



Das Stratum corneum

Struktur und Morphologie einer hoch effizienten Barriere

Von Reinhard H.H. Neubert und Roger Wepf

Forschungsarbeiten der letzten Jahre zeigen, dass die Integrität und Stabilität der Hauptbarriere der Haut auf vier Ebenen realisiert wird: durch «haken-ähnliche» Strukturen der Corneozyten, durch Corneodesmosomen und Lipid-Bilayer des Stratum corneum sowie durch Tight Junctions (Schlussleisten) am Übergang von der lebenden zur toten Hautschicht. Der Fortschritt der elektronenmikroskopischen Techniken führte zu völlig neuen Einblicken in die Morphologie dieser Hautschicht. Mithilfe der Neutronendiffraktion wurde der molekulare Aufbau im Detail aufgeklärt. Diese Arbeiten bilden eine exzellente Basis zur Konzeption neuer Penetrationsmodulatoren sowie neuer effektiver Vehikelsysteme.

Die menschliche Haut besteht aus drei Schichten, der Epidermis, Dermis und Subcutis, sowie den Hautanhangsgebilden wie Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen. Die Aufgabe der Epidermis ist es, die äusserste Hautschicht als Hautbarriere ein Leben lang kontinuierlich zu erneuern. Diese Hautbarriere, auch Hornschicht genannt, ist die Grenzfläche des Organismus zu seiner Umwelt

und dient als Barriere sowohl für Fremdstoffe von aussen als auch für Wasser und kleine Moleküle von innen nach aussen. Somit muss die Hautbarriere den Körper einerseits vor äusseren invasiven und irritierenden Einflüssen schützen und andererseits gleichzeitig den Wasserhaushalt für die lebensnotwendige Homöostase aufrechterhalten. Diese in sich widersprüchlichen Funktionen übernimmt eine hoch komplex organisierte und äusserst anpassungsfähige, biologisch tote, jedoch dynamische, 10 bis 15 µm dünne Hautschicht. Diese Hornschicht (Stratum corneum, SC) besteht aus toten verhornten Keratinozyten, sogenannten Corneozyten, und bildet eine der effizientesten Barrieren in der Biologie.

Bislang kann eine grosse Zahl von Arzneistoffen nicht dermal oder transdermal angewendet werden, da diese das Stratum corneum der menschlichen Haut nicht überwinden können. Lediglich Wirkstoffe mit einer ausreichenden Lipophilie sind in der Lage, in die Hornschicht zu penetrieren beziehungsweise durch diese zu permeieren.

Aus diesem Grund unternahmen Forscher erhebliche Anstrengungen, um die Struktur des SC sowohl auf morphologischer als auch molekularer Ebene zu erforschen. In den letzten Jahren wurden dabei äusserst interessante Resultate erzielt, die neue Einblicke in die Struktur der Hautbarriere sowohl auf morphologischer als auch auf molekularer Ebene erlauben. Diese Erkenntnisse können als Basis für neue Konzepte zur Beeinflussung der Wirkstoffpenetration in und durch die menschliche Haut dienen.

Wohlgeordnete Schichten

Das menschliche SC besteht in Abhängigkeit vom Körperareal aus 15 bis 20 abgestorbenen Zellschichten. Diese sind aus Corneozyten und interzellulären

Lipiden aufgebaut. Um die Struktur des SC besser verstehen zu können, entwickelte Peter Elias, San Francisco, das «Ziegelstein-Mörtel»-Modell (1). Dabei stellen die toten Hornzellen, die mit dem Stützprotein Keratin gefüllt sind, die «Ziegelsteine» und die interzellulären Lipide den «Mörtel» dar (Abbildung 1). Die interzellulären Lipide bestehen aus drei Hauptfraktionen: Ceramide (etwa 30%), freie Fettsäuren (etwa 30%) sowie Cholesterol und dessen Derivate (auch etwa 30%). Dabei kommt die Sphingolipidfraktion der Ceramide, die nach ihrer Lipophilie in neun Untergruppen eingeteilt wird, in dieser Menge und in dieser komplexen Zusammensetzung nur im SC vor. Bisher wurde angenommen, dass die langkettigen Ceramidfraktionen für die Stabilität der SC-Lipiddoppelschichten besonders wichtig sind, da hier eine ω -Hydroxy-Fettsäure im Ceramidgrundkörper mit Linolsäure verestert ist. Dadurch entsteht eine C36-Seitenkette, die bis in die nächste Lipiddoppelschicht hineinragt. Daher spricht man auch von der «Nagelfunktion» der Ceramide. Phospholipide, die die Hautbestandteile der Biomembranen im menschlichen Körper darstellen, spielen im SC dagegen keine Rolle (2).

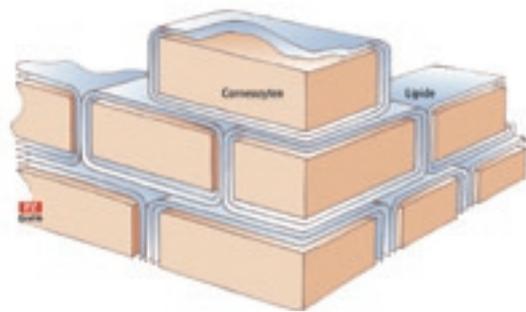


Abbildung 1: Etabliertes Ziegelstein-Mörtel-Modell des Stratum corneum (SC)

Wichtig für die Barrierefunktion des SC ist der hohe Ordnungsgrad der interzellulären Lipide, die den «Mörtel» bilden. Die SC-Lipide bilden Doppelschichtstrukturen (Bilayer) aus, die zwischen 4 bis 5 nm dick sind (3). Eine zweite Bilayerstruktur mit einer Dicke von etwa 13 nm, die von den langkettigen Ceramiden, zum Beispiel Cer (EOS) und Cer (EOP) (E = Ester der Linolsäure über eine O = ω -Hydroxy-Fettsäure verestert, mit einem S = Sphingosin- oder P = Phytosphingosingrundkörper), gebildet werden soll, wird derzeit in der Literatur diskutiert (4). Über diese Bilayer können Wirkstoffe in und durch das SC diffundieren und penetrieren (Abbildung 2).

Das Ziegelstein-Mörtel-Modell erklärt jedoch nicht, warum das SC äusserst widerstandsfähig gegen mechanischen Stress und inneren Gewebedruck ist.

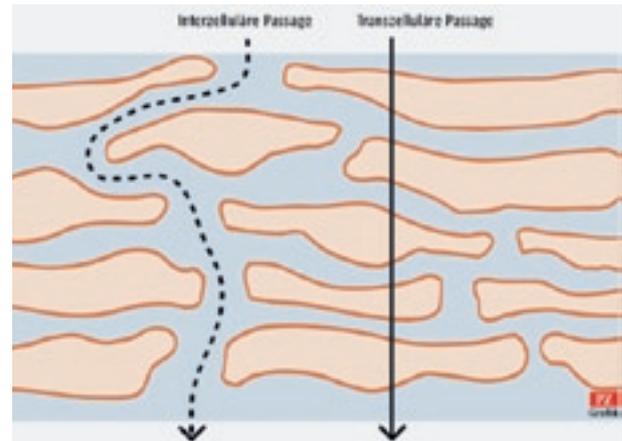


Abbildung 2: In der Literatur beschriebene Penetrationswege durch das SC; 1: interzellulärer Weg, 2: transzellulärer Weg

Auch kann es weder etwas über die Kohäsion der Schichten zueinander noch über die Dynamik und den Stoffaustausch aussagen. Daher war es notwendig, diese bedeutende Hautstruktur mit modernen mikroskopischen Verfahren naturnah zu untersuchen und den Kontext der einzelnen Komponenten im natürlichen Zusammenhang zu erfassen. Diese Studien wurden vor allem mit modernen Tieftemperatur-Elektronenmikroskopie-Verfahren und anderen Strukturforschungsverfahren in verschiedenen Laboren in den USA und Europa vorangetrieben. Jetzt muss das Ziegelstein-Mörtel-Modell überdacht werden. Nach den neuen Resultaten werden die Barrierefunktion und Stabilität des SC auf vier Ebenen realisiert:

- durch hakenähnliche Strukturen der Corneozyten
- durch die Corneodesmosomen
- die Bilayer des SC
- die Tight Junctions (Schlussleisten).

Was das SC zusammenhält

Der Fortschritt der elektronenmikroskopischen Techniken (5) führte zu völlig neuen Einsichten in die Morphologie der Hornschicht. Weiterführende Arbeiten zeigen eindrucksvoll, dass «hakenähnliche» Strukturen der Corneozyten erheblich zur mechanischen Stabilität und damit zur Barrierefunktion beitragen (Abbildung 3).

Die zweite Voraussetzung für die mechanische Stabilität ist die Existenz von punktförmigen molekularen Verbindungsstellen von Zelle zu Zelle. Diese Zell-Zell-Verbindungen werden noch in den lebenden Hautschichten gebildet und dienen der Aufrechterhaltung und Gestaltung des Zellgewebeverbands. Beim Übergang von der lebenden (Stratum

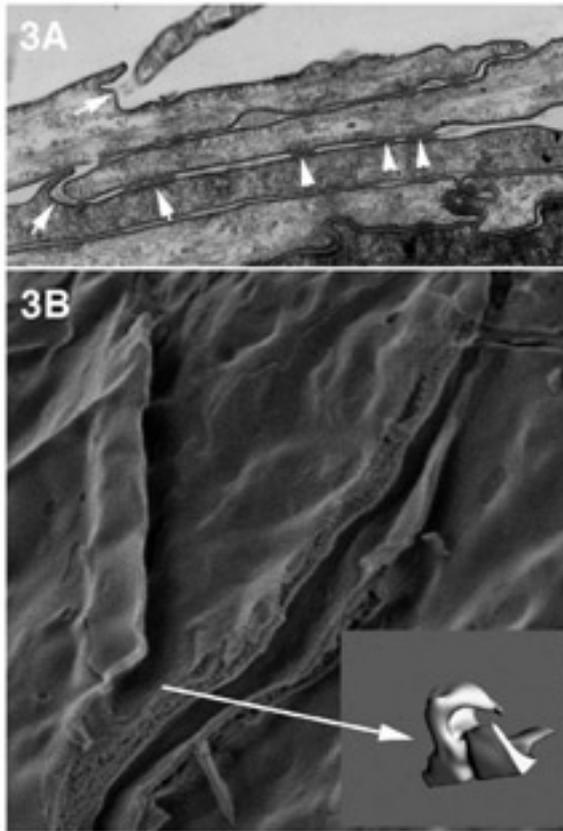


Abbildung 3 (links): Haken- und klammerähnliche Strukturen der Corneozyten im Stratum corneum
 3 A: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme der äußeren Schichten des SC mit Corneodesmosomen (Pfeile)
 3 B: Rasterelektronenmikroskopische Draufsicht auf einen Corneozyten im mittleren SC mit klammerartigem Haken

granulosum, Abbildungen 4 A und 5 A) zur toten Hautschicht (Stratum corneum, Abbildungen 4 B bis D und 5 F bis K) werden diese makromolekularen Verbindungsstellen nicht abgebaut, sondern mit weiteren Proteinen ergänzt und stabilisiert. Diese Corneodesmosomen bestehen aus einem dichten Rasen von Transmembranproteinen (Tabelle 1), die im Interzellularraum ineinandergreifen und so die Corneozyten miteinander «vernieten» (Abbildungen 5 C bis E). Diese «Nieten» tragen wesentlich zur Kohäsion der Corneozyten bei, sind aber nicht das mechanisch stärkste Element.

Im Durchschnitt findet man ein Corneodesmosom pro Quadratmikrometer, das heißt, es existieren etwa 400 bis 600 Corneodesmosomen pro Corneozyt und Seite. Abbildung 5 B zeigt Oberflächen von ganzen Corneozyten mit punktförmiger Textur. Die Corneozyten können dadurch ein komplexes und dichtes Netzwerk ausbilden. In diesem intercorneozytären Netzwerk sorgen auf der zellulären Ebene hakenähnliche Corneozytenstrukturen (zwischen benachbarten Corneozyten, Abbildung 3 und 5 C bis E) zusammen mit den Corneodesmosomen für die erforderliche mechanische Stabilität; erst

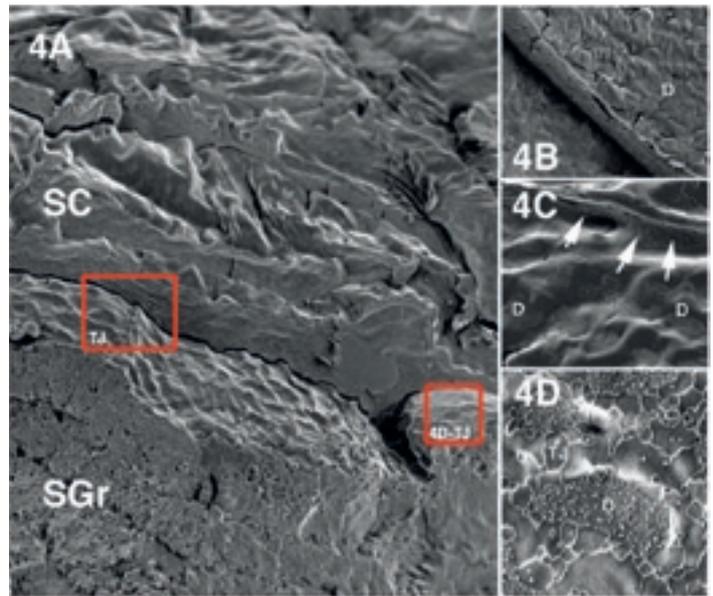


Abbildung 4 (rechts): Querbruch durch das SC und das Stratum granulosum (SGr)

4 A: Übersicht
 4 B: Desmosomenverteilung im oberen SC (D: Desmosomen)
 4 C: Desmosomenverteilung im unteren SC (Pfeil: Draufsicht auf klammerartige Struktur)
 4 D: Tight Junctions (Schlussleisten) im Übergangsbereich der lebendigen Epidermis zum SC

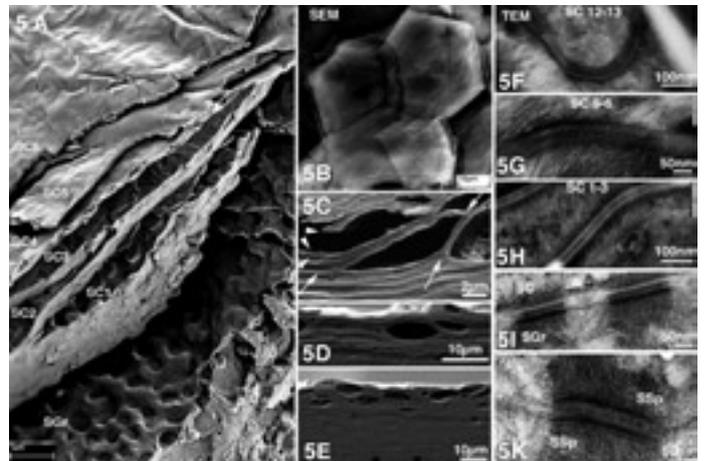


Abbildung 5: Querbrüche (A bis E) und Querschnitte (F bis K) durch die Hautbarriere und ihre Verbindungselemente
 5 A: Querbruch vom SGr bis in die sechste Schicht des SC (SC1 bis SC6)

5 B: Aufsicht auf die Unterseite von Corneozyten der unteren SC-Schicht

5 C bis E: Effekte von überschüssigem Wasser, das sich interzellulär linsenförmig einlagert, was die Barrierestruktur auseinandersprengt

5 F bis K: TEM-Bilder von Querschnitten durch Desmosomen (F, G) und Corneodesmosomen (H bis K) zeigen deutlich, dass in allen Schichten des SC noch verbindende filamentöse Strukturen vorhanden sind.

dadurch schaffen sie ein stabiles Strukturgerüst und somit den Raum für die Anordnung der hoch geordneten interzellulären Lipidschichten.

Tabelle 1:

Proteine der Desmosomen und Tight Junctions

Strukturen im SC	assoziierte Filamente	Transmembranäre Glycoproteine	Plaueproteine
Desmosomen	intermediäre Filamente (Keratinfilamente)	Desmogleine 1–3 Desmocoline 1–3	Plakoglobin Desmoplakin VII
Corneodesmosomen		Corneodesmosin	Plakophilin 1–3
Tight Junctions occludens 1–3 (Schlussleisten)	Mikrofilamente (F-Aktin)	Occludin Claudine 1–15	Plaueprotein Zonula Symplekin Cingulin

Bei übermässiger Wasseraufnahme lagert sich das Wasser linsenförmig zwischen die Corneozyten (*Abbildung 5 D und E*) und sprengt zunächst die Ebenen der Corneozyten, die mit Corneodesmosomen belegt sind, auseinander, bevor die hakenähnlichen Verzahnungen reissen (*Abbildung 5 C*, Pfeile stabile Verzahnungen, Pfeilköpfe gerissene Verzahnung). Der Abbau der Corneodesmosomen spielt bei der Desquamation eine ausserordentliche Rolle. Störungen im Auf- und Abbau der Corneodesmosomen führen zu Krankheiten wie palmoplantarer Keratodermie und hypohidrotischer ektodermaler Dysplasie (*Tabelle 2*).

Vor Kurzem wurde eine Barrierestruktur in humaner adulter Haut entdeckt und beschrieben, die zuvor nur in embryonaler Haut bekannt war (6). Diese wird aus Tight Junctions (Schlussleisten zwischen den Zellen) am Übergang von der lebenden zur toten Hautschicht gebildet (*Abbildung 4 D*). Derzeit wird vermutet, dass diese zusätzliche Barriere sowohl als molekularer Filter für grosse Moleküle als auch als Strukturelement zur Polarisierung der Zellen dient. Diese entsteht durch unterschiedliche Zusammensetzung und somit durch Organisation der Membranen der Stratum-granulosum-Zellen an den Stellen der Oberfläche, an denen die Schlussleisten zu finden sind, im Vergleich zum Rest der Zelle. Die Polarisierung begünstigt den Export der Hautlipide in den interzellulären Raum nach aussen hin zum Stratum corneum und verhindert, dass die Hautlipide nach innen abgegeben werden.

Molekulare Dimensionen

Bisher untersuchte man die Struktur der SC-Lipide, also des «Mörtels», mit verschiedenen Standardmethoden. Eingesetzt wurden

- kalorimetrische Methoden wie DSC (Differential Scanning Calorimetry, RN),
- spektroskopische Methoden wie FT-(fouriertransformierte, RN-)Raman- und FT-IR-(Infrarot, RN-) Spektroskopie und
- Röntgenstreuung.

Die Technik der Neutronendiffraktion, kombiniert mit innovativen Präparationsmethoden, stellt einen neuen Ansatz zur intensiven Untersuchung der molekularen Struktur der SC-Lipide dar. In enger Kooperation nutzten Physiker vom Kernforschungsinstitut in Dubna, Russland, und Pharmazeuten aus Halle diese Techniken. Die Arbeiten erfolgten an SC-Lipidgemischen, die zunächst aus Ceramid AP, Cholesterol, Cholesterolsulfat und Palmitinsäure bestanden. Aus den Lipiden wurden Bilayer auf einer Quarzoberfläche präpariert und diese dann mithilfe der Neutronendiffraktion hinsichtlich ihrer molekularen Architektur charakterisiert (7).

Erstmalig konnten so die molekularen Dimensionen sowohl der hydrophilen und der lipophilen Strukturen der SC-Bilayer als auch die Dicke der Wasserschicht zwischen den Kopfgruppen der Bilayer bestimmt werden. Dabei zeigte sich, dass die Dicke der unpolaren Region 2,8 nm und die der polaren Region 1,92 nm beträgt (*Abbildung 6*). Demgegenüber ist die Wasserschicht lediglich 0,16 nm dick. Dies bedeutet, dass sich im Interzellulärraum des SC sehr wenig Wasser (weniger als eine Monolage) befindet und somit auch wenig Raum und Wasser für die Diffusion hydrophiler Arzneistoffe zur Verfügung steht. Diese Resultate legen das Fundament, um sowohl den Einfluss der einzelnen Lipidfraktionen als auch von Substanzen zu untersuchen, die die Lipidpackung und somit die Penetration gezielt beeinflussen (Penetrationsmodulatoren).

Tabelle 2:

Hautkrankheiten mit Störungen der Hautbarriere und deren Penetration

Krankheit	Vererbungsmodus	Gen	Genfunktion	Phänotyp
Bullös ichthyosiform	AD	Keratin 1 und 10	Intermediär Filament	Dicke Hautschuppen, Rötung, epidermolytische Hyperkeratose
Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia	AD	Plakophilin 1	Strukturvernetzung	Erythroderma, fragile Haut, gestörtes Schwitzen, Haar- und Nagelabnormitäten
Gaucher Typ 4	AR	Beta-Glucocerebrosidase		trockene, rauhe, schuppige Haut
Ichthyosis lamellar	AR	Transglutaminase 1	Strukturvernetzung	verdicktes Stratum Corneum, trockene, rauhe Haut, Hautschuppen (gesamter Körper)
Ichthyosis X-linked	XLR	Arylsulfatase C	Steroidsulfatase	verdicktes Stratum corneum, trockene rauhe Haut, Hautschuppen (Extremitäten)
Morbus Crohn		NOD2/CARD15 Glucose-6-phosphat	Barriestörung (Darm und Epithelien allg.) Lipidmetabolismus	Barrieredysfunktion, TJ-Störungen
Naxos Disease	AD	Junctional Plakoglobin Desmoplakin Keratin 9	Zell-Zell-Kontakt Intermediär Filament	wollige Haare Kardiomyopathie
Striate PPK 1	AD	Desmoglein-1	Zell-Zell-Kontakt	Palmoplantar Keratoderma
Striate PPK 2	AD	Desmoplakin	Zell-Zell-Kontakt	Palmoplantar Keratoderma

AD = autosomal dominant, AR = autosomal rezessiv, XLR = X-linked rezessiv

Laufende Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Einfluss der langkettigen lipophilen Ceramide (EOS) und (EOP) sowie des hydrophilsten Ceramides (Cer [AP]) auf die Struktur der SC-Lipiddoppelschichten. Zudem wird der Einfluss der Kettenlänge der freien Fettsäuren auf die Struktur der Bilayer untersucht, da neuere Arbeiten zeigen, dass die C24-Fettsäure (Lignocerinsäure) sowie die C22- und die C26-Fettsäuren die Hauptbestandteile dieser SC-Lipidfraktion darstellen. Es wurde ein neues Strukturmodell der SC-Doppelschichten entwickelt, das sogenannte Armature Reinforcement Model (Ankerverstärkungsmodell), das davon ausgeht, dass das hydrophilste Ceramid (Cer [AP]) für die Festigkeit der SC-Doppelschichten verantwortlich ist. Aufgrund seiner vier OH-Gruppen ist das Ceramid [AP] in der Lage, über Wasserstoffbrücken durch die Bildung der Hairpin-Struktur («Anker»-Struktur) die SC-Doppelschichten zu stabilisieren.

Cer [AP] zwingt dadurch die anderen Lipide, auch die langkettigen Ceramide [EOS] und [EOP], in eine Doppelschicht mit einer Dicke von rund 4,5 nm (siehe *Abbildung 8*). Das langkettige Ceramid [EOS] ragt dabei mit der langen Lipidkette in die nächste Doppelschicht hinein (12).

Offen bleibt weiterhin die in der Literatur aufgeworfene Frage, ob die 13-nm-Struktur der SC-Bilayer bei Anwesenheit des Ceramids [EOS] tatsächlich auftritt oder ob es sich nur um ein Artefakt handelt, das während der Präparation entsteht.

Wege durch die Hornschicht

Allgemein gehen die Wissenschaftler davon aus, dass Wirkstoffe interzellulär in und durch das menschliche SC penetrieren (*Abbildung 2*). Nach den neuen Erkenntnissen kann man jedoch drei Penetrationswege postulieren (*Abbildung 7*). Dabei

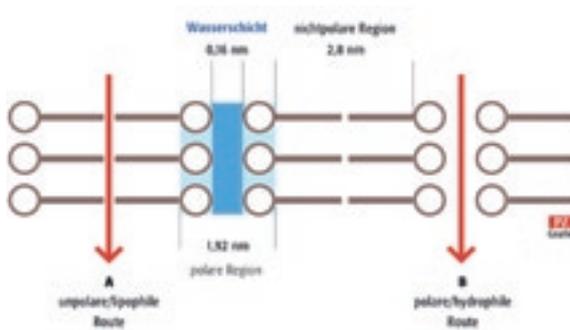


Abbildung 6: Molekularer Aufbau der SC-Bilayer

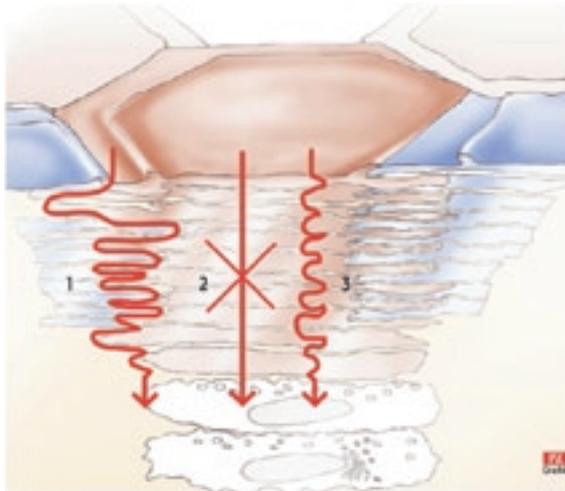


Abbildung 7: Neubewertung der Penetrationswege durch das SC; 1: interzellulärer Weg bevorzugt für lipophile Stoffe, 2: transzellulärer Weg sehr unwahrscheinlich, 3: Neu corneodesmosomaler Weg für hydrophile Stoffe

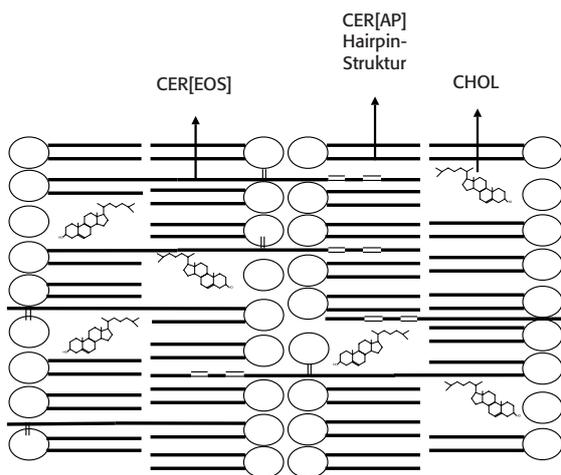


Abbildung 8: Struktur des Ceramid [AP] und des Ceramid [EOS] in Stratum-corneum-Modell doppelschichten

ist der transzelluläre Weg sehr unwahrscheinlich, da die Substanzen abwechselnd durch lipophile und hydrophile Schichten penetrieren oder diffundieren müssten. In Betracht der hohen Zahl an Corneodesmosomen pro Corneozyt ist aber ein Penetra-

tionsweg über die corneodesmosomalen Strukturen, die einzelne Corneozyt molekular miteinander verbinden, denkbar (hydrophile Route). Ebenso ist es möglich, dass lipophile Wirkstoffe die Hautbarriere durch laterale Diffusion entlang der lipophilen Kohlenwasserstoffketten der SC-Lipide überwinden können (interzelluläre, unpolare/lipophile Route) (siehe auch *Abbildung 6*).

Nur Wirkstoffmoleküle mit ausreichender Lipophilie, zum Beispiel Glukokortikoide, können erfolgreich für die dermale Therapie eingesetzt werden. Wirkstoffe wie die organischen Nitrate und Estradiol können ebenfalls effizient für die transdermale Therapie genutzt werden. Extrem lipophile Stoffe wie Betamethasonvalerat und Dithranol kumulieren in den lipophilen Bilayern des Stratum corneum und bilden hier ein Depot, was bei der Anwendung beachtet werden muss.

Durch die Arbeiten zur molekularen Struktur der SC-Lipide konnte die polare/hydrophile Route nachgewiesen werden, deren Existenz in der Literatur bisher noch kontrovers diskutiert wird. Vermutlich sind jedoch nur kleine hydrophile Moleküle wie Harnstoff oder Propylenglykol in der Lage, über die polare Route zu diffundieren.

Der sehr geringe Wassergehalt in der Lipidbarriere im mittleren Teil des SC könnte auch die dortige reduzierte Proteaseaktivität erklären. Erst in den obersten Schichten des SC können diese Enzyme aktiv werden, wenn der Wassergehalt über die Atmosphäre wieder zunimmt. Die Desquamation durch tryptische und chymotryptische Proteasen kann daher erst in den obersten Schichten stattfinden.

In der Literatur gibt es Hinweise, dass den transglanulären Penetrationswegen über die Hautanhangsgebilde (Haarschäfte und Drüsenausführgänge) weit größere Bedeutung zukommt als bisher angenommen (8). Dies eröffnet ein neues interessantes Forschungsfeld.

Enhancer für die apolare Route

Da natürlicherweise lediglich Wirkstoffe mit ausreichender Lipophilie durch das SC penetrieren können, wird seit vielen Jahren nach Möglichkeiten gesucht, die Arzneistoffaufnahme zu verbessern oder überhaupt erst zu ermöglichen. Dies gilt sowohl für die dermale als auch für die transdermale Therapie. Die meisten der in *Tabelle 3* aufgeführten Methoden befinden sich noch im Stadium der Forschung und müssen kritisch bewertet werden, zum Beispiel der Einsatz von Mikronadeln als Array und der Radiowellen. Diese Methoden erzeugen «Löcher» im µm-Bereich, die erst nach 20 bis 30 Stunden verheilen.

Tabelle 3:

Möglichkeiten zur Penetrationsverbesserung durch das Stratum corneum

Beeinflussung der Penetration	Therapeutische Nutzung:		In der Forschung
	dermal	transdermal	
Enhancer	✗	✗	✗
galenische Vehikelsysteme (Mikroemulsionen)	✗		✗
mit Lichtgeschwindigkeit beschleunigte Partikel («piece gun») (14)		✗	✗
Iontophorese und andere elektrochemische Methoden			✗
Radiowellen			✗
Ultraschall			✗
Mikronadeln als Array			✗

Tabelle 4:

Penetrationenhancer

Enhancer	Penetrationsverbesserung via	
	polare Route	apolare Route
Ölsäure		✗
Terpene		✗
Glycolipide		✗
mittelkettige Triglyceride		✗
synthetische Wachse (Isopropylmyristat)		✗
verzweigt-kettige Fettalkohole (Eutanol G)	✗	✗
Harnstoff	✗	
Propylenglycol	✗	
Azon	✗	✗
Dimethylsulfoxid	✗	✗
Taurin	✗	
1,2-Pentylenglycol	✗	(✗)

Dagegen werden in der topischen Therapie seit vielen Jahren erfolgreich Substanzen verwendet, die die Penetration von Wirkstoffen verbessern (10). Wie effektiv diese Penetrationenhancer sind, hängt entscheidend von ihren physikochemischen Eigenschaften ab. Diese bestimmen, über welchen Penetrationsweg die Wirkstoffe durch das SC gelangen, über die polare oder die apolare Route.

Die meisten der bisher eingesetzten Enhancermoleküle beeinflussen den lipophilen Penetrationsweg,

in der Regel durch eine Fluidisierung der SC-Lipide (Tabelle 4). Hierzu gehört eine Reihe von pharmazeutischen Hilfsstoffen wie Ölsäure und die flüssigen synthetischen Wachse, die seit Langem in der Dermatopharmazie eingesetzt werden. Die Ölsäure fluidisiert die SC-Lipidbilayer und erhöht somit die Penetration von Wirkstoffen über die unpolare Route. Andere Substanzen wie das Azon, das noch nicht in kommerziellen Zubereitungen verwendet wurde, können aufgrund ihrer chemischen Struktur sowohl die Penetration über die lipophile als auch die Diffusion über die hydrophile Route beeinflussen. Das trifft auch auf Dimethylsulfoxid zu, das jedoch in höheren Konzentrationen wegen seiner guten Lösungseigenschaften zur Aufhebung der Barrierefunktion durch Mazeration der SC-Lipide führt.

Die grosse Herausforderung besteht in der Entwicklung von Enhancermolekülen für die polare Route, weil bisher nur sehr wenige kleine Moleküle durch

die polaren Strukturen des SC diffundieren können. Solche Penetrationsförderer könnten es ermöglichen, auch Problemärzneistoffe wie pharmakologisch effektive Peptide, die bisher nur parenteral verabreicht werden können, oder Nukleinsäuren (unter dem Aspekt der Gentherapie) im Sinne eines Dermal oder Transdermal Drug Delivery therapeutisch einzusetzen. Eine Alternative könnten das Taurin und das 1,2-Pentylenglycol darstellen. Taurin, ein wichtiger Osmoregulator des Körpers, kann

Wassermoleküle binden und wird über einen effizienten Carrier in den Keratinozyten aufgenommen. Das 1,2-Pentylenglycol ist lipophiler als das 1,2-Propylenglycol, das seit Langem in der Dermatopharmazie und Kosmetik eingesetzt wird. Es ist ein sehr gutes Kosolvens und verbessert die Penetration sehr hydrophiler Wirkmoleküle.

Die Penetration verzögern

Erstaunlicherweise haben Penetrationsretarder oder -reducer bisher sehr wenig Beachtung gefunden. Darunter versteht man Substanzen, die die Penetration von Stoffen durch die Haut herabsetzen oder verhindern. Dies soll durch Verstärkung der Barrierefunktion des SC erreicht werden und wäre in der Kosmetik ausserordentlich wichtig, zum Beispiel beim Einsatz von chemischen Lichtschutzfiltersubstanzen, deren Eindringen in die Haut verhindert oder reduziert werden könnte. Weiterhin wären Penetrationsreducer auch für die Behandlung von Krankheiten wie Psoriasis, bei denen die Barrierefunktion des SC beeinträchtigt ist, von unschätzbarem Wert.

Mit dem Ziel, die Barrierefunktion der Hornschicht zu verbessern, werden in der Kosmetik und Hautpflege natürliche und synthetische Ceramide eingesetzt. Unklar ist jedoch, ob die topisch aufgetragenen Ceramide überhaupt in das SC penetrieren, da es sich um sehr rigide Lipide handelt.

In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass kolloidale Vehikelsysteme wie Mikroemulsionen (ME) exzellente galenische Carrier sind, um Wirkstoffe durch die Haut zu transportieren (11). Mikroemulsionen sind optisch isotrop, durch eine sehr geringe Grenzflächenspannung thermodynamisch stabil und hoch dynamisch. Sie bestehen aus einem Tensid, einem Cotensid, einer Öl- und einer Wasserphase. Die Radien der kolloidalen Phase liegen zwischen 10 und 50 nm. ME-Systeme sind von O/W bis W/O variierbar. Durch das Tensidsystem kann man bestimmen, ob eine wässrige (hydrophile) Phase (W/O-ME) oder eine ölige (lipophile) Phase (O/W-ME) kolloidal vorliegt. Es hat sich gezeigt, dass die O/W-ME bei dermalen Anwendung die Penetration eines eingearbeiteten Arzneistoffs enorm fördert (11). Dieser sollte sich in der öligen kolloidalen Phase befinden. Die W/O-Mikroemulsionen, in deren wässriger kolloidaler Phase Peptide und Nukleinsäuren inkorporiert werden können, befinden sich noch im Stadium der Forschung.

Diese Vehikelsysteme werden bisher lediglich punktuell eingesetzt, zum Beispiel in der Hautpflege (mit Zinkpyrion), in der Dermatopharmazie (mit Clotrimazol) und in der Medizin (orale Anwendung von

Ciclosporin A). Damit solche Systeme künftig breit in Dermatopharmazie und Kosmetik eingesetzt werden können, muss es gelingen, den Tensidgehalt zu minimieren (unter 20%) sowie milde, hautfreundliche Tensidsysteme für ME zu entwickeln. ●

Korrespondenzadresse:

Dr. Roger Wepf

Elektronenmikroskopie-Zentrum ETH Zürich (EMEZ)

Wolfgang-Pauli-Strasse 14

CH-8093 Zürich

E-Mail: roger.wepf@emez.ethz.ch

Internet: www.emez.ethz.ch

Professor Dr. Dr. Reinhard H. H. Neubert

Martin-Luther-Universität

Institut für Pharmazie

Wolfgang-Langenbeck-Strasse 4

D-06120 Halle/Saale

E-Mail: reinhard.neubert@pharmazie.uni-halle.de

Literatur

- Elias, P. M., Friends, D. S.: The permeability barrier in mammalian epidermis, *J Cell Biol* 1975; 20: 1–19.
- Neubert, R. H. H., Wohlrab, W. A., Marsch, W. A., *Dermatopharmazie* Wiss Verlagsges GmbH, Stuttgart 2001.
- Forslind, B.: A domain mosaic model of the skin barrier, *Acta Derm Venerol* (Stockholm) 1984; 74: 1–6.
- Schwartzendruber, C., et al.: Osmium tetroxide and ruthenium tetroxide are complementary reagents for the preparation of epidermal samples for transmission electron microscopy, *J Invest Dermatol* 1995; 104: 417–420.
- Pfeiffer, S., et al.: High-pressure freezing provides new information on human epidermis: simultaneous protein antigen and lamellar lipid structure preservation. Study on human epidermis by cryoimmobilization, *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1030–1038.
Eine Zusammenfassung in: Wepf R., Richter T., Biel S., Schlüter H., Fischer F., Wittern K.-P., Hohenberg, H.: Multimodal imaging of skin structures: Imaging of the skin; In: *Bioengineering of the skin: Skin Imaging and Analysis* 2nd Ed. 2007, Informa Healthcare USA, New York.
- Schlüter, H., et al.: Sealing the live part of the skin: The integrated meshwork of desmosomes, tight junctions and curvilinear ridge structures in the cells of the uppermost granular layer of the human epidermis, *Eur J Cell Biol* 2004; 83: 1–11.
- Kiselev, M. A., et al.: New insights into the structure of stratum corneum model lipid membranes measured by neutron scattering, *Eur Biophys J* 2005; 34: 1030–1040.
- Schäfer, H., Lademann, J.: The role of follicular-penetration: A differential view, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14 (Suppl. 1): 23–27.
- Ziegler, A.: Nadelfreie Injektionssysteme, *Dtsch Apoth Ztg* 2005; 145: 3762–3768.
- Trommer, H., Neubert, R. H. H.: Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin penetration, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2006; 19: 106–121.
- Heuschkel, S., Göbel, A., Neubert, R. H. H.: Microemulsions – modern drug carrier systems for dermal and transdermal delivery, *J Pharm Sci* 2008; 97: 603–631.
- Kessner, D., Rüttinger, A., Kiselev, M.A., Wartewig, S., Neubert, R.H.H.: Properties of ceramides and their impact on the stratum corneum structure. Part 2: stratum corneum lipid model systems, *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21: 58–74 and Kessner, D., Kiselev, M.A., Dante, S., Hauss, T., Lersch, P., Wartewig, S., Neubert, R.H.H.: Arrangement of ceramide [EOS] in stratum corneum lipid model matrix – New aspects revealed by neutron diffraction, *European Biophysics Journal with Biophysics Letters* 2008; 37: 989–999.

Dieser Beitrag erschien zuerst in der Ausgabe 17/2007 der «Pharmazeutischen Zeitschrift» und wurde aktualisiert. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.