

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

81. JAHRGANG 1969

HEFT 20

SEITE 757–796

Sorptionsvermittler in der Biopharmazie

Von W. A. Ritschel^[*]

Die Absorption von Arzneistoffen hängt von den chemisch-physikalischen Eigenschaften der Substanzen ab. Mit Hilfe von „Sorptionsvermittlern“ gelingt es, Arzneistoffe, die schwer, überhaupt nicht oder nur langsam absorbierbar sind, in die Haut und in die Schleimhaut eindringen (penetrieren) oder durch diese hindurchdringen (permeieren) zu lassen. Die Suche nach derartigen Hilfsstoffen sowie die Aufklärung ihrer Wirkungsprinzipien gehören in den Bereich der Biopharmazie.

1. Einleitung

Ein Pharmakon, d. h. ein Wirk- oder Arzneistoff, wird nur in den seltensten Fällen in Form der Reinsubstanz in der Therapie angewendet. In der Regel verarbeitet man den Arzneistoff oder das Arzneistoffgemisch mit Hilfsstoffen zu einer Arzneizubereitung (Arzneipräparat, Arzneiform). Als Hilfsstoffe kommen Lösungsmittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Antioxidantien, Farbstoffe, Geschmackskorrigentien, Puffermischungen, Füllstoffe, Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel etc. in Frage, je nachdem ob Lösungen, Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Salben hergestellt werden sollen. Die Vielfalt der Arzneiformen dient dazu, einen möglichst raschen Wirkungseintritt am Erfolgsorgan zu sichern und die Aufnahme des Wirkstoffes überhaupt zu gewährleisten, wenn die eine oder andere Anwendungsform nicht möglich ist.

2. Allgemeines zur Absorption von Arzneistoffen

Damit ein Arzneistoff seine Wirkung ausüben kann, muß er an das Erfolgsorgan gelangen. Erfolgsorgane können die Haut- oder Schleimhautoberflächen und die tieferen Hautschichten (*lokale Wirkung*) oder die inneren Organe und Körperflüssigkeiten (*systemische Wirkung*) sein. Ist der Wirkstoff nur auf der Hautoberfläche wirksam, so spricht man von *Adsorption*, dringt er dagegen in tiefere Hautschichten ein, so nennt man dies *Penetration*. Durchdringt der Wirk-

stoff die Hautschranke (*Permeation*) und gelangt bis zu den gefäßführenden Schichten, kommt es also zu einer gleichzeitigen Beteiligung am Stoffwechsel, so liegt eine *Absorption* vor. Penetration und Absorption faßt man zum Oberbegriff *Sorption* zusammen. Die Aufnahme eines Pharmakons aus der Mundhöhle und dem Gastrointestinaltrakt, wobei der Wirkstoff durch Blut und Lymphe im Körper verteilt wird, ist also eine Absorption.

Ob nun ein Wirkstoff adsorbiert wird, ob er penetriert oder ob er absorbiert wird, hängt einerseits von seinen chemisch-physikalischen Eigenschaften (Wasserlöslichkeit, Lipoid/Wasser-Verteilungskoeffizient) und andererseits von den Hilfsstoffen der Arzneiformen (Art der Grundlage, pH-Wert, Auswahl der Hilfsstoffe etc.) ab.

Die Absorption eines Pharmakons aus einem Arzneipräparat setzt sich im wesentlichen aus vier Teilvergängen zusammen, die nicht streng nacheinander ablaufen, sondern sich zum Teil überlagern. Es sind dies: Freisetzung des Wirkstoffes aus der Arzneiform, Diffusion des Arzneistoffes an das Absorptionsorgan, Penetration und Permeation, Verteilung im Transportmedium (Blut und Lymphe).

Erst der absorbierte Arzneistoff kann mit dem Rezeptor des Erfolgsorgans reagieren und seine Wirkung ausüben.

2.1. Freisetzung des Wirkstoffes und Diffusion

Voraussetzung für eine Arzneistoffwirkung ist, daß der Arzneistoff in genügender Menge aus der Arzneiform freigesetzt wird. Dieser Prozeß hängt im wesentlichen von der Arzneimittelzubereitung ab. Ungeeignete

[*] Prof. Dr. W. A. Ritschel
College of Pharmacy, University of Cincinnati
Cincinnati, Ohio 45221 (USA)

Hilfsstoffe, die durch Dispersionskräfte, Richtkräfte, Induktionskräfte, Wasserstoffbrückenbildung oder Komplexierung zu Wechselwirkungen mit dem Arzneistoff führen, können die Freisetzung des Wirkstoffes stark verzögern oder sogar unmöglich machen, ganz abgesehen davon, daß der Arzneistoff durch chemische Reaktion in seiner Wirksamkeit verändert werden kann. Aber auch physikalische Einflüsse wie Viskositätserhöhung durch ungeeignete Hilfsstoffe oder ungeeignete Partikelgrößen, welche die Auflösung oder den Zerfall von z.B. Komprimaten erschweren, müssen dafür verantwortlich gemacht werden.

Aus einer Tablette oder Kapsel kann ein Arzneistoff nur dann freigesetzt werden, wenn die Tabletten oder Kapseln rasch zerfallen, wobei eine Disaggregierung in Granulatkörpern nicht genügt, sondern ein weiterer Zerfall bis in Pulverpartikeln notwendig ist. Es ist verständlich, daß sich der Arzneistoff im Gastrointestinaltrakt um so rascher auflöst, je schneller die Arzneiform in möglichst kleine Partikeln zerfällt. Da die Lösungsgeschwindigkeit eine Funktion der Oberfläche ist, werden mikronisierte, d.h. feinst zerteilte Arzneistoffe besonders schnell absorbiert. Der gelöste Arzneistoff wandert anschließend durch Diffusion zum „Grenzorgan“, d.h. zur Haut oder Schleimhaut.

2.2. Penetration, Permeation und Verteilung im Transportmedium

Um nun seine Wirkung auszuüben, muß der Arzneistoff die Zellen des Erfolgsorgans erreichen. Da diese Zellen von einer wäßrigen Gewebeflüssigkeit umgeben sind, ist es erforderlich, daß die Pharmaka wenigstens zum Teil wasserlöslich sind. Um aber überhaupt an die Gewebeflüssigkeit gelangen zu können, müssen sie zunächst in Zellschichten eindringen oder durch diese hindurchdringen. Hierzu ist wiederum eine Lipoidlöslichkeit notwendig, da die Zellmembranen zum großen Teil aus Lipoiden bestehen. Bei der Absorption handelt es sich also um einen Verteilungsvorgang an Membranen, die hauptsächlich Lipoideigenschaften haben. Die Abhängigkeit der Wasser- und Lipoidlöslichkeit schwach basischer und schwach saurer Stoffe, um die es sich bei den meisten Arzneistoffen handelt, wird von der Wasserstoffionen-Konzentration bestimmt.

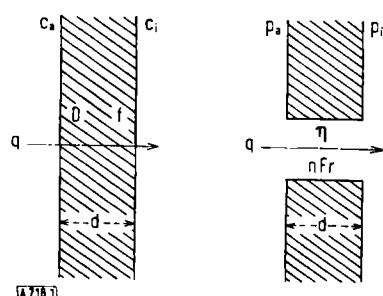


Abb. 1. Transport gelöster Moleküle durch eine Membran durch Diffusion (links) und Konvektion (rechts) [1]; Erläuterungen s. Text.

Der Molekültransport durch die Membran ist entweder durch Diffusion oder durch Konvektion möglich (s. Abb. 1) [1].

Die Diffusion der gelösten Moleküle hängt ab von der Differenz der Konzentration an der Außenseite der Membran (c_a) zu der auf der Innenseite (c_i). Der Transportstrom (q) ist dem Verteilungsquotienten (f) der Molekülart zwischen dem Membranmaterial und dem Lösungsmittel proportional. Er ist ferner proportional der Membranfläche (F) und der Diffusionskonstante (D) sowie umgekehrt proportional der Membr dicke (d) [s. Gl. (1)]:

$$q = D \cdot \frac{F}{d} \cdot f \cdot (c_a - c_i) \quad (1)$$

Während bei der Diffusion der Transport der gelösten Moleküle ohne Verschiebung des Lösungsmittels verläuft, werden die gelösten Moleküle bei der Konvektion unter gleichzeitiger Verschiebung des Lösungsmittels transportiert, wobei Ausmaß und Richtung des Transports durch die hydrostatische Druckdifferenz zwischen der Außenseite (p_a) und der Innenseite (p_i) der Membran bestimmt werden. Nimmt man an, daß der Transport durch laminare Strömung durch gleich große, runde und nicht zu enge Poren erfolgt, dann ist der Transportstrom (q) der Querschnittsfläche (F) der Einzelapore, der Porenanzahl (n) und dem Quadrat des Radius (r) der Poren proportional und umgekehrt proportional der Poren länge, welche der Membr dicke (d) entspricht. Den spezifischen Widerstand der Lösung gegen die konvektive Verschiebung gibt die Viskositätskonstante η an [s. Gl.(2)]:

$$q = \frac{1}{\eta} \cdot \frac{n \cdot r^2 \cdot F}{d} \cdot (p_a - p_i) \quad (2)$$

Die Membranen lassen sich hinsichtlich ihrer Permeabilität in vier Typen unterteilen [1]:

Typ I: Die Membran besteht aus einem für Moleküle un durchlässigen Material. Durch wassergefüllte Poren ist aber sowohl Diffusion als auch Konvektion möglich.

Typ II: Die Membran besteht aus einer geschlossenen, porenenfreien Schicht. Hier kann nur Diffusion stattfinden, wozu jedoch die Moleküle in der Membrsubstanz löslich sein müssen.

Typ III: Die Membran entspricht in ihrem Material dem Typ II, jedoch enthält sie zusätzliche Poren, so daß die Stoffe durch die Membrsubstanz diffundieren und durch die Poren sowohl diffundieren als auch konvektieren können.

Typ IV: Die Membran besteht aus einem für Moleküle un durchlässigen Material. Das Durchdringen der Membran gelingt jedoch durch aktiven Transport, d.h. mit Hilfe eines „Trägers“. Nach dieser Trägerhypothese (Carrier-Hypothese) nimmt man an, daß an der Außenseite der Membran ein zelleigener Stoff vorhanden ist, der das zu transportierende Molekül festhält. Der so gebildete Komplex diffundiert zur Innenseite, wo das transportierte Molekül abgelöst wird und von wo der Träger wieder zur Außenseite zurückdiffundiert. Die Moleküle werden an den spezifischen Träger wie an einen Rezeptor gebunden.

2.3. Absorption im Gastrointestinaltrakt

Bei den Arzneistoffen handelt es sich überwiegend um schwach saure oder schwach basische organische Substanzen. Die absorbierte Menge in der Zeiteinheit und der Absorptionsort hängen vorwiegend davon ab, bei welchem pH-Wert der Wirkstoff in dissoziierter oder in nichtdissoziierter Form vorliegt. Die Ionisations-

[1] L. Detli u. P. Spring, 23. Int. Kongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften, Münster 1963. Kongreßbericht, Govi-Verlag, Frankfurt 1964, S. 85.

konstante K_s wird analog zur Wasserstoffionen-Konzentration als pK_s -Wert [2] angegeben.

Der Ionisationsgrad schwacher Säuren nimmt mit zunehmendem pH-Wert zu, der der Basen ab. Mit zunehmender Dissoziation steigt die Wasserlöslichkeit und mit Zunahme der nichtdissozierten Form erhöht sich die Lipoidlöslichkeit. Infolgedessen werden schwache Säuren beim niedrigen pH-Wert des Magens besser absorbiert, weil hier die Dissoziation zurückgedrängt ist und der größte Anteil in nichtionisierter Form vorliegt (vgl. Abb. 2). Umgekehrt werden schwache Basen im alkalischen Medium des Darms besser absorbiert.

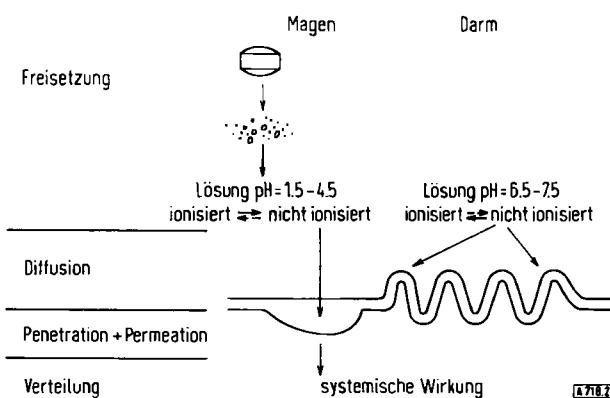


Abb. 2. Absorption eines schwach sauren Arzneistoffes aus einer Tablette im Gastrointestinaltrakt [3].

Daß der schwach saure Arzneistoff dennoch auch aus dem Darm absorbiert wird, läßt sich damit erklären, daß im alkalischen Milieu zwar nur der geringere Teil nichtionisiert ist, daß jedoch infolge der wesentlich größeren Oberfläche des Darmrohres hier immer noch eine Absorption stattfinden kann.

Die Absorptionsgeschwindigkeit der nichtionisierten Anteile einer Substanz nimmt mit zunehmender Lipoidlöslichkeit zu. Das Verhältnis von Wasser- und Lipoidlöslichkeit wird durch den Verteilungskoeffizienten eines Pharmakons zwischen einem organischen Lösungsmittel (z. B. Hexan, Heptan, Chloroform, Dodecanol) und einer wäßrigen Phase (Pufferlösung) gekennzeichnet.

Brodie et al. [4-8] stellten aufgrund ihrer oben beschriebenen pH-Hypothese für die Absorption von Pharmaka aus dem Gastrointestinaltrakt Richtlinien auf, die *Münzel* [9] folgendermaßen zusammenfaßte:

„Die gastrointestinale Membran verhält sich wie eine Lipoidbarriere.“

Diese Barriere läßt in erster Linie die unionisierte Form von Säuren und Basen passieren.

[2] K. Münzel: Der Einfluß der Formgebung auf die Wirkung eines Arzneimittels in Fortschritte der Arzneimittelforschung. Birkhäuser, Basel 1966, Bd. 10, S. 246ff.

[3] W. A. Ritschel, Dtsch. Apotheker-Ztg. 107, 1835 (1967).

[4] P. A. Shore, B. B. Brodie u. C. A. Hogben, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 119, 361 (1957).

[5] L. S. Schanker, P. A. Shore, B. B. Brodie u. C. A. M. Hogben, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 120, 528 (1957).

[6] L. S. Schanker, D. J. Tocco, B. B. Brodie u. C. A. M. Hogben, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 123, 81 (1958).

[7] C. A. M. Hogben, D. J. Tocco, B. B. Brodie u. L. S. Schanker, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 125, 275 (1959).

[8] L. S. Schanker, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 126, 283 (1959).

[9] K. Münzel [2], dort S. 252.

Das Epithel des Jejunums besitzt ein pH von 5.3, das im wesentlichen unabhängig vom pH des Darminhalts ist.

Die meisten Arzneistoffe werden mittels passiver Diffusion absorbiert.

Die Absorptionsrate hängt qualitativ und halbwegs quantitativ vom O/W-Verteilungskoeffizienten ab (wobei O = Heptan oder Chloroform). Je lipophiler der Arzneistoff ist, um so rascher erfolgt im allgemeinen die Absorption.

Der niedrigste pK_s -Wert einer Säure, der noch eine rasch erfolgende Absorption erlaubt, liegt bei 3.

Der höchste pK_s -Wert einer Base, der noch eine rasch erfolgende Absorption erlaubt, liegt bei 7, 8.

Im „steady state“ (Gleichgewichtszustand) von Durchströmungsversuchen mit einem basischen Arzneistoff ist dessen Konzentration im Darmlumen höher als im Plasma; je basischer der Arzneistoff ist, um so größer ist das Verhältnis zwischen diesen Konzentrationen bis zu einem bestimmten Grenzwert.

Im „steady state“ von Strömungsversuchen mit einem sauren Arzneistoff ist dessen Konzentration im Darmlumen niedriger als im Plasma; je saurer der Arzneistoff ist, um so kleiner ist das Verhältnis zwischen diesen Konzentrationen.

Im allgemeinen werden wohl saure, nicht aber basische Arzneistoffe aus dem Magen absorbiert.“

2.4. Absorption durch die Haut

Für die cutane Absorption gelten im wesentlichen die gleichen Voraussetzungen wie für die gastrointestinale Absorption. Hinzu kommen noch die Beschaffenheit der Haut (unversehrt oder verletzt), ihr Feuchtigkeitsgehalt, die Arzneistoffkonzentration in dem lokal angewendeten Arzneimittel, die Zusammensetzung der Grundlage, die Größe des behandelten Hautareals, die Dicke der Haut (zwischen 0.5 und 2.0 mm [10, 11]), und der Hauttyp (Seborrhoiker, Sebostatiker).

Eine Übersicht der Absorptionsmöglichkeiten für die cutane und die gastrointestinale Absorption findet sich in Abbildung 3.

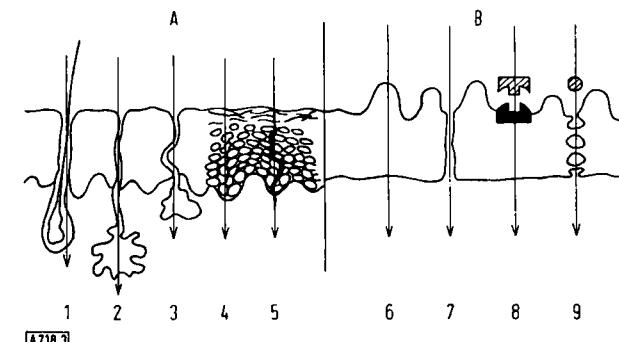


Abb. 3. Möglichkeiten der cutanen (A) und der gastrointestinalen (B) Absorption eines Pharmakons (Erläuterungen für 1 bis 9 s. Text).

Bei der cutanen Absorption (A) kann das Pharmakon die Haut auf folgenden Wegen durchdringen und bis zu den gefäßführenden Schichten des Unterhautgewebes gelangen: 1 = durch die Wand der Haarfollikel (follikuläre Absorption), 2 = durch die Schweißdrüsen (glanduläre Absorption), 3 = durch die Talgdrüsen (glanduläre Absorption), 4 = durch die Zellen der Hornschicht (Diffusion), 5 = zwischen den Zellen der Hornschicht (Konvektion). Die gastrointestinale Absorption (B) ist auf folgenden Wegen möglich: 6 = durch die Membran (Diffusion), 7 = durch wassergefüllte Poren in der

[10] M. Barr, J. pharmac. Sci. 51, 395 (1962).

[11] W. A. Ritschel, Dtsch. Apotheker-Ztg. 108, 1029 (1968).

Membran (Konvektion), 8 = durch aktiven Transport (Carrier-Hypothese), 9 = durch korpuskulare Absorption unter Vakuolenbildung (Pinocytose; Persorption).

3. Beeinflussung der Absorption

Die Absorption der Arzneistoffe kann z. B. durch chemische Abwandlung des Arzneistoffes (um einen günstigen Lipoid/Wasser-Verteilungskoeffizienten zu erhalten), durch Veränderung der Molekülgröße, durch Schaffung geeigneter pH-Verhältnisse, durch Mikronisierung (um die Lösungsgeschwindigkeit zu erhöhen), durch geeignete Wahl des Applikationsortes und der Applikationsform sowie durch Verwendung von Penetrationsvermittlern beeinflußt werden.

Unter Sorptionsvermittlern versteht man Stoffe, die selbst keine therapeutischen Eigenschaften haben, die jedoch in der Lage sind, den in einer Arzneizubereitung inkorporierten Wirkstoffen eine bessere Penetration in die Haut oder Permeation durch die Haut zu verleihen oder eine leichtere Absorption durch die Schleimhäute zu ermöglichen. Die Wirkstoffe gelangen mit Hilfe derartiger „Schlepper“ durch die Haut- oder Schleimhautbarriere in den Blut- und Lymphstrom und nehmen so am Stoffwechsel teil^[12]. Da es in den meisten Fällen erst mit Hilfe solcher Trägerstoffe überhaupt oder vermehrt zu einer Einschleusung von Arzneistoffen in die Blutbahn kommt, handelt es sich dabei nicht nur um ein Eindringen (Penetrieren) in die Hautschichten, sondern um ein Durchdringen (Permeieren) der Haut. Man wäre auch berechtigt, von Penetrations- und Permeationsvermittlern zu sprechen. Diese Unterscheidung ist aber sehr schwierig zu treffen. Während z. B. das Lösungsmittel Dimethylsulfoxid tatsächlich permeiert, werden Tenside und Komplexbildner hauptsächlich an den Membranen wirksam; Fettsäureester bewirken sogar nur eine Vermischung des Trägers mit den Hautfetten, permeieren also nicht.

Der im deutschen Sprachraum übliche Ausdruck „Gleitschiene“ für die Sorptionsvermittler ist unglücklich gewählt, weil der in einer Flüssigkeit gelöste Wirkstoff nicht wie auf einer Schiene (die passiv ist!) in den Organismus gleitet, sondern mit ihr zusammen absorbiert wird^[13], und weil der Träger vielfach auch an der Membran aktiv in das Geschehen eingreift. Der im Englischen gebrauchte Begriff „penetrant carrier“ oder „sorption promotor“ ist zutreffend. Ebenfalls genauer sind auch die im Deutschen üblichen Bezeichnungen Absorptionsbeschleuniger oder Schleppersubstanzen^[14].

4. Übersicht über die Sorptionsvermittler

4.1. Organische Lösungsmittel

Die percutane Aufnahme eines gelösten Wirkstoffes wird durch das Lösungsmittel wesentlich beeinflußt^[13]. Beispielsweise sind Fettlösungsmittel in der Lage, die

[12] H. v. Czetsch-Lindenwald u. H. P. Fiedler: Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete. Editio Cantor, Aulendorf 1963, S. 138.

[13] F. Meyer u. L. Kerk, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 235, 267 (1959).

[14] W. A. Ritschel: Die Tablette. Editio Cantor, Aulendorf 1966, S. 136.

Absorption sowohl von wasserlöslichen als auch von fettlöslichen Substanzen zu steigern^[15]. Bei wasserlöslichen Stoffen soll diese Wirkung dadurch hervorgerufen werden, daß das Lösungsmittel die Lipoide, die in der epidermalen Membran enthalten sind, zum Teil herauslässt^[16]. Bei fettlöslichen Substanzen dürfte die erhöhte Absorption in Gegenwart von Fettlösungsmitteln auf der Lösung des Talgs beruhen, wodurch sich die Bedingungen für Benetzung und Penetration auf transepidermalem und transfollikularem Weg verbessern^[17].

Wesentlich ist, daß das Lösungsmittel nicht auf der Hautoberfläche zurückbleibt und somit den zu penetrierenden Stoff zurückhält, wie dies z. B. bei Phenol in Glycerin oder Pflanzenöl gelöst der Fall ist^[15].

Da manche Wirkstoffe aus Wasser selbst stärker in die Haut penetrieren als aus organischen Lösungsmitteln allein, wird die Ansicht vertreten, daß das organische Lösungsmittel, in dem ein wasserlöslicher Wirkstoff gelöst ist, eine starke Affinität zu Wasser haben muß. Für den Transport wasserlöslicher Wirkstoffe durch die Haut mit Hilfe organischer Lösungsmittel sind daher sowohl die Mischbarkeit als auch die Lösungseigenschaften des Lösungsmittels verantwortlich^[18].

Durch Verwendung organischer Lösungsmittel kann unter Umständen die Absorption derartig gesteigert werden, daß toxische Effekte auftreten^[19]. Andererseits ist auch bekannt, daß ein Entfetten der Hautoberfläche mit Äther vor Auftragen eines Arzneipräparates die Absorption vermindern kann^[20], wie dies z. B. bei Methylsalicylat nachgewiesen wurde. Eine Übersicht über die in der Literatur als Sorptionsvermittler genannten organischen Lösungsmittel findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1. Als Sorptionsvermittler verwendete organische Lösungsmittel.

Aceton	Cyclohexanon
Äthanol	Dimethylacetamid
Äthyläther	Dimethylformamid
Äthylenglykol	Dimethylsulfoxid
Benzol	Polyäthylenglykol
Chloroform	Propylenglykol
Cyclohexan	Tetrahydrofurfurylalkohol

Trotz der zahlreichen Untersuchungen über die Beeinflussung der Absorption durch organische Lösungsmittel ist es bisher schwer, eine Gesetzmäßigkeit abzuleiten. Bei der Applikation von Wirkstoffen in lipophilen Lösungsmitteln dürfte es zu einer starken Änderung im Widerstand der Hautbarriere gegenüber der Penetration kommen. Diese Erscheinung beeinflußt wahrscheinlich wiederum den Aktivitätskoeffizienten und die Diffusionskonstante des penetrierenden Wirkstoffes in der Hautbarriere^[21].

[15] J. W. Hadgraft, J. mond. Pharmac. (La Haye) 3, 309 (1967).
[16] S. Rothman in A. Bethe: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Springer, Berlin 1929, Bd. 4, S. 107.

[17] S. Rothman: Physiology and Biochemistry of the Skin. University of Chicago Press, Chicago 1954.

[18] R. T. Tregear: Physical Function of the Skin. Academic Press, London 1966.

[19] W. Montagna, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 86, 668 (1954).

[20] D. E. Wurster u. S. F. Kramer, J. pharmac. Sci. 50, 288 (1961).

[21] T. Higuchi, J. cosmet. Chem. 11, 85 (1960).

Bei Penetrationsversuchen mit Lösungen von Physostigmin in Alkoholen und in Estern zeigte sich eine Abhängigkeit der absorbierten Menge von der Länge der aliphatischen Kette [22].

In Untersuchungen über die Absorption von Pentobarbital in Erythrocyten wurde eine größere Absorption aus äthanolischem als aus wässriger Lösung festgestellt. Man nimmt an, daß Äthanol die Verteilung von schwachen Säuren zwischen Zellen und Interzellularraum verändern kann [23].

In Tier- und Humanversuchen wurde die percutane Absorption von Aminophenazon mit organischen Lösungsmitteln als Schleppersubstanzen studiert. Aus einer Mischung von 20 % Äthylenglykol, 30 % Cyclohexan, 10 % Cyclohexanon und 40 % Hexanol wurde Aminophenazon bei Behandlung von 40–60 % der Körperoberfläche absorbiert, nicht aber bei Verwendung der Einzelkomponenten [24].

Bei vergleichenden Absorptionsuntersuchungen von Fluocinolon-acetonid aus einer O/W-Emulsion, einer W/O-Emulsion, einer Kohlenwasserstoffgrundlage, einer Polyäthylenglykolgrundlage und aus Alkohol wurde mit Alkohol die höchste Menge absorbiert [25].

Bei einwertigen Alkoholen als Lösungsmittel liegt das Maximum der Absorptionsgeschwindigkeit bei Verbindungen mit 6 bis 8 C-Atomen [13]. Die percutane Absorption kann mit Hilfe derartiger Schleppermischungen so stark gesteigert werden, daß selbst Herzglykoside percutan dosierbar sind [26, 27].

Sexualhormone können durch Fettlösungsmittel zur percutanen Absorption gebracht werden. Bei 17 β -Östradiol, das aus Pflanzenöl nur schlecht, aus wässrigen Lösungen nur mäßig gut angenommen wird, erhält man in benzolischer Lösung eine sehr hohe Absorption [28].

Hydrocortison und Hydrocortison-acetat zeigen in O/W-Emulsion, W/O-Emulsion, Kohlenwasserstoffgrundlage oder Polyäthylenglykol keine gefäßverengende Wirkung. Erst durch Zusatz von Tetrahydrofurfurylalkohol und Dimethylacetamid wird eine Vasokonstriktion erreicht, die mit der des wesentlich stärkeren Betamethason-17-valerats und des Fluocinolon-acetonids vergleichbar ist [29].

Auch die Ergebnisse über die Eignung *lipophober* Lösungsmittel als Penetrationsvermittler sind widersprüchsvoll. Beispielsweise wird Propylenglykol zum Teil als gut wirksam bezeichnet, andererseits verzögert es aber die Absorption mancher Arzneistoffe.

In Kombination mit oberflächenaktiven Stoffen wurde Propylenglykol als geeigneter Sorptionsvermittler für wasserlösliche Arzneistoffe gefunden, die transfollikulär absorbiert werden [30]. Mit Propylenglykol-Zusatz zu Salbengrundlagen konnte die Absorption von Fluocinolon-acetonid erhöht werden [31]. Ähnliche Versuche mit Hydrocortison als Arzneistoff führten zu keinem positiven Ergebnis, was jedoch auf die unterschiedlichen Löslichkeitseigenschaften von Hydrocortison und Fluocinolon-acetonid zurückgeführt werden konnte, oder auf andere, in der Formulierung liegende Ursachen [32]. In der klinischen Wirksamkeit gegenüber Haut-

- [22] G. Valette, R. Cavier u. J. Savel, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 97, 232 (1954).
[23] E. Greiser u. K. Soehring, Arzneimittel-Forsch. 17, 207 (1967).
[24] W. Klinger, Pharmazie 16, 510 (1961).
[25] E. Brode, Arzneimittel-Forsch. 18, 580 (1968).
[26] F. Meyer, Arzneimittel-Forsch. 10, 204 (1960).
[27] F. Meyer, Arzneimittel-Forsch. 10, 520 (1960).
[28] L. Sjöblom, Acta Acad. Aboensis, Math. Physica 20, 14 (1956).
[29] I. Sarkany, J. W. Hadgraft, G. A. Caron u. C. W. Barrett, Brit. J. Dermatol. 77, 569 (1965).
[30] G. M. MacKee, M. B. Sulzberger, F. Herrmann u. R. L. Baer, J. Invest. Dermatol. 6, 43 (1945).
[31] C. W. Barrett, J. W. Hadgraft, G. A. Caron u. I. Sarkany, Brit. J. Dermatol. 77, 576 (1965).
[32] R. J. Feldman u. H. I. Maibach, Arch. Dermatology 94, 649 (1966).

krebs ist eine 1-proz. Lösung von 5-Fluor-uracil in Propylenglykol einer 5-proz. Zubereitung in Salbenform gleichwertig [33].

Für einen bestimmten Arzneistoff in einer bestimmten Arzneiform hat jeder Sorptionsvermittler eine von der Konzentration abhängige optimale Wirksamkeit. Am Beispiel eines 0,025-proz. Fluocinolon-acetonid-Gels auf Polyäthylenglykol-Basis wurde der Einfluß verschiedener Konzentrationen des Sorptionsvermittlers Propylenglykol geprüft. Bei diesem in-vitro-Test, bei dem Isopropylmyristat als Rezeptorphase verwendet wurde, lag das Optimum bei einem Zusatz von etwa 20 % [34].

Bei der Prüfung der Wirkstofffreisetzung und der Absorption des Antihistaminiums Diphenhydramin-hydrochlorid aus verschiedenen Grundlagen plastischer Gele an Histamin-Quaddeln wurde eine wesentlich bessere Absorption aus Polyäthylenglykol als aus O/W-Emulsion, W/O-Emulsion und Kohlenwasserstoffgrundlagen erzielt [11].

Die sorptionsvermittelnde Wirkung von wässrigem Äthanol wurde u. a. beim Theophyllin untersucht. Eine alkoholisch-wässrige Lösung ergibt nach 15 Minuten ebenso hohe Blutspiegel wie sie mit sofort zerfallenden Tabletten erst nach zwei Stunden erreicht werden [35]. Die perorale Absorption einer alkoholisch-wässrigen Theophyllin-Lösung ist der parenteralen Absorption nach intramuskulärer Injektion etwa gleichwertig [36].

Einer der am meisten untersuchten Penetrationsvermittler ist das Dimethylsulfoxid (DMSO). Nach einer Mitteilung der University of Oregon [37] im Dezember 1963, daß DMSO in der Lage ist, eine Reihe bekannter Wirkstoffe durch Haut und Gewebe von Labortieren zu schleusen, setzten auf der ganzen Welt Untersuchungen ein, um diese Substanz als Wirkstoff und auch als Hilfsstoff zu prüfen. Ihre Toxizität bei peroraler, subcutaner und intravenöser Applikation ist äußerst gering. Bei örtlicher Anwendung treten Haut- und Schleimhautreizungen auf, die jedoch rasch zurückgehen [38].

DMSO ist mit Wasser, mit niederen Alkoholen, Aldehyden, Ketonen, Äthern, Estern, Halogenkohlenwasserstoffen, Heterocyclen und Aromaten in jedem Verhältnis mischbar. Die höheren Homologen sind meist gut löslich [39]. Auch Kohlenhydrate löst DMSO gut [40]. Für anorganische Salze ist DMSO ein besseres Lösungsmittel als die meisten organischen Lösungsmittel. Vor allem löst es Chloride, Niträte und Salze organischer Säuren. Die in DMSO gelösten Salze sind dabei dissoziert [41, 42]. In Gegenwart von Äthanol bildet DMSO mit zahlreichen organischen Verbindungen Komplexe [49].

DMSO passiert bei cutaner Applikation rasch die Hornschicht der Haut (Stratum corneum) bei Mensch

- [33] C. J. Dillaha, G. T. Jansen u. M. W. Honeycutt, Quart. Bull. Dermatology Foundation, New York 1966.
[34] B. J. Poulsen, E. Young, V. Coquilla u. M. Katz, J. pharmac. Sci. 57, 928 (1968).
[35] J. Schluger, J. T. McGinn u. D. D. Hennessy, Amer. J. med. Sci. 233, 296 (1957).
[36] M. Jørgensen u. P. Møller, Acta pharmacol. toxicol. (Kopenhagen) 18, 129 (1961).
[37] J. Amer. med. Assoc. 192, 320 (1965).
[38] S. Sommer u. G. Tauberger, Arzneimittel-Forsch. 14, 1050 (1964).
[39] J. Seidel, Dtsch. Apotheker-Ztg. 107, 852 (1967).
[40] G. G. Gallo u. A. Vigevani, Tetrahedron Letters 1964, 2839.
[41] P. G. Sears, G. R. Lester u. L. R. Dawson, J. physic. Chem. 60, 1433 (1956).
[42] J. E. Prue u. P. J. Sherrington, Trans. Faraday Soc. 57, 1795 (1961).

und Tier^[43-45]. Dabei wird, wie durch histologische Analysen nachgewiesen werden konnte, die Struktur der Haut nicht verändert^[46]. Die weitere Penetration durch die Hautschichten bis zu den Gefäßen verläuft so schnell, daß bereits wenige Minuten nach cutaner Applikation 70- bis 90-proz. DMSO-Lösungen ein charakteristischer, durch die Bildung von Dimethylsulfid hervorgerufener „Schwefelgeruch“ in der Atemluft auftritt. DMSO ist in der Lage, zahlreiche Wirkstoffe während seiner Haut- und Membranpassage mitzuführen und so als Penetrationsvermittler zu wirken. Dabei werden die Arzneistoffe teilweise als mehrere Tage lang feststellbare Depots in den tiefen Schichten des Stratum corneum abgelagert. Substanzen mit einem Molekulargewicht von 3000 und mehr können allerdings durch DMSO nicht in tiefere Schichten transportiert werden. Dagegen wurde eine Steigerung der Sauerstoffdiffusion in ischämischem Myocardgewebe durch DMSO bei Applikation von Arzneistoffen, welche die Sauerstoffversorgung verbessern, nachgewiesen^[47].

DMSO eignet sich vor allem dazu, niedermolekulare Substanzen rasch in tiefere Hautschichten und von hier in umgebende Strukturen oder in die Blutbahn zur Herbeiführung systemischer Wirkungen dringen zu lassen. Die Wirkung als Sorptionsvermittler tritt bereits bei niedrigen Dosierungen des Trägers (um etwa 10%) auf^[48].

Die Ursachen für die erhöhte Membran-Permeation der gelösten Wirkstoffe sind bisher nicht aufgeklärt^[49]. Es wird angenommen, daß die penetrations- und permeationsvermittelnde Wirkung auf der Tatsache beruht, daß DMSO eine schwache Base ist und mit verschiedenen Substanzen komplexe bildet. Außerdem muß die Affinität von DMSO zu Wasser als ein möglicher Faktor für die Penetrationsvermittlung betrachtet werden. Zum Beispiel könnte die Fähigkeit von DMSO, Chelate zu bilden, einen Abbau von Hydrathüllen an den Zellmembranen bewirken und somit die Membranpermeabilität erhöhen.

Der geschwindigkeitsbestimmende Faktor für die percutane Penetration ist das Stratum corneum. Diese horngige, dicke, kohärente, plastikartige Membran, die aus etwa 15 Reihen dichtgepackter, verhornter, toter Zellen besteht^[50], setzt dem Eindringen der meisten Substanzen, auch von Wasser, einen außerordentlich großen Widerstand entgegen.

Die Untersuchungen, die sich mit der Sorptionsvermittlung von DMSO beschäftigen, sind zahlreich. Am Beispiel der Salicylsäure wurde gezeigt, daß die Vorbehandlung der Haut mit DMSO zu einer beträchtlichen Steigerung der Hautpermeabilität führt. Mit wäßrigen Salicylsäurelösungen, die 20% DMSO enthielten, wurde jedoch eine geringere Salicylsäure-Penetration gefunden als mit wäßrigen Lösungen^[51].

[43] S. W. Jacob u. D. C. Wood, *Arzneimittel-Forsch.* 17, 1553 (1967).

[44] F. Perman u. H. F. Wolfe, *J. Allergy* 38, 299 (1966).

[45] M. B. Sulzberger, T. A. Cortese, L. Fishman, H. S. Wiley u. P. S. Peyakowich, *Ann. New York Acad. Sci.* 141, 437 (1967).

[46] A. L. Scherbel, L. J. McCormack u. M. J. Poppe, *Cleveland clin. Quart.* 23, 47 (1965).

[47] J. W. Firmy, H. C. Urschel, G. A. Balla, G. J. Race, B. E. Jay, H. P. Pingree, H. L. Dorman u. J. T. Mallams, *Ann. New York Acad. Sci.* 141, 231 (1967).

[48] A. Kappert, *Schweiz. med. Wschr.* 98, 1829 (1968).

[49] S. W. Jacob, M. Bischel u. R. J. Herschler, *Current Therap. Res.* 6, 193 (1964).

[50] A. M. Kligman in *W. Montagna u. W. C. Lobitz: The Epidermis*. Academic Press, New York 1964.

[51] W. Schulze, *Dtsch. Apotheker-Ztg.* 106, 1836 (1966).

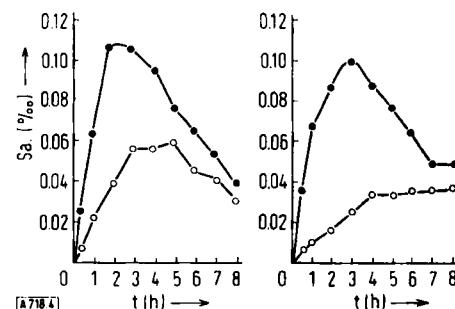


Abb. 4. Einfluß von DMSO auf die percutane Absorption.

Links: 10-proz. Salicylsäure in einer O/W-Creme.

Rechts: 10-proz. Salicylsäure in einer W/O-Grundlage.

● = Absorbierte Salicylsäure (Sa.) bei Zusatz von 15% DMSO.
○ = Kontrolle [52].

Ein 15-proz. Zusatz von DMSO zu W/O- und O/W-Grundlagen erhöhte dagegen die percutane Absorption von Salicylsäure wesentlich (vgl. Abb. 4).

Bei der Applikation von Natriumsalicylat in den gleichen Grundlagen hatte DMSO keinen Einfluß auf die Absorption. Kaum eine Beeinflussung durch DMSO war auch bei Absorption aus Polyäthylenglykol-Grundlagen festzustellen^[52]. Die Penetration von Natriumsalicylat, Sulfadiazin-Natrium, Evansblau und Heparin-Natrium aus Lösungen mit 15% DMSO war dagegen wesentlich größer als aus wäßrigen Vergleichslösungen^[49].

Die Absorption des schweißhemmenden Hexopyrroniumbromids aus 20-proz. wäßriger DMSO-Lösung war um das 25-fache, die des Vasokonstriktors Naphazolin-hydrochlorid aus 50-proz. wäßriger DMSO-Lösung um das 25-fache und die des Corticosteroids Fluocinolon-acetonid aus 25-proz. wäßriger DMSO-Lösung um das 5-fache gegenüber den Vergleichslösungen erhöht^[53]. Die Steigerungen beziehen sich nicht auf die Mengen in der Zeiteinheit, sondern auf die insgesamt penetrierten Mengen.

Während die Penetration des Antibiotikums Desmethylchlortetracyclin-hydrochlorid (Declomycin) aus wäßrigen Lösungen mehr als drei Stunden benötigt, verläuft die Pene-

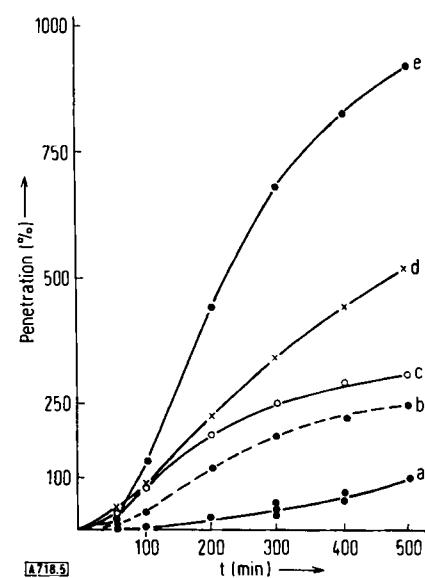


Abb. 5. Vergleich der percutanen Fluocinolon-acetonid-Absorption aus verschiedenen Lösungsmitteln [25]. a) Äthanol; b) Tetrahydrofurfurylalkohol; c) Dimethylacetamid; d) Propylenglykol; e) Dimethylsulfoxid.

[52] J. M. Stelzer, J. L. Colaizzi u. P. J. Wurdack, *J. pharmac. Sci.* 57, 1732 (1968).

[53] R. B. Stoughton u. W. Fritsch, *Arch. Dermatology* 90, 512 (1964).

tration in 20 Minuten aus 90-proz., in 55 Minuten aus 70-proz. und in 120 Minuten aus 50-proz. DMSO-Lösungen [54]. Aufschlußreich ist der in Abbildung 5 wiedergegebene Vergleich des Einflusses verschiedener Lösungsmittel auf die Penetration von Fluocinolon-acetonid durch die Haut [25]. In weiteren Untersuchungen wurde eine sorptionsvermittelnde Wirkung von DMSO für folgende Wirkstoffe gefunden: Testosteron-propionat [55, 61], Hydrocortison [56, 57, 61], Triamcinolon-acetonid [56], Fluocinolon-acetonid [57], Cortison-acetat [58], 17 β -Östradiol [58], Antitumorsubstanzen wie Cytosan [59] und 5-Fluor-uracil [60], Methylenblau [41], Jod [41], Eisenfarbstoffe [41], Hexachlorophen [62], Physostigmin [63], Phenylbutazon [63], Lokalanästhetica [64], Antibiotika [65] und quartäre Ammoniumverbindungen [66].

4.2. Fettalkohole und Fettsäureester

In der Dermatologie werden zahlreiche Fettalkohole und Fettsäureester als Salbengrundlagen verwendet. Welche Grundlage sich jeweils besonders eignet, hängt von den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Arzneistoffes, vom Applikationsort, von der erwünschten Eindringtiefe des Arzneistoffes in die Haut und vom Hautzustand ab.

Aufgabe der Salbengrundlage ist es, den inkorporierten Wirkstoff in möglichst engen Kontakt mit der Hautoberfläche zu bringen und ihn an der Kontaktstelle freizusetzen. Die Wirkstoffabgabe ist u. a. von der Löslichkeit des Arzneistoffes in der Grundlage und vom Verteilungskoeffizienten des Arzneistoffes zwischen der Grundlage und der Rezeptorphase abhängig.

Wie bereits mehrfach erwähnt, müssen die Arzneistoffe sowohl lipoide als auch wasserlöslich sein. Ein Arzneistoff wird nun leichter in die Haut penetrieren, wenn er in Lipoiden verarbeitet ist, die sich mit dem Hautfett vermischen können [67]. Aufgrund dieser Überlegungen wurden seit vielen Jahren Versuche unternommen, „haut-affine“ Fette herzustellen, doch liegen nur relativ wenige einwandfreie Untersuchungen darüber vor, welchen Einfluß die Fette auf die Absorption haben. Dabei bezieht sich die Sorptionsverbesserung von Arzneistoffen durch Fette nicht nur auf die percutane, sondern auch auf die gastro-

- [54] A. M. Kligman, J. Amer. med. Assoc. 193, 140 (1965).
- [55] F. D. Malkinson, J. invest. Dermatology 31, 19 (1958).
- [56] C. F. H. Vickers, Arch. Dermatology 88, 20 (1963).
- [57] R. B. Stoughton, Arch. Dermatology 91, 657 (1965).
- [58] T. I. Djan u. D. L. Grunberg, Ann. New York Acad. Sci. 141, 406 (1967).
- [59] C. L. Maddock, M. N. Green u. B. L. Brown, Cancer Res. 7, 46 (1966).
- [60] K. W. Kitzmiller, zitiert in S. W. Jacob u. D. C. Wood, Arzneimittel-Forsch. 17, 1086 (1967).
- [61] H. I. Maibach u. R. J. Feldman, Ann. New York Acad. Sci. 141, 423 (1967).
- [62] R. B. Stoughton, Arch. Dermatology 94, 646 (1966).
- [63] G. Häusler u. U. Jahn, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 159, 386 (1966).
- [64] W. M. Sams, N. V. Carroll u. P. L. Crantz, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 122, 103 (1966).
- [65] S. Kamiya, T. Wakao u. K. Nishioka, J. clin. Ophthalm. (Jap.) 2C, 143 (1966).
- [66] H. Rosen, A. Blumenthal, R. Panasovich u. J. McCallum, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 120, 511 (1965).
- [67] G. Valette, Pharmac. J. 170, 461 (1953).

intestinale Absorption. Beispielsweise ist bekannt, daß schlecht wasserlösliche, in einem wäßrigen Vehikel suspendierte Wirkstoffe besser absorbiert werden, wenn man zusätzlich ein verdauliches Öl in das Präparat emulgiert [68]. Dies wurde z. B. an der guten Absorption von N¹-acetyliertem Sulfoxazol aus einer Emulsion, in welcher fettes Öl als Sorptionsvermittler wirkt, beschrieben [69]. Auch die perorale Absorption von Griseofulvin kann durch gleichzeitige Gabe von Fetten um ein Vielfaches gesteigert werden [70]. In Tabelle 2 sind einige der gebräuchlichen, als Sorptionsvermittler verwendeten Fettalkohole und Fettsäureester angegeben.

Tabelle 2. Als Sorptionsvermittler wirkende Fettalkohole und Fettsäureester.

Bezeichnung	Chem. Zusammensetzung
Cetiol®	Ölsäureoleylester
Cetiol V®	Ölsäuredodecylester
Cetiol A®	Laurinsäurehexylester
Eutanol G®	2-Octyldodecanol
PCL-Produkte	Alkylierzteigte Fettsäureester mit niedrigem Erstarrungspunkt
Miglyol®	Triglyceridgemisch von gesättigten Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C ₈ —C ₁₂
Cremogen IP®	Estergemisch aliphatischer Dicarbonsäuren
Weitere flüssige Fettsäureester	Myristinsäureisopropylester Palmitinsäureisopropylester Adipinsäure-diisopropylester

Die Wirkungsweise der Sorptionsvermittler aus der Reihe der Fettalkohole und Fettsäureester ist noch nicht aufgeklärt. Man vermutet, daß die guten Lösungseigenschaften dieser Stoffe für verschiedene Pharmaka und vor allem die Mischbarkeit mit Hautfetten dafür verantwortlich sind. Für die Herstellung des engen Kontaktes zwischen Grundlage und Haut ist ferner eine gute Spreitung erforderlich [71]. In Abbildung 6 ist die Spreitfähigkeit mehrerer Lipide sowie deren Einfluß auf die Wasserdampfdurchlässigkeit der entstehenden Lipoidfilme, d. h. auf die Wasserabgabe durch die Haut dargestellt. Die abdichtende Wirkung eines Lipoids ist umso geringer, je besser es spreitet.

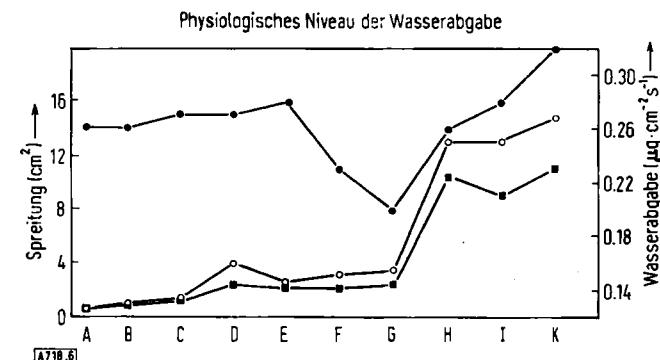


Abb. 6. Spreitfähigkeit (■: nach 10 min, ○: nach 20 min, linke Ordinate) mehrerer Lipide und deren Einfluß auf die Wasserabgabe durch die Haut (●, rechte Ordinate). Die auf der Abszisse aufgetragenen Grundlagen bedeuten: A = Partialester 60% C₈₋₁₂, 40% C₁₈ = Witten 378-Partialester; B = Ricinusöl angehärtet; C = Ricinusöl; D = Erdnußöl; E = Erdnußöl angehärtet; F = Triglycerid 60% C₈₋₁₂, 40% C₁₈ = Salbengrundlage Softisan 378®; G = Paraffinöl; H = Partialester C₈₋₁₂ = Witten 812-Partialester; I = Triglycerid C₈₋₁₂ = Miglyol 812®; K = Pur-Cellin®-Öl = PCL® flüssig.

- [68] S. E. Svenson, W. P. Delorenzo, R. Engelberg, M. Spooner u. L. O. Randall, Antibiotic Med. 2, 148 (1956).
- [69] S. Krugman u. E. Frieden, J. Pediat. 50, 16 (1957).
- [70] R. G. Crounse, J. invest. Dermatology 37, 529 (1961).
- [71] F. Neuwald, K. E. Fetting u. A. Szakall, Fette, Seifen, Anstrichmittel 64, 465 (1962).

Die größte Spreitwirkung unter den in Abbildungen 6 genannten Lipoiden hat das Pur-Cellin®-Öl, welches dem Bürzeldrüsenöl von Enten nachgebaut ist und aus Estern α -alkylierter Fettsäuren besteht. Die verzweigte Struktur der veresterten Fettsäure führt zu speziellen Eigenschaften, vor allem starkem Lösungsvermögen und guter Netzwerkung^[72] sowie besonders großer Spreitfähigkeit^[73].

Bei Untersuchungen der Absorption von Salicylsäure aus verschiedenen Salbengrundlagen wurden die besten Ergebnisse mit dem Triglycerid Softisan 378® (vgl. Legende zu Abb. 6) erhalten, wobei jedoch die darin enthaltenen, als W/O-Emulgatoren wirkenden Partialfettsäureglycerinester für die Wirkung verantwortlich gemacht werden^[74].

Die Fettalkohole und Fettsäuren werden durch die Haut nicht absorbiert, da sie nur in die verhornten Schichten gelangen, diese aber nicht durchdringen können. Sie vermitteln daher nur eine Penetration, aber keine Permeation.

Während Salbengrundlagen bei absorbierbaren Arzneistoffen die Absorption unterschiedlich beeinflussen, führen sie bei nichtabsorbierbaren Arzneistoffen im allgemeinen zu keiner Sorptionsvermittlung^[75]. Bei Verwendung der synthetischen Fette Miglyol 812® und Eutanol G® konnte jedoch auch eine Sorptionsvermittlung eines praktisch allein nicht absorbierbaren Wirkstoffes erreicht werden^[75].

4.3. Oberflächenaktive Stoffe

Oberflächenaktive Stoffe (Tenside) sind in der Lage, die Absorption von Arzneistoffen durch Haut und Schleimhaut zu beschleunigen und zu erhöhen. Wodurch die Erhöhung der Durchlässigkeit der Gewebemembranen verursacht wird, ist noch nicht geklärt. Man nimmt an, daß sie auf der Herabsetzung der Grenzflächenspannung, der besseren Benetzung der Haut und der besseren Verteilung der Wirkstoffe beruht^[76].

Die oberflächenaktiven Stoffe setzen die Grenzflächenspannung in wäßrigen, bei hohen Konzentrationen auch in organischen Lösungen herab, bis bei der kritischen Micellkonzentration (CMC) ein Optimum erreicht wird. Ein Überschreiten der kritischen Micellkonzentration führt zu keiner weiteren Verringerung der Grenzflächenspannung. Unterhalb der CMC liegen die Tensidmoleküle in ungeordnetem Zustand vor. Beim Erreichen der CMC bilden sie sphärische oder laminare Aggregate (Micellen), welche aus etwa 50 bis 150 Molekülen bestehen. Bei der Verarbeitung einer unlöslichen oder schwerlöslichen Verbindung in der wäßrigen Lösung einer amphiphilen Verbindung wird der praktisch unlösliche Stoff kolloidal dispergiert („solubilisiert“)^[77]. In Abbildung 7 ist dieser Vorgang schematisch dargestellt.

[72] G. A. Nowak, Pur-Cellin und Pur-Cellin-Oel-Dragoco.

[73] E. K. Rideal u. J. H. Schulman, Nature (London) 144, 100 (1939).

[74] F. Gstirner u. R. Elsner, Arzneimittel-Forsch. 14, 281 (1964).

[75] H.-D. Pfau, Dissertation, Techn. Hochschule Braunschweig 1964.

[76] K. Münnzel [2], dort S. 324.

[77] J. W. McBain: Colloid Science. D. C. Heath & Co., Boston 1950, S. 264.

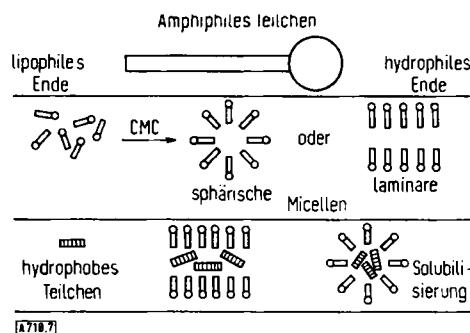


Abb. 7. Wirkungsweise der Tenside als Lösungsvermittler (Solubilisatoren) [3].

Eine wichtige Kennzahl für Tenside ist das hydrophile-lipophile Gleichgewicht (HLB = Hydrophil-Lipophil-Balance), welches sich nach Gl. (3) aus Verseifungszahl (VZ) und Säurezahl (SZ) ergibt:

$$HLB = 20 \cdot (1 - VZ/SZ) \quad (3)$$

Je nach HLB-Wert haben die Tenside unterschiedliche Eigenschaften: Sie sind bei HLB 1.5–3 Antischaummittel, 3–7 Spreitungsmittel, 3–8 W/O-Emulgatoren, 7–9 Netzmittel, 8–18 O/W-Emulgatoren, 13–15 Waschmittel, 15–18 Lösungsvermittler (Solubilizers).

In vielen Fällen, vor allem bei lipophilen Arzneistoffen, ist die sorptionsvermittelnde Wirkung der Tenside sicher der verstärkten Verteilung des Wirkstoffes in den Micellen des Tensides zuzuschreiben^[78]. Zum Beispiel werden die fettlöslichen Vitamine A, D und E aus sterilen Tensidlösungen bei parenteraler Applikation wesentlich besser als aus öligen Lösungen absorbiert^[79].

Die wäßrigen Micell-Lösungen können als kolloidale zweiphasige Systeme betrachtet werden, wobei die disperse Phase aus den kolloiden Micellen, und die äußere Phase, das Dispersionsmittel, aus Wasser bestehen. Ein Arzneistoff ist in beiden Phasen vorhanden. Das Ausmaß der Verteilung zwischen der inneren und der äußeren Phase hängt vom Verteilungskoeffizienten K des Arzneistoffes im betreffenden System ab. Wird nun freier Arzneistoff aus der geschlossenen äußeren Phase durch Absorption eliminiert, so wird ein Teil des in den Micellen gebundenen Arzneistoffes wieder an die äußere Phase abgegeben. Die Absorptionskonstante in wäßriger Lösung, k, ist von der in Tensidlösung, k', verschieden. Nach Yamada et al. kann die Absorptionskonstante von Arzneistoffen aus Tensidlösungen wie folgt berechnet werden^[80,81] [Gl. (4)]:

$$k' = \frac{f_w}{f_T \cdot K + f_w} \cdot k \quad (4)$$

f_w = Volumenanteil der Wasserphase = V_w/V ; V_w = Volumen der Wasserphase; V = Volumen der gesamten Micell-Lösung; f_T = Volumenanteil der Micellphase = V_T/V ; V_T = Volumen des Tensids; K = Verteilungskoeffizient des Arzneistoffes zwischen Wasser und Micellen.

Neben der Herabsetzung der Grenzflächenspannung und der Lösungsvermittlung kommt auch der erhöhten Benetzung für die sorptionsvermittelnde Wirkung der Tenside Bedeutung zu. Einerseits wird die Kontaktfläche zwischen dem Arzneistoff und der Grenzfläche des Absorptionsorgans vergrößert, andererseits ver-

[78] W. Sasaki u. S. G. Shah, J. pharmac. Sci. 54, 71 (1965).

[79] K. Münnzel, J. mond. Pharmac. (La Haye) 3, 255 (1967).

[80] H. Yamada u. R. Yamamoto, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 13, 1279 (1965).

[81] H. Yamada, T. Ichihashi u. F. Kogishi, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 14, 786 (1966).

bessern die Tenside die Benetzbarkeit der Partikeloberfläche von Feststoffen und damit die Auflösungsgeschwindigkeit in den wässrigen Verdauungssäften bei der peroralen Medikation. Es kommt somit zu einer erhöhten Wirkstofffreisetzung. Als Beispiel ist in Abbildung 8 der Einfluß eines Lösungsvermittlers auf die Lösungsgeschwindigkeit von Phenacetin gezeigt [82].

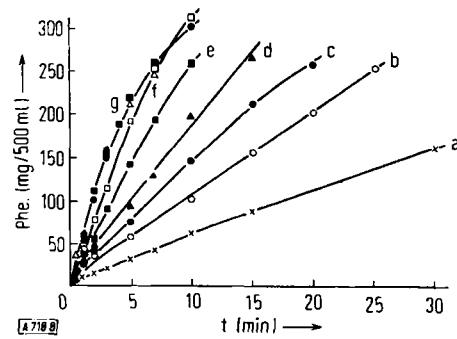


Abb. 8. Einfluß des Lösungsvermittlers Tween 80® auf die Lösungsgeschwindigkeit von Phenacetin mit einem Partikeldurchmesser zwischen 0,21 und 0,3 mm in 0,1 N HCl [82]. Ordinate: gelöstes Phenacetin (Phe). Tween-80-Zusatz: a = 0 %, b = 0,001 %, c = 0,002 %, d = 0,005 %, e = 0,01 %, f = 0,02 %, g = 0,05 %, 0,1 und 0,2 %.

So dient auch der Zusatz von Hydrophilierungsmitteln zu Tablettenpräparaten [83] indirekt der Absorptionsverbesserung, da die zur Hydrophilierung verwendeten Tenside nicht nur infolge der besseren Benetzung zu einer rascheren Lösung und somit einer schnelleren Freisetzung des Wirkstoffes aus der Arzneiform führen, sondern zusätzlich zur besseren Verteilung dienen können. Darüber hinaus beeinflussen die anionaktiven Tenside wahrscheinlich auch die Zellmembranen direkt, so daß Absorptionsanomalien auftreten (vgl. Abschnitt 4.3.2) [19].

Ausdrücklich muß darauf hingewiesen werden, daß nicht alle drei Arten der Tenside (nichtionogene, kationaktive und anionaktive) in gleicher Weise als Sorptionsvermittler für einen bestimmten Arzneistoff in Frage kommen. Die Freisetzung des Wirkstoffs und die Absorption können durch ein Tensid nicht nur unbeeinflußt bleiben, sondern sogar vermindert werden, wenn der Arzneistoff mit dem Tensid reagiert und Komplexe bildet, z.B. anionische Wirkstoffe mit kationaktiven Tensiden oder umgekehrt. Derartige Unverträglichkeiten sind äußerst zahlreich [79], so daß stets eingehende Inkompatibilitätsstudien erforderlich sind.

Eine Wirkungsverminderung durch Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Tensid hängt aber nicht nur von der chemischen Konstitution des Arzneistoffes und des Tensides ab, sondern auch von der Konzentration des Tensides. Es wurde gefunden, daß die oberflächenaktiven Stoffe im allgemeinen unterhalb einer begrenzenden Assoziierungskonzentration keinen oder kaum einen Einfluß auf die Wirksamkeit des Arzneistoffes ausüben, daß sie oberhalb dieser Grenzassozierungs Konzentration bis zur CMC potenzierend wirken können, und daß sie oberhalb der CMC vielfach die Wirksamkeit des Arzneistoffes vermindern [78].

[82] P. Finholt u. S. Solvang, J. pharmac. Sci. 57, 1322 (1968).
[83] W. A. Ritschel: Die Tablette. Editio Cantor. Aulendorf 1966, S. 117.

Tabelle 3. Als Sorptionsvermittler verwendete Tenside.

Bezeichnung	Zusammensetzung
Nichtionogene Tenside	
Span 20	Sorbitanmonolaurat
Span 40	Sorbitanmonopalmitat [a]
Span 60	Sorbitanmonostearat
Span 65	Sorbitantristearat
Span 80	Sorbitanmonooleat
Span 85	Sorbitantrioleat
Tween 20	Polyoxyäthylen-(20)-sorbitanmonolaurat
Tween 21	Polyoxyäthylen-(4)-sorbitanmonolaurat
Tween 40	Polyoxyäthylen-(20)-sorbitanmonopalmitat
Tween 60	Polyoxyäthylen-(20)-sorbitanmonostearat
Tween 61	Polyoxyäthylen-(4)-sorbitanmonostearat
Tween 65	Polyoxyäthylen-(20)-sorbitantristearat
Tween 80	Polyoxyäthylen-(20)-sorbitanmonooleat
Tween 81	Polyoxyäthylen-(5)-sorbitanmonooleat
Tween 85	Polyoxyäthylen-(20)-sorbitantrioleat
G-1702	Polyoxyäthylen-Sorbit-Bienenwachsderivat
G-1425	Polyoxyäthylen-Sorbit-Lanolinderivat
G-1256	Polyoxyäthylen-Sorbit-Tallölester
G-1096	Polyoxyäthylen-Sorbit-Hexoleat
G-1144	Polyoxyäthylen-Sorbit-Oleat-Laurat
G-1471	Polyoxyäthylen-Sorbit-Lanolinderivat
Brij 30	Polyoxyäthylenlaurylätther
Brij 35	Polyoxyäthyleneoctylätther
Brij 52	Polyoxyäthylenstearylätther
Brij 56	Polyoxyäthylenoleylätther
Brij 58	Polyoxyäthylenoleylätther
Brij 72	Polyoxyäthylenoleylätther
Brij 76	Polyoxyäthylenoleylätther
Brij 78	Polyoxyäthylenoleylätther
Brij 92	Polyoxyäthylenoleylätther
Brij 96	Polyoxyäthylenoleylätther
Brij 98	Polyoxyäthylenoleylätther
Cremophor A fest	Polyoxyäthylenoleylätther
Cremophor A flüssig	Polyoxyäthylenoleylätther
Myrj 45	Polyoxyäthylenstearat
Myrj 49	Polyoxyäthylenstearat
Myrj 51	Polyoxyäthylenstearat
Myrj 52	Polyoxyäthylenstearat
Myrj 53	Polyoxyäthylenstearat
Myrj 59	Polyoxyäthylenstearat
Cremophor AP fest	Polyoxyäthylen-400-monostearat
Cremophor AP flüssig	Polyoxyäthylen-400-monoleat
Cremophor EL	Polyoxyäthylenricinoletat Saccharoseditearat Saccharosedioleat Saccharosedipalmitat Saccharosemonooleat Saccharosemonoopalmitat Saccharosemonomyristat Saccharosemonolaurat
Anionaktive Tenside	
Texapon Z	Natriumlaurylsulfat
Aerosol OT	Natriumdioctylsulfosuccinat
Lanette E	Natriumcetylstearyltsulfat
Kationaktive Tenside	
CPC	Cetylpyridiniumchlorid
CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromid Benzalkoniumchlorid Benzethoniumchlorid

[a] Sorbitan ist Monoanhydro sorbit ($C_6H_{10}O(OH)_4$).

Die Abhängigkeit der Wechselwirkungen von der CMC sei am Beispiel von Hexachlorophen und Tween 61® in Abbildung 9 veranschaulicht [3]. Hier wird die Inkompatibilitätsprüfung, wie allgemein bei antibakteriell wirksamen Arzneistoffen [84], mit einem mikrobiologischen Test vorgenommen. Ein Zusatz von Tween 61® bis zur CMC hat keinen Einfluß

[84] W. A. Ritschel, Arzneimittel-Forsch. 18, 142 (1968).

auf die Hemmzonengröße im Diffusionsagarplattentest gegenüber *Staphylococcus aureus* SG 511. Wird die CMC überschritten, so tritt eine kontinuierliche Wirkungsverminde rung ein, die bis zur Wirkungslosigkeit führt.

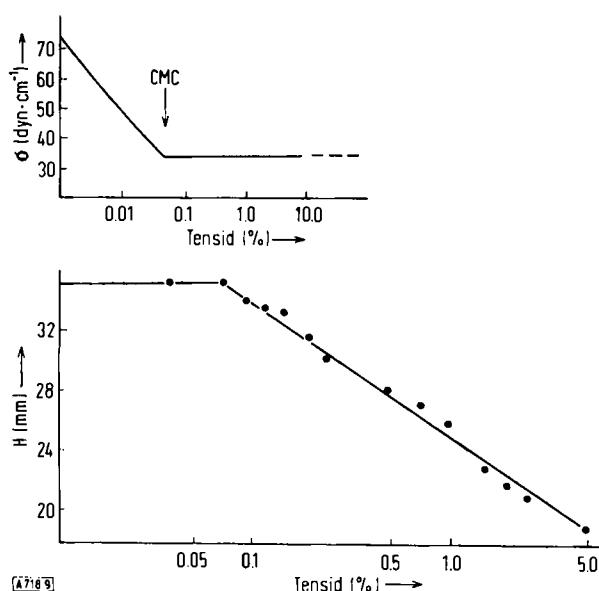


Abb. 9. Beeinflussung der Hemmzonengröße von Hexachlorophenol durch Tween 61® [3]. Oben: Die CMC von Tween 61® wird durch Messung der Oberflächenspannung bestimmt; sie liegt bei 0.075% Tween-Zusatz. Unten: Ein Zusatz von Tween 61®, der höher als die CMC liegt, bedingt eine konzentrationsabhängige Wirkungsverminderung. Ordinate: Durchmesser der Hemmzone (H).

Eine Übersicht über einige als Sorptionsvermittler verwendete Tenside ist in Tabelle 3 gegeben.

4.3.1. Nichtionogene Tenside

Zu den nichtionogenen Tensiden zählen die Derivate des Sorbits, der Saccharose und des Polyäthylenoxids^[85] (s. Tabelle 3).

Die Angaben über die Beeinflussung der Absorption durch nichtionogene Tenside sind sehr zahlreich und oft widersprechend. Im allgemeinen dürfte die penetrationsvermittelnde Wirkung dieser Substanzen geringer sein als die der anionaktiven Tenside. Die zahlreichen in der Literatur beschriebenen Versager bei der Sorptionsvermittlung oder die Verminderung der Absorption sind wahrscheinlich meist auf Wechselwirkungen zwischen den nichtionogenen Tensiden und den Arzneistoffen oder auf Micelleinschlüsse der Arzneistoffe bei Tensidkonzentrationen oberhalb der CMC zurückzuführen. Mit den Ursachen, welche der Penetrationsvermittlung durch nichtionogene Tenside zugrunde liegen, beschäftigte sich Levy ausführlich^[86].

Eine relativ einfache Methode zum Studium der Absorptionsbeeinflussung durch Tenside ist der Zusatz von Arznei- und Hilfsstoffen zu Aquariumwasser unter Verwendung von Goldfischen als Testobjekten. Mit diesem Modell wurde die sorptionsvermittelnde Wirkung von Tween 80® auf Alkohole und auf Pentobarbital (Secobarbital-Natrium) geprüft^[87].

[85] W. Drössler u. R. Voigt, Pharmazie 22, 669 (1967).

[86] G. Levy in: Prescription Pharmacy. Lippincott, Philadelphia, Pa., 1963, S. 66.

[87] G. Levy, K. E. Miller u. R. H. Reuning, J. pharmac. Sci. 55, 394 (1966).

Die absorbierte Menge bei den verschiedenen Alkoholen änderte sich dabei nicht wesentlich. Das Barbiturat wurde durch niedere Tween-80®-Konzentrationen wesentlich rascher, bei höheren jedoch viel langsamer absorbiert. Dies dürfte einerseits auf einer direkten Hemmwirkung des Tensids auf die Lipoidmembran beruhen, andererseits auf der Bildung eines einfachen, nichtmicellaren Komplexes zwischen Barbiturat und Tween 80®, der besser absorbiert wird^[87].

Der Einfluß nichtionogener Tenside auf die perorale Absorption wurde am Beispiel von Spironolacton untersucht; hier erhielt man bei Zusatz von Tween 80® wesentlich höhere Blutspiegel als bei Applikation gewöhnlicher Tabletten^[88,89].

Im Tierexperiment konnte bei Ratten durch Tween 80® und Tween 85® eine höhere enterale Absorption von Vitamin B₁₂ erzielt werden, als dies ohne Sorptionsvermittler möglich ist^[90].

Für die Verwendung nichtionogener Tenside bei rektaler Absorption liegen sehr unterschiedliche Ergebnisse vor. Während z. B. nichtionogene Tenside in wäßriger Lösung die rektale Absorption von Sulfonamiden nicht verbessern, da die Sulfonamide wahrscheinlich zum größten Teil in Micellen eingeschlossen sind^[91], wurde bei der Prüfung der rektalen Absorption von Salicylsäure aus verschiedenen Suppositoriengrundlagen bei Verwendung von Tween 61® eine raschere Aufnahme beobachtet^[92,93]. Bei der Untersuchung der sorptionsvermittelnden Wirkung nichtionogener Tenside auf die Absorption von Aminophyllin und Ephedrin aus Kakaobutter-Suppositorien wurde gefunden, daß die Wirkstoffabgabe im Dialyseversuch durch Tenside gesteigert werden kann, und zwar für das Aminophyllin durch Tenside, die einen HLB-Wert zwischen 11 und 14 haben, und für Ephedrin durch ein Tensid mit dem HLB-Wert 9. Eine rechnerische Vorherbestimmung der optimalen Sorptionsvermittlung ist wahrscheinlich nicht möglich, sondern für jeden Arzneistoff müssen in jeder Grundlage das geeignete nichtionogene Tensid und dessen optimale Konzentration experimentell ermittelt werden^[94]. Am Beispiel von Barbituraten konnte gezeigt werden, daß auch die rektale Absorption bei Zusatz nichtionogener Tenside als Penetrationsvermittler gesteigert wird^[95].

Über die percutane Absorption unter dem Einfluß nichtionogener Substanzen liegen ebenfalls zahlreiche Berichte vor. Tween 60® verbesserte bei 5- bis 10-proz. Zusatz zu einer 6-proz. Salicylsäure-Vaseline salbe die Absorption erheblich und führte bei 1-proz. Zusatz noch zu einer signifikanten Steigerung. Dagegen konnte bei Natriumsalicylat in der gleichen Grundlage keine wesentliche Änderung der Absorption festgestellt werden^[96].

Interessant ist der Befund, daß nach viertägiger Behandlung mit Salbengrundlagen, die aus Vaseline mit einem 10-proz. Zusatz von Span 85®, Tween 85® oder Brij 96® bestanden, der Phosphorgehalt der Phospholipoide der Epidermis bis zu 90% gesteigert wurde^[97], was darauf hindeutet, daß die nichtionogenen Tenside die Membranstruktur beeinflussen.

[88] C. L. Ganti, N. Gochman u. J. M. Dyniewicz, Lancet I, 486 (1961).

[89] G. Bauer, P. Rieckmann u. W. Schaumann, Arzneimittelforsch. 12, 487 (1962).

[90] K. O. Kuda, E. Duran u. B. F. Chow, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 103, 588 (1960).

[91] K. Kakemi, T. Arita u. S. Muranishi, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 13, 976 (1965).

[92] W. Lowenthal u. J. F. Borzelleca, J. pharmac. Sci. 54, 1790 (1965).

[93] W. Lowenthal u. J. F. Borzelleca, Toxicol. appl. Pharmacol. 8, 347 (1966).

[94] J. M. Plaxco, C. B. Free u. C. R. Rowland, J. pharmac. Sci. 56, 809 (1967).

[95] J. H. Fincher, D. N. Entrekin u. C. W. Hartman, J. pharmac. Sci. 55, 23 (1966).

[96] J. M. Stelzer, J. L. Colaizzi u. P. J. Wurdack, J. pharmac. Sci. 57, 1732 (1968).

[97] M. Mezei u. R. W. Sager, J. pharmac. Sci. 56, 12 (1967).

4.3.2. Anionaktive Tenside

Von den oberflächenaktiven Stoffen sollen die anionaktiven Tenside (s. Tabelle 3) die besten sorptionsvermittelnden Eigenschaften haben. Neben der Herabsetzung der Grenzflächenspannung, der Verbesserung der Lösungsvermittlung und der Erhöhung der Benetzung kommt ihnen als weitere Eigenschaft die direkte Beeinflussung der Zellmembran dazu. Durch diesen Effekt werden Absorptionsanomalien hervorgerufen, die auf einer Komplexbildung der Sulfonate und Sulfate mit Calcium- und Magnesiumionen der Darmwand zurückzuführen sind.

Die Ansicht, daß anionaktive Stoffe stärkere Sorptionsvermittler als andere Tenside sind, wird durch den Befund erhärtet, daß mit anionaktiven Stoffen verarbeitete Nickelsalze Ekzeme verursachen, nicht aber Nickelsalze, die mit nichtionogenen oder kationaktiven Stoffen kombiniert sind. Dies ist möglicherweise auf einen acanthotischen Effekt [Veränderung der Stachelschicht (Stratum germinativum) der Haut] oder eine Denaturierung der Proteine der Epidermis durch die anionaktiven Stoffe zurückzuführen, wodurch das die Sensibilisierung hervorrufende Nickelsalz die Haut durchdringen kann^[98].

Bei den anionaktiven Stoffen soll das Laurbation selbst die größte Penetration und die stärkste sorptionsvermittelnde Wirkung haben^[99]. Die wichtigsten anionaktiven Tenside für die Pharmazie sind das Natriumlaurylsulfat und das Natriumdiocetylulfosuccinat. Bei der Untersuchung der enteralen Absorption des Farbstoffes Phenolrot mit Hilfe anionischer, kationischer und nichtionogener Tenside wurde eine sorptionsvermittelnde Wirkung nur für das Natriumlaurylsulfat und das Natriumdiocetylulfosuccinat gefunden^[100].

Durch Natriumlaurylsulfat als Sorptionsvermittler kann g-Strophanthin sowohl enteral^[101] als auch rektal absorbiert werden. Die sonst beim Meerschweinchen rektal unwirksame Dosis von 1 mg Strophanthin/kg wirkt nach Zusatz von Natriumlaurylsulfat bereits toxisch^[102].

Wesentlich höhere Blutspiegel wurden bei folgenden Arzneistoffen nach Zusatz von Natriumlaurylsulfat zu rektalen Arzneiformen gefunden: Penicillin-G-Natrium^[103, 104], Streptomycin^[104], PAS-Natrium^[105] und Chloramphenicol^[106]. Beim Kaninchen wurden nach Zusatz von Natriumlaurylsulfat zur Suppositorienmesse Witepsol H 15® gleich hohe Penicillin-G-Blutspiegel erreicht wie nach einer intramuskulären Injektion^[107].

Bei der lokalen Anwendung von radioaktiv markiertem Natriumjodid in Hydrophilic Ointment USP konnte mit dem anionischen Tensid Sipon ES® (äthoxyliertes Natriumlaurylsulfat) in 2-proz. Konzentration die optimale Freisetzung am Wirkstoff gefunden werden. Bei Erhöhung der Tensidkonzentration wurde die Arzneistoffabgabe verzögert^[108].

[98] L. J. Vinson u. B. R. Choman, *J. Soc. Cosmetic Chemists* 11, 127 (1960).

[99] F. R. Bettley, *Brit. J. Dermatol.* 73, 448 (1963).

[100] P. M. Liish u. J. H. Weikel, *Toxicol. appl. Pharmacol.* 1, 501 (1959).

[101] D. Krause, *Arzneimittel-Forsch.* 7, 742 (1955).

[102] V. Eybl, *Pharmazie* 12, 30 (1957).

[103] O. Gundersen, Dissertation, Eidgen. Techn. Hochschule Zürich 1948.

[104] L. C. Vargas u. A. B. Izquierdo, *Mitt. dtsch. pharm. Ges.* 31, 153 (1961).

[105] W. Hennig in: *Arzneiformung, Probleme und Entwicklungen*. Deutscher Apotheken-Verlag, Stuttgart 1964, S. 82ff.

[106] L. Adam, *Z. Csath-Stingel, J. Papp, M. Gaspar u. L. Domokos, Bev. Méd.* 13, 356 (1967).

[107] K. Backe-Hansen, *Arch. Pharmacol. Chem.* 64, 219 (1957).

[108] K. C. Patel, G. S. Bunker u. H. G. DeKay, *J. pharmac. Sci.* 50, 300 (1961).

4.3.3. Kationaktive Tenside

Zu den kationaktiven Tensiden (s. Tabelle 3) zählen vorwiegend die quartären Ammoniumverbindungen (Quats), die nicht als inerte Hilfsstoffe angesehen werden können, da sie eine mehr oder weniger ausgeprägte antibakterielle Eigenwirkung haben.

Die Hautoberfläche läßt sich als eine Ionenaustauschmembran betrachten, die in der Lage ist, Ionen an ihrer amphoteren Proteinoberfläche zu adsorbieren^[109]. Unter normalen Bedingungen ist sie negativ geladen, so daß positiv geladene Ionen leicht adsorbiert werden können^[110, 111]. Dies trifft auch für die quartären Ammoniumverbindungen zu, die im allgemeinen gut adsorbiert werden, jedoch in die Haut nur dann penetrieren, wenn diese verletzt ist (d.h. wenn die Barrièreschicht = Stratum corneum lädiert ist) oder wenn die quartären Ammoniumverbindungen mit anderen Stoffen absorbierbare Komplexe bilden oder wenn sie in Gegenwart von Fettlösungsmitteln vorliegen^[112].

Wie die anderen Tenside führen die quartären Ammoniumverbindungen durch Verringerung der Oberflächenspannung zu einer leichteren Benetzung und einem innigeren Kontakt mit der Oberfläche. Wegen ihres hohen pK-Wertes, ihrer starken Dissoziation, auch im alkalischen Medium, und ihrer geringen Lipophilie vermögen sie mit Mucin, einem sauren Polysaccharid des Magens und Darms, unabsorbierbare Komplexe einzugehen^[113]. Ihre gastrointestinale Absorption ist aus diesem Grund oft ungleichmäßig und gering. Eine Steigerung der Absorption arzneilich verwendeter quartärer Ammoniumverbindungen kann jedoch durch Zusatz physiologisch inerter quartärer Ammoniumverbindungen als Hilfsstoffe erreicht werden, da diese Substanzen durch kompetitive Komplexbildung mit Mucin die Aufnahme der Arzneistoffe erleichtern^[114].

Quartäre Ammoniumverbindungen werden nach Levine^[115] nicht nur durch Diffusion adsorbiert, sondern auch dadurch, daß sie zum Teil an ein endogenes Anion gebunden und so als ein adsorbierbarer, neutraler Komplex durch die Darmwand transportiert werden.

Kakemi et al.^[116] prüften die Beeinflussung der Absorption durch oberflächenaktive Sorptionsvermittler bei der Aufnahme von Sulfisoxazol aus Kakaobutter-Suppositorien an Kaninchen. Sowohl mit dem nichtionogenen Tensid Tween 60® als auch mit dem anionaktiven Natriumlaurylsulfat wie mit dem kationaktiven Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) wurde in vitro mit steigenden Konzentrationen an

[109] B. Idson, *J. cosmet. Chem.* 18, 91 (1967).

[110] J. J. Parran u. R. E. Brinkmann, *J. invest. Dermatology* 45, 89 (1965).

[111] W. A. Ritschel, *Fortschr. Med.* 86, 828 (1968).

[112] I. H. Blank, E. Gould u. A. Theobald, *J. invest. Dermatology* 42, 363 (1964).

[113] R. D. Levine, M. R. Blair u. B. B. Clark, *J. Pharmacol. exp. Therapeut.* 114, 78 (1959).

[114] C. J. Cavallito u. T. B. O'Dell, *J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit.* 47, 169 (1958).

[115] R. R. Levine, *Arzneimittel-Forsch.* 16, 1373 (1966).

[116] K. Kakemi, H. Sezaki, S. Muranishi u. H. Matsui, *Chem. pharmac. Bull. (Tokyo)* 15, 172 (1967).

Tensiden eine erhöhte Freisetzung des Wirkstoffs gefunden. Am höchsten waren die Werte mit CTAB. Beim Vergleich mit den Blutspiegelwerten *in vitro* zeigte sich, daß mit allen drei Typen von Tensiden höhere Blutspiegel erreicht werden konnten, jedoch lieferte jeweils nur eine bestimmte Konzentration optimale Werte, und mit darüber hinaus steigenden Tensidzusätzen wurde die Absorption stets wieder geringer.

4.3.4. Saponine

Die Tatsache, daß eine Permeabilisationsvermittlung überhaupt möglich ist, wurde erstmals am Beispiel der Saponine beobachtet [117], als man feststellte, daß die Absorption von Glucose aus dem Verdauungstrakt durch Saponine beschleunigt wird. Vor etwa 30 Jahren waren die Saponine die einzigen Sorptionsvermittler, die pharmazeutisch angewendet wurden [118]. Man fand damals, daß durch „Passagevorbereitung“ mit Saponinen (welche sich je nach Herkunft graduell erheblich voneinander unterschieden) gleichzeitig gegebene Arzneistoffe besser absorbiert werden. So erhielten damals Lebertranemulsionen einen Zusatz von 0.1% Saponin [119]. Bei peroraler Kalkapplikation mit Saponinzusatz konnte der Blutkalkspiegel bis zu 41% erhöht werden [119]. Auch Analgetica-Kombinationen wurden mit Saponinzusätzen versehen. Heute werden Saponine wegen ihrer hämolytischen Wirkung, ihrer lokalen Reizwirkung und der Tatsache, daß sie zu einer Wasseranreicherung in der Lunge führen können, als Sorptionsvermittler kaum mehr verwendet. Die Saponine liegen in wässriger Lösung als Kolloide vor, wodurch ihre allgemein schlechte Absorbierbarkeit bei peroraler Applikation erklärt werden kann. Beim Saponin Aescin z. B. tritt die Micellbildung bereits bei einer Konzentration von 10^{-4} mol/l ein [120]. Worauf die Wirkung der Saponine als Sorptionsvermittler beruht, ist noch nicht geklärt. Die Verringerung der Oberflächenspannung und die bessere Benetzung der gleichzeitig gegebenen Arzneistoffe sind sicher nur ein Teil der absorptionssteigernden Wirkung. Untersuchungen an Erythrocyten ergaben, daß die Membran der Erythrocyten, die normalerweise praktisch nur für Anionen permeabel ist, unter der Einwirkung von Saponinen offenbar auch für Kationen durchlässig wird. Es kommt dadurch zur Hämolyse. Die ödematóse Wirkung der Saponine beruht darauf, daß sie die Eiweißschicht in der Kapillarwand mobilisieren und dadurch die Durchlässigkeit der Kapillaren erhöhen.

4.4. Enzyme

4.4.1. Hyaluronidase

Die Hyaluronidase ist im chemischen Sinn kein einheitliches Enzym, sondern ein Enzymkomplex [121]. Sie spaltet die Hyaluronsäure, einen Bestandteil der Mucoprotein-Grundsubstanz oder der Gewebebinde-

[117] F. Lasch u. S. Brügel, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 116, 7 (1926).

[118] F. O. W. Meyer, Pharmaz. Ztg. 80, 329 (1935).

[119] F. O. W. Meyer, Dtsch. Apotheker-Ztg. 102, 107 (1962).

[120] G. Orzechowski, Z. ärztl. Fortbildung 50, 1 (1961).

[121] Medizin. Mitt. Schering 12, 1 (1951).

mittel in Gewebezwischenräumen, wobei die Viskosität verringert wird und die Gewebe leichter für Flüssigkeiten permeabel werden.

Die Verwendung von Hyaluronidase als Sorptionsvermittler beruht auf der Beobachtung von Duran-Reynolds vom Rockefeller-Institut New York im Jahre 1928, daß sich gleichzeitig mit Hyaluronidase gespritzte Farblösungen rascher und weiter im Gewebe ausbreiten als dies ohne Hyaluronidase der Fall wäre. Dieser Effekt wurde als „spreading factor“ bezeichnet.

Hyaluronidase wird heute industriell aus den Testes verschiedener Tierarten gewonnen. Sie wird als Sorptionsvermittler, als Zusatz für subcutane und intramuskuläre Injektionen zur Verminderung des Schmerzes, zur Absorption von Flüssigkeitsansammelungen und Blut im Gewebe und zur Wirkungssteigerung von Lokalanästhetika verwendet [122].

Über die Sorptionsvermittlung von Arzneistoffen durch Hyaluronidase in Salbengrundlagen sind zahlreiche Publikationen bekannt geworden. In vitro wurde eine erhöhte Wirkstofffreisetzung der Antibiotika Penicillin G, Dihydrostreptomycin, Tetracyclin, Chlortetracyclin, Hydroxytetracyclin und Chloramphenicol gefunden, wenn den wasserfreien Salbengrundlagen Hyaluronidase zugesetzt wird [123].

Interessant ist auch die Untersuchung über den Einfluß von Hyaluronidase auf die rektale Absorption. Aus Kakaobutterzäpfchen werden Antibiotika bei Zusatz von Hyaluronidase wesentlich besser absorbiert. Beispielsweise wird das Absorptionsmaximum von Chloramphenicol bereits in der ersten Stunde erreicht und der Blutspiegel verdoppelt [124].

Ebenso wie Hyaluronidase wirken einige Heparinoide. Zum Beispiel steigert das Heparinoid Natrium-polyäthylensulfonat bei percutaner Applikation die Absorptionsgeschwindigkeit von Radiojodid um 20–25% [125]. Das Heparinoid Bayer 5000 HDB-E (Natriumsalz einer Polysaccharid-sulfonsäure) kann die Absorption von Salicylsäure aus dem Monosalicylsäureester des Äthylenglykols wesentlich mehr steigern, als dies mit Dimethylsulfoxid möglich ist.

4.4.2. Chymotrypsin

Nach Literaturberichten ist Chymotrypsin in der Lage, bei peroraler Applikation die absorbierte Menge an Penicillin [126] und an Tetracyclin [127] zu erhöhen.

4.5. Komplexbildner

Zu den Sorptionsvermittlern aus der Gruppe der Komplexbildner zählen Äthylendiamintetraacetat (EDTA), Dinatriumhydrogenphosphat, Natriummethaphosphat und Citronensäure. Man nimmt an, daß diese Substanzen mit den Calcium- und Magnesiumionen,

[122] W. Martindale: Extra Pharmacopoeia. 25. Aufl., London 1966/67, S. 885.

[123] S. D. Kutob, W. J. Sheffield u. H. M. Burlage, J. Amer. pharmac. Assoc., pract. Pharmacy Edit. 17, 514 (1956).

[124] B. Kelenty u. E. Stensky, Pharmazie 15, 158 (1960).

[125] H. Götz u. H. W. Pabst, Arzneimittel-Forsch. 16, 654 (1966).

[126] S. Avakian u. B. L. Kabacoff, Clin. Pharmacol. Therapeutics 5, 716 (1964).

[127] H. Seneca u. P. Peer, J. Amer. Geriat. Soc. 13, 708 (1965).

welche die Poren der Schleimhaut in der Darmwand abdichten, Komplexe bilden und daß durch diesen Erdalkalientzug die allgemeine Permeabilität des Schleimhautepithels erhöht wird. Durch EDTA als Sorptionsvermittler kann die Absorption bis zum zehnfachen Wert erhöht werden. Die Absorptionssteigerung durch EDTA, Citronensäure und Natriummetaphosphat wurde an Tetracyclin^[128] und an Heparin^[129] untersucht.

Die Steigerung der antibakteriellen Wirksamkeit von Benzalkoniumchlorid durch EDTA beruht ebenfalls auf einer Erhöhung der Permeabilität der Zellmembranen durch Bindung der zweiwertigen Metalle der Membran in Komplexen. Das positiv geladene Benzalkoniumion kann somit an die freien Stellen der Membran gebunden werden^[130].

4.6. Kohlenhydrate

Auch einigen Kohlenhydraten und Aminozuckern, vor allem Sorbit und Glucosamin, werden sorptionsvermittelnde Wirkungen zugeschrieben. Zum Beispiel wurde festgestellt, daß die Absorption von Vitamin B₁₂ sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten überraschend stark ansteigt, wenn die oral wirksamen B₁₂-Präparate Sorbit enthielten; außerdem wurde ein höherer B₁₂-Spiegel erreicht^[131, 132]. Sorbit ist ferner in der Lage, die Absorption von Vitamin B₁^[133] sowie von Calcium, Strontium und Eisen zu erhöhen^[134].

[128] W. M. Sweeney, S. M. Hardy, A. C. Dornbusch u. J. M. Ruegsegger, *Antibiotic. Med. clin. Ther.* 4, 642 (1957).

[129] E. Windsor u. G. E. Gronheim, *Nature (London)* 190, 263 (1961).

[130] D. C. Monkhouse u. G. A. Groves, *Australas. J. Pharmacy* 48, 53 (1967).

[131] B. F. Chow, A. Horonick u. K. Okuda, *Amer. J. clin. Nutritian* 4, 434 (1956).

[132] G. Schramm, *Wissenschaftliche Berichte E. Merck* 3, 91 (1963).

[133] T. B. Morgan u. J. Yudkin, *Nature (London)* 180, 543 (1957).

[134] G. Schramm, *Wissenschaftliche Berichte E. Merck* 3, 107 (1963).

Glucosamin wurde zunächst als Absorptionsvermittler für Tetracyclin beschrieben, jedoch hielt dieser Befund einer Nachprüfung nicht stand^[135]. Dagegen konnte eine absorptionsvermittelnde Wirkung des Glucosamins bei Natriumsalicylat nachgewiesen werden^[136].

5. Schluß

Es gibt bisher zahlreiche Einzelbefunde für die Penetrationsvermittlung der verschiedensten Arzneistoffe. Auf Grund dieser Ergebnisse können bereits einige Gesetzmäßigkeiten abgeleitet und Vermutungen zur Wirkungsweise der Sorptionsvermittler aufgestellt werden. Auf Grund der Verschiedenartigkeit der Arzneistoffe und ihrer Applikationsformen ist es unmöglich, einen universellen Sorptionsvermittler zu finden. Für die Arzneimittelforschung ergibt sich daraus die Konsequenz, für jeden zu verarbeitenden Arzneistoff und für jede damit zu entwickelnde Arzneiform durch pharmazeutische Untersuchungen die Eignung eines entsprechenden Hilfsstoffes als Sorptionsvermittler zu prüfen. Mit allem Nachdruck muß vor der wahllosen Verwendung von Hilfsstoffen gewarnt werden, die die Absorption beeinflussen, da einerseits durch unkontrollierte erhöhte Absorption die Toxizität der Pharmaka ansteigen kann und da andererseits durch Wechselwirkung mit dem Hilfsstoff die Wirksamkeit eines Arzneistoffes möglicherweise vermindert oder zunichte gemacht wird. Zwei Arzneimittelpräparate von verschiedenen Herstellern, mit demselben Wirkstoff in derselben Dosierung, selbst bei übereinstimmender chemischer Gehaltsbestimmung des Wirkstoffes, müssen nicht die gleiche Wirkung haben.

Eingegangen am 10. Dezember 1968 [A 718]

[135] J. O'Reilly u. E. Nelson, *J. pharmac. Sci.* 50, 413 (1961).

[136] M. Gibaldi u. J. L. Kanig, *J. pharmac. Sci.* 54, 599 (1965).