

**Dermatopharmazeutischer Einfluss
neuer
topischer Hilfsstoffe auf die
Wirkstoffpenetration**

Prof. Dr. Dr. h.c. Reinhard H.H. Neubert

Institut für Pharmazie, Martin-Luther-Universität,
Halle-Wittenberg

Dermatopharmazeutischer Einfluss neuer Hilfsstoffe

Gliederung

1. Einführung und Definition
2. Neue topische Hilfsstoffe
 - Amphiphile Moleküle/Surfactants
 - Cosolventien/Enhancer
3. In „klassischen“ Vehikelsystemen
4. In modernen kolloidalen Vehikelsystemen
 - Mikroemulsionen
 - Liposomen
6. Zusammenfassung und Ausblick

1. Einführung und Definition

- ◆ In der Vergangenheit Defizite bei topischen Hilfsstoffen
 - zu wenig neue Hilfsstoffe entwickelt

- ◆ Trendwende in den letzten 15 Jahren
 - viele neue Hilfsstoffe entwickelt

- ◆ Innovative Galenik von neuen Hilfsstoffen abhängig

- ◆ Trends für Zukunft:
 - „natürliche“ Hilfsstoffe
 - Hilfsstoffe auf pflanzlicher Basis
 - Charakterisierung der Hilfsstoffe auf molekularer Ebene
 - Untersuchung des Einflusses auf die Penetration

2. Neue Hilfsstoffe

- **Amphiphile Moleküle (Surfactants, Tenside, Emulgatoren)**

**Anforderung: Hautverträglichkeit, keine
Solubilisierung der Hautlipide**

**Eigenschaften: Bilden Überstrukturen (supramolekulare
Aggregate)**

- **Mizellen**
- **Mikroemulsionen**
- **planare Bilayer**
- **Liposomen**

2. Neue Hilfsstoffe – Amphiphile Moleküle

Aggregations-Struktur-Beziehung

Packungsparameter P (Israelachvili):

V ... Molekülvolumen

A ... Fläche der Kopfgruppe

l ... Länge der Alkylkette

$P < 1/3$: **sphärische Mizelle**

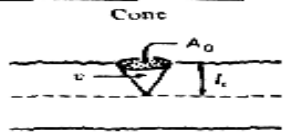
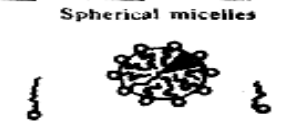
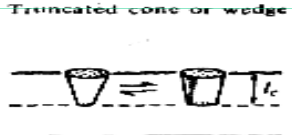
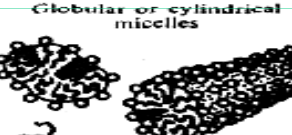
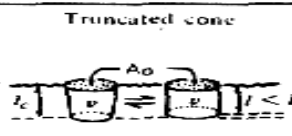
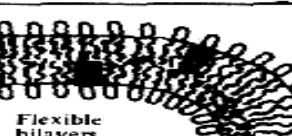
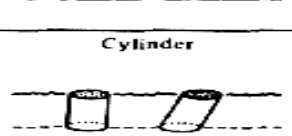
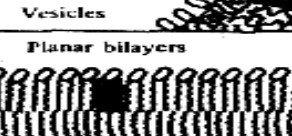
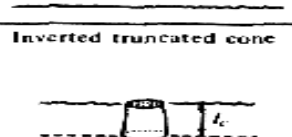

$1/3 < P < 1/2$: **Zylindermizelle**

$1/2 < P < 1$: **Vesikel**

$P \sim 1$: **planare Doppelschichten**

$P > 1$: **inverse Aggregate**

$$P = \frac{V}{A \cdot l}$$

Critical packing shape	Structures formed
<p>Cone</p> 	<p>Spherical micelles</p> 
<p>Truncated cone or wedge</p> 	<p>Globular or cylindrical micelles</p> 
<p>Truncated cone</p> 	<p>Flexible bilayers Vesicles</p> 
<p>Cylinder</p> 	<p>Planar bilayers</p> 
<p>Inverted truncated cone</p> 	<p>Inverted micelles</p> 

2. Neue Hilfsstoffe

- Amphiphile Moleküle (Surfactants, Tenside)

A) Phospholipide (Lezithin)

B) Ceramide

C) Glycolipide

D) Polymere Tenside

- Poloxamere

- Proteinische Tenside

2. Neue Hilfsstoffe

- Cosolventien/Penetrationsenhancer

A) Lipophile Cosolventien

- Mittelkettige Triglyceride
- Flüssige synthetische Wachse
- Pelemol BIP (eutectic mixture of isopropyl phthalimide and butyl phthalimide)

B) Hydrophile Cosolventien

- Diöle (Propylen-, Butylen-, Pentylenglycol)
- Glycerol ?

C) Polymere Cosolventien

- Polyglycerin

3. „Klassische“ Vehikelsysteme

- Lotionen

- Linimente

- Cremes

W/O-Cremes

ambiphile Cremes

O/W Cremes

**Dazu werden physiologisch verträgliche Emulgatoren/Tenside,
Cosolventien/Enhancer und Öle benötigt.**

3. „Klassische“ Vehikelsysteme

Kolloidchemische Struktur der Wasserhaltigen Wollwachsalkohol Salbe DAB

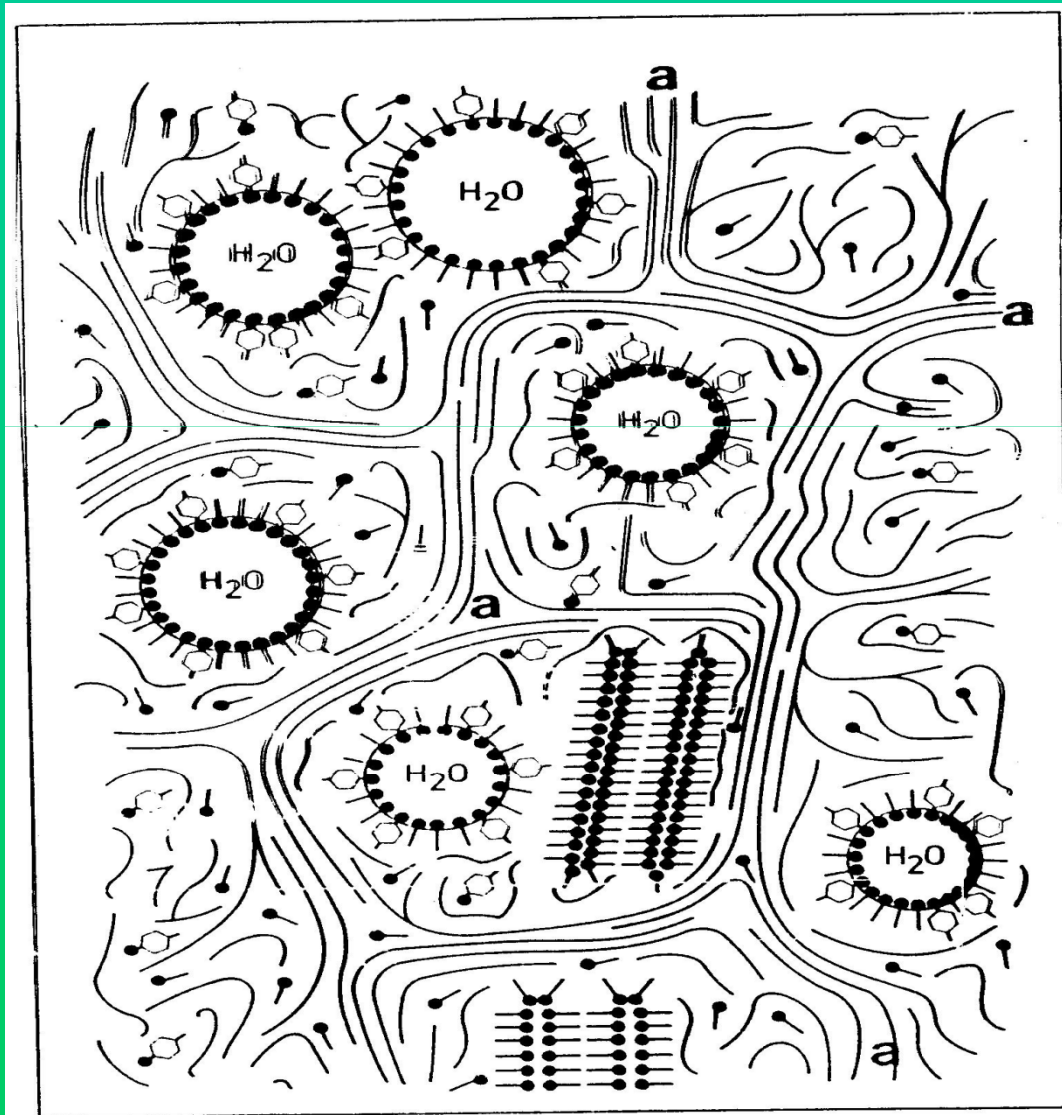


Abb. 11: Schematische Darstellung der Gelstrukturen bei W/O-Cremes.

a: Paraffin-Gelgerüst, hierbei bilden die langkettigen Paraffine ein dreidimensionales Gelgerüst aus, an das die kürzerkettigen flüssigen Paraffine durch Lyosorption gebunden sind. Die Cetylstearylalkoholmoleküle (●—) reichern sich zusammen mit den Cholesterolemolekülen (●—○) an der Grenzfläche an und sind ihren Löslichkeiten entsprechend in den Paraffinkohlenwasserstoffen molekulardispers verteilt.

b: Ein Überschuss an Cetylstearylalkohol kann getrennt auskristallisieren.

3. „Klassische“ Vehikelsysteme

- Mit Cosolventien/Enhancer

Cosolventien/Enhancer für die hydrophile Route

Penetration von **Carnosin** (Dipeptid): hoch hydrophil
- „antiaging active ingredient „

Aus **hydrophiler Creme (HC)**
- mit und ohne **1,2 Pentylenglycol (PeG-HC)**

Franz-Diffusionszelle

3. „Klassische“ versus „moderne“ Vehikelsysteme

- Mit Cosolventien/Enhancer

Penetration von Dihydroavenanthramid D (DHA_vD)

- Hydrophile Creme (HC) mit 1,2 Pentylen- und 1,2 Butylenglycol
(BuG/PeG-HC)

- Kolloidalen Carriersystemen (Mikroemulsionen, ME) mit
1,2 Proylenglycol (PrG-ME)
und 1,2 Pentylenglycol (PeG-ME)

- DHA_vD ist ein Haut „smoothing active ingredient“
(log P.C. = 1.24 at pH 5.5)

4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

- Amphiphile Moleküle (Surfactants, Tenside, Emulgatoren)

Anforderung: Hautverträglichkeit

Eigenschaften: Bilden Überstrukturen (supramolekulare Aggregate)

- Mikroemulsionen

- Liposomen

4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

Arzneiform	Durchmesser der dispersen Phase	Inkorporierter Arzneistoff	Einsatz
Liposomen			
- multilamelläre	500 – 3000 nm	Heparin Amphotericin B	topisch systemisch
- kleine unilamelläre	< 100 nm		
- große unilamelläre	> 100 nm		
Nanoparts, Nanokapseln	100 – 500 nm	Retinol	topisch
Mikroemulsionen	20 – 200 nm	Ciclosporin A	systemisch topisch in Forschung
Mizellen	10 nm	Diazepam	systemisch

4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

◆ Vorteile der kolloidalen Vehikelsysteme

- sehr gutes Solubilisationsvermögen für schwer lösliche Arzneistoffe
- penetrationsfördernde Eigenschaften
- einfache Herstellung
- thermodynamische Stabilität

◆ Nachteil der kolloidalen Vehikelsysteme

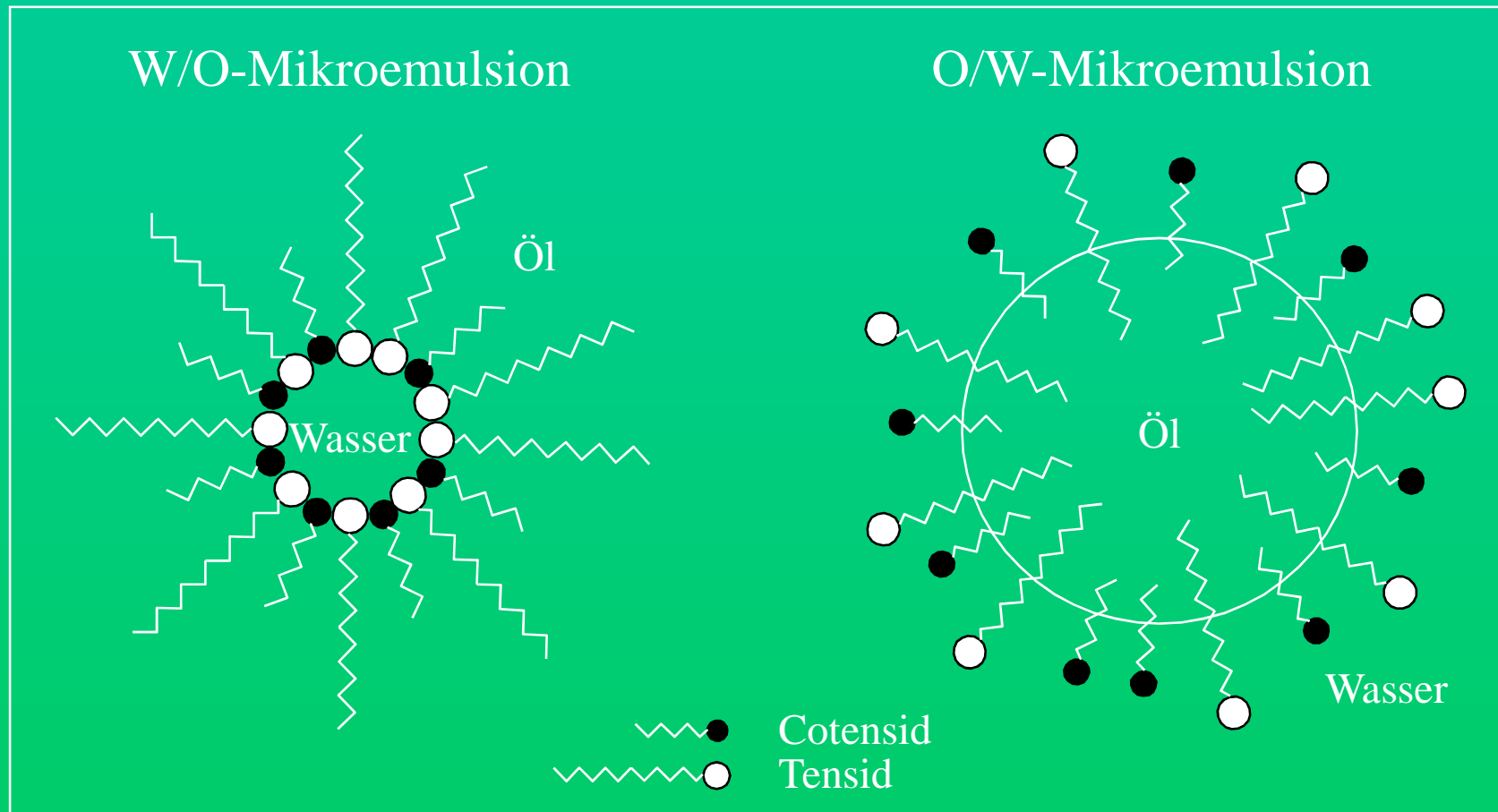
- häufig hoher Tensidgehalt

4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

Eigenschaften der kolloidalen Vehikelsysteme
(außer Liposomen)

- geeignet für Problemarzneistoffe (z.B. schwerlösliche Arzneistoffe, aber auch Peptide, Proteine und DNA)
- kolloidale Phase 10-50 nm
- hochdynamische Systeme
- ideal variierbar (bei ME: O/W bis W/O)
- physiologisch verträgliches Tensidsystem - bisher zu aggressive Tenside eingesetzt
- Tensidkonzentration < 20 %

4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme



modifiziert nach Pfüller, U: Mizellen – Vesikel – Mikroemulsionen.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1986)

4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

- Charakterisierung der kolloidalen Vehikelsysteme

Partikelradien von mizellaren Tensidlösungen und O/W-Mikroemulsionen ermittelt mit Dynamischer Lichtstreuung

Zusammensetzung der Mikroemulsion		Hydrodynamischer Radius R_h [nm]
Tagat [®] O2/Synperonic [®] PE/L 101 Propylenglycol/Wasser	ohne Öl	$5,14 \pm 0,21$
	IPP	$9,58 \pm 0,76$
	Eutanol [®] G	$9,01 \pm 0,17$
	Miglyol [®] 812	$8,43 \pm 0,26$
Tagat [®] O2/Synperonic [®] PE/L 101 Propylenglycol/Wasser	ohne Öl	$5,35 \pm 0,45$
	Ölsäure	$13,49 \pm 0,76$

4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

Dermale Anwendung der kolloidalen Vehikelsysteme

- **Mikroemulsionen (ME) für Ciclosporin A (CsA)**

- Entwicklung und Charakterisierung von Mikroemulsionen zur dermalen Anwendung
- Penetration aus unterschiedlichen Vehikeln in menschliche Haut
- **Klinische Pilotstudie**

4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

Dermale Anwendung der kolloidalen Vehikelsysteme

für Ciclosporin A: Entwicklung von Mikroemulsionen

(Patent: PCT/EP 01/14749)

- Tensid / Cotensid-Mischung 20 % (m/m)

Tagat[®] O2 / **Synperonic[®]** PE/L 101 bzw. - 121

- lipophile Komponente 5 %

a) IPP-ME: **Isopropylpalmitat (IPP)**

b) ÖS-ME: **Ölsäure (ÖS)**

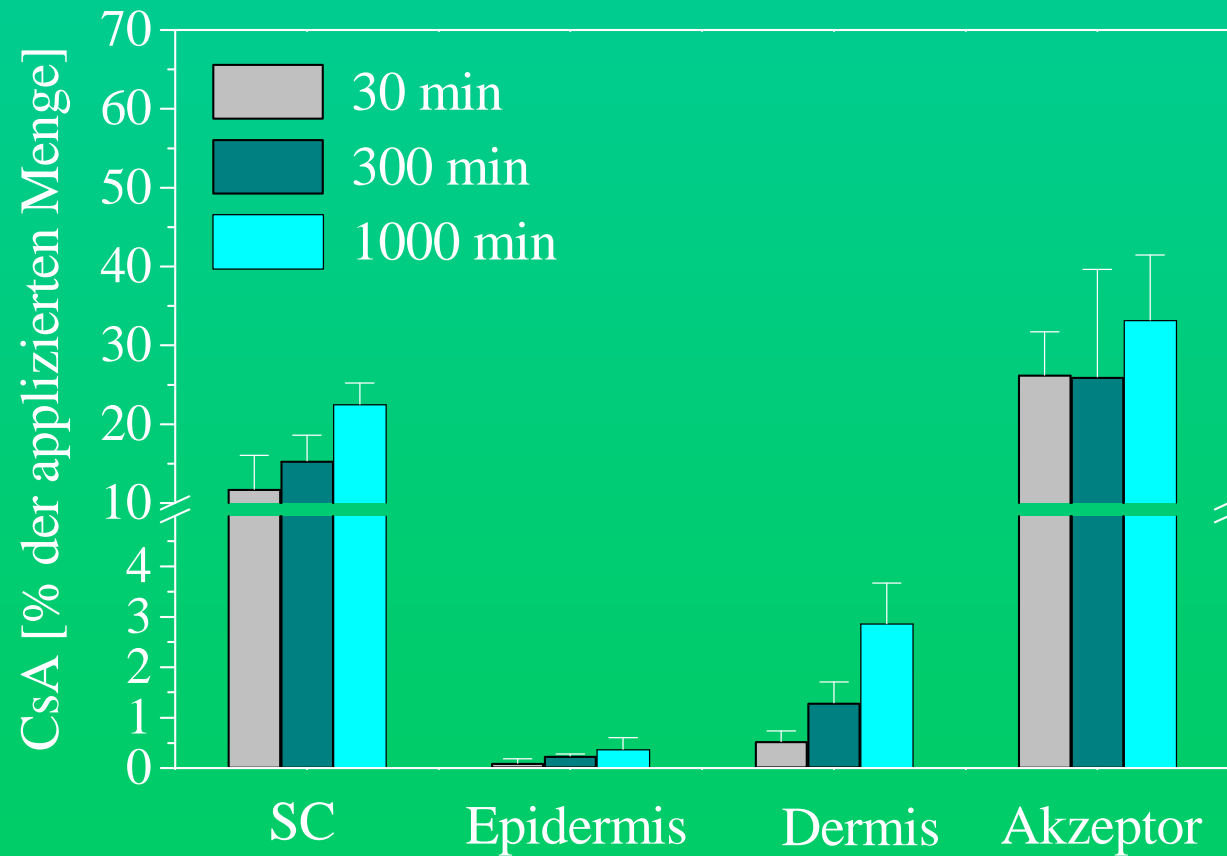
- hydrophile Komponente 75 %

Propylenglykol / Wasser (2:1)

c) DMSO-ME: Zusatz von 5 % **Dimethylsulfoxid (DMSO)**
zur ÖS-ME

4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

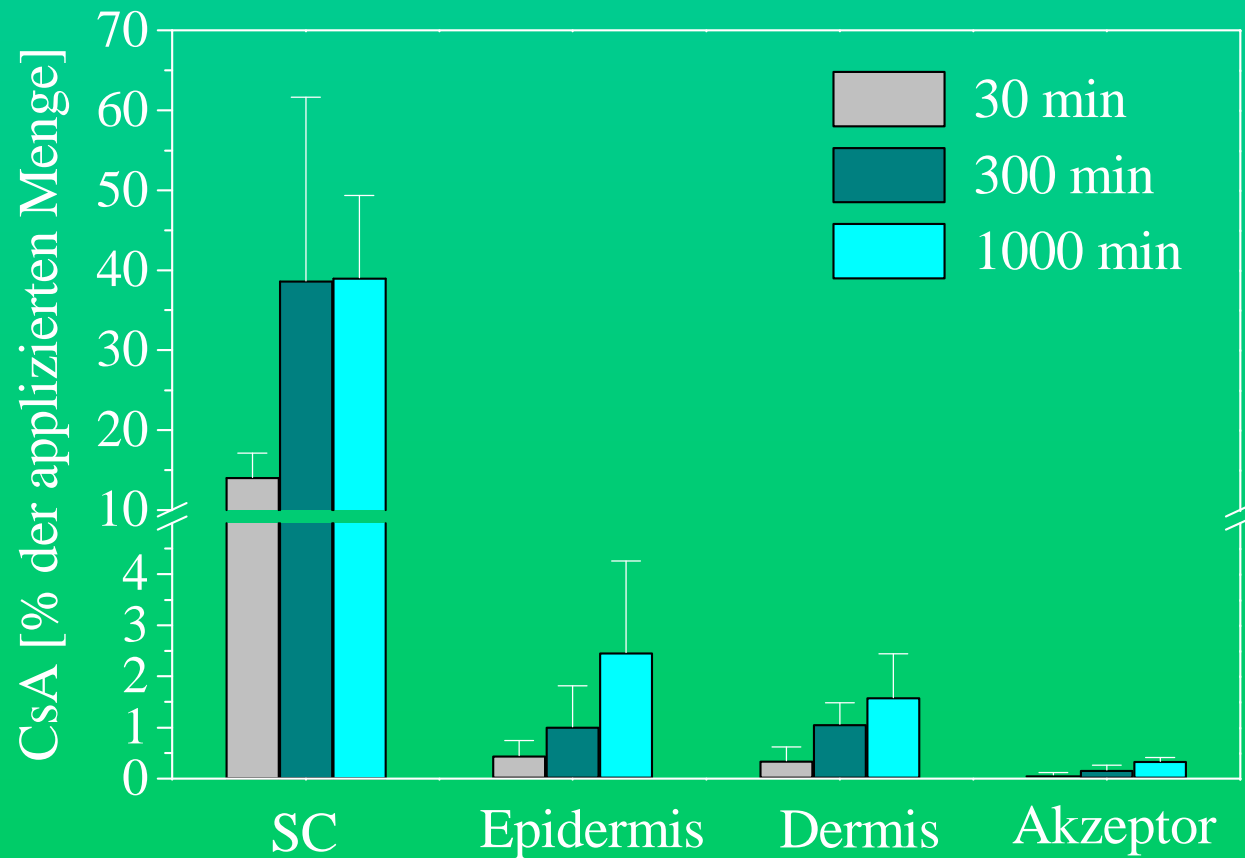
Dermale Anwendung der kolloidalen Vehikelsysteme- ME für Cyclosporin A: Penetration aus der DMSO-ME in Humanhaut



4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

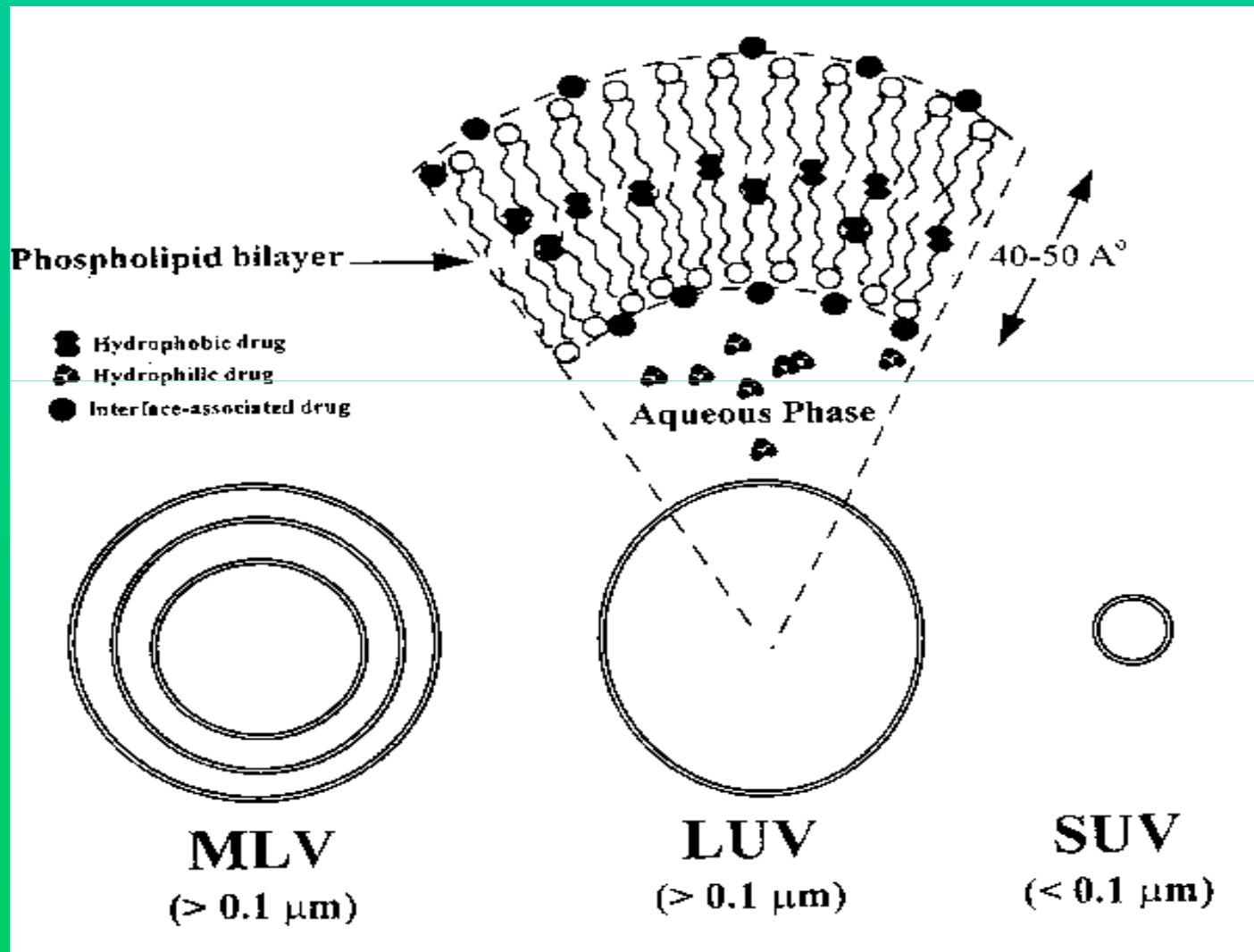
Dermale Anwendung der kolloidalen Vehikelsysteme

ME für Ciclosporin A: Penetration aus Wasserhaltiger Hydrophiler Salbe in Humanhaut



4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

- Liposomen



4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

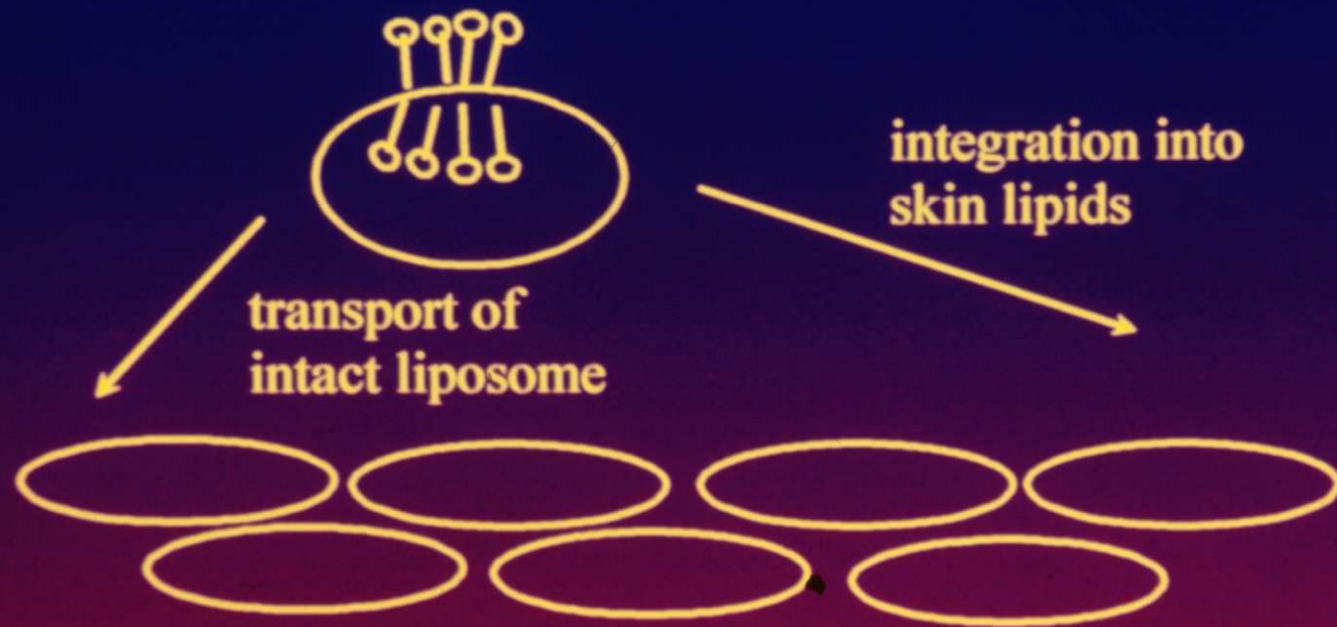
Liposomenhaltige Präparate

- **Alveofact[®]** **intratracheal**
Liposomen aus bovinem Surfactant zur Behandlung des frühkindlichen Atemnotsyndroms
- **Pevaryl[®]-Lipogel (Schweiz)** **topisch**
Econazol-Gel, Heilungsrate in 1. Behandlungswoche steigt um 55 % im Vergleich mit der Salbe
- **Heparin[®] pur ratio** **topisch**
- **Hepaplus[®] Emgel** **topisch**
- **AmBisome[®]** **i.v.**
Lyophilisat, Nephrotoxizität von Amphotericin deutlich gesenkt

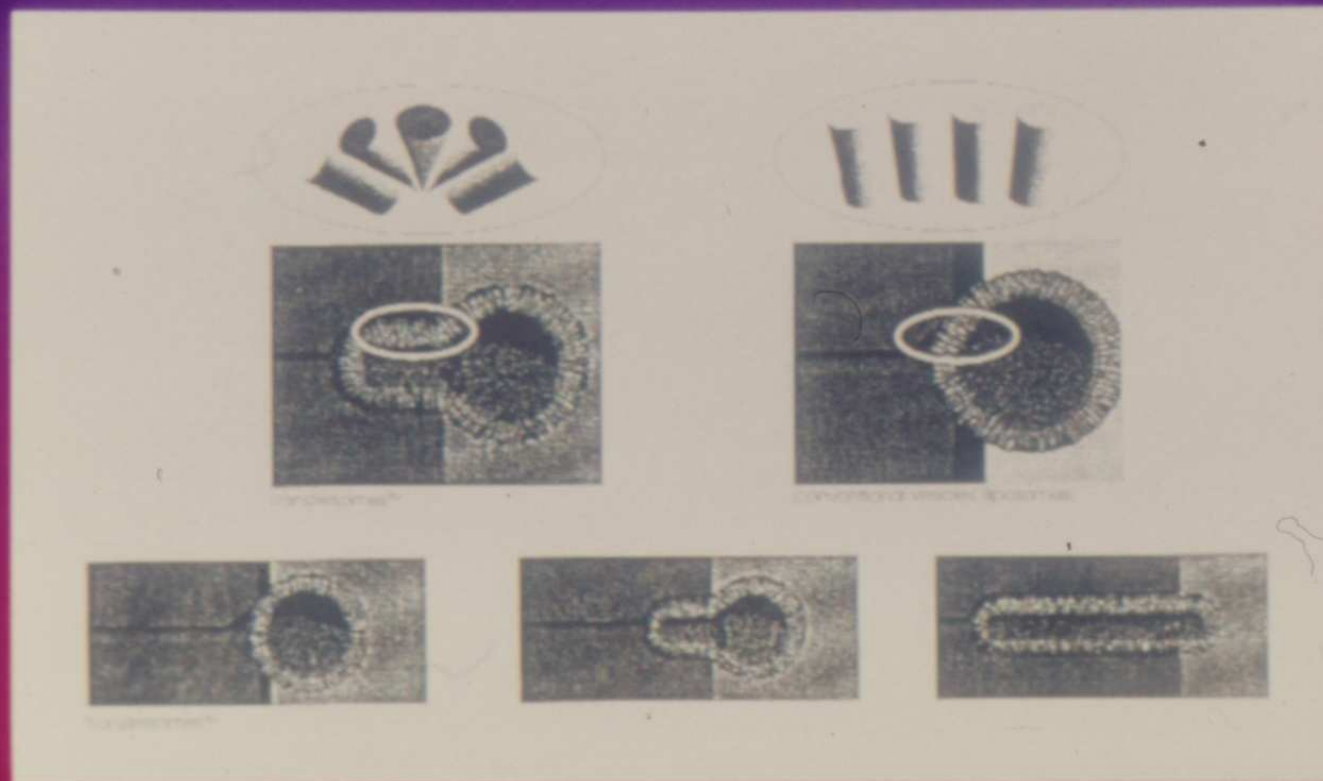
4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

Flexible Liposomen – Transfersomen zur
dermalen Anwendung

Modification of drug penetration
modification using liposomes



Zukunft der pharmazeutischen Technologie aus der Sicht der Dermatopharmazie



5. Zusammenfassung und Ausblick

„Klassische“ halb feste Vehikelsysteme werden in der Kosmetik und Pharmazie breit angewendet. Diese Vehikel sind gut charakterisiert.

In den letzten Jahren wurden eine Reihe neuer, potenter Hilfsstoffe , wie z. B. Tenside (Glycolipide und Ceramide) und Cosolventien (flüssige Wachse und Glycole) entwickelt.

Der Bedarf an dermal und physiologisch verträglichen (milden) Emulgatoren/Tensiden und Ölen ist groß.

Kolloidale Arzneistoffträger stellen wertvolle Alternativen für die dermale Administration von Problemarnzeistoffen dar und können in vielfältig eingesetzt werden. Der Einsatz dieser Systeme in Pharmazie und Medizin steht erst am Anfang.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Besitzen die Öle/Fette aus der Milch besondere (kosmetische oder therapeutische) Eigenschaften?

Welche Bedeutung erlangen neue Hilfsstoffe auf pflanzlicher Basis?

Die Penetration auch der Hilfsstoffe (Surfactants und Cosolventien/Enhancer) muss in Zukunft gemessen werden.

4. Moderne kolloidale Vehikelsysteme

Dermale Anwendung der kolloidalen Vehikelsysteme

für Ciclosporin A: Penetrationsuntersuchungen an Humanhaut

- CsA-haltige Mikroemulsionen

IPP-ME: 2 % CsA

ÖS-ME: 1,5 % CsA

DMSO-ME: 2 % CsA

- konventionelle Formulierungen

(je 2 % CsA)

Wasserhaltige Wollwachs-
alkoholsalbe DAB

Wasserhaltige Hydrophile
Salbe DAB

Diffusionszelle nach FRANZ
Humanhaut ex vivo

