

Vortragsszusammenfassungen

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 1



Vortragsreihe „Dermopharmazeutische
Technologie und Biopharmazie“

Wissenschaftliches Hauptprogramm Teil 1:

Vortragsreihe Dermopharmazeutische Technologie und Biopharmazie

Hautpenetration bei Lecithin-basierten Nanoemulsionen – Einfluss von Zuckertensiden, Cyclodextrinen und kationischem Phytosphingosin

Mag. Pharm. Victoria Klang,

Departement für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie,

Universität Wien, Wien

Nanoemulsionen sind kolloidale Mehrkomponentensysteme mit Teilchengrößen im Submikron-Bereich, mit denen die Hautpermeation lipophiler Arzneistoffe verbessert werden kann [1]. Der verhältnismäßig geringe Gehalt an Tensiden macht diese Systeme besonders geeignet für die dermale Applikation, die Formulierungen sind jedoch nur metastabil. Zahlreiche Studien beschäftigen sich daher mit der Entwicklung Lecithinbasierter Nanoemulsionen mit verbesserter Langzeitstabilität.

In diesem Zusammenhang werden insbesondere hautfreundliche Tenside wie Saccharoseester („Zuckertenside“) untersucht. Zudem wird über die Anwendungsmöglichkeit von Cyclodextrinen (CD) als zusätzliche Stabilisatoren in Emulsionssystemen diskutiert [2]. Darüber hinaus ist die Oberflächenladung der Emulsionströpfchen sowohl in Bezug auf Stabilisierung wie auch Hautinteraktion von Bedeutung. Durch kationische Zusätze wird ein positiver Effekt bei der Diffusion von Arzneistoffen durch die negativ geladene Hautbarriere erhofft [3].

Das Ziel der vorliegenden Studie war es,

- (I) eine hautfreundliche Nanoemulsion auf Basis von Lecithin, Polysorbat 80 beziehungsweise Zuckertensiden sowie gegebenenfalls CD zu entwickeln und in weiterer Folge
- (II) den Einfluss der Komponenten auf die Stabilität der Formulierungen sowie die Hautpermeation von Modellarzneistoffen zu untersuchen,
- (III) durch Einarbeitung des im Stratum corneum vorkommenden Phytosphingosins (PS) eine positive Ladung zu induzieren und so zu testen, ob diese Komponente die Hautpermeation inkorporierter Modellstoffe erhöht.

Die Basisformulierung für die verwendeten Nanoemulsionen bestand aus einer Ölkomponente, Lecithin, Vitamin E und Wasser. Optional wurden zudem Polysorbat 80, verschiedene Zuckerester und/oder CD eingearbeitet. In weiterer Folge wurde PS in verschiedenen Konzentrationen hinzugefügt. Nach Vorhomogenisierung mit dem Ultra Turrax



wurden mittels Hochdruckhomogenisierung Nanoemulsionen hergestellt. Die Charakterisierung der Formulierungen erfolgte durch Dynamische Lichtstreuung zur Teilchengrößenbestimmung (TG) und Messung des Zetapotentials (ZP) mittels Laser Doppler-Elektrophorese.

Die TG lagen im Bereich um 150 nm und stiegen durch Zugabe von PS auf 200 – 300 nm je nach Formulierung. Die ursprünglich negative Ladung der Nanoemulsionen wurde wie erwartet in den positiven Bereich verschoben. Der Polydispersitätsindex (PDI), der die Breite der Teilchengrößenverteilung angibt, lag zumeist unter 0.2; dies weist auf ausgesprochen einheitliche Partikelgrößen innerhalb der Formulierungen hin.

Die physikalische Stabilität der Basisformulierungen war ausgezeichnet und wurde weit über 12 Monate hin gemessen. Der Zusatz von PS wirkte sich in den meisten Fällen unvorteilhaft auf die Langzeitstabilität aus. Erst durch zusätzlich eingearbeitete CD konnte die Stabilität verbessert werden. Der Einsatz von Zuckerestern als Co-Tenside war ebenfalls erfolgreich. Nach Optimierung der Formulierungen gelang es, die Langzeitstabilität im Vergleich zu Formulierungen mit Polysorbat 80 zu verbessern.

Ein noch deutlicherer Vorteil des Zusatzes von CD beziehungsweise Zuckerestern zeigte sich im Bereich der Hautpenetration. Sowohl die CD als auch Sucroestearat verbesserten unabhängig voneinander wie auch synergistisch die Hautpenetration von Progesteron in vitro. Der Zusatz von PS bewirkte insbesondere in Kombination mit γ -CD eine weitere Permeationsförderung. Auch für den Modellarzneistoff Fludrocortisonacetat wurden bessere Permeationsraten durch PS erzielt. Trotz des unvorteilhaften Effekts auf die Langzeitstabilität kann PS demnach als multifunktionaler physiologischer Zusatzstoff in Hautformulierungen eingesetzt werden. Weitere Untersuchungen zur Anwendbarkeit von CD und Zuckerestern zur Entwicklung von Formulierungen sind geplant.

Literatur:

1. Tadros, T., et al., Formation and stability of nano-emulsions, *Adv Colloid Interface Sci*, 2004, 108-109: p. 303-18.
2. Rother, P., Influence of cyclodextrins on oil-in-water emulsions containing hypromellose (HPMC) as a polymeric emulsifier, PhD Thesis, Faculty of Chemistry and Pharmacy, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Germany, 2009.
3. Piemi, M.P., et al., Positively and negatively charged submicron emulsions for enhanced topical delivery of antifungal drugs, *J Control Release*, 1999, 58(2): p. 177-87.



The use of in vitro skin permeation testing in the development of topical drugs

*N. Hasler-Nguyen, J. Zijlstra,
Dept of Preclinical Development,
Novartis Consumer Health, Nyon, Switzerland*

The use of in vitro permeation experiments with split thickness human skin in Franz cells is a valuable tool for the development of topical drug products such as creams, gels, sprays and patches. When properly conducted with undamaged skin samples, precise results are obtained that are predictive for in vivo skin absorption, measured as plasma levels in clinical trials. Results of in vitro skin absorption studies have been validated for a number of topically applied drugs, such as NSAIDs, antiviral and antifungal drugs and nicotine.

The rate of skin absorption depends on a number of factors such as chemical structure of the drug, pharmaceutical dosage form, concentration, excipients and skin permeation enhancers. Relative small changes in the chemical structure can have a considerable effect on the skin permeation. When comparing acyclovir 5% cream and penciclovir 1% cream, at equal quantities (5 mg/cm²), approximately 3x more penciclovir passed into the deeper layers of the skin.

The skin permeation rate can depend on the quantity of applied drug, but is sometimes complex. A linear increase in skin absorption was seen with increasing quantities of Voltaren Emulgel, from 5-20 mg/cm², but increasing the concentration of diclofenac in the Emulgel from 1% to 2% actually lowered the skin absorption. Similarly, a 5% diclofenac formulation was less absorbed than 1% Voltaren Emulgel. Apparently, the ratio of diclofenac and excipient concentrations in a formulation are critical for efficient skin absorption.

The in vitro skin absorption assay was also successfully used in the development of Lamisil Once, a new antifungal product that treats fungal skin infections with one single treatment vs 1 or more weeks for conventional products. As fungi mainly grow in the top layers of the skin, absorption across the skin is not essential and a formulation was developed that prolongs the residence time of terbinafine in the stratum corneum. For this purpose, in vitro skin absorption experiments were complemented with a tape stripping technique that measures drug concentration in the top layers of the skin. The results of the in vitro skin technology successfully guided the pharmaceutical development with results that were confirmed in clinical PK and efficacy trials.



Wissenschaftliches Hauptprogramm Teil 1:

Vortragsreihe Dermopharmazeutische Technologie und Biopharmazie

Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz von wirkstoffidentischen topischen Glukokortikoiden – Betamethason-17-valerat als Beispiel

*Prof. Dr. Claudia Leopold,
Institut für Pharmazie,
Universität Hamburg*

Die Bioverfügbarkeit von topisch applizierten Arzneiformulierungen hängt stark vom verwendeten Vehikel ab, in den der Wirkstoff appliziert wird. Die Quantifizierung der topischen Bioverfügbarkeit ist schwierig, und mit Ausnahme des Hautablasstestes für Glukokortikoide gibt es keine validierte Methode, mit der die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Wirkstoffaufnahme in die Haut quantifiziert werden könnte.

In den letzten Jahren ist ein dermatopharmakokinetischer Ansatz (DPK) verfolgt worden, der auf der Tesafilm-Abrissmethode zur Gewinnung von Hornschicht-Proben basiert. Das Ziel der hier vorgestellten Studie war der Vergleich der Bioverfügbarkeit von verschiedenen topischen Formulierungen mit Betamethason-17-valerat (BMV), die einerseits über den Hautablasstest und andererseits mittels DPK-Ansatz ermittelt wurde.

BMV wurde in verschiedene Vehikel eingearbeitet, wobei die Wirkstoffkonzentration entweder auf gleiche thermodynamische Aktivität eingestellt oder eine Aktivitätsreihe bis zu der Konzentration, die 80 % der maximalen thermodynamischen Aktivität entspricht, hergestellt wurde. Die Hautabblassung, die häufig zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz von topischen Glukokortikoid-Formulierungen erfasst wird, wurde nach Entfernung der Formulierungen mit einem Chromameter über 24 h gemessen. Die Wirkstoffaufnahme in die Hornschicht wurde mittels Tesafilm-Abrissmethode quantifiziert.

Die Formulierungen mit gleicher thermodynamischer Aktivität von BMV ergaben gleiche Hautabblassungsprofile, während mit Hilfe der DPK-Profile eine Differenzierung der Formulierungen möglich war. Hautabblassung und Wirkstoffaufnahme in die Hornschicht hingen von der BMV-Konzentration in den Formulierungen ab. Während jedoch mit dem pharmakodynamischen Ansatz bei hohen Wirkstoffkonzentrationen der Sättigungsbereich erreicht wurde, konnte mit der Tesafilm-Abrissmethode gut zwischen den einzelnen Formulierungen und Wirkstoffkonzentrationen unterschieden werden.

Die DPK-Methode bietet somit die Möglichkeit, den Übergang des Wirkstoffes vom Vehikel in die Hornschicht zu quantifizieren und Aussagen zu Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz von topischen Formulierungen zu treffen.

