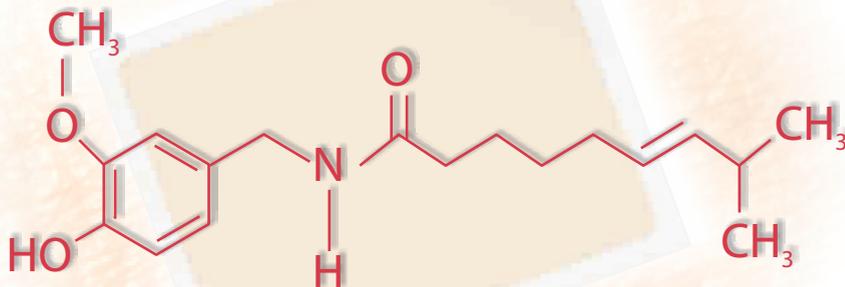


# Praxis der transdermalen Schmerztherapie

3. Auflage

Prof. Dr. Rudolf Likar  
Prof. Dr. Burkhard Gustorff  
Dr. Reinhard Sittl

unter Mitarbeit von  
Dr. Bodo Asmussen, Prof. Dr. Eckehard Beubler,  
Dr. Wolfgang Böswald, Dr. Bertram Disselhoff,  
Dr. Elmar Friderichs, Dr. Norbert Grießinger,  
Prof. Dr. Stefan Grond, Dr. Michael Horstmann,  
Dr. Herwig Kloimstein, Prof. Dr. Wolfgang Koppert,  
Dr. Walter Müller, Dr. Michael Obmann,  
Ilca Pahl, Prof. Dr. Lukas Radbruch,  
Prof. Dr. Rainer Sabatowski, Prof. Dr. Michael Schäfer,  
Prof. Dr. Christoph Stein, Prof. Dr. Wolfgang Straßburger,  
Monika Thomm, Dr. Ilca Wilhelm



# Praxis der transdermalen Schmerztherapie



**UNI-MED Verlag AG**  
**Bremen - London - Boston**

**Likar, Rudolf:**

Praxis der transdermalen Schmerztherapie/Rudolf Likar und Reinhard Sittl.-

3. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2012

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-5350-8

© 2002, 2012 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,  
International Medical Publishers (London, Boston)  
Internet: [www.uni-med.de](http://www.uni-med.de), e-mail: [info@uni-med.de](mailto:info@uni-med.de)

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

## ***UNI-MED. Die beste Medizin.***

---

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

# ***Vorwort und Danksagung zur 3. Auflage***

---

Dieses Buch wurde mit präklinischen und klinischen Daten betreffend dem Capsaicin Pflaster 8%ig erweitert. Die transdermale Therapie ist ein wichtiges Spektrum im Bereich der Schmerztherapie. Bei diesem Buch wurde der Bogen gespannt von transdermalen Opioiden bis hin zur topischen Anwendung verschiedener Medikamente.

Wir als Herausgeber des Buches möchten uns bei allen Autoren bedanken, die die Beiträge mit neuen Daten aktualisiert haben.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen dieser aktualisierten Buchkapitel.

*Klagenfurt, Wien und Erlangen, im Juli 2012*

*Rudolf Likar,  
Burkhard Gustorff  
und Reinhard Sittl*

# Autoren

---

## Herausgeber:

Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc  
Abteilung für Anästhesiologie und allgemeine  
Intensivmedizin  
ZISOP – Zentrum für Interdisziplinäre Schmerz-  
therapie und Palliativmedizin  
KLINIKUM Klagenfurt am Wörthersee  
Feschnigstraße 11  
9020 Klagenfurt  
*Kap. 4., 6., 8., 9.1., 9.2., 10.1.2., 10.1.3.*

Dr. Reinhard Sittl  
Interdisziplinäres Schmerzzentrum der Universi-  
tätsklinik Erlangen  
Krankenhausstraße 12  
D-91054 Erlangen  
*Kap. 4., 6., 7., 9.1.*

Prof. Dr. Burkhard Gustorff, DEAA  
Wiener Krankenanstaltenverbund  
Wilhelminenspital  
Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Schmerz-  
medizin mit Ambulanz  
Montleartstraße 37  
A-1160 Wien  
*Kap. 10.1.1, 10.2.*

---

## Autoren:

Dr. Bodo Asmussen  
Dorothenweg 1A  
D-22949 Ammersbek  
*Kap. 1.*

Dr. Bertram Disselhoff  
Wilhelmstraße 19  
D-35392 Giessen  
*Kap. 12.*

Prof. Dr. Eckehard Beubler  
Institut für experimentelle und klinische Pharma-  
kologie  
Universitätsplatz 4  
A-8010 Graz  
*Kap. 11.*

Dr. Elmar Friderichs  
Grünenthal GmbH  
Postfach 500444  
D-52088 Aachen  
*Kap. 2.*

Dr. Wolfgang Böswald  
Schmerzambulanz, Klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin  
der Universität Erlangen, Nürnberg  
Krankenhausstraße 12  
D-91054 Erlangen  
*Kap. 6.*

Dr. Norbert Griesinger  
Schmerzambulanz, Klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin  
der Universität Erlangen, Nürnberg  
Krankenhausstraße 12  
D-91054 Erlangen  
*Kap. 6., 7., 9.*

Prof. Dr. Stefan Grond  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
Magdeburger Straße 16  
D-06097 Halle  
*Kap. 3.*

Dr. Michael Horstmann  
tesa SE  
Quickbornstraße 24  
D-20253 Hamburg  
*Kap. 1.*

Dr. Herwig Kloimstein  
Wiener Krankenanstaltenverbund  
Wilhelminenspital  
Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Schmerzmedizin mit Ambulanz  
Montleartstraße 37  
A-1160 Wien  
*Kap. 10.1.1, 10.2., 10.3*

Prof. Dr. Wolfgang Koppert, M.A.  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
OE8050  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
*Kap. 7., 9.1.*

Dr. Walter Müller  
LTS-Lohmann Therapie-Systeme AG  
Postfach 1525  
D-56605 Andernach  
*Kap. 1.*

Dr. Michael Obmann  
Abteilung für Anästhesiologie und allgemeine Intensivmedizin  
ZISOP – Zentrum für Interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin  
KLINIKUM Klagenfurt am Wörthersee  
Feschnigstraße 11  
9020 Klagenfurt  
*Kap. 10.1.2, 10.1.3*

Ilca Pahl  
Schmerzambulanz, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
der Universität Erlangen, Nürnberg  
Krankenhausstraße 12  
D-91054 Erlangen  
*Kap. 7., 9.1.*

Prof. Dr. Lukas Radbruch  
Lehrstuhl für Palliativmedizin, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Direktor der Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53127 Bonn

Leiter des Zentrum Palliativmedizin, Malteser Krankenhaus Bonn/Rhein-Sieg  
von-Hompesch-Str. 1  
53123 Bonn  
*Kap. 3.*

Prof. Dr. Rainer Sabatowski  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
UniversitätsSchmerzCentrum (USC)  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
*Kap. 3.*

Prof. Dr. Michael Schäfer  
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt op. Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum  
Augustenburgerplatz 1  
D-13353 Berlin

*Kap. 8.*

Prof. Dr. Christoph Stein  
Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Benjamin Franklin  
Freie Universität Berlin  
Hindenburgdamm 30  
D-12200 Berlin

*Kap. 8.*

Prof. Dr. Wolfgang Straßburger  
Grünenthal GmbH  
Postfach 500444  
D-52088 Aachen

*Kap. 2.*

Monika Thomm  
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Schmerzzentrum – Uniklinik Köln  
Joseph-Stelzmann-Straße 9  
D-50924 Köln

*Kap. 5.*

Dr. Ilca Wilhelm  
Universitätsspital Bern  
Schweiz

*Kap. 7., 9.1.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Transdermale therapeutische Systeme – Eigenschaften und Anwendungen</b>	<b>13</b>
1.1.	Vorteile transdermaler Wirkstoffzufuhr .....	13
1.2.	Das Applikationsorgan Haut.....	14
1.2.1.	Die Barrierefunktion der Haut.....	15
1.3.	Voraussetzungen transdermaler Wirkstoffpermeation.....	16
1.4.	TTS-Strukturmerkmale .....	17
1.4.1.	TTS-Haftklebstoffe.....	19
1.5.	Beeinflussung der Hautpermeation durch Mechanismen im TTS.....	20
1.5.1.	Permeationsbeschleuniger .....	21
1.5.2.	Elektrische und mechanische Überwindung der Barriere des Stratum corneum.....	22
1.5.3.	In-vitro-Permeation .....	22
1.6.	TTS-Pharmakokinetik .....	23
1.7.	Besonderheiten der Arzneiform TTS und ihre Anwendung .....	24
1.8.	TTS-Herstellung.....	24
1.9.	Zusammenfassung.....	25
<b>2.</b>	<b>Pharmakologie der Opioide</b>	<b>27</b>
2.1.	Nichtpeptidische Opioidagonisten .....	27
2.1.1.	Opioide Nebenwirkungen .....	32
2.2.	Antagonisten und gemischte Agonisten/Antagonisten.....	33
2.3.	Opioidrezeptoren.....	37
2.4.	Endogene Opioide.....	40
2.5.	Transdermale Applikation von Opioiden.....	41
<b>3.</b>	<b>Transdermales Fentanyl (Durogesic®) zur Schmerzbekämpfung</b>	<b>44</b>
3.1.	Postoperative Schmerzen .....	47
3.2.	Tumorschmerzen .....	48
3.3.	Nicht-tumorbedingte chronische Schmerzen .....	52
3.4.	Nebenwirkungen .....	54
3.4.1.	Systemische Nebenwirkungen.....	54
3.4.2.	Lokale Nebenwirkungen.....	56
3.5.	Morphinmythos .....	57
3.6.	Empfehlungen zur Anwendung .....	57
3.6.1.	Dauertherapie .....	59
3.6.2.	Zusatzmedikationen .....	59
3.7.	Fallbeispiele .....	60
<b>4.</b>	<b>Transdermales Buprenorphin (Transtec®) zur Schmerzbekämpfung</b>	<b>66</b>
4.1.	Pharmakokinetik des transdermalen Buprenorphin .....	68
4.2.	Klinische Studien .....	71
4.3.	Nebenwirkungen von transdermale Buprenorphin.....	74
4.4.	Dosierungen bei speziellen Patientengruppen.....	76
4.5.	Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei 13.179 Patienten.....	77
4.6.	Fallbeispiele .....	78

<b>5.</b>	<b>Transdermale Schmerztherapie aus der Sicht der Pflegekräfte</b>	<b>81</b>
5.1.	Erfassung der Schmerzintensität .....	82
5.2.	Symptomkontrolle .....	83
5.3.	Aufgaben der Pflegekräfte .....	85
5.4.	Zusammenfassung .....	89
<b>6.</b>	<b>Opioidtherapie bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen</b>	<b>90</b>
6.1.	Ziele einer Opioidtherapie .....	90
6.2.	Eingangskriterien .....	90
6.3.	Indikationen .....	91
6.4.	Behandlungsmanagement .....	92
6.5.	Behandlungsgrundregeln .....	92
6.6.	Zusammenfassung .....	93
<b>7.</b>	<b>Das Problem der Abhängigkeit bei der Opioidtherapie</b>	<b>94</b>
<b>8.</b>	<b>Periphere Opioidwirkung – Klinische Bedeutung</b>	<b>98</b>
8.1.	Akut postoperativer Schmerz .....	99
8.2.	Chronisch entzündlicher Schmerz .....	103
8.3.	Peripher selektive Opioidliganden .....	105
8.4.	Zusammenfassung und Ausblick .....	106
<b>9.</b>	<b>Topische Schmerztherapie</b>	<b>109</b>
9.1.	Lidocain zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen .....	110
9.2.	Clonidin .....	114
<b>10.</b>	<b>Capsaicin</b>	<b>116</b>
10.1.	Fallberichte .....	121
10.1.1.	Neuromschmerz nach Knie-Totalendoprothese .....	121
10.1.2.	Ausgeprägte Allodynie und Hyperalgesie im Bereich des rechten Oberschenkels .....	122
10.1.3.	Schmerzhafter Verlauf einer akuten Zoster-Infektion mit Post-Zoster-Neuralgie .....	124
10.2.	Pilotstudie über Prädiktoren für das Behandlungsergebnis mit Capsaicin 8 % Pflaster .....	126
10.2.1.	Problemanalyse .....	126
10.2.2.	Hypothese und Zielformulierung .....	127
10.2.3.	Methodische Erläuterungen – Vorgangsweise .....	127
10.2.4.	Ergebnisse .....	128
10.2.5.	Diskussion der Ergebnisse .....	130
<b>11.</b>	<b>Topische Verabreichung nicht-steroidaler Antirheumatika</b>	<b>133</b>
11.1.	Problemstellung .....	133
11.2.	Experimentelle Daten .....	133
11.3.	Arzneiformen .....	135
11.4.	Wirkstoffe .....	136
11.5.	Klinische Wirksamkeit .....	136
11.6.	Schlussfolgerung .....	138

<b>12.</b>	<b>TENS – Transkutane Elektrische Nervenstimulation</b>	<b>139</b>
12.1.	Typische technische Ausstattung der TENS-Geräte.....	139
12.1.1.	Das Gerät.....	139
12.1.2.	Die Elektroden.....	140
12.2.	Physiologie der TENS-Wirkung.....	140
12.2.1.	Der Einfluss der Frequenzen.....	141
12.3.	Effektivität, Responderrate und Toleranzentwicklung.....	144
12.4.	TENS-Indikationen im Schmerzbereich.....	145
12.5.	TENS in Kombination mit Opiaten.....	149
12.6.	Kontraindikationen.....	149
12.7.	Nebenwirkungen.....	149
12.8.	TENS-Praxis.....	150
12.8.1.	Die Elektrodenanlage.....	150
12.8.2.	Parameterwahl.....	150
12.8.3.	Einführung, Probezeit und weitere Betreuung.....	150
12.8.4.	Günstige Voraussetzungen für den Erfolg der TENS-Therapie.....	151
12.9.	Ökonomische Aspekte der TENS-Therapie.....	151
<b>13.</b>	<b>Anhang</b>	<b>154</b>
13.1.	Opioid-Umrechnungstabelle.....	154
13.2.	Akutschmerztherapie bei Erwachsenen - Grundlagen und Therapieempfehlungen.....	155
13.3.	Medikamentöse Tumorschmerztherapie bei Erwachsenen.....	159
13.4.	Tumorschmerztherapie mit Sonden-geeigneten Medikamenten.....	163
13.5.	Schmerztherapie bei Kindern.....	165
13.6.	Dokumentations- und Überwachungsprotokolle.....	167
	<b>Index</b>	<b>173</b>

# 1. Transdermale therapeutische Systeme – Eigenschaften und Anwendungen

Wirkstoffhaltige Pflaster – Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) – sind parenterale Darreichungsformen. Während Medicalpflaster (Medizinprodukte) als Wundabdeckung oder zur Verbandfixierung im Bereich verletzter oder erkrankter Hautareale eingesetzt werden, werden Transdermale Therapeutische Systeme grundsätzlich auf gesunde Hautareale geklebt. Der enthaltene Wirkstoff gelangt durch Diffusion aus dem TTS durch das Stratum corneum und durch die Epidermis in das Kapillargeflecht der oberen Dermis und über dessen venöse Äste in die systemische Verteilung. Während der Applikationsdauer, die zwischen einem und maximal etwa sieben Tagen liegen kann, gelangt kontinuierlich Wirkstoff in den Blutkreislauf. Analog zur Dauertropfinfusion stellt sich deshalb auch bei der transdermalen Arzneistoffzufuhr ein Steady-state-Plasmaspiegel  $C_{ss}$  ein. Er wird durch die Wirkstoffzufuhrgeschwindigkeit  $K_{in}$ , das Verteilungsvolumen des Wirkstoffs  $V_d$  und die Eliminationskonstante  $K_e$  bestimmt.

$$C_{ss} = \frac{K_{in}}{V_d \times K_e}$$

Während jedoch der Wirkstoff einer Infusionslösung direkt über die in einer subkutanen Vene liegenden Nadel in den Kreislauf eintritt, setzt der pharmakodynamische Effekt eines Wirkstoffs, der als TTS appliziert wird, nach dem Aufkleben erst verzögert ein. Die Dauer dieser "Lag time" bis zum Eintreten eines konstanten Diffusionsstroms der Wirkstoffmoleküle durch die Haut ist von dem Effekt physikochemischer Stoffeigenschaften auf Verteilungsprozesse des Wirkstoffs in den Strukturen der obersten Hautschichten abhängig und somit von Wirkstoff zu Wirkstoff unterschiedlich. Nitroglycerin als TTS zur Prophylaxe pektanginöser Beschwerden angewendet, hat eine sehr kurze Lag time von etwa 20 Minuten, was leicht durch den etwas verzögert nach der TTS-Applikation einsetzenden Nitratkopfschmerz erkannt wird. Diese Lag time ist aber bei der Dauertherapie in der Regel ohne Belang, da verzögert abklingende Plasmaspiegel des vorherigen TTS den verzögerten Blutspiegelanstieg des neuen TTS auffangen.

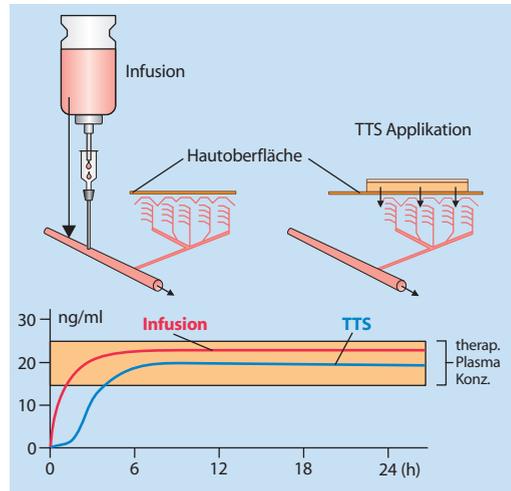
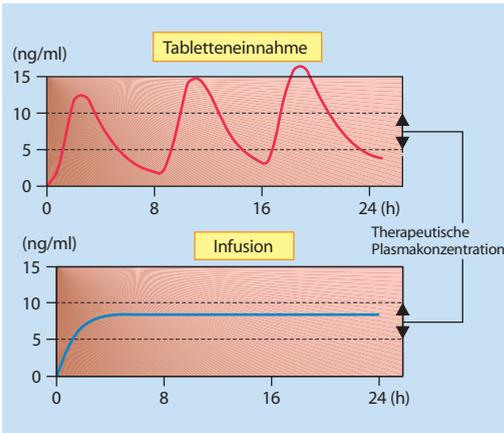


Abb. 1.1: Wege des Wirkstoffzutritts bei TTS-Applikation und Dauertropfinfusion.

## 1.1. Vorteile transdermaler Wirkstoffzufuhr

Da TTS bzw. Dauertropfinfusion plateauähnliche Plasmaspiegel zeigen, ist deren pharmakokinetisches Verhalten grundsätzlich unterschiedlich zu dem einer Tablette. Nach Tabletteneinnahme steigt ein Plasmaspiegel zügig an, erreicht ein Maximum und fällt in der Regel etwas moderater wieder ab. Die klassische Einnahmeregeln "3 × tägl. eine Tablette" kann deshalb dazu führen, dass der resultierende Plasmaspiegel die therapeutisch erforderliche Konzentration mehrmals täglich überschreitet und jeweils anschließend, vor Einnahme der nächsten Tablette, auf subtherapeutische Werte abfällt. Mit sogenannten Retardtabletten wird ein derartiger Plasmaspiegelverlauf zwar gedämpft, aber nie vollständig vermieden. Nur Dauertropfinfusionen ermöglichen konstante Plasmaspiegel. Für Patienten außerhalb stationärer Behandlung ist jedoch die Wirkstoffzufuhr per Infusion unpraktikabel, so dass in solchen Fällen unter noch zu diskutierenden Voraussetzungen ein TTS Abhilfe schaffen kann.



**Abb. 1.2:** Pharmakokinetischer Unterschied zwischen einer Tabletteneinnahme und der Wirkstoffzufuhr durch eine Dauertropfinfusion.

Das verifizierte Beispiel für den TTS-Einsatz bei Notwendigkeit strenger Plasmaspiegelkontrolle ist Scopolamin. Als Tablette gegen Seekrankheit eingesetzt, führen die unvermeidlichen Plasmapeaks zu erheblichen Nebenwirkungen wie Tachykardie, Somnolenz und Mundtrockenheit, was nur durch die bei transdormaler Zufuhr kontrolliert flach bleibenden Plasmaspiegel wirksam vermieden werden kann. Scopolamin war der weltweit erste als TTS applizierte Wirkstoff (1980).

Auch Wirkstoffe mit extrem kurzen Eliminationshalbwertszeiten wie Nitroglycerin können nur mittels TTS-Applikation auf einem therapeutisch ausreichenden Plasmaspiegelniveau gehalten werden. Nitroglycerin hat eine Eliminationshalbwertszeit von etwa drei Minuten. Eine Tabletteneinnahme zur wirksamen Angina pectoris-Prophylaxe müsste daher mehrmals stündlich erfolgen, was im praktischen Alltag nicht durchführbar ist.

Wirksamkeitseinschränkungen nach peroraler Applikation durch störende Einflüsse des GI-Traktes können ebenfalls mittels TTS-Applikation umgangen werden. Oestradiol, eingesetzt zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden, wurde als TTS entwickelt, weil es im Darm lumen unterschiedlich rasch metabolisiert wird und die Resorption des intakten Moleküls ungenügend ist.

Substanzen mit hepatischem First-pass-Metabolismus profitieren ebenfalls von der parenteralen Zufuhr mittels TTS.

Bei der Behandlung schwerer Schmerzzustände können TTS die mehrmals tägliche Analgetikagabe substituieren, dadurch die analgetische Grundversorgung erheblich verbessern und einen wesentlichen Beitrag zu einem erträglicheren Leben leisten. Wirkstoffbeispiele sind Fentanyl und Buprenorphin.

Im umgekehrten Fall, bei Erkrankungen ohne subjektiven Leidensdruck wie der Hypertonie, wo die Gefahr versehentlich die Medikation auszulassen, besonders hoch ist, fördert die TTS-Applikation die Compliance. Das Wirkstoffbeispiel hierfür ist Clonidin.

Bei älteren, häufig multimorbiden Patienten, die bereits auf regelmäßige Krankenpflege angewiesen sind, bedeutet die TTS-Applikation neben der Patienten-Compliance eine zusätzliche Erleichterung für die Pflegekräfte. Vor einigen Jahren wurden TTS-Präparate mit Wirkstoffen zur Therapie der Demenz (Exelon®) und Morbus Parkinson (Neupro®) in den Markt neu eingeführt und gut aufgenommen. Bei Neupro® (Rotigotine) ist der Wirkstoff wegen der herausragenden Vorteile sogar ausschließlich in der transdermalen Form erhältlich.

## 1.2. Das Applikationsorgan Haut

Die menschliche Haut hat eine Fläche von 1,6 bis 1,8 m<sup>2</sup>. Sie schützt vor UV-Strahlung und mechanischen, thermischen, chemischen und mikrobiologischen Einwirkungen der Umwelt, verhindert die Austrocknung des Körpers, dient der Wärmeregulation und ist Sitz von Schweiß- und Talgdrüsen, Tastkörperchen, Kälte- und Wärmepunkten sowie freien Nervenendigungen. Dieser Funktionserfüllung dient der dreischichtige Aufbau: Subcutis, Dermis und Epidermis [1-3].

Die Subcutis enthält Fettgewebe, trägt die subkutanen Venen, Arterien und Lymphgefäße und ist von Bindegewebssträngen durchzogen, die die darüber liegende Dermis mit der unter der Subcutis liegenden Faszie, der Abdeckung des Muskelgewebes, mechanisch verbinden. Dieser Aufbau ermöglicht die Verschiebbarkeit der Haut gegen ihre Körperunterlage und ist für spannungsfreie Bewegungsabläufe von Rumpf und Gliedmaßen erforderlich.

Die über der Subcutis liegende Dermis gibt der Haut ihre mechanische Robustheit. Eingebettet in

Bindegewebe liegen in ihr Haarbälge mit Talgdrüsen, Schweißdrüsen und alle nervlichen Funktionen zur Ausübung der physikalischen Hautsinne. Die Dermis ist von einem dichten Geflecht feiner Lymphgefäße, Arteriolen und Venolen durchzogen. Diese enden im Stratum papillare der obersten Dermissschicht. Deren papillare Ausbuchtungen stellen eine Vergrößerung der Grenzfläche zur Epidermis dar. Sie dienen der Verankerung der über der Dermis liegenden Epidermis. Die venösen Äste des kapillaren Gefäßsystems des Stratum papillare nehmen auch die durch die Epidermis diffundierten transdermalen Wirkstoffe auf und führen sie dem Körperkreislauf zu.

Die über dem Stratum papillare liegende Epidermis dient der kontinuierlichen Regeneration der Hautoberfläche, die stets rissfrei, geschmeidig und weich bleiben muss. Die Epidermis führt keine Gefäße. Ihre Versorgung mit Feuchtigkeit und Stoffwechselfsubstanzen erfolgt durch Diffusion aus dem Stratum papillare. Die dem Stratum papillare anliegende unterste Schicht der Epidermis, die einschichtige Basalzellschicht (Stratum basale), produziert in Richtung Hautoberfläche ständig schichtweise neue Zellen. Im Rahmen der epidermalen Differenzierung, einem etwa 27 Tage dauernden Prozess, werden diese jungen, nach außen drängenden Epidermiszellen über vier diskrete Umwandlungsstufen zur äußersten Hautschicht, dem aus toten Hornzellen bestehenden Stratum corneum umgewandelt. Die Dicke der Epidermis ergibt sich aus dem Gleichgewicht zwischen der Reproduktionsrate des Stratum basale und dem mechanischen Abrieb toter Stratum-corneum-Zellen.

Die obersten, locker gefügten Stratum-corneum-Zellen (Stratum corneum disjunctum) tragen ein Substanzgemisch, das als Lipid-Wasser-Mantel bezeichnet wird und für eine gesunde, geschmeidige Hautoberfläche unverzichtbar ist. Seine komplexe Zusammensetzung aus verschiedenen Triglyceriden, Lipiden, Cholesterolestern, freien Aminosäuren, feuchtigkeitbindenden Substanzen und Elektrolyten wird durch die Tätigkeit von Talg- und Schweißdrüsen, zum geringen Teil durch Substanzen aus der Zellumwandlung bereit gestellt. Die Wasserzufuhr erfolgt durch Diffusion aus der Papillarschicht, durch Schweißsekretion und durch Luftfeuchtigkeit. Der Lipid-Wasser-Mantel ist ein eher lückenhafter Belag mit Emul-

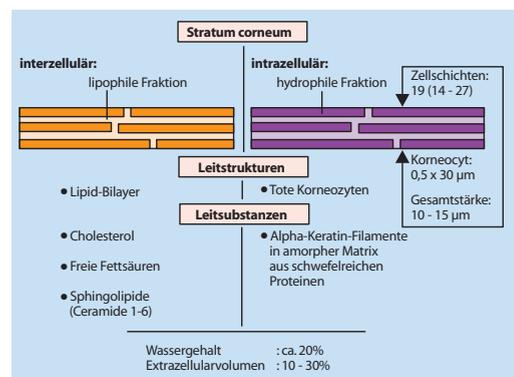
sionscharakter, der als Barriere für den transdermalen Wirkstofftransport vernachlässigt werden kann [4].

Der Wassergehalt der Epidermis sinkt von innen nach außen von 70 % im Stratum basale auf 20 % im Stratum corneum ab.

### 1.2.1. Die Barrierefunktion der Haut

Die Barrierefunktion der Haut gegen das Eindiffundieren verschiedenster Schadstoffe einschließlich Gasen ist im Stratum corneum lokalisiert und sehr effizient [5]. Die tiefere, noch lebende Epidermis und das Stratum papillare haben gegenüber dem Stratum corneum um 3-4 Zehnerpotenzen höhere Diffusionskoeffizienten für eindiffundierende Wirkstoffe. Deshalb werden diese Zonen bei Barrierebetrachtungen zum transdermalen Wirkstoffdurchtritt nicht berücksichtigt.

Das Stratum corneum besteht aus durchschnittlich 19 Schichten toter, extrem flacher Hornzellen und hat eine Stärke von nur 10-15  $\mu\text{m}$ . Die Stratum corneum-Zellen sind ähnlich einem Mauerwerk übereinander gestapelt (Abb. 1.3). Aus der einschichtigen, palisadenförmigen Anordnung ihrer Ursprungszellen im Stratum basale leitet sich ab, dass sie nicht exakt halbüberlappend liegen können. Die einzelne Zelle hat praktisch kein Lumen mehr. Ihr Wandmaterial besteht aus Alpha-Keratinfilamenten, eingebettet in eine amorphe Matrix aus schwefelhaltigen Proteinen.



**Abb. 1.3:** Das Stratum corneum und seine Leitstrukturen, worüber eine Wirkstoffaufnahme möglich ist.

Die Zellzwischenräume des Stratum corneum haben ein erheblich größeres Gesamtvolumen (10-20 %) als lebendes Körpergewebe (0,1-1,5 %). Sie

sind mit einem Lipidgemisch ausgefüllt, das bei der epidermalen Differenzierung entsteht und hauptsächlich aus Sphingolipiden, freien Fettsäuren und Cholesterol besteht [6].

In Wechselwirkung mit einer in den Zellzwischenräumen ebenfalls vorhandenen Wasserphase liegen diese Lipide in Doppelschichten vor. Ihre polaren Kopfgruppen sind nach außen zur Wasserphase orientiert, die lipophilen Molekülteile und Kohlenwasserstoffketten ins Innere der Doppelschichten. Abb. 1.4 zeigt den schematischen Aufbau. Der Interzellularraum zwischen zwei Korneozytenebenen enthält mehrere dieser Lipiddoppelschichten in Parallellage. Vereinfacht werden die toten Korneozyten als die polare Fraktion, die mit Lipiddoppelschichten ausgefüllten Zellzwischenräume als die lipophile Fraktion des Stratum corneums bezeichnet (☞ Abb. 1.3).

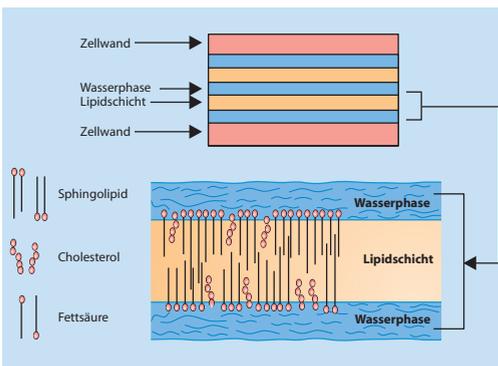


Abb. 1.4: Zellzwischenräume des Stratum corneum.

### 1.3. Voraussetzungen transdermaler Wirkstoffpermeation

Ein transdermal applizierter Wirkstoff hat theoretisch drei Möglichkeiten, das Stratum corneum zu überwinden,

- über Haarbälge und Schweißdrüsen ohne Passage des Stratum corneum-Gefüges
- transzellulär durch das Stratum corneum
- interzellulär durch das Stratum corneum

Die Summe der Austrittsflächen von Haarbälgen und Schweißdrüsen beträgt 0,1 % der Hautoberfläche, was für das Hautareal unter einem 20 cm<sup>2</sup> TTS einen Flächenanteil von 2 mm<sup>2</sup> ausmacht. Wegen der auswärts gerichteten Exkretion aus diesen Hautorganen hat diese Route zur Nutzung

transdermaler therapeutischer Systeme keine Bedeutung erlangt, obwohl sie vereinzelt für stark polare Wirkstoffe diskutiert wird. Die transzelluläre Route führt geradlinig auf kürzestem Wege durch das Stratum corneum und quert dabei in ständigem Wechsel die polaren und die lipophilen Fraktionen. Dies ist für einen raschen Wirkstoffdurchtritt sehr hinderlich. Viele experimentelle Ergebnisse sprechen deshalb dafür, dass hautgängige Wirkstoffe entlang der lipophilen Fraktion mäanderförmig durch das Stratum corneum wandern.

Aus Modellbetrachtungen mit dem Fick'schen Diffusionsgesetz [7, 8, 14] zum transepidermalen Wirkstofftransport lassen sich molekulare und physikochemische Anforderungen formulieren, die für einen Wirkstoff erfüllt sein sollten, damit ausreichende Hautpermeation erwartet werden kann. Zur Bewertung der Sinnfälligkeit einer TTS-Entwicklung müssen jedoch zusätzlich zu molekularen Richtgrößen auch pharmakokinetische und therapeutische Parameter herangezogen werden.

Wünschenswerte Eigenschaften eines TTS-Wirkstoffs	
Systemisch verfügbare Tagesdosis	: max. 10-15 mg
Molekulargewicht	: <500 (1000)
Verteilerkoeffizient n-Octanol/Wasser	: 1-100
Kinetische Halbwertszeit	: max. 8 h
Schmelzpunkt	: möglichst niedrig
Siedepunkt	: möglichst tief
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="color: red; font-size: 2em;">!</div> <div style="text-align: center;">Keine ausgeprägten polare Zentren im Molekül</div> <div style="color: red; font-size: 2em;">!</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; margin-top: 5px;"> <div style="color: red; font-size: 1.5em;">■</div> <div style="text-align: center;">Therapeutischer Nutzen durch kontrollierte, lang anhaltende Plasmaspiegel</div> <div style="color: red; font-size: 1.5em;">■</div> </div>	

Abb. 1.5: Bewertungskriterien.

Die maximale Permeationsleistung je cm<sup>2</sup> Hautoberfläche ist nicht unbegrenzt. Nach grober Faustregel beträgt sie, unabhängig von den Substanzeigenschaften des Wirkstoffs maximal etwa 1 mg/cm<sup>2</sup>/24 h. In diesem Punkt ist das TTS der Transportleistung einer Dauertropfinfusion unterlegen.

Zu große Moleküle führen zu niedrigen Diffusionskoeffizienten und sind damit im Stratum corneum diffusionsbehindert. Bevorzugt sollte das Molekulargewicht unter 500 Dalton liegen. Da die lipophile Fraktion die bevorzugte Permeationsroute durch das Stratum corneum darstellt, sollten TTS-Wirkstoffe über ausreichende lipophile Eigenschaften verfügen, ausgedrückt durch den n-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten, der zwischen 1 und 100 liegen sollte. Bei zu großer Lipophilie besteht Gefahr, dass der Wirkstoff in der lipophilen Fraktion zu gut löslich ist und deshalb am Durchtritt durch das Stratum corneum gehindert wird. Mehrere Autoren haben innerhalb gewisser Grenzen gute Korrelationen zwischen Verteilungskoeffizienten und Permeationsraten gefunden [9, 10, 11]. Der n-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient stellt eine Modellvereinfachung dar und steht für den experimentell nicht zu bestimmenden Verteilungskoeffizienten TTS/Stratum corneum.

Liegt die Eliminationshalbwertszeit über acht Stunden muss geprüft werden, ob der Aufwand ein 1-Tages-TTS zu entwickeln, gemessen an den Möglichkeiten, lang anhaltende Plasmaspiegel zu erreichen, gerechtfertigt ist, etwa im Vergleich zu einer peroralen Retardzubereitung. Die eingangs genannten übrigen Sinnfälligkeiten einer TTS-Applikation können natürlich auch unabhängig von pharmakokinetischen Bewertungen eine TTS-Entwicklung sinnvoll machen.

Die praktische Erfahrung lehrt, dass, unbesehen von übrigen Moleküleigenschaften, ein niedriger Schmelz- bzw. Siedepunkt die Permeation begünstigt. Ausgeprägte polare Zentren im Molekül können durch Interaktion mit der polaren Fraktion des Stratum corneum die Permeation behindern. Wirkstoffbasen, die aus Stabilitäts- bzw. Löslichkeitsgründen pharmazeutisch häufig als Salze eingesetzt werden, sind als solche sehr polar und in der Regel nicht für den transdermalen Wirkstofftransport geeignet. Bei basischen Wirkstoffen werden deshalb bevorzugt ihre lipophileren freien Basen für die TTS-Applikation eingesetzt. In Fällen, wo versalzte Basen wider Erwarten ausreichende Permeationsdaten zeigen, liegt dies daran, dass stets ein kleiner Wirkstoffanteil als freie Base im Gleichgewicht mit der versalzten Wirkstoffhauptmenge vorliegt und dass durch kontinuierliche Gleichgewichtseinstellung ständig der Mengen-

anteil freier Base, der durch Permeation abtransportiert wird, aus dem Salz nachgebildet wird.

## 1.4. TTS-Strukturmerkmale

Transdermale Therapeutische Systeme haben eine definierte Auflagefläche, die mittels haftklebender Eigenschaften formschlüssig mit der Hautoberfläche verbunden ist und durch die mittels passiver Diffusion ein kontinuierlicher, definierter Wirkstoffstrom an die Haut abgegeben wird. Der Begriff "haftklebend" sagt aus, dass die der Haut anliegende TTS-Schicht nach leichtem Anpressdruck sofort fest haftet [12].

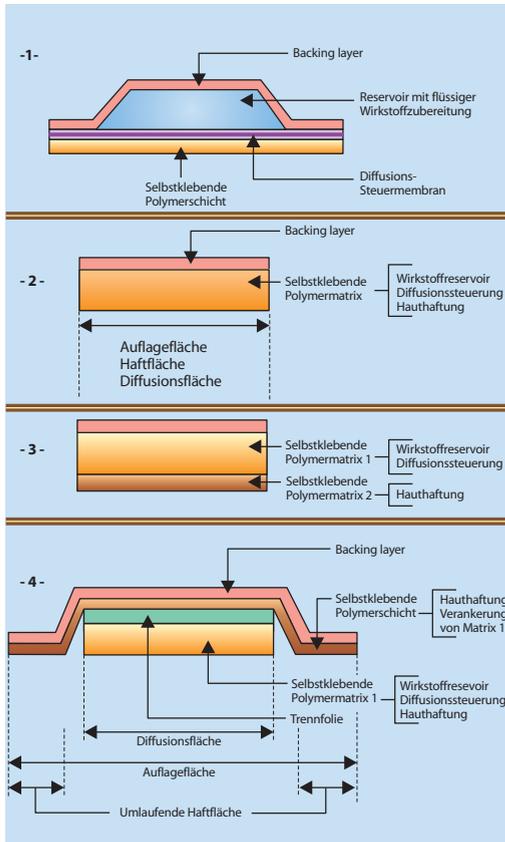
Bei TTS wird von "Systemen" gesprochen, weil die Arzneiform während der ganzen Applikationsdauer integer bleibt und in vorausbestimmter Form kontinuierlich Wirkstoff abgibt. Demgegenüber kann eine Salbenzubereitung nicht dem Systemanspruch gerecht werden. Das Vehikel bricht im gespreiteten Zustand durch Wasserverlust rasch zusammen und die zurück bleibende Mischung aus Restbestandteilen der Salbe mit dem Substanzgemisch des oberen Stratum corneum kann dank individueller Einflüsse vom Einreiben der Salbe bis zur mechanischen Belastung der Einreibstelle während der Applikationszeit keinesfalls über Stunden und Tage einen definierten, kontinuierlichen Wirkstoffstrom an die Haut abgeben.

Alle TTS verfügen über eine Deckfolie (*Backing layer*), welche die klebenden Bestandteile und die Oberbekleidung wechselweise voreinander schützt. Während der Lagerung des TTS im Siegelbeutel wird die haftklebende Schicht durch eine Schutzfolie verschlossen, die vor der TTS-Applikation entfernt werden muss.

Da der Antrieb der Wirkstoffdiffusion durch einen Konzentrationsgradienten TTS/Haut erfolgt, besteht die Notwendigkeit, dass der Gesamtwirkstoffgehalt eines TTS stets größer sein muss als die während der Applikationsdauer abzugebende Wirkstoffmenge. Dieser "Driving force"-Anteil der TTS-Wirkstoffmenge hängt wesentlich von den Löslichkeitseigenschaften des Wirkstoffs in dem Gemisch aus TTS-Polymer und TTS-Hilfsstoffen ab und kann in weiten Grenzen schwanken.

Die am Markt befindlichen TTS waren ursprünglich durch zwei Gruppen gekennzeichnet, Matrixsysteme und (in der Regel) flüssigkeitsgefüllte Reservoirsysteme. Letztere spielen im Arzneimittel-

markt nur noch eine untergeordnete Rolle, da sie u.a. meist eine höhere Beladung mit Wirkstoff erfordern. Auch ist nicht bei allen Systemen ein Austritt von Flüssigkeit sicher auszuschließen. Ferner können initial höhere Wirkstoffflüsse aus der vorgesättigten Klebschicht zu Hautirritationen und paradoxerweise Blutspiegelschwankungen führen. Zwischen beiden Grundsystemen gibt es Übergangsformen [13]. Abb. 1.6 zeigt die Querschnitte wichtiger TTS-Formen. Sie sind stark überhöht gezeichnet. Die Schutzfolie, die die haftklebende TTS-Fäche während der Lagerung abdeckt, wurde in allen Beispielen fortgelassen.



**Abb. 1.6:** Aufbau Transdermaler Therapeutischer Systeme (Auswahl).

### ■ Typ 1

Typ 1, ein Reservoirsystem, hat ein Design aus den Anfängen der TTS-Entwicklung. Der Wirkstoff liegt gelöst in einer etwas viskos eingestellten Flüssigkeit vor, die sich im Reservoirraum zwischen der backing layer und der Diffusionssteuermembran befindet. Die Hauthaftung erfolgt mittels einer selbstklebenden Polymerschicht unter der Diffusionssteuermembran. Dank ihrer Eigenschaften hat diese Kleberschicht nur anfangs, aber nicht im Fließgleichgewicht Einfluss auf die Wirkstoffdiffusion zur Hautoberfläche. Dieses Konstruktionsprinzip geht davon aus, dass der Wirkstoff gelöst vorliegen muss und eine permeable Steuermembran erforderlich ist, um das Ausmaß des Wirkstoffstroms in die Haut zu kontrollieren und eine unkontrollierte, zu große Wirkstoffanflutung im Körper (dose dumping) auszuschließen.

### ■ Typ 2

Typ 2 zeigt als Ergebnis späterer Entwicklungsergebnisse das Monolayer-Matrixsystem. Ihm liegt zugrunde, dass es in fast allen Fällen transdermalen Wirkstofftransportes keiner kontrollierenden Steuermembran im TTS bedarf, weil die Haut selbst, dank ihrer Barriereigenschaften im Stratum corneum, die Diffusion begrenzt. Auch zeigte sich, dass prinzipiell keine Notwendigkeit vorliegt, den Wirkstoff grundsätzlich in molekulardisperser Form flüssig im TTS vorzuhalten. Es genügt das direkte molekulardispers Einbringen in den halbfesten Kleber, teilweise auch nur das Suspendieren mikronisierter Wirkstoffanteile. Der Haftkleber übernimmt dann zusätzlich zur Verankerung auf der Hautoberfläche die Funktion des Wirkstoffträgers und des Trägers der übrigen TTS-Hilfsstoffe, z.B. Stabilisatoren, Lösungsvermittler oder Enhancer. Der Haftkleber fungiert als Matrix, die alle für die TTS-Funktion erforderlichen Substanzen umschließt.

### ■ Typ 3

Führt diese Mehrfachfunktion der Klebstoff-Matrix im Typ 1 zu einer Überfrachtung des Polymerkörpers und in dessen Folge beispielsweise zu einer ungenügenden Hauthaftung, kann auf Typ 3 zurückgegriffen werden. Dort befindet sich unter der wirk- und hilfsstoffhaltigen Matrix 1 eine ebenfalls selbstklebende, ggf. aus einem anderen Polymer bestehende Matrix 2, die Teilaufgaben der Matrix 1 übernimmt. Dies kann die Beeinflussung der

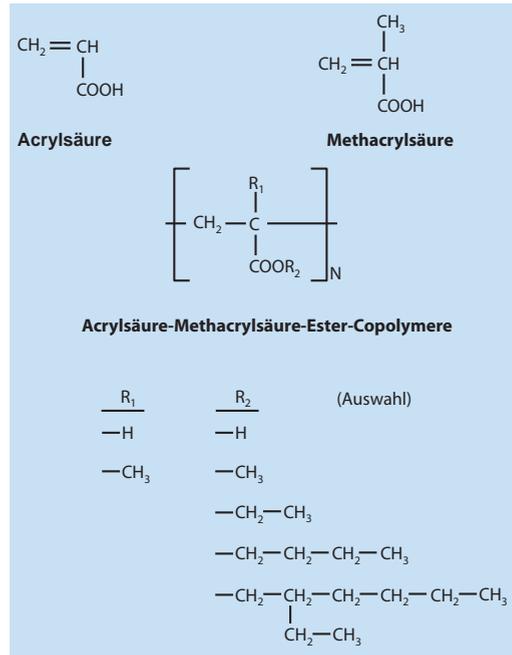
Wirkstoffdiffusion ebenso sein wie eine verbesserte Hauthaftung.

#### ■ Typ 4

Typ 4 stellt die in jeder Hinsicht robusteste Gestaltung eines Matrix-TTS dar. Die selbstklebende Polymermatrix 1 wird hier vorrangig hinsichtlich ihrer Diffusionseigenschaften optimiert. Dies kann Hilfsstoffzusätze erforderlich machen, die das Klebvermögen auf der Haut schwächer ausfallen lassen als es für eine mehrtägige Tragedauer der ungeschützten Polymermatrix 1 notwendig wäre. Die erforderlichen robusten Haftkräfte des TTS werden deshalb von dem allseits überstehenden Kleberrand übernommen. Mittels einer Trennfolie zwischen der wirkstoffhaltigen Polymermatrix 1 und der selbstklebenden Polymerschicht des Überpflasters wird sichergestellt, dass während der Lagerung kein Wirkstoff aus der wirkstoffhaltigen Polymermatrix 1 in die selbstklebende Polymerschicht abdifferundieren kann.

##### 1.4.1. TTS-Haftklebstoffe

Polyacrylate (☞ Abb. 1.7), Acrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymere sind die am häufigsten verwendeten TTS-Haftkleber [12]. Sie wurden bereits vor der TTS-Ära ursprünglich für Medicalpflaster entwickelt und haben dort als sogenannte hypoallergene Kleber die Pflasterklebmassen auf Naturkautschukbasis abgelöst. Durch Wahl der Estergruppen sind verschiedene Klebvarianten erhältlich. Als TTS-Matrixkörper haben sie ein gutes Aufnahmevermögen für Wirk- und Hilfsstoffe und verfügen über gute Klebeeigenschaften auf der Haut. Als einzige der verwendeten TTS-Haftkleber verfügen Polyacrylate über Möglichkeiten der Nachvernetzung. Sie findet auf der Stufe der Endverarbeitung der wirk- und hilfsstoffhaltigen Polymerlösung zur fertigen TTS-Matrix statt und dient dem Einstellen der mechanischen Festigkeit, der Kohäsion des Haftklebers, die auch Einfluss auf das Klebverhalten hat.



**Abb. 1.7:** Polyacryl-Haftkleber.

Polyisobutylen (PIB) ist ein Kunstkautschuk (☞ Abb. 1.8). Ausreichende Klebeeigenschaften erhält er erst durch Abmischung mit kürzerkettigen Polyisobutylen-Varianten sowie durch Zugabe von Klebharzen. Die Kohäsion dieses Haftklebers liegt unter derjenigen von Polyacrylaten. Im Gegensatz zu den relativ polaren Polyacrylaten sind PIB-Polymere relativ lipophil. Sie sind deshalb bevorzugt zur Aufnahme polarer Wirkstoffe geeignet, während Polyacrylate ideale Träger für lipophilere Wirkstoffe sind.