

**GD-Symposium**  
**Anforderungen an neue Rezepturbestandteile**  
**für**  
**Dermatika und Kosmetika**

**Anforderungen an**  
**Hilfsstoffe in topischen Produkten**  
**aus galenischer Sicht**

Thomas Zapf, Bonn

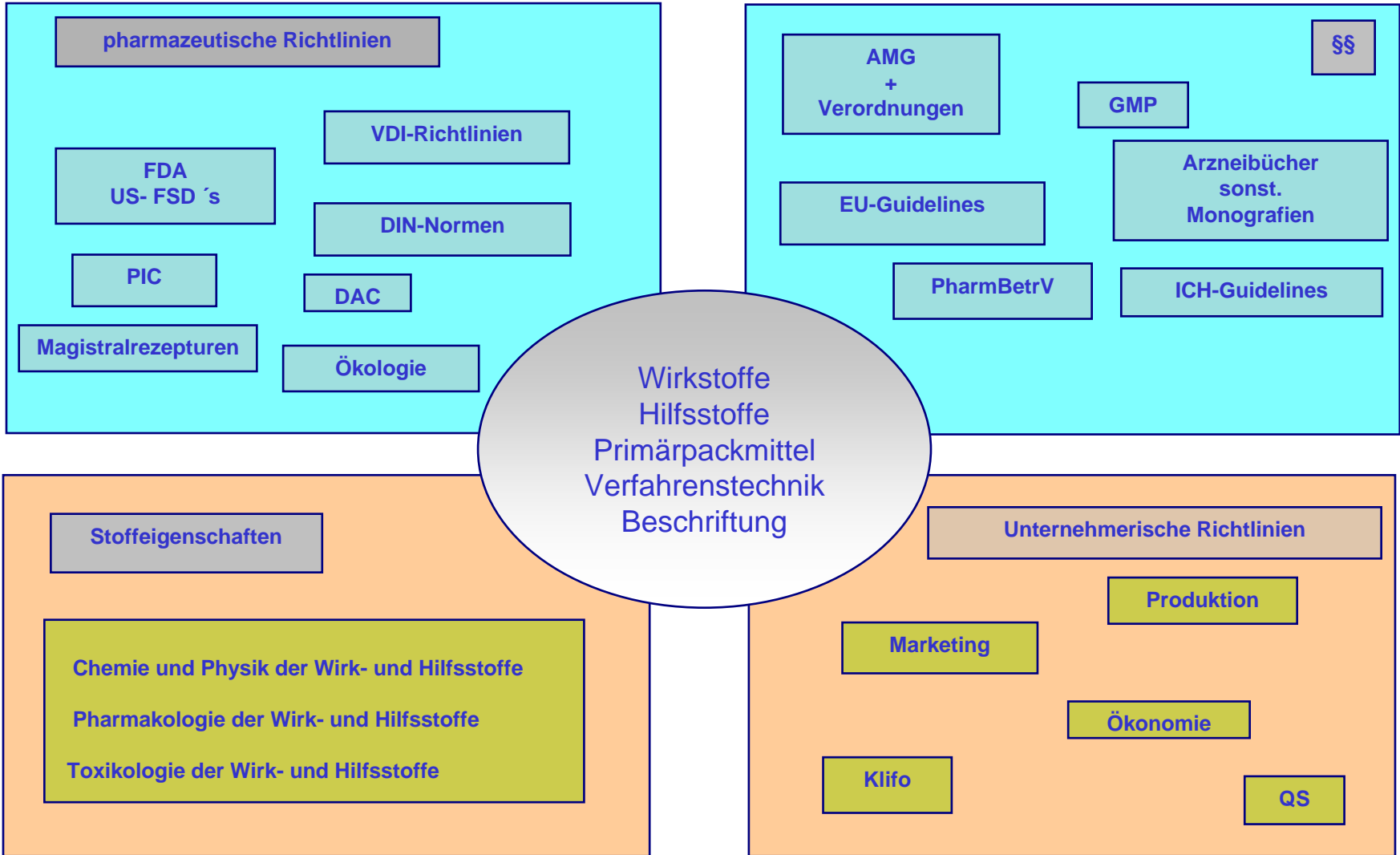
**Der Anforderungskatalog für Hilfsstoffe setzt sich aus den Anforderungskatalogen aller an der Entwicklung beteiligten Disziplinen zusammen**

**Einteilung:**

**1. „regulatorische“ Anforderungen**

**2. „medizinisch-pharmazeutische“ Anforderungen**

# Anforderungskataloge an die Verwendung von Hilfsstoffen in Arzneiformen

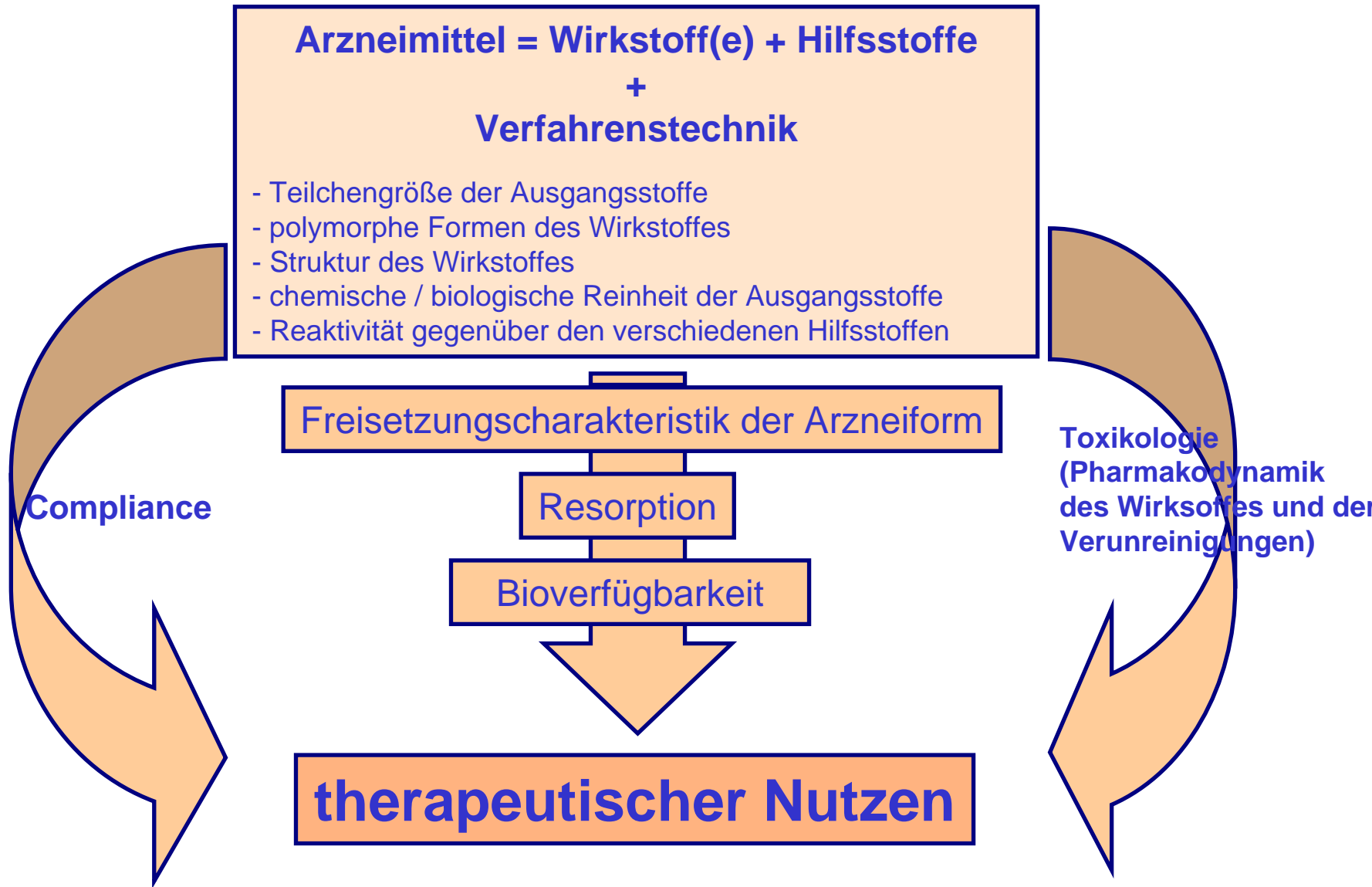


**Anforderungen = Auswahlkriterien für Hilfsstoffe in der galenischen Entwicklung**

**Welche Rolle spielt die Auswahl der Hilfsstoffe  
bei der Qualität eines Arzneimittels ?**

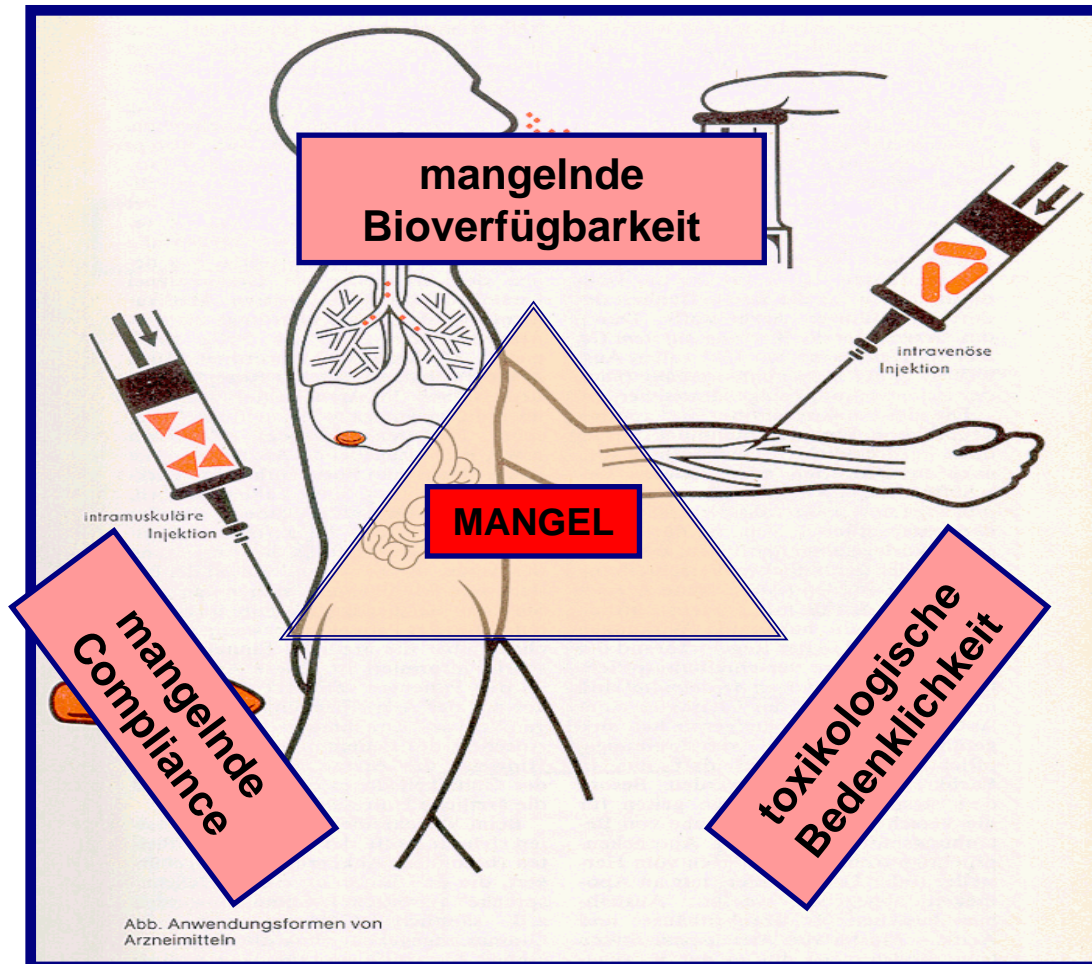
**Die Qualität der Arzneiform hat direkten Einfluss auf den therapeutischen Nutzen**

# „medizinisch-pharmazeutische“ Anforderungen



# „medizinisch-pharmazeutische“ Anforderungen

## Auswirkungen einer schlechten Auswahl der Hilfsstoffe



## Auswirkungen einer schlechten Auswahl der Hilfsstoffe

### Beispiel: pH-Wert und Puffersystem

#### Zusammensetzung einer Injektionslösung

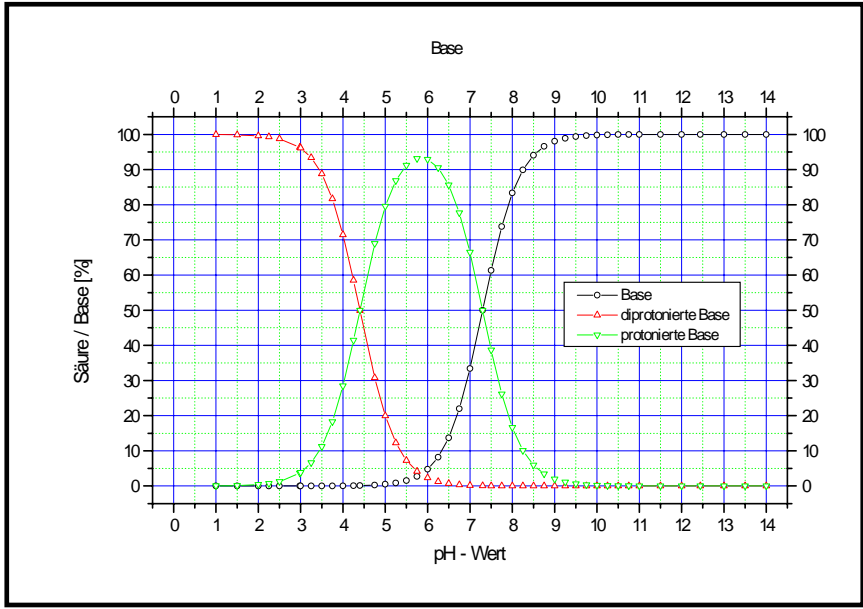
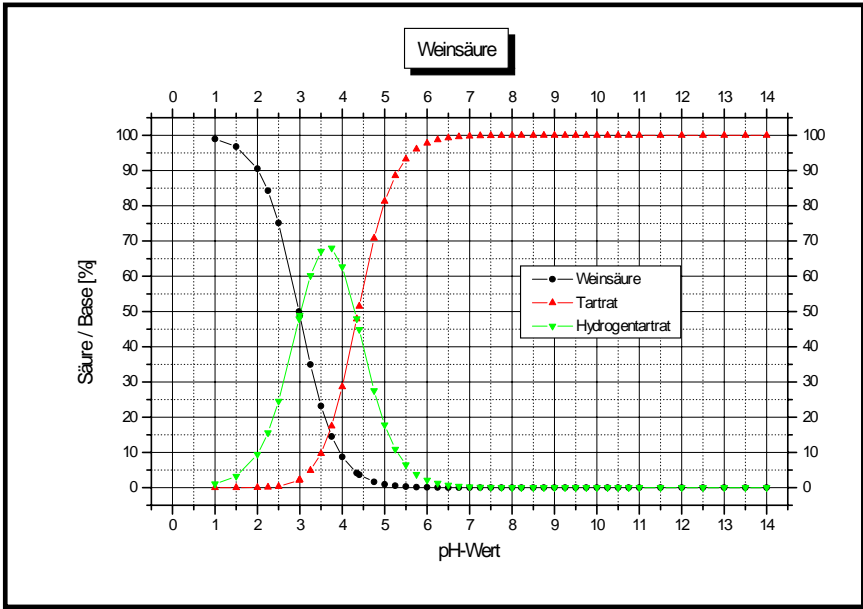
**Wirkstoff:** Base  
**Hilfsstoffe:** Weinsäure  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

Begründung der Zusammensetzung:  
Der pH-Wert wird zwischen 3,5 u. 4,5 eingestellt, damit es zu keinen Ausfällungen der schwer wasserlöslichen Base kommt. Um diesen pH-Bereich zu stabilisieren wird Weinsäure als Puffersubstanz eingesetzt.

# Auswirkungen einer schlechten Auswahl der Hilfsstoffe

## Beispiel: pH-Wert und Puffersystem

### genauere Betrachtung der Zusammensetzung



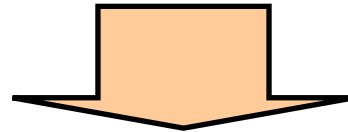


## Auswirkungen einer schlechten Auswahl der Hilfsstoffe

- ⇒ pKs der Weinsäure + gewählter pH-Bereich führen zur maximal möglichen Hydrogentartrat- Konzentration
- ⇒ Das Löslichkeitsprodukt von Weinstein wird erreicht, wenn, wie nach Vorschrift, vor der Applikation mit marktüblichen, kaliumhaltigen Infusionslösungen verdünnt wird

$$\begin{aligned} &0,0000174 \text{ Mol/ml Base und } 0,0000233 \text{ Mol/ml Weinsäure} \\ &0,0174 \text{ Mol/l Base und } 0,0233 \text{ Mol/l Weinsäure} \\ &= 0,0158 \text{ Mol/l Hydrogentartrat} \\ &LP (\text{KHTart}) = 3,8 \times 10^{-4} \text{ Mol}^2 / \text{l}^2 \end{aligned}$$

$$C (\text{Kalium}) = 0,024 \text{ Mol/l} = 0,0000241 \text{ Mol/ml} = 0,94 \text{ mg / ml}$$



**Ausfällungen kurz vor der Applikation  
=  
Gefährdung des Patienten**

**Nach welchen Kriterien werden Hilfsstoffe ausgewählt,  
die zu brauchbaren Arzneimitteln führen?**

**Ziel jeder Design-Strategie in der  
pharmazeutischen Entwicklung (Galenik):**

**Entwicklung eines „erfolgreichen“ Fertigarzneimittels**

**„erfolgreich“ im engeren Sinne: brauchbar, sicher  
(Qualität, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit)**

**Nach welchen Kriterien werden Hilfsstoffe ausgewählt,  
die zu brauchbaren Arzneimitteln führen?**

**universelle Auswahlkriterien für alle Hilfsstoffe**  
**arzneiformspezifische Auswahlkriterien**

# Universelle Auswahlkriterien für alle Hilfsstoffe

## Auswahlstrategie auf Grund der Anforderungen an Qualität und Funktionalität

### 1. Etappe: Auswahl der Hilfsstoffe nach folgenden Kriterien

1. Toxikologie
2. Bioverfügbarkeit
3. chemisch-physikalische Eigenschaften der Hilfs- und Wirkstoffe (Funktion)
4. Compliance
5. Verfügbarkeit auf dem Markt
6. technologische“ Eigenschaften/Herstellung (Funktion)
7. antimikrobielle Eigenschaften

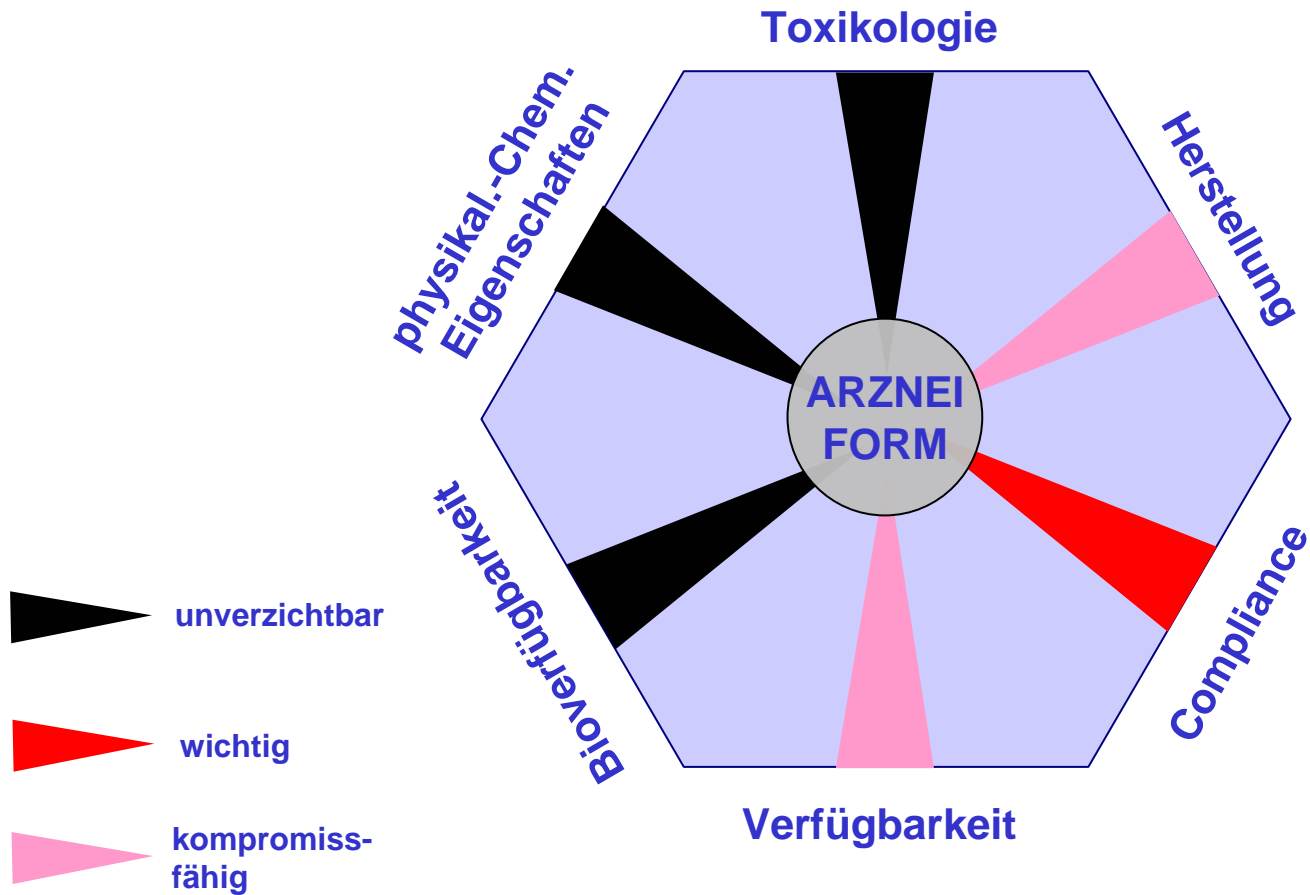
### 2. Etappe des Design-Ziels

1. robuste Rezeptur
2. robustes Herstellungsverfahren
3. zuverlässiges Analysenverfahren

# Universelle Auswahlkriterien für alle Hilfsstoffe

## Hierarchie der Auswahlkriterien für Hilfsstoffe

„Alle sind gleich, nur manche sind gleicher ...“



# Arzneiformspezifische Auswahlkriterien

**Gibt es eine Art Regel für Hilfsstoffe,  
wie sie Lipinski's / Pfizer's Rule of Five für Wirkstoffe darstellt?**

**Nicht wirklich !!**

**„Am ehesten eigenen sich die empirisch festgestellten Zusammenhänge  
zwischen Funktionalität und chemisch-physikalischen Parameter von  
Stoffen zur Vorhersage der Funktionalität im Hinblick auf die gewünschte  
komplexe Arzneiform“**

# Arzneiformspezifische Auswahlkriterien

**Jedoch:**

**„Die gewünschten chemisch-physikalischen Eigenschaften lassen sich nicht immer auf Grund der chemischen Verbindung sicher vorhersagen. So können unterschiedliche chemische Verbindungen die gleiche gewünschte Funktion in einem komplexen System erzielen, während sich chemisch ähnliche Verbindungen in ihrer Funktion deutlich unterscheiden können.“**

**Bsp.,  
dass Funktion nicht nur von der chemischen Struktur abhängt**

<b>Emul. Paraf. Liq. (Ph.Hel.V)</b>	<b>Menge</b>
<b>Paraffin liquid.</b>	<b>40,00 g</b>
<b>Gummi arabicum</b>	<b>1,00 g</b>
<b>Tragant(h)</b>	<b>0,80 g</b>
<b>Glycerin</b>	<b>10,00 g</b>
<b>Wasser, gereinigt</b>	<b>48,20 g</b>



# Arzneiformspezifische Auswahlkriterien

## Anforderungen an eine topische Arzneiform:

- Dosiergenauigkeit
- chemische Stabilität
- mikrobiologische Stabilität
- physikalische Stabilität
- Gleichförmigkeit
- physiologische Verträglichkeit (pH-Wert, Osmolarität)
- Wirkstoffgehalt und Wirkstoffverteilung
- äußere Form
- Aussehen
- Kaschieren eines schlechten Geruches, Geschmacks
- Ausmaß der systemischen Resorption

# Arzneiformspezifische Auswahlkriterien

## Auswahlkriterien für flüssige und halbfeste Topika

### - Eigenschaften einer anwendungsbereiten Arzneiform

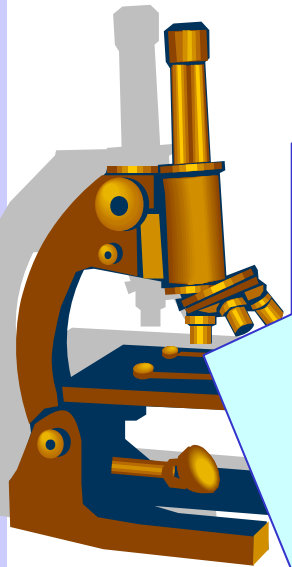
- Viskosität und rheologisches Verhalten, Streichfähigkeit,
- konservierende Eigenschaften
- Kinetik der Phasentrennung
- Phasenverteilung des Wirkstoffes (Lösung, Suspension, "Emulsion")
- Bioverfügbarkeit
- Inkompatibilitäten
- Osmolarität

### - Kompatibilität der Rezepturbestandteile

- Konservierungsmittel  $\Rightarrow$  Prüfung auf ausreichende Konservierung
- Antioxidantien
- Tenside, Lösungsmittel, "Gelbildner", Lösungsvermittler
- Puffersubstanzen (Stabilisatorfunktion)

### - Kompatibilität mit sonstigen Komponenten

- physikalisch/chemische Verträglichkeit z. B. mit Primärpackmitteln

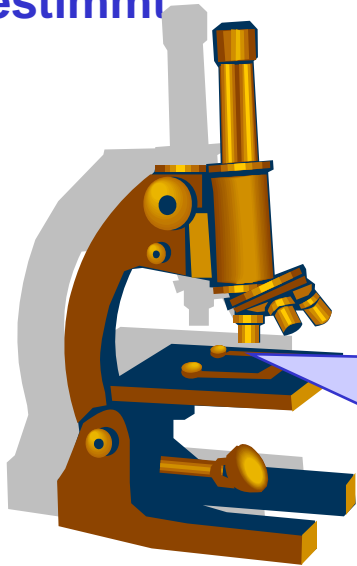


# Arzneiformspezifische Auswahlkriterien

Die Eigenschaften einer Salbe werden durch die Menge und Qualität der Bestandteile

- **Tenside**
- Konsistenzgeber
- „Öl“-Phase
- Wasser

bestimmt



## Auswahlkriterien für Tenside

Physikalisch-chemische Parameter (Funktion):

- HLB-Werte
- Bancroft-Regel
- CMC
- Solubilisierungsvermögen
- Konzentrationsabhängige Phasen

Toxikologie:

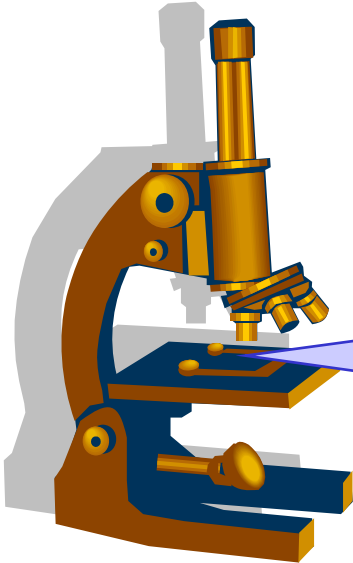
- allergenes Potenzial
- Umwelttoxikologie
- Ausmaß der Membranstörungen
- Einlagerung in die Haut

Einfluss auf die Bioverfügbarkeit:

- Erhöhung der Penetration

# Arzneiformspezifische Auswahlkriterien

## Auswahlkriterien für Tenside



### Physikalisch-chemische Parameter:

- HLB-Wert
- Bancroft-Regel

### Toxikologie:

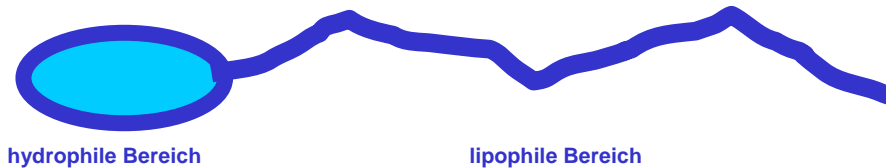
- Pharmakodynamische Eigenschaften

# Arzneiformspezifische Auswahlkriterien

## Physikalisch-chemische Parameter

### - HLB-Werte (Hydrophilic-Lipophylic-Balance)

Strukturmerkmale



Nach Griffin:

$$\text{HLB} = 20 \times (1 - M_{(\text{hydrophob})} / M_{(\text{gesamt})})$$

Vorteil:

- überhaupt ein grobes Maß für die qualitative Funktion von Tensiden

Nachteil:

- nur nichtionogene Tenside können qualifiziert werden
- völlig unbrauchbar für eine quantitative Vorhersage
- Eignung eines Tensids für bestimmte Ölphasen zur Bildung einer O/W Emulsion nicht vorhersagbar (besser: required HLB)

# Arzneiformspezifische Auswahlkriterien

Physikalisch-chemische Parameter

- Bancroft-Regel

**Empirische**  
**Regel zur Vorhersage der Phasenverteilung in einer Emulsion**  
**Phase in der sich der Emulgator besser löst, bildet die äußere**  
**Phase** (Ausnahme Lecithin, Nachteil: keine Berücksichtigung der Konzentrationsverhältnisse)

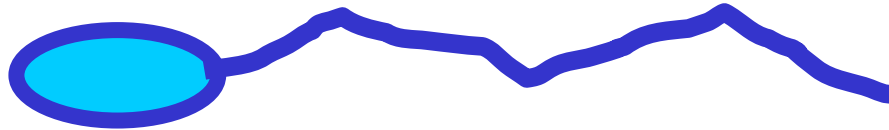
Aus dieser Beobachtung lassen sich zwei Herstellungsmethoden ableiten

**Lösungsmethode**  
**(englische Methode)**

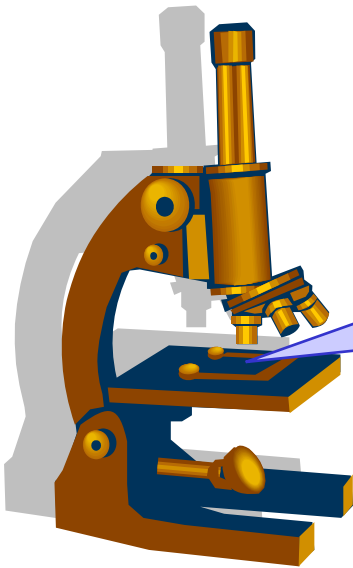
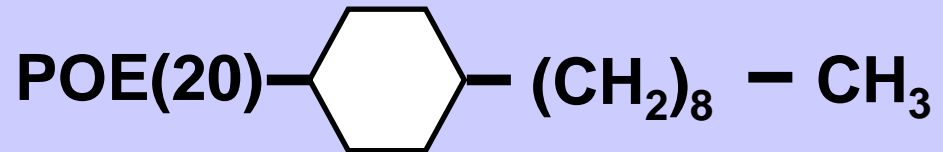
**Suspensionsmethode**  
**(kontinentale Methode)**

# Arzneiformspezifische Auswahlkriterien

## Pharmakodynamische Parameter



### Nonylphenole



### östrogenartige Wirkung

- humantoxisch
- umwelttoxisch

# Arzneiformspezifische Auswahlkriterien

## Physiologische Verträglichkeit

**Bevor neue Emulgatoren, die hervorragende „technologische“ Eigenschaften in der Arzneimittelentwicklung eingesetzt werden, sollte auf den Fundus der sog. genussfähigen Emulgatoren zurückgegriffen werden.**

- POE-Glycerin-Fettsäureester
- POE-fettalkoholether
- POE-Fettsäureester
- Lecithin
- Blockcopolymerer vom Poloxamer-Typ (Pluronic F68/F127)



## Beispiele von Effekten, die nur durch Überprüfung erkannt wurden (I)

### Verbesserung der Stabilität durch Hilfsstoffe

Oxymetazolin-HCl	0,50 g	Oxymetazolin-HCl	0,500 g
D/L-Äpfelsäure	0,27 g	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,200 g
NaOH	0,09 g	Na <sub>2</sub> HPO	0,005 g
Benzalkoniumchlorid	0,10 g	Benzalkoniumchlorid	0,100 g
Kochsalz, reinst	11,78g	Kochsalz, reinst	8,828 g
Wasser, gereinigt	ad 1000,0 ml	Wasser, gereinigt	ad 1000,0 ml

### Stressversuche bei 60°C:

Pufferung mit Äpfelsäure: keine unbekanntes Verunreinigungen

Pufferung mit Phosphat: eine unbekanntes Verunreinigung

## Beispiele von Effekten, die nur durch Überprüfung erkannt wurden (II)

### Verbesserung der Stabilität durch Hilfsstoffe

1.	Metamizol-Natrium x 1 H <sub>2</sub> O	50,000 g
2.	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	3,155 g
3.	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1,306 g
4.	Wasser, gereinigt	ad 100 ml

1.	Metamizol-Natrium x 1 H <sub>2</sub> O	50,000 g
2.	Wasser, gereinigt	ad 100 ml

## Beispiele von Effekten, die nur durch Überprüfung erkannt wurden (II)

### Verbesserung der Stabilität durch Hilfsstoffe

	<b>Gehalt (gepuffert)</b>	<b>Gehalt (ungepuffert)</b>
<b>5°C</b>	<b>96,5%</b>	<b>92%</b>
<b>25°C</b>	<b>97,5%</b>	<b>82%</b>
<b>60°C</b>	<b>97,5%</b>	<b>82%</b>
<b>121°C Autoklav</b>	<b>97,6%</b>	<b>82%</b>

**Arzneimittelrezepturen lassen sich nicht am Reißbrett designen !!!**

**Nur der Versuch macht klug!**

- Kurzzeit-Stresstests mit der geplanten Rezeptur
- frühzeitiger Test der Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit am Modell, besser an Probanden

## FAZIT

### Zwei Denkschulen bei der Entwicklung von Arzneimitteln

1. Fraktion: Verwendung innovativer Hilfsstoffe und high-sophisticated Formulierungen
2. Fraktion: Verwendung “konservativer” Hilfsstoffe und klassische Formulierungen

Angesichts der komplexen Wechselwirkungen sollten beide Fraktionen einen gesunden Minimalismus bei der Formulierung von Arzneimitteln pflegen.

## Zum Schluss

Im Abstract zu diesem Vortrag finden Sie die Behauptung:

“Bei der Entwicklung eines gebrauchsfertigen Arzneimittels ist ein gewisser Minimalismus und „Konservatismus“ bei der Rezepturfindung sinnvoll.”

Es gibt auch Beispiele, die belegen, dass es auch nicht immer gut ist  
neuen Wein in alte Schläuche zu füllen

1881 Villiers isoliert Cyclodextrin

Anfang 20. Jahrhundert: Schardinger charakterisiert es näher

1953: erstes Patent über Einschlussverbindungen physiologisch wirksamer Verbindungen

1976: Zulassung in einer Sublingualtablette

1988: Zulassung in einer Piroxicamtablette

ab 1988: Parenterale Verwendung zugelassen

2007: J. Cardivasc Pharmacol. 49,5, May 2007: mögliche Störung der Herzreizleitung

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!