

A EINLEITUNG

Arzneiformen mit länger andauernder konstanter Arzneistoffabgaberate haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Mit ihrem Einsatz ist eine Reihe von Vorteilen verbunden, die auf erhöhter Arzneimittelsicherheit und optimierter Wirksamkeit beruhen. Im Vergleich zu konventionellen Arzneiformen ist durch die reduzierte Applikationsfrequenz bei regelmäßig einzunehmenden Arzneistoffen die Compliance bei den Patienten erhöht. Außerdem kann durch konstante Arzneistoffzufuhr der Plasmaspiegel über einen langen Zeitraum konstant gehalten werden. Durch galenische Mittel wird die Arzneistoffabgabe aus der Arzneiform so gesteuert, dass das Risiko eines Unterschreitens der therapeutischen Wirkstoffkonzentration sowie eines Überschreitens der Konzentration in den toxischen Bereich reduziert bzw. verhindert wird. Die Arzneimittelsicherheit kann somit besonders bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite verbessert werden.

So wurden perorale Retardarzneiformen entwickelt, die bei einer Einnahmefrequenz von nur einmal täglich zu nahezu konstanten, wenig fluktuierenden Plasmaspiegeln führen.

Als Alternative bietet die Galenik die Möglichkeit der Herstellung von Arzneiformen, die nicht oral anzuwenden sind. Diese Präparate haben neben der teilweise deutlich weiter erniedrigten Einnahmefrequenz den Vorteil, dass sie auch für Patienten mit gastrischen oder Schluckbeschwerden geeignet sind und sich auch für Arzneistoffe mit starkem First-Pass-Effekt anwenden lassen. Neben Injektabilia mit Depoteffekt kommen vor allem Arzneiformen in Frage, deren Wirkstoffe transdermal oder auch transmukosal in den Körper gelangen. Die Transdermalen Systeme (TDS) setzen Arzneistoffe über längere Zeit frei und führen so zu einer länger dauernden Zufuhr in den Organismus.

Trotz der galenischen Vorteile können TDS nur für eine begrenzte Anzahl von Wirkstoffen eingesetzt werden. Dies hängt zum einen mit den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanz zusammen. Löslichkeit im Stratum corneum, d.h. in der geschwindigkeitsbestimmenden Barriere, und Molekulargewicht spielen dabei eine maßgebliche Rolle. Zum anderen liegt dies an der

geringen Menge Substanz, die pro Zeit durch das Stratum corneum permeieren kann. Aus diesen Gründen werden transdermale Systeme vor allem mit niedrig dosierten Analgetika, Hormonen, Glyceroltrinitrat und Nikotin zur systemischen Therapie eingesetzt.

Man unterscheidet zwei unterschiedliche Typen an TDS: Der Membran-Typ enthält über einem Reservoir mit suspendiertem Arzneistoff eine Steuerungsmembran, durch die der Arzneistoff mit konstanter Geschwindigkeit heraus diffundiert. Der Nachteil dieses Systems besteht in dem Risiko der schlagartigen Freigabe des gesamten Arzneistoffs („dose-dumping“). Beim weiterentwickelten Matrix-Typ ist der Arzneistoff in ein homogenes Polymergerüst eingebettet und wird nach Wurzel-t-Kinetik, also nicht konstant, freigesetzt. Diese Tatsache ist an sich nicht problematisch. Einerseits bedient man sich nur des Anfangsbereichs der Wurzel-t-Kinetik, der annähernd linear ist. Andererseits wird die konstante Zufuhr zum Wirkort zum Großteil durch das Stratum corneum erzwungen. Dadurch ergeben sich allerdings naturgemäß interindividuelle Unterschiede. Der im TDS verbleibende Wirkstoff (bis zu mehr als 70 %) wird mit dem System entfernt und entsorgt. Neben der ungünstigen Wirtschaftlichkeit führt dies auch zu einer geringeren Arzneimittelsicherheit, da die hoch wirksamen Arzneistoffe eine potenzielle Gefahr für die Umwelt und für Kinder darstellen.

In weiteren Entwicklungen sollten Systeme entstehen, aus denen ein Großteil des eingebetteten Arzneistoffs annähernd konstant freigesetzt wird. Dabei ist auch ausreichende Arzneimittelsicherheit für den Anwender zu fordern, so dass Membran-Systeme zu vermeiden sind. Ziel der Arbeit (s. B 2.) ist daher die Entwicklung eines speziell aufgebauten Matrix-Systems mit weitgehend konstanter Freisetzung auf Basis von Gelatine.

B EINFÜHRUNG

1. Transdermale Systeme

1.1. Allgemeines

Kutan applizierte Arzneimittel können verschiedene Wirkorte haben (Flynn, 1993): **Lokale** Wirkung möglichst ohne systemische Nebenwirkung wird zum Beispiel bei Antimykotika angestrebt. **Regionale** Wirkung sollte etwa bei Muskelverspannungen oder Venenleiden erreicht werden, wobei der Wirkstoff zwar die Haut durchdringt, aber nur in bestimmten, der Haut benachbarten Körperregionen wirken soll. Eine **systemische** Wirkung im gesamten Organismus oder in einem, von der Haut entfernten Organ resultiert nach dem Transport von Wirkstoffen durch die Haut hindurch in den Blutkreislauf. Hier ist die lokale Wirkung eine unerwünschte Nebenwirkung.

Diese systemische Wirkung wird vor allem mit Arzneiformen erreicht, die sich unter dem Begriff Transdermale (Therapeutische) Systeme (TDS) zusammenfassen lassen.

Das Stratum corneum (S.c.) ist die Barriere der Haut, die den Menschen vor unerwünschten äußeren Einflüssen schützen soll. Auch für den Arzneistofftransport durch die Haut stellt das S.c. die geschwindigkeitsbestimmende Barriere dar (Lippold, 1981; Iordanskii, 2000). Mehrere Autoren haben sich mit Modellen zum Aufbau der Haut beschäftigt (Michaels, 1975; Landmann, 1991; Forslind, 1994 und 1997; Norlén, 2001 und 2002), hier soll jedoch nur kurz auf die möglichen Diffusionswege eingegangen werden.

Ein Arzneistoff kann auf verschiedene Weise durch die Haut penetrieren und anschließend resorbiert werden. Der Hauptweg, den Wirkstoffe durch die Haut nehmen, ist transepidermal, d.h. vor allem interzellulär und auch transzellulär (Abb. 1). Der transfollikuläre und transglanduläre Transport durch die Epidermis macht nur 0,1-1% aus (Bauer, 2002; Huschka, 1998).

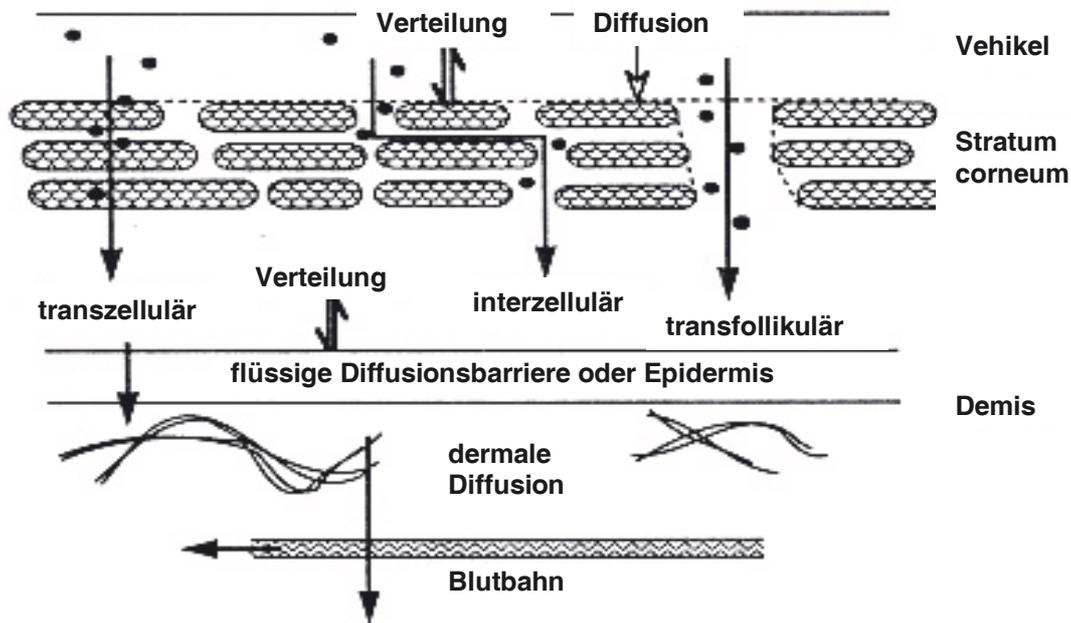


Abb. 1: Resorption und mögliche Diffusionswege durch die Haut

Diese Art der Arzneistoffdiffusion durch die Haut muss bei der Entwicklung eines Transdermalen Systems berücksichtigt werden.

Seit der Entwicklung des ersten TDS durch Alza am Anfang der siebziger Jahre (Zaffaroni, 1976) nimmt die Anzahl der Patentanmeldungen Jahr für Jahr stark zu (Cleary, 1993). Der Grund dafür liegt in der Suche nach neuen therapeutischen Systemen, die es ermöglichen, einen Arzneistoff dem Körper so zuzuführen, dass er zeitlich optimal und in erwünschter Konzentration vorliegt. In der Regel möchte man bei Dauermedikation einen gleichmäßigen Blutspiegel erreichen, ohne den Patienten durch häufige perorale Einnahmen zu belasten und damit die Compliance zu verschlechtern. Dies ist mit der gängigen peroralen Arzneimittelgabe schwer erreichbar.

TDS bieten deutliche therapeutische Vorteile gegenüber anderen Arzneiformen:

- Vermeidung des First-Pass-Effekts
- Kontrollierbare, konstante Blutspiegel (wie Infusion) (Abb. 2)
- Anwendbarkeit von Wirkstoffen mit kleinem therapeutischen Bereich, verbunden mit Reduktion der Nebenwirkungen
- Zufuhr jederzeit abbrechbar
- schmerzlose Applikation
- Anwendbarkeit von Arzneistoffen mit kurzer Halbwertszeit $t_{1/2}$
- geringere Applikationshäufigkeit, dadurch erhöhte Compliance
- Applizierbarkeit auch bei Patienten mit gastrischen Beschwerden oder mit eingeschränkter Schluckfunktion

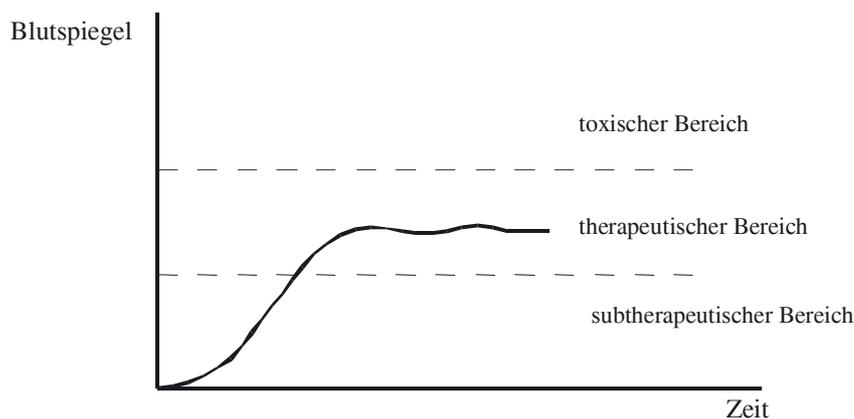


Abb. 2: Theoretischer Blutspiegelverlauf bei Anwendung eines TDS

Der Flux durch die Haut (oder allgemein durch jede Membran) wird, abgesehen vom Applikationsort, vor allem durch die Konzentration im Donator-System beeinflusst. Die treibende Kraft ist hierbei die passive Diffusion aufgrund des bestehenden Konzentrationsgefälles zwischen Donator und Akzeptor.