDS-Zubereitung ermöglicht demnach eine effektivere Aufnahme und Absorption des Wirkstoffs im Vergleich zum kommerziellen Produkt. Es konnten signifikante Unterschiede in den Parametern "Area Under the Curve" (AUC), "Maximale Plasmakonzentration" (Cmax) sowie der "Zeit bis zur Erreichung der maximalen Plasmakonzentration" (Tmax) festgestellt werden. Die selbstemulgierende Formulierung wies sowohl eine deutlich höhere AUC als auch eine höhere Cmax auf als das kommerzielle Produkt, während die Tmax kürzer war (Julianto, Yuen & Noor, 2000).

In einer weiteren Studie zur Bioverfügbarkeit von Vitamin E, in der Tocotrienole untersucht wurden, konnte ebenfalls bestätigt werden, dass SEEDS-Formulierungen eine höhere Effektivität aufweisen. Im Rahmen der Untersuchung wurde die Bioverfügbarkeit von Tocotrienol aus zwei selbstemulgierenden Formulierungen mit der einer nicht selbstemulgierenden Formulierung aus Sojaöl verglichen. Die Absorptionsrate war bei beiden SEEDS-Formulierungen höher und die Bioverfügbarkeit nahm im Vergleich zur nicht selbstemulgierenden Formulierung um den Faktor 2–3 zu (Yap & Yuen, 2004).

Im Rahmen der Untersuchung des Einflusses der Art des Trägeröls auf die Biozugänglichkeit von β -Carotin wurden von McClements, Li und Xiao (2015) diverse Nanoemulsionen mit unterschiedlichen Trägerölen hergestellt. Die Biozugänglichkeit wurde unter Zuhilfenahme eines In-vitro-Modells quantifiziert, welches die oralen, gastrischen und duodenalen Phasen des Magen-Darm-Trakts simulierte. Die Resultate der Untersuchung deuteten darauf hin, dass die Selektion des Trägeröls einen signifikanten Einfluss auf die Biozugänglichkeit von β -Carotin ausübt.

Die Verwendung von Orangenöl resultierte in einer nahezu vollständigen Unzugänglichkeit des β -Carotins, was auf die Unfähigkeit zur Bildung effektiver, gemischter Mizellen zur Lösung des β -Carotins zurückgeführt wurde. Demgegenüber wies die Gruppe der langkettigen Triglyceride (LCTs) eine signifikante Biozugänglichkeit von 66 % auf, während die Gruppe der mittelkettigen Triglyceride (MCTs) mit lediglich 2 % eine deutlich niedrigere Biozugänglichkeit aufwies. Die Resultate legten nahe, dass die gemischten Mizellen mit MCTs eine zu geringe Größe aufweisen, um eine effektive Lösung von β -Carotin zu ermöglichen. Die Resultate der Untersuchung implizierten, dass β -Carotin in nanoemulgierenden Darreichungsformen verkapselt werden kann. Zudem ist der Typ des Trägerlipids von entscheidender Bedeutung für die Aufnahme im Dünndarm.

In weiteren Studien wurde die Formulierung von Nanoemulsionen und Mikroemulsionen zur Steigerung der Bioverfügbarkeit untersucht. In einer Studie wurde der Einfluss der Zusammensetzung der Grenzfläche von lipidreichen Tröpfchen, die mit β -Carotin angereichert sind, auf dessen Stabilität und Verhalten im simulierten menschlichen Verdauungssystem unter in-vitro-Bedingungen untersucht. Im Rahmen der Untersuchungen wurde die Zusammensetzung der Grenzfläche durch den Einsatz diverser Emulgatoren variiert. Die Resultate demonstrierten, dass Tröpfchen, welche durch Polyphenol-Protein-Polysaccharid-Konjugate stabilisiert wurden, eine optimierte Stabilität unter neutralen Bedingungen aufwiesen. Die Beschichtung der Nanopartikel mit oberflächenaktiver Chlorogensäure-Laktoferrin-Polydextrose resultierte in einer verbesserten Stabilität hinsichtlich der Tröpfchenfusion im Magen-Darm-Trakt. Die Bildung einer dicken Grenzschicht durch die Konjugate könnte die Adsorption von Lipase an den Öltröpfchen beeinträchtigen (Liu, Ma, Zhang, Gao & McClements, 2016).

Im Rahmen einer weiteren Studie wurden Carotinoide aus der Pflanze *Rhinacanthus nasutus* isoliert, um Carotinoid-Mikroemulsionen zu entwickeln. Die orale Bioverfügbarkeit dieser Mikroemulsionen wurde in der Studie an Ratten untersucht. Eine Gruppe der Versuchstiere erhielt eine Carotinoid-Suspension bzw. Mikroemulsionen in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine absolute Bioverfügbarkeit von 0,11 % für die wässrige Dispersion und 0,45 % für die Mikroemulsionen, die eine mittlere Partikelgröße von 10,4 nm aufwiesen (Ho, Inbaraj & Chen, 2016).

Feste Lipidnanopartikel (SLNs) stellen aufgrund ihrer biokompatiblen Lipidmatrix, die einen leichten Abbau im Körper ermöglicht, vielversprechende Transportsysteme für die orale Verabreichung von Wirkstoffen dar (Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin & Fang, 2019). In einer Studie wurde beispielsweise die Einbettung von Astaxanthin in SLNs untersucht, um dessen Stabilität und Freisetzung im Verdauungstrakt zu analysieren (Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin & Fang, 2019). Die Resultate demonstrierten, dass diese SLNs mit einem mittleren Durchmesser von 167.2 nm eine optimierte Stabilität des Wirkstoffs sowie eine prolongierte Freisetzung in simulierten Magen-Darm-Flüssigkeiten ermöglichen (Li, Zahi, Yuan, Tian & Liang, 2015).

In einer Studie zur intestinalen Absorption von γ -Tocotrienol bei Ratten wurde ermittelt, dass die Bioverfügbarkeit lediglich 9,1 % beträgt (Yap, Yuen & Lim, 2003). Daher wurde in der Folge die Anwendung von festen Lipid-Nanopartikeln (SLNs) erforscht, um eine Steigerung der Permeation im Darm sowie der Bioverfügbarkeit von γ -Tocotrienol zu erreichen. Die intestinale Permeabilität wurde mittels in-situ-Perfusion an Ratten untersucht. Die relative orale Bioverfügbarkeit wurde in vivo gemessen und mit Hilfe von in-vitro-Untersuchungen hinsichtlich der zeit- und konzentrationsabhängigen Aufnahme in zellulären Experimenten evaluiert und verglichen. Als Vergleich dienten Mischmizellen (MM). Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass SLNs eine deutlich höhere Darmpermeabilität aufweisen als andere untersuchte Formulierungen. In vivo konnte eine dreimal höhere relative orale Bioverfügbarkeit von γ -Tocotrienol aus SLNs nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Zellkulturexperimente weisen darauf hin, dass die Aufnahme von γ -Tocotrienol aus SLNs im Vergleich zu MM doppelt so hoch ist. Die verbesserte passive Permeabilität sowie eine reduzierte Beteiligung eines bestimmten Transportproteins führten zu einer gesteigerten Aufnahme. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass SLNs die orale Bioverfügbarkeit von γ -Tocotrienol erfolgreich verbesserten (Abuasal et al., 2012)

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der oralen Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen stellt der Einsatz nanostrukturierter lipidischer Träger (NLCs) dar (Liu, Wang & Xia, 2011). Ein Beispiel hierfür ist die Anwendung der Heißdruckhomogenisierungsmethode zur Entwicklung von NLCs, welche das lipophile Vitamin D3 einschließen. Die erzeugten NLCs wiesen eine hohe Stabilität in simulierter Magensäure auf und zeigten einen mittleren Durchmesser von 132.9 nm. In der simulierten Dünndarmflüssigkeit konnte ein Anstieg auf 216 nm beobachtet werden. Die Ergebnisse eines In-vitro-Verdauungstests legten nahe, dass NLCs eine kontrollierte Freisetzung von Vitamin D3 ermöglichen. In der simulierten Magenflüssigkeit erfolgt keine Abbauprozedur, während in der Dünndarmflüssigkeit eine Freisetzung von über 90,9 % des Vitamin D3 beobachtet wurde (Park, Garcia, Shin & Kim, 2017).

In einer klinischen Studie wurde die orale Resorption von Vitamin D3 bei 20 gesunden Probanden im Alter von 24 bis 65 Jahren untersucht, welche liposomale Formulierungen erhielten. Nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz erhielten die Teilnehmenden entweder eine ölige ($n = 11$) oder eine

liposomale Formulierung ($n = 9$) von Vitamin D3. Der Versuch wurde im Cross-over-Design durchgeführt, sodass nach drei Wochen eine Wiederholung des Experiments erfolgte, bei der jede Gruppe die jeweils andere Vitamin-D3-Formulierung zu sich nahm. Die Bewertung der Aufnahme erfolgte anhand des Calcifediol-Serumwerts, wobei zu diesem Zweck an acht verschiedenen Zeitpunkten Blutproben entnommen wurden. Es konnte festgestellt werden, dass die Anwendung der liposomalen Formulierung zu einem raschen Anstieg der Plasmakonzentration von Calcidiol führte, während dieser Effekt bei der öligen Formulierung nicht beobachtet wurde.

Der Effekt war insbesondere bei Personen mit schwerem Vitamin-D3-Mangel signifikant, was darauf hindeutet, dass die Vitamin-D3-Aufnahme vom Zustand des Patienten in Bezug auf den Vitamin-D3-Spiegel abhängen kann (Dalek et al., 2022).

Die Übersichtsarbeit mit dem Titel "Use of Lipid Nanocarriers to Improve Oral Delivery of Vitamins" präsentiert eine Zusammenfassung der aktuellen Entwicklungen im Bereich der Anwendung von lipidbeladenen Nanoträgern zur Steigerung der oralen Bioverfügbarkeit von Vitaminen. In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit finden sich jedoch keine Angaben zur Anwendung lipidbasierter Nanoträger zur Steigerung der Bioverfügbarkeit von Vitaminen bei Malabsorptionspatienten. Die vorliegende Arbeit zielt darauf ab, durch neue Erkenntnisse eine ergänzende Perspektive zu bieten und damit einen zusätzlichen Beitrag zu diesem Forschungsbereich zu leisten. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die Anwendung von lipidbasierten Nanoträgern zur Steigerung der oralen Bioverfügbarkeit von Vitaminen bei Malabsorptionspatienten gelegt. Dies stellt eine wichtige Ergänzung zu der Übersichtsarbeit dar, die sich hauptsächlich auf in vitro-Modelle und in vivo-Methoden bei gesunden Probanden konzentriert (Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin & Fang, 2019).

Im ersten Kapitel erfolgt eine Auseinandersetzung mit der Lipidverdauung und -absorption sowie den Faktoren, welche die Bioverfügbarkeit einschränken. In der Folge erfolgt eine Erläuterung des Themas der Malabsorption, insbesondere der Fettmalabsorption, einschließlich der Ursachen und Folgen. Im Folgenden erfolgt eine Einführung in die Thematik der Nanoträger, wobei insbesondere auf deren charakteristische Eigenschaften, die Erhöhung der Bioverfügbarkeit sowie die Herstellung eingegangen wird.

Im nachfolgenden Kapitel erfolgt eine Auseinandersetzung mit der Lipidverdauung und -absorption sowie den Faktoren, die die Bioverfügbarkeit einschränken. Daraufhin wird das Thema der Malabsorption, insbesondere der Fettmalabsorption, erörtert, wobei auf die Ursachen und Konsequenzen eingegangen wird. Die anschließenden Ausführungen dienen der Einführung in die Thematik der Nanoträger, wobei insbesondere deren charakteristische Eigenschaften, die Erhöhung der Bioverfügbarkeit sowie die Herstellung thematisiert werden.

In der vorliegenden Arbeit werden zwei Ziele verfolgt. Erstens sollen die Ergebnisse einschlägiger Studien zur Bioverfügbarkeit lipophiler Substanzen bei Malabsorptionspatienten, die unter Verwendung lipidbasierter Nanoträger untersucht wurden, in einer systematischen Übersicht zusammengeführt werden. Zweitens soll die Forschungsfrage beantwortet werden, ob lipidbasierte Nanoträger im Vergleich zu herkömmlichen Mitteln eine effektivere Methode zur Verbesserung des Vitaminstatus fettlöslicher Vitamine bei Patienten mit Malabsorption darstellen. Anschließend werden die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche präsentiert.

Dabei werden die Ergebnisse der präklinischen Studien an Tieren sowie der randomisierten kontrollierten Studien an Menschen separat voneinander behandelt und anschließend in der Diskussion einer Analyse und Interpretation unterzogen. Die vorliegende Arbeit schließt mit einem Fazit.

Aufgrund der vorliegenden Datenlage konnten feste Lipidnanopartikel (SLNs) und nanostrukturierte Lipidträger (NLCs) nicht in die Untersuchung einbezogen werden.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Gastrointestinale Fettverdauung und Einflussfaktoren auf die Bioverfügbarkeit von lipophilen Substanzen

Im vorliegenden Kapitel erfolgt eine Darstellung der Verdauung und Resorption von Lipiden im Gastrointestinaltrakt. Weiter werden Stoffwechselprozesse wie die Bildung von Chylomikronen und Lipoproteinen erörtert.

Während der Verdauung werden die oral aufgenommenen Nährstoffe durch verschiedene physikochemische und physiologische Faktoren in ihrer Bioverfügbarkeit begrenzt. Diese Faktoren lassen sich in drei Hauptkategorien zusammenfassen: Biozugänglichkeit, Absorption und Transformation sind die drei Hauptkategorien, die die Bioverfügbarkeit von Nährstoffen beschreiben. Die Biozugänglichkeit stellt den ersten Schritt der Bioverfügbarkeit dar und umfasst die Befreiung, Löslichkeit und Wechselwirkungen der Nährstoffe (McClements, Li & Xiao, 2015; Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020). Der Zustand der Substanzen vor der Aufnahme ist dabei von entscheidender Relevanz, um die physikalische Form für die Absorption biozugänglich zu gestalten. Die Biozugänglichkeit beschreibt folglich den Anteil der Nährstoffe, der für die Absorption an der Absorptionsstelle verfügbar ist (McClements, Li & Xiao, 2015). Im Anschluss erfolgt die Absorption der Nährstoffe aus den gastrointestinalen Flüssigkeiten, wobei diese die Schleimschicht sowie die Epithelzellen der Darmwand passieren. Der Begriff der Transformation umfasst alle Umwandlungsprozesse, bei denen die betreffenden Substanzen ihre ursprüngliche Aktivität verlieren. Die genannten Faktoren werden im nachfolgenden Kapitel detaillierter dargestellt (McClements, Li & Xiao, 2015).

2.1.1 Vorgänge im Mund - und Magen

Die Prozesse im Mund umfassen die mechanische Zerkleinerung der Lebensmittel sowie die Bildung des Bolus durch den Speichel, der eine Reihe von Enzymen und bestimmten Proteinen enthält. Diese Enzyme und Proteine haben die Funktion, die Nahrung zu verteilen und zu verdünnen (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020). Die Verdauung der Triglyzeride erfolgt bereits im Mund durch die Zungenlipase, welche den Abbau von Triglyzeriden mit kurz- und mittelkettigen Fettsäuren katalysiert. Die resultierenden Abbauprodukte sind Diacylglycerole und freie Fettsäuren (Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur & Sinha, 2023).

Im Magen erfolgt eine Fortführung des Verdauungsvorgangs, wobei die in den Hauptzellen gebildete Magenlipase Triacylglyceride mit kurz- und mittelkettigen Fettsäuren in Diglyceride aufspaltet (Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur & Sinha, 2023; Föller, 2021).

Im Rahmen des Verdauungsprozesses entstehen weitere Spaltprodukte, darunter Fettsäuren und Glycerin. Die freigesetzten kurzkettigen und mittelkettigen Fettsäuren können aus dem Magen absorbiert werden (Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur & Sinha, 2023).

Es konnte in beiden Fällen nachgewiesen werden, dass die genannten Lipasen im sauren pH-Bereich aktiv sind. Die durch den Abbau gewonnenen freien Fettsäuren bewirken die Freisetzung von Cholezystokinin in den neuroendokrinen Zellen des Dünndarms, was wiederum die Sekretion von Galle aus der Gallenblase sowie eines enzymreichen Pankreassekrets aus der Bauchspeicheldrüse in den Dünndarm auslöst. Langkettige Fettsäuren eignen sich dabei in besonderem Maße als Reiz für die Freisetzung von Cholezystokinin (Vaupel, 2010; Föller, 2021). Des Weiteren werden im Dünndarm das glukoseabhängige insulinotrope Peptid sowie das Hormon Sekretin sezerniert. In Zusammenwirken mit Cholezystokinin bewirken diese Hormone eine Hemmung der Magensekretion und Motilität sowie eine Verlangsamung der Magenentleerung von Lipiden, wodurch die Verweildauer fetthaltiger Mahlzeiten im Magen verlängert wird (Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur & Sinha, 2023).

2.1.2 Vorgänge im Dünndarm

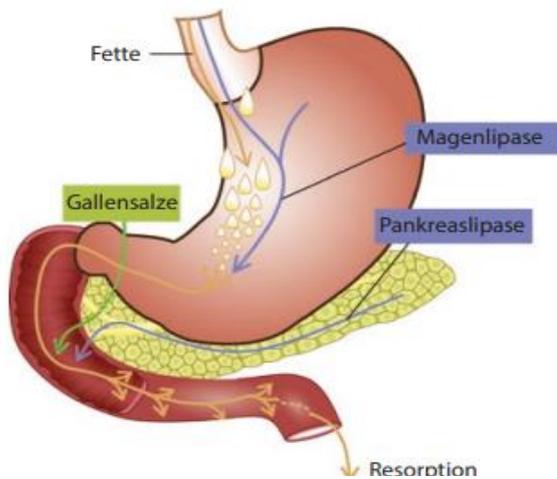


Abbildung 3: Verdauung von Lipiden

Weitere Informationen aus dem Text entnehmen

Quelle: Föller, 2021, S. 52

Im Magen erfolgt eine grobe Verteilung der Fette, welche anschließend in den alkalischen pH-Bereich des Dünndarms gelangen (Vaupel, 2010). Dieser Prozess wird durch das Hormon Sekretin reguliert. Sekretin stimuliert hierbei die Sekretion von Bikarbonat durch die Bauchspeicheldrüse, um ein optimales Umfeld für die pankreatischen Enzyme zu schaffen, das einen pH-Wert von über 6,5 aufweist (Omer & Chiodi, 2024). Infolge der Präsenz diverser Substanzen, darunter Proteine, Fettabbauprodukte, Lecithin und Gallensäuren, erfolgt eine Emulgierung der Fette, welche durch die Darmmotilität (Scherkräfte) gefördert wird. Der Vorgang der Emulgierung ist von entscheidender Bedeutung für die Resorption der Fette. Die resultierenden Emulsionen weisen Tröpfchengrößen von 0,5 bis 1,5 μm auf

(Vaupel, 2010).

Aufgrund ihrer amphiphatischen Struktur sind Gallensäuren in der Lage, Fette zu emulgieren, wodurch diese für Enzyme besser zugänglich werden und folglich hydrolysiert werden können (Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur & Sinha, 2023). Das enzymreiche Pankreassekret umfasst Lipase und Kolipase (Föller, 2021). Die Aktivierung der Kolipase erfolgt durch Trypsin, welches ein Peptid abspaltet, wodurch die Aktivierung initiiert wird (Föller, 2021; Vaupel, 2010). Des Weiteren bindet sich die Kolipase an der Lipid-Wasser-Grenzfläche, wodurch die Bindung der Pankreaslipase an die besagte Grenzfläche ermöglicht wird (Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur & Sinha, 2023; Vaupel, 2010). Die Entfernung der Gallensalze in Abwesenheit der Kolipase verdeutlicht deren unabdingbare Relevanz für die Lipidverdauung (Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur & Sinha, 2023).

Die Aktivierung der Lipase erfolgt durch die Bindung mit der Kolipase zu einem Komplex (Vaupel, 2010), wodurch die Spaltung der Triacylglyceride katalysiert wird (Föller, 2021). Als Resultat dieser Reaktion entstehen 2-Monoacylglycerine, welche durch die Hydrolyse der Fettsäurereste an den Kohlenstoffpositionen C1 und C3 gebildet werden, sowie zwei freie Fettsäuren. Eine vollständige Hydrolyse aller freien Fettsäuren findet jedoch entweder gar nicht oder lediglich in geringen Mengen statt (Föller, 2021; Vaupel, 2010). Dabei aktiviert Trypsin weitere lipidsplattende Pankreasenzyme, darunter die Phospholipase A2. Letztere spaltet eine Fettsäure aus dem Phospholipid Lecithin ab, wobei Lysolecithin entsteht. Dies erfolgt in Anwesenheit von Calcium und Gallensäuren. Ein weiteres Enzym ist die Cholesterinesterase, welche die Hydrolyse von Cholesterinestern zu Cholesterin und freien Fettsäuren katalysiert (Vaupel, 2010).

Aufgrund ihrer Einschlussfähigkeit in zelluläre Strukturen oder ungünstigen Lebensmittelstrukturen ist die Freisetzung bioaktiver Lipide begrenzt. Außerdem können Wechselwirkungen im Magen-Darm-Trakt die Biozugänglichkeit einiger bioaktiver Lipide einschränken, indem eine Interaktion mit anderen Substanzen erfolgt (McClements, Li & Xiao, 2015). Die Bildung von unlöslichen Seifen kann durch die Reaktion von zweiwertigen Mineralionen, wie Calciumionen, mit freien Fettsäuren erfolgen. Dies resultiert in einer Reduktion der Menge an freien Fettsäuren und Gallensäuren. Darüber hinaus adsorbieren die Seifen an der Oberfläche von Öltröpfen, was eine Beeinträchtigung der Aktivität der Lipase zur Folge hat (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

Bestimmte Lebensmittel, beispielsweise Tee, Kaffee sowie ballaststoff- und phytatreiche Lebensmittel, können die Aufnahme von Vitaminen hemmen. Auch Medikamente können einen hemmenden Einfluss auf die Vitaminaufnahme ausüben. Weiter wurde eine Beeinträchtigung der Gesamtvitaminabsorption beobachtet, wenn ein bestimmtes Vitamin in unterschiedlich hohen Mengen konsumiert wurde (Sharma, Tayade, Singh & Walia, 2020).

Die molekulare Struktur sowie die chemische Reaktivität üben ebenfalls einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit aus. Ein Molekulargewicht von über 500 Da kann sich nachteilig auswirken. Hierbei sind die chemische Reaktivität sowie die Konfigurationsisomerie als weitere relevante Faktoren zu nennen.

Diesbezüglich konnte für Lycopin nachgewiesen werden, dass das durch Isomerisierung im Magen-Darm-Trakt entstehende Cis-Lycopin-Isomer eine höhere Absorption aufweist als das All-trans-Lycopin-Isomer (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

2.1.3 Mizellen – Bildung, Aufbau & Einflüsse auf die Bioverfügbarkeit

In der Folge werden die abgespaltenen Produkte mit weiteren Lipiden, einschließlich fettlöslicher Vitamine, sowie Gallensäuren zu kugelartigen Gebilden, sogenannten Mizellen, vereint. Die Grundstruktur dieser Mizellen wird durch Gallensäuremoleküle gebildet, wobei lipophile Moleküle wie langkettige Fettsäuren und Cholesterin sich im Inneren befinden, während hydrophile Anteile wie 2-Monoacylglycerole und Phospholipide nach außen gerichtet sind (Vaupel, 2010; Föllner, 2021). Die Lösung der lipophilen Substanzen in gemischten Mizellen in den Dünndarmflüssigkeiten stellt einen geeigneten Zustand dar, um die Biozugänglichkeit sicherzustellen (McClements, Li & Xiao, 2015). Allerdings kann der Transfer in die gemischten Mizellen durch die Anwesenheit unlöslicher Seifen beeinträchtigt werden (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

Die Biozugänglichkeit lässt sich anhand der Löslichkeitskapazität der gemischten Mizellen quantifizieren, welche durch die Berechnung der Konzentration von Substanzen in der Mizellenphase bestimmt werden kann. Hierbei wurde festgestellt, dass das Volumen der hydrophoben Domäne im Inneren der Mizelle einen Einfluss auf die Lösungskapazität ausübt. Dabei wurde beobachtet, dass größere Volumina mit größeren Mengen gelöster lipophiler Substanzen einhergehen. Eine zu große Mizellengröße birgt das Risiko der Instabilität. Auch der spezifische Bereich innerhalb der Mizelle, in dem sich die Substanzen aufhalten, ist hinsichtlich der Löslichkeitsfähigkeit und der Stabilität der Mizelle von Bedeutung. Des Weiteren sind die Eigenschaften der verwendeten Öle von Einfluss auf die Lösungskapazität. Diesbezüglich konnte festgestellt werden, dass Mizellen aus langkettigen Triglyceriden eine höhere Lösungskapazität aufweisen als solche aus mittelkettigen Triglyceriden. Dies lässt sich auf das größere Volumen der nicht-polaren Mikrodomäne zurückführen (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

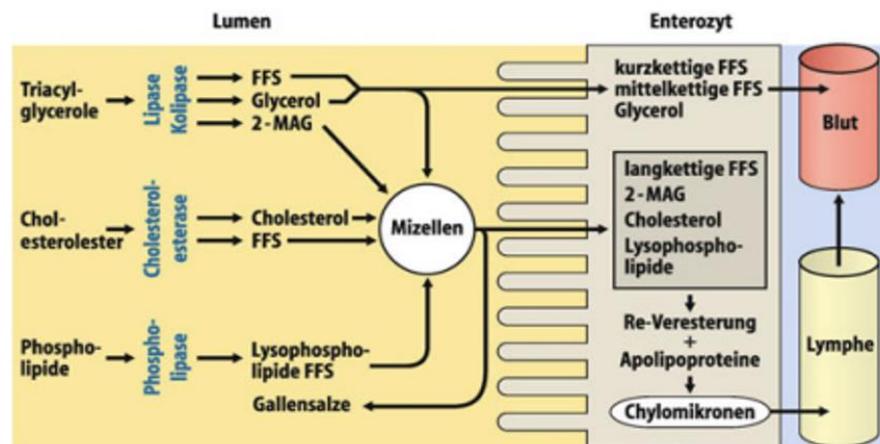


Abbildung 4: Mizellenbildung und Aufnahme

FFS: Freie Fettsäuren; 2-MAG: 2-Monoacylglycerin

Anmerkung. Die einzelnen Lipide wie Triglyceride, Cholesterinester und Phospholipide bilden Mizellen, um von den Enterozyten aufgenommen zu werden. Kurz- und mittelkettige Fettsäuren sowie Glycerol gelangen ohne Mizellenbildung direkt in die Enterozyten. In den Enterozyten erfolgt dann die Rückveresterung der Lipide und die Bildung von Chylomikronen, unterstützt durch Apolipoproteine. Die Aufnahme in den Kreislauf erfolgt über die Lymphe, während kurz- und mittelkettige freie Fettsäuren nach Absorption direkt ins Blut abgegeben werden.

Quelle: Föller, 2021, S. 52

2.1.4 Absorption

Die Mizellen ermöglichen den Transport zu den Darmepithelzellen. Dort werden sie mit dem Ziel transportiert absorbiert zu werden (Föller, 2021). Ausgehend von diverser Literatur wird angenommen, dass die Mizellen im sauren Milieu beim Kontakt mit der Membran der Enterozyten zerfallen. Dadurch kommt es zu der Freisetzung der Bestandteile (Vaupel, 2010).

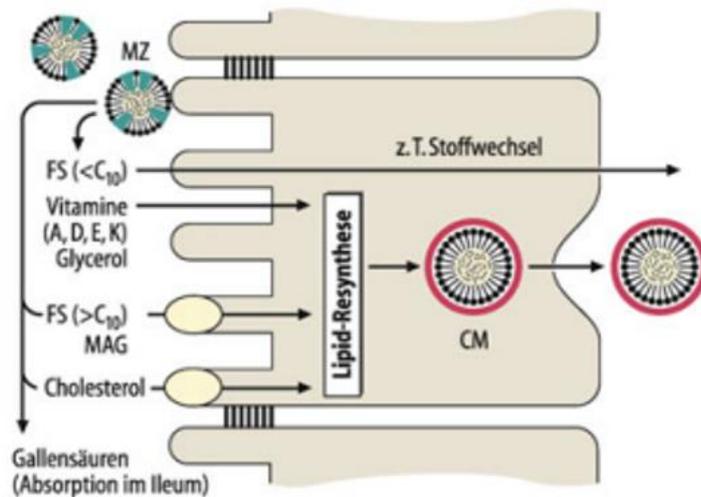


Abbildung 5: Lipidaufnahme in die Enterozyten

Anmerkung. MZ: Gemischte Mizellen; FS: Fettsäuren; MAG: Monoacylglycerol; CM: Chylomikronen.

Die Aufnahme der einzelnen Lipide in die Enterozyten erfolgt in der beschriebenen Weise, wobei innerhalb der Enterozyten langkettige Fettsäuren, Monoacylglycerol, Cholesterinester und fettlösliche Vitamine zu Chylomikronen umgewandelt werden. Hierbei werden kurz- und mittelkettige freie Fettsäuren nach der Absorption unmittelbar in den Blutkreislauf abgegeben.

Quelle: Vaupel, 2010, S. 829

Alternativ kann die Aufnahme auch ohne den Zerfall der Mizelle erfolgen. Die Konzentration des Tensids stellt einen wesentlichen Faktor während des Prozesses der Mizellenbildung dar. Diese Konzentration wird als kritische Mizellenkonzentration (CMC) bezeichnet und beeinflusst die Stabilität der Mizellen. Eine Verringerung der CMC-Werte resultiert in einer erhöhten Stabilität, sodass nach der Passage der epithelialen Schicht ausschließlich Mizellen aus Tensiden mit niedriger CMC bestehen bleiben. Somit übt die CMC einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit lipophiler Substanzen aus (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

Die Aufnahme in die Enterozyten erfolgt durch verschiedene zelluläre Mechanismen, wobei Transportprozesse durch die Schleimschicht, die Epithelzellschicht sowie den Efflux-Transporter eine Rolle spielen (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020; McClements, Li & Xiao, 2015).

Die Schleimschicht des Magen-Darm-Trakts fungiert als erste Barriere, indem sie einen selektiven Durchgang entsprechend der Größe und Struktur der Partikel ermöglicht. Faktoren wie Viskoelastizität, Hydrophobizität und pH-Variation spielen beim Transport durch diese Schicht eine entscheidende Rolle (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

Der Hauptbestandteil des Schleims, das Mucin, determiniert die Viskoelastizität. Dies hat einen Einfluss auf die Schmierung des Nahrungsbolus sowie eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Schleimschicht zur Folge. Das Eindringen hydrophober Moleküle in die Epithelschicht wird durch die Hydrophobizität der Schleimschicht ermöglicht, indem die hydrophoben Schwänze der Moleküle zum Darmlumen hin ausgerichtet sind. Eine wesentliche Eigenschaft für das Durchdringen der Schleimschicht ist die Bioadhäsivität, also die Anhaftung an die Schleimhaut (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

Die Schleimschicht weist Lücken von etwa 400 nm auf, welche eine Diffusion durch die Schicht ermöglichen. Weiter können Wechselwirkungen mit den Polymerketten des Mucins zur Diffusion durch die Schleimschicht beitragen. Da der Durchgang von elektrisch geladenen Partikeln sowie solchen mit einer Größe von über 400 nm verhindert werden kann, stellt die Schleimschicht somit einen begrenzenden Faktor für die Bioverfügbarkeit dar. Demgegenüber zeigen bioaktive Lipide, sowohl als einzelne Moleküle als auch als Teil gemischter Mizellen, dass sie leicht durch die Schleimschicht diffundieren können (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020; McClements, Li & Xiao, 2015).

Der Transport durch die Darmepithelmembran kann entweder passiv oder aktiv unter Zuhilfenahme von Transportern erfolgen (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020; McClements, Li & Xiao, 2015). Bei hohen Konzentrationen von Fettsäuren im Darmlumen überwiegen passive Diffusionsprozesse, während bei niedrigen Konzentrationen Carrier-vermittelte Mechanismen von Bedeutung sind (Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur & Sinha, 2023). Dieses Phänomen lässt sich auch bei anderen Substanzen beobachten, die bei hoher Konzentration passiv durch die Membran in die Epithelzellen gelangen. Die Beurteilung der Permeabilität erfolgt anhand des Permeabilitätskoeffizienten, welcher die Durchtrittsrate durch die Membran angibt. Eine hohe Absorptionsrate und Bioverfügbarkeit resultieren nicht nur aus einer hohen Löslichkeit, sondern auch aus einer hohen Permeabilität der Partikel (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020). Insgesamt lässt sich eine hohe Permeabilität bioaktiver Lipide in den Epithelzellmembranen beobachten (McClements, Li & Xiao, 2015).

Auch weitere Faktoren, wie beispielsweise die Kettenlänge der Fettsäuren, üben einen Einfluss auf deren Resorption aus. Während langkettige Fettsäuren bevorzugt über Carrier-vermittelten Transport in die Enterozyten aufgenommen werden, erfolgt die Diffusion kurz- und mittelkettiger Fettsäuren ohne Carrier in die Enterozyten. Ein ähnliches Diffusionsverhalten ist bei Glycerol zu beobachten, während Cholesterin und Monoacylglycerol primär über Carrier-vermittelten Transport aufgenommen werden (vgl. Vaupel, 2010).

Der aktive Transport lässt sich in drei Hauptkategorien einteilen. Der transzelluläre Transport erfolgt durch aktive Transporter oder durch Endozytose-Transzytose-Exozytose-Prozesse, wobei die Partikelgröße ausschlaggebend für den Zielort ist (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

Während Partikel mit einer Größe zwischen 50 und 100 nm in den Enterozyten aufgenommen werden, gelangen Partikel mit einer Größe zwischen 20 und 500 nm in die Mikrofaltenzellen (M-Zellen). Hierbei ermöglichen M-Zellen den Transport in das lymphatische System und sind in den Peyer-Plaques, speziellen Regionen der Epithelschicht, lokalisiert (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020). Die übrigen beiden Transportwege sind der parazelluläre Transport, welcher durch die Lücken zwischen den Enterozyten, den sogenannten Tight Junctions, erfolgt, sowie die Permeation, welche durch Lücken in der Epithelschicht ermöglicht wird. Letztere entsteht durch Veränderungen oder den Austausch einiger Zellen (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

Die Tight Junctions werden durch spezielle Proteinstrukturen der Enterozyten gebildet und besitzen kleine Öffnungen mit einer Größe von weniger als 0,7 nm, deren Größe durch bestimmte Substanzen variiert werden kann. Dies hat Einfluss auf den Transport, der dadurch erleichtert oder erschwert werden kann. Die Bildung kolloidaler Partikel bioaktiver Lipide in wässriger Umgebung könnte dazu führen, dass diese nicht durch die engen Poren zwischen den Epithelzellen gelangen (McClements, Li & Xiao, 2015).

Die Partikelgröße sowie die Oberflächeneigenschaften der Partikel sind für die Persorption von entscheidender Bedeutung. Dabei begünstigt eine hydrophobe Oberfläche oder eine positive Ladung die Aufnahme (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020).

Während die Absorption durch Einströmungsträger vermittelt wird, fördern Ausströmungsträger (Efflux-Transporter) die Rückführung absorbiertes Stoffe in das Lumen des Gastrointestinaltrakts (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020). Im Anschluss an die Absorption durch die Darmepithelzellen erfolgt der Rücktransport einiger Nährstoffe durch Efflux-Transporter in das Lumen des Gastrointestinaltrakts. Dies kann den Übergang in den systemischen Kreislauf beeinträchtigen (McClements, Li & Xiao, 2015).

Auch Umwandlungsprozesse stellen ein Hindernis für die Bioverfügbarkeit dar. Die Anfälligkeit bioaktiver Lipide für chemische und molekulare Transformationen, insbesondere durch Enzyme, stellt einen limitierenden Faktor dar. So neigen beispielsweise Carotinoide und mehrfach ungesättigte Fettsäuren nach der Aufnahme im Magen-Darm-Trakt zur Oxidation und zu chemischem Abbau. Ein weiterer Aspekt, der die Bioverfügbarkeit beeinträchtigt, ist die wiederholte Beförderung durch Efflux-Transporter. Dies führt zu einer Steigerung des Stoffwechsels und einer Verringerung der Bioverfügbarkeit (McClements, Li & Xiao, 2015).

In einer zusammenfassenden Betrachtung lassen sich die Punkte der Freisetzung, Lösung und Umwandlungsprozesse als Faktoren identifizieren, welche die Bioverfügbarkeit von Lipiden begrenzen. Obgleich die Absorption in der Regel keine Barriere darstellt, ist in der Praxis die spezifische Art des Lipidmoleküls von Relevanz (McClements, Li & Xiao, 2015).

2.1.5 Bildung von Chylomikronen & Lipoproteinpartikel

In den Darmepithelzellen (Zytosol) erfolgt eine Veresterung, bei der aus 2-Monoacylglyceriden und Fettsäuren Triacylglyceride entstehen. Zusätzlich ist eine Reveresterung von Cholesterin und freien Fettsäuren zu Cholesterinestern zu beobachten (Föller, 2021). Die Bildung der Triacylglyceride erfolgt durch die Beteiligung der Enzyme Monoacylglycerin-Acyltransferase und Diacylglycerin-Transferase, während das Enzym Acyl-CoA-Cholesterin-Acyl-Transferase für die Bildung der Cholesterinester verantwortlich ist. In der Folge bilden sich zusammen mit den Apolipoproteinen, welche die anderen Lipide (fettlösliche Vitamine, Phospholipide, Triacylglycerine und Cholesterine) umgeben, die Chylomikronen (Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur & Sinha, 2023). Der Aufbau eines Chylomikrons ist in Abbildung 6 dargestellt.

Die Größe und Zusammensetzung der Chylomikronen ist von der Menge des absorbierten Fetts abhängig. Dabei variiert ihr Durchmesser zwischen 100 und 800 nm. Obwohl die Chylomikronen eine geringe Dichte aufweisen, stellen diese die größten Lipoproteinpartikel dar (Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur & Sinha, 2023; Vaupel, 2010; Föller, 2021). Darüber hinaus weisen Chylomikronen den höchsten Anteil an Triglyceriden sowie den geringsten Anteil an Proteinen unter den Lipoproteinen auf (Föller, 2021).

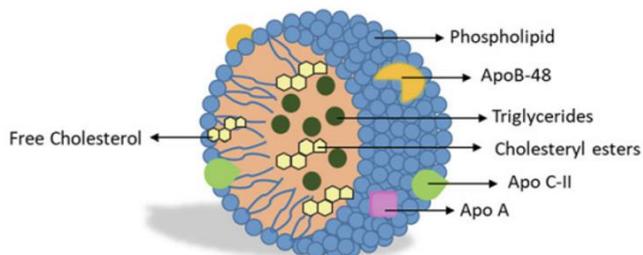


Abbildung 6: Aufbau eines Chylomikrons

Anmerkung. Die Hülle des Chylomikron-Partikels setzt sich aus ungefähr 500 zusätzlichen Cholesterinmolekülen, 800 Phospholipidmolekülen und einem ApoB-48-Molekül zusammen. Außerdem sind die mit den Chylomikronen assoziierten Apolipoproteine Apo CII und Apo A vorhanden. Im Kern befinden sich etwa 1500 Moleküle von Cholesterinestern.

Quelle: Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur, & Sinha, 2023, S.20

Im Golgi-Apparat werden die Chylomikronen in sekretorische Vesikel verpackt, welche anschließend mittels Exozytose in den Extrazellulärraum freigesetzt werden (Vaupel, 2010). Im Anschluss daran gelangen die Chylomikronen über das Lymphsystem durch den Ductus thoracicus in den Blutkreislauf (Vaupel, 2010; Föller, 2021).

Mit dem Eintritt der Chylomikronen in den Blutkreislauf erfolgt eine Diffusion in verschiedene Gewebe des menschlichen Körpers. In den betreffenden Geweben erfolgt die Spaltung der in den Chylomikronen enthaltenen Triglyceride durch das Enzym Lipoproteinlipase in Fettsäuren und Glycerin. Die Fettsäuren sowie das Glycerin werden im nächsten Schritt in die Zellen aufgenommen. In den Muskelzellen werden die Fettsäuren zur Energiegewinnung verwendet, während diese in den Fettzellen (Adipozyten) wiederum zu Triglyceriden zusammengesetzt und als Energiespeicher eingelagert werden (Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur & Sinha, 2023).

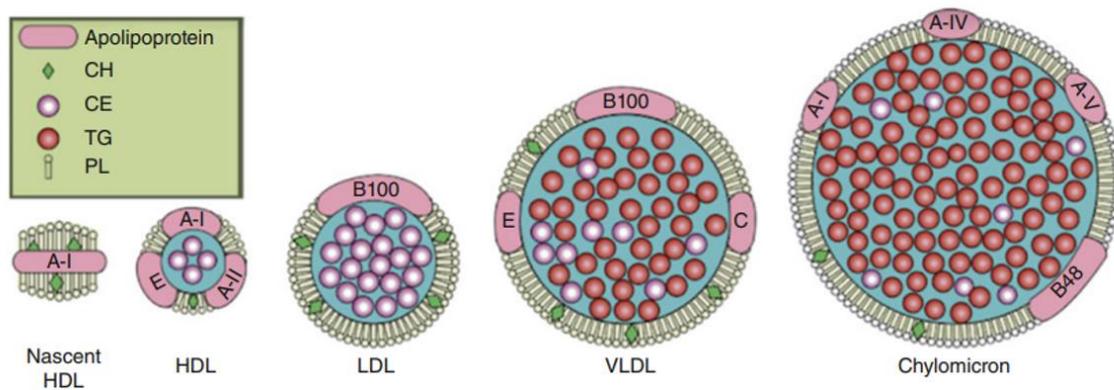


Abbildung 7: Größe und Zusammensetzung von Lipoproteinen

Anmerkung. Naszierendes HDL, reifes HDL, reifes LDL, reifes VLDL und unreife Chylomikronen, die erst durch Erhaltung von ApoC und ApoE von HDL zu reife Chylomikronen gebildet werden

HDL: High-Density-Lipoprotein, LDL: Low-Density-Lipoprotein, VLDL: Very-Low-Density-Lipoprotein, CH: Cholesterin, CE: Cholesterylester, TG: Triglycerid, PL: Phospholipid

Quelle: Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur, & Sinha, 2023, S.209

Die Chylomikronen gehören zur Gruppe der Lipoproteinpartikel und unterscheiden sich von diesen durch ihre unterschiedlichen Dichten und Durchmesser (vgl. Abbildung 7 und 8). In der Leber werden VLDL-Partikel (Very Low-Density Lipoproteins) synthetisiert, dessen hauptsächliche Funktion der Transport von Triacylglyceriden in das periphere Gewebe ist. Demgegenüber befördern LDL-Partikel (Low-Density Lipoproteins) Cholesterin von der Leber in das periphere Gewebe. Cholesterine sind wesentliche Bestandteile von Zellmembranen, wobei eine weitere Funktion die Bildung von Steroidhormonen in hormonproduzierenden Zellen darstellt. Ein Überschuss an Cholesterin wird aus dem peripheren Gewebe zurück zur Leber transportiert, wobei HDL-Partikel (High-Density Lipoproteins) eine zentrale Rolle einnehmen. Das Enzym Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase verestert das Cholesterin im Blut, wobei Lysolecithin entsteht, welches anschließend gemeinsam mit den HDL-Partikeln akkumuliert (Föller, 2021).

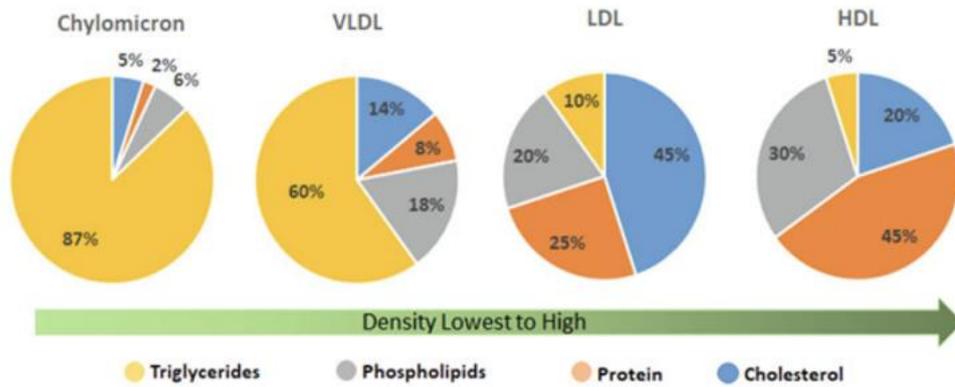


Abbildung 8: Aufbau der Plasmalipoproteine, einschließlich Chylomikronen

Anmerkung. Lipoproteinen sehr geringer Dichte (VLDL), Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL) und Lipoproteinen hoher Dichte (HDL). Die Dichte nimmt von links nach rechts zu.

Quelle: Malik, Narayanasamy, Pratyusha, Thakur, & Sinha, 2023, S.209

2.2 Einführung in die Malnutrition, Maldigestion und Malabsorption

Die Funktion des Gastrointestinaltrakts bildet die Grundlage für die Aufnahme von Nährstoffen. Eine adäquate Ernährung ist folglich nicht allein von der Zufuhr geeigneter Nahrungsmittel abhängig, sondern ebenso von der effektiven Verdauung, Absorption und Verstoffwechslung der Nährstoffe (Oberhuber, 2013; Zuvarox & Belletieri, 2023). Der Begriff der Malnutrition bezeichnet demgemäß eine unzureichende Ernährung. Neben einer unzureichenden Nahrungszufuhr können auch Funktionsstörungen des Verdauungstraktes, einschließlich der Enterozytenfunktion, zu einer Malnutrition führen. Ferner können Funktionsstörungen anderer Organe, wie beispielsweise der Bauchspeicheldrüse, der Leber sowie des biliären Systems, involviert sein (Oberhuber, 2013).

In diesem Zusammenhang ist eine Differenzierung zwischen Maldigestion und Malabsorption von Relevanz. Der Begriff der Maldigestion bezeichnet eine Störung der Nährstoffverdauung, bei der die enzymatische Aufspaltung der Nahrungsbestandteile nicht adäquat erfolgt. Diese Störung kann sowohl im Darmlumen als auch an der Bürstensaumgrenze auftreten (Witt, 2013; Zuvarox & Belletieri, 2023). Eine Maldigestion kann durch eine unzureichende Menge an Gallensäuren oder Pankreasenzymen bedingt sein, wobei dies auf angeborene Enzymdefekte zurückzuführen sein kann (Witt, 2013). Im Gegensatz dazu bezeichnet Malabsorption eine gestörte Nährstoffaufnahme, die durch Störungen im Dünndarm, in der Bauchspeicheldrüse oder in der Gallenblase verursacht wird und zu einer verminderten Aufnahme von Nährstoffen über das Darmepithel führt. Infolge der engen wechselseitigen Beziehung zwischen Verdauung und Absorption manifestiert sich eine Maldigestion häufig auch als Malabsorption (Witt, 2013; Zuvarox & Belletieri, 2023).

In der Literatur findet sich die Verwendung des Begriffs der Malabsorption, welcher teilweise zur Bezeichnung eines der beiden Prozesse, Maldigestion oder Malabsorption, herangezogen wird (Zuvarox & Belletieri, 2023). Dabei kann die Malabsorption in verschiedene Typen unterteilt werden, darunter Kohlenhydrat-Malabsorption, Protein-Malabsorption sowie Malabsorption von Vitaminen, Mineralien, Spurenelementen und bakterielle Malabsorption. In der vorliegenden Arbeit wird aufgrund besonderer Relevanz für die Thematik ausschließlich die Fettmalabsorption behandelt. Dies erfolgt vor dem Hintergrund, dass es sich hierbei um eines der am häufigsten vorkommenden Malabsorptionssyndrome handelt (Zuvarox & Belletieri, 2023).

2.2.1 Ursachen einer Fett-Malabsorption

Die Ursachen einer Fettmalabsorption sind vielschichtig und liegen in Störungen der Fettverdauung und -absorption begründet. Im Folgenden erfolgt eine Erläuterung ausgewählter Ursachen (Zuvarox & Belletieri, 2023).

Eine verminderte Produktion von Pankreaslipase, Colipase und Bikarbonat, bedingt durch eine exokrine Pankreasinsuffizienz, stellt einen potenziellen Auslöser für eine Fettmalabsorption dar. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell (Zuvarox & Belletieri, 2023). Die häufigste Ursache ist die chronische Pankreatitis, die mit einer Verringerung der Lipase-Sekretion aufgrund eines fortschreitenden Verlustes von Azinuszellen und Fibrose assoziiert ist. Ein Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und weiteren Faktoren wird angenommen, darunter Umwelttoxine, Hypertriglyceridämie, Tabakkonsum, Autoimmunerkrankungen und genetische Mutationen (Omer & Chiodi, 2024).

Auch ein übermäßiger Alkoholkonsum sowie eine chronische Gallenwegsobstruktion können eine chronische Pankreatitis zur Folge haben (Zuvarox & Belletieri, 2023; Omer & Chiodi, 2024). Weitere Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sind Pankreasresektionen, bei denen Pankreasgewebe entfernt wird, was ebenfalls zu einer Reduktion der Produktion von Pankreasenzymen führt (Zuvarox & Belletieri, 2023).

Zudem können angeborene Störungen wie die zystische Fibrose sowie das Shwachman-Diamond-Syndrom zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz führen (Omer & Chiodi, 2024). Bei Patienten mit zystischer Fibrose manifestieren sich Probleme der Bauchspeicheldrüse, bedingt durch Schleimverstopfungen, welche den Abfluss aus der Bauchspeicheldrüse hemmen. Zudem führt eine genetische Mutation im CFTR-Gen zu einer Störung der Enzymsekretion (Omer & Chiodi, 2024; Zuvarox & Belletieri, 2023). Das Risiko der Entwicklung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz variiert in Abhängigkeit vom Typ der CFTR-Mutation. Im Vergleich dazu führt das Shwachman-Diamond-Syndrom zu einer Fettsubstitution der Azinuszellen, wobei 80 % der Patienten unter einer exokrinen Pankreasinsuffizienz leiden (Omer & Chiodi, 2024).

Eine weitere Ursache stellt der Bauchspeicheldrüsenkrebs dar, bei dem Tumore durch eine Ausflusssubstruktion des Hauptpankreaskanals eine Pankreasinsuffizienz verursachen. Dies resultiert in einer Reduktion der pankreatischen Enzymsekretion. Darüber hinaus resultiert die Malignität von Tumoren in einer Destruktion des funktionalen Pankreasgewebes, was eine Reduktion der Enzymsynthese zur Folge hat (Omer & Chiodi, 2024; Zuvarox & Belletieri, 2023).

Das Zollinger-Ellison-Syndrom ist durch eine Hyperplasie des Magens und eine daraus resultierende Hypersekretion von Magensäure gekennzeichnet. Dies führt zu einem niedrigen pH-Wert im Magen, wodurch die Pankreasenzyme zerstört werden (Omer & Chiodi, 2024; Zuvarox & Belletieri, 2023). Darüber hinaus können Störungen des Darms ebenfalls eine Ursache für eine Fettmalabsorption darstellen. Diffuse Schleimhautverletzungen sowie Enterozytenerkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Zöliakie können zu Verlusten der funktionellen Dünndarmschleimhaut führen (Zuvarox & Belletieri, 2023). Außerdem werden Colitis ulcerosa und Morbus Crohn als Darmerkrankungen klassifiziert, deren Ätiologie auf Entzündungen basieren (Feuerstein & Cheifetz, 2017; Lynch & Hsu, 2023). Auch der vollständige Verlust der Dünndarmschleimhaut, beispielsweise infolge einer Dünndarmresektion, kann die Ursache sein. Dies resultiert in einer Verkürzung der Transitzeiten sowie einer Verringerung der Interaktion mit Verdauungsenzymen (Zuvarox & Belletieri, 2023).

Die Gallensäure fungiert als essenzieller Faktor im Prozess der Fettverdauung. Eine Beeinträchtigung der Gallensäure führt folglich zu einer Störung der Fettverdauung. Dabei bildet eine eingeschränkte Synthese und Sekretion der Gallensäure die Grundlage dieser Störung. Auch in diesem Kontext sind die Ursachen vielfältig. Lebererkrankungen wie Leberzirrhose und hepatische Amyloidose sind Ursachen für eine gestörte Gallensäuresynthese (Omer & Chiodi, 2024; Zuvarox & Belletieri, 2023). Ein Defekt der Gallensäuresynthese kann sowohl angeboren sein als auch als Cholestase in Erscheinung treten. Ebenso ist eine Manifestation als Fettmalabsorption möglich. Der Begriff der Cholestase bezeichnet eine reduzierte oder eingeschränkte Gallensekretion (Zuvarox & Belletieri, 2023). Allerdings manifestiert sich eine Fettmalabsorption in Folge erworbener Unterbrechungen des enterohepatischen Kreislaufs signifikant häufiger als Folge angeborener Defekte (Omer & Chiodi, 2024).

Auch können bakterielle Überwucherungen des Dünndarms mit spezifischen Bakterien die Gallensäure dekonjugieren, was zu einer Hemmung der Fettabsorption und somit zu einer Malabsorption führt. Eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms resultiert aus einer Störung der Darmflora und ist mit Schäden an den Bürstenrändern assoziiert, was eine Malabsorption diverser Nährstoffe zur Folge hat (Zuvarox & Belletieri, 2023).

Eine weitere Ursache für eine Fettmalabsorption stellt die gestörte Sekretion von Chylomikronen und Lipoproteinen dar, wie sie bei der Abetalipoproteinämie beobachtet wird (Omer & Chiodi, 2024).

Im Falle einer Abetalipoproteinämie sind die Patienten von einer Beeinträchtigung der Verpackung und des Transports von Chylomikronen betroffen. Diese wird durch defekte Apo-Proteine verursacht, welche die genannten Prozesse stören und den Transport in die Lymphgefäße behindern (Zuvarox & Belletieri, 2023; Omer & Chiodi, 2024). Die autosomal rezessive Mutation der mikrosomalen Triglyceridtransportproteine ist die Ursache dieser Störung (Omer & Chiodi, 2024).

Weitere Störungen des Lymphsystems, wie sie bei einer intestinalen Lymphangiektasie auftreten, sind ebenfalls Ursachen für eine Malabsorption. Eine Einschränkung des Lymphflusses, wie sie bei einer intestinalen Lymphangiektasie beobachtet wird, kann zu einer Beeinträchtigung der Fettverdauung führen. Zudem wurde ein Zusammenhang mit chronischer Diarrhoe im Kindesalter beobachtet. Eine weitere Störung des Lymphsystems ist die Whipple-Krankheit, welche sich durch Symptome wie Durchfall und Gewichtsverlust manifestiert (Zuvarox & Belletieri, 2023).

Bariatrische Chirurgie, die bei adipösen Patienten zur langfristigen Gewichtsabnahme durchgeführt wird, kann ebenfalls eine Malabsorption zur Folge haben. Der Roux-en-Y-Magenbypass stellt das am häufigsten angewandte bariatrische Verfahren dar, welches auf einer Malabsorption basiert (Felsenreich et al., 2021).

Eine Dysfunktion des Fettstoffwechsels kann eine Steatorrhoe zur Folge haben, welche durch eine erhöhte Fettausscheidung charakterisiert ist. Zu den Krankheiten, welche diese Störung verursachen können, zählen beispielsweise Zöliakie, tropische Sprue und Mukoviszidose (Walkowiak et al., 2005; Azer & Sankararaman, 2023; Zuvarox & Belletieri, 2023).

2.2.2 Folgen der Fett-Malabsorption

Die Verdauung von Fett ist bei Menschen mit einer Fett-Malabsorption beeinträchtigt, was dazu führt, dass fettlösliche Vitamine vom Körper nur unzureichend aufgenommen werden. Eine Fettmalabsorption birgt das Risiko einer unzureichenden Versorgung mit Vitaminen und essenziellen Fettsäuren. Die Entwicklung klinischer Mangelzustände in Bezug auf die Vitamine D und K wurde zudem anhand von Fallberichten dokumentiert. Des Weiteren konnten Vitamin-E-Mangelzustände durch biochemische Nachweise bei Patienten nachgewiesen werden, trotz der erschwerten klinischen Bewertung. Nach einer Katheterisierung des Ductus thoracicus bei Patienten mit Gallenwegsobstruktion konnten Defizite an den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K aufgrund von Malabsorption festgestellt werden. Bei Patienten mit Steatorrhoe biliärer oder pankreatischer Herkunft konnte eine Malabsorption der Vitamine D und E nachgewiesen werden. Demgegenüber wiesen Patienten mit postgastrektomischer Steatorrhoe eine normale oder leicht unterdurchschnittliche Aufnahme von Vitamin D auf. Im Gegensatz hierzu wies die Mehrzahl der Patienten mit Zöliakie eine Malabsorption von Vitamin D auf, wobei die Ausprägung der Malabsorption vom Schweregrad der Steatorrhoe abhängig war (Thompson, 1989).

Eine Untersuchung an Patienten mit intestinaler Lymphangiektasie ergab, dass diese eine Malabsorption von Vitamin E aufwiesen. Ebenso wurde eine Malabsorption von Vitamin E nach teilweiser Gastrektomie oder Dünndarmresektion beobachtet (Thompson, 1989). Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz zeigen eine um 40 % geringere Nährstoffaufnahme, wodurch verschiedene Nährstoffmängel resultieren können (Omer & Chiodi, 2024).

Neben der Behandlung der Ursache und der Symptome stellt die Behandlung von Vitaminmangelzuständen ein wesentliches Ziel im Management von Malabsorptionssyndromen dar. Die resultierenden Mangelzustände gehen mit Gesundheitsstörungen einher und erhöhen die Morbidität sowie die Krankheitsschwere, weshalb eine Supplementation von defizitären Vitaminen und Mikronährstoffen empfohlen wird (Omer & Chiodi, 2024).

2.3 Einführung in die Nanoträger

In der Literatur wird die Nanotechnologie als Forschungsgebiet beschrieben, das sich mit Strukturen in Nanogrößenordnungen befasst. Dabei werden Nanopartikel mit einer Größe von bis zu 100 nm definiert. Allerdings wurde in der Literatur festgestellt, dass lediglich 50 % der Gesamtmenge eine Größe von bis zu 100 nm aufweisen müssen, um als Nanopartikel bezeichnet zu werden (Mor, Nain, Das, Kumari & Swarup, 2023; Ebermann & Elmadfa, 2011; Teulon et al., 2018; Wong et al., 2020). Einige Nanopartikel sind natürlichen Ursprungs, während andere durch spezifische Verfahren synthetisiert werden können (Ebermann & Elmadfa, 2011). Eine sogenannte Nanoverkapselung auf Basis von Carriersystemen, die auch als Nanoträger bezeichnet werden, findet vor allem im medizinischen und pharmazeutischen Bereich Anwendung (Plehn, Beer, Zimmermann, Beck & Hergersberg, 2017; Ebermann & Elmadfa, 2011). Die kugelförmigen Nanoträger dienen dem Transport hochkonzentrierter Wirkstoffe, der Durchdringung biologischer Barrieren sowie dem Eindringen in Zellen und deren Zellinneres. Dadurch kann eine präzise Freisetzung der Wirkstoffe gewährleistet und eine Interaktion mit den im Zellinneren befindlichen Substanzen ermöglicht werden (Plehn et al., 2017). Die Größe von Nanoträgern kann bis zu 500 nm betragen (Rizvi & Saleh, 2018). Die Größe von Arzneimittelabgabesystemen beeinflusst diverse Faktoren, darunter die Pharmakokinetik, sowie einige physiologische Prozesse, deren Ausprägung von der Partikelgröße abhängt. Ebenso wird das Eindringen und Verweilen in bestimmten Regionen des Körpers sowie die Gewebeverteilung von der Partikelgröße bestimmt, wobei kleinere Partikel einen Vorteil haben können, aufgrund der Variation der Porengrößen. In einigen Fällen können Größen von etwa 35 nm, wie bei der pulmonalen Kapillarbarriere, oder auch Durchmesser von etwa 10–15 nm, wie im Glomerulus bestimmter Organe, auftreten (Danaei et al., 2018).

Eine homogene bzw. monodisperse Größenverteilung der Nanoträger ist von entscheidender Bedeutung für die Gewährleistung der Sicherheit, Stabilität und Effizienz der Nanoträger.

Der Polydispersitätsindex (PDI) dient der Beschreibung der Verteilung der Partikelgrößen. Ein Wert von 0,0 kennzeichnet eine perfekte Gleichmäßigkeit der Partikelgrößen. Ein Polydispersitätsindex (PDI) von bis zu 0,3 bei Anwendungen mit lipidbasierten Trägern deutet auf eine homogene Größenverteilung hin und gilt als akzeptabel (Danaei et al., 2018). Das Zetapotenzial spielt eine wesentliche Rolle hinsichtlich der Langzeitstabilität von Nanopartikeln, wobei es sich um die Oberflächenladung bzw. das elektrische Potential der Nanopartikel handelt. Ein Zetapotenzial von mehr als +30 mV oder weniger als -30 mV gilt als stabil, wodurch eine Aggregation von Nanopartikeln verhindert wird (Raval et al., 2019).

2.3.1 Herstellung der Nanoträger

Die Herstellung von Nanopartikeln erfolgt in der Regel durch zwei unterschiedliche Verfahren (vgl. Abb. 9). Das Top-Down-Verfahren basiert auf mechanischen Prozessen, welche es ermöglichen, größere Strukturen in Nanopartikel zu transformieren. Zu den eingesetzten Prozessen zählen das Mahlen und Schneiden sowie Fluidisierung, Dispergierung, Emulsions- und Homogenisierungstechniken (Karpagam, Balamuralikrishnan, Varalakshmi, Anand & Sugunabai, 2022; Ebermann & Elmadfa, 2011).

Im Rahmen des Bottom-Up-Verfahrens finden in erster Linie chemische Prozesse Anwendung. Die Bildung von Strukturen erfolgt durch Emulsionsbildung, Kristallisationsvorgänge und Sol-Gel-Prozesse, wobei die organisierenden Einheiten von Atomen über Cluster bis hin zu Nanopartikeln reichen (Mor, Nain, Das, Kumari & Swarup, 2023; Ebermann & Elmadfa, 2011). Darüber hinaus werden auch Verfahren wie Präzipitation, Kondensation und Verdampfung angewandt (Karpagam et al., 2022).

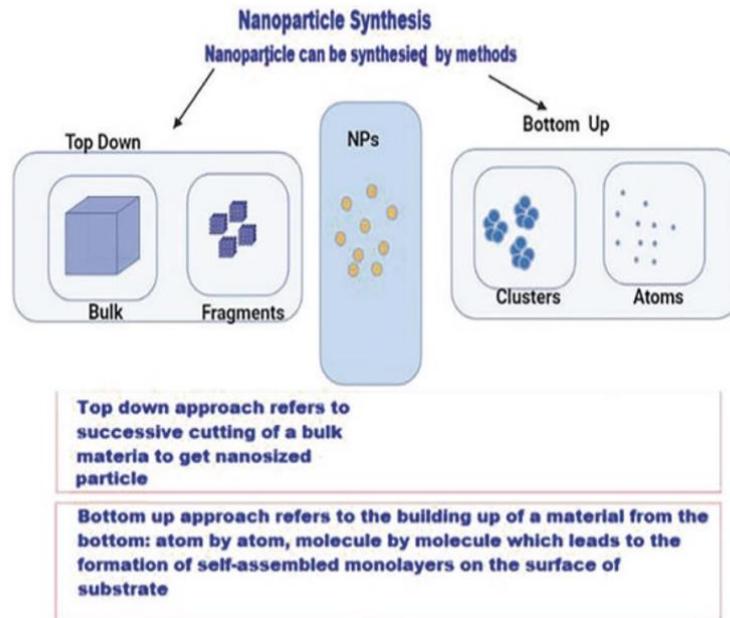


Abbildung 9: Herstellung von Nanopartikeln

Anmerkung. Im Rahmen des Top-Down-Verfahrens erfolgt eine Umwandlung größerer Strukturen in Nanopartikel, wohingegen beim Bottom-Up-Verfahren kleinere Einheiten zu größeren Strukturen organisiert werden.

Quelle: Karpagam, Balamuralikrishnan, Varalakshmi, Anand, & Sugunabai, 2022, S.9

2.3.1 Aufnahme und Erhöhung der Bioverfügbarkeit

Die Nanogröße bedingt eine Vielfalt an physikalischen, chemischen und organischen Eigenschaften der Partikel, darunter eine vergrößerte Oberfläche, welche die Eigenschaften und den Energiezustand des Materials beeinflusst (Ebermann & Elmadfa, 2011; Mor, Nain, Das, Kumari & Swarup, 2023). Dies resultiert in einem erhöhten Verhältnis von Oberfläche zu Innenvolumen. In der Konsequenz nimmt die Reaktivität aufgrund der erhöhten Anzahl von Molekülen bzw. Atomen an der Oberfläche zu (Ebermann & Elmadfa, 2011). Neben der größeren Oberfläche im Verhältnis zum Volumen und der erhöhten Reaktivität ist darüber hinaus zu beobachten, dass bei chemischen Reaktionen das Gleichgewicht schneller erreicht wird. Mor et al. (2023) weisen zudem auf eine verbesserte mechanische Festigkeit hin.

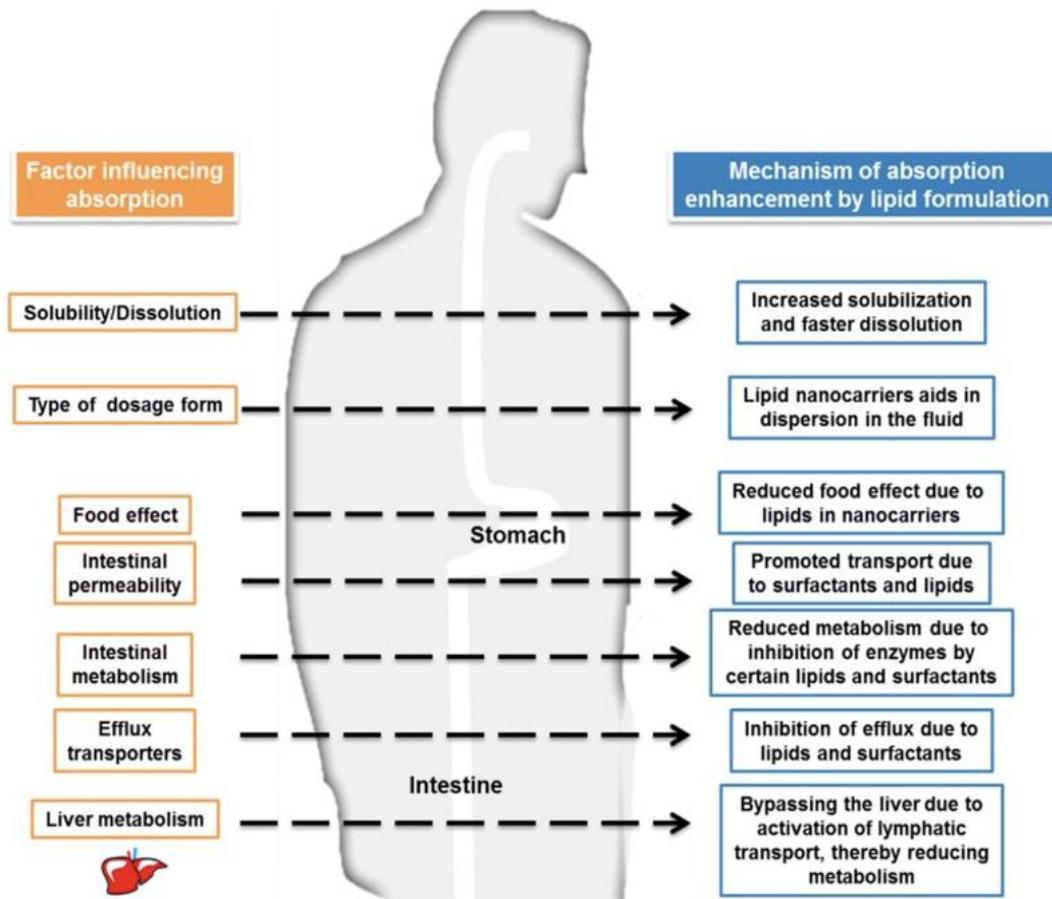


Abbildung 10: Verwendung von Lipid-Nanoträgern zur Verbesserung der oralen Verabreichung

Anmerkung. Diverse Mechanismen zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit durch lipidbasierte Nanoträger werden in dieser Abbildung dargestellt.

Quelle: Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin, & Fang, 2019

Eine weitere Folge einer erhöhten Oberfläche ist eine beschleunigte Verdauung sowie eine verbesserte Löslichkeit (Alagga, Pellegrini, & Gupta, 2024; Jafari & McClements, 2017). Abgesehen von der signifikant besseren Löslichkeit erfüllen lipidbasierte Nanoträger die Funktion, bioaktive Substanzen im Magen-Darm-Trakt zu schützen und deren Stabilität aufrechtzuerhalten. Gleichzeitig werden die Sekretion von Gallen- und Bauchspeicheldrüsen aktiviert, um die Fettverdauung zu unterstützen (Hsu et al., 2019; Jafari & McClements, 2017; Mor et al., 2023). Im Rahmen der Verdauung im Körper werden die Fettkügelchen durch die Lipid-Nanoträger in eine Emulsion mit großer Oberfläche dispergiert, wodurch eine enzymatische Hydrolyse der Triglyceride an der Lipid-Wasser-Grenzfläche ermöglicht wird. Dies führt zu einer Umwandlung des bioaktiven Produkts in eine absorbierbare Form (Hsu et al., 2019). Eine schematische Darstellung des Einflusses von Lipid-Nanopartikeln auf die Verbesserung der Absorptionsmechanismen und die Erhöhung der Bioverfügbarkeit ist in der Abbildung 11 dargestellt.

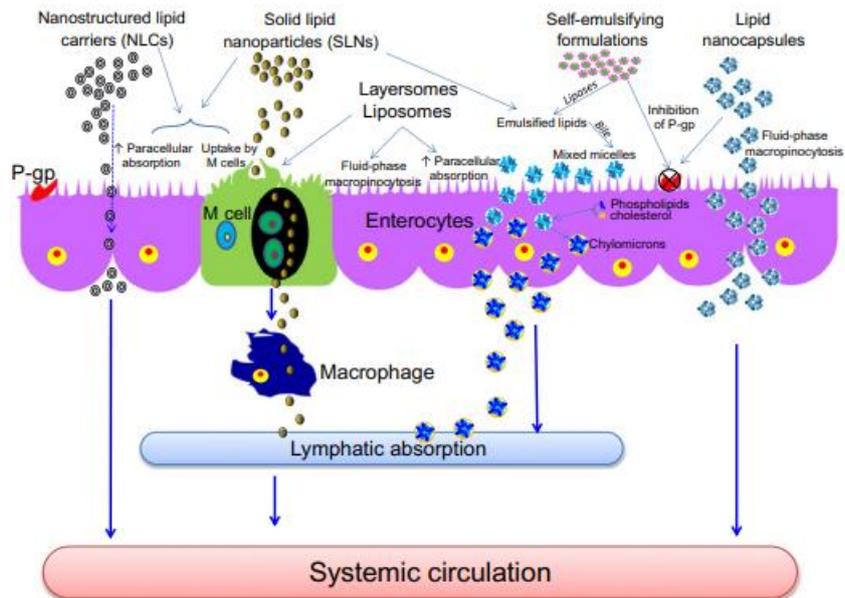


Abbildung 11: Aufnahme der lipidspezifischen Nanoträger

Anmerkung. P-gp= P-Glykoprotein-Efflux

Quelle: Jafari & McClements, 2017, S.9

Allerdings kann die Aufnahme der Nanopartikel durch die Epithelzellen auch unverdaut erfolgen, wobei ihre Struktur und ihr Inhalt intakt bleiben (Jafari & McClements, 2017). Die Adhäsion der Nanoträger, welche durch Wechselwirkungen zwischen positiv geladenen Nanoträgern und dem negativ geladenen Mucin sowie ihrer geringen Größe hervorgerufen wird, resultiert in einer Verlängerung der Verweildauer bioaktiver Moleküle im Magen-Darm-Trakt (Mor et al., 2023; Jafari & McClements, 2017; Dima, Assadpour, Dima, & Jafari, 2020).

Abgesehen von der erhöhten Adsorption der Nanopartikel führt die geringe Größe zu höheren Freisetzungsraten, welche durch die Zunahme der Grenzflächenspannung und des Kontakts mit Enzymen ausgelöst werden (Dima et al., 2020). Zusätzlich wird die Penetration durch die Schleimschicht beschleunigt, sodass eine Aufnahme der Nanoträger durch die M-Zellen der Peyerschen Plaques möglich ist (Jafari & McClements, 2017). In der Folge wird das darmassoziierte lymphatische Gewebe anvisiert, wobei der Transport über die Lymphe erfolgt (Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin, & Fang, 2019; Jafari & McClements, 2017). Allerdings muss eine hohe Löslichkeit der Substanzen in Triglyceriden gewährleistet sein (Hsu et al., 2019). Auch eine Aufnahme über andere schleimhautassoziierte lymphoide Gewebe durch Phagozytose ist aufgrund der Nanoträger möglich. Die lymphatische Absorption erfolgt durch die Chylomikronen aus den Enterozyten, wobei Lipase diesen Prozess vermittelt (Jafari & McClements, 2017). Infolgedessen kann der First-Pass-Stoffwechsel umgangen werden (Hsu et al., 2019).

Weitere Aufnahme-Mechanismen, welche die Bioverfügbarkeit erhöhen, sind die Transzytose sowie die rezeptorvermittelte Endozytose (Jafari & McClements, 2017).

Des Weiteren kann die Aufnahme über eine lipidraft-abhängige und clathrinvermittelte Endozytose erfolgen (Hsu et al., 2019). Darüber hinaus interagieren die Nanoträger mit den Proteinen der Tight Junctions, um deren Modulation zu ermöglichen, sowie den P-Glykoprotein-Ausstoß zu umgehen (Jafari & McClements, 2017).

Zudem können die verwendeten Lipide und Tenside die Tight Junctions öffnen, den P-Glykoprotein-Efflux hemmen und somit die Permeabilität verstärken, wodurch diese Substanzen von entscheidender Bedeutung für die Eigenschaften der Nanoträger sind. In diesem Zusammenhang weisen langkettige Triglyceride eine bessere lymphatische Absorption im Vergleich zu mittel- und kurzkettigen Triglyceriden auf. Gleichzeitig zeigen sowohl lang- als auch mittelkettige Triglyceride eine gute Löslichkeit für die bioaktiven Wirkstoffe. Unter Berücksichtigung der chemischen Stabilität sowie der Lipasehemmung erfolgt die Auswahl der Emulgatoren. Dabei können kationische oder anionische Tenside die Oberflächenladung beeinflussen, um Aggregationen zu hemmen (Hsu et al., 2019).

2.3.4 Lipidbasierte Nanoträgersysteme

Nanoträger können aus organischen, anorganischen oder einer Kombination beider Materialien bestehen. Organische Nanoträger basieren auf Polymeren und Lipiden, während anorganische Nanocarrier metallischen Ursprungs sind (Karpagam, Balamuralikrishnan, Varalakshmi, Anand, & Sugunabai, 2022). Aufgrund ihrer Eigenschaft, lipophile Bestandteile zu lösen, werden Lipide vorrangig als einschließende Materialien verwendet (Dima, Assadpour, Dima & Jafari, 2020). Zu den lipidbasierten Nanoträgersystemen gehören selbstemulgierende Arzneistoffträgersysteme (SEDDS), Nanoemulsionen/Mikroemulsionen, feste Lipidnanopartikel (SLNs) und nanostrukturierte Lipidträger (NLCs). Darüber hinaus sind auch Liposome zu nennen (Lu, Zhang, Wang, & Chen, 2021; Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin, & Fang, 2019).

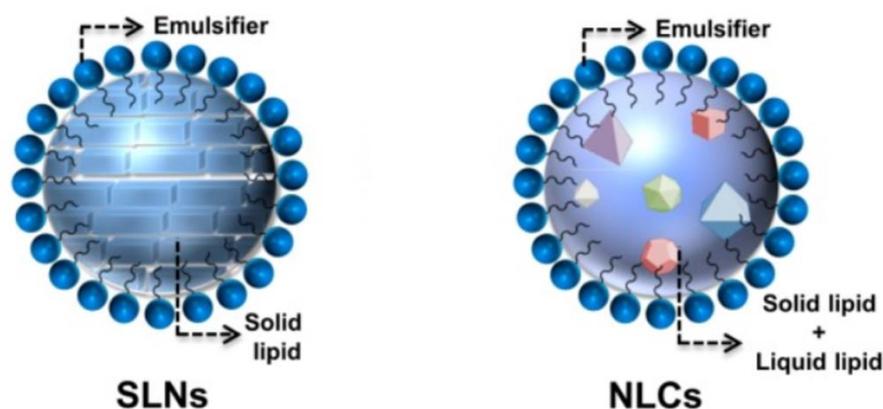


Abbildung 12: Strukturen von nanostrukturierten Lipidträgern und von festen Lipid-Nanopartikeln

Quelle: Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin, & Fang, 2019

Feste Lipidnanopartikel (SLNs) stellen die Lipidnanoträger der ersten Generation dar und weisen Größen von 30 bis 1.000 nm auf. Für die Produktion von SLNs werden unterschiedliche feste Lipide verwendet, darunter Fettsäuren, Mono-, Di- und Triglyceride sowie diverse Öle wie Stearinpalm- und Rapsöl (Karpagam et al., 2022; Dima et al., 2020). Diese Lipide weisen einen hohen Gehalt an gesättigten Fettsäuren auf, wobei der Lipidpolymorphismus die physikalisch-chemischen Eigenschaften beeinflusst. Triglyceride kristallisieren in drei verschiedenen polymorphen Formen, nämlich α -, β' - und β -polymorphe Formen. Die β -Form zeigt die höchste Stabilität und Schmelztemperatur, gefolgt von der β' -Form und schließlich der α -Form (Dima et al., 2020).

Die bioaktiven Komponenten werden in lipidhaltigen Tropfen eingeschlossen, die in einer kristallinen und strukturierten Form vorliegen. Dies ermöglicht die Absorption und den Transport von Bio-komponenten (Dima et al., 2020; Mor et al., 2023). Die feste Matrix von SLNs basiert auf Öl-in-Wasser-Emulsionen, bei denen die flüssige Lipid-/Ölphase durch eine feste Phase ersetzt wurde (Mor et al., 2023). Aufgrund ihrer Schmelzpunkte von über 40 °C bleiben SLNs bei Körpertemperatur im festen Zustand, wobei Emulgatoren eine zusätzliche stabilisierende Wirkung entfalten (Karpagam et al., 2022; Dima et al., 2020).

Aufgrund ihrer hohen physikalischen und Wirkstoffstabilität eignen sich SLNs für den Transport sowohl lipophiler als auch hydrophiler Verbindungen. Dabei wird eine erhöhte Lösungsvermittlung der lipophilen Bestandteile ermöglicht (Dima et al., 2020; Karpagam et al., 2022). Obgleich die Einkapselungseffizienz von SLNs als überlegen gegenüber anderen lipidbasierten Nanoträgern erachtet wird, wird eine niedrige Arzneistoffbeladungskapazität berichtet, welche sogar als einer der Hauptnachteile betrachtet wird (Karpagam et al., 2022; Dima et al., 2020). Die Herstellung ist einfach und hochskalierbar, zudem besteht die Möglichkeit zur Modulation physikalisch-chemischer Eigenschaften (Dima et al., 2020; Karpagam et al., 2022). Die verwendeten Inhaltsstoffe sind als sicher zu betrachten, wobei auf den Einsatz organischer Lösungsmittel weitestgehend verzichtet wird (Dima et al., 2020; Karpagam et al., 2022).

Ein Nachteil der SLNs besteht in der Freisetzung der Wirkstoffe während der Lagerung aus dem Träger. Auch die schnelle Freisetzung und die damit einhergehende Dispersion mit einer hohen Menge an Wasser werden als problematisch erachtet (Karpagam et al., 2022).

Nanostrukturierte Lipidträger (NLCs) werden als Abgabesysteme der zweiten Generation bezeichnet, wobei die verwendeten Lipide in der Literatur variieren. Wie bei den SLNs können feste Lipide mit einem hohen Gehalt an gesättigten Fettsäuren oder eine Mischung aus festen und flüssigen Lipiden verwendet werden, um die Lipidkristallinität zu umgehen (Karpagam et al., 2022; Mor et al., 2023; Dima et al., 2020). Die Strukturen der NLCs und der SLNs sind in der Abbildung 12 dargestellt.

Die Lipide werden mit bioaktiven Komponenten in Wasser gemischt, wobei die Lipidphase die innere und das Wasser die äußere Phase bildet (Mor et al., 2023). Auch in diesem Fall übt der Lipidpolymorphismus einen Einfluss auf die Eigenschaften der Mischung aus. Dabei ist eine verlangsamte polymorphe Umwandlung sowie ein niedriger Kristallinitätsindex zu verzeichnen (Mor et al., 2023; Dima et al., 2020). Infolge der Reaktion entstehen kristallisierte Strukturen in Form von teilweise kristallisierten Lipiden in der wässrigen Phase, wobei Emulgatoren anwesend sind (Karpagam et al., 2022).

Nanostrukturierte Lipidträger (NLCs) wurden entwickelt, um das Beladungsvolumen zu steigern und das Austreten bioaktiver Substanzen zu reduzieren. Auf diese Weise sollten die Nachteile von SLNs behoben werden (Mor et al., 2023). Allerdings sind Faktoren wie Beladekapazität und Einkapselungseffizienz von der Zusammensetzung der Innenphase abhängig, und matrixabhängige toxische Wirkungen auf Zellen können eine Einschränkung darstellen (Karpagam et al., 2022; Mor et al., 2023). Des Weiteren können Tenside eine reizende und sensibilisierende Wirkung entfalten, welche es zu berücksichtigen gilt (Karpagam et al., 2022).

Für die Produktion von NLCs kann eine Hochdruckhomogenisation eingesetzt werden, welche sowohl die Herstellung von NLCs als auch von SLNs in quantitativer Weise ermöglicht. Das beschriebene Verfahren basiert auf einer Top-Down-Methodik, wobei ein Druck von 100 bis 2000 bar Anwendung findet. Zudem kann das Verfahren in einem breiten Temperaturspektrum, sowohl bei hohen als auch bei niedrigen Temperaturen, durchgeführt werden (heiße und kalte Homogenisation). Weitere gängige Verfahren zur Herstellung von NLCs umfassen Ultraschallbehandlung, Phaseninversion, Mikroemulsion, Injektion von Verdampfungsmitteln sowie die Membran-Versorgungstechnik (Karpagam et al., 2022).

2.3.5 Liposome

Liposome stellen Vesikel dar, welche auf Phospholipiden basieren. Dabei weisen die hydrophilen Köpfe eine Ausrichtung in Richtung der wässrigen Umgebung auf, während die hydrophoben Schwänze zueinander gerichtet sind. In der Folge bildet sich eine Phospholipid-Doppelschicht, deren amphiphile Natur mehrere Vorteile mit sich bringt (Karpagam et al., 2022; Lu, Zhang, Wang & Chen, 2021). Die Struktur der Liposome ist in Abbildung 13 dargestellt, um deren Verständnis zu erleichtern.

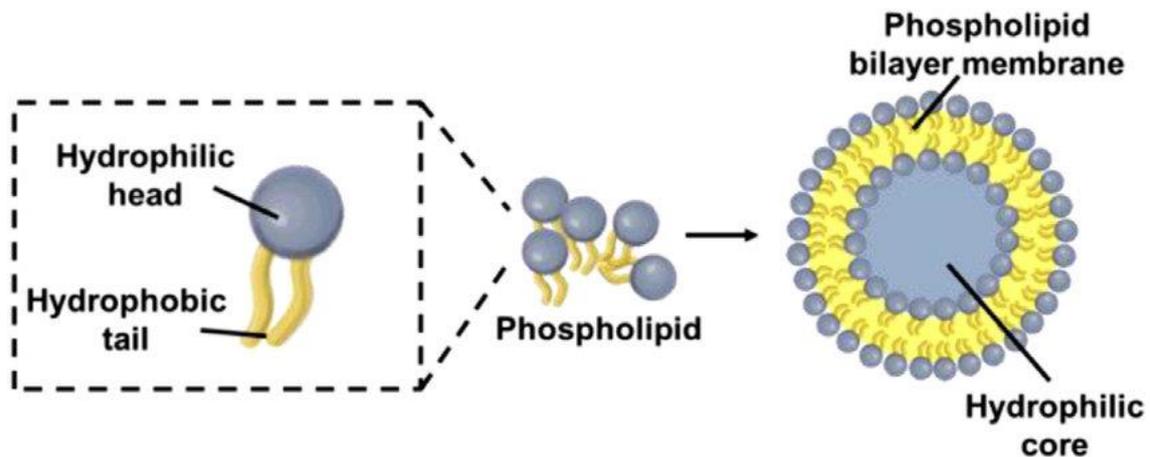


Abbildung 13: Struktur eines Liposoms

Quelle: Magar, Boafu, Li, Chen & He, 2022

Liposome sind in der Lage, hydrophile, lipophile und amphiphile Komponenten einzufangen und vor der Umgebung zu schützen (Karpagam et al., 2022; Mor et al., 2023; Lu et al., 2021). Die hydrophilen Substanzen sind im hydrophilen Kern lokalisiert, während die lipophilen Komponenten in der Lipiddoppelschicht vorzufinden sind, wobei diese mehrere Lipiddoppelschichten umfassen kann (Lu et al., 2021). Die amphiphilen Substanzen können sich an der Grenzfläche zwischen Lipiden und Wasser befinden (Mor et al., 2023).

Zu den Vorteilen von Liposomen zählt eine verbesserte zelluläre Aufnahme, die durch Wechselwirkungen zwischen der Liposomenmembran und der Zellmembran bedingt ist (Karpagam et al., 2022). Die Phospholipid-Doppelschicht weist Parallelen zur Plasmamembran menschlicher Zellen auf, was eine hohe Biokompatibilität zur Folge hat. Weiter können Liposome mit bestimmten Modifikationen und Targeting-Potenzial an spezifische Zielorte transportiert bzw. gebunden werden (Lu et al., 2021).

Dennoch weisen Liposomen trotz ihrer Vorteile eine mangelnde Stabilität sowie mögliche Einschränkungen bei der Herstellung auf, bedingt durch einen verringerten Kern trotz großer Partikelgrößen (Karpagam et al., 2022). Eine hohe Beladung ist aufgrund der begrenzten Kapazität in der Liposomen-Doppelschicht nicht möglich (Lu et al., 2021). Die Größe von Liposomen variiert erheblich und kann von 20 nm bis zu mehr als 1 µm reichen. Für Größen im Nanometerbereich wird der Begriff *Nanoliposome* verwendet (Karpagam et al., 2022; Lu et al., 2021).

Eine ähnliche Struktur wie Liposome weisen Niosome auf, wobei sich diese jedoch durch die verwendeten Tenside unterscheiden (Mor et al., 2023). Im Gegensatz zu Liposomen, deren Bausteine neutrale und ionische Phospholipide sind, werden Niosome mit nichtionischen Tensiden hergestellt. Auch andere Bestandteile, wie Cholesterin, können die Eigenschaften beeinflussen. Obgleich die Einkapselungskapazität durch Cholesterin geringer ist, wird ein Austreten von Biokomponenten durch die Aufrechterhaltung der Steifigkeit in der Doppelschicht verhindert (Dima et al., 2020).

Darüber hinaus können Ladungsinduktoren sowie Biopolymere die Stabilität und Funktionalität von Liposomen beeinflussen (Dima et al., 2020).

Die Strukturbildung von Liposomen erfordert Energie in Form von Wärme, mechanischer Einwirkung oder physikalischer Agitation. Im Anschluss an die Formgebung erfolgt eine Verkleinerung der Partikel (Lombardo & Kiselev, 2022; Dima et al., 2020). Zu den am häufigsten angewendeten Verfahren zählen die Beschallung, die Extrusion sowie die Hochdruckhomogenisierung, welche eine Verkleinerung der Liposomen nach ihrer Bildung herbeiführen (Lombardo & Kiselev, 2022).

2.3.6 Nanoemulsion und Mikroemulsion

Nanoemulsionen sind Dispersionen von Öltröpfchen mit einer Größe von 5–200 nm in einem wässrigen Medium. Dieses Medium enthält neben Wasser und Öl auch wässrige Puffer, Tenside und Co-Tenside. Diese werden als Kolloide bezeichnet und sind in der Lage, lipophile bioaktive Verbindungen zu lösen, wodurch deren Transport verbessert wird (Karpagam et al., 2022). Die eingesetzten Rohstoffe sind als sicher eingestuft (GRAS, generally recognized as safe). Die Tenside bzw. Co-Tenside bestehen aus Peptiden, Proteinen, Polysacchariden, Phospholipiden oder niedermolekularen, nichtionischen Tensiden (Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin, & Fang, 2019). Die Gewährleistung der Stabilität erfolgt durch die Bildung eines Grenzfilms, wodurch die Systeme als kinetisch stabil charakterisiert werden können. Des Weiteren bieten Nanoemulsionen Schutz vor Hydrolyse und ermöglichen die Verkapselung hydrophiler Substanzen (Karpagam et al., 2022).

In Bezug auf die Herstellungstechniken kann eine Unterteilung in Niedrigenergie- und Hochenergie-Methoden vorgenommen werden. Im Rahmen der Niedrigenergie-Methoden finden sowohl die spontane Emulgierung als auch die Phaseninversionstemperatur mit Löslichkeitsänderungen Anwendung. Demgegenüber werden bei den Hochenergie-Methoden Verfahren wie die Mikrofluidik, die Hochdruckhomogenisation oder der Ultraschall eingesetzt (Karpagam et al., 2022). Die Hochdruckhomogenisation wird dabei als die gängigste Methode betrachtet (Hsu et al., 2019).

Der Vorteil von Nanoemulsionen liegt in der verringerten Oxidation und dem Abbau bioaktiver Verbindungen im Magen-Darm-Trakt. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass Nanoemulsionen aufgrund der Oswald-Reifung technisch benachteiligt sind, da dies eine Beeinträchtigung ihrer Funktion zur Folge haben kann (Karpagam et al., 2022). Dennoch weisen sie eine bemerkenswerte Stabilität auf, die sich durch eine fehlende Flockung oder Verschmelzung während der langfristigen Lagerung manifestiert (Hsu et al., 2019; Karpagam et al., 2022). Zudem ermöglichen Interaktionen mit den Komponenten des Magen-Darm-Trakts eine optimierte Absorption, die auf der geringen Größe und der erhöhten Oberfläche der Nanoemulsionen basiert (Hsu et al., 2019).

Mikroemulsionen stellen eine weitere Klasse von Emulsionen dar, die sich durch eine thermodynamische Stabilität auszeichnen, im Gegensatz zu Nanoemulsionen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei Nanoemulsionen die getrennte Öl- und Wasserphase eine niedrigere Gesamtenergie als die Emulsion aufweist, während bei Mikroemulsionen die freie Energie niedriger ist als die der getrennten Komponenten. Aus diesem Grund bilden sich Mikroemulsionen spontan oder mit geringem Energieaufwand (Hsu et al., 2019; Jones, Nallal & Razia, 2022).

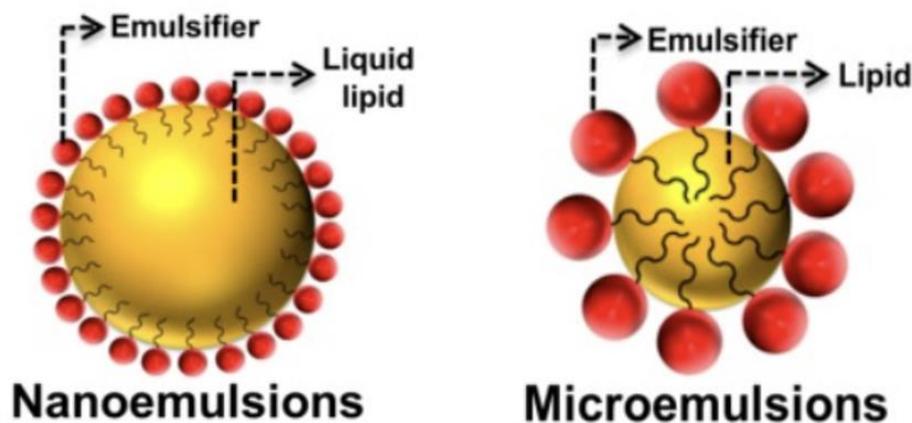


Abbildung 14: Struktur einer Nanoemulsion und Struktur einer Mikroemulsion

Quelle: Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin, & Fang, 2019

Die Herstellung von Mikroemulsionen erfolgt durch die Organisation von Tensidmolekülen zu sogenannten Kernmizellen, welche einen bestimmten Volumenanteil an Öl oder Wasser in ihrem Inneren einschließen. Diese Kernmizellen bestehen aus Ölen, Tensiden, Co-Tensiden und Wasser. Diesbezüglich ist festzuhalten, dass das Co-Tensid die Grenzflächenenergie potenziell minimiert.

Die Co-Tenside bestehen aus kurzkettigen, amphiphilen Molekülen (vgl. Jones et al., 2022; Dima et al., 2020).

Im Größenbereich von 10 bis 100 nm sind Mikroemulsionen kleiner als Nanoemulsionen und weisen, in Abhängigkeit vom verwendeten Tensid, verschiedene Erscheinungsformen auf. Dazu zählen kugelförmige, ellipsoide oder wurmartige Strukturen (Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin & Fang, 2019; Jones, Nallal & Razia, 2022; Dima et al., 2020). Die Strukturen einer Nanoemulsion sowie einer Mikroemulsion sind in Abbildung 14 dargestellt.

Zu den Vorteilen von Mikroemulsionen zählt, dass ihre Herstellung keine anspruchsvollen Geräte erfordert und keine Energie zur Bildung aufgebracht werden muss. Dadurch eignen sie sich als Niedrigenergieverfahren. Darüber hinaus weisen Mikroemulsionen eine hohe Lagerstabilität auf und sind in der Lage, sowohl lipophile als auch hydrophile Substanzen zu lösen und abzugeben.

Zudem verbessern Mikroemulsionen diverse Faktoren, darunter die Löslichkeit, den Schutz vor Abbau sowie den Transport im Magen-Darm-Trakt (Dima et al., 2020; Santana, Perrechil, & Cunha, 2013; Hsu et al., 2019).

Obgleich eine gesteigerte Fließfähigkeit der Magen-Darm-Membran und folglich eine erhöhte Permeabilität durch die hohe Konzentration an Tensiden erreicht wird, birgt der hohe Gehalt an Tensiden auch ein gewisses Risiko für Toxizität. Zusätzlich neigen Mikroemulsionen dazu, bei extremen Temperaturen oder hohen Salzkonzentrationen zu zerfallen (Hsu et al., 2019; Dima et al., 2020).

2.3.7 SEEDS

Selbstemulgierende Arzneimittelabgabesysteme (SEDDS) werden als Vorläufer oder anhydre Formen von Nanoemulsionen betrachtet, die in Anwesenheit von Wasser und Agitation spontane Emulsionen bilden können. Die Bildung von Emulsionen wird durch Bewegungen, die durch die Verdauung entstehen, initiiert, wobei keine zusätzliche freie Energie zugeführt werden muss. Dies führt zu einer thermodynamisch spontanen Entwicklung (Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin, & Fang, 2019; Dima et al., 2020; Date, Desai, Dixit, & Nagarsenker, 2010). Die Struktur der SEDDS wird in Abbildung 15 dargestellt.

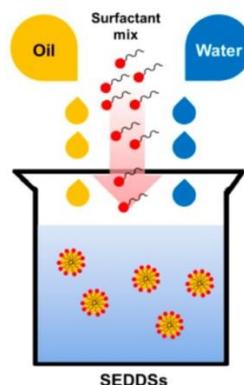


Abbildung 15: Struktur der selbstemulgierenden Arzneimittelabgabesysteme (SEDDS)

Quelle: Hsu, Wang, Alalaiwe, Lin, & Fang, 2019

SEDDS bestehen aus unterschiedlichen Mischungsverhältnissen von Ölen, Tensiden, Co-Emulgatoren und/oder Lösungsmitteln und bilden isotrope Lösungen, die die Fähigkeit besitzen, lipophile Komponenten zu laden (Hsu et al., 2019; Dima et al., 2020; Date et al., 2010).

Die Auswahl der Ölkomponente ist von entscheidender Bedeutung für die Beladungskapazität und die Bildung der Emulsionen, da verschiedene Öle unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Die Bildung von Nanoemulsionen ist insbesondere bei Ölen mit langen Kohlenwasserstoffketten erschwert, während Öle mit mittlerer und kurzer Kettenlänge eine höhere Affinität dazu aufweisen (Date et al., 2010).

Die Ölphase kann aus verschiedenen Lipiden bestehen, wobei für sogenannte selbstmikroemulgierende Arzneistoffabgabesysteme (SMEDDS) eher mittelkettige Triglyceride präferiert werden. Aufgrund ihrer geringen Toxizität finden nichtionische Tenside bevorzugt Verwendung, wobei das Gleichgewicht zwischen hydrophilen und lipophilen Anteilen (HLB) zu berücksichtigen ist. Die Löslichkeit lipophiler Verbindungen wird durch den Einsatz von Tensiden sowie durch den Einsatz von hydrophilen Co-Lösungsmitteln gesteigert. Eine weitere Eigenschaft der Tenside ist die erhöhte Permeabilität sowie die gesteigerte Affinität der Darmmembran zu den Lipidtröpfchen (Dima et al., 2020).

Die Lipophilie des Öls sowie die Konzentration der öligen Phase beeinflussen die Größe der SEDDS, wodurch eine Differenzierung in selbstnanoemulgierende Arzneistoffabgabesysteme (SNEDDS) und selbstmikroemulgierende Arzneistoffabgabesysteme (SMEDDS) möglich ist. Letztere weisen zudem eine höhere Stabilität auf. In der Literatur wird für SEDDS ein Tröpfchendurchmesser von unter 200 nm bzw. 300 nm angegeben, während für SNEDDS Tröpfchendurchmesser von unter 100 nm beschrieben werden. SMEDDS können jedoch auch in Größen von 10 bis 100 nm als Mikroemulsionen dispergieren (Hsu et al., 2019; Dima et al., 2020; Date et al., 2010).

Die Komponenten und ihre Konzentrationen beeinflussen somit die Tropfengröße, den Polydispersitätsindex sowie die Selbstnanoemulgierungszeit, was wiederum Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von SEDDS haben kann (Hsu et al., 2019; Date et al., 2010).

Die zusätzliche Einnahme von Lipiden über SEDDS fördert zudem die Sekretion von Galle, wodurch eine lipidreiche Umgebung geschaffen wird. Dies führt zu einer weiteren Unterstützung der Bildung von Emulsionen und deren Verteilung in die Mizellen (Hsu et al., 2019).

SEDDS weisen im Vergleich zu Nanoemulsionen eine verbesserte Stabilität bioaktiver Substanzen sowie ein stabileres Profil bei langfristiger Lagerung auf. Während Einzeldosisformen wie Weich- oder Hartgelatine kapseln eine Kommerzialisierung und Akzeptanz bei Patienten fördern können, besteht jedoch das Risiko unerwünschter Wechselwirkungen mit den verwendeten Materialien. Um das zuvor beschriebene Problem zu umgehen, werden diverse Techniken eingesetzt, um flüssige SEDDS in einen festen Zustand zu überführen. Dazu zählen beispielsweise die Gefriertrocknung, die Sprühtrocknung sowie die Granulation. (Hsu et al., 2019; Date et al., 2010).

3 Methode

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde eine systematische Literaturrecherche nach dem Manual "Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien" in den Datenbanken PubMed und Cochrane durchgeführt (Blümle et al., 2020). Die durchgeführte Recherche zielte darauf ab, den Einfluss lipidbasierter Nanoträger auf die Aufnahmefähigkeit bzw. Bioverfügbarkeit lipophiler Substanzen bei Patienten mit Malabsorption zu untersuchen. Um einen hohen Evidenzgrad zu gewährleisten, wurde der Fokus der Suche auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) am Menschen gelegt. Sofern die Anzahl der Studien unzureichend war, wurden zusätzlich präklinische, experimentelle Tierstudien berücksichtigt.

Die Literaturrecherche wurde anhand einer gezielten Suchstrategie mit definierten Schlagwörtern durchgeführt, um eine effiziente Identifizierung relevanter Literatur zu gewährleisten. Hierbei wurde die Suchstrategie durch den Einsatz boolescher Operatoren weiter optimiert. Im Anschluss an die Recherche wurden die Ergebnisse dokumentiert. Die verwendeten Suchbegriffe umfassten "lipidbasierte Nanoträger" sowie ähnliche Begriffe in englischer Sprache. In diesem Zusammenhang sind insbesondere selbstemulgierende Arzneimittelabgabesysteme (SEDDS), Nanoemulsionen, feste Lipidnanopartikel (SLNs), nanostrukturierte Lipidträger (NLCs) sowie Liposomen als relevante Systeme zu nennen. Des Weiteren wurden die zuvor genannten Suchbegriffe mit dem Begriff der Malabsorption sowie spezifischen Malabsorptionsursachen wie der Crohn-Krankheit, Zystischen Fibrose, Steatorrhoe, Colitis ulcerosa, Pankreatitis und dem Roux-en-Y-Magenbypass kombiniert. Hierbei wurde dieselbe Vorgehensweise wie bei der Kombination der Suchbegriffe gewählt, d. h. die Begriffe wurden auch in englischer Sprache in die Recherche einbezogen.

Im Prozess der Recherche wurde der Filter "Randomized Controlled Trial" verwendet, um die Qualität der identifizierten Studien sicherzustellen. Weitere Filter wurden nicht implementiert. Eine detaillierte Dokumentation der Literaturrecherche findet sich im Anhang. Die Eingabe und Kombination der Suchbegriffe erfolgte in der angegebenen Reihenfolge.

3.1 Literaturrecherche

Die durchgeführte Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank sowie in PubMed ergab insgesamt 216 Treffer in der Cochrane-Datenbank und 242 Treffer in PubMed. Nach der Durchsicht der Titel wurden acht Studien aus PubMed und vier Studien aus Cochrane für die engere Auswahl definiert. Im Anschluss erfolgte die Selektion der Studien anhand der Abstracts unter Anwendung vordefinierter Kriterien, die auf dem PICOS-Schema basieren.

Die in die Untersuchung einbezogenen Studien befassten sich mit Patientinnen und Patienten, die unter einer Form von Malabsorption litten. Die Intervention sollte durch die gezielte Einnahme lipophiler Vitamine oder anderer lipophiler Substanzen über die orale Zufuhr erfolgen, wobei lipidbasierte Nanoträger zum Einsatz kamen.

Zudem war eine Kontrollgruppe erforderlich, die entweder Placebos oder konventionelle Mittel ohne den Einsatz von Nanoträgern erhielt. Die Auswirkungen der Intervention auf die Plasma- und Serumwerte bzw. pharmakokinetischen Parameter wurden mittels geeigneter Messverfahren quantifiziert und einer statistischen Analyse auf signifikante Unterschiede unterzogen. Zu den möglichen pharmakokinetischen Parametern gehörten der Bereich unter der Kurve (AUC), der Zeitpunkt der maximalen Konzentration (Tmax) sowie die maximale Konzentration des Nährstoffs im Blut (Bialer et al., 1995).

Tabelle 1: PICOS-Schema

Population	Patienten mit Malabsorptionssyndrom (z. B. Crohn-Krankheit, Zystische Fibrose, Steatorrhoe, Colitis ulcerosa, Pankreatitis, Roux-en-Y-Magenbypass), ohne Altersbeschränkung
Intervention	Orale Zufuhr lipophiler Vitamine oder anderer lipophiler Substanzen unter Verwendung lipidbasierter Nanoträger
Comparison	Kontrollgruppe, die Placebos oder konventionelle Mittel ohne Nutzung von Nanoträgern erhält
Outcome	Quantifizierung der Plasma- und Serumwerte bzw. pharmakokinetischen Parameter (z. B. AUC, Tmax, Cmax) zur Untersuchung signifikanter Unterschiede in der Bioverfügbarkeit
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT), präklinische experimentelle Tierstudien

Anmerkung. Die PICO-Methode, abgekürzt für *Patient, Intervention, Comparison* und *Outcome*, ermöglicht es, eine Fragestellung strukturiert zu bearbeiten. Diese Methode wurde in Form einer Tabelle angewendet.

3.1.1 Selektion

In Anlehnung an die genannten Kriterien sowie das PICOS-Schema wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

1. Die Teilnehmer weisen keine Malabsorption auf.
2. Neben der Anwendung lipidbasierter Nanoträger werden keine Placebos oder konventionellen Mittel ohne Nutzung von Nanoträgern eingenommen (keine Kontrollgruppe).
3. Die Studie verfolgt ein anderes Ziel als die Untersuchung des Einflusses lipidbasierter Nanoträger auf die Aufnahme lipophiler Substanzen über den Magen-Darm-Trakt und den damit verbundenen Einfluss auf die Plasma- und Serumwerte bzw. pharmakokinetischen Parameter.

Nach der Anwendung der zuvor festgelegten Kriterien auf die Abstracts relevanter Studien wurden fünf Studien aus der PubMed-Datenbank und drei Studien aus der Cochrane-Datenbank als potenziell geeignet identifiziert. Im Anschluss wurde eine Duplikatsprüfung durchgeführt, um zu ermitteln, ob sich Studien in beiden Datenbanken doppelt vorlagen. Nach dem Ausschluss von Duplikaten verblieben fünf Studien. Eine erneute Prüfung der Volltexte anhand der genannten Kriterien führte zu einer Einstufung von insgesamt fünf Studien als geeignet. Der gesamte Auswahlprozess ist im Prisma-Flow-Chart (siehe Abbildung 16) dargestellt.

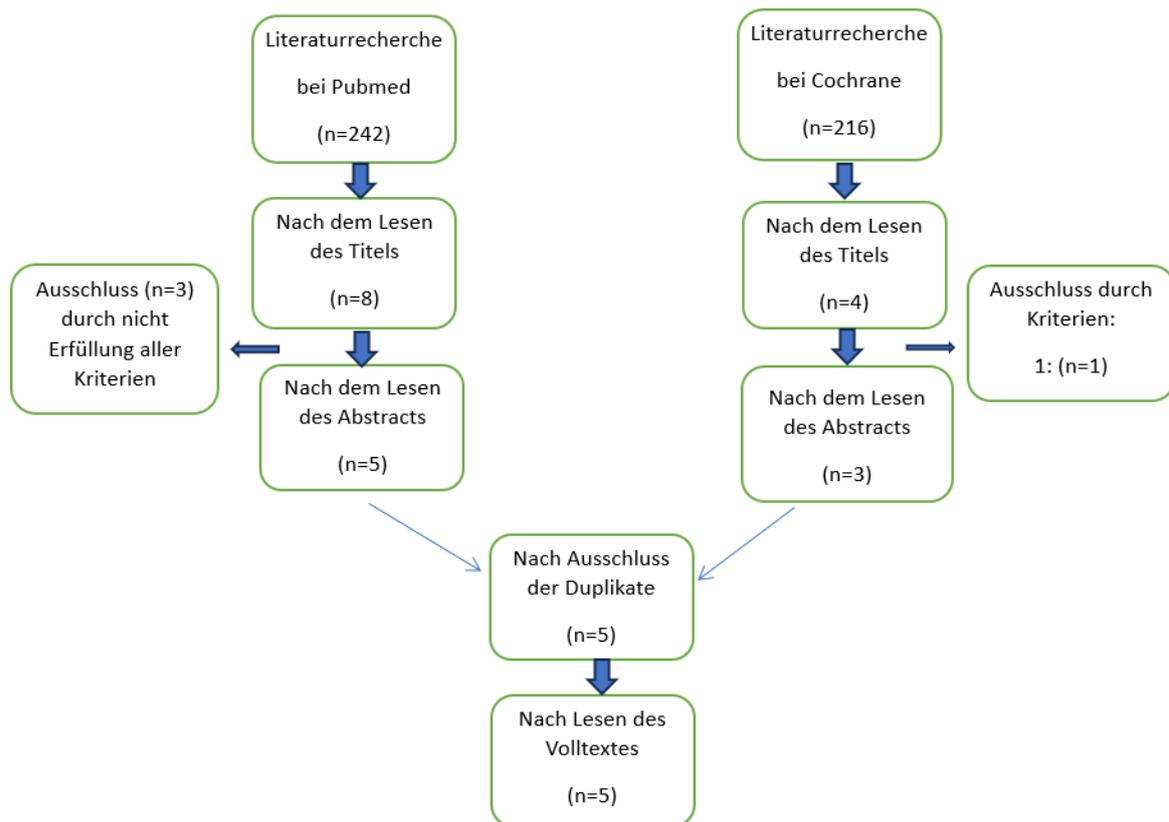


Abbildung 16: PRISMA-Flussdiagramm der Literaturrecherche

3.2 Qualitätsbewertung

Im Anschluss an die Selektion der Studien wurde eine Qualitätsbewertung durchgeführt. Die Evaluierung der randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde anhand der "JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials" (Tufanaru, C., 2020) durchgeführt, einer Checkliste, die speziell für die methodische Qualitätsbewertung von RCTs konzipiert wurde. Die Checkliste dient der Evaluierung, inwiefern in einer Studie systematische Fehler Berücksichtigung fanden.

Die Bewertung erfolgt durch das Beantworten von Fragen mit "Ja", "Nein", "unklar" oder "nicht anwendbar" (NA). Die methodische Qualität einer Studie lässt sich anhand der Anzahl an mit "Ja" beantworteten Fragen beurteilen (Tufanaru, 2020).

Die Evaluierung der Tierversuchsinterventionsstudien erfolgte anhand der zehn Hauptkriterien der ARRIVE-Richtlinien. Die genannten Richtlinien umfassen zehn Hauptpunkte, welche Vorgaben zur Verbesserung der Berichterstattung präklinischer Studien beinhalten. Die Verbesserungsvorschläge umfassen eine strukturierte und ausführlichere Beschreibung der Experimente, einschließlich genauerer Informationen zum Studiendesign und zu den Versuchstieren (Kilkenny, Browne, Cuthill, Emerson, & Altman, 2010). Für jedes Hauptkriterium wurden Anmerkungen gemacht, und abschließend erfolgte eine Gesamtbewertung.

3.2.1 Qualitätsbewertung der Tierversuchsinterventionsstudien

Im Folgenden erfolgt eine detaillierte und tabellarische Darstellung der Qualitätsbewertungen der ausgewählten Studien. Die Evaluierung der randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) erfolgte, wie zuvor beschrieben, anhand der JBI, welche in Tabelle 3 dargestellt sowie im Folgenden erläutert wird (Tufanaru, 2020).

Ebenso wurden die präklinischen Tierversuchsinterventionsstudien anhand der zehn Hauptkriterien der ARRIVE-Richtlinien evaluiert, um eine strukturierte und detaillierte Berichterstattung der Experimente zu gewährleisten. Die Ergebnisse dieser Bewertung sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Qualitätsbewertung durch Ableitung aus den ARRIVE Richtlinien

Hauptpunkt	Unterpunkte	Chen et al., 2015	Huang et al., 2023
Versuchsplanung	Studiendesign	Studiendesign beschrieben, aber keine spezifischen Angaben zur Versuchseinheit.	Studiendesign beschrieben, keine spezifischen Angaben zur Versuchseinheit.
Stichprobengröße	a. Anzahl der Versuchseinheiten und Gesamtanzahl der Tiere	Genaue Anzahl nicht angegeben; Bereichsangaben (n = 5–10). Keine Gesamtzahl der Tiere angegeben.	Anzahl der Tiere pro Gruppe angegeben, Gesamtzahl durch Addition ermittelbar. Keine Gesamtzahl explizit angegeben.

	b. Erklärung zur Festlegung der Stichprobengröße und a-priori-Berechnungen	Keine Angabe zur Bestimmung der Stichprobengröße.	Keine Angabe zur Bestimmung der Stichprobengröße.
Ein- und Ausschlusskriterien	Keine spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien angegeben.	Keine spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien angegeben.	Keine spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien angegeben.
Randomisierung	Angabe zur Randomisierung	Keine Angabe zur Randomisierung.	Keine Angabe zur Randomisierung.
Verblindung	Angabe zur Verblindung	Keine Angabe zur Verblindung.	Keine Angabe zur Verblindung.
Messparameter	a. Alle erhobenen Messparameter definieren	Alle Messparameter wurden definiert, einschließlich Zelltod und molekularer Marker.	Alle Messparameter wurden definiert, mit Fokus auf pharmakokinetische Parameter wie Cmax und AUC.
	b. Angabe des primären Messparameters (für Stichprobengröße)	Keine spezifische Angabe des primären Messparameters.	Keine spezifische Angabe des primären Messparameters.
Statistische Methoden	a. Details zu den statistischen Methoden, einschließlich verwendeter Software	Statistik beschrieben, aber keine Angabe der verwendeten Software.	Statistik beschrieben, einschließlich der Verwendung von Phoenix WinNonlin V8.1 für PK-Analyse.
	b. Methoden zur Überprüfung der Annahmen des statistischen Ansatzes und Maßnahmen bei Nichterfüllung	Keine Angabe zur Überprüfung der Annahmen des statistischen Ansatzes.	Keine Angabe zur Überprüfung der Annahmen des statistischen Ansatzes.

Versuchstiere	a. Art, Zuchtlinie, Geschlecht, Alter und Gewicht der Tiere angeben	Männliche Sprague-Dawley-Ratten (350~450 g) verwendet.	Männliche Sprague-Dawley-Ratten, 6 Wochen alt, verwendet.
	b. Weitere relevante Informationen wie Herkunft, Gesundheits-/Immunstatus, genetische Veränderungen	Weitere Angaben, wie Herkunft und Gesundheitsstatus, wurden gemacht.	Weitere Angaben, wie Herkunft und Gesundheitsstatus, wurden gemacht.
Experimentelle Eingriffe	Beschreibung der Eingriffe oder Maßnahmen für jede Versuchsgruppe (einschließlich der Kontrollen)	Eingriffe und Maßnahmen detailliert beschrieben, einschließlich Vorbereitung der SNEDDS und Roux-en-Y-Magenbypass-OP.	Eingriffe und Maßnahmen detailliert beschrieben, einschließlich Vorbereitung der SNEDDS, Suspension und Bariatriche Chirurgie.
Ergebnisse	a. Beschreibende Statistik für jede Versuchsgruppe (mit Maß für Variabilität, z.B. Mittelwert und SD)	Angemessene statistische Analyse durchgeführt; Ergebnisse zuverlässig in den jeweiligen Gruppen dargestellt.	Angemessene statistische Analyse durchgeführt; Ergebnisse zuverlässig in den jeweiligen Gruppen dargestellt.
	b. Effektgröße mit einem Konfidenzintervall angeben (falls anwendbar)	Keine Angabe zur Effektgröße oder zum Konfidenzintervall.	Keine Angabe zur Effektgröße oder zum Konfidenzintervall.

Anmerkung. Diese zielen darauf ab, die Qualität der Berichterstattung in Studien, die Tierversuche umfassen, zu verbessern (in Anlehnung an Du Sert et al., 2020)

Die Auswertung der Studien ergab, dass in den meisten Fällen keine Informationen über die Verblindung oder die Art der Randomisierung enthalten waren. Daher kann nicht bestätigt werden, dass diese wichtigen Aspekte adäquat berücksichtigt wurden. Das Fehlen dieser Faktoren kann zu einer Verzerrung (Bias) führen, wodurch die Interpretation der Ergebnisse erschwert wird. Weiter wurden in den Studien keine Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien gemacht, und es fehlten in der Studie von Chen et al. (2015) Angaben zur Stichprobengröße.

Die verwendeten Messparameter, statistischen Methoden und Auswertungsmethoden wurden jedoch als angemessen bewertet, sodass die Zuverlässigkeit der Forschungsergebnisse gewährleistet ist. Die Beschreibung der experimentellen Eingriffe ist ausreichend, um eine Reproduzierbarkeit der Studie zu gewährleisten.

In präklinischen Studien werden häufig Schwachstellen in Bezug auf die Verblindung, die Art der Randomisierung sowie die Geschlechterverteilung oder das Alter der Versuchstiere beobachtet. Eine Untersuchung von 271 zufällig ausgewählten Artikeln bestätigte diese Annahme. So wiesen 87 % der Studien keine Angaben zur Randomisierung und 86 % keine Informationen über eine Verblindung auf. Zudem gaben lediglich 59 % der Studien die Merkmale der verwendeten Tiere an. Diese Schwachstellen in den ausgewählten Studien reflektieren ein generelles Problem in der Berichterstattung von präklinischen Studien (Kilkenny, Browne, Cuthill, Emerson & Altman, 2010).

Die Qualität der Studien ist insgesamt als ausreichend zu bewerten, um sie in die Literaturrecherche aufzunehmen. Die fehlenden Angaben zu Verblindung und Randomisierung werden in der Diskussion berücksichtigt.

3.2.2 Qualitätsbewertung der randomisierten kontrollierten Studien

Die Auswertung der JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials (2020) ist in Tabelle 3 dargestellt. In den von Satia et al. (2015) und Nowak et al. (2022) durchgeführten Studien wurden offene Studien durchgeführt. Dies impliziert, dass sowohl die Prüfer als auch die Versuchsteilnehmer über die jeweilige Treatment-Zuteilung informiert waren, wodurch eine Verblindung nicht realisierbar war. Infolgedessen wurden die Fragen 4 und 6, ob die Teilnehmer blind der Behandlung zugewiesen wurden bzw. ob die Prüfer für die Ergebnisse blind für die Behandlungszuweisung waren, mit "Nein" beantwortet.

Die Frage 7, ob die Behandlungsgruppen abgesehen von der interessierenden Intervention identisch behandelt wurden, wurde in der Studie von Satia et al. (2015) aufgrund von Ungleichheiten in der Überwachung und der Art der Klinikbesuche zwischen den Behandlungsgruppen sowie in der Studie von Nowak et al. (2022) aufgrund ungleicher täglicher Vitamindosen zwischen den Behandlungsgruppen mit "Nein" beantwortet. Die Frage 3: "Waren die Behandlungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich?" wurde in der Studie von Nowak et al. (2021) ebenfalls mit "Nein" beantwortet, da die Teilnehmer in der MCT-Gruppe jünger waren und geringere Prävalenzen der *P. aeruginosa*-Besiedlung aufwiesen.

Die übrigen Fragen wurden in sämtlichen Studien bejaht. Insgesamt wurden 77 % der Fragen in den Studien von Satia et al. (2015) und Nowak et al. (2022) mit "Ja" beantwortet. In der Studie von Nowak et al. (2021) wurden 92 % der Fragen mit "Ja" beantwortet. Insgesamt ergibt sich daraus eine als ausreichend zu bewertende Qualität der Studien, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Mehrheit der Fragen mit "Ja" beantwortet wurde. Die fehlende Verblindung wird in der Diskussion berücksichtigt, da dies zu einem Bias führen kann.

Tabelle 3: Qualitätsbewertung durch Nutzung der JBI critical appraisal checklist for RCT.

Qualitätsfragen	Ja	Nein	Unklar	RA
1. Wurde bei der Zuweisung der Teilnehmer zu den Behandlungsgruppen eine echte Randomisierung durchgeführt?	1,2,3			
2. Wurde die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen verheimlicht?	1,2,3			
3. Waren die Behandlungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich?	1,2	3		
4. Wurden die Teilnehmer blind der Behandlung zugewiesen?		1,2		

5. War das Personal, das die Behandlung durchführte, blind für die Behandlungszuweisung?	1,2,3			
6. Waren die Prüfer für die Ergebnisse blind für die Behandlungszuweisung?		1,2		
7. Wurden die Behandlungsgruppen abgesehen von der interessierenden Intervention identisch behandelt?	3	1,2		
8. Wurde die Nachbeobachtung vollständig durchgeführt, und wenn nicht, wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf ihre Nachbeobachtung angemessen beschrieben und analysiert?	1,2,3			
9. Wurden die Teilnehmer in den Gruppen analysiert, in die sie randomisiert worden waren?	1,2,3			
10. Wurden die Ergebnisse in den Behandlungsgruppen auf dieselbe Weise gemessen?	1,2,3			
11. Wurden die Ergebnisse auf zuverlässige Weise gemessen?	1,2,3			
12. Wurde eine angemessene statistische Analyse durchgeführt?	1,2,3			
13. War das Studiendesign angemessen und wurden etwaige Abweichungen vom Standard-RCT-Design (individuelle Randomisierung, Parallelgruppen) bei der Durchführung und Auswertung der Studie berücksichtigt?	1,2,3			

Anmerkung. Die Checkliste dient zur Identifizierung von möglichen Verzerrungen im Design, in der Durchführung und Analyse (in Anlehnung an Tufanaru C, 2020). Satia et al., 2015 = 1; Nowak et al., 2022 = 2; Nowak et al., 2021 = 3.

3.3 Vorstellung der Tierstudien

Im Folgenden werden die präklinischen experimentellen Tierstudien präsentiert.

In den Studien von Chen et al. (2015) und Huang et al. (2023) wurden selbstnanoemulgierende Arzneimittelabgabesysteme (SNEDDS) an Ratten mit bariatrischer Chirurgie evaluiert.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden die Substanzen Valsartan (vgl. Tabelle 5) sowie Silymarin (vgl. Tabelle 4) analysiert. Die Untersuchungen von Chen et al. (2015) und Huang et al. (2023) hatten zum Ziel, die pharmakokinetischen Parameter, einschließlich der Bioverfügbarkeit, sowie die Sicherheit der Anwendung von SNEDDS im Vergleich zu konventionellen Mitteln zu bewerten. In beiden Studien wurden zudem mikroskopische Untersuchungen durchgeführt (Huang, Chen, Lin, Chen & Fang, 2023; Chen et al., 2015).

In der Studie von Huang, Chen, Lin, Chen und Fang (2023) erfolgte eine Unterteilung der Ratten in drei Gruppen. Eine Gruppe von Ratten wurde einem Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) unterzogen, während die andere Gruppe eine Sleeve-Gastrektomie (SG) erhielt. Zusätzlich wurde eine Gruppe von fettleibigen Ratten untersucht, die keiner chirurgischen Behandlung unterzogen wurden. Des Weiteren wurde die Zellviabilität sowie die Aufnahme der Wirkstoffe in Caco-2-Zellen untersucht, wobei die Aufnahme unter Verwendung eines Fluoreszenzmikroskops erfasst wurde (Huang, Chen, Lin, Chen, & Fang, 2023).

In der Studie von Chen et al. (2015) wurde ausschließlich der Roux-en-Y-Magenbypass als chirurgische Intervention untersucht. Eine Gruppe von Ratten wurde einem RYGB unterzogen, während eine Kontrollgruppe von normalen Ratten als Vergleich diente.

3.3.1 Datenerhebung und Auswertung

Im Folgenden erfolgt die Vorstellung der Datenerhebung und Auswertung der Studien von Chen et al. (2015) und Huang et al. (2023). Die Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen erfolgte in beiden Studien durch die Entnahme von Blutproben in regelmäßigen Abständen (0, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 8, 12 und 24 Stunden) und deren Analyse mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC). Die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter, wie die maximale Konzentration (C_{max}), die Zeit bis zur maximalen Konzentration (T_{max}), die Fläche unter der Kurve (AUC_{0-24}) und die Clearance, sind in Tabelle 4 (Chen et al., 2015) und Tabelle 5 (Huang et al., 2023) dargestellt.

Tabelle 4: Intervention von Silymarin

Interventionen		
Durchschnittliche Tagesdosen	Form der Einnahme	Anmerkungen zur Einnahme
Silymarin 600 mg/kg	SNEEDS	Orale Verabreichung
	Suspension	
	Polyethylenglykol 400-Lösung	

Anmerkung. Die Dosismenge, Form und Anmerkungen der Einnahme werden dargestellt. (In Anlehnung an Chen, et al., 2015).

Tabelle 5: Intervention Valsartan

Interventionen		
Durchschnittliche Tagesdosen	Form der Einnahme	Anmerkungen zur Einnahme
Valsartan 4 mg/kg	SNEEDS	Verabreichung durch Gavage
	Suspension	

Anmerkung. Die Dosismenge, Form und Anmerkungen der Einnahme werden dargestellt. (In Anlehnung an Huang, Chen, Lin, Chen, & Fang, 2023).

In beiden Studien wurde sowohl die Fluoreszenz- als auch die Konfokalmikroskopie eingesetzt, wobei die zu untersuchenden Formulierungen mit Nile Red als Farbstoff markiert wurden. Auf diese Weise sollte die Verteilung über die Magen- und Dünndarmschleimhaut erfasst und die Permeabilität bestimmt werden. Zu diesem Zweck wurde der Magen-Darm-Trakt chirurgisch entfernt und vorbehandelt. Die Abbildung der Präparate erfolgte mittels konfokaler Mikroskopie, wobei die Bilddaten mit einer eigens dafür entwickelten Software erfasst und verarbeitet wurden (Chen et al., 2015; Huang et al., 2023).

Im Rahmen beider Studien wurde eine histologische Bewertung durchgeführt, um die akute Toxizität im Gastrointestinaltrakt nach einer 24-stündigen Behandlung zu untersuchen. Die Resultate wurden unter Zuhilfenahme mikroskopischer Verfahren visualisiert. In der Studie von Huang et al. (2023) wurden lediglich normale Ratten untersucht, während in der Studie von Chen et al. (2015) drei verschiedene Rattengruppen untersucht wurden.

Die Auswirkungen des selbstnanoemulgierenden Arzneimittelabgabesystems auf die pharmakokinetischen Parameter, wie C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$), T_{max} (Stunden), AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{Stunden}/\text{mL}$) und Clearance ($\text{mL}/\text{Stunde}/\text{kg}$), wurden in beiden Studien erfasst und sind in den Tabellen 4 und 5 aufgeführt.

Die Halbwertszeit sowie die mittlere Verweildauer (MRT) wurden lediglich in der Studie von Chen et al. (2015) untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte in beiden Studien durch die Anwendung des unabhängigen t -Tests. Zusätzlich wurde in der Studie von Huang et al. (2023) ein Chi-Quadrat-Test angewendet, während bei Bedarf eine Varianzanalyse durchgeführt wurde (Chen et al., 2015; Huang et al., 2023).

4 Ergebnisse der Studien

4.1 Valsartan-Studie von Huang, Chen, Lin, Chen, und Fang (2023)

Im Folgenden werden die Resultate der pharmakokinetischen Untersuchungen von Valsartan präsentiert.

Die Resultate der Suspension-Gruppe demonstrierten, dass die RYGB-Ratten signifikant niedrigere C_{max}-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Allerdings konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den adipösen, SG- und RYGB-Ratten festgestellt werden (Huang, Chen, Lin, Chen & Fang, 2023). In der SNEDDS-Gruppe wurden bei den adipösen Ratten signifikant höhere C_{max}-Werte ($4.43 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$) im Vergleich zur Suspension-Gruppe ermittelt, wobei der Wert um den Faktor 1.7 über dem der Suspension-Gruppe lag. Hinsichtlich der AUC ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Suspension- und der SNEDDS-Gruppe bei den adipösen Ratten feststellen (Huang et al., 2023).

Die RYGB-Ratten der SNEDDS-Gruppe wiesen im Vergleich zur Suspension-Gruppe eine signifikant höhere AUC ($116.11 \pm 21.36 \mu\text{g/L}$) sowie eine signifikant 3,5-fach höhere C_{max} ($4.43 \pm 5.74 \mu\text{g/mL}$) auf. Des Weiteren wiesen die AUC-Werte der RYGB-Ratten signifikant höhere Werte auf als die der adipösen Ratten ($50.99 \pm 10,00 \mu\text{ghours/mL}$) (Huang et al., 2023).

Die Ergebnisse zeigten, dass die Bioverfügbarkeit von Valsartan in der SNEDDS-Gruppe der RYGB-Ratten im Vergleich zur Suspension-Gruppe auf Grundlage der AUC-Werte um den Faktor 3,3 höher ist. Die C_{max} und AUC der SG-Ratten, die SNEDDS erhielten, wiesen im Vergleich zur Suspension-Gruppe keine signifikanten Unterschiede auf (Huang et al., 2023).

Die T_{max}-Werte wurden in der SNEDDS-Gruppe innerhalb einer Stunde erreicht, während in der Suspension-Gruppe die T_{max} bei den fettleibigen Ratten nach zwei Stunden und bei den RYGB-Ratten nach drei Stunden registriert wurde. Eine T_{max} von weniger als einer Stunde konnte lediglich bei den SG-Ratten festgestellt werden, wobei hier eine größere Variationsbreite zu beobachten war. Des Weiteren konnten Schwankungen bei den SG- und RYGB-Ratten in der SNEDDS-Gruppe beobachtet werden (Huang et al., 2023).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei den fettleibigen Ratten in der SNEDDS-Gruppe eine schnellere Elimination des Arzneimittels aus dem Serum, wobei dieser Prozess nach 12 Stunden abgeschlossen war. Außerdem konnte eine unterschiedliche Anreicherung des Arzneimittels in der Leber in Abhängigkeit von der Verabreichungsform festgestellt werden. Dabei wies die SNEDDS-Gruppe eine signifikant höhere Akkumulation auf. Hinsichtlich der Gewebeverteilung des Arzneimittels nach 24 Stunden wiesen die SG- und RYGB-Ratten keine signifikanten Unterschiede auf (Huang et al., 2023).

Die konfokale Fluoreszenzmikroskopie, welche zwei Stunden nach der Arzneimittelverabreichung durchgeführt wurde, demonstrierte, dass die SNEDDS eine signifikant verbesserte intrazelluläre Färbung der CaCo-2-Zellen im Vergleich zur Suspension induzierten.

Die Ergebnisse der gastrointestinalen Aufnahme verdeutlichten, dass die fettleibigen Ratten im Magen und Darm eine effizientere transmurale Infiltration aufwiesen, wenn SNEDDS verabreicht wurden. Im Gegensatz dazu wiesen die RYGB-Ratten keine Verfärbung im Magen auf, jedoch eine stärkere Fluoreszenzintensität in der Darmschleimhaut im Vergleich zu den SG-Ratten (Huang et al., 2023).

4.2 Silymarin-Studie von Chen et al. (2015)

Im Folgenden werden die Resultate der pharmakokinetischen Untersuchungen von Silymarin präsentiert.

Im Rahmen der Untersuchungen von Chen et al. (2015) wurde die Absorption von SNEDDS, einer Silymarin-Suspension sowie einer PEG400-Lösung zwischen den Ratten verglichen. Der Silibinin-Spiegel im Plasma wurde dabei gemessen, da Silibinin den Hauptbestandteil von Silymarin ausmacht.

Die Resultate der Untersuchungen an normalen Ratten demonstrierten, dass sowohl die PEG 400-Lösung als auch SNEDDS im Vergleich zur Suspension höhere Silibinin-Konzentrationen im Serum aufweisen. Obwohl die C_{max} und AUC in der SNEDDS-Gruppe 1,6-mal höher waren als in der Suspensionsgruppe, konnten keine signifikanten Unterschiede zur PEG 400-Lösungsgruppe hinsichtlich C_{max} und AUC festgestellt werden (Chen et al., 2015).

Die T_{max}-Werte wurden mit durchschnittlich 1.33 Stunden für die Suspension, sowie 1.67 Stunden für die PEG 400-Lösung und 1.31 Stunden für SNEDDS nach oraler Verabreichung ermittelt (Chen et al., 2015).

Im Vergleich zu den anderen Interventionen konnte für die Suspension eine signifikant längere Halbwertszeit festgestellt werden (15.03 Stunden), während die Halbwertszeit für die PEG 400-Lösung (10.45 Stunden) und SNEDDS (9.04 Stunden) kürzer war ($p < .05$). Dies resultierte in einer signifikant längeren mittleren Verweildauer (MRT) im Vergleich zu den anderen Formulierungen bei den normalen Ratten.

Die Resultate der Untersuchungen an den RYGB-Ratten lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Ergebnisse der Untersuchungen an den RYGB-Ratten zeigten, dass die SNEDDS-Gruppe signifikant höhere Werte aufwies. Die AUC betrug 180.15 µgStunden/ml und war damit um das 1.5-Fache bzw. 2.5-Fache höher als in der PEG 400-Lösungs-Gruppe (123.20 µgStunden/ml) bzw. der Suspensionsgruppe (72.77 µg*Stunden/ml).

Hinsichtlich der C_{max} konnten bei den RYGB-Ratten keine signifikanten Unterschiede zwischen der PEG 400-Lösung und SNEDDS festgestellt werden (13.7 µg/ml vs. 13.65 µg/ml). Demgegenüber lag die C_{max} in der Suspensionsgruppe bei 5.37 µg/ml (Chen et al., 2015).

Die T_{max} für PEG 400 und SNEDDS betrug 2–3 Stunden, während in der Suspensionsgruppe eine T_{max} von 4.71 Stunden beobachtet wurde. In der SNEDDS- sowie der Suspensionsgruppe konnte ein zweiter Peak nach 10 bzw. 12 Stunden nachgewiesen werden (Chen et al., 2015).

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Halbwertszeit und der mittleren Verweildauer (MRT) zwischen den untersuchten Formulierungen konnten nicht festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wies die Suspension im Rahmen der Clearance signifikant höhere Werte im Vergleich zu den anderen Formulierungen auf. Die Werte für die Clearance lagen für PEG 400 bei 1.168.78 ml/Stunde/kg und für SNEDDS bei 986.06 ml/Stunde/kg. Weitere signifikante Unterschiede hinsichtlich der Clearance konnten nicht festgestellt werden (Chen et al., 2015).

Die Ergebnisse der RYGB-Ratten lassen insgesamt den Schluss zu, dass die Aufnahme von Silymarin durch SNEDDS im Vergleich zur Suspension und PEG 400-Lösung verbessert wird (Chen et al., 2015).

Die Ergebnisse der Fluoreszenzmikroskopie bei den normalen Ratten in der Studie von Chen et al. (2015) lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die höchste Konzentration an Nile Red in der PEG 400-Lösung wurde in den Falten des Magens nachgewiesen. Des Weiteren konnte ein Eindringen in die Mukosa beobachtet werden. Allerdings drang Nile Red aus den SNEDDS tiefer ein und erreichte die darunterliegende Schicht, die Lamina propria. Eine tiefere Eindringung konnte zudem im Darm festgestellt werden, wo die PEG 400-Lösung kaum in die Mukosa eindringen konnte, während die SNEDDS in der Lage waren, Nile Red in die oberen zwei Drittel der Darmzotten zu befördern (Chen et al., 2015).

Bei den RYGB-Ratten in der SNEDDS-Gruppe konnten anhand makroskopischer Beobachtungen sowohl im Pouch als auch im alimentären Schenkel intensivere Rötungen festgestellt werden, zudem eine Rötung der gastrointestinalen Schleimhäute. Im Vergleich zur PEG 400-Lösung wiesen diese Färbungen eine geringere Intensität auf, was auf eine höhere Aufnahmekapazität der SNEDDS gegenüber der PEG 400-Lösung hindeutet (Chen et al., 2015).

Es konnte eine tiefere Verteilung von Nile Red in der Mukosa bei der Verabreichung von SNEDDS beobachtet werden, wobei eine Verteilung über die gesamte Dicke der Schleimhaut stattfand. Weiter konnte eine Verteilung in die Lamina propria sowie die Drüsenregion festgestellt werden. Bei oraler Verabreichung der PEG 400-Lösung wurde lediglich die oberste Schicht der Magenschleimhaut sowie die Lamina propria erreicht (Chen et al., 2015).

Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass sich der Farbstoff Nile Red bis zur oberen Drittelhöhe der Zotten bei Verabreichung der PEG 400-Lösung ausbreitet, während er bei der Gabe von SNEDDS in die oberen zwei Drittel der Zotten diffundierte. Außerdem konnte bei der Verabreichung von SNEDDS eine starke Färbung an der Schleimhautoberfläche des Darms beobachtet werden. Dies lässt den Schluss zu, dass SNEDDS eine Affinität zur Darmmembran aufweisen und folglich die Verweilzeit verlängern können (Chen et al., 2015).

Die Ergebnisse der konfokalen Laserscanning-Mikroskopie bestätigten eine intensivere Fluoreszenz im Epithel sowie eine tiefere Verteilung in der Schleimhaut der RYGB-Ratten nach Verabreichung von SNEDDS. Hierbei konnte eine Akkumulation von Nile Red im Lumen in der Nähe der Schleimhaut beobachtet werden (Chen et al., 2015).

4.3 Vorstellung der randomisierten kontrollierten Studien

Die übrigen drei Studien sind eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie (Nowak et al., 2021), eine offene, randomisierte, zweistufige Cross-over-Studie (Satia, Mukim, Tibrewala, & Bhavsar, 2015) sowie eine randomisierte, kontrollierte, offene Multizenterstudie (Nowak et al., 2022). In den drei Studien wurde der Vergleich von lipidbasierten Nanoträgern mit herkömmlichen Mitteln oder Placebos hinsichtlich der Aufnahme fettlöslicher Vitamine bei Patienten mit Malabsorption anhand des Serumspiegels vorgenommen. Die Altersspanne der Studienteilnehmer variierte zwischen 12 Jahren (Nowak et al., 2022) und 65 Jahren (Satia et al., 2015) bei einer Anzahl von 40 (Satia et al., 2015) bis 100 Teilnehmern (Nowak et al., 2022).

Die Studien von Nowak et al. (2021) und Nowak et al. (2022) fokussierten sich auf liposomale Vitaminformulierungen bei Patienten mit zystischer Fibrose (vgl. Tabellen 7 und 8), während die Studie von Satia et al. (2015) Vitamin D in Form einer Nanoemulsionsformulierung als Mundspray gegenüber einer Softgelatine-Kapsel bei Patienten mit verschiedenen Malabsorptionskrankheiten wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder Steatorrhoe untersuchte (vgl. Tabelle 6).

4.3.1 Datenerhebung und Auswertung

Die Dauer jeder Studie betrug 90 Tage, wobei zu Beginn und am Ende der Studie Blutproben entnommen wurden. Die Blutentnahmen erfolgten mit Toleranzen von ± 4 Tagen, spätestens jedoch einen Tag nach der letzten Dosis der Vitaminergänzung (Nowak et al., 2021) oder innerhalb der letzten zehn Tage der Studie (Nowak et al., 2022). Im Rahmen der Crossover-Studie wurden ebenfalls zu Beginn und am Ende der Studie (Tag 90) Blutproben entnommen. Weitere Probenentnahmen erfolgten am Tag 30, dem Abschluss von Periode I, sowie am Tag 60, dem Ende der Auswaschung und dem Beginn von Periode II (Satia, et al., 2015).

Tabelle 6: Interventionen: Nanoemulsion (Mundspray) & Softgelantine-Kapsel

Intervention/ Durchschnittliche Tagesdosen	Form der Einnahme	Anmerkungen zur Einnahme
1000 IE Cholecalciferol	Nanoemulsion (Mundspray)	Nach einer 30-tägigen Behandlung mit den jeweiligen Mitteln erfolgte eine 30 tägige Auswaschphase. Anschließend wurden die Interventionen getauscht und für 30 Tage eingenommen.
	Softgelatine-Kapsel	

Anmerkung. Die Dosismenge, Form und Anmerkungen der Einnahme von Cholecalciferol werden dargestellt (in Anlehnung an Satia, Mukim, Tibrewala, & Bhavsar, 2015).

Tabelle 7: Interventionen: Liposomale Formulierung und Standard

Intervention/ Form der Einnahme	Durchschnittliche Tagesdosen	Anmerkungen zur Einnahme
Liposome	800 RAE Retinylpalmitat 200 RAE Beta-Carotin 4000 IE Cholecalciferol 150 IE α -Tocopherol (einschließlich d- α -Tocopherylpolyethylenglykol-1000-succinat) 2 mg Phyllochinon 400 μ g Menachinon -7	Patienten wurden angewiesen, die Ergänzungen mit Mahlzeiten einzunehmen.
Standard	750 RAE Retinylpalmitat 214 RAE Beta-Carotin 4000 IE Cholecalciferol 150 IE α -Tocopherol 2,14 mg Phyllochinon	Dosierungsanpassungen für Beta-Carotin (einmal pro Woche verabreicht), Vitamin E (alle zwei Tage 1-2 Kapseln) und Vitamin K1 (dreimal pro Woche verabreicht) wurden vorgenommen, um die Dosis an die liposomale Gruppe anzupassen. Patienten wurden angewiesen, die Ergänzungen mit Mahlzeiten einzunehmen.

Anmerkung. Die Dosismenge, Form und Anmerkungen der Einnahme der Vitamine werden dargestellt (in Anlehnung an Nowak, et al., 2022).

Tabelle 8: Interventionen: Liposomale Formulierung, Cyclodextrine & MCT-mittelkettige Triglyceride

Form der Einnahme	Durchschnittliche Tagesdosen	Anmerkungen zur Einnahme
Liposome	2000 IE Retinylpalmitat 4000 IE Vitamin D3 200 IE RRR- α -Tocopherol* 200 μ g Vitamin K2 als Menaquinon-7 Zusätzlich*: 4 mg β -Carotin 1,07 mg Vitamin K1	Die Einnahme erfolgte während den Mahlzeiten. Verschiedene Teile der täglichen Dosen zu unterschiedlichen Tageszeiten einzunehmen war erlaubt. * wurden nicht liposomal sondern in gereinigtem Sojabohnenöl verabreicht
Cyclodextrine	*um die Einhaltung der 2016 ESPEN-ESPGHAN-ECFS-Richtlinien sicherzustellen	Die Einnahme erfolgte während den Mahlzeiten. Verschiedene Teile der täglichen Dosen zu unterschiedlichen Tageszeiten einzunehmen war erlaubt
MCT-mittelkettige Triglyceride		Die Einnahme erfolgte während den Mahlzeiten. Verschiedene Teile der täglichen Dosen zu unterschiedlichen Tageszeiten einzunehmen war erlaubt

Anmerkung: Die Dosismenge, Form und Anmerkungen der Einnahme der Vitamine werden dargestellt (in Anlehnung an Nowak, et al., 2021).

Die in den Studien von Nowak et al. (2021) und Nowak et al. (2022) untersuchten Parameter umfassten die Serumspiegelwerte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Das Ziel der Studie bestand in der Untersuchung von Veränderungen des Vitaminstatus im Serum im Vergleich zu den Ausgangswerten. Die sekundären Ziele umfassten die Analyse der Veränderung der Prävalenz von Vitamininsuffizienzen (Nowak et al., 2021) bzw. Vitaminmängeln (Nowak et al., 2022) im Vergleich zu den Ausgangswerten. Die zusätzliche Prävalenzanalyse wies jedoch eine begrenzte Leistungsfähigkeit auf, sodass die Ergebnisse lediglich als allgemeiner Überblick zu betrachten sind (Nowak et al., 2022).

Unter der Voraussetzung der Erfüllung der Annahmen der Methode wurde zudem eine Untersuchung von Kovariablen durchgeführt (Nowak et al., 2021). In beiden Studien wurden die Prävalenzen sowie die Vitaminserumkonzentrationen am Ende der Studie dargestellt und einer Untersuchung auf Unterschiede unterzogen (Nowak et al., 2021; Nowak et al., 2022).

Tabelle 9: Definition von Vitamin-Insuffizienz & angemessene Vitaminspiegel

Kriterium	Insuffizienz (Nowak et al., 2021)	Angemessene Vitaminspiegel (Nowak et al., 2022)
All-trans-Retinol	<300 ng/mL	≥300 ng/ml
25-Hydroxyvitamin D3	<20 ng/mL	≥20 ng/ml
Alpha-Tocopherol	<5 mcg/mL	≥5 µg/ml
untercarboxylierten Osteocalcins	>20%	≤20%

Die Cross-over-Studie hatte zum Ziel, die Serumspiegelwerte zu untersuchen, um die Auswirkungen der Vitaminergänzung auf die durchschnittliche und prozentuale Veränderung bzw. Steigerung des 25-Hydroxyvitamin-D-(25(OH)D)-Spiegels zwischen den beiden Formulierungsgruppen festzustellen. Die 25(OH)D-Konzentrationen am Ende der Studie wurden ebenfalls zwischen den Gruppen verglichen (Satia, Mukim, Tibrewala & Bhavsar, 2015).

Hierbei wurden von Satia, Mukim, Tibrewala und Bhavsar (2015) Sicherheitsparameter einbezogen und bewertet. Im Rahmen der Studie wurden darüber hinaus hämatologische, biochemische sowie Routine- und mikrobiologische Analysen anhand des Urins durchgeführt, und zwar sowohl während des Screenings als auch am Ende der Phase II.

Die Erfassung des 25(OH)D-Spiegels im Serum erfolgte mittels der Elektrochemilumineszenz-Methode (ECLIA), welche unter Verwendung eines Standardkits durchgeführt wurde. Zu diesem Zweck wurden Elecsys e-Immunoassay-Analysegeräte verwendet (Satia, Mukim, Tibrewala & Bhavsar, 2015).

Die Veränderung des Serum-Vitaminstatus hinsichtlich Vitamin A (All-trans-Retinol), Vitamin D3 (25-Hydroxyvitamin D), Vitamin E (Alpha-Tocopherol) sowie Vitamin K (Prozentsatz des Mangels an uncarboxyliertem Osteocalcin) im Vergleich zum Ausgangswert wurde in den Studien von Nowak et al. (2021) und Nowak et al. (2022) mit folgenden Methoden erfasst: Die Konzentrationen von All-trans-Retinol, α -Tocopherol und β -Carotin wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt. Die Werte von 25-Hydroxyvitamin D3 wurden durch Chemilumineszenz bestimmt.

Der Prozentsatz des untercarboxylierten Osteocalcins im Vergleich zum gesamten Osteocalcin wurde herangezogen, um die Vitamin-K-abhängige Carboxylierung zu ermitteln. In beiden Studien wurden dafür dieselben ELISA-Kits (Gla-Typ Osteocalcin EIA und Glu-Typ Osteocalcin EIA) eingesetzt.

Die Differenzierung der Gruppen erfolgte anhand der Anwendung folgender Tests: Zur Ermittlung von Unterschieden in der Konzentration fettlöslicher Vitamine sowie ihrer Spiegelwerte am Ende der Studie wurden in den Studien von Nowak et al. (2021) und Nowak et al. (2022) der *t*-Test mit ungleichen Varianzen (Welch-Test) als statistisches Verfahren herangezogen. In der Studie von Nowak et al. (2021) wurden sowohl die durchschnittlichen als auch die medianen Werte zur Ermittlung signifikanter Unterschiede herangezogen, während in der Studie von Nowak et al. (2022) lediglich die Mittelwerte verwendet wurden. Weiter wurde in der Studie von Nowak et al. (2021) der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt, um Vorher-Nachher-Unterschiede zwischen den Gruppen zu ermitteln. Im Vorfeld der Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests wurde ein Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, um die Daten auf ihre Normalverteilung hin zu überprüfen.

Die sekundären Ziele der Studien von Nowak et al. (2021) und Nowak et al. (2022), welche die finale Prävalenz von Vitamin-Insuffizienzen (Nowak et al., 2021) respektive Vitamin-Mängeln (Nowak et al., 2022) zum Studienende ermittelten, wurden unter Zuhilfenahme des Fisher-Exakt-Tests eruiert. Die Annahmen der Kovarianzanalyse konnten nicht bestätigt werden (Nowak et al., 2021). Der Mann-Whitney-U-Test wurde eingesetzt, um Veränderungen in der Prävalenz von Insuffizienzen zu erfassen (Nowak et al., 2022).

In der Studie von Satia, Mukim, Tibrewala und Bhavsar (2015) wurden sowohl ein zweiseitig gepaarter *t*-Test als auch ein unabhängiger *t*-Test mit einem 95%-Konfidenzintervall eingesetzt. Der unabhängige *t*-Test (mit 95%-Konfidenzintervall) wurde eingesetzt, um die Kontrollgruppe mit einer der Behandlungsgruppen zu vergleichen. Zur Ermittlung von Unterschieden im Mittelwert sowie der prozentualen Veränderung der Spiegelwerte, ausgehend vom Ausgangswert, zwischen den beiden Formulierungsgruppen wurde der zweiseitige gepaarte *t*-Test herangezogen (Satia et al., 2015).

4.4 Ergebnisse der Untersuchungen am Menschen

4.4.1 Cross-over-Studie von Satia et al. (2015)

Im Rahmen der Crossover-Studie wurden 20 gesunde Personen (Softgelatine-Kapseln $n = 7$; Mundspray $n = 7$; Placebo $n = 6$) sowie 20 Personen mit Malabsorption (Softgelatine-Kapseln $n = 7$; Mundspray $n = 7$; Placebo $n = 6$) untersucht. Die finale Analyse umfasste insgesamt 38 Teilnehmer, darunter 13 Personen ohne Malabsorptionssyndrom (Kontrollgruppe), 13 Personen mit Malabsorptionssyndrom sowie jeweils eine Kontrollperson pro Teilnehmer mit Malabsorptionssyndrom. In der Studie von Satia et al. (2015) konnten keine signifikanten Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

Nach einer 30-tägigen Behandlungsdauer wurde der 25-Hydroxyvitamin-D3-Spiegel in den jeweiligen Gruppen miteinander verglichen (vgl. Abbildung 18).

Im Zuge der Auswertung der Kontrollgruppen konnte festgestellt werden, dass sich die Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D3 über den 30-tägigen Beobachtungszeitraum nicht signifikant verändert hat. Der mittlere Ausgangswert bei den gesunden Probanden betrug 18.25 ng/ml, wobei nach einer 30-tägigen Behandlung ein Wert von 18.06 ng/ml gemessen wurde. Bei den Patienten wurde ein mittlerer Ausgangswert von 11.7 ng/ml festgestellt, wobei nach einer 30-tägigen Behandlung ein Wert von 12.52 ng/ml erreicht wurde (Satia et al., 2015).

Der Vergleich der Kontrollgruppe bei den gesunden Probanden mit den jeweiligen Behandlungsgruppen ergab eine signifikante Differenz im Mittelwert zwischen der Kontrollgruppe und der Bukkal-spray-Gruppe sowie der Softgelatine-Kapsel-Gruppe am Ende der 30-tägigen Behandlungsdauer (Satia et al., 2015). Der Mittelwertunterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Bukkalspray-Gruppe bzw. der Softgelatine-Kapsel-Gruppe betrug 7.47 bzw. 3.53 ($p < .05$).

Es konnte ein signifikanter Unterschied ($p < .05$) im Serumspiegel der Patienten zwischen der Kontrollgruppe und der Mundspray-Gruppe mit einem Wert von 8,53 festgestellt werden. Der Unterschied zwischen der Gruppe, die das Spray in Form von Softgelatine-Kapseln verabreicht bekam, und der Kontrollgruppe betrug 2.03, wobei dieser Wert als nicht signifikant zu betrachten ist. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass das bukkal applizierte Spray eine höhere Wirksamkeit aufweist als die orale Softgelatine-Kapsel (Satia et al., 2015).

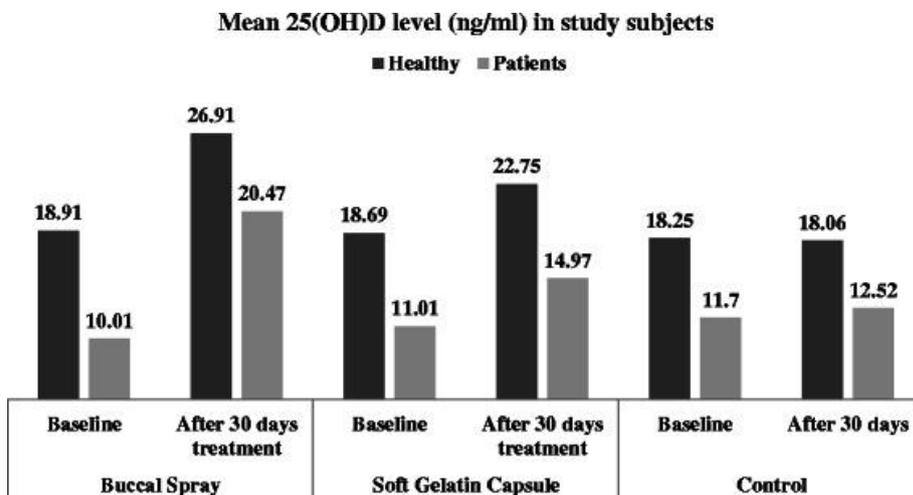


Abbildung 17: Vergleichswerte des 25(OH)D- Spiegels

Anmerkung. Werte für die Baseline Untersuchung und nach einer 30-tägigen Einnahme als Vergleich zwischen den Interventionen und der Kontrollgruppe sowie der Experimentalgruppe.

Quelle: Satia et al., 2015

Eine Analyse und Bewertung der Interventionen zur Erhöhung des 25-Hydroxyvitamin-D₃-Spiegels nach einer Verabreichung über einen Zeitraum von 30 Tagen wurde durchgeführt.

Die Resultate demonstrierten, dass sich bei den gesunden Teilnehmern in der Mundspray-Gruppe ein mittlerer Anstieg von 8,0 ng/ml und in der Softgelatine kapsel-Gruppe ein mittlerer Anstieg von 4,06 ng/ml einstellte. Dies resultierte in einer signifikanten Differenz von 3.95 ng/ml zwischen den beiden Werten ($p < .0001$). Die durchschnittliche Serumkonzentration betrug in der Weichgelatine kapsel-Gruppe 22.75 ng/ml \pm 6.75, was einem Anstieg von 4.06 ng/ml im Vergleich zum Ausgangswert von 18.69 ng/ml \pm 5.88 entspricht. In der Bukkalspray-Gruppe lag die durchschnittliche Serumkonzentration bei 26.91 ng/ml \pm 5.72, wobei der Ausgangswert bei 18.91 ng/ml \pm 4.3 lag.

Die durchschnittliche prozentuale Veränderung der Serumkonzentration bei den gesunden Probanden nach einer 30-tägigen Behandlung betrug in der Mundspray-Gruppe 42,99 % und in der Softgelatine kapsel-Gruppe 21.72 %. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einer Differenz von 20.42 % festgestellt werden ($p < .0001$) (Satia et al., 2015).

In Bezug auf die Patientengruppe mit Malabsorption wurde ein Anstieg von 3.96 ng/ml in der Weichgelatine kapsel-Gruppe und 10.46 ng/ml in der Mundspray-Gruppe untersucht. Folglich konnte eine Differenz von 6.50 ng/ml festgestellt werden, die statistisch signifikant war ($p < .0001$). Die durchschnittliche Gesamtserumkonzentration in der Softgelatine kapsel-Gruppe betrug 14.97 ng/ml \pm 9.01 und 11.01 ng/ml \pm 6.43 im Vergleich zum Ausgangswert. In der Bukkalspray-Gruppe wurden Durchschnittswerte von 20.47 ng/ml \pm 7.89 ermittelt, wobei der Ausgangswert bei 10.01 ng/ml \pm 4.29 lag. Die durchschnittliche prozentuale Veränderung der Serumkonzentration bei den Patienten in der Weichgelatine kapsel-Gruppe betrug 36,02 %, während in der Bukkalspray-Gruppe eine Veränderung von 117,8 % beobachtet wurde. Dies resultierte in einem Unterschied von 81,75 %, der statistisch signifikant war ($p < .005$) (Satia et al., 2015).

Die Kategorisierung der Serum-25(OH)D-Konzentration der Patienten in die Bereiche < 10 ng/ml und > 30 ng/ml offenbarte, dass zu Beginn der Studie 57,14 % der Teilnehmer der Weichkapselgruppe und 64,28 % der Teilnehmer der Mundspraygruppe eine Serum-25(OH)D-Konzentration von < 10 ng/ml aufwiesen. Lediglich 35,71 % der Probanden in beiden Gruppen erreichten Werte zwischen 10 und 20 ng/ml. In der Weichkapselgruppe wurde zudem bei 7,14 % der Probanden eine Serum-25(OH)D-Konzentration von über 20 ng/ml beobachtet (vgl. Tab. 10).

Nach der Nahrungsergänzung wies die Softkapselgruppe mit 31 % eine signifikant höhere Serum-25(OH)D-Konzentration von weniger als 10 ng/ml auf als die Mundspraygruppe mit lediglich 7,7 %. Gleichzeitig zeigten 61 % der Softkapselgruppe und 76,9 % der Mundspraygruppe Serum-25(OH)D-Konzentrationen zwischen 10 und 30 ng/ml. In beiden Gruppen wurden Konzentrationen von über 30 ng/ml festgestellt, wobei dies bei 15,4 % der Mundspraygruppe und lediglich bei 7,7 % der Softkapselgruppe der Fall war (siehe Tabelle 11).

Tabelle 10: Serum 25(OH)D-Konzentration der Patienten vor der Studie (In Anlehnung an Satia et al., 2015)

Serum-25 (OH) D-Konzentration	Softkapselgruppe (vor der Studie)	Mundspraygruppe (vor der Studie)
< 10 ng/ml	57,14 %	64,28 %
10 – 20 ng/ml	35,71 %	35,71 %
> 20 ng/ml	7,14 %	0,00 %

Anmerkung. Die Tabelle zeigt das Spektrum der 25(OH)D-Konzentrationen in ng/ml sowie den prozentualen Anteil der Teilnehmer, deren 25(OH)D-Konzentrationen innerhalb dieses Spektrums vor Beginn der Studie liegen.

Tabelle 11: Serum 25(OH)D-Konzentration der Patienten nach der Studie (In Anlehnung an Satia et al., 2015)

Serum-25 (OH) D-Konzentration	Softkapselgruppe (nach der Studie)	Mundspraygruppe (nach der Studie)
< 10 ng/ml	31 %	7,7 %
10 – 30 ng/ml	61 %	76,9 %
> 30 ng/ml	7,7 %	15,4 %

Anmerkung. Die Tabelle zeigt das Spektrum der 25(OH)D-Konzentrationen in ng/ml sowie den prozentualen Anteil der Teilnehmer, deren 25(OH)D-Konzentrationen innerhalb dieses Spektrums am Ende der Studie liegen.

4.4.2 Randomisierte, kontrollierte Multizenterstudie von Nowak et al. (2021)

In der randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie wurden 75 Patienten nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und in die Studie aufgenommen. Von diesen schlossen 67 die Studie erfolgreich ab. Die Verteilung der Probanden auf die drei Gruppen belief sich auf 26 Teilnehmer in der Liposomen-Gruppe, 18 in der Cyclodextrin-Gruppe sowie 23 in der MCT-Gruppe. Die Analyse der Veränderungen in den Serumkonzentrationen (Δ) von All-trans-Retinol, 25-Hydroxyvitamin D3 (25-OHD3), α -Tocopherol und dem prozentualen Anteil an untercarboxyliertem Osteocalcin (%ucOC) ergab folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 12; Abb. 18 und 19) (Nowak et al., 2021).

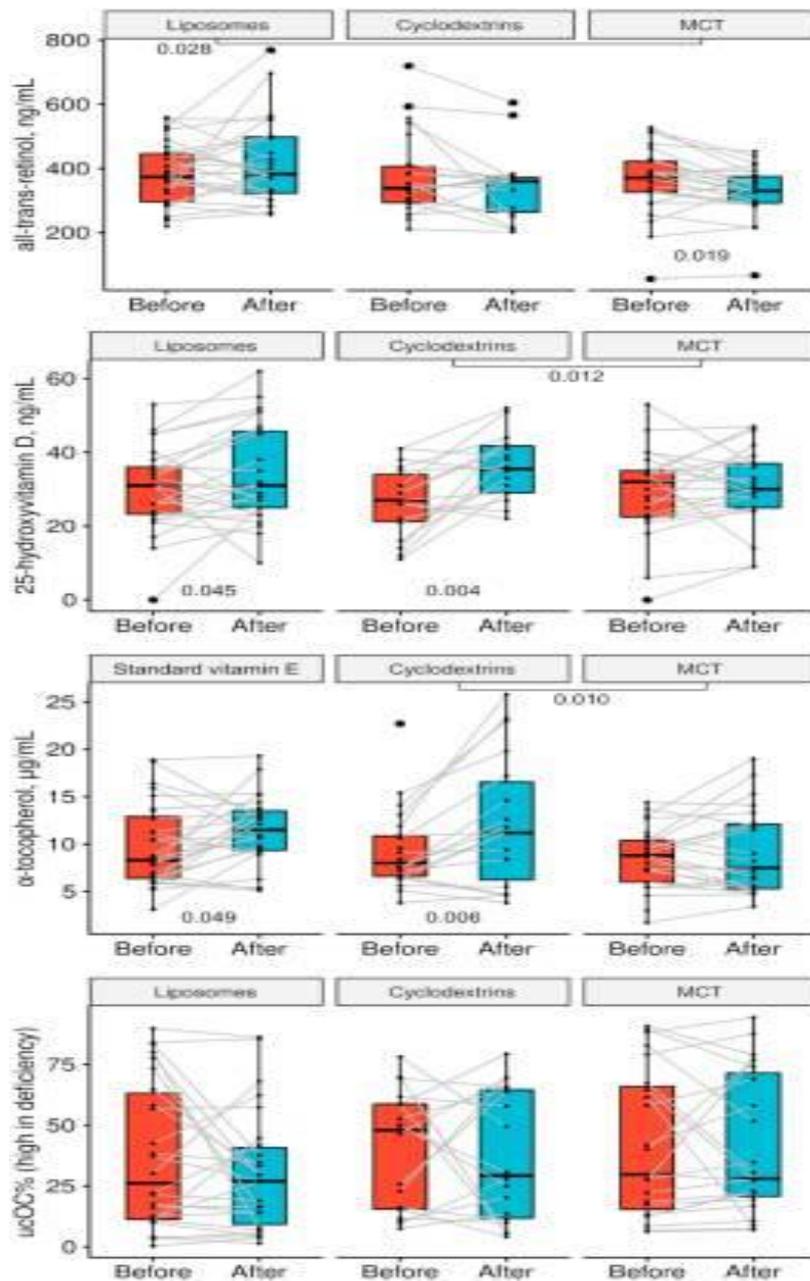


Abbildung 18: Ergebnisse der Konzentrationsänderungen

Anmerkung. Darstellung des Medians der Konzentrationen von verschiedenen Vitaminen und unterkarboxyliertem Osteocalcin vor und nach einer 90-tägigen Vitaminergänzung in liposomaler oder Cyclodextrin-Form im Vergleich zu einer MCT-Kontrollgruppe, wobei die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen sowie innerhalb der Gruppen mittels statistischer Tests bewertet wurden. Die Signifikanz der Unterschiede vor und nach der Intervention zwischen den Gruppen wird unter den Gruppenbezeichnungen angegeben, während die p-Werte für den Vergleich der Vitaminwerte vor und nach der Intervention innerhalb der Gruppen unter den entsprechenden Boxplots zu finden sind. Die Boxplots zeigen die Quartile

Quelle: Nowak et al., 2021

Tabelle 12: Änderungen (Zunahme/Abnahme) der Konzentrationen und des prozentualen Anteils an unter-carboxyliertem Osteocalcin in den Gruppen Liposome, Cyclodextrine und MCT.

Änderungen (Zunahme/Abnahme) der Konzentrationen			
	Liposome	Cyclodextrine	MCT
Δ All-Trans-Retinol, ng/mL	1.7 (-44.3–86.1)	-22.5 (-81.2–20.6)	-38.8 (-71.2–6.8)
	26.2 ± 114.4	-39.7 ± 96.3	-32.6 ± 61.4
Δ 25-OHD3, ng/mL	2.0 (-1.0–1.0)	9.0 (1.0–17.0)	3.0 (-4.0–7.0)
	3.7 ± 10.0	9.1 ± 10.2	1.1 ± 8.8
Δ α-Tocopherol, µg/mL	0.92 (-0.73–4.73)	4.34 (0.33–6.52)	-0.34 (-1.71–2.15)
	1.68 ± 3.94 (nicht liposomal)	3.75 ± 4.44	0.44 ± 2.73
Δ %ucOC	-2.5 (-9.9–2.6)	-2.7 (-18.8–18.3)	3.5 (-11.8–9.8)
	-7.0 ± 26.3	-2.2 ± 28.7	-0.6 ± 22.7

Anmerkung. Veränderungen der Serumkonzentrationen von All-trans-Retinol, 25-Hydroxyvitamin D3 (25-OHD3), α-Tocopherol und des prozentualen Anteils an untercarboxyliertem Osteocalcin (%ucOC). Dargestellt sind Mediane (1.-3. Quartil) sowie Mittelwerte ± Standardabweichung. Liposomales Vitamin E konnte nicht untersucht werden. Signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe sind dick markiert (in Anlehnung an Nowak et al., 2021).

Die dreimonatige Einnahme von liposomalem Retinylpalmitat (LIP – Liposomen) resultierte im Vergleich zur Kontrolle (MCT – mittelkettige Triglyceride) und der anderen Intervention (CYK – Cyclodextrine) in einer signifikanten Steigerung des All-trans-Retinol-Spiegels ($p_{LIPvsMCT} = .028$; $p_{LIPvsCYK} = .045$). Die Supplementierung von Vitamin D3 und E in der Cyclodextrin-Form resultierte in signifikanten Veränderungen der Konzentrationen von 25-OHD3 und α-Tocopherol im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diesbezüglich wurden folgende Differenzen beobachtet: Δ25-OHD3, $p = 0.012$; Δα-tocopherol, $p = 0.010$ ($p_{CYKvsMCT}$). In Bezug auf die Serumkonzentrationen der übrigen Vitamine konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen der LIP- und CYK-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Hinsichtlich des prozentualen Anteils an untercarboxyliertem Osteocalcin konnten in sämtlichen untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Aufgrund technischer Einschränkungen war eine Analyse des liposomalen Vitamin E nicht möglich (Nowak et al., 2021).

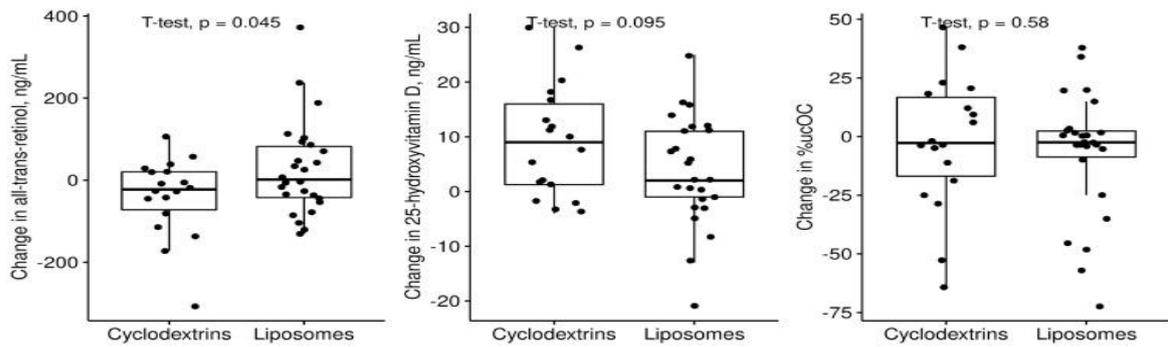


Abbildung 19: Veränderungen der Konzentrationen von all-trans-Retinol und 25-Hydroxyvitamin D und un-tercarboxyliertem Osteocalcin (ucOC%) im Vergleich

Anmerkung. Die Abbildung präsentiert die liposomalen und cyclodextrinischen Formen sowie deren Einfluss auf die Veränderungen der Konzentrationen von all-trans-Retinol und 25-Hydroxyvitamin D sowie des prozentualen Anteils an untercarboxyliertem Osteocalcin (ucOC %) im Vergleich. Die dazugehörigen p-Werte sind ebenfalls angegeben.

Quelle: Nowak et al., 2021

Es wurden signifikante Erhöhungen beim Vergleich des Start- und Endwerts im Serum derselben Gruppe festgestellt (vgl. Abbildung 19). Nach einer 90-tägigen Intervention konnte in der MCT-Gruppe ein positiver Unterschied im All-trans-Retinol-Status zwischen dem Start- und Endwert festgestellt werden ($p = .019$). Ebenso wurden signifikante Unterschiede im 25-OHD3-Serumstatus zwischen dem Start- und Endwert in der LIP-Gruppe ($p = .045$) sowie in der CYK-Gruppe ($p = .004$) festgestellt. In der CYK-Gruppe wurde zudem ein p-Wert von .006 zwischen dem Start- und Endwert der α -Tocopherol-Serumkonzentration festgestellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die in der Studie verwendeten Mengen an Vitamin A, E und K1 geringer waren als die, die die Teilnehmer üblicherweise vor Beginn der Studie konsumierten (Nowak et al., 2021).

Tabelle 13: Der Vitamin Status in den in den Gruppen Liposome, Cyclodextrine und MCT vor und nach der Supplementierung.

Startwerte der Gruppen			
	Liposome	Cyclodextrine	MCT
All-Trans-Retinol,ng/mL	374 (294–448) 381 ± 98	338 (291–413) 376 ± 129	370 (325–422) 360 ± 107
25-OHD3, ng/mL	31.0 (23.0–36.0) 30.2 ± 11.3	27.0 (21.0–35.0) 26.7 ± 9.4	32.0 (22.0–35.0) 29.4 ± 11.8
α-Tocopherol, µg/mL	8.32 (6.28–13.11) 9.80 ± 4.33	7.99 (6.55–10.86) 9.39 ± 4.22	8.81 (6.03–10.44) 8.57 ± 3.24
%ucOC	26.2 (11.1–64.7) 37.0 ± 30.0	48.0 (15.3–58.8) 39.7 ± 24.3	29.8 (13.3–67.3) 42.1 ± 30.1
Endwert der Gruppen			
All-Trans-Retinol,ng/mL	382 (322–499) 418 ± 131	360 (260–373) 346 ± 107	330 (292–379) 327 ± 83
25-OHD3, ng/mL	31.0 (25.0–46.0) 34.1 ± 13.2	35.5 (29.0–42.0) 35.9 ± 8.7	30.0 (25.0–37.0) 30.5 ± 10.6
α-Tocopherol, µg/mL	11.52 (9.32–13.58) 11.44 ± 3.63	11.22 (5.47–17.16) 12.4 ± 7.0	7.47 (5.24–12.21) 9.14 ± 4.48
%ucOC	27.0 (7.7–41.8) 30.0 ± 24.8	29.3 (11.2–64.8) 37.5 ± 26.9	28.1 (19.5–73.9) 41.4 ± 28.8

Anmerkung. Darstellung durch Mediane (1.-3. Quartil) sowie Mittelwerte ± Standardabweichung. Signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe sind dick markiert (In Anlehnung an Nowak et al., 2021).

Die Serumspiegeluntersuchung nach einer dreimonatigen Nahrungsergänzung (siehe Abbildung 20) zeigt, dass die liposomale Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant höheren End-All-trans-Retinol-Status aufweist ($p_{LIPvsMCT} = .005$). Allerdings konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Vitaminstatus am Ende der Studie festgestellt werden (Nowak et al., 2021).

Die Analyse der Veränderungen in den Häufigkeiten von Vitamin-Insuffizienzen zu Beginn und am Ende der Intervention ergab, dass keine der beobachteten Unterschiede statistisch signifikant waren. Des Weiteren wurde in sämtlichen Gruppen ein Prozentsatz von über 50 % der Patientinnen und Patienten mit einer Vitamin-K-Insuffizienz vor und nach der Intervention beobachtet (Nowak et al., 2021).

4.4.3 Randomisierte, kontrollierte, offenen Multizenterstudie von Nowak et al., 2022

In der Studie wurden insgesamt 91 Patienten in zwei Gruppen randomisiert, von denen 42 der liposomalen Gruppe und 49 der Kontrollgruppe angehörten. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Serumspiegel-Endwerte sowie die Veränderungen der Serumkonzentrationen der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach einer dreimonatigen Nahrungsergänzung erläutert (vgl. Tabelle 14 und 15; Nowak et al., 2022).

Tabelle 14: Der Vitamin Status in den Gruppen Liposome & Standard-Vitamine vor und nach der Supplementierung

Startwerte der Gruppen		
	Liposome	Standard-Vitamine
All-Trans-Retinol,ng/mL	368.5 ± 101.3 351.5 [306.0–414.0]	366.1 ± 148.8 350.0 [277.0–443.0]
25-OHD3, ng/mL	33.5 ± 15.8 31.2 [24.7–40.8]	30.7 ± 11.8 30.1 [21.4–38.3]
α-Tocopherol, µg/mL	7.5 ± 3.0 7.8 [4.8–9.0]	7.9 ± 2.8 7.8 [5.6–10.0]
%ucOC	30.2 ± 26.7 19.2 [9.6–5.28]	48.0 (15.3–58.8) 39.7 ± 24.3
Endwert der Gruppen		
All-Trans-Retinol,ng/mL	370.0 ± 116.5 362.0 [293.0–451.0]	323.1 ± 100.6 301.0 [268.0–410.0]
25-OHD3, ng/mL	43.2 ± 16.6 43.0 [35.3–56.3]	32.7 ± 11.5 33.8 [26.7–40.2]
α-Tocopherol, µg/mL	9.0 ± 3.1 8.9 [6.9–10.3]	7.7 ± 3.0 7.1 [5.3–10.5]
%ucOC	13.0 ± 11.2 9.5 [5.6–15.0]	22.7 ± 22.0 13.0 [8.5–30.4]

Anmerkung. Darstellung durch Mediane (1.-3. Quartil) sowie Mittelwerte ± Standardabweichung. Signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe sind dick markiert (in Anlehnung an Nowak et al., 2022).

Tabelle 15: Änderungen (Zunahme/Abnahme) der Konzentrationen und des prozentualen Anteils an unter-carboxyliertem Osteocalcin in den Gruppen Liposome & Standard-Vitamine

Änderungen (Zunahme/Abnahme) der Konzentrationen		
	Liposome	Standard-Vitamine
Δ All-Trans-Retinol, ng/mL	1.48 \pm 95.9 12.0 [-70.0–60.0]	-43.1 \pm 121.4 -15.0 [-78.0–23.0]
Δ 25-OHD3, ng/mL	9.7 \pm 13.4 10.5 [-1.3–19.5]	2.0 \pm 9.8 2.8 [-2.4–8.9]
Δ α -Tocopherol, μ g/mL	1.5 \pm 2.5 1.9 [0.5–2.7]	-0.2 \pm 1.6 -0.1 [-0.9–0.9]
Δ %ucOC	-17.2 \pm 24.8 -4.0 [-40.3–(-0.3)]	-8.3 \pm 18.5 -5.4 [-12.9–2.0]

Anmerkung. Veränderungen der Serumkonzentrationen von All-trans-Retinol, 25-Hydroxyvitamin D3 (25-OHD3), α -Tocopherol und des prozentualen Anteils an untercarboxyliertem Osteocalcin (%ucOC). Dargestellt sind Mediane (1.-3. Quartil) sowie Mittelwerte \pm Standardabweichung. Aufgrund technischer Gründe konnte liposomales Vitamin E nicht untersucht werden (in Anlehnung an Nowak et al., 2022).

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die All-trans-Retinol-Werte am Ende der Supplementierung in der Gruppe, die das liposomale Präparat erhielt, signifikant höher waren ($p = .045$). Allerdings konnte keine signifikante Veränderung der All-trans-Retinol-Konzentration nachgewiesen werden (Nowak et al., 2022).

Die 25-Hydroxyvitamin-D3-Werte am Ende der Supplementierung wiesen in der liposomalen Gruppe signifikant höhere Werte auf, was durch einen p -Wert von $< .001$ untermauert wurde. Die Veränderungen in der 25-OHD3-Konzentration zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = .004$) (Nowak et al., 2022).

Die Analyse der Veränderungen der α -Tocopherol-Konzentration und der Serumwerte nach der Supplementierung ergab signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Der p -Wert für die Serumwerte am Ende der Studie betrug $.037$. Der p -Wert für die Veränderungen der Konzentration lag ebenfalls unter $.001$, was darauf hinweist, dass sich die α -Tocopherol-Konzentration im Serum signifikant verbessert hat (Nowak et al., 2022).

Darüber hinaus wurde der Prozentsatz des untercarboxylierten Osteocalcins (%ucOC) untersucht und bewertet, da es als Indikator für die funktionelle Insuffizienz von Vitamin K gilt. Die Analyse des Prozentsatzes des untercarboxylierten Osteocalcins ergab am Ende der Studie signifikante Unterschiede ($p = .008$) zwischen den Gruppen.

Demgegenüber wies die Veränderung des %ucOC keine signifikanten Unterschiede auf. Niedrige Konzentrationen und negative Veränderungen sind dabei als vorteilhaft zu betrachten (Nowak et al., 2022).

Eine weitere Analyse befasste sich mit der Prävalenz von Vitamin-A-, -D-, -E- und -K-Mangel. Dabei wurden Veränderungen in der Häufigkeit sowie die Endprävalenz erfasst. Die Ergebnisse wiesen auf eine signifikante Reduktion der finalen Prävalenz eines Vitamin-K-Mangels in der liposomalen Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hin ($p = .037$). Zu Studienbeginn wurde in der Liposomen-Gruppe eine Häufigkeit des Vitamin-K-Mangels von 47,6 % festgestellt, die im Verlauf der Studie auf 16,7 % sank. In der Kontrollgruppe wurde zu Studienbeginn ein Wert von 53,1 % ermittelt, der im Verlauf der Studie auf 36,7 % sank. Weitere Analysen führten zu dem Ergebnis, dass keine signifikanten Unterschiede bestehen (Nowak et al., 2022).

5 Diskussion

5.1 Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob die Anwendung von lipidbasierten Nanoträgern im Vergleich zu herkömmlichen Mitteln ohne Einsatz von Nanoträgern eine effektivere Methode zur Verbesserung des Vitaminstatus fettlöslicher Vitamine bei Patienten mit Malabsorption darstellt. Zu diesem Zweck wurde in einer systematischen Literaturrecherche der Einfluss der lipidbasierten Nanoträger auf die Serumwerte bzw. pharmakokinetische Parameter untersucht. Der Schwerpunkt der Untersuchung lag auf der Bestimmung der Bioverfügbarkeit sowie potenzieller Unterschiede. In die Literaturrecherche wurden fünf Studien einbezogen, von denen zwei Tierversuchsinterventionsstudien und drei randomisierte kontrollierte Studien an Menschen sind. Im Rahmen dieser Arbeit wurden diverse Malabsorptionsursachen berücksichtigt, darunter chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Steatorrhoe, Colitis ulcerosa, zystische Fibrose sowie damit assoziierte Pankreasinsuffizienz und biliopankreatische Diversionen wie der Roux-en-Y-Magenbypass. Die in dieser Untersuchung einbezogenen lipidbasierten Nanoträger umfassten Liposome, Nanoemulsionen sowie selbstnanoemulgierende Arzneimittelabgabesysteme. Aufgrund der vorliegenden Datenlage konnten feste Lipidnanopartikel (SLNs) und nanostrukturierte Lipidträger (NLCs) nicht in die Untersuchung einbezogen werden.

Die Studie von Nowak et al. (2021) demonstrierte, dass eine Optimierung des all-trans-Retinol-Status durch die Verwendung einer liposomalen Form möglich ist. Sowohl die Veränderungen in der Konzentration als auch die damit einhergehende Steigung sowie die Untersuchung der Spiegelwerte vor und nach der Supplementierung führten zu signifikanten Resultaten im Vergleich zu anderen Gruppen, denen andere Mittel verabreicht wurden. Die Ergebnisse der Studie Nowak et al. (2022) legen ebenfalls nahe, dass die Serum-Endwerte von all-trans-Retinol, 25-Hydroxyvitamin D3, α -Tocopherol und dem Endwert des prozentualen Anteils des untercarboxylierten Osteocalcin in der Liposomen-Gruppe signifikant höher sind als in der Kontrollgruppe. Veränderungen in der Konzentration von 25-Hydroxyvitamin D3 und α -Tocopherol in der Liposomen-Gruppe wiesen signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe auf. Dies lässt den Schluss zu, dass liposomale Formulierungen ein geeignetes Mittel zur Verbesserung des Vitaminstatus darstellen können. Die sekundären Ergebnisse der beiden Studien zeigten jedoch nur bei der Studie Nowak et al., 2022 positive Ergebnisse hinsichtlich der Prävalenz, wobei dies auch nur bei der Prävalenz des Vitamin-K-Mangels der Fall war.

Obwohl die beiden Studien Vitamine in liposomalen Formulierungen bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose untersuchten, weisen die Ergebnisse eine Differenzierung auf. Hierbei zeigten die Studien eine hohe Ähnlichkeit hinsichtlich der Interventionsdauer sowie der angewandten Messmethoden auf.

Allerdings differieren die Studien hinsichtlich der applizierten Dosen der liposomalen Formulierungen. Im Rahmen der Studien wurden insgesamt 2.000 IE Vitamin A in Form von Retinylpalmitat (Nowak et al., 2021) sowie 1.000 RAE, wovon 800 RAE als Retinylpalmitat und 200 RAE als Beta-Carotin (Nowak et al., 2022) in liposomaler Form verabreicht. Eine Internationale Einheit von Retinol und Beta-Carotin als Nahrungsergänzungsmittel entspricht 0.3 Mikrogramm RAE (Vitamin A and Carotenoids Fact Sheet for Health Professionals, 2023). Folglich entspricht eine Menge von 2000 IE Vitamin A einer Menge von 600 RAE. Es ist zu vermerken, dass zusätzlich Beta-Carotin in einer Dosis von 6667 IE als Standardform verabreicht wurde, wodurch sich eine gesamte Menge von 2600.1 RAE ergibt ($6667 \text{ IE} \cdot 0.3 = 2000.1 \text{ RAE}$; Nowak et al., 2021). In der Studie von Nowak et al. (2021) wurden jedoch höhere Tagesmengen verzeichnet (Median vor der Studie: 5000 IE/d in der Liposomen-Gruppe; 5000 IE/d in der MCT-Gruppe; 6662 IE/d in der Cyclodextrin-Gruppe). Dennoch wurden anhand von Messungen des Serums in der MCT-Gruppe höhere Dosen vor der Studie bestätigt (Nowak et al., 2021). In der Studie Nowak et al. (2022) wurden ebenfalls niedrigere Dosen von Vitamin A aufgezeigt. Dabei betragen die täglichen Vitamin-A-Dosen vor der Studie $1638 \pm 1816 \text{ RAE}$. Auch wenn derartige Faktoren zu berücksichtigen sind, konnten in beiden Studien signifikante Unterschiede im End-Serum-Gehalt zwischen der Liposomen-Gruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Allerdings wurden diese Unterschiede nicht im primären Outcome der beiden Studien evident, sondern lediglich bei Nowak et al. (2021) bemerkt.

Ein möglicher Grund hierfür könnte in den divergierenden Tagesdosen der beiden Studien liegen, welche mit einer stärkeren Abweichung von der gewohnten Tagesdosis einhergehen könnten. Allerdings wurde keine statistische Analyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich die Tagesdosen vor und während der Studie signifikant unterscheiden.

Hinsichtlich der Vitamin-K-Gabe innerhalb der Studie Nowak et al. (2022) sind hingegen andere Mengen in verschiedenen Formen zu beobachten. In der Studie von Nowak et al. (2022) wurde der Interventionsgruppe eine Dosis von 400 µg Menachinon-7 und 2 mg K1 in liposomaler Form verabreicht, während die Kontrollgruppe lediglich eine Dosis von 2.14 mg K1 in Standardform erhielt. Allerdings wurde vor der Studie von den Teilnehmern im Durchschnitt eine höhere Dosis an Vitamin K1 konsumiert, nämlich $2.94 \pm 2.50 \text{ mg}$, wobei der Median bei 2,86 mg lag. Im Vergleich dazu wurden durchschnittlich $44.5 \pm 76.4 \text{ mg}$ Menachinon-7 mit einem Median von 0 mg konsumiert.

Die Verabreichung geringerer Vitamin-K-Dosen als der üblichen Menge in der Studie lässt den Schluss zu, dass eine Verbesserung der Vitamin-K-Aufnahme stattgefunden hat. Dies könnte die positiven Ergebnisse hinsichtlich signifikanter Unterschiede im Endpunkt erklären. Die signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den Prozentsatz des untercarboxylierten Osteocalcins sowie die endgültige Prävalenz des Vitamin-K-Mangels könnten jedoch lediglich auf die unterschiedlichen Dosen und Art der Vitamin-K-Gaben zwischen den Gruppen zurückzuführen sein.

Die Teilnehmer der Studie Nowak et al. (2021) konsumierten vor der Studie lediglich Vitamin K1 mit einem Median von 1.43–1.71 mg pro Tag. In allen Gruppen wurde eine Dosis von 200 µg Menachinon-7 in liposomaler Form sowie 1.07 mg K1 (Phylloquinon) in nicht liposomaler Form verabreicht. In der Studie Nowak et al. (2022) wurden den Probanden hingegen 400 µg Menachinon-7 und 2 mg K1 als liposomaler Form verabreicht, sodass die unterschiedlichen Ergebnisse durch die verschiedenen Formen und Dosen erklärt werden könnten.

In diesem Zusammenhang ist zudem die Form der Vitamine von Relevanz. In der Studie Nowak et al. (2022) wurde den Teilnehmern eine Tagesmenge an Vitamin E in Höhe von 150 IE verabreicht, wobei diese Menge in beiden Gruppen identisch war. Die durchschnittliche Zufuhr vor der Studie betrug 264 IE mit einer Abweichung von ± 148 . Das liposomale Vitamin E wurde mit D- α -Tocopherol-Polyethylenglykol-1000-Succinat (TPGS) sowie α -Tocopherol formuliert. Es konnte nachgewiesen werden, dass TPGS positive Effekte bezüglich der Bioverfügbarkeit von Vitamin E aufweist. In einer Studie wurde nachgewiesen, dass eine Formulierung, die TPGS enthielt, im Vergleich zu einer anderen Behandlung die Absorption von γ -Tocopherol bei Patienten mit Mukoviszidose signifikant erhöhte (Papas, Kalbfleisch & Mohon, 2007).

Aufgrund der Tatsache, dass in der Studie Nowak et al. (2022) lediglich das liposomale Präparat TPGS enthalten war, kann keine Schlussfolgerung darüber gezogen werden, ob die signifikanten Effekte auf Grundlage der Liposome oder TPGS basieren. Dies ist darin begründet, dass in der Kontrollgruppe lediglich α -Tocopherol verabreicht wurde. In der Studie Nowak et al. (2021) wurde kein liposomales Vitamin E bzw. RRR- α -Tocopherol verabreicht, sodass eine Berücksichtigung der Ergebnisse diesbezüglich nicht möglich ist. Die Tatsache, dass in der Studie Nowak et al. (2021) keine weiteren signifikanten Unterschiede in den Veränderungen der Serumkonzentrationen der anderen Vitamine im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt wurden, lässt den Schluss zu, dass die Ergebnisse nicht allein auf die Vitamindosen zurückgeführt werden können.

Dies wird ersichtlich bei der Betrachtung der Serum-Ergebnisse bezüglich 25-Hydroxyvitamin. In beiden Studien wurden Dosen von 4000 IE Vitamin D3 verabreicht, jedoch konnten lediglich in der Studie Nowak et al. (2022) positive Ergebnisse der Liposome bestätigt werden. Die tägliche Dosis vor der Studie betrug in der Studie Nowak et al. (2021) 3000 IE und in der Studie Nowak et al. (2022) 4000 IE im Median.

Die Studie von Satia et al. (2015) konnte nach einer 30-tägigen Behandlung der Mundspray-Gruppe mit der Nanoemulsion signifikante Unterschiede in der End-25-Hydroxyvitamin-D3-Konzentration im Serum bei Patienten mit Malabsorption im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Im Gegensatz dazu konnte bei der Softgelatine kapsel-Gruppe kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Dies lässt den Schluss zu, dass Nanoemulsionen eine höhere Wirksamkeit bezüglich der Vitaminversorgung aufweisen als herkömmliche Mittel.

Die Analyse und Bewertung der Interventionen, den 25-Hydroxyvitamin-D3-Spiegel zu erhöhen, ergab ebenfalls signifikante Unterschiede. Dabei wies die Nanoemulsion eine bessere Wirksamkeit als die Softgelatine kapsel auf.

Die Resultate der Studie legen nahe, dass die Nanoemulsion im Vergleich zu den Liposomen positive Resultate in kürzerer Zeit und mit einer geringeren Vitamindosis hinsichtlich der 25-Hydroxyvitamin-D3-Konzentration im Serum erzielte. Allerdings lässt die Studie keine Rückschlüsse auf die übliche Vitamin-D3-Dosis der Teilnehmer zu, sodass eine Überdosierung der Teilnehmer nicht ausgeschlossen werden kann. Dies könnte die positiven Ergebnisse, die lediglich auf Basis der erhöhten Zufuhr erreicht wurden, erklären. Zusätzlich weisen die Liposom-Studien und die Nanoemulsion-Studie unterschiedliche Versuchsteilnehmer hinsichtlich Krankheiten sowie Anzahl auf. In der Studie von Satia et al. (2015) wurden neun Personen mit Colitis ulcerosa, vier mit Morbus Crohn und sieben mit Steatorrhoe untersucht, während in den Liposomen-Studien ausschließlich Personen mit zystischer Fibrose teilnahmen.

Eine mögliche Ursache für die divergierenden Resultate könnte in der unterschiedlichen Art und Anzahl der Erkrankungen der Probanden begründet sein, wodurch die Nanoträger bei bestimmten Krankheiten möglicherweise bessere Resultate erzielen als bei anderen. Es sei zudem angemerkt, dass ein Anstieg der Serum-25-Hydroxyvitamin-Konzentration nach der Einnahme von Vitamin-D-Präparaten umso höher ausfällt, je niedriger die Ausgangskonzentration des betreffenden Parameters ist. Im Vergleich zu den gesunden Teilnehmern wiesen die Patienten stärkere Vitamin-D3-Mängel auf (Satia et al., 2015). Allerdings wird in der Studie von Satia et al. (2015) keine Aussage über den Vitaminmangel der Teilnehmer getroffen, im Gegensatz zu den Studien von Nowak et al. (2021) und Nowak et al. (2022, wo ebenfalls die Prävalenz eines Mangels bzw. einer Insuffizienz statistisch untersucht wurde, weshalb eine Vergleichbarkeit nicht gegeben ist (Nowak et al., 2021; Nowak et al., 2022).

Eine weitere mögliche Ursache für die divergierenden Resultate könnte in den unterschiedlichen kritischen Qualitätsattributen der Liposome begründet sein, wodurch sich die Qualität bzw. Performance der Liposome unterscheidet. Zu den relevanten Qualitätsattributen zählen die Kinetik der Wirkstofffreisetzung, der freie Wirkstoff, die Lipid-Abbauprodukte, die Temperatur des Lipidphasenübergangs sowie die Lamellarität (vgl. Kapoor, Lee, & Tyner, 2017). In Bezug auf Nanoträgersysteme werden die Merkmale Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung und Zeta-Potential als wesentliche Aspekte erachtet (Raval et al., 2019; Danaei et al., 2018). Zu den weiteren physikalisch-chemischen Eigenschaften von Nanoträgern gehören die Hydrophobie sowie die Morphologie. Die Vorhersage verschiedener Faktoren, darunter die physikalische Stabilität und die Einschlusseffizienz, ist durch die Bestimmung dieser Eigenschaften möglich (Alshawwa et al., 2022).

Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Tierstudien von Chen et al. (2015) und Huang et al. (2023) demonstrierten, dass die Verabreichung von SNEEDS im Vergleich zu anderen Formulierungen bei RYGB-Ratten zu besseren Resultaten führte. In der Studie von Huang, Chen, Lin, Chen und Fang (2023) wurden bei den RYGB-Ratten höhere Werte hinsichtlich Cmax und AUC festgestellt, jedoch nicht bei den SG-Ratten. In der Studie von Chen et al. (2015) wurden ebenfalls höhere AUC-Werte bei den RYGB-Ratten beobachtet.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien Chen et al. (2015) und Huang et al. (2023) bezüglich der pharmakokinetischen Parameter lassen sich anhand der Merkmale Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung und Zeta-Potential erklären (vgl. Kapitel: Einführung in die Nanoträger).

In der Studie von Chen et al. (2015) wiesen die SNEEDs in der simulierten Magenflüssigkeit eine Partikelgröße von 190.0 ± 2.5 nm mit einer PDI von 0.42 ± 0.04 auf, wohingegen In der Studie von Huang et al. (2023) wiesen die SNEEDs in der simulierten Magenflüssigkeit eine Partikelgröße von 141.83 ± 26.12 nm mit einer PDI von 0.17 ± 0.05 nm auf. In der Studie von Huang et al. (2023) wurden eine geringere Partikelgröße sowie eine PDI unter 0.3 beobachtet. Demgegenüber wiesen die Ergebnisse von Chen et al. (2015) eine höhere Partikelgröße und eine PDI über 0,3 auf. Es kann folglich angenommen werden, dass die Unterschiede in den Ergebnissen auf Basis dieser Merkmale begründet sind. In Bezug auf das Zetapotenzial lagen beide SNEEDs unter +30 mV und mehr als -30 mV, was darauf hindeutet, dass die Partikelgröße und deren Größenverteilung bzw. andere Faktoren, wie die Hydrophobie und Morphologie, für die unterschiedlichen Ergebnisse ausschlaggebender sind. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die divergenten Resultate auf die differierenden Wirkstoffe zurückzuführen sind, sodass eine direkte Vergleichbarkeit nicht gegeben ist.

Huang, Chen, Lin, Chen und Fang (2023) konnten eine 3,3-fache Erhöhung der Bioverfügbarkeit der SNEEDS im Vergleich zur Suspension, basierend auf den AUC-Ergebnissen, feststellen. Im Vergleich dazu wurden bei Chen et al. (2015) eine 1,5- bzw. 2,5-fache Erhöhung der AUC im Vergleich zur PEG-400-Lösung bzw. der Suspension bestätigt. In diesem Zusammenhang konnte eine verbesserte Aufnahme festgestellt werden. Des Weiteren konnten Unterschiede in der Tmax sowie der Clearance (niedrigere Werte) im Vergleich zur Suspension festgestellt werden, jedoch nicht bei der anderen Intervention (Chen et al., 2015; Huang et al., 2023). In Bezug auf die Faktoren Halbwertszeit und MRT konnten bei RYGB-Ratten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Chen et al., 2015).

Die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen in den Studien von Chen et al. (2015) und Huang et al. (2023) legen ebenfalls nahe, dass die SNEEDS bei den RYGB-Ratten eine verbesserte Permeabilität und Verteilung von Wirkstoffen ermöglicht.

Die Untersuchungen mit Nile Red ergaben eine tiefere Verteilung von Nile Red in der Magen-Darmschleimhaut, insbesondere in den Darmzotten, im Vergleich zum anderen Mittel sowie intensive Färbungen. Diesbezüglich sei auf die stärkere Fluoreszenzintensität in der Darmschleimhaut verwiesen (Chen et al., 2015; Huang et al., 2023).

Die Resultate der Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Verwendung von lipidbasierten Nanoträgern einen positiven Einfluss auf die Bioverfügbarkeit und den Vitaminhaushalt haben kann. Aufgrund der vorgenommenen Analyse und Interpretation der Ergebnisse kann jedoch keine eindeutige Schlussfolgerung gezogen werden.

5.2 Limitation

Die Ergebnisse der Literaturrecherche führten zu einer begrenzten Anzahl an geeigneten Studien, sodass eine eingeschränkte Auswahl getroffen werden musste. Auch wenn die Forschungsliteratur zum Einfluss von lipidbasierten Nanoträgern auf die Bioverfügbarkeit umfangreich ist, konnten für diese Arbeit lediglich fünf geeignete Studien identifiziert werden. Einige der identifizierten Studien basierten auf Tierversuchen, obwohl der Fokus auf randomisierten, kontrollierten Studien mit Menschen lag. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Studien war es nicht möglich, ausschließlich aktuelle Studien sowie alle Nanoträger einzubeziehen. Diesbezüglich ist zu erwähnen, dass die Studien von Nowak et al. (2021) und Nowak et al. (2022) identische Interventionen und Methoden aufweisen. Auch die in Tierversuchen angewandten Methoden weisen eine gewisse Ähnlichkeit auf, sodass auch hier die Vielfalt der verfügbaren Studien begrenzt ist.

Einige Studien weisen nach der "JBI critical appraisal checklist for randomized controlled trials" (2020) Mängel in der methodischen Qualität auf, die auf die fehlende Verblindung zurückzuführen sind. Auch die Analyse der Tierstudien wies einige Mängel, insbesondere hinsichtlich der Informationen zur Verblindung und Randomisierung, auf.

Die Studien von Satia et al. (2015) und Nowak et al. (2022) sind offene Studien, bei denen sowohl die Prüfer als auch die Versuchsteilnehmer über die durchgeführte Intervention informiert sind. Dies kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Bei Vorliegen systematischer Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Ergebnisfeststellung wird von einem Detektionsbias gesprochen (Higgins & Green, 2011), der insbesondere durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit seitens der Prüfenden entsteht. Diesbezüglich sei auf die von Schmucker (2016) dargelegte Problematik verwiesen, dass eine Verblindung der Prüfer das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse verringern kann. Das Wissen der Prüfer um die Gruppenzugehörigkeit birgt demnach ein Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse (Higgins & Green, 2011).

Das Verzerrungsrisiko ist jedoch abhängig vom jeweiligen Studienendpunkt. Dabei hat eine fehlende Verblindung bei objektiven Endpunkten eine geringere Auswirkung als bei subjektiven Endpunkten (Schmucker, 2016). Während subjektive Endpunkte auf persönlichen Empfindungen des Patienten basieren, sind objektive Endpunkte messbare Fakten der physischen Realität (Koller et al., 1996).

In Anbetracht der Tatsache, dass die Studien von Satia et al. (2015), Nowak et al. (2022), Chen et al. (2015) und Huang et al. (2023) messbare Parameter wie die Konzentration im Serumspiegel einbeziehen, kann angenommen werden, dass es sich bei den Endpunkten der Studien um objektive Endpunkte handelt. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass trotz fehlender Verblindung das Verzerrungsrisiko als gering einzustufen ist.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Tierstudien, welche im Rahmen der NEDS-Studien durchgeführt wurden, auf den Menschen ist aufgrund der unterschiedlichen biologischen Voraussetzungen jedoch mit gewissen Schwierigkeiten verbunden. Ein weiteres Problem stellt die Untersuchung lipophiler Vitamine in Tierstudien dar, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse zusätzlich erschwert wird. Die Steigerung der Bioverfügbarkeit durch den Einsatz von Nanoträgern wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Daher kann keine allgemeingültige Aussage über lipidbasierte Nanoträger getroffen werden, da sich die verschiedenen Arten sowohl untereinander als auch innerhalb derselben Art aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Rohstoffe unterscheiden können (vgl. Kapitel: Einführung in die Nanoträger).

Abgesehen von den verschiedenen Nanoträgern können auch die Ursachen einer Malabsorption, welche zu Unterschieden in der Aufnahme und Mangelerscheinungen von Vitaminen führen kann, variieren. Diese Unterschiede können zudem vom Schweregrad der Erkrankung abhängen (Thompson, 1989). Die lediglich 30–90 Tage andauernden Studien lassen keine Aussagen über Langzeitwirkungen und somit das Ausmaß der Verbesserungen hinsichtlich Mangel, Insuffizienz und Vitaminstatus der Patienten zu.

Daher besteht weiterhin Forschungsbedarf. Dies betrifft insbesondere die Untersuchung verschiedener lipidbasierter Nanoträger sowie verschiedener Formulierungen des gleichen Nanoträgers hinsichtlich ihres Einflusses auf die Bioverfügbarkeit bei Patienten mit Malabsorption. Des Weiteren ist es erforderlich, die Prävalenz eines Mangels zu untersuchen, um ein umfassendes Verständnis der Problematik zu erlangen. Auch ist zu empfehlen, dass in künftigen Studien ausschließlich Patienten mit derselben Ursache untersucht werden, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Zusätzlich kann durch Forschung eruiert werden, welche Nanoträger bei bestimmten Ursachen von Malabsorption die besten Ergebnisse erzielen, um gezieltere Behandlungsstrategien zu entwickeln und die Effektivität von Nanoträgern in der Therapie von Malabsorption zu optimieren.

6 Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Anwendung von lipidbasierten Nanoträgern sowie deren Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche konnte festgestellt werden, dass die Anwendung lipidbasierter Nanoträger die Bioverfügbarkeit von lipophilen Substanzen bei Patienten mit Malabsorption steigern kann. Die Ergebnisse hinsichtlich der Veränderung und des Endstatus der Serumwerte bestimmter Vitamine, insbesondere bei Vitamin A, D3 und E, sowie bei der Verbesserung der Prävalenz eines Vitamin-K-Mangels, sind bei Liposomen und Nanoemulsionen positiv.

In Bezug auf die selbstemulgierenden nanopartikulären Drug-Delivery-Systeme (SNEDDS) konnten bei den RYGB-Ratten im Vergleich zu alternativen Behandlungsmethoden höhere C_{max}- und AUC-Werte festgestellt werden. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine Vielzahl von Faktoren die Wirksamkeit der lipidbasierten Nanoträger beeinflusst, was insbesondere anhand der unterschiedlichen Ergebnisse der Liposom-Studien ersichtlich wurde. Daher ist eine allgemeine Aussage über die Fähigkeit der Nanoträger, den Vitaminstatus zu verbessern, nur bedingt möglich, da eine Vielzahl von Faktoren, darunter die Partikelgröße, die Größenverteilung sowie das Zeta-Potenzial, eine Rolle bei ihrer Funktion spielen.

Die Schlussfolgerung der vorliegenden Arbeit ist, dass eine Verbesserung des Vitaminstatus fettlöslicher Vitamine durch die Anwendung lipidbasierter Nanoträger möglich ist. Dies beruht auf den signifikanten Einflüssen der Nanoträger auf die Aufnahme bzw. Bioverfügbarkeit lipophiler Substanzen, wie die Studienergebnisse zeigten.

Literaturverzeichnis

- Abuasal, B. S., Lucas, C., Peyton, B., Alayoubi, A., Nazzal, S., Sylvester, P. W. & Kaddoumi, A. (2012). Enhancement of Intestinal Permeability Utilizing Solid Lipid Nanoparticles Increases γ -Tocotrienol Oral Bioavailability. *Lipids*, 47(5), 461–469. <https://doi.org/10.1007/s11745-012-3655-4>
- Alagga, A. A., Pellegrini, M. V. & Gupta, V. (2024, 27. Februar). Drug absorption. Abgerufen am 15. Juni 2024, von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557405/>
- Alshawwa, S. Z., Kassem, A. A., Farid, R. M., Mostafa, S. K. & Labib, G. S. (2022). Nanocarrier Drug Delivery Systems: Characterization, Limitations, Future Perspectives and Implementation of Artificial Intelligence. *Pharmaceutics*, 14(4), 1–16. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040883>
- Al-Zuhairy, S. H. (2021). Late vitamin K deficiency bleeding in infants: five-year prospective study. *Jornal De Pediatria*, 97(5), 514–519. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.09.003>
- Araki, S. & Shirahata, A. (2020). Vitamin K deficiency bleeding in infancy. *Nutrients*, 12(3), 780. <https://doi.org/10.3390/nu12030780>
- Azer, S. A. & Sankararaman, S. (2023, 16. Mai). Steatorrhea. Abgerufen am 16. Juni 2024, von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541055/>
- Bechthold, A., Dr., Albrecht, V., Leschik-Bonnet, E., Hesecker, H. & Deutsche Gesellschaft für Ernährung. (2012b, Juli). Beurteilung der Vitaminversorgung in Deutschland. *Ernährungs Umschau* (Bde. 7–2012). 324–336. Abgerufen von https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf_2012/07_12/EU07_2012_396_401.qxd.pdf
- Bewertung von Vitaminen und Mineralstoffen in Lebensmitteln - BfR. (o. D.-a). Abgerufen am 10. Juli 2024, von https://www.bfr.bund.de/de/bewertung_von_vitaminen_und_mineralstoffen_in_lebensmitteln-54416.html
- Bewertung von Vitaminen und Mineralstoffen in Lebensmitteln - BfR. (o. D.-b). Abgerufen von https://www.bfr.bund.de/de/bewertung_von_vitaminen_und_mineralstoffen_in_lebensmitteln-54416.html
- BfR, DGE & MRI. (2012, Oktober). Vitamin D. Abgerufen am 10. Juni 2024, von <https://www.dge.de/gesunde-ernaehrung/faq/vitamin-d/>
- Bialer, M., Sussan, S., Salach, O. A., Danenberg, H. D., Ben-David, J., Gibor, Y. & Laor, A. (1995). Criteria To Assess in Vivo Performance of Sustained Release Products: Application to Diltiazem Formulations. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 84(10), 1160–1163. <https://doi.org/10.1002/jps.2600841005>
- Blümle, A., Sow, D., Nothacker, M., Schaefer, C., Motschall, E., Boeker, M., . . . Meerpohl, J. J. Manual systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien. (2020, Dezember).

- Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien* (S. 2–5).
<https://doi.org/10.6094/UNIFR/174468> abgerufen am 16.06.2024
- Brigelius-Flohé, R. (2014). Fettlösliche Vitamine. In P. C. Heinrich, M. Müller & L. Graeve (Hrsg.), *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie* (S. 706–720). Springer-Verlag.
- Briviba, K. (2013, 16. Januar). Definition of bioavailability from the viewpoint of human nutrition [Vorlesungsfolien] abgerufen am 15.06.2024
- Chen, C., Chang, C., Shih, T., Aljuffali, I. A., Yeh, T. & Fang, J. (2015). Self-nanoemulsifying drug delivery systems ameliorate the oral delivery of silymarin in rats with Roux-en-Y gastric bypass surgery. *International Journal Of Nanomedicine*, 2403-2416.
<https://doi.org/10.2147/ijn.s79522>
- Dałek, P., Drabik, D., Wolczańska, H., Foryś, A., Jagas, M., Jędruchiewicz, N., . . . Langner, M. (2022). Bioavailability by design — Vitamin D3 liposomal delivery vehicles. *Nanomedicine Nanotechnology Biology And Medicine*, 43, 102552.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2022.102552>
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Davarani, F. H., Javanmard, R., Dokhani, A., . . . Mozafari, M. (2018). Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*, 10(2), 57. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>
- Date, A. A., Desai, N., Dixit, R. & Nagarsenker, M. (2010). Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine*, 5(10), 1595–1616.
<https://doi.org/10.2217/nnm.10.126>
- Dima, C., Assadpour, E., Dima, S. & Jafari, S. M. (2020). Bioavailability of nutraceuticals: Role of the food matrix, processing conditions, the gastrointestinal tract, and nanodelivery systems. *Comprehensive Reviews in Food Science And Food Safety*, 19(3), 954–994.
<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12547>
- Du Sert, N. P., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., . . . Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biology*, 18(7), e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>. Abgerufen am 13. Juni 2024
- Dupont, D. (2017). Correlation between in vitro and in vivo data on food digestion. What can we predict with static in vitro digestion models? *Critical Reviews in Food Science And Nutrition*, 58(13), 2239–2261. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1315362>
- Ebermann, R. & Elmadfa, I. (2011). Nanotechnologie im Lebensmittelbereich. In *Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung* (2. Aufl., S. 750–754). Springer Vienna.
<https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0211-4>

- Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit. (2023, 22. Dezember). Nährstoffaufnahme-Referenzwerte. Abgerufen am 20. Juli 2024, von <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/dietary-reference-values>
- Felsenreich, D. M., Langer, F. B., Eichelter, J., Jedamzik, J., Gensthaler, L., Nixdorf, L., . . . Prager, G. (2021). Bariatric Surgery—How Much Malabsorption Do We Need?—A Review of Various Limb Lengths in Different Gastric Bypass Procedures. *Journal Of Clinical Medicine*, *10*(4), 674. <https://doi.org/10.3390/jcm10040674>
- Feuerstein, J. D. & Cheifetz, A. S. (2017). Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, *92*(7), 1088–1103. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>
- Föller, M. & Stangl, G. I. (2021). Ernährung - physiologische und praktische Grundlagen. *Springer eBooks*. (S. 51-56). <https://doi.org/10.1007/978-3-662-61667-3>
- Freissmuth, M. (2020). Pharmakokinetische Parameter. In M. Freissmuth, S. Offermanns & S. Böhm (Hrsg.), *Pharmakologie und Toxikologie* (3. Aufl., S. 29–40). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-58304-3>
- Freissmuth, Michael. (2020). Aufnahme, Verteilung und Speicherung, Metabolismus und Ausscheidung von Pharmaka. In M. Freissmuth, S. Offermanns & S. Böhm (Hrsg.), *Pharmakologie und Toxikologie* (3. Aufl., S. 10). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-58304-3>
- Herman, T. F. & Santos, C. (2023, 3. November). First-Pass effect. Abgerufen von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551679/> Abgerufen am 25. Juli 2024
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J. & Welch, V. A. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons. Abgerufen von <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>. Abgerufen am 16. Juli 2024
- Ho, N., Inbaraj, B. S. & Chen, B. (2016). Utilization of Microemulsions from *Rhinacanthus nasutus* (L.) Kurz to Improve Carotenoid Bioavailability. *Scientific Reports*, *6*(1). <https://doi.org/10.1038/srep25426>
- Hooijmans, C. R., Rovers, M. M., De Vries, R. B., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M. & Langendam, M. W. (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Medical Research Methodology*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>
- Hsu, C., Wang, P., Alalaiwe, A., Lin, Z. & Fang, J. (2019). Use of Lipid Nanocarriers to Improve Oral Delivery of Vitamins. *Nutrients*, *11*(1), 68. <https://doi.org/10.3390/nu11010068>
- Huang, T., Chen, C., Lin, H. A., Chen, C. & Fang, J. (2023a). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System-Containing the Poorly Absorbed Drug – Valsartan in Post-Bariatric Surgery. *International Journal Of Nanomedicine*, *Volume 18*, 2647–2658. <https://doi.org/10.2147/ijn.s394624>

- Jafari, S. & McClements, D. (2017). Nanotechnology Approaches for Increasing Nutrient Bioavailability. *Advances in Food And Nutrition Research*, 1–30. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2016.12.008>
- Jones, C. S., Nallal, V. U. M. & Razia, M. (2022). Nanonutraceuticals in Chemotherapy of Infectious Diseases and Cancer. In *Nanotechnology in the life sciences* (S. 261–300). https://doi.org/10.1007/978-3-030-80371-1_8
- Julianto, T., Yuen, K. H. & Noor, A. M. (2000). Improved bioavailability of vitamin E with a self emulsifying formulation. *International Journal Of Pharmaceutics*, 200(1), 53–57. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(00\)00337-9](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(00)00337-9)
- Kapoor, M., Lee, S. L. & Tyner, K. M. (2017). Liposomal Drug Product Development and Quality: Current US Experience and Perspective. *The AAPS Journal*, 19(3), 632–641. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0049-9>
- Karpagam, T., Balamuralikrishnan, B., Varalakshmi, B., Anand, A. V. & Sugunabai, J. (2022). An Insight on Emerging Nanomaterials for the Delivery of Various Nutraceutical Applications for the Betterment of Health. In *Nanotechnology in the life sciences* (S. 1–27). https://doi.org/10.1007/978-3-030-80371-1_1
- Kilkenny, C., Browne, W. J., Cuthill, I. C., Emerson, M., & Altman, D. G. (1. Dezember 2010). Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, S. 94-99
- Kilkenny, C., Browne, W. J., Cuthill, I. C., Emerson, M. & Altman, D. G. (2010). Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biology*, 8(6), e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>
- Koller, M., Jenkins, M., Lorenz, W., Ernst, M., Kußmann, J. & Rothmund, M. (1996). Endpunkte in der Chirurgie: Zusammenhänge zwischen objektiven und subjektiven Maßen. In *Springer eBooks* (S. 407–411). https://doi.org/10.1007/978-3-642-80138-9_83
- Lebensmittelsicherheit, E. B. F. (2023, 22. Dezember). Nährstoffaufnahme-Referenzwerte. Abgerufen von <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/dietary-reference-values#:~:text=Als%20ausgewogen%20gilt%20eine%20Ern%C3%A4hrung,f%C3%BCr%20Gesundheit%20und%20Wohlbefinden%20sorgt>. Abgerufen am 12. Juni 2024
- Li, M., Zahi, M. R., Yuan, Q., Tian, F. & Liang, H. (2015). Preparation and stability of astaxanthin solid lipid nanoparticles based on stearic acid. *European Journal Of Lipid Science And Technology*, 118(4), 592–602. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201400650>
- Liu, F., Ma, C., Zhang, R., Gao, Y. & McClements, D. J. (2017). Controlling the potential gastrointestinal fate of β -carotene emulsions using interfacial engineering: Impact of coating lipid droplets with polyphenol-protein-carbohydrate conjugate. *Food Chemistry*, 221, 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.10.057>

- Liu, G. Y., Wang, J. M. & Xia, Q. (2011). Application of nanostructured lipid carrier in food for the improved bioavailability. *European Food Research And Technology*, 234(3), 391–398. <https://doi.org/10.1007/s00217-011-1645-z>
- Lombardo, D. & Kiselev, M. A. (2022). Methods of Liposomes Preparation: Formation and Control Factors of Versatile Nanocarriers for Biomedical and Nanomedicine Application. *Pharmaceutics*, 14(3), 543. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030543>
- Lu, H., Zhang, S., Wang, J. & Chen, Q. (2021). A Review on Polymer and Lipid-Based Nanocarriers and Its Application to Nano-Pharmaceutical and Food-Based Systems. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.783831>
- Lynch, W. D. & Hsu, R. (2023, 5. Juni). Ulcerative colitis. Abgerufen von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>. Abgerufen am 19.Juni.2024
- Magar, K. T., Boafo, G. F., Li, X., Chen, Z. & He, W. (2022a). Liposome-based delivery of biological drugs. *Chinese Chemical Letters*, 33(2), 587–596. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2021.08.020>
- Malik, D., Narayanasamy, N., Pratyusha, V. A., Thakur, J. & Sinha, N. (2023a). Dietary lipids and health. In *Textbook of Nutritional Biochemistry* (S. 206–210). <https://doi.org/10.1007/978-981-19-4150-4>
- Malik, D., Narayanasamy, N., Pratyusha, V. A., Thakur, J. & Sinha, N. (2023b). Physiology of Digestion and Absorption in the Gastrointestinal tract. In *Textbook of Nutritional Biochemistry* (S. 88–94). <https://doi.org/10.1007/978-981-19-4150-4>
- McClements, D. J., Decker, E. A., Park, Y. & Weiss, J. (2008). Designing Food Structure to Control Stability, Digestion, Release and Absorption of Lipophilic Food Components. *Food Biophysics*, 3(2), 219–228. <https://doi.org/10.1007/s11483-008-9070-y>
- McClements, D. J., Li, F. & Xiao, H. (2015). The Nutraceutical Bioavailability Classification Scheme: Classifying Nutraceuticals According to Factors Limiting their Oral Bioavailability. *Annual Review Of Food Science And Technology*, 6(1), 299–327. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032814-014043>
- Mor, S., Nain, N., Das, A., Kumari, A. & Swarup, V. (2023). Scope of Nanoencapsulation for Delivery of Functional Food Ingredients. In J. A. Malik, M. R. Goyal, P. Birwal & R. B. Watharkar (Hrsg.), *Plant-Based Bioactive Compounds and Food Ingredients* (S. 303–314). <https://doi.org/10.1201/9781003372226>
- Nowak, J. K., Krzyżanowska-Jankowska, P., Drzymała-Czyż, S., Goździk-Spychalska, J., Wojsyk-Banaszak, I., Skorupa, W., . . . Walkowiak, J. (2022). Fat-Soluble Vitamins in Standard vs. Liposomal Form Enriched with Vitamin K2 in Cystic Fibrosis: A Randomized Multi-Center Trial. *Journal Of Clinical Medicine*, 11(2), 462. <https://doi.org/10.3390/jcm11020462>

- Nowak, J. K., Sobkowiak, P., Drzymała-Czyż, S., Krzyżanowska-Jankowska, P., Sapiejka, E., Skorupa, W., . . . Walkowiak, J. (2021). Fat-Soluble Vitamin Supplementation Using Liposomes, Cyclodextrins, or Medium-Chain Triglycerides in Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, *13*(12), 4554. <https://doi.org/10.3390/nu13124554>
- Oberhuber, G. (2013). Malnutrition (Maldigestion und Malabsorption). In M. Stolte, J. Rüschoff & G. Klöppel (Hrsg.), *Pathologie: Verdauungstrakt und Peritoneum* (3. Aufl., S. 337–363). <https://doi.org/10.1007/978-3-642-02322-4>
- Omer, E. & Chiodi, C. (2024). Fat digestion and absorption: Normal physiology and pathophysiology of malabsorption, including diagnostic testing. *Nutrition in Clinical Practice*, *39*(S1). (S. 6–16). <https://doi.org/10.1002/ncp.11130>
- Papas, K., Kalbfleisch, J. & Mohon, R. (2007). Bioavailability of a Novel, Water-Soluble Vitamin E Formulation in Malabsorbing Patients. *Digestive Diseases And Sciences*, *52*(2), 347–352. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9489-2>
- Park, S. J., Garcia, C. V., Shin, G. H. & Kim, J. T. (2017). Development of nanostructured lipid carriers for the encapsulation and controlled release of vitamin D3. *Food Chemistry*, *225*, 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.01.015>
- Plehn, G., Beer, S., Zimmermann, M., Beck, D. C., Hergersberg, P. & Max-Planck-Institut für Polymerforschung. (o. D.). Wirkstofftransporter für die Nanomedizin (report). *Jahresbericht Max-Planck-Gesellschaft 2016*. Abgerufen von <https://www.mpg.de/11344118/wirkstofftransporter-fuer-nanomedizin.pdf>. Abgerufen am 13. Juni 2024
- Qian, C., Decker, E. A., Xiao, H. & McClements, D. J. (2012). Nanoemulsion delivery systems: Influence of carrier oil on β -carotene bioaccessibility. *Food Chemistry*, *135*(3), 1440–1447. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.047>
- Raval, N., Maheshwari, R., Kalyane, D., Youngren-Ortiz, S. R., Chougule, M. B. & Tekade, R. K. (2019). Importance of Physicochemical Characterization of Nanoparticles in Pharmaceutical Product Development. In *Elsevier eBooks* (S. 369–400). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-817909-3.00010-8>
- Rizvi, S. A. & Saleh, A. M. (2018). Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *26*(1), 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.012>
- Robert Koch-Institut (RKI) - Navigation - Wer hat ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-D-Mangel? (o. D.). Abgerufen von https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/FAQ06.html#:~:text=Gef%C3%A4hrdet%20f%C3%BCr%20einen%20Vitamin%2DD,solche%2C%20die%20in%20Pflegeheimen%20wohnen. Abgerufen am 12. Juni.2024
- Santana, R. C., Perrechil, F. A. & Cunha, R. L. (2013). High- and Low-Energy Emulsifications for Food Applications: A Focus on Process Parameters. *Food Engineering Reviews*, *5*(2), 107–122. <https://doi.org/10.1007/s12393-013-9065-4>

- Satia, M., Mukim, A., Tibrewala, K. & Bhavsar. (2015). A randomized two way cross over study for comparison of absorption of vitamin D3 buccal spray and soft gelatin capsule formulation in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption. *Nutrition Journal*, 14(1). (S. 1-9). <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0105-1>
- Schmucker, C., Nothacker, M., Rücker, G., Muche-Borowski, C., Kopp, I., Meerpohl, J., . . . Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi). (2016). *Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung*. Cochrane Deutschland. Abgerufen von https://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/manual_biasbewertung.pdf. Abgerufen am 10. Juni 2024
- Sharma, K., Tayade, A., Singh, J. & Walia, S. (2020). Bioavailability of Nutrients and Safety Measurements. In *Springer eBooks* (S. 543–593). https://doi.org/10.1007/978-3-030-42319-3_25
- Singer, E. (2008). Pharmakologische Grundlagen: Wichtige Begriffe aus der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik. *Onkologie*, 31(2), 21–24. <https://doi.org/10.1159/000113446>
- Taha, E. I., Al-Suwayeh, S. A. & Anwer, M. K. (2009a). Preparation, in vitro and in vivo evaluation of solid-state self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of vitamin A acetate. *Journal Of Drug Targeting*, 17(6), 468–473. <https://doi.org/10.1080/10611860903002761>
- Teulon, J., Godon, C., Chantalat, L., Moriscot, C., Cambedouzou, J., Odorico, M., . . . Pellequer, J. (2018). On the Operational Aspects of Measuring Nanoparticle Sizes. *Nanomaterials*, 9(1), 18. <https://doi.org/10.3390/nano9010018>
- Thompson, G. R. (1989a). Lipid related consequences of intestinal malabsorption. *Gut*, 30(Spec No), 29–34. https://doi.org/10.1136/gut.30.spec_no.29
- Toutain, P. L. & Bousquet-mélou, A. (2004). Volumes of distribution. *Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics*, 27(6), 441–453. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00602.x>
- Tufanaru, C. (2020). CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. In *JBISystematic Reviews*. JBI. Abgerufen von https://jbi.global/sites/default/files/2020-08/Checklist_for_RCTs.pdf. Abgerufen am 13. Juni 2024
- Vaupel, P. (2011). Verdauung und Absorption von Nährstoffen. In R. F. Schmidt, F. Lang & M. Heckmann (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (31. Aufl., S. 829–831). Springer Medizin Verlag.
- Vitamin A and Carotenoids fact sheet for health professionals. (2023, 15. Dezember). Abgerufen am 24. Juli 2024, von <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/>. Abgerufen am 25. Juli. 2024
- Vitamin D. (2012, Dezember). Abgerufen am 9. April 2024, von <https://www.dge.de/gesundernaehrung/faq/vitamin-d/>.

- Walkowiak, J., Sands, D., Nowakowska, A., Piotrowski, R., Zybert, K., Herzig, K. & Milanowski, A. (2005). Early Decline of Pancreatic Function in Cystic Fibrosis Patients with Class 1 or 2 CFTR Mutations. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition*, 40(2), 199–201. <https://doi.org/10.1097/00005176-200502000-00022>
- Witt, H. (2013). Diagnostik von Maldigestion und Malabsorption. In B. Rodeck & K. Zimmer (Hrsg.), *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung* (2. Aufl., S. 128). Springer-Verlag.
- Wong, J. C., Xiang, L., Ngoi, K. H., Chia, C. H., Jin, K. S. & Ree, M. (2020). Quantitative Structural Analysis of Polystyrene Nanoparticles Using Synchrotron X-ray Scattering and Dynamic Light Scattering. *Polymers*, 12(2), 477. <https://doi.org/10.3390/polym12020477>
- Yap, S. P. & Yuen, K. H. (2004). Influence of lipolysis and droplet size on tocotrienol absorption from self-emulsifying formulations. *International Journal Of Pharmaceutics*, 281(1–2), 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.05.015>
- Yap, S. P., Yuen, K. H. & Lim, A. B. (2003). Influence of route of administration on the absorption and disposition of α -, γ - and δ -tocotrienols in rats. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*, 55(1), 53–58. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2003.tb02433.x>
- Zuvarox, T. & Belletieri, C. (2023, 24. Juli). Malabsorption syndromes. Abgerufen von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553106/>. Abgerufen am 14. Juni 2024

Anhang

Kombinationen der Suchbegriffe	Hinzugefügte Einstellungen	Treffer
(malabsorption) AND (nanocarrier)	Keine	0
(malabsorption) AND (liposome)	Keine	0
(liposomal formulation) AND (Cystic Fibrosis)	Keine	7
(Cystic Fibrosis) AND (nanoemulsion)	Keine	0
(malabsorption) AND (nanoemulsion)	Keine	0
(malabsorption) AND (nanoemulsion formulation)	Keine	0
(malabsorption) AND (SEEDS)	Keine	5
(malabsorption) AND (Self-emulsifying Drug Delivery System)	Keine	0
(Cystic Fibrosis) AND (Self-emulsifying Drug Delivery System)	Keine	0
(pancreatitis) AND (Self-emulsifying Drug Delivery System)	Keine	0
(pancreatitis) AND (SEEDS)	Keine	40
(ulcerative colitis) AND (SEEDS)	Keine	8
(Crohn's disease) AND (SEEDS)	Keine	8
(Crohn's disease) AND (liposome)	Keine	8
(ulcerative colitis) AND (liposome)	Keine	4
(pancreatitis) AND (Liposomal Form)	Keine	1
(pancreatitis) AND (nanocarrier)	Keine	0
(steatorrhea) AND (nanocarrier)	Keine	0
(steatorrhea) AND (nanoemulsion)	Keine	0
(pancreatitis) AND (nanoemulsion)	Keine	0
(ulcerative colitis) AND (nanoemulsion)	Keine	0
(Crohn's disease) AND (nanoemulsion)	Keine	0
(Cystic Fibrosis) AND (nanoemulsion)	Keine	0
(ulcerative colitis) AND (Self-emulsifying Drug Delivery System)	Keine	0

(Cystic Fibrosis) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(malabsorption) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(Crohn's disease) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(ulcerative colitis) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(Roux-en-Y gastric bypass) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(steatorrhea) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(Bariatric Surgery) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(malabsorption) AND (NLCs)	Keine	0
(pancreatitis) AND (NLCs)	Keine	0
(Roux-en-Y gastric bypass) AND (NLCs)	Keine	0
(gastrointestinal diseases) AND (NLCs)	Keine	0
(gastrointestinal diseases) AND (nanocarrier)	Keine	0
(gastrointestinal diseases) AND (liposome)	Keine	12
(gastrointestinal diseases) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(Cystic Fibrosis) AND (solid lipid nanoparticles)	Keine	0
(malabsorption) AND (solid lipid nanoparticles)	Keine	0
(steatorrhea) AND (solid lipid nanoparticles)	Keine	0
(pancreatitis) AND (solid lipid nanoparticles)	Keine	0
(gastrointestinal diseases) AND (solid lipid nanoparticles)	Keine	0
(ulcerative colitis) AND (solid lipid nanoparticles)	Keine	0
(Crohn's disease) AND (solid lipid nanoparticles)	Keine	0
(pancreatitis) AND (liposome)	Keine	112
(pancreatitis) AND (Liposomal Form)	Keine	1
(pancreatitis) AND (nanocarrier)	Keine	11
(pancreatitis) AND (nanoemulsion)	Keine	0
(ulcerative colitis) AND (nanoemulsion)	Keine	0
(Crohn's disease) AND (nanoemulsion)	Keine	0
(Cystic Fibrosis) AND (nanoemulsion)	Keine	0
(malabsorption) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(Crohn's disease) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(pancreatitis) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(ulcerative colitis) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0
(Bariatric Surgery) AND (nanostructured lipid carriers)	Keine	0

(cystic fibrosis) AND (NLCs)	Keine	0
(ulcerative colitis) AND (NLCs)	Keine	0
(steatorrhea) AND (NLCs)	Keine	0
(Crohn's disease) AND (NLCs)	Keine	0
Summe der Treffer mittels der Suchbegriffe:	Keine	216
Summe der ausgewählten Arbeiten nach dem Titel:	Keine	4

Kombinationen der Suchbegriffe	Hinzugefügte Einstellungen	Treffer
(malabsorption) AND (nanocarrier)	Keine	4
(malabsorption) AND (liposome)	Keine	15
(liposomal formulation) AND (Cystic Fibrosis)	Artikel Typ: RCT	5
(Liposomal Form[Title/Abstract]) AND (Cystic Fibrosis[Title/Abstract])	Keine	1
(malabsorption) AND (nanoemulsion)	Artikel Typ: RCT	0
(malabsorption) AND (nanoemulsion formulation)	Artikel Typ: RCT	0
(malabsorption) AND (SEEDS)	Artikel Typ: RCT	15
(malabsorption) AND (Self-emulsifying Drug Delivery System)	Artikel Typ: RCT	0
(Cystic Fibrosis) AND (Self-emulsifying Drug Delivery System)	Artikel Typ: RCT	0
(pancreatitis) AND (Self-emulsifying Drug Delivery System)	Artikel Typ: RCT	0
(pancreatitis) AND (SEEDS)	Artikel Typ: RCT	29
(ulcerative colitis) AND (SEEDS)	Artikel Typ: RCT	4
(Crohn's disease) AND (SEEDS)	Artikel Typ: RCT	4
(Crohn's disease) AND (liposome)	Artikel Typ: RCT	3
(ulcerative colitis) AND (liposome)	Artikel Typ: RCT	2
(pancreatitis) AND (liposome)	Artikel Typ: RCT	43
(pancreatitis) AND (Liposomal Form)	Artikel Typ: RCT	1
(pancreatitis) AND (nanocarrier)	Artikel Typ: RCT	11
(steatorrhea) AND (nanocarrier)	Artikel Typ: RCT	0
(steatorrhea) AND (nanoemulsion)	Artikel Typ: RCT	0
(pancreatitis) AND (nanoemulsion)	Artikel Typ: RCT	0
(ulcerative colitis) AND (nanoemulsion)	Artikel Typ: RCT	0
(Crohn's disease) AND (nanoemulsion)	Artikel Typ: RCT	0
(Cystic Fibrosis) AND (nanoemulsion)	Artikel Typ: RCT	0
(ulcerative colitis) AND (Self-emulsifying Drug Delivery System)	Artikel Typ: RCT	0
(Cystic Fibrosis) AND (nanostructured lipid carriers)	Artikel Typ: RCT	2
(malabsorption) AND (nanostructured lipid carriers)	Artikel Typ: RCT	0
(Crohn's disease) AND (nanostructured lipid carriers)	Artikel Typ: RCT	1
(pancreatitis) AND (nanostructured lipid carriers)	Artikel Typ: RCT	0
(ulcerative colitis) AND (nanostructured lipid carriers)	Artikel Typ: RCT	1

(Roux-en-Y gastric bypass) AND (nanostructured lipid carriers)	Artikel Typ: RCT	0
(steatorrhea) AND (nanostructured lipid carriers)	Artikel Typ: RCT	0
(Bariatric Surgery) AND (nanostructured lipid carriers)	Artikel Typ: RCT	0
(malabsorption) AND (NLCs)	Artikel Typ: RCT	0
(pancreatitis) AND (NLCs)	Artikel Typ: RCT	0
(Roux-en-Y gastric bypass) AND (NLCs)	Artikel Typ: RCT	0
(gastrointestinal diseases) AND (NLCs)	Artikel Typ: RCT	0
(gastrointestinal diseases) AND (nanocarrier)	Artikel Typ: RCT	20
(gastrointestinal diseases) AND (liposome)	Artikel Typ: RCT	77
(gastrointestinal diseases) AND (nanostructured lipid carriers)	Artikel Typ: RCT	0
(Cystic Fibrosis) AND (solid lipid nanoparticles)	Artikel Typ: RCT	1
(malabsorption) AND (solid lipid nanoparticles)	Artikel Typ: RCT	0
(steatorrhea) AND (solid lipid nanoparticles)	Artikel Typ: RCT	0
(pancreatitis) AND (solid lipid nanoparticles)	Artikel Typ: RCT	0
(gastrointestinal diseases) AND (solid lipid nanoparticles)	Artikel Typ: RCT	0
(ulcerative colitis) AND (solid lipid nanoparticles)	Artikel Typ: RCT	3
(Crohn's disease) AND (solid lipid nanoparticles)	Artikel Typ: RCT	0
Summe der Treffer mittels der Suchbegriffe:		242
Summe der ausgewählten Arbeiten nach dem Titel:		8

