

2 Die menschliche Haut als Transportorgan für Arzneistoffe

2.1 Aufbau und Funktion der Haut

Die Haut bildet als äußeres und zugleich größtes menschliches Organ die Abgrenzung des Organismus gegenüber seiner Umwelt und übt damit eine wichtige Kontakt- und Schutzfunktion aus.

Sie läßt sich von distal nach proximal betrachtet in Epidermis, Dermis und Subcutis unterteilen. Eingebettet in diese Strukturen befinden sich verschiedene Hautanhangsgebilde wie Haare, Talg- und Schweißdrüsen (Abb. 1). Die Hautoberfläche wird von einer dünnen Emulsionsschicht aus Sebum- und Schweißbestandteilen, epidermalen Lipiden und losen Hornhautschuppen bedeckt, die einen pH-Wert zwischen 5 und 6 aufweist und einen antimikrobiellen Schutz für die Haut darstellt [225] [235].

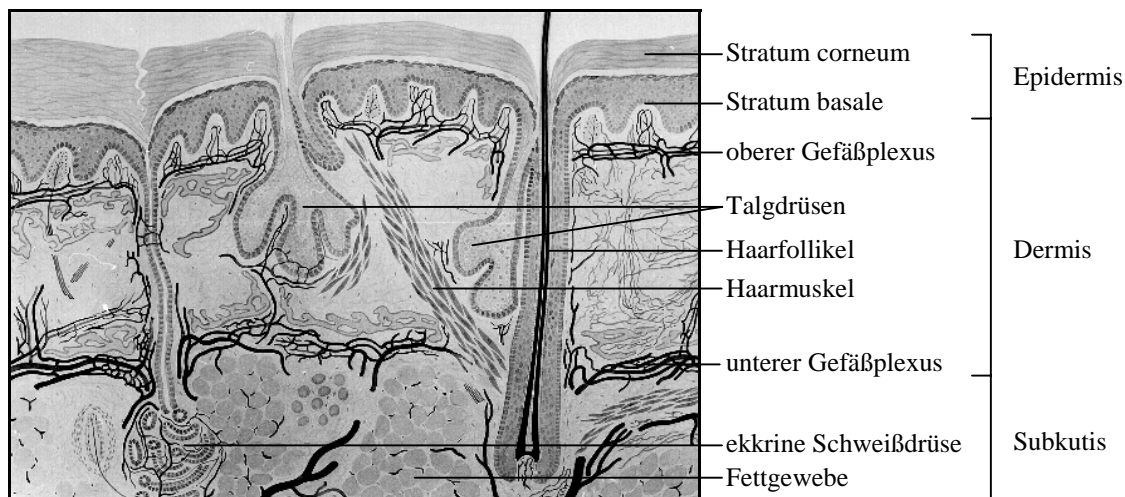


Abb. 1: Aufbau der Haut (modifiziert nach GRÜNEBERG, zitiert nach [137])

Die Epidermis ist ein mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel, das zu 90 % aus Keratinozyten besteht. Sie entstehen durch Zellproliferation im Stratum basale und gelangen unter zunehmender Differenzierung und Keratinisierung in den mittleren Epidermisschichten bis zum Stratum corneum, wo die inzwischen kernlosen Korneozyten als Hornhautschuppen abgestoßen werden. Weitere in der Epidermis vorkommende Zellarten sind die pigmentproduzierenden Melanozyten und die immunologisch aktiven Langerhans-Zellen. Die sich nach innen anschließende Dermis besteht aus Kollagen- und elastischen Fasern, die in eine Matrix aus Proteoglycanen eingebettet sind und für eine hohe Reißfestigkeit und Elastizität der Haut sorgen. In dieses Gerüst ist ein weitverzweigtes Netz an Gefäßen und Kapillaren eingelagert, das nicht nur die gesamte Haut mit Blut versorgt, sondern neben den Schweißdrüsen auch an der Thermoregulation des Körpers beteiligt ist. Das enge Geflecht an Nervenfasern in der Dermis sorgt mit seinen Schmerz-, Berührungs- und Thermorezeptoren an den vielen freien

Nervenendigungen für die Aufnahme von Reizen aus der Umwelt. Das in das Bindegewebe der Subkutis eingelagerte Fettgewebe dient vor allem der Wärmeisolierung und als Energiespeicher [68] [225].

2.2 Das Stratum corneum

2.2.1 Aufbau und Struktur

Eine besondere Schutzfunktion kommt dem Stratum corneum zu, das als äußere Epidermisschicht in ständigem Kontakt zur Umwelt steht. Sein Aufbau kann nach ELIAS [52] als ein Zweikompartimentmodell beschrieben werden. Dabei befinden sich ca. 5-20 Lagen ausdifferenzierter lipidarmer Epithelzellen ziegelsteinartig eingebettet in einer Matrix aus Hautlipiden. Diese setzen sich aus Ceramiden, Cholesterol und freien Fettsäuren in etwa gleichen Anteilen zusammen [105]. Gemeinsam mit Wasser bilden sie im Stratum corneum interzellulär Bilayer aus und stellen damit die eigentliche Barriere für das Eindringen von Xenobiotika dar [54]. Die Packungsdichte der beiden Komponenten weist innerhalb des Stratum corneum einen Gradienten auf. Der an der Grenze zur lebenden Epidermis sehr kompakte Zellverband wird nach außen hin immer lockerer.

Das Stratum corneum ist kein starres Gebilde sondern befindet sich in steter Regeneration und Umorientierung. Die Differenzierung der Keratinozyten zu Korneozyten ist mit zahlreichen Biosyntheseprozessen und morphologischen Veränderungen verbunden, die in den lebenden Epidermisschichten ablaufen. Dazu gehören die Synthese der Keratinfilamente, die unter dem Einfluß von Filaggrin vernetzen und damit das Gerüst der Korneozyten, das α -Keratin, bilden. Eine zusätzliche Stabilisierung erhalten die Zellen durch das Protein Involucrin, dass sich im Stratum granulosum an der Innenseite der Zellmembran anlagert und durch Quervernetzung eine sehr rigide Hülle um die Keratinmatrix bildet (cornified envelope). Die Synthese der Hautlipide erfolgt in Lamellargranula, die aus dem Golgiapparat hervorgehen (odland bodies). Ihre Anzahl nimmt auf dem Weg von den unteren Epidermisschichten bis zum Stratum granulosum beträchtlich zu. An der Grenze zum Stratum corneum fusionieren sie mit der Zellmembran und sezernieren exozytotisch ihren Inhalt in den Interzellularraum. Die Zusammensetzung des Lipidgemisches verändert sich im Laufe dieses Prozesses. Während in den unteren Epidermisschichten polare Lipide (z. B. Phospholipide) dominieren, findet man diese im Stratum corneum fast nicht mehr [53] [106] [196].

2.2.2 Transport von Arzneistoffen

Prinzipiell existieren zwei Möglichkeiten der Aufnahme von Stoffen über die Haut. So kann entweder eine Diffusion durch die Hornschicht oder durch die Hautanhangsgebilde (transfollikulär bzw. transglandulär) erfolgen [115]. Meist spielt der Transport durch Poren aufgrund des insgesamt geringen Anteils an Haarfollikeln, Talg- und Schweißdrüsen an der Hautoberfläche (0,1-1 %) keine große Rolle. Regionale Unterschiede hinsichtlich der

Porendichte der Haut können diesen Transport jedoch beeinflussen. Diskutiert wird seine Bedeutung für Elektrolyte, für sehr große Moleküle und eventuell in der Initialphase der Applikation einer Arzneiform [118].

Der Transport durch das Stratum corneum kann resultierend aus dessen Struktur entweder interzellulär oder transzellulär erfolgen (Abb. 2).

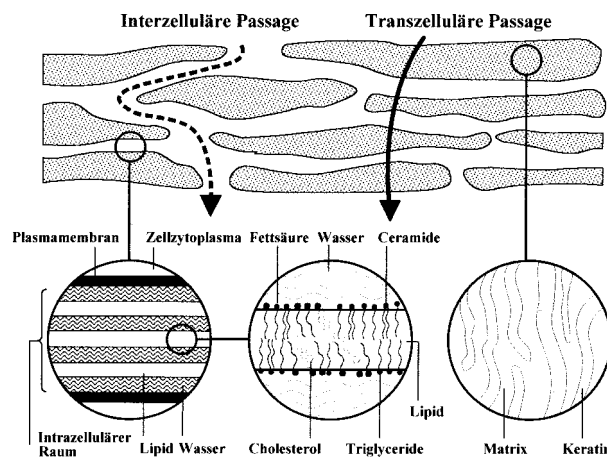


Abb. 2: Transportwege durch das Stratum corneum nach BARRY [12]

Für lipophile Stoffe gilt der interzelluläre Weg als wahrscheinlich [52]. Dabei erfolgt eine Diffusion innerhalb der Bilayer entlang der Alkylketten. Der Transport hydrophiler Stoffe wurde zunächst als überwiegend transzellulär eingestuft [178]. Da eine abwechselnde Diffusion von Molekülen durch dichtgepackte, keratinreiche Zellen und Lipidschichten dem Transport aber einen erheblichen Widerstand entgegensetzt, ist dieser Weg jedoch weniger wahrscheinlich. Außerdem bietet der geringe Wassergehalt der nicht hydratisierten Korneozyten schlechte Voraussetzungen als Diffusionsmedium für hydrophile Stoffe. In der neueren Literatur wird eine mögliche Diffusion entlang der hydratisierten Kopfgruppen innerhalb der Bilayer diskutiert [12]. Von BODDE konnte dieser Weg für den Transport der Modellsubstanz Quecksilberchlorid durch das Stratum corneum nachgewiesen werden [22]. So kann aus heutiger Sicht die interzelluläre Route als die dominierende beim Arzneistofftransport angesehen werden.

2.3 Grundlagen der dermalen Arzneistoffaufnahme

Die Aufnahme von Wirkstoffen über die Haut wird von einem komplexen Wechselspiel zwischen Arzneistoff, Vehikel und Haut geprägt. Der gesamte Prozess lässt sich in verschiedene Phasen unterteilen. Die Liberation (Freisetzung) des Arzneistoffs aus der Grundlage umfasst die Diffusion des gelösten Wirkstoffs bis zur Grenze Vehikel/Stratum corneum. Während der anschließenden Penetration (Eindringen in die Haut) wird diese Barriere überwunden, bevor mit der Permeation die Verteilung in untere Epidermisschichten und in die Dermis erfolgt. Dort kann ein Teil des Wirkstoffes durch Resorption in die systemische Zirkulation gelangen.

Meist verläuft die Liberation relativ rasch und die Penetration stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar. Jedoch kann auch eine gesteuerte Freisetzung als galenisches Mittel zur Beeinflussung der Wirkstoffaufnahme dienen. Einige sehr lipophile Arzneistoffe bilden im Stratum corneum ein Depot, aus dem die Verteilung in das hydrophilere Milieu der Epidermis nur langsam erfolgt [116] [237].

Diffusion und Konvektion

Unter der Annahme von *Sink*-Bedingungen im Organismus läuft der Wirkstofftransport als passiver Prozess ab und unterliegt damit dem 1. FICKSchen Diffusionsgesetz. Da die Aufnahme in die Haut außerdem von der Verteilung zwischen Vehikel und Stratum corneum beeinflusst wird, resultiert für die Penetration folgende Gleichung [151]:

$$\frac{dQ}{dt} = -\frac{D \cdot Vk \cdot F}{d} c_v \quad \text{Gl. (1)}$$

$\frac{dQ}{dt}$ aus dem Vehikel diffundierende Arzneistoffmenge

D Diffusionskoeffizient im Stratum corneum

Vk Verteilungskoeffizient Stratum corneum/Vehikel

F Fläche

d Dicke des Stratum corneum

c_v Konzentration an freiem, gelöstem Arzneistoff.

Darin wird die Abhängigkeit der Stoffaufnahme von der Arzneistoffkonzentration bzw. Löslichkeit im Vehikel deutlich. Der Diffusionskoeffizient wird nach der Beziehung von STOKES-EINSTEIN von der Molekülgröße, der Viskosität des Diffusionsmediums und der Temperatur beeinflusst [115]. Der Flux (J) als die pro Zeit- und Flächeneinheit transportierte Arzneistoffmenge ist folgendermaßen definiert:

$$J = \frac{dQ}{dt \cdot F} = -\frac{D \cdot Vk}{d} c_v \quad \text{Gl. (2)}$$

Nach Definition des Permeabilitätskoeffizienten (P):

$$P = \frac{D \cdot Vk}{d} \quad \text{Gl. (3)}$$

resultiert für den Flux folgende Beziehung:

$$J = P \cdot c_v \quad \text{Gl. (4)}$$

Ergänzend zur Diffusion besitzt auch der konvektive Transport eine gewisse Bedeutung bei der dermalen Wirkstoffaufnahme. Dabei werden Moleküle aufgrund hydrodynamischer Druckdifferenzen zusammen mit einem strömenden Träger durch Poren transportiert. In der Haut können einige Salbenbestandteile (z. B. Isopropylmyristat, Propylenglycol) eine derartige Schlepperfunktion (solvent drag) übernehmen [83].

Verteilung

Während der Aufnahme durch die Haut ist ein Arzneistoff ständigen Verteilungsvorgängen zwischen Phasen unterschiedlicher Lipophilie unterworfen. Die Geschwindigkeit, mit der diese Prozesse ablaufen, hängt entscheidend von den physikochemischen Eigenschaften des jeweiligen Stoffes ab. Der Verteilungskoeffizient ist ein Maß zur Einschätzung der relativen Affinität eines Stoffes zu einem von zwei nicht miteinander mischbaren Medien und wird durch folgende Gleichung ausgedrückt:

$$Vk = \frac{c_1}{c_2} \quad \text{Gl. (5)}$$

Vk	Verteilungskoeffizient
c_1	Konzentration in Phase 1
c_2	Konzentration in Phase 2

Zur Bestimmung der Lipophilie eines Stoffes wird als Phase 1 ein organisches Lösungsmittel (meistens Oktanol) und als Phase 2 ein hydrophiles Medium (Wasser) eingesetzt. Da das Stratum corneum sowohl lipophile als auch hydrophile Bereiche aufweist, wirkt sich ein Verteilungskoeffizient nahe 1 günstig auf die Penetration aus.

Verteilungskoeffizienten können sich auch auf den Übergang von Stoffen in einen Akzeptor (Phase 1) aus einem Donator (Phase 2) beziehen, z. B. der in Gl. (1) einfließende Verteilungskoeffizient zwischen Stratum corneum und Vehikel, der experimentell allerdings schwer zu bestimmen ist.

Thermodynamische Aktivität

Die Tendenz eines Wirkstoffes, sein Vehikel zu verlassen, kann mit der thermodynamischen Aktivität ausgedrückt werden. Sie stellt das Verhältnis der Konzentration des Arzneistoffs (c_v) zu dessen Sättigungslöslichkeit (c_s) in der Grundlage dar (c_v/c_s). Mit steigender Substanzkonzentration nimmt die thermodynamische Aktivität zu, bis sie beim Erreichen der Sättigung des Vehikels maximal wird. Daraus resultiert für Lösungssalben mit steigender Applikationsdauer eine abnehmende thermodynamische Aktivität, während diese bei Suspensionssalben weitgehend konstant bleibt [11] [116].

2.4 Möglichkeiten zur Beeinflussung der Arzneistoffpenetration

Die Eigenschaft des Stratum corneum als ausgeprägte Barriere für den Arzneistofftransport resultiert vor allem aus seinem charakteristischen Aufbau und dem geringen Wassergehalt von 5-15 %. Folglich lassen sich bei diesen beiden Faktoren Ansatzpunkte für eine mögliche Penetrationsverbesserung finden.

Okklusion behindert die normale Wasserabgabe durch die Haut, was im Stratum corneum einen Anstieg des Wassergehalts bis zu 50 % zur Folge hat [83]. In der Literatur werden vor allem zwei Mechanismen zur Hydratisierung der Hornhaut diskutiert. Den Hauptangriffspunkt der Wassermoleküle stellt die Proteinmatrix in den Korneozyten dar. Durch Konkurrenz um Wasserstoffbrücken-Bindungsstellen sollen die Wechselwirkungen zwischen den Keratinfilamenten herabgesetzt werden und damit der Widerstand gegenüber penetrierenden Arzneistoffen abnehmen [236]. Außerdem konnte BARRY mit DSC-Messungen einen Anstieg der Fluidität der interzellulären Bilayer an voll hydratisiertem Stratum corneum nachweisen [13]. Nach Untersuchungen von BOUWSTRA et al. mit Röntgenkleinwinkelstreuung verändert sich dabei der Abstand zwischen den Lipidlamellen nicht. Bei einem Wassergehalt über 40 % deutet sich jedoch eine Abnahme des Ordnungszustandes der Bilayer an [24]. Wahrscheinlich greifen die Wassermoleküle zunächst an der Proteinmatrix an und lagern sich erst in höheren Konzentrationen in die Bilayer ein. Dort erfolgt eine Interkalation zwischen die hydrophilen Kopfgruppen, was ein laterales Anschwellen und abnehmende Dichte der Lipidalkylketten zur Folge hat. Der unveränderte lamellare Abstand läßt sich damit erklären, dass die Zunahme des Volumens der Kopfgruppenregion durch leichte Neigung der Alkylketten kompensiert wird [25]. Die Tatsache, dass auch die Penetration von Stoffen mit geringer Wasserlöslichkeit durch Okklusion verbessert werden kann, lässt sich also mit dem größeren lateralen Abstand zwischen den Alkylketten und dem abnehmenden Ordnungszustand der Bilayer begründen. Hydrophile Stoffe können schneller durch die erweiterte Region um die hydratisierten Kopfgruppen diffundieren.

Auch andere Substanzen sind in der Lage, reversibel die charakteristische Struktur des Stratum corneum zu verändern und können als **Penetrationenhancer** fungieren. Dadurch werden die Barriereigenschaften der Haut reduziert und die Permeabilität für Arzneistoffe steigt. Meist geschieht dies durch Interkalationen zwischen die Lipidketten der Bilayer oder Wechselwirkungen mit den polaren Kopfgruppen bzw. Denaturierung der Keratinfibrillen. Auch Eigenpenetration des Enhancers kann die Arzneistoffaufnahme durch verändertes Verteilungsverhalten beeinflussen [14]. Im Folgenden sollen von den penetrationsbeeinflussenden Substanzen diejenigen näher betrachtet werden, die im Rahmen dieser Arbeit eine Rolle spielen.

Von KNUTSON et al. konnte eine Korrelation zwischen temperaturbedingt zunehmender Fluidität der Stratum-corneum-Lipide und einem Anstieg des transdermalen Fluxes

ausgewählter lipophiler Stoffe nachgewiesen werden [100]. **Fettsäuren** können durch Einlagerung zwischen die Lipidketten penetrationssteigernde Effekte aufweisen. Nach GOLDEN et al. sind dabei einfach ungesättigte, cis-konfigurierte Fettsäuren am besten wirksam, da sie den Ordnungszustand der Lipide stärker verändern als gesättigte oder mehrfach ungesättigte bzw. trans-Fettsäuren [75]. Vielfältige Untersuchungen existieren zum Enhancermechanismus der Ölsäure [63] [122] [217]. Deren Wirksamkeit lässt sich nach COOPER durch die Kombination mit Propylenglycol noch steigern [39]. Die starken Veränderungen in der Anordnung der Lipidbilayer resultieren aus der gewinkelten Struktur der Ölsäure. Die Vermutung, dass auch verzweigt-kettige Fettsäuren positive Effekte auf die Penetration anderer Stoffe haben, konnte von SCHNEIDER et al. [183] bestätigt werden, wobei die Wirksamkeit etwas geringer als die der Ölsäure ist. Auch andere methylverzweigte Substanzen tragen zur Erhöhung der Fluidisierung der Lipidbereiche im Stratum corneum bei. Für den häufig in pharmazeutischen Zubereitungen als lipophile Komponente verwendeten Fettsäureester **Isopropylmyristat** wurden penetrationssteigernde Effekte für verschiedene Arzneistoffe beschrieben [9] [111]. Anhand von DSC-Untersuchungen konnten von LEOPOLD und LIPPOLD Wechselwirkungen mit Lipiden im Stratum corneum nachgewiesen werden [112].

Das in der Dermatologie häufig als Cosolvens eingesetzte **Propylenglycol** (PG) wird hinsichtlich seiner Eigenschaften als Penetrationenhancer in der Literatur unterschiedlich bewertet. Einerseits nimmt bei steigender Löslichkeit des Arzneistoffes im Vehikel dessen thermodynamische Aktivität ab, andererseits kann Propylenglycol durch Eigenpenetration in die Haut sowohl Wirkstoffe als auch andere Enhancer im Sinne eines *Solvent-drag*-Effektes mittransportieren [17]. Das erklärt auch die synergistische Wirkung in Kombination mit Ölsäure und Azon[®]. Ein auf diesem Prinzip beruhender Enhancereffekt konnte z. B. für den Transport von Hydrocortison nachgewiesen werden, das eine sehr viel bessere Löslichkeit in Propylenglycol als in Wasser aufweist. Weniger ausgeprägt ist der Einfluss auf die Penetration sehr hydrophiler Stoffe wie Mannitol oder von Substanzen mit einem hohem Verteilungskoeffizienten Stratum corneum/Vehikel wie Progesteron [15]. Obwohl in PG-behandelter Haut mit FTIR/ATR-Untersuchungen eine Änderung der intrazellulären Proteinkonformation festgestellt wurde [199], konnte die Aufnahme von Propylenglycol in die Korneozyten elektronenmikroskopisch nicht nachgewiesen werden [82]. Wahrscheinlich erfolgt eine Dehydratisierung der Zellen durch Propylenglycol. BOUWSTRA et. al postulierten anhand von Untersuchungen mit DSC und Röntgenkleinwinkelstreuung Wechselwirkungen des Enhancers mit den polaren Kopfgruppen der Bilayer [25].

Die penetrationsfördernde Wirkung von **Dimethylsulfoxid** (DMSO) ist schon seit langem bekannt. Bereits 1965 konnte STOUGHTON einen drastischen Anstieg der Konzentration an Hydrocortison und Fluocinolonacetonid in der Haut nach Zusatz von DMSO zu einer Cremegrundlage bzw. einer alkoholischen Lösung nachweisen [194]. Auch heute wird

DMSO in dermalen Rezepturen eingesetzt. Das liegt einerseits an den sehr guten Solvatationseigenschaften und der gesteigerten Aufnahme von Wirkstoffen in die Haut, andererseits interagiert DMSO konzentrationsabhängig mit verschiedenen Hautstrukturen [92]. Bei einem DMSO-Gehalt ab 20 % können Veränderungen in der Proteinanordnung im Stratum corneum auftreten. DMSO ist in der Lage, intrazellulär vorhandene Wassermoleküle aus ihren Bindungen zu verdrängen und so durch stärkere Solvatisierung die Struktur der Kerneozyten aufzulockern. In Konzentrationen ab 60 % erfolgt ein Angriff an den polaren Kopfgruppen der Bilayer. Auch dabei werden kleinere Wassermoleküle durch größere DMSO-Moleküle ersetzt und so die Packungsdichte der Bilayer verringert [13]. Wird jedoch statt Wasser Ethanol im Gemisch mit DMSO als Penetrationsgrundlage verwendet, kann bereits bei geringeren DMSO-Konzentrationen ein deutlicher Enhancereffekt erzielt werden [66].

Der Vorteil von DMSO liegt vor allem in der schnellen Wirksamkeit. Innerhalb von 30 min nach Applikation von Glucocorticoiden kann sich in Kombination mit DMSO ein Arzneistoffreservoir im Stratum corneum ausbilden [194]. Dazu ist jedoch die Anwendung hoher Enhancerkonzentrationen nötig. Als problematisch erweist sich dabei die zunehmende Neigung zur Erythembildung der Haut bei steigendem DMSO-Gehalt im Vehikel.

Unter den einwertigen Alkoholen ist **Ethanol** der am häufigsten an der Haut angewendete sowie hinsichtlich seiner Penetrationseigenschaften und Toxizität am besten untersuchte Vertreter. Aufgrund seiner Eigenschaften als Cosolvens und Enhancer ist er neben den klassischen dermalen Grundlagen auch in Transdermalen Therapeutischen Systemen zu finden [172]. Ethanol ist in der Lage, durch Eindringen in die Lipidbereiche des Stratum corneum die Löslichkeit für Arzneistoffe dort zu erhöhen. Dabei nimmt die Fähigkeit zur Extraktion von Lipiden und Proteinen mit steigender Konzentration sowie innerhalb der Reihe der Alkohole mit wachsender Kettenlänge zu. Für lipophile Stoffe resultiert aus der stärkeren Fluidisierung der Lipidbereiche eine Penetrationszunahme, die proportional zum Anstieg des Alkoholfluxes und unabhängig vom Molekulargewicht des Stoffes ist. So konnte z. B. eine lineare Korrelation zwischen der Permeation von Nitroglycerin aus Ethanol-Wasser-Mischungen und dem transdermalen Ethanolflux nachgewiesen werden [18]. Ähnliche Ergebnisse existieren für Estradiol, Fentanyl und Progesteron. Ein Anstieg des Ethanolgehalts über 70 % führt jedoch zu einer Dehydratisierung des Stratum corneum verbunden mit einer Fluxabnahme. Das bedeutet, dass eine gewisse Wassermenge im Vehikel für die penetrationssteigernde Wirkung von Ethanol nötig ist [19].

Die Aufnahme hydrophiler, besonders ionischer Stoffe, die bevorzugt durch Poren transportiert werden, steigt mit alkoholbedingt zunehmender Porosität des Stratum corneum ebenfalls, jedoch nicht im linearen Verhältnis zum Alkoholflux. Der wachsenden Permeabilität der Hornschicht steht die schlechtere Löslichkeit sehr hydrophiler Stoffe bei steigendem Alkoholgehalt entgegen [19].

Zu den Stoffen, die in fast allen dermalen Zubereitungen enthalten sind und den Substanztransport durch die Haut beeinflussen können, gehören auch die **Tenside**. Deren Wirksamkeit als Penetrationsenhancer lässt sich in der Reihenfolge kationisch – anionisch – nichtionisch als abnehmend einstufen, wobei nichtionische Tenside schneller penetrieren als ionische [4]. Umgekehrt verhält es sich mit der Hautverträglichkeit, so dass bevorzugt nichtionische und anionische Tenside dermal angewendet werden. Letztere erhöhen die Permeabilität der Haut durch Veränderungen der Keratinstruktur der Korneozyten, die α -Konformation wird in die β -Form umgewandelt [92] [170]. Mit DSC-Untersuchungen an SDS-behandelter Haut konnten auch Veränderungen der Lipidstruktur, vermutlich durch Lipidextraktion verursacht, nachgewiesen werden. Die Effekte an Lipiden und an Proteinen des Stratum corneum erwiesen sich als reversibel [13].

Die Wirkung nichtionischer Tenside hängt im Wesentlichen von zwei Faktoren ab: den Wechselwirkungen zwischen Tensid und Haut sowie zwischen Tensid und Arzneistoff. In der Haut greifen nichtionische Tenside hauptsächlich an Lipiden an. Im Vehikel führt ihr Zusatz häufig zu mizellarem Einschluss des Arzneistoffs. Damit lässt sich einerseits dessen Konzentration im Vehikel erhöhen, andererseits können Arzneistoffmoleküle besser in freigelöster Form als nach Assoziation mit Tensidmizellen in die Haut penetrieren. Die Frage, welcher der genannten Effekte überwiegt, entscheidet maßgeblich über Art und Umfang der Penetrationsbeeinflussung [3].

Deswegen weisen verschiedene Studien zum Einfluss pharmazeutisch relevanter Tenside auf die Arzneistoffpenetration auch unterschiedliche Ergebnisse auf. DALVI und ZATZ zeigten anhand des Transports von Benzocain, dass nichtionische Tenside nicht in der Lage sind, die Penetration von Stoffen aus wässrigen Lösungen zu erhöhen [46]. Das bestätigen auch Untersuchungen von CAPPEL und KREUTER. Sie stellten fest, dass Polysorbate in üblichen angewendeten Konzentrationen die Aufnahme der hydrophilen Modellsubstanz Methanol aus wässrigen Lösungen nur gering oder gar nicht erhöhen. Für das lipophile Oktanol wurde sogar eine Penetrationshemmung beobachtet [32]. Ähnliche Resultate erbrachte die Testung polymerer Tenside (Poloxamere und Poloxamine) unabhängig von deren Molekulargewicht und HLB-Wert [33].

Untersuchungen mit PG-Wasser-Mischungen als Grundlage zeigen jedoch andere Resultate. Der Zusatz verschiedener Polysorbate führt zur einer deutlichen Steigerung des Transports von Lidocain [174] und Hydrocortison [175] in die Haut verglichen mit der tensidfreien Grundmischung. Eine Ursache dafür ist die Erhöhung der CMC der Polysorbate durch Propylenglycol. Das Vorliegen von mehr freien Tensidmonomeren führt zu stärkerer Penetration der Polysorbate und damit zum verbesserten Arzneistofftransport. Außerdem wird der mizellar eingeschlossene Anteil des Arzneistoffs langsamer in die Haut transportiert als die frei gelösten Moleküle [174].

Eine besondere Stellung unter den Penetrationsenhancern nimmt **Harnstoff** ein, der als körpereigener Stoff eine gute dermale Verträglichkeit besitzt. Er kommt beim gesunden

Menschen zu etwa 1 % in der Haut vor und hat dort die Funktion eines natürlichen Feuchthaltefaktors (natural moisturizing factor) [224]. Da viele Hauterkrankungen mit dem Symptom trockene Haut einhergehen, nimmt Harnstoff heute einen festen Platz unter den dermalen Therapeutika ein, zumal er zusätzlich antipruriginöse und proliferationshemmende Effekte aufweist. Durch seine hygroskopischen Eigenschaften besitzt er eine große Wasserbindungskapazität und trägt so wesentlich zur Hydratisierung des Keratinmaterials im Stratum corneum bei. Harnstoff wirkt auch keratolytisch, besonders in höheren Konzentrationen. Wahrscheinlich spielen diese beiden Faktoren für den Enhancereffekt eine Rolle. Da beide Prozesse langsam ablaufen, ist eine penetrationssteigernde Wirkung erst bei Applikation über einen längeren Zeitraum zu erwarten [237]. Besonders gut untersucht ist die Wirkung des Harnstoffs auf den Transport verschiedener Glucocorticoide. Dabei konnte für Hydrocortison und Triamcinolonacetonid [222] sowie für Prednisolon [223] eine Penetrationssteigerung nachgewiesen werden.