



**Symposium  
Anforderungen an neue  
Rezepturbestandteile für Dermatika und  
Kosmetika**

**Dokumentation für die Zulassung topischer  
Hilfsstoffe**

**Dr. Lutz Müller**

**21.10.2008, Bonn**



## Overview

- Basis der Dokumentation
- Module 1
- Module 2
- Module 3
- Module 4
- Module 5
- Umfang der Unterlagen
- Zusammenfassung



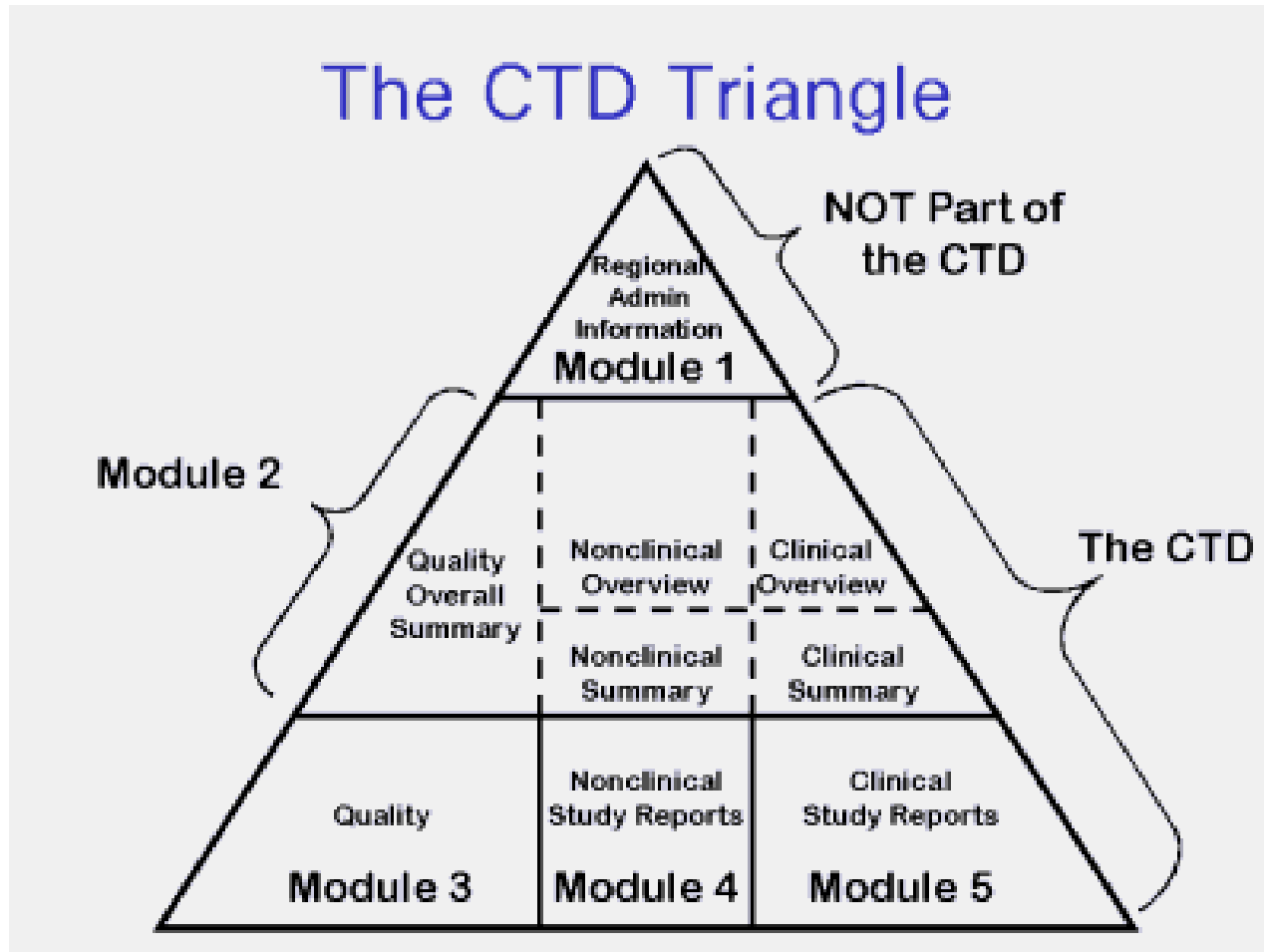
## Basis der Dokumentation

### CTD/eCTD

- Vorgaben in ICH Guideline
- Formatvorgaben keine Inhalte
- Beschleunigung der Bearbeitung
- Verwendbar in EU/EEA, USA, Japan, CH, AUS, CDN, NZL (z.T. andere Inhalte)



## Basis der Dokumentation





## Module 1

- Application Form (1.2)
  - Zusammensetzung des Arzneimittels
  - Hilfsstoffe tierischer/menschlicher Herkunft
  - Certificates of Suitability (chemical/TSE)
- Product Literature (1.3.1)
  - Zusammensetzung in Fach- und Gebrauchsinformation
  - Zusammensetzung auf der Verpackung



## Module 2

- Quality Overall Summary (2.3)
  - Zusammenfassung von Module 3.2
  - Kritische Bewertung
  - Graphiken & Tabellen



## Module 2

- Nonclinical Overview (2.4)
  - Zusammenfassende Analyse von Module 2.6 und 4
  - Bewertung der Hilfsstoffe sofern notwendig
- Clinical Overview (2.5)
  - Zusammenfassende Analyse von Module 2.7 und 5
  - Bewertung der Hilfsstoffe sofern notwendig



## Module 2

- Nonclinical Summaries (2.6)
  - Detaillierte faktische Zusammenfassung der präklinischen Daten
- Clinical Summaries (2.7)
  - Detaillierte faktische Zusammenfassung der klinischen Daten





## Module 3

- Quality (M 3.2.P)
  - 3.1 Table of Contents
  - 3.2 Body of Data
    - 3.2.S Drug Substance
    - 3.2.P Drug Product
    - 3.2.A Appendices
    - 3.2.R Regional Information
  - 3.3 Literature



## Module 3

- Drug Product (M 3.2.P)
  - Composition (3.2.P.1)
    - Zusammensetzung des Arzneimittels (Wirkstoff(e) und Hilfsstoffe)
  - Pharmaceutical development (3.2.P.2)
    - Auswahl (Art und Konzentration)
    - Eigenschaften
    - Funktion
    - Galenische Entwicklung
    - Kompatibilität (mit Wirkstoff, anderen Hilfsstoffen, Packmittel)
    - Zusammensetzung der Prüfmuster in der Klinik



## Module 3

- Drug Product (M 3.2.P)
  - Pharmaceutical development (3.2.P.2)
  - Umfang der Daten
    - Strategie
    - Zusammenfassung der Entwicklung
    - Beschreibung der Schlüsselexperimente
    - Methoden/Validierungen
    - Schlussfolgerungen



## Module 3

- Drug Product (M 3.2.P)
  - Excipients (3.2.P.4)
    - Specifications (3.2.P.4.1)
    - Analytical Procedures (3.2.P.4.2)
    - Validation of Analytical Procedures (3.2.P.4.3)
    - Justification of Specifications (3.2.P.4.4)
    - Excipients of Human or Animal Origin (3.2.P.4.5)
    - Novel Excipients (3.2.P.4.6)



## Module 3

- Drug Product (M 3.2.P)
  - Specifications (3.2.P.4.1)
    - Verweis of Arzneibuch (DAB, Ph. Eur., USP/NF)
    - Eigene Spezifikation (komplett oder teilweise)
      - Identität
      - Aussehen
      - Physikalische Eigenschaften
      - Reinheit
      - Gehalt
      - Mikrobiologie
      - Sonstige Parameter (z.B. Partikelgröße)



## Module 3

- Drug Product (M 3.2.P)
  - Analytical procedures (3.2.P.4.2)
    - Verweis auf Arzneibuchmethoden
      - Monographie für Hilfsstoff vorhanden
      - Verweis auf spezielle Methoden
    - Eigene Methoden
      - Komplette Beschreibung



## Module 3

- Drug Product (M 3.2.P)
  - Validation of Analytical Procedures (3.2.P.4.3)
    - Für alle Nicht-arzneibuchmethoden
    - Umfang gemäß Guideline ICH Q2 (R1)
    - Zusammenfassung der Daten
      - Beschreibung der Methodik
      - Vorgegebene Zielparameter
      - Einzelergebnisse (Tabelle)
      - Auswertung (Tabelle, Graphik)
      - Beispielchromatogramme/-spektren
      - Bewertung



## Module 3

- Drug product (M 3.2.P)
  - Justification of specifications (3.2.P.4.4)
    - Für alle Hilfsstoffe/Parameter ohne Arzneibuchmonographie
    - Parameter und Grenzwerte
    - Besondere Beachtung von
      - Verunreinigungen
      - Restlösungsmittel
      - Gehalt
    - Belegende Analysenzertifikate (1 – 3)





## Module 3

- Drug product (M 3.2.P)
  - Excipients of Human or Animal Origin (3.2.P.4.5)
    - Herkunft
    - Gewinnung
    - Risikofaktoren (BSE/TSE, Viren, usw.)
    - Prüfung auf Risikofaktoren
    - Details in 3.2.A.2



## Module 3

- Drug Product (M 3.2.P)
  - Novel Excipients (3.2.P.4.6)
    - Erstmals in einem Arzneimittel oder in einer neuen Art der Anwendung
    - Zusammenfassung der Daten zu
      - Herstellung
      - Charakterisierung
      - Prüfung
    - Details in 3.2.A.3



## Module 3

- Drug Product (M 3.2.P)
  - Control of Drug Product (3.2.P.5)
    - Prüfung von Hilfsstoffen (Identität, Gehalt)
  - Reference Standards or Materials (3.2.P.6)
    - Informationen zu Referenzstandards für Hilfsstoffe



## Module 3

- Appendices (3.2.A)
  - Adventitious Agents Safety Evaluation (3.2.A.2)
    - Non-virale Adventitious Agents (BSE/TSE, Bakterien, Mycoplasma, Pilze)
    - Virale Adventitious Agents



## Module 3

- Appendices (3.2.A)
  - Excipients (3.2.A.3)
    - General Information
    - Manufacture
    - Characterisation
    - Control of excipient
    - Reference standards or materials
    - Container Closure System
    - Stability
  - Guideline: EMEA/CHMP/QWP/396951/2006



## Module 3

- Excipients (3.2.A.3)
  - General Information (3.2.A.3.1)
    - Nomenclature
    - Structure
    - General Properties



## Module 3

- Excipients (3.2.A.3)
  - Manufacture (3.2.A.3.2)
    - Manufacturer(s)
    - Description of Manufacturing Process and Process Controls
    - Control of Materials
    - Controls of Critical Steps and Intermediates
    - Process Validation and/or Evaluation
    - Manufacturing Process Development



## Module 3

- Excipients (3.2.A.3)
  - Characterisation (3.2.A.3.3)
    - Elucidation of Structure and other Characteristics
    - Impurities
      - Synthesenebenprodukte
      - Abbauprodukte
      - Restlösungsmittel
      - Katalysatoren
      - Anorganische Verunreinigungen





## Module 3

- Excipients (3.2.A.3)
    - Control of Excipients (3.2.A.3.4)
      - Specification
      - Analytical Procedures
      - Validation of Analytical Procedures
      - Batch Analysis
      - Justification of Specification
- ➔ Analog zu 3.2.P.4



## Module 3

- Appendices (3.2.A)
  - Reference standards or materials (3.2.A.3.5)
  - Container Closure System (3.2.A.3.6)
  - Stability (3.2.A.3.7)
    - Stability Summary and Conclusions
    - Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
    - Stability Data



## Module 3

- Regional Information (3.2.R)
  - Certificate(s) of Suitability (3.2.R.3)
    - Chemical
    - TSE/BSE



## Module 4

- Other Toxicity Studies (4.2.3.7)
  - Komplette Studienreports
  - Englische Sprache
  - Unterschriftenseiten
  - GLP Erklärung



## Module 5

- Clinical study reports
- Qualitative und quantitative Zusammensetzung der Prüfmuster
- Prüfung von Hilfsstoffen am Menschen (Local tolerance)



## Umfang der Daten

- Arzneibuchhilfsstoffe: Basisinformationen
  - Neue Hilfsstoffe: Volle Informationen analog Wirkstoff (Guideline Excipients in the Dossier for Marketing Authorisation)
  - Andere Hilfsstoffe: Keine Goldene Regel
    - Erfahrung mit dem Hilfsstoff
    - Art der Anwendung
    - Herstellungstechnik
    - Funktionalität
- ➔ Risikobewertung durch Antragsteller



## Umfang der Daten

- Beschreibung der Untersuchungen
- Eigene Bewertung & Schlussfolgerung
- Keine GMP Informationen
- Zu wenig Daten → Rückfragen der Behörden
- Zu viele Daten → Änderungsanzeigen



## Zusammenfassung

- Richtiger Umfang der Unterlagen
- Richtiger Fundort
- Querverweise
- ➔ Schnelle Beurteilung