

Abstracts

Posterabstracts



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Artificial corneocyte model as skin surrogate to monitor the effect of hydration

Alkhalidi, M. (1), Chaiprateep, E. (1), Sengupta, S. (1), Keck, C.M. (1)

(1) Philipps-Universität Marburg, Department of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 35037 Marburg, Germany

E-Mail: Alkhalidi@pharmazie.uni-marburg.de

The stratum corneum (SC) is comprised of corneocytes (approx. 80% (w/w) being embedded in a lipid matrix (approx. 20% (w/w) [1]. Skin hydration can cause a swelling of the SC, that can also result in a swelling of corneocytes. Previous studies already demonstrated that a swelling of corneocytes can alter the dermal penetration efficacy of active ingredients [3,4]. In this study, we investigated the influence of hydration on SC and corneocytes in more detail by using three different strategies. First, it was proven that corneocytes contain water that leaks out when mechanical pressure is applied to the skin. This was done by removing parts of the stratum corneum from porcine skin that were then analyzed by inverted epifluorescence microscopy (Fig. 1). Results demonstrate that corneocytes act like sponges that hold water. The water can be squeezed out by applying mechanical stress (massage) to the corneocytes. The second step investigated the effect of hydration time on the stratum corneum thickness (SCT). For this, fresh porcine skin was covered with a wet tissue and punch biopsies were taken at different time points (0-6h). Vertical skin cuts were obtained from the punches and imaged with inverted epifluorescence microscopy. From the images obtained the SCT was determined (Fig. 2). Interestingly, it was found that the SCT increases during the first hour of hydration and then starts to decrease, indicating that the degree of skin hydration cannot be maintained over longer periods of time. As the corneocytes were found to act like sponges that can hold water in the first part of the study, it was now speculated that the changes in SC hydration over time might be associated to changes in the water holding capacity of the corneocytes. Therefore, the last part of the study investigated the effect of hydration and time on the size of corneocytes. For this artificial corneocytes were produced and dispersed in water. The size of the artificial corneocytes was determined at different time points by laser diffraction and light microscopy. Results show that corneocytes swell, reaching about 122% of their original size. After 1h, the size starts to decline and after 24h hydration time, the size of the corneocytes is about 22% smaller than the original size. The observations suggest that the corneocytes within the SC can be considered as a fluctuating water reservoir that can absorb and desorb water. With this functionality, corneocytes can be considered to play an important role in the regulation of the skin hydration. Further research is now needed to understand these findings in more detail. Studies that investigate the influence of chemical compounds on the oscillating water holding capacity of corneocytes are also needed to enable the development of effective and long-lasting skin hydrating topical formulations.



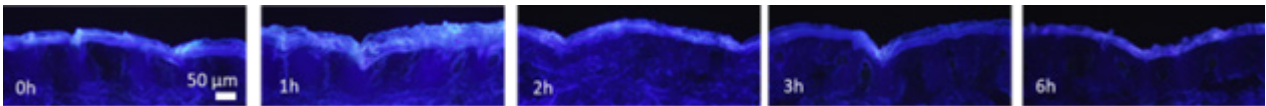


Figure 1: Time-dependent changes in stratum corneum thickness during coverage of skin with water-soaked tissue.

References:

- [1] Cornier, J. et al. van der Voorde, M. (Eds.) Nanocosmetics-From Ideas to Products; Springer, (2019).
- [2] Pelikh O, Keck CM. Nanomaterials (Basel). 2020;10(11):2323.

Acknowledgments:

Authors would like to extend thanks to Deutsche Akademische Austauschdienst (DAAD) for providing the Scholarship funding/ Personal ref. no.: 91796476.

Antibacterial properties of alpine origin: Sodium bituminosulfonate light is effective against *Corynebacterium minutissimum* and other pathogen bacteria

Lisa Bäumer (1,2), Flavia Stal Papini (1), Anna-Lena Zodel (3), Annette Sethmann (3)

(1) MyMicrobiome GmbH, Bamberg

(2) Professur für Mikrobiologie, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg

(3) Ichthyol-Gesellschaft, Hamburg

Increasing antibiotic resistance continues to limit the available treatment options for bacterial infections emphasising the importance of identifying alternative antibacterial agents.

An example is the skin infection erythrasma where therapeutic options are decreasing due to developing antibacterial resistance in the underlying pathogen *Corynebacterium minutissimum*.

The aim of this study was to find out whether the active ingredient sodium bituminosulfonate light is effective against *Corynebacterium minutissimum*, in addition to other dermatologically relevant bacteria. Sodium bituminosulfonate light is extracted from sulfur-rich oil shale rock.

Due to its anti-inflammatory and antibacterial properties this extract is used for the treatment of localised bacterial skin infections amongst others.

For antimicrobial susceptibility testing (AST), the minimum inhibitory concentration (MIC) was determined by broth microdilution method. A bacteriostatic and even a bactericidal effect against *C. minutissimum* was confirmed (MIC= 0.25 µg/µl, MBC=0.5 µg/µl). This result is consistent with the MIC values of sodium bituminosulfonate when used against other clinically relevant microorganisms (MRSA: 0.125 to 0.25 µg/µl, MSSA: 0.06 to 2 µg/µl, *S. pyogenes*: ≤ 0.015 to 0.03 µg/µl). In contrast, the antibacterial effect against gram-negative bacterial strains is significantly weaker (MIC: 64 to >256 µg/µl). In summary sodium bituminosulfonate light is effective against pathogenic dermatological microbes, such as *Corynebacterium minutissimum*, Staphylococci or Streptococci and extends therapeutic options by offering an effective alternative to topical antibiotics.



Einfluss von oberflächlichen Wunden und Melaninhalt auf die Bildung von DNA-Schäden und Radikalen in ex vivo Humanhaut nach Bestrahlung mit 233 nm far- UVC light

Loris Busch (1,2), Johannes Schleusener (1), Daniela F. Zamudio Díaz (1), Marius Kröger (1), Silke B. Lohan (1), Paula Zwicker (3), Sven Einfeldt (4), Michael Kneissl (4,5), Anja A. Kühl (6), Christian Witzel (7), Holger Klose (8), Cornelia M. Keck (2), Axel Kramer (3), Martina C. Meinke (1)

(1) Center of Experimental and Applied Cutaneous Physiology, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

(2) Philipps-Universität Marburg, Institut für Pharmazie und Biopharmazie, Marburg

(3) Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Greifswald

(4) Ferdinand-Braun-Institut, Berlin

(5) Technische Universität Berlin, Institut für Festkörperphysik, Berlin

(6) Charité – Universitätsmedizin Berlin, iPATH.Berlin-Immunopathology for Experimental Models, Berlin

(7) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, Berlin

(8) artMED Privatpraxis für Plastische und Ästhetische Chirurgie, Berlin

Bekannterweise weißt Fern-UVC-Licht der Wellenlänge 233 nm bakterizide Eigenschaften bei Dosen zwischen 20 und 80 mJ/cm² auf. In exzidierter Humanhaut und epidermalen Hautmodellen ist die Bildung epidermaler DNA-Schäden bei Anwendung bakterizider Dosen im Vergleich zu einem Zehntel der minimalen Erythemdosis von UVB-Licht deutlich geringer. Dies lässt sich auf die starke Absorption von Wellenlängen unter 240 nm in den oberen, nicht nukleierten Hautschichten zurückführen. Des Weiteren ist die Radikalbildung weitaus geringer als bei einer Dosis, die einem 20-minütigen Aufenthalt in der Sonne entspricht, eine Dosis die vom antioxidativen Abwehrsystem der Haut kompensiert werden kann.

Um den Einfluss oberflächlicher Wunden auf strahlenbedingte Hautschäden zu untersuchen, wurde das Stratum corneum von der Lebendepidermis mittels Cyanacrylat-Tapestripping in exzidierter Humanhaut mechanisch abgelöst. Nach Bestrahlung der Haut mit einer Wellenlänge von 233 nm wurde das Gewebe mittels Immunhistochemie auf die Bildung von CPD- und 6,4-PP-positiven Zellen untersucht. In oberflächlichen Wunden wurde nach der Bestrahlung eine erhöhte Bildung von DNA-Schäden im Vergleich zu intakter Haut festgestellt. Dieser Effekt blieb jedoch aus, wenn vor der



Bestrahlung künstliches Wundexsudat auf die Wunde aufgetragen wurde. Interessanterweise zeigten intakte Haut und oberflächlich verwundete Haut keine signifikanten Unterschiede in der Radikalbildung.

Ferner wurde die Bildung von DNA-Schäden in verschiedenen Hauttypen ex vivo untersucht, um den Einfluss des Melaningehalts auf die Schadensbildung zu erforschen. Nach Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 233 nm wurden bei dunklen Hauttypen weniger epidermale DNA-Läsionen gefunden als bei hellen Hauttypen. Im Gegensatz dazu führte die Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 222 nm aufgrund der geringeren Eindringtiefe der Photonen nicht zu hauttypabhängigen Unterschieden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass 233 nm Fern-UVC-Strahlung in der untersuchten Dosis für die Haut- und Wundantiseptik ein interessantes potenzielles Komplement zu pharmakologischen Ansätzen darstellt.



Tape-Strips zur Diagnostik als Therapieentscheidung bei Handekzemen

Caroline Mann, Petra Staubach, Gregor Ojak, Joanna Wegner, Miriam Wittmann

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Hautklinik und Poliklinik

Hintergrund: Hautentzündungen im palmoplantaren Bereich können selbst für erfahrene Dermatologen oft schwierig zu diagnostizieren sein. Die Immunhistologie ist an diesen empfindlichen Stellen nicht immer praktikabel und auch nicht hilfreich, um mit Sicherheit zwischen einem psoriasiformen Ekzem und einer ekzematösen Psoriasis zu unterscheiden.

Rationale: Angesichts der Tatsache, dass Handekzeme die Lebensqualität stark beeinträchtigen und die therapeutischen Optionen zunehmend krankheitsspezifischer sind, besteht ein dringender Bedarf an einer besseren und leichter durchzuführenden Diagnostik. In einer früheren Studie konnten wir zeigen, dass epidermales IL-36 γ ein zuverlässiger Marker zur Unterscheidung von Psoriasis und atopischem Ekzem ist. Darüber hinaus ist CCL17 als Biomarker für atopische Dermatitis anerkannt.

Ergebnisse: Insgesamt war die IL-36 γ -Expression in den palmoplantaren Läsionen der Psoriasis im Vergleich zu den Ekzempläsionen um das Dreifache erhöht. Im Gegensatz dazu war die Expression von CCL17 bei Ekzemen im Vergleich zu Psoriasis 2,2 Mal höher. Wir beobachteten die bei weitem höchste Expression von IL-36 γ in Läsionen mit pustulöser Psoriasis-Morphologie. Im Vergleich zu früheren Ergebnissen bei nicht palmoplantarer Haut beobachteten wir jedoch ein gemischteres Muster in beiden Gruppen, die sowohl CCL17 als auch IL-36 γ exprimierten, was auf eine Überlappung zwischen psoriatischen und ekzematösen epidermalen Reaktionen hinweist.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse bestätigen IL-36 γ und CCL17 als valide Biomarker in der palmoplantaren Haut. Unsere vorläufigen Ergebnisse deuten jedoch auf die Existenz von sich überlappenden molekularen Subtypen hin, die bereits zuvor beschrieben worden sind. Es scheint daher notwendig, die Subtypen der Handdermatitis weiter zu definieren und mehrere Biomarker für eine genaue Diagnose und damit auch Therapieoptionen zu kombinieren.



Simvastatin 2% / Cholesterin 2% Creme für die topische Therapie der disseminierten superfiziellen aktinischen Porokeratose

Gregor Ojak, Mandy Crummenauer, Caroline Mann, Johannes Pawlowski, Michael Schultheis, Petra Staubach, Joanna Wegener, Berenice Lang

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Hautklinik und Poliklinik

Einleitung: Die disseminierte superfizielle aktinische Porokeratose (DSAP) bezeichnet eine seltene Keratinisierungsstörung, die durch raue rötlich bis braune ringförmige Papeln oder Plaques mit hyperkeratotischem Randwall und einer kornoide Hornlamelle gekennzeichnet ist. Die Behandlungsmöglichkeiten sind begrenzt und oft frustrierend. Die entzündlichen Veränderungen scheinen aufgrund der Akkumulation von Metaboliten der Cholesterinbiosynthese verursacht zu werden, die durch Mutationen von Enzymen des Mevalonatwegs gestört sind. Im Jahr 2011 beschrieben Paller et al. erstmals die gezielte topische Therapie dieser Störung mit Statinen und Cholesterin, die erfolgreich für das CHILD-Syndrom angewendet wurde. Anschließend wurde diese Therapie von Atzmony et al. im Jahr 2019 auch auf die DSAP übertragen. Bisher wurde noch kein Therapieregime für eine Erhaltungstherapie der DSAP etabliert.

Ziele: Ziel unserer Untersuchung war es für Patienten mit DSAP ein einfaches und leicht anzuwendendes Therapieschema zu entwickeln, welches zum Abheilen der Läsionen führt, das Auftreten neuer Läsionen verhindert und sich somit zur langfristigen Krankheitskontrolle bewährt.

Methoden: Über einen Zeitraum von 18 Monaten wurden alle Patienten, die sich mit einer therapierefraktären DSAP an der Universitätsklinik Mainz vorstellten, mit einer topischen Creme aus 2% Simvastatin und 2% Cholesterin (in Unguentum Cordes mit konserviertem Wasser) behandelt. Zunächst erfolgte eine zweimal tägliche Anwendung, bei gutem Ansprechen wurde auf eine tägliche Anwendung reduziert. Im weiteren Verlauf wurde die Therapie auf eine proaktive Therapie mit Anwendung der Creme zweimal pro Woche umgestellt. Die Beurteilung des Hautzustands wurde zu den jeweiligen Visiten von zwei unabhängigen Dermatologen verblindet durchgeführt. Die subjektive Zufriedenheit mit der Therapie wurde mithilfe des TSQM erfasst.

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum konnten insgesamt 25 Patienten (16 weibliche, 9 männliche) mit einem durchschnittlichen Alter von 68 Jahren (45-85) behandelt werden. Die Familienanamnese zeigte sich bei sieben positiv für eine Porokeratose. Bei allen Patienten zeigte sich mit hoher Therapiezufriedenheit ein Ansprechen. Bei zwei Patienten zeigten sich Typ-IV Reaktionen auf



Simvastatin.

Zusammenfassung: Die topische Behandlung mit Simvastatin 2% / Cholesterin 2% Creme stellt eine zielgerichtete, effektive und nebenwirkungsarme Therapie der DSAP dar.



Antioxidative Pflanzenextrakte als technologische Herausforderung für Dermatika: Effekte von Panax Ginseng-Extrakt auf topische Formulierungen und Auswirkungen von pH-Anpassung

Pfleger T. (1), Tahir A. (2), Klang V. (1)

(1) Universität Wien, Department für Pharmazeutische Wissenschaften, Division Pharmazeutische Technologie

(2) Universität Wien, Department für Pharmazeutische Wissenschaften, Division Pharmakognosie

Aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften wird Panax Ginseng-Wurzelextrakt häufig als kosmetischer Inhaltsstoff in Hautpräparaten eingesetzt. In verschiedenen in vitro-Studien und Tiermodellen [1,2] wurde untersucht, ob dieses Potenzial genutzt werden kann, um einer übermäßigen Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) entgegenzuwirken, die z. B. nach Sonnenexposition Zellschäden verursachen. Die Wirkung von Ginseng-Extrakt auf die Haut ist jedoch noch nicht ausreichend untersucht und über wichtige technologische Aspekte wie Formulierungsstrategien für pflanzliche Vielkomponentengemische ist nur wenig bekannt [3]. Ein Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss der Inkorporation von Ginseng-Extrakt auf die Lagerstabilität von Nanoemulsionen (NE) über einen Zeitraum von 12 Wochen (Woche 0-12, Lagerung bei 8°C) zu untersuchen. Kürzlich wurden auch hydroalkoholische Gele für die Einarbeitung von KRG entwickelt und charakterisiert (Woche 0). Die dynamische Lichtstreuung, pH-Werte und rheologische Eigenschaften wurden untersucht. Nach Zugabe von Ginseng-Extrakt wurde eine Senkung des pH-Wertes in den getesteten Formulierungen beobachtet, was u.a. zu einem beschleunigten Abbau der Formulierungsbestandteile während der Lagerung führt. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Studie war daher die Optimierung der Lagerstabilität bestehender Formulierungen durch pH-Anpassung.

Neben der Bestimmung von Fließkurven werden derzeit auch oszillatorische Scherstudien durchgeführt. Parameter wie Speichermodul (G') und Viskositätsmodul (G'') werden bestimmt, um die Formulierungen hinsichtlich ihrer Fließeigenschaften besser vergleichen zu können. Die Messungen werden bei 23°C durchgeführt.

Literaturverzeichnis

[1] J. H. Choi, M. Jang, S. Y. Nah, S. Oh, and I. H. Cho, "Multitarget effects of Korean Red Ginseng in



animal model of Parkinson's disease: antiapoptosis, antioxidant, antiinflammation, and maintenance of blood–brain barrier integrity," *J Ginseng Res*, vol. 42, no. 3, pp. 379–388, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.jgr.2018.01.002.

[2] L. You and J. Y. Cho, "The regulatory role of Korean ginseng in skin cells," *Journal of Ginseng Research*, vol. 45, no. 3. Elsevier B.V., pp. 363–370, May 01, 2021. doi: 10.1016/j.jgr.2020.08.004.

[3] V. Klang, E. M. Schweiger, S. Strohmaier, V. I. Walter, Z. Dekic, and A. Tahir, "Dermal Delivery of Korean Red Ginseng Extract: Impact on Storage Stability of Different Carrier Systems and Evaluation of Rg1 and Rb1 Skin Permeation Ex Vivo," *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 1, Jan. 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15010056.



Impact of pharmaceutically-used emulsifiers on in-vitro and in-vivo skin barrier function by trans-epidermal water loss (TEWL), confocal Raman microscopy (CRS), and ceramide profiling by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS)

Schoenfelder, H. (1); Reuter, M. (1); Gaiser, A. (1), Volc, S. (2); Lunter, D.J. (1)

(1) Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Science, Eberhard Karls University Tuebingen, Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tuebingen, Germany

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

Emulsifiers are common excipients in dermal products that stabilize creams and emulsions. But emulsifiers can be skin irritative, so they should be tested regarding their tolerability before applying them onto the skin [1,2,3,4]. In the following, a systematic investigation was conducted using in-vitro porcine samples. These samples were measured with trans-epidermal water loss (TEWL), confocal Raman spectroscopy (CRS), and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) to analyze the impact of sorbitan esters (Span 40, 60, 80, and 120) as w/o-emulsifiers. Additionally, in-vivo human skin was studied with 12 healthy volunteers, six female, and six male participants. The measurements included TEWL and LC-MS analysis to study six non-ionic o/w- or w/o-emulsifiers (including PEG-fatty alcohol ethers and sorbitan esters). The in-vivo study was performed according to the declaration of Helsinki, approved by the ethics committee of the University clinics of Tuebingen (221/2022BO2), and informed written consent was obtained from the volunteers. Water was used as a negative control and sodium lauryl sulfate (SLS) as a positive, irritant control. TEWL measurement is a widely used method to determine the integrity of the skin barrier. It is also recommended by the European Medicines Agency (EMA) draft guideline on quality and equivalence of topical products [5] to monitoring skin integrity. CRS is another method to characterize impairment of the stratum corneum (SC) as the lipid content and thickness of the SC can be measured [2]. Decreasing lipid contents or thinner SCs indicate skin impairment. The impact of emulsifiers on TEWL and SC lipids was measured using the same skin samples. After TEWL measurement, the SC was isolated by a trypsin digestion protocol. Lipids content and conformation was measured by CRS. LC-MS was used afterwards to determine the ceramide profile [6,7]. To study the correlation between the different methods, TEWL changes were compared and linked to changes in each individual ceramide species using Partial Least Squares and Ridge Regression. The in-vitro



TEWL measurements showed that the sorbitan esters showed no significant changes compared to the water-treated sample. The lipid content, measured by CRS, was mostly decreased except for Span 120. Conformation, lateral packing order, and SC thickness, also measured by CRS, showed no significant differences compared to the water reference sample. EO-type ceramides showed a positive correlation with higher TEWL values, phytosphingosine-type ceramides and longer chained ceramides showed an inverse relationship with TEWL. In-vivo TEWL measurements showed that the applied emulsifiers induced no significant changes compared to the water-treated sample (negative control) while SLS did. Human long-chain ceramides have smaller regression coefficients, and short-chain ceramides have higher regression coefficients, the latter reflecting more severe skin damage. Different effects were found in phytosphingosine-based ceramides and sphingosine-based ceramides, non-EO hydroxy sphingosine-based ceramides, as well as ceramide NDS, and EOH. These detailed investigations help us to obtain a better understanding of the interactions of different emulsifiers of o/w and w/o type with skin in general.

References:

1. Schoenfelder, H.; Liu, Y.; Lunter, D. J.: IJP 638 (2023) 122930
2. Liu, Y.; Lunter, D. J.: Pharmaceutics (2020), 12 (3)
3. Liu; Y. et al.: IJP 626 (2022) 122202
4. Vater, C. et al.: Pharmaceutics (2021), 13 (4)
5. European Medicines Agency: Draft guideline on quality and equivalence of topical products. (2018)
6. Van Smeden, J. et al.: BBA 1841(3) (2014) 295-313
7. Yokose, U. et al.: BMC dermatology (2020) 20(1), 6



Influence of dimethicone and time of its dermal application on dermal penetration efficacy of lipophilic active compounds

Sehra, T. (1,2), Sengupta, S. (1), Keck, C.M. (1)

(1) Philipps-Universität Marburg, Department of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 35037 Marburg, Germany

(2) Lahore College for Women University, Jail Road, 54000 Lahore, Pakistan

E-mail: sehra@pharmazie.uni-marburg.de

Various excipients are known to make temporary alterations in the stratum corneum to ameliorate the penetration efficacy of active ingredients (AI) [1,2]. However, the influence of the time points at which the excipient and the AI are applied on the skin is often not known and was therefore investigated in this study. Dimethicone was used as excipient and the fluorescent dye Nile Red (NR) was used as lipophilic AI surrogate. The dermal penetration efficacy for NR was determined utilizing the ex-vivo porcine ear model [3] for i) an oily solution that contained 0.005% w/w NR in medium chain triglycerides (10 µl), ii) formulation I and dimethicone (10 µl + 30 µl) and iii) formulation I (10 µl) that was applied on skin that was pretreated with 30 µl dimethicone for 1h at 32°C, respectively. The incubation time was 3h at 32°C. Vertical skin cuts were obtained from punch biopsies from the differently treated skin areas and used for image analysis using inverted epifluorescence microscopy and advanced digital image analysis [3]. Results revealed that the addition of dimethicone resulted in a small increase in the penetration efficacy of NR (about +15%). In contrast, the pre-treatment of the skin with dimethicone could almost completely prevent the penetration of NR into the skin (Fig. 1). The hampered penetration of NR due to the pre-treatment of the skin with dimethicone can be explained by the solvent drag mechanism [4]. Dissolved NR in medium chain triglycerides and dimethicone is dragged with its solvents into the skin if the formulations are applied on untreated skin [4]. If the skin is pre-treated with dimethicone, the mechanism is hampered because after the pre-treatment, the skin cannot take up additional liquid [4]. The results demonstrate that not only the type of excipient but also its time of application (together with the AI or before) is vital to determine its role as permeation "enhancer" or "diminisher".



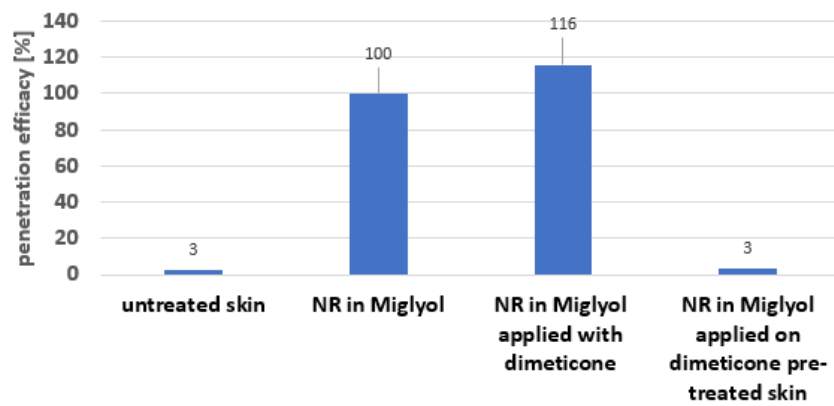


Figure 1: Penetration efficacy [%] of the lipophilic AI surrogate NR with and without dimeticone and after pre-treatment of skin with dimeticone.

References:

- [1] Ahad, A. et al. Expert Opin. Ther. Patents. 2009. 19(7) :969-988
- [2] Boix-Montanes, A. et al. Eur. J. Pharm. Biopharm 2022. 181:239-248
- [3] Pelikh, O. et al. Skin Pharmacol Physiol. 2021. 34(5): 281-299
- [4] Kaushik, V. et al. Pharmaceutics. 2021, 13(12): 2190

Acknowledgements:

Higher Education Commission, Pakistan. DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) Deutschland

Ex vivo porcine ear model for space and time resolved determination of dermal penetration efficacy

Sengupta, S. (1), Keck, C.M. (1)

(1) Philipps-Universität Marburg, Department of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 35037 Marburg, Germany

E-Mail: cornelia.keck@pharmazie.uni-marburg.de

In classical dermal penetration studies, efficacy is typically assessed through either in vivo or in vitro methods. While in vivo tests are expensive and limited in their scope, in vitro tests can be misleading due to potential deviations from physiological conditions. The Marburg ex-vivo pig ear model addresses this challenge by utilizing pig skin, closely resembling human skin, in its original physiological state. The model, established in 2020, allows for accurate dermal penetration testing, by obtaining vertical skin cuts from skin biopsies of treated pig ear skin, that are visualized through epifluorescence microscopy and quantified using digital image processing [1-6].

Over the years, the Marburg ex-vivo skin model has proven to be highly sensitive. It not only serves to compare the dermal penetration efficacy of active compounds from different formulations but also excels in detecting small changes in biophysical skin properties—such as transepidermal water loss, skin hydration, and skin roughness—that may arise from dermal product treatments. With this, the model is not limited to assessing penetration efficacy; it can also evaluate the impact of formulations on various skin properties at the same time.

Using this model, we have successfully identified formulation principles and skin treatment methods, including microneedles or dermabrasion, that enhance the penetration of active compounds into the skin remarkably. Our findings also indicate that the process by which active ingredients enter the skin is more complex than current textbook knowledge suggests. To date, we have uncovered at least five previously unknown dermal penetration mechanisms [1-9], with the expectation of discovering more in the near future.

References:

- [1] Kaushik, V.; Keck, C.M. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2021, 169, 29–36
- [2] Wiemann, S.; Keck, C.M. Deliv. Transl. Res. 2022, 12, 1433–1444
- [3] Eckert, R.W.; Wiemann, S.; Keck, C.M.. Molecules 2021, 26
- [4] Keck, C.M.; Specht, D.; Brüßler, J. Control. Release 2021, 338, 149–163
- [5] Keck, C.M. et al. Pharmaceutics 2022, 14, doi:10.3390/pharmaceutics14030678
- [6] Pelikh, O.; Pinnapireddy, S.R.; Keck, C.M. Skin Pharmacol. Physiol. 2021, 34, 281–299
- [7] Kaushik, V.; et al. Pharmaceutics 2021, 13
- [8] Pelikh, O.; Keck, C.M. Nanomaterials (Basel) 2020, 10
- [9] Wiemann, S.; Keck, C.M. Pharmaceutics 2022, 14



Einfluss verschiedener Phospholipid-basierter Emulgatoren auf die Stabilität von Mehrphasen-Systemen und ihr Effekt auf die Zellviabilität

STEINER Katja (1), SCHMOLZ Jakob (1), KLANG Victoria (1)

(1) Universität Wien, Department für Pharmazeutische Wissenschaften, Division für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie

Phospholipide sind vielfältige Moleküle, die für eine Vielzahl von Anwendungen genutzt werden können, sowohl im kosmetischen als auch im pharmazeutischen Bereich. Sie verfügen über eine hohe Biokompatibilität und sind für jede Art der Applikation geeignet (Drescher and van Hoogevest, 2020). Ihre hohe Hautfreundlichkeit wurde in früheren Studien bereits demonstriert (Vater et al., 2019, 2020); der Einfluss von Phospholipiden auf die Haut in Kombination mit UV-Licht ist jedoch nicht ausreichend untersucht.

Für die vorliegende Studie wurden mit Phospholipiden stabilisierte o/w-Emulsionen hergestellt und auf ihre physikochemischen Eigenschaften sowie Stabilität bei verschiedenen Lagertemperaturen geprüft. Die untersuchten Phospholipide waren Lipoid® S45, S75, S100, LPC80 und E80. Als Vergleich wurden o/w-Emulsionen mit konventionellen Tensiden, Polysorbat 80 und Natriumlaurylethersulfat, produziert und vermessen. Die erhobenen Parameter waren hydrodynamischer Durchmesser, PDI, Zetapotential und pH. Weiters wurden die verwendeten Tenside in vitro auf potenzielle phototoxische Eigenschaften untersucht. Dafür wurde der Neutralrot-Phototoxizitätstest nach OECD-Guideline 432 mit primären humanen Fibroblasten durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten, dass Phospholipid-basierte Formulierungen bei Lagerung von 8 °C (Kühlschrank) eine bessere Stabilität aufweisen als bei einer Lagertemperatur von 23 °C (Raumtemperatur). Ein höherer Phosphatidylcholin-Gehalt der Phospholipide führte zu ausgeprägteren Instabilitäten. Die Phototoxizitätstests ergaben hohe Zellviabilitätsraten für die Phospholipide S45, S75, S100 und E80 sowie Polysorbat 80; es wurden keinerlei phototoxischen oder zytotoxischen Effekte festgestellt. LPC80 und SLES waren stark zytotoxisch, jedoch ebenfalls nicht phototoxisch. Basierend auf den Stabilitätsdaten und Ergebnisse der in vitro Tests, ergibt sich eine Empfehlung für S45, S75 und PS80 als Tenside für Produkte, die bei höheren Temperaturen gelagert werden und auf sensible Haut aufgetragen werden – wie beispielsweise Sonnenschutz-Produkte.



Referenzen:

Drescher, S. and van Hoogevest, P. (2020) 'The phospholipid research center: Current research in phospholipids and their use in drug delivery', *Pharmaceutics*, 12, pp. 1235–1261. doi:10.3390/pharmaceutics12121235.

Vater, C. et al. (2019) 'Cytotoxicity of lecithin-based nanoemulsions on human skin cells and ex vivo skin permeation: Comparison to conventional surfactant types', *International Journal of Pharmaceutics*, 566, pp. 383–390.

Vater, C. et al. (2020) 'Effects of lecithin-based nanoemulsions on skin: Short-time cytotoxicity MTT and BrdU studies, skin penetration of surfactants and additives and the delivery of curcumin', *International Journal of Pharmaceutics*, 580, pp. 119–209. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119209.

Das Projekt wurde durch das Phospholipid Research Center, Heidelberg, Deutschland (VKL-2022-099/1-1) finanziert.



LED-basierte diffuse Reflektionsspektroskopie für die nicht-invasive in-vivo-Bestimmung von SPF und UVA-PF

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 C. (5), Perroux-David, Eva (6), Schanzer, Sabine (5), Zamudio-Diaz, Daniela F. (5), Reble, Carina (1)

(1) Courage + Khazaka electronic GmbH, Cologne, Germany,

(2) Dermatest GmbH, Muenster, Germany,

(3) Eurofins Derma Tronnier GmbH, Witten, Germany,

(4) SGS proderm GmbH, Schenefeld/Hamburg, Germany,

(5) Dept. of Dermatology, Venerology and Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany,

(6) Helioscience, Marseille, France

Die korrekte Bewertung des von Sonnenschutzmitteln gebotenen Sonnenschutzes ist für die Hautgesundheit von großer Bedeutung. Jahrzehntlang wurden für die Testung des Sonnenschutzfaktors zuverlässige und reproduzierbare Standardtestmethoden entwickelt. Der derzeitige Goldstandard ist das invasive Verfahren, das in der ISO 24443 beschrieben ist. Bei diesem Verfahren werden Probanden mit künstlichem UV-Licht bestrahlt und auf die Entstehung eines Erythems untersucht. In den letzten Jahren wurden neue, nicht-invasive Methoden für die Prüfung des Sonnenschutzfaktors (SPF) entwickelt.

Kürzlich wurde die „ALT-SPF-Ringstudie“ gestartet, um eine Reihe alternativer Methoden im direkten Vergleich zum Goldstandard ISO 24444 zu qualifizieren. Die Verwendung von Hybrid Diffuser Reflexionsspektroskopie mit LED-Beleuchtung (LED-HDRS) ist eine der im ALT-SPF-Ringversuch untersuchten Methoden.



Hautverträglichkeit von 233 nm Fern-UVC-Bestrahlung in ex vivo Humanhaut und gesunden Probanden

D.F. Zamudio Díaz (1), J. Schleusener (1), L. Busch (1), S. B. Lohan (1), M.C. Meinke (1)

(1) Charité - Universitätsmedizin Berlin, korporatives Mitglied der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin, Zentrum für Experimentelle und Angewandte Hautphysiologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charitéplatz 1, 10117, Berlin, Deutschland

E-Mail: daniela.zamudio-diaz@charite.de

UVC-Bestrahlung ist eine vielversprechende Methode zur Bekämpfung von Mikroben ohne Entwicklung von Resistenzen, indem Photoläsionen in der DNA oder RNA von Mikroorganismen induziert werden. UVC-Bestrahlung bei 254 nm wird daher zunehmend zur Dekontamination von Raumluft und Oberflächen eingesetzt. Allerdings ist der Einsatz von UVC-Strahlung in öffentlichen Bereichen aufgrund der karzinogenen Wirkung auf Haut und Schleimhäuten und der Gefahr der Kataraktbildung im Auge verboten. Fern-UVC-Licht, typischerweise definiert als 200-235 nm, ist eine potenzielle Alternative: Es hat ähnliche antimikrobielle Eigenschaften wie 254 nm Licht, verursacht aber aufgrund der geringeren Eindringtiefe keine oder nur sehr geringe Schäden an der menschlichen Haut. Die neu entwickelte UVC-LED-Lichtquelle mit einer Wellenlänge von 233 nm wird nachweislich stark von der Hornschicht absorbiert, wodurch die Keratinozyten in der lebensfähigen Epidermis geschützt werden, während Krankheitserreger auf der Hautoberfläche abgetötet werden. In vitro-Studien haben kürzlich gezeigt, dass eine Bestrahlung mit 60 mJ/cm² bei 233 nm ein breites Spektrum mikrobieller Erreger einschließlich MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) und Pilzsporen abtötet. Folglich kann Fern-UVC-Bestrahlung ein potentielles Tool für die in vivo Hautantiseptik und die Dekontamination von öffentlichen Räumen in Anwesenheit von Menschen sein.

Die vorliegende Studie berichtet über die Ergebnisse der Bewertung der Hautverträglichkeit von 233 nm Fern-UVC-Bestrahlung an menschlicher Haut ex vivo und zum ersten Mal an gesunden Menschen in vivo. Als Positivkontrolle wurden Vergleiche mit einer Breitband-UVB-Lampe durchgeführt. Die Bestrahlung mit 60 mJ/cm² bei 233 nm induzierte fast keine prämutagenen UV-assoziierten DNA-Läsionen. Im Vergleich zu 1/10 der minimalen Erythemdosis (MED) ex vivo und 1 MED für UVB in vivo, einer Dosis, bei der nur eine erkennbare Hautrötung auftritt, löst die Fern-UVC-Bestrahlung keine Entzündungsreaktion aus, und die DNA-Schäden waren minimal und nur oberflächlich.

