

# In-silico-Modelle zur Abschätzung der Hautpenetration

*Dr. Michael Heisig*

*unter Mitarbeit von Arne Nägel und Prof. Dr. Gabriel Wittum,  
Goethe-Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen,  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main*

In-silico-Modelle zur Simulation von Strömungs- und Transportvorgängen spielen in den Natur- und Ingenieurwissenschaften eine zunehmend wichtige Rolle. In vielen Anwendungsbereichen können Computersimulationen zeit- und kostenintensive Experimente ersetzen.

Bei den derzeit in der Dermopharmazie eingesetzten In-silico-Modellen zur Abschätzung der Hautpenetration unterscheidet man die Kompartimentmodelle und die Diffusionsmodelle. Ein Nachteil der heutzutage noch meist verwendeten Kompartimentmodelle ist, dass keine Aussagen über die zeitliche und räumliche Änderung der Konzentration in einem Kompartiment möglich sind. Die Geometrie, im Falle des Stratum corneum (SC) zum Beispiel die Länge und Höhe der Corneozyten sowie die Dicke des Lipidkanals, wird im Kompartimentmodell nicht berücksichtigt. Zudem können die experimentell bestimmten Eingangsgrößen nicht direkt im Modell eingesetzt werden, sondern die Modellparameter sind durch Parameterschätzung zu bestimmen. Bei den Diffusionsmodellen, die den Arzneistofftransport in Raum und Zeit nach den Fick'schen Diffusionsgesetzen beschreiben, können die experimentell bestimmten Parameter direkt zur Berechnung von zum Beispiel zeitabhängigen Konzentrations-Schichttiefenprofilen verwendet werden.

Ein erstes zweidimensionales In-silico-Diffusionsmodell zur instationären Berechnung des Transports in und durch das Stratum corneum (SC) wurde vor über 10 Jahren entwickelt [1]. Die zweidimensionale Modellmembran besteht aus einem zweiphasigen SC. Dem SC liegt die „Ziegelstein-Mörtel“-Geometrie zugrunde, was bedeutet, dass die Corneocyten vollständig in die Lipidphase eingebettet sind. Alle Phasen werden mit homogenen Verteilungs- und Diffusionskoeffizienten modelliert. Die Durchlässigkeit der Corneocyten kann in der Simulation von impermeabel bis völlig permeabel variiert werden. Das Verfahren ist so implementiert, dass für den Donor eine infinite Dosierung und für den Akzeptor Sink-Bedingungen angenommen werden. Der Transport durch das SC wird durch die Fick'schen Gesetze beschrieben. Alle Simulationen werden mit unserem Simulationswerkzeug UG durchgeführt. Für verschiedene zweidimensionale SC-Geometrien und unterschiedliche Diffusions- und Verteilungskoeffizienten wurden Permeabilitäten und Lag-Zeiten sowie zeitabhängige Konzentrations-Schichttiefenprofile bestimmt. Zudem wurde berechnet, welche Arzneistoffmenge zeitabhängig durch das SC diffundiert. Aus den erhaltenen Daten kann die



Hautpenetration abgeschätzt werden.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie (S. Hansen, Prof. Dr. C.-M. Lehr, Dr. U. Schäfer) und dem Zentrum für Bioinformatik (Dr. D. Neumann) der Universität des Saarlandes wurde dieses Modell zu einem auf Experimenten basierten Diffusionsmodell weiterentwickelt. Mit diesem Hautmodell können die im Experiment gemessenen, zeitlich abhängigen Konzentrations-Schichttiefenprofile in der Haut am Computer simuliert werden. Die zweidimensionale Modell-membran wurde hierzu um ein zusätzliches homogenes Kompartiment für die lebende Epidermis/Dermis erweitert. Die relevanten Parameter werden experimentell bestimmt und fließen direkt in die Simulation ein. Dazu gehören die Verteilungskoeffizienten zwischen Lipiden und Donor (Klip/don), Corneocyten und Lipiden (Kcor/lip), und lebenden tieferen Hautschichten und Lipiden (KDSL/lip), und die Diffusionskoeffizienten in den Lipiden und lebenden tieferen Hautschichten (Dlip und DDSL). Als Modellsubstanzen dienen Koffein und Flufenaminsäure. Ein Vergleich der Konzentrations-Schichttiefenprofile im SC aus Experiment und Simulation zeigt eine gute Übereinstimmung. Bei der Hautpenetration beider Modellsubstanzen spielen die Corneocyten eine entscheidende Rolle [2], [3].

Aufbauend auf diesen zweidimensionalen Modellen wurden zwei weitere dreidimensionale Modelle entwickelt. Das erste SC-Modell ist ein aus Quadern aufgebautes Cuboid-Modell und ist eine Weiterentwicklung des klassischen „Ziegelstein-Mörtel“-Modells [4]. Das zweite SC-Modell ist realistischer, aber deutlich komplexer. In diesem Modell werden die Corneocyten als Tetrakaidekaeder modelliert [5]. Dieses Tetrakaidekaeder-Modell wurde von Naegel et al [6] mit dem Cuboid-Modell und dem zweidimensionalen „Ziegelstein-Mörtel“-Modell in Bezug auf die Barriereeeigenschaft verglichen, und es wurden für verschiedene Zellgeometrien die Permeabilitäten der Membran berechnet. Der Einfluss von unterschiedlichen Diffusions- und Verteilungskoeffizienten sowie der Zellmorphologie auf die Barriereeeigenschaft wurde gezeigt. Für eine konstante Menge an Gewebe ist das Tetrakaidekaeder-Modell zweimal weniger permeabel als das Cuboid-Modell. Für alle Modelle wurden Ausdrücke zur Beschreibung der Permeabilität und Lag-Zeit in geschlossener Form abgeleitet.

Das hier präsentierte Verfahren ist anwendbar auf alle Membranen, welche aus Zellverbänden bestehen.

Das Modell wird derzeit erweitert, sodass auch die Adsorption von Substanzen an die Corneocyten und die Co-Permeation (zum Beispiel Arzneistoff und Penetrationsenhancer/-reducer) in der Haut simuliert werden können. Mit dem weiterentwickelten Simulationswerkzeug ist die Berechnung von zeitabhängigen Konzentrations-Schichttiefenprofilen nicht nur bei infiniter Dosierung, sondern auch bei finiter Dosierung möglich.

Literatur

[1] Heisig M, Lieckfeldt R, Wittum G, Mazurkevich G, Lee G: Non steady-state descriptions of drug permeation through stratum corneum. I: the biphasic, brick and mortar model. Pharm. Res. 13 (1996) 421-426



- [2] Hansen S, Henning A, Naegel A, Heisig M, Wittum G, Neumann D, Kostka KH, Zbytovska J, Lehr C-M, Schaefer UF: In-silico model of skin penetration based on experimentally determined input parameters. Part 1: Experimental determination of partition and diffusion coefficients. Eur. J. Pharm. Biopharm. 68 (2008) 352-367
- [3] Naegel A, Hansen S, Neumann D, Lehr C-M, Schaefer UF, Wittum G, Heisig M: In-silico model of skin penetration based on experimentally determined input parameters. Part 2: Mathematical modeling of in-vitro diffusion experiments. Determination of critical input parameters. Eur. J. Pharm. Biopharm. 68 (2008) 368-379
- [4] Wagner C.:Dreidimensionale digitale Rekonstruktion des humanen Stratum corneum der Haut in Kombination mit Simulation substantieller Diffusion durch das Stratum corneum. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 2008.
- [5] Feuchter D, Heisig M, Wittum G: A geometry model for the simulation of drug diffusion through the stratum corneum. Comput. Visual. Sci. 9 (2006) 117-130
- [6] Naegel A, Heisig M, Wittum G: A comparison of two- and three-dimensional models for the simulation of the permeability of human stratum corneum. Eur. J. Pharm. Biopharm. (2009) doi:10.1016/j.ejpb.2008.11.009

