

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung und Problemstellung

Eine kontrollierte Arzneistofffreisetzung ist bei der Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen von großer Bedeutung, insbesondere wenn hoch potente Arzneistoffe mit einer engen therapeutischen Breite zum Einsatz kommen. Um die Arzneistofffreigabe über einen definierten Zeitraum durch ein therapeutisches System zu steuern, existieren verschiedene Ansätze für die unterschiedlichen Applikationswege.

Eine Strategie beinhaltet die Nutzung der Haut selbst als Resorptionsfläche, um so den therapeutischen Vorteil auszuschöpfen, annähernd konstante Plasmakonzentrationen des Arzneistoffs über ein längeres, oft mehrtägiges Intervall zu erzielen. Die damit verbundene, weitgehende Eliminierung von Konzentrationsmaxima im Blut, welche in vielen Fällen bei Überschreiten des therapeutischen Fensters für unerwünschte Arzneimittelwirkungen verantwortlich gemacht werden können, spielt auch bei der dopaminergen Therapie des Morbus Parkinson eine Schlüsselrolle. Die aus der oralen Therapie mit kurzwirksamen Dopaminrezeptoragonisten, insbesondere Levodopa, resultierende pulsatile dopaminerge Stimulation ist mit Dyskinesien und anderen motorischen Komplikationen als Langzeitfolge verknüpft. Im Gegenzug muss eine temporäre Unterdosierung, z. B. in der Nacht, vermieden werden, um Phasen der Immobilität des Patienten entgegenzuwirken. Dies erklärt das große klinische Interesse an Transdermalen Therapeutischen Systemen (TTS) für dopaminerge Pharmaka in der Therapie der Parkinson'schen Krankheit.

Ziel dieser Arbeit war es, Möglichkeiten zu untersuchen, den direkten Dopaminrezeptoragonisten Protergurid vom 8α -Ergolintyp transdermal zu applizieren. Diesbezüglich sollten verschiedene passive Strategien verfolgt werden, um den transdermalen Durchsatz des Arzneistoffs zu erhöhen, und um so ein für den Patienten attraktives, möglichst kleines Transdermalsystem zu entwickeln. Die „drug in adhesive“-Matrixtechnologie war hierbei von primärem Interesse. Neben den Ansätzen einer Selektion von Hauthaftklebern und einer Optimierung der Arzneistoffbeladung der Systeme, sollten auch die Möglichkeiten der Einarbeitung von chemischen Permeationsförderern, welche die Barriereigenschaften der äußersten Schicht der Haut – dem Stratum corneum – beeinflussen, untersucht werden. Die

Ergebnisse, welche mittels dieser Verfahren auf Basis von mit Wirkstoff beladenen Matrixpflastern erzielt wurden, sollten in einem weiteren Schritt auf die Reservoirtechnologie übertragen werden. Als Parameter zur Charakterisierung der Transdermalsysteme wurden in vitro Permeationsstudien durch die Haut der haarlosen Maus durchgeführt und die Systeme anhand der aus den Permeationsprofilen ermittelten Größen wie steady state Fluss, Durchschnittsfluss und Latenzzeit (lag time) bewertet. Speziell Matrixsysteme sollten auf ihre physikalische Stabilität im Sinne von Wirkstoffrekristallisation untersucht werden, da eine Reduktion des gelösten Wirkstoffanteils in der Regel mit einer Verringerung des transdermalen Flusses korreliert ist. Wirksame chemische Permeationsverstärker zeigen häufig eine die Haut irritierende Wirkung als unerwünschten Nebeneffekt. Eine Auswahl der verwendeten Permeationsverstärker sollte demnach in einem auf humanen Keratinozyten basierenden in vitro Modell (EpiDerm[®], MatTek Corporation, Ashland, USA) bezüglich ihres Irritationspotentials evaluiert werden.

Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit wurde einer pharmakologischen Charakterisierung des Arzneistoffs Protergurid gewidmet. Im Fokus standen hier Rezeptoren, welche durch Aktivierung oder Blockade an der Regulation der Durchblutung der Haut beteiligt sind und somit zumindest partiell auch auf die transdermale Resorption Einfluss nehmen (α_1 -Adrenozeptoren und 5-HT_{2A}-Rezeptor). Auch die Aktivität Protergurids an dem Histamin H₁-Rezeptor, welcher nach Aktivierung in der Peripherie unter anderem die klassischen Symptome einer Entzündung vermittelt und somit für einen transdermal zu applizierenden Arzneistoff von besonderer Bedeutung ist, wurde in die pharmakologischen Studien integriert. Nachdem gezeigt werden konnte, dass kritische kardiale Nebenwirkungen unter der Therapie mit dem Ergolinderivat Pergolid (Rote Hand Briefe Parkotil[®], 30.06.2004 und 22.11.2004; van Kamp et al., 2003) höchstwahrscheinlich auf einen Agonismus an kardialen 5-HT_{2B}-Rezeptoren zurückzuführen sind (van Kamp et al., 2004), sollte weiterhin untersucht werden, ob diese serotoninerger Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Protergurid ausgeschlossen werden können.

1.2 Haut

1.2.1 Funktionen der Haut

Die Haut des Menschen erfüllt als Sinnesorgan eine Reihe lebenswichtiger Funktionen. So dient sie zur Aufnahme von äußeren Reizen, wie beispielsweise Kälte, Wärme, Druck oder schmerzauslösenden Noxen, welche nach Weiterleitung an das zentrale Nervensystem physiologische Reaktionen hervorrufen. Des Weiteren ist der Haut eine wichtige Schutzfunktion zugeteilt. Sie schützt den Körper vor dem Eindringen von Strahlung, Mikroorganismen und Fremdstoffen (Partikeln, aber auch Arzneistoffen) sowie dem Verlust von Feuchtigkeit. Sowohl durch die Beeinflussung der Schweißsekretion als auch durch eine bedarfsgerechte Hämodynamik ist sie maßgeblich an der Regulation der Körpertemperatur beteiligt. Das in der Unterhaut lokalisierte Fettgewebe dient dem Körper als Energiespeicher und zur Isolation. Unter dem Einfluss von Sonnenlicht werden in der Haut das Pigment Melanin sowie aus einer Vorstufe das Vitamin D gebildet, welches eine essentielle Funktion für den Knochenaufbau erfüllt. Die Haut nimmt bei einem Erwachsenen eine Fläche von etwa 1,6 m² ein (Pschyrembel, 1990) und weist ein Gewicht von bis zu 9 kg auf (Degim, 2005). Im Falle einer Verletzung ist die Haut zur Regeneration und somit zur Wiederherstellung ihrer Kontinuität befähigt.

1.2.2 Aufbau der menschlichen Haut

Die menschliche Haut wird in drei Schichten unterteilt. Die äußerste Schicht, die Oberhaut (Epidermis) bildet zusammen mit der darunter liegenden Schicht, der Lederhaut (Dermis), die Cutis. Unterhalb der Cutis ist die Unterhaut (Subcutis) angesiedelt (Abbildung 1).

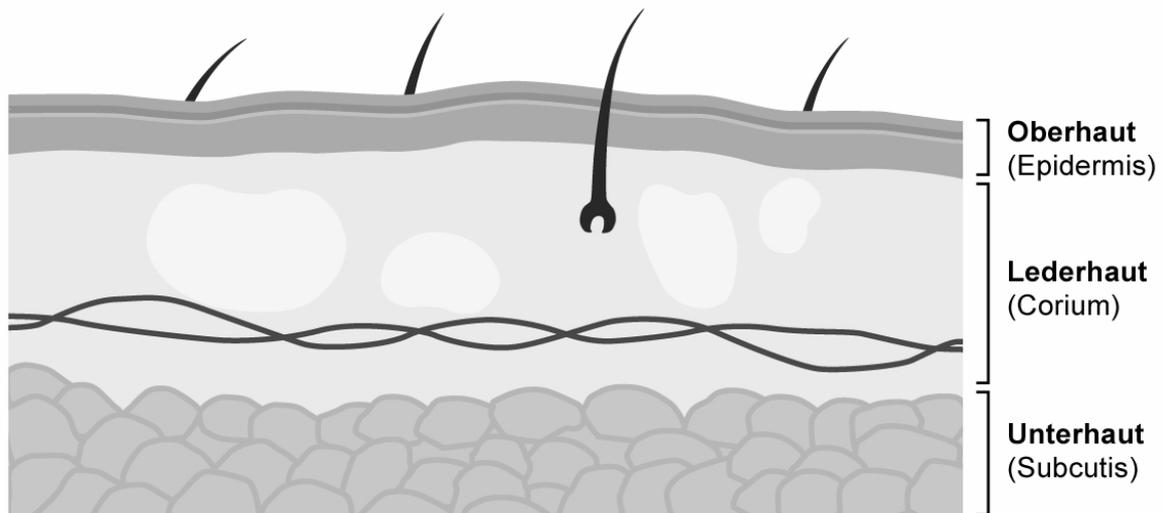


Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Haut.

Die Dicke der Epidermis ist abhängig von der Körperstelle und von Mensch zu Mensch variabel. Sie kann mit durchschnittlich 100 - 150 μm angegeben werden (Menon, 2002), erreicht aber beispielsweise an den Handballen auch Dicken von bis zu 600 μm . Die Epidermis wird nach Außen hin durch das 10 - 15 μm dicke Stratum corneum (Hornschicht) abgeschlossen (Scheuplein, 1965). Die Struktur des Stratum corneums kann anschaulich durch das „brick and mortar“-Konzept von Elias (1983) beschrieben werden. Die mit Keratinfilamenten gefüllten, flachen, kernlosen und abgestorbenen Korneozyten (bricks; Ziegel einer Mauer) mit einem Durchmesser von 20 - 40 μm (Menon, 2002), welche die Endstufe der Keratinozytendifferenzierung darstellen, sind in 18 - 21 flachen Schichten in eine Lipidphase (mortar; Mörtel einer Mauer) eingebettet. Diese Lipidphase besteht aus Ceramiden, Cholesterol und freien Fettsäuren als Hauptbestandteilen (Abbildung 2), aber auch aus Triglyceriden und Sterolestern (Bouwstra und Honeywell-Nguyen, 2002; Grubauer et al., 1989; Menon, 2002) und liegt in der Form lamellarer Doppelschichten vor. Dominierend sind in der Fraktion der freien Fettsäuren solche mit einer Kettenlänge von über 20 Kohlenstoffatomen. Die einzigen ungesättigten, freien Fettsäuren sind hier Ölsäure und Linolensäure. Der lipophile Interzellularkitt bildet die Basis für die effizienten Barriereigenschaften der Haut bezüglich des Eindringens von Fremdstoffen als auch gegenüber dem Verlust von Feuchtigkeit (Bouwstra und Honeywell-Nguyen, 2002;

Scheuplein, 1976). Die Korneozyten selbst sind von der interzellulären Lipidmatrix durch einen etwa 15 nm dicken, zu über 70% aus Loricrin bestehenden Proteinmantel („cornified envelope“), an welchen kovalent Lipide gebunden sind („corneocyte lipid envelope“), abgeschirmt (Ponec, 2002). Auf dem Stratum corneum befindet sich ein flüssiger, leicht saurer Schutzfilm (pH 5 – 6) zur Abwehr von Mikroorganismen.

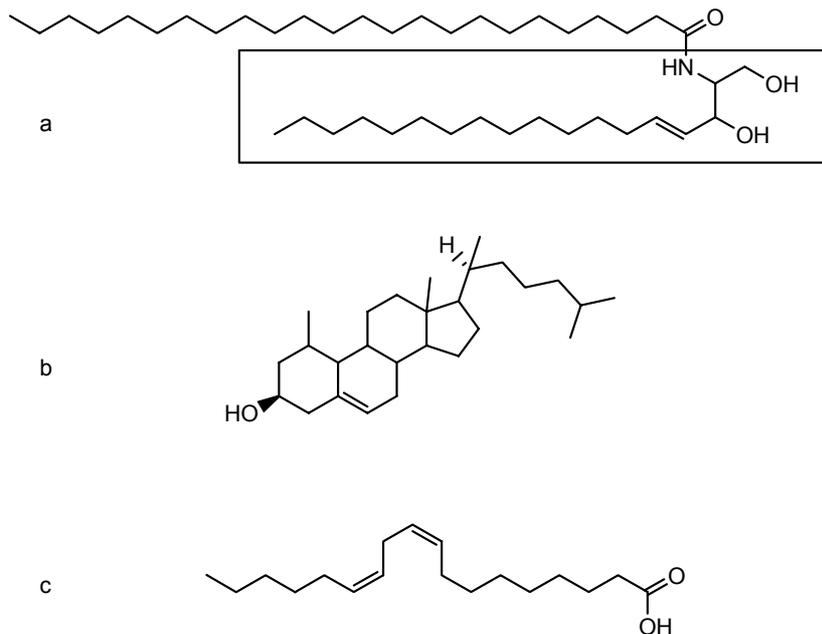


Abbildung 2: Auswahl an Strukturen von Bestandteilen der interzellulären Lipidmatrix im Stratum corneum. a: Ceramid 1; markiert: Sphingosin-Struktur, b: Cholesterol, c: Linolensäure.

Dem Stratum corneum schließen sich die nach innen untergeordneten Schichten Stratum granulosum, Stratum spinosum und Stratum basale an. In dem aus etwa 2 - 5 Zellschichten bestehendem Stratum granulosum findet eine gesteigerte Synthese von Proteinen und Lipiden statt, während das Stratum spinosum in seinem Aufbau aus etwa 8 Zellschichten unter anderem die immunologisch aktiven Langerhans Zellen beherbergt. Ferner befinden sich hier erstmals die lipidreichen, 0,2 - 0,5 μm im Durchmesser großen Odland-Körper (lamellar bodies), welche im letzten Schritt der Keratinozytendifferenzierung, lokalisiert an der Grenzfläche zwischen Stratum granulosum und Stratum corneum, abgesondert werden und das interzelluläre Lipidmaterial bereitstellen (Menon, 2002). Das Stratum basale, welches unter anderem die Melanozyten und die Merkelzellen beherbergt, bildet den Ausgangspunkt zur Regeneration der Epidermis. Durch mitotische Prozesse von Stammzellen wird der durch die Desquamation verursachte Zellverlust der Epidermis ausgeglichen. Somit befindet sich

die Epidermis in einem permanenten Erneuerungsprozess. Des weiteren verbindet das Stratum basale mittels Cytoplasmafortsätzen die Epidermis mit der Dermis.

Die Dermis selbst, gegliedert in das Stratum papillare und das Stratum reticulare, wird durch ein feines Kapillarnetz, welches bis an die Grenze zur Epidermis reicht, mit Blut versorgt und weist durch ihre Kollagenfasern und elastischen Fasern ein hohes Maß an Elastizität auf. In diese Bindegewebsschicht sind neben Nervenendigungen, Fibroblasten und Mastzellen auch Schweiss- und Talgdrüsen eingebettet (Foldvari, 2000). Die Dermis nimmt den größten Anteil der Haut ein und bestimmt dadurch die Gesamtdicke der Haut (1,5 - 4 mm).

Unterhalb der Dermis schließt sich die Subcutis an, welche durch eingelagerte Fettzellen zum einen als Energiespeicher fungiert, zum anderen aber auch einen Schutz vor Kälteeinfluss bietet und ein mechanisches Polster darstellt.

Die Epidermis ist mit metabolisierenden Enzymen wie z. B. Esterasen und Phosphatasen ausgestattet (Foldvari, 2000) und kann so einen Arzneistoffabbau während des Permeationsprozesses bewirken. Auch Monooxygenasen aus der Cytochrom P450-Familie sind in der Haut lokalisiert (Bashir und Maibach, 1999). Die metabolische Aktivität der Cytochrom P450-Enzyme liegt jedoch deutlich unter der der Leber, dennoch können bestimmte Arzneistoffe, insbesondere auch Ester, während der Hautpassage in einem signifikanten Ausmaß metabolisiert werden (Bronaugh et al., 1999b).

1.2.3 Hautmodelle

Zur Charakterisierung von Arzneiformen zur transdermalen oder dermalen Applikation von Arzneistoffen *in vitro* wird eine Modellmembran benötigt, welche nicht zwingend die gleiche hohe Barriereeigenschaft wie Humanhaut aufweist, jedoch eine Einschätzung und relative Zuordnung der Formulierungen nach deren durch bzw. in die Haut abgegebenen Mengen des Arzneistoffs erlaubt. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit von Humanhaut bietet es sich an, auf Haut tierischen Ursprungs oder auf die gerade in den letzten Jahren entwickelten und kommerziell erhältlichen, artifiziellen Häute auf Basis von humanen Keratinozyten zurückzugreifen. So verwendeten Itoh et al. (1990) und Pongjanyakul et al. (2000 und 2002)

abgeworfene Schlangenhaut von der Königskobra und Cobra bzw. von der schwarzen Rattennatter (*Elaphe obsoleta*) und zeigten mit isolierter humaner Epidermis vergleichbare Permeationsprofile der Modellarzneistoffe. Sie folgerten hieraus eine Vorhersagbarkeit der Permeabilität von Humanhaut für den Arzneistoff nach Etablierung einer Korrelation zwischen diesen Modellmembranen. Abgeworfene Schlangenhaut stellt ein reines, nicht lebendes Stratum corneum ohne Haarfollikel dar. Des Weiteren wurden zur Evaluierung des Permeationsverhaltens von Wirkstoffen die Haut von rasierten Ratten oder Meerschweinchen verwendet. Ein weiteres, gut etabliertes Modell stellt die Haut der haarlosen Maus dar. Ihr Stratum corneum weist zwar mit 4 - 10 μm (Lee und Parlicharla, 1986) eine deutlich geringere Dicke auf als das humane und lässt somit im *in vitro* Modell höhere transdermal permeierte Arzneistoffmengen erwarten (El-Kattan et al., 2000; Simon und Maibach, 1998), ermöglicht jedoch das gewünschte Ranking der Formulierungen. Die Verwendung von Haut der haarlosen Maus erübrigt eine vorhergehende Rasur, da die Anzahl an Haaren pro Flächeneinheit deutlich besser mit der der Humanhaut übereinstimmt als bei anderen behaarten Nagern (Bronaugh et al., 1982) und minimiert somit die Verletzungsgefahr des die Permeation limitierenden Stratum corneums.

Im Falle der Verwendung von Humanhaut (post mortem gewonnen) für *in vitro*-Permeationsstudien, empfiehlt es sich, diese zu dermatomisieren (200 μm) oder mittels geeigneter Verfahren das Stratum corneum zu isolieren (Bronaugh et al., 1999a). Zur Abtrennung des Stratum corneums von Humanhaut schlagen Kligman und Christophers (1963) vor, die Epidermis mittels Hitzeseperation oder Ammoniakdämpfen von der Dermis zu trennen und anschließend das Stratum corneum durch Inkubation mit einer verdünnten Trypsinlösung zu isolieren. Aufgrund der starken Variabilität der Spender und somit auch der Haut sollten solche Schritte zur Standardisierung des Gewebes unbedingt durchgeführt werden.

Eine weitere Alternative sowohl für *in vitro* Permeationsstudien als auch für Hautirritationsstudien stellen die entwickelten, kommerziell erhältlichen, rekonstruierten Humanhautmodelle dar (z. B. EpiDerm[®], MatTek Corporation, Ashland, USA; SkinEthic[®], Laboratoire SkinEthic, Nizza, Frankreich; Episkin[®], Episkin SNC, Chaonost, Frankreich). Die benannten Hautmodelle weisen alle in der menschlichen Epidermis identifizierbaren Schichten auf, zeigen jedoch geringfügige Unterschiede sowohl in der Ultrastruktur, beispielsweise der Zellformen, als auch in der Zusammensetzung des interzellulären

Lipidkitts (Ponec et al., 2000; Ponec et al., 2002a und 2002b). So weichen die Profile an Ceramiden in den rekonstruierten Hautmodellen von den nativen ab. Auch der Anteil an freien Fettsäuren im Stratum corneum ist geringer. Dennoch stellen diese Modelle gerade durch ihre Chargenhomogenität und -konformität gute Modelle für dermale und transdermale Studienreihen dar, wobei die strukturellen Abweichungen von nativer Haut noch vermindert werden sollten.

1.2.4 Transdermale Absorption von Arzneistoffen

Prinzipiell wird zwischen einer dermalen und einer transdermalen Applikation unterschieden (Flynn und Weiner, 1993). Bei der dermalen Verabreichung wird der Arzneistoff mittels eines geeigneten Trägers auf die Haut appliziert und entfaltet nach Penetration in die Haut dort seine Wirkung; eine Resorption ist in der Regel unerwünscht. Bei der transdermalen Applikation hingegen ist die Aufnahme in die systemische Blutzirkulation gerade das Ziel; Applikationsort und Wirkort unterscheiden sich. Basierend auf dem Aufbau der menschlichen Haut im Allgemeinen und dem Stratum corneum im Speziellen ergeben sich drei unterschiedliche Routen der passiven Wirkstoffpermeation (Abbildung 3). Den vorherrschenden Weg stellt für die meisten Moleküle die Permeation durch den interzellulären Lipidkitt dar (Hadgraft, 1996). Eine weitere Route wird durch eine transzelluläre Permeation beschrieben. Hierbei muss der Arzneistoff alternierend die interzelluläre Lipidphase und hydrophilere, dicht mit Keratin bepakte Korneozyten überwinden, so dass dieser Route lediglich eine untergeordnete Rolle zugesprochen wird bzw. diese lediglich für polare Nichteletrolyte angenommen werden kann (Scheuplein, 1976). Für Ionen und große polare Moleküle ist eine Permeation über die Hautanhangsgebilde wie Haarfollikel und Drüsen möglich (Barry, 2001). Da die Hautanhangsgebilde lediglich eine Fläche von etwa 0,1% der Hautoberfläche einnehmen, kann eine Permeation auf diesem Weg für die meisten lipophileren Moleküle vernachlässigt werden. Scheuplein (1967) schreibt diesem Weg lediglich eine Bedeutung in der Initialphase der Permeation zu.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass der Applikationsort die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption eines Arzneistoffs beeinflussen kann (Feldmann und Maibach, 1967; Wester und Maibach, 1999a). Dies ist zum einen begründet in unterschiedlichen Dicken

des Stratum corneums in unterschiedlichen Körperregionen, zum anderen in variierenden Dichten an Hautanhangsgebilden wie Haarfollikeln. Die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs wird außerdem durch den Zustand der Haut, abhängig von Rasse, Alter und Applikationsort sowie der Durchblutung, beeinflusst (Gupta et al., 1997; Panchagnulla, 1997).

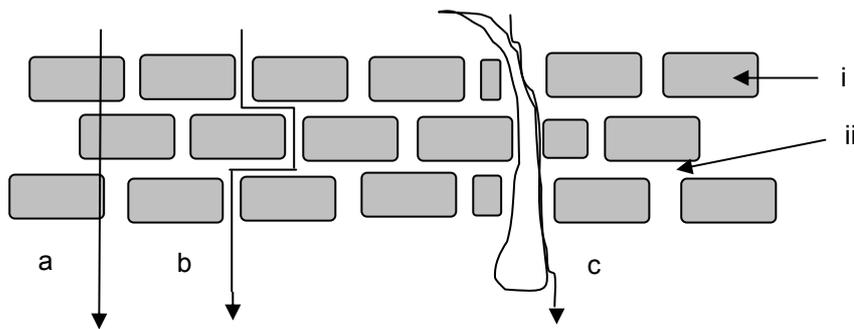


Abbildung 3: Routen der Permeation durch das Stratum corneum. i: Korneozyt, ii: Interzellularraum, a: transzellulär, b: interzellulär, c: transfollikulär (nicht-maßstabsgetreue Skizze).

1.2.5 Hautpermeation in vitro

Untersuchungen zum Permeationsverhalten von Arzneistoffen können in unterschiedlichen in vitro Modellen, denen jeweils Diffusionszellen bestehend aus einem Donorkompartiment und einem Rezeptorkompartiment zugrunde liegen, erfolgen. Prinzipiell lässt sich zwischen dynamischen Durchflusszellen, bei denen das Rezeptormedium mittels einer Schlauchpumpe kontinuierlich oder diskontinuierlich durch das Rezeptorkompartiment gepumpt und anschließend fraktioniert gesammelt wird, und statischen Diffusionszellen unterscheiden. Donorkompartiment und Rezeptorkompartiment können entweder horizontal oder vertikal wie bei der klassischen Diffusionszelle nach Franz (Franz, 1975) angeordnet sein. Um eine uneingeschränkte Permeation des Wirkstoffs zu ermöglichen, muss das gewählte Rezeptormedium „perfect sink“-Bedingungen über den gesamten Versuchszeitraum gewährleisten. Für schlecht lösliche Arzneistoffe oder solche mit hohen Permeabilitätskoeffizienten bietet sich die Verwendung einer Durchflusszelle (Addicks et al., 1987) oder alternativ die Zugabe von lösungsvermittelnden Zusätzen wie Polyethylenglykol 400 oder 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin zum Rezeptormedium im Falle der Verwendung von statischen Zellen an. Die zu definierten Zeitpunkten dem

Rezeptormedium entnommenen Proben werden mittels eines geeigneten analytischen Verfahrens auf den Gehalt an permeiertem Arzneistoff untersucht. Wird die permeierte Arzneistoffmenge kumulativ gegen die Zeit in einem kartesischen Koordinatensystem aufgetragen (Abbildung 4), so lassen sich die die Permeation beschreibenden Parameter wie steady state Fluss (J_{ss}), Durchschnittsfluss (J_a) und Latenzzeit (lag time) bestimmen.

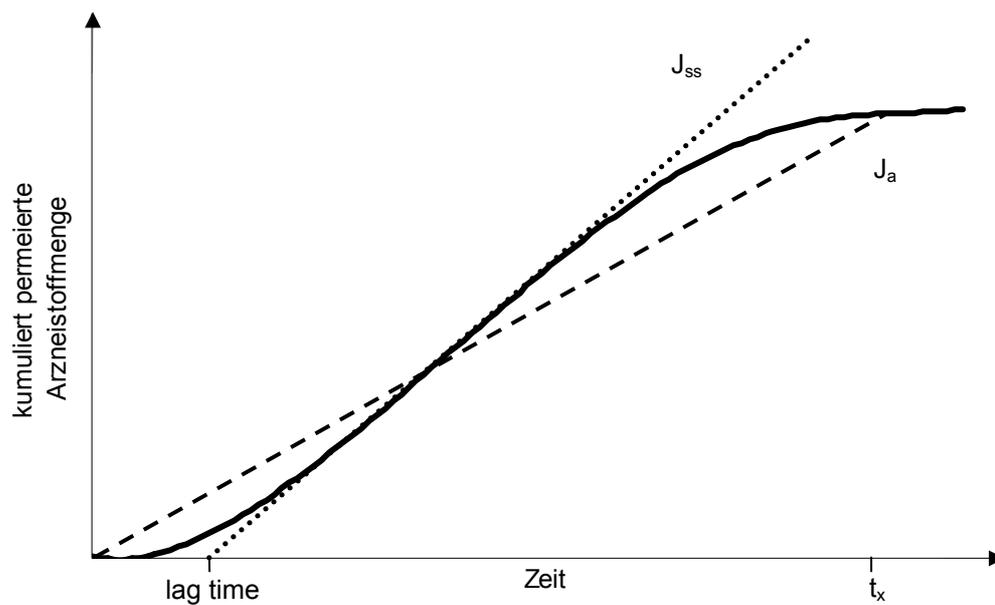


Abbildung 4: Theoretisches, idealisiertes in vitro Permeationsprofil eines Modellarzneistoffs. J_{ss} = Steady state Fluss, entspricht Steigung der gepunkteten Geraden; J_a = Durchschnittsfluss für t_x , entspricht Steigung der gestrichelten Geraden; lag time = Latenzzeit, entspricht Schnittpunkt der gepunkteten Geraden mit der Zeitachse.

Wird die Diffusionsbarriere Haut bzw. Stratum corneum als eine isotrope Membran betrachtet, so kann der Permeationsprozess durch das 1. Fick'sche Gesetz (Gleichung 1) beschrieben werden (Hadgraft, 1996):

$$J = \frac{dm}{dt \cdot A} = D \cdot K \cdot \frac{dc}{h} \quad (1)$$

mit:

J	Transdermaler Fluss
m	Permeierte Masse an Arzneistoff
t	Zeit
A	Permeationsfläche
D	Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs im Stratum corneum
K	Verteilungskoeffizient (Stratum corneum – Vehikel)
c	Konzentrationsgradient über das Stratum corneum
h	Dicke des Stratum corneums.

Somit wird erkenntlich, dass der transdermale Wirkstofffluss neben der Hautdicke und den physiko-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs wie Diffusions- und Verteilungskoeffizienten auch von dessen Konzentration in der Formulierung abhängig ist. Wird der Faktor der Arzneistoffkonzentration in der Formulierung als näherungsweise konstant angesehen – dies ist zulässig, sofern der permeierte Anteil gering im Verhältnis zum verbleibenden Anteil in der Formulierung ist – so wird der steady state Fluss (J_{ss}), entsprechend dem linearen Abschnitt der Kurve aus Abbildung 4, durch Gleichung 2 beschrieben (Flynn und Stewart 1988), wobei der Ausdruck c die Arzneistoffkonzentration in der Formulierung darstellt:

$$J_{ss} = D \cdot K \cdot \frac{c}{h} . \quad (2)$$

Kommt es zur Erschöpfung des Arzneistoffvorrates im System, so verringert sich der transdermale Fluss (Abbildung 4).

Der Durchschnittsfluss (J_a) wird bezogen auf ein bestimmtes Zeitintervall, z.B. 24 oder 48 Stunden, angegeben. Man erhält diesen aus dem Quotienten der permeierten Menge und dem korrespondierenden Zeitintervall. Die in Abbildung 4 dargestellte Kurve zeigt, dass das System zu Beginn das Fließgleichgewicht noch nicht erreicht hat und nur sehr wenig Arzneistoff durch die Haut in das Rezeptorkompartiment übertritt, bevor sich der transdermale Fluss kontinuierlich bis zum Erreichen des steady state Flusses erhöht. Diese

zeitliche Verzögerung wird als lag time (Latenzzeit) bezeichnet und durch Gleichung 3 beschrieben (Flynn und Stewart, 1988):

$$\text{lagtime} = \frac{h^2}{6D} . \quad (3)$$

1.3 Transdermale Therapeutische Systeme (TTS)

1.3.1 Einleitung

Transdermale Therapeutische Systeme sind Darreichungsformen zum Aufbringen auf die Haut, welche den inkorporierten Arzneistoff kontinuierlich über einen definierten Zeitraum mit konstanter Geschwindigkeit freisetzen. Gemäß ihrem funktionellen Aufbau lassen sich diese Systeme in zwei Gruppen einteilen: Matrixsysteme und Reservoirsysteme, deren Charakteristika im folgenden erläutert werden.

1.3.2 Aufbau von Matrixsystemen

Matrixsysteme zeichnen sich durch einen einfachen Aufbau aus. Sie bestehen aus einer Matrix, basierend auf einem Polymerklebstoff, in welchen der Arzneistoff und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe direkt inkorporiert sind, sowie einer Schutzschicht (Backing). Zur Lagerung vor der Applikation wird dieses monolithische System mit einer Abziehfolie (Release liner) versehen. Der schematische Aufbau eines Pflasters nach dieser „drug in adhesive“-Technologie ist in Abbildung 5 dargestellt. Eine reine Adhesivschicht kann alternativ auch konzentrisch um eine (halb-)feste, arzneistoffhaltige Matrix angeordnet sein.



Abbildung 5: Schematischer Aufbau eines monolithischen Matrixsystems nach der „drug in adhesive“-Technologie zur transdermalen Anwendung (nicht-maßstabsgetreue Skizze).

1.3.3 Wirkstofffreisetzung aus Matrixsystemen

Aus einem monolithischen Matrixsystem mit gelöstem Arzneistoff, wie in 1.3.2 beschrieben, wird dieser in einer Quadratwurzel-Zeit-Kinetik gemäß folgender Näherungsgleichung (Gleichung 4) freigesetzt (Higuchi, 1962 und 1967):

$$Q = 2c_0 \cdot \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi}} \quad (4)$$

mit:

- Q Freigesetzte Arzneistoffmenge zum Zeitpunkt t
- c_0 Arzneistoffkonzentration zu $t = 0$
- D Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs in der Formulierung
- t Zeit.

Diese Gleichung zeigt, dass bei einer graphischen Darstellung der kumulativ freigesetzten Arzneistoffmenge gegen die Quadratwurzel der Zeit eine Gerade resultiert. Dies gilt jedoch mit Einschränkung: Zum einen müssen „perfect sink“-Bedingungen gewährleistet sein, zum anderen darf der freigesetzte Arzneistoffanteil 30 bis 60% der Ausgangsmenge nicht überschreiten (Higuchi, 1962; Roy, 1997).

Bei einem Suspensions-Matrixpflaster liegt der Arzneistoff suspendiert und zu einem Teil in gelöster, zur Diffusion befähigter Form vor. Diffundiert gelöster Arzneistoff aus dem System,

geht suspendierter Arzneistoff zu gleichen Teilen in Lösung. Die Freisetzung wird in diesem Fall nach Gleichung 5 beschrieben (Higuchi, 1963 und 1967; Kalia und Guy, 2001):

$$Q = \sqrt{D \cdot t \cdot (2A - c_s) \cdot c_s} \quad (5)$$

mit:

- Q Freigesetzte Arzneistoffmenge zum Zeitpunkt t
- A Gesamtkonzentration an Arzneistoff in der Matrix
- c_s Löslichkeit des Arzneistoffs in der Matrix
- D Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs in der Formulierung
- t Zeit.

Ist die Gesamtkonzentration an Arzneistoff deutlich größer als die Löslichkeit des Arzneistoffs in der Matrix, so kann Gleichung 5 weiter vereinfacht werden zu Gleichung 6:

$$Q = \sqrt{2D \cdot t \cdot A \cdot c_s} \quad (6)$$

Die Gleichungen 5 und 6 besitzen jedoch lediglich Gültigkeit, sofern die Partikel gleichmäßig in der Matrix verteilt vorliegen, und die Partikelgröße deutlich geringer ist als die Diffusionsstrecke. Aus diesen Gleichungen wird ersichtlich, dass auch die diffusionskontrollierte Arzneistofffreisetzung aus Suspensions-Matrixsystemen eine lineare Abhängigkeit von der Quadratwurzel der Zeit aufweist.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der transdermalen Resorption von Arzneistoffen in den meisten Fällen die Permeation des Stratum corneums darstellt und nicht die Freisetzung aus dem Transdermalsystem.

1.3.4 Aufbau von Reservoirsystemen

Transdermalsysteme vom Reservoirtyp verfügen neben einem Arzneistoffreservoir, z.B. in Form eines Hydrogels, über eine die Freisetzung kontrollierende Membran, welche zwischen die Adhesivschicht und das Reservoir in das System eingebracht ist (Abbildung 6). Die Adhesivschicht, welche als kontinuierliche Schicht oder in konzentrischer Form um die Membran vorliegen kann (Ko, 1993), ist mit einer Abziehfolie (Release liner), welche vor der Applikation des Systems entfernt wird, abgedeckt. Nach außen hin wird das Reservoirsystem durch eine Schutzschicht (Backing) abgeschlossen. Die Kontrollmembran besteht üblicherweise aus nicht-porösen Ethylenvinylacetatfilmen oder aber aus mikroporösen Polymeren, z. B. Polyethylen (Pfister, 1993). Bereits vor Applikation der Pflaster diffundiert der Arzneistoff – und gegebenenfalls auch Hilfsstoffe – aus dem Reservoir durch die Kontrollmembran in die Adhesivschicht, bis sich ein Gleichgewicht entsprechend der Löslichkeiten in den einzelnen Elementen des Systems eingestellt hat.

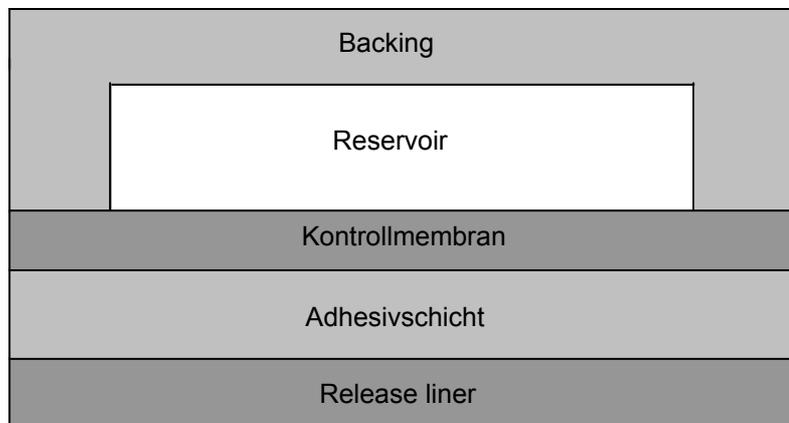


Abbildung 6: Schematischer Aufbau eines Reservoirsystems zur transdermalen Anwendung (nicht-maßstabsgetreue Skizze).

1.3.5 Wirkstofffreisetzung aus Reservoirsystemen

Bei einem Reservoirpflaster wie in Abbildung 6 dargestellt, erfolgt die Liberation des Arzneistoffs aus dem Reservoir durch die Membran und die Adhesivschicht in das

Freisetzungsmittel. Wie in 1.3.4 beschrieben, verteilt sich die gesamte Arzneistoffmenge des Pflasters auf a: das Arzneistoffreservoir, b: die Kontrollmembran und c: die Adhesivschicht. In der initialen Phase wird zunächst der Arzneistoff aus der Adhesivschicht freigesetzt (Gupta et al., 1997). Anschließend beginnt der Arzneistoff aus der Kontrollmembran in die Adhesivschicht zu diffundieren und von dem Reservoir in die Kontrollmembran, so dass letztendlich ein kontinuierlicher Fluss einsetzt. Die membrankontrollierte Freisetzung aus Reservoirsystemen mit nicht-porösen Membranen ist nach Chien (1991) folgendermaßen definiert:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_{M/R} \cdot K_{A/M} \cdot D_A \cdot D_M \cdot c_R}{K_{M/R} \cdot D_M \cdot h_A + K_{A/M} \cdot D_A \cdot h_M} \quad (7)$$

mit:

$\frac{dQ}{dt}$ Permeierte Arzneistoffmenge nach der Zeit

$K_{M/R}$ Verteilungskoeffizient des Arzneistoffs zwischen Membran und Reservoir

$K_{A/M}$ Verteilungskoeffizient des Arzneistoffs zwischen Adhesivschicht und Membran

D_A Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs in der Adhesivschicht

D_M Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs in der Membran

c_R Konzentration des Arzneistoffs im Reservoir

h_A Dicke der Adhesivschicht

h_M Dicke der Membran.

Bei Verwendung einer porösen Kontrollmembran erfolgt die Arzneistofffreisetzung durch Diffusion des Arzneistoffs durch die Poren und ist somit unter anderem abhängig von dem Porendurchmesser, der Porenanzahl, der Porenlänge und der Tortuosität.

1.3.6 Hilfsstoffe

Transdermalsysteme bestehen, wie in 1.3.2 und 1.3.4 dargestellt, aus mehreren Komponenten. Die Schutzschicht nach außen (Backing) besteht in den meisten Fällen entweder aus synthetischen (z. B. Polyester oder Polyethylen) oder aus natürlichen Polymeren (z. B.

Baumwolle), seltener aus aluminium-beschichteten, hoch-okklusiven Membranen. Je nach dem Grad ihrer Okklusivität können sie die transdermale Permeation des Arzneistoffs beeinflussen (Pfister, 1997). So bewirkt eine hoch-okklusive Membran eine Mazeration des Stratum corneums und dadurch oftmals erhöhte transdermale Arzneistoffflüsse, aber zugleich auch eine Förderung des bakteriellen Wachstums und außerdem eine verringerte Hautadhäsion des Pflasters (Flynn und Weiner, 1993; Pfister, 1997).

Als Abziehfolien (Release liner) werden dünne, inerte Polyesterfolien verwendet, welche mit einem mit der Adhesivschicht kompatiblen Film aus Silikon oder Fluorpolymer beschichtet sind, um eine vollständige Entfernung des Transdermalsystems zu gewährleisten.

Als Hauthaftkleber („pressure sensitive adhesives“) fungieren Acrylate und deren Copolymere mit beispielsweise Vinylacetat oder Methacrylsäure, außerdem Silikone sowie die sehr lipophilen Polyisobutylene (Abbildung 7). Die Auswahl des Hauthaftklebers erfolgt prinzipiell nach seiner Kompatibilität mit dem Arzneistoff und nach seiner Klebkraft. Ferner ist zu beachten, dass der Hauthaftkleber einen Einfluss auf die Liberation und die transdermale Permeation des Arzneistoffs ausübt (Kim et al., 2002).

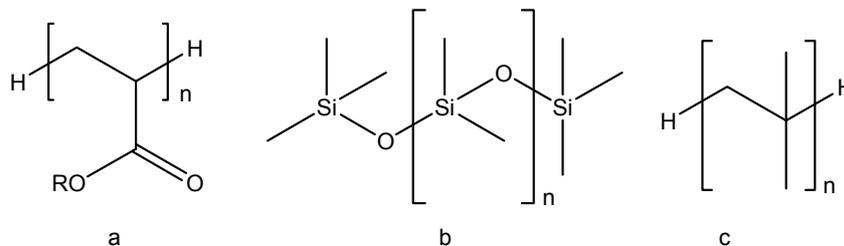


Abbildung 7: Strukturformeln der gängigen Klebstoffpolymere für Transdermale Therapeutische Systeme. a) Polyacrylat, b) Silikon, c) Polyisobutylene.

Des weiteren können Transdermalsystemen weitere Substanzen zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit des Systems oder der Stabilität zugesetzt werden. An dieser Stelle sei auf die in Kapitel 1.4.1.2 abgehandelten chemischen Permeationsverstärker hingewiesen. Auch Antioxidantien zur Minimierung des Arzneistoffabbaus während der Lagerung, sog. Tackifier zur Erhöhung der Klebkraft der Adhesivschicht oder Kristallisationsinhibitoren zur

Vermeidung des Auskristallisierens des Arzneistoffs in seine nicht zur Diffusion befähigte, feste Form finden Verwendung.

1.3.7 Anforderungen an Arzneistoffe zur transdermalen Applikation

Nur ein geringer Anteil der momentan verfügbaren Arzneistoffe eignet sich für eine transdermale Applikation. Da mit einem Pflaster adäquater Größe aufgrund der effizienten Barriereigenschaften der Haut nur eine begrenzte Menge des Arzneistoffs bioverfügbar gemacht werden kann, ist es zwingend erforderlich, dass dieser seine pharmakologischen Effekte bei geringen Plasmakonzentrationen hervorruft. Die tägliche maximale Dosis sollte, je nach physiko-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs, unter 10 mg betragen (Naik et al., 2000). Um eine Umverteilung des Arzneistoffs zwischen dem Pflaster, dem lipophilen Interzellularraum der Epidermis und der hydrophileren Dermis zu ermöglichen, sollte der Verteilungskoeffizient (n-Octanol/Wasser) einen Wert zwischen 10 und 1000 aufweisen (Naik et al., 2000). Der pH-Wert einer gesättigten wässrigen Lösung sollte zwischen 5 und 9 betragen (Naik et al., 2000), damit ausreichend Arzneistoff in seiner undissoziierten Form vorliegt. Weitere Kriterien zur Auswahl von Arzneistoffen, welche transdermal appliziert werden sollen, sind die Molekülgröße und der Schmelzpunkt. So passieren große Moleküle nur sehr schlecht die Haut (Hadgraft, 1999a); die Molekülmasse sollte 500 Dalton nicht überschreiten. Ein hoher Schmelzpunkt, zurückzuführen auf feste Kristallstrukturen mit hohen Enthalpien, weist in der Regel auf eine geringere Löslichkeit als bei niedrig schmelzenden Substanzen hin (Flynn und Stewart, 1988).

1.3.8 Vorteile und Nachteile der transdermalen Applikation

Die Haut bietet aufgrund ihrer großen Oberfläche eine gute Möglichkeit zur Applikation von Arzneistoffen, stellt jedoch durch die effizienten Barriereigenschaften ihrer äußersten Schicht, dem Stratum corneum, auch eine Herausforderung dar. Gelingt eine ausreichende Diffusion des Arzneistoffs, so können konstante Plasmakonzentrationen über einen großen Zeitraum erzielt werden (Abbildung 8). Dies führt unter Vermeidung von Plasmakonzentrationsmaxima zu einer Reduzierung dosisabhängiger, unerwünschter

Arzneimittelwirkungen (Pfister, 1997) mit einhergehender Verbesserung der Arzneimittelsicherheit. Die Minimierung der Applikationsfrequenz äußert sich in einer verbesserten Patientencompliance. So existieren Transdermalsysteme, welche ihren inkorporierten Arzneistoff über ein Zeitintervall von bis zu sieben Tagen kontinuierlich abgeben (Cleary, 1993; siehe auch Tabelle 1 in Kapitel 1.3.9). Durch Umgehung des First-Pass-Metabolismus bei der ersten Leberpassage wird verhindert, dass gerade bei stark metabolisierten Arzneistoffen ein großer Teil der Dosis bereits vor Erreichen des Wirkortes abgebaut wird (Yum, 1989). Auch bestimmte gastrointestinale Nebenwirkungen wie Schleimhautreizungen, welche für viele Arzneistoffe ausgeprägt sind, werden vermieden. Im Falle einer Intoxikation kann die Arzneistoffresorption einfach durch Abnehmen des Transdermalsystems unterbrochen werden, sofern der Arzneistoff kein Depot im Hautgewebe bildet. Die Applikation eines Transdermalsystems ist nicht-invasiv und somit schmerzlos und insbesondere auch für Patienten mit eingeschränkter Schluckfunktion geeignet.

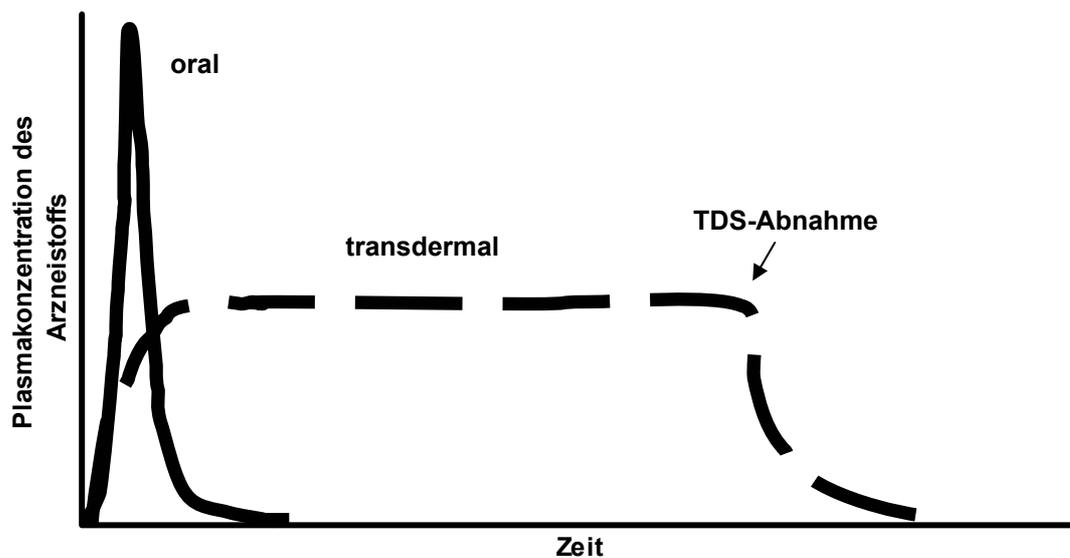


Abbildung 8: Plasmakonzentrations-Zeitverläufe eines Modellarzneistoffs nach oraler Applikation und nach Applikation eines Transdermalsystems (TDS).

Diesen Vorteilen steht auch eine Reihe von Nachteilen gegenüber, welche bei der Entscheidung für eine transdermale Arzneiform berücksichtigt werden müssen. So ist die transdermale Route aufgrund des langsamen Anflutens in der initialen Phase nach

Applikation des Transdermalsystems (lag time) nicht geeignet für eine Akuttherapie, sondern kommt besonders für eine Dauertherapie in Frage. Des Weiteren ist zu bedenken, dass Transdermalsysteme – bedingt durch ihren okklusiven Charakter und / oder den Arzneistoff und / oder Hilfsstoffen – zu Hautunverträglichkeiten oder gar Sensibilisierungserscheinungen führen können. So sind Kontaktallergien und Photosensibilisierung durch aufwendige Studien auszuschließen (Schenkel et al., 1993). Auch sind arzneistoffhaltige Pflaster oft inkompatibel mit Wasser oder Schweiß, so dass Saunagänge und Schwimmsport vermieden werden sollten – oder alternativ das applizierte Transdermalsystem mit einem sog. Duschpflaster geschützt werden sollte. Marktwirtschaftlich muss berücksichtigt werden, dass die Herstellung von Transdermalsystemen teurer ist als die von Tabletten zur oralen Anwendung, nicht zuletzt auch aufgrund der Tatsache, dass nur ein geringer Prozentsatz der eingesetzten Arzneistoffmenge resorbiert wird und ein großer Anteil (teilweise bis zu über 90% der ursprünglichen Dosis) nach dem Applikationsintervall im Pflaster verbleibt und entsorgt wird.

1.3.9 Marktübersicht Transdermalsysteme

1979 erhielt das erste Transdermalsystem mit dem Wirkstoff Scopolamin zur Prophylaxe der Reise- und Seekrankheit seine Zulassung durch die FDA (Food and Drug Administration) für den Arzneimittelmarkt in den USA. In den kommenden Jahren drängten weitere Transdermalsysteme auf den internationalen Markt. Tabelle 1 zeigt eine Auswahl von in Deutschland gegenwärtig zugelassenen transdermalen Fertigarzneimitteln. Auf dem US-amerikanischen Arzneimittelmarkt existiert zusätzlich ein Clonidin-haltiges Pflaster (Catapres-TTS[®], Boehringer Ingelheim) zur Behandlung der Hypertonie als auch ein Oxybutynin-haltiges Transdermalsystem zur Therapie der Harninkontinenz (Oxytrol[®], Watson Pharma; Physicians' Desk Reference 58, 2004). Das Umsatzvolumen von Transdermalen Therapeutischen Systemen am US-Markt wurde im Jahre 2004 mit über 3 Milliarden US-Dollar angegeben (Langer, 2004; Prausnitz et al., 2004). Auch ein Lidocain-haltiges System zur topischen Lokalanästhesie vor chirurgischen Eingriffen befindet sich bereits auf dem internationalen Arzneimittelmarkt. Weitere Pflaster mit inkorporiertem Arzneistoff zur Therapie von beispielsweise der benignen Prostatahyperplasie oder der Parkinson'schen Krankheit durchlaufen bereits präklinische oder klinische Studien, bzw. bereits das Zulassungsverfahren (Ghosh und Pfister, 1997; vgl. Seite 31).

Tabelle 1: Auswahl an in Deutschland zugelassenen, transdermalen Fertigarzneimitteln (Rote Liste, 2005).

Arzneistoff	Handelsname	Hersteller	Indikation	Applikationsintervall
Scopolamin	Scopoderm [®] TTS	Novartis	Kinetosen	Bis 72 Stunden
Nicotin	Nicorette [®]	Pfizer	Raucherentwöhnung	16 Stunden
Nicotin	Nicotinell [®]	Novartis	Raucherentwöhnung	24 Stunden
Estradiol	Estraderm [®] TTS	Novartis	Hormonersatztherapie	3,5 Tage
	Fem7 [®]	Merck	Hormonersatztherapie	7 Tage
Estradiol + Norethisteronacetat	Estragest [®]	Novartis	Hormonersatztherapie	3,5 Tage
	Fem7 [®] combi	Merck	Hormonersatztherapie	7 Tage
Ethinylestradiol + Norelgestromin	Evra [®]	Janssen-Cilag	Kontrazeption	7 Tage
Testosteron	Androderm [®]	AstraZeneca	Hormonersatztherapie	24 Stunden
Fentanyl	Durogesic [®] SMAT	Janssen-Cilag	Chronische Schmerzen	72 Stunden
Buprenorphin	Transte [®]	Grünenthal	Starke Schmerzen	72 Stunden

1.4 Permeationssteigerung

1.4.1 Einleitung

Um den transdermalen Fluss des Arzneistoffs pro Flächeneinheit von der transdermalen Arzneiform durch die Haut zu forcieren und somit die Pflastergröße zu minimieren, existieren unterschiedliche Strategien. Diese lassen sich in passive und in aktive, von einer externen Energiequelle abhängige Technologien unterteilen. Die wichtigsten Ansätze werden im folgenden kurz dargestellt.

1.4.2 Passive Permeationssteigerung

1.4.2.1 Arzneistoffkonzentration

Der transdermale Arzneistofffluss ist gemäß dem 1. Fick'schen Diffusionsgesetz (vgl. Gleichung 1 in Kapitel 1.2.5) direkt mit der Konzentration des gelösten Arzneistoffs in der

Formulierung verknüpft. Dies zeigt, dass eine Erhöhung der Konzentration an gelöstem, zur Diffusion befähigtem Arzneistoff im Transdermalsystem zu einer Erhöhung der thermodynamischen Aktivität und somit unmittelbar zu einer Steigerung des transdermalen Durchsatzes führt (Barry, 2001; Hadgraft, 1999b). Übersättigte Systeme hingegen neigen aufgrund ihres instabilen Zustandes zu Kristallisation, was eine Reduzierung des transdermalen Flusses mit sich bringt und im Falle von „drug in adhesive“-Matrixsystemen zur transdermalen Anwendung auch die Klebkraft des Pflasters senken kann (Kim und Choi, 2002).

1.4.2.2 Chemische Permeationsverstärker

Ein Schwerpunkt in der Steigerung des transdermalen Arzneistoffflusses liegt in der Einbindung eines chemischen Permeationsverstärkers in das Transdermalsystem. Chemische Permeationsverstärker stellen aus chemischer Sicht eine sehr heterogene Substanzklasse dar, können aber nach ihrem Wirkprinzip gemäß der „Lipid Protein Partitioning“-Theorie von Barry (1989) in drei Hauptgruppen eingeteilt werden:

- Änderung der interzellulären Lipidstruktur
- Änderung der intrazellulären Proteindomänen
- Erhöhung der Verteilung des Arzneistoffs aus der Formulierung in das Stratum corneum.

Permeationsverstärker, welche eine Änderung der interzellulären Lipidstruktur bewirken, besitzen eine lange lipophile Alkylkette und eine kleinere polare Kopfgruppe. Dies ermöglicht eine Einlagerung in die Bilayerstruktur der Lipidphase des Stratum corneums und somit eine Störung dieser hochgeordneten Strukturen (Sinha und Kaur, 2000; Suhonen et al., 1999). Klassische Vertreter dieser Gruppe sind länger-kettige Alkohole und Carbonsäuren wie Dodecanol und Laurinsäure oder aber auch Azone[®] (N-Dodecylazacycloheptan-2-on, Laurocapram). Eine gesättigte Alkylkette mit einer Länge von etwa 10 - 12 Kohlenstoffatomen stellt das Optimum dar, im Falle von ungesättigten Alkylgruppen erscheinen 18 Kohlenstoffatome am besten geeignet (Williams und Barry, 2003).

Ionische Detergentien wie Natriumdodecylsulfat, aber auch Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, greifen an den Proteinstrukturen an (Barry, 1990). Dimethylsulfoxid entfaltet seine optimale permeationsfördernde Wirkung jedoch erst in hohen Konzentrationen von über 60%, welche proteindenaturierende Effekte zeigt, aber auch zu lokalen Erythemen führt (Williams und Barry, 2003).

Die dritte Hauptgruppe fördert durch Extraktion von Lipiden aus dem Interzellularraum die Umverteilung des Arzneistoffs aus dem Pflaster in das Stratum corneum. Niedermolekularen Alkoholen wie Ethanol oder 2-Propanol liegt dieser Mechanismus der Permeationssteigerung zu Grunde (Suhonen et al., 1999). Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Löslichkeit des Arzneistoffs im Stratum corneum durch einen cosolventen Effekt, z. B. durch Verdrängung von Wassermolekülen an den polaren Kopfgruppen der Hautlipide, zu erhöhen. Auf diese Weise agieren Permeationsverstärker wie Diethylenglykolmonoethylether (Transcutol®), Propylenglykol, Ethanol oder N-Methylpyrrolidon (Barry, 1990; Hadgraft, 1996).

Des Weiteren existiert der Ansatz, die Biosynthese der interzellulären Lipide zu beeinflussen. Tsai et al. (1996) zeigten, dass nach der Vorbehandlung der Haut der haarlosen Maus mit Aceton und anschließender Inhibierung der Lipidsynthese mit 5-(Tetradecyloxy)-2-furancarbonsäure oder Fluvastatin eine weitere Steigerung des transdermalen Flusses von Lidocain erzielt werden konnte.

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen der einzelnen Permeationsverstärker verwundert es nicht, dass synergistische Effekte auf den transdermalen Fluss von Arzneistoffen bereits nachgewiesen werden konnten. Nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz (vgl. Gleichung 1 in Kapitel 1.2.5) ist eine synergistische Permeationssteigerung insbesondere dann möglich, wenn der eine Permeationsverstärker den Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffs beeinflusst und der andere den Verteilungskoeffizienten. Die Kombination von Natriumdodecylsulfat und Phenylpiperazin (0,7 : 0,3) konnte in einer sehr geringen Konzentration von 0,5% in einer Studie von Karande et al. (2004) den transdermalen Fluss des Makromoleküls Inulin drastisch steigern.

Neben dem Effekt auf den transdermalen Fluss des Arzneistoffs, welcher nur reversibel sein darf, sollte der ideale Permeationsverstärker keine weiteren, insbesondere keine pharmakologischen, toxischen, hautirritierenden, photosensibilisierenden oder

allergisierenden Wirkkomponenten aufweisen (Finnin und Morgan, 1999; Kanikkannan, 1999). Ferner muss der Permeationsverstärker kompatibel mit der Formulierung und organoleptisch weitestgehend unauffällig sein (Büyüktimkin et al., 1997).

1.4.2.3 Mikronadeln

Die Verwendung von Mikronadeln stellt eine weitere Möglichkeit dar, den transdermalen Arzneistoffdurchsatz zu steigern. Hierbei bedient man sich einer Anordnung von Nadeln, welche lang genug sind, um das zelltote Stratum corneum zu durchdringen, jedoch nicht lang genug, um Nerven im tieferen Hautgewebe zu stimulieren und somit einen Schmerzreiz auszulösen (Tao und Desai, 2003). Da die Hautoberfläche durch kleine Fältchen und Hautanhangsgebilde nicht eben ist, müssen die Mikronadeln, um eine Perforation des Stratum corneums zu gewährleisten, länger als dessen Dicke sein (Henry et al., 1998). Sofern eine Länge von 1000 μm nicht überschritten wird, kann von einer schmerzlosen Insertion des Nadelarrays ausgegangen werden (Martanto et al., 2004). Diese Technik ermöglichte bereits die minimal invasive, transdermale Applikation von Insulin in therapeutischen Dosen in Ratten in vivo (Martanto et al., 2004) oder die Applikation von Nanopartikeln (McAllister et al., 2003). Die Mikronadelarrays lassen sich in erster Linie nach dem Nadeltypus – hohl oder massiv – unterscheiden, des weiteren nach dem verwendeten Material, welches in der Regel Metall oder (bioabbaubares) Polymer darstellt. Bezüglich des Arzneistoffreservoirs ist der pharmazeutischen Technologie hier viel Spielraum gegeben. So ist die Kombination mit einem transdermalen Pflaster möglich oder aber auch mit einem flüssigen Arzneistoffreservoir und einer Minipumpe (Meehan et al., 1996). Ferner kann der Arzneistoff als Filmüberzug direkt auf das Nadelsystem aufgebracht werden (Prausnitz, 2003). Diese Strategie der Permeationssteigerung lässt auch eine drastisch verminderte lag time erwarten.

1.4.2.4 Prodrug-Bildung

Eine Prodrug-Bildung des Arzneistoffs, beispielsweise durch Veresterung, beeinflusst sowohl den Diffusionskoeffizienten als auch den Verteilungskoeffizienten der Substanz und kann somit zu einer Verbesserung der transdermalen Resorption führen. Lipp et al. (1998) konnten

zeigen, dass das ölige Gestodencaproat einen signifikant höheren transdermalen Fluss im Vergleich zu Gestoden ermöglicht und bereits während der Hautpassage zu einem hohen Anteil in die Wirkform umgewandelt wird.

1.4.2.5 Okklusion

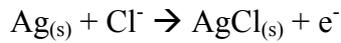
Die Verwendung einer wasserdampfdurchlässigen Schutzschicht ist eine weitere Möglichkeit, den transdermalen Arzneistofffluss zu forcieren. Durch die Reduzierung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL: transepidermal water loss) sammeln sich Wassermoleküle im Stratum corneum, was die Verteilung hydrophiler Moleküle aus dem Pflaster begünstigen kann (Williams und Barry, 2003). Der Mechanismus der permeationsfördernden Wirkung für lipophile Moleküle ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt. Bucks und Maibach (1999) weisen daraufhin, dass eine Applikation unter okklusiven Bedingungen nicht zwingend zu einer Steigerung der Permeation führen muss. Zu beachten ist, dass eine lang andauernde Okklusion, wie bereits angesprochen, lokale Hautirritationen und bakterielle Infektionen hervorrufen kann (Casiraghi et al., 2002; Finnin und Morgan, 1999).

1.4.3 Aktive Permeationssteigerung

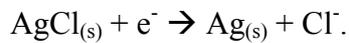
1.4.3.1 Iontophorese

Iontophorese beschreibt eine physikalische Methode, Arzneistoffe transdermal zu applizieren. Das Prinzip beruht auf der Anlegung eines elektrischen Potentials, aus dem ein Stromfluss resultiert (Kalia et al., 2003). Dies setzt die Einbindung einer Energiequelle und zweier Elektrodenkompartimente in die Arzneiform voraus. Der Arzneistoff befindet sich in seiner geladenen Form in dem elektrisch gleichgerichteten Elektrodenkompartiment. Da es sich bei den meisten Arzneistoffen um basische Substanzen handelt, werden diese mit ihrem negativ geladenen Gegenion in das Anodenkompartiment integriert. Geeignet sind besonders Ag/AgCl-Elektroden, da diese eine Elektrolyse des Wassers verhindern und somit einer pH-Verschiebung entgegenwirken (Sun, 1997). Das in dem Anodenkompartiment

eingeschlossene Natriumchlorid stellt nach Anlegen des elektrischen Potentials Chloridionen für die Anodenreaktion



bereit. Um Elektroneutralität in diesem Kompartiment zu gewährleisten, muss nun ein positiv geladenes Arzneistoffkation – oder Natriumion – in die Haut übertreten oder ein Anion – vorzugsweise ein Chloridion – aus der Haut in das Anodenkompartiment wandern. Im kathodischen Kompartiment wird das Silberchlorid durch die ankommenden Elektronen zu metallischem Silber und Chloridionen umgesetzt:



Zur Wiederherstellung der Elektroneutralität muss hier ein Kation aus der Haut in das Kathodenkompartiment übertreten, oder aber ein (Chlorid-)Anion diffundiert vom Kathodenkompartiment in die Haut. Der transdermale Arzneistofffluss mittels Iontophorese ist insbesondere abhängig von der Arzneistoffkonzentration in der Formulierung, dem angelegten elektrischen Potential und dem pH-Wert, welcher das Ausmaß an ionisierten Arzneistoffmolekülen bestimmt (Kalia et al, 2003). Durch eine Adaption des elektrischen Stroms als Antrieb für den Permeationsprozess kann so der transdermale Arzneistoffdurchsatz gesteuert werden. Diese Technologie ermöglichte nicht nur bereits die transdermale Applikation vieler Arzneistoffe kleiner bis mittlerer Molekülgröße, sondern insbesondere auch die Permeation von Peptiden und Makromolekülen (Chien, 1993). So zeigten Santi et al. (1997) in einer Studie, dass Lachscalctonin, sofern mittels Iontophorese transdermal appliziert, beim Kaninchen zu einer Senkung des Calciumspiegels führte. Auch konnte bereits gezeigt werden, dass Iontophorese synergistisch zu anderen permeationssteigernden Strategien funktionieren kann. So wirkten Niedrigstrom-Iontophorese und der chemische Permeationsverstärker Azone[®] synergistisch auf den transdermalen Fluss von Bupironhydrochlorid (Meidan et al., 2003). Auch konnte der transdermale Fluss von Zidovudin durch Kombination von Iontophorese mit Ölsäure und Propylenglykol drastisch gesteigert werden (Oh et al., 1998).

1.4.3.2 Elektroporation

Die Elektroporation beschreibt ein weiteres physikalisches Verfahren zur Steigerung der transdermalen Arzneistoffpermeation. Nach diesem Prinzip werden sehr kurze Stromimpulse sehr hoher Spannung angewendet, um das Stratum corneum zu permeabilisieren. Diese Stromimpulse weisen eine Spannung von 50 bis 1500 V und eine Dauer von wenigen Mikrosekunden bis in den Millisekundenbereich auf (Denet et al., 2004). Zwischen die Impulse ist eine Ruhephase weniger Sekunden geschaltet. Die Elektroporation bewirkt in dem Stratum corneum die Bildung kurzlebiger, kleiner, wässriger Poren, welche – neben einem einhergehenden Temperaturanstieg der Haut – die erhöhte Permeabilität ermöglichen (Denet et al., 2004). Es konnte bereits gezeigt werden, dass sowohl geladene als auch ungeladene Substanzen mit Hilfe dieser Technologie eine Steigerung des transdermalen Flusses erfahren (Vanbever et al., 1998). Auch ist es möglich, mittels Elektroporation die Permeation von Makromolekülen zu steigern bzw. zu ermöglichen. Lombry et al. (2000) konnten in einer in vitro Studie mit exzidiertem Rattenhaut mittels Elektroporation Fluoresceinisothiocyanat-Dextrane mit einem Molekulargewicht bis knapp unter 40 kDa transdermal applizieren.

1.4.3.3 Sonophorese

Eine Erhöhung des transdermalen Arzneistofftransportes durch Ultraschall-induzierte Steigerung der Permeabilität der Haut wird unter dem Begriff Sonophorese zusammengefasst. Insbesondere wird bei dieser Technologie der Frequenzbereich von 20 kHz bis 16 MHz genutzt (Mitragotri und Kost, 2004), wobei der niedrig-frequente Bereich unter 100 kHz besonders effektiv erscheint (Mitragotri et al., 1996; Mitragotri und Kost, 2000a). Die Anwendung von Ultraschall, unmittelbar vor oder simultan mit der Applikation des Arzneistoffs, bewirkt eine Reihe von Änderungen der Hauteigenschaften, welche im Zusammenspiel für die erhöhte Permeabilität verantwortlich gemacht werden. Hierzu zählt zum einen die durch den Ultraschall hervorgerufene Erwärmung der Haut, welche die Arzneistoffpermeation durch eine Erhöhung des Diffusionskoeffizienten und der Löslichkeitsparameter vereinfacht (Sun, 1997). Der thermische Aspekt scheint jedoch lediglich eine untergeordnete Bedeutung zu spielen (Merino et al., 2003; Sun, 1997). Ausschlaggebend für die Permeationssteigerung mittels Sonophorese sind vielmehr die

erzeugten Kavitationseffekte (Tang, 2002). Das Kollabieren und Schwingen von Luftblasen kann eine Ruptur der Lipid-Doppelschichten im Stratum corneum zur Folge haben und somit die Arzneistoffpermeation beeinflussen (Mitragotri et al., 1995b; Tezel und Mitragotri, 2003). Interessant an dieser Technologie ist insbesondere die Möglichkeit – wie auch bei der Iontophorese und der Elektroporation – Makromoleküle, gerade Proteine, welche auf Grund ihrer Inkompatibilität mit Säure und ihrer schlechten Bioverfügbarkeit nur schwer oral appliziert werden können, über die transdermale Route zu verabreichen. Mitragotri et al. (1995a) gelang es Insulin, γ -Interferon und Erythropoetin in einer in vitro Permeationsstudie in therapeutischen Dosen mit Hilfe von niedrig-frequenter Sonophorese durch humane Epidermis zu schleusen. Hinweise auf synergistische Effekte von Ultraschall mit anderen Strategien, insbesondere mit Iontophorese oder chemischen Permeationsverstärkern, auf die transdermalen Arzneistoffflüsse existieren. So führte die Inkorporation von 1% Natriumdodecylsulfat in eine mannitolhaltige Lösung, wenn mit Hilfe eines sonophoretischen Verfahrens appliziert, zu einer dramatischen Steigerung des Mannitoflusses (Mitragotri et al., 2000b).

1.4.3.4 Druckwellen

Neben den bereits erläuterten Technologien zur aktiven, transdermalen Permeationssteigerung von Arzneistoffen soll zusätzlich eine noch recht junge, physikalische Strategie Erwähnung finden. Diese basiert auf der Anwendung einer Druckwelle, deren Amplitude stets positiv ist und im Maximum einen Druck zwischen 300 und 1000 bar erreicht (Doukas und Kollias, 2004). Die Dauer dieser Druckwelle liegt im Bereich von 0,1 bis 10 μ s und beeinflusst zusammen mit dem Maximaldruck und der Geschwindigkeit, mit welcher dieser erreicht wird, das Ausmaß der Veränderung von biologischen Strukturen. Erzeugt werden kann die Druckwelle wie folgt: Ein Dichtungsring aus Gummi wird auf der Haut fixiert und mit der Arzneistofflösung, welche gleichzeitig als Kopplungsmedium dient, gefüllt. Anschließend wird der Dichtungsring mit einem aus schwarzem Polystyren hergestellten sog. Target oben verschlossen, so dass die Arzneistofflösung in Kontakt mit dem Target steht. Letztendlich wird die Welle durch Abfeuern eines Lasers auf das Target generiert (Doukas und Kollias, 2004). Der Mechanismus basiert auf der Bildung von Poren im Stratum corneum, die durch das Verschmelzen von Lücken in der Struktur entstehen (Doukas und Kollias, 2004; Menon et

al., 2003; Menon und Elias, 1997), welche dem Arzneistoff die passive Diffusion basierend auf dem Konzentrationsgradienten vereinfachen. Weiterhin ist bekannt, dass derartige Druckwellen in der Lage sind, Zellmembranen zu permeabilisieren. Da die Zellen des Stratum corneums, die Korneozyten, jedoch, wie bereits unter 1.2.2 beschrieben, einen widerstandsfähigen cornified envelope mit kovalent gebundenen Lipiden besitzen, ist ein Mechanismus basierend auf der Permeabilisierung von Korneozyten und somit Ermöglichung einer transzellulären Route kritisch zu beurteilen (Doukas und Kollias, 2004). Die Regeneration des Stratum corneums nach Anwendung dieser schmerzlosen Technik erfolgt binnen weniger Minuten (Lee et al, 1999), jedoch kann die Phase der erhöhten Permeabilität durch Natriumdodecylsulfat signifikant verlängert werden (Lee et al., 2001; Menon et al., 2003). Interessant ist diese Strategie, ebenso wie Sonophorese, Iontophorese und Elektroporation, insbesondere für die dermale oder transdermale Applikation von Makromolekülen.

1.5 Direkte Dopaminagonisten und Morbus Parkinson

1.5.1 Direkte Dopaminagonisten

Direkte Dopaminagonisten zeichnen sich sowohl durch eine Affinität zu Dopaminrezeptoren als auch durch das Vermögen, diese zu stimulieren, aus, d.h. sie weisen eine intrinsische Aktivität auf. Die fünf Subtypen der G-Protein-gekoppelten, membranständigen Dopaminrezeptoren (D₁ bis D₅) werden entsprechend ihrer Effekte auf die Adenylatcyclase in zwei Gruppen eingeteilt, den sog. D₁-like und den D₂-like Rezeptoren (Jaber et al., 1996). Die Gruppe der D₁-like Rezeptoren besteht aus dem D₁- und dem D₅-Rezeptor. Es handelt sich hierbei um G_s-gekoppelte Rezeptoren mit sieben transmembranären Domänen, welche nach Stimulation das an der dritten intrazellulären Schleife des Rezeptors gebundene G-Protein aktivieren. Dieses bewirkt im folgenden die Aktivierung einer Calcium-unabhängigen Adenylatcyclase, die ATP (Adenosintriphosphat) zu dem second messenger cAMP (cyclo-Adenosinmonophosphat) transformiert. Bei der Gruppe der D₂-like Rezeptoren, bestehend aus D₂-, D₃- und D₄-Rezeptor, bewirkt das involvierte G-Protein (G_{i/o}) eine Verringerung der intrazellulären cAMP-Konzentration durch Hemmung der Adenylatcyclase. Die Bedeutung der D₃-, D₄- und D₅-Rezeptoren im zentralen Nervensystem ist bis heute weitgehend

ungeklärt (Gerlach et al., 2003), während der D₂-Rezeptor, bevorzugt in den Basalganglien lokalisiert, als Zielstruktur für die Therapie des Morbus Parkinson aufgefasst wird.

Direkte Dopaminagonisten können aufgrund ihrer chemischen Struktur in zwei Gruppen eingeteilt werden (Brooks, 2000):

- Dopaminagonisten mit Ergolin-Grundstruktur und
- Dopaminagonisten ohne Ergolinstruktur.

Tabelle 2 zeigt eine Auswahl an momentan in Deutschland zugelassenen, direkten Dopaminagonisten.

Tabelle 2: Auswahl derzeit in Deutschland zugelassener, direkter Dopaminagonisten (Rote Liste 2005).

Wirkstoff	Handelspräparat	Darreichungsform	Hersteller	Indikation	Strukturtyp
Apomorphin	APO-go [®]	Ampullen	Cephalon	Parkinson	Nicht-Ergolin
Bromocriptin-mesilat	Pravidel [®]	Kapseln	Novartis	Parkinson Prolaktinsenker	Ergolin
Cabergolin	Cabaseril [®]	Tabletten	Pharmacia	Parkinson	Ergolin
Cabergolin	Dostinex [®]	Tabletten	Pharmacia	Prolaktinsenker	Ergolin
α -Dihydroergocryptinmesilat	Cripar [®]	Tabletten	Taurus Pharma/ Hormosan	Parkinson	Ergolin
Lisurid-hydrogenmaleat	Dopergin [®]	Tabletten	Schering	Parkinson Prolaktinsenker	Ergolin
Metergolin	Liserdol [®]	Filmtabletten	Teofarma	Prolaktinsenker	Ergolin
Pergolidmesilat	Parkotil [®]	Tabletten	Lilly	Parkinson	Ergolin
Pramipexol	Sifrol [®]	Tabletten	Boehringer Ingelheim	Parkinson	Nicht-Ergolin
Quinagolid-HCl	Norprolac [®]	Tabletten	Ferring	Prolaktinsenker	Ergolin
Ropinirol	Requip [®]	Tabletten	GlaxoSmithKline	Parkinson	Nicht-Ergolin

Mit Ausnahme von Pramipexol und Ropinirol, welche keine Affinität zu den D₁-Rezeptoren aufweisen (Gerlach et al., 2003), und dem D₁/D₂-Rezeptoragonisten Apomorphin handelt es sich ausschließlich um semisynthetisch hergestellte Ergolinderivate. Die Strukturen der therapeutisch wichtigsten dopaminergen Ergoline sind in Abbildung 9 dargestellt. Native

Ergot-Alkaloide findet man in den Sklerotien des auf dem Roggen (*Secale cereale*) persistierenden Mutterkornpilzes (*Claviceps purpurea*). Für eine großtechnische Gewinnung von Ergolinen als Ausgangssubstanzen für die weitere Synthese bedient man sich saprophytisch in Fermentern gezüchteter Submerskulturen verschiedener Arten der Gattung *Claviceps*. Geeignete Ausgangssubstanzen für die Synthese einfacher Ergolinderivate stellen insbesondere Lysergsäurehydroxyethylamid und Paspalsäure dar, welche leicht in Lysergsäure überführt werden können (Cvak, 1999).

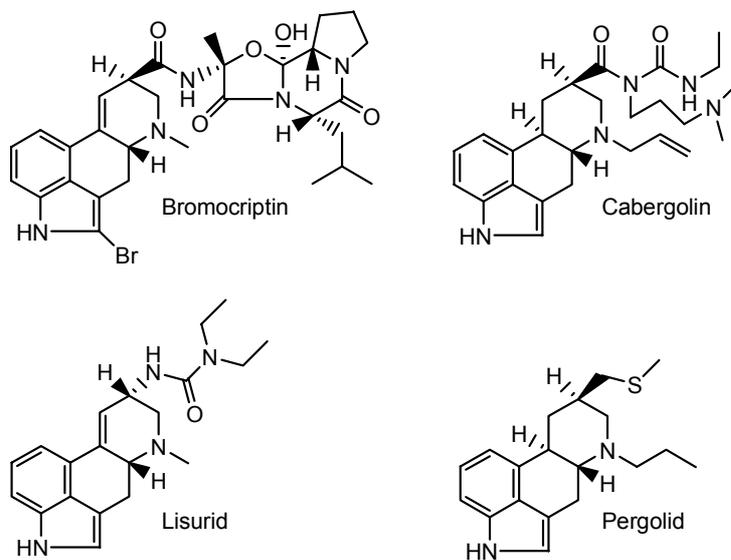


Abbildung 9: Strukturen der therapeutisch wichtigsten dopaminergen Ergoline.

Transdermale Darreichungsformen für direkte Dopaminagonisten sind zum heutigen Zeitpunkt noch nicht zugelassen, befinden sich momentan aber bereits mit einem Lisurid-Pflaster und einem Rotigotin-Pflaster in der klinischen Evaluierung bzw. bereits im Zulassungsverfahren (Woitalla et al., 2004; Schwarz Pharma Pressemitteilung, 2005). Während Lisurid bereits zur oralen Anwendung zugelassen ist (Dopergin[®], Schering AG), handelt es sich bei Rotigotin um einen neuen Dopaminagonisten ohne Ergolin-Grundstruktur.

Eine Sonderstellung unter den dopaminergen Therapeutika hat Levodopa. Levodopa ist ein Prodrug des Dopamins in Form einer Aminosäure, welches im Gegensatz zu Dopamin in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke mittels eines aktiven Carriersystems für neutrale Aminosäuren zu überwinden. Im Organismus wird Levodopa durch die DOPA-

Decarboxylase in seine aktive Wirkform, das Dopamin, überführt. Um diese enzymatische Aktivierung im peripheren Sektor und damit verbundene, unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen weitestgehend zu unterbinden, wird Levodopa ausschließlich in fixer Kombination mit einem Decarboxylasehemmer (z.B. Madopar[®], Levodopa und Benserazid-HCl, Roche oder Nacom[®], Levodopa und Carbidopa, Bristol-Myers) oral verabreicht.

Aufgrund der agonistischen Wirkkomponente an D₂-Rezeptoren eignen sich dopaminerge Pharmaka insbesondere für die Therapie des Morbus Parkinson, des Restless Legs Syndroms sowie zur Prolaktinsenkung bei Hypophysenvorderlappen-Adenomen oder beim Abstillen. Der Fokus der meisten entwickelten Dopaminagonisten liegt jedoch auf der palliativen Therapie der Parkinson'schen Krankheit, so dass auf eine nähere Erläuterung des Restless Legs Syndroms und der Prolaktinsenkung verzichtet wird.

1.5.2 Pathophysiologie und Therapie des Morbus Parkinson

Die Parkinson'sche Krankheit ist verbunden mit einer Fehlfunktion im zentralen dopaminergen System, deren Symptomatik erstmals durch den englischen Chirurgen James Parkinson 1817 beschrieben wurde (Jellinger, 1989). Diese Fehlfunktion basiert auf einer progredienten Degeneration einer Gruppe dopaminergener Neurone, welche von der Substantia nigra zum Corpus striatum ziehen, so dass an den betroffenen Nervenkontaktstellen ein Defizit an dem Neurotransmitter Dopamin resultiert. Dieses Dopamindefizit bewirkt schließlich eine erhöhte Aktivität glutamaterger Neurone als Folge der Enthemmung cholinergischer Zwischenneurone und äußert sich als Folge des zugunsten von Acetylcholin veränderten Gleichgewichts als Rigor (erhöhte Muskelspannung) und Tremor (Zittern) als Symptome dieser Erkrankung. Die für den Morbus Parkinson typischen Hypokinesien (motorische Unterfunktionen) beruhen auf dem Mangel an Dopamin selbst. Als Charakteristikum des Parkinsonismus gelten ferner die Lewy-Körper in melaninhaltigen, dopaminergen Zellen der Substantia nigra (Gibb, 1989). Diese sind 3 bis 20 µm große cytoplasmatische Einschlüsse aus Proteinen wie α -Synuclein, freien Fettsäuren, Sphingomyelin und Polysacchariden (Jellinger, 1989), welche jedoch kein Maß für die Schwere der Krankheit darstellen und auch bei weiteren Erkrankungen des ZNS, wie z. B.

verschiedenen Formen der Demenz, in verschiedenen Hirnarealen – und dort vor allem im Cortex – nachgewiesen werden können.

Die Parkinson'sche Krankheit manifestiert sich bei den Betroffenen in den meisten Fällen ab einem Alter von 60 Jahren, kann prinzipiell aber bereits im früheren, sogar jugendlichen Alter auftreten. Eine prinzipielle Ursache ist bis heute nicht bekannt, jedoch konnte gezeigt werden, dass die typische Symptomatik erst nach Degeneration von deutlich über 50% der dopaminergen Neurone auftritt (Fischer, 1989) und somit ein veränderter, beschleunigter Alterungsprozess in Betracht gezogen werden könnte.

Ferner ist zu beachten, dass unter der Therapie mit Arzneistoffen mit einer antidopaminergen Wirkkomponente (z. B. die klassischen Neuroleptika) eine funktionelle Parkinson-Symptomatik ausgelöst werden kann. Je stärker die antidopaminergen Eigenschaften des Arzneistoffs ausgeprägt sind, desto eher kann sich diese Symptomatik entwickeln (Jankovic, 1989).

Neben der Therapie des Morbus Parkinson mit Pharmaka mit direkter dopaminerge Wirkung haben sich zusätzlich den Dopaminabbau inhibierende Arzneistoffe etabliert. Dopamin wird im menschlichen Körper vor allem durch die Enzyme Monoaminoxidase (MAO) und Catechol-O-Methyltransferase (COMT) abgebaut. Eine Hemmung der MAO-B durch Selegilin (z. B. Xilopar[®] 1,25 mg, Cephalon) oder der COMT durch Entacapon (Comtess[®] 200 mg, Orion Pharma) bewirkt demzufolge eine verstärkte und verlängerte dopaminerge Aktivität. Auch Amantadin (z. B. Tregor[®] 100 mg / 200 mg, Hormosan), welches ursprünglich zur Grippeprophylaxe entwickelt wurde und zum einen durch eine Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt bzw. durch eine Freisetzung von Dopamin aus seinen Speichern dopaminerge Effekte bewirkt, zum anderen aber auch einen schwachen nicht-kompetitiven Glutamatantagonisten darstellt, findet Anwendung in der Therapie. Ein weiterer Ansatz in der Behandlung der Parkinson'schen Krankheit basiert auf der Inhibierung cholinergischer Neurone mittels direkter, zentral wirksamer Anticholinergika wie Metixen (Tremarit[®] 5 mg / 15 mg, AWD.pharma) oder Biperiden (Akineton[®], Desma), doch ist diese Therapie zugunsten der dopaminergen Therapien weitgehend verlassen.

1.5.3 Kontinuierliche dopaminerge Stimulation

Ein wichtiger Aspekt in der dopaminergen Therapie des Morbus Parkinson ist die Art und Weise, wie das Defizit des Botenstoffes Dopamin ausgeglichen werden soll. Gerade Levodopa, aber auch andere Dopaminagonisten bewirken nach oraler Dauermedikation (im Falle von Levodopa nach etwa 3 bis 5 Jahren (Obeso et al., 1994; Pfeiffer, 2005)), die Entwicklung von sog. on-off-Phänomenen. Ursache für diese Wechsel zwischen kurzzeitig guter und mangelnder Bewegungsfähigkeit und Dyskinesien scheint die mit der oralen Verabreichung einhergehende, intermittierende Stimulation der Dopaminrezeptoren während einer andauernden Therapie zu sein (Chase, 1998). Eine Veränderung von Proteinen und Genaktivitäten in striatalen Neuronen nach pulsatilem dopaminergen Stimulation ist die Folge. Der genaue Mechanismus ist derzeit noch nicht bekannt, jedoch kann als Resultat eine Veränderung von Transmissionswegen und von Freisetzungsprofilen von Neurotransmittern angenommen werden (Olanow und Obeso, 2000). Hier scheint die Involvierung GABA-erger Zwischeneurone im Striatum (GABA: γ -Aminobuttersäure) eine Schlüsselrolle zu spielen (Chase, 1998). Aus diesem Sachverhalt hat sich der Ansatz einer kontinuierlichen Stimulation dopaminergere Rezeptoren entwickelt, um das Risiko von Dyskinesien und on-off-Phasen in der dopaminergen Therapie zu minimieren. In der Tat zeigen klinische Ergebnisse, dass durch eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation die Entstehung von off-Phasen, welche nicht selten auch mit Angstgefühlen und Schmerzen des Patienten einhergehen, deutlich reduziert werden kann (Stocchi, 2003). Sowohl für Patienten, die sich im frühen als auch im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson'schen Krankheit mit allmählich manifestierten off-Phasen und Dyskinesien befinden, ist die Umsetzung des Konzepts der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation klinisch vielversprechend (Olanow, 2003).

Um diesen Therapieansatz zu verfolgen, eignen sich Darreichungsformen, welche das dopaminerge Pharmakon kontrolliert über einen langen Zeitraum kontinuierlich freisetzen und so annähernd konstante Plasmakonzentrationen über die Applikationsdauer erzielen (Pfeiffer, 2002). So eignet sich zum einen die Anwendung einer Pumpe, welche eine Arzneistofflösung über eine subkutane Nadel kontinuierlich abgibt (Stocchi et al., 2002) oder aber auch die Transdermaltechnologie (Metman et al., 2001; The Parkinson Study Group, 2003). Dies ermöglicht es nicht nur, die Entstehung von on-off-Phasen zu verzögern oder zu vermeiden, sondern verhindert auch Dyskinesien in den frühen Morgenstunden, welche unter der oralen Therapie mit kurzwirksamen Agonisten auf subtherapeutische

Plasmakonzentrationen zurückzuführen sind. Die Simulation des physiologischen Zustands, bei welchem Dopamin nicht pulsatil, sondern tonisch und unabhängig vom aktuellen Bewegungsmuster oder Ruhezustand freigesetzt wird, ist somit Ziel dieses Therapieansatzes (Obeso et al., 1994).