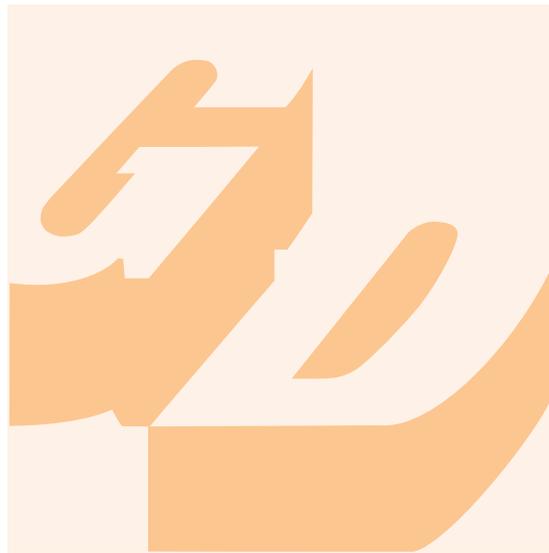


# Abstracts

## Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 2



### Gesellschaft für Dermopharmazie

Vorsitz: Rechtsanwalt Jan Kresken, Düsseldorf  
Prof. Dr. Martina Meinke, Berlin  
und  
Rechtsanwalt Dr. Frank Pflüger, Frankfurt/Main  
Prof. Dr. Petra Staubach, Mainz

Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 2): Neues zur Dermopharmazie aus Laboratorien und Rechtsanwaltsbüros

# Extrahieren Emulgatoren Lipide aus dem Stratum corneum? Aktueller Stand der Forschung

*Hans Schönfelder (1), Moritz Reuter (1), Yali Liu (1), Ziwei Zhang (1), Sebastian Volc (2), Dominique Lunter U(1)*

*(1) Pharmaceutical Technology, Institute of Pharmacy and Biochemistry, Eberhard Karls University of Tuebingen*

*(2) Department of Dermatology, University of Tuebingen, Liebermeisterstraße 25, 72076 Tuebingen, Germany*

Emulsifiers are frequently used in topical formulations like emulsions and creams to stabilize the dispersed phase in the coherent phase against coalescence during storage. After application to the skin, emulsifiers may interact with the stratum corneum (SC). The SC plays a major role in skin barrier function. It consists of keratinocytes surrounded by highly ordered lipids which are responsible for maintaining the excellent barrier function.

Interaction of emulsifiers with the SC lipids may lead to an impairment of this barrier function. Especially when formulations are applied to already impaired skin e. g., diseased skin, such impairment of the barrier function should be avoided in order not to aggravate the disease. It is thus of pivotal importance to characterize emulsifiers with regard to their effect on SC lipids and skin barrier function.

We analysed the impact of several pharmaceutically used emulsifiers ex vivo and in vivo regarding their impact on SC lipid content and conformation. Confocal Raman microspectroscopy (CRM) was used alongside liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). CRM is a non-destructive method that requires no or only little sample pre-treatment and can give information on total lipid content as well as on lipid conformation. LC-MS was used to analyse the content of the different lipids species in the SC.

Ex vivo experiments were performed in porcine skin that serves as a good model for human skin. In vivo experiments were carried out in human volunteers. The study was performed according to the declaration of Helsinki, approved by the ethics committee of the University clinics of Tuebingen (221/2022B02), and informed written consent was obtained from the volunteers. Alongside tape stripping experiments to harvest the SC and subsequent lipids quantification, the following physiological parameters were measured to give an impression of the skin barrier function: transepidermal water loss (TEWL), skin hydration, erythema index and skin pH.



In ex vivo experiments, it was found that mostly, but not exclusively, hydrophilic emulsifiers show a tendency to extract lipids from the SC going along with a shift in lipids conformation [1-6]. In vivo experiments showed that lipid content could be correlated to physiological skin parameters.

*PD Dr. Martin Schenk is acknowledged for the donation of pig ears. This project was supported by the European Social Fund and by the Ministry of Science, Research and the Arts Baden-Wuerttemberg and the China Scholarship Council.*

### Literature

1. Z. Zhang, et al, Eur. J. Pharm. Biopharm., 2018, 127, p. 61-71
2. Z. Zhang, et al, Eur. J. Pharm. Sci., 2018, 121, p. 1-8
3. Y. Liu, et al., Pharmaceutics, 2020, 12, p.223ff
4. Y. Liu et al., Transl. Biophot., 2020, 2
5. Y. Liu et al., J. Biophotonics, 2020, 13
6. Y. Liu et al., Int. J. Pharm., 2022, 607



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 2): Neues zur Dermopharmazie aus Laboratorien und Rechtsanwaltsbüros

## Neue Methode zur nicht-invasiven Bestimmung des Lichtschutzfaktors von Sonnenschutzmitteln mit LEDs

Wiora, Georg (1); Bayer, Michael (2); Becker, Inken (3); Bielfeldt, Stephan (4); Braun, Nicole (3); Emmeler, Tanja (2); Hubaud, Jean-Claude (6); Lademann, Jürgen (5); Meinke, Martina (5); Perroux-David, Eva (6); Schanzer, Sabine (5); Zamudio-Diaz, Daniela F. (5); Reble, Carina (1)

- (1) Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln;
- (2) Dermatest GmbH, Münster;
- (3) Eurofins Derma Tronnier GmbH, Witten;
- (4) SGS proderm GmbH, Schenefeld/Hamburg;
- (5) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Universitätsmedizin Berlin;
- (6) Helioscience, Marseille

Seit Jahrzehnten ist der Goldstandard der Lichtschutzfaktorbestimmung ein invasives Verfahren, welches in der ISO 24444 beschrieben ist. Bei diesem Verfahren werden Probanden mit künstlichem UV-Licht in Form einer Lichttreppe bestrahlt. Das Verhältnis der Dosis für die Entstehung eines Erythems mit und ohne Sonnencreme entspricht dem Lichtschutzfaktor.

In den letzten Jahren wurden neue, nicht-invasive Methoden für die Prüfung des Lichtschutzfaktors beschrieben. Dazu gehört eine in einem Förderprojekt entwickelte Methode basierend auf einer nicht-invasiven Bestrahlung durch UV-LEDs. Hierbei wird in vivo ein diffuses Reflektionsspektrum (DRS) gemessen, mit welchem der UVA-Schutzfaktor bestimmt werden kann (1).

Aufgrund eines unzureichenden Signals im UVB kann alleine mit dem In-vivo-DRS-Spektrum der SPF nur für niedrige Werte bestimmt werden. Deshalb wird zusätzlich in vitro ein Absorptionsspektrum der Prüfprodukte auf angerauten Kunststoffplatten über den gesamten UV-Bereich gemessen. Das In-vitro-Spektrum wird anschließend auf die Höhe des In-vivo-Spektrums skaliert und ergänzt den UVB-Teil des In-vivo-Spektrums. Das resultierende Hybridspektrum wird dann benutzt, um den Lichtschutzfaktor zu berechnen. Die Berechnung berücksichtigt das Spektrum der UV-Bestrahlung und die Erythemwirkungsfunktion entsprechend den Gleichungen der ISO 24443 zur Bestimmung des UVA-Schutzfaktors.

Die Methode der Hybriden Diffusen Reflexionsspektroskopie mit UV-LED-Einsatz (LED-HDRS) wurde in verschiedenen Laboren erprobt und zeigte eine gute Übereinstimmung mit den Referenzwerten von Standardprodukten. Darüber hinaus ist die LED-HDRS eine der Methoden, die am kürzlich



gestarteten „ALT-SPF-Ringversuch“ teilnimmt. Dieser Ringversuch hat das Ziel, verschiedene alternative Methoden im direkten Vergleich zum Goldstandard ISO 24444 zu qualifizieren.

Literatur

- (1) Throm CM, et al (2021) J Biophotonics 14:e202000348.



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 2): Update zur dermatopharmazeutischen klinischen Forschung in Deutschland

## Dermopharmazeutische klinische Forschung aus Sicht der Krankenhauspharmazie – Quo vadis?

*Prof. Dr. Irene Krämer*

*Apotheke der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz*

Die immer noch umfangreiche Verordnung und Herstellung von dermatologischen Rezepturen zeugt von einer engen, anhaltenden Kooperation zwischen Dermatologie und Pharmazie. Das bildet eine solide Basis für die gemeinsame Weiterentwicklung von Dermatika im Rahmen der klinischen Forschung. Von den über 100 Arzneimittel-Neuzulassungen der EMA pro Jahr sind eine große Zahl bei dermatologischen Erkrankungen indiziert und es laufen zahlreiche klinische Prüfungen.

Als Mitglied des Prüferenteams können Krankenhausapotheker sehr unterschiedliche Tätigkeiten in Abhängigkeit von der Art der Sponsorschaft übernehmen. Im Wesentlichen ist dabei zu unterscheiden zwischen klinischen Studien mit erlaubnisfreien Herstellungstätigkeiten (entspricht Rekonstitution) und klinischen Studien, die einer Herstellungserlaubnis für Prüfpräparate bedürfen. Die ersteren sind meist AMG- oder MPG-Studien mit industriellen Sponsoren und die letzteren investigator initiated trials (IIT). Bei den IITs gehören zu den Aufgaben der Krankenhausapotheke nicht nur die Herstellung, Kennzeichnung und Verpackung der Prüfpräparate, sondern auch deren Konzeption (Stärke, Verblindung, Konfektionierung), Planung der Herstellung (Stabilitätsuntersuchungen, Logistik), Studienprotokollerstellung bzgl. Prüfpräparate, Antragstellung bei der Bundesoberbehörde (BOB) und die Erstellung des Dossiers zum Prüfpräparat (IMPD).

Art und Umfang der pharmazeutischen Tätigkeiten sind auch abhängig von der gewählten Arzneiform. Dabei ist zu unterscheiden zwischen Arzneiformen, die topisch angewendet werden und ihre Wirkung auf und in der Haut entfalten, und systemisch wirksamen Arzneimitteln mit der Haut als Applikationsort (transdermale therapeutische Systeme, subkutane Applikation von Parenteralia). Bei den topisch angewendeten, intradermal wirksamen Arzneiformen (flüssig, halbfest, fest) stellt sich die galenische Herausforderung der geeigneten Grundlage für eine ausreichende Resorption. Beispiele für die Weiterentwicklung sind Mikroemulsionen für schlecht wasserlösliche Wirkstoffe, wie JAK-Kinase Inhibitoren. Auch einen alten Wirkstoff, wie Chlormethin, in Gelform zur topischen Anwendung bei T-Zell Lymphomen zu entwickeln, stellt eine galenische Herausforderung dar. Aktuelle Beispiele für innovative, topisch wirksame Arzneimittel sind intraläsional applizierte onkolytische Viren oder Immunocytokine.

Auch zelluläre Gentherapeutika (z.B. T-Zellen) und Tumorstoffe sind Gegenstand von innovativen klinischen Studien und pharmazeutisch-technologisch anspruchsvoll. Die Einstufung als



Gentherapeutika bedarf bei Mitwirkung der Krankenhausapotheke in klinischen Studien einer Umgangserlaubnis (S2-, S3-Reinräume in der Apotheke). Eine neue Arzneiform zur transepidermalen Applikation stellen Mikronadelpflaster dar. Mit dieser neuartigen Arzneiform kann für das durch Zytokin-Stimulation antiviral wirksame Imiquimod möglicherweise eine bessere Wirksamkeit erzielt werden.

Gute klinische Forschung setzt qualifizierte und interessierte interdisziplinäre Teams voraus. Unser gemeinsames Ziel muss es sein, rasch Erkenntnisse zu gewinnen und diese zum Nutzen der Patienten umzusetzen.

