

# Abstracts

**Firmenseminar  
der Firma Hermes Arzneimittel GmbH,  
Großhesselohe/München**

*„Neues zur Schmerztherapie mit  
nichtsteroidalen topischen Antiphlogistika“*



**Gesellschaft für  
Dermopharmazie**

Vorsitzende:

Dr. Wolfgang Boventer, Krefeld

Prof. Dr. Christel Müller-Goymann, Braunschweig

Firmenseminar: Neues zur Schmerztherapie mit nichtsteroidalen topischen Antiphlogistika

## Schmerztherapie mit nichtsteroidalen topischen Antiphlogistika aus orthopädischer Sicht

*Frank Bodo Unger,*

*Fachübergreifendes Zentrum für Wirbelsäule und Gelenke, Landshut*

Die Behandlung von Patienten mit muskuloskeletalen Erkrankungen ist eine große Herausforderung unseres Gesundheitssystems. Die Kosten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) sind in den letzten Jahrzehnten massiv gestiegen. Die Budgetierung der niedergelassenen Ärzte lässt immer weniger Spielraum in der Auswahl der Behandlungsoptionen. Parallel dazu ist der Wunsch der Patienten nach nebenwirkungsarmen bis -freien Behandlungsmethoden ebenfalls immens gestiegen. Berichte in den Medien über mögliche Nebenwirkungen klassischer orthopädischer Behandlungsmethoden haben diesen Wunsch weiter verstärkt.

Ein Patient, der mit muskuloskeletalen Beschwerden einen Facharzt für Orthopädie oder Physikalische und Rehabilitative Medizin aufsucht, ist in der Regel bereits vom Hausarzt vorbehandelt. Lediglich ein kleiner Teil der Patienten kommt direkt in die fachärztliche Praxis - meist dann, wenn die Beschwerden unbehandelt schon länger andauern. Er erwartet sich zumeist eine eingehende technische Diagnostik (CT, MRT, Röntgen) mit körperlicher Untersuchung und anschließender klaren Diagnosenstellung und letztlich eine Therapie, die zu möglichst sofortiger Beschwerdelinderung bis zu dauerhafter Beschwerdefreiheit führt.

Die Herausforderung in der täglichen niedergelassenen orthopädischen Praxis ist nun, dieses Ziel unter Einhaltung der externen wirtschaftlichen Vorgaben und der internen Kostenstruktur so zu erreichen, dass ein möglichst hoher Zufriedenheitsgrad des Patienten erzielt werden kann. Hierbei hat der orthopädisch tätige Arzt ein reichhaltiges Spektrum an indikationsbezogenen Methoden (Schmerzinjektionen und -infusionen, gezielte Infiltrationen und Gelenkpunktionen, Manuelle Therapie, Akupunktur, Verordnung von Heil- und Hilfsmitteln oder Medikamenten sowie eine ganze Reihe von so genannten Individuellen Gesundheitsleistungen (IGEL)). Diese sind zum Teil stark budgetiert und somit limitiert, vom Patienten weniger gewünscht oder zum Teil mit hohen Zuzahlungen verbunden und damit nicht für jeden verfügbar.

Dies führt in der Praxis zu einer hohen Verordnungsrate von nichtsteroidalen oralen Antirheumatika mit einer zum Teil sehr hohen Nebenwirkungsrate. Diese wiederum führt zu einer Non-Compliance vieler Patienten in Bezug auf die Einhaltung der Therapie und bei nachfolgend fehlender Schmerzfreiheit zur Ablehnung der gesamten vorgeschlagenen Therapie.

Ein Ausweg hieraus ist die Empfehlung von kostengünstigen Alternativen zur Selbstbehandlung des Patienten. Neben homöopathischen Einzel- und Kombinationspräparaten, verschiedenen



Topika mit „Geheimtippcharakter“ („Pferdesalbe“, Arnika-tinkturen) kommt topischen Analgetika eine ganz entscheidende Rolle zu. Applikationsort und Ort des Krankheitsgeschehens liegen nah beieinander, und das Risiko systemischer Nebenwirkungen ist gering. Durch Werbung in den Medien sind die Präparate dem Patienten meist geläufig und genießen einen Vertrauensvorschuss. Die Wirksamkeit dieser Präparate ist zumeist nachgewiesen, und sie entlasten das Budget des niedergelassenen Arztes.

Insgesamt erhöhen topische Antiphlogistika in der orthopädischen Praxis nicht nur die Compliance der beim einzelnen Patienten angewandten Behandlungsmethoden in ihrer Gesamtheit, sondern sie entlasten das Budget und ermöglichen so dem behandelnden Facharzt, knappe Ressourcen gezielt einzusetzen.



Firmenseminar: Neues zur Schmerztherapie mit nichtsteroidalen topischen Antiphlogistika

## Topische Schmerztherapie – Was unterscheidet wirksame und unwirksame Formulierungen?

*Prof. Dr. Christel Müller-Goymann,  
Institut für Pharmazeutische Technologie,  
Technische Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig*

Voraussetzung für eine Wirkung ist grundsätzlich eine zufriedenstellende Hautpermeation des eingesetzten Arzneistoffs, so dass die gewünschten Gewebespiegel zur Therapie von schmerzhaft entzündeten, gelenknahen Weichteilgeweben nach Sport- und Unfallverletzungen erreicht werden. Die eigentliche Barriere der Haut für den Arzneistofftransport ist die Hornhaut, das Stratum corneum. Daher können In-vitro-Penetrations- und -Permeationsexperimente durch isoliertes humanes Stratum corneum (SC) und/oder dermatomisierte Haut definierter Schichtdicke (DS) Unterschiede der dermalen Verfügbarkeit verschiedener Topika aufzeigen. Alternativ zu Hautspenden aus der plastischen Chirurgie sind dreidimensionale Humanhautkonstrukte (3D-ASC) für solche Untersuchungen einsetzbar (1,2). Darüber hinaus eignet sich die dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) zur Erfassung von Interaktionen einer Formulierung mit den Lipiden des Stratum corneum, deren Phasenumwandlungen nach erfolgter Interaktion verschoben werden oder völlig verschwinden.

Das Ausmaß der dermalen Verfügbarkeit hängt nicht nur von der Chemie des Arzneistoffs ab, sondern auch von der Formulierung. Diese beeinflusst den weiteren Transport in tiefer gelegene Gewebe dem resultierenden Konzentrationsgefälle folgend. An kommerziellen Externabeispielen werden Unterschiede der Permeationsfähigkeit von Arylpropionsäure- und Arylessigsäurederivaten durch SC und 3D-ASC ebenso gezeigt (1) wie der Einfluss von zusätzlichen Penetrationsverbesserern, die einem kommerziellen topischen Arzneimittel zugesetzt wurden (3). Im letztgenannten Zusammenhang konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass neben dem Arzneistofftransport in die Tiefe auch die laterale Diffusion eine Rolle für die dermale Verfügbarkeit spielt. Dieser Befund hat insofern Konsequenzen für die Applikation, als eine flächig verteilte Applikation gegenüber einer punktuellen im Vorteil ist.

### Literatur:

1. Christoph Specht, Entwicklung organotypischer Hautäquivalente und ihre Testung auf Eignung für Permeationsuntersuchungen von Arzneistoffen aus dermalen Zubereitungen. Dissertation TU Braunschweig, 1999
2. Christine Hoffmann, Charakterisierung organotypischer Hautmodelle für in vitro Permeationsuntersuchungen. Dissertation TU Braunschweig, 2006, <http://www.digibib.tu-bs.de/?docid=00018025>
3. Guido Schicksnus, Investigation of lateral diffusion as process for drug depot building in an artificial skin construct and human skin. Dissertation TU Braunschweig, 2010, <http://www.digibib.tu-bs.de/?docid=00036662>



Firmenseminar: Neues zur Schmerztherapie mit nichtsteroidalen topischen Antiphlogistika

## Poloxamerbasierte Mehrkomponentensysteme mit Ibuprofen als Arzneistoff

*Apothekerin Stefanie Schmid*

*unter Mitarbeit von Lusiana, C.C. Müller-Goymann,*

*Institut für Pharmazeutische Technologie,*

*Technische Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig*

In der Kurzzeitbehandlung von Muskel- und Gelenkschmerzen stellen lokal applizierbare Zubereitungen mit schmerzstillenden und entzündungshemmenden Wirkstoffen aus der Gruppe der NSAR wie zum Beispiel Ibuprofen eine wichtige Alternative zur systemischen Therapie dar, da durch Umgehung des Magen-Darm-Traktes gastrointestinale Nebenwirkungen minimiert werden können. Unter den derzeit kommerziell erhältlichen dermal applizierbaren Ibuprofen-Zubereitungen sind unter anderem poloxamerbasierte Arzneimittel mit nachweislich guten Permeationseigenschaften zu finden [1].

Ein in der Arbeitsgruppe entwickeltes poloxamerbasiertes Mehrkomponentensystem aus Poloxamer 407 (POX), Isopropanol (IPA), Dimethylisobutylmethacrylat (DMIS), Miglyol® 840 (MKT) und Wasser zeigte für verschiedene Arzneistoffe wie 5-Aminolävulinsäure zur topischen Anwendung in der Photodynamischen Therapie und das Antimykotikum Terbinafinhydrochlorid hohe In-vitro-Permeationsraten durch isoliertes humanes Stratum corneum [2 - 4]. Die guten Permeationseigenschaften der Formulierung beruhen hierbei auf einem synergistischen Effekt aller Komponenten auf die Barriereigenschaften des Stratum corneums [5] und bieten Potential für die Einarbeitung weiterer Wirkstoffe. Aufgrund einer reversiblen Verflüssigung bei Temperaturabsenkung wird diese Formulierung im Folgenden als Thermogel bezeichnet.

Ausgehend vom Thermogel sollte die Einarbeitbarkeit von Ibuprofen bei Variation der quantitativen Zusammensetzung überprüft werden. Hierzu wurden 4 pseudoternäre Mischungsdreiecke mit unterschiedlichen Verhältnissen von POX zu MKT beziehungsweise von IPA zu DMIS rezeptiert. Diese Variationen veränderten bei den wirkstofffreien Grundlagen Größe und Lage des Bereiches halbfester Systeme in der Weise, dass eine Erhöhung des Ölanteils die Zahl flüssiger Formulierungen vergrößerte. Die Einarbeitung von Ibuprofen in ausgewählte Systeme bewirkte Veränderungen der Zubereitungen in Form von zunehmender Transparenz und veränderter Konsistenz. Bei Wassergehalten zwischen 30 und 40 % waren flüssigkristalline Strukturen in Form von Hexagonal- oder Lamellarphasen mittels Polarisations- und Transmissionselektronenmikroskopie nachweisbar. Ibuprofen als amphiphiler Arzneistoff beeinflusst demnach durch Interaktion mit den Hilfsstoffen die Struktur der gesamten Formulierung.

In der topischen Schmerztherapie wird ein schnelles Anfluten des Wirkstoffs am Wirkort und somit eine schnell einsetzende Schmerzlinderung angestrebt. Daher wurden In-vitro-Permeationsuntersuchungen durch isoliertes humanes Stratum corneum nach Einarbeitung von 5 % Ibuprofen in ausgewählte Grundlagen (30 beziehungsweise 50 % POX/MKT, 20 % IPA/



DMIS, 30 beziehungsweise 50 % Wasser) durchgeführt. Ein hoher Arzneistoffflux (= permeierte Arzneistoffmenge pro Fläche und Zeit) bedeutet eine schnelle Permeation durch das Stratum corneum. Keine der getesteten Formulierungen zeigte jedoch eine Überlegenheit gegenüber einem kommerziell erhältlichen 5% igen poloxamerbasierten Ibuprofengel, wobei das ibuprofenbeladene Thermogel vergleichsweise gut abschnitt. Systeme mit polarisationsmikroskopisch anisotropem Erscheinungsbild zeigten einen geringeren Arzneistoffflux als isotrope Systeme.

Zusätzlich wünschenswert in der topischen Schmerztherapie ist ein Kühleffekt nach der Applikation der Zubereitungen, da dieser eine Schmerzlinderung auf physikalischem Wege unterstützt und als angenehm empfunden wird. Kommerziell erhältliche poloxamerbasierte Ibuprofengele wurden dazu einer thermogravimetrischen Bestimmung des Masseverlusts durch Verdunstung flüchtiger Bestandteile unterzogen, was indirekt Aussagen zum Kühleffekt zulässt. Der bei Körpertemperatur bereits nach wenigen Minuten verdunstete Isopropanol ist für den schnell einsetzenden Kühleffekt unmittelbar nach der Applikation verantwortlich, während eine langanhaltende Kühlung von über 40 Minuten dem verdunstenden Wasser zugeordnet wurde [6].

### Literatur:

- [1] Schmid, S., Hoffmann, C., Pharmazeutische Zeitung 155(44) (2010).
- [2] Grüning, N., Müller-Goymann, C.C., Europäische Patentschrift EP 1 716 845 B1 (2006).
- [3] Grüning, N., Müller-Goymann, C. C., J. Pharm. Sci. 97 (6), 2311-2323 (2008). [4] Lusiana, Müller-Goymann, C.C., AAPS PharmSciTech, 12(2), 496-506 (2011). [5] Grüning, N., Dissertation (2007). [6] Lusiana, Poster 16. GD Jahrestagung, Berlin (2012).

