

Vorhersage der Hautpenetration durch Freisetzungsexperimente – Wunsch oder Wirklichkeit?

*Dr. Ulrich Schäfer,
Biopharmazie und Pharm. Technologie,
Universität des Saarlandes, Saarbrücken*

Freisetzungsexperimente von halbfesten, dermal anzuwendenden Zubereitungen werden seit langer Zeit durchgeführt und haben ihren Niederschlag in den einschlägigen Pharmakopöen, aber auch verschiedenen Guidance, wie zum Beispiel SUPAC-SS der FDA [1], gefunden. Das Gleiche gilt auch für transdermale therapeutische Systeme. Folgende Anforderungen an die Durchführung von Freisetzungsversuchen sind zu erfüllen: i) Trennung von Donor- und Akzeptorkompartiment, so dass keine Vermischung und Änderung der Zubereitung erfolgt, ii) die Trennmembran darf nicht Geschwindigkeit bestimmend sein, iii) der Akzeptor muss gewährleisten, dass Sink-Bedingungen während der gesamten Versuchszeit eingehalten werden, iv) der Donor wird aus Gründen der kinetischen Auswertung in einer infiniten Dosis eingesetzt, v) bei finiter Dosis, die im Allgemeinen mit den Pharmakopöen nicht konform geht, sind spezielle Auswertungen vorzunehmen. Im Allgemeinen erfolgt die Freisetzung aus halbfesten Zubereitungen gemäß einer Matrixkontrolle, so dass die Auswertung nach der Quadratwurzelgleichung erfolgen kann, die von Higuchi sowohl für Lösungssalben als auch für Suspensionssalben aufgestellt wurde. Als Charakterisierungsparameter werden die Lag-Zeit und die Freigabekonstante, die die maximal mögliche Freisetzung beinhaltet, benutzt. Nach SUPAC-SS ist ein statistischer Vergleich zweier Zubereitungen möglich. In einem gewissen Gegensatz zu diesen Freisetzungsmessungen stehen In-vitro-Messungen mit exzidierte Haut oder auch, in neuerer Zeit, mit Epidermis- oder Hautäquivalenten. Bei diesen Versuchen ist die Zubereitung in direktem Kontakt mit dem Resorptionsorgan, und somit können Interaktionen zwischen Zubereitung und Target mit erfasst werden. Dadurch erhält man ein realitätsnahes Modell, was durch In-vitro-in-vivo-Korrelationen nachgewiesen werden konnte.

Immer wieder wurde versucht, Freisetzungsmessungen zur Optimierung dermalen halbfester Zubereitungen einzusetzen. Allerdings zeigt ein Literaturüberblick, dass zwischen Freigabeuntersuchungen und Penetrationsstudien an Haut kein Zusammenhang gefunden werden konnte. So konnten Wagner et al. [2] zeigen, dass zwischen der Arzneistoffmenge im Stratum corneum und der Freisetzungskonstanten kein Zusammenhang besteht. Ebenfalls ergab sich für die Hauptkomponente von Teebaumöl, Terpinen-4-ol, zwischen Freigabe- und Hautpenetrationsdaten [3] kein Zusammenhang. Selbst für transdermale Therapeutische Systeme sind kaum Zusammenhänge zwischen Freisetzung und Absorption beschrieben. Die Ursachen sind im Mechanismus der Hautresorption begründet. Hilfsstoffe der Zubereitungen können in verschiedenster Weise mit der Haut interagieren, zum Beispiel über pull- oder push-Effekte, und somit zu ganz anderen Ergebnissen führen. Noch komplizierter wird es, wenn



metabolische Effekte dazukommen. Daher ist aus heutiger Sicht zu sagen: Die Vorhersage der Hautpenetration durch Freisetzungsexperimente ist nach wie vor ein Wunsch und noch nicht Wirklichkeit geworden. Vielleicht besteht aber durch Einsatz hautähnlicher Membranen die Möglichkeit, die Hautresorption durch einfache ‚Freisetzungsversuche‘ besser vorhersagen zu können. Erste Ansatzmöglichkeiten sind hierbei mit Hautlipiden getränkte Filter und biotechnologisch hergestellte Hautsubstitute.

[1] Guidance for Industry. Nonsterile semosolid dosage forms: Scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing, and controls; In vitro release testing and in vivo bioequivalence documentation. FDA (CDER), 1997

[2] Wagner H, Kostka K-H, Adelhardt W, Schaefer UF: Effects of various vehicles on the penetration of flufenamic acid into human skin, E. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 58, 121-129, 2004

[3] Reichling J, Landvatter U, Wagner H, Kostka K-H, Schaefer UF: In vitro studies on release and human skin permeation of Australian tea tree oil (TTO) from topical formulations, E. J Pharm Biopharm Vol. 64, 222-228, 2006

