



Dörte von Deylen (Autor)

**Polykationische Oligomere und Polymere als
Breitband-Konservierungsstoffe für Arzneimittel zur
Anwendung am Auge**

Dörte von Deylen

**Polykationische Oligomere und Polymere als
Breitband-Konservierungsstoffe für
Arzneimittel zur Anwendung am Auge**



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/8220>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1. Einleitung und Problemstellung

Erkrankungen des Auges, wie beispielsweise ein erhöhter Augeninnendruck, Infektionen oder allergische Beschwerden, werden in den meisten Fällen durch lokal anzuwendende Ophthalmika behandelt. Neben halbfesten Zubereitungen wie Salben, Cremes und Gelen werden vor allem wässrige Augentropfen eingesetzt. Diese können allerdings, wenn sie mikrobiell kontaminiert sind, zum Teil gravierende Schäden am Auge verursachen. Dazu zählen schwere Reizzustände, bleibende Augenschäden sowie Erblindung. Das Europäische Arzneibuch fordert daher, dass Ophthalmika steril sein müssen. Häufig werden Augentropfen in Mehrdosenbehältnissen in den Verkehr gebracht. Durch das Öffnen der Behältnisse sowie die Tropfenapplikation können Keime in die Zubereitung gelangen. Um das Keimwachstum nach dem Öffnen des Behältnisses zu verhindern, müssen diese Formulierungen zusätzlich ein geeignetes antimikrobielles Konservierungsmittel enthalten. Die Zugabe eines Konservierungsmittels kann entfallen, wenn die Zubereitung selber bereits antimikrobielle Eigenschaften besitzt oder das Behältnis eine Kontamination wirksam verhindert.

Neben Ophthalmika müssen Medizinprodukte, die am Auge angewendet werden, konserviert werden. Dazu zählen u. a. Filmbildner bei Tränenfilminstabilitäten. Aber auch Produkte, die nur indirekt mit dem Auge in Kontakt kommen, wie Reinigungs- und Aufbewahrungslösungen für Kontaktlinsen, müssen, wenn sie in Mehrdosenbehältnissen auf den Markt kommen, konserviert werden.

Dem Arzneiverordnungs-Report 2017 ist zu entnehmen, dass allein für die Behandlung des Glaukoms im Jahre 2016 514 Millionen definierte Tagesdosen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet wurden. Weitere 143 Millionen Tagesdosen kommen für Antiinfektiva und 64 Millionen für Antiphlogistika hinzu. Von den verschriebenen Präparaten enthalten die meisten ein Konservierungsmittel. Nimmt man die Personen hinzu, die Filmbildner oder Kontaktlinsenpflegemittel verwenden, wird deutlich, dass ein Großteil der Bevölkerung regelmäßig konservierungsmittelhaltige Zubereitungen am Auge anwendet.

Sehr häufig wird Benzalkoniumchlorid für die Konservierung dieser Präparate eingesetzt. Es weist ein sehr breites Wirkspektrum auf, das auch Pilze mit einschließt. Außerdem ist Benzalkoniumchlorid mit einer Vielzahl der eingesetzten Arzneistoffe kompatibel. Die Anwendung über einen kurzen Zeitraum oder ein seltener Einsatz von benzalkoniumchloridhaltigen Präparaten ist unbedenklich. Probleme können auftreten, wenn die Präparate, wie bei der Therapie des Glaukoms, über längere Zeit angewendet werden oder, wie im Falle der Filmbildner, sehr häufig am Tag. Viele Patienten, die dauerhaft benzalkoniumchloridhaltige Präparate anwenden, klagen über Begleiterscheinungen, wie brennende und juckende Augen, Tränenfilminstabilitäten, allergische Reaktionen und Entzündungen. Auch gravierende Folgen, wie bleibende Augenschäden oder Erblindungen, wurden mit der Verwendung von benzalkoniumchloridhaltigen Präparaten in Verbindung gebracht.



Als Alternative stehen für einige Indikationen auch konservierungsmittelfreie Präparate zur Verfügung. Diese werden entweder in Einmaldosenbehältnissen, die nach einmaliger Anwendung verworfen werden, oder in speziellen Mehrdosenbehältnissen, die eine mikrobielle Kontamination ausschließen, in den Verkehr gebracht. Nachteilig ist, dass diese Präparate durch höhere Produktionskosten und größeren Materialverbrauch häufig deutlich teurer als konservierungsmittelhaltige Produkte sind.

Eine weitere Alternative ist die Verwendung von neueren Konservierungsmitteln, wie Polyquaternium-1. Dieses verursacht deutlich weniger Probleme in der häufigen oder langen Anwendung als Benzalkoniumchlorid. Jedoch weist Polyquaternium-1 eine verringerte Effizienz gegen Pilze und Akanthamoeben auf. Weiterhin ist es keine strukturell einheitliche Verbindung, sondern ein nur grob spezifiziertes Substanzgemisch, was die Qualitätskontrolle des Ausgangsstoffes und des Fertigproduktes erschwert. Daher sind benzalkoniumhaltige Zubereitungen, trotz ihrer Nachteile, noch deutlich häufiger auf dem Markt zu finden, als Formulierungen, die mit Polyquaternium-1 konserviert sind.

Es wird deutlich, dass ein ideales Konservierungsmittel ein breites Wirkspektrum aufweisen sollte, um das Wachstum von Bakterien und Pilzen effektiv zu unterdrücken. Weiterhin sollte es auch bei langer oder häufiger Anwendung das Auge nicht schädigen. Da viele Menschen konservierungsmittelhaltige Präparate täglich anwenden, ist die Entwicklung von wirksamen und verträglichen Konservierungsmitteln von großer Bedeutung. Die vorliegende Arbeit hat daher zum Ziel:

- ausgehend von Polyquaternium-1 neue Konservierungsmittel für Präparate zur Anwendung am Auge zu entwickeln,
- dabei die Wirkungslücke gegen Pilze zu schließen und die hohe Effektivität gegenüber Bakterien zu erhalten,
- die Zytotoxizität der Verbindungen zu reduzieren, um eine dauerhafte und häufige Anwendung zu ermöglichen,
- den Effekt der Verbindungen auf epitheliale Barrieren und den passiven Stofftransport am Auge zu evaluieren, um den Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen am Auge abschätzen zu können,
- sowie mögliche Struktur-Wirkungsbeziehungen zu identifizieren.



2. Allgemeiner Teil

2.1. Der Aufbau des menschlichen Auges

Das Auge ermöglicht uns die visuelle Wahrnehmung unserer Umgebung. In Abbildung 2.1 ist der Aufbau des menschlichen Auges dargestellt. Einfallende Lichtreize (elektromagnetische Wellen des Wellenlängenbereiches von 400 bis 750 nm) passieren dabei zuerst die Cornea, danach die vordere Augenkammer sowie die Linse. Nachdem sie den Glaskörper durchquert haben, treffen sie auf die Netzhaut. Hier entsteht ein auf dem Kopf stehendes und seitenverkehrtes Bild. Die Photorezeptoren der Netzhaut wandeln die Bildinformationen in Aktionspotentiale um, damit die Informationen über den Sehnerv und die Sehbahn ins Gehirn weitergeleitet und verarbeitet werden können. Damit das Bild optimal auf der Netzhaut abgebildet werden kann, enthält das Auge den optischen Apparat, welcher aus der Cornea, den Augenkammern, der Iris, der Linse und dem Glaskörper besteht. Der optische Apparat ist in den Augapfel (Bulbus oculi) eingebettet. Die Wand des Augapfels wird durch die äußere, mittlere und innere Augenhaut gebildet [Mutschler et al. 2007].

2.1.1. Die äußere Augenhaut (Tunica externa)

Die äußere Augenhaut (Tunica externa) besteht aus zwei Abschnitten, der Lederhaut (Sclera) und der Hornhaut (Cornea) (siehe Abbildung 2.1). Mit 5/6 bildet die Sclera den größeren Anteil. Sie ist eine feste Bindegewebskapsel und so in der Lage, die Form des Augapfels einerseits gegen den Zug der Augenmuskeln und andererseits gegen den Augeninnendruck aufrechtzuerhalten. Hauptsächlich besteht die Sclera aus ungeordneten kollagenen Fasern, welche sich in Form und Größe unterscheiden. Im vorderen Teil des Auges ist die Sclera von der Bindehaut (Konjunktiva) überzogen. Im Bereich des Limbus liegt der Übergang zwischen Sclera und Cornea sowie der Schlemmkanal, durch den das Kammerwasser abfließen kann. Auch die Cornea weist eine derbe Konsistenz auf, ist aber im Gegensatz zur Sclera durchsichtig und nicht von Bindehaut überzogen [Drake et al. 2007; Mutschler et al. 2007; Kanski und Bowling 2012; Kirsch et al. 2017]. Der besondere Aufbau der Cornea, welcher ihre Transparenz begründet, wird im folgenden Abschnitt genauer beschrieben.

Die Hornhaut (Cornea)

Durch ihren besonderen Aufbau ist die Cornea (siehe Abbildung 2.2) durchsichtig und ermöglicht so erst, dass einfallende Lichtreize die Netzhaut überhaupt erreichen können. Neben einer Schutzfunktion trägt sie auch einen erheblichen Teil zur Gesamtbrechkraft des Auges bei. Störungen der Cornea haben daher direkte, oft massive Auswirkungen auf die Sehkraft.

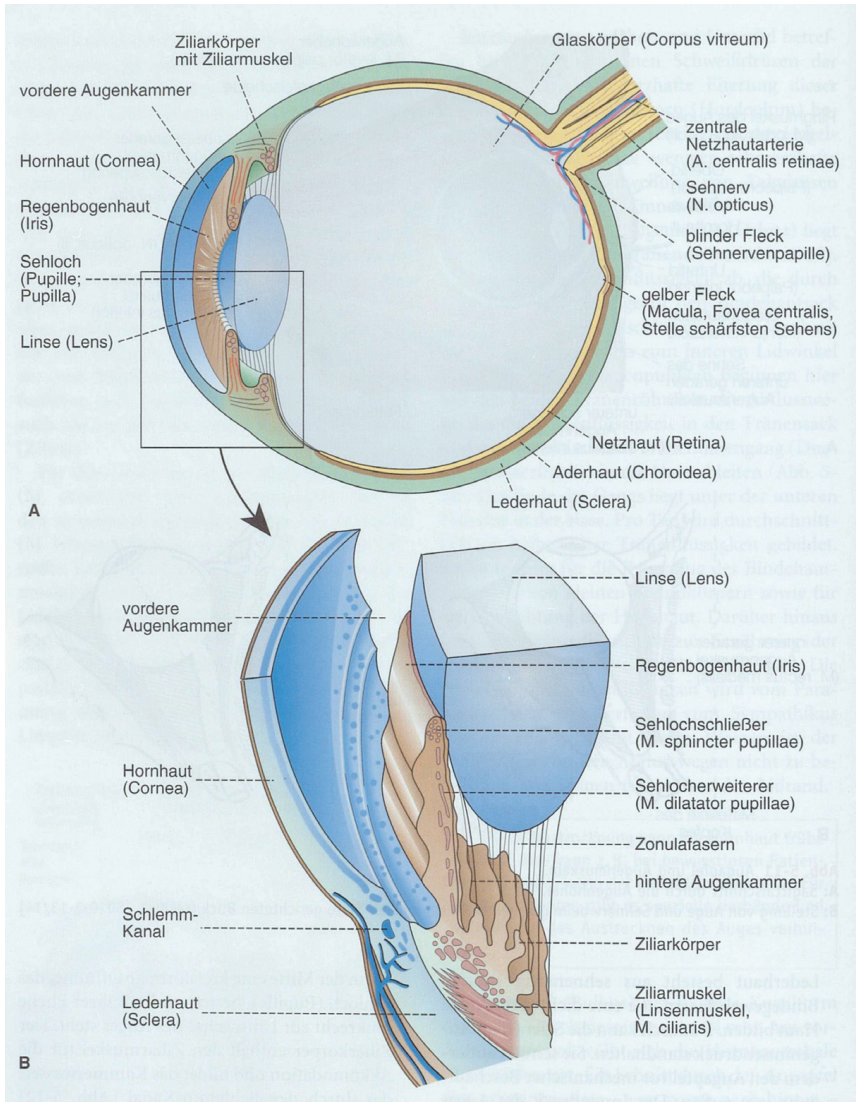


Abbildung 2.1.: Aufbau des menschlichen Auges. Teilbild (A) zeigt den Aufbau des Augapfels und Teilbild (B) stellt in einem vergrößerten Ausschnitt den Aufbau des vorderen Augenabschnittes dar. Abbildung entnommen aus [Speckmann et al. 2006].

Die Cornea ist etwas breiter (12 mm) als hoch (11,5 mm) und zentral etwa 540 μm dick, wobei die Dicke nach außen hin zunimmt. Ihre Transparenz liegt neben der Abwesenheit von Blutgefäßen in ihrem speziellen 5-schichtigen Aufbau begründet. Nach außen hin besteht die Cornea aus einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel, dessen äußere Zellschicht kontinuierlich in den Tränenfilm abgegeben wird. Nachwachsende Zellen aus der Limbus-Region erneuern das Epithel fortlaufend. Auf das Epithel folgt die Bowman-Membran, welche aus Kollagenfasern besteht. Die mittlere und mit 90 % größte Schicht bildet das Stroma. Es besteht aus Kollagenfasern in einer Proteoglykangrundsubstanz, welche außerdem noch Fibroblasten (Keratozyten) enthält. Im Gegensatz zu den Kollagenfasern der Sclera weisen die Kollagenfasern des Stromas eine sehr regelmäßige Ausrichtung und einen gleichmäßigen Abstand auf. Dieser strukturierte Aufbau bedingt die corneale Transparenz. Wird die Anordnung der Kollagenfasern im Stroma gestört, verliert die Cornea ihre Transparenz.

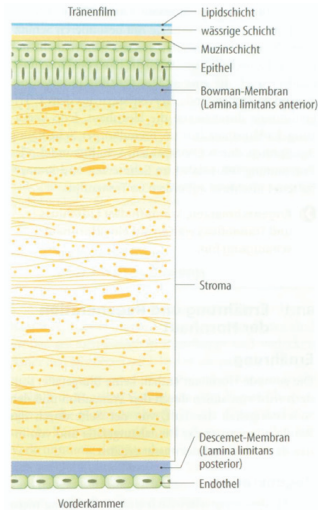


Abbildung 2.2.: Darstellung des 5-schichtigen Aufbaus der Cornea. Abbildung aus [Grehn 2012].

Heilen Verletzungen des Stromas unter Narbenbildung ab, verliert die Cornea an dieser Stelle ihre Transparenz. Nach innen zur vorderen Augenkammer wird das Stroma durch das Endothel begrenzt. Die Descemet-Membran trennt das Endothel vom Stroma. Das Endothel besteht aus einem einschichtigen Plattenepithel und hat großen Einfluss auf die Ordnung der Kollagenfasern im Stroma, da deren Abstände vom Wassergehalt des Stromas abhängig sind. Indem das Endothel überflüssiges Wasser aus dem Stroma herauspumpt, erhält es die regelmäßigen Abstände und damit die Transparenz der Cornea [Mutschler et al. 2007; Kanski und Bowling 2012; Walter und Plange 2017].

2.1.2. Die mittlere Augenhaut (Tunica media)

Die mittlere Augenhaut (Tunica media) besteht aus der Aderhaut (Choroidea), der Regenbogenhaut (Iris) und dem Ziliarkörper (Corpus ciliare), wobei die Choroidea mit 2/3 den größten Anteil ausmacht. Die Choroidea ist eine dünne Bindegewebsschicht, die fest mit der Netzhaut (Retina) und locker mit der Sclera verbunden ist. Durch die hohe Gefäßdichte ist sie in der Lage, die Retina mit Nährstoffen zu versorgen. Im vorderen Augenabschnitt geht die Choroidea in den Ziliarkörper und die Iris über. Der Ziliarkörper verläuft ringförmig zwischen der Choroidea und der Iris. Über den Ziliarkörper wird die Offenhaltung des Schlemmkanals, die Akkommodation und die Produktion des Kammerwassers gesteuert. Die anschließende Regenbogenhaut ist ebenfalls ringförmig und regelt durch die Weite der zentralen Aussparung (Pupille) den Lichteinfall auf die Netzhaut und beeinflusst damit die Tiefenschärfe des entstehenden Bildes. Durch die



Pigmentierung der Iris wird weiterhin die Augenfarbe des Menschen bestimmt. Direkt hinter der Iris liegt die Linse (Lens). Sie ist frei von Blutgefäßen, elastisch und bikonvex geformt. Über ihren Krümmungsradius wird die Brechkraft des lichtbrechenden Apparates beeinflusst. Hinter der Linse liegt der Glaskörper (Corpus vitreum). Er bildet den Hauptteil des Augapfels und besteht zu 99 % aus Wasser, welches an Hyaluronsäure gebunden ist [Mutschler et al. 2007; Kirsch et al. 2017; Kanski und Bowling 2012].

2.1.3. Die innere Augenhaut (Retina)

Die innere Augenhaut, auch Netzhaut (Retina) genannt, bildet die innerste Schicht des Augapfels und gliedert sich in zwei Abschnitte. Der vordere Abschnitt (Pars caeca) ist lichtunempfindlich und bedeckt die Rückseiten von Ziliarkörper und Iris. Die Pars optica kleidet den Augapfel etwa bis zur Hälfte aus und bildet den lichtempfindlichen Teil der Retina. Sie unterteilt sich wiederum in zwei Schichten, das Pigmentepithel (Stratum pigmentosum) und das Stratum nervosum. Das Stratum nervosum enthält die Photorezeptoren, welche die einfallenden Lichtreize in Aktionspotentiale umwandeln und ins Gehirn weiterleiten. Das Pigmentepithel dient der Versorgung des Stratum nervosum [Mutschler et al. 2007].

2.1.4. Die Augenkammern (Camera anterior und Camera posterior)

Zwischen der Cornea und der Iris bzw. der Linse liegt die vordere Augenkammer (Camera anterior). Sie ist mit etwa 200 µl Kammerwasser gefüllt. Die hintere Augenkammer (Camera posterior) wird von der Iris und der Linse gebildet, seitlich liegt der Ziliarkörper. Ihr Volumen ist mit 100 µl kleiner als das der vorderen Augenkammer. Beide Kammern sind über die Pupillenöffnung miteinander verbunden. So kann das Kammerwasser, welches vom Ziliarkörper gebildet wird, beide Augenkammern erreichen und die Linse und die Cornea mit Nährstoffen versorgen. Das Kammerwasser fließt kontinuierlich ab und wird im gleichen Ausmaß neu gebildet. Ist dieses Gleichgewicht gestört, steigt der Augeninnendruck an, da die Menge des Kammerwassers den intraokularen Druck (normal: etwa 15 mmHg) bestimmt. Ein Grüner Star (Glaukom) kann dann die Folge sein [Drake et al. 2007; Kirsch et al. 2017].

2.2. Infektionen der Hornhaut und der Bindehaut

Bakterien und Pilze auch aber Protozoen, wie Akanthamöben, können das menschliche Auge befallen und teilweise dramatisch verlaufende Infektionen verursachen. Im folgenden Abschnitt ist der Fokus auf die Infektion der Bindehaut und der Hornhaut durch Bakterien, Pilze und Akanthamöben gelegt. Weitere Infektionen, wie beispielsweise durch Viren, werden nicht beschrieben.

2.2.1. Infektion der Bindehaut durch Bakterien (Konjunktivitis)

Eine bakterielle Infektion der Bindehaut (Konjunktivitis) tritt sehr häufig auf. Meistens zeigen beide Augen Krankheitssymptome, wie Brennen, Rötung und eitriges Sekret. Ausgelöst wird die Konjunktivitis häufig durch Staphylokokken (*Staphylococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), Pneumokokken und



Haemophilus influenzae. In den meisten Fällen heilt die Konjunktivitis innerhalb von 10 bis 14 Tagen von selbst ab. Durch den Einsatz von antibiotischen Augentropfen mit Aminoglykosiden (Gentamicin, Tobramycin) oder Fluorchinolonen (Levofloxacin, Moxifloxacin) kann die Heilung unterstützt werden [Kanski und Bowling 2012; Walter und Plange 2017].

2.2.2. Infektion der Hornhaut durch Bakterien (Keratitis)

Pathogenese und klinisches Bild Im Gegensatz zu der bakteriellen Konjunktivitis ist die bakterielle Infektion der Hornhaut (Keratitis) eine schwere Erkrankung, die eine intensive Therapie erforderlich macht. In den meisten Fällen besteht ein Epitheldefekt, durch den Bakterien wie *Staphylococcus aureus*, Streptokokken, Enterobacteriaceae oder *Pseudomonas aeruginosa* in die Cornea eindringen können. Einige Bakterien wie *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae* und *Haemophilus influenzae* können allerdings auch das intakte Hornhautepithel infizieren. Risikofaktoren für eine Infektion sind Verletzungen der Hornhaut, Erkrankungen der Hornhaut (z. B. Trockenes Auge oder schwere Allergien), systemische Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) oder die lokale/systemische Therapie mit Immunsuppressiva. Ein weiterer bedeutender Risikofaktor ist das Tragen von Kontaktlinsen. Vor allem das zu lange Tragen von weichen Kontaktlinsen, wie Monatslinsen, kann eine Infektion begünstigen. Durch das Einsetzen der Linsen kann das Epithel beschädigt werden und durch das Tragen selbst wird das Auge weniger mit Sauerstoff versorgt, was ebenfalls zu einer Schädigung des Epithels führen kann. Werden die Kontaktlinsen darüber hinaus nicht adäquat gereinigt, können Bakterien an den Linsen anhaften und so direkt ins Auge eingebracht werden. Das Leitsymptom der bakteriellen Keratitis ist eine Läsion des Epithels, teilweise mit Stromabeteiligung (Hornhautinfiltrat). Durch die Wirkung von bakteriellen Proteasen verliert die Hornhaut an Substanz, das Stroma kann in der Folge einschmelzen und ein Hornhautulkus entstehen. Die Ulzerationen können zu einer Perforation der Hornhaut führen und im schlimmsten Fall droht der Verlust des Sehvermögens oder des gesamten Auges durch eine Endophthalmitis. Schreitet die Infektion trotz Therapie weiter fort und ist das Sehvermögen bedroht, ist eine notfallmäßige Hornhauttransplantation möglich. Vor allem Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* verlaufen sehr schwer. Ist das Stroma beteiligt, heilt die bakterielle Keratitis unter Bildung einer Narbe ab. Da im Bereich der Narbe das Stroma nicht mehr transparent ist, tritt eine Verminderung des Sehvermögens ein [Kanski und Bowling 2012; Walter und Plange 2017].

Therapie Therapiert wird die bakterielle Keratitis lokal mit Breitbandantibiotika, wie Aminoglykosiden (Gentamicin, Tobramycin) oder Fluorchinolonen (Moxifloxacin), oder auch einer Kombination aus verschiedenen Antibiotika (Polyspectran[®] Tropfen, 7500 IE Polymyxin B, 3500 IE Neomycin, 0,01 mg Gramicidin). In Sonderfällen können auch hochdosierte Augentropfen, sogenannte fortified eye drops, verwendet werden. Ein Beispiel hierfür ist die Behandlung von multiresistenten Staphylokokken mit hochdosiertem Vancomycin (50 mg/ml). Die Augentropfen müssen zu Beginn der Therapie alle 30 bis 60 min gegeben werden. Bessert sich die Infektion, kann das Tropfintervall verlängert werden. Bei einer schweren Infektion besteht die Möglichkeit, das Epithel zu entfernen (Abrasio) und so die Penetration der Wirkstoffe in die Hornhaut zu verbessern. Droht



eine Perforation der Cornea oder eine Endophthalmitis, ist eine systemische Antibiotikatherapie indiziert. Um die Gefahr von Verwachsungen (Synechien) und Schmerzen zu reduzieren, werden häufig Mydriatika (Scopolamin, Atropin) gegeben [Kanski und Bowling 2012; Erb und Schlote 2017; Walter und Plange 2017].

2.2.3. Infektion der Hornhaut durch Pilze (Pilzkeratitis)

Pathogenese und klinisches Bild Ebenso wie die bakterielle Keratitis ist die Infektion der Hornhaut mit Pilzen (Pilzkeratitis) eine schwere Erkrankung des Auges und muss intensiv therapiert werden. Insgesamt ist die Pilzkeratitis in den Tropen häufiger als in den gemäßigten Klimazonen. Auch die Erreger unterscheiden sich nach geographischer Lage. So werden Pilzkeratiden in den gemäßigten Zonen vor allem durch verschiedene *Candida*-Arten verursacht, wohingegen in den tropischen Klimazonen fadenförmige Pilze, wie *Fusarium* oder *Aspergillus*, vorherrschen. Die Risikofaktoren, welche unter 2.2.2 beschrieben sind, gelten auch für eine Infektion der Hornhaut mit Pilzen. Auch hier ist das Leitsymptom das Hornhautinfiltrat, wobei sich das Erscheinungsbild von dem einer bakteriellen Keratitis unterscheidet. Wie auch bei der bakteriellen Keratitis kann bei Therapieversagen und bei Gefahr einer Perforation der Hornhaut eine notfallmäßige Hornhauttransplantation notwendig werden [Kanski und Bowling 2012; Walter und Plange 2017].

Therapie Die Pilzkeratitis wird mit lokalen Antimykotika therapiert, wobei eine Besserung später eintritt als bei einer bakteriellen Keratitis. Hinzu kommt, dass viele Antimykotika nur fungistatisch wirken und die Medikamente daher sehr lange (ca. 12 Wochen) angewendet werden müssen. Die Augentropfen werden zu Beginn der Therapie stündlich appliziert und nach Besserung weniger häufig. Zum Einsatz kommen u. a. Voriconazol-, Amphotericin B- oder Natamycin-Augentropfen. Zu beachten ist, dass bei Amphotericin B und Natamycin ein Abrasio des Epithels durchgeführt werden muss, damit die Wirkstoffe in die Hornhaut permeieren können. Da es keine Fertigarzneimittel für diese Indikation gibt, müssen die Augentropfen in der Apotheke angefertigt werden. Wie bei einer bakteriellen Keratitis wird eine systemische Therapie nur bei drohender Endophthalmitis nötig. Auch bei der Pilzkeratitis können Mydriatika notwendig werden [Kanski und Bowling 2012; Erb und Schlote 2017; Walter und Plange 2017].

2.2.4. Infektionen der Hornhaut durch Akanthamöben (Akanthamöbenkeratitis)

Pathogenese und klinisches Bild Neben Bakterien und Pilzen können auch Akanthamöben eine Keratitis (Akanthamöbenkeratitis) auslösen. Akanthamöben sind Protozoen, welche ubiquitär in unserer Umgebung vorkommen. Sie können in zwei unterschiedlichen Stadien auftreten. Die aktive Form (Trophozyten) produziert Enzyme, welche das Gewebe zerstören. Sind die Umweltbedingungen nicht mehr optimal, können Akanthamöben sich einkapseln und so in ihre Dauerform (Zyste) übergehen. Häufig wird eine Akanthamöbenkeratitis erst spät erkannt, da sie mit einer bakteriellen Keratitis verwechselt wird. Die Akanthamöbenkeratitis betrifft in der Mehrzahl Kontaktlinsenträger. Ein bedeutender Risikofaktor ist dabei die unzureichende Linsenreinigung, vor allem das



Reinigen mit Leitungswasser, da Akanthamöben in Leitungswasser vorkommen. Häufige Erreger sind *Acanthamoeba castellanii* und *Acanthamoeba polyphaga* [Kanski und Bowling 2012; Erb und Schlote 2017; Walter und Plange 2017].

Therapie Die medikamentöse Therapie ist aufwendig und schwierig, da die Akanthamöben in der Zystenform nur sehr schlecht zu erreichen sind. Die Gefahr einer Perforation der Hornhaut ist sehr hoch. Häufig muss eine Therapie über Monate oder sogar Jahre fortgeführt werden. Durch die massiven Schäden ist oftmals trotz besiegteter Infektion eine Hornhauttransplantation nötig. Für die lokale Therapie stehen verschiedene Arzneistoffe zur Verfügung. Diamidine (Propamidinisetionat, Hexamidin) zerstören die Membranstruktur und Biguanide (Polyhexamethylenbiguanid, Chlorhexidin) hemmen die Atmungskette der Akanthamöben. Mit Neomycin, Polymyxin oder Gramacidin werden Bakterien abgetötet, von denen sich Akanthamöben ernähren. Oftmals werden die drei Wirkstoffgruppen auch in Kombination eingesetzt. Wie bei den bereits beschriebenen Keratiden werden die Augentropfen zu Beginn der Therapie sehr oft (alle 15 bis 30 min) angewendet. Nach Besserung des Krankheitsbildes kann das Tropfintervall verlängert werden. Da auch hier die Gefahr für Verwachsungen besteht, können Mydriatika notwendig werden [Kanski und Bowling 2012; Erb und Schlote 2017; Walter und Plange 2017].

2.3. Arzneimittel und Medizinprodukte zur Anwendung am Auge

Die meisten Erkrankungen des Auges werden durch die topische Applikation von Arzneimitteln behandelt. Zu den Präparaten, die am Auge angewendet werden (Ophthalmika), gehören sowohl Zubereitungen, die außen am Auge wirken, wie Arzneimittel zur Therapie von Infektionen, als auch Arzneimittel, deren Wirkstoffe ins Augeninnere gelangen müssen, um einen Effekt zu zeigen, beispielsweise Glaukomtherapeutika. Die Arzneimittel können flüssig, halbfest oder fest sein, wobei sie immer steril sein müssen. Wässrige Augentropfen sind heutzutage die häufigste Applikationsform [Erb und Schlote 2017]. Das Europäische Arzneibuch schreibt dabei vor, dass wässrige Augentropfen, welche in Mehrdosenbehältnissen verpackt sind, ein Konservierungsmittel enthalten müssen. Ausgenommen sind Zubereitungen, die bereits antimikrobielle Eigenschaften aufweisen. Auch Zubereitungen in speziellen Mehrdosenbehältnissen, welche eine mikrobielle Kontamination verhindern, müssen nicht konserviert werden [*Europäisches Arzneibuch 9.0: Amtliche deutsche Ausgabe* 2018]. Ohne den Zusatz von Konservierungsmitteln können Augentropfen schon 1 bis 2 Wochen nach dem ersten Einsatz mit Bakterien kontaminiert sein [Erb und Schlote 2017]. Nicht nur Ophthalmika, sondern auch Medizinprodukte, die am Auge angewendet werden, müssen konserviert werden. Dazu gehören Filmbildner sowie Präparate zur Lidrandpflege, aber auch Kontaktlinsenpflegelösungen, die nur indirekt mit dem Auge in Kontakt kommen.

Die Auswirkungen einer Infektion der Cornea sind in Abschnitt 2.2 erläutert. Die intensive Therapie und teilweise dramatischen Auswirkungen machen sehr deutlich, warum eine adäquate Konservierung von Präparaten, die am Auge angewendet werden, immens wichtig ist. Häufig eingesetzte Konservierungsmittel sind unter 2.4 näher beschrieben.



2.3.1. Pharmakokinetik von Ophthalmika

Erkrankungen des Auges, wie Infektionen oder ein erhöhter Augeninnendruck, werden in den meisten Fällen topisch behandelt. Liegt der Wirkort der Arzneistoffe im Inneren des Auges, wie bei der Glaukomtherapie, müssen die Wirkstoffe erst die Permeationsbarrieren am Auge überwinden. Neben dem Tränenfilm, der Arzneistoffe schnell verdünnt und abtransportiert, gibt es am Auge zwei Hauptbarrieren: die Konjunktiva und die Cornea. Hydrophile Arzneistoffe gelangen v. a. über die Konjunktiva und die anschließende Sclera in das Augennere. Lipophile Arzneistoffe werden über die Cornea aufgenommen, deren Aufbau in Abschnitt 2.1 erläutert ist [Järvinen et al. 1995; Erb und Schlote 2017]. Die menschliche Cornea stellt eine sehr effektive Barriere dar, da die interzellulären Verbindungen (Tight Junctions) sehr dicht ausgebildet sind und die parazelluläre Diffusion effektiv einschränken. In den äußeren Schichten des Epithels sind die Tight Junctions besonders dicht, zur Bowman-Membran hin werden sie lockerer. Da vor allem hydrophile Stoffe über die parazelluläre Diffusion transportiert werden, ist ihre Aufnahme über die Cornea erschwert. Nur sehr kleine Moleküle, wie Glycerin und Polyethylenglycol 200 oder 400, können durch den interzellulären Raum das corneale Epithel überwinden [Järvinen et al. 1995; Erb und Schlote 2017]. Das folgende Stroma ist ein hydrophiles Gewebe mit lockerer Struktur. Nur für sehr stark lipophile Stoffe stellt das Stroma eine effektive Barriere dar. Das folgende Endothel hat wiederum lipophile Eigenschaften, aber nur noch sehr lockere Tight Junctions. Da sich eine hohe Lipophilie negativ auf die corneale Permeabilität von Arzneistoffen auswirkt, sollten die Arzneistoffe nicht stark lipophil sein, ihr Verteilungskoeffizient sollte zwischen 100 und 1000 liegen. Diese Stoffe sind lipophil genug, um das Epithel zu überwinden, und ihre Hydrophilie ermöglicht ein Überqueren des Stromas [Järvinen et al. 1995; Erb und Schlote 2017].

Von der applizierten Dosis werden nur rund 5 % über die Cornea aufgenommen. Dies liegt neben der effektiven Barriere der Cornea an dem schnellen Abtransport der Wirkstoffe durch den Tränenfilm sowie der systemischen Aufnahme über die Konjunktiva und die Nasenschleimhaut [Järvinen et al. 1995]. Es gibt daher verschiedene Strategien, um die Bioverfügbarkeit von topisch applizierten Arzneistoffen am Auge zu erhöhen. Eine Möglichkeit ist, die Kontaktzeit zu verlängern, indem adhäsive Formulierungen oder Salben eingesetzt werden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, Prodrugs mit günstigerem Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient, wie bei Latanoprost und Travoprost zu verwenden. Als dritte Möglichkeit kann die corneale Permeationsbarriere durch Tight Junctions-Modulatoren aufgelockert werden [Erb und Schlote 2017].

2.4. Konservierungsmittel für Präparate zur Anwendung am Auge

Für die Konservierung von Formulierungen, die am Auge angewendet werden sollen, stehen einige Konservierungsmittel zur Auswahl. Welches Konservierungsmittel zum Einsatz kommt, hängt vor allem von der Zusammensetzung der zu konservierenden Formulierung ab. Ein ideales Konservierungsmittel weist ein breites antimikrobielles Spektrum auf, ist sowohl thermisch als auch chemisch stabil, geht keine Wechselwirkungen mit dem Packmittel oder den übrigen Bestandteilen der Formulierung ein und hat keine negativen Auswirkungen auf das Auge [Furrer et al. 2002]. Solch ein ideales Konservierungsmittel