

Perspektiven und Herausforderungen bei der Entwicklung neuer topischer Dermatika

Dr. William Shang
Almirall Hermal GmbH, Reinbek



Solutions with you in mind

Herausforderungen für R&D

Die eierlegende Wollmilchsau

Intern



**Medical +
Pharmakovigilanz**

**Market Access
(Erstattung)**

Herstellung/QP/Vertrieb

Hohe Wirksamkeit &
Sicherheit

"Innovation"+Preis

Stabile
Formulierung



Extern

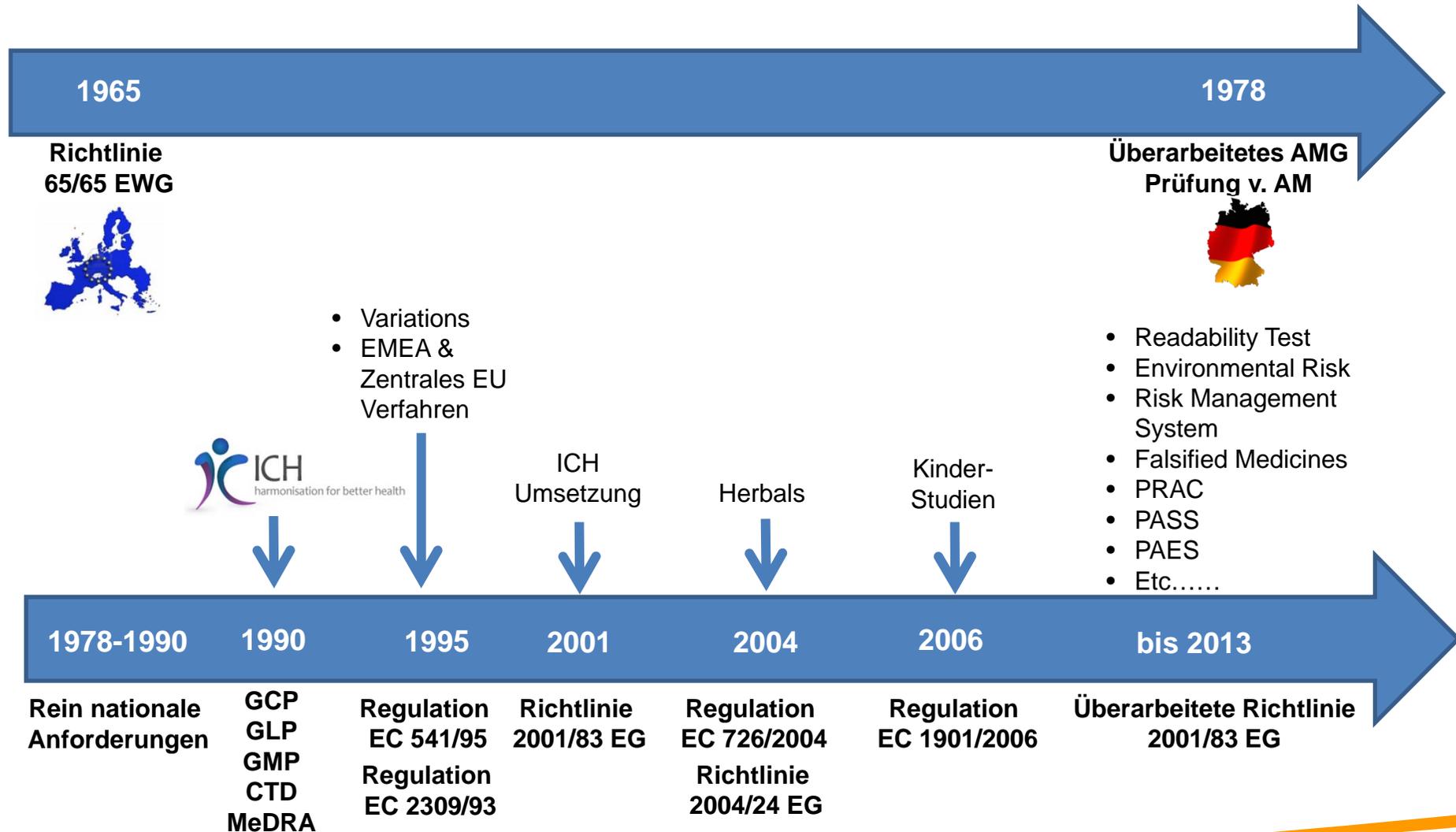
Zulassungsbehörden

**HTA (G-BA)
Krankenkassen
KOL's**

**Apotheker
Großhändler**

Die Prüfung von Arzneimitteln: Die Kontrollvorschriften beschleunigen sich...

Eine unvollständige Übersicht über die Entwicklung der Regularien



Fertigarzneimittel vs. Magistralrezeptur

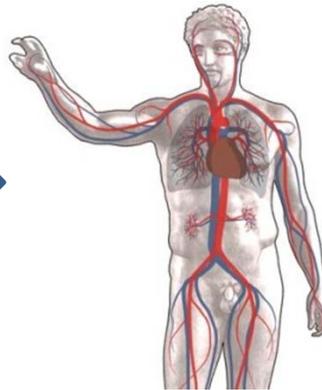
Höhere Anforderungen

	Fertigarzneimittel	Magistralrezeptur
Grundlage der Verkehrsfähigkeit	Zulassungspflicht <ul style="list-style-type: none"> • EU Directive 2001/83/EC • EU Regulation EC/726/2004 • AMG 	Veröffentlichungen in NRF, DAC, DAB <ul style="list-style-type: none"> • AMG • ApBetrO
Entscheidung über Verkehrsfähigkeit	Zulassungsbehörde(n) <ul style="list-style-type: none"> • EU Kommission (auf Basis von CHMP Empfehlung) • BfArM und andere nat. EU Behörden 	AMK im Auftrag der ABDA

Topische vs. systemische Arzneimittel



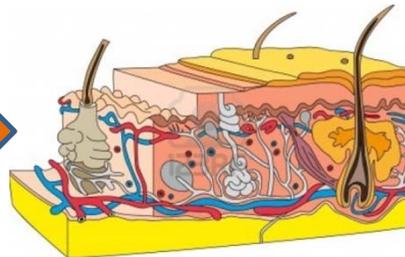
Pharmakokinetik
LADME



- Wirksamkeit und Sicherheit definiert sich über PK
- Vergleichbarkeit von Wirkstoffen über Bioäquivalenz



Penetration

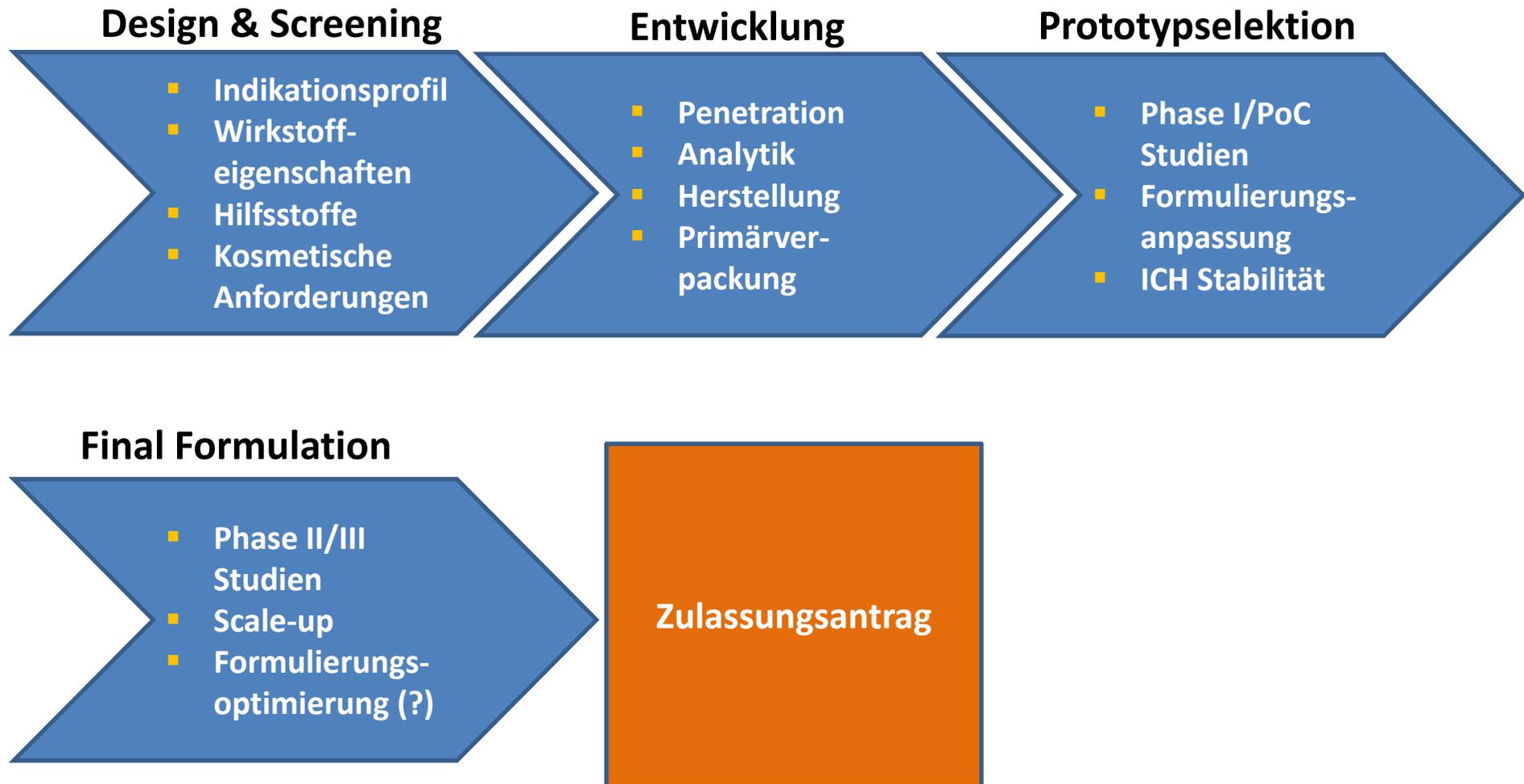


- Wirksamkeit und Sicherheit definiert sich über Penetration
- Vergleichbarkeit von Wirkstoffen nicht oder nur begrenzt möglich

Fazit

- Die Zusammensetzung der Formulierung ist der entscheidender Faktor für die Wirksamkeit und Sicherheit topischer Arzneimittel
- Topische Arzneimittel mit gleichem Wirkstoff und unterschiedlicher Zusammensetzung sind regulatorisch grundsätzlich nicht vergleichbar

Hohe Komplexität in der Entwicklung topischer Dermatika



The image features an abstract background with a white, wavy line that separates a light blue area on the left from a grey area on the right. The grey area is the primary focus, containing the text. The blue area is split into two sections by the wavy line, with a darker blue section at the bottom right.

Klinische und Präklinische Hürden

Klinische Hürden für die Galenik (1)

- Körper-Lokalisation, Bsp. Psoriasis



Kapillitium



Nagel

<http://dermis.multimedica.de>

- Schweregrad, Bsp. Aktinische Keratosen



Grad I

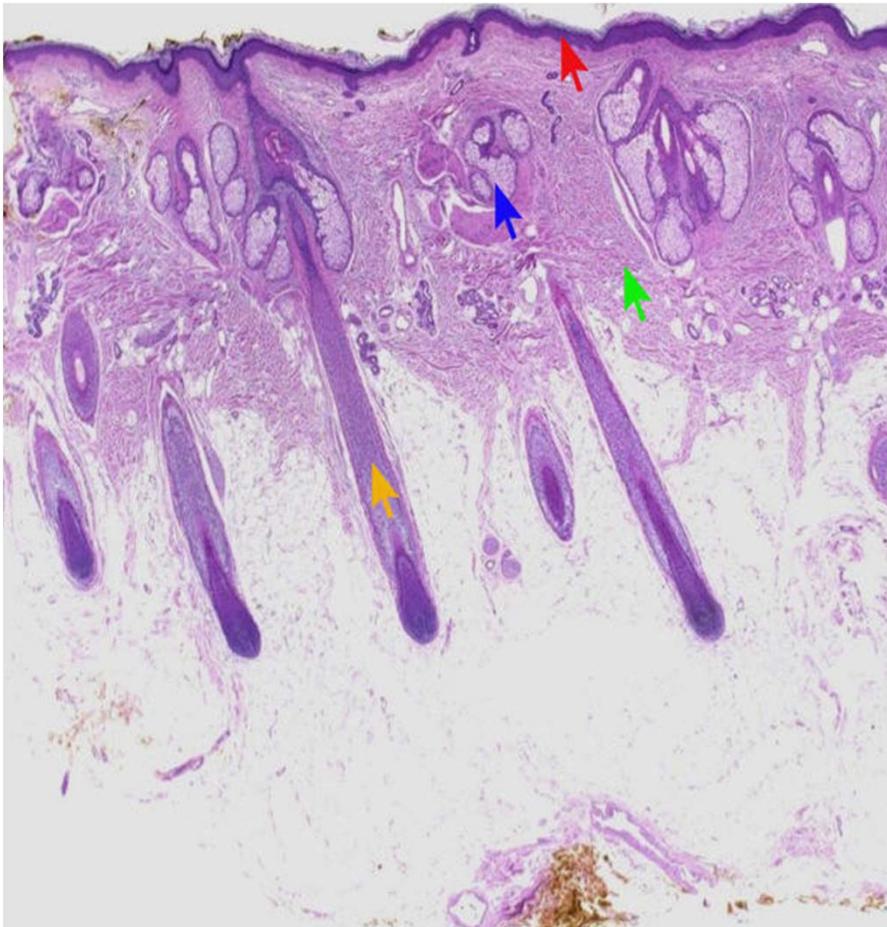


Grad III

Olsen et al., 1991, J Am Acad Dermatol 1991; 24:738-743

Klinische Hürden für die Galenik (2)

- Lokalisierung der Erkrankung in verschiedenen Hautstrukturen erfordern individuelles Penetrationsverhalten



Epidermis → AK, BCC

Dermis → eczema

Sebaceous glands → acne

Hair follicles → alopecia

<http://missinglink.ucsf.edu/lm/DermatologyGlossary>

Präklinische Hürden für die Galenik

Dermaspezifische Safety-Anforderungen

- ✓ **Kontakt Irritation und Sensibilisierung**
- ✓ **Kumulative Irritation**
- ✓ **Photoallergie und –toxizität**
 - Sichtbarer Wellenlängenbereich

- **Notwendige Sicherheitsstudien**
 - Präklinisch (Minipigs)
 - Phase I Safety Studien

Fazit für die Praxis

- **Geeignete Darreichungsform**
 - "Okklusive" Eigenschaften (Salbe/Oleogel)
 - Kosmetische Aspekte (Gel/Creme/Emulsion/Schaum)

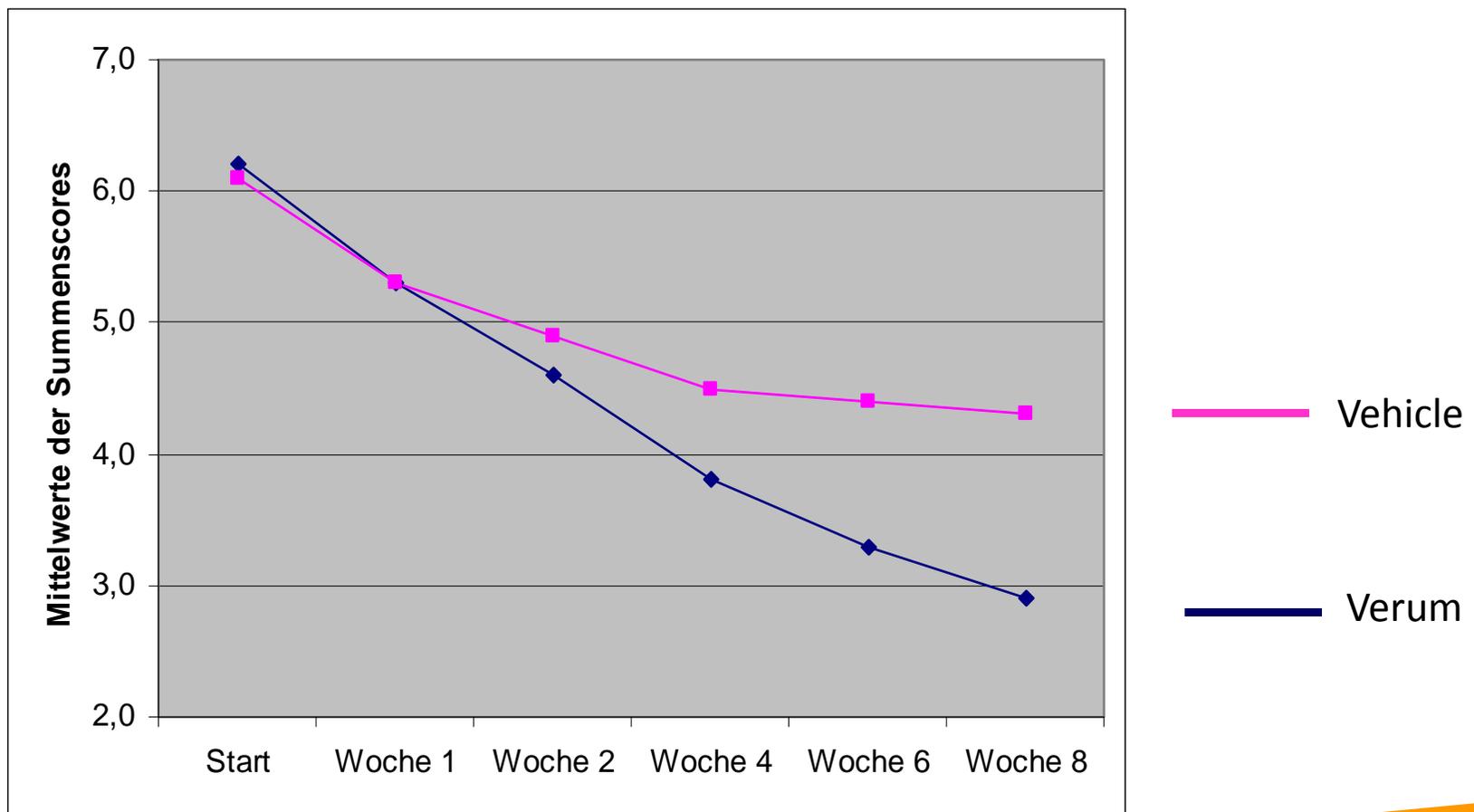
- **Trägersystem/Penetrationenhancer**
 - Probleme in der Entwicklung
 - Erhöhte Komplexität der Formulierung
 - Präklinische/pharmazeutische Qualifizierung neuartiger Trägersysteme
 - Untersuchung des Penetrations- und Permeationsverhaltens
 - Systemische Absorption des Wirkstoffs

- **Einfluss der Formulierung auf die Wirksamkeit und Sicherheit**
 - Phototoxisches/irritatives Potential von Wirk- und Hilfsstoffen
 - Irritationen durch Lösungs- oder Konservierungsmittel, z.B.
 - Polypropylenglykol
 - Benzylalkohol
 - pH Wert
 - Viskosität

Beispiele aus der Praxis

Die Rolle der Formulierungsgrundlage

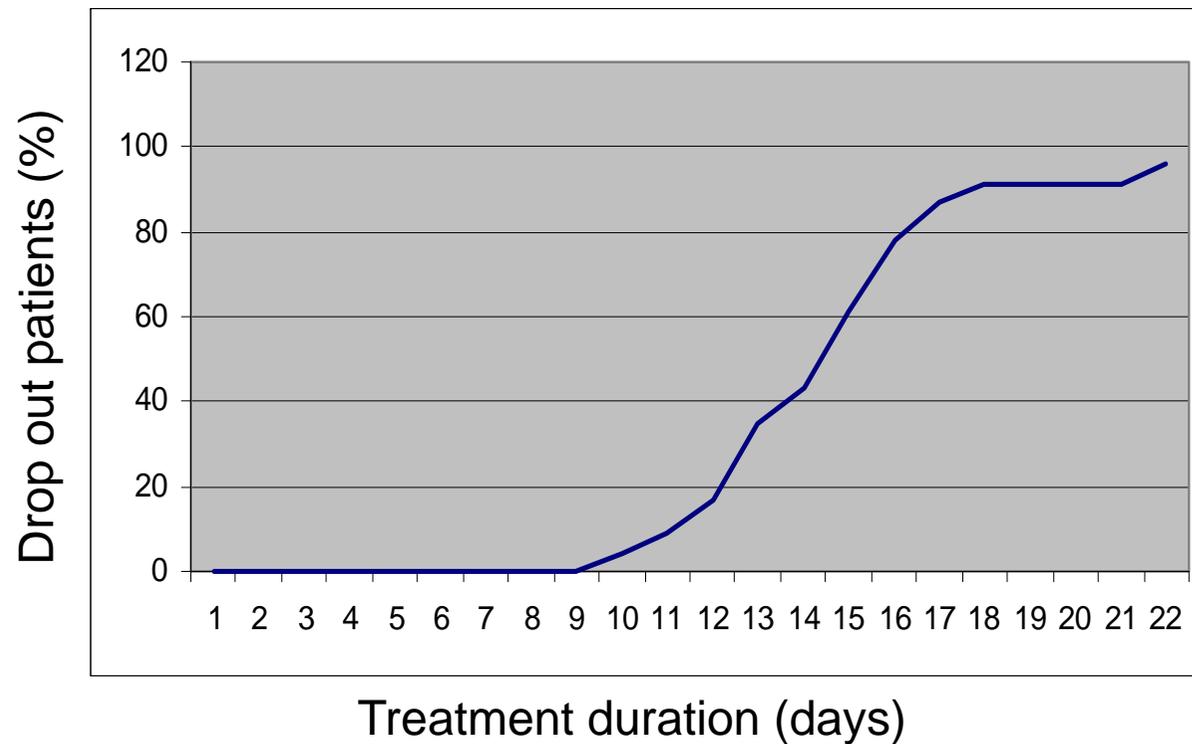
- Einfluss des Vehicles auf die Wirksamkeit
 - Vitamin D3 Derivat vs. Vehicle in einer Psoriasis Studie



Beispiele aus der Praxis

Die Rolle des Penetrationenhancers

- **Negativer Einfluss des Penetrationenhancers auf die Verträglichkeit**
 - Drop-outs in einer PoC Studie mit einem Klasse IV Steroid



In vitro und *ex vivo* Modelle in der Formulierungsentwicklung

- **Skin penetration/permeation z. B.**
 - *In vitro* Modelle: Franz Zelle
 - Zur Untersuchung der Permeation
 - *Ex vivo* Modelle
 - Schweineohren, Hufe
 - Saarbrücker Penetrationsmodell mit menschlicher Haut

- **Nagel Modelle**
 - ChubTur® Cells
 - Nail concentration Modell
 - Nail Swelling

In vitro und *ex vivo* Modelle: Nutzen für die Praxis

Pro

- **Vor allem zur Orientierung in der Formulationsauswahl geeignet**
 - Rückschlüsse für Formulationsanpassungen
 - Optimierung des Penetrations- und Permeationsverhalten
- **Einfluss der Formulierung auf Penetration**
 - Hilfsstoffe
 - pH, Viskosität

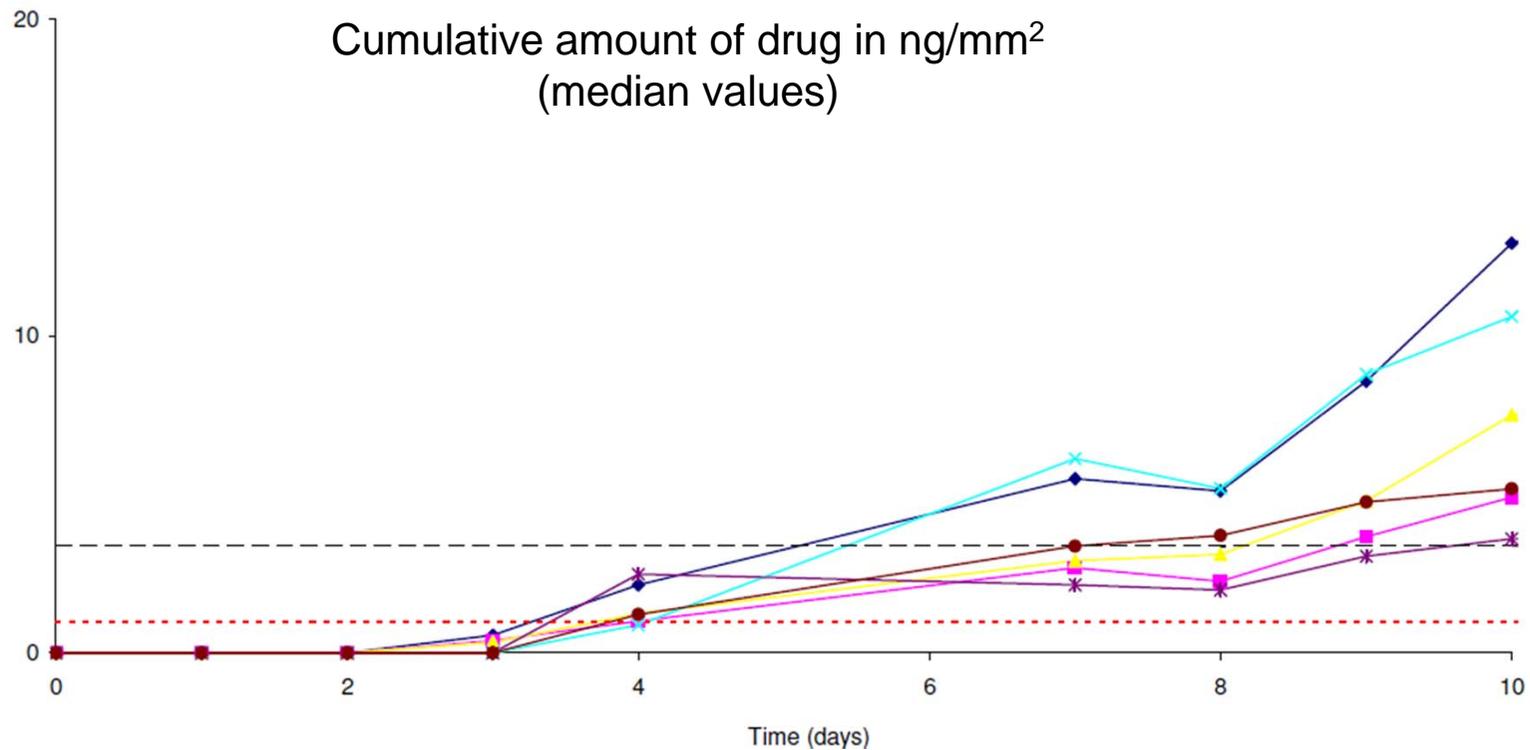
Con

- **Nicht prädiktiv für die klinische Performance**
 - Kein Surrogatparameter
 - Keine Aussage über Targetinteraktionen
- **Artifizielle Systeme mit limitierter Aussagekraft**
 - Problematische Probenaufbereitung
 - Z. T. hohe biologische Varianz

Beispiel Ungual Formulierung (1)

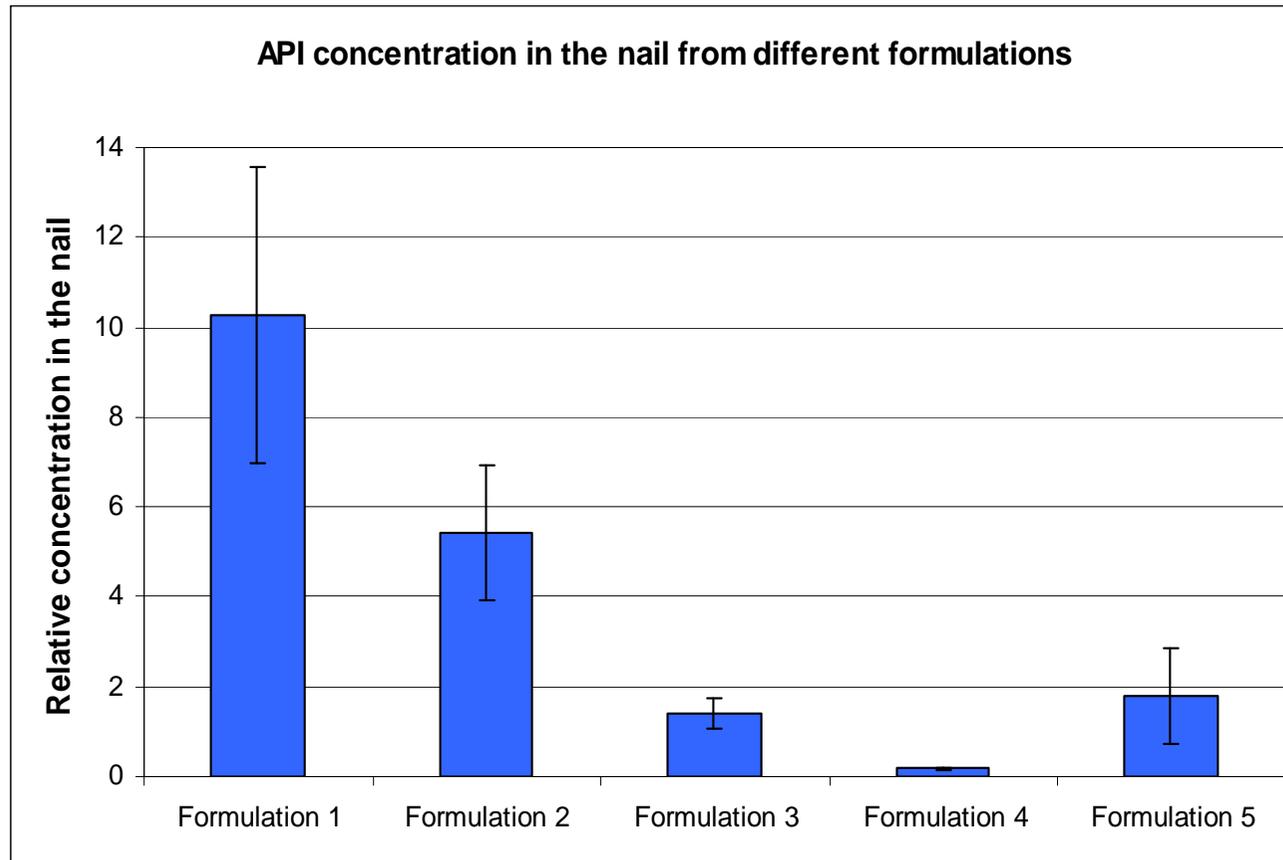
■ ChubTur:

- Nail permeation of a lipophilic, ionizable API from different formulations



Beispiel Ungual Formulierung (2)

- **Nail concentration Modell**





Pharmazeutische Hürden

Pharmazeutische Hürden

Inkompatibilitäten (1)

- **Für alle Inhaltsstoffe**
 - Wirkstoff und Hilfsstoffe
 - Hilfsstoffe untereinander
 - Mit Primärpackmittel
- **Eigenschaften und Konzentration des Wirkstoffs**
 - Physikochemische Eigenschaften können die Auswahl von Lösungsmittel und Hilfsstoffen z.T. stark einschränken
 - Substitution höherer Wirkstoffkonzentrationen ist problematisch
 - Veränderte Formulierungseigenschaften des Vehicles bzw. Monopräparates bei Studien zur Kombinationsbegründung
- **Relevante Folgen von Inkompatibilitäten**
 - Inhomogenität der Formulierung
 - Klinisch relevante Veränderungen in der Formulierung
 - pH Wert
 - Viskosität

Pharmazeutische Hürden

Inkompatibilitäten (2)

- **Beispiel eines Primäpackmittelscreenings**
 - Unterschiedliche Kompatibilitäten zu Innenbeschichtungen verschiedener Aluminiumtuben



Pharmazeutische Hürden

Stabilität

- **Anforderungen aus Vertriebs- und Marketingsicht**
 - Laufzeit ≥ 2 Jahre
 - Lagertemperatur $\geq 25^{\circ}\text{C}$
 - Ggf. ICH Klimazone III/IV
- **Konsistenz der Laufzeitspezifikation mit klinischen Prüfmustern der pivotalen Studien**
- **Die prominentesten Probleme bei der Stabilität**
 - Verunreinigungen
 - Abbau Wirkstoff (= Probleme mit Gehaltsspezifikation)
 - Interaktionen zwischen Inhaltsstoffen
 - Leachables/Extractables (Interaktionen mit Primärpackmittel)
 - Mikrobielle Reinheit
 - Homogenität der Formulierung
 - Partikelgröße/Tröpfchengröße
 - Kann zur Ablehnung der Zulassung führen (!)

Pharmazeutische Hürden Herstellung

- **Entwicklung des Herstellprozesses**
 - Definition der kritischen Herstellungsschritte
 - Einfluss auf Freigabe- und Laufzeitspezifikation



Scale-up



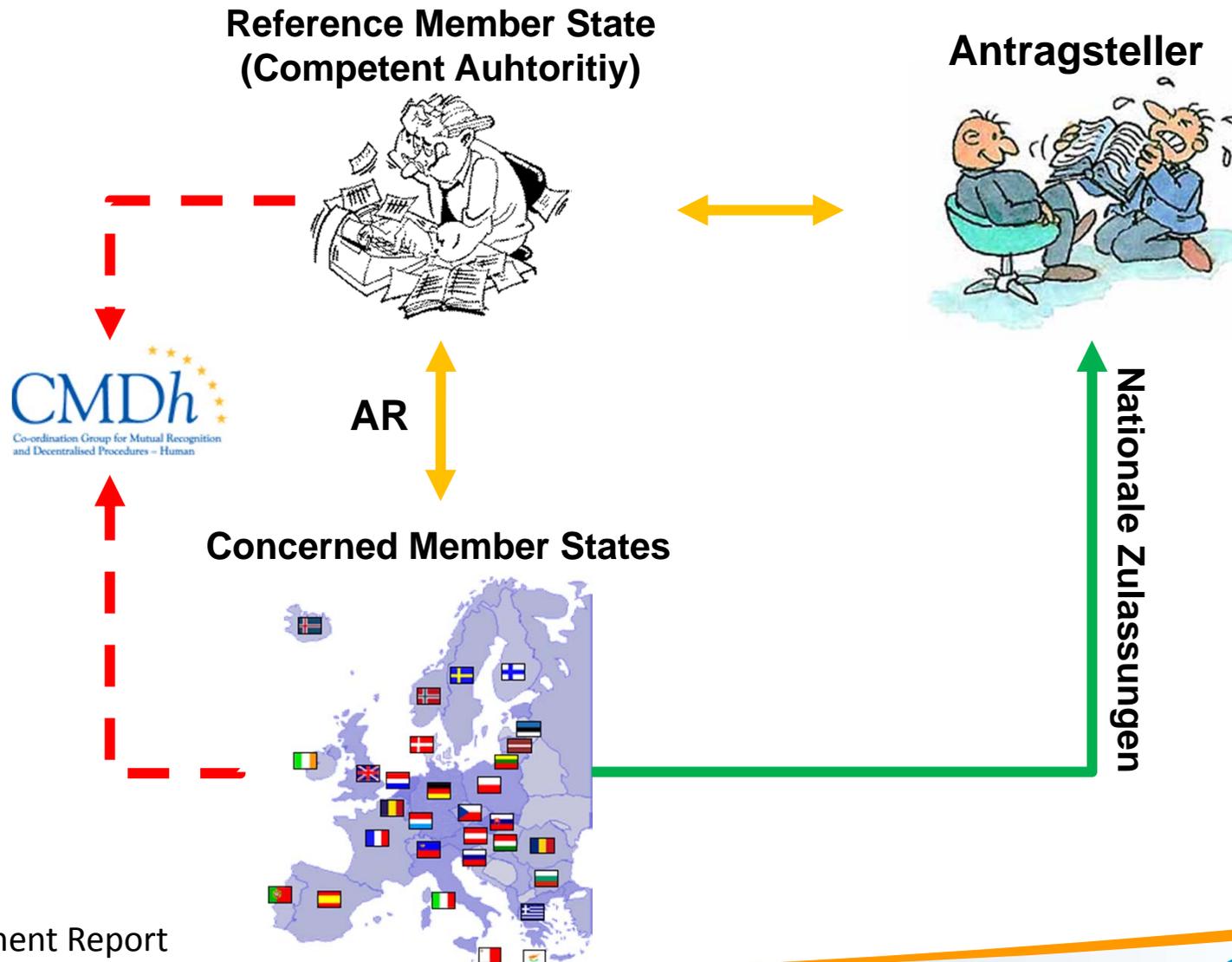
- **Scale-up**
 - Konsistenz der Herstellung vom Labor- bis zur Produktionschargengröße
 - Anpassung der Formulierung während Scale-up kann erforderlich sein
 - Verarbeitbarkeit der Hilfsstoffe
 - Veränderte Parameter in der Spezifikation nach Herstellung größerer Chargen, z.B.
 - Viskosität
 - Homogenität



Regulatorische Hürden

Assessment und Zulassungsentscheidung

Beispiel DCP/MRP



AR = Assessment Report

Regulatorische Hürden in der EU

Geringe dermatologische Expertise (1)

- **In vielen Zulassungsbehörden keine in-house Expertise verfügbar**
- **Assessment der Zulassungsanträge häufig durch externe Experten**
 - Probleme mit conflict of interest
 - Begrenztes regulatorisches Wissen
- **Probleme bei der wissenschaftlichen Beurteilung/Einordnung dermaspezifischer Daten**
 - Klinische Modelle
 - Vasokonstriktionstest
 - Psoriasis Plaque Test
 - Studiendesign (z.B. observer blinded studies)
 - Die Formulierungsgrundlage
 - Funktion der Hilfsstoffe und ihre Rolle für die Penetration

Regulatorische Hürden in der EU

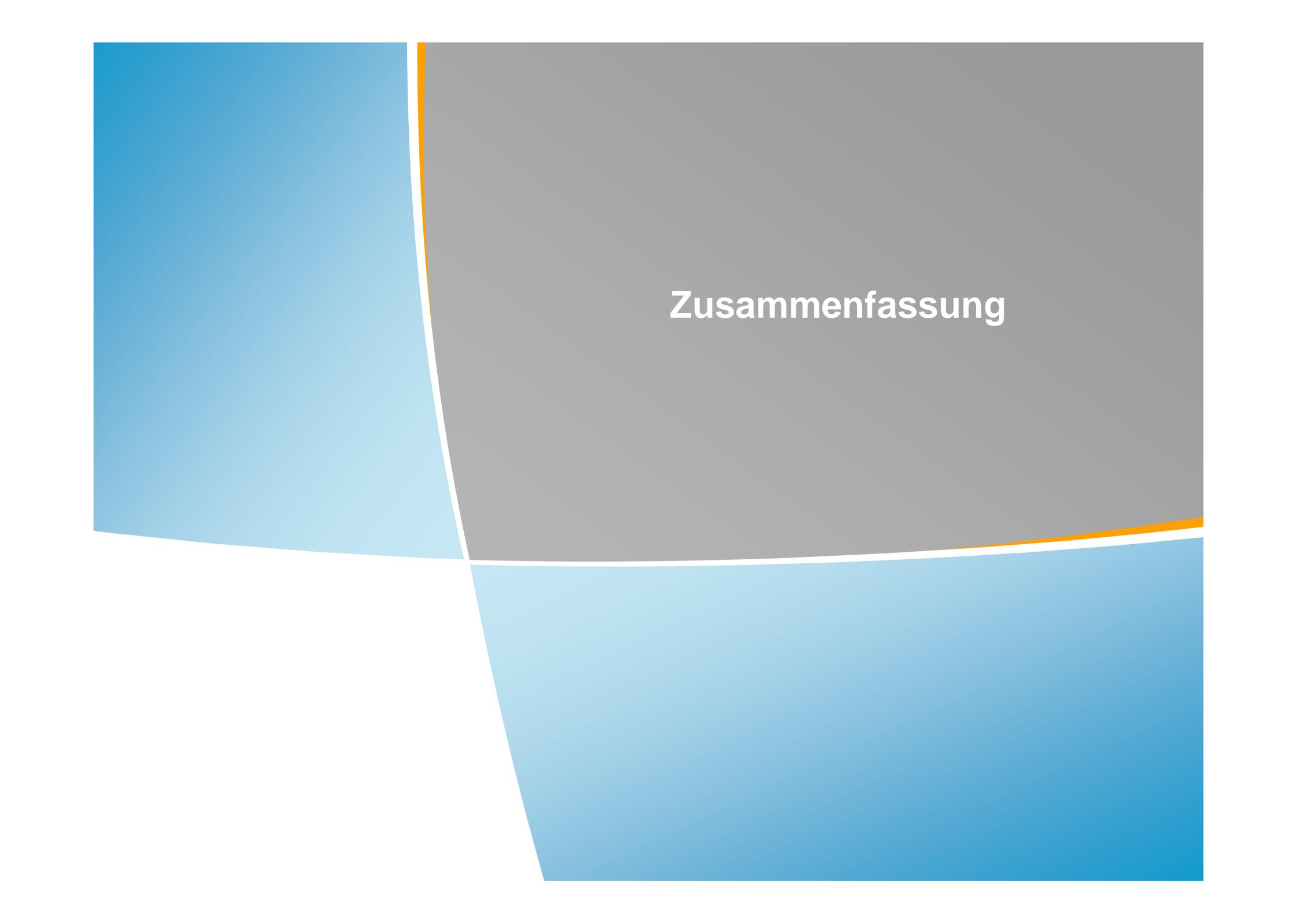
Geringe dermatologische Expertise (2)

- **Konsequenzen für das Zulassungsverfahren**
 - Mehr "Bauchentscheidungen"
 - Wissenschaftliche Argumente bleiben wirkungslos
 - Langer und schwieriger Entscheidungsprozess
- **Konsequenzen für das Unternehmen**
 - Wenig bis kaum Spielraum während des Zulassungsverfahrens
 - Direkte Diskussion (z.B. in "Break-out Session) nicht möglich bzw. nicht erwünscht
 - Rücknahme von Zulassungsanträgen in wichtigen Märkten

Regulatorische Hürden in der EU

Keine einheitlichen Standards

- **Guidelines zur Entwicklung von Dermatika**
 - Kaum bis gar nicht vorhanden
 - Vorhandene Guidelines überarbeitungswürdig
- **Vorschläge für mögliche Guidelines**
 - Klinische Entwicklung (z.B. atopische Dermatitis, Akne, aktinische Keratose, etc.)
 - Rolle von Komperatoren ("standard" treatment)
 - Nicht immer einheitlicher EU Standard (z.B. Onychomykose)
 - Verblindungsproblem
 - Vehicle vs. Plazebo
 - Minimalanforderungen an Vehicle
 - Veränderte Eigenschaften durch Wirkstoffsubstitution
 - Fixe Kombinationen topischer Dermatika
 - Anforderungen an derzeitige "Fixed Combination Guideline" schwierig für Topika umzusetzen

The image features a central grey rectangular area containing the word 'Zusammenfassung' in white. This grey area is partially overlapped by a light blue shape on the left and a darker blue shape at the bottom. A thin orange line runs vertically along the left edge of the grey area and then curves to follow the top edge of the bottom blue shape. The overall composition is abstract and modern.

Zusammenfassung

Mit den Bällen der Entwicklung jonglieren



Key Faktoren für die Entwicklung

- ✓ **Komplexität der Formulierung begrenzen**
 - "Einfache" und bekannte Hilfsstoffe
 - Kompatibilität
- ✓ **Penetrationsanforderungen**
- ✓ **Modellsysteme**
 - Formulierungsauswahl und –charakterisierung
- ✓ **Qualität der Formulierung und Sicherstellung der**
 - regulatorischer Anforderungen
 - Vermarktung
- ✓ **Regulatorisches Know-how**
 - Wissenschaftlicher Dialog mit Regulatoren

Viele Dank für Ihre Aufmerksamkeit!!

