

Methoden zur Untersuchung transdermaler therapeutischer Systeme

Michael Dittgen & Sandra Wiedersberg,

1. Grundlegendes & Hintergrund

Transdermale therapeutische Systeme (**TTS**) sollen auf der Haut kleben, den enthaltenen Wirkstoff freigeben und diesen durch die Haut hindurch systemisch zur Verfügung stellen. Dabei soll die Haut möglichst wenig irritiert werden. Dementsprechend sind System-spezifische Untersuchungsmethoden darauf gerichtet,

- das Kleben,
- die Wirkstofffreisetzung,
- den Hautdurchgang (die Permeation) und
- die Irritation der Haut

festzustellen.

Methoden zur Untersuchung des Wirkstoffs, dessen Stabilität sowie der Stabilität des **TTS** (z.B. Gehalt, Wirkstoffabbau) sollen hier nicht dargestellt werden.

2. Methoden zur Untersuchung des Klebens (Adhäsion)

Mit den Methoden zur Untersuchung des Klebens wird versucht, folgende Eigenschaften eines **TTS** zu erfassen:

- Bindungen zu einer festen Oberfläche einzugehen (Sofortklebrigkeit, „tack“),
- dem Fließen unter Belastung zu widerstehen (Kriechwiderstand, „creep resistance“),
- dem Abziehen von einer Oberfläche zu widerstehen (Haftfestigkeit, „peel adhesion“)

Die Sofortklebrigkeit von **TTS** kann mit dem sogenannten Rolling-Ball-Tack-Test ermittelt werden. Hierbei lässt man eine Kugel über eine schiefe Ebene auf die waagrecht angeordnete Probe laufen. Die von der Kugel auf der klebenden Oberfläche der Probe zurück gelegte Wegstrecke ist der Sofortklebrigkeit umgekehrt proportional.

Zur Untersuchung des Kriechwiderstandes („creep resistance test“ oder „shear adhesion test“) wird die Probe mit einer genormten Oberfläche in parallelen Kontakt gebracht und danach von dieser Oberfläche abgezogen. Dabei wird die Zeit gemessen, die vergeht, um die Probe entweder mit konstanter Geschwindigkeit (dynamische Methode) oder mit einer definierten Gewichtskraft (statische Methode) von der Oberfläche abzuziehen.

Die Methoden zur Messung der Haftfestigkeit („peel adhesion test“) unterscheiden sich vor allem in der geometrischen Anordnung der Probe zum Substrat (Abb. 1). Die Kraft (Schälkraft), die benötigt wird um einen zuvor definiert angedrückten Streifen des **TTS** von einer Oberfläche mit konstanter Geschwindigkeit (dynamische Methode) oder mit einer definierten Gewichtskraft

(statische Methode) abzuziehen, wird gemessen. Übliche Oberflächen sind polierter Edelstahl, Glas oder Bakelit.

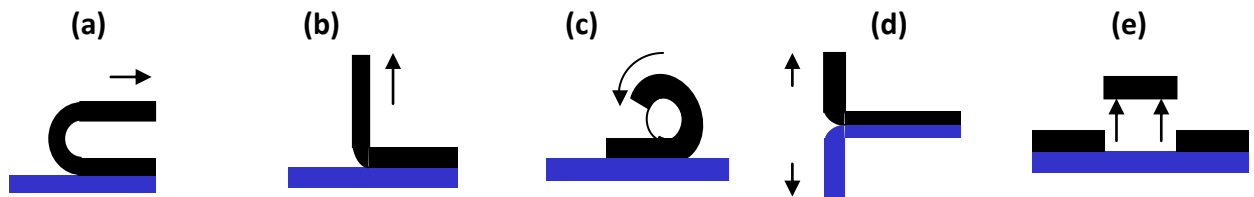


Abb. 1: Geometrische Anordnung der Probe (schwarz) zur Oberfläche (blau) bei dem 180°-Schältest (a); dem 90°-Schältest (b); dem Trommelschältest c); dem T-Schältest (d); dem Abhebetest (e) (Abbildung modifiziert nach [1]).

Vorstehende Methoden werden sowohl zur Qualitätskontrolle des Fertigarzneimittels als auch während der Entwicklung zur vergleichenden Beurteilung der Klebeeigenschaften von **TTS** verwendet.

Leider hat sich in mehreren Untersuchungen des Klebens von **TTS** herausgestellt, dass keine der in-vitro Messmethoden und auch nicht die Kombination der Ergebnisse mehrerer Methoden die Vorhersage der Hauthaftung unter realen Bedingungen ermöglicht [2].

3. Methoden zur Untersuchung der Wirkstofffreisetzung

Zur Untersuchung der Wirkstofffreisetzung existieren USP/PhEur Arzneibuchmethoden:

- „Paddle over disk method“ (USP apparatus 5 / PhEur 2.9.4.1)
- „Rotating cylinder method“ (USP apparatus 6 / PhEur 2.9.4.3)
- „Reciprocating disk method“ (USP apparatus 7)
- „Paddle over extraction cell method“ (PhEur 2.9.4.2)

Diese Methoden unterscheiden sich hauptsächlich in der Anordnung der Probe im Medium. Das Medium ist meist eine Pufferlösung, in der die Arzneistoffkonzentration zu definierten Zeitpunkten bestimmt wird.

Die Wirkstofffreisetzung aus einem **TTS** ist in den meisten Fällen nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die transdermale Aufnahme des Arzneistoffs. Daher dienen in-vitro Freisetzungsforschungen von **TTS** vorzugsweise der Qualitätskontrolle und der Beurteilung der Chargenhomogenität. Des Weiteren können die Ergebnisse genutzt werden, um z.B.

- indirekt die (verfügbare) Wirkstoffkonzentration der Systeme zu bestimmen,
- in der Entwicklung von **TTS** die Matriceigenschaften einzustellen,
- im Markt befindliche **TTS** zu vergleichen.

4. Methoden zur Untersuchung der Permeation

Zur Untersuchung der Permeation werden in-vitro Modelle verwendet, die aus zwei separaten Kompartimenten bestehen, wie die Diffusionszelle nach Franz (Abb. 2). Das Donorkompartiment stellt das **TTS** dar und das Akzeptorkompartiment enthält eine Pufferlösung. Beide Kompartimente sind durch eine Membran getrennt.

Als Membran können menschliche Haut, tierische Häute oder künstliche Trennschichten verwendet werden. Die Membran muss bezüglich des Stoffdurchgangs nicht zwingend der menschlichen Haut entsprechen. Vielmehr sollte sie in ihren Eigenschaften reproduzierbar sein und so eine verlässliche Einschätzung der Permeation der in den TTS enthaltenen Wirkstoffe ermöglichen.

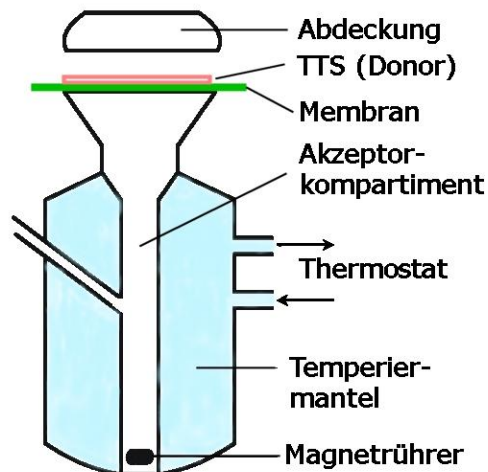


Abb. 2: Diffusionszelle nach Franz (Abbildung modifiziert nach [3]).

Zur Untersuchung der Permeation wird die zu festgelegten Zeitpunkten je Flächeneinheit permeierte Wirkstoffmenge im Akzeptorkompartiment bestimmt und kumulativ in Abhängigkeit von der Zeit als „Permeationsprofil“ dargestellt (Abb. 3).

Wenn sich nach einer anfänglichen Verzögerungszeit ("lag time", t_{lag}) ein Gleichgewicht eingestellt hat, ist der Flux durch die Haut konstant. Der Flux (J) kann aus dem 1. Fick'schen Diffusionsgesetz (Gl. 1) abgeleitet werden und entspricht dem Anstieg des linearen Bereiches des Permeationsprofils.

$$J = \frac{dm}{A dt} = \frac{D \cdot VK}{h} \cdot \Delta c \quad (\text{Gleichung 1})$$

D	Diffusionskoeffizient des Wirkstoffs in der Membran	[cm ² /s]
VK	Verteilungskoeffizient des Wirkstoffs Membran/TTS	
h	Diffusionsweg	[cm]
Δc	Konzentrationsgradient Donor / Akzeptor	[mg/cm ³]
A	für die Diffusion wirksame Fläche	[cm ²]

Gl. 1 basiert auf der Annahme, dass die Membran eine homogene Diffusionsbarriere darstellt und dass im Akzeptor "Sink" - Bedingungen herrschen. Bei schlecht wasserlöslichen Arzneistoffen können der Pufferlösung im Akzeptorkompartiment lösungsvermittelnde Substanzen wie Alkohol, Glycole oder Cyclodextrine zugesetzt werden, um "Sink" - Bedingungen zu gewährleisten.

Der Flux durch die Haut (Gl. 1) kann durch verschiedene Faktoren, die von den Eigenschaften des Wirkstoffs, der Haut und des **TTS** abhängen, beeinflusst werden. Diese Faktoren können einzeln oder in Kombination wirken. Dazu zählen z.B.

- Dicke der Barriere (Stratum Corneum), bedingt den Diffusionsweg;
- Wechselwirkungen von **TTS**-Bestandteilen, z.B. Penetrationsverstärkern, mit der Membran, wodurch sich VK und/oder D ändern können;
- Metabolismus des Wirkstoffs in der Haut, wodurch sich das Konzentrationsgefälle erhöhen kann.

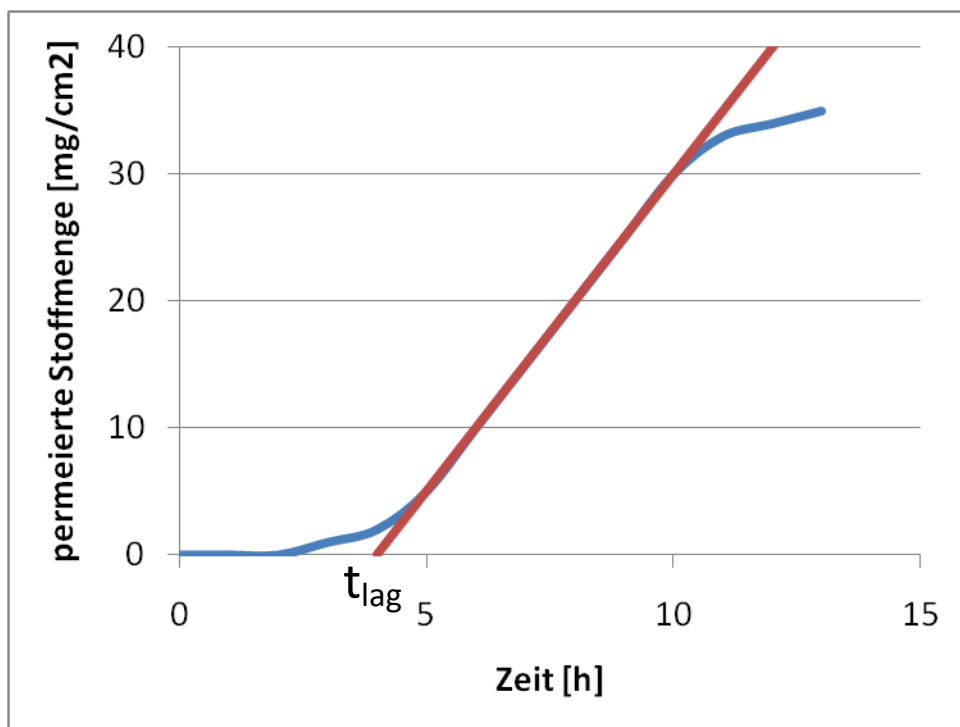


Abb. 3: Permeationsprofil

Aus dem Flux und der Wirkstoffkonzentration auf der Seite des Donorkompartiments kann nach Gl. 2 ein Permeabilitätskoeffizient K_p kalkuliert werden.

$$K_p = \frac{J}{C_{\text{Donor}}}$$

Gleichung 2

J	Flux	[mg/cm ² *h]
C _{Donor}	Konzentration im Donor	[mg/cm ³]

K_p kann herangezogen werden, um Einflüsse der Formulierung des **TTS** (Vehikel, Penetrationsverstärker) auf die Permeabilität der Haut zu vergleichen.

Sind sowohl Daten zur in-vitro Freisetzung als auch Daten für die in-vitro Permeation des Wirkstoffs durch die Haut bekannt, kann nach einer Methode von Guy und Hadgraft [4] kalkuliert werden, in welchem Maße das System und/oder die Haut die Geschwindigkeit der transdermalen Aufnahme des Wirkstoffs beeinflussen. Der aufgenommene Wirkstoffanteil, der durch das System limitiert ist (F_d), kann dabei nach Gl. 3 berechnet werden. Der aufgenommene Wirkstoffanteil, der durch die Haut limitiert wird (F_s), ergibt sich aus Gl. 4.

$$F_d = \frac{A_{T;tapp}}{A_{d;tapp}} \quad \text{Gleichung 3}$$

$$F_s = [1 - F_d] \quad \text{Gleichung 4}$$

Wobei $A_{T;tapp}$ die permeierte Wirkstoffmenge durch die Haut in der vorgesehenen Applikationsdauer je cm^2 **TTS** darstellt und $A_{d;tapp}$ der freigesetzten Wirkstoffmenge in der vorgesehenen Applikationsdauer je cm^2 **TTS** entspricht.

Bei Nicotin- **TTS** auf Polyacrylatbasis überwog die Geschwindigkeitskontrolle durch das System [5]. Hier stimmte bei einigen **TTS** auch die Rangfolge bei der Wirkstofffreisetzung mit der Rangfolge der Permeation des Wirkstoffs durch die Haut überein. Bei den meisten **TTS** überwiegt jedoch die Geschwindigkeitskontrolle durch die Haut.

5. Untersuchung der Irritation der Haut

Eine Hautirritation ist im Gegensatz zu einer allergischen Reaktion (Hautsensibilisierung) nicht immunologisch bedingt; sie kann bei Erstkontakt mit dem irritierenden Stoff infolge direkter Wechselwirkung mit den lebenden Hautzellen auftreten. Die Methoden, mit denen die von **TTS** ausgehende Hautirritation untersucht werden kann, sind vielfältig. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich auch darin, dass eine perfekte Untersuchungsmethode nicht existiert. Für die Entwicklung generischer **TTS** wird von der FDA empfohlen, eine kumulative Haut-Irritations-Studie und einen Allergisierungstest (modifizierter Draize Test) an Probanden in-vivo durchzuführen [6]. Zur Auswertung ist eine Punktwertung angegeben.

Im Rahmen der Entwicklung von **TTS** werden jedoch nicht selten analoge Haut-Irritations-Untersuchungen an lebenden Tieren (z.B. Kaninchen, Maus, Meerschweinchen, Ratte) durchgeführt. Hier muss man jedoch berücksichtigen, dass diese Modelle oft empfindlicher als der Mensch reagieren. Die Haut wird bei diesen Tests nicht nur visuell und histologisch beurteilt. Oft versucht man zusätzlich mit Messmethoden für die Hautdicke (Ultraschall), für die Hautrötung infolge verstärkter Durchblutung (Chromameter, Laser-Doppler-Bildanalyse) u.a., objektive Maßzahlen für eine irritative Hautveränderung zu bekommen.

Um die Zahl der Tierversuche zu reduzieren sind in-vitro Testsubstrate als Alternativen für diese Tests ausprobiert worden, wie die Membran befruchteter Eier, Keratin-Kollagen-Matrices, Mikroorganismen, Erythrozyten, rekonstruierte menschliche Haut und lebende Zellen in Unterwasserkultur (Fibroblasten, Keratinozyten).

In späteren Phasen der Entwicklung von **TTS**, in Pilotstudien oder in klinischen Prüfungen Phase I bis III kann die Irritation direkt am Menschen festgestellt und z.B. mittels folgender Punktwertung (Score) qualifiziert werden:

0 = keine Irritation;

1 = minimales Erythem, kaum erkennbar;

2 = definiertes Erythem, leicht zu erkennen; minimales Ödem, noch keine Pickel;

3 = Erythem und Pickel;

4 = definiertes Ödem;

5 = Erythem, Ödem, und Pickel;

6 = Bläschenausschlag;

7 = starke Reaktion, die über das Untersuchungsgebiet hinaus geht.

Im Falle von Bioäquivalenzstudien und klinischen Studien der Phase III werden oft die Berichte von Probanden über Irritationen gesammelt und prozentual zur Gesamtzahl untersuchter **TTS** angegeben.

6. Literatur

1. D. Satas, in D. Satas (Editor), *Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1989, p. 61.
2. C. Fauth, S. Wiedersberg, R.H.H. Neubert and M. Dittgen, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 28 (2007) 1251.
3. T.J. Franz, *J. Invest. Dermatol.*, 64 (1975) 190.
4. R.H. Guy and J. Hadgraft, *Int. J. Pharm.*, 82 (1992) R1.
5. T. Pongjanyakul, S. Prakongpan and A. Priprem, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 29 (2003) 843.
6. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Drug Products. 1999.