

Hans Christian Korting-Gedächtnisvorlesung

Bedeutung von Liposomen als Trägersysteme für wirkstoffhaltige Externa

Prof. Dr. Alfred Fahr

Institut für Pharmazie, Pharmazeutische Technologie

Friedrich-Schiller-Universität, Jena

Relativ spät nach Einführung der Liposomen durch Alec Bangham (1978) erschien die erste Publikation (1) über deren Verwendung als topische Arzneiform. Hier wurden multilamellare Liposomen aus Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) und Cholesterin verwendet, um radioaktives Triamcinolon--acetonid an Kaninchen zu verabreichen. Es wurde eine Anreicherung in Epidermis und Dermis im Vergleich zu einer Salbe gefunden, wohingegen der Arzneistoff nur zu einem geringeren Maß im Urin auftrat. Dieses Ergebnis könnte erstaunen bei der Vielzahl von Studien in den letzten Jahrzehnten, die eine erhöhte Permeation von Arzneistoffen mittels Liposomen behaupten.

Aber hier scheint schon die große Zahl an (un-)bekannten Faktoren durch, die die Interaktion von Liposomen mit der Haut und damit die Penetration entscheidend mitbestimmen. In der erwähnten Studie wurden multilamellare Liposomen aus DPPC und Cholesterol verwendet. Diese Liposomen sind zu groß und zu rigide, um durch das Stratum corneum (SC) penetrieren zu können.

Die in neueren Studien verwendeten Liposomen sind meist wesentlich kleiner und bestehen meist aus einer Mischung aus fluiden Phospholipiden und oberflächenaktiven Substanzen wie z.B. Cholate, die die Phospholipidmembran des Liposoms sehr flexibel machen. In etlichen Studien konnte hiermit eine Permeationserhöhung unter nicht okklusiven Bedingungen demonstriert werden. Mit den ersten Untersuchungen wurde auch eine Wirk-Hypothese veröffentlicht (2): durch kleinste natürliche Pfade im SC werden die Liposomen durch einen osmotischen Gradienten von der Hautoberfläche bis in die Epidermis gezogen, da die Hautoberfläche wasserarm, die Epidermis dagegen stark wasser-haltig ist und die Phospholipide der Liposomen hygroskopisch sind. Es gibt verschiedene ver-ein-fachende Annahmen in dem Modell der Autoren, wonach bis zu 0,5 mg Phospholipid/cm² Haut und pro Stunde permeieren können.

In zahlreichen anderen Studien wird nach Analyse entsprechender Experimente dagegen vermutet, dass die Phospholipide und die oberflächenaktiven Substanzen mit den Lipiden des SC interagieren und auch die Lipidorganisation zwischen den Korneozyten stört und so die Penetration geeigneter Wirkstoffe durch das SC begünstigen. Einer der vielen anderen Faktoren ist auch der Weg durch die Hautanhangsgebilde, der von diesen Liposomen genutzt werden kann (3).

Korting et al. (4) untersuchten 1995 die Interaktion von Liposomen mit rekonstruierter Epidermis. Mittels Elektronenmikroskopie konnte festgestellt werden, dass sich nach Auftragen einer Liposomensuspension zahlreiche Lipidinseln im SC ausbilden. Dies könnte auch die Erklärung für die Anreicherung von Triamcinolonacetonid sein: in diesen Lipidinseln, die Größen von 1 µm



annehmen können, wird der Wirkstoff gebunden und kann so nicht weiter permeieren.

Neben den Liposomen haben sich auch die sogenannten Ethosomen etabliert. Diese bestehen aus Phospholipiden und einer überraschend hohen Ethanolkonzentration (bis zu 50 %). Mit der Kenntnis, dass Ethanol selbst ein guter Penetrationsverstärker ist, lässt sich ein möglicher Mechanismus einfach herleiten: das Ethanol der auf die Haut aufgetragenen Ethosomen dringt in das SC ein, lockert dabei die Lipidstruktur auf, Ethosomen können nun in die aufgelockerte Lipidschicht etwas eindringen, die Phospholipide der Ethosomen fusionieren mit den Lipidstrukturen, setzen Ethanol frei, das nun die tieferen Lipidstrukturen auflockert – und so weiter.

Ganz ohne Phospholipide kommen Niosomen aus. Niosomen bestehen meistens aus nicht ionischen Tensiden mit einer Alkylkette, aber auch andere Substanzen wie Fettalkohole werden verwendet. Auch hier wird die penetrierende Wirkung durch die Interaktion mit den interzellulären Lipiden des SC erklärt. Eine Vielzahl von Studien existiert, die Permeationsförderung von Niosomen für verschiedene Wirkstoffe (hauptsächlich NSAIDs) mit den anderen beschriebenen Trägersystemen zu vergleichen. Die vielen Resultate erlauben noch keine gesicherten Korrelationen.

Neben der durch viele Experimente gesicherten Evidenz, dass alle beschriebenen vesikulären Systeme mit den Lipiden des SC interagieren (zusammengefasst z.B. in Ashtikar et al.⁵), blieb im letzten Jahr–zehnt die Frage offen, ob tatsächlich vesikuläre Systeme im Ganzen durch das SC penetrieren. Auch hier wurden verschiedenste Methoden eingesetzt, die aber nur indirekte Schlüsse zuließen. Erst kürzlich konnte mit recht aufwendigen Verfahren nachgewiesen werden, dass zwar tatsächlich Liposomen in Gänze durch das SC penetrieren können. Die nachgewiesene Anzahl der Liposomen, die diesen Weg geschafft haben, ist aber sehr klein (ca. 0.0003 % der eingesetzten Liposomen).

Dies bedeutet, dass die Penetrationsvermittlung der vesikulären Systeme für Wirkstoffe sich hauptsächlich durch die Auflockerung der Lipidstruktur im SC erklären lässt. Die oft beobachtete höhere Permeationsförderung durch die Kombination Liposomen mit Penetrationsförderer gegenüber Penetrationsförderer alleine könnte durch die strukturbildende Fusion der Phospholipide mit den Lipiden des SC vermutet werden, die die aufgelockerte Struktur stabilisiert oder gar hydrophile Kanäle bildet, durch die Wirkstoffe besser oder länger permeieren lässt (und dann auch Platz für einige Liposomen lässt, die den Weg durch das SC unbeschadet überstehen). Auch bei diesen Trägersystemen gilt wie bei allen anderen Externa, dass Wirkstoff und Hilfsstoff eine funktionale Einheit bilden und somit neue Rezepturen immer ein Wagnis darstellen und noch kein Orakel existiert, das die richtige Kombination vorhersagen kann. Die vielen durchgeführten Studien geben aber recht zuverlässige Hinweise, zu welchen Liposomen der Entwickler für medizinisch wirksame oder kosmetische Formulierungen greifen sollte.

Kommen wir aber noch einmal auf die geringe Anzahl Liposomen zurück, die nach unseren Untersuchungen (0,0003 %) den Weg in die Epidermis schaffen. Korting et al. haben nachgewiesen, dass Keratino–zyten sehr gut Liposomen aufnehmen können⁶. Wir konnten nur ca. 130 Liposomen auf 100 μm^2 in den untersten SC-Schichten nachweisen, aber so sind es doch ca. 50 Liposomen pro Keratinozyt in der mediären Epidermis. Dies könnte bei hochpotenten



Arzneistoffen durchaus zur Wirkung führen.

Sicher ist jedoch, dass in den meisten kosmetischen liposomalen Präparaten diese Fragestellung nicht auftritt. Hier sind eher die Wirkung auf das SC, wie die Hydratisierung und das Hauterscheinungsbild, vorrangig. Dagegen werden für die medizinische Anwendung je nach Bedarf Liposomen verwendet, die zumindest den Arzneistoff besser permeieren lassen.

Schon allein in dieser kurzen Zusammenfassung der Gedächtnisvorlesung kann erahnt werden, wie wegweisend die liposomen-orientierten Arbeiten von H. C. Korting für dieses Gebiet sind. Ihm ist diese Vorlesung in Dankbarkeit gewidmet.

Literatur

1. Mezei M, Gulasekhar V. Liposomes—a selective drug delivery system for the topical route of administration I. Lotion dosage form. *Life Sci* 1980;26(18):1473-77.
2. Cevc G, Blume G. Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force. *Biochim Biophys Acta* 1992 February 2;1104(1):226-32.
3. Verma DD, Verma S, McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffman R, Fahr A. Treatment of alopecia areata in the DEBR model using Cyclosporin A lipid vesicles. *Eur J Dermatol* 2004;14(5):332-8.
4. Korting HC, Stolz W, Schmid MH, Maierhofer G. Interaction of liposomes with human epidermis reconstructed in vitro. *Br J Dermatol* 1995 Apr;132(4):571-9.
5. Ashtikar M, Nagarsekar K, Fahr A. Transdermal delivery from liposomal formulations—Evolution of the technology over the last three decades. *Journal of Controlled Release* 2016;242:126-40.
6. Korting HC, Schmid MH, Hartinger A, Maierhofer G, Stolz W, Braun-Falco O. Evidence for the phagocytosis of intact oligolamellar liposomes by human keratinocytes in vitro and consecutive intracellular disintegration. *J Microencapsul* 1993 Apr-Jun;10(2):223-8.

