

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 1
Vortragsreihe „Dermopharmazeutische Technologie und Biopharmazie“

Wirkstoffgleiche topische Immunmodulatorpräparate: Gleiche Dosen – Unterschiedliche Grundlagen – Gleiche Effekte?

Prof. Dr. Peter Langguth

unter Mitarbeit von K. Gogoll, P. Stein, H.J. Schild, M. Radsak,

Institut für Pharmazie und Biochemie, Pharm. Technologie und Biopharmazie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

Für die Behandlung von humanen Papillomaviren (HPV) induzierten Feigwarzen, kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen (sBCC) sowie einzelnen Formen der aktinischen Keratose (AK) steht seit 1998 das Präparat Aldara™ 5 % Creme zur Verfügung. Der enthaltene Wirkstoff Imiquimod aktiviert Immunzellen über den Toll-like Rezeptor 7 (TLR7)-MyD88-abhängigen Signalweg und bewirkt somit eine Verstärkung der Immunantwort (1).

Bei Aldara™ 5 % Creme handelt es sich um eine Zubereitung vom Typ Öl-in-Wasser. Außer der in Deutschland zugelassenen Aldara™ 5 % Creme gibt es in Russland, der Volksrepublik China sowie einigen Ländern Südamerikas noch weitere halb feste Imiquimod-haltige Präparate mit ähnlichem Wirkstoffgehalt von 4,6 – 5,3 % (2).

Wir haben fünf dieser Präparate, darunter vier aus dem chinesischen Raum, im Hinblick auf ihre Äquivalenz zum Originalpräparat untersucht (3).

Es wurden die rheologischen Eigenschaften der Präparate mittels Viskosimetrie sowie die Wirkstoffpermeation durch Hautsegmente von Mäusen im In-vitro-Franz-Zell-Diffusionsmodell ermittelt.

Die In-vivo-Effektivität wurde anhand eines Mausmodells untersucht. Dabei wurden unspezifische Entzündungsreaktionen wie auch spezifische Immunreaktionen (CD8+T-Zellen) gemessen. Bei mikroskopischer Betrachtung wurde deutlich, dass die Präparate bezüglich des Aufbaus Unterschiede aufweisen. Bei zwei der getesteten Zubereitungen handelte es sich um Suspensionsalben, bei denen der Wirkstoff nicht in der Grundlage gelöst vorliegt. Die drei weiteren Imiquimod Cremes, einschließlich des Originalpräparates Aldara™ 5 % Creme, enthielten den Wirkstoff in gelöster Form.

Die Messung des Fließverhaltens ergab bis zu sechsfache Unterschiede (Grafik 1) zwischen den einzelnen Präparaten. Dies ist insofern von Bedeutung, da die Viskosität der Grundlage einen Einfluss auf die Freigabe des Wirkstoffes ausübt.



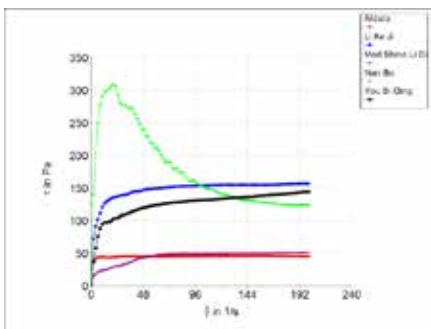
Betrachtet man die Wirkstoffpermeation der Präparate, zeigten sich auch hier Unterschiede. Die Zubereitungen mit gelöstem Wirkstoff wiesen im Vergleich zu den Suspensionssalben allesamt eine höhere Permeation auf.

Aldara™ 5 % Creme erreichte, bedingt durch galenische Maßnahmen wie die Verwendung großer Mengen an Penetrationsbeschleunigern, höhere Werte bei der Hautpermeation als die übrigen Formulierungen (Grafik 2).

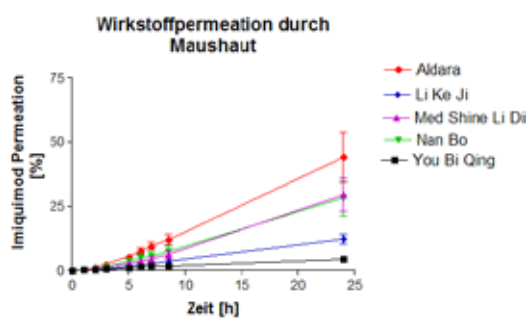
Bestätigt wurde dies auch anhand der durchgeführten In-vivo-Versuche, bei denen nach Ex-vivo-Stimulation die Bildung von Interferon- γ gemessen wurde. Aldara™ 5 % Creme erzielte hier ebenfalls den höchsten Wert (Grafik 3).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die von uns getesteten Produkte mit Imiquimod unterschiedlich verhalten. Eine Austauschbarkeit auf der Basis des äquivalenten Wirkstoffes in gleicher Dosierung ist damit nicht gegeben.

Diese Erkenntnis verwundert insofern nicht, da die Präparate per se sehr heterogen aufgebaut sind und insbesondere bei Dermatika der Verwendung von Hilfsstoffen und der galenischen Form eine besondere Gewichtung zukommt.

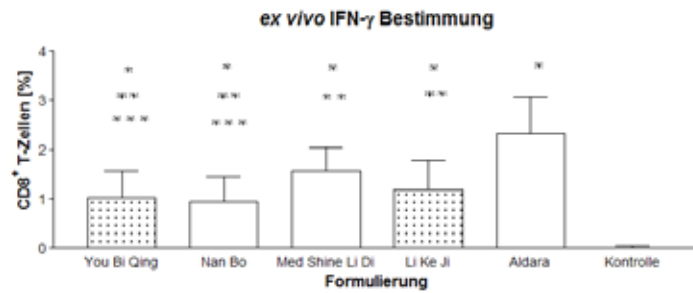


Grafik 1: Darstellung von Schubspannung τ gegen Schergefälle γ zur Beschreibung der halbfesten Charakteristik.



Grafik 2: Permeation des Wirkstoffes Imiquimod durch Hautstücke in einem Franz-Diffusions-Zell Modell über einen Zeitraum von 24 Stunden (n=4)





Grafik 3:

prozentuale Darstellung der Interferon- γ produzierenden CD8+ Zellen nach ex vivo Restimulation (n=9)

* bedeutet eine signifikant erhöhte Immunantwort gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe.

** bedeutet eine signifikant erhöhte Wirkung von Aldara™ 5 % Creme im Gegensatz zur entsprechend gekennzeichneten Formulierung.

***beschreibt die signifikante Überlegenheit des Effektes von „Med Shine Li Di“ im Vergleich zur entsprechend gekennzeichneten Formulierung.

$p \leq 0,05$ nach Mann-Whitney Test

Literatur

1. Hemmi, H.; Kaisho, T.; Takeuchi, O.; Sato, S.; Sanjo, H.; Hoshino, K.; Horiuchi, T.; Tomizawa, H.; Takeda, K.; Akira, S. Nat Immunol 2002, 3, (2), 196-200.
2. Harrison, L. I.; Stoesz, J. D.; Battiste, J. L.; Nelson, R. J.; Zarraga, I. E. J Dermatolog Treat 2009, 20, (3), 1-5.
3. Gogoll, K.; Stein, P.; Wei, H.; Schild, H.; Radsak, M.; Langguth, P. Biopharm Drug Dispos 2011, 33, (4), 218-28.