

Vehikelabhängige Wirkstoffpenetration in die Haut

A. Fassihi, D. Rußmann, J. Regenold, J. Röding, P. Kröling und C. W. Artmann

Vehikelabhängige Wirkstoffpenetration in die Haut

Erhöhte Mikrozirkulation als Folge einer verbesserten Bioverfügbarkeit am Beispiel von Heparin - liposomales Sprühgel versus konventionelle Heparin-Gele

Art der Studie:

Monozentrische, placebo-kontrollierte, observerblinde Phase-I-Studie an 32 Probanden.

Studienziele: Sicherstellung des Einflusses der neuen liposomalen Heparin-Sprühgele HeparinPur-ratiopharm® und HeparinPur-forte ratiopharm® auf die Mikrozirkulation der Haut
Vergleich mit herkömmlichen topischen Applikationsformen von Heparin-Gele
Prüfung der Verträglichkeit.

Geprüfte Substanzen:

HeparinPur-ratiopharm® (30.000 I.E. Heparin) und HeparinPur-forte ratiopharm® (60.000 I.E. Heparin) sowie 2 konventionelle Heparin-Gele (60.0000 I.E. bzw. 180.000 I.E. Heparin).

Ergebnis: Nach Applikation der Heparin-Sprühgele wurde die Mikrozirkulation der Haut jeweils signifikant um 167% (30.000 I.E. Heparin) bzw. 229% (60.000 I.E. Heparin) erhöht. Im Vergleich dazu erhöhte ein konventionelles Heparin-Gel mit 60.000 I.E. die Hautdurchblutung lediglich um 85%. Vergleichbare Werte (195%) wie bei Sprühgel konnten erst nach Auftragen eines konventionellen Gels mit dreifach höherem Wirkstoffgehalt (180.000 I.E.) erreicht werden.

Einleitung

Die Haut ist das größte Organ des Menschen und besitzt eine Oberfläche von 1,5 bis 2 m² mit einem Gewicht von 15 - 20 kg. Durch ihren differenzierten Aufbau erfährt unser Organismus einen weitgehenden Schutz gegen äußere Einflüsse. Der anatomisch bedingte physikalische Schutz unseres Integuments verhindert ein unkontrolliertes Eindringen von Flüssigkeiten, gelösten Verbindungen und festen Partikeln in den Körper. Äußerste Hautschicht ist die Epidermis, ein gefäßloses epitheliales Gewebe, welches sich ständig durch Teilung der basalen Zellen erneuert.

Die Permeation von Stoffen aus Externa in die intakte Haut ist gering. Sie wird von der Hornschicht begrenzt und erfolgt nur langsam. Der kutanen Absorption sind somit durch den ziegelmauerwerkartigen Aufbau der Hornschicht, im Gegensatz zur gastrointestinalen Resorption, enge Grenzen gesetzt.

Bei der dermatologischen Therapie mit Externa ist die Tatsache, daß hier Applikationsort und Wirkort identisch bzw. direkt benachbart sind, besonders vorteilhaft. Dieser Sachverhalt stellt daher besondere Anforderungen an eine galenische Zubereitung zur topischen Anwendung.

Es ist hinreichend bekannt, daß bei verschiedenen Präparaten, die in ihrem Wirkstoffgehalt völlig übereinstimmen, bedeutsame Unterschiede im therapeutischen Wert festzustellen sind, so daß die

Experimentelles Design

Diese klinische Phase-I-Studie wurde monozentrisch, intraindividuell verum- und placebo-kontrolliert, observerblind und randomisiert an 32 Probanden beiderlei Geschlechts zwischen 18 und 60 Jahren am Klinikum Großhadern im Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt (16).

Als Maß der topischen Bioverfügbarkeit und der therapeutischen Wirkung wurden die Veränderungen der Mikrozirkulation der Haut nach Applikation folgender Präparate vergleichend geprüft:

Die neuen Sprühgele HeparinPur-ratiopharm® (30.000 I.E. Heparin-Natrium pro 25 g) und HeparinPur-forte ratiopharm® (60.000 I.E. Heparin-Natrium pro 25 g), wirkstofffreies liposomales Sprühgel sowie zwei handelsübliche konventionelle Heparin-Gele in den Konzentrationen von 60.000 und 180.000 I.E. Heparin-Natrium pro 100 g Zubereitung.

Pro Proband wurden auf die 6 Meßfelder ($\approx 9 \text{ cm}^2$ Hautfläche des Unterarms) 4 verschiedene Präparate im Verlauf von 5 Behandlungstagen dreimal täglich in Intervallen von mindestens zwei bis drei Stunden mittels Mikrodosierspender (Volumen, Graduierung berechnet nach Einwaage) durch geschultes Personal (MTA) nach folgendem Dosierungsschema aufgetragen:

250 I.E. Heparin (HeparinPur-ratiopharm®)

500 I.E. Heparin (HeparinPur-forte ratiopharm®)

500 mg liposomales, wirkstofffreies Sprühgel

500 I.E. Heparin (konventionelles Gel)

1500 I.E. Heparin (konventionelles Gel).

Pro Proband blieb je ein Kontrollmeßfeld ohne jegliche Behandlung.

Die täglichen Messungen wurden innerhalb von 90 - 100 Minuten nach der letzten Auftragung vorgenommen. Zur Äquilibration des Kreislaufs und Anpassung an die Umgebungsbedingungen hielten sich die Probanden mindestens 20 Minuten vor der eigentlichen Messung in einem konditionierten Bioklimaraum auf (Raumtemperatur $22,5 \pm 0,5 \text{ °C}$ bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von $45 \pm 1\%$). Alle sechs Meßflächen wurden mit einem Laser-Doppler-Perfusion-Image-Scanner erfaßt. Es wurde das Perfusionsprofil der gesamten Meßfläche berührungsfrei ermittelt und als Perfusionszahl ausgegeben.

Statistische Vorgaben

Zur Sicherung des physiologisch relevanten Unterschieds in der Verbesserung der Mikrozirkulation waren bei einer statistischen Power von 90% und einer zugelassenen Fehlerwahrscheinlichkeit für den alpha-Fehler von 1% mindestens $n = 2$ Probanden erforderlich (für eine ausreichende Randomisierung $n = 28$). In der Studie wurden tatsächlich $n = 32$ Probanden aufgenommen. Es wurden nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) 32 Probanden aufgenommen, 28 waren auswertbar.

Statistisch geprüft wurde der Unterschied zwischen den Veränderungswerten der Mikrozirkulation von Tag 0 zu Tag 5 bei der jeweiligen Präparation. Die Hauptfragestellung wurde mittels des t-Tests für abhängige Stichproben zum 1%-Niveau auf die Abweichung unter den zu bildenden Differenzen (Delta 5. Tag - Start-Tag) im vorgegebenen Ausmaß analysiert. Alle weiteren Vergleichsunterschiede wurden unter Verwendung geeigneter varianzanalytischer Modelle beurteilt.

Die Durchführung der Studie erfolgte nach einem vorgegebenen biometrischen Design, das eine Randomisierung der Unterarmflächen vorgab und eine deskriptive und explorative Testung des Ver-

suchsergebnisses vorsah. Die Verteilung der Präparate auf die sechs zur Verfügung stehenden Flächen blieb bei den Probanden über die Studiendauer konstant. Die Anordnung der Flächen folgte einem zweifaktoriellen Versuchsplan mit 2 x 2 Faktorstufen, der mögliche Reihungs- und Nachbarschaftseffekte der unterschiedlichen Präparate innerhalb einer Versuchsperson ausbalancieren sollte. Sowohl die Probanden als auch der Versuchsleiter waren gegenüber der Verteilung der Präparate auf die Meßfläche blind gehalten. Für die unbehandelte Fläche konnte allerdings keine Verblindung hergestellt werden.

Ergebnisse

Alle 32 Probanden beendeten die Studie prüfplankonform; die Untersuchungen des Blutbildes sowie die körperlichen und dermatologischen Untersuchungen waren bei Studienbeginn und während der Studiendauer ohne auffälligen Befund. Es bestehen erhebliche Unterschiede in der Beeinflussung der Mikrozirkulation innerhalb des Anwendungszeitraumes von 5 Tagen und zwischen den Präparaten.

Durch die Randomisierung der Flächen konnte festgestellt werden, daß kein Einfluß der beiden Positionenmerkmale "Plazierung der unbehandelten Fläche" und "Präparate-Überkreuzung" auf die Veränderungswerte der einzelnen Meßflächen bestand. Die verschiedenen Hautflächen auf den Unterarminnenseiten verhielten sich demnach einheitlich, ohne relevante inter-/intraindividuelle Schwankungen hinsichtlich des Meßparameters "Mikrozirkulation".

Das liposomale Sprühgel Heparin 30.000 I.E. (HeparinPur-ratiopharm[®]) bzw. das liposomale Sprühgel Heparin 60.000 I.E. (HeparinPur-forte ratiopharm[®]) erhöhten im Versuchszeitraum von 5 Tagen die Mikrozirkulation jeweils um $2,37 \pm 0,05$ PU bzw. um $3,26 \pm 0,08$ PU im Laser-Scanner. Das entspricht einer signifikanten Steigerung der Mikrozirkulation um 167% (30.000 I.E. Heparin) bzw. 229% (60.000 I.E. Heparin).

Im Vergleich dazu erreichten die handelsüblichen konventionellen Heparin-Gele mit 60.000 I.E. und 180.000 I.E. eine Zunahme der Mikrozirkulation um 1,18 bzw. 2,69 Perfusionseinheiten. Das konventionelle Heparin-Gel mit 60.000 I.E. erhöhte die Hautdurchblutung um 85%. Vergleichbare Werte wie bei den Sprühgelen konnten erst nach Auftragen des konventionellen Gels mit dreifach höherem Wirkstoffgehalt (180.000 I.E.) mit 195% erreicht werden (Tab. 1).

Das wirkstofffreie liposomale Sprühgel (Placebo) bzw. die mitgeführte Kontrolle (unbehandelte Leerfläche) zeigten dagegen bei denselben Probanden nur einen Anstieg um 9% bzw. 7% und waren damit ohne Einfluß (siehe Abbildung 2).

Tabelle 1:

Vergleich der Mikrozirkulation mittels Laser-Doppler-Perfusion-Image-Scanner bei Nichtbehandlung, Placebobehandlung, konventionellen Gelen und liposomalen Sprühgelen

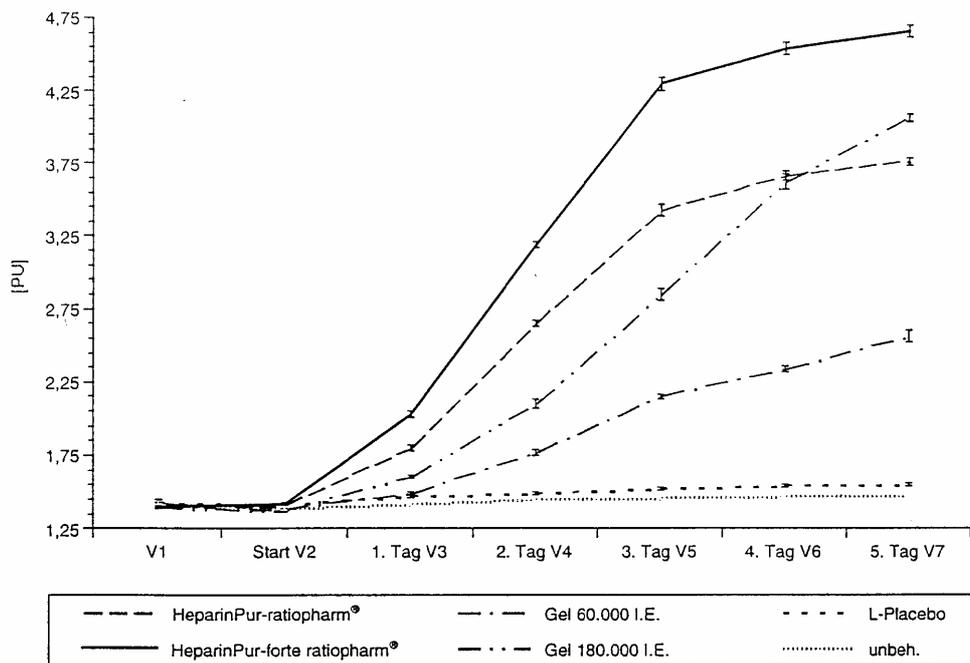
Präparate	Start PU	5. Tag PU	Änderung %
Unbehandelte Hautfläche	1,39 (0,12)	1,48 (0,10)	7%
Liposomales Sprühgel (Placebo)	1,42 (0,13)	1,55 (0,11)	9%
Konventionelles Gel (60.000 I.E.)	1,39 (0,09)	2,57 (0,28)	85%
Konventionelles Gel (180.000 I.E.)	1,38 (0,11)	4,07 (0,36)	195%*
HeparinPur-ratiopharm® (30.000 I.E.)	1,41 (0,11)	3,77 (0,27)	167%*
HeparinPur-forte ratiopharm® (60.000 I.E.)	1,42 (0,12)	4,67 (0,41)	229%*

PU: Mittelwerte der Perfusionszahl (Standardabweichung des Mittelwertes), %: Differenz (5. Tag - Start), n = 32, * signifikanter Unterschied mit $p < 0,005$.

Eine deutliche Steigerung der Mikrozirkulation wurde bereits einen Tag nach der Applikation der beiden Sprühgele HeparinPur-ratiopharm®, 30.000 I.E. und HeparinPur-forte ratiopharm®, 60.000 I.E. festgestellt, mit Maximalwerten nach 2 bis 3 Tagen (siehe Abbildung 1). Das konventionelle Gel mit 60.000 I.E. Heparin zeigte dagegen einen stark verzögerten und physiologisch bzw. klinisch nicht signifikanten Anstieg der Mikrozirkulation von 84,9% bis zum 5. Anwendungstag. Das dreifach höher dosierte konventionelle Gel mit 180.000 I.E. Heparin erreichte innerhalb der 5 Anwendungstage noch kein Sättigungsplateau, so daß die Angabe des maximalen Effektes offenbleiben muß. Hier betrug die Mikrozirkulationsänderung nach 5 Anwendungstagen 2,69 PU.

Abbildung 1:

Vergleich der Mikrozirkulation mittels Laser-Doppler-Perfusion-Image-Scanner bei Nichtbehandlung, Placebobehandlung, konventionellen Gelen und liposomalen Sprühgelen

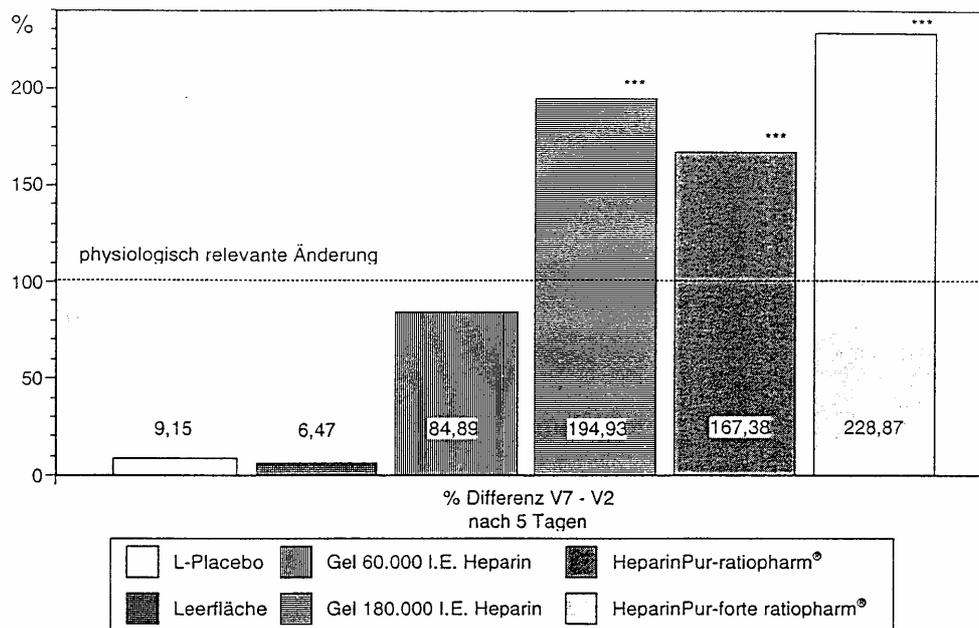


Der statistisch gesicherte Nachweis belegt eine Erhöhung der Hautdurchblutung um 167% für HeparinPur-ratiopharm®, um 229% für HeparinPur-forte ratiopharm® und um 194,9% für konventionelles Gel mit 180.000 I.E. Heparin (siehe Abbildung 2).

Eine rasche Steigerung der Hautdurchblutung konnte nur durch die neuen liposomalen Sprühgele HeparinPur-ratiopharm®, 30.000 I.E. und HeparinPur-forte ratiopharm®, 60.000 I.E. erreicht werden. Eine deutlich niedrigere und zeitlich stark verzögerte Steigerung der Hautdurchblutung wurde bei den herkömmlichen Gelen festgestellt. Sie benötigten für eine vergleichbare Steigerung der Hautdurchblutung eine dreifach höhere Dosis und die doppelte Zeit.

Abbildung 2:

Prozentuale Änderung der Hautdurchblutung mit Laser-Doppler-Perfusion-Imager nach Applikation von verschiedenen Heparinzubereitungen.



Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde rein explorativ als Nebenzielgröße durch die dermatologische Beurteilung mit Inspektion und Palpation der Haut anhand von Testreaktionen in 3 Graden und eines Irritationsscores durch den Prüfarzt sowie anhand der Beobachtung durch den Probanden nach einer Symptomenliste geprüft.

Positive Testreaktionen wurden in 3 Graden abgelesen:

- + Erythem mit urtikarieller Note
- ++ Erythem mit urtikarieller Note und einzelnen Papeln bzw. Papulovesikeln
- +++ Erythem mit zahlreichen Bläschen oder Blasen.

Auftretende Hautirritationen wurden anhand eines Irritationsscores wie folgt beurteilt:

- 0 = negativ, keine Irritation
- 1 = gerade sichtbares Erythem
- 2 = deutlich sichtbares Erythem.

Hinweise auf irritative, allergische oder pseudoallergische Reaktionen ergaben sich bei keinem Probanden sowie bei keiner Anwendung während des Prüf- oder Nachbeobachtungszeitraumes.

Diskussion

Die in der dermatologischen Therapie mit Externa angestrebte lokale Wirksamkeit wird u.a. durch die Besonderheit, daß hier Applikationsort und Wirkort identisch sind, begünstigt. Dagegen ist die Haut als unsere Körperhülle mit zahlreichen Schutzfunktionen ausgestattet, die eine beliebige Wirkstoffaufnahme verhindern. Es wird für eine effektive dermatologische Therapie angestrebt, daß die Arzneistoffe tief in die Haut und die angrenzenden Regionen eindringen, damit sie dort ihre lokale Wirksamkeit entfalten können.

Die benötigte Wirkstoffkonzentration am Wirkort und die damit bezeichnete klinische Wirksamkeit hängen dabei wesentlich von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanzen, von den Vehikeleigenschaften und nicht zuletzt vom jeweiligen Hautzustand ab (9). Diese Vorgaben stellen daher besondere Anforderungen an galenische Zubereitungen zur topischen Anwendung.

Liposome haben seit ihrer Entdeckung durch *Bangham* (5) als Träger verschiedener Substanzen breitgefächerte klinische Anwendung gefunden (6, 7). Durch Verkapselung geeigneter Wirkstoffe in Liposome wird auch eine selektive Arzneistoffabgabe nach topischer Applikation (Haut, Augen, Lunge, Harnblase, Gelenkräume) mit dem Ziel einer höheren lokalen Wirkstoffkonzentration über längere Zeit angestrebt (11). Dies konnte z.B. durch ein verbessertes Konzentrations-Zeit-Profil des Wirkstoffes nach externer Applikation von mit Hydrocortison beladenen Liposomen im Vergleich zur Anwendung in Salbenformen demonstriert werden (18).

Die Penetration von Heparin als Makromolekül ist bei der topischen Applikation erschwert. So stellte die Permeation durch die Hornschicht bei Heparin die begrenzende Diffusionsbarriere dar. Daß dennoch auch aus konventionellen Galeniken eine therapeutisch relevante Resorption stattfindet, konnte durch verschiedene Meßtechniken direkt und indirekt nachgewiesen werden (19). Hinweise auf eine mögliche transdermale Aufnahme höhermolekularer Stoffe geben auch elektronenoptische Befunde, nach denen sich in der Epidermis interzelluläre Spalten mit einer Weite von bis zu > 100 nm befinden. Diese Interzellulärspalten werden zwar durch Desmosomen, Maculae occludentes und adhaerentes (tight junctions, gap junctions) überbrückt, könnten aber den postulierten Permeationsweg für höhermolekulare Stoffe (MG > 2.000 Dalton) darstellen (10).

Quantitative Aussagen über das Ausmaß der Resorption sind trotzdem schwierig, da Heparin während des Resorptionsvorgangs in den einzelnen Hautschichten ein Depot aufbaut, aus dem es langsam in den Organismus abgegeben wird. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem ³⁵S-Heparin an menschlicher Haut aus verschiedenen galenischen Zubereitungen zeigten, daß biologisch relevante Heparinkonzentrationen im Epidermis- und Coriumgewebe erreicht werden (19).

Aufgrund der guten Carrier-Eigenschaften von Liposomen bei der Übertragung in die Haut ist zu erwarten, daß sie die Bioverfügbarkeit und damit die therapeutische Wirksamkeit verschiedener, früher auch als ungeeignet bezeichneter Arzneistoffe in der Epidermis zu steigern vermögen.

Präklinische Untersuchungen mit radioaktiv markiertem ³⁵S-Heparin an der Haut von Jungschweinen zeigten zeitabhängig erhöhte Gewebespiegel, gesteigerte Resorptionen und renale Eliminationen verschiedener liposomaler Zubereitungen im Vergleich zu Kontrollen (2, 3).

Als weiterer Parameter zur Beurteilung der Bioverfügbarkeit von topischem Heparin gilt die Bestimmung der Mikrozirkulation (1), da sich die Hautdurchblutung im Bereich des Kapillarnetzes in Abhängigkeit von der bioverfügbaren Heparinmenge ändert (12, 17).

Mit Hilfe einer Laser-Doppler-Perfusion-Imager-Methode zeigten *Artmann et al.* (4) in einer früheren Studie eine erheblich gesteigerte Mikrozirkulation durch liposomale Applikationsformen von Heparin im Vergleich zu herkömmlichen liposomhaltigen Gelzubereitungen.

Aufbauend auf den erwähnten früheren Ergebnissen konnte auch in dieser Studie die Steigerung der Mikrozirkulation durch liposomale Heparin-Sprühgele mit 30.000 I.E. und 60.000 I.E. im Vergleich zu konventionellen Gelen mit 60.000 und 180.000 I.E. Heparin, Placebo und unbehandelter Hautfläche ermittelt werden.

Wie aus den Abbildungen ersichtlich, wurde eine deutliche Steigerung der Hautdurchblutung durch liposomale Heparin-Zubereitungen bereits nach 3 Anwendungen (d.h. bereits am Ende des ersten Behandlungstages) im Vergleich zu handelsüblichen konventionellen Heparinzubereitungen erzielt. Bei HeparinPur-ratiopharm® (30.000 I.E.) wurde eine Steigerung der Mikrozirkulation auf über 3,3 PU, bei HeparinPur-forte ratiopharm® (60.000 I.E.) auf über 4,3 PU bereits nach dem 3. Anwendungstag und damit ein Sättigungsplateau erreicht. Dagegen beobachtet man einen deutlichen Wirkungseintritt bei konventionellem Gel mit 180.000 I.E. Heparin erst nach 3 Tagen. Im Vergleich zu den beiden liposomalen Heparin-Zubereitungen ist hier eine Verzögerung des Wirkungseintritts von 1 - 2 Tagen zu erkennen.

Das konventionelle Gel mit 60.000 I.E. Heparin zeigte einen stark verzögerten und insgesamt nicht signifikanten Anstieg der Mikrozirkulation innerhalb der 5 Anwendungstage.

Aus den vorliegenden Ergebnissen läßt sich eindeutig ableiten, daß die geprüften liposomalen Sprühgele im Vergleich zu konventionellen Gelen bei allgemein guter Verträglichkeit eine deutlich schnellere und bezogen auf die Dosierung stärkere Wirkung auf die Mikrozirkulation aufweisen.

Literatur

1. Artmann C, Pratzel HG: Perkutane Aufnahme von Heparin. In: Schöpf E, Staubesand J (Hrsg): Venenleiden und Haut - 5. Bad Krozinger Phlebologentage. Vasomed Schriftenreihe, Karger-Kommunikation: Bonn, 1993
2. Artmann C, Röding J, Ghyczy M, Pratzel HG: Liposomes from soya phospholipids as percutaneous drug carriers - 1st communication - qualitative in vivo investigations with antibody-loaded liposomes. *ArzneimForsch/Drug Res* 40/II/12: 1363-1365, 1990
3. Artmann C, Röding J, Ghyczy M, Pratzel HG: Liposomes from soya phospholipids as percutaneous drug carriers - 2nd communication - quantitative in vivo investigations with radioactively labelled liposomes. *ArzneimForsch/Drug Res* 40/II/12: 1365-1368, 1990
4. Artmann CW, Kröling P, Regenold J, Röding J, Rußmann D: Liposomales Sprühgel - eine neue Galenik zur topischen Anwendung mit verbesserter Wirksamkeit am Beispiel des Heparins. *Z Allg Med* 71: 655-660, 1995
5. Bangham AD, Home RW: Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface-active agents as observed with electron microscope. *J Mol Biol* 8: 660-668, 1964
6. Betageri GV, Jenkins SA, Parsons DL: Liposome drug delivery systems. Technomic Publishing Co Inc Lancaster Basel: 1993
7. Braun-Falco O, Korting HC, Maibach HI (Eds): Griesbach Conference - Liposome dermatics. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 1992
8. Holloway GA, Watkins DW: Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. *J Invest Dermatol* 69: 306-309, 1977
9. Junginger HE, Hofland HEJ, Bouwstra JA: Wirkmechanismen von Liposomen und Niosomen mit Zellmembranen. *Pharm Z* 136/26: 1707-1718, 1991
10. Karzel K, Liedtke RK: Mechanismen transkutaner Resorption - Pharmakologische und biochemische Aspekte. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 39/11: 1487-1491, 1989
11. Neubert R, Schmalfuß U, Wohlrab W, Huschka C: Wirkstoffpenetration in die Haut und deren Modulation. *Pharm Z* 141/17: 1483-1493, 1996
12. Pape PC, Cullen PJ, Haberl RL: Vasodilatation peripherer Gefäße nach Heparin-gabe. Dissertation, LMU, Klinikum Großhadern, Neurologische Poliklinik, (Prof. Brandt)
13. Perimed: Laser-Doppler-Perfusion-Imager. Perimed Stockholm: 1994
14. Röding J, Artmann CW: The fate of liposomes in animal skin. In: Braun-Falco O, Korting HC, Maibach HI (Eds): Griesbach Conference - Liposome dermatics. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 1992
15. Röding J: Natipide 11 - new easy liposome system. *SÖFW* 14: 509-515, 1990
16. Schneberger C: Phase I - Prüfung, Studien Nr 95003 - Bestimmung des Einflusses von Heparin Pur-ratiopharm® und Heparin Pur-forte ratiopharm® auf die Mikrozirkulation im Vergleich zu einem Placebo-Präparat (Gelgrundlage von Heparin Pur-forte ratiopharm®) und zwei Vergleichspräparaten (Thrombareduct® 60.000 Gel und Thrombareduct® 180.000 Gel) und die Beurteilung der Verträglichkeit bei gesunden Probanden - Biometrischer Endbericht vom 25.4.1995
17. Siegel G: Membranphysiologische Grundlagen der Gefäßeigenrhythmik. In: Messmer K, Hammersen F (Hrsg): Vasomotion und quantitative Kapillarmikroskopie. Karger-Verlag Basel 3: 42-70, 1983
18. Wohlrab W, Lasch J: The effect of liposomal incorporation of topically applied hydrocortisone on its serum concentration and urinary excretion. *Dermatol Mschr* 175: 348-352, 1989
19. Zesch A, Schaefer H: Penetration, Permeation und Resorption von Heparin. *ArzneimForsch/Drug Res (Sonderdruck)* 26/7: 1365-1368, 1976

Bild

Anschrift des Autors:

Asghar Fassihi, LOGOS GMBH MEDIZINISCH-WISSENSCHAFTLICHES
INSTITUT, Kartäuserstraße 47, 79102 Freiburg.

Persönliche Daten:

Geboren am 26. Januar 1959 in Shahrekord/Iran.

Beruflicher Werdegang

Studium der Pharmazie in Freiburg 1981 bis 1986. Von 1987 bis 1991
wissenschaftlicher Mitarbeiter bei der Fa. Gödecke, Freiburg und am
Biologischen Institut der Universität Freiburg (Forschungsschwerpunkt
Modulation von Proteinkinase C durch Naturstoffextrakte).

April 1992 Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften.

Erteilung der Approbation als Apotheker im Mai 1996.

Derzeitige Tätigkeit:

Mitarbeiter der LOGOS GmbH (Priv. Med.-Wiss. Institut) in Freiburg
(Regulatory Affairs Department).

