

Abstracts

Wissenschaftliches Hauptprogramm, Teil 1:
„Hans Christian Korting-Gedächtnisvorlesung“
und
*„Dermopharmazeutische Technologie und
Dermatopharmakologie“*



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende der Vortragsitzung „Dermopharma-
zeutische Technologie und Dermatopharmakologie“:
Prof. Dr. Christel Müller-Goymann, Braunschweig
Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting, Berlin

Hans Christian Korting-Gedächtnisvorlesung

Neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie entzündlicher Dermatosen

Prof. Dr. med. Matthias Schmuth
Universitäts-Hautklinik Innsbruck

Entzündliche Dermatosen besitzen vielfach eine multifaktorielle Genese mit Prädominanz von Umweltfaktoren inklusive Hautflora (Mikrobiom) und/oder genetischer Prädisposition. Genetische Faktoren betreffen bei entzündlichen Dermatosen vor allem das Immunsystem und die Barrierefunktion der Haut.

Diagnostische und Therapeutische Fortschritte wurden durch die Identifikation von Schlüsselfaktoren möglich. Neben der Vermeidung von exogenen Triggerfaktoren (zum Beispiel gezielte Allergenvermeidung, Modifikation von Lifestyle, Ersatz von medikamentösen Triggern) sind die Modulation des Mikrobioms und die Inhibition von spezifischen Immun-Signalwegen wirksame Ansätze. Neue Therapieziele und verbesserte präventive Strategien befinden sich in Entwicklung. Weitere Fortschritte sind von Einzelzellanalysen des komplexen Gewebemilieus entzündlicher Dermatosen zu erwarten.

Von dem aktuellen pathogenetischen Wissen und den verfügbaren Therapien lernen wir, dass die beiden häufigsten entzündlichen Dermatosen, die atopische Dermatitis und die Psoriasis, beide reversible inflammatorische Epithelerkrankungen darstellen. Im Gegensatz zur Psoriasis, ist die atopische Dermatitis schwieriger durch Modulation eines einzigen Zytokinsignals behandelbar. Jedenfalls ist bei der atopischen Dermatitis eine Th2-Immunantwort vorherrschend – unabhängig vom FLG-Genotyp.

Es ist noch unklar, wie viele Schlüsselfaktoren bei der atopischen Dermatitis in Kombination behandelt werden müssen, um eine dauerhafte, vollständige Remission zu erzielen. Gleichzeitig ist die Erkennung von Krankheitssubtypen entscheidend für eine möglichst gezielte Therapie.



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1): „Dermopharmazeutische Technologie und Dermatopharmakologie“

Modelle der Mundschleimhaut in der präklinischen Entwicklung von Zytostatika

Prof. Dr. Monika Schäfer-Korting

Institut für Pharmazie (Pharmakologie und Toxikologie)

Freie Universität Berlin

Plattenepithelkarzinome in der Mundhöhle stellen die häufigste Form der Kopf-Hals-Karzinome (Head-and-neck squamous cell carcinoma, HNSCC) dar. Mit jährlich 650.000 neu erkrankten Patienten und 350.000 Toten zählen Kopf-Hals-Karzinome insgesamt zu den sechs häufigsten Tumoren des Menschen (Agiris et al., 2008). Sie sind vielfach auf Alkohol- und Tabakkonsum sowie auf Infektionen mit humanen Papillomviren zurückzuführen (Kim et al., 2010; Leemans et al., 2011). Anders als Plattenepithelkarzinome der Haut metastasieren Kopf-Hals-Karzinome allerdings sehr rasch, und die Überlebenserwartung ist, insbesondere bei metastasierenden und wiederkehrenden Krankheitsverläufen, begrenzt. Für den Einsatz in der modernen translationalen Medizin haben wir ein 3D-Modell des Tumors etabliert.

Zur Rekonstruktion der Mundschleimhaut kultivieren wir primäre humane orale Keratinozyten auf einer Collagenmatrix, in die primäre humane Fibroblasten eingebettet sind. Das Modell der Tumor-tragenden Maus (patient-derived xenograft model; Klinghammer et al., 2015) ermöglicht uns die Isolierung und Kultur von Zellen der HNSCC einzelner Patienten. Zum Vergleich verwenden wir die SCC-25 Tumorzelllinie (Rheinwald et al., 1981). Am Ende der Kulturzeit kann frisch gewonnener Speichel auf die Oberfläche der Konstrukte appliziert werden, um die Penetration von Substanzen realitätsnah zu testen. Zudem untersuchten wir die Penetration von dendritischen Kernmultischale Nanotransportern sowie von Nilrot in die Konstrukte (Radowski et al., 2007; Alnsaif et al., 2014).

Mundschleimhautmodelle zeigen morphologisch das gleiche Tumorgrading wie die Karzinome der Patienten. Die immunfluoreszenzbasierte Analyse von Strukturproteinen ergab Unterschiede zwischen den SCC-25 Tumormodellen und den Konstrukten aus patientenindividuellen Tumoren. Dendritische Kernmultischale Nanotransporter verbleiben in den äußersten Zellschichten der normalen Konstrukte. Der Fluoreszenzfarbstoff Nilrot, ein Arzneistoffsurrogat (Mr 318, logP 3.5), penetriert in die Tumormodelle stärker als in Konstrukte normaler Mundschleimhaut. Das Vorhandensein von Speichel auf der Konstruktoberfläche verstärkt diesen Effekt zusätzlich.

Unsere Mundschleimhauttumormodelle vereinen die Vorteile von patient-derived



xenografts in Mäusen und humanzell-basierten organähnlichen Mundschleimhautmodellen. Wir werden die Konstrukte für die Testung von Zytostatika einsetzen und somit die Anzahl der benötigten Tierversuche für diese Fragestellung senken.

Referenzen

ARGIRIS, A., KARAMOUZIS, M. V., RABEN, D. & FERRIS, R. L. 2008. Head and neck cancer. *Lancet*, 371, 1695-709.

ALNASIF, N., ZOSCHKE, C., FLEIGE, E., BRODWOLF, R., BOREHAM, A., RÜHL, E., ECKL, K. M., MERK, H. F., HENNIES, H. C., ALEXIEV, U., HAAG, R., KÜCHLER, S. & SCHÄFER-KORTING, M. 2014. Penetration of normal, damaged and diseased skin - An in vitro study on dendritic core-multishell nanotransporters. *J Control Release*, 185c, 45-50.

KIM, L., KING, T. & AGULNIK, M. 2010. Head and neck cancer: changing epidemiology and public health implications. *Oncology*, 24, 915-9, 924.

KLINGHAMMER, K., RAGUSE, J. D., PLATH, T., ALBERS, A. E., JOEHRENS, K., ZAKARNEH, A., BRZEZICHA, B., WULF-GOLDENBERG, A., KEILHOLZ, U., HOFFMANN, J. & FICHTNER, I. 2015. A comprehensively characterized large panel of head and neck cancer patient-derived xenografts identifies the mTOR inhibitor everolimus as potential new treatment option. *Int J Cancer*, 136, 2940-8.

LEEMANS, C. R., BRAAKHUIS, B. J. & BRAKENHOFF, R. H. 2011. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*, 11, 9-22.

RADOWSKI, M. R., SHUKLA, A., VON BERLEPSCH, H., BÖTTCHER, C., PICKAERT, G., REHAGE, H. & HAAG, R. 2007. Supramolecular aggregates of dendritic multishell architectures as universal nanocarriers. *Angew Chem Int* 46, 1265-9.

RHEINWALD, J. G. & BECKETT, M. A. 1981. Tumorigenic keratinocyte lines requiring anchorage and fibroblast support cultures from human squamous cell carcinomas. *Cancer Res*, 41, 1657-63.

Die Arbeit ist ein Kooperationsprojekt mit Prof. Dr. Ulrich Keilholz (Charité Universitätsmedizin Berlin) und wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (Berlin-Brandenburger Forschungsplattform BB3R, Förderkennzeichen 031A262A) finanziell unterstützt.



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1): Dermopharmazeutische Technologie und Dermatopharmakologie

Visualisierung von Nanopartikeln in der Haut mittels hochauflösender Fluoreszenzmikroskopie

*Prof. Dr. Ulrike Alexiev
Institut für Experimentalphysik
Freie Universität Berlin*

Das Ziel ist es, innovative Nanopartikel für die gezielte topische Therapie der Haut in Bezug auf Penetration und zelluläre Aufnahmemechanismen mittels einer neuen hochauflösenden fluoreszenzmikroskopischen Methode zu untersuchen.

Es ist ein gängiges Verfahren, zur Visualisierung der Nanopartikel diese mit fluoreszierenden Farbstoffen zu funktionalisieren und auch Fluorophore als Wirkstoffsurrogate im Stadium der Entwicklung und Testung von Nanopartikeln zu verwenden. Jedoch können klassische intensitätsbasierte Fluoreszenzmikroskopie-Methoden nicht zwischen Beiträgen der Autofluoreszenz der Haut und der Nanopartikel-Fluoreszenz direkt unterscheiden, so dass Kontrollmessungen für die Festlegung eines Threshold-Wertes notwendig sind. Damit ist die Sensitivität des Verfahrens begrenzt und birgt die Gefahr von Über- und Unterschätzung der Fluoreszenzsignale des Nanopartikels oder des Wirkstoffs (surrogates). Sowohl falsch-positive als auch falschnegative Penetrationsresultate können die Folge sein.

Fluoreszenzlebensdauer Imaging Mikroskopie (FLIM) ist eine Methode, die durch die zusätzliche Information der Fluoreszenzlebensdauer zu einer Kontrastverbesserung im Mikroskop führt, da sich die Fluoreszenzlebensdauern der verschiedenen Fluorophore unterscheiden, d.h. als unterschiedliche fluoreszierende Spezies mittels Falschfarben dargestellt werden können. Die korrekte Extraktion dieser Fluoreszenzlebensdauern durch eine von uns neuentwickelte Analyseverfahren (Cluster-FLIM) erlaubt eine exakte Unterscheidung zwischen autofluoreszierenden Molekülen in der Haut und den Nanopartikeln, auch bei geringen Intensitäten, d.h. bei vergleichsweise kurzen Messzeiten. Damit ist eine Visualisierung von Nanopartikeln in den verschiedenen Schichten der Haut mit einer unübertroffenen Genauigkeit und Sensitivität nicht nur in Hautgewebeschnitten, sondern auch in Hautbiopsien und Hautmodellen möglich.

Ein weiterer Vorteil der Fluoreszenzlebensdauer-basierten Messungen besteht darin, dass die Lebensdauer sensitiv zur lokalen Umgebung des Fluorophores ist. Damit können Änderungen in der Polarität, Viskosität sowie die Bindung z.B. an Zellmembranen oder Rezeptorproteine detektiert werden. Diese Sensitivität nutzen wir aus, um zelluläre Interaktionen und Aufnahmerouten der Nanopartikel zu untersuchen und Bindungspartner zu identifizieren und gleichzeitig auch die Nanotoxizität mittels



einer FLIM-basierten Detektion von reaktiven Sauerstoff-Spezies zu evaluieren. Damit erhalten wir wichtige neue Einsichten, um Nanopartikel und Wirkstoffe gezielt zu bzw. in Zellen hineinzubringen und die Freisetzung des Wirkstoffes in der Zelle zu verfolgen.

Dank gilt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Forschung.



Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 1): Dermopharmazeutische Technologie und Dermatopharmakologie

Dermatologische Rezepturen – Inkompatibilitätsklassiker und praktikable Lösungsansätze

Dr. Andreas S. Ziegler

Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart

Die Herstellung von Arzneimitteln gehört seit jeher zur ureigenen Kompetenz der Apotheke und umfasst weit mehr als das unreflektierte „Zusammenmischen“ einer ärztlichen Verordnung. Was überdies nicht nur hinsichtlich des pharmazeutischen Berufsethos, sondern auch hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit ausgesprochen bedenklich wäre. Schließlich können viele Rezepturprobleme überhaupt nur mit Hilfe der in Apotheken konzentrierten pharmazeutischen Kompetenz erkannt und behoben werden.

Eine diesbezüglich wichtige Rolle spielt die Tatsache, dass sich Ärzte bei der Wahl eines Arzneimittels primär an ihrem therapeutischen Ziel orientieren, weshalb – trotz bekannter standardisierter Formulierungen – nach wie vor überwiegend frei komponierte Rezepturen verordnet werden. Konfrontiert mit diesen möglicherweise therapeutisch sinnvollen, aber pharmazeutisch nicht plausiblen beziehungsweise inkompatiblen Verordnungen, stellt sich in Apotheken regelmäßig die Frage, wie mit derlei Problemrezepturen umzugehen ist.

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass Rezepturarzneimittel in aller Regel therapeutische Lücken schließen, für die keine geeigneten Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen. Die Zahl möglicher Ausweichoptionen hält sich daher – anders als bei der Verordnung generischer Industrieprodukte – notwendigerweise in Grenzen. Um den Patienten überhaupt versorgen zu können, was selbstredend das oberste Ziel apothekerlichen Handelns sein muss, bedarf es daher fundierter Überlegungen, wie eine ärztlich verordnete Problemrezeptur gegebenenfalls so modifiziert werden kann, dass eine dem therapeutischen Zweck angemessene und zugleich pharmazeutisch einwandfreie Zubereitung entsteht. Oder anders formuliert: Es ist zu prüfen, welche Möglichkeiten zur Verfügung stehen, eine nicht plausible Rezepturverordnung noch zu retten, um den Patienten zeitnah adäquat zu versorgen.

Neben einigen gesondert zu betrachtenden Spezialfällen, gibt es eine ganze Reihe von Rezepturproblemen, die im Apothekenalltag immer wieder auftreten. Hierzu gehören insbesondere:

1. Phenole und Macrogol-/Cellulosederivate

Bei Dermatika werden für hydrophile Cremes häufig nichtionische Emulgatoren mit



Macrogol-Komponenten (z.B. Polysorbate) eingesetzt. Nichtionische Cellulosederivate (z.B. Hydroxyethylcellulose) werden als Hydrogelbildner verwendet. Die genannten Substanzklassen bilden mit phenolischen Wirkstoffen Wasserstoffbrückenbindungen, die häufig zum Brechen der Emulsion bzw. zum Ausflocken des Hydrogels führen.

Es wird daher empfohlen, die Kombination von Phenolen mit Macrogol- bzw. Cellulosederivaten grundsätzlich zu vermeiden. Es sei denn, die phenolische Partialstruktur eines Wirkstoffs hat für dessen Stabilität bzw. Kompatibilität mit anderen Wirk- bzw. Ausgangsstoffen erfahrungsgemäß keine oder allenfalls geringe Bedeutung. In allen anderen Fällen ist sicherheitshalber von galenisch relevanten Inkompatibilitäten auszugehen.

2. Inkompatibilitäten aufgrund ionischer Wechselwirkungen

Tragen ein Wirk- und ein Hilfsstoff derselben Zubereitung entgegengesetzte Ladungen, so kann es zur Bildung schwer löslicher Arzneistoff-Hilfsstoff-Salze kommen. Dadurch kann auch die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs eingeschränkt sein. Allerdings sind nicht nur Wirkstoffe von solchen ladungsbedingten Inkompatibilitäten betroffen. Zum Beispiel kann die freie Konzentration eines ionischen Konservierungsmittels durch (teilweise) Ausfällung soweit absinken, dass die Konservierung der Zubereitung nicht mehr gewährleistet ist. Reaktionen dieser Art sind als Ursachen für Inkompatibilitäten insofern von großer Bedeutung, als viele wichtige Wirkstoffe in Salzform verarbeitet werden.

3. pH-bedingte Inkompatibilitäten

Wirkstoffe mit bestimmten funktionellen Gruppen (z.B. Ester, Amide, Lactone oder Lactame) sind in wässrigen Medien besonders hydrolyseempfindlich. Häufig ist die Hydrolyse-Anfälligkeit pH-abhängig. In vielen Fällen ist es daher möglich, die Hydrolyse auf ein tolerierbares Minimum zu reduzieren, indem man sich dem jeweiligen pH-Optimum so weit wie möglich annähert. Sollte der Wirkstoff im pH-Bereich der Zubereitung nicht ausreichend wirksam bzw. stabil sein oder sollten Hilfsstoffe ihre Funktion (z. B. Konservierung) nicht erfüllen können, wären entsprechende Anpassungen an der Rezeptur vorzunehmen (z. B. Pufferung, Grundlagenaustausch etc.).

4. Oxidationsempfindlichkeit

Oxidationsempfindliche Wirkstoffe können durch oxidative Vorgänge einen wesentlichen Teil ihrer Wirkung einbüßen oder diese gar vollkommen verlieren. Durch Luftsauerstoff verursachte Oxidationen können durch luftdichte Verpackungen und Behältnisse mit geringem Restleervolumen ein Stück weit ausgeschlossen werden. Möglicherweise ist aber auch der Zusatz von Antioxidantien erforderlich.

5. Inkompatibilität mit grenzflächenaktiven Wirkstoffen

Grenzflächenaktive Wirkstoffe treten in Emulsionen in Konkurrenz mit an der Grenzfläche fixierten Emulgatoren und destabilisieren so das Emulsionssystem als Ganzes.



Prinzipiell können alle tensidartig wirkenden Stoffe mit Emulgatoren wechselwirken, allerdings muss das nicht immer ein Problem sein; der Effekt kann sogar gezielt eingesetzt werden, um eine Stabilisierung zu bewirken (z. B. in Komplexemulgatoren wie dem emulgierenden Cetylstearylalkohol). Werden grenzflächenaktive Substanzen allerdings „unkontrolliert“ kombiniert, führt dies möglicherweise zu Unverträglichkeiten bis hin zum Brechen der Emulsionssysteme. Grenzflächenaktive Wirkstoffe sollten daher in solchen Systemen nicht verarbeitet werden, sofern keine geprüfte Rezeptur vorliegt.

Wie die genannten Fälle zeigen, können Rezepturprobleme, die die Kompatibilität oder Stabilität der Zubereitung betreffen, häufig behoben werden, indem bestimmte Hilfsstoffe zugesetzt oder Grundlagen ausgetauscht werden. Hierfür ist gemäß § 7 ApBetrO, rein rechtlich betrachtet, keine Rücksprache mit dem verordnenden Arzt erforderlich, sofern die Wirkung der Zubereitung dadurch nicht nachteilig beeinflusst wird. In vielen Fällen ist sie dennoch sinnvoll, schon um die wiederholte Verordnung einer inkompatiblen Formulierung zu vermeiden.

Die Grundlage einer topischen Zubereitung kann demnach gegen eine andere ausgetauscht werden, solange sie keine eigene arzneiliche Wirkung hat und die arzneiliche Wirkung der Zubereitung nicht beeinträchtigt. Um Letzteres zu verhindern, sollte eine Grundlage gewählt werden, deren galenische Eigenschaften jenen der ursprünglich verordneten Grundlage möglichst ähnlich sind. So wäre beispielsweise eine hydrophile Salbe gegen eine andere hydrophile Salbe (z.B. Macrogolsalbe DAC) auszutauschen oder ein W/O-Emulsionssystem durch ein ebensolches (z.B. Hydrophobe Basiscreme DAC). Bei der Auswahl geeigneter Alternativen empfiehlt es sich, auf entsprechende Kompatibilitätstabellen zurückzugreifen, da so sichergestellt ist, dass der verordnete Wirkstoff in der neu gewählten Grundlage ausreichend stabil ist.

Lässt sich eine Inplausibilität nicht mit dem Arzt klären oder durch galenische Maßnahmen lösen, so kann die Rezeptur nicht hergestellt werden.

