

Symposium der GD-Fachgruppe Sicherheitsbewertung und Verkehrsfähigkeit:
Hautsensibilisierung und -irritation – Regulatorische Anforderungen und
Teststrategien

Präklinische Anforderungen bei der Prüfung von Arzneimitteln auf Hautirritation und -sensibilisierung

Dr. Ute Hoppe

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

Den regulatorischen Rahmen für Humanarzneimittel setzt die Richtlinie 2001/83/EG, deren Anhang I die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften über Versuche mit Arzneimitteln enthält.

Topische Dermatika sind komplexe Formulierungen aus aktivem Wirkstoff und Trägersystem (Vehikel); sowohl die klinische Wirksamkeit wie auch die Verträglichkeit von Topika werden durch die Galenik maßgeblich beeinflusst. Aus diesem Grunde ist bei den Untersuchungen der lokalen Verträglichkeit von topischen Arzneimitteln im Rahmen der präklinischen Prüfung auch stets die Gesamtformulierung (Wirkstoff + Hilfsstoffe) in der finalen klinischen Zusammensetzung zu prüfen.

Das Prüfprogramm der Verträglichkeitsprüfung für Topika ist in einer europäischen Guideline veröffentlicht [1]. Die Guideline beinhaltet Regelungen zur Prüfung für folgende Arzneimittel, respektive Applikationswege: Augentropfen, Kutane applizierte Dermatika, Transdermale System (Pflaster) und Parenteralia. Die Verträglichkeitsprüfung beinhaltet drei Aspekte, nämlich Irritatives Potential, Sensibilisierendes Potential und Phototoxizität. Vor dem Hintergrund des 3R-Prinzips (Replacement/ Reduction/Refinement) wird in der Guideline an verschiedenen Stellen darauf hingewiesen, nach Möglichkeit validierte In-vitro-Untersuchungen zu verwenden und notwendige In-vivo-Untersuchungen bevorzugt in allgemeine Toxizitätsstudien zu integrieren, um die Zahl der Tierversuche zu minimieren.

Derzeit werden allerdings im Arzneimittelbereich zur Prüfung des sensibilisierenden Potentials eines topischen Dermatikums gemäß der nicht klinischen Toleranz Guideline [1]- in Ermangelung einer allgemein akzeptierten in vitro integrierten Teststrategie -weiterhin ausschließlich bekannte In-vivo-Tests am Meerschweinchen (GPMT, BT; OECD TG 406) bzw. in der Maus (LLNA; OECD TG 429) gefordert.

Das Konzept der Kombination verschiedener In-vitro-Tests auf der Basis von definierten molekularen „Key Events“ zum Nachweis der Hautsensibilisierung, an dem zurzeit in anderen Regelungsbereichen (u.a. Chemikalien, Kosmetika) gearbeitet wird, könnte nach Validierung sicher auch im Arzneimittelbereich eingesetzt werden und würde zur weiteren Reduktion von Tierversuchen führen.



Literatur

[1]Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products(EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1)

