

Vortragsszusammenfassungen

Wissenschaftliches Hauptprogramm Teil 1



**Vortragsreihe:
„Dermopharmazeutische Technologie und
Biopharmazie“**

Hautpenetration von Ciclosporinderivaten und Makrolactamen – Stimmt die „500-Dalton-Regel“?

Prof. Dr. Anton Stütz

Novartis Institutes for BioMedical Research GmbH & Co. KG, Wien

Zur erfolgreichen topischen Behandlung von Hauterkrankungen ist eine ausreichende Penetration der Wirkstoffe in die relevanten Hautschichten erforderlich. Permeation durch die Haut (Flux) sollte hingegen gering gehalten werden, um das Risiko systemischer Nebenwirkungen zu vermeiden.

Topisches Ciclosporin A (CsA, MW: 1203) ist therapeutisch unwirksam, wahrscheinlich wegen unzureichender Penetration in die Haut. Neue Ciclosporinderivate wurden als Prodrugs synthetisiert und die Penetration in und durch Ratten- und Humanhaut in vitro gemessen. Addition von positiv oder negativ geladenen Seitenketten erhöhten den Flux der Prodrugs mit einer gegenüber CsA maximal 300-fachen Erhöhung bei Rattenhaut und 16-fachen Erhöhung bei Humanhaut. Diese Ergebnisse, erzielt durch Substanzen mit einem gegenüber CsA erhöhten Molekulargewicht (MW: 1200-1600), stehen im Gegensatz zur „500-Dalton-Regel“, die geringe/unzureichende Hautpenetration von Molekülen mit einem MW von mehr als 500 postuliert.

Wir untersuchten auch die Hautpenetration und den Flux in vitro der topischen Calcineurininhibitoren Pimecrolimus (P, MW: 810) und Tacrolimus (T, MW: 804) sowie von drei repräsentativen topischen Kortikosteroiden (TCS, MW: ~400). Bei Verwendung von Humanhaut wurden

Wirkstoffkonzentrationen von P und TCS in der Haut innerhalb der gleichen Größenordnung gemessen. Der Flux von P durch Humanhaut war aber um den Faktor 70 -110 geringer als der von TCS. Der Flux von P durch Ratten-, Schweine- und Humanhaut war konsistent um den Faktor 9 bis 10 niedriger als der von T. Der Flux durch normale Humanhaut in vitro von P Creme 1 % war gegenüber T ointment 0,1 % und 0,03 % um den Faktor 6 beziehungsweise 4,3 niedriger.

Weiters wurde der Flux von P und T durch SDS-induzierte entzündete und TCS-vorbehandelte Schweinehaut untersucht. Entzündung und TCS-Vorbehandlung erhöhten den Flux. Im Vergleich zu T wurde mit P aber ein um den Faktor 2.8 (SDS) beziehungsweise 3.5 -7 (TCS) niedrigerer Flux gemessen.

Diese Daten stellen die „500-Dalton-Regel“ in Frage und weisen auf vorteilhafte Penetrationseigenschaften von Pimecrolimus in und durch normale, entzündete und Kortikosteroid-vorbehandelte Haut hin.



Kubisches Gel und Pflaster: Konkurrierende Darreichungsformen für 5-Aminolävulinsäure

Prof. Dr. Claudia Valenta

*Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie,
Universität Wien*

Die 5-ALA (5-Aminolävulinsäure) wird in der Photodynamischen Therapie (PDT) verwendet. Sie ist eine Form der Photochemotherapie, bei der das Zusammenwirken von drei Komponenten ausgenutzt wird, nämlich dem Photosensibilisator, dem Licht und Sauerstoff. Durch Bestrahlung der photosensibilisierenden Substanz mit Licht einer bestimmten Wellenlänge kommt es zur Aktivierung dieser Verbindung und dadurch zum Ablauf phototoxischer Reaktionen. So entstehen zellzerstörende Substanzen, besonders Singulett-Sauerstoff, der hochreaktiv und äußerst zytotoxisch gegenüber vielen biologischen Molekülen ist. In der Dermatologie findet sich ein umfangreiches Einsatzgebiet für die PDT. 5-ALA selbst ist kein Photosensibilisator, wird aber am Wirk- und Zielort, dem erkrankten Gewebe, durch den körpereigenen Enzymapparat in photosensibilisierende Porphyrine hauptsächlich in PpIX (Protoporphyrin IX) umgewandelt. Es kommt so zur exzessiven Anreicherung des PpIX und damit zum Auftreten einer Photosensibilisierung. Die so verursachte Lichtempfindlichkeit dauert maximal 24 Stunden [1,2].

Bei der topischen Applikation von 5-ALA kommt es zu einer bevorzugten Permeation durch das erkrankte Hautareal, während gesunde Haut kaum durchdrungen werden kann. Dadurch ist eine selektive Sensibilisierung kutaner Tumore möglich. Ein

weiterer Vorteil dieser Applikation liegt in der Vermeidung systemischer Nebenwirkungen, wie zum Beispiel der generalisierten Photosensibilisierung. Allerdings kann 5-ALA aufgrund ihrer hydrophilen Eigenschaften nur ungenügend permeieren, und auch die chemische Stabilität in Vehikeln zur topischen Applikation ist sehr gering. Es ist daher von großem Interesse Wege zu finden, sowohl die Permeation und Eindringtiefe als auch die chemische Stabilität von 5-ALA zu verbessern.

Es wurden ein schwingendes kubisches Gel und eine Pflasterformulierung getestet, wobei für diese ersten Versuche nur jeweils 1,5 % 5-ALA als Endkonzentration gewählt wurde, um prinzipiell zu überprüfen, wie diese Formulierungen als Vehikel geeignet wären. Das kubische Gel bestand aus einer Emulgatormischung, Wasser und Ölkomponente. Es entstand ein glasklares Gel. Für das Pflaster wurde das kubische Gel mit einem Carrageenangel gemischt, auf eine Folie aufgebracht, eingefroren und lyophilisiert. Es entstand ein wirkstoffhaltiger Film. In Diffusionsexperimenten durch exzidierte Schweinehaut konnte eindrucksvoll die exzellente Hautpermeation bewiesen werden, wobei diese aus der Pflasterformulierung noch besser war als aus dem kubischen Gel. Allerdings war die chemische Stabilität von 5-ALA in der Pflasterzubereitung nicht optimal, da bereits



nach vierzehn Tagen nur mehr 37 % der eingesetzten 5-ALA nachgewiesen werden konnten, demgegenüber zeigte sich die 5-ALA im kubischen Gel während einer dreimonatigen Lagerung als chemisch stabil [3].

Literatur:

[1] P. Wolf: Photodynamische Therapie. Der Hautarzt 48, 137-148, 1997

[2] R.R. Allison, C.H. Sibata, G.H. Downie, R.E. Cuenca: A clinical review of PDT for cutaneous malignancies, Photodiagn. Photodyn. Ther. 3, 214-226, 2006

[3] C. Valenta, B.G. Auner, I. Loibl: Skin permeation and stability studies of 5-aminolevulinic acid in a new gel and patch formulation. J.Contr.Rel. 107, 495-501, 2005

