

Wissenschaft und Forschung

Achim Zesch

Penetrationsbeeinflussende Faktoren bei der therapeutischen Anwendung von Externa

Bei der lokalen Behandlung von Hauterkrankungen muß neben dem Zustand der erkrankten Haut, der Körperstelle (z. B. Fußsohle oder behaarter Kopf), der Größe der Ausdehnung und der Wirkstoffwahl auch die Häufigkeit der Applikation, die Art des Vehikels und die Möglichkeit oder Häufigkeit des Entfernens (z. B. Abwaschens) des Externums in Betracht gezogen werden. Oft bedingt ein akutes Geschehen eher ein adäquates Vehikel als einen differenten Wirkstoff. Häufiges Anwenden kann subjektive Erleichterung z. B. eines Juckreizes bringen, obwohl der Wirkstoff, jetzt unnötig hoch dosiert, nicht mehr verstärkt dazu beitragen kann. Solche Erscheinungen des klinischen Alltags sind nicht selten und machen die Vielgestaltigkeit des Zusammenspiels von Hornschichtbeschaffenheit, Wirkstoff, Hilfsstoff und wechselnder klinischer Anwendung noch komplizierter.

Depotfunktion der menschlichen Hornschicht

Die oberen Lagen der Hornschicht weisen bekanntlich räumliche Strukturen auf. Diese »Oberflächenräume« stellen unterschiedlich große Freiräume dar, die Festpartikel, Salben, Flüssigkeiten, Gase oder ähnliches aufnehmen können. Jede Art mechanischer Beeinflussung wie Druck oder Reibung – beispielsweise der Einreibevorgang einer Salbe – wird diese Raumstruktur verändern. Die Adhäsivität einer Salbe in der dreidimensionalen Mikrostruktur der Hautoberfläche kann ein Reservoir des inkorporierten Wirkstoffs bewirken. Wahrscheinlich ist diese Menge der größte und über längere Zeit verfügbare Reservoiranteil.

Zum Reservoir sind alle Substanzmengen zu rechnen, die noch nicht in die Epidermis eingedrungen sind, jedoch auch unter therapieadäquaten Umständen nicht mehr von der Hautoberfläche zu entfernen sind.

Aus dem Reservoir wird also so lange Substanz in die Epidermis diffundieren können, bis entweder der Vorrat erschöpft ist, durch rigorose Maßnahmen entfernt wird oder durch die Proliferation der Epidermis und Hornschicht nach außen abgestoßen wird. Die Absorption des festen Materials ist in der Hornschicht größer und länger, wenn es von der Hornschicht nicht weggespült wird, insbesondere, wenn es in flüchtigen Vehikeln wie Aceton aufgetragen wird und dann in der Hornschicht auskristallisiert (1). Die Größe der absorbierten Menge ist dabei von der Größe des Verteilungskoeffizienten der Substanz und dem flüchtigen organischen Lösungsmittel abhängig (2). Noch 24 h nach der Applikation befindet sich die Hauptmenge eines aufgetragenen Arzneistoffs in der Hornschicht (3). Die Anwesenheit eines Corticosteroids in der Hornschicht konnte über eine Dauer von 14 Tagen belegt werden (4, 5).

Wird eine Substanz oral appliziert und die Serumkonzentration 18 h lang gemessen, so zeigt diese einen schnellen Anstieg, ein Maximum und einen relativ schnellen Abfall. Schon nach 7–8 h wird nichts mehr im Serum gemessen. Trägt man die gleiche Substanz lokal auf, dann tritt der

Anstieg erwartungsgemäß nicht so schnell auf. Die Bereiche der Hornschicht müssen erst überwunden werden, die Barrierefunktion tritt hier in Funktion. Dabei entsteht, wie zu erwarten, auch ein Maximum der Serumkonzentration. Es kommt auch zu einem Abfall der Kurve der Konzentration als Funktion von der Zeit, doch dann bleibt die Kurve auf einem bestimmten Niveau stehen, ohne weiter abzufallen. Letzten Endes entsteht also ein Depoteffekt, der wahrscheinlich durch die Reservoirfunktion der intakten Hornschicht bedingt ist (Abb. 1).

Bei psoriatisch veränderter Haut ist die perkutan resorbierte Menge im Urin gegenüber Gesunden höher, aber auch der Ausscheidungsmodus ist verändert. Dies ist ein gewisser Hinweis für die jetzt eingeschränkte Reservoirfunktion: Die Ausscheidung von Hydrocortison ist beim Psoriatiker, wenn man es lokal als Salbe aufträgt, nach ungefähr 8 h abgeschlossen. Dagegen kann bei einem Gesunden bis 48 h nach der Applikation noch eine gewisse Menge im Urin nachgewiesen werden.

Wird die Kinetik einer Substanz im oberen, mittleren und unteren Bereich der intakten Hornschicht betrachtet, so zeigt sich, daß nach 100 min ein absolutes Maximum der Substanz in allen Bereichen der Hornschicht vorliegt (Abb. 2). Dieses Maximum verschiebt sich nach 300 min in den mittleren und teilweise in den unteren Bereich stets auf Kosten des oberen Bereichs. Nach 1000 min liegen obere, mittlere und untere Bereiche mengenmäßig ungefähr beieinander. Würde eine reine Diffusion der applizierten Substanz in der Hornschicht stattfinden, so müßte trotz der unterschiedlich starken Barrierefunktion in den tieferen Hornschichtlagen die Menge des unteren Bereichs auf Kosten der oberen Bereiche im Lauf der Zeit ansteigen. Solche Kinetikkurven des Verhaltens einer Substanz in der Hornschicht sind zusätzlich noch abhängig vom jeweils verwendeten Vehikel.

Bei lipophilen Vehikeln bedingt der meist hohe Salbenüberschuß auf der Hautoberfläche einen in Relation zur Konzentration in der Hornschichttiefe anfangs nur langsam gering werdenden hohen Konzentrationsgradienten.

ten. Die Ausbildung flacher Verteilungskurven, bedingt durch gleichgroßen Zufluß aus dem Salbendepot auf der Hautoberfläche und Diffusion in die Hornschichttiefe,

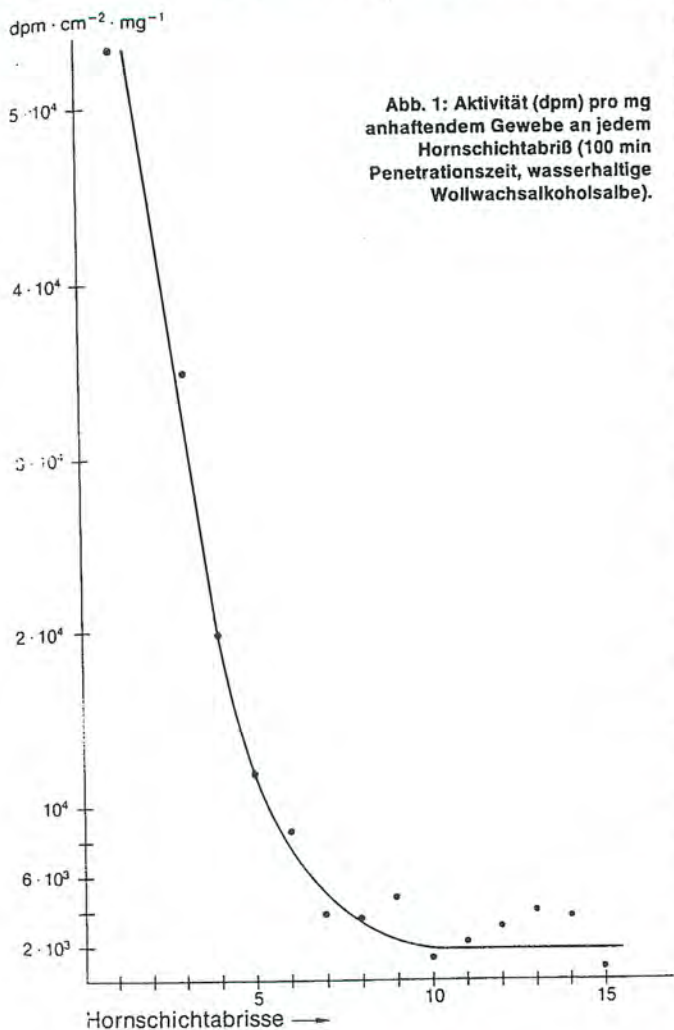


Abb. 1: Aktivität (dpm) pro mg anhaftendem Gewebe an jedem Hornschichtabrieb (100 min Penetrationszeit, wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe).

benötigt relativ lange Zeit (6). Eine solche Substanzgleichverteilung im gesamten Hornschichtbereich, die mit der Ausbildung eines Reservoirs in der Hornschicht gleichzusetzen ist, wird bei hydrophilen Vehikeln erheblich schneller erreicht (Abb. 3). Dies kann sogar dazu führen, daß die auf der Hautoberfläche befindliche Salbenmenge bald nicht mehr ausreicht, das Reservoir in der Hornschicht zu erhalten. Es erschöpft sich langsam (Abb. 4).

Einfluß von Waschvorgängen

Auch nach Waschen der Haut kann noch ein Substanzdepot in der Hornschicht erhalten bleiben (1), bestimmte Stoffe können sogar in die Hornschicht hineingewaschen werden.

Schon eine allein in der Hornschicht insektizid wirksame Konzentration von lokal appliziertem Lindan durch den Waschvorgang zwar erheblich verringert, jedoch nur zu 80% völlig eliminiert.

Der Rest wurde in die Haut »hineingewaschen«. Der in die Haut in vitro penetrierte Anteil war insgesamt in Epidermis, oberem, unterem Corium und subcutanem Fett fünfmal höher als ohne diese »Abwaschprozedur« (7). Das Depot des Lindans in der Hornschicht läßt sich offen-

sichtlich nicht herauswaschen, sondern allenfalls der Überschuß auf der Hornschicht. Der Waschvorgang selbst verringert dabei die Barrierefunktion der Hornschicht, so daß jetzt mehr in den tieferen Schichten gefunden wird. Wird statt nach 3 h erst nach 10 h mit Seife abgewaschen, so ist die Konzentration 14 h später unterhalb der Hornschicht höher. Im Verhältnis zur dreimal längeren Einwirkungszeit ist die Konzentrationserhöhung aber mäßig (Tab. 1).

Wenn man nun zeitlich verschiedene Waschvorgänge zur Entfernung einer aufgetragenen 0,3% Lindan-Emulsion von der Hautoberfläche bzw. der nachträglichen Körperreinigung auf die Situation bei Probanden überträgt, so zeigt sich, daß ein allein aus Gründen der »Sicherheit« nur kurzfristiges Belassen der Emulsion (3 h) auf der Haut fast den gegenteiligen Effekt bewirkt. Die für die Scabies-therapie sinnvollere und effektivere Einwirkungszeit von beispielsweise 10 h ruft keine höheren Blutkonzentrationen hervor (Tab. 2). Bei der Art des Abwaschvorgangs (Abduschen) scheint nach 10 h das Abwaschen mit Seife im Hinblick auf die Verringerung der Resorption von Lindan günstiger zu sein als das Waschen nur mit Wasser. Offensichtlich spielt hier die höhere Hydrophilie des Lindans bei ausgeprägter Lipophilie gegenüber anderen Pestiziden eine Rolle.

Hornschichtbeschaffenheit und Eindringgröße eines Wirkstoffs

Für eine optimale Therapie bei geringster möglicher Resorption kann die im Normalzustand und bei verdickter Hornschicht ausreichende Wirkstoff-Konzentration im Vehikel bereits bei akuten Hautzuständen zu resorptiven Effekten führen. Hautentzündungen oder Verbrennungen im akuten Zustand haben kaum noch eine intakte Hornschicht, bei chronischen Hauterkrankungen dagegen kann diese erheblich dicker als an gesunder Haut sein.

Wird beispielsweise eine Neomycin-Creme, die zur Anwendung bei oberflächlichen Pyodermien, bei infizierten Ekzemen oder Mykosen konzipiert wurde, bei ausgedehnten Verbrennungen angewendet, so kann es zu massiver resorptiven toxischen Wirkung an den Nieren kommen. Da jedoch auch die durch die Verbrennung gebildeten toxischen Produkte ähnliche Wirkung haben, wird dieser Arzneimittelschaden möglicherweise überhaupt nicht erkannt. Der umgekehrte Zustand, wie z. B. der fehlende therapeutische Effekt bei stark verdickter Hornschicht, kann natürlich auch eintreten.

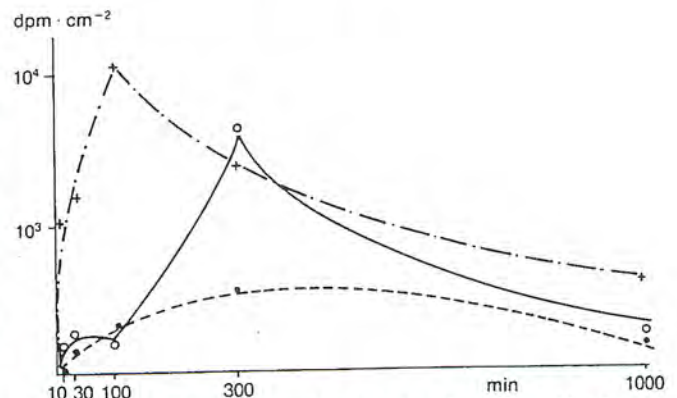


Abb. 2: Kinetik der Verteilung von Coffein in den oberen (+---+), mittleren (O—O) und untersten (•---•) Schichten der Hornhaut.

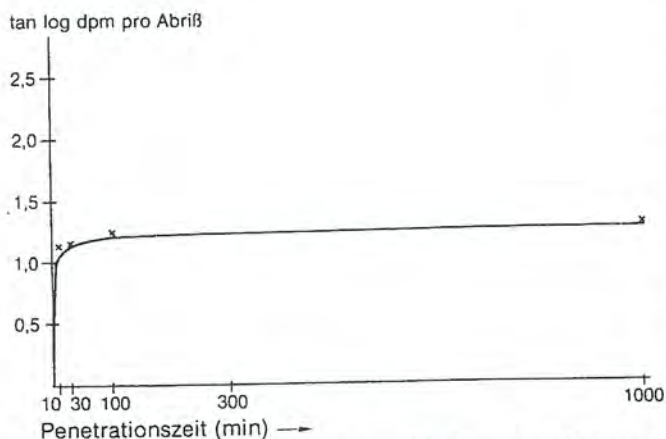


Abb. 3: Indirekte Kinetik der Verteilung eines lokal applizierten Corticosteroids in der Hornhaut (Vehikel: wasserhaltige hydrophile Salbe).

Mitunter werden auch Wirkstoffe, die besondere Effekte an der Hornschicht ausüben, wie Harnstoff oder Salicylsäure, dem Fertigarzneimittel zugesetzt, um die Penetration des eigentlichen Wirkstoffs zu verbessern. Dieser Effekt ist nur zu erzielen, wenn die *in vitro*-Freigabe aus der Salbe bereits optimal ist bzw. wenn nur die Hornschicht der penetrationslimitierende Faktor ist.

Klinisch experimentell konnte eine Verdopplung der Resorption von Hydrocortison nach der Applikation einer Harnstoff-Hydrocortison-Salbe belegt werden (9). Dies braucht nicht mit einem größeren Therapieerfolg an der Haut parallel zu gehen, wie klinische Versuche zeigten. Der osmotische Effekt des Harnstoffs auf die Hornschicht ist dabei wesentlicher als die Veränderung der Keratinstruktur (10).

Werden vergleichende Penetrationsuntersuchungen angestellt an Haut, an der die Hornschicht abgerissen wurde und anderer, an der die Hornschicht intakt gelassen wurde, so zeigt sich, daß nach Hornschichtabriß die Menge in der Epidermis erheblich höher ist als bei intakter Hornschicht. Im Corium wird die hundertfache Menge im Vergleich zur Penetration bei intakter Hornschicht gefunden. Weiterhin fällt auf, daß die Menge in der Epidermis nach Hornschichtabriß etwa der Menge entspricht, die in der normalen Hornschicht vorliegt. Ähnliche Ergebnisse wurden für zwei völlig verschiedene Corticosteroide gefunden (Tab. 3). Mit gewissen Einschränkungen kann angenommen werden, daß die hornschichtfreie Haut die Möglichkeit hat, in der Epidermis eine Art Reservoir aufzubauen, allerdings fehlt die entsprechende Barrierefunktion.

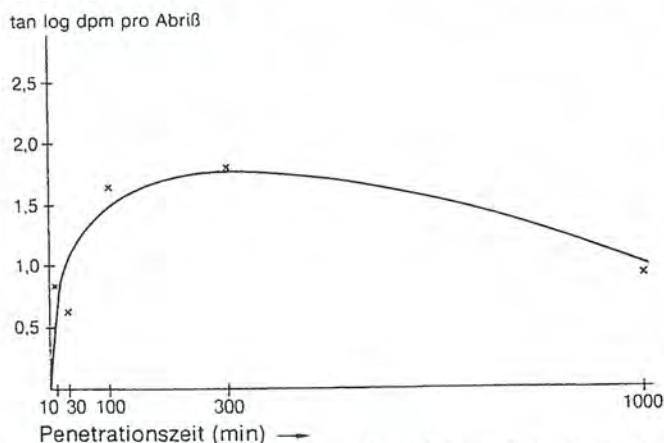


Abb. 4: Indirekte Kinetik der Verteilung eines lokal applizierten Corticosteroids in der Hornhaut (Vehikel: Polyethylenglykolsalbe).

Erkrankungszustand, Vehikel und Therapie

Ist die Hornschicht stärker pathologisch verändert, beispielsweise durch Verletzungen, Ekzeme, Verbrennungen, Dermatitis oder völlig abwesend wie bei offenen Wunden oder Granulationsgewebe, dann muß die lokale Therapie mehr oder weniger mit einer systemischen bzw. einer parenteralen Therapie gleichgesetzt werden. So liegt nach langsamer i.v.-Injektion eines Anästhetikums die Serumkonzentration in ähnlichen Bereichen wie nach lokaler Applikation auf die Mundschleimhaut.

Erkrankung und Therapieerfolg können an der Haut unmittelbar beobachtet werden. Diesem großen Vorteil stehen einige Nachteile entgegen:

1. Der Trägerstoff entfaltet eindeutige Eigenwirkung;
2. Der jeweilige Erkrankungszustand erfordert entsprechend angepaßte Trägerstoffe.

Diese Eigenwirkung muß bei der Beurteilung von Externa stets berücksichtigt werden. Der kundige Arzt wird sich bemühen, die richtige Vehikel-Wirkstoffkombination zu wählen; auch die Industrie bietet häufig eine Palette verschiedenster Zubereitungsformen mit dem gleichen Wirkstoff an.

Spätestens jetzt taucht die Frage auf, ob der Wirkstoff in gleicher Konzentration der erkrankten Haut zur Verfügung steht, wenn er in einer Lotio, Creme, Salbe, Fett-salbe, Lösung oder Tinktur zur Anwendung kommt. Eine so gestellte Frage muß eindeutig verneint werden.

Dennoch sind viele solcher »Paletten« zur vollen Zufriedenheit der Dermatologen im Handel. Aufgrund der geschilderten leichten Sichtkontrolle von Therapieeffekten werden Wirkstoffkonzentrationen für Externa seit Jahrhunderten empirisch ermittelt. Dabei ist es ein leichtes, mögliche Vehikelnachteile durch Konzentrationserhöhung auszugleichen. Mit modernen klinisch-pharmakologischen Methoden in der Dermatologie ist man in der Lage, relativ einfach die unterste gerade noch wirksame Konzentration eines Wirkstoffs in einem bestimmten Externum zu ermitteln. Dies muß dann allerdings für jede Zubereitungsform erneut geschehen, so daß in einer »Palette« in der Regel jeweils unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen resultieren.

Seitdem auch im externen Bereich stark wirksame Pharmaka wie Corticoide, Antibiotika und Cytostatika eingesetzt werden, können auch geringste Konzentrationsänderungen zu Schäden führen, sobald sich die Absorptionsbedingungen auf der Haut aufgrund unterschiedlicher Ausprägung der Dermatoze verändern.

Applizierte Konzentration und Penetration

Die meist traditionell oder empirisch festgelegte Wirkstoffkonzentration im Externum ist ohne Beachtung der Freigabegröße aus dem jeweiligen Vehikel und dem Akuitätsgrad der Hauterkrankung pharmakologisch irrelevant und im günstigsten Fall zu hoch.

So hat sich beispielsweise ohne sachliche Notwendigkeit auf dem amerikanischen Markt eine 1%ige Lindan-Zubereitung (11) und auf dem deutschen Markt eine 0,3%ige Arzneimittelform zur Scabietherapie etabliert. Beide erfüllen ihren Zweck. Ob beispielsweise eine 0,1%ige Form den gleichen Effekt hat, ist unbekannt.

Tab. 1: Lindankonzentration in der Haut ($\mu\text{g/ml}$ Gewebe) nach lokaler Applikation in Abhängigkeit von Einwirkungszeit und Art und Zeitpunkt des Abwaschens bei intakter Hornschicht

Abgewaschen mit	Abgewaschen nach (h)	Gesamte Einwirkungszeit	Konzentration ($\mu\text{g/ml}$ Gewebe) in:				
			Hornschicht	Epidermis	Corium oberes	Corium unteres	Subcutanes Fett
nicht	nicht	10	745	0,461	0,155	0,098	0,017
Wasser/Seife	3	10	258	1,21	0,679	0,689	0,162
Wasser/Seife	10	24	178	4,67	0,893	0,67	0,0386
Wasser	10	24	378	3,27	1,52	0,657	0,345

Die wahrscheinlich sinnlose Konzentration von 1% bedingt besonders bei geschädigter bzw. gestrippter Hornschicht eine unverhältnismäßig hohe Penetration. Diese ist höher als es den Regeln der Penetrationserhöhung durch Konzentrationssteigerung des Applizierten entspricht. Nach Higuchi (12) bewirkt die Verdopplung der applizierten Konzentration eine Penetration bzw. Liberationserhöhung von etwa einem Drittel. Besonders deutlich ist die Vergrößerung der Aufnahme bei geschädigter bzw. fehlender Hornschicht im Bereich des in vivo gefäßführenden Coriums. Diese Menge steht schließlich potentiell einer Resorption zur Verfügung: Bei 1% Lindan-Anwendung an gestrippter Haut wird im Corium und subkutanem Fett eine 10-fach höhere Konzentration als bei der gleichen Untersuchung an intakter Haut gefunden. Wird eine nur 0,3% Emulsion verwendet, so wird an geschädigter Haut nur eine 0,4-fach höhere Konzentration gefunden (7).

Wechselwirkung gleichzeitig applizierter Wirkstoffe

Häufig werden mehrere Wirkstoffe einem Externum zugesetzt. Doch auch bei externer Applikation scheinen »drug interaction«-artige Beeinflussungen vorzukommen (13, 14).

Die gegenseitige Beeinflussung kann bereits bei der Liberation aus dem Vehikel eintreten oder beim Beginn der Penetration innerhalb der Hornschicht. Um eindeutige Aussagen darüber machen zu können, ob eine potentielle Beeinflussung bereits durch die Freigabeeigenschaften (Liberation) des Vehikels bedingt wird, sind gleichzeitige Liberations- und Penetrationsuntersuchungen notwendig. Hierbei ist ein direkter Vergleich mit der Penetration an intakter und hornschichtfreier Haut sinnvoll. Auf diese Weise gelingt es, Aussagen über die Abgabeeigenschaften des Vehikels, die Barrierefunktion der Hornschicht und die dadurch beeinflusste Aufnahmekapazität des Coriums zu machen. So konnte an menschlicher Haut in

vitro gezeigt werden, daß bei gleichzeitiger Applikation von Ethylenglykolmonosalicylat und Benzylnikotinat der Nikotinsäureester bereits in vitro die Gewebskonzentration des Salicylats teilweise verzehnfacht. Benzylnikotinat wird dagegen im mittleren Penetrationszeitbereich (100–300 min) durch den Salicylsäureester in seiner Penetration behindert (14).

Überlegungen zur Freigabe aus einem Vehikel und über maximale Aufnahmekapazität einer Substanz in Epidermis und Corium sind durch die sog. »umgekehrte Penetration« erfaßbar (15). Dazu sind allerdings auch Daten zur Aufnahme und Abgabe in und von der Hornschicht anhand von Untersuchungen zur »normalen« Penetration auf intakter und hornschichtfreier Haut notwendig. Es zeigte sich anhand der »inversen Penetration« an umgedrehter Haut, daß beispielsweise ein Carbopolgel günstige Liberationseigenschaften für Ethylenglykolmonosalicylat hat, für Benzylnikotinat aber weniger gut geeignet ist (Tab. 4). In solchen Fällen gilt es Prioritäten zu setzen, da es keine »Universal«-Vehikel geben kann. Eine gut penetrierende Substanz ist hinsichtlich der Wirkstoffliberation im relativ ungünstigen Vehikel leichter zu handhaben als umgekehrt, da die penetrationslimitierende Hornschicht je nach pathologischem Bild der Hauterkrankung unterschiedlich geschädigt sein kann.

Eigenwirkung von Vehikeln und Hilfsstoffen

Eine stärkere Durchlässigkeit durch erhöhte Hydratation der Hornschicht zeigt sich in den feuchten intertriginösen Bereichen der Haut. Die meisten Vehikel üben auch eine mehr oder weniger starke Okklusion durch Unterbindung der transepidermalen Wasserdiffusion aus. Hier stehen die Paraffingrundlagen an der Spitze (16), dagegen verstärkt Polyethylenglykol oder Propylenglykol den Wasserverlust der Hornschicht. Während jede verstärkte Hydratation der Hornschicht zu einer Permeabilitätssteigerung führt, muß eine Austrocknung durch Lösungsmittel wie Propylenglykol nicht das Gegenteil bewirken. Solche

Tab. 2: Angabe der Maxima bzw. Minima und deren jeweiligen Zeitpunkte der Konzentrationskinetikurve bei Probanden während 143 h. (Die Applikationen erfolgten zur 1., 24. und 48. h.)

Proband	VP 1		VP 2		VP 3		VP 4		VP 5		VP 6	
	ng/ml	h	ng/ml	h	ng/ml	h	ng/ml	h	ng/ml	h	ng/ml	h
1. Maximum	41,7	3	4,2	6	5,1	6	3,0	6	6,4	5	9,5	6
2. Maximum	26,8	27	5,1	25	7,6	29	4,2	27	25,7	31	9,2	33
3. Maximum	50,4	53	4,1	57	15,8	54	2,9	53	23,3	55	5,6	53
1. Minimum	5,2	23	2,6	23	2,7	23	3,5	24	0,4	23	4,0	23
2. Minimum	7,3	47	3,0	27	4,0	31	0,9	31	8,0	47	5,2	47
3. Minimum	8,0	142	2,3	121	3,0	121	0,2	96,5	4,5	121	0,2	96

Tab. 3: Konzentration von Hydrocortison und Desoximetason ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ Hautoberfläche) in den verschiedenen Hautschichten in Abhängigkeit von der Konzentration. Vehikel wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe (Penetrationszeit 100 min)

Konzentration des Arzneimittels im Vehikel	Hornschicht (HS) $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d_H$	Epidermis nach HS-Abriß $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d_E$	Epidermis intakte HS $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d_E$	Corium nach HS-Abriß $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d_D$	Corium intakte HS $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times d_D$
0,1% Hydrocortison	0.60	0.43	0.008	1.65	0.017
0,3% Hydrocortison	1.66	1.37	0.05	4.2	0.046
1% Hydrocortison	10.5	7.6	0.09	21.0	0.240
3% Hydrocortison	16.7	14.4	0.18	37.8	0.354
0,05% Desoximetason	0.41	0.34	0.14	0.743	0.013
0,25% Desoximetason	1.12	1.33	0.07	1.674	0.050

d_H = Dicke d. Hornschicht = 20 μm

d_E = Dicke d. Epidermis = 160 μm

d_D = Dicke d. Coriums = Anzahl d. Schnitte \times 40 μm

Lösungen verändern das Wasserbindungsvermögen der Hornschicht und reduzieren deren Barrierefunktion, so daß bei Verwendung von Weichparaffin mit 5% Polyethylenglykol eine höhere Penetration als mit jedem Einzelhilfsstoff resultieren kann (17).

Es sind auch Bestrebungen im Gange, Vehikel zu entwickeln, die selbst die Hornschicht direkt beeinflussen, und somit bedeutend mehr als nur Trägerfunktion haben. Solche »Vehikel« nehmen jedoch der Haut die physiologische Schutzfunktion. Schließlich kann die als Schutz- und Abwehrorgan biologisch konzipierte menschliche Haut nur überwunden werden, wenn diese Funktion eingeschränkt wird. Dies gilt allerdings für Arzneistoffe ebenso wie für Schadstoffe. Diese Barrierefunktion der Hornschicht kann von bestimmten Vehikelbestandteilen teilweise zerstört werden. Verschiedene organische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, aber auch Fettlösungsmittel wie Benzin, Ethanol oder Aceton haben solche strukturverändernde Eigenschaften. Für die praktische Therapie lassen sich allerdings nur wenige solcher Stoffe verwenden. Doch auch moderne Emulgatoren wie Tweens und Spans (18), organische Flüssigkeiten wie Propylenglykol oder Isopropylmyristat sind in geringerem Maße in der Lage, die Durchlässigkeit der Hornschicht zu erhöhen.

Weiterhin sind bestimmte Daten des Wirkstoffs wesentlich. Es hat sich gezeigt, daß die Bestimmung des Verteilungskoeffizienten des Wirkstoffs nützlich ist, um gewisse Aussagen über dessen zu erwartenden Penetrationseigenschaften zu erhalten. Da innerhalb der Hornschicht alternierende lipophile und hydrophile Schichten untergegangener eingetrockneter Zellwände und Zellinhaltsstoffe (19) zu überwinden sind, werden Wirkstoffe mit etwa gleich hohen polaren und unpolaren Eigenschaften gut penetrieren, falls die Freigabe, also die in vitro-Ver-

fügbare bzw. Liberation gewährleistet ist. In solchen Fällen kann das Vehikel die Verfügbarkeit in der Haut nur verschlechtern. In den viel häufigeren Fällen, bei denen vorwiegend polare bzw. vorwiegend unpolare Wirkstoffe Anwendung finden, muß das Vehikel bzw. bestimmte Inhaltsstoffe des Vehikels »Eindringhilfe« leisten.

Galenik und Wirkstofffreigabe von Externa

Untersuchungen zur Wirkstofffreigabe an der menschlichen Haut können nur an exzidiert menschlicher Haut oder direkt am Probanden gemacht werden. In diesen Fällen muß es sich aus Gründen der Vergleichbarkeit in der Regel um Hautgesunde handeln. So zeigt beispielsweise der sog. Vasokonstriktionstest (20) sehr genau die unterschiedlich schnelle und unterschiedlich große Abgabe von bestimmten Corticosteroiden aus verschiedenen konzipierten Externa. Besonders für diese Substanzklasse wurde erarbeitet, daß der Wirkstoff bis zur Sättigung in dem dem jeweiligen Vehikel zugesetzten Lösungsmittel vorliegen muß, um das Vehikel leicht zu verlassen (21). Es konnte gezeigt werden, daß beispielsweise ein Zuviel an Propylenglykol oder ein Zuwenig die Penetration des Wirkstoffs deutlich gegenüber der idealen Menge zur Sättigungskonzentration herabsetzte. Das Corticosteroid Fluocinonid penetriert aus Vaseline kaum, ein geringer Zusatz von Propylenglykol ergibt eine deutliche Penetration (22).

Obwohl die Wechselwirkungen an biologischen Membranen, also an einem Resorptionsorgan wie der Magen- und Darmschleimhaut, völlig entfallen, zeigen sich auch bei Externa deutliche Wirkungsunterschiede an der Haut in Abhängigkeit vom Trägerstoff. So befinden sich beispielsweise nach 30 min bei Verwendung einer W/O-Emulsion 0,6% des aufgetragenen Wirkstoffs 8-Methoxy-psoralen in der Epidermis, während die Verwendung von einer O/W-

Tab. 4: Vergleich der Penetration von Benzylnicotinat (Ni) und Ethylenglykolmonosalicylat (Sa) durch intakte und durch hornschichtfreie Haut mit der Penetration an umgedrehter Haut (100 min, d: HS = 20 μm , E = 160 μm , C = 2000 μm).

	Konz.	Intakte Haut				Hornschichtfreie Haut				Umgedrehte Haut	
		Ni	Ni + Sa	Sa + Ni	Sa	Ni	Ni + Sa	Sa + Ni	Sa	Ni	Sa
Hornschicht	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot d$	6,63	4,61	21,8	22,2					0,05	1,56
	μmolar	15563	10825	59903	61120					108	4275
Epidermis	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot d$	1,09	1,14	7,93	13,3	1,34	3,17	5,2	11,2	0,93	27,1
	μmolar	320	335	2723	4724	392	932	1785	3846	274	9297
Corium	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot d$	3,04	1,93	13,9	26,9	5,64	3,65	13,9	41,1	16,0	133
	μmolar	223	842	1194	2312	413	268	1193	3532	852	9619

Emulsion, Vaseline oder Polyethylenglykol hierbei nur das Eindringen von maximal 0,04% erlaubt. Gleichzeitig wird eine Zeitabhängigkeit der Penetration und eine Wechselwirkung zwischen Einwirkungszeit und verwendetem Vehikel sichtbar (23). Wird Hydrocortison in einer kritischen Menge einer wäßrigen Lösung von Natriumlaurylsulfat gelöst und in eine Propylenglykolgrundlage eingearbeitet, so zeigte sich im Vasokonstriktionstest und am klinischen Effekt, daß die Wirkung einer solchen 0,1%igen Creme der einer üblichen 1%igen Creme (BPC) entsprach (24), obwohl diese ebenfalls Natriumlaurylsulfat enthält.

Solche empfindlichen Wirkstoff-Vehikel-Systeme sind oft galenisch nur schwer realisierbar. Bis in die letzte Zeit hinein hat der Galeniker, der für die Stabilität und Haltbarkeit des Produkts verantwortlich ist, das entscheidende Wort bei der Konzeption neuer Externa gehabt. Hier gilt es zu vermeiden, daß stabile Salben mit schlechten Abgabeesigenschaften oder ohne gute Galenik instabile Produkte mit guten Penetrationseigenschaften konzipiert werden.

Durch die weitverbreitete Sitte der Dermatologen, Fertigprodukte in der Apotheke beliebig mischen zu lassen, können beispielsweise Externa, für die bei geringster Wirkstoffkonzentration optimale Penetrationseigenschaften erarbeitet wurden, wertlos werden. Ähnliches gilt beim falschen therapeutischen Einsatz für einen bestimmten Erkrankungszustand der Haut optimal konzentrierter Externa.

Literatur

- Scheuplein, R.J., u. L.W. Ross: Mechanism of Percutaneous Absorption. V. Percutaneous Absorption of Solvent Deposited Solids. *J. invest. Derm.* 62 (1974) 353-360.
- Scheuplein, R.J., et al.: Percutaneous Absorption of Steroids. *J. invest. Derm.* 52 (1969) 63-70.
- Polano, M.K., u. L. de Beukelaar: Penetration Studies with C¹⁴-Labelled Fluocinolone Acetonide. *Int. Kongr. Derm. München, Main Theme II*, 176-179.
- Carr, R.D., u. R.G. Wieland: Corticosteroid Reservoir in the Stratum corneum. *Arch. Derm.* 94 (1966) 81-84.
- Vickers, C.F.H.: Existenz einer Speicherungsmöglichkeit im Stratum Corneum. *Exp. Beweis. Dermatol. Wschr.* 152 (1966) 938.
- Zesch, A., Hoffmann, W.D., u. H. Schaefer. Verteilung eines radiomarkierten Pharmakons in der menschlichen Hornschicht aus vier Salbengrundlagen. *Pharmazie* 29 (1974) 198.
- Nitzsche, K., et al.: The quantitative distribution of locally applied lindane in human Skin and Subcutaneous fat in vitro. *Arch. Dermatol. Res.* im Druck (1982).
- Lange, M., Nitzsche, K., u. A. Zesch: Percutaneous Absorption of Lindane in Healthy Volunteers and Scabies Patients. Dependency of Penetration Kinetics in Serum upon Frequency of Application, Time and Mode of Washing. *Arch. Dermatol. Res.* 271 (1981) 387-399.
- Feldmann, R.I., u. H.I. Maibach: Percutaneous Penetration of Hydrocortisone with Urea. *Arch. Dermatol.* 109 (1974) 58.
- Hellgren, L., u. K. Lärsson: On the Effect of Urea on Human Epidermis. *Dermatologica* 149 (1974) 289.
- Wooldridge, E.: *J. invest. Derm.* 10 (1948) 363-366.
- Higuchi, T.: Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 11 (1960) 85-97.
- Hoffmann, W.D., Zesch, A., u. H. Schaefer: Vehikelabhängige Penetration zweier Steroide bei gleichzeitiger Applikation auf die menschliche Haut. *Arch. Derm. Forsch.* 250 (1974) 295-301.
- Zesch, A., u. H. Schaefer: Zur Wechselwirkung von Arzneistoffen an und in der Haut - Vergleichende Untersuchungen zur gegenseitigen Beeinflussung von Ethylenglykolmonosalicylat und Benzylnikotinat. *Dermat. in Beruf und Umwelt* 29 (1981) 161-167.
- Kotwas, J., Schaefer, H., u. A. Zesch: Zur Verfügbarkeit von Arzneistoffen an und in der Haut. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 29 (1979) 562-568.
- Baker, H.: Experimental Studies on the influence of vehicles percutaneous absorption. *J. Soc. Cosmet. Chemists* 20 (1969) 239.
- Barret, C.W., et al.: The effect of particle size and vehicle on the percutaneous absorption of fluocinolone acetonide. *Brit. J. Derm.* 77 (1965) 576.
- Matoltsy, A.G., Downes, A.M., u. T.M. Sweeney: Studies of the epidermal water barrier. *J. invest. Derm.* 50 (1968) 1.
- Middleton, I.D.: The Mechanism of Water Binding in Stratum corneum. *Brit. J. Derm.* 80 (1968) 437.
- McKenzie, A.M., u. R.B. Stoughton: Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids. *Arch. Derm.* 86 (1962) 608.
- Poulson, B.I., et al.: Effect of topical vehicle composition on the in vitro release of fluocinolone acetonide and its ester. *J. pharm. Sci.* 57 (1968) 928.
- Ostrenge, I., Steinmetz, C., u. B.I. Poulson: Significance of Vehicle Composition I. Relationship between Topical Vehicle Composition, Skin Penetrability and Clinical Efficacy. *J. pharm. Sci.* 60 (1971) 1175.
- Kammerau, B., et al.: Penetration, Permeation and Resorption of 8-Methoxy-psoralen. *Arch. Derm. Res.* 255 (1976) 31.
- Whitefield, M., u. A.M. McKenzie: A new formulation of 0,1% hydrocortisone cream with vasoconstrictor activity and clinical effectiveness. *Brit. J. Derm.* 92 (1975) 585.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. A. Zesch, Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes, Stauffenbergstraße 13, 1000 Berlin 30