

# Weiterentwicklung in der transdermalen Hormonsubstitution

- ▶ Bioäquivalenz mit anderen transdermalen Systemen
- ▶ Hautverträglichkeit und Klebefähigkeit im Vergleich

## ZUM THEMA

Bei der Hormonsubstitution geht es um mehr als um die Behandlung klimakterischer Beschwerden. Der langfristige Schutz vor Osteoporose, die Gefäßprotektion, die Verbesserung der Elastizität von Haut und Schleimhäuten und damit auch der urogenitalen Beschwerden sind weitere positive Effekte.

Um langfristig eine hohe Compliance zu erreichen, ist es jedoch erforderlich, die Therapie genau auf die Bedürfnisse der Patientin abzustimmen und das Risiko potentieller Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Transdermale Präparate haben den Vorteil, dass nur etwa ein Vierzigstel der für die orale Estrogen-substitution benötigten Wirkstoffmenge erforderlich ist, um eine Wirkung zu erzielen. Der bei oraler Gabe exzessive Estrogenmetabolismus in der Leber und die Akkumulation unphysiologisch hoher Estrogenmetabolite mit möglicher genotoxischer und kanzerogener Wirkung werden somit vermieden.

Bereits 1987 wurde das erste Pflaster zur transdermalen Estrogensubstitution vorgestellt – ein noch relativ großes Reservoir-Pflaster. In den 90er Jahren erzielte man mit der Entwicklung der Matrixpflaster einen deutlichen Fortschritt. Da die Klebstoffmatrix nicht nur für die Haftung des Pflasters auf der Haut verantwortlich ist, sondern gleichzeitig als Träger des Wirkstoffes fungiert, wird ein zusätzliches Estradiol-Reservoir nicht mehr benötigt. Die neuen Matrixpflaster sind damit wesentlich dünner und flexibler. Mit Estradot® steht jetzt das erste Pflaster der 3. Generation zur Verfügung. Dieses 17 $\beta$ -Estradiol-DOT (Delivery Optimized Thermodynamics)-Pflaster ist bei gleicher Wirkstoffabgabe – aufgrund einer neuen Technologie – bis zu 66 % kleiner als herkömmliche Matrixpflaster.

Bei herkömmlichen Matrixpflastern wird Acryl als Träger des Estradiols und als Klebstoff verwendet. Da bei zunehmender Sättigung des Acryls mit Estradiol die

Klebefähigkeit nachlässt, ist die Estradiolmenge pro Fläche begrenzt. Dieses Problem wird bei dem neuen DOT-Pflaster umgangen, indem das Acryl nur als Träger-substanz des Estradiols dient und als Klebstoff Silikon benutzt wird. In einem ersten Schritt werden Acryl und Estradiol gemischt. Anschließend wird dieses Gemisch mit Silikon vermischt. Dadurch entstehen Mikrokammern mit Estradiol innerhalb der Silikon-Klebstoffmatrix, was in einem hohen lokalen Konzentrationsgradienten zur Haut resultiert. Die Folge ist eine dreifach höhere Hautpermeation im Vergleich zu herkömmlichen Matrixpflastern, weshalb die Größe auf ein Drittel reduziert werden konnte. So beträgt die Pflastergröße bei einer täglichen Abgabemenge von 50  $\mu$ g 17 $\beta$ -Estradiol nur 5 cm<sup>2</sup>. Da die hohe Permeation ohne den Zusatz hautreizender Penetrationsverstärker erreicht wird, ist die Hautverträglichkeit verbessert. Gleichzeitig konnte die Klebefähigkeit verbessert werden.

TABELLE 1

### Design der Bioäquivalenz-Studien

Studie	Design	Pflaster	Abgaberate ( $\mu$ g/die)	Applikationsdauer (Tage)	n
1012	3 Perioden, crossover Einmaldosierung	3. Generation 2. Generation	50 bzw. 100 100	3,5	12
N09/004	2 Perioden, crossover Mehrfachdosierung	3. Generation 2. Generation	50 50	14	32
N09/005	4 Perioden, crossover Einmaldosierung	2. Generation	25 37,5 50 100	3,5	32
N09/008	Präparatevergleich	3. Generation 2. Generation, anderer Hersteller	50 50	7	12
1007	4 Perioden, crossover Mehrfachdosierung	2. Generation  2. Generation 1. Generation	37,5 100 100 100	10,5	19



Springer

25. A  
673  
35.5 Reel -  
ZB MED