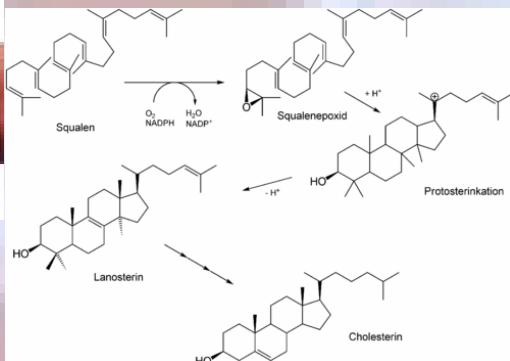


Pharmazeutische Entwicklung von Dermatika - Hilfsstoffe

Regulatorische Anforderungen

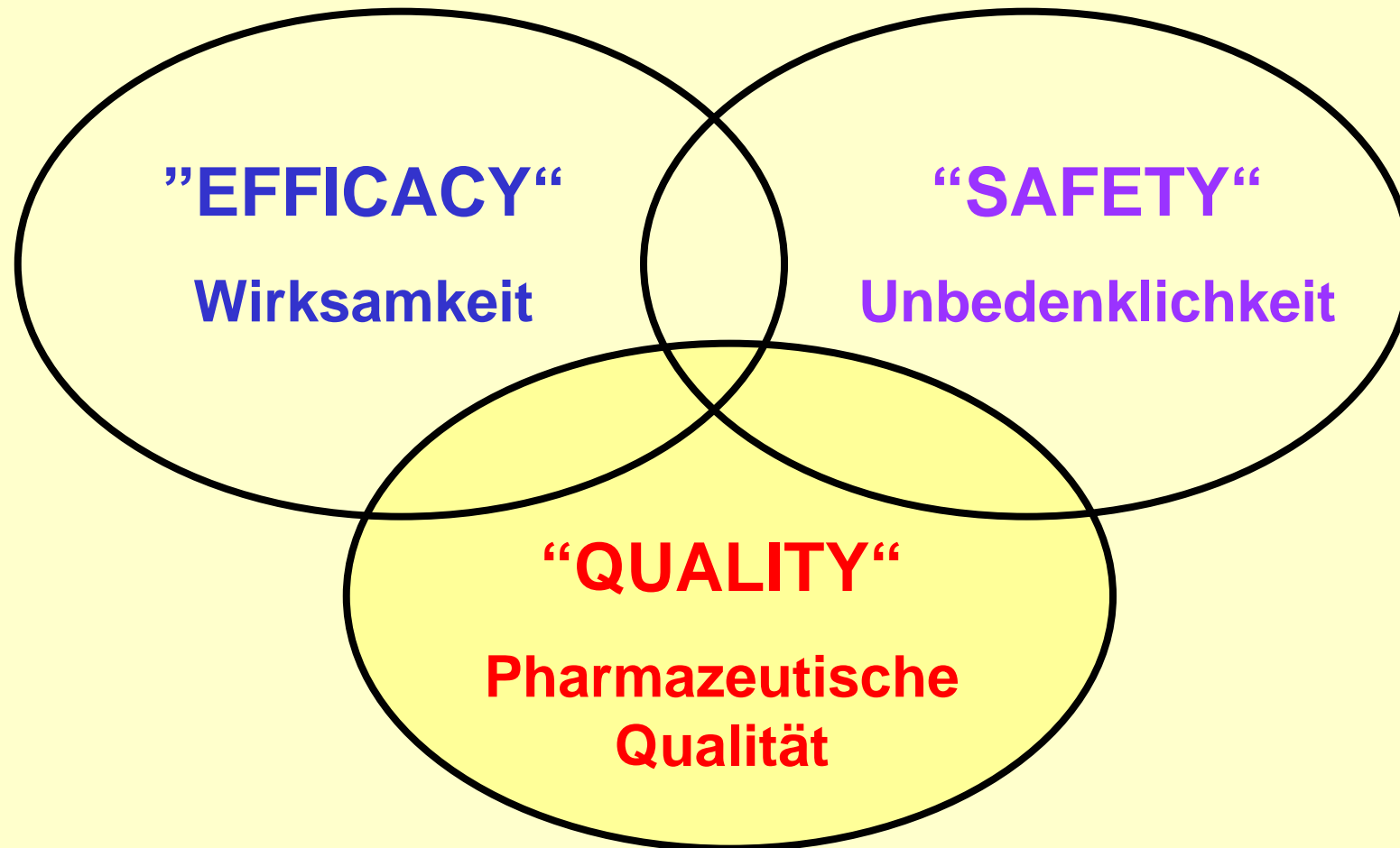


Cornelia Hippchen
BfArM, Bonn

Inhalt:

- **Einführung**
- **Regularien I**
- **Regularien II**
- **Anforderungen an die Pharmazeutische Entwicklung**
- **Häufige Fehler in der Dokumentation**

Arzneimittelzulassung



Pharmazeutische Qualität

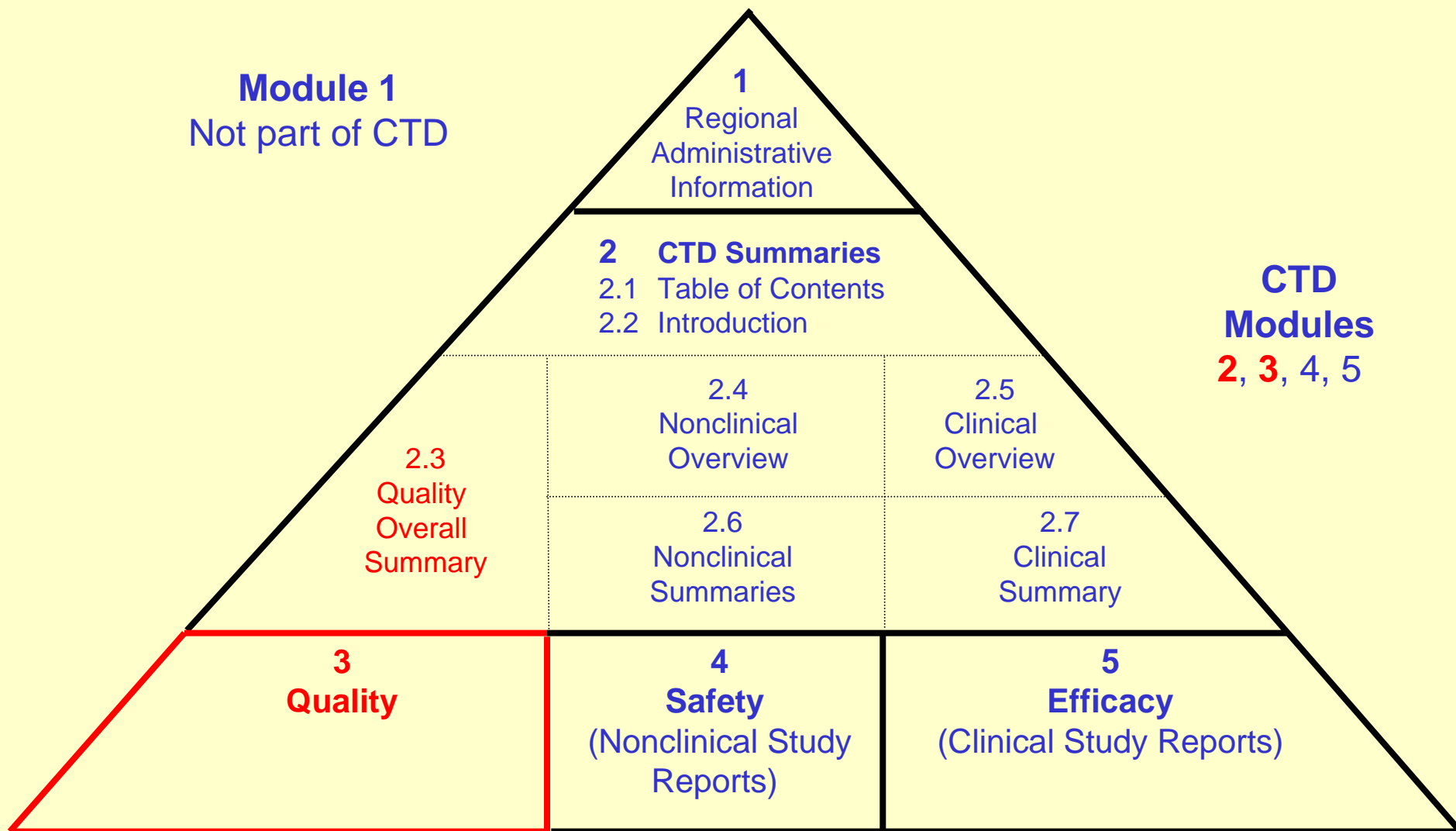
§ 25 Arzneimittelgesetz

- Entscheidung über die Zulassung -

(2) . . .

- Das Arzneimittel muss nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse **ausreichend geprüft** worden sein.
- Das Arzneimittel muss die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln **angemessene Qualität** aufweisen.

Common Technical Document



CTD-Module 3 „Quality“

3.2.P Drug Product

3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.4 Control of Excipients

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.6 Reference Standards or Materials

3.2.P.7 Container Closure System

3.2.P.8 Stability

3.2.A

CTD-Module 3 „Quality“

3.2.P.2.1 Components of the Drug Product

3.2.P.2.1.2 Excipients

The choice of excipients listed in 3.2.P.1, their **concentration**, their **characteristics** that can influence the **drug product performance** should be discussed relative to their respective functions.

Reference CPMP Guideline: "Excipients in the Dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product (EMA/CHMP/QWP/396951/2006)"

CTD-Module 3 „Quality“

3.2.P.2.2 Drug Product

3.2.P.2.2.1 Formulation Development

A brief summary describing the development of the drug product should be provided, taking into consideration the **proposed route of administration** and **usage**. The differences between clinical formulations and the formulation (i.e. composition) described in 3.2.P.1 should be discussed.

3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties

Parameters relevant to the performance of the drug product, such as pH, ionic strength, dissolution, redispersion, reconstitution, particle size distribution, aggregation, polymorphism, **rheological properties**, biological activity or potency, and/or immunological activity, should be addressed.

Inhalt:

- Einführung
- **Regularien I**
- Regularien II
- Anforderungen an die Pharmazeutische Entwicklung
- Häufige Fehler in der Dokumentation

Regularien I

- **Gesetze (z. B. AMG)**
- **Nationale Verordnungen, EU-Regulations**
- **Nationale Richtlinien, EU-Directives**
z.B. Directive 2001/83/EC, zuletzt geändert durch die Directive 2008/29/EC vom 11. März 2008)
- **Leitlinien, Notes for Guidance (z. B. Arzneibuch, ICH-/EU-Leitlinien zur Qualität)**
- **Mitteilungen, Empfehlungen, Bekanntmachungen, etc.**

AMG und Arzneibuch

§ 55 Arzneimittelgesetz (AMG) - Arzneibuch -

- (1) Das Arzneibuch ist eine vom Bundesministerium bekanntgemachte Sammlung **anerkannter pharmazeutischer Regeln** über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen.

- (8) Arzneimittel dürfen nur hergestellt und zur Abgabe an den Verbraucher im Geltungsbereich dieses Gesetzes in den Verkehr gebracht werden, wenn die in ihnen enthaltenen Stoffe und ihre Darreichungsformen den **anerkannten pharmazeutischen Regeln** entsprechen.

Europäisches Arzneibuch, 6. Ausgabe

1.1 Allgemeines

„Die Prüfungen auf Reinheit und Bestimmungen, auf denen die Qualitätsanforderungen des Arzneibuchs basieren, sind die offiziellen Methoden. Mit Zustimmung der zuständigen Behörde können **alternative Analysemethoden** zu Kontrollzwecken eingesetzt werden, wenn diese sicherstellen, dass unzweideutig entschieden werden kann, ob die Substanz den Anforderungen des Arzneibuchs entsprechen würde, wenn die offiziellen Methoden angewendet würden.

In Zweifels- oder Streitfällen sind allein die Analysemethoden des Arzneibuchs ausschlaggebend.“

Directive 2001/83/EC und die Notes for Guidance

Die Directive 2001/83/EC (zuletzt geändert durch die Directive 2008/29/EC) regelt "any rules governing the production, distribution and use of medicinal products" Annex I (Neufassung vom 11. März 2008):

„In assembling the dossier for application for marketing authorisation, applicants shall also take into account the **scientific guidelines relating to the quality**, safety and efficacy of medicinal products for human use as adopted by the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) ...”

Stufenplanbescheid

Bekanntmachung über die Registrierung, Zulassung und Nachzulassung von Arzneimitteln vom 5. Dezember 2003

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II betrifft
Benzalkoniumchlorid als Konservierungsstoff in Arzneimitteln zur
Anwendung in der Nase

Bezug: Anhörung nach dem Stufenplanverfahren, veröffentlicht im
Bundesanzeiger 120 vom 3.7.02

(Bfarm-Website bzw. BAnz-Nr. XXX vom XX.XX.200X)

Hinweis auf „**Therapeutische Alternativen**“:

**Konservierungsmittelfreie Ein-Dosis-Behältnisse oder refluxfreie
Pumpen bei Mehrdosenbehältnissen**

Weitere Regelwerke:

- **DAC**
Deutscher Arzneimittel Codex
- **NRF**
Neues Rezeptformularium

Inhalt:

- Einführung
- Regularien I
- **Regularien II**
- Anforderungen an die Pharmazeutische Entwicklung
- Häufige Fehler in der Dokumentation

Europäisches Arzneibuch, 6. Ausgabe

Liquid preparations for cutaneous application <0927>

- Emulsions
- Shampoos
- Cutaneous foams

Powders for cutaneous application <1166>

Semi-solid preparations for cutaneous application <0132>

- Ointments
- Creams
- Gels
- Pastes
- Poultices
- Medicated Plasters

Europäisches Arzneibuch, 6. Ausgabe

Einige Ph. Eur. Monographien (Auswahl):

- 2.02.01. Clarity and degree of opalescence of liquids
- 2.02.03. Potentiometric determination of pH
- 2.02.09. Capillary viscometer method
- 2.02.10. Viscosity-Rotating viscometer method
- 2.06.12 Microbiological Examination of Non-Sterile Products

- 2.09.28. Test for deliverable Mass or Volume of Liquid and Semi-solid Preparations
- 2.09.37 Optical microscopy

- 5.1.3 Efficacy of Antimicrobial Preservation
- 5.1.4 Microbiological Quality of Pharmaceutical Preparations

EU-Leitlinien

Einige EU-Leitlinien (Auswahl):

- Note for Guidance (NfG) on Development Pharmaceuticals (EMA/CHMP/167068/2004)
- **Pharmaceutical Development Q8**
- **Guideline on the Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product** (EMA/CHMP/QWP/396951/2006)
- NfG on Manufacture of the Finished Dosage Form (CPMP/QWP/486/95)
- NfG on Plastic Immediate Packaging Materials (CPMP/QWP/4359/03)
- NfG Specifications (ICH Q6A)
- **NfG on In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products** (CPMP/QWP/2934/99)

Guideline on the Excipients...

4.2 Drug Product Pharmaceutical Development

- explanation of the choice of the excipient(s)
- Compatibility ... should be established
- The excipients ...should be discussed in relation to the respective function of each excipient.

Guideline on the Excipients...

4.3 Specifications

- Colouring matters...satisfy ...Directive 78/25/EEC and/or 94/36/EC (foodstuffs)
- a) Excipients **described** in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of an EU Member State
- b) Excipients **described in a third country** pharmacopoeia
- c) Excipients **not described** in any pharmacopoeia

Guideline on the Excipients...

a) Excipients described in the European Pharmacopoeia ...

- Reference to the **current** edition
- If **other tests** are used, proof should be supplied that the test methods are at least **equivalent** to those described in the pharmacopoeia
- It may be necessary to add tests and acceptance criteria to the pharmacopoeial specification, depending on the intended use of the excipient (**functionality-related characteristics**)
- Kompatibilität mit der Monographie ist zu belegen

Guideline on the Excipients...

b) Excipients described in a third country Pharmacopoeia ...

- ... compliance with the monograph of a third country pharmacopoeia (e.g. United States Pharmacopoeia/National Formulary and Japanese Pharmacopoeia) can be accepted
- The applicant should justify the reference to such pharmacopoeia and submit justified specifications in accordance with the general monograph of the European Pharmacopoeia:
Substances for Pharmaceutical use

Guideline on the Excipients...

c) Excipients **not described** in any Pharmacopoeia ...

- Physical characteristics
- Identification tests
- Purity tests, including limits for total and individual impurities
- Purity tests may be physical, chemical, biological and, if appropriate, immunological
- Assay or limit tests if necessary and corresponding validation parameters
- Other relevant tests e.g. tests on parameters (quantitative), which have been determined to influence the performance of the dosage form

Inhalt:

- Einführung
- Regularien I
- Regularien II
- **Anforderungen an die Pharmazeutische Entwicklung**
- Häufige Fehler in der Dokumentation

Anforderungen an die Pharmazeutische Entwicklung

1. Auswahl der Wirk- und Hilfsstoffe
2. Galenische Formulierung
3. Behältnis und Verschlusssystem
4. Herstellung und Inprozeßkontrollen
5. Freigabe
6. Stabilitätsuntersuchungen

Anforderungen an die Pharmazeutische Entwicklung

Was wird im Dossier erwartet?

- Warum wurden die Hilfsstoffe ausgewählt?
- Welche Entwicklungsschritte wurden unternommen?
- Erfolgte ein Wechsel in der Hilfsstoffauswahl?

...ein nachvollziehbarer Abriß der Entwicklungshistorie

Inhalt:

- Einführung
- Regularien I
- Regularien II
- Anforderungen an die Pharmazeutische Entwicklung
- **Häufige Fehler in der Dokumentation**

Häufige Fehler

Dokumentation und Quality Overall Summary

- Gliederung nach CTD wird nicht ausreichend beachtet
- Unterpunkte werden nicht eingehalten
- Annexe in erheblicher Länge werden in das Dossier eingepflegt
- Kopien sind unleserlich
- Chromatogramme sind unvollständig beschriftet, fehlende Interpretation
- Quality Overall Summary beurteilt nicht die wesentlichen Punkte des Arzneimittels

Häufige Fehler

Pharmazeutische Entwicklung des Arzneimittels

- Ungenügende Erklärung zur Funktion der Hilfsstoffe
- Fehlende Begründung bzgl. des **Einsatzes** von Konservierungsmitteln
- Notwendigkeit der **Menge** des Konservierungsmittels nicht belegt
- Produktions- und Stabilitätszuschläge sind nicht begründet
- Einfluß der Umgebungsfeuchte wird aus Stabilitätsdaten abgeleitet
- Abweichung der Zusammensetzung in klinischen Chargen
- **In-use Stabilität** unzureichend getestet