

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.

