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), Dimethylisosorbid (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 Barriereeigenschaften 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).