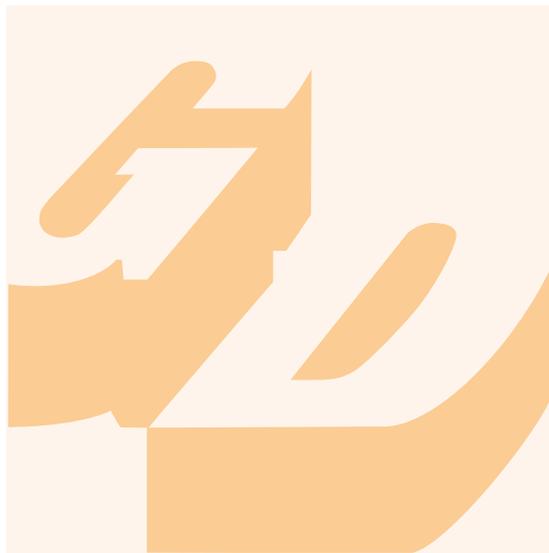


Abstracts

Firmenseminar: Grenzgänger – Lamellare topische Präparate im Spannungsfeld zwischen Kosmetik und Pharmazie



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Mit freundlicher Unterstützung der Firma
KOKO Kosmetikvertrieb GmbH & Co. KG, Leichlingen

Firmenseminar: „Grenzgänger – Lamellare topische Präparate im Spannungsfeld zwischen Kosmetik und Pharmazie“

Nutzen von lamellaren Präparaten in der Hautpflege, im Hautschutz und in der dermatologischen Therapie

*Dr. Hans Lautenschläger,
KOKO Kosmetikvertrieb GmbH & Co. KG, Leichlingen*

Lamellare Cremegrundlagen lassen sich aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung und ihrer physikalischen Eigenschaften sowohl zur Hautpflege als auch zum Hautschutz verwenden (1, 2, 3). Sie werden von den Berufsgenossenschaften im gewerblichen Hautschutz vor allem beim Umgang mit wechselnden Arbeitsstoffen und in der Rekonvaleszenz empfohlen; Schutz und Regeneration werden mittlerweile gleichrangig eingestuft (5, 6).

Aufgrund der Verwandtschaft lamellarer Cremes mit den lamellaren Strukturen von Liposomen und Nanodispersionen auf der Basis von Phospholipiden (7) ist ein stufenloser Übergang vom Hautschutz zur Wirkstoff-dominierten Hautpflege möglich (8). In der Hautpflege kann man darüber hinaus gezielt eine Öffnung der Hautbarriere für Wirkstoffe erreichen – gefolgt von der Wiederherstellung der Barriere, ohne dass kontraproduktive, okklusive Situationen entstehen. Diese Technik ist vor allem bei professionellen Behandlungen von Bedeutung (9).

Aus dem – im Vergleich zu typischen O/W-Emulsionen – geringen Auswascheffekt lamellarer Cremegrundlagen resultiert insbesondere bei Problemhäuten eine weitgehende Erhaltung der hauteigenen Barrierestruktur mit ihrem charakteristischen Aufbau. Daher lassen sich vor allem Barriestörungen gut behandeln (10). Soweit es sich um eine unterstützende Prävention handelt, können individuelle kosmetische Formulierungen in der Apotheke unter Beachtung der Kosmetikverordnung (KVO) hergestellt werden (11, 12, 13). Bei dermatologischen Rezepturen (14, 15, 16) ist gemäß Apothekenbetriebsordnung insbesondere auf die Definition von Hilfsstoffen (Cremebasen) und pharmazeutischen Wirkstoffen zu achten (17, 18). Eine Reihe von Wirkstoffen wird sowohl dermatologisch als auch kosmetisch genutzt (19); in diesen Fällen ist die jeweilige gesetzeskonforme Auslobung zu berücksichtigen.

Topische Behandlungen lassen sich modular durch individuelle Rezepturen oder alternativ durch die Anwendung von lamellaren Fertigpräparaten realisieren. Im Vordergrund stehen Präparate zur Pflege bei Barriere-, Verhornungs- und Bindegewebsstörungen sowie zum Sonnenschutz. Der Übergang von der dermatologischen Therapie zur kosmetischen Prävention ist leicht zu vollziehen.

Die indikationsbezogene Gegenüberstellung kosmetischer und dermatologischer Rezepturen zeigt, dass viele Hautstörungen durch eine geeignete Hautpflege behoben werden können (20, 21, 23). Die Freisetzung von Wirkstoffen aus lamellaren Präparaten ist charakteristisch: Bei Liposomen mit polaren Wirkstoffen wie Azelainsäure können hohe Initialdosierungen vermieden werden. Vitamin-A-Derivate aus phospholipidischen Nanodispersionen zeigen schon bei niedrigen Konzentrationen



typische Vitamin-A-Säure-Effekte (23). Bei Cremegrundlagen werden Depot-Effekte beobachtet, die zeitabhängige Dosisreduzierungen ermöglichen (24).

Die gegenwärtige Studienlage lamellarer Formulierungen wird zusammengefasst (25) – mit dem Hinweis auf ein themenbezogenes Symposium im Mai 2013 (26).

Literatur:

- 1 Lautenschläger H, Albrecht M, Bohn M, Weisser M, Wasserhaltige Hautschutzpräparate zur Prävention von Hautschäden, DE 19857492 (14.12.98) (Lautenschläger, Kuhs GmbH)
- 2 Lautenschläger H, Universelle Basiscremes mit Membran-Struktur für Hautpflege, Haut-schutz und Dermatika, Österreichische Apothekerzeitung 2002;56;14:679
- 3 Derma Membran Struktur®: Fortschritt im betrieblichen Hautschutz, Symposium Medical 2001;12;5:37
- 4 Lautenschläger H, Kühlschmierstoffe und Hautschutz – neue Perspekti-ven, Mineralöltechnik 1998;5:1-16
- 5 Lautenschläger, Kühlschmierstoffe – Forderungen des modernen Hautschutzes, Mineralöltechnik 1996;6:1-19
- 6 dermaviduals®-Hautschutzplan 2013:1-3 (für Betriebe)
- 7 Lautenschläger H, Liposomes, Handbook of Cosmetic Science and Technology (Barel AO, Paye M and Maibach HI), CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton 2006:155-163
- 8 Lautenschläger H, Albrecht M, Bohn M, Weisser M, Hautschutzpräparate zur Prävention von Hautschäden, DE 19857490 (14.12.98) (Lautenschläger, Kuhs GmbH)
- 9 Lautenschläger H, Angewandte Korneotherapie in der Hautpflege – ein Leitfaden für die Anti-Aging-Behandlung, Ästhetische Dermatologie (mdm) 2007;3:8-16
- 10 Lautenschläger H, Dem Juckreiz den Kampf ansagen, LiBK - Lehrer im Berufsfeld Hautpflege 2012;4:10-11
- 11 Neues Rezeptur-Formularium (NRF): Kosmetika-Herstellung in der Apotheke, Govi-Verlag, 2010:1-3
- 12 CPNP-Portal, http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/cpnp/index_en.htm
- 13 Leitlinien zur Einhaltung der Verordnung 1223/2009 über kosmetische Mittel, Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e. V. (IKW), Stand: 9.8.2012 (www.ikw.org)
- 14 Valenta C, Salbengrundlagen; ÖAZ 2005;16:770-773
- 15 Valenta C, Stabilität: Cyproteronacetat in magistralen Zubereitungen, ÖAZ 2002;56:676-678
- 16 Wolf G, Höger PH, Dermatologische Basistherapie mit hypoallergenen und noxenfreien Externa im Kindesalter, JDDG 2009;7:50-60
- 17 Apothekenbetriebsordnung, Pharmazeutische Zeitung 2012;12;Supplement:1-54
- 18 Zipp S, Wareneingangskontrolle von Wirk- und Hilfsstoffen mit dem Fokus auf GMP und regulatorische Anforderungen, Pharm. Ind. 2012;74;4:547-555
- 19 Lautenschläger H, Synergien nutzen – Wie Wirkstoffe und Cremebasen Kosmetik und Pharmazie verbinden, Kosmetische Praxis 2010;3:10-12
- 20 Lautenschläger H, Übersicht: Behandlung von Problemhäuten, Kosmetik International 2012;8:16-18
- 21 Lautenschläger H, Grenzgänger – Kosmetische Pflege auf den Punkt gebracht, Beauty Forum 2010;8:27-29
- 22 Lautenschläger H, Gegenüberstellung – kosmetische und pharmazeutische Wirkstoffe,



H. Lautenschläger

Kosmetik International 2010;10:32-36

23 Lautenschläger H, Freisetzung und Bioverfügbarkeit – eine Übersicht; Kosmetik & Pflege 2013;1:36-37 (wird fortgesetzt)

24 Lautenschläger H, Nervensache – erwünschte und unerwünschte Effekte, Kosmetik International 2013;2:40-42

25 Lautenschläger H, Korneotherapie - Bindeglied zwischen Dermatologie und Kosmetik (ISBN 978-3-00-035755-8), 2011:269-270

26 2nd Symposium on Corneotherapy, Langenfeld, 10.-12.5.2013 (www.dermaivduals.de)



Firmenseminar: „Grenzgänger – Lamellare topische Präparate im Spannungsfeld zwischen Kosmetik und Pharmazie“

Lamellare Formulierungen als Rezepturgrundlagen - Von der High-Tech-Analyse bis zur Identitätskontrolle in der Apotheke

*Prof. Dr. Cornelia Keck,
Fachhochschule Kaiserslautern, Campus Pirmasens*

Lamellare Strukturen bestehen aus vielen zu einander parallel angeordneten Blättchen oder Scheiben. Diese Strukturen sind sowohl in der Natur als auch in der Technik weit verbreitet. Beispiele sind die Lamellen von Pilzen, Luftfilter in Autos oder die Haftlamellen der Geckofüße. Lamellare Strukturen finden sich auch im menschlichen Körper, zum Beispiel in Knochen oder in der obersten Schicht der Epidermis. Lamellen haben auf Grund ihrer Struktur eine hohe Stabilität und bezogen auf ihr Volumen eine relativ große Oberfläche. Sie dienen daher zumeist zur Stabilisation dreidimensionaler Strukturen ohne großen Material - beziehungsweise Gewichtseinsatz.

Lamellare Strukturen können auch in Cremes vorkommen. Auch dort tragen sie maßgeblich zur Struktur der Creme, das heißt zur Konsistenzgebung beziehungsweise zur Streichfähigkeit der Formulierungen bei. Ein Beispiel aus den bekannten Rezepturgrundlagen ist die hydrophile Salbe DAB (1). Es handelt sich daher um eine stabile Formulierung, was für die Verarbeitung von Wirkstoffen innerhalb der Magistralrezeptur ein bedeutender Vorteil ist. Die Entwicklung solcher Grundlagen ist ein Teilgebiet der Pharmazeutischen Technologie.

Aufgabe der Pharmazeutischen Technologie ist es, Arzneistoffe optimal zu formulieren. Mit Hilfe geeigneter Hilfsstoffe und Verfahren sollen diese so verarbeitet werden, dass sie nach Applikation optimal wirken können und möglichst keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auftreten. Ziel ist es also, den Wirkstoff mit einem geeigneten Vehikel in der erforderlichen Menge zur richtigen Zeit zum gewünschten Wirkort zu transportieren und optimal freizusetzen.

Für die dermale Applikation, insbesondere im Bereich der Magistralrezepturen, wird zumeist keine systemische, sondern eine rein lokale Arzneistoffwirkung angestrebt. Ziel ist die optimale Wirkstoffanreicherung in der Haut. Wie gut ein Arzneistoff in die Haut gelangt, ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Dazu zählen die chemische Natur des Wirkstoffs, der individuelle Hautzustand, aber auch die Eigenschaften des Arzneistoffvehikels (1).

Neben den klassischen Arzneistoffträgern (zum Beispiel Emulsionen, Suspensionen oder Salben, Cremes, Gele und Pasten) gibt es heute zahlreiche Strategien, um die Arzneistoffpenetration zu optimieren. Dazu zählen beispielsweise nanoskalige Materialien wie Liposomen (2), Mikroemulsionen (3), Lipidnanopartikel (4) oder Nanokristalle (5). Jedes dieser Vehikel bietet



verschiedene Vorteile. Allen gemeinsam ist, dass auch diese Trägerpartikel, genau wie der Arzneistoff selbst, in eine geeignete Grundlage eingearbeitet werden müssen, um eine gute Applizierbarkeit zu gewährleisten.

Dermale Grundlagen sind in den meisten Fällen den sogenannten halbfesten Arzneiformen zuzuordnen. Die halbfeste Konsistenz (das heißt ihre begrenzte Formstabilität) ist auf verschiedene kolloide Zustände zurückzuführen, „über deren Wesen trotz intensiver Forschung bisher nur wenig bekannt ist“ (1). Da aber die kolloidale Struktur der Grundlage einen wesentlichen Einfluss auf das Penetrationsverhalten eines Arzneistoffes hat (1), ist ein wesentliches Ziel der Galenik nicht nur die Entwicklung innovativer Trägersysteme, sondern auch das Verständnis über den Einfluss der Struktur auf die Arzneistoffpenetration. Mit diesem Ziel wurden innerhalb der letzten Jahre viele „High Tech Analysen“ etabliert, die zur Strukturaufklärung solcher Systeme beitragen konnten. Neben verschiedenen mikroskopischen Methoden gehören dazu auch dynamische Lichtstreuung und die Laserbeugungsanalyse zur Partikelgrößenmessung sowie Röntgenstrukturbeugungs- oder Neutronenstreulichtverfahren.

Ein sich abzeichnender Trend in der Pharmazie ist die sogenannte „personalized medicine“, da eine Individualtherapie unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten die Therapieeffizienz erhöht und die Zahl der Therapieversager senken kann. Im Bereich der dermalen Therapie steckt die Individualtherapie jedoch noch in den Kinderschuhen. Dermale Individualtherapie sollte durch geeignete Testmethoden zunächst den individuellen Hautzustand des Patienten ermitteln. Dazu zählt beispielsweise die Bestimmung der Hautbarrierefunktion, der Hautfeuchtigkeit und der Sebumproduktion. Dazu eignen sich nachweislich Methoden, die im kosmetischen Bereich bereits standardisiert eingesetzt werden. Anhand der Analyse können dann individuell optimale Grundlagen ausgewählt werden. Zur Erhöhung des Therapieerfolges und basierend auf der Analyse können dann auch individuelle Empfehlungen für die nicht-medikamentöse adjuvante Hautpflege ausgesprochen werden.

Um diesem Ziel gerecht zu werden, wurden neuartige lamellare Formulierungen, sogenannte Derma-Membran-Strukturen (DMS), entwickelt, die im Gegensatz zu herkömmlichen Rezepturgrundlagen in ihrer lamellaren Struktur der Hautstruktur nachempfunden sind und als individuell an verschiedene Hautbedürfnisse anpassbar beschrieben werden (6).

Diese Grundlagen sind im Bereich der Rezepturgrundlagen noch relativ neu. Im Gegensatz zu den klassischen pharmazeutischen Grundlagen weisen sie jedoch erhebliche Vorteile auf. So konnte beispielsweise für diese speziellen Formulierungen gezeigt werden, dass sie besonders hautfreundlich sind und aufgrund ihrer kolloidalen Struktur die Hautbarrierefunktion erheblich verbessern (7). Die Herstellung und Prüfung gemäß ApBetrO sowie die Stabilitätskriterien der Rezepturen werden im Vortrag erläutert.

Literatur:

- 1 KH Bauer, KH Frömming, CF Führer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 8. Aufl., 2006, S. 273-290
- 2 MB Pierre, I Dos Santos Miranda Costa, Liposomal systems as drug delivery vehicles for dermal and transdermal applications, Arch Dermatol Res, 2011 (303), p.607-21
- 3 P Santos, AC Watkinson, J Hadgraft, ME Lane, Application of microemulsions in dermal and



transdermal drug delivery, *Skin Pharmacol Physiol.*, 2008 (21), p.246-59.

4 RH Müller, S Gohla, CM Keck, State of the art of nanocrystals - Special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery, *Eur J Pharm Biopharm*, 2011 (78), p. 1-9.

5 RH Müller, R Shegokar, CM Keck, 20 Years of Lipid Nanoparticles (SLN and NLC): Present State of Development and Industrial Applications. *Curr Drug Discov Technol*, 2011 (8), p. 207-27.

6 H Lautenschläger, M Albrecht, M Bohn, M Weisser, Wasserhaltige Hautschutzpräparate zur Prävention von Hautschäden, DE 19857492, 1998.

7 J Wohlrab, T Klapperstück, HW Reinhardt, M Albrecht, Interaction of epicutaneously applied lipids with stratum corneum depends on the presence of either emulsifiers or hydrogenated phosphatidylcholine. *Skin Pharmacol Physiol.*, 2010 (23), p. 298-305



Firmenseminar: „Grenzgänger – Lamellare topische Präparate im Spannungsfeld zwischen Kosmetik und Pharmazie“

Kosmetische und pharmazeutische lamellare Individualrezepturen - Rechtliche Fragen und Abgrenzungen

*RA Dr. jur. Frank Pflüger,
Baker & McKenzie Partnerschaft, Frankfurt am Main*

Auch für kosmetische (lamellare) Individual-Rezepturen kann sich zunächst die Abgrenzungsfrage zu Arzneimitteln stellen. Praktisch bedeutsam ist dies aufgrund arzneimittel- und kosmetikrechtlich divergierender Vorschriften zum Beispiel bezüglich Kennzeichnung (14 ApoBetro, gegebenenfalls 10 AMG vs. Art. 19 EU-KosmV), Herstellung (7 ApoBetro beziehungsweise AMWHV vs. Art. 8, 10 EU-KosmV) oder Dokumentation (Art. 11 EU-KosmV). Vor dem Hintergrund der in der Rechtsprechung zunehmend verschärften Anforderungen an die „wesentlichen Herstellungsschritte“ bei Apotheken-Rezepturarzneimitteln [BGH NJW 2012, 3665: Kein Rezepturprivileg bei bloßer Rekonstituierung (durch Lösung in NaCl)] könnte auch einmal die Abgrenzung zum Fertigarzneimittel relevant werden, wobei die für Fertigarzneimittel erforderliche Zulassung (§§ 21 ff. AMG) für Apotheker nicht praktikabel erlangbar sein dürfte.

Kosmetische Rezepturen, die zum Beispiel nach Konsumentenwunsch modular zusammenstellbar sind (Basiscreme, Auswahl an Wirkstoffen wie zum Beispiel Vitaminen, Ölen, Echinacea), bleiben als Kosmetika (i.S.v. § 2 Abs. 5 LFGB bzw. Art. 2 Abs. 1 lit. a EU-KosmV) klassifiziert, wenn in der Präsentation und Verkehrsanschauung die pflegende oder schützende Zweckbestimmung überwiegt. Ein etwaiger medizinischer Nebennutzen oder die Verwendung eines ambivalenten (sowohl arzneilich als auch kosmetisch wirksamen) Inhaltsstoffs allein lassen das Produkt noch nicht zum Arzneimittel umschlagen. Die sogenannte Zweifelsregelung nach § 2 Abs. 3a AMG (im Zweifel Arzneimittel) ändert hieran nichts, da sie nur bei vollumfänglich alternativer Einstufbarkeit eingreift (vgl. VG Ansbach v. 20.11.2012 – AN 1 K 11.02035). Kein Kosmetikum, sondern ein (Rezeptur-)Arzneimittel wird aber in der Regel bei einer Magistralrezeptur vorliegen, welche zur Behandlung einer physiologischen Störung mit Krankheitswert verordnet wird (zum Beispiel lipophile Salbe bei chronischer Dermatose). Eine arzneiliche Einstufung folgt hier auch aus dem Aspekt des Funktionsarzneimittels, da regelmäßig von einer signifikanten pharmakologischen Wirkung auszugehen sein dürfte.

Bei kosmetischer Klassifizierung einer in der Apotheke fertig hergestellten Rezeptur wird man in der Regel den Apotheker als „verantwortliche Person“ im Sinne von Art. 4 EU-KosmV ansehen müssen. Für diese gilt der Kanon der regulatorischen Anforderungen der EU-KosmV. Gemäß NRF-Rezepturhinweis [NRF, Hinweis vom 19.03.2010] erstreckte sich dies unter Geltung der „alten“ deutschen KosmV auf die einschlägigen Regelungen zu Inhaltsstoffbeschränkungen, Kennzeichnung, Dokumentations-Bereithaltung, Notifikation und GMP. Daran soll sich nach Ansicht der Rechtsprechung (vgl. VG Ansbach, a.a.O.) durch die Umstellung auf die EU-KosmV prinzipiell nichts ändern. Die EU-KosmV geht freilich mit einigen technischen



Umsetzungsänderungen einher (CPNP-System nach Art. 13, Produktinformationsdatei nach Art. 11). Im GMP-Bereich wäre die EN ISO 22716 beachtlich.

Im Bereich der Rezepturarztneimittel hat die neue ApoBetrO (§ 7) die Herstellungsanforderungen modifiziert. Im Mittelpunkt stehen die zu dokumentierende Plausibilitätsprüfung beziehungsweise die Herstellungsanweisung und das Herstellungsprotokoll. Nach Expertenansicht darf bei standardisierten Rezepturen im Rahmen der Plausibilitätsprüfung auf NRF-Vorlagen verwiesen werden [Pfeil/Pieck, ApoBetrO Kommentar, § 7, Rn. 7]. Rechtlich nicht thematisiert (durch die Rechtsprechung) findet sich bisher die Frage, ob in der Apotheke bei kosmetisch klassifizierten Rezepturen (auch auf modularer Basis) anstelle der Kosmetik-GMP-Anforderungen nach Art. 8 EU-KosmV, welche eher auf industrielle Maßstäbe ausgerichtet sind, alternativ eine – zumindest teilweise – analoge Erfüllung der Rezeptur- (oder Defekturen)-Regeln nach §§ 7, (8) ApoBetrO ausreichen könnte. Eventuell ist hier auch ein Regime sui generis aufzulegen. Dies wird jedoch weniger juristischer determiniert als vielmehr seitens der Fachkreise und Aufsichtsbehörden zu erörtern sein.

Genuin rechtlich relevant wiederum sind Fragen der Bewerbung und Produktauslobung. Anders als im anderen „klassischen“ Abgrenzungsbereich, nämlich der Arzneimittel zu den Nahrungsergänzungsmitteln, ist bei Kosmetika in den gesetzlichen Täuschungs- beziehungsweise Irreführungsverboten keine generelle Untersagung normiert, wonach einem Kosmetikum nicht der „Anschein eines Arzneimittels“ gegeben werden darf (vgl. § 11 Abs. Nr. 4 vs. § 27 LFGB). Das heißt, Bezugnahmen auf medizinische (dermatologische) Indikationen in der Zweckbestimmung eines Rezeptur-Kosmetikums sind grundsätzlich erlaubt. Eine Überakzentuierung kann jedoch das Produkt unter Umständen in ein Präsentationsarzneimittel umschlagen lassen, was wettbewerbs- und aufsichtsrechtlich andere Vermarktungsnachteile nach sich ziehen kann.

Medizinisch „neben-indizierte“ Kosmetika unterliegen – genauso wie Arzneimittel – dem Heilmittelwerberecht (§ 1 Abs. 1 Nr. 2, Abs. 2 HWG). Unzulässig ist danach insbesondere jegliche Werbung mit Erfolgsgarantien. Kürzlich liberalisiert wurde das HWG indes insoweit, als dass nun gegenüber Patienten der Einsatz von Testimonial-Werbung sowie bildlichen Darstellungen von Körperveränderungen grundsätzlich erlaubt ist. Der forensisch „neuralgische Punkt“ in der Kosmetikwerbung (einschließlich Individualrezepturen) liegt nach wie vor bei der Verwendung wissenschaftlich nicht hinreichend gesicherter Wirkaussagen, was nach § 27 LFGB verboten ist (zum Beispiel OLG Hamburg LMRR 2005, 62: Angabe „Sichtbare Glättung bis zu 50 % geringere Faltentiefe“ ohne ausreichende Literatur- beziehungsweise Studienabsicherung). Nach neuerer Rechtsprechung (BGH GRUR 2010, 359 „Vorbeugen mit Coffein“) kann eine hinreichende wissenschaftliche Absicherung der einem kosmetischen Mittel beigelegten Wirkung sich jedoch schon aus einer einzelnen – auch unveröffentlichten – Arbeit ergeben, sofern diese auf überzeugenden Methoden und Feststellungen beruht.

