

# **Bewertung topischer Hilfsstoffe aus toxikologischer Sicht**

**Prof. Dr. Clemens Allgaier  
ACA-pharma concept GmbH,  
Preclinical and Clinical Expert Services, Leipzig**

Hilfsstoffe in Arzneimitteln und Kosmetika haben vielfältige Funktionen. Sie sind nötig, um das Produkt in eine bestimmte Form zu bringen, es haltbar zu machen, zu aromatisieren, zu färben oder anderweitig im Hinblick auf dessen Gebrauch zu verbessern. Die Verwendung von Hilfsstoffen aus der Gruppe der Antioxidantien und antimikrobiellen Konservierungstoffe unterliegt speziellen Regelungen und ist jeweils zu begründen. Spezielle Anforderungen gelten ferner für Penetrationsverstärker bei Arzneimitteln zur dermalen Applikation sowie für die Verwendung von Hilfsstoffen bei pädiatrischen Patienten.

Hilfsstoffe sind in der Regel nicht chemisch inert. Sie können daher, wie alle Chemikalien, mit einem potentiellen toxikologischen Risiko behaftet sein. Ein bekanntes Beispiel einer hilfsstoffbedingten Intoxikation ist die Verwendung von Diethylenglykol als Lösungsvermittler für das Antibiotikum Sulfanilamid, an der infolge von Nierenversagen mehr als 100 Kinder in den USA starben. Die Hersteller von Arzneimitteln und Kosmetika sind daher aufgefordert, die Sicherheit der verwendeten Hilfsstoffe zu belegen.

Bei der Erstellung eines toxikologischen Programms für in einem Arzneimittel verwendete Hilfsstoffe sind verschiedene Faktoren, wie die Art des Hilfsstoffs, der Applikationsweg und die Dauer der Anwendung zu berücksichtigen. Ist der Hilfsstoff bekannt und bereits in einem Arzneimittel verwendet, kann auf bibliographisches Datenmaterial zurückgegriffen werden. Handelt es sich um einen neuen Hilfsstoff ist ebenfalls bibliographisches Datenmaterial nutzbar, die vorhandenen Lücken sind jedoch durch entsprechende toxikologische Untersuchungen zu schließen. Bei einem neuen Hilfsstoff handelt es sich dabei per definitionem um einen bislang nicht in einem Arzneimittel verwendeten Bestandteil oder um einen bislang für diesen Hilfsstoff nicht verwendeten Applikationsweg. Bei Dermatika kann u.a. auf verfügbare Daten aus einer kosmetischen Anwendung zurückgegriffen werden. Der Umfang der vorzulegenden toxikologischen Daten wird sehr stark durch die Dauer der Anwendung beeinflusst. Die Vorlage von Daten zur akuten Toxizität und zur wiederholten Verabreichung über einen Zeitraum von 28 Tagen ist obligatorisch bei einer Anwendung von bis zu 14 Tagen. Bei chronischer Verwendung sind zwar grundsätzlich entsprechende Karzinogenitätsstudien durchzuführen, allerdings ist im Rahmen einer Einzelfallbetrachtung ein „Waiving“ möglich. Bei topischer Anwendung eines Arzneimittels sind für den Hilfsstoff zusätzlich Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit erforderlich.