

# Abstracts

Wissenschaftliches Hauptprogramm - Teil 2  
GD-Forum „Young Scientists“ mit Kurzvorträgen, Po-  
sterauszeichnungen und Verleihung der „Hans Christian  
Korting-Nachwuchspreise für Dermopharmazie“



Gesellschaft für  
Dermopharmazie

Vorsitz: Prof. Dr. Christiane Bayerl, Wiesbaden  
Prof. Dr. Dominique Lunter, Tübingen

Wissenschaftliches Hauptprogramm - Teil 2: GD-Forum „Young Scientists“ mit Kurvorträgen, Posterauszeichnungen und Verleihung der „Hans Christian Korting-Nachwuchspreise für Dermopharmazie“

## Konfokale Raman-Spektroskopie (CRS) als Schlüsselmethode – Nachweis der Eignung für dermale In-vivo-Bioäquivalenzstudien

*J. Link, C. Heusel und D. Lunter*

*Abteilung für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland*

Gemäß der neuesten Leitlinie der European Medicines Agency zur Qualität und Äquivalenz lokal angewandeter, lokal wirkender kutaner Arzneimittelprodukte, darf seit April 2025 zur Darstellung der Bioäquivalenz die Probenahmetechnik der Klebebandabrisse (tape stripping (TS)) zur Beprobung des Stratum corneums (SC) verwendet werden. Diese kann anstelle von einer teuren und zeitaufwendigen klinischen Endpunktstudie verwendet werden [1]. Alternative Methoden wie die CRS sind jedoch bisher nicht zugelassen. Da wir der Überzeugung sind, dass die CRS mit ihrer mikroskaligen Auflösung sowie einfachen Handhabung [2] die überlegene Methode für zukünftige dermale Bioäquivalenzstudien ist, führten wir eine wegweisende dermale Bioäquivalenzstudie durch, um die Eignung von CRS zu demonstrieren.

Insgesamt wurden 12 Probanden mit einem Durchschnittsalter von  $49,8 \pm 10,3$  Jahren und gesunder Haut durch die SGS proderm GmbH (Hamburg, Deutschland) rekrutiert. Vier kosmetische, Salicylsäure-haltige Produkte wurden in einer Applikationsmenge von  $15 \text{ mg/cm}^2$  auf die Behandlungsareale ( $4 \times 6 \text{ cm}$ ) aufgetragen, die zu zwei Zeitpunkten (1 Std. Aufnahme und 4 Std. Elimination) mittels CRS vermessen wurden. Die Messungen im Fingerprintbereich ( $400\text{--}1800 \text{ cm}^{-1}$ ) mit einer Tiefe von  $0\text{--}20 \text{ }\mu\text{m}$ , einem Schrittintervall von  $2 \text{ }\mu\text{m}$  und einer Integrationszeit von 5 Sek. wurden mit dem 785 nm Laser des Gen2 SCA Ultimate Raman-Geräts (RiverD International B.V., Rotterdam, Niederlande) durchgeführt. Salicylsäure-Konzentrationsprofile in Abhängigkeit von der SC-Tiefe wurden dabei mittels eines etablierten Fitting-Algorithmus [3] der SkinTools-Software (RiverD) berechnet und für die weiteren Bioäquivalenzberechnungen gemäß EMA [1, 4] verwendet.

Der Vergleich der vermeintlich bioäquivalenten Produkte zeigte nicht nur eine deutliche Vergleichbarkeit hinsichtlich der erzielten Salicylsäure-Penetrationsprofile, sondern auch hinsichtlich der in das SC penetrierten Salicylsäure-Mengen. Unter Berücksichtigung des Akzeptanzintervalls von  $80,00 - 125,00 \%$ , lagen die  $90 \%$ -Konfidenzintervalle der vermeintlich bioäquivalenten Produkte zu beiden Zeitpunkten innerhalb des Akzeptanzintervalls, während die des Kontrollprodukts vollständig außerhalb dieses Bereichs lagen.



Im Hinblick auf die Leitlinie zur Qualität und Äquivalenz lokal angewendeter, lokal wirkender kutaner Arzneimittelprodukte [1] zeigen diese Ergebnisse, dass die Bioäquivalenzstudie gültig ist und das Testprodukt als bioäquivalent zum Referenzprodukt eingestuft werden kann. Diese Studie sollte als Nachweis für die Eignung von CRS zur Durchführung dermalen Bioäquivalenzstudien herangezogen werden, weshalb die Methode in die kommende Version der entsprechenden EMA-Leitlinie aufgenommen werden sollte.

**Danksagungen:**

Gefördert durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz auf Grundlage eines Beschlusses des Deutschen Bundestages, Projektnummer 22947 N/1.

SGS proderm GmbH (Hamburg, Deutschland) wird für die Zusammenarbeit an der Studie sowie für die Bereitstellung von Bildmaterial gedankt.

**Referenzen:**

- [1] EMA. Guideline on quality and equivalence of locally applied, locally acting cutaneous products. (2024).
- [2] Gaiser, A. and D. Lunter. Investigation of the suitability of confocal Raman spectroscopy for the demonstration of bioequivalence of topical products. (2025). Int. J. Pharm. 671.
- [3] Caspers, P., et al. Method to quantify the in vivo skin penetration of topically applied materials based on confocal Raman spectroscopy. (2019). TBio 1(1-2).
- [4] EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence. (2010).



Wissenschaftliches Hauptprogramm - Teil 2: GD-Forum „Young Scientists“ mit Kurvorträgen, Posterauszeichnungen und Verleihung der „Hans Christian Korting-Nachwuchspreise für Dermopharmazie“

## Anwesenheit verschiedener Ceramidklassen moduliert die Barrierefunktion von Hautlipidmembranen

M. Reuter (1), E. Joseph (2), G. Lian (2), D. Lunter (1)

(1) Abteilung für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Universität Tübingen

(2) Department of Chemical and Process Engineering, University of Surrey, Vereinigtes Königreich

Molekulardynamik-Simulationen (MD-Simulationen) des Stratum Corneums (SC) haben sich als leistungsfähiges Werkzeug für die Modellierung der Hautbarriere etabliert, welches die Vorhersage der Wechselwirkungen einer Vielzahl an Substanzen ihr ermöglicht [1]. Elementar für die Hautbarriere ist der Aufbau des SC nach dem Ziegelstein-Mörtel-Prinzip, in welchem die keratinreichen Korneozyten als Ziegelsteine von einer lamellaren, kontinuierlichen Lipidphase, der Lipidmatrix, als Mörtel umgeben sind [2]. Die Ceramide, als eine der Hauptkomponenten dieser Matrix, werden als entscheidend für die Regulierung der Hautbarriere gegen das Eindringen exogener Substanzen in den Organismus sowie der Einschränkung des Wasserverlusts durch die Haut angesehen [3]. Mehrere klinische sowie experimentelle Studien zeigten, dass die unterschiedlichen Ceramidklassen die Haut auch unterschiedlich beeinflussen, wobei das vermehrte Vorhandensein einiger Ceramide, wie etwa Ceramid NS, mit einer geschädigten Hautbarriere in Verbindung gebracht wurde, während andere Klassen wiederum vermehrt in gesunder, ungeschädigter Haut gefunden wurden, wie z.B. Ceramid NP [4,5]. Die aktuelle Studie untersuchte mithilfe von MD-Simulationen, wie das Vorhandensein dieser beiden Ceramidklassen in einer SC-Lipiddoppelschicht die Wasserpermeabilität sowie die Membranstruktur der Doppelschicht beeinflussen kann. Zu diesem Zweck wurden simulierte Membranen, die freie Fettsäuren, Cholesterol sowie entweder Ceramid NS oder Ceramid NP enthielten, systematisch auf Unterschiede in der Membranstruktur und Wasserdurchlässigkeit hin untersucht sowie die erhaltenen Ergebnisse mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen. Die Simulation ergab für Ceramid NP-haltige Membranen eine deutlich geringere Wasserpermeabilität als für die untersuchten Ceramid NS-haltigen Systeme, wobei die Permeabilitäten der NP-basierten Systeme fast halb so hoch wie die der NS-basierten Systeme ausfielen. Darüber hinaus zeigte die Simulationsstudie auch merkliche strukturelle Unterschiede zwischen den beiden Systemen hinsichtlich der Kopfgruppenkonformation und der Positionierung der Lipide in der Membran, was beides auf molekulare Mechanismen hindeutet, die den Unterschieden in der Permeabilität der beiden Systeme zugrunde liegen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MD-Simulation die in experimentellen und klinischen Studien zur Hautbarriere



beschriebenen Auswirkungen der Anwesenheit verschiedener Ceramidklassen in der Hautlipidmembran reproduzieren und die Ergebnisse frühere Simulationsstudien zur Permeabilität von Hautlipiddoppelschichten bestätigen konnte.

#### Referenzen:

- [1] Shamaprasad, P.; Frame, C. O.; Moore, T. C.; Yang, A.; Iacovella, C. R.; Bouwstra, J. A.; Bunge, A. L.; McAbe, C. Using molecular simulation to understand the skin barrier. *Progress in Lipid Research* 2022, 88, 101184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101184>.
- [2] Elias, P. M. Structure and Function of the Stratum Corneum Extracellular Matrix. *Journal of Investigative Dermatology* 2012, 132 (9), 2131–2133. DOI: <https://doi.org/10.1038/jid.2012.246>.
- [3] Elias, P. M. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005, 125 (2), 183–200. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23668.x
- [4] Sho, Y.; Sakai, T.; Sato, T.; Sonezaki, M.; Taima, H.; Taguchi, H.; Kaizu, K.; Nishizaka, T.; Takagi, Y.; Hatano, Y. Stratum Corneum Ceramide Profiles Provide Reliable Indicators of Remission and Potential Flares in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 2022, 142 (12), 3184–3191.e3187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.06.012>.
- [5] Nädäban, A.; Rousel, J.; El Yachioui, D.; Gooris, G. S.; Beddoes, C. M.; Dalgliesh, R. M.; Malfois, M.; Rissmann, R.; Bouwstra, J. A. Effect of sphingosine and phytosphingosine ceramide ratio on lipid arrangement and barrier function in skin lipid models. *J Lipid Res* 2023, 64 (8), 100400. DOI: 10.1016/j.jlr.2023.100400



Wissenschaftliches Hauptprogramm - Teil 2: GD-Forum „Young Scientists“ mit Kurvorträgen, Posterauszeichnungen und Verleihung der „Hans Christian Korting-Nachwuchspreise für Dermopharmazie“

## Poly(vinylalkohol)-basierte Emulsionsgele als vielseitige Plattform für den dualen Arzneimitteltransport

Y. Wiedemann, D. Lunter

Abteilung für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Universität Tübingen

Emulsionsgele finden zunehmend Interesse als innovative Systeme zum Arzneistofftransport, da sie die Eigenschaften herkömmlicher Emulsionen und die von Hydrogelen vereinen. Dies führt zu einem synergistischen Effekt, da sowohl hydrophile als auch lipophile Wirkstoffe inkludiert werden können und zudem eine zusätzliche physikalische Stabilisierung der thermodynamisch instabilen Emulsion durch eine äußere Gelmatrix erfolgt. Die zusätzliche Vernetzung der Gelphase bietet den entscheidenden Vorteil eines Pflasters für die Langzeitanwendung, das sensitive Bereiche wie Wunden mechanisch unterstützt. Poly(vinylalkohol) (PVA) eignet sich als Polymeremulgator und Gelbildner, der durch Cryogelierung physikalisch vernetzt werden kann [1]. Er ist dabei ein dual einsetzbares Material zur Entwicklung eines hautverträglichen und nicht reizenden Vehikels.

In dieser Studie wurden Öl-in-Wasser-Emulsionen unter Verwendung verschiedener Öle hergestellt, wobei PVA 8-88 als Emulgator fungierte. Diese Emulsionen wurden anschließend mit einer wässrigen PVA-56-98-Lösung als Gelbildner kombiniert und unter den in früheren Arbeiten optimierten Bedingungen [2] cryogeliert. Phenytoin (lipophil) und N-Acetylcystein (hydrophil) wurden als Wirkstoffe zur Unterstützung der Wundheilung ausgewählt. Die resultierenden Emulsionsgel-Pflaster wurden mittels Zugversuch auf ihre mechanische Festigkeit untersucht. In-vitro-Freisetzungs- und Permeationsstudien wurden in Franz-Diffusionszellen sowohl mit intakter als auch mit verwundeter Schweinehaut, bei der die obersten 0,2 mm der Haut entfernt wurden, durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten Unterschiede in der Eignung der Öle für die Cryogelierung, wobei Rapsöl das beste Resultat aufwies. Über 48 Stunden wurden kontrollierte Freisetzungsprofile erzielt, wobei die Freisetzungs- und Permeationsraten vom verwendeten Öl in Abhängigkeit standen. Während N-Acetylcystein auch transdermal transportiert wird, penetriert Phenytoin nur in die Hautschichten und weist daher keine systemische Verfügbarkeit auf. Insgesamt zeigen die entwickelten Emulsionsgele das Potenzial als duales Arzneistofftransport-System und stellen eine vielseitige Plattform für Anwendungen dar, die eine langanhaltende und gleichzeitige Freisetzung hydrophiler und lipophiler Wirkstoffe erfordern.

Referenzen:

[1] Stauffer et al., Polymer, 33, 3932-3936 (1992).

[2] Wiedemann et al., Skin & Formulation, 6th Symposium, Nantes (2023).



Wissenschaftliches Hauptprogramm - Teil 2: GD-Forum „Young Scientists“ mit Kurvorträgen, Posterauszeichnungen und Verleihung der „Hans Christian Korting-Nachwuchspreise für Dermopharmazie“

## Phospholipid-basierte, testosteronhaltige nanostrukturierte Lipidträger zur dermalen Anwendung – Physikochemische Charakterisierung und Lagerstabilität

Schmolz Jakob (a,b); Anzengruber, Maria (a); Klang, Victoria (a)

(a) Department für Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Wien

(b) Doctoral School of Pharmaceutical, Nutritional and Sport Sciences, Universität Wien

Transdermal appliziertes Testosteron wird seit Jahrzehnten in der klinischen Praxis zur Behandlung des männlichen Hypogonadismus eingesetzt. In jüngerer Zeit wird es zunehmend auch im Sinne der gender-affirming hormone therapy angewendet. Derzeit sind am österreichischen Arzneimittelmarkt vier testosteronhaltige dermale Präparate erhältlich, die ausschließlich als alkoholbasierte Hydrogele formuliert sind. Aufgrund ihres hohen Gehalts an Ethanol werden sie häufig mit Hautreizungen wie Hautausschlag, Trockenheit und Rötung assoziiert. Deshalb besteht Bedarf an alternativen topischen Therapieansätzen, um die transdermale Therapie zu optimieren. Nanostrukturierte Lipidträger (NLC), die in eine Gelmatrix eingebettet werden, bieten hierfür einen vielversprechenden Ansatz. NLC weisen aufgrund ihrer unregelmäßigen Kristallstruktur eine hohe physikochemische Stabilität, eine kontrollierte Freisetzung, eine hohe Wirkstoffbeladungskapazität und gute Biokompatibilität auf [1]. Diese Eigenschaften sollen gezielt für die Formulierung testosteronhaltiger NLC genutzt werden. Als Tenside werden Phospholipide und Polysorbat 80 verwendet, da diese eine hohe Biokompatibilität und Hautfreundlichkeit aufweisen [2].

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden drei unterschiedliche NLC-Formulierungen hergestellt: NLC mit dem Phospholipid Lipoid® S75, NLC mit einer Mischung aus Lipoid® S75 und Polysorbat 80 und als Vergleich NLC mit dem konventionellen Tensid Natriumlaurylethersulfat (SLES). Diese wurden mithilfe von Ultraschall produziert und anschließend auf ihre physikochemischen Eigenschaften sowie die Stabilität bei unterschiedlichen Lagerungstemperaturen geprüft. Dazu wurden sie über einen Lagerungszeitraum von 4 Wochen wöchentlich auf folgende Parameter untersucht: hydrodynamischer Durchmesser, PDI, Zeta-Potenzial und pH-Wert. Weiters wurde direkt nach der Herstellung die Einschussrate des Wirkstoffes mit Ultrafiltration und anschließender HPLC-Quantifizierung bestimmt. Die Ergebnisse zeigten, dass NLC mit S75 bereits nach der Herstellung eine unzureichende Stabilität aufwiesen. Mit der Kombination aus S75 und Polysorbat 80 konnten NLC produziert werden, die über einen Lagerungszeitraum von 4 Wochen sowohl bei 23°C als auch bei 8°C eine ausreichende Stabilität aufwiesen. Die physikochemische Charakterisierung wird bis Woche 12 fortgesetzt. Die Bestimmung der Einschussrate des Testosterons bei allen Formulierungen



zeigte, dass > 95% des Testosterons in den Lipiden verkapselt wurde. Diese ersten Daten deuten darauf hin, dass Testosteron-haltige NLC mit einer Kombination aus Lipoid® S75 und Polysorbat 80 eine ausreichende Stabilität aufweisen, um in eine Gelmatrix eingebettet werden zu können.

### Literatur

- [1] S. Javed, B. Mangla, Y. Almoshari, M. H. Sultan und W. Ahsan, „Nanostructured lipid carrier system: A compendium of their formulation development approaches, optimization strategies by quality by design, and recent applications in drug delivery,“ *Nanotechnology Reviews*, pp. 1744-1777, 22 04 2022.
- [2] K. Steiner, J. J. Schmolz, F. Hoang, H. Wolf, S. Seiser, A. Elbe-Bürger und V. Klang, „Surfactants for stabilization of dermal emulsions and their skin compatibility under UVA irradiation: Diacyl phospholipids and polysorbate 80 result in high viability rates of primary human skin cells,“ *International Journal of Pharmaceutics*, 11 02 2024.

