

Einfluss der Gelformulierung auf Wirksamkeit

Ethanol verhilft Etofenamat zur besseren Hautpenetration

Bei der externen topischen Applikation von Medikamenten ist entscheidend, ob es die Stoffe in wirksamer Konzentration durch die epidermale Barriere zum Wirkort schaffen. Hier spielt auch die Vehikelgrundlage eine wichtige Rolle. Der Einfluss der Gelgrundlage auf Penetration und Wirksamkeit des NSAR Etofenamat wurde in einer aktuellen Entwicklungsreihe deutlich.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind aufgrund ihrer schmerzstillenden, fiebersenkenden und entzündungshemmenden Eigenschaften aus der Schmerztherapie nicht mehr wegzudenken. Ihr systemischer Einsatz wird allerdings durch ihre zahlreichen Nebenwirkungen begrenzt, die sich vor allem gastrointestinal, kardiovaskulär und renal äussern können.

Daher werden seit langer Zeit auch topische Formulierungen von NSAR in der Schmerz- und Rheumatherapie eingesetzt. Sie haben im Vergleich zur oralen Anwendung ein besseres Sicherheitsprofil, da ihr Risiko für die gefürchteten systemischen Nebenwirkungen der Prostaglandinhemmung deutlich reduziert ist. Allerdings ist bei der topischen Applikation auch der therapeutische Effekt begrenzt. Denn zwischen dem applizierten Wirkstoff und seinen Zielstrukturen, den Cyclooxygenasen, liegt das Stratum corneum der Epidermis. Seine biologische Aufgabe ist es, das Eindringen von Pathogenen und Giftstoffen aus der Umwelt in den Körper zu verhindern. Biochemisch ist das Stratum corneum eine semipermeable Membran, die hauptsächlich aus Hornzellen (Korneozyten) besteht, die in eine komplex aufgebaute Matrix aus lamellär aufgebauten Lipidschichten eingebettet sind.

Um die Aufnahme von Medikamenten in einer brauchbaren Konzentration zu ermöglichen, muss diese Lipidmatrix entsprechend modifiziert werden. Dies ist beispielsweise durch niedermolekulare Alkohole wie Ethanol möglich. Etofenamat ist ein nicht selektiver Cyclooxygenase-Hemmer, der äusserlich zur Behandlung von Schmerz- und Entzündungszuständen verschiedener Ursachen eingesetzt wird. Der lipophile Wirkstoff ist bereits in verschiedenen Gels und Sprays im Handel. Zur Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten wurde nach einer hydroalkoholischen Gelgrundlage für die topische Applikation mit verbesserter Wirkstoffpenetration durch die

Epidermis gesucht. Ethanol wurde bei den getesteten Grundlagen als Lösungsmittel, Konservierungsmittel und zur Verbesserung der Hautpenetration in drei unterschiedlichen Konzentrationen (15%, 20% und 30%) eingesetzt. Es wurden sowohl verschiedene In-vitro-Versuche als auch In-vivo-Versuche an Ratten durchgeführt.

Gute Hautpermeabilität und antiinflammatorische Wirkung

Alle drei getesteten hydroalkoholischen Gels waren weiss, einheitlich im Aussehen und hatten einen alkoholischen Geruch. Die pH-Werte der Formulierungen lagen alle um einen Durchschnittswert von 5,58 ohne signifikante Unterschiede. Der Alkoholgehalt beeinflusste die Viskosität, sie nahm mit zunehmender Ethanolkonzentration ab. Unter der höchsten Ethanolkonzentration von 30 Prozent war erwartungsgemäss auch die antimikrobielle Aktivität am höchsten.

In einem weiteren Versuchsansatz wurde die Freisetzung von Etofenamat aus den drei Gelformulierungen durch Polysulfonmembranen gemessen. Bereits eine Stunde nach der Gelapplikation waren signifikante Unterschiede zu verzeichnen: Die 30-Prozent-Formulierung wies ein höheres Freisetzungsprofil auf. Der Unterschied zu den anderen beiden Formulierungen steigerte sich noch im Verlauf der Beobachtung. Nach zwölf Stunden waren aus der 15-Prozent-Formulierung 22 Prozent, aus der 20-Prozent-Formulierung 29,3 Prozent und aus der 30-Prozent-Formulierung 66 Prozent des vorhandenen Etofenamats freigesetzt worden. Unter Berücksichtigung der erzielten Ergebnisse wurde die 30-Prozent-Formulierung für die weiteren Experimente ausgewählt, so die Autoren weiter.

Im nächsten Versuchsansatz wurde in vitro die Penetrationsfähigkeit durch menschliche Haut untersucht. 24 Stunden nach Auftragen des ausgewählten Gels waren

2,3 Prozent des applizierten Etofenamats durch die Epidermis penetriert.

Reduktion von Ödem und Entzündung

Nun ging es an die klinische Effektivität in vivo. Für diese Testung wurde das Carrageen-induzierte Hinterbeinödem als Tiermodell herangezogen. Carrageen ist eine aus Rotalgen gewonnene Substanz, die nach Injektion zur lokalen Entzündung und Ödembildung führt. Im hier vorliegenden Kontext wurden die Versuchsratten in zwei Gruppen eingeteilt: Die Kontrollgruppe erhielt nur die Carrageen-Injektion in beide Hinterpfoten ohne jegliche Therapie, die Therapiegruppe erhielt 30 Minuten zuvor das Etofenamat-Gel auf die rechte Hinterpfote aufgetragen. Unmittelbar nach der Injektion sowie fünf Stunden später wurde jeweils das Pfotenvolumen als Marker für das Carrageen-induzierte Ödem bestimmt. Während es bei den unbehandelten Pfoten sowie bei den Kontrolltieren zu einer Schwellung der Pfoten um 40 Prozent kam, konnte diese bei den mit Etofenamat-vorbehandelten Pfoten deutlich reduziert werden – hier war eine Schwellung um durchschnittlich 3,3 Prozent nachweisbar. In der anschliessenden Histologie zeigte sich, dass die Vorbehandlung nicht nur das Ödem, sondern auch die Infiltration des Gewebes mit Entzündungszellen signifikant reduziert hatte. Allergische Reaktionen wurden nicht gefunden.

Fazit

In den hier beschriebenen In-vitro-Untersuchungen konnte klar gezeigt werden, dass die Ethanolkonzentration in der Gelgrundlage das Freisetzungsprofil von Etofenamat beeinflusste. Die begünstigende Wirkung von Ethanol auf die Penetration könnte, so vermuten die Autoren, durch die Austrocknung des Stratum corneum und die so entstehenden Risse in der Lipidschutzschicht bedingt sein. Die In-vivo-Versuche bestätigten zudem das therapeutische Potenzial der neuen Formulierung mit 5,0 Prozent Etofenamat in einer 30-Prozent-Ethanol-Hydrogelgrundlage. Insgesamt scheint die neue Formulierung vielversprechende Charakteristika für die Therapie von Patienten mit akuten und chronischen muskulären Schmerzen zu haben, betonen die Autoren. ❖

Adela Žatecky

1. Marto J et al.: Topical gels of etofenamate: in vitro and in vivo evaluation. *Pharm Dev Technol* 2014 [Epub ahead of print]; doi:10.3109/10837450.2014.915571.