

Hautpenetration von Ciclosporinderivaten und Makrolactamen – Stimmt die „500-Dalton-Regel“?

Prof. Dr. Anton Stütz

Novartis Institutes for BioMedical Research GmbH & Co. KG, Wien

Zur erfolgreichen topischen Behandlung von Hauterkrankungen ist eine ausreichende Penetration der Wirkstoffe in die relevanten Hautschichten erforderlich. Permeation durch die Haut (Flux) sollte hingegen gering gehalten werden, um das Risiko systemischer Nebenwirkungen zu vermeiden.

Topisches Ciclosporin A (CsA, MW: 1203) ist therapeutisch unwirksam, wahrscheinlich wegen unzureichender Penetration in die Haut. Neue Ciclosporinderivate wurden als Prodrugs synthetisiert und die Penetration in und durch Ratten- und Humanhaut in vitro gemessen. Addition von positiv oder negativ geladenen Seitenketten erhöhten den Flux der Prodrugs mit einer gegenüber CsA maximal 300-fachen Erhöhung bei Rattenhaut und 16-fachen Erhöhung bei Humanhaut. Diese Ergebnisse, erzielt durch Substanzen mit einem gegenüber CsA erhöhten Molekulargewicht (MW: 1200-1600), stehen im Gegensatz zur „500-Dalton-Regel“, die geringe/unzureichende Hautpenetration von Molekülen mit einem MW von mehr als 500 postuliert.

Wir untersuchten auch die Hautpenetration und den Flux in vitro der topischen Calcineurininhibitoren Pimecrolimus (P, MW: 810) und Tacrolimus (T, MW: 804) sowie von drei repräsentativen topischen Kortikosteroiden (TCS, MW: ~400). Bei Verwendung von Humanhaut wurden

Wirkstoffkonzentrationen von P und TCS in der Haut innerhalb der gleichen Größenordnung gemessen. Der Flux von P durch Humanhaut war aber um den Faktor 70 -110 geringer als der von TCS. Der Flux von P durch Ratten-, Schweine- und Humanhaut war konsistent um den Faktor 9 bis 10 niedriger als der von T. Der Flux durch normale Humanhaut in vitro von P Creme 1 % war gegenüber T ointment 0,1 % und 0,03 % um den Faktor 6 beziehungsweise 4,3 niedriger.

Weiters wurde der Flux von P und T durch SDS-induzierte entzündete und TCS-vorbehandelte Schweinehaut untersucht. Entzündung und TCS-Vorbehandlung erhöhten den Flux. Im Vergleich zu T wurde mit P aber ein um den Faktor 2.8 (SDS) beziehungsweise 3.5 -7 (TCS) niedrigerer Flux gemessen.

Diese Daten stellen die „500-Dalton-Regel“ in Frage und weisen auf vorteilhafte Penetrationseigenschaften von Pimecrolimus in und durch normale, entzündete und Kortikosteroid-vorbehandelte Haut hin.

