

Vortragssitzung „Dermatopharmakologie und Dermopharmazeutische Technologie“ – Vorsitz: Prof. Dr. Christel Müller-Goymann, Braunschweig, und Prof. Dr. Günther Weindl, Bonn

Vorhersagekraft von In-vitro- und Ex-vivo-Testmethoden in der Entwicklung von Topika unter Einbeziehung von Einflussfaktoren wie Haut- oder Textilkontakt

Prof. Dr. Dominique Jasmin Lunter

Pharmazeutische Technologie, Eberhard Karls Universität Tübingen

Hauterkrankungen werden üblicherweise mit Hilfe von topisch applizierten halbfesten Zubereitungen behandelt. Zur Untersuchung der Freigabe des Arzneistoffs aus dem Dermatikum steht eine Anzahl von In-vitro- und Ex-vivo-Testmethoden zur Verfügung. Diese umfassen die In-vitro-Methoden der Freisetzung, welche mit synthetischen Membranen arbeiten, und die skin-PAMPA, in welcher eine Mischung von hautähnlichen Lipiden verwendet wird. In Ex-vivo-Methoden findet exzidierte Haut Anwendung. Sie kann in verschiedenen Apparaturen mit dem Dermatikum inkubiert werden. Etabliert hat sich dabei vor allem die Franz-Diffusionszelle, aber auch andere Systeme, wie die Enhancerzelle, das Saarbrücken oder das Hamburg-Penetrationsmodell, finden Verwendung. Der Ersatz von Tierversuchen im kosmetischen Bereich hat dreidimensionale In-vitro Hautmodelle hervorgebracht, welche auch im pharmazeutisch-medizinischen Bereich immer häufiger verwendet werden.

Mit Hilfe der vorhandenen Methoden kann entweder die durch die Haut aufgenommene Menge des Arzneistoffs oder, nach entsprechender Segmentierung, die Arzneistoff-Menge in den verschiedenen Hautschichten bestimmt werden. Ersteres wird als Anhaltspunkt für die systemische Absorption des Arzneistoffs, letzteres als Indikator für die in der Haut verfügbare Arzneistoffmenge angesehen. Die Methoden stellen einen wertvollen Beitrag in der Entwicklung von Dermatika dar, besitzen aber auch ihre jeweiligen Limitationen, welche bei der Bewertung der Ergebnisse und der Extrapolation auf die In-vivo-Situation beachtet werden müssen.

Die Arbeit mit synthetischen Membranen bei der In-vitro-Freisetzung gibt nur Aufschluss über die Freigabe des Arzneistoffs aus der Formulierung. Die Membranen können die Haut nicht ausreichend nachahmen, um Rückschlüsse auf das Verhalten von Arzneistoff und Zubereitung auf der Haut zuzulassen. In Ex-vivo-Untersuchungen wird daher exzidierte Haut (Humanhaut oder Haut von Schwein oder Nagern) verwendet. Es wird die Aufnahme der Arzneistoffe in die



Haut (Penetration) oder die Diffusion durch die Haut (Permeation) untersucht.

Bei der Ex-vivo-Untersuchung der Hautpenetration und -permeation wird häufig vernachlässigt, dass bis zu 90 % der Formulierung durch Kontakt mit der Umgebung von der Haut abgetragen werden, was in einer verringerten zur Aufnahme in die Haut zur Verfügung stehenden Arzneistoffmenge führt. Meine Gruppe hat Modelle entwickelt, welche den Kontakt im Laborexperiment simulieren und so eine bessere Simulation der In-vivo-Verhältnisse ermöglicht.

Die Bestimmung der Arzneistoffgehalte in den Hautschichten erfolgt üblicherweise über Methoden der HPLC-UV/Vis-Spektroskopie. Hierzu muss die Haut zunächst segmentiert und anschließend extrahiert werden. Es handelt sich also um eine zerstörende Prüfung. Moderne Methoden, wie die konfokale Raman-Mikrospektroskopie, können hier Abhilfe schaffen, da sie eine zerstörungsfreie Untersuchung der Hautproben ermöglichen. Eine Weiterentwicklung der Methode erlaubt es uns, die Penetrationskinetik von Arzneistoffen in das Stratum corneum zu erfassen.

