

# Abstracts

## Symposium „Anforderungen an Rezepturbestandteile für topische Dermatika“



Gesellschaft für  
Dermopharmazie

Wissenschaftliche Tagungsleiter:  
Prof. Dr. Clemens Allgaier, Leipzig  
Apothekerin Sibylle Matz, Bonn

GD Symposium 8.10.2013 Teil 1:

Vortragsreihe „Magistralrezepturen - Pharmazie, Klinik, regulatorische Aspekte“

## Chancen und Risiken von Magistralrezepturen aus pharmazeutischer Sicht

*Dr. Holger Reimann,*

*Neues Rezeptur-Formularium, Pharmazeutisches Laboratorium, Eschborn*

Die hohe Bedeutung und Berechtigung der Arzneimittelherstellung in Apotheken für die spezifischen Bedürfnisse des Patienten wird weltweit anerkannt, auch vom Europarat, der Europäischen Union und der Gesetzgebung in Deutschland. Allerdings muss der Apotheker die Forderung nach Sicherheit und Qualität der selbst hergestellten Arzneimittel verantwortungsvoll annehmen. Beides ist in den letzten Jahren in wichtigen Dokumenten formuliert worden. Hervorzuheben ist u. a. die sowohl für zulassungspflichtige als auch für die nicht zulassungspflichtigen Arzneimittel aus Eigenherstellung der Apotheke geltende Arzneibuchmonographie mit dem Titel „Pharmazeutische Zubereitungen (Pharmaceutica)“, der insofern das Synonym für „Arzneimittel“ ist. Sie stellt klar, dass das Arzneibuch nicht nur für die in der Apotheke verwendeten Ausgangsstoffe, sondern für alle Darreichungsformen gilt.

Bereits das Arzneibuch fordert die Arzneimittelherstellung unter einem Qualitätssicherungssystem. Dass es sich dabei um ein „pharmazeutisches Qualitätsmanagementsystem“ (PQMS) handeln muss, bekräftigt die 2011 publizierte EntschlieÙung des Ministerkomitees beim Europarat, auf die das EDQM im Juli 2013 nochmals hingewiesen hat, und vor allem die Änderung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) 2012. Diese regelt teilweise im Detail die Mindestforderungen bei Zubereitung der Rezeptur- und Defekturarzneimittel. Im Prinzip unterscheidet sich die Qualitätssicherung durch das PQMS in der Apotheke formal kaum von dem in der ICH-Leitlinie Q10 erläuterten PQS: Enthalten sind die pharmazeutische Entwicklung, die Zubereitung nach einer zum industriellen GMP analogen Leitlinie (z. B. der BAK bzw. der ADKA) sowie die QMS-typischen Elemente und zwei wesentliche Umsetzungshilfen, das Wissensmanagement und das Risikomanagement. Bereits in der Begrifflichkeit wird allerdings der Unterschied zwischen der industriellen „Herstellung“ (englisch: „manufacturing“) und der „Zubereitung“ (englisch: „preparation“, amerikanisch: „compounding“) in der Apotheke deutlich. Er äußert sich auch in der nach „risikobasiertem Stufenmodell“ vorzunehmenden Qualitätskontrolle in der Apotheke. Zur Rationalisierung werden in der Apotheke nicht allein Rezepturarzneimittel und Fertigarzneimittel defekturemäßig nach den anerkannten Regeln hergestellt, sondern auch Arzneimittel als Bulkware sowie Zwischenprodukte in Form der Arzneiträger und Rezepturkonzentrate, dabei können die verwendeten Ausgangsstoffe sehr heterogen sein.

Die in der ApBetrO gleichrangig aufgestellten Forderungen, dass Rezepturarzneimittel einerseits der ärztlichen Verschreibung entsprechen, andererseits Sicherheit und Qualität gegeben sind, zwingt den Apotheker vor dem Hintergrund, dass praktisch alle Rezepturarzneimittel auf ärztliche Verordnung hin zubereitet werden, besonders bei unklaren Verschreibungen zur fachlichen Abstimmung mit dem Dermatologen. Da Unklarheiten vor allem bei nicht standardisierten Ad-



hoc-Verschreibungen vorkommen, liegen große Chancen in einem höheren Anteil standardisierter Magistralrezepturen, wie er allmählich zu beobachten ist. Diese notwendige pharmazeutische Standardisierung erfolgt dabei wesentlich zentral durch apothekereigene Einrichtungen, wie das DAC/NRF.



GD Symposium 8.10.2013 Teil 1:

Vortragsreihe „Magistralrezepturen - Pharmazie, Klinik, regulatorische Aspekte“

## Chancen und Risiken von Magistralrezepturen aus klinischer Sicht

*Priv.-Doz. Dr. Petra Staubach,*

*Hautklinik und Klinik Universitätsmedizin Mainz*

Im Fachgebiet Dermatologie haben sich in den letzten Jahrzehnten die therapeutischen Strategien signifikant gewandelt. Systemische Therapien stehen immer mehr im Vordergrund. Trotzdem sind Lokalthérapien inklusive Rezepturen weiterhin die Domäne der Dermatologie. Die Dermatologische Rezeptur ist im 21. Jahrhundert unverzichtbar, Gründe dafür sind: 1. therapeutische Nischen, 2. individuelle Anforderungen der Patientengegebenheiten gerade im Zeitalter der Allergien/Unverträglichkeiten, 3. schnelles Umsetzen neuer therapeutischer Optionen und 4. sozioökonomische Kosten. In der aktuellen Version der Apothekenbetriebsordnung 2012 wird verstärkt gefordert, dass der herstellende Apotheker verpflichtet ist, jede Individualrezeptur auf Unbedenklichkeit, Wirksamkeit und Qualität zu überprüfen. Dies verbessert die Qualität der Rezepturen maßgeblich, der Weg von der nicht standardisierten Individual- zur etablierten Magistralrezeptur wird gefördert. Häufig sind Individualrezepturen durch Magistralrezepturen (zum Beispiel: Neues Rezeptur-Formularium) ersetzbar.

Auf dem Weg zu neuen Magistralrezepturen sind Kooperationen zwischen Dermatologen (Aufzeigen therapeutischer Nischen/Wünsche) und Pharmazeuten (Erarbeiten neuer Magistralrezepturen) zwingend notwendig. Leitlinien der DDG und der GD (Fachgruppe: Magistralrezepturen) unterstreichen die Notwendigkeit von Rezepturen. Verantwortlich für die Qualität sind Apotheker und Arzt gemeinsam: Therapeutisches Konzept, Qualität der Bestandteile, pharmakologische-toxikologische Unbedenklichkeiten, die Wahl der richtigen Wirk- und Hilfsstoffkombinationen, Verpackung, Konservierung, Haltbarkeit, Inkompatibilitäten müssen berücksichtigt werden. Dies kann nur durch enge Zusammenarbeit und „einheitlicher Sprache“ zwischen Apotheker und Arzt gewährleistet werden.

Im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin sollten Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweise für Arzneimittel selbstverständlich sein. Hier gilt es für die Rezepturen ein geeignetes Konstrukt zu finden, um dies zu gewährleisten. Ringversuche durch die Zentrallaboratorium der deutschen Apotheker sind erste Schritte.



GD Symposium 8.10.2013 Teil 1:

Vortragsreihe „Magistralrezepturen – Pharmazie, Klinik, regulatorische Aspekte“

# Regulatorische und rechtliche Aspekte zur Zulassungspflicht von Magistralrezepturen

*Dr. Kerstin Stephan,*

*BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn*

Bei Rezepturen, die in der Apotheke hergestellt werden, handelt es sich überwiegend um Arzneimittel.

Daher sind regulatorisch und rechtlich die Maßgaben des Arzneimittelgesetzes (AMG) zu beachten.

Rezepturarzneimittel werden laut Apothekenbetriebsordnung (ApoBetrO) als Arzneimittel definiert, die auf Grund einer Verschreibung hergestellt werden. Dabei muss sich der herstellende Apotheker an die Verschreibung halten und darf nur nach Rücksprache Änderungen vornehmen. Die Herstellung erfolgt nach pharmazeutischen Gesichtspunkten und ist entsprechend zu dokumentieren.

Rezepturarzneimittel unterfallen nicht der Definition für Fertigarzneimittel und sind daher nicht zulassungspflichtig. Ähnliches gilt für Defekturarzneimittel, die zwar im Voraus hergestellt werden und damit die Definition des Fertigarzneimittels erfüllen, gem. § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG jedoch von der Zulassungspflicht freigestellt sind.

Auch hier gilt, dass die Herstellung gem. § 8 ApoBetrO zu dokumentieren ist. Der herstellende Apotheker sollte dabei vorab prüfen, inwieweit das herzustellende Produkt tatsächlich ein Arzneimittel oder beispielweise ein Kosmetikum ist, da die Herstellung derlei Produkte anderen Anforderungen unterliegt.

Unklarheiten bestehen bei der Frage der Zulassungspflicht eines Arzneimittels, also ob dieses der Definition für Fertigarzneimittel entspricht oder ein Rezepturarzneimittel ist. Auch besteht Diskussionsbedarf, ab wann ein Stoff ein Rohstoff ist und wann dieser zum Arzneimittel wird. Letzteres ist insbesondere bei der Einfuhr von Stoffen oder Stoffzubereitungen oder der Abgabe an Dritte interessant. Hier ist die Frage zu klären, inwieweit eine Herstellungs-erlaubnis gem. § 13 AMG oder eine Einfuhrerlaubnis gem. § 72 AMG erforderlich ist.

Insofern sind Abgrenzungskriterien zu definieren, wann eine Zubereitung ein Rohstoff, ein Arzneimittel oder ein Fertigarzneimittel ist.

Laut der aktuellen Gesetzgebung liegt dann ein Arzneimittel und kein Rohstoff vor, wenn eine arzneiliche Zweckbestimmung erkennbar ist und eine andere Verwendung unwahrscheinlich ist. Das Produkt muss zur arzneilichen Verwendung geeignet sein.

Es liegt also bereits dann ein Funktionsarzneimittel vor, wenn dieses ohne wesentliche



Weiterverarbeitung im Sinne des § 2 Abs. 1 Nr. 2a) AMG wirksam ist (Urteil des bayerischen VGH vom 12.01.2010).

So handelt es sich bei Granulaten, die im Rahmen der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) angewendet werden sollen, um Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 AMG (Beschluss des bayerischen VGH vom 24.08.2009 und Urteil des BVerwG v. 03.03.2011). Die Einordnung als Arzneimittel steht nicht entgegen, dass die Granulate erst im Zusammenwirken mit anderen Substanzen arzneilichen Zwecken dienen und in der Apotheke noch eine Weiterverarbeitung erfahren. Es kommt darauf an, wie das Produkt unter Berücksichtigung möglicher Werbematerialien und Vertriebsformen nach allgemeiner Verkehrsauffassung von einem durchschnittlich informierten Verbraucher eingeschätzt wird.

Auch Zwischenprodukte sind Arzneimittel, die aber gem. § 4 Abs. 1 AMG klar von der Zulassungspflicht ausgenommen sind.

Durch die Ausweitung des Fertigarzneimittelbegriffs auf die gewerbliche und industrielle Herstellung, ist die Abgrenzung zwischen Arzneimittel (z.B. Zwischenprodukt oder Rezepturarzneimittel) und zulassungspflichtiges Fertigarzneimittel komplexer geworden. Dabei ist die Frage der wesentlichen Herstellungsschritte ausschlaggebend. So ist ein Arzneimittel als zulassungspflichtiges Fertigarzneimittel einzustufen, wenn es verwendungsfertig ist und alle wesentlichen Herstellungsschritte bereits durchgeführt wurden.



GD Symposium 8.10.2013 Teil 2:  
Vortragsreihe „Neue Hilfsstoffe – Entwicklung und Klinik“

# Silikon-Technologien als Trägersysteme für Dermatika und topische Arzneistoffapplikation

*Dr. Anke Sieg,  
Dow Corning Europe SA, Seneffe, Belgium*

Silikonpolymere finden vielseitige Anwendung im medizinischen und pharmazeutischen Bereich. Sie werden eingesetzt als Kleber für transdermale therapeutische Systeme oder Wundpflaster, als oraler Arzneistoff zur Behandlung von Blähungen, als Materialien für Verbandsstoffe, Prothesen, Implantate, Schlauch und-Kathetersysteme sowie als Hilfsstoffe in dermatologischen Formulierungen. Letztere sind vor allem als “Dimethicon” bekannt.

Allgemeine Eigenschaften der Silikone sind chemische Stabilität, geringe Oberflächenspannung, geringe Viskosität, hohe Durchlässigkeit für Gase und andere Stoffe, sehr gute Verträglichkeit; es sind keine Stabilisatoren oder Weichmacher erforderlich. Die Vielzahl chemischer Strukturen innerhalb der Silikonfamilie (z.B. lineare Polymere, Harze, vernetzte Gele und Elastomere), erlauben modulierbare Eigenschaften, um sie den verschiedenen Anwendungsgebieten anzupassen.

Beispielsweise variiert Durchlässigkeit für Wasserdampf zwischen topischen Silikonem und stärker vernetzten Silikonpolymeren, die zur Wund- und Narbenbehandlung eingesetzt werden. Eine in vivo Studie bestätigt die Wasserdampfdurchlässigkeit gängiger Silikonmaterialien in der topischen Formulierung. Diese nicht-okklusiven Eigenschaften müssen deutlich von petrochemischen Materialien wie Vaseline unterschieden werden. Wenn okklusive Eigenschaften einer Formulierung erwünscht sind, die auch Silikon enthalten sollen, sollten daher auch geeignete organische Materialien mitverwendet werden. Am Beispiel einer okklusiven Salbe mit Betamethasondipropionat wird gezeigt, wie durch Formulierung mit registrierten Silikonmaterialien das sensorische Profil und damit die Akzeptanz beim Patienten verbessert werden kann, und gleichzeitig Okklusivität und das Freisetzungsprofil des Arzneistoffs beibehalten wird.

Neue vernetzte Silikonpolymere mit organischen Strukturanteilen stellen eine flexible Plattform zur Arzneistoffapplikation dar. Dies wird am Beispiel eines topischen Gels mit 5% Ibuprofen gezeigt. Aus einer Prototyp-Formulierung mit Propylenglycol, Isopropylalkohol and Ölsäure wird eine achtfache Verbesserung der Arzneistoff-Freisetzung aus dem Silikonnetzwerk erreicht, wogegen organische Strukturen nur eine mindere Verbesserung der Freisetzung im Vergleich zu einem hydroalkoholischen Gel erzielen.

Schließlich wird die Frage gestellt, inwieweit die verschiedenen Erfordernisse an Hilfsstoffe in der Arzneimittel- und Medizinprodukte-Gesetzgebung angeglichen werden können, um so weitere Innovationen in der Arzneimittelformulierung zu ermöglichen.



GD Symposium 8.10.2013 Teil 2:  
Vortragsreihe „Neue Hilfsstoffe - Entwicklung und Klinik“

## Entwicklung neuer Formulierungen am Beispiel Poloxamer-basierter topischer Dermatika

*Prof. Dr. Christel C. Müller-Goymann  
Institut für Pharmazeutische Technologie, TU Braunschweig*

Ein in der Arbeitsgruppe entwickeltes Thermogel bietet eine erhebliche Verbesserung der Permeation für eine Reihe unterschiedlicher Arzneistoffe. Am Beispiel von 5-Aminolävulinsäure (ALA), die in der photodynamischen Therapie aktinischer Keratosen als Ausgangsstoff für den notwendigen Photosensibilisator eingesetzt wird, sowie am Beispiel des Antimykotikums Terbinafin HCl wird die Entwicklung der Formulierung aufgezeigt.

Im Vergleich zu klassischen Grundlagen bietet die neu entwickelte Formulierung für die polare ALA um Faktor 10-20 höhere Diffusionsraten durch die oberen Schichten der Haut (Hornhaut), so dass in den tiefer gelegenen lebenden Zellen der erkrankten Hautareale höhere Arzneistoffkonzentrationen nach kürzerer Einwirkungszeit als bei herkömmlichen Formulierungen erreicht werden. Die Permeationsverbesserung kommt durch synergistische Wirkung aller Bestandteile der Formulierung zustande. Der Gelbildner Poloxamer lässt sich mit den Flüssigkeiten Wasser, Isopropanol, mittelkettigen Triglyceriden und Dimethylisobutyl mit Hilfe eines Unguators® (elektromechanisches Salbenrührgerät) zu einer homogenen Mischung verarbeiten, die unterhalb von 13°C flüssig ist und bei Raum- bzw. Körpertemperatur geliert vorliegt. Dieses thermoreversible Gelierungsverhalten hat die Namensgebung des Thermogels bestimmt. Aufgrund einer ausgeprägten Neigung der 5-Aminolävulinsäure zur Dimerisierung sollte diese aus Stabilitätsgründen zeitnah zur Applikation der Zubereitung in dieser gelöst werden. Dieses ist im gekühlten, d.h. flüssigen Zustand der Formulierung problemlos möglich. Spezielle Verpackungseinheiten, wie das Mix Closure System, erlauben die Auflösung des Wirkstoffs sogar durch den Patienten unmittelbar vor der Applikation.

Am Beispiel von Terbinafin HCl wird ebenfalls die Überlegenheit verschiedener Thermogelvariationen gegenüber kommerziellen Formulierungen insbesondere die Arzneistoffanreicherung im Nagel betreffend gezeigt. Im von der Arbeitsgruppe entwickelten infizierten Nagelmodell wird abschließend die antimykotische Effizienz nachgewiesen.





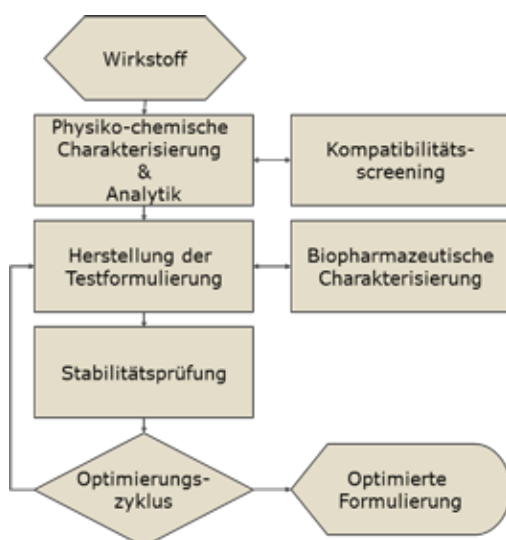
GD Symposium 8.10.2013 Teil 2:  
Vortragsreihe „Neue Hilfsstoffe - Entwicklung und Klinik“

# Modifizierung dermatologischer Topika durch Substitution oder Zusatz von Hilfsstoffen

*Prof. Dr. Rolf Daniels,  
Pharmazeutische Technologie, Universität Tübingen*

Die Entwicklung topischer Dermatika startet typischerweise mit Vehikeln, deren Eigenschaften, z.B. Lagerstabilität oder Hautverträglichkeit, weitestgehend bekannt sind. Davon ausgehend findet dann eine Modifizierung durch Zusatz oder Substitution von Hilfsstoffen statt, um eine Optimierung der gewünschten Eigenschaften der Gesamtformulierung zu erreichen.

Eine solche Substitution von Hilfsstoffen ist bereits bei den Arzneibuchgrundlagen zu beobachten: die Wasserhaltige Hydrophile Salbe DAB enthält im Gegensatz zur Hydrophilic Cream BP Cetylstearylsulfat-Natrium anstelle von Dodecylsulfat-Natrium, woraus ein geringeres Irritationspotenzial resultiert und die Hautbarriere weniger beeinträchtigt wird. Der Ersatz des anionischen Emulgators durch einen nichtionogenen führt zur Nichtionischen hydrophilen Creme DAB, einer Zubereitung die mit kationische Wirkstoffen und Elektrolyten besser kompatibel ist. Wichtige Gründe für eine Supplementierung oder den Ersatz von Hilfsstoffen sind: Vermeidung von Inkompatibilitäten, Verbesserung der Stabilität (chemisch, physikalisch, mikrobiologisch), Erreichen der gewünschten biopharmazeutischen Eigenschaften (Dermatopharmakokinetik), Verbesserung der Compliance und der kosmetischen Akzeptanz sowie Verfügbarkeitsprobleme bei Rohstoffen.



Da die Auswirkungen einer solchen Formulierungsoptimierung auf die Stabilität, die Dermatopharmakokinetik sowie die Verträglichkeit kaum im Vorhinein quantitativ abgeschätzt werden können, sind häufig mehrere Optimierungszyklen entsprechend dem unten dargestellten Schema zu durchlaufen [1].



Je komplexer die Formulierung wird, z.B. suspensierter Arzneistoff in einem mehrphasigen Vehikel, umso schwieriger sind die Folgen einer Substitution oder eines Zusatzes von Hilfsstoffen vorherzusagen. Dies gilt besonders auch dann, wenn Hilfsstoffzusätze synergistische Effekte zeigen, wie sie zum Beispiel für die Kombination von 2-Propanol und Isopropylmyristat beschrieben sind [2]. Die Komplexität des Themas zeigt sich in einer systematischen Optimierungsstudie, bei der an einem einfachen Beispiel ausgehend von einem Carbomergel mit drei unterschiedlich polaren Wirkstoffen (Coffein, Hydrocortison, Testosteron) und drei potentiellen Penetrationsbeschleunigern (Isopropylmyristat, Propylenglykol, Saccharosestearat) verschiedenste Effekte zutage treten.

[1] Kaca M., Thesis, Braunschweig 2007.

[2] Mitryaykina S., Thesis, Braunschweig 2008.



GD Symposium 8.10.2013 Teil 2:  
Vortragsreihe „Neue Hilfsstoffe - Entwicklung und Klinik“

# Innovative Grundlagen für Rezeptur- arzneimittel zur Behandlung atopischer Ekzeme

*Joachim Köck, Krefeld*

Die Häufigkeit der atopischen Ekzeme hat im Laufe der letzten Jahrzehnte stark zugenommen: aktuell sind 10-15 % der Kinder im Vorschulalter in Europa betroffen [1], wobei sie bei etwa 90% der Erkrankten zum ersten Mal innerhalb des ersten Lebensjahres auftritt [2].

Ein wesentliches Merkmal der Erkrankung ist die ausgeprägte Hauttrockenheit, deren Behandlung vor allem symptomatisch unter Berücksichtigung einer Basistherapie der trockenen Haut erfolgt [3].

Als gebräuchlichste hydrophobe Salbengrundlage wird Weißes und Gelbes Vaseline in Dermatika verwendet. Dieses wird aus Rohöl gewonnen und kann toxikologisch bedenkliche Stoffe wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) enthalten, deren Konzentration das Europäische Arzneibuch limitiert. Dennoch berücksichtigt der dort festgelegte Grenzwert weder die besondere Empfindlichkeit pädiatrischer Haut noch die zusätzliche Schädigung an den betroffenen Stellen. Aufgrund dieser Bedenken besteht der Bedarf an innovativen hydrophoben Salbengrundlagen, insbesondere zur Behandlung des atopischen Ekzems in der Pädiatrie.

Daher sollte eine neue Salbengrundlage entwickelt werden, die frei von PAH, lipophil, nicht-allergen sowie industriell und in der Apotheke herstellbar ist. Diese Anforderungen können beispielsweise von Wachssalben, Mischungen aus festen Wachsen und flüssigen Triglyzeriden oder Wachsen, erreicht werden.

Ihre Herstellung wurde zunächst mittels einer Salbenmaschine (Multi-Homo, Brogli&Cie) durchgeführt, ein elektrisches Mischsystem für den Labormaßstab in der industriellen Produktion. Hierfür wurde eine Mischung von Gebleichtem Wachs (Caelo) und Mittelkettigen Triglyzeriden (Sasol) verwendet. Die Wachsalbe wurde hinsichtlich der Arzneibuchprüfungen für Weißes Vaseline aber auch mit darüber hinausgehenden Prüfungen wie z.B. rheologische Methoden mit Weißem Vaseline (Fagron) verglichen.

Die Wachsalbe entspricht per se in einigen Prüfungen nicht den Anforderungen des Arzneibuchs für Weißes Vaseline, beispielsweise bei der Prüfung auf IR-Spektroskopie. In anderen Prüfungen hingegen erfüllt sie die geforderten Spezifikationen: So zeigt sich für die Wachsalbe ein höherer Tropfpunkt (54 °C gegenüber 47 °C bei Vaseline) sowie ein geringeres Eindringen des Prüfkörpers bei der Penetrometrie (75 gegenüber 88 Penetrometergraden). Bei den rheologischen Methoden erzielte die Wachsalbe eine höhere Fließgrenze und Hysteresisfläche (Fließgrenze: 154 Pa gegenüber 16 Pa, Hysteresisfläche: ca. 5700 Pa/s gegenüber ca. 3300 Pa/s). Die Herstellung ist



aber nicht nur im industriellen Maßstab möglich, sondern kann auch in der Apotheke per Hand oder mittels der apothekenüblichen Mischsysteme (z.B. Topitec®) nach vorherigem Aufschmelzen erfolgen. Zudem lassen sich je nach Zusammensetzung individuell an den Bedürfnissen des Patienten angepasste Salbengrundlagen erstellen. Beispielhaft wurden Mischungen aus Gebleichtem Wachs und Mittelkettigen Triglyzeriden oder Nachtkerzenöl untersucht.

Es war nicht nur möglich, eine vergleichbare lipophile Salbengrundlage als Alternative zum Weißen Vaseline zu entwickeln, die toxikologisch unbedenklich ist, sondern zusätzlich auch die Möglichkeit bietet, auf die individuellen Bedürfnisse eines Patienten besser einzugehen. Anforderungen für diese neue Klasse Salbengrundlagen wurden formuliert und werden in der weiteren Arbeit ausgebaut werden.

- [1] G. Plewig, M. Landthaler, W. Burgdorf, M. Hertl, T. Ruzicka, Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Springer-Verlag, Berlin, 2012.
- [2] I. Winterhagen, Beratungspraxis Neurodermitis, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2011.
- [3] D.Y.M. Leung, T. Bieber, Atopic dermatitis, Lancet, 361 (2003) 151-160.



GD Symposium 8.10.2013 Teil 3:  
Vortragsreihe „Topische Dermatika .Zulassung und Perspektiven“

## Besonderheiten dermatologischer Topika in der Arzneimittelzulassung

*Dr. med. Myrjam Dorothea Straube,  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn*

In der Europäischen Union werden Anforderungen, Standards für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln als Verordnungen resp. Richt- und Leitlinien vorgegeben. Dermatologische wie auch andere Arzneimittel unterliegen den Arzneimittelbestimmungen der Europäischen Union (Richtlinie 2001/83/EG).

Gemäß der Richtlinie 2001/83/EG einerseits, welche in Deutschland in das AMG umgesetzt wurde, der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ehemals Verordnung (EWG) Nr. 2309/93) andererseits wird ein Zulassungsantrag abgelehnt, wenn die Qualität, Sicherheit/Unbedenklichkeit, Wirksamkeit des zur Zulassung angemeldeten Arzneimittels nicht ausreichend demonstriert werden konnte.

Grundsätzlich werden neue Hilfsstoffe wie neue Stoffe behandelt und das gesamte für neue Arzneimittel notwendige toxikologische Profil benötigt.

Gemäß Artikel 71 der Richtlinie 2001/83/EG dürfen Arzneimittel nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden, wenn sie Stoffe oder Zubereitungen aus diesen Stoffen enthalten, deren Wirkung und/oder Nebenwirkungen unbedingt noch genauer erforscht werden müssen. Nicht zuletzt aus diesem Grund gibt es im Topikabereich der Arzneimittelzulassung (nicht so bei den Kosmetika) seit über 30 Jahren keine neuen Hilfsstoffe. Dermatologische Grundlagen stellen bereits ohne Zusatz eines Wirkstoffes wirkungsvolle, differenziert anzuwendende Produkte dar.

Diesem Umstand wird immer noch leider häufig – auch in der dermatologischen Praxis – zu wenig Rechnung getragen. Erneut soll die Bedeutung der galenischen Gesamtzubereitung eines Topikums insbesondere im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit herausgestellt werden. Dabei werden insbesondere die regulatorischen Anforderungen und die Bedeutung von Surrogatmodellen berücksichtigt.



GD Symposium 8.10.2013 Teil 3:

Vortragsreihe „Topische Dermatika .Zulassung und Perspektiven“

# Perspektiven und Herausforderungen bei der Entwicklung neuer topischer Dermatika

*Dr. William Shang,*

*Almirall Hermal GmbH, Reinbek*

Im Vergleich zu anderen Darreichungsformen, wie z.B. Tabletten, oder Infusionslösungen, ist die Entwicklung halbfester Arzneimittel zur topischen Anwendung deutlich komplexer.

Aus klinischer Sicht können Hilfsstoffe topischer Arzneimittel in Abhängigkeit ihrer Funktion einen erheblichen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit haben. Neben der Freisetzung des Wirkstoffs aus der Formulierung, ist das Penetrations- bzw. Permeationsvermögen von großer Bedeutung. Verschiedene in vitro und ex vivo Modelle können herangezogen werden, um das Penetrations-/Permeationsverhalten verschiedener Formulierungsprototypen präklinisch zu testen. Darüber hinaus müssen auch das klinische/histologische Bild der Erkrankung sowie kosmetische Aspekte für die galenische Entwicklung berücksichtigt werden.

Die lokale Verträglichkeit der Formulierung (Irritationspotential, Phototoxizität/-sensibilisierung etc.) ist ein weiterer klinischer Faktor, der die Auswahl der Bestandteile einschränken kann.

Aus pharmazeutischer Entwicklungssicht stehen zunächst die physikochemischen Eigenschaften der Bestandteile sowie deren Kompatibilität im Vordergrund.

Wesentliche Herausforderungen stellen stabilitätsrelevante Parameter dar. Hierbei spielen z.B. der Gehalt des Wirkstoffs über die Laufzeit, die Homogenität (Teilchen bzw. Tröpfchengröße), Stabilität nach Öffnung, Verunreinigungen und ggf. ihre Qualifizierung, Interaktionen mit dem Primärpackmittel (Leachables/Extractables), Viskosität oder die mikrobielle Reinheit wichtige Parameter dar, die in der Regel eine Umformulierung während der Entwicklung notwendig machen. Die Robustheit der Formulierung und des Herstellungsprozesses muss schließlich im Rahmen eines scale-up Prozesses bis hin zum Produktionsmaßstab demonstriert werden.

Aus global regulatorischer Sicht sind die Anforderungen in den wichtigsten Zielmärkten (EU, USA Japan) heterogen bzw. nicht harmonisiert. Die Definitionen von Wirk- und Hilfsstoffen und Anforderungen an deren Qualifikation weichen in vielen ICH Ländern z. T. sehr stark voneinander ab. Insbesondere klinische Guidelines zur Entwicklung von Dermatika bzw. dermatologischen Indikationen sind unzureichend verfügbar bzw. nicht mehr nach aktuellem Stand des Wissens. Die wissenschaftliche und regulatorische Akzeptanz neuer oder alternativer präklinischer- oder klinischer Modelle zum Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit ist daher als gering einzuschätzen.

Aufgrund der hohen komplexen klinischen, präklinischen sowie pharmazeutischen Anforderungen, werden für die Praxis robuste und gut zu kontrollierende Formulierungen bzw. Trägersysteme bevorzugt.

