

# Optimierte Wirkstoffpenetration durch Smartpearls

Prof. Dr. Cornelia Keck (1, 2)

1: PharmaSol GmbH, Berlin

2: Angewandte Pharmazie, Hochschule Kaiserslautern, Campus Pirmasens

Die Penetration von schwer löslichen Wirkstoffen in die Haut kann durch „chemische“ (z.B. Penetrationsenhancer) oder „physikalische Veränderungen“ erhöht werden. Physikalische Prinzipien sind z.B. Okklusion durch adhäsive Nanopartikel (Liposomen, Lipidnanopartikel SLN und NLC etc.) und Erhöhung der Sättigungskonzentration (Cs) der Wirkstoffe, d.h. Erhöhung des Konzentrationsgradienten zwischen in dermalen Formulierung gelöstem Wirkstoff und Haut (Cs-Cskin). Erhöhung der Cs erreicht man durch Nanonisierung (Nanokristalle [1]) oder durch Überführung der Wirkstoffe vom kristallinen in den amorphen Zustand. Ideal für eine maximale Cs wäre der amorphe Zustand kombiniert mit der Nanodimension. Auf dem Markt sind dermale Produkte mit Nanokristallen, aber praktisch keine mit amorphen Wirkstoffen, da diese oft nicht langzeitstabil sind (keine ausreichende Produktlaufzeit).

Für die orale Erhöhung der Bioverfügbarkeit über die Cs wurden mesoporöse Träger entwickelt, die in ihren feinen Poren den Arzneistoff in amorpher Form enthalten (z.B. CapsMorph®). Überraschenderweise ist der amorphe Zustand in diesen Poren langzeitstabil (> 4 Jahre [2]). Dieses Prinzip wurde nun in Zusammenarbeit mit der Firma W. R. Grace/US auf die dermale Applikation übertragen, die sog. smartPearls™ Technologie [3].

Eingesetzt werden primär poröse modifizierte „Silicaperlen“ (z.B. SYLOID 3D) der Firma Grace, die bereits in Arzneimitteln verwendet werden (s. Abb. - Quelle: [4]). Die Beladung der Poren mit Wirkstoff erfolgt z.B. durch Imprägnierung. Eine Beladung der Perlen mit bis zu ca. 30 – 40 % ist möglich unter Beibehaltung des amorphen Zustandes. Hier wird der amorphe Zustand kombiniert mit der geringen Größe der Nano-Poren, was eine starke Erhöhung der Sättigungslöslichkeit Cs bewirkt. Die Perlen werden dann einfach der Wasserphase von dermalen Gelen und O/W-Cremes oder Lotionen zugemischt. Stabilitätsdaten zum amorphen Zustand in Dermatika liegen bisher über 9 Monate vor. Aufgrund der geringen Partikelgröße im Bereich z.B. 5 – 20 µm kommt es zu keinem sandigen Gefühl auf der Haut, das Auftragsverhalten ist primär von der Formulierung bestimmt.

In tape stripping-Studien an Schweinehaut zeigten die smartPearls-Formulierungen ähnliche Penetrationssteigerung wie Nanokristalle, teilweise höhere (z.B. Cyclosporin). Aufgrund der Größe im Bereich von Mikrometern (µm) sind sie a priori physikalisch stabiler als hochdisperse Nanosysteme, bei ähnlicher Effizienz in der Penetrationssteigerung über amorphen Zustand in der „Nano-Größenordnung“.



Referenzen:

- [1] C.M. Keck, Nanocrystals and amorphous nanoparticles and method for production of the same by a low energy process. US patent application 2013/0095198.
- [2] Q.H. Wei, C.M. Keck, R.H. Müller, CapsMorph® technology for oral delivery – theory, preparation and characterization. Int. J. Pharm. (2015), [dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.068](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.068)
- [3] F. Monsuur, H.H. Höfer, C.M. Keck, US patent application 2014.
- [4] W.R. Grace Produktinformation 10/14 M476 Treatment of alopecia areata in the DEBR model using CyclosporinA lipid vesicles. European Journal of Dermatology, 14(5), 332-338.

