

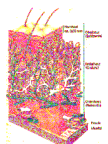
Arbeitsgruppe Prof. Dr. C. C. Müller-Goymann

Forschungsschwerpunkte

Die Haut als Applikationsort

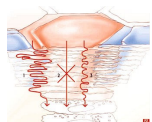
Die Haut ist eines der vielseitigsten Organe des Menschen und grenzt den Organismus gegen die Umwelt ab. Eine maßgebliche Barrierewirkung für Fremdstoffe kommt dem Stratum Corneum zu, so dass nur ausreichend lipophile und kleine Arzneistoffe durch die Haut dringen können.

Aufbau der Haut



W. Raab, G. Kindl, Aufbau der menschlichen Haut, 1999

Permeationsweg durch das Stratum Corneum



R. H. H. Neubert, R. Wegl, PZ 17/2007 Stratum Corneum: Struktur und Morphologie einer Barriere

Drei Penetrationswege: interzellulär, transglandulär oder entlang der Corneodesmosomen

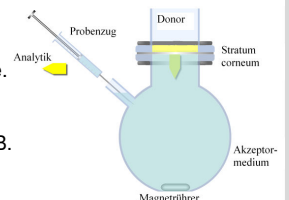
Permeationsuntersuchungen

Das Permeationsverhalten von Arzneistoffen durch die Haut kann mit isoliertem humanen Stratum corneum (SC) untersucht werden. Die Isolierung beinhaltet:

- Entfernung des Unterhautfettgewebes
- enzymatisches Ablösen lebender Schichten durch Trypsinieren

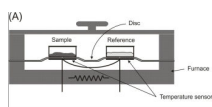
Die Permeationskoeffizienten von Arzneistoffen aus verschiedenen Formulierungen können in modifizierten Franz-Zellen bestimmt werden.

Die zu untersuchende Zubereitung fungiert als Donor und das SC als Diffusionsbarriere. Der permeierte Arzneistoff wird aus dem Akzeptormedium entnommen und seine Konzentration wird analytisch bestimmt (z. B. mittels HPLC).



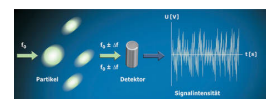
Physikochemische Charakterisierung

DSC differential scanning calorimetry



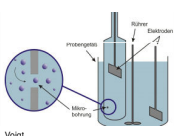
Messung von Wärmeströmen in die bzw. aus der Probe in Abhängigkeit von zeitlinearer Temperaturänderung

PCS Photonenkorrelations-spektroskopie DLS dynamische Laserlichtstreuung



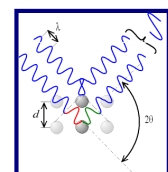
<http://www.retsch-technology.de/de/it/applikationen/technische-grundlagen/dynamische-laserlichtstreuung/>

PIDS Coulter Counter



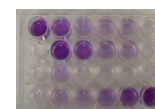
- Messbereich ~ 0,4 µm – 1200 µm
- Dispergierung in Elektrolytlösung, Instabilität durch Elektrolytlösung möglich
- Messung nur in sehr verdünnter Dispersion möglich (Vermeidung von Koinzidenzen)

WAXD/SAXD Wide / Small angle x-ray diffraction

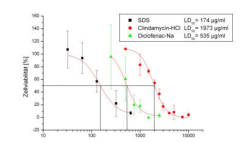


- Bestrahlung mit Röntgenstrahlen
- Streuung an Elektronen
- Interferenz der gestreuten Strahlen
- Entstehung charakteristischer Reflexe
- Zuordnung der Struktur über die Position der Reflexe möglich

In vitro Cytotoxizitätsuntersuchungen



Nur lebende Zellen färben sich nach Zugabe von MTT violett, sodass die Anzahl lebender Zellen proportional zur Absorption des Lichtes einer Wellenlänge von 570 nm ist.

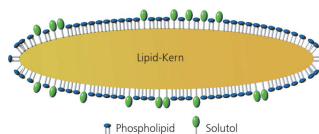


Darstellung der Zellschädigung nach Zugabe unterschiedlicher Konzentrationen von Reagenzien und Arzneistoffen

Die von Arzneistoffen oder auch Lipidnanopartikeln ausgehende Cytotoxizität kann mit Hilfe von Zellassays, wie dem MTT-Test, ermittelt werden. Dies kann an Monolayern oder auch organotypischen Kokulturen durchgeführt werden.

Feste Lipidnanopartikel

Feste Partikel aus bei Raumtemperatur festen Lipiden mit einer Größe von 50 - <1000 nm, stabilisiert durch eine Hülle aus oberflächenaktiven Substanzen. Arzneistoffbeladung durch Einschluss oder Anlagerung



Anwendungen:

- ophthalmisch
- dermal
- parenteral
- inhalativ
- oral

Vorteile von Lipidnanopartikeln

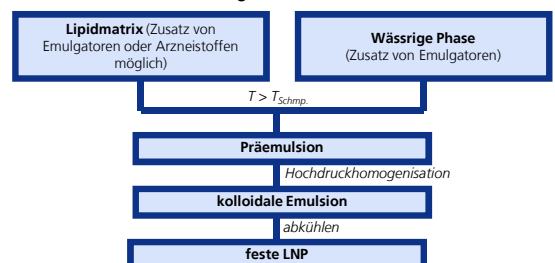
- Beladung mit Arzneistoffen
 - lipophile Wirkstoffe
 - partikuläre Stoffe
 - Proteine
- modifizierte Wirkstofffreisetzung
- Schutz des Arzneistoffes
- geringe Toxizität der Hilfsstoffe



Schema eines festen Lipidnanopartikels (oben); Elektronenmikroskopische Aufnahme (unten)

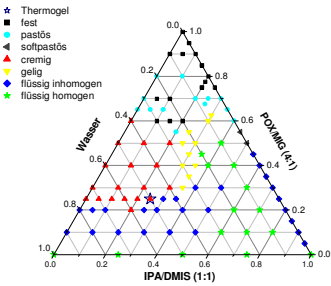
Herstellung

- Mikroemulsionstechnik
- Solvent-injection
- Rotor-Stator-Homogenisation
- Ultraschall
- Präzipitation
- Hochdruckhomogenisation
 - Kalthomogenisation
 - Heißhomogenisation



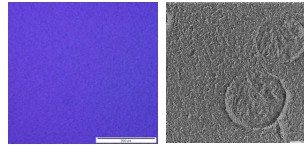
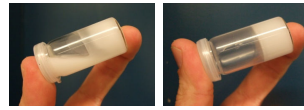


Thermogel



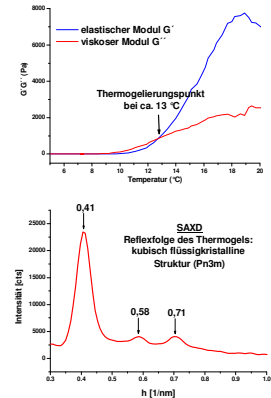
Das Thermogel, eine thermoreversible, isotrope kubisch flüssigkristalline Zubereitung mit Ringing-Gel-Eigenschaften besteht aus Poloxamer 407 (POX), Miglyol® 840 (MIG), Isopropanol (IPA), Dimethylisobutylol (DMIS) und bidestilliertem Wasser.

Herstellung mit Citounguator® 2000 (1450 rpm, 1,5 min); während des Rührvorgangs erfolgt eine In-situ-Gelierung

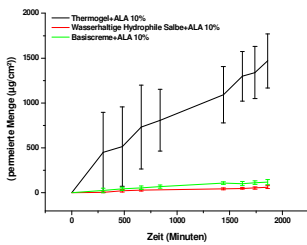


Isotropie nach polarisationsmikroskopischer Untersuchung

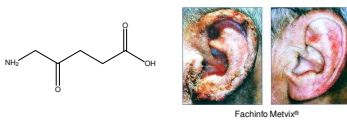
TEM: Fetttropfchen mit Charakteristischer Lipidstruktur



Photodynamische Therapie (PDT)



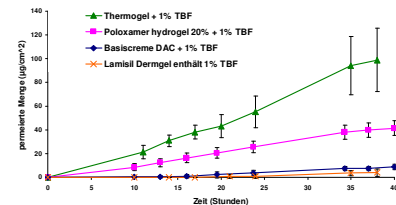
In der PDT wird die hydrophile 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) zur Behandlung aktinischer Keratosen und von Basalzellkarzinomen eingesetzt



Verbesserung der 5-ALA-Permeation durch SC durch Einsatz des Thermogels

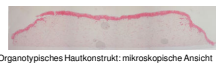
Nagelpilzinfektionen

Nagelpilzinfektionen werden bisher systemisch behandelt. Nachteilig sind die lange Therapiedauer und die erhöhten Nebenwirkungen.

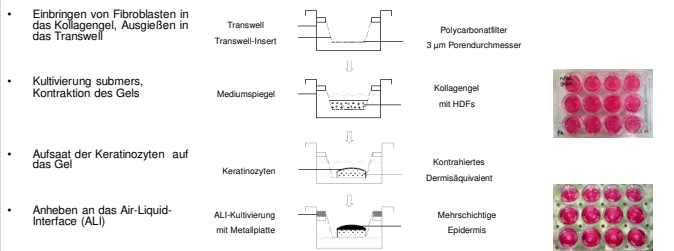


Verbesserung der Terbinafin-HCl (TBF)-Permeation durch Rinderhufe (humanes Nagelmodell) durch Einsatz des Thermogels

Herstellung von organotypischen Hautkonstrukten



Herstellung von „künstlichen Hautkonstrukten“ (mASC)

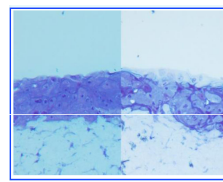


Ziel: Untersuchung von physiologischen Prozessen (z.B. Wundheilung) zur Vermeidung von Tierversuchen

In vitro Wundheilung

Forschungsschwerpunkt: Nachweis der Regenerationsfähigkeit von in vitro Hautkonstrukten durch Dexpanthenol

Durch die Schädigung der organotypischen Hautkonstrukte mit Sodiumdodecylsulfat (SDS), wurde die Anzahl an lebenden Zellen um 50 % reduziert. Anschließend erfolgte eine Dexpanthenol-Supplementierung über 7 Tage.



Der Nachweis der Regenerationsfähigkeit des mit Dexpanthenol behandelten geschädigten Konstruktes im Vergleich zum unbehandelten wurde sowohl mittels histologischer Analyse, als auch durch einen kolorimetrischen Test erbracht.

Links: Behandlung mit Dexpanthenol
Rechts: keine Supplementierung

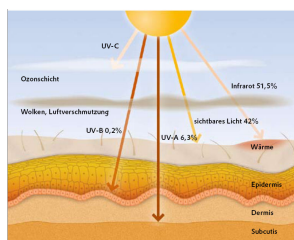
Sonnenschutz

Sonnenschutzzeit:
Eigenschutzzeit x LSF

Messung mit SPF 290 Analyser

UVB-Strahlen: (280 - 320 nm)
energiereich,
durchdringen die oberste Hautschicht
Melaninbildung ↑

UVA-Strahlen (320 – 400 nm)
energieärmer
schädigen die Haut längerfristig
Hautalterung



Forschungsschwerpunkt:
physikalischer Sonnenschutz mit Lipidnanopartikeln und Titandioxid

Der LSF wird durch einen synergistischen Effekt von Zimtsäureestern im Carnaubawachs der Lipidnanopartikel und Titandioxid noch verstärkt

Vor- und Nachteile der verschiedenen Sonnenschutzprinzipien

	Substanzen (INCI-Bezeichnung)	Vorteile	Nachteile	
physikalischer Sonnenschutz	UV-A-/UV-B-Breitbandfilter Titandioxid Zinkoxid	<ul style="list-style-type: none"> Kombination mit chemischen UV-Filtern möglich keine Energieübertragung auf die Haut gute Hautverträglichkeit keine Kontaktallergien oder Photoreaktionen beobachtet 	<ul style="list-style-type: none"> Neigung zu Agglomeration Aerophilie Penetrationsverhalten unklar photochemische Aktivität? 	
chemischer Sonnenschutz	UV-A-Filter	<ul style="list-style-type: none"> Butyl-Methoxydibenzoylmethan, Isopropyl Dibenzyldimethan, Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid 	<ul style="list-style-type: none"> gute Justierbarkeit des Absorptionsmaximums und des Lichtschutzfaktors kein Weißeffekt auf der Haut 	<ul style="list-style-type: none"> Löslichkeit der Filtersubstanz limitiert einsetzbare Konzentration ausgeprägtes Penetrationsvermögen photoallergische oder phototoxische Reaktionen möglich
	UV-B-Filter	<ul style="list-style-type: none"> Isoamyl p-Methoxycinnamate, 4-Methylbenzylidene Camphor, Octyl Dimethyl PABA, Octyl Methoxycinnamate, Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid 		
UV-A-/UV-B-Breitbandfilter	<ul style="list-style-type: none"> Butyl Methoxydibenzoylmethane, Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid 			