

**19. Jahrestagung der  
Gesellschaft für Dermopharmazie**

**Berlin  
16. bis 18. März 2015**

**Zusammenfassungen von  
ausgewählten Vorträgen**

# **Filmbildende Formulierungen zur retardierten Therapie dermalen Erkrankungen**

***Dr. Dominique Lunter,  
Pharmazeutische Technologie,  
Eberhard-Karls-Universität, Tübingen***

Die Therapie dermalen Erkrankungen erfordert oftmals eine mehrfach tägliche Applikation von Dermatika. Die mit der häufigen Applikation einhergehende schlechte Adhärenz kann hierbei den Therapieerfolg schmälern. Eine Möglichkeit, dem entgegen zu wirken, stellen Retarddermatika dar. Dies sind Formulierungen, die nur ein bis zweimal täglich appliziert werden müssen, demnach über einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden auf der Haut verbleiben und während dieser Zeit den Arzneistoff kontinuierlich an die Haut abgeben.

Derartige Formulierungen wurden für den Modellarzneistoff Nonivamid hergestellt. Nonivamid ist ein synthetisches Analogon des Capsaicins und kann zur Behandlung von chronischem Juckreiz eingesetzt werden, wie er zum Beispiel als Begleitsymptom von atopischer Dermatitis oder Psoriasis auftritt.

Die entwickelten Retarddermatika stellen Öl-in-Wasser-Emulsionen dar, die den Arzneistoff in gelöster Form in der Ölphase enthalten und mit Hilfe eines Polymeremulgators stabilisiert werden. Die wässrige Phase enthält die Dispersionen von Retardpolymeren. Die Emulsionen trocknen nach der Applikation auf der Haut und bilden eine Matrix aus, in der die Öltröpfchen von einer festen Polymermischung umgeben sind. Dadurch ist auch der Arzneistoff von einer Matrix eingeschlossen und muss zunächst durch die Polymermischung diffundieren, um die Haut zu erreichen. Da diese Diffusion ein langsamer Prozess ist, wird die Freigabegeschwindigkeit verlangsamt und eine retardierte Freigabe ermöglicht. Zudem sorgen die Polymere für eine verbesserte Haftung der Zubereitung auf der Haut und erhöhen somit die Substantivität der Formulierung und die Verweildauer des Arzneistoffs auf der Haut. So kann der Arzneistoff über einen längeren Zeitraum zur Verfügung gestellt werden.

Ex-vivo-Untersuchungen an exzidiierter Schweinehaut zeigten, dass die Permeationsgeschwindigkeit von Nonivamid aus den filmbildenden Formulierungen in einem therapeutisch nutzbaren Bereich liegt. Ebenso wurde gezeigt, dass wirksame Konzentrationen in den lebenden Schichten der Epidermis erreicht und über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden, als dies mit einer konventionellen Zubereitung möglich ist. Der Arzneistoff ist somit länger am Wirkort verfügbar. Es lässt sich daraus ableiten, dass filmbildende Formulierungen die Therapie chronischer Hauterkrankungen verbessern können, da sie die Applikationsfrequenz von Dermatika reduzieren und so die Adhärenz erhöhen können.

# Feste Lipidmikropartikel für das Targeting des oberen Haarfollikelsbereichs

*Andreas Lauterbach,  
Institut für Pharmazeutische Technologie,  
Technische Universität Carolo Wilhelmina, Braunschweig*

Retinoide weisen ein antiinflammatorisches, keratolytisches und antiseborrhoisches Potenzial mit direkter Wirkung auf die infundibulären Entzündungsmediatoren, Keratinozyten und Sebozyten der Talgdrüse als Targets auf. Topische Retinoide sind in Präparaten als Creme oder Gel formuliert, während systemische Retinoide die effektivste Therapie darstellen. Diese Gabe ist jedoch mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Ziel ist es daher, die lokale Bioverfügbarkeit an den Targets im Haarfollikel zu erhöhen und alternative topische Drug Delivery Systeme im Vergleich zu etablierten topischen Formulierungen zu finden. Pharmazeutische Formulierungen im Stand der Technik zur Penetration in den Haarfollikel umfassen bisher unter anderem Polymer-Mikropartikel, mikrokristalline Suspensionsformulierungen, Lipidnanopartikel, Lipid- und Oberflächen-modifizierte Lipidnanopartikel und Mikroemulsionen. Da eine Partikelgröße von 5  $\mu\text{m}$  als Parameter zur follikulären Penetration identifiziert wurde [1], wurden Lipidmikropartikel-Dispersionen als neues Drug Delivery System entwickelt.

0,1 % (m/m) Adapalen wurde in eine Lipidmatrix aus hydriertem Palmöl und Lecithin eingearbeitet und zu einer Dispersion mit Poloxamer 407 mittels Schmelzdispergierung und einmaliger Membranextrusion weiterverarbeitet. Es wurde eine homogene halb-feste Formulierung mit Lipidmikropartikeln einer Größe von 4,2  $\mu\text{m}$  und einem Schmelzpunkt von 56 °C erhalten. Diese neuartige Zusammensetzung zeigte eine höhere komplexe Viskosität, aber einen geringeren viskosen Anteil bei Hauttemperatur im Vergleich zur Raumtemperatur, weist insgesamt aber eine geeignete Konsistenz zur dermalen Anwendung auf. Der Wirkstoff liegt besonders fein verteilt innerhalb der Dispersion vor, während die kommerzielle Creme-Formulierung Differin® eine geringere physikalische Stabilisierung der Adapalen-Kristalle aufweist.

Penetrationsstudien an Schweineohrenhaut zeigten eine follikuläre Penetration des Wirkstoffs aus der Formulierung. Eine gezielte und rasche Freisetzung in Sebumlipide konnte mittels dynamischer Differenzkalorimetrie aufgezeigt werden, während die festen Lipidpartikel in Stratum corneum-Lipiden erhalten blieben [2]. Qualitativ und quantitativ konnte die follikuläre Penetration mittels Differential Tape Stripping bestätigt werden, wobei sich eine absolut höhere Menge im Haarfollikel aus der Dispersion anlagerte. Eine statistisch signifikant höhere Freisetzung in Sebumlipide aus den Lipidpartikeln konnte im Vergleich zur Creme und zu Stratum corneum-Lipiden gefunden werden [3]. Weiterhin war die Verträglichkeit der neuartigen Lipidmikropartikel-Dispersion an HaCaT-Zellen signifikant höher als bei der herkömmlichen Creme-Formulierung.

[1] A. Rolland et al. Pharm. Res. 10(12) (1993) 1738-1744

[2] A. Lauterbach, C.C. Müller-Goymann Int. J. Pharm. 466 (2014) 122-132

[3] A. Lauterbach, C.C. Müller-Goymann Eur. J. Pharm. Biopharm. 88 (2014) 614-624

# Formulierungen zur simultanen Haut- und Nagelpilztherapie

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

Mykosen von Haut und Nagel beruhen in den meisten Fällen auf einer Infektion durch Dermatophyten. Geeignete antimykotisch wirkende Arzneistoffe stehen sowohl für lokale als auch für systemische Therapieansätze zur Verfügung. Insbesondere bei lokaler Anwendung kommt der Formulierungsentwicklung eine besondere Bedeutung zu, da Nagel und Haut unterschiedlich aufgebaut sind. Im Unterschied zur Hornhaut, die eine lipophile Verteilungsmembran darstellt, weist die Nagelplatte einen hohen Wassergehalt und einen geringen Lipidgehalt auf. Sie ist als hydrophile Gelmembran anzusehen. Die Entwicklung von Formulierungen, die gleichzeitig Mykosen in Haut und Nagel therapieren, ist daher eine Herausforderung.

Poloxamer 407-basierte Formulierungen mit permeationsverbessernden Zusätzen wie Isopropanol, mittelkettigen Triglyceriden und Dimethylisobutyl oder Propylenglykol bilden je nach quantitativer Zusammensetzung halb feste Cremes oder flüssige Emulsionen, in denen Antimykotika wie Terbinafin Hydrochlorid oder Ciclopirox Olamin gelöst vorliegen und unmittelbar nach Applikation auf isolierter humaner Hornhaut beziehungsweise Nagelplattenmodellen in das betreffende Gewebe diffundieren können (1, 4). Als Nagelplattenmodell wurden einerseits in ca. 0,1 mm dünne Scheiben geschnittene Rinderhufe und andererseits Keratinfilm gleicher Dicke eingesetzt (2).

Die entwickelten Formulierungen zeigten eine überlegene Permeationsgeschwindigkeit durch die Nagelplattenmodelle und reichert sich in erhöhter Konzentration in den Nagelplattenmodellen an im Vergleich zu einem kommerziellen Produkt. Die Permeation durch isolierte humane Hornhaut war leicht erhöht bis vergleichbar mit der aus einer kommerziellen Cremeformulierung, während sich in der Hornhaut deutlich erhöhte Wirkstoffkonzentrationen anreicherten. Die Nagelplattenmodelle wurden in Richtung „infizierter“ Nagelmodelle weiterentwickelt und zeigten für die entwickelten Formulierungen trotz eines Wirkstoffgehalts von nur 1 % eine ebenso gute antimykotische Wirkung auf *Trichophyton rubrum* wie kommerzielle Formulierungen (Nagellack) mit deutlich höherem Wirkstoffgehalt (8 %) (3,4).

1. Lusiana, Müller-Goymann CC, AAPS PharmSciTech (2011) 12:496-506 Preparation, characterization, and in vitro permeation study of terbinafine HCl in poloxamer 407-based thermogelling formulation for topical application.
2. Lusiana, Reichl S, Müller-Goymann CC, Eur J Pharm Biopharm (2011) 78:432-440 Keratin film made of human hair as a nail plate model for studying drug permeation.
3. Lusiana, Reichl S, Müller-Goymann CC, Eur J Pharm Biopharm (2013) 84:599-605 Infected nail plate model made of human hair keratin for evaluating the efficacy of different topical antifungal formulations against *Trichophyton rubrum* in vitro.
4. Täuber A, Müller-Goymann CC, Molecular Pharmaceutics (2014) 11:1991-1996 Comparison of the antifungal efficacy of terbinafine hydrochloride and ciclopirox olamine containing formulations against the dermatophyte *Trichophyton rubrum* in an infected nail plate model.

# **Neue Erkenntnisse zum Mikrobiom der Haut – Konsequenzen für die Therapie der atopischen Dermatitis**

***Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas Wollenberg,  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der  
Ludwig-Maximilians-Universität, München***

Das atopische Ekzem, auch Neurodermitis genannt, ist eine klinisch definierte, chronisch-entzündliche Hauterkrankung von großer sozialmedizinischer Bedeutung. Die Mehrzahl „extrinsischer“ Patienten weist gleichzeitig Soforttyp- und Spättyp-sensibilisierungen gegenüber Protein-Allergenen auf. Bei einem kleineren Anteil „intrinsischer“ Patienten sind keine IgE-Antikörper gegenüber den typischen Aero- und Nahrungsmittel-Allergenen nachweisbar. Zusätzlich existiert bei vielen Patienten eine Barriestörung, die mit erhöhter Penetration von Allergenen einhergeht.

Der Begriff des humanen Mikrobioms bezeichnet nach Joshua Lederberg die Summe aller den Körper besiedelnden Mikroorganismen (Bakterien, Pilze und Viren), die im Darm, auf der Haut oder in anderen Lokalisationen wie dem Urogenitaltrakt des Menschen nachweisbar sind. Mit der Sequenzierung der 16s Untereinheit des bakteriellen Ribosoms ist seit wenigen Jahren eine Methode verfügbar, die ohne Kulturname eine quantitative Bestimmung der gesamten Keimbiedlung durch Bakterien in den verschiedenen Lokalisationen des Körpers ermöglicht.

Interaktionen zwischen den hautbesiedelnden Mikroorganismen sind für die Hauthomöostase wichtig. So produziert Staph. epidermidis eine Protease, die Virulenzfaktures von Staph. aureus spaltet und so einer Überwucherung durch diesen Keim entgegnen wirkt.

Entzündete läsionale Haut etwa der Psoriasis oder des atopischen Ekzems zeigt eine ganz andere mikrobielle Zusammensetzung als gesunde Haut. Im Schub des atopischen Ekzems verliert sich die Diversität des kutanen Mikrobioms zu Gunsten einer überwiegenden Besiedlung durch Staphylokokken, wobei Staph. aureus vorherrscht. Einige der von Staphylokokken produzierten Toxine können als Superantigene T-Zellen unabhängig von ihrer Spezifität aktivieren.

Die Beeinflussung des Hautmikrobioms wird derzeit besonders intensiv als neuer Therapieansatz untersucht und propagiert. So werden Extrakte apathogener Keime wie Vitreoscilla filiformis oder Aquaphilus dolomiae in Cremegrundlage zur Beeinflussung des kutanen Mikrobioms eingesetzt. Verschiedene In-vitro-Untersuchungen haben mehrere unabhängige Wirkmechanismen dieser Extrakte nachgewiesen, und auch die klinische Wirksamkeit ist in Studien untermauert worden.

## **Das Phänomen „Sensible Haut“ – Evidenz oder Trend?**

*Dr. med. Walter Wigger-Alberti,  
bioskin GmbH, Hamburg*

Vielfach leiden Patienten mit Hauterkrankungen ebenfalls unter einer für die jeweilige Erkrankung typischen empfindlichen oder überempfindlichen Haut. So beklagen zum Beispiel Patienten mit Neurodermitis oder Rosazea eine deutlich erniedrigte Reizschwelle gegenüber einer Vielzahl von exogenen und endogenen Stressoren der Haut wie auch eine erhöhte Rate von Unverträglichkeiten gegenüber Hautpflegeprodukten. „Sensible Haut“ scheint aber darüber hinaus zu einem Massenphänomen geworden zu sein. Weltweit geben vereinzelt mehr als 80 % einer befragten Population an, unter einer empfindlichen Haut zu leiden.

Die Definitionen, was unter einer sensiblen Haut zu verstehen ist, sind allerdings zum Teil sehr uneinheitlich. Konsens ist, dass subjektive, von Patienten und Konsumenten berichtete Phänomene, von objektiven und messbaren Parametern unterschieden werden. Subjektive Phänomene sollten aufgrund ihrer großen interindividuellen Variabilität mittels standardisierter Fragebögen erfasst werden. Objektive Symptome werden mittels standardisierter Irritationstests und begleitend durch hautphysiologische Messverfahren bestimmt.

Es überrascht, dass eine Vielzahl von Untersuchungen zur objektiven Bewertung empfindlicher Hautzustände publiziert wurde, die angebliche Zunahme empfindlicher Haut in breiten Bevölkerungsschichten allerdings lediglich auf durch Fragebögen erhobener Selbsteinschätzung basiert. Es bleibt daher zu fragen, ob hinter dem Phänomen „sensible Haut“ nicht auch ein durch Marketingkampagnen beeinflusster Trend liegt.