

Abstracts

Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1)



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Abstract

Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1)

„Hans Christian Korting-Gedächtnisvorlesung

am 17. März 2015



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Einführung
Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen



Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 1 -
Hans Christian Korting-Gedächtnisvorlesung

Protektion von oberflächlichen und systemischen Mykosen durch Peptide und Probiotika

*Prof. Dr. med. Martin Schaller,
Universitäts-Hautklinik Tübingen,
Eberhard-Karls-Universität, Tübingen*

Hans Christian Korting wurde am 21. März 1952 in Tübingen geboren. Nach dem Studium der Humanmedizin von 1970 bis 1976 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz wurde er dort 1977 zum Doktor der Medizin promoviert. Er erhielt im selben Jahr die Approbation „Arzt“. In zentralen sanitätsdienstlichen Einrichtungen der Bundeswehr absolvierte er von 1977 bis 1979 eine Weiterbildung in Mikrobiologie. 1979 nahm er die Weiterbildung zum Dermatologen an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München bei Prof. Dr. Otto Braun-Falco auf. Nach der Facharztanerkennung im Jahre 1983 erfolgte 1985 die Habilitation. Im selben Jahr wurde er zum Oberarzt und 1992 zum außerplanmäßigen Professor ernannt. Seit 2007 war er Leitender Akademischer Direktor. Im Zentrum seiner wissenschaftlichen Tätigkeit stand die Pathogenese von lokalisierten Pilzinfektionen der Haut und der hautnahen Schleimhäute. Schwerpunkte seiner Arbeit waren hier Virulenzfaktoren von *Candida albicans* und die Vermittlung der entzündlichen Wirtsantwort über Toll-like-Rezeptoren. Ein großes Ziel für ihn war, neue Wirkstoffe zur Behandlung und Verhütung von Pilzinfektionen zu entwickeln.

In der Gedächtnisvorlesung werde ich zwei wissenschaftliche Arbeiten vorstellen, die ganz wesentlich durch Ideen und Konzeptionen von Hans Christian Korting initiiert worden sind. Hierbei geht es einmal um die Entdeckung eines neuen antimikrobiellen Peptids, eines Fragments der Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase, und um die Aufklärung des Mechanismus von probiotischen Bakterien bei der Protektion gegen eine Candidose der Schleimhaut.



Abstracts

Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1)

Vortragsreihe : „*Dermopharmazeutische
Technologie und Biopharmazie*“

“



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende der Vortragsreihe
Prof. Dr. Rolf Daniels, Tübingen
Prof. Dr. Christel Müller-Goymann, Braunschweig



Quantifizierung der Hautpenetration von Stoffen mittels konfokaler Raman-Mikroskopie

Dr. Maike Windbergs

Universität des Saarlandes

Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie, Saarbrücken

Der zeit- und raum aufgelöste Nachweis von Aufnahme- und Transportvorgängen von Arzneistoffen in der Haut ist eine essentielle Voraussetzung, um neue Arzneimittel zu generieren, welche maßgeschneidert die effektive Arzneistoffdosis im indizierten Wirkintervall in der Haut durch kontrollierte Arzneistofffreisetzung gewährleisten. Die derzeit etablierten Analysetechniken zur Untersuchung dieser Vorgänge sind jedoch destruktiv und erlauben keine Aufnahme von zeit- und raum aufgelösten Konzentrationsprofilen. Konfokale Raman-Mikroskopie kann an dieser Stelle als neue, nicht invasive Methode zur Analyse von Hautproben eingesetzt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die interindividuelle Variabilität zwischen verschiedenen menschlichen Hautdonoren keinen signifikanten Einfluss auf die Analyse hat. An Hand eines chemischen Hautsurrogates, entwickelt auf Basis der Hauptkomponenten menschlicher Haut, konnte die optische Dämpfung des Ramansignales, welches die Quantifizierung von Arzneistoffen in menschlicher Haut behinderte, quantifiziert werden. Darauf aufbauend wurden mehrere Ansätze entwickelt, auf Basis der Ramansignalintensität eines Arzneistoffes in Humanhaut direkt quantitative Konzentrationstiefenprofile für Arzneistoffe in Humanhaut zu bestimmen. Diese Daten konnten im nächsten Schritt im direkten Vergleich zu etablierten destruktiven Verfahren zur Detektion von Arzneistoffen in Humanhaut als valide, nicht destruktive Alternativmethode verifiziert werden. Eine zusätzliche Schwierigkeit ist die während einer Analyse fortlaufende Diffusion von Arzneistoffen in Haut, die eine nicht destruktive Analyse der Penetrationstiefe zu bestimmten Zeitpunkten unmöglich macht. Durch den Einsatz von Gefriertrocknung gelang es, die Arzneistoffdiffusion in Hautproben erfolgreich zu stoppen und diesen Zustand der Probe für Analysen zu konservieren. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Struktur der Haut durch den Prozess der Gefriertrocknung nicht verändert wird. Durch Kombination von gefriergetrockneten Proben und dem Einsatz von Raman-Mikroskopie können somit völlig neue Einblicke in das Penetrationsverhalten von Arzneistoffen in Humanhaut gewonnen werden, die zur rationalen Entwicklung von neuen dermalen Arzneimitteln dringend benötigt werden.

Literatur:

- 1) L Franzen, D Selzer, J Fluhr, UF Schaefer, M Windbergs. Towards drug quantification in human skin with confocal Raman microscopy. *Eur J PharmBiopharm* 84 (2013) 437-444.
- 2) L Franzen, M Windbergs. Accessing Raman spectral variability in human skin for quantitative depth profiling. *J Raman Spectrosc* 45 (2014) 82-88.
- 3) L Franzen, L Vidlarova, KH Kostka, UF Schaefer, M Windbergs. Freeze-drying as a preserving preparation technique for in vitro testing of human skin. *ExpDermatol* 22 (2013) 54-56.



4) L Franzen, J Anderski, V Planz, KH Kostka, M Windbergs. Combining confocal Raman microscopy and freeze drying for quantification of substance penetration into human skin. ExpDermatol 23 (2014) 942-944.



Filmbildende Formulierungen zur retardierten Therapie dermalen Erkrankungen

*Dr. Dominique Lunter,
Pharmazeutische Technologie,
Eberhard-Karls-Universität, Tübingen*

Die Therapie dermalen Erkrankungen erfordert oftmals eine mehrfach tägliche Applikation von Dermatika. Die mit der häufigen Applikation einhergehende schlechte Adhärenz kann hierbei den Therapieerfolg schmälern. Eine Möglichkeit, dem entgegen zu wirken, stellen Retarddermatika dar. Dies sind Formulierungen, die nur ein bis zweimal täglich appliziert werden müssen, demnach über einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden auf der Haut verbleiben und während dieser Zeit den Arzneistoff kontinuierlich an die Haut abgeben.

Derartige Formulierungen wurden für den Modellarzneistoff Nonivamid hergestellt. Nonivamid ist ein synthetisches Analogon des Capsaicins und kann zur Behandlung von chronischem Juckreiz eingesetzt werden, wie er zum Beispiel als Begleitsymptom von atopischer Dermatitis oder Psoriasis auftritt.

Die entwickelten Retarddermatika stellen Öl-in-Wasser-Emulsionen dar, die den Arzneistoff in gelöster Form in der Ölphase enthalten und mit Hilfe eines Polymer-emulgators stabilisiert werden. Die wässrige Phase enthält die Dispersionen von Retardpolymeren. Die Emulsionen trocknen nach der Applikation auf der Haut und bilden eine Matrix aus, in der die Öltröpfchen von einer festen Polymermischung umgeben sind. Dadurch ist auch der Arzneistoff von einer Matrix eingeschlossen und muss zunächst durch die Polymermischung diffundieren, um die Haut zu erreichen. Da diese Diffusion ein langsamer Prozess ist, wird die Freigabegeschwindigkeit verlangsamt und eine retardierte Freigabe ermöglicht. Zudem sorgen die Polymere für eine verbesserte Haftung der Zubereitung auf der Haut und erhöhen somit die Substantivität der Formulierung und die Verweildauer des Arzneistoffs auf der Haut. So kann der Arzneistoff über einen längeren Zeitraum zur Verfügung gestellt werden.

Ex-vivo-Untersuchungen an exzidiierter Schweinehaut zeigten, dass die Permeationsgeschwindigkeit von Nonivamid aus den filmbildenden Formulierungen in einem therapeutisch nutzbaren Bereich liegt. Ebenso wurde gezeigt, dass wirksame Konzentrationen in den lebenden Schichten der Epidermis erreicht und über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden, als dies mit einer konventionellen Zubereitung möglich ist. Der Arzneistoff ist somit länger am Wirkort verfügbar. Es lässt sich daraus ableiten, dass filmbildende Formulierungen die Therapie chronischer Hauterkrankungen verbessern können, da sie die Applikationsfrequenz von Dermatika reduzieren und so die Adhärenz erhöhen können.



Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 1

Feste Lipidmikropartikel für das Targeting des oberen Haarfollikelsbereichs

Andreas Lauterbach,
 Institut für Pharmazeutische Technologie,
 Technische Universität Carolo Wilhelmina, Braunschweig

Retinoide weisen ein antiinflammatorisches, keratolytisches und antiseborrhoisches Potenzial mit direkter Wirkung auf die infundibulären Entzündungsmediatoren, Keratinozyten und Sebozyten der Talgdrüse als Targets auf. Topische Retinoide sind in Präparaten als Creme oder Gel formuliert, während systemische Retinoide die effektivste Therapie darstellen. Diese Gabe ist jedoch mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Ziel ist es daher, die lokale Bioverfügbarkeit an den Targets im Haarfollikel zu erhöhen und alternative topische Drug Delivery Systeme im Vergleich zu etablierten topischen Formulierungen zu finden. Pharmazeutische Formulierungen im Stand der Technik zur Penetration in den Haarfollikel umfassen bisher unter anderem Polymer-Mikropartikel, mikrokristalline Suspensionsformulierungen, Lipidnanopartikel, Lipid- und Oberflächen-modifizierte Lipidnanopartikel und Mikroemulsionen. Da eine Partikelgröße von 5 μm als Parameter zur folliculären Penetration identifiziert wurde [1], wurden Lipidmikropartikel-Dispersionen als neues Drug Delivery System entwickelt.

0,1 % (m/m) Adapalen wurde in eine Lipidmatrix aus hydriertem Palmöl und Lecithin eingearbeitet und zu einer Dispersion mit Poloxamer 407 mittels Schmelzdispergierung und einmaliger Membranextrusion weiterverarbeitet. Es wurde eine homogene halbfeste Formulierung mit Lipidmikropartikeln einer Größe von 4,2 μm und einem Schmelzpunkt von 56 °C erhalten. Diese neuartige Zusammensetzung zeigte eine höhere komplexe Viskosität, aber einen geringeren viskosen Anteil bei Hauttemperatur im Vergleich zur Raumtemperatur, weist insgesamt aber eine geeignete Konsistenz zur dermalen Anwendung auf. Der Wirkstoff liegt besonders fein verteilt innerhalb der Dispersion vor, während die kommerzielle Creme-Formulierung Differin® eine geringere physikalische Stabilisierung der Adapalen-Kristalle aufweist.

Penetrationsstudien an Schweineohrenhaut zeigten eine folliculäre Penetration des Wirkstoffs aus der Formulierung. Eine gezielte und rasche Freisetzung in Sebumlipide konnte mittels dynamischer Differenzkalorimetrie aufgezeigt werden, während die festen Lipidpartikel in Stratum corneum-Lipiden erhalten blieben [2]. Qualitativ und quantitativ konnte die folliculäre Penetration mittels Differential Tape Stripping bestätigt werden, wobei sich eine absolut höhere Menge im Haarfollikel aus der Dispersion anlagerte. Eine statistisch signifikant höhere Freisetzung in Sebumlipide aus den Lipidpartikeln konnte im Vergleich zur Creme und zu Stratum corneum-Lipiden gefunden werden [3]. Weiterhin war die Verträglichkeit der neuartigen Lipidmikropartikel-Dispersion an HaCaT-Zellen signifikant höher als bei der herkömmlichen Creme-Formulierung.

[1] A. Rolland et al. Pharm. Res. 10(12) (1993) 1738-1744; [2] A. Lauterbach, C.C. Müller-Goymann Int. J. Pharm. 466 (2014) 122-132; [3] A. Lauterbach, C.C. Müller-Goymann Eur. J. Pharm. Biopharm. 88 (2014) 614-624



Formulierungen zur simultanen Haut- und Nagelpilztherapie

*Prof. Dr. Christel C. Müller-Goymann,
Institut für Pharmazeutische Technologie,
Technische Universität Carolo Wilhelmina, Braunschweig*

Mykosen von Haut und Nagel beruhen in den meisten Fällen auf einer Infektion durch Dermatophyten. Geeignete antimykotisch wirkende Arzneistoffe stehen sowohl für lokale als auch für systemische Therapieansätze zur Verfügung. Insbesondere bei lokaler Anwendung kommt der Formulierungsentwicklung eine besondere Bedeutung zu, da Nagel und Haut unterschiedlich aufgebaut sind. Im Unterschied zur Hornhaut, die eine lipophile Verteilungsmembran darstellt, weist die Nagelplatte einen hohen Wassergehalt und einen geringen Lipidgehalt auf. Sie ist als hydrophile Gelmembran anzusehen. Die Entwicklung von Formulierungen, die gleichzeitig Mykosen in Haut und Nagel therapieren, ist daher eine Herausforderung.

Poloxamer 407-basierte Formulierungen mit permeationsverbessernden Zusätzen wie Isopropanol, mittelkettigen Triglyceriden und Dimethylisobutyl oder Propylenglykol bilden je nach quantitativer Zusammensetzung halb feste Cremes oder flüssige Emulsionen, in denen Antimykotika wie Terbinafin Hydrochlorid oder Ciclopirox Olamin gelöst vorliegen und unmittelbar nach Applikation auf isolierter humaner Hornhaut beziehungsweise Nagelplattenmodellen in das betreffende Gewebe diffundieren können (1, 4). Als Nagelplattenmodell wurden einerseits in ca. 0,1 mm dünne Scheiben geschnittene Rinderhufe und andererseits Keratinfilm gleicher Dicke eingesetzt (2). Die entwickelten Formulierungen zeigten eine überlegene Permeationsgeschwindigkeit durch die Nagelplattenmodelle und reicherten sich in erhöhter Konzentration in den Nagelplattenmodellen an im Vergleich zu einem kommerziellen Produkt. Die Permeation durch isolierte humane Hornhaut war leicht erhöht bis vergleichbar mit der aus einer kommerziellen Cremeformulierung, während sich in der Hornhaut deutlich erhöhte Wirkstoffkonzentrationen anreicherten. Die Nagelplattenmodelle wurden in Richtung „infizierter“ Nagelmodelle weiterentwickelt und zeigten für die entwickelten Formulierungen trotz eines Wirkstoffgehalts von nur 1 % eine ebenso gute antimykotische Wirkung auf *Trichophyton rubrum* wie kommerzielle Formulierungen (Nagellack) mit deutlich höherem Wirkstoffgehalt (8 %) (3,4).

1 Lusiana, Müller-Goymann CC, AAPS PharmSciTech (2011)12:496-506
Preparation, characterization, and in vitro permeation study of terbinafine HCl in poloxamer 407-based thermogelling formulation for topical application.

2 Lusiana, Reichl S, Müller-Goymann CC, Eur J Pharm Biopharm (2011) 78:432-440
Keratin film made of human hair as a nail plate model for studying drug permeation.

3 Lusiana, Reichl S, Müller-Goymann CC, Eur J Pharm Biopharm (2013) 84:599-605
Infected nail plate model made of human hair keratin for evaluating the efficacy of different topical antifungal formulations against *Trichophyton rubrum* in vitro.



4 Täuber A, Müller-Goymann CC, Molecular Pharmaceutics (2014) 11:1991-1996
Comparison of the antifungal efficacy of terbinafine hydrochloride and ciclopirox olamine containing formulations against the dermatophyte trichophyton rubrum in an infected nail plate model.

